

【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】平成30年8月30日 (2018.8.30)

【公表番号】特表2017-528433(P2017-528433A)

【公表日】平成29年9月28日 (2017.9.28)

【年通号数】公開・登録公報2017-037

【出願番号】特願2017-503485(P2017-503485)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/04 (2006.01)

A 6 1 K 35/17 (2015.01)

A 6 1 K 31/436 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 1 2 N 9/99 (2006.01)

C 1 2 Q 1/02 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 45/00 Z N A

A 6 1 P 37/04

A 6 1 K 35/17 Z

A 6 1 K 31/436

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

C 1 2 N 5/10

C 1 2 N 15/00 A

C 1 2 N 9/99

C 1 2 Q 1/02

【手続補正書】

【提出日】平成30年7月20日 (2018.7.20)

【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】

対象の処置のための医薬の製造における m T O R 阻害剤の使用であって、
 該 m T O R 阻害剤は対象の免疫応答を増強し、ここで、該対象は、C A R を発現するように操作した免疫エフェクター細胞を受け入れているか、受け入れようとしているか、または受ける予定であり、
 m T O R 阻害剤は、
a) P D - 1 陰性免疫エフェクター細胞のレベルを増加させる；
b) P D - 1 陽性免疫エフェクター細胞のレベルを低減させる；または
c) P D - 1 陰性免疫エフェクター細胞 / P D - 1 陽性免疫エフェクター細胞比を増加させる
低い免疫増強用量である、使用。

【請求項 2】

次に掲げる工程を含む、C A Rをコードする核酸がその中に配置された、場合によりT細胞である免疫エフェクター細胞を製造する方法：

A) 例えばエキスピボで、免疫エフェクター細胞と低い免疫増強用量のm T O R 阻害剤を接触させる工程、ここで、場合により免疫エフェクター細胞はT細胞である、および

B) C A Rをコードする核酸を免疫エフェクター細胞に導入する工程；

これらによりC A Rをコードする核酸がその中に配置された、場合によりT細胞である免疫エフェクター細胞を製造し、

ここで、工程A)の該接触は、該工程B)の挿入の前、同時または後に行い；

ここで、m T O R 阻害剤は次に掲げる結果の1以上をもたらす：

1 a) P D - 1 陰性免疫エフェクター細胞の集団の増加；

1 b) P D - 1 陽性免疫エフェクター細胞の集団の減少；または

1 c) 場合によりT細胞であるP D - 1 陰性免疫エフェクター細胞 / 場合によりT細胞であるP D - 1 陽性免疫エフェクター細胞比の増加；

ここで、1 a)、1 b)または1 c)は、場合により、免疫エフェクター細胞の非接触集団と比較して、場合により、少なくとも一過性に、生じる。

【請求項 3】

m T O R 阻害剤が次に掲げる結果の1以上をさらにもたらす、請求項 2 に記載の方法：

1 d) ナイーブT細胞数の増加；

1 e) 1以上の次に掲げるマーカーの発現の増加：C D 6 2 L^高、C D 1 2 7^高、C D 2 7⁺ およびB C L 2 (これは、場合により、記憶T細胞前駆体である記憶T細胞上である)；

1 f) 例えば、記憶T細胞、例えば、記憶T細胞前駆体の、K L R G 1 の発現減少；または

1 g) 場合により次の特徴の1つまたは組み合わせを有する細胞である、記憶T細胞前駆体数の増加：増加したC D 6 2 L^高、増加したC D 1 2 7^高、増加したC D 2 7⁺、減少したK L R G 1 および増加したB C L 2 ；

ここで、1 d)、1 e)、1 f)または1 g)は、場合により、免疫エフェクター細胞の非接触集団と比較して、場合により、少なくとも一過性に、生じる。

【請求項 4】

C A Rをコードする核酸がその中に配置された、場合によりT細胞である免疫エフェクター細胞を製造する方法であって、

A) 次のとおり製造された、場合によりT細胞である、免疫エフェクター細胞を提供し：

(i) 次に掲げる現象の1以上が生じるのに十分な時間、場合によりR A D 0 0 1 またはラパマイシンである低い免疫増強用量のm T O R 阻害剤を対象に投与し：

