

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-527333

(P2020-527333A)

(43) 公表日 令和2年9月10日 (2020.9.10)

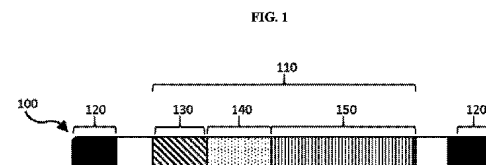
(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 N 15/60 (2006.01)	C 1 2 N 15/60 Z N A	4 B 0 6 5
C 1 2 N 15/864 (2006.01)	C 1 2 N 15/864 1 0 0 Z	4 C 0 8 4
C 1 2 N 7/01 (2006.01)	C 1 2 N 7/01	4 C 0 8 7
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 228 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2019-569267 (P2019-569267)	(71) 出願人	517157204
(86) (22) 出願日	平成30年6月14日 (2018.6.14)		ボイジャー セラピューティクス インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	令和2年2月12日 (2020.2.12)		VOYAGER THERAPEUTICS, INC.
(86) 国際出願番号	PCT/US2018/037437		アメリカ合衆国 02139 マサチューセッツ州 ケンブリッジ シドニー ストリート 75
(87) 国際公開番号	W02018/232055	(74) 代理人	100105957
(87) 国際公開日	平成30年12月20日 (2018.12.20)		弁理士 恩田 誠
(31) 優先権主張番号	62/554, 155	(74) 代理人	100068755
(32) 優先日	平成29年9月5日 (2017.9.5)		弁理士 恩田 博宣
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)	(74) 代理人	100142907
(31) 優先権主張番号	62/520, 084		弁理士 本田 淳
(32) 優先日	平成29年6月15日 (2017.6.15)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 パーキンソン病を治療するためのAADCポリヌクレオチド

(57) 【要約】

本発明は、パーキンソン病を治療するためのAADCをコードするポリヌクレオチドを調製、製造、および治療使用するための組成物および方法に関する。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

配列番号 979 に対して少なくとも 95% 同一性を有する A A D C 配列領域を含む芳香族 L-アミノ酸デカルボキシラーゼ (A A D C) ポリヌクレオチド。

【請求項 2】

前記 A A D C 配列領域が、プロモータ領域、エンハンサー領域、多重クローニング部位 (M C S) 領域およびポリアデニル化 (ポリ (A)) シグナル領域を含む、請求項 1 に記載の A A D C ポリヌクレオチド。

【請求項 3】

前記 A A D C 配列領域が、少なくとも 1 つの 5' 末端逆位配列 (I T R) 領域および 1 つの 3' I T R 領域を含む、請求項 2 に記載の A A D C ポリヌクレオチド。 10

【請求項 4】

前記 5' I T R の 1 つ以上が、前記 M C S 領域の 5' に位置し、前記 3' I T R の 1 つ以上が、前記ポリ (A) シグナルの 3' に位置する、請求項 3 に記載の A A D C ポリヌクレオチド。

【請求項 5】

前記 A A D C 配列領域が、第 1 のエクソン領域、第 1 のイントロン領域、第 2 のイントロン領域および第 2 のエクソン領域を含む、請求項 3 に記載の A A D C ポリヌクレオチド。

【請求項 6】

前記エンハンサー領域および前記プロモータ領域が C M V に由来する、請求項 5 に記載の A A D C ポリヌクレオチド。 20

【請求項 7】

前記第 1 のエクソン領域が、最初期 1 (i e 1) エクソン 1 またはその断片であり、前記第 1 のイントロン領域が、i e 1 イントロン 1 またはその断片であり、前記第 2 のイントロン領域が、ヒトベータグロビン (h B g l o b i n) イントロン 2 またはその断片であり、前記第 2 のエクソン領域が、h B g l o b i n エクソン 3 またはその断片である、請求項 6 に記載の A A D C ポリヌクレオチド。

【請求項 8】

前記ポリ (A) シグナルがヒト成長ホルモンに由来する、請求項 2 に記載の A A D C ポリヌクレオチド。 30

【請求項 9】

請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の A A D C ポリヌクレオチドをコードするプラスミドまたはベクター。

【請求項 10】

アデノ随伴ウイルス (A A V) であるかまたはアデノ随伴ウイルス (A A V) に由来する、請求項 9 に記載のプラスミドまたはベクター。

【請求項 11】

請求項 10 に記載の A A V プラスミドまたはベクターを含む組換え A A V ウイルス。

【請求項 12】

A A V 2、P H P. B、P H P. A、A A V 1、A A V 2 G 9、A A V 3、A A V 3 a、A A V 3 b、A A V 3-3、A A V 4、A A V 4-4、A A V 5、A A V 6、A A V 6. 1、A A V 6. 2、A A V 6. 1. 2、A A V 7、A A V 7. 2、A A V 8、A A V 9、A A V 9. 11、A A V 9. 13、A A V 9. 16、A A V 9. 24、A A V 9. 45、A A V 9. 47、A A V 9. 61、A A V 9. 68、A A V 9. 84、A A V 9. 9、A A V 10、A A V 11、A A V 12、A A V 16. 3、A A V 24. 1、A A V 27. 3、A A V 42. 12、A A V 42-1b、A A V 42-2、A A V 42-3a、A A V 42-3b、A A V 42-4、A A V 42-5a、A A V 42-5b、A A V 42-6b、A A V 42-8、A A V 42-10、A A V 42-11、A A V 42-12、A A V 42-13、A A V 42-15、A A V 42-a a、A A V 43-1、A A V 43-12、 40 50

AAV43-20、AAV43-21、AAV43-23、AAV43-25、AAV43-5、AAV44.1、AAV44.2、AAV44.5、AAV223.1、AAV223.2、AAV223.4、AAV223.5、AAV223.6、AAV223.7、AAV1-7/rh.48、AAV1-8/rh.49、AAV2-15/rh.62、AAV2-3/rh.61、AAV2-4/rh.50、AAV2-5/rh.51、AAV3.1/hu.6、AAV3.1/hu.9、AAV3-9/rh.52、AAV3-11/rh.53、AAV4-8/rh.64、AAV4-9/rh.54、AAV4-19/rh.55、AAV5-3/rh.57、AAV5-22/rh.58、AAV7.3/hu.7、AAV16.8/hu.10、AAV16.12/hu.11、AAV29.3/bb.1、AAV29.5/bb.2、AAV106.1/hu.37、AAV114.3/hu.40、AAV127.2/hu.41、AAV127.5/hu.42、AAV128.3/hu.44、AAV130.4/hu.48、AAV145.1/hu.53、AAV145.5/hu.54、AAV145.6/hu.55、AAV161.10/hu.60、AAV161.6/hu.61、AAV33.12/hu.17、AAV33.4/hu.15、AAV33.8/hu.16、AAV52/hu.19、AAV52.1/hu.20、AAV58.2/hu.25、AAVA3.3、AAVA3.4、AAVA3.5、AAVA3.7、AAVC1、AAVC2、AAVC5、AAV-DJ、AAV-DJ8、AAVF3、AAVF5、AAVH2、AAVrh.72、AAVhu.8、AAVrh.68、AAVrh.70、AAVpi.1、AAVpi.3、AAVpi.2、AAVrh.60、AAVrh.44、AAVrh.65、AAVrh.55、AAVrh.47、AAVrh.69、AAVrh.45、AAVrh.59、AAVhu.12、AAVH6、AAVLK03、AAVH-1/hu.1、AAVH-5/hu.3、AAVLG-10/rh.40、AAVLG-4/rh.38、AAVLG-9/hu.39、AAVN721-8/rh.43、AAVCh.5、AAVCh.5R1、AAVcy.2、AAVcy.3、AAVcy.4、AAVcy.5、AAVCy.5R1、AAVCy.5R2、AAVCy.5R3、AAVCy.5R4、AAVcy.6、AAVhu.1、AAVhu.2、AAVhu.3、AAVhu.4、AAVhu.5、AAVhu.6、AAVhu.7、AAVhu.9、AAVhu.10、AAVhu.11、AAVhu.13、AAVhu.15、AAVhu.16、AAVhu.17、AAVhu.18、AAVhu.20、AAVhu.21、AAVhu.22、AAVhu.23.2、AAVhu.24、AAVhu.25、AAVhu.27、AAVhu.28、AAVhu.29、AAVhu.29R、AAVhu.31、AAVhu.32、AAVhu.34、AAVhu.35、AAVhu.37、AAVhu.39、AAVhu.40、AAVhu.41、AAVhu.42、AAVhu.43、AAVhu.44、AAVhu.44R1、AAVhu.44R2、AAVhu.44R3、AAVhu.45、AAVhu.46、AAVhu.47、AAVhu.48、AAVhu.48R1、AAVhu.48R2、AAVhu.48R3、AAVhu.49、AAVhu.51、AAVhu.52、AAVhu.54、AAVhu.55、AAVhu.56、AAVhu.57、AAVhu.58、AAVhu.60、AAVhu.61、AAVhu.63、AAVhu.64、AAVhu.66、AAVhu.67、AAVhu.14/9、AAVhu.t19、AAVrh.2、AAVrh.2R、AAVrh.8、AAVrh.8R、AAVrh.10、AAVrh.12、AAVrh.13、AAVrh.13R、AAVrh.14、AAVrh.17、AAVrh.18、AAVrh.19、AAVrh.20、AAVrh.21、AAVrh.22、AAVrh.23、AAVrh.24、AAVrh.25、AAVrh.31、AAVrh.32、AAVrh.33、AAVrh.34、AAVrh.35、AAVrh.36、AAVrh.37、AAVrh.37R2、AAVrh.38、AAVrh.39、AAVrh.40、AAVrh.46、AAVrh.48、AAVrh.48.1、AAVrh.48.1.2、AAVrh.48.2、AAVrh.49、AAVrh.51、AAVrh.52、AAVrh.53、AAVrh.54、AAVrh.56、AAVrh.57

、AAVrh. 58、AAVrh. 61、AAVrh. 64、AAVrh. 64R1、AAVrh. 64R2、AAVrh. 67、AAVrh. 73、AAVrh. 74、AAVrh8R、AAVrh8R A586R突然変異体、AAVrh8R R533A突然変異体、AAAV、BAAV、ヤギAAV、ウシAAV、AAVhE1. 1、AAVhEr1. 5、AAVhEr1. 14、AAVhEr1. 8、AAVhEr1. 16、AAVhEr1. 18、AAVhEr1. 35、AAVhEr1. 7、AAVhEr1. 36、AAVhEr2. 29、AAVhEr2. 4、AAVhEr2. 16、AAVhEr2. 30、AAVhEr2. 31、AAVhEr2. 36、AAVhEr1. 23、AAVhEr3. 1、AAV2. 5T、AAV-PAEC、AAV-LK01、AAV-LK02、AAV-LK03、AAV-LK04、AAV-LK05、AAV-LK06、AAV-LK07、AAV-LK08、AAV-LK09、AAV-LK10、AAV-LK11、AAV-LK12、AAV-LK13、AAV-LK14、AAV-LK15、AAV-LK16、AAV-LK17、AAV-LK18、AAV-LK19、AAV-PAEC2、AAV-PAEC4、AAV-PAEC6、AAV-PAEC7、AAV-PAEC8、AAV-PAEC11、AAV-PAEC12、AAV-2-プレ-miRNA-101、AAV-8h、AAV-8b、AAV-h、AAV-b、AAV SM10-2、AAVシャッフル100-1、AAVシャッフル100-3、AAVシャッフル100-7、AAVシャッフル10-2、AAVシャッフル10-6、AAVシャッフル10-8、AAVシャッフル100-2、AAV SM10-1、AAV SM10-8、AAV SM100-3、AAV SM100-10、BNP61 AAV、BNP62 AAV、BNP63 AAV、AAVrh. 50、AAVrh. 43、AAVrh. 62、AAVrh. 48、AAVhu. 19、AAVhu. 11、AAVhu. 53、AAV4-8/rh. 64、AAV LG-9/hu. 39、AAV54. 5/hu. 23、AAV54. 2/hu. 22、AAV54. 7/hu. 24、AAV54. 1/hu. 21、AAV54. 4R/hu. 27、AAV46. 2/hu. 28、AAV46. 6/hu. 29、AAV128. 1/hu. 43、トゥルータイプAAV (ttAAV)、UPENN AAV10、日本AAV10血清型、AAV CBr-7. 1、AAV CBr-7. 10、AAV CBr-7. 2、AAV CBr-7. 3、AAV CBr-7. 4、AAV CBr-7. 5、AAV CBr-7. 7、AAV CBr-7. 8、AAV CBr-B7. 3、AAV CBr-B7. 4、AAV CBr-E1、AAV CBr-E2、AAV CBr-E3、AAV CBr-E4、AAV CBr-E5、AAV CBr-e5、AAV CBr-E6、AAV CBr-E7、AAV CBr-E8、AAV CHt-1、AAV CHt-2、AAV CHt-3、AAV CHt-6. 1、AAV CHt-6. 10、AAV CHt-6. 5、AAV CHt-6. 6、AAV CHt-6. 7、AAV CHt-6. 8、AAV CHt-P1、AAV CHt-P2、AAV CHt-P5、AAV CHt-P6、AAV CHt-P8、AAV CHt-P9、AAV CKd-1、AAV CKd-10、AAV CKd-2、AAV CKd-3、AAV CKd-4、AAV CKd-6、AAV CKd-7、AAV CKd-8、AAV CKd-B1、AAV CKd-B2、AAV CKd-B3、AAV CKd-B4、AAV CKd-B5、AAV CKd-B6、AAV CKd-B7、AAV CKd-B8、AAV CKd-H1、AAV CKd-H2、AAV CKd-H3、AAV CKd-H4、AAV CKd-H5、AAV CKd-H6、AAV CKd-N3、AAV CKd-N4、AAV CKd-N9、AAV CLg-F1、AAV CLg-F2、AAV CLg-F3、AAV CLg-F4、AAV CLg-F5、AAV CLg-F6、AAV CLg-F7、AAV CLg-F8、AAV CLv-1、AAV CLv1-1、AAV Clv1-10、AAV CLv1-2、AAV CLv-12、AAV CLv1-3、AAV CLv-13、AAV CLv1-4、AAV Clv1-7、AAV Clv1-8、AAV Clv1-9、AAV CLv-2、AAV CLv-3、AAV CLv-4、AAV CLv-6、AAV CLv-8、AAV CLv-D1、AAV CLv-D2、AA

V CLv-D3、AAV CLv-D4、AAV CLv-D5、AAV CLv-D6、AAV CLv-D7、AAV CLv-D8、AAV CLv-E1、AAV CLv-K1、AAV CLv-K3、AAV CLv-K6、AAV CLv-L4、AAV CLv-L5、AAV CLv-L6、AAV CLv-M1、AAV CLv-M11、AAV CLv-M2、AAV CLv-M5、AAV CLv-M6、AAV CLv-M7、AAV CLv-M8、AAV CLv-M9、AAV CLv-R1、AAV CLv-R2、AAV CLv-R3、AAV CLv-R4、AAV CLv-R5、AAV CLv-R6、AAV CLv-R7、AAV CLv-R8、AAV CLv-R9、AAV CSp-1、AAV CSp-10、AAV CSp-11、AAV CSp-2、AAV CSp-3、AAV CSp-4、AAV CSp-6、AAV CSp-7、AAV CSp-8、AAV CSp-8.10、AAV CSp-8.2、AAV CSp-8.4、AAV CSp-8.5、AAV CSp-8.6、AAV CSp-8.7、AAV CSp-8.8、AAV CSp-8.9、AAV CSp-9、AAV. hu. 48R3、AAV. VR-355、AAV3B、AAV4、AAV5、AAVF1/HSC1、AAVF11/HSC11、AAVF12/HSC12、AAVF13/HSC13、AAVF14/HSC14、AAVF15/HSC15、AAVF16/HSC16、AAVF17/HSC17、AAVF2/HSC2、AAVF3/HSC3、AAVF4/HSC4、AAVF5/HSC5、AAVF6/HSC6、AAVF7/HSC7、AAVF8/HSC8、AAVF9/HSC9、PHP. B (AAV-PHP. B)、PHP. A (AAV. PHP. A)、G2B-26、G2B-13、TH1. 1-32、TH1. 1-35、AAVPHP. B2、AAVPHP. B3、AAVPHP. N/PHP. B-DGT、AAVPHP. B-EST、AAVPHP. B-GGT、AAVPHP. B-ATP、AAVPHP. B-ATT-T、AAVPHP. B-DGT-T、AAVPHP. B-GGT-T、AAVPHP. B-SGS、AAVPHP. B-AQP、AAVPHP. B-QQP、AAVPHP. B-SNP(3)、AAVPHP. B-SNP、AAVPHP. B-QGT、AAVPHP. B-NQT、AAVPHP. B-EGS、AAVPHP. B-SGN、AAVPHP. B-EGT、AAVPHP. B-DST、AAVPHP. B-DST、AAVPHP. B-STP、AAVPHP. B-PQP、AAVPHP. B-SQP、AAVPHP. B-QLP、AAVPHP. B-TMP、AAVPHP. B-TTP、AAVPHP. S/G2A12、AAVG2A15/G2A3、AAVG2B4、および/またはAAVG2B5、ならびにそれらのバリエーションからなる群から選択されるカプシド血清型を含む、請求項11に記載の組換えAAVウイルス。

【請求項13】

前記カプシド血清型がAAV2である、請求項12に記載の組換えAAVウイルス。

【請求項14】

前記カプシド血清型がAAVrh10である、請求項12に記載の組換えAAVウイルス。

【請求項15】

前記カプシド血清型がAAV9(hu14)である、請求項12に記載の組換えAAVウイルス。

【請求項16】

前記カプシド血清型はAAV-DJである、請求項12に記載の組換えAAVウイルス。

【請求項17】

前記カプシド血清型はAAV9.47である、請求項12に記載の組換えAAVウイルス。

【請求項18】

前記カプシド血清型はAAV-DJ8である、請求項12に記載の組換えAAVウイルス。

ス。

【請求項 19】

前記 A A D C 配列領域が、配列番号 979 に対して少なくとも 99% 同一性を有する、請求項 1 に記載の A A D C ポリヌクレオチド。

【請求項 20】

アデノ随伴ウイルス (A A V) 粒子を含む医薬組成物であって、前記 A A V 粒子が、A A V カプシドおよびベクターゲノムを含み、前記ベクターゲノムが、配列番号 900 に対して少なくとも 95% 同一性を有する少なくとも 1 つの A A D C 配列領域を含む、医薬組成物。

【請求項 21】

前記 A A D C 配列領域は、配列番号 979 に対して少なくとも 99% 同一性を有する、請求項 20 に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

前記 A A V 粒子の少なくとも 70% はベクターゲノムを含有する、請求項 20 に記載の医薬組成物。

【請求項 23】

対象のジスキネジアの期間を低減する方法であって、請求項 20 ~ 22 のいずれか一項に記載の医薬組成物を前記対象に投与する工程を含む方法。

【請求項 24】

前記ジスキネジアの期間の減少が、オフタイムおよび運動機能変動の少なくとも 30% の改善によって示される、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 25】

前記改善が少なくとも 6 時間継続する、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 26】

前記対象がパーキンソン病を有する、請求項 23 ~ 26 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 27】

対象の睡眠覚醒サイクルを改善する方法であって、請求項 20 ~ 22 のいずれか一項に記載の医薬組成物を前記対象に投与する工程を含む方法。

【請求項 28】

前記対象の急速眼球運動 (R E M) 睡眠の量が、前記医薬組成物の投与前の前記対象の R E M 睡眠の量と比較して減少する、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 29】

前記対象の非 R E M (N R E M) 睡眠の量が、前記医薬組成物の投与前の前記対象の R E M 睡眠の量と比較して増加する、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 30】

前記対象がパーキンソン病を有する、請求項 27 ~ 29 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 31】

対象の睡眠障害を治療する方法であって、請求項 20 ~ 22 のいずれか一項に記載の医薬組成物を前記対象に投与する工程を含む方法。

【請求項 32】

前記睡眠障害は不眠症である、請求項 31 に記載の方法。

【請求項 33】

前記対象はパーキンソン病を有する、請求項 31 または 32 に記載の方法。

【請求項 34】

対象の A A D C タンパク質のレベルを増加させる方法であって、請求項 20 ~ 22 のいずれか一項に記載の医薬組成物を投与する工程を含む方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、パーキンソン病の治療に使用するための組成物、特に核酸分子、例えば A A

10

20

30

40

50

D Cをコードするポリヌクレオチドに関する。一部の実施形態では、かかるA A D C ポリヌクレオチドは、組換えアデノ随伴ウイルス (A A V) によりコードされてもよく、またはその内部に存在してもよい。

【背景技術】

【0002】

芳香族L-アミノ酸デカルボキシラーゼ (A A D C) は、ドーパミンおよびセロトニンの合成に関与するホモ二量体ピリドキサルリン酸依存性酵素である。コード化タンパク質は、L-3, 4-ジヒドロキシフェニルアラニン (L-D O P Aまたはレボドーパ) のドーパミンへの、L-5-ヒドロキシトリプトファンのセロトニンへの、およびL-トリプトファンのトリプタミンへの脱炭酸を触媒する。この遺伝子の欠損は芳香族L-アミノ酸デカルボキシラーゼ欠損 (A A D C D) の原因であり、このA A D C Dは、重度の運動機能障害および自律神経機能障害をもたらすセロトニンおよびカテコールアミン複合欠損につながる神経伝達物質代謝の先天性異常である。

【0003】

パーキンソン病 (P D) は、感覚および運動症状を生じさせる中枢神経系 (C N S) の進行性神経変性疾患である。ドーパミン置換 (すなわち、レボドーパ) は、P Dの運動障害の標準的薬物療法である。しかしながら、ドーパミン療法の利益は、部分的には、ドーパミン生成細胞が徐々に死滅し、それに応じてA A D C活性が失われるため、経時的に顕著でなくなってしまう。更に、高用量ドーパミンの全身性投与は、中脳辺縁系のドーパミン作用性刺激に起因する、運動能力の変動、ジスキネジア、および幻覚などの副作用を併発する。ドーパミン作用性機能を回復させ、かつ副作用を最小限に抑える1つの戦略は、A A D CをC N Sの標的領域に直接送達する遺伝子療法の使用である。

【0004】

アデノ随伴ウイルス (A A V) は、その遺伝子発現が長期にわたること、ヘルパーウイルス無しでは自律的に複製することができないこと、分裂および非分裂細胞に形質導入することができること、および野生型感染に由来する病原性を欠如することにより、遺伝子療法の魅力的なベクターとして出現している (例えば、非特許文献1を参照)。A A Vは、ディペンドウイルス (D e p e n d o v i r u s) 属に属するヘルパー依存性D N Aパルボウイルスである。

【0005】

本発明は、パーキンソン病の治療における遺伝子療法のための、全長A A D Cタンパク質をコードするドーパカルボキシラーゼ (「D D C」) 遺伝子配列を含むA A V由来ベクターとともに使用のためのかかる向上した核酸コンストラクト、例えばポリヌクレオチドを提供する。

【0006】

本明細書に記載される核酸コンストラクトは、D D C遺伝子配列付近に位置する、各々または両方がA A Vに由来してもよい少なくとも5'-I T Rおよび3'-I T R、ならびに遺伝子発現およびクローン選択に必要な追加成分を含む。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】ハダチェク (H a d a c z e k) ら著、モレキュラー・セラピー (M o l . T h e r .) 、18巻 (8号)、p. 1458~1461、2010年8月

【発明の概要】

【0008】

本明細書には、A A D Cポリヌクレオチドを設計、調製、製造および／または製剤化するための組成物、方法、プロセス、キットおよびデバイスが記載される。

一部の実施形態において、かかるA A D Cポリヌクレオチドは、プラスミドまたはベクターまたは組換えアデノ随伴ウイルス (A A V) によりコードされてもよくまたはその内部に含有されていてもよい。

10

20

30

40

50

【0009】

本発明の種々の実施形態の詳細が下記の説明に示される。本発明の他の特徴、目的、および利点は、説明から、および特許請求の範囲から明らかになるであろう。

前出の目的、特徴、および利点ならびに他の目的、特徴、および利点は、付属の図面において例示される、本発明の特定の実施形態についての以下の説明から明らかになるであろう。図面は、必ずしも縮尺通りではなく、本発明の多様な実施形態についての原理を例示することに強調を置いている。

【図面の簡単な説明】

【0010】

【図1】本発明のウイルスゲノムの概略図。

10

【発明を実施するための形態】

【0011】

I. 本発明の組成物

アデノ随伴ウイルス(AAV)およびAAV粒子

パルボウイルス科のウイルスは、一本鎖DNAゲノムによって特徴付けられる小型非エンベロープ二十面体カプシドウイルスである。パルボウイルス科ウイルスは、2つの亜科：脊椎動物に感染するパルボウイルス亜科および無脊椎動物に感染するデンスウイルス亜科で構成される。このウイルスファミリーは、その構造が比較的で単純であり、標準的分子生物学技法を使用して容易に操られるため、生物学的ツールとして有用である。ウイルスのゲノムは、所望のペイロードが担持されているかまたは所望のペイロードを発現もしくは送達するように操作されている機能的組換えウイルスまたはウイルス粒子をアセンブリするための最低限の成分を含有するように修飾することができ、所望のペイロードを、標的細胞、組織、臓器、または生物に送達することができる。

20

【0012】

パルボウイルスおよびパルボウイルス科の他のメンバーは、ケネス I. ベルン(Kenneth I. Berns)、「パルボウイルス科：ウイルスおよびそれらの複製(The Viruses and Their Replication)」、フィールズ・バイロロジー(FIELDS VIROLOGY)(第3版、1996年)の第69章に概説されている。その内容は全体として参照により援用される。

【0013】

30

パルボウイルス科は、限定はされないが、ヒト、霊長類、ウシ、イヌ、ウマ、およびヒツジ種を含む脊椎動物宿主において複製可能なアデノ随伴ウイルス(AAV)を含むディペンドウイルス属を含む。

【0014】

ベクターゲノムは、およそ5,000ヌクレオチド(nt)長の線形一本鎖DNA(ssDNA)分子である。AAVウイルスゲノムは、ペイロード領域および少なくとも1つの末端逆位配列(ITR)またはITR領域を含み得る。ITRは、伝統的には、非構造タンパク質(Rep遺伝子によってコードされる)および構造タンパク質(カプシド遺伝子またはCap遺伝子によってコードされる)のコードヌクレオチド配列に隣接する。理論によって束縛されることを望むものではないが、AAVウイルスゲノムは、典型的には、2つのITR配列を含む。ベクターゲノムは、エネルギー的に安定した二本鎖領域を形成するssDNAの5'末端および3'末端の自己相補的な末端145ntによって規定される特徴的なT形ヘアピン構造を含む。二本鎖ヘアピン構造は、限定はされないが、宿主ウイルス複製細胞の内因性DNAポリメラーゼ複合体のプライマーとして機能することによってDNA複製の起点として働くことを含む、複数の機能を含む。

40

【0015】

コード化異種性ペイロードに加えて、AAV粒子は、全体または一部が、任意の天然に存在するおよび／または組換えのAAV血清型ヌクレオチド配列または変異体のウイルスゲノムを含み得る。AAVバリエーションは、概して物理的および機能的等価物であるコンストラクトを産生し、同様の機序によって複製し、および同様の機序によってアセンブルす

50

るように、核酸レベル（ゲノムまたはカプシド）およびアミノ酸レベル（カプシド）において有意に相同性である配列を有し得る。チオリニ（Chiorini）ら著、ジャーナル・オブ・バイロロジー（J. Vir.）、第71巻、p. 6823～33（1997年）；スリバスタバ（Srivastava）ら著、ジャーナル・オブ・バイロロジー（J. Vir.）、第45巻、p. 555～64（1983年）；チオリニ（Chiorini）ら著、ジャーナル・オブ・バイロロジー（J. Vir.）、第73巻、p. 1309～1319（1999年）；ラトリッジ（Rutledge）ら著、ジャーナル・オブ・バイロロジー（J. Vir.）、第72巻、p. 309～319（1998年）；およびウー（Wu）ら著、ジャーナル・オブ・バイロロジー（J. Vir.）、第74巻、p. 8635～47（2000年）。これらの各々の内容は、本明細書において全体として参照により援用される。

10

【0016】

一実施形態において、本発明のAAV粒子は、複製欠損型である組換えAAV粒子であり、それらのウイルスゲノム内に機能的RepおよびCapタンパク質をコードする配列を欠如する。これらの欠損AAV粒子は、ほとんどのまたは全ての親コード配列を欠如してもよく、本質的に、1つまたは2つのAAV ITR配列および細胞、組織、臓器または生物に送達するための目的の核酸のみを有していてもよい。

【0017】

一実施形態において、本発明のAAV粒子のウイルスゲノムは、そこにコードされたコード配列の複製、転写および翻訳を提供する少なくとも1つの制御エレメントを含む。コード配列が適切な宿主細胞中で複製、転写および／または翻訳されることが可能である限り、制御エレメントは全てが常に存在する必要があるわけではない。発現制御エレメントの非限定的な例としては、転写開始および／もしくは終結のための配列、プロモータおよび／もしくはエンハンサー配列、スプライシングおよびポリアデニル化シグナルなどの効率的RNAプロセッシングシグナル、細胞質mRNAを安定させる配列、翻訳有効性を増強する配列（例えば、コザックコンセンサス配列）、タンパク質安定性を増強する配列、ならびに／またはタンパク質プロセッシングおよび／もしくは分泌を増強する配列が挙げられる。

20

【0018】

本発明によれば、療法および／または診断に使用されるAAV粒子は、目的の核酸ペイロードまたはカーゴの形質導入に必要な最低限の成分へと純化または縮小されているウイルスを含む。このように、AAV粒子は、野生型ウイルスに見られる有害な複製および／または組み込み特徴を欠きながらも、特異的送達媒体として操作される。

30

【0019】

本発明のAAV粒子は、組換え的に産生されてもよく、アデノ随伴ウイルス（AAV）親または参照配列に基づいていてもよい。本明細書で使用されるとき、「ベクター」は、本明細書に記載される核酸などの異種分子を輸送し、形質導入し、またはその他担体として働く任意の分子または部分を意味する。

【0020】

一本鎖AAV粒子（例えば、ssAAV）に加えて、本発明はまた、自己相補的AAV（scAAV）粒子も提供する。scAAV粒子は、共にアニーリングして二本鎖DNAを形成するDNA鎖を含有する。第2鎖の合成をスキップすることにより、scAAVは、細胞において迅速に発現することが可能である。

40

【0021】

一実施形態において、本発明のAAV粒子はscAAVである。

一実施形態において、本発明のAAV粒子はssAAVである。

AAV粒子を作製および／または修飾する方法は、シュードタイプAAV粒子など、当該技術分野において開示されている（国際公開第200028004号パンフレット、同第200123001号パンフレット、同第2004112727号パンフレット、同第2005005610号パンフレットおよび同第2005072364号パンフレット、

50

これらの各々の内容は全体として参照により本明細書に援用される)。

【0022】

AAV粒子は、送達効率が增強されるように修飾されてもよい。かかる修飾されたAAV粒子は、効率的にパッケージングすることができ、高頻度でおよび最低限の毒性で標的細胞への感染を成功させるために使用することができる。一部の実施形態において、AAV粒子のカプシドは、米国特許出願公開第20130195801号明細書に記載される方法に従って操作される。この内容は、本明細書において全体として参照によって援用される。

【0023】

一実施形態において、本発明のポリペプチドをコードするペイロード領域を含むAAV粒子は、哺乳類細胞に導入することができる。

AAV血清型

本発明のAAV粒子は任意の天然または組換えAAV血清型を含んでもよく、またはそれに由来してもよい。本発明によれば、AAV粒子は以下のいずれか、PHP、B、PHP、A、AAV1、AAV2、AAV2G9、AAV3、AAV3a、AAV3b、AAV3-3、AAV4、AAV4-4、AAV5、AAV6、AAV6.1、AAV6.2、AAV6.1.2、AAV7、AAV7.2、AAV8、AAV9、AAV9.11、AAV9.13、AAV9.16、AAV9.24、AAV9.45、AAV9.47、AAV9.61、AAV9.68、AAV9.84、AAV9.9、AAV10、AAV11、AAV12、AAV16.3、AAV24.1、AAV27.3、AAV42.12、AAV42-1b、AAV42-2、AAV42-3a、AAV42-3b、AAV42-4、AAV42-5a、AAV42-5b、AAV42-6b、AAV42-8、AAV42-10、AAV42-11、AAV42-12、AAV42-13、AAV42-15、AAV42-aa、AAV43-1、AAV43-12、AAV43-20、AAV43-21、AAV43-23、AAV43-25、AAV43-5、AAV44.1、AAV44.2、AAV44.5、AAV223.1、AAV223.2、AAV223.4、AAV223.5、AAV223.6、AAV223.7、AAV1-7/rh.48、AAV1-8/rh.49、AAV2-15/rh.62、AAV2-3/rh.61、AAV2-4/rh.50、AAV2-5/rh.51、AAV3.1/hu.6、AAV3.1/hu.9、AAV3-9/rh.52、AAV3-11/rh.53、AAV4-8/rh.64、AAV4-9/rh.54、AAV4-19/rh.55、AAV5-3/rh.57、AAV5-22/rh.58、AAV7.3/hu.7、AAV16.8/hu.10、AAV16.12/hu.11、AAV29.3/bb.1、AAV29.5/bb.2、AAV106.1/hu.37、AAV114.3/hu.40、AAV127.2/hu.41、AAV127.5/hu.42、AAV128.3/hu.44、AAV130.4/hu.48、AAV145.1/hu.53、AAV145.5/hu.54、AAV145.6/hu.55、AAV161.10/hu.60、AAV161.6/hu.61、AAV33.12/hu.17、AAV33.4/hu.15、AAV33.8/hu.16、AAV52/hu.19、AAV52.1/hu.20、AAV58.2/hu.25、AAVA3.3、AAVA3.4、AAVA3.5、AAVA3.7、AAVC1、AAVC2、AAVC5、AAV-DJ、AAV-DJ8、AAVF3、AAVF5、AAVH2、AAVrh.72、AAVhu.8、AAVrh.68、AAVrh.70、AAVpi.1、AAVpi.3、AAVpi.2、AAVrh.60、AAVrh.44、AAVrh.65、AAVrh.55、AAVrh.47、AAVrh.69、AAVrh.45、AAVrh.59、AAVhu.12、AAVH6、AAVLK03、AAVH-1/hu.1、AAVH-5/hu.3、AAVLG-10/rh.40、AAVLG-4/rh.38、AAVLG-9/hu.39、AAVN721-8/rh.43、AAVCh.5、AAVCh.5R1、AAVcy.2、AAVcy.3、AAVcy.4、AAVcy.5、AAVCy.5R1、AAVCy.5R2、AAVCy.5R3、AAVCy.5R4、AAV

10

20

30

40

50

cy. 6、AAVhu. 1、AAVhu. 2、AAVhu. 3、AAVhu. 4、AAVhu. 5、AAVhu. 6、AAVhu. 7、AAVhu. 9、AAVhu. 10、AAVhu. 11、AAVhu. 13、AAVhu. 15、AAVhu. 16、AAVhu. 17、AAVhu. 18、AAVhu. 20、AAVhu. 21、AAVhu. 22、AAVhu. 23. 2、AAVhu. 24、AAVhu. 25、AAVhu. 27、AAVhu. 28、AAVhu. 29、AAVhu. 29R、AAVhu. 31、AAVhu. 32、AAVhu. 34、AAVhu. 35、AAVhu. 37、AAVhu. 39、AAVhu. 40、AAVhu. 41、AAVhu. 42、AAVhu. 43、AAVhu. 44、AAVhu. 44R1、AAVhu. 44R2、AAVhu. 44R3、AAVhu. 45、AAVhu. 46、AAVhu. 47、AAVhu. 48、AAVhu. 48R1、AAVhu. 48R2、AAVhu. 48R3、AAVhu. 49、AAVhu. 51、AAVhu. 52、AAVhu. 54、AAVhu. 55、AAVhu. 56、AAVhu. 57、AAVhu. 58、AAVhu. 60、AAVhu. 61、AAVhu. 63、AAVhu. 64、AAVhu. 66、AAVhu. 67、AAVhu. 14/9、AAVhu. t 19、AAVrh. 2、AAVrh. 2R、AAVrh. 8、AAVrh. 8R、AAVrh. 10、AAVrh. 12、AAVrh. 13、AAVrh. 13R、AAVrh. 14、AAVrh. 17、AAVrh. 18、AAVrh. 19、AAVrh. 20、AAVrh. 21、AAVrh. 22、AAVrh. 23、AAVrh. 24、AAVrh. 25、AAVrh. 31、AAVrh. 32、AAVrh. 33、AAVrh. 34、AAVrh. 35、AAVrh. 36、AAVrh. 37、AAVrh. 37R2、AAVrh. 38、AAVrh. 39、AAVrh. 40、AAVrh. 46、AAVrh. 48、AAVrh. 48. 1、AAVrh. 48. 1. 2、AAVrh. 48. 2、AAVrh. 49、AAVrh. 51、AAVrh. 52、AAVrh. 53、AAVrh. 54、AAVrh. 56、AAVrh. 57、AAVrh. 58、AAVrh. 61、AAVrh. 64、AAVrh. 64R1、AAVrh. 64R2、AAVrh. 67、AAVrh. 73、AAVrh. 74、AAVrh8R、AAVrh8R A586R突然変異体、AAVrh8R R533A突然変異体、AAAV、BAAV、ヤギAAV、ウシAAV、ヒツジAAV、AAVhE1. 1、AAVhEr1. 5、AAVhEr1. 14、AAVhEr1. 8、AAVhEr1. 16、AAVhEr1. 18、AAVhEr1. 35、AAVhEr1. 7、AAVhEr1. 36、AAVhEr2. 29、AAVhEr2. 4、AAVhEr2. 16、AAVhEr2. 30、AAVhEr2. 31、AAVhEr2. 36、AAVhEr1. 23、AAVhEr3. 1、AAV2. 5T、AAV-PAEC、AAV-LK01、AAV-LK02、AAV-LK03、AAV-LK04、AAV-LK05、AAV-LK06、AAV-LK07、AAV-LK08、AAV-LK09、AAV-LK10、AAV-LK11、AAV-LK12、AAV-LK13、AAV-LK14、AAV-LK15、AAV-LK16、AAV-LK17、AAV-LK18、AAV-LK19、AAV-PAEC2、AAV-PAEC4、AAV-PAEC6、AAV-PAEC7、AAV-PAEC8、AAV-PAEC11、AAV-PAEC12、AAV-2-pre-miRNA-101、AAV-8h、AAV-8b、AAV-h、AAV-b、AAV SM 10-2、AAVシャッフル100-1、AAVシャッフル100-3、AAVシャッフル100-7、AAVシャッフル10-2、AAVシャッフル10-6、AAVシャッフル10-8、AAVシャッフル100-2、AAV SM 10-1、AAV SM 10-8、AAV SM 100-3、AAV SM 100-10、BNP61 AAV、BNP62 AAV、BNP63 AAV、AAVrh. 50、AAVrh. 43、AAVrh. 62、AAVrh. 48、AAVhu. 19、AAVhu. 11、AAVhu. 53、AAV4-8/rh. 64、AAVLG-9/hu. 39、AAV54. 5/hu. 23、AAV54. 2/hu. 22、AAV54. 7/hu. 24、AAV54. 1/hu. 21、AAV54. 4R/hu. 27、AAV46. 2/hu. 28、AAV46. 6/hu. 29、AAV128. 1/hu. 43、トゥルータイプAAV (ttAAV)、U

PENN AAV10、ジャパニーズAAV10血清型、AAV CBr-7.1、AAV CBr-7.10、AAV CBr-7.2、AAV CBr-7.3、AAV CBr-7.4、AAV CBr-7.5、AAV CBr-7.7、AAV CBr-7.8、AAV CBr-B7.3、AAV CBr-B7.4、AAV CBr-E1、AAV CBr-E2、AAV CBr-E3、AAV CBr-E4、AAV CBr-E5、AAV CBr-e5、AAV CBr-E6、AAV CBr-E7、AAV CBr-E8、AAV CHt-1、AAV CHt-2、AAV CHt-3、AAV CHt-6.1、AAV CHt-6.10、AAV CHt-6.5、AAV CHt-6.6、AAV CHt-6.7、AAV CHt-6.8、AAV CHt-P1、AAV CHt-P2、AAV CHt-P5、AAV CHt-P6、AAV CHt-P8、AAV CHt-P9、AAV CKd-1、AAV CKd-10、AAV CKd-2、AAV CKd-3、AAV CKd-4、AAV CKd-6、AAV CKd-7、AAV CKd-8、AAV CKd-B1、AAV CKd-B2、AAV CKd-B3、AAV CKd-B4、AAV CKd-B5、AAV CKd-B6、AAV CKd-B7、AAV CKd-B8、AAV CKd-H1、AAV CKd-H2、AAV CKd-H3、AAV CKd-H4、AAV CKd-H5、AAV CKd-H6、AAV CKd-N3、AAV CKd-N4、AAV CKd-N9、AAV CLg-F1、AAV CLg-F2、AAV CLg-F3、AAV CLg-F4、AAV CLg-F5、AAV CLg-F6、AAV CLg-F7、AAV CLg-F8、AAV CLv-1、AAV CLv1-1、AAV CLv1-10、AAV CLv1-2、AAV CLv1-12、AAV CLv1-3、AAV CLv1-13、AAV CLv1-4、AAV CLv1-7、AAV CLv1-8、AAV CLv1-9、AAV CLv-2、AAV CLv-3、AAV CLv-4、AAV CLv-6、AAV CLv-8、AAV CLv-D1、AAV CLv-D2、AAV CLv-D3、AAV CLv-D4、AAV CLv-D5、AAV CLv-D6、AAV CLv-D7、AAV CLv-D8、AAV CLv-E1、AAV CLv-K1、AAV CLv-K3、AAV CLv-K6、AAV CLv-L4、AAV CLv-L5、AAV CLv-L6、AAV CLv-M1、AAV CLv-M11、AAV CLv-M2、AAV CLv-M5、AAV CLv-M6、AAV CLv-M7、AAV CLv-M8、AAV CLv-M9、AAV CLv-R1、AAV CLv-R2、AAV CLv-R3、AAV CLv-R4、AAV CLv-R5、AAV CLv-R6、AAV CLv-R7、AAV CLv-R8、AAV CLv-R9、AAV CSp-1、AAV CSp-10、AAV CSp-11、AAV CSp-2、AAV CSp-3、AAV CSp-4、AAV CSp-6、AAV CSp-7、AAV CSp-8、AAV CSp-8.10、AAV CSp-8.2、AAV CSp-8.4、AAV CSp-8.5、AAV CSp-8.6、AAV CSp-8.7、AAV CSp-8.8、AAV CSp-8.9、AAV CSp-9、AAV. hu. 48R3、AAV. VR-355、AAV3B、AAV4、AAV5、AAVF1/HSC1、AAVF11/HSC11、AAVF12/HSC12、AAVF13/HSC13、AAVF14/HSC14、AAVF15/HSC15、AAVF16/HSC16、AAVF17/HSC17、AAVF2/HSC2、AAVF3/HSC3、AAVF4/HSC4、AAVF5/HSC5、AAVF6/HSC6、AAVF7/HSC7、AAVF8/HSC8、AAVF9/HSC9、PHP. B (AAV-PHP. B)、PHP. A (AAV. PHP. A)、G2B-26、G2B-13、TH1.1-32、TH1.1-35、AAVPHP. B2、AAVPHP. B3、AAVPHP. N/PHP. B-DGT、AAVPHP. B-EST、AAVPHP. B-GGT、AAVPHP. B-ATP、AAVPHP. B-ATT-T、AAVPHP. B-DGT-T、AAVPHP. B-GGT-T、AAVPHP. B-SGS、AAVPHP. B-AQP、AAVPHP. B-QQP、AAVPHP. B

－SNP (3)、AAVPHP. B－SNP、AAVPHP. B－QGT、AAVPHP. B－NQT、AAVPHP. B－EGS、AAVPHP. B－SGN、AAVPHP. B－EGT、AAVPHP. B－DST、AAVPHP. B－DST、AAVPHP. B－STP、AAVPHP. B－PQP、AAVPHP. B－SQP、AAVPHP. B－QLP、AAVPHP. B－TMP、AAVPHP. B－TTP、AAVPHP. S/G 2A12、AAVG2A15/G2A3、AAVG2B4、および／またはAAVG2B5、ならびにそれらのバリエーションから選択される血清型を利用してもよく、またはそれをベースとしてもよい。

【0024】

一部の実施形態において、AAV血清型は、限定はされないが、野生型AAV1、AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10、AAV11、AAV12、およびそれらのハイブリッドのY252F、Y272F、Y444F、Y500F、Y700F、Y704F、Y730F、Y275F、Y281F、Y508F、Y576F、Y612G、Y673F、およびY720Fなどの、米国特許出願公開第20160361439号明細書（その内容は本明細書において全体として参照により援用される）に記載されるとおりの修飾であってもよくまたはそれを有してもよい。

【0025】

一部の実施形態において、AAV血清型は、限定はされないが、AAV6（米国特許第9546112号明細書の配列番号4）、AAV1（米国特許第9546112号明細書の配列番号6）、AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV7、AAV9、AAV10またはAAV11またはそれらの誘導体の配列における、F129L、D418E、K531E、L584F、V598AおよびH642N突然変異の少なくとも2つ、しかしながら全てではないものなど、米国特許第9546112号明細書（その内容は本明細書において全体として参照により援用される）に記載されるとおりの突然変異であってもよくまたはそれを有してもよい。更に別の実施形態において、AAV血清型は、K531E突然変異を含むAAV6配列（米国特許第9546112号明細書の配列番号5）であってもよくまたはそれを有してもよい。

【0026】

一部の実施形態において、AAV血清型は、限定はされないが、別のアミノ酸、好ましくはフェニルアラニン残基に置換された、好ましくは、AAV1（米国特許出願公開第20130224836号明細書の配列番号2）の252、273、445、701、705および731位の表面露出チロシン残基の少なくとも1つなど、米国特許出願公開第20130224836号明細書（その内容は本明細書において全体として参照により援用される）に記載されるとおりの、AAV1配列における突然変異であってもよくまたはそれを有してもよい。一実施形態において、AAV血清型は、限定はされないが、別のアミノ酸、好ましくはフェニルアラニン残基に置換された、好ましくは、AAV2（米国特許出願公開第20130224836号明細書の配列番号4）の252、272、444、500、700、704および730位の表面露出チロシン残基の少なくとも1つなど、AAV9配列における突然変異であってもよくまたはそれを有してもよい。一実施形態において、AAV9（米国特許出願公開第20130224836号明細書の配列番号6）の446位のチロシン残基は、フェニルアラニン残基に置換されている。

【0027】

一部の実施形態において、血清型は、本明細書において全体として参照により援用される国際公開第2016130589号パンフレットに記載されるとおりのAAV2またはそのバリエーションであってもよい。AAV2のアミノ酸配列は、N587A、E548A、またはN708A突然変異を含み得る。一実施形態において、任意のAAVのアミノ酸配列は、V708K突然変異を含み得る。

【0028】

一部の実施形態において、AAV血清型は、限定はされないが、AAV1（米国特許出

10

20

30

40

50

願公開第20030138772号明細書の配列番号6および64)、AAV2(米国特許出願公開第20030138772号明細書の配列番号7および70)、AAV3(米国特許出願公開第20030138772号明細書の配列番号8および71)、AAV4(米国特許出願公開第20030138772号明細書の配列番号63)、AAV5(米国特許出願公開第20030138772号明細書の配列番号114)、AAV6(米国特許出願公開第20030138772号明細書の配列番号65)、AAV7(米国特許出願公開第20030138772号明細書の配列番号1~3)、AAV8(米国特許出願公開第20030138772号明細書の配列番号4および95)、AAV9(米国特許出願公開第20030138772号明細書の配列番号5および100)、AAV10(米国特許出願公開第20030138772号明細書の配列番号117)、AAV11(米国特許出願公開第20030138772号明細書の配列番号118)、AAV12(米国特許出願公開第20030138772号明細書の配列番号119)、AAVrh10(米国特許出願公開第20030138772号明細書の配列番号81のアミノ酸1~738)、AAV16.3(米国特許出願公開第20030138772号明細書配列番号10)、AAV29.3/bb.1(米国特許出願公開第20030138772号明細書配列番号11)、AAV29.4(米国特許出願公開第20030138772号明細書配列番号12)、AAV29.5/bb.2(米国特許出願公開第20030138772号明細書配列番号13)、AAV1.3(米国特許出願公開第20030138772号明細書配列番号14)、AAV13.3(米国特許出願公開第20030138772号明細書配列番号15)、AAV24.1(米国特許出願公開第20030138772号明細書配列番号16)、AAV27.3(米国特許出願公開第20030138772号明細書配列番号17)、AAV7.2(米国特許出願公開第20030138772号明細書配列番号18)、AAVC1(米国特許出願公開第20030138772号明細書配列番号19)、AAVC3(米国特許出願公開第20030138772号明細書配列番号20)、AAVC5(米国特許出願公開第20030138772号明細書配列番号21)、AAVF1(米国特許出願公開第20030138772号明細書配列番号22)、AAVF3(米国特許出願公開第20030138772号明細書配列番号23)、AAVF5(米国特許出願公開第20030138772号明細書配列番号24)、AAVH6(米国特許出願公開第20030138772号明細書配列番号25)、AAVH2(米国特許出願公開第20030138772号明細書配列番号26)、AAV42-8(米国特許出願公開第20030138772号明細書配列番号27)、AAV42-15(米国特許出願公開第20030138772号明細書配列番号28)、AAV42-5b(米国特許出願公開第20030138772号明細書配列番号29)、AAV42-1b(米国特許出願公開第20030138772号明細書配列番号30)、AAV42-13(米国特許出願公開第20030138772号明細書配列番号31)、AAV42-3a(米国特許出願公開第20030138772号明細書配列番号32)、AAV42-4(米国特許出願公開第20030138772号明細書配列番号33)、AAV42-5a(米国特許出願公開第20030138772号明細書配列番号34)、AAV42-10(米国特許出願公開第20030138772号明細書配列番号35)、AAV42-3b(米国特許出願公開第20030138772号明細書配列番号36)、AAV42-11(米国特許出願公開第20030138772号明細書配列番号37)、AAV42-6b(米国特許出願公開第20030138772号明細書配列番号38)、AAV43-1(米国特許出願公開第20030138772号明細書配列番号39)、AAV43-5(米国特許出願公開第20030138772号明細書配列番号40)、AAV43-12(米国特許出願公開第20030138772号明細書配列番号41)、AAV43-20(米国特許出願公開第20030138772号明細書配列番号42)、AAV43-21(米国特許出願公開第20030138772号明細書配列番号43)、AAV43-23(米国特許出願公開第20030138772号明細書配列番号44)、AAV43-25(米国特許出願公開第20030138772号明細書配列番号45)、AAV44.1(米国特許出願公開第2003013877

2号明細書配列番号46)、AAV44.5(米国特許出願公開第2003013877
2号明細書配列番号47)、AAV223.1(米国特許出願公開第200301387
72号明細書配列番号48)、AAV223.2(米国特許出願公開第20030138
772号明細書配列番号49)、AAV223.4(米国特許出願公開第2003013
8772号明細書配列番号50)、AAV223.5(米国特許出願公開第200301
38772号明細書配列番号51)、AAV223.6(米国特許出願公開第20030
138772号明細書配列番号52)、AAV223.7(米国特許出願公開第2003
0138772号明細書配列番号53)、AAVA3.4(米国特許出願公開第2003
0138772号明細書配列番号54)、AAVA3.5(米国特許出願公開第2003
0138772号明細書配列番号55)、AAVA3.7(米国特許出願公開第2003
0138772号明細書配列番号56)、AAVA3.3(米国特許出願公開第2003
0138772号明細書配列番号57)、AAV42.12(米国特許出願公開第200
30138772号明細書配列番号58)、AAV44.2(米国特許出願公開第200
30138772号明細書配列番号59)、AAV42-2(米国特許出願公開第200
30138772号明細書配列番号9)、またはそれらのバリエーションなど、米国特許出願
公開第20030138772号明細書(この内容は本明細書において全体として参照に
より援用される)に記載されたとおりの配列であってもよく、またはそれを有してもよい
。

10

【0029】

一部の実施形態において、AAV血清型は、限定はされないが、AAV2(米国特許出
願公開第20150159173号明細書の配列番号7および23)、rh20(米国特
許出願公開第20150159173号明細書の配列番号1)、rh32/33(米国特
許出願公開第20150159173号明細書の配列番号2)、rh39(米国特許出願
公開第20150159173号明細書の配列番号3、20および36)、rh46(米
国特許出願公開第20150159173号明細書の配列番号4および22)、rh73
(米国特許出願公開第20150159173号明細書の配列番号5)、rh74(米国
特許出願公開第20150159173号明細書の配列番号6)、AAV6.1(米国特
許出願公開第20150159173号明細書の配列番号29)、rh.8(米国特許出
願公開第20150159173号明細書の配列番号41)、rh.48.1(米国特許
出願公開第20150159173号明細書の配列番号44)、hu.44(米国特許出
願公開第20150159173号明細書の配列番号45)、hu.29(米国特許出願
公開第20150159173号明細書の配列番号42)、hu.48(米国特許出願公
開第20150159173号明細書の配列番号38)、rh54(米国特許出願公開第
20150159173号明細書の配列番号49)、AAV2(米国特許出願公開第20
150159173号明細書の配列番号7)、cy.5(米国特許出願公開第20150
159173号明細書の配列番号8および24)、rh.10(米国特許出願公開第20
150159173号明細書の配列番号9および25)、rh.13(米国特許出願公開
第20150159173号明細書の配列番号10および26)、AAV1(米国特許出
願公開第20150159173号明細書の配列番号11および27)、AAV3(米国
特許出願公開第20150159173号明細書の配列番号12および28)、AAV6
(米国特許出願公開第20150159173号明細書の配列番号13および29)、A
AV7(米国特許出願公開第20150159173号明細書の配列番号14および30
)、AAV8(米国特許出願公開第20150159173号明細書の配列番号15およ
び31)、hu.13(米国特許出願公開第20150159173号明細書の配列番号
16および32)、hu.26(米国特許出願公開第20150159173号明細書の
配列番号17および33)、hu.37(米国特許出願公開第20150159173号
明細書の配列番号18および34)、hu.53(米国特許出願公開第20150159
173号明細書の配列番号19および35)、rh.43(米国特許出願公開第2015
0159173号明細書の配列番号21および37)、rh2(米国特許出願公開第20
150159173号明細書の配列番号39)、rh.37(米国特許出願公開第201

20

30

40

50

50159173号明細書の配列番号40)、rh. 64 (米国特許出願公開第20150159173号明細書の配列番号43)、rh. 48 (米国特許出願公開第20150159173号明細書の配列番号44)、ch. 5 (米国特許出願公開第20150159173号明細書の配列番号46)、rh. 67 (米国特許出願公開第20150159173号明細書の配列番号47)、rh. 58 (米国特許出願公開第20150159173号明細書の配列番号48)、またはそれらのバリエーションなど、限定はされないが、Cy5R1、Cy5R2、Cy5R3、Cy5R4、rh. 13R、rh. 37R2、rh. 2R、rh. 8R、rh. 48. 1、rh. 48. 2、rh. 48. 1. 2、hu. 44R1、hu. 44R2、hu. 44R3、hu. 29R、ch. 5R1、rh64R1、rh64R2、AAV6. 2、AAV6. 1、AAV6. 12、hu. 48R1、hu. 48R2、およびhu. 48R3を含め、米国特許出願公開第20150159173号明細書(この内容は本明細書において全体として参照により援用される)に記載されたとおりの配列であってもよく、またはそれを有してもよい。

【0030】

一部の実施形態において、AAV血清型は、限定はされないが、AAV9 (米国特許第7198951号明細書の配列番号1~3)、AAV2 (米国特許第7198951号明細書の配列番号4)、AAV1 (米国特許第7198951号明細書の配列番号5)、AAV3 (米国特許第7198951号明細書の配列番号6)、およびAAV8 (米国特許第7198951号明細書の配列番号7)など、米国特許第7198951号明細書(この内容は本明細書において全体として参照により援用される)に記載されたとおりの配列であってもよく、またはそれを有してもよい。

【0031】

一部の実施形態において、AAV血清型は、限定はされないが、AAV9. 9、AAV9. 11、AAV9. 13、AAV9. 16、AAV9. 24、AAV9. 45、AAV9. 47、AAV9. 61、AAV9. 68、AAV9. 84など、N・プリチャーラ(N Pulicherla)ら(モレキュラー・セラピー(Molecular Therapy)、第19巻、第6号、p. 1070~1078、2011年、本明細書において全体として参照により援用される)により記載されたとおりのAAV9配列における突然変異であってもよく、またはそれを有してもよい。

【0032】

一部の実施形態において、AAV血清型は、限定はされないが、AAV3B (米国特許第6156303号明細書の配列番号1および10)、AAV6 (米国特許第6156303号明細書の配列番号2、7および11)、AAV2 (米国特許第6156303号明細書の配列番号3および8)、AAV3A (米国特許第6156303号明細書の配列番号4および9)、またはそれらの誘導体など、米国特許第6156303号明細書(この内容は本明細書において全体として参照により援用される)に記載されたとおりの配列であってもよく、またはそれを有してもよい。

【0033】

一部の実施形態において、AAV血清型は、限定はされないが、AAV8 (米国特許出願公開第20140359799号明細書の配列番号1)、AAVDJ (米国特許出願公開第20140359799号明細書の配列番号2および3)、またはそれらのバリエーションなど、米国特許出願公開第20140359799号明細書(この内容は本明細書において全体として参照により援用される)に記載されたとおりの配列であってもよく、またはそれを有してもよい。

【0034】

一部の実施形態において、血清型は、グリム(Grimm)ら(ジャーナル・オブ・バイロロジー(Journal of Virology)、第82巻、第12号、p. 5887~5911、2008年、本明細書において全体として参照により援用される)により記載されたとおり、AAVDJまたはそのバリエーション、例えばAAVDJ8 (またはAAV-DJ8)などであってもよい。AAVDJ8のアミノ酸配列は、ヘパリン結合ド

メイン (HBD) を除去するため2つ以上の突然変異を含み得る。非限定的な例として、米国特許第7, 588, 772号明細書 (この内容は本明細書において全体として参照により援用される) に配列番号1として記載されるAAV-DJ配列は、2つの突然変異: (1) R587Q [アミノ酸587のアルギニン (R; Arg) がグルタミン (Q; Gln) に変更される] および (2) R590T [アミノ酸590のアルギニン (R; Arg) がスレオニン (T; Thr) に変更される] を含み得る。別の非限定的な例として、3つの突然変異: (1) K406R [アミノ酸406のリジン (K; Lys) がアルギニン (R; Arg) に変更される]、(2) R587Q [アミノ酸587のアルギニン (R; Arg) がグルタミン (Q; Gln) に変更される] および (3) R590T [アミノ酸590のアルギニン (R; Arg) がスレオニン (T; Thr) に変更される] を含み得る。

10

【0035】

一部の実施形態において、AAV血清型は、限定はされないが、AAV4 (国際公開第1998011244号パンフレットの配列番号1~20) など、国際公開第1998011244号パンフレット (この内容は本明細書において全体として参照により援用される) に記載されるとおりのAAV4の配列であってもよく、またはそれを有してもよい。

【0036】

一部の実施形態において、AAV血清型は、国際公開第2014144229号パンフレットに記載されおよび本明細書において全体として参照により援用されるとおりのAAV2G9を生じさせるAAV2配列における突然変異であってもよく、またはそれを有してもよい。

20

【0037】

一部の実施形態において、AAV血清型は、限定はされないが、AAV3-3 (国際公開第2005033321号パンフレットの配列番号217)、AAV1 (国際公開第2005033321号パンフレットの配列番号219および202)、AAV106.1/hu.37 (国際公開第2005033321号パンフレットの配列番号10)、AAV114.3/hu.40 (国際公開第2005033321号パンフレットの配列番号11)、AAV127.2/hu.41 (国際公開第2005033321号パンフレットの配列番号6および8)、AAV128.3/hu.44 (国際公開第2005033321号パンフレットの配列番号81)、AAV130.4/hu.48 (国際公開第2005033321号パンフレットの配列番号78)、AAV145.1/hu.53 (国際公開第2005033321号パンフレットの配列番号176および177)、AAV145.6/hu.56 (国際公開第2005033321号パンフレットの配列番号168および192)、AAV16.12/hu.11 (国際公開第2005033321号パンフレットの配列番号153および57)、AAV16.8/hu.10 (国際公開第2005033321号パンフレットの配列番号156および56)、AAV161.10/hu.60 (国際公開第2005033321号パンフレットの配列番号170)、AAV161.6/hu.61 (国際公開第2005033321号パンフレットの配列番号174)、AAV1-7/rh.48 (国際公開第2005033321号パンフレットの配列番号32)、AAV1-8/rh.49 (国際公開第2005033321号パンフレットの配列番号103および25)、AAV2 (国際公開第2005033321号パンフレットの配列番号211および221)、AAV2-15/rh.62 (国際公開第2005033321号パンフレットの配列番号33および114)、AAV2-3/rh.61 (国際公開第2005033321号パンフレットの配列番号21)、AAV2-4/rh.50 (国際公開第2005033321号パンフレットの配列番号23および108)、AAV2-5/rh.51 (国際公開第2005033321号パンフレットの配列番号104および22)、AAV3.1/hu.6 (国際公開第2005033321号パンフレットの配列番号5および84)、AAV3.1/hu.9 (国際公開第2005033321号パンフレットの配列番号155および58)、AAV3-11/rh.53 (国際公開第2005033321号パンフレットの配列番号18

30

40

50

6 および 176)、AAV3-3 (国際公開第2005033321号パンフレットの配
列番号200)、AAV33.12/hu.17 (国際公開第2005033321号パ
ンフレットの配列番号4)、AAV33.4/hu.15 (国際公開第20050333
21号パンフレットの配列番号50)、AAV33.8/hu.16 (国際公開第200
5033321号パンフレットの配列番号51)、AAV3-9/rh.52 (国際公開
第2005033321号パンフレットの配列番号96および18)、AAV4-19/
rh.55 (国際公開第2005033321号パンフレットの配列番号117)、AA
V4-4 (国際公開第2005033321号パンフレットの配列番号201および21
8)、AAV4-9/rh.54 (国際公開第2005033321号パンフレットの配
列番号116)、AAV5 (国際公開第2005033321号パンフレットの配列番号
199および216)、AAV52.1/hu.20 (国際公開第2005033321
号パンフレットの配列番号63)、AAV52/hu.19 (国際公開第2005033
321号パンフレットの配列番号133)、AAV5-22/rh.58 (国際公開第2
005033321号パンフレットの配列番号27)、AAV5-3/rh.57 (国際
公開第2005033321号パンフレットの配列番号105)、AAV5-3/rh.
57 (国際公開第2005033321号パンフレットの配列番号26)、AAV58.
2/hu.25 (国際公開第2005033321号パンフレットの配列番号49)、A
AV6 (国際公開第2005033321号パンフレットの配列番号203および220
)、AAV7 (国際公開第2005033321号パンフレットの配列番号222および
213)、AAV7.3/hu.7 (国際公開第2005033321号パンフレットの
配列番号55)、AAV8 (国際公開第2005033321号パンフレットの配列番号
223および214)、AAVH-1/hu.1 (国際公開第2005033321号パ
ンフレットの配列番号46)、AAVH-5/hu.3 (国際公開第200503332
1号パンフレットの配列番号44)、AAVhu.1 (国際公開第2005033321
号パンフレットの配列番号144)、AAVhu.10 (国際公開第200503332
1号パンフレットの配列番号156)、AAVhu.11 (国際公開第20050333
21号パンフレットの配列番号153)、AAVhu.12 (国際公開第2005033
321号パンフレット配列番号59)、AAVhu.13 (国際公開第20050333
21号パンフレットの配列番号129)、AAVhu.14/AAV9 (国際公開第20
05033321号パンフレットの配列番号123および3)、AAVhu.15 (国際
公開第2005033321号パンフレットの配列番号147)、AAVhu.16 (国
際公開第2005033321号パンフレットの配列番号148)、AAVhu.17 (国
際公開第2005033321号パンフレットの配列番号83)、AAVhu.18 (国
際公開第2005033321号パンフレットの配列番号149)、AAVhu.19
(国際公開第2005033321号パンフレットの配列番号133)、AAVhu.2
(国際公開第2005033321号パンフレットの配列番号143)、AAVhu.2
0 (国際公開第2005033321号パンフレットの配列番号134)、AAVhu.
21 (国際公開第2005033321号パンフレットの配列番号135)、AAVhu
.22 (国際公開第2005033321号パンフレットの配列番号138)、AAVh
u.23.2 (国際公開第2005033321号パンフレットの配列番号137)、A
AVhu.24 (国際公開第2005033321号パンフレットの配列番号136)、
AAVhu.25 (国際公開第2005033321号パンフレットの配列番号146)
、AAVhu.27 (国際公開第2005033321号パンフレットの配列番号140
)、AAVhu.29 (国際公開第2005033321号パンフレットの配列番号13
2)、AAVhu.3 (国際公開第2005033321号パンフレットの配列番号14
5)、AAVhu.31 (国際公開第2005033321号パンフレットの配列番号1
21)、AAVhu.32 (国際公開第2005033321号パンフレットの配列番号
122)、AAVhu.34 (国際公開第2005033321号パンフレットの配列番
号125)、AAVhu.35 (国際公開第2005033321号パンフレットの配列
番号164)、AAVhu.37 (国際公開第2005033321号パンフレットの配

列番号88)、AAVhu. 39 (国際公開第2005033321号パンフレットの配
 列番号102)、AAVhu. 4 (国際公開第2005033321号パンフレットの配
 列番号141)、AAVhu. 40 (国際公開第2005033321号パンフレットの
 配列番号87)、AAVhu. 41 (国際公開第2005033321号パンフレットの
 配列番号91)、AAVhu. 42 (国際公開第2005033321号パンフレットの
 配列番号85)、AAVhu. 43 (国際公開第2005033321号パンフレットの
 配列番号160)、AAVhu. 44 (国際公開第2005033321号パンフレット
 の配列番号144)、AAVhu. 45 (国際公開第2005033321号パンフレッ
 トの配列番号127)、AAVhu. 46 (国際公開第2005033321号パンフレ
 ットの配列番号159)、AAVhu. 47 (国際公開第2005033321号パンフ
 レットの配列番号128)、AAVhu. 48 (国際公開第2005033321号パン
 フレットの配列番号157)、AAVhu. 49 (国際公開第2005033321号パ
 ンフレットの配列番号189)、AAVhu. 51 (国際公開第2005033321号
 パンフレットの配列番号190)、AAVhu. 52 (国際公開第2005033321
 号パンフレットの配列番号191)、AAVhu. 53 (国際公開第200503332
 1号パンフレットの配列番号186)、AAVhu. 54 (国際公開第20050333
 21号パンフレットの配列番号188)、AAVhu. 55 (国際公開第2005033
 321号パンフレットの配列番号187)、AAVhu. 56 (国際公開第200503
 3321号パンフレットの配列番号192)、AAVhu. 57 (国際公開第20050
 33321号パンフレットの配列番号193)、AAVhu. 58 (国際公開第2005
 033321号パンフレットの配列番号194)、AAVhu. 6 (国際公開第2005
 033321号パンフレットの配列番号84)、AAVhu. 60 (国際公開第2005
 033321号パンフレットの配列番号184)、AAVhu. 61 (国際公開第200
 5033321号パンフレットの配列番号185)、AAVhu. 63 (国際公開第20
 05033321号パンフレットの配列番号195)、AAVhu. 64 (国際公開第2
 005033321号パンフレットの配列番号196)、AAVhu. 66 (国際公開第
 2005033321号パンフレットの配列番号197)、AAVhu. 67 (国際公開
 第2005033321号パンフレットの配列番号198)、AAVhu. 7 (国際公開
 第2005033321号パンフレットの配列番号150)、AAVhu. 8 (国際公開
 第2005033321号パンフレット配列番号12)、AAVhu. 9 (国際公開第2
 005033321号パンフレットの配列番号155)、AAVLG-10/rh. 40
 (国際公開第2005033321号パンフレットの配列番号14)、AAVLG-4/
 rh. 38 (国際公開第2005033321号パンフレットの配列番号86)、AAV
 LG-4/rh. 38 (国際公開第2005033321号パンフレットの配列番号7)
 、AAVN721-8/rh. 43 (国際公開第2005033321号パンフレットの
 配列番号163)、AAVN721-8/rh. 43 (国際公開第2005033321
 号パンフレットの配列番号43)、AAVpi. 1 (国際公開第2005033321号
 パンフレット配列番号28)、AAVpi. 2 (国際公開第2005033321号パン
 フレット配列番号30)、AAVpi. 3 (国際公開第2005033321号パンフレ
 ット配列番号29)、AAVrh. 38 (国際公開第2005033321号パンフレッ
 トの配列番号86)、AAVrh. 40 (国際公開第2005033321号パンフレッ
 トの配列番号92)、AAVrh. 43 (国際公開第2005033321号パンフレッ
 トの配列番号163)、AAVrh. 44 (国際公開第2005033321号パンフレ
 ット配列番号34)、AAVrh. 45 (国際公開第2005033321号パンフレッ
 ト配列番号41)、AAVrh. 47 (国際公開第2005033321号パンフレット
 配列番号38)、AAVrh. 48 (国際公開第2005033321号パンフレットの
 配列番号115)、AAVrh. 49 (国際公開第2005033321号パンフレット
 の配列番号103)、AAVrh. 50 (国際公開第2005033321号パンフレッ
 トの配列番号108)、AAVrh. 51 (国際公開第2005033321号パンフレ
 ットの配列番号104)、AAVrh. 52 (国際公開第2005033321号パンフ

10

20

30

40

50

レ

ットの配列番号96)、AAVrh. 53 (国際公開第2005033321号パンフレットの配列番号97)、AAVrh. 55 (国際公開第2005033321号パンフレット配列番号37)、AAVrh. 56 (国際公開第2005033321号パンフレットの配列番号152)、AAVrh. 57 (国際公開第2005033321号パンフレットの配列番号105)、AAVrh. 58 (国際公開第2005033321号パンフレットの配列番号106)、AAVrh. 59 (国際公開第2005033321号パンフレット配列番号42)、AAVrh. 60 (国際公開第2005033321号パンフレット配列番号31)、AAVrh. 61 (国際公開第2005033321号パンフレットの配列番号107)、AAVrh. 62 (国際公開第2005033321号パンフレットの配列番号114)、AAVrh. 64 (国際公開第2005033321号パンフレットの配列番号99)、AAVrh. 65 (国際公開第2005033321号パンフレット配列番号35)、AAVrh. 68 (国際公開第2005033321号パンフレット配列番号16)、AAVrh. 69 (国際公開第2005033321号パンフレット配列番号39)、AAVrh. 70 (国際公開第2005033321号パンフレット配列番号20)、AAVrh. 72 (国際公開第2005033321号パンフレット配列番号9)、またはそれらのバリエーションなど、限定はされないが、AAVcy. 2、AAVcy. 3、AAVcy. 4、AAVcy. 5、AAVcy. 6、AAVrh. 12、AAVrh. 17、AAVrh. 18、AAVrh. 19、AAVrh. 21、AAVrh. 22、AAVrh. 23、AAVrh. 24、AAVrh. 25、AAVrh. 25/42 15、AAVrh. 31、AAVrh. 32、AAVrh. 33、AAVrh. 34、AAVrh. 35、AAVrh. 36、AAVrh. 37、AAVrh 14を含め、国際公開第2005033321号パンフレット (この内容は本明細書において全体として参照により援用される) に記載されるとおりの配列であってもよく、またはそれを有してもよい。バリエーションの非限定的な例としては、国際公開第2005033321号パンフレット (この内容は本明細書において全体として参照により援用される) の配列番号13、15、17、19、24、36、40、45、47、48、51~54、60~62、64~77、79、80、82、89、90、93~95、98、100、101、109~113、118~120、124、126、131、139、142、151、154、158、161、162、165~183、202、204~212、215、219、224~236が挙げられる。

【0038】

一部の実施形態において、AAV血清型は、限定はされないが、AAVrh8R (国際公開第2015168666号パンフレットの配列番号9)、AAVrh8R A586R突然変異体 (国際公開第2015168666号パンフレットの配列番号10)、AAVrh8R R533A突然変異体 (国際公開第2015168666号パンフレットの配列番号11)、またはそれらのバリエーションなど、国際公開第2015168666号パンフレット (この内容は本明細書において全体として参照により援用される) に記載されるとおりの配列であってもよく、またはそれを有してもよい。

【0039】

一部の実施形態において、AAV血清型は、限定はされないが、AAVhE1. 1 (米国特許第9233131号明細書の配列番号44)、AAVhEr1. 5 (米国特許第9233131号明細書の配列番号45)、AAVhEr1. 14 (米国特許第9233131号明細書の配列番号46)、AAVhEr1. 8 (米国特許第9233131号明細書の配列番号47)、AAVhEr1. 16 (米国特許第9233131号明細書の配列番号48)、AAVhEr1. 18 (米国特許第9233131号明細書の配列番号49)、AAVhEr1. 35 (米国特許第9233131号明細書の配列番号50)、AAVhEr1. 7 (米国特許第9233131号明細書の配列番号51)、AAVhEr1. 36 (米国特許第9233131号明細書の配列番号52)、AAVhEr2. 29 (米国特許第9233131号明細書の配列番号53)、AAVhEr2. 4 (米国特許第

9 2 3 3 1 3 1 号明細書の配列番号 5 4)、AAVhEr 2. 1 6 (米国特許第 9 2 3 3 1 3 1 号明細書の配列番号 5 5)、AAVhEr 2. 3 0 (米国特許第 9 2 3 3 1 3 1 号明細書の配列番号 5 6)、AAVhEr 2. 3 1 (米国特許第 9 2 3 3 1 3 1 号明細書の配列番号 5 8)、AAVhEr 2. 3 6 (米国特許第 9 2 3 3 1 3 1 号明細書の配列番号 5 7)、AAVhEr 1. 2 3 (米国特許第 9 2 3 3 1 3 1 号明細書の配列番号 5 3)、AAVhEr 3. 1 (米国特許第 9 2 3 3 1 3 1 号明細書の配列番号 5 9)、AAV 2. 5 T (米国特許第 9 2 3 3 1 3 1 号明細書の配列番号 4 2)、またはそれらのバリエーションなど、米国特許第 9 2 3 3 1 3 1 号明細書(この内容は本明細書において全体として参照により援用される)に記載されるとおりの配列であってもよく、またはそれを有してもよい。

10

【0040】

一部の実施形態において、AAV 血清型は、限定はされないが、AAV-PAC (米国特許出願公開第 2 0 1 5 0 3 7 6 6 0 7 号明細書の配列番号 1)、AAV-LK01 (米国特許出願公開第 2 0 1 5 0 3 7 6 6 0 7 号明細書の配列番号 2)、AAV-LK02 (米国特許出願公開第 2 0 1 5 0 3 7 6 6 0 7 号明細書の配列番号 3)、AAV-LK03 (米国特許出願公開第 2 0 1 5 0 3 7 6 6 0 7 号明細書の配列番号 4)、AAV-LK04 (米国特許出願公開第 2 0 1 5 0 3 7 6 6 0 7 号明細書の配列番号 5)、AAV-LK05 (米国特許出願公開第 2 0 1 5 0 3 7 6 6 0 7 号明細書の配列番号 6)、AAV-LK06 (米国特許出願公開第 2 0 1 5 0 3 7 6 6 0 7 号明細書の配列番号 7)、AAV-LK07 (米国特許出願公開第 2 0 1 5 0 3 7 6 6 0 7 号明細書の配列番号 8)、AAV-LK08 (米国特許出願公開第 2 0 1 5 0 3 7 6 6 0 7 号明細書の配列番号 9)、AAV-LK09 (米国特許出願公開第 2 0 1 5 0 3 7 6 6 0 7 号明細書の配列番号 10)、AAV-LK10 (米国特許出願公開第 2 0 1 5 0 3 7 6 6 0 7 号明細書の配列番号 11)、AAV-LK11 (米国特許出願公開第 2 0 1 5 0 3 7 6 6 0 7 号明細書の配列番号 12)、AAV-LK12 (米国特許出願公開第 2 0 1 5 0 3 7 6 6 0 7 号明細書の配列番号 13)、AAV-LK13 (米国特許出願公開第 2 0 1 5 0 3 7 6 6 0 7 号明細書の配列番号 14)、AAV-LK14 (米国特許出願公開第 2 0 1 5 0 3 7 6 6 0 7 号明細書の配列番号 15)、AAV-LK15 (米国特許出願公開第 2 0 1 5 0 3 7 6 6 0 7 号明細書の配列番号 16)、AAV-LK16 (米国特許出願公開第 2 0 1 5 0 3 7 6 6 0 7 号明細書の配列番号 17)、AAV-LK17 (米国特許出願公開第 2 0 1 5 0 3 7 6 6 0 7 号明細書の配列番号 18)、AAV-LK18 (米国特許出願公開第 2 0 1 5 0 3 7 6 6 0 7 号明細書の配列番号 19)、AAV-LK19 (米国特許出願公開第 2 0 1 5 0 3 7 6 6 0 7 号明細書の配列番号 20)、AAV-PAC2 (米国特許出願公開第 2 0 1 5 0 3 7 6 6 0 7 号明細書の配列番号 21)、AAV-PAC4 (米国特許出願公開第 2 0 1 5 0 3 7 6 6 0 7 号明細書の配列番号 22)、AAV-PAC6 (米国特許出願公開第 2 0 1 5 0 3 7 6 6 0 7 号明細書の配列番号 23)、AAV-PAC7 (米国特許出願公開第 2 0 1 5 0 3 7 6 6 0 7 号明細書の配列番号 24)、AAV-PAC8 (米国特許出願公開第 2 0 1 5 0 3 7 6 6 0 7 号明細書の配列番号 25)、AAV-PAC11 (米国特許出願公開第 2 0 1 5 0 3 7 6 6 0 7 号明細書の配列番号 26)、AAV-PAC12 (米国特許出願公開第 2 0 1 5 0 3 7 6 6 0 7 号明細書の配列番号 27)、またはそれらのバリエーションなど、米国特許出願公開第 2 0 1 5 0 3 7 6 6 0 7 号明細書(この内容は本明細書において全体として参照により援用される)に記載されるとおりの配列であってもよく、またはそれを有してもよい。

20

30

40

【0041】

一部の実施形態において、AAV 血清型は、限定はされないが、AAV-2-pre-miRNA-101 (配列番号 1 米国特許第 9 1 6 3 2 6 1 号明細書)、またはそのバリエーションなど、米国特許第 9 1 6 3 2 6 1 号明細書(この内容は本明細書において全体として参照により援用される)に記載されるとおりの配列であってもよく、またはそれを有してもよい。

【0042】

50

一部の実施形態において、AAV血清型は、限定はされないが、AAV-8h（米国特許出願公開第20150376240号明細書の配列番号6）、AAV-8b（米国特許出願公開第20150376240号明細書の配列番号5）、AAV-h（米国特許出願公開第20150376240号明細書の配列番号2）、AAV-b（米国特許出願公開第20150376240号明細書の配列番号1）、またはそれらのバリエーションなど、米国特許出願公開第20150376240号明細書（この内容は本明細書において全体として参照により援用される）に記載されたとおりの配列であってもよく、またはそれを有してもよい。

【0043】

一部の実施形態において、AAV血清型は、限定はされないが、AAV SM 10-2（米国特許出願公開第20160017295号明細書の配列番号22）、AAVシャッフル100-1（米国特許出願公開第20160017295号明細書の配列番号23）、AAVシャッフル100-3（米国特許出願公開第20160017295号明細書の配列番号24）、AAVシャッフル100-7（米国特許出願公開第20160017295号明細書の配列番号25）、AAVシャッフル10-2（米国特許出願公開第20160017295号明細書の配列番号34）、AAVシャッフル10-6（米国特許出願公開第20160017295号明細書の配列番号35）、AAVシャッフル10-8（米国特許出願公開第20160017295号明細書の配列番号36）、AAVシャッフル100-2（米国特許出願公開第20160017295号明細書の配列番号37）、AAV SM 10-1（米国特許出願公開第20160017295号明細書の配列番号38）、AAV SM 10-8（米国特許出願公開第20160017295号明細書の配列番号39）、AAV SM 100-3（米国特許出願公開第20160017295号明細書の配列番号40）、AAV SM 100-10（米国特許出願公開第20160017295号明細書の配列番号41）、またはそれらのバリエーションなど、米国特許出願公開第20160017295号明細書（この内容は本明細書において全体として参照により援用される）に記載されたとおりの配列であってもよく、またはそれを有してもよい。

【0044】

一部の実施形態において、AAV血清型は、限定はされないが、BNP61 AAV（米国特許出願公開第20150238550号明細書の配列番号1）、BNP62 AAV（米国特許出願公開第20150238550号明細書の配列番号3）、BNP63 AAV（米国特許出願公開第20150238550号明細書の配列番号4）、またはそれらのバリエーションなど、米国特許出願公開第20150238550号明細書（この内容は本明細書において全体として参照により援用される）に記載されたとおりの配列であってもよく、またはそれを有してもよい。

【0045】

一部の実施形態において、AAV血清型は、限定はされないが、AAVrh. 50（米国特許出願公開第20150315612号明細書の配列番号108）、AAVrh. 43（米国特許出願公開第20150315612号明細書の配列番号163）、AAVrh. 62（米国特許出願公開第20150315612号明細書の配列番号114）、AAVrh. 48（米国特許出願公開第20150315612号明細書の配列番号115）、AAVhu. 19（米国特許出願公開第20150315612号明細書の配列番号133）、AAVhu. 11（米国特許出願公開第20150315612号明細書の配列番号153）、AAVhu. 53（米国特許出願公開第20150315612号明細書の配列番号186）、AAV4-8/rh. 64（米国特許出願公開第20150315612号明細書の配列番号15）、AAVLG-9/hu. 39（米国特許出願公開第20150315612号明細書の配列番号24）、AAV54. 5/hu. 23（米国特許出願公開第20150315612号明細書の配列番号60）、AAV54. 2/hu. 22（米国特許出願公開第20150315612号明細書の配列番号67）、AAV54. 7/hu. 24（米国特許出願公開第20150315612号明細書の配列番

10

20

30

40

50

号66)、AAV54.1/hu.21(米国特許出願公開第20150315612号明細書の配列番号65)、AAV54.4R/hu.27(米国特許出願公開第20150315612号明細書の配列番号64)、AAV46.2/hu.28(米国特許出願公開第20150315612号明細書の配列番号68)、AAV46.6/hu.29(米国特許出願公開第20150315612号明細書の配列番号69)、AAV128.1/hu.43(米国特許出願公開第20150315612号明細書の配列番号80)、またはそれらのバリエーションなど、米国特許出願公開第20150315612号明細書(この内容は本明細書において全体として参照により援用される)に記載されるとおりの配列であってもよく、またはそれを有してもよい。

