

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 1 部門第 1 区分

【発行日】令和 1 年 5 月 30 日 (2019.5.30)

【公表番号】特表 2018-516592 (P2018-516592A)

【公表日】平成 30 年 6 月 28 日 (2018.6.28)

【年通号数】公開・登録公報 2018-024

【出願番号】特願 2018-505581 (P2018-505581)

【国際特許分類】

C 1 2 N 5/0783 (2010.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 37/04 (2006.01)

A 6 1 K 35/17 (2015.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/675 (2006.01)

A 6 1 K 31/7068 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 5/0783 Z N A

C 1 2 N 5/10

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 37/04

A 6 1 K 35/17 Z

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 31/675

A 6 1 K 31/7068

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 35/17 A

C 1 2 N 15/00 A

【手続補正書】

【提出日】平成 31 年 4 月 15 日 (2019.4.15)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

白血病を有する小児対象を治療するのに使用するための、キメラ抗原受容体（「CAR」）を発現するように操作するために好適な免疫エフェクター細胞の集団を取得する方法であって、以下のパラメーター：

（i）白血病を有する小児対象からの前記免疫エフェクター細胞の集団の取得のタイミング；

（ii）前記免疫エフェクター細胞の集団の取得のタイミングに対する、白血病を有する小児対象への化学療法を施すタイミング；

( i i i ) 白血病を有する小児対象に投与される化学療法の種類 ; または

( i v ) 白血病の種類

の2つ、3つ、または4つに従って、白血病を有する小児対象から前記免疫エフェクター細胞の集団を取得すること(例えば、得ることかまたは採取すること)を含む方法。

【請求項2】

化学療法と組み合わせて、白血病を有する小児対象を治療するか、または前記対象に抗腫瘍免疫を提供するのに使用するための、CAR分子を発現するように操作された免疫エフェクター細胞の集団を含む組成物であって、前記免疫エフェクター細胞の集団が、以下のパラメーター：

( i ) 白血病を有する小児対象からの前記免疫エフェクター細胞の集団の取得のタイミング ;

( i i ) 前記免疫エフェクター細胞の集団の取得のタイミングに対する、白血病を有する小児対象への化学療法を施すタイミング ;

( i i i ) 白血病を有する小児対象に投与される化学療法の種類 ; または

( i v ) 白血病の種類

の2つ、3つ、または4つに従って、前記CAR分子の導入の前に前記対象から取得される、組成物。

【請求項3】

白血病を有する小児対象を治療するか、または前記対象に抗腫瘍免疫を提供する方法において使用するためのCAR分子を発現するように操作された免疫エフェクター細胞の集団であって、白血病を有する小児対象に、化学療法と組み合わせて、CAR分子を発現するように操作された有効量の前記免疫エフェクター細胞の集団を投与することを含み、前記免疫エフェクター細胞の集団が、以下のパラメーター：

( i ) 白血病を有する小児対象からの前記免疫エフェクター細胞の取得のタイミング ;

( i i ) 前記免疫エフェクター細胞の集団の取得のタイミングに対する、白血病を有する小児対象への化学療法を施すタイミング ;

( i i i ) 白血病を有する小児対象に投与される化学療法の種類 ; または

( i v ) 白血病の種類

の2つ、3つ、または4つに従って、前記CAR分子を発現するように操作する前に前記対象から取得される、免疫エフェクター細胞の集団。

【請求項4】

前記対象からの前記免疫エフェクター細胞の集団の取得は、免疫エフェクター細胞パラメーター、所望により、T細胞パラメーターのうちの1つもしくは複数に従って最適化される、所望により、T細胞パラメーターのうちの1つもしくは複数は、T細胞数、T細胞表現型、もしくはT細胞機能のうちの1つもしくは複数である、請求項1～3のいずれかに記載の方法、組成物、または免疫エフェクター細胞の集団。

【請求項5】

前記免疫エフェクター細胞の集団は、( i ) ~ ( i v ) のうちのいずれかが、免疫エフェクター細胞の参照集団と比較して、最適化されている場合に、免疫細胞の集団のエキソピボ増殖、治療法に対する前記免疫細胞の集団の有効性、または前記免疫エフェクター細胞の集団の収率のうちの1つまたは複数において、免疫エフェクター細胞の参照集団と比較して増加を示す、請求項1～4のいずれかに記載の方法、組成物、または免疫エフェクター細胞の集団。

