

【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4月8日(2021.4.8)

【公表番号】特表2020-509018(P2020-509018A)

【公表日】令和2年3月26日(2020.3.26)

【年通号数】公開・登録公報2020-012

【出願番号】特願2019-547077(P2019-547077)

【国際特許分類】

A 6 1 K	35/17	(2015.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/04	(2006.01)
A 6 1 K	38/20	(2006.01)
A 6 1 K	47/60	(2017.01)

【F I】

A 6 1 K	35/17	Z
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	35/04	
A 6 1 K	38/20	
A 6 1 K	47/60	

【手続補正書】

【提出日】令和3年2月26日(2021.2.26)

【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】

癌を有する対象を治療するための組合せ物であって、

(i) 前記対象から回収し、エクスピボで培養し、増殖させた腫瘍特異的な宿主T細胞と、

(ii) 長時間作用型IL-2R-バイアス作動薬のIL-2R-活性化量と、
を含む組合せ物。

【請求項2】

前記回収し、培養し、増殖させた腫瘍特異的な宿主T細胞及び前記長時間作用型IL-2R-バイアス作動薬のIL-2R-活性化量が、連続的にいずれかの順序で、又は実質的に同時に前記対象に投与されるものである、請求項1に記載の組合せ物。

【請求項3】

前記回収し、培養し、増殖させた腫瘍特異的な宿主T細胞が前記長時間作用型IL-2R-バイアス作動薬のIL-2R-活性化量の前に前記対象に投与されるものである、請求項1に記載の組合せ物。

【請求項4】

前記長時間作用型IL-2R-バイアス作動薬のIL-2R-活性化量が前記回収

し、培養し、増殖させた腫瘍特異的な宿主T細胞の前に前記対象に投与されるものである、請求項1に記載の組合せ物。

【請求項5】

前記回収し、培養し、増殖させた腫瘍特異的な宿主T細胞及び前記長時間作用型IL-2R - バイアス作動薬のIL-2R - 活性化量の両方が実質的に同時に前記対象に投与されるものである、請求項1に記載の組合せ物。

【請求項6】

前記回収し、培養し、増殖させた腫瘍特異的な宿主T細胞及び前記長時間作用型IL-2R - バイアス作動薬のIL-2R - 活性化量が両方とも治療の1日目に前記対象に投与されるものである、請求項5に記載の組合せ物。

【請求項7】

前記長時間作用型IL-2R - バイアス作動薬のIL-2R - 活性化量が、治療の1~7日目のいずれか1日に前記対象に投与されるものである、請求項3に記載の組合せ物。

【請求項8】

治療過程にわたる、前記回収し、培養し、増殖させた腫瘍特異的な宿主T細胞の投与が単回投与である、請求項1~7のいずれか一項に記載の組合せ物。

【請求項9】

治療過程にわたる、前記長時間作用型IL-2R - バイアス作動薬のIL-2R - 活性化量の投与が、複数回投与である、請求項1~7のいずれか一項に記載の組合せ物。

【請求項10】

前記回収し、培養し、増殖させた腫瘍特異的な宿主T細胞が点滴により投与されるものである、請求項1~9のいずれか一項に記載の組合せ物。

【請求項11】

前記腫瘍特異的な宿主T細胞が、腫瘍浸潤リンパ球(TIL)である、請求項1~10のいずれか一項に記載の組合せ物。

【請求項12】

前記対象がヒトである、請求項1~11のいずれか一項に記載の組合せ物。

【請求項13】

前記癌が固形癌である、請求項1~12のいずれか一項に記載の組合せ物。

【請求項14】

前記癌が液性癌である、請求項1~12のいずれか一項に記載の組合せ物。

【請求項15】

前記癌が転移性である、請求項13に記載の組合せ物。

【請求項16】

前記長時間作用型IL-2R - バイアス作動薬が、4~7個のポリエチレングリコール部分に放出可能に共有結合されるアルデスロイキンを含む、請求項1~15のいずれか一項に記載の組合せ物。

