【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6月9日(2022.6.9)

【公開番号】特開2021-45143(P2021-45143A)
【公開日】令和3年3月25日(2021.3.25)
【年通号数】公開・登録公報2021-015
【出願番号】特願2020-191241(P2020-191241)
【国際特許分類】
Ｃ１２Ｎ　5/0783(2010.01)
Ｃ１２Ｎ 15/85(2006.01)
Ｃ１２Ｎ 15/87(2006.01)
Ｃ１２Ｎ　5/10(2006.01)
Ｃ１２Ｎ　5/0786(2010.01)
【ＦＩ】
Ｃ１２Ｎ　5/0783
Ｃ１２Ｎ 15/85　　Ｚ
Ｃ１２Ｎ 15/87　　Ｚ
Ｃ１２Ｎ　5/10
Ｃ１２Ｎ　5/0786

【誤訳訂正書】
【提出日】令和4年5月31日(2022.5.31)
【誤訳訂正１】
【訂正対象書類名】特許請求の範囲
【訂正対象項目名】全文
【訂正方法】変更
【訂正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
遺伝子修飾されたＴ細胞培養物の自動化生成のための方法であって、細胞工学システムによって行われる前記方法は、
（ａ）抗体を用いてＴ細胞培養物を活性化して、細胞工学システムの第１のチャンバーで活性化されたＴ細胞培養物を生成し；
（ｂ）活性化されたＴ細胞培養物をトランスフェクトし、トランスフェクションが、
ｉ．第１の無菌の閉じた接続部を介して、活性化されたＴ細胞培養物を第１のチャンバーからエレクトロポレーションユニットに移し；
ｉｉ．活性化されたＴ細胞培養物を、エクトドメイン、膜貫通ドメイン、及びエンドドメインをコードする非ウイルスベクターでエレクトロポレーションして、前記非ウイルスベクターを前記活性化されたＴ細胞培養物に導入し、トランスフェクトされたＴ細胞培養物を生成し；
ｉｉｉ．第２の無菌の閉じた接続部を介して、トランスフェクトされたＴ細胞培養物を細胞工学システムの前記第１のチャンバー又は第２のチャンバーに移すことを含み；
（ｃ）トランスフェクトされたＴ細胞培養物を拡大し；
（ｄ）（ｃ）の拡大したＴ細胞培養物を濃縮し；及び
（ｅ）（ｄ）の濃縮されたＴ細胞培養物を回収して、遺伝子修飾されたＴ細胞培養物を生成する
ことを含み、（ｃ）におけるトランスフェクトされたＴ細胞培養の拡大は、柔軟なガス透過性バッグを用いた手動細胞培養物を利用する拡大よりも少なくとも２０％多くの遺伝子修飾されたＴ細胞を生成する、自動化生成のための方法。

【請求項２】
エレクトロポレーションユニットが細胞工学システムの外部に位置され、第１の無菌の閉じた接続部及び第２の無菌の閉じた接続部によって細胞工学システムに接続される、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
少なくとも約５千万個の生存可能な遺伝子修飾されたＴ細胞を生成する、請求項１に記載の方法。
【請求項４】
（ａ）のＴ細胞培養物が少なくとも１つのアクセサリー細胞を含む、請求項１に記載の方法。
【請求項５】
アクセサリー細胞が単球、抗原提示細胞又は樹状細胞を含む、請求項４に記載の方法。
【請求項６】
アクセサリー細胞が、ＣＤ２８、ＣＤ４０、ＣＤ４０Ｌ及び／又は誘導性Ｔ細胞共刺激因子（ＩＣＯＳ）を含む、Ｔ細胞受容体に対する抗原を含む、請求項５に記載の方法。
【請求項７】
拡大が、トランスフェクトされたＴ細胞培養物の供給、洗浄、モニタリング、及び選択のうちの少なくとも１つ又は複数を含む、請求項１に記載の方法。
【請求項８】
トランスフェクトされたＴ細胞培養物の酸素レベルがＴ細胞培養物に対して最適化される、請求項１に記載の方法。
【請求項９】
細胞工学システムが、ステップ（ａ）～（ｅ）のうちの１つ又は複数の間に酸素供給コンポーネントを通じて細胞培養培地を再循環させる、請求項１に記載の方法。
【請求項１０】
細胞工学システムが、ステップ（ａ）～（ｅ）の間に、栄養素、老廃物、放出されたサイトカイン、及び／又は溶解ガスを再循環させる、請求項１に記載の方法。
【請求項１１】
細胞工学システムによって提供される二酸化炭素レベルがステップ（ｃ）の間に減少する、請求項１に記載の方法。
【請求項１２】
細胞工学システムが、トランスフェクトされたＴ細胞培養物の複数回のラウンドの供給、洗浄、モニタリング、及び選択を行うように構成されている、請求項１に記載の方法。
【請求項１３】
ステップ（ａ）の後に、活性化されたＴ細胞培養物から抗体を除去することをさらに含む、請求項１に記載の方法。
【請求項１４】
（ｂ）におけるトランスフェクト後に非ウイルスベクターを除去することをさらに含む、請求項１に記載の方法。
【請求項１５】
細胞工学システムが、前記方法を開始する前に、（ａ）のＴ細胞培養物、抗体、細胞培養培地、及び任意に非ウイルスベクターを含む、請求項１に記載の方法。
【誤訳訂正２】
【訂正対象書類名】明細書
【訂正対象項目名】００５４
【訂正方法】変更
【訂正の内容】
【００５４】
[0077]本明細書に記載される様々な方法は、形質導入された免疫細胞培養物の酸素レベルが免疫細胞培養物に対して最適化されるような方法で実施される。この最適化は、本明