【0046】

一部の実施形態において、AAV血清型は、限定はされないが、トゥルータイプAAV(ttAAV)(国際公開第2015121501号パンフレットの配列番号2)、「ユーベンAAV10」(国際公開第2015121501号パンフレットの配列番号8)、「ジャパニーズAAV10」(国際公開第2015121501号パンフレットの配列番号9)、またはそれらのバリエーションなど、国際公開第2015121501号パンフレット(この内容は本明細書において全体として参照により援用される)に記載されるとおりの配列であってもよく、またはそれを有してもよい。

【0047】

本発明によれば、AAVカプシド血清型の選択または使用は様々な種からであってよい。一実施形態において、AAVは鳥類AAV(AAAV)であってもよい。AAAV血清型は、限定はされないが、AAAV(米国特許第9,238,800号明細書の配列番号1、2、4、6、8、10、12、および14)、またはそのバリエーションなど、米国特許第9,238,800号明細書(この内容は本明細書において全体として参照により援用される)に記載されるとおりの配列であってもよく、またはそれを有してもよい。

【0048】

一実施形態において、AAVはウシAAV(BAAV)であってもよい。BAAV血清型は、限定はされないが、BAAV(米国特許第9,193,769号明細書の配列番号1および6)、またはそのバリエーションなど、米国特許第9,193,769号明細書(この内容は本明細書において全体として参照により援用される)に記載されるとおりの配列であってもよく、またはそれを有してもよい。BAAV血清型は、限定はされないが、BAAV(米国特許第7,427,396号明細書の配列番号5および6)、またはそのバリエーションなど、米国特許第7,427,396号明細書(この内容は本明細書において全体として参照により援用される)に記載されるとおりの配列であってもよく、またはそれを有してもよい。

【0049】

一実施形態において、AAVはヤギAAVであってもよい。ヤギAAV血清型は、限定はされないが、ヤギAAV(米国特許第7,427,396号明細書の配列番号3)、またはそのバリエーションなど、米国特許第7,427,396号明細書(この内容は本明細書において全体として参照により援用される)に記載されるとおりの配列であってもよく、またはそれを有してもよい。

【0050】

他の実施形態において、AAVは2つ以上の親血清型からハイブリッドAAVとして操作されてもよい。一実施形態において、このAAVは、AAV2およびAAV9からの配列を含むAAV2G9であってもよい。AAV2G9 AAV血清型は、米国特許出願公開第20160017005号明細書(この内容は本明細書において全体として参照により援用される)に記載されるとおりの配列であってもよく、またはそれを有してもよい。

【0051】

一実施形態において、AAVは、プリチャーラ(Pulicherla)ら(モレキュラー・セラピー(Molecular Therapy)、第19巻、第6号、p.1070~1078、2011年(この内容は本明細書において全体として参照により援用さ

10

20

30

40

50

れる)により記載されるとおりのアミノ酸390~627(VP1付番)に突然変異を有するAAV9カプシドライブラリによって生成された血清型であってもよい。血清型ならびに対応するヌクレオチドおよびアミノ酸置換は、限定はされないが、AAV9. 1 (G1594C; D532H)、AAV6. 2 (T1418AおよびT1436X; V473DおよびI479K)、AAV9. 3 (T1238A; F413Y)、AAV9. 4 (T1250CおよびA1617T; F417S)、AAV9. 5 (A1235G、A1314T、A1642G、C1760T; Q412R、T548A、A587V)、AAV9. 6 (T1231A; F411I)、AAV9. 9 (G1203A、G1785T; W595C)、AAV9. 10 (A1500G、T1676C; M559T)、AAV9. 11 (A1425T、A1702C、A1769T; T568P、Q590L)、AAV9. 13 (A1369C、A1720T; N457H、T574S)、AAV9. 14 (T1340A、T1362C、T1560C、G1713A; L447H)、AAV9. 16 (A1775T; Q592L)、AAV9. 24 (T1507C、T1521G; W503R)、AAV9. 26 (A1337G、A1769C; Y446C、Q590P)、AAV9. 33 (A1667C; D556A)、AAV9. 34 (A1534G、C1794T; N512D)、AAV9. 35 (A1289T、T1450A、C1494T、A1515T、C1794A、G1816A; Q430L、Y484N、N98K、V606I)、AAV9. 40 (A1694T、E565V)、AAV9. 41 (A1348T、T1362C; T450S)、AAV9. 44 (A1684C、A1701T、A1737G; N562H、K567N)、AAV9. 45 (A1492T、C1804T; N498Y、L602F)、AAV9. 46 (G1441C、T1525C、T1549G; G481R、W509R、L517V)、9. 47 (G1241A、G1358A、A1669G、C1745T; S414N、G453D、K557E、T582I)、AAV9. 48 (C1445T、A1736T; P482L、Q579L)、AAV9. 50 (A1638T、C1683T、T1805A; Q546H、L602H)、AAV9. 53 (G1301A、A1405C、C1664T、G1811T; R134Q、S469R、A555V、G604V)、AAV9. 54 (C1531A、T1609A; L511I、L537M)、AAV9. 55 (T1605A; F535L)、AAV9. 58 (C1475T、C1579A; T492I、H527N)、AAV. 59 (T1336C; Y446H)、AAV9. 61 (A1493T; N498I)、AAV9. 64 (C1531A、A1617T; L511I)、AAV9. 65 (C1335T、T1530C、C1568A; A523D)、AAV9. 68 (C1510A; P504T)、AAV9. 80 (G1441A、; G481R)、AAV9. 83 (C1402A、A1500T; P468T、E500D)、AAV9. 87 (T1464C、T1468C; S490P)、AAV9. 90 (A1196T; Y399F)、AAV9. 91 (T1316G、A1583T、C1782G、T1806C; L439R、K528I)、AAV9. 93 (A1273G、A1421G、A1638C、C1712T、G1732A、A1744T、A1832T; S425G、Q474R、Q546H、P571L、G578R、T582S、D611V)、AAV9. 94 (A1675T; M559L) およびAAV9. 95 (T1605A; F535L)であってもよい。

【0052】

一部の実施形態において、AAV血清型は、限定はされないが、AAVF1/HSC1 (国際公開第2016049230号パンフレットの配列番号2および20)、AAVF2/HSC2 (国際公開第2016049230号パンフレットの配列番号3および21)、AAVF3/HSC3 (国際公開第2016049230号パンフレットの配列番号5および22)、AAVF4/HSC4 (国際公開第2016049230号パンフレットの配列番号6および23)、AAVF5/HSC5 (国際公開第2016049230号パンフレットの配列番号11および25)、AAVF6/HSC6 (国際公開第2016049230号パンフレットの配列番号7および24)、AAVF7/HSC7 (国際公開第2016049230号パンフレットの配列番号8および27)、AAVF8/H

SC8（国際公開第2016049230号パンフレットの配列番号9および28）、AAVF9/HSC9（国際公開第2016049230号パンフレットの配列番号10および29）、AAVF11/HSC11（国際公開第2016049230号パンフレットの配列番号4および26）、AAVF12/HSC12（国際公開第2016049230号パンフレットの配列番号12および30）、AAVF13/HSC13（国際公開第2016049230号パンフレットの配列番号14および31）、AAVF14/HSC14（国際公開第2016049230号パンフレットの配列番号15および32）、AAVF15/HSC15（国際公開第2016049230号パンフレットの配列番号16および33）、AAVF16/HSC16（国際公開第2016049230号パンフレットの配列番号17および34）、AAVF17/HSC17（国際公開第2016049230号パンフレットの配列番号13および35）、またはそれらのバリエーションもしくは誘導体など、国際公開第2016049230号パンフレット（この内容は本明細書において全体として参照により援用される）に記載されるとおりの配列であってもよく、またはそれを有してもよい。

【0053】

一部の実施形態において、AAV血清型は、限定はされないが、AAV CBr-E1（米国特許第8734809号明細書の配列番号13および87）、AAV CBr-E2（米国特許第8734809号明細書の配列番号14および88）、AAV CBr-E3（米国特許第8734809号明細書の配列番号15および89）、AAV CBr-E4（米国特許第8734809号明細書の配列番号16および90）、AAV CBr-E5（米国特許第8734809号明細書の配列番号17および91）、AAV CBr-e5（米国特許第8734809号明細書の配列番号18および92）、AAV CBr-E6（米国特許第8734809号明細書の配列番号19および93）、AAV CBr-E7（米国特許第8734809号明細書の配列番号20および94）、AAV CBr-E8（米国特許第8734809号明細書の配列番号21および95）、AAV CLv-D1（米国特許第8734809号明細書の配列番号22および96）、AAV CLv-D2（米国特許第8734809号明細書の配列番号23および97）、AAV CLv-D3（米国特許第8734809号明細書の配列番号24および98）、AAV CLv-D4（米国特許第8734809号明細書の配列番号25および99）、AAV CLv-D5（米国特許第8734809号明細書の配列番号26および100）、AAV CLv-D6（米国特許第8734809号明細書の配列番号27および101）、AAV CLv-D7（米国特許第8734809号明細書の配列番号28および102）、AAV CLv-D8（米国特許第8734809号明細書の配列番号29および103）、AAV CLv-E1（米国特許第8734809号明細書の配列番号13および87）、AAV CLv-R1（米国特許第8734809号明細書の配列番号30および104）、AAV CLv-R2（米国特許第8734809号明細書の配列番号31および105）、AAV CLv-R3（米国特許第8734809号明細書の配列番号32および106）、AAV CLv-R4（米国特許第8734809号明細書の配列番号33および107）、AAV CLv-R5（米国特許第8734809号明細書の配列番号34および108）、AAV CLv-R6（米国特許第8734809号明細書の配列番号35および109）、AAV CLv-R7（米国特許第8734809号明細書の配列番号36および110）、AAV CLv-R8（米国特許第8734809号明細書の配列番号XおよびX）、AAV CLv-R9（米国特許第8734809号明細書の配列番号XおよびX）、AAV CLg-F1（米国特許第8734809号明細書の配列番号39および113）、AAV CLg-F2（米国特許第8734809号明細書の配列番号40および114）、AAV CLg-F3（米国特許第8734809号明細書の配列番号41および115）、AAV CLg-F4（米国特許第8734809号明細書の配列番号42および116）、AAV CLg-F5（米国特許第8734809号明細書の配列番号43および117）、AAV CLg-F6（米国特許第8734809号明細書の配列番号43および117）、AAV

10

20

30

40

50

C L g - F 7 (米国特許第 8 7 3 4 8 0 9 号明細書の配列番号 4 4 および 1 1 8)、A A
 V C L g - F 8 (米国特許第 8 7 3 4 8 0 9 号明細書の配列番号 4 3 および 1 1 7)、
 A A V C S p - 1 (米国特許第 8 7 3 4 8 0 9 号明細書の配列番号 4 5 および 1 1 9)
 、A A V C S p - 1 0 (米国特許第 8 7 3 4 8 0 9 号明細書の配列番号 4 6 および 1 2
 0)、A A V C S p - 1 1 (米国特許第 8 7 3 4 8 0 9 号明細書の配列番号 4 7 および
 1 2 1)、A A V C S p - 2 (米国特許第 8 7 3 4 8 0 9 号明細書の配列番号 4 8 およ
 び 1 2 2)、A A V C S p - 3 (米国特許第 8 7 3 4 8 0 9 号明細書の配列番号 4 9 お
 よび 1 2 3)、A A V C S p - 4 (米国特許第 8 7 3 4 8 0 9 号明細書の配列番号 5 0
 および 1 2 4)、A A V C S p - 6 (米国特許第 8 7 3 4 8 0 9 号明細書の配列番号 5
 1 および 1 2 5)、A A V C S p - 7 (米国特許第 8 7 3 4 8 0 9 号明細書の配列番号 10
 5 2 および 1 2 6)、A A V C S p - 8 (米国特許第 8 7 3 4 8 0 9 号明細書の配列番
 号 5 3 および 1 2 7)、A A V C S p - 9 (米国特許第 8 7 3 4 8 0 9 号明細書の配列
 番号 5 4 および 1 2 8)、A A V C H t - 2 (米国特許第 8 7 3 4 8 0 9 号明細書の配
 列番号 5 5 および 1 2 9)、A A V C H t - 3 (米国特許第 8 7 3 4 8 0 9 号明細書の
 配列番号 5 6 および 1 3 0)、A A V C K d - 1 (米国特許第 8 7 3 4 8 0 9 号明細書
 の配列番号 5 7 および 1 3 1)、A A V C K d - 1 0 (米国特許第 8 7 3 4 8 0 9 号明
 細書の配列番号 5 8 および 1 3 2)、A A V C K d - 2 (米国特許第 8 7 3 4 8 0 9 号
 明細書の配列番号 5 9 および 1 3 3)、A A V C K d - 3 (米国特許第 8 7 3 4 8 0 9
 号明細書の配列番号 6 0 および 1 3 4)、A A V C K d - 4 (米国特許第 8 7 3 4 8 0
 9 号明細書の配列番号 6 1 および 1 3 5)、A A V C K d - 6 (米国特許第 8 7 3 4 8
 0 9 号明細書の配列番号 6 2 および 1 3 6)、A A V C K d - 7 (米国特許第 8 7 3 4
 8 0 9 号明細書の配列番号 6 3 および 1 3 7)、A A V C K d - 8 (米国特許第 8 7 3
 4 8 0 9 号明細書の配列番号 6 4 および 1 3 8)、A A V C L v - 1 (米国特許第 8 7
 3 4 8 0 9 号明細書の配列番号 3 5 および 1 3 9)、A A V C L v - 1 2 (米国特許第
 8 7 3 4 8 0 9 号明細書の配列番号 6 6 および 1 4 0)、A A V C L v - 1 3 (米国特
 許第 8 7 3 4 8 0 9 号明細書の配列番号 6 7 および 1 4 1)、A A V C L v - 2 (米国
 特許第 8 7 3 4 8 0 9 号明細書の配列番号 6 8 および 1 4 2)、A A V C L v - 3 (米
 国特許第 8 7 3 4 8 0 9 号明細書の配列番号 6 9 および 1 4 3)、A A V C L v - 4 (米
 国特許第 8 7 3 4 8 0 9 号明細書の配列番号 7 0 および 1 4 4)、A A V C L v - 6
 (米国特許第 8 7 3 4 8 0 9 号明細書の配列番号 7 1 および 1 4 5)、A A V C L v - 30
 8 (米国特許第 8 7 3 4 8 0 9 号明細書の配列番号 7 2 および 1 4 6)、A A V C K d
 - B 1 (米国特許第 8 7 3 4 8 0 9 号明細書の配列番号 7 3 および 1 4 7)、A A V C
 K d - B 2 (米国特許第 8 7 3 4 8 0 9 号明細書の配列番号 7 4 および 1 4 8)、A A V
 C K d - B 3 (米国特許第 8 7 3 4 8 0 9 号明細書の配列番号 7 5 および 1 4 9)、A
 A V C K d - B 4 (米国特許第 8 7 3 4 8 0 9 号明細書の配列番号 7 6 および 1 5 0)
 、A A V C K d - B 5 (米国特許第 8 7 3 4 8 0 9 号明細書の配列番号 7 7 および 1 5
 1)、A A V C K d - B 6 (米国特許第 8 7 3 4 8 0 9 号明細書の配列番号 7 8 および
 1 5 2)、A A V C K d - B 7 (米国特許第 8 7 3 4 8 0 9 号明細書の配列番号 7 9 お
 よび 1 5 3)、A A V C K d - B 8 (米国特許第 8 7 3 4 8 0 9 号明細書の配列番号 8
 0 および 1 5 4)、A A V C K d - H 1 (米国特許第 8 7 3 4 8 0 9 号明細書の配列番
 号 8 1 および 1 5 5)、A A V C K d - H 2 (米国特許第 8 7 3 4 8 0 9 号明細書の配
 列番号 8 2 および 1 5 6)、A A V C K d - H 3 (米国特許第 8 7 3 4 8 0 9 号明細書
 の配列番号 8 3 および 1 5 7)、A A V C K d - H 4 (米国特許第 8 7 3 4 8 0 9 号明
 細書の配列番号 8 4 および 1 5 8)、A A V C K d - H 5 (米国特許第 8 7 3 4 8 0 9
 号明細書の配列番号 8 5 および 1 5 9)、A A V C K d - H 6 (米国特許第 8 7 3 4 8
 0 9 号明細書の配列番号 7 7 および 1 5 1)、A A V C H t - 1 (米国特許第 8 7 3 4
 8 0 9 号明細書の配列番号 8 6 および 1 6 0)、A A V C L v 1 - 1 (米国特許第 8 7
 3 4 8 0 9 号明細書の配列番号 1 7 1)、A A V C L v 1 - 2 (米国特許第 8 7 3 4 8
 0 9 号明細書の配列番号 1 7 2)、A A V C L v 1 - 3 (米国特許第 8 7 3 4 8 0 9 号
 明細書の配列番号 1 7 3)、A A V C L v 1 - 4 (米国特許第 8 7 3 4 8 0 9 号明細書 50

の配列番号174)、AAV Clv1-7 (米国特許第8734809号明細書の配列番号175)、AAV Clv1-8 (米国特許第8734809号明細書の配列番号176)、AAV Clv1-9 (米国特許第8734809号明細書の配列番号177)、AAV Clv1-10 (米国特許第8734809号明細書の配列番号178)、AAV. VR-355 (米国特許第8734809号明細書の配列番号181)、AAV. hu. 48R3 (米国特許第8734809号明細書の配列番号183)、またはそれらのバリエーションもしくは誘導体など、米国特許第8734809号明細書(この内容は本明細書において全体として参照により援用される)に記載されるとおりの配列であってもよく、またはそれを有してもよい。

【0054】

一部の実施形態において、AAV血清型は、限定はされないが、AAV CHt-P2 (国際公開第2016065001号パンフレットの配列番号1および51)、AAV CHt-P5 (国際公開第2016065001号パンフレットの配列番号2および52)、AAV CHt-P9 (国際公開第2016065001号パンフレットの配列番号3および53)、AAV CBr-7. 1 (国際公開第2016065001号パンフレットの配列番号4および54)、AAV CBr-7. 2 (国際公開第2016065001号パンフレットの配列番号5および55)、AAV CBr-7. 3 (国際公開第2016065001号パンフレットの配列番号6および56)、AAV CBr-7. 4 (国際公開第2016065001号パンフレットの配列番号7および57)、AAV CBr-7. 5 (国際公開第2016065001号パンフレットの配列番号8および58)、AAV CBr-7. 7 (国際公開第2016065001号パンフレットの配列番号9および59)、AAV CBr-7. 8 (国際公開第2016065001号パンフレットの配列番号10および60)、AAV CBr-7. 10 (国際公開第2016065001号パンフレットの配列番号11および61)、AAV CKd-N3 (国際公開第2016065001号パンフレットの配列番号12および62)、AAV CKd-N4 (国際公開第2016065001号パンフレットの配列番号13および63)、AAV CKd-N9 (国際公開第2016065001号パンフレットの配列番号14および64)、AAV CLv-L4 (国際公開第2016065001号パンフレットの配列番号15および65)、AAV CLv-L5 (国際公開第2016065001号パンフレットの配列番号16および66)、AAV CLv-L6 (国際公開第2016065001号パンフレットの配列番号17および67)、AAV CLv-K1 (国際公開第2016065001号パンフレットの配列番号18および68)、AAV CLv-K3 (国際公開第2016065001号パンフレットの配列番号19および69)、AAV CLv-K6 (国際公開第2016065001号パンフレットの配列番号20および70)、AAV CLv-M1 (国際公開第2016065001号パンフレットの配列番号21および71)、AAV CLv-M11 (国際公開第2016065001号パンフレットの配列番号22および72)、AAV CLv-M2 (国際公開第2016065001号パンフレットの配列番号23および73)、AAV CLv-M5 (国際公開第2016065001号パンフレットの配列番号24および74)、AAV CLv-M6 (国際公開第2016065001号パンフレットの配列番号25および75)、AAV CLv-M7 (国際公開第2016065001号パンフレットの配列番号26および76)、AAV CLv-M8 (国際公開第2016065001号パンフレットの配列番号27および77)、AAV CLv-M9 (国際公開第2016065001号パンフレットの配列番号28および78)、AAV CHt-P1 (国際公開第2016065001号パンフレットの配列番号29および79)、AAV CHt-P6 (国際公開第2016065001号パンフレットの配列番号30および80)、AAV CHt-P8 (国際公開第2016065001号パンフレットの配列番号31および81)、AAV CHt-6. 1 (国際公開第2016065001号パンフレットの配列番号32および82)、AAV CHt-6. 10 (国際公開第2016065001号パンフレットの配列番号33および83)、AAV CHt-6. 5 (国際公

10

20

30

40

50

開第2016065001号パンフレットの配列番号34および84)、AAV CHt-6.6(国際公開第2016065001号パンフレットの配列番号35および85)、AAV CHt-6.7(国際公開第2016065001号パンフレットの配列番号36および86)、AAV CHt-6.8(国際公開第2016065001号パンフレットの配列番号37および87)、AAV CSp-8.10(国際公開第2016065001号パンフレットの配列番号38および88)、AAV CSp-8.2(国際公開第2016065001号パンフレットの配列番号39および89)、AAV CSp-8.4(国際公開第2016065001号パンフレットの配列番号40および90)、AAV CSp-8.5(国際公開第2016065001号パンフレットの配列番号41および91)、AAV CSp-8.6(国際公開第2016065001号パンフレットの配列番号42および92)、AAV CSp-8.7(国際公開第2016065001号パンフレットの配列番号43および93)、AAV CSp-8.8(国際公開第2016065001号パンフレットの配列番号44および94)、AAV CSp-8.9(国際公開第2016065001号パンフレットの配列番号45および95)、AAV CBr-B7.3(国際公開第2016065001号パンフレットの配列番号46および96)、AAV CBr-B7.4(国際公開第2016065001号パンフレットの配列番号47および97)、AAV3B(国際公開第2016065001号パンフレットの配列番号48および98)、AAV4(国際公開第2016065001号パンフレットの配列番号49および99)、AAV5(国際公開第2016065001号パンフレットの配列番号50および100)、またはそれらのバリエーションもしくは誘導体など、国際公開第2016065001号パンフレット(この内容は本明細書において全体として参照により援用される)に記載されたとおりの配列であってもよく、またはそれを有してもよい。

【0055】

一部の実施形態において、AAV血清型は、限定はされないが、野生型AAV1、AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10、AAV11、AAV12、およびそれらのハイブリッドのY252F、Y272F、Y444F、Y500F、Y700F、Y704F、Y730F、Y275F、Y281F、Y508F、Y576F、Y612G、Y673F、およびY720Fなどの、米国特許出願公開第20160361439号明細書(その内容は本明細書において全体として参照によって援用される)に記載されたとおりの修飾であってもよくまたはそれを有してしてもよい。

【0056】

一部の実施形態において、AAV血清型は、限定はされないが、AAV6(米国特許第9546112号明細書の配列番号4)、AAV1(米国特許第9546112号明細書の配列番号6)、AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV7、AAV9、AAV10またはAAV11またはそれらの誘導体の配列における、F129L、D418E、K531E、L584F、V598AおよびH642N突然変異の少なくとも2つ、しかしながら全てではないものなど、米国特許第9546112号明細書(その内容は本明細書において全体として参照によって援用される)に記載されたとおりの突然変異であってもよくまたはそれを有してしてもよい。更に別の実施形態において、AAV血清型は、K531E突然変異を含むAAV6配列(米国特許第9546112号明細書の配列番号5)であってもよくまたはそれを有していてもよい。

【0057】

一部の実施形態において、AAV血清型は、限定はされないが、別のアミノ酸、好ましくはフェニルアラニン残基に置換された、好ましくは、AAV1(米国特許出願公開第20130224836号明細書の配列番号2)の252、273、445、701、705および731位の表面露出チロシン残基の少なくとも1つなど、米国特許出願公開第20130224836号明細書(その内容は本明細書において全体として参照によって援用される)に記載されたとおりの、AAV1配列における突然変異であってもよくまたは

それを有していてもよい。一実施形態において、A A V血清型は、限定はされないが、別のアミノ酸、好ましくはフェニルアラニン残基に置換された、好ましくは、A A V 2（米国特許出願公開第20130224836号明細書の配列番号4）の252、272、444、500、700、704および730位の表面露出チロシン残基の少なくとも1つなど、A A V 9配列における突然変異であってもよくまたはそれを有してしてもよい。一実施形態において、A A V 9（米国特許出願公開第20130224836号明細書の配列番号6）の446位のチロシン残基は、フェニルアラニン残基に置換されている。

【0058】

一実施形態において、A A V血清型は、本明細書において全体として参照により援用される国際公開第2016130589号パンフレットに記載されるとおりのA A V 2またはそのバリエーションであってもよい。A A V 2のアミノ酸配列は、N587A、E548A、またはN708A突然変異を含み得る。一実施形態において、任意のA A Vのアミノ酸配列は、V708K突然変異を含み得る。

10

【0059】

一実施形態において、A A Vは、表1に挙げられるもののいずれかから選択される血清型であってもよい。

一実施形態において、A A Vは、表1にある配列の配列、その断片または変異体を含んでもよい。

【0060】

一実施形態において、A A Vは、表1に記載されるとおりの配列、断片または変異体によってコードされてもよい。

20

【0061】

【表 1 - 1】

表 1. AAV 血清型

血清型	配列番号	参照情報
AAVPHP.B または G2B-26	1	国際公開第 2015038958 号パンフレット 配列番号 8 および 13
AAVPHP.B	2	国際公開第 2015038958 号パンフレット 配列番号 9
AAVG2B-13	3	国際公開第 2015038958 号パンフレット 配列番号 12
AAVTH1.1-32	4	国際公開第 2015038958 号パンフレット 配列番号 14
AAVTH1.1-35	5	国際公開第 2015038958 号パンフレット 配列番号 15
AAV1	6	米国特許出願公開第 20150159173 号明細書 配列番号 11、米国特許出願公開第 20150315612 号明細書 配列番号 202
AAV1	7	米国特許出願公開第 20160017295 号明細書 配列番号 1 米国特許出願公開第 20030138772 号明細書 配列番号 64、米国特許出願公開第 20150159173 号明細書 配列番号 27、米国特許出願公開第 20150315612 号明細書 配列番号 219、米国特許第 7198951 号明細書 配列番号 5
AAV1	8	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書 配列番号 6
AAV1.3	9	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書 配列番号 14
AAV10	10	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書 配列番号 117
AAV10	11	国際公開第 2015121501 号パンフレット 配列番号 9
AAV10	12	国際公開第 2015121501 号パンフレット 配列番号 8
AAV11	13	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書 配列番号 118
AAV12	14	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書 配列番号 119
AAV2	15	米国特許出願公開第 20150159173 号明細書 配列番号 7、米国特許出願公開第 20150315612 号明細書 配列番号 211
AAV2	16	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書 配列番号 70、米国特許出願公開第 20150159173 号明細書 配列番号 23、米国特許出願公開第 20150315612 号明細書 配列番号 221、米国特許出願公開第 20160017295 号明細書 配列番号 2、米国特許第 6156303 号明細書 配列番号 4、米国特許第 7198951 号明細書 配列番号 4、国際公開第 2015121501 号パンフレット 配列番号 1
AAV2	17	米国特許第 6156303 号明細書 配列番号 8
AAV2	18	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書 配列番号 7
AAV2	19	米国特許第 6156303 号明細書 配列番号 3
AAV2.5T	20	米国特許第 9233131 号明細書 配列番号 42
AAV223.10	21	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書 配列番号 75
AAV223.2	22	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書 配列番号 49
AAV223.2	23	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書 配列番号 76
AAV223.4	24	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書 配列番号 50
AAV223.4	25	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書 配列番号 73
AAV223.5	26	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書 配列番号 51
AAV223.5	27	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書 配列番号 74
AAV223.6	28	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書 配列番号 52
AAV223.6	29	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書 配列番号 78
AAV223.7	30	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書 配列番号 53
AAV223.7	31	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書 配列番号 77
AAV29.3	32	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書 配列番号 82
AAV29.4	33	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書 配列番号 12

【表 1 - 2】

AAV29.5	34	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書	配列番号 83
AAV29.5 (AAVbb.2)	35	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書	配列番号 13
AAV3	36	米国特許出願公開第 20150159173 号明細書	配列番号 12
AAV3	37	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書 配列番号 71、米国特許出願公開第 20150159173 号明細書 配列番号 28、米国特許出願公開第 20160017295 号明細書 配列番号 3、米国特許第 7198951 号明細書 配列番号 6	
AAV3	38	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書	配列番号 8
AAV3.3b	39	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書	配列番号 72
AAV3-3	40	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 200
AAV3-3	41	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 217
AAV3a	42	米国特許第 6156303 号明細書	配列番号 5
AAV3a	43	米国特許第 6156303 号明細書	配列番号 9
AAV3b	44	米国特許第 6156303 号明細書	配列番号 6
AAV3b	45	米国特許第 6156303 号明細書	配列番号 10
AAV3b	46	米国特許第 6156303 号明細書	配列番号 1
AAV4	47	米国特許出願公開第 20140348794 号明細書	配列番号 17
AAV4	48	米国特許出願公開第 20140348794 号明細書	配列番号 5
AAV4	49	米国特許出願公開第 20140348794 号明細書	配列番号 3
AAV4	50	米国特許出願公開第 20140348794 号明細書	配列番号 14
AAV4	51	米国特許出願公開第 20140348794 号明細書	配列番号 15
AAV4	52	米国特許出願公開第 20140348794 号明細書	配列番号 19
AAV4	53	米国特許出願公開第 20140348794 号明細書	配列番号 12
AAV4	54	米国特許出願公開第 20140348794 号明細書	配列番号 13
AAV4	55	米国特許出願公開第 20140348794 号明細書	配列番号 7
AAV4	56	米国特許出願公開第 20140348794 号明細書	配列番号 8
AAV4	57	米国特許出願公開第 20140348794 号明細書	配列番号 9
AAV4	58	米国特許出願公開第 20140348794 号明細書	配列番号 2
AAV4	59	米国特許出願公開第 20140348794 号明細書	配列番号 10
AAV4	60	米国特許出願公開第 20140348794 号明細書	配列番号 11
AAV4	61	米国特許出願公開第 20140348794 号明細書	配列番号 18
AAV4	62	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書 配列番号 63、米国特許出願公開第 20160017295 号明細書 配列番号 4、米国特許出願公開第 20140348794 号明細書 配列番号 4	
AAV4	63	米国特許出願公開第 20140348794 号明細書	配列番号 16
AAV4	64	米国特許出願公開第 20140348794 号明細書	配列番号 20
AAV4	65	米国特許出願公開第 20140348794 号明細書	配列番号 6
AAV4	66	米国特許出願公開第 20140348794 号明細書	配列番号 1
AAV42.2	67	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書	配列番号 9
AAV42.2	68	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書	配列番号 102
AAV42.3b	69	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書	配列番号 36
AAV42.3B	70	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書	配列番号 107
AAV42.4	71	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書	配列番号 33
AAV42.4	72	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書	配列番号 88
AAV42.8	73	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書	配列番号 27
AAV42.8	74	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書	配列番号 85
AAV43.1	75	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書	配列番号 39
AAV43.1	76	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書	配列番号 92
AAV43.12	77	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書	配列番号 41

【表 1 - 3】

AAV43.12	78	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書	配列番号 93
AAV43.20	79	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書	配列番号 42
AAV43.20	80	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書	配列番号 99
AAV43.21	81	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書	配列番号 43
AAV43.21	82	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書	配列番号 96
AAV43.23	83	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書	配列番号 44
AAV43.23	84	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書	配列番号 98
AAV43.25	85	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書	配列番号 45
AAV43.25	86	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書	配列番号 97
AAV43.5	87	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書	配列番号 40
AAV43.5	88	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書	配列番号 94
AAV4-4	89	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 201
AAV4-4	90	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 218
AAV44.1	91	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書	配列番号 46
AAV44.1	92	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書	配列番号 79
AAV44.5	93	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書	配列番号 47
AAV44.5	94	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書	配列番号 80
AAV4407	95	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 90
AAV5	96	米国特許第 7427396 号明細書	配列番号 1
AAV5	97	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書	配列番号 114
AAV5	98	米国特許出願公開第 20160017295 号明細書	配列番号 5、米国特許第 7427396 号明細書 配列番号 2、米国特許出願公開第 20150315612 号明細書 配列番号 216
AAV5	99	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 199
AAV6	100	米国特許出願公開第 20150159173 号明細書	配列番号 13
AAV6	101	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書	配列番号 65、米国特許出願公開第 20150159173 号明細書 配列番号 29、米国特許出願公開第 20160017295 号明細書 配列番号 6、米国特許第 6156303 号明細書 配列番号 7
AAV6	102	米国特許第 6156303 号明細書	配列番号 11
AAV6	103	米国特許第 6156303 号明細書	配列番号 2
AAV6	104	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 203
AAV6	105	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 220
AAV6.1	106	米国特許出願公開第 20150159173 号明細書	
AAV6.12	107	米国特許出願公開第 20150159173 号明細書	
AAV6.2	108	米国特許出願公開第 20150159173 号明細書	
AAV7	109	米国特許出願公開第 20150159173 号明細書	配列番号 14
AAV7	110	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 183
AAV7	111	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書	配列番号 2、米国特許出願公開第 20150159173 号明細書 配列番号 30、米国特許出願公開第 20150315612 号明細書 配列番号 181、米国特許出願公開第 20160017295 号明細書 配列番号 7
AAV7	112	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書	配列番号 3
AAV7	113	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書	配列番号 1、米国特許出願公開第 20150315612 号明細書 配列番号 180
AAV7	114	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 213
AAV7	115	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 222
AAV8	116	米国特許出願公開第 20150159173 号明細書	配列番号 15
AAV8	117	米国特許出願公開第 20150376240 号明細書	配列番号 7
AAV8	118	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書	配列番号 4、米国特許出願公開第 20150315612 号明細書 配列番号 182

【表 1 - 4】

AAV8	119	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書 配列番号 95、米国特許出願公開第 20140359799 号明細書 配列番号 1、米国特許出願公開第 20150159173 号明細書 配列番号 31、米国特許出願公開第 20160017295 号明細書 配列番号 8、米国特許第 7198951 号明細書 配列番号 7、米国特許出願公開第 20150315612 号明細書 配列番号 223
AAV8	120	米国特許出願公開第 20150376240 号明細書 配列番号 8
AAV8	121	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書 配列番号 214
AAV-8b	122	米国特許出願公開第 20150376240 号明細書 配列番号 5
AAV-8b	123	米国特許出願公開第 20150376240 号明細書 配列番号 3
AAV-8h	124	米国特許出願公開第 20150376240 号明細書 配列番号 6
AAV-8h	125	米国特許出願公開第 20150376240 号明細書 配列番号 4
AAV9	126	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書 配列番号 5
AAV9	127	米国特許第 7198951 号明細書 配列番号 1
AAV9	128	米国特許出願公開第 20160017295 号明細書 配列番号 9
AAV9	129	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書 配列番号 100、米国特許第 7198951 号明細書 配列番号 2
AAV9	130	米国特許第 7198951 号明細書 配列番号 3
AAV9 (AAVhu.14)	131	米国特許第 7906111 号明細書 配列番号 3; 国際公開第 2015038958 号パンフレット 配列番号 11
AAV9 (AAVhu.14)	132	米国特許第 7906111 号明細書 配列番号 123; 国際公開第 2015038958 号パンフレット 配列番号 2
AAVA3.1	133	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書 配列番号 120
AAVA3.3	134	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書 配列番号 57
AAVA3.3	135	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書 配列番号 66
AAVA3.4	136	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書 配列番号 54
AAVA3.4	137	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書 配列番号 68
AAVA3.5	138	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書 配列番号 55
AAVA3.5	139	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書 配列番号 69
AAVA3.7	140	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書 配列番号 56
AAVA3.7	141	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書 配列番号 67
AAV29.3 (AAVbb.1)	142	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書 配列番号 11
AAVC2	143	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書 配列番号 61
AAVCh.5	144	米国特許出願公開第 20150159173 号明細書 配列番号 46、米国特許出願公開第 20150315612 号明細書 配列番号 234
AAVcy.2 (AAV13.3)	145	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書 配列番号 15
AAV24.1	146	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書 配列番号 101
AAVcy.3 (AAV24.1)	147	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書 配列番号 16
AAV27.3	148	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書 配列番号 104
AAVcy.4 (AAV27.3)	149	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書 配列番号 17
AAVcy.5	150	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書 配列番号 227
AAV7.2	151	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書 配列番号 103
AAVcy.5 (AAV7.2)	152	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書 配列番号 18
AAV16.3	153	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書 配列番号 105
AAVcy.6 (AAV16.3)	154	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書 配列番号 10
AAVcy.5	155	米国特許出願公開第 20150159173 号明細書 配列番号 8
AAVcy.5	156	米国特許出願公開第 20150159173 号明細書 配列番号 24
AAVCy.5R1	157	米国特許出願公開第 20150159173

【表 1 - 5】

AAVCy.5R2	158	米国特許出願公開第 20150159173	
AAVCy.5R3	159	米国特許出願公開第 20150159173	
AAVCy.5R4	160	米国特許出願公開第 20150159173	
AAVDJ	161	米国特許出願公開第 20140359799 号明細書 配列番号 3、米国特許第 7588772 号明細書 配列番号 2	
AAVDJ	162	米国特許出願公開第 20140359799 号明細書 配列番号 2、米国特許第 7588772 号明細書 配列番号 1	
AAVDJ-8	163	米国特許第 7588772; グリム(Grimm)ら、2008 年	
AAVDJ-8	164	米国特許第 7588772; グリム(Grimm)ら、2008 年	
AAVF5	165	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書 配列番号 110	
AAVH2	166	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書 配列番号 26	
AAVH6	167	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書 配列番号 25	
AAVhE1.1	168	米国特許第 9233131 号明細書 配列番号 44	
AAVhEr1.14	169	米国特許第 9233131 号明細書 配列番号 46	
AAVhEr1.16	170	米国特許第 9233131 号明細書 配列番号 48	
AAVhEr1.18	171	米国特許第 9233131 号明細書 配列番号 49	
AAVhEr1.23 (AAVhEr2.2 9)	172	米国特許第 9233131 号明細書 配列番号 53	
AAVhEr1.35	173	米国特許第 9233131 号明細書 配列番号 50	
AAVhEr1.36	174	米国特許第 9233131 号明細書 配列番号 52	
AAVhEr1.5	175	米国特許第 9233131 号明細書 配列番号 45	
AAVhEr1.7	176	米国特許第 9233131 号明細書 配列番号 51	
AAVhEr1.8	177	米国特許第 9233131 号明細書 配列番号 47	
AAVhEr2.16	178	米国特許第 9233131 号明細書 配列番号 55	
AAVhEr2.30	179	米国特許第 9233131 号明細書 配列番号 56	
AAVhEr2.31	180	米国特許第 9233131 号明細書 配列番号 58	
AAVhEr2.36	181	米国特許第 9233131 号明細書 配列番号 57	
AAVhEr2.4	182	米国特許第 9233131 号明細書 配列番号 54	
AAVhEr3.1	183	米国特許第 9233131 号明細書 配列番号 59	
AAVhu.1	184	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書 配列番号 46	
AAVhu.1	185	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書 配列番号 144	
AAVhu.10 (AAV16.8)	186	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書 配列番号 56	
AAVhu.10 (AAV16.8)	187	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書 配列番号 156	
AAVhu.11 (AAV16.12)	188	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書 配列番号 57	
AAVhu.11 (AAV16.12)	189	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書 配列番号 153	
AAVhu.12	190	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書 配列番号 59	
AAVhu.12	191	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書 配列番号 154	
AAVhu.13	192	米国特許出願公開第 20150159173 号明細書 配列番号 16、米国特許出願公開第 20150315612 号明細書 配列番号 71	
AAVhu.13	193	米国特許出願公開第 20150159173 号明細書 配列番号 32、米国特許出願公開第 20150315612 号明細書 配列番号 129	
AAVhu.136. 1	194	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書 配列番号 165	
AAVhu.140. 1	195	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書 配列番号 166	
AAVhu.140. 2	196	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書 配列番号 167	
AAVhu.145. 6	197	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書 配列番号 178	

【表 1 - 6】

AAVhu.15	198	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 147
AAVhu.15 (AAV33.4)	199	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 50
AAVhu.156. 1	200	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 179
AAVhu.16	201	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 148
AAVhu.16 (AAV33.8)	202	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 51
AAVhu.17	203	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 83
AAVhu.17 (AAV33.12)	204	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 4
AAVhu.172. 1	205	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 171
AAVhu.172. 2	206	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 172
AAVhu.173. 4	207	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 173
AAVhu.173. 8	208	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 175
AAVhu.18	209	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 52
AAVhu.18	210	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 149
AAVhu.19	211	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 62
AAVhu.19	212	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 133
AAVhu.2	213	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 48
AAVhu.2	214	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 143
AAVhu.20	215	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 63
AAVhu.20	216	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 134
AAVhu.21	217	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 65
AAVhu.21	218	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 135
AAVhu.22	219	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 67
AAVhu.22	220	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 138
AAVhu.23	221	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 60
AAVhu.23.2	222	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 137
AAVhu.24	223	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 66
AAVhu.24	224	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 136
AAVhu.25	225	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 49
AAVhu.25	226	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 146
AAVhu.26	227	米国特許出願公開第 20150159173 号明細書 開第 20150315612 号明細書	配列番号 17、米国特許出願公 配列番号 61
AAVhu.26	228	米国特許出願公開第 20150159173 号明細書 開第 20150315612 号明細書	配列番号 33、米国特許出願公 配列番号 139
AAVhu.27	229	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 64
AAVhu.27	230	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 140
AAVhu.28	231	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 68
AAVhu.28	232	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 130
AAVhu.29	233	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 69
AAVhu.29	234	米国特許出願公開第 20150159173 号明細書 開第 20150315612 号明細書	配列番号 42、米国特許出願公 配列番号 132
AAVhu.29	235	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 225
AAVhu.29R	236	米国特許出願公開第 20150159173	
AAVhu.3	237	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 44
AAVhu.3	238	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 145
AAVhu.30	239	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 70

【表 1 - 7】

AAVhu.30	240	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 131
AAVhu.31	241	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 1
AAVhu.31	242	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 121
AAVhu.32	243	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 2
AAVhu.32	244	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 122
AAVhu.33	245	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 75
AAVhu.33	246	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 124
AAVhu.34	247	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 72
AAVhu.34	248	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 125
AAVhu.35	249	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 73
AAVhu.35	250	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 164
AAVhu.36	251	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 74
AAVhu.36	252	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 126
AAVhu.37	253	米国特許出願公開第 20150159173 号明細書 開第 20150315612 号明細書	配列番号 34、米国特許出願公 配列番号 88
AAVhu.37 (AAV106.1)	254	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書 開第 20150159173 号明細書	配列番号 10、米国特許出願公 配列番号 18
AAVhu.38	255	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 161
AAVhu.39	256	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 102
AAVhu.39 (AAV1G-9)	257	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 24
AAVhu.4	258	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 47
AAVhu.4	259	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 141
AAVhu.40	260	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 87
AAVhu.40 (AAV114.3)	261	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 11
AAVhu.41	262	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 91
AAVhu.41 (AAV127.2)	263	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 6
AAVhu.42	264	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 85
AAVhu.42 (AAV127.5)	265	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 8
AAVhu.43	266	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 160
AAVhu.43	267	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 236
AAVhu.43 (AAV128.1)	268	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 80
AAVhu.44	269	米国特許出願公開第 20150159173 号明細書 開第 20150315612 号明細書	配列番号 45、米国特許出願公 配列番号 158
AAVhu.44 (AAV128.3)	270	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 81
AAVhu.44R 1	271	米国特許出願公開第 20150159173	
AAVhu.44R 2	272	米国特許出願公開第 20150159173	
AAVhu.44R 3	273	米国特許出願公開第 20150159173	
AAVhu.45	274	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 76
AAVhu.45	275	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 127
AAVhu.46	276	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 82
AAVhu.46	277	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 159
AAVhu.46	278	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 224
AAVhu.47	279	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 77
AAVhu.47	280	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 128
AAVhu.48	281	米国特許出願公開第 20150159173 号明細書	配列番号 38

【表 1 - 8】

AAVhu.48	282	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 157
AAVhu.48 (AAV130.4)	283	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 78
AAVhu.48R 1	284	米国特許出願公開第 20150159173	
AAVhu.48R 2	285	米国特許出願公開第 20150159173	
AAVhu.48R 3	286	米国特許出願公開第 20150159173	
AAVhu.49	287	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 209
AAVhu.49	288	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 189
AAVhu.5	289	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 45
AAVhu.5	290	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 142
AAVhu.51	291	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 208
AAVhu.51	292	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 190
AAVhu.52	293	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 210
AAVhu.52	294	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 191
AAVhu.53	295	米国特許出願公開第 20150159173 号明細書	配列番号 19
AAVhu.53	296	米国特許出願公開第 20150159173 号明細書	配列番号 35
AAVhu.53 (AAV145.1)	297	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 176
AAVhu.54	298	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 188
AAVhu.54 (AAV145.5)	299	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 177
AAVhu.55	300	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 187
AAVhu.56	301	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 205
AAVhu.56 (AAV145.6)	302	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 168
AAVhu.56 (AAV145.6)	303	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 192
AAVhu.57	304	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 206
AAVhu.57	305	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 169
AAVhu.57	306	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 193
AAVhu.58	307	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 207
AAVhu.58	308	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 194
AAVhu.6 (AAV3.1)	309	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 5
AAVhu.6 (AAV3.1)	310	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 84
AAVhu.60	311	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 184
AAVhu.60 (AAV161.10)	312	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 170
AAVhu.61	313	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 185
AAVhu.61 (AAV161.6)	314	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 174
AAVhu.63	315	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 204
AAVhu.63	316	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 195
AAVhu.64	317	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 212
AAVhu.64	318	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 196
AAVhu.66	319	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 197
AAVhu.67	320	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 215
AAVhu.67	321	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 198
AAVhu.7	322	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 226

【表 1 - 9】

AAVhu.7	323	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 150
AAVhu.7 (AAV7.3)	324	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 55
AAVhu.71	325	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 79
AAVhu.8	326	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 53
AAVhu.8	327	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 12
AAVhu.8	328	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 151
AAVhu.9 (AAV3.1)	329	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 58
AAVhu.9 (AAV3.1)	330	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 155
AAV-LK01	331	米国特許出願公開第 20150376607 号明細書	配列番号 2
AAV-LK01	332	米国特許出願公開第 20150376607 号明細書	配列番号 29
AAV-LK02	333	米国特許出願公開第 20150376607 号明細書	配列番号 3
AAV-LK02	334	米国特許出願公開第 20150376607 号明細書	配列番号 30
AAV-LK03	335	米国特許出願公開第 20150376607 号明細書	配列番号 4
AAV-LK03	336	国際公開第 2015121501 号パンフレット	配列番号 12、米国特許出願公開第 20150376607 号明細書 配列番号 31
AAV-LK04	337	米国特許出願公開第 20150376607 号明細書	配列番号 5
AAV-LK04	338	米国特許出願公開第 20150376607 号明細書	配列番号 32
AAV-LK05	339	米国特許出願公開第 20150376607 号明細書	配列番号 6
AAV-LK05	340	米国特許出願公開第 20150376607 号明細書	配列番号 33
AAV-LK06	341	米国特許出願公開第 20150376607 号明細書	配列番号 7
AAV-LK06	342	米国特許出願公開第 20150376607 号明細書	配列番号 34
AAV-LK07	343	米国特許出願公開第 20150376607 号明細書	配列番号 8
AAV-LK07	344	米国特許出願公開第 20150376607 号明細書	配列番号 35
AAV-LK08	345	米国特許出願公開第 20150376607 号明細書	配列番号 9
AAV-LK08	346	米国特許出願公開第 20150376607 号明細書	配列番号 36
AAV-LK09	347	米国特許出願公開第 20150376607 号明細書	配列番号 10
AAV-LK09	348	米国特許出願公開第 20150376607 号明細書	配列番号 37
AAV-LK10	349	米国特許出願公開第 20150376607 号明細書	配列番号 11
AAV-LK10	350	米国特許出願公開第 20150376607 号明細書	配列番号 38
AAV-LK11	351	米国特許出願公開第 20150376607 号明細書	配列番号 12
AAV-LK11	352	米国特許出願公開第 20150376607 号明細書	配列番号 39
AAV-LK12	353	米国特許出願公開第 20150376607 号明細書	配列番号 13
AAV-LK12	354	米国特許出願公開第 20150376607 号明細書	配列番号 40
AAV-LK13	355	米国特許出願公開第 20150376607 号明細書	配列番号 14
AAV-LK13	356	米国特許出願公開第 20150376607 号明細書	配列番号 41
AAV-LK14	357	米国特許出願公開第 20150376607 号明細書	配列番号 15
AAV-LK14	358	米国特許出願公開第 20150376607 号明細書	配列番号 42
AAV-LK15	359	米国特許出願公開第 20150376607 号明細書	配列番号 16
AAV-LK15	360	米国特許出願公開第 20150376607 号明細書	配列番号 43
AAV-LK16	361	米国特許出願公開第 20150376607 号明細書	配列番号 17
AAV-LK16	362	米国特許出願公開第 20150376607 号明細書	配列番号 44
AAV-LK17	363	米国特許出願公開第 20150376607 号明細書	配列番号 18
AAV-LK17	364	米国特許出願公開第 20150376607 号明細書	配列番号 45
AAV-LK18	365	米国特許出願公開第 20150376607 号明細書	配列番号 19
AAV-LK18	366	米国特許出願公開第 20150376607 号明細書	配列番号 46
AAV-LK19	367	米国特許出願公開第 20150376607 号明細書	配列番号 20
AAV-LK19	368	米国特許出願公開第 20150376607 号明細書	配列番号 47

【表 1 - 1 0】

AAV-PAEC	369	米国特許出願公開第 20150376607 号明細書	配列番号 1
AAV-PAEC	370	米国特許出願公開第 20150376607 号明細書	配列番号 48
AAV-PAEC11	371	米国特許出願公開第 20150376607 号明細書	配列番号 26
AAV-PAEC11	372	米国特許出願公開第 20150376607 号明細書	配列番号 54
AAV-PAEC12	373	米国特許出願公開第 20150376607 号明細書	配列番号 27
AAV-PAEC12	374	米国特許出願公開第 20150376607 号明細書	配列番号 51
AAV-PAEC13	375	米国特許出願公開第 20150376607 号明細書	配列番号 28
AAV-PAEC13	376	米国特許出願公開第 20150376607 号明細書	配列番号 49
AAV-PAEC2	377	米国特許出願公開第 20150376607 号明細書	配列番号 21
AAV-PAEC2	378	米国特許出願公開第 20150376607 号明細書	配列番号 56
AAV-PAEC4	379	米国特許出願公開第 20150376607 号明細書	配列番号 22
AAV-PAEC4	380	米国特許出願公開第 20150376607 号明細書	配列番号 55
AAV-PAEC6	381	米国特許出願公開第 20150376607 号明細書	配列番号 23
AAV-PAEC6	382	米国特許出願公開第 20150376607 号明細書	配列番号 52
AAV-PAEC7	383	米国特許出願公開第 20150376607 号明細書	配列番号 24
AAV-PAEC7	384	米国特許出願公開第 20150376607 号明細書	配列番号 53
AAV-PAEC8	385	米国特許出願公開第 20150376607 号明細書	配列番号 25
AAV-PAEC8	386	米国特許出願公開第 20150376607 号明細書	配列番号 50
AAVpi.1	387	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 28
AAVpi.1	388	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 93
AAVpi.2	389	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 30
AAVpi.2	390	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 95
AAVpi.3	391	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 29
AAVpi.3	392	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 94
AAVrh.10	393	米国特許出願公開第 20150159173 号明細書	配列番号 9
AAVrh.10	394	米国特許出願公開第 20150159173 号明細書	配列番号 25
AAV44.2	395	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書	配列番号 59
AAVrh.10 (AAV44.2)	396	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書	配列番号 81
AAV42.1B	397	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書	配列番号 90
AAVrh.12 (AAV42.1b)	398	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書	配列番号 30
AAVrh.13	399	米国特許出願公開第 20150159173 号明細書	配列番号 10
AAVrh.13	400	米国特許出願公開第 20150159173 号明細書	配列番号 26
AAVrh.13	401	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 228
AAVrh.13R	402	米国特許出願公開第 20150159173	
AAV42.3A	403	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書	配列番号 87
AAVrh.14 (AAV42.3a)	404	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書	配列番号 32
AAV42.5A	405	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書	配列番号 89
AAVrh.17 (AAV42.5a)	406	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書	配列番号 34

【表 1 - 1 1】

AAV42.5B	407	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書	配列番号 91
AAVrh.18 (AAV42.5b)	408	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書	配列番号 29
AAV42.6B	409	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書	配列番号 112
AAVrh.19 (AAV42.6b)	410	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書	配列番号 38
AAVrh.2	411	米国特許出願公開第 20150159173 号明細書	配列番号 39
AAVrh.2	412	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 231
AAVrh.20	413	米国特許出願公開第 20150159173 号明細書	配列番号 1
AAV42.10	414	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書	配列番号 106
AAVrh.21 (AAV42.10)	415	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書	配列番号 35
AAV42.11	416	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書	配列番号 108
AAVrh.22 (AAV42.11)	417	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書	配列番号 37
AAV42.12	418	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書	配列番号 113
AAVrh.23 (AAV42.12)	419	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書	配列番号 58
AAV42.13	420	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書	配列番号 86
AAVrh.24 (AAV42.13)	421	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書	配列番号 31
AAV42.15	422	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書	配列番号 84
AAVrh.25 (AAV42.15)	423	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書	配列番号 28
AAVrh.2R	424	米国特許出願公開第 20150159173	
AAVrh.31 (AAV223.1)	425	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書	配列番号 48
AAVC1	426	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書	配列番号 60
AAVrh.32 (AAVC1)	427	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書	配列番号 19
AAVrh.32/3 3	428	米国特許出願公開第 20150159173 号明細書	配列番号 2
AAVrh.33 (AAVC3)	429	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書	配列番号 20
AAVC5	430	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書	配列番号 62
AAVrh.34 (AAVC5)	431	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書	配列番号 21
AAVF1	432	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書	配列番号 109
AAVrh.35 (AAVF1)	433	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書	配列番号 22
AAVF3	434	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書	配列番号 111
AAVrh.36 (AAVF3)	435	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書	配列番号 23
AAVrh.37	436	米国特許出願公開第 20030138772 号明細書	配列番号 24
AAVrh.37	437	米国特許出願公開第 20150159173 号明細書	配列番号 40
AAVrh.37	438	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 229
AAVrh.37R 2	439	米国特許出願公開第 20150159173	
AAVrh.38 (AAVLG-4)	440	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 7
AAVrh.38 (AAVLG-4)	441	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 86
AAVrh.39	442	米国特許出願公開第 20150159173 号明細書 開第 20150315612 号明細書	配列番号 20、米国特許出願公開 配列番号 13
AAVrh.39	443	米国特許出願公開第 20150159173 号明細書 開第 20150159173 号明細書	配列番号 3、米国特許出願公開 配列番号 36、米国特許出願公開第 20150315612 号明細書 配列番号 89

【表 1 - 1 2】

AAVrh.40	444	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 92
AAVrh.40 (AAVLG-10)	445	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 14
AAVrh.43 (AAVN721-8)	446	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書 開第 20150159173 号明細書	配列番号 43、米国特許出願公開第 20150159173 号明細書 配列番号 21
AAVrh.43 (AAVN721-8)	447	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書 開第 20150159173 号明細書	配列番号 163、米国特許出願公開第 20150159173 号明細書 配列番号 37
AAVrh.44	448	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 34
AAVrh.44	449	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 111
AAVrh.45	450	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 41
AAVrh.45	451	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 109
AAVrh.46	452	米国特許出願公開第 20150159173 号明細書 開第 20150315612 号明細書	配列番号 22、米国特許出願公開第 20150315612 号明細書 配列番号 19
AAVrh.46	453	米国特許出願公開第 20150159173 号明細書 開第 20150315612 号明細書	配列番号 4、米国特許出願公開第 20150315612 号明細書 配列番号 101
AAVrh.47	454	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 38
AAVrh.47	455	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 118
AAVrh.48	456	米国特許出願公開第 20150159173 号明細書 開第 20150315612 号明細書	配列番号 44、米国特許出願公開第 20150315612 号明細書 配列番号 115
AAVrh.48.1	457	米国特許出願公開第 20150159173	
AAVrh.48.1.2	458	米国特許出願公開第 20150159173	
AAVrh.48.2	459	米国特許出願公開第 20150159173	
AAVrh.48 (AAV1-7)	460	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 32
AAVrh.49 (AAV1-8)	461	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 25
AAVrh.49 (AAV1-8)	462	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 103
AAVrh.50 (AAV2-4)	463	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 23
AAVrh.50 (AAV2-4)	464	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 108
AAVrh.51 (AAV2-5)	465	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 22
AAVrh.51 (AAV2-5)	466	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 104
AAVrh.52 (AAV3-9)	467	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 18
AAVrh.52 (AAV3-9)	468	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 96
AAVrh.53	469	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 97
AAVrh.53 (AAV3-11)	470	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 17
AAVrh.53 (AAV3-11)	471	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 186
AAVrh.54	472	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 40
AAVrh.54	473	米国特許出願公開第 20150159173 号明細書 開第 20150315612 号明細書	配列番号 49、米国特許出願公開第 20150315612 号明細書 配列番号 116
AAVrh.55	474	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 37
AAVrh.55 (AAV4-19)	475	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 117
AAVrh.56	476	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 54
AAVrh.56	477	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 152
AAVrh.57	478	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 26

【表 1 - 1 3】

AAVrh.57	479	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 105
AAVrh.58	480	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 27
AAVrh.58	481	米国特許出願公開第 20150159173 号明細書 開第 20150315612 号明細書	配列番号 48、米国特許出願公 配列番号 106
AAVrh.58	482	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 232
AAVrh.59	483	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 42
AAVrh.59	484	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 110
AAVrh.60	485	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 31
AAVrh.60	486	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 120
AAVrh.61	487	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 107
AAVrh.61 (AAV2-3)	488	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 21
AAVrh.62 (AAV2-15)	489	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 33
AAVrh.62 (AAV2-15)	490	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 114
AAVrh.64	491	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 15
AAVrh.64	492	米国特許出願公開第 20150159173 号明細書 開第 20150315612 号明細書	配列番号 43、米国特許出願公 配列番号 99
AAVrh.64	493	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 233
AAVRh.64R 1	494	米国特許出願公開第 20150159173	
AAVRh.64R 2	495	米国特許出願公開第 20150159173	
AAVrh.65	496	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 35
AAVrh.65	497	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 112
AAVrh.67	498	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 36
AAVrh.67	499	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 230
AAVrh.67	500	米国特許出願公開第 20150159173 号明細書 開第 20150315612 号明細書	配列番号 47、米国特許出願公 配列番号 113
AAVrh.68	501	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 16
AAVrh.68	502	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 100
AAVrh.69	503	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 39
AAVrh.69	504	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 119
AAVrh.70	505	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 20
AAVrh.70	506	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 98
AAVrh.71	507	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 162
AAVrh.72	508	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 9
AAVrh.73	509	米国特許出願公開第 20150159173 号明細書	配列番号 5
AAVrh.74	510	米国特許出願公開第 20150159173 号明細書	配列番号 6
AAVrh.8	511	米国特許出願公開第 20150159173 号明細書	配列番号 41
AAVrh.8	512	米国特許出願公開第 20150315612 号明細書	配列番号 235
AAVrh.8R	513	米国特許出願公開第 20150159173 号明細書、国際公開第 2015168666 号パン フレット	配列番号 9
AAVrh.8R A586R 突然 変異体	514	国際公開第 2015168666 号パンフレット	配列番号 10
AAVrh.8R R533A 突然 変異体	515	国際公開第 2015168666 号パンフレット	配列番号 11
BAAV (ウ シ AAV)	516	米国特許第 9193769 号明細書	配列番号 8
BAAV (ウ シ AAV)	517	米国特許第 9193769 号明細書	配列番号 10

【表 1 - 1 4】

BAAV (ウシ AAV)	518	米国特許第 9193769 号明細書 配列番号 4
BAAV (ウシ AAV)	519	米国特許第 9193769 号明細書 配列番号 2
BAAV (ウシ AAV)	520	米国特許第 9193769 号明細書 配列番号 6
BAAV (ウシ AAV)	521	米国特許第 9193769 号明細書 配列番号 1
BAAV (ウシ AAV)	522	米国特許第 9193769 号明細書 配列番号 5
BAAV (ウシ AAV)	523	米国特許第 9193769 号明細書 配列番号 3
BAAV (ウシ AAV)	524	米国特許第 9193769 号明細書 配列番号 11
BAAV (ウシ AAV)	525	米国特許第 7427396 号明細書 配列番号 5
BAAV (ウシ AAV)	526	米国特許第 7427396 号明細書 配列番号 6
BAAV (ウシ AAV)	527	米国特許第 9193769 号明細書 配列番号 7
BAAV (ウシ AAV)	528	米国特許第 9193769 号明細書 配列番号 9
BNP61 AAV	529	米国特許出願公開第 20150238550 号明細書 配列番号 1
BNP61 AAV	530	米国特許出願公開第 20150238550 号明細書 配列番号 2
BNP62 AAV	531	米国特許出願公開第 20150238550 号明細書 配列番号 3
BNP63 AAV	532	米国特許出願公開第 20150238550 号明細書 配列番号 4
ヤギ AAV	533	米国特許第 7427396 号明細書 配列番号 3
ヤギ AAV	534	米国特許第 7427396 号明細書 配列番号 4
トゥルータイプ(true type)AAV (ttAAV)	535	国際公開第 2015121501 号パンフレット 配列番号 2
AAAV (トリ AAV)	536	米国特許第 9238800 号明細書 配列番号 12
AAAV (トリ AAV)	537	米国特許第 9238800 号明細書 配列番号 2
AAAV (トリ AAV)	538	米国特許第 9238800 号明細書 配列番号 6
AAAV (トリ AAV)	539	米国特許第 9238800 号明細書 配列番号 4
AAAV (トリ AAV)	540	米国特許第 9238800 号明細書 配列番号 8
AAAV (トリ AAV)	541	米国特許第 9238800 号明細書 配列番号 14
AAAV (トリ AAV)	542	米国特許第 9238800 号明細書 配列番号 10
AAAV (トリ AAV)	543	米国特許第 9238800 号明細書 配列番号 15
AAAV (トリ AAV)	544	米国特許第 9238800 号明細書 配列番号 5
AAAV (トリ AAV)	545	米国特許第 9238800 号明細書 配列番号 9
AAAV (トリ AAV)	546	米国特許第 9238800 号明細書 配列番号 3
AAAV (トリ AAV)	547	米国特許第 9238800 号明細書 配列番号 7

【表 1 - 1 5】

AAAV (トリ AAV)	548	米国特許第 9238800 号明細書 配列番号 11
AAAV (トリ AAV)	549	米国特許第 9238800 号明細書 配列番号 13
AAAV (トリ AAV)	550	米国特許第 9238800 号明細書 配列番号 1
AAV シャッフル 100-1	551	米国特許出願公開第 20160017295 号明細書 配列番号 23
AAV シャッフル 100-1	552	米国特許出願公開第 20160017295 号明細書 配列番号 11
AAV シャッフル 100-2	553	米国特許出願公開第 20160017295 号明細書 配列番号 37
AAV シャッフル 100-2	554	米国特許出願公開第 20160017295 号明細書 配列番号 29
AAV シャッフル 100-3	555	米国特許出願公開第 20160017295 号明細書 配列番号 24
AAV シャッフル 100-3	556	米国特許出願公開第 20160017295 号明細書 配列番号 12
AAV シャッフル 100-7	557	米国特許出願公開第 20160017295 号明細書 配列番号 25
AAV シャッフル 100-7	558	米国特許出願公開第 20160017295 号明細書 配列番号 13
AAV シャッフル 10-2	559	米国特許出願公開第 20160017295 号明細書 配列番号 34
AAV シャッフル 10-2	560	米国特許出願公開第 20160017295 号明細書 配列番号 26
AAV シャッフル 10-6	561	米国特許出願公開第 20160017295 号明細書 配列番号 35
AAV シャッフル 10-6	562	米国特許出願公開第 20160017295 号明細書 配列番号 27
AAV シャッフル 10-8	563	米国特許出願公開第 20160017295 号明細書 配列番号 36
AAV シャッフル 10-8	564	米国特許出願公開第 20160017295 号明細書 配列番号 28
AAV SM 100-10	565	米国特許出願公開第 20160017295 号明細書 配列番号 41
AAV SM 100-10	566	米国特許出願公開第 20160017295 号明細書 配列番号 33
AAV SM 100-3	567	米国特許出願公開第 20160017295 号明細書 配列番号 40
AAV SM 100-3	568	米国特許出願公開第 20160017295 号明細書 配列番号 32
AAV SM 10-1	569	米国特許出願公開第 20160017295 号明細書 配列番号 38
AAV SM 10-1	570	米国特許出願公開第 20160017295 号明細書 配列番号 30
AAV SM 10-2	571	米国特許出願公開第 20160017295 号明細書 配列番号 10
AAV SM 10-2	572	米国特許出願公開第 20160017295 号明細書 配列番号 22
AAV SM 10-8	573	米国特許出願公開第 20160017295 号明細書 配列番号 39

【表 1 - 1 6】

AAV SM 10-8	574	米国特許出願公開第 20160017295 号明細書 配列番号 31
AAVF1/HSC 1	575	国際公開第 2016049230 号パンフレット 配列番号 20
AAVF2/HSC 2	576	国際公開第 2016049230 号パンフレット 配列番号 21
AAVF3/HSC 3	577	国際公開第 2016049230 号パンフレット 配列番号 22
AAVF4/HSC 4	578	国際公開第 2016049230 号パンフレット 配列番号 23
AAVF5/HSC 5	579	国際公開第 2016049230 号パンフレット 配列番号 25
AAVF6/HSC 6	580	国際公開第 2016049230 号パンフレット 配列番号 24
AAVF7/HSC 7	581	国際公開第 2016049230 号パンフレット 配列番号 27
AAVF8/HSC 8	582	国際公開第 2016049230 号パンフレット 配列番号 28
AAVF9/HSC 9	583	国際公開第 2016049230 号パンフレット 配列番号 29
AAVF11/HS C11	584	国際公開第 2016049230 号パンフレット 配列番号 26
AAVF12/HS C12	585	国際公開第 2016049230 号パンフレット 配列番号 30
AAVF13/HS C13	586	国際公開第 2016049230 号パンフレット 配列番号 31
AAVF14/HS C14	587	国際公開第 2016049230 号パンフレット 配列番号 32
AAVF15/HS C15	588	国際公開第 2016049230 号パンフレット 配列番号 33
AAVF16/HS C16	589	国際公開第 2016049230 号パンフレット 配列番号 34
AAVF17/HS C17	590	国際公開第 2016049230 号パンフレット 配列番号 35
AAVF1/HSC 1	591	国際公開第 2016049230 号パンフレット 配列番号 2
AAVF2/HSC 2	592	国際公開第 2016049230 号パンフレット 配列番号 3
AAVF3/HSC 3	593	国際公開第 2016049230 号パンフレット 配列番号 5
AAVF4/HSC 4	594	国際公開第 2016049230 号パンフレット 配列番号 6
AAVF5/HSC 5	595	国際公開第 2016049230 号パンフレット 配列番号 11
AAVF6/HSC 6	596	国際公開第 2016049230 号パンフレット 配列番号 7
AAVF7/HSC 7	597	国際公開第 2016049230 号パンフレット 配列番号 8
AAVF8/HSC 8	598	国際公開第 2016049230 号パンフレット 配列番号 9
AAVF9/HSC 9	599	国際公開第 2016049230 号パンフレット 配列番号 10
AAVF11/HS C11	600	国際公開第 2016049230 号パンフレット 配列番号 4
AAVF12/HS C12	601	国際公開第 2016049230 号パンフレット 配列番号 12
AAVF13/HS C13	602	国際公開第 2016049230 号パンフレット 配列番号 14
AAVF14/HS C14	603	国際公開第 2016049230 号パンフレット 配列番号 15
AAVF15/HS C15	604	国際公開第 2016049230 号パンフレット 配列番号 16
AAVF16/HS C16	605	国際公開第 2016049230 号パンフレット 配列番号 17

【表 1 - 1 7】

AAVF17/HS C17	606	国際公開第 2016049230 号パンフレット 配列番号 13
AAV CBr- E1	607	米国特許第 8734809 号明細書 配列番号 13
AAV CBr- E2	608	米国特許第 8734809 号明細書 配列番号 14
AAV CBr- E3	609	米国特許第 8734809 号明細書 配列番号 15
AAV CBr- E4	610	米国特許第 8734809 号明細書 配列番号 16
AAV CBr- E5	611	米国特許第 8734809 号明細書 配列番号 17
AAV CBr-e5	612	米国特許第 8734809 号明細書 配列番号 18
AAV CBr- E6	613	米国特許第 8734809 号明細書 配列番号 19
AAV CBr- E7	614	米国特許第 8734809 号明細書 配列番号 20
AAV CBr- E8	615	米国特許第 8734809 号明細書 配列番号 21
AAV CLv- D1	616	米国特許第 8734809 号明細書 配列番号 22
AAV CLv- D2	617	米国特許第 8734809 号明細書 配列番号 23
AAV CLv- D3	618	米国特許第 8734809 号明細書 配列番号 24
AAV CLv- D4	619	米国特許第 8734809 号明細書 配列番号 25
AAV CLv- D5	620	米国特許第 8734809 号明細書 配列番号 26
AAV CLv- D6	621	米国特許第 8734809 号明細書 配列番号 27
AAV CLv- D7	622	米国特許第 8734809 号明細書 配列番号 28
AAV CLv- D8	623	米国特許第 8734809 号明細書 配列番号 29
AAV CLv- E1	624	米国特許第 8734809 号明細書 配列番号 13
AAV CLv- R1	625	米国特許第 8734809 号明細書 配列番号 30
AAV CLv- R2	626	米国特許第 8734809 号明細書 配列番号 31
AAV CLv- R3	627	米国特許第 8734809 号明細書 配列番号 32
AAV CLv- R4	628	米国特許第 8734809 号明細書 配列番号 33
AAV CLv- R5	629	米国特許第 8734809 号明細書 配列番号 34
AAV CLv- R6	630	米国特許第 8734809 号明細書 配列番号 35
AAV CLv- R7	631	米国特許第 8734809 号明細書 配列番号 36
AAV CLv- R8	632	米国特許第 8734809 号明細書 配列番号 37
AAV CLv- R9	633	米国特許第 8734809 号明細書 配列番号 38
AAV CLg- F1	634	米国特許第 8734809 号明細書 配列番号 39
AAV CLg- F2	635	米国特許第 8734809 号明細書 配列番号 40
AAV CLg- F3	636	米国特許第 8734809 号明細書 配列番号 41
AAV CLg- F4	637	米国特許第 8734809 号明細書 配列番号 42

【表 1 - 1 8】

AAV CLg-F5	638	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 43
AAV CLg-F6	639	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 43
AAV CLg-F7	640	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 44
AAV CLg-F8	641	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 43
AAV CSp-1	642	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 45
AAV CSp-10	643	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 46
AAV CSp-11	644	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 47
AAV CSp-2	645	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 48
AAV CSp-3	646	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 49
AAV CSp-4	647	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 50
AAV CSp-6	648	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 51
AAV CSp-7	649	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 52
AAV CSp-8	650	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 53
AAV CSp-9	651	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 54
AAV CHt-2	652	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 55
AAV CHt-3	653	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 56
AAV CKd-1	654	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 57
AAV CKd-10	655	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 58
AAV CKd-2	656	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 59
AAV CKd-3	657	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 60
AAV CKd-4	658	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 61
AAV CKd-6	659	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 62
AAV CKd-7	660	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 63
AAV CKd-8	661	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 64
AAV CLv-1	662	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 65
AAV CLv-12	663	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 66
AAV CLv-13	664	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 67
AAV CLv-2	665	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 68
AAV CLv-3	666	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 69
AAV CLv-4	667	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 70
AAV CLv-6	668	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 71
AAV CLv-8	669	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 72
AAV CKd-B1	670	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 73
AAV CKd-B2	671	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 74
AAV CKd-B3	672	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 75
AAV CKd-B4	673	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 76
AAV CKd-B5	674	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 77
AAV CKd-B6	675	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 78
AAV CKd-B7	676	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 79
AAV CKd-B8	677	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 80

【表 1 - 1 9】

AAV CKd-H1	678	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 81
AAV CKd-H2	679	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 82
AAV CKd-H3	680	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 83
AAV CKd-H4	681	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 84
AAV CKd-H5	682	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 85
AAV CKd-H6	683	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 77
AAV CHt-I	684	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 86
AAV CLv1-1	685	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 171
AAV CLv1-2	686	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 172
AAV CLv1-3	687	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 173
AAV CLv1-4	688	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 174
AAV Clv1-7	689	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 175
AAV Clv1-8	690	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 176
AAV Clv1-9	691	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 177
AAV Clv1-10	692	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 178
AAV.VR-355	693	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 181
AAV.hu.48R3	694	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 183
AAV CBr-E1	695	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 87
AAV CBr-E2	696	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 88
AAV CBr-E3	697	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 89
AAV CBr-E4	698	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 90
AAV CBr-E5	699	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 91
AAV CBr-e5	700	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 92
AAV CBr-E6	701	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 93
AAV CBr-E7	702	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 94
AAV CBr-E8	703	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 95
AAV CLv-D1	704	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 96
AAV CLv-D2	705	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 97
AAV CLv-D3	706	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 98
AAV CLv-D4	707	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 99
AAV CLv-D5	708	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 100
AAV CLv-D6	709	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 101
AAV CLv-D7	710	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 102

【表 1 - 2 0】

AAV CLv-D8	711	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 103
AAV CLv-E1	712	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 87
AAV CLv-R1	713	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 104
AAV CLv-R2	714	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 105
AAV CLv-R3	715	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 106
AAV CLv-R4	716	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 107
AAV CLv-R5	717	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 108
AAV CLv-R6	718	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 109
AAV CLv-R7	719	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 110
AAV CLv-R8	720	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 111
AAV CLv-R9	721	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 112
AAV CLg-F1	722	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 113
AAV CLg-F2	723	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 114
AAV CLg-F3	724	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 115
AAV CLg-F4	725	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 116
AAV CLg-F5	726	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 117
AAV CLg-F6	727	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 117
AAV CLg-F7	728	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 118
AAV CLg-F8	729	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 117
AAV CSp-1	730	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 119
AAV CSp-10	731	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 120
AAV CSp-11	732	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 121
AAV CSp-2	733	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 122
AAV CSp-3	734	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 123
AAV CSp-4	735	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 124
AAV CSp-6	736	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 125
AAV CSp-7	737	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 126
AAV CSp-8	738	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 127
AAV CSp-9	739	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 128
AAV CHt-2	740	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 129
AAV CHt-3	741	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 130
AAV CKd-1	742	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 131
AAV CKd-10	743	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 132
AAV CKd-2	744	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 133
AAV CKd-3	745	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 134
AAV CKd-4	746	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 135
AAV CKd-6	747	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 136
AAV CKd-7	748	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 137

【表 1 - 2 1】

AAV CKd-8	749	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 138
AAV CLv-1	750	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 139
AAV CLv-12	751	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 140
AAV CLv-13	752	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 141
AAV CLv-2	753	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 142
AAV CLv-3	754	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 143
AAV CLv-4	755	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 144
AAV CLv-6	756	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 145
AAV CLv-8	757	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 146
AAV CKd-B1	758	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 147
AAV CKd-B2	759	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 148
AAV CKd-B3	760	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 149
AAV CKd-B4	761	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 150
AAV CKd-B5	762	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 151
AAV CKd-B6	763	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 152
AAV CKd-B7	764	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 153
AAV CKd-B8	765	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 154
AAV CKd-H1	766	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 155
AAV CKd-H2	767	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 156
AAV CKd-H3	768	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 157
AAV CKd-H4	769	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 158
AAV CKd-H5	770	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 159
AAV CKd-H6	771	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 151
AAV CHt-1	772	米国特許第 8734809 号明細書	配列番号 160
AAV CHt-P2	773	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 1
AAV CHt-P5	774	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 2
AAV CHt-P9	775	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 3
AAV CBr-7.1	776	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 4
AAV CBr-7.2	777	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 5
AAV CBr-7.3	778	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 6
AAV CBr-7.4	779	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 7
AAV CBr-7.5	780	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 8
AAV CBr-7.7	781	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 9
AAV CBr-7.8	782	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 10
AAV CBr-7.10	783	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 11

【表 1 - 2 2】

AAV CKd-N3	784	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 12
AAV CKd-N4	785	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 13
AAV CKd-N9	786	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 14
AAV CLv-L4	787	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 15
AAV CLv-L5	788	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 16
AAV CLv-L6	789	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 17
AAV CLv-K1	790	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 18
AAV CLv-K3	791	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 19
AAV CLv-K6	792	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 20
AAV CLv-M1	793	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 21
AAV CLv-M11	794	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 22
AAV CLv-M2	795	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 23
AAV CLv-M5	796	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 24
AAV CLv-M6	797	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 25
AAV CLv-M7	798	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 26
AAV CLv-M8	799	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 27
AAV CLv-M9	800	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 28
AAV CHt-P1	801	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 29
AAV CHt-P6	802	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 30
AAV CHt-P8	803	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 31
AAV CHt-6.1	804	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 32
AAV CHt-6.10	805	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 33
AAV CHt-6.5	806	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 34
AAV CHt-6.6	807	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 35
AAV CHt-6.7	808	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 36
AAV CHt-6.8	809	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 37
AAV CSp-8.10	810	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 38
AAV CSp-8.2	811	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 39
AAV CSp-8.4	812	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 40
AAV CSp-8.5	813	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 41
AAV CSp-8.6	814	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 42
AAV CSp-8.7	815	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 43
AAV CSp-8.8	816	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 44

【表 1 - 2 3】

AAV CSp-8.9	817	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 45
AAV CBr-B7.3	818	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 46
AAV CBr-B7.4	819	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 47
AAV3B	820	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 48
AAV4	821	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 49
AAV5	822	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 50
AAV CHt-P2	823	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 51
AAV CHt-P5	824	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 52
AAV CHt-P9	825	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 53
AAV CBr-7.1	826	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 54
AAV CBr-7.2	827	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 55
AAV CBr-7.3	828	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 56
AAV CBr-7.4	829	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 57
AAV CBr-7.5	830	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 58
AAV CBr-7.7	831	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 59
AAV CBr-7.8	832	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 60
AAV CBr-7.10	833	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 61
AAV CKd-N3	834	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 62
AAV CKd-N4	835	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 63
AAV CKd-N9	836	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 64
AAV CLv-L4	837	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 65
AAV CLv-L5	838	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 66
AAV CLv-L6	839	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 67
AAV CLv-K1	840	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 68
AAV CLv-K3	841	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 69
AAV CLv-K6	842	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 70
AAV CLv-M1	843	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 71
AAV CLv-M11	844	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 72
AAV CLv-M2	845	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 73
AAV CLv-M5	846	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 74
AAV CLv-M6	847	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 75
AAV CLv-M7	848	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 76
AAV CLv-M8	849	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 77
AAV CLv-M9	850	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 78

【表 1 - 2 4】

AAV CHt-P1	851	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 79
AAV CHt-P6	852	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 80
AAV CHt-P8	853	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 81
AAV CHt-6.1	854	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 82
AAV CHt-6.10	855	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 83
AAV CHt-6.5	856	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 84
AAV CHt-6.6	857	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 85
AAV CHt-6.7	858	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 86
AAV CHt-6.8	859	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 87
AAV CSp-8.10	860	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 88
AAV CSp-8.2	861	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 89
AAV CSp-8.4	862	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 90
AAV CSp-8.5	863	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 91
AAV CSp-8.6	864	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 92
AAV CSp-8.7	865	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 93
AAV CSp-8.8	866	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 94
AAV CSp-8.9	867	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 95
AAV CBr-B7.3	868	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 96
AAV CBr-B7.4	869	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 97
AAV3B	870	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 98
AAV4	871	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 99
AAV5	872	国際公開第 2016065001 号パンフレット	配列番号 100
PHP.N/PHP.B-DGT	873	国際公開第 2017100671 号パンフレット	配列番号 46
PHP.S/G2A12	874	国際公開第 2017100671 号パンフレット	配列番号 47
AAV9/hu.14 K449R	875	国際公開第 2017100671 号パンフレット	配列番号 45
GPV	992	米国特許第 9624274 号 B2 明細書	配列番号 192
B19	993	米国特許第 9624274 号 B2 明細書	配列番号 193
MVM	994	米国特許第 9624274 号 B2 明細書	配列番号 194
FPV	995	米国特許第 9624274 号 B2 明細書	配列番号 195
CPV	996	米国特許第 9624274 号 B2 明細書	配列番号 196
AAV6	997	米国特許第 9546112 号 B2 明細書	配列番号 5
AAV6	998	米国特許第 9457103 号 B2 明細書	配列番号 1
AAV2	999	米国特許第 9457103 号 B2 明細書	配列番号 2
ShH10	1000	米国特許第 9457103 号 B2 明細書	配列番号 3
ShH13	1001	米国特許第 9457103 号 B2 明細書	配列番号 4
ShH10	1002	米国特許第 9457103 号 B2 明細書	配列番号 5
ShH10	1003	米国特許第 9457103 号 B2 明細書	配列番号 6
ShH10	1004	米国特許第 9457103 号 B2 明細書	配列番号 7

