

【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5年10月31日(2023.10.31)

【国際公開番号】WO2021/081338

【公表番号】特表2022-554141(P2022-554141A)

【公表日】令和4年12月28日(2022.12.28)

【年通号数】公開公報(特許)2022-240

【出願番号】特願2022-523856(P2022-523856)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/7088(2006.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

A 6 1 P 25/00(2006.01)

A 6 1 P 9/04(2006.01)

A 6 1 P 11/00(2006.01)

A 6 1 P 21/00(2006.01)

A 6 1 K 48/00(2006.01)

A 6 1 K 35/76(2015.01)

A 6 1 K 38/47(2006.01)

A 6 1 K 35/761(2015.01)

A 6 1 K 35/766(2015.01)

A 6 1 K 35/763(2015.01)

C 1 2 N 15/12(2006.01)

C 1 2 N 15/56(2006.01)

C 1 2 N 15/864(2006.01)

C 1 2 N 15/113(2010.01)

【F I】

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 9/04

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 21/00

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 35/76

A 6 1 K 38/47

A 6 1 K 35/761

A 6 1 K 35/766

A 6 1 K 35/763

C 1 2 N 15/12 Z N A

C 1 2 N 15/56

C 1 2 N 15/864 1 0 0 Z

C 1 2 N 15/113 Z

【手続補正書】

【提出日】令和5年10月23日(2023.10.23)

【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

10

20

30

40

50

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ポンペ病を治療することを、それを必要とするヒト患者にて行う方法における使用のための、酸性 - グルコシダーゼ (GAA) をコードする導入遺伝子を含むアデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターであって、前記方法が、前記 AAV ベクターを約 1×10^{13} v g / k g ~ 約 3×10^{14} v g / k g の量で前記患者に投与することを含む、前記 AAV ベクター。

【請求項 2】

前記方法において、前記 AAV ベクターが約 3×10^{13} v g / k g ~ 約 2×10^{14} v g / k g の量で前記患者に投与される、請求項 1 に記載の AAV ベクター。 10

【請求項 3】

前記方法において、前記 AAV ベクターが約 3×10^{13} v g / k g の量で前記患者に投与される、請求項 1 に記載の AAV ベクター。

【請求項 4】

前記方法において、前記 AAV ベクターが約 6×10^{13} v g / k g の量で前記患者に投与される、請求項 1 に記載の AAV ベクター。

【請求項 5】

前記方法において、前記 AAV ベクターが、前記量を含む単回用量で前記患者に投与される、請求項 1 に記載の AAV ベクター。 20

【請求項 6】

前記方法において、前記 AAV ベクターが、一緒に前記量を含む 2 以上の用量で前記患者に投与される、請求項 1 に記載の AAV ベクター。

【請求項 7】

前記方法において、前記 2 以上の用量が 1 年以上互いに分離される、請求項 6 に記載の AAV ベクター。

【請求項 8】

前記方法において、前記 2 以上の用量が互いに約 1 2 ヶ月以内に前記患者に投与される、請求項 6 に記載の AAV ベクター。

【請求項 9】

前記方法において、前記 AAV ベクターがそれぞれ個々に前記量を含む 2 以上の用量で前記患者に投与される、請求項 1 に記載の AAV ベクター。 30

【請求項 10】

前記方法において、前記 2 以上の用量が 1 年以上互いに分離される、請求項 9 に記載の AAV ベクター。

【請求項 11】

前記方法において、前記 2 以上の用量が互いに約 1 2 ヶ月以内に前記患者に投与される、請求項 9 に記載の AAV ベクター。

【請求項 12】

前記方法において、前記 AAV ベクターが静脈内、髄腔内、大槽内、脳室内、筋肉内、皮内、経皮、非経口、鼻腔内、皮下、経皮、気管内、腹腔内、動脈内、血管内、吸入、灌流、洗浄及び / または経口での投与を手段として前記患者に投与される、請求項 1 に記載の AAV ベクター。 40

【請求項 13】

前記 AAV が AAV 1、AAV 2、AAV 3、AAV 4、AAV 5、AAV 6、AAV 7、AAV 8、AAV 9、AAV rh 7 4、AAV rh . 8、または AAV rh . 1 0 の血清型である、請求項 1 に記載の AAV ベクター。

【請求項 14】

前記 AAV が偽型 AAV である、請求項 1 3 に記載の AAV ベクター。

【請求項 15】

50

前記偽型 A A V が A A V 2 / 8 である、請求項 1 4 に記載の A A V ベクター。

【請求項 1 6】

前記偽型 A A V が A A V 2 / 9 である、請求項 1 4 に記載の A A V ベクター。

【請求項 1 7】

前記 A A V が組換えカプシドタンパク質を含む、請求項 1 に記載の A A V ベクター。

【請求項 1 8】

G A A をコードする前記導入遺伝子が、筋肉細胞及び/または神経細胞にて前記導入遺伝子の発現を誘導するプロモーターに作動可能に連結される、請求項 1 に記載の A A V ベクター。

【請求項 1 9】

前記プロモーターが、筋肉クレアチンキナーゼ (M C K) プロモーター、デスミンプロモーター、ニワトリベータアクチンプロモーター、サイトメガロウイルス (C M V) プロモーター、ミオシン軽鎖 - 2 プロモーター、アルファアクチンプロモーター、トロポニン 1 プロモーター、 $N a^{+} / C a^{2+}$ 交換体プロモーター、ジストロフィンプロモーター、アルファ7インテグリンプロモーター、脳性ナトリウム利尿ペプチドプロモーター、アルファB - クリスタリン / 小型熱ショックタンパク質プロモーター、アルファミオシン重鎖プロモーター、または心房ナトリウム利尿因子プロモーターである、請求項 1 8 に記載の A A V ベクター。

10

【請求項 2 0】

前記プロモーターが M C K プロモーターである、請求項 1 9 に記載の A A V ベクター。

20

【請求項 2 1】

前記 M C K プロモーターが配列番号 1 と少なくとも 8 5 % 同一である核酸配列を有する、請求項 2 0 に記載の A A V ベクター。

【請求項 2 2】

前記 M C K プロモーターが配列番号 1 と 1 0 0 % 同一である核酸配列を有する、請求項 2 1 に記載の A A V ベクター。

【請求項 2 3】

G A A をコードする前記導入遺伝子が筋肉細胞及び/または神経細胞にて前記導入遺伝子の発現を誘導するエンハンサーに作動可能に連結される、請求項 1 に記載の A A V ベクター。

30

【請求項 2 4】

前記エンハンサーが、C M V エンハンサー、筋肉細胞エンハンサー因子 2 (M E F 2) エンハンサー、または M y o D エンハンサーである、請求項 2 3 に記載の A A V ベクター。

【請求項 2 5】

前記 G A A が配列番号 2 と少なくとも 8 5 % 同一であるアミノ酸配列を有する、請求項 1 に記載の A A V ベクター。

【請求項 2 6】

前記 G A A が配列番号 2 と 1 0 0 % 同一であるアミノ酸配列を有する、請求項 2 5 に記載の A A V ベクター。

40

【請求項 2 7】

前記患者が乳児発症型ポンペ病を有する、請求項 1 に記載の A A V ベクター。

【請求項 2 8】

前記患者が約 1 ヶ月齢 ~ 約 1 歳である、請求項 2 7 に記載の A A V ベクター。

【請求項 2 9】

前記患者に前記 A A V ベクターを投与する前に、前記患者が摂食困難、成長障害、筋緊張低下、進行性衰弱、呼吸困難、舌の重度の肥大、及び心筋の肥厚から選択される症状を示す、請求項 2 7 に記載の A A V ベクター。

【請求項 3 0】

前記患者が遅発型ポンペ病を有する、請求項 1 に記載の A A V ベクター。

50

【請求項 3 1】

前記患者が、ポンペ病を有していない同じ性別及び類似の肥満度指数のヒトの内在性 G A A 活性の約 1 % ~ 約 4 0 % の内在性 G A A 活性を示す、請求項 3 0 に記載の A A V ベクター。