1 a) P D - 1 陰性免疫エフェクター細胞の集団の増加；

1 b) P D - 1 陽性免疫エフェクター細胞の集団の減少；または

1 c) 場合によりT細胞であるP D - 1 陰性免疫エフェクター細胞 / 場合によりT細胞であるP D - 1 陽性免疫エフェクター細胞比の増加；

ここで、1 a)、1 b)または1 c)は、対象または対象から採取した場合によりT細胞である免疫エフェクター細胞の調製物において、場合により、非処置対象と比較して、場合により、少なくとも一過性に生じる；そして

(ii) 対象から、場合によりT細胞である免疫エフェクター細胞を採取し；そして

B) C A Rをコードする核酸を、採取した、場合によりT細胞である免疫エフェクター細胞に導入し、

それによりC A Rをコードする核酸がその中に配置された、場合によりT細胞である免疫エフェクター細胞を製造する。

【請求項 5】

工程 A) の免疫エフェクター細胞が、次にも掲げる現象の1以上が生じるのに十分な時

間、該 m T O R 阻害剤を対象に投与することによって製造される、請求項 4 に記載の方法
 ；

1 d) ナイーブ T 細胞数の増加；

1 e) 次に掲げるマーカーの 1 以上の発現の増加：C D 6 2 L^高、C D 1 2 7^高、
 C D 2 7⁺ および B C L 2 (これは、場合により、場合により記憶 T 細胞前駆体である記
 憶 T 細胞上である)；

1 f) 例えば、記憶 T 細胞、例えば、記憶 T 細胞前駆体の、K L R G 1 の発現減少
 ；または

1 g) 場合により次の特徴の 1 つまたは組み合わせを有する細胞である、記憶 T 細
 胞前駆体数の増加：増加した C D 6 2 L^高、増加した C D 1 2 7^高、増加した C D 2 7⁺
 、減少した K L R G 1 および増加した B C L 2 ；

ここで、1 d)、1 e)、1 f) または 1 g) は、対象または対象から採取した場合に
 より T 細胞である免疫エフェクター細胞の調製物において、場合により、非処置対象と比
 較して、場合により、少なくとも一過性に生じる。

【請求項 6】

C A R が抗原結合ドメイン(これは場合により抗体または抗体フラグメント、T C R ま
 たは T C R フラグメント)、膜貫通ドメインおよび細胞内シグナル伝達ドメイン(これは場
 合により共刺激ドメインおよび / または一次シグナル伝達ドメインを含む細胞内シグナル
 伝達ドメイン)を含む、請求項 1 に記載の使用または請求項 2 ~ 5 のいずれかに記載の方
 法であって、

場合により、抗原結合ドメインが腫瘍マーカー、例えば固形腫瘍マーカーまたは血液癌
 マーカーに結合する、使用または方法。

【請求項 7】

m T O R 阻害剤の投与を、

(a) C A R を発現するように操作した免疫エフェクター細胞の投与前に開始する、

(b) C A R を発現するように操作した免疫エフェクター細胞の投与前に完了する、また
 は C A R を発現するように操作した免疫エフェクター細胞の投与と重複する、
 請求項 1 または 6 に記載の使用。

【請求項 8】

C A R を発現するように操作した免疫エフェクター細胞を、場合により T 細胞である P
 D 1 陰性免疫エフェクター細胞レベルまたは場合により T 細胞である P D 1 陰性免疫エフ
 ェクター細胞 / 場合により T 細胞である P D 1 陽性免疫エフェクター細胞比が、少なくと
 も一過性に、増加するように、m T O R 阻害剤の十分な時間後または十分な用量投薬後に
 投与する、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 9】

m T O R 阻害剤の投与を、対象が C A R を発現するように操作した免疫エフェクター細
 胞を受けた後継続する、請求項 1 または 6 ~ 8 のいずれかに記載の使用。

