

【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 3 年 2 月 25 日 (2021.2.25)

【公表番号】特表 2020-515236 (P2020-515236A)

【公表日】令和 2 年 5 月 28 日 (2020.5.28)

【年通号数】公開・登録公報 2020-021

【出願番号】特願 2019-537282 (P2019-537282)

【国際特許分類】

C 1 2 Q 1/02 (2006.01)

C 1 2 Q 1/6869 (2018.01)

A 6 1 K 35/17 (2015.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 31/12 (2006.01)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

A 6 1 P 33/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 17/06 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/06 (2006.01)

A 6 1 K 31/454 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 0 7 D 401/04 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 Q 1/02 Z N A

C 1 2 Q 1/6869 Z

A 6 1 K 35/17 A

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 31/12

A 6 1 P 31/04

A 6 1 P 33/00

A 6 1 P 37/02

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 29/00 1 0 1

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 17/06

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 11/06
A 6 1 K 31/454
C 1 2 N 15/09 Z
C 0 7 D 401/04

【手続補正書】

【提出日】令和3年1月8日(2021.1.8)

【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】

細胞療法による治療の転帰に関連する1つまたは複数のゲノム領域を同定する方法であって、

方法が、

(a) 細胞もしくは細胞集団の1つまたは複数のゲノム領域のエピジェネティック特性を解析または決定する工程であって、該細胞もしくは集団が、(i) 組換え受容体を含む第2の組成物を生成するように該組換え受容体で遺伝子操作される細胞の第1の組成物中、または(ii) 該組換え受容体を含む細胞の第2の組成物中に含まれる、工程；および

(b) 該1つまたは複数のゲノム領域にわたって全体的に、エピジェネティック特性が細胞療法の転帰を予測する、示す、またはそれと相関する、該1つまたは複数のゲノム領域のうちの1つまたは複数と同定する工程であって、該細胞療法が該組換え受容体を含む細胞の第2の組成物を対象または対象のグループに投与することを含む、工程を含み、

該転帰が、有効性、応答、持続性、毒性、もしくは免疫原性に関連するかまたはそれを示す転帰である、

方法。

【請求項 2】

前記細胞療法が、

細胞療法を受けようとする対象からまたはこのような対象に由来する試料から、細胞が単離されるおよび/または別の方法で調製される、

自家移入によって行われる、請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

T細胞組成物の1つまたは複数の属性または特徴を決定するための方法であって、

方法が、T細胞組成物の1つまたは複数のゲノム領域のエピジェネティック特性を解析または決定する工程を含み、

該T細胞組成物がCD4+初代ヒトT細胞および/またはCD8+初代ヒトT細胞について濃縮されており、

該T細胞組成物が、(i) 組換え受容体を含むT細胞の第2の組成物を生成するように該組換え受容体で遺伝子操作されるT細胞の第1の組成物、または(ii) 該組換え受容体を含むT細胞の第2の組成物である、

方法。

【請求項 4】

細胞組成物の属性または特徴に関連するエピジェネティック特性を決定または同定するための方法であって、

方法が、

(a) 第1の細胞組成物に含まれる細胞もしくは細胞集団の1つもしくは複数のゲノム領域のエピジェネティック特性のレベルもしくは程度または相対的なレベルもしくは程度を

決定または測定する工程；

(b) 第2の細胞組成物に含まれる細胞もしくは細胞集団の該1つもしくは複数のゲノム領域の該エピジェネティック特性のレベルもしくは程度または相対的なレベルもしくは程度を決定または測定する工程；および

(c) (a)での該レベルもしくは程度と(b)での該レベルもしくは程度を比較する工程であって、該1つもしくは複数のゲノム領域のエピジェネティック特性のレベルもしくは程度の差が、第1および第2の組成物の一方の細胞に存在するが他方には存在しない属性もしくは特徴を示すかまたはそれと相関する、エピジェネティック特性の存在を同定または決定する、工程

