

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】令和 3 年 1 月 21 日 (2021.1.21)

【公表番号】特表 2019-536793 (P2019-536793A)

【公表日】令和 1 年 12 月 19 日 (2019.12.19)

【年通号数】公開・登録公報 2019-051

【出願番号】特願 2019-529525 (P2019-529525)

【国際特許分類】

A 6 1 K 35/18 (2015.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

C 1 2 N 5/078 (2010.01)

C 1 2 N 15/13 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 35/18 Z

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 P 35/00

C 1 2 N 5/10 Z N A

C 1 2 N 5/078

C 1 2 N 15/13

【手続補正書】

【提出日】令和 2 年 11 月 30 日 (2020.11.30)

【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】

薬剤を対象の血管外部位に送達するための、複数の除核赤血球系細胞を含んでなる製剤であって、前記複数の各細胞が、その表面上に、前記血管外部位に存在する抗原に対する結合剤を含んでなる、外因性ポリペプチドを含んでなり、前記製剤が、前記対象の血流に送達されるように製剤化されている、製剤。

【請求項 2】

対象の血管化固形腫瘍を治療するための、複数の除核赤血球系細胞を含んでなる製剤であって、複数の各細胞が、その表面上に、腫瘍抗原に対する結合剤を含んでなる外因性ポリペプチドを含んでなり、前記製剤が、前記対象の血流に送達されるように製剤化されている、製剤。

【請求項 3】

前記外因性ポリペプチドが、膜貫通ドメインを含んでなり、前記結合剤が抗体である、請求項 1 または 2 に記載の製剤。

【請求項 4】

前記抗体が s c F v である、請求項 3 に記載の製剤。

【請求項 5】

前記外因性ポリペプチドが、膜貫通ドメインおよび抗体を含んでなり、前記抗体が抗 C

D 2 0 抗体であり、前記抗原が C D 2 0 である、請求項 1 または 2 に記載の製剤。

【請求項 6】

前記外因性ポリペプチドが、膜貫通ドメインおよび抗体を含んでなり、前記抗体が抗 P D - L 1 抗体であり、前記抗原が P D - L 1 である、請求項 1 または 2 に記載の製剤。

【請求項 7】

前記外因性ポリペプチドが、 10^4 を超えるコピー数で存在する、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 8】

前記赤血球系細胞が第 2 の外因性ポリペプチドをさらに含んでなる、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 9】

(a) 前記血管化固形腫瘍が機能的カスパーゼアポトーシス経路を欠いている、

(b) 前記血管化固形腫瘍が表 8 の変異を含んでなる、および

(c) 前記血管化固形腫瘍が表 1 の抗体治療薬に対して耐性である、

のうちの 1 つまたはそれより多くである、請求項 2 ~ 8 のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 10】

前記製剤が、(a) 腫瘍サイズの減少、(b) 腫瘍増殖速度の低下、(c) 腫瘍細胞死の増加、(d) 腫瘍進行の減少、(e) 転移数の減少、(f) 転移率の低下、(g) 腫瘍再発の減少、(h) 対象の生存率の増加、および (i) 対象の無増悪生存期間の延長の 1 つをもたらすのに有効な量および時間で投与される、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 11】

前記製剤が、標的がん細胞に、アポトーシスをもたらすのに有効な量および時間で投与される、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 12】

前記外因性ポリペプチドが、膜貫通ドメインおよび抗体を含んでなり、前記抗体が抗 C D 2 0 抗体であり、前記製剤ががん細胞の表面上の C D 2 0 の超架橋を誘導する、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 13】

前記対象がヒト対象である、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の製剤。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0260

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0260】

実施例 9：抗がん剤を発現する R C T はシグナル伝達、増殖、サイトカイン分泌、および抗原免疫復活を促進する

図 14 の表は、4 - 1 B B - L、O X 4 0 - L、G I T R - L、および I C O S - L を発現する R C T を用いて作成されたデータを要約する。シグナル伝達活性は、4 - 1 B B - L、O X 4 0 - L、および G I T R - L (それぞれ N F k B / L u c を発現するジャーカット細胞と 4 - 1 B B、O X 4 0 または G I T R の受容体とを有する) について実施例 5 に記載の N F k B / L u c アッセイを指す。増殖アッセイおよびサイトカイン分泌アッセイを実施例 5 に記載されるように実施した。抗原免疫復活アッセイは、2 u g / m L の C M V 感染細胞 (A s t a r t e) の溶解物を使用して刺激した、C M V 陽性ドナー (A s t a r t e) 由来の 2 0 0 , 0 0 0 個の P B M C を使用して実施した。次に、示される外因性タンパク質を発現する 1 0 0 , 0 0 0 個の R C T と共に、P B M C を 4 日間培養した。フローサイトメトリーを用いて、記憶 T 細胞集団の存在について細胞を分析し、C D 4 + および C D 4 5 R O + である細胞を検出した。これらの実験からの上清を収集し、E

