

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成 29 年 8 月 10 日 (2017.8.10)

【公表番号】特表 2016-525124 (P2016-525124A)

【公表日】平成 28 年 8 月 22 日 (2016.8.22)

【年通号数】公開・登録公報 2016-050

【出願番号】特願 2016-527147 (P2016-527147)

【国際特許分類】

A 6 1 K	35/17	(2015.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/04	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 K	38/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/706	(2006.01)
A 6 1 K	35/15	(2015.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
C 1 2 N	5/078	(2010.01)
C 1 2 N	5/0783	(2010.01)
C 1 2 N	5/0784	(2010.01)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	35/17	A
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	37/04	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	37/02	
A 6 1 K	31/706	
A 6 1 K	35/15	Z
A 6 1 K	39/395	A
A 6 1 K	39/395	H
A 6 1 P	35/00	
C 1 2 N	5/078	
C 1 2 N	5/0783	
C 1 2 N	5/0784	
C 1 2 N	5/10	

【手続補正書】

【提出日】平成 29 年 6 月 29 日 (2017.6.29)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

少なくとも 1 種の治療用タンパク質を発現する免疫細胞の能力を インビトロ で増強する方法であって、免疫細胞を、有効量の有糸分裂促進因子、ヒストン脱アセチル化酵素 (H D A C) 阻害剤、および / または D N A メチルトランスフェラーゼ (D N M T) 阻害剤と

、前記それぞれの有糸分裂促進因子、H D A C 阻害剤および／または前記 D N M T 阻害剤と接触させなかった前記免疫細胞と比較して、前記治療用タンパク質の発現を増大させるために十分な時間、接触させる工程を含む、方法。

【請求項 2】

前記免疫細胞を前記 H D A C 阻害剤と接触させる工程を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記 H D A C 阻害剤が、短鎖脂肪酸、ヒドロキサム酸 ( h y r o x a m i c a c i d )、環状ペプチド、ベンズアミド、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される化合物である、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記 H D A C 阻害剤が、トリコスタチン A、フェニル酪酸ナトリウム、ブフェニール ( B u p h e n y l )、アンモナプス ( A m m o n a p s )、バルプロ酸、デパコート ( D e p a k o t e )、バルプロ酸、ロミデプシン ( I S T O D A X ( 登録商標 ) )、ボリノスタット ( V o r i n o s t a t )、ゾリンザ ( Z o l i n z a )、パノビノスタット ( p a n o b i n o s t a t )、ベリノスタット ( b e l i n o s t a t )、エンチノスタット ( e n t i n o s t a t )、J N J - 2 6 4 8 1 5 8 5、M G C D - 0 1 0、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 5】

前記免疫細胞を前記 D N M T 阻害剤と接触させる工程を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

前記 D N M T 阻害剤が、ヌクレオシドアナログ、キノロン、活性部位阻害剤、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

前記 D N M T 阻害剤が、5 - アザシチジン、デシタビン、ゼブラリン、S G I - 1 1 0、S G I - 1 0 3 6、R G 1 0 8、コーヒー酸プラム ( c a f f e i c a c i d p u r r u m )、クロロゲン酸、没食子酸エピガロカテキン、塩酸プロカインアミド、M G 9 8、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 8】

前記 D N M T 阻害剤がリボヌクレオシドアナログまたはデオキシリボヌクレオシドアナログである、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 9】

前記リボヌクレオシドアナログまたはデオキシリボヌクレオシドアナログがデシタビンまたはゼブラリンである、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

前記 D N M T 阻害剤が 5 - アザシチジンである、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 11】

前記 5 - アザシチジンが V I D A Z A ( 登録商標 ) である、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

前記免疫細胞が T 細胞、N K 細胞、樹状細胞、またはこれらの混合物である、請求項 1 ~ 11 のいずれかに記載の方法。

【請求項 13】

前記免疫細胞が T 細胞である、請求項 1 ~ 11 のいずれかに記載の方法。

【請求項 14】

前記 T 細胞が C D 4 + T 細胞である、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

前記 T 細胞が C D 8 + T 細胞である、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 16】

