

【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2年2月20日(2020.2.20)

【公表番号】特表2018-524335(P2018-524335A)

【公表日】平成30年8月30日(2018.8.30)

【年通号数】公開・登録公報2018-033

【出願番号】特願2017-567175(P2017-567175)

【国際特許分類】

A 6 1 K	48/00	(2006.01)
C 1 2 N	15/867	(2006.01)
C 1 2 Q	1/06	(2006.01)
A 6 1 P	31/18	(2006.01)
A 6 1 K	39/21	(2006.01)
A 6 1 K	39/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/04	(2006.01)
A 6 1 K	35/17	(2015.01)
A 6 1 K	35/15	(2015.01)
A 6 1 K	35/76	(2015.01)
A 6 1 K	31/675	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/713	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	48/00	Z N A
C 1 2 N	15/867	Z
C 1 2 Q	1/06	
A 6 1 P	31/18	
A 6 1 K	39/21	
A 6 1 K	39/00	H
A 6 1 P	37/04	
A 6 1 K	35/17	Z
A 6 1 K	35/15	Z
A 6 1 K	35/76	
A 6 1 K	31/675	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	31/713	

【手続補正書】

【提出日】令和2年1月10日(2020.1.10)

【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】

H I V 感染を治療する方法において使用するための、形質導入された末梢血単核細胞(PBMC)を含む組成物であって、前記方法が、  
 (a) H I V 感染の治療を必要とする対象を識別するステップ;  
 (b) H I V ワクチンの治療有効量で前記対象を免疫化するステップ;

- (c) 前記対象からリンパ球を取り出し、そして P B M C を精製するステップ；
- (d) ex vivo において、前記 P B M C を治療有効量の H I V ワクチンと接触させるステップ；
- (e) ex vivo において、少なくとも 1 つの遺伝子エレメントをコードするウイルス送達システムを前記 P B M C に形質導入するステップであって、前記遺伝子エレメントが、H I V RNA 配列を標的とすることができるスモール RNA である、ステップ；
- (f) 前記形質導入された P B M C を約 1 ~ 約 35 日間培養するステップ；および
- (g) 前記形質導入された P B M C を前記対象に注入するステップを含む、組成物。

【請求項 2】

ステップ (b) およびステップ (d) が同じ H I V ワクチンを含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

ステップ (b) およびステップ (d) が異なる H I V ワクチンを含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記形質導入された P B M C を前記対象に注入する前に、前記対象が c A R T または H A A R T を受けている、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記形質導入された P B M C を前記対象に注入する前に、前記対象がシクロホスファミド前治療を受ける、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記ウイルス送達システムが、CCR5 を標的とすることができるスモール RNA をさらに含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 7】

H I V RNA 配列を標的とすることができる前記少なくとも 1 つのスモール RNA が、gag、pol、env、tat、rev、nef、vif、vpr、vpu、tev、LTR、TAR、RRE、PE、SLIP、CRS、またはINS の 1 つまたは複数を含む、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 8】

前記形質導入された P B M C が前記対象に注入される前に、前記形質導入された P B M C が約 1 ~ 約 10 日間培養される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 9】

ケモカイン受容体 CCR5 の産生を阻害することができるスモール RNA、ケモカイン受容体 CXCR4 の産生を阻害することができるスモール RNA、および H I V RNA 配列を標的とするスモール RNA 分子からなる群から選択される、少なくとも 1 つの遺伝子エレメントをコードするウイルスベクター。

【請求項 10】

レンチウイルスである、請求項 9 に記載のウイルスベクター。

【請求項 11】

ベクター内ベクターシステム (vector-in-vector system) である、請求項 9 に記載のウイルスベクター。

【請求項 12】

H I V RNA 配列を標的とする前記スモール RNA 分子が、gag、pol、env、tat、rev、nef、vif、vpr、vpu、tev、LTR、TAR、RRE、PE、SLIP、CRS、またはINS を対象とする、請求項 9 に記載のウイルスベクター。

【請求項 13】

療法用レンチウイルスによる遺伝子改変を有する H I V 特異的 C D 4 T 細胞の数を、H I V + 対象が機能的に治癒しているか否かの指標とする方法であって、

前記方法が、前記対象から単離された前記 C D 4 T 細胞において、前記療法用レンチウイルスによる遺伝子改変を有する H I V 特異的 C D 4 T 細胞の数を決定するステップを含み、

前記療法用レンチウイルスによる遺伝子改変を有する H I V 特異的 C D 4 T 細胞の数が、請求項 1 に記載の治療の後の特定の時間後に閾値を上回る場合に、前記対象が機能的に治癒している、方法。