を含み、

該転帰が、有効性、応答、持続性、毒性、もしくは免疫原性に関連するかまたはそれを示す転帰である、

方法。

【請求項5】

細胞組成物の属性または特徴を評価する方法であって、

(a) 組換え受容体で操作された細胞および/もしくは組換え受容体により遺伝子操作される細胞を含む細胞組成物に含まれる細胞もしくは細胞集団の1つまたは複数のゲノム領域のエピジェネティック特性を解析する工程；および

(b) 該1つまたは複数のゲノム領域のエピジェネティック特性を、個別に、参照プロファイルと比較する工程であって、その比較によって、該細胞の組成物がその属性もしくは特徴を示すか、または示す可能性が高いかが示される、工程を含む、方法。

【請求項6】

細胞組成物を評価する方法であって、

(a) 1つもしくは複数の試験物質もしくは条件の存在下でインプット組成物を培養することによって得られた、アウトプット細胞組成物に含まれる細胞の、および/またはインプット組成物に含まれる細胞の、1つまたは複数のゲノム領域のエピジェネティック特性を解析する工程；ならびに

(b) 該1つまたは複数のゲノム領域のエピジェネティック特性を、個別に、参照プロファイルと比較する工程であって、その比較によって、該細胞が所望の属性もしくは特徴を示すか、または示す可能性が高いかが示される、工程を含む、方法。

【請求項7】

前記細胞が免疫細胞である、請求項1～6のいずれか一項に記載の方法。

【請求項8】

前記細胞がT細胞またはNK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】

T細胞がCD4+ T細胞またはCD8+ T細胞である、請求項8に記載の方法。

【請求項10】

前記1つまたは複数のゲノム領域のそれぞれのエピジェネティック特性を、個別に、異なる細胞組成物からの細胞に由来する対応するエピジェネティック特性と、および/または該細胞組成物の属性もしくは特徴を示すかまたはそれと相関することが公知である参照プロファイルと比較する工程をさらに含む、請求項1～3および7～9のいずれか一項に記載の方法。

【請求項11】

第1の組成物が、CD4+初代ヒトT細胞および/もしくはCD8+初代ヒトT細胞について濃縮されている、ならびに/または

第2の組成物が、CD4+初代ヒトT細胞および/もしくはCD8+初代ヒトT細胞について濃縮されている、

請求項1～4および7～10のいずれか一項のいずれか一項に記載の方法。

【請求項12】

第1の組成物と第2の組成物の一方が組換え受容体で遺伝子操作される細胞を含み、かつ第1の組成物と第2の組成物の他方が該組換え受容体を発現するように操作された細胞を含む、

第1の組成物および第2の組成物が、異なるドナー由来の初代細胞を含む、

第1の組成物および第2の組成物が、細胞を操作するための作業プロセスの異なる段階または工程の細胞を含む、

第1の組成物と第2の組成物の一方が、細胞の活性、表現型もしくは機能を調節する作用物質と接触させた細胞を含み、第1の組成物と第2の組成物の他方が、そのように接触させてない同様の細胞を含む、または

第1の組成物と第2の組成物の一方が、対象への投与後に、第1および第2の組成物の一方では生じるかまたは生じたが他方では生じない転帰に関連する細胞組成物のサンプルを含む、

請求項1～4および7～11のいずれか一項に記載の方法。

【請求項13】

前記作用物質が、抗CD3/抗CD28抗体；免疫調節剤、前記組換え受容体に特異的な抗イデオタイプ抗体もしくはその抗原結合フラグメント、免疫チェックポイント阻害剤、代謝経路のモジュレーター、アデノシン受容体アンタゴニスト、キナーゼ阻害剤、抗TGF 抗体もしくは抗TGF R抗体、またはサイトカインから選択される刺激性試薬である、請求項12に記載の方法。

【請求項14】

属性または特徴が、

状態、表現型、もしくは機能；該組成物の細胞のゲノムにおける外因性核酸の組込みの位置、存在量、もしくは頻度；該細胞組成物内の細胞のクローン性；該細胞組成物中の操作細胞の割合もしくは頻度；該細胞組成物内の細胞の一貫性もしくは均一性；および/または該細胞の組成物が対象または対象のグループに投与されたとき、転帰を示すもしくはもたらすか、またはその可能性が高いかどうか

