

【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 1 部門第 1 区分

【発行日】令和 1 年 11 月 28 日 (2019.11.28)

【公表番号】特表 2018-533941 (P2018-533941A)

【公表日】平成 30 年 11 月 22 日 (2018.11.22)

【年通号数】公開・登録公報 2018-045

【出願番号】特願 2018-520100 (P2018-520100)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/55 (2006.01)

C 1 2 N 15/864 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

C 1 2 N 7/01 (2006.01)

A 6 1 K 35/761 (2015.01)

A 6 1 K 33/34 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 1 2 N 9/14 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/55 Z N A

C 1 2 N 15/864 1 0 0 Z

C 1 2 N 5/10

C 1 2 N 7/01

A 6 1 K 35/761

A 6 1 K 33/34

A 6 1 K 48/00

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

C 1 2 N 9/14 1 0 1

【手続補正書】

【提出日】令和 1 年 10 月 17 日 (2019.10.17)

【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】

配列番号 1 に対して少なくとも 90% の配列が同一の核酸配列を含む小型 P 型 ATP アーゼ銅輸送 ATP アーゼ 1 (ATP7A) タンパク質をコードする、単離され、コドン最適化された核酸分子。

【請求項 2】

配列番号 1 に対して少なくとも 95% の配列が同一の核酸配列を含む、請求項 1 に記載の単離された核酸分子。

【請求項 3】

配列番号 1 の核酸配列を含むか、配列番号 1 の核酸配列からなる、請求項 2 に記載の単離された核酸分子。

【請求項 4】

前記コドン最適化された核酸分子が、配列番号 2 のアミノ酸配列を含むか、配列番号 2 のアミノ酸配列からなる A T P 7 A タンパク質をコードする、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の単離された核酸分子。

【請求項 5】

配列番号 1 に対して少なくとも 90 % の配列が同一の核酸配列を含む小型 P 型 A T P アーゼ銅輸送 A T P アーゼ 1 (A T P 7 A) タンパク質をコードする単離され、コドン最適化された核酸分子を含むベクター。

【請求項 6】

前記コドン最適化された核酸分子が、配列番号 1 に対して少なくとも 95 % の配列が同一の核酸配列を含む、請求項 5 に記載のベクター。

【請求項 7】

前記コドン最適化された核酸分子が、配列番号 1 の核酸配列を含むか、配列番号 1 の核酸配列からなる、請求項 6 に記載のベクター。

【請求項 8】

前記コドン最適化された核酸が、配列番号 2 のアミノ酸配列を含むか、配列番号 2 のアミノ酸配列からなる A T P 7 A タンパク質をコードする、請求項 5 ~ 7 のいずれか 1 項に記載のベクター。

【請求項 9】

前記コドン最適化された核酸分子が、プロモーターに作動可能に連結されている、請求項 5 ~ 8 のいずれか 1 項に記載のベクター。

【請求項 10】

前記ベクターがアデノ随伴ウイルス (A A V) ベクターである、請求項 5 ~ 9 のいずれか 1 項に記載のベクター。

【請求項 11】

前記 A A V ベクターが、A A V 血清型 9 (A A V 9) ベクターまたは A A V 血清型 5 (A A V 5) ベクターである、請求項 10 に記載のベクター。

【請求項 12】

請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の核酸分子または請求項 5 ~ 11 のいずれか 1 項に記載のベクターを含む単離された宿主細胞。

【請求項 13】

請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の核酸分子または請求項 5 ~ 11 のいずれか 1 項に記載のベクターを含むウイルス。

【請求項 14】

請求項 5 ~ 11 のいずれか 1 項に記載のベクターまたは請求項 13 に記載のウイルスおよび薬学的に許容され得るキャリアを含む組成物。

【請求項 15】

脳内注射、髄腔内注射、または静脈内注射のために処方された、請求項 14 に記載の組成物。

【請求項 16】

P 型 A T P アーゼ銅輸送 A T P アーゼ 1 (A T P 7 A) 関連銅輸送障害を有する被験体を処置するための組成物であって、前記組成物は、プロモーターに作動可能に連結された、配列番号 1 に対して少なくとも 90 % の配列が同一の核酸配列を含む小型 P 型 A T P アーゼ銅輸送 A T P アーゼ 1 (A T P 7 A) タンパク質をコードする単離され、コドン最適化された核酸分子を含むベクターまたはウイルス；および薬学的に許容され得るキャリアを含み、有効量の前記組成物が投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 17】

