

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2018-518527  
(P2018-518527A)

(43) 公表日 平成30年7月12日(2018.7.12)

| (51) Int.Cl.             | F I             | テーマコード (参考) |
|--------------------------|-----------------|-------------|
| A 6 1 K 35/17 (2015.01)  | A 6 1 K 35/17 Z | 4 B 0 6 5   |
| A 6 1 K 31/522 (2006.01) | A 6 1 K 31/522  | 4 C 0 8 6   |
| A 6 1 K 31/662 (2006.01) | A 6 1 K 31/662  | 4 C 0 8 7   |
| A 6 1 K 31/675 (2006.01) | A 6 1 K 31/675  | 4 H 0 4 5   |
| A 6 1 K 31/42 (2006.01)  | A 6 1 K 31/42   |             |

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 41 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-567429 (P2017-567429)  
 (86) (22) 出願日 平成28年6月21日 (2016. 6. 21)  
 (85) 翻訳文提出日 平成30年2月22日 (2018. 2. 22)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2016/038530  
 (87) 国際公開番号 W02016/209816  
 (87) 国際公開日 平成28年12月29日 (2016. 12. 29)  
 (31) 優先権主張番号 62/185, 558  
 (32) 優先日 平成27年6月26日 (2015. 6. 26)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 62/191, 304  
 (32) 優先日 平成27年7月10日 (2015. 7. 10)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 500213834  
 メモリアル スローン ケタリング キャンサー センター  
 アメリカ合衆国 ニューヨーク 10065,  
 ニューヨーク, ヨーク アベニュー 1275  
 (71) 出願人 508057896  
 コーネル・ユニバーシティー  
 CORNELL UNIVERSITY  
 アメリカ合衆国14850ニューヨーク州  
 イサカ、パイン・トゥリー・ロード395  
 番、スウィート310  
 (74) 代理人 100097456  
 弁理士 石川 徹

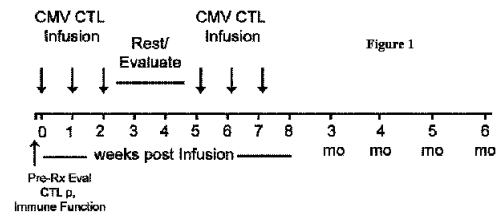
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 T細胞療法によるCMV網膜炎の治療方法

(57) 【要約】

本明細書では、その治療を必要とするヒト患者におけるCMV（サイトメガロウイルス）網膜炎の治療方法であって、該ヒト患者にCMV特異的T細胞を含む同種異系のT細胞集団を投与することを含み、該ヒト患者がHIVに感染している又は固形臓器移植のレシピエントである、前記方法を開示する。

【選択図】 図1



**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

その治療を必要とするヒト患者におけるCMV（サイトメガロウイルス）網膜炎を治療する方法であって、該ヒト患者にCMV特異的T細胞を含む同種異系のT細胞集団を投与することを含み；該ヒト患者がHIVに感染している、前記方法。

**【請求項 2】**

前記ヒト患者が、AIDSを有する、請求項1記載の方法。

**【請求項 3】**

その治療を必要とするヒト患者におけるCMV網膜炎を治療する方法であって、該ヒト患者にCMV特異的T細胞を含む同種異系のT細胞集団を投与することを含み；該ヒト患者が移植ドナーからの固形臓器移植のレシピエントである、前記方法。

10

**【請求項 4】**

前記固形臓器移植が腎臓移植、肝臓移植、心臓移植、腸移植、膵臓移植、肺移植、小腸移植、又はこれらの組合せである、請求項3記載の方法。

**【請求項 5】**

前記固形臓器移植が腎臓移植である、請求項3記載の方法。

**【請求項 6】**

前記同種異系のT細胞集団が前記移植ドナー以外のドナーに由来する、請求項4又は5記載の方法。

**【請求項 7】**

前記同種異系のT細胞集団が、少なくともいくらかの、場合によっては全ての前記CMV感染細胞と共通のHLA対立遺伝子によって拘束されている、請求項1～6のいずれか1項記載の方法。

20

**【請求項 8】**

前記投与する工程に先立って、高分解能タイピングによって前記ヒト患者の少なくとも1つのHLA対立遺伝子を確定する工程をさらに含む、請求項1～7のいずれか1項記載の方法。

**【請求項 9】**

前記同種異系のT細胞集団が、少なくともいくらかの、場合によっては全ての前記CMV感染細胞と8つのHLA対立遺伝子のうち少なくとも2つが共通している、請求項1～8のいずれか1項記載の方法。

30

**【請求項 10】**

前記8つのHLA対立遺伝子が、2つのHLA-A対立遺伝子、2つのHLA-B対立遺伝子、2つのHLA-C対立遺伝子、及び2つのHLA-DR対立遺伝子である、請求項9記載の方法。

**【請求項 11】**

前記CMV特異的T細胞が、CMVpp65を認識する、請求項1～10のいずれか1項記載の方法。

**【請求項 12】**

前記CMV特異的T細胞が、CMV IE1を認識する、請求項1～10のいずれか1項記載の方法。

**【請求項 13】**

前記投与する工程に先立って、インビトロで前記同種異系のT細胞集団を作製する工程をさらに含む、請求項1～12のいずれか1項記載の方法。

40

**【請求項 14】**

前記インビトロで前記同種異系のT細胞集団を作製する工程が、1以上のCMV抗原に同種異系のT細胞を感作させることを含む、請求項13記載の方法。

**【請求項 15】**

前記インビトロで前記同種異系のT細胞集団を作製する工程が、樹状細胞、サイトカインで活性化された単球、末梢血単核球、又はEBV-BLCL（EBV形質転換Bリンパ球細胞株）細胞を用いて同種異系のT細胞を感作させることを含む、請求項13記載の方法。

**【請求項 16】**

前記樹状細胞、サイトカインで活性化された単球、又は末梢血単核球を用いて同種異系

50

のT細胞を感作させる工程が、該樹状細胞、該サイトカインで活性化された単球、該末梢血単核球、又は該EBV-BLCL細胞に1以上のCMV抗原由来の少なくとも1つの免疫原性ペプチドを負荷することを含む、請求項15記載の方法。

【請求項17】

前記樹状細胞、サイトカインで活性化された単球、又は末梢血単核球を用いて同種異系のT細胞を感作させる工程が、該樹状細胞、該サイトカインで活性化された単球、該末梢血単核球、又は該EBV-BLCL細胞に1以上のCMV抗原由来の重なりのあるペプチドのプールを負荷することを含む、請求項15記載の方法。

【請求項18】

前記インビトロで前記同種異系のT細胞集団を作製する工程が、人工抗原提示細胞（AAPC）を用いて同種異系のT細胞を感作させることを含む、請求項13記載の方法。 10

【請求項19】

前記AAPCを用いて同種異系のT細胞を感作させる工程が、該AAPCに1以上のCMV抗原由来の少なくとも1つの免疫原性ペプチドを負荷することを含む、請求項18記載の方法。

【請求項20】

前記AAPCを用いて同種異系のT細胞を感作させる工程が、該AAPCに1以上のCMV抗原由来の重なりのあるペプチドのプールを負荷することを含む、請求項18記載の方法。

【請求項21】

前記AAPCを用いて同種異系のT細胞を感作させる工程が、該AAPCを、少なくとも1つの免疫原性CMVペプチド又はタンパク質を該AAPCにおいて発現するように操作することを含む、請求項18記載の方法。 20

【請求項22】

前記重なりのあるペプチドのプールが、重なりのあるペプタデカペプチドのプールである、請求項17又は20記載の方法。

【請求項23】

感作させた後、前記同種異系T細胞を凍結保存することをさらに含む、請求項14～22のいずれか1項記載の方法。

【請求項24】

前記投与する工程の前に、凍結保存された、CMV抗原で感作された同種異系のT細胞を解凍し、かつインビトロで該同種異系のT細胞を増殖させて、前記同種異系のT細胞集団を生産する工程群をさらに含む、請求項1～23のいずれか1項記載の方法。 30

【請求項25】

前記投与する工程の前に、凍結保存された形態の前記同種異系のT細胞集団を解凍する工程をさらに含む、請求項1～24のいずれか1項記載の方法。

【請求項26】

前記同種異系のT細胞集団が、T細胞株に由来する、請求項1～22のいずれか1項記載の方法。

【請求項27】

前記投与する工程の前に、複数の凍結保存されたT細胞株のバンクから、前記T細胞株を選択する工程をさらに含む、請求項26記載の方法。 40

【請求項28】

前記投与する工程の前に、凍結保存された形態の前記T細胞株を解凍する工程をさらに含む、請求項26又は27記載の方法。

【請求項29】

前記投与する工程の前に、インビトロで前記T細胞株を増殖させる工程をさらに含む、請求項26～28のいずれか1項記載の方法。

【請求項30】

前記投与が、前記同種異系のT細胞集団の輸液によるものである、請求項1～29のいずれか1項記載の方法。

【請求項31】

前記輸液がポラス静脈内輸液である、請求項30記載の方法。

【請求項32】

前記投与が、前記ヒト患者に、前記同種異系のT細胞集団のT細胞を、週1回分の用量当たり、1 kg当たり少なくとも約 $1 \times 10^5$ 個投与することを含む、請求項1~31のいずれか1項記載の方法。

【請求項33】

前記投与が、前記ヒト患者に、前記同種異系のT細胞集団のT細胞を、週1回分の用量当たり、1 kg当たり約 $1 \times 10^6$  ~ 約 $2 \times 10^6$ 個投与することを含む、請求項1~31のいずれか1項記載の方法。

【請求項34】

前記投与が、前記ヒト患者に、前記同種異系のT細胞集団のT細胞を、週1回分の用量当たり、1 kg当たり約 $1 \times 10^6$ 個投与することを含む、請求項1~31のいずれか1項記載の方法。

10

【請求項35】

前記投与が、前記ヒト患者に、前記同種異系のT細胞集団のT細胞を、週1回分の用量当たり、1 kg当たり約 $2 \times 10^6$ 個投与することを含む、請求項1~31のいずれか1項記載の方法。

【請求項36】

前記投与が、前記ヒト患者に、少なくとも2回分の前記同種異系のT細胞集団を投与することを含む、請求項1~35のいずれか1項記載の方法。

20

【請求項37】

前記投与が、前記ヒト患者に、2、3、4、5、又は6回分の前記同種異系のT細胞集団を投与することを含む、請求項36記載の方法。

【請求項38】

前記投与が、前記同種異系のT細胞集団の週1回の投与を3週間連続させる第1のサイクルで投与し、続いて該同種異系のT細胞集団の投与を行わない休薬期間を設け、続いて該同種異系のT細胞集団の週1回の投与を3週間連続させる第2のサイクルで投与することを含む、請求項1~35のいずれか1項記載の方法。

【請求項39】

前記投与が、前記同種異系のT細胞集団の週1回の投与を3週間連続させるサイクルを2、3、4、5、又は6回行うサイクルで投与することを含み、各サイクルは該同種異系のT細胞集団の投与を行わない休薬期間により隔てられている、請求項1~35のいずれか1項記載の方法。

30

【請求項40】

前記休薬期間が約3週間である、請求項38又は39記載の方法。

【請求項41】

前記ヒト患者に前記同種異系のT細胞集団を投与した後に、該ヒト患者にCMV特異的T細胞を含む第2の同種異系のT細胞集団を投与することをさらに含み、ここで該第2の同種異系のT細胞集団は、少なくともいくらかの、場合によっては全ての前記CMV感染細胞と共通の異なるHLA対立遺伝子によって拘束されている、請求項1~40のいずれか1項記載の方法。

40

【請求項42】

前記投与が、前記同種異系のT細胞集団の週1回の投与を3週間連続させる第1のサイクルで投与し、続いて該同種異系のT細胞集団の投与を行わない休薬期間を設け、続いて前記第2の同種異系のT細胞集団の週1回の投与を3週間連続させる第2のサイクルで投与することを含む、請求項41記載の方法。

【請求項43】

前記休薬期間が約3週間である、請求項42記載の方法。

【請求項44】

前記ヒト患者が、前記同種異系のT細胞集団を投与した後、前記第2の同種異系のT細胞

50

集団の投与の前に、無応答、不完全応答、又は準最適応答を有する、請求項41～43のいずれか1項記載の方法。

【請求項45】

前記ヒト患者が、CMV網膜炎を治療するための過去の療法に失敗していた、請求項1～44のいずれか1項記載の方法。

【請求項46】

前記CMV網膜炎が、前記過去の療法に対して耐性である、請求項45記載の方法。

【請求項47】

前記ヒト患者が、前記過去の療法に対する不寛容性により前記過去の療法を中止した、請求項45記載の方法。

10

【請求項48】

前記過去の療法が、少なくとも1つの抗ウイルス剤を用いる治療である、請求項45～47のいずれか1項記載の方法。

【請求項49】

前記少なくとも1つの抗ウイルス剤が、ガンシクロビル、ホスカルネット、バルガンシクロビル、シドホビル、レフルノミド、及びこれらの組合せよりなる群から選択される、請求項48記載の方法。

【請求項50】

CMV網膜炎を治療するための抗ウイルス化合物を用いる前記ヒト患者の同時治療をさらに含む、請求項1～49のいずれか1項記載の方法。

20

【請求項51】

前記抗ウイルス化合物が、ガンシクロビル、ホスカルネット、バルガンシクロビル、シドホビル、レフルノミド、及びこれらの組合せよりなる群から選択される、請求項50記載の方法。

【請求項52】

前記同種異系のT細胞集団が、CMV特異的T細胞レセプターをコードする遺伝子を用いてエキスピボで形質導入されていない、請求項1～51のいずれか1項記載の方法。

【請求項53】

少なくともいくらかの、場合によっては全ての、前記同種異系のT細胞集団の細胞が、ラパマイシン感受性である、請求項1～52のいずれか1項記載の方法。

30

【請求項54】

前記同種異系のT細胞集団が、PD-1アンタゴニストとの組合せで投与されない、請求項1～53のいずれか1項記載の方法。

【請求項55】

前記ヒト患者が、造血幹細胞移植のレシピエントでない、請求項1～54のいずれか1項記載の方法。

【請求項56】

前記ヒト患者が、活動性であって、潜伏性でないCMV感染を有する、請求項1～55のいずれか1項記載の方法。

【請求項57】

前記ヒト患者のCMVが、1以上の抗ウイルス剤に対する耐性を付与する少なくとも1つの突然変異をそのゲノム中に有する、請求項1～56のいずれか1項記載の方法。

40

【請求項58】

前記1以上の抗ウイルス剤が、ガンシクロビル、ホスカルネット、バルガンシクロビル、シドホビル、レフルノミド、及びこれらの組合せよりなる群から選択される、請求項57記載の方法。

【請求項59】

前記突然変異が、UL97遺伝子にある、請求項57記載の方法。

【請求項60】

前記突然変異が、UL54遺伝子にある、請求項57記載の方法。

50

## 【請求項 6 1】

第1の突然変異がUL97遺伝子にあり、第2の突然変異がUL54遺伝子にある、請求項57記載の方法。

## 【請求項 6 2】

前記投与する工程に先だって、前記ヒト患者のCMVのジェノタイピングを行う工程をさらに含む、請求項1～60のいずれか1項記載の方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

(関連出願の相互参照)

10

本出願は、それらの全体が引用により本明細書に組み込まれている、2015年6月26日に  
出願された米国仮出願第62/185,558号及び2015年7月10日に  
出願された米国仮出願第62/191,304号の  
恩典を主張する。

## 【0002】

(政府の権利の申告)

本発明は、国立保健研究所提供の5P01CA023766及び5R21CA162002を受けて、政府の援助のもとになされたものである。政府は、本発明において一定の権利を有する。

## 【0003】

(1. 分野)

本明細書では、その治療を必要とするヒト患者におけるCMV(サイトメガロウイルス)網膜炎の治療方法であって、HIVに感染している又は固形臓器移植のレシピエントである該ヒト患者に、CMV特異的T細胞を含む同種異系のT細胞集団を投与することを含む、前記方法を開示する。

20

## 【背景技術】

## 【0004】

(2. 背景)

CMV誘導性網膜炎：疫学、臨床的特徴及び罹患率

## 【0005】

ヒトCMV(HCMV)は、200を超えるタンパクをコードする二本鎖DNAゲノムを含むヘルペスウイルスである(Cheeらの文献、1990, Curr Top Microbiol Immunol 154:125-169)。HCMV感染は、通常、50%～90%の健常人において生涯にわたる無症候性感染を生じるが、免疫不全患者において再活性化された場合、重篤な臨床合併症を引き起こし得る(Ljungmanの文献、2002, J Infect Dis: 186 Suppl 1: S99-S109; Fishmanの文献、2007, N Engl J Med 357:2601-2614)。重度の免疫不全患者において最も深刻なHCMV関連疾患のひとつは、進行性の視力喪失及び失明をもたらすHCMV網膜炎である(Conboyらの文献、1987, J Pediatr 111:343-348; Jabsらの文献、1989, Ophthalmology 96:1092-1099; Jacobson及びMillsの文献、1988, Ann Intern Med 108:585-594; Egbertsらの文献、1980, Ann Intern Med 93:664-670; Pollardらの文献、1980, Ann Intern Med 93:655-664)。

30

## 【0006】

高活性抗レトロウイルス剤療法(HAART)の出現する前の米国におけるAIDS患者のHCMV網膜炎の発生率は、30%と見積もられており(Hooverらの文献、1996, Arch Ophthalmol 114:821-827)、これはHAART後の時代においては10%未満に低減している(Sugarらの文献、2012, Am J Ophthalmol 153:1016-1024 e5; Palellaらの文献、1998, N Engl J Med 338:853-860; Jacobsonらの文献、2000, Clin Infect Dis 30:231-233)。症候性HCMV感染を有する小児において、5%～30%の発生率が報告されている(Fowlerらの文献、1992, N Engl J Med 326:663-667)。重度に医原性に免疫抑制された成人骨髄移植(BMT)レシピエントにおいて、ある研究は、14年のフォローアップ期間中に5721例のうち10症例のHCMV網膜炎があったことを報告した(Crippaらの文献、2001, Clin Infect Dis 32:214-219)。固形臓器移植(SOT)レシピエントにおいて、数件の研究の総

