

【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3年7月26日(2021.7.26)

【公表番号】特表2020-523321(P2020-523321A)
 【公表日】令和2年8月6日(2020.8.6)
 【年通号数】公開・登録公報2020-031
 【出願番号】特願2019-567722(P2019-567722)
 【国際特許分類】

A 6 1 K 38/47 (2006.01)
 C 1 2 N 15/13 (2006.01)
 C 0 7 K 16/28 (2006.01)
 C 1 2 N 15/864 (2006.01)
 C 0 7 K 19/00 (2006.01)
 A 6 1 K 47/64 (2017.01)
 A 6 1 K 47/68 (2017.01)
 A 6 1 K 35/76 (2015.01)
 A 6 1 K 48/00 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 38/47
 C 1 2 N 15/13 Z N A
 C 0 7 K 16/28
 C 1 2 N 15/864 1 0 0 Z
 C 0 7 K 19/00
 A 6 1 K 47/64
 A 6 1 K 47/68
 A 6 1 K 35/76
 A 6 1 K 48/00
 A 6 1 P 43/00 1 0 5

【手続補正書】

【提出日】令和3年6月4日(2021.6.4)

【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】

送達ドメインと酵素ドメインとを含むマルチドメイン治療用タンパク質をコードするポリヌクレオチドであって、

前記送達ドメインが、CD63、インテグリンアルファ-7(ITGA7)、MHC-1、ASGR1、ASGR2、アミロイド前駆体タンパク質様タンパク質2(APLP2)、およびアペリン受容体(APLNR)からなる群から選択される内部移行エフェクターに結合し、

前記ポリヌクレオチドが、ウイルス核酸配列および遺伝子座ターゲティング核酸配列をさらに含み、前記ウイルス核酸配列が、アデノ関連ウイルス(AAV)核酸配列であり、好ましくは前記(AAV)核酸配列が、内部末端反復配列(例えば、配列番号6、配列番号7、または両方を含む内部末端反復配列)、および任意選択的に、肝特異的プロモーターなどの組織特異的調節因子を含む、

ポリヌクレオチド。

【請求項 2】

(i) 前記送達ドメインが抗原結合タンパク質である、

(i i) 前記送達ドメインが単鎖可変断片 (scFv) である、

(i i i) 前記送達ドメインが、配列番号2のアミノ酸配列、または配列番号14/22、配列番号30/38、配列番号46/54、および配列番号62/70からなる群から選択されるHCVR/LCVRアミノ酸配列ペア内に含有されるHCDR-1-HCDR-2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR-3アミノ酸配列、配列番号16-18-20-24-26-28、配列番号32-34-36-40-42-44、配列番号48-50-52-56-58-60、および配列番号64-66-68-72-74-76からなる群から選択されるHCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3アミノ酸配列、配列番号 14/22、配列番号 30/38、配列番号46/54、もしくは配列番号62/70に記載されるHCVR/LCVR アミノ酸ペア、およびそれらの任意の組み合わせからなる群から選択されるアミノ酸配列を含み、任意選択的に、前記HCVR/LCVRアミノ酸ペアが、N末端からC末端まで、HCVR、任意選択的なリンカー、およびLCVRを含み、ならびに / または任意選択的に、酵素ドメインが、LCVRのC末端に (例えばリンカーを介して) 付加している、

(i v) 前記酵素ドメインがヒドロラーゼを含む、

(v) 前記酵素ドメインがグリコシラーゼを含む、

(v i) 前記酵素ドメインがグリコシダーゼを含む、

(v i i) 前記酵素ドメインがアルファ-グルコシダーゼ (GAA) またはその一部分を含む、および / または

(v i i i) 前記酵素ドメインが、配列番号1、配列番号13、配列番号78のアミノ酸配列またはその断片を含み、任意選択的に、前記マルチドメイン治療用タンパク質が配列番号79に記載されるアミノ酸配列を含む、

