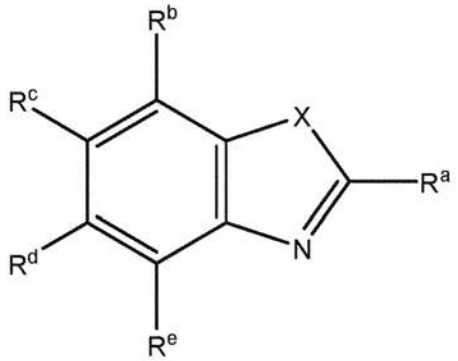
【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】令和3年2月18日(2021.2.18)

【公表番号】特表2020-503351(P2020-503351A)
【公表日】令和2年1月30日(2020.1.30)
【年通号数】公開・登録公報2020-004
【出願番号】特願2019-536179(P2019-536179)
【国際特許分類】
Ａ６１Ｋ　35/17　(2015.01)
Ｃ１２Ｎ　5/0783　(2010.01)
Ａ６１Ｐ　35/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　35/02　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　45/00　(2006.01)
【ＦＩ】
Ａ６１Ｋ　35/17　Ｚ
Ｃ１２Ｎ　5/0783
Ａ６１Ｐ　35/00
Ａ６１Ｐ　35/02
Ａ６１Ｋ　45/00

【手続補正書】
【提出日】令和3年1月5日(2021.1.5)
【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】
癌を処置する方法において使用するための腫瘍浸潤リンパ球（ＴＩＬ）の集団であって、前記方法が：
（ａ）患者から腫瘍を切除するステップであって、前記腫瘍は、ＴＩＬの第１の集団を含む、ステップ；
（ｂ）前記腫瘍を腫瘍断片に断片化するステップ；
（ｃ）前記腫瘍断片を第１の細胞培養培地と接触させるステップ；
（ｄ）前記第１の細胞培養培地中で前記ＴＩＬの第１の集団の初期増殖を行ってＴＩＬの第２の集団を得るステップであって、前記ＴＩＬの第２の集団の数は、前記ＴＩＬの第１の集団よりも少なくとも５倍多く、前記第１の細胞培養培地は、ＩＬ－２を含む、ステップ；
（ｅ）第２の細胞培養培地中で前記ＴＩＬの第２の集団の急速増殖を行ってＴＩＬの第３の集団を得るステップであって、前記ＴＩＬの第３の集団の数は、前記急速増殖の開始から７日後に前記ＴＩＬの第２の集団よりも少なくとも５０倍多く、前記第２の細胞培養培地は、ＩＬ－２、ＯＫＴ－３（抗ＣＤ３抗体）及び照射同種異系末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）を含み、前記急速増殖は、１４日以下の期間にわたって行われる、ステップ；
（ｆ）前記ＴＩＬの第３の集団を回収するステップ；及び
（ｇ）前記ＴＩＬの第３の集団の治療有効部分を、前記癌を有する患者に投与するステップ
を含み、前記第１の細胞培養培地若しくは前記第２の細胞培養培地のいずれか又は前記第１の細胞培養培地及び前記第２の細胞培養培地の両方は、カリウムチャネルアゴニストを

さらに含み、
前記カリウムチャネルアゴニストは、$K_{Ca}3.1$（ＩＫチャネル）アゴニストであり、前記$K_{Ca}3.1$アゴニストが、式（１）：
【化１】



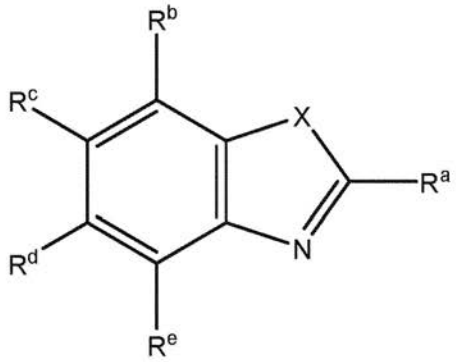
式(1)

