

【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6部門第1区分

【発行日】平成30年11月22日(2018.11.22)

【公表番号】特表2018 501463(P2018 501463A)

【公表日】平成30年1月18日(2018.1.18)

【年通号数】公開・登録公報2018 002

【出願番号】特願2017 518895(P2017 518895)

【国際特許分類】

G 0 1 N	33/53	(2006.01)
G 0 1 N	33/48	(2006.01)
G 0 1 N	33/574	(2006.01)
G 0 1 N	33/49	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 K	35/17	(2015.01)
A 6 1 K	31/675	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
C 1 2 Q	1/68	(2018.01)
C 1 2 M	3/00	(2006.01)

【 F I 】

G 0 1 N	33/53	Z N A Y
G 0 1 N	33/48	M
G 0 1 N	33/574	
G 0 1 N	33/49	K
G 0 1 N	33/53	D
G 0 1 N	33/53	M
G 0 1 N	33/53	P
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 K	35/17	Z
A 6 1 K	31/675	
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 K	45/00	
C 1 2 Q	1/68	A
C 1 2 M	3/00	Z
G 0 1 N	33/53	K

【手続補正書】

【提出日】平成30年10月5日(2018.10.5)

【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】

対象を評価する方法、例えばがんを有する対象におけるCAR発現細胞療法の有効性を評価またはモニタリングする方法であって、前記方法が、

(i) サンプル(例えば、アフエレーシスサンプルまたは製造されたCAR発現細胞産物サンプル)中の、例えば、CD4 + T細胞集団またはCD8 + T細胞集団における、CD27およびCD45RO(例えば、CD27 + CD45RO-)免疫エフェクター細胞のレベルまたは活性；

(ii) サンプル(例えば、アフエレーシスサンプルまたは製造されたCAR発現細胞産物サンプル)中の、休止T_{EFF}細胞、休止T_{REG}細胞、幼若T細胞(例えば、幼若CD4もしくはCD8細胞またはガンマ/デルタT細胞)もしくは初期メモリーT細胞の1、2、3以上(例えば、全て)またはこれらの組合せのレベルまたは活性；

(iii) サンプル(例えば、アフエレーシスサンプルまたは製造されたCAR発現細胞産物サンプル)中の、活性化したT_{EFF}細胞、活性化したT_{REG}細胞、加齢T細胞(例えば、加齢CD4もしくはCD8細胞)もしくは後期メモリーT細胞の1、2、3以上(例えば、全て)またはこれらの組合せのレベルまたは活性；

(iv) サンプル(例えば、アフエレーシスサンプルまたは製造されたCAR発現細胞産物サンプル)中の、免疫細胞消耗マーカー、例えば、1、2つ以上の免疫チェックポイント性抑制因子(例えば、PD-1、TIM-3および/またはLAG-3)のレベルまたは活性；

(v) 表1A、表1B、表7A、表7B、表8、表9、表10、表14(例えば、CCL20、IL-17aおよび/またはIL-6)、表16、表17、表18、表20、図2Bに挙げたバイオマーカー、PD-1、LAG-3、TIM-3、CD57、CD27、CD122、CD62L、KLRG1またはCD19 CAR発現細胞遺伝子セットシグネチャーの1、2、3、4、5、10、20以上のレベルまたは活性；

(vi) CAR発現細胞産物サンプル、例えば、CAR19発現細胞産物サンプル(例えば、CTL019)中の、サイトカインのレベルまたは活性(例えば、サイトカインレポーターの質)であって、サイトカインが、表16に挙げたサイトカインの1、2、3、4、5つ以上(または全て)から選択される、レベルまたは活性；

(vii) 製造されたCAR発現細胞産物サンプルにおける、CAR発現細胞の形質導入効率；あるいは

(viii) サンプル[例えば、アフエレーシスサンプルまたはCAR発現細胞産物サンプル、例えば、CAR19発現細胞産物サンプル(例えば、CTL019)]中の、CD27 + PD-1 - 細胞の量、例えば、 1×10^7 細胞以上の量の1、2、3、4、5、6、7以上(全て)の測定値を含む、対象についてのCAR発現細胞集団(例えば、CAR19発現細胞集団)を含む治療に対する応答者または再発者の状態の値を獲得することを含み、

前記値が、CAR発現細胞療法に対する対象の応答性または再発状態を指し示し、それによって、対象を評価する、方法。

【請求項2】

CAR発現細胞集団(例えば、CAR19発現細胞集団)を含む治療に応答性であるものとして同定された(例えば、完全応答者、部分応答者または非再発者として同定された)対象の処置における使用のためのCAR発現細胞療法であって、前記同定が、以下：

(i) サンプル(例えば、アフエレーシスサンプルまたは製造されたCAR発現細胞産物サンプル)中の、例えば、CD4 + T細胞集団またはCD8 + T細胞集団における、CD27およびCD45RO(例えば、CD27 + CD45RO-)免疫エフェクター細胞のレベルまたは活性；

(ii) サンプル(例えば、アフエレーシスサンプルまたは製造されたCAR発現細胞産物サンプル)中の、休止T_{EFF}細胞、休止T_{REG}細胞、幼若T細胞(例えば、幼若CD4もしくはCD8細胞またはガンマ/デルタ細胞)もしくは初期メモリーT細胞の1、2、3以上(例えば、全て)またはこれらの組合せのレベルまたは活性；

(iii) サンプル(例えば、アフエレーシスサンプルまたは製造されたCAR発現細胞産物サ

ンプル)中の、活性化した T_{EFF} 細胞、活性化した T_{REG} 細胞、加齢T細胞(例えば、加齢CD4もしくはCD8細胞)もしくは後期メモリーT細胞の1、2、3以上(例えば、全て)またはこれらの組合せのレベルまたは活性；