40

50

説は、12,653人の患者中、合計14症例を報告した (Egli らの文献、2008, *Transpl Infect Dis* 10 : 27-43)。CMV網膜炎の臨床経過は、長期間の静止期とそれに続く進行によって延長することができる。HAART前のHIV患者において、CMV網膜炎は、高率の視力障害 (最大98 / 100 眼年 (EYs]) 及び失明 (最大49 / 100 EYs) を伴っていた (Holbrook らの文献、2003, *Arch Ophthalmol* 121 : 99-107)。現代では、抗レトロウイルス剤による治療は、血液中を循環するHIV RNA (HIV負荷) の抑制をもたらし、それによってCD4+ T細胞の増加として現れる免疫回復に役立つことができる。CMV網膜炎の発生率のこの劇的な低減及び現代的抗レトロウイルス療法による成果の改善にもかかわらず、CMV網膜炎及びCMV網膜炎による視力喪失は、最も最近報告された発生率0.9 / 100 人年で (Jabs らの文献、2015, *Ophthalmology pii : S0161-6420 (15) 00175-X*, オンライン発行日 April 16, 2015) 発生し続けている (Jabs らの文献、2013, *Ophthalmology* 120 : 1262-1270 ; Jabs らの文献、2010, *Ophthalmology* 117 : 2152-2161 e1-2)。

10

#### 【0007】

HCMV網膜炎は、眼科検査によって診断される。HCMV網膜炎の古典的な眼科的知見としては、出血を伴う網膜壊死の白い領域及び最小の硝子体炎症が含まれる (Lin らの文献、2002, *Retina* 22 : 268-277)。現在の標準的なCMV網膜炎の治療は、2週間は誘導用量で投与されるガンシクロビル及びホスカルネット (Forcarnet) のような静脈内抗ウイルス剤と、続いて血液中のCMV DNAの検出又は眼科的評価に基づいて投与される数週間の経口 (バルガンシクロビル) 又は静脈内治療の維持用量とからなる。これらの薬剤に応答しない患者には、シドホビルがウイルス血症をクリアしたり、病気の退行を誘導するのに効果的であり得る。タイムリーな治療の開始が重要であり、このような場合には、約50~60%の患者が視力の改善又は安定を得ることになるが、一方、40%の患者は進行性の視力低下を得ることになる (Eid らの文献、2008, *Transpl Infect Dis* 10 : 13-18)。応答は、基礎となる疾患及び免疫抑制のレベルに応じて、患者群により変化する。T細胞免疫の再構成の証拠がある場合、治療は中止される。固形臓器移植レシピエント又は中~高レベルのウイルス負荷のあるAIDS患者のような進行中の免疫抑制を有する患者については、現在の抗ウイルス療法は、長期間投与された場合、有意な毒性を呈する。したがって、応答しない患者、又は継続的な進行中の免疫抑制を有する患者には、さらなる治療法が必要である。

20

#### 【0008】

実験マウスモデルにおける初期の研究は、致死性多臓器CMV感染に対する養子移入されたウイルス特異的CD8 T細胞の保護効果の最初の証拠を提供した。これらの研究は、免疫不全宿主として、血液切除 (hematoablative) 全身照射で処理され、続いてCMV刺激されたCD8+ T細胞の静脈内養子移入及びマウスCMV (MCMV) での足底内感染を施されたBALB/cマウスを使用した (Reddehase らの文献、1988, *J Virol* 62 : 1061-1065 ; Reddehase らの文献、1987, *J Virol* 61 : 3102-3108)。数件のその後の研究は、マウスCMVに対する保護に關与するエピトープ特異性及び養子移入されたCD4+ T細胞の相加的効果を定義した。

30

#### 【0009】

ヒトにおいて、Riddellらは、CMV感染のリスクを有するBMT (骨髄移植) レシピエントに予防的に投与された、移植ドナー由来の養子移入されたCMV特異的CD8 T細胞クローンの効力を最初に明らかにした (Riddell らの文献、1992, *Science* 257 : 238-241 ; Walter らの文献、1995, *N Engl J Med* 333 : 1038-1044)。CMVウイルス血症及び疾患の治療のためのドナー由来CMV特異的T細胞の効力が、続いて明らかにされた (Einsele らの文献、2002, *Blood* 99 : 3916-3922 ; Feuchtinger らの文献、2010, *Blood* 116 : 4360-4367 ; Koehne らの文献、2015, *Biol Blood Marrow Transplant pii : S1083-8791 (15) 00372-9*, オンライン発行日May 29, 2015 ; Peggs らの文献、2003, *Lancet* 362 : 1375-1377)。重要なことに、これらの初期の治療は、CMV特異的T細胞が脳炎のようなCNS感染を効果的に治療することができることを明らかにし (Einsele らの文献、2002, *Blood* 99 : 3916-3922 ; Feuchtinger らの文献、2010, *Blood* 116 : 4360-4367)、これらのT細胞が

40

50

血液脳関門を透過することができることを示唆した。同様に、BMTレシピエントにおいて進展中のエプスタイン・バーウイルス関連リンパ増殖性疾患 (EBV-LPDs) の治療において、養子移入された移植ドナー由来EBV特異的T細胞はCNSリンパ腫の完全な退縮を起こすことができたことが以前示されており、養子移入されたT細胞はCNS (中枢神経系) に向かうことができる証拠を提供した (Dobrovina らの文献、2012, Blood 119: 2644-2656)。

#### 【0010】

この分野におけるさらなる進歩は、ドナー由来ウイルス特異的T細胞のタイムリーな利用可能性の欠如、及び血清陰性及び臍帯血ドナーから細胞を作製できないことのような、この治療法の広範な適用を制限するこの治療法の特定の限界に対処するために進化した。この限界を克服するために、予め作製された第三者ドナー由来ウイルス特異的T細胞は、このような患者における深刻なウイルス感染の治療のために容易に利用可能であり得る。数グループが、BMT及びSOT (固形臓器移植) レシピエントにおけるEBV (エプスタイン・バーウイルス)、CMV及びアデノウイルス感染の治療について、第三者ドナー由来ウイルス特異的T細胞の安全性及び潜在的有効性を明らかにしている (Haque らの文献、2007, Blood 110: 1123-1131; Leen らの文献、2013, Blood 121: 5113-5123)。

10

#### 【0011】

##### 免疫特権部位としての網膜：病態形成及び治療のための意義

#### 【0012】

「免疫免除部位」という用語は、Sir Peter Medawarによって1940年代に創出された (Medawarの文献、1948, Br J Exp Pathol 29: 58-69)。1977年に、Barker及びBillinghamは、この用語を、免疫応答からの除外部位 (たとえば脳、卵巣、精巣、妊娠中の子宮、胎盤、眼及びハムスター頬袋) を表現するために使用した (Barker 及び Billinghamの文献、1977, Adv Immunol 25: 1-54)。同様に、病原体媒介性の眼の炎症は、眼に有害であり得る。軽い炎症は、視力障害や失明さえももたらし得るので、眼は、そこでは感染は通常破壊的な免疫応答に至らない免疫免除部位として、生来、設計されている (Griffith らの文献、1995, Science, 270: 1189-1192)。その根底にある機序は、感染部位に付着した場合、Fas (CD95) 発現T細胞のFasリガンド (FasL) 媒介性プログラム細胞死 (アポトーシスとも呼ばれる) が関与するとの仮説が立てられている (Griffith らの文献、1995, Science, 270: 1189-1192)。この場合、活性化T細胞は、FasLによるFasの連結を通じて排除され、深刻な免疫反応は誘導されない。TGF $\beta$  は、Th1 サイトカイン媒介性組織破壊を阻害する、眼に存在する別のサイトカインである (Gabrielian らの文献、1994, Invest Ophthalmol Vis Sci 35: 4253-4259)。したがって、眼に対する損傷は最小限となる。しかし、ヒト眼のCMV感染は、大規模細胞死及び膨大な視力機能障害を起こすことが示されている (Jabs らの文献、1989, Ophthalmology 96: 1092-1099; Jacobson 及び Millsの文献、1988, Ann Intern Med 108: 585-594)。

20

30

#### 【0013】

網膜は、内部及び外部の血液網膜関門によって、侵入する病原体又は炎症細胞から解剖学的に保護されている。内部血液網膜関門は、毛細血管内皮細胞からなり、外部血液網膜関門は、RPE (網膜色素上皮) 細胞からなっている。両細胞タイプは、機能的タイトジャンクションを形成し、必須の分子の選択的輸送及び望ましくない病原体又は活性化白血球の閉め出しを担当する。CMV感染においては、内部血液網膜関門が内皮細胞における一次的CMV複製後に崩壊し、CMV粒子が網膜グリア細胞に到達することを可能にすることが示唆されている。その後、CMVはRPEに向かって拡散する可能性がある (Raoらの文献、1998, Trans Am Ophthalmol Soc 96: 111-126)。グリア細胞、毛細血管内皮細胞及びRPE細胞は、眼におけるCMV感染の主要な標的であるが、網膜の10層すべてが壊死性病変の部位である (Rao らの文献、1998, Trans Am Ophthalmol Soc 96: 111-126; Pecorella らの文献、2000, Br J Ophthalmol 84: 1275-1281; Palestine らの文献、1984, Ophthalmology 91: 1092-1099)。

40

#### 【0014】

網膜のこれらの解剖学的及び生理学的特徴は、他の器官におけるCMV感染とは異なる、C

50

MV網膜炎の特徴：例えば、CMVウイルス血症の欠如下で、及びCD4+ T細胞カウントの再構成にもかかわらず起こるパラドックス感染としての、免疫抑制又は感染経過の後期における網膜炎の出現（Songらの文献、2002, *Retina* 22:262-267）に寄与すると考えられている。同じ解剖学的特徴は、全身投与された抗ウイルス剤の効力を潜在的に制限することもできる。例えば、全身性CMV感染は、ガンシクロビル耐性CMV株に感染した場合を除き、抗サイトメガロウイルス薬のガンシクロビル、ホスカルネット又はシドホビルで成功裡に治療することができる。しかし、いくつかの場合の網膜炎においては、疾患の進行は、継続的な抗ウイルス治療及び単離されたウイルス株の証明されている薬剤感受性にもかかわらず観察され、眼においては、全身投与された薬剤の適切な薬剤濃度が達成されていないことが示唆される。それゆえ、ガンシクロビル及びホスカルネットの硝子体内投与のためのプロトコールが、CMV網膜炎の治療について実施されている。

10

#### 【0015】

##### T細胞免疫及びCMV感染

#### 【0016】

適応免疫系、特にCD8+ T細胞は、CMV感染を含む急性ウイルス感染のコントロールにおいて重要な役割を果たす（Crough及びKhannaの文献、2009, *Clin Microbiol Rev* 22:76-98, 目次）。ウイルス特異的エフェクターCD8+ T細胞は、インターフェロン（IFN- $\gamma$ ）及び腫瘍壊死因子（TNF- $\alpha$ ）のような1型サイトカインの産生を通じて、ならびにその抗原特異的細胞溶解活性を通じて、その抗ウイルス活性を発揮する。マウスモデル及びヒトの両方において、CMV特異的CD8+ 及びCD4+ T細胞の再構成は、骨髄移植（Quinnanらの文献、1982, *N Engl J Med* 307:7-13；Hakkiらの文献、2003, *Blood* 102:3060-3067；Podlechらの文献、1998, *J Gen Virol* 79:2099-2104）及び固形臓器移植（Kumarらの文献、2009, *Am J Transplant* 9:1214-1222；Pipeliningらの文献、2011, *J Infect Dis* 204:1663-1671）のレシピエントにおけるCMVウイルス血症及び感染のコントロールに重要である。

20

#### 【0017】

CMV網膜炎はまた、易感染性の細胞性免疫を有する患者においても起り、患者のある割合において、網膜炎の発生は、以前又は同時発生の血液中CMVの再活性化ならびに大腸炎又は間質性肺炎のような他のCMV終末器官疾患と関連している（Eidらの文献、2008, *Transpl Infect Dis* 10:13-18）。しかし、網膜炎の発症の中位時間は、免疫抑制の開始後又は移植後6~12ヵ月であり（Fishmanの文献、2007, *N Engl J Med* 357:2601-2614；Crippaらの文献、2001, *Clin Infect Dis* 32:214-219）、これは、固形臓器移植のレシピエントにおいて、免疫抑制薬物療法の全効果が十分に確立された遅い時間である。HIV患者について、CMV網膜炎の発生のリスクを決定する一次臨床パラメーターは、HAART後HIVウイルス負荷及びCD4+ Tヘルパー細胞カウントが100/ $\mu$ l以下である（Linらの文献、2002, *Retina* 22:268-277）。HIV陽性患者におけるCMV網膜炎もまた、CMV感染によって影響を受けた他の器官（結腸、肺、肝臓）におけるCMV関連状態より遅く起こる。さらに、T細胞応答は、HAART療法の開始後のCD4 T細胞回復時のHIV患者におけるぶどう膜炎の発生によって反映されるように、CMVによって誘導された眼の病態にも寄与する可能性がある。

30

40

#### 【0018】

総合的に、これらの知見は、脈絡網膜炎の希少性及び遅い発生率はインタクトな血液網膜関門によって創造される抵抗性ととも重度のT細胞欠乏を反映することを示唆する。

#### 【0019】

マウスCMV網膜炎モデルにおける初期の研究は、CMV特異的CD8+ T細胞の養子移入が免疫不全のマウスにおいて発生するCMV網膜炎に対して保護的であり得ることを示唆している（Biggerらの文献、1999, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 40:2608-2613；Luらの文献、1997, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 38:301-310）。これらの研究は、免疫不全マウス（胸腺切除され、かつT細胞を除去したBALB/cマウス）を使用しており、これらにおいては、眉毛経路を介して眼内に感染性ウイルスを直接注射することにより網膜炎が人工

50

的に誘導され、動物群はウイルスの注射の2時間前にマウスCMV特異的T細胞又はコントロールT細胞の輸液を受けた。このモデルは、CMV誘導性網膜炎の表現型的及び病理学的特徴をもたらしたが、このモデルは、非常に非生理学的であり、これらの結果は、いくつかの理由でヒト網膜炎治療に外挿することができない。(1) 眼にCMVを直接注射されたマウスモデルとは対照的に、インタクトな網膜関門は、通常崩壊させることは困難であり、網膜のヒトCMV感染は、網膜上皮を通じて発生し、免疫抑制の数ヵ月後に出現する。(2) T細胞は、マウスモデルにおいては感染の導入の時に移入されたが、一方、CMV網膜炎を発生するヒト患者においては、CMV特異的T細胞は、欠損しているか、少なくともある期間、機能していないであろう(上記で詳述)。そして最後に、(3) CMVは非常に種特異的である。マウス及びヒトのサイトメガロウイルスの単離後の初期の研究は、MCMVはヒト組織中で増殖できず、HCMVはマウス細胞中で複製しないことを観察した(Wellerの文献、1970, *J Infect Dis* 122: 532-539)。さらなる探究の後、サイトメガロウイルスが高度に種特異的であることが一般に受け入れられている: 各ウイルスはそれ自身の種又は近縁種の宿主の細胞のみにおいてしか複製しない。したがって、マウスCMV(MCMV)は、ヒトCMVと類似していない。経胎盤性感染はMCMVについては生じず、胚発生の初期段階での人工的なMCMV導入によってもマウスにおいてはCNS感染をもたらさないが、一方、ヒトの先天性CMVは重大な神経学的後遺症を引き起こすことにおいても、MCMV感染の臨床的スペクトルにおいて、有意な相違がある。MCMVは、広範に研究されており、主に、特異的に先天性CMV感染を防止するためのヒトCMVに対するワクチン戦略についての前臨床研究のため、マウスモデルを開発するためのヒトCMV(HCMV)の代役としてのこのウイルスの潜在的な使用について調べられてきた。しかし、先天性CMV感染に対するワクチンをテストするためのMCMVモデルの主な限界は、このウイルスの経胎盤性の経路で胎児に感染する能力の欠如であり、MCMVはHCMVと異なる疾患スペクトルを引き起こすことが示唆される。CMVの種特異性についての正確な分子的/細胞的な基礎は未知であるが、マウル(Maul)ら及び他の研究者による研究は、MCMVウイルス及びHCMVウイルスの前初期1、2及び3タンパクをコードする遺伝子に特異的相違があり、そのことが、宿主細胞転写リプレッサーDAXxならびにヒストンデアセチラーゼに差次的な効果を有し、それによって、宿主感染に関するそれらの能力が影響を受けることを示している(Maul 及び Negorevの文献、2008, *Med Microbiol Immunol* 197: 241-249)。これらの相違は、ウイルスに対する宿主免疫応答にも影響し、このモデルの、ヒトCMVの免疫療法の評価に対する適性を低下させる可能性がある。

#### 【0020】

CMV感染の種特異性を克服するために、研究者らは、ヒト組織の外植体を使用してきた; ヒト細胞におけるHCMVの接種及び増殖を可能にし得るSCID/huマウスで維持され、次に、HCMVに特異的な抗ウイルス薬又は他の治療介入をテストするために使用し得る、胎児胸腺/肝(Mocarski らの文献、1993, *Proc Natl Acad Sci U S A* 90: 104-108; Wang らの文献、2005, *J Virol* 79: 2115-2123; Brown らの文献、1995, *J Infect Dis* 171: 1599-1603)又は胎児網膜組織移植片である(Bidanset らの文献、2001, *J Infect Dis* 184: 192-195)。これらのモデルは、抗ウイルス薬の評価においていくらか有用であるが(Kernの文献、2006, *Antiviral Res* 71: 164-171)、HCMVワクチン及び免疫療法の評価のためにこのSCID/hu移植片モデルを利用することについて情報は乏しい。Khanna及び共同研究者らは、小動物モデルにおけるワクチン応答を研究し、そこでは、HCMVエピソードを発現する複製欠損アデノウイルスベクターで免疫されたHLA-2トランスジェニックマウスがCMVウイルスの種特異性を克服する方法として使用された(Zhong らの文献、2008, *PLoS One* 3: e3256)。このキメラワクチンは、強力なHCMV特異的CD8+及びCD4+ T細胞応答、ならびにウイルス中和抗体を明らかにした。異種動物モデルにおける真の「HCMV曝露」ではないが、それにもかかわらずこれらの実験は、CMVワクチンモデルにおける種特異性の問題を克服するための革新的なアプローチを表す。