（式中、
R^aは、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、チオール、（$C_{1\sim6}$）アルキル、－NH_2及び－NR^1R^2から選択され；
R^1及びR^2は、独立して、Ｈ又は（$C_{1\sim6}$）アルキルであり；
Ｘは、Ｓ、Ｏ及びＮＨからなる群から選択され；
R^b及びR^cは、水素、（$C_{1\sim6}$）アルキル、（$C_{1\sim6}$）アルコキシル、ハロ、ニトロ、アリール、ヘテロアリール、（$C_{1\sim6}$）アルキル及び（$C_{3\sim7}$）シクロアルキルからなる群から独立して選択されるか、又はR^b及びR^cは、それらが結合されている炭素原子と共に、アリール、ナフチル、アントリル、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキル環からなる群から選択される環を形成し；及び
R^d及びR^eは、水素、（$C_{1\sim6}$）アルキル、（$C_{1\sim6}$）アルコキシル、ハロ、ニトロ、アリール、ヘテロアリール、（$C_{1\sim6}$）アルキル及び（$C_{3\sim7}$）シクロアルキルからなる群から独立して選択されるか、又はR^d及びR^eは、それらが結合されている炭素原子と共に、アリール、ナフチル、アントリル、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキル環からなる群から選択される環を形成し；
ただし、R^bとR^cとが環を形成する場合、R^dとR^eとは、環を形成せず、及びR^dとR^eとが環を形成する場合、R^bとR^cとは、環を形成しない）
の化合物又はその薬学的に許容される塩、共結晶、溶媒和物若しくはプロドラッグである、腫瘍浸潤リンパ球（ＴＩＬ）の集団。
【請求項２】
腫瘍から腫瘍浸潤リンパ球（ＴＩＬ）の集団を調製するためのエクスビボ方法であって、
（ａ）前記腫瘍を断片化するステップ；
（ｂ）第１の細胞培養培地中でＴＩＬの第１の集団の初期増殖を行ってＴＩＬの第２の集団を得るステップであって、前記ＴＩＬの第２の集団の数は、前記ＴＩＬの第１の集団よりも少なくとも５倍多く、前記第１の細胞培養培地は、ＩＬ－２を含む、ステップ；
（ｃ）第２の細胞培養培地中で前記ＴＩＬの第２の集団の急速増殖を行ってＴＩＬの第３の集団を得るステップであって、前記ＴＩＬの第３の集団の数は、前記急速増殖の開始から７日後に前記ＴＩＬの第２の集団よりも少なくとも５０倍多く、前記第２の細胞培養培地は、ＩＬ－２、ＯＫＴ－３（抗ＣＤ３抗体）、照射同種異系末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）を含み、前記急速増殖は、１４日以下の期間にわたって行われる、ステップ；
（ｄ）前記ＴＩＬの第３の集団を回収するステップ

を含み、前記第１の細胞培養培地若しくは前記第２の細胞培養培地のいずれか又は前記第１の細胞培養培地及び前記第２の細胞培養培地の両方は、カリウムチャネルアゴニストをさらに含み、

前記カリウムチャネルアゴニストは、$K_{Ca}3.1$（ＩＫチャネル）アゴニストであり、前記$K_{Ca}3.1$アゴニストが、式（１）：

【化２】



式(1)

（式中、

R^aは、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、チオール、（$C_{1\sim6}$）アルキル、－NH_2及び－NR^1R^2から選択され；

R^1及びR^2は、独立して、Ｈ又は（$C_{1\sim6}$）アルキルであり；

Ｘは、Ｓ、Ｏ及びＮＨからなる群から選択され；

R^b及びR^cは、水素、（$C_{1\sim6}$）アルキル、（$C_{1\sim6}$）アルコキシル、ハロ、ニトロ、アリール、ヘテロアリール、（$C_{1\sim6}$）アルキル及び（$C_{3\sim7}$）シクロアルキルからなる群から独立して選択されるか、又はR^b及びR^cは、それらが結合されている炭素原子と共に、アリール、ナフチル、アントリル、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキル環からなる群から選択される環を形成し；及び

