

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2020年5月14日(14.05.2020)



(10) 国際公開番号

WO 2020/095949 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 48/00 (2006.01) A61K 35/17 (2015.01)
A61P 35/00 (2006.01) C12N 5/0783 (2010.01)
A61P 43/00 (2006.01) C12N 5/10 (2006.01)
C12M 1/00 (2006.01)

仲 崇宏(NAKA, Takahiro); 〒1631450 東京都新宿区西新宿 3 丁目 2 0 番 2 号 テルモ株式会社内 Tokyo (JP). 野崎 雄介(NOZAKI, Yusuke); 〒2590151 神奈川県足柄上郡中井町井ノ口 1 5 0 0 番地 テルモ株式会社内 Kanagawa (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2019/043503

(22) 国際出願日: 2019年11月6日(06.11.2019)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2018-209236 2018年11月6日(06.11.2018) JP

(71) 出願人: テルモ株式会社(TERUMO KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP]; 〒1510072 東京都渋谷区幡ヶ谷二丁目4 4 番 1 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 樋口 洋一 (HIGUCHI, Youichi); 〒2590151 神奈川県足柄上郡中井町井ノ口 1 5 0 0 番地 テルモ株式会社内 Kanagawa (JP).

(74) 代理人: 八田 国際特許業務法人(HATTA & ASSOCIATES); 〒1020084 東京都千代田区二番町 1 1 番地 9 ダイアパレス二番町 Tokyo (JP).

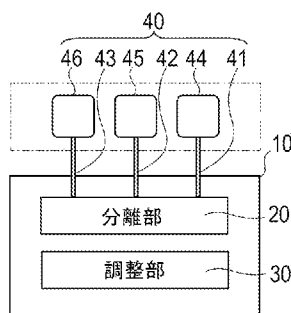
(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, 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,

(54) Title: CELL PRODUCTION SYSTEM, CELL PRODUCTION METHOD, MEDICAL APPARATUS, AND MEDICAL DEVICE

(54) 発明の名称: 細胞製造システム、細胞製造方法、医療装置及び医療デバイス

[図1]

100



20 Separation unit

30 Adjustment unit

(57) Abstract: [Problem] To provide a cell production system and a cell production method whereby cost can be reduced by reducing the number of steps in a treatment method that uses CAR-T cells. [Solution] The cell production system 100 pertaining to the present invention has: a separation unit 20 for separating T cells from blood of a patient; a flow channel device 40 configured so as to be airtight, into which can be introduced a drug for introducing a gene into T cells, and a reagent for washing T cells into which a gene is introduced; and an adjustment unit 30 provided with an introduction space for introduction of the flow channel device 40, the adjustment unit 30 being capable of adjusting a fluid supplied to the introduction space and the temperature of the introduction space.

[続葉有]

WO 2020/095949 A1

SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (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), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 一 国際調査報告 (条約第21条(3))

(57) 要約: 【課題】CAR-T細胞を用いた治療方法において工程数の減少によるコスト低減が可能な細胞製造システム及び細胞製造方法を提供する。【解決手段】本発明に係る細胞製造システム100は、患者の血液からT細胞を分離する分離部20と、気密に構成され、T細胞に遺伝子を導入する医薬品と、遺伝子を導入したT細胞を洗浄する試薬と、導入可能な流路デバイス40と、流路デバイス40を導入する導入空間を備え、導入空間の温度及び導入空間に供給される流体の調整が可能な調整部30と、を有する。

明 細 書

発明の名称：

細胞製造システム、細胞製造方法、医療装置及び医療デバイス

技術分野

[0001] 本発明は、細胞製造システム、細胞製造方法、医療装置及び医療デバイスに関する。

背景技術

[0002] キメラ抗原受容体（Chimeric Antigen Receptor。以下、「CAR」と称する）を用いた遺伝子改変T細胞療法（CAR-T療法）や遺伝子改変NK細胞療法（CAR-NK療法）が臨床応用されるようになってきている。CARは、一般的に抗体の単鎖可変領域を細胞外ドメインとし、それに膜貫通領域、CD3 ζ 及び共刺激シグナルを伝える分子の細胞内ドメインをつないだ構造を備える。抗体の特異性に従って抗原に結合することによってCAR遺伝子導入リンパ球は活性化し、がん細胞等の標的細胞を傷害する。CAR療法は、細胞の調整が比較的容易であり、高い細胞傷害活性を示し、持続的な効果を期待できる等の利点を有し、特に難治性や従来の治療法に抵抗性の症例に対する新たな治療手段として期待されている。CAR-T療法に関する技術には、例えば細胞内で生成したsiRNAを標的細胞に導入するステップが開示されている。

