

【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1部門第1区分

【発行日】令和4年1月17日(2022.1.17)

【国際公開番号】WO2019/136456

【公表番号】特表2021-509586(P2021-509586A)

【公表日】令和3年4月1日(2021.4.1)

【出願番号】特願2020-537589(P2020-537589)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/113(2010.01)

C 1 2 N 5/0783(2010.01)

C 1 2 N 5/0786(2010.01)

C 1 2 N 5/10(2006.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 K 35/17(2015.01)

10

【F I】

C 1 2 N 15/113 1 4 0 Z

C 1 2 N 5/0783 Z N A

C 1 2 N 5/0786

C 1 2 N 15/113 1 3 0 Z

C 1 2 N 5/10

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 35/17 Z

20

【手続補正書】

【提出日】令和4年1月6日(2022.1.6)

【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

30

【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)を治療用TIL集団に拡大培養する方法であって、治療用TIL集団を生成するために、転写因子(TF)及び/又はタンパク質発現を一過性に变化させることができる他の分子にTILを曝露することを含み、前記TF及び/又はタンパク質発現を一過性に变化させることができる他の分子は、腫瘍抗原の増加した発現及び/又は前記治療用TIL集団における腫瘍抗原特異的T細胞の数の増加を提供し、前記方法は、以下のステップを含む、方法：

(a) 患者から切除された腫瘍であって、複数の腫瘍断片に処理された腫瘍から得られた第1のTIL集団を、IL-2及び任意選択によりOKT-3を含む細胞培養培地中で培養することにより、前記第1のTIL集団の第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、約12日間実施される；及び

40

(b) 前記第2のTIL集団の前記細胞培養培地に追加のIL-2、OKT-3及び抗原提示細胞(APC)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TIL集団を生じさせること、ここで、前記第3のTIL集団は、治療用TIL集団であり、前記第2の拡大培養は、前記第3のTIL集団を得るために約12日間実施される。

【請求項2】

第1の拡大培養が、約3～12日間続行する、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

50

第 1 の拡大培養が、約 3 ~ 11 日間続行する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

第 2 の拡大培養が、約 7 ~ 12 日間続行する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

ステップ (a) における第 1 の拡大培養とステップ (b) における第 2 の拡大培養が、それぞれ個別に 10 日、11 日又は 12 日の期間内に実施される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

タンパク質発現の前記一過性の変化は、タンパク質発現の誘導をもたらす、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

タンパク質発現の前記一過性の変化は、タンパク質発現の低減をもたらす、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

1 つ以上の s d - R N A は、前記一過性のタンパク質発現を低減するために利用される、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 9】

前記腫瘍断片が、第 1 の拡大培養の前に閉鎖系に添加される、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

第 1 の拡大培養が閉鎖型容器内で実施され、第 2 の拡大培養が閉鎖型容器内で実施され、ステップ (a) から (b) への移行が、前記系を開放することなく行われる、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

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型容器内で実施され、前記第 2 の T I L 集団は、前記第 1 の T I L 集団よりも数において少なくとも 50 倍多く、ステップ (a) からステップ (b) への移行は、前記系を開放することなく行われ、前記方法が、更に以下のステップを含む、方法；

(c) ステップ (a) の開始から 11 日目 ~ 21 日目に、前記第 2 及び / 又は第 3 の T I L 集団を、転写因子 (T F) 及び / 又はタンパク質発現を一過性に变化させることができる他の分子に曝露すること、ここで、前記 T F 及び / 又はタンパク質発現を一過性に变化させることができる他の分子は、腫瘍抗原の变化した発現及び / 又は前記治療用 T I L 集団における腫瘍抗原特異的 T 細胞の数の变化を提供する；

(d) 22 日目以降にステップ (c) 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 (b) からステップ (c) への移行は、前記系を開放することなく行われる；及び

(e) ステップ (d) 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 (d) から (e) への移行は、前記系を開放することなく行われる。