R^d及びR^eは、水素、（$C_{1\sim6}$）アルキル、（$C_{1\sim6}$）アルコキシル、ハロ、ニトロ、アリール、ヘテロアリール、（$C_{1\sim6}$）アルキル及び（$C_{3\sim7}$）シクロアルキルからなる群から独立して選択されるか、又はR^d及びR^eは、それらが結合されている炭素原子と共に、アリール、ナフチル、アントリル、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキル環からなる群から選択される環を形成し；

ただし、R^bとR^cとが環を形成する場合、R^dとR^eとは、環を形成せず、及びR^dとR^eとが環を形成する場合、R^bとR^cとは、環を形成しない）

の化合物又はその薬学的に許容される塩、共結晶、溶媒和物若しくはプロドラッグである、方法。

【請求項３】

前記第１の細胞培養培地及び前記第２の細胞培養培地の両方は、前記$K_{Ca}3.1$アゴニストをさらに含む、請求項１に記載の腫瘍浸潤リンパ球（ＴＩＬ）の集団又は請求項２に記載の方法。

【請求項４】

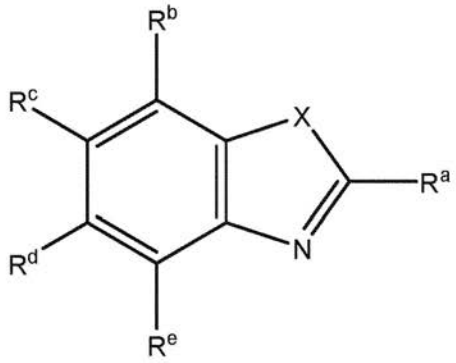
（ｉ）前記第１の細胞培養培地中の前記$K_{Ca}3.1$アゴニストの濃度は、１～１０００ｎＭ、任意選択により約１００ｎＭであるか、