#### 【0021】

これまでのところ、CMV網膜炎が欠損T細胞免疫を有する患者のみに起こることは明らかである。骨髄移植レシピエントにおいて、移植ドナー由来又は第三者ドナー由来CMV特異

的T細胞の養子移入が、脳炎 (Koehneらの文献、2015, Biol Blood Marrow Transplant S 1083-8791 (15) 00372-9, オンライン発行日May 29, 2015; Feuchtingerらの文献、2010, Blood 116:4360-4367)、及びCMV網膜炎のいくつかの症例 (Guptaらの文献、2015, Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina 46:80-82) のようなCNSのCMV感染に対するT細胞免疫を回復することが報告されている。第三者ドナー由来T細胞は、輸液後に同種レシピエント内で免疫拒絶を受ける前の生存が限られているので、このアプローチは、骨髄移植のレシピエントにおいて抗CMV T細胞免疫をT細胞免疫の再構成まで橋渡しするために使用できる可能性がある。しかし、一方の固形臓器移植 (SOT) レシピエント及びHIV感染患者と他方の骨髄移植レシピエントとの間で、宿主生理学及びCMV感染に特異的相違があり、そのことのために、BMTレシピエントのデータは、これらの2群の患者に当てはめることができない。まず第一に、SOTレシピエントにおいては、CMV再活性化及び原感染は、ドナー細胞内で起こるが (Hammondらの文献、2013, Transpl Infect Dis 15:163-170; Harvalaらの文献、2013, J Med Virol 85:893-898)、一方、BMTレシピエントは宿主CMV再活性化を経験する。したがって、SOTにおける第三者CMV特異的T細胞の輸液は、CMV感染をもつ移植された組織の免疫拒絶を誘発する潜在的リスクを有するであろう。さらに、他の因子とは独立に、SOTレシピエントにおけるCMV感染から生じる炎症応答は、抗原提示を増強することにより拒絶エピソードのトリガーともなり得、したがってこの治療アプローチによってこれらの患者を器官同種移植片拒絶の高いリスクに潜在的に曝し得る。第二に、SOTレシピエント及びHIV感染患者は、拒絶を防ぐための免疫抑制療法による無期限の免疫不全、又はそれぞれHAART療法有り又は無しの可変CD4カウントリカバリーを有する。これに対し、BMTレシピエントは、GvHD (移植片対宿主病) の非存在下で有期の免疫不全を有する。これにより、SOT及びHIV感染患者においてCMV感染を治療するために複数のCMV特異的T細胞の進行中用量が必要となり、それが、SOTレシピエントにおける同種移植片拒絶及びHIV感染患者における免疫リカバリーぶどう膜炎のリスクを潜在的に折り合わせ得る。T細胞療法の効力もまた、SOTレシピエント及びHIV感染患者における適当な数のT細胞用量の欠如により、潜在的に妥協させられ得る。

10

20

30

40

50

#### 【0022】

したがって、HIVに感染した又は固形臓器移植レシピエントであるヒト患者におけるCMV網膜炎の治療のためにさらなる治療法が必要とされる一方、上述したこれらの従来の研究は限られた適応性を有する。

#### 【0023】

本明細書における参考文献の引用は、それらを本件開示に対する先行技術であると承認するものと解釈してはならない。

#### 【発明の概要】

#### 【0024】

##### (3. 発明の概要)

本発明は、HIVに感染したヒト患者におけるCMV (サイトメガロウイルス) 網膜炎の治療方法に関する。本発明は、さらに、固形臓器移植のレシピエントであるヒト患者におけるCMV網膜炎の治療方法に関する。

#### 【0025】

一態様において、本明細書では、その治療を必要とするヒト患者におけるCMV網膜炎を治療する方法であって、該ヒト患者にCMV特異的T細胞を含む同種異系のT細胞集団を投与することを含み；該ヒト患者がHIVに感染している、前記方法を提供する。様々な実施態様において、該ヒト患者は、AIDS (後天性免疫不全症候群) を有する。

#### 【0026】

別の態様において、本明細書では、その治療を必要とするヒト患者におけるCMV網膜炎の治療方法であって、該ヒト患者にCMV特異的T細胞を含む同種異系のT細胞集団を投与することを含み；該ヒト患者が移植ドナーからの固形臓器移植のレシピエントである、前記方法を提供する。

#### 【0027】

様々な実施態様において、該ヒト患者に投与される同種異系のT細胞集団は、少なくともいくつかの、場合によってはすべての該CMV感染細胞（例えば、網膜の感染細胞）と共通するHLA対立遺伝子によって拘束されている。

【0028】

特定の実施態様において、好ましくは、該CMV感染細胞（例えば、網膜の感染細胞）の少なくともいくつか、場合によっては全てと共通のHLA対立遺伝子によって拘束されていることに加え、CMV特異的T細胞を含む該同種異系のT細胞集団は、該CMV感染細胞（例えば、網膜の感染細胞）の少なくともいくつか、場合によっては全てと、8つのHLA対立遺伝子（例えば、2つのHLA-A対立遺伝子、2つのHLA-B対立遺伝子、2つのHLA-C対立遺伝子、及び2つのHLA-DR対立遺伝子）のうちの少なくとも2つが共通する。

10

【0029】

具体的な実施態様において、本明細書に記載されたCMV網膜炎の治療方法は、投与する工程に先立って、高分解能タイピングによる該ヒト患者の少なくとも1つのHLA対立遺伝子を確定する工程をさらに含む。

【0030】

様々な実施態様において、該CMV網膜炎の治療方法は、投与する工程に先立って、インビトロで該同種異系のT細胞集団を作製する工程をさらに含む。

【0031】

特定の実施態様において、該インビトロで該同種異系のT細胞集団を作製する工程は、CMV特異的T細胞が生産されるように1以上のCMV抗原に同種異系のT細胞を感作させる（すなわち刺激する）ことを含む。

20

【0032】

特定の実施態様において、該インビトロで該同種異系のT細胞集団を作製する工程が、樹状細胞（好ましくは、該樹状細胞は該同種異系のT細胞のドナー由来である）を用いて同種異系のT細胞を感作させることを含む。具体的な実施態様において、樹状細胞を用いて同種異系のT細胞を感作させる工程は、該樹状細胞に、1以上のCMV抗原に由来する少なくとも1つの免疫原性ペプチドを負荷することを含む。具体的な実施態様において、樹状細胞を用いて同種異系のT細胞を感作させる工程は、該樹状細胞に、1以上のCMV抗原由来の重なりのあるペプチドのプールを負荷することを含む。

【0033】

特定の実施態様において、該インビトロで該同種異系のT細胞集団を作製する工程は、サイトカインで活性化された単球（好ましくは、該サイトカインで活性化された単球は該同種異系のT細胞のドナーに由来する）を用いて同種異系のT細胞を感作させることを含む。具体的な実施態様において、サイトカインで活性化された単球を用いて同種異系のT細胞を感作させる工程は、サイトカインで活性化された単球に、1以上のCMV抗原に由来する少なくとも1つの免疫原性ペプチドを負荷することを含む。具体的な実施態様において、サイトカインで活性化された単球を用いて同種異系のT細胞を感作させる工程は、サイトカインで活性化された単球に、1以上のCMV抗原に由来する重なりのあるペプチドのプールを負荷することを含む。

30

【0034】

特定の実施態様において、該インビトロで該同種異系のT細胞集団を作製する工程は、末梢血単核球（好ましくは、該末梢血単核球は該同種異系のT細胞のドナーに由来する）を用いて同種異系のT細胞を感作させることを含む。具体的な実施態様において、末梢血単核球を用いて同種異系のT細胞を感作させる工程は、該末梢血単核球に、1以上のCMV抗原に由来する少なくとも1つの免疫原性ペプチドを負荷することを含む。具体的な実施態様において、末梢血単核球を用いて同種異系のT細胞を感作させる工程は、該末梢血単核球に、1以上のCMV抗原に由来する重なりのあるペプチドのプールを負荷することを含む。

40

【0035】

特定の実施態様において、該インビトロで該同種異系のT細胞集団を作製する工程は、EBV形質転換Bリンパ球細胞株（EBV-BLCL）を用いて同種異系のT細胞を感作させることを含

50

む。具体的な実施態様において、EBV-BLCLを用いて同種異系のT細胞を感作させる工程は、該EBV-BLCL細胞に、1以上のCMV抗原に由来する少なくとも1つの免疫原性ペプチドを負荷することを含む。具体的な実施態様において、EBV-BLCLを用いて同種異系のT細胞を感作させる工程は、該EBV-BLCL細胞に、1以上のCMV抗原に由来する重なりのあるペプチドのプールを負荷することを含む。

【0036】

特定の実施態様において、該インビトロで該同種異系のT細胞集団を作製する工程は、人工抗原提示細胞（AAPC）を用いて同種異系のT細胞を感作させることを含む。具体的な実施態様において、AAPCを用いて同種異系のT細胞を感作させる工程は、該AAPCに、1以上のCMV抗原に由来する少なくとも1つの免疫原性ペプチドを負荷することを含む。具体的な実施態様において、該AAPCを用いて同種異系のT細胞を感作させる工程は、該AAPCに、1以上のCMV抗原に由来する重なりのあるペプチドのプールを負荷することを含む。具体的な実施態様において、AAPCを用いて同種異系のT細胞を感作させる工程は、該AAPCを、少なくとも1つの免疫原性CMVペプチド又はタンパク質を該AAPCにおいて発現するように操作することを含む。

10

【0037】

具体的な実施態様において、該重なりのあるペプチドのプールは、重なりのあるペンタデカペプチドのプールである。

【0038】

具体的な実施態様において、本明細書に記載された該CMV網膜炎の治療方法は、感作させた後、該同種異系T細胞を凍結保存することをさらに含む。

20

【0039】

具体的な実施態様において、本明細書に記載されたCMV網膜炎の治療方法は、該投与する工程の前に、凍結保存された、CMV抗原で感作された同種異系のT細胞を解凍し、かつインビトロで該同種異系のT細胞を増殖させて、該同種異系のT細胞集団を生産する工程をさらに含む。

【0040】

特定の実施態様において、本明細書に記載されたCMV網膜炎の治療方法は、該投与する工程の前に、凍結保存された形態の該同種異系のT細胞集団を解凍する工程をさらに含む。

30

【0041】

様々な実施態様において、該同種異系のT細胞集団は、T細胞株に由来する。特定の実施態様において、本明細書に記載されたCMV網膜炎の治療方法は、該投与する工程の前に、複数の凍結保存されたT細胞株（好ましくは、各々がCMV特異的T細胞を含む）のバンクから、該T細胞株を選択する工程をさらに含む。特定の実施態様において、本明細書に記載されたCMV網膜炎の治療方法は、該投与する工程の前に、凍結保存された形態の該T細胞株を解凍する工程をさらに含む。具体的な実施態様において、本明細書に記載されたCMV網膜炎の治療方法は、該投与する工程の前に、（例えば、凍結保存された形態の該T細胞株を解凍する工程の後に）インビトロで該T細胞株を増殖させる工程をさらに含む。

40

【0042】

具体的な実施態様において、本明細書に記載された方法に従って投与される該CMV特異的T細胞は、CMVpp65を認識する。

【0043】

具体的な実施態様において、本明細書に記載された方法に従って投与される該CMV特異的T細胞は、CMV IE1を認識する。

【0044】

具体的な実施態様において、該同種異系のT細胞集団は、CMV特異的T細胞レセプターをコードする遺伝子を用いてエクスピボで形質導入されていない。

【0045】

具体的な実施態様において、該同種異系のT細胞集団の細胞の少なくともいくらか、場

50

合によっては全ては、ラパマイシン感受性である。

【0046】

具体的な実施態様において、該同種異系のT細胞集団は、PD-1アンタゴニストとの組合せで投与されない。

【0047】

特定の実施態様において、該投与は、該同種異系のT細胞集団の輸液によるものである。いくつかの実施態様において、該輸液はポラス静脈内輸液である。

【0048】

特定の実施態様において、該投与は、該ヒト患者に、該同種異系のT細胞集団のT細胞を、週1回分の用量当たり、1 kg当たり少なくとも約 $1 \times 10^5$ 個投与することを含む。いくつかの実施態様において、該投与は、該ヒト患者に、該同種異系のT細胞集団のT細胞を、週1回分の用量当たり、1 kg当たり約 $1 \times 10^6$  ~ 約 $2 \times 10^6$ 個投与することを含む。具体的な実施態様において、該投与は、該ヒト患者に、該同種異系のT細胞集団のT細胞を、週1回分の用量当たり、1 kg当たり約 $1 \times 10^6$ 個投与することを含む。別の具体的な実施態様において、該投与は、該ヒト患者に、該同種異系のT細胞集団のT細胞を、週1回分の用量当たり、1 kg当たり約 $2 \times 10^6$ 個投与することを含む。

10

【0049】

特定の実施態様において、本明細書に記載されたCMV網膜炎の治療方法は、該ヒト患者に、少なくとも2回分の該同種異系のT細胞集団を投与することを含む。具体的な実施態様において、本明細書に記載されたCMV網膜炎の治療方法は、該ヒト患者に、2、3、4、5、又は6回分の該同種異系のT細胞集団を投与することを含む。

20

【0050】

特定の実施態様において、本明細書に記載されたCMV網膜炎の治療方法は、該同種異系のT細胞集団の週1回の投与を3週間連続させる第1のサイクルで投与し、続いて該同種異系のT細胞集団の投与を行わない休薬期間を設け、続いて該同種異系のT細胞集団の週1回の投与を3週間連続させる第2のサイクルで投与することを含む。具体的な実施態様において、本明細書に記載されたCMV網膜炎の治療方法は、該同種異系のT細胞集団の週1回の投与を3週間連続させるサイクルを2、3、4、5、又は6回行うサイクルで投与することを含み、各サイクルは該同種異系のT細胞集団の投与を行わない休薬期間により隔てられている。具体的な実施態様において、該休薬期間は約3週間である。

30

【0051】

特定の実施態様において、CMV網膜炎の治療方法は、該ヒト患者に該同種異系のT細胞集団を投与した後に、該ヒト患者にCMV特異的T細胞を含む第2の同種異系のT細胞集団を投与することをさらに含み；ここで該第2の同種異系のT細胞集団は、該CMV感染細胞の少なくともいくつか、場合によっては全てと共通の異なるHLA対立遺伝子によって拘束されている。具体的な実施態様において、CMV網膜炎の治療方法は、該同種異系のT細胞集団の週1回の投与を3週間連続させる第1のサイクルで投与し、続いて該同種異系のT細胞集団の投与を行わない休薬期間を設け、続いて該第2の同種異系のT細胞集団の週1回の投与を3週間連続させる第2のサイクルで投与することを含む。さらなる具体的な実施態様において、該休薬期間は約3週間である。特定の実施態様において、該ヒト患者は、該同種異系のT細胞集団を投与された後、かつ該第2の同種異系のT細胞集団を投与される前に、無応答、不完全応答、又は準最適応答（すなわち、該ヒト患者は、治療の継続から実質的な利益を得る可能性がまだあるが、最適の長期的成果の見込みは低減している）を有する。

40

【0052】

具体的な実施態様において、該ヒト患者は、活動性の、潜伏性ではない、CMV感染を有する。

【0053】

具体的な実施態様において、該ヒト患者のCMVは、1以上の抗ウイルス剤に対して耐性を付与する、そのゲノム中の少なくとも1つの突然変異を有する。具体的な実施態様において、1以上の該抗ウイルス剤は、ガンシクロビル、ホスカルネット、バルガンシクロビル

50

、シドホビル、レフルノミド及びそれらの組合せよりなる群から選択される。具体的な実施態様において、該突然変異はUL97遺伝子中にある。別の具体的な実施態様において、該突然変異はUL54遺伝子中にある。別の具体的な実施態様において、第1の突然変異はUL97遺伝子中にあり、第2の突然変異はUL54遺伝子中にある。

【0054】

いくつかの実施態様において、該ヒト患者は移植ドナーからの固形臓器移植のレシピエントである。具体的な実施態様において、該ヒト患者が受けた固形臓器移植は、腎臓移植、肝臓移植、心臓移植、腸移植、膵臓移植、肺移植、小腸移植、又はこれらの組合せである。具体的な実施態様において、該ヒト患者が受けた固形臓器移植は、腎臓移植である。該ヒト患者が移植ドナーからの固形臓器移植のレシピエントである具体的な実施態様において、該同種異系のT細胞集団は、該移植ドナー以外のドナーに由来する。

10

【0055】

具体的な実施態様において、該ヒト患者は、造血幹細胞移植（例えば、骨髄移植、末梢血幹細胞移植、又は臍帯血移植）のレシピエントではない。

【0056】

具体的な実施態様において、該ヒト患者は、CMV網膜炎を治療するための過去の療法を失敗している。具体的な実施態様において、CMV網膜炎は、過去の該療法に耐性である。具体的な実施態様において、該ヒト患者は、該療法の不寛容性のため、過去の該療法を中止している。具体的な実施態様において、過去の該療法は、少なくとも1つの抗ウイルス剤を用いる治療である。具体的な実施態様において、該少なくとも1つの抗ウイルス剤は、ガンシクロビル、ホスカルネット、バルガンシクロビル、シドホビル、レフルノミド、及びそれらの組合せよりなる群から選択される。

20

【0057】

具体的な実施態様において、CMV網膜炎の治療方法は、CMV網膜炎を治療するための抗ウイルス化合物を用いて、該ヒト患者を同時に治療することをさらに含む。具体的な実施態様において、該抗ウイルス化合物は、ガンシクロビル、ホスカルネット、バルガンシクロビル、シドホビル、レフルノミド、及びそれらの組合せよりなる群から選択される。

