

【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7年5月22日(2025.5.22)

【国際公開番号】WO2022/245754
 【公表番号】特表2024-519029(P2024-519029A)
 【公表日】令和6年5月8日(2024.5.8)
 【年通号数】公開公報(特許)2024-083
 【出願番号】特願2023-571261(P2023-571261)
 【国際特許分類】

10

A 6 1 K 35/17(2025.01)
 C 1 2 N 5/10(2006.01)
 C 1 2 N 15/12(2006.01)
 A 6 1 P 35/00(2006.01)
 A 6 1 P 43/00(2006.01)
 A 6 1 K 31/675(2006.01)
 A 6 1 K 31/7076(2006.01)
 A 6 1 K 38/20(2006.01)
 A 6 1 K 39/39(2006.01)

【F I】

20

A 6 1 K 35/17
 C 1 2 N 5/10 Z N A
 C 1 2 N 15/12
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 43/00 1 2 1
 A 6 1 K 31/675
 A 6 1 K 31/7076
 A 6 1 K 38/20
 A 6 1 K 39/39

30

【手続補正書】
 【提出日】令和7年5月14日(2025.5.14)

【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】

腫瘍浸潤リンパ球(TIL)を治療的TIL集団に拡張する方法であって、前記方法が

40

(a) (i) 対象におけるがんから切除された腫瘍試料から調製された複数の腫瘍断片中の第1のTIL集団を取得するステップ、又は(ii) 外科的切除、針生検、コア生検、小生検、または患者もしくは対象におけるがんから腫瘍細胞とTIL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取得された腫瘍試料中の第1のTIL集団を取得及び/または受容するステップと、

(b) (a) の前記第1のTIL集団からPD-1陽性TILを選択して、PD-1濃縮TIL集団を取得するステップと、

(c) 前記PD-1濃縮TIL集団を閉鎖系に付加するステップと、

(d) PD-1濃縮TIL集団を、IL-2を補充した第1の細胞培養培地中で培養す

50

ることによって第1の拡張を行い、第2のTIL集団を産生するステップであって、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3～11日間行われて、前記第2のTIL集団を取得し、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2のTIL集団を産生するステップと、

(e)前記第2のTIL集団を、IL-2、OKT-3、及び抗原提示細胞(APC)を補充した第2の細胞培養培地中で培養することによって第2の拡張を行い、第3のTIL集団を産生するステップであって、前記第2の拡張が、約7～11日間行われて、前記第3のTIL集団を取得し、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(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、前記第3のTIL集団を産生するステップと、

(f)ステップ(e)から取得された前記第3のTIL集団を採取するステップであって、ステップ(e)からステップ(f)への移行が、前記系を開くことなく起こる、前記採取するステップと、

(g)ステップ(f)からの採取された前記第3のTIL集団を注入バッグに移すステップであって、ステップ(f)から(g)への移行が、前記系を開くことなく起こる、前記移すステップと、

(h)移された前記第3のTIL集団が、PD-1の発現を減少させる遺伝子修飾を含む遺伝子修飾されたTILを含むように、前記PD-1陽性TILを選択すること(b)の後、及び前記注入バッグに移すこと(g)の前の任意の時点で、前記PD-1濃縮TIL集団、前記第2のTIL集団及び/または前記第3のTIL集団を遺伝子修飾するステップと、を含む、前記方法。

【請求項2】

ステップ(b)が、患者または対象におけるがんから切除された腫瘍試料から調製された複数の腫瘍断片を酵素消化培地中で消化することによって産生された腫瘍消化物中の第1のTIL集団からPD-1陽性TILを選択して、PD-1濃縮TIL集団を取得することを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

腫瘍浸潤リンパ球(TIL)を治療的TIL集団に拡張するための方法であって、

(a)対象におけるがんから切除された腫瘍試料から調製された複数の腫瘍断片中の第1のTIL集団を取得及び/または受容することと、

(b)ステップ(a)の前記第1のTIL集団からPD-1陽性TILを選択して、PD-1濃縮TIL集団を取得することと、

(c)前記PD-1濃縮TIL集団を、IL-2、OKT-3、及び抗原提示細胞(APC)を補充した第1の細胞培養培地中で培養することによってプライミングによる第1の拡張を行い、第2のTIL集団を産生することであって、前記プライミングによる第1の拡張が、第1のガス透過性表面積を含む容器内で行われ、前記プライミングによる第1の拡張が、約1～7/8日の第1の期間行われ、前記第2のTIL集団を取得し、前記第2のTIL集団が、前記第1のTIL集団より数が多い、前記第2のTIL集団を産生することと、