（ｉｉ）前記第１の細胞培養培地中の前記$K_{Ca}3.1$アゴニストの濃度は、０．１～１００ｍＭ、任意選択により約５０ｍＭであるか、

（ｉｉｉ）前記初期増殖は、２１日以下の期間、任意選択により１１日以下の期間にわたって行われるか、そして／あるいは

（ｉｖ）前記急速増殖は、７日以下の期間にわたって行われる、
請求項１又は３に記載の腫瘍浸潤リンパ球（ＴＩＬ）の集団又は請求項２又は３に記載の方法。
【請求項５】
（ｉ）前記ＩＬ－２は、前記第１の細胞培養培地中に１０００ＩＵ／ｍＬ～６０００ＩＵ／ｍＬの初期濃度で存在するか、
（ｉｉ）前記第２の細胞培養培地中において、前記ＩＬ－２は、１０００ＩＵ／ｍＬ～６０００ＩＵ／ｍＬの初期濃度で存在し、及び前記ＯＫＴ－３抗体は、約３０ｎｇ／ｍＬの初期濃度で存在するか、
（ｉｉｉ）前記初期増殖は、ガス透過性容器を使用して行われるか、
（ｉｖ）前記急速増殖は、ガス透過性容器を使用して行われるか、
（ｖ）前記第１の細胞培養培地は、ＩＬ－４、ＩＬ－７、ＩＬ－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むか、そして／あるいは
（ｖｉ）前記第２の細胞培養培地は、ＩＬ－４、ＩＬ－７、ＩＬ－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む、請求項１、３又は４に記載の腫瘍浸潤リンパ球（ＴＩＬ）の集団又は請求項２～４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６】
（ｉ）前記ＴＩＬの第２の集団は、前記カリウムチャネルアゴニストなしで得られたＴＩＬの参照集団に対して増加している、ＣＤ８$^{+}$ＣＤ２８$^{+}$、ＣＤ８$^{+}$ＣＤ２７$^{+}$、ＣＤ８$^{+}$ＣＤ２７$^{+}$ＣＤ２８$^{+}$、ＣＣＲ７$^{+}$及びそれらの組み合わせからなる群から選択される表現型を有するＴ細胞の集団を含み、前記ＴＩＬの第２の集団における前記表現型は、前記ＴＩＬの参照集団に対して少なくとも５％増加しているか、
（ｉｉ）前記ＴＩＬの第３の集団は、前記カリウムチャネルアゴニストなしで得られたＴＩＬの参照集団に対して増加している、ＣＤ８$^{+}$ＣＤ２８$^{+}$、ＣＤ８$^{+}$ＣＤ２７$^{+}$、ＣＤ８$^{+}$ＣＤ２７$^{+}$ＣＤ２８$^{+}$、ＣＣＲ７$^{+}$及びそれらの組み合わせからなる群から選択される表現型を有するＴ細胞の集団を含み、前記ＴＩＬの第３の集団における前記表現型は、前記ＴＩＬの参照集団に対して少なくとも５％増加しているか、
（ｉｉｉ）前記ＴＩＬの第２の集団は、前記カリウムチャネルアゴニストなしで得られたＴＩＬの参照集団に対して分化度が低い表現型を有するＴ細胞の集団を含むか、そして／あるいは
（ｉｖ）前記ＴＩＬの第３の集団は、前記カリウムチャネルアゴニストなしで得られたＴＩＬの参照集団に対して分化度が低い表現型を有するＴ細胞の集団を含む、請求項１、３～５のいずれか一項に記載の腫瘍浸潤リンパ球（ＴＩＬ）の集団又は請求項２～５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７】
（ｉ）前記癌は、黒色腫、卵巣癌、子宮頸癌、肺癌、膀胱癌、乳癌、頭頸部癌、腎細胞癌、急性骨髄性白血病、結腸直腸癌、肉腫、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）又はトリプルネガティブ乳癌、二重抵抗性黒色腫及びブドウ膜（眼内）黒色腫から選択されるか、又は
（ｉｉ）前記癌は、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、エストロゲン受容体陽性（ＥＲ$^{+}$）乳癌、プロゲステロン受容体陽性（ＰＲ$^{+}$）乳癌、ヒト上皮増殖因子受容体２（ＨＥＲ２$^{+}$）乳癌、トリプルポジティブ乳癌（ＥＲ$^{+}$／ＰＲ$^{+}$／ＨＥＲ２$^{+}$）、トリプルネガティブ乳癌（ＥＲ$^{-}$／ＰＲ$^{-}$／ＨＥＲ２$^{-}$）、二重抵抗性黒色腫及びブドウ膜（眼内）黒色腫からなる群から選択される
請求項１、３～６のいずれか一項に記載の腫瘍浸潤リンパ球（ＴＩＬ）の集団又は請求項２～６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８】
前記方法が更に：
（ｉ）前記患者への前記ＴＩＬの第３の集団の投与の翌日に開始する、前記カリウムチ

ャネルアゴニストで前記患者を処置するステップ；
（ｉｉ）前記患者から腫瘍を切除する前記ステップ前に前記カリウムチャネルアゴニストで前記患者を処置するステップ；
（ｉｉｉ）前記ＴＩＬの第３の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処置するステップ、任意選択により、前記骨髄非破壊的リンパ球枯渇レジメンは、６０ｍｇ／ｍ^{2}／日の用量で２日間にわたってシクロホスファミドを投与し、続いて２５ｍｇ／ｍ^{2}／日の用量で５日間にわたってフルダラビンを投与するステップを含む；
（ｉｖ）前記患者への前記ＴＩＬの第３の集団の投与の翌日に開始する、高用量ＩＬ－２レジメンで前記患者を処置するステップ、任意選択により、前記高用量ＩＬ－２レジメンは、許容量まで８時間ごとに１５分のボーラス静脈内注入として投与される６００，０００又は７２０，０００ＩＵ／ｋｇのアルデスロイキン又はそのバイオシミラー若しくは変異体を含む、請求項１、３～５のいずれか一項に記載の腫瘍浸潤リンパ球（ＴＩＬ）の集団。
【請求項９】
ＩＬ－２と、カリウムチャネルアゴニストとを含む細胞培養培地であって、
前記カリウムチャネルアゴニストは、$K_{Ca}3.1$（ＩＫチャネル）アゴニストであり、前記$K_{Ca}3.1$アゴニストが、式（１）：
【化３】



