

【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6年12月23日(2024.12.23)

【国際公開番号】WO2022/133140

【公表番号】特表2023-554395(P2023-554395A)

【公表日】令和5年12月27日(2023.12.27)

【年通号数】公開公報(特許)2023-244

【出願番号】特願2023-536420(P2023-536420)

【国際特許分類】

A 6 1 K 35/17(2015.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 K 39/395(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)

C 0 7 K 16/28(2006.01)

C 1 2 N 5/078(2010.01)

C 1 2 N 15/13(2006.01)

10

20

【F I】

A 6 1 K 35/17

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 39/395 T

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

C 0 7 K 16/28

C 1 2 N 5/078 Z N A

C 1 2 N 15/13

30

【手続補正書】

【提出日】令和6年12月13日(2024.12.13)

【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】

40

【請求項1】

がんの治療を必要とする患者または対象において使用するための、PD-1阻害剤またはPD-L1阻害剤と併用した腫瘍浸潤リンパ球(TIL)の集団であって、前記患者または前記対象が、免疫チェックポイント阻害剤ナীবである、PD-1阻害剤またはPD-L1阻害剤と併用した腫瘍浸潤リンパ球(TIL)の集団。

【請求項2】

前記がんの治療の方法が、

(a) (ア)前記対象から得られた腫瘍試料を、i)複数の腫瘍断片または(ii)腫瘍消化物、または(iii)凍結保存された腫瘍消化物に処理することによって、前記対象から切除された腫瘍から第1のTIL集団を取得及び/または受容するステップ、また

50

は、

(イ) 外科的切除、針生検、コア生検、小生検、または前記患者もしくは前記対象からの腫瘍細胞とT I L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第1のT I L集団を取得及び/または受容するステップと、

(b) 前記腫瘍断片を閉鎖系に付加するステップと、

(c) I L - 2を含む細胞培養培地中で前記第1のT I L集団を培養することによって第1の拡張を行い、第2のT I L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T I L集団を取得し、ステップ(b)からステップ(c)への移行が、前記系を開くことなく起こる、前記第2のT I L集団を産生するステップと、

10

(d) 前記第2のT I L集団の前記細胞培養培地を追加のI L - 2、O K T - 3、及び抗原提示細胞(A P C)で補充することによって第2の拡張を行い、第3のT I L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T I L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(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3のT I L集団を産生するステップと、

(e) ステップ(d)から取得された前記第3のT I L集団を採取するステップであって、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、前記採取するステップと、

(f) ステップ(e)から採取された前記第3のT I L集団を注入バッグに移すステップであって、ステップ(e)から(f)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、

20

(g) 凍結保存プロセスを使用して、ステップ(f)からの前記採取されたT I L集団を含む前記注入バッグを凍結保存するステップと、

(h) 治療上有効な投与量の前記第3のT I L集団を、ステップ(g)の前記注入バッグから前記対象に投与するステップと、

(i) P D - 1阻害剤またはP D - L 1阻害剤を前記対象に投与するステップと、を含む、P D - 1阻害剤またはP D - L 1阻害剤と併用した前記T I Lの集団。

### 【請求項3】

前記がんの治療の方法が、

30

(a) 外科的切除、針生検、コア生検、小生検、または前記対象もしくは前記患者からの腫瘍細胞とT I L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第1のT I L集団を取得及び/または受容するステップと、

(b) 前記第1のT I L集団を第1の細胞培養培地と接触させるステップと、

(c) 前記第1の細胞培養培地中で前記第1のT I L集団の初期拡張(すなわち、プライミングによる第1の拡張)を行い、第2のT I L集団を取得するステップであって、前記第2のT I L集団が、前記第1のT I L集団よりも数が少なくとも5倍多く、前記第1の細胞培養培地が、I L - 2を含み、任意選択で、前記プライミングによる第1の拡張が、1～8日の期間にわたって起こる、前記第2のT I L集団を取得するステップと、

(d) 第2の細胞培養培地中で前記第2のT I L集団の急速拡張を行い、第3のT I L集団を取得するステップであって、前記第3のT I L集団が、前記急速拡張の開始から7～8日後に前記第2のT I L集団よりも数が少なくとも50倍多く、前記第2の細胞培養培地が、I L - 2、O K T - 3(抗C D 3抗体)、及び任意選択で照射された同種異系末梢血単核細胞(P B M C)を含み、前記急速拡張が、14日以内の期間にわたって行われ、任意選択で、第2のT I L拡張が、急速な第2の拡張の開始後1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日または10日にわたって進行することができる、前記第3のT I L集団を取得するステップと、