【請求項17】

前記長時間作用型IL-2R - バイアス作動薬が、4~6個のポリエチレングリコール部分に放出可能に共有結合されるアルデスロイキンを含む、請求項16に記載の組合せ物。

【請求項18】

前記ポリエチレングリコール部分が分枝状である、請求項16又は請求項17に記載の組合せ物。

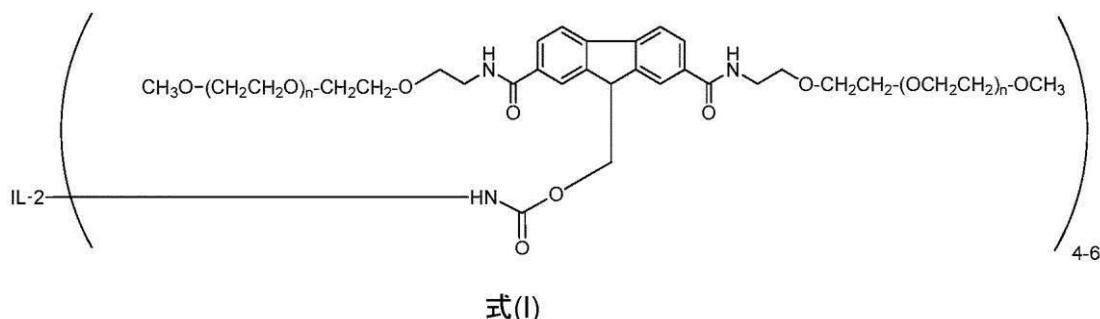
【請求項19】

前記分枝状ポリエチレングリコール部分が、中央のフルオレン環の2-及び7-位から延在するポリエチレングリコール鎖を含む、請求項18に記載の組合せ物。

【請求項20】

前記長時間作用型IL-2R - バイアス作動薬が、式I

【化101】



(式中、IL-2はインターロイキン-2であり、各「n」は独立に、約3～約4000の整数である)

による化合物又はその薬学的に許容可能な塩を含む、請求項19に記載の組合せ物。

【請求項21】

各「n」が、約40～約550の整数である、請求項20に記載の組合せ物。

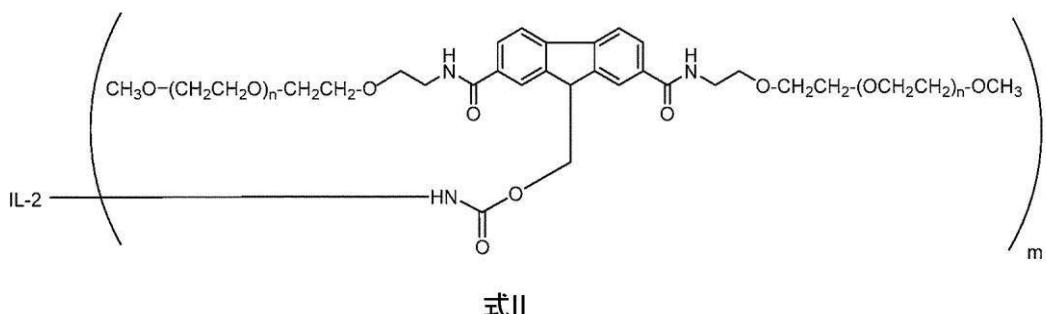
【請求項22】

各「n」が約227である、請求項21に記載の組合せ物。

【請求項23】

前記長時間作用型IL-2R-バイアス作動薬が、約10%（モル濃度量）以下の式II

【化102】



(式中、IL-2がインターロイキン-2であるとき、「m」は、1、2、3、7及び>7からなる群から選択される整数である)

による化合物又はその薬学的に許容可能な塩を含む、請求項20～22のいずれか一項に記載の組合せ物。

【請求項24】

式Iによる長時間作用型IL-2R-バイアス作動薬が、IL-2に放出可能に結合する平均約6個の分枝状ポリエチレングリコール部分を保持する、請求項20～23のいずれか一項に記載の組合せ物。