【請求項6】

CAR分子を発現するように操作された前記免疫エフェクター細胞の集団は、CARをコードする核酸を含む、所望により、前記CARは、CD19 CARである、所望により、前記CD19 CARは、CTL019である、所望により、前記免疫エフェクター細胞の集団に、CARをコードする核酸を導入することをさらに含む、所望により、前記CARは、CD19 CARである、所望により、前記CD19 CARは、CTL019である、

所望により、前記 C A R 分子は、表 1 または表 4 による配列を含む、  
請求項 2 ～ 5 のいずれかに記載の方法、組成物、または免疫エフェクター細胞の集団。

【請求項 7】

前記小児対象は、年齢が 10 歳またはそれよりも若い、請求項 1 ～ 6 のいずれかに記載の方法、組成物、または免疫エフェクター細胞の集団。

【請求項 8】

前記対象は、腫瘍関連抗原またはがん関連抗原の発現と関連する白血病を有する、  
所望により、前記白血病は、B 細胞性急性リンパ球性白血病 (B - ALL)、T 細胞性急性リンパ球性白血病 (T - ALL)、急性リンパ球性白血病 (ALL)、慢性骨髄性白血病 (CML)、慢性リンパ性白血病 (CLL)、B 細胞性前骨髄球性白血病、または有毛細胞性白血病のうちの 1 つまたは複数から選択される、  
請求項 1 ～ 7 のいずれかに記載の方法、組成物、または免疫エフェクター細胞の集団。

【請求項 9】

前記白血病は、CLL または ALL である、請求項 1 ～ 8 のいずれかに記載の方法、組成物、または免疫エフェクター細胞の集団。

【請求項 10】

前記白血病を有する小児対象は、標準リスク、高リスク、または非常に高リスクの ALL を有するとして分類される、所望により、前記対象は、リンパ腫を有さない、所望により、前記対象は、非ホジキンリンパ腫 (NHL) を有さない、所望により、前記白血病は、再発白血病ではない、請求項 1 ～ 9 のいずれかに記載の方法、組成物、または免疫エフェクター細胞の集団。

【請求項 11】

前記免疫エフェクター細胞の集団の取得は、  
(i) 前記対象に前記化学療法を施す前に；  
(ii) 前記対象が 2 回、3 回、4 回、または 5 回の化学療法サイクルを受ける前に；または  
(iii) 前記対象が 1 回の化学療法サイクルを受けた後だが、前記対象が 2 回目の化学療法サイクルを受ける前に、  
行う、請求項 1 ～ 10 のいずれかに記載の方法、組成物、または免疫エフェクター細胞の集団。

【請求項 12】

前記化学療法または前記化学療法サイクルは、寛解導入療法、地固め療法、中間維持療法、後期強化療法、または維持療法のうちの 1 つまたは複数であるか、または含む、所望により、

(i) 前記免疫エフェクター細胞の集団は、前記対象が地固め療法または寛解導入療法を受ける前に、前記対象から取得される；

(ii) 前記免疫エフェクター細胞の集団は、前記対象が地固め療法を受ける前に、前記対象から取得される；

(iii) 前記対象は、高リスクまたは非常に高リスクのがん（所望により、前記高リスクまたは非常に高リスクのがんは、ALL である）を有するとして分類され、前記細胞は、前記対象が地固め療法を受ける前に採取される；

(iv) 前記免疫エフェクター細胞の集団は、前記対象が、後期強化療法を受ける前に、前記対象から取得される；または、

(v) 前記対象は、高リスクまたは非常に高リスクのがん（所望により、前記高リスクまたは非常に高リスクのがんは、ALL である）を有するとして分類され、前記細胞は、前記対象が後期強化療法を受ける前に採取される、

請求項 1 ～ 11 のいずれかに記載の方法、組成物、または免疫エフェクター細胞の集団。

【請求項 13】

前記化学療法は、表 8 中の 1 つまたは複数の化学療法から選択される、所望により、  
(i) 前記化学療法は、表 8 に記載される薬物および投薬レジメンを含む；または

( i i ) 前記化学療法は、ビンクリスチン、デキサメタゾン、PEG-L-アスパラギナーゼ、ダウノルビシン、6-メルカプトプリン、シクロホスファミド、シタラビン、メトトレキサート、ドキシソルビシン、6-チオグアニン、および/またはプレドニゾンのうちの1つまたは複数を含む；