前記 T 細胞が T r e g 細胞である、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 17】

前記接触が細胞培養物中で行われる、請求項 1 ~ 16 のいずれかに記載の方法。

**【請求項 18】**

前記接触が、前記免疫細胞と前記HDA C阻害剤および/または前記DNMT阻害剤を含有している薬学的組成物中で行われる、請求項1～16のいずれかに記載の方法。

**【請求項 19】**

前記免疫細胞が少なくとも1種のHDA C阻害剤および少なくとも1種のDNMT阻害剤と接触させられる、請求項1～18のいずれかに記載の方法。

**【請求項 20】**

前記免疫細胞中での前記治療用タンパク質の発現が、その配列の少なくとも一部がメチル化されているプロモーターにより制御され、ここでは、前記メチル化により、前記治療用タンパク質の発現の部分的または完全なサイレンシングが生じる、請求項1～19のいずれかに記載の方法。

**【請求項 21】**

前記免疫細胞中での前記治療用タンパク質の発現が、その配列の少なくとも一部がメチル化されているプロモーター抑制領域により制御され、ここでは、前記メチル化により、前記治療用タンパク質の発現の増強が生じる、請求項1～19のいずれかに記載の方法。

**【請求項 22】**

前記治療用タンパク質がキメラ抗原受容体(CAR)である、請求項1～21のいずれかに記載の方法。

**【請求項 23】**

前記CARが少なくとも1つの細胞外抗原結合ドメインと少なくとも1つの細胞内シグナル伝達ドメインを含む、請求項22に記載の方法。

**【請求項 24】**

前記治療用タンパク質がサイトカイン、サイトカイン受容体、またはリガンドトラップである、請求項1～23のいずれかに記載の方法。

**【請求項 25】**

前記治療用タンパク質が単量体抗体または多量体抗体である、請求項1～23のいずれかに記載の方法。

**【請求項 26】**

前記治療用タンパク質がT細胞受容体または抗原特異的受容体である、請求項1～23のいずれか1項に記載の方法。

**【請求項 27】**

前記免疫細胞が2種以上の異なる治療用タンパク質を含む、請求項1に記載の方法。

**【請求項 28】**

2種の異なる治療用タンパク質がいずれも受容体である、請求項27に記載の方法。

**【請求項 29】**

2種の異なる治療用タンパク質がいずれもCARである、請求項27に記載の方法。

**【請求項 30】**

2種の異なる治療用タンパク質がいずれも受容体ではない、請求項27に記載の方法。

**【請求項 31】**

2種の異なる治療用タンパク質の一方がCARであり、2種の異なる治療用タンパク質の一方が抗体である、請求項30に記載の方法。

**【請求項 32】**

2種の異なる治療用タンパク質の一方がCARであり、2種の異なる治療用タンパク質の一方がT細胞受容体である、請求項27に記載の方法。

**【請求項 33】**

2種の異なる治療用タンパク質の一方がCARであり、2種の異なる治療用タンパク質の一方が抗原特異的受容体である、請求項27に記載の方法。

**【請求項 34】**

前記免疫細胞が2種以上のHDA C阻害剤と接触させられる、請求項1に記載の方法。

**【請求項 35】**

前記免疫細胞が２種以上のＤＮＭＴ阻害剤と接触させられる、請求項１に記載の方法。

【請求項３６】

前記免疫細胞が２種以上の有糸分裂促進因子と接触させられる、請求項１に記載の方法。

【請求項３７】

前記免疫細胞がＨＤＡＣ阻害剤およびＤＮＭＴ阻害剤と接触させられる、請求項１に記載の方法。

【請求項３８】

前記免疫細胞がＨＤＡＣ阻害剤および有糸分裂促進因子と接触させられる、請求項１に記載の方法。

【請求項３９】

前記免疫細胞がＤＮＭＴ阻害剤および有糸分裂促進因子と接触させられる、請求項１に記載の方法。

【請求項４０】

治療用タンパク質がトランスジェニックタンパク質である、請求項１に記載の方法。

【請求項４１】

少なくとも１種の治療用タンパク質であるキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）を発現する免疫細胞の能力を接触によって増強する為の薬剤であって、有効量の有糸分裂促進因子、ヒストン脱アセチル化酵素（ＨＤＡＣ）阻害剤、および／またはＤＮＡメチルトランスフェラーゼ（ＤＮＭＴ）阻害剤を含む、薬剤。

