

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号  
特表2023-528206  
(P2023-528206A)

(43)公表日 令和5年7月4日(2023.7.4)

| (51)国際特許分類 |                  | F I     |         | テーマコード (参考) |                   |
|------------|------------------|---------|---------|-------------|-------------------|
| A 6 1 K    | 35/17 (2015.01)  | A 6 1 K | 35/17   | 4 B 0 6 5   |                   |
| A 6 1 P    | 35/00 (2006.01)  | A 6 1 P | 35/00   | 4 C 0 8 6   |                   |
| A 6 1 P    | 43/00 (2006.01)  | A 6 1 P | 43/00   | 1 2 1       | 4 C 0 8 7         |
| A 6 1 K    | 31/675(2006.01)  | A 6 1 K | 31/675  |             |                   |
| A 6 1 K    | 31/7076(2006.01) | A 6 1 K | 31/7076 |             |                   |
|            |                  | 審査請求    | 未請求     | 予備審査請求      | 未請求 (全59頁) 最終頁に続く |

|                   |                             |         |                        |
|-------------------|-----------------------------|---------|------------------------|
| (21)出願番号          | 特願2022-568691(P2022-568691) | (71)出願人 | 517122578              |
| (86)(22)出願日       | 令和3年5月13日(2021.5.13)        |         | アダプティミューン・リミテッド        |
| (85)翻訳文提出日        | 令和4年12月26日(2022.12.26)      |         | イギリス国, オックスフォードシャー     |
| (86)国際出願番号        | PCT/GB2021/051157           |         | オーエックス 1 4 ・ 4 アールエックス |
| (87)国際公開番号        | WO2021/229234               |         | , アビンドン, ミルトン・パーク, ジュ  |
| (87)国際公開日         | 令和3年11月18日(2021.11.18)      |         | ビリー・アヴェニュー 6 0         |
| (31)優先権主張番号       | 63/024,077                  | (74)代理人 | 100092783              |
| (32)優先日           | 令和2年5月13日(2020.5.13)        |         | 弁理士 小林 浩               |
| (33)優先権主張国・地域又は機関 | 米国(US)                      | (74)代理人 | 100120134              |
|                   |                             |         | 弁理士 大森 規雄              |
| (31)優先権主張番号       | 63/030,503                  | (74)代理人 | 100196966              |
| (32)優先日           | 令和2年5月27日(2020.5.27)        |         | 弁理士 植田 渉               |
| (33)優先権主張国・地域又は機関 | 米国(US)                      | (72)発明者 | ウィリアムズ, デニス ロバート       |
|                   |                             |         | アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 1 9   |
| (31)優先権主張番号       | 63/089,611                  |         | 1 1 2, フィラデルフィア, ラウズ ブ |
| 最終頁に続く            |                             | 最終頁に続く  |                        |

(54)【発明の名称】 癌または腫瘍の治療方法

(57)【要約】

本発明は、M A G E A 4 に結合する特性を有する異種T細胞受容体（T C R）を発現または提示する有効量の改変された免疫応答性細胞を含む治療レジメンを被験体に投与することを含む、被験体において癌および／または腫瘍を治療するか予防するかまたはその進行を遅延させる方法に関する。

【選択図】 なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

G V Y D G R E H T V、配列番号 2 を含む M A G E A 4 のペプチド抗原に結合する異種 T 細胞受容体 (T C R) を発現または提示する有効量の改変された免疫応答性細胞を含む治療レジメンを被験体に投与することを含む、前記被験体において癌および／または腫瘍を治療するか予防するかまたはその進行を遅延させる方法であって、前記癌および／または腫瘍が頭頸部の癌および／もしくは腫瘍または肺の癌および／もしくは腫瘍である方法。

## 【請求項 2】

M A G E A 4 の前記ペプチド抗原が配列 G V Y D G R E H T V、配列番号 2 を含む、請求項 1 または 2 に記載の方法。

10

## 【請求項 3】

前記異種 T C R が前記ペプチド抗原に特異的かつ／または選択的に結合する、請求項 1 または 2 に記載の方法。

## 【請求項 4】

前記ペプチド抗原が、頭頸部の癌および／もしくは腫瘍もしくは肺の癌および／もしくは腫瘍に関連し、かつ／または腫瘍および／もしくは癌細胞もしくは組織によって提示される、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 5】

前記癌および／または腫瘍が、M A G E A 4 を発現する癌および／もしくは腫瘍であり、かつ／または M A G E A 4 もしくはそのペプチド抗原、もしくは G V Y D G R E H T V、配列番号 2 を含む M A G E A 4 のペプチド抗原を発現する、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の方法。

20

## 【請求項 6】

前記ペプチド抗原が、ペプチド提示分子、任意により、主要組織適合性複合体 (M H C) またはヒト白血球抗原 (H L A)、任意により、クラス I またはクラス II と複合体を形成している、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 7】

前記ペプチド提示分子が H L A - A \* 0 2 であり、任意により、H L A \* 0 2、H L A - A \* 0 2 : 0 1、H L A - A \* 0 2 : 0 2、H L A - A \* 0 2 : 0 3、H L A - A \* 0 2 : 0 4、H L A - A \* 0 2 : 0 6、H L A - A \* 0 2 : 6 4 2 または H L A - A \* 0 2 : 0 7、好ましくは H L A - A \* 0 2 : 0 1 または H L A - A \* 0 2 から選択される、請求項 6 に記載の方法。

30

## 【請求項 8】

前記異種 T C R が、前記ペプチド抗原および／もしくは前記ペプチド提示分子ならびに／またはその複合体に特異的かつ／または選択的に結合する、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 9】

前記ペプチド抗原がペプチド提示分子とは独立に提示される、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の方法。

40

## 【請求項 10】

前記異種 T C R が T C R α 鎖可変ドメインおよび T C R β 鎖可変ドメインを含み、

( i ) 前記 α 鎖可変ドメインが、配列

V S P F S N ( α C D R 1 )、配列番号 1 1 もしくは配列番号 5 のアミノ酸 4 8 ~ 5 3、またはそれらに対して少なくとも 5 0 % の配列同一性を有する配列、

L T F S E N ( α C D R 2 )、配列番号 1 2 もしくは配列番号 5 のアミノ酸 7 1 ~ 7 6、またはそれらに対して少なくとも 5 0 % の配列同一性を有する配列、および

C V V S G G T D S W G K L Q F ( α C D R 3 )、配列番号 1 3 もしくは配列番号 5 のアミノ酸 1 1 1 ~ 1 2 5、またはそれらに対して少なくとも 5 0 % の配列同一性を有する配列

50

を有する C D R を含み、かつ

( i i ) 前記  $\beta$  鎖可変ドメインが、配列

K G H D R (  $\beta$  C D R 1 )、配列番号 1 4 もしくは配列番号 7 のアミノ酸 4 6 ~ 5 0、またはそれらに対して少なくとも 5 0 % の配列同一性を有する配列、

S F D V K D (  $\beta$  C D R 2 )、配列番号 1 5 もしくは配列番号 7 のアミノ酸 6 8 ~ 7 3、またはそれらに対して少なくとも 5 0 % の配列同一性を有する配列、および

C A T S G Q G A Y E E Q F F (  $\beta$  C D R 3 )、配列番号 1 6 もしくは配列番号 7 のアミノ酸 1 1 0 ~ 1 2 3、またはそれらに対して少なくとも 5 0 % の配列同一性を有する配列

を有する C D R を含む、

請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 1 1】

前記異種 T C R が、

( a ) 前記  $\alpha$  鎖可変ドメインが配列番号 9 に対して少なくとも 8 0 % の同一性を有するアミノ酸配列を含み、かつ／もしくは前記  $\beta$  鎖可変ドメインが配列番号 1 0 に対して少なくとも 8 0 % の同一性を有するアミノ酸配列を含み、

( b ) 前記  $\alpha$  鎖可変ドメインが配列番号 9 を含むアミノ酸配列を含み、かつ／もしくは前記  $\beta$  鎖可変ドメインが配列番号 1 0 を含む、

( c ) 前記  $\alpha$  鎖が配列番号 5 に対して少なくとも 8 0 % の同一性を有するアミノ酸配列を含み、かつ／もしくは前記  $\beta$  鎖が配列番号 6 に対して少なくとも 8 0 % の同一性を有するアミノ酸配列を含み、または

20

( d ) 前記  $\alpha$  鎖が配列番号 5 を含むアミノ酸配列を含み、かつ／もしくは前記  $\beta$  鎖が配列番号 6 を含むアミノ酸配列を含む

T C R を含む、請求項 1 から 1 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 2】

異種 T C R を発現または提示する前記改変された免疫応答性細胞が、異種共受容体をさらに発現または提示し、任意により、共受容体が C D 8 共受容体である、請求項 1 から 1 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 3】

前記異種 C D 8 共受容体が、ヘテロ二量体またはホモ二量体、C D 8  $\alpha$  b ヘテロ二量体または C D 8  $\alpha$   $\alpha$  ホモ二量体である、請求項 1 2 に記載の方法。

30

【請求項 1 4】

前記異種 C D 8 共受容体が、

( a ) アミノ酸配列 V L L S N P T S G、配列番号 1 7 に対して少なくとも 8 0 % の配列同一性を有する C D R 1、アミノ酸配列 Y L S Q N K P K、配列番号 1 8 に対して少なくとも 8 0 % の配列同一性を有する C D R 2、およびアミノ酸配列 L S N S I M、配列番号 1 9 に対して少なくとも 8 0 % の配列同一性を有する C D R 3、

( b ) アミノ酸配列 V L L S N P T S G、配列番号 1 7 の C D R 1、アミノ酸配列 Y L S Q N K P K、配列番号 1 8 の C D R 2、およびアミノ酸配列 L S N S I M、配列番号 1 9 の C D R 3、

40

( c ) 配列番号 3 のアミノ酸番号 2 2 ~ 2 3 5、もしくは配列番号 3 の 2 2 ~ 1 3 5 に対して少なくとも 8 0 % の配列同一性を有するアミノ酸配列、または

( d ) 配列番号 3 の配列のアミノ酸番号 2 2 ~ 2 3 5、または配列番号 3 の 2 2 ~ 1 3 5 に対して 1 0 0 % の配列同一性を有するアミノ酸配列

のうちのいずれか 1 つを含む、請求項 1 0 または 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 5】

異種 T C R を発現または提示する前記改変された免疫応答性細胞が、異種共刺激リガンド、任意により、4 - 1 B B L または C D 8 0 をさらに発現または提示する、請求項 1 から 1 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 6】

50

前記改変された免疫応答性細胞が、(a) B細胞、T細胞またはナチュラルキラー (NK) 細胞、(b) T細胞、任意によりCD4<sup>+</sup> T細胞および／またはCD8<sup>+</sup> T細胞である、請求項1から15のいずれか一項に記載の方法。

【請求項17】

前記改変された免疫応答性細胞が、CD4<sup>+</sup> T細胞の集団、もしくはCD8<sup>+</sup> T細胞であるか、またはCD4<sup>+</sup> T細胞およびCD8<sup>+</sup> T細胞の混合集団である、請求項1から16のいずれか一項に記載の方法。

【請求項18】

前記改変された免疫応答性細胞が連続的または間欠的に投与される、請求項1から17のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項19】

前記改変された免疫応答性細胞が、複数用量として投与されるかまたは単一用量として投与される、請求項1から18のいずれか一項に記載の方法。

【請求項20】

前記単一用量または複数用量が1つまたは複数の投薬サイクルで投与され、任意により、前記用量が固定用量または可変用量であってよい、請求項19に記載の方法。

【請求項21】

前記改変された免疫応答性細胞が、約5億個～約10億個の細胞、約20億個～約50億個の細胞、または約60億個～約100億個の細胞の間の用量で投与される、請求項1から20のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項22】

前記改変された免疫応答性細胞が、

(a) 1つまたは複数の投薬サイクルのそれぞれで単一用量、

(b) 1つまたは複数の投薬サイクルのそれぞれで1つまたは複数の用量、

(c) 1つまたは複数の投薬サイクルのそれぞれの第1日に単一用量、

(d) 少なくとも1つの用量が各サイクルの第1日に行われる、1つまたは複数の投薬サイクルのそれぞれで1つまたは複数の用量、

(e) 少なくとも1つの用量が各サイクルの第1日に行われる、1つまたは複数の投薬サイクルのそれぞれで1つまたは複数の用量、

(f) 単一用量

30

として投与される、請求項1から21のいずれか一項に記載の方法。

【請求項23】

前記投薬サイクルが2カ月間～6カ月間の間であるかまたは疾患の進行で継続する、請求項20から22のいずれか一項に記載の方法。

【請求項24】

前記投薬サイクルが、

(a) 改変された免疫応答性細胞の以前の投与後の疾患進行、および前記改変された免疫応答性細胞の以前の投与から12週間またはそれ以上の後で継続し、

(b) 前記腫瘍および／もしくは癌がMAGE-A4および／もしくはそのペプチド抗原を発現し、かつ／または

40

(d) MAGE-A4および／もしくはそのペプチド抗原が被験体の生体サンプル中に検出され、かつ／もしくは正常範囲を上回る、

請求項20から23のいずれか一項に記載の方法。

【請求項25】

前記投薬サイクルが、

(a) 改変された免疫応答性細胞の以前の投与後の完全もしくは部分奏効、または(b) 前記改変された免疫応答性細胞の以前の投与後に4カ月間以上の期間にわたる疾患安定、その後の疾患進行；および(c) 前記改変された免疫応答性細胞の以前の投与から12週間以上後で継続し、

(d) 前記腫瘍および／もしくは癌がMAGE-A4および／もしくはそのペプチド抗

50

原を発現し、かつ／または

(d) MAGE-A4 および／もしくはそのペプチド抗原が被験体の生体サンプル中に検出され、かつ／もしくは正常範囲を上回る、

請求項20から23のいずれか一項に記載の方法。

【請求項26】

前記改変された免疫応答性細胞が静脈内にまたは静脈内注入により投与される、請求項1から25のいずれか一項に記載の方法。

【請求項27】

治療の前に前記被験体が、米国東海岸癌臨床試験グループ（ECOG）が0～1であり、かつ／または固形癌効果判定基準（RECIST）1.1による測定可能な疾患および／または組織学的に確認された頭頸部または肺の癌／腫瘍を有する、請求項1から26のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項28】

治療の前に、前記被験体が、

(a) HLA-A遺伝子型がHLA-A\*02:05陽性である、

(b) HLA-A遺伝子型が唯一のHLA-A\*02アレルとしてHLA-A\*02:07である（例えば、HLAアレルA\*02:04およびA\*02:07を有する被験体は適格である）、

(c) HLA-A遺伝子型が唯一のHLA-A\*02アレルとして任意のA\*02ヌルアレルのHLA-A\*である、または

20

(d) 症候性CNS転移

のうちのいずれか1つまたは複数を有する場合に、前記被験体が治療から除外される、請求項1から27のいずれか一項に記載の方法。

【請求項29】

前記被験体が、標準治療、任意により白金ベース全身化学療法治療に対して不耐容である、請求項1から28のいずれか一項に記載の方法。

【請求項30】

前記頭頸部または肺の癌および／または腫瘍が、標準治療、任意により白金ベース全身化学療法治療での治療に以前に不成功であった、請求項1から29のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項31】

前記頭頸部または肺の癌および／または腫瘍が、手術（切除）、放射線療法、標的療法、免疫療法もしくは化学療法、または手術（切除）、放射線療法、放射線療法標的療法、チェックポイント阻害剤もしくは免疫療法との併用化学療法のいずれかでの治療に以前に不成功であった、請求項1から30のいずれか一項に記載の方法。

【請求項32】

前記被験体が、頭頸部もしくは肺の癌および／もしくは腫瘍を有するか、または頭頸部もしくは肺の癌および／もしくは腫瘍が、原発癌、続発癌、再燃癌もしくは難治性癌もしくは再発癌もしくは局所再発癌もしくは転移性癌、切除不能癌もしくは外科的もしくは放射線療法の選択肢がない局所限局癌もしくは手術不能癌であり、任意により癌が移植もしくは局所領域療法の対象とならない、請求項1から31のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項33】

前記頭頸部の癌および／または腫瘍が、扁平上皮頭頸部癌または頭頸部扁平上皮癌（HNSCC）であり、任意により、転移性および／または進行性および／または局所進行性および／または再発性の扁平上皮頭頸部癌または頭頸部扁平上皮癌（HNSCC）である、請求項1から32のいずれか一項に記載の方法。

【請求項34】

前記肺の癌および／または腫瘍が、NSCLC、扁平上皮NSCLC、腺扁平上皮NSCLCまたは大細胞癌、任意により、転移性および／または進行性および／または局所進行性および／または再発性のNSCLC、扁平上皮NSCLC、腺扁平上皮NSCLCま

50

たは大細胞癌のうちのいずれか1つである、請求項1から32のいずれか一項に記載の方法。

【請求項35】

異種T細胞受容体(TCR)を発現または提示する前記改変された免疫応答性細胞の投与の前に、前記被験体がリンパ球除去化学療法を受ける、請求項1から34のいずれか一項に記載の方法。

【請求項36】

前記リンパ球除去化学療法が、シクロホスファミドおよびフルダラビンの、任意により、 $500\text{mg}/\text{m}^2/\text{d} \times 3$ 日のシクロホスファミドおよび $20\text{mg}/\text{m}^2/\text{d} \times 3$ 日のフルダラビンの用量での、または $600\text{mg}/\text{m}^2/\text{d} \times 3$ 日のシクロホスファミドおよび $30\text{mg}/\text{m}^2/\text{d} \times 4$ 日の用量での投与を含む、請求項35に記載の方法。

10

【請求項37】

異種T細胞受容体(TCR)を発現または提示する前記改変された免疫応答性細胞の投与の7日～5日前または7日～4日前に、前記リンパ球除去化学療法が投与される、請求項35または36に記載の方法。

【請求項38】

被験体が癌および／または腫瘍に対する前治療を受けていない、請求項1から37のいずれか一項に記載の方法。

【請求項39】

被験体が癌および／または腫瘍の前治療を受けており、かつ／または癌および／または腫瘍の前治療が奏効していない、請求項1から37のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項40】

前記前治療が、全身および／または局所療法、任意により、手術、放射線療法、凍結療法、レーザー療法、局部療法および／または全身療法のうちのいずれか1つまたは複数、例えば、化学療法、ホルモン療法、標的薬、標的化学療法または免疫療法のうちのいずれか1つまたは複数を含む、請求項39に記載の方法。

【請求項41】

前記前治療がPD-L1結合アンタゴニストまたはPD-1結合アンタゴニストを含み、任意により、PD-1軸結合アンタゴニストまたはPD-L1結合アンタゴニストが抗体である、請求項40に記載の方法。

30

【請求項42】

前記前治療が上皮増殖因子受容体アンタゴニストを含み、任意により、セツキシマブ、エルロチニブ、ゲフィチニブまたはアファチニブのうちのいずれかを含む、請求項40に記載の方法。

【請求項43】

前記前治療が、リボプラチン、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、ネダプラチン、四硝酸トリプラチン、フェナントリプラチン、サトラプラチン、ピコプラチンのうちのいずれかから任意により選択される、白金化合物を含む化学療法を含む、請求項40に記載の方法。

【請求項44】

前記前治療が、メトトレキサート、カペシタビン、タキサン、アントラサイクリン、パクリタキセル、ドセタキセル、パクリタキセルタンパク質結合粒子、ドキソルビシン、エピルビシン、5-フルオロウラシル、シクロホスファミド、アファチニブ、ビンクリスチン、エトポシドのうちのいずれかまたはこれらの組み合わせから選択される化学療法剤を含む化学療法を含む、請求項40に記載の方法。

40

【請求項45】

前記前治療が、FEC：5-フルオロウラシル、エピルビシン、シクロホスファミド；FAC：5-フルオロウラシル、ドキソルビシン、シクロホスファミド；AC：ドキソルビシン、シクロホスファミド；EC：エピルビシン、シクロホスファミドのうちのいずれかから選択される化学療法剤を含む化学療法を含む、請求項40に記載の方法。

50

## 【請求項 46】

前記被験体が、最後の治療から12カ月以内または最後の治療から6カ月以内の再発において前治療を受けていない、請求項40から45のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 47】

前記被験体が、最後の治療から12カ月以内の再発において、または最後の治療から6カ月以内の再発において、いかなる事前のアジュバント療法（例えば、手術の後の放射線および／または化学療法）も局所領域療法も受けていない、請求項40から45のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 48】

プラセボ投与と比較して、または治療前と比較して、または無治療と比較して、または標準治療、任意により白金ベース全身化学療法治療を含む治療と比較して、前記治療が、

- (a) 無増悪生存期間、
- (b) 無増悪期間、
- (c) 奏効持続期間、
- (d) 全生存率、
- (e) 客観的奏効または客観的奏効率、
- (f) 全奏効または全奏効率、
- (g) 部分奏効または部分奏効率
- (h) 完全奏功または完全奏効率；
- (i) 疾患安定率または疾患安定中央値、
- (j) 無増悪生存期間中央値、
- (k) 無増悪期間中央値、
- (l) 奏効持続期間中央値、または
- (m) 全生存率中央値；
- (n) 客観的奏効中央値または客観的奏効率中央値、
- (o) 全奏効中央値または全奏効率中央値、
- (p) 部分奏効中央値または部分奏効率中央値、
- (q) 完全奏効中央値または完全奏効中央値、
- (r) 疾患安定率中央値または疾患安定中央値

を効果的に延長または改善する、請求項1から47のいずれか一項に記載の方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、MAGE A4またはその抗原性ペプチドに結合する特性を有する異種T細胞受容体（TCR）を発現または提示する有効量の改変された免疫応答性細胞を含む治療レジメンを被験体に投与することを含む、被験体において癌および／または腫瘍を治療するか予防するかまたはその進行を遅延させる方法、特に頭頸部癌または肺癌の治療に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

頭頸部癌の治療法：頭頸部癌は、口腔、鼻、咽頭、喉頭、副鼻腔、または唾液腺が冒される癌の一群であり、その大部分は扁平上皮癌である。これらの癌は全体としては7番目に多い癌であり、癌による死亡の原因としては9番目に多く、世界で550万人超が罹患している。この癌は、喫煙および飲酒と強く関連しているが、他の既知の危険因子はウイルス由来であり、エプスタイン-バー（Epstein-Barr）ウイルスまたはヒトパピローマウイルス感染が挙げられる。HPV+およびHPV-頭頸部癌の変異プロファイルから、これらは基本的に異なる癌であることが示されている。

## 【0003】

頭頸部癌は一般に55歳～65歳の人が罹患し、男性は女性の2倍の頻度で罹患する。診断後の平均5年生存率は42～64%であり、早期の口腔癌は治癒率が改善しているが

、大多数の患者はより進行した癌を示し、その治療は容易ではない。第一選択治療が成功した後、かなりの割合の患者が進行し、20年後の時点で9%~23%の割合で続発性原発腫瘍を発症するが、これは多くの場合、元の腫瘍の原因になったのと同じ発癌性曝露による。診断はTNM分類システムに従って病期分類され、Tは腫瘍のサイズおよび配置、Nはリンパ節転移の有無、Mは遠隔転移の有無である。T、N、およびMの特徴が組み合わされて、IからIVBまでの癌の「病期」が設定される。外科的切除および放射線療法（3D原体照射療法、強度変調放射線療法、粒子線治療、および近距離照射療法を含む）または併用化学療法レジメンは、所属リンパ節転移のある腫瘍（III期またはIV期）に対しては標準治療として、ほとんどの頭頸部癌の主要な治療コースとなっているが、所属リンパ節転移のない早期原発癌（I期またはII期）に対しては手術のみで十分な場合がある。典型的な化学療法剤はパクリタキセルとカルボプラチンとの組み合わせであるが、ドセタキセルも単独またはシスプラチンおよび／もしくはフルオロウラシルとの組み合わせで進行頭頸部癌に対して承認された治療である。免疫チェックポイント阻害剤もさらなる治療選択肢であり、ペムブロリズマブは転移性もしくは切除不能な再発性HNSCCの第一選択治療として承認されており、またはニボルマブは白金ベース化学療法中もしくはその後に疾患が進行した再発性もしくは転移性HNSCCの治療として承認されている。頭頸部扁平上皮癌に対するいくつかの標的抗体療法の選択肢としては、セツキシマブ、ペバシズマブおよびエルロチニブが挙げられ、セツキシマブと従来の化学療法であるシスプラチンとの組み合わせも挙げられる。セツキシマブおよびプラチン／5-フルオロウラシルは、第一選択レジメンとして認識されている。