を示し、

該転帰が、有効性、応答、持続性、毒性、または免疫原性に関連するかまたはそれを示す転帰である、

請求項1～13のいずれか一項に記載の方法。

【請求項15】

前記属性または特徴が、

活性化、エフェクターもしくはメモリーの状態、表現型、もしくは機能；

前記細胞のエフェクター機能もしくは活性化状態を示し、かつ/または該細胞がナイーブな表現型もしくは長命なメモリー表現型を有することを示す、状態、表現型、または機能；ならびにまたは

ナイーブT細胞、長命メモリーT細胞、セントラルメモリーT細胞（T_{cm}）、または幹様メモリーT細胞（T_{csm}）を示す、状態、表現型、または機能

を示す、請求項14に記載の方法。

【請求項16】

前記1つまたは複数の試験物質または条件が、

血清の存在もしくは濃度；培養時間；刺激剤の存在もしくは量；刺激剤の種類もしくは程度；アミノ酸の存在もしくは量；温度；インプット組成物の供給源もしくは細胞型；インプット組成物中の細胞型の比もしくはパーセンテージ、任意でCD4+/CD8+ 細胞比；ピーズの存在もしくは量；細胞密度；静置培養；振とう培養；灌流；ウイルスベクターの種類；ベクターコピー数；形質導入アジュバントの存在；凍結保存におけるインプット組成物の細胞密度；組換え受容体の発現の程度；または細胞表現型を調節する化合物の存在を含む、請求項7～10および12～15のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 17】

前記転帰が応答であり、該応答が、完全奏効、部分奏効、進行性疾患、分子的に検出可能な疾患、再発、および/もしくは奏効の持続性であるか、または

前記転帰が毒性であり、該毒性が、サイトカイン放出症候群（CRS）、重度CRS、グレード3以上のCRS、神経毒性、重度の神経毒性、グレード3以上の神経毒性、および/もしくは脳浮腫である、

請求項1～3および5～16のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 18】

前記比較によって、該細胞組成物が所望の転帰を示すかまたは示す可能性が高いことが示される場合に、該細胞組成物を対象に投与する、請求項5～17のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 19】

前記比較によって、該細胞組成物が前記転帰を示さないかまたは示さない可能性が高いことが示される場合には、

- (i) 該細胞組成物が変更された細胞組成物を投与する；
- (ii) 細胞の用量が変更された該細胞組成物を投与する；
- (iii) 対象に投与される細胞の投与計画が変更された該細胞組成物を投与する；
- (iv) 1つもしくは複数の他の治療剤と組み合わせて該細胞組成物を投与する；または
- (v) 対象に該細胞組成物を投与しない

のいずれかである、請求項5～17のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 20】

参照プロファイルが、該1つもしくは複数のゲノム領域の各々のエピジェネティック特性についての閾値、または該1つもしくは複数のゲノム領域内の全体的なエピジェネティック特性についての閾値を含む、かつ/または

参照プロファイルが、アクセシビリティ解析からの配列リードの共通のピークから決定される、エピジェネティックマップを含む、

請求項5～19のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 21】

前記閾値が、

同じまたは同様の疾患または状態を有する対象に投与されたときに前記転帰を示すことが分かっている、細胞組成物の細胞内の該1つまたは複数のゲノム領域におけるエピジェネティック特性、任意でクロマチンアクセシビリティに関連するかまたはそれを示す値またはレベルである、

対象のグループに個別に投与された複数の細胞組成物のそれぞれの細胞からの該1つもしくは複数のゲノム領域におけるエピジェネティック特性、任意でクロマチンアクセシビリティに関連するかもしくはそれを示す、平均（average）、中央、もしくは平均（mean）の値もしくはレベルであるか、または該値もしくはレベルの標準偏差内である（ここで、該グループの各対象は投与後に前記転帰を示し続けた）、あるいは

