

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和1年8月29日(2019.8.29)

【公表番号】特表2018-527365(P2018-527365A)

【公表日】平成30年9月20日(2018.9.20)

【年通号数】公開・登録公報2018-036

【出願番号】特願2018-513504(P2018-513504)

【国際特許分類】

A 6 1 K	35/76	(2015.01)
C 1 2 N	15/864	(2006.01)
C 1 2 N	7/01	(2006.01)
C 1 2 N	15/54	(2006.01)
A 6 1 P	21/04	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 P	3/06	(2006.01)
A 6 1 P	7/10	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 K	38/45	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	35/76	
C 1 2 N	15/864	1 0 0 Z
C 1 2 N	7/01	Z N A
C 1 2 N	15/54	
A 6 1 P	21/04	
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 P	3/06	
A 6 1 P	7/10	
A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 K	38/45	

【手続補正書】

【提出日】令和1年7月18日(2019.7.18)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

5'から3'への順で、

(i) 初めの A A V 2 末端逆位配列 ( I T R )、

(i i) 配列番号：2 のヌクレオチド 4 4 3 - 7 9 3 に表される筋クレアチンキナーゼ

コアプロモーター配列、

(i i i) ヒト G A L G T 2 ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列、および

(i v) 第二の A A V 2 I T R 配列

を含む核酸であって、ここで該ヒトGALGT2ポリペプチドは、配列番号：3と少なくとも90%の同一性のアミノ酸配列、または配列番号：3と100%の同一性のアミノ酸配列を有するか、または配列番号：2のヌクレオチド1002-2522と90%の同一性のヌクレオチド配列、または配列番号：2のヌクレオチド1002-2522と100%の同一性のヌクレオチド配列によってコードされる、核酸。

【請求項2】

前記コアプロモーターの5'に、配列番号：2のヌクレオチド236-442に表されるMCKエンハンサーをさらに含む、請求項1に記載の核酸。

【請求項3】

前記コアプロモーターの3'に、配列番号：2のヌクレオチド794-846に表されるマウスMCKエクソン1配列をさらに含む、請求項1または2に記載の核酸。

【請求項4】

前記コアプロモーターの3'に、配列番号：2のヌクレオチド847-943に表されるSV40イントロン配列をさらに含む、請求項1~3のいずれか一項に記載の核酸。

【請求項5】

前記コアプロモーターの3'に、配列番号：2のヌクレオチド944-1000に表される5'非翻訳領域をさらに含む、請求項1~4のいずれか一項に記載の核酸。

【請求項6】

前記ヒトGALGT2ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列の3'に、配列番号：2のヌクレオチド2531-2579に表されるSyn\_pA配列をさらに含む、請求項1~5のいずれか一項に記載の核酸。

【請求項7】

前記初めのITRが、配列番号：2のヌクレオチド53-230に表され、かつ/または

前記第二のITRが、配列番号：2のヌクレオチド2581-2762に表される、請求項1~6のいずれか一項に記載の核酸。

【請求項8】

前記初めのITRが、配列番号：2のヌクレオチド53-230に表され、かつ/または

前記第二のITRが、配列番号：2のヌクレオチド2581-2762に表される、請求項7に記載の核酸。

【請求項9】

配列番号：2に表されるヌクレオチド配列と少なくとも90%の同一性のrAAV.rh74.MCK.GALGT2ゲノムを含む核酸。

【請求項10】

配列番号：2に表されるrAAV.rh74.MCK.GALGT2ゲノムを含む核酸。

【請求項11】

請求項1~10のいずれか一項に記載の核酸を含む組換えアデノ随伴ウイルス(rAAV)であって、感染性である、rAAV。

【請求項12】

血清型AAV-1、AAV-2、AAV-3、AAV-4、AAV-5、AAV-6、AAV-7、AAV-8、AAV-9、AAV-10、AAV-11またはAAVrh.74である、請求項11に記載のrAAV。

【請求項13】

前記rAAVのゲノムにおけるAAV DNAが、AAVrh.74由来である、請求項11または12に記載のrAAV。

【請求項14】

前記AAVrh.74のゲノムのポリヌクレオチド配列が、配列番号：1に表される、請求項11~13のいずれか一項に記載のrAAV。

**【請求項 15】**

請求項 1 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の r A A V 、および薬学的に許容されるキャリアを含む組成物。

