

【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1部門第1区分

【発行日】令和6年4月25日(2024.4.25)

【国際公開番号】WO2021/209759

【公表番号】特表2023-521875(P2023-521875A)

【公表日】令和5年5月25日(2023.5.25)

【年通号数】公開公報(特許)2023-096

【出願番号】特願2022-562606(P2022-562606)

【国際特許分類】

C 1 2 N 5/10(2006.01)

A 6 1 K 35/17(2015.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

C 1 2 N 15/12(2006.01)

【F I】

C 1 2 N 5/10 Z N A

A 6 1 K 35/17

A 6 1 P 35/00

C 1 2 N 15/12

10

20

【手続補正書】

【提出日】令和6年4月15日(2024.4.15)

【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】

(a) T細胞の単離された集団を活性化するステップ、

(b) 前記T細胞を培養するステップ、

(c) 好ましくは少なくとも1種の異種T細胞受容体(TCR)もしくはキメラ抗原受容体(CAR)をコードする核酸またはベクターを用いて前記T細胞を形質導入することにより、少なくとも1種の異種T細胞受容体(TCR)またはキメラ抗原受容体(CAR)を発現するように前記T細胞を改変するステップ、

(d) 前記改変されたT細胞にAKTの阻害剤(AKT阻害剤)を添加するステップ、

(e) 前記細胞または細胞集団を拡大および/または増殖させるために、前記改変されたT細胞集団を培養するステップ、

(f) 任意により、前記改変されたT細胞集団を回収および/または凍結保存するステップ

を含む、改変されたT細胞を製造する方法。

【請求項2】

前記T細胞がCD3+画分に関して富化される、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記活性化が、増殖するように前記T細胞の集団を刺激する、請求項1または2に記載の方法。

【請求項4】

前記活性化が、任意により取り出し可能なビーズに付着させた、抗CD3抗体もしくはその抗原結合性断片および/または抗CD28抗体もしくはその抗原結合性断片の添加による、請求項3に記載の方法。

30

40

50

## 【請求項 5】

(a) 変化が、活性化に先立って、または活性化と同時に行われる、または  
 (b) 変化が、活性化後に、好ましくは活性化の 18 ~ 26 時間後に行われる、  
 請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 6】

前記 A K T 阻害剤が、変化後に、好ましくは変化の 17 ~ 24 時間後に添加される、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 A K T 阻害剤が、アロステリック阻害剤、競合的 A T P 阻害剤、A K T とリン脂質との間の相互作用の阻害剤、A K T の下流の分子のリン酸化の、好ましくは P R A S 4 0  
 、リボソーム S 6、T S C 2 のリン酸化の阻害剤からなる群から選択される、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の方法。 10

## 【請求項 8】

(a) 前記アロステリック阻害剤が、A R Q 0 9 2、A R Q 7 5 1、B A Y 1 1 2 5 9 7  
 6、または M K - 2 2 0 6 から選択される、  
 (b) 前記競合的 A T P 阻害剤が、アフレセルチブ ( G S K 2 1 1 0 1 8 3 )、G S K 2  
 1 4 1 7 9 5、G S K 6 9 0 6 9 3、イパタセルチブ ( G D C - 0 0 6 8 )、L Y 2 7 8  
 0 3 0 1、トリシリピン ( T C N - P M ; V D - 0 0 0 2 )、A Z D 5 3 6 3、または C  
 C T 1 2 8 9 3 0 から選択される、または  
 (c) 前記 A K T とリン脂質との間の相互作用の阻害剤が、ペリフォシン ( D - 2 1 2 6  
 6、K R X 0 4 0 1 ) である、 20  
 請求項 7 に記載の方法。

## 【請求項 9】

前記 A K T 阻害剤が、0 . 1 0 μ M ~ 1 0 μ M、好ましくは 0 . 5 μ M の濃度で添加される、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 10】

前記 A K T 阻害剤の存在下で産生される前記変化された T 細胞または T 細胞の集団が、  
 ( i ) A K T 阻害剤の非存在下で産生される T 細胞の集団もしくは変化された T 細胞、  
 または  
 ( i i ) A K T 阻害剤の存在下で産生される T 細胞の集団もしくは変化された T 細胞で 30  
 あって、前記 A K T 阻害剤が変化前かつ / または活性化の 24 時間以下後に添加される、  
 T 細胞の集団もしくは変化された T 細胞  
 と比較して、  
 ( a ) C D 4 5 R A +、C C R 7 + の両方を発現する T 細胞、  
 ( b ) C D 4 5 R O -、C C R 7 +、C D 4 5 R A +、C D 6 2 L + ( L - セレクチン  
 )、C D 2 7 +、C D 2 8 + および I L - 7 R + である T 細胞、  
 ( c ) T<sub>SCM</sub> 細胞 ( 幹メモリー T 細胞 ) である T 細胞、  
 ( d ) メモリー表現型、好ましくは C D 8 メモリー表現型を有する T 細胞  
 のうちのいずれか 1 つまたは複数の増大したまたは高い相対的割合を有する、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の方法。 40

