

【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5年5月16日(2023.5.16)

【国際公開番号】WO2020/227546
 【公表番号】特表2022-531474(P2022-531474A)
 【公表日】令和4年7月6日(2022.7.6)
 【年通号数】公開公報(特許)2022-122
 【出願番号】特願2021-566008(P2021-566008)
 【国際特許分類】

10

A 6 1 K 35/17(2015.01)
 C 1 2 N 5/0783(2010.01)
 C 1 2 N 5/10(2006.01)
 A 6 1 P 35/00(2006.01)
 A 6 1 K 35/15(2015.01)
 C 1 2 N 5/078(2010.01)
 C 1 2 N 15/12(2006.01)
 C 0 7 K 14/47(2006.01)
 C 0 7 K 19/00(2006.01)

【F I】

20

A 6 1 K 35/17 A
 C 1 2 N 5/0783
 C 1 2 N 5/10
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 K 35/15 A
 C 1 2 N 5/078
 C 1 2 N 15/12
 C 0 7 K 14/47
 C 0 7 K 19/00

30

【手続補正書】
 【提出日】令和5年5月8日(2023.5.8)
 【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】

腫瘍抗原特異的T細胞または前記腫瘍抗原特異的T細胞を含む細胞の増大化された集団を調製するための改善されたex vivo方法であって、

40

(a) 抗原提示細胞(APC)およびT細胞を含む免疫細胞の集団からCD14+細胞および/またはCD25+細胞を枯渇させ、これにより、APCおよびT細胞の第1の集団を含むCD14および/またはCD25が枯渇された免疫細胞の集団を形成するステップであって、前記免疫細胞の集団が、ヒト対象由来の生体試料に由来する、ステップと、
 (b) ステップ(a)の前記APCおよびT細胞の第1の集団を、第1の期間にわたり、
 (i) FMS様チロシンキナーゼ3受容体リガンド(FLT3L)、および
 (ii) (A)がんと有するヒト対象のがん細胞によって発現される少なくとも1種の腫瘍抗原エピトープ配列を含むポリペプチドまたは(B)前記ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド

50

の存在下でインキュベートし、これにより、刺激されたT細胞を含む細胞の集団を形成するステップと、

(c) ステップ(b)の前記刺激されたT細胞を増大化し、これにより、腫瘍抗原特異的T細胞を含む細胞の増大化された集団を形成するステップであって、前記腫瘍抗原特異的T細胞が、(i) ステップ(b) (ii)の前記少なくとも1種の腫瘍抗原エピトープ配列、および(ii) (b) (ii)の前記ヒト対象の前記がん細胞またはAPCによって発現されるMHCタンパク質を含む複合体に特異的であるT細胞を含む、ステップと、を含む方法。

【請求項2】

腫瘍抗原特異的T細胞を調製するための改善されたex vivo方法であって、
(a) 抗原提示細胞(APC)およびT細胞を含む免疫細胞の集団からCD14+細胞および/またはCD25+細胞を枯渇させ、これにより、APCおよびT細胞の第1の集団を含むCD14および/またはCD25が枯渇された免疫細胞の集団を形成するステップであって、前記免疫細胞の集団が、ヒト対象由来の生体試料に由来する、ステップと、

(b) APCおよびT細胞の第1の集団を含む前記CD14および/またはCD25が枯渇された免疫細胞の集団を、第1の期間にわたり、

(i) FMS様チロシンキナーゼ3受容体リガンド(FLT3L)、および

(ii) がんを有するヒト対象のがん細胞によって発現される少なくとも2種の異なる腫瘍抗原エピトープ配列を含むポリペプチドをコードするmRNA

の存在下でインキュベートし、これにより、刺激されたT細胞を含む細胞の集団を形成するステップと、

(c) ステップ(b)の前記刺激されたT細胞を増大化し、これにより、腫瘍抗原特異的T細胞を含む細胞の増大化された集団を形成するステップであって、前記腫瘍抗原特異的T細胞が、(i) ステップ(b) (ii)の前記少なくとも1種の腫瘍抗原エピトープ配列、および(ii) (b) (ii)の前記ヒト対象の前記がん細胞またはAPCによって発現されるMHCタンパク質を含む複合体に特異的であるT細胞を含む、ステップと、を含む方法。

【請求項3】

腫瘍抗原特異的T細胞を調製するための改善されたex vivo方法であって、
(a) ヒト対象由来の洗浄および/または凍結保存された末梢血単核細胞(PBMC)試料から直接的にCD14+細胞および/またはCD25+細胞を枯渇させ、これにより、APCおよびT細胞の第1の集団を含むCD14および/またはCD25が枯渇されたPBMCの集団を形成するステップと、

(b) ステップ(a)の前記APCおよびT細胞の第1の集団を、第1の期間にわたり、

(i) FMS様チロシンキナーゼ3受容体リガンド(FLT3L)、および

(ii) (A) がんを有するヒト対象のがん細胞によって発現される少なくとも2種の異なる腫瘍抗原エピトープ配列を含むポリペプチドまたは(B) 前記ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド

の存在下でインキュベートし、これにより、刺激されたT細胞を含む細胞の集団を形成するステップと、

(c) ステップ(b)の前記刺激されたT細胞を増大化し、これにより、腫瘍抗原特異的T細胞を含む細胞の増大化された集団を形成するステップであって、前記腫瘍抗原特異的T細胞が、(i) ステップ(b) (ii)の前記少なくとも2種の異なる腫瘍抗原エピトープ配列のうち少なくとも1種の腫瘍抗原エピトープ配列、および(ii) (b) (ii)の前記ヒト対象の前記がん細胞またはAPCによって発現されるMHCタンパク質を含む複合体に特異的であるT細胞を含む、ステップと、を含む方法。

【請求項4】

(b) が、前記ポリペプチドをコードする前記ポリヌクレオチドまたは前記mRNAをステップ(a)の前記APCおよびT細胞の第1の集団の前記APCに導入するステップを含む、請求項1~3のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 5】