40

(e) 前記第3のT I L集団を採取するステップと、

(f) 前記第3のT I L集団の治療上有効な部分を、がんを有する前記対象または前記患者に投与するステップと、

50

(g) PD - 1 阻害剤または PD - L 1 阻害剤を前記対象に投与するステップと、を含む、PD - 1 阻害剤または PD - L 1 阻害剤と併用した前記 T I L の集団。

【請求項 4】

前記がんが、黒色腫、NSCLC、または子宮頸癌である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の PD - 1 阻害剤または PD - L 1 阻害剤と併用した前記 T I L の集団。

【請求項 5】

(i) 前記第 1 の拡張が、約 11 日の期間にわたって行われるか、  
 (ii) 前記初期拡張が、約 11 日の期間にわたって行われるか、  
 (iii) 前記第 1 の拡張が、ガス透過性容器を使用して行われるか、

(iv) 前記初期拡張が、ガス透過性容器を使用して行われるか、  
 (v) 前記第 2 の拡張が、ガス透過性容器を使用して行われるか、または  
 (vi) 前記急速拡張が、ガス透過性容器を使用して行われるか、

請求項 2 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の PD - 1 阻害剤または PD - L 1 阻害剤と併用した前記 T I L の集団。

10

【請求項 6】

(i) 前記 IL - 2 が、前記第 1 の拡張において、前記細胞培養培地中に 1000 IU / mL ~ 6000 IU / mL の初期濃度で存在するか、  
 (ii) 前記 IL - 2 が、前記初期拡張において、前記細胞培養培地中に 1000 IU / mL ~ 6000 IU / mL の初期濃度で存在するか、

(iii) 前記第 2 の拡張ステップにおいて、前記 IL - 2 が、1000 IU / mL ~ 6000 IU / mL の初期濃度で存在し、前記 OKT - 3 抗体が、約 30 ng / mL の初期濃度で存在するか、または

(iv) 前記急速拡張ステップにおいて、前記 IL - 2 が、1000 IU / mL ~ 6000 IU / mL の初期濃度で存在し、前記 OKT - 3 抗体が、約 30 ng / mL の初期濃度で存在するか、

請求項 2 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の PD - 1 阻害剤または PD - L 1 阻害剤と併用した前記 T I L の集団。

20

【請求項 7】

(i) 前記第 1 の細胞培養培地が、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、

(ii) 前記第 1 の拡張の前記細胞培養培地が、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、

(iii) 前記第 2 の細胞培養培地が、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、または

(iv) 前記第 2 の拡張の前記細胞培養培地が、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、

請求項 2 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の PD - 1 阻害剤または PD - L 1 阻害剤と併用した前記 T I L の集団。

30

【請求項 8】

前記方法が、前記 T I L 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治療するステップをさらに含み、任意選択で、

(i) 前記骨髄非破壊的リンパ球枯渇レジメンが、シクロホスファミドを  $60 \text{ mg} / \text{m}^2$  / 日の用量で 2 日間投与し、続いてフルダラビンを  $25 \text{ mg} / \text{m}^2$  / 日の用量で 5 日間投与するステップを含むか、または

(ii) 前記骨髄非破壊的リンパ球枯渇レジメンが、シクロホスファミドを  $60 \text{ mg} / \text{m}^2$  / 日の用量で、及びフルダラビンを  $25 \text{ mg} / \text{m}^2$  / 日の用量で 2 日間投与し、続いてフルダラビンを  $25 \text{ mg} / \text{m}^2$  / 日の用量で 3 日間投与するステップを含み、任意選択で、前記シクロホスファミドが、メスナとともに投与されるか、

請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の PD - 1 阻害剤または PD - L 1 阻害剤と併用した

40

50

前記 T I L の集団。

【請求項 9】

前記方法が、

( i ) 前記患者への前記第 3 の T I L 集団の投与の翌日に開始する I L - 2 レジメンで前記患者を治療するステップであって、任意選択で、前記 I L - 2 レジメンが、前記第 3 の T I L 集団の前記患者への投与の完了の 3 ~ 24 時間後に投与され、さらに任意選択で、前記 I L - 2 レジメンが、許容範囲まで 8 時間毎に 15 分間のボラス静脈内注入として投与される、600,000 もしくは 720,000 I U / k g のアルデスロイキン、またはそのバイオシミラーもしくはバリエーションを含む高用量 I L - 2 レジメンである、ステップ、または