先行技術文献

特許文献

[0003] 特許文献1：特開2017-112982号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0004] CAR-T細胞を用いたがん治療法は、治療費が極めて高額であることから、コスト削減による大衆への普及が課題となっている。従来のCAR-T細胞を用いた治療方法では血液採取、輸送、T細胞分離、遺伝子導入、増殖

・ 拡大培養、洗浄、凍結、輸送、解凍・移植といった多くの工程を経ているため、その分、コストが嵩み易い。そのため、上述した従来のC A R－T細胞の作製に必要な工程を削減できる生体外での遺伝子導入方法が求められている。

[0005] そこで本発明は、C A R－T細胞を用いた治療方法において工程数の減少によるコスト低減が可能な細胞製造システム及び細胞製造方法を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0006] 上記目的を達成する本発明に係る細胞製造システムは、患者の血液からT細胞を分離する分離部と、気密に構成された流路と、前記T細胞に遺伝子を導入する試薬と、遺伝子を導入した前記T細胞を洗浄する試薬と、を備えた導入部と、前記T細胞に前記遺伝子を導入する導入空間を備え、前記導入空間の温度及び前記導入空間に供給される流体の調整が可能な調整部と、を有する。また、本発明に係る細胞製造方法は、分離部を用いて血液からT細胞を分離し、導入部を用いてT細胞に遺伝子を導入し、導入部を用いて遺伝子を導入したT細胞を洗浄する。また、本発明は上記調整部を備える医療装置である。また、本発明は上記流路を備える医療デバイスである。

発明の効果

[0007] 本発明に係る細胞製造システム、細胞製造方法、医療装置及び医療デバイスによれば、分離部、導入部、及び調整部によって上述した拡大培養工程等を省略できる。これにより、C A R－T細胞を用いた治療方法においてコスト低減を図ることができる。

図面の簡単な説明

[0008] [図1]本発明の一実施形態に係る細胞製造システムを示すブロック図である。
[図2]本発明の一実施形態に係る細胞製造方法を示すフローチャートである。

発明を実施するための形態

[0009] 以下、添付した図面を参照しながら、本発明の実施形態を説明する。

[0010] 図1は、本発明の一実施形態に係る細胞製造システム100を示すブロック図である。CAR-T療法は、細胞傷害性T細胞（Cytotoxic T-Lymphocytes：CTL）に癌特異的抗原の認識部位を遺伝子導入することにより、癌細胞を直接攻撃するものである。本実施形態に係る細胞製造システム100は、血液内科又は腫瘍内科等のBed-sideにおいて末期がん患者、特に造血系がんのStageⅣ等における難治性・再発性の血液がん等の治療に用いられる。

[0011] 細胞製造システム100は、図1に示すように設置デバイス10と、流路デバイス40と、を有する。本明細書において設置デバイス10は医療装置に相当し、流路デバイス40は医療デバイスに相当する。

[0012] （設置デバイス）

設置デバイス10は、図1に示すように分離部20と、調整部30と、を備える。分離部20は、本実施形態において遠心分離によって患者の血液からT細胞等の白血球を分離する。ただし、分離部20は、患者の血液からT細胞等の白血球を分離できれば、具体的な構成は遠心分離に限定されない。

[0013] 分離部は、血球分離剤を用いた分離、遠心エルトリエーション法を用いた分離、抗原抗体反応によるT細胞分離（フローサイトメトリー、マグネットビーズ、抗体付与カラム）によって患者の血液からT細胞等の白血球を分離・精製することができる。また、分離部は、上記以外にも決定論的横置換法（粒子サイズ分離）、及び分散法（浮力分離）によって患者の血液からT細胞等の白血球を分離・精製することができる。

