

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2025-505575

(P2025-505575A)

(43)公表日 令和7年2月28日(2025.2.28)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード(参考)	
A 6 1 K	35/76 (2015.01)	A 6 1 K	35/76	4 C 0 8 4	
A 6 1 K	48/00 (2006.01)	A 6 1 K	48/00	4 C 0 8 6	
A 6 1 K	31/573 (2006.01)	A 6 1 K	31/573	4 C 0 8 7	
A 6 1 P	3/00 (2006.01)	A 6 1 P	3/00		
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1	
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全120頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2024-545922(P2024-545922)	(71)出願人	523343514
(86)(22)出願日	令和5年2月3日(2023.2.3)		アステラス ジーン セラピーズ, インコーポレーテッド
(85)翻訳文提出日	令和6年8月27日(2024.8.27)		アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニア州, サウス サンフランシスコ, フォーブス ブールバード 4 8 0
(86)国際出願番号	PCT/US2023/061951	(74)代理人	110002572
(87)国際公開番号	WO2023/150688		弁理士法人平木国際特許事務所
(87)国際公開日	令和5年8月10日(2023.8.10)	(72)発明者	モザファール, ターシーン
(31)優先権主張番号	63/306,361		アメリカ合衆国 9 2 8 6 8 カリフォルニア州, オレンジ, ナンバー 1 1 0, エス マンチェスター アベニュー 2 0 0
(32)優先日	令和4年2月3日(2022.2.3)	(72)発明者	スミス, アンジェラ
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		アメリカ合衆国 9 4 1 0 8 カリフォルニア州, サンフランシスコ, 1 7 ティー
(31)優先権主張番号	63/402,850		最終頁に続く
(32)優先日	令和4年8月31日(2022.8.31)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ)		
	最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 ポンペ病の改善された治療のための組成物及び方法

(57)【要約】

本発明は、グリコーゲン貯蔵障害と関連する併存するトランスアミナーゼ血症を治療するための方法を提供する。ある特定の実施形態において、本発明は、抗トランスアミナイティス剤との併用療法に対する、ポンペ病を有する対象の準備状態を評価するための方法を提供する。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

ボンペ病を治療することを、それを必要とするヒト患者において行う方法であって、前記患者に、(i)治療上有効な量の酸性アルファ-グルコシダーゼ(GAA)をコードする導入遺伝子を含むウイルスベクター及び(ii)コルチコステロイドを投与することを含む、前記方法。

【請求項 2】

ボンペ病を有すると診断されたヒト患者における筋組織及び/またはニューロン組織中のグリコーゲン蓄積を減少させる方法であって、前記患者に、(i)治療上有効な量のGAAをコードする導入遺伝子を含むウイルスベクター及び(ii)コルチコステロイドを投与することを含む、前記方法。

10

【請求項 3】

ボンペ病を有すると診断されたヒト患者における肺機能を改善する方法であって、前記患者に、(i)治療上有効な量のGAAをコードする導入遺伝子を含むウイルスベクター及び(ii)コルチコステロイドを投与することを含む、前記方法。

【請求項 4】

ボンペ病を有すると診断されたヒト患者におけるGAA発現を増加させる方法であって、前記患者に、(i)治療上有効な量のGAAをコードする導入遺伝子を含むウイルスベクター及び(ii)コルチコステロイドを投与することを含む、前記方法。

【請求項 5】

前記コルチコステロイドが、前記患者への前記ウイルスベクターの投与の48週間以内に開始される1回以上の用量で前記患者に投与され、任意選択により、前記コルチコステロイドが、前記患者への前記ウイルスベクターの投与の36週間または24週間以内に開始される1回以上の用量で前記患者に投与される、請求項1~4のいずれか1項に記載の方法。

20

【請求項 6】

前記コルチコステロイドが、前記患者への前記ウイルスベクターの投与の12週間以内に開始される1回以上の用量で前記患者に投与され、任意選択により、前記コルチコステロイドが、前記患者への前記ウイルスベクターの投与の10週間、8週間、6週間、または4週間以内に開始される1回以上の用量で前記患者に投与される、請求項1~5のいずれか1項に記載の方法。

30

【請求項 7】

前記抗コルチコステロイドが、前記患者への前記ウイルスベクターの投与と同じ日に開始される1回以上の用量で前記患者に投与される、請求項6に記載の方法。

【請求項 8】

ボンペ病を治療することを、それを必要とし、コルチコステロイドの投与を以前に受けたことがあるヒト患者において行う方法であって、治療上有効な量のGAAをコードする導入遺伝子を含むウイルスベクターを前記患者に投与することを含む、前記方法。

【請求項 9】

ボンペ病を有すると診断され、コルチコステロイドの投与を以前に受けたことがあるヒト患者における筋組織及び/またはニューロン組織中のグリコーゲン蓄積を減少させる方法であって、治療上有効な量のGAAをコードする導入遺伝子を含むウイルスベクターを前記患者に投与することを含む、前記方法。

40

【請求項 10】

ボンペ病を有すると診断され、コルチコステロイドの投与を以前に受けたことがあるヒト患者における肺機能を改善する方法であって、治療上有効な量のGAAをコードする導入遺伝子を含むウイルスベクターを前記患者に投与することを含む、前記方法。