【表 1 - 2 5】

ShH10	1005	米国特許第 9457103 号 B2 明細書 配列番号 8
ShH10	1006	米国特許第 9457103 号 B2 明細書 配列番号 9
rh74	1007	米国特許第 9434928 号 B2 明細書 配列番号 1、米国特許出願第 2015023924 号 A1 明細書 配列番号 2
rh74	1008	米国特許第 9434928 号 B2 明細書 配列番号 2、米国特許出願第 2015023924 号 A1 明細書 配列番号 1
AAV8	1009	米国特許第 9434928 号 B2 明細書 配列番号 4
rh74	1010	米国特許第 9434928 号 B2 明細書 配列番号 5
rh74 (RHM4-1)	1011	米国特許出願第 2015023924 号 A1 明細書 配列番号 5、米国特許出願公開第 20160375110 号 A1 明細書 配列番号 4
rh74 (RHM15-1)	1012	米国特許出願第 2015023924 号 A1 明細書 配列番号 6、米国特許出願公開第 20160375110 号 A1 明細書 配列番号 5
rh74 (RHM15-2)	1013	米国特許出願第 2015023924 号 A1 明細書 配列番号 7、米国特許出願公開第 20160375110 号 A1 明細書 配列番号 6
rh74 (RHM15-3/RHM15-5)	1014	米国特許出願第 2015023924 号 A1 明細書 配列番号 8、米国特許出願公開第 20160375110 号 A1 明細書 配列番号 7
rh74 (RHM15-4)	1015	米国特許出願第 2015023924 号 A1 明細書 配列番号 9、米国特許出願公開第 20160375110 号 A1 明細書 配列番号 8
rh74 (RHM15-6)	1016	米国特許出願第 2015023924 号 A1 明細書 配列番号 10、米国特許出願公開第 20160375110 号 A1 明細書 配列番号 9
rh74 (RHM4-1)	1017	米国特許出願第 2015023924 号 A1 明細書 配列番号 11
rh74 (RHM15-1)	1018	米国特許出願第 2015023924 号 A1 明細書 配列番号 12
rh74 (RHM15-2)	1019	米国特許出願第 2015023924 号 A1 明細書 配列番号 13
rh74 (RHM15-3/RHM15-5)	1020	米国特許出願第 2015023924 号 A1 明細書 配列番号 14
rh74 (RHM15-4)	1021	米国特許出願第 2015023924 号 A1 明細書 配列番号 15
rh74 (RHM15-6)	1022	米国特許出願第 2015023924 号 A1 明細書 配列番号 16
AAV2 (肺特異的ポリペプチドを含む)	1023	米国特許出願公開第 20160175389 号 A1 明細書 配列番号 9
AAV2 (特異的ポリペプチドを含む)	1024	米国特許出願公開第 20160175389 号 A1 明細書 配列番号 10
Anc80	1025	米国特許出願公開第 20170051257 号 A1 明細書 配列番号 1
Anc80	1026	米国特許出願公開第 20170051257 号 A1 明細書 配列番号 2
Anc81	1027	米国特許出願公開第 20170051257 号 A1 明細書 配列番号 3
Anc80	1028	米国特許出願公開第 20170051257 号 A1 明細書 配列番号 4
Anc82	1029	米国特許出願公開第 20170051257 号 A1 明細書 配列番号 5
Anc82	1030	米国特許出願公開第 20170051257 号 A1 明細書 配列番号 6
Anc83	1031	米国特許出願公開第 20170051257 号 A1 明細書 配列番号 7
Anc83	1032	米国特許出願公開第 20170051257 号 A1 明細書 配列番号 8
Anc84	1033	米国特許出願公開第 20170051257 号 A1 明細書 配列番号 9
Anc84	1034	米国特許出願公開第 20170051257 号 A1 明細書 配列番号 10
Anc94	1035	米国特許出願公開第 20170051257 号 A1 明細書 配列番号 11
Anc94	1036	米国特許出願公開第 20170051257 号 A1 明細書 配列番号 12
Anc113	1037	米国特許出願公開第 20170051257 号 A1 明細書 配列番号 13
Anc113	1038	米国特許出願公開第 20170051257 号 A1 明細書 配列番号 14

【表 1 - 2 6】

Anc126	1039	米国特許出願公開第 20170051257 号 A1 明細書	配列番号 15
Anc126	1040	米国特許出願公開第 20170051257 号 A1 明細書	配列番号 16
Anc127	1041	米国特許出願公開第 20170051257 号 A1 明細書	配列番号 17
Anc127	1042	米国特許出願公開第 20170051257 号 A1 明細書	配列番号 18
Anc80L27	1043	米国特許出願公開第 20170051257 号 A1 明細書	配列番号 19
Anc80L59	1044	米国特許出願公開第 20170051257 号 A1 明細書	配列番号 20
Anc80L60	1045	米国特許出願公開第 20170051257 号 A1 明細書	配列番号 21
Anc80L62	1046	米国特許出願公開第 20170051257 号 A1 明細書	配列番号 22
Anc80L65	1047	米国特許出願公開第 20170051257 号 A1 明細書	配列番号 23
Anc80L33	1048	米国特許出願公開第 20170051257 号 A1 明細書	配列番号 24
Anc80L36	1049	米国特許出願公開第 20170051257 号 A1 明細書	配列番号 25
Anc80L44	1050	米国特許出願公開第 20170051257 号 A1 明細書	配列番号 26
Anc80L1	1051	米国特許出願公開第 20170051257 号 A1 明細書	配列番号 35
Anc80L1	1052	米国特許出願公開第 20170051257 号 A1 明細書	配列番号 36
AAV-X1	1053	米国特許第 8283151 号 B2 明細書	配列番号 11
AAV-X1b	1054	米国特許第 8283151 号 B2 明細書	配列番号 12
AAV-X5	1055	米国特許第 8283151 号 B2 明細書	配列番号 13
AAV-X19	1056	米国特許第 8283151 号 B2 明細書	配列番号 14
AAV-X21	1057	米国特許第 8283151 号 B2 明細書	配列番号 15
AAV-X22	1058	米国特許第 8283151 号 B2 明細書	配列番号 16
AAV-X23	1059	米国特許第 8283151 号 B2 明細書	配列番号 17
AAV-X24	1060	米国特許第 8283151 号 B2 明細書	配列番号 18
AAV-X25	1061	米国特許第 8283151 号 B2 明細書	配列番号 19
AAV-X26	1062	米国特許第 8283151 号 B2 明細書	配列番号 20
AAV-X1	1063	米国特許第 8283151 号 B2 明細書	配列番号 21
AAV-X1b	1064	米国特許第 8283151 号 B2 明細書	配列番号 22
AAV-X5	1065	米国特許第 8283151 号 B2 明細書	配列番号 23
AAV-X19	1066	米国特許第 8283151 号 B2 明細書	配列番号 24
AAV-X21	1067	米国特許第 8283151 号 B2 明細書	配列番号 25
AAV-X22	1068	米国特許第 8283151 号 B2 明細書	配列番号 26
AAV-X23	1069	米国特許第 8283151 号 B2 明細書	配列番号 27
AAV-X24	1070	米国特許第 8283151 号 B2 明細書	配列番号 28
AAV-X25	1071	米国特許第 8283151 号 B2 明細書	配列番号 29
AAV-X26	1072	米国特許第 8283151 号 B2 明細書	配列番号 30
AAVrh8	1073	国際公開第 2016054554 号 A1 パンフレット	配列番号 8
AAVrh8VP2 FC5	1074	国際公開第 2016054554 号 A1 パンフレット	配列番号 9
AAVrh8VP2 FC44	1075	国際公開第 2016054554 号 A1 パンフレット	配列番号 10
AAVrh8VP2 ApoB100	1076	国際公開第 2016054554 号 A1 パンフレット	配列番号 11
AAVrh8VP2 RVG	1077	国際公開第 2016054554 号 A1 パンフレット	配列番号 12
AAVrh8VP2 Angiopep-2 VP2	1078	国際公開第 2016054554 号 A1 パンフレット	配列番号 13
AAV9.47VP 1.3	1079	国際公開第 2016054554 号 A1 パンフレット	配列番号 14
AAV9.47VP 2ICAMg3	1080	国際公開第 2016054554 号 A1 パンフレット	配列番号 15
AAV9.47VP 2RVG	1081	国際公開第 2016054554 号 A1 パンフレット	配列番号 16

【表 1 - 27】

AAV9.47VP 2Angiopep-2	1082	国際公開第 2016054554 号 A1 パンフレット 配列番号 17
AAV9.47VP 2A-ストリ ング	1083	国際公開第 2016054554 号 A1 パンフレット 配列番号 18
AAVrh8VP2 FC5 VP2	1084	国際公開第 2016054554 号 A1 パンフレット 配列番号 19
AAVrh8VP2 FC44 VP2	1085	国際公開第 2016054554 号 A1 パンフレット 配列番号 20
AAVrh8VP2 ApoB100 VP2	1086	国際公開第 2016054554 号 A1 パンフレット 配列番号 21
AAVrh8VP2 RVG VP2	1087	国際公開第 2016054554 号 A1 パンフレット 配列番号 22
AAVrh8VP2 Angiopep-2 VP2	1088	国際公開第 2016054554 号 A1 パンフレット 配列番号 23
AAV9.47VP 2ICAMg3 VP2	1089	国際公開第 2016054554 号 A1 パンフレット 配列番号 24
AAV9.47VP 2RVG VP2	1090	国際公開第 2016054554 号 A1 パンフレット 配列番号 25
AAV9.47VP 2Angiopep-2 VP2	1091	国際公開第 2016054554 号 A1 パンフレット 配列番号 26
AAV9.47VP 2A-ストリ ング VP2	1092	国際公開第 2016054554 号 A1 パンフレット 配列番号 27
rAAV-B1	1093	国際公開第 2016054557 号 A1 パンフレット 配列番号 1
rAAV-B2	1094	国際公開第 2016054557 号 A1 パンフレット 配列番号 2
rAAV-B3	1095	国際公開第 2016054557 号 A1 パンフレット 配列番号 3
rAAV-B4	1096	国際公開第 2016054557 号 A1 パンフレット 配列番号 4
rAAV-B1	1097	国際公開第 2016054557 号 A1 パンフレット 配列番号 5
rAAV-B2	1098	国際公開第 2016054557 号 A1 パンフレット 配列番号 6
rAAV-B3	1099	国際公開第 2016054557 号 A1 パンフレット 配列番号 7
rAAV-B4	1100	国際公開第 2016054557 号 A1 パンフレット 配列番号 8
rAAV-L1	1101	国際公開第 2016054557 号 A1 パンフレット 配列番号 9
rAAV-L2	1102	国際公開第 2016054557 号 A1 パンフレット 配列番号 10
rAAV-L3	1103	国際公開第 2016054557 号 A1 パンフレット 配列番号 11
rAAV-L4	1104	国際公開第 2016054557 号 A1 パンフレット 配列番号 12
rAAV-L1	1105	国際公開第 2016054557 号 A1 パンフレット 配列番号 13
rAAV-L2	1106	国際公開第 2016054557 号 A1 パンフレット 配列番号 14
rAAV-L3	1107	国際公開第 2016054557 号 A1 パンフレット 配列番号 15
rAAV-L4	1108	国際公開第 2016054557 号 A1 パンフレット 配列番号 16
AAV9	1109	国際公開第 2016073739 号 A1 パンフレット 配列番号 3
rAAV	1110	国際公開第 2016081811 号 A1 パンフレット 配列番号 1
rAAV	1111	国際公開第 2016081811 号 A1 パンフレット 配列番号 2
rAAV	1112	国際公開第 2016081811 号 A1 パンフレット 配列番号 3
rAAV	1113	国際公開第 2016081811 号 A1 パンフレット 配列番号 4
rAAV	1114	国際公開第 2016081811 号 A1 パンフレット 配列番号 5
rAAV	1115	国際公開第 2016081811 号 A1 パンフレット 配列番号 6
rAAV	1116	国際公開第 2016081811 号 A1 パンフレット 配列番号 7
rAAV	1117	国際公開第 2016081811 号 A1 パンフレット 配列番号 8
rAAV	1118	国際公開第 2016081811 号 A1 パンフレット 配列番号 9
rAAV	1119	国際公開第 2016081811 号 A1 パンフレット 配列番号 10

10

20

30

40

10

20

30

40

【表 1 - 3 0】

rAAV	1216	国際公開第 2016081811 号 A1 パンフレット	配列番号 107
rAAV	1217	国際公開第 2016081811 号 A1 パンフレット	配列番号 108
rAAV	1218	国際公開第 2016081811 号 A1 パンフレット	配列番号 109
rAAV	1219	国際公開第 2016081811 号 A1 パンフレット	配列番号 110
rAAV	1220	国際公開第 2016081811 号 A1 パンフレット	配列番号 111
rAAV	1221	国際公開第 2016081811 号 A1 パンフレット	配列番号 112
rAAV	1222	国際公開第 2016081811 号 A1 パンフレット	配列番号 113
rAAV	1223	国際公開第 2016081811 号 A1 パンフレット	配列番号 114
rAAV	1224	国際公開第 2016081811 号 A1 パンフレット	配列番号 115
rAAV	1225	国際公開第 2016081811 号 A1 パンフレット	配列番号 116
rAAV	1226	国際公開第 2016081811 号 A1 パンフレット	配列番号 117
rAAV	1227	国際公開第 2016081811 号 A1 パンフレット	配列番号 118
rAAV	1228	国際公開第 2016081811 号 A1 パンフレット	配列番号 119
rAAV	1229	国際公開第 2016081811 号 A1 パンフレット	配列番号 120
rAAV	1230	国際公開第 2016081811 号 A1 パンフレット	配列番号 121
rAAV	1231	国際公開第 2016081811 号 A1 パンフレット	配列番号 122
rAAV	1232	国際公開第 2016081811 号 A1 パンフレット	配列番号 123
rAAV	1233	国際公開第 2016081811 号 A1 パンフレット	配列番号 124
rAAV	1234	国際公開第 2016081811 号 A1 パンフレット	配列番号 125
rAAV	1235	国際公開第 2016081811 号 A1 パンフレット	配列番号 126
rAAV	1236	国際公開第 2016081811 号 A1 パンフレット	配列番号 127
rAAV	1237	国際公開第 2016081811 号 A1 パンフレット	配列番号 128
AAV8 E532K	1238	国際公開第 2016081811 号 A1 パンフレット	配列番号 133
AAV8 E532K	1239	国際公開第 2016081811 号 A1 パンフレット	配列番号 134
rAAV4	1240	国際公開第 2016115382 号 A1 パンフレット	配列番号 2
rAAV4	1241	国際公開第 2016115382 号 A1 パンフレット	配列番号 3
rAAV4	1242	国際公開第 2016115382 号 A1 パンフレット	配列番号 4
rAAV4	1243	国際公開第 2016115382 号 A1 パンフレット	配列番号 5
rAAV4	1244	国際公開第 2016115382 号 A1 パンフレット	配列番号 6
rAAV4	1245	国際公開第 2016115382 号 A1 パンフレット	配列番号 7
rAAV4	1246	国際公開第 2016115382 号 A1 パンフレット	配列番号 8
rAAV4	1247	国際公開第 2016115382 号 A1 パンフレット	配列番号 9
rAAV4	1248	国際公開第 2016115382 号 A1 パンフレット	配列番号 10
rAAV4	1249	国際公開第 2016115382 号 A1 パンフレット	配列番号 11
rAAV4	1250	国際公開第 2016115382 号 A1 パンフレット	配列番号 12
rAAV4	1251	国際公開第 2016115382 号 A1 パンフレット	配列番号 13
rAAV4	1252	国際公開第 2016115382 号 A1 パンフレット	配列番号 14
rAAV4	1253	国際公開第 2016115382 号 A1 パンフレット	配列番号 15
rAAV4	1254	国際公開第 2016115382 号 A1 パンフレット	配列番号 16
rAAV4	1255	国際公開第 2016115382 号 A1 パンフレット	配列番号 17
rAAV4	1256	国際公開第 2016115382 号 A1 パンフレット	配列番号 18
rAAV4	1257	国際公開第 2016115382 号 A1 パンフレット	配列番号 19
rAAV4	1258	国際公開第 2016115382 号 A1 パンフレット	配列番号 20
rAAV4	1259	国際公開第 2016115382 号 A1 パンフレット	配列番号 21
AAV11	1260	国際公開第 2016115382 号 A1 パンフレット	配列番号 22
AAV12	1261	国際公開第 2016115382 号 A1 パンフレット	配列番号 23
rh32	1262	国際公開第 2016115382 号 A1 パンフレット	配列番号 25

【表 1 - 3 1】

rh33	1263	国際公開第 2016115382 号 A1 パンフレット 配列番号 26
rh34	1264	国際公開第 2016115382 号 A1 パンフレット 配列番号 27
rAAV4	1265	国際公開第 2016115382 号 A1 パンフレット 配列番号 28
rAAV4	1266	国際公開第 2016115382 号 A1 パンフレット 配列番号 29
rAAV4	1267	国際公開第 2016115382 号 A1 パンフレット 配列番号 30
rAAV4	1268	国際公開第 2016115382 号 A1 パンフレット 配列番号 31
rAAV4	1269	国際公開第 2016115382 号 A1 パンフレット 配列番号 32
rAAV4	1270	国際公開第 2016115382 号 A1 パンフレット 配列番号 33
AAV2/8	1271	国際公開第 2016131981 号 A1 パンフレット 配列番号 47
AAV2/8	1272	国際公開第 2016131981 号 A1 パンフレット 配列番号 48
先祖 AAV	1273	国際公開第 2016154344 号 A1 パンフレット 配列番号 7
先祖 AAV バリエーション C4	1274	国際公開第 2016154344 号 A1 パンフレット 配列番号 13
先祖 AAV バリエーション C7	1275	国際公開第 2016154344 号 A1 パンフレット 配列番号 14
先祖 AAV バリエーション G4	1276	国際公開第 2016154344 号 A1 パンフレット 配列番号 15
先祖 AAV バリエーション C4、C7 お よび G4 の コンセンサ スアミノ酸 配列	1277	国際公開第 2016154344 号 A1 パンフレット 配列番号 16
先祖 AAV バリエーション C4 および C7 のコンセ ンサスアミ ノ酸配	1278	国際公開第 2016154344 号 A1 パンフレット 配列番号 17
AAV8(AAV 2 ホスホリ パーゼドメ インを有す る)	1279	国際公開第 2016150403 号 A1 パンフレット 配列番号 13
AAV VR- 942n	1280	米国特許出願公開第 20160289275 号 A1 明細書 配列番号 10
AAV5-A (M569V)	1281	米国特許出願公開第 20160289275 号 A1 明細書 配列番号 13
AAV5-A (M569V)	1282	米国特許出願公開第 20160289275 号 A1 明細書 配列番号 14
AAV5-A (Y585V)	1283	米国特許出願公開第 20160289275 号 A1 明細書 配列番号 16
AAV5-A (Y585V)	1284	米国特許出願公開第 20160289275 号 A1 明細書 配列番号 17
AAV5-A (L587T)	1285	米国特許出願公開第 20160289275 号 A1 明細書 配列番号 19
AAV5-A (L587T)	1286	米国特許出願公開第 20160289275 号 A1 明細書 配列番号 20
AAV5-A (Y585V/L58 7T)	1287	米国特許出願公開第 20160289275 号 A1 明細書 配列番号 22
AAV5-A (Y585V/L58 7T)	1288	米国特許出願公開第 20160289275 号 A1 明細書 配列番号 23

【表 1 - 3 2】

AAV5-B (D652A)	1289	米国特許出願公開第 20160289275 号 A1 明細書 配列番号 25
AAV5-B (D652A)	1290	米国特許出願公開第 20160289275 号 A1 明細書 配列番号 26
AAV5-B (T362M)	1291	米国特許出願公開第 20160289275 号 A1 明細書 配列番号 28
AAV5-B (T362M)	1292	米国特許出願公開第 20160289275 号 A1 明細書 配列番号 29
AAV5-B (Q359D)	1293	米国特許出願公開第 20160289275 号 A1 明細書 配列番号 31
AAV5-B (Q359D)	1294	米国特許出願公開第 20160289275 号 A1 明細書 配列番号 32
AAV5-B (E350Q)	1295	米国特許出願公開第 20160289275 号 A1 明細書 配列番号 34
AAV5-B (E350Q)	1296	米国特許出願公開第 20160289275 号 A1 明細書 配列番号 35
AAV5-B (P533S)	1297	米国特許出願公開第 20160289275 号 A1 明細書 配列番号 37
AAV5-B (P533S)	1298	米国特許出願公開第 20160289275 号 A1 明細書 配列番号 38
AAV5-B (P533G)	1299	米国特許出願公開第 20160289275 号 A1 明細書 配列番号 40
AAV5-B (P533G)	1300	米国特許出願公開第 20160289275 号 A1 明細書 配列番号 41
ループ VII における AAV5 突然 変異	1301	米国特許出願公開第 20160289275 号 A1 明細書 配列番号 43
ループ VII における AAV5 突然 変異	1302	米国特許出願公開第 20160289275 号 A1 明細書 配列番号 44
AAV8	1303	米国特許出願公開第 20160289275 号 A1 明細書 配列番号 47
Mut A (LK03/AAV 8)	1304	国際公開第 2016181123 号 A1 パンフレット 配列番号 1
Mut B (LK03/AAV 5)	1305	国際公開第 2016181123 号 A1 パンフレット 配列番号 2
Mut C (AAV8/AAV 3B)	1306	国際公開第 2016181123 号 A1 パンフレット 配列番号 3
Mut D (AAV5/AAV 3B)	1307	国際公開第 2016181123 号 A1 パンフレット 配列番号 4
Mut E (AAV8/AAV 3B)	1308	国際公開第 2016181123 号 A1 パンフレット 配列番号 5
Mut F (AAV3B/AA V8)	1309	国際公開第 2016181123 号 A1 パンフレット 配列番号 6
AAV44.9	1310	国際公開第 2016183297 号 A1 パンフレット 配列番号 4
AAV44.9	1311	国際公開第 2016183297 号 A1 パンフレット 配列番号 5
AAVrh8	1312	国際公開第 2016183297 号 A1 パンフレット 配列番号 6
AAV44.9 (S470N)	1313	国際公開第 2016183297 号 A1 パンフレット 配列番号 9
rh74 VP1	1314	米国特許出願公開第 20160375110 号 A1 明細書 配列番号 1
AAV-LK03 (L125I)	1315	国際公開第 2017015102 号 A1 パンフレット 配列番号 5
AAV3B (S663V+T49 2V)	1316	国際公開第 2017015102 号 A1 パンフレット 配列番号 6

【表 1 - 3 3】

Anc80	1317	国際公開第 2017019994 号 A2 パンフレット	配列番号 1
Anc80	1318	国際公開第 2017019994 号 A2 パンフレット	配列番号 2
Anc81	1319	国際公開第 2017019994 号 A2 パンフレット	配列番号 3
Anc81	1320	国際公開第 2017019994 号 A2 パンフレット	配列番号 4
Anc82	1321	国際公開第 2017019994 号 A2 パンフレット	配列番号 5
Anc82	1322	国際公開第 2017019994 号 A2 パンフレット	配列番号 6
Anc83	1323	国際公開第 2017019994 号 A2 パンフレット	配列番号 7
Anc83	1324	国際公開第 2017019994 号 A2 パンフレット	配列番号 8
Anc84	1325	国際公開第 2017019994 号 A2 パンフレット	配列番号 9
Anc84	1326	国際公開第 2017019994 号 A2 パンフレット	配列番号 10
Anc94	1327	国際公開第 2017019994 号 A2 パンフレット	配列番号 11
Anc94	1328	国際公開第 2017019994 号 A2 パンフレット	配列番号 12
Anc113	1329	国際公開第 2017019994 号 A2 パンフレット	配列番号 13
Anc113	1330	国際公開第 2017019994 号 A2 パンフレット	配列番号 14
Anc126	1331	国際公開第 2017019994 号 A2 パンフレット	配列番号 15
Anc126	1332	国際公開第 2017019994 号 A2 パンフレット	配列番号 16
Anc127	1333	国際公開第 2017019994 号 A2 パンフレット	配列番号 17
Anc127	1334	国際公開第 2017019994 号 A2 パンフレット	配列番号 18
Anc80L27	1335	国際公開第 2017019994 号 A2 パンフレット	配列番号 19
Anc80L59	1336	国際公開第 2017019994 号 A2 パンフレット	配列番号 20
Anc80L60	1337	国際公開第 2017019994 号 A2 パンフレット	配列番号 21
Anc80L62	1338	国際公開第 2017019994 号 A2 パンフレット	配列番号 22
Anc80L65	1339	国際公開第 2017019994 号 A2 パンフレット	配列番号 23
Anc80L33	1340	国際公開第 2017019994 号 A2 パンフレット	配列番号 24
Anc80L36	1341	国際公開第 2017019994 号 A2 パンフレット	配列番号 25
Anc80L44	1342	国際公開第 2017019994 号 A2 パンフレット	配列番号 26
Anc80L1	1343	国際公開第 2017019994 号 A2 パンフレット	配列番号 35
Anc80L1	1344	国際公開第 2017019994 号 A2 パンフレット	配列番号 36
AAVrh10	1345	国際公開第 2017019994 号 A2 パンフレット	配列番号 41
Anc110	1346	国際公開第 2017019994 号 A2 パンフレット	配列番号 42
Anc110	1347	国際公開第 2017019994 号 A2 パンフレット	配列番号 43
AAVrh32.33	1348	国際公開第 2017019994 号 A2 パンフレット	配列番号 45
AAVrh74	1349	国際公開第 2017049031 号 A1 パンフレット	配列番号 1
AAV2	1350	国際公開第 2017053629 号 A2 パンフレット	配列番号 49
AAV2	1351	国際公開第 2017053629 号 A2 パンフレット	配列番号 50
AAV2	1352	国際公開第 2017053629 号 A2 パンフレット	配列番号 82
バルボ様ウ イルス	1353	国際公開第 2017070476 号 A2 パンフレット	配列番号 1
バルボ様ウ イルス	1354	国際公開第 2017070476 号 A2 パンフレット	配列番号 2
バルボ様ウ イルス	1355	国際公開第 2017070476 号 A2 パンフレット	配列番号 3
バルボ様ウ イルス	1356	国際公開第 2017070476 号 A2 パンフレット	配列番号 4
バルボ様ウ イルス	1357	国際公開第 2017070476 号 A2 パンフレット	配列番号 5
バルボ様ウ イルス	1358	国際公開第 2017070476 号 A2 パンフレット	配列番号 6
AAVrh.10	1359	国際公開第 2017070516 号 A1 パンフレット	配列番号 7
AAVrh.10	1360	国際公開第 2017070516 号 A1 パンフレット	配列番号 14

【表 1－34】

AAV2tYF	1361	国際公開第 2017070491 号 A1 パンフレット 配列番号 1
AAV-SPK	1362	国際公開第 2017075619 号 A1 パンフレット 配列番号:28
AAV2.5	1363	米国特許出願公開第 20170128528 号 A1 明細書 配列番号 13
AAV1.1	1364	米国特許出願公開第 20170128528 号 A1 明細書 配列番号 15
AAV6.1	1365	米国特許出願公開第 20170128528 号 A1 明細書 配列番号 17
AAV6.3.1	1366	米国特許出願公開第 20170128528 号 A1 明細書 配列番号 18
AAV2i8	1367	米国特許出願公開第 20170128528 号 A1 明細書 配列番号 28
AAV2i8	1368	米国特許出願公開第 20170128528 号 A1 明細書 配列番号 29
ttAAV	1369	米国特許出願公開第 20170128528 号 A1 明細書 配列番号 30
ttAAV-S312N	1370	米国特許出願公開第 20170128528 号 A1 明細書 配列番号 32
ttAAV-S312N	1371	米国特許出願公開第 20170128528 号 A1 明細書 配列番号 33
AAV6 (Y705、 Y731、およ び T492)	1372	国際公開第 2016134337 号 A1 パンフレット 配列番号 24
AAV2	1373	国際公開第 2016134375 号 A1 パンフレット 配列番号 9
AAV2	1374	国際公開第 2016134375 号 A1 パンフレット 配列番号 10

10

20

【0095】

一実施形態において、AAV血清型は、限定はされないが、AAV9（国際公開第2015038958号パンフレットの配列番号2および11または本明細書におけるそれぞれ配列番号132および131）、PHP.B（国際公開第2015038958号パンフレットの配列番号8および9または本明細書における配列番号1および2）、G2B-13（国際公開第2015038958号パンフレットの配列番号12または本明細書における配列番号3）、G2B-26（国際公開第2015038958号パンフレットの配列番号13または本明細書における配列番号1）、TH1.1-32（国際公開第2015038958号パンフレットの配列番号14または本明細書における配列番号4）、TH1.1-35（国際公開第2015038958号パンフレットの配列番号15または本明細書における配列番号5）またはそれらのバリエーションなど、国際公開第2015038958号パンフレット（この内容は本明細書において全体として参照により援用される）に記載されるとおりの配列であってもよく、またはそれを有してもよい。更に、国際公開第2015038958号パンフレットに記載されるターゲティングペプチドまたはアミノ酸インサートのいずれかが、限定はされないが、AAV9（DNA配列について配列番号131およびアミノ酸配列について配列番号132）など、任意の親AAV血清型に挿入されてもよい。一実施形態において、アミノ酸インサートは親AAV（例えばAAV9）のアミノ酸586～592に挿入される。別の実施形態において、アミノ酸インサートは親AAV配列のアミノ酸588～589に挿入される。アミノ酸インサートは、限定はされないが、以下のアミノ酸配列、TLAVPFK（国際公開第2015038958号パンフレットの配列番号1；本明細書における配列番号876）、KFPVALT（国際公開第2015038958号パンフレットの配列番号3；本明細書における配列番号877）、LAVPFK（国際公開第2015038958号パンフレットの配列番号31；本明細書における配列番号878）、AVPFK（国際公開第2015038958号パンフレットの配列番号32；本明細書における配列番号879）、VPFK（国際公開第2015038958号パンフレットの配列番号33；本明細書における配列番号880）、TLAVPF（国際公開第2015038958号パンフレットの配列番号34；本明細書における配列番号881）、TLAVP（国際公開第2015038958号パンフレットの配列番号35；本明細書における配列番号882）、TLAV（国際公開第2015038958号パンフレットの配列番号36；本明細書における配列番号8

30

40

50

83)、SVSKPFL(国際公開第2015038958号パンフレットの配列番号28;本明細書における配列番号884)、FTLTTPK(国際公開第2015038958号パンフレットの配列番号29;本明細書における配列番号885)、MNATKNV(国際公開第2015038958号パンフレットの配列番号30;本明細書における配列番号886)、QSSQTPR(国際公開第2015038958号パンフレットの配列番号54;本明細書における配列番号887)、ILGTGTS(国際公開第2015038958号パンフレットの配列番号55;本明細書における配列番号888)、TRTNPEA(国際公開第2015038958号パンフレットの配列番号56;本明細書における配列番号889)、NGGTSSS(国際公開第2015038958号パンフレットの配列番号58;本明細書における配列番号890)、またはYTLSQGW(国際公開第2015038958号パンフレットの配列番号60;本明細書における配列番号891)のいずれかであってもよい。アミノ酸インサートをコードし得るヌクレオチド配列の非限定的な例としては、以下、AAGTTTCTGTGGCGTTGACT(国際公開第2015038958号パンフレットの配列番号3について;本明細書における配列番号892)、ACTTTGGCGGTGCTTTTAAAG(国際公開第2015038958号パンフレットの配列番号24および49;本明細書における配列番号893)、AGTGTAAGCCTTTTGTG(国際公開第2015038958号パンフレットの配列番号25;本明細書における配列番号894)、TTTACGTGACGACGCCCTAAG(国際公開第2015038958号パンフレットの配列番号26;本明細書における配列番号895)、ATGAATGCTACGAAGAAATGTG(国際公開第2015038958号パンフレットの配列番号27;本明細書における配列番号896)、CAGTCGTGCGACGCGCTAGG(国際公開第2015038958号パンフレットの配列番号48;本明細書における配列番号897)、ATTCTGGGGACTGGTACTTCG(国際公開第2015038958号パンフレットの配列番号50および52;本明細書における配列番号898)、ACGCGGACTAATCCTGAGGCT(国際公開第2015038958号パンフレットの配列番号51;本明細書における配列番号899)、AATGGGGGGACTAGTAGTTCT(国際公開第2015038958号パンフレットの配列番号53;本明細書における配列番号900)、またはTATACTTTGTGCGCAGGGTTGG(国際公開第2015038958号パンフレットの配列番号59;本明細書における配列番号901)が挙げられる。

【0096】

一実施形態において、AAV血清型は、限定はされないが、AAV9(国際公開第2017100671号パンフレットの配列番号45、本明細書における配列番号875)、PHP.N(国際公開第2017100671号パンフレットの配列番号46、本明細書における配列番号873)、PHP.S(国際公開第2017100671号パンフレットの配列番号47、本明細書における配列番号874)、またはそれらのバリエーションなど、国際公開第2017100671号パンフレット(その内容は本明細書において全体として参照によって援用される)に記載されたとおりの配列であってもよくまたはそれを有してしてもよい。更に、国際公開第2017100671号パンフレットに記載されるターゲティングペプチドまたはアミノ酸インサートのいずれかが、限定はされないが、AAV9(配列番号127または配列番号875)など、任意の親AAV血清型に挿入されてもよい。一実施形態において、アミノ酸インサートは、親AAV(例えば、AAV9)のアミノ酸586~592に挿入される。別の実施形態において、アミノ酸インサートは、親AAV配列のアミノ酸588~589に挿入される。アミノ酸インサートは、限定はされないが、以下のアミノ酸配列、AQTLAVPFKAQ(国際公開第2017100671号パンフレットの配列番号1;本明細書における配列番号902)、AQSVSKPFLAQ(国際公開第2017100671号パンフレットの配列番号2;本明細書における配列番号903)、AQFTLTTPKAQ(国際公開第2017100671号パンフレットの配列表の配列番号3;本明細書における配列番号904)、DGT LAVP

F K A Q (国際公開第 2 0 1 7 1 0 0 6 7 1 号パンフレットの配列表の配列番号 4 ; 本明
 細書における配列番号 9 0 5)、E S T L A V P F K A Q (国際公開第 2 0 1 7 1 0 0 6
 7 1 号パンフレットの配列番号 5 ; 本明細書における配列番号 9 0 6)、G G T L A V P
 F K A Q (国際公開第 2 0 1 7 1 0 0 6 7 1 号パンフレットの配列番号 6 ; 本明細書にお
 ける配列番号 9 0 7)、A Q T L A T P F K A Q (国際公開第 2 0 1 7 1 0 0 6 7 1 号パ
 ンフレットの配列番号 7 および 3 3 ; 本明細書における配列番号 9 0 8)、A T T L A T
 P F K A Q (国際公開第 2 0 1 7 1 0 0 6 7 1 号パンフレットの配列番号 8 ; 本明細書に
 おける配列番号 9 0 9)、D G T L A T P F K A Q (国際公開第 2 0 1 7 1 0 0 6 7 1 号
 パンフレットの配列番号 9 ; 本明細書における配列番号 9 1 0)、G G T L A T P F K A
 Q (国際公開第 2 0 1 7 1 0 0 6 7 1 号パンフレットの配列番号 1 0 ; 本明細書における
 配列番号 9 1 1)、S G S L A V P F K A Q (国際公開第 2 0 1 7 1 0 0 6 7 1 号パンフ
 レットの配列番号 1 1 ; 本明細書における配列番号 9 1 2)、A Q T L A Q P F K A Q (10
 国際公開第 2 0 1 7 1 0 0 6 7 1 号パンフレットの配列番号 1 2 ; 本明細書における配列
 番号 9 1 3)、A Q T L Q Q P F K A Q (国際公開第 2 0 1 7 1 0 0 6 7 1 号パンフレッ
 トの配列番号 1 3 ; 本明細書における配列番号 9 1 4)、A Q T L S N P F K A Q (国際
 公開第 2 0 1 7 1 0 0 6 7 1 号パンフレットの配列番号 1 4 ; 本明細書における配列番号
 9 1 5)、A Q T L A V P F S N P (国際公開第 2 0 1 7 1 0 0 6 7 1 号パンフレットの
 配列番号 1 5 ; 本明細書における配列番号 9 1 6)、Q G T L A V P F K A Q (国際公開
 第 2 0 1 7 1 0 0 6 7 1 号パンフレットの配列番号 1 6 ; 本明細書における配列番号 9 1
 7)、N Q T L A V P F K A Q (国際公開第 2 0 1 7 1 0 0 6 7 1 号パンフレットの配列
 番号 1 7 ; 本明細書における配列番号 9 1 8)、E G S L A V P F K A Q (国際公開第 2
 0 1 7 1 0 0 6 7 1 号パンフレットの配列番号 1 8 ; 本明細書における配列番号 9 1 9)
 、S G N L A V P F K A Q (国際公開第 2 0 1 7 1 0 0 6 7 1 号パンフレットの配列番号
 1 9 ; 本明細書における配列番号 9 2 0)、E G T L A V P F K A Q (国際公開第 2 0 1
 7 1 0 0 6 7 1 号パンフレットの配列番号 2 0 ; 本明細書における配列番号 9 2 1)、D
 S T L A V P F K A Q (国際公開第 2 0 1 7 1 0 0 6 7 1 号パンフレットの表 1 の配列番
 号 2 1 ; 本明細書における配列番号 9 2 2)、A V T L A V P F K A Q (国際公開第 2 0
 1 7 1 0 0 6 7 1 号パンフレットの配列番号 2 2 ; 本明細書における配列番号 9 2 3)、
 A Q T L S T P F K A Q (国際公開第 2 0 1 7 1 0 0 6 7 1 号パンフレットの配列番号 2
 3 ; 本明細書における配列番号 9 2 4)、A Q T L P Q P F K A Q (国際公開第 2 0 1 7
 1 0 0 6 7 1 号パンフレットの配列番号 2 4 および 3 2 ; 本明細書における配列番号 9 2
 5)、A Q T L S Q P F K A Q (国際公開第 2 0 1 7 1 0 0 6 7 1 号パンフレットの配列
 番号 2 5 ; 本明細書における配列番号 9 2 6)、A Q T L Q L P F K A Q (国際公開第 2
 0 1 7 1 0 0 6 7 1 号パンフレットの配列番号 2 6 ; 本明細書における配列番号 9 2 7)
 、A Q T L T M P F K A Q (国際公開第 2 0 1 7 1 0 0 6 7 1 号パンフレットの配列番号
 2 7 および 3 4、ならびに国際公開第 2 0 1 7 1 0 0 6 7 1 号パンフレットの配列表の配
 列番号 3 5 ; 本明細書における配列番号 9 2 8)、A Q T L T T P F K A Q (国際公開第
 2 0 1 7 1 0 0 6 7 1 号パンフレットの配列番号 2 8 ; 本明細書における配列番号 9 2 9)
)、A Q Y T L S Q G W A Q (国際公開第 2 0 1 7 1 0 0 6 7 1 号パンフレットの配列番
 号 2 9 ; 本明細書における配列番号 9 3 0)、A Q M N A T K N V A Q (国際公開第 2 0
 1 7 1 0 0 6 7 1 号パンフレットの配列番号 3 0 ; 本明細書における配列番号 9 3 1)、
 A Q V S G G H H S A Q (国際公開第 2 0 1 7 1 0 0 6 7 1 号パンフレットの配列番号 3
 1 ; 本明細書における配列番号 9 3 2)、A Q T L T A P F K A Q (国際公開第 2 0 1 7
 1 0 0 6 7 1 号パンフレットの表 1 の配列番号 3 5 ; 本明細書における配列番号 9 3 3)
 、A Q T L S K P F K A Q (国際公開第 2 0 1 7 1 0 0 6 7 1 号パンフレットの配列番号
 3 6 ; 本明細書における配列番号 9 3 4)、Q A V R T S L (国際公開第 2 0 1 7 1 0 0
 6 7 1 号パンフレットの配列番号 3 7 ; 本明細書における配列番号 9 3 5)、Y T L S Q
 G W (国際公開第 2 0 1 7 1 0 0 6 7 1 号パンフレットの配列番号 3 8 ; 本明細書にお
 ける配列番号 8 9 1)、L A K E R L S (国際公開第 2 0 1 7 1 0 0 6 7 1 号パンフレッ
 トの配列番号 3 9 ; 本明細書における配列番号 9 3 6)、T L A V P F K (国際公開第 2 0
 1 7 1 0 0 6 7 1 号パンフレットの配列番号 4 0 ; 本明細書における配列番号 9 3 7)、

17100671号パンフレットの配列表の配列番号40；本明細書における配列番号876）、SVSKPFL（国際公開第2017100671号パンフレットの配列番号41；本明細書における配列番号884）、FTLTTPK（国際公開第2017100671号パンフレットの配列番号42；本明細書における配列番号885）、MNSTKNV（国際公開第2017100671号パンフレットの配列番号43；本明細書における配列番号937）、VSGGHS（国際公開第2017100671号パンフレットの配列番号44；本明細書における配列番号938）、SAQTLAVPFKAQAQ（国際公開第2017100671号パンフレットの配列番号48；本明細書における配列番号939）、SXXXLAVPFKAQAQ（国際公開第2017100671号パンフレットの配列番号49、式中Xは任意のアミノ酸であってもよい；本明細書における配列番号940）、SAQXXXVPFKAQAQ（国際公開第2017100671号パンフレットの配列番号50、式中Xは任意のアミノ酸であってもよい；本明細書における配列番号941）、SAQTLXXXFKQAQAQ（国際公開第2017100671号パンフレットの配列番号51、式中Xは任意のアミノ酸であってもよい；本明細書における配列番号942）、SAQTLAVXXXAQAQ（国際公開第2017100671号パンフレットの配列番号52、式中Xは任意のアミノ酸であってもよい；本明細書における配列番号943）、SAQTLAVPFXXXAQAQ（国際公開第2017100671号パンフレットの配列番号53、式中Xは任意のアミノ酸であってもよい；本明細書における配列番号944）、TNHQSAQ（国際公開第2017100671号パンフレットの配列番号65；本明細書における配列番号945）、AQAQTGW（国際公開第2017100671号パンフレットの配列番号66；本明細書における配列番号946）、DGTLATPFK（国際公開第2017100671号パンフレットの配列番号67；本明細書における配列番号947）、DGTLATPFKXX（国際公開第2017100671号パンフレットの配列番号68、式中Xは任意のアミノ酸であってもよい；本明細書における配列番号948）、LAVPFKAQ（国際公開第2017100671号パンフレットの配列番号80；本明細書における配列番号949）、VPFKAQ（国際公開第2017100671号パンフレットの配列番号81；本明細書における配列番号950）、FKAQ（国際公開第2017100671号パンフレットの配列番号82；本明細書における配列番号951）、AQTLAV（国際公開第2017100671号パンフレットの配列番号83；本明細書における配列番号952）、AQTLAVPF（国際公開第2017100671号パンフレットの配列番号84；本明細書における配列番号953）、QAVR（国際公開第2017100671号パンフレットの配列番号85；本明細書における配列番号954）、AVRT（国際公開第2017100671号パンフレットの配列番号86；本明細書における配列番号955）、VRTS（国際公開第2017100671号パンフレットの配列番号87；本明細書における配列番号956）、RTSL（国際公開第2017100671号パンフレットの配列番号88；本明細書における配列番号957）、QAVRT（国際公開第2017100671号パンフレットの配列番号89；本明細書における配列番号958）、AVRTS（国際公開第2017100671号パンフレットの配列番号90；本明細書における配列番号959）、VRTSL（国際公開第2017100671号パンフレットの配列番号91；本明細書における配列番号960）、QAVRTS（国際公開第2017100671号パンフレットの配列番号92；本明細書における配列番号961）、またはAVRTSL（国際公開第2017100671号パンフレットの配列番号93；本明細書における配列番号962）のいずれであってもよい。

【0097】

アミノ酸インサートをコードし得るヌクレオチド配列の非限定的な例としては、以下、GATGGGACTTTGGCGGTGCCCTTTTAAGGCACAG（国際公開第2017100671号パンフレットの配列番号54；本明細書における配列番号963）、GATGGGACGTTGGCGGTGCCCTTTTAAGGCACAG（国際公開第2017100671号パンフレットの配列番号55；本明細書における配列番号964

)、CAGGCGGTTAGGACGTCCTTTG (国際公開第2017100671号パンフレットの配列番号56; 本明細書における配列番号965)、CAGGTCCTTCA
 CCGGACTCAGACTATCAG (国際公開第2017100671号パンフレットの配列番号57および78; 本明細書における配列番号966)、CAAGTAAAA
 CCTCTACAAATGTGGTAAAAATCG (国際公開第2017100671号パンフレットの配列番号58; 本明細書における配列番号967)、ACTCATCGA
 CCAATACTTGTACTATCTCTCTAGAAC (国際公開第2017100671号パンフレットの配列番号59; 本明細書における配列番号968)、GGAAG
 TATTCCTTGGTTTTTGAACCCCA (国際公開第2017100671号パンフレットの配列番号60; 本明細書における配列番号969)、GGTCGCGGTTCT
 TTGTTTTGTGGAT (国際公開第2017100671号パンフレットの配列番号61; 本明細書における配列番号970)、CGACCTTGAAGCGCATGAAC
 TCCCT (国際公開第2017100671号パンフレットの配列番号62; 本明細書における配列番号971)、GTATTCCTTGGTTTTTGAACCCCAACCGGT
 CTGCGCCTGTGCMNNMNNMNNMNNMNNMNNMNNMNNMNTTGGGCA
 CTCTGGTGGTTTTGTC (国際公開第2017100671号パンフレットの配列番号63、式中NはA、C、T、またはGであってもよい; 本明細書における配列番号
 972)、GTATTCCTTGGTTTTTGAACCCCAACCGGTCTGCGCM
 NNMNNMNNAAAAAGGCACCGCCCAAAGTTTG (国際公開第20171
 00671号パンフレットの配列番号69、式中NはA、C、T、またはGであってもよい; 本明細書における配列番号973)、GTATTCCTTGGTTTTTGAACCC
 AACCGGTCTGCGCCTGTGCMNNMNNMNNCAACCGCCCAAAGT
 TTGGGCACT (国際公開第2017100671号パンフレットの配列番号70、
 式中NはA、C、T、またはGであってもよい; 本明細書における配列番号974)、G
 TATTCCTTGGTTTTTGAACCCAAACCGGTCTGCGCCTGTGCC
 TTAAAMNNMNNMNNCAAAAGTTTGGGCACTCTGGTGG (国際公
 開第2017100671号パンフレットの配列番号71、式中NはA、C、T、または
 Gであってもよい; 本明細書における配列番号975)、GTATTCCTTGGTTTT
 TGAACCCAAACCGGTCTGCGCCTGTGCCCTTAAAAAGGCACMN
 NMNNMNNNTTGGGCACTCTGGTGGTTTTGTG (国際公開第20171
 00671号パンフレットの配列番号72、式中NはA、C、T、またはGであってもよい; 本明細書における配列番号976)、ACTTTGGCGGTTGCCCTTTTAAAG
 (国際公開第2017100671号パンフレットの配列番号74; 本明細書における配
 列番号893)、AGTGTGAGTAAGCCTTTTTTTG (国際公開第20171
 00671号パンフレットの配列番号75; 本明細書における配列番号894)、TTT
 ACGTTGACGACGCCCTAAAG (国際公開第2017100671号パンフレッ
 トの配列番号76; 本明細書における配列番号895)、TATACTTTGTGCGCA
 GGGTTGG (国際公開第2017100671号パンフレットの配列番号77; 本明
 細書における配列番号901)、またはCTTGCGAAGGAGCGGCTTTTCG (
 国際公開第2017100671号パンフレットの配列番号79; 本明細書における配列
 番号977)が挙げられる。

【0098】

一実施形態において、AAV血清型は、限定はされないが、AAV1 (米国特許第96
 24274号明細書の配列番号181)、AAV6 (米国特許第9624274号明細書
 の配列番号182)、AAV2 (米国特許第9624274号明細書の配列番号183)
 、AAV3b (米国特許第9624274号明細書の配列番号184)、AAV7 (米国
 特許第9624274号明細書の配列番号185)、AAV8 (米国特許第962427
 4号明細書の配列番号186)、AAV10 (米国特許第9624274号明細書の配列
 番号187)、AAV4 (米国特許第9624274号明細書の配列番号188)、AA
 V11 (米国特許第9624274号明細書の配列番号189)、bAAV (米国特許第

9624274号明細書の配列番号190)、AAV5(米国特許第9624274号明細書の配列番号191)、GPV(米国特許第9624274号明細書の配列番号192;本明細書における配列番号992)、B19(米国特許第9624274号明細書の配列番号193;本明細書における配列番号993)、MVM(米国特許第9624274号明細書の配列番号194;本明細書における配列番号994)、FPV(米国特許第9624274号明細書の配列番号195;本明細書における配列番号995)、CPV(米国特許第9624274号明細書の配列番号196;本明細書における配列番号996)、またはそれらのバリエーションなど、米国特許第9624274号明細書(その内容は本明細書において本明細書において全体として参照によって援用される)に記載されるとおりの配列であってもよくまたはそれを有していてもよい。更に、米国特許第9624274号明細書に記載される構造タンパク質インサートのいずれかが、限定はされないが、AAV2(米国特許第9624274号明細書の配列番号183)などの任意の親AAV血清型の、限定はされないが、I-453およびI-587に挿入されてもよい。アミノ酸インサートは、限定はされないが、以下のアミノ酸配列、VNLTWSRASG(米国特許第9624274号明細書の配列番号50;本明細書における配列番号1375)、EFCINHRGYWVC GD(米国特許第9624274号明細書の配列番号55;本明細書における配列番号1376)、EDGQVMDVDLS(米国特許第9624274号明細書の配列番号85;本明細書における配列番号1377)、EKQRNGTLT(米国特許第9624274号明細書の配列番号86;本明細書における配列番号1378)、TYQCRVTHPHLPRA LMR(米国特許第9624274号明細書の配列番号87;本明細書における配列番号1379)、RHSTTQPRKTKGSG(米国特許第9624274号明細書の配列番号88;本明細書における配列番号1380)、DSNPRGVSA YLSR(米国特許第9624274号明細書の配列番号89;本明細書における配列番号1381)、TITCLWDLAPSK(米国特許第9624274号明細書の配列番号90;本明細書における配列番号1382)、KTKGSGFFVF(米国特許第9624274号明細書の配列番号91;本明細書における配列番号1383)、THPHLPRA LMR S(米国特許第9624274号明細書の配列番号92;本明細書における配列番号1384)、GETYQCRVTHPHLPRA LMRSTTK(米国特許第9624274号明細書の配列番号93;本明細書における配列番号1385)、LPRALMR S(米国特許第9624274号明細書の配列番号94;本明細書における配列番号1386)、INHRGYWV(米国特許第9624274号明細書の配列番号95;本明細書における配列番号1387)、CDAGSVRTNAPD(米国特許第9624274号明細書の配列番号60;本明細書における配列番号1388)、AKAVSNLTESRSESLQS(米国特許第9624274号明細書の配列番号96;本明細書における配列番号1389)、SLTGDEFKKVLE T(米国特許第9624274号明細書の配列番号97;本明細書における配列番号1390)、REAVAYRFEED(米国特許第9624274号明細書の配列番号98;本明細書における配列番号1391)、INPEIITLDG(米国特許第9624274号明細書の配列番号99;本明細書における配列番号1392)、DISVTGAPVITATYL(米国特許第9624274号明細書の配列番号100;本明細書における配列番号1393)、DISVTGAPVITA(米国特許第9624274号明細書の配列番号101;本明細書における配列番号1394)、PKTVSNLTESSESVQS(米国特許第9624274号明細書の配列番号102;本明細書における配列番号1395)、SLMGDEFKAVLE T(米国特許第9624274号明細書の配列番号103;本明細書における配列番号1396)、QHSVAYTFEED(米国特許第9624274号明細書の配列番号104;本明細書における配列番号1397)、INPEIITRDG(米国特許第9624274号明細書の配列番号105;本明細書における配列番号1398)、DISLTGDPVITASYL(米国特許第9624274号明細書の配列番号106;本明細書における配列番号1399)、DISLTGDPVITA(米国特許第9624274号明細書の配列番号107;本明細書における配列番号1400)

、D Q S I D F E I D S A（米国特許第 9 6 2 4 2 7 4 号明細書の配列番号 1 0 8；本明細書における配列番号 1 4 0 1）、K N V S E D L P L P T F S P T L L G D S（米国特許第 9 6 2 4 2 7 4 号明細書の配列番号 1 0 9；本明細書における配列番号 1 4 0 2）、K N V S E D L P L P T（米国特許第 9 6 2 4 2 7 4 号明細書の配列番号 1 1 0；本明細書における配列番号 1 4 0 3）、C D S G R V R T D A P D（米国特許第 9 6 2 4 2 7 4 号明細書の配列番号 1 1 1；本明細書における配列番号 1 4 0 4）、F P E H L L V D F L Q S L S（米国特許第 9 6 2 4 2 7 4 号明細書の配列番号 1 1 2；本明細書における配列番号 1 4 0 5）、D A E F R H D S G（米国特許第 9 6 2 4 2 7 4 号明細書の配列番号 6 5；本明細書における配列番号 1 4 0 6）、H Y A A A Q W D F G N T M C Q L（米国特許第 9 6 2 4 2 7 4 号明細書の配列番号 1 1 3；本明細書における配列番号 1 4 0 7）
 10
 、Y A A Q W D F G N T M C Q（米国特許第 9 6 2 4 2 7 4 号明細書の配列番号 1 1 4；本明細書における配列番号 1 4 0 8）、R S Q K E G L H Y T（米国特許第 9 6 2 4 2 7 4 号明細書の配列番号 1 1 5；本明細書における配列番号 1 4 0 9）、S S R T P S D K P V A H W A N P Q A E（米国特許第 9 6 2 4 2 7 4 号明細書の配列番号 1 1 6；本明細書における配列番号 1 4 1 0）、S R T P S D K P V A H W A N P（米国特許第 9 6 2 4 2 7 4 号明細書の配列番号 1 1 7；本明細書における配列番号 1 4 1 1）、S S R T P S D K P（米国特許第 9 6 2 4 2 7 4 号明細書の配列番号 1 1 8；本明細書における配列番号 1 4 1 2）、N A D G N V D Y H M N S V P（米国特許第 9 6 2 4 2 7 4 号明細書の配列番号 1 1 9；本明細書における配列番号 1 4 1 3）、D G N V D Y H M N S V（米国特許第 9 6 2 4 2 7 4 号明細書の配列番号 1 2 0；本明細書における配列番号 1 4 1 4）、
 20
 R S F K E F L Q S S L R A L R Q（米国特許第 9 6 2 4 2 7 4 号明細書の配列番号 1 2 1；本明細書における配列番号 1 4 1 5）、F K E F L Q S S L R A（米国特許第 9 6 2 4 2 7 4 号明細書の配列番号 1 2 2；本明細書における配列番号 1 4 1 6）、または Q M W A P Q W G P D（米国特許第 9 6 2 4 2 7 4 号明細書の配列番号 1 2 3；本明細書における配列番号 1 4 1 7）のいずれであってもよい。

【0099】

一実施形態において、A A V 血清型は、限定はされないが、天然 A A V 2 カプシドタンパク質のアミノ酸 5 8 5～5 9 0 位に 1 つ以上のアミノ酸の修飾を含む A A V カプシドタンパク質など、米国特許第 9 4 7 5 8 4 5 号明細書（その内容は本明細書において全体として参照によって援用される）に記載されるとおりの配列であってもよくまたはそれを有
 30
 していてもよい。更に、修飾は、限定はされないが、以下のアミノ酸配列、R G N R Q A（米国特許第 9 4 7 5 8 4 5 号明細書の配列番号 3；本明細書における配列番号 1 4 1 8）、S S S T D P（米国特許第 9 4 7 5 8 4 5 号明細書の配列番号 4；本明細書における配列番号 1 4 1 9）、S S N T A P（米国特許第 9 4 7 5 8 4 5 号明細書の配列番号 5；本明細書における配列番号 1 4 2 0）、S N S N L P（米国特許第 9 4 7 5 8 4 5 号明細書の配列番号 6；本明細書における配列番号 1 4 2 1）、S S T T A P（米国特許第 9 4 7 5 8 4 5 号明細書の配列番号 7；本明細書における配列番号 1 4 2 2）、A A N T A A（米国特許第 9 4 7 5 8 4 5 号明細書の配列番号 8；本明細書における配列番号 1 4 2 3）、Q Q N T A P（米国特許第 9 4 7 5 8 4 5 号明細書の配列番号 9；本明細書における配列番号 1 4 2 4）、S A Q A Q A（米国特許第 9 4 7 5 8 4 5 号明細書の配列番号 1 0
 40
 ；本明細書における配列番号 1 4 2 5）、Q A N T G P（米国特許第 9 4 7 5 8 4 5 号明細書の配列番号 1 1；本明細書における配列番号 1 4 2 6）、N A T T A P（米国特許第 9 4 7 5 8 4 5 号明細書の配列番号 1 2；本明細書における配列番号 1 4 2 7）、S S T A G P（米国特許第 9 4 7 5 8 4 5 号明細書の配列番号 1 3 および 2 0；本明細書における配列番号 1 4 2 8）、Q Q N T A A（米国特許第 9 4 7 5 8 4 5 号明細書の配列番号 1 4；本明細書における配列番号 1 4 2 9）、P S T A G P（米国特許第 9 4 7 5 8 4 5 号明細書の配列番号 1 5；本明細書における配列番号 1 4 3 0）、N Q N T A P（米国特許第 9 4 7 5 8 4 5 号明細書の配列番号 1 6；本明細書における配列番号 1 4 3 1）、Q A A N A P（米国特許第 9 4 7 5 8 4 5 号明細書の配列番号 1 7；本明細書における配列番号 1 4 3 2）、S I V G L P（米国特許第 9 4 7 5 8 4 5 号明細書の配列番号 1 8；本明
 50

細書における配列番号1433)、A A S T A A (米国特許第9475845号明細書の配列番号19および27;本明細書における配列番号1434)、S Q N T T A (米国特許第9475845号明細書の配列番号21;本明細書における配列番号1435)、Q Q D T A P (米国特許第9475845号明細書の配列番号22;本明細書における配列番号1436)、Q T N T G P (米国特許第9475845号明細書の配列番号23;本明細書における配列番号1437)、Q T N G A P (米国特許第9475845号明細書の配列番号24;本明細書における配列番号1438)、Q Q N A A P (米国特許第9475845号明細書の配列番号25;本明細書における配列番号1439)、またはA A N T Q A (米国特許第9475845号明細書の配列番号26;本明細書における配列番号1440)をもたらし得る。一実施形態において、アミノ酸修飾は、天然A A V 2カプシドタンパク質のアミノ酸262~265位、またはターゲティング配列を有する別のA A Vのカプシドタンパク質の対応する位置における置換である。ターゲティング配列は、限定はされないが、以下のアミノ酸配列、N G R A H A (米国特許第9475845号明細書の配列番号38;本明細書における配列番号1441)、Q P E H S S T (米国特許第9475845号明細書の配列番号39および50;本明細書における配列番号1442)、V N T A N S T (米国特許第9475845号明細書の配列番号40;本明細書における配列番号1443)、H G P M Q K S (米国特許第9475845号明細書の配列番号41;本明細書における配列番号1444)、P H K P P L A (米国特許第9475845号明細書の配列番号42;本明細書における配列番号1445)、I K N N E M W (米国特許第9475845号明細書の配列番号43;本明細書における配列番号1446)、R N L D T P M (米国特許第9475845号明細書の配列番号44;本明細書における配列番号1447)、V D S H R Q S (米国特許第9475845号明細書の配列番号45;本明細書における配列番号1448)、Y D S K T K T (米国特許第9475845号明細書の配列番号46;本明細書における配列番号1449)、S Q L P H Q K (米国特許第9475845号明細書の配列番号47;本明細書における配列番号1450)、S T M Q Q N T (米国特許第9475845号明細書の配列番号48;本明細書における配列番号1451)、T E R Y M T Q (米国特許第9475845号明細書の配列番号49;本明細書における配列番号1452)、D A S L S T S (米国特許第9475845号明細書の配列番号51;本明細書における配列番号1453)、D L P N K K T (米国特許第9475845号明細書の配列番号52;本明細書における配列番号1454)、D L T A A R L (米国特許第9475845号明細書の配列番号53;本明細書における配列番号1455)、E P H Q F N Y (米国特許第9475845号明細書の配列番号54;本明細書における配列番号1456)、E P Q S N H T (米国特許第9475845号明細書の配列番号55;本明細書における配列番号1457)、M S S W P S Q (米国特許第9475845号明細書の配列番号56;本明細書における配列番号1458)、N P K H N A T (米国特許第9475845号明細書の配列番号57;本明細書における配列番号1459)、P D G M R T T (米国特許第9475845号明細書の配列番号58;本明細書における配列番号1460)、P N N N K T T (米国特許第9475845号明細書の配列番号59;本明細書における配列番号1461)、Q S T T H D S (米国特許第9475845号明細書の配列番号60;本明細書における配列番号1462)、T G S K Q K Q (米国特許第9475845号明細書の配列番号61;本明細書における配列番号1463)、S L K H Q A L (米国特許第9475845号明細書の配列番号62;本明細書における配列番号1464)、S P I D G E Q (米国特許第9475845号明細書の配列番号63;本明細書における配列番号1465)、W I F P W I Q L (米国特許第9475845号明細書の配列番号64および112;本明細書における配列番号1466)、C D C R G D C F C (米国特許第9475845号明細書の配列番号65;本明細書における配列番号1467)、C N G R C (米国特許第9475845号明細書の配列番号66;本明細書における配列番号1468)、C P R E C E S (米国特許第9475845号明細書の配列番号67;本明細書における配列番号1469)、C T T H W G F T L C (米国特許第9475845号明細書の配列番号68および123

；本明細書における配列番号1470)、CGRRAGGSC(米国特許第947584
 5号明細書の配列番号69；本明細書における配列番号1471)、CKGGRAKDC
 (米国特許第9475845号明細書の配列番号70；本明細書における配列番号147
 2)、CVP E L G H E C(米国特許第9475845号明細書の配列番号71および1
 15；本明細書における配列番号1473)、CRRETAWAK(米国特許第9475
 845号明細書の配列番号72；本明細書における配列番号1474)、VSWF SHR
 YSPFAVS(米国特許第9475845号明細書の配列番号73；本明細書における
 配列番号1475)、GYRDGYAGPILYN(米国特許第9475845号明細書の
 配列番号74；本明細書における配列番号1476)、XXXYYXXX(米国特許第9
 475845号明細書の配列番号75；本明細書における配列番号1477)、YXNW
 (米国特許第9475845号明細書の配列番号76；本明細書における配列番号147
 8)、RPLPLPLP(米国特許第9475845号明細書の配列番号77；本明細書に
 おける配列番号1479)、APPLPPR(米国特許第9475845号明細書の配列
 番号78；本明細書における配列番号1480)、DVFPYPYPYASGS(米国特許
 第9475845号明細書の配列番号79；本明細書における配列番号1481)、MY
 WYPY(米国特許第9475845号明細書の配列番号80；本明細書における配列番
 号1482)、DITWDQLWDLMK(米国特許第9475845号明細書の配列番号
 81；本明細書における配列番号1483)、CWDDXWLC(米国特許第9475
 845号明細書の配列番号82；本明細書における配列番号1484)、EWCEYL
 GYLRCYA(米国特許第9475845号明細書の配列番号83；本明細書における
 配列番号1485)、YXCXXGPXTWXCXP(米国特許第9475845号明細
 書の配列番号84；本明細書における配列番号1486)、IEGPTLRQWLAA
 RA(米国特許第9475845号明細書の配列番号85；本明細書における配列番号14
 87)、LWXXX(米国特許第9475845号明細書の配列番号86；本明細書にお
 ける配列番号1488)、XFXXYLW(米国特許第9475845号明細書の配列番
 号87；本明細書における配列番号1489)、SSIISHFRWGLCD(米国特許
 第9475845号明細書の配列番号88；本明細書における配列番号1490)、MS
 RPACPPNDKYE(米国特許第9475845号明細書の配列番号89；本明細書
 における配列番号1491)、CLRSGRGC(米国特許第9475845号明細書の
 配列番号90；本明細書における配列番号1492)、CHWMFSPWC(米国特許第
 9475845号明細書の配列番号91；本明細書における配列番号1493)、WXX
 F(米国特許第9475845号明細書の配列番号92；本明細書における配列番号14
 94)、CSSRLDAC(米国特許第9475845号明細書の配列番号93；本明細
 書における配列番号1495)、CLPVASC(米国特許第9475845号明細書の
 配列番号94；本明細書における配列番号1496)、CGFECVRQCPERC(米
 国特許第9475845号明細書の配列番号95；本明細書における配列番号1497)
 、CVALLCREACGEGC(米国特許第9475845号明細書の配列番号96；本
 明細書における配列番号1498)、SWCEPGWCR(米国特許第9475845号
 明細書の配列番号97；本明細書における配列番号1499)、YSGKWGW(米国特
 許第9475845号明細書の配列番号98；本明細書における配列番号1500)、G
 LSGGRS(米国特許第9475845号明細書の配列番号99；本明細書における配
 列番号1501)、LMLPRAD(米国特許第9475845号明細書の配列番号10
 0；本明細書における配列番号1502)、CSCFRDVC(米国特許第94758
 45号明細書の配列番号101；本明細書における配列番号1503)、CRDVVS
 VIC(米国特許第9475845号明細書の配列番号102；本明細書における配列番号
 1504)、MARSGL(米国特許第9475845号明細書の配列番号103；本明
 細書における配列番号1505)、MARAKE(米国特許第9475845号明細書の
 配列番号104；本明細書における配列番号1506)、MSRTMS(米国特許第94
 75845号明細書の配列番号105；本明細書における配列番号1507)、KCCY
 SL(米国特許第9475845号明細書の配列番号106；本明細書における配列番号

10

20

30

40

50

1508)、MYWGDSHWLQYWYE(米国特許第9475845号明細書の配列番号107;本明細書における配列番号1509)、MQLPLAT(米国特許第9475845号明細書の配列番号108;本明細書における配列番号1510)、EWL S(米国特許第9475845号明細書の配列番号109;本明細書における配列番号1511
)、SNEW(米国特許第9475845号明細書の配列番号110;本明細書における配列番号1512)、TNYL(米国特許第9475845号明細書の配列番号111;本明細書における配列番号1513)、WDLAWMFRLPVG(米国特許第9475845号明細書の配列番号113;本明細書における配列番号1514)、CTVALPGGYVRVC(米国特許第9475845号明細書の配列番号114;本明細書における配列番号1515)、CVAYCIEHHCTC(米国特許第9475845号明細書の配列番号116;本明細書における配列番号1516)、CVFAHNYDYLV C(米国特許第9475845号明細書の配列番号117;本明細書における配列番号1517)、CVFTSNYAF C(米国特許第9475845号明細書の配列番号118;本明細書における配列番号1518)、VHSPNKK(米国特許第9475845号明細書の配列番号119;本明細書における配列番号1519)、CRGDGWC(米国特許第9475845号明細書の配列番号120;本明細書における配列番号1520)、XRGCDX(米国特許第9475845号明細書の配列番号121;本明細書における配列番号1521)、PXXX(米国特許第9475845号明細書の配列番号122;本明細書における配列番号1522)、SGKGPRQITAL(米国特許第9475845号明細書の配列番号124;本明細書における配列番号1523)、AAAAAAXXXXX(米国特許第9475845号明細書の配列番号125;本明細書における配列番号1524)、VYMSPF(米国特許第9475845号明細書の配列番号126;本明細書における配列番号1525)、ATWLPPR(米国特許第9475845号明細書の配列番号127;本明細書における配列番号1526)、HTMYYHHYQHHL(米国特許第9475845号明細書の配列番号128;本明細書における配列番号1527)、SEVGCRAGPLQWLCEKYFG(米国特許第9475845号明細書の配列番号129;本明細書における配列番号1528)、CGLLPVGRPD RNVWRWLC(米国特許第9475845号明細書の配列番号130;本明細書における配列番号1529)、CKGQC DRFKGLPWE C(米国特許第9475845号明細書の配列番号131;本明細書における配列番号1530)、SGRSA(米国特許第9475845号明細書の配列番号132;本明細書における配列番号1531)、WGF P(米国特許第9475845号明細書の配列番号133;本明細書における配列番号1532)、AEPMPHSLNFSQYLWYT(米国特許第9475845号明細書の配列番号134;本明細書における配列番号1533)、WAYXSP(米国特許第9475845号明細書の配列番号135;本明細書における配列番号1534)、IELLQAR(米国特許第9475845号明細書の配列番号136;本明細書における配列番号1535)、AYTKCSRQWRTCM TTH(米国特許第9475845号明細書の配列番号137;本明細書における配列番号1536)、PQNSKIPGP TFLDPH(米国特許第9475845号明細書の配列番号138;本明細書における配列番号1537)、SMEPALPDWWWKMF K(米国特許第9475845号明細書の配列番号139;本明細書における配列番号1538)、ANTPCGPYTHDCPVKR(米国特許第9475845号明細書の配列番号140;本明細書における配列番号1539)、TACHQHVRMVRP(米国特許第9475845号明細書の配列番号141;本明細書における配列番号1540)、VPWMEPAYQRF L(米国特許第9475845号明細書の配列番号142;本明細書における配列番号1541)、DPRATPGS(米国特許第9475845号明細書の配列番号143;本明細書における配列番号1542)、FRPNRAQDYNTN(米国特許第9475845号明細書の配列番号144;本明細書における配列番号1543)、CTKNSYLMC(米国特許第9475845号明細書の配列番号145;本明細書における配列番号1544

)、C X X T X X X G X G C (米国特許第 9 4 7 5 8 4 5 号明細書の配列番号 1 4 6 ; 本
 明細書における配列番号 1 5 4 5)、C P I E D R P M C (米国特許第 9 4 7 5 8 4 5 号
 明細書の配列番号 1 4 7 ; 本明細書における配列番号 1 5 4 6)、H E W S Y L A P Y P
 W F (米国特許第 9 4 7 5 8 4 5 号明細書の配列番号 1 4 8 ; 本明細書における配列番号
 1 5 4 7)、M C P K H P L G C (米国特許第 9 4 7 5 8 4 5 号明細書の配列番号 1 4 9
 ; 本明細書における配列番号 1 5 4 8)、R M W P S S T V N L S A G R R (米国特許第
 9 4 7 5 8 4 5 号明細書の配列番号 1 5 0 ; 本明細書における配列番号 1 5 4 9)、S A
 K T A V S Q R V W L P S H R G G E P (米国特許第 9 4 7 5 8 4 5 号明細書の配列番号
 1 5 1 ; 本明細書における配列番号 1 5 5 0)、K S R E H V N N S A C P S K R I T A
 A L (米国特許第 9 4 7 5 8 4 5 号明細書の配列番号 1 5 2 ; 本明細書における配列番号 10
 1 5 5 1)、E G F R (米国特許第 9 4 7 5 8 4 5 号明細書の配列番号 1 5 3 ; 本明細書
 における配列番号 1 5 5 2)、A G L G V R (米国特許第 9 4 7 5 8 4 5 号明細書の配列
 番号 1 5 4 ; 本明細書における配列番号 1 5 5 3)、G T R Q G H T M R L G V S D G (米
 国特許第 9 4 7 5 8 4 5 号明細書の配列番号 1 5 5 ; 本明細書における配列番号 1 5 5
 4)、I A G L A T P G W S H W L A L (米国特許第 9 4 7 5 8 4 5 号明細書の配列番号
 1 5 6 ; 本明細書における配列番号 1 5 5 5)、S M S I A R L (米国特許第 9 4 7 5 8
 4 5 号明細書の配列番号 1 5 7 ; 本明細書における配列番号 1 5 5 6)、H T F E P G V
 (米国特許第 9 4 7 5 8 4 5 号明細書の配列番号 1 5 8 ; 本明細書における配列番号 1 5
 5 7)、N T S L K R I S N K R I R R K (米国特許第 9 4 7 5 8 4 5 号明細書の配列番
 号 1 5 9 ; 本明細書における配列番号 1 5 5 8)、L R I K R K R R K R K K T R K (米 20
 国特許第 9 4 7 5 8 4 5 号明細書の配列番号 1 6 0 ; 本明細書における配列番号 1 5 5 9
)、G G G、G F S、L W S、E G G、L L V、L S P、L B S、A G G、G R R、G G
 H および G T V のいずれであってもよい。

【0100】

一実施形態において、A A V 血清型は、限定はされないが、A A V 2 (米国特許出願公
 開第 2 0 1 6 0 3 6 9 2 9 8 号明細書の配列番号 9 7 ; 本明細書における配列番号 1 5 6
 0) またはそのバリエーションの部位特異的突然変異カプシドタンパク質であって、特異的部
 位が、V P 1 またはその断片の部位 R 4 4 7、G 4 5 3、S 5 7 8、N 5 8 7、N 5 8 7
 + 1、S 6 6 2 から選択される少なくとも 1 つの部位であるものなど、米国特許出願公開
 第 2 0 1 6 0 3 6 9 2 9 8 号明細書 (その内容は本明細書において本明細書において全体 30
 として参照によって援用される) に記載されるとおりの配列であってもよくまたはそれを
 有してしてもよい。

【0101】

更に、米国特許出願公開第 2 0 1 6 0 3 6 9 2 9 8 号明細書に記載される突然変異配列
 のいずれかが、限定はされないが、以下の配列、S D S G A S N (米国特許出願公開第 2
 0 1 6 0 3 6 9 2 9 8 号明細書の配列番号 1 および配列番号 2 3 1 ; 本明細書における配
 列番号 1 5 6 1)、S P S G A S N (米国特許出願公開第 2 0 1 6 0 3 6 9 2 9 8 号明細
 書の配列番号 2 ; 本明細書における配列番号 1 5 6 2)、S H S G A S N (米国特許出願
 公開第 2 0 1 6 0 3 6 9 2 9 8 号明細書の配列番号 3 ; 本明細書における配列番号 1 5 6
 3)、S R S G A S N (米国特許出願公開第 2 0 1 6 0 3 6 9 2 9 8 号明細書の配列番号 40
 4 ; 本明細書における配列番号 1 5 6 4)、S K S G A S N (米国特許出願公開第 2 0 1
 6 0 3 6 9 2 9 8 号明細書の配列番号 5 ; 本明細書における配列番号 1 5 6 5)、S N S
 G A S N (米国特許出願公開第 2 0 1 6 0 3 6 9 2 9 8 号明細書の配列番号 6 ; 本明細書
 における配列番号 1 5 6 6)、S G S G A S N (米国特許出願公開第 2 0 1 6 0 3 6 9 2
 9 8 号明細書の配列番号 7 ; 本明細書における配列番号 1 5 6 7)、S A S G A S N (米
 国特許出願公開第 2 0 1 6 0 3 6 9 2 9 8 号明細書の配列番号 8、1 7 5、および 2 2 1
 ; 本明細書における配列番号 1 5 6 8)、S E S G T S N (米国特許出願公開第 2 0 1 6
 0 3 6 9 2 9 8 号明細書の配列番号 9 ; 本明細書における配列番号 1 5 6 9)、S T T G
 G S N (米国特許出願公開第 2 0 1 6 0 3 6 9 2 9 8 号明細書の配列番号 1 0 ; 本明細書
 における配列番号 1 5 7 0)、S S A G S T N (米国特許出願公開第 2 0 1 6 0 3 6 9 2 50

98号明細書の配列番号11；本明細書における配列番号1571）、NND SQA（米
 国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号12；本明細書における配
 列番号1572）、NNRNQA（米国特許出願公開第20160369298号明細書
 の配列番号13；本明細書における配列番号1573）、NNNKQA（米国特許出願公
 開第20160369298号明細書の配列番号14；本明細書における配列番号157
 4）、NAKRQA（米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号1
 5；本明細書における配列番号1575）、NDEHQA（米国特許出願公開第2016
 0369298号明細書の配列番号16；本明細書における配列番号1576）、NTS
 QKA（米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号17；本明細書
 における配列番号1577）、YYLSRTNTPSGTD TQ SRLVFSQAGA（ 10
 米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号18；本明細書における
 配列番号1578）、YYLSRTNTDSGTETQSG LDFSQAGA（米国特許
 出願公開第20160369298号明細書の配列番号19；本明細書における配列番号
 1579）、YYLSRTNTESGTPTQSALEFSQAGA（米国特許出願公開
 第20160369298号明細書の配列番号20；本明細書における配列番号1580
 ）、YYLSRTNTHSGTHTQSP LHF SQA GA（米国特許出願公開第201
 60369298号明細書の配列番号21；本明細書における配列番号1581）、YY
 LSR T N T S S G T I T I S H L I F S Q A G A（米国特許出願公開第2016036
 9298号明細書の配列番号22；本明細書における配列番号1582）、YYLSRT
 NTRSGIMTKSSLMFSQAGA（米国特許出願公開第20160369298 20
 号明細書の配列番号23；本明細書における配列番号1583）、YYLSRTNTKS
 GRKTL SNLSFSQAGA（米国特許出願公開第20160369298号明細書
 の配列番号24；本明細書における配列番号1584）、YYLSRTNDGSGPVT
 PSKLRFSQ RGA（米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番
 号25；本明細書における配列番号1585）、YYLSRTNAASGHATHSDL
 KFSQPGA（米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号26；
 本明細書における配列番号1586）、YYLSRTNGQAGSLTMSELGFSQ
 VGA（米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号27；本明細書
 における配列番号1587）、YYLSRTNSTGGNQTTSQ L L F S Q L S A（
 米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号28；本明細書における 30
 配列番号1588）、YFLSR T N N N T G L N T N S T L N F S Q G R A（米国特許
 出願公開第20160369298号明細書の配列番号29；本明細書における配列番号
 1589）、SKTGADNNNSEYSWTG（米国特許出願公開第20160369
 298号明細書の配列番号30；本明細書における配列番号1590）、SKTDADN
 NNSEYSWTG（米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号3
 1；本明細書における配列番号1591）、SKTEADNNNSEYSWTG（米国特
 許出願公開第20160369298号明細書の配列番号32；本明細書における配列番
 号1592）、SKTPADNNNSEYSWTG（米国特許出願公開第2016036
 9298号明細書の配列番号33；本明細書における配列番号1593）、SKTHAD
 NNNSEYSWTG（米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号 40
 34；本明細書における配列番号1594）、SKTQADNNNSEYSWTG（米国
 特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号35；本明細書における配列
 番号1595）、SKTIADNNNSEYSWTG（米国特許出願公開第201603
 69298号明細書の配列番号36；本明細書における配列番号1596）、SKTMA
 DNNNSEYSWTG（米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番
 号37；本明細書における配列番号1597）、SKTRADNNNSEYSWTG（米
 国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号38；本明細書における配
 列番号1598）、SKTNADNNNSEYSWTG（米国特許出願公開第20160
 369298号明細書の配列番号39；本明細書における配列番号1599）、SKTV
 GRNNNSEYSWTG（米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列 50

番号40;本明細書における配列番号1600)、SKTADRNNNSEYSWTG(米
 国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号41;本明細書における
 配列番号1601)、SKKLSQNNNSKYSWQG(米特許出願公開第2016
 0369298号明細書の配列番号42;本明細書における配列番号1602)、SKP
 TTGNNSDYSWPG(米特許出願公開第20160369298号明細書の配
 列番号43;本明細書における配列番号1603)、STQKNENNNNSNYSWPG
 (米特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号44;本明細書にお
 ける配列番号1604)、HKDDDEGKF(米特許出願公開第20160369298
 号明細書の配列番号45;本明細書における配列番号1605)、HKDDNRKF(米
 国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号46;本明細書にお
 ける配列番号1606)、HKDDTNKF(米特許出願公開第20160369298号明
 細書の配列番号47;本明細書における配列番号1607)、HEDSDKNF(米特
 許出願公開第20160369298号明細書の配列番号48;本明細書にお
 ける配列番号1608)、HRDGA DSF(米特許出願公開第20160369298号明細書
 の配列番号49;本明細書における配列番号1609)、HGDNKS RF(米特許出
 願公開第20160369298号明細書の配列番号50;本明細書における配列番号1
 610)、KQGSEKTNVD FE EV(米特許出願公開第20160369298
 号明細書の配列番号51;本明細書における配列番号1611)、KQGSEKTNVD
 SE EV(米特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号52;本明細
 書における配列番号1612)、KQGSEKTNVDVE EV(米特許出願公開第2
 0160369298号明細書の配列番号53;本明細書における配列番号1613)、
 KQGS DKTNVD D AGV(米特許出願公開第20160369298号明細書の
 配列番号54;本明細書における配列番号1614)、KQGS SKTNVD PRE V(米
 国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号55;本明細書にお
 ける配列番号1615)、KQGS RKTNVD HKQV(米特許出願公開第201603
 69298号明細書の配列番号56;本明細書における配列番号1616)、KQGS K
 GGNVD TN RV(米特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号5
 7;本明細書における配列番号1617)、KQGS GE ANVD N G DV(米特許出
 願公開第20160369298号明細書の配列番号58;本明細書にお
 ける配列番号1618)、KQDA A ADN IDY DHV(米特許出願公開第20160369298
 号明細書の配列番号59;本明細書における配列番号1619)、KQSG TRS NA A
 A S S V(米特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号60;本明細
 書における配列番号1620)、KENTNTND TEL TNV(米特許出願公開第2
 0160369298号明細書の配列番号61;本明細書における配列番号1621)、
 QRGNNVA AT ADVNT(米特許出願公開第20160369298号明細書の
 配列番号62;本明細書における配列番号1622)、Q RGNNE A AT ADVNT(米
 国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号63;本明細書にお
 ける配列番号1623)、Q RGNNP A AT ADVNT(米特許出願公開第201603
 69298号明細書の配列番号64;本明細書における配列番号1624)、Q RGN
 HA AT ADVNT(米特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号6
 5;本明細書における配列番号1625)、QEENNI A AT PG VNT(米特許出
 願公開第20160369298号明細書の配列番号66;本明細書にお
 ける配列番号1626)、QP PNNMA AT HE VNT(米特許出願公開第20160369298
 号明細書の配列番号67;本明細書における配列番号1627)、QH HNN SA AT T
 I VNT(米特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号68;本明細
 書における配列番号1628)、QT TNN RA AFNMV ET(米特許出願公開第2
 0160369298号明細書の配列番号69;本明細書における配列番号1629)、
 QKKNNA ASKKVAT(米特許出願公開第20160369298号明細書の
 配列番号70;本明細書における配列番号1630)、QGGNNKA ADDAVKT(米
 国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号71;本明細書にお
 ける