L I S Aを用いてI F N gについて分析した。これらの実験は、様々な共刺激分子を発現する赤血球系細胞がT細胞活性化を誘導することを示す。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目 1)

複数の除核赤血球系細胞を含んでなる製剤の有効量を対象の血流に投与するステップを含んでなる、例えば結合剤などの薬剤を対象の血管外部位に送達する方法であって、前記複数の各細胞が、その表面上に、例えば腫瘍抗原などの前記血管外部位に存在する抗原に対する抗体などの結合剤を含んでなる、外因性ポリペプチドを含んでなり、それによって例えば結合剤などの薬剤を前記血管外部位に送達する、方法。

(項目 2)

複数の除核赤血球系細胞を含んでなる製剤を対象に（例えば対象の血流に）投与するステップを含んでなる、例えば難治性または再発性などの耐性のあるがんを有する対象を治療する方法であって、前記複数の各細胞が、その表面上に、例えば腫瘍細胞抗原に対する抗体などの結合剤を含んでなる外因性ポリペプチドを前記がんを治療するのに十分な量で含んでなり、それによって前記がんを治療する、方法。

(項目 3)

複数の除核赤血球系細胞を含んでなる製剤を対象の血流に投与するステップを含んでなる、対象の血管化固形腫瘍を治療する方法であって、複数の各細胞が、その表面上に、例えば腫瘍細胞抗原に対する抗体などの結合剤を含んでなる外因性ポリペプチドを前記血管化固形腫瘍を治療するのに十分な量で含んでなり、それによって前記血管化固形腫瘍を治療する、方法。

(項目 4)

前記外因性ポリペプチドが、膜貫通ドメインおよび抗体を含んでなる、項目 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5)

前記抗体が s c F v である、項目 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6)

前記抗体が抗 C D 2 0 抗体であり、前記腫瘍抗原が C D 2 0 である、項目 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 7)

前記抗体が抗 P D - L 1 抗体であり、前記腫瘍抗原が P D - L 1 である、項目 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 8)

前記外因性ポリペプチドが、 10^4 、 10^5 、または 10^6 を超えるコピー数で存在する、項目 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 9)

前記赤血球系細胞が第 2 の外因性ポリペプチドをさらに含んでなる、項目 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 10)

前記がんが機能的カスパーゼアポトーシス経路を欠いている、項目 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 11)

前記がんが表 8 の変異を含んでなる、項目 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 12)

前記がんが表 1 の抗体治療薬に対して耐性である、項目 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 13)

前記複数の除核赤血球系細胞が、(a) 腫瘍サイズの減少、(b) 腫瘍増殖速度の低下、(c) 腫瘍細胞死の増加、(d) 腫瘍進行の減少、(e) 転移数の減少、(f) 転移率

の低下、(g) 腫瘍再発の減少、(h) 対象の生存率の増加、(i) 対象の無増悪生存期間の延長の 1 つ (またはそれ以上、例えば 2 つ以上、3 つ以上、4 つ以上) をもたらすのに有効な量および時間で投与される、項目 1 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 4)

前記複数の除核赤血球系細胞が、例えば B 細胞などの標的がん細胞に、例えばカスパーゼ非依存性アポトーシスおよび / またはカスパーゼ依存性アポトーシスなどのアポトーシスをもたらすのに有効な量および時間で投与される、項目 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 5)

前記抗体が抗 C D 2 0 抗体であり、前記複数の除核赤血球系細胞が前記がん細胞の表面上の C D 2 0 の超架橋を誘導する、項目 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 6)

(i) 前記腫瘍に内在する外因性タンパク質を発現する前記除核赤血球系細胞と、(i i) 前記対象の血流中の外因性タンパク質を発現する前記除核赤血球系細胞の数との比率が、例えば前記腫瘍内の赤血球系細胞蓄積のピーク時に 1 : 1 を超える、項目 1 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 7)

(i) 外因性タンパク質を発現する前記除核赤血球系細胞と、(i i) 前記腫瘍内の内在性赤血球系細胞との比率が少なくとも 2 : 1 である、項目 1 ~ 1 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 8)

前記腫瘍に存在する例えば抗体などの結合剤の量が、例えば遊離抗体などの、例えば赤血球系細胞に会合していない抗体などの、その他の点では類似した結合剤の量よりも少なくとも 2 倍多い、項目 1 ~ 1 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 9)

外因性タンパク質を発現する前記除核赤血球系細胞の前記腫瘍内の持続性が、前記結合剤を欠くその他の点では類似した除核赤血球系細胞と比較して少なくとも 2 倍増加している、項目 1 ~ 1 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 0)

前記対象がヒト対象である、項目 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の方法。