正常もしくは健康な対象からの同様の細胞組成物におけるエピジェネティック特性に関連するかまたはそれを示す値もしくはレベルである、

請求項20に記載の方法。

【請求項 22】

前記比較が差次的アクセシビリティ解析を含む、および/または

参照プロファイルが、該1つまたは複数のゲノム領域内の配列リードのピークを含む参照エピジェネティックマップを含む、

請求項4～21のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 23】

前記比較によって、該細胞組成物が所望の属性もしくは特徴を有するかもしくは有する可能性が高いことが示される場合、該細胞を培養するための1つもしくは複数の試験物質もしくは条件を選択する工程、および/あるいは対象に投与するための該細胞組成物を選

択する工程を含むか、または

前記比較によって、該細胞組成物が所望の属性もしくは特徴を有しないかもしくは有しない可能性が高いことが示される場合、1つまたは複数のさらなる試験物質もしくは条件を用いて工程(a)および(b)を繰り返す工程を含む、
請求項6~22のいずれか一項に記載の方法。

【請求項24】

前記ゲノム領域がゲノム座位もしくは遺伝子を含む、かつ/または
前記ゲノム領域が、コード領域、遺伝子のオープンリーディングフレーム、非コード領域、遺伝子間領域、もしくは調節エレメントを含む、
請求項1~23のいずれか一項に記載の方法。

【請求項25】

前記ゲノム領域が、イントロン、エクソン、シス調節エレメント、プロモーター、エンハンサー、上流活性化配列(UAS)、3'非翻訳領域(UTR)、5'UTR、非コードRNA生成領域、非コードRNA(ncRNA)遺伝子、miRNA遺伝子、siRNA遺伝子、piRNA遺伝子、snoRNA遺伝子、lncRNA遺伝子、リボソームRNA(rRNA)遺伝子、スモールRNA結合部位、非コードRNA結合部位、偽遺伝子、転写終結部位(TTS)、リピート、テロメア領域、アクセス可能なクロマチン領域、アクセス不可能なクロマチン領域、オープンクロマチン領域、および/またはヘテロクロマチン領域を含む、請求項1~24のいずれか一項に記載の方法。

【請求項26】

トランスジーンの組込みを評価する方法であって、組換え受容体で遺伝子操作された細胞または細胞組成物において、トランスジーンの核酸配列を含む1つまたは複数のゲノム領域のエピジェネティック特性を決定する工程を含む、方法。

【請求項27】

前記遺伝子操作が、細胞組成物の1つまたは複数の細胞内に、組換え受容体をコードする核酸を導入することによって行われる、請求項26に記載の方法。

【請求項28】

エピジェネティック特性が、クロマチンアクセシビリティ、ヌクレオソーム占有率、ヒストン修飾、空間的染色体コンフォメーション、転写因子占有率、およびDNAメチル化の中から選択される、

エピジェネティック特性が、クロマチンアクセシビリティ、クロマチンアクセシビリティのレベルもしくは程度、クロマチンアクセシビリティの相対的なレベルもしくは程度を含む、および/または

エピジェネティック特性が、該ゲノム領域のクロマチンアクセシビリティの程度もしくはレベル、その相対的な程度もしくはレベル、またはそのプロファイルもしくはマップを含む、

請求項1~27のいずれか一項に記載の方法。

【請求項29】

クロマチンアクセシビリティが、ハイスループットシーケンシングによるトランスポザーゼ接近可能クロマチンのアッセイ(ATAC-seq)またはハイスループットシーケンシングに連結されたクロマチン免疫沈降(ChIP-seq)によって測定される、請求項28に記載の方法。