【請求項 1 4】

前記閾値が、約  $1 \times 10^8$  個の、療法用レンチウイルスによる遺伝子改変を有する H I V 特異的 C D 4 T 細胞である、請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 5】

治療の後の特定の前記時間が約 30 ~ 約 60 日間である、請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 6】

治療の後の特定の前記時間が約 12 ~ 約 26 週間である、請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 7】

H I V + 対象における H I V の機能的治癒を達成する方法において使用するための、形質導入された末梢血単核細胞 ( P B M C ) を含む組成物であって、前記方法が、

( a ) H I V + である対象を識別するステップ；

( b ) H I V ワクチンの治療有効量で前記対象を免疫化するステップ；

( c ) 前記対象からリンパ球を取り出し、そして P B M C を精製するステップ；

( d ) ex vivo において、前記 P B M C を治療有効量の H I V ワクチンと接触させるステップ；

( e ) ex vivo において、少なくとも 1 つの遺伝子エレメントをコードするウイルス送達システムを用いて前記 P B M C に形質導入するステップであって、前記遺伝子エレメントが、H I V RNA 配列を標的とすることができるスモール RNA である、ステップ；

( f ) 前記形質導入された P B M C を、約 1 ~ 約 21 日間、培養するステップ；および

( g ) 前記形質導入された P B M C を前記対象に注入するステップであって、前記 H I V + 対象は機能的治癒を達成する、ステップ

を含む、組成物。

【請求項 1 8】

ステップ ( b ) およびステップ ( d ) が、同じ H I V ワクチンを含む、請求項 1 8 に記載の組成物。

【請求項 1 9】

ステップ ( b ) およびステップ ( d ) が、異なる H I V ワクチンを含む、請求項 1 8 に記載の組成物。

【請求項 2 0】

前記形質導入された P B M C を前記対象に注入する前に、前記対象が c A R T または H A A R T を受けていた、請求項 1 8 に記載の組成物。

【請求項 2 1】

前記形質導入された P B M C を前記対象に注入する前に、前記対象がシクロホスファミド前治療を受ける、請求項 1 8 に記載の組成物。

【請求項 2 2】

前記ウイルス送達システムが、C C R 5 を標的とすることができるスモール RNA をさらに含む、請求項 1 8 に記載の組成物。

【請求項 2 3】

H I V RNA 配列を標的とすることができる前記少なくとも 1 つのスモール RNA が、g a g、p o l、e n v、t a t、r e v、n e f、v i f、v p r、v p u、t e v、L T R、T A R、R R E、P E、S L I P、C R S、または I N S の 1 つまたは複数を含む、請求項 2 2 に記載の組成物。

【請求項 2 4】

前記形質導入された P B M C が前記対象に注入される前に、前記形質導入された P B M C が約 1 ~ 約 7 日間、培養される、請求項 1 8 に記載の組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 6 6

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 6 6】

上に本発明の好ましい実施形態についていくつか説明し、具体的に例示してきたが、本発明はそのような実施形態に限定されることを意図していない。本発明の範囲および精神から逸脱することなく、様々な改変をそこに施してもよい。

特定の実施形態では、例えば以下の項目が提供される。

(項目 1)

H I V 感染を治療する方法であって、

(a) H I V 感染の治療を必要とする対象を識別するステップ；

(b) H I V ワクチンの治療有効量で前記対象を免疫化するステップ；

(c) 前記対象からリンパ球を取り出し、そして末梢血単核細胞 (P B M C) を精製するステップ；

(d) ex vivoにおいて、前記 P B M C を治療有効量の H I V ワクチンと接触させるステップ；

(e) ex vivoにおいて、少なくとも 1 つの遺伝子エレメントをコードするウイルス送達システムを前記 P B M C に形質導入するステップ；

(f) 前記形質導入された P B M C を約 1 ~ 約 3 5 日間培養するステップ；および

(g) 前記形質導入された P B M C を前記対象に注入するステップを含む方法。

(項目 2)

ステップ (b) およびステップ (d) が同じ H I V ワクチンを含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 3)

ステップ (b) およびステップ (d) が異なる H I V ワクチンを含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 4)

前記形質導入された P B M C を前記対象に注入する前に、前記対象が c A R T または H A A R T を受けている、項目 1 に記載の方法。

(項目 5)

前記形質導入された P B M C を前記対象に注入する前に、前記対象がシクロホスファミド前治療を受ける、項目 1 に記載の方法。

(項目 6)

前記少なくとも 1 つの遺伝子エレメントが、ケモカイン受容体 C C R 5 の産生を阻害することができるスモール R N A 、ケモカイン受容体 C X C R 4 の産生を阻害することができるスモール R N A 、および H I V R N A 配列を標的とするスモール R N A 分子からなる群から選択される、項目 1 に記載の方法。

