

【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1年8月22日(2019.8.22)

【公表番号】特表2018-525979(P2018-525979A)

【公表日】平成30年9月13日(2018.9.13)

【年通号数】公開・登録公報2018-035

【出願番号】特願2018-501179(P2018-501179)

【国際特許分類】

C 12 N	15/864	(2006.01)
C 12 N	15/09	(2006.01)
C 12 N	15/12	(2006.01)
C 12 N	15/13	(2006.01)
A 61 P	35/00	(2006.01)
A 61 K	35/12	(2015.01)
A 61 P	7/04	(2006.01)
A 61 K	35/761	(2015.01)

【F I】

C 12 N	15/864	1 0 0 Z
C 12 N	15/09	1 1 0
C 12 N	15/12	Z N A
C 12 N	15/13	
A 61 P	35/00	
A 61 K	35/12	
A 61 P	7/04	
A 61 K	35/761	

【手続補正書】

【提出日】令和1年7月12日(2019.7.12)

【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】

核酸を分離細胞内に導入する方法であつて、前記方法が、
成長因子受容体の少なくとも1つの阻害剤の存在下で、ドナー分子を含む、少なくとも1
つのアデノ随伴ウイルスベクター(AAV)を前記細胞に投与することを含む、前記方法
。

【請求項2】

前記成長因子阻害剤が、血小板由来成長因子受容体、上皮細胞増殖因子受容体(EGR)
R)、線維芽細胞成長因子受容体(FGFR)、M_{et}/肝細胞成長因子受容体(HGF
R)、リポアラビノマンナン受容体(LamR)、V₅インテグリン受容体、及び/
または細胞間接着分子1受容体(Icam-1)を阻害する、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記ドナー分子が前記細胞で発現する導入遺伝子を含む、請求項1または2に記載の
方法。

【請求項4】

前記導入遺伝子が前記細胞の前記ゲノム内に組み込まれる、請求項1～3のいずれか一

項に記載の方法。

【請求項 5】

前記導入遺伝子がキメラ抗原受容体（C A R）をコードする、請求項4に記載の方法。

【請求項 6】

少なくとも1つのヌクレアーゼを前記細胞内に導入することを更に含み、前記導入遺伝子が、前記ヌクレアーゼによる1つ以上の遺伝子の開裂の後、前記細胞の1つ以上の遺伝子内に組み込まれ、前記方法が前記細胞の1つ以上の追加の遺伝子を不活性化する第2のヌクレアーゼを導入することを更に含む、請求項4に記載の方法。

【請求項 7】

前記ヌクレアーゼが、プログラムされた細胞死1（P D 1）遺伝子、細胞傷害性Tリンパ球抗原4（C T L A - 4）遺伝子、2-ミクログロブリン（B 2 M）及び／またはT細胞受容体（T R A C）遺伝子を切断する、請求項6に記載の方法。

【請求項 8】

前記細胞が、造血幹細胞、T細胞、B細胞またはN K細胞である、請求項1～7のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

対象の癌を治療するための、請求項1～8のいずれか一項に記載の方法に従って生産された分離細胞を含む組成物であって、ここで、前記細胞がC A Rを発現するように、前記ドナー分子が前記C A Rをコードする配列を含む、組成物。

【請求項 10】

核酸を対象の細胞内に導入するための、ドナー分子を含む少なくとも1つのアデノ随伴ウイルスベクター（A A V）を含む組成物であって、少なくとも1つのステロイド及び／または少なくとも1つのB細胞阻害剤と組み合わせて前記対象に投与されることを特徴とする、前記組成物。

【請求項 11】

核酸を対象の細胞内に導入するための、少なくとも1つのステロイドを含む組成物であって、ドナー分子を含む少なくとも1つのアデノ随伴ウイルスベクター（A A V）及び／または少なくとも1つのB細胞阻害剤と組み合わせて前記対象に投与されることを特徴とする、前記組成物。

【請求項 12】

核酸を対象の細胞内に導入するための、少なくとも1つのB細胞阻害剤を含む組成物であって、ドナー分子を含む少なくとも1つのアデノ随伴ウイルスベクター（A A V）及び／または少なくとも1つのステロイドと組み合わせて前記対象に投与されることを特徴とする、前記組成物。

【請求項 13】

前記ドナー分子が導入遺伝子をコードする配列を含む、請求項10～12のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 14】

前記対象が哺乳動物であり、前記導入遺伝子が治療用タンパク質をコードし、更に前記哺乳動物が治療用タンパク質に寛容化される、請求項10～13のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 15】

前記対象が血友病を有し、前記ドナー分子がV I I I 因子またはI X 因子などの凝固因子をコードする、請求項14に記載の組成物。

【請求項 16】

核酸を細胞内に導入するための組み合わせ物であって、前記組み合わせ物が、核酸を含むドナー分子、および
ヌクレアーゼ、を含み、

前記ヌクレアーゼが、前記ドナー分子の投与の1～48時間後またはその前の4時間以内に投与されることを特徴とし、更に前記ドナー分子が、前記ヌクレアーゼによる開裂後

、前記細胞の前記ゲノム内に組み込まれる、前記組み合わせ物。

【請求項 17】

1つ以上の導入遺伝子を細胞のゲノム内に導入する方法において使用するための、少なくとも1つのヌクレアーゼを含む組成物であって、前記方法が、前記組成物を前記細胞内に導入することを含み、前記少なくとも1つのヌクレアーゼは、前記1つ以上の導入遺伝子が前記細胞の前記ゲノム内に組み込まれるように、前記細胞の前記ゲノムを切断し、更に(i)前記組成物の前に前記ドナーベクターが前記細胞内に導入される場合、前記組成物は、前記ドナーベクターが導入された後、48時間以内に前記細胞内に導入されて、(ii)前記ドナーベクターの前に前記組成物が導入される場合、前記ドナーベクターは、前記組成物が導入された後、4時間以内に前記細胞に導入される、前記組成物。