[0014] 調整部30は、患者から採取したT細胞等の白血球（リンパ球）に対して遺伝子を特異的に導入する流路デバイス40を導入する導入空間を外部と隔離して形成する壁面（チャンバ又は部屋）を備える。調整部30は、導入空間の温度及び導入空間に導入される流体の調整を可能にしている。

[0015] 調整部30は、ヒータ等の熱源、圧縮機、蒸発器、凝縮器、膨張弁又はキャピラリーチューブ等を含む冷却装置、気相又は液相を含む断熱材、温度センサ及び制御部等の構成を備え、これらの動作によって導入空間の温度調整

を可能にしている。制御部はマイクロコンピュータ等を備え、温度センサによって導入空間の温度のモニタリングを行い、この結果に基づいてフィードバック制御を可能に構成している。また、調整部30は、圧縮機等の回転数を調整することによって導入空間に導入される流体の流量を調整するように構成している。さらに、調整部30は、導入空間にCO₂を導入可能に構成し、T/Cセンサ又はIRセンサによって導入空間のCO₂濃度をモニタリングし、制御部によって導入空間におけるCO₂濃度のフィードバック制御を可能に構成している。

[0016] また、調整部30は、既存のCAR-T治療に使用する細胞数よりも使用する細胞数を少なくするために以下の技術を用いることができる。すなわち、調整部30は、Tnaive (TNとも記載) / Tstem cell memory (TSCMとも記載) 細胞の濃縮、T細胞のPD1のマスキング、T細胞の薬剤徐放パーティクルの付与、腫瘍組織への局所投与等を行うことができる。これにより、T細胞のin vivo expansion 及びpersistenceを亢進することができる。

[0017] (流路デバイス)

流路デバイス40は、気密に構成され、T細胞に遺伝子を導入する医薬品と、遺伝子を導入したT細胞を洗浄する試薬と、を導入可能な流路を備える。流路デバイス40は、図1に示すように気密に構成された第1流路41、第2流路42、第3流路43と、を備える。

[0018] 第1流路41は、患者から採取された血液を収容した第1バッグ44と接続可能に構成している。設置デバイス10は、ポンプ機能を備えており、第1バッグ44に収容された血液は遺伝子が導入できるように第1流路41に流入しうる。

[0019] 第2流路42は、患者から採取した血液に導入する遺伝子等を含む核酸医薬品を収容した第2バッグ45に接続可能に構成している。本実施形態において遺伝子の導入には非ウイルス系のベクターを用いている。核酸医薬品について例示すれば、NY-ESO-1、MAGE-4、ネオアンチゲン等の

腫瘍特異的な抗原を認識するT細胞受容体を発現させるための遺伝子ベクターを挙げることができる。また、核酸医薬品は、CD19、CD20、ND2、Mesothelin、PSMA、EGFR、GPC3、VEGFR、NKGD等の腫瘍表面抗原を認識するCARを発現させるための遺伝子ベクターを挙げることができる。また、核酸医薬品は、サイトカイン等の生理活性物質の徐放や、PD1発現抑制等のT細胞の機能を高めるための改変を加える遺伝子ベクターを挙げることができる。

[0020] 非ウイルス系ベクターについて例示すれば、Fab'化抗体付与によるActive Targeting、リポソーム法等を挙げることができる。非ウイルス系ベクターについてさらに例示すれば、エレクトロポレーション法、プラズマ法、リン酸カルシウム法、レトロトランスポゾンベクター(PiggyBac、Sleeping Beauty)、CRISPER-Cas9法等を挙げることができる。

[0021] 第3流路43は、患者から採取した血液に遺伝子を導入したCAR-T細胞を収容する第3バッグ46に接続している。患者の血液に遺伝子が導入されたCAR-T細胞は、洗浄及び投与液への置換によって製造由来不純物を除去することができ、デバイス外での処理を行うことなく投与が可能となる。

[0022] 洗浄は、生体適合性に優れる、臨床グレードの試薬・バッファーを含む。洗浄試薬について例示すれば、PBS(Phosphate Buffered Salts)、すなわちリン酸緩衝生理食塩水等を挙げることができる。洗浄を行う技術について例示すれば、遠心操作によるものや、化学処理によるベクターの不活化、フィルターによる吸着等を挙げることができる。また、温度、ずり応力、電氣的刺激等を加えることにより、細胞の性質変化を起こし、前述した洗浄手法を効率化することも挙げることができる。なお、流路デバイス40は、単回使用を想定して使い捨て(ディスポーザブル)とすることができる。