導入するステップが、電気穿孔またはヌクレオフェクション処理することを含む、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記電気穿孔またはヌクレオフェクション処理することが、ステップ (a) の APC および T 細胞の前記第 1 の集団の前記 APC から前記 T 細胞を分離することなく実行される、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

少なくとも 1 種の腫瘍抗原エピトープ配列を含む前記ポリペプチドが、前記ヒト対象のがん細胞によって発現される少なくとも 2 種の異なる腫瘍抗原エピトープ配列を含む、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 8】

前記 mRNA が、5' キャップを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

前記 5' キャップが、キャップ - 1 である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 10】

前記 mRNA が、3' ポリ A テイルを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 11】

前記ポリ A テイルが、120 ~ 135 ヌクレオチドの長さである、請求項 10 に記載の方法。

20

【請求項 12】

前記少なくとも 2 種の異なる腫瘍抗原エピトープ配列の第 1 の腫瘍抗原エピトープ配列が、リンカー配列を介して、前記少なくとも 2 種の異なる腫瘍抗原エピトープ配列の第 2 の腫瘍抗原エピトープ配列に接続されている、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 13】

前記 5' キャップが、リンカー配列を介して、前記少なくとも 2 種の異なる腫瘍抗原エピトープ配列の腫瘍抗原エピトープ配列に作動可能に連結されている、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 14】

前記少なくとも 2 種の異なる腫瘍抗原エピトープ配列が、単一のポリペプチド鎖として発現される、請求項 2 または 3 に記載の方法。

30

【請求項 15】

インキュベートするステップが、APC および T 細胞の第 1 の集団を含む前記 CD 14 および / または CD 25 が枯渇された免疫細胞の集団を、LPS および IFN の存在下でインキュベートすることを含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 16】

前記少なくとも 2 種の異なる腫瘍抗原エピトープ配列がそれぞれ、8 ~ 12 アミノ酸の長さである、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 17】

前記少なくとも 2 種の異なる腫瘍抗原エピトープ配列がそれぞれ、15 ~ 25 アミノ酸の長さである、請求項 7 に記載の方法。

40

【請求項 18】

前記ポリペプチドが、がんを有するヒト対象のがん細胞によって発現される、少なくとも 3、4、5、6、7、8、9、10 種またはそれよりも多い異なる腫瘍抗原エピトープ配列を含む、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 19】

前記ヒト対象が、切除不能な黒色腫を有する、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 20】

前記ヒト対象が、PD - 1 阻害剤または PD - L 1 阻害剤および CTLA - 4 阻害剤含有レジメンを以前に受けており、疾患進行を有する、請求項 19 に記載の方法。

50

【請求項 2 1】

前記ヒト対象が、少なくとも3ヶ月間PD-1阻害剤またはPD-L1阻害剤を受けたことがあるまたは現在受けており、安定疾患、無症候性進行性疾患を有する、請求項19に記載の方法。

【請求項 2 2】

腫瘍抗原特異的T細胞を含む細胞の前記増大化された集団がCD3+細胞を含み、腫瘍抗原特異的T細胞を含む細胞の前記増大化された集団におけるCD3+細胞のパーセンテージが、前記総細胞集団の少なくとも40%、少なくとも50%または少なくとも60%である、請求項1または2に記載の方法。

【請求項 2 3】

腫瘍抗原特異的T細胞を含む細胞の前記増大化された集団におけるCD107a+細胞のパーセンテージが、前記腫瘍抗原特異的T細胞集団の少なくとも10%である、請求項2.2に記載の方法。

【請求項 2 4】

腫瘍抗原特異的T細胞を含む細胞の前記増大化された集団におけるTNF+細胞のパーセンテージが、前記腫瘍抗原特異的T細胞集団の少なくとも5%である、請求項2.2に記載の方法。

【請求項 2 5】

腫瘍抗原特異的T細胞を含む細胞の前記増大化された集団におけるIFN+細胞のパーセンテージが、前記腫瘍抗原特異的T細胞集団の少なくとも15%である、請求項2.2に記載の方法。

【請求項 2 6】

腫瘍抗原特異的T細胞を含む細胞の前記増大化された集団におけるTNF+およびIFN+細胞のパーセンテージが、前記腫瘍抗原特異的T細胞集団の少なくとも2%である、請求項2.2に記載の方法。

【請求項 2 7】

腫瘍抗原特異的T細胞を含む細胞の前記増大化された集団におけるTNF+およびCD107a+細胞のパーセンテージが、前記腫瘍抗原特異的T細胞集団の少なくとも0.5%である、請求項2.2に記載の方法。

【請求項 2 8】

腫瘍抗原特異的T細胞を含む細胞の前記増大化された集団におけるIFN+およびCD107a+細胞のパーセンテージが、前記腫瘍抗原特異的T細胞集団の少なくとも5%である、請求項2.2に記載の方法。

【請求項 2 9】

腫瘍抗原特異的T細胞を含む細胞の前記増大化された集団におけるTNF+およびIFN+およびCD107a+細胞のパーセンテージが、前記腫瘍抗原特異的T細胞集団の少なくとも0.1%である、請求項2.2に記載の方法。

【請求項 3 0】

腫瘍抗原特異的T細胞を含む細胞の前記増大化された集団がCD4+細胞を含み、ナイーブT細胞(CD62L+およびCD45RA+)である腫瘍抗原特異的T細胞を含む細胞の前記増大化された集団におけるCD4+T細胞のパーセンテージが、多くても15%である、請求項2.2に記載の方法。

【請求項 3 1】

エフェクターメモリーT細胞(CD62L-およびCD45RA-)である腫瘍抗原特異的T細胞を含む細胞の前記増大化された集団におけるCD4+T細胞のパーセンテージが、少なくとも60%である、請求項3.0に記載の方法。

【請求項 3 2】

エフェクターT細胞(CD62L-およびCD45RA+)である腫瘍抗原特異的T細胞を含む細胞の前記増大化された集団におけるCD4+T細胞のパーセンテージが、多くても5%である、請求項3.0に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 3 3】

セントラルメモリー T 細胞 (C D 6 2 L + および C D 4 5 R A -) である腫瘍抗原特異的 T 細胞を含む細胞の前記増大化された集団における C D 4 + T 細胞のパーセンテージが、少なくとも 1 0 % である、請求項 3 0 に記載の方法。