請求項1に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 3】

(i) 前記ポリヌクレオチドが、配列番号8、配列番号9、またはその両方として記載される配列を含む組織特異的調節因子をさらに含む、および / または

(i i) 配列番号11の核酸配列を含み、および / または配列番号10または配列番号78として記載されるアミノ酸配列をコードする、

請求項1または2に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 4】

請求項1~3のいずれか1項に記載のポリヌクレオチドを含む遺伝子療法ベクターであって、任意選択的に、

任意選択的に天然ウイルス、工学的に操作されたウイルス、またはキメラウイルスである、ウイルスベクター、

請求項1~3のいずれか1項に記載のポリヌクレオチドを含む裸のポリヌクレオチド、

任意選択的に請求項1~3のいずれか1項に記載のポリヌクレオチドおよび脂質を含む脂質ナノ粒子である、ポリヌクレオチド複合体、ならびに

それらの任意の組み合わせ、からなる群から選択される、

遺伝子療法ベクター。

【請求項 5】

前記遺伝子療法ベクターが、

(i) レトロウイルス、アデノウイルス、単純ヘルペスウイルス、ボックスウイルス、ワクシニアウイルス、レンチウイルス、またはアデノ関連ウイルスからなる群から選択されるウイルスベクター、および / または

(i i) AAV2/8キメラおよび / または特定の組織、例えば肝臓に対してAAVシュードタイプ

である、請求項4に記載の遺伝子療法ベクター。

【請求項 6】

送達ドメインおよび酵素ドメインを含む組み換えマルチドメイン治療用タンパク質であ

って、請求項1~3のいずれか1項に記載のポリヌクレオチドによってコードされる、組み換えマルチドメイン治療用タンパク質。

【請求項7】

送達ドメインおよび酵素ドメインを含む組み換えマルチドメイン治療用タンパク質を細胞で発現する方法であって、前記細胞はex vivoであり、

a. 前記組み換えマルチドメイン治療用タンパク質をコードするポリヌクレオチドを含有する遺伝子療法ベクターに前記細胞を接触させること、

b. 前記ポリヌクレオチドを前記細胞のゲノム遺伝子座に組み込ませること、および

c. 前記細胞に前記組み換えマルチドメイン治療用タンパク質を産生させること、を含み、

前記遺伝子療法ベクターが、請求項4または5による、方法。

【請求項8】

送達ドメインおよび酵素ドメインを含む組み換えマルチドメイン治療用タンパク質を細胞で発現する方法における使用のための、遺伝子療法ベクターを含む組成物であって、前記細胞はin vivoであり、前記方法は、

a. 前記組み換えマルチドメイン治療用タンパク質をコードするポリヌクレオチドを含有する遺伝子療法ベクターに前記細胞を接触させること、

b. 前記ポリヌクレオチドを前記細胞のゲノム遺伝子座に組み込ませること、および

c. 前記細胞に前記組み換えマルチドメイン治療用タンパク質を産生させること、を含み、

前記遺伝子療法ベクターが、請求項4または5による、組成物。

【請求項9】

(i) 前記遺伝子療法ベクターが、アデノ関連ウイルス(AAV)ベクターである、

(ii) 前記細胞のゲノム遺伝子座が、セーフハーバー遺伝子座である、

(iii) ゲノム遺伝子座が、EESYR 遺伝子座、SARS遺伝子座、ヒト第1番染色体の188,083,272 位もしくはその非ヒト哺乳動物のオルソログ、ヒト第10番染色体の3,046,320位もしくはその非ヒト哺乳動物のオルソログ、ヒト第17番染色体の67, 328,980もしくはその非ヒト哺乳動物のオルソログ、染色体上のアデノ関連ウイルス部位1 (AAVS1)、ヒト第19番染色体上のAAV ウイルスの天然発生の組込みの部位もしくはその非ヒト哺乳動物のオルソログ、ケモカイン受容体5 (CCR5)遺伝子、HIV-1共受容体をコードするケモカイン受容体遺伝子、またはマウスRosa26遺伝子座もしくはその非ヒト哺乳動物のオルソログ、およびヒトアルブミン (alb)遺伝子座からなる群から選択される、遺伝子座にあるかまたは近い、

(iv) 前記細胞がヒト細胞であるか、またはマウス細胞である、および/または

(v) 前記細胞が肝臓細胞である、

請求項7に記載の方法または請求項8に記載の組成物。

【請求項10】

請求項4または5に記載の遺伝子療法ベクターを含む組成物であって、前記組成物を患者に投与することを含む、それを必要とする患者の組織中のグリコーゲン蓄積を減少させる方法において使用するための、組成物。

【請求項11】

(i) 前記組織が、心臓、肝臓、および骨格筋からなる群から選択される、

(ii) 前記マルチドメイン治療用タンパク質が、抗CD63 scFv-GAAを含み、任意選択的に、前記抗CD63scFvが、配列番号 14/22、配列番号 30/38、配列番号46/54、もしくは配列番号62/70に記載されるHCVR/LCVR アミノ酸ペアを含み、任意選択的に、前記HCVR/LCVRアミノ酸ペアが、N末端からC末端まで、HCVR、任意選択的なリンカー、およびLCVRを含み、任意選択的に、酵素ドメインが、LCVRのC末端に、例えばリンカーを介して付加しており、任意選択的に、前記GAAが、配列番号1または配列番号78のアミノ酸配列を含み、および/または任意選択的に、抗CD63scFv-GAAが、配列番号10もしくは配列番号79として