前記ベクターまたはウイルスが、アデノ随伴ウイルス (A A V) ベクターである、請求項 16 に記載の組成物。

【請求項 18】

前記 A A V ベクターまたはウイルスが、A A V 血清型 9 (A A V 9) ベクターもしくはは

ウイルスまたは A A V 血清型 5 (A A V 5) ベクターもしくはウイルスである、請求項 17 に記載の組成物。

【請求項 19】

前記組成物が、髄腔内、脳内、または静脈内に投与されることを特徴とする、請求項 16 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 20】

単回用量の前記組成物が投与されることを特徴とする、請求項 16 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 21】

複数回用量の前記組成物が投与されることを特徴とする、請求項 16 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 22】

前記 A P T 7 A 関連銅輸送障害が、メンケス病、オクシピタル・ホーン症候群、または A T P 7 A 関連遠位型運動ニューロパシーを含む、請求項 16 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 23】

前記組成物が、前記被験体に銅と組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項 16 ~ 22 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 24】

前記銅が、塩化銅、グルコン酸銅、銅ヒスチジン、ヒスチジン酸銅、または硫酸銅である、請求項 23 に記載の組成物。

【請求項 25】

前記銅が、皮下、筋肉内、または静脈内に投与されることを特徴とする、請求項 23 または 24 に記載の組成物。

【請求項 26】

メンケス病を有する被験体を処置するための組み合わせ物であって、

前記組み合わせ物が、以下：

(a) プロモーターに作動可能に連結された、配列番号 1 に対して少なくとも 90 % の配列が同一の核酸配列を含む小型 P 型 A T P アーゼ銅輸送 A T P アーゼ 1 (A T P 7 A) タンパク質をコードする単離され、コドン最適化された核酸分子を含むベクターまたはウイルス；および

(b) 薬学的に許容され得るキャリア

を含む組成物と銅とを含み、

ここで、前記組成物および前記銅が、逐次的に、実質的に同時に、または同時に前記被験体に投与されることを特徴とする、組み合わせ物。

【請求項 27】

前記ベクターまたはウイルスが、アデノ随伴ウイルス (A A V) ベクターまたはウイルスである、請求項 26 に記載の組み合わせ物。

【請求項 28】

前記 A A V ベクターまたはウイルスが、A A V 血清型 9 (A A V 9) ベクターもしくはウイルスまたは A A V 血清型 5 (A A V 5) ベクターもしくはウイルスである、請求項 27 に記載の組み合わせ物。

【請求項 29】

前記組成物を、髄腔内、脳内、または静脈内に投与する、請求項 26 ~ 28 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ物。

【請求項 30】

単回用量の前記組成物が投与されることを特徴とする、請求項 26 ~ 29 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ物。

【請求項 31】

複数回用量の前記組成物が投与されることを特徴とする、請求項 26 ~ 29 のいずれか

1 項に記載の組み合わせ物。

【請求項 3 2】

複数回用量の前記銅が投与されることを特徴とする、請求項 2 6 ~ 3 1 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ物。

【請求項 3 3】

前記銅が毎日投与されることを特徴とする、請求項 3 2 に記載の組み合わせ物。

【請求項 3 4】

前記銅が約 3 年間毎日投与されることを特徴とする、請求項 3 3 に記載の組み合わせ物。

【請求項 3 5】

前記被験体の年齢が 1 2 ヶ月未満である場合は前記銅が 1 日 2 回投与され、前記被験体の年齢が 1 2 ヶ月を超える場合は前記銅が 1 日 1 回投与されることを特徴とする、請求項 3 4 に記載の組み合わせ物。

【請求項 3 6】

前記銅が、塩化銅、グルコン酸銅、銅ヒスチジン、ヒスチジン酸銅、または硫酸銅である、請求項 2 6 ~ 3 5 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ物。

【請求項 3 7】

前記銅が非経口投与されることを特徴とする、請求項 2 6 ~ 3 6 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ物。

【請求項 3 8】

前記銅が、皮下、筋肉内、または静脈内に投与されることを特徴とする、請求項 2 6 ~ 3 7 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 0 8