【請求項 12】

凍結保存プロセスを使用して、ステップ (c) における前記回収された T I L 集団を含む前記輸注バッグを凍結保存するステップを更に含む、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

前記凍結保存プロセスは、回収された T I L 集団と凍結保存培地との 1 : 1 の比率を使用して実施され、任意選択により、前記凍結保存培地は、ジメチルスルホキシド (D M S O) を含み、任意選択により、前記凍結保存培地は、7 % ~ 10 % の D M S O を含む、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

前記抗原提示細胞は、末梢血単核球 (P B M C) である、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 15】

前記 P B M C は、照射され、且つ同種異系である、請求項 14 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項16】

前記抗原提示細胞は、人工抗原提示細胞である、請求項14に記載の方法。

【請求項17】

ステップ(d)における前記回収は、膜ベースの細胞処理系を使用して実施される、請求項11~15のいずれか一項に記載の方法。

【請求項18】

ステップ(d)における前記回収は、LOVO細胞処理系を使用して実施される、請求項17に記載の方法。

【請求項19】

前記複数の断片は、約4~約50個の断片を含み、各断片は、約27mm³の容積を有するか、又は前記複数の断片は、約1300mm³~約1500mm³の総容積を有する約30~約60個の断片を含むか、又は前記複数の断片は、約1350mm³の総容積を有する約50個の断片を含むか、又は約1グラム~約1.5グラムの総質量を有する約50個の断片を含む、請求項1~18のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項20】

前記細胞培養培地は、Gコンテナ及びXuri細胞培養バッグからなる群から選択される容器内に提供される、請求項1~19のいずれか一項に記載の方法。

【請求項21】

ステップ(b)における前記細胞培養培地は、IL-15及び/又はIL-21を更に含み、任意選択により、IL-2濃度は、約10,000IU/mL~約5,000IU/mLであり、任意選択により、IL-15濃度は、約500IU/mL~約100IU/mLであり、任意選択により、IL-21濃度は、約20IU/mL~約0.5IU/mLである、請求項1~20のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項22】

ステップ(e)における前記輸注バッグは、HypoThermosol含有輸注バッグである、請求項11~21のいずれか一項に記載の方法。

【請求項23】

タンパク質発現の前記一過性の変化は、PD-1、TGFBR2、CBLB(CBL-B)、CISH、CTLA-4、CCR(キメラ共刺激受容体)、IL-2、IL-12、IL-15、IL-21、NOTCH1/2ICD、TIM3、LAG3、TIGIT、TGF、CCR2、CCR4、CCR5、CXCR1、CXCR2、CSCR3、CCL2(MCP-1)、CCL3(MIP-1)、CCL4(MIP1-)、CCL5(RANTES)、CXCL1/CXCL8、CCL22、CCL17、CXCL1/CXCL8、VHL、CD44、PIK3CD、SOCS1及びcAMPプロテインキナーゼA(PKA)からなる群から選択される遺伝子を標的とする、請求項1~22のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項24】

タンパク質発現の一過性の変化は、PCTLA-4の減少及び/又は発現の低減をもたらす、請求項1~23のいずれか一項に記載の方法。

【請求項25】

転写因子(TF)は、TCF-1、NOTCH1/2ICD及び/又はMYBから選択される、請求項1~24のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項26】

転写因子(TF)は、人工多能性幹細胞培養物(iPSC)と共に投与される、請求項1~25のいずれか一項に記載の方法。

【請求項27】

拡大培養されたTIL集団であって、請求項1~26のいずれか一項に記載の方法から得られる治療用の拡大培養されたTIL集団。

【請求項28】

拡大培養されたTIL集団であって、癌を処置する方法における使用のための治療用の、

50

請求項 1 ~ 26 のいずれか一項に記載の方法から得られる、拡大培養された T I L 集団。

10

20

30

40

50