式(1)

（式中、
R^{a}は、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、チオール、（$C_{1\sim6}$）アルキル、－NH_{2}及び－$NR^{1}R^{2}$から選択され；
R^{1}及びR^{2}は、独立して、Ｈ又は（$C_{1\sim6}$）アルキルであり；
Ｘは、Ｓ、Ｏ及びＮＨからなる群から選択され；
R^{b}及びR^{c}は、水素、（$C_{1\sim6}$）アルキル、（$C_{1\sim6}$）アルコキシル、ハロ、ニトロ、アリール、ヘテロアリール、（$C_{1\sim6}$）アルキル及び（$C_{3\sim7}$）シクロアルキルからなる群から独立して選択されるか、又はR^{b}及びR^{c}は、それらが結合されている炭素原子と共に、アリール、ナフチル、アントリル、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキル環からなる群から選択される環を形成し；及び
R^{d}及びR^{e}は、水素、（$C_{1\sim6}$）アルキル、（$C_{1\sim6}$）アルコキシル、ハロ、ニトロ、アリール、ヘテロアリール、（$C_{1\sim6}$）アルキル及び（$C_{3\sim7}$）シクロアルキルからなる群から独立して選択されるか、又はR^{d}及びR^{e}は、それらが結合されている炭素原子と共に、アリール、ナフチル、アントリル、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキル環からなる群から選択される環を形成し；
ただし、R^{b}とR^{c}とが環を形成する場合、R^{d}とR^{e}とは、環を形成せず、及びR^{d}とR^{e}とが環を形成する場合、R^{b}とR^{c}とは、環を形成しない）

の化合物又はその薬学的に許容される塩、共結晶、溶媒和物若しくはプロドラッグである、細胞培養培地。

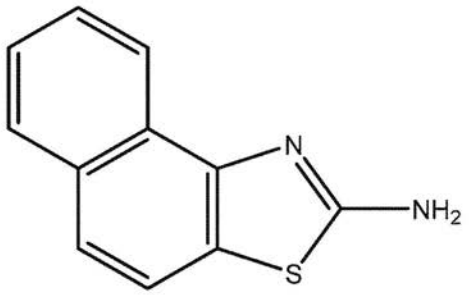
【請求項１０】

抗ＣＤ３抗体又はその断片、変異体若しくはバイオシミラーと、末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）とをさらに含む、請求項９に記載の細胞培養培地。

【請求項１１】

（ｉ）前記$K_{Ca}3.1$アゴニストは、ナフト［１，２－ｄ］チアゾール－２－イルアミン（ＳＫＡ－３１）：

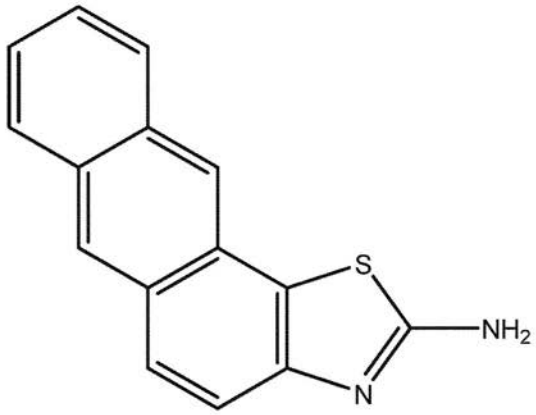
【化４】



又はその薬学的に許容される塩、共結晶、溶媒和物若しくはプロドラッグであるか、

（ｉｉ）前記$K_{Ca}3.1$アゴニストは、アントラ［２，１－ｄ］チアゾール－２－イルアミン（ＳＫＡ－２０）：

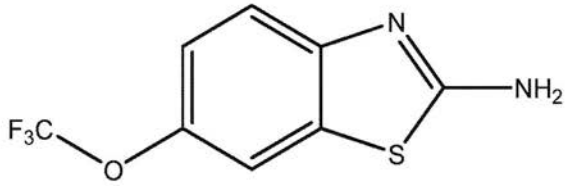
【化５】



又はその薬学的に許容される塩、共結晶、溶媒和物若しくはプロドラッグであるか、あるいは

（ｉｉｉ）前記$K_{Ca}3.1$アゴニストは、リルゾール：

【化６】



又はその薬学的に許容される塩、共結晶、溶媒和物若しくはプロドラッグである、請求項１に記載の腫瘍浸潤リンパ球（ＴＩＬ）の集団、請求項２に記載の方法、又は請求項９に記載の細胞培養培地。