10

20

#### 【0004】

頭頸部癌が咽頭を冒しているかまたは咽頭癌が咽頭の下部付近にある場合は、肺に伝播する可能性が高い。

#### 【0005】

肺癌の治療法：肺癌は米国では男性の癌関連死の原因として最も多く、女性では乳癌に次いで多く、5年生存率は20%前後である。これはDNAへの遺伝子損傷およびエピジェネティックな変化を引き起こす、喫煙、化学物質またはアスベストへの曝露および大気汚染に起因する環境発癌物質に由来し、素因となる遺伝的要因がこれと組み合わせられることもある。肺癌の約8%は遺伝的要因に関係している。この病状は、手術（切除）、化学療法、および放射線療法によって治療されることが一般的である。早期の非小細胞肺癌NSCLCに対しては肺葉の切除（肺葉切除）が選択される外科的治療であり、小細胞肺癌SCLCに対しては化学療法および／または放射線療法が典型的に使用される。

30

#### 【0006】

進行NSCLCでは、化学療法が第一選択治療として使用され、第二選択治療として使用されることもある。典型的には、2種類の薬剤が使用され、そのうちの1種類は白金製剤（シスプラチンまたはカルボプラチン）であることが多い。一般的に使用される他の薬剤は、ゲムシタビン、パクリタキセル、nab-パクリタキセルドセタキセル、ペメトレキセド、エトポシドまたはビノレルビンである。ビノレルビンとシスプラチンの組み合わせは、アジュバント療法の状況で使用される。SCLCでは、シスプラチンおよびエトポシドが最も一般的に使用される。カルボプラチン、ゲムシタビン、パクリタキセル、ビノレルビン、トポテカン、およびイリノテカンとの組み合わせも使用されることがある。放射線療法は化学療法と併用されることが多く、手術の対象とならない非小細胞肺癌患者および治療の可能性がある小細胞肺癌患者に対して、治療を目的として行われることがある。標的療法は、進行肺癌、例えば、SCLCおよびNSCLCの両方で重要性が増しており、これには例えば、チロシンキナーゼ阻害剤および上皮増殖因子受容体（EGFR）阻害剤、例えば、エルロチニブ、ゲフィチニブ、アファチニブ（例えば、EGFR突然変異またはEGFR M+肺癌に対して）、または核因子κ-Bリガンドの受容体アクチベーターに対するデノスマブモノクローナル抗体がある。

40

#### 【0007】

したがって、腫瘍および／または癌の治療、例えば、頭頸部癌または肺の癌および／ま

50

たは腫瘍の治療のための治療法であって、癌に特異的であり、中間期もしくは後期の癌または単一もしくは複数の固形腫瘍を、特に一次療法または手術が不成功であるかまたはその後には再発があった場合に治療することができ、好ましくはまた、毒性または副作用、例えば、化学療法剤の全身毒性（例えば、悪心、嘔吐、貧血、および血小板減少症）または放射線療法による組織損傷のリスクを最小限に抑えるかまたは軽減する治療法を提供することが望ましい。

【0008】

本発明は、MAGE A4に結合する特性、特にGVYDGREHTV、配列番号2に特異的に結合する特性を有する異種T細胞受容体（TCR）を発現または提示する有効量の改変されたT細胞を含む治療レジメンを被験体に投与することを含む、被験体における頭頸部または肺の癌および／または腫瘍の治療に関し、およびそれを例示する。特に、HLA-A2拘束性MAGE A4ペプチドGVYDGREHTV、配列番号2は、新規な免疫療法介入の好適な標的となり、このペプチドは天然にプロセッシングされ、頭頸部癌および肺癌の株から単離されている。

【発明の概要】

【0009】

本発明の第1の態様によれば、MAGE A4またはそのMAGE A4抗原性ペプチドに結合する異種T細胞受容体（TCR）またはキメラ抗原受容体（CAR）を発現または提示する有効量の改変された免疫応答性細胞を含む治療レジメンを被験体に投与することを含む、被験体において頭頸部または肺の癌および／または腫瘍を治療するか予防するかまたはその進行を遅延させる方法が提供される。

【0010】

本発明によれば、TCRまたはCARは、MAGE A4またはその抗原性ペプチド、例えば、ヒトMAGE A4または配列番号1のMAGE A4またはその抗原性ペプチドに結合することができる。TCRまたはCARは、配列番号2、GVYDGREHTVを含む抗原性ペプチドに結合することができる。

【0011】

本発明はさらに、被験体において癌および／または腫瘍を治療するか予防するかまたはその進行を遅延させるのに使用するための、MAGE A4またはそのMAGE A4抗原性ペプチドに結合する異種T細胞受容体（TCR）またはキメラ抗原受容体（CAR）を発現または提示する改変された免疫応答性細胞を提供する。

【0012】

複数の実施形態では、異種T細胞受容体（TCR）は、GVYDGREHTV、配列番号2を含むMAGE A4のペプチド抗原に結合するTCRである。

【0013】

ある特定の実施形態では、本発明による使用は、異種T細胞受容体（TCR）を発現または提示する有効量の改変された免疫応答性細胞を含む治療レジメンを被験体に投与することを含む。

【0014】

免疫応答性細胞

本発明によれば、改変された免疫応答性細胞は、B、Tまたはナチュラルキラー（NK）細胞を含むリンパ系統の細胞であり得る。改変された免疫応答性細胞は、T細胞、ナチュラルキラーT（NKT）細胞を含むリンパ系統の細胞、ならびに胚性幹細胞、および多能性幹細胞（例えば、そこからリンパ系細胞が分化し得るもの）を含むその前駆体であり得る。T細胞は、胸腺において成熟し、かつ細胞媒介免疫を主に担うリンパ球であり、かつ適応免疫系にも関与することができる。本発明によれば、T細胞としては、限定するものではないが、ヘルパーT細胞、細胞傷害性T細胞、メモリーT細胞（セントラルメモリーT細胞、幹細胞様メモリーT細胞（または幹様メモリーT細胞）を含む）、および2種類のエフェクターメモリーT細胞：例えばTEM細胞およびTEMRA細胞、調節T細胞（サブレッサーT細胞としても知られる）、ナチュラルキラーT細胞、粘膜関連不変T細胞

10

20

30

40

50

胞、およびガンマデルタT細胞が挙げられ得る。細胞傷害性T細胞（CTLまたはキラーT細胞）は、感染した体細胞または腫瘍細胞の死滅を誘導することが可能なTリンパ球のサブセットである。被験体自身のT細胞を、異種TCRまたはCARの導入によって、特定の抗原を標的とするように遺伝子操作することができる。好ましくは、改変された免疫応答性細胞はT細胞であり、任意により、CD4<sup>+</sup> T細胞またはCD8<sup>+</sup> T細胞である。したがって、改変された免疫応答性細胞は、T細胞、任意によりCD4<sup>+</sup> T細胞もしくはCD8<sup>+</sup> T細胞であってもよく、または改変された免疫応答性細胞は、改変されたT細胞、任意によりCD4<sup>+</sup> T細胞、もしくはCD8<sup>+</sup> T細胞の集団；もしくはCD4<sup>+</sup> T細胞とCD8<sup>+</sup> T細胞の混合集団であってもよい。

【0015】

異種TCR／CAR

本発明によれば、改変された免疫応答性細胞は、異種T細胞受容体（TCR）または異種キメラ抗原受容体（CAR）を発現することができる（例えば、細胞は異種TCRまたはCARをコードする核酸配列を含むように、例えば、遺伝子ノックインによって、形質導入または操作される）。抗原の結合に際して、改変された免疫応答性細胞は、抗原を担持する細胞に対するT細胞エフェクター機能および／または細胞溶解作用を示すことができ、かつ／または増殖および／もしくは細胞分裂を受けることができる。特定の実施形態では、異種TCRを含む改変された免疫応答性細胞は、同じ癌および／もしくは腫瘍抗原および／またはペプチド（抗原性ペプチド）を標的とするキメラ抗原受容体（CAR）を含む細胞と比較して、同等または良好な治療的効力を示す。異種TCRもしくはCARを含む活性化された改変された免疫応答性細胞は、限定するものではないが、TNF $\alpha$ 、IFN $\gamma$ およびIL2を含み得る抗腫瘍サイトカインを分泌することができる。

【0016】

本発明によれば、改変された免疫応答性細胞は、異種T細胞受容体（TCR）または異種キメラ抗原受容体（CAR）をコードする核酸、構築物またはベクター、または異種核酸、構築物またはベクターを含むことができる。任意により、TCRは、親和性強化型TCR、例えば、特異的ペプチド強化型親和性受容体（SPEAR）TCRであり得る。

【0017】

用語「異種」または「外因性」とは、細胞または宿主細胞などの特定の生物学的系に対して外来性であり、かつその系には天然に存在せず、人工的または組換え的手段により系へと導入することができる、ポリペプチドまたは核酸を意味する。したがって、異種であるTCRまたはCARの発現は、それにより免疫原性細胞、例えば、T細胞の免疫原性特異性を変化させることができ、それにより、それらが、癌を有する個体の癌細胞の表面上に存在する1種もしくは複数の腫瘍または癌抗原および／またはペプチドを認識するか、またはそれに対する改善された認識を示すようになる。免疫原性細胞またはT細胞の改変およびそれらの引き続く拡大は、*in vitro*および／または*ex vivo*で行うことができる。

【0018】

癌／腫瘍抗原またはペプチド抗原

本発明によれば、癌および／もしくは腫瘍抗原またはそのペプチド抗原は、癌精巢抗原、例えば、MAGE、黒色腫関連抗原またはMAGEA遺伝子ファミリーのメンバー、例えば、MAGE A1、A2、A3、A4、A5、A6、A7、A8、A9、A10、A11もしくはA12のうちのいずれか1種、またはそのペプチド抗原であり得る。好ましくは、腫瘍抗原は、MAGE-A4、配列番号1、またはそのペプチド抗原である。好ましくは、癌および／または腫瘍抗原ペプチドは、アミノ酸配列GVYDGREHTV、配列番号2を含むかまたは有する。

【0019】

共刺激リガンド

本発明によれば、改変された免疫応答性細胞は、外因性または組換え（例えば、細胞は共刺激リガンドをコードする核酸配列を含むように、例えば、遺伝子ノックインによって

10

20

30

40

50

、形質導入または操作される)の少なくとも1種、任意により1種、2種、3種または4種の共刺激リガンドをさらに含むことができる。改変された免疫応答性細胞は、異種TCRまたはCARと、少なくとも1種の外因性または異種共刺激リガンドとを共発現することができる。異種TCRまたはCARと少なくとも1種の外因性共刺激リガンドとの相互作用は、非抗原特異的なシグナルおよび／または細胞の活性化をもたらす得る。共刺激リガンドとしては、限定するものではないが、腫瘍壊死因子(TNF)スーパーファミリーのメンバー、および免疫グロブリン(Ig)スーパーファミリーリガンドが挙げられる。TNFは、全身性炎症に関与するサイトカインであり、かつ急性期反応を刺激する。TNFスーパーファミリーのメンバーとしては、限定するものではないが、神経成長因子(NGF)、CD40L(CD40L)/CD154、CD137L/4-1BBL、TNF- $\alpha$ 、CD134L/OX40L/CD252、CD27L/CD70、Fasリガンド(FasL)、CD30L/CD153、腫瘍壊死因子 $\beta$ (TNF $\beta$ )/リンホトキシン- $\alpha$ (LT $\alpha$ )、リンホトキシン- $\beta$ (LT $\beta$ )、CD257/B細胞活性化因子(BAFF)/BLyS/THANK/TALL-1、グルココルチコイド誘導型TNF受容体リガンド(GITRL)、およびTNF関連アポトーシス誘導性リガンド(TRAIL)、LIGHT(TNFSF14)が挙げられる。免疫グロブリン(Ig)スーパーファミリーは、細胞の認識、結合または接着プロセスに関与する細胞表面タンパク質および可溶性タンパク質の大きな群である。これらのタンパク質は、免疫グロブリンと構造的特徴を共有し、免疫グロブリンドメイン(折り畳み)を保有する。免疫グロブリンスーパーファミリーリガンドとしては、限定するものではないが、両方ともCD28に対するリガンドであるCD80およびCD86が挙げられる。特定の実施形態では、少なくとも1種の共刺激リガンドは、4-1BBL、CD275、CD80、CD86、CD70、OX40L、CD48、TNFRSF14、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される。少なくとも1種の外因性または組換え共刺激リガンドは、4-1BBLまたはCD80であり得、好ましくは、少なくとも1種の外因性または組換え共刺激リガンドは4-1BBLである。改変された免疫応答性細胞は、2種の外因性または組換え共刺激リガンドを含むことができ、好ましくは、2種の外因性または組換え共刺激リガンドは、4-1BBLおよびCD80である。

10

20

#### 【0020】

改変された免疫応答性細胞は、免疫抑制性の腫瘍微小環境を克服する外因性または組換え(例えば、細胞は発現するように、例えば、遺伝子ノックインなどによって形質導入または操作される)の少なくとも1種の構築物を含むことができる。そのような構築物は、限定するものではないが、環状AMPホスホジエステラーゼおよびドミナントネガティブトランスフォーミング増殖因子 $\beta$ (TGF $\beta$ )受容体IIであり得る。改変された免疫応答性細胞、改変されたT細胞または改変されたT細胞の集団は、前記細胞の細胞溶解活性に正の効果を及ぼすサイトカインを放出するように操作することができる。そのようなサイトカインとしては、限定するものではないが、インターロイキン-7、インターロイキン-15およびインターロイキン-21が挙げられる。

30

#### 【0021】

#### 特異的結合性TCR/CAR

40

本発明によれば、改変された免疫応答性細胞、例えば、改変されたT細胞は、疾患状態または癌性状態に罹患した被験体、患者または癌患者の腫瘍細胞および／または組織および／または癌細胞および／または組織に結合または特異的に結合し、任意により、本明細書中に記載される癌および／または腫瘍抗原またはそのペプチド抗原を発現または提示する異種TCRまたはCARを発現するように改変され得る。被験体、患者または癌患者は、その後、本発明による改変された免疫応答性細胞または改変されたT細胞またはその集団によって治療され得る。改変された免疫応答性細胞または改変されたT細胞を用いる本発明による治療のために好適な癌患者は、腫瘍および／または癌を有する個体または被験体から腫瘍および／または癌細胞のサンプルを得ること；ならびに改変された免疫応答性細胞によって発現されるTCRまたはCARに癌細胞が結合することを同定すること、を

50

含む方法によって同定され得る。

【0022】

本発明によれば、異種TCRまたはCARは、癌および／または腫瘍抗原またはそのペプチド抗原に結合または特異的に結合する。本発明によれば、異種TCRまたはCARは、癌性状態に関連し、かつ／または腫瘍もしくは癌細胞もしくは組織によって提示される癌および／または腫瘍抗原またはそのペプチド抗原に結合または特異的に結合する。

【0023】

本発明によれば、癌性状態は、頭頸部または肺の癌および／または腫瘍であり得る。

【0024】

特異性とは、異種TCRまたはCARと特異的標的癌および／もしくは腫瘍抗原またはそのペプチド抗原との間の結合性の強度を説明し、かつ解離定数、 $K_d$ 、すなわち、受容体リガンド系に対する結合状態と未結合状態との比率により記載することができる。加えて、異種TCRまたはCARが結合できる異なる癌および／もしくは腫瘍抗原またはそのペプチド抗原が少ないほど、その結合特異性が大きくなる。本発明によれば、異種TCRまたはCARは、10種、9種、8種、7種、6種、5種、4種、3種、2種未満の異なる癌および／もしくは腫瘍抗原またはそのペプチド抗原に結合することができる。

【0025】

本発明によれば、異種TCRまたはCARは、例えば、MAGE A4またはその抗原性ペプチド、例えば、ヒトMAGE A4もしくは配列番号1のMAGE A4またはその抗原性ペプチド、または配列番号2、GVYDGREHTVを含むかまたはそれからなる抗原性ペプチドに、任意により表面プラズモン共鳴を用いて、任意により25℃、任意により6.5～6.9または7.0～7.5のpHで測定される、0.01μM～100μM、0.01μM～50μM、0.01μM～20μM、0.05μM～20μMもしくは0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1μM、0.15μM、0.2μM、0.25μM、0.3μM、0.35μM、0.4μM、0.45μM、0.5μM、0.55μM、0.6μM、0.65μM、0.7μM、0.75μM、0.8μM、0.85μM、0.9μM、0.95μM、1.0μM、1.5μM、2.0μM、2.5μM、3.0μM、3.5μM、4.0μM、4.5μM、5.0μM、5.5μM、6.0μM、6.5μM、7.0μM、7.5μM、8.0μM、8.5μM、9.0μM、9.5μM、10.0μM；または10μM～1000μM、10μM～500μM、50μM～500μMもしくは10、20、30、40、50、60、70、80、90、100μM、150μM、200μM、250μM、300μM、350μM、400μM、450μM、500μMの解離定数を有して結合することができる。解離定数、 $K_D$ または $k_{off}/k_{on}$ は、解離速度定数 $k_{off}$ 、および結合速度定数 $k_{on}$ を実験的に測定することにより、決定することができる。TCR解離定数は、可溶性形態のTCRを用いて測定することができ、TCRは、TCRα鎖可変ドメインおよびTCRβ鎖可変ドメインを含む。したがって、本発明に従う使用のための異種TCRまたはCARは、任意によりペプチド提示分子、例えば、HLAとの、例えば、HLA-A\*02またはHLA-A\*0201との複合体中での、代替的には、ペプチド提示分子との複合体中での提示を有せずに、例えば、0.01μM～100μM、例えば、50μM、100μM、200μM、500μM、好ましくは0.05μM～20.0μMの解離定数を伴って、GVYDGREHTV、配列番号2を提示するHLAに、効率的にかつ／または高い親和性を有して結合することが可能である。

【0026】

本発明によれば、改変された免疫応答性細胞、例えば、改変されたT細胞は、任意により、癌性状態と関連し、かつ／または癌細胞もしくは組織の腫瘍により提示される、癌および／もしくは腫瘍抗原またはそのペプチド抗原に結合すること、特異的に結合すること、かつ／または高い親和性で結合することができる異種TCRまたはCARを含むことができ；任意により、癌および／もしくは腫瘍抗原またはそのペプチド抗原は、任意により

10

20

30

40

50

ペプチド提示分子、例えば、HLAとの、例えば、HLA-A\*02またはHLA-A\*0201との複合体中での、代替的には、ペプチド提示分子、例えば、HLAとの複合体中での提示を伴わずに、異種TCRまたはCARにより認識される（すなわち、MAGE-A4もしくはそのペプチド抗原、またはGVYDGREHTV、配列番号2を含むMAGE-A4のペプチド抗原は、ペプチド提示分子とは独立に提示され得る）。例えば、癌および／もしくは腫瘍抗原またはそのペプチド抗原は、MAGE-A4、またはその抗原性ペプチド、例えば、ヒトMAGE-A4もしくは配列番号1のMAGE-A4またはその抗原性ペプチド、または配列番号2、GVYDGREHTVを含むかまたはそれからなる抗原性ペプチドである。

#### 【0027】

本発明によれば、異種T細胞受容体（TCR）またはCAR、および異種T細胞受容体（TCR）またはCARを含む改変された免疫応答性細胞は、内因的に発現される腫瘍細胞表面の癌および／もしくは腫瘍抗原またはそのペプチド抗原に対する結合特性を有し得、任意により、結合性は、ペプチド提示または抗原提示分子、例えば、主要組織適合性複合体（MHC）またはヒト白血球抗原（HLA）または主要組織適合性複合体クラス関連タンパク質（MR）1との複合体としての細胞表面抗原の提示とは独立している。例えば、癌および／もしくは腫瘍抗原またはそのペプチド抗原は、MAGE-A4、またはその抗原性ペプチド、例えば、ヒトMAGE-A4もしくは配列番号1のMAGE-A4またはその抗原性ペプチド、または配列番号2、GVYDGREHTVを含むかまたはそれからなる抗原性ペプチドである。

#### 【0028】

本発明によれば、TCRまたはCAR結合性は、任意により、近縁の癌および／もしくは腫瘍抗原またはペプチド抗原配列と比較して、1種の癌および／または腫瘍抗原、例えば、ヒトMAGE-A4もしくは配列番号1のMAGE-A4またはその抗原性ペプチド、または配列番号2、GVYDGREHTVを含むかまたはそれからなる抗原性ペプチドに対して特異的であり得る。近縁の癌および／もしくは腫瘍抗原またはペプチド抗原配列は、類似もしくは同一の長さを有し得、かつ／または類似の個数もしくは同一の個数のアミノ酸残基を有し得る。近縁のペプチド抗原配列は、50もしくは60もしくは70もしくは80～90%の同一性、好ましくは80～90%の同一性を共有し得、かつ／または1、2、3もしくは4個のアミノ酸残基分、異なることができる。近縁のペプチド配列は、配列GVYDGREHTV、配列番号2を含むかまたは有するポリペプチド配列に由来することができる。

#### 【0029】

結合親和性は、平衡法（例えば、酵素結合免疫吸着アッセイ（ELISA）または放射免疫アッセイ（RIA））、または動力学（例えば、BIACORE（商標）分析）により決定することができる。結合力は、例えば、相互作用の価数を考慮した、複数部位での2つの分子相互の結合性の強度の合計である。本発明によれば、免疫応答性細胞は、異種TCRもしくはCARを欠損するかまたは別の異種TCRもしくはCARを有する免疫応答性細胞と比較して、癌および／もしくは腫瘍抗原またはそのペプチド抗原、あるいは癌細胞もしくは組織の腫瘍により提示されかつ異種TCRもしくはCARにより認識される癌および／もしくは腫瘍抗原またはそのペプチド抗原に対して改善された親和性および／または結合力を示すことができる。

#### 【0030】

##### 選択的結合性TCR／CAR

本発明によれば、異種TCRまたはCARは、任意により、癌性状態と関連し、かつ／または癌細胞もしくは組織の腫瘍により提示される、癌および／もしくは腫瘍抗原またはそのペプチド抗原に選択的に結合することができ；任意により、癌および／もしくは腫瘍抗原またはそのペプチド抗原は、好ましくは腫瘍細胞または癌細胞もしくは組織によって発現される、任意により、ペプチド提示分子、例えば、主要組織適合性複合体（MHC）またはHLA、任意によりクラスIまたはII、例えば、HLA-A2との、またはHL

10

20

30

40

50

A-A\*02、HLA-A\*02:01、HLA-A\*02:02、HLA-A\*02:03、HLA-A\*02:04、HLA-A\*02:06、HLA-A\*02:642もしくはHLA-A\*02:07から選択されるもの、好ましくはHLA-A\*02:01もしくはHLA-A\*02との複合体中で；代替的には、ペプチド提示分子またはHLAとの複合体中での提示を伴わずに、異種TCRまたはCARにより認識される。好ましくは、癌性状態は頭頸部または肺の癌および／または腫瘍である。

#### 【0031】

選択的結合性とは、異種TCRまたはCARが、別の抗原と比較して、ある癌および／もしくは腫瘍抗原またはそのペプチド抗原に対して大きな親和性を有して結合することを意味する。選択的結合性は、異種TCRまたはCARとの複合体中での、あるリガンド抗原による別のリガンド抗原の置換に対する平衡定数により表される。

#### 【0032】

本発明によれば、癌性状態は、頭頸部または肺の癌および／または腫瘍であり得る。

#### 【0033】

特異的／選択的結合性TCR／CAR

本発明によれば、異種TCRまたはCAR結合性は、MAGE-A4、またはそのペプチド抗原であり得る癌および／もしくは腫瘍抗原またはそのペプチド抗原に対して選択的かつ／または特異的である。好ましくは、腫瘍抗原は、MAGE-A4またはそのペプチド抗原である。好ましくは、癌および／または腫瘍抗原ペプチドは、アミノ酸配列GVYDGREHTV、配列番号2を含むかまたは有する。本発明によれば、異種TCRまたはCARは、癌および／もしくは腫瘍抗原またはそのペプチド抗原、すなわち、癌および／または腫瘍抗原のペプチド断片（pHLA）を提示または表示する、ペプチド提示分子、例えば、HLAに、結合および／または特異的に結合および／または選択的に結合することができ、HLAは、全部がHLAクラス1であるMHCクラスI（A、B、およびC）もしくはその特異的対立遺伝子に対応するか、またはHLAはMHCクラスII（DP、DM、DO、DQ、およびDR）もしくはその特異的対立遺伝子に対応し、好ましくは、HLAはクラス1であり、好ましくは、対立遺伝子は、HLA-A2もしくはHLA-A\*02またはHLA-A2+もしくはHLA-A\*02陽性HLAであり、好ましくはHLA-A\*0201である。あるいは、異種TCRまたはCARは、HLAにより提示または表示されていない、癌および／もしくは腫瘍抗原またはそのペプチド抗原に結合および／または特異的に結合および／または選択的に結合することができる。