[0023] (細胞製造方法)

次に本実施形態に係る細胞製造方法について説明する。図2は本実施形態に係る細胞製造方法を示すフローチャートである。まず、医師等は患者の末梢血を第1バッグ44に採取する（ST1）。

[0024] 次に、医師等は第1バッグ44から第1流路41を通じて末梢血を分離部20に移動させる。そして、分離部20において遠心分離により、患者の末梢血からT細胞を分離する（ST2）。分離されたT細胞は第3流路43を通じて第3バッグ46に収容する。

[0025] 次に、設置デバイス10のポンピング機能により、第2バッグ45に収容された非ウイルス性ベクターと遺伝子を含む核酸医薬品を第2流路42及び第3流路43を通じて、T細胞を収容した第3バッグ46に導入する（ST3）。次に、ベクターを導入したT細胞を収容した第3バッグ46にPBS等の洗浄液を導入し、洗浄を実施する（ST4）。

[0026] 次に医師等は、遺伝子を導入し、洗浄が行われたT細胞を患者に投与する（ST5）。

[0027] 以上、説明したように本実施形態に係る細胞製造システム100は、分離部20と、流路デバイス40と、調整部30と、を有する。分離部20及び調整部30を備えた設置デバイス10は医療装置に相当する。第1流路41、第2流路42及び第3流路43を備えた流路デバイス40は医療デバイスに相当する。

[0028] 本発明者は、患者の血液からCAR-T細胞を製造するCAR-T療法のコスト削減について鋭意検討したところ、従来のCAR-T製造工程の中でも細胞調整施設で行われる拡大培養工程に期間と工数がかかることを発見した。

[0029] 細胞の生体外処理を行わないCAR-T治療は、2017年に報告されている。同報告では、マウスに対してT細胞を特異的に遺伝子導入できるリポソームベクターを静脈投与することにより、生体内で直接CAR-T細胞を作製することに成功している。

[0030] 作製されたCAR-T細胞は、生体内で増殖し（*in vivo exp*

ansion)、従来の自家CAR-T治療と同等の有効性を示している。
また、従来の自家CAR-T治療では事前の抗がん剤処理を行わずに治療が可能であることがわかっている。上記報告からすれば、自家CAR-T細胞療法に必要なものはT細胞への遺伝子の導入であって、拡大培養工程は不要と考えられる。

[0031] これにより、従来、細胞調整施設で行っていた拡大培養工程を不要にでき、拡大培養工程に伴う人件費や施設投資費用等を削減することができる。

[0032] また、分離部20は、遠心分離によって患者の血液からT細胞等の白血球を分離することでCAR-T細胞を作製することができる。

[0033] また、本実施形態に係る細胞製造方法は、細胞製造システム100における分離部20を用いて患者の血液からT細胞を分離する。そして、流路デバイス40を用いてT細胞に遺伝子を導入し、流路デバイス40を用いて遺伝子を導入したT細胞を洗浄する。これにより、上記と同様に従来細胞調整施設で行っていた拡大培養工程を不要にでき、拡大培養工程に必要な人件費や施設投資費等を削減することができる。

[0034] なお、本発明は上述した実施形態にのみ限定されず、特許請求の範囲において種々の改変が可能である。

[0035] 上記では患者の血液からT細胞等の白血球を分離・精製した後にT細胞に非ウイルス性ベクターを導入する実施形態について説明したが、これに限定されない。上記以外にもT細胞の分離・精製と、遺伝子導入の間に治療効果の高いT細胞の亜集団を富化してもよい。

[0036] T細胞の亜集団は分化段階が早い順にNaive T細胞(TN)、Stem cell memory T細胞(TSCM)、Central memory T細胞(TCM)、Effector memory T細胞(TEM)、Effector T細胞(TEFF)がある。

[0037] 一般にTEMやTEFFは、細胞傷害物質の産生は多いが増殖能力が低く、in vivoでの総合的なTSCMが最も優れ、続いてTCMが優れる。TN自体は細胞傷害活性を持たないが、分化段階の進んだTSCMやTC