【請求項４２】

ＨＤＡＣ阻害剤を含む、請求項４１に記載の薬剤。

【請求項４３】

前記ＨＤＡＣ阻害剤が、短鎖脂肪酸、ヒドロキサム酸（hydroxamic acid）、環状ペプチド、ベンズアミド、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される化合物である、請求項４２に記載の薬剤。

【請求項４４】

前記ＨＤＡＣ阻害剤が、トリコスタチンＡ、フェニル酪酸ナトリウム、ブフェニール（Buphenyl）、アンモナプス（Ammonaps）、バルプロ酸、デパコート（Depakote）、バルプロ酸、ロミデプシン（ISTODAX（登録商標））、ボリノスタット（Vorinostat）、ゾリンザ（Zolinza）、パノビノスタット（panobinostat）、ベリノスタット（belinostat）、エンチノスタット（entinostat）、ＪＮＪ－２６４８１５８５、ＭＧＣＤ－０１０、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項４２に記載の薬剤。

【請求項４５】

ＤＮＭＴ阻害剤を含む、請求項４１に記載の薬剤。

【請求項４６】

前記ＤＮＭＴ阻害剤が、ヌクレオシドアナログ、キノロン、活性部位阻害剤、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項４５に記載の薬剤。

【請求項４７】

前記ＤＮＭＴ阻害剤が、５－アザシチジン、デシタビン、ゼブラリン、ＳＧＩ－１１０、ＳＧＩ－１０３６、ＲＧ１０８、コーヒー酸プラム（caffeic acid purum）、クロロゲン酸、没食子酸エピガロカテキン、塩酸プロカインアミド、ＭＧ９８、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項４５に記載の薬剤。

【請求項４８】

前記ＤＮＭＴ阻害剤がリボヌクレオシドアナログまたはデオキシリボヌクレオシドアナログである、請求項４５に記載の薬剤。

【請求項４９】

前記リボヌクレオシドアナログまたはデオキシリボヌクレオチドアナログがデシタビンまたはゼブラリンである、請求項４８に記載の薬剤。

**【請求項 5 0】**

前記 D N M T 阻害剤が 5 - アザシチジンである、請求項 4 5 に記載の薬剤。

**【請求項 5 1】**

前記 5 - アザシチジンが V I D A Z A (登録商標)である、請求項 5 0 に記載の薬剤。

**【請求項 5 2】**

前記免疫細胞が T 細胞、N K 細胞、樹状細胞、またはこれらの混合物である、請求項 4 1 ~ 5 1 のいずれかに記載の薬剤。

**【請求項 5 3】**

前記免疫細胞が T 細胞である、請求項 4 1 ~ 5 2 のいずれかに記載の薬剤。

**【請求項 5 4】**

前記 T 細胞が C D 4 + T 細胞である、請求項 5 3 に記載の薬剤。

**【請求項 5 5】**

前記 T 細胞が C D 8 + T 細胞である、請求項 5 3 に記載の薬剤。

**【請求項 5 6】**

前記 T 細胞が T r e g 細胞である、請求項 5 3 に記載の薬剤。

**【請求項 5 7】**

前記接触がインビトロで行われる、請求項 4 1 ~ 5 6 のいずれかに記載の薬剤。

**【請求項 5 8】**

前記接触が細胞培養物中で行われる、請求項 5 7 に記載の薬剤。

**【請求項 5 9】**

前記接触が、前記免疫細胞と前記 H D A C 阻害剤および / または前記 D N M T 阻害剤を含有している薬学的組成物中で行われる、請求項 5 7 に記載の薬剤。

**【請求項 6 0】**

前記接触がインビボで行われ、前記免疫細胞が個体の中の細胞である、請求項 4 1 ~ 5 6 のいずれかに記載の薬剤。

**【請求項 6 1】**

前記 C A R が少なくとも 1 つの細胞外抗原結合ドメインと少なくとも 1 つの細胞内シグナル伝達ドメインを含む、請求項 4 1 に記載の薬剤。