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 0 8】

A T P 7 A 関連銅輸送障害（メンケス病、O H S、または A T P 7 A 関連遠位型運動ニューロパシーなど）と診断された被験体を処置する方法を本明細書中に開示する。いくつかの実施形態では、本方法は、有効量の、小型ヒト A T P 7 A をコードするコドン最適化された核酸分子を含む開示のベクターもしくは組換えウイルスまたは前述のベクターもしくはウイルスを含む組成物を被験体に投与する工程を含む。いくつかの例では、本方法は、さらに、銅治療（ヒスチジン酸銅（c o p p e r h i s t i d i n a t e）、塩化銅、硫酸銅、またはグルコン酸銅など）を被験体に投与する工程を含む。他の実施形態では、本方法は、有効量の、プロモーターに作動可能に連結された小型 A T P 7 A タンパク質をコードする単離され、コドン最適化された核酸分子を含むベクターを被験体に投与することおよび銅を被験体に投与することによってメンケス病を有する被験体を処置する工程を含む。いくつかの例では、ベクターまたはウイルスを、被験体の腸内に、または非経口に、髄腔内に、もしくは頭蓋内の脳脊髄液内にもしくは脳内に投与する。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

（項目 1）

配列番号 1 に対して少なくとも 9 0 % の配列が同一の核酸配列を含む小型 P 型 A T P アーゼ銅輸送 A T P アーゼ 1（A T P 7 A）タンパク質をコードする、単離され、コドン最適化された核酸分子。

（項目 2）

配列番号 1 に対して少なくとも 9 5 % の配列が同一の核酸配列を含む、項目 1 に記載の単離された核酸分子。

(項目 3)

配列番号 1 の核酸配列を含むか、配列番号 1 の核酸配列からなる、項目 2 に記載の単離された核酸分子。

(項目 4)

前記コドン最適化された核酸分子が、配列番号 2 のアミノ酸配列を含むか、配列番号 2 のアミノ酸配列からなる A T P 7 A タンパク質をコードする、項目 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の単離された核酸分子。

(項目 5)

配列番号 1 に対して少なくとも 9 0 % の配列が同一の核酸配列を含む小型 P 型 A T P アーゼ銅輸送 A T P アーゼ 1 (A T P 7 A) タンパク質をコードする単離され、コドン最適化された核酸分子を含むベクター。

(項目 6)

前記コドン最適化された核酸分子が、配列番号 1 に対して少なくとも 9 5 % の配列が同一の核酸配列を含む、項目 5 に記載のベクター。

(項目 7)

前記コドン最適化された核酸分子が、配列番号 1 の核酸配列を含むか、配列番号 1 の核酸配列からなる、項目 6 に記載のベクター。

(項目 8)

前記コドン最適化された核酸が、配列番号 2 のアミノ酸配列を含むか、配列番号 2 のアミノ酸配列からなる A T P 7 A タンパク質をコードする、項目 5 ~ 7 のいずれか 1 項に記載のベクター。

(項目 9)

前記コドン最適化された核酸分子が、プロモーターに作動可能に連結されている、項目 5 ~ 8 のいずれか 1 項に記載のベクター。

(項目 1 0)

前記ベクターがアデノ随伴ウイルス (A A V) ベクターである、項目 5 ~ 9 のいずれか 1 項に記載のベクター。

(項目 1 1)

前記 A A V ベクターが、A A V 血清型 9 (A A V 9) ベクターまたは A A V 血清型 5 (A A V 5) ベクターである、項目 1 0 に記載のベクター。

(項目 1 2)

項目 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の核酸分子または項目 5 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載のベクターを含む単離された宿主細胞。

(項目 1 3)

項目 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の核酸分子または項目 5 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載のベクターを含むウイルス。

(項目 1 4)

項目 5 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載のベクターまたは項目 1 3 に記載のウイルスおよび薬学的に許容され得るキャリアを含む組成物。

(項目 1 5)

脳内注射、髄腔内注射、または静脈内注射のために処方された、項目 1 4 に記載の組成物。

(項目 1 6)