【請求項 3 2】

前記患者が以前に G A A 酵素補充療法を受けたことがない、請求項 1 に記載の A A V ベクター。

【請求項 3 3】

前記患者が以前に G A A 酵素補充療法を受けたことがある、請求項 1 に記載の A A V ベクター。

【請求項 3 4】

前記患者への前記 A A V ベクターの投与に続いて、前記患者がポンペ病を有していない同じ性別及び類似の肥満度指数のヒトの内在性 G A A 活性の約 5 0 % ~ 約 2 0 0 % の内在性 G A A 活性を示す、請求項 1 に記載の A A V ベクター。

【請求項 3 5】

前記 A A V ベクターを前記患者に投与した後、前記患者が骨格筋、心筋、及び / または神経組織にてグリコーゲンの減少を示す、請求項 1 に記載の A A V ベクター。

【請求項 3 6】

ポンペ病を治療することを、それを必要とするヒト患者にて行う方法における使用のための、G A A 発現を増やす薬剤であって、前記方法が、前記薬剤を、約 1×10^{13} v g / k g ~ 約 3×10^{14} v g / k g の量での G A A をコードする導入遺伝子を含む A A V 2 / 8 ベクターのヒト対象への投与の際、前記患者と同じ性別及び類似の肥満度指数の前記対象で観察される G A A 活性のレベルと同等である G A A 活性のレベルを前記患者にて達成するのに十分な量で前記患者に投与することを含み、G A A をコードする前記導入遺伝子は M C K プロモーターに作動可能に連結されている、前記薬剤。

【請求項 3 7】

前記薬剤が、(i) G A A をコードする核酸分子、(i i) 内在性 G A A の発現を全体として増やす 1 以上の干渉 R N A 分子、(i i i) 1 以上の干渉 R N A 分子をコードする 1 以上の核酸分子、(i v) G A A タンパク質、及び / または (v) 内在性 G A A の発現を全体として増やす 1 以上の小分子を含む、請求項 3 6 に記載の 薬剤。

【請求項 3 8】

前記核酸分子が、前記核酸分子を含むウイルスベクターを前記患者に投与することによって前記患者に提供される、請求項 3 7 に記載の 薬剤。

【請求項 3 9】

前記ウイルスベクターが A A V である、請求項 3 8 に記載の 薬剤。

【請求項 4 0】

前記 A A V が、A A V 1、A A V 2、A A V 3、A A V 4、A A V 5、A A V 6、A A V 7、A A V 8、A A V 9、A A V 1 0、及び A A V r h 7 4 から選択される血清型を有する、請求項 3 9 に記載の 薬剤。

【請求項 4 1】

前記 A A V が偽型 A A V である、請求項 4 0 に記載の 薬剤。

【請求項 4 2】

前記偽型 A A V が A A V 2 / 8 又は A A V 2 / 9 である、請求項 4 1 に記載の 薬剤。

【請求項 4 3】

前記 A A V が組換えカプシドタンパク質を含む、請求項 3 9 に記載の 薬剤。

【請求項 4 4】

G A A をコードする前記核酸分子が、筋肉細胞及び / または神経細胞において前記導入遺伝子の発現を誘導するプロモーターに作動可能に連結される、請求項 3 7 に記載の 薬剤。

【請求項 4 5】

10

20

30

40

50

前記プロモーターが、筋肉MCKプロモーター、デスミンプロモーター、ニワトリベータアクチンプロモーター、CMVプロモーター、ミオシン軽鎖-2プロモーター、アルファアクチンプロモーター、トロポニン1プロモーター、 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換体プロモーター、ジストロフィンプロモーター、アルファ7インテグリンプロモーター、脳性ナトリウム利尿ペプチドプロモーター、アルファB-クリスタリン/小型熱ショックタンパク質プロモーター、アルファミオシン重鎖プロモーター、または心房ナトリウム利尿因子プロモーターである、請求項4.4に記載の薬剤。

【請求項46】

GAAをコードする前記核酸分子が、筋肉細胞及び/または神経細胞において前記導入遺伝子の発現を誘導するエンハンサーに作動可能に連結される、請求項3.7に記載の薬剤。

10

【請求項47】

前記エンハンサーが、CMVエンハンサー、MEF2エンハンサー、またはMyoDエンハンサーである、請求項4.6に記載の薬剤。

【請求項48】

前記GAAが配列番号2と少なくとも85%同一であるアミノ酸配列を有する、請求項3.6に記載の薬剤。

【請求項49】

GAAをコードする導入遺伝子を含む請求項1に記載のAAVベクターと添付文書とを含むキットであって、前記添付文書は、前記方法に従ってヒト患者に前記AAVベクターを投与するようにキットの使用者に指示する、前記キット。

20

【請求項50】

請求項3.6に記載のGAA発現を増やす薬剤と添付文書とを含むキットであって、前記添付文書は、前記方法に従って前記薬剤をヒト患者に投与するようにキットの使用者に指示する、前記キット。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0306

【補正方法】変更

【補正の内容】

30

【0306】

他の実施形態はクレームの範囲内にある。

本発明は、例えば以下の実施形態を包含する：

[1] ポンペ病を治療することを、それを必要とするヒト患者にて行う方法であって、酸性-グルコシダーゼ(GAA)をコードする導入遺伝子を含むアデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターを前記患者に投与することを含み、前記AAVベクターが約 1×10^{13} v g / k g ~ 約 3×10^{14} v g / k g の量で前記患者に投与される、前記方法。

[2] ポンペ病を有すると診断されたヒト患者にて筋機能を改善する方法であって、GAAをコードする導入遺伝子を含むAAVベクターを前記患者に投与することを含み、前記AAVベクターが約 1×10^{13} v g / k g ~ 約 3×10^{14} v g / k g の量で前記患者に投与される、前記方法。

40

[3] ポンペ病を有すると診断されたヒト患者にてグリコーゲンの蓄積を減らす方法であって、GAAをコードする導入遺伝子を含むAAVベクターを前記患者に投与することを含み、前記AAVベクターが約 1×10^{13} v g / k g ~ 約 3×10^{14} v g / k g の量で前記患者に投与される、前記方法。

[4] 前記患者への前記AAVベクターの投与が筋肉組織及び/または神経組織におけるグリコーゲン蓄積を減らす、[3]に記載の方法。

[5] ポンペ病を有すると診断されたヒト患者にて肺機能を改善する方法であって、GAAをコードする導入遺伝子を含むAAVベクターを前記患者に投与することを含み、前記AAVベクターが約 1×10^{13} v g / k g ~ 約 3×10^{14} v g / k g の量で前記患者

50

に投与される、前記方法。

[6] ポンペ病を有すると診断されたヒト患者にてG A Aの発現を増やす方法であって、G A Aをコードする導入遺伝子を含むA A Vベクターを前記患者に投与することを含み、前記A A Vベクターが約 1×10^{-13} v g / k g ~ 約 3×10^{-14} v g / k gの量で前記患者に投与される、前記方法。

[7] 前記A A Vベクターが約 2×10^{-13} v g / k g ~ 約 2×10^{-14} v g / k gの量で前記患者に投与される、[1] ~ [6]のいずれかに記載の方法。

[8] 前記A A Vベクターが約 3×10^{-13} v g / k g ~ 約 2×10^{-14} v g / k gの量で前記患者に投与される、[7]に記載の方法。

[9] 前記A A Vベクターが約 4×10^{-13} v g / k g ~ 約 2×10^{-14} v g / k gの量で前記患者に投与される、[8]に記載の方法。

[10] 前記A A Vベクターが約 5×10^{-13} v g / k g ~ 約 2×10^{-14} v g / k gの量で前記患者に投与される、[9]に記載の方法。

[11] 前記A A Vベクターが約 6×10^{-13} v g / k g ~ 約 2×10^{-14} v g / k gの量で前記患者に投与される、[10]に記載の方法。

[12] 前記A A Vベクターが約 7×10^{-13} v g / k g ~ 約 2×10^{-14} v g / k gの量で前記患者に投与される、[11]に記載の方法。

[13] 前記A A Vベクターが約 8×10^{-13} v g / k g ~ 約 2×10^{-14} v g / k gの量で前記患者に投与される、[12]に記載の方法。

[14] 前記A A Vベクターが約 9×10^{-13} v g / k g ~ 約 2×10^{-14} v g / k gの量で前記患者に投与される、[13]に記載の方法。