所望により、前記免疫エフェクター細胞の集団は、前記対象がシクロホスファミドおよび/またはシタラビンの投与を受ける前に前記白血病を有する小児対象から取得される、請求項1～12のいずれかに記載の方法、組成物、または免疫エフェクター細胞の集団。

【請求項14】

取得された前記免疫エフェクター細胞の集団は、より多数の低分化度のT細胞、例えば、より多数のナイーブT細胞、ステムセントラルメモリーT細胞 ( s t e m c e n t r a l m e m o r y T c e l l )、および/またはセントラルメモリーT細胞のうちの1つまたは複数を含む、所望により、前記より多数の低分化度のT細胞は、免疫エフェクター細胞の参照集団と比較する、所望により、前記免疫エフェクター細胞の参照集団は、後の時点または1つまたは複数の化学療法または化学療法サイクルに曝露した後の前記対象から取得される、所望により、取得された前記免疫エフェクター細胞の集団は、少なくとも20%のナイーブT細胞、少なくとも2%のステムセントラルメモリーT細胞、および/または少なくとも4%のセントラルメモリーT細胞を含む、請求項1～13のいずれかに記載の方法、組成物、または免疫エフェクター細胞の集団。

【請求項15】

( i ) 取得された前記免疫エフェクター細胞の集団は、少なくとも50%のセントラルメモリーT細胞を含む；または

( i i ) 取得された前記免疫エフェクター細胞の集団は、合わせて55%未満のエフェクターメモリーT細胞および末端エフェクターT細胞を含む、

請求項14に記載の方法、組成物、または免疫エフェクター細胞の集団。

【請求項16】

( i ) 取得された前記免疫エフェクター細胞の集団は、免疫エフェクター細胞の参照集団と比較して、T細胞絶対数 ( A T C ) の増加を示す、所望により、前記免疫エフェクター細胞の参照集団は、後の時点または1つまたは複数の化学療法サイクルに曝露した後の前記対象から取得される；または

( i i ) 取得された前記免疫エフェクター細胞の集団は、1マイクロリットル当たり少なくとも400個のT細胞絶対数、1マイクロリットル当たり少なくとも200個のナイーブT細胞絶対数、1マイクロリットル当たり少なくとも20個のステムセントラルメモリーT細胞絶対数、および/または1マイクロリットル当たり少なくとも40個のセントラルメモリーT細胞絶対数を含む、

請求項14に記載の方法、組成物、または免疫エフェクター細胞の集団。

【請求項17】

取得された前記免疫エフェクター細胞の集団は、1つまたは複数のCCR7、CD62L、CD45RO、およびCD95の発現に基づいて選択されることをさらに含む請求項1～16のいずれかに記載の方法、組成物、または免疫エフェクター細胞の集団であって、所望により、取得された前記免疫エフェクター細胞の集団は、CCR7+およびCD62L+ T細胞である、

所望により、

CCR7+、CD62L+、CD45RO-、CD95-の発現パターンに基づいてナイーブT細胞；

CCR7+、CD62L+、CD45RO-、CD95+の発現パターンに基づいてステムセントラルメモリーT細胞；および/または

CCR7+、CD62L+、CD45RO+、CD95+の発現パターンに基づいてセントラルメモリーT細胞

のうちの1つまたは複数を含む、方法、組成物、または免疫エフェクター細胞の集団。

## 【請求項 18】

制御性 T 細胞を、取得された前記免疫エフェクター細胞の集団から除去し、所望により、前記制御性 T 細胞は、CD25 + T 細胞である、取得された前記免疫細胞の集団から除去し、それによって、制御性 T 細胞枯渇細胞の集団を得ることをさらに含む、所望により、前記制御性 T 細胞枯渇細胞の集団は、CD25 + 枯渇細胞の集団である、所望により、前記制御性 T 細胞枯渇細胞の集団は、30 % 未満、25 % 未満、20 % 未満、15 % 未満、10 % 未満、5 % 未満、4 % 未満、3 % 未満、2 % 未満、1 % 未満の CD25 + 細胞を含有する、請求項 1 ~ 17 のいずれかに記載の方法、組成物、または免疫エフェクター細胞の集団。