記載される配列を含む、

(i i i) 高いGAAの血清レベルが少なくとも12週間維持される、または12週間でのGAAの血清レベルが、抗CD63 scFv送達ドメインを含まずGAAをコードするポリヌクレオチドを含む遺伝子療法ベクターを投与された対象中のGAAの血清レベルよりも約2.5~3倍高い、

(i v) 心臓、骨格筋、および肝臓の組織のグリコーゲンレベルが、野生型レベルまで低減される、および/または

(v) 前記組織中のグリコーゲンレベルが、前記組成物の投与の3か月後に野生型レベルで維持される、

請求項10に記載の組成物。

【請求項12】

請求項4または5に記載の遺伝子療法ベクターを含む組成物であって、前記組成物を患者に投与することを含む、それを必要とする患者で酵素欠損症を治療するおよび/または欠損した前記酵素に対して患者を寛容にする方法における使用のための組成物であって、前記遺伝子療法ベクターが、酵素ドメインおよび送達ドメインを含むマルチドメイン治療用タンパク質をコードする、組成物。

【請求項13】

(i) 前記酵素欠損症がグリコシダーゼ酵素の欠損である、

(i i) 前記酵素欠損症がアルファ-グルコシダーゼの欠損である、

(i i i) 前記マルチドメイン治療用タンパク質が、抗CD63 scFv-GAAであり、任意選択的に、前記抗CD63 scFv-GAAが、配列番号10または配列番号79として記載されるアミノ酸配列を含む、

(i v) 高いGAAの血清レベルが、前記組成物の投与後少なくとも12週間、患者で維持される、

(v) 前記組成物の投与の12週間後のGAAの血清レベルが、抗CD63 scFv送達ドメインを含まずGAAをコードするポリヌクレオチドを含む遺伝子療法ベクターを投与された対象中のGAAの血清レベルよりも約2.5~3倍高い、

(v i) 前記患者の心臓、骨格筋、および肝臓の組織における前記グリコーゲンレベルが、野生型レベルまで低減される、

(v i i) 前記患者の心臓、骨格筋、および肝臓の組織におけるグリコーゲンレベルが、前記組成物の投与の3か月後に野生型レベルで維持される、

(v i i i) 治療後の前記患者の筋強度が、野生型レベルまで復元される、

(i x) 前記患者がポンペ病である、

(x) 前記患者は、前記送達ドメインの非存在下で前記酵素ドメインを受けた対照患者と比較して、前記酵素に対する抗体が減少し低減されている、

(x i) 前記方法が、一つまたは複数の免疫抑制剤を用いて前記患者を免疫抑制することをさらに含む、

(x i i) 前記方法が、前記欠損している酵素を前記患者に投与することを最後のステップとしてさらに含み、任意選択的に、前記患者が、マルチドメイン治療用タンパク質を介して、欠損している酵素を投与され、任意選択的に、前記マルチドメイン治療用タンパク質が、抗CD63抗体またはその抗原結合部分を含む、および/または

(x i i i) 前記患者が、治療有効量のポリヌクレオチドを投与され、その治療有効量のポリヌクレオチドは、GAA、その一部、またはGAAを含むマルチドメイン治療用ポリペプチドもしくはその一部を、前記患者へさらに投与することを不要とする、

請求項12に記載の組成物。

【請求項14】

前記抗体またはその抗原結合性断片が、表11に記載されるようなHCVR/LCVRアミノ酸配列ペアを含む参照抗体と、ヒトCD63との結合について競合する、単離された抗CD63抗体またはその抗原結合断片であって、

任意選択的に、

(i) 前記参照抗体が、配列番号 14/22、配列番号 30 / 38、配列番号46 / 54、または

配列番号 62/70からなる群から選択されるHCVR/LCVRアミノ酸配列ペアを含む、
(i i) 前記抗体またはその抗原結合性断片が、表11に記載されるようなHCVR/LCVRアミ
ノ酸配列ペアを含む参照抗体としてヒトCD63上の同じエピトープに結合する、
抗CD63抗体または抗原結合断片。

【請求項15】

請求項4または5に記載の遺伝子療法ベクターおよび医薬的に許容可能な担体を含む医薬組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0059