【請求項 3 4】

腫瘍抗原特異的 T 細胞を含む細胞の前記増大化された集団が C D 8 + 細胞を含み、ナイーブ T 細胞 (C D 6 2 L + および C D 4 5 R A +) である腫瘍抗原特異的 T 細胞を含む細胞の前記増大化された集団における C D 8 + T 細胞のパーセンテージが、多くても 2 5 % である、請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 3 5】

エフェクターメモリー T 細胞 (C D 6 2 L - および C D 4 5 R A -) である腫瘍抗原特異的 T 細胞を含む細胞の前記増大化された集団における C D 8 + T 細胞のパーセンテージが、少なくとも 6 0 % である、請求項 3 4 に記載の方法。

10

【請求項 3 6】

エフェクター T 細胞 (C D 6 2 L - および C D 4 5 R A +) である腫瘍抗原特異的 T 細胞を含む細胞の前記増大化された集団における C D 8 + T 細胞のパーセンテージが、多くても 1 0 % である、請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 3 7】

セントラルメモリー T 細胞 (C D 6 2 L + および C D 4 5 R A -) である腫瘍抗原特異的 T 細胞を含む細胞の前記増大化された集団における C D 8 + T 細胞のパーセンテージが、少なくとも 1 5 % である、請求項 3 4 に記載の方法。

20

【請求項 3 8】

腫瘍抗原特異的 T 細胞を含む細胞の前記増大化された集団が、標的細胞の認識後に、サイトカインを産生し、脱顆粒を引き起こす、請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 3 9】

前記ヒト対象が、抗チェックポイント阻害剤療法に対して不応性である、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4 0】

前記ヒト対象が、B R A F 遺伝子における突然変異を有し、B - r a f 阻害剤または B - r a f / M E K 併用療法を以前に受けた、請求項 1 または 2 に記載の方法。

30

【請求項 4 1】

枯渇させるステップが、成熟樹状細胞 (D C) への単球成熟化ステップに付されたことがないヒト対象由来の末梢血単核細胞 (P B M C) 試料から C D 1 4 + 細胞および C D 2 5 + 細胞を枯渇させることを含む、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4 2】

枯渇させるステップが、成熟樹状細胞 (D C) への単球成熟化ステップに付されたことがない前記ヒト対象由来の前記末梢血単核細胞 (P B M C) 試料から C D 1 1 b + 細胞を枯渇させることをさらに含む、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4 3】

ステップ (b) および (c) が、2 8 日間未満で行われる、請求項 1 または 2 に記載の方法。

40

【請求項 4 4】

腫瘍抗原特異的 T 細胞を含む細胞の前記増大化された集団における C D 8 + T 細胞の総数の C D 8 + 腫瘍抗原特異的 T 細胞の割合が、前記生体試料における C D 8 + T 細胞の総数の C D 8 + 腫瘍抗原特異的 T 細胞の割合よりも少なくとも 2 倍高い、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4 5】

腫瘍抗原特異的 T 細胞を含む細胞の前記増大化された集団における C D 4 + T 細胞の総数の C D 4 + 腫瘍抗原特異的 T 細胞の割合が、前記生体試料における C D 4 + T 細胞の総数の C D 4 + 腫瘍抗原特異的 T 細胞の割合よりも少なくとも 2 倍高い、請求項 1 または 2

50

に記載の方法。

【請求項 46】

腫瘍抗原特異的 T 細胞を含む細胞の前記増大化された集団における前記 CD8 + T 細胞の少なくとも 0.1% が、ナイーブ CD8 + T 細胞に由来する CD8 + 腫瘍抗原特異的 T 細胞である、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 47】

腫瘍抗原特異的 T 細胞を含む細胞の前記増大化された集団における前記 CD4 + T 細胞の少なくとも 0.1% が、ナイーブ CD4 + T 細胞に由来する CD4 + 腫瘍抗原特異的 T 細胞である、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 48】

増大化するステップが、(A) 前記刺激された T 細胞を含む細胞の集団を成熟 APC の第 2 の集団と接触させることであって、前記成熟 APC の第 2 の集団が、(i) FLT3L と共にインキュベートされており、(ii) 前記少なくとも 1 種の腫瘍抗原エピトープ配列を提示する、ことと、(B) 前記刺激された T 細胞を含む細胞の集団を第 2 の期間にわたり増大化し、これにより、T 細胞の増大化された集団を形成することを含む、請求項 1 または 2 に記載の方法。

10

【請求項 49】

前記刺激された T 細胞を含む細胞の集団を前記成熟 APC の第 2 の集団と接触させるステップに先立ち、前記成熟 APC の第 2 の集団が、FLT3L と共に少なくとも 1 日間インキュベートされている、請求項 48 に記載の方法。

20

【請求項 50】

前記生体試料が、末梢血試料、白血球アフェレーシス試料またはアフェレーシス試料である、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 51】

腫瘍抗原特異的 T 細胞を含む細胞の前記増大化された集団を収集するステップ、腫瘍抗原特異的 T 細胞を含む細胞の前記増大化された集団を凍結保存するステップ、または腫瘍抗原特異的 T 細胞を含む細胞の前記増大化された集団を含有する医薬組成物を調製するステップをさらに含む、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 52】

前記ポリペプチドが、8 ~ 50 アミノ酸の長さである、請求項 1 または 2 に記載の方法

30

【請求項 53】

APC および T 細胞の第 1 の集団を含む前記免疫細胞の集団から CD14 + 細胞および / または CD25 + 細胞を枯渇させるステップが、APC および T 細胞の第 1 の集団を含む前記免疫細胞の集団を、CD14 結合剤および / または CD25 結合剤と接触させるステップを含む、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 54】

枯渇させるステップが、APC および T 細胞の第 1 の集団を含む前記免疫細胞の集団から CD19 + 細胞を枯渇させるステップをさらに含む、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 55】