細書に記載されるように、所望の細胞表現型の促進を含む、所望の表現型特性を有する多数の生存細胞の生成を可能にする。実施形態では、酸素レベル又は濃度は、ステップ（ａ）から（ｅ）のうちの１つ又は複数の間に酸素供給コンポーネント（ｏｘｙｇｅｎａｔｉｏｎ ｃｏｍｐｏｎｅｎｔ；酸素供給構成要素）を通じて細胞培養培地を再循環する細胞工学システムによって最適化される。本明細書に記載されるように、酸素化（ｏｘｙｇｅｎａｔｉｏｎ；酸素供給）は、シリコーンベースのチューブコンポーネントを含む１つ又は複数の流体経路を通じて適切に生じる。

【誤訳訂正３】
【訂正対象書類名】明細書
【訂正対象項目名】０１０１
【訂正方法】変更
【訂正の内容】
【０１０１】

[００１２４]形質導入されたＴ細胞の拡大。一部の実施形態では、形質導入されたＴ細胞培養物（又は他の免疫細胞培養物）は、所定の培養サイズ（すなわち、細胞の数）まで拡大される。所定の培養サイズは、臨床使用、すなわち、患者への輸血、研究開発作業などに適した十分な数の細胞を含み得る。一部の実施形態では、患者への投与のためのＣＡＲ　Ｔ細胞の臨床用量又は治療用量は、約１０５個の細胞、約１０６個の細胞、約１０７個の細胞、約１０８個の細胞、約１０９個の細胞、又は約１０１０個の細胞である。一部の実施形態では、本方法は、少なくとも１個、少なくとも２個、少なくとも３個、少なくとも４個、少なくとも５個、少なくとも１０個、少なくとも１５個、少なくとも２０個、少なくとも２５個、少なくとも３０個、少なくとも３５個、少なくとも４０個、少なくとも４５個、少なくとも５０個、少なくとも６０個、少なくとも７０個、少なくとも８０個、少なくとも９０個、又は少なくとも１００個の臨床用量のＣＡＲ　Ｔ細胞を生成する。一部の実施形態では、形質導入されたＴ細胞培養物は、約０．１Ｌから約５Ｌ、約０．１Ｌから約２Ｌ、又は約０．２Ｌから約２Ｌの総体積まで拡大される。一部の実施形態では、形質導入されたＴ細胞培養物は、約０．１Ｌ、約０．２Ｌ、約０．３Ｌ、約０．４Ｌ、約０．５Ｌ、約０．６Ｌ、約０．７Ｌ、約０．８Ｌ、約０．９Ｌ又は約１．０Ｌの総体積に拡大される。また、細胞生成プロセスの段階に応じて、必要に応じて、プロセスを通じて体積を変えることができる。一部の実施形態では、所定の培養サイズは、細胞工学システムのユーザーによって入力される。ユーザーは、生成される所望の細胞数（例えば、１０１０個のＣＡＲ　Ｔ細胞）として事前に所定の培養サイズを入力するか、又は生成される臨床用量又は治療用量の所望の数（例えば、１０回の臨床用量又は治療用量のＣＡＲ　Ｔ細胞）として所定の培養サイズを入力することができる。実施形態では、本明細書に記載される方法により生成されるＣＡＲ　Ｔ細胞の数は、少なくとも約１億（すなわち、１×１０６）個の細胞、又は少なくとも約３億個、少なくとも約５億個、少なくとも約６億個、少なくとも約７億個、少なくとも約８億個、少なくとも約９億個、少なくとも約１０億（すなわち１×１０９）個、少なくとも約１１億個、少なくとも約１２億個、少なくとも約１３億個、少なくとも約１４億個、少なくとも約１５億個、少なくとも約１６億個、少なくとも約１７個、少なくとも約１８億個、少なくとも約１９億個、少なくとも約２０億（すなわち２×１０９）個の細胞であり、例えば、少なくとも約２１億個、少なくとも約２２億個、少なくとも約２３億個、少なくとも約２４億個、少なくとも約２５億個、少なくとも約２６億個、少なくとも約２７億個、少なくとも約２８億個、少なくとも約２９億個、又は少なくとも約３０億個のＣＡＲ　Ｔ細胞である。

【誤訳訂正４】
【訂正対象書類名】明細書
【訂正対象項目名】０１０４
【訂正方法】変更
【訂正の内容】
【０１０４】

[００１２７]実施形態では、モニタリングは、温度センサー、ｐＨセンサー、グルコースセンサー、酸素センサー、二酸化炭素センサー、及び／又は光学密度センサーによるモニタリングを含む。したがって、一部の実施形態では、細胞工学システムは、温度センサー、ｐＨセンサー、グルコースセンサー、酸素センサー、二酸化炭素センサー、及び／又は光学密度センサーのうちの１つ又は複数を含む。追加の実施形態では、細胞工学システムは、所定の培養サイズに基づいて、細胞培養物の温度、ｐＨ、グルコース、酸素レベル、二酸化炭素レベル、及び／又は光学密度を調整するように構成される。例えば、細胞工学システムが、細胞培養物の現在の酸素レベルが低すぎて所望の細胞培養サイズに必要な増殖を達成できないと検出した場合、細胞工学システムは、例えば、酸素化細胞培養培地を導入することによって、細胞培養培地を酸素化細胞培養培地で置き換えることによって、又は細胞培養培地を酸素供給コンポーネント（すなわち、シリコーンチューブ）に流すことによって、細胞培養物の酸素レベルを自動的に増加させる。別の実施例では、細胞工学システムが、細胞培養物の現在の温度が高すぎること、及び細胞が急速に増殖しすぎている（例えば、細胞の過密の可能性が望ましくない特性につながる可能性がある）ことを検出した場合、細胞工学システムは、細胞の安定した増殖速度（又は必要に応じて指数関数的な増殖速度）を維持するために、細胞培養物の温度を自動的に下げる。なおさらなる実施形態では、細胞工学システムは、細胞増殖速度及び／若しくは細胞数、又はｐＨ、酸素、グルコースなどの他のモニタリング因子に基づいて、細胞供給のスケジュール（すなわち、新鮮な培地及び／又は栄養素を細胞培養物に提供すること）を自動的に調整する。細胞工学システムは、培地（及び洗浄液などの他の試薬）を低温チャンバー（例えば、４℃又は－２０℃）に保存するように構成され、細胞培養物に加温された培地を導入する前に、室温チャンバー又は高温チャンバー（例えば、それぞれ２５℃又は３７℃）で培地を温めるように構成され得る。

【誤訳訂正５】
【訂正対象書類名】明細書
【訂正対象項目名】０１５７
【訂正方法】変更
【訂正の内容】
【０１５７】

[００１８０]実施形態２２は、細胞工学システムが、ステップ（ａ）～（ｅ）のうちの１つ又は複数の間に酸素供給コンポーネントを通じて細胞培養培地を再循環させる、実施形態１～２１の方法を含む。

【誤訳訂正６】
【訂正対象書類名】明細書
【訂正対象項目名】０１８９
【訂正方法】変更
【訂正の内容】
【０１８９】

[００２１２]実施形態５４は、細胞工学システムが、ステップ（ａ）～（ｅ）のうちの１つ又は複数の間に酸素供給コンポーネントを通じて細胞培養培地を再循環させる、実施形態３１～５３の方法を含む。

【誤訳訂正７】
【訂正対象書類名】明細書
【訂正対象項目名】０２２０
【訂正方法】変更
【訂正の内容】
【０２２０】

[００２４３]実施形態８５は、細胞工学システムが、ステップ（ａ）～（ｅ）のうちの１つ又は複数の間に酸素供給コンポーネントを通じて細胞培養培地を再循環させる、実施形態６３～８４の方法を含む。

【誤訳訂正８】
【訂正対象書類名】明細書
【訂正対象項目名】０２５１
【訂正方法】変更
【訂正の内容】
【０２５１】
[００２７４]実施形態１１６は、細胞工学システムが、ステップ（ａ）～（ｅ）のうちの１つ又は複数の間に酸素供給コンポーネントを通じて細胞培養培地を再循環させる、実施形態９６～１１５の方法を含む。
【誤訳訂正９】
【訂正対象書類名】明細書
【訂正対象項目名】０２８０
【訂正方法】変更
【訂正の内容】
【０２８０】
[００３０３]実施形態１４５は、細胞工学システムが、ステップ（ａ）～（ｅ）のうちの１つ又は複数の間に酸素供給コンポーネントを通じて細胞培養培地を再循環させる、実施形態１２５～１４４の方法を含む。