#### 【0034】

好ましくは、異種TCRまたはCARは、免疫応答性細胞により天然に発現されない（すなわち、TCRまたはCARは外因性または異種である）。異種TCRは、 $\alpha\beta$ TCRヘテロ二量体を含み得る。異種TCRまたはCARは、組換えもしくは合成もしくは人工TCRまたはCAR、すなわち、天然に存在しないCARまたはTCRであり得る。例えば、異種TCRは、特異的癌および／もしくは腫瘍抗原またはそのペプチド抗原に対するその親和性または結合力を増大させるために遺伝子操作することができる（すなわち、親和性強化型TCRまたは特異的ペプチド強化型親和性受容体（SPEAR）TCR）。親和性強化型TCRまたは（SPEAR）TCRは、天然に存在するTCRに対して1個または複数の突然変異、例えば、TCR $\alpha$ 鎖および $\beta$ 鎖の可変領域の超可変相補性決定領域（CDR）中の1個または複数の突然変異を含み得る。これらの突然変異は、任意により、腫瘍および／または癌細胞および／または組織により発現された場合に、癌および／もしくは腫瘍抗原もしくはそのペプチド抗原のペプチド断片、または癌および／もしくは腫瘍抗原のペプチド断片を提示するMHCに対するTCRの親和性を高め得る。親和性強化型または成熟型TCRを生成する好適な方法としては、ファージまたは酵母ディスプレイを用いるTCR突然変異体のライブラリーのスクリーニングが挙げられ、当技術分野で周知である（例えば、Robbins et al J Immunol (2008) 180(9):6116; San Miguel et al (2015) Cancer Cell 28 (3) 281-283; Schmitt et al (2013) Blood 122 348-256; Jiang et al (2015) Cancer Discovery 5 901を参照されたい）

10

20

30

40

50

。好ましい親和性強化型 TCR は、MAGE ファミリーの癌および／または腫瘍抗原、例えば、MAGE A4 またはそのペプチド抗原、例えば、配列 G V Y D G R E H T V、配列番号 2 を含むかまたはそれからなるそのペプチドを発現する腫瘍または癌細胞に結合し得る。

#### 【0035】

本発明によれば、異種 TCR は、配列番号 5 の  $\alpha$  鎖参照アミノ酸配列またはその変異体および配列番号 7 の  $\beta$  鎖参照アミノ酸配列またはその変異体を含み得る MAGE-A4 TCR であり得る。変異体は、参照アミノ酸配列に対して少なくとも 20%、少なくとも 25%、少なくとも 30%、少なくとも 35%、少なくとも 40%、少なくとも 45%、少なくとも 50%、少なくとも 55%、少なくとも 60%、少なくとも 65%、少なくとも 70%、少なくとも 75%、少なくとも 80%、少なくとも 85%、少なくとも 90%、少なくとも 95%、少なくとも 98% または少なくとも 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を有し得る（例えば、 $\alpha$  鎖参照配列および／または  $\beta$  鎖参照配列のいずれかと比較して）。TCR は、配列番号 6 の  $\alpha$  鎖参照ヌクレオチド配列またはその変異体および配列番号 8 の  $\beta$  鎖参照ヌクレオチド配列またはその変異体によりコードされ得る。変異体は、参照ヌクレオチド配列に対して少なくとも 20%、少なくとも 25%、少なくとも 30%、少なくとも 35%、少なくとも 40%、少なくとも 45%、少なくとも 50%、少なくとも 55%、少なくとも 60%、少なくとも 65%、少なくとも 70%、少なくとも 75%、少なくとも 80%、少なくとも 85%、少なくとも 90%、少なくとも 95%、少なくとも 98% または少なくとも 99% の配列同一性を有するヌクレオチド配列を有し得る（例えば、 $\alpha$  鎖参照配列および／または  $\beta$  鎖参照配列のいずれかと比較して）。

#### 【0036】

本発明によれば、TCR は、TCR  $\alpha$  鎖可変ドメインおよび TCR  $\beta$  鎖可変ドメインを含み得、

(i)  $\alpha$  鎖可変ドメインは、配列

V S P F S N ( $\alpha$  CDR1)、配列番号 11 または配列番号 5 のアミノ酸 48～53、  
L T F S E N ( $\alpha$  CDR2)、配列番号 12 または配列番号 5 のアミノ酸 71～76、

および

C V V S G G T D S W G K L Q F ( $\alpha$  CDR3)、配列番号 13 または配列番号 5 のアミノ酸 111～125

を有する CDR を含み、かつ／あるいは

(ii)  $\beta$  鎖可変ドメインは、配列

K G H D R ( $\beta$  CDR1)、配列番号 14 または配列番号 7 のアミノ酸 46～50、  
S F D V K D ( $\beta$  CDR2)、配列番号 15 または配列番号 7 のアミノ酸 68～73、

および

C A T S G Q G A Y E E Q F F ( $\beta$  CDR3)、配列番号 16 または配列番号 7 のアミノ酸 110～123

を有する CDR を含むか；または

それらに対して少なくとも 20%、少なくとも 25%、少なくとも 30%、少なくとも 35%、少なくとも 40%、少なくとも 45%、少なくとも 50%、少なくとも 55%、少なくとも 60%、少なくとも 65%、少なくとも 70%、少なくとも 75%、少なくとも 80%、少なくとも 85%、少なくとも 90%、少なくとも 95%、少なくとも 98% もしくは少なくとも 99% の配列同一性、それぞれ任意によりそれらに対して 100% の配列同一性を有する配列を含む。

#### 【0037】

したがって、TCR は、 $\alpha$  鎖可変ドメインが配列番号 9 もしくは配列番号 6 のアミノ酸残基 1～136 の配列に対して少なくとも 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99% または 100% の同一性を有するアミノ酸配列を含み、かつ／あるいは  $\beta$  鎖可変ドメインが配列番号 10 もしくは配列番号 7 のアミノ酸残基 1～133 の配列に対して少なくとも 70%、75%、80%、85%、90%、95

10

20

30

40

50

%、96%、97%、98%、99%または100%の同一性を有するアミノ酸配列を含む、TCRを含み得る。

【0038】

用語「前駆体TCR」は、それぞれ配列番号5および7のMAGE-A4 TCR $\alpha$ 鎖およびMAGE-A4 TCR $\beta$ 鎖を含むTCRを意味するために本明細書中で用いられる。前駆体TCRと等しいか、等価であるかもしくは前駆体TCRよりも高い親和性および／またはペプチド-HLA複合体に関する前駆体TCRと等しいか、等価であるかもしくは前駆体TCRよりも遅いoff速度を有する、前駆体TCRに対して突然変異または改変されているTCRを提供することが望ましい。本発明によれば、異種TCRは、前駆体TCRに対して $\alpha$ 鎖可変ドメインおよび／または $\beta$ 鎖可変ドメイン中に存在する2個以上の突然変異を有し得、かつ「遺伝子操作型TCR」または「突然変異体TCR」と表すことができる。これらの突然変異は、MAGE-A4またはそのペプチド抗原に対する結合親和性および／または特異性および／または選択性および／または結合力を改善することができる。特定の実施形態では、 $\alpha$ 鎖可変ドメイン中に1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個もしくは8個の突然変異、例えば、4個もしくは8個の突然変異、および／または $\beta$ 鎖可変ドメイン中に1個、2個、3個、4個もしくは5個の突然変異、例えば、5個の突然変異がある。一部の実施形態では、本発明のTCRの $\alpha$ 鎖可変ドメインは、配列番号9のアミノ酸残基の配列に対して少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%または少なくとも99%の同一性を有するアミノ酸配列を含み得る。一部の実施形態では、本発明のTCRの $\beta$ 鎖可変ドメインは、配列番号10のアミノ酸残基の配列に対して少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%または少なくとも99%の同一性を有するアミノ酸配列を含み得る。

【0039】

本発明によれば、異種TCRは、 $\alpha$ 鎖可変ドメインが、配列番号9もしくは配列番号5のアミノ酸残基1～136のアミノ酸配列、あるいはそのアミノ酸残基1～47、54～70、77～110および126～136がそれぞれ配列番号9のアミノ酸残基1～47、54～70、77～110および126～136の配列に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%もしくは99%の同一性を有し、かつ／またはアミノ酸残基48～53、71～76および111～125、それぞれ、CDR1、CDR2、CDR3が配列番号9のアミノ酸残基48～53、71～76および111～125、それぞれ、CDR1、CDR2、CDR3の配列に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%もしくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を含む、TCRを含み得る。

【0040】

本発明によれば、TCRは、 $\alpha$ 鎖可変ドメインにおいて、

(i) そのアミノ酸残基1～47が、(a) 配列番号9のアミノ酸残基1～47の配列に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%もしくは95%の同一性を有し得るか、または(b) 配列番号9の残基1～47に対して挿入または欠失された1個、2個もしくは3個のアミノ酸残基を有し得、

(ii) アミノ酸残基48～53が、VSPFSN、CDR1、配列番号11または配列番号9のアミノ酸48～53であり、

(iii) そのアミノ酸残基54～70が、(a) 配列番号9のアミノ酸残基54～70の配列に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%もしくは95%の同一性を有し得るか、または(b) 配列番号9のアミノ酸残基54～70の配列に対して挿入または欠失された1個、2個もしくは3個のアミノ酸残基を有し得、

(iv) アミノ酸残基71～76が、LTFSEN、CDR2、配列番号12または配列番号9のアミノ酸71～76であり得、

(v) そのアミノ酸残基 77～110 が、配列番号 9 のアミノ酸残基 77～110 の配列に対して少なくとも 70 %、75 %、80 %、85 %、90 % もしくは 95 % の同一性を有し得るか、または配列番号 9 のアミノ酸残基 77～110 の配列に対して 1 個、2 個もしくは 3 個の挿入、欠失または置換を有し得、

(vi) アミノ酸 111～125 が、C V V S G G T D S W G K L Q F、C D R 3、配列番号 13 または配列番号 9 のアミノ酸 111～125 であり得、

(vii) そのアミノ酸残基 126～136 が、配列番号 9 のアミノ酸残基 126～136 の配列に対して少なくとも 70 %、75 %、80 %、85 %、90 % もしくは 95 % の同一性を有し得るか、または配列番号 9 のアミノ酸残基 126～136 の配列に対して 1 個、2 個もしくは 3 個の挿入、欠失または置換を有し得る、  
の配列の T C R を含み得る。

10

#### 【0041】

本発明によれば、T C R は、β 鎖可変ドメインが、配列番号 10 のアミノ酸配列、またはそのアミノ酸残基 1～45、51～67、74～109、124～133 がそれぞれ配列番号 10 のアミノ酸残基 1～45、51～67、74～109、124～133 の配列に対して少なくとも 70 %、75 %、80 %、85 %、90 % もしくは 95 % の同一性を有し、かつアミノ酸残基 46～50、68～73 および 110～123 が配列番号 10 のアミノ酸残基 46～50、68～73 および 110～123、それぞれ、C D R 1、C D R 2、C D R 3 の配列に対して少なくとも 70 %、75 %、80 %、85 %、90 % もしくは 95 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む、T C R を含み得る。

20

#### 【0042】

本発明によれば、T C R は、β 鎖可変ドメインにおいて、

(i) そのアミノ酸残基 1～45 が、(a) 配列番号 10 のアミノ酸残基 1～45 の配列に対して少なくとも 70 %、75 %、80 %、85 %、90 % もしくは 95 % の同一性を有し得るか、または (b) 配列番号 10 の残基 1～45 に対して挿入または欠失された 1 個、2 個もしくは 3 個のアミノ酸残基を有し得、

(ii) アミノ酸残基 46～50 が、K G H D R、C D R 1、配列番号 14 または配列番号 10 のアミノ酸 46～50 であり、

(iii) そのアミノ酸残基 51～67 が、(a) 配列番号 10 のアミノ酸残基 51～67 の配列に対して少なくとも 70 %、75 %、80 %、85 %、90 % もしくは 95 % の同一性を有し得るか、または (b) 配列番号 10 のアミノ酸残基 51～67 の配列に対して挿入または欠失された 1 個、2 個もしくは 3 個のアミノ酸残基を有し得、

30

(iv) アミノ酸残基 68～73 が、S F D V K D、C D R 2、配列番号 15 または配列番号 10 のアミノ酸 68～73 であり得、

(v) そのアミノ酸残基 74～109 が、配列番号 10 のアミノ酸残基 74～109 の配列に対して少なくとも 70 %、75 %、80 %、85 %、90 % もしくは 95 % の同一性を有し得るか、または配列番号 10 のアミノ酸残基 74～109 の配列に対して 1 個、2 個もしくは 3 個の挿入、欠失または置換を有し得、

(vi) アミノ酸 110～123 が、C A T S G Q G A Y E E Q F F、C D R 3、配列番号 16 または配列番号 10 のアミノ酸 110～123 であり得、

40

(vii) そのアミノ酸残基 124～133 が、配列番号 10 のアミノ酸残基 124～133 の配列に対して少なくとも 70 %、75 %、80 %、85 %、90 % もしくは 95 % の同一性を有し得るか、または配列番号 10 のアミノ酸残基 124～133 の配列に対して 1 個、2 個もしくは 3 個の挿入、欠失または置換を有し得る、  
の配列の T C R を含み得る。

#### 【0043】

本発明によれば、T C R は、配列番号 9 の α 鎖可変ドメインおよび／または配列番号 10 の β 鎖可変ドメインを含む T C R を含み得る。本発明によれば、T C R は、配列番号 5 の α 鎖および／または配列番号 7 の β 鎖を含む T C R を含み得る。

#### 【0044】

50

アミノ酸およびヌクレオチドの配列同一性は、一般に、アルゴリズム G A P ( G C G W i s c o n s i n P a c k a g e (商標)、A c c e l r y s , S a n D i e g o C A ) を参照して定義される。G A P は、N e e d l e m a n & W u n s c h のアルゴリズム ( J . M o l . B i o l . ( 48) : 444-453 ( 1970 ) ) を使用して、マッチの数を最大化し、かつギャップの数を最小化するように 2 つの完全な配列を整列化する。一般に、デフォルトパラメータが使用され、ギャップ作成ペナルティ = 12 であり、ギャップ伸長ペナルティ = 4 である。G A P の使用が好ましいと思われるが、他のアルゴリズム、例えば、B L A S T 、 p s i B L A S T または T B L A S T N (これは Altschul et al. ( 1990 ) J . M o l . B i o l . 215 : 405-410 の方法を使用する)、F A S T A (これは P e a r s o n and Lipman ( 1988 ) P N A S U S A 85 : 2444-2448 の方法を使用する)、または S m i t h - W a t e r m a n アルゴリズム ( Smith and Waterman ( 1981 ) J . M o l B i o l . 147 : 195-197 ) を、一般にデフォルトのパラメータを採用して使用することもできる。

10

#### 【 0 0 4 5 】

特定のアミノ酸配列変異体は、1 アミノ酸、2、3、4、5 ~ 10、10 ~ 20 または 20 ~ 30 アミノ酸の挿入、付加、置換または欠失によって参照配列と異なり得る。一部の実施形態では、変異体配列は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 個またはそれ以上の残基が挿入、欠失または置換された参照配列を含み得る。例えば、最大 15 個、最大 20 個、最大 30 個、または最大 40 個の残基を、挿入、欠失または置換することができる。

20

#### 【 0 0 4 6 】

一部の好ましい実施形態では、変異体は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 個またはそれ以上の保存的置換によって参照配列と異なり得る。保存的置換は、あるアミノ酸を類似した特性を有する別のアミノ酸に置き換えることを伴う。例えば、脂肪族残基を別の脂肪族残基に置き換えることができ、非極性残基を別の非極性残基に置き換えることができ、酸性残基を別の酸性残基に置き換えることができ、塩基性残基を別の塩基性残基に置き換えることができ、極性残基を別の極性残基に置き換えることができ、または芳香族残基を別の芳香族残基に置き換えることができる。保存的置換は、例えば、以下のグループ内のアミノ酸の間で行われ得る：

30

アラニンおよびグリシン；

グルタミン酸、アスパラギン酸、グルタミン、およびアスパラギン

アルギニンおよびリジン；

アスパラギン、グルタミン、グルタミン酸、およびアスパラギン酸

イソロイシン、ロイシンおよびバリン；

フェニルアラニン、チロシンおよびトリプトファン

セリン、トレオニン、およびシステイン。

#### 【 0 0 4 7 】

##### C D 8 $\alpha$ 共受容体

本発明によれば、異種 T C R または C A R を発現または提示する改変された免疫応答性細胞は、異種共受容体をさらに発現または提示することができる（例えば、細胞は共受容体をコードする核酸配列を含むように、例えば、遺伝子ノックインによって、形質導入または操作される）。異種共受容体は、C D 8 共受容体であり得る。C D 8 共受容体は、C D 8 -  $\alpha$  および C D 8 -  $\beta$  鎖または C D 8 -  $\alpha$  および C D 8 -  $\alpha$  鎖を含む C D 8 鎖の二量体または対を含み得る。好ましくは、C D 8 共受容体は、C D 8 -  $\alpha$  および C D 8 -  $\alpha$  鎖を含む C D 8  $\alpha$   $\alpha$  共受容体である。C D 8  $\alpha$  共受容体は、配列番号 3 に対して少なくとも 80 % の同一性のアミノ酸配列、配列番号 3 またはその変異体を含み得る。C D 8  $\alpha$  共受容体は、ホモ二量体であり得る。

40

#### 【 0 0 4 8 】

C D 8 共受容体は、クラス 1 M H C に結合し、T C R シグナル伝達を増強する。本発明によれば、C D 8 共受容体は、配列番号 3 の参照アミノ酸配列を有し得るか、またはその

50

変異体であり得る。変異体は、参照アミノ酸配列である配列番号3に対して少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%または少なくとも99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有し得る。CD8共受容体は、配列番号4の参照ヌクレオチド配列によりコードされることができ、またはその変異体であり得る。変異体は、参照ヌクレオチド配列である配列番号4に対して少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%または少なくとも99%の配列同一性を有するヌクレオチド配列を有し得る。

10

【0049】

本発明によれば、異種CD8共受容体は、Ig様V型ドメインにおいて、配列；

(i) VL LSNPTSG、CDR1、配列番号17、または配列番号3のアミノ酸45～53、

(ii) YLSQNKPK、CDR2、配列番号18または配列番号3のアミノ酸72～79、

(iii) LSNSIM、CDR3、配列番号19または配列番号3のアミノ酸80～117、

20

またはそれに対して少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%もしくは少なくとも99%の配列同一性を有する配列を有するCDRを含む、CD8共受容体を含み得る。

【0050】

本発明によれば、異種CD8共受容体は、配列番号3のアミノ酸配列の残基22～135、またはそのアミノ酸残基22～44、54～71、80～117、124～135が配列番号3のアミノ酸残基22～44、54～71、80～117、124～135、それぞれ、CDR1、CDR2、CDR3の配列に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%もしくは95%の同一性を有し、かつアミノ酸残基45～53、72～79および118～123がそれぞれ配列番号3のアミノ酸残基45～53、72～79および118～123の配列に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%もしくは95%の同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはIg様V型ドメインにおいて含む、CD8共受容体を含み得る。

30

【0051】

本発明によれば、CD8共受容体は、

(i) そのアミノ酸残基22～44が、(a) 配列番号3のアミノ酸残基22～44の配列に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%もしくは95%の同一性を有し得るか、または(b) 配列番号3の残基22～44に対して挿入または欠失された1個、2個もしくは3個のアミノ酸残基を有し得、

40

(ii) アミノ酸残基45～53が、VL LSNPTSG、配列番号17、CDR1または配列番号3のアミノ酸45～53であり、

(iii) そのアミノ酸残基54～71が、(a) 配列番号3のアミノ酸残基54～71の配列に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%もしくは95%の同一性を有し得るか、または(b) 配列番号3のアミノ酸残基54～71の配列に対して挿入または欠失された1個、2個もしくは3個のアミノ酸残基を有し得、

(iv) アミノ酸残基72～79が、YLSQNKPK、CDR2、配列番号18ま

50

たは配列番号3のアミノ酸72～79であり得、

(v) そのアミノ酸残基80～117が、配列番号3のアミノ酸残基80～117の配列に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%もしくは95%の同一性を有し得るか、または配列番号3のアミノ酸残基80～117の配列に対して1個、2個もしくは3個の挿入、欠失または置換を有し得、

(vi) アミノ酸118～123が、LSNSIM、CDR3、配列番号19または配列番号3のアミノ酸80～117であり得、

(vii) そのアミノ酸残基124～135が、配列番号3のアミノ酸残基124～135の配列に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%もしくは95%の同一性を有し得るか、または配列番号3のアミノ酸残基124～135の配列に対して1個、2個もしくは3個の挿入、欠失または置換を有し得る、

の配列の、またはIg様V型ドメインにおいて上記の配列の、CD8共受容体を含み得る。

#### 【0052】

異種CD8共受容体を発現する改変された免疫応答性細胞は、異種CD8共受容体を発現しない改変された免疫応答性細胞と比較して、任意によりHLA上に提示される場合に、抗原性ペプチド、腫瘍もしくは癌抗原による刺激に対して、または刺激に際して、本明細書中に開示されるアッセイにより決定可能である通りの、改善された親和性および／または結合力および／または改善されたT細胞活性化を示すことができる。改変された免疫応答性細胞の異種CD8は、MHCと相互作用するかまたはMHCに特異的に結合することができ、MHCは、クラスIもしくはクラスII、好ましくはクラスI主要組織適合性複合体(MHC)、HLA-I分子であるか、またはMHCクラスI HLA-A/B2M二量体を伴い得、好ましくは、CD8-αは、好ましくはCD8のIgV様ドメインを介して、クラスI MHCのα<sub>3</sub>部分(残基223～229)と相互作用する。したがって、異種CD8は、異種CD8を欠損する免疫応答性細胞と比較して、任意により抗原提示細胞、樹状細胞および／または腫瘍もしくは癌細胞、腫瘍もしくは癌組織の表面上に、HLA pMHC IもしくはpHLAに結合するかまたはこれらにより提示されるHLAおよび／または抗原性ペプチドに対する免疫応答性細胞のTCR結合性を改善する。したがって、異種CD8は、異種CD8を欠損する細胞と比較して、任意により抗原提示細胞、樹状細胞および／または腫瘍もしくは癌細胞、または腫瘍もしくは癌組織の表面上での、免疫応答性細胞の細胞(TCR)／ペプチド-主要組織適合性複合体クラスI(pMHC I)相互作用のoff速度(k<sub>off</sub>)、およびそれゆえ、その半減期を改善または増大させることができ、それにより、改善されたライゲーション親和性および／または結合力もまた提供することができる。異種CD8は、免疫応答性細胞表面上でのTCRの組織化を改善することができ、それによりpHLA結合性における協調性を可能にし、かつ改善された治療的結合力を提供することができる。したがって、異種CD8共受容体改変免疫応答性細胞は、垂鉛依存的様式でLCK(リンパ球特異的タンパク質チロシンキナーゼ)と結合または相互作用することができ、それにより、NFAT、NF-κB、およびAP-1などの転写因子の活性化をもたらす。

#### 【0053】

本発明によれば、改変された免疫応答性細胞は、異種CD8共受容体を欠損する免疫応答性細胞と比較して、任意により癌細胞または組織の腫瘍により提示される場合、任意により癌および／もしくは腫瘍抗原またはそのペプチド抗原に応答した、改善または増大したCD40Lの発現、サイトカイン産生、細胞傷害活性、樹状細胞成熟の誘導または樹状細胞サイトカイン産生の誘導を有し得る。

#### 【0054】

##### 治療法

##### 頭頸部癌

本発明によれば、癌は、原発性、続発性、再発性、転移性または進行性であり得る頭頸部の癌、癌腫または腫瘍であり得る。好ましくは、頭頸部癌は、頭頸部癌、頭頸部扁平上

10

20

30

40

50

皮膚（HNSCC）、口腔癌、中咽頭癌、下咽頭癌、咽頭癌、喉頭癌、扁桃癌、舌癌、軟口蓋癌、咽頭癌のうちのいずれか1つから選択され得る。したがって、癌は、唇の内側、口唇、舌、口腔底、歯肉、硬口蓋の扁平上皮癌を含む口腔癌もしくは癌腫、または口腔の癌もしくは癌腫であり得る。