対象におけるがんを処置するための医薬の製造における、請求項 1 ~ 54 のいずれか一項に記載の方法により産生された腫瘍抗原特異的 T 細胞を含む細胞の増大化された集団の使用であって、腫瘍抗原特異的 T 細胞を含む細胞の前記増大化された集団が、 1×10^8 ~ 1×10^{11} 個の総細胞を含む、使用。

40

【請求項 56】

(i) 前記がんが切除不能な黒色腫である、または
(ii) 前記対象が、PD-1 阻害剤または PD-L1 阻害剤および CTLA-4 阻害剤含有レジメンを以前に受けており、疾患進行を有する、または
(iii) 前記対象が、少なくとも 3 ヶ月間 PD-1 阻害剤または PD-L1 阻害剤を受けたことがあるまたは現在受けており、安定疾患、無症候性進行性疾患を有する、

50

請求項 5 5 に記載の使用。

【請求項 5 7】

請求項 1 ~ 5 4 のいずれか一項に記載の方法によって産生された腫瘍抗原特異的 T 細胞を含む細胞の前記増大化された集団または請求項 1 ~ 5 4 のいずれか一項に記載の方法によって産生された前記腫瘍抗原特異的 T 細胞と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 6 9 7

【補正方法】変更

10

【補正の内容】

【0 6 9 7】

N T C - 0 0 1 は、切除不能なまたは転移性の黒色腫を有する患者における N E O - P T C - 0 1 の用量設定および安全性ファースト・イン・ヒューマン (F I H) 研究である。この研究の用量設定部分を、安全性評価の初期期における研究薬物への曝露を制限する、3 + 3 用量漸増設計に従って構築する。さらなる安全性予防措置として、用量コホート内で、最初の 3 人の患者の登録は、最低 2 週間間隔でずらす。リスクの主要な領域には、リンパ枯渇の期間の間の感染、サイトカイン放出症候群 (C R S) の可能性、およびオフ腫瘍、オフターゲット毒性が含まれる。さらなる潜在的リスクは、腫瘍生検および白血球アフェレーシスを含む他の研究特異的手順に関連するリスクである。患者を、リンパ枯渇、T 細胞製品注入および好中球回収の初期処置期の間、入院患者モニタリングのために入院させる。その後、毎週の臨床的検査および実験室モニタリングを、退院後 1 ~ 4 週目に外来患者設定で行い、その後、研究の残りにわたる 6 週間毎の来院で行う。安全性介入には、シクロホスファミド + フルダラビンリンパ枯渇レジメン後のフィルグラスチム増殖因子支持、ならびにサイトカイン放出症候群 (C R S) のモニタリングおよび管理が含まれる。腫瘍浸潤リンパ球 (T I L) ベースの治療法を用いた以前の研究が、最も関連する比較療法であり得る。これらの研究を、この研究のための出発用量および用量範囲を考案する際に考慮する。より低い出発用量は、患者における初期 N E O - P T C - 0 1 試験のためのコア安全性考慮として実行される。腫瘍生検からの評価は、この研究の論拠および設計にとって重要である。実行可能な場合はどこでも、この研究設計は、ベースライン腫瘍検体の代わりにアーカイブ試料の使用を可能にする。注入後腫瘍生検および白血球アフェレーシス試料が、このファースト・イン・ヒューマン研究における毒性および有効性との関連を含む、安全性および薬力学的効果を評価するために要求される。これらの手順は、院内モニタリング設定でプロトコルまたは施設の基準に従って実施する。これらのリスクは、切除不能なまたは転移性の黒色腫および疾患進行または以前の療法に対する最適未満の応答を有する患者 (部分 2) において、潜在的な N E O - P T C - 0 1 の臨床的利益に対して相対的とみなされる。N E O - P T C - 0 1 は、新規の個人に合わせた処置アプローチを示す；ネオ抗原特異的自家 T 細胞療法の追加は、チェックポイント阻害剤レジメンを超える著しい臨床的利益を提供し得る。

20

30

主な組入れ基準

40

1 . 書面によるインフォームドコンセントを提出する意思があり、それができる成人 (年齢 1 8 ~ 7 5) 男性および女性。

2 . 組織学的に確認された切除不能なまたは転移性の黒色腫。

3 . 部分 1 :

a . P D - 1 / P D - L 1 阻害剤 (単剤としてまたは組合せでのいずれか) および C T L A - 4 阻害剤含有レジメン (単剤または組合せ) を以前に受けている。

b . 彼らの最後の処置レジメン中に疾患進行を報告している。

4 . 部分 2 :

a . 少なくとも 3 ヶ月にわたって、P D - 1 / P D - L 1 阻害剤 (単剤として、または C T L A - 4 との組合せで) を受けていた / 現在受けている。

50

b. RECIST 1.1による安定疾患、または登録の3ヶ月以内に行われているべき最も直近のイメージング評価で臨床的に無症候性の進行性疾患を報告している。

c. PD-1/PD-L1阻害剤療法を継続するのに医学的に適している。

d. 研究者の意見では、T細胞ベースの治療法の追加から利益を得る。

5. BRAF突然変異体患者について：患者は、標的化療法（Braf阻害剤またはBraf/MEK併用療法）もまた、以前に受けていなければならない。

6. 患者は、臨床的に無症候性でなければならず、少なくとも16週間にわたる抗新生物処置を要求する症状がないままであると期待される。

7. RECIST v1.1による測定可能な疾患の少なくとも1つの部位を有する。

8. 疾患の少なくとも1つの部位が、腫瘍組織のための生検のためにアクセス可能でなければならない。処置前生検について、アーカイブ検体は、生検を登録から6ヶ月以内に採取した場合に使用してもよい。

9. 0または1のECOGパフォーマンスステータスを有する。

10. 安全性リスクとみなされない毒性（例えば、脱毛症）を除き、以前の処置に関連する全ての毒性から、許容されるベースライン状態（実験室毒性については、以下の組入れの制限を参照のこと）またはNational Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events（NCICTCAE）バージョン5.0、0もしくは1のグレードへと回復した。