(iv)サンプル(例えば、アフェレーシスサンプルまたは製造されたCAR発現細胞産物サンプル)中の、免疫細胞消耗マーカー、例えば、1、2つ以上の免疫チェックポイント性抑制因子(例えば、PD-1、TIM-3および/またはLAG-3)のレベルまたは活性；

(v)表1A、表1B、表7A、表7B、表8、表9、表10、表14(例えば、CCL20、IL-17aおよび/またはIL-6)、表16、表17、表18、表20、図2Bに挙げたバイオマーカー、PD-1、LAG-3、TIM-3、CD57、CD27、CD122、CD62L、KLRG1またはCD19 CAR発現細胞遺伝子セットシグネチャーの1、2、3、4、5、10、20以上のレベルまたは活性；

(vi)CAR発現細胞産物サンプル、例えば、CAR19発現細胞産物サンプル(例えば、CTL019)中の、サイトカインのレベルまたは活性(例えば、サイトカインレパートリーの質)であって、サイトカインが、表16に挙げたサイトカインの1、2、3、4、5つ以上(または全て)から選択される、レベルまたは活性；あるいは

(vii)製造されたCAR発現細胞産物サンプルにおける、CAR発現細胞の形質導入効率；あるいは

(viii)サンプル[例えば、アフェレーシスサンプルまたはCAR発現細胞産物サンプル、例えば、CAR19発現細胞産物サンプル(例えば、CTL019)]中の、CD27+PD-1-細胞の量、例えば、 1×10^7 細胞以上の量の1、2、3、4、5、6、7以上(全て)の測定値を含む、CAR発現細胞療法。

【請求項3】

対象を、完全応答者、部分応答者または非再発者として同定すること；

CAR発現細胞療法を投与すること；

CAR発現細胞療法の変更された投薬を投与すること；

CAR発現細胞療法のスケジュールまたは時間経過を変更すること；

例えば、部分応答者に、CAR発現細胞療法と組み合わせて追加的な薬剤、例えば、チェックポイント阻害剤、例えば、本明細書記載のチェックポイント阻害剤を投与すること；

例えば部分応答者に、CAR発現細胞療法を用いた処置の前に、対象における幼若T細胞の数を増加させる治療を投与すること；

CAR発現細胞療法の製造プロセスを改変すること、例えば、部分応答者として同定された対象について、例えば、CARをコードする核酸を導入する前に、幼若T細胞を濃縮することまたは形質導入効率を増加させること；

患者に注入する前に、CAR発現細胞産物を改変すること；

臨床有効性を達成するために、CAR発現細胞の注入用量を調整すること；

例えば、部分応答者について、代替療法を投与すること；

例えば、部分応答者について、代替療法、例えば、特定のがんの種類についての標準治療を投与すること；あるいは

対象が、非応答者もしくは再発者であるかまたはこれとして同定される場合、例えば、CD25の枯渇、シクロホスファミド、抗GITR抗体、mTOR阻害剤またはこれらの組合せの投与によって、 T_{REG} 細胞集団および/または T_{REG} 遺伝子シグネチャーを減少させること

の1、2、3、4、5、6、7以上(例えば、全て)を実施することをさらに含む、請求項2に記載の使用のための細胞。

【請求項4】

がんを有する対象の治療における使用のためのCAR発現細胞療法であって、

(i)サンプル(例えば、アフェレーシスサンプルまたは製造されたCAR発現細胞産物サンプル)中の、例えば、CD4+T細胞集団またはCD8+T細胞集団における、CD27およびCD45RO(例えば、CD27+CD45RO-)免疫エフェクター細胞のレベ

ルまたは活性；

(ii) サンプル(例えば、アフェレーシスサンプルまたは製造されたCAR発現細胞産物サンプル)中の、休止T_{EFF}細胞、休止T_{REG}細胞、幼若T細胞(例えば、幼若CD4もしくはCD8細胞またはガンマ/デルタ細胞)もしくは初期メモリーT細胞の1、2、3以上(例えば、全て)またはこれらの組合せのレベルまたは活性；

(iii) サンプル(例えば、アフェレーシスサンプルまたは製造されたCAR発現細胞産物サンプル)中の、活性化したT_{EFF}細胞、活性化したT_{REG}細胞、加齢T細胞(例えば、加齢CD4もしくはCD8細胞)もしくは後期メモリーT細胞の1、2、3以上(例えば、全て)またはこれらの組合せのレベルまたは活性；

(iv) サンプル(例えば、アフェレーシスサンプルまたは製造されたCAR発現細胞産物サンプル)中の、免疫細胞消耗マーカー、例えば、1、2つ以上の免疫チェックポイント性抑制因子(例えば、PD-1、TIM-3および/またはLAG-3)のレベルまたは活性；

(v) 表1A、表1B、表7A、表7B、表8、表9、表10、表14(例えば、CCL20、IL-17aおよび/またはIL-6)、表16、表17、表18、表20、図2Bに挙げたバイオマーカー、PD-1、LAG-3、TIM-3、CD57、CD27、CD122、CD62L、KLRG1またはCD19 CAR発現細胞遺伝子セットシグネチャーの1、2、3、4、5、10、20以上のレベルまたは活性；

(vi) CAR発現細胞産物サンプル、例えば、CAR19発現細胞産物サンプル(例えば、CTL019)中の、サイトカインのレベルまたは活性(例えば、サイトカインレパートリーの質)であって、サイトカインが、表16に挙げたサイトカインの1、2、3、4、5つ以上(または全て)から選択されるレベルまたは活性；あるいは