[15] 前記A A Vベクターが約 1×10^{-14} v g / k g ~ 約 2×10^{-14} v g / k gの量で前記患者に投与される、[14]に記載の方法。

[16] 前記A A Vベクターが約 3×10^{-13} v g / k gの量で前記患者に投与される、[1] ~ [6]のいずれかに記載の方法。

[17] 前記A A Vベクターが約 4×10^{-13} v g / k gの量で前記患者に投与される、[1] ~ [6]のいずれかに記載の方法。

[18] 前記A A Vベクターが約 5×10^{-13} v g / k gの量で前記患者に投与される、[1] ~ [6]のいずれかに記載の方法。

[19] 前記A A Vベクターが約 6×10^{-13} v g / k gの量で前記患者に投与される、[1] ~ [6]のいずれかに記載の方法。

[20] 前記A A Vベクターが約 7×10^{-13} v g / k gの量で前記患者に投与される、[1] ~ [6]のいずれかに記載の方法。

[21] 前記A A Vベクターが約 8×10^{-13} v g / k gの量で前記患者に投与される、[1] ~ [6]のいずれかに記載の方法。

[22] 前記A A Vベクターが約 9×10^{-13} v g / k gの量で前記患者に投与される、[1] ~ [6]のいずれかに記載の方法。

[23] 前記A A Vベクターが約 1×10^{-14} v g / k gの量で前記患者に投与される、[1] ~ [6]のいずれかに記載の方法。

[24] 前記A A Vベクターが約 1.1×10^{-14} v g / k gの量で前記患者に投与される、[1] ~ [6]のいずれかに記載の方法。

[25] 前記A A Vベクターが約 1.2×10^{-14} v g / k gの量で前記患者に投与される、[1] ~ [6]のいずれかに記載の方法。

[26] 前記A A Vベクターが約 1.3×10^{-14} v g / k gの量で前記患者に投与される、[1] ~ [6]のいずれかに記載の方法。

[27] 前記A A Vベクターが約 1.4×10^{-14} v g / k gの量で前記患者に投与される、[1] ~ [6]のいずれかに記載の方法。

[28] 前記A A Vベクターが約 1.5×10^{-14} v g / k gの量で前記患者に投与される、[1] ~ [6]のいずれかに記載の方法。

[29] 前記A A Vベクターが約 1.6×10^{-14} v g / k gの量で前記患者に投与され

10

20

30

40

50

- る、[1] ~ [6] のいずれかに記載の方法。
- [3 0] 前記 A A V ベクターが約 1.7×10^{14} v g / k g の量で前記患者に投与される、[1] ~ [6] のいずれかに記載の方法。
- [3 1] 前記 A A V ベクターが約 1.8×10^{14} v g / k g の量で前記患者に投与される、[1] ~ [6] のいずれかに記載の方法。
- [3 2] 前記 A A V ベクターが約 1.9×10^{14} v g / k g の量で前記患者に投与される、[1] ~ [6] のいずれかに記載の方法。
- [3 3] 前記 A A V ベクターが約 2×10^{14} v g / k g の量で前記患者に投与される、[1] ~ [6] のいずれかに記載の方法。
- [3 4] 前記 A A V ベクターが、前記量を含む単回用量で前記患者に投与される、[1] ~ [3 3] のいずれかに記載の方法。 10
- [3 5] 前記 A A V ベクターが、一緒に前記量を含む 2 以上の用量で前記患者に投与される、[1] ~ [3 3] のいずれかに記載の方法。
- [3 6] 前記 A A V ベクターが、一緒に前記量を含む 2 つの用量 ~ 1 0 の用量で前記患者に投与される、[3 5] に記載の方法。
- [3 7] 前記 A A V ベクターが、一緒に前記量を含む 2、3、または 4 の用量で前記患者に投与される、[3 6] に記載の方法。
- [3 8] 前記 A A V ベクターが、一緒に前記量を含む 2 つの用量で前記患者に投与される、[3 7] に記載の方法。
- [3 9] 前記 2 以上の用量が 1 年以上互いに分離される、[3 5] ~ [3 8] のいずれかに記載の方法。 20
- [4 0] 前記 2 以上の用量が互いに約 1 2 ヶ月以内に前記患者に投与される、[3 5] ~ [3 8] のいずれかに記載の方法。
- [4 1] 前記 2 以上の用量が互いに約 1 週間 ~ 約 4 8 週間以内に前記患者に投与される、[4 0] に記載の方法。
- [4 2] 前記 2 以上の用量が互いに約 2 週間 ~ 約 4 4 週間以内に前記患者に投与される、[4 1] に記載の方法。
- [4 3] 前記 2 以上の用量が互いに約 3 週間 ~ 約 4 0 週間以内に前記患者に投与される、[4 2] に記載の方法。
- [4 4] 前記 2 以上の用量が互いに約 4 週間 ~ 約 3 6 週間以内に前記患者に投与される、[4 3] に記載の方法。 30
- [4 5] 前記 2 以上の用量が互いに約 5 週間 ~ 約 3 2 週間以内に前記患者に投与される、[4 4] に記載の方法。
- [4 6] 前記 2 以上の用量が互いに約 6 週間 ~ 約 2 4 週間以内に前記患者に投与される、[4 5] に記載の方法。
- [4 7] 前記 2 以上の用量が互いに約 1 2 週間 ~ 約 2 0 週間以内に前記患者に投与される、[4 6] に記載の方法。
- [4 8] 前記 2 以上の用量が互いに約 1 3 週間、1 4 週間、1 5 週間、1 6 週間、1 7 週間、1 8 週間、または 1 9 週間以内に前記患者に投与される、[4 7] に記載の方法。
- [4 9] 前記 A A V ベクターがそれぞれ個々に前記量を含む 2 以上の用量で前記患者に投与される、[1] ~ [3 3] のいずれかに記載の方法。 40
- [5 0] 前記 A A V ベクターがそれぞれ個々に前記量を含む 2 つの用量 ~ 1 0 の用量で前記患者に投与される、[4 9] に記載の方法。
- [5 1] 前記 A A V ベクターがそれぞれ個々に前記量を含む 2、3、または 4 の用量で前記患者に投与される、[5 0] に記載の方法。
- [5 2] 前記 A A V ベクターがそれぞれ個々に前記量を含む 2 つの用量で前記患者に投与される、[5 1] に記載の方法。
- [5 3] 前記 2 以上の用量が 1 年以上互いに分離される、[4 9] ~ [5 2] のいずれかに記載の方法。
- [5 4] 前記 2 以上の用量が互いに約 1 2 ヶ月以内に前記患者に投与される、[4 9] ~ 50