## 【請求項 19】

前記白血病は、CD25 発現がんである、所望により、前記 CD25 発現がんは、慢性リンパ球性白血病 (CLL) である、所望により、取得された前記免疫エフェクター細胞の集団は、制御性 T 細胞を枯渇されており、50 % 未満、40 % 未満、30 % 未満、25 % 未満、20 % 未満、15 % 未満、10 % 未満、5 % 未満、4 % 未満、3 % 未満、2 % 未満、1 % 未満の CD25 + 細胞、および 50 % 未満、40 % 未満、30 % 未満、25 % 未満、20 % 未満、15 % 未満、10 % 未満、5 % 未満、4 % 未満、3 % 未満、2 % 未満、1 % 未満の白血病細胞を含有する、請求項 1 ~ 18 のいずれかに記載の方法、組成物、または免疫エフェクター細胞の集団。

## 【請求項 20】

(i) 前記制御性 T 細胞枯渇細胞の集団は、30 % 未満、25 % 未満、20 % 未満、15 % 未満、10 % 未満、5 % 未満、4 % 未満、3 % 未満、2 % 未満、1 % 未満の前記白血病細胞を含有する、所望により、前記白血病細胞は、CLL 細胞または ALL 細胞である；

(ii) 前記制御性 T 細胞枯渇細胞の集団は、15 % 未満、10 % 未満、5 % 未満、4 % 未満、3 % 未満、2 % 未満、1 % 未満の CD25 + 細胞、および 15 % 未満、10 % 未満、5 % 未満、4 % 未満、3 % 未満、2 % 未満、1 % 未満の白血病細胞を含有する、所望により、前記白血病細胞は、CLL 細胞である；または

(iii) 前記制御性 T 細胞枯渇細胞の集団は、10 % 未満、5 % 未満、4 % 未満、3 % 未満、2 % 未満、1 % 未満の CD25 + 細胞、および 10 % 未満、5 % 未満、4 % 未満、3 % 未満、2 % 未満、1 % 未満の白血病細胞を含有する、所望により、前記白血病細胞は、CLL 細胞である、

請求項 19 に記載の方法、組成物、または免疫エフェクター細胞の集団。

## 【請求項 21】

(i) 取得された前記免疫エフェクター細胞の集団から、腫瘍抗原を発現する細胞を除去し、所望により、前記腫瘍抗原は、CD25 を含まない、所望により、前記腫瘍抗原は、CD19、CD30、CD38、CD123、CD20、CD14 または CD11b を含む、それによって、制御性 T 細胞枯渇細胞の集団を得ること、所望により、前記制御性 T 細胞枯渇細胞の集団は、CD25 + 枯渇細胞、および CAR の発現に好適な腫瘍抗原枯渇細胞の集団である；または

(ii) 取得された前記免疫エフェクター細胞の集団から、チェックポイント阻害剤を発現する細胞、例えば、PD1 + 細胞、LAG3 + 細胞、および TIM3 + 細胞のうちの 1 つまたは複数除去し、それによって、制御性 T 細胞枯渇細胞の集団を得ること、所望により、前記制御性 T 細胞枯渇細胞の集団は、CD25 + 枯渇細胞、ならびにチェックポイント阻害剤枯渇細胞、例えば、PD1 +、LAG3 +、および / または TIM3 + 枯渇細胞の集団である；または

所望により、取得された前記免疫エフェクター細胞の集団は、1 つまたは複数マーカー、例えば、CD3、CD28、CD4、CD8、CD45RA、および CD45RO の発現に基づいて選択されること、所望により、前記選択された免疫エフェクター細胞の集団は、CD3 + および / または CD28 + T 細胞である、

をさらに含む、請求項 1 ~ 20 のいずれかに記載の方法、組成物、または免疫エフェクタ

ー細胞の集団。

【請求項 2 2】

前記免疫エフェクター細胞の集団由来の細胞に、C A Rをコードする核酸を含むベクターを形質導入することをさらに含む、所望により、前記C A Rは、C D 1 9 C A Rである、所望により、免疫エフェクター細胞の集団を増殖させることをさらに含む、所望により、前記免疫エフェクター細胞の集団は、C A Rを発現するように操作されている、所望により、前記C A Rは、C D 1 9 C A Rである、請求項 1 ~ 2 1 のいずれかに記載の方法、組成物、または免疫エフェクター細胞の集団。