【0055】

したがって、癌は、副鼻腔を含む鼻の癌または癌腫または扁平上皮癌、および鼻腔に影響を及ぼす鼻腔癌、ならびに鼻咽頭、鼻腔および耳管、咽頭上部に生じる癌を含む副鼻腔癌または鼻咽頭癌であり得、癌はリンパ上皮腫でもあり得る。

【0056】

したがって、癌は、咽頭癌、例えば、中咽頭癌、中咽頭扁平上皮癌、HPV陽性中咽頭癌またはHPV陽性中咽頭扁平上皮癌であり得、任意により、扁平上皮癌は、軟口蓋、舌根および扁桃を含む中咽頭または咽頭のものである。

【0057】

したがって、癌は、梨状陥凹、咽頭後壁、もしくは輪状後部の癌を含む下咽頭癌、または喉頭周囲のリンパ管網へのその転移であり得る。

【0058】

したがって、癌は、喉頭の癌、声門癌、声門上癌または声門下癌を含む喉頭癌であり得る。

【0059】

したがって、癌は、気管の癌、唾液腺奇形腫の癌または扁平上皮癌、上部気道消化管の腺癌、腺様嚢胞癌、および粘表皮癌または黒色腫またはリンパ腫であり得る。

【0060】

したがって、癌は、副腎、皮膚、肝、胸膜、骨、肺、または縦隔リンパ節に転移した転移性の頭頸部癌であり得る。

【0061】

したがって、頭頸部の癌、癌腫または腫瘍は、MAGEタンパク質、そのペプチド、抗原またはペプチド抗原、任意により、本明細書中に記載されるMAGE-A4タンパク質、そのペプチド、抗原またはペプチド抗原を発現することができる。本発明によれば、癌は、任意により、白金製剤を含む化学療法後に疾患の進行を有し、任意により、本明細書中に記載されるMAGE-A4タンパク質、そのペプチド、抗原またはペプチド抗原（例えば、GVYDGREHTV、配列番号2を含むMAGE A4のペプチド抗原）を発現する、再発性または転移性のHNSCCであり得る。

【0062】

肺癌

本発明によれば、癌は、原発性、続発性、再発性、転移性または進行性であり得る、肺の癌、癌腫または腫瘍であり得る。好ましくは、肺の癌、癌腫または腫瘍は、肺の大細胞癌または大細胞癌腫、肺の小細胞肺癌または小細胞肺癌腫（SCLC）、原発性および続発性の気管支SCLC、非小細胞肺癌または非小細胞肺癌腫（NSCLC）、転移性または進行性NSCLC、扁平上皮NSCLC、腺扁平上皮NSCLC、腺癌NSCLC、大細胞NSCLC、腺癌、細気管支肺胞上皮癌、肺腸腺癌、扁平上皮癌、腺扁平上皮癌、カルチノイド腫瘍、気管支腺癌、肉腫様癌のうちのいずれかから選択される。

【0063】

したがって、癌は、脳、骨、肝臓、または副腎に転移した転移性肺癌であり得る。したがって、肺癌は、横隔膜、縦隔、心臓、上大静脈、下大静脈、肺動脈、肺静脈、大動脈、気管、気管分岐部、反回神経、食道、脊椎または椎体に浸潤した肺癌であり得る。

【0064】

したがって、肺の癌、癌腫または腫瘍は、MAGEタンパク質、そのペプチド、抗原またはペプチド抗原、任意により、MAGE-A4タンパク質、そのペプチド、抗原またはペプチド抗原を発現する。本発明によれば、癌は、任意により、白金製剤を含む化学療法の後に疾患の進行を有し、任意により、本明細書中に記載されるMAGE-A4タンパク

10

20

30

40

50

質、そのペプチド、抗原またはペプチド抗原（例えば、GVYDGREHTV、配列番号2を含むMAGE A4のペプチド抗原）を発現する、再発性または転移性の肺の癌、癌腫または腫瘍であり得る。

【0065】

#### 標準治療

肺の癌または腫瘍に対する標準治療は、白金ベース全身化学療法であり得、シスプラチンまたはカルボプラチンによる化学療法治療から選択され得る。代替的には、肺の癌または腫瘍に対する標準治療を、イホスファミド、マイトマイシンC、ビンデシン、ビンブラスチン、エトポシド、ゲムシタビン、パクリタキセル、ドセタキセル、ビノレルビン、ペメトレキセド、エルロチニブ、ゲフィチニブ、ベバシズマブのうちのいずれか1つによる治療から選択することができる。

10

【0066】

頭頸部の癌または腫瘍の標準治療は、シスプラチンもしくはカルボプラチン化学療法治療から選択される白金ベース全身化学療法でもあり得、または例えば、セツキシマブもしくはフルオロウラシルもしくはタキサン、例えば、パクリタキセル（Taxol）もしくはドセタキセルのうちのいずれか1つとを組み合わせたシスプラチンまたはカルボプラチンの組み合わせから選択される白金ベース併用化学療法治療でもあり得る。代替的には、頭頸部の癌または腫瘍に対する標準治療は、PD-1抗体のうちのいずれか1つ、例えば、ペムブロリズマブまたはニボルマブ、セツキシマブまたはセツキシマブと、フルオロウラシル、メトトレキサート、シスプラチン、カルボプラチンまたはタキサン、例えば、パクリタキセル（Taxol）もしくはドセタキセルのうちのいずれか1つとを組み合わせた治療から選択され得る。

20

【0067】

したがって、本発明ならびに本発明の方法、治療および使用は、プラセボ投与と比較して、または無治療と比較して、または前治療と比較して、または標準治療を含む治療と比較して、被験体におけるMAGE-A4の発現または濃度の減少を提供する。

【0068】

#### 疾患バイオマーカー

本発明ならびに本発明の方法、治療および使用および／またはキットは、治療前の疾患バイオマーカーの発現もしくは濃度と比較して、またはプラセボ投与もしくは無治療と比較して、または標準治療を含む治療と比較して、被験体の疾患バイオマーカーの発現または濃度の変化によって決定される場合に、被験体における頭頸部または肺の癌および／または腫瘍の治療、予防または進行の遅延を提供する。

30

【0069】

疾患バイオマーカーレベルのベースライン（治療前）からの変化は、治療への反応と相関し、癌および／または腫瘍治療の治療効果および奏効に対応する。

【0070】

頭頸部の癌または腫瘍の疾患バイオマーカーは、CXCR2の発現またはmRNAの発現、CCR4の発現またはmRNAの発現、CCR7の発現またはmRNAの発現、ヒトパピローマウイルス（HPV）ウイルスタンパク質の発現または濃度、例えば、HPV16もしくは18腫瘍性タンパク質の発現、例えば、E6もしくはE7腫瘍性タンパク質、腫瘍細胞由来DNAのヘテロ接合性の喪失の検出、シトシンーリン酸-グアニン（CpG）リッチプロモーター領域の高メチル化の存在またはレベル、メタロプロテイナーゼの発現、例えば、MMP-1もしくはゼラチナーゼMMP-2もしくはMMP-9もしくはストロメリシン、MMP-3およびMMP-10、インターロイキンIL-6およびIL-8のレベルまたは発現、MAGE-A1、2、3、4、5、6の発現、サイトケラチン（例えば、CK6、16または17）またはアクチンまたはミオシンの濃度または発現レベル、真核生物翻訳因子4E（eIF4E）の過剰発現、例えば、ヌクレオチド除去修復（NER）グループのDNA修復遺伝子の突然変異レベルのうちのいずれか1つまたは複数

40

50

から選択され得る。

【0071】

肺の癌または腫瘍の疾患バイオマーカーは、未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）転座の有無またはレベル、上皮増殖因子受容体（EGFR）突然変異の有無またはレベル、カーステンラット肉腫ウイルス腫瘍遺伝子ホモログ（KRAS）突然変異の有無またはレベル、ヒト上皮増殖因子受容体-2（HER2/neu）の発現、B-Raf癌原遺伝子セリン／トレオニンキナーゼ（BRAF）突然変異の有無またはレベル、C-KIT癌原遺伝子の突然変異の有無またはレベル、MAGE-A1、2、3、4、5、6の発現、Janusキナーゼ2（JAK2）突然変異の有無またはレベル、Programmed Cell Death1（PD-1）、Programmed Cell Death-Ligand 1/2（PD-L1、PD-L2）の発現レベル、線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）の発現レベル、肝細胞増殖因子HGFの発現レベルのうちのいずれか1つまたは複数から選択され得る。肺癌のさらなる疾患バイオマーカーとしては、EML4-ALKチロシンキナーゼ融合、エピジェネティックな変化、例えば、DNAメチル化の変化、ヒストン尾部修飾、または腫瘍抑制の不活性化を引き起こすマイクロRNA調節、c-MET、NKX2-1、LKB1、PIK3CA、およびBRAFの突然変異および増幅が挙げられ得る。

10

【0072】

疾患バイオマーカーとしては、また、循環腫瘍細胞（CTC）、無細胞DNA、マイクロRNA、無細胞RNA、および細胞由来小胞、例えば、本明細書中に記載される生体サンプル中を循環し得るエキソソームも挙げられ得る。CTCは、血流中を循環する播種性腫瘍細胞であり、その存在は癌または進行性もしくは転移性の疾患と臨床的に関連している。

20

【0073】

本発明によれば、疾患バイオマーカーは、例えば、本明細書中に記載される通りに被験体の生体サンプルにおいて測定し得る。

【0074】

生体サンプル

生体サンプルは、癌または腫瘍（例えば、頭頸部または肺の癌および／または腫瘍）からの疾患バイオマーカーまたは細胞もしくは遺伝物質を含有し得る任意の対象または患者体液、例えば、血液、血清、血漿、尿、組織、細胞、細胞培養物、唾液、痰、脳脊髄液、肺、鼻、気管支、気管支肺胞、食道胃または胃腸管からの洗浄液または液体、循環腫瘍細胞（CTC）、無細胞DNA、マイクロRNA、無細胞RNAおよび細胞由来小胞、例えば、エキソソームを含有する癌を有する患者または被験体からの末梢血サンプルであり得る。CTCは、血流中を循環している原発腫瘍または転移のいずれかに由来する、単一細胞として、またはより頻度は低いものの細胞クラスターとしての播種性腫瘍細胞である。CTCの存在は、他の疾患バイオマーカーと同じように、腫瘍および／または癌、進行性または転移性疾患と臨床的に関連している。例えば、頭頸部癌および肺癌の両方において、疾患バイオマーカーまたはバイオマーカーまたはMAGE-A4またはそれに対する抗体は、MAGE-A4を発現する癌および／または腫瘍および／または組織のバイオマーカーとして、生体サンプル、例えば、体液、例えば、血清または唾液／痰において検出され得る。

30

40

【0075】

治療効果

血清サイトカインおよび可溶性因子の分析ならびに腫瘍のT細胞浸潤

本発明ならびに本発明の方法、治療および使用は、治療前の血清サイトカインおよび／もしくはインターフェロンのレベルもしくは濃度と比較して、またはプラセボ投与もしくは無治療もしくは標準治療を含む治療と比較して、被験体における血清サイトカインおよび／またはインターフェロンのレベルまたは濃度の増加を提供する。

【0076】

50

したがって、本発明ならびに本発明の方法、治療および使用は、例えば、癌および／もしくは腫瘍または癌および／もしくは腫瘍抗原に应答して免疫応答を誘発する能力によって測定した場合に、改善または強化された癌および／または腫瘍免疫原性をもたらし、例えば、サイトカインおよび／またはインターフェロンの分泌増加、T細胞増殖の増加、抗原応答性の増加、標的細胞の死滅、T細胞活性化、CD28シグナル伝達、腫瘍のT細胞浸潤、樹状細胞により提示された抗原を認識して結合する能力による判断で、治療もしくは介入前のそのようなレベルと比較して、またはプラセボと比較して、または無治療と比較して、または標準治療を含む治療と比較して、例えば、少なくとも10%、代替的には20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、120%、150%、200%またはそれ以上の強化である。

10

【0077】

癌の免疫療法の有効性は、活性化された腫瘍特異的T細胞による腫瘍の浸潤によって左右される。これらのT細胞の活性は、今度は腫瘍内に免疫抑制環境（例えば、調節T細胞）が存在することによる影響を受ける。このため、腫瘍内部の「免疫ランドスケープ」の直接評価は、T細胞免疫療法の有効性をモニタリングする上で大きな価値があり、これはT細胞注入前後の腫瘍の免疫状態を評価するための腫瘍生検によって定量化され得る。したがって、本発明は、例えば、Treg、骨髄由来抑制細胞（MDSC）、PD-L1タンパク質発現のレベル、CCL3、IL8、IL1β、CXCL10、もしくはsIL2Rαから選択される血清サイトカインのレベル、またはPD-1、CTLA-4、TIM-3、LAG-3、BTLAもしくはTIGITから選択される抑制性受容体のレベルの、前治療もしくは無治療と比較しての、または標準治療を含む治療と比較しての低下により決定される場合に、腫瘍の改善されたT細胞浸潤および／またはT細胞抑制因子の減少を提供する。代替的には、前治療または無治療と比較して、または本明細書中で上記に記載される通りの標準治療を含む治療と比較して、インターフェロン-γ、インターロイキン-6、インターロイキン-10、サイトカイン産生、例えば、IL-2、TNF-α、IFN-γおよびグランザイムB、または自然免疫細胞、例えば、NK細胞、適応免疫細胞（CD4<sup>+</sup>およびCD8<sup>+</sup>）のレベルの増加、または例えば、Ki67発現レベルによって判断される通りのT細胞の増殖の改善から決定される場合。

20

【0078】

腫瘍のサイズと腫瘍量

30

本発明ならびに本発明の方法、治療および使用は、治療前、プラセボ投与、または無治療もしくは標準治療を含む治療と比較して、好ましくは、少なくとも10%、代替的には20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、120%、150%、200%以上まで改善または強化された、例えば、腫瘍のサイズまたは腫瘍数の測定によって決定される場合の、治療前またはプラセボ投与または無治療または標準治療を含む治療と比較して、腫瘍生育もしくは腫瘍生育速度を低減するかまたは治療停止後に腫瘍サイズを維持する、腫瘍数もしくは腫瘍量の改善または強化されたレベルまたは奏効を提供する。好ましくは、改善または増強されたレベルまたは奏効は、持続的な改善または増強されたレベルもしくは奏効であり得、かつ／または少なくとも治療期間と同じ、少なくとも治療期間の長さの1.5倍、2.0倍、2.5倍、もしくは3.0倍以上の期間を有し得る。そのような改善または増強されたレベルまたは奏効は、RECIST 1.1の測定値 [E.A. Eisenhauer, et.al., EUROPEAN JOURNAL OF CANCER 45 (2009) 228-247] から判断され得るか、または腫瘍関連の循環遊離DNA (cfDNA) もしくはエキソソーム（安定なmRNAの供給源）を決定するための腫瘍生検もしくは液体生検（末梢血からの血漿）によって判断され得る。エキソソーム（腫瘍細胞および免疫細胞を含むすべての細胞によって産生される）およびcfDNA（死滅しつつある腫瘍細胞によって産生される）は、腫瘍量および免疫応答の両方をモニターするために使用され得る。エキソソームおよびcfDNAの分析により、（a）エキソソームおよびcfDNAからの全体的な腫瘍量の推定および遺伝子プロファイリング（MAGE-A4 mRNAの発現または突然変異プロファイリングを含む）、（b）エキソソームからの免

40

50

疫応答（細胞傷害性および調節性免疫細胞による遺伝子発現）の体系的評価が可能となり得る。

【0079】

上記によれば、標準治療は、頭頸部または肺の癌または腫瘍のそれぞれについて本明細書中で上記に記載される通りであり得る。

【0080】

MAGE-A4 TCR+細胞の持続性

本発明ならびに本発明の方法、治療および使用は、例えば、本明細書中に記載される通りの異種T細胞受容体（TCR）を発現または提示する注入された操作および改変された免疫応答性細胞の持続性の測定により決定される場合に、治療前、プラセボ投与または無治療または標準治療を含む治療と比較して、被験体における頭頸部の癌および／もしくは腫瘍または肺の癌および／もしくは腫瘍の改善された治療効果および改善された治療、予防または進行遅延を提供する。注入された操作および改変された免疫応答性細胞の持続性は治療効果と相関し、長期的な安全性の尺度でもある。細胞の持続性は、qPCRまたはフローサイトメトリー（FCM）により決定することができる。例えば、凍結された被験体PBMCから抽出したDNAからの導入遺伝子のPCRによるMAGE-A4またはMAGE-A4+CD8 TCR+細胞の定量を尺度として使用することができ、凍結された被験体PBMCからのFCMによるMAGE-A4またはMAGE-A4+CD8 TCR発現細胞の定量についても同様である。T細胞の表現型および活性は、例えば、以下の一連のアッセイによって決定され得る：

- ・ 注入前後の細胞製剤および被験体血液中のT細胞系統の決定のための表現型分析。
- ・ 被験体PBMCからのT細胞の老化および活性化状態の定量。
- ・ 注入されたT細胞、例えば、MAGE-A4またはMAGE-A4+CD8 TCR+ T細胞のin vivo機能を反映する可溶性因子の定量。
- ・ 治療前および／または治療期間中のそれらの細胞の潜在的機能性を評価するための種々の時点での被験体の形質導入細胞のex vivo活性。

【0081】

T細胞機能

本発明ならびに本発明の方法、治療および使用は、前治療、プラセボ投与と比較して、または無治療と比較して、または標準治療を含む治療と比較して、T細胞機能の強化を提供する。好ましくは、T細胞の機能は、例えば、CD8+ T細胞からのγインターフェロンの分泌増加、T細胞増殖の増加、内部シグナル伝達の増加、抗原応答性の増加、サイトカインおよび／またはインターフェロンの分泌の増加、標的細胞死滅の増加、T細胞の活性化の増加、CD28シグナル伝達の増加、T細胞が腫瘍に浸潤する能力の増加、樹状細胞に提示された抗原を認識して結合する能力の増加により判断される場合に、少なくとも10%、代替的に20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、120%、150%、200%以上強化される。

【0082】

本発明ならびに本発明の方法および使用によれば、腫瘍免疫または腫瘍による免疫認識の回避が減弱され得、その結果、免疫系による腫瘍認識および攻撃が改善され、それにより、例えば、腫瘍結合性、腫瘍収縮および腫瘍クリアランスによって測定される腫瘍免疫が治療される。したがって、本発明は、腫瘍免疫の治療を提供し、かつ／または腫瘍免疫の治療を提供し、それは前治療、プラセボ投与と比較して、または無治療と比較して、または標準治療を含む治療と比較して、例えば、腫瘍結合性、腫瘍収縮または腫瘍クリアランスにより測定される通り、少なくとも10%、代替的に20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、120%、150%、200%以上強化される。

【0083】

T細胞活性の文脈において、「機能不全」という用語は、抗原刺激に対する免疫応答性が低下した状態を指し、T細胞の消耗および／またはアネルギーを含み、これにより、T

10

20

30

40

50

細胞は、抗原、例えば、癌および／もしくは腫瘍抗原またはそのペプチド抗原を認識して結合し得るが、免疫応答の進行または癌の進行および／または腫瘍生育との闘いにおいては有効性の低下を示す。機能不全T細胞は、抗原認識を下流のT細胞エフェクター機能、例えば、増殖、サイトカインおよびインターフェロンの産生もしくは標的細胞の死滅に変換する能力の障害を示し、かつ／またはT細胞機能不全障害の特徴であるように抗原認識に不応性または無応答であるように見える。「T細胞機能不全障害」は、PD-1を介した不適切なT細胞シグナル伝達の増加；増殖する能力および／またはサイトカインを産生する能力および／または細胞溶解活性が低下したT細胞；T細胞アネルギー；腫瘍免疫と関連するかまたは検出され得る。

【0084】

「T細胞消耗」は、癌への反応の一部としての持続的なTCRシグナル伝達によるT細胞機能不全の状態を含み、これは腫瘍に対する最適な反応を妨げる。消耗は、細胞固有の負の調節（共刺激）経路（例えば、PD-1、PD-1軸、B7-H3、B7-H4）または細胞外因性の負の調節経路（免疫調節性サイトカイン）のいずれかを介して効果を見出し得る。T細胞の消耗は、エフェクター機能の低下、抑制性受容体の持続的な発現、および機能的なエフェクターT細胞またはメモリーT細胞とは異なる転写活性の変化によって特徴付けられる。T細胞アネルギーは、T細胞受容体を介した不完全なシグナル伝達によって起こり、共刺激の状況下でさえもしばしば抗原刺激に応答しない状態をもたらし、その結果、そのようなT細胞はクローン拡大を受けず、かつ／またはエフェクター機能を獲得しない。

【0085】

治療および投与

本発明によれば、改変された免疫応答性細胞は、任意により単一用量または複数用量として、連続的または間欠的に投与することができる。

【0086】

したがって、改変された免疫応答性細胞は、単回用量としてまたは2回以上の用量（複数用量）として投与することができる。改変された免疫応答性細胞は、約5億個～約10億個の細胞、約20億個の細胞、約30億個の細胞、約40億個の細胞、約50億個の細胞、約60億個の細胞、約70億個の細胞、約80億個の細胞、約90億個の細胞、約100億個の細胞、約110億個の細胞、約120億個の細胞、約130億個の細胞、約140億個の細胞、約150億個の細胞、約160億個の細胞、約170億個の細胞、約180億個の細胞、約190億個の細胞、約200億個の細胞、または約210億個の細胞のうちのいずれか1つの用量で投与することができる。改変された免疫応答性細胞は、約1億個～約2億個の細胞、約3億個～約4億個の細胞、約5億個～約6億個の細胞、約7億個～約8億個の細胞、または約9億個～約10億個の細胞、任意により、約5億個～約10億個の細胞、約20億個～約50億個の細胞、または約60億個～約100億個の細胞の用量で投与することができる。

【0087】

本発明によれば、改変された免疫応答性細胞は、静脈内的に、筋内的に、皮下的に、局所的に、経口的に、経皮的に、腹腔内的に、眼窩内的に、移植により、吸入により、髄腔内的に、脳室内的に、または鼻内的にまたは静脈内注入により、投与することができる。好ましくは、改変された免疫応答性細胞は、静脈内的に、または静脈内注入により投与することができる。

【0088】

本発明によれば、改変された免疫応答性細胞は、

(a) 1つまたは複数の投薬サイクルのそれぞれで単一用量、

(b) 1つまたは複数の投薬サイクルのそれぞれで1つまたは複数の用量、

(c) 1つまたは複数の投薬サイクルのそれぞれの第1日に単一用量、

(d) 1つまたは複数の投薬サイクルのそれぞれの第1日の用量を含む、1つまたは複数の投薬サイクルのそれぞれで1つまたは複数の用量、

(e) 少なくとも1つの用量が各サイクルの第1日に行われる、1つまたは複数の投薬サイクルのそれぞれで1つまたは複数の用量、

(f) 単一用量

として投与することができる。

【0089】

本発明によれば、改変された免疫応答性細胞は、投薬サイクルが12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28週間のいずれか、または1カ月間、2カ月間、3カ月間、4カ月間、5カ月間、6カ月間、7カ月間、8カ月間、9カ月間、10カ月間、11カ月間、もしくは12カ月間のいずれかであり得る投薬サイクルで投与することができる（例えば、前回の用量以降）。したがって、投薬サイクルは、10週間～12週間、11週間～13週間、14週間～17週間、14週間～17週間、18週間～21週間、22週間～24週間、24週間～27週間、28週間～30週間、3カ月間、4カ月間、5カ月間、6カ月間（例えば、前回の投与以降）のいずれかであり得る。

10

【0090】

本発明によれば、改変された免疫応答性細胞は、

(a) 改変された免疫応答性細胞の以前の投与後の疾患進行、および／または

(b) 改変された免疫応答性細胞の以前の投与から12週間以上後で継続し、開始し、または再開し得、

(c) 腫瘍および／もしくは癌が、MAGE-A4および／もしくはそのペプチド抗原を発現し、かつ／または

20

(d) MAGE-A4および／もしくはそのペプチド抗原が被験体の生体サンプル中に検出され、かつ／もしくは正常範囲を上回る、投薬サイクルで投与することができる。

【0091】

本発明によれば、改変された免疫応答性細胞は、

(a) 改変された免疫応答性細胞の以前の投与後の確認された奏効もしくは完全奏効もしくは部分奏効、または(b) 改変された免疫応答性細胞の以前の投与後に2、3、または4カ月間以上の期間にわたる疾患安定、その後の疾患進行、および／または