【請求項 10】

m T O R 阻害剤が

(a) アロステリック m T O R 阻害剤および / または

(b) R A D 0 0 1 またはラパマイシン

である、請求項 1 または 6 ~ 9 のいずれかに記載の使用または請求項 2 ~ 5 のいずれかに
 記載の方法。

【請求項 11】

m T O R 阻害剤が触媒的阻害剤であり、場合によりキナーゼ阻害剤、例えば m T O R に
 選択的であるキナーゼ阻害剤または B E Z 2 3 5 および C C G 1 6 8 から選択されるキナ
 ーゼ阻害剤である、請求項 1 または 6 ~ 10 のいずれかに記載の使用または請求項 2 ~ 5
 または 10 のいずれかに記載の方法。

【請求項 12】

(a) 処置または接触が、複数の m T O R 阻害剤での処置または接触を含む；

(b) mTOR 阻害剤を、対象の末梢血または対象から単離した T 細胞の調製物における PD - 1 陽性 T 細胞の比率の減少、PD - 1 陰性 T 細胞の比率の増加または PD - 1 陰性 T 細胞 / PD - 1 陽性 T 細胞比の増加のために十分な時間投与または接触させる；

(c) 処置または接触が PD - 1 と PD - L 1 または PD - L 2 の結合が介在する負の免疫応答の阻害を含む；

(d) 処置または接触が増殖可能な T 細胞の数の増加を含む；

(e) 処置または接触が細胞毒性機能が可能な T 細胞の数、サイトカイン分泌または活性化の増加を含む；および / または

(f) CAR を発現するように操作した免疫エフェクター細胞が T 細胞である、

請求項 1 または 6 ~ 11 のいずれかに記載の使用または請求項 2 ~ 5、10 または 11 のいずれかに記載の方法。

【請求項 13】

mTOR 阻害剤を、次に掲げる現象の 1 以上が生じるのに十分な時間、CAR を発現するように操作する免疫エフェクター細胞、例えば、T 細胞(例えば、免疫エフェクター細胞の採取前または後)の投与前に投与する；

i) PD - 1 陽性免疫エフェクター細胞の数の減少；

ii) PD - 1 陰性免疫エフェクター細胞の数の増加；

iii) PD - 1 陰性免疫エフェクター細胞 / PD - 1 陽性免疫エフェクター細胞比の増加；

i)、ii) または iii) は、例えば、非処置対象と比較して、例えば、少なくとも一過性に、生じ、

場合により、次にも掲げる現象の 1 以上が生じるのに十分な時間、mTOR 阻害剤を投与する、

iv) ナイーブ T 細胞の数の増加；

v) 次に掲げるマーカーの 1 以上の発現の増加：例えば、記憶 T 細胞、例えば、記憶 T 細胞前駆体の、CD 6 2 L^高、CD 1 2 7^高、CD 2 7⁺ および BCL 2；

vi) 例えば、記憶 T 細胞、例えば、記憶 T 細胞前駆体の、KLRG 1 の発現減少；または

vii) 記憶 T 細胞前駆体、例えば、次の特徴の 1 つまたは組み合わせを有する細胞の数の増加：増加した CD 6 2 L^高、増加した CD 1 2 7^高、増加した CD 2 7⁺、減少した KLRG 1 および増加した BCL 2；

iv)、v)、vi) または vii) は、例えば、非処置対象と比較して、例えば、少なくとも一過性に、生じる、

請求項 1 または 6 ~ 12 のいずれかに記載の使用。

【請求項 14】

(a) mTOR 阻害剤が、例えば、p70 S6K 阻害により測定して、少なくとも 5 % の、しかし、90 % を超えない mTOR 阻害と関係する用量である；

(b) mTOR 阻害剤が、例えば、p70 S6K 阻害により測定して、少なくとも 10 % の、しかし、80 % を超えない mTOR 阻害と関係する用量である；

(c) mTOR 阻害剤が、例えば、p70 S6K 阻害により測定して、少なくとも 10 % の、しかし、40 % を超えない mTOR 阻害と関係する用量である；および / または

(d) mTOR 阻害剤が、場合により週に 1 回、場合により持続放出性剤形で、0.3 ~ 60 mg、1.5 ~ 30 mg、7.5 ~ 22.5 mg、9 ~ 18 mg または約 15 mg の用量であり、mTOR 阻害剤が RAD001 である、