【0058】

具体的な実施態様において、CMV網膜炎の治療方法は、前記投与する工程に先立って、該ヒト患者のCMVのジェノタイピングを行う工程をさらに含む。

30

【図面の簡単な説明】

【0059】

(4. 図面の簡単な説明)

【図1】図1は、CMV特異的T細胞を用いるCMV網膜炎の治療の模式図を示す。

【0060】

【図2】図2は、第三者ドナー由来のCMV特異的T細胞を用いて治療された患者の要約である。

【0061】

【図3】図3は、患者 5の臨床的年表を示す。CMVウイルスタイターは、1ml当たりの国際単位（IU/ml）（1 IU=0.53 コピーのCMV）で表す。

40

【0062】

【図4】図4は、T細胞治療の前後の患者 5の眼科的検査結果及び眼底画像を示す。VA：視力。CF：カウントフィンガー。OD：器用な眼（oculus dexter）、すなわち右眼。OS：不吉な眼（oculus sinister）、すなわち左眼。

【0063】

【図5】図5は、CMV特異的T細胞の増大が血液中のCMVウイルス負荷の低減と関連していたことを説明する代表的な例（患者 5）を示す。

【発明を実施するための形態】

【0064】

(5. 詳細な説明)

50

本発明は、HIVに感染したヒト患者におけるCMV（サイトメガロウイルス）網膜炎の治療方法に関する。本発明は、さらに、固形臓器移植のレシピエントであるヒト患者におけるCMV網膜炎の治療方法に関する。本発明は低毒性又は無毒性の、ヒト患者におけるCMV網膜炎の治療に有効なT細胞療法を提供し、ここで該ヒト患者は、HIVに感染している又は固形臓器移植のレシピエントである。

【0065】

一態様において、本明細書で提供されているのは、その治療を必要とするヒト患者におけるCMV網膜炎の治療方法であって、該ヒト患者にCMV特異的T細胞を含む同種異系のT細胞集団を投与することを含み；ここで、該ヒト患者はHIVに感染している。様々な実施態様において、該ヒト患者は、AIDS（後天性免疫不全症候群）を有する。

10

【0066】

別の態様において、本明細書で提供されているのは、その治療を必要とするヒト患者におけるCMV網膜炎の治療方法であって、該ヒト患者にCMV特異的T細胞を含む同種異系のT細胞集団を投与することを含み；ここで、該ヒト患者は移植ドナーからの固形臓器移植のレシピエントである。

【0067】

(5.1. CMV網膜炎の感染細胞と共通のHLA対立遺伝子によって拘束された同種異系のT細胞集団)

本発明に従って、CMV特異的T細胞を含む同種異系のT細胞集団を、ヒト患者に投与する。具体的な実施態様において、該ヒト患者に投与される該同種異系のT細胞集団は、少なくともいくつかの、場合によっては全てのCMV感染細胞（例えば、網膜の感染細胞）と共通のHLA対立遺伝子によって拘束されている。好ましくは、該同種異系のT細胞集団は、当技術分野の公知の方法（例えば、Trivediらの文献、2005, Blood 105: 2793-2801；又はHasanらの文献、2009, J Immunol 183: 2837-2850に記載された方法）によって測定され、実証された抗CMV細胞傷害性活性を有する。

20

【0068】

ヒト患者がHIVに感染している場合、該CMV感染細胞は、該ヒト患者と同じHLA型（すなわち、アサインメント）を有する。ヒト患者がHIVに感染している場合、具体的な実施態様において、該ヒト患者に投与される該同種異系のT細胞集団は、該CMV感染細胞の全てと共通するHLA対立遺伝子によって拘束される。いくつかの実施態様において、このHLA対立遺伝子拘束は、該CMV感染細胞へのHLAのアサインメントを確定し、そのようなCMV感染細胞のHLA対立遺伝子によって拘束されるCMV特異的T細胞を含む同種異系のT細胞集団（又は該同種異系のT細胞集団の起源となるT細胞株）を選択することによって保証される。別の実施態様において、該CMV感染細胞への該HLAのアサインメントを確定することができない（又は可能であるが実施しない）場合、このHLA対立遺伝子拘束は、該ヒト患者への該HLAのアサインメントを確定し（例えば、該ヒト患者由来の非感染細胞又は組織を使用することにより）、該ヒト患者のHLA対立遺伝子によって拘束されるCMV特異的T細胞を含む同種異系のT細胞集団（又は該同種異系のT細胞集団の起源となるT細胞株）を選択することによって保証される。

30

【0069】

該ヒト患者が移植ドナーからの固形臓器移植のレシピエントである場合、該CMV感染細胞は、ほとんどの場合、該患者起源の感染細胞及び該移植ドナー起源の感染細胞の両方を含有する。該ヒト患者が固形臓器移植のレシピエントであった場合、具体的な実施態様において、該ヒト患者に投与される該同種異系のT細胞集団は、該CMV感染細胞の全てと共通するHLA対立遺伝子によって拘束され得る。該ヒト患者が固形臓器移植のレシピエントであった場合、具体的な実施態様において、該ヒト患者に投与される該同種異系のT細胞集団は、該CMV感染細胞の少なくともいくつかと共通するHLA対立遺伝子によって拘束され得る。いくつかの実施態様において、該ヒト患者及び該移植ドナーの両方と共通するHLA対立遺伝子によって拘束される、CMV特異的T細胞を含む同種異系のT細胞集団（又は該同種異系のT細胞集団の起源となるT細胞株）は、投与のために選択される（該ヒト患者に投与

40

50

される該同種異系のT細胞集団は、次に該CMV感染細胞の全てと共通するHLA対立遺伝子によって拘束される)。該ヒト患者が器官同種移植片拒絶のリスクが高く、CMVウイルス血症を伴わないCMV網膜炎が主要な問題である場合、具体的な実施態様において、該ヒト患者のHLA対立遺伝子によって拘束されるCMV特異的T細胞を含む同種異系のT細胞集団(又は該同種異系のT細胞集団の起源となるT細胞株)は、投与のために選択され得る(該ヒト患者に投与される該同種異系のT細胞集団は、次に少なくともいくつかの該CMV感染細胞と共通するHLA対立遺伝子によって拘束される)。具体的な実施態様において(例えば、該CMV感染細胞の起源が該ヒト患者のみであると決定される場合)、該ヒト患者のHLA対立遺伝子によって拘束されるCMV特異的T細胞を含む同種異系のT細胞集団(又は該同種異系のT細胞集団の起源となるT細胞株)は、投与のために選択される。具体的な実施態様において(例えば、該CMV感染細胞の起源が該移植ドナーのみであると決定される場合)、該移植ドナーのHLA対立遺伝子によって拘束されるCMV特異的T細胞を含む同種異系のT細胞集団(又は該同種異系のT細胞集団の起源となるT細胞株)は、投与のために選択される。該患者がCMVウイルス血症を有するいくつかの実施態様において、該ヒト患者及び該移植ドナーの両方と共通するHLA対立遺伝子によって拘束される、CMV特異的T細胞を含む同種異系のT細胞集団(又は該同種異系のT細胞集団の起源となるT細胞株)は、投与のために選択され得る。特定の実施態様において、該方法は、該投与する工程に先だって、該CMV感染細胞、該ヒト患者、該移植ドナー、又は該ヒト患者及び該移植ドナーの両方(個々の状況に応じて)のHLAアサインメントを確定する工程をさらに含む。

10

20

**【0070】**

該CMV感染細胞の起源は、当技術分野で公知の任意の方法により、例えば、(異なるヒトの短いDNA配列の独自のDNA特徴を使用して移植のレシピエント及びドナーを識別する方法である)反復配列多型(variable tandem repeats)(VTR)の分析により、又は移植のドナーとレシピエントの性が異なる場合、(細胞遺伝学実験又はFISH(蛍光インサイチュハイブリダイゼーション法)によって実施される)Y染色体の存在の有無の探究により、決定することができる。

**【0071】**

HLAのアサインメントを確定するいくつかの実施態様において、少なくとも4つのHLA遺伝子座(好ましくは、HLA-A、HLA-B、HLA-C、及びHLA-DR)のタイピングを行う。HLAのアサインメントを確定するいくつかの実施態様において、4つのHLA遺伝子座(好ましくは、HLA-A、HLA-B、HLA-C、及びHLA-DR)のタイピングを行う。HLAのアサインメントを確定するいくつかの実施態様において、6つのHLA遺伝子座のタイピングを行う。HLAのアサインメントを確定するいくつかの実施態様において、8つのHLA遺伝子座のタイピングを行う。

30

**【0072】**

特定の実施態様において、好ましくは該CMV感染細胞(例えば、網膜の感染細胞)の少なくともいくつか、場合によっては全てと共通のHLA対立遺伝子によって拘束されることに加え、CMV特異的T細胞を含む該同種異系のT細胞集団は、少なくとも2つのHLA対立遺伝子が該CMV感染細胞(例えば、網膜の感染細胞)の少なくともいくつか、場合によっては全てと共通している。好ましくは、該同種異系のT細胞集団は、当技術分野で公知の方法(例えば、Trivediらの文献、2005, Blood 105:2793-2801;又はHasanらの文献、2009, J Immunol 183:2837-2850に記載された方法)によって測定され、実証された抗CMV細胞傷害性活性を有する。具体的な実施態様において、CMV特異的T細胞を含む該同種異系のT細胞集団は、8つのHLA対立遺伝子(例えば、2つのHLA-A対立遺伝子、2つのHLA-B対立遺伝子、2つのHLA-C対立遺伝子、及び2つのHLA-DR対立遺伝子)のうち少なくとも2つが該CMV感染細胞の少なくともいくつか、場合によっては全てと共通している。

40

**【0073】**

ヒト患者がHIVに感染している場合、該CMV感染細胞は、該ヒト患者と同じHLA型(すなわち、アサインメント)を有する。該ヒト患者がHIVに感染している場合、具体的な実施態様においては、該ヒト患者に投与される該同種異系のT細胞集団は、少なくとも2つのHLA対立遺伝子が該CMV感染細胞の全てと共通する。いくつかの実施態様において、この共通

50

性は、該CMV感染細胞への該HLAのアサインメントを確定し、そのようなCMV感染細胞と少なくとも2つ（例えば、8つのうちの少なくとも2つ）のHLA対立遺伝子が共通するCMV特異的T細胞を含む同種異系のT細胞集団（又は該同種異系のT細胞集団の起源となるT細胞株）を選択することによって、保証される。他の実施態様において、該CMV感染細胞への該HLAのアサインメントを確定することができない（又は可能であるが行われない）場合、この共通性は、該ヒト患者への該HLAのアサインメントを確定し（例えば、該ヒト患者由来の非感染細胞又は組織を使用することにより）、かつ該ヒト患者と少なくとも2つ（例えば、8つのうち少なくとも2つ）のHLA対立遺伝子が共通するCMV特異的T細胞を含む同種異系のT細胞集団（又は該同種異系のT細胞集団の起源となるT細胞株）を選択することにより保証される。

10

**【0074】**

該ヒト患者が移植ドナーからの固形臓器移植のレシピエントである場合、ほとんどの場合の該CMV感染細胞は、該患者起源の感染細胞及び該移植ドナー起源の感染細胞の両方を含む。該ヒト患者が固形臓器移植のレシピエントである場合、具体的な実施態様において、該ヒト患者に投与される該同種異系のT細胞集団は、少なくとも2つ（例えば、8つのうちの少なくとも2つ）のHLA対立遺伝子が該CMV感染細胞の全てと共通することができる。該ヒト患者が固形臓器移植のレシピエントである場合、具体的な実施態様において、該ヒト患者に投与される該同種異系のT細胞集団は、少なくとも2つ（例えば、8つのうちの少なくとも2つ）のHLA対立遺伝子が少なくともいくつかの該CMV感染細胞と共通することができる。いくつかの実施態様において、該ヒト患者及び該移植ドナーの両方と少なくとも2つ（例えば、8つのうちの少なくとも2つ）のHLA対立遺伝子が共通するCMV特異的T細胞を含む同種異系のT細胞集団（又は該同種異系のT細胞集団の起源となるT細胞株）は、投与のために選択される（該ヒト患者に投与される該同種異系のT細胞集団は、次に少なくとも2つ（例えば、8つのうちの少なくとも2つ）のHLA対立遺伝子が該CMV感染細胞の全てと共通する）。該ヒト患者が器官同種移植片拒絶について高リスクであり、CMVウイルス血症を伴わないCMV網膜炎が主要な問題である場合、具体的な実施態様において、該ヒト患者と少なくとも2つ（例えば、8つのうちの少なくとも2つ）のHLA対立遺伝子が共通するCMV特異的T細胞を含む同種異系のT細胞集団（又は該同種異系のT細胞集団の起源となるT細胞株）は、投与のために選択されることができる（該ヒト患者に投与される該同種異系のT細胞集団は、次に少なくとも2つ（例えば、8つのうちの少なくとも2つ）のHLA対立遺伝子が少なくともいくつかのCMV感染細胞と共通する）。具体的な実施態様において、（例えば、該CMV感染細胞の該起源が、該ヒト患者のみであると決定される場合）、少なくとも2つ（例えば、8つのうちの少なくとも2つ）のHLA対立遺伝子が該ヒト患者と共通するCMV特異的T細胞を含む同種異系のT細胞集団（又は該同種異系のT細胞集団の起源となるT細胞株）は、投与のために選択される。具体的な実施態様において、（例えば、該CMV感染細胞の起源が該移植ドナーのみであると決定される場合）、少なくとも2つ（例えば、8つのうちの少なくとも2つ）のHLA対立遺伝子が該移植ドナーと共通するCMV特異的T細胞を含む同種異系のT細胞集団（又は該同種異系のT細胞集団の起源となるT細胞株）は、投与のために選択される。該患者がCMV関連ウイルス血症を有する場合、いくつかの実施態様において、少なくとも2つ（例えば、8つのうちの少なくとも2つ）のHLA対立遺伝子が該ヒト患者及び該移植ドナーと共通するCMV特異的T細胞を含む同種異系のT細胞集団（又は該同種異系のT細胞の起源となるT細胞株）は、投与のために選択されることができる。特定の実施態様において、該方法は、該投与する工程に先だって、該CMV感染細胞、該ヒト患者、該移植ドナー、又は該ヒト患者及び該移植ドナーの両方（個々の状況に応じて）のHLAアサインメントを確定する工程をさらに含む。

20

30

40

**【0075】**

該HLAのアサインメント（すなわち、HLAの遺伝子座タイプ）は、当技術分野で公知の任意の方法によって確定する（すなわち、タイピングする）ことができる。該HLAのアサインメントを確定する方法の非限定的な例は、「ASHI実験室マニュアル（ASHI Laboratory Manual）」、第4.2版（2003）、米国組織適合性免疫遺伝学会（American Society for H

50

istocompatibility and Immunogenetics) ; 「ASHI実験室マニュアル」, 補遺1 (2006) 及び2 (2007), 米国組織適合性免疫遺伝学会 ; Leffellら編, 1997, 「ヒト免疫学のハンドブック (Handbook of Human Immunology)」, Boca Raton : CRC Press中のHurleyの文献、「移植のためのDNAベースのHLAタイピング (DNA-based typing of HLA for transplantation)」 ; Dunnの文献、2011, Int J Immunogenet 38 : 463-473 ; Erlichの文献、2012, Tissue Antigens, 80 : 1-11 ; Bontadiniの文献、2012, Methods, 56 : 471-476 ; 及びLangeらの文献、2014, BMC Genomics 15 : 63に見出すことができる。

【 0 0 7 6 】

一般に、HLAタイピングには、高分解能タイピングが好ましい。高分解能タイピングは、例えば、「ASHI実験室マニュアル」第4.2版 (2003), 米国組織適合性免疫遺伝学会 ; 「ASHI実験室マニュアル」補遺1 (2006) 及び2 (2007), 米国組織適合性免疫遺伝学会 ; Flomenbergらの文献、Blood, 104 : 1923-1930 ; Koglerらの文献、2005, Bone Marrow Transplant, 36 : 1033-1041 ; Leeらの文献、2007, Blood 110 : 4576-4583 ; Erlichの文献、2012, Tissue Antigens, 80 : 1-11 ; Lankらの文献、2012, BMC Genomics 13 : 378 ; 又はGabrielらの文献、2014, Tissue Antigens, 83 : 65-75に記載された、当技術分野で公知の任意の方法によって実施できる。具体的な実施態様において、本明細書に記載されたCMV網膜炎の治療方法は、投与する工程に先立って、高分解能タイピングによる該CMV感染細胞の少なくとも1つのHLA対立遺伝子を確定する工程をさらに含む。具体的な実施態様において、本明細書に記載されたCMV網膜炎の治療方法は、該投与する工程に先立って、高分解能タイピングにより該ヒト患者の少なくとも1つのHLA対立遺伝子を確定する工程をさらに含む。該ヒト患者が移植ドナーからの固形臓器移植のレシピエントである場合、具体的な実施態様において、本明細書に記載されたCMV網膜炎の治療方法は、該投与する工程に先立って、高分解能タイピングにより該移植ドナーの少なくとも1つのHLA対立遺伝子を確定する工程をさらに含む。該ヒト患者が移植ドナーからの固形臓器移植のレシピエントである場合、具体的な実施態様において、本明細書に記載されたCMV網膜炎の治療方法は、該投与する工程に先立って、高分解能タイピングにより該ヒト患者の少なくとも1つのHLA対立遺伝子及び該移植ドナーの少なくとも1つのHLA対立遺伝子を確定する工程をさらに含む。

【 0 0 7 7 】

該同種異系のT細胞集団を拘束する該HLA対立遺伝子は、例えば、Trivediらの文献、2005, Blood 105 : 2793-2801 ; Barkerらの文献、2010, Blood 116 : 5045-5049 ; Hasanらの文献、2009, J Immunol, 183 : 2837-2850 ; 又はDobrovinaらの文献、2012, Blood 120 : 1633-1646に記載された、当技術分野で公知の任意の方法によって決定できる。