【請求項30】

エピジェネティック特性を評価することが、

(1) 細胞または細胞集団からクロマチンを単離すること、

(2) クロマチンを挿入酵素複合体(insertional enzyme complex)で処理して、ゲノムDNAのタグ付加断片を生成させること、

(3) タグ付加断片の全部もしくは一部を配列決定して、複数の配列リードを生成すること、

(4) 配列リードをゲノムのゲノム領域にアライメントさせ、フィルタリングし、かつマッピングすること、および

(5) 各細胞または細胞集団について複数のゲノム領域における配列リードのピークを決定または同定すること

を含む、請求項1～29のいずれか一項に記載の方法。

【請求項31】

エピジェネティック特性を解析または評価することが、配列リードのピークを比較すること、および任意で、2つ以上の細胞または細胞組成物からのサンプル間で異なっている配列リードのピークを同定することをさらに含む、請求項30に記載の方法。

【請求項32】

エピジェネティック特性を解析または評価することが、配列リードのピークを含むゲノム領域内のヌクレオソームの位置を決定することをさらに含む、

前記1つもしくは複数のゲノム領域の各々もしくはそのサブセットに沿って、エピジェネティック特性に関連するかもしくはそれを示す配列リード、任意でクロマチンアクセシビリティに関連するかもしくはそれを示す配列リードのプロファイルを示すエピジェネティックマップを作成することをさらに含む、

該ゲノム領域の長さに沿った複数の部位もしくは部分の各々について、エピジェネティックなリードアウト、任意でクロマチンアクセシビリティを示す1つもしくは複数の配列リードを該部位もしくは部分で生成させることをさらに含み、ここで、該1つもしくは複数の配列リードの量が、該部位または部分における該エピジェネティック特性、任意でクロマチンアクセシビリティの程度もしくはレベルを示す、かつ/または

該ゲノム領域にわたって、該エピジェネティック特性の全体的な程度もしくはレベルを決定すること、任意でアクセシビリティの全体的な程度もしくはレベルを決定することをさらに含む、

請求項30または31に記載の方法。

【請求項33】

前記解析が、

前記リードの配列同一性、質、マッピング位置、または他のシーケンシング特性に基づいて、ミトコンドリアリードおよび/または追加の汚染配列を除去するための工程を含む、

定量的精度を改善するために重複リードを除去するための工程を含む、

配列リードを、特定のエピジェネティック特性、任意でクロマチンアクセシビリティまたはクロマチン占有率を表すサブセットに分離するための工程を含み、配列決定された断片のサイズが、該エピジェネティック特性を表す程度またはレベルを決定するために使用される、

請求項1～32のいずれか一項に記載の方法。

【請求項34】

工程(a)および(b)が、組換え受容体で操作された細胞を含む第2の細胞組成物をそれぞれ独立して投与された複数の対象からの細胞組成物に対して実施される、請求項1～33のいずれか一項に記載の方法。

【請求項35】

各ゲノム領域またはそのサブセットについて、複数の対象のそれぞれについての細胞療法の転帰にマッピングされた各ゲノム座位の配列リードの値またはレベルを含むディスプレイを作製する、請求項1～34のいずれか一項に記載の方法。

【請求項36】

前記細胞の全ゲノムが解析される、または

前記細胞のゲノムの一部が解析される、

請求項1～35のいずれか一項に記載の方法。

【請求項37】

前記ゲノムの一部が、

細胞の表現型、活性化状態、活性化シグナルの強度、もしくはエフェクター機能に関連するもしくはそれを示すか、またはそれに関連するもしくはそれを示す可能性が高い、1

つまたは複数のゲノム領域、任意で1つまたは複数のゲノム座位を含む、請求項36に記載の方法。

【請求項 38】

前記解析が、主成分解析（PCA）、生物学的経路解析、遺伝子オントロジー（GO）解析、および/またはモチーフ解析を実施することをさらに含む、請求項1～37のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 39】

エピジェネティック特性を解析または評価することが、トランスジーンの核酸配列にマッピングされるかまたはそれに一致する配列リードのピークを決定することをさらに含む、請求項26～38のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 40】

組換え受容体が、疾患もしくは状態に関連する抗原に結合する、それを認識する、もしくはそれを標的とする、および/または

組換え受容体がT細胞受容体もしくは機能的非T細胞受容体である、および/または

組換え受容体がキメラ抗原受容体（CAR）である、

請求項1～39のいずれか一項に記載の方法。