Mに増殖・分化する能力を有する。

- [0038] CAR-T開発企業やアカデミアでは、より分化段階の早いT細胞を増殖・濃縮する技術の研究が多くなされているが、そのほとんどはTCM細胞の富化に限定されている。製造におけるTNやTSCMの富化が困難な原因は、その*in vitro*での増殖性が良好でないためと考えられる。
- [0039] TN/TSCM分画を富化培養する手法として、IL7及びIL15の存在下で培養する報告がなされているが、健常人由来の末梢血単核球での富化であり、がん患者由来の末梢血単核球はあまりできていない。一方で、がん患者であっても分離直後の末梢血単核球にはTN/TSCM分画が25～30%存在し、自家治療を想定する場合はより分化段階の早い細胞を回収するために拡大培養を行わない方がよいと考えられる。
- [0040] TN/TSCM分画はCD45RA抗原を特徴的に発現していることが知られており、抗体カラム等の技術を用いてこれらを濃縮すれば、Bed-Side療法においてより治療効果の高いCAR-Tの作製が期待できる。
- [0041] また、細胞製造方法における遺伝子導入(ST3)と洗浄(ST4)の間には生理活性物質をT細胞に付与するようにしてもよい。生理活性物質について例示すれば、細胞増殖を活性化するサイトカイン類(IL2、IL7、IL15等)や免疫チェックポイント阻害剤(抗PD-1抗体、抗CTLA-4抗体)が挙げられる。
- [0042] 特に、がん患者由来のT細胞ではPD-1分子やCTLA-4分子が高発現していることが知られており、自家CAR-T療法における免疫チェックポイント阻害剤の利用は次世代の併用療法として期待できる。
- [0043] 通常、CAR-T療法と免疫チェックポイント阻害剤の併用は、それぞれを独立して投与するが、投与された免疫チェックポイント阻害剤がCAR-T細胞の抗原を効率的にマスクさせるようにするために免疫チェックポイント阻害剤の投与を増やす必要がある。
- [0044] サイトカインについては、血中での半減期が短く、単純な同時投与での効果は期待しにくい。これに対して、Bed-sideにおいて細胞製造シス

テムを用いることによって、投与直前のＴ細胞を効率よく活性化できることが期待できる。

[0045] また、上記では細胞製造方法の説明において患者の末梢血からのＴ細胞の分離（ＳＴ２）を行った後に遺伝子を含む核酸医薬品等をＴ細胞に導入する（ＳＴ３）と説明した。しかし、これに限定されず、上記ＳＴ２とＳＴ３を逆転させて、Ｔ細胞を含む末梢血に遺伝子を含む核酸医薬品等を導入した後に末梢血からＴ細胞を分離してもよい。また、細胞製造方法において説明した患者の末梢血の採取（ＳＴ１）と末梢血からのＴ細胞の分離（ＳＴ２）の代わりに、調整済みの末梢血単核球を出発材料としてもよい。

[0046] 本出願は、２０１８年１１月６日に出願された日本国特許出願第２０１８－２０９２３６号に基づいており、その開示内容は、参照により全体として引用されている。