【請求項25】

前記長時間作用型IL-2R-バイアス作動薬が、前記回収し、培養し、増殖させた腫瘍特異的な宿主T細胞の前記対象への投与の4日以内に最初に投与されるものである、請求項1～23のいずれか一項に記載の組合せ物。

【請求項26】

前記長時間作用型IL-2R-バイアス作動薬が注射により投与されるものである、請求項1～25のいずれか一項に記載の組合せ物。

【請求項27】

前記長時間作用型 IL - 2R - バイアス作動薬の初回投与後少なくとも 10 日である時点で測定した場合、前記長時間作用型 IL - 2R - バイアス作動薬の投与がない、前記回収し、培養し、増殖させた腫瘍特異的な宿主 T 細胞のみによる前記対象の治療時に前記対象の腫瘍部位で保持される腫瘍特異的なエフェクター T 細胞の数と比較したときに、又は、同等数の IL - 2 等価物を達成するために投与されるインターロイキン - 2 の投与と併用した、前記回収し、培養し、増殖させた腫瘍特異的な T 細胞での前記対象の治療時に前記対象の腫瘍部位で保持される腫瘍特異的なエフェクター T 細胞の数と比較したときに、より多数の腫瘍特異的なエフェクター T 細胞が前記対象の腫瘍部位で保持される結果を得るのに有効である、請求項 1 ~ 13 及び 15 ~ 26 のいずれか一項に記載の組合せ物。

【請求項 28】

前記時点が、前記長時間作用型 IL - 2R - バイアス作動薬の初回投与後、10、11、12、13、14 又は 15 日目である、請求項 27 に記載の組合せ物。

【請求項 29】

結果として、前記回収し、培養し、増殖させた腫瘍特異的な宿主 T 細胞又は前記長時間作用型 IL - 2R - バイアス作動薬の IL - 2R - 活性化量のいずれかのみが投与される場合に観察される治療に対する応答を超えて促進される有益な応答治療が得られる、請求項 1 ~ 26 のいずれか一項に記載の組合せ物。

【請求項 30】

治療に対する前記有益な応答が適切な動物モデルに基づく、請求項 28 に記載の組合せ物。

【請求項 31】

前記組合せ物が、前記長時間作用型 IL - 2R - バイアス作動薬の投与がない、前記回収し、培養し、増殖させた腫瘍特異的な宿主 T 細胞単独による前記対象の治療時に、又は、同等数の IL - 2 等価物を達成するために投与されるインターロイキン - 2 の投与と併用した、前記回収し、培養し、増殖させた腫瘍特異的な T 細胞での前記対象の治療時に観察されるものと比べて増強される量だけ、前記対象の腫瘍における CD4 + T reg、CD25 + T reg 及び FoxP3 + T reg からなる群から選択される制御性 T 細胞の蓄積を阻害するのに有効である、請求項 1 ~ 26 のいずれか一項に記載の組合せ物。

【請求項 32】

制御性 T 細胞の蓄積の前記阻害がインビボ癌モデルにおいて評価される、請求項 31 に記載の組合せ物。

【請求項 33】

癌を有する対象を治療するための、前記対象から回収し、エクスピボで培養し、増殖させた腫瘍特異的な宿主 T 細胞を含む組成物であって、長時間作用型 IL - 2R - バイアス作動薬の IL - 2R - 活性化量と組み合わせて投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 34】

癌を有する対象を治療するための、長時間作用型 IL - 2R - バイアス作動薬の IL - 2R - 活性化量を含む組成物であって、前記対象から回収し、エクスピボで培養し、増殖させた腫瘍特異的な宿主 T 細胞と組み合わせて投与されることを特徴とする、組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0030

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0030】

長時間作用型 IL - 2R - バイアス作動薬に対する 1 つ以上の実施形態において、長

時間作用型 I L - 2 R - バイアス作動薬は、薬学的に許容可能な賦形剤をさらに含む組成物中に含まれる。

特定の実施形態では、例えば以下の項目が提供される。

(項目 1)

癌を有する対象を治療するための方法であって、

(i) 前記対象から回収し、エクスピボで培養し、増殖させた腫瘍特異的な宿主 T 細胞を前記対象に投与することと、

(ii) 長時間作用型 I L - 2 R - バイアス作動薬の I L - 2 R - 活性化量を前記対象に投与することと、

を含む方法。

(項目 2)