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0059】

別の態様では、本発明は、CD63および医薬的に許容可能な担体に特異的に結合する組換えヒト抗体またはその断片を含む医薬組成物を提供する。関連の態様では、本発明は、抗CD63抗体と第二の治療剤との組み合わせである組成物を特徴とする。一実施形態では、第二の治療剤は、抗CD63抗体と有利に組み合わせられる任意の薬剤である。本発明の抗CD63抗体が関与する追加的な併用療法および合剤は、本明細書の他の場所で開示されている。

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)

送達ドメインと酵素ドメインと医薬的に許容可能な担体とを含むマルチドメイン治療用タンパク質をコードするポリヌクレオチドを含む、医薬での使用のための組成物。

(項目2)

前記送達ドメインが抗原結合タンパク質である、項目1に記載の組成物。

(項目3)

前記送達ドメインが単鎖可変断片(scFv)である、項目1または項目2に記載の組成物。

(項目4)

前記送達ドメインが内部移行エフェクターに結合する、項目1~3のいずれか1項に記載の組成物。

(項目5)

前記送達ドメインが、CD63、インテグリンアルファ-7(ITGA7)、MHC-1、Kremen-1、Kremen-2、LRP5、LRP6、LRP8、トランスフェリン受容体、LDL受容体、LDL関連タンパク質1受容体、ASGR1、ASGR2、アミロイド前駆体タンパク質様タンパク質2(APLP2)、アペリン受容体(APLNR)、MAL(Myelin And Lymphocyteタンパク質(MAL))、IGF2R、液胞型H+ATPアーゼ、ジフテリア毒素受容体、葉酸受容体、グルタミン酸受容体、グルタチオン受容体、レプチン受容体、スカベンジャー受容体A1-5(SCARA1-5)、SCARB1-3、およびCD36からなる群から選択される内部移行エフェクターに結合する、項目1~4のいずれか1項に記載の組成物。

(項目6)

前記送達ドメインが内部移行エフェクターCD63に結合する、項目1~5のいずれか1項に記載の組成物。

(項目7)

前記送達ドメインが、配列番号2のアミノ酸配列、または表11に記載されるHCVRのアミノ酸配列、表11に記載されるLCVRのアミノ酸配列、表11に記載されるHCDR1のアミノ酸配列、表11に記載されるHCDR2のアミノ酸配列、表11に記載されるHCDR3のアミノ酸配列、表11に記載されるLCDR1のアミノ酸配列、表11に記載されるLCDR2のアミノ酸配列、表11に記載されるLCDR3のアミノ酸配列、配列番号14/22、配列番号30/38、配列番号46/54、もしくは配列番号62/70に記載されるHCVR/LCVRアミノ酸ペア、およびそれらの任意の組み

合わせからなる群から選択されるアミノ酸配列を含み、任意選択的に、前記HCVR/LCVRアミノ酸ペアが、N末端からC末端まで、HCVR、任意選択的なリンカー、およびLCVRを含み、ならびに/または任意選択的に、酵素ドメインが、LCVRのC末端に（例えばリンカーを介して）付加している、項目1~6のいずれか1項に記載の組成物。

（項目8）

前記酵素ドメインがヒドロラーゼを含む、項目1~7のいずれか1項に記載の組成物。

（項目9）

前記酵素ドメインがグリコシラーゼを含む、項目1~8のいずれか1項に記載の組成物。

（項目10）

前記酵素ドメインがグリコシダーゼを含む、項目1~9のいずれか1項に記載の組成物。

（項目11）

前記酵素ドメインがアルファ-グルコシダーゼを含む、項目1~10のいずれか1項に記載の組成物。

（項目12）

前記酵素ドメインが、配列番号1、配列番号13、配列番号78のアミノ酸配列またはその断片を含む、項目1~11のいずれか1項に記載の組成物。

（項目13）

前記ポリヌクレオチドが、ウイルス核酸配列をさらに含む、項目1~12のいずれか1項に記載の組成物。

（項目14）

前記ポリヌクレオチドが、ウイルス核酸配列をさらに含み、前記ウイルス核酸配列が、アデノ関連ウイルス（AAV）核酸配列である、項目1~13のいずれか1項に記載の組成物。

（項目15）

前記ポリヌクレオチドが、ウイルス核酸配列および任意選択的に遺伝子座ターゲティング核酸配列をさらに含み、前記ウイルス核酸配列が、アデノ関連ウイルス（AAV）核酸配列であり、前記AAV核酸配列が、内部末端反復配列を含み、任意選択的に、肝特異的プロモーターなどの組織特異的調節因子を含む、項目1~14のいずれか1項に記載の組成物。