**【請求項 16】**

神経筋障害を罹患したまたはそのリスクのある対象者において神経筋障害を治療または防止するように製剤化されている、請求項 1 5 に記載の組成物。

**【請求項 17】**

前記神経筋障害が、デュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) 、ベッカー筋ジストロフィー、先天型筋ジストロフィー (MDC) 1A、1B、1C および 1D 、肢帶型筋ジストロフィー (LGMD) 1A、1B、1C、1D、1E、1F、1G、1H、2A、2B、2C、2D、2E、2F、2G、2H、2I、2J、2K、2L、2M、2N、2O および 2Q 、ベスレムミオパチー、ウーリッヒ先天型筋ジストロフィー、筋・眼・脳病、福山型先天性筋ジストロフィー、ウォーカー・ワールブルク症候群、筋硬直性ジストロフィー、筋無力症候群、先天型筋無力症、封入体ミオパチー、封入体筋炎、エメリー・ドレフュス型筋ジストロフィー、遠位型筋ジストロフィー、皮膚筋炎、中心核ミオパチー、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー、三好型ミオパチー、ミトコンドリアミオパチー、ネマリンミオパチー、壘中ミオパチー、重症筋無力症、または多発性筋炎である、請求項 1 6 に記載の組成物。

**【請求項 18】**

i ) 筋肉内 (IM) 投与、分離式患肢注入もしくは分離式患肢灌流 (ILP) 投与、または静脈内 (IV) 投与のために製剤化されている、

i i ) IM 投与のために製剤化されている、

i i i ) IM 投与のために製剤化されており、かつ約  $3 \times 10^{11}$  ~ 少なくとも約  $5 \times 10^{12}$  v g / 注射の前記 r A A V の用量を含む、

i v ) 注入もしくは ILP 投与のために製剤化されている、

v ) 注入もしくは ILP 投与のために製剤化されており、かつ約  $2 \times 10^{12}$  ~ 少なくとも約  $4.8 \times 10^{13}$  v g / kg / 肢の前記 r A A V の用量、または約  $4 \times 10^{12}$  ~ 少なくとも約  $9.6 \times 10^{13}$  の総用量を含む、

v i ) IV 投与のために製剤化されている、

v i i ) IV 投与のために製剤化されており、かつ約  $2 \times 10^{14}$  ~ 少なくとも約  $6 \times 10^{15}$  v g / kg の前記 r A A V の用量を含む、あるいは

v i i i ) 約  $5 \times 10^{13}$  v g / kg ~ 約  $5 \times 10^{15}$  v g / kg の前記 r A A V の用量を含む、

請求項 1 5 ~ 2 1 のいずれか一項に記載の組成物。

**【手続補正 2】**

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 1 9

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 1 9】

更に、r A A V r h 7 4 . M C K . G A L G T 2 など G A L G T 2 ポリペプチドをコードする r A A V を本明細書において提供する。

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

(項目 1)

その治療を必要とするヒト対象者における神経筋障害を治療する方法であって、前記方法は、ヒト対象者に、組換えアデノ随伴ウイルス (r A A V) r A A V r h 7 4 . M C K . G A L G T 2 を投与するステップを含み、

前記投与経路が筋肉内経路で、投与される前記 r A A V の用量が約  $3 \times 10^{11}$  v g / 注入 ~ 約  $5 \times 10^{12}$  v g / 注入であり、

前記投与経路が筋肉内経路で、投与される前記 r A A V の用量が約  $3 \times 10^{1.1} \text{ v g}$  /注入であり、

前記投与経路が筋肉内経路で、投与される前記 r A A V の用量が約  $1 \times 10^{1.2} \text{ v g}$  /注入であり、

前記投与経路が筋肉内経路で、投与される前記 r A A V の用量が約  $5 \times 10^{1.2} \text{ v g}$  /注入であり、

前記投与経路が動脈内肢灌流で、投与される前記 r A A V の用量が約  $6 \times 10^{1.2} \text{ v g}$  /kg / 肢 ~ 約  $4.8 \times 10^{1.3} \text{ v g}$  / kg / 肢 であり、

前記投与経路が動脈内肢灌流で、投与される前記 r A A V の用量が約  $6 \times 10^{1.2} \text{ v g}$  / kg / 肢 であり、