(c) 改変された免疫応答性細胞の以前の投与から12週間以上後で継続し、開始し、または再開し得、

30

(c) 腫瘍および／もしくは癌は、MAGE-A4および／もしくはそのペプチド抗原を発現し、かつ／または

(d) MAGE-A4および／もしくはそのペプチド抗原が被験体の生体サンプル中に検出され、かつ／または正常範囲を上回る、投薬サイクルで投与することができる。

【0092】

腫瘍および／または癌は、MAGE-A4および／またはそのペプチド抗原を、免疫組織化学による決定の場合、腫瘍および／または癌細胞の、免疫組織化学による強度1+以上のレベルで、および／または10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49もしくは50%以上、好ましくは30もしくは32%以上の抗原発現頻度で発現し得る。正常範囲を上回る被験体の生体サンプルのMAGE-A4および／またはそのペプチド抗原は、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、300、350、400、450または500 ng/mL以上、好ましくは50または100 ng/mL以上であり得る。

40

【0093】

本発明によれば、用量は固定用量でも可変用量でもあり得る。例えば、複数の用量が投与される場合、すなわち、複数用量が投与される場合、用量は固定されても可変性でもあ

50

り得、例えば、複数の用量が投与される場合、用量は、例えば各投薬サイクルにおいて漸増または増加させることができ、すなわち、用量のレベルを、例えば、1億個から5億個、10億個、50億個、100億個の細胞へと次第に増加させることができる。

【0094】

本発明によれば、改変された免疫応答性細胞は、好ましくは、約50億個～約100億個の細胞の単一用量として投与される。

【0095】

本発明によれば、改変された免疫応答性細胞は、指定された期間にわたって投与することができ、これは、改変された免疫応答性細胞の投薬サイクルは、指定された期間にわたって投与可能であることを意味する。指定された期間は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48カ月間のいずれでもあり得、好ましくは24カ月間である。

【0096】

本発明によれば、本方法は、

(a) 改変された免疫応答性細胞を単一用量で投与し、

(b) 改変された免疫応答性細胞の投与後のある期間で疾患の状態を決定し、改変された免疫応答性細胞の投与前の状態と比較して、疾患進行が決定された場合には、

(c) 改変された免疫応答性細胞を単一用量として投与し、任意により、腫瘍および／または癌がMAGE-A4および／またはそのペプチド抗原を発現し、かつ／またはMAGE-A4および／またはそのペプチド抗原が被験体の生体サンプル中で検出され、かつ／または正常範囲を上回る。好ましくは、この期間は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48週間のうちのいずれか以上であり、好ましくは12週間以上である、ステップを含み得る。

【0097】

本発明によれば、本方法は、

(a) 改変された免疫応答性細胞を単一用量として投与し、

(b) 改変された免疫応答性細胞の投与後の第1の期間および第2の期間で疾患の状態を決定して、改変された免疫応答性細胞の投与前の状態と比較して、第1の期間の後の疾患安定が決定され、第2の期間の後の疾患進行が決定された場合には、

(c) 改変された免疫応答性細胞を単一用量として投与し、任意により、腫瘍および／または癌がMAGE-A4および／またはそのペプチド抗原を発現し、かつ／またはMAGE-A4および／またはそのペプチド抗原が被験体の生体サンプル中で検出され、かつ／または正常範囲を上回る。好ましくは、第1の期間は、1、2、3、4、5、6、7、8カ月間のうちのいずれか以上であり、好ましくは4カ月間以上である。好ましくは、第2の期間は、第1の期間の後の1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48カ月間のうちのいずれか以上であり、好ましくは4カ月間以上である、ステップを含み得る。

【0098】

本発明によれば、「完全奏効」(CR)は、すべての標的病変または腫瘍が、消失していると評価または測定されている場合に決定される。「部分奏効」(PR)は、例えば、対照または治療前比較物を参照した場合に、標的病変または腫瘍の最長径(SLD)の合計における少なくとも30%の減少の測定が見られる場合に決定される。「疾患進行」(

10

20

30

40

50

P D) は、治療開始または1箇所もしくは複数の新たな病変の存在以後での、例えば、対照または治療前比較物を参照した場合に、標的病変または腫瘍の最長径 (S L D) の合計における少なくとも20%の増加の測定が見られる場合に決定される。「疾患安定」(S D) は、治療開始以後の最小S L Dを参照として用いて、P Rに該当するための標的病変または腫瘍の最長径 (S L D) の合計における十分な低減または減少が見られず、かつP Dに該当するための十分な増加も見られないと決定される場合に決定される。

#### 【0099】

本発明によれば、治療前の被験体は、腫瘍および／または癌細胞MAGE-A4および／またはそのペプチド抗原の発現を、免疫組織化学による決定の場合、腫瘍および／または癌細胞の、免疫組織化学による強度1+以上で、および／または10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49もしくは50%以上、好ましくは30もしくは32%以上の抗原発現頻度で含むことができ、かつ非癌性MAGE-A4および／またはそのペプチド抗原の発現は、免疫組織化学により任意の強度で、非癌組織または非腫瘍組織の細胞の1、2、3、5、6、7、8、9、10%以下、好ましくは1%または5%以下である。

10

#### 【0100】

本発明によれば、治療前の被験体は、10、25、50、100、200、300または400ng/mL以上、好ましくは50ng/mL以上の生体サンプルレベルのMAGE-A4および／またはそのペプチド抗原を含むことができ、MAGE-A4の発現は、免疫組織化学により任意の強度で、非癌組織または非腫瘍組織の細胞の1、2、3、5、7、9%以下または10%未満、好ましくは1%または5%以下である。

20

#### 【0101】

本発明によれば、治療前の被験体は、米国東海岸癌臨床試験グループ (Eastern Cooperative Oncology Group) (ECOG) が0から1であり、かつ／または固形癌効果判定基準 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) (RECIST) 1.1による測定可能な疾患 (頭頸部または肺の癌) であり、かつ／または組織学的に確認された頭頸部または肺の癌／腫瘍を含み得る。

30

#### 【0102】

本発明によれば、治療前の被験体はHLA-A\*02陽性であると決定され、かつ／または被験体の癌もしくは腫瘍は、MAGE-A4および／またはそのペプチド抗原の発現、例えば、好ましくは本明細書中で上記の通りに、MAGE-A4のRNAまたはタンパク質の発現を示す。

#### 【0103】

本発明によれば、治療の前に、被験体が、

(a) HLA-A遺伝子型がHLA-A\*02:05陽性である、

(b) HLA-A遺伝子型が唯一のHLA-A\*02アレルとしてHLA-A\*02:07である (例えば、HLAアレルA\*02:04およびA\*02:07を有する被験体は適格である)、

40

(c) HLA-A遺伝子型が唯一のHLA-A\*02アレルとして任意のA\*02ヌルアレルのHLA-A\*である、または

(d) 症候性CNS転移を有する、

のうちのいずれか1つまたは複数に有する場合には、被験体は治療が不適格とされる。

#### 【0104】

本発明によれば、被験体は、例えば、HLA-A\*02:01、HLA-A\*02:02、HLA-A\*02:03、HLA-A\*02:04、HLA-A\*02:06、HLA-A\*02:642もしくはHLA-A\*02:07から選択されるHLA-A\*02、好ましくはHLA-A\*02:01もしくはHLA-A\*02:642について陽性で

50

あり得、かつ／または頭頸部もしくは肺の癌および／または腫瘍は、MAGE-A4、MAGE-A4のペプチド抗原、GVYDGREHTV、配列番号2を含むMAGE-A4のペプチド抗原を発現する。

【0105】

本発明によれば、被験体は、好ましくは本明細書中に記載される通り、標準治療に不耐容であり得、追加的または代替的に、被験体および／または癌および／または腫瘍は、以前に標準治療による治療が不成功であったか、または以前に手術（切除）、放射線療法、標的療法、免疫療法もしくは化学療法もしくは手術（切除）、放射線療法、放射線療法標的療法、または免疫療法との併用化学療法のいずれかによる治療が不成功であった；または以前に化学的および／もしくは温熱的経皮的アブレーションおよび動脈内化学塞栓療法から任意により選択される局所領域療法による治療が不成功であったことがあり得る。

10

【0106】

本発明によれば、頭頸部または肺の癌および／または腫瘍である癌は、原発癌、続発癌、再燃癌もしくは難治性癌もしくは再発癌もしくは局所再発癌、進行癌もしくは局所進行癌もしくは転移性癌、切除不能癌もしくは外科的もしくは放射線療法の選択肢がない局所限局癌もしくは手術不能癌、移植もしくは局所領域治療の対象とならない癌、またはこれらのいずれかの組み合わせであり得る。被験体は、再燃癌もしくは難治性癌もしくは再発癌もしくは局所再発癌もしくは転移性癌もしくは局所限局癌もしくは手術不能癌、またはこれらのいずれかの組み合わせを有し得る。

【0107】

好ましくは、頭頸部の癌および／または腫瘍は、手術不能および／または転移性および／または進行性および／または局所進行性頭頸部癌または扁平上皮頭頸部癌または頭頸部扁平上皮癌（HNSCC）であり、好ましくは、手術不能または転移性または進行性または局所進行性のHNSCCである。

20

【0108】

好ましくは、肺癌および／または腫瘍は、手術不能および／または転移性および／または進行性および／または局所進行性および／または再発性の肺癌であり、これはNSCLCまたは扁平上皮NSCLC、腺扁平上皮NSCLCまたは大細胞癌であり得る。肺腺扁平上皮癌（ASC）は非小細胞肺癌（NSCLC）の亜型であり、肺腺癌（ADC）および肺扁平上皮癌（SCC）の構成要素を含む。肺扁平上皮癌、または肺扁平上皮癌腫は、非小細胞肺癌（NSCLC）の一種である。

30

【0109】

被験体が頭頸部または肺の癌および／または腫瘍に対して以前に治療を受けていない場合、あるいは被験体が頭頸部または肺の癌および／または腫瘍に対して以前に治療を受けていて、かつ／または前治療が奏効しなかった場合の、本発明による治療方法または使用がさらに提供される。

【0110】

本発明によれば、前治療は、全身療法および／または局所療法、例えば、手術、放射線療法、凍結療法、レーザー療法、局所療法、化学療法、ホルモン療法、標的薬、または免疫療法のうちのいずれか1つまたは複数を含み得る。したがって、前治療は、局所療法、例えば、手術、放射線療法、凍結療法、レーザー療法、局所療法のうちのいずれか1つもしくは複数、および／または全身療法、例えば、化学療法、ホルモン療法、標的薬、または免疫療法のうちのいずれか1つまたは複数を含み得る。本発明によれば、前治療は、局所領域疾患の初期診断のための全身療法、再発もしくは転移性疾患の診断後の全身療法、少数転移性疾患の後の全身療法、または局所再発性疾患の後の全身療法のうちのいずれか1つを含み得る。

40

【0111】

したがって、治療が肺の癌および／または腫瘍の場合、前治療はEGFR阻害剤もしくはALKチロシンキナーゼ阻害剤による治療を含むことができ、かつ／または、癌もしくは腫瘍がEGFR突然変異またはALK遺伝子再構成を有することが実証されており、例

50

例えば、進行性疾患または許容されない毒性もしくは不耐容により、EGFR阻害剤またはALKチロシンキナーゼ阻害剤による前治療が不成功であった場合もある。代替的に、癌または腫瘍が、ALK阻害剤治療、例えば、クリゾチニブ治療の前にROS-1陽性発現を有することが実証されており、例えば、進行性疾患または許容できない毒性または不耐容のために不成功であった場合もある。したがって、治療が肺癌および／または腫瘍である場合、前治療は、白金ベース化学療法、例えば、シスプラチンまたはカルボプラチン；またはゲムシタビン、パクリタキセル、nab-パクリタキセルドセタキセル、ペメトレキセド、トポテカン、イリノテカン、エトポシド、ビノレルビン、またはこれらと白金ベース化学療法、例えば、シスプラチンもしくはカルボプラチンとの組み合わせ；または、チロシンキナーゼ阻害剤もしくは上皮増殖因子受容体（EGFR）阻害剤、例えば、クリゾチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブおよびアファチニブ、または免疫チェックポイント阻害剤、例えば、ペムブロリズマブもしくはニボルマブ、または核因子κBリガンドに対するモノクローナル抗体、例えば、デノスマブのうちのいずれかを含み得る；任意により、例えば、進行性疾患または許容されない毒性または不耐容のために、例えば、前治療が不成功であった場合。

10

20

30

40

50

#### 【0112】

したがって、治療が頭頸部の癌および／または腫瘍のものである場合に、前治療は、例えば、進行性疾患または許容されない毒性または不耐容のために不成功であった、アジュバント、局所進行または転移状況での原発腫瘍の治療のための、本明細書中に記載される通りの妥当な標準治療を含み得る。したがって、治療が頭頸部または肺の癌および／または腫瘍のものである場合に、前治療は、例えば、進行性疾患または許容されない毒性または不耐容のために不成功であった、アジュバント、局所進行または転移状況での原発腫瘍の治療のための、シスプラチンまたはカルボプラチン化学療法から選択され得る白金製剤を含む全身化学療法を含み得る。したがって、治療が頭頸部癌および／または腫瘍のものである場合に、前治療は、白金ベース化学療法、例えば、シスプラチンまたはカルボプラチン；パクリタキセルとカルボプラチンの組み合わせ；ドセタキセルまたはドセタキセルとシスプラチンおよび／もしくはフルオロウラシルの組み合わせ；免疫チェックポイント阻害剤、例えば、ペムブロリズマブもしくはニボルマブ、任意により白金ベース化学療法中に併用するかまたはその後に；標的療法または標的抗体療法、例えば、セツキシマブ、ペバシズマブ、エルロチニブ、またはセツキシマブと従来の化学療法であるシスプラチンとの、もしくはプラチンと5-フルオロウラシルとの組み合わせのうちのいずれかを含み得る；任意により、例えば、進行性疾患または許容されない毒性または不耐容のために、例えば、前治療が不成功であった場合。

#### 【0113】

本発明によれば、前治療は、PD-1軸結合アンタゴニスト、PD-L1結合アンタゴニストまたはPD-1結合アンタゴニストを含み得る。したがって、前治療は、

(a) PD-L1とPD-1との結合および／またはPD-L1とB7-1との結合を阻害する抗PD-L1抗体、

(b) 癌細胞表面上のPD-L1が細胞内経路にシグナルを伝達するのを阻害する抗PD-L1抗体、

(c) PD-L1とPD-1との結合、および／またはPD-L2とPD-1との結合を阻害する抗PD-1抗体、

(d) T細胞表面上のPD-1が細胞内経路にシグナルを伝達するのを阻害する抗PD-1抗体、

(e) 以下のものから選択されるPD-L1結合アンタゴニスト；

(i) デュルバルマブ、イミフィンジまたはMED14736、

(ii) アテゾリズマブ、テセントリクまたはMPDL3280A、

(iii) アベルマブ、バベンシオまたはMSB0010718C、

(iv) MDX-1105、BMS-936559、

(f) PD-1結合アンタゴニストは以下のものから選択される；

(i) ペムブロリズマブ、キイトルーダ、ランプロリズマブまたはMK-3475、  
 (ii) セミプリマブ、リブタヨ、またはREGN-2810、  
 (iii) BMS/ONO、ニボルマブ、オプジーボ、ONO-4538、BMS-936558またはMDX1106、  
 を含み得る。

#### 【0114】

本発明によれば、前治療は、上皮増殖因子受容体アンタゴニスト、任意によりセツキシマブを含み得る。本発明によれば、前治療が化学療法を含む場合、これは1種または複数の白金化合物を含むことができ、任意により、リポプラチン、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、ネダプラチン、四硝酸トリプラチン、フェナントリプラチン、サトラプラチン、ピコプラチンから選択される。追加的または代替的に、前治療が化学療法を含む場合、これは、メトトレキサート、カペシタビン、タキサン、アントラサイクリン、パクリタキセル、ドセタキセル、パクリタキセルタンパク質結合粒子、ドキソルビシン、エピルビシン、5-フルオロウラシル、シクロホスファミド、アフアチニブ、ビンクリスチン、エトポシドまたはこれらの組み合わせから選択される1種または複数の化学療法剤を含み得る。追加的または代替的に、前治療が化学療法を含む場合、これは、FEC：5-フルオロウラシル、エピルビシン、シクロホスファミド；FAC：5-フルオロウラシル、ドキソルビシン、シクロホスファミド；AC：ドキソルビシン、シクロホスファミド；EC：エピルビシン、シクロホスファミドから選択される1種または複数の化学療法剤を含み得る。本発明によれば、前治療は、PD-1またはPD-L1のアンタゴニストもしくは阻害剤であるソラフェニブ、レゴラフェニブ、カボザンチニブ、スニチニブ、リバニブ、エベロリムス、チバンチニブ、リニファニブ、または化学的および／もしくは温熱的経皮的アブレーションおよび動脈内化学塞栓療法から任意により選択される局所領域療法のうちのいずれか1種または複数を含み得る。

#### 【0115】

本発明によれば、被験体は、最後の治療から12カ月以内または最後の治療から6カ月以内の再発において、前治療を受けていないことがあり得る。本発明によれば、被験体は、最後の治療から12カ月以内の再発、または最後の治療から6カ月以内の再発において、いかなる事前のアジュバント療法（手術後の放射線および／または化学療法）も受けていないことがあり得る。

#### 【0116】

本発明によれば、治療は、対照と比較して、例えば、プラセボ投与と比較して、または治療前と比較して、または無治療と比較して、または本明細書中に記載される通りの標準治療を含む治療と比較して、以下を延長もしくは改善するかまたは効果的に延長もしくは効果的に改善する：

- (a) 無増悪生存期間、
- (b) 無増悪期間、
- (c) 奏効持続期間、
- (d) 全生存率、
- (e) 客観的奏効または客観的奏効率、
- (f) 全奏効または全奏効率、
- (g) 部分奏効または部分奏効率、
- (h) 完全奏効または完全奏効率；
- (i) 疾患安定率または疾患安定中央値
- (j) 無増悪生存期間中央値、
- (k) 無増悪期間中央値、
- (l) 奏効持続期間中央値、または
- (m) 全生存率中央値；
- (n) 客観的奏効中央値または客観的奏効率中央値、
- (o) 全奏効中央値または全奏効率中央値、

- (p) 部分奏効中央値または部分奏効率中央値、
- (q) 完全奏効中央値または完全奏効中央値、
- (r) 疾患安定率中央値または疾患安定中央値。

#### 【0117】

本発明によれば、治療は、対照と比較して、例えば、プラセボ投与と比較して、または治療前と比較して、または無治療と比較して、または本明細書中に記載される通りの標準治療を含む治療と比較して、以下のうちのいずれか1つまたは複数を延長もしくは改善するかまたは効果的に延長もしくは効果的に改善する：

(a) 最良総合効果 (BOR)、(b) 奏効確認までの期間 (TTR)、(c) 奏効期間 (DOR)、(d) 疾患安定期間 (DOSD)、(e) 無増悪生存期間 (PFS)、または (f) 全生存期間 (OS)；

10

#### 【0118】

最良総合効果 (BOR) は、T細胞の注入日から疾患進行までに記録された最良の奏効と定義し得る。奏効確認までの期間 (TTR) は、T細胞の注入から奏効が確認された最初の日までの期間と定義し得る。奏効期間 (DOR) は、最初に奏効が確認された日からPD、疾患進行（または死亡）の日までの期間として定義し得る。疾患安定期間 (DOSD) は、T細胞の注入日からPD、疾患進行（または死亡）の日までの期間として定義し得る。無増悪生存期間 (PFS) は、T細胞が注入された日からRECIST v1.1に基づく疾患進行の最も早い日までの間隔、またはあらゆる原因による死亡と定義し得る。全生存期間 (OS) は、T細胞の注入からあらゆる原因による死亡までの期間を定義し得る。

20

#### 【0119】

「無増悪生存期間」(PFS)とは、治療（または無作為化）から最初の疾患進行または死亡までの時間を意味する。「無増悪期間」(TTP)は、治療対象の癌または腫瘍以外の原因により死亡する患者をカウントしないが、それ以外はPFSと等価である。「奏効持続期間」(DOR)は、癌、腫瘍または病変が、生長または播種を伴わずに治療に対して応答し続ける時間の長さである。本発明によれば、DOR、TTPおよびPFSは、固形癌効果判定基準 (RECIST) により評価することができるか、または進行の決定因子としてのCA-125レベル（癌抗原125）により評価することができるか、または任意により、疾患バイオマーカーもしくはMAGE-A4の発現、すなわち、被験体の生体サンプル、癌および／もしくは腫瘍組織もしくは細胞におけるMAGE-A4タンパク質、ペプチドもしくはmRNAを参照することにより評価することができる。奏効持続期間、奏効率、読み取り値、測定値、または時点は、治療を開始した日、例えば、改変された免疫応答性細胞が被験体に投与された日、または標準治療もしくはプラセボが投与された日から測定することができる。

30

#### 【0120】

本発明によれば、PFSおよび／もしくはTTPおよび／もしくはDOR、またはそれらの中央値は、プラセボ投与と比較して、または前治療と比較して、または無治療と比較して、または例えば本明細書中に記載される通りの標準治療を含む治療と比較して（対照）、少なくとも1、2、3、または4週間、1カ月間、2カ月間、2.3カ月間、2.5

40

#### 【0121】

一実施形態では、PFSおよび／もしくはTTPおよび／もしくはDOR、またはそれらの中央値は、対照と比較して約2.9カ月間～3.8カ月間延長される。一実施形態では、PFSおよび／もしくはTTPおよび／もしくはDOR、またはそれらの中央値は、対照と比較して少なくとも約3.8カ月間延長される。別の実施形態では、PFSおよび／もしくはTTPおよび／もしくはDOR、またはそれらの中央値は約2.3カ月間延長

50

され、一実施形態では、PFSおよび／もしくはTTPおよび／もしくはDOR、またはそれらの中央値は、プラセボ投与と比較して、または前治療と比較して、または無治療と比較して、または例えば本明細書中に記載される通りの標準治療を含む治療と比較して（対照）、約6カ月間延長される。

#### 【0122】

「全生存率」とは、規定された期間にわたって生存したままである被験体を意味する。本発明によれば、全生存率、またはその中央値は、本発明による方法または治療の開始または初期診断から、約1カ月間、2カ月間、2.3カ月間、2.5カ月間、2.9カ月間、3カ月間、3.5カ月間、3.8カ月間、4カ月間、4.5カ月間、5カ月間、約6カ月間、約7カ月間、約8カ月間、約9カ月間、約10カ月間、約11カ月間、約12カ月間、約1.5年間、約2年間、約3年間、約4年間、約5年間、約6年間、約7年間、約8年間、約9年間、約10年間のうちのいずれかまたはそれ以上、改善または延長され、任意により、生存分析に使用される事象は、あらゆる原因による死亡であり得る。「生存」とは、被験体が生存したままであることを意味し、無増悪生存期間（PFS）および全生存率（OS）が挙げられる。「全生存期間」とは、疾患、腫瘍および／または癌の診断日または治療開始日から、その疾患と診断された被験体が生存したままである時間の長さである。生存率はKaplan-Meier法によって推定することができ、生存率の差は層別化されたログランク検定を使用して計算される；「生存期間を延長すること」または「生存の可能性を高めること」とは、治療を受けた被験体のPFSおよび／またはOSを、プラセボ投与と比較して、または前治療と比較して、または無治療と比較して、または例えば本明細書中に記載される通りの標準治療を含む治療と比較して、増加させることを意味する。本発明によれば、プラセボ投与と比較して、または前治療と比較して、または無治療と比較して、または標準治療を含む治療と比較して（対照）、少なくとも約1カ月間、2カ月間、2.3カ月間、2.5カ月間、2.9カ月間、3カ月間、3.5カ月間、3.8カ月間、4カ月間、4.5カ月間、5カ月間、6カ月間、7カ月間、8カ月間、9カ月間、10カ月間、11カ月間、12カ月間、16カ月間、18カ月間、20カ月間、22カ月間、2年間、3年間、4年間、5年間、6年間、7年間、8年間、9年間、10年間のうちのいずれか、全生存期間または生存期間を延長または改善することができる。