(d)前記第2のTIL集団をIL-2、OKT-3、及びAPCを補充した第2の培養培地中で培養することによって急速な第2の拡張を行い、第3のTIL集団を産生することであって、前記急速な第2の拡張に追加されるAPCの数が、ステップ(b)において追加されるAPCの数の少なくとも2倍であり、前記急速な第2の拡張が、約1～11日の第2の期間行われ、前記第3のTIL集団を取得し、第3のTIL集団が、治療的TIL集団であり、前記急速な第2の拡張が、第2のガス透過性表面積を含む容器内で行われる、前記第3のTIL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TIL集団を採取することと、

(f)ステップ(e)からの採取された前記治療的TIL集団を注入バッグに移すことと、

10

20

30

40

50

(g) 移された前記治療的 T I L 集団が、P D - 1 の発現を減少させる遺伝子修飾を含む遺伝子修飾された T I L を含むように、前記 P D - 1 陽性 T I L を選択すること (b) の後、及び前記注入バッグに移すこと (f) の前の任意の時点で、前記 P D - 1 濃縮 T I L 集団、前記第 2 の T I L 集団及び / または前記第 3 の T I L 集団を遺伝子修飾すること、を含む、前記方法。

【請求項 4】

前記がんが、黒色腫、卵巣癌、子宮頸癌、非小細胞肺癌 (N S C L C)、肺癌、膀胱癌、乳癌、トリプルネガティブ乳癌、ヒトパピローマウイルスによって引き起こされるがん、頭頸部癌 (頭頸部扁平上皮癌 (H N S C C) を含む)、腎癌、及び腎細胞癌からなる群から選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

【請求項 5】

(i) 前記修飾が、前記第 1 の拡張からの前記第 2 の T I L 集団、または前記第 2 の拡張からの前記第 3 の T I L 集団、またはその両方で実行される、

(i i) 前記修飾が、前記第 1 の拡張からの前記第 2 の T I L 集団、及び前記第 2 の拡張前の前記第 2 の T I L 集団で実行される、

(i i i) 前記修飾が、前記第 2 の拡張からの前記第 3 の T I L 集団で実行される、

(i v) 前記第 1 の拡張が、約 1 1 日の期間にわたって行われる、

(v) 前記 I L - 2 が、前記第 1 の拡張において、前記細胞培養培地中に 1 0 0 0 I U / m L ~ 6 0 0 0 I U / m L の初期濃度で存在する、

(v i) 前記第 2 の拡張ステップにおいて、前記 I L - 2 が、1 0 0 0 I U / m L ~ 6 0 0 0 I U / m L の初期濃度で存在し、前記 O K T - 3 抗体が、約 3 0 n g / m L の初期濃度で存在する、

20

(v i i) 前記第 1 の拡張が、ガス透過性容器を使用して行われる、

(v i i i) 前記第 2 の拡張が、ガス透過性容器を使用して行われる、

(i x) 前記第 1 の拡張の前記細胞培養培地が、I L - 4、I L - 7、I L - 1 5、I L - 2 1、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

(x) 前記第 2 の拡張の前記細胞培養培地が、I L - 4、I L - 7、I L - 1 5、I L - 2 1、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、又は

30

(x i) 前記第 2 の拡張の開始の約 4 日または 5 日後に、前記培養物を、各々が第 3 のガス透過性表面積を含む複数の密閉した継代培養容器に分割し、I L - 2 を補充した第 3 の細胞培養培地中で約 6 日または 7 日間培養して、前記第 3 の T I L 集団を産生し、任意選択で、前記複数の密閉した継代培養容器への前記培養物の前記分割が、前記系を開くことなく、前記第 2 のガス透過性表面を含む前記密閉容器から前記複数の継代培養容器への前記培養物の移行をもたらす、