（項目16）

前記ポリヌクレオチドが、ウイルス核酸配列および任意選択的に遺伝子座ターゲティング核酸配列をさらに含み、前記ウイルス核酸配列が、配列番号6、配列番号7、または両方と、任意選択的に、肝特異的プロモーターなどの組織特異的調節因子とを含む内部末端反復配列を含むアデノ関連ウイルス（AAV）核酸配列である、項目1~15のいずれか1項に記載の組成物。

（項目17）

前記ポリヌクレオチドが、配列番号8、配列番号9、またはその両方として記載される配列を含む組織特異的調節因子をさらに含む、項目1~16のいずれか1項に記載の組成物。

（項目18）

配列番号11の核酸配列を含み、および/または配列番号10または配列番号78として記載されるアミノ酸配列をコードする、項目1~17のいずれか1項に記載の組成物。

（項目19）

項目1~18のいずれか1項に記載のポリヌクレオチドを含む遺伝子療法ベクター。

（項目20）

項目1~18のいずれか1項に記載のポリヌクレオチドを含むウイルスベクターであって、任意選択的に天然ウイルス、工学的に操作されたウイルス、またはキメラウイルスである、ウイルスベクター、

項目1~18のいずれか1項に記載のポリヌクレオチドを含む裸のポリヌクレオチド、

任意選択的に項目1~18のいずれか1項に記載のポリヌクレオチドおよび脂質を含む脂質ナノ粒子である、ポリヌクレオチド複合体、ならびに

それらの任意の組み合わせ、からなる群から選択される、項目19に記載の遺伝子療法ベクター。

(項目21)

前記遺伝子療法ベクターが、レトロウイルス、アデノウイルス、単純ヘルペスウイルス、ポックスウイルス、ワクシニアウイルス、レンチウイルス、またはアデノ関連ウイルスからなる群から選択されるウイルスベクターである、項目19または項目20に記載の遺伝子療法ベクター。

(項目22)

前記遺伝子療法ベクターが、AAV2/8キメラおよび/または特定の組織、例えば肝臓に対してAAVシュードタイプである、項目19~21のいずれか1項に記載の遺伝子療法ベクター。

(項目23)

送達ドメインおよび酵素ドメインを含む組み換えマルチドメイン治療用タンパク質であって、項目1~18のいずれか1項に記載のポリヌクレオチドによってコードされる、組み換えマルチドメイン治療用タンパク質。

(項目24)

前記送達ドメインが抗原結合タンパク質である、項目23に記載の組み換えマルチドメイン治療用タンパク質。

(項目25)

前記送達ドメインが単鎖可変断片(scFv)である、項目23または項目24に記載の組み換えマルチドメイン治療用タンパク質。

(項目26)

前記送達ドメインが内部移行エフェクターに結合する、項目23~25のいずれか1項に記載の組み換えマルチドメイン治療用タンパク質。

(項目27)

前記送達ドメインが、CD63、インテグリンアルファ-7(ITGA7)、MHC-1、Kremen-1、Kremen-2、LRP5、LRP6、LRP8、トランスフェリン受容体、LDL受容体、LDL関連タンパク質1受容体、ASGR1、ASGR2、アミロイド前駆体タンパク質様タンパク質2(APLP2)、アペリン受容体(APLNR)、MAL(Myelin And Lymphocyteタンパク質(MAL))、IGF2R、液胞型H+ATPアーゼ、ジフテリア毒素受容体、葉酸受容体、グルタミン酸受容体、グルタチオン受容体、レプチン受容体、スカベンジャー受容体A1-5(SCARA1-5)、SCARB1-3、およびCD36からなる群から選択される内部移行エフェクターに結合する、項目23~26のいずれか1項に記載の組換えマルチドメイン治療用タンパク質。

(項目28)

前記送達ドメインが前記内部移行エフェクターCD63に結合する、項目23~27のいずれか1項に記載の組み換えマルチドメイン治療用タンパク質。

(項目29)

