

【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2年12月3日(2020.12.3)

【公表番号】特表2019-537576(P2019-537576A)

【公表日】令和1年12月26日(2019.12.26)

【年通号数】公開・登録公報2019-052

【出願番号】特願2019-522377(P2019-522377)

【国際特許分類】

A 6 1 K	35/761	(2015.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/365	(2006.01)
A 6 1 K	38/13	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	27/02	(2006.01)
C 1 2 N	9/48	(2006.01)
C 1 2 N	15/55	(2006.01)
C 1 2 N	15/864	(2006.01)
C 1 2 N	9/14	(2006.01)
C 1 2 N	7/01	(2006.01)
C 0 7 K	4/02	(2006.01)
A 6 1 K	38/16	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	35/761	Z N A
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	31/365	
A 6 1 K	38/13	
A 6 1 P	43/00	
A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	27/02	
C 1 2 N	9/48	
C 1 2 N	15/55	
C 1 2 N	15/864	1 0 0
C 1 2 N	9/14	
C 1 2 N	7/01	
C 0 7 K	4/02	
A 6 1 K	38/16	

【手続補正書】

【提出日】令和2年10月22日(2020.10.22)

【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】**

リソゾーム蓄積症（LSD）を有する哺乳動物を処置するためのAAV粒子であって、
哺乳動物の脳又は脊柱へ、複数のAAV粒子を投与するためのものであり、
前記AAV粒子が、

(i) AAVカプシドタンパク質；

(ii) AAV末端逆位配列（ITR）の対の間に挿入された核酸であり、リソゾームヒドロラーゼ活性を有するポリペプチドをコードする核酸と；

(iii) 前記核酸の発現を駆動する発現制御エレメントと
を含み、前記哺乳動物の細胞に形質導入し、前記ポリペプチドの発現をもたらすことが可能である、AAV粒子。

【請求項 2】

前記ポリペプチドが、トリペプチジルペプチダーゼ1（TPP1）活性を有する、請求項1に記載のAAV粒子。

【請求項 3】

前記ポリペプチドが、TPP1、そのプロ酵素、又は酵素的に活性なその変異体を含む、請求項1に記載のAAV粒子。

【請求項 4】

前記AAV ITRのうちの1つ又は複数が、1つ又は複数のAAV2 ITRを含む、請求項1に記載のAAV粒子。

【請求項 5】

前記核酸が、哺乳動物TPP1をコードする、請求項1に記載のAAV粒子。

【請求項 6】

前記核酸が、ヒトTPP1をコードする、請求項1に記載のAAV粒子。

【請求項 7】

前記核酸が、TPP1活性を伴い、配列番号1として明示されたヒトTPP1に対して、80%以上の同一性を有するタンパク質をコードする、請求項1に記載のAAV粒子。

【請求項 8】

前記発現制御エレメントが、CMVエンハンサーを含む、請求項1～7のいずれか一項に記載のAAV粒子。

【請求項 9】

前記発現制御エレメントが、ベータアクチンプロモーターを含む、請求項1～7のいずれか一項に記載のAAV粒子。

【請求項 10】

前記発現制御エレメントが、ニワトリベータアクチンプロモーターを含む、請求項1～7のいずれか一項に記載のAAV粒子。

【請求項 11】

前記発現制御エレメントが、配列番号3に明示されたCMVエンハンサーに対して、80%以上の同一性を有する配列、及び／又は配列番号3に明示されたニワトリベータアクチンプロモーターに対して、80%以上の同一性を有する配列を含む、請求項1～7のいずれか一項に記載のAAV粒子。

【請求項 12】

前記発現制御エレメントが、配列番号3を含む、請求項1～7のいずれか一項に記載のAAV粒子。

【請求項 13】

カプシド配列が、AAV1、AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10、AAV11、Rh10、Rh74、又はAAV-2i8のVP1配列、VP2配列、及び／又はVP3配列に対して、70%以上の同一性を有するVP1カプシド配列、VP2カプシド配列、及び／又はVP3カプシド配列を含む、請求項1～12のいずれか一項に記載のAAV粒子。

【請求項 1 4】

カプシド配列が、AAV1、AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10、AAV11、Rh10、Rh74、又はAAV-2i8のAAV血清型のうちのいずれかから選択されるVP1カプシド配列、VP2カプシド配列、又はVP3カプシド配列を含む、請求項1～12のいずれか一項に記載のAAV粒子。

【請求項 1 5】

前記複数のAAV粒子を、前記哺乳動物の脳へと投与するためのものである、請求項1～14のいずれか一項に記載のAAV粒子。

【請求項 1 6】

前記複数のAAV粒子を、前記哺乳動物の大槽、脳室内腔、脳室、くも膜下腔、髄内腔、及び／又は上衣へと投与するためのものである、請求項1～14のいずれか一項に記載のAAV粒子。

【請求項 1 7】

前記複数のAAV粒子を、前記哺乳動物の脳脊髄液(CSF)へと投与するためのものである、請求項1～14のいずれか一項に記載のAAV粒子。

【請求項 1 8】

前記複数のAAV粒子を、脳室系へと投与するためのものである、請求項1～14のいずれか一項に記載のAAV粒子。

【請求項 1 9】

前記複数のAAV粒子を、吻側側脳室へと投与するためのものである、請求項1～14のいずれか一項に記載のAAV粒子。

【請求項 2 0】

前記複数のAAV粒子を、尾側側脳室へと投与するためのものである、請求項1～14のいずれか一項に記載のAAV粒子。

【請求項 2 1】

前記処置が、前記哺乳動物へと、第1の免疫抑制剤を投与することをさらに含む、請求項1～20のいずれか一項に記載のAAV粒子。

【請求項 2 2】

前記処置が、前記哺乳動物へと、第2の免疫抑制剤を投与することをさらに含む、請求項21に記載のAAV粒子。

【請求項 2 3】

前記処置が、前記第1の免疫抑制剤を、前記AAV粒子の投与の前に投与し、前記第2の免疫抑制剤を、前記AAV粒子の投与の前に、投与と同時に、又は投与の後で投与することを含む、請求項22に記載のAAV粒子。