配列番号1631)、QAAKGGAADDAVK T (米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号72; 本明細書における配列番号1632)、QDDRAAANE SVDT (米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号73; 本明細書における配列番号1633)、QQQHDDAAYQRVHT (米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号74; 本明細書における配列番号1634)、QSSSSLAAVSTVQT (米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号75; 本明細書における配列番号1635)、QNNQT TA AIRNVTT (米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号76; 本明細書における配列番号1636)、NYNKKSDNVDF T (米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号77; 本明細書における配列番号1637)、NYNKKSENVDFT (米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号78; 本明細書における配列番号1638)、NYNKKSLNVDF T (米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号79; 本明細書における配列番号1639)、NYNKKSPNVDF T (米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号80; 本明細書における配列番号1640)、NYSKKSHCVDF T (米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号81; 本明細書における配列番号1641)、NYRKT IYVDF T (米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号82; 本明細書における配列番号1642)、NYKEKKKDVHF T (米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号83; 本明細書における配列番号1643)、NYGHRAIVQFT (米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号84; 本明細書における配列番号1644)、NYANH QFVVCT (米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号85; 本明細書における配列番号1645)、NYDDDP TGVLL T (米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号86; 本明細書における配列番号1646)、NYDDP TGVLL T (米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号87; 本明細書における配列番号1647)、NFEQQNSV EWT (米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号88; 本明細書における配列番号1648)、SQSGASN (米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号89および配列番号241; 本明細書における配列番号1649)、NNGSQA (米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号90; 本明細書における配列番号1650)、YYLSRTNTPSGTTTWSRLQFSQA GA (米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号91; 本明細書における配列番号1651)、SKTSADNNNSEYSWTG (米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号92; 本明細書における配列番号1652)、HKDDEEK F (米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号93、209、214、219、224、234、239、および244; 本明細書における配列番号1653)、KQGS EKTNV D IEEV (米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号94; 本明細書における配列番号1654)、QRGNNQAATADVNT (米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号95; 本明細書における配列番号1655)、NYNKKSVNVDF T (米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号96; 本明細書における配列番号1656)、SQSGASN YNTPSGTTTQ SRLQFST SADNNNSEYSWTGATKYH (米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号106; 本明細書における配列番号1657)、SASGASN FNSEGGSLTQSSLGFS TDGENNNSDFSWTGATKYH (米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号107; 本明細書における配列番号1658)、SQSGASN YNTPSGTTTQ SRLQFSTDGENNNSDFSWTGATKYH (米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号108; 本明細書における配列番号1659)、SASGASN YNTPSGTTTQ SRLQFST SADNNNSE FSWPGATTYH (

米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号109；本明細書における配列番号1660）、S Q S G A S N F N S E G G S L T Q S S L G F S T D G E N N N S D F S W T G A T K Y H（米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号110；本明細書における配列番号1661）、S A S G A S N Y N T P S G S L T Q S S L G F S T D G E N N N S D F S W T G A T K Y H（米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号111；本明細書における配列番号1662）、S Q S G A S N Y N T P S G T T T Q S R L Q F S T S A D N N N S D F S W T G A T K Y H（米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号112；本明細書における配列番号1663）、S G A G A S N F N S E G G S L T Q S S L G F S T D G E N N N S D F S W T G A T K Y H（米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号113；本明細書における配列番号1664）、S G A G A S N（米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号176；本明細書における配列番号1665）、N S E G G S L T Q S S L G F S（米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号177、185、193、および202；本明細書における配列番号1666）、T D G E N N N S D F S（米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号178；本明細書における配列番号1667）、S E F S W P G A T T（米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号179；本明細書における配列番号1668）、T S A D N N N S D F S W T（米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号180；本明細書における配列番号1669）、S Q S G A S N Y（米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号181、187、および198；本明細書における配列番号1670）、N T P S G T T T Q S R L Q F S（米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号182、188、191、および199；本明細書における配列番号1671）、T S A D N N N S E Y S W T G A T K Y H（米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号183；本明細書における配列番号1672）、S A S G A S N F（米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号184；本明細書における配列番号1673）、T D G E N N N S D F S W T G A T K Y H（米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号186、189、194、197、および203；本明細書における配列番号1674）、S A S G A S N Y（米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号190および配列番号195；本明細書における配列番号1675）、T S A D N N N S E F S W P G A T T Y H（米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号192；本明細書における配列番号1676）、N T P S G S L T Q S S L G F S（米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号196、；本明細書における配列番号1677）、T S A D N N N S D F S W T G A T K Y H（米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号200；本明細書における配列番号1678）、S G A G A S N F（米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号201；本明細書における配列番号1679）、C T C C A G V V S V V S M R S R V C V N S G C A G C T D H C V V S R N S G T C V M S A C A C A A（米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号204；本明細書における配列番号1680）、C T C C A G A G A G G C A A C A G A C A A G C A G C T A C C G C A G A T G T C A A C A C A C A A（米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号205；本明細書における配列番号1681）、S A A G A S N（米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号206；本明細書における配列番号1682）、Y F L S R T N T E S G S T T Q S T L R F S Q A G（米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号207；本明細書における配列番号1683）、S K T S A D N N N S D F S（米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号208、228、および253；本明細書における配列番号1684）、K Q G S E K T D V D I D K V（米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号210；本明細書における配列番号1685）、S T A G A S N（米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号211；本明細書における配列

番号1686)、YFLSRTNTTSGIETQSTLRF SQA G (米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号212および配列番号247;本明細書における配列番号1687)、SKTDGENNNSDFS (米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号213および配列番号248;本明細書における配列番号1688)、KQGAAD DVEIDGV (米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号215および配列番号250;本明細書における配列番号1689)、SEAGASN (米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号216;本明細書における配列番号1690)、YYLSRTNTTPSGTTTQSRLQFSQA G (米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号217、232および242;本明細書における配列番号1691)、SKTSA DNNNS EYS (米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号218、233、238、および243;本明細書における配列番号1692)、KQGSEKTNVDIEKV (米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号220、225および245;本明細書における配列番号1693)、YFLSRTNDASGSDTKSTLLFSQA G (米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号222;本明細書における配列番号1694)、STTPSENNNSEYS (米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号223;本明細書における配列番号1695)、SAGATN (米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号226および配列番号251;本明細書における配列番号1696)、YFLSRTNGEAGSATLSELRFSQA G (米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号227;本明細書における配列番号1697)、HGD DADR F (米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号229および配列番号254;本明細書における配列番号1698)、KQGA EKSDVEVD R V (米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号230および配列番号255;本明細書における配列番号1699)、KQDSGGDNIDIDQV (米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号235;本明細書における配列番号1700)、SDAGASN (米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号236;本明細書における配列番号1701)、YFLSRTNTEGGHDTQSTLRF SQA G (米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号237;本明細書における配列番号1702)、KEDGGGSDVA IDEV (米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号240;本明細書における配列番号1703)、SNAGASN (米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号246;本明細書における配列番号1704)、およびYFLSRTNGEAGSATLSELRFSQPG (米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号252;本明細書における配列番号1705)のいずれであってもよく、またはいずれを有していてもよい。アミノ酸突然変異部位をコードし得るヌクレオチド配列の非限定的な例としては、以下、AGCVVMDCAGGARSCASCAAC (米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号97;本明細書における配列番号1706)、AACRACRRSMRSMAGGCA (米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号98;本明細書における配列番号1707)、CACRRGGACRRCRMSRRSARS TTTT (米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号99;本明細書における配列番号1708)、TATTTCTTGAGCAGAACAAACRV CVVSRSCGGAMNCVHSACGMHSTCAVVSC TTV DSTTTTCTCAGSBCRGSGCG (米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号100;本明細書における配列番号1709)、TCAAMAMMAVNSRVCSRSAACAACAACA GTRASTTCTCGTGGMMA GGA (米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号101;本明細書における配列番号1710)、AAGSAAARRCRSCRVS RVARVCRA TRYCGMSNHCRVMVRS GTC (米国特許出願公開第20160369298号明細書の

配列番号102；本明細書における配列番号1711）、CAGVVSVVSMRSRV
 CVNSGCAGCTDHCVVSRNSGTCTVMSACA（米国特許出願公開第20
 160369298号明細書の配列番号103；本明細書における配列番号1712）、
 AACTWCRVSVASMSVSVHSDDTGTGWSSTKSACT（米国特許出願
 公開第20160369298号明細書の配列番号104；本明細書における配列番号1
 713）、TTGTTGAACATCACCACTGACGCACTTC（米国特許
 出願公開第20160369298号明細書の配列番号256、；本明細書における配列
 番号1714）、TCCCCGTGGTTCTACTACATAATGTGGCCG（米
 国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号257；本明細書における
 配列番号1715）、TTCACACCTCCGTTTTGGATAAATGTGGAAC
 （米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号258；本明細書にお
 ける配列番号1716）、AGGGACATCCCCAGCTCCATGCTGTGGT
 CG（米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号259；本明細書
 における配列番号1717）、AGGGACAACCCCTCCGACTCGCCCTTA
 ATCC（米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号260；本明
 細書における配列番号1718）、TCTTAGTAGAAGACACCCCTCTCAC
 TGCCCG（米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号261；
 本明細書における配列番号1719）、AGTACCATGTACACCCACTCTC
 CAGTGCC（米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号26
 2、；本明細書における配列番号1720）、ATA TGGA CGTTCA TGCTGA
 TCA CCA TACCG（米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番
 号263；本明細書における配列番号1721）、AGCAGGAGCTCCCTTGGC
 CTCAGCGTGCGAG（米国特許出願公開第20160369298号明細書の配
 列番号264；本明細書における配列番号1722）、ACAAGCAGCTTCTACT
 ATGACAACCACTGAC（米国特許出願公開第20160369298号明細書
 の配列番号265；本明細書における配列番号1723）、CAGCCTAGGAAC
 TGGCTTCTCTGGACCCCTGTTTACCGCCAGCAGAGAGTCTCAAM
 AMMAVNSRVCSRSAACAACAACAAGTRASTTCTCTCTGGMMA
 GGAGCTACCAAGTACCACTCAATGGCAGAGACTCTCTGG
 TGAATCCCGGACCAAGCTATGGCAAGCCACRRGGACRRCRM
 SRRSARSTTTTTTCTCTCAGAGCGGGGTCTCTCATCTTTGGG
 AAGSAAARRCRSCRVS RVARVCRA TRYCGMSNHCRVMVRS
 GTCATGATTACAGACGAAGAGGAGATCTGGAC（米国特許出願公開
 第20160369298号明細書の配列番号266；本明細書における配列番号172
 4）、TGGGACAATGGCGGTCGTCTCTCAGAGTTKTKKT（米国
 特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号267；本明細書における配
 列番号1725）、AGAGGACCKKTCCTCGATGGTTCA TG GTGA
 GTTA（米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号268；本明
 細書における配列番号1726）、CCACTTAGGGCTGGTCGATACCG
 TTCGGTG（米国特許出願公開第20160369298号明細書の配列番号269
 ；本明細書における配列番号1727）、およびTCTCGCCCCAAGAGTAGA
 AACCCCTTCTSTTYYG（米国特許出願公開第20160369298号明細書の
 配列番号270；本明細書における配列番号1728）が挙げられる。

【0102】

一部の実施形態において、AAV血清型は、限定はされないが、国際公開第20161
 34375号パンフレットの配列番号9および配列番号10など、国際公開第20161
 34375号パンフレット（その内容は本明細書において全体として参照により援用され
 る）に記載されるとおりの眼細胞ターゲティングペプチドを含み得る。更に、国際公開第
 2016134375号パンフレットに記載される眼細胞ターゲティングペプチドまたは
 アミノ酸のいずれかが、限定はされないが、AAV2（国際公開第2016134375

号パンフレットの配列番号8；本明細書における配列番号1729）、またはAAV9（国際公開第2016134375号パンフレットの配列番号11；本明細書における配列番号1730）など、任意の親AAV血清型に挿入されていてもよい。一部の実施形態において、挿入などの修飾は、AAV2タンパク質のP34～A35、T138～A139、A139～P140、G453～T454、N587～R588、および／またはR588～Q589になされる。特定の実施形態において、挿入は、AAV9のD384、G385、1560、T561、N562、E563、E564、E565、N704、および／またはY705になされる。眼細胞ターゲティングペプチドは、限定はされないが、以下のアミノ酸配列、GSTPPPM（国際公開第2016134375号パンフレットの配列番号1；本明細書における配列番号1731）、またはGETRAPL（国際公開第2016134375号パンフレットの配列番号4；本明細書における配列番号1732）のいずれであってもよい。

10

【0103】

一部の実施形態において、AAV血清型は、米国特許出願公開第20170145405号明細書（その内容は本明細書において全体として参照により援用される）に記載されるとおりに修飾されていてもよい。AAV血清型としては、修飾AAV2（例えば、Y444F、Y500F、Y730Fおよび／またはS662Vの修飾）、修飾AAV3（例えば、Y705F、Y731Fおよび／またはT492Vの修飾）、および修飾AAV6（例えば、S663Vおよび／またはT492Vの修飾）が挙げられる。

【0104】

一部の実施形態において、AAV血清型は、国際公開第2017083722号パンフレット（その内容は本明細書において全体として参照により援用される）に記載されるとおりに修飾されていてもよい。AAV血清型としては、AAV1（Y705+731F+T492V）、AAV2（Y444+500+730F+T491V）、AAV3（Y705+731F）、AAV5、AAV5（Y436+693+719F）、AAV6（VP3バリエーションY705F/Y731F/T492V）、AAV8（Y733F）、AAV9、AAV9（VP3バリエーションY731F）、およびAAV10（Y733F）が挙げられ得る。

20

【0105】

一部の実施形態において、AAV血清型は、国際公開第2017015102号パンフレット（その内容は本明細書において全体として参照により援用される）に記載されるとおりに、アミノ酸SPAKFA（国際公開第2017015102号パンフレットの配列番号24；本明細書における配列番号1733）またはNKDKLN（国際公開第2017015102号パンフレットの配列番号2；本明細書における配列番号1734）を含む操作されたエピトープを含み得る。エピトープは、AAV8（国際公開第2017015102号パンフレットの配列番号3）のVP1カプシドの付番に基づきアミノ酸665～670の領域および／またはAAV3B（配列番号3）の残基664～668の領域に挿入されていてもよい。

30

【0106】

一実施形態において、AAV血清型は、限定はされないが、いずれかの組合せで、AAV1のアミノ酸残基262～268、370～379、451～459、472～473、493～500、528～534、547～552、588～597、709～710、716～722の1つ以上（例えば、2、3、4、5、6、または7つ）に、またはAAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10、AAV11、AAV12、AAVrh8、AAVrh10、AAVrh32、33、ウシAAV、もしくはトリAAVの等価なアミノ酸残基に置換を含み得るカプシドタンパク質を有するAAVバリエーションなど、国際公開第2017058892号パンフレット（その内容は本明細書において全体として参照により援用される）に記載のとおり配列であってもよくまたはそれを有していてもよい。アミノ酸置換は、限定はされないが、国際公開第2017058892号パンフレットに記載されるアミノ酸配列のいずれで

40

50

あってもよい。一実施形態において、AAVは、以下の残基、AAV1（国際公開第2017058892号パンフレットの配列番号1）の残基256L、258K、259Q、261S、263A、264S、265T、266G、272H、385S、386Q、S472R、V473D、N500E、547S、709A、710N、716D、717N、718N、720L、A456T、Q457T、N458Q、K459S、T492S、K493A、S586R、S587G、S588N、T589Rおよび／または722Tのいずれかの組合せ、AAV5（国際公開第2017058892号パンフレットの配列番号5）の244N、246Q、248R、249E、250I、251K、252S、253G、254S、255V、256D、263Y、377E、378N、453L、456R、532Q、533P、535N、536P、537G、538T、539T、540A、541T、542Y、543L、546N、653V、654P、656S、697Q、698F、704D、705S、706T、707G、708E、709Yおよび／または710Rのいずれかの組合せ、AAV5（国際公開第2017058892号パンフレットの配列番号5）の248R、316V、317Q、318D、319S、443N、530N、531S、532Q、533P、534A、535N、540A、541T、542Y、543L、545G、546N、697Q、704D、706T、708E、709Yおよび／または710Rのいずれかの組合せ、AAV6（国際公開第2017058892号パンフレットの配列番号6）の264S、266G、269N、272H、457Q、588Sおよび／または589Iのいずれかの組合せ、AAV8（国際公開第2017058892号パンフレットの配列番号8）の457T、459N、496G、499N、500N、589Q、590Nおよび／または592Aのいずれかの組合せ、AAV9（国際公開第2017058892号の配列番号9）の451I、452N、453G、454S、455G、456Q、457Nおよび／または458Qのいずれかの組合せでアミノ酸置換を含み得る。

【0107】

一部の実施形態において、AAVは、国際公開第2017066764号パンフレット（その内容は本明細書において全体として参照により援用される）に記載されるとおり、VP1の155、156および157位またはVP2の17、18、19および20位にアミノ酸の配列を含み得る。アミノ酸の配列は、限定はされないが、N-S-S、S-X-S、S-S-Y、N-X-S、N-S-Y、S-X-YおよびN-X-Y、式中N、XおよびYは、限定はされないが、独立に、非セリンまたは非トレオニンアミノ酸であり、AAVは、限定はされないが、AAV1、AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10、AAV11およびAAV12であってもよい。一部の実施形態において、AAVは、VP1の156、157もしくは158位またはVP2の19、20もしくは21位に少なくとも1つのアミノ酸の欠失を含んでいてもよく、AAVは、限定はされないが、AAV1、AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10、AAV11およびAAV12であってもよい。

【0108】

ウイルスゲノム成分：末端逆位反復配列（ITR）

本発明のAAV粒子は、少なくとも1つのITR領域とペイロード領域とを有するウイルスゲノムを含む。一実施形態において、ウイルスゲノムは2つのITRを有する。これらの2つのITRは5'末端および3'末端でペイロード領域に隣接する。ITRは、複製のための認識部位を含む複製起点として働く。ITRは、相補的かつ対称に配置され得る配列領域を含む。本発明のウイルスゲノムに組み込まれるITRは、天然に存在するポリヌクレオチド配列または組換え的に誘導されたポリヌクレオチド配列を含み得る。

【0109】

ITRは、表1に挙げられる血清型のいずれか、またはその誘導体から選択される、カプシドと同じ血清型に由来してもよい。ITRはカプシドと異なる血清型であってもよい。一実施形態において、AAV粒子は2つ以上のITRを有する。非限定的な例では、A

AAV粒子は、2つのITRを含むウイルスゲノムを有する。一実施形態において、ITRは互いに同じ血清型である。別の実施形態において、ITRは異なる血清型である。非限定的な例としては、ITRのうちゼロ個、一方または両方がカプシドと同じ血清型を有することが挙げられる。一実施形態において、AAV粒子のウイルスゲノムの両方のITRがAAV2 ITRである。

【0110】

独立に、各ITRは約100～約150ヌクレオチド長であってもよい。ITRは、約100～105ヌクレオチド長、106～110ヌクレオチド長、111～115ヌクレオチド長、116～120ヌクレオチド長、121～125ヌクレオチド長、126～130ヌクレオチド長、131～135ヌクレオチド長、136～140ヌクレオチド長、141～145ヌクレオチド長または146～150ヌクレオチド長であってもよい。一実施形態において、ITRは140～142ヌクレオチド長である。ITR長さの非限定的な例は、102、140、141、142、145ヌクレオチド長、およびそれと少なくとも95%の同一性を有するものである。

【0111】

ウイルスゲノム成分：プロモータ

一実施形態において、ウイルスゲノムのペイロード領域は、トランス遺伝子標的特異性および発現を増強する少なくとも1つのエレメントを含む（例えば、パウエル（Powell）ら著、「遺伝子療法におけるトランス遺伝子標的特異性および発現を増強するウイルス発現カセットエレメント（Viral Expression Cassette Elements to Enhance Transgene Target Specificity and Expression in Gene Therapy）」、2015年を参照のこと；この内容は本明細書において全体として参照により援用される）。トランス遺伝子標的特異性および発現を増強するエレメントの非限定的な例としては、プロモータ、内因性miRNA、転写後調節エレメント（PRE）、ポリアデニル化（ポリA）シグナル配列および上流エンハンサー（USE）、CMVエンハンサーおよびイントロンが挙げられる。

【0112】

当業者であれば、標的細胞中での本発明のポリペプチドの発現には、限定はされないが、種特異的な、誘導可能な、組織特異的な、または細胞周期特異的なプロモータを含む、特異的なプロモータが必要とされ得ることを認識し得る（パー（Parr）ら著、ネイチャー・メディシン（Nat. Med.）、第3巻、p. 1145～9（1997年）；この内容は本明細書において全体として参照により援用される）。

【0113】

一実施形態において、プロモータは、AAV粒子のウイルスゲノムのペイロード領域にコードされたポリペプチドの発現をドライブする場合、有効とみなされる。非限定的な例として、そのポリペプチドはAADCである。

【0114】

一実施形態において、プロモータは、標的とされている細胞中で発現をドライブする場合、有効とみなされるプロモータである。

一実施形態において、プロモータは、標的とされている細胞に向性を有するプロモータである。

【0115】

一実施形態において、プロモータは、標的組織においてペイロードの発現をある期間ドライブする。プロモータによりドライブされた発現は、1時間、2時間、3時間、4時間、5時間、6時間、7時間、8時間、9時間、10時間、11時間、12時間、13時間、14時間、15時間、16時間、17時間、18時間、19時間、20時間、21時間、22時間、23時間、1日、2日、3日、4日、5日、6日、1週間、8日、9日、10日、11日、12日、13日、2週間、15日、16日、17日、18日、19日、20日、3週間、22日、23日、24日、25日、26日、27日、28日、29日、3

0日、31日、1ヵ月、2ヵ月、3ヵ月、4ヵ月、5ヵ月、6ヵ月、7ヵ月、8ヵ月、9ヵ月、10ヵ月、11ヵ月、1年、13ヵ月、14ヵ月、15ヵ月、16ヵ月、17ヵ月、18ヵ月、19ヵ月、20ヵ月、21ヵ月、22ヵ月、23ヵ月、2年、3年、4年、5年、6年、7年、8年、9年、10年または10年超の期間であってもよい。発現は、1～5時間、1～12時間、1～2日、1～5日、1～2週間、1～3週間、1～4週間、1～2ヵ月、1～4ヵ月、1～6ヵ月、2～6ヵ月、3～6ヵ月、3～9ヵ月、4～8ヵ月、6～12ヵ月、1～2年、1～5年、2～5年、3～6年、3～8年、4～8年または5～10年であってもよい。非限定的な例として、プロモータは、神経組織においてペイロードを持続的に発現させる弱いプロモータである。

【0116】

一実施形態において、プロモータは、少なくとも1ヵ月、2ヵ月、3ヵ月、4ヵ月、5ヵ月、6ヵ月、7ヵ月、8ヵ月、9ヵ月、10ヵ月、11ヵ月、1年、2年、3年、4年、5年、6年、7年、8年、9年、10年、11年、12年、13年、14年、15年、16年、17年、18年、19年、20年、21年、22年、23年、24年、25年、26年、27年、28年、29年、30年、31年、32年、33年、34年、35年、36年、37年、38年、39年、40年、41年、42年、43年、44年、45年、46年、47年、48年、49年、50年、55年、60年、65年、または65年超にわたって、本発明のポリペプチドの発現をドライブする。

【0117】

プロモータは、天然に存在してもよくまたは天然に存在しなくともよい。プロモータの非限定的な例としては、ウイルスプロモータ、植物プロモータおよび哺乳類プロモータが挙げられる。一部の実施形態において、プロモータは、ヒトプロモータであってもよい。一部の実施形態において、プロモータは、トランケート型であってもよい。

【0118】

ほとんどの組織で発現をドライブまたは促進するプロモータとしては、限定はされないが、ヒト伸長因子1 α -サブユニット(EF1 α)、サイトメガロウイルス(CMV)前初期エンハンサーおよび／もしくはプロモータ、ニワトリ β -アクチン(CBA)およびその誘導体CAG、 β グルクロニダーゼ(GUSB)、またはユビキチンC(UBC)が挙げられる。限定はされないが、筋肉特異的プロモータ、B細胞プロモータ、単球プロモータ、白血球プロモータ、マクロファージプロモータ、膵腺房細胞プロモータ、内皮細胞プロモータ、肺組織プロモータ、アストロサイトプロモータ、またはニューロン、アストロサイト、もしくはオリゴデンドロサイトに発現を制限するために使用することができる神経系プロモータなど、組織特異的発現エレメントを使用して、発現を特定の細胞型に限定することができる。

【0119】

筋肉特異的プロモータの非限定的な例としては、哺乳類筋肉クレアチンキナーゼ(MCK)プロモータ、哺乳類デスミン(DES)プロモータ、哺乳類トロポニンI(TNNI2)プロモータ、および哺乳類骨格筋型アルファ α -アクチン(ASKA)プロモータ(例えば、米国特許出願公開第20110212529号明細書を参照。その内容は本明細書において全体として参照により援用される)。

【0120】

ニューロンの組織特異的発現エレメントの非限定的な例としては、ニューロン特異的エノラーゼ(NSE)、血小板由来増殖因子(PDGF)、血小板由来増殖因子B鎖(PDGF β)、シナプシン(Syn)、メチル-CpG結合タンパク質(MeCP2)、Ca²⁺/カルモジュリン依存性プロテインキナーゼII(CaMKII)、代謝調節型グルタミン酸受容体2(mGluR2)、ニューロフィラメント軽鎖(NFL)または重鎖(NFH)、 β -グロビンミニ遺伝子n β 2、プレプロエンケファリン(PPE)、エンケファリン(Enk)および興奮性アミノ酸トランスポーター2(EAAT2)プロモータが挙げられる。アストロサイトに対する組織特異的発現エレメントの非限定的な例としては、グリア線維性酸性タンパク質(GFAP)およびEAAT2プロモータが挙げられ

10

20

30

40

50

る。オリゴデンドロサイトに対する組織特異的発現エレメントの非限定的な例としては、ミエリン塩基性タンパク質（MBP）プロモータが挙げられる。

【0121】

一実施形態において、プロモータは、1 kb未満であってもよい。プロモータは、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、330、340、350、360、370、380、390、400、410、420、430、440、450、460、470、480、490、500、510、520、530、540、550、560、570、580、590、600、610、620、630、640、650、660、670、680、690、700、710、720、730、740、750、760、770、780、790、800または800ヌクレオチド超の長さを有してもよい。プロモータは、200～300、200～400、200～500、200～600、200～700、200～800、300～400、300～500、300～600、300～700、300～800、400～500、400～600、400～700、400～800、500～600、500～700、500～800、600～700、600～800または700～800の長さを有してもよい。

10

【0122】

一実施形態において、プロモータは、限定はされないが、CMVおよびCBAなど、同じまたは異なる開始または親プロモータの2つ以上の成分の組合せであってもよい。各成分は、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、330、340、350、360、370、380、381、382、383、384、385、386、387、388、389、390、400、410、420、430、440、450、460、470、480、490、500、510、520、530、540、550、560、570、580、590、600、610、620、630、640、650、660、670、680、690、700、710、720、730、740、750、760、770、780、790、800または800超の長さを有してもよい。各成分は、200～300、200～400、200～500、200～600、200～700、200～800、300～400、300～500、300～600、300～700、300～800、400～500、400～600、400～700、400～800、500～600、500～700、500～800、600～700、600～800または700～800の長さを有してもよい。一実施形態において、プロモータは、382ヌクレオチドCMVエンハンサー配列と260ヌクレオチドCBAプロモータ配列との組合せである。

20

30

【0123】

一実施形態において、ウイルスゲノムはユビキタスプロモータを含む。ユビキタスプロモータの非限定的な例としては、CMV、CBA（誘導体CAG、CBh等を含む）、EF-1 α 、PGK、UBC、GUSB（hGBP）、およびUCOE（HNRPA2B1-CBX3のプロモータ）が挙げられる。

【0124】

ユー（Yu）ら（モレキュラー・ペイン（Molecular Pain）、2011年、第7巻、p. 63；これらの内容は本明細書において全体として参照により援用される）は、レンチウイルスベクターを使用してラットDRG細胞および初代DRG細胞におけるCAG、EF1 α 、PGKおよびUBCプロモータ下のeGFPの発現を評価し、UBCが他の3つのプロモータよりも弱い発現を示し、全てのプロモータについてわずか10～12%のグリア細胞発現しか見られなかったことを見出した。セーデルブロム（Soderblom）ら（イー・ニューロ（E. Neuro）、2015年；これらの内容は本明細書において全体として参照により援用される）は、運動皮質における注射後のCMVおよびUBCプロモータを含むAAV8およびCMVプロモータを含むAAV2におけるeGFPの発現を評価した。UBCまたはEF1 α プロモータを含むプラスミドの鼻腔内投与は、CMVプロモータによる発現よりも高い持続的気道発現を示した（例えば、ギ

40

50

ル (G i l l) ら著、ジーン・セラピー (Gene Therapy)、2001年、第8巻、p. 1539~1546 (この内容は本明細書において全体として参照により援用される) を参照のこと)。フセイン (Husain) ら (ジーン・セラピー (Gene Therapy)、2009年; これらの内容は本明細書において全体として参照により援用される) は、hGUSBプロモータ、HSV-1 LATプロモータおよびNSEプロモータを含むHβHコンストラクトを評価し、このHβHコンストラクトがマウス脳においてNSEよりも弱い発現を示したことを見出した。パッシーニ (Passini) およびウォルフ (Wolfe) (ジャーナル・オブ・バイロロジ (J. Virol.))、2001年、p. 12382~12392、これらの内容は本明細書において全体として参照により援用される) は、新生仔マウスにおける脳室内注射後のHβHベクターの長期効果を評価し、少なくとも1年間にわたり持続的発現があったことを見出した。スー (Xu) ら (ジーン・セラピー (Gene Therapy)、2001年、第8巻、p. 1323~1332; これらの内容は本明細書において全体として参照により援用される) により、NFLおよびNFHプロモータを使用したとき、CMV-lacZ、CMV-luc、EF、GFAP、hENK、nAChR、PPE、PPE+wpre、NSE (0.3 kb)、NSE (1.8 kb) およびNSE (1.8 kb+wpre) と比較して全ての脳領域で低発現が見出された。スー (Xu) らは、プロモータ活性が、降順に、NSE (1.8 kb)、EF、NSE (0.3 kb)、GFAP、CMV、hENK、PPE、NFLおよびNFHであることを見出した。NFLは650ヌクレオチドプロモータであり、NFHは920ヌクレオチドプロモータであり、両方とも肝臓には存在しないが、NFHは固有受容感覚ニューロン、脳および脊髄に豊富にあり、NFHは心臓に存在する。SCN8Aは、DRG、脊髄および脳全体にわたって発現する470ヌクレオチドプロモータであり、特に海馬ニューロンおよび小脳プルキンエ細胞、皮質、視床および視床下部に高発現が見られる (例えば、ドレウス (Drews) ら著、「ナトリウムチャネル遺伝子SCN8Aにおける、進化的に保存された機能性非コードエレメントの同定」 (Identification of evolutionary conserved, functional noncoding elements in the promoter region of the sodium channel gene SCN8A)、マンマリアン・ゲノム (Mamm Genome) (2007年)、第18巻、p. 723~731; およびレイモンド (Raymond) ら著、「選択的スプライスによるナトリウムチャネルα-サブユニット遺伝子の発現」 (Expression of Alternatively Spliced Sodium Channel α-subunit genes)、ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (Journal of Biological Chemistry) 2004年、279 (44)、p. 46234~46241を参照のこと; この各々の内容は本明細書において全体として参照により援用される)。

【0125】

前述のユー (Yu)、セーデルブロム (Soderblom)、ギル (Gill)、フセイン (Husain)、パッシーニ (Passini)、スー (Xu)、ドレウス (Drews) またはレイモンド (Raymond) によって教示されるプロモータはいずれも、本発明に使用することができる。

【0126】

一実施形態において、プロモータは細胞特異的ではない。

一実施形態において、プロモータはユビキチンc (UBC) プロモータである。UBCプロモータは、300~350ヌクレオチドのサイズを有し得る。非限定的な例として、UBCプロモータは332ヌクレオチドである。

【0127】

一実施形態において、プロモータは、β-グルクロニダーゼ (GUSB) プロモータである。GUSBプロモータは、350~400ヌクレオチドのサイズを有し得る。非限定的な例として、GUSBプロモータは378ヌクレオチドである。

【0128】

一実施形態において、プロモータはニューロフィラメント軽鎖（N F L）プロモータである。N F Lプロモータはサイズが600～700ヌクレオチドであり得る。非限定的な例として、N F Lプロモータは650ヌクレオチドである。

【0129】

一実施形態において、プロモータはニューロフィラメント重鎖（N F H）プロモータである。N F Hプロモータはサイズが900～950ヌクレオチドであり得る。非限定的な例として、N F Hプロモータは920ヌクレオチドである。

【0130】

一実施形態において、プロモータはS C N 8 Aプロモータである。S C N 8 Aプロモータはサイズが450～500ヌクレオチドであり得る。非限定的な例として、S C N 8 Aプロモータは470ヌクレオチドである。

【0131】

一実施形態において、プロモータは、フラタキシシン（F X N）プロモータである。F X Nプロモータは、F R D Aプロモータと呼ばれる場合もある。

一実施形態において、プロモータは、ホスホグリセリン酸キナーゼ1（P G K）プロモータである。

【0132】

一実施形態において、プロモータは、ニワトリ β -アクチン（C B A）プロモータである。

一実施形態において、プロモータは、サイトメガロウイルス（C M V）プロモータである。

【0133】

一実施形態において、プロモータは、H 1プロモータである。

一実施形態において、プロモータは、操作されたプロモータである。

一実施形態において、プロモータは、肝臓または骨格筋プロモータである。肝臓プロモータの非限定的な例としては、ヒト α -1-抗トリプシン（h A A T）およびチロキシン結合グロブリン（T B G）が挙げられる。骨格筋プロモータの非限定的な例としては、デスミン、M C Kまたは合成C 5-12が挙げられる。

【0134】

一実施形態において、プロモータは、R N A p o l I I Iプロモータである。非限定的な例として、R N A p o l I I IプロモータはU 6である。非限定的な例として、R N A p o l I I IプロモータはH 1である。

【0135】

一実施形態において、ウイルスゲノムは、2つのプロモータを含む。非限定的な例として、プロモータは、E F 1 α プロモータおよびC M Vプロモータである。

一実施形態において、ウイルスゲノムは、エンハンサーエレメント、プロモータおよび／または5' U T Rイントロンを含む。また、エンハンサーエレメントは、本明細書では「エンハンサー」とも称され、限定はされないが、C M Vエンハンサーであってもよく、プロモータは、限定はされないが、C M V、C B A、U B C、G U S B、N S E、シナプシン、M e C P 2、およびG F A Pプロモータであってもよく、および5' U T R／イントロンは、限定はされないが、S V 40およびC B A-M V Mであってもよい。非限定的な例として、組合せで使用されるエンハンサー、プロモータおよび／またはイントロンは、（1）C M Vエンハンサー、C M Vプロモータ、S V 40 5' U T Rイントロン；（2）C M Vエンハンサー、C B Aプロモータ、S V 40 5' U T Rイントロン；（3）C M Vエンハンサー、C B Aプロモータ、C B A-M V M 5' U T Rイントロン；（4）U B Cプロモータ；（5）G U S Bプロモータ；（6）N S Eプロモータ；（7）シナプシンプロモータ；（8）M e C P 2プロモータおよび（9）G F A Pプロモータであってもよい。

【0136】

一実施形態において、ウイルスゲノムは、操作されたプロモータを含む。

別の実施形態において、ウイルスゲノムは、天然に発現されるタンパク質のプロモータを含む。

【0137】

一実施形態において、領域は、プロモータによるペイロードの発現を可能にするために、ペイロードの最初のエクソンの上流およそ5 kbに位置する。(例えば、プスパサリ(Puspasari)ら著、「ヒトFXN遺伝子発現の遠距離制御」、プロスワン(PLOS ONE)、2011年。その内容は本明細書において全体として参照により援用される。17 bp領域が、FRDAプロモータによる発現を可能にするために、フラタキン遺伝子の最初のエクソンの上流およそ4.9 kbに位置している)。

10

【0138】

一実施形態において、ベクターゲノムは、限定はされないが、CMVまたはU6などのプロモータを含み得る。非限定的な例として、本発明のペイロードを含むAAV粒子のプロモータは、CMVプロモータである。別の非限定的な例として、本発明のペイロードを含むAAV粒子のプロモータは、U6プロモータである。

【0139】

一実施形態において、ベクターゲノムはCMVおよびU6プロモータを含み得る。

一実施形態において、ベクターゲノムはCBAプロモータを含み得る。

ウイルスゲノム成分：非翻訳領域(UTR)

定義上、遺伝子の野生型非翻訳領域(UTR)は、転写されるが翻訳されない。一般的には、5' UTRは、転写開始部位から始まり、開始コドンで終了し、3' UTRは、終止コドンの直後から始まり、転写の終結シグナルまで継続する。

20

【0140】

特定の標的臓器の、豊富に発現される遺伝子に典型的に見出される特徴を、UTR内に操作して、安定性およびタンパク質産生を増強することができる。非限定的な例として、肝臓において通常発現されるmRNA(例えば、アルブミン、血清アミロイドA、アポリポタンパク質A/B/E、トランスフェリン、アルファフェトプロテイン、エリスロポエチン、または第VII因子)に由来する5' UTRを、本発明のAAV粒子のウイルスゲノムに使用して、肝細胞株または肝臓での発現を増強することができる。

【0141】

30

理論によって束縛されることを望むものではないが、野生型5' 非翻訳領域(UTR)は、翻訳開始に役割を果たす特徴を含む。コザック配列は、リボソームが多数の遺伝子の翻訳を開始させる過程に関与することが広く知られており、通常は5' UTRに含まれている。コザック配列は、コンセンサスCCR(A/G)CCAUGGを有し、式中Rは、開始コドン(ATG)の3塩基上流にあるプリン(アデニンまたはグアニン)であり、別の「G」がその後続く。

【0142】

一実施形態において、ウイルスゲノムの5' UTRは、コザック配列を含む。

一実施形態において、ウイルスゲノムの5' UTRは、コザック配列を含まない。

理論によって束縛されることを望むものではないが、野生型3' UTRは、アデノシンおよびウリジンのストレッチがそこに埋め込まれていることが知られている。これらのAUリッチシグネチャーは、高いターンオーバー率を有する遺伝子において特に広く見受けられる。それらの配列特徴および機能的特性に基づき、AUリッチエレメント(ARE)は、3つのクラスに分離することができる(チェン(Chen)ら著、1995年。その内容は本明細書において全体として参照により援用される)：限定はされないが、c-MycおよびMyoDなどのクラスI AREは、Uリッチ領域内にAUUAモチーフの幾つかの分散コピーを含有する。限定はされないが、GM-CSFおよびTNF-aなどのクラスII AREは、2つ以上のオーバーラップUUAUUUA(U/A)(U/A)ノナーを有する。限定はされないが、c-JunおよびミオゲニンなどのクラスIII AREは、それほど十分に規定されていない。これらのUリッチ領域は、AUUA

40

50

モチーフを含有しない。A R Eに結合するほとんどのタンパク質は、メッセンジャーを不安定化することが知られているが、E L A Vファミリーのメンバーである最も顕著にはH u Rは、m R N Aの安定性を増加させることが実証されている。H u Rは、3つ全てのクラスのA R Eに結合する。H u R特異的結合部位を核酸分子の3' U T R内に、操作により加えることは、インビボにて、H u R結合を、したがってメッセージの安定化をもたらすことになる。

【0143】

3' U T R A Uリッチエレメント (A R E) の導入、除去または修飾を使用して、ポリヌクレオチドの安定性を調節することができる。特異的なポリヌクレオチド、例えばウイルスゲノムのペイロード領域を操作する場合、A R Eの1つ以上のコピーを導入して、ポリヌクレオチドをより不安定にし、それにより、翻訳を減らし、結果として生じるタンパク質の産生を減少させることができる。同様に、A R Eを、同定および除去または突然変異させて、細胞内安定性を増加させ、したがって結果として生じるタンパク質の翻訳および産生を増加させることができる。

【0144】

一実施形態において、ウイルスゲノムの3' U T Rは、ポリAテールを鋳型付加するためのオリゴ(d T) 配列を含み得る。

一実施形態において、ウイルスゲノムは、少なくとも1つのm i R N Aシード、結合部位または完全な配列を含み得る。m i c r o R N A (またはm i R N Aまたはm i R) は、核酸標的の部位に結合し、核酸分子安定性を低減することまたは翻訳を阻害することのいずれかによって遺伝子発現を下方制御する19~25ヌクレオチド非コードRNAである。m i c r o R N A配列は、「シード」領域、すなわち成熟m i c r o R N Aの2~8位の領域の配列を含む。この配列は、核酸のm i R N A標的配列に対して完全なワトソンクリック型相補性を有する。

【0145】

一実施形態において、ウイルスゲノムは、少なくとも1つのm i R N A結合部位、配列またはシード領域を含む、変更するまたは除去するように操作されていてもよい。

当該技術分野で公知の任意の遺伝子に由来する任意のU T Rを、A A V粒子のウイルスゲノムに組み込むことができる。これらのU T Rまたはそれらの部分は、それらが選択されたかまたはそれらの配向性もしくは位置が変更され得る遺伝子と同じ配向性に配置され得る。一実施形態において、A A V粒子のウイルスゲノムに使用されるU T Rは、逆位化、短縮化、延長化、当該技術分野で公知の1つ以上の他の5' U T Rまたは3' U T Rで作製され得る。本明細書で使用されるとき、用語「変更される」は、U T Rに関する場合、U T Rが、参照配列に対して何らかの点で変化していることを意味する。例えば、3' または5' U T Rは、上記で教示されるような配向性または位置の変化によって野生型または天然U T Rに対して変更されていてもよく、または追加ヌクレオチドの介在、ヌクレオチドの欠失、ヌクレオチドの交換もしくは転位によって変更されていてもよい。

【0146】

一実施形態において、A A V粒子のウイルスゲノムは、野生型U T Rの変異体でなく少なくとも1つの人工U T Rを含む。

一実施形態において、A A V粒子のウイルスゲノムは、そのタンパク質が、共通の機能、構造、特徴、または特性を共有する転写物のファミリーから選択されているU T Rを含む。

【0147】

ウイルスゲノム成分：ポリアデニル化配列

一実施形態において、本発明のA A V粒子のウイルスゲノムは少なくとも1つのポリアデニル化配列を含む。A A V粒子のウイルスゲノムは、ペイロードコード配列の3' 末端と3' I T Rの5' 末端との間にポリアデニル化配列を含み得る。

【0148】

一実施形態において、ポリアデニル化配列または「ポリA配列」は、存在しない~約5

00ヌクレオチド長の範囲であってもよい。ポリアデニル化配列は、限定はされないが、
 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30
 、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、
 44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57
 、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70
 、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、
 84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97
 、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、
 108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、
 118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、
 128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、
 138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、
 148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、
 158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、
 168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、
 178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、
 188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、
 198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、
 208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、
 218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、
 228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、
 238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、
 248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、
 258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、
 268、269、270、271、272、273、274、275、276、277、
 278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、
 288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、
 298、299、300、301、302、303、304、305、306、307、
 308、309、310、311、312、313、314、315、316、317、
 318、319、320、321、322、323、324、325、326、327、
 328、329、330、331、332、333、334、335、336、337、
 338、339、340、341、342、343、344、345、346、347、
 348、349、350、351、352、353、354、355、356、357、
 358、359、360、361、362、363、364、365、366、367、
 368、369、370、371、372、373、374、375、376、377、
 378、379、380、381、382、383、384、385、386、387、
 388、389、390、391、392、393、394、395、396、397、
 398、399、400、401、402、403、404、405、406、407、
 408、409、410、411、412、413、414、415、416、417、
 418、419、420、421、422、423、424、425、426、427、
 428、429、430、431、432、433、434、435、436、437、
 438、439、440、441、442、443、444、445、446、447、
 448、449、450、451、452、453、454、455、456、457、
 458、459、460、461、462、463、464、465、466、467、
 468、469、470、471、472、473、474、475、476、477、
 478、479、480、481、482、483、484、485、486、487、
 488、489、490、491、492、493、494、495、496、497、
 498、499、および500ヌクレオチド長であってもよい。

【0149】

10

20

30

40

50

- 一実施形態において、ポリアデニル化配列は50～100ヌクレオチド長である。
- 一実施形態において、ポリアデニル化配列は50～150ヌクレオチド長である。
- 一実施形態において、ポリアデニル化配列は50～160ヌクレオチド長である。

【0150】

- 一実施形態において、ポリアデニル化配列は50～200ヌクレオチド長である。
- 一実施形態において、ポリアデニル化配列は60～100ヌクレオチド長である。
- 一実施形態において、ポリアデニル化配列は60～150ヌクレオチド長である。

【0151】

- 一実施形態において、ポリアデニル化配列は60～160ヌクレオチド長である。
- 一実施形態において、ポリアデニル化配列は60～200ヌクレオチド長である。
- 一実施形態において、ポリアデニル化配列は70～100ヌクレオチド長である。

【0152】

- 一実施形態において、ポリアデニル化配列は70～150ヌクレオチド長である。
- 一実施形態において、ポリアデニル化配列は70～160ヌクレオチド長である。
- 一実施形態において、ポリアデニル化配列は70～200ヌクレオチド長である。

【0153】

- 一実施形態において、ポリアデニル化配列は80～100ヌクレオチド長である。
- 一実施形態において、ポリアデニル化配列は80～150ヌクレオチド長である。
- 一実施形態において、ポリアデニル化配列は80～160ヌクレオチド長である。

【0154】

- 一実施形態において、ポリアデニル化配列は80～200ヌクレオチド長である。
- 一実施形態において、ポリアデニル化配列は90～100ヌクレオチド長である。
- 一実施形態において、ポリアデニル化配列は90～150ヌクレオチド長である。

【0155】

- 一実施形態において、ポリアデニル化配列は90～160ヌクレオチド長である。
- 一実施形態において、ポリアデニル化配列は90～200ヌクレオチド長である。

ウイルスゲノム成分：イントロン

一実施形態において、ペイロード領域は、1つ以上のイントロンまたはそれらの部分など、発現を増強するための少なくとも1つのエレメントを含む。イントロンの非限定的な例としては、MVM（67～97bps）、F. IXトランケート型イントロン1（300bp）、 β -グロビンSD/免疫グロブリン重鎖スプライスアクセプター（250bp）、アデノウイルススプライスドナー/イムノグロビンスプライスアクセプター（500bp）、SV40後期スプライスドナー/スプライスアクセプター（19S/16S）（180bp）およびハイブリッドアデノウイルススプライスドナー/IgGスプライスアクセプター（230bp）が挙げられる。

【0156】

一実施形態において、イントロンまたはイントロン部分は100～500ヌクレオチド長であってもよい。イントロンは、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、330、340、350、360、370、380、390、400、410、420、430、440、450、460、470、480、490または500の長さを有してもよい。イントロンは、80～100、80～120、80～140、80～160、80～180、80～200、80～250、80～300、80～350、80～400、80～450、80～500、200～300、200～400、200～500、300～400、300～500、または400～500の長さを有してもよい。

【0157】

一実施形態において、ベクターゲノムは、イントロンなど、トランス遺伝子標的特異性および発現を増強する少なくとも1つのエレメントを含む（例えば、パウエル（Powe

10

20

30

40

50

11)ら著、「遺伝子療法におけるトランス遺伝子標的特異性および発現を増強するウイルス発現カセットエレメント (Viral Expression Cassette Elements to Enhance Transgene Target Specificity and Expression in Gene Therapy)」、2015年を参照のこと；この内容は本明細書において全体として参照により援用される。イントロンの非限定的な例としては、MVM (67~97bps)、F. IXトランケート型イントロン1 (300bp)、 β -グロビンSD/免疫グロブリン重鎖スプライスアクセプター (250bp)、アデノウイルススプライスドナー/イムノグロビンスプライスアクセプター (500bp)、SV40後期スプライスドナー/スプライスアクセプター (19S/16S) (180bp) およびハイブリッドアデノウイルススプライスドナー/IgGスプライスアクセプター (230bp) が挙げられる。

10

【0158】

一実施形態において、イントロンは100~500ヌクレオチド長であってもよい。イントロンは、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、330、340、350、360、370、380、390、400、410、420、430、440、450、460、470、480、490または500の長さを有してもよい。イントロンは、80~100、80~120、80~140、80~160、80~180、80~200、80~250、80~300、80~350、80~400、80~450、80~500、200~300、200~400、200~500、300~400、300~500、または400~500の長さを有してもよい。

20

【0159】

ウイルスゲノム成分：フィラー配列

一実施形態において、ウイルスゲノムは、1つ以上のフィラー配列を含む。

一実施形態において、ウイルスゲノムは、ウイルスゲノムの長さをパッケージングに最適なサイズにするために、1つ以上のフィラー配列を含む。非限定的な例として、ウイルスゲノムは、ウイルスゲノムの長さを約2.3kbにするために、少なくとも1つのフィラー配列を含む。非限定的な例として、ウイルスゲノムは、ウイルスゲノムの長さを約4.6kbにするために、少なくとも1つのフィラー配列を含む。

30

【0160】

一実施形態において、ウイルスゲノムは、一本鎖 (ss) ウイルスゲノムであり、限定はされないが、0.1kb、0.2kb、0.3kb、0.4kb、0.5kb、0.6kb、0.7kb、0.8kb、0.9kb、1kb、1.1kb、1.2kb、1.3kb、1.4kb、1.5kb、1.6kb、1.7kb、1.8kb、1.9kb、2kb、2.1kb、2.2kb、2.3kb、2.4kb、2.5kb、2.6kb、2.7kb、2.8kb、2.9kb、3kb、3.1kb、3.2kb、3.3kb、3.4kb、3.5kb、3.6kb、3.7kb、または3.8kbなどの、約0.1kb~3.8kbの長さを有する1つ以上のフィラー配列を含む。非限定的な例として、ベクターゲノム中のフィラー配列の合計長は、3.1kbである。非限定的な例として、ベクターゲノム中のフィラー配列の合計長は、2.7kbである。非限定的な例として、ベクターゲノム中のフィラー配列の合計長は、0.8kbである。非限定的な例として、ベクターゲノム中のフィラー配列の合計長は、0.4kbである。非限定的な例として、ベクターゲノム中の各フィラー配列の長さは、0.8kbである。非限定的な例として、ベクターゲノム中の各フィラー配列の長さは、0.4kbである。

40

【0161】

一実施形態において、ウイルスゲノムは、自己相補的 (sc) ウイルスゲノムであり、限定はされないが、0.1kb、0.2kb、0.3kb、0.4kb、0.5kb、0.6kb、0.7kb、0.8kb、0.9kb、1kb、1.1kb、1.2kb、1

50

． 3 k b、1． 4 k b、または1． 5 k bなどの、約0． 1 k b～1． 5 k bの長さを有する1つ以上のフィラー配列を含む。非限定的な例として、ベクターゲノム中のフィラー配列の合計長は、0． 8 k bである。非限定的な例として、ベクターゲノム中のフィラー配列の合計長は、0． 4 k bである。非限定的な例として、ベクターゲノム中の各フィラー配列の長さは、0． 8 k bである。非限定的な例として、ベクターゲノム中の各フィラー配列の長さは、0． 4 k bである。

【0162】

一実施形態において、ウイルスゲノムは、フィラー配列の任意の部分を含む。ウイルスゲノムは、フィラー配列の1％、2％、3％、4％、5％、6％、7％、8％、9％、10％、15％、20％、25％、30％、35％、40％、45％、50％、55％、60％、65％、70％、75％、80％、85％、90％、95％、または99％を含んでいてもよい。

10

【0163】

一実施形態において、ウイルスゲノムは、一本鎖（ss）ウイルスゲノムであり、ウイルスゲノムの長さを約4． 6 k bにするために、1つ以上のフィラー配列を含む。非限定的な例として、ウイルスゲノムは、少なくとも1つのフィラー配列を含み、フィラー配列は、5' ITR配列の3'に位置する。非限定的な例として、ウイルスゲノムは、少なくとも1つのフィラー配列を含み、フィラー配列は、プロモータ配列の5'に位置する。非限定的な例として、ウイルスゲノムは、少なくとも1つのフィラー配列を含み、フィラー配列は、ポリアダデニル化シグナル配列の3'に位置する。非限定的な例として、ウイルスゲノムは、少なくとも1つのフィラー配列を含み、フィラー配列は、3' ITR配列の5'に位置する。非限定的な例として、ウイルスゲノムは、少なくとも1つのフィラー配列を含み、フィラー配列は、2つのイントロン配列間に位置する。非限定的な例として、ウイルスゲノムは、少なくとも1つのフィラー配列を含み、フィラー配列は、イントロン配列内に位置する。非限定的な例として、ウイルスゲノムは、2つのフィラー配列を含み、第1のフィラー配列は、5' ITR配列の3'に位置し、第2のフィラー配列は、ポリアダデニル化シグナル配列の3'に位置する。非限定的な例として、ウイルスゲノムは、2つのフィラー配列を含み、第1のフィラー配列は、プロモータ配列の5'に位置し、第2のフィラー配列は、ポリアダデニル化シグナル配列の3'に位置する。非限定的な例として、ウイルスゲノムは、2つのフィラー配列を含み、第1のフィラー配列は、5' ITR配列の3'に位置し、第2のフィラー配列は、5' ITR配列の5'に位置する。

20

30

【0164】

一実施形態において、ウイルスゲノムは、自己相補的（sc）ウイルスゲノムであり、ウイルスゲノムの長さを約2． 3 k bにするために、1つ以上のフィラー配列を含む。非限定的な例として、ウイルスゲノムは、少なくとも1つのフィラー配列を含み、フィラー配列は、5' ITR配列の3'に位置する。非限定的な例として、ウイルスゲノムは、少なくとも1つのフィラー配列を含み、フィラー配列は、プロモータ配列の5'に位置する。非限定的な例として、ウイルスゲノムは、少なくとも1つのフィラー配列を含み、フィラー配列は、ポリアダデニル化シグナル配列の3'に位置する。非限定的な例として、ウイルスゲノムは、少なくとも1つのフィラー配列を含み、フィラー配列は、3' ITR配列の5'に位置する。非限定的な例として、ウイルスゲノムは、少なくとも1つのフィラー配列を含み、フィラー配列は、2つのイントロン配列間に位置する。非限定的な例として、ウイルスゲノムは、少なくとも1つのフィラー配列を含み、フィラー配列は、イントロン配列内に位置する。非限定的な例として、ウイルスゲノムは、2つのフィラー配列を含み、第1のフィラー配列は、5' ITR配列の3'に位置し、第2のフィラー配列は、ポリアダデニル化シグナル配列の3'に位置する。非限定的な例として、ウイルスゲノムは、2つのフィラー配列を含み、第1のフィラー配列は、プロモータ配列の5'に位置し、第2のフィラー配列は、ポリアダデニル化シグナル配列の3'に位置する。非限定的な例として、ウイルスゲノムは、2つのフィラー配列を含み、第1のフィラー配列は、5' ITR配列の3'に位置し、第2のフィラー配列は、5' ITR配列の5'に位置する。

40

50

【0165】

一実施形態において、ウイルスゲノムは、ウイルスゲノムのより多くの領域の1つの間に1つ以上のフィラー配列を含み得る。一実施形態において、フィラー領域は、限定はされないが、ペイロード領域、末端逆位配列（ITR）、プロモータ領域、イントロン領域、エンハンサー領域、ポリアデニル化シグナル配列領域、多重クローニング部位（MCS）領域、および／またはエクソン領域などの領域の前に位置していてもよい。一実施形態において、フィラー領域は、限定はされないが、ペイロード領域、末端逆位配列（ITR）、プロモータ領域、イントロン領域、エンハンサー領域、ポリアデニル化シグナル配列領域、多重クローニング部位（MCS）領域、および／またはエクソン領域などの領域の後に位置していてもよい。一実施形態において、フィラー領域は、限定はされないが、ペイロード領域、末端逆位配列（ITR）、プロモータ領域、イントロン領域、エンハンサー領域、ポリアデニル化シグナル配列領域、多重クローニング部位（MCS）領域、および／またはエクソン領域などの領域の前および後に位置していてもよい。

10

【0166】

一実施形態において、ウイルスゲノムは、ウイルスゲノムの少なくとも1つの領域を二分する（bifurcate）1つ以上のフィラー配列を含み得る。ウイルスゲノムの二分された領域は、フィラー配列領域の5'にある領域の1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、または99%を含んでいてもよい。非限定的な例として、フィラー配列は、領域の10%がフィラー配列の5'に位置し、領域の90%がフィラー配列の3'に位置するように、少なくとも1つの領域を二分してもよい。非限定的な例として、フィラー配列は、領域の20%がフィラー配列の5'に位置し、領域の80%がフィラー配列の3'に位置するように、少なくとも1つの領域を二分してもよい。非限定的な例として、フィラー配列は、領域の30%がフィラー配列の5'に位置し、領域の70%がフィラー配列の3'に位置するように、少なくとも1つの領域を二分してもよい。非限定的な例として、フィラー配列は、領域の40%がフィラー配列の5'に位置し、領域の60%がフィラー配列の3'に位置するように、少なくとも1つの領域を二分してもよい。非限定的な例として、フィラー配列は、領域の50%がフィラー配列の5'に位置し、領域の50%がフィラー配列の3'に位置するように、少なくとも1つの領域を二分してもよい。非限定的な例として、フィラー配列は、領域の60%がフィラー配列の5'に位置し、領域の40%がフィラー配列の3'に位置するように、少なくとも1つの領域を二分してもよい。非限定的な例として、フィラー配列は、領域の70%がフィラー配列の5'に位置し、領域の30%がフィラー配列の3'に位置するように、少なくとも1つの領域を二分してもよい。非限定的な例として、フィラー配列は、領域の80%がフィラー配列の5'に位置し、領域の20%がフィラー配列の3'に位置するように、少なくとも1つの領域を二分してもよい。非限定的な例として、フィラー配列は、領域の90%がフィラー配列の5'に位置し、領域の10%がフィラー配列の3'に位置するように、少なくとも1つの領域を二分してもよい。

20

30

【0167】

40

一実施形態において、ウイルスゲノムは、5' ITRの後にフィラー配列を含む。

一実施形態において、ウイルスゲノムは、プロモータ領域の後にフィラー配列を含む。
一実施形態において、ウイルスゲノムは、ペイロード領域の後にフィラー配列を含む。
一実施形態において、ウイルスゲノムは、イントロン領域の後にフィラー配列を含む。
一実施形態において、ウイルスゲノムは、エンハンサー領域の後にフィラー配列を含む。
一実施形態において、ウイルスゲノムは、ポリアデニル化シグナル配列領域の後にフィラー配列を含む。
一実施形態において、ウイルスゲノムは、MCS領域の後にフィラー配列を含む。
一実施形態において、ウイルスゲノムは、エクソン領域の後にフィラー配列を含む。

【0168】

一実施形態において、ウイルスゲノムは、プロモータ領域の前にフィラー配列を含む。

50

一実施形態において、フィラー配列は、限定はされないが、イントロン領域およびエンハンサー領域などの、2つの領域間に位置していてもよい。一実施形態において、フィラー配列は、限定はされないが、イントロン領域およびポリアデニル化シグナル配列領域などの、2つの領域間に位置していてもよい。一実施形態において、フィラー配列は、限定

0

一実施形態において、フィラー配列は、限定はされないが、ポリアデニル化シグナル配列領域およびMCS領域などの、2つの領域間に位置していてもよい。一実施形態において、フィラー配列は、限定はされないが、ポリアデニル化シグナル配列領域およびエクソン領域などの、2つの領域間に位置していてもよい。一実施形態において、フィラー配列は、限定はされないが、ポリアデニル化シグナル配列領域および3'ITRなどの、2つの領域間に位置していてもよい。

一実施形態において、フィラー配列は、限定はされないが、MCS領域およびエクソン領域などの、2つの領域間に位置していてもよい。一実施形態において、フィラー配列は、限定はされないが、MCS領域および3' ITRなどの、2つの領域間に位置していてもよい。

一実施形態において、フィラー配列は、限定はされないが、エクソン領域および 3' ITR などの、2つの領域間に位置していてもよい。

30

40

50

0
20
40
60

【 0 1 7 6 】

50

30

40

50

0
20
40
60

10

20

30

40

50

40

50

一実施形態において、ウイルスゲノムは、2つのフィラー配列を含み得、第1のフィラー配列は、5' ITRとポリアデニル化シグナル配列領域との間に位置していてもよく、第2のフィラー配列は、プロモータ領域とペイロード領域との間に位置していてもよい。

50

30

40

50

50

10

20

30

40

50

40

50

一実施形態において、ウイルスゲノムは、2つのフィラー配列を含み得、第1のフィラー配列は、プロモータ領域とペイロード領域との間に位置していてもよく、第2のフィラー配列は、ペイロード領域とイントロン領域との間に位置していてもよい。一実施形態において、ウイルスゲノムは、2つのフィラー配列を含み得、第1のフィラー配列は、プロモータ領域とペイロード領域との間に位置していてもよく、第2のフィラー配列は、ペイロード領域とエンハンサー領域との間に位置していてもよい。一実施形態において、ウイルスゲノムは、2つのフィラー配列を含み得、第1のフィラー配列は、プロモータ領域とペイロード領域との間に位置していてもよく、第2のフィラー配列は、ペイロード領域とポリアデニル化シグナル配列領域との間に位置していてもよい。一実施形態において、ウ

50

【 0 1 8 3 】

50

10

20

30

40

50

20

30

40

40

50

一実施形態において、ウイルスゲノムは、2つのフィラー配列を含み得、第1のフィラー配列は、プロモータ領域とエクソン領域との間に位置していてもよく、第2のフィラー配列は、ペイロード領域とイントロン領域との間に位置していてもよい。一実施形態において、ウイルスゲノムは、2つのフィラー配列を含み得、第1のフィラー配列は、プロモータ領域とエクソン領域との間に位置していてもよく、第2のフィラー配列は、ペイロード領域とエンハンサー領域との間に位置していてもよい。一実施形態において、ウイルスゲノムは、2つのフィラー配列を含み得、第1のフィラー配列は、プロモータ領域とエクソン領域との間に位置していてもよく、第2のフィラー配列は、ペイロード領域とポリアダニル化シグナル配列領域との間に位置していてもよい。一実施形態において、ウイルス

50

【 0 1 8 7 】

50

10

20

30

40

50

20

30

40

【 0 1 9 0 】

[illegible]

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

【 0 1 9 2 】

一配列は、ペイロード領域とMCS領域との間に位置していてもよく、第2のフィラー配 10

に位置していてもよい。一室施形態において、ウイルスゲノムは、2つのフィラー配列を 20

域とMCS領域との間に位置していてもよく、第2のフィラー配列は、エンハンサー領域 30

いてもよい。一実施形態において、ウイルスゲノムは、2つのフィラー配列を含み得る。 第 40

置していてもよく、第2のフィラー配列は、エクソン領域と3' ITRとの間に位置して 50

【 0 1 9 3 】

【 0 1 9 4 】

一実施形態において、ウイルスゲノムは、2つのフィラー配列を含み得、第1のフィラー配列は、ペイロード領域と3' ITR領域との間に位置していてもよく、第2のフィラー配列は、イントロン領域とエンハンサー領域との間に位置していてもよい。一実施形態において、ウイルスゲノムは、2つのフィラー配列を含み得、第1のフィラー配列は、ペ

において、ウイルスゲノムは、2つのフィラー配列を含み得、第1のフィラー配列は、ペ 50

30

40

50

10

20

30

40

50

【 0 1 9 7 】

【 0 1 9 8 】

一実施形態において、ウイルスゲノムは、2つのフィラー配列を含み得、第1のフィラー配列は、イントロン領域とエクソン領域との間に位置していてもよく、第2のフィラー配列は、エンハンサー領域とポリアデニル化シグナル配列領域との間に位置していてもよい。一実施形態において、ウイルスゲノムは、2つのフィラー配列を含み得、第1のフィラー配列は、イントロン領域とエクソン領域との間に位置していてもよく、第2のフィラー配列は、エンハンサー領域とMCS領域との間に位置していてもよい。一実施形態において、ウイルスゲノムは、2つのフィラー配列を含み得、第1のフィラー配列は、イントロン領域とエクソン領域との間に位置していてもよく、第2のフィラー配列は、エンハンサー領域とエクソン領域との間に位置していてもよい。一実施形態において、ウイルスゲノムは、2つのフィラー配列を含み得、第1のフィラー配列は、イントロン領域とエクソン領域との間に位置していてもよく、第2のフィラー配列は、エンハンサー領域と3' ITRとの間に位置していてもよい。一実施形態において、ウイルスゲノムは、2つのフィラー配列を含み得、第1のフィラー配列は、イントロン領域とエクソン領域との間に位置していてもよく、第2のフィラー配列は、ポリアデニル化シグナル配列領域とMCS領域との間に位置していてもよい。一実施形態において、ウイルスゲノムは、2つのフィラー配列を含み得、第1のフィラー配列は、イントロン領域とエクソン領域との間に位置していてもよく、第2のフィラー配列は、ポリアデニル化シグナル配列領域とエクソン領域との間に位置していてもよい。一実施形態において、ウイルスゲノムは、2つのフィラー配

10

20

30

40

50

10

10

20

30

40

50

10

20

20

30

30

40

40

50

一実施形態において、ウイルスゲノムは、2つのフィラー配列を含み得、第1のフィラ

一配列は、M C S領域とエクソン領域との間に位置していてもよく、第2のフィラー配列は、エクソン領域と3' I T Rとの間に位置していてもよい。

【0208】

A A V 産生

本発明は、ウイルス複製細胞におけるウイルスゲノム複製による、パルボウイルス粒子、例えばA A V粒子の作製方法を提供する。

【0209】

本発明によると、ペイロード領域を含むウイルスゲノムは、ウイルス複製細胞で産生されるA A V粒子に組み込まれることになる。A A V粒子を製作する方法は、当該技術分野において周知であり、例えば、以下の文献に記載されている：米国特許第6204059号明細書、同第5756283号明細書、同第6258595号明細書、同第6261551号明細書、同第6270996号明細書、同第6281010号明細書、同第6365394号明細書、同第6475769号明細書、同第6482634号明細書、同第6485966号明細書、同第6943019号明細書、同第6953690号明細書、同第7022519号明細書、同第7238526号明細書、同第7291498および同第7491508号明細書、同第5064764号明細書、同第6194191号明細書、同第6566118号明細書、同第8137948号明細書；または国際公開第1996039530号パンフレット、同第1998010088号パンフレット、同第1999014354号パンフレット、同第1999015685号パンフレット、同第1999047691号パンフレット、同第2000055342号パンフレット、同第2000075353および同第2001023597号パンフレット；分子生物学の方法（Methods In Molecular Biology）、リチャード（Richard）編、ヒューマナ・プレス（Humana Press）、ニュージャージー州、1995年；オライリー（O'Reilly）ら著、「バキュロウイルス発現ベクター、実験マニュアル（Baculovirus Expression Vectors, A Laboratory Manual）」、オックスフォード大学出版局（Oxford Univ. Press）、1994年；サムルスキ（Samulski）ら著、ジャーナル・オブ・バイロロジー（J. Vir.）、第63巻、p. 3822～8、1989年；カジガヤ（Kajigaya）ら著、米国科学アカデミー紀要（Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA）、第88巻、p. 4646～50、1991年；ラフィング（Ruffing）ら著、ジャーナル・オブ・バイロロジー（J. Vir.）、第66巻、p. 6922～30、1992年；キムバウアー（Kimbauer）ら著、バイロロジー（Vir.）、第219巻、p. 37～44、1996年；チャオ（Zhao）ら著、バイロロジー（Vir.）、第272巻、p. 382～93、2000年。これらの各々の内容は本明細書において全体として参照により援用される。一実施形態において、A A V粒子は、国際公開第2015191508号パンフレット（この内容は本明細書において全体として参照により援用される）に記載される方法を使用して製作される。

【0210】

組換えA A V粒子の作製に一般的に使用されるウイルス複製細胞としては、限定はされないが、米国特許第6156303号明細書、同第5387484号明細書、同第5741683号明細書、同第5691176号明細書、および同第5688676号明細書；米国特許出願公開第2002/0081721号明細書、および国際公開第00/47757号パンフレット、同第00/24916号パンフレット、および同第96/17947号パンフレット（これらの各々の内容は本明細書において全体として参照により援用される）に記載されるとおりの、293細胞、COS細胞、HeLa細胞、KB細胞、および他の哺乳類細胞株が挙げられる。

【0211】

一部の実施形態において、本発明は、1) コンピテント細菌細胞にバクミドベクターおよびウイルスコンストラクトベクターおよび／またはA A Vペイロードコンストラクトベクターのいずれかをコトランスフェクトする工程、2) 得られたウイルスコンストラクト

発現ベクターおよびA A Vペイロードコンストラクト発現ベクターを単離し、ウイルス複製細胞に個別にトランスフェクトする工程、3) ウイルスコンストラクト発現ベクターまたはA A Vペイロードコンストラクト発現ベクターを含む得られたペイロードおよびウイルスコンストラクト粒子を単離および精製する工程、4) ウイルス複製細胞に、ウイルスコンストラクト発現ベクターまたはA A Vペイロードコンストラクト発現ベクターを含むA A Vペイロードおよびウイルスコンストラクト粒子の両方を共感染させる工程、および5) ウイルスゲノムを含むA A V粒子を回収および精製する工程を含む、形質導入効率が增強された(増加した、向上した)A A V粒子の作製方法を提供する。

【0212】

一の実施形態において、本発明は、1) 限定はされないがH E K 2 9 3細胞などの哺乳類細胞にペイロード領域、r e pおよびc a p遺伝子を発現するコンストラクトならびにヘルパーコンストラクトを同時にコトランスフェクトする工程、2) ウイルスゲノムを含むA A V粒子を回収および精製する工程を含む、A A V粒子の作製方法を提供する。

【0213】

一の実施形態において、本発明のA A V粒子のウイルスゲノムは、任意選択で、選択可能なマーカーをコードする。選択可能なマーカーは、限定はされないが、受容体、C Dマーカー、レクチン、インテグリン、またはそれらのトランケート型を含む、細胞表面に発現される任意のタンパク質などの、細胞表面マーカーを含み得る。

【0214】

一の実施形態において、選択可能なマーカーレポーター遺伝子は、国際公開第96/23810号パンフレット;ハイム(H e i m)ら著、カレント・バイオロジー(C u r r e n t B i o l o g y)、2巻:p. 178~182(1996年);ハイム(H e i m)ら著、米国科学アカデミー紀要(P r o c. N a t ' l. A c a d. S c i. U S A)、(1995年);またはハイム(H e i m)ら著、サイエンス(S c i e n c e)、373巻:p. 663~664(1995年);国際公開第96/30540号パンフレットに記載されているとおりである。これらの各々の内容は本明細書において全体として参照により援用される。

【0215】

ゲノムサイズ

一実施形態において、本明細書に記載されるペイロードを含むA A V粒子は、一本鎖または二本鎖ベクターゲノムであってもよい。ベクターゲノムのサイズは、小型、中型、大型または最大サイズであってもよい。加えて、ベクターゲノムはプロモータおよびポリAテールを含み得る。

【0216】

一実施形態において、本明細書に記載されるペイロードを含むベクターゲノムは、小型一本鎖ベクターゲノムであってもよい。小型一本鎖ベクターゲノムは、約2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、および3.5 kbサイズなど、2.7~3.5 kbサイズであってもよい。非限定的な例として、小型一本鎖ベクターゲノムは3.2 kbサイズであってもよい。加えて、ベクターゲノムはプロモータおよびポリAテールを含み得る。

【0217】

一実施形態において、本明細書に記載されるペイロードを含むベクターゲノムは、小型二本鎖ベクターゲノムであってもよい。小型二本鎖ベクターゲノムは、約1.3、1.4、1.5、1.6、および1.7 kbサイズなど、1.3~1.7 kbサイズであってもよい。非限定的な例として、小型二本鎖ベクターゲノムは1.6 kbサイズであってもよい。加えて、ベクターゲノムはプロモータおよびポリAテールを含み得る。

【0218】

一実施形態において、本明細書に記載されるペイロードを含むベクターゲノムは、中型一本鎖ベクターゲノムであってもよい。中型一本鎖ベクターゲノムは、約3.6、3.7、3.8、3.9、4.0、4.1、4.2および4.3 kbサイズなど、3.6~4.