【 0 0 7 8 】

該同種異系のT細胞集団を拘束し、少なくともいくらかの、場合によっては全ての該CMV感染細胞と共通である該HLA対立遺伝子は、高分解能タイピングによって定義することが好ましい。該同種異系のT細胞集団及び少なくともいくらかの、場合によっては全ての該CMV感染細胞の間で共通の該HLA対立遺伝子は、高分解能タイピングによって定義することが好ましい。該同種異系のT細胞集団を拘束し、少なくともいくらかの、場合によっては全ての、該CMV感染細胞と共通である該HLA対立遺伝子、並びに該同種異系のT細胞集団及び少なくともいくらかの、場合によっては全ての該CMV感染細胞の間で共通である該HLA対立遺伝子は両方とも、高分解能タイピングによって定義することが最も好ましい。

【 0 0 7 9 】

(5.2. CMV特異的T細胞を含む同種異系のT細胞集団の取得又は作製)

ヒト患者に投与されるCMV特異的T細胞を含む同種異系のT細胞集団は、当技術分野で公知の方法により作製することができ、又は当技術分野で公知の方法により作製された凍結保存T細胞株 (各T細胞株はCMV特異的T細胞を含む) の既存のバンク (保存機関 (collection)) から選択して解凍し、好ましくは投与に先立って増殖させることができる。該バンクにおけるそれぞれのT細胞株に対する独自の識別名は、それぞれのT細胞株がどのHLA対立遺伝子 (複数可) によって拘束されているかに関する情報、それぞれのT細胞株への該H

LAのアサインメントに関する情報、及び/又は当技術分野で公知の方法（例えば、Trivediらの文献、2005, Blood 105:2793-2801；又はHasanらの文献、2009, J Immunol 183:2837-2850に記載された方法）により測定されたそれぞれのT細胞株の抗CMV細胞傷害性活性に関する情報と関連付けることが好ましい。該同種異系のT細胞集団及び該バンク中のT細胞株は、以下に記載の方法によって取得し、又は作製することが好ましい。

【0080】

様々な実施態様において、CMV網膜炎の治療方法は、投与する工程に先立って、該同種異系のT細胞集団を取得する工程をさらに含む。好ましくは、CMV特異的T細胞を含む該同種異系のT細胞集団は、CMV血清陽性ドナーから誘導される。

【0081】

具体的な実施態様において、該同種異系のT細胞集団を取得する工程は、血液細胞集団からのCMV陽性T細胞の蛍光活性化細胞選別を含む。具体的な実施態様において、該血液細胞集団は、ヒトドナーから取得した血液試料（複数可）から単離した、末梢血単核球（PBMC）である。蛍光活性化細胞選別は当技術分野で公知の任意の方法により実施することができ、この方法は、通常、選別工程の前に、少なくとも1つのCMV抗原を認識する抗体を用いて該血液細胞集団を染色することを伴う。

【0082】

具体的な実施態様において、該同種異系のT細胞集団を取得する工程は、インビトロで該同種異系のT細胞集団を作製することを含む。該同種異系のT細胞集団は、当技術分野で公知の任意の方法により、インビトロで作製することができる。該同種異系のT細胞集団を作製する方法の非限定的な例は、Trivediらの文献、2005, Blood 105:2793-2801；Hasanらの文献、2009, J Immunol 183:2837-2850；Koehneらの文献、2015, Biol Blood Marrow Transplant S1083-8791(15)00372-9, オンライン発行日May 29, 2015；O'Reillyらの文献、2007, Immunol Res 38:237-250；及びO'Reillyらの文献、2011, Best Practice & Research Clinical Haematology 24:381-391に見出すことができる。

【0083】

特定の実施態様において、インビトロで該同種異系のT細胞集団を作製する工程は、同種異系のT細胞を1以上のCMV抗原に感作させ（すなわち、刺激する）、その結果CMV特異的T細胞を生産することを含む。具体的な実施態様において、インビトロで該同種異系のT細胞集団を作製する工程は、同種異系のT細胞を抗原提示細胞によって提示される1以上のCMV抗原に感作させることを含む。インビトロで該同種異系のT細胞集団を作製するのに用いられる該同種異系のT細胞は、例えば、Trivediらの文献、2005, Blood 105:2793-2801；Hasanらの文献、2009, J Immunol 183:2837-2850；又はO'Reillyらの文献、2007, Immunol Res. 38:237-250に記載された当技術分野で公知の任意の方法によって該同種異系のT細胞のドナーから単離することができる。具体的な実施態様において、該同種異系のT細胞は、該同種異系のT細胞のドナーのPBMCから分離した末梢血リンパ球から富化させる。さらに具体的な実施態様において、T細胞を、該同種異系のT細胞のドナーのPBMCから、接着性単球を除去し、続いてナチュラルキラー細胞を除去することによって分離した、末梢血リンパ球から富化させる。様々な実施態様において、該同種異系のT細胞を保存のために凍結保存する。具体的な実施態様において、該同種異系のT細胞は凍結保存されており、この凍結保存された同種異系のT細胞を解凍し、インビトロで増殖させてから、感作させる。具体的な実施態様において、該同種異系のT細胞は凍結保存されており、この凍結保存された同種異系のT細胞を解凍して感作させるが、感作の前にインビトロで増殖させず、続いて任意に増殖させる。具体的な実施態様において、該同種異系のT細胞を感作の後に凍結保存する（感作により該CMV特異的T細胞が生産される）。具体的な実施態様において、該同種異系のT細胞は感作の後に凍結保存されており、この凍結保存された同種異系のT細胞を解凍し、インビトロで増殖させてCMV特異的T細胞を含む該同種異系のT細胞集団を生産する。別の具体的な実施態様において、該同種異系のT細胞は感作の後に凍結保存されており、この凍結保存された同種異系のT細胞を解凍するが、インビトロで増

10

20

30

40

50

殖はさせずにCMV特異的T細胞を含む該同種異系のT細胞集団を生産する。他の様々な実施態様において、該同種異系のT細胞は凍結保存されていない。具体的な実施態様において、該同種異系のT細胞は凍結保存されておらず、該同種異系のT細胞をインビトロで増殖させてから、感作させる。具体的な実施態様において、該同種異系のT細胞は凍結保存されておらず、該同種異系のT細胞を感作の前にインビトロで増殖させない。具体的な実施態様において、インビトロで該同種異系のT細胞集団を作製する工程は、感作の後に、該同種異系のT細胞を凍結保存することをさらに含む。

**【0084】**

具体的な実施態様において、本明細書に記載されたCMV網膜炎の治療方法は、投与する工程の前に、凍結保存された、CMV抗原で感作された、同種異系のT細胞を解凍し、インビトロで該同種異系のT細胞を増殖させて、該同種異系のT細胞集団を生産する工程群をさらに含む。

10

**【0085】**

特定の実施態様において、該同種異系のT細胞集団をインビトロで作製する工程は、樹状細胞を用いて同種異系のT細胞を感作させることを含む（該樹状細胞は、同種異系のT細胞のドナーに由来することが好ましい）。具体的な実施態様において、樹状細胞を用いて同種異系のT細胞を感作させる工程は、該樹状細胞に1以上のCMV抗原由来の少なくとも1つの免疫原性ペプチドを負荷することを含む。具体的な実施態様において、樹状細胞を用いて同種異系のT細胞を感作させる工程は、該樹状細胞に1以上のCMV抗原由来の重なりのあるペプチドのプールを負荷することを含む。

20

**【0086】**

特定の実施態様において、該同種異系のT細胞集団をインビトロで作製する工程は、サイトカインで活性化された単球を用いて同種異系のT細胞を感作させることを含む（該サイトカインで活性化された単球は、同種異系のT細胞のドナーに由来することが好ましい）。具体的な実施態様において、サイトカインで活性化された単球を用いて同種異系のT細胞を感作させる工程は、該サイトカインで活性化された単球に1以上のCMV抗原由来の少なくとも1つの免疫原性ペプチドを負荷することを含む。具体的な実施態様において、サイトカインで活性化された単球を用いて同種異系のT細胞を感作させる工程は、該サイトカインで活性化された単球に1以上のCMV抗原由来の重なりのあるペプチドのプールを負荷することを含む。

30

**【0087】**

特定の実施態様において、該同種異系のT細胞集団をインビトロで作製する工程は、末梢血単核球を用いて同種異系のT細胞を感作させることを含む（該末梢血単核球は、同種異系のT細胞のドナーに由来することが好ましい）。具体的な実施態様において、末梢血単核球を用いて同種異系のT細胞を感作させる工程は、該末梢血単核球に1以上のCMV抗原由来の少なくとも1つの免疫原性ペプチドを負荷する工程を含む。具体的な実施態様において、末梢血単核球を用いて同種異系のT細胞を感作させる工程は、該末梢血単核球に1以上のCMV抗原由来の重なりのあるペプチドのプールを負荷することを含む。

**【0088】**

特定の実施態様において、該同種異系のT細胞集団をインビトロで作製する工程は、EBV形質転換Bリンパ球細胞株（EBV-BLCL）、たとえばEBV株B95.8で形質転換されたBリンパ球細胞株を用いて同種異系のT細胞を感作させることを含む（好ましくは、該EBV-BLCLは同種異系のT細胞のドナーに由来する）。該EBV-BLCLは、当技術分野で公知の任意の方法により、又は Trivedi らの文献、2005, Blood 105 : 2793-2801 又はHasan らの文献、2009, J Immunol 183 : 2837-2850に以前記載されたように、作製することができる。具体的な実施態様において、EBV-BLCLを用いて同種異系のT細胞を感作させる工程は、該EBV-BLCL細胞に1以上のCMV抗原由来の少なくとも1つの免疫原性ペプチドを負荷する工程を含む。具体的な実施態様において、EBV-BLCLを用いて同種異系のT細胞を感作させる工程は、該EBV-BLCL細胞に1以上のCMV抗原由来の重なりのあるペプチドのプールを負荷することを含む。

40

50

## 【 0 0 8 9 】

特定の実施態様において、該同種異系のT細胞集団をインビトロで作製する工程は、人工抗原提示細胞（AAPC）を用いて同種異系のT細胞を感作させることを含む。具体的な実施態様において、AAPCを用いて同種異系のT細胞を感作させる工程は、該AAPCに1以上のCMV抗原由来の少なくとも1つの免疫原性ペプチドを負荷することを含む。具体的な実施態様において、AAPCを用いて同種異系のT細胞を感作させる工程は、該AAPCに1以上のCMV抗原由来の重なりのあるペプチドのプールを負荷することを含む。具体的な実施態様において、AAPCを用いて同種異系のT細胞を感作させる工程は、該AAPCを、少なくとも1つの免疫原性CMVペプチド又はタンパク質を該AAPCにおいて発現するように操作することを含む。

## 【 0 0 9 0 】

様々な実施態様において、該ペプチドのプールは、CMVの抗原にわたる重なりのあるペプチドのプールである。様々な実施態様において、該ペプチドのプールは、2以上のCMV抗原にわたる重なりのあるペプチドのプールである。具体的な実施態様において、該重なりのあるペプチドのプールは、重なりのあるペプタデカペプチドのプールである。

## 【 0 0 9 1 】

具体的な実施態様において、該同種異系のT細胞集団は、投与の前に保存のために凍結保存されている。具体的な実施態様において、該同種異系のT細胞集団は、投与の前に保存のために凍結保存されていない。特定の実施態様において、本明細書に記載されたCMV網膜炎の治療方法は、投与工程の前に、凍結保存された形態の該同種異系のT細胞集団を解凍する工程をさらに含む。

## 【 0 0 9 2 】

様々な実施態様において、該同種異系のT細胞集団は、T細胞株に由来する。具体的な実施態様において、該T細胞株は投与の前に保存のために凍結保存されている。具体的な実施態様において、該T細胞株は投与の前に保存のために凍結保存されていない。いくつかの実施態様において、該T細胞株をインビトロで増殖させて、該同種異系のT細胞集団を得ている。他の実施態様において、該T細胞株を、該同種異系のT細胞集団を得るためにインビトロで増殖させていない。該T細胞株を、凍結保存の前又は後（該T細胞株を凍結保存していた場合に）、及びインビトロで増殖させる前又は後（該T細胞株をインビトロで増殖させた場合に）、1以上のCMV抗原に感作させることができる（例えば、上記感作させる工程によって、CMV特異的T細胞を生産するように）。特定の実施態様において、本明細書に記載されたCMV網膜炎の治療方法は、投与する工程の前に、複数の凍結保存されたT細胞株（それぞれがCMV特異的T細胞を含むことが好ましい）のバンクからT細胞株を選択する工程をさらに含む。該バンク中のそれぞれのT細胞株に対する独自の識別名は、それぞれのT細胞株がどのHLA対立遺伝子（複数可）によって拘束されているかに関する情報と、及び任意に、それぞれのT細胞株への該HLAのアサインメントに関する情報とも、関連付けることが好ましい。特定の実施態様において、本明細書に記載されたCMV網膜炎の治療方法は、投与する工程の前に、凍結保存された形態の該T細胞株を解凍する工程をさらに含む。具体的な実施態様において、本明細書に記載されたCMV網膜炎の治療方法は、投与する工程の前に（例えば、凍結保存形態の該T細胞株を解凍した後に）、該T細胞株をインビトロで増殖させる工程をさらに含む。該T細胞株及び該複数の凍結保存されたT細胞株は、例えば、Trivediらの文献、2005, Blood 105 : 2793-2801 ; Hasanらの文献、2009, J Immunol 183 : 2837-2850 ; Koehneらの文献、2015, Biol Blood Marrow Transplant S1083-8791 (15) 00372-9, オンライン発行日May 29, 2015 ; O'Reillyらの文献、2007, Immunol Res 38 : 237-250 ; 又はO'Reillyらの文献、2011, Best Practice & Research Clinical Haematology 24 : 381-391に記載された、当技術分野で公知の任意の方法により、又は該同種異系のT細胞集団のインビトロでの作製について上記されたとおりに、作製することができる。

## 【 0 0 9 3 】

該ヒト患者に投与されるCMV特異的T細胞を含む該同種異系のT細胞集団は、CD8+ T細胞を含み、及び具体的な実施態様において、CD4+ T細胞をも含む。

10

20

30

40

50

## 【0094】

本明細書に記載された方法に従って投与される該CMV特異的T細胞は、少なくとも1つのCMV抗原を認識する。具体的な実施態様において、本明細書に記載された方法に従って投与される該CMV特異的T細胞は、CMVpp65を認識する。具体的な実施態様において、本明細書に記載された方法に従って投与される該CMV特異的T細胞は、CMV IE1を認識する。

## 【0095】

具体的な実施態様において、該同種異系のT細胞集団は、CMV特異的T細胞レセプターをコードする遺伝子を用いてエクスピボで形質導入されていない。

## 【0096】

具体的な実施態様において、少なくともいくつかの、場合によっては全ての、該同種異系のT細胞集団の細胞は、ラパマイシン感受性である。

10

## 【0097】

具体的な実施態様において、該同種異系のT細胞集団は、PD-1アンタゴニストとの組合せで投与されない。

## 【0098】

## (5.3. 投与及び投薬量)

同種異系のT細胞集団の投与経路及びヒト患者に投与すべき量は、該ヒト患者の状態及び医師の知識に基づいて決定することができる。一般的に、該投与は静脈内である。

## 【0099】

特定の実施態様において、該投与は、該同種異系のT細胞集団の輸液による。いくつかの実施態様において、該輸液はポラス静脈内輸液である。特定の実施態様において、該投与は、該ヒト患者に、該同種異系のT細胞集団のT細胞を、週1回分の用量当たり、1 kg当たり少なくとも約 $1 \times 10^5$ 個投与することを含む。いくつかの実施態様において、該投与は、該ヒト患者に、該同種異系のT細胞集団のT細胞を、週1回分の用量当たり、1 kg当たり約 $1 \times 10^6$  ~ 約 $2 \times 10^6$ 個投与することを含む。具体的な実施態様において、該投与は、該ヒト患者に、該同種異系のT細胞集団のT細胞を、週1回分の用量当たり、1 kg当たり約 $1 \times 10^6$ 個投与することを含む。別の具体的な実施態様において、該投与は、該ヒト患者に、該同種異系のT細胞集団のT細胞を、週1回分の用量当たり、1 kg当たり約 $2 \times 10^6$ 個投与することを含む。

20

## 【0100】

特定の実施態様において、本明細書に記載されたCMV網膜炎の治療方法は、該ヒト患者に、少なくとも2回分の該同種異系のT細胞集団を投与することを含む。具体的な実施態様において、本明細書に記載されたCMV網膜炎の治療方法は、該ヒト患者に、2、3、4、5、又は6回分の該同種異系のT細胞集団を投与することを含む。

30

## 【0101】

特定の実施態様において、本明細書に記載されたCMV網膜炎の治療方法は、該同種異系のT細胞集団の週1回の投与を3週間連続させる第1のサイクルで投与し、続いて該同種異系のT細胞集団の投与を行わない休薬期間を設け、続いて該同種異系のT細胞集団の週1回の投与を3週間連続させる第2のサイクルで投与することを含む。特定の実施態様において、本明細書に記載されたCMV網膜炎の治療方法は、該同種異系のT細胞集団の週1回の投与を3週間連続させるサイクルを少なくとも2回行うサイクルで投与することを含み、各サイクルは該同種異系のT細胞集団の投与を行わない休薬期間により隔てられている。具体的な実施態様において、本明細書に記載されたCMV網膜炎の治療方法は、該同種異系のT細胞集団の週1回の投与を3週間連続させるサイクルを2、3、4、5、又は6回行うサイクルで投与することを含み、各サイクルは該同種異系のT細胞集団の投与を行わない休薬期間により隔てられている。具体的な実施態様において、該休薬期間は約3週間である。追加のサイクルは、先行するサイクルにおいて毒性が示されなかった場合（例えば、NCI CTCAE 4.0に従って等級づけたとき、悪性度3~5の重度の有害事象がない場合）にのみ施されることが好ましい。

40

## 【0102】

50

特定の実施態様において、本明細書に記載されたCMV網膜炎の治療方法は、該同種異系のT細胞集団の週1回の投与を3週間連続させる第1のサイクルで投与し、続いて該同種異系のT細胞集団の投与を行わない休薬期間を設け、続いて該同種異系のT細胞集団の週1回の投与を3週間連続させる第2のサイクルで投与することを含み、各用量は該同種異系のT細胞集団のT細胞を1 kg当たり約 $1 \times 10^6$ 個であり、該休薬期間は約3週間である。