【請求項１２】

前記K_{Ca}３．１アゴニストは、

５－メチルナフト［１，２－ｄ］オキサゾール－２－アミン；
５－エチルナフト［１，２－ｄ］オキサゾール－２－アミン；
５－プロピルナフト［１，２－ｄ］オキサゾール－２－アミン；
５－シクロプロピルナフト［１，２－ｄ］オキサゾール－２－アミン；
５－（ｔｅｒｔ－ブチル）ナフト［１，２－ｄ］オキサゾール－２－アミン；
５－フルオロナフト［１，２－ｄ］オキサゾール－２－アミン；
５－クロロナフト［１，２－ｄ］オキサゾール－２－アミン；
５－ブロモナフト［１，２－ｄ］オキサゾール－２－アミン；
５－ヨードナフト［１，２－ｄ］オキサゾール－２－アミン；
２－アミノナフト［１，２－ｄ］オキサゾール－５－カルボニトリル；
ナフト［１，２－ｄ］オキサゾール－２，５－ジアミン；
N^5－メチルナフト［１，２－ｄ］オキサゾール－２，５－ジアミン；
N^5，N^5－ジメチルナフト［１，２－ｄ］オキサゾール－２，５－ジアミン；
N^5－エチルナフト［１，２－ｄ］オキサゾール－２，５－ジアミン；
５－（ピロリジン－１－イル）ナフト［１，２－ｄ］オキサゾール－２－アミン；
５－メトキシナフト［１，２－ｄ］オキサゾール－２－アミン；
５－トリフルオロメチルナフト［１，２－ｄ］オキサゾール－２－アミン；
５－メチルナフト［２，１－ｄ］オキサゾール－２－アミン；
５－エチルナフト［２，１－ｄ］オキサゾール－２－アミン；
５－プロピルナフト［２，１－ｄ］オキサゾール－２－アミン；
５－シクロプロピルナフト［２，１－ｄ］オキサゾール－２－アミン；
５－（ｔｅｒｔ－ブチル）ナフト［２，１－ｄ］オキサゾール－２－アミン；
５－フルオロナフト［２，１－ｄ］オキサゾール－２－アミン；
５－クロロナフト［２，１－ｄ］オキサゾール－２－アミン；
５－ブロモナフト［２，１－ｄ］オキサゾール－２－アミン；
５－ヨードナフト［２，１－ｄ］オキサゾール－２－アミン；
２－アミノナフト［２，１－ｄ］オキサゾール－５－カルボニトリル；
ナフト［２，１－ｄ］オキサゾール－２，５－ジアミン；
Ｎ５－メチルナフト［２，１－ｄ］オキサゾール－２，５－ジアミン；
Ｎ５，Ｎ５－ジメチルナフト［２，１－ｄ］オキサゾール－２，５－ジアミン；
Ｎ５－エチルナフト［２，１－ｄ］オキサゾール－２，５－ジアミン；
５－（ピロリジン－１－イル）ナフト［２，１－ｄ］オキサゾール－２－アミン；
５－メトキシナフト［２，１－ｄ］オキサゾール－２－アミン；
５－トリフルオロメチルナフト［２，１－ｄ］オキサゾール－２－アミン；及び
その薬学的に許容される塩、共結晶、溶媒和物又はプロドラッグ
からなる群から選択される、請求項１に記載の腫瘍浸潤リンパ球（ＴＩＬ）の集団、請求項２に記載の方法、又は請求項９に記載の細胞培養培地。

【請求項１３】

請求項９～１２のいずれか一項に記載の細胞培養培地を含むキット。

【請求項１４】

腫瘍をさらに含む、請求項１３に記載のキット。