10

20

30

40

50

3 k bサイズであってもよい。非限定的な例として、中型一本鎖ベクターゲノムは4. 0 k bサイズであってもよい。加えて、ベクターゲノムはプロモータおよびポリAテールを含み得る。

【0219】

一実施形態において、本明細書に記載されるペイロードを含むベクターゲノムは、中型二本鎖ベクターゲノムであってもよい。中型二本鎖ベクターゲノムは、約1. 8、1. 9、2. 0、および2. 1 k bサイズなど、1. 8~2. 1 k bサイズであってもよい。非限定的な例として、中型二本鎖ベクターゲノムは2. 0 k bサイズであってもよい。加えて、ベクターゲノムはプロモータおよびポリAテールを含み得る。

【0220】

一実施形態において、本明細書に記載されるペイロードを含むベクターゲノムは、大型一本鎖ベクターゲノムであってもよい。大型一本鎖ベクターゲノムは、約4. 4、4. 5、4. 6、4. 7、4. 8、4. 9、5. 0、5. 1、5. 2、5. 3、5. 4、5. 5、5. 6、5. 7、5. 8、5. 9および6. 0 k bサイズなど、4. 4~6. 0 k bサイズであってもよい。非限定的な例として、大型一本鎖ベクターゲノムは4. 7 k bサイズであってもよい。別の非限定的な例として、大型一本鎖ベクターゲノムは4. 8 k bサイズであってもよい。更に別の非限定的な例として、大型一本鎖ベクターゲノムは6. 0 k bサイズであってもよい。加えて、ベクターゲノムはプロモータおよびポリAテールを含み得る。

【0221】

一実施形態において、本明細書に記載されるペイロードを含むベクターゲノムは、大型二本鎖ベクターゲノムであってもよい。大型二本鎖ベクターゲノムは、約2. 2、2. 3、2. 4、2. 5、2. 6、2. 7、2. 8、2. 9および3. 0 k bサイズなど、2. 2~3. 0 k bサイズであってもよい。非限定的な例として、大型二本鎖ベクターゲノムは2. 4 k bサイズであってもよい。加えて、ベクターゲノムはプロモータおよびポリAテールを含み得る。

【0222】

本発明のペイロード

本開示のAAV粒子は、少なくとも1つのペイロード領域を含む。本明細書で使用されるとき、「ペイロード」または「ペイロード領域」は、ウイルスゲノムによりもしくはその内にコードされる1つ以上のポリヌクレオチドもしくはポリヌクレオチド領域、またはかかるポリヌクレオチドもしくはポリヌクレオチド領域、例えばトランス遺伝子、ポリペプチドもしくはマルチポリペプチドをコードするポリヌクレオチドの発現産物、または調節性核酸もしくは制御性核酸を指す。本発明のペイロードは、典型的には、ポリペプチドまたはその断片もしくは変異体をコードする。

【0223】

ペイロード領域は、mRNAの天然構成と同様のまたは反映した領域を再現するように構築され得る。

ペイロード領域は、コードおよび非コード核酸配列の組合せを含み得る。

【0224】

一部の実施形態では、AAVペイロード領域は、コードまたは非コードRNAをコードし得る。

一実施形態において、AAV粒子は、2つ以上の目的のポリペプチドをコードする核酸配列を含むペイロード領域を有するウイルスゲノムを含む。かかる実施形態において、2つ以上のポリペプチドをコードするウイルスゲノムは、ウイルス粒子へと複製またはパッケージングされ得る。2つ以上のポリペプチドを含むウイルス粒子で形質導入された標的細胞は、単一細胞においてポリペプチドの各々を発現し得る。

【0225】

一実施形態において、ペイロード領域は、図1に示されるような成分を含み得る。ペイロード領域110は、ウイルスゲノム100内に位置する。ペイロード領域110の5'

末端および／または3'末端には、少なくとも1つの末端逆位配列（ITR）120が存在してもよい。ペイロード領域内には、プロモータ領域130、イントロン領域140およびコード領域150が存在する。

【0226】

AAV粒子ペイロード領域がポリペプチドをコードする場合、ポリペプチドは、ペプチドまたはタンパク質であってもよい。本明細書に記載されるポリペプチドをコードするウイルスゲノムは、ヒト疾患、ウイルス、感染症、獣医学的応用の分野、ならびに様々なインビボおよびインビトロ設定において有用であり得る。

【0227】

一部の実施形態において、AAV粒子は、神経学的疾患および／または障害を治療、予防、緩和、または改善するための医学分野に有用である。

一部の実施形態において、AAV粒子は、パーキンソン病を治療、予防、緩和または改善するための医学分野に有用である。

【0228】

一部の実施形態において、AAV粒子は、中枢神経系の疾患を治療、予防、緩和または改善するための医学分野に有用である。

ポリペプチドおよび変異体の性質

本発明のウイルスゲノムのペイロード領域によってコードされるアミノ酸配列は、1つ以上の核酸、核酸の断片または上述のいずれかの変異体によって独立してコードされ得る、ポリペプチド全体、複数のポリペプチドまたはポリペプチドの断片として翻訳され得る。本明細書で使用されるとき、「ポリペプチド」は、ほとんどの場合でペプチド結合によって一緒に連結されているアミノ酸残基（天然または非天然）のポリマーを意味する。この用語は、本明細書で使用されるとき、任意のサイズ、構造、または機能のタンパク質、ポリペプチド、およびペプチドを指す。一部の場合において、コードされたポリペプチドは、約50アミノ酸より小さく、その場合は、ポリペプチドはペプチドと称される。ポリペプチドは、ペプチドである場合、少なくとも約2、3、4、または少なくとも5アミノ酸残基長であろう。したがって、ポリペプチドとしては、遺伝子産物、天然に存在するポリペプチド、合成ポリペプチド、上述のものの相同体、オルソログ、パラログ、断片および他の均等物、変異体、および類似体が挙げられる。ポリペプチドは、単一分子であってもよく、または二量体、三量体もしくは四量体などの多分子複合体であってもよい。また、それらは、単一鎖または複数鎖のポリペプチドを含んでいてもよく、付随または連結されていてもよい。用語「ポリペプチド」は、1つ以上のアミノ酸残基が、対応する天然に存在するアミノ酸の人工的化学類似体であるアミノ酸ポリマーにも該当し得る。

【0229】

用語「ポリペプチド変異体」は、それらのアミノ酸配列が天然または参照配列と異なる分子を指す。アミノ酸配列変異体は、天然または参照配列と比較して、アミノ酸配列内の特定の位置に置換、欠失、および／または挿入を有し得る。大抵の場合、変異体は、天然または参照配列に対して少なくとも約50%同一性（相同性）を有することになり、好ましくは、天然または参照配列に対して少なくとも約80%、より好ましくは少なくとも約90%同一（相同性）であるだろう。

【0230】

一部の実施形態において、「変異体模倣体（variant mimics）」が提供される。本明細書で使用されるとき、用語「変異体模倣体」は、活性化配列を模倣することになる1つ以上のアミノ酸を含有するものである。例えば、グルタミン酸は、リン酸化トレオニンおよび／またはリン酸化セリンの模倣体として働きをし得る。あるいは、変異体模倣体は、模倣体を含有する非活性化または不活性化産物をもたらし得る。例えば、フェニルアラニンは、チロシンの不活化置換として作用し得る。またはアラニンは、セリンの不活化置換として作用し得る。

【0231】

用語「アミノ酸配列変異体」は、天然または開始配列と比較して、それらのアミノ酸配

10

20

30

40

50

列に、ある差異を有する分子を指す。アミノ酸配列変異体は、アミノ酸配列内の特定の位置に置換、欠失、および／または挿入を有し得る。「天然」または「開始」配列は、野生型配列と混同されるべきではない。本明細書で使用されるとき、天然または開始配列は、比較をなし得る元の分子を指す相対的用語である。「天然」または「開始」配列または分子は、野生型（自然界に見出される配列）を表してもよいが、野生型配列である必要はない。

【0232】

大抵の場合、変異体は、天然配列に対して少なくとも約70%相同性を有することになり、好ましくは、天然配列に対して、少なくとも約80%、より好ましくは少なくとも約90%相同性であるだろう。「相同性」は、アミノ酸配列に適用されるとき、配列をアラインし、必要に応じてギャップを導入して最大の相同性パーセントを達成した後の、第2の配列のアミノ酸配列の残基と同一である候補アミノ酸配列の残基のパーセンテージとして定義される。アラインメントの方法およびコンピュータプログラムは、当該技術分野で周知である。相同性は、同一性パーセントの計算に依存するが、ギャップおよびペナルティが計算に導入されるため、値が異なり得ることが理解される。

10

【0233】

「相同体」は、アミノ酸配列に適用されるとき、第2の種の第2の配列に対して実質的に同一性を有する他の種の対応する配列を意味する。

「類似体」は、1つ以上のアミノ酸変更、例えば、親ポリペプチドの特性を依然として維持する、アミノ酸残基の置換、付加、または欠失によって異なるポリペプチド変異体を含むことを意味する。

20

【0234】

配列タグまたは1つ以上のリジンなどのアミノ酸を、本発明のペプチド配列に付加することができる（例えば、N末端またはC末端に）。配列タグは、ペプチド精製または局在化のために使用し得る。リジンは、ペプチド溶解度を増加させるために、またはビオチン化を可能にするために使用し得る。あるいは、任意選択で、ペプチドまたはタンパク質のアミノ酸配列のカルボキシおよびアミノ末端領域に位置するアミノ酸残基を欠失させて、トランケート型配列を提供してもよい。あるいは、特定のアミノ酸（例えば、C末端またはN末端残基）は、例えば、可溶性であるかまたは固体支持体に連結されているより大きな配列の一部としての配列の発現など、配列の使用に応じて欠失されてもよい。

30

【0235】

「置換変異体」は、タンパク質を参照する場合、天然または開始配列の少なくとも1つのアミノ酸残基が除去され、その代わりに異なるアミノ酸が同じ位置に挿入されているものである。置換は、単一であってもよく、その場合は、分子中の1つのアミノ酸のみが置換されており、または複数であってもよく、その場合は、同じ分子中の2つ以上のアミノ酸が置換されている。

【0236】

本明細書で使用されるとき、用語「保存的アミノ酸置換」は、サイズ、電荷、または極性が類似する異なるアミノ酸を有する配列に通常存在するアミノ酸の置換を指す。保存的置換の例としては、イソロイシン、バリンおよびロイシンなどの無極性（疎水性）残基を別の無極性残基に置換することが挙げられる。同様に、保存的置換の例としては、アルギニンとリジンとの間、グルタミンとアスパラギンとの間、およびグリシンとセリンとの間など、1つの極性（親水性）残基を別のものに置換することが挙げられる。加えて、リジン、アルギニンまたはヒスチジンなどの塩基性残基を別のものに置換すること、またはアスパラギン酸もしくはグルタミン酸などの1つの酸性残基を別の酸性残基に置換することは、保存的置換の追加の例である。非保存的置換の例としては、イソロイシン、バリン、ロイシン、アラニン、メチオニンなどの無極性（疎水性）アミノ酸残基を、システイン、グルタミン、グルタミン酸またはリジンなどの極性（親水性）残基に置換すること、および／または極性残基を無極性残基に置換することが挙げられる。

40

【0237】

50

「挿入変異体」は、タンパク質を参照する場合、1つ以上のアミノ酸が、天然または開始配列の特定の位置のアミノ酸に直に隣接して挿入されているものである。アミノ酸に「直に隣接している」とは、アミノ酸のアルファ-カルボキシまたはアルファ-アミノ官能基のいずれかに接続されていることを意味する。

【0238】

「欠失変異体」は、タンパク質を参照する場合、天然または開始アミノ酸配列の1つ以上のアミノ酸が除去されているものである。大抵の場合、欠失変異体は、分子の特定領域の1つ以上のアミノ酸が欠失しているだろう。

【0239】

本明細書で使用されるとき、用語「誘導体」は、用語「変異体」と同義的に使用され、参照分子または開始分子と比べて任意の様式で修飾または変化されている分子を指す。一部の実施形態において、誘導体としては、有機タンパク質性または非タンパク質性誘導体化剤および翻訳後修飾によって修飾されている天然または開始タンパク質が挙げられる。共有結合修飾は、伝統的には、タンパク質の標的アミノ酸残基を、選択された側鎖または末端残基と反応可能である有機誘導体化剤と反応させることにより、または選択された組換え宿主細胞にて機能する翻訳後修飾の機序を活用することにより導入される。得られる共有結合誘導体は、生物学的活性にとって、イムノアッセイにとって、または組換え糖タンパク質の免疫親和性精製の抗タンパク質抗体の調製にとって重要な残基の同定に向けたプログラムに有用である。かかる修飾は、当該技術分野の通常技術内にあり、過度の実験作業を行わずに実施される。

【0240】

特定の翻訳後修飾は、発現されたポリペプチドに対する組換え宿主細胞の作用の結果である。グルタミルおよびアスパラギン残基は、対応するグルタミルおよびアスパルチル残基へと頻繁に翻訳後脱アミド化される。あるいは、これらの残基は、温和な酸性条件下で脱アミド化される。これらの残基はいずれかの形態で、本発明に従って使用されるタンパク質に存在し得る。

【0241】

他の翻訳後修飾としては、プロリンおよびリジンのヒドロキシル化、セリルまたはトレオニル残基のヒドロキシル基のリン酸化、リジン、アルギニン、およびヒスチジン側鎖のアルファ-アミノ基のメチル化が挙げられる (T. E. クレイトン (T. E. Creighton)、*タンパク質：構造および分子特性*、W. H. フリーマン & CO. 社 (W. H. Freeman & Co.)、サンフランシスコ、p. 79~86 (1983年))。

【0242】

「特徴」は、タンパク質を参照する場合、別個のアミノ酸配列に基づく分子成分として定義される。本発明のタンパク質の特徴としては、表面発現 (surface manifestation)、局所的立体構造形状、フォールド (fold)、ループ、ハーフループ、ドメイン、ハーフドメイン、部位、末端、またはそれらの任意の組合せが挙げられる。

【0243】

タンパク質を参照する際に本明細書で使用されるとき、用語「表面発現」は、最外側表面に現れる、ポリペプチドに基づくタンパク質成分を指す。

タンパク質を参照する際に本明細書で使用されるとき、用語「局所的立体構造形状」は、タンパク質の定義可能な空間内に位置する、タンパク質のポリペプチドに基づく構造的発現を意味する。

【0244】

タンパク質を参照する際に本明細書で使用されるとき、用語「フォールド」は、エネルギー最小化時に得られるアミノ酸配列の立体構造を意味する。フォールドは、フォールディングプロセスの二次または三次レベルで生じ得る。二次レベルフォールドの例としては、ベータシートおよびアルファヘリックスが挙げられる。三次レベルフォールドの例とし

ては、エネルギー力の集合または分離によって形成されるドメインおよび領域が挙げられる。このようにして形成される領域としては、疎水性および親水性ポケットなどが挙げられる。

【0245】

本明細書で使用されるとき、用語「ターン」は、タンパク質立体構造に関する場合、ペプチドまたはポリペプチドの骨格の方向を変更し、1つ、2つ、または3つ以上のアミノ酸残基が関与し得る屈曲を意味する。

【0246】

タンパク質を参照する際に本明細書で使用されるとき、用語「ループ」は、ペプチドまたはポリペプチドの骨格の方向を逆転させ、4つ以上のアミノ酸残基を含む、ペプチドまたはポリペプチドの構造的特徴を指す。オリバ (Oliva) らは、少なくとも5種類のタンパク質ループを同定している (ジャーナル・オブ・モレキュラー・バイオロジー (J. Mol Biol) 266巻 (4号) : p. 814~830; 1997年)。

【0247】

タンパク質を参照する際に本明細書で使用されるとき、用語「ハーフループ」は、それが由来するループのアミノ酸残基の少なくとも半数を有する同定されたループの部分を指す。ループは、必ずしも偶数のアミノ酸残基を含有するとは限らない場合があることが理解される。したがって、ループが奇数のアミノ酸を含有するかまたは含むと同定されている場合、奇数ループのハーフループは、ループの整数部分または次の整数部分を含むことになる (ループのアミノ酸数 $\div 2 + 1$ のアミノ酸)。例えば、7個アミノ酸のループであると同定されたループは、3個アミノ酸または4個アミノ酸のハーフループを生じさせ得る ($7 \div 2 = 3.5$ は、3または4である)。

【0248】

タンパク質を参照する際に本明細書で使用されるとき、用語「ドメイン」は、1つ以上の同定可能な構造的または機能的特徴または特性を有する (例えば、結合能力、タンパク質間相互作用の部位として働く) ポリペプチドのモチーフを指す。

【0249】

タンパク質を参照する際に本明細書で使用されるとき、用語「ハーフドメイン」は、それが由来するドメインのアミノ酸残基の少なくとも半数を有する同定されたドメインの部分を意味する。ドメインは、必ずしも偶数のアミノ酸残基を含有するとは限らない場合があることが理解される。したがって、ドメインが奇数のアミノ酸を含有するかまたは含むと同定されている場合、奇数ドメインのハーフドメインは、ドメインの整数部分または次の整数部分を含むことになる (ドメインのアミノ酸数 $\div 2 + 1$ のアミノ酸)。例えば、7個アミノ酸のドメインであると同定されたドメインは、3個アミノ酸または4個アミノ酸のハーフドメインを生じさせ得る ($7 \div 2 = 3.5$ は、3または4である)。ドメインまたはハーフドメイン内にはサブドメインが同定される場合があり、そうしたサブドメインは、それらが由来したドメインまたはハーフドメインに同定される構造的または機能的特性の全てよりも少ない特性を有することも理解される。ドメインタイプのいずれかを含むアミノ酸は、本明細書では、ポリペプチドの骨格に沿って連続している必要はない (すなわち、非隣接アミノ酸が構造的にフォールディングして、ドメイン、ハーフドメインまたはサブドメインを生じさせ得る) ことも理解される。

【0250】

タンパク質を参照する際に本明細書で使用されるとき、用語「部位」は、アミノ酸に基づく実施形態に関する場合、「アミノ酸残基」および「アミノ酸側鎖」と同義的に使用される。部位は、本発明のポリペプチドに基づく分子内で修飾、マニピュレート、変更、誘導体化、または変異され得るペプチドまたはポリペプチド内の位置を表す。

【0251】

本明細書で使用されるとき、用語「末端 (複数) または末端」は、タンパク質を参照する場合、ペプチドまたはポリペプチドの端部を指す。かかる端部は、ペプチドまたはポリペプチドの最初または最後の部位のみに限定されず、末端領域にある追加のアミノ酸を含

み得る。本発明のポリペプチドに基づく分子は、N末端（遊離アミノ基（NH₂）を有するアミノ酸によって終端されている）およびC末端（遊離カルボキシル基（COOH）を有するアミノ酸によって終端されている）を両方とも有すると特徴付けされ得る。本発明のタンパク質は、一部の場合、ジスルフィド結合または非共有結合力によって一緒にされた複数のポリペプチド鎖でできている（マルチマー、オリゴマー）。そうした種類のタンパク質は、複数のN末端およびC末端を有することになる。あるいは、ポリペプチドの末端は、場合によっては、有機コンジュゲートなどの非ポリペプチドに基づく部分から始まるかまたは終わるように修飾されてもよい。

【0252】

特徴のいずれかが本発明の分子の成分として同定または定義されたら、そうした特徴の幾つかのマニピュレーションおよび／または修飾はいずれも、移動、交換、逆転、欠失、無作為化または複製によって実施することができる。更に、特徴のマニピュレーションは、本発明の分子に対する修飾と同じ結果をもたらし得ることが理解される。例えば、ドメイン欠失が関与するマニピュレーションは、全長未満の分子をコードするような核酸の修飾が変更することになる場合と全く同じように、分子の長さの変更をもたらすだろう。

【0253】

修飾およびマニピュレーションは、指定部位突然変異誘発などの当該技術分野で公知の方法により達成することができる。その後、得られた修飾分子を、本明細書に記載されるようなものなどのインビトロもしくはインビボアッセイまたは当該技術分野で公知の任意の他の好適なスクリーニングアッセイを使用して、活性について試験してもよい。

【0254】

ペイロード：AADCポリヌクレオチドコンストラクト

本発明によると、単独でまたは追加の核酸配列との組合せで機能してAADCタンパク質をコードする芳香族L-アミノ酸デカルボキシラーゼ（AADC；ドーパデカルボキシラーゼおよびDDCとしても知られている）ポリヌクレオチドが提供される。本明細書で使用されるとき、「AADCポリヌクレオチド」は、AADCタンパク質をコードし、ベクター、プラスミドまたは翻訳可能なコンストラクトに存在する場合、細胞、組織、臓器または生物においてかかるAADCタンパク質を発現する任意の核酸ポリマーである。

【0255】

AADCポリヌクレオチドとしては、細胞内部でプロセシングされる前駆体分子が挙げられる。AADCポリヌクレオチドまたはそれらのプロセシングされた形態は、プラスミド、ベクター、ゲノムまたは細胞送達用の他の核酸発現ベクターにコードされ得る。

【0256】

一部の実施形態において、AADCポリヌクレオチドは、AAVウイルスゲノムの成分として設計されており、細胞内でプロセシングされて野生型AADCタンパク質を産生するAAV粒子にパッケージングされている。

【0257】

一部の実施形態において、AADCポリヌクレオチドは、AAV粒子のペイロードであってもよい。

本明細書で使用されるとき、野生型AADCタンパク質は、DDC遺伝子に由来する天然に存在するアイソフォームまたは変異体のいずれであってもよい。AADCの異なるアイソフォームをコードする複数の選択的スプライス転写変異体が同定されている。具体的には、DDC遺伝子は、6つの別個のアイソフォームをコードする7つの転写変異体を産生する。DDC転写変異体1および2は両方とも、AADCアイソフォーム1をコードする。一部の実施形態において、AADCポリヌクレオチドは、DDC転写変異体2をコードし、それにより天然AADCアイソフォーム1をコードする（NCBI参照配列：NP_000781.1）。この配列は、以下の通りである：MNASEFRRRGKEMVDYVAN YMEGIEGRQVYPDVEPGYLRPLIPAAAPQEPDTFEDIIINDVEKIIIMP GVTHWHSPYFFAYFPTASSYPAMLADMLCGAIGCIGFSWAASPACTELETVMMDWLGKMLELPKAF

10

20

30

40

50

LN E K A G E G G G V I Q G S A S E A T L V A L L A A R T K V I H R L Q A A S P
E L T Q A A I M E K L V A Y S S D Q A H S S V E R A G L I G G V K L K A I P S
D G N F A M R A S A L Q E A L E R D K A A G L I P F F M V A T L G T T T C C S
F D N L L E V G P I C N K E D I W L H V D A A Y A G S A F I C P E F R H L L N G
V E F A D S F N F N P H K W L L V N F D C S A M W V K K R T D L T G A F R L D
P T Y L K H S H Q D S G L I T D Y R H W Q I P L G R R F R S L K M W F V F R M
Y G V K G L Q A Y I R K H V Q L S H E F E S L V R Q D P R F E I C V E V I L G L
V C F R L K G S N K V N E A L L Q R I N S A K K I H L V P C H L R D K F V L R
F A I C S R T V E S A H V Q R A W E H I K E L A A D V L R A E R E (配列番号 978)

10

本発明の A A D C ポリヌクレオチドは、A A D C ポリヌクレオチドコンストラクトを生成するようにアセンブルされたモジュール型の要素および／または配列モチーフを含有するように操作されてもよい。

【0258】

本発明によると、A A D C ポリヌクレオチドが提供される。かかるポリヌクレオチドは、A A D C タンパク質の 1 つ以上のアイソフォームまたは変異体をコードする連結されたヌクレオシドの領域を含む核酸ポリマーを含む。

【0259】

一部の実施形態において、A A D C ポリヌクレオチドは、A A D C タンパク質をコードするコドン最適化転写物を含む。

20

一部の実施形態において、A A D C ポリヌクレオチドは、A A D C タンパク質の 1 つ以上の野生型アイソフォームまたは変異体をコードする配列領域を含む。かかるポリヌクレオチドは、以下のいずれか 1 つ以上をコードする配列領域も含み得る：5' I T R、サイトメガロウイルス (C M V) エンハンサー、C M V プロモータ、i e l エクソン (e x o n) 1、i e l イントロン (i n t r o n) 1、h b B g l o b i n イントロン 2、h B g l o b i n エクソン 3、5' U T R、3' U T R、h G H ポリ (A) シグナル、および／または 3' I T R。かかる配列領域は、本明細書で教示されているか、または当該技術分野で公知のもののいずれかであってもよい。

【0260】

一部の実施形態において、A A D C ポリヌクレオチドは、配列番号 979 またはその断片もしくは変異体を含む。

30

一実施形態において、A A D C ポリヌクレオチドは、配列番号 979 またはその断片もしくは変異体のいずれかに対して同一性を有する配列を含む。A A D C ポリヌクレオチドは、配列番号 979 またはその断片もしくは変異体のいずれかに対して 1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、99% または 100% 同一性を有してもよい。A A D C ポリヌクレオチドは、配列番号 979 またはその断片もしくは変異体のいずれかに対して 1~10%、10~20%、30~40%、50~60%、50~70%、50~80%、50~90%、50~99%、50~100%、60~70%、60~80%、60~90%、60~99%、60~100%、70~80%、70~90%、70~99%、70~100%、80~85%、80~90%、80~95%、80~99%、80~100%、90~95%、90~99%、または 90~100% を有してもよい。非限定的な例として、A A D C ポリヌクレオチドは、配列番号 979 またはその断片もしくは変異体のいずれかに対して 89% 同一性を有する配列を含む。別の非限定的な例として、A A D C ポリヌクレオチドは、配列番号 979 またはその断片もしくは変異体のいずれかに対して 85% 同一性を有する配列を含む。別の非限定的な例として、A A D C ポリヌクレオチドは、配列番号 979 またはその断片もしくは変異体のいずれかに対して 90% 同一性を有する配列を含む。別の非限定的な例として、A A D C ポリヌクレオチドは、配列番号 979 またはその断片もしくは変異体のいずれかに対して 95% 同一性を有する配列を

40

50

含む。別の非限定的な例として、AADCポリヌクレオチドは、配列番号979またはその断片もしくは変異体のいずれかに対して99%同一性を有する配列を含む。

【0261】

一実施形態において、AADCポリヌクレオチドのコード領域は、1440ヌクレオチド長である。かかるAADCポリヌクレオチドは、ポリヌクレオチドの全てまたは部分にわたってコドン最適化されてもよい。

【0262】

一実施形態において、AADCポリヌクレオチドは、配列番号979またはその断片もしくは変異体のいずれかを含むが、5'および/または3' ITRを欠如する。かかるポリヌクレオチドは、プラスミドまたはベクターに組み込まれ、コード化AADCタンパク質を発現するために使用されてもよい。

10

【0263】

一実施形態において、AADCポリヌクレオチドは、昆虫細胞（例えば、Sf9細胞）で産生されてもよい。

一実施形態において、AADCポリヌクレオチドは、三重トランスフェクションを使用して産生されてもよい。

【0264】

一実施形態において、AADCポリヌクレオチドは、AADC mRNAのコドン最適化オープンリーディングフレーム、少なくとも1つの5' ITRおよび少なくとも1つの3' UTRを含み得、5' ITRの1つ以上はプロモータ領域の5末端に位置してもよく、1つ以上の3' ITRはポリ(A)シグナルの3'末端に位置していてもよい。AADC mRNAは、プロモータ領域、5' 非翻訳領域(UTR)、3' UTRおよびポリ(A)シグナルを含み得る。プロモータ領域は、限定ではないが、エンハンサーエレメント、プロモータエレメント、第1のエクソン領域、第1のイントロン領域、第2のイントロン領域および第2のエクソン領域を含み得る。非限定的な例として、エンハンサーエレメントおよびプロモータエレメントは、CMVに由来する。別の非限定的な例として、第1のエクソン領域は、ie1 エクソン1またはその断片であり、第1のイントロン領域は、ie1 イントロン1またはその断片であり、第2のイントロン領域は、hbBgl obin イントロン2またはその断片であり、第2のエクソン領域は、hbBgl obin エクソン3またはその断片である。更に別の非限定的な例として、ポリ(A)シグナルは、ヒト成長ホルモンに由来する。

20

30

【0265】

一実施形態において、少なくとも1つのエレメントを、本明細書に記載されるAADCポリヌクレオチドとともに使用して、トランス遺伝子標的特異性および発現を増強することができる（例えば、パウエル(Powell)ら著、「遺伝子療法におけるトランス遺伝子標的特異性および発現を増強するウイルス発現カセットエレメント(Viral Expression Cassette Elements to Enhance Transgene Target Specificity and Expression in Gene Therapy)」、2015年を参照のこと；この内容は本明細書において全体として参照により援用される）。トランス遺伝子標的特異性および発現を増強するエレメントの非限定的な例としては、プロモータ、内因性miRNA、転写後調節エレメント(PRE)、ポリアデニル化(ポリA)シグナル配列および上流エンハンサー(USE)、CMVエンハンサーおよびイントロンが挙げられる。

40

【0266】

一実施形態において、少なくとも1つのエレメントを、本明細書に記載されるAADCポリヌクレオチドとともに使用して、トランス遺伝子標的特異性および発現を増強することができる（例えば、パウエル(Powell)ら著、「遺伝子療法におけるトランス遺伝子標的特異性および発現を増強するウイルス発現カセットエレメント(Viral Expression Cassette Elements to Enhance Transgene Target Specificity and Expression

50

on in Gene Therapy)」、2015年を参照のこと。この内容は本明細書において全体として参照により援用される)。

【0267】

一実施形態において、AADCポリヌクレオチドは、アデノ随伴ウイルス(AAV)に由来してもよいプラスミドまたはベクターにコードされる。AAVは、限定ではないが、以下のものなどのカプシド血清型を含み得る：PHP. B、PHP. A、AAV1、AAV2、AAV2G9、AAV3、AAV3a、AAV3b、AAV3-3、AAV4、AAV4-4、AAV5、AAV6、AAV6.1、AAV6.2、AAV6.1.2、AAV7、AAV7.2、AAV8、AAV9、AAV9.11、AAV9.13、AAV9.16、AAV9.24、AAV9.45、AAV9.47、AAV9.61、AAV9.68、AAV9.84、AAV9.9、AAV10、AAV11、AAV12、AAV16.3、AAV24.1、AAV27.3、AAV42.12、AAV42-1b、AAV42-2、AAV42-3a、AAV42-3b、AAV42-4、AAV42-5a、AAV42-5b、AAV42-6b、AAV42-8、AAV42-10、AAV42-11、AAV42-12、AAV42-13、AAV42-15、AAV42-aa、AAV43-1、AAV43-12、AAV43-20、AAV43-21、AAV43-23、AAV43-25、AAV43-5、AAV44.1、AAV44.2、AAV44.5、AAV223.1、AAV223.2、AAV223.4、AAV223.5、AAV223.6、AAV223.7、AAV1-7/rh.48、AAV1-8/rh.49、AAV2-15/rh.62、AAV2-3/rh.61、AAV2-4/rh.50、AAV2-5/rh.51、AAV3.1/hu.6、AAV3.1/hu.9、AAV3-9/rh.52、AAV3-11/rh.53、AAV4-8/rh.64、AAV4-9/rh.54、AAV4-19/rh.55、AAV5-3/rh.57、AAV5-22/rh.58、AAV7.3/hu.7、AAV16.8/hu.10、AAV16.12/hu.11、AAV29.3/bb.1、AAV29.5/bb.2、AAV106.1/hu.37、AAV114.3/hu.40、AAV127.2/hu.41、AAV127.5/hu.42、AAV128.3/hu.44、AAV130.4/hu.48、AAV145.1/hu.53、AAV145.5/hu.54、AAV145.6/hu.55、AAV161.10/hu.60、AAV161.6/hu.61、AAV33.12/hu.17、AAV33.4/hu.15、AAV33.8/hu.16、AAV52/hu.19、AAV52.1/hu.20、AAV58.2/hu.25、AAVA3.3、AAVA3.4、AAVA3.5、AAVA3.7、AAVC1、AAVC2、AAVC5、AAV-DJ、AAV-DJ8、AAVF3、AAVF5、AAVH2、AAVrh.72、AAVhu.8、AAVrh.68、AAVrh.70、AAVpi.1、AAVpi.3、AAVpi.2、AAVrh.60、AAVrh.44、AAVrh.65、AAVrh.55、AAVrh.47、AAVrh.69、AAVrh.45、AAVrh.59、AAVhu.12、AAVH6、AAVLK03、AAVH-1/hu.1、AAVH-5/hu.3、AAVLG-10/rh.40、AAVLG-4/rh.38、AAVLG-9/hu.39、AAVN721-8/rh.43、AAVCh.5、AAVCh.5R1、AAVcy.2、AAVcy.3、AAVcy.4、AAVcy.5、AAVCy.5R1、AAVCy.5R2、AAVCy.5R3、AAVCy.5R4、AAVcy.6、AAVhu.1、AAVhu.2、AAVhu.3、AAVhu.4、AAVhu.5、AAVhu.6、AAVhu.7、AAVhu.9、AAVhu.10、AAVhu.11、AAVhu.13、AAVhu.15、AAVhu.16、AAVhu.17、AAVhu.18、AAVhu.20、AAVhu.21、AAVhu.22、AAVhu.23.2、AAVhu.24、AAVhu.25、AAVhu.27、AAVhu.28、AAVhu.29、AAVhu.29R、AAVhu.31、AAVhu.32、AAVhu.34、AAVhu.35、AAVhu.37、AAVhu.39、AAVhu.40、AAVhu.41、AAVhu.42、AAVhu.43、AAVhu.44、AAVhu.4

10

20

30

40

50

4 R 1、AAVhu. 44 R 2、AAVhu. 44 R 3、AAVhu. 45、AAVhu.
 . 46、AAVhu. 47、AAVhu. 48、AAVhu. 48 R 1、AAVhu. 4
 8 R 2、AAVhu. 48 R 3、AAVhu. 49、AAVhu. 51、AAVhu. 5
 2、AAVhu. 54、AAVhu. 55、AAVhu. 56、AAVhu. 57、AA
 Vhu. 58、AAVhu. 60、AAVhu. 61、AAVhu. 63、AAVhu.
 64、AAVhu. 66、AAVhu. 67、AAVhu. 14/9、AAVhu. t
 19、AAVrh. 2、AAVrh. 2 R、AAVrh. 8、AAVrh. 8 R、AAV
 rh. 10、AAVrh. 12、AAVrh. 13、AAVrh. 13 R、AAVrh.
 14、AAVrh. 17、AAVrh. 18、AAVrh. 19、AAVrh. 20、A
 AVrh. 21、AAVrh. 22、AAVrh. 23、AAVrh. 24、AAVrh 10
 . 25、AAVrh. 31、AAVrh. 32、AAVrh. 33、AAVrh. 34、
 AAVrh. 35、AAVrh. 36、AAVrh. 37、AAVrh. 37 R 2、AA
 Vrh. 38、AAVrh. 39、AAVrh. 40、AAVrh. 46、AAVrh.
 48、AAVrh. 48. 1、AAVrh. 48. 1. 2、AAVrh. 48. 2、AA
 Vrh. 49、AAVrh. 51、AAVrh. 52、AAVrh. 53、AAVrh.
 54、AAVrh. 56、AAVrh. 57、AAVrh. 58、AAVrh. 61、A
 AVrh. 64、AAVrh. 64 R 1、AAVrh. 64 R 2、AAVrh. 67、A
 AVrh. 73、AAVrh. 74、AAVrh 8 R、AAVrh 8 R A 586 R突然
 変異体、AAVrh 8 R R 533 A突然変異体、AAAV、BAAV、ヤギAAV、ウ
 シAAV、AAVhE1. 1、AAVhEr1. 5、AAVhEr1. 14、AAVhE 20
 r1. 8、AAVhEr1. 16、AAVhEr1. 18、AAVhEr1. 35、AA
 VhEr1. 7、AAVhEr1. 36、AAVhEr2. 29、AAVhEr2. 4、
 AAVhEr2. 16、AAVhEr2. 30、AAVhEr2. 31、AAVhEr2
 . 36、AAVhEr1. 23、AAVhEr3. 1、AAV2. 5T、AAV-PAE
 C、AAV-LK01、AAV-LK02、AAV-LK03、AAV-LK04、AA
 V-LK05、AAV-LK06、AAV-LK07、AAV-LK08、AAV-LK
 09、AAV-LK10、AAV-LK11、AAV-LK12、AAV-LK13、A
 AV-LK14、AAV-LK15、AAV-LK16、AAV-LK17、AAV-L
 K18、AAV-LK19、AAV-PAEC2、AAV-PAEC4、AAV-PAE
 C6、AAV-PAEC7、AAV-PAEC8、AAV-PAEC11、AAV-PA 30
 EC12、AAV-2-ブレー-miRNA-101、AAV-8h、AAV-8b、AA
 V-h、AAV-b、AAV SM10-2、AAVシャッフル100-1、AAVシャ
 ッフル100-3、AAVシャッフル100-7、AAVシャッフル10-2、AAVシャ
 ッフル10-6、AAVシャッフル10-8、AAVシャッフル100-2、AAV
 SM10-1、AAV SM10-8、AAV SM100-3、AAV SM100-
 10、BNP61 AAV、BNP62 AAV、BNP63 AAV、AAVrh. 5
 0、AAVrh. 43、AAVrh. 62、AAVrh. 48、AAVhu. 19、AA
 Vhu. 11、AAVhu. 53、AAV4-8/rh. 64、AAVLG-9/hu.
 39、AAV54. 5/hu. 23、AAV54. 2/hu. 22、AAV54. 7/h
 u. 24、AAV54. 1/hu. 21、AAV54. 4R/hu. 27、AAV46. 40
 2/hu. 28、AAV46. 6/hu. 29、AAV128. 1/hu. 43、トゥル
 ータイプ (true type) AAV (ttAAV)、UPENN AAV10、日本
 AAV10血清型、AAV CBr-7. 1、AAV CBr-7. 10、AAV CB
 r-7. 2、AAV CBr-7. 3、AAV CBr-7. 4、AAV CBr-7.
 5、AAV CBr-7. 7、AAV CBr-7. 8、AAV CBr-B7. 3、A
 AV CBr-B7. 4、AAV CBr-E1、AAV CBr-E2、AAV CB
 r-E3、AAV CBr-E4、AAV CBr-E5、AAV CBr-e5、AA
 V CBr-E6、AAV CBr-E7、AAV CBr-E8、AAV CHt-1
 、AAV CHt-2、AAV CHt-3、AAV CHt-6. 1、AAV CHt
 -6. 10、AAV CHt-6. 5、AAV CHt-6. 6、AAV CHt-6. 50

7、AAV CHt-6. 8、AAV CHt-P1、AAV CHt-P2、AAV CHt-P5、AAV CHt-P6、AAV CHt-P8、AAV CHt-P9、
 AAV CKd-1、AAV CKd-10、AAV CKd-2、AAV CKd-3
 、AAV CKd-4、AAV CKd-6、AAV CKd-7、AAV CKd-8
 、AAV CKd-B1、AAV CKd-B2、AAV CKd-B3、AAV CK
 d-B4、AAV CKd-B5、AAV CKd-B6、AAV CKd-B7、AA
 V CKd-B8、AAV CKd-H1、AAV CKd-H2、AAV CKd-H
 3、AAV CKd-H4、AAV CKd-H5、AAV CKd-H6、AAV C
 Kd-N3、AAV CKd-N4、AAV CKd-N9、AAV CLg-F1、A
 AV CLg-F2、AAV CLg-F3、AAV CLg-F4、AAV CLg- 10
 F5、AAV CLg-F6、AAV CLg-F7、AAV CLg-F8、AAV
 CLv-1、AAV CLv1-1、AAV Clv1-10、AAV CLv1-2、
 AAV CLv-12、AAV CLv1-3、AAV CLv-13、AAV CLv
 1-4、AAV Clv1-7、AAV Clv1-8、AAV Clv1-9、AAV
 CLv-2、AAV CLv-3、AAV CLv-4、AAV CLv-6、AAV
 CLv-8、AAV CLv-D1、AAV CLv-D2、AAV CLv-D3、
 AAV CLv-D4、AAV CLv-D5、AAV CLv-D6、AAV CLv
 -D7、AAV CLv-D8、AAV CLv-E1、AAV CLv-K1、AAV
 CLv-K3、AAV CLv-K6、AAV CLv-L4、AAV CLv-L5
 、AAV CLv-L6、AAV CLv-M1、AAV CLv-M11、AAV C 20
 Lv-M2、AAV CLv-M5、AAV CLv-M6、AAV CLv-M7、A
 AV CLv-M8、AAV CLv-M9、AAV CLv-R1、AAV CLv-
 R2、AAV CLv-R3、AAV CLv-R4、AAV CLv-R5、AAV
 CLv-R6、AAV CLv-R7、AAV CLv-R8、AAV CLv-R9、
 AAV CSp-1、AAV CSp-10、AAV CSp-11、AAV CSp-
 2、AAV CSp-3、AAV CSp-4、AAV CSp-6、AAV CSp-
 7、AAV CSp-8、AAV CSp-8. 10、AAV CSp-8. 2、AAV
 CSp-8. 4、AAV CSp-8. 5、AAV CSp-8. 6、AAV CSp
 -8. 7、AAV CSp-8. 8、AAV CSp-8. 9、AAV CSp-9、A 30
 AV. hu. 48R3、AAV. VR-355、AAV3B、AAV4、AAV5、AA
 VF1/HSC1、AAVF11/HSC11、AAVF12/HSC12、AAVF1
 3
 /HSC13、AAVF14/HSC14、AAVF15/HSC15、AAVF16/
 HSC16、AAVF17/HSC17、AAVF2/HSC2、AAVF3/HSC3
 、AAVF4/HSC4、AAVF5/HSC5、AAVF6/HSC6、AAVF7/
 HSC7、AAVF8/HSC8、AAVF9/HSC9、PHP. B (AAV-PH
 P. B)、PHP. A (AAV. PHP. A)、G2B-26、G2B-13、TH1
 . 1-32、TH1. 1-35、AAVPHP. B2、AAVPHP. B3、AAVPH
 P. N/PHP. B-DGT、AAVPHP. B-EST、AAVPHP. B-GGT、
 AAVPHP. B-ATP、AAVPHP. B-ATT-T、AAVPHP. B-DGT 40
 -T、AAVPHP. B-GGT-T、AAVPHP. B-SGS、AAVPHP. B-
 AQP、AAVPHP. B-QQP、AAVPHP. B-SNP(3)、AAVPHP.
 B-SNP、AAVPHP. B-QGT、AAVPHP. B-NQT、AAVPHP. B
 -EGS、AAVPHP. B-SGN、AAVPHP. B-EGT、AAVPHP. B-
 DST、AAVPHP. B-DST、AAVPHP. B-STP、AAVPHP. B-P
 QP、AAVPHP. B-SQP、AAVPHP. B-QLP、AAVPHP. B-TM
 P、AAVPHP. B-TTP、AAVPHP. S/G2A12、AAVG2A15/G
 2A3、AAVG2B4、および/またはAAVG2B5、ならびにそれらのバリエーション。

I I . 製剤および送達

医薬組成物

本発明によると、AAV粒子は、医薬組成物として調製することができる。かかる組成物は、1つ以上の活性成分を必ず含み、かつほとんどの場合で薬学的に許容される賦形剤を含むことが理解されるだろう。

【0269】

本開示に係る医薬組成物中の活性成分（例えば、AAV粒子）、薬学的に許容可能な賦形剤、および／または任意の追加成分の相対量は、治療下の対象のアイデンティティ、サイズ、および／または状態に応じて、更には組成物が投与される経路に応じて異なり得る。例えば、組成物は、0.1%～99%（w/w）の活性成分を含み得る。例として、組成物は、0.1%～100%、例えば0.5～50%、1～30%、5～80%、少なくとも80%（w/w）の活性成分を含み得る。

【0270】

一部の実施形態において、本明細書に記載されるAAV粒子医薬組成物は、少なくとも1つのペイロードを含み得る。非限定的な例として、医薬組成物は、1、2、3、4または5つのペイロードを有するAAV粒子を含有し得る。

【0271】

本明細書で提供される医薬組成物の記載は、主にヒトへの投与に好適な医薬組成物を対象とするが、当業者であれば、かかる組成物が、一般に任意の他の動物、例えば非ヒト動物、例えば非ヒト哺乳類への投与に好適であることを理解するであろう。組成物を種々の動物への投与に好適にするための、ヒトへの投与に好適な医薬組成物の修飾については十分に理解されており、獣医薬理学の当業者は、あったとしても通常どおりに過ぎない実験をもって、かかる修飾を設計および／または実施することができる。医薬組成物の投与が企図される対象としては、限定はされないが、ヒトおよび／または他の霊長類；ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ネコ、イヌ、マウス、ラットなど、商業的に関連性のある哺乳類を含めた哺乳類、家禽、ニワトリ、アヒル、ガチョウ、および／またはシチメンチョウなど、商業的に関連性のある鳥類を含めた鳥類が挙げられる。

【0272】

一部の実施形態において、組成物は、ヒト、ヒト患者または対象に投与される。

製剤

本発明の製剤は、限定なしで、生理食塩水、リボソーム、脂質ナノ粒子、ポリマー、ペプチド、タンパク質、AAV粒子をトランスフェクトした細胞（例えば、対象への移入または移植用の）、およびそれらの組合せを含むことができる。

【0273】

本明細書に記載される医薬組成物の製剤は、薬理学の技術分野において公知のまたは今後開発される任意の方法によって調製されてもよい。本明細書で使用されるとき、用語「医薬組成物」は、少なくとも1つの活性成分および任意選択で1つ以上の薬学的に許容される賦形剤を含む組成物を指す。

【0274】

一般的に、かかる調製方法は、活性成分を賦形剤および／または1つ以上の他の補助成分と合わせる工程を含む。本明細書で使用されるとき、語句「活性成分」は、一般に、本発明のポリペプチドをコードするペイロード領域を担持するAAV粒子、または本明細書に記載されるようなAAV粒子のウイルスゲノムによってコードされる最終産物のいずれかを指す。

【0275】

本明細書に記載されるAAV粒子および医薬組成物の製剤は、薬理学の技術分野において公知のまたは今後開発される任意の方法によって調製されてもよい。一般に、かかる調製方法は、活性成分を賦形剤および／または1つ以上の他の補助成分と合わせる工程、および次に、必要であればおよび／または望ましい場合には、生成物を所望の単回または複数回用量単位に分割、付形および／または包装する工程を含む。

【0276】

本開示に係る医薬組成物は、バルクで、単回単位用量として、および／または複数の単回単位用量として調製、包装、および／または販売されてもよい。本明細書で使用される
とき、「単位用量」は、所定量の活性成分を含む医薬組成物の個別的な量を指す。活性成分の量は、概して対象に投与されるであろう活性成分の投薬量に等しく、および／またはかかる投薬量の好都合な一部、例えばかかる投薬量の2分の1または3分の1である。

【0277】

一実施形態において、本発明のAAV粒子は、pHが約7.0の0.001%プルロニック酸（F-68）を有するPBSで製剤化され得る。

一部の実施形態において、本明細書に記載されるAAV製剤は、少なくとも1つの発現機能性ペイロードの発現に十分なAAV粒子を含有し得る。非限定的な例として、AAV粒子は、1、2、3、4または5つの機能性ペイロードをコードするウイルスゲノムを含有し得る。

【0278】

本発明によると、AAV粒子は、CNS送達用に製剤化され得る。脳血液関門を通過する薬剤が使用されてもよい。例えば、分子を脳血液関門内皮へと標的化することができる一部の細胞透過性ペプチドが製剤に使用されてもよい（例えば、マスウパラ（Mathupala）、エキスパート・オピニオン・オン・セラピューティック・パテント（Expert Opin Ther Pat.）、2009年、19巻、p. 137～140。この内容は本明細書において全体として参照により援用される）。

【0279】

賦形剤および希釈剤

本発明のAAV粒子は、（1）安定性を増加させるために、（2）細胞トランスフェクションまたは形質導入を増加させるために、（3）ペイロードの持続放出または遅延放出を可能にするために、（4）生体内分布を変更するために（例えば、ウイルス粒子を、特定の組織または細胞タイプへと標的化するために）、（5）コード化タンパク質の翻訳を増加させるために、（6）コード化タンパク質の放出プロファイルを変更するために、および／または（7）本発明のペイロードの制御可能な発現を可能にするために、1つ以上の賦形剤または希釈剤を使用して製剤化され得る。

【0280】

一部の実施形態において、薬学的に許容可能な賦形剤は、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%の純度であってもよい。一部の実施形態において、賦形剤はヒトへの使用および動物への使用が承認されている。一部の実施形態において、賦形剤は米国食品医薬品局によって承認されている。一部の実施形態において、賦形剤は医薬品グレードであってもよい。一部の実施形態において、賦形剤は、米国薬局方（USP）、欧州薬局方（EP）、英国薬局方、および／または国際薬局方の規格に適合し得る。

【0281】

賦形剤には、本明細書で使用されるとき、限定はされないが、所望の特定の剤形に適するとおりのあらゆる溶媒、分散媒、希釈剤、または他の液体媒体、分散液または懸濁液助剤、表面活性剤、等張剤、増粘剤または乳化剤、保存剤などが含まれる。医薬組成物を製剤化するための種々の賦形剤および組成物の調製技法は当該技術分野において公知である（「レミントン：薬学の科学と実践（Remington: The Science and Practice of Pharmacy）」、第21版、A・R・ジェンナロ（A. R. Gennaro）著、リップピンコット・ウィリアムズ・アンド・ウィルキンス（Lippincott, Williams & Wilkins）、メリーランド州ボルチモア（Baltimore）、2006年を参照のこと；全体として参照により本明細書に援用される）。従来の賦形剤媒体の使用は本開示の範囲内に企図され得るが、ただし、任意の望ましくない生物学的効果を生じたり、またはその他、医薬組成物の任意の他の1つまたは複数の成分と有害な形で相互作用したりするなどにより、任意の従来の賦形

剤媒体が物質またはその誘導体と不適合である場合は除く。

【0282】

例示的希釈剤としては、限定はされないが、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、リン酸カルシウム、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、リン酸ナトリウム、ラクトース、スクロース、セルロース、微結晶性セルロース、カオリン、マンニトール、ソルビトール、イノシトール、塩化ナトリウム、乾燥デンプン、コーンスターチ、粉末糖等、および／またはこれらの組合せが挙げられる。

【0283】

一実施形態において、AAV粒子は、投与前にヒドロゲルで製剤化され得る。ヒドロゲルは、それらの著しい含水量の結果として天然組織に類似する柔軟性を有する。

別の実施形態において、ヒドロゲルは、AAV粒子製剤の投与前に対象に投与されてもよい。非限定的な例として、ヒドロゲルの投与部位は、AAV粒子製剤の投与部位から7.62センチメートル（3インチ）以内（例えば、7.366（2.9）、7.112（2.8）、6.858（2.7）、6.604（2.6）、6.35（2.5）、6.096（2.4）、5.842（2.3）、5.588（2.2）、5.334（2.1）、5.08（2.0）、4.826（1.9）、4.572（1.8）、4.318（1.7）、4.064（1.6）、3.81（1.5）、3.556（1.4）、3.302（1.3）、3.048（1.2）、2.794（1.1）、2.54（1.0）、2.286（0.9）、2.032（0.8）、1.778（0.7）、1.524（0.6）、1.27（0.5）、1.016（0.4）、0.762（0.3）、0.508（0.2）、0.254（0.1）または0.254センチメートル（0.1インチ）未満）であってもよい。

【0284】

非活性成分

一の実施形態において、AAV粒子製剤は、少なくとも1つの非活性成分を含み得る。本明細書で使用されるとき、用語「非活性成分」は、製剤に含まれる医薬組成物の活性成分の活性に寄与しない1つ以上の薬剤を指す。一の実施形態において、本発明の製剤に使用し得る非活性成分は、全てが米国食品医薬品局（FDA）によって承認されているか、いずれも承認されていないか、または一部が承認されているものであり得る。

【0285】

一実施形態において、AAV粒子医薬組成物は、限定ではないが、以下のものなどの少なくとも1つの非活性成分を含む：1, 2, 6-ヘキサントリオール；1, 2-ジミリスチル-Sn-グリセロール-3-（ホスホ-S-（1-グリセロール））；1, 2-ジミリスチル-Sn-グリセロール-3-ホスホコリン；1, 2-ジオレオイル-Sn-グリセロール-3-ホスホコリン；1, 2-ジパルミチル-Sn-グリセロール-3-（ホスホ-Rac-（1-グリセロール））；1, 2-ジステアロイル-Sn-グリセロール-3-（ホスホ-Rac-（1-グリセロール））；1, 2-ジステアロイル-Sn-グリセロール-3-ホスホコリン；1-オトリルビグアニド；2-エチル-1, 6-ヘキサンジオール；酢酸；氷酢酸；無水酢酸；アセトン；アセトン重亜硫酸ナトリウム；アセチル化ラノリンアルコール；アセチル化モノグリセリド；アセチルシステイン；アセチルトリプトファン，DL-；アクリレートコポリマー；アクリル酸-アクリル酸イソオクチルコポリマー；アクリル接着剤788；活性炭；Adcotex 72A103；接着テープ；アジピン酸；Aerotex レジン 3730；アラニン；凝集アルブミン；コロイドアルブミン；ヒトアルブミン；アルコール；無水アルコール；変性アルコール；希釈アルコール；Alfadex；アルギン酸；アルキルアンモニウムスルホン酸ベタイン；アルキルアリアルスルホン酸ナトリウム；アラントイン；アリル，アルファ，-イオノン；アーモンド油；アルファテルピネオール；アルファートコフェロール；アルファートコフェロールアセテート，DL-；アルファートコフェロール，DL-；酢酸アルミニウム；アルミニウムクロロヒドロキシアラントイネート；水酸化アルミニウム；水和水酸化アルミニウム-スクロース；水酸化アルミニウムゲル；水酸化アルミニウムゲルF500；水酸化アルミニウムゲルF5

000；モノステアリン酸アルミニウム；酸化アルミニウム；アルミニウムポリエステル；
 ケイ酸アルミニウム；オクテニルコハク酸デンプンアルミニウム；ステアリン酸アルミ
 ニウム；塩基性酢酸アルミニウム；無水硫酸アルミニウム；Am e r c h o l C；Am
 e r c h o l - C a b；アミノメチルプロパノール；アンモニア；アンモニア溶液；濃ア
 ンモニア溶液；酢酸アンモニウム；水酸化アンモニウム；ラウリル硫酸アンモニウム；ア
 ンモニウムノノキシノール-4スルフェート；C-12-C-15直鎖第一級アルコール
 エトキシレートのアンモニウム塩；硫酸アンモニウム；アンモニックス；Am p h o t e
 r i c-2；Am p h o t e r i c-9；アネトール；無水クエン酸；無水デキストロース；
 無水ラクトース；無水クエン酸三ナトリウム；アニス油；An o x i d S b n；泡
 止剤；アンチピリン；アパフルラン；杏仁油P e g-6エステル；A q u a p h o r；アル
 ギニン；A r l a c e l；アスコルビン酸；アスコルビン酸パルミテート；アスパラギ
 ン酸；ペルーバルサム；硫酸バリウム；みつろう；合成みつろう；ベヘネス-10；ベン
 トナイト；塩化ベンザルコニウム；ベンゼンスルホン酸；塩化ベンゼトニウム；臭化ベン
 ゾドデシニウム；安息香酸；ベンジルアルコール；安息香酸ベンジル；塩化ベンジル；ベ
 ータデクス；ビバプシチド（B i b a p c i t i d e）；次没食子酸ビスマス；ホウ酸；
 プロクリナト；ブタン；ブチルアルコール；ビニルメチルエーテルのブチルエステル／無
 水マレイン酸共重合体（125000Mw）；ステアリン酸ブチル；ブチル化ヒドロキシ
 アニソール；ブチル化ヒドロキシトルエン；ブチレングリコール；ブチルパラベン；酪酸
 ；C20~40パレス-24；カフェイン；カルシウム；炭酸カルシウム；塩化カルシウ
 ム；グルセプト酸カルシウム；水酸化カルシウム；乳酸カルシウム；カルコブトロール（
 C a l c o b u t r o l）；カルジアミドナトリウム；カロキセト酸三ナトリウム（C a
 l o x e t a t e T r i s o d i u m）；カルテリドールカルシウム（C a l t e r i
 d o l C a l c i u m）；カナダバルサム；カプリル酸／カプリン酸トリグリセリド；
 カプリル酸／カプリン酸／ステアリン酸トリグリセリド；カプタン；カプチゾール；カラ
 メル；カルボマー1342；カルボマー1382；カルボマー934；カルボマー934
 p；カルボマー940；カルボマー941；カルボマー980；カルボマー981；カル
 ボマーホモポリマーB型（アリルペンタエリトリオール架橋）；カルボマーホモポリマー
 C型（アリルペンタエリトリオール架橋）；二酸化炭素；カルボキシビニルコポリマー；
 カルボキシメチルセルロース；カルボキシメチルセルロースナトリウム；カルボキシポリ
 メチレン；カラギナン；カラギナン塩；ヒマシ油；ニオイヒバ油；セルロース；微晶質セ
 ルロース；C e r a s y n t - S e；セレシン；セテアレス-12；セテアレス-15；
 セテアレス-30；セテアリアルアルコール／セテアレス-20；エチルヘキサン酸セテア
 リル；セテス-10；セテス-2；セテス-20；セテス-23；セトステアリアルアルコ
 ール；塩化セトリモニウム；セチルアルコール；セチルエステルワックス；パルミチン酸
 セチル；塩化セチルピリジウム；クロロブタノール；クロロブタノール半水和物；無水ク
 ロロブタノール；クロロクレゾール；クロロキシレノール；コレステロール；コレス；コ
 レス-24；クエン酸塩；クエン酸；クエン酸一水和物；含水クエン酸；コカミドエーテ
 ルスルフェート；コカミンオキシド；ココベタイン；ココジエタノールアミド；ココモノ
 エタノールアミド；カカオ脂；ココーグリセリド；ヤシ油；硬化ヤシ油；硬化ヤシ油／パ
 ーム核油グリセリド；ココイルカプリロカブラート；コラノキ種子抽出物；コラーゲン；
 着色料懸濁剤；トウモロコシ油；綿実油；クリーム基材；クレアチン；クレアチニン；ク
 レゾール；クロスカルメロースナトリウム；クロスポビドン；硫酸銅；無水硫酸銅；シク
 ロメチコーン；シクロメチコーン／ジメチコーンコポリオール；システイン；塩酸システ
 イン；無水塩酸システイン；システイン，D1-；D&CレッドNo. 28；D&Cレッ
 ドNo. 33；D&CレッドNo. 36；D&CレッドNo. 39；D&CイエローNo
 . 10；ダルファムプリジン；D a u b e r t 1-5 P e s t r（M a t t e）164
 z；デシルメチルスルホキシド；D e h y d a g ワックスSx；デヒドロ酢酸；D e h y
 m u l s E；安息香酸デナトニウム；デオキシコール酸；デキストラン；デキストラン
 40；デキストリン；デキストロース；デキストロース一水和物；デキストロース溶液；
 ジアトリゾ酸；ジアゾリジニル尿素；ジクロロベンジルアルコール；ジクロロジフルオロ

10

20

30

40

50

メタン；ジクロロテトラフルオロエタン；ジエタノールアミン；ピロ炭酸ジエチル；セバシン酸ジエチル；ジエチレングリコールモノエチルエーテル；ジエチルヘキシルフタル酸エステル；アミノ酢酸ジヒドキシアルミニウム；ジイソプロパノールアミン；ジイソプロピルアジパート；ジリノール酸ジイソプロピル；ジメチコーン350；ジメチコーンコポリオール；ジメチコーンMdx4-4210；ジメチコーン医療用流体360；ジメチルイソソルビド；ジメチルスルホキシド；ジメチルアミノエチルメタクリレート-ブチルメタクリレート-メチルメタクリレートコポリマー；ジメチルジオクタデシルアンモニウムベントナイト；ジメチルシロキサン/ジメチルビニルシロキシコポリマー；ジノセブアンモニウム塩；ジパルミトイルホスファチジルグリセロール，D1-；ジプロピレングリコール；ココアンホ二酢酸二ナトリウム；スルホコハク酸ラウレス二ナトリウム；スルホコハク酸ラウリル二ナトリウム；スルホサリチル酸二ナトリウム；ジソフェニン；ジビニルベンゼンスチレンコポリマー；Dmdmヒダントイン；ドコサノール；ドクセートナトリウム；Duro-Tak280-2516；Duro-Tak387-2516；Duro-Tak80-1196；Duro-Tak87-2070；Duro-Tak87-2194；Duro-Tak87-2287；Duro-Tak87-2296；Duro-Tak87-2888；Duro-Tak87-2979；エデト酸カルシウム二ナトリウム；エデト酸二ナトリウム；無水エデト酸二ナトリウム；エデト酸ナトリウム；エデト酸；卵リン脂質；エンツホン；エンツホンナトリウム；エピラクトース；エピテトラサイクリン塩酸塩；Essence Bouquet9200；エタノールアミン塩酸塩；酢酸エチル；オレイン酸エチル；エチルセルロース；エチレングリコール；エチレン酢酸ビニルコポリマー；エチレンジアミン；エチレンジアミン二塩酸塩；エチレン-プロピレンコポリマー；エチレン-酢酸ビニルコポリマー（28%酢酸ビニル）；エチレン-酢酸ビニルコポリマー（9%酢酸ビニル）；ヒドロキシステアリン酸エチルヘキシル；エチルパラベン；オイカリプトール；エキサメタジム；食用脂肪；固形脂肪；脂肪酸エステル；脂肪酸ペンタエリトリオールエステル；脂肪酸；クエン酸脂肪アルコール（Fatty Alcohol Citrate）；脂肪アルコール；Fd&CブルーNo. 1；Fd&CグリーンNo. 3；Fd&CレッドNo. 4；Fd&CレッドNo. 40；Fd&CイエローNo. 10（リストから除外）；Fd&CイエローNo. 5；Fd&CイエローNo. 6；塩化第二鉄；酸化第二鉄；香料89-186；香料89-259；香料Df-119；香料Df-1530；香味増強剤；香料イチジク827118；香料ラズベリーPfc-8407；医薬用香料Rhodia No. Rf451（Flavor Rhodia Pharmaceutical No. Rf451）；フルオロクロロ炭化水素；ホルムアルデヒド；ホルムアルデヒド溶液；分留ヤシ油；芳香剤3949-5；芳香剤520a；芳香剤6.007；芳香剤91-122；芳香剤9128-Y；芳香剤93498g；芳香剤マツバルサムNo. 5124；芳香剤Bouquet10328；芳香剤Chemoderm6401-B；芳香剤Chemoderm6411；芳香剤Cream No. 73457；芳香剤Cs-28197；芳香剤Felt on066m；芳香剤Firmenich47373；芳香剤Givaudan Ess9090/1c；芳香剤H-6540；芳香剤Herbal10396；芳香剤Nj-1085；芳香剤P O Fl-147；芳香剤Pa52805；芳香剤Pera Derm D；芳香剤Rbd-9819；芳香剤Shaw Mudge U-7776；芳香剤Tf044078；芳香剤Ungerer Honeysuckle K2771；芳香剤Ungerer N5195；フルクトース；ガドリニウム酸化物；ガラクトース；ガンマシクロデキストリン；ゼラチン；架橋ゼラチン；ゲルフォームスポンジ；ジェランガム（低アシル）；Gelva737；ゲンチシン酸；ゲンチシン酸エタノールアミド；グルセプト酸ナトリウム；グルセプト酸ナトリウム二水和物；グルコノラクトン；グルクロン酸；グルタミン酸，D1-；グルタチオン；グリセリン；硬化ロジンのグリセロールエステル；クエン酸グリセリル；イソステアリン酸グリセリル；ラウリン酸グリセリル；モノステアリン酸グリセリル；オレイン酸グリセリル；オレイン酸グリセリル/プロピレングリコール；パルミチン酸グリセリル；リシノール酸グリセリル；ステアリン酸グリセリル；ス

10

20

30

40

50

テアリン酸グリセリル—ラウレス—23；ステアリン酸グリセリル／P e g ステアレート
 ；ステアリン酸グリセリル／P e g—100 ステアレート；ステアリン酸グリセリル／P
 e g—40 ステアレート；ステアリン酸グリセリル—ステアルアミドエチルジエチルアミ
 ン；トリオレイン酸グリセリル；グリシン；グリシン塩酸塩；ジステアリン酸グリコール
 ；ステアリン酸グリコール；グアニジン塩酸塩；グアーガム；ヘアコンディショナー（1
 8 n 1 9 5—1 m）；ヘプタン；ヘタスターチ；ヘキシレングリコール；高密度ポリエチ
 レン；ヒスチジン；ヒトアルブミンマイクロスフェア；ヒアルロン酸ナトリウム；炭化水
 素；可塑化炭化水素ゲル；塩酸；希塩酸；ヒドロコルチゾン；ヒドロゲルポリマー；過酸
 化
 水素；硬化ヒマシ油；硬化パーム油；硬化パーム／パーム核油 P e g—6 エステル；硬化
 ポリブテン 6 3 5—6 9 0；水酸化イオン；ヒドロキシエチルセルロース；ヒドロキシエ
 チルピペラジンエタンスルホン酸；ヒドロキシメチルセルロース；ヒドロキシオクタコサ
 ニルヒドロキシステアレート；ヒドロキシプロピルセルロース；ヒドロキシプロピルメチ
 ルセルロース 2 9 0 6；ヒドロキシプロピル—ベーターシクロデキストリン；ヒプロメロ
 ース 2 2 0 8（1 5 0 0 0 M p a．S）；ヒプロメロース 2 9 1 0（1 5 0 0 0 M p a．
 S）；ヒプロメロース；イミド尿素；ヨウ素；ヨードキサム酸；イオフェタミン塩酸塩；
 アイリッシュモス抽出物；イソブタン；イソセテス—20；イソロイシン；アクリル酸イ
 ソオクチル；イソプロピルアルコール；イソステアリン酸イソプロピル；ミリスチン酸イ
 ソプロピル；ミリスチン酸イソプロピル—ミリスチルアルコール；パルミチン酸イソプロ
 ピル；ステアリン酸イソプロピル；イソステアリン酸；イソステアリルアルコール；等張
 食塩溶液；J e l e n e；カオリン；カトン C g；カトン C g I I；ラクテート；乳酸；
 乳酸，D l—；乳酸，L—；ラクトビオン酸；ラクトース；ラクトース—水和物；含水ラ
 クトース；ラネス；ラノリン；ラノリンアルコール—鉱油；ラノリンアルコール；無水ラ
 ノリン；ラノリンコレステロール；ラノリン非イオン性誘導体；エトキシ化ラノリン；
 硬化ラノリン；塩化ラウラルコニウム；酸化ラウラミン；ラウルジモニウム加水分解動物
 コラーゲン；硫酸ラウレス；ラウレス—2；ラウレス—23；ラウレス—4；ラウリン酸
 ジエタノールアミド；ラウリン酸ミリスチン酸ジエタノールアミド；ラウロイルサルコシ
 ン；乳酸ラウリル；硫酸ラウリル；ラベンデュラ・アングスチホリア（L a v a n d u l
 a A n g u s t i f o l i a）花頂部；レシチン；無漂白レシチン；卵レシチン；硬化
 レシチン；硬化大豆レシチン；大豆レシチン；レモン油；ロイシン；レブリン酸；リドフ
 ェニン；軽油；軽油（8 5 S s u）；リモネン，（＋／－）—；リボコール S c—15；
 リジン；酢酸リジン；リジン—水和物；ケイ酸アルミニウムマグネシウム；ケイ酸アルミ
 ニウムマグネシウム水和物；塩化マグネシウム；硝酸マグネシウム；ステアリン酸マグネ
 シウム；マレイン酸；マンニトール；マプロフィックス（M a p r o f i x）；メブロフ
 エニン（M e b r o f e n i n）；医療用接着剤改変型 S—15；医療用泡止剤 A—F エ
 マルジョン；メドロン酸二ナトリウム；メドロン酸；メグルミン；メントール；メタクレ
 ゴール；メタリン酸；メタンスルホン酸；メチオニン；メチルアルコール；メチルグルセ
 ス—10；メチルグルセス—20；セスキステアリン酸メチルグルセス—20；セスキ
 テアリン酸メチルグルコース；ラウリン酸メチル；メチルピロリドン；サリチル酸メチル
 ；ステアリン酸メチル；メチルボロン酸；メチルセルロース（4 0 0 0 M p a．S）；メ
 チルセルロース；メチルクロロイソチアゾリノン；メチレンブルー；メチルイソチアゾリ
 ノン；メチルパラベン；微結晶性ワックス；鉱油；モノおよびジグリセリド；クエン酸モ
 ノステアリル；モノチオグリセロール；マルチステロール（M u l t i s t e r o l）抽
 出物；ミリスチルアルコール；乳酸ミリスチル；ミリスチル—ガンマ—ピコリニウム
 クロリド；N—（カルバモイル—メトキシ P e g—40）—1，2—ジステアロイル—セ
 ファリンナトリウム；N，N—ジメチルアセトアミド；ナイアシンアミド；ニオキシム；
 硝酸；窒素；ノノキシノールヨード；ノノキシノール—15；ノノキシノール—9；ノル
 フラン；オートミール；オクタデセン—1／マレイン酸コポリマー；オクタン酸；オク
 チサレート；オクトキシノール—1；オクトキシノール—40；オクトキシノール—9；
 オクチルドデカノール；オクチルフェノールポリメチレン；オレイン酸；オレス—10／

10

20

30

40

50

オレスー5；オレスー2；オレスー20；オレイルアルコール；オレイン酸オレイル；オリーブ油；オキシドロ酸二ナトリウム；オキシキノリン；パーム核油；パルミタミンオキシド；パラベン；パラフィン；白色軟質パラフィン；香料Creme 45／3；ピーナッツ油；精製ピーナッツ油；ペクチン；Peg 6-32ステアレート／ステアリン酸グリコール；Peg 植物油；Peg-100ステアレート；Peg-12ラウリン酸グリセリル；Peg-120ステアリン酸グリセリル；Peg-120ジオレイン酸メチルグルコース；Peg-15コカミン；Peg-150ジステアレート；Peg-2ステアレート；Peg-20ソルビタンイソステアレート；Peg-22メチルエーテル／ドデシルグリコールコポリマー；Peg-25プロピレングリコールステアレート；Peg-4ジラウレート；Peg-4ラウレート；Peg-40ヒマシ油；Peg-40ソルビタンジイソステアレート；Peg-45／ドデシルグリコールコポリマー；Peg-5オレアート；Peg-50ステアレート；Peg-54硬化ヒマシ油；Peg-6イソステアレート；Peg-60ヒマシ油；Peg-60硬化ヒマシ油；Peg-7メチルエーテル；Peg-75ラノリン；Peg-8ラウレート；Peg-8ステアレート；Peg oxol 7ステアレート；ペンタデカラクトン；ペンタエリトリールココエート（Pentaerythritol Cocoate）；ペンテト酸五ナトリウム；ペンテト酸カルシウム三ナトリウム；ペンテト酸；ハッカ油；ペルフルトレン；香料25677；香料Bouquet；香料E-1991；香料Gd 5604；香料Tana 90／42 Scba；香料W-1952-1；ワセリン；白色ワセリン；石油蒸留物；フェノール；液化フェノール；フェノニップ（Phenonip）；フェノキシエタノール；フェニルアラニン；フェニルエチルアルコール；酢酸フェニル水銀；硝酸フェニル水銀；卵ホスファチジルグリセロール；リン脂質；卵リン脂質；ホスホリボン90g；リン酸；松葉油（パイナス・シルヴェストリス（Pinus Sylvestris））；ピペラジン六水和物；プラスチベースー50w；ポラクリリン；塩化ポリドロニウム；ポロキサマー124；ポロキサマー181；ポロキサマー182；ポロキサマー188；ポロキサマー237；ポロキサマー407；ポリ（ビス（P-カルボキシフェノキシ）プロパン無水物）；セバシン酸；末端ブロック化ポリ（ジメチルシロキサン／メチルビニルシロキサン／メチルヒドロゲンシロキサン）ジメチルビニルまたはジメチルヒドロキシまたはトリメチル；ポリ（Dl-乳酸-Cooグリコール酸）、（50：50；ポリ（Dl-乳酸-Cooグリコール酸）、エチルエステル末端、（50：50；ポリアクリル酸（250000Mw））；ポリブテン（1400Mw）；ポリカルボフィル；ポリエステル；ポリエステルポリアミンコポリマー；ポリエステルレーヨン；ポリエチレングリコール1000；ポリエチレングリコール1450；ポリエチレングリコール1500；ポリエチレングリコール1540；ポリエチレングリコール200；ポリエチレングリコール300；ポリエチレングリコール300-1600；ポリエチレングリコール3350；ポリエチレングリコール400；ポリエチレングリコール4000；ポリエチレングリコール540；ポリエチレングリコール600；ポリエチレングリコール6000；ポリエチレングリコール8000；ポリエチレングリコール900；酸化第二鉄ブラック含有高密度ポリエチレン（Polyethylene High Density Containing Ferric Oxide Black）（＜1％）；硫酸バリウム含有低密度ポリエチレン（Polyethylene Low Density Containing Barium Sulfate）（20～24％）；ポリエチレンT；テレフタル酸ポリエチレン；ポリグラクチン；ポリグルセリル-3オレアート；ポリグルセリル-4オレアート；メタクリル酸ポリヒドロキシエチル；ポリイソブチレン；ポリイソブチレン（1100000Mw）；ポリイソブチレン（35000Mw）；ポリイソブチレン178-236；ポリイソブチレン241-294；ポリイソブチレン35-39；低分子量ポリイソブチレン；中分子量ポリイソブチレン；ポリイソブチレン／ポリブテン接着剤；ポリラクチド；ポリオール；ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレン1800；ポリオキシエチレンアルコール；ポリオキシエチレン脂肪酸エステル；ポリオキシエチレンプロピレン；ポリオキシシル20セトステアリルエーテル；ポリオキシシル35ヒマシ油；ポリオキシシル40硬化ヒマシ油；

ステアリン酸ポリオキシル40；ステアリン酸ポリオキシル400；パルミトステアリン酸ポリオキシル6およびポリオキシル32；ジステアリン酸ポリオキシル；ポリオキシルステアリン酸グリセリル；ポリオキシルラノリン；パルミチン酸ポリオキシル；ステアリン酸ポリオキシル；ポリプロピレン；ポリプロピレングリコール；ポリクオタニウム-10；ポリクオタニウム-7（70／30アクリルアミド／Dadmac；ポリシロキサン；ポリソルベート20；ポリソルベート40；ポリソルベート60；ポリソルベート65；ポリソルベート80；ポリウレタン；ポリ酢酸ビニル；ポリビニルアルコール；ポリ塩化ビニル；ポリ塩化ビニル-ポリ酢酸ビニルコポリマー；ポリビニルピリジン；ケシ油；炭酸カリウム；酢酸カリウム；カリウムミョウバン；炭酸水素カリウム；亜硫酸水素カリウム；塩化カリウム；クエン酸カリウム；水酸化カリウム；メタ重亜硫酸カリウム；リン酸二カリウム；リン酸二水素カリウム；カリウム石鹼；ソルビン酸カリウム；ポビドンアクリレートコポリマー；ポビドンヒドロゲル；ポビドンK17；ポビドンK25；ポビドンK29／32；ポビドンK30；ポビドンK90；ポビドンK90f；ポビドン／エイコサエンコポリマー；ポビドン；Ppg-12／Smdicoポリマー；Ppg-15ステアリルエーテル；Ppg-20メチルグルコースエーテルジステアレート；Ppg-26オレアート；プロダクトワット（Product Watt）；プロリン；プロムルゲン（Promulgen）D；プロムルゲンG；プロパン；噴霧剤A-46；没食子酸プロピル；炭酸プロピレン；プロピレングリコール；プロピレングリコールジアセテート；プロピレングリコールジカプリレート；プロピレングリコールモノラウレート；プロピレングリコールモノパルミトステアレート；プロピレングリコールパルミトステアレート；プロピレングリコールリシノレレート；プロピレングリコール／ジアゾリジニル尿素／メチルパラベン／プロピルパラベン；プロピルパラベン；硫酸プロタミン；タンパク質加水分解物；Pvm／Macポリマー；クアテルニウム-15；クアテルニウム-15シス型；クアテルニウム-52；Ra-2397；Ra-3011；サッカリン；サッカリンナトリウム；無水サッカリンナトリウム；サフラワー油；Sdアルコール3a；Sdアルコール40；Sdアルコール40-2；Sdアルコール40b；セピネオ（Sepineo）P600；セリン；ゴマ油；シアバター；Silastic商標医療用管材料；Silastic医療用接着剤、シリコーンA型；歯科用シリカ；ケイ素；二酸化ケイ素；コロイド状二酸化ケイ素；シリコーン；シリコーン接着剤4102；シリコーン接着剤4502；シリコーン接着剤Bio-Psa Q7-4201；シリコーン接着剤Bio-Psa Q7-4301；シリコーンエマルジョン；シリコーン／ポリエステルフィルムストリップ；シメチコン；シメチコンエマルジョン；Sipon Ls 20np；ソーダ灰；酢酸ナトリウム；無水酢酸ナトリウム；アルキル硫酸ナトリウム；アスコルビン酸ナトリウム；安息香酸ナトリウム；重炭酸ナトリウム；重硫酸ナトリウム；亜硫酸水素ナトリウム；硼酸ナトリウム；硼酸ナトリウム十水化物；炭酸ナトリウム；炭酸ナトリウム十水化物；炭酸ナトリウム一水和物；セトステアリル硫酸ナトリウム；塩素酸ナトリウム；塩化ナトリウム；塩化ナトリウム注射剤；静菌性塩化ナトリウム注射剤；コレステリル硫酸ナトリウム；クエン酸ナトリウム；ココイルサルコシンナトリウム；デゾキシコール酸ナトリウム；亜ジチオン酸ナトリウム；ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム；ホルムアルデヒドスルホキシル酸ナトリウム；グルコン酸ナトリウム；水酸化ナトリウム；次亜塩素酸ナトリウム；ヨウ化ナトリウム；乳酸ナトリウム；乳酸ナトリウム，L-；ラウレス-2硫酸ナトリウム；ラウレス-3硫酸ナトリウム；ラウレス-5硫酸ナトリウム；ラウロイルサルコシンナトリウム；ラウリル硫酸ナトリウム；ラウリルスルホ酢酸ナトリウム；メタ重亜硫酸ナトリウム；硝酸ナトリウム；リン酸ナトリウム；リン酸ナトリウム二水和物；リン酸水素ナトリウム；無水リン酸水素ナトリウム；リン酸水素ナトリウム二水和物；リン酸水素ナトリウム十二水和物；リン酸水素ナトリウム七水和物；リン酸一ナトリウム；無水リン酸一ナトリウム；リン酸一ナトリウム二水和物；リン酸一ナトリウム一水和物；ポリアクリル酸ナトリウム（2500000Mw）；ピロリン酸ナトリウム；ピロリドンカルボン酸ナトリウム；デンプングリコール酸ナトリウム；琥珀酸ナトリウム六水化物；

10

20

30

40

50

硫酸ナトリウム；無水硫酸ナトリウム；硫酸ナトリウム十水化物；亜硫酸ナトリウム；スルホコハク酸ナトリウム化ウンデシレンモノアルキロールアミド（Sodium Sulfosuccinated Undecyclenic Monoalkylolamide）；酒石酸ナトリウム；チオグリコール酸ナトリウム；チオマリン酸ナトリウム；チオ硫酸ナトリウム；無水チオ硫酸ナトリウム；トリメタリン酸ナトリウム；キシレンスルホン酸ナトリウム；Soma y 44；ソルビン酸；ソルビタン；イソステアリン酸ソルビタン；モノラウリン酸ソルビタン；モノオレイン酸ソルビタン；モノパルミチン酸ソルビタン；モノステアリン酸ソルビタン；セスキオレイン酸ソルビタン；トリオレイン酸ソルビタン；トリステアリン酸ソルビタン；ソルビトール；ソルビトール溶液；大豆粉；大豆油；スペアミント油；鯨ろう；スクアラン；安定化オキシクロロ錯体；2-エチルヘキサン酸第一スズ；塩化第一スズ；無水塩化第一スズ；フッ化第一スズ；酒石酸第一スズ；デンプン；アルファ化デンプン1500；トウモロコシデンプン；塩化ステアラルコニウム；ステアラルコニウムヘクトライト／炭酸プロピレン；ステアルアミドエチルジエチルアミン；ステアレスー10；ステアレスー100；ステアレスー2；ステアレスー20；ステアレスー21；ステアレスー40；ステアリン酸；ステアリン酸ジエタノールアミド；ステアロキシトリメチルシラン；ステアルトリモニウム加水分解動物コラーゲン；ステアリルアルコール；吸入用滅菌水；スチレン／イソブレン／スチレンブロックコポリマー；サクシマー；コハク酸；スクラロース；スクロース；ジステアリン酸スクロース；スクロースポリエステル；スルファセタミドナトリウム；スルホブチルエーテル．ベータ．シクロデキストリン；二酸化硫黄；硫酸；亜硫酸；Surfactol Qs；タガトース，D-；タルク；トール油；獣脂グリセリド；酒石酸；酒石酸，Dl-；テノックス；テノックスー2；Tert-ブチルアルコール；Tert-ブチルヒドロペルオキシド；Tert-ブチルヒドロキノン；テトラキス（2-メトキシイソブチルイソシアニド）銅（I）テトラフルオロボレート；オルトケイ酸テトラプロピル；テトロホスミン；テオフィリン；チメロサル；トレオニン；チモール；スズ；二酸化チタン；トコフェロール；トコフェルソラン；完全非経口栄養剤、脂質エマルジョン；トリアセチン；トリカプリリン；トリクロロモノフルオロメタン；トリデセスー10；ラウリル硫酸トリエタノールアミン；トリフルオロ酢酸；中鎖トリグリセリド；トリヒドロキシステアリン；トリラネスー4リン酸（Trilane the-4 Phosphate）；トリラウレスー4リン酸；クエン酸三ナトリウム二水和物；Hedta三ナトリウム；トリトン720；トリトンX-200；トロラミン；トロマンタジン；トロメタミン（TRIS）；トリプトファン；チロキサポール；チロシン；ウンデシレン酸；ユニオン76 Am sco-Res 6038；尿素；バリリン；植物油；硬化植物油グリセリド；硬化植物油；ベルセタミド；Viscarin；ビスコース／コットン；ビタミンE；乳化ワックス；We c o b e e F s；白色セレンシンワックス；白ろう；キサンタンガム；亜鉛；酢酸亜鉛；炭酸亜鉛；塩化亜鉛；および酸化亜鉛。

【0286】

本明細書で開示されるAAV粒子の医薬組成物製剤は、カチオンまたはアニオンを含み得る。一実施形態において、製剤は、限定はされないが、Zn²⁺、Ca²⁺、Cu²⁺、Mn²⁺、Mg⁺およびこれらの組合せなどの、金属カチオンを含む。非限定的な例として、製剤は、金属カチオンとのポリマーおよび錯体を含み得る（例えば、米国特許第6,265,389号明細書および同第6,555,525号明細書を参照のこと。これらの各々は全体として参照により本明細書に援用される）。

【0287】

また、本発明の製剤は、1つ以上の薬学的に許容される塩を含み得る。本明細書で使用されるとき、「薬学的に許容可能な塩」は、開示される化合物の誘導体を指し、ここで親化合物は、既存の酸または塩基部分からその塩形態への変換（例えば、遊離塩基を好適な有機酸と反応させることによる）によって修飾される。薬学的に許容可能な塩の例としては、限定はされないが、アミン類などの塩基性残基の鉱酸塩または有機酸塩；カルボン酸などの酸性残基のアルカリ塩または有機塩などが挙げられる。代表的な酸付加塩として

は、酢酸塩、酢酸、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、カンファー酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプトン酸塩、ヘキサン酸塩、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などが挙げられる。代表的なアルカリまたはアルカリ土類金属塩としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなど、ならびに非毒性アンモニウム、第四級アンモニウム、およびアミン陽イオン、例えば、限定はされないが、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、エチルアミンなどが挙げられる。本開示の薬学的に許容可能な塩には、例えば非毒性無機酸または有機酸から形成される親化合物の従来の非毒性塩が含まれる。

10

【0288】

本開示の薬学的に許容可能な塩は、従来の化学的方法により塩基または酸部分を含有する親化合物から合成することができる。概して、かかる塩は、遊離酸または塩基形態のこれらの化合物と、水中または有機溶媒中、またはこれら2つの混合物中（概して、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、またはアセトニトリルなどの非水性媒体が好ましい）にある化学量論量の適切な塩基または酸とを反応させることにより調製し得る。好適な塩の一覧については、「レミントンの薬学科学（Remington's Pharmaceutical Sciences）」、第17版、マック・パブリッシング・カンパニー（Mack Publishing Company）、ペンシルベニア州イーストン（Easton）、1985年、p. 1418、「薬学的塩：特性、選択、および使用（Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use）」、P・H・シュタール（P. H. Stahl）およびC・G・ウェルムス（C. G. Wermuth）編、ワイリー・ブライシー・エイチ（Wiley-VCH）、2008年、およびベルジュ（Berge）ら著、ジャーナル・オブ・ファーマシューティカル・サイエンス（Journal of Pharmaceutical Science）、第66巻、p. 1~19、1977年が参照される；この各々の内容は全体として参照により本明細書に援用される。

20

30

【0289】

用語「薬学的に許容可能な溶媒和物」は、本明細書で使用されるとき、好適な溶媒の分子が結晶格子に取り込まれている本発明の化合物を意味する。好適な溶媒は、投与される投薬量で生理学的に忍容可能である。溶媒和物は、有機溶媒、水、またはこれらの混合物を含む溶液から結晶化、再結晶化、または沈殿によって調製されてもよい。好適な溶媒の例は、エタノール、水（例えば、一水和物、二水和物、および三水和物）、N-メチルピロリジノン（NMP）、ジメチルスルホキシド（DMSO）、N, N'-ジメチルホルムアミド（DMF）、N, N'-ジメチルアセトアミド（DMAC）、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン（DMEU）、1, 3-ジメチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2-(1H)-ピリミジノン（DMPU）、アセトニトリル（ACN）、プロピレングリコール、酢酸エチル、ベンジルアルコール、2-ピロリドン、安息香酸ベンジルなどである。水が溶媒であるとき、その溶媒和物は「水和物」と称される。

40

【0290】

III. 投与および用量設定

投与

50

一実施形態において、AAV粒子は、対象の中樞神経系の疾患（例えば、パーキンソン病）の症状を低減するための治療有効量（例えば、公知の評価方法を使用して決定される）で対象に（例えば、対象のCNSに）投与されてもよい。

【0291】

本発明のAAV粒子は、治療上有効な結果をもたらす任意の送達経路によって投与されてもよい。それらとしては、限定はされないが、経腸（腸の中）、胃腸、硬膜上（硬膜の中）、経口（口を介して）、経皮、大脳内（大脳の中）、脳室内（脳室の中）、皮膚上（皮膚への塗布）、皮内（皮膚それ自体の中）、皮下（皮膚の下）、鼻腔投与（鼻を通じて）、静脈内（静脈の中）、静脈内ボラス、静脈内点滴、動脈内（動脈の中）、筋肉内（筋肉の中）、心臓内（心臓の中）、骨内注入（骨髄の中）、髄腔内（脊柱管の中）、実質内（脳組織の中）、腹腔内（腹膜への注入または注射）、膀胱内注入、硝子体内（眼を通じて）、海綿体内注射（病的腔の中）、腔内（陰茎の基部の中）、腔内投与、子宮内、羊膜外投与、経皮（全身分布のためのインタクトな皮膚を通じた拡散）、経粘膜（粘膜を通じた拡散）、経腔、インサフレーション（鼻から吸い込む）、舌下、唇下、浣腸、点眼薬（結膜上）、または点耳薬で、耳介（耳内または耳を介して）、頬側（頬の方に向けて）、結膜、皮膚、歯（1本または複数の歯に対して）、電気浸透、子宮頸管内、副鼻腔内、気管内、体外、血液透析、浸潤、間質内、腹腔内、羊膜内、関節内、胆管内、気管支内、嚢内、軟骨内（軟骨の範囲内）、仙骨内（馬尾（*cauda equine*）の範囲内）、大槽内（大槽小脳延髄槽の範囲内）、角膜内（角膜の範囲内）、歯冠内、冠内（冠動脈の範囲内）、海綿体内（*intracorporus cavernosum*）（陰茎海綿体（*corpus cavernosa*）の可膨張性腔の範囲内）、椎間板内（椎間板の範囲内）、管内（腺管の範囲内）、十二指腸内（十二指腸の範囲内）、硬膜内（硬膜の範囲内または真下）、表皮内（表皮に対して）、食道内（食道に対して）、胃内（胃の範囲内）、歯肉内（歯肉の範囲内）、回腸内（小腸の遠位部分の範囲内）、病巣内（局所病変の範囲内、またはそこに直接導入される）、管腔内（管の管腔の範囲内）、リンパ内（リンパの範囲内）、髄内（骨の髄腔の範囲内）、髄膜内（髄膜の範囲内）、心筋内（心筋の範囲内）、眼内（眼の範囲内）、卵巣内（卵巣の範囲内）、心膜内（心膜の範囲内）、胸膜内（胸膜の範囲内）、前立腺内（前立腺の範囲内）、肺内（肺、またはその気管支の範囲内）、洞内（鼻洞または眼窩周囲洞の範囲内）、脊髓内（脊柱の範囲内）、滑液嚢内（関節の滑膜腔の範囲内）、腱内（腱の範囲内）、精巣内（精巣の範囲内）、髄腔内（脳脊髄軸の任意のレベルにおける脳脊髄液の範囲内）、胸腔内（胸郭の範囲内）、細管内（臓器の細管の範囲内）、腫瘍内（腫瘍の範囲内）、鼓室内（中耳（*aurus media*）の範囲内）、血管内（1つまたは複数の血管の範囲内）、脳室内（脳室の範囲内）、イオントフォoresis（電流を用いるもので、可溶性塩のイオンが体の組織に移動する）、灌注（開放創または体腔を浸すまたはフラッシュする）、喉頭（喉頭に対して直接）、経鼻胃（鼻を通じて胃の中に）、密封包帯療法（局所経路投与、これは次に包帯で覆われ、包帯がその範囲を閉塞する）、眼（外眼部に対して）、中咽頭（口および咽頭に対して直接）、非経口、経皮、関節周囲、硬膜外、神経周囲、歯周、直腸、呼吸器（局所または全身作用のため経口的または鼻腔的に吸入することにより気道の範囲内に）、球後（橋の後ろまたは眼球の後ろ）、軟部組織、くも膜下、結膜下、粘膜下、局所、経胎盤（胎盤を通じてまたは越えて）、経気管（気管の壁を通じて）、経鼓室（鼓室を越えてまたは通じて）、尿管（尿管に対して）、尿道（尿道に対して）、腔、仙骨ブロック、診断的、神経ブロック、胆管灌流、心灌流、フォトフェレーシスおよび脊髄が挙げられる。

【0292】

一部の実施形態において、組成物は、それらが血液脳関門、脈管障壁、または他の上皮性障壁を越えることを可能にするように投与されてもよい。本発明のAAV粒子は任意の好適な形態で、液体溶液または懸濁液、液体溶液または液体溶液中の懸濁液に好適な固体形態のいずれとして投与されてもよい。AAV粒子は、任意の適切なかつ薬学的に許容可能な賦形剤とともに製剤化されてもよい。

【0293】

10

20

30

40

50

一実施形態において、本発明の A A V 粒子は単一経路投与によって対象に送達されてもよい。

一実施形態において、本発明の A A V 粒子は多部位投与経路によって対象に送達されてもよい。対象には、2、3、4、5または5より多い部位に投与されてもよい。

【0294】

一実施形態において、対象には、本発明の A A V 粒子がボーラス注入を用いて投与されてもよい。

一実施形態において、対象には、本発明の A A V 粒子が、数分間、数時間または数日間の時間をかけた徐放送達を用いて投与されてもよい。注入速度は、対象、分布、製剤または別の送達パラメータに応じて変更されてもよい。

【0295】

一実施形態において、本発明の A A V 粒子は、筋肉内送達経路によって送達されてもよい。（例えば、米国特許第 6 5 0 6 3 7 9 号明細書を参照のこと。その内容は全体として参照により本明細書に援用される）。筋肉内投与の非限定的な例としては、静脈内注射または皮下注射が挙げられる。

【0296】

一実施形態において、本発明の A A V 粒子は、経口投与によって送達されてもよい。経口投与の非限定的な例としては、消化管投与および頬側投与が挙げられる。

一実施形態において、本発明の A A V 粒子は、眼内送達経路によって送達されてもよい。眼内投与の非限定的な例としては、硝子体内注射が挙げられる。

【0297】

一実施形態において、本発明の A A V 粒子は、鼻腔内送達経路によって送達されてもよい。鼻腔内送達の非限定的な例としては、点鼻液または鼻腔噴霧の投与が挙げられる。

一部の実施形態において、A A V 粒子は、末梢注射によって対象に投与されてもよい。末梢注射の非限定的な例としては、腹腔内、筋肉内、静脈内、結膜、または関節注射が挙げられる。当該技術分野では、A A V 粒子の末梢投与は、中枢神経系へと、例えば運動ニューロンへと輸送され得ることが開示された（例えば、米国特許出願公開第 2 0 1 0 0 2 4 0 7 3 9 号明細書；および同第 2 0 1 0 0 1 3 0 5 9 4 号明細書。これらの各々の内容は全体として参照により本明細書に援用される）。

【0298】

一実施形態において、A A V 粒子は、C S F 経路への注射によって送達されてもよい。C S F 経路への送達の非限定的な例としては、髄腔内および脳室内投与が挙げられる。

