

【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】**

リソソーム蓄積症（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と；

（ii）AAV 末端逆位配列（ITR）の対の間に挿入された核酸であり、リソソ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 14】

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 15】

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 16】

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 17】

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 18】

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 19】

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 20】

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 21】

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 22】

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 23】

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 24】

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

【請求項 25】

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 26】

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 27】

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 28】

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 T P P 1 のレベルで検出可能である、請求項 2 ~ 2 7 のいずれか一項に記載の A A V 粒子。

【請求項 2 9】

前記哺乳動物が、非齧歯類哺乳動物である、請求項 1 ~ 2 8 のいずれか一項に記載の A A V 粒子。

【請求項 3 0】

前記非齧歯類哺乳動物が、霊長類動物である、請求項 2 9 に記載の A A V 粒子。

【請求項 3 1】

前記非齧歯類哺乳動物が、ヒトである、請求項 2 9 に記載の A A V 粒子。

【請求項 3 2】

前記ヒトが、小児である、請求項 3 1 に記載の A A V 粒子。

【請求項 3 3】

前記 L S D 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 (L I N C L)、神経障害性ゴーシェ病、若年性バッテン病、ファブリー病、M L D、A 型サンフィリップ病、ハンター病、クラッペ病、モルキオ病、ボンペ病、C 型ニーマン - ピック病、テイ - サックス病、ハーラー病 (M P S - I H)、B 型サンフィリップ病、マロトー - ラミー病、A 型ニーマン - ピック病、シスチン症、ハーラー - シャイエ病 (M P S - I H / S)、スライ症候群 (M P S V I I)、シャイエ病 (M P S - I S)、乳児バッテン病、G M 1 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 ~ 3 2 のいずれか一項に記載の A A V 粒子。

【請求項 3 4】

前記 A A V 粒子の投与が、前記 A A V 粒子の注射を含む、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか一項に記載の A A V 粒子。

【請求項 3 5】

前記 L S D と関連する症状の発症を、5 ~ 1 0、1 0 ~ 2 5、2 5 ~ 5 0、又は 5 0 ~ 1 0 0 日間遅延させる、請求項 1 ~ 3 4 のいずれか一項に記載の A A V 粒子。

【請求項 3 6】

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 3 5 に記載の A A V 粒子。

【請求項 3 7】

前記 L S D と関連する、認知機能の測定可能な喪失を、5 ~ 1 0、1 0 ~ 2 5、2 5 ~ 5 0、又は 5 0 ~ 1 0 0 日間遅延させる、請求項 1 ~ 3 6 のいずれか一項に記載の A A V 粒子。

【請求項 3 8】

前記 L S D を有する哺乳動物の寿命を、5 ~ 1 0、1 0 ~ 2 5、2 5 ~ 5 0、又は 5 0 ~ 1 0 0 日間延長する、請求項 1 ~ 3 7 のいずれか一項に記載の A A V 粒子。

【請求項 3 9】

中和抗体が、前記 A A V 粒子の投与後、少なくとも 3 0、6 0、9 0、又は 1 2 0 日間以上の日数にわたり、前記哺乳動物の C S F において検出されない、請求項 1 ~ 3 8 のいずれか一項に記載の A A V 粒子。

【請求項 4 0】

前記ポリペプチドを、前記哺乳動物の線条体、視床、髄質、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 ~ 3 9 のいずれか一項に記載の A A V 粒子。

【請求項 4 1】

前記発現制御エレメントが、前記哺乳動物の線条体、視床、髄質、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、C M V 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 ~ 4 0 のいずれか一項に記載の A A V 粒子。

【請求項 4 2】

前記 I T R のうちの 1 つ又は複数が、A A V 1、A A V 2、A A V 3、A A V 4、A A

V 5、A A V 6、A A V 7、A A V 8、A A V 9、A A V 1 0、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。