前記送達ドメインが、配列番号2のアミノ酸配列、または表11に記載されるHCVRのアミノ酸配列、表11に記載されるLCVRのアミノ酸配列、表11に記載されるHCDR1のアミノ酸配列、表11に記載されるHCDR2のアミノ酸配列、表11に記載されるHCDR3のアミノ酸配列、表11に記載されるLCDR1のアミノ酸配列、表11に記載されるLCDR2のアミノ酸配列、表11に記載されるLCDR3のアミノ酸配列、配列番号 14/22、配列番号 30/38、配列番号46/54、もしくは配列番号62/70に記載されるHCVR/LCVR アミノ酸ペア、およびそれらの任意の組み合わせからなる群から選択されるアミノ酸配列を含み、任意選択的に、前記HCVR/LCVRアミノ酸ペアが、N末端からC末端まで、HCVR、任意選択的なリンカー、およびLCVRを含み、ならびに/または任意選択的に、酵素ドメインが、LCVRのC末端に(例えばリンカーを介して)付加している、項目23~28のいずれか1項に記載の組換えマルチドメイン治療用タンパク質。

(項目30)

前記酵素ドメインがヒドロラーゼを含む、項目23~29のいずれか1項に記載の組み換えマルチドメイン治療用タンパク質。

(項目31)

前記酵素ドメインがグリコシラーゼを含む、項目23~30のいずれか1項に記載の組み換

えマルチドメイン治療用タンパク質。

(項目32)

前記酵素ドメインがグリコシダーゼを含む、項目23~31のいずれか1項に記載の組み換えマルチドメイン治療用タンパク質。

(項目33)

前記酵素ドメインがアルファ-グルコシダーゼ(GAA)またはその一部分を含む、項目23~32のいずれか1項に記載の組み換えマルチドメイン治療用タンパク質。

(項目34)

前記酵素ドメインが、配列番号1、配列番号13、配列番号78のアミノ酸配列またはその断片を含み、任意選択的に、前記マルチドメイン治療用タンパク質が、配列番号79として記載されるアミノ酸配列を含む、項目23~33のいずれか1項に記載の組み換えマルチドメイン治療用タンパク質。

(項目35)

送達ドメインおよび酵素ドメインを含む組み換えマルチドメイン治療用タンパク質をin vivo細胞で発現する方法であって、

a. 前記組み換えマルチドメイン治療用タンパク質をコードするポリヌクレオチドを含有する遺伝子療法ベクターに前記細胞を接触させること、

b. 前記ポリヌクレオチドを前記細胞のゲノム遺伝子座に組み込ませること、および

c. 前記細胞に前記組み換えマルチドメイン治療用タンパク質を産生させること、を含み、

前記遺伝子療法ベクターが、項目19~22のいずれか1項による、方法。

(項目36)

前記遺伝子療法ベクターが、アデノ関連ウイルス(AAV)ベクターである、項目35に記載の方法。

(項目37)

前記細胞のゲノム遺伝子座が、セーフハーバー遺伝子座である、項目35または項目36に記載の方法。

(項目38)

ゲノム遺伝子座が、EESYR 遺伝子座、SARS遺伝子座、ヒト第1番染色体の188,083,272位もしくはその非ヒト哺乳動物のオルソログ、ヒト第10番染色体の3,046,320位もしくはその非ヒト哺乳動物のオルソログ、ヒト第17番染色体の67,328,980位もしくはその非ヒト哺乳動物のオルソログ、染色体上のアデノ関連ウイルス部位1(AAVS1)、ヒト第19番染色体上のAAV ウイルスの天然発生の組込みの部位もしくはその非ヒト哺乳動物のオルソログ、ケモカイン受容体5(CCR5)遺伝子、HIV-1共受容体をコードするケモカイン受容体遺伝子、またはマウスRosa26遺伝子座もしくはその非ヒト哺乳動物のオルソログ、およびヒトアルブミン(alb)遺伝子座からなる群から選択される、遺伝子座にあるかまたは近い、項目35~37のいずれか1項に記載の方法。

(項目39)

前記送達ドメインが抗原結合タンパク質である、項目35~38のいずれか1項に記載の方法。

(項目40)

前記送達ドメインが単鎖可変断片(scFv)である、項目35~39のいずれか1項に記載の方法。

(項目41)

前記送達ドメインが前記内部移行エフェクターに結合する、項目35~40のうちいずれか1項に記載の方法。

(項目42)

前記送達ドメインが、CD63、インテグリンアルファ-7(ITGA7)、MHC-1、Kremen-1、Kremen-2、LRP5、LRP6、LRP8、トランスフェリン受容体、LDL受容体、LDL関連タンパク質1受容体、ASGR1、ASGR2、アミロイド前駆体タンパク質様タンパク質2(APLP2)、アペリン