前記投与経路が動脈内肢灌流で、投与される前記 r A A V の用量が約  $1.2 \times 10^{1.3} \text{ v g}$  / kg / 肢 であり、

前記投与経路が動脈内肢灌流で、投与される前記 r A A V の用量が約  $2.4 \times 10^{1.3} \text{ v g}$  / kg / 肢 であり、

該投与経路が動脈内肢灌流で、投与される r 前記 A A V の用量が約  $4.8 \times 10^{1.3} \text{ v g}$  / kg / 肢 であり、

前記投与経路が全身性静脈投与で、投与される前記 r A A V の用量が約  $2 \times 10^{1.4} \text{ v g}$  / kg ~ 約  $6 \times 10^{1.5} \text{ v g}$  / kg であり、

前記投与経路が全身性静脈投与で、投与される前記 r A A V の用量が約  $4 \times 10^{1.4} \text{ v g}$  / kg ~ 約  $6 \times 10^{1.5} \text{ v g}$  / kg であり、

前記投与経路が全身性静脈投与で、投与される前記 r A A V の用量が約  $4 \times 10^{1.4} \text{ v g}$  / kg であり、

前記投与経路が全身性静脈投与で、投与される前記 r A A V の用量が約  $8 \times 10^{1.4} \text{ v g}$  / kg であり、

前記投与経路が全身性静脈投与で、投与される前記 r A A V の用量が約  $2 \times 10^{1.5} \text{ v g}$  / kg であり、または

前記投与経路が全身性静脈投与で、投与される前記 r A A V の用量が約  $6 \times 10^{1.5} \text{ v g}$  / kg である、方法。

(項目 2)

前記神経筋障害が、デュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) 、ベッカー筋ジストロフィー、先天型筋ジストロフィー (MDC) 1A、1B、1C および 1D、肢帯型筋ジストロフィー (LGMD) 1A、1B、1C、1D、1E、1F、1G、1H、2A、2B、2C、2D、2E、2F、2G、2H、2I、2J、2K、2L、2M、2N、2O および 2Q、ベスレムミオパチー、ウーリッヒ先天型筋ジストロフィー、筋・眼・脳病、福山型先天性筋ジストロフィー、ウォーカー・ワールブルク症候群、筋硬直性ジストロフィー、筋無力症候群、先天型筋無力症、封入体ミオパチー、封入体筋炎、エメリー・ドレフュス型筋ジストロフィー、遠位型筋ジストロフィー、皮膚筋炎、中心核ミオパチー、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー、三好型ミオパチー、ミトコンドリアミオパチー、ネマリンミオパチー、壘中ミオパチー、重症筋無力症、および多発性筋炎である、項目 1 に記載の方法。

(項目 3)

前記神経筋障害が筋ジストロフィーである、項目 1 に記載の方法。

(項目 4)

前記筋ジストロフィーがデュシェンヌ型筋ジストロフィーである、項目 3 に記載の方法。

(項目 5)

前記筋ジストロフィーが先天型筋ジストロフィー 1A である、項目 3 に記載の方法。

(項目 6)

前記筋ジストロフィーが肢帯型筋ジストロフィー 2D である、項目 3 に記載の方法。

(項目 7)

前記ヒト対象者において、それによって、絶対筋力、偏心的筋肉の収縮の間の力減少、血清CK濃度、血清心筋トロポニン濃度、血清MMP9濃度、握力、肢トルク、肢可動性または柔軟性、歩行運動、6分間歩行テスト、膝関節屈筋または伸筋の強度、最大随意筋等尺性収縮、ノーススター歩行能力評価、肢T2強調MR画像による筋肉量、脂肪減少または浮腫測定、筋収縮、肢関節角度、心機能（心拍数、心拍出量、左室内径短縮率、1回拍出量）、呼吸機能（呼吸数、血中酸素濃度、酸素補給の必要性を含む）、筋肉壞死、筋肉再生、筋消耗、筋肉炎症、筋肉石灰化、筋肉中央核形成、筋肉サイズまたは筋線維サイズ、寿命、およびジストロフィンまたはラミン2タンパク質代用物発現（ウトロフィン（utrophin）、ブレクチン1（plectin 1）、ラミン5（lamin alpha 5）、アグリン（agrin））における改善がある、項目1に記載の方法。

（項目8）

配列番号：2に表わされているGALGT2遺伝子カセットを含む前記rAAV.rh74.MCK.GALGT2。