

【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4年2月22日(2022.2.22)

【国際公開番号】WO2019/160829

【公表番号】特表2021-512962(P2021-512962A)

【公表日】令和3年5月20日(2021.5.20)

【出願番号】特願2020-564805(P2020-564805)

【国際特許分類】

A 6 1 K 35/17(2015.01)

A 6 1 K 45/00(2006.01)

A 6 1 K 31/519(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 39/395(2006.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

C 1 2 N 5/09(2010.01)

10

【F I】

A 6 1 K 35/17 Z Z N A

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 31/519

A 6 1 K 31/675

A 6 1 K 31/7076

A 6 1 K 38/20

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 39/395 U

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 43/00 1 2 1

C 1 2 N 5/09

20

30

【手続補正書】

【提出日】令和4年2月14日(2022.2.14)

【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】

40

【特許請求の範囲】

【請求項1】

癌を処置するための治療用腫瘍浸潤リンパ球(TIL)集団であって、治療用TIL集団が以下のステップを含む方法により製造され：

(a) 患者から得られた腫瘍サンプルを複数の腫瘍断片に処理することにより、前記患者から切除された腫瘍から第1のTIL集団を得ること；

(b) 前記腫瘍断片を閉鎖系に加えること；

(c) IL-2及び任意選択によりOKT-3を含む細胞培養培地中で前記第1のTIL集団を培養することにより、第1の拡大培養を実施して、第2のTIL集団を生じさせること、ここで、前記第1の拡大培養は、第1のガス透過性表面積を提供する閉鎖容器内で

50

実施され、前記第 1 の拡大培養は、前記第 2 の T I L 集団を得るために約 3 ~ 1 4 日間にわたって実施され、ステップ (b) からステップ (c) への移行は、前記系を開放せずに発生する；

(d) 前記第 2 の T I L 集団の前記細胞培養培地に追加の I L - 2、O K T - 3 及び抗原提示細胞 (A P C) を補充することにより、第 2 の拡大培養を実施して、第 3 の T I L 集団を生じさせること、ここで、前記第 2 の拡大培養は、前記第 3 の T I L 集団を得るために約 7 ~ 1 4 日間にわたって実施され、前記第 3 の T I L 集団は、治療用 T I L 集団であり、前記第 2 の拡大培養は、第 2 のガス透過性表面積を提供する閉鎖容器内で実施され、ステップ (c) からステップ (d) への移行は、前記系を開放せずに発生する；

(e) ステップ (d) から得られた前記治療用 T I L 集団を回収すること、ここで、ステップ (d) からステップ (e) への移行は、前記系を開放せずに発生する；及び

(f) ステップ (e) からの前記回収された T I L 集団を輸注バッグに移すこと、ここでステップ (e) から (f) への移行は、前記系を開放せずに発生する；

ここで、ステップ (c) 及び / 又は (d) の前記細胞培養培地がアデノシン 2 A 受容体 (A 2 a R) アンタゴニストを含み、及び

前記最終的な T I L 集団の治療有効部分が患者への投与のためである、T I L 集団。

【請求項 2】

前記アデノシン 2 A 受容体 (A 2 a R) アンタゴニストは、ビパデナント、C P I - 4 4 4 (シフォラデナント)、S C H 5 8 2 6 1、Z M 2 4 1 3 8 5、S C H 4 2 0 8 1 4、S Y N 1 1 5、8 - C S C、K W - 6 0 0 2、A 2 A 受容体アンタゴニスト 1、A D Z 4 6 3 5、S T 4 2 0 6、K F 2 1 2 1 3、S C H 4 1 2 3 4 8、7 M M G - 4 9 又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、共結晶若しくはプロドラッグ及びそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 1 に記載の T I L 集団。

【請求項 3】

前記 A 2 a R アンタゴニストは、C P I - 4 4 4 (シフォラデナント) 或いはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、共結晶若しくはプロドラッグ又はそれらの組み合わせである、請求項 1 又は 2 に記載の T I L 集団。

【請求項 4】

前記 A 2 a R アンタゴニストは、S C H 5 8 2 6 1 或いはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、共結晶若しくはプロドラッグ又はそれらの組み合わせである、請求項 1 又は 2 に記載の T I L 集団。

【請求項 5】

前記 A 2 a R アンタゴニストは、S Y N 1 1 5 或いはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、共結晶若しくはプロドラッグ又はそれらの組み合わせである、請求項 1 又は 2 に記載の T I L 集団。

【請求項 6】

前記 A 2 a R アンタゴニストは、Z M 2 4 1 3 8 5 或いはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、共結晶若しくはプロドラッグ又はそれらの組み合わせである、請求項 1 又は 2 に記載の T I L 集団。

【請求項 7】

前記 A 2 a R アンタゴニストは、S C H 4 2 0 8 1 4 或いはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、共結晶若しくはプロドラッグ又はそれらの組み合わせである、請求項 1 又は 2 に記載の T I L 集団。

【請求項 8】

前記 A 2 a R アンタゴニストは、前記第 1 の拡大培養中、毎日、2 日ごと、3 日ごと、4 日ごと、5 日ごと、6 日ごと、7 日ごと及び 2 週間ごとからなる群から選択される間隔で前記第 1 の細胞培養培地に添加される、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の T I L 集団。