11. スクリーニング実験室値は、以下の基準を満たさなければならず、研究処置前28日以内に取得すべきである：

a. 白血球（WBC）計数 3×10^3 個/ μ L以上

b. 絶対的好中球計数（ANC） 1.5×10^3 個/ μ L以上

c. 血小板計数 100×10^3 個/ μ L以上

d. ヘモグロビン 9 g/dL または 6 mmol/L 超

e. 血清クレアチニン $1.5 \times$ 正常上限（ULN）以下、またはコッククロフト・ゴールトによるクレアチンクリアランス（CrCl） 50 mL/分 以上

f. アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）およびアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT） $3 \times \text{ULN}$ 以下

g. 総ビリルビン $1.5 \times \text{ULN}$ 以下（ジルベール症候群を有する患者を除く。この場合、総ビリルビン 3.0 mg/dL 未満が許容される）

h. プロトロンビン時間（PT）または活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）が、抗凝固剤の意図した使用の治療的範囲内にある限りにおいて、患者が抗凝固剤療法を受けている場合を除き、国際標準化比（INR）、PTまたはaPTTが $1.5 \times \text{ULN}$ 以下。

主な排除基準

1. 75歳よりも高齢。

2. 転移性疾患に対する3回よりも多くの以前の療法を受けた。

3. 活動性自己免疫疾患または自己免疫疾患の履歴（既知のまたは疑われる）を有する。例外は、白斑、I型糖尿病、ホルモン補充のみを要求する自己免疫状態に起因する残留甲状腺機能低下症、全身性処置を要求しない乾癬、または外部誘因の非存在下では再発しないと期待される状態について許容される。

4. 既知の活動性中枢神経系（CNS）転移および/または癌性髄膜炎を有する。以前に処置された脳転移を有する患者は、それらが安定しており、新たな脳転移の証拠も拡大中の脳転移の証拠も有さず、登録前に少なくとも7日間にわたってステロイドを使用していないということを条件として、参加してもよい。この例外は、臨床的安全性にかかわらず排除される癌性髄膜炎を含まない。

5. 静脈内抗微生物療法を要求する活動性全身性感染、凝固障害、またはポジティブ負荷タリウムもしくは匹敵する試験によって明らかな、心血管系、呼吸器系もしくは免

10

20

30

40

50

疫系の他の活動性の主要な医学的病気、心筋梗塞、臨床的に重大な不整脈、例えば、制御されない心房細動、心室頻拍、または第2度もしくは第3度心ブロック、および閉塞性または拘束性肺疾患。

6. NEO-PTC-01注入前14日以内のコルチコステロイド(10mg超の一日プレドニゾン当量)または他の免疫抑制薬物適用のいずれかによる全身性処置を要求する状態を有する。吸入または外用ステロイドおよび副腎補充用量(5-10mgの一日プレドニゾン当量)が、活動性自己免疫疾患の非存在下で許容される。

7. 本研究者の意見ではこの研究への参加を妨害し得る、既知のヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染、活動性慢性B型もしくはC型肝炎、および/またはがんとは無関係の生命を脅かす病気。

8. 本研究者の意見では研究への参加を妨害し得る、任意の根底にある医学的状态、精神状態、または社会的状況を有する。

9. 研究参加を妨害するまたは研究データを分析する能力を混乱させると期待される大手術が計画されている。

10. 妊娠中もしくは授乳中である、またはスクリーニング来院で始まり、試験(E01)来院の終了後120日間の間に、試験の計画された持続時間内に妊娠するか子供の父親になるつもりである。この研究において投与される処置による母親の処置に対して二次的な、授乳中の乳児におけるAEの未知ではあるが潜在的なリスクが存在するので、授乳婦はこの研究から排除する。

11. 以下の状況を除き、黒色腫以外に別の浸潤性悪性腫瘍の履歴を有する：a. 患者は、少なくとも2年間にわたって無疾患であり、その悪性腫瘍の再発のリスクが低いと本研究者によって判断されている。b. 患者は、乳房、口腔または子宮頸部の上皮内癌、皮膚の基底細胞癌または扁平上皮細胞癌に対する全身性化学療法で処置されなかった。用量漸増部分1の患者は、標準的なレジメン後に疾患進行を有し、標準的な処置の延期も逸脱も存在しない。部分2の患者について、NEO-PTC-01は、継続されるCPI療法と共に与えられる。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目1)

それを必要とする対象におけるがんを処置する方法であって、

(a) 抗原提示細胞(APC)およびT細胞を含む免疫細胞の集団からCD14+細胞および/またはCD25+細胞を枯渇させ、これにより、APCおよびT細胞の第1の集団を含むCD14および/またはCD25が枯渇された免疫細胞の集団を形成するステップであって、前記免疫細胞の集団が、ヒト対象由来の生体試料に由来する、ステップと、

(b) ステップ(a)の前記APCおよびT細胞の第1の集団を、第1の期間にわたり、

(i) FMS様チロシンキナーゼ3受容体リガンド(FLT3L)、および

(ii) (A)がんを有するヒト対象のがん細胞によって発現される少なくとも1種の腫瘍抗原エピトープ配列を含むポリペプチドまたは(B)前記ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド

の存在下でインキュベートし、これにより、刺激されたT細胞を含む細胞の集団を形成するステップと、

(c) ステップ(b)の前記刺激されたT細胞を増大化し、これにより、腫瘍抗原特異的T細胞を含む細胞の増大化された集団を形成するステップであって、前記腫瘍抗原特異的T細胞が、(i)ステップ(b)(ii)の前記少なくとも1種の腫瘍抗原エピトープ配列、および(ii)(b)(ii)の前記ヒト対象の前記がん細胞またはAPCによって発現されるMHCタンパク質を含む複合体に特異的であるT細胞を含む、ステップと、

(d) (c)の細胞の前記増大化された集団を前記ヒト対象に投与するステップであって、ステップ(c)の細胞の前記増大化された集団が、 $1 \times 10^8 \sim 1 \times 10^{11}$ 個の総細胞を含む、ステップと

を含む方法。

(項目2)

