

【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 3 部門第 2 区分

【発行日】令和 3 年 6 月 10 日 (2021.6.10)

【公開番号】特開 2021-50220 (P2021-50220A)

【公開日】令和 3 年 4 月 1 日 (2021.4.1)

【年通号数】公開・登録公報 2021-016

【出願番号】特願 2020-201294 (P2020-201294)

【国際特許分類】

A 6 1 K 35/28 (2015.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 1/12 (2006.01)

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 P 21/00 (2006.01)

A 6 1 P 21/04 (2006.01)

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 11/06 (2006.01)

A 6 1 P 17/06 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 17/02 (2006.01)

A 6 1 P 17/04 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 P 11/02 (2006.01)

A 6 1 P 15/00 (2006.01)

A 6 1 P 15/02 (2006.01)

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P 9/14 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

C 1 2 N 5/0789 (2010.01)

A 6 1 K 35/51 (2015.01)

A 6 1 K 35/15 (2015.01)

A 6 1 K 35/545 (2015.01)

【 F I 】

A 6 1 K 35/28

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 37/02

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	1/12	
A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	21/04	
A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	17/04	
A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	11/02	
A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	15/02	
A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	9/14	
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	1/16	1 0 1
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	45/00	
C 1 2 N	5/0789	
A 6 1 K	35/51	
A 6 1 K	35/15	Z
A 6 1 K	35/545	

【手続補正書】

【提出日】令和3年4月20日(2021.4.20)

【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】

免疫抑制 C D 3 4 + 造血幹細胞および / または前駆細胞 (H S P C) の集団を含む医薬組成物を作製する方法であって、

P D - L 1 および / または I D O - 1 発現を増加させることが可能な 1 種または複数種の小分子の存在下で H S P C を含む細胞の集団を e x v i v o でインキュベートして、前記小分子とインキュベートされていない細胞と比較して少なくとも 3 倍 ~ 約 8 0 倍増加した P D - L 1 および / または I D O - 1 の発現を有する C D 3 4 + H S P C の集団を得

るステップを含む方法。

【請求項 2】

前記小分子が、

(i) グルココルチコイド、プロスタグランジン経路アゴニスト、抗新生物薬、ドーパミン受容体アゴニスト、ムチン酸イソメテブテン、硫酸ジヒドロストレプトマイシン、プロトリプチリン、テレンゼピン、シクロベンザプリン、4 - アミノサリチル酸およびそれらの組合せからなる群より選択される；あるいは

(i i) プロスタグランジン経路アゴニストおよびグルココルチコイドを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

(i) 前記プロスタグランジン経路アゴニストが、 PGE_2 、 dmPGE_2 、15 (S) - 15 - メチル PGE_2 、20 - エチル PGE_2 、8 - イソ - 16 - シクロヘキシル - テトラノール PGE_2 、16, 16 - ジメチル PGE_2 (「16, 16 - dmPGE_2 」)、p - (p - アセトアミドベンズアミド) フェニルエステル、11 - デオキシ - 16, 16 - ジメチル PGE_2 、9 - デオキシ - 9 - メチレン - 16, 16 - ジメチル PGE_2 、9 - デオキシ - 9 - メチレン PGE_2 、9 - ケトフルプロステノール、5 - トランス PGE_2 、17 - フェニル - オメガ - トリノール PGE_2 、 PGE_2 セリノールアミド、 PGE_2 メチルエステル、16 - フェニルテトラノール PGE_2 、15 (S) - 15 - メチル PGE_2 、15 (R) - 15 - メチル PGE_2 、8 - イソ - 15 - ケト PGE_2 、8 - イソ PGE_2 イソプロピルエステル、8 - イソ - 16 - シクロヘキシル - テトラノール PGE_2 、20 - ヒドロキシ PGE_2 、20 - エチル PGE_2 、11 - デオキシ PGE_1 、ノクロprost、スルプロストン、ブタプロスト、15 - ケト PGE_2 および 19 (R) ヒドロキシ PGE_2 から選択される；あるいは