ステップ (i) 及びステップ (ii) が、連続的にいずれかの順序で、又は実質的に同時に行われる、項目 1 に記載の方法。

(項目 3)

ステップ (i) がステップ (ii) の前に行われる、項目 1 に記載の方法。

(項目 4)

ステップ (ii) がステップ (i) の前に行われる、項目 1 に記載の方法。

(項目 5)

ステップ (i) 及び (ii) の両方が実質的に同時に行われる、項目 1 に記載の方法。

(項目 6)

ステップ (i) 及び (ii) が両方とも治療の 1 日目に行われる、項目 1 に記載の方法。

。

(項目 7)

ステップ (ii) が、治療の 1 ~ 7 日目のいずれか 1 日に行われる、項目 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 8)

治療過程にわたる、前記回収し、培養し、増殖させた腫瘍特異的な宿主 T 細胞の前記対象への単回投与を含む、項目 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 9)

治療過程にわたる、前記長時間作用型 I L - 2 R - バイアス作動薬の I L - 2 R - 活性化量の前記対象への複数回投与を含む、項目 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 10)

前記回収し、培養し、増殖させた腫瘍特異的な宿主 T 細胞が点滴により投与される、項目 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 11)

前記腫瘍特異的な宿主 T 細胞が、腫瘍浸潤リンパ球 (TIL) である、項目 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 12)

前記対象がヒトである、項目 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 13)

前記癌が固体癌である、項目 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 14)

前記癌が液体癌である、項目 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 15)

前記癌が転移性である、項目 1 ~ 13 に記載の方法。

(項目 16)

前記長時間作用型 I L - 2 R - バイアス作動薬が、4 ~ 7 個のポリエチレングリコール部分に放出可能に共有結合されるアルデスロイキンを含む、項目 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 17)

前記長時間作用型 IL - 2 R - バイアス作動薬が、4 ~ 6 個のポリエチレングリコール部分に放出可能に共有結合されるアルデスロイキンを含む、項目 16 に記載の方法。

(項目 18)

前記ポリエチレングリコール部分が分枝状である、項目 16 又は項目 17 に記載の方法。

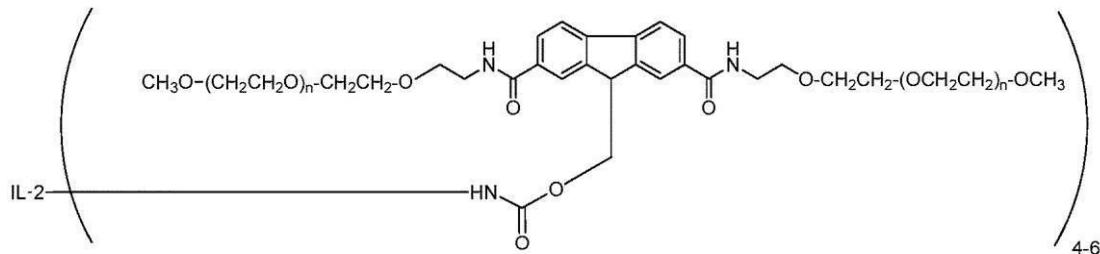
(項目 19)

前記分枝状ポリエチレングリコール部分が、中央のフルオレン環の 2 - 及び 7 - 位から延在するポリエチレングリコール鎖を含む、項目 18 に記載の方法。

(項目 20)

前記長時間作用型 IL - 2 R - バイアス作動薬が、式 I

【化 101】



式(I)

(式中、IL - 2 はインターロイキン - 2 であり、各「n」は独立に、約 3 ~ 約 4000 の整数である)

による化合物又はその薬学的に許容可能な塩を含む、項目 19 に記載の方法。

(項目 21)