請求項 1 または 6 ~ 13 のいずれかに記載の使用または請求項 2 ~ 5 または 10 ~ 12 のいずれかに記載の方法。

【請求項 15】

(a) mTOR 阻害剤が RAD001 以外の mTOR 阻害剤であり、mTOR 阻害剤が場合により週に 1 回、場合により持続放出性剤形で、週に 1 回、持続放出性剤形の 0.3 ~ 60 mg、1.5 ~ 30 mg、7.5 ~ 22.5 mg、9 ~ 18 mg または約 15 mg の RAD001

1 と生物学的同等の用量である；

(b) mTOR 阻害剤が、場合により 1 日 1 回、場合により即時放出剤形で、0.005 ~ 1.5 mg、0.01 ~ 1.5 mg、0.1 ~ 1.5 mg、0.2 ~ 1.5 mg、0.3 ~ 1.5 mg、0.4 ~ 1.5 mg、0.5 ~ 1.5 mg、0.6 ~ 1.5 mg、0.7 ~ 1.5 mg、0.8 ~ 1.5 mg、1.0 ~ 1.5 mg、0.3 ~ 0.6 mg または約 0.5 mg の用量であり、ここで、mTOR 阻害剤が RAD001 である；

(c) mTOR 阻害剤が RAD001 以外の mTOR 阻害剤であり、mTOR 阻害剤が、場合により 1 日 1 回、場合により即時放出剤形で、1 日 1 回、即時放出剤形の 0.005 ~ 1.5 mg、0.01 ~ 1.5 mg、0.1 ~ 1.5 mg、0.2 ~ 1.5 mg、0.3 ~ 1.5 mg、0.4 ~ 1.5 mg、0.5 ~ 1.5 mg、0.6 ~ 1.5 mg、0.7 ~ 1.5 mg、0.8 ~ 1.5 mg、1.0 ~ 1.5 mg、0.3 ~ 0.6 mg または約 0.5 mg の RAD001 と生物学的同等である用量である；

(d) mTOR 阻害剤が RAD001 であり、約 0.1 ~ 3 ng/ml、0.3 ng/ml 未満 ~ 3 ng/ml または 0.3 ng/ml 未満 ~ 1 ng/ml の範囲の RAD001 のトラフレベルを提供する用量である；

(e) mTOR 阻害剤は RAD001 以外であり、約 0.1 ~ 3 ng/ml、0.3 ng/ml 未満 ~ 3 ng/ml または 0.3 ng/ml 未満 ~ 1 ng/ml の範囲の RAD001 のトラフレベルを提供する RAD001 の用量と生物学的同等である用量である、

請求項 1 または 6 ~ 14 のいずれかに記載の使用または請求項 2 ~ 5、10 ~ 12 または 14 のいずれかに記載の方法。

【請求項 16】

対象、例えばヒト対象が癌を有し、方法が癌に対する対象の免疫応答の促進を含み、場合により、

(a) 癌における細胞が PD-L1 または PD-L2 を発現する；

(b) 癌において微小環境における細胞が PD-L1 または PD-L2 を発現する；

(c) 癌が固形腫瘍を含む；

(d) 癌が血液癌である；

(e) 癌が CLL であり、場合により CAR の抗原結合ドメインが CD19 を標的とする；または

(f) 癌が黒色腫であり、

場合により癌における細胞または癌において微小環境における細胞が PD-L1 または PD-L2 を発現する、

請求項 1 または 6 ~ 15 のいずれかに記載の使用。

【請求項 17】

(a) CAR をコードする核酸が配置された、場合により T 細胞である免疫エフェクター細胞を対象に導入することをさらに含み、対象は場合により、免疫エフェクター細胞が由来するまたは異なる対象である；または

(b) 対象でまたは対象から採った T 細胞で、場合により T 細胞である PD1 陰性または PD1 陽性免疫エフェクター細胞のレベルを評価することをさらに含む、

請求項 2 ~ 5 のいずれかに記載の方法。