10

20

30

40

50

腫瘍抗原特異的T細胞を調製するための改善された *ex vivo* 方法であって、
 項目1のステップ(a)～(c)と、
 (d)腫瘍抗原特異的T細胞を含む細胞の前記増大化された集団を前記ヒト対象に投与するステップであって、前記ヒト対象が、
 (i)切除不能な黒色腫を有するか、
 (ii)PD-1阻害剤もしくはPD-L1阻害剤およびCTLA-4阻害剤含有レジメンを以前に受けたことがあり、疾患進行を有するか、または
 (iii)少なくとも3ヶ月間PD-1阻害剤もしくはPD-L1阻害剤を受けたことがあるもしくは現在受けており、安定疾患もしくは無症候性進行性疾患を有する、ステップと
 を含む方法。

10

(項目3)

腫瘍抗原特異的T細胞を調製するための改善された *ex vivo* 方法であって、
 項目1のステップ(a)と、
 (b)APCおよびT細胞の第1の集団を含む前記CD14および/またはCD25が枯渇された免疫細胞の集団を、第1の期間にわたり、
 (i)FMS様チロシンキナーゼ3受容体リガンド(FLT3L)、および
 (ii)がんを有するヒト対象のがん細胞によって発現される少なくとも2種の異なる腫瘍抗原エピトープ配列を含むポリペプチドをコードするmRNAの存在下でインキュベートし、これにより、刺激されたT細胞を含む細胞の集団を形成するステップと、
 項目1のステップ(c)に従って増大化するステップと
 を含む方法。

20

(項目4)

腫瘍抗原特異的T細胞を調製するための改善された *ex vivo* 方法であって、
 (a)ヒト対象由来の洗浄および/または凍結保存された末梢血単核細胞(PBMC)試料から直接的にCD14+細胞および/またはCD25+細胞を枯渇させ、これにより、APCおよびT細胞の第1の集団を含むCD14および/またはCD25が枯渇されたPBMCの集団を形成するステップと、
 (b)項目1のステップ(b)に従ってインキュベートし、これにより、刺激されたT細胞を含む細胞の集団を形成するステップと、
 (c)項目1のステップ(c)に従って増大化するステップと
 を含む方法。

30

(項目5)

(b)が、前記ポリペプチドをコードする前記ポリヌクレオチドまたは前記mRNAをステップ(a)の前記APCおよびT細胞の第1の集団の前記APCに導入するステップを含む、項目1～4のいずれか一項に記載の方法。

(項目6)

導入するステップが、電気穿孔またはヌクレオフェクション処理することを含む、項目5に記載の方法。

40

(項目7)

前記電気穿孔またはヌクレオフェクション処理することが、ステップ(a)のAPCおよびT細胞の第1の集団の前記APCから前記T細胞を分離することなく実行される、項目6に記載の方法。

(項目8)

腫瘍抗原特異的T細胞を含む細胞の前記増大化された集団を前記ヒト対象に投与するステップをさらに含む、項目1および3～7のいずれか一項に記載の方法。

(項目9)

インキュベートするステップが、APCおよびT細胞の第1の集団を含む前記CD14および/またはCD25が枯渇された免疫細胞の集団を、第1の期間にわたり、(i)F

50

M S 様チロシンキナーゼ3受容体リガンド (F L T 3 L)、および (i i) がんを有するヒト対象のがん細胞によって発現される少なくとも2種の異なる腫瘍抗原エピトープ配列を含むポリペプチドをコードするmRNAの存在下でインキュベートすることを含む、項目1、2および4~8のいずれか一項に記載の方法。

(項目10)

前記mRNAが、5'キャップを含む、項目3または9に記載の方法。

(項目11)

前記5'キャップが、キャップ-1である、項目10に記載の方法。

(項目12)

前記mRNAが、3'ポリAテイルを含む、項目3または9に記載の方法。

(項目13)

前記ポリAテイルが、120~135ヌクレオチドの長さである、項目12に記載の方法。

(項目14)

前記少なくとも2種の異なる腫瘍抗原エピトープ配列の第1の腫瘍抗原エピトープ配列が、リンカー配列を介して、前記少なくとも2種の異なる腫瘍抗原エピトープ配列の第2の腫瘍抗原エピトープ配列に接続されている、項目3および9~13のいずれか一項に記載の方法。

(項目15)

前記5'キャップが、リンカー配列を介して、前記少なくとも2種の異なる腫瘍抗原エピトープ配列の腫瘍抗原エピトープ配列に作動可能に連結されている、項目10~14のいずれか一項に記載の方法。

(項目16)

前記少なくとも2種の異なる腫瘍抗原エピトープ配列が、単一のポリペプチド鎖として発現される、項目3および9~14のいずれか一項に記載の方法。

(項目17)

インキュベートするステップが、APCおよびT細胞の第1の集団を含む前記CD14および/またはCD25が枯渇された免疫細胞の集団を、LPSおよびIFNの存在下でインキュベートすることを含む、項目1~14のいずれか一項に記載の方法。

(項目18)

前記少なくとも2種の異なる腫瘍抗原エピトープ配列がそれぞれ、8~12アミノ酸の長さである、項目3および9~17のいずれか一項に記載の方法。

(項目19)

前記少なくとも2種の異なる腫瘍抗原エピトープ配列がそれぞれ、15~25アミノ酸の長さである、項目3および9~17のいずれか一項に記載の方法。

(項目20)

前記ポリペプチドが、がんを有するヒト対象のがん細胞によって発現される、少なくとも3、4、5、6、7、8、9、10種またはそれよりも多い異なる腫瘍抗原エピトープ配列を含む、項目1~19のいずれか一項に記載の方法。

(項目21)

腫瘍抗原特異的T細胞を含む細胞の前記増大化された集団が、 $1 \times 10^8 \sim 1 \times 10^{11}$ 個の総細胞を含む、項目2~20のいずれか一項に記載の方法。

(項目22)

前記ヒト対象が、切除不能な黒色腫を有する、項目1~21のいずれか一項に記載の方法。

(項目23)

前記ヒト対象が、PD-1阻害剤またはPD-L1阻害剤およびCTLA-4阻害剤含有レジメンを以前に受けており、疾患進行を有する、項目1~22のいずれか一項に記載の方法。

(項目24)