【0103】

具体的な実施態様において、本明細書に記載されたCMV網膜炎の治療方法は、該ヒト患者に、該同種異系のT細胞集団のT細胞を、週1回分の用量当たり、1 kg当たり約 $1 \times 10^6$ 個、3週間連続して投与することを含む（すなわち、3用量）。

【0104】

特定の実施態様において、本明細書に記載された第1の投薬レジメンを第1の期間実施し、第2の期間実施される本明細書に記載された第2の別の投薬レジメンがこれに続く。ここで、該第1の期間及び該第2の期間は、任意に休薬期間（例えば、約3週間）によって隔てられている。該第2の投薬レジメンは、該第1の投薬レジメンにおいて毒性が示されなかった場合（例えば、NCI CTCAE 4.0に従って等級づけたとき、悪性度3～5の重度の有害事象がない場合）にのみ実施されることが好ましい。

【0105】

用語「約」は、正規変動を容認するように解釈するものとする。

【0106】

(5.4. 異なるT細胞集団による連続治療)

特定の実施態様において、CMV網膜炎の治療方法は、ヒト患者への同種異系のT細胞集団の投与の後、該ヒト患者にCMV特異的T細胞を含む第2の同種異系のT細胞集団を投与することをさらに含む；ここで、該第2の同種異系のT細胞集団は、該CMV感染細胞の少なくともいくらか、場合によっては全てと共通する異なるHLA対立遺伝子によって拘束される。該第2の同種異系のT細胞集団は、第4.4.節に記載された任意の経路及び任意の投薬/投与レジメンによって投与することができる。具体的な実施態様において、CMV網膜炎の治療方法は、該同種異系のT細胞集団の週1回の投与を3週間連続させる第1のサイクルで投与し、続いて該同種異系のT細胞集団の投与を行わない休薬期間を設け、続いて該第2の同種異系のT細胞集団の週1回の投与を3週間連続させる第2のサイクルで投与することを含む。さらに具体的な実施態様において、該休薬期間は、約3週間である。

【0107】

特定の実施態様において、該ヒト患者は、該同種異系のT細胞集団の投与後、かつ該第2の同種異系のT細胞集団の投与の前に、無応答、不完全応答、又は準最適応答（すなわち、該ヒト患者は、治療の継続から実質的な利益を得る可能性がまだあるが、最適な長期的成果の見込みは低下している）を有する。

【0108】

具体的な実施態様において、それぞれ少なくともいくらかの、場合によっては全ての該CMV感染細胞と共通の異なるHLA対立遺伝子によって拘束された2つの同種異系のCMV特異的なT細胞集団を順次投与する。具体的な実施態様において、それぞれ少なくともいくらかの、場合によっては全ての該CMV感染細胞と共通の異なるHLA対立遺伝子によって拘束された3つの同種異系のCMV特異的なT細胞集団を順次投与する。具体的な実施態様において、それぞれ少なくともいくらかの、場合によっては全ての、該CMV感染細胞と共通の異なるHLA対立遺伝子によって拘束された4つの同種異系のCMV特異的なT細胞集団を順次投与する。具体的な実施態様において、それぞれ少なくともいくらかの、場合によっては全ての該CMV感染細胞と共通の異なるHLA対立遺伝子によって拘束された5以上の同種異系のCMV特異的なT細胞集団を順次投与する。

【0109】

(5.5. 組合せ療法)

様々な実施態様において、CMV網膜炎の治療方法は、CMV網膜炎を治療するための抗ウイルス化合物を用いて該ヒト患者を治療することをさらに含む。具体的な実施態様において

、該CMV網膜炎の治療方法は、CMV網膜炎を治療するための抗ウイルス化合物を用いて同時に該ヒト患者を治療することをさらに含む。具体的な実施態様において、該抗ウイルス化合物は、ガンシクロビル、ホスカルネット、バルガンシクロビル、シドホビル、レフルノミド、及びそれらの組合せよりなる群から選択される。

【0110】

ヒト患者に投与される抗ウイルス化合物は、様々な経路で該ヒト患者に投与することができる。これらとしては、硝子体内、非経口、鼻腔内、気管内、経口、皮内、外用、筋肉内、腹腔内、経皮、静脈内、輸液、腫瘍内、結膜、皮下、肺、及び任意の他の局所又は全身経路が挙げられるが、これらに限られない。

【0111】

本明細書に記載された抗ウイルス化合物又はその医薬組成物の、CMV網膜炎の治療に有効であろう量は、該疾患の性質及び該患者の状態に依存し、標準的臨床技術及び医師の知識によって決定することができる。

【0112】

用いるべき正確な用量及びレジメンもまた、投与経路、疾患の重症度及び各患者の状況及び年齢に依存し、医師の判断にしたがって決定されるべきである。

【0113】

該抗ウイルス化合物がガンシクロビルを含む場合、具体的な実施態様において、該ガンシクロビルは、そのナトリウム塩として投与することができる。具体的な実施態様において、該ガンシクロビルは、ヒト患者に、静脈内（例えば、定速静脈輸液による）又は硝子体内（例えば、硝子体内注射による）に投与する。具体的な実施態様において、ガンシクロビルの（例えば、定速静脈内輸液による）該静脈内投与は、12時間ごとに1回分の用量当たり、1 kg当たり約5 mgのガンシクロビルの投与を含む。別の具体的な実施態様において、ガンシクロビルの（例えば、定速静脈内輸液による）静脈内投与は、1日1回分の用量当たり1 kg当たり約5 mgのガンシクロビルの投与を含む。別の具体的な実施態様において、ガンシクロビルの（例えば、定速静脈内輸液による）静脈内投与は、1日1回分の用量当たり、1 kg当たり約6 mgのガンシクロビルの投与を含む。別の具体的な実施態様において、ガンシクロビルの（例えば、定速静脈内輸液による）静脈内投与は、12時間ごとに1回分の用量当たり、1 kg当たり約2.5 mgのガンシクロビルの投与を含む。別の具体的な実施態様において、ガンシクロビルの（例えば、定速静脈内輸液による）静脈内投与は、1日1回分の用量当たり、1 kg当たり約2.5 mgのガンシクロビルの投与を含む。別の具体的な実施態様において、ガンシクロビルの（例えば、定速静脈内輸液による）静脈内投与は、1日1回分の用量当たり、1 kg当たり約1.25 mgのガンシクロビルの投与を含む。別の具体的な実施態様において、ガンシクロビルの（例えば、定速静脈内輸液による）静脈内投与は、1回分の用量当たり、1 kg当たり約1.25 mg及び1週間当たり3用量のガンシクロビルの投与を含む。具体的な実施態様において、ガンシクロビルの（例えば、定速静脈内輸液による）静脈内投与は、約14～21日間の12時間ごとに1回分の用量当たり、1 kg当たり約5 mg、及び次に1日1回分の用量当たり1 kg当たり約5 mg及び1週間当たり7日のガンシクロビルの投与を含む。別の具体的な実施態様において、ガンシクロビルの（例えば、定速静脈内輸液による）静脈内投与は、約14～21日間の12時間ごとに1回分の用量当たり1 kg当たり約5 mg、及び次に1日1回分の用量当たり1 kg当たり約6 mg及び1週間当たり5日のガンシクロビルの投与を含む。具体的な実施態様において、ガンシクロビルの（例えば、硝子体内注射による）硝子体内投与は、（例えば、0.1 mLの容量で）1回分の用量当たり約2 mg～5 mgのガンシクロビルの投与を含む。別の具体的な実施態様において、（例えば、硝子体内注射による）ガンシクロビルの硝子体内投与は、（例えば、0.1 mLの容量で）1回分の用量当たり約2 mgのガンシクロビルの投与を含む。別の具体的な実施態様において、ガンシクロビルの（例えば、硝子体内注射による）硝子体内投与は、（例えば、0.1 mLの容量で）1回分の用量当たり約3 mgのガンシクロビルの投与を含む。別の具体的な実施態様において、ガンシクロビルの（例えば、硝子体内注射による）硝子体内投与は、（例えば、0.1 mLの容量で）1回分の用量当たり約4 mgのガンシクロビルの投与を含む。別の

10

20

30

40

50

具体的な実施態様において、ガンシクロピルの（例えば、硝子体内注射による）硝子体内投与は、（例えば、0.1 mLの容量で）1回分の用量当たり約5 mgのガンシクロピルの投与を含む。ガンシクロピルの（例えば、硝子体内注射による）硝子体内投与の頻度は、疾患の位置、重症度、及び応答、ならびにガンシクロピル治療に対する該ヒト患者の寛容性によって決定することができ、例えば、隔日～隔週の範囲にわたることができる。具体的な実施態様において、ガンシクロピルの（例えば、硝子体内注射による）硝子体内投与は、隔週でガンシクロピルを投与することを含む。別の具体的な実施態様において、ガンシクロピルの（例えば、硝子体内注射による）硝子体内投与は、毎週ガンシクロピルを投与することを含む。別の具体的な実施態様において、ガンシクロピルの（例えば、硝子体内注射による）硝子体内投与は、隔日でガンシクロピルを投与することを含む。該ヒト患者が、CMV網膜炎の初期兆候を有する、及び/又は視力を脅かされる（例えば、視神経及び/又は斑を脅かされる）状況にある場合、具体的な実施態様において、ガンシクロピルの（例えば、硝子体内注射による）硝子体内投与は、ガンシクロピルを隔週で投与することを含む。ガンシクロピルの（例えば、硝子体内注射による）硝子体内投与は、ガンシクロピル又は他の抗ウイルス化合物を用いる全身療法と結合して実施してもよく、実施しなくてもよい。ガンシクロピルの（例えば、硝子体内注射による）硝子体内投与は、他の抗ウイルス化合物の（例えば、硝子体内注射による）硝子体内投与と結合して実施してもよく、実施しなくてもよい。ガンシクロピルの正確な用量及び用いるべきレジメンは、投与経路、疾患の重症度及び該患者の状況及び年齢に応じて調整することもでき、医師の判断にしたがって決定することができる。

10

20

30

40

50

**【0114】**

抗ウイルス化合物がバルガンシクロピルを含む場合、具体的な実施態様において、バルガンシクロピルは、バルガンシクロピル塩酸塩として投与することができる。具体的な実施態様において、バルガンシクロピルは、経口的に（例えば、錠剤又は経口溶液の形態で）ヒト患者に投与する。具体的な実施態様において、バルガンシクロピルの（例えば、錠剤又は経口溶液の形態の）経口投与は、1回分の用量当たり約900 mg及び1日2用量のバルガンシクロピルの投与を含む。別の具体的な実施態様において、バルガンシクロピルの（例えば、錠剤又は経口溶液の形態の）経口投与は、1日1回分の用量当たり、約900 mgのバルガンシクロピルの投与を含む。別の具体的な実施態様において、バルガンシクロピルの（例えば、錠剤又は経口溶液の形態の）経口投与は、1回分の用量当たり約450 mg及び1日2用量のバルガンシクロピルの投与を含む。別の具体的な実施態様において、バルガンシクロピルの（例えば、錠剤又は経口溶液の形態の）経口投与は、1日1回分の用量当たり、約450 mgのバルガンシクロピルの投与を含む。別の具体的な実施態様において、バルガンシクロピルの（例えば、錠剤又は経口溶液の形態の）経口投与は、1回分の用量当たり約450 mg及び2日ごとに1用量のバルガンシクロピルの投与を含む。別の具体的な実施態様において、バルガンシクロピルの（例えば、錠剤又は経口溶液の形態の）経口投与は、1回分の用量当たり約450 mg及び毎週2用量のバルガンシクロピルの投与を含む。具体的な実施態様において、バルガンシクロピルの（例えば、錠剤又は経口溶液の形態の）経口投与は、1回分の用量当たり約900 mg及び21日間の1日2用量、及び次に1日1回分の用量当たり約900 mgのバルガンシクロピルの投与を含む。ヒト患者が、心臓又は腎臓移植を受けた成人患者である場合、具体的な実施態様において、バルガンシクロピルの（例えば、錠剤又は経口溶液の形態の）経口投与は、移植の10日以内に開始され、移植後約100日までの1日1回分の用量当たり約900 mgのバルガンシクロピルの投与を含む。該ヒト患者が腎臓移植を受けた成人患者である場合、具体的な実施態様において、バルガンシクロピルの（例えば、錠剤又は経口溶液の形態の）経口投与は、移植の10日以内に開始され、移植後約200日までの1日1回分の用量当たり約900 mgのバルガンシクロピルの投与を含む。バルガンシクロピルの正確な用量及び用いるべきレジメンは、投与経路、疾患の重症度及び該患者の状況及び年齢に応じて調整することもでき、医師の判断にしたがって決定することができる。

**【0115】**

抗ウイルス化合物がホスカルネットを含む場合、具体的な実施態様において、ホスカルネットは、そのナトリウム塩として投与することができる。具体的な実施態様において、ホスカルネットは、該ヒト患者に、静脈内（例えば、制御された静脈内輸液による）又は硝子体内（例えば、硝子体内注射による）に投与する。具体的な実施態様において、ホスカルネットの（例えば、制御された静脈内輸液による）静脈内投与は、12時間ごとに1回分の用量当たり1 kg当たり約90mg のホスカルネットの投与を含む。別の具体的な実施態様において、ホスカルネットの（例えば、制御された静脈内輸液による）静脈内投与は、8時間ごとに1回分の用量当たり1 kg当たり約60 mg のホスカルネットの投与を含む。別の具体的な実施態様において、ホスカルネットの（例えば、制御された静脈内輸液による）静脈内投与は、1日1回分の用量当たり1 kg当たり約90 mg のホスカルネットの投与を含む。別の具体的な実施態様において、ホスカルネットの（例えば、制御された静脈内輸液による）静脈内投与は、1日1回分の用量当たり1 kg当たり約 120 mg のホスカルネットの投与を含む。具体的な実施態様において、ホスカルネットを、約2~3週間は12時間ごとに1回分の用量当たり1 kg当たり約90 mg 又は8時間ごとに1回分の用量当たり1 kg当たり約 60 mgで、及び次に1日1回分の用量当たり1 kg当たり約90 mgで、投与することを含む。別の具体的な実施態様において、ホスカルネットの（例えば、制御された静脈内輸液による）静脈内投与は、約2~3週間は12時間ごとに1回分の用量当たり1 kg当たり約90 mg又は8時間ごとに1回分の用量当たり1 kg当たり約60 mgで、及び次に1日1回分の用量当たり1 kg当たり約120 mgで、ホスカルネットを投与することを含む。具体的な実施態様において、ホスカルネットの（例えば、硝子体内注射による）硝子体内投与は、（例えば、0.1 mLの容量で）1回分の用量当たり約2.4 mgのホスカルネットの投与を含む。ホスカルネットの（例えば、硝子体内注射による）硝子体内投与の頻度は、疾患の位置、重症度、及び応答、ならびにホスカルネット治療に対する該ヒト患者の寛容性によって決定することができ、例えば、隔日~隔週の範囲にわたることができる。具体的な実施態様において、ホスカルネットの（例えば、硝子体内注射による）硝子体内投与は、隔週でホスカルネットを投与することを含む。別の具体的な実施態様において、ホスカルネットの（例えば、硝子体内注射による）硝子体内投与は、毎週ホスカルネットを投与することを含む。別の具体的な実施態様において、ホスカルネットの（例えば、硝子体内注射による）硝子体内投与は、隔日でホスカルネットを投与することを含む。該ヒト患者が、CMV網膜炎の初期兆候を有する、及び/又は視力を脅かされる（例えば、視神経及び/又は斑を脅かされる）状況にある場合、具体的な実施態様において、ホスカルネットの（例えば、硝子体内注射による）硝子体内投与は、ホスカルネットを隔週で投与することを含む。ホスカルネットの（例えば、硝子体内注射による）硝子体内投与は、ホスカルネット又は他の抗ウイルス化合物を用いる全身療法と結合して実施してもよく、実施しなくてもよい。ホスカルネットの（例えば、硝子体内注射による）硝子体内投与は、他の抗ウイルス化合物の（例えば、硝子体内注射による）硝子体内投与と結合して実施してもよく、実施しなくてもよい。ホスカルネットの正確な用量及び用いるべきレジメンは、投与経路、疾患の重症度及び該患者の状況及び年齢に応じて調整することもでき、医師の判断にしたがって決定することができる。

10

20

30

40

50

**【0116】**

抗ウイルス化合物がシドホビルを含む場合、具体的な実施態様において、シドホビルは、ヒト患者に、（例えば、輸液により）静脈内に投与する。具体的な実施態様において、シドホビルの（例えば、輸液による）静脈内投与は、週1回分の用量当たり1 kg当たり約5 mgのシドホビルの投与を含む。別の具体的な実施態様において、シドホビルの（例えば、輸液による）静脈内投与は、1回分の用量当たり1 kg当たり約5 mg及び2週間ごとに1用量のシドホビルの投与を含む。具体的な実施態様において、シドホビルの（例えば、輸液による）静脈内投与は、約2週間は週1回分の用量当たり1 kg当たり約5 mgで、及び次に2週間ごとに1回分の用量及び1回分の用量当たり1 kg当たり約5mgで、シドホビルを投与することを含む。シドホビルの正確な用量及び用いるべきレジメンは、投与経路、疾患の重症度及び該患者の状況及び年齢に応じて調整することもでき、医師の判断にしたがって決