【請求項 2 4】

前記第1の免疫抑制剤が、シクロスボリンを含む、請求項21～23のいずれか一項に記載のAAV粒子。

【請求項 2 5】

前記第2の免疫抑制剤が、ミコフェノレート又はその誘導体を含む、請求項22～24のいずれか一項に記載のAAV粒子。

【請求項 2 6】

1kg当たり約 1×10^8 ～約 1×10^{15} vgの用量で投与するためのものである、請求項1～25のいずれか一項に記載のAAV粒子。

【請求項 2 7】

前記AAV粒子を形質導入された細胞が、前記ポリペプチドを発現し前記哺乳動物のCSFへと分泌する、請求項1～26のいずれか一項に記載のAAV粒子。

【請求項 2 8】

前記哺乳動物の脳脊髄液中のトリペプチジルペプチダーゼ1(TPP1)活性が、任意選択で、350日間を超える日数にわたり、タンパク質1mg当たり少なくとも5ピコモ

ルの TPP1 のレベルで検出可能である、請求項 2 ~ 27 のいずれか一項に記載の AAV 粒子。

【請求項 29】

前記哺乳動物が、非齶歯類哺乳動物である、請求項 1 ~ 28 のいずれか一項に記載の AAV 粒子。

【請求項 30】

前記非齶歯類哺乳動物が、靈長類動物である、請求項 29 に記載の AAV 粒子。

【請求項 31】

前記非齶歯類哺乳動物が、ヒトである、請求項 29 に記載の AAV 粒子。

【請求項 32】

前記ヒトが、小児である、請求項 31 に記載の AAV 粒子。

【請求項 33】

前記 LSD が、乳児神経セロイドリポフスチン症若しくは後期乳児神経セロイドリポフスチン症 (LINC-L) 、神經障害性ゴーシェ病、若年性バッテン病、ファブリー病、M LD 、A型サンフィリッポ病、ハンター病、クラッベ病、モルキオ病、ポンペ病、C型ニーマン - ピック病、ティ - サックス病、ハーラー病 (MPS-I H) 、B型サンフィリッポ病、マロト - ラミー病、A型ニーマン - ピック病、シスチン症、ハーラー - シャイ工病 (MPS-I H / S) 、スライ症候群 (MPS-VII) 、シャイ工病 (MPS-I S) 、乳児バッテン病、GM1 ガングリオシドーシス、I I / I I I 型ムコ脂質症、又はサンドホフ病である、請求項 1 ~ 32 のいずれか一項に記載の AAV 粒子。

【請求項 34】

前記 AAV 粒子の投与が、前記 AAV 粒子の注射を含む、請求項 1 ~ 33 のいずれか一項に記載の AAV 粒子。

【請求項 35】

前記 LSD と関連する症状の発症を、5 ~ 10 、 10 ~ 25 、 25 ~ 50 、又は 50 ~ 100 日間遅延させる、請求項 1 ~ 34 のいずれか一項に記載の AAV 粒子。

【請求項 36】

前記症状が、固有感覚反応、眼振、威嚇瞬目反応、瞳孔対光反射、小脳性運動失調、及び企図振戦からなる群から選択される、請求項 35 に記載の AAV 粒子。

【請求項 37】

前記 LSD と関連する、認知機能の測定可能な喪失を、5 ~ 10 、 10 ~ 25 、 25 ~ 50 、又は 50 ~ 100 日間遅延させる、請求項 1 ~ 36 のいずれか一項に記載の AAV 粒子。

【請求項 38】

前記 LSD を有する哺乳動物の寿命を、5 ~ 10 、 10 ~ 25 、 25 ~ 50 、又は 50 ~ 100 日間延長する、請求項 1 ~ 37 のいずれか一項に記載の AAV 粒子。

【請求項 39】

中和抗体が、前記 AAV 粒子の投与後、少なくとも 30 、 60 、 90 、又は 120 日間以上の日数にわたり、前記哺乳動物の CSF において検出されない、請求項 1 ~ 38 のいずれか一項に記載の AAV 粒子。

【請求項 40】

前記ポリペプチドを、前記哺乳動物の線条体、視床、髓質、小脳、大脳、後頭皮質、又は前頭前皮質において発現させる、請求項 1 ~ 39 のいずれか一項に記載の AAV 粒子。

【請求項 41】

前記発現制御エレメントが、前記哺乳動物の線条体、視床、髓質、小脳、大脳、後頭皮質、又は前頭前皮質のうちの 1 つ又は複数において、CMV プロモーターよりも高い、前記核酸又はポリペプチドの発現をもたらす、請求項 1 ~ 40 のいずれか一項に記載の AAV 粒子。

【請求項 42】

前記 ITR のうちの 1 つ又は複数が、 AAV1 、 AAV2 、 AAV3 、 AAV4 、 AA

V 5、A A V 6、A A V 7、A A V 8、A A V 9、A A V 1 0、A A V 1 1、A A V 1 2、
、A A V - r h 7 4、A A V - r h 1 0、及びA A V - 2 i 8 の I T R からなる群から選
択される、請求項 1 ~ 4 1 のいずれか一項に記載のA A V 粒子。