【請求項 9】

10

20

30

40

50

前記 A 2 a R アンタゴニストは、前記第 2 の拡大培養中、毎日、2 日ごと、3 日ごと、4 日ごと、5 日ごと、6 日ごと、7 日ごと及び 2 週間ごとからなる群から選択される間隔で前記第 2 の細胞培養培地に添加される、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の T I L 集団。

【請求項 1 0】

前記 A 2 a R アンタゴニストは、前記細胞培養培地中において $0.01 \mu\text{g}/\text{mL} \sim 500 \mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度を達成するのに十分な濃度で添加される、請求項 8 又は 9 に記載の T I L 集団。

【請求項 1 1】

前記 A 2 a R アンタゴニストは、前記細胞培養培地中において $1 \mu\text{g}/\text{mL} \sim 100 \mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度を達成するのに十分な濃度で添加される、請求項 1 0 に記載の T I L 集団。 10

【請求項 1 2】

I L - 2 は、ステップ (c) の細胞培養培地中及び / 又はステップ (d) の細胞培養培地中に約 $10 \sim 6000 \text{ IU}/\text{mL}$ の初期濃度で存在する、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の T I L 集団。

【請求項 1 3】

I L - 2 は、ステップ (c) の細胞培養培地中及び / 又はステップ (d) の細胞培養培地中に約 $3000 \text{ IU}/\text{mL}$ の初期濃度で存在する、請求項 1 2 に記載の T I L 集団。

【請求項 1 4】

I L - 2 は、ステップ (c) の細胞培養培地中及び / 又はステップ (d) の細胞培養培地中に約 $800 \sim 1100 \text{ IU}/\text{mL}$ の初期濃度で存在する、請求項 1 2 に記載の T I L 集団。 20

【請求項 1 5】

I L - 2 は、ステップ (c) の細胞培養培地中及び / 又はステップ (d) の細胞培養培地中に約 $1000 \text{ IU}/\text{mL}$ の初期濃度で存在する、請求項 1 2 に記載の T I L 集団。

【請求項 1 6】

I L - 1 5 は、ステップ (c) の細胞培養培地中及び / 又はステップ (d) の細胞培養培地中に存在する、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の T I L 集団。

【請求項 1 7】

I L - 1 5 は、ステップ (c) の細胞培養培地中及び / 又はステップ (d) の細胞培養培地中に約 $5 \text{ ng}/\text{mL} \sim 20 \text{ ng}/\text{mL}$ の初期濃度で存在する、請求項 1 6 に記載の T I L 集団。 30

【請求項 1 8】

I L - 2 1 は、ステップ (c) の細胞培養培地中及び / 又はステップ (d) の細胞培養培地中に存在する、請求項 1 ~ 1 7 のいずれか一項に記載の T I L 集団。

【請求項 1 9】

I L - 2 1 は、ステップ (c) の細胞培養培地中及び / 又はステップ (d) の細胞培養培地中に約 $5 \text{ ng}/\text{mL} \sim 20 \text{ ng}/\text{mL}$ の初期濃度で存在する、請求項 1 8 に記載の T I L 集団。

【請求項 2 0】

O K T - 3 抗体は、ステップ (d) の細胞培養培地中に約 $10 \text{ ng}/\text{mL} \sim 60 \text{ ng}/\text{mL}$ の初期濃度で存在する、請求項 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の T I L 集団。 40

【請求項 2 1】

O K T - 3 抗体は、ステップ (d) の細胞培養培地中に約 $30 \text{ ng}/\text{mL}$ の初期濃度で存在する、請求項 2 0 に記載の T I L 集団。

【請求項 2 2】

前記第 1 の拡大培養は、ガス透過性容器を使用して実施され、そして / あるいは前記第 2 の拡大培養は、ガス透過性容器を使用して実施される、請求項 1 ~ 2 1 のいずれか一項に記載の T I L 集団。

【請求項 2 3】

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、胆管癌及び肉腫からなる群から選択される、請求項 1 ~ 22 のいずれか一項に記載の ＴＩＬ 集団。

【請求項 24】

前記癌は、非小細胞肺癌（NSCLC）、トリプルネガティブ乳癌、黒色腫、頭頸部癌、膀胱癌、胃癌、マイクロサテライト高不安定性（MSI-H）直腸結腸癌、ミスマッチ修復欠損（dMMR）直腸結腸癌、ホジキンリンパ腫、尿路上皮癌及び肝細胞癌からなる群から選択される、請求項 1 ~ 22 のいずれか一項に記載の ＴＩＬ 集団。

【請求項 25】

ステップ（c）の細胞培養培地及び／又はステップ（d）の細胞培養培地は、IL-4、IL-7又はそれらの組み合わせを更に含む、請求項 1 ~ 24 のいずれか一項に記載の ＴＩＬ 集団。

10

【請求項 26】

前記第 1 の拡大培養は、11日以下の期間にわたって実施される、請求項 1 ~ 25 のいずれか一項に記載の ＴＩＬ 集団。

【請求項 27】

前記第 2 の拡大培養は、11日以下の期間にわたって実施される、請求項 1 ~ 26 のいずれか一項に記載の ＴＩＬ 集団。

20

30

40

50