10

( i i ) 前記患者への前記第 3 の T I L 集団の投与と同じ日に開始する I L - 2 レジメンで前記患者を治療するステップ、  
をさらに含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の P D - 1 阻害剤または P D - L 1 阻害剤と併用した前記 T I L の集団。

【請求項 10】

治療上有効な T I L 集団が投与され、約  $2.3 \times 10^{10}$  ~ 約  $13.7 \times 10^{10}$  T I L を含む、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の P D - 1 阻害剤または P D - L 1 阻害剤と併用した前記 T I L の集団。

【請求項 11】

( i ) 前記初期拡張が、21 日以内の期間にわたって行われるか、  
( i i ) 前記初期拡張が、7 日以内の期間にわたって行われるか、  
( i i i ) 前記急速拡張が、7 日以内の期間にわたって行われるか、  
( i v ) ステップ ( c ) における第 1 の拡張及びステップ ( d ) における前記第 2 の拡張が、各々 11 日の期間内に個別に行われるか、または  
( v ) ステップ ( a ) ~ ( f ) が、約 10 日 ~ 約 22 日で行われるか、  
請求項 2 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の P D - 1 阻害剤または P D - L 1 阻害剤と併用した前記 T I L の集団。

20

【請求項 12】

( i ) 前記 P D - 1 阻害剤が、ニボルマブまたはそのバイオシミラーであり、前記ニボルマブが、約 0.5 m g / k g ~ 約 10 m g / k g の用量で投与されるか、  
( i i ) 前記 P D - 1 阻害剤が、ニボルマブまたはそのバイオシミラーであり、前記ニボルマブが、約 200 m g ~ 約 500 m g の用量で投与されるか、  
( i i i ) 前記 P D - 1 阻害剤が、ニボルマブまたはそのバイオシミラーであり、前記ニボルマブが、2 週間毎、3 週間毎、4 週間毎、5 週間毎、または 6 週間毎に投与されるか

30

( i v ) 前記 P D - 1 阻害剤が、ペムプロリズマブまたはそのバイオシミラーであり、前記ペムプロリズマブが、約 0.5 m g / k g ~ 約 10 m g / k g の用量で投与されるか、

( v ) 前記 P D - 1 阻害剤が、ペムプロリズマブまたはそのバイオシミラーであり、前記ペムプロリズマブが、約 200 m g ~ 約 500 m g の用量で投与されるか、

( v i ) 前記 P D - 1 阻害剤が、ペムプロリズマブまたはそのバイオシミラーであり、前記ペムプロリズマブが、2 週間毎、3 週間毎、4 週間毎、5 週間毎、または 6 週間毎に投与されるか、または

40

( v i i ) 前記 P D - 1 阻害剤及び / または P D - L 1 阻害剤が、I L - 2 投与後 1、2、3、4、または 5 日、T a b l e n d 任意選択で、I L - 2 投与後 1、2、または 3 日で投与される、

請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の P D - 1 阻害剤または P D - L 1 阻害剤と併用した前記 T I L の集団。

【請求項 13】

( i ) ステップ ( a ) において前記対象から取得された腫瘍試料を腫瘍消化物に処理することが、前記腫瘍試料を酵素培地中でインキュベートすることを含むか、

50

( i i ) ステップ ( a ) において前記対象から取得された腫瘍試料を腫瘍消化物に処理することが、前記腫瘍試料を機械的に破壊して前記腫瘍試料を解離することをさらに含むか、または

( i i i ) ステップ ( a ) において、前記対象から取得された腫瘍試料を、酵素培地を含む腫瘍消化物に処理することが、密度勾配分離を使用して前記解離された腫瘍試料を精製することをさらに含み、任意選択で、

前記酵素培地が、DNase またはコラゲナーゼを含み、さらに任意選択で、前記酵素培地が、30 単位 / mL の DNase、または 1.0 mg / mL のコラゲナーゼを含む、請求項 2 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の PD - 1 阻害剤または PD - L 1 阻害剤と併用した前記 TIL の集団。

10

20

30

40

50