10

20

30

40

50

前記ヒト対象が、少なくとも3ヶ月間PD-1阻害剤またはPD-L1阻害剤を受けたことがあるまたは現在受けており、安定疾患、無症候性進行性疾患を有する、項目1~22のいずれか一項に記載の方法。

(項目25)

腫瘍抗原特異的T細胞を含む細胞の前記増大化された集団におけるCD3+細胞のパーセンテージが、前記総細胞集団の少なくとも40%、少なくとも50%または少なくとも60%である、項目1~24のいずれか一項に記載の方法。

(項目26)

腫瘍抗原特異的T細胞を含む細胞の前記増大化された集団におけるCD107a+細胞のパーセンテージが、前記腫瘍抗原特異的T細胞集団の少なくとも10%である、項目1~25のいずれか一項に記載の方法。

10

(項目27)

腫瘍抗原特異的T細胞を含む細胞の前記増大化された集団におけるTNF+細胞のパーセンテージが、前記腫瘍抗原特異的T細胞集団の少なくとも5%である、項目1~26のいずれか一項に記載の方法。

(項目28)

腫瘍抗原特異的T細胞を含む細胞の前記増大化された集団におけるIFN+細胞のパーセンテージが、前記腫瘍抗原特異的T細胞集団の少なくとも15%である、項目1~27のいずれか一項に記載の方法。

(項目29)

腫瘍抗原特異的T細胞を含む細胞の前記増大化された集団におけるTNF+およびIFN+細胞のパーセンテージが、前記腫瘍抗原特異的T細胞集団の少なくとも2%である、項目1~28のいずれか一項に記載の方法。

20

(項目30)

腫瘍抗原特異的T細胞を含む細胞の前記増大化された集団におけるTNF+およびCD107a+細胞のパーセンテージが、前記腫瘍抗原特異的T細胞集団の少なくとも0.5%である、項目1~29のいずれか一項に記載の方法。

(項目31)

腫瘍抗原特異的T細胞を含む細胞の前記増大化された集団におけるIFN+およびCD107a+細胞のパーセンテージが、前記腫瘍抗原特異的T細胞集団の少なくとも5%である、項目1~30のいずれか一項に記載の方法。

30

(項目32)

腫瘍抗原特異的T細胞を含む細胞の前記増大化された集団におけるTNF+およびIFN+およびCD107a+細胞のパーセンテージが、前記腫瘍抗原特異的T細胞集団の少なくとも0.1%である、項目1~31のいずれか一項に記載の方法。

(項目33)

ナイーブT細胞(CD62L+およびCD45RA+)である腫瘍抗原特異的T細胞を含む細胞の前記増大化された集団におけるCD4+T細胞のパーセンテージが、多くても15%である、項目1~32のいずれか一項に記載の方法。

(項目34)

エフェクターメモリーT細胞(CD62L-およびCD45RA-)である腫瘍抗原特異的T細胞を含む細胞の前記増大化された集団におけるCD4+T細胞のパーセンテージが、少なくとも60%である、項目1~33のいずれか一項に記載の方法。

40

(項目35)

エフェクターT細胞(CD62L-およびCD45RA+)である腫瘍抗原特異的T細胞を含む細胞の前記増大化された集団におけるCD4+T細胞のパーセンテージが、多くても5%である、項目1~34のいずれか一項に記載の方法。

(項目36)

セントラルメモリーT細胞(CD62L+およびCD45RA-)である腫瘍抗原特異的T細胞を含む細胞の前記増大化された集団におけるCD4+T細胞のパーセンテージが

50

少なくとも10%である、項目1～35のいずれか一項に記載の方法。

(項目37)

ナイーブT細胞(CD62L+およびCD45RA+)である腫瘍抗原特異的T細胞を含む細胞の前記増大化された集団におけるCD8+T細胞のパーセンテージが、多くても25%である、項目1～36のいずれか一項に記載の方法。

(項目38)

エフェクターメモリーT細胞(CD62L-およびCD45RA-)である腫瘍抗原特異的T細胞を含む細胞の前記増大化された集団におけるCD8+T細胞のパーセンテージが、少なくとも60%である、項目1～37のいずれか一項に記載の方法。

(項目39)

エフェクターT細胞(CD62L-およびCD45RA+)である腫瘍抗原特異的T細胞を含む細胞の前記増大化された集団におけるCD8+T細胞のパーセンテージが、多くても10%である、項目1～38のいずれか一項に記載の方法。

(項目40)

セントラルメモリーT細胞(CD62L+およびCD45RA-)である腫瘍抗原特異的T細胞を含む細胞の前記増大化された集団におけるCD8+T細胞のパーセンテージが、少なくとも15%である、項目1～39のいずれか一項に記載の方法。

(項目41)

腫瘍抗原特異的T細胞を含む細胞の前記増大化された集団が、標的細胞の認識後に、サイトカインを産生し、脱顆粒を引き起こす、項目1～40のいずれか一項に記載の方法。

(項目42)

前記ヒト対象が、抗チェックポイント阻害剤療法に対して不応性である、項目1～41のいずれか一項に記載の方法。

(項目43)

前記ヒト対象が、年齢18～75歳である、項目1～41のいずれか一項に記載の方法。

(項目44)

前記ヒト対象が、BRAF遺伝子における突然変異を有し、B-r a f阻害剤またはB-r a f / MEK併用療法を以前に受けた、項目1～43のいずれか一項に記載の方法。

(項目45)

枯渇させるステップが、成熟樹状細胞(DC)への単球成熟化ステップに付されたことがないヒト対象由来の末梢血単核細胞(PBMC)試料からCD14+細胞およびCD25+細胞を枯渇させることを含む、項目1～44のいずれか一項に記載の方法。

(項目46)

枯渇させるステップが、成熟樹状細胞(DC)への単球成熟化ステップに付されたことがない前記ヒト対象由来の前記末梢血単核細胞(PBMC)試料からCD11b+細胞を枯渇させることをさらに含む、項目1～45のいずれか一項に記載の方法。

(項目47)

ステップ(b)および(c)が、28日間未満で行われる、項目1～46のいずれか一項に記載の方法。

(項目48)