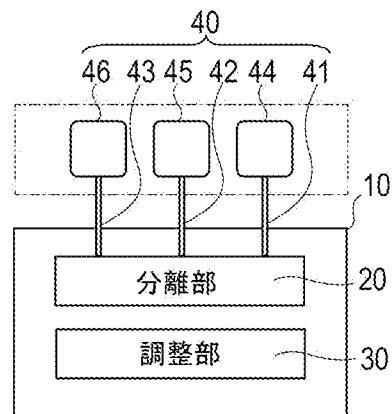
符号の説明

[0047] １０ 分離部、
２０ 調整部、
３０ 流路デバイス（医療デバイス）、
４０ 設置デバイス（医療装置）、
１００ 細胞製造システム。

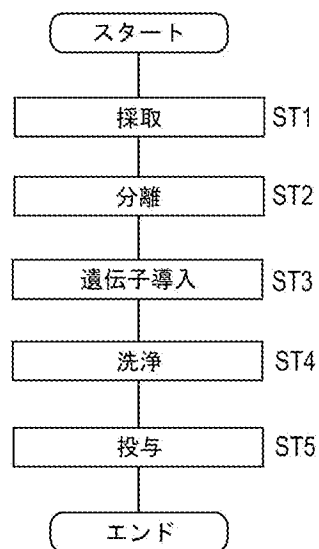
請求の範囲

- [請求項1] 患者の血液からT細胞を分離する分離部と、
気密に構成され、前記T細胞に遺伝子を導入する医薬品と、遺伝子を導入した前記T細胞を洗浄する試薬と、を導入可能な流路と、
前記流路を導入する導入空間を備え、前記導入空間の温度及び前記導入空間に供給される流体の調整が可能な調整部と、を有する細胞製造システム。
- [請求項2] 前記分離部は、遠心分離によって前記血液より白血球を分離する請求項1に記載の細胞製造システム。
- [請求項3] 請求項1に記載の細胞製造システムにおける前記分離部を用いて前記血液から前記T細胞を分離し、
前記流路を用いて前記T細胞に前記遺伝子を導入し、
前記流路を用いて前記遺伝子を導入した前記T細胞を洗浄する細胞製造方法。
- [請求項4] 前記T細胞に前記遺伝子を導入する前に前記T細胞の亜集団を前記T細胞に富化する請求項3に記載の細胞製造方法。
- [請求項5] 前記遺伝子を導入した前記T細胞を洗浄する前に前記T細胞に生理活性物質を付与する請求項3又は4に記載の細胞製造方法。
- [請求項6] 請求項1又は2に記載の前記分離部及び前記調整部を備える医療装置。
- [請求項7] 請求項1又は2に記載の前記流路を備える医療デバイス。

[図1]

100

[図2]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2019/043503

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 48/00(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i; C12M 1/00(2006.01)i; A61K 35/17(2015.01)i; C12N 5/0783(2010.01)i; C12N 5/10(2006.01)i

FI: C12M1/00 A; C12N5/10; C12N5/0783; A61P43/00 105; A61P35/00; A61K35/17 Z; A61K35/17 A; A61K48/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K48/00; A61P35/00; A61P43/00; C12M1/00; A61K35/17; C12N5/0783; C12N5/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan	1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan	1971-2020
Registered utility model specifications of Japan	1996-2020
Published registered utility model applications of Japan	1994-2020

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CAPLUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2018/015561 A1 (CELYAD) 25.01.2018 (2018-01-25) claims, page 22, line 33 to page 27, line 26, examples 2-3, fig. 1-10	1-7
X	JP 2017-535282 A (JUNO THERAPEUTICS, INC.) 30.11.2017 (2017-11-30) claims, paragraphs [0084], [0146]-[0186], examples, fig. 5, etc.	1-7
A	WO 2018/062075 A1 (GAIA BIOMEDICINE INC.) 05.04.2018 (2018-04-05) claims, fig. 1-2, etc.	1-7
A	WO 2017/117112 A1 (NOVARTUS AG) 06.07.2017 (2017-07-06) claims, page 51, line 14 to page 53, line 5, example 4, fig. 18	1-7
P, X	CN 109055222 A (JIANGNAN UNIVERSITY) 21.12.2018 (2018-12-21) claims, fig. 1-3	1-7

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.	☒ See patent family annex.
--	--

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 30 January 2020 (30.01.2020)	Date of mailing of the international search report 10 February 2020 (10.02.2020)
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2019/043503

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	CN 108841727 A (SOUTHEAST UNIVERSITY) 20.11.2018 (2018-11-20) claims, fig. 1	1-7
P, A	US 2019/0169572 A1 (LONZA WALKERSVILLE, INC.) 06.06.2019 (2019-06-06) whole document	1-7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2019/043503