一実施形態において、A A V 粒子は、全身性送達によって送達されてもよい。非限定的な例として、全身性送達は、血管内投与によるものであってもよい。

【0299】

一実施形態において、本発明の A A V 粒子は、頭蓋内送達によって対象に投与されてもよい（例えば、米国特許第 8, 1 1 9, 6 1 1 号明細書を参照のこと。この内容は全体として参照により本明細書に援用される）。

【0300】

一部の実施形態において、本発明の A A V 粒子は、注射によって投与されてもよい。非限定的な例として、本発明の A A V 粒子は、注射によって対象に投与されてもよい。

一部の実施形態において、本発明の A A V 粒子は、筋肉注射によって投与されてもよい。非限定的な例として、本発明の A A V 粒子は、筋肉投与によって対象に投与されてもよい。

【0301】

一部の実施形態において、本発明の A A V 粒子は、筋肉内投与によって投与されてもよい。非限定的な例として、本発明の A A V 粒子は、筋肉内投与によって対象に投与されてもよい。

【0302】

一実施形態において、本発明の A A V 粒子は、対象に投与され、対象の筋肉に形質導入

10

20

30

40

50

一部の実施形態において、本発明のAAV粒子は、実質内注射によって投与されてもよい。非限定的な例として、本発明のAAV粒子は、実質内注投与によって対象に投与されてもよい。

一部の実施形態において、本発明の A A V 粒子は、静脈内投与によって投与されてもよい。非限定的な例として、本発明の A A V 粒子は、静脈内投与によって対象に投与されてもよい。

一部の実施形態において、本発明の A A V 粒子は、静脈内送達によって投与されてもよい。

一実施形態において、本発明のAAV粒子は、単一用量静脈内送達によって投与されてもよい。非限定的な例として、単一用量静脈内送達は、1回限りの治療であってもよい。中枢神経系の疾患（例えば、パーキンソン病）の状況では、単一用量静脈内送達は、中枢神経系症状（例えば、パーキンソン病）および／または関連症状を有する対象の持続的軽減を生じさせることができる。軽減は、限定ではないが、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59分間または59分間超など、何分間も継続してもよく；限定ではないが、1、2、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48時間、または48時間超など、何時間も継続してもよく；限定ではないが、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31日間、または31日間超など、何日間も継続してもよく；限定ではないが、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16週間、または16週間超など、何週間も継続してもよく；限定ではないが、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15年間、または15年間超など、何年間も継続してもよい。

一実施形態において、本発明の A A V 粒子は、D R G 侵害受容ニューロンへの静脈内送達によって投与されてもよい。

一実施形態において、本発明のAAV粒子は、DRG侵害受容ニューロンへの単一用量静脈内送達によって投与されてもよい。非限定的な例として、単一用量静脈内送達は、1回限りの治療であってもよい。中枢神経系の疾患（例えば、パーキンソン病）の状況では、単一用量静脈内送達は、中枢神経系の疾患（例えば、パーキンソン病）および／または関連症状を有する対象の持続的軽減を生じさせることができる。軽減は、限定ではないが、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59分間または59分間超など、何分間も継続してもよく；限定ではないが、1、2、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、4

2、43、44、45、46、47、48時間、または48時間超など、何時間も継続してもよく；限定ではないが、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31日間、または31日間超など、何日間も継続してもよく；限定ではないが、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16週間、または16週間超など、何週間も継続してもよく；限定ではないが、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24ヵ月間、または24ヵ月間超など、何ヵ月間も継続してもよく；限定ではないが、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15年間、または15年間超など、何年間も継続してもよい。

10

【0306】

一の実施形態において、本発明のAAV粒子は、髄腔内注射によって投与されてもよい。非限定的な例として、本発明のAAV粒子は、髄腔内注射によって投与されてもよい。

【0307】

一実施形態において、AAV粒子は、脊髄運動ニューロンおよび／またはアストロサイトに形質導入するために治療有効量で大槽に投与されてもよい。非限定的な例として、AAV粒子は、髄腔内投与されてもよい。

【0308】

一実施形態において、AAV粒子は、髄腔内注入を使用して、脊髄運動ニューロンおよび／またはアストロサイトに形質導入するために治療有効量で投与されてもよい。

一の実施形態において、本発明のAAV粒子は、単一用量髄腔内注射によって投与されてもよい。非限定的な例として、単一用量髄腔内注射は、1回限りの治療であってもよい。中枢神経系の疾患（例えば、パーキンソン病）の状況では、単一用量髄腔内注射は、中枢神経系の疾患（例えば、パーキンソン病）および／または関連症状を有する対象の持久的軽減を生じさせることができる。軽減は、限定ではないが、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59分間または59分間超など、何分間も継続してもよく；限定ではないが、1、2、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48時間、または48時間超など、何時間も継続してもよく；限定ではないが、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31日間、または31日間超など、何日間も継続してもよく；限定ではないが、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16週間、または16週間超など、何週間も継続してもよく；限定ではないが、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24ヵ月間、または24ヵ月間超など、何ヵ月間も継続してもよく；限定ではないが、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15年間、または15年間超など、何年間も継続してもよい。

20

30

40

【0309】

一の実施形態において、本発明のAAV粒子は、DRG侵害受容ニューロンへの髄腔内注射によって投与されてもよい。

一の実施形態において、本発明のAAV粒子は、DRG侵害受容ニューロンへの単一用量髄腔内注射によって投与されてもよい。非限定的な例として、単一用量髄腔内注射は

50

、1回限りの治療であってもよい。中枢神経系の疾患（例えば、パーキンソン病）の状況では、単一用量髄腔内注射は、中枢神経系の疾患（例えば、パーキンソン病）および／または関連症状を有する対象の持続的軽減を生じさせることができる。軽減は、限定ではないが、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59分間または59分間超など、何分間も継続してもよく；限定ではないが、1、2、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48時間、または48時間超など、何時間も継続してもよく；限定ではないが、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31日間、または31日間超など、何日間も継続してもよく；限定ではないが、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16週間、または16週間超など、何週間も継続してもよく；限定ではないが、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16ヵ月間、または24ヵ月間超など、何ヵ月間も継続してもよく；限定ではないが、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15年間、または15年間超など、何年間も継続してもよい。

【0310】

一実施形態において、本明細書に記載されるAAV粒子は、C1における髄腔内（IT）注入によって投与される。注入は、1、2、3、4、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15時間または15時間超であってもよい。

【0311】

一実施形態において、本発明のAAV粒子は、実質内注射によって投与されてもよい。非限定的な例として、本発明のAAV粒子は、実質内注射によって対象に投与されてもよい。

【0312】

一実施形態において、AAV粒子は、脊髄運動ニューロンおよび／またはアストロサイトに形質導入するために治療有効量で大槽に投与されてもよい。非限定的な例として、AAV粒子は、実質内注射によって投与されてもよい。

【0313】

一実施形態において、本発明のAAV粒子は、実質内注射および髄腔内注射によって投与されてもよい。非限定的な例として、本発明のAAV粒子は、実質内注射および髄腔内注射によって投与されてもよい。

【0314】

一実施形態において、本発明のAAV粒子は、皮下注射によって投与されてもよい。非限定的な例として、AAV粒子は、一実施形態において、本発明のAAV粒子は、皮下注射によって対象に投与されてもよい。

【0315】

一実施形態において、本発明のAAV粒子は、局所的に投与されてもよい。非限定的な例として、本発明のAAV粒子は、局所的に対象に投与されてもよい。

一実施形態において、AAV粒子は、脳内への直接注射によって送達されてもよい。非限定的な例として、脳送達は、線条体内投与によるものであってもよい。

【0316】

一実施形態において、本発明のAAV粒子は、線条体内注射によって投与されてもよい。

10

20

30

40

50

一実施形態において、本発明のAAV粒子は、線条体内注射および本明細書に記載される別の投与経路によって投与されてもよい。

【0317】

一実施形態において、AAV粒子は、2つ以上の投与経路によって送達されてもよい。組合せ投与の非限定的な例として、AAV粒子は、髄腔内および脳室内投与によって、または静脈内および実質内投与によって送達されてもよい。

【0318】

一実施形態において、AAV粒子は、中枢神経系の疾患（例えば、パーキンソン病）を有する対象の機能および／または生存を改善するために治療有効量でCNSに投与されてもよい。非限定的な例として、ベクターは、線条体内への直接注入によって投与されてもよい。

10

【0319】

AAV粒子は、「治療有効」量で、すなわち、疾患に関連する少なくとも1つの症状を軽減および／もしくは予防するのに十分な、または対象の状態の改善をもたらすのに十分な量で投与されてもよい。

【0320】

一実施形態において、多部位送達のために、脊柱の2つ以上の部位にカテーテルが留置されてもよい。AAV粒子は、連続および／またはボラス注入で送達されてもよい。各送達部位は異なる投薬レジメンであってもよく、または同じ投薬レジメンを各送達部位に使用してもよい。非限定的な例として、送達部位は、頸部領域および腰部領域にあってもよい。別の非限定的な例として、送達部位は、頸部領域にあってもよい。別の非限定的な例として、送達部位は、腰部領域にあってもよい。

20

【0321】

一実施形態では、対象は、本明細書に記載されるAAV粒子を送達する前に、脊柱の解剖学的特徴および病理学的特徴について分析されてもよい。非限定的な例として、脊柱側弯症を有する対象は、脊柱側弯症を有していない対象と比較して、異なる投薬レジメンおよび／またはカテーテル留置を有してもよい。

【0322】

一実施形態において、AAV粒子送達中の対象の脊柱の向きは、地面に対して垂直であってもよい。

30

別の実施形態において、AAV粒子送達中の対象の脊柱の向きは、地面に対して水平であってもよい。

【0323】

一実施形態において、対象の脊柱は、AAV粒子送達中、地面に対して傾いていてもよい。地面に対する対象の脊柱の角度は、少なくとも10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150または180度であってもよい。

【0324】

一実施形態において、送達方法および継続期間は、脊髄での幅広い形質導入を提供するように選択される。非限定的な例として、脊髄の吻側－尾側の長さに沿って幅広い形質導入を提供するために、髄腔内送達が使用される。別の非限定的な例として、多部位注入は、脊髄の吻側－尾側の長さに沿ってより均一な形質導入を提供する。更に別の非限定的な例として、長期注入は、脊髄の吻側－尾側の長さに沿ってより均一な形質導入を提供する。

40

【0325】

一実施形態において、投与は、被殻への後側（例えば、頭部の裏側）外科手術送達手法によって生じる。非限定的な例として、後側送達での平均被殻網羅範囲は50%であり、外科手術時間は10時間未満である。

【0326】

一実施形態において、投与は、被殻への経前頭部（例えば、頭部の上部）外科手術送達

50

手法によって生じる。非限定的な例として、後側送達での平均被殻網羅範囲は50%未満であり、外科手術時間は10時間を超える。

【0327】

非経口および注射可能投与

一部の実施形態において、本発明の医薬組成物、AAV粒子は、非経口投与されてもよい。経口および非経口投与用の液体剤形としては、限定ではないが、薬学的に許容されるエマルジョン、マイクロエマルジョン、液剤、懸濁剤、シロップ剤、および／またはエリキシル剤が挙げられる。液体剤形は、活性成分に加えて、例えば、水または他の溶媒などの当該技術分野で一般的に使用される不活性希釈剤、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に、綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚油、オリーブ油、ヒマシ油、およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、およびソルビタンの脂肪酸エステル、およびそれらの混合物などの可溶化剤および乳化剤を含み得る。経口組成物は、不活性希釈剤の他に、湿潤剤、乳化および懸濁化剤、甘味料、香味料、および／または香料剤などのアジュバントを含むことができる。非経口投与の特定の実施形態において、組成物は、CREMOPHOR（登録商標）、アルコール、油、変性油、グリコール、ポリソルベート、シクロデキストリン、ポリマー、および／またはそれらの組合せなどの可溶化剤と混合される。他の実施形態において、ヒドロキシプロピルセルロースなどの界面活性剤が含まれる。

【0328】

注射可能調製物、例えば無菌注射可能水性または油性懸濁剤は、公知の技術に従って好適な分散剤、湿潤剤、および／または懸濁化剤を使用して製剤化することができる。無菌注射可能調製物は、無毒性で非経口的に許容される希釈剤および／または溶媒、例えば1,3-ブタンジオール中の無菌注射可能液剤、懸濁剤、および／またはエマルジョンであってもよい。用いることができる許容される媒体および溶媒の中には、水、リンゲル溶液、U.S.P.、および等張食塩溶液がある。無菌固定油が、溶媒または懸濁化媒体として従来用いられる。この目的のために、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含む任意の非刺激性固定油を用いることができる。オレイン酸などの脂肪酸を、注射剤の調製に使用することができる。

【0329】

注射可能製剤は、例えば、細菌保持フィルターによるろ過によって、および／または使用前に滅菌水もしくは他の無菌注射可能媒体に溶解または分散することができる無菌固形組成物の形態の滅菌剤を組み込むことによって、滅菌することができる。

【0330】

活性成分の効果を延長させるために、皮下または筋肉内注射からの活性成分の吸収を遅延させることが望ましいことが多い。これは、不良な水溶解度を有する結晶性または非晶性物質の液体懸濁剤の使用によって達成されてもよい。活性成分の吸収速度は、ひいては結晶サイズおよび結晶性形態に依存し得る溶解速度に依存する。あるいは、非経口投与される薬物形態の遅延吸収は、薬物を油媒体に溶解または懸濁することによって達成される。注射可能デポー形態は、ポリラクチド-ポリグリコリドなどの生分解性ポリマーに薬物のマイクロ封入マトリックスを形成することにより製作される。薬物のポリマーに対する比および用いられる特定のポリマーの性質に応じて、薬物放出速度を制御することができる。他の生分解性ポリマーの例としては、ポリ（オルトエステル）およびポリ（無水物）が挙げられる。デポー注射可能製剤は、薬物を、体内組織と適合性であるリポソームまたはマイクロエマルジョンに捕捉することによって調製される。

【0331】

デポー投与

本明細書に記載されるように、一部の実施形態において、本発明の医薬組成物、AAV粒子は、持続放出のためにデポーで製剤化される。一般に、特定の臓器または組織（「標

的組織」)が投与の標的とされる。

【0332】

本発明の一部の態様において、本発明の医薬組成物、AAV粒子は、標的組織内にまたは近傍に空間的に保持される。標的組織(1つ以上の標的細胞を含む)を、医薬組成物、AAV粒子と、それらが標的組織に実質的に保持される、つまり、組成物の少なくとも10、20、30、40、50、60、70、80、85、90、95、96、97、98、99、99.9、99.99%、または99.99%超が、標的組織に保持されるような条件下で接触させることによって、医薬組成物、AAV粒子を哺乳類対象の標的組織に提供するための方法が提供される。有利には、保持は、1つ以上の標的細胞に進入する医薬組成物、AAV粒子の量を測定することによって決定される。例えば、対象に投与された医薬組成物、AAV粒子の少なくとも1%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、99.9%、99.99%または99.99%超が、投与後の期間に細胞内に存在する、例えば哺乳類対象への筋肉内注射は、本発明の医薬組成物、AAV粒子および1つ以上のトランスフェクション試薬を含む水性組成物を使用して実施してもよく、保持は、筋肉細胞に存在する医薬組成物、AAV粒子の量を測定することによって決定される。

10

【0333】

本発明の特定の態様は、標的組織(1つ以上の標的細胞を含む)を、医薬組成物、AAV粒子と、それらがかかる標的組織に実質的に保持されるような条件下で接触させることによって、本発明の医薬組成物、AAV粒子を哺乳類対象の標的組織に提供するための方法を対象とする。医薬組成物、AAV粒子は、目的の効果が少なくとも1つの標的細胞で生じるのに十分な活性成分を含む。一部の実施形態において、医薬組成物、AAV粒子は、一般に、1つ以上の細胞透過剤を含むが、薬学的に許容される担体を有するまたは有しない「ネイキッド」製剤(細胞透過剤または他の薬剤を有しないなど)も企図される。

20

【0334】

中枢神経系への送達

一実施形態において、AAV粒子を含む医薬組成物の、中枢神経系(例えば、実質)の細胞への送達は、最大で1mLの注入を含む。一実施形態において、AAV粒子を含む医薬組成物の、中枢神経系(例えば、実質)の細胞への送達は、0.001、0.002、0.003、0.004、0.005、0.010、0.015、0.020、0.025、0.030、0.040、0.050、0.060、0.070、0.080、0.090、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、または0.9mLの注入を含み得る。

30

【0335】

一実施形態において、AAV粒子を含む医薬組成物の、中枢神経系(例えば、実質)の細胞への送達は、約1mL~約120mLの注入を含む。一実施形態において、AAV粒子を含む医薬組成物の、中枢神経系(例えば、実質)の細胞への送達は、0.1、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、または120mLの注入を含み得る。一実施形態において、中枢神経系(例えば、実質)の細胞へのAAV粒子の送達は、少なくとも3mLの注入を含む。一実施形態において、中枢神経系(例えば、実質)の細胞へのAAV粒子の送達は、3mLの注入からなる。

40

50

一実施形態において、中枢神経系（例えば、実質）の細胞へのAAV粒子の送達は、少なくとも10mLの注入を含む。一実施形態において、中枢神経系（例えば、実質）の細胞へのAAV粒子の送達は、10mLの注入からなる。

【0336】

一実施形態において、対象の中枢神経系（例えば、実質）の細胞へと送達されるAAV粒子を含む医薬組成物の容積は、50ul、100ul、200ul、300ul、400ul、500ul、600ul、700ul、800ul、900ul、1000ul、1100ul、1200ul、1300ul、1400ul、1500ul、1600ul、1700ul、1800ul、1900ul、2000ulまたは2000ul超である。

10

【0337】

一実施形態において、対象脳の両半球の領域へと送達されるAAV粒子を含む医薬組成物の容積は、50ul、100ul、200ul、300ul、400ul、500ul、600ul、700ul、800ul、900ul、1000ul、1100ul、1200ul、1300ul、1400ul、1500ul、1600ul、1700ul、1800ul、1900ul、2000ulまたは2000ul超である。非限定的な例として、両半球の領域に送達される容積は、200ulである。別の非限定的な例として、両半球の領域に送達される容積は、900ulである。更に別の非限定的な例として、両半球の領域に送達される容積は、1800ulである。

【0338】

一実施形態において、対象脳の両半球の被殻へと送達されるAAV粒子を含む医薬組成物の容積は、50ul、100ul、200ul、300ul、400ul、500ul、600ul、700ul、800ul、900ul、1000ul、1100ul、1200ul、1300ul、1400ul、1500ul、1600ul、1700ul、1800ul、1900ul、2000ulまたは2000ul超である。非限定的な例として、両半球の被殻に送達される容積は、100ulである。別の非限定的な例として、両半球の被殻に送達される容積は、200ulである。非限定的な例として、両半球の被殻に送達される容積は、300ulである。別の非限定的な例として、両半球の被殻に送達される容積は、450ulである。別の非限定的な例として、両半球の被殻に送達される容積は、900ulである。更に別の非限定的な例として、両半球の被殻に送達される容積は、1800ulである。

20

30

【0339】

一実施形態において、対象に送達されるAAV粒子を含む医薬組成物の容積は、各被殻に対して900ulである。

一実施形態において、対象に送達されるAAV粒子を含む医薬組成物の容積は、各被殻に対して450ulである。

【0340】

一実施形態において、対象に送達される総容積は、1つ以上の投与部位、例えば1、2、3、4、5または5つよりも多くの部位間で分割され得る。非限定的な例として、総容積は、左被殻および右被殻への投与間で分割される。別の非限定的な例として、総容積は、左被殻および右被殻の各々への2つの投与部位間で分割される。

40

【0341】

一実施形態において、AAV粒子を含む医薬組成物は、有窓針を使用して投与される。有窓針の非限定的な例は、米国特許第8,333,734号明細書、同第7,135,010号明細書、同第7,575,572号明細書、同第7,699,852号明細書、同第4,411,657号明細書、同第6,890,319号明細書、同第6,613,026号明細書、同第6,726,659号明細書、同第6,565,572号明細書、同第6,520,949号明細書、同第6,382,212号明細書、同第5,848,996号明細書、同第5,759,179号明細書、同第5,674,267号明細書、同第5,588,960号明細書、同第5,484,401号明細書、同第5,199,4

50

41号明細書、同第5, 012, 818号明細書、同第4, 474, 569号明細書、同第3, 766, 907号明細書、同第3, 552, 394号明細書に記載されている。これらの各々の内容は全体として参照により本明細書に援用される。

【0342】

一実施形態において、組成物は、本明細書に記載される少なくとも1つのペイロードを含み、ペイロードは、AAV粒子にパッケージングされたウイルスゲノムの成分である。組成物中の、ペイロードを含むAAV粒子のペイロードを有しないAAV粒子（本明細書では空カプシドとも呼ばれる）に対するパーセント（%）比は、0:100、1:99、0:90、15:85、25:75、30:70、50:50、70:30、85:15、90:10、99:1または100:0であってもよい。非限定的な例として、ペイロードを含むAAV粒子の空カプシドに対するパーセント比は、50:50である。別の非限定的な例として、ペイロードを含むAAV粒子の空カプシドに対するパーセント比は、70:30である。別の非限定的な例として、ペイロードを含むAAV粒子の空カプシドに対するパーセント比は、85:15である。別の非限定的な例として、ペイロードを含むAAV粒子の空カプシドに対するパーセント比は、100:0である。

【0343】

一実施形態において、本明細書に記載される組成物は、少なくとも1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、51、52、53、54、55、60、65、70、75、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99または99%超の、ペイロードを含むAAV粒子を含む。非限定的な例として、組成物は、少なくとも50%の、ペイロードを含むAAV粒子を含む。別の非限定的な例として、組成物は、少なくとも52%の、ペイロードを含むAAV粒子を含む。別の非限定的な例として、組成物は、少なくとも58%の、ペイロードを含むAAV粒子を含む。別の非限定的な例として、組成物は、少なくとも70%の、ペイロードを含むAAV粒子を含む。別の非限定的な例として、組成物は、少なくとも83%の、ペイロードを含むAAV粒子を含む。別の非限定的な例として、組成物は、少なくとも85%の、ペイロードを含むAAV粒子を含む。別の非限定的な例として、組成物は、少なくとも99%の、ペイロードを含むAAV粒子を含む。別の非限定的な例として、組成物は、100%の、ペイロードを含むAAV粒子を含む。

【0344】

一実施形態において、本明細書に記載される組成物は、1~10%、10~20%、30~40%、50~60%、50~70%、50~80%、50~90%、50~99%、50~100%、60~70%、60~80%、60~90%、60~99%、60~100%、70~80%、70~90%、70~99%、70~100%、80~85%、80~90%、80~95%、80~99%、80~100%、90~95%、90~99%、または90~100%の、ペイロードを含むAAV粒子を含む。非限定的な例として、本明細書に記載される組成物は、50~100%の、ペイロードを含むAAV粒子を含む。別の非限定的な例として、本明細書に記載される組成物は、50~60%の、ペイロードを含むAAV粒子を含む。別の非限定的な例として、本明細書に記載される組成物は、80~99%の、ペイロードを含むAAV粒子を含む。別の非限定的な例として、本明細書に記載される組成物は、80~90%の、ペイロードを含むAAV粒子を含む。非限定的な例として、本明細書に記載される組成物は、80~95%の、ペイロードを含むAAV粒子を含む。非限定的な例として、本明細書に記載される組成物は、80~85%の、ペイロードを含むAAV粒子を含む。

【0345】

一実施形態において、本明細書に記載される組成物は、1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、51、52、53、54、55、60、65、70、75、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99または100%未満の空粒子を含む。非限定的な例として、組成物は、50%未満の空粒子を含む。非限定的な例として、組成

物は、45%未満の空粒子を含む。非限定的な例として、組成物は、40%未満の空粒子を含む。非限定的な例として、組成物は、35%未満の空粒子を含む。非限定的な例として、組成物は、30%未満の空粒子を含む。非限定的な例として、組成物は、25%未満の空粒子を含む。非限定的な例として、組成物は、20%未満の空粒子を含む。非限定的な例として、組成物は、15%未満の空粒子を含む。非限定的な例として、組成物は、10%未満の空粒子を含む。非限定的な例として、組成物は、5%未満の空粒子を含む。非限定的な例として、組成物は、1%未満の空粒子を含む。

【0346】

本明細書に記載される組成物は、1~10%、10~20%、30~40%、50~60%、50~70%、50~80%、50~90%、50~99%、50~100%、60~70%、60~80%、60~90%、60~99%、60~100%、70~80%、70~90%、70~99%、70~100%、80~85%、80~90%、80~95%、80~99%、80~100%、90~95%、90~99%、または90~100%の空粒子を含む。非限定的な例として、本明細書に記載される組成物は、30~40%の空粒子を含む。別の非限定的な例として、本明細書に記載される組成物は、30~50%の空粒子を含む。別の非限定的な例として、本明細書に記載される組成物は、30~60%の空粒子を含む。別の非限定的な例として、本明細書に記載される組成物は、30~70%の空粒子を含む。非限定的な例として、本明細書に記載される組成物は、30~80%の空粒子を含む。非限定的な例として、本明細書に記載される組成物は、30~90%の空粒子を含む。

【0347】

一実施形態において、対象の区域の実質における分布容積の、対象の区域の注入容積に対する比は、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4.0、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0または6.0超であってもよい。非限定的な例として、実質における分布容積の注入容積に対する比は、尾状核では1.6だった。非限定的な例として、実質における分布容積の注入容積に対する比は、被殻では3.1だった。非限定的な例として、被殻におけるAAV粒子の分布は、注入された容積の2~3倍であってもよい。

【0348】

一実施形態において、投与の用量、経路の有効性および／または投与の容積は、限定ではないが、pET画像法、L-DOPA負荷試験などの、本明細書に記載される種々の方法を使用して評価され得る（例えば、フォーサイス（Forsayeth）ら、2006年、モレキュラー・セラピー（Mol. Ther.）、14巻（4号）：p. 571~577）、UPDRSスコアおよび患者日記（patient diary）（例えば、ハウザー日記（Hauser diary））を参照）。非限定的な例として、対象は、AAV粒子を含む医薬組成物の投与後に、減少したジスキネジアまたは減少したジスキネジアの期間を有し得る。別の非限定的な例として、対象は、運動制限およびジスキネジアを含むパーキンソン病関連症状の減少を有し得る。更に別の非限定的な例として、対象は、オフタイムおよび運動機能変動（off time and motor fluctuations）の改善を示し得る。改善は、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%または90%超であってもよい。改善は、何分間も（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55または55超）、何時間も（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23または24超）、何日間も（例えば、1、2、3、4、5、6ま

たは7超)、何週間も(1、2、3、4、5、6、7または7超)、何ヵ月間も(1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11または11超)または何年間も(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9または9超)継続し得る。

【0349】

一実施形態において、本明細書に記載されるAAV粒子を投与する対象の選択および／または用量、投与経路および／または投与ボリュームの有効性が、ウィルヒョウ・ロバン腔としても知られる血管周囲腔(PVS: perivascular spaces)のイメージングを用いて判定されてもよい。PVSは、細動脈および細静脈が脳実質を穿通することに伴いそれらの周囲に存在し、脳脊髄液(CSF)／間質液で満たされている。PVSは中脳、BG、および半卵円中心によく見られる。理論によって拘束されることを望むものではないが、PVSは代謝産物の正常なクリアランスにおいて役割を果たし得るとともに、認知の悪化およびパーキンソン病を含めた幾つかの病態と関連付けられている。PVSは通常は正常なサイズであるが、幾つもの病態で拡大し得る。ポッター(Potter)ら(セブレロバスキュラー・ディジーズ(Cerebrovasc Dis.))、2015年1月、第39巻、第4号、p. 224~231; これらの内容は本明細書において全体として参照により援用される)は評価方法を開発し、そこでポッター(Potter)らはあらゆるPVSを調べ、基底核、半卵円中心および中脳PVSを評価した。この著者らは、マック(Mac)およびルリッチ(Lullich)ら(ジャーナル・オブ・ニューロロジー・ニューロサージェリー・アンド・サイキアトリー(J Neuro l Neurosurg Psychiatry))、2004年11月、第75巻、第11号、p. 1519~23; これらの内容は本明細書において全体として参照により援用される)によって使用されるPVSの頻度および範囲を使用しており、ポッター(Potter)らは基底核および半卵円中心PVSに5段階評点を与え: 0(無し)、1(1~10)、2(11~20)、3(21~40)および4(>40)および中脳PVSに2段階評点を与えた: 0(目視不能)または1(目視可能)。ポッター(Potter)らによる評価方式のユーザガイドは、www.sbirrc.ed.ac.uk/documents/epvs-rating-scale-user-guide.pdfを参照することができる。

【0350】

一実施形態において、本明細書に記載されるAAV粒子を投与するための対象の選択および／または投与の用量、経路の有効性および／または投与の容積は、限定ではないが[¹⁸F]FDOPAなどの神経画像バイオマーカーの陽電子放射断層撮影(pET)測定を使用して評価され得る。[¹⁸F]FDOPAなどの神経画像バイオマーカーを使用して、罹患個体を同定することができ、および／または臨床所見の発症前に黒質線条体欠損を検出することができる。更に、pETに基づく基準を使用して、対象を、それらの黒質線条体ニューロン完全性(例えば、異常な、正常な、不確定な黒質線条体ニューロン完全性)に基づいて分類することができる(ラチェット(Rachette)ら、アメリカン・ジャーナル・オブ・メディカル・ジェネティクス・パートB ニューロサイカイアトリック・ジェネティクス(Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.))2006年4月5日; 141B巻(3号): p. 245~249。この内容は本明細書において全体として参照により援用される)。

【0351】

一実施形態において、本明細書に記載されるAAV粒子の用量を投与することができる対象は、進行PDを有してもよく、レボドーパ療法に依然として応答性であってもよいが、対象は、医学的に難治性の運動合併症(例えば、薬物治療の調整および最適化にも関わらず、レボドーパおよび他のドーパミン作用性療法中に生じる重度の運動機能変動および／またはジスキネジア)も経験する。対象は、当該技術分野で公知の方法によって決定され得る神経外科手技を受ける程度に十分に健康であってもよい。非限定的な例として、対象は、深部脳刺激(DBS)の選択基準を満たし得る。対象は、特発性PDを有してもよく、69歳よりも若年であってもよく、レボドーパに対する顕著な応答を有してもよく、

薬物治療難治性症状（例えば、運動機能変動および／またはジスキネジア）を有してもよく、および／または認知機能障害をほとんどもしくは全く有していなくともよい。

【0352】

一実施形態において、本明細書に記載されるAAV粒子の用量を投与することができる対象は、認知症または認知障害もまた被っていてもよい。

一実施形態において、本明細書に記載されるAAV粒子の用量を投与することができる対象は、以前に同じまたは類似の療法剤で治療されていてもよい。別の実施形態において、対象は、パーキンソン病の症状を低減することが示されている療法剤で治療されていてもよい。

【0353】

一実施形態において、本明細書に記載されるAAV粒子の用量を投与することができる対象は、標準医学療法から適切な利益を導き出すことに失敗していてもよい。非限定的な例として、対象は、治療に応答していなくともよい。別の非限定的な例として、対象は、治療にも関わらず後遺能力障害を有してもよい。

【0354】

一実施形態において、本明細書に記載されるAAV粒子の用量を投与することができる対象は、用量の有効性を決定するために神経伝達物質被検物質のレベルを評価するための試験を受けてもよい。非限定的な例として、CSF神経伝達物質、血漿AADC活性および／または尿VLAを分析してもよい。

【0355】

一実施形態において、本明細書に記載されるAAV粒子の用量を投与することができる対象は、治療の経過中に対象の進行をモニターするために録画または記録されてもよい。

被殻への送達

一実施形態において、AAV粒子は、右被殻および／または左被殻に投与されてもよい。投与は、限定ではないが、2つの部位、3つの部位、4つの部位または4つよりも多くの部位など、被殻の1つ以上の部位であってもよい。非限定的な例として、AAV粒子は、左被殻の2つの部位および右被殻の2つの部位へと送達される。

【0356】

一実施形態において、対象へのAAV粒子の製剤の投与は、対象の被殻（例えば、左および／または右被殻）の網羅範囲を提供する。一態様において、AAV粒子の投与は、少なくとも8%、9%、10%、13%、14%、15%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%または95%超を、対象の左および／または右被殻に提供することができる。非限定的な例として、網羅範囲は少なくとも20%である。非限定的な例として、網羅範囲は少なくとも40%である。別の態様において、AAV粒子の投与は、対象の左および／または右被殻の表面積の少なくとも8%、9%、10%、13%、14%、15%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%または95%超の網羅範囲を提供することができる。非限定的な例として、総網羅範囲は、少なくとも20%である。非限定的な例として、総網羅範囲は、少なくとも40%である。更に別の態様において、AAV粒子の投与は、対象の左および／もしくは右被殻に対してまたは対象の左および／もしくは右被殻の総表面積に対して、10~40%、20~40%、20~30%、20~35%、20~50%、30~40%、35~40%、30~60%、40~70%、50~80%または60~90%の網羅範囲を提供する。

10

20

30

40

50

【0357】

一実施形態において、対象へのAAV粒子の製剤の投与は、対象の後側被殻（例えば、左および／または右後側被殻）の網羅範囲を提供する。一態様において、AAV粒子の投与は、少なくとも10%、15%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%または95%超を、対象の左および／または右後側被殻に提供することができる。非限定的な例として、網羅範囲は、少なくとも20%である。非限定的な例として、網羅範囲は、少なくとも40%である。別の態様において、AAV粒子の投与は、対象の左および／または右後側被殻の表面積の少なくとも10%、15%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%または95%超の網羅範囲を提供することができる。非限定的な例として、総網羅範囲は、少なくとも20%である。非限定的な例として、総網羅範囲は、少なくとも40%である。更に別の態様において、AAV粒子の投与は、対象の左および／もしくは右後側被殻に対して、または対象の左および／もしくは右後側被殻の総表面積に対して、10～40%、20～50%、30～60%、40～70%、50～80%または60～90%の網羅範囲を提供する。

10

20

【0358】

一実施形態において、本明細書に記載されるAAV粒子は、急性両側性カテーテル留置を使用して、各被殻内へと投与されてもよい。留置は、当該技術分野で公知のまたは本明細書に記載される磁気共鳴画像法（MRI）誘導定位神経外科技法（magnetic resonance image（MRI）-guided stereotactic neurosurgical techniques）を使用してもよい。加えて、限定ではないが、ガドリニウムに基づく造影剤（例えば、PROHANCE（登録商標））などの造影剤を製剤に使用して、製剤の分布をモニターおよび確認してもよい。

30

【0359】

一実施形態において、対象には、被殻（例えば、後交連被殻）内への両側性定位CED支援工程注入（bilateral stereotactic CED-assisted step infusion）でAAV粒子が投与されてもよい。

【0360】

一実施形態において、対象には、1被殻当たり900ulの容積中 4.5×10^{12} ベクターゲノムの用量で、本発明のAAV粒子が投与されてもよい。

一実施形態において、対象には、1被殻当たり900ulの容積中 1.5×10^{12} ベクターゲノムの用量で、本発明のAAV粒子が投与されてもよい。

【0361】

一実施形態において、対象には、1被殻当たり450ulの容積中 7.5×10^{11} ベクターゲノムの用量で、本発明のAAV粒子が投与されてもよい。

40

一実施形態において、対象には、後側（すなわち、頭部の裏側）外科手術送達手法を使用して、少なくとも1つの被殻内への両側性外科手術注入により、AAV粒子が投与されてもよい。後側両側性外科手術注入の回数は、限定ではないが、1回の注入、2回の注入、3回の注入、4回の注入または4回よりも多くの注入など、1回以上であってもよい。非限定的な例として、AAV粒子は、1回の後側両側性外科手術注入により左被殻に送達される。非限定的な例として、AAV粒子は、1回の後側両側性外科手術注入により右被殻に送達される。非限定的な例として、AAV粒子は、2回の後側両側性外科手術注入により左被殻に送達される。非限定的な例として、AAV粒子は、2回の後側両側性外科手

50

術注入により右被殻に送達される。非限定的な例として、A A V粒子は、2回の後側両側性外科手術注入により右および左被殻に送達される。非限定的な例として、A A V粒子は、3回の後側両側性外科手術注入により左被殻に送達される。非限定的な例として、A A V粒子は、3回の後側両側性外科手術注入により右被殻に送達される。非限定的な例として、A A V粒子は、3回の後側両側性外科手術注入により右および左被殻に送達される。非限定的な例として、A A V粒子は、4回の後側両側性外科手術注入により左被殻に送達される。非限定的な例として、A A V粒子は、4回の後側両側性外科手術注入により右被殻に送達される。非限定的な例として、A A V粒子は、4回の後側両側性外科手術注入により右および左被殻に送達される。

【0362】

一実施形態において、対象には、経前頭部（すなわち、頭部の上部）外科手術送達手法を使用して、少なくとも1つの被殻内への両側性外科手術注入により、A A V粒子が投与されてもよい。両側性外科手術注入の回数は、限定ではないが、2回の注入、3回の注入、4回の注入または4回よりも多くの注入など、2回以上であってもよい。非限定的な例として、A A V粒子は、2回の後側両側性外科手術注入により左被殻に送達される。非限定的な例として、A A V粒子は、2回の後側両側性外科手術注入により右被殻に送達される。非限定的な例として、A A V粒子は、2回の後側両側性外科手術注入により左および右被殻に送達される。

【0363】

S N p c、V T AまたはS T Nへの送達

一実施形態において、対象には、両側性注入により黒質緻密部（S N p c）および腹側被蓋野（V T A）に、またはその代わりに線条体内に（尾状核および被殻内に）、または視床下核（S T N）内に安全に送達される本発明のA A V粒子が投与されてもよい。

【0364】

送達、用量およびレジメン

本発明は、本発明に係るA A V粒子を、それを必要とする対象に投与する方法を提供する。本発明の医薬用、診断用、または予防用A A V粒子および組成物は、疾患、障害および／または状態を予防、治療、管理、または診断するために効果的な任意の投与量および任意の投与経路を使用して投与され得る。必要となる正確な量は、対象の種、年齢、および全身状態、疾患の重症度、詳細な組成物、その投与様式、その活性様式などに応じて対象毎に異なることになる。対象は、ヒト、哺乳類、または動物であってもよい。本発明に係る組成物は、典型的には、投与の簡便性および投薬量の均一性のため、単位剤形に製剤化される。しかしながら、本発明の組成物の1日の総使用量は主治医が妥当な医学的判断の範囲内で決定し得ることは理解されるであろう。任意の特定の個体のための具体的な治療有効用量レベル、予防有効用量レベル、または適切な診断用量レベルは、治療下の障害および障害の重症度；用いられる具体的なペイロードの活性；用いられる具体的な組成物；患者の年齢、体重、全般的な健康、性別および食事；用いられる具体的なA A V粒子の投与時間、投与経路、および排泄速度；治療継続期間；用いられる具体的なA A V粒子と併用してまたは同時に使用される薬物；および医学分野で周知の同様の要因を含めた種々の要因に依存することになる。

【0365】

一実施形態において、本発明のA A V粒子の送達は、A A V粒子の送達の結果として、最小限の重篤有害事象（S A E）をもたらす。

一実施形態において、A A V粒子は、複数用量レジメンで送達されてもよい。複数用量レジメンは、2、3、4、5、6、7、8、9、10回または10回よりも多くの用量であってもよい。

【0366】

一実施形態において、A A V粒子は、多部位投与経路によって対象に送達されてもよい。対象には、2、3、4、5または5つよりも多い部位にA A V粒子が投与されてもよい。

。

【0367】

投薬量レベル

特定の実施形態において、本発明に係るAAV粒子医薬組成物は、1日当たり対象体重の約0.0001mg/kgから約100mg/kgまで、約0.001mg/kgから約0.05mg/kgまで、約0.005mg/kgから約0.05mg/kgまで、約0.001mg/kgから約0.005mg/kgまで、約0.05mg/kgから約0.5mg/kgまで、約0.01mg/kgから約50mg/kgまで、約0.1mg/kgから約40mg/kgまで、約0.5mg/kgから約30mg/kgまで、約0.01mg/kgから約10mg/kgまで、約0.1mg/kgから約10mg/kg、または約1mg/kgから約25mg/kgまでを1日1回以上送達して、所望の治療効果、診断効果、または予防効果を得るのに十分な投薬量レベルで投与されてもよい。上記の投薬濃度は、vgに、または1kg当たりのウイルスゲノムに、または当業者によって投与される総ウイルスゲノムへと変換され得ることが理解されるだろう。

10

【0368】

特定の実施形態において、本開示に係るAAV粒子医薬組成物は、約10～約600μl/部位、50～約500μl/部位、100～約400μl/部位、120～約300μl/部位、140～約200μl/部位、約160μl/部位で投与されてもよい。非限定的な例として、AAV粒子は、50μl/部位および/または150μl/部位で投与されてもよい。

20

【0369】

一実施形態において、本発明に係る組成物の細胞への送達は、 $[VG/時間 = mL/時間 \times VG/mL]$ （式中、VGはウイルスゲノムであり、VG/mLは組成物濃度であり、およびmL/時間は持続送達速度である）によって定義される送達速度を含む。

【0370】

一実施形態において、本発明に係る組成物の細胞への送達は、対象当たり約 1×10^6 VG～約 1×10^{16} VGの総濃度を含み得る。一部の実施形態において、送達は、約 1×10^6 、 2×10^6 、 3×10^6 、 4×10^6 、 5×10^6 、 6×10^6 、 7×10^6 、 8×10^6 、 9×10^6 、 1×10^7 、 2×10^7 、 3×10^7 、 4×10^7 、 5×10^7 、 6×10^7 、 7×10^7 、 8×10^7 、 9×10^7 、 1×10^8 、 2×10^8 、 3×10^8 、 4×10^8 、 5×10^8 、 6×10^8 、 7×10^8 、 8×10^8 、 9×10^8 、 1×10^9 、 2×10^9 、 3×10^9 、 4×10^9 、 5×10^9 、 6×10^9 、 7×10^9 、 8×10^9 、 9×10^9 、 1×10^{10} 、 2×10^{10} 、 3×10^{10} 、 4×10^{10} 、 5×10^{10} 、 6×10^{10} 、 7×10^{10} 、 8×10^{10} 、 9×10^{10} 、 1×10^{11} 、 2×10^{11} 、 2.1×10^{11} 、 2.2×10^{11} 、 2.3×10^{11} 、 2.4×10^{11} 、 2.5×10^{11} 、 2.6×10^{11} 、 2.7×10^{11} 、 2.8×10^{11} 、 2.9×10^{11} 、 3×10^{11} 、 4×10^{11} 、 5×10^{11} 、 6×10^{11} 、 7×10^{11} 、 7.1×10^{11} 、 7.2×10^{11} 、 7.3×10^{11} 、 7.4×10^{11} 、 7.5×10^{11} 、 7.6×10^{11} 、 7.7×10^{11} 、 7.8×10^{11} 、 7.9×10^{11} 、 8×10^{11} 、 9×10^{11} 、 1×10^{12} 、 1.1×10^{12} 、 1.2×10^{12} 、 1.3×10^{12} 、 1.4×10^{12} 、 1.5×10^{12} 、 1.6×10^{12} 、 1.7×10^{12} 、 1.8×10^{12} 、 1.9×10^{12} 、 2×10^{12} 、 3×10^{12} 、 4×10^{12} 、 4.1×10^{12} 、 4.2×10^{12} 、 4.3×10^{12} 、 4.4×10^{12} 、 4.5×10^{12} 、 4.6×10^{12} 、 4.7×10^{12} 、 4.8×10^{12} 、 4.9×10^{12} 、 5×10^{12} 、 6×10^{12} 、 7×10^{12} 、 8×10^{12} 、 8.1×10^{12} 、 8.2×10^{12} 、 8.3×10^{12} 、 8.4×10^{12} 、 8.5×10^{12} 、 8.6×10^{12} 、 8.7×10^{12} 、 8.8×10^{12} 、 8.9×10^{12} 、 9×10^{12} 、 1×10^{13} 、 2×10^{13} 、 3×10^{13} 、 4×10^{13} 、 5×10^{13} 、 6×10^{13} 、 6.7×10^{13} 、 7×10^{13} 、 8×10^{13} 、 9×10^{13} 、 1×10^{14} 、 2×10^{14} 、 3×10^{14} 、 4×10^{14} 、 5×10^{14} 、 6×10^{14} 、 7×10^{14} 、 8×10^{14} 、 9×10^{14} 、 1×10^{15} 、 2×10^{15} 、 $3 \times$

30

40

50

1×10^{15} 、 4×10^{15} 、 5×10^{15} 、 6×10^{15} 、 7×10^{15} 、 8×10^{15} 、 9×10^{15} 、または 1×10^{16} VG／対象の組成物濃度を含み得る。一実施形態において、組成物中のAAV粒子の濃度は、 1×10^{13} VG／対象である。一実施形態において、組成物中のAAV粒子の濃度は、 3×10^{12} VG／対象である。非限定的な例として、対象に投与される組成物は、約 3×10^{11} VG／対象の濃度を有する。非限定的な例として、対象に投与される組成物は、約 9×10^{11} VG／対象の濃度を有する。一実施形態において、組成物中のAAV粒子の濃度は、 2.3×10^{11} VG／対象である。一実施形態において、組成物中のAAV粒子の濃度は、 7.2×10^{11} VG／対象である。一実施形態において、組成物中のAAV粒子の濃度は、 7.5×10^{11} VG／対象である。一実施形態において、組成物中のAAV粒子の濃度は、 1.4×10^{12} VG／対象である。一実施形態において、組成物中のAAV粒子の濃度は、 4.8×10^{12} VG／対象である。一実施形態において、組成物中のAAV粒子の濃度は、 8.8×10^{12} VG／対象である。一実施形態において、組成物中のAAV粒子の濃度は、 2.3×10^{12} VG／対象である。

【0371】

一実施形態において、本発明に係る組成物の細胞への送達は、対象当たり約 1×10^6 VG／kg～約 1×10^{16} VG／kgの総濃度を含み得る。一部の実施形態において、送達は、約 1×10^6 、 2×10^6 、 3×10^6 、 4×10^6 、 5×10^6 、 6×10^6 、 7×10^6 、 8×10^6 、 9×10^6 、 1×10^7 、 2×10^7 、 3×10^7 、 4×10^7 、 5×10^7 、 6×10^7 、 7×10^7 、 8×10^7 、 9×10^7 、 1×10^8 、 2×10^8 、 3×10^8 、 4×10^8 、 5×10^8 、 6×10^8 、 7×10^8 、 8×10^8 、 9×10^8 、 1×10^9 、 2×10^9 、 3×10^9 、 4×10^9 、 5×10^9 、 6×10^9 、 7×10^9 、 8×10^9 、 9×10^9 、 1×10^{10} 、 2×10^{10} 、 3×10^{10} 、 4×10^{10} 、 5×10^{10} 、 6×10^{10} 、 7×10^{10} 、 8×10^{10} 、 9×10^{10} 、 1×10^{11} 、 2×10^{11} 、 2.1×10^{11} 、 2.2×10^{11} 、 2.3×10^{11} 、 2.4×10^{11} 、 2.5×10^{11} 、 2.6×10^{11} 、 2.7×10^{11} 、 2.8×10^{11} 、 2.9×10^{11} 、 3×10^{11} 、 4×10^{11} 、 5×10^{11} 、 6×10^{11} 、 7×10^{11} 、 7.1×10^{11} 、 7.2×10^{11} 、 7.3×10^{11} 、 7.4×10^{11} 、 7.5×10^{11} 、 7.6×10^{11} 、 7.7×10^{11} 、 7.8×10^{11} 、 7.9×10^{11} 、 8×10^{11} 、 9×10^{11} 、 1×10^{12} 、 1.1×10^{12} 、 1.2×10^{12} 、 1.3×10^{12} 、 1.4×10^{12} 、 1.5×10^{12} 、 1.6×10^{12} 、 1.7×10^{12} 、 1.8×10^{12} 、 1.9×10^{12} 、 2×10^{12} 、 3×10^{12} 、 4×10^{12} 、 4.1×10^{12} 、 4.2×10^{12} 、 4.3×10^{12} 、 4.4×10^{12} 、 4.5×10^{12} 、 4.6×10^{12} 、 4.7×10^{12} 、 4.8×10^{12} 、 4.9×10^{12} 、 5×10^{12} 、 6×10^{12} 、 7×10^{12} 、 8×10^{12} 、 8.1×10^{12} 、 8.2×10^{12} 、 8.3×10^{12} 、 8.4×10^{12} 、 8.5×10^{12} 、 8.6×10^{12} 、 8.7×10^{12} 、 8.8×10^{12} 、 8.9×10^{12} 、 9×10^{12} 、 1×10^{13} 、 2×10^{13} 、 3×10^{13} 、 4×10^{13} 、 5×10^{13} 、 6×10^{13} 、 6.7×10^{13} 、 7×10^{13} 、 8×10^{13} 、 9×10^{13} 、 1×10^{14} 、 2×10^{14} 、 3×10^{14} 、 4×10^{14} 、 5×10^{14} 、 6×10^{14} 、 7×10^{14} 、 8×10^{14} 、 9×10^{14} 、 1×10^{15} 、 2×10^{15} 、 3×10^{15} 、 4×10^{15} 、 5×10^{15} 、 6×10^{15} 、 7×10^{15} 、 8×10^{15} 、 9×10^{15} 、または 1×10^{16} VG／kgの組成物濃度を含み得る。

【0372】

一実施形態において、中枢神経系（例えば、実質）の細胞へのAAV粒子の送達は、約 1×10^6 VG～約 1×10^{16} VGの総用量を含み得る。一部の実施形態において、送達は、約 1×10^6 、 2×10^6 、 3×10^6 、 4×10^6 、 5×10^6 、 6×10^6 、 7×10^6 、 8×10^6 、 9×10^6 、 1×10^7 、 2×10^7 、 3×10^7 、 4×10^7 、 5×10^7 、 6×10^7 、 7×10^7 、 8×10^7 、 9×10^7 、 1×10^8 、 2×10^8 、 3×10^8 、 4×10^8 、 5×10^8 、 6×10^8 、 7×10^8 、 8×10^8 、

9×10^8 、 1×10^9 、 2×10^9 、 3×10^9 、 4×10^9 、 5×10^9 、 6×10^9 、 7×10^9 、 8×10^9 、 9×10^9 、 1×10^{10} 、 1.9×10^{10} 、 2×10^{10} 、 3×10^{10} 、 3.73×10^{10} 、 4×10^{10} 、 5×10^{10} 、 6×10^{10} 、 7×10^{10} 、 8×10^{10} 、 9×10^{10} 、 1×10^{11} 、 2×10^{11} 、 2.5×10^{11} 、 3×10^{11} 、 4×10^{11} 、 5×10^{11} 、 6×10^{11} 、 7×10^{11} 、 8×10^{11} 、 9×10^{11} 、 1×10^{12} 、 2×10^{12} 、 3×10^{12} 、 4×10^{12} 、 5×10^{12} 、 6×10^{12} 、 7×10^{12} 、 8×10^{12} 、 9×10^{12} 、 1×10^{13} 、 2×10^{13} 、 3×10^{13} 、 4×10^{13} 、 5×10^{13} 、 6×10^{13} 、 7×10^{13} 、 8×10^{13} 、 9×10^{13} 、 1×10^{14} 、 2×10^{14} 、 3×10^{14} 、 4×10^{14} 、 5×10^{14} 、 6×10^{14} 、 7×10^{14} 、 8×10^{14} 、 9×10^{14} 、 1×10^{15} 、 2×10^{15} 、 3×10^{15} 、 4×10^{15} 、 5×10^{15} 、 6×10^{15} 、 7×10^{15} 、 8×10^{15} 、 9×10^{15} 、または 1×10^{16} VGの総用量を含み得る。非限定的な例として、総用量は 1×10^{13} VGである。別の非限定的な例として、総用量は 2.1×10^{12} VGである。

【0373】

一実施形態において、1用量当たり約 $10^5 \sim 10^6$ ウイルスゲノム（単位）が投与されてもよい。

一実施形態において、本発明に係る組成物の細胞への送達は、約 1×10^6 VG/mL～約 1×10^{16} VG/mLの総濃度を含み得る。一部の実施形態において、送達は、約 1×10^6 、 2×10^6 、 3×10^6 、 4×10^6 、 5×10^6 、 6×10^6 、 7×10^6 、 8×10^6 、 9×10^6 、 1×10^7 、 2×10^7 、 3×10^7 、 4×10^7 、 5×10^7 、 6×10^7 、 7×10^7 、 8×10^7 、 9×10^7 、 1×10^8 、 2×10^8 、 3×10^8 、 4×10^8 、 5×10^8 、 6×10^8 、 7×10^8 、 8×10^8 、 9×10^8 、 1×10^9 、 2×10^9 、 3×10^9 、 4×10^9 、 5×10^9 、 6×10^9 、 7×10^9 、 8×10^9 、 9×10^9 、 1×10^{10} 、 2×10^{10} 、 3×10^{10} 、 4×10^{10} 、 5×10^{10} 、 6×10^{10} 、 7×10^{10} 、 8×10^{10} 、 9×10^{10} 、 1×10^{11} 、 2×10^{11} 、 3×10^{11} 、 4×10^{11} 、 5×10^{11} 、 6×10^{11} 、 7×10^{11} 、 8×10^{11} 、 9×10^{11} 、 1×10^{12} 、 1.1×10^{12} 、 1.2×10^{12} 、 1.3×10^{12} 、 1.4×10^{12} 、 1.5×10^{12} 、 1.6×10^{12} 、 1.7×10^{12} 、 1.8×10^{12} 、 1.9×10^{12} 、 2×10^{12} 、 2.1×10^{12} 、 2.2×10^{12} 、 2.3×10^{12} 、 2.4×10^{12} 、 2.5×10^{12} 、 2.6×10^{12} 、 2.7×10^{12} 、 2.8×10^{12} 、 2.9×10^{12} 、 3×10^{12} 、 3.1×10^{12} 、 3.2×10^{12} 、 3.3×10^{12} 、 3.4×10^{12} 、 3.5×10^{12} 、 3.6×10^{12} 、 3.7×10^{12} 、 3.8×10^{12} 、 3.9×10^{12} 、 4×10^{12} 、 4.1×10^{12} 、 4.2×10^{12} 、 4.3×10^{12} 、 4.4×10^{12} 、 4.5×10^{12} 、 4.6×10^{12} 、 4.7×10^{12} 、 4.8×10^{12} 、 4.9×10^{12} 、 5×10^{12} 、 6×10^{12} 、 7×10^{12} 、 8×10^{12} 、 9×10^{12} 、 1×10^{13} 、 2×10^{13} 、 3×10^{13} 、 4×10^{13} 、 5×10^{13} 、 6×10^{13} 、 6.7×10^{13} 、 7×10^{13} 、 8×10^{13} 、 9×10^{13} 、 1×10^{14} 、 2×10^{14} 、 3×10^{14} 、 4×10^{14} 、 5×10^{14} 、 6×10^{14} 、 7×10^{14} 、 8×10^{14} 、 9×10^{14} 、 1×10^{15} 、 2×10^{15} 、 3×10^{15} 、 4×10^{15} 、 5×10^{15} 、 6×10^{15} 、 7×10^{15} 、 8×10^{15} 、 9×10^{15} 、または 1×10^{16} VG/mLの組成物濃度を含み得る。一実施形態において、組成物中のAAV粒子の濃度は、 1×10^{13} VG/mLである。一実施形態において、組成物中のAAV粒子の濃度は、 3×10^{12} VG/mLである。一実施形態において、組成物中のAAV粒子の濃度は、 1.1×10^{12} VG/mLである。一実施形態において、組成物中のAAV粒子の濃度は、 3.7×10^{12} VG/mLである。一実施形態において、組成物中のAAV粒子の濃度は、 8×10^{11} VG/mLである。一実施形態において、組成物中のAAV粒子の濃度は、 2.6×10^{12} VG/mLである。一実施形態において、組成物中のAAV粒子の濃度は、 4.9×10^{12} VG/mLである。

。一実施形態において、組成物中のAAV粒子の濃度は、 0.8×10^{12} VG/mLである。一実施形態において、組成物中のAAV粒子の濃度は、 0.83×10^{12} VG/mLである。一実施形態において、組成物中のAAV粒子の濃度は、バイアルに含有され得る最大最終用量である。

【0374】

一実施形態において、中枢神経系（例えば、実質）の細胞へのAAV粒子の送達は、約 1×10^6 VG/mL～約 1×10^{16} VG/mLの組成物濃度を含み得る。一部の実施形態において、送達は、約 1×10^6 、 2×10^6 、 3×10^6 、 4×10^6 、 5×10^6 、 6×10^6 、 7×10^6 、 8×10^6 、 9×10^6 、 1×10^7 、 2×10^7 、 3×10^7 、 4×10^7 、 5×10^7 、 6×10^7 、 7×10^7 、 8×10^7 、 9×10^7 、 1×10^8 、 2×10^8 、 3×10^8 、 4×10^8 、 5×10^8 、 6×10^8 、 7×10^8 、 8×10^8 、 9×10^8 、 1×10^9 、 2×10^9 、 3×10^9 、 4×10^9 、 5×10^9 、 6×10^9 、 7×10^9 、 8×10^9 、 9×10^9 、 1×10^{10} 、 2×10^{10} 、 3×10^{10} 、 4×10^{10} 、 5×10^{10} 、 6×10^{10} 、 7×10^{10} 、 8×10^{10} 、 9×10^{10} 、 1×10^{11} 、 2×10^{11} 、 3×10^{11} 、 4×10^{11} 、 5×10^{11} 、 6×10^{11} 、 7×10^{11} 、 8×10^{11} 、 9×10^{11} 、 1×10^{12} 、 2×10^{12} 、 3×10^{12} 、 4×10^{12} 、 5×10^{12} 、 6×10^{12} 、 7×10^{12} 、 8×10^{12} 、 9×10^{12} 、 1×10^{13} 、 2×10^{13} 、 3×10^{13} 、 4×10^{13} 、 5×10^{13} 、 6×10^{13} 、 7×10^{13} 、 8×10^{13} 、 9×10^{13} 、 1×10^{14} 、 2×10^{14} 、 3×10^{14} 、 4×10^{14} 、 5×10^{14} 、 6×10^{14} 、 7×10^{14} 、 8×10^{14} 、 9×10^{14} 、 1×10^{15} 、 2×10^{15} 、 3×10^{15} 、 4×10^{15} 、 5×10^{15} 、 6×10^{15} 、 7×10^{15} 、 8×10^{15} 、 9×10^{15} 、または 1×10^{16} VG/mLの組成物濃度を含み得る。一実施形態において、送達は、 1×10^{13} VG/mLの組成物濃度を含む。一実施形態において、送達は、 2.1×10^{12} VG/mLの組成物濃度を含む。

【0375】

レジメン

本発明のAAV粒子の所望の投薬量は、1回のみ、1日3回、1日2回、1日1回、2日に1回、3日に1回、週1回、2週に1回、3週に1回、または4週に1回で送達されてもよい。特定の実施形態において、所望の投薬量は、複数回の投与（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14回、またはそれ以上の投与）を用いて送達されてもよい。複数回の投与が利用される場合、本明細書に記載されるような分割用量投与レジメンが用いられてもよい。本明細書で使用されるとき、「分割用量」は、「単一単位用量」または総1日用量を2つ以上の用量に分割するもの、例えば「単一単位用量」の2回以上の投与である。本明細書で使用されるとき、「単一単位用量」は、1用量／1回／単一の経路／単一の接触点、すなわち単一の投与イベントで投与される任意の治療薬の用量である。

【0376】

本発明のAAV粒子の所望の投薬量は、「パルス用量」または「連続流」として投与されてもよい。本明細書で使用されるとき、「パルス用量」は、ある期間にわたって設定頻度で投与される任意の療法剤の一連の単一単位用量である。本明細書で使用されるとき、「連続流」は、単一経路／単一接触点で、すなわち連続投与事象で、ある期間にわたって連続的に投与される療法剤の用量である。総1日用量、24時間の期間に与えられるかまたは処方される量は、これらの方法のいずれかによって、またはこれらの方法の組合せとして、または医薬品投与に好適な任意の他の方法によって投与されてもよい。

【0377】

一実施形態において、本発明のAAV粒子の対象への送達は、対象におけるAAD C活性の制御を提供する。制御活性は、対象におけるAAD C産生の増加であってもよい。制御活性は、少なくとも1ヵ月間、2ヵ月間、3ヵ月間、4ヵ月間、5ヵ月間、6ヵ月間、7ヵ月間、8ヵ月間、9ヵ月間、10ヵ月間、11ヵ月間、1年間、13ヵ月間、14ヵ

月間、15ヵ月間、16ヵ月間、17ヵ月間、18ヵ月間、19ヵ月間、20ヵ月間、20ヵ月間、21ヵ月間、22ヵ月間、23ヵ月間、2年間、3年間、4年間、5年間、6年間、7年間、8年間、9年間、10年間または10年間超にわたってもよい。

【0378】

一実施形態において、本発明のAAV粒子は、単一用量で1回限りの治療を使用して、対象に投与されてもよい。1回限りの治療の用量は、当該技術分野で公知のおよび／または本明細書に記載される任意の方法によって投与されてもよい。本明細書で使用されるとき、「1回限りの治療」は、1回のみ投与される組成物を指す。必要な場合、適切な有効性に到達することを保証するために、ブースター用量が対象に投与されてもよい。ブースターは、1回限りの治療の1ヵ月後、2ヵ月後、3ヵ月後、4ヵ月後、5ヵ月後、6ヵ月後、7ヵ月後、8ヵ月後、9ヵ月後、10ヵ月後、11ヵ月後、12ヵ月後、1年後、13ヵ月後、14ヵ月後、15ヵ月後、16ヵ月後、17ヵ月後、18ヵ月後、19ヵ月後、20ヵ月後、21ヵ月後、22ヵ月後、23ヵ月後、24ヵ月後、2年後、3年後、4年後、5年後、6年後、7年後、8年後、9年後、10年後または10年後よりも後に投与されてもよい。

10

【0379】

送達方法

一実施形態において、本発明のAAV粒子または医薬組成物は、米国特許第8,999,948号明細書または国際公開第2014178863号パンフレット（これらの内容は本明細書において全体として参照により援用される）に記載される疾患の治療方法を使用して、投与または送達されてもよい。

20

【0380】

一実施形態において、本発明のAAV粒子または医薬組成物は、米国特許出願公開第20150126590号明細書（この内容は本明細書において全体として参照により援用される）に記載されるような、アルツハイマー病または他の神経変性状態において遺伝子療法を送達するための方法を使用して投与または送達されてもよい。

【0381】

一実施形態において、本発明のAAV粒子または医薬組成物は、米国特許第6,436,708号明細書および同第8,946,152号明細書または国際公開第2015168666号パンフレット（これらの内容は本明細書において全体として参照により援用される）に記載されるようなCNS遺伝子療法を送達するための方法を使用して投与または送達されてもよい。

30

【0382】

一実施形態において、AADCポリヌクレオチドを含むAAV粒子は、欧州特許出願第1857552号明細書（この内容は本明細書において全体として参照により援用される）に記載されるAAVビリオンを送達するための方法を使用して投与または送達されてもよい。

【0383】

一実施形態において、本発明のAAV粒子または医薬組成物は、欧州特許出願第2678433号明細書（この内容は本明細書において全体として参照により援用される）に記載されるAAV粒子を使用してタンパク質を送達するための方法を使用して投与または送達されてもよい。

40

【0384】

一実施形態において、AADCポリヌクレオチドを含むAAV粒子は、米国特許第5,858,351号明細書（この内容は本明細書において全体として参照により援用される）に記載されるAAV粒子を用いたDNA分子の送達方法を用いて投与または送達されてもよい。

【0385】

一実施形態において、本発明のAAV粒子または医薬組成物は、米国特許第6,211,163号明細書（この内容は本明細書において全体として参照により援用される）に記

50

載される血流へのDNAの送達方法を用いて投与または送達されてもよい。

【0386】

一実施形態において、本発明のAAV粒子または医薬組成物は、米国特許第7,588,757号明細書（この内容は本明細書において全体として参照により援用される）に記載される中枢神経系へのペイロードの送達方法を用いて投与または送達されてもよい。

【0387】

一実施形態において、AAV粒子は、米国特許第6,325,998号明細書（この内容は本明細書において全体として参照により援用される）に記載されるAAVビリオンの送達方法を用いて投与または送達されてもよい。

【0388】

一実施形態において、本発明のAAV粒子または医薬組成物は、米国特許第8,283,151号明細書（この内容は本明細書において全体として参照により援用される）に記載されるペイロードの送達方法を用いて投与または送達されてもよい。

【0389】

一実施形態において、本発明のAAV粒子または医薬組成物は、国際公開第2001089583号パンフレット（この内容は本明細書において全体として参照により援用される）に記載されるグルタミン酸デカルボキシラーゼ（GAD）送達ベクターを用いたペイロードの送達方法を用いて投与または送達されてもよい。

【0390】

一実施形態において、本発明のAAV粒子または医薬組成物は、国際公開第2012057363号パンフレット（この内容は本明細書において全体として参照により援用される）に記載される神経細胞へのペイロードの送達方法を用いて投与または送達されてもよい。

【0391】

細胞への送達

本開示は、上述のAAV粒子のいずれかを細胞または組織に送達する方法であって、前記AAV粒子と細胞または組織を接触させることまたは前記AAV粒子を含む製剤と細胞または組織を接触させること、または医薬組成物を含めた記載される組成物のいずれかと細胞または組織を接触させることを含む方法を提供する。AAV粒子を細胞または組織に送達する方法は、インビトロ、エキソビボ、またはインビボで達成することができる。

【0392】

対象への送達

本開示は更に、上述のAAV粒子のいずれかを哺乳類対象を含めた対象に送達する方法であって、前記AAV粒子を対象に投与すること、または前記AAV粒子を含む製剤を対象に投与すること、または医薬組成物を含めた記載される組成物のいずれかを対象に投与することを含む方法を提供する。

組合せ

AAV粒子は、1つ以上の他の治療用、予防用、研究用または診断用薬剤と併用して使用されてもよい。「～と併用して」とは、その薬剤が同じ時点で投与されなければならない、および／または一緒に送達されるように製剤化されなければならないことを含意するよう意図するものではなく、しかしながらこれらの送達方法は本発明の範囲内にある。組成物は、1つ以上の他の所望の治療薬または医療手技と同時に、その前に、またはその後に投与することができる。一般に、各薬剤は、当該の薬剤について決定された用量および／またはタイムスケジュールで投与されることになる。一部の実施形態において、本開示は、医薬用、予防用、研究用、または診断用組成物を、それらのバイオアベイラビリティを向上させ、それらの代謝を低減および／もしくは修飾し、それらの排泄を阻害し、ならびに／またはそれらの体内分布を修飾することができる薬剤と組み合わせて送達することを包含する。

【0393】

一実施形態において、本明細書に記載されるAAV粒子は、レボドーパ療法もまた受け

10

20

30

40

50

ている対象に投与されてもよい。非限定的な例として、対象は、レボドーパ療法に対して肯定的な応答を有してもよく、PDの少なくとも1つの症状が低減されている。別の非限定的な例として、対象は、レボドーパ療法に対する応答を有してもよく、その場合、対象が経験するPDの症状は安定している。更に別の非限定的な例として、対象は、レボドーパ療法に対して否定的な応答を有してもよく、その場合、対象が経験するPDの症状は増加している。

【0394】

一実施形態において、AAV物品の前に対象に投与されるレボドーパの用量は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25mg/kgまたは25mg/kgよりも多い。非限定的な例として、用量は3mg/kgである。別の非限定的な例として、用量は10mg/kgである。更に別の非限定的な例として、用量は20mg/kgである。レボドーパに対する対象の応答（例えば、行動応答）を、AAV粒子の投与前に評価してもよい。加えて、対象には、AADCポリヌクレオチドの投与後（AAV粒子投与の、例えば、1週間後、2週間後、3週間後、1ヵ月後、2ヵ月後、3ヵ月後、4ヵ月後、5ヵ月後、6ヵ月後、7ヵ月後、8ヵ月後、9ヵ月後、10ヵ月後、11ヵ月後、1年後または1年後よりも後）に、レボドーパが再び投与されてもよい。行動応答を再評価し、第1の応答と比較して、AAV粒子の効果を決定することができる。対象は、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%または100%行動改善を有してもよい。

【0395】

一実施形態において、レボドーパは、AAV粒子の投与後に複数回投与されてもよい。レボドーパは、反復スケジュール（例えば、5日に1回、週1回、10日に1回、15日に1回、30日に1回、月1回、隔月1回、3ヵ月に1回、4ヵ月に1回、5ヵ月に1回、6ヵ月に1回、7ヵ月に1回、8ヵ月に1回、9ヵ月に1回、10ヵ月に1回、11ヵ月に1回または年1回）で、または症状の発生時に投与されてもよい。非限定的な例として、AADCポリヌクレオチド投与の3年後、対象は、被殻の注入領域内の線条体ニューロンの1~10%、5~15%、10~20%、15~30%、20~40%、25~50%、30~50%、40~50%、40~60%、50~70%、50~80%、60~70%、60~75%、60~80%、60~90%、70~80%、70~90%、75~90%、80~90%、90~100%がAADC免疫反応性であってもよい。非限定的な例として、AAV粒子投与の6年後、対象は、被殻の注入領域内の線条体ニューロンの1~10%、5~15%、10~20%、15~30%、20~40%、25~50%、30~50%、40~50%、40~60%、50~70%、50~80%、60~70%、60~75%、60~80%、60~90%、70~80%、70~90%、75~90%、80~90%、90~100%がAADC免疫反応性であってもよい。非限定的な例として、AADCポリヌクレオチド投与の9年後、対象は、被殻の注入領域内の線条体ニューロンの1~10%、5~15%、10~20%、15~30%、20~40%、25~50%、30~50%、40~50%、40~60%、50~70%、50~80%、60~70%、60~75%、60~80%、60~90%、70~80%、70~90%、75~90%、80~90%、90~100%がAADC免疫反応性であってもよい。

【0396】

一実施形態において、本明細書に記載されるAAV粒子を投与することができる対象は、レボドーパ療法に対する応答が確認されるが、医学的に難治性の変動を有し、良好な外科手術候補とみなされる。対象が良好な外科手術候補であるか否かの決定は、PDについて対象を治療している医師、またはAAV粒子の送達に必要な外科手術介入に関する患者の全体的リスク対効果比を考慮に入れるAAV粒子を投与する医師によってなされ得る。

【0397】

10

20

30

40

50

発現の測定

ウイルスゲノムからのペイロードの発現は、限定ではないが、免疫化学（例えば、IHC）、インサイトハイブリダイゼーション（ISH）、酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）、親和性ELISA、ELISPOT、フローサイトメトリー、免疫細胞学、表面プラズモン共鳴分析、速度論的排除アッセイ、液体クロマトグラフィー質量分析（LCMS）、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）、BCAアッセイ、免疫電気泳動法、ウェスタンブロット、SDS-PAGE、タンパク質免疫沈殿、および／またはPCRなどの、当該技術分野で公知の種々の方法を使用して決定されてもよい。

【0398】

本明細書に記載されるAAV粒子の医薬組成物は、バイオアベイラビリティ、治療ウィンドウおよび／または分布容積のうちの1つ以上によって特徴付けることができる。

バイオアベイラビリティ

AAV粒子は、本明細書に記載されるような送達剤を有する組成物中に製剤化されると、本明細書に記載されるような送達剤を欠如する組成物と比較して、バイオアベイラビリティの増加を示すことができる。本明細書で使用されるとき、用語「バイオアベイラビリティ」は、哺乳類に投与された所定量のAAV粒子または発現ペイロードの全身性利用能を指す。バイオアベイラビリティは、組成物の曲線下面積（AUC）または最大血清もしくは血漿濃度（ C_{max} ）を測定することによって評価することができる。AUCは、化合物（例えば、AAV粒子または発現ペイロード）の血清または血漿濃度が、横座標（X軸）の時間に対して縦座標（Y軸）に沿ってプロットされる曲線下面積の決定である。一般に、特定の化合物のAUCは、当業者に公知の方法、およびG. S.バンカー（G. S. Banker）、「現代の医薬品、薬物および医薬品科学（Modern Pharmaceuticals, Drugs and the Pharmaceutical Sciences）」、72巻、マルセル・デッカー・ニューヨーク・インク（Marcel Dekker, New York, Inc.）、1996年（この内容は本明細書において全体として参照により援用される）に記載のような方法を使用して算出することができる。

【0399】

C_{max} 値は、AAV粒子を哺乳類に投与した後の哺乳類の血清または血漿にて達成されるAAV粒子または発現ペイロードの最大濃度である。 C_{max} 値は、当業者に公知の方法を使用して測定することができる。語句「バイオアベイラビリティを増加させる」または「薬物動態を向上させる」は、本明細書で使用されるとき、哺乳類においてAUC、 C_{max} 、または C_{min} として測定される第1のAAV粒子または発現ペイロードの全身性利用能が、本明細書に記載されるような送達剤とともに同時投与される場合、かかる同時投与が行われない場合よりも大きいことを意味する。一部の実施形態において、バイオアベイラビリティは、少なくとも約2%、少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約55%、少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、または約100%増加し得る。

【0400】

治療ウィンドウ

本明細書で使用されるとき、「治療ウィンドウ」は、治療効果を誘発する可能性が高い血漿濃度の範囲または作用部位における治療活性物質のレベルの範囲を指す。一部の実施形態において、本明細書に記載されるようなAAV粒子の治療ウィンドウは、少なくとも約2%、少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約55%、少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約8

0 %、少なくとも約 85 %、少なくとも約 90 %、少なくとも約 95 %、または約 100 % 増加し得る。

【0401】

分布容積

本明細書で使用されるとき、用語「分布容積」は、合計量の薬物を血液中または血漿中と同じ濃度で体内に含有するために必要とされることになる流体容積を指す。 V_{dist} は、体内における薬物の量／血液中または血漿中の薬物の濃度と等しい。例えば、10 mg の用量および 10 mg / L の血漿濃度の場合、分布容積は、1 リットルになるだろう。分布容積は、薬物が、脈管外組織に存在する程度を反映する。大きな分布容積は、化合物が、血漿タンパク結合と比較して、組織成分と結合する傾向があることを反映する。臨床設定では、 V_{dist} を使用して負荷用量を決定し、定常状態濃度を達成することができる。一部の実施形態において、本明細書に記載されるような AAV 粒子の分布容積は、少なくとも約 2 %、少なくとも約 5 %、少なくとも約 10 %、少なくとも約 15 %、少なくとも約 20 %、少なくとも約 25 %、少なくとも約 30 %、少なくとも約 35 %、少なくとも約 40 %、少なくとも約 45 %、少なくとも約 50 %、少なくとも約 55 %、少なくとも約 60 %、少なくとも約 65 %、少なくとも約 70 % 減少し得る。

10

【0402】

生物学的効果

一実施形態において、動物に送達された AAV 粒子の生物学的効果は、動物中の発現ペイロードを分析することによって分類されてもよい。ペイロード発現は、本発明の AAV 粒子が投与された哺乳類から収集される生物学的試料の分析から決定されてもよい。例えば、哺乳類に送達される AAV 粒子によってコードされるタンパク質の 50 ~ 200 pg / ml のタンパク質発現を、哺乳類におけるタンパク質の治療有効量とみなすことができる。

20

I V. 本発明の組成物の方法および使用

CNS 疾患

本発明のポリヌクレオチドは、異常または望ましくない標的発現を特徴とする任意の疾患または障害の治療、予防、または改善に使用することができる。一実施形態において、本発明は、パーキンソン病の治療において使用するための AAV 粒子に関する。

【0403】

30

一部の実施形態において、AAV 粒子は、異常または望ましくない標的発現を特徴とする任意の疾患または障害の治療、予防、または改善において使用することができ、ここで、ペイロード、すなわち、AADC は、別のペイロードと交換されている。

【0404】

本開示は、ヒト対象を含め、哺乳動物対象における疾患、障害、および／または病態を治療するための方法であって、対象に、本明細書に記載される AAV 粒子を投与する工程を含む方法を提供する。

【0405】

一実施形態において、疾患、障害、および／または病態は、神経学的疾患、障害、および／または病態である。CNS 疾患は、脳（大脳半球、間脳、脳幹、および小脳を含む）または脊髄の任意の構成要素に罹患する疾患であり得る。

40

【0406】

一部の実施形態において、本発明のウイルス粒子は、CNS における遺伝子産物のレベルまたは機能を調節することができる治療用産物である機能性ペイロードの送達を通じて、神経変性疾患および／または神経変性を特徴とする疾患もしくは障害、神経筋疾患、リソソーム病、外傷、骨髄損傷、疼痛（神経因性疼痛を含む）、神経系のがん、脱髄性疾患、神経系の自己免疫疾患、神経毒症候群、睡眠障害、遺伝性脳障害、ならびに発達性 CNS 障害を治療するために使用してもよい。機能性ペイロードは、それを必要とする対象において遺伝子産物の異常なレベルおよび／または機能（例えば、タンパク質の不在または欠陥）により引き起こされるか、またはそうでなければそれを必要とする対象において C

50

NS障害にとっての利益を付与する症状を、軽減または低減することができる。

【0407】

非限定的な例として、本発明のAAV粒子によって送達される治療用産物は、限定はされないが、成長因子および栄養因子、サイトカイン、ホルモン、神経伝達物質、酵素、抗アポトーシス因子、血管新生因子、ならびに病理障害において突然変異されていることが公知の任意のタンパク質、例えば、「生存運動ニューロン (survival of motor neuron)」タンパク質 (SMN)；本明細書において考察されるCNS疾患のいずれかにおいて治療上の関心を有するタンパク質をコードするメッセンジャーRNAをターゲティングするアンチセンスRNAもしくはRNAi；またはCNSにおける遺伝子サイレンシングおよび遺伝子発現の翻訳後制御において機能するマイクロRNAを挙げることができる (例えば、脳特異的Mir-128a、アドラカ (Adlakha) およびサイニ (Saini)、Molecular cancer、2014、13:33を参照されたい)。例えば、スーパーオキシドジスムターゼ酵素をターゲティングするRNAiが、ALSの治療のために、本発明のウイルス粒子によってパッケージングされ得る。

10

【0408】

成長因子および栄養因子としては、限定はされないが、脳由来成長因子 (BDNF)、上皮成長因子 (EGF)、塩基性線維芽細胞成長因子 (bFGF)、毛様体神経栄養因子 (CNTF)、コルチコトロピン放出因子 (CRF)、グリア細胞株由来成長因子 (GDNF)、インスリン様成長因子-1 (IGF-1)、神経成長因子 (NGF)、ニューロトロフィン-3 (NT-3)、ニューロトロフィン-4 (NT-4)、および血管内皮成長因子 (VEGF) を挙げることができる。サイトカインとしては、インターロイキン-10 (IL-10)、インターロイキン-6、インターロイキン-8、ケモカインCXCL12 (SDF-1)、TGF-ベータ、ならびに成長および分化因子 (GDF-1/10) を挙げることができる。

20

【0409】

一部の実施形態において、神経学的障害は、限定はされないが、アルツハイマー病 (AD)；筋萎縮性側索硬化症 (ALS)；クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD)；ハンチントン病 (HD)；フリードライヒ運動失調症 (FA)；パーキンソン病 (PD)；多系統萎縮症 (MSA)；脊髄性筋萎縮症 (SMA)；多発性硬化症 (MS)；原発性進行性失語症；進行性核上性麻痺 (PSP)；認知症；神経変性を引き起こす脳がん、変性神経疾患、脳炎、てんかん、遺伝性脳障害、網膜色素変性 (RP)、頭部および脳の形成異常、水頭症、卒中、プリオン病、小児性神経性セロイドリポフスチン沈着症 (INCL) (リソソーム酵素であるパルミトイルタンパク質チオエステラーゼ-1 (PPT1) の欠損によって引き起こされる小児の神経変性疾患) などを含む、神経変性障害であり得る。

30

【0410】

一部の実施形態において、本発明のウイルス粒子は、CNSの成長および発達の機能障害、すなわち、神経発達障害と関連している疾患を治療するために使用してもよい。一部の態様において、かかる神経発達障害は、限定はされないが、脆弱X染色体症候群 (FMR1遺伝子における突然変異によって引き起こされる)、ダウン症候群 (第21染色体のトリソミーによって引き起こされる)、レット症候群、ウィリアムス症候群、アンジェルマン症候群、スミス・マゲニス症候群、ATR-X症候群、バース症候群、幼児期における免疫機能不全および／もしくは感染性疾患、例えば、シドナム舞蹈病、統合失調症、先天性トキソプラズマ症、先天性風疹症候群、代謝障害、例えば、真性糖尿病およびフェニルケトン尿症；栄養欠陥および／または脳外傷、自閉症、ならびに自閉症スペクトラムを含む、遺伝子突然変異によって引き起こされ得る。

40

【0411】

一部の実施形態において、本発明のウイルス粒子は、限定はされないが、聴神経腫、星状細胞腫 (グレードI、II、III、およびIV)、脊索腫、CNSリンパ腫、頭蓋咽頭腫、神経膠腫 (例えば、脳幹神経膠腫、上衣腫、視神経膠腫、上衣下腫)、髄芽細胞腫

50

、髄膜腫、転移脳腫瘍、乏突起神経膠腫、下垂体部腫瘍、原始神経外胚葉腫（PNET）、ならびに神経鞘腫を含む、CNSにおける腫瘍を治療するために使用してもよい。

【0412】

一部の実施形態において、神経学的障害は、CNSに神経学的起源を有する、運動症状および／または感覚症状を伴う機能性神経学的障害であり得る。非限定的な例として、機能性神経学的障害は、慢性疼痛、発作、発話問題、不随意運動、および睡眠障害であり得る。

【0413】

一部の実施形態において、神経学的障害は、限定はされないが、ペリツェウス・メルツバッヘル病、基底核および小脳の萎縮を伴うミエリン形成不全、エカルディ・グティエール症候群、皮質下嚢胞をもつ大頭型白質脳症、先天性筋ジストロフィー、筋強直性ジストロフィー、ウィルソン病、ロウ症候群、シェーグレン・ラルソン症候群、PIBDもしくはテイ症候群、コケイン病、脳腱黄色腫症（*erebrotendinous xanthomatosis*）、ツェルウエーガー症候群、新生児副腎白質ジストロフィー、乳児レフス病、ツェルウエーガー様症候群、シュードツェルウエーガー症候群、シュード新生児副腎白質ジストロフィー、二機能性タンパク質欠損症、X連鎖性副腎白質ジストロフィー、および副腎脊髄ニューロパチー、ならびにレフス病を含む、白質障害（CNSの神経線維に罹患する疾患群）であり得る。

【0414】

一部の実施形態において、神経学的障害は、CNS内の細胞が代謝の最終産物を分解できないことによって引き起こされるリソソーム貯蔵障害（LSD）であり得、限定はされないが、ニーマン・ピック病（酸性スフィンゴミエリナーゼ（ASM）の先天的な欠損により引き起こされるLSD；異染性白質ジストロフィー（MLD）（アシルスルファターゼA（ARSA）の先天的な欠損の結果、グリア細胞およびニューロンにおけるスルファチドの蓄積によって特徴付けられるLSD）；グロボイド細胞白質ジストロフィー（GLD）（ガラクトシルセラミダーゼにおける突然変異により引き起こされるLSD）；ファブリ病（アルファーガラクトシダーゼA（GLA）遺伝子における突然変異により引き起こされるLSD）；ゴーシェ病（ベーターグルコセプロシダーゼ（GBA）遺伝子における突然変異により引き起こされる）；GM1/GM2ガングリオシドーシス；ムコ多糖障害；ポンペ病；ならびに神経セロイドリポフスチン沈着症が含まれる。

【0415】

別の実施形態において、神経学的疾患、障害、および／または病態は、フリードライヒ運動失調症である。一実施形態において、フリードライヒ運動失調症を治療するために使用されるAAV粒子は、限定はされないが、配列番号979またはその断片もしくはバリエーションなどの核酸配列を含み、ここで、ペイロードは、フラタキシシンまたはフリードライヒ運動失調症を治療するための当該技術分野において公知の任意の他のペイロードによって置き換えられる。

【0416】

別の実施形態において、神経学的疾患、障害、および／または病態は、筋萎縮性側索硬化症（ALS）である。一実施形態において、ALSを治療するために使用されるAAV粒子は、限定はされないが、配列番号979またはその断片もしくはバリエーションなどの核酸配列を含み、ここで、ペイロードは、SOD1のshRNA、miRNA、siRNA、RNAi、またはALSを治療するための当該技術分野において公知の任意の他のペイロードによって置き換えられる。

【0417】

別の実施形態において、神経学的疾患、障害、および／または病態は、ハンチントン病である。一実施形態において、ハンチントン病を治療するために使用されるAAV粒子は、限定はされないが、配列番号979またはその断片もしくはバリエーションなどの核酸配列を含み、ここで、ペイロードは、HttのshRNA、miRNA、siRNA、RNAi、またはハンチントン病を治療するための当該技術分野において公知の任意の他のペイ

10

20

30

40

50

ロードによって置き換えられる。

【0418】

別の実施形態において、神経学的疾患、障害、または病態は、脊髄性筋萎縮症（SMA）である。別の実施形態において、神経学的疾患、障害、および／または病態は、フリードライヒ運動失調症である。一実施形態において、SMNを治療するために使用されるAAV粒子は、限定はされないが、配列番号979またはその断片もしくはバリエーションなどの核酸配列を含み、ここで、ペイロードは、フラタキシシンまたはSMAを治療するための当該技術分野において公知の任意の他のペイロードによって置き換えられる。

パーキンソン病

一実施形態において、神経学的疾患、障害、および／または病態は、パーキンソン病である。一実施形態において、パーキンソン病を治療するために使用されるAAV粒子は、限定はされないが、配列番号979またはその断片もしくはバリエーションなどのペイロードを含む。

【0419】

一実施形態において、対象は、統一パーキンソン病評価スケールにおいて、最小運動スコア約30から最大スコア約100、約10から最大スコア約100、約20から最大スコア約100を有する、ヒト患者である。

【0420】

一実施形態において、対象は、本明細書に記載される組成物での治療前、過去5年以内にパーキンソン病と診断されている。非限定的な例として、対象は、本明細書に記載される組成物での治療の前、1週間以内、2週間以内、3週間以内、4週間以内、5週間以内、6週間以内、7週間以内、8週間以内、1ヵ月以内、2ヵ月以内、3ヵ月以内、4ヵ月以内、5ヵ月以内、6ヵ月以内、7ヵ月以内、8ヵ月以内、9ヵ月以内、10ヵ月以内、11ヵ月以内、12ヵ月以内、13ヵ月以内、14ヵ月以内、15ヵ月以内、16ヵ月以内、17ヵ月以内、18ヵ月以内、1年以内、2年以内、3年以内、4年以内、または5年未満以内に、パーキンソン病と診断されていてもよい。

【0421】

一実施形態において、対象は、本明細書に記載される組成物での治療の5～10年前に、パーキンソン病と診断されている。非限定的な例として、対象は、本明細書に記載される組成物での治療の5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、または10年前に、パーキンソン病と診断されていてもよい。

【0422】

一実施形態において、対象は、本明細書に記載される組成物での治療の10年よりも前にパーキンソン病と診断されている。非限定的な例として、対象は、本明細書に記載される組成物での治療の10.5、11、11.5、12、12.5、13、13.5、14、14.5、15、15.5、16、16.5、17、17.5、18、18.5、19、19.5、20、20.5、21、21.5、22、22.5、23、23.5、24、または24年よりも前に、パーキンソン病と診断されていてもよい。

【0423】

一実施形態において、対象は、年齢が50～65歳である。非限定的な例として、対象は、年齢が50歳、51歳、52歳、53歳、54歳、55歳、56歳、57歳、58歳、59歳、60歳、61歳、62歳、63歳、64歳、または65歳である。非限定的な例として、対象は、年齢が50歳である。非限定的な例として、対象は、年齢が51歳である。非限定的な例として、対象は、年齢が52歳である。非限定的な例として、対象は、年齢が53歳である。非限定的な例として、対象は、年齢が54歳である。非限定的な例として、対象は、年齢が55歳である。非限定的な例として、対象は、年齢が56歳である。非限定的な例として、対象は、年齢が57歳である。非限定的な例として、対象は、年齢が58歳である。非限定的な例として、対象は、年齢が59歳である。非限定的な例として、対象は、年齢が60歳である。非限定的な例として、対象は、年齢が61歳である。非限定的な例として、対象は、年齢が62歳である。非限定的な例として、対象は

、年齢が63歳である。非限定的な例として、対象は、年齢が64歳である。非限定的な例として、対象は、年齢が65歳である。

【0424】

一実施形態において、対象は、年齢が30～50歳である。非限定的な例として、対象は、年齢が30歳である。非限定的な例として、対象は、年齢が31歳である。非限定的な例として、対象は、年齢が32歳である。非限定的な例として、対象は、年齢が33歳である。非限定的な例として、対象は、年齢が34歳である。非限定的な例として、対象は、年齢が35歳である。非限定的な例として、対象は、年齢が36歳である。非限定的な例として、対象は、年齢が37歳である。非限定的な例として、対象は、年齢が38歳である。非限定的な例として、対象は、年齢が39歳である。非限定的な例として、対象は、年齢が40歳である。非限定的な例として、対象は、年齢が41歳である。非限定的な例として、対象は、年齢が42歳である。非限定的な例として、対象は、年齢が43歳である。非限定的な例として、対象は、年齢が44歳である。非限定的な例として、対象は、年齢が45歳である。非限定的な例として、対象は、年齢が46歳である。非限定的な例として、対象は、年齢が47歳である。非限定的な例として、対象は、年齢が48歳である。非限定的な例として、対象は、年齢が49歳である。非限定的な例として、対象は、年齢が50歳である。

10

【0425】

一実施形態において、対象は、年齢が65～85歳である。非限定的な例として、対象は、年齢が65歳である。非限定的な例として、対象は、年齢が66歳である。非限定的な例として、対象は、年齢が67歳である。非限定的な例として、対象は、年齢が68歳である。非限定的な例として、対象は、年齢が69歳である。非限定的な例として、対象は、年齢が70歳である。非限定的な例として、対象は、年齢が71歳である。非限定的な例として、対象は、年齢が72歳である。非限定的な例として、対象は、年齢が73歳である。非限定的な例として、対象は、年齢が74歳である。非限定的な例として、対象は、年齢が75歳である。非限定的な例として、対象は、年齢が76歳である。非限定的な例として、対象は、年齢が77歳である。非限定的な例として、対象は、年齢が78歳である。非限定的な例として、対象は、年齢が79歳である。非限定的な例として、対象は、年齢が80歳である。非限定的な例として、対象は、年齢が81歳である。非限定的な例として、対象は、年齢が82歳である。非限定的な例として、対象は、年齢が83歳である。非限定的な例として、対象は、年齢が84歳である。非限定的な例として、対象は、年齢が85歳である。

20

30

【0426】

一実施形態において、対象は、本明細書に記載される組成物の投与の前に、振戦および運動などの運動症状における変化が見られている。振戦の非限定的な例としては、一側もしくは両側の軽度振戦、両側もしくは正中線の中等度振戦、または難治性振戦が挙げられる。運動の非限定的な例としては、軽度の動作緩慢、中等度の動作緩慢、重度の動作緩慢、および朝の無動症が挙げられる。

【0427】

一実施形態において、対象は、限定はされないが、平衡機能障害、正向反射機能障害、重大な平衡障害、または転倒など、平衡における変化を有していてもよい。

40

一実施形態において、対象は、生活の質の低減を有していてもよい。非限定的な例として、対象は、日常生活の活動に対する何らかの制限を経験するなど、生活の質に対する中等度の影響を有していてもよい。別の非限定的な例として、対象は、疾病により低下した生活の質を有していてもよい。

【0428】

一実施形態において、対象は、本明細書に記載される組成物の投与の前に、非運動症状における変化が見られている。非限定的な例として、対象は、本明細書に記載される組成物の投与の前に、軽度から中等度の認知機能障害を有していてもよい。別の非限定的な例として、対象は、幻覚などの行動異常も含み得る、認知症などの重大な認知機能障害を有

50

していてもよい。

【0429】

一実施形態において、対象は、本明細書に記載される組成物の投与の前に、1つまたは複数のドーパミン作動性薬物治療により、限定的な変動を伴う満足できる応答を有していてもよい。

【0430】

一実施形態において、対象は、本明細書に記載される組成物の投与の前に、1つまたは複数のドーパミン作動性薬物治療により、軽度から中等度の能力障害を引き起こす運動変動を有していてもよい。

【0431】

一実施形態において、対象は、本明細書に記載される組成物の投与の前に、重大な能力障害を引き起こす「ウェアリングオフ (wearing off)」および／またはレボドパに誘導されるジスキネジアからなる、医学的に不応性の運動変動を有していてもよい。

【0432】

一実施形態において、対象は、限定はされないが、認知機能障害がないこと、過去5年以内に診断されたこと、1つもしくは複数のドーパミン作動性薬物治療による限定的な変動を伴う満足できる応答、一側もしくは両側の軽度振戦、生活の質に対する影響がほとんどもしくは全くないこと、ならびに／または平衡機能障害がないことなど、パーキンソン病と関連する軽度の症状を有していてもよい。

【0433】

一実施形態において、対象は、限定はされないが、軽度から中等度の認知機能障害、平衡および正向反射の機能障害の最初の兆候、1つもしくは複数のドーパミン作動性薬物治療により、軽度から中等度の能力障害を引き起こす運動変動、過去5～10年以内に診断されていること、両側もしくは正中線の中等度振戦、中等度の動作緩慢、ならびに／または対象が日常生活の活動に何らかの制限を経験することなど、パーキンソン病と関連する中等度の症状を有していてもよい。

【0434】

一実施形態において、対象は、限定はされないが、10年を上回ってパーキンソン病と診断されていること、重大な能力障害を引き起こすウェアリングオフおよび／もしくはレボドパに誘導されるジスキネジアである中等度の不応性運動変動、難治性振戦、重大な平衡障害および／もしくは転倒、重大な認知機能障害（行動異常を伴うもしくは伴わない認知症など）、重度の動作緩慢、疾病による生活の質の著しい低下、ならびに／または朝の無動症など、パーキンソン病と関連する進行した症状を有していてもよい。

【0435】

一実施形態において、対象は、運動障害のスペシャリスト (MDS) を紹介されているが、脳深部刺激は受けていない。

一実施形態において、対象は、本明細書に記載される組成物と組み合わせて、デュオパ (商標) (DUOPA (商標)) を使用している。非限定的な例として、対象は、デュオパ (商標) (DUOPA (商標)) 単独での使用が成功していてもよい。非限定的な例として、対象は、デュオパ (商標) (DUOPA (商標)) 単独での使用が全く成功していないか、または成功が限定的であってもよい。

【0436】

一実施形態において、対象は、限定はされないが、脳深部刺激を含む外科的介入の候補であったものである。非限定的な例として、脳深部刺激は、最適な抗パーキンソン病薬物治療での治療にもかかわらず、運動機能に障害をきたす併発症に起因して、提案された。

【0437】

一実施形態において、対象は、対象の日誌に基づいて、7.5～14時間の平均オン時間を有する。非限定的な例として、平均オン時間は、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.