#### 【0123】

「客観的奏効率」（ObRR）は、任意により標的病変または腫瘍の最長径（SLD）の合計により決定され、かつ最小期間にわたる、予め規定された量の腫瘍サイズ減少を有する被験体の割合である。「全奏効率」（ORR）は、療法に対する部分奏効または完全奏効を有する被験体の割合として定義され；安定疾患は含まない。ORRは、一般的に、特定された期間にわたる完全奏効（CR）および部分奏効（PR）の合計として定義される。本発明によれば、ObRRおよび／またはORRおよび／またはPRおよび／またはCRおよび／またはSDは、プラセボ投与と比較して、または前治療と比較して、または無治療と比較して、または例えば本明細書中に記載される通りの標準治療を含む治療と比較して、少なくとも5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、延長または改善され得る。

#### 【0124】

本発明によれば、本方法は、被験体からのサンプル、生体サンプルにおけるバイオマーカーの発現レベルを決定することをさらに含み得、ここでバイオマーカーのレベルは、被験体が治療に反応する可能性を決定するため、または被験体の治療への反応のレベルを決定するために参照レベルと比較され、サンプルは治療の前、期間中または後に得られる。参照レベルは、被験体の治療前のレベルであることもでき、または癌の存在または癌の存在の欠如に関連するレベルであることもできる。バイオマーカーは、TEFエクター関連遺伝子、例えば、CD8A、パーフォリン（PRF1）、グランザイムA（GZMA）、グランザイムB（GZMB）、インターフェロン-γ（IFN-γ）、CXCL9、また

は C X C L 1 0 であり得る。バイオマーカーは、活性化された間質関連遺伝子、例えば、トランスフォーミング増殖因子- $\beta$  (TGF- $\beta$ )、線維芽細胞活性化タンパク質 (FAP)、ポドプラニン (PDPN)、コラーゲン遺伝子、またはビグリカン (BGN) であってもよい。バイオマーカーは、MyeloK 由来サプレッサー細胞関連遺伝子、例えば、CD68、CD163、FOX P3、またはアンドロゲン制御下遺伝子 1 であってもよい。代替的に、バイオマーカーは、PD-L1、CD8、またはアンドロゲン受容体 (AR) 遺伝子であってもよい。代替的に、バイオマーカーは、本明細書中で上記に記載される通りの疾患バイオマーカーであってもよい。

#### 【0125】

本発明によれば、被験体は、異種 T 細胞受容体 (TCR) を発現または提示する改変された免疫応答性細胞の投与の前に、リンパ球除去化学療法を受ける。リンパ球除去化学療法は、シクロホスファミドおよび／またはフルダラビンの投与を含み得る。好ましくは、シクロホスファミドは、約 100、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800 または 850 mg / m<sup>2</sup> / d [d = 日]、好ましくは約 500 または 600 mg / m<sup>2</sup> / d の用量で投与され、好ましくは投与は 1 日間、2 日間 (× 2 日)、3 日間 (× 3 日)、4 日間 (× 4 日) または 5 日間 (× 5 日) にわたる。好ましくは、フルダラビンは、5、10、15、20、25、30、35、40、450、50、55、60、65、70、75、80 または 85 mg / m<sup>2</sup> / d 程度の用量で投与され、好ましくは投与は 1 日間、2 日間 (× 2 日)、3 日間 (× 3 日)、4 日間 (× 4 日) または 5 日間 (× 5 日) にわたる。好ましくは、リンパ球除去化学療法は、シクロホスファミドおよびフルダラビンの、任意により、500 mg / m<sup>2</sup> / d × 3 日のシクロホスファミドおよび 20 mg / m<sup>2</sup> / d × 3 日のフルダラビンの用量、または 600 mg / m<sup>2</sup> / d × 3 日のシクロホスファミドおよび 30 mg / m<sup>2</sup> / d × 4 日の用量での投与を含む。

#### 【0126】

本発明によれば、リンパ球除去化学療法は、異種 T 細胞受容体 (TCR) を発現または提示する改変された免疫応答性細胞の投与の 3、4、5、6、7、8、9、10 日前、好ましくは 7 日～5 日前または 7 日～4 日前に投与することができる。シクロホスファミドおよびフルダラビンの投与は、逐次的に別々に行うことも、または同時に行うこともでき、投与は静脈内または静脈内注入によって行い得る。

#### 【0127】

本発明はさらに、治療の方法ならびにそれに関連する態様および実施形態および特徴を参照することにより本明細書中で上記に記載される通り、MAGE-A4 または MAGE-A4 のペプチド抗原または G V Y D G R E H T V、配列番号 2 を含む MAGE-A4 のペプチド抗原に結合する異種 T 細胞受容体 (TCR) を発現または提示する有効量の改変された免疫応答性細胞を含む治療レジメンを被験体に投与することを含む、頭頸部または肺の癌および／または腫瘍を有する被験体において、任意により、治療前もしくはプラセボ投与と比較して、または無治療もしくは本明細書中で記載される通りの標準治療を含む治療と比較して、

(a) 被験体の MAGE-A4 の発現または濃度を、例えば、被験体の生体サンプルにおいて減少させ、

(b) 免疫機能を強化し、

(c) 腫瘍の生育もしくは腫瘍の生育速度を低減するか、または治療中止後に腫瘍のサイズを維持するか、または腫瘍数もしくは腫瘍量を減少させ、

(d) 血清サイトカインおよび／またはインターフェロンのレベルまたは濃度を上昇させ、

(e) T 細胞の持続性を改善し

(f) 腫瘍の T 細胞浸潤を改善し、

(g) 頭頸部または肺の癌および／または腫瘍の有効な治療の指標となる疾患バイオマーカーの変化を誘導する、

方法を提供する。

【0128】

したがって、本発明は、免疫機能を強化する方法であって、治療の方法ならびにそれに関連する態様および実施形態および特徴を参照することにより本明細書中で上記に記載される通り、MAGE-A4またはMAGE-A4のペプチド抗原またはGVYDGREHTV、配列番号2を含むMAGE-A4のペプチド抗原に結合する異種T細胞受容体(TCR)を発現または提示する有効量の改変された免疫応答性細胞を含む治療レジメンを被験体に投与することを含み、頭頸部または肺の癌および／または腫瘍を有する被験体において、任意により、治療前もしくはプラセボ投与と比較して、または無治療もしくは本明細書中で記載される通りの標準治療を含む治療と比較して、それぞれ

10

(a) 被験体におけるCD8<sup>+</sup> T細胞は、プライミング、活性化、増殖および／または細胞溶解活性が強化されており、

(b) 被験体においてCD8<sup>+</sup> T細胞の数が増加しており、

(c) 被験体において癌細胞および／または腫瘍細胞でMHCクラスI抗原の発現が選択的に上昇しており、任意により、被験体のPBMC細胞でMHCクラスI抗原の発現が上昇しておらず、

(d) 被験体において抗原提示細胞の成熟および活性化が強化されており、任意により、抗原提示細胞が樹状細胞であり、

(e) 被験体においてIL-10および／またはIL-8の血清レベルが低下しており、

20

(f) 被験体の癌および／または腫瘍のT細胞浸潤レベルが上昇しており、

(g) 被験体のT細胞でT細胞PD-1の発現レベルが低下している、

方法を提供する。

【0129】

したがって、上記および治療された被験体を参照することにより、(a) CD8<sup>+</sup> T細胞の活性化は、 $\gamma$ -IFN<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T細胞の頻度の上昇および／または細胞溶解活性の強化によって特徴付けられ得る；(b) 抗原提示細胞の成熟は、CD83<sup>+</sup>樹状細胞の頻度の増加によって特徴付けられ得る；(c) 抗原提示細胞の活性化は、樹状細胞上でのCD80およびCD86の発現の上昇によって特徴付けられ得る；(d) CD8<sup>+</sup> T細胞は抗原特異的CD8<sup>+</sup> T細胞であり得る。

30

【0130】

本発明によれば、

(a) MAGE-A4またはMAGE-A4のペプチド抗原またはGVYDGREHTV、配列番号2を含むMAGE-A4のペプチド抗原に結合する異種T細胞受容体(TCR)を発現または提示する有効量の改変された免疫応答性細胞、ならびに改変された免疫応答性細胞を使用して被験体の頭頸部または肺の癌および／または腫瘍を治療するかまたはその進行を遅延させるための説明書を含む添付文書を含むキット、

(b) MAGE-A4またはMAGE-A4のペプチド抗原またはGVYDGREHTV、配列番号2を含むMAGE-A4のペプチド抗原に結合する異種T細胞受容体(TCR)を発現または提示する有効量の改変された免疫応答性細胞、ならびに改変された免疫応答性細胞を、本明細書中で上記に記載される通り、癌および／または腫瘍を有する被験体において、

40

(i) 被験体のMAGE-A4の発現または濃度を、例えば、被験体の生体サンプルにおいて減少させ、

(ii) 免疫機能を強化し、

(iii) 腫瘍の生育もしくは腫瘍の生育速度を低減するか、または治療中止後に腫瘍のサイズを維持するか、または腫瘍数もしくは腫瘍量を減少させ、

(iv) 血清サイトカインおよび／またはインターフェロンのレベルまたは濃度を上昇させ、

(v) T細胞の持続性を改善し

50

(v i) 腫瘍の T 細胞浸潤を改善し、または

(v i i) 頭頸部または肺の癌および／または腫瘍の有効な治療の指標となる疾患バイオマーカーの変化を誘導する、  
方法に使用するための説明書を含む添付文書を含むキット、  
が提供される。

【0131】

発明のさらなる態様

さらなる態様によれば、本発明は、MAGE-A4（配列番号1）、MAGE A4のペプチド抗原、任意によりGVYDGREHTV、配列番号2を含むものに結合する異種T細胞受容体（TCR）またはキメラ抗原受容体（CAR）を発現または提示する有効量の改変された免疫応答性細胞を含む治療レジメンを被験体に投与することを含む、被験体において癌および／または腫瘍を治療するかまたは予防するかまたはその進行を遅延させる方法であって、癌および／または腫瘍が、（a）卵巣の癌および／もしくは腫瘍、（b）尿路上皮／膀胱の癌および／もしくは腫瘍、（c）黒色腫、または（d）肉腫または滑膜肉腫のうちのいずれか1つである方法をさらに提供する。

10

【0132】

癌および／または腫瘍は、好ましくは、進行性および／または転移性および／または手術不能の肉腫であり、任意により軟部組織肉腫、任意により滑膜または粘液様円形細胞脂肪肉腫である。

【0133】

さらなる態様によれば、異種TCRまたはCARは、MAGE-A4（配列番号1）、MAGE A4のペプチド抗原またはGVYDGREHTV、配列番号2を含むMAGE A4のペプチド抗原に特異的かつ／または選択的に結合し得る。

20

【0134】

さらなる態様によれば、MAGE-A4（配列番号1）、MAGE A4のペプチド抗原またはGVYDGREHTV、配列番号2を含むMAGE A4のペプチド抗原は、（a）卵巣の癌および／もしくは腫瘍、（b）尿路上皮／膀胱の癌および／もしくは腫瘍、または（c）黒色腫の癌および／もしくは腫瘍、（d）肉腫もしくは滑膜肉腫のうちのいずれか1つに関連していることがあり得、かつ／または腫瘍および／もしくは癌細胞もしくは組織によって提示される。したがって、（a）卵巣の癌および／もしくは腫瘍、（b）尿路上皮／膀胱の癌および／もしくは腫瘍、（c）黒色腫の癌および／もしくは腫瘍、または（d）肉腫もしくは滑膜肉腫は、MAGE A4を発現する癌および／または腫瘍であり得、かつ／またはMAGE A4もしくはそのペプチド抗原もしくはGVYDGREHTV、配列番号2を含むMAGE A4のペプチド抗原を発現する。

30

【0135】

さらなる態様によれば、MAGE-A4のペプチド抗原またはGVYDGREHTV、配列番号2を含むMAGE A4のペプチド抗原を、ペプチド提示分子、任意により主要組織適合性複合体（MHC）またはヒト白血球抗原（HLA）、任意によりクラスIまたはクラスII、任意によりHLA\*02、HLA-A\*02:01、HLA-A\*02:02、HLA-A\*02:03、HLA-A\*02:04、HLA-A\*02:06、HLA-A\*02:642またはHLA-A\*02:07、好ましくはHLA-A\*02:01またはHLA-A\*02から選択されるものと、複合体を形成させることができる。好ましくは、異種TCRは、ペプチド抗原および／もしくはペプチド提示分子および／またはその複合体に特異的かつ／または選択的に結合する。代替的には、およびさらなる態様によれば、MAGE A4またはそのペプチド抗原またはGVYDGREHTV、配列番号2を含むMAGE A4のペプチド抗原は、ペプチド提示分子とは独立に提示され得る。

40

【0136】

さらなる態様によれば、異種TCRは、TCR $\alpha$ 鎖可変ドメインおよびTCR $\beta$ 鎖可変ドメインを含むことができ、ここで、

50

(i)  $\alpha$ 鎖可変ドメインは、配列

V S P F S N ( $\alpha$  C D R 1)、配列番号 1 1 もしくは配列番号 5 のアミノ酸 4 8 ~ 5 3、またはそれらに対して少なくとも 5 0 % の配列同一性を有する配列、

L T F S E N ( $\alpha$  C D R 2)、配列番号 1 2 もしくは配列番号 5 のアミノ酸 7 1 ~ 7 6、またはそれらに対して少なくとも 5 0 % の配列同一性を有する配列、および

C V V S G G T D S W G K L Q F ( $\alpha$  C D R 3)、配列番号 1 3 もしくは配列番号 5 のアミノ酸 1 1 1 ~ 1 2 5、またはそれらに対して少なくとも 5 0 % の配列同一性を有する配列

を有する C D R を含み、かつ

(i i)  $\beta$ 鎖可変ドメインは、配列

K G H D R ( $\beta$  C D R 1)、配列番号 1 4 もしくは配列番号 7 のアミノ酸 4 6 ~ 5 0、またはそれらに対して少なくとも 5 0 % の配列同一性を有する配列、

S F D V K D ( $\beta$  C D R 2)、配列番号 1 5 もしくは配列番号 7 のアミノ酸 6 8 ~ 7 3、またはそれらに対して少なくとも 5 0 % の配列同一性を有する配列、および

C A T S G Q G A Y E E Q F F ( $\beta$  C D R 3)、配列番号 1 6 もしくは配列番号 7 のアミノ酸 1 1 0 ~ 1 2 3、またはそれらに対して少なくとも 5 0 % の配列同一性を有する配列

を有する C D R を含む。

【0137】

したがって、異種 T C R は、

(a)  $\alpha$ 鎖可変ドメインが配列番号 9 に対して少なくとも 8 0 % の同一性を有するアミノ酸配列を含み、かつ／もしくは $\beta$ 鎖可変ドメインが配列番号 1 0 に対して少なくとも 8 0 % の同一性を有するアミノ酸配列を含み、

(b)  $\alpha$ 鎖可変ドメインが配列番号 9 を含むアミノ酸配列を含み、かつ／もしくは $\beta$ 鎖可変ドメインが配列番号 1 0 を含む、

(c)  $\alpha$ 鎖が配列番号 5 に対して少なくとも 8 0 % の同一性を有するアミノ酸配列を含み、かつ／もしくは $\beta$ 鎖が配列番号 6 に対して少なくとも 8 0 % の同一性を有するアミノ酸配列を含み、または

(d)  $\alpha$ 鎖が配列番号 5 を含むアミノ酸配列を含み、かつ／もしくは $\beta$ 鎖が配列番号 6 を含むアミノ酸配列を含む

T C R を含み得る。

【0138】

さらなる態様によれば、異種 T C R を発現または提示する改変された免疫応答性細胞は、異種共受容体をさらに発現または提示することができ、任意により、共受容体は C D 8 共受容体であり、任意により、異種 C D 8 共受容体はヘテロ二量体またはホモ二量体、C D 8  $\alpha$  b ヘテロ二量体または C D 8  $\alpha$   $\alpha$  ホモ二量体である。

【0139】

したがって、異種 C D 8 共受容体は、

(a) アミノ酸配列 V L L S N P T S G、配列番号 1 7 に対して少なくとも 8 0 % の配列同一性を有する C D R 1、アミノ酸配列 Y L S Q N K P K、配列番号 1 8 に対して少なくとも 8 0 % の配列同一性を有する C D R 2、およびアミノ酸配列 L S N S I M、配列番号 1 9 に対して少なくとも 8 0 % の配列同一性を有する C D R 3、

(b) アミノ酸配列 V L L S N P T S G、配列番号 1 7 の C D R 1、アミノ酸配列 Y L S Q N K P K、配列番号 1 8 の C D R 2、およびアミノ酸配列 L S N S I M、配列番号 1 9 の C D R 3、

(c) 配列番号 3 のアミノ酸番号 2 2 ~ 2 3 5、もしくは配列番号 3 の 2 2 ~ 1 3 5 に対して少なくとも 8 0 % の配列同一性を有するアミノ酸配列、または

(d) 配列番号 3 の配列のアミノ酸番号 2 2 ~ 2 3 5、または配列番号 3 の 2 2 ~ 1 3 5 に対して 1 0 0 % の配列同一性を有するアミノ酸配列

を含み得る。

10

20

30

40

50

## 【0140】

さらなる態様によれば、異種CARまたはTCRを発現または提示する改変された免疫応答性細胞は、1つまたは複数の異種共刺激リガンド、任意により4-1BBLおよび／またはCD80を、さらに発現または提示することができる。

## 【0141】

さらなる態様によれば、改変された免疫応答性細胞は、(a) B細胞、T細胞またはナチュラルキラー(NK)細胞、(b) T細胞、任意により、CD4<sup>+</sup> T細胞および／またはCD8<sup>+</sup> T細胞であり得、任意により、改変された免疫応答性細胞は、CD4<sup>+</sup> T細胞の集団；もしくはCD8<sup>+</sup> T細胞であるか、またはCD4<sup>+</sup> T細胞およびCD8<sup>+</sup> T細胞の混合集団であり得る。

10

## 【0142】

さらなる態様によれば、改変された免疫応答性細胞は、連続的または間欠的に投与することができる。

## 【0143】

さらなる態様によれば、改変された免疫応答性細胞は、複数用量として投与することもでき、または単一用量として投与することもできる。したがって、単一用量または複数用量を1つまたは複数の投薬サイクルで投与することができ、任意により、用量は固定用量または可変用量であってよい。改変された免疫応答性細胞は、約5億個～約10億個の細胞、約20億個～約50億個の細胞、または約60億個～約100億個の細胞の用量で投与することができる。

20

## 【0144】

さらなる態様によれば、改変された免疫応答性細胞は、

(a) 1つまたは複数の投薬サイクルのそれぞれで単一用量、

(b) 1つまたは複数の投薬サイクルのそれぞれで1つまたは複数の用量、

(c) 1つまたは複数の投薬サイクルのそれぞれの第1日に単一用量、

(d) 少なくとも1つの用量が各サイクルの第1日に行われる、1つまたは複数の投薬サイクルのそれぞれで1つまたは複数の用量、

(e) 少なくとも1つの用量が各サイクルの第1日に行われる、1つまたは複数の投薬サイクルのそれぞれで1つまたは複数の用量、

(f) 単一用量

として投与することができる。

30

## 【0145】

さらなる態様によれば、改変された免疫応答性細胞が投薬サイクルに従って投与される場合、投薬サイクルは2カ月間～6カ月間の間であるかまたは疾患の進行で継続し得る。

## 【0146】

さらなる態様によれば、改変された免疫応答性細胞が投薬サイクルに従って投与される場合、投薬サイクルは、

(a) 改変された免疫応答性細胞の以前の投与後の疾患進行、および改変された免疫応答性細胞の以前の投与から12週間またはそれ以上の後で継続し得、

(b) 腫瘍および／もしくは癌がMAGE-A4および／もしくはそのペプチド抗原を発現し、かつ／または

40

(d) MAGE-A4および／もしくはそのペプチド抗原が被験体の生体サンプル中に検出され、かつ／もしくは正常範囲を上回る。

## 【0147】

さらなる態様によれば、改変された免疫応答性細胞が投薬サイクルに従って投与される場合、投薬サイクルは、

(a) 改変された免疫応答性細胞の以前の投与後の完全もしくは部分的な奏効、または

(b) 改変された免疫応答性細胞の以前の投与後に4カ月間以上の期間にわたる疾患安定、その後の疾患進行；および(c) 改変された免疫応答性細胞の以前の投与から12週間以上後で継続し得、

50

(d) 腫瘍および／もしくは癌が M A G E - A 4 および／もしくはそのペプチド抗原を発現し、かつ／または

(d) M A G E - A 4 および／もしくはそのペプチド抗原が被験体の生体サンプル中に検出され、かつ／もしくは正常範囲を上回る。

【0148】

さらなる態様によれば、改変された免疫応答性細胞は、静脈内にまたは静脈内注入によって投与され得る。

【0149】

さらなる態様によれば、治療の前に、被験体は、米国東海岸癌臨床試験グループ (E C O G) が 0 から 1 であり、かつ／または固形癌効果判定基準 (R E C I S T) 1. 1 による測定可能な疾患であり、かつ／または組織学的に確認された卵巣の癌および／もしくは腫瘍、尿路上皮／膀胱の癌および／もしくは腫瘍、または黒色腫の癌／腫瘍を有し得る。

【0150】

さらなる態様によれば、治療の前に、被験体が、

(a) H L A - A 遺伝子型が H L A - A \* 0 2 : 0 5 陽性である、

(b) H L A - A 遺伝子型が唯一の H L A - A \* 0 2 アレルとして H L A - A \* 0 2 : 0 7 である (例えば、H L A アレル A \* 0 2 : 0 4 および A \* 0 2 : 0 7 を有する被験体は適格である)、

(c) H L A - A 遺伝子型が唯一の H L A - A \* 0 2 アレルとして任意の A \* 0 2 ヌルアレルの H L A - A \* である、または

(d) 症候性 C N S 転移を有する、

のうちのいずれか 1 つまたは複数を有する場合には、被験体は治療が不適格とされる。

【0151】

さらなる態様によれば、被験体は、標準治療、任意により白金ベース全身化学療法治療に対して不耐容であり得、かつ／または卵巣の癌および／もしくは腫瘍、尿路上皮／膀胱の癌および／もしくは腫瘍、黒色腫の癌／腫瘍および／もしくは肉腫もしくは滑膜肉腫は、標準治療、任意により白金ベース全身化学療法治療による以前の治療が不成功であったことがあり得る。

【0152】

さらなる態様によれば、卵巣の癌および／もしくは腫瘍、尿路上皮／膀胱の癌および／もしくは腫瘍、黒色腫の癌／腫瘍または肉腫または滑膜肉腫は、以前に手術 (切除)、放射線療法、標的療法、免疫療法もしくは化学療法または手術 (切除)、放射線療法、放射線療法標的療法、チェックポイント阻害剤もしくは免疫療法との併用化学療法のうちのいずれかによる治療が不成功であったことがあり得る。

【0153】

さらなる態様によれば、卵巣の癌および／もしくは腫瘍、尿路上皮／膀胱の癌および／もしくは腫瘍、黒色腫の癌／腫瘍または肉腫または滑膜肉腫は、原発癌、続発癌、再燃癌または難治性癌または再発癌または局所再発癌または転移性癌、切除不能癌または外科的もしくは放射線療法の選択肢がない局所限局癌または手術不能癌であり得、任意により、癌は移植または局所領域療法の対象とならない。

【0154】

さらなる態様によれば、異種 T 細胞受容体 (T C R) または C A R を発現または提示する改変された免疫応答性細胞の投与の前に、被験体は、任意により、 $500\text{ mg} / \text{m}^2 / \text{d} \times 3$  日のシクロホスファミドおよび  $20\text{ mg} / \text{m}^2 / \text{d} \times 3$  日のフルダラビンの用量、または  $600\text{ mg} / \text{m}^2 / \text{d} \times 3$  日のシクロホスファミドおよび  $30\text{ mg} / \text{m}^2 / \text{d} \times 4$  日の用量での、シクロホスファミドおよびフルダラビンの投与を含むリンパ球除去化学療法を受けることができ、さらに任意により、リンパ球除去化学療法は、異種 T 細胞受容体 (T C R) または C A R を発現または提示する改変された免疫応答性細胞の投与の 7 日～5 日前または 7 日～4 日前に投与される。

【0155】

10

20

30

40

50

さらなる態様によれば、被験体は、癌および／もしくは腫瘍に対する前治療を受けていない、例えば、治療ナীবであるとしてもよく；または、被験体は、癌および／もしくは腫瘍に対する以前の治療を受けたことがあり、かつ／もしくは癌および／もしくは腫瘍に対する以前の治療が奏効しなかったことがあり得る。したがって、前治療としては、以下のうちのいずれかが挙げられ得る：