## 【請求項 11】

前記 A K T 阻害剤の存在下で産生される前記 T 細胞の改変された集団が、  
 ( i ) A K T 阻害剤の非存在下で産生される T 細胞の集団もしくは改変された T 細胞、  
 または  
 ( i i ) A K T 阻害剤の存在下で産生される T 細胞の集団もしくは改変された T 細胞で  
 あって、前記 A K T 阻害剤が形質導入前かつ / または刺激の 24 時間以下後に添加される  
 、 T 細胞の集団もしくは改変された T 細胞  
 と比較して、  
 ( a ) i n v i v o での持続性、好ましくは i n v i v o での注入の 8 ~ 14 日間  
 後にわたって測定される持続性、 50

- ( b ) 播種から回収までの拡大、
- ( c ) 奏効の永続性または永続的奏効率 ( D R R )、
- ( d ) 抗原に誘導されるインターフェロン 産生、
- ( e ) T細胞生存率または寿命または生存能パーセンテージ、
- ( f ) T細胞エフェクター機能、好ましくは細胞傷害性

のうちのいずれか1つまたは複数の改善または増大したレベルを有する、請求項1から10のいずれか一項に記載の方法。

【請求項12】

請求項1から11のいずれか一項に記載の方法に従って産生される改変されたT細胞の集団。

10

【請求項13】

請求項12に記載の改変されたT細胞の集団、および生理的に許容される賦形剤を含む組成物。

【請求項14】

養子療法における使用または癌および/または腫瘍の治療における使用のための、請求項12に記載の改変されたT細胞の集団または請求項13に記載の組成物。

【請求項15】

請求項1から11のいずれか一項に記載の方法に従って産生される改変されたT細胞の集団、ならびに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その進行を遅延させるために前記T細胞を用いるための説明書を含む添付文書を含むキット。

20

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0175

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0175】

L S N S I M、C D 8 C D R 3、配列番号41

以下に、本願の当初の特許請求の範囲に記載の発明を列挙する。

[発明1]

- ( a ) T細胞の単離された集団を活性化するステップ、
  - ( b ) 前記T細胞を培養するステップ、
  - ( c ) 好ましくは少なくとも1種の異種T細胞受容体 ( T C R ) もしくはキメラ抗原受容体 ( C A R ) をコードする核酸またはベクターを用いて前記T細胞を形質導入することにより、少なくとも1種の異種T細胞受容体 ( T C R ) またはキメラ抗原受容体 ( C A R ) を発現するように前記T細胞を改変するステップ、
  - ( d ) 前記改変されたT細胞にA K Tの阻害剤 ( A K T阻害剤 ) を添加するステップ、
  - ( e ) 前記細胞または細胞集団を拡大および/または増殖させるために、前記改変されたT細胞集団を培養するステップ、
  - ( f ) 任意により、前記改変されたT細胞集団を回収および/または凍結保存するステップ
- を含む、改変されたT細胞を製造する方法。

30

40

[発明2]

前記T細胞がC D 3 + 画分に関して富化される、発明1に記載の方法。

[発明3]

前記活性化が、増殖するように前記T細胞の集団を刺激する、発明1または2に記載の方法。

[発明4]

前記活性化が、任意により取り出し可能なビーズに付着させた、抗C D 3抗体もしくはその抗原結合性断片および/または抗C D 2 8抗体もしくはその抗原結合性断片の添加による、発明3に記載の方法。

50

## [ 発明 5 ]

変更が、活性化に先立って、または活性化と同時にされる、発明 1 から 4 のいずれか一つに記載の方法。

## [ 発明 6 ]

変更が、活性化後に、好ましくは活性化の 18 ~ 26 時間後にされる、発明 1 から 4 のいずれか一つに記載の方法。

## [ 発明 7 ]

前記 AKT 阻害剤が、変更後に、好ましくは変更の 17 ~ 24 時間後に添加される、発明 1 から 6 のいずれか一つに記載の方法。

## [ 発明 8 ]

前記 AKT 阻害剤が、アロステリック阻害剤、競合的 ATP 阻害剤、AKT とリン脂質との間の相互作用の阻害剤、AKT の下流の分子のリン酸化の、好ましくは PRAS40、リボソーム S6、TSC2 のリン酸化の阻害剤からなる群から選択される、発明 1 から 7 のいずれか一つに記載の方法。