【請求項 18】

核酸を細胞内に導入するための、核酸を含むドナー分子を含む組成物であって、前記組成物はヌクレアーゼと組み合わせて前記細胞に投与されることを特徴とし、前記ヌクレアーゼが、前記組成物の投与の1~48時間後またはその前の4時間以内に投与されることを特徴とし、更に前記ドナー分子が、前記ヌクレアーゼによる開裂後、前記細胞の前記ゲノム内に組み込まれる、前記組成物。

【請求項 19】

核酸を細胞内に導入するための、ヌクレアーゼを含む組成物であって、前記組成物は核酸を含むドナー分子と組み合わせて前記細胞に投与されることを特徴とし、前記組成物が、前記ドナー分子の投与の1~48時間後またはその前の4時間以内に投与されることを特徴とし、更に前記ドナー分子が、前記ヌクレアーゼによる開裂後、前記細胞の前記ゲノム内に組み込まれる、前記組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0039

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0039】

これら及び他の態様は、全体としての開示を踏まえて、当業者に容易に明らかである。本発明の実施形態において、例えれば以下の項目が提供される。

(項目1)

核酸を分離細胞内に導入する方法であって、前記方法が、成長因子受容体結合の少なくとも1つの阻害剤の存在下で、ドナー分子を含む、少なくとも1つのアデノ随伴ウイルスベクター(AAV)を前記細胞に投与することを含む、前記方法。

(項目2)

前記成長因子阻害剤が、上皮細胞増殖因子受容体(EGFR)、線維芽細胞成長因子受容体(FGFR)、Met/肝細胞成長因子受容体(HGFR)、リボアラビノマンナン受容体(LamR)、V5インテグリン受容体、細胞間接着分子1受容体(ICam-1)及び/または血小板由来成長因子受容体に結合することを阻害する、項目1に記載の方法。

(項目3)

前記ドナー分子が前記細胞で発現する導入遺伝子を含む、項目1または2に記載の方法。

(項目4)

前記導入遺伝子が前記細胞の前記ゲノム内に組み込まれる、項目1~3のいずれか一項に記載の方法。

(項目5)

前記導入遺伝子がキメラ抗原受容体（CAR）をコードする、項目4に記載の方法。

(項目6)

少なくとも1つのヌクレアーゼを前記細胞内に導入することを更に含み、前記導入遺伝子が、前記ヌクレアーゼによる1つ以上の遺伝子の開裂の後、前記細胞の1つ以上の遺伝子内に組み込まれ、前記方法が前記細胞の1つ以上の追加の遺伝子を不活性化する第2のヌクレアーゼを導入することを更に含む、項目4に記載の方法。

(項目7)

前記ヌクレアーゼが、プログラムされた細胞死1（PD1）遺伝子、細胞傷害性Tリンパ球抗原4（CTLA-4）遺伝子、2-ミクログロブリン（B2M）及び/またはT細胞受容体（TRAC）遺伝子を切断する、項目6に記載の方法。

(項目8)

前記細胞が、造血幹細胞、T細胞、B細胞またはNK細胞である、項目1~7のいずれか一項に記載の方法。

(項目9)

対象の癌を治療する方法であって、

前記方法が、項目1~8のいずれか一項に記載の方法に従って核酸を細胞内に導入することであって、そこで前記細胞がCARを発現するように、ドナー分子が前記CARをコードする配列を含む、前記導入することと、

前記対象に前記細胞を投与することと、を含む、前記方法。

(項目10)

核酸を対象の細胞内に導入する方法であって、前記方法が、
ドナー分子及び少なくとも1つのステロイド及び/または少なくとも1つのB細胞阻害剤を含む、少なくとも1つのアデノ随伴ウイルスベクター（AAV）を対象に投与することを含む、前記方法。

(項目11)

前記ドナー分子が導入遺伝子をコードする配列を含む、項目10に記載の方法。

(項目12)

前記対象が哺乳動物であり、前記導入遺伝子が治療用タンパク質をコードし、更に前記哺乳動物が治療用タンパク質に寛容化される、項目10または項目11に記載の方法。

(項目13)

前記対象が血友病を有し、前記ドナー分子がVII因子またはIX因子などの凝固因子をコードする、項目12に記載の方法。

(項目14)

核酸を細胞内に導入する方法であって、前記方法が、
核酸を含むドナー分子を細胞内に投与することと、
ヌクレアーゼを前記細胞に投与すること、を含み、前記ヌクレアーゼが、ドナー分子の1~48時間後またはその前の4時間以内に投与され、更に前記ドナー分子が、前記ヌクレアーゼによる開裂後、前記細胞の前記ゲノム内に組み込まれる、前記方法。

(項目15)

1つ以上の導入遺伝子を細胞のゲノム内に導入する方法であって、前記方法が、
少なくとも1つのヌクレアーゼを前記細胞内に導入することを含み、前記少なくとも1つのヌクレアーゼは、前記1つ以上の導入遺伝子が前記細胞の前記ゲノム内に組み込まれるように、前記細胞の前記ゲノムを切断し、更に(i)前記少なくとも1つのヌクレアーゼの前に前記ドナーベクターが前記細胞内に導入される場合、前記少なくとも1つのヌクレアーゼは、前記ドナーベクターが導入された後、48時間以内に前記細胞内に導入されて、(ii)前記ドナーベクターの前に前記少なくとも1つのヌクレアーゼが導入される場合、前記ドナーベクターは、前記少なくとも1つのヌクレアーゼが導入された後、4時間以内に前記細胞に導入される、前記方法。