(a) 全身および／または局所療法、任意により、手術、放射線療法、凍結療法、レーザー療法、局所療法および／または全身療法のうちのいずれか1つまたは複数、例えば、化学療法、ホルモン療法、標的薬、標的化学療法または免疫療法のうちのいずれか1つまたは複数、

(b) PD-L1 結合アンタゴニストまたはPD-1 結合アンタゴニスト、任意により、PD-1 軸結合アンタゴニストまたはPD-L1 結合アンタゴニストは抗体である、

(c) 上皮増殖因子受容体アンタゴニスト、任意により、セツキシマブ、エルロチニブ、ゲフィチニブまたはアファチニブ、

(d) 白金化合物を含む化学療法、任意により、リポプラチン、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、ネダプラチン、四硝酸トリプラチン、フェナントリプラチン、サトラプラチン、ピコプラチン、

(e) 任意により、メトトレキサート、カペシタビン、タキサン、アントラサイクリン、パクリタキセル、ドセタキセル、パクリタキセルタンパク質結合粒子、ドキソルビシン、エピルビシン、5-フルオロウラシル、シクロホスファミド、アファチニブ、ビンクリスチン、エトポシドのうちのいずれかまたはこれらの組み合わせから選択される化学療法剤を含む、

(f) FEC：5-フルオロウラシル、エピルビシン、シクロホスファミド；FAC：5-フルオロウラシル、ドキソルビシン、シクロホスファミド；AC：ドキソルビシン、シクロホスファミド；EC：エピルビシン、シクロホスファミドのうちのいずれかから選択される化学療法剤を含む化学療法。

#### 【0156】

本発明による方法または治療が肉腫または滑膜肉腫に対するものである場合、標準治療は、アントラサイクリン系薬剤中心の治療法、例えば、アントラサイクリン系薬剤の単剤、例えば、ドキソルビシン、ダウノルビシン、エピルビシンまたはイダルビシン；イホスファミド単剤；アントラサイクリンとイホスファミドの組み合わせ、またはドキソルビシン+イホスファミドの組み合わせ、またはパゾパニブ、トラベクテジン、エリブリン、ゲムシタビン+／ドセタキセルもしくはダカルバジンのうちのいずれか1つまたは複数、のうちのいずれか1つもしくは複数から選択される治療を含んでもよく、またはこれらのうちのいずれか1つもしくは複数から選択されてもよい。

#### 【0157】

本発明による方法または治療が肉腫または滑膜肉腫に対するものである場合、前治療は、アントラサイクリン系薬剤中心の治療法、例えば、アントラサイクリン系薬剤の単剤、例えば、ドキソルビシン、ダウノルビシン、エピルビシンまたはイダルビシン；イホスファミド単剤；アントラサイクリンとイホスファミドの組み合わせ、またはドキソルビシン+イホスファミドの組み合わせ、またはパゾパニブ、トラベクテジン、エリブリン、ゲムシタビン+／ドセタキセルもしくはダカルバジンのうちのいずれか1つまたは複数、のうちのいずれか1つもしくは複数から選択される治療を含んでもよく、またはこれらのうちのいずれか1つもしくは複数から選択されてもよい。

#### 【0158】

さらなる態様によれば、被験体は、最後の治療から12カ月以内または最後の治療から6カ月以内の再発において前治療を受けていないことがあり得る。

#### 【0159】

さらなる態様によれば、被験体は、最後の治療から12カ月以内の再発において、または最後の治療から6カ月以内の再発において、いかなる事前のアジュバント療法（例えば、手術後の放射線および／または化学療法）も局所領域療法も受けていないことがあり得

10

20

30

40

50

る。

# 【0160】

さらなる態様によれば、本治療は、プラセボ投与と比較して、または治療前と比較して、または無治療と比較して、または標準治療、任意により白金ベース全身化学療法治療を含む治療と比較して、

- (a) 無増悪生存期間、
- (b) 無増悪期間、
- (c) 奏効持続期間、
- (d) 全生存率、
- (e) 客観的奏効または客観的奏効率、
- (f) 全奏効または全奏効率、
- (g) 部分奏効または部分奏効率
- (h) 完全奏功または完全奏功率；
- (i) 疾患安定率または疾患安定中央値、
- (j) 無増悪生存期間中央値、
- (k) 無増悪期間中央値、
- (l) 奏効持続期間中央値、または
- (m) 全生存率中央値；
- (n) 客観的奏効中央値または客観的奏効率中央値、
- (o) 全奏効中央値または全奏効率中央値、
- (p) 部分奏効中央値または部分奏効率中央値、
- (q) 完全奏効中央値または完全奏効中央値、
- (r) 疾患安定率中央値または疾患安定中央値

を効果的に延長または改善することができる。

# 【0161】

さらなる態様によれば、本治療は、無増悪生存期間（またはその中央値）を20週間以上、任意により、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49週間もしくは50週間またはそれ以上、効果的に延長または改善することができ、任意により、全生存率中央値には到達せず、好ましくは、さらなる態様による被験体において癌および／または腫瘍を治療するかまたは予防するかまたはその進行を遅延させる方法は、肉腫または滑膜肉腫に関するものであり、例えば、プラセボ投与と比較され、または前治療と比較され、または無治療と比較され、または本明細書中に記載される通りの標準治療を含む治療と比較され、任意により、パゾパニブ、トラベクテジン、エリブリン、ゲムシタピン＋／－、ドセタキセル、もしくはダカルバジンのうちのいずれか1つもしくは複数を含む治療と比較される。好ましくは、本発明による、またはさらなる態様による肉腫または滑膜肉腫の治療に関するPFSは、20週間以上であり、任意により、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49週間もしくは50週間またはそれ以上である。

# 【0162】

さらなる態様によれば、本治療はORR全奏効率を効果的に拡張または改善することができ、好ましくは、さらなる態様による被験体の癌および／または腫瘍を治療するかまたは予防するかまたはその進行を遅延させる方法は、肉腫または滑膜肉腫に関するものであり、例えば、プラセボ投与と比較され、または前治療と比較され、または無治療と比較され、または本明細書中に記載される通りの標準治療を含む治療と比較され、任意により、パゾパニブ、トラベクテジン、エリブリン、ゲムシタピン＋／－、ドセタキセル、もしくはダカルバジンのうちのいずれか1つもしくは複数を含む治療と比較される。好ましくは、ORRは任意により、本明細書中に記載される通りの標準治療を含む治療と比較して、

任意により、パゾパニブ、トラベクテジン、エリブリン、ゲムシタピン＋／－、ドセタキセル、もしくはダカルバジンのうちのいずれか1つまたは複数を含む治療と比較して、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11倍に改善される。好ましくは、ORRは、好ましくは本発明またはさらなる態様による肉腫または滑膜肉腫の治療に関して、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、16%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、46%、50%、60%、70%、80%、90%またはそれ以上のうちのいずれか、好ましくは40%もしくは42%もしくは43%もしくは45%もしくは46%もしくは47%またはそれ以上から選択される値である。ORRは、例えば、被験体または被験体のグループの1つもしくは複数の標的病変または1つもしくは複数の腫瘍の最長径（SLD）の合計の増加の値、またはその中央値であり得る。

10

#### 【0163】

さらなる態様によれば、好ましくは、さらなる態様による被験体において癌および／または腫瘍を治療するかまたは予防するかまたはその進行を遅延させる方法は肉腫または滑膜肉腫に関するものであり、治療は、20%、25%、30%、35%、40%、45%、46%、50%、60%、70%、80%、90%またはそれ以上のうちのいずれか1つ、好ましくは40%またはそれ以上、好ましくは43%またはそれ以上であるBORを、例えば、部分奏効または疾患安定におけるBORを効果的にもたらし得る。

#### 【0164】

さらなる態様によれば、好ましくは、さらなる態様による被験体において癌および／または腫瘍を治療するかまたは予防するかまたはその進行を遅延させる方法は、肉腫または滑膜肉腫に関するものであり、治療は、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%またはそれ以上のうちのいずれか1つ、好ましくは6%またはそれ以上、好ましくは6.3%であるBORを、例えば、進行性疾患におけるBORを効果的にもたらし得る。

20

#### 【0165】

複数の実施形態では、さらなる態様は、被験体において癌および／または腫瘍を治療するかまたは予防するかまたはその進行を遅延させることに使用するための、MAGE-A4（配列番号1）、MAGE-A4のペプチド抗原、任意によりGVYDGREHTV、配列番号2を含むものに結合する異種T細胞受容体（TCR）またはキメラ抗原受容体（CAR）を発現または提示する改変された免疫応答性細胞を含み、ここで癌および／または腫瘍は、（a）卵巣の癌および／もしくは腫瘍、（b）尿路上皮／膀胱の癌および／もしくは腫瘍、（c）黒色腫、または（d）肉腫もしくは滑膜肉腫のうちのいずれか1つである。

30

#### 【0166】

さらなる態様のある特定の実施形態では、本発明は、有効量の免疫応答性細胞を含む治療レジメンを被験体に投与することを含む。

#### 【0167】

本発明が、以下の図面および実施例を参照することによりさらに説明される。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0168】

【図1】MAGE-A4<sup>c1032</sup> T細胞注入後の頭頸部癌および肺癌における奏効の最良総合効果の表：RECIST v1.1を示す図である。

40

【図2】100億個の細胞の注入を受けたコホート被験体について、MAGE-A4<sup>c1032</sup> T細胞注入から12週後の時点で、肺癌における標的病変の50%の減少を実証しているCTデータを示す図である。上のパネルは腫瘍減少を示し、下のパネルは胸膜腔内の液体減少を示す。

【図3】ベースライン時の病変SLCからの減少の変化率、すなわち、標的病変の測定値における直径の合計の変化率（直径の合計＝非結節性病変については長径の合計、結節性病変については短径の合計）、RECIST v1.1によって評価した奏効を示すデータの表を示す図である。

50

【図4】MAGE-A4<sup>c1032</sup> T細胞の注入による肉腫（滑膜肉腫）の治療に関するPFSおよびOSを示す図である。

【図5】MAGE-A4<sup>c1032</sup> T細胞注入後の肉腫（滑膜肉腫）における奏効の最良総合効果の表：RECIST v1.1を示す図である。

【図6】滑膜肉腫の治療において観察された有効性の比較；（a）標準治療、（b）MAGE-A4<sup>c1032</sup> T細胞の注入の後の肉腫（滑膜肉腫）における奏効の奏効率：ベースライン時のSLDからのRECIST v1.1での変化率の表を示す図である。

【図7】形質導入T細胞の注入から24週後のPR（部分奏効）を示すCTスキャンを示す図である：MAGE-A4発現を有する頭頸部癌の被験体（生検により、浸潤性SCCおよび左披裂SCCが示された）からのCTデータ（病変は丸で囲んである）であり、前治療レジメンにはシスプラチン、カルボプラチン+ドセタキセル、ペムブロリズマブが含まれた。ベースライン時のスキャンで47mmのSLD（胸部標的病変におけるLN（リンパ節）および頸部におけるNT病変）が示された。被験体は、 $3.83 \times 10^9$ 個の形質導入細胞（ADP-A2M4 SPEAR T細胞）の注入を受けた。第24週の時点で、病変のSLDがベースライン時の測定値から36%減少したことが記録された。

【図8】肺癌の被験体について、形質導入T細胞の注入から20週後のPR（部分奏効）を示すCTスキャンを、同じ被験体について表にまとめたデータとともに示す図である：IV期の扁平上皮NSCLCの被験体（PD-L1、ROS1）からのCTデータ（病変には測定尺度を付す）。生検により、MAGE-A4抗原の発現が示された[IHCレベル：+1（0%）；+2（5%）；+3（95%）]。以前の癌治療法には、手術、全身療法（化学療法、標的療法、および免疫療法を含む）；カルボプラチン／パクリタキセル／デノスマブ；ニボルマブ；ニボルマブとイピリムマブ；ドセタキセルとラムシルマブ；放射線療法が含まれた。被験体は、 $6.5 \times 10^9$ 個の形質導入T細胞（ADP-A2M4 SPEAR T細胞）の注入を受けた。第20週の時点で病変のSLDがベースライン時の測定値から41.7%減少したことが記録された。

【発明を実施するための形態】

【実施例】

【0169】

【実施例1】

MAGE-A4陽性の頭頸部腫瘍および肺腫瘍を有するHLA-A2+の被験体において、MAGE-A4、MAGE-A4<sup>c1032</sup> Tに対して特異的な強化TCRを発現する自己T細胞の安全性および抗腫瘍活性を評価する第I相非盲検臨床試験。

【0170】

方法

HLA-A\*02を有し、かつMAGE-A4陽性の手術不能な局所進行性または転移性腫瘍の頭頸部癌または肺癌を有する被験体における、遺伝子操作されたMAGE-A4<sup>c1032</sup> T細胞のヒトにおける試験について、以下に示す。

【0171】

疾患は、組織学的または細胞遺伝学的に確認され、かつ／またはRECIST v1.1基準に従って記録された測定可能な疾患であった。HLA型に基づいて適格であり、MAGE-A4基準を満たした被験体を、全身健康状態、活動指標および病期についてスクリーニングした。スクリーニングの後に、すべての適格基準を満たす被験体は、MAGE-A4 TCRを保有する自己T細胞の製造のための細胞を得るために白血球除去を受けた。適格の被験体は、ECOG Performance Statusが0から1であり、リンパ球除去の前に、必要とされる十分な臓器機能および測定可能な疾患を有しており、かつ、以下を有する：

（a）手術不能または転移性（進行性）の頭頸部扁平上皮癌。原発腫瘍の治療としてアジュバント的に局所進行性または転移性の状況で白金製剤を含む化学療法を受けたことがあるか、または不耐容であるか、またはそのような治療を拒否している。事前に免疫療法を受けていることがあり得る。以前の抗癌療法の種類に制限はない、

10

20

30

40

50

(b) 組織学的または細胞学的に確認された進行NSCLC (IIIB期またはIV期) または再発性疾患の診断。扁平上皮癌、腺扁平上皮癌または大細胞癌を有する。以前に全身療法を少なくとも1回受けている。腫瘍がEGFR突然変異またはALK遺伝子再構成を有することが知られている被験体では、それぞれEGFR阻害剤またはALKチロシンキナーゼ阻害剤による以前の治療が不成功であること (進行性疾患または許容されない毒性)。ROS-1陽性腫瘍を有する被験体では、ALK阻害剤 (クリゾチニブ) が奏効していないこと。PD-1阻害剤の投与を受けたことがあり得る。以前の抗癌療法の種類に制限はない。

#### 【0172】

被験体の除外は、主にHLA-A遺伝子型に基づいて行う：被験体がHLA-A\*02:05陽性である。被験体が唯一のHLA-A\*02アレルとしてHLA-A\*02:07を有する (例えば、HLAアレルA\*02:04およびA\*02:07を有する被験体は適格である)。被験体が唯一のHLA-A\*02アレルとして何らかのA\*02ヌルアレルを有する (「N」で表記される、例えば、A\*-2:32N)。除外される被験体には、症候性中枢神経系転移を有する者が含まれる。

#### 【0173】

白血球除去の後、引き続いて細胞に、MAGE-A4抗原 (特に特異的MAGE-A4抗原性ペプチド、配列番号2) に対して特異的なMAGE-A4c1032 T細胞 (配列番号5、7) による形質導入を行い、後に使用するために細胞の拡大および凍結保存を行う。MAGE-A4c1032 T細胞が得られたところで、被験体は第7日～第5日または第7日～第4日にシクロホスファミド+フルダラビンによるリンパ球除去化学療法を受け、その後に第1日に形質導入細胞の注入を受けた。

#### 【0174】

3つの被験体コホートに対してそれぞれ1億個～50億個の形質導入細胞を投与し、用量の漸増は行わなかった：

1億個の細胞の用量 (シクロホスファミド： $500\text{ mg/m}^2/\text{d}$ )  $\times$  3日； (フルダラビン： $20\text{ mg/m}^2/\text{d}$ )  $\times$  3日

10億個の細胞の用量 (シクロホスファミド： $500\text{ mg/m}^2/\text{d}$ )  $\times$  3日； (フルダラビン： $20\text{ mg/m}^2/\text{d}$ )  $\times$  3日

50億個の細胞の用量 (シクロホスファミド： $600\text{ mg/m}^2/\text{d}$ )  $\times$  3日； (フルダラビン： $30\text{ mg/m}^2/\text{d}$ )  $\times$  4日

#### 【0175】

被験体を注入後に7日間入院させ、安全性、T細胞の持続性、サイトカイン産生についてモニタリングし、4、8、16、24週の時点でCTおよびMRIを行い、以後は3カ月に1度、疾患の進行または早期介入による中止があるまで継続し、15年間にわたる毎年の長期追跡調査が計画されている。

#### 【0176】

被験体は、T細胞注入を受けて、その後に進行するかまたは疾患進行の前に死亡した場合には、試験の介入段階を完了したとみなされる。任意により、第2のT細胞注入を行うこともあり得、その被験体は疾患がさらに進行するまでは試験の介入段階にとどまる。ひとたび進行が確認されれば、全生存率以外の有効性評価はそれ以上行わない。試験の介入部分を完了したすべての被験体は、FDAおよびEMAの規制に従い、注入後15年間の遅延性有害事象 (AE) の観察のための長期追跡調査 (LT FU) 段階に入る。本試験は、生存している最後の被験体がLT FUを完了した時点で完了したとみなされる。

#### 【0177】

MAGE-A4c1032 Tの安全性および忍容性を評価するために、用量制限毒性 (DLT) の発生についてモニタリングし、至適許容用量範囲、有害事象 (AE) および重篤な有害事象 (SAE)；血液化学検査、血液学的検査および凝固を含む臨床検査評価；ならびに心電図および心臓トロポニンを含む心臓評価について判定する。

#### 【0178】

試験期間中、MAGE-A4を腫瘍MAGE-A4発現および抗腫瘍活性のバイオマーカーとして評価する。これはベースライン時の腫瘍レベルにおける抗原発現レベルと、MAGE-A4<sup>c1032</sup> T細胞注入後のものを相関付けるために行われる。腫瘍における治療後のMAGE-A4発現を経時的に評価して、腫瘍免疫またはMAGE-A4<sup>c1032</sup> Tに対する抵抗性を決定する。さらに、血中サイトカインを測定し、サイトカイン放出症候群(CRS)および他の有害事象(AE)との関連性を評価した。さらに、MAGE-A4<sup>c1032</sup> T細胞注入後に、MAGE-A4<sup>c1032</sup> Tベクターコピー数およびMAGE-A4<sup>c1032</sup> T形質導入T細胞数によって測定されるMAGE-A4<sup>c1032</sup> Tにより操作されたT細胞の血清レベルの持続性を測定することによって、形質導入細胞の持続性を評価する。被験体の血液および腫瘍における遺伝子改変T細胞上の特定の表面マーカーの平均発現を蛍光強度によって測定した。遺伝子改変T細胞の死滅プロフィールおよびサイトカインプロフィールを、血液および腫瘍におけるフローサイトメトリーを使用して評価した。サイトカイン遺伝子における多型およびサイトカイン産生を含む被験体サンプルのバイオマーカー。

10

【0179】

MAGE-A4<sup>c1032</sup> Tの抗腫瘍活性を評価するために、以下のエンドポイントをRECIST v1.1によってモニタリングする；完全奏効(CR)または部分奏効(PR)が確認された被験体の割合として定義される全奏効率(ORR)。他のエンドポイントとして、奏効持続期間(DoR)、疾患安定期間(SD)、無増悪生存期間(PFS)、全生存率(OS)についてもモニタリングする。奏効持続期間の評価および全生存率の評価により、治療の有効性の評価を行った。以下の間隔についても評価した：

20

(a) 初回のT細胞注入の日から、CRまたはPRの所見が最初に記録された時、および最初の奏効までの時間の評価による治療の有効性の評価。

(b) CRまたはPRの所見が最初に記録された日から、疾患進行またはあらゆる原因による死亡が最初に記録されるまで。

(c) 疾患安定(SD)の所見が最初に記録された日から、疾患進行またはあらゆる原因による死亡が最初に記録されるまで。

(d) 初回のT細胞注入の日と、疾患、進行またはあらゆる原因による死亡の最も早い日。

30

(e) 初回のT細胞注入の日から、あらゆる原因による死亡の日まで。

【0180】

長期経過観察有害事象(AE)、悪性腫瘍、神経障害、リウマチ性または他の自己免疫疾患、血液疾患、感染症を有する被験体の数および比率による治療の有効性の評価。

【0181】

被験体をさらに、血液化学検査、血液学的検査および凝固を含む臨床検査評価、ならびに抗MAGE-A4 TCR抗体、重篤な有害事象(SAE)を含む有害事象(AE)、用量制限毒性(DLT) NCI CTCAE、ならびに至適許容用量範囲、ならびに末梢における遺伝子改変T細胞の持続性およびPCRベースのアッセイを使用するT細胞PBMCにおける異種TCR発現の保持の評価による、安全性および忍容性の反応についてもモニタリングした。

40

【0182】

同じ試験を、卵巣癌、黒色腫、尿路上皮／膀胱癌、および肉腫(滑膜肉腫)を有する被験体のMAGE-A4<sup>c1032</sup> Tによる治療についても調べるために拡張しており、そのデータを以下に示す。

【0183】

結果

図1に示すデータは、 $5 \times 10^9$ 個～ $10 \times 10^9$ 個の細胞(50億個～100億個の細胞)のMAGE-A4<sup>c1032</sup> T細胞注入用量の投与を受けた患者の頭頸部癌および肺癌について、RECIST v1.1の奏効基準に基づいて、T細胞注入日から疾患進行までに記録された最良の奏効と定義される最良総合効果を示している。これらのデー

50

タにより、頭頸部癌および肺癌を有する被験体に認められた奏効が裏付けられた。

【0184】

図2のデータは、25歳の時に診断され、最近転移性疾患を発症した42歳の男性被験体のCTスキャンを示している。被験体はベースライン時に中等度のMAGE-A4発現（16% 1+、37% 2+、41% 3+）を有し、腫瘍量が多かった；ベースライン時のSLDは20cmであり、約100億個のSPEAR MAGE-A4<sup>c1032</sup>T細胞の初回注入を受けたところ、副作用はグレード2のCRS（サイトカイン放出症候群）および血球減少症に最小限に抑えられ、これは細胞傷害性化学療法および／または癌免疫療法を受けている癌患者が典型的に経験するものに一致した。肺癌については、腫瘍はRECIST1.1によると45%以上の減少を示し、息切れの症状は治療により消失した。息切れは図2左下にある胸膜腔内の液体によるもので、右下では消失している。図2はまた、左上のパネルであるベースライン時には大きな腫瘍が主要な血管の位置をずらし、右肺を圧迫しているが、治療12週後の右上のスキャンでは腫瘍が劇的に減少し、非標的病変が存在しない。図2の右下のスキャンは肺が拡張していることを示している。

10

【0185】

図3のデータは、MAGE-A4を発現する異なる癌を有するコホート被験体についての腫瘍の応答、およびT細胞注入日の後に示された数週間の測定期間における標的病変の直径の合計の変化率を示している。このデータにより、頭頸部癌治療の腫瘍サイズ縮小（36%の縮小）に関して、24週または6カ月での応答の有効性が裏付けられている。

【0186】

卵巣癌、尿路上皮／膀胱癌、および黒色腫の個々の被験体についてのデータからも、非結節性病変については長径の合計（SLD）とし、結節性病変については短径の合計に基づく標的病変の直径の合計の変化率によって決定される通りの、MAGE-A4<sup>c1032</sup>T細胞による治療（50億個～100億個の細胞の注入）後の腫瘍サイズの縮小が示された；奏効はRECIST1.1によって評価した。このデータによれば、MAGE-A4<sup>c1032</sup>Tにより操作されたT細胞の注入後12週の時点で卵巣癌の腫瘍SLDは約9%減少し、MAGE-A4<sup>c1032</sup>Tにより操作されたT細胞の注入後6週の時点で黒色腫の腫瘍SLDは約21%減少し、MAGE-A4<sup>c1032</sup>Tにより操作されたT細胞の注入後6週の時点で尿路上皮／膀胱癌の腫瘍SLDはおよそ67%減少した（図3）。このように、このデータは、卵巣癌、尿路上皮／膀胱癌、および黒色腫を有する患者で観察された治療効果および標的腫瘍の減少を示している。

20

30

【0187】

以上の結論として、本臨床試験によるデータは、頭頸部癌および肺癌を有する被験体において確認された奏効が認められ、卵巣癌、膀胱癌および黒色腫の患者においても腫瘍縮小が観察されたことを示している。