受容体 (APLNR)、MAL (Myelin And Lymphocyteタンパク質 (MAL))、IGF2R、液胞型H+ATPアーゼ、ジフテリア毒素受容体、葉酸受容体、グルタミン酸受容体、グルタチオン受容体、レプチン受容体、スカベンジャー受容体A1-5(SCARA1-5)、SCARB1-3、およびCD36からなる群から選択される内部移行エフェクターに結合する、項目35~41のいずれか1項に記載の方法。

(項目43)

前記送達ドメインが内部移行エフェクターCD63に結合する、項目35~42のいずれか1項に記載の方法。

(項目44)

前記送達ドメインが、配列番号2のアミノ酸配列、または表11に記載されるHCVRのアミノ酸配列、表11に記載されるLCVRのアミノ酸配列、表11に記載されるHCDR1のアミノ酸配列、表11に記載されるHCDR2のアミノ酸配列、表11に記載されるHCDR3のアミノ酸配列、表11に記載されるLCDR1のアミノ酸配列、表11に記載されるLCDR2のアミノ酸配列、表11に記載されるLCDR3のアミノ酸配列、配列番号14/22、配列番号30/38、配列番号46/54、もしくは配列番号62/70に記載されるHCVR/LCVRアミノ酸ペア、およびそれらの任意の組み合わせからなる群から選択されるアミノ酸配列を含み、任意選択的に、前記HCVR/LCVRアミノ酸ペアが、N末端からC末端まで、HCVR、任意選択的なリンカー、およびLCVRを含み、ならびに/または任意選択的に、酵素ドメインが、LCVRのC末端に(例えばリンカーを介して)付加している、項目35~43のいずれか1項に記載の方法。

(項目45)

前記酵素ドメインがヒドロラーゼを含む、項目35~44のいずれか1項に記載の方法。

(項目46)

前記酵素ドメインがグリコシラーゼを含む、項目35~45のいずれか1項に記載の方法。

(項目47)

前記酵素ドメインがグリコシダーゼを含む、項目35~46のいずれか1項に記載の方法。

(項目48)

前記酵素ドメインがアルファ-グルコシダーゼを含む、項目35~47のいずれか1項に記載の方法。

(項目49)

前記酵素ドメインが、配列番号1、配列番号13、配列番号78のアミノ酸配列またはその任意の断片を含む、項目35~48のいずれか1項に記載の方法。

(項目50)

前記ポリヌクレオチドが、配列番号11の核酸配列を含む、項目35~49のいずれか1項に記載の方法。

(項目51)

前記細胞がex vivoである、項目35~50のいずれか1項に記載の方法。

(項目52)

前記細胞がヒト細胞である、項目35~51のいずれか1項に記載の方法。

(項目53)

前記細胞がマウス細胞である、項目35~51のいずれか1項に記載の方法。

(項目54)

前記細胞が肝臓細胞である、項目35~53のいずれか1項に記載の方法。

(項目55)

項目1~18のいずれか1項に記載の組成物または項目19~21のいずれか1項に記載の遺伝子療法ベクターを患者に投与することを含む、それを必要とする患者の組織中のグリコーゲン蓄積を減少させる方法。

(項目56)

前記組織が、心臓、肝臓、および骨格筋からなる群から選択される、項目55に記載の方法。

(項目57)

前記マルチドメイン治療用タンパク質が、抗CD63 scFv-GAAを含み、任意選択的に、前記抗CD63scFvが、配列番号 14/22、配列番号 30/38、配列番号46/54、もしくは配列番号62/70に記載されるHCVR/LCVR アミノ酸ペアを含み、任意選択的に、前記HCVR/LCVRアミノ酸ペアが、N末端からC末端まで、HCVR、任意選択的なリンカー、およびLCVRを含み、任意選択的に、酵素ドメインが、LCVRのC末端に、例えばリンカーを介して付加しており、任意選択的に、前記GAAが、配列番号1または配列番号78のアミノ酸配列を含み、および/または任意選択的に、抗CD63scFv-GAAが、配列番号10もしくは配列番号79として記載される配列を含む、項目55または項目56に記載の方法。

(項目58)

高いGAAの血清レベルが少なくとも12週間維持される、項目55~57のいずれか1項に記載の方法。

(項目59)

12週間でのGAAの血清レベルが、抗CD63 scFv送達ドメインを含まずGAAをコードするポリヌクレオチドを含む遺伝子療法ベクターを投与された対象中のGAAの血清レベルよりも約2.5~3倍高い、項目55~58のいずれか1項に記載の方法。

(項目60)