定することができる。

【0117】

抗ウイルス化合物がレフルノミドを含む場合、具体的な実施態様において、レフルノミドは、経口的に（例えば、錠剤の形態で）ヒト患者に投与される。具体的な実施態様において、レフルノミドの（例えば、錠剤の形態の）経口投与は、1日1回分の用量当たり約100 mgのレフルノミドの投与を含む。別の具体的な実施態様において、レフルノミドの（例えば、錠剤の形態の）経口投与は、1日1回分の用量当たり約20 mgのレフルノミドの投与を含む。別の具体的な実施態様において、レフルノミドの（例えば、錠剤の形態の）経口投与は、1日1回分の用量当たり約10 mgのレフルノミドの投与を含む。具体的な実施態様において、レフルノミドの（例えば、錠剤の形態の）経口投与は、3日間は1日1回分の用量当たり約100 mgで、及び次に1日1回分の用量当たり約20 mgで、レフルノミドを投与することを含む。別の具体的な実施態様において、レフルノミドの（例えば、錠剤の形態の）経口投与は、3日間は1日1回分の用量当たり約100 mgで、及び次に1日1回分の用量当たり約10 mgで、レフルノミドを投与することを含む。レフルノミドの正確な用量及び用いるべきレジメンは、投与経路、疾患の重症度及び該患者の状況及び年齢に応じて調整することもでき、医師の判断にしたがって決定することができる。

10

【0118】

ヒト患者が本明細書に記載された CMV特異的T細胞を含む同種異系のT細胞集団及び抗ウイルス化合物の両方で治療される実施態様において、該CMV特異的T細胞を含む同種異系のT細胞集団及び該抗ウイルス化合物は、ヒト患者に、同時に、例えば、ほぼ同じ時刻に、同じ日に、又は同じ週に、又は同種異系のT細胞集団が毎週投与される同じ複数週の期間に、あるいは同様の投薬スケジュールで、又は異なるが重複する投薬スケジュールで、投与することができる。

20

【0119】

具体的な実施態様において、該抗ウイルス化合物は、CMV特異的T細胞を含む同種異系のT細胞集団の投与の前に（例えば、約1日、2日、3日、4日、5日、6日、1週間、2週間、3週間、4週間、1ヵ月、2ヵ月、3ヵ月、4ヵ月、5ヵ月、6ヵ月、7ヵ月、又は8ヵ月前に）、又は後に（例えば、約1日、2日、3日、4日、5日、6日、1週間、2週間、3週間、4週間、1ヵ月、2ヵ月、3ヵ月、4ヵ月、5ヵ月、6ヵ月、7ヵ月、又は8ヵ月後に）、投与することができる。

30

【0120】

用語「約」は、正規変動を容認するように解釈するものとする。

【0121】

(5.6. 患者)

ヒト患者は、CMV網膜炎（例えば、眼科的検査によって診断された）を有する、及びHIVに感染している又は固形臓器移植のレシピエントである、任意の者とするすることができる。具体的な実施態様において、該ヒト患者は、活動性の、潜伏性でない、CMV感染を有する。

【0122】

具体的な実施態様において、ヒト患者内のCMVは、1以上の抗ウイルス剤に対して耐性を付与する少なくとも1つの突然変異をそのゲノム内に有する。具体的な実施態様において、該1以上の抗ウイルス剤は、ガンシクロビル、ホスカルネット、バルガンシクロビル、シドホビル、レフルノミド、及びこれらの組合せよりなる群から選択される。具体的な実施態様において、該突然変異は、UL97（サイトメガロウイルスのウイルスホスホトランスフェラーゼ）遺伝子内にある。さらに具体的な実施態様において、UL97遺伝子内の該突然変異は、ガンシクロビル及びバルガンシクロビルに対する耐性を付与する。別の具体的な実施態様において、該突然変異は、UL54（サイトメガロウイルスDNAポリメラーゼ）遺伝子内にある。別のさらに具体的な実施態様において、UL54遺伝子内の該突然変異は、ホスカルネット及びシドホビルに対する耐性を付与する。別のさらに具体的な実施態様において、UL54遺伝子内の該突然変異は、ガンシクロビル、バルガンシクロビル、ホスカルネッ

40

50

ト及びシドホビルに対する耐性を付与する。別の具体的な実施態様において、第1の突然変異はUL97遺伝子内にあり、第2の突然変異はUL54遺伝子内にある。別のさらに具体的な実施態様において、第1の突然変異はUL97遺伝子内にあり、第2の突然変異はUL54遺伝子内にあって、UL97遺伝子内の該第1の突然変異はガンシクロビル及びパルガンシクロビルに対する耐性を付与し、UL54遺伝子内の該第2の突然変異はホスカルネット及びシドホビルに対する耐性を付与する。別のさらに具体的な実施態様において、第1の突然変異はUL97遺伝子内にあり、第2の突然変異はUL54遺伝子内にあって、UL97遺伝子内の該第1の突然変異はガンシクロビル及びパルガンシクロビルに対する耐性を付与し、UL54遺伝子内の該第2の突然変異はガンシクロビル、パルガンシクロビル、ホスカルネット及びシドホビルに対する耐性を付与する。

10

**【0123】**

特定の実施態様において、CMV網膜炎を治療する方法は、前記投与する工程に先立って、ヒト患者のCMVをジェノタイピングする工程をさらに含む。具体的な実施態様において、CMV網膜炎を治療する方法は、ヒト患者のCMVをジェノタイピングして、1以上の抗ウイルス剤に対する耐性を付与する少なくとも1つの突然変異（例えば、UL97遺伝子中の突然変異及び/又はUL54遺伝子中の突然変異）を、CMV特異的T細胞を含む同種異系のT細胞集団の投与前に同定することをさらに含む。CMVは、当技術分野で公知の任意の方法によって、例えば、PCR又はDNAシーケンシングによって、ジェノタイピングすることができ、患者由来の任意の感染細胞又は組織サンプル（例えば、眼又は血液からの細胞/組織サンプル）を使用することができる。ジェノタイピングは、CMVをジェノタイピングするための任意の市販キットを用いて又は任意の臨床参照実験室（clinical reference laboratory）で実施することができる。

20

**【0124】**

CMV網膜炎は、ヒトサイトメガロウイルスにより引き起こされる網膜の炎症であり、進行性の視力低下及び失明をもたらすもので、通常、免疫不全患者において起こる。

**【0125】**

具体的な実施態様において、ヒト患者は、その視力を完全に失っている。具体的な実施態様において、ヒト患者は、その視力の90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、又は10%超を失っている。具体的な実施態様において、ヒト患者は、その視力の約90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、又は10%を失っている。具体的な実施態様において、ヒト患者は、CMV特異的T細胞を含む同種異系のT細胞集団を投与された後、改善された視力を有する（例えば、約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、150%、200%、250%、300%、400%又は500%、あるいは10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、150%、200%、250%、300%、400%又は500%超）。具体的な実施態様において、ヒト患者は、CMV特異的T細胞を含む同種異系のT細胞集団を投与された後、安定した視力を有する。具体的な実施態様において、ヒト患者は、CMV特異的T細胞を含む同種異系のT細胞集団を投与された後、網膜炎の完全な消散を有する。具体的な実施態様において、ヒト患者は、CMV特異的T細胞を含む同種異系のT細胞集団を投与された後、網膜炎の部分的な消散を有する。

30

**【0126】**

代替的な実施態様において、ヒト患者は、HIVに感染している、又は移植ドナーからの固形臓器移植のレシピエントである。

40

**【0127】**

特定の実施態様において、ヒト患者は、HIVに感染している。具体的な実施態様において、ヒト患者は、AIDSを有する。具体的な実施態様において、ヒト患者は、中～高レベルのウイルス負荷を有するAIDS患者である。具体的な実施態様において、ヒト患者は、CMV特異的T細胞を含む同種異系のT細胞集団を投与された後、ぶどう膜炎を発生しない。

**【0128】**

特定の実施態様において、該ヒト患者は移植ドナーからの固形臓器移植のレシピエントである。具体的な実施態様において、該ヒト患者が受けた固形臓器移植は、腎臓移植、肝

50

臓移植、心臓移植、腸移植、膵臓移植、肺移植、小腸移植、又はこれらの組合せである。具体的な実施態様において、該ヒト患者が受けた固形臓器移植は、腎臓移植である。ヒト患者が移植ドナーからの固形臓器移植のレシピエントである具体的な実施態様において、同種異系のT細胞集団は、該移植ドナー以外のドナーに由来する。具体的な実施態様において、ヒト患者は、CMV特異的T細胞を含む該同種異系のT細胞集団を投与された後、ぶどう膜炎を発生しない。具体的な実施態様において、ヒト患者は、CMV特異的T細胞を含む該同種異系のT細胞集団を投与された後、器官同種移植片拒絶を発生しない。

【0129】

具体的な実施態様において、ヒト患者は、造血幹細胞移植（例えば、骨髄移植、末梢血幹細胞移植、又は臍帯血移植）のレシピエントではない。

10

【0130】

具体的な実施態様において、ヒト患者は、CMV網膜炎を治療するための過去の治療に失敗している。ヒト患者は、CMV網膜炎が該療法に耐性である場合及び/又は該ヒト患者が該療法に対する不寛容性のため（例えば、該患者の年齢又は状態から見て該療法の毒性のため）該療法から離れた場合、CMV網膜炎を治療するための療法に失敗したと考えられる。CMV網膜炎は、療法後に、CMV網膜炎が無応答又は不完全応答（完全な寛解を下回る応答）を示す、あるいは進行又は再燃する場合、療法に耐性であると考えられる。完全な寛解は、該疾患の全ての臨床的証拠の完全な消散であり、場合によっては眼科的検査によって確認され、例えば、療法の完了後少なくとも3週間の間続く。具体的な実施態様において、該過去の療法は、少なくとも1つの抗ウイルス剤を用いる治療である。具体的な実施態様において、該少なくとも1つの抗ウイルス剤は、ガンシクロビル、ホスカルネット、バルガンシクロビル、シドホビル、レフルノミド、及びそれらの組合せよりなる群から選択される。具体的な実施態様において、該少なくとも1つの抗ウイルス剤は、全身投与されている。具体的な実施態様において、該少なくとも1つの抗ウイルス剤は、眼に局所投与されている。具体的な実施態様において、該過去の療法は、該ヒト患者の免疫機能を回復又は増大するための療法である。

20

【実施例】

【0131】

(6. 実施例)

本明細書で提供される特定の実施態様は、以下の非限定的な実施例により例示される。本実施例は、本発明に従うCMV特異的T細胞を含む同種異系のT細胞集団を用いる治療法が、HIVに感染している又は固形臓器移植のレシピエントであるヒト患者におけるCMV網膜炎の治療に有効であることを実証する。

30

【0132】

(6.1. 緒言)

静脈内輸液されたドナー由来T細胞が血液脳関門を横断しCNSに入ることができることは心強いものの、過去の研究から、CMV網膜炎を有効に治療するためにT細胞が血液網膜関門を横断することは保証され得ない。T細胞が網膜に入るだろうと仮定して、養子移入されたT細胞を用いる網膜炎の治療上のさらなる懸念は、免疫リカバリーぶどう膜炎を誘発する潜在能力であろう。これは、HAARTで治療されたCMV網膜炎を有するAIDS患者において十分に記載された実体であり、この患者は、免疫機能のリカバリーの際にぶどう膜炎を発症する（Jabsらの文献、2015, Ophthalmology pii : S0161-6420 (15) 00175-X, オンライン発行日April 16, 2015）。網膜炎の治療のための第三者CMV特異的T細胞の使用は、輸液されたT細胞の眼への適切なホーミングについての付加的な懸念、及びぶどう膜炎の誘発に関する付加的な潜在的リスクの懸念をわき起こさせる。

40

【0133】

網膜炎の発症及び相当する感染の免疫コントロールは、これまでのところ完全に相関されていない。例えば、逆説的に、活動性HCMV網膜炎は、HAART中に持続的に高いCD4+ T細胞カウムの存在下で報告されてきた。これは少数の循環HCMV特異的CD8+ T細胞によって説明され得るが、それは明確に示されていない（Linらの文献、2002, Retina 22 : 26

50

8-277)。本明細書において記載される研究及び他の研究者による最近の観察は、網膜炎の間のCMVウイルス負荷は必ずしも疾患の進行と相関しないという証拠を提供し、これは間質性肺炎又は大腸炎のような他のHCMV疾患とは対照的である。さらに、HIV患者における数件の報告は、いくつかの症例において、抗レトロウイルス（HAART）療法による免疫活性の回復は網膜炎の発症と関連する可能性があることを示している。このような症例において、推定されることは、網膜はずっとCMVに潜伏感染していたが、HAART後の免疫細胞の浸入とともに炎症となったというものである。

#### 【 0 1 3 4 】

##### (6.2. 方法)

すべての細胞生成物は、メモリアル スローン ケタリング キャンサー センター (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) のGMP施設内で、標準的SOP及びFDA準拠プロトコールの下で処理された。 10

#### 【 0 1 3 5 】

CMVpp65エピトープ特異的T細胞の作製及び特徴づけは、最近公開された原稿 (Koehneらの文献、2015, Biol Blood Marrow Transplant pii: S1083-8791 (15) 00372-9, オンライン発行日 May 29, 2015) に詳述されている。CMVpp65特異的T細胞は、CMV血清陽性健康髄移植ドナーから、CMVタンパク質pp65の配列にわたる合成15merペプチドのプールを負荷した自家、サイトカイン活性化単球 (CAMS) を用いるインビトロ感染によって作製した。自家移植ドナー由来CAMS及びエプスタイン - バーウイルス形質転換Bリンパ球細胞株 (EBV-BLCLs) は、以前記載されたとおりに作製した (Trivediらの文献、2005, Blood 10 20 5: 2793-2801; Hasanらの文献、2009, J Immunol 183: 2837-2850)。

#### 【 0 1 3 6 】

CMV特異的T細胞は、図1に概略を示した治療模式図に従って臨床プロトコールのとおり輸液した。T細胞は、そのT細胞の第三者利用に同意していたドナーからのGMP等級T細胞バンクから選択した。該患者と共通のHLA対立遺伝子によって拘束される抗CMV細胞傷害性活性が実証された少なくとも2つのHLA対立遺伝子について該患者とマッチするT細胞を、輸液のために選択した。当初の治療は、3回の毎週の1 kg当たり $1 \times 10^6$  個のT細胞の輸液からなっていた。これに続いて、3週間の観察期間が設けられ、その後、患者は、応答に基づいて、別のサイクルの3回の毎週の輸液を受け得た。図2に示すように、患者は、1~3サイクルのCMV特異的T細胞を受け、これらは2以上のHLA対立遺伝子について適切にマッチしており、CMV活性について適切に拘束されていた。患者からの血液サンプルを、免疫機能ならびにCMV特異的T細胞の検出に関して、輸液後特定の間隔でモニタリングした。 30

#### 【 0 1 3 7 】

##### (6.3. 結果:)

抗ウイルス薬を用いる治療にもかかわらず進行性の網膜炎を発生している免疫抑制された患者は、非常に急速に視力を失う差し迫った危険にいる。バンクに保管された第三者ドナー由来CMV特異的T細胞は、このような患者のために直ちに使用可能な療法を構成する。臨床的に証明されたCMV網膜炎の6人の患者は、IRB (機関審査委員会、Institutional Review Board) の承認を受けたプロトコールの下で細胞傷害性T細胞 (CTLs) を含む養子移入される第三者ドナー由来CMV特異的T細胞を用いて治療された。これらの患者のうち4人はB 40 MTレシピエントであり、1人は腎臓移植レシピエントであり、及び1人はHIV陽性患者であった。

#### 【 0 1 3 8 】

患者 5 (図3の臨床年表参照) は、腎臓移植を受けており、CMV網膜炎を発症した、68歳の男性である。彼は、腎臓移植後にウェゲナーの腎症肉芽腫症ステータスの病歴を有し、移植片拒絶予防のための慢性的な免疫抑制療法 (プレドニゾン、タクロリムス、及びミコフェノール酸塩) の最中であった。彼の眼科的経過は、チューブシャントOD (器用な眼、すなわち右眼)、チューブシャント修正 / CE / IOL (白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術) OD、チューブシャント / CE / IOL OS (不吉な眼、すなわち左眼)、第2のチューブシャント手術 OS、ダイオードレーザー毛様体光凝固術 ODを必要とする緑内障も合併してい 50

た。該患者は、侵襲性全身性抗ウイルス療法をこれらの薬剤（ホスカルネット及びガンシクロビル）の腎毒性により許容できず、したがって、ガンシクロビル及びホスカルネット、及びレフルノミドの硝子体内注射で治療されたが、該患者は応答しなかった。該患者は、バルガンシクロビルでも治療された。それに加えて、彼は、レフルノミドの副作用により末梢神経障害を発症した。この患者のCMVはUL97にガンシクロビル及びバルガンシクロビルに対する耐性を付与する突然変異を有していたことが見出された。彼は、そのため、CMV特異的T細胞療法のために照会された。該患者は、合計6回分の用量のT細胞について2サイクルのCMV特異的T細胞を受けた。治療中に彼の眼から液体が吸引され、該眼からの完全なウイルスクリアランスが実証された（図4、表1）。

【 0 1 3 9 】

患者 6は、HIV感染及びCMV網膜炎を有する56歳の男性である。該患者は、全身性抗ウイルス剤治療の後に、2~3か月の間の、隔週、及びその後は毎週の眼内への抗ウイルス剤注射に進んだ。該患者は、週に2回の眼内への抗ウイルス剤注射を受け、これらの頻繁な注射に対し不寛容となった。彼は、そのため、CMV特異的T細胞療法のために照会された。この患者は、合計3回分の用量のT細胞について1サイクルのCMV特異的T細胞を受け、網膜疾患の完全なクリアランスを有した（表1）。

【 0 1 4 0 】

表 1. 患者 5 及び患者 6

【 表 1 】

| 患者 | 年齢 (才) | 基礎的医学診断  | T細胞輸液ラウンド数 | VA プレT細胞 | 最終VA     | F/u (mth) | 網膜炎再発 | ぶどう膜炎エピソード                             | 網膜剥離 |
|----|--------|--|------------|----------|----------|-----------|-------|--|------|
| #5 | 68     | 移植片拒絶予防のための免疫抑制剤を使用した腎移植                             | 2          | CF OD    | 3/200 OD | 8         | なし    | なし                                     | なし   |
| #6 | 56     | HAARTにもかかわらず慢性的に抑制されたCD4カウント<50を有するHIV；リンパ腫の病歴 s/p化学 | 1          | 20/25 OD | 20/20    | 14        | なし    | 輸液7か月後に嚢胞様黄斑浮腫、OD（網膜炎なし、CMVPCR陰性、自己消散） | なし   |