P 型 A T P アーゼ銅輸送 A T P アーゼ 1 (A T P 7 A) 関連銅輸送障害を有する被験体を処置する方法であって、有効量の、プロモーターに作動可能に連結された、配列番号 1 に対して少なくとも 9 0 % の配列が同一の核酸配列を含む小型 P 型 A T P アーゼ銅輸送 A T P アーゼ 1 (A T P 7 A) タンパク質をコードする単離され、コドン最適化された核酸分子を含むベクターまたはウイルス；および薬学的に許容され得るキャリアを含む組成物を投与する工程を含む、方法。

(項目 1 7)

前記ベクターまたはウイルスが、アデノ随伴ウイルス（AAV）ベクターである、項目16に記載の方法。

（項目18）

前記AAVベクターまたはウイルスが、AAV血清型9（AAV9）ベクターもしくはウイルスまたはAAV血清型5（AAV5）ベクターもしくはウイルスである、項目17に記載の方法。

（項目19）

前記組成物を、髄腔内、脳内、または静脈内に投与する、項目16～18のいずれか1項に記載の方法。

（項目20）

前記組成物の投与が、単回用量の前記組成物の投与を含む、項目16～19のいずれか1項に記載の方法。

（項目21）

前記組成物の投与が、複数回用量の前記組成物の投与を含む、項目16～19のいずれか1項に記載の方法。

（項目22）

前記ATP7A関連銅輸送障害が、メンケス病、オキシピタル・ホーン症候群、またはATP7A関連遠位型運動ニューロパシーを含む、項目16～21のいずれか1項に記載の方法。

（項目23）

前記被験体に銅を投与する工程をさらに含む、項目16～22のいずれか1項に記載の方法。

（項目24）

前記銅が、塩化銅、グルコン酸銅、銅ヒスチジン、ヒスチジン酸銅、または硫酸銅である、項目23に記載の方法。

（項目25）

前記銅を、皮下、筋肉内、または静脈内に投与する、項目23または24に記載の方法。

（項目26）

メンケス病を有する被験体を処置する方法であって、有効量の、以下：

（a）プロモーターに作動可能に連結された、配列番号1に対して少なくとも90%の配列が同一の核酸配列を含む小型P型ATPアーゼ銅輸送ATPアーゼ1（ATP7A）タンパク質をコードする単離され、コドン最適化された核酸分子を含むベクターまたはウイルス；および

（b）薬学的に許容され得るキャリアを含む組成物を前記被験体に投与する工程；および

有効量の銅を前記被験体に投与する工程を含み、

ここで、前記組成物および前記銅を、逐次的に、実質的に同時に、または同時に前記被験体に投与する、方法。

（項目27）

前記ベクターまたはウイルスが、アデノ随伴ウイルス（AAV）ベクターまたはウイルスである、項目26に記載の方法。

（項目28）

前記AAVベクターまたはウイルスが、AAV血清型9（AAV9）ベクターもしくはウイルスまたはAAV血清型5（AAV5）ベクターもしくはウイルスである、項目27に記載の方法。

（項目29）

前記組成物を、髄腔内、脳内、または静脈内に投与する、項目26～28のいずれか1項に記載の方法。

(項目 3 0)

前記組成物の投与が、単回用量の前記組成物の投与を含む、項目 2 6 ~ 2 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 3 1)

組成物の投与が、複数回用量の前記組成物の投与を含む、項目 2 6 ~ 2 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 3 2)

前記銅の投与が、複数回用量の前記銅の投与を含む、項目 2 6 ~ 3 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 3 3)

前記銅を毎日投与する、項目 3 2 に記載の方法。

(項目 3 4)

前記銅を約 3 年間毎日投与する、項目 3 3 に記載の方法。

(項目 3 5)

前記被験体の年齢が 1 2 ヶ月未満である場合は前記銅を 1 日 2 回投与し、前記被験体の年齢が 1 2 ヶ月を超える場合は前記銅を 1 日 1 回投与する、項目 3 4 に記載の方法。

(項目 3 6)

前記銅が、塩化銅、グルコン酸銅、銅ヒスチジン、ヒスチジン酸銅、または硫酸銅である、項目 2 6 ~ 3 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 3 7)

前記銅を非経口投与する、項目 2 6 ~ 3 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 3 8)

前記銅を、皮下、筋肉内、または静脈内に投与する、項目 2 6 ~ 3 7 のいずれか 1 項に記載の方法。