各「n」が、約 40 ~ 約 550 の整数である、項目 20 に記載の方法。

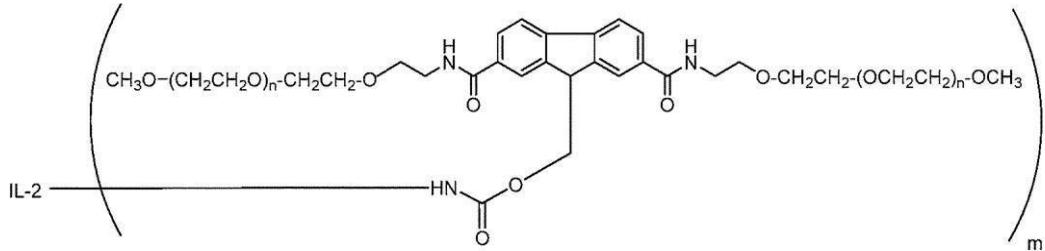
(項目 22)

各「n」が約 227 である、項目 21 に記載の方法。

(項目 23)

前記長時間作用型 IL - 2 R - バイアス作動薬が、約 10 % (モル濃度量) 以下の式 II

【化 102】



式II

(式中、IL - 2 がインターロイキン - 2 であるとき、「m」は、1、2、3、7 及び > 7 からなる群から選択される整数である)

による化合物又はその薬学的に許容可能な塩を含む、項目 20 ~ 22 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 24)

式 I による長時間作用型 IL - 2 R - バイアス作動薬が、IL - 2 に放出可能に結合

する平均約6個の分枝状ポリエチレングリコール部分を保持する、項目20～23のいずれか一項に記載の方法。

(項目25)

前記長時間作用型IL-2R - バイアス作動薬が、前記回収し、培養し、増殖させた腫瘍特異的な宿主T細胞の前記対象への投与の4日以内に最初に投与される、項目1～23のいずれか一項に記載の方法。

(項目26)

前記長時間作用型IL-2R - バイアス作動薬が注射により投与される、項目1～25のいずれか一項に記載の方法。

(項目27)

前記長時間作用型IL-2R - バイアス作動薬の初回投与後少なくとも10日である時点で測定した場合、前記長時間作用型IL-2R - バイアス作動薬の投与がない、ステップ(i)のみによる前記対象の治療時に前記対象の腫瘍部位で保持される腫瘍特異的なエフェクターT細胞の数と比較したときに、又は、同等数のIL-2等価物を達成するために投与されるインターロイキン-2の投与と併用した、ステップ(i)からの前記回収し、培養し、増殖させた腫瘍特異的なT細胞での前記対象の治療時に前記対象の腫瘍部位で保持される腫瘍特異的なエフェクターT細胞の数と比較したときに、より多数の腫瘍特異的なエフェクターT細胞が前記対象の腫瘍部位で保持される結果を得るのに有効である、項目1～13及び15～26のいずれか一項に記載の方法。

(項目28)

前記時点が、前記長時間作用型IL-2R - バイアス作動薬の初回投与後、10、11、12、13、14又は15日目である、項目27に記載の方法。

(項目29)

結果として、ステップ(i)又はステップ(ii)のいずれかのみに従い投与が行われる場合に観察される治療に対する応答を超えて促進される有益な応答治療が得られる、項目1～26のいずれか一項に記載の方法。

(項目30)

治療に対する前記有益な応答が適切な動物モデルに基づく、項目28に記載の方法。

(項目31)

治療の前記方法が、前記長時間作用型IL-2R - バイアス作動薬の投与がない、ステップ(i)単独による前記対象の治療時に、又は、同等数のIL-2等価物を達成するために投与されるインターロイキン-2の投与と併用した、ステップ(i)からの、前記回収し、培養し、増殖させた腫瘍特異的なT細胞での前記対象の治療時に観察されるものと比べて増強される量だけ、前記対象の腫瘍におけるCD4+Tregs、CD25+Tregs及びFoxP3+Tregsからなる群から選択される制御性T細胞の蓄積を阻害するのに有効である、項目1～26のいずれか一項に記載の方法。

(項目32)

制御性T細胞の蓄積の前記阻害がインビボ癌モデルにおいて評価される、項目31に記載の方法。