(i i) 前記グルココルチコイドが、(a) メドリゾン、アルクロメタゾン、ジプロピオン酸アルクロメタゾン、アムシノニド、ベクロメタゾン、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、ベタメタゾン、安息香酸ベタメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、ブデソニド、シクレソニド、クロベタゾール、酪酸クロベタゾール、プロピオン酸クロベタゾール、クロベタゾン、クロコルトロン、クロブレドノール、コルチゾール、コルチゾン、コルチバゾール、デフラザコート、デソニド、デスオキシメタゾン (desoximetasone)、デスオキシコルトン、デスオキシメタゾン (desoxymethasone)、デキサメタゾン、ジフロラゾン、二酢酸ジフロラゾン、ジフルコルトロン、吉草酸ジフルコルトロン、ジフルオロコルトロン、ジフルブレドナート、フルクロロロン、フルクロロロンアセトニド、フルドロキシコルチド、フルメタゾン、ピバル酸フルメタゾン、フルニソリド、フルニソリド半水和物、フルオシノロン、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオコルチン、フルオコルチンブチル、フルオコルトロン、フルオロコルチゾン、フルオロメトロン、フルペロロン、フルブレドニデン、酢酸フルブレドニデン、フルブレドニゾロン、フルチカゾン、プロピオン酸フルチカゾン、ホルモコータル、ハルシノニド、ハロメタゾン、ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、アセボン酸ヒドロコルチゾン、ヒドロコルチゾンブテプレート、酪酸ヒドロコルチゾン、ロテブレドノール、メブレドニゾン、6 a - メチルブレドニゾロン、メチルブレドニゾロン、酢酸メチルブレドニゾロン、アセボン酸メチルブレドニゾロン、モメタゾン、フロ酸モメタゾン、フロ酸モメタゾン一水和物、パラメタゾン、ブレドニカルベート、ブレドニゾロン、ブレドニゾン、ブレドニリデン、リメキシロン、チキソコルトール、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、ウロベタゾールおよびそれらの組合せ、または、(b) ベタメタゾン、プロピオン酸クロベタゾール、フルメタゾン、フルオシノロンアセトニド、メドリゾン、ヒドロコルチゾン、トリアムシノロン、アルクロメタゾンおよびデキサメタゾン、から選択される；あるいは

(i i i) 前記抗新生物薬が、ゲムシタピン、レトロゾールおよびフルダラビンから選択され、前記ドーパミン受容体アンタゴニストがフルフェナジンである、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記プロスタグランジン経路アゴニストが、 PGE_2 、 $16, 16\text{-dmPGE}_2$ 、 $15(\text{S})-15\text{-メチルPGE}_2$ 、 20-エチルPGE_2 、または $8\text{-イソ-}16\text{-シクロヘキシル-テトラノールPGE}_2$ から選択され、および/または、前記グルココルチコイドが、ベタメタゾン、プロピオン酸クロベタゾール、フルメタゾン、フルオシノロンアセトニド、メドリゾン、ヒドロコルチゾン、トリアムシノロン、アルクロメタゾンまたはデキサメタゾンから選択される、請求項 2 または 3 のいずれかに記載の方法。

【請求項 5】

(i) 前記 HSPC が臍帯血、末梢血、骨髓または人工多能性幹細胞 (iPSC) に由来する；あるいは

(ii) 前記細胞の集団が、(1) 少なくとも約 50%、少なくとも約 60%、少なくとも約 70%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 98% または少なくとも約 99% の HSPC を含む；または (2) 前記小分子との接触の前に、 $\text{CD}34 + \text{HSPC}$ について富化される、請求項 1 から 4 のいずれかに記載の方法。

【請求項 6】

免疫抑制 $\text{CD}34 + \text{HSPC}$ を含むモジュレートされた細胞の集団であって、前記 HSPC が、HSPC を含むモジュレートされていない細胞の集団における PD-L1 および/または IDO-1 発現レベルと比較して少なくとも 3 倍～約 80 倍増加した PD-L1 および/または IDO-1 発現レベルを有し、前記免疫抑制 $\text{CD}34 + \text{HSPC}$ が、1 種または複数種の機能的 PD-L1 および IDO-1 ポリペプチドをコードする外因性ポリヌクレオチドを含まない、細胞の集団。

【請求項 7】

患者における免疫学的障害または炎症性障害を処置する方法において使用するための、請求項 6 に記載の細胞の集団を含む組成物であって、前記方法が、前記患者に前記細胞の集団を投与するステップを含む、組成物。