【請求項 2 3】

( i ) 前記免疫エフェクター細胞の集団を、8日間またはそれ未満、例えば、7日間、6日間、または5日間の期間、増殖させる；

( i i ) 前記免疫エフェクター細胞の集団を、5日間培養液で増殖させ、その結果得られる細胞は、同じ培養条件下において9日間培養液中で増殖させた同じ細胞よりも強力である；または

( i i i ) 前記免疫エフェクター細胞の集団は、C D 3 / T C R 複合体関連シグナルを刺激する薬剤および前記細胞の表面上の共刺激性分子を刺激するリガンドの存在下において、前記細胞を培養することによって増殖させる、所望により、前記薬剤は、抗C D 3 抗体もしくはその断片、および / または抗C D 2 8 抗体もしくはその断片とコンジュゲートしたビーズである、

請求項 2 2 に記載の方法、組成物、または免疫エフェクター細胞の集団。

【請求項 2 4】

( i ) 前記5日間増殖させた免疫エフェクター細胞の集団は、抗原刺激時に、同じ培養条件下において9日間培養液中で増殖させた同じ細胞と比較して、細胞倍増の少なくとも1倍、2倍、3倍、または4倍の増加を示す；または

( i i ) 前記免疫エフェクター細胞の集団を、5日間培養液で増殖させ、その結果得られる細胞は、同じ培養条件下において9日間培養液で増殖させた同じ細胞と比較して、より高い炎症促進性サイトカイン産生、例えば、I F N - および / またはG M - C S F レベルを呈する、

請求項 2 3 に記載の方法、組成物、または免疫エフェクター細胞の集団。

【請求項 2 5】

前記免疫エフェクター細胞の集団を、1つまたは複数のインターロイキンを含む適切な培地において増殖させ、これが、14日間の増殖期間にわたって細胞の少なくとも200倍（例えば、200倍、250倍、300倍、または350倍）の増加をもたらす、所望により、14日間の増殖期間にわたって細胞の増加は、フローサイトメトリーによって測定される、所望により、前記免疫エフェクター細胞の集団を、サイトカイン、例えば、I L - 1 5 および / またはI L - 7 の存在下において増殖させる（所望により、前記免疫エフェクター細胞を、I L - 1 5 およびI L - 7 の存在下において増殖させる）、請求項 2 2 ~ 2 4 のいずれかに記載の方法、組成物、または免疫エフェクター細胞の集団。

【請求項 2 6】

前記免疫エフェクター細胞の集団は、前記増殖期間後に凍結保存される、請求項 2 2 ~ 2 5 のいずれかに記載の方法、組成物、または免疫エフェクター細胞の集団。

【請求項 2 7】

本特許請求の範囲に記載される方法のうちのいずれかにより作製された免疫エフェクター細胞の集団を含む免疫細胞調製物。

【請求項 2 8】

前記免疫エフェクター細胞の集団は、

( i ) 少なくとも20%のナイーブT細胞、少なくとも2%のステムセントラルメモリーT細胞、および / または少なくとも4%のセントラルメモリーT細胞を含む；

( i i ) 1マイクロリットル当たり少なくとも400個のT細胞絶対数、1マイクロリットル当たり少なくとも200個のナイーブT細胞絶対数、1マイクロリットル当たり少な

くとも20個のステムセントラルメモリーT細胞絶対数、および/もしくは1マイクロリットル当たり少なくとも40個のセントラルメモリーT細胞絶対数を含む、所望により、前記免疫エフェクター細胞の集団は、1つまたは複数のマーカー、例えば、CCR7、CD62L、CD45RO、およびCD95の発現に基づいて選択されている、所望により、前記免疫エフェクター細胞の集団は、CCR7+およびCD62L+T細胞である、さらに所望により、前記ナイーブT細胞は、CCR7+、CD62L+、CD45RO-、CD95-の発現パターンに基づいて特定され、前記ステムセントラルメモリーT細胞は、CCR7+、CD62L+、CD45RO-、CD95+の発現パターンに基づいて特定され、前記セントラルメモリーT細胞は、CCR7+、CD62L+、CD45RO+、CD95+の発現パターンに基づいて特定される；および/または  
(iii) CARをコードする核酸を含む、  
請求項27に記載の免疫細胞調製物。