VA：視力。CF：カウントフィンガー（20 / 400より悪性）。F / u：フォローアップ。mth：月数。s / p：後状態。OD：器用な眼、すなわち右眼。

【 0 1 4 1 】

治療を受けた6人の患者のうち、1名のHIV陽性患者及び1名の腎臓移植レシピエントを含む4人は、治療に対して完全応答を有し、眼科的検査で完全な網膜炎の消散を示した。これらの患者において、視力は改善したか、安定化した。1名のBMT患者は、治療に対し部分的な応答を有した。彼は、2サイクルの治療を受け、その後、該応答は悪化せずに持続した。1名のBMT患者は、1回分の用量のCMV特異的T細胞のみを受け、継続できなかったため、評価できない。

【 0 1 4 2 】

GvHDは治療を受けたいずれの患者においても観察されなかった。患者 5は、ぶどう膜炎の証拠を何ら実証されなかった。HIVを有する患者（ 6）は、治療に対して完全応答を有した。この患者は、一過性の硝子体炎症を発症したが、これは続発症なしで、CMV網膜炎の完全な消散とともに消散した。患者 6において発症した嚢胞様黄斑浮腫は、見かけ上、既存の網膜上膜（黄斑ひだ形成症）の悪化によるものであり、T細胞療法又はCMV網膜炎活性化による二次的なものではなかった。

【 0 1 4 3 】

CMV特異的T細胞は、輸液後の異なる時点で患者から数えた。CMV特異的T細胞の数の増大は、部分的な応答を有する患者を含め、全ての応答患者において実証することができた。代

10

20

30

40

50

表例（患者 5）について図5に示すように、CMV特異的T細胞の増加は、血液中のCMVウイルス負荷の低減と関連していた。HIV陽性患者において、機能的CMV特異的T細胞は、T細胞の最終用量の輸液後6週間の間検出され得た。

【 0 1 4 4 】

（7. 引用による組み込み）

様々な刊行物が本明細書に引用されており、それらの開示はここでその全体を引用により本明細書中に組み込むものとする。

【 図 1 】

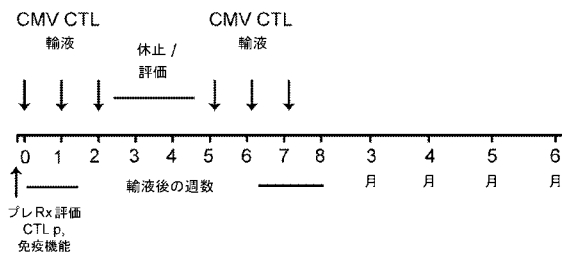


図 1

【 図 2 】

| 患者 | HLA  |   |   | CMV CTL エピトープ  | CMV CTL HLA 特異性      | CTL 用量                 | # CTL サイクル | 必要                  |
|----|--|---|---|----------------|----------------------|------------------------|------------|---------------------|
|    | A  | B   | C   |                |                      |                        |            |                     |
| 1  | 0101 0201 0301 3302 4402 0701 1202 0301 1501 0201 0502 | 0101 0201 3302 4402 0501 0501 1104 0402 0301      | 0101 1302 0301 1501 0201 0502                     | NLPW/ATV       | A*0201               | 1x 10 <sup>6</sup> /kg | 2          | CR                  |
| 2  | 2802 7401 4601 4601 1503 0602 0210 0301 1101 0202 0319 | 2802 2902 4501 4403 0602 1601 0301 1501 0201 0502 | 3001 3002 1302 1516 1402 0504 1303 1502 0301 0301 | VCS/ENTRATK    | A*3002<br>C*0502     | 1x 10 <sup>6</sup> /kg | 1          | CR                  |
| 3  | 0301 3001 1302 1516 1402 0504 1303 1502 0301 0301      | 0301 3001 1302 1516 1402 0504 1303 1502 0301 0301 | 0301 3001 1302 1516 1402 0504 1303 1502 0301 0301 | GHRV/SPPS/LLUS | A*3001<br>DRB1*0701  | 1x 10 <sup>6</sup> /kg | 3          | 特異性評価-患者に検出された標的の改善 |
| 4  | 0305 3002 1301 5301 0501 0502 0301 1302 0301 0504      | 0301 3201 0301 4403 0701 1501 0301 1301 0201 0503 | 0301 3201 0301 4403 0701 1501 0301 1301 0201 0503 | NLPW/ATV       | A*0201               | 1x 10 <sup>6</sup> /kg | CTLの油腫腫    | 評価不能                |
| 5  | 0301 3101 0702 4402 0501 0702 0401 0401 0301 0301      | 0301 0101 0702 0301 0702 0701 0401 0401 0301 0301 | 0301 0101 0702 0301 0702 0701 0401 0401 0301 0301 | TPRY/OGSAM     | B*0702               | 1x 10 <sup>6</sup> /kg | 2          | CR                  |
| 6  | 0205 1101 1501 5301 0303 0502 0701 0501 0202 0502      | 1101 1101 5501 5501 0303 0502 0701 0501 0202 0502 | 1101 1101 5501 5501 0303 0502 0701 0501 0202 0502 | GF/SCH/UKI     | A*1101/<br>DRB1*0701 | 1x 10 <sup>6</sup> /kg | 1          | CR                  |

図 2

【 図 3 】

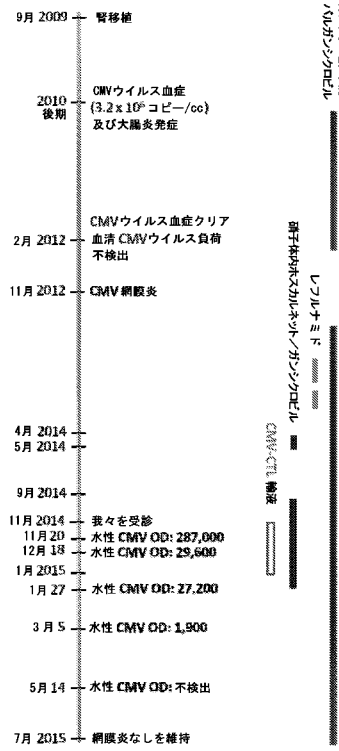


図 3

【 図 4 】

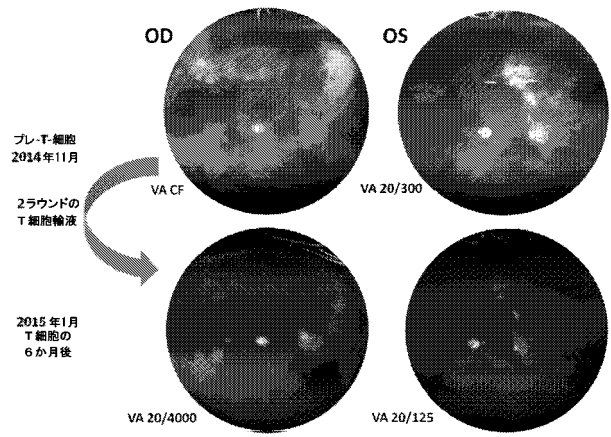


図 4

【 図 5 】

A.

|        | HLA       |            |           |           |           |
|--------|-----------|------------|-----------|-----------|-----------|
|        | A         | B          | C         | DR        | DQ        |
| 患者     | 0301 3101 | 0702 4402  | 0501 0702 | 0401 1201 | 0301 0301 |
| CTLドナー | 0201 0101 | 0702* 0801 | 0702 0701 | 0401 0401 | 0301 0301 |

\* HLAB0702によって提示されるCMV抗原に対するCTL活性

B.

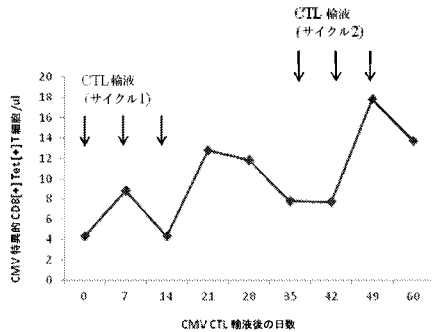


図 5

## 【 国際調査報告 】

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT   |   | International application No<br>PCT/US2016/038530  |
|---|---|--|
| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>INV. A61K35/17 A61K39/00 A61P31/12<br>ADD.  |   |  |
| 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   |   |  |
| 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, BIOSIS, 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.                              |
| X   | MRINALI PATEL GUPTA ET AL: "Treatment of Cytomegalovirus Retinitis With Cytomegalovirus-Specific T-Lymphocyte Infusion",<br>OPHTHALMIC SURGERY, LASERS AND IMAGING RETINA,<br>vol. 46, no. 1,<br>1 January 2015 (2015-01-01), pages 80-82,<br>XP055303227,<br>ISSN: 2325-8160, DOI:<br>10.3928/23258160-20150101-14 | 1,2,7-62   |
| Y   | abstract<br>-----<br>-/--   | 7-29   |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.  |   |  |
| * Special categories of cited documents :<br>"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 doubts 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<br>"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   |   | Date of mailing of the international search report |
| 22 September 2016   |   | 13/12/2016   |
| 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>Rodrigo-Simón, Ana       |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

|   |
|---|
| International application No<br>PCT/US2016/038530 |
|---|

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |  |                       |
|--|--|-----------------------|
| Category*  | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No. |
| A  | <p>John E Bigger ET AL: "Protection against Murine Cytomegalovirus Retinitis by Adoptive Transfer of Virus-Specific CD8+ T Cells",<br/>Investigative Ophthalmology &amp; Visual Science,<br/>1 October 1999 (1999-10-01), page 2608,<br/>XP055303212,<br/>UNITED STATES<br/>Retrieved from the Internet:<br/>URL:arvojournals.org/data/Journals/IOVS/933584/7g109902608.pdf?resultClick=1<br/>abstract</p>   | 1,2,7-62              |
| Y  | <p>-----<br/>HASAN AISHA NASREEN ET AL: "Generation and Characterization of a Third Party GMP Grade Bank of CMV Specific T-Cells for Adoptive Immunotherapy of CMV Infections in Recipients of HSCT from Cord Blood or Seronegative Donors",<br/>BIOLOGY OF BLOOD AND MARROW TRANSPLANTATION,<br/>vol. 20, no. 2, 2014, XP028828135,<br/>ISSN: 1083-8791, DOI:<br/>10.1016/J.BBMT.2013.12.201<br/>the whole document</p>   | 7-29                  |
| Y  | <p>-----<br/>T. FEUCHTINGER ET AL: "Adoptive transfer of pp65-specific T cells for the treatment of chemorefractory cytomegalovirus disease or reactivation after haploidentical and matched unrelated stem cell transplantation",<br/>BLOOD,<br/>vol. 116, no. 20,<br/>18 November 2010 (2010-11-18), pages<br/>4360-4367, XP055247973,<br/>US<br/>ISSN: 0006-4971, DOI:<br/>10.1182/blood-2010-01-262089<br/>the whole document</p>  | 7-29                  |
| Y  | <p>-----<br/>MICKLETHWAITE ET AL: "Ex Vivo Expansion and Prophylactic Infusion of CMV-pp65 Peptide-Specific Cytotoxic T-Lymphocytes following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation",<br/>BIOLOGY OF BLOOD AND MARROW TRANSPLANTATION, KLUGE CARDEN JENNINGS PUBLISHING, CHARLOTTESVILLE, VA, US,<br/>vol. 13, no. 6, 22 May 2007 (2007-05-22),<br/>pages 707-714, XP022089706,<br/>ISSN: 1083-8791, DOI:<br/>10.1016/J.BBMT.2007.02.004<br/>abstract</p> <p>-----<br/>-/--</p> | 7-29                  |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

|   |
|---|
| International application No<br>PCT/US2016/038530 |
|---|

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |   |                       |
|--|---|-----------------------|
| Category*  | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
| Y  | D. TRIVEDI ET AL: "Generation of CMV-specific T lymphocytes using protein-spanning pools of pp65-derived overlapping pentadecapeptides for adoptive immunotherapy",<br>BLOOD,<br>vol. 105, no. 7, 1 April 2005 (2005-04-01)<br>, pages 2793-2801, XP055244386,<br>US<br>ISSN: 0006-4971, DOI:<br>10.1182/blood-2003-05-1433<br>the whole document   | 7-29                  |
| A  | -----<br>PEGGS K S ET AL: "Adoptive cellular therapy for early cytomegalovirus infection after allogeneic stem-cell transplantation with virus-specific T-cell lines",<br>THE LANCET, THE LANCET PUBLISHING GROUP,<br>GB,<br>vol. 362, no. 9393,<br>25 October 2003 (2003-10-25), pages<br>1375-1377, XP004779119,<br>ISSN: 0140-6736, DOI:<br>10.1016/S0140-6736(03)14634-X<br>the whole document                                  | 1,2,7-62              |
| A  | -----<br>MARK COBBOLD ET AL: "Adoptive transfer of cytomegalovirus-specific CTL to stem cell transplant patients after selection by HLA-peptide tetramers",<br>THE JOURNAL OF EXPERIMENTAL MEDICINE,<br>vol. 2, no. 3, 1 August 2005 (2005-08-01),<br>pages 244-386, XP055301724,<br>US<br>ISSN: 0022-1007, DOI:<br>10.1126/science.274.5284.94<br>the whole document   | 1,2,7-62              |
| A  | -----<br>ANITA SCHMITT ET AL: "Adoptive transfer and selective reconstitution of streptamer-selected cytomegalovirus-specific CD8+ T?cells leads to virus clearance in patients after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation",<br>TRANSFUSION,<br>vol. 51, no. 3,<br>6 December 2010 (2010-12-06), pages<br>591-599, XP055043927,<br>ISSN: 0041-1132, DOI:<br>10.1111/j.1537-2995.2010.02940.x<br>the whole document | 1,2,7-62              |
|  | -----<br>-/--   |                       |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

|   |
|---|
| International application No<br>PCT/US2016/038530 |
|---|

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |  |                       |
|--|--|-----------------------|
| Category*  | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No. |
| A  | H. EINSELE ET AL: "Infusion of cytomegalovirus (CMV)-specific T cells for the treatment of CMV infection not responding to antiviral chemotherapy", BLOOD, vol. 99, no. 11, 13 May 2002 (2002-05-13), pages 3916-3922, XP055301707, US<br>ISSN: 0006-4971, DOI: 10.1182/blood.V99.11.3916<br>the whole document<br>-----   | 1,2,7-62              |
| A  | ULUHAN SILI ET AL: "Production of good manufacturing practice-grade cytotoxic T lymphocytes specific for Epstein-Barr virus, cytomegalovirus and adenovirus to prevent or treat viral infections post-allogeneic hematopoietic stem cell transplant", CYTOTHERAPY, vol. 14, no. 1, 1 January 2012 (2012-01-01), pages 7-11, XP055200650, ISSN: 1465-3249, DOI: 10.3109/14653249.2011.636963<br>the whole document<br>----- | 1,2,7-62              |
| A  | ANN M LEEN ET AL: "Monoculture-derived T lymphocytes specific for multiple viruses expand and produce clinically relevant effects in immunocompromised individuals", NATURE MEDICINE, vol. 12, no. 10, 1 November 2006 (2006-11-01), pages 1160-1166, XP055034512, ISSN: 1078-8956, DOI: 10.1038/nm1475<br>abstract<br>page 1162, paragraph 2 - paragraph 4<br>-----   | 1,2,7-62              |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2016/038530**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.:  
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:
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:

see additional sheet

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.:
- 1, 2(completely); 7-62(partially)

**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/US2016/038530

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

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1, 2(completely); 7-62(partially)

A population of T cells comprising allogeneic cytomegalovirus (CMV)-specific T cells for use in the treatment of CMV retinitis in a human patient infected with HIV

---

2. claims: 3-6(completely); 7-62(partially)

A population of T cells comprising allogeneic CMV-specific T cells for use in the treatment of CMV retinitis in a human patient which has been a recipient of a solid organ transplant

---

## フロントページの続き

| (51) Int.Cl.             | F I            | テーマコード(参考) |
|--------------------------|----------------|------------|
| A 6 1 P 27/02 (2006.01)  | A 6 1 P 27/02  |            |
| A 6 1 P 31/22 (2006.01)  | A 6 1 P 31/22  |            |
| C 1 2 N 5/0783 (2010.01) | C 1 2 N 5/0783 | Z N A      |
| C 0 7 K 7/08 (2006.01)   | C 0 7 K 7/08   |            |

(81) 指定国 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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

- (72) 発明者 リチャード ジョン オレイリ  
 アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 7 8 3 ロクブリ ルクム ロード 3 4
- (72) 発明者 スーザン エリザベス プロコブ  
 アメリカ合衆国 ニューヨーク州 1 0 0 1 1 ニューヨーク アpartment 6 エー ウエスト 17 トフ ストリート 1 2 1
- (72) 発明者 エカテリーナ ドウプロビナ  
 アメリカ合衆国 ニューヨーク州 1 0 4 7 1 ブロンクス スペンサー テラス 6 2 1 9
- (72) 発明者 グエンサー コエフネ  
 アメリカ合衆国 ニューヨーク州 1 0 0 6 5 ニューヨーク アプト. 3 5 ディー イースト 6 1 スト ストリート 4 2 0
- (72) 発明者 アイシャ ナスリーン ハサン  
 アメリカ合衆国 ニューヨーク州 1 0 0 6 5 ニューヨーク 1 1 アール番 イースト 6 3 ルド ストリート 5 0 4
- (72) 発明者 シラード キス  
 アメリカ合衆国 ニューヨーク州 1 0 1 2 8 ニューヨーク アプト. 1 5 エー イースト 9 1 スト ストリート 3 3 3

F ターム(参考) 4B065 AA94X BD39 CA44  
 4C086 AA01 AA02 BC67 CB07 DA34 DA38 MA02 MA04 NA05 NA14  
 ZA33 ZB33 ZC75  
 4C087 AA01 AA02 AA03 BB37 BB64 MA66 NA14 ZA33 ZB33  
 4H045 AA11 AA30 BA17 CA01 DA86 EA20