【請求項 8】

(i) 前記患者が、高用量前処置、強度減弱前処置または骨髓非破壊的前処置を受けていない；あるいは

(ii) 前記投与が局所投与である、請求項 7 に記載の使用のための組成物。

【請求項 9】

前記細胞の集団が前記患者と同種異系である、請求項 7 または 8 に記載の使用のための組成物。

【請求項 10】

前記方法が、治療有効量の細胞の、1 回よりも多い投与を含む、請求項 7 から 9 のいずれかに記載の使用のための組成物。

【請求項 11】

前記投与の頻度が、約毎週 2 回～約 6 カ月毎の範囲である；あるいは、初回投与が、引き続き投与よりも多い細胞数である、請求項 10 に記載の使用のための組成物。

【請求項 12】

(i) 前記免疫学的障害が、(1) 急性心筋梗塞、虚血性脳卒中、1 型糖尿病、真性糖尿病、多発性硬化症、急性散在性脳脊髄炎、炎症性脱髄疾患、ループス、クローン病、変形性関節症、関節リウマチ、乾癬性関節炎、潰瘍性大腸炎、皮膚炎、過敏性腸症候群、白斑、グレーブス病、橋本病、アジソン病、多発性筋炎、皮膚筋炎、重症筋無力症、自己免疫性肝炎、シェーグレン症候群、自己免疫性胃炎、硬化症、乾癬、喘息またはウェゲナー肉芽腫症から選択される；または、(2) 移植片対宿主病または移植拒絶である；あるいは、

(ii) 前記炎症性障害が、肺、関節、結合組織、眼、鼻、腸、腎臓、肝臓、皮膚、中枢神経系、内分泌系、心血管系および心臓の炎症から選択され；ここで必要に応じて；

(a) 前記肺の炎症が、喘息、成人呼吸促迫症候群、気管支炎、肺炎症、肺線維症および嚢胞性線維症から選択される；

(b) 前記関節の炎症が、関節リウマチ、リウマチ性脊椎炎、若年性関節リウマチ、変形性関節症、痛風性関節炎および他の関節炎状態から選択される；

(c) 前記眼の炎症が、ブドウ膜炎、結膜炎、強膜炎、乾性角結膜炎、および糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、網膜色素変性症ならびに萎縮型および滲出型の加齢黄斑変性を含むがこれらに限定されない網膜疾患から選択される；

(d) 前記腸の炎症が、クローン病、潰瘍性大腸炎および遠位直腸炎から選択される；

(e) 前記皮膚の炎症が、乾癬、湿疹および皮膚炎、強皮症、外傷、熱傷、水疱性障害または皮膚もしくは粘膜の虚血から生じる潰瘍およびびらん、いくつかの形態の魚鱗癬、表皮水疱症、肥厚性瘢痕、ケロイド、自然老化の皮膚変化、光老化、皮膚の機械的剪断によって引き起こされる摩擦水疱形成、コルチコステロイドの外用使用から生じる皮膚萎縮、口唇炎、唇のひび割れ、鼻刺激、粘膜炎ならびに外陰膺炎から選択される；

(f) 前記内分泌系の炎症が、自己免疫性甲状腺炎、Ⅰ型糖尿病、ⅠⅠ型糖尿病、ならびに副腎皮質の急性および慢性の炎症から選択される；

(g) 前記心血管系の炎症が、冠状動脈梗塞損傷、末梢血管疾患、心筋炎、血管炎、狭窄の血管再生、アテローム動脈硬化症、およびⅠⅠ型糖尿病と関連する血管疾患から選択される；

(h) 前記腎臓の炎症が、糸球体腎炎、間質性腎炎、ループス腎炎、ウェゲナー病に対して二次的な腎炎、急性腎炎に対して二次的な急性腎不全、グッドパスチャー症候群、閉塞後症候群および尿細管虚血から選択される；

(i) 前記肝臓の炎症が、肝炎、胆道閉鎖症、原発性胆汁性肝硬変および原発性硬化性胆管炎から選択される；あるいは

(j) 前記中枢神経系の炎症が、多発性硬化症、および、アルツハイマー病、パーキンソン病、またはH I V感染と関連する認知症などの神経変性疾患から選択される、請求項7から11のいずれかに記載の使用のための組成物。

【請求項13】

請求項6に記載の細胞の集団を含む医薬組成物。

【請求項14】

局所投与または非静脈内投与のために製剤化されている、請求項13に記載の医薬組成物。

【請求項15】

請求項13または14に記載の医薬組成物と、組合せ治療における使用するための第2の活性薬剤とを含むキット。