腫瘍抗原特異的T細胞を含む細胞の前記増大化された集団におけるCD8+T細胞の総数のCD8+腫瘍抗原特異的T細胞の割合が、前記生体試料におけるCD8+T細胞の総数のCD8+腫瘍抗原特異的T細胞の割合よりも少なくとも2倍高い、項目1～47のいずれか一項に記載の方法。

(項目49)

腫瘍抗原特異的T細胞を含む細胞の前記増大化された集団におけるCD4+T細胞の総数のCD4+腫瘍抗原特異的T細胞の割合が、前記生体試料におけるCD4+T細胞の総数のCD4+腫瘍抗原特異的T細胞の割合よりも少なくとも2倍高い、項目1～48のいずれか一項に記載の方法。

(項目50)

10

20

30

40

50

腫瘍抗原特異的T細胞を含む細胞の前記増大化された集団における前記CD8+T細胞の少なくとも0.1%が、ナイーブCD8+T細胞に由来するCD8+腫瘍抗原特異的T細胞である、項目1~49のいずれか一項に記載の方法。

(項目51)

腫瘍抗原特異的T細胞を含む細胞の前記増大化された集団における前記CD4+T細胞の少なくとも0.1%が、ナイーブCD4+T細胞に由来するCD4+腫瘍抗原特異的T細胞である、項目1~50のいずれか一項に記載の方法。

(項目52)

増大化するステップが、(A)前記刺激されたT細胞を含む細胞の集団を成熟APCの第2の集団と接触させることであって、前記成熟APCの第2の集団が、(i)FLT3Lと共にインキュベートされており、(ii)前記少なくとも1種の腫瘍抗原エピトープ配列を提示する、ことと、(B)前記刺激されたT細胞を含む細胞の集団を第2の期間にわたり増大化し、これにより、T細胞の増大化された集団を形成することを含む、項目1~51のいずれか一項に記載の方法。

10

(項目53)

前記刺激されたT細胞を含む細胞の集団を前記成熟APCの第2の集団と接触させるステップに先立ち、前記成熟APCの第2の集団が、FLT3Lと共に少なくとも1日間インキュベートされている、項目52に記載の方法。

(項目54)

前記生体試料が、末梢血試料、白血球アフェレーシス試料またはアフェレーシス試料である、項目1~53のいずれか一項に記載の方法。

20

(項目55)

腫瘍抗原特異的T細胞を含む細胞の前記増大化された集団を収集するステップ、腫瘍抗原特異的T細胞を含む細胞の前記増大化された集団を凍結保存するステップ、または腫瘍抗原特異的T細胞を含む細胞の前記増大化された集団を含有する医薬組成物を調製するステップをさらに含む、項目1~54のいずれか一項に記載の方法。

(項目56)

インキュベートするステップが、APCおよびT細胞の第1の集団を含む前記CD14/CD25が枯渇された免疫細胞の集団を、第1の期間にわたり、FLT3L、および前記ポリペプチドをコードするRNAの存在下でインキュベートすることを含む、項目1~55のいずれか一項に記載の方法。

30

(項目57)

がんを有する前記ヒト対象が、前記生体試料が得られた前記ヒト対象である、項目1~56のいずれか一項に記載の方法。

(項目58)

前記ポリペプチドが、8~50アミノ酸の長さである、項目1~57のいずれか一項に記載の方法。

(項目59)

前記ポリペプチドが、がんを有するヒト対象のがん細胞によってそれぞれ発現される、少なくとも2種の腫瘍抗原エピトープ配列を含む、項目1~58のいずれか一項に記載の方法。

40

(項目60)

APCおよびT細胞の第1の集団を含む前記免疫細胞の集団からCD14+細胞および/またはCD25+細胞を枯渇させるステップが、APCおよびT細胞の第1の集団を含む前記免疫細胞の集団を、CD14結合剤および/またはCD25結合剤と接触させるステップを含む、項目1~59のいずれか一項に記載の方法。

(項目61)

枯渇させるステップが、APCおよびT細胞の第1の集団を含む前記免疫細胞の集団からCD19+細胞を枯渇させるステップをさらに含む、項目1~60のいずれか一項に記載の方法。

50

(項目 6 2)

腫瘍抗原特異的 T 細胞を調製するための ex vivo 方法であって、

(a) 抗原提示細胞 (A P C) および T 細胞を含む免疫細胞の集団から C D 1 1 b + 細胞を枯渇させ、これにより、A P C および T 細胞の第 1 の集団を含む C D 1 1 b が枯渇された免疫細胞の集団を形成するステップであって、前記免疫細胞の集団が、ヒト対象由来の生体試料に由来する、ステップと、

(b) A P C および T 細胞の第 1 の集団を含む前記 C D 1 1 b が枯渇された免疫細胞の集団を、第 1 の期間にわたり、

(i) F M S 様チロシンキナーゼ 3 受容体リガンド (F L T 3 L)、および

(i i) (A) がんを有するヒト対象のがん細胞によって発現される少なくとも 1 種の腫瘍抗原エピトープ配列を含むポリペプチドまたは (B) 前記ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド

の存在下でインキュベートし、これにより、刺激された T 細胞を含む細胞の集団を形成するステップと、

(c) 前記刺激された T 細胞を含む細胞の集団を増大化し、これにより、腫瘍抗原特異的 T 細胞を含む細胞の増大化された集団を形成するステップであって、前記腫瘍抗原特異的 T 細胞が、(i) 前記少なくとも 1 種の腫瘍抗原エピトープ配列および (i i) (b) (i i) の前記ヒト対象の前記がん細胞または A P C によって発現される M H C タンパク質を含む複合体に特異的である T 細胞を含む、ステップと

を含む方法。

(項目 6 3)

ステップ (a) において免疫細胞の集団から C D 1 4 および C D 2 5 細胞を枯渇させ、これにより、C D 1 1 b / C D 1 4 / C D 2 5 が枯渇された免疫細胞の集団を形成するステップをさらに含む、項目 6 2 に記載の方法。

(項目 6 4)

項目 1 ~ 6 2 のいずれか一項によって産生された腫瘍抗原特異的 T 細胞を含む細胞の前記増大化された集団と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物。

10

20

30

40

50