9、9、9. 1、9. 2、9. 3、9. 4、9. 5、9. 6、9. 7、9. 8、9. 9、10、10. 1、10. 2、10. 3、10. 4、10. 5、10. 6、10. 7、10. 8、10. 9、11、11. 1、11. 2、11. 3、11. 4、11. 5、11. 6、11. 7、11. 8、11. 9、12、12. 1、12. 2、12. 3、12. 4、12. 5、12. 6、12. 7、12. 8、12. 9、13、13. 1、13. 2、13. 3、13. 4、13. 5、13. 6、13. 7、13. 8、13. 9、または14時間である。一実施形態において、対象は、対象の日誌に基づいて、10. 5時間の平均オン時間を有する。

【0438】

一実施形態において、対象は、本発明の投与の6ヵ月後に、ベースラインと比較して、約1. 5時間長い1日オン時間（厄介なジスキネジアがない）を経験する。非限定的な例として、対象は、被殻当たり最大900 uLの用量容積および $4. 5 \times 10^{12}$ ベクターゲノムの合計用量での本発明の投与の6ヵ月後に、約1. 5時間長い1日オン時間を経験する。

10

【0439】

一実施形態において、対象は、本発明の投与の6ヵ月後に、ベースラインと比較して、約2. 2時間長い1日オン時間（厄介なジスキネジアがない）を経験する。非限定的な例として、対象は、被殻当たり最大900 uLの用量容積および $1. 5 \times 10^{12}$ ベクターゲノムの合計用量での本発明の投与の6ヵ月後に、約2. 2時間長い1日オン時間を経験する。

20

【0440】

一実施形態において、対象は、本発明の投与の6ヵ月後に、ベースラインと比較して、約4時間長い1日オン時間（厄介なジスキネジアがない）を経験する。非限定的な例として、対象は、被殻当たり最大900 uLの用量容積および $1. 5 \times 10^{12}$ ベクターゲノムの合計用量での本発明の投与の6ヵ月後に、約4時間長い1日オン時間を経験する。

【0441】

一実施形態において、対象は、本発明の投与の12ヵ月後に、ベースラインと比較して、約1. 6時間長い1日オン時間（厄介なジスキネジアがない）を経験する。非限定的な例として、対象は、被殻当たり最大450 uLの用量容積および $7. 5 \times 10^{11}$ ベクターゲノムの合計用量での本発明の投与の12ヵ月後に、約1. 6時間長い1日オン時間を経験する。

30

【0442】

一実施形態において、対象は、本発明の投与の12ヵ月後に、ベースラインと比較して、約3. 3時間長い1日オン時間（厄介なジスキネジアがない）を経験する。非限定的な例として、対象は、被殻当たり最大900 uLの用量容積および $1. 5 \times 10^{12}$ ベクターゲノムの合計用量での本発明の投与の12ヵ月後に、約3. 3時間長い1日オン時間を経験する。

【0443】

一実施形態において、対象は、本発明の投与の12ヵ月後に、ベースラインと比較して、約4時間長い1日オン時間（厄介なジスキネジアがない）を経験する。非限定的な例として、対象は、被殻当たり最大900 uLの用量容積および $1. 5 \times 10^{12}$ ベクターゲノムの合計用量での本発明の投与の12ヵ月後に、約4時間長い1日オン時間を経験する。

40

【0444】

一実施形態において、対象は、本発明の投与の24ヵ月後に、ベースラインと比較して、約2. 3時間長い1日オン時間（厄介なジスキネジアがない）を経験する。非限定的な例として、対象は、被殻当たり最大450 uLの用量容積および $7. 5 \times 10^{11}$ ベクターゲノムの合計用量での本発明の投与の24ヵ月後に、約2. 3時間長い1日オン時間を経験する。

【0445】

50

一実施形態において、対象は、対象の日誌に基づいて、2～7時間の平均オフ時間を有する。非限定的な例として、平均オフ時間は、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、または7である。一実施形態において、対象は、対象の日誌に基づいて、4.6時間の平均オフ時間を有する。

【0446】

一実施形態において、対象は、本発明の投与の6ヵ月後に、ベースラインと比較して、約1.3時間短い1日オフ時間を経験する。非限定的な例として、対象は、被殻当たり最大900 uLの用量容積および 4.5×10^{12} ベクターゲノムの合計用量での本発明の投与の6ヵ月後に、約1.3時間短い1日オフ時間を経験する。

【0447】

一実施形態において、対象は、本発明の投与の6ヵ月後に、ベースラインと比較して、約1.1時間短い1日オフ時間を経験する。非限定的な例として、対象は、被殻当たり最大900 uLの用量容積および 1.5×10^{12} ベクターゲノムの合計用量での本発明の投与の6ヵ月後に、約1.1時間短い1日オフ時間を経験する。

【0448】

一実施形態において、対象は、本発明の投与の6ヵ月後に、ベースラインと比較して、約0.8時間短い1日オフ時間を経験する。非限定的な例として、対象は、被殻当たり最大450 uLの用量容積および 7.5×10^{11} ベクターゲノムの合計用量での本発明の投与の6ヵ月後に、約0.8時間短い1日オフ時間を経験する。

【0449】

一実施形態において、対象は、本発明の投与の12ヵ月後に、ベースラインと比較して、約2.3時間短い1日オフ時間を経験する。非限定的な例として、対象は、被殻当たり最大900 uLの用量容積および 1.5×10^{12} ベクターゲノムの合計用量での本発明の投与の12ヵ月後に、約2.3時間短い1日オフ時間を経験する。

【0450】

一実施形態において、対象は、本発明の投与の12ヵ月後に、ベースラインと比較して、約1.4時間短い1日オフ時間を経験する。非限定的な例として、対象は、被殻当たり最大450 uLの用量容積および 7.5×10^{11} ベクターゲノムの合計用量での本発明の投与の12ヵ月後に、約1.4時間短い1日オフ時間を経験する。

【0451】

一実施形態において、対象は、本発明の投与の24ヵ月後に、ベースラインと比較して、約1.8時間短い1日オフ時間を経験する。非限定的な例として、対象は、被殻当たり最大450 uLの用量容積および 7.5×10^{11} ベクターゲノムの合計用量での本発明の投与の24ヵ月後に、約1.8時間短い1日オフ時間を経験する。

【0452】

一実施形態において、対象は、本発明の投与の6ヵ月後に、10%短い1日オフ時間を経験する。一実施形態において、対象は、本発明の投与の12ヵ月後に、10%短い1日オフ時間を経験する。

【0453】

一実施形態において、対象は、本発明の投与の6ヵ月後に、20%短い1日オフ時間を経験する。一実施形態において、対象は、本発明の投与の12ヵ月後に、20%短い1日オフ時間を経験する。

【0454】

一実施形態において、対象は、本発明の投与の6ヵ月後に、30%短い1日オフ時間を経験する。一実施形態において、対象は、本発明の投与の12ヵ月後に、30%短い1日オフ時間を経験する。

10

20

30

40

50

【0455】

一実施形態において、対象は、本発明の投与の6ヵ月後に、40%短い1日オフ時間を経験する。一実施形態において、対象は、本発明の投与の12ヵ月後に、40%短い1日オフ時間を経験する。

【0456】

一実施形態において、対象は、本発明の投与の6ヵ月後に、50%短い1日オフ時間を経験する。一実施形態において、対象は、本発明の投与の12ヵ月後に、50%短い1日オフ時間を経験する。

【0457】

一実施形態において、対象は、本発明の投与の6ヵ月後に、60%短い1日オフ時間を経験する。一実施形態において、対象は、本発明の投与の12ヵ月後に、60%短い1日オフ時間を経験する。

10

【0458】

一実施形態において、対象は、本発明の投与の6ヵ月後に、70%短い1日オフ時間を経験する。一実施形態において、対象は、本発明の投与の12ヵ月後に、70%短い1日オフ時間を経験する。

【0459】

一実施形態において、対象は、本発明の投与の6ヵ月後に、80%短い1日オフ時間を経験する。一実施形態において、対象は、本発明の投与の12ヵ月後に、80%短い1日オフ時間を経験する。

20

【0460】

一実施形態において、対象は、本発明の投与の6ヵ月後に、90%短い1日オフ時間を経験する。一実施形態において、対象は、本発明の投与の12ヵ月後に、90%短い1日オフ時間を経験する。

【0461】

一実施形態において、対象は、本発明の投与の6ヵ月後に、95%短い1日オフ時間を経験する。一実施形態において、対象は、本発明の投与の12ヵ月後に、95%短い1日オフ時間を経験する。

【0462】

一実施形態において、対象のUPDRS-3（またはUPDRS-II）薬物治療スコアは、本発明の投与の前に評価される。非限定的な例として、本発明の投与の前の対象のUPDRS-3（またはUPDRS-II）薬物治療スコアは、1~40、1~10、1~15、1~20、1~25、1~30、1~35、1~40、5~10、5~15、5~20、5~25、5~30、5~35、5~40、10~15、10~20、10~25、10~30、10~35、10~40、15~20、15~25、15~30、15~35、15~40、20~25、20~30、20~35、20~40、25~30、25~35、25~40、30~35、30~40、または35~40である。非限定的な例として、本発明の投与の前の対象のUPDRS-3（またはUPDRS-II）薬物治療スコアは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、または40である。非限定的な例として、本発明の投与の前の対象のUPDRS-3（またはUPDRS-II）薬物治療スコアは、10.1、10.2、10.3、10.4、10.5、10.6、10.7、10.8、10.9、11、11.1、11.2、11.3、11.4、11.5、11.6、11.7、11.8、11.9、12、12.1、12.2、12.3、12.4、12.5、12.6、12.7、12.8、12.9、13、13.1、13.2、13.3、13.4、13.5、13.6、13.7、13.8、13.9、14、14.1、14.2、14.3、14.4、14.5、14.6、14.7、14.8、14.9、または15である。非限定的な例として、本発明の投与の前の対象のUPDRS-3薬物治療スコアは、13.5である。

30

40

50

【0463】

一実施形態において、対象のUPDRS-3（またはUPDRS-I I I）薬物治療スコアは、本発明の投与後に低減される。

対象のUPDRS-3（またはUPDRS-I I I）薬物治療スコアは、限定はされないが、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、または95%を上回るなどの割合、低減され得る。非限定的な例として、対象のUPDRS-3スコアは、本発明の投与後に、10%低減される。非限定的な例として、対象のUPDRS-3スコアは、本発明の投与後に、20%低減される。非限定的な例として、対象のUPDRS-3スコアは、本発明の投与後に、30%低減される。非限定的な例として、対象のUPDRS-3スコアは、本発明の投与後に、40%低減される。非限定的な例として、対象のUPDRS-3スコアは、本発明の投与後に、50%低減される。非限定的な例として、対象のUPDRS-3スコアは、本発明の投与後に、60%低減される。非限定的な例として、対象のUPDRS-3スコアは、本発明の投与後に、70%低減される。非限定的な例として、対象のUPDRS-3スコアは、本発明の投与後に、80%低減される。非限定的な例として、対象のUPDRS-3スコアは、本発明の投与後に、90%低減される。

10

【0464】

対象のUPDRS-3（またはUPDRS-I I I）薬物治療スコアは、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9、10、10.1、10.2、10.3、10.4、10.5、10.6、10.7、10.8、10.9、11、11.1、11.2、11.3、11.4、11.5、11.6、11.7、11.8、11.9、12、12.1、12.2、12.3、12.4、12.5、12.6、12.7、12.8、12.9、13、13.1、13.2、13.3、13.4、13.5、13.6、13.7、13.8、13.9、14、14.1、14.2、14.3、14.4、14.5、14.6、14.7、14.8、14.9、または15ポイント変化し得る。非限定的な例として、対象のUPDRS-3スコアは、0.4ポイント変化する。非限定的な例として、対象のUPDRS-3スコアは、1.6ポイント変化する。非限定的な例として、対象のUPDRS-3スコアは、1.8ポイント変化する。非限定的な例として、対象のUPDRS-3スコアは、8.6ポイント変化する。非限定的な例として、対象のUPDRS-3スコアは、9.6ポイント変化する。

20

30

40

【0465】

対象のUPDRS-3（またはUPDRS-I I I）薬物治療スコアは、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.

50

6、8、7、8、8、8、9、9、9、1、9、2、9、3、9、4、9、5、9、6、9、7、9、8、9、9、10、10、1、10、2、10、3、10、4、10、5、10、6、10、7、10、8、10、9、11、11、1、11、2、11、3、11、4、11、5、11、6、11、7、11、8、11、9、12、12、1、12、2、12、3、12、4、12、5、12、6、12、7、12、8、12、9、13、13、1、13、2、13、3、13、4、13、5、13、6、13、7、13、8、13、9、14、14、1、14、2、14、3、14、4、14、5、14、6、14、7、14、8、14、9、または15ポイント増加し得る。非限定的な例として、対象のUPDRS-3スコアは、0.4ポイント増加する。非限定的な例として、対象のUPDRS-3スコアは、1.6ポイント増加する。非限定的な例として、対象のUPDRS-3スコアは、1.8ポイント増加する。非限定的な例として、対象のUPDRS-3スコアは、8.6ポイント増加する。非限定的な例として、対象のUPDRS-3スコアは、9.6ポイント増加する。

10

【0466】

対象のUPDRS-3（またはUPDRS-II）薬物治療スコアは、0、1、0、2、0、3、0、4、0、5、0、6、0、7、0、8、0、9、1、1、1、1、1、2、1、3、1、4、1、5、1、6、1、7、1、8、1、9、2、2、1、2、2、2、3、2、4、2、5、2、6、2、7、2、8、2、9、3、3、1、3、2、3、3、3、4、3、5、3、6、3、7、3、8、3、9、4、4、1、4、2、4、3、4、4、4、5、4、6、4、7、4、8、4、9、5、5、1、5、2、5、3、5、4、5、5、5、6、5、7、5、8、5、9、6、6、1、6、2、6、3、6、4、6、5、6、6、6、7、6、8、6、9、7、7、1、7、2、7、3、7、4、7、5、7、6、7、7、7、8、7、9、8、8、1、8、2、8、3、8、4、8、5、8、6、8、7、8、8、8、9、9、9、1、9、2、9、3、9、4、9、5、9、6、9、7、9、8、9、9、10、10、1、10、2、10、3、10、4、10、5、10、6、10、7、10、8、10、9、11、11、1、11、2、11、3、11、4、11、5、11、6、11、7、11、8、11、9、12、12、1、12、2、12、3、12、4、12、5、12、6、12、7、12、8、12、9、13、13、1、13、2、13、3、13、4、13、5、13、6、13、7、13、8、13、9、14、14、1、14、2、14、3、14、4、14、5、14、6、14、7、14、8、14、9、または15ポイント減少し得る。非限定的な例として、対象のUPDRS-3スコアは、0.4ポイント減少する。非限定的な例として、対象のUPDRS-3スコアは、1.6ポイント減少する。非限定的な例として、対象のUPDRS-3スコアは、1.8ポイント減少する。非限定的な例として、対象のUPDRS-3スコアは、8.6ポイント減少する。非限定的な例として、対象のUPDRS-3スコアは、9.6ポイント減少する。

20

30

【0467】

一実施形態において、対象のUPDRS-3（またはUPDRS-II）薬物治療スコアは、被殻当たり最大900uLの用量容積および 4.5×10^{12} ベクターゲノムの合計用量での本発明の投与の6ヵ月後の時点で、8.6低減される。

40

【0468】

一実施形態において、対象のUPDRS-3（またはUPDRS-II）薬物治療スコアは、被殻当たり最大900uLの用量容積および 1.5×10^{12} ベクターゲノムの合計用量での本発明の投与の6ヵ月後の時点で、9.6低減される。

【0469】

一実施形態において、対象のUPDRS-3（またはUPDRS-II）薬物治療スコアは、被殻当たり最大900uLの用量容積および 1.5×10^{12} ベクターゲノムの合計用量での本発明の投与の12ヵ月後の時点で、9.6低減される。

【0470】

一実施形態において、対象のパーキンソン病薬物治療の平均量は、本発明の投与の前に

50

、1日当たり約1500mgであった。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療は、レボドパである。

【0471】

一実施形態において、対象のUPDRS-I Iスコアは、本発明の投与の前に評価される。本発明の投与の前の対象のUPDRS-I Iスコアは、20～50、限定はされないが、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、および50などである。

【0472】

対象のUPDRS-2（またはUPDRS-I I）スコアは、0.1、0.2、0.3
、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1
、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4
、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.1、3.2、3.3、3.4、3
、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5
、4.6、4.7、4.8、4.9、5、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5
、5.6、5.7、5.8、5.9、6、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6
、6.7、6.8、6.9、7、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7
、7.7、7.8、7.9、8、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7
、8.8、8.9、9、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9
、9.8、9.9、10、10.1、10.2、10.3、10.4、10.5、10.6、
10.7、10.8、10.9、11、11.1、11.2、11.3、11.4、11
、11.5、11.6、11.7、11.8、11.9、12、12.1、12.2、12.3
、12.4、12.5、12.6、12.7、12.8、12.9、13、13.1、1
、13.2、13.3、13.4、13.5、13.6、13.7、13.8、13.9、1
、14、14.1、14.2、14.3、14.4、14.5、14.6、14.7、14.
、14.8、14.9、または15ポイント変化し得る。

10

20

【0473】

対象のUPDRS-2（またはUPDRS-I I）スコアは、0.1、0.2、0.3
、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1
、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4
、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.1、3.2、3.3、3.4、3
、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5
、4.6、4.7、4.8、4.9、5、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5
、5.6、5.7、5.8、5.9、6、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6
、6.7、6.8、6.9、7、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7
、7.7、7.8、7.9、8、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7
、8.8、8.9、9、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9
、9.8、9.9、10、10.1、10.2、10.3、10.4、10.5、10.6、
10.7、10.8、10.9、11、11.1、11.2、11.3、11.4、11
、11.5、11.6、11.7、11.8、11.9、12、12.1、12.2、12.3
、12.4、12.5、12.6、12.7、12.8、12.9、13、13.1、1
、13.2、13.3、13.4、13.5、13.6、13.7、13.8、13.9、1
、14、14.1、14.2、14.3、14.4、14.5、14.6、14.7、14.
、14.8、14.9、または15ポイント増加し得る。

30

40

【0474】

対象のUPDRS-2（またはUPDRS-I I）スコアは、0.1、0.2、0.3
、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1
、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4
、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.1、3.2、3.3、3.4、3
、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5

50

、 4 . 6、 4 . 7、 4 . 8、 4 . 9、 5、 5 . 1、 5 . 2、 5 . 3、 5 . 4、 5 . 5、 5 . 6、 5 . 7、 5 . 8、 5 . 9、 6、 6 . 1、 6 . 2、 6 . 3、 6 . 4、 6 . 5、 6 . 6、 6 . 7、 6 . 8、 6 . 9、 7、 7 . 1、 7 . 2、 7 . 3、 7 . 4、 7 . 5、 7 . 6、 7 . 7、 7 . 8、 7 . 9、 8、 8 . 1、 8 . 2、 8 . 3、 8 . 4、 8 . 5、 8 . 6、 8 . 7、 8 . 8、 8 . 9、 9、 9 . 1、 9 . 2、 9 . 3、 9 . 4、 9 . 5、 9 . 6、 9 . 7、 9 . 8、 9 . 9、 10、 10 . 1、 10 . 2、 10 . 3、 10 . 4、 10 . 5、 10 . 6、 10 . 7、 10 . 8、 10 . 9、 11、 11 . 1、 11 . 2、 11 . 3、 11 . 4、 11 . 5、 11 . 6、 11 . 7、 11 . 8、 11 . 9、 12、 12 . 1、 12 . 2、 12 . 3、 12 . 4、 12 . 5、 12 . 6、 12 . 7、 12 . 8、 12 . 9、 13、 13 . 1、 13 . 2、 13 . 3、 13 . 4、 13 . 5、 13 . 6、 13 . 7、 13 . 8、 13 . 9、 14、 14 . 1、 14 . 2、 14 . 3、 14 . 4、 14 . 5、 14 . 6、 14 . 7、 14 . 8、 14 . 9、 または 15 ポイント減少し得る。非限定的な例として、 3 . 6 ポイントの低減が、本発明の投与の 12 ヶ月後に見られる。非限定的な例として、 3 . 6 ポイントの低減が、本発明の投与の 6 ヶ月後に見られる。

【0475】

一実施形態において、対象の UPDRS-I スコアは、本発明の投与後に、投与前の UPDRS-I スコアと比較して、2～4 ポイント減少する。

一実施形態において、対象の UPDRS-I スコアは、被殻当たり最大 900 uL の用量容積および 1.5×10^{12} ベクターゲノムの合計用量で本発明の投与の 6 ヶ月後に、投与前の UPDRS-I 薬物治療スコアと比較して、2～3 ポイント減少する。

【0476】

一実施形態において、対象の UPDRS-I スコアは、被殻当たり最大 900 uL の用量容積および 1.5×10^{12} ベクターゲノムの合計用量で本発明の投与の 12 ヶ月後に、投与前の UPDRS-I 薬物治療スコアと比較して、2～3 ポイント減少する。

【0477】

一実施形態において、対象の UPDRS-I スコアは、被殻当たり最大 900 uL の用量容積および 4.5×10^{12} ベクターゲノムの合計用量で本発明の投与の 6 ヶ月後に、投与前の UPDRS-I 薬物治療スコアと比較して、3～4 ポイント減少する。

【0478】

一実施形態において、本発明は、対象の運動機能を改善するために使用される。

一実施形態において、本発明は、対象の運動機能を制御し、対象の生活の質を改善するために使用される。

【0479】

一実施形態において、本発明は、対象の運動機能を改善するために対象が取る必要のあるパーキンソン病薬物治療の投薬量を低減するために使用される。

一実施形態において、対象の被殻への本発明の単回投与は、治療前の運動機能と比較して、運動機能の改善をもたらす。

【0480】

一実施形態において、対象の被殻への本発明の単回投与は、運動機能の改善および対象が症状を管理するのに必要なレボドパの量の低減をもたらす。

一実施形態において、対象の被殻への本発明の単回投与は、運動機能の改善および対象が症状を管理するのに必要なドーパミン作動性薬物治療の量の低減をもたらす。

【0481】

一実施形態において、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の 1 日用量の量は、本発明の投与後に、10～50%低減される。非限定的な例として、低減は、本発明の投与の 6 ヶ月後に見られる。非限定的な例として、低減は、本発明の投与の 12 ヶ月後に見られる。

【0482】

一実施形態において、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の 1 日用量の量は、本発明の投与後に、10～20%低減される。非限定的な例として、パーキンソン病薬

物治療（例えば、レボドパ）の低減は、10%である。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、11%である。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、12%である。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、13%である。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、14%である。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、15%である。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、16%である。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、17%である。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、18%である。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、19%である。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、20%である。

10

【0483】

一実施形態において、対象が症状を管理するのに必要なパーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の1日用量の量における14%の低減は、被殻当たり最大450 uLの用量容積および 7.5×10^{11} ベクターゲノムの合計用量での本発明の投与の6ヵ月後に生じる。

【0484】

一実施形態において、対象が症状を管理するのに必要なパーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の1日用量の量における10%の低減は、被殻当たり最大450 uLの用量容積および 7.5×10^{11} ベクターゲノムの合計用量での本発明の投与の12ヵ月後に生じる。

20

【0485】

一実施形態において、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の1日用量の量は、本発明の投与後に、20~30%低減される。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、20%である。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、21%である。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、22%である。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、23%である。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、24%である。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、25%である。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、26%である。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、27%である。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、28%である。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、29%である。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、30%である。

30

【0486】

一実施形態において、対象が症状を管理するのに必要なパーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の1日用量の量における27%の低減は、被殻当たり最大900 uLの用量容積および 1.5×10^{12} ベクターゲノムの合計用量での本発明の投与の12ヵ月後に生じる。

40

【0487】

一実施形態において、対象が症状を管理するのに必要なパーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の1日用量の量における28%の低減は、被殻当たり最大900 uLの用量容積および 1.5×10^{12} ベクターゲノムの合計用量での本発明の投与の12ヵ月後に生じる。

【0488】

一実施形態において、対象が症状を管理するのに必要なパーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の1日用量の量における29%の低減は、被殻当たり最大900 uLの用

50

量容積および 1.5×10^{12} ベクターゲノムの合計用量での本発明の投与の 12 ヶ月後に生じる。

【0489】

一実施形態において、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の 1 日用量の量は、本発明の投与後に、30～40%低減される。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、30%である。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、31%である。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、32%である。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、33%である。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、34%である。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、35%である。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、36%である。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、37%である。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、38%である。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、39%である。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、40%である。

10

【0490】

一実施形態において、対象が症状を管理するのに必要なパーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の 1 日用量の量における 34%の低減は、被殻当たり最大 900 uL の用量容積および 1.5×10^{12} ベクターゲノムの合計用量での本発明の投与の 6 ヶ月後に生じる。

20

【0491】

一実施形態において、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の 1 日用量の量は、本発明の投与後に、40～50%低減される。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、40%である。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、41%である。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、42%である。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、43%である。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、44%である。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、45%である。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、46%である。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、47%である。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、48%である。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、49%である。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、50%である。

30

【0492】

一実施形態において、対象が症状を管理するのに必要なパーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の 1 日用量の量における 34%の低減は、被殻当たり最大 900 uL の用量容積および 4.5×10^{12} ベクターゲノムの合計用量での本発明の投与の 6 ヶ月後に生じる。

40

【0493】

一実施形態において、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の 1 日用量の量は、本発明の投与後に、108～641 mg 低減される。非限定的な例として、低減は、本発明の投与の 6 ヶ月後に見られる。非限定的な例として、低減は、本発明の投与の 12 ヶ月後に見られる。

【0494】

一実施形態において、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の 1 日用量の量は、本発明の投与後に、108～339 mg 低減される。非限定的な例として、パーキンソ

50

ン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、108mgである。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、134mgである。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、159mgである。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、154mgである。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、208mgである。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、231mgである。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、254mgである。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、276mgである。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、298mgである。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、319mgである。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、339mgである。

10

【0495】

一実施形態において、対象が症状を管理するのに必要なパーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の1日用量の量における208mgの低減は、被殻当たり最大450uLの用量容積および 7.5×10^{11} ベクターゲノムの合計用量での本発明の投与の6ヵ月後に生じる。

【0496】

一実施形態において、対象が症状を管理するのに必要なパーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の1日用量の量における108mgの低減は、被殻当たり最大450uLの用量容積および 7.5×10^{11} ベクターゲノムの合計用量での本発明の投与の12ヵ月後に生じる。

20

【0497】

一実施形態において、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の1日用量の量は、本発明の投与後に、339～505mg低減される。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、339mgである。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、358mgである。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、377mgである。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、396mgである。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、413mgである。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、430mgである。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、446mgである。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、462mgである。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、477mgである。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、491mgである。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、505mgである。

30

【0498】

一実施形態において、対象が症状を管理するのに必要なパーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の1日用量の量における462mgの低減は、被殻当たり最大900uLの用量容積および 1.5×10^{12} ベクターゲノムの合計用量での本発明の投与の12ヵ月後に生じる。

40

【0499】

一実施形態において、対象が症状を管理するのに必要なパーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の1日用量の量における477mgの低減は、被殻当たり最大900uLの用量容積および 1.5×10^{12} ベクターゲノムの合計用量での本発明の投与の12ヵ月後に生じる。

【0500】

一実施形態において、対象が症状を管理するのに必要なパーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の1日用量の量における491mgの低減は、被殻当たり最大900uL

50

の用量容積および 1.5×10^{12} ベクターゲノムの合計用量での本発明の投与の 12 ヶ月後に生じる。

【0501】

一実施形態において、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の 1 日用量の量は、本発明の投与後に、505～606 mg 低減される。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、505 mg である。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、518 mg である。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、530 mg である。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、542 mg である。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、553 mg である。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、563 mg である。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、573 mg である。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、582 mg である。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、591 mg である。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、599 mg である。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、606 mg である。

10

【0502】

一実施形態において、対象が症状を管理するのに必要なパーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の 1 日用量の量における 553 mg の低減は、被殻当たり最大 900 uL の用量容積および 1.5×10^{12} ベクターゲノムの合計用量での本発明の投与の 6 ヶ月後に生じる。

20

【0503】

一実施形態において、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の 1 日用量の量は、本発明の投与後に、606～641 mg 低減される。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、606 mg である。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、612 mg である。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、618 mg である。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、623 mg である。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、628 mg である。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、632 mg である。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、635 mg である。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、637 mg である。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、639 mg である。非限定的な例として、パーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の低減は、641 mg である。

30

【0504】

一実施形態において、対象が症状を管理するのに必要なパーキンソン病薬物治療（例えば、レボドパ）の 1 日用量の量における 553 mg の低減は、被殻当たり最大 900 uL の用量容積および 4.5×10^{12} ベクターゲノムの合計用量での本発明の投与の 6 ヶ月後に生じる。

40

【0505】

一実施形態において、被殻の AADC 酵素活性は、本発明での投与後に、対象において増加する。非限定的な例として、増加は、ベースラインと比べて、少なくとも 6 ヶ月間見られる。

【0506】

一実施形態において、被殻の AADC 酵素活性は、本発明の投与後に、対象において、10～20% 増加する。非限定的な例として、被殻の AADC 酵素活性の増加は、約 10% である。非限定的な例として、被殻の AADC 酵素活性の増加は、約 11% である。非限定的な例として、被殻の AADC 酵素活性の増加は、約 12% である。非限定的な例と

50

して、被殻のA A D C酵素活性の増加は、約13%である。非限定的な例として、被殻のA A D C酵素活性の増加は、約14%である。非限定的な例として、被殻のA A D C酵素活性の増加は、約15%である。非限定的な例として、被殻のA A D C酵素活性の増加は、約16%である。非限定的な例として、被殻のA A D C酵素活性の増加は、約17%である。非限定的な例として、被殻のA A D C酵素活性の増加は、約18%である。非限定的な例として、被殻のA A D C酵素活性の増加は、約19%である。非限定的な例として、被殻のA A D C酵素活性の増加は、約20%である。

【0507】

一実施形態において、被殻のA A D C酵素活性は、被殻当たり最大450 u Lの用量容積および 7.5×10^{11} ベクターゲノムの合計用量での本発明の投与後に、対象において約13%増加する。

【0508】

一実施形態において、被殻のA A D C酵素活性は、本発明の投与後に、対象において、50~60%増加する。非限定的な例として、被殻のA A D C酵素活性の増加は、約50%である。非限定的な例として、被殻のA A D C酵素活性の増加は、約51%である。非限定的な例として、被殻のA A D C酵素活性の増加は、約52%である。非限定的な例として、被殻のA A D C酵素活性の増加は、約53%である。非限定的な例として、被殻のA A D C酵素活性の増加は、約54%である。非限定的な例として、被殻のA A D C酵素活性の増加は、約55%である。非限定的な例として、被殻のA A D C酵素活性の増加は、約56%である。非限定的な例として、被殻のA A D C酵素活性の増加は、約57%である。非限定的な例として、被殻のA A D C酵素活性の増加は、約58%である。非限定的な例として、被殻のA A D C酵素活性の増加は、約59%である。非限定的な例として、被殻のA A D C酵素活性の増加は、約60%である。

【0509】

一実施形態において、被殻のA A D C酵素活性は、被殻当たり最大900 u Lの用量容積および 1.5×10^{12} ベクターゲノムの合計用量での本発明の投与後に、対象において約56%増加する。

【0510】

一実施形態において、被殻のA A D C酵素活性は、本発明の投与後に、対象において、70~85%増加する。非限定的な例として、被殻のA A D C酵素活性の増加は、約70%である。非限定的な例として、被殻のA A D C酵素活性の増加は、約71%である。非限定的な例として、被殻のA A D C酵素活性の増加は、約72%である。非限定的な例として、被殻のA A D C酵素活性の増加は、約73%である。非限定的な例として、被殻のA A D C酵素活性の増加は、約74%である。非限定的な例として、被殻のA A D C酵素活性の増加は、約75%である。非限定的な例として、被殻のA A D C酵素活性の増加は、約76%である。非限定的な例として、被殻のA A D C酵素活性の増加は、約77%である。非限定的な例として、被殻のA A D C酵素活性の増加は、約78%である。非限定的な例として、被殻のA A D C酵素活性の増加は、約79%である。非限定的な例として、被殻のA A D C酵素活性の増加は、約80%である。非限定的な例として、被殻のA A D C酵素活性の増加は、約81%である。非限定的な例として、被殻のA A D C酵素活性の増加は、約82%である。非限定的な例として、被殻のA A D C酵素活性の増加は、約83%である。非限定的な例として、被殻のA A D C酵素活性の増加は、約84%である。非限定的な例として、被殻のA A D C酵素活性の増加は、約85%である。

【0511】

一実施形態において、被殻のA A D C酵素活性は、被殻当たり最大900 u Lの用量容積および 4.5×10^{12} ベクターゲノムの合計用量での本発明の投与後に、対象において約79%増加する。

【0512】

一実施形態において、対象のドーパミンレベルは、本発明の投与後に増加した。非限定的な例として、ドーパミンの量は、10~20%、15~25%、20~30%、25~

35%、30～40%、35～45%、40～50%、45～55%、50～60%、55～65%、60～70%、65～75%、70～80%、75～85%、80～90%、85～95%、90～100%、または95～100%増加した。

概日リズムおよび睡眠－覚醒サイクル

概日リズムは、24時間周期に従う傾向にある、身体的、精神的、および行動上の変化である。概日リズムは、睡眠－覚醒サイクル、ホルモン放出、体温、および他の身体機能に影響を及ぼし得る。概日リズムにおける変化は、限定はされないが、睡眠障害（例えば、不眠症）、抑鬱、双極性障害、季節性情動障害、肥満、および糖尿病などの状態および／または障害を引き起こし得る。

【0513】

一実施形態において、本明細書に記載されるAAV粒子は、不眠症を治療するために使用してもよい。

睡眠－覚醒サイクルは、睡眠の期間および覚醒の期間を含む。一般に、24時間の期間において、睡眠の合計時間は、覚醒の合計時間よりも短い。非限定的な例として、睡眠－覚醒サイクルは、7～9時間の睡眠および15～17時間の覚醒を含む。非限定的な例として、睡眠－覚醒サイクルは、8時間の睡眠および16時間の覚醒を含む。非限定的な例として、睡眠－覚醒サイクルは、8～10時間の睡眠および14～16時間の覚醒を含む。

【0514】

一実施形態において、対象の睡眠－覚醒サイクルは、本明細書に記載されるAAV粒子を対象に投与することによって、改善される。

一実施形態において、対象の睡眠－覚醒サイクルは、本明細書に記載されるAAV粒子を対象に投与することによって、調節される。非限定的な例として、調節は、夜間に生じる睡眠期間を長くし、生じる睡眠期間を短くする修正であり得る。

【0515】

一実施形態において、本明細書に記載されるAAV粒子が投与される対象の睡眠－覚醒サイクルは、AAV粒子の投与前の対象の睡眠－覚醒サイクルと比較して、改善される。非限定的な例として、対象は、睡眠期間の増加および覚醒期間の減少を有する。別の非限定的な例として、対象は、睡眠期間の減少および覚醒期間の増加を有する。

【0516】

一実施形態において、本明細書に記載されるAAV粒子が投与される対象の睡眠－覚醒サイクルは、AAV粒子の投与前の対象の睡眠－覚醒サイクルと比較して、調節される。非限定的な例として、睡眠期間および覚醒期間の長さは、少なくとも2日間、およそ同じ（例えば、±1時間）であってもよい。別の非限定的な例として、睡眠期間および覚醒期間の長さは、24時間の期間の場合、前の24時間の期間の10分以内、15分以内、20分以内、25分以内、30分以内、35分以内、40分以内、45分以内、50分以内、55分以内、1時間以内、1.5時間以内、または2時間以内であってもよい。

【0517】

一実施形態において、対象が24時間の期間において経験する急速眼球運動（REM）睡眠の量は、対象に本明細書に記載されるAAV粒子を投与した後に、変更される。REM睡眠は、一般に、脳波が高速かつ非同期性である、強い脳活動が記録される活動的な睡眠期間と考えられている。成人は、平均で、その1日の総睡眠期間のうちの約20～25%をREM睡眠に費やす。非限定的な例として、REM睡眠の量は、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、または65%を上回って減少する。非限定的な例として、REM睡眠の量は、1～10%、5～10%、5～15%、10～15%、15～20%、15～25%、20～25%、20～30%、25～30%、25～35%、30～35%、30～40%、35～40%、40～50%、または40～60%減少する。非限定的な例として、REM睡眠の量は、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、

10

20

30

40

50

12%、13%、14%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、または65%を上回って増加する。非限定的な例として、REM睡眠の量は、1~5%、1~10%、5~10%、5~15%、10~15%、15~20%、15~25%、20~25%、20~30%、25~30%、25~35%、30~35%、30~40%、35~40%、40~50%、または40~60%増加する。

【0518】

一実施形態において、対象が24時間の期間において経験する非REM(NREM)睡眠の量は、対象に本明細書に記載されるAAV粒子を投与した後に、変更される。NREM睡眠は、一般に、EEGによって測定される脳波が緩徐となり、振幅が大きくなっていくことから、生理学的活動における低減によって特徴付けられる。NREMは、4つのステージを有する：ステージ1は、脳波および筋活動が緩徐となり始める、眠気の、または覚醒状態から眠りに落ちた状態への移行の時間であり、ステージ2は、眼球運動が止まり、脳波が緩徐となり、ときどき急速な波動のバースト（場合によって、睡眠紡錘波と呼ばれる）が起こる、軽い睡眠の期間であり、ステージ3およびステージ4（集合的に、徐波睡眠と呼ばれる）は、眼球運動が存在しない小さな速波が散在する緩徐な脳波（デルタ波）の存在によって特徴付けられる。成人は、平均で、その1日の総睡眠期間のうちの約75~80%をNREM睡眠に費やし、その1日の総睡眠時間のうちの約半分をステージ2のNREM睡眠に費やす。

【0519】

一実施形態において、対象が経験するNREM睡眠の量は、対象に本明細書に記載されるAAV粒子を投与した後に、変更される。非限定的な例として、NREM睡眠の量は、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、または65%を上回って減少する。非限定的な例として、NREM睡眠の量は、1~10%、5~10%、5~15%、10~15%、15~20%、15~25%、20~25%、20~30%、25~30%、25~35%、30~35%、30~40%、35~40%、40~50%、または40~60%減少する。非限定的な例として、NREM睡眠の量は、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、または65%を上回って増加する。非限定的な例として、NREM睡眠の量は、1~5%、1~10%、5~10%、5~15%、10~15%、15~20%、15~25%、20~25%、20~30%、25~30%、25~35%、30~35%、30~40%、35~40%、40~50%、または40~60%増加する。

【0520】

一実施形態において、対象が経験するステージ1のNREM睡眠の量は、対象に本明細書に記載されるAAV粒子を投与した後に、変更される。非限定的な例として、ステージ1のNREM睡眠の量は、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、または65%を上回って減少する。非限定的な例として、ステージ1のNREM睡眠の量は、1~10%、5~10%、5~15%、10~15%、15~20%、15~25%、20~25%、20~30%、25~30%、25~35%、30~35%、30~40%、35~40%、40~50%、または40~60%減少する。非限定的な例として、ステージ1のNREM睡眠の量は、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、または65%を上回って増加する。非限定的な例として、ステージ1のNREM睡眠の量は、1~5%、1~10%、5~10%、5~15%、10~15%、15~20%、15~25%、20~25%、20~30%、25~30%、25

～35%、30～35%、30～40%、35～40%、40～50%、または40～60%増加する。

【0521】

一実施形態において、対象が経験するステージ2のNREM睡眠の量は、対象に本明細書に記載されるAAV粒子を投与した後に、変更される。非限定的な例として、ステージ2のNREM睡眠の量は、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、または65%を上回って減少する。非限定的な例として、ステージ2のNREM睡眠の量は、1～10%、5～10%、5～15%、10～15%、15～20%、15～25%、20～25%、20～30%、25～30%、25～35%、30～35%、30～40%、35～40%、40～50%、または40～60%減少する。非限定的な例として、ステージ2のNREM睡眠の量は、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、または65%を上回って増加する。非限定的な例として、ステージ2のNREM睡眠の量は、1～5%、1～10%、5～10%、5～15%、10～15%、15～20%、15～25%、20～25%、20～30%、25～30%、25～35%、30～35%、30～40%、35～40%、40～50%、または40～60%増加する。

10

【0522】

一実施形態において、対象が経験するステージ3および4のNREM睡眠の量は、対象に本明細書に記載されるAAV粒子を投与した後に、変更される。非限定的な例として、ステージ3および4のNREM睡眠の量は、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、または65%を上回って減少する。非限定的な例として、ステージ3および4のNREM睡眠の量は、1～10%、5～10%、5～15%、10～15%、15～20%、15～25%、20～25%、20～30%、25～30%、25～35%、30～35%、30～40%、35～40%、40～50%、または40～60%減少する。非限定的な例として、ステージ3および4のNREM睡眠の量は、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、または65%を上回って増加する。非限定的な例として、ステージ3および4のNREM睡眠の量は、1～5%、1～10%、5～10%、5～15%、10～15%、15～20%、15～25%、20～25%、20～30%、25～30%、25～35%、30～35%、30～40%、35～40%、40～50%、または40～60%増加する。

20

30

【0523】

一実施形態において、NREMおよびREMサイクルの期間は、対象に本明細書に記載されるAAV粒子を投与した後、対象においてより一定している。一般に、NREMおよびREMのサイクルは、夜間1回につき、4～6回、90～110分ごとに交互になっている。

40

V. キットおよびデバイス

キット

一実施形態において、本発明は、本発明の方法を便宜的および／または効果的に実行するための様々なキットを提供する。典型的に、キットは、ユーザが対象の複数の治療を行うことおよび／または複数の実験を行うことを可能にするのに十分な量および／または数の構成要素を含むであろう。

【0524】

本発明のAAV粒子のうちのいずれかが、キットに含まれ得る。一部の実施形態において、キットは、本発明の化合物および／または組成物を作製および／または合成するため

50

の試薬および／または説明書を更に含み得る。一部の実施形態において、キットはまた、1つまたは複数の緩衝液も含み得る。一部の実施形態において、本発明のキットは、タンパク質または核酸のアレイまたはライブラリを作製するための構成要素を含んでもよく、したがって、例えば、固体支持体を含んでもよい。

【0525】

一部の実施形態において、キットの構成要素は、水性媒体または凍結乾燥形態のいずれかで、パッケージングされ得る。キットの容器手段には、一般に、少なくとも1つのバイアル、試験管、フラスコ、ボトル、シリンジ、または他の容器手段が含まれ、その中に、構成要素が配置され、好ましくは、好適にアリコートされ得る。1つを上回ってキットの構成要素が存在する場合（標識化試薬および標識が、一緒にパッケージングされてもよい）、キットはまた、通常、追加の構成要素が別個に配置され得る第2、第3、またはその他の追加の容器も含んでよい。一部の実施形態において、キットはまた、滅菌の薬学的に許容可能な緩衝液および／または他の希釈剤を格納する第2の容器手段を含んでもよい。一部の実施形態において、様々な組合せの構成要素が、1つまたは複数のバイアルに含まれてもよい。本発明のキットはまた、典型的に、本発明の化合物および／または組成物を格納するための手段、例えば、タンパク質、核酸、および任意の他の試薬の容器を、商業販売のために緊密に封止した状態で含み得る。そのような容器としては、所望されるバイアルが中に保持される、射出成形または吹込み成形された容器を挙げることができる。

【0526】

一部の実施形態において、キットの構成要素は、1つおよび／または複数の溶液で提供される。一部の実施形態において、溶液は、水溶液であり、滅菌水溶液が、特に好ましい。一部の実施形態において、キットの構成要素は、乾燥粉末として提供されてもよい。試薬および／または構成要素が乾燥粉末として提供される場合、かかる粉末は、好適な容積の溶媒の添加によって、復元され得る。一部の実施形態において、溶媒が別の容器手段で提供され得ることも想定される。一部の実施形態において、標識化色素は、乾燥粉末として提供される。一部の実施形態において、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、120、120、130、140、150、160、170、180、190、200、300、400、500、600、700、800、900、1000マイクログラムまたは少なくとももしくは多くともこれらの量の乾燥色素が、本発明のキットにおいて提供されることが、企図される。かかる実施形態において、色素は、次いで、任意の好適な溶媒、例えば、DMSO中に再懸濁され得る。

【0527】

一部の実施形態において、キットは、キットの構成要素の利用ならびにキットに含まれていない任意の他の試薬の使用に関する説明書を含んでもよい。説明書には、実装され得るバリエーションが含まれてもよい。

デバイス

一部の実施形態において、本発明のAAV粒子は、デバイスと組み合わせられ得るか、そこにコーティングされ得るか、または埋め込まれ得る。デバイスとしては、限定はされないが、ステント、ポンプ、および／または他の実装可能な治療用デバイスを挙げることができる。加えて、AAV粒子は、対象が、限定はされないが、対象における深部静脈血栓（DVT）の可能性を低減するための圧迫デバイスなどの圧迫デバイスを使用している間に、対象に送達されてもよい。

【0528】

本発明は、AAV粒子を組み込むことができるデバイスを提供する。これらのデバイスは、安定な製剤中にAAV粒子を含有し、これは、それを必要とする対象、例えば、ヒト患者に即座に送達され得る。

【0529】

投与のためのデバイスは、本明細書において教示される単回、複数回、または分割用量の投薬レジメンに従って、本発明のAAV粒子を送達するために利用することができる。

細胞、臓器、および組織への複数回投与のための当該技術分野において公知の方法およ

びデバイスは、本発明の実施形態として本明細書に開示されている方法および組成物との併用での使用が企図される。これらとしては、例えば、複数のニードルを有する方法およびデバイス、例えば、ルーメンまたはカテーテルを用いるハイブリッドデバイス、ならびに熱、電流、または放射線により駆動される機序を利用するデバイスが挙げられる。

【0530】

一の実施形態において、本発明のAAV粒子は、限定はされないが、ステント、チューブ、カテーテル、パイプ、ストロー、ニードル、および／またはダクトなどのデバイスを使用して送達され得る。これらのデバイスを使用する方法は、本明細書に記載されており、当該技術分野において公知である。

【0531】

一実施形態において、本発明のAAV粒子は、イメージガイド治療を組み込み、限定はされないが、レーザ、MRgFUS、内視鏡術、およびロボット手術デバイスなどのイメージングを組み込む、送達システムを使用して、対象に投与されてもよい。

【0532】

一実施形態において、本発明のAAV粒子は、MRIインターベンションズ・インコーポレイティッド社（MRI Interventions, Inc）によるクリアポイント（登録商標）（CLEARPOINT（登録商標））神経介入システムを使用して、対象に投与されてもよい。クリアポイント（登録商標）（CLEARPOINT（登録商標））神経介入システムは、単独で使用してもよく、または本明細書に記載される他の投与方法およびデバイスのうちのいずれかと組み合わせて使用してもよい。クリアポイント（登録商標）（CLEARPOINT（登録商標））神経介入システムは、神経学的手技の計画および操作中の機器またはデバイスの設置および操作における定位的ガイダンスを提供するのを補助する。

【0533】

一実施形態において、本発明のAAV粒子は、レニショーPLC社（Renishaw PLC）によるニューロメイト（登録商標）（NEUROMATE（登録商標））定位的ロボットシステムを使用して、対象に投与してもよい。ニューロメイト（登録商標）（NEUROMATE（登録商標））システムは、単独で使用してもよく、または本明細書に記載される他の投与方法およびデバイスのうちのいずれかと組み合わせて使用してもよい。非限定的な例として、ニューロメイト（登録商標）（NEUROMATE（登録商標））システムは、頭部ホルダ、CTイメージローカライザ、フレームアタッチメント、リモートコントロール、およびソフトウェアとともに使用され得る。

【0534】

一実施形態において、本発明のAAV粒子は、エレクトアB社（Elekta AB）によるエレクトマイクロドライブ（商標）（Elekta MICRODRIVE（商標））デバイスを使用して、対象に投与されてもよい。マイクロドライブ（商標）（MICRODRIVE（商標））デバイスは、単独で使用してもよく、または本明細書に記載される他の投与方法およびデバイスのうちのいずれかと組み合わせて使用してもよい。非限定的な例として、マイクロドライブ（商標）（MICRODRIVE（商標））デバイスは、電極（例えば、微小電極記録（MER）、マクロ刺激および脳深部刺激（DBS）電極の埋込みのためのもの）、カテーテルの埋込み、チューブ、または位置の検証に十字線およびA-Pホルダを使用するDBS電極、生検、注射および吸引、脳病変、内視鏡ガイダンス、ならびにガンマナイフ（登録商標）（GAMMA KNIFE（登録商標））放射線手術を配置するために使用してもよい。

【0535】

一実施形態において、本発明のAAV粒子は、モンテリス（登録商標）メディカル・インコーポレイティッド社（（MONTERIS（登録商標）Medical, Inc）によるアクシース（登録商標）（AXIIS（登録商標））定位ミニフレームを使用して、対象に投与されてもよい。アクシース（登録商標）（AXIIS（登録商標））定位ミニフレームは、単独で使用してもよく、または本明細書に記載される他の投与方法および

10

20

30

40

50

デバイスのうちのいずれかと組み合わせて使用してもよい。アクシース（登録商標）（A X I I I S（登録商標））定位ミニフレームは、レーザ凝固、生検、カテーテル設置、電極埋込み、内視鏡術、および凝血排出に使用され得る軌道アラインメントデバイスである。ミニフレームは、360度のインターフェースを可能にし、単純な調整で複数の頭蓋内標的へのアクセスを提供する。更に、ミニフレームは、MRIと適合性がある。

【0536】

一実施形態において、本発明のAAV粒子は、インテグラ・ライフサイエンス・コーポレーション社（Integra Life Sciences Corporation）によるインテグラ（商標）（INTEGRA（商標））CRW（登録商標）システムを使用して、対象に投与されてもよい。インテグラ（商標）（INTEGRA（商標））CRW（登録商標）システムは、単独で使用してもよく、または本明細書に記載される他の投与方法およびデバイスのうちのいずれかと組み合わせて使用してもよい。CRW（登録商標）システムは、限定はされないが、定位手術、顕微手術、カテーテル留置、および生検などの様々な用途に使用され得る。CRW（登録商標）システムは、システムを使用する者に対して正確さ（例えば、サムロックネジ、バーニヤスケール、二重ボルト固定、およびソリッドフレーム）を提供するように設計されている。

【0537】

一実施形態において、本発明のAAV粒子は、ステレオタキシス・インコーポレイティッド社（Stereotaxis, Inc.）によるエポック（登録商標）（EPOCH（登録商標））ソリューションシステムを使用して、対象に投与されてもよく、これには、ニオブ（登録商標）（NIOBE（登録商標））ES磁気ナビゲーションシステム、Vドライブ（登録商標）（VDRIVE（登録商標））ロボットナビゲーションシステム、および／またはオデッセイ（登録商標）（ODYSSEY（登録商標））情報ソリューション（全てステレオタキシス・インコーポレイティッド社（Stereotaxis, Inc.）による）を挙げることができる。エポック（登録商標）（EPOCH（登録商標））ソリューションシステムは、単独で使用してもよく、または本明細書に記載される他の投与方法およびデバイスのうちのいずれかと組み合わせて使用してもよい。非限定的な例として、ニオブ（登録商標）（NIOBE（登録商標））ES磁気ナビゲーションシステムは、対象との接触を正確に行うために使用され得る。別の非限定的な例として、ニオブ（登録商標）（NIOBE（登録商標））ES磁気システムは、正確な移動および安定性を提供するために、Vドライブ（登録商標）（VDRIVE（登録商標））ロボットナビゲーションシステムとともに使用され得る。

【0538】

一実施形態において、本発明のAAV粒子は、ニューロステーション（NeuroStation）ワークステーションを使用して、対象に投与されてもよく、このワークステーションは、フレームレスの定位方法を使用して、限定はされないが、手術の計画、生検、開頭術、内視鏡術、手術中の超音波、および放射線療法などの用途のためのイメージガイダンスを提供する。

【0539】

一実施形態において、本発明のAAV粒子は、限定はされないが、米国特許第5,078,140号明細書（この内容は、本明細書においてその全体として参照により援用される）に記載されるデバイスなどのロボット定位システムを使用して、対象に投与されてもよい。このデバイスのロボットアームは、手術用ツールまたは手技を行うために使用される他の装具を正確に配向するために使用され得る。

【0540】

一実施形態において、本発明のAAV粒子は、限定はされないが、米国特許第5,865,744号明細書（この内容は、本明細書においてその全体として参照により援用される）に記載されるデバイスなどの自動送達システムを使用して、対象に投与されてもよい。この送達システムによって収集されたイメージに基づいて、コンピュータが、特定の対象に適した深度となるように、ニードルの投与を調整する。

【0541】

一実施形態において、本発明のAAV粒子は、限定はされないが、対象における深部静脈血栓（DVT）の可能性を低減するための圧迫デバイスなどの圧迫デバイスを、投与中に同時に使用している対象、ならびに／またはそれを投与前および／もしくは投与後のある期間の間使用する対象に、投与されてもよい。圧迫デバイスは、対象にAAV粒子が投与される前に、少なくとも5分間、15分間、30分間、45分間、1時間、2時間、3時間、4時間、5時間、6時間、7時間、8時間、または8時間を上回って、使用されてもよい。圧迫デバイスは、AAV粒子が投与された後、少なくとも5分間、15分間、30分間、45分間、1時間、2時間、3時間、4時間、5時間、6時間、7時間、8時間、9時間、10時間、11時間、12時間、13時間、14時間、15時間、16時間、17時間、18時間、19時間、20時間、21時間、22時間、23時間、1日間、2日間、3日間、4日間、5日間、6日間、1週間、2週間、3週間、または1ヵ月間、使用されてもよい。非限定的な例として、圧迫デバイスは、AAV粒子の送達の手順の間、同時に使用される。別の非限定的な例として、圧迫デバイスは、AAV粒子の投与の前に使用される。別の非限定的な例として、圧迫デバイスは、AAV粒子の投与の後に使用される。別の非限定的な例として、圧迫デバイスは、AAV粒子の投与の前、最中、および後に使用される。

10

【0542】

圧迫デバイスの非限定的な例としては、アクティブケア（Active Care）+ S . F . T . 間欠的圧迫デバイス、アクティブケア（Active Care）+ S . F . T 空気圧迫デバイス、DVTライト社（DVT Lite）のヴェノウェーブ（Venowave）、KCIシステム圧迫ポンプ、エアキャスト社（Aircast）のヴェナフロー（VenaFlow）システム、SCDエクスプレス（SCD Express）の圧迫システム、またはバイオコンプレッションシステムズ・インコーポレイティッド社（Bio Compression Systems, Inc.）の空気圧迫治療用装置（例えば、ポンプは、モデルSC-2004、モデルSC-2004-FC、モデルSC-3004、モデルSC-3004-FC、モデルSC-2008、モデルSC-2008-DL、モデルSC-3008-T、バイオクライオシステム（BioCryo system）、モデルIC-BAP-DL、またはマルチフロー（multi-flow）DVTコンポIC_1545-DLから選択されてもよく、ポンプとともに使用される着衣は、4チャンバ、8チャンバ、バイオクライオ（BioCryo）、マルチフロー（Multi-Flow）、またはバイオアーテリアル（BioArterial）の着衣であってもよい）が挙げられる。

20

30

【0543】

一実施形態において、AAV粒子は、AAV粒子を送達するためのデバイスおよび頭部固定アセンブリを使用して、対象に送達されてもよい。頭部固定アセンブリは、限定はされないが、MRIインターベンションズ社（MRI interventions）によって販売されている頭部固定アセンブリのいずれかであってもよい。非限定的な例として、頭部固定アセンブリは、米国特許第8,099,150号明細書、同第8,548,569号明細書、および同第9,031,636号明細書、ならびに国際特許公開第201108495号パンフレットおよび同第2014014585号パンフレット（これらの各々の内容は全体として参照により援用される）に記載されているアセンブリのいずれかであってもよい。頭部固定アセンブリは、限定はされないが、国際特許公開第2013181008号パンフレットおよび米国特許公開第20130325012号明細書（これらの内容は全体として参照により本明細書に援用される）に記載されているMRI適合性ドリルなどのMRI適合性ドリルと組み合わせて使用されてもよい。

40

【0544】

一実施形態において、AAV粒子は、AAV粒子を送達するために、装置を対象における標的点へと位置させるための方法、システム、および／またはコンピュータプログラムを使用して、送達されてもよい。非限定的な例として、この方法、システム、および／また

50

はコンピュータプログラムは、米国特許第 8, 340, 743 号明細書（これらの内容は、本明細書においてその全体として参照により援用される）に記載される方法、システム、および／またはコンピュータプログラムであってもよい。この方法には、体内の標的点および参照点を決定する工程であって、標的点および参照点により、それらの間に延びる計画された軌道線（PTL）が定められる、工程；視覚化面を決定する工程であって、PTLが、照準点で視覚化面と交差する、工程；ガイドデバイスを PTL に関連して移動するように身体に対して載置する工程であって、ガイドデバイスが、視覚化面と交差しない、工程；ガイド軸と視覚化面との間の交差の点（GPP）を決定する工程；ならびに GPP を、視覚化面における照準点とアラインメントする工程が含まれ得る。

【0545】

一実施形態において、AAV 粒子は、コンベンション強化送達デバイス（convention-enhanced delivery device）を使用して、対象に送達されてもよい。対流を使用した薬物のターゲティング送達の実例は、米国特許公開第 20100217228 号明細書、同第 20130035574 号明細書、および同第 20130035660 号明細書、ならびに国際特許公開第 2013019830 号パンフレットおよび同第 2008144585 号パンフレットに記載されており、これらの各々の内容は、本明細書においてそれらの全体として参照により援用される。

【0546】

一実施形態において、対象は、AAV 粒子の送達の前、最中、および／または後に、イメージングされてもよい。イメージング方法は、当該技術分野において公知および／または本明細書に記載されている方法、例えば、限定はされないが、磁気共鳴イメージング（MRI）であってもよい。非限定的な例として、イメージングは、治療効果を評価するために使用してもよい。別の非限定的な例として、イメージングは、AAV 粒子の送達補助のために使用してもよい。

【0547】

一実施形態において、AAV 粒子は、MRI ガイドデバイスを使用して、送達されてもよい。MRI ガイドデバイスの非限定的な例は、米国特許第 9, 055, 884 号明細書、同第 9, 042, 958 号明細書、同第 8, 886, 288 号明細書、同第 8, 768, 433 号明細書、同第 8, 396, 532 号明細書、同第 8, 369, 930 号明細書、同第 8, 374, 677 号明細書、および同第 8, 175, 677 号明細書、ならびに米国特許出願第 20140024927 号明細書に記載されており、これらの各々の内容は、本明細書においてそれらの全体として参照により援用される。非限定的な例として、MRI ガイドデバイスは、米国特許第 8, 886, 288 号および同第 8, 768, 433 号（これらの各々の内容は、本明細書においてその全体として参照により援用される）に記載されるものなど、リアルタイムでデータを提供することが可能であり得る。別の非限定的な例として、MRI ガイドデバイスまたはシステムは、米国特許第 8, 175, 677 号明細書および同第 8, 374, 677 号明細書（これらの各々の内容は、本明細書においてそれらの全体として参照により援用される）に記載されるシステムなど、ターゲティングカニューレとともに使用されてもよい。なおも別の非限定的な例として、MRI ガイドデバイスには、例えば、米国特許第 9, 055, 884 号明細書および米国特許出願第 20140024927 号（これらの各々の内容は、本明細書においてそれらの全体として参照により援用される）に記載されている介入デバイスをガイドするための軌道ガイドフレームが含まれる。

【0548】

一実施形態において、AAV 粒子は、MRI 適合性チップアセンブリを使用して送達されてもよい。MRI 適合性チップアセンブリの非限定的な例は、米国特許公開第 20140275980 号明細書に記載されており、この内容は、本明細書においてその全体として参照により援用される。

【0549】

一実施形態において、AAV 粒子は、MRI 適合性であるカニューレを使用して送達さ

れてもよい。MRI適合性カニューレの非限定的な例としては、国際特許公開第2011130107号パンフレット（この内容は本明細書においてその全体として参照により援用される）に教示されているものが挙げられる。

【0550】

一実施形態において、AAV粒子は、MRI適合性であるカテーテルを使用して送達されてもよい。MRI適合性カテーテルの非限定的な例としては、国際特許公開第2012116265号パンフレット、米国特許公開第8,825,133号明細書、および米国特許公開第20140024909号明細書（これらの各々の内容は、本明細書においてそれらの全体として参照により援用される）に教示されているものが挙げられる。

【0551】

一実施形態において、AAV粒子は、米国特許公開第20140276582号明細書および同第20140276614号明細書（これらの各々の内容は、本明細書においてそれらの全体として参照により援用される）に記載されている細長い筒状体およびダイヤフラムを有するデバイスを使用して、送達されてもよい。

【0552】

一実施形態において、AAV粒子は、限定はされないが、米国特許公開第20150223905号明細書および同第20150230871号明細書（これらの各々の内容は、本明細書においてそれらの全体として参照により援用される）に記載されているものなどのMRI適合性局在化および／またはガイダンスシステムを使用して、送達されてもよい。非限定的な例として、MRI適合性局在化および／またはガイダンスシステムは、患者への固定のために適合された載置台、少なくとも3次元的に制御可能に移動させることができるように、載置台に取り付けるように構成されたルーメンを有するターゲティングカニューレ、ならびにターゲティングカニューレのルーメン内をスライドを介して隙間なく前進および後退するように構成された細長いプローブを備えてもよく、細長いプローブは、刺激電極または記録電極のうちの少なくとも1つを備える。

【0553】

一実施形態において、AAV粒子は、米国特許公開第20150031982号明細書および同第20140066750号明細書、ならびに国際特許公開第2015057807号パンフレットおよび同第2014039481号パンフレット（これらの各々の内容は、本明細書においてそれらの全体として参照により援用される）に記載されている軌道フレームを使用して、対象に送達されてもよい。

【0554】

一実施形態において、AAV粒子は、遺伝子銃を使用して、対象に送達されてもよい。
定義

本明細書の様々な箇所において、本開示の化合物の置換基は、群または範囲で、開示されている。本開示は、かかる群および範囲のメンバーのありとあらゆる個々の部分的な組合せを含むことが、具体的に意図される。

【0555】

約：本明細書で使用されるとき、「約」という用語は、記載される値の±10%を意味する。

活性：本明細書で使用されるとき、「活性」という用語は、物事が生じるかまたは行われる状態を指す。本明細書に記載される組成物は、活性を有し得、この活性は、1つまたは複数の生物学的事象を伴ってもよい。

【0556】

アデノ随伴ウイルス：本明細書で使用される「アデノ随伴ウイルス」または「AAV」という用語は、ディペンドウイルス属のメンバー（それに由来する任意の粒子、配列、遺伝子、タンパク質、または成分を含む）を指す。「AAV粒子」という用語は、本明細書で使用されるとき、カプシドおよびポリヌクレオチドを含む。AAV粒子は、本明細書に記載されるかもしくは当該技術分野において公知の任意の血清型（血清型の組合せ（すなわち「シュードタイプ」AAV）を含める）、または様々なゲノム（例えば一本鎖もしくは

10

20

30

40

50

は自己相補的)に由来し得る。加えて、AAV粒子は、複製欠損型および／またはターゲティング型であってもよい。

【0557】

組み合わせて投与される：本明細書で使用されるとき、「組み合わせて投与される」または「組合せ投与」という用語は、2つ以上の薬剤（例えば、AAV）が、患者に各薬剤の効果のオーバーラップが存在し得る、および／または対象がある時点で両方に同時に曝露されるように、同時またはある間隔で、対象に投与されることを意味する。一部の実施形態において、それらは、互いに、約60分以内、30分以内、15分以内、10分以内、5分以内、もしくは1分以内に投与されるか、または1つもしくは複数の他の薬剤の少なくとも1回の用量から約24時間以内、12時間以内、6時間以内、3時間以内に投与される。一部の実施形態において、投与は、オーバーラッピング投薬レジメンで生じる。本明細書で使用されるとき、「投薬レジメン」という用語は、時間の間隔が空いた複数回の用量を指す。かかる用量は、規則的な間隔で生じてもよく、または投与中1回以上の中断を含んでもよい。一部の実施形態において、薬剤の投与は、コンビナトリアル（例えば、相乗）効果が達成されるように、十分に一緒に近接した間隔となっている。

10

【0558】

改善：本明細書で使用されるとき、用語「改善」または「改善する」は、病態または疾患の少なくとも1つの指標の重症度を低下させることを指す。例えば、神経変性障害の文脈では、改善には、ニューロン喪失の低減が含まれる。

20

【0559】

動物：本明細書で使用されるとき、「動物」という用語は、動物界の任意のメンバーを指す。一部の実施形態において、「動物」は、発達の任意のステージにあるヒトを指す。一部の実施形態において、「動物」は、発達の任意のステージにある非ヒト動物を指す。ある特定の実施形態において、非ヒト動物は、哺乳動物（例えば、齧歯動物、マウス、ラット、ウサギ、サル、イヌ、ネコ、ヒツジ、ウシ、霊長類、またはブタ）である。一部の実施形態において、動物には、限定はされないが、哺乳動物、鳥類、爬虫類、両生類、魚類、および蠕虫が含まれる。一部の実施形態において、動物は、トランスジェニック動物、遺伝子操作動物、またはクローンである。

【0560】

アンチセンス鎖：本明細書で使用されるとき、siRNA分子の「アンチセンス鎖」または「第1の鎖」または「ガイド鎖」という用語は、サイレンシングのターゲティング遺伝子のmRNAの約10～50ヌクレオチド、例えば、約15～30、16～25、18～23、または19～22ヌクレオチドの一部と実質的に相補的な鎖を指す。アンチセンス鎖または第1の鎖は、標的特異的サイレンシングを誘導するのに所望の標的mRNA配列と十分に相補的な、例えば、RNAi機構またはプロセスによって所望の標的mRNAの破壊を引き起こすのに十分な相補性の配列を有する。

30

【0561】

およそ：本明細書で使用されるとき、目的の1つまたは複数の値に適用される「およそ」または「約」という用語は、言及された参照値に類似である値を指す。ある特定の実施形態において、「およそ」または「約」という用語は、別途示されない限りまたは文脈から明らかでない限り、言及された参照値のいずれかの方向で（より大きいまたは小さい）、25%以内、20%以内、19%以内、18%以内、17%以内、16%以内、15%以内、14%以内、13%以内、12%以内、11%以内、10%以内、9%以内、8%以内、7%以内、6%以内、5%以内、4%以内、3%以内、2%以内、1%以内、またはそれ以下に入る値の範囲を指す（ただし、かかる数が可能な値の100%を超える場合を除く）。

40

【0562】

会合している：本明細書で使用されるとき、「会合している」、「コンジュゲートされている」、「連結されている」、「結合している」、および「繋がれている」という用語は、2つ以上の部分に関して使用される場合、これらの部分が、直接的または連結剤とし

50

て働く1つもしくは複数の追加の部分を通してのいずれかで、互いに物理的に会合または接続されて、十分に安定な構造体を形成しており、その結果、それらの部分が、その構造体を使用される条件、例えば、生理学的条件下において、物理的に会合されたままとなることを意味する。「会合」は、必ずしも、厳密に、直接的な共有結合による化学結合を通じたものとは限らない。これは、イオン結合もしくは水素結合またはハイブリダイゼーションに基づく、「会合している」実体が、物理的に会合したままとなるような十分に安定な接続も示唆し得る。

【0563】

二機能性：本明細書で使用されるとき、「二機能性」という用語は、少なくとも2つの機能を行うことができるか、またはそれを維持する、任意の物質、分子、または部分を指す。機能は、同じ結果または異なる結果に作用し得る。機能をもたらす構造は、同じであっても異なってもよい。

10

【0564】

生物学的に活性：本明細書で使用されるとき、「生物学的に活性」という語句は、生物システムおよび／または生物において活性を有する任意の物質（例えば、AAV）の特徴を指す。例えば、生物に投与されたときに、その生物に対して生物学的作用を有する物質は、生物学的に活性であると考えられる。特定の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、ポリヌクレオチドの一部が、生物学的に活性であるか、生物学的に関連性があると考えられる活性を模倣する場合でさえも、生物学的に活性であると考えることができる。

20

【0565】

生物システム：本明細書で使用されるとき、「生物システム」という用語は、細胞膜、細胞内コンパートメント、細胞、組織、臓器、臓器システム、多細胞生物、または任意の生物学的実体内において、ある特定の生物学的タスクと一緒に行うように機能する、臓器、組織、細胞、細胞成分、タンパク質、核酸、分子（限定はされないが、生体分子を含む）の群を指す。一部の実施形態において、生体システムは、細胞内および／または細胞外細胞シグナル伝達生体分子を含む、細胞シグナル伝達経路である。一部の実施形態において、生体システムは、細胞外／細胞マトリックスおよび／または細胞ニッチ内の成長因子シグナル伝達事象を含む。

【0566】

生体分子：本明細書で使用されるとき、「生体分子」という用語は、アミノ酸に基づくか、核酸に基づくか、炭水化物に基づくか、または脂質に基づくなどである、任意の天然の分子である。

30

【0567】

相補的および実質的に相補的：本明細書で使用されるとき、用語「相補」は、ポリヌクレオチドが互いに塩基対を形成する能力を指す。塩基対は、典型的には逆平行ポリヌクレオチド鎖におけるヌクレオチド単位間の水素結合によって形成される。相補ポリヌクレオチド鎖は、ワトソン・クリック方式（例えば、AとT、AとU、CとG）、または二重鎖の形成を可能にする任意の他の方式で塩基対を形成することができる。当業者は認識しているとおり、DNAと対照的にRNAを使用するとき、チミンでなくウラシルがアデノシンと相補的とみなされる塩基である。しかしながら、本発明の文脈でUと表記されるとき、特に指定されない限り、Tに置き換え可能であることが含意される。完全な相補性または100%の相補性とは、一方のポリヌクレオチド鎖の各ヌクレオチド単位が第2のポリヌクレオチド鎖のヌクレオチド単位と水素結合を形成することができる状況を指す。完全でない相補性とは、2本の鎖の全てではないものの一部のヌクレオチド単位が互いに水素結合を形成することができる状況を指す。例えば、2本の20merについて、各鎖の2個の塩基対のみが互いに水素結合を形成することができる場合、このポリヌクレオチド鎖は10%の相補性を呈する。同じ例で、各鎖の18個の塩基対が互いに水素結合を形成することができる場合、このポリヌクレオチド鎖は90%の相補性を呈する。本明細書で使用されるとき、「実質的に相補的」という用語は、siRNAが、所望の標的mRNAに