(項目 7)

H I V R N A 配列を標的とする前記スモール R N A 分子が、g a g 、 p o l 、 e n v 、 t a t 、 r e v 、 n e f 、 v i f 、 v p r 、 v p u 、 t e v 、 L T R 、 T A R 、 R R E 、 P E 、 S L I P 、 C R S 、または I N S を対象とする、項目 6 に記載の方法。

(項目 8)

前記形質導入された P B M C が前記対象に注入される前に、前記形質導入された P B M C が約 1 ~ 約 1 0 日間培養される、項目 1 に記載の方法。

(項目9)

ケモカイン受容体 CCR5 の産生を阻害することができるスモール RNA、ケモカイン受容体 CXCR4 の産生を阻害することができるスモール RNA、および HIV RNA 配列を標的とするスモール RNA 分子からなる群から選択される、少なくとも 1 つの遺伝子エレメントをコードする、HIV 特異的 CD4 T 細胞に形質導入するためのウイルスベクター。

(項目10)

レンチウイルスである、項目9に記載のウイルスベクター。

(項目11)

ベクター内ベクターシステム (vector-in-vector system) である、項目9に記載のウイルスベクター。

(項目12)

HIV RNA 配列を標的とする前記スモール RNA 分子が、gag、pol、env、tat、rev、nef、vif、vpr、vpu、tev、LTR、TAR、RRE、PE、SLIP、CRS、またはINS を対象とする、項目9に記載のウイルスベクター。

(項目13)

療法用レンチウイルスによる遺伝子改変を有する HIV 特異的 CD4 T 細胞の数を決定するステップを含む、HIV+ 対象が機能的に治癒しているか否かを決定するためのバイオアッセイであって、前記療法用レンチウイルスによる遺伝子改変を有する HIV 特異的 CD4 T 細胞の数が、項目1に記載の治療の後の特定の時間後に閾値を上回る場合に、前記対象が機能的に治癒している、バイオアッセイ。

(項目14)

前記閾値が、約  $1 \times 10^8$  個の、療法用レンチウイルスによる遺伝子改変を有する HIV 特異的 CD4 T 細胞である、項目13に記載の方法。

(項目15)

治療の後の特定の前記時間が約 30 ~ 約 60 日間である、項目13に記載の方法。

(項目16)

治療の後の特定の前記時間が約 12 ~ 約 26 週間である、項目13に記載の方法。

(項目17)

HIV+ 対象における HIV の機能的治癒を達成する方法であって、

(a) HIV+ である対象を識別するステップ；

(b) HIVワクチンの治療有効量で前記対象を免疫化するステップ；

(c) 前記対象からリンパ球を取り出し、そして末梢血単核細胞 (PBMC) を精製するステップ；

(d) ex vivo において、前記 PBMC を治療有効量の HIVワクチンと接觸させるステップ；

(e) ex vivo において、少なくとも 1 つの遺伝子エレメントをコードするウイルス送達システムを用いて前記 PBMC に形質導入するステップ；

(f) 前記形質導入された PBMC を、約 1 ~ 約 21 日間、培養するステップ；および

(g) 前記形質導入された PBMC を前記対象に注入するステップであって、前記 HIV+ 対象は機能的治癒を達成する、ステップを含む方法。

(項目18)

ステップ (b) およびステップ (d) が、同じ HIVワクチンを含む、項目18に記載の方法。

(項目19)

ステップ (b) およびステップ (d) が、異なる HIVワクチンを含む、項目18に記載の方法。

(項目20)

前記形質導入されたPBM Cを前記対象に注入する前に、前記対象がCARTまたはH  
AARTを受けていた、項目18に記載の方法。

(項目21)

前記形質導入されたPBM Cを前記対象に注入する前に、前記対象がシクロホスファミ  
ド前治療を受ける、項目18に記載の方法。

(項目22)

前記少なくとも1つの遺伝子エレメントが、ケモカイン受容体CCR5の産生を阻害す  
ることができるスモールRNA、ケモカイン受容体CXCR4の産生を阻害することができるスモールRNA、およびHIV RNA配列を標的とするスモールRNA分子からな  
る群から選択される、項目18に記載の方法。

(項目23)

HIV RNA配列を標的とする前記スモールRNA分子が、gag、pol、env  
、tat、rev、nef、vif、vpr、vpu、tev、LTR、TAR、RRE  
、PE、SLIP、CRS、またはINSを対象とする、項目22に記載の方法。

(項目24)

前記形質導入されたPBM Cが前記対象に注入される前に、前記形質導入されたPBM  
Cが約1～約7日間、培養される、項目18に記載の方法。