(vii) 製造されたCAR発現細胞産物サンプルにおける、CAR発現細胞の形質導入効率；あるいは

(viii) サンプル[例えば、アフェレーシスサンプルまたはCAR発現細胞産物サンプル、例えば、CAR19発現細胞産物サンプル(例えば、CTL019)]中の、CD27+PD-1-細胞の量、例えば、 1×10^7 細胞以上の量の1、2、3、4、5、6、7以上(全て)の測定値を含む、対象についてのCAR発現細胞集団(例えば、CAR19+細胞集団)を含む治療に対する応答者または再発者の状態の値を獲得すること、

ならびに前記値に応じて；

対象を、完全応答者、部分応答者もしくは非応答者または再発者もしくは非再発者として同定すること；

例えば、応答者または非再発者に、CAR発現細胞療法を投与すること；

CAR発現細胞療法の変更した投薬を投与すること；

CAR発現細胞療法のスケジュールまたは時間経過を変更すること；

例えば、非応答者または部分応答者に、CAR発現細胞療法と組み合わせて追加的な薬剤、例えば、チェックポイント阻害剤、例えば、本明細書記載のチェックポイント阻害剤を投与すること；

CAR発現細胞療法を用いた処置の前に、非応答者または部分応答者に、対象における幼若T細胞またはナイーブT細胞の数を増加させる治療を投与すること；

CAR発現細胞療法の製造プロセスを改変すること、例えば、非応答者もしくは部分応答者として同定された対象からのサンプルについて、例えば、CARをコードする核酸を導入する前に幼若T細胞もしくはナイーブT細胞を濃縮することまたは形質導入効率を増加させること；

例えば、非応答者または部分応答者または再発者について、代替療法、例えば、特定のがんの種類についての標準治療を投与すること；あるいは

対象が、非応答者もしくは再発者であるかまたはこれとして同定される場合、例えば、CD25細胞を枯渇させることまたはシクロホスファミド、抗GITR抗体、mTOR阻害剤もしくはこれらの組合せの投与によって、T_{REG}細胞集団および/またはT_{REG}遺

伝子シグネチャーを減少させること
の1、2、3、4、5、6、7以上(例えば、全て)を実施すること
を含む方法。

【請求項5】

(i) CAR発現細胞療法が、複数のCAR発現免疫エフェクター細胞を含む；または
(ii) CAR19療法(例えば、CTL019療法)である、
請求項1に記載の方法または請求項2 - 4のいずれか一項に記載の使用のための細胞。

【請求項6】

(i)~(viii)の1つまたは複数の測定値が、
(a) 対象から獲得されたアフレーシスサンプルから得られ、適宜、アフレーシスサ
ンプルが、注入または再注入の前に評価される；
(b) 製造されたCAR発現細胞産物サンプル、例えば、CAR19発現細胞産物サンプ
ル(例えば、CTL019)から得られ、適宜、製造されたCAR発現細胞産物が、注入ま
たは再注入の前に評価される；または
(c) CAR核酸、例えば、CAR19核酸を形質導入またはトランスフェクトする後の
CAR発現細胞、例えば、CAR19発現細胞、またはCAR核酸を形質導入またはトラ
ンスフェクトする前の細胞から得られる、
請求項1または5に記載の方法または請求項2 - 5のいずれか一項に記載の使用のための細胞。

【請求項7】

対象が、
(i) CAR発現細胞療法を施す前、途中または後に評価される；または
(ii) ヒト患者である、
請求項1、5または6のいずれか一項に記載の方法、または請求項2 - 6のいずれか一項
に記載の使用のための細胞。

【請求項8】

がんが、血液がん、例えば、ALLまたはCLLである、請求項1、5 - 7のいずれか
一項に記載の方法、または請求項2 - 7のいずれか一項に記載の使用のための細胞。

【請求項9】

(i)~(viii)の1つまたは複数の測定値に基づき、対象を応答者(例えば、完全応答者
もしくは部分応答者)、非応答者、再発者または非再発者として同定することをさらに含
む、請求項1または5 - 8のいずれか一項に記載の方法。

【請求項10】

(a) 請求項1、2または4で定義される(i)~(viii)の1つまたは複数の測定値が、
遺伝子発現、フローサイトメトリーまたはタンパク質発現の1つまたは複数についてのプ
ロファイルの評価する；
(b) CD8 + T細胞のレベルまたは活性が、サンプル中のCD8 + T細胞のパーセンテ
ージを指し示すプロファイルまたはシグネチャーを使用して評価される；
(c) CD27 + CD45RO - 免疫エフェクター細胞のレベルまたは活性が、サンプル
中のCD27 + CD45RO - 免疫エフェクター細胞のパーセンテージを指し示すプロフ
ファイルまたはシグネチャーを使用して評価される；
(c) レベルまたは活性が、表1A、1B、3、4、5、6、7A、7Bまたは図2Bに
挙げたバイオマーカーまたは遺伝子のセットの1、2、3、4、5、10、20、50、
60、70、100以上によるプロファイルまたは遺伝子シグネチャーを使用して評価さ
れる；または
(e) バイオマーカーが、表8に挙げた、分泌型バイオマーカーまたは細胞表面のバイオ
マーカーである、
請求項1または5 - 9のいずれかに記載の方法または請求項2 - 9のいずれか一項に記載
の使用のための細胞。

【請求項11】

応答者(例えば、完全応答者)が、

(i) 非応答者と比較して、G Z M K、P P F 1 B P 2 またはナイーブT細胞の1、2つ以上(全て)の大きなレベルまたは活性を有するまたは有するものとして同定される；

(i i) 参照値、例えば、非応答者のC D 8 + T細胞のパーセンテージと比較して、C D 8 + T細胞の大きな、例えば、統計的に有意に大きなパーセンテージを有するかまたは有するものとして同定される；

(i i i) 例えば、C D 8 + 集団において、参照値、例えば、非応答者のC D 2 7 + C D 4 5 R O - 免疫エフェクター細胞の数と比較して、C D 2 7 + C D 4 5 R O - 免疫エフェクター細胞の大きなパーセンテージ(例えば、7%以上の数)を有するまたは有するものとして同定される；

(i v) 参照値、例えば、非応答者のC D 4 + T細胞のパーセンテージと比較して、C D 4 + T細胞の大きな、例えば、統計的に有意に大きなパーセンテージを有するかまたは有するものとして同定される；

(v) 参照値、例えば、非応答者の休止T_{EFF}細胞、休止T_{REG}細胞、幼若T細胞(例えば、幼若C D 4 もしくはC D 8 細胞)、初期メモリーT細胞の数と比較して、休止T_{EFF}細胞、休止T_{REG}細胞、幼若T細胞(例えば、幼若C D 4 もしくはC D 8 細胞またはガンマ/デルタ細胞)、もしくは初期メモリーT細胞の1、2、3以上(例えば、全て)またはこれらの組合せの大きなパーセンテージを有するかまたは有するものとして同定される；

(v i) 表9のバイオマーカープロファイルを有するかまたは有するものとして同定される

請求項1または5 - 10のいずれか一項に記載の方法または請求項2 - 10のいずれか一項に記載の使用のための細胞。

【請求項12】

非応答者が、

(i) 応答者と比較して、I L 2 2、I L - 2 R A、I L - 2 1、I R F 8、I L 8、C C L 1 7、C C L 2 2、エフェクターT細胞または制御性T細胞の1、2、3、4、5、6、7以上(例えば、全て)の大きなレベルまたは活性；

(i i) 参照値、例えば、応答者の活性化したT_{EFF}細胞、活性化したT_{REG}細胞、加齢T細胞(例えば、加齢C D 4 もしくはC D 8 細胞)または後期メモリーT細胞の数と比較して、活性化したT_{EFF}細胞、活性化したT_{REG}細胞、加齢T細胞(例えば、加齢C D 4 もしくはC D 8 細胞)もしくは後期メモリーT細胞の1、2、3以上(例えば、全て)またはこれらの組合せの大きなパーセンテージ；

(i i i) 応答者からのP D - 1 もしくはL A G - 3 を発現している免疫エフェクター細胞のパーセンテージと比較して、P D - 1 もしくはL A G - 3 を発現している免疫エフェクター細胞(例えば、C D 4 + T細胞および/もしくはC D 8 + T細胞)(例えば、C A R 発現C D 4 + 細胞および/もしくはC D 8 + T細胞)の大きなパーセンテージまたはC A R 発現細胞療法に対する応答者(例えば、完全応答者)と比較して、C A R 発現細胞集団(例えば、C A R 1 9 + 細胞集団)におけるP D - 1 + / L A G - 3 + 細胞の大きなパーセンテージ；

(i v) C A R 発現細胞集団(例えば、C A R 1 9 + 細胞集団)における、消耗した表現型P D 1 + C A R + およびL A G 3 の共発現；

(v) 応答者(例えば、完全応答者)と比較して、C A R 発現細胞集団(例えば、C A R 1 9 + 細胞集団)におけるP D - 1 + / T I M - 3 + 細胞の大きなパーセンテージ；

(v i) P D - 1 + 免疫エフェクター細胞、T I M - 3 + 免疫エフェクター細胞、L A G - 3 + 免疫エフェクター細胞、K L R G 1 + 免疫エフェクター細胞、C D 2 7 - 免疫エフェクター細胞、活性化したT_{EFF}細胞、活性化したT_{REG}細胞、活性化したT H 1、活性化したT H 2 細胞、刺激されたメモリー細胞もしくは後期Tメモリー細胞の1つもしくは複数またはこれらの組合せを含むバイオマーカー；または

(v i i) 表10のバイオマーカープロファイル

を有するまたは有するものとして同定される、請求項 1 または 5 - 1 0 のいずれか一項に記載の方法または請求項 2 - 1 0 のいずれか一項に記載の使用のための細胞。

【請求項 1 3】

部分応答者が、

(i) 応答者よりも、C A R 発現細胞集団(例えば、C A R 1 9 + 細胞集団)において P D - 1 + / L A G - 3 + 細胞の高いパーセンテージまたは

(i i) 応答者よりも、C A R 発現細胞集団(例えば、C A R 1 9 + 細胞集団)において P D - 1 + / T I M - 3 + 細胞の高いパーセンテージ

を有するかまたは有するものとして同定される；

請求項 1 または 5 - 1 0 のいずれか一項に記載の方法または請求項 2 - 1 0 のいずれか一項に記載の使用のための細胞。

【請求項 1 4】

(i) アフェレーシスサンプル中の C D 8 + C D 2 7 + C D 4 5 R O - T 細胞の存在が、C A R 発現細胞療法[例えば、C A R 1 9 療法(例えば C T L 0 1 9 療法)]に対する対象の応答の正の予測因子である；

(i i) アフェレーシスサンプル中の P D 1 + C A R + および L A G 3 + または T I M 3 + T 細胞の高いパーセンテージが、C A R 発現細胞療法[例えば、C A R 1 9 療法(例えば、C T L 0 1 9 療法)]に対する対象の応答の予後不良の予測因子である；または

(i i i) K L R G 1、C D 5 7、C D 2 7、C D 1 2 2 または C D 6 2 L の 1、2、3、4 つ以上(全て)の遺伝子発現が、C T L 0 1 9 療法に対する患者の応答を予測する、

請求項 1 または 5 - 1 3 のいずれか一項に記載の方法または請求項 2 - 1 3 のいずれか一項に記載の使用のための細胞。

【請求項 1 5】

再発者が、C 5 o r f 3 2、C C L 1 7、C S F 1、C T S L 1、E M P 1、E P A S 1、G C L M、G K、G P R 5 6、H M O X 1、I K B I P、I L 1 0、I L 1 3、I L 1 R N、I L 4、I L 5、I L 9、M I R 1 5 5、P A N X 2、P G A M 4、P R K A R 1 B、T N F R S F 1 1 A、T N F R S F 1 B、T N F R S F 8、V T R N A 1 - 3 または Z N F 2 8 2 の 1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0 以上の上昇したレベルを有するかまたは有するものとして同定される；

請求項 1 または 5 - 1 0 のいずれか一項に記載の方法または請求項 2 - 1 0 のいずれか一項に記載の使用のための細胞。

【請求項 1 6】

応答者(例えば、完全応答者または部分応答者)が、以下のプロファイル：

(i) 参照値、例えば、非応答者の C D 2 7 + 免疫エフェクター細胞の数と比較して、大きな数の C D 2 7 + 免疫エフェクター細胞を有すること；

(i i) 参照値、例えば、非応答者の C D 8 + T 細胞の数と比較して、大きな数の C D 8 + T 細胞を有すること；

(i i i) 参照値、例えば、非応答者の 1 つまたは複数のチェックポイント性抑制因子を発現している細胞の数と比較して、1 つまたは複数のチェックポイント性抑制因子、例えば、P D - 1、L A G - 3、T I M - 3 もしくは K L R G - 1 から選択されるチェックポイント性抑制因子または組合せを発現している細胞の低い数を有すること；あるいは

(i v) 参照値、例えば、非応答者の休止 T_{EFF} 細胞、休止 T_{REG} 細胞、ナイーブ C D 4

細胞、刺激されていないメモリー細胞または初期メモリー T 細胞の数と比較して、休止 T_{EFF} 細胞、休止 T_{REG} 細胞、幼若細胞もしくは初期メモリー T 細胞の 1、2、3 以上

(全て)またはこれらの組合せの大きな数を有すること

の 1、2、3 以上(または全て)を有する、請求項 1、5 - 1 1 または 1 3 のいずれか一項に記載の方法または請求項 2 - 1 1 または 1 3 のいずれか一項に記載の使用のための細胞。

【請求項 1 7】

(a) 請求項 1、2 または 4 に記載の(vi)のサイトカインのレベルまたは活性が、サイ

トカイン CCL20 / MIP3a、IL17A、IL6、GM-CSF、IFN、IL10、IL13、IL2、IL21、IL4、IL5、IL9 もしくは TNF の、1、2、3、4、5、6、7、8 つ以上 (もしくは全て) またはこれらの組合せから選択される ;

(b) (vii)における15%以上の形質導入効率が、増加した応答性または減少した再発を指し示す ;

(c) CD19 CAR 発現細胞遺伝子シグネチャーが、CD19 CAR 発現細胞遺伝子シグネチャーを含む、少なくとも5、6、7、8、9 つまたは10の遺伝子の発現についての値を含む ; または

(d) 応答者または再発者の状態の前記値が、表1A、1B、17、18または20に挙げた、0.1または0.01未満のFDRのp値を有するバイオマーカーの1、2、3、4、5、10、20以上(例えば、全て)のレベルまたは活性の測定値を含む

請求項1、5-16のいずれか一項に記載の方法または請求項2-16のいずれか一項に記載の使用のための細胞。

【請求項18】

CAR 発現細胞産物、例えば、CAR19 発現細胞産物サンプル(例えば、CTL019)の効力を評価する方法であって、前記方法が、

(i) CAR 発現細胞産物中の、例えば、CD4 + T細胞集団またはCD8 + T細胞集団における、CD27 および CD45RO (例えば、CD27 + CD45RO-) 免疫エフェクター細胞のレベルまたは活性 ;

(ii) CAR 発現細胞産物中の、休止 T_{EFF}細胞、休止 T_{REG}細胞、幼若 T細胞(例えば、幼若 CD4 もしくは CD8 細胞またはガンマ / デルタ T細胞) もしくは初期メモリー T細胞の1、2、3以上(例えば、全て) またはこれらの組合せのレベルまたは活性 ;

(iii) CAR 発現細胞産物中の、活性化した T_{EFF}細胞、活性化した T_{REG}細胞、加齢 T細胞(例えば、加齢 CD4 もしくは CD8 細胞) もしくは後期メモリー T細胞の1、2、3以上(例えば、全て) またはこれらの組合せのレベルまたは活性 ;

(iv) CAR 発現細胞産物中の、免疫細胞消耗マーカー、例えば、1、2 つ以上の免疫チェックポイント性抑制因子(例えば、PD-1、TIM-3 および / またはLAG-3) のレベルまたは活性 ;

(v) 表1A、表1B、表7A、表7B、表8、表9、表10、表14(例えば、CCL20、IL-17a および / または IL-6)、表16、表17、表18、表20、図2B に挙げたバイオマーカー、PD-1、LAG-3、TIM-3、CD57、CD27、CD122、CD62L、KLRG1 または CD19 CAR 発現細胞遺伝子セットシグネチャーの1、2、3、4、5、10、20以上のレベルまたは活性 ;

(vi) CAR 発現細胞産物サンプル、例えば、CAR19 発現細胞産物サンプル(例えば、CTL019)中の、サイトカインのレベルまたは活性(例えば、サイトカインレポーター)であって、サイトカインが、表16に挙げたサイトカインの1、2、3、4、5以上(または全て)から選択される、レベルまたは活性 ;

(vii) 産物における CAR 発現細胞の形質導入効率 ;

(viii) サンプル[例えば、アフエレーシスサンプルまたは CAR 発現細胞産物サンプル、例えば、CAR19 発現細胞産物サンプル(例えば、CTL019)]中の、CD27 + PD-1 - 細胞の量、例えば、 1×10^7 細胞以上の量 ; あるいは

(ix) T_{REG}細胞または細胞集団のレベルまたは活性の1、2、3、4、5、6、7、8 つ以上(例えば、全て)についての値を獲得することを含み、

(i)、(ii)、(vi)、(vii)、(viii) またはこれらの任意の組合せにおける増加が、CAR 発現細胞産物の増加した効力を指し示し、

(iii)、(iv)、(ix) またはこれらの任意の組合せにおける増加が、CAR 発現細胞産物の減少した効力を指し示す、方法。

【請求項19】

(i) サイトカインが、CCL20/MIP3a、IL17A、IL6、GM-CSF、IFN、IL10、IL13、IL2、IL21、IL4、IL5、IL9もしくはTNFの1、2、3、4、5、6、7、8つ以上(もしくは全て)またはこれらの組合せから選択される；

(ii) 15%以上の形質導入効率が、増加した効力を指し示す

請求項18に記載の方法。

【請求項20】

CAR発現細胞産物、例えば、CAR19発現細胞産物サンプル(例えば、CTL019)の製造を最適化するための方法であって、前記方法が、

(1) CAR発現細胞(例えば、CAR発現免疫エフェクター細胞の集団)を含むサンプルを獲得すること；

(2) CAR発現細胞をインビトロで活性化すること；

(3)(i) CAR発現細胞産物中の、例えば、CD4+T細胞集団またはCD8+T細胞集団における、CD27およびC_D45RO(例えば、CD27+CD45RO-)免疫エフェクター細胞のレベルまたは活性；

(ii) CAR発現細胞産物中の、休止T_{EFF}細胞、休止T_{REG}細胞、幼若T細胞(例えば、幼若CD4もしくはCD8細胞またはガンマ/デルタT細胞)、もしくは初期メモリーT細胞の1、2、3以上(例えば、全て)またはこれらの組合せのレベルまたは活性；

(iii) CAR発現細胞産物中の、活性化したT_{EFF}細胞、活性化したT_{REG}細胞、加齢T細胞(例えば、加齢CD4もしくはCD8細胞)もしくは後期メモリーT細胞の1、2、3以上(例えば、全て)またはこれらの組合せのレベルまたは活性；

(iv) CAR発現細胞産物中の、免疫細胞消耗マーカー、例えば、1、2つ以上の免疫チェックポイント性抑制因子(例えば、PD-1、TIM-3および/またはLAG-3)のレベルまたは活性；

(v) 表1A、表1B、表7A、表7B、表8、表9、表10、表14(例えば、CCL20、IL-17aおよび/またはIL-6)、表16、表17、表18、表20、図2Bに挙げたバイオマーカー、PD-1、LAG-3、TIM-3、CD57、CD27、CD122、CD62L、KLRG1またはCD19 CAR発現細胞遺伝子セットシグネチャーの1、2、3、4、5、10、20以上のレベルまたは活性；

(vi) CAR発現細胞産物サンプル、例えば、CAR19発現細胞産物サンプル(例えば、CTL019)中のサイトカインのレベルまたは活性であって、サイトカインが、表16に挙げたサイトカインの1、2、3、4、5つ以上(または全て)から選択される、レベルまたは活性；

(vii) 産物におけるCAR発現細胞の形質導入効率；

(viii) サンプル[例えば、アフエレーシスサンプルまたはCAR発現細胞産物サンプル、例えば、CAR19発現細胞産物サンプル(例えば、CTL019)]中のCD27+PD-1-細胞の量、例えば、 1×10^7 細胞以上の量；あるいは

(ix) T_{REG}細胞または細胞集団のレベルまたは活性の1、2、3、4、5、6、7、8つ以上(例えば、全て)を決定することによって、活性化したCAR発現細胞の効力を評価することによって産物の製造を最適化することを含み、

(i)、(ii)、(vi)、(vii)、(viii)またはこれらの任意の組合せにおける増加が、CAR発現細胞産物の増加した効力を指し示し、

(iii)、(iv)、(ix)またはこれらの任意の組合せにおける増加が、CAR発現細胞産物の減少した効力を指し示す、方法。

【請求項21】

(a) 方法が、(i)、(ii)、(vi)、(vii)、(viii)もしくはこれらの任意の組合せのいずれかに増加または(iii)、(iv)、(ix)もしくはこれらの任意の組合せのいずれかに減少を有する細胞を、濃縮する、例えば、単離する工程をさらに含む；

(b) サイトカインのレベルまたは活性が、サイトカインCCL20/MIP3a、IL

17A、IL6、GM-CSF、IFN、IL10、IL13、IL2、IL21、IL4、IL5、IL9もしくはTNF またはこれらの組合せの1つまたは複数から選択され、適宜、該方法が、例えばCD25枯渇、GITR枯渇、mTOR阻害またはこれらの組合せを介してT_{REG}細胞を枯渇させる工程をさらに含み；

(c) 請求項20に記載の(i)、(ii)、(iii)、(iv)、(v)、(vi)、(vii)、(viii)、(ix)

またはこれらの任意の組合せ(例えば、全て)が、インビトロ活性化後に評価される；

(d) CAR発現細胞療法が、CTL019を含む、

請求項20に記載の方法。

【請求項22】

対象に、薬剤、例えば、mTOR阻害剤および/またはチェックポイント阻害剤を用いた処置、例えば、前処置または同時処置、例えば、CAR発現細胞療法の開始前の前処置またはCAR発現細胞療法後の処置が施される；

請求項1または5-21のいずれか一項に記載の方法または請求項2-17のいずれか一項に記載の使用のための細胞。

【請求項23】

(a) がんが、CD19の発現に関連する；

(b) がんが、血液がんである；または

(c) がんまたは血液がんが、B細胞急性リンパ性白血病(B-ALL)、T細胞急性リンパ性白血病(T-ALL)、急性リンパ性白血病(ALL)、慢性骨髄性白血病(CML)、慢性リンパ球性白血病(CLL)、B細胞前骨髄球性白血病、芽球性形質細胞様樹状細胞の新生物、パーキットリンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、ヘアリーセル白血病、小細胞型または大細胞型濾胞性リンパ腫、悪性リンパ増殖性状態、MALTリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、多発性骨髄腫、脊髄形成異常および骨髄異形成症候群、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、形質芽細胞リンパ腫、形質細胞様樹状細胞の新生物およびワルデンシュトレーム型マクログロブリン血症からなる群から選択される

請求項1または5-22のいずれか一項に記載の方法または請求項2-17または21のいずれか一項に記載の使用のための細胞。

【請求項24】

がんを有する対象におけるCAR発現細胞療法の成功率についての予後診断を提供するためのキットであって、前記キットが：

表1A、表1B、表7A、表7B、表8、表9、表10、表14(例えば、CCL20、IL-17aおよび/またはIL-6)、表17、表18、表20、図2Bに挙げた遺伝子、PD-1、LAG-3、TIM-3、CD57、CD27、CD122、CD62L、KLRG1および/またはCD19 CAR発現細胞遺伝子セットシグネチャーの1つまたは複数のレベルまたは活性を特異的に検出する試薬のセット；ならびに

前記キットを使用するための説明書を含み；

使用のための前記説明書が、検出された発現レベルの1つまたは複数が参照レベルと異なる、例えば、これよりも大きい場合、対象がCAR発現細胞療法に対して正の応答をする可能性がより大きいと定め、

ここで、適宜、

試薬のセットが、前記遺伝子セットから発現されたmRNAの発現を検出する、または試薬のセットが、前記遺伝子セットによってコードされるポリペプチドの発現を検出する、キット。

【請求項25】

メモリーと作動可能に連結した少なくとも1つのプロセッサを含む、対象におけるがんを評価するためのシステムであって、前記少なくとも1つのプロセッサが、実行したときに、以下：

(i) サンプル(例えば、アフエレーシスサンプルまたは製造されたCAR発現細胞産物サンプル)中の、例えば、CD4+T細胞集団またはCD8+T細胞集団における、CD2

7およびCD45RO(例えば、CD27+CD45RO-)免疫エフェクター細胞のレベルまたは活性；

(ii)サンプル(例えば、アフエーシスサンプルまたは製造されたCAR発現細胞産物サンプル)中の、休止T_{EFF}細胞、休止T_{REG}細胞、幼若T細胞(例えば、幼若CD4もしくはCD8細胞またはガンマ/デルタT細胞)もしくは初期メモリーT細胞の1、2、3以上(例えば、全て)またはこれらの組合せのレベルまたは活性；

(iii)サンプル(例えば、アフエーシスサンプルまたは製造されたCAR発現細胞産物サンプル)中の、活性化したT_{EFF}細胞、活性化したT_{REG}細胞、加齢T細胞(例えば、加齢CD4もしくはCD8細胞)もしくは後期メモリーT細胞の1、2、3以上(例えば、全て)またはこれらの組合せのレベルまたは活性；

(iv)サンプル(例えば、アフエーシスサンプルまたは製造されたCAR発現細胞産物サンプル)中の、免疫細胞消耗マーカー、例えば、1、2つ以上の免疫チェックポイント性抑制因子(例えば、PD-1、TIM-3および/またはLAG-3)のレベルまたは活性；

(v)表1A、表1B、表7A、表7B、表8、表9、表10、表14(例えば、CCL20、IL-17aおよび/またはIL-6)、表16、表17、表18、表20、図2Bに挙げたバイオマーカー、PD-1、LAG-3、TIM-3、CD57、CD27、CD122、CD62L、KLRG1またはCD19 CAR発現細胞遺伝子セットシグネチャーの1、2、3、4、5、10、20以上のレベルまたは活性；

(vi)CAR発現細胞産物サンプル、例えば、CAR19発現細胞産物サンプル(例えば、CTL019)中の、サイトカインのレベルまたは活性(例えば、サイトカインレパートリーの質)であって、サイトカインが、表16に挙げたサイトカインの1、2、3、4、5つ以上(または全て)から選択される、レベルまたは活性；

(vii)製造されたCAR発現細胞産物サンプルにおける、CAR発現細胞の形質導入効率；あるいは

(viii)サンプル[例えば、アフエーシスサンプルまたはCAR発現細胞産物サンプル、例えば、CAR19発現細胞産物サンプル(例えば、CTL019)]中の、CD27+PD-1-細胞の量、例えば、 1×10^7 細胞以上の量、の1、2、3、4、5、6、7以上(全て)の測定値を含む、応答者または再発者の状態の値を獲得し、応答者の状態の値の決定に応じて；

対象を完全応答者、部分応答者、非応答者、再発者または非再発者として同定すること；

CAR発現細胞療法を投与することを推奨すること；

CAR発現細胞療法の投薬の選択または変更を推奨すること；

CAR発現細胞療法のスケジュールまたは時間経過の選択または変更を推奨すること；

例えば、非応答者または部分応答者に、CAR発現細胞療法と組み合わせて追加的な薬剤、例えば、チェックポイント阻害剤、例えば、本明細書記載のチェックポイント阻害剤を投与することを推奨すること；

CAR発現細胞療法を用いた処置の前に、非応答者または部分応答者に、対象におけるナイーブT細胞の数を増加させる治療を投与することを推奨すること；

CAR発現細胞療法の製造プロセスを改変することを推奨すること、例えば、非応答者または部分応答者として同定された対象について、CARをコードする核酸を導入する前に、例えば、ナイーブT細胞を濃縮すること；

患者に注入する前に、CAR発現細胞産物を改変することを推奨すること；

臨床有効性を達成するために、CAR発現細胞の注入用量を調整することを推奨すること；

例えば、非応答者または部分応答者または再発者について、代替療法を投与することを推奨すること；

例えば、非応答者または部分応答者について、代替療法、例えば、特定のがんの種類についての標準治療の選択を推奨すること；あるいは

対象が、非応答者または再発者であるかまたはこれとして同定される場合、例えば、CD

25の枯湯、シクロホスファミド、抗GITR抗体、mTOR阻害剤またはこれらの組合せの投与によって、T_{REG}細胞集団および/またはT_{REG}遺伝子シグネチャーを減少させることを推奨すること

の1、2、3、4、5、6、7以上(例えば、全て)を実施するように構成されている、システム。

专利名称(译)	用于预测对嵌合抗原受体治疗的治疗反应及其用途的生物标志物		
公开(公告)号	JP2018501463A5	公开(公告)日	2018-11-22
申请号	JP2017518895	申请日	2015-10-07
[标]申请(专利权)人(译)	瑞士商诺华公司 宾夕法尼亚大学		
申请(专利权)人(译)	诺华公司 宾夕法尼亚大学的受托人		
[标]发明人	フェリペ・ベドジャ ハンス・ビッター ジェニファー・プログドン コリン・ドーフマイアー アビシエク・ガーグ デイビッド・グラス ジョアン・マニック ジャン・ジェイ・メレンホースト マイケル・シー・ミローン レオン・マーフィー エレナ・オーランド ニコラス・ウィルコックス		
发明人	フェリペ・ベドジャ ハンス・ビッター ジェニファー・プログドン コリン・ドーフマイアー アビシエク・ガーグ デイビッド・グラス ジョアン・マニック ジャン・ジェイ・メレンホースト マイケル・シー・ミローン レオン・マーフィー エレナ・オーランド ニコラス・ウィルコックス		
IPC分类号	G01N33/53 G01N33/48 G01N33/574 G01N33/49 A61P35/00 A61P35/02 A61K35/17 A61K31/675 A61K39/395 A61P43/00 A61K45/00 C12Q1/68 C12M3/00		
CPC分类号	C12Q1/6886 A61K39/0011 A61K2039/5158 C12N5/0636 C12Q2600/118 C12Q2600/158 G01N33/574 G01N33/57426 G01N2800/52		
FI分类号	G01N33/53.ZNA.Y G01N33/48.M G01N33/574 G01N33/49.K G01N33/53.D G01N33/53.M G01N33/53. P A61P35/00 A61P35/02 A61K35/17.Z A61K31/675 A61K39/395.N A61P43/00.111 A61K45/00 C12Q1 /68.A C12M3/00.Z G01N33/53.K		
F-TERM分类号	2G045/AA01 2G045/AA24 2G045/AA26 2G045/CA25 2G045/DA12 2G045/DA13 2G045/DA14 2G045 /DA36 2G045/FA37 2G045/FB02 2G045/FB03 2G045/JA01 4B029/AA07 4B029/BB11 4B029/BB20 4B029/FA12 4B063/QA19 4B063/QQ03 4B063/QQ08 4B063/QQ42 4B063/QQ52 4B063/QR08 4B063 /QR32 4B063/QR35 4B063/QR42 4B063/QR55 4B063/QR62 4B063/QS25 4B063/QX01 4C084/AA17 4C084/AA19 4C084/NA14 4C084/NA20 4C084/ZB26 4C084/ZB27 4C084/ZC20 4C085/AA15 4C085 /BB01 4C085/EE01 4C086/AA01 4C086/AA02 4C086/DA35 4C086/MA01 4C086/MA04 4C086/NA14 4C086/ZB26 4C086/ZB27 4C086/ZC41 4C087/AA01 4C087/AA02 4C087/BB37 4C087/BB64 4C087 /NA14 4C087/ZB26 4C087/ZB27 4C087/ZC20		

代理人(译) 田中，三夫
山崎 宏
富田健二

优先权 62/144682 2015-04-08 US
62/061553 2014-10-08 US

其他公开文献 JP2018501463A

摘要(译)

公开了癌症生物标志物及其使用方法。