心臓、骨格筋、および肝臓の組織のグリコーゲンレベルが、野生型レベルまで低減される、項目55~59のいずれか1項に記載の方法。

(項目61)

前記組織中のグリコーゲンレベルが、前記遺伝子療法ベクターの投与の3か月後に野生型レベルで維持される、項目55~60のいずれか1項に記載の方法。

(項目62)

項目19~22のいずれか1項に記載の遺伝子療法ベクターを患者に投与することを含む、それを必要とする患者で酵素欠損症を治療するおよび/または欠損した前記酵素に対して患者を寛容にする方法であって、前記遺伝子療法ベクターが、酵素ドメインおよび送達ドメインを含むマルチドメイン治療用タンパク質をコードする、方法。

(項目63)

前記酵素欠損症がグリコシダーゼ酵素の欠損である、項目62に記載の方法。

(項目64)

前記酵素欠損症がアルファ-グルコシダーゼの欠損である、項目62または項目63に記載の方法。

(項目65)

前記マルチドメイン治療用タンパク質が、抗CD63 scFv-GAAであり、任意選択的に、前記抗CD63 scFv-GAAが、配列番号10または配列番号79として記載されるアミノ酸配列を含む、項目62~64のいずれか1項に記載の方法。

(項目66)

高いGAAの血清レベルが、前記遺伝子療法ベクターの投与後少なくとも12週間、患者で維持される、項目62~65のいずれか1項に記載の方法。

(項目67)

前記遺伝子療法ベクターの投与の12週間後のGAAの血清レベルが、抗CD63 scFv送達ドメインを含まずGAAをコードするポリヌクレオチドを含む遺伝子療法ベクターを投与された対象中のGAAの血清レベルよりも約2.5~3倍高い、項目62~66のいずれか1項に記載の方法。

(項目68)

前記患者の心臓、骨格筋、および肝臓の組織における前記グリコーゲンレベルが、野生型レベルまで低減される、項目62~67のいずれか1項に記載の方法。

(項目69)

前記患者の心臓、骨格筋、および肝臓の組織におけるグリコーゲンレベルが、前記遺伝子療法ベクターの投与の3か月後に野生型レベルで維持される、項目62~68のいずれか1項に記載の方法。

(項目70)

治療後の前記患者の筋強度が、野生型レベルまで復元される、項目62～69のいずれか1項に記載の方法。

(項目71)

前記患者がポンペ病である、項目62～70のいずれか1項に記載の方法。

(項目72)

前記患者は、前記送達ドメインの非存在下で前記酵素ドメインを受けた対照患者と比較して、前記酵素に対する抗体が減少し低減されている、項目62～71のいずれか1項に記載の方法。

(項目73)

一つまたは複数の免疫抑制剤を用いて前記患者を免疫抑制することをさらに含む、項目62～71のいずれか1項に記載の方法。

(項目74)

前記欠損している酵素を前記患者に投与することを最後のステップとしてさらに含む、項目62～73のいずれか1項に記載の方法。

(項目75)

前記患者が、マルチドメイン治療用タンパク質を介して、欠損している酵素を投与され、任意選択的に、前記マルチドメイン治療剤が、抗CD63抗体またはその抗原結合部分を含む、項目74に記載の方法。

(項目76)

前記患者が、治療有効量のポリヌクレオチドを投与され、その治療有効量のポリヌクレオチドは、GAA、その一部、またはGAAを含むマルチドメイン治療用ポリペプチドもしくはその一部を、前記患者へさらに投与することを不要とする、項目35～75のいずれか1項に記載の方法。

(項目77)

前記抗体またはその抗原結合性断片が、表11に記載されるようなHCVR/LCVRアミノ酸配列ペアを含む参照抗体と、ヒトCD63との結合について競合する、単離された抗CD63抗体またはその抗原結合断片。

(項目78)

前記参照抗体が、配列番号 14/22、配列番号 30 / 38、配列番号46 / 54、または配列番号 62 / 70からなる群から選択されるHCVR/LCVRアミノ酸配列ペアを含む、項目77に記載の抗CD63抗体または抗原結合断片。

(項目79)

前記抗体またはその抗原結合性断片が、表11に記載されるようなHCVR/LCVRアミノ酸配列ペアを含む参照抗体としてヒトCD63上の同じエピトープに結合する、項目77または項目78に記載の抗CD63抗体または抗原結合断片。

(項目80)

項目19～22のいずれか1項に記載の遺伝子療法ベクターおよび医薬的に許容可能な担体を含む医薬組成物。