【請求項 11】

ボンペ病を有すると診断され、コルチコステロイドの投与を以前に受けたことがあるヒト患者におけるGAA発現を増加させる方法であって、治療上有効な量のGAAをコード

50

する導入遺伝子を含むウイルスベクターを前記患者に投与することを含む、前記方法。

【請求項 1 2】

前記ウイルスベクターが、 $1 \times 10^{13} \text{ v g / k g} \sim 3 \times 10^{14} \text{ v g / k g}$ の量で前記患者に投与され、任意選択で、前記ウイルスベクターが、 $1 \times 10^{13} \text{ v g / k g} \sim 6 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $1 \times 10^{13} \text{ v g / k g} \sim 5 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $1 \times 10^{13} \text{ v g / k g} \sim 4 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $1 \times 10^{13} \text{ v g / k g} \sim 3 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $2 \times 10^{13} \text{ v g / k g} \sim 6 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $2 \times 10^{13} \text{ v g / k g} \sim 5 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、または $2 \times 10^{13} \text{ v g / k g} \sim 4 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ の量で前記患者に投与される、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 3】

前記ウイルスベクターが、 $3 \times 10^{13} \text{ v g / k g} \sim 6 \times 10^{13}$ の量で前記患者に投与される、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 4】

前記患者が、前記ウイルスベクターの投与時点で 1 歳以上である、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 5】

前記患者が、前記ウイルスベクターの投与時点で 1 8 歳以上である、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 6】

前記患者が、前記ウイルスベクターの投与時点で 1 歳 ~ 4 0 歳である、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 7】

トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその 1 つ以上の症状の発生について前記患者をモニタリングすることを更に含む、請求項 1 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記患者が、前記患者から得られた血液サンプルのパラメーターを評価することによって、トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその 1 つ以上の症状の発生についてモニタリングされ、前記パラメーターが参照レベルを上回るという所見により、前記患者がトランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその 1 つ以上の症状を有すると特定される、請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 1 9】

前記パラメーターが、前記血液サンプル中のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、及び/またはビリルビンのレベルを含む、請求項 1 8 に記載の方法。

【請求項 2 0】

ボンペ病を治療することを、それを必要とするヒト患者において行う方法であって、
 (a) G A A をコードする導入遺伝子を含むウイルスベクターを $1 \times 10^{13} \text{ v g / k g} \sim 3 \times 10^{14} \text{ v g / k g}$ の量で前記患者に投与することと、
 (b) トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその 1 つ以上の症状の発生について前記患者をモニタリングすることと、前記患者が、トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその 1 つ以上の症状を示している場合、
 (c) (i) コルチコステロイドを前記患者に投与すること、(i i) コルチコステロイドを前記患者に再投与することであって、前記患者が、前記ウイルスベクターの投与時にコルチコステロイドで以前に治療されたことがある、前記再投与すること、または(i i) 前記患者に提供されているコルチコステロイドの投与量及び/または頻度を増加させることと、を含む、前記方法。

【請求項 2 1】

ボンペ病を有すると診断されたヒト患者における筋組織及び/またはニューロン組織中のグリコーゲン蓄積を減少させる方法であって、

10

20

30

40

50

- (a) G A A をコードする導入遺伝子を含むウイルスベクターを $1 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ ~ $3 \times 10^{14} \text{ v g / k g}$ の量で前記患者に投与することと、
- (b) トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその1つ以上の症状の発生について前記患者をモニタリングすることと、前記患者が、トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその1つ以上の症状を示している場合、
- (c) (i) コルチコステロイドを前記患者に投与すること、(ii) コルチコステロイドを前記患者に再投与することであって、前記患者が、前記ウイルスベクターの投与時にコルチコステロイドで以前に治療されたことがある、前記再投与すること、または(iii) 前記患者に提供されているコルチコステロイドの投与量及び/または頻度を増加させることと、を含む、前記方法。

10

【請求項 2 2】

ポンペ病を有すると診断されたヒト患者における肺機能を改善する方法であって、

- (a) G A A をコードする導入遺伝子を含むウイルスベクターを $1 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ ~ $3 \times 10^{14} \text{ v g / k g}$ の量で前記患者に投与することと、
- (b) トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその1つ以上の症状の発生について前記患者をモニタリングすることと、前記患者が、トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその1つ以上の症状を示している場合、
- (c) (i) コルチコステロイドを前記患者に投与すること、(ii) コルチコステロイドを前記患者に再投与することであって、前記患者が、前記ウイルスベクターの投与時にコルチコステロイドで以前に治療されたことがある、前記再投与すること、または(iii) 前記患者に提供されているコルチコステロイドの投与量及び/または頻度を増加させることと、を含む、前記方法。

20

【請求項 2 3】

ポンペ病を有すると診断されたヒト患者における G A A 発現を増加させる方法であって、

- (a) G A A をコードする導入遺伝子を含むウイルスベクターを $1 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ ~ $3 \times 10^{14} \text{ v g / k g}$ の量で前記患者に投与することと、
- (b) トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその1つ以上の症状の発生について前記患者をモニタリングすることと、前記患者が、トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその1つ以上の症状を示している場合、
- (c) (i) コルチコステロイドを前記患者に投与すること、(ii) コルチコステロイドを前記患者に再投与することであって、前記患者が、前記ウイルスベクターの投与時にコルチコステロイドで以前に治療されたことがある、前記再投与すること、または(iii) 前記患者に提供されているコルチコステロイドの投与量及び/または頻度を増加させることと、を含む、前記方法。

30

【請求項 2 4】

ポンペ病を治療することを、それを必要とするヒト患者において行う方法であって、

- (a) G A A をコードする導入遺伝子を含むウイルスベクターを $1 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ ~ $3 \times 10^{14} \text{ v g / k g}$ の量で前記患者に投与することと、
- (b) 前記患者が、トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその