

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載  
 【部門区分】第3部門第2区分  
 【発行日】令和6年10月3日(2024.10.3)

【国際公開番号】WO2022/076606  
 【公表番号】特表2023-546359(P2023-546359A)  
 【公表日】令和5年11月2日(2023.11.2)  
 【年通号数】公開公報(特許)2023-207  
 【出願番号】特願2023-521133(P2023-521133)  
 【国際特許分類】

10

A 6 1 K 35/17(2015.01)  
 A 6 1 P 35/00(2006.01)  
 A 6 1 K 31/675(2006.01)  
 A 6 1 K 31/7076(2006.01)  
 A 6 1 P 43/00(2006.01)  
 A 6 1 K 31/185(2006.01)  
 A 6 1 K 38/20(2006.01)  
 C 0 7 K 14/55(2006.01)  
 C 0 7 K 16/28(2006.01)

【F I】

20

A 6 1 K 35/17  
 A 6 1 P 35/00  
 A 6 1 K 31/675  
 A 6 1 K 31/7076  
 A 6 1 P 43/00 1 2 1  
 A 6 1 K 31/185  
 A 6 1 K 38/20  
 C 0 7 K 14/55 Z N A  
 C 0 7 K 16/28

30

【手続補正書】  
 【提出日】令和6年9月25日(2024.9.25)  
 【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】

非小細胞肺癌(N S C L C)の治療を必要とする対象または患者におけるN S C L Cを治療する方法において使用するための腫瘍浸潤リンパ球(T I L)の集団であって、前記対象または前記患者が、

40

i . < 1%のPD - L 1の所定の腫瘍割合スコア(T P S)、

i i . 1% ~ 49%のPD - L 1のT P Sスコア、または

i i i . 1つ以上のドライバー変異の所定の非存在のうちの少なくとも1つを有して

おり、

T I Lの集団が、N S C L Cの治療を必要とする対象または患者への投与のためのものである、腫瘍浸潤リンパ球(T I L)の集団。

【請求項2】

前記方法が、

50

( a ) 前記対象または前記患者から切除された腫瘍から第 1 の T I L 集団を取得及び / または受容することと、

( b ) 前記第 1 の T I L 集団を閉鎖系に付加することと、

( c ) I L - 2 を含む細胞培養培地中で前記第 1 の T I L 集団を培養することによって第 1 の拡張を行い、第 2 の T I L 集団を産生することであって、前記第 1 の拡張が、第 1 のガス透過性表面積を提供する密閉容器内で行われ、前記第 1 の拡張が、約 3 ~ 14 日間行われて、前記第 2 の T I L 集団を取得し、ステップ ( b ) からステップ ( c ) への移行が、前記系を開くことなく起こる、前記第 2 の T I L 集団を産生することと、

( d ) 前記第 2 の T I L 集団の前記細胞培養培地を追加の I L - 2、O K T - 3、及び抗原提示細胞 ( A P C ) で補充することによって第 2 の拡張を行い、第 3 の T I L 集団を産生することであって、前記第 2 の拡張が、約 7 ~ 14 日間行われて、前記第 3 の T I L 集団を取得し、前記第 3 の T I L 集団が、治療的 T I L 集団であり、前記第 2 の拡張が、第 2 のガス透過性表面積を提供する密閉容器内で行われ、ステップ ( c ) からステップ ( d ) への移行が、前記系を開くことなく起こる、前記第 3 の T I L 集団を産生することと、

( e ) ステップ ( d ) から取得された前記治療的 T I L 集団を採取することであって、ステップ ( d ) からステップ ( e ) への移行が、前記系を開くことなく起こる、前記採取することと、

( f ) ステップ ( e ) から採取された前記 T I L 集団を注入バッグに移すことであって、ステップ ( e ) から ( f ) への移行が、前記系を開くことなく起こる、前記移すことと、

( g ) 凍結保存プロセスを使用して、ステップ ( f ) からの前記採取された T I L 集団を含む前記注入バッグを凍結保存することと、

( h ) 治療上有効な投与量の前記第 3 の T I L 集団を、ステップ ( g ) の前記注入バッグから前記対象または前記患者に投与することと、を含む、請求項 1 に記載の使用のための腫瘍浸潤リンパ球 ( T I L ) の集団。

【請求項 3】

前記 N S C L C が、抗 P D - 1 及び / または抗 P D - L 1 抗体での治療に対して不応性または耐性である、請求項 1 又は 2 に記載の使用のための腫瘍浸潤リンパ球 ( T I L ) の集団。

【請求項 4】

前記 第 1 の T I L 集団が、外科的切除、針生検、コア生検、小生検、または他の手段によって、前記対象もしくは前記患者の N S C L C 腫瘍から取得される、請求項 2 又は 3 に記載の使用のための腫瘍浸潤リンパ球 ( T I L ) の集団。

【請求項 5】

前記方法が、

( a ) 外科的切除、針生検、コア生検、小生検、または前記対象もしくは前記患者からの腫瘍細胞と T I L 細胞との混合物を含有する試料を取得するための他の手段から第 1 の T I L 集団を取得及び / または受容することと、

( c ) 前記第 1 の T I L 集団を第 1 の細胞培養培地と接触させることと、

( d ) 前記第 1 の細胞培養培地中で前記第 1 の T I L 集団の初期拡張 (すなわち、プライミングによる第 1 の拡張) を行い、第 2 の T I L 集団を取得することであって、前記第 2 の T I L 集団が、前記第 1 の T I L 集団よりも数が少なくとも 5 倍多く、前記第 1 の細胞培養培地が、I L - 2 を含み、任意選択で、前記プライミングによる第 1 の拡張が、1 ~ 8 日の期間にわたって起こる、前記第 2 の T I L 集団を取得することと、

( e ) 第 2 の細胞培養培地中で前記第 2 の T I L 集団の急速拡張を行い、第 3 の T I L 集団を取得することであって、前記第 2 の細胞培養培地が、I L - 2、O K T - 3 (抗 C D 3 抗体)、及び任意選択で照射された同種異系末梢血単核細胞 ( P B M C ) を含み、前記急速拡張が、14 日以下の期間にわたって行われ、任意選択で、前記急速拡張が、前記急速拡張の開始後 1 日、2 日、3 日、4 日、5 日、6 日、7 日、8 日、9 日または 10

10

20

30

40

50

日にわたって進行することができる、前記第3のT I L集団を取得することと、

( f ) 前記第3のT I L集団を採取することと、

( g ) 前記第3のT I L集団の治療上有効な部分を前記N S C L Cを有する前記対象または前記患者に投与することと、を含む、請求項1に記載の使用のための腫瘍浸潤リンパ球(T I L)の集団。

【請求項6】

前記患者または前記対象が、E G F R阻害剤、B R A F阻害剤、A L K阻害剤、c - R o s阻害剤、R E T阻害剤、E R B B 2阻害剤、B R C A阻害剤、M A P 2 K 1阻害剤、P I K 3 C A阻害剤、C D K N 2 A阻害剤、P T E N阻害剤、U M D阻害剤、N R A S阻害剤、K R A S阻害剤、N F 1阻害剤、M E T阻害剤、T P 5 3阻害剤、C R E B B P阻害剤、K M T 2 C阻害剤、K M T 2 D変異、A R I D 1 A変異、R B 1阻害剤、A T M阻害剤、S E T D 2阻害剤、F L T 3阻害剤、P T P N 1 1阻害剤、F G F R 1阻害剤、E P 3 0 0阻害剤、M Y C阻害剤、E Z H 2阻害剤、J A K 2阻害剤、F B X W 7阻害剤、C C N D 3阻害剤、及びG N A 1 1阻害剤による治療のために適応されていないN S C L Cを有する、請求項1～5のいずれか一項に記載の使用のための腫瘍浸潤リンパ球(T I L)の集団。

10

【請求項7】

前記N S C L Cが、P D - L 1の発現が低い、または全くない、請求項1～6のいずれか一項に記載の使用のための腫瘍浸潤リンパ球(T I L)の集団。

【請求項8】

前記N S C L Cが、  
 i . 化学療法剤による治療に対して不応性または耐性であり、  
 i i . V E G F - A阻害剤による治療に対して不応性または耐性であり、  
 i i i . 化学療法剤で治療されていたが、現在は化学療法剤で治療されておらず、任意選択で、前記N S C L Cが< 1 %のT P Sを有しており、  
 i v . V E G F - A阻害剤で治療されていたが、現在はV E G F - A阻害剤で治療されておらず、任意選択で、前記N S C L Cが< 1 %のT P Sを有しており、  
 v . 化学療法剤及び/またはV E G F - A阻害剤で治療されていたが、現在は化学療法剤及び/またはV E G F - A阻害剤で治療されておらず、任意選択で、前記N S C L Cが< 1 %のT P Sを有しており、  
 任意選択で、前記N S C L Cが、抗P D - 1及び/または抗P D - L 1抗体で以前に治療されておらず、更に任意選択で、前記N S C L Cが、抗P D - 1及び/または抗P D - L 1抗体で以前に治療されておらず、化学療法剤及び/またはV E G F - A阻害剤で以前に治療されており、任意選択で、前記N S C L Cが、現在は化学療法剤及び/またはV E G F - A阻害剤で治療されておらず、任意選択で、前記N S C L Cが、< 1 %のT P Sを有しており、任意選択で、前記N S C L Cが、P D - L 1の発現が低い、または全くなく、あるいは  
 任意選択で、前記N S C L Cが、抗P D - 1及び/または抗P D - L 1及び/または抗P D - L 2抗体で以前に治療されており、任意選択で、前記N S C L Cが、化学療法剤及び/またはV E G F - A阻害剤で以前に治療されており、更に任意選択で、前記N S C L Cが、抗P D - 1または抗P D - L 1抗体に対して不応性または耐性であり、任意選択で、前記N S C L Cが、抗P D - 1及び/または抗P D - L 1抗体で以前に治療されており、前記腫瘍割合スコアが、抗P D - 1及び/または抗P D - L 1抗体治療の前に決定されている、請求項1～7のいずれか一項に記載の使用のための腫瘍浸潤リンパ球(T I L)の集団。

20

30

40

【請求項9】

前記N S C L Cが、抗P D - 1及び/または抗P D - L 1抗体で以前に治療されておらず、ベースラインで巨大腫瘍病変を有するか、あるいは、前記N S C L Cが、抗P D - 1及び/または抗P D - L 1抗体で以前に治療されており、ベースラインで巨大腫瘍病変を有しており、任意選択で、前記N S C L Cが、化学療法剤で治療されており、ベースライ

50

ンで巨大腫瘍病変を有しており、更に任意選択で、前記NSCLCが、化学療法剤及び/またはVEGF-A阻害剤で治療されていたが、現在は化学療法剤及び/またはVEGF-A阻害剤で治療されておらず、巨大腫瘍病変を有しており、最大腫瘍直径が、横断面もしくは冠状面のいずれかで測定して7cmより大きいか、または腫れたリンパ節が20mm以上の短軸直径を有する場合、巨大腫瘍病変が示される、請求項1～8のいずれか一項に記載の使用のための腫瘍浸潤リンパ球(TIL)の集団。

【請求項10】

前記NSCLCが、

- i. ネオアジュバントまたはアジュバント療法を含まない、少なくとも2つの以前の全身治療過程に対して不応性または耐性であり、
- ii. ニボルマブ、ペムブロリズマブ、JS001、TSR-042、ピジリズマブ、BGB-A317、SHR-1210、REGN2810、MDX-1106、PDR001、クローン由来の抗PD-1：RMP1-14、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、ならびにそれらバイオシミラーからなる群から選択される抗PD-1または抗PD-L1抗体に対して不応性または耐性であり、
- iii. ペムブロリズマブまたはそのバイオシミラーに対して不応性または耐性であり、
- iv. ボルマブまたはそのバイオシミラーに対して不応性または耐性であり、
- v. 抗CTLA-4抗体に対して、任意選択で、抗CTLA-4抗体及びペムブロリズマブまたはそのバイオシミラーに対して、そして/あるいは、抗CTLA-4抗体、及びニボルマブまたはそのバイオシミラーに対して不応性または耐性であり、任意選択で、前記抗CTLA-4抗体が、イピリムマブまたはそのバイオシミラーであり、
- vi. デュルバルマブまたはそのバイオシミラーに対して不応性または耐性であり、
- vii. アテゾリズマブまたはそのバイオシミラーに対して不応性または耐性であり、そして/あるいは
- viii. アベルマブまたはそのバイオシミラーに対して不応性または耐性である、請求項1～9のいずれか一項に記載の使用のための腫瘍浸潤リンパ球(TIL)の集団。

10

20

【請求項11】

- 前記化学療法剤が、白金ダブルット化学療法剤(複数可)であり、任意選択で、前記白金ダブルット化学療法剤療法が、
- i) シスプラチン及びカルボプラチンからなる群から選択される第1の化学療法剤と、
  - ii) ビノレルビン、ゲムシタピン及びタキサン(例えば、パクリタキセル、ドセタキセルまたはnab-パクリタキセルを含む)からなる群から選択される第2の化学療法剤と、
- を含み、
- 任意選択で、前記第1及び/または第2の化学療法剤を含む前記化学療法剤が、ペメトレキセドとの組み合わせであり、
- 更に任意選択で、前記NSCLCが、カルボプラチン、パクリタキセル、ペメトレキセド、及びシスプラチンを含む併用療法に対して不応性または耐性であり、そして/あるいは、前記NSCLCが、カルボプラチン、パクリタキセル、ペメトレキセド、シスプラチン、ニボルマブ、及びイピリムマブを含む併用療法に対して不応性または耐性である、請求項8～10のいずれか一項に記載の使用のための腫瘍浸潤リンパ球(TIL)の集団。

30

40

【請求項12】

- i. 前記NSCLCが、VEGF-A阻害剤に対して不応性または耐性であり、任意選択で、前記VEGF-A阻害剤が、ベパシズマブ、ラニビズマブ、及びイクルクマブからなる群から選択され、
- ii. 前記NSCLCが、1つ以上のドライバー変異の非存在または存在について分析されており、任意選択で、1つ以上のドライバー変異が存在せず、更に任意選択で、前記NSCLC治療が、1つ以上のドライバー変異の存在または非存在とは無関係であり、任意選択で、前記1つ以上のドライバー変異が、EGFR変異、EGFR挿入、KRAS変異、BRAF変異、ALK変異、c-ROS変異、c-ROS変異、EML4-ALK、及びMET変異からなる群から選択され、任意選択で、前記EGFR変異が、NSCLCが

50

ら小細胞肺癌（SCLC）への腫瘍形質転換をもたらし、  
 i i i . 前記NSCLC治療が、高腫瘍変異負荷（高-TMB）及び/またはマイクロサ  
 テライト不安定性-高（MSI-高）状態の存在または非存在とは無関係であるか、ある  
 いは、前記NSCLCが、高-TMB及び/またはMSI-高状態を示し、  
 i v . 前記IL-2が、存在する場合、前記第1の細胞培養培地中に1000IU/mL  
 ~6000IU/mLの間の初期濃度で存在し、そして/あるいは、前記IL-2が、存  
 在する場合、前記第2の細胞培養培地中に1000IU/mL~6000IU/mLの間  
 の初期濃度で存在し、前記OKT-3抗体が、約30ng/mLの初期濃度で存在し、  
 v . 前記初期拡張が、存在する場合、ガス透過性容器を使用して行われ、そして/ある  
 いは、前記急速拡張が、存在する場合、ガス透過性容器を使用して行われ、  
 v i . 前記第1の細胞培養培地が、存在する場合、IL-4、IL-7、IL-15、I  
 L-21、及びそれらの組み合わせからなる群から選択されるサイトカインをさらに含み  
 、そして/あるいは前記第2の細胞培養培地が、存在する場合、IL-4、IL-7、I  
 L-15、IL-21、及びそれらの組み合わせからなる群から選択されるサイトカイン  
 をさらに含み、  
 v i i . 前記方法が、前記第3のTIL集団を前記患者に投与する前に、骨髄非破壊的リ  
 ンパ球枯渇レジメンで前記患者を治療するステップをさらに含み、任意選択で、前記骨髄  
 非破壊的リンパ球枯渇レジメンが、シクロホスファミドを60mg/m<sup>2</sup>/日の用量で2  
 日間投与し、続いてフルダラビンを25mg/m<sup>2</sup>/日の用量で5日間投与するステップ  
 を含むか、あるいは、前記骨髄非破壊的リンパ球枯渇レジメンが、シクロホスファミドを  
 60mg/m<sup>2</sup>/日の用量で、及びフルダラビンを25mg/m<sup>2</sup>/日の用量で2日間投  
 与し、続いてフルダラビンを25mg/m<sup>2</sup>/日の用量で3日間投与するステップを含み  
 、任意選択で、前記シクロホスファミドが、メスナとともに投与される  
 v i i i . 前記方法が、前記患者への前記第3のTIL集団の投与の翌日に開始するIL  
 -2レジメンで前記患者を治療するステップをさらに含むか、あるいは前記患者への前記  
 第3のTIL集団の投与と同日に開始するIL-2レジメンで前記患者を治療するステッ  
 プをさらに含み、  
 i x . 前記IL-2レジメンが、許容範囲まで8時間毎に15分間のボラス静脈内注入  
 として投与される、600,000もしくは720,000IU/kgのアルデスロイキン、  
 またはそのバイオシミラーもしくはバリエーションを含む高用量IL-2レジメンであり  
 、そして/あるいは  
 x . 前記方法が、治療上有効なTIL集団を投与するステップを含み、治療上有効なTIL  
 集団が、約 $2.3 \times 10^{10}$  ~ 約 $1.3.7 \times 10^{10}$  TILを含む、請求項1~11の  
 いずれか一項に記載の使用のための腫瘍浸潤リンパ球（TIL）の集団。

10

20

30

【請求項13】

前記初期拡張が、21日以内の期間にわたって行われ、任意選択で、前記初期拡張が、  
 7日以内の期間にわたって行われ、そして/あるいは前記急速拡張が、7日以内の期間に  
 わたって行われる、請求項5~12のいずれか一項に記載の使用のための腫瘍浸潤リンパ  
 球（TIL）の集団。

【請求項14】

ステップ(c)における前記第1の拡張及びステップ(d)における前記第2の拡張が  
 、各々11日の期間内に個別に行われ、そして/あるいは、ステップ(a)~(f)が、  
 約10日~約24日で行われ、任意選択で、ステップ(a)~(f)が、約10日~約2  
 2日で行われる、請求項2~4または6~13のいずれか一項に記載の方法。

40

50