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2018/015561 A1	25 Jan. 2018	JP 2019-521715 A claims, paragraphs [0127]-[0149], examples 2-3, fig. 1-10 EP 3487982 A1 CA 3031152 A AU 2017300843 A CN 109923204 A	
JP 2017-535282 A	30 Nov. 2017	US 2016/0122782 A1 claims, paragraphs [0084], [0156]- [0195], examples, fig. 5 WO 2016/073602 A1 EP 3215601 A1 TW 201636427 A AU 2015343121 A CA 2966538 A CN 107109438 A KR 10-2017-0092567 A	
WO 2018/062075 A1	05 Apr. 2018	US 2019/0194597 A1 claims, fig. 1-2 EP 3521412 A1 TW 201813677 A	
WO 2017/117112 A1	06 Jul. 2017	JP 2018-050502 A JP 2019-500874 A claims, paragraphs [0219]-[0225], example 4, fig. 18 US 2019/0269727 A1 EP 3397755 A1 CA 3009852 A AU 2016380262 A CN 109153975 A	
CN 109055222 A	21 Dec. 2018	(Family: none)	
CN 108841727 A	20 Nov. 2018	(Family: none)	
US 2019/0169572 A1	06 Jun. 2019	WO 2019/046766 A2 whole document	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） A61K 48/00(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i; C12M 1/00(2006.01)i; A61K 35/17(2015.01)i; C12N 5/0783(2010.01)i; C12N 5/10(2006.01)i FI: C12M1/00 A; C12N5/10; C12N5/0783; A61P43/00 105; A61P35/00; A61K35/17 Z; A61K35/17 A; A61K48/00		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC）） A61K48/00; A61P35/00; A61P43/00; C12M1/00; A61K35/17; C12N5/0783; C12N5/10 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2020年 日本国実用新案登録公報 1996-2020年 日本国登録実用新案公報 1994-2020年 国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CAlplus/MEDLINE/EMBASE/Biosis/WPIDS (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	WO 2018/015561 A1 (CELYAD) 25.01.2018 (2018-01-25) Claims, p.22 1.33 - p.27 1.26, exampl 2-3, Figure 1-10	1-7
X	JP 2017-535282 A (ジュノー セラピューティクス インコーポレイテッド) 30.11.2017 (2017-11-30) 特許請求の範囲, [0084], [0146]-[0186], 実施例, 図5など	1-7
A	WO 2018/062075 A1 (株式会社ガイアバイオメディシン) 05.04.2018 (2018-04-05) 請求の範囲, 図1~2など	1-7
A	WO 2017/117112 A1 (NOVARTUS AG) 06.07.2017 (2017-07-06) Claims, p.51 1.14 - p.53 1.5, example4, Figure18	1-7
P, X	CN 109055222 A (江南大学) 21.12.2018 (2018-12-21) 請求の範囲, 図1-3	1-7
P, X	CN 108841727 A (東南大学) 20.11.2018 (2018-11-20) 請求の範囲, 図1	1-7
☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☒ パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー “A” 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの “E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの “L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） “O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 “P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 “T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの “X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの “Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの “&” 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 30.01.2020		国際調査報告の発送日 10.02.2020
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		権限のある職員（特許庁審査官） 坂崎 恵美子 4N 9451 電話番号 03-3581-1101 内線 3448

C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
P, A	US 2019/0169572 A1 (LONZA WALKERSVILLE, INC.) 06.06.2019 (2019 - 06 - 06) Whole document	1-7

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2019/043503

引用文献			公表日	パテントファミリー文献	公表日
WO	2018/015561	A1	25.01.2018	JP 2019-521715 A 請求の範囲, [0127]- [0149], 実施例2-3, 図1-10 EP 3487982 A1 CA 3031152 A AU 2017300843 A CN 109923204 A	
JP	2017-535282	A	30.11.2017	US 2016/0122782 A1 Claims, [0084], [0156]- [0195], examples, Figure5 WO 2016/073602 A1 EP 3215601 A1 TW 201636427 A AU 2015343121 A CA 2966538 A CN 107109438 A KR 10-2017-0092567 A	
WO	2018/062075	A1	05.04.2018	US 2019/0194597 A1 Claims, Figure1-2 EP 3521412 A1 TW 201813677 A JP 2018-050502 A	
WO	2017/117112	A1	06.07.2017	JP 2019-500874 A 請求の範囲, [0219]- [0225], 実施例4, 図18 US 2019/0269727 A1 EP 3397755 A1 CA 3009852 A AU 2016380262 A CN 109153975 A	
CN	109055222	A	21.12.2018	(ファミリーなし)	
CN	108841727	A	20.11.2018	(ファミリーなし)	
US	2019/0169572	A1	06.06.2019	WO 2019/046766 A2 Whole document	