【0188】

配列

配列番号1、MAGE A4

【0189】

【化1】

40

MSSEQKSQHC KPEEGVEAQE EALGLVGAQA PTTEEQEAAV SSSSPLVPGT  
LEEVPAAES A GPPQSPQGAS ALPTTISFTC WRQPNEGSSS QEEEGPSTSP  
DAESLFREAL SNKVDELAHF LLRKYRAKEL VTKAEMLERV IKNYKRCFPV  
IFGKASESLK MIFGIDVKEV DPASNTYTLV TCLGLSYDGL LGNNQIFPKT  
GLLIIVLGTI AMEGDSASEE EIWEELGVMG VYDGREHTVY GEPRKLLTQD  
WVQENYLEYR QVPGSNPARY EFLWGPRALA ETSYVKVLEH VVRVNARVRI  
AYPSLREAAAL LEEEEGV

【0190】

配列番号2、MAGE A4ペプチド

50

G V Y D G R E H T V

【 0 1 9 1 】

配列番号 3 ; ( C D 8  $\alpha$  ) C D R は太字下線、シグナル配列は斜字下線

【 0 1 9 2 】

【化 2】

*MALPVTALLLPLALLLHAARPSQFRVSPLDRTWNLGETVELKCQ***VLLSNPTSG**CSWLFQPRGAAASPT  
FLLY**LSQNKPK**AAEGLDTQRFSGKRLGDTFVLTLSDFRRENEGYYFCSA**LSNSIMY**FSHFVPVFLPAK  
PTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITL  
YCNHRNRRRVCKCPRPVVKSGDKPSLSARYV

10

【 0 1 9 3 】

配列番号 4 ; ( C D 8  $\alpha$  )

【 0 1 9 4 】

【化 3】

ATGGCCTTACCAGTGACCGCCTTGCTCCTGCCGCTGGCCTTGCTGCTCCACGCCGCCAGGCCGAGCCA  
GTTCCGGGTGTGCGCGCTGGATCGGACCTGGAACCTGGGCGAGACAGTGGAGCTGAAGTGCCAGGTGC  
TGCTGTCCAACCCGACGTCGGGCTGCTCGTGGCTCTTCCAGCCGCGCGGCGCCGCCAGTCCCACC  
TTCTCCTATACCTCTCCCAAAACAAGCCCAAGGCGGCCGAGGGGCTGGACACCCAGCGGTTCTCGGG  
CAAGAGGTTGGGGGACACCTTCGTCTCACCCTGAGCGACTTCCGCCGAGAGAACGAGGGGCTACTATT  
TCTGCTCGGCCCTGAGCAACTCCATCATGTACTTCAGCCACTTCGTGCCGGTCTTCTGCCAGCGAAG  
CCCACCACGACGCCAGCGCCGCGACCACCAACACCGGCGCCACCATCGCGTCGCAGCCCCCTGTCCCT  
GCGCCCAGAGGCGTGCCGGCCAGCGGCGGGGGGCGCAGTGCACACGAGGGGGCTGGACTTCGCCTGTG  
ATATCTACATCTGGGCGCCCTTGGCCGGGACTTGTGGGGTCCTTCTCCTGTCACTGGTTATCACCCCTT  
TACTGCAACCACAGGAACCGAAGACGTGTTTGCAAATGTCCCCGGCCTGTGGTCAAATCGGGAGACAA  
GCCCAGCCTTTCGGCGAGATACGTCGGTTCAAGAGCTAAAAGAAGTGGTAGTGGTGCCCCTGTGA

20

【 0 1 9 5 】

配列番号 5 ; ( M A G E A 4 T C R  $\alpha$  鎖 ) C D R は太字下線

【 0 1 9 6 】

【化 4】

MKKHLTTFVLVILWLYFYRGNGKNQVEQSPQSLIILEGKNCTLQCNYT**VSPFSN**LRWYKQDTGRGPVSL  
TIL**TFSENT**TKSNGRYTATLDADTKQSSLHITASQLSDSASYI**CVVSGGTDSWGKLQF**GAGTQVVVTPD  
IQNPDPNAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKS  
DFACANAFNNSIIPEDTFFPSPPESSCDVKLVKESFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLR  
LWSSGSRKR

30

【 0 1 9 7 】

配列番号 6 ; ( M A G E A 4 T C R  $\alpha$  鎖コード配列)

【 0 1 9 8 】

40

50

## 【化 5】

ATGAAGAAGCACCTGACCACCTTTCTCGTGATCCTGTGGCTGTACTTCTACCGGGGCAACGGCAAGAA  
 CCAGGTGGAACAGAGCCCCCAGAGCCTGATCATCCTGGAAGGCAAGAACTGCACCCTGCAGTGCAACT  
 ACACCGTGTCCCCCTTCAGCAACCTGCGGTGGTACAAGCAGGACACCGGCAGAGGCCCTGTGTCCCTG  
 ACCATCCTGACCTTCAGCGAGAACACCAAGAGCAACGGCCGGTACACCGCCACCCTGGACGCCGATAC  
 AAAGCAGAGCAGCCTGCACATCACCGCCAGCCAGCTGAGCGATAGCGCCAGCTACATCTGCGTGGTGT  
 CCGGCGGCACAGACAGCTGGGGCAAGCTGCAGTTTGGCGCCGGAACACAGGTGGTCTGTGACCCCCGAC  
 ATCCAGAACCCTGACCCTGCCGTGTACCAGCTGCGGGACAGCAAGAGCAGCGACAAGAGCGTGTGCCT  
 GTTCACCGACTTCGACAGCCAGACCAACGTGTCCCAGAGCAAGGACAGCGACGTGTACATCACCGACA  
 AGACCGTGTCTGGACATGCGGAGCATGGACTTCAAGAGCAATAGCGCCGTGGCCTGGTCCAACAAGAGC  
 GACTTCGCCTGCGCCAACGCCTTCAACAACAGCATTATCCCCGAGGACACATTCTTCCCAAGCCCCGA  
 GAGCAGCTGCGACGTCAAGCTGGTGGAAAAGAGCTTCGAGACAGACACCAACCTGAACTTCCAGAACC  
 TGAGCGTGATCGGCTTCAGAATCCTGCTGCTGAAGGTGGCCGGCTTCAACCTGCTGATGACCCTGAGA  
 CTGTGGTCCAGCGGCAGCCGGGCCAAGAGA

10

## 【0199】

配列番号 7 ; (MAGE A4 TCR β 鎖) CDR は太字下線

## 【0200】

## 【化 6】

MASLLFFCGAFYLLGTGSMADVTQTPRNRITKTGKRIMLECSQT**KGHDRMYWYRQDPGLGLRLIYY****S**  
**FDVKD**INKGEISDGYSVSRQAQAKFSLSLSAIPNQATALYF**CATSGQGAYEEQFF**GPGLRLTVLEDLK  
 NVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWVWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDS  
 RYCLSSRLRVSATFWQNPРНHFRQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQ  
 GVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAVLMLAMVKRKDSRG

20

## 【0201】

配列番号 8 ; (MAGE A4 TCR β 鎖コード配列)

## 【0202】

## 【化 7】

ATGGCCAGCCTGCTGTTCTTCTGCGGCGCCTTCTACCTGCTGGGCACCGGCTCTATGGATGCCGACGT  
 GACCCAGACCCCCCGGAACAGAATCACCAAGACCGGCAAGCGGATCATGCTGGAATGCTCCCAGACCA  
 AGGGCCACGACCGGATGTACTGGTACAGACAGGACCCTGGCCTGGGCCTGCGGCTGATCTACTACAGC  
 TTCGACGTGAAGGACATCAACAAGGGCGAGATCAGCGACGGCTACAGCGTGTCCAGACAGGCTCAGGC  
 CAAGTTCAGCCTGTCCCTGGAAAGCGCCATCCCCAACCAGACCGCCCTGTACTTTTGTGCCACAAGCG  
 GCCAGGGCGCCTACGAGGAGCAGTTCTTTGGCCCTGGCACCCGGCTGACAGTGTGGAAGATCTGAAG  
 AACGTGTTCCCCCAGAGGTGGCCGTGTTTCGAGCCTTCTGAGGCCGAAATCAGCCACACCCAGAAAGC  
 CACACTCGTGTGTCTGGCCACCGGCTTCTACCCCGACCACGTGGAAGTGTCTTGGTGGGTCAACGGCA  
 AAGAGGTGCACAGCGGCGTGTCCACCGATCCCCAGCCTCTGAAAGAACAGCCCGCCCTGAACGACAGC  
 CGGTACTGCCTGAGCAGCAGACTGAGAGTGTCCGCCACCTTCTGGCAGAACCCAGAAACCACTTCAG  
 ATGCCAGGTGCAGTTTTTACGGCCTGAGCGAGAACGACGAGTGGACCCAGGACAGAGCCAAGCCCGTGA  
 CACAGATCGTGTCTGCCGAAGCTTGGGGGCGCGCCGATTGTGGCTTTACCAGCGAGAGCTACCAGCAG  
 GGCGTGCTGAGCGCCACCATCCTGTACGAGATCCTGCTGGGAAAGGCCACACTGTACGCCGTGCTGGT  
 GTCTGCCCTGGTGTGATGGCCATGGTCAAGCGGAAGGACAGCCGGGGC

30

40

## 【0203】

配列番号 9 ; (MAGE A4 TCR α 鎖可変領域) 136 AA - CDR は太字下線

MKKHLTTFLVILWLYFYRGNGKNQVEQSPQSLIILEGKNC  
 TLQCN~~Y~~TVSPFSNLRWYKQDTGRGPVSLTILTFSENTKSN  
 GRYTATLDADTKQSSSLHITASQLSDSAS~~Y~~ICVVSGGTDSW  
GKLQFGAGTQVVVTPD

## 【0204】

配列番号 10 ; (MAGE A4 TCR β 鎖可変領域) 133 AA - CDR は太字下線

50

M A S L L F F C G A F Y L L G T G S M D A D V T Q T P R N R I T K T G K R I M L  
E C S Q T K G H D R M Y W Y R Q D P G L G L R L I Y Y S F D V K D I N K G E I S  
D G Y S V S R Q A Q A K F S L S L E S A I P N Q T A L Y F C A T S G Q G A Y E E  
Q F F G P G T R L T V L E

【0205】

配列番号11；CDR1   M A G E   A 4   T C R α鎖、（残基48～53）  
V S P F S N

【0206】

配列番号12；CDR2   M A G E   A 4   T C R α鎖、（残基71～76）  
L T F S E N

【0207】

配列番号13；CDR3   M A G E   A 4   T C R α鎖、（残基111～125）  
C V V S G G T D S W G K L Q F

【0208】

配列番号14；CDR1   M A G E   A 4   T C R β鎖、（残基46～50）  
K G H D R

【0209】

配列番号15；CDR2   M A G E   A 4   T C R β鎖、（残基68～73）  
S F D V K D

【0210】

配列番号16；CDR3   M A G E   A 4   T C R β鎖、（残基110～123）  
C A T S G Q G A Y E E Q F F

【0211】

配列番号17；CDR1   C D 8 α（残基45～53）  
V L L S N P T S G

【0212】

配列番号18；CDR2   C D 8 α（残基72～79）  
Y L S Q N K P K

【0213】

配列番号19；CDR3   C D 8 α（残基118～123）  
L S N S I M

【図面】

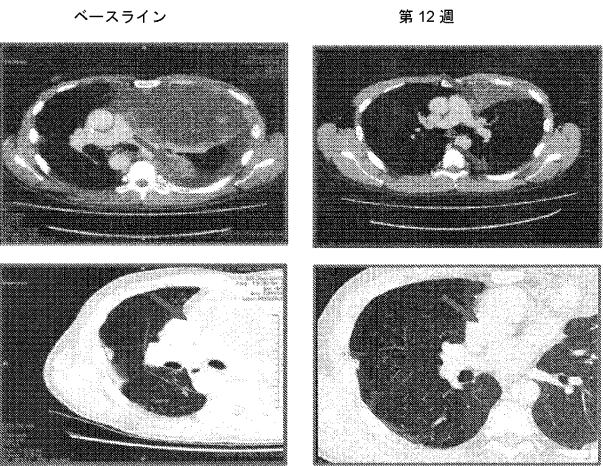
【図1】

図1

|             | 頭頸部癌     | 肺癌       |
|-------------|----------|----------|
| 被験体の数       | 3        | 2        |
| BOR 部分奏効(%) | 1 (33.3) | 1 (50.0) |
| BOR 疾患安定(%) | 1 (33.3) | 1 (50.0) |
| BOR 疾患進行(%) | 1 (33.3) | 1 (50.0) |
| 不明/欠落(%)    |          |          |
| ORR (%)     | 33.3     | 50.0     |
|             |          |          |
|             |          |          |

【図2】

図2



10

20

30

40

50

【図 3】

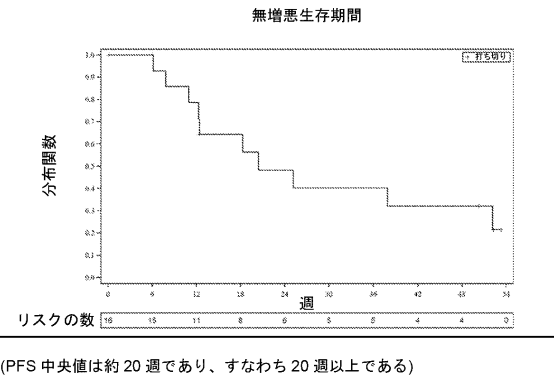
図 3

| 癌       | h <sup>+</sup> -スラインの病変 SLC からの減少の変化率% | MAGE-A4 <sup>c1032</sup> T 細胞 注入後の週数 |
|---------|----------------------------------------|--------------------------------------|
| 頭頸部     | 36                                     | 24                                   |
| 肺       | 36                                     | 16                                   |
| 肺       | 41                                     | 20                                   |
| 卵巣      | 9                                      | 12                                   |
| 黒色腫     | 21                                     | 6                                    |
| 尿路上皮/膀胱 | 67                                     | 6                                    |
|         |                                        |                                      |

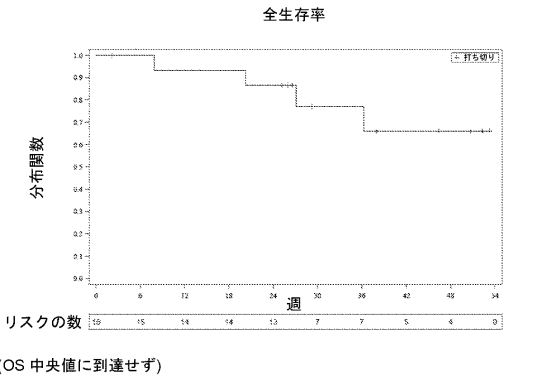
標的病変の測定値における直径の合計の変化率(直径の合計=非結節性病変については長径の合計、結節性病変については短径の合計)、奏効は RECIST v1.1 により評価した。

【図 4】

図 4



10



20

【図 5】

図 5

|             | 滑膜肉腫     |
|-------------|----------|
| 被験体の数       | 16       |
| BOR 部分奏効(%) | 7 (43.8) |
| BOR 疾患安定(%) | 7 (43.8) |
| BOR 疾患進行(%) | 1 (6.3)  |
| 不明/欠落(%)    | 1 (6.3)  |
| ORR (%)     | 43.8     |
|             |          |
|             |          |

【図 6】

図 6A

| 治療                  | 奏効率% |
|---------------------|------|
| パゾパニブ               | 4    |
| トラベクテジン             | 7    |
| エリブリン               | 4    |
| ゲムシタビン+/-<br>ドセタキセル | 8-16 |
| ダカルバジン              | 4-6  |

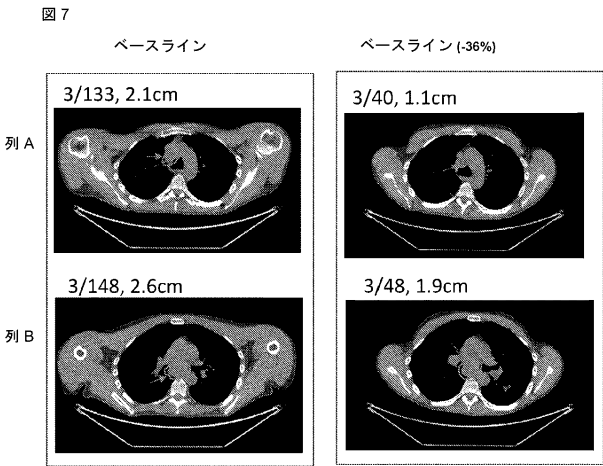
30

図 6B

| 治療                              | 全奏効率%                        |
|---------------------------------|------------------------------|
| MAGE-A4 <sup>c1032</sup> T 細胞注入 | 46.6% (95% CI: 21.27, 73.41) |

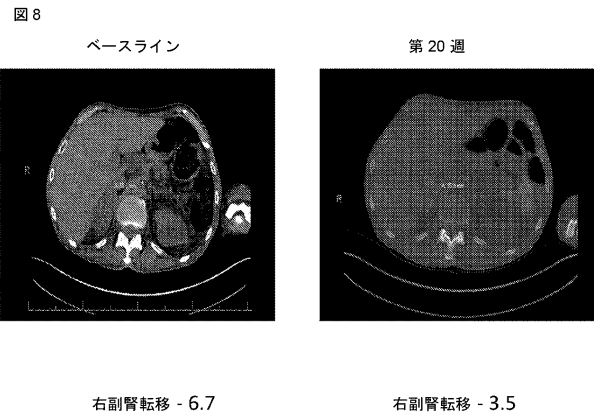
40

【図 7】



列 A=標的病変 1 - 右傍気管リンパ節  
列 B=標的病変 2 - 気管分岐部リンパ節

【図 8】



被験体に関する表形式データ(上に示した CT スキャンの被験体)

|           | BSL | 第 6 週  | 第 12 週 | 第 16 週 | 第 20 週 |
|-----------|-----|--------|--------|--------|--------|
| 標的病変(mm)  | 108 | 88     | 72     | 69     | 63     |
| BSL からの変化 |     | -18.5% | -33.3% | -36.1% | -41.7% |
| 評価        | SD  | PR     | PR     | PR     | PR     |

SD=疾患安定、PR=部分奏効

【配列表】

2023528206000001.xml

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/GB2021/051157

| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>INV. A61K35/17 A61P35/00 C07K14/725<br>ADD. A61K39/00 C12N5/0783                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>A61K A61P C07K C12N                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)<br>EPO-Internal, WPI Data                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Category*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Relevant to claim No.                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | WO 2018/055140 A1 (ADAPTIMMUNE LTD [GB])<br>29 March 2018 (2018-03-29)<br>sequence 6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 1-48                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | -----<br>SANDERSON JOSEPH P ET AL: "Preclinical evaluation of an affinity-enhanced MAGE-A4-specific T-cell receptor for adoptive T-cell therapy", ONCOIMMUNOLOGY, vol. 9, no. 1, 1682381, 24 November 2019 (2019-11-24), XP055797253, US<br>ISSN: 2162-4011, DOI: 10.1080/2162402X.2019.1682381<br>the whole document<br>-----<br>-/--                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 1-48                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| * Special categories of cited documents :<br><table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;">           "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br/>           "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date<br/>           "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)<br/>           "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br/>           "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed         </td> <td style="vertical-align: top;">           "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention<br/>           "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone<br/>           "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art<br/>           "&amp;" document member of the same patent family         </td> </tr> </table> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                      | "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date<br>"L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention<br>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone<br>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art<br>"&" document member of the same patent family |
| "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date<br>"L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention<br>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone<br>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art<br>"&" document member of the same patent family |                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Date of the actual completion of the international search<br><br>6 September 2021                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Date of mailing of the international search report<br><br>14/09/2021 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Name and mailing address of the ISA/<br>European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040,<br>Fax: (+31-70) 340-3016                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Authorized officer<br><br>Galli, Ivo                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/GB2021/051157

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                       |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Category*                                            | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                     | Relevant to claim No. |
| A                                                    | VICTORIA E. ANDERSON ET AL: "Abstract 2313: Enhanced activity of second-generation MAGE-A4 SPEAR T-cells through co-expression of a CD8[alpha] homodimer", IMMUNOLOGY, vol. 79, no. 13S, A2313, 1 July 2019 (2019-07-01), XP055641176, US<br>ISSN: 0953-4954, DOI: 10.1158/1538-7445.AM2019-2313<br>the whole document | 1-48                  |
| A                                                    | HONG D.S. ET AL: "Initial safety assessment of MAGE-A4 SPEAR T-cells", ANNALS OF ONCOLOGY, vol. 29, 1 October 2018 (2018-10-01), page viii412, XP055837943, NL<br>ISSN: 0923-7534, DOI: 10.1093/annonc/mdy288.029<br>the whole document                                                                                | 1-48                  |
| A                                                    | VAN TINE B.A. ET AL: "ADP-A2M4 (MAGE-A4) in patients with synovial sarcoma", ANNALS OF ONCOLOGY, vol. 30, no. S5, 1 October 2019 (2019-10-01), pages v684-v685, XP055837992, NL<br>ISSN: 0923-7534, DOI: 10.1093/annonc/mdz283.003                                                                                     | 1-48                  |
| A                                                    | DOROSHOW DEBORAH B. ET AL: "Immunotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer: Facts and Hopes", CLINICAL CANCER RESEARCH, vol. 25, no. 15, 1 August 2019 (2019-08-01), pages 4592-4602, XP55838267, US<br>ISSN: 1078-0432, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1538<br>the whole document                                         | 1-48                  |
| A                                                    | CRAMER JOHN D. ET AL: "Immunotherapy for head and neck cancer: Recent advances and future directions", ORAL ONCOLOGY, vol. 99, 104460, 1 December 2019 (2019-12-01), XP055838270, GB<br>ISSN: 1368-8375, DOI: 10.1016/j.oraloncology.2019.104460                                                                       | 1-48                  |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/GB2021/051157

**Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of Item 1.c of the first sheet)**

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
- a. ☐ forming part of the international application as filed:
- ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- ☐ on paper or in the form of an image file.
- b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- c. ☒ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
- ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).
- ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/GB2021/051157

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: 1-48(partially)  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/ GB2021/ 051157

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

Continuation of Box II.2

10

Claims Nos.: 1-48(partially)

The therapeutic cells referred to in the claims so lack clarity, support and disclosure in the sense of Art. 5-6 PCT that the claims had to be restricted to the Applicants' so-called "SPEAR T-cells", and specifically to the MAGE-A4C1032T-cells as referred to in the examples (and analogs thereof potentiated with CD8alpha).

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guidelines C-IV, 7.2), should the problems which led to the Article 17(2) PCT declaration be overcome.

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No  
PCT/GB2021/051157

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 2018055140 A1                          | 29-03-2018          | AU 2017330067 A1           | 18-04-2019          |
|                                           |                     | BR 112019005685 A2         | 11-06-2019          |
|                                           |                     | CA 3036309 A1              | 29-03-2018          |
|                                           |                     | CN 110325633 A             | 11-10-2019          |
|                                           |                     | EP 3516042 A1              | 31-07-2019          |
|                                           |                     | JP 2019528748 A            | 17-10-2019          |
|                                           |                     | KR 20200002775 A           | 08-01-2020          |
|                                           |                     | RU 2019112076 A            | 23-10-2020          |
|                                           |                     | US 2018010095 A1           | 11-01-2018          |
|                                           |                     | US 2018298338 A1           | 18-10-2018          |
|                                           |                     | WO 2018055140 A1           | 29-03-2018          |
| -----                                     |                     |                            |                     |

## フロントページの続き

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                    |             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------|
| (51)国際特許分類                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | F I                                                | テーマコード (参考) |
| C 1 2 N 5/0783(2010.01)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | C 1 2 N 5/0783                                     | Z N A       |
| C 1 2 N 5/10 (2006.01)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | C 1 2 N 5/10                                       |             |
| (32)優先日 令和2年10月9日(2020.10.9)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                    |             |
| (33)優先権主張国・地域又は機関<br>米国(US)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                    |             |
| (81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,T,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW |                                                    |             |
| ールバール 3 5 1 , アダプティミューン エルエルシー                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                    |             |
| F ターム (参考)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 4B065 AA90X AA90Y AB01 BA02 CA24 CA44              |             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 4C086 AA01 AA02 DA35 EA18 MA03 MA04 NA05 ZB26 ZC75 |             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 4C087 AA01 AA02 BB65 NA14 ZB26 ZC75                |             |