40

50

結合して標的 mRNA の RNA サイレンシングを引き起こすのに十分な配列を（例えばアンチセンス鎖に）有することを意味する。

【0568】

化合物：本明細書で使用されるとき、「化合物」という用語は、異なる化学的実体を指す。一部の実施形態において、特定の化合物は、1つまたは複数の異性体または同位体形態（限定はされないが、立体異性体、幾何異性体、および同位体を含む）で存在してもよい。一部の実施形態において、化合物は、単一のかかる形態のみで提供または利用される。一部の実施形態において、化合物は、2つ以上のかかる形態の混合物（限定はされないが、立体異性体のラセミ混合物を含む）として、提供または利用される。一部の化合物が、異なるかかる形態で存在し、異なる特性および／または活性（限定はされないが、生物学的活性を含む）を示すことが、当業者には理解される。かかる事例において、本発明による使用のための化合物の特定の形態を選択または回避することは、当業者の技能の範囲内である。例えば、非対称置換された炭素原子を含む化合物は、光学的に活性な形態またはラセミ形態で単離することができる。ラセミ混合物の分解または立体選択的合成によるものなど、光学的に活性な出発材料から、光学的に活性な形態を調製する方法は、当該技術分野において公知である。オレフィン、C=N二重結合などの多数の幾何異性体もまた、本明細書に記載される化合物中に存在してもよく、全てのかかる安定な異性体が、本開示において企図される。本開示の化合物のシスおよびトランスの幾何異性体が、説明されており、異性体の混合物または別個の異性体形態として、単離され得る。

【0569】

本開示の化合物はまた、互変異性体形態を含む。互変異性体形態は、単結合と、隣接する二重結合との交換、およびプロトンの同時移動により得られる。互変異性体形態は、同じ化学式および総電荷を有する、異性体のプロトン付加状態である、プロトトロピー互変異性体を含む。

【0570】

本開示の化合物はまた、中間体または最終化合物において生じる原子の同位体の全てを含む。「同位体」は、同じ原子番号を有するが、核内の中性子の数が異なることにより生じる、異なる質量数を有する、原子を指す。例えば、水素の同位体には、トリチウムおよび重水素が含まれる。

【0571】

本開示の化合物および塩は、ルーチンな方法により、溶媒または水分子と組み合わせて、溶媒和物および水和物を形成して、調製することができる。

保存されている：本明細書で使用されるとき、「保存されている」という用語は、比較されている2つ以上の配列の同じ位置に変更されずに生じる、ポリヌクレオチド配列またはポリペプチド配列の、それぞれ、ヌクレオチドまたはアミノ酸残基を指す。比較的保存されているヌクレオチドまたはアミノ酸は、配列の別の箇所に出現するヌクレオチドまたはアミノ酸よりも、関連する配列間で保存されているものである。

【0572】

一部の実施形態において、2つ以上の配列は、それらが、互いに、100%同一である場合に、「完全に保存されている」と言われる。一部の実施形態において、2つ以上の配列は、それらが、互いに、少なくとも70%同一であるか、少なくとも80%同一であるか、少なくとも90%同一であるか、または少なくとも95%同一である場合に、「高度に保存されている」と言われる。一部の実施形態において、2つ以上の配列は、それらが、互いに、約70%同一であるか、約80%同一であるか、約90%同一であるか、約95%、約98%、または約99%同一である場合に、「高度に保存されている」と言われる。一部の実施形態において、2つ以上の配列は、それらが、互いに、少なくとも30%同一であるか、少なくとも40%同一であるか、少なくとも50%同一であるか、少なくとも60%同一であるか、少なくとも70%同一であるか、少なくとも80%同一であるか、少なくとも90%同一であるか、または少なくとも95%同一である場合に、「保存されている」と言われる。一部の実施形態において、2つ以上の配列は、それらが、互い

に、約30%同一であるか、約40%同一であるか、約50%同一であるか、約60%同一であるか、約70%同一であるか、約80%同一であるか、約90%同一であるか、約95%同一であるか、約98%同一であるか、または約99%同一である場合に、「保存されている」と言われる。配列の保存は、オリゴヌクレオチド、ポリヌクレオチド、もしくはポリペプチドの全長に適用され得るか、またはその一部分、領域、もしくは特徴に適用され得る。

【0573】

一実施形態において、保存されている配列は、連続していない。当業者であれば、連続的アラインメントにおけるギャップが配列の間に存在する場合にアラインメントを達成する方法、および挿入または欠失が存在するにもかかわらず、対応する残基をアラインメントする方法を、理解することができる。

10

【0574】

一実施形態において、保存されている配列は、連続していない。当業者であれば、連続的アラインメントにおけるギャップが配列の間に存在する場合にアラインメントを達成する方法、および挿入または欠失が存在するにもかかわらず、対応する残基をアラインメントする方法を、理解することができる。

【0575】

送達：本明細書で使用されるとき、「送達」は、パルボウイルスなどの化合物、例えば、AAVおよび／またはAAV化合物、物質、実体、部分、カーゴ、またはペイロードを、標的に送達する動作または手段を指す。そのような標的は、細胞、組織、臓器、生物、またはシステム（生物学的または製品に関係なく）であり得る。

20

【0576】

送達剤：本明細書で使用されるとき、「送達剤」は、少なくとも部分的に、ターゲティングされる細胞への、ポリヌクレオチドおよび／または1つもしくは複数の物質（限定はされないが、本発明の化合物および／もしくは組成物、例えば、ウイルス粒子もしくは発現ベクターを含む）のインビボおよび／またはインビトロ送達を容易にする、任意の薬剤または物質を指す。

【0577】

不安定化：本明細書で使用されるとき、「不安定」、「不安定化する」、または「不安定化領域」という用語は、同じ領域または分子の出発時点、参照、野生型、または天然の形態よりも、安定性が低い領域または分子を意味する。

30

【0578】

検出可能な標識：本明細書で使用されるとき、「検出可能な標識」は、放射線撮影法、蛍光、化学発光、酵素活性、吸光免疫学的検出などを含む、当該技術分野において公知の方法によって容易に検出される、別の実体に結合するか、組み込まれるか、または会合される、1つまたは複数のマーカー、シグナル、または部分を指す。検出可能な標識としては、放射性同位体、フルオロフォア、発色団、酵素、色素、金属イオン、リガンド、例えば、ビオチン、アビジン、ストレプトアビジン、およびハプテン、量子ドットなどを挙げることができる。検出可能な標識は、それらが結合されるか、組み込まれるか、または会合される実体において、任意の位置に配置され得る。例えば、ペプチドまたはタンパク質と結合されるか、組み込まれるか、または会合される場合、それらは、アミノ酸、ペプチド、もしくはタンパク質内にあってもよく、またはN末端もしくはC末端に配置されてもよい。

40

【0579】

投薬レジメン：本明細書で使用されるとき、「投薬レジメン」は、投与のスケジュール、または医師により決定される治療、予防、もしくは緩和ケアのレジメンである。

有効量：本明細書で使用されるとき、薬剤の「有効量」という用語は、例えば、対象細胞への単回または複数回の用量の投与で、障害の1つまたは複数の症状の治癒、軽減、緩和、または改善において有益なまたは所望の結果、臨床結果を生じさせるのに十分な量であり、そのため「有効量」は、それが適用されるコンテキストに依存する。例えば、パー

50

キンソン病を治療する薬剤を投与するコンテキストでは、薬剤の有効量は、例えば、その薬剤の投与なしで得られる応答と比較して、本明細書に定義されるとおりのパーキンソン病の治療を達成するのに十分な量である。

【0580】

被包する：本明細書で使用されるとき、「被包する」という用語は、封入、包囲、または内包することを意味する。

操作されている：本明細書で使用されるとき、実施形態は、出発時点、野生型、または天然の分子から、構造的か化学的に関わらず、変化した特徴または特性を有するように設計されている場合、「操作されている」。したがって、操作された薬剤または実体は、それらの設計および／または産生が、人間の手による行為を含むものである。

10

【0581】

エピトープ：本明細書で使用されるとき、「エピトープ」は、生体分子と相互作用することができる分子上の表面または領域を指す。例えば、タンパク質は、抗体、例えば、生体分子と相互作用する、1つまたは複数のアミノ酸、例えば、エピトープを含有し得る。一部の実施形態において、タンパク質またはタンパク質モジュールに言及する場合、エピトープは、アミノ酸の線形ストレッチ、またはフォールディングされたアミノ酸鎖によって形成される三次元構造体を含み得る。

【0582】

発現：本明細書で使用されるとき、核酸配列の「発現」は、以下の事象のうちの1つまたは複数に指す：(1) DNA配列からのRNA鋳型の産生(例えば、転写による)、(2) RNA転写産物のプロセッシング(例えば、スプライシング、編集、5'キャップ形成、および／または3'末端プロセッシングによる)、(3) RNAのポリペプチドまたはタンパク質への翻訳、(4) ポリペプチドまたはタンパク質のフォールディング、ならびに(5) ポリペプチドまたはタンパク質の翻訳後修飾。

20

【0583】

特徴：本明細書で使用されるとき、「特徴」は、特徴、特性、または特有のエレメントを指す。

製剤：本明細書で使用されるとき、「製剤」は、少なくとも1つの本開示のポリヌクレオチドおよび／または化合物および／または組成物(例えば、ベクター、AAV粒子など)、ならびに送達剤を含む。

30

【0584】

断片：「断片」は、本明細書で使用されるとき、全体のうちのある連続した部分を指す。例えば、タンパク質の断片は、培養細胞から単離した全長タンパク質を消化することによって得られる、ポリペプチドを含み得る。一部の実施形態において、タンパク質の断片は、少なくとも3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、150、200、250、またはそれ以上のアミノ酸を含む。一部の実施形態において、抗体の断片は、酵素消化に供されるかまたはそのように合成される、抗体の部分を含む。

【0585】

機能性：本明細書で使用されるとき、「機能性」生体分子は、それによって特徴付けられる特性および／または活性を示す構造体および形態を有する、生体分子および／または実体である。

40

【0586】

遺伝子発現：用語「遺伝子発現」は、核酸配列が首尾よく転写およびほとんどの場合に翻訳を受けてタンパク質またはペプチドを産生する過程を指す。明確にするため、「遺伝子発現」の測定に言及するとき、それは、測定が核酸転写産物、例えばRNAもしくはmRNAの測定またはアミノ酸翻訳産物、例えばポリペプチドもしくはペプチドの測定であり得ることを意味するものと理解されなければならない。RNA、mRNA、ポリペプチドおよびペプチドの量またはレベルの測定方法は当該技術分野において周知である。

50

【0587】

相同性：本明細書で使用されるとき、「相同性」という用語は、ポリマー分子間、例えば、核酸分子（例えば、DNA分子および／もしくはRNA分子）間、ならびに／またはポリペプチド分子間の、全般的な関連性を指す。一部の実施形態において、ポリマー分子は、それらの配列が、少なくとも25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、または99%同一または類似である場合、互いに「相同」とであると考えられる。「相同」という用語は、必然的に、少なくとも2つの配列（ポリヌクレオチド配列またはポリペプチド配列）間の比較を指す。本発明によると、2つのポリヌクレオチド配列は、それらがコードするポリペプチドが、少なくとも約20アミノ酸の少なくとも1つのストレッチに関して、少なくとも約50%、60%、70%、80%、90%、95%、または更には99%である場合、相同であると考えられる。一部の実施形態において、相同なポリヌクレオチド配列は、少なくとも4～5個の固有に指定されるアミノ酸のストレッチをコードする能力によって特徴付けられる。60ヌクレオチド長未満のポリヌクレオチド配列については、相同性は、典型的に、4～5個の固有に指定されるアミノ酸のストレッチをコードする能力によって決定される。本発明によると、2つのタンパク質配列は、タンパク質が、少なくとも約20アミノ酸の少なくとも1つのストレッチについて、少なくとも約50%、60%、70%、80%、または90%同一である場合、相同であると考えられる。多数の実施形態において、相同なタンパク質は、大きな全般的な相同性の程度、および少なくとも3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、またはそれ以上のアミノ酸の少なくとも1つの短いストレッチにわたる高い程度の相同性を示し得る。多数の実施形態において、相同なタンパク質は、1つまたは複数の特徴的な配列エレメントを共有している。本明細書で使用されるとき、「特徴的な配列エレメント」という用語は、関連するタンパク質に存在するモチーフを指す。一部の実施形態において、かかるモチーフの存在は、特定の活性（例えば、生物学的活性）と相関する。

【0588】

同一性：本明細書で使用されるとき、「同一性」という用語は、ポリマー分子間、例えば、オリゴヌクレオチドおよび／もしくはポリヌクレオチド分子（例えば、DNA分子および／もしくはRNA分子）間、ならびに／またはポリペプチド分子間の全般的な関連性を指す。2つのポリヌクレオチド配列の同一性パーセントの計算は、例えば、2つの配列を、最適な比較の目的でアラインメントすることによって、行われ得る（例えば、ギャップが、最適なアラインメントのために、第1および第2の核酸配列のうちの一方もしくは両方に導入されてもよく、非同一配列は、比較目的で無視されてもよい）。ある特定の実施形態において、比較目的でアラインメントされる配列の長さは、参照配列の長さの少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%、または100%である。対応するヌクレオチド位置にあるヌクレオチドが、次いで、比較される。第1の配列における位置が、第2の配列における対応する位置と同じヌクレオチドで占有されている場合、分子は、その位置において同一である。2つの配列間の同一性パーセントは、それらの配列が共有している同一な位置の数の関数であり、2つの配列の最適なアラインメントのために導入する必要のあるギャップの数および各ギャップの長さを考慮する。2つの配列間の配列の比較および同一性パーセントの決定は、数学的アルゴリズムを使用して達成することができる。例えば、2つのヌクレオチド配列間の同一性パーセントは、Computational Molecular Biology、レスクA. M. (Lesk, A. M.) 編、オックスフォードユニバーシティプレス (Oxford University Press)、ニューヨーク (New York)、1988; Biocomputing: Informatics and Genome Projects、スミスD. W. (Smith, D. W.) 編、アカデミックプレス (Academic Press)、ニューヨーク (New York) 1993; Sequence Anal

ysis in Molecular Biology、フォン ヘインジェ G. (von Heinje, G.)、アカデミックプレス (Academic Press)、1987; Computer Analysis of Sequence Data, Part I、グリフィン A. M. (Griffin, A. M.) およびグリフィン H. G. (Griffin, H. G.) 編、ヒューマナプレス (Humana Press)、ニュージャージー所在 (New Jersey)、1994; ならびに Sequence Analysis Primer、グリブスコフ M. (Gribnikov, M.) およびデヴェル J. (Devereux, J.) 編、M ストックトンプレス (M Stockton Press)、ニューヨーク (New York)、1991 に記載されているものなどの方法を使用して、決定することができる。これらの各々は、本明細書においてその全体として参照により援用される。例えば、2つのヌクレオチド配列間の同一性パーセントは、例えば、アライン (ALIGN) プログラム (バージョン 2.0) に組み込まれているマイヤーズ (Meyers) およびミラー (Miller) (CABIOS、1989、4:11-17) のアルゴリズムを使用して、PAM120 の重み付け残基表、ギャップ長ペナルティ 12、およびギャップペナルティ 4 を使用して決定することができる。2つのヌクレオチド配列間の同一性パーセントは、代替として、NWSgapdna . CMP マトリックスを使用し、GCG ソフトウェアパッケージにおいて GAP プログラムを使用して決定することができる。配列間の同一性パーセントを決定するために一般的に利用される方法としては、限定はされないが、カリロ H. (Carillo, H.) およびリップマン D. (Lipman, D.)、SIAM J Applied Math.、48:1073 (1988) に開示されているものが挙げられ、これは、本明細書においてその全体として参照により援用される。同一性を決定するための技法は、公的に利用可能なコンピュータプログラムにおいて成文化されている。2つの配列間の相同性を決定するための例示的なコンピュータソフトウェアとしては、限定はされないが、GCG プログラムパッケージ、デヴェル J (Devereux, J.) ら、Nucleic Acids Research、12(1)、387 (1984)、BLASTP、BLASTN、および FASTA (アルチュル S. F. (Altschul, S. F.) ら、J. Molec. Biol.、215、403 (1990)) が挙げられる。

10

20

【0589】

遺伝子の発現の阻害：本明細書で使用されるとき、語句「遺伝子の発現を阻害する」は、遺伝子の発現産物量の減少を生じさせることを意味する。発現産物は、遺伝子から転写された RNA (例えば、mRNA) または遺伝子から転写された mRNA から翻訳されたポリペプチドであり得る。典型的には、mRNA のレベルが減少することにより、そこから翻訳されるポリペプチドのレベルが減少することになる。発現レベルは標準的な mRNA またはタンパク質測定技法を用いて決定し得る。

30

【0590】

インビトロ：本明細書で使用されるとき、用語「インビトロ」は、生物 (例えば、動物、植物、または微生物) の中でなく、むしろ人工環境、例えば試験管または反応槽、細胞培養物、ペトリ皿等で起こるイベントを指す。

【0591】

インビボ：本明細書で使用されるとき、用語「インビボ」は、生物 (例えば、動物、植物、または微生物またはその細胞もしくは組織) の中で起こるイベントを指す。

40

単離された：本明細書で使用されるとき、「単離された」という用語は、「分離された」と同義であるが、推定上の分離が人間の手によって行われたこと伴う。一実施形態において、単離された物質または実体は、以前にはそれと会合していた (天然または実験的な環境に関係なく) 成分のうちの少なくとも幾つかから分離されているものである。単離された物質は、それが会合していた物質に関して、様々なレベルの純度を有し得る。単離された物質および/または実体は、当初それと会合していた他の成分のうちの少なくとも約 10%、約 20%、約 30%、約 40%、約 50%、約 60%、約 70%、約 80%、約 90%、またはそれ以上から、分離されていてもよい。一部の実施形態では、単離された

50

薬剤は、約 80 % を上回って、約 85 %、約 90 %、約 91 %、約 92 %、約 93 %、約 94 %、約 95 %、約 96 %、約 97 %、約 98 %、約 99 %、または約 99 % を上回って、純粋である。本明細書で使用されるとき、物質は、他の成分を実質的に含まない場合、「純粋」である。

【0592】

実質的に単離された：「実質的に単離された」とは、化合物が、それが形成または検出された環境から、実質的に分離されていることを意味する。部分的な分離には、例えば、本開示の化合物中の濃縮されている組成物が含まれ得る。実質的な分離は、本開示の化合物またはその塩を少なくとも約 50 重量%、少なくとも約 60 重量%、少なくとも約 70 重量%、少なくとも約 80 重量%、少なくとも約 90 重量%、少なくとも約 95 重量%、
10 少なくとも約 97 重量%、または少なくとも約 99 重量% を含有する組成物が含まれ得る。化合物およびそれらの塩を単離するための方法は、当該技術分野においてルーチンである。一部の実施形態において、物質または実体の単離には、化学的な会合および／または結合の破壊が含まれる。一部の実施形態において、単離は、単離された物質または実体が以前に組み合わされていた成分からの分離のみを含み、かかる破壊は含まれない。

【0593】

修飾された：本明細書で使用されるとき、「修飾された」という用語は、本発明の分子または実体の、親分子もしくは参照分子または実体と比較して変化した状態または構造を指す。分子は、化学的、構造的、および機能的を含め、多くの方法で修飾することができる。一部の実施形態において、本開示の化合物および／または組成物は、非天然のアミノ
20 酸または非天然のヌクレオチドの導入によって修飾される。

【0594】

突然変異：本明細書で使用されるとき、「突然変異」という用語は、変化および／または変更を指す。一部の実施形態において、突然変異は、タンパク質（ペプチドおよびポリペプチドを含む）ならびに／または核酸（ポリ核酸を含む）に対する変化および／または変更であってもよい。一部の実施形態において、突然変異は、タンパク質および／または核酸配列に対する変化および／または変更を含む。かかる変化および／または変更は、1 つまたは複数のアミノ酸（タンパク質および／もしくはペプチドの場合）ならびに／またはヌクレオチド（核酸および
30 もしくはポリ核酸の場合）の付加、置換、およびまたは欠失を含んでもよい。突然変異が、アミノ酸および／またはヌクレオチドの付加および／または置換を含む実施形態において、かかる付加および／または置換は、1 つまたは複数のアミノ酸および／またはヌクレオチド残基を含んでもよく、修飾されたアミノ酸および／またはヌクレオチドを含んでもよい。

【0595】

天然に存在する：本明細書で使用されるとき、「天然に存在する」は、人工的な補助または人間の手の関与を伴わずに天然に存在していることを意味する。

非ヒト脊椎動物：本明細書で使用されるとき、「非ヒト脊椎動物」は、野生種および家畜種を含む、ホモ・サピエンス以外の全ての脊椎動物を含む。非ヒト脊椎動物の例としては、限定はされないが、アルパカ、バンテン、バイソン、ラクダ、ネコ、ウシ、シカ、イヌ、ロバ、ギャル、ヤギ、モルモット、ウマ、ラマ、ラバ、ブタ、ウサギ、トナカイ、ヒ
40 ツジ、水牛、およびヤクなどの哺乳動物が挙げられる。

【0596】

核酸：本明細書で使用されるとき、用語「核酸」、「ポリヌクレオチド」および「オリゴヌクレオチド」は、ポリデオキシリボヌクレオチド（2-デオキシ-D-リボースを含有する）、またはポリリボヌクレオチド（D-リボースを含有する）のいずれか、またはプリンもしくはピリミジン塩基、または修飾プリンもしくはピリミジン塩基の N グリコシドである任意の他のタイプのポリヌクレオチドで構成される任意の核酸ポリマーを指す。用語「核酸」、「ポリヌクレオチド」および「オリゴヌクレオチド」の間で長さ
50 に意図される違いはなく、これらの用語は同義的に用いられ得る。これらの用語は分子の一次構造のみを指す。したがって、これらの用語には、二本鎖および一本鎖 DNA、ならびに二本

鎖および一本鎖RNAが含まれる。

【0597】

オフターゲット：本明細書で使用されるとき、「オフターゲット」は、任意の1つまたは複数の標的、遺伝子、および／または細胞転写物に対する任意の意図しない効果を指す。

【0598】

オープンリーディングフレーム：本明細書で使用されるとき、「オープンリーディングフレーム」または「ORF」は、所与のリーディングフレーム内に終止コドンを含まない配列を指す。

【0599】

作動可能に連結された：本明細書で使用されるとき、「作動可能に連結された」という語句は、2つ以上の分子、コンストラクト、転写産物、実体、部分などの間の機能的接続を指す。

【0600】

粒子：本明細書で使用されるとき、「粒子」は、タンパク質カプシドおよびカプシド内に封入されるポリヌクレオチド配列という少なくとも2つの成分から構成されるウイルスである。

【0601】

患者：本明細書で使用されるとき、「患者」は、治療を求めている場合があるもしくはそれを必要とし得る対象、治療を必要とする対象、治療を受けている対象、治療を受けるであろう対象、または特定の疾患もしくは病態、例えば、パーキンソン病などについて、訓練された専門家によるケアを受けている対象を指す。

【0602】

ペイロード：本明細書で使用されるとき、「ペイロード」は、ウイルスゲノムによりもしくはその内にコードされる1つもしくは複数のポリヌクレオチドもしくはポリヌクレオチド領域、またはかかるポリヌクレオチドもしくはポリヌクレオチド領域、例えばトランス遺伝子、ポリペプチドもしくはマルチポリペプチドをコードするポリヌクレオチドの発現産物、または調節性核酸もしくは制御性核酸を指す。

【0603】

ペイロードコンストラクト：本明細書で使用されるとき、「ペイロードコンストラクト」は、末端逆位配列（ITR）配列が一側または両側に隣接している、ペイロードをコードするかまたは含む、1つまたは複数のポリヌクレオチド領域である。ペイロードコンストラクトは、ウイルス産生細胞において複製されて、ウイルスゲノムを産生する鋳型である。

【0604】

ペイロードコンストラクトベクター：本明細書で使用されるとき、「ペイロードコンストラクトベクター」は、ペイロードコンストラクト、ならびに細菌細胞における複製および発現のための制御性領域をコードするかまたは含むベクターである。

【0605】

ペイロードコンストラクト発現ベクター：本明細書で使用されるとき、「ペイロードコンストラクト発現ベクター」は、ペイロードコンストラクトをコードするかまたは含む、更に、ウイルス複製細胞におけるウイルス発現のための成分をコードするかまたは含む1つまたは複数のポリヌクレオチド領域を含むベクターである。

【0606】

ペプチド：本明細書で使用されるとき、「ペプチド」は、50アミノ酸長未満であるかまたはそれに等しく、例えば、約5、10、15、20、25、30、35、40、45、または50アミノ酸長である。

【0607】

薬学的に許容可能：「薬学的に許容可能」という語句は、本明細書では、妥当な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激作用、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併

10

20

30

40

50

症のない、妥当なリスク対効果比に相応の、ヒトおよび動物の組織との接触における使用に好適な化合物、材料、組成物、および／または剤形を指して用いられる。

【0608】

薬学的に許容可能な賦形剤：「薬学的に許容可能な賦形剤」という語句は、本明細書で使用されるとき、医薬組成物中に存在し、患者などの対象において実質的に非毒性かつ非炎症性である特性を有する、化合物および／または活性剤（例えば、本明細書に記載される）以外の任意の成分を指す。一部の実施形態において、薬学的に許容可能な賦形剤は、活性剤を懸濁および／または溶解することができる媒体である。賦形剤としては、例えば、次のものを挙げることができる：抗接着剤、抗酸化剤、結合剤、コーティング剤、圧縮補助剤、崩壊剤、色素（着色剤）、エモリエント、乳化剤、充填剤（希釈剤）、フィルム形成剤またはコーティング剤、香味剤、香料、滑剤（流動増強剤）、滑沢剤、保存剤、印刷用インク、吸着剤、懸濁または分散剤、甘味剤、および水和の水。例示的な賦形剤としては、限定はされないが、次のものが挙げられる：ブチルヒドロキシトルエン（BHT）、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム（二塩基性）、ステアリン酸カルシウム、クロスカルメロース、架橋ポリビニルピロリドン、クエン酸、クロスボビドン、システイン、エチルセルロース、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ラクトース、ステアリン酸マグネシウム、マルチトール、マンニトール、メチオニン、メチルセルロース、メチルパラベン、微晶質セルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポビドン、 α 化デンプン、プロピルパラベン、パルミチン酸レチニル、シェラック、二酸化ケイ素、カルボキシメチルセルロースナトリウム、クエン酸ナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、ソルビトール、デンプン（トウモロコシ）、ステアリン酸、スクロース、タルク、二酸化チタン、ビタミンA、ビタミンE、ビタミンC、およびキシリトール。

【0609】

薬学的に許容可能な塩：本明細書に記載される化合物の薬学的に許容可能な塩。本明細書で使用されるとき、「薬学的に許容可能な塩」は、開示される化合物の誘導体または形態を指し、ここで、親化合物は、既存の酸または塩基部分からその塩形態（例えば、遊離塩基を好適な有機酸と反応させることによって生成される）への変換によって修飾される。薬学的に許容可能な塩の例としては、限定はされないが、アミン類などの塩基性残基の鉱酸塩または有機酸塩；カルボン酸などの酸性残基のアルカリ塩または有機塩などが挙げられる。代表的な酸付加塩としては、酢酸塩、酢酸、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、カンファー酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプトン酸塩、ヘキサン酸塩、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などが挙げられる。代表的なアルカリまたはアルカリ土類金属塩としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなど、ならびに非毒性アンモニウム、第四級アンモニウム、およびアミンカチオン、例えば、限定はされないが、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、エチルアミンなどが挙げられる。本開示の薬学的に許容可能な塩には、例えば非毒性無機酸または有機酸から形成される親化合物の従来の非毒性塩が含まれる。一部の実施形態において、本開示の薬学的に許容可能な塩は、従来の化学的方法により塩基または酸部分を含む親化合物から調製された合成塩であり得る。一般に、かかる塩は、遊離酸または塩

基形態のこれらの化合物と、水中または有機溶媒中、またはこれら2つの混合物中（概して、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、またはアセトニトリルなどの非水性媒体が好ましい）にある化学量論量の適切な塩基または酸とを反応させることによって調製することができる。好適な塩の一覧については、「レミントンの薬学科学（Remington's Pharmaceutical Sciences）」、第17版、マック・パブリッシング・カンパニー（Mack Publishing Company）、ペンシルベニア州イーストン（Easton）、1985年、p. 1418、「薬学的塩：特性、選択、および使用（Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use）」、P. H. シュタール（P. H. Stahl）およびC. G. ウェルムス（C. G. Wermuth）編、ワイリー・ブイシーエイチ（Wiley-VCH）、2008年、ならびにベルジュ（Berge）ら、Journal of Pharmaceutical Science, 66, 1-19、(1977)において見出され、これらの各々は、本明細書においてその全体として参照により援用される。

10

【0610】

薬学的に許容可能な溶媒和物：「薬学的に許容可能な溶媒和物」という用語は、本明細書で使用されるとき、好適な溶媒の分子が結晶格子に取り込まれている本発明の化合物の結晶質形態を指す。好適な溶媒は、投与される投薬量で生理学的に忍容可能である。例えば、溶媒和物は、有機溶媒、水、またはこれらの混合物を含む溶液から結晶化、再結晶化、または沈殿によって調製されてもよい。好適な溶媒の例は、エタノール、水（例えば、一水和物、二水和物、および三水和物）、N-メチルピロリジノン（NMP）、ジメチルスルホキシド（DMSO）、N, N'-ジメチルホルムアミド（DMF）、N, N'-ジメチルアセトアミド（DMAC）、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン（DMEU）、1, 3-ジメチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2-(1H)-ピリミジノン（DMPU）、アセトニトリル（ACN）、プロピレングリコール、酢酸エチル、ベンジルアルコール、2-ピロリドン、安息香酸ベンジルなどである。水が溶媒であるとき、その溶媒和物は「水和物」と称される。一部の実施形態において、溶媒和物に組み込まれている溶媒は、その溶媒和物が（例えば、医薬組成物の単位剤形で）投与される生物に生理学的に忍容可能な種類またはレベルのものである。

20

【0611】

薬物動態：本明細書で使用されるとき、「薬物動態」は、生きている生物に投与される物質の運命の決定に関連する場合、分子または化合物の任意の1つまたは複数の特性を指す。薬物動態は、吸収、分布、代謝、および排出の程度および速度を含む、複数の領域に分割される。これは、一般に、ADMEと称され、ここで、（A）吸収は、物質が血液循環に入るプロセスであり、（D）分布は、体液および身体組織全体への物質の分散または拡散であり、（M）代謝（または生体内変換）は、親化合物の娘代謝物への不可逆的変換であり、（E）排出（または排除）は、身体からの物質の排除を指す。珍しい事例では、一部の薬物は、身体組織に不可逆的に蓄積する。

30

【0612】

物理化学的：本明細書で使用されるとき、「物理化学的」とは、物理的および／または化学的な特性を意味するか、またはそれに関連することを意味する。

40

予防すること：本明細書で使用されるとき、「予防すること」という用語は、感染、疾患、障害、および／もしくは病態の発症を部分的もしくは完全に遅延させること；特定の感染、疾患、障害、および／もしくは病態の1つもしくは複数の症状、特徴、もしくは臨床兆候の発症を部分的もしくは完全に遅延させること；特定の感染、疾患、障害、および／もしくは病態の1つもしくは複数の症状、特徴、もしくは兆候の発症を部分的もしくは完全に遅延させること；感染、特定の疾患、障害、および／もしくは病態からの進行を部分的もしくは完全に遅延させること；ならびに／または感染、疾患、障害、および／もしくは病態、例えば、パーキンソン病などに関連する病理の発生の危険性を減少させることを指す。

50

【0613】

プロドラッグ：本開示はまた、本明細書に記載される化合物のプロドラッグも含む。本明細書で使用されるとき、「プロドラッグ」は、化学的または物理的変更により治療薬として作用することが定まっている形態にある任意の物質、分子、または実体を指す。プロドラッグは、何らかの手段で共有結合または封鎖されていてもよく、哺乳動物対象への投与前、投与時、または投与後に、活性薬物部分を放出するか、または活性薬物部分に変換される。プロドラッグの調製および使用は、T. ヒグチ (T. Higuchi) および V. ステラ (V. Stella) 「新規な送達システムとしてのプロドラッグ (Pro-drugs as Novel Delivery Systems)」、A. C. S. Symposium Series の第 14 巻、ならびに Bioreversible Carriers in Drug Design、エドワード B. ロシェ (Edward B. Roche) 編、アメリカン・ファーマシューティカル・アソシエーション・アンド・ペルガモン・プレス (American Pharmaceutical Association and Pergamon Press)、1987 において考察されており、これらのいずれも、本明細書においてそれらの全体として参照により援用される。

10

【0614】

増殖する：本明細書で使用されるとき、「増殖する」という用語は、成長、拡大、複製、もしくは増加すること、または成長、拡大、複製、もしくは増加を引き起こすことを意味する。「増殖性」は、増殖する能力を有することを意味する。「抗増殖性」は、増殖性の特性に対抗するかまたはそれとは逆の特性を有することを意味する。

20

【0615】

予防的：本明細書で使用されるとき、「予防的」は、疾患の拡がりを予防するために使用される治療または作用過程を指す。

予防法：本明細書で使用されるとき、「予防法」は、健康を維持し、疾患の拡がりを予防するために取られる措置を指す。

【0616】

目的のタンパク質：本明細書で使用されるとき、「目的のタンパク質」または「所望されるタンパク質」という用語には、本明細書に提供されるもの、ならびにその断片、突然変異体、バリエーション、および変更形態が含まれる。

30

【0617】

精製された：本明細書で使用されるとき、「精製する」、「精製された」、「精製」は、実質的に純粋、または望ましくない構成成分、汚染材料、混合物、もしくは不純物を含まないようにすることを意味する。「精製された」は、純粋である状態を指す。「精製」は、純粋にするプロセスを指す。

【0618】

領域：本明細書で使用されるとき、「領域」という用語は、区域または一般的な範囲を指す。一部の実施形態において、タンパク質またはタンパク質モジュールに言及する場合、領域は、タンパク質もしくはタンパク質モジュールに沿ったアミノ酸の線形配列を含むか、または三次元の範囲、エピトープ、および／またはエピトープのクラスターを含み得る。一部の実施形態において、領域は、末端領域を含む。本明細書で使用されるとき、「末端領域」という用語は、所与の薬剤の端部または末端に位置している領域を指す。タンパク質に言及する場合、末端領域は、N 末端および／または C 末端を含み得る。N 末端は、遊離アミノ基を有するアミノ酸を含むタンパク質の端部を指す。C 末端は、遊離カルボキシル基を有するアミノ酸を含むタンパク質の端部を指す。N 末端領域および／または C 末端領域は、したがって、N 末端および／または C 末端、ならびに周囲のアミノ酸を含み得る。一部の実施形態において、N 末端領域および／または C 末端領域は、約 3 アミノ酸～約 30 アミノ酸、約 5 アミノ酸～約 40 アミノ酸、約 10 アミノ酸～約 50 アミノ酸、約 20 アミノ酸～約 100 アミノ酸、および／または少なくとも 100 アミノ酸を含む。一部の実施形態において、N 末端領域は、N 末端を含む任意の長さのアミノ酸を含み得る

40

50

が、C末端は含まない。一部の実施形態において、C末端領域は、C末端を含む任意の長さのアミノ酸を含み得るが、N末端は含まない。

【0619】

一部の実施形態において、ポリヌクレオチドに言及する場合、領域は、ポリヌクレオチドに沿った核酸の線形配列を含み得るか、または三次元の範囲、二次構造、または三次構造を含み得る。一部の実施形態において、領域は、末端領域を含む。本明細書で使用されるとき、「末端領域」という用語は、所与の薬剤の端部または末端に位置している領域を指す。ポリヌクレオチドに言及する場合、末端領域は、5'末端および／または3'末端を含み得る。5'末端は、遊離リン酸基を有す核酸を含むポリヌクレオチドの端部を指す。3'末端は、遊離ヒドロキシル基を有する核酸を含むポリヌクレオチドの端部を指す。5'領域および3'領域は、したがって、5'末端および3'末端、ならびに周囲の核酸を含み得る。一部の実施形態において、5'末端領域および／または3'末端領域は、約9核酸～約90核酸、約15核酸～約120核酸、約30核酸～約150核酸、約60核酸～約300核酸、および／または少なくとも300核酸を含む。一部の実施形態において、5'領域は、5'末端を含む任意の長さの核酸を含み得るが、3'末端は含まない。一部の実施形態において、3'領域は、3'末端を含む任意の長さの核酸を含み得るが、5'末端は含まない。

10

【0620】

RNAまたはRNA分子：本明細書で使用されるとき、用語「RNA」または「RNA分子」または「リボ核酸分子」は、リボヌクレオチドのポリマーを指す；用語「DNA」または「DNA分子」または「デオキシリボ核酸分子」は、デオキシリボヌクレオチドのポリマーを指す。DNAおよびRNAは、例えばそれぞれDNA複製およびDNAの転写により、天然で合成されることもでき；または化学的に合成されることもできる。DNAおよびRNAは、一本鎖（すなわち、それぞれssRNAまたはssDNA）または多重鎖（例えば、二本鎖、すなわち、それぞれdsRNAおよびdsDNA）であり得る。用語「mRNA」または「メッセンジャーRNA」は、本明細書で使用されるとき、1つ以上のポリペプチド鎖のアミノ酸配列をコードする一本鎖RNAを指す。

20

【0621】

RNA干渉：本明細書で使用されるとき、用語「RNA干渉」または「RNAi」は、対応するタンパク質コード遺伝子の発現の阻害または干渉または「サイレンシング」をもたらすRNA分子によって媒介される配列特異的調節機構を指す。

30

【0622】

試料：本明細書で使用されるとき、「試料」という用語は、供給源から得られた、および／または分析もしくはプロセシングのために提供されるアリコート、サブセット、または部分を指す。一部の実施形態において、試料は、組織、細胞、または成分部分（例えば、限定はされないが、血液、粘液、リンパ液、滑液、脳脊髄液、唾液、羊水、羊水臍帯血、尿、腔液、および精液を含む、体液）などの生物学的源に由来する。一部の実施形態において、試料は、全生物、または限定はされないが、例えば、血漿、血清、脊髄液、リンパ液、皮膚、呼吸器、腸、および尿生殖管の外切片、涙液、唾液、乳、血液細胞、腫瘍、もしくは臓器を含む、その組織、細胞、もしくは成分部分のサブセット、もしくはその画分もしくは一部分から調製された、ホモジネート、ライセート、または抽出物であり得るか、またはそれを含み得る。一部の実施形態において、試料は、タンパク質または核酸分子などの細胞成分を含有し得る、培地、例えば、栄養培地またはゲルであるか、またはそれを含む。一部の実施形態において、「一次」試料は、供給源のアリコートである。一部の実施形態において、一次試料は、分析または他の使用のための試料を調製するために、1つまたは複数のプロセシング（例えば、分離、精製など）工程に供される。

40

【0623】

自己相補性ウイルス粒子：本明細書で使用されるとき、「自己相補性ウイルス粒子」は、タンパク質カプシドおよびカプシド内に封入される自己相補性ゲノムをコードするポリヌクレオチド配列という少なくとも2つの成分から構成される粒子である。

50

【0624】

センス鎖：本明細書で使用されるとき、*siRNA*分子の「センス鎖」または「第2の鎖」または「パッセンジャー鎖」という用語は、アンチセンス鎖または第1の鎖と相補的な鎖を指す。*siRNA*分子のアンチセンス鎖およびセンス鎖は、ハイブリダイズして二重鎖構造を形成する。本明細書で使用されるとき、「*siRNA*二重鎖」は、サイレンシングのターゲティングされる遺伝子の*mRNA*の約10～50ヌクレオチドの一部分に十分な相補性を有する*siRNA*鎖、および*siRNA*鎖と二重鎖を形成するのに十分な相補性を有する*siRNA*鎖を含む。

【0625】

シグナル配列：本明細書で使用されるとき、「シグナル配列」という語句は、輸送または局在化を誘導することができる配列を指す。

単一単位用量：本明細書で使用されるとき、「単一単位用量」は、1用量／1回／単一の経路／単一の接触点、すなわち単一の投与イベントで投与される、任意の治療薬の用量である。一部の実施形態において、単一単位用量は、別個の投薬形態（例えば、錠剤、カプセル、パッチ、充填済みシリンジ、バイアルなど）として提供される。

【0626】

類似性：本明細書で使用されるとき、「類似性」という用語は、ポリマー分子間、例えば、ポリヌクレオチド分子（例えば、*DNA*分子および／もしくは*RNA*分子）間、ならびに／またはポリペプチド分子間の、全般的な関連性を指す。ポリマー分子の互いに対する類似性パーセントの計算は、同一性パーセントの計算と同じ様式で行うことができるが、ただし、類似性パーセントの計算は、当該技術分野において理解されるように、保存的置換を考慮に入れることを除く。

【0627】

低分子／短鎖干渉*RNA*：本明細書で使用されるとき、「低分子／短鎖干渉*RNA*」または「*siRNA*」という用語は、*RNAi*を誘導または媒介する能力を有する約5～60ヌクレオチド（またはヌクレオチド類似体）を含む*RNA*分子（または*RNA*類似体）を指す。好ましくは、*siRNA*分子は、約15～30ヌクレオチドまたはヌクレオチド類似体を含み、より好ましくは、約16～25ヌクレオチド（またはヌクレオチド類似体）、更により好ましくは、約18～23ヌクレオチド（またはヌクレオチド類似体）、更により好ましくは、約19～22ヌクレオチド（またはヌクレオチド類似体）（例えば、19、20、21または22ヌクレオチドまたはヌクレオチド類似体）を含む。用語「短鎖」*siRNA*は、5～23ヌクレオチド、好ましくは21ヌクレオチド（またはヌクレオチド類似体）、例えば、19、20、21または22ヌクレオチドを含む*siRNA*を指す。用語「長鎖」*siRNA*は、24～60ヌクレオチド、好ましくは約24～25ヌクレオチド、例えば、23、24、25または26ヌクレオチドを含む*siRNA*を指す。短鎖*siRNA*は、一部の例では、19ヌクレオチド未満、例えば、16、17または18ヌクレオチド、またはわずか5ヌクレオチドを含んでもよく、ただし、これらの短い*siRNA*は*RNAi*を媒介する能力を保持しているものとする。同様に、長鎖*siRNA*は、一部の例では、26ヌクレオチド超、例えば、27、28、29、30、35、40、45、50、55、または更には60ヌクレオチドを含んでもよく、ただし、これらの長い*siRNA*は、短鎖*siRNA*への更なるプロセッシング、例えば酵素的プロセッシングがない限り*RNAi*または翻訳抑制を媒介する能力を保持しているものとする。*siRNA*は、一本鎖*RNA*分子（*ss-siRNA*）またはハイブリダイズして*siRNA*二重鎖と呼ばれる二重鎖構造を形成するセンス鎖およびアンチセンス鎖を含む二本鎖*RNA*分子（*ds-siRNA*）であってもよい。

【0628】

分割用量：本明細書で使用されるとき、「分割用量」は、単一単位用量または総1日用量を2つ以上の用量に分割したものである。

安定：本明細書で使用されるとき、「安定」とは、反応混合物からの有用な程度の純度への単離に耐えるのに十分に堅強であり、好ましくは、有効な治療剤に製剤化することが

10

20

30

40

50

できる、化合物または実体を指す。

【0629】

安定化された：本明細書で使用されるとき、「安定化する」、「安定化された」、「安定化された領域」という用語は、安定にすることまたは安定になることを意味する。一部の実施形態において、安定性は、絶対値と比べて測定される。一部の実施形態において、安定性は、参照化合物または実体と比べて測定される。

【0630】

対象：本明細書で使用されるとき、用語「対象」または「患者」は、例えば実験的、診断的、予防的、および／または治療的目的で本発明に係る組成物を投与し得る任意の生物を指す。典型的な対象としては、動物（例えば、マウス、ラット、ウサギ、非ヒト霊長類、およびヒトなど、哺乳類）および／または植物が挙げられる。一部の実施形態において、対象は、幼児、新生児、または年齢が12歳に満たない小児であり得る。一部の実施形態において、対象は、胎児であってもよい。

10

【0631】

実質的に：本明細書で使用されるとき、「実質的に」という用語は、目的の特徴または特性の完全またはほぼ完全な範囲または程度を示す定性的状態を指す。生物学分野の当業者であれば、生物学的現象および化学的現象が、生じるとしても完全となるおよび／もしくは完全性へと進行するか、または絶対的な結果を達成もしくは回避することがごくわずかなであることを理解するであろう。「実質的に」という用語は、したがって、多くの生物学的現象および化学的現象において固有な完全性の欠如の可能性を捉えて、本明細書に使用される。

20

【0632】

実質的に同等：本明細書で使用されるとき、用量間の時間的相違に関しての場合、この用語は、プラス／マイナス2%を意味する。

実質的に同時：本明細書で使用されるとき、複数の用量に関しての場合、この用語は、典型的に、約2秒以内を意味する。

【0633】

罹患している：疾患、障害、および／または病態を「罹患している」個体は、例えば、パーキンソン病などの疾患、障害、および／または病態と診断されているか、またはその1つもしくは複数の症状を呈する。

30

【0634】

罹り易い：疾患、障害、および／または病態に「罹り易い」個体は、疾患、障害、および／もしくは病態と診断されていない、ならびに／またはその症状を呈さない可能性があるが、疾患またはその症状を発症する傾向を有する。一部の実施形態において、疾患、障害、および／または病態（例えば、がん）に罹り易い個体は、以下のうちの1つまたは複数によって特徴付けることができる：（1）疾患、障害、および／または病態の発症と関連する遺伝子突然変異、（2）疾患、障害、および／または病態の発症と関連する遺伝子多型、（3）疾患、障害、および／または病態と関連するタンパク質および／または核酸の発現および／または活性の増加および／または減少、（4）疾患、障害、および／または病態の発症と関連する習慣および／または生活様式、（5）疾患、障害、および／または病態の家族歴、ならびに（6）疾患、障害、および／または病態と関連する微生物への曝露および／または感染。一部の実施形態において、疾患、障害、および／または病態に罹り易い個体は、疾患、障害、および／または病態を発症するであろう。一部の実施形態において、疾患、障害、および／または病態に罹り易い個体は、疾患、障害、および／または病態を発症しないであろう。

40

【0635】

持続放出：本明細書で使用されるとき、「持続放出」という用語は、特定の期間にわたる放出速度に適合する、医薬組成物または化合物の放出プロファイルを指す。

合成：「合成」という用語は、人間の手で生成、調製、および／または製造されることを意味する。本発明のポリヌクレオチドまたはポリペプチドまたは他の分子の合成は化学

50

的または酵素的であってもよい。

【0636】

ターゲティング：本明細書で使用されるとき、「ターゲティング」は、標的核酸にハイブリダイズして所望される効果を誘導するであろう核酸配列の設計および選択のプロセスを意味する。

【0637】

ターゲティングされる細胞：本明細書で使用されるとき、「ターゲティングされる細胞」は、目的とされる任意の1つまたは複数の細胞を指す。細胞は、インビトロ、インビボ、インサイチュ、または生物の組織もしくは臓器において見出され得る。生物は、動物、好ましくは哺乳動物であり得、より好ましくはヒトであり得、最も好ましくは患者であり得る。

10

【0638】

治療剤：「治療剤」という用語は、対象に投与されたときに、治療的、診断的、および／もしくは予防的な効果を有する、ならびに／または所望される生物学的効果および／もしくは薬理学的効果を誘起する、任意の薬剤を指す。

【0639】

治療有効量：本明細書で使用されるとき、「治療有効量」という用語は、送達しようとする薬剤（例えば、核酸、薬物、治療剤、診断剤、予防剤など）が、感染、疾患、障害、および／または病態に罹患しているまたはそれに罹り易い対象に投与されたときに、感染、疾患、障害、および／または病態、例えば、パーキンソン病などを治療する、その症状を改善する、それを診断する、予防する、および／またはその発症を遅延させるのに十分である、その薬剤の量を意味する。一部の実施形態において、治療有効量は、単一の用量で提供される。一部の実施形態において、治療有効量は、複数の用量を含む投薬レジメンにおいて投与される。当業者であれば、一部の実施形態において、単位剤形は、それがかかる投薬レジメンの一部として投与される場合に有効である量を含む場合、特定の薬剤または実体の治療有効量を含むと考えることができることを理解するであろう。

20

【0640】

治療有効予後：本明細書で使用されるとき、「治療有効予後」という用語は、感染、疾患、障害、および／または病態に罹患しているかまたはそれに罹り易い対象において、感染、疾患、障害、および／または病態を治療する、その症状を改善する、それを診断する、予防する、および／またはその発症を遅延させるのに十分である予後を意味する。

30

【0641】

総1日用量：本明細書で使用されるとき、「総1日用量」は、24時間に与えられるまたは処方される量である。これは単一単位用量として投与されてもよい。

トランスフェクション：本明細書で使用されるとき、「トランスフェクション」という用語は、外因性核酸を細胞に導入する方法を指す。トランスフェクション方法としては、限定はされないが、化学的方法、物理的处理、およびカチオン性脂質または混合が挙げられる。

【0642】

治療すること：本明細書で使用されるとき、「治療すること」という用語は、特定の感染、疾患、障害、および／または病態の1つまたは複数の症状または特徴を、部分的または完全に軽減する、改善する（ameliorating）、改善する（improving）、緩和する、その発症を遅延する、その進行を阻害する、その重症度を低減させる、および／またはその発生を低減することを指す。例えば、がんを「治療すること」は、腫瘍の生存、成長、および／または拡がりを阻害することを指し得る。治療は、疾患、障害、および／または状態、例えば、パーキンソン病などと関連する病理の発生の危険性を減少させる目的で、疾患、障害、および／もしくは病態の兆候を示していない対象、または疾患、障害、および／もしくは病態の初期兆候のみを示している対象に、投与されてもよい。

40

【0643】

50

未修飾：本明細書で使用されるとき、「未修飾」は、任意の手段で変化される前の任意の物質、化合物、または分子を指す。未修飾は、野生型または天然の形態の生体分子または実体を指す場合があるが、必ずしもそうとは限らない。分子または実体は、一連の修飾を受けてもよく、その場合、各々の修飾された物質、化合物、分子、または実体は、後続の修飾の「未修飾」出発分子としての機能を果たし得る。

【0644】

ベクター：本明細書で使用されるとき、「ベクター」は、異種分子を輸送する、形質導入する、またはその他担体として働く、任意の分子または部分である。本開示のベクターは、組換えにより産生されてもよく、アデノ随伴ウイルス（AAV）親または参照配列に基づいてもよく、および／またはそれらを含んでもよい。かかる親または参照AAV配列は、ベクターを操作するための元の、第2の、第3の、またはそれ以降の配列として働き得る。非限定的な例において、かかる親または参照AAV配列は、以下の配列のうちのいずれか1つまたは複数を含み得る：野生型であってもよいまたは野生型から修飾されていてもよく、タンパク質、タンパク質ドメイン、またはタンパク質の1つまたは複数のサブセットの全長または部分的な配列をコードし得る、ポリペプチドまたはマルチポリペプチドをコードするポリヌクレオチド配列；野生型であってもよいまたは野生型から修飾されていてもよい、調節性または制御性核酸を含む、ポリヌクレオチド；ならびに野生型配列から修飾されていてもよくまたは修飾されていなくてもよい、トランス遺伝子。これらのAAV配列は、1つもしくは複数のコドン（核酸レベルで）もしくはアミノ酸（ポリペプチドレベルで）の「ドナー」配列、または1つもしくは複数のコドン（核酸レベルで）もしくはアミノ酸（ポリペプチドレベルで）の「アクセプター」配列のいずれかとして働き得る。

【0645】

ウイルスコンストラクトベクター：本明細書で使用されるとき、「ウイルスコンストラクトベクター」は、RepおよびまたはCapタンパク質をコードするかまたはそれを含む、1つまたは複数のポリヌクレオチド領域を含むベクターである。

【0646】

ウイルスコンストラクト発現ベクター：本明細書で使用されるとき、「ウイルスコンストラクト発現ベクター」は、ウイルス複製細胞におけるウイルス発現のための成分をコードするかまたは含む1つまたは複数のポリヌクレオチド領域を更に含むRepおよびまたはCapをコードするかまたはそれを含む、1つまたは複数のポリヌクレオチド領域を含むベクターである。

【0647】

ウイルスゲノム：本明細書で使用されるとき、「ウイルスゲノム」は、少なくとも1つの末端逆位配列（ITR）、少なくとも1つの制御性配列、および少なくとも1つのペイロードをコードする、ポリヌクレオチドである。ウイルスゲノムは、ペイロードコンストラクト発現ベクターからのペイロードコンストラクトの複製によって誘導される。ウイルスゲノムは、ペイロードコンストラクトの少なくとも1つのコピーをコードする。

【0648】

均等物および範囲

当業者は、本明細書に記載される本発明に係る具体的な実施形態の多くの均等物を認識し、またはルーチンに過ぎない実験を用いて確かめることが可能であろう。本発明の範囲が上記の説明に限定されることは意図されず、それはむしろ添付の特許請求の範囲に示されるとおりである。

【0649】

特許請求の範囲では、「a」、「an」、および「the」などの冠詞は、反する旨が示されない限り、または文脈上特に明らかでない限り、1つまたは2つ以上を意味し得る。ある群の1つ以上のメンバーの間に「または」を含むクレームまたは説明は、反する旨が示されない限り、または文脈上特に明らかでない限り、その群メンバーの1つ、2つ以上、または全てが所与の製品または方法に存在する、それに用いられる、または他の形で

10

20

30

40

50

それに関連する場合に満たされるものとみなされる。本発明は、群の正確に1つのメンバーが所与の製品または方法に存在する、それに用いられる、または他の形でそれに関連する実施形態を含む。本発明は、2つ以上の、または全ての群メンバーが所与の製品または方法に存在する、それに用いられる、または他の形でそれに関連する実施形態を含む。

【0650】

また、用語「～を含んでいる (comprising)」は非限定的 (open) であることが意図され、追加の要素または工程の包含を許容するが必須ではないことも注記される。用語「～を含んでいる (comprising)」が本明細書で使用されるとき、したがって用語「～からなる (consisting of)」もまた包含され、開示される。

10

【0651】

別途定義されない限り、本明細書において使用される全ての技術用語および科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって広く理解されているものと同じ意味を有する。本開示において使用するための方法および材料が、本明細書に記載されているが、当該技術分野において公知の他の好適な方法および材料もまた、使用することができる。

【0652】

範囲が提供されるとき、端点は含まれる。更に、特に指示されない限り、または文脈および当業者の理解から特に明らかでない限り、範囲として表される値は、文脈上特に明確に指示されない限り、その範囲の下限の単位の10分の1に至るまでの、本発明の種々の実施形態において明示される範囲内にある任意の具体的な値または部分的範囲を想定し得ることが理解されるべきである。

20

【0653】

加えて、先行技術に含まれる本発明の任意の特定の実施形態は、クレームの任意の1つ以上から明示的に除外され得ることが理解されるべきである。かかる実施形態は当業者に公知であるときとみなされるため、除外が本明細書に明示的に示されないとしても、それらは除外され得る。本発明の組成物の任意の詳細な実施形態（例えば、任意の核酸またはそれによりコードされるタンパク質；任意の作製方法；任意の使用方法等）が、先行技術の存在に関係するか否かに関わらず、何らかの理由で任意の1つ以上のクレームから除外されることがある。

【0654】

本明細書に引用されている全ての引用資料、例えば、参考文献、刊行物、データベース、データベースエントリ、および技術は、引用中に明示的に言及されていない場合であっても、本出願に参照により援用される。引用資料および本出願の記述に矛盾がある場合には、本出願における記述が優先されるものとする。

30

【0655】

節および表の見出しは、限定することを意図するものではない。

（実施例）

（実施例1）

ペイロードの設計：AADCポリヌクレオチド

AADCポリヌクレオチドは、最低限、AADCタンパク質をコードする核酸配列を含むように設計される。

40

【0656】

設計した後、配列を、操作または合成または挿入してプラスミドまたはベクターに入れ、細胞または生物に投与する。好適なプラスミドまたはベクターは、標的細胞に形質導入またはトランスフェクトする任意のものである。

【0657】

アデノ随伴ウイルス (AAV) 粒子を使用してもよい。

投与は、AADCポリヌクレオチドのプロセッシングをもたらし、AADCタンパク質を生成し、これが、疾患、この事例ではパーキンソン病のエチオロジを変更する。

【0658】

50

1つの非限定的な例において、本発明のAADCポリヌクレオチドを含有するプラスミドは、CMVプロモータを有し、AADCをコードする。一部の実施形態において、AADCタンパク質mRNAのオープンリーディングフレームは、コドン最適化されている。

【0659】

AADV粒子において使用するのに好適な、ITRからITRまでが列挙されている、AADCポリヌクレオチドとしては、表2のものが挙げられる。

【0660】

【表2】

表2. ITRからITRのAADCポリヌクレオチド

コンストラクト	配列番号
AADCポリヌクレオチド	979

10

【0661】

AADCポリヌクレオチドの様々な領域の開始位置および終了位置は、表2に記載されているITRからITRまでのAADCポリヌクレオチドに対して提供されている。表3において、ITRは、末端逆位配列であり、MCSは、多重クロニング部位であり、CMVは、サイトメガロウイルスであり、Ie1は、前初期1であり、hBglobinは、ヒトベータグロビンであり、AADCは、AADCポリペプチドをコードする領域であり、ポリ(A)は、ポリアデニル化シグナルである。

20

【0662】

【表3】

表3. AADCポリヌクレオチドの成分領域

領域	AADCポリヌクレオチド(配列番号979)			
	開始	終了	領域の長さ	領域の配列番号
5' ITR	1	141	141	980
MCS	189	206	18	981
CMVエンハンサー	213	515	303	982
CMVプロモータ	516	719	204	983
Ie1エクソン1	734	867	134	984
Ie1部分イントロン	868	899	32	985
hBグロビンイントロン2	900	1246	347	986
hBグロビンエクソン3	1247	1299	53	987
AADC	1338	2777	1440	988
MCS	2820	2837	18	989
ポリ(A)	2838	3314	477	990
3' ITR	3386	3526	141	991

30

40

【0663】

(実施例2)

パーキンソン病を治療するためのAADCポリヌクレオチドの設計

AADCポリヌクレオチドは、最低限、AADCタンパク質をコードする核酸配列を含むように設計される。

【0664】

設計した後、配列を、操作または合成または挿入してプラスミドまたはベクターに入れ、細胞または生物に投与する。好適なプラスミドまたはベクターは、標的細胞に形質導入またはトランスフェクトする任意のものである。

【0665】

50

アデノ随伴ウイルス（AAV）粒子を使用してもよい。

投与は、AADCポリヌクレオチドのプロセッシングをもたらして、AADCタンパク質を生成し、これが、疾患、この事例ではパーキンソン病のエチオロギーを変更する。

【0666】

（実施例3）

AAV粒子の投与

AAV粒子は、パーキンソン病を有し、当該技術分野において公知の方法による治療に適格であると識別された患者の黒質、特に、黒質緻密部（SNpc）および腹側被蓋野（VTA）に注入される。

【0667】

本明細書に記載される方法における使用が企図される投与の1つの方法は、ガドテリドール（磁気共鳴（MR）造影剤）の共注入およびT1もしくはT2磁気共鳴イメージング（MRI）による、AAV粒子組成物のリアルタイム対流強化送達（RCD、real-time convection-enhanced delivery）であり、これにより、その後のAADC遺伝子発現の範囲を予測することができる。リチャードソン（Richardson）ら、2011年に記載されているように、カニューレ設置および初期注入剤分布の正確さは、トレーサ剤の後続の分布を著しく変更することなく、生理食塩水の注入によって安全に決定することができる（リチャードソン（Richardson）ら、2011年、Neurosurgery、69（1）：154-163）。T2 RCDは、損傷していない脳における実質内対流強化送達の検出を提供し、AAV粒子注入後のトランス遺伝子のその後の分布を予測することができる。対象は、被殻および脳幹におけるガドテリドール注入／T1取得の直後に、生理食塩水注入／T2取得を受ける。分布容積および空間パターンを、分析する。ガドテリドールおよびAAVにコードされるAADCは、視床における交互のT2／T1取得下において、共注入され、高強度の範囲を、その後のトランス遺伝子発現の範囲と比較する。分布容積の注入容積に対する比は、生理食塩水およびガドテリドールのRCDの間で、類似となることが予測される。空間のオーバーラップは、T2イメージとT1イメージとの間で十分に相関するはずである。第2の注入剤は、第1のものと類似の時空間パターンに従い、余分な標的分布が発生する前に標的範囲を満たすであろう。AADC発現の範囲は、RCDの間に観察されたT1およびT2両方の高強度の範囲と十分に相関するはずである（リチャードソン（Richardson）ら、2011、Neurosurgery、69（1）：154-163）。

【0668】

脳実質への直接的な巨大分子の対流強化送達（CED）は、20年以上にわたって知られている。CEDは、圧力勾配を使用して脳実質内に総体流、すなわち、ターゲティングされる構造に直接的に配置されたカニューレを通じて溶液を注入することによって駆動される間質液内における巨大分子の対流を生成することを示す用語である。この方法は、治療剤が、血液脳関門をバイパスし、単純拡散を上回ることによって、脳組織の大きな容積にわたって均一に分布することを可能にする（リチャードソン（Richardson）ら、2011、Stereotact. Funct. Neurosurg. 89：141-151）。

【0669】

サレジオ（Salegio）らは、近年、齧歯動物およびNHPのCNS内における、ミセル（サイズが約15nm）、AAV（約20～25nm）、およびリポソーム（約65nm）を含む、異なるサイズのナノ粒子の分布を実証した（サレジオ（Salegio）ら、2014、Frontiers in Neuroanatomy、第8巻、論文9：1～8ページ）。単純な注射では、血管周囲系に到達することができないため、間質静水圧を超え、注入剤が組織に流入できるように、カニューレの先端に一定の圧力を印加することができる、特別な注入用カニューレが必要である。単純なニードルでは、重大な逆流をもたらすため、逆流防止カニューレが、この傾向に対抗するために開発されている

。MRIガイド対流強化注入のプラットフォームの出現により、血管周囲流動の機構の理解が更に精緻になり、リポソームの血管周囲分布は、時間に対して線形であり、曲線の傾きは、ミエリン化領域において増加しており、注入の停止により、分布容積のさらなる拡大が防止されたことが示された。（リチャードソン（Richardson）ら、2011、*Stereotact. Funct. Neurosurg.* 89:141-151；サレジオ（Salegio）ら、2014、*Frontiers in Neuroanatomy*、第8巻、論文9:1-8ページ）。

【0670】

実質内 rAAV 注射は、堅強であるが比較的局所的な形質導入をもたらすことが知られている。かかる局所送達法は、パーキンソン病の場合においてなど、特定の解剖学的領域または解剖学的回路に局在化している神経病態により生じる神経学的障害の遺伝子療法を試みる場合に、有益である。しかしながら、より広範囲の CNS 形質導入を必要とする治療の場合、実質内注射は、実用的ではない。代謝の先天異常および／もしくは単一遺伝子欠陥に帰属する神経学的障害、または脊髄の運動ニューロンに影響するものの治療は、それぞれ、脳または脊髄の大部分への形質導入を必要とし得る。侵襲性が低いベクターの経 BBB 送達方法の開発は、極めて重要な試みである。BBB を越えてタンパク質を運ぶために様々な能動的輸送機序（おそらくは受容体に媒介される）と相互作用することが公知である分子を使用するための多くの試みが、様々な結果とともに報告されている。利用可能な AAV 血清型が多数あることを踏まえると、1 つまたは複数の血清型が、BBB を越えて AAV カプシドを輸送することができる細胞進入受容体に結合し得る（マンフレッドソン（Manfredsson）ら、2009、「AAV9: 血液脳関門の有望な破壊者（AAV9: a potential blood-brain barrier buster）」、*Molecular Therapy* 17 (3): 403-405）。

【0671】

ベクターおよび定位注入

定位的アプローチを使用して、AADC ポリヌクレオチドを外科手術により送達することができる。AADC 欠損を有する個体は、エピネフリンおよびノルエピネフリンが欠如しているが、これらの患者は、外科手術中に、安定な血圧および心拍数を維持する必要がある。術後のコンピュータ断層撮影（CT）またはMRI スキャンにおいて、顕著な脳内失血はないはずである。ニードル経路は、MRI スキャンにおいて示されるように、黒質緻密部（SNpc）および腹側被蓋野（VTA）への正確な注射を示すはずである。患者は、外科手術の約1週間後に、病院から退院するであろう（ヒュー W. L.（Hwu, W. L.）ら、2012、芳香族 L-アミノ酸脱炭素酵素欠損症の遺伝子療法（*Gene therapy for aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency*）. *Sci. Transl. Med.* 第4巻、134ra61）。

【0672】

治療の対象は、両側注入によって黒質緻密部（SNpc）および腹側被蓋野（VTA）に、または代替として、線条体内（尾状核および被殻内）もしくは視床下核（STN）に、安全に送達される AAV-ベクター組成物ベクターを受容し、例えば、任意選択で、治療する神経外科医が脳内における治療剤の送達をターゲティングおよび観察するのを補助するためのクリアポイント（登録商標）（CLEARPOINT（登録商標））システムを用いて、もしくは用いずに、特に臨床用途用に設計された FDA に承認されているスマートフロー（登録商標）（SMARTFLOW（登録商標））神経脳室カニューレ（サージヴィジョン・インコーポレイティッド社（SurgiVision, Inc.））を使用する（例えば、サン・セバスチャン（San Sebastian）ら、2014、*Mol. Ther. Methods Clin. Dev.* 3:14049 を参照されたく、例えば、フェン（Feng）およびマグワイヤ・ツァイス（Maguire-Zeiss）、2010、*CNS Drugs* 24 (3): 177-192 を参照されたい）。

【0673】

例えば、外科手術中、黒質緻密部 (SNpc) および腹側被蓋野 (VTA) において、背側外側方向に互いに十分に離間しており、磁気共鳴イメージで識別される、2つの標的点を決定する。頭蓋骨の両側に1つずつの頭蓋穿孔を、トレパンで行い、それを通じてベクターを2トラックの挿入経路を介して2つの標的点へと注射する。AAV-ベクターを含有する溶液を、 1.5×10^{12} ベクターゲノム/mlの濃度に調製し、1つの点当たり50 μ lの溶液を、1 μ l/分で注射する。各患者は、 3×10^{11} ベクターゲノムのAAV-ベクターコンストラクトを受容する。

【0674】

AAV2に対する中和抗体価は、様々な血清希釈物において、 β -ガラクトシダーゼを発現する、 5×10^3 ベクターゲノム/細胞のAAV2ベクターで形質導入したHEK293細胞において、 β -ガラクトシダーゼ活性を測定することによって、決定される。

【0675】

PET

黒質におけるADC発現レベルは、外科手術の6日前、遺伝子移入の1ヵ月後および6ヵ月後に、FMTを用いたPETイメージングにおいて、評価する。全ての患者は、PETの18時間前にドーパミン作動性薬物治療の摂取を停止し、FMT注射の1時間前に2.5 mg/kgのカルビドパを経口で摂取する。続いて、生理食塩水中の0.12 mCi/kgのFMTを、前肘静脈に注入し、90分間の動的取得シーケンスを得る。PETおよび磁気共鳴イメージングデータを、融合プロセッシングプログラム (シンテグラ (Syntegra)、フィリップス (Philips)、オランダアムステルダム所在) と共

【0676】

統計学的分析

ベースラインおよび遺伝子移入の6ヵ月後の値を、スチューデントt検定 (対応のある分析) を使用して、比較する。0.05よりも低い両側P値は、有意差を示すと考える。ボンフェローニ補正を用いたP値の2元配置分散分析を、レボドパに対する短期応答に使用する。(例えば、ムラマツ (Muramatsu) ら、2010、「パーキンソン病の芳香族L-アミノ酸脱炭素酵素遺伝子療法のフェーズI研究 (A phase I study of aromatic L-amino acid decarboxylase gene therapy for Parkinson's disease)」、Mol. Ther. 18:1731-1735を参照されたい)。

【0677】

パーキンソン病対象の脳への、リアルタイムイメージガイド注入を使用したAAV-ベクター組成物の両側投与の安全性および忍容性を、外科手術後最大9ヵ月間またはそれ以降、モニタリングしてもよい。ターゲティング範囲 (黒質緻密部 (SNpc) および腹側被蓋野 (VTA)) の広範なカバレッジ、ならびに線条体における広範囲にわたるADCタンパク質分布が、いずれの副作用も誘導することなく達成されるはずである。

【0678】

成長および運動の技能における変化: 患者は、遺伝子移入後、治療後1年以内に、体重が増加し、運動スコアにおける改善を示すはずである。体重は、遺伝子移入後、3~6ヵ月の時点で測定されるであろう。全ての患者は、アルバータ幼児運動スケール (Alberta Infant Motor Scale) (AIMS) の粗スコアがゼロであり、ピーボディ発達運動スケール (Peabody Developmental Motor Scale) 第2版 (PDMS-II) の粗スコアが非常に低いはずである。遺伝子移入後、患者の全てが、これらの2つのスケールにおいてその粗スコアの連続的な増加を示すはずであり、この増加は、その運動機能が改善されていることを示す。乳児および幼児の包括的発達インベントリ (Comprehensive Development

al Inventory for Infants and Toddlers) (CDIIT) は、認知および運動の両方の発達をカバーしている。患者の全てが、遺伝子移入前には、低い粗CDIITスコアを示すはずであり、その後のスコアの増加は、運動および認知の両方の機能における改善を示す。

【0679】

遺伝子移入後の主観的な改善

定量することがより困難である症状を文書化するために、患者の配偶者、保護者、または管理者は、研究の終了時にアンケートの記入を求められる。注視クリーゼの症状は、低下するはずであり、眼球偏位および不眠は、例えば、遺伝子療法後に残る可能性のある注視クリーゼの一部の軽度の症状である。対象は、情意安定の増加ならびに／または発汗および体温上昇（高外気温における一般的な体温不安定性の現れ）における何らかの改善を経験する可能性がある。遺伝子移入の前または後のいずれにも、24時間のホルターモニタリングによって評価される心拍数変動に、検出可能な異常性は存在しないはずである。遺伝子療法の前に、寝たきりであり自発運動をほとんど示さなかった患者は、遺伝子移入の1～2週間後には、眼瞼下垂（上部眼瞼の低下）の重症度の低下を示し得る。これまでの研究によると、ジスキネジアは、遺伝子移入の1ヵ月後に生じる可能性があるが、ジスキネジアにおける減少が観察されると、運動の発達が開始するはずである（ヒューW. L. (Hwu, W. L.) ら、2012. 芳香族L-アミノ酸脱炭素酵素欠損症の遺伝子療法 (Gene therapy for aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency), Sci. Transl. Med. 第4巻、134ra61)。対象は、例えば、3ヵ月後に頭部制御の増加、6～9ヵ月後に介助により座ること、13ヵ月後には伏臥位から起き上がることを呈し得る。抗AAV2抗体は、遺伝子療法の前には患者において陰性であるはずであり、力価は、遺伝子移入後にわずかに増加し得る。

10

20

【0680】

PETスキャンおよびCSF分析

治療を受けた患者のPETスキャンおよびCSF分析を、完了する。遺伝子移入の6ヵ月後に、PETスキャンにより、6-[18F]フルオロドーパ (FDOPA) の取り込みが、組合せの（右および左の）治療部位において、ベースラインから増加していることが明らかとなるはずである。CSF分析により、ホモバニリン酸 (HVA、ドーパミンの代謝産物) および5-ヒドロキシインドール酢酸 (HIAA、セロトニンの代謝産物) のレベルの増加が明らかになるはずである。しかしながら、L-DOPAおよび3-O-メチルドーパのレベルは、高いままであり得る（ヒューW. L. (Hwu, W. L.) ら、2012. 芳香族L-アミノ酸脱炭素酵素欠損症の遺伝子療法 (Gene therapy for aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency), Sci. Transl. Med. 第4巻、134ra61)。

30

【0681】

（実施例4）

40

AAVCポリヌクレオチドの投与

AAV粒子組成物を、実施例3に記載される投与方法を使用して、パーキンソン病を有する患者の被殻に注入する。用量、患者の数、および容積を、表4に概説する。

【0682】

【表 4】

表4. 研究の設計

研究番号	患者の数	用量	容積
1	6	3×10^{11} vg	被殻当たり100ul
2	6	9×10^{11} vg	被殻当たり300ul
3	10	2.3×10^{11} vg	被殻当たり100ul
4	10	7.5×10^{11} vg	被殻当たり100ul
5	5	7.5×10^{11} vg	被殻当たり450ul
6	最大20	1.4×10^{12} vg	被殻当たり最大900ul
7	最大20	4.8×10^{12} vg	被殻当たり最大900ul
8	最大20	8.8×10^{12} vg	被殻当たり最大900ul

10

【0683】

研究の過程中、パーキンソン病と診断されたヒト患者におけるAADCポリヌクレオチドを含有する組換えアデノ随伴ウイルス(AAV)ベクター組成物の注入の安全性および忍容性を、評価する。患者は、グローバルジストニア(Global Systonia Scale)(GDS)(コメラ(Comella)ら、2003、Movement Disorders、18(3):303-312を参照されたい)、L-DOPAチャレンジ試験、UPDRSスコア、運動状態日誌、および研究室試験を含む、複数の尺度を使用して、手術前に評価し、手術後6ヵ月間は1ヵ月に1回評価する。1日を30分のセグメントに区分した日誌を使用して、患者の管理者が、入院前の4日間、および研究場所への入院後6ヵ月の時点で更に4日間、患者の運動性を記録する。患者の管理者は、対象の状態を、寝た状態、動けない、厄介なジスキネジアなしで動ける、または厄介なジスキネジアありで動けるにレーティングするように訓練されている。これらのカテゴリの各々において費やした時間の総数を計算し、ベースラインと6ヵ月スコアとの間の差を、群間で比較する。レボドパに対する短期応答を、ベースラインおよび遺伝子移入の6ヵ月後に評価する。対象は、ドーパミン作動性薬物治療なしで20時間後に100mgのレボドパを25mgのベンセラジドとともに経口で摂取する。GDSに基づく運動症状および血漿レボドパ濃度を、ベースライン、ならびにレボドパ摂取後30分、1時間、2時間、3時間、および4時間の時点で評価する(例えば、ムラマツ(Muramatsu)ら、2010、「パーキンソン病の芳香族L-アミノ酸脱炭素酵素遺伝子療法のフェーズI研究(A phase I study of aromatic L-amino acid decarboxylase gene therapy for Parkinson's disease)」Mol. Ther. 18:1731-1735を参照されたい)。

20

30

【0684】

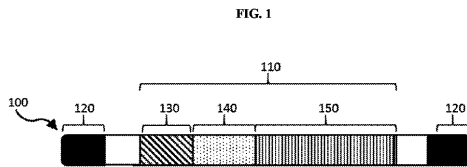
本発明をかなり詳しく、幾つかの説明される実施形態に関するある具体性をもって説明したが、それが任意のかかる具体例もしくは実施形態または任意の具体的な実施形態に限定されるべきであることを意図するものではなく、しかし先行技術を考慮してかかる特許請求の範囲の最も広義の可能な解釈を提供し、したがって本発明の意図される範囲を有効に包含するように添付の特許請求の範囲を参照して解釈されるべきである。

40

【0685】

本明細書において言及される刊行物、特許出願、特許、および他の参考文献は全て、全体として参照により援用される。矛盾が生じる場合、定義を含め、本明細書が優先するものとする。加えて、節の見出し、材料、方法、および例は例示に過ぎず、限定を意図するものではない。

【図 1】



【配列表】

2020527333000001.app

【手続補正書】

【提出日】 令和2年2月21日 (2020.2.21)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 配列表

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【配列表】

2020527333000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 18/37437

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

a. ☒ forming part of the international application as filed:

☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file.

☐ on paper or in the form of an image file.

b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).

☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 18/37437

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 26, 30, 33
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

---Please see continuation in first extra sheet ---

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-19

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 18/37437

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - A61K 48/00, C12N 15/86 (2018.01)
CPC - A61K 48/005, C12N 2830/50, C12N 2800/22

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

See Search History Document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

See Search History Document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

See Search History Document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2016/073693 A2 (VOYAGER THERAPEUTICS INC.) 12 May 2016 (12.05.2016) Claim 19; para [0323]	1-19
A	✓ Genbank Accession No. JX445134.1, Insertion vector scAAV-CMV-GFP, complete sequence, 30 September 2012 [online]. [Retrieved on 8 October 2018]. Retrieved from the internet: <URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/JX445134.1?report=genbank&log\$=nuclalign&blast_rank=1&RID=VRNK9C08014 > Entire document	1-19
A	✓ Genbank Accession No. AH002785.2, Adeno-associated virus - 2 Homo sapiens DNA fragment containing the 5' cellular/adeno-associated viral junction, 25 August 2016 [online]. [Retrieved on 8 October 2018]. Retrieved from the internet: <URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/AH002785.2?report=genbank&log\$=nuclalign&blast_rank=16&RID=VS78KMTJ014 > Entire document	1-19

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 October 2018

Date of mailing of the international search report

26 OCT 2018

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer:

Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300
PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 18/37437

Continuation of Box No. III. Observations where unity of invention is lacking.

Group I: Claims 1-18, directed to an aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) polynucleotide comprising an AADC sequence region comprising inverted terminal repeats in an AAV virus or vector.

Group II: Claims 20-25, 27-29, 31-32, 34, directed to pharmaceutical composition comprising an adeno-associated virus (AAV) particle for administration to a subject with Parkinson's disease

The inventions listed as Groups I and II do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features

Groups II does not require an isolated AADC expression polynucleotide, as required by group I.

Group I does not require administering a pharmaceutical composition, as required by group II.

Common Technical Features

The common technical feature shared by Groups I and II is SEQ ID NO: 979, a polynucleotide/vector genome comprising at least one AADC sequence region, said sequence region of 3526 nucleotides (nt) comprising, in 5'-3' order [see table 3, instant application, including ADCC sequence region sequence coordinates], a 5' ITR, nt 1-141; a CMV enhancer nt 213-515, a CMV Promoter, nt 516-719; a 1st exon 1, nt 734-867, a 1st partial intron, nt 868-819, a hBglobin Intron 2, nt 900-1246; a hBglobin exon 3, nt 1247-1299; an AADC coding sequence, nt 1338-2777; a polyA addition region nt 2838-3314; and a 3' ITR nt 3386-3526, wherein AADC sequence region which has at least 95% identity to SEQ ID NO: 979.

However, this shared technical feature does not represent a contribution over prior art, because the shared technical feature is made obvious by WO 2017/023724 A1 to Voyager Therapeutics, Inc (hereinafter "Voyager"). Voyager teaches said AADC sequence region with said features (para [00028]) "In one embodiment, the AADC polynucleotide may comprise a codon optimized open reading frame of an AADC mRNA, at least one 5' ITR and at least one 3' UTR where the one or more of the 5' ITRs may be located at the 5' end of the promoter region and one or more 3' ITRs may be located at the 3' end of the poly(A) signal. The AADC mRNA may comprise a promoter region, a 5' untranslated region (UTR), a 3' UTR and a poly(A) signal. The promoter region may include, but is not limited to, enhancer element, a promoter element, a first exon region, a first intron region, a second intron region and a second exon region. As a non-limiting example, the enhancer element and the promoter element are derived from CMV. As another non-limiting example, the first exon region is 1st exon 1 or fragments thereof, the first intron region is 1st intron 1 or fragments thereof, the second intron region is hBglobin Intron 2 or fragments thereof and the second exon region is hBglobin exon 3 or fragments thereof.", para [000326] "AADC polynucleotides are designed according to Table 3 and Table 4." [see tables 3 and 4 following para [000326]]. Voyager does not expressly teach the location of MCS, multiple cloning sites, however, such cloning sites of multiple overlapping or consecutive rare cutting restriction enzymes are a universal component of cloning vectors, thus, it would be obvious to include MCS at positions in which vector elements are commonly inserted into a vector.

Voyager further teaches SEQ ID NO: 17, a 3497 AADC sequence region [table 4] comprising, in order a 5' ITR, nt 1-141; a CMV enhancer nt 263-566, a CMV Promoter, nt 567-769; a 1st exon 1, nt 784-917, a 1st partial intron, nt 918-949, a hBglobin intron 2, nt 950-1296; a hBglobin exon 3, nt 1297-1349; an AADC coding sequence, nt 1374-2822; a polyA addition region nt 2823-3299; and a 3' ITR nt 3357-3497, furthermore, the nucleotide sequence of each of these elements align to the applicant's SEQ ID NO: 979 with 99-100% identity. When aligned from nt 1, Voyager SEQ ID NO: 17 is 89.7% identical to the applicant's, with gaps and mismatches occurring in two untranslated MCS regions and an untranslated sequence adjacent to the polyA addition signal. However, Voyager's sequence provides a vector for AAV viral expression wherein each functional element of required for expression of the AADC polypeptide, including the AADC coding sequence is present and comprises at least 99% homology to the applicant's SEQ ID NO: 979. Based on the teaching of Voyager, it would have been obvious to an artisan of ordinary skill to experiment with sequence variants in non-translated or non-functional regions of the vector, such as to modify MCS sequence to accept different functional units of the vector.

As the technical feature was known in the art at the time of the invention, this cannot be considered a special technical feature that would otherwise unify the groups.

Groups I and II therefore lack unity under PCT Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

Item 4, continued: Claims 26, 30 and 33 are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(e) regarding multiply dependent claims.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
A 6 1 K 35/76 (2015.01)		A 6 1 K 35/76		
A 6 1 K 48/00 (2006.01)		A 6 1 K 48/00		
A 6 1 P 25/20 (2006.01)		A 6 1 P 25/20		
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00	1 1 1	

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. プルロニック

(74)代理人 100152489

弁理士 中村 美樹

(72)発明者 シェール、マリア

アメリカ合衆国 0 1 8 0 3 マサチューセッツ州 バーリントン クレストハイブン ドライブ 3 1

(72)発明者 ラビナ、バーナード

アメリカ合衆国 0 2 4 5 9 マサチューセッツ州 ニュートン メドーブルック ロード 8

Fターム(参考) 4B065 AA95X AB01 AC14 BA02 CA27 CA44

4C084 AA13 MA41 NA14 ZA021 ZA022 ZA051 ZA052 ZC021 ZC022

4C087 AA01 AA02 BC83 CA12 MA41 NA14 ZA02 ZA05 ZC02