請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の方法。

【請求項 6】

前記遺伝子修飾された T I L が、C T L A - 4、L A G - 3、H A V C R 2 (T I M - 3)、C i s h、T G F、P K A、C B L - B、P P P 2 C A、P P P 2 C B、P T P N 6、P T P N 2 2、B T L A、C D 1 6 0、T I G I T、C D 9 6、C R T A M、L A I R 1、S I G L E C 7、S I G L E C 9、C D 2 4 4、T N F R S F 1 0 B、T N F R S F 1 0 A、C A S P 8、C A S P 1 0、C A S P 3、C A S P 6、C A S P 7、F A D D、F A S、S M A D 2、S M A D 3、S M A D 4、S M A D 1 0、S K I、S K I L、T G I F 1、I L 1 0 R A、I L 1 0 R B、H M O X 2、I L 6 R、I L 6 S T、E I F 2 A K 4、C S K、P A G 1、S I T 1、F O X P 3、P R D M 1、B A T F、G U C Y 1 A 2、G U C Y 1 A 3、G U C Y 1 B 2、G U C Y 1 B 3、T O X、S O C S 1、A N K R D 1 1、及び B C O R を含む群から選択される免疫チェックポイント遺伝子のうちの 1 つ以上の発現を減少させる、追加の遺伝子修飾をさらに含む、

40

任意選択で、前記 1 つ以上の免疫チェックポイント遺伝子が、P D - 1、C T L A - 4、

50

L A G - 3、H A V C R 2 (T I M - 3)、C i s h、T G F、及びP K Aを含む群から選択される、及び/又は、前記遺伝子修飾されたT I Lが、1つ以上の免疫チェックポイント遺伝子の発現を、前記治療的T I L集団の少なくとも一部において増強させる追加の遺伝子修飾をさらに含み、前記免疫チェックポイント遺伝子(複数可)が、C C R 2、C C R 4、C C R 5、C X C R 2、C X C R 3、C X 3 C R 1、I L - 2、I L - 4、I L - 7、I L - 10、I L - 15、I L - 21、N O T C H 1 / 2細胞内ドメイン(I C D)、及び/またはN O T C Hリガンドm D L L 1を含む群から選択される、

請求項1~3のいずれか1項に記載の方法。

【請求項7】

前記遺伝子修飾ステップが、前記第2のT I L集団に対して、前記第2の拡張または前記急速な第2の拡張の開始前に行われ、前記方法が、前記遺伝子修飾ステップを行う前に、前記第2のT I L集団をO K T - 3で約2日間再刺激することを含み、任意選択で、前記遺伝子修飾ステップの後、修飾された前記第2のT I L集団を、前記第2の拡張または前記急速な第2の拡張の開始前に約1日間静置させる、

請求項1~3のいずれかに記載の方法。

【請求項8】

前記遺伝子修飾するステップが、前記P D - 1遺伝子における二本鎖または一本鎖切断の生成を媒介するプログラム可能なヌクレアーゼを使用して行われ、任意選択で、前記遺伝子修飾するステップが、C R I S P R法、T A L E法、ジンクフィンガー法、及びそれらの組み合わせから選択される1つ以上の方法を使用して行われ、

さらに任意選択で、
(i) 前記遺伝子修飾するステップが、C R I S P R法を使用して行われ、任意選択で、前記C R I S P R法が、C R I S P R / C a s 9法である、

(i i) 前記遺伝子修飾するステップが、T A L E法を使用して行われる、又は

(i i i) 前記遺伝子修飾するステップが、ジンクフィンガー法を使用して行われる、

請求項1~3のいずれかに記載の方法。

【請求項9】

前記P D - 1選択ステップの前に、前記腫瘍試料または複数の腫瘍断片を酵素消化培地中で消化して、前記第1のT I L集団を含む腫瘍消化物を産生し、任意選択で、

(i) 前記酵素消化培地が、酵素の混合物を含む、

(i i) 前記酵素消化培地が、コラゲナーゼ、中性プロテアーゼ、及びD N a s eを含む

(i i i) 前記酵素消化培地が、コラゲナーゼを含む、

(i v) 前記酵素消化培地が、D N a s eを含む、

(v) 前記酵素消化培地が、中性プロテアーゼを含む、

(v i) 前記酵素消化培地が、ヒアルロニダーゼを含む、又は

(v i i) 前記腫瘍試料または前記複数の腫瘍断片が、前記腫瘍試料または前記複数の腫瘍断片の前記消化前、消化中及び/または消化後に機械的解離を受ける、

請求項1~3のいずれかに記載の方法。

10

20

30

40

50