- [5 2] のいずれかに記載の方法。
- [5 5] 前記 2 以上の用量が互いに約 1 週間～約 4 8 週間以内に前記患者に投与される、
[5 4] に記載の方法。
- [5 6] 前記 2 以上の用量が互いに約 2 週間～約 4 4 週間以内に前記患者に投与される、
[5 5] に記載の方法。
- [5 7] 前記 2 以上の用量が互いに約 3 週間～約 4 0 週間以内に前記患者に投与される、
[5 6] に記載の方法。
- [5 8] 前記 2 以上の用量が互いに約 4 週間～約 3 6 週間以内に前記患者に投与される、
[5 7] に記載の方法。
- [5 9] 前記 2 以上の用量が互いに約 5 週間～約 3 2 週間以内に前記患者に投与される、
[5 8] に記載の方法。 10
- [6 0] 前記 2 以上の用量が互いに約 6 週間～約 2 4 週間以内に前記患者に投与される、
[5 9] に記載の方法。
- [6 1] 前記 2 以上の用量が互いに約 1 2 週間～約 2 0 週間以内に前記患者に投与される、
[6 0] に記載の方法。
- [6 2] 前記 2 以上の用量が互いに約 1 3 週間、1 4 週間、1 5 週間、1 6 週間、1 7 週間、
1 8 週間、または 1 9 週間以内に前記患者に投与される、[6 1] に記載の方法。
- [6 3] 前記 A A V ベクターが静脈内、髄腔内、大槽内、脳室内、筋肉内、皮内、経皮、
非経口、鼻腔内、皮下、経皮、気管内、腹腔内、動脈内、血管内、吸入、灌流、洗浄及び
/ または経口での投与を手段として前記患者に投与される、[1] ～ [6 2] のいずれかに
記載の方法。 20
- [6 4] 前記 A A V ベクターが静脈内、髄腔内、大槽内、脳室内、及び / または筋肉内での
投与によって前記患者に投与される、[6 3] に記載の方法。
- [6 5] 前記 A A V ベクターが静脈内及び / または髄腔内での投与によって前記患者に投
与される、[6 4] に記載の方法。
- [6 6] 前記 A A V ベクターが静脈内投与によって前記患者に投与される、[6 5] に記
載の方法。
- [6 7] 前記 A A V が A A V 1、A A V 2、A A V 3、A A V 4、A A V 5、A A V 6、
A A V 7、A A V 8、A A V 9、A A V r h 7 4、A A V r h . 8、または A A V r h .
1 0 の血清型である、[1] ～ [6 6] のいずれかに記載の方法。 30
- [6 8] 前記 A A V が偽型 A A V である、[6 7] に記載の方法。
- [6 9] 前記偽型 A A V が A A V 2 / 8 である、[6 8] に記載の方法。
- [7 0] 前記偽型 A A V が A A V 2 / 9 である、[6 9] に記載の方法。
- [7 1] 前記 A A V が組換えカプシドタンパク質を含む、[1] ～ [6 6] のいずれかに
記載の方法。
- [7 2] G A A をコードする前記導入遺伝子が、筋肉細胞及び / または神経細胞にて前記
導入遺伝子の発現を誘導するプロモーターに作動可能に連結される、[1] ～ [7 1] の
いずれかに記載の方法。
- [7 3] 前記プロモーターが、筋肉クレアチンキナーゼ (M C K) プロモーター、デスミ
ンプロモーター、ニワトリベータアクチンプロモーター、サイトメガロウイルス (C M V)
プロモーター、ミオシン軽鎖 - 2 プロモーター、アルファアクチンプロモーター、トロ
ポニン 1 プロモーター、 $N a^{+} / C a^{2+}$ 交換体プロモーター、ジストロフィンプロモ
ーター、アルファ 7 インテグリンプロモーター、脳性ナトリウム利尿ペプチドプロモ
ーター、アルファ B - クリスタリン / 小型熱ショックタンパク質プロモーター、アルファミオシ
ン重鎖プロモーター、または心房ナトリウム利尿因子プロモーターである、[7 2] に記
載の方法。
- [7 4] 前記プロモーターが M C K プロモーターである、[7 3] に記載の方法。
- [7 5] 前記 M C K プロモーターが配列番号 1 と少なくとも 8 5 % 同一である核酸配列を
有する、[7 4] に記載の方法。
- [7 6] 前記 M C K プロモーターが配列番号 1 と少なくとも 9 0 % 同一である核酸配列を 50

有する、[7 5] に記載の方法。

[7 7] 前記 M C K プロモーターが配列番号 1 と少なくとも 9 5 % 同一である核酸配列を有する、[7 6] に記載の方法。

[7 8] 前記 M C K プロモーターが配列番号 1 と少なくとも 9 7 % 同一である核酸配列を有する、[7 7] に記載の方法。

[7 9] 前記 M C K プロモーターが配列番号 1 と少なくとも 9 8 % 同一である核酸配列を有する、[7 8] に記載の方法。

[8 0] 前記 M C K プロモーターが配列番号 1 と少なくとも 9 9 % 同一である核酸配列を有する、[7 9] に記載の方法。

[8 1] 前記 M C K プロモーターが配列番号 1 と少なくとも 9 9 % 同一である核酸配列を有する、[8 0] に記載の方法。 10

[8 2] 前記 M C K プロモーターが配列番号 1 と 1 0 0 % 同一である核酸配列を有する、[8 1] に記載の方法。

[8 3] G A A をコードする前記導入遺伝子が筋肉細胞及び/または神経細胞にて前記導入遺伝子の発現を誘導するエンハンサーに作動可能に連結される、[1] ~ [8 2] のいずれかに記載の方法。

[8 4] 前記エンハンサーが、C M V エンハンサー、筋肉細胞エンハンサー因子 2 (M E F 2) エンハンサー、または M y o D エンハンサーである、[8 3] に記載の方法。

[8 5] 前記 G A A が配列番号 2 と少なくとも 8 5 % 同一であるアミノ酸配列を有する、[1] ~ [8 4] のいずれかに記載の方法。 20

[8 6] 前記 G A A が配列番号 2 と少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を有する、[8 5] に記載の方法。

[8 7] 前記 G A A が配列番号 2 と少なくとも 9 5 % 同一であるアミノ酸配列を有する、[8 6] に記載の方法。

[8 8] 前記 G A A が配列番号 2 と少なくとも 9 7 % 同一であるアミノ酸配列を有する、[8 7] に記載の方法。

[8 9] 前記 G A A が配列番号 2 と少なくとも 9 8 % 同一であるアミノ酸配列を有する、[8 8] に記載の方法。

[9 0] 前記 G A A が配列番号 2 と少なくとも 9 9 % 同一であるアミノ酸配列を有する、[8 9] に記載の方法。 30

[9 1] 前記 G A A が配列番号 2 と 1 0 0 % 同一であるアミノ酸配列を有する、[9 0] に記載の方法。

[9 2] 前記患者が乳児発症型ポンペ病を有する、[1] ~ [9 1] のいずれかに記載の方法。

[9 3] 前記患者が約 1 ヶ月齢 ~ 約 1 歳である、[9 2] に記載の方法。

[9 4] 前記患者が約 1 ヶ月齢 ~ 約 6 ヶ月齢である、[9 3] に記載の方法。

[9 5] 前記患者に前記 A A V ベクターを投与する前に、前記患者が摂食困難、成長障害、筋緊張低下、進行性衰弱、呼吸困難、舌の重度の肥大、及び心筋の肥厚から選択される症状を示す、[9 2] ~ [9 4] のいずれかに記載の方法。

[9 6] 前記患者が遅発型ポンペ病を有する、[1] ~ [9 1] のいずれかに記載の方法。 40

[9 7] 前記患者が、ポンペ病を有していない同じ性別及び類似の肥満度指数のヒトの内在性 G A A 活性の約 1 % ~ 約 4 0 % の内在性 G A A 活性を示す、[9 6] に記載の方法。

[9 8] 前記患者が以前に G A A 酵素補充療法を受けたことがない、[1] ~ [9 7] のいずれかに記載の方法。

[9 9] 前記患者が以前に G A A 酵素補充療法を受けたことがある、[1] ~ [9 8] のいずれかに記載の方法。

[1 0 0] 前記患者への前記 A A V ベクターの投与に続いて、前記患者がポンペ病を有していない同じ性別及び類似の肥満度指数のヒトの内在性 G A A 活性の約 5 0 % ~ 約 2 0 0 % の内在性 G A A 活性を示す、[1] ~ [9 9] のいずれかに記載の方法。 50

[1 0 1] 前記 A A V ベクターを前記患者に投与した後、前記患者が骨格筋、心筋、及び / または神経組織にてグリコーゲンの減少を示す、[1] ~ [1 0 0] のいずれかに記載の方法。

[1 0 2] ポンペ病を治療することを、それを必要とするヒト患者にて行う方法であって、前記方法が G A A 発現を増やす薬剤を前記患者に投与することを含み、その際、前記薬剤は、約 1×10^{-13} v g / k g ~ 約 3×10^{-14} v g / k g の量での G A A をコードする導入遺伝子を含む A A V 2 / 8 ベクターのヒト対象への投与の際、前記患者と同じ性別及び類似の肥満度指数の前記対象で観察される G A A 活性のレベルと同等である G A A 活性のレベルを前記患者にて達成するのに十分な量で前記患者に投与され、G A A をコードする前記導入遺伝子は M C K プロモーターに作動可能に連結されている、前記方法。

10

[1 0 3] ポンペ病を有すると診断されたヒト患者にて筋機能を改善する方法であって、前記方法が G A A 発現を増やす薬剤を前記患者に投与することを含み、その際、前記薬剤は、約 1×10^{-13} v g / k g ~ 約 3×10^{-14} v g / k g の量での G A A をコードする導入遺伝子を含む A A V 2 / 8 ベクターのヒト対象への投与の際、前記患者と同じ性別及び類似の肥満度指数の前記対象で観察される G A A 活性のレベルと同等である G A A 活性のレベルを前記患者にて達成するのに十分な量で前記患者に投与され、G A A をコードする前記導入遺伝子は M C K プロモーターに作動可能に連結されている、前記方法。

[1 0 4] ポンペ病を有すると診断されたヒト患者にてグリコーゲンの蓄積を減らす方法であって、前記方法が G A A 発現を増やす薬剤を前記患者に投与することを含み、その際、前記薬剤は、約 1×10^{-13} v g / k g ~ 約 3×10^{-14} v g / k g の量での G A A をコードする導入遺伝子を含む A A V 2 / 8 ベクターのヒト対象への投与の際、前記患者と同じ性別及び類似の肥満度指数の前記対象で観察される G A A 活性のレベルと同等である G A A 活性のレベルを前記患者にて達成するのに十分な量で前記患者に投与され、G A A をコードする前記導入遺伝子は M C K プロモーターに作動可能に連結されている、前記方法。

20

[1 0 5] 前記患者への前記薬剤の投与が、筋肉組織及び / または神経組織にてグリコーゲン蓄積を減らす、[1 0 4] に記載の方法。

[1 0 6] ポンペ病を有すると診断されたヒト患者にて肺機能を改善する方法であって、前記方法が G A A 発現を増やす薬剤を前記患者に投与することを含み、その際、前記薬剤は、約 1×10^{-13} v g / k g ~ 約 3×10^{-14} v g / k g の量での G A A をコードする導入遺伝子を含む A A V 2 / 8 ベクターのヒト対象への投与の際、前記患者と同じ性別及び類似の肥満度指数の前記対象で観察される G A A 活性のレベルと同等である G A A 活性のレベルを前記患者にて達成するのに十分な量で前記患者に投与され、G A A をコードする前記導入遺伝子は M C K プロモーターに作動可能に連結されている、前記方法。

30

[1 0 7] ポンペ病を有すると診断されたヒト患者にて G A A の発現を増やす方法であって、前記方法が G A A 発現を増やす薬剤を前記患者に投与することを含み、その際、前記薬剤は、約 1×10^{-13} v g / k g ~ 約 3×10^{-14} v g / k g の量での G A A をコードする導入遺伝子を含む A A V 2 / 8 ベクターのヒト対象への投与の際、前記患者と同じ性別及び類似の肥満度指数の前記対象で観察される G A A 活性のレベルと同等である G A A 活性のレベルを前記患者にて達成するのに十分な量で前記患者に投与され、G A A をコードする前記導入遺伝子は M C K プロモーターに作動可能に連結されている、前記方法。

40

[1 0 8] 前記薬剤が、約 2×10^{-13} v g / k g ~ 約 2×10^{-14} v g / k g の量での前記 A A V ベクターの前記ヒト対象への投与の際、前記患者と同じ性別及び類似の肥満度指数の前記対象において観察される G A A 活性のレベルと同等である G A A 活性のレベルを前記患者にて達成するのに十分な量で前記患者に投与される、[1 0 2] ~ [1 0 7] のいずれかに記載の方法。

[1 0 9] 前記薬剤が、約 3×10^{-13} v g / k g ~ 約 2×10^{-14} v g / k g の量での前記 A A V ベクターの前記ヒト対象への投与の際、前記患者と同じ性別及び類似の肥満度指数の前記対象において観察される G A A 活性のレベルと同等である G A A 活性のレベルを前記患者にて達成するのに十分な量で前記患者に投与される、[1 0 8] に記載の方法

50

—
 [1 1 0] 前記薬剤が、約 4×10^{-13} v g / k g ~ 約 2×10^{-14} v g / k g の量での前記 A A V ベクターの前記ヒト対象への投与の際、前記患者と同じ性別及び類似の肥満度指数の前記対象において観察される G A A 活性のレベルと同等である G A A 活性のレベルを前記患者にて達成するのに十分な量で前記患者に投与される、[1 0 9] に記載の方法

—
 [1 1 1] 前記薬剤が、約 5×10^{-13} v g / k g ~ 約 2×10^{-14} v g / k g の量での前記 A A V ベクターの前記ヒト対象への投与の際、前記患者と同じ性別及び類似の肥満度指数の前記対象において観察される G A A 活性のレベルと同等である G A A 活性のレベルを前記患者にて達成するのに十分な量で前記患者に投与される、[1 1 0] に記載の方法

10

—
 [1 1 2] 前記薬剤が、約 6×10^{-13} v g / k g ~ 約 2×10^{-14} v g / k g の量での前記 A A V ベクターの前記ヒト対象への投与の際、前記患者と同じ性別及び類似の肥満度指数の前記対象において観察される G A A 活性のレベルと同等である G A A 活性のレベルを前記患者にて達成するのに十分な量で前記患者に投与される、[1 1 1] に記載の方法

—
 [1 1 3] 前記薬剤が、約 7×10^{-13} v g / k g ~ 約 2×10^{-14} v g / k g の量での前記 A A V ベクターの前記ヒト対象への投与の際、前記患者と同じ性別及び類似の肥満度指数の前記対象において観察される G A A 活性のレベルと同等である G A A 活性のレベルを前記患者にて達成するのに十分な量で前記患者に投与される、[1 1 2] に記載の方法

20

—
 [1 1 4] 前記薬剤が、約 8×10^{-13} v g / k g ~ 約 2×10^{-14} v g / k g の量での前記 A A V ベクターの前記ヒト対象への投与の際、前記患者と同じ性別及び類似の肥満度指数の前記対象において観察される G A A 活性のレベルと同等である G A A 活性のレベルを前記患者にて達成するのに十分な量で前記患者に投与される、[1 1 3] に記載の方法

—
 [1 1 5] 前記薬剤が、約 9×10^{-13} v g / k g ~ 約 2×10^{-14} v g / k g の量での前記 A A V ベクターの前記ヒト対象への投与の際、前記患者と同じ性別及び類似の肥満度指数の前記対象において観察される G A A 活性のレベルと同等である G A A 活性のレベルを前記患者にて達成するのに十分な量で前記患者に投与される、[1 1 4] に記載の方法

30

—
 [1 1 6] 前記薬剤が、約 1×10^{-14} v g / k g ~ 約 2×10^{-14} v g / k g の量での前記 A A V ベクターの前記ヒト対象への投与の際、前記患者と同じ性別及び類似の肥満度指数の前記対象において観察される G A A 活性のレベルと同等である G A A 活性のレベルを前記患者にて達成するのに十分な量で前記患者に投与される、[1 1 5] に記載の方法

—
 [1 1 7] 前記薬剤が、約 3×10^{-13} v g / k g の量での前記 A A V ベクターの前記ヒト対象への投与の際、前記患者と同じ性別及び類似の肥満度指数の前記対象において観察される G A A 活性のレベルと同等である G A A 活性のレベルを前記患者にて達成するのに十分な量で前記患者に投与される、[1 0 2] ~ [1 0 7] のいずれかに記載の方法。

40

[1 1 8] 前記薬剤が、約 4×10^{-13} v g / k g の量での前記 A A V ベクターの前記ヒト対象への投与の際、前記患者と同じ性別及び類似の肥満度指数の前記対象において観察される G A A 活性のレベルと同等である G A A 活性のレベルを前記患者にて達成するのに十分な量で前記患者に投与される、[1 0 2] ~ [1 0 7] のいずれかに記載の方法。

[1 1 9] 前記薬剤が、約 5×10^{-13} v g / k g の量での前記 A A V ベクターの前記ヒト対象への投与の際、前記患者と同じ性別及び類似の肥満度指数の前記対象において観察される G A A 活性のレベルと同等である G A A 活性のレベルを前記患者にて達成するのに十分な量で前記患者に投与される、[1 0 2] ~ [1 0 7] のいずれかに記載の方法。

[1 2 0] 前記薬剤が、約 6×10^{-13} v g / k g の量での前記 A A V ベクターの前記ヒト対象への投与の際、前記患者と同じ性別及び類似の肥満度指数の前記対象において観察

50

観察される G A A 活性のレベルと同等である G A A 活性のレベルを前記患者にて達成するのに十分な量で前記患者に投与される、[1 0 2] ~ [1 0 7] のいずれかに記載の方法。

[1 3 2] 前記薬剤が、約 1.8×10^{-14} v g / k g の量での前記 A A V ベクターの前記ヒト対象への投与の際、前記患者と同じ性別及び類似の肥満度指数の前記対象において観察される G A A 活性のレベルと同等である G A A 活性のレベルを前記患者にて達成するのに十分な量で前記患者に投与される、[1 0 2] ~ [1 0 7] のいずれかに記載の方法。

[1 3 3] 前記薬剤が、約 1.9×10^{-14} v g / k g の量での前記 A A V ベクターの前記ヒト対象への投与の際、前記患者と同じ性別及び類似の肥満度指数の前記対象において観察される G A A 活性のレベルと同等である G A A 活性のレベルを前記患者にて達成するのに十分な量で前記患者に投与される、[1 0 2] ~ [1 0 7] のいずれかに記載の方法。

[1 3 4] 前記薬剤が、約 2×10^{-14} v g / k g の量での前記 A A V ベクターの前記ヒト対象への投与の際、前記患者と同じ性別及び類似の肥満度指数の前記対象において観察される G A A 活性のレベルと同等である G A A 活性のレベルを前記患者にて達成するのに十分な量で前記患者に投与される、[1 0 2] ~ [1 0 7] のいずれかに記載の方法。

[1 3 5] 前記薬剤が単回用量で前記患者に投与される、[1 0 2] ~ [1 3 4] のいずれかに記載の方法。

[1 3 6] 前記薬剤が 2 以上の用量で前記患者に投与される、[1 0 2] ~ [1 3 4] のいずれかに記載の方法。

[1 3 7] 前記薬剤が静脈内、髄腔内、大槽内、脳室内、筋肉内、皮内、経皮、非経口、鼻腔内、皮下、経皮、気管内、腹腔内、動脈内、血管内、吸入、灌流、洗浄及び/または経口での投与を手段として前記患者に投与される、[1 0 2] ~ [1 3 6] のいずれかに記載の方法。

[1 3 8] 前記薬剤が、(i) G A A をコードする核酸分子、(i i) 内在性 G A A の発現を全体として増やす 1 以上の干渉 R N A 分子、(i i i) 1 以上の干渉 R N A 分子をコードする 1 以上の核酸分子、(i v) G A A タンパク質、及び/または(v) 内在性 G A A の発現を全体として増やす 1 以上の小分子を含む、[1 0 2] ~ [1 3 7] のいずれかに記載の方法。

[1 3 9] 前記 1 以上の干渉 R N A 分子が短い干渉 R N A (s i R N A)、短いヘアピン R N A (s h R N A)、及び/またはマイクロ R N A (m i R N A) を含む、[1 3 8] に記載の方法。

[1 4 0] 前記薬剤が G A A をコードする核酸分子を含む、[1 3 9] に記載の方法。

[1 4 1] 前記核酸分子が、前記核酸分子を含むウイルスベクターを前記患者に投与することによって前記患者に提供される、[1 4 0] に記載の方法。

[1 4 2] 前記ウイルスベクターが、A A V、アデノウイルス、パルボウイルス、コロナウイルス、ラブドウイルス、パラミクソウイルス、ピコルナウイルス、アルファウイルス、ヘルペスウイルス、ポックスウイルス、またはレトロウイルス科ウイルスである、[1 4 1] に記載の方法。

[1 4 3] 前記ウイルスベクターが A A V である、[1 4 2] に記載の方法。

[1 4 4] 前記 A A V が、A A V 1、A A V 2、A A V 3、A A V 4、A A V 5、A A V 6、A A V 7、A A V 8、A A V 9、A A V 10、及び A A V r h 7 4 から選択される血清型を有する、[1 4 3] に記載の方法。

[1 4 5] 前記 A A V が偽型 A A V である、[1 4 3] に記載の方法。

[1 4 6] 前記偽型 A A V が A A V 2 / 8 である、[1 4 5] に記載の方法。

[1 4 7] 前記偽型 A A V が A A V 2 / 9 である、[1 4 5] に記載の方法。

[1 4 8] 前記 A A V が組換えカプシドタンパク質を含む、[1 4 3] に記載の方法。

[1 4 9] G A A をコードする前記核酸分子が、筋肉細胞及び/または神経細胞において前記導入遺伝子の発現を誘導するプロモーターに作動可能に連結される、[1 3 8] ~ [

10

20

30

40

50

148]のいずれかに記載の方法。

[150]前記プロモーターが、筋肉MCKプロモーター、デスミンプロモーター、ニワトリベータアクチンプロモーター、CMVプロモーター、ミオシン軽鎖-2プロモーター、アルファアクチンプロモーター、トロポニン1プロモーター、 Na^+ / Ca^{2+} 交換体プロモーター、ジストロフィンプロモーター、アルファ7インテグリンプロモーター、脳性ナトリウム利尿ペプチドプロモーター、アルファB-クリスタリン/小型熱ショックタンパク質プロモーター、アルファミオシン重鎖プロモーター、または心房ナトリウム利尿因子プロモーターである、[149]に記載の方法。

[151]GAAをコードする前記核酸分子が、筋肉細胞及び/または神経細胞において前記導入遺伝子の発現を誘導するエンハンサーに作動可能に連結される、[138]~[150]のいずれかに記載の方法。

[152]前記エンハンサーが、CMVエンハンサー、MEF2エンハンサー、またはMyoDエンハンサーである、[151]に記載の方法。

[153]前記GAAが配列番号2と少なくとも85%同一であるアミノ酸配列を有する、[102]~[152]のいずれかに記載の方法。

[154]前記GAAが配列番号2と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を有する、[153]に記載の方法。

[155]前記GAAが配列番号2と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を有する、[154]に記載の方法。

[156]前記GAAが配列番号2と少なくとも97%同一であるアミノ酸配列を有する、[155]に記載の方法。

[157]前記GAAが配列番号2と少なくとも98%同一であるアミノ酸配列を有する、[156]に記載の方法。

[158]前記GAAが配列番号2と少なくとも99%同一であるアミノ酸配列を有する、[157]に記載の方法。

[159]前記GAAが配列番号2と100%同一であるアミノ酸配列を有する、[158]に記載の方法。

[160]前記患者が乳児発症型ポンペ病を有する、[102]~[159]のいずれかに記載の方法。

[161]前記患者が約1ヵ月齢~約1歳である、[160]に記載の方法。

[162]前記患者が約1ヵ月齢~約6ヵ月齢である、[161]に記載の方法。

[163]前記患者に前記AAVベクターを投与する前に、前記患者が摂食困難、成長障害、筋緊張低下、進行性衰弱、呼吸困難、舌の重度の肥大、及び心筋の肥厚から選択される症状を示す、[160]~[162]のいずれかに記載の方法。

[164]前記患者が遅発型ポンペ病を有する、[102]~[159]のいずれかに記載の方法。

[165]前記患者が、ポンペ病を有していない同じ性別及び類似の肥満度指数のヒトの内在性GAA活性の約1%~約40%の前記内在性GAA活性を示す、[164]に記載の方法。

[166]前記患者が以前にGAA酵素補充療法を受けたことがない、[102]~[165]のいずれかに記載の方法。

[167]前記患者が以前にGAA酵素補充療法を受けたことがある、[102]~[166]のいずれかに記載の方法。

[168]前記患者への前記AAVベクターの投与に続いて、前記患者がポンペ病を有さない同じ性別及び類似の肥満度指数のヒトの内在性GAA活性の約50%~約200%の前記内在性GAA活性を示す、[102]~[167]のいずれかに記載の方法。

[169]前記AAVベクターを前記患者に投与した後、前記患者が骨格筋、心筋、及び/または神経組織にてグリコーゲンの減少を示す、[102]~[168]のいずれかに記載の方法。

[170]GAAをコードする導入遺伝子を含むAAVベクターと添付文書とを含むキッ

10

20

30

40

50

トであって、前記添付文書は、[1] ~ [1 0 1] のいずれかに記載の方法に従ってヒト患者に前記 A A V ベクターを投与するようにキットの使用者に指示する、前記キット。

[1 7 1] G A A 発現を増やす薬剤と添付文書とを含むキットであって、前記添付文書は、[1 0 2] ~ [1 6 9] のいずれかに記載の方法に従って前記薬剤をヒト患者に投与するようにキットの使用者に指示する、前記キット。

[1 7 2] ポンペ病を治療することを、それを必要とするヒト患者にて行うための薬物の製造における、G A A をコードする導入遺伝子を含む A A V ベクターの使用であって、前記薬物は約 1×10^{-13} v g / k g ~ 約 3×10^{-14} v g / k g の量で前記 A A V ベクターを含む、前記使用。

[1 7 3] ポンペ病を有すると診断されたヒト患者にて筋機能を改善するための薬物の製造における、G A A をコードする導入遺伝子を含む A A V ベクターの使用であって、前記薬物は約 1×10^{-13} v g / k g ~ 約 3×10^{-14} v g / k g の量で前記 A A V ベクターを含む、前記使用。

[1 7 4] ポンペ病を有すると診断されたヒト患者にてグリコーゲンの蓄積を減らすための薬物の製造における、G A A をコードする導入遺伝子を含む A A V ベクターの使用であって、前記薬物は約 1×10^{-13} v g / k g ~ 約 3×10^{-14} v g / k g の量で前記 A A V ベクターを含む、前記使用。

[1 7 5] 前記患者への前記 A A V ベクターの投与が、筋肉組織及び/または神経組織にてグリコーゲン蓄積を減らす、[1 7 4] に記載の方法。

[1 7 6] ポンペ病を有すると診断されたヒト患者にて肺機能を改善するための薬物の製造における、G A A をコードする導入遺伝子を含む A A V ベクターの使用であって、前記薬物は約 1×10^{-13} v g / k g ~ 約 3×10^{-14} v g / k g の量で前記 A A V ベクターを含む、前記使用。

[1 7 7] ポンペ病を有すると診断されたヒト患者にて G A A の発現を増やすための薬物の製造における、G A A をコードする導入遺伝子を含む A A V ベクターの使用であって、前記薬物は約 1×10^{-13} v g / k g ~ 約 3×10^{-14} v g / k g の量で前記 A A V ベクターを含む、前記使用。

[1 7 8] 前記薬物が約 2×10^{-13} v g / k g ~ 約 2×10^{-14} v g / k g の量で前記 A A V ベクターを含む、[1 7 2] ~ [1 7 7] のいずれかに記載の使用。

[1 7 9] 前記薬物が約 3×10^{-13} v g / k g ~ 約 2×10^{-14} v g / k g の量で前記 A A V ベクターを含む、[1 7 8] に記載の使用。

[1 8 0] 前記薬物が約 4×10^{-13} v g / k g ~ 約 2×10^{-14} v g / k g の量で前記 A A V ベクターを含む、[1 7 9] に記載の使用。

[1 8 1] 前記薬物が約 5×10^{-13} v g / k g ~ 約 2×10^{-14} v g / k g の量で前記 A A V ベクターを含む、[1 8 0] に記載の使用。

[1 8 2] 前記薬物が約 6×10^{-13} v g / k g ~ 約 2×10^{-14} v g / k g の量で前記 A A V ベクターを含む、[1 8 1] に記載の使用。

[1 8 3] 前記薬物が約 7×10^{-13} v g / k g ~ 約 2×10^{-14} v g / k g の量で前記 A A V ベクターを含む、[1 8 2] に記載の使用。

[1 8 4] 前記薬物が約 8×10^{-13} v g / k g ~ 約 2×10^{-14} v g / k g の量で前記 A A V ベクターを含む、[1 8 3] に記載の使用。

[1 8 5] 前記薬物が約 9×10^{-13} v g / k g ~ 約 2×10^{-14} v g / k g の量で前記 A A V ベクターを含む、[1 8 4] に記載の使用。

[1 8 6] 前記薬物が約 1×10^{-14} v g / k g ~ 約 2×10^{-14} v g / k g の量で前記 A A V ベクターを含む、[1 8 5] に記載の使用。

[1 8 7] 前記薬物が約 3×10^{-13} v g / k g の量で前記 A A V ベクターを含む、[1 7 2] ~ [1 7 7] のいずれかに記載の使用。

[1 8 8] 前記薬物が約 4×10^{-13} v g / k g の量で前記 A A V ベクターを含む、[1 7 2] ~ [1 7 7] のいずれかに記載の使用。

[1 8 9] 前記薬物が約 5×10^{-13} v g / k g の量で前記 A A V ベクターを含む、[1

10

20

30

40

50

- 72] ~ [177]のいずれかに記載の使用。
- [190]前記薬物が約 6×10^{-13} v g / k gの量で前記AAVベクターを含む、[172] ~ [177]のいずれかに記載の使用。
- [191]前記薬物が約 7×10^{-13} v g / k gの量で前記AAVベクターを含む、[172] ~ [177]のいずれかに記載の使用。
- [192]前記薬物が約 8×10^{-13} v g / k gの量で前記AAVベクターを含む、[172] ~ [177]のいずれかに記載の使用。
- [193]前記薬物が約 9×10^{-13} v g / k gの量で前記AAVベクターを含む、[172] ~ [177]のいずれかに記載の使用。
- [194]前記薬物が約 1×10^{-14} v g / k gの量で前記AAVベクターを含む、[172] ~ [177]のいずれかに記載の使用。 10
- [195]前記薬物が約 1.1×10^{-14} v g / k gの量で前記AAVベクターを含む、[172] ~ [177]のいずれかに記載の使用。
- [196]前記薬物が約 1.2×10^{-14} v g / k gの量で前記AAVベクターを含む、[172] ~ [177]のいずれかに記載の使用。
- [197]前記薬物が約 1.3×10^{-14} v g / k gの量で前記AAVベクターを含む、[172] ~ [177]のいずれかに記載の使用。
- [198]前記薬物が約 1.4×10^{-14} v g / k gの量で前記AAVベクターを含む、[172] ~ [177]のいずれかに記載の使用。
- [199]前記薬物が約 1.5×10^{-14} v g / k gの量で前記AAVベクターを含む、[172] ~ [177]のいずれかに記載の使用。 20
- [200]前記薬物が約 1.6×10^{-14} v g / k gの量で前記AAVベクターを含む、[172] ~ [177]のいずれかに記載の使用。
- [201]前記薬物が約 1.7×10^{-14} v g / k gの量で前記AAVベクターを含む、[172] ~ [177]のいずれかに記載の使用。
- [202]前記薬物が約 1.8×10^{-14} v g / k gの量で前記AAVベクターを含む、[172] ~ [177]のいずれかに記載の使用。
- [203]前記薬物が約 1.9×10^{-14} v g / k gの量で前記AAVベクターを含む、[172] ~ [177]のいずれかに記載の使用。
- [204]前記薬物が約 2×10^{-14} v g / k gの量で前記AAVベクターを含む、[172] ~ [177]のいずれかに記載の使用。 30
- [205]前記AAVベクターが、前記量を含む単回用量での前記患者への投与のために製剤化される、[172] ~ [204]のいずれかに記載の使用。
- [206]前記AAVベクターが、一緒に前記量を含む2以上の用量での前記患者への投与のために製剤化される、[172] ~ [204]のいずれかに記載の使用。
- [207]前記AAVベクターが、一緒に前記量を含む2つの用量 ~ 10の用量での前記患者への投与のために製剤化される、[206]に記載の使用。
- [208]前記AAVベクターが、一緒に前記量を含む2、3または4の用量での前記患者への投与のために製剤化される、[207]に記載の使用。
- [209]前記AAVベクターが、一緒に前記量を含む2つの用量での前記患者への投与のために製剤化される、[208]に記載の使用。 40
- [210]前記AAVベクターが、それぞれ個々に前記量を含む2以上の用量での前記患者への投与のために製剤化される、[172] ~ [204]のいずれかに記載の使用。
- [211]前記AAVベクターが、それぞれ個々に前記量を含む2つの用量 ~ 10の用量での前記患者への投与のために製剤化される、[210]に記載の使用。
- [212]前記AAVベクターが、それぞれ個々に前記量を含む2、3または4の用量での前記患者への投与のために製剤化される、[211]に記載の使用。
- [213]前記AAVベクターが、それぞれ個々に前記量を含む2つの用量での前記患者への投与のために製剤化される、[212]に記載の使用。
- [214]前記AAVベクターが、前記患者への静脈内、髄腔内、大槽内、脳室内、筋肉 50

内、皮内、経皮、非経口、鼻腔内、皮下、経皮、気管内、腹腔内、動脈内、血管内、吸入、灌流、洗浄及び/または経口での投与のために製剤化される、[1 7 2] ~ [2 1 3] のいずれかに記載の使用。

[2 1 5] 前記 A A V ベクターが、前記患者への静脈内、髄腔内、大槽内、脳室内、及び/または筋肉内での投与のために製剤化される、[2 1 4] に記載の使用。

[2 1 6] 前記 A A V ベクターが、前記患者への静脈内及び/または髄腔内での投与のために製剤化される、[2 1 5] に記載の使用。

[2 1 7] 前記 A A V ベクターが、前記患者への静脈内投与のために製剤化される、[2 1 6] に記載の使用。

[2 1 8] 前記 A A V が A A V 1、A A V 2、A A V 3、A A V 4、A A V 5、A A V 6、A A V 7、A A V 8、A A V 9、A A V r h 7 4、A A V r h . 8、または A A V r h . 1 0 の血清型である、[1 7 2] ~ [2 1 7] のいずれかに記載の使用。

[2 1 9] 前記 A A V が偽型 A A V である、[2 1 8] に記載の使用。

[2 2 0] 前記偽型 A A V が A A V 2 / 8 である、[2 1 9] に記載の使用。

[2 2 1] 前記偽型 A A V が A A V 2 / 9 である、[2 1 9] に記載の使用。

[2 2 2] 前記 A A V が組換えカプシドタンパク質を含む、[1 7 2] ~ [2 1 7] のいずれかに記載の使用。

[2 2 3] G A A をコードする前記導入遺伝子が、筋肉細胞及び/または神経細胞において前記導入遺伝子の発現を誘導するプロモーターに作動可能に連結される、[1 7 2] ~ [2 2 2] のいずれかに記載の使用。

[2 2 4] 前記プロモーターが、M C K プロモーター、デスミンプロモーター、ニワトリベータアクチンプロモーター、C M V プロモーター、ミオシン軽鎖 - 2 プロモーター、アルファアクチンプロモーター、トロポニン 1 プロモーター、 $N a^{+} / C a^{2+}$ 交換体プロモーター、ジストロフィンプロモーター、アルファ 7 インテグリンプロモーター、脳性ナトリウム利尿ペプチドプロモーター、アルファ B - クリスタリン / 小型熱ショックタンパク質プロモーター、アルファミオシン重鎖プロモーター、または心房ナトリウム利尿因子プロモーターである、[2 2 3] に記載の使用。

[2 2 5] 前記プロモーターが M C K プロモーターである、[2 2 4] に記載の使用。

[2 2 6] 前記 M C K プロモーターが配列番号 1 と少なくとも 8 5 % 同一である核酸配列を有する、[2 2 5] に記載の使用。

[2 2 7] 前記 M C K プロモーターが配列番号 1 と少なくとも 9 0 % 同一である核酸配列を有する、[2 2 6] に記載の使用。

[2 2 8] 前記 M C K プロモーターが配列番号 1 と少なくとも 9 5 % 同一である核酸配列を有する、[2 2 7] に記載の使用。

[2 2 9] 前記 M C K プロモーターが配列番号 1 と少なくとも 9 7 % 同一である核酸配列を有する、[2 2 8] に記載の使用。

[2 3 0] 前記 M C K プロモーターが配列番号 1 と少なくとも 9 8 % 同一である核酸配列を有する、[2 2 9] に記載の使用。

[2 3 1] 前記 M C K プロモーターが配列番号 1 と少なくとも 9 9 % 同一である核酸配列を有する、[2 3 0] に記載の使用。

[2 3 2] 前記 M C K プロモーターが配列番号 1 と少なくとも 9 9 % 同一である核酸配列を有する、[2 3 1] に記載の使用。

[2 3 3] 前記 M C K プロモーターが配列番号 1 と 1 0 0 % 同一である核酸配列を有する、[2 3 2] に記載の使用。

[2 3 4] G A A をコードする前記導入遺伝子が、筋肉細胞及び/または神経細胞において前記導入遺伝子の発現を誘導するエンハンサーに作動可能に連結される、[1 7 2] ~ [2 3 3] のいずれかに記載の使用。

[2 3 5] 前記エンハンサーが、C M V エンハンサー、M E F 2 エンハンサー、または M y o D エンハンサーである、[2 3 4] に記載の使用。

[2 3 6] 前記 G A A が配列番号 2 と少なくとも 8 5 % 同一であるアミノ酸配列を有する

10

20

30

40

50

- 、 [1 7 2] ~ [2 3 5] のいずれかに記載の使用。
- [2 3 7] 前記 G A A が配列番号 2 と少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を有する
[2 3 6] に記載の使用。
- [2 3 8] 前記 G A A が配列番号 2 と少なくとも 9 5 % 同一であるアミノ酸配列を有する
[2 3 7] に記載の使用。
- [2 3 9] 前記 G A A が配列番号 2 と少なくとも 9 7 % 同一であるアミノ酸配列を有する
[2 3 8] に記載の使用。
- [2 4 0] 前記 G A A が配列番号 2 と少なくとも 9 8 % 同一であるアミノ酸配列を有する
[2 3 9] に記載の使用。
- [2 4 1] 前記 G A A が配列番号 2 と少なくとも 9 9 % 同一であるアミノ酸配列を有する 10
[2 4 0] に記載の使用。
- [2 4 2] 前記 G A A が配列番号 2 と 1 0 0 % 同一であるアミノ酸配列を有する、 [2 4
1] に記載の使用。
- [2 4 3] 前記患者が乳児発症型ポンペ病を有する、 [1 7 2] ~ [2 4 2] のいずれか
に記載の使用。
- [2 4 4] 前記患者が約 1 ヲ月齡 ~ 約 1 歳である、 [2 4 3] に記載の使用。
- [2 4 5] 前記患者が約 1 ヲ月齡 ~ 約 6 ヲ月齡である、 [2 4 4] に記載の使用。
- [2 4 6] 前記患者に前記 A A V ベクターを投与する前に、前記患者が摂食困難、成長障
害、筋緊張低下、進行性衰弱、呼吸困難、舌の重度の肥大、及び心筋の肥厚から選択され
る症状を示す、 [2 4 2] ~ [2 4 5] のいずれかに記載の使用。 20
- [2 4 7] 前記患者が遅発型ポンペ病を有する、 [1 7 2] ~ [2 4 2] のいずれかに記
載の使用。
- [2 4 8] 前記患者が、ポンペ病を有していない同じ性別及び類似の肥満度指数のヒトの
内在性 G A A 活性の約 1 % ~ 約 4 0 % の前記内在性 G A A 活性を示す、 [2 4 7] に記載
の使用。
- [2 4 9] 前記患者が以前に G A A 酵素補充療法を受けたことがない、 [1 7 2] ~ [2
4 8] のいずれかに記載の使用。
- [2 5 0] 前記患者が以前に G A A 酵素補充療法を受けたことある、 [1 7 2] ~ [2 4
8] のいずれかに記載の使用。
- [2 5 1] 前記患者への前記 A A V ベクターの投与に続いて、前記患者がポンペ病を有し 30
ていない同じ性別及び類似の肥満度指数のヒトの内在性 G A A 活性の約 5 0 % ~ 約 2 0 0
% の前記内在性 G A A 活性を示す、 [1 7 2] ~ [2 5 0] のいずれかに記載の使用。
- [2 5 2] 前記 A A V ベクターを前記患者に投与した後、前記患者が骨格筋、心筋、及び
/ または神経組織にてグリコーゲンの減少を示す、 [1 7 2] ~ [2 5 1] のいずれかに
記載の使用。