## [ 発明 9 ]

前記アロステリック阻害剤が、ARQ092、ARQ751、BAY1125976、または MK-2206 から選択される、発明 8 に記載の方法。

## [ 発明 10 ]

前記競合的 ATP 阻害剤が、アフレセルチブ (GSK2110183)、GSK2141795、GSK690693、イパタセルチブ (GDC-0068)、LY2780301、トリシリピン (TCN-PM; VD-0002)、AZD5363、または CCT128930 から選択される、発明 8 に記載の方法。

## [ 発明 11 ]

前記 AKT とリン脂質との間の相互作用の阻害剤が、ペリフォシン (D-21266、KRX0401) である、発明 8 に記載の方法。

## [ 発明 12 ]

前記 AKT 阻害剤が、0.10  $\mu$ M ~ 10  $\mu$ M、好ましくは 0.5  $\mu$ M の濃度で添加される、発明 1 から 11 のいずれか一つに記載の方法。

## [ 発明 13 ]

前記 AKT 阻害剤の存在下で産生される前記変更された T 細胞または T 細胞の集団が、(i) AKT 阻害剤の非存在下で産生される T 細胞の集団もしくは変更された T 細胞、または

(ii) AKT 阻害剤の存在下で産生される T 細胞の集団もしくは変更された T 細胞であって、前記 AKT 阻害剤が変更前かつ / または活性化の 24 時間以下後に添加される、T 細胞の集団もしくは変更された T 細胞

と比較して、

(a) CD45RA<sup>+</sup>、CCR7<sup>+</sup> の両方を発現する T 細胞、

(b) CD45RO<sup>-</sup>、CCR7<sup>+</sup>、CD45RA<sup>+</sup>、CD62L<sup>+</sup> (L-セレクチン)、CD27<sup>+</sup>、CD28<sup>+</sup> および IL-7R<sup>+</sup> である T 細胞、

(c) T<sub>SCM</sub> 細胞 (幹メモリー T 細胞) である T 細胞、

(d) メモリー表現型、好ましくは CD8 メモリー表現型を有する T 細胞

のうちのいずれか一つまたは複数の増大したまたは高い相対的割合を有する、発明 1 から 12 のいずれか一つに記載の方法。

## [ 発明 14 ]

前記 AKT 阻害剤の存在下で産生される前記 T 細胞の改変された集団が、

(i) AKT 阻害剤の非存在下で産生される T 細胞の集団もしくは改変された T 細胞、または

(ii) AKT 阻害剤の存在下で産生される T 細胞の集団もしくは改変された T 細胞であって、前記 AKT 阻害剤が形質導入前かつ / または刺激の 24 時間以下後に添加される、T 細胞の集団もしくは改変された T 細胞

10

20

30

40

50

と比較して、

( a ) in vivoでの持続性、好ましくはin vivoでの注入の8～14日間後にわたって測定される持続性、

( b ) 播種から回収までの拡大、

( c ) 奏効の永続性または永続的奏効率 ( D R R )、

( d ) 抗原に誘導されるインターフェロン 産生、

( e ) T細胞生存率または寿命または生存能パーセンテージ、

( f ) T細胞エフェクター機能、好ましくは細胞傷害性

のうちのいずれか1つまたは複数の改善または増大したレベルを有する、発明1から13のいずれか一つに記載の方法。

10

[ 発明 1 5 ]

発明1から14のいずれか一つに記載の方法に従って産生される改変されたT細胞の集団。

[ 発明 1 6 ]

発明15に記載の改変されたT細胞の集団、および生理的に許容される賦形剤を含む組成物。

[ 発明 1 7 ]

養子療法における使用のための、発明15に記載の改変されたT細胞の集団または発明16に記載の組成物。

[ 発明 1 8 ]

癌および/または腫瘍の治療における使用のための、発明15に記載の改変されたT細胞の集団または発明16に記載の組成物。

20

[ 発明 1 9 ]

発明1から14のいずれか一つに記載の方法に従って産生される改変されたT細胞の集団、ならびに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その進行を遅延させるために前記T細胞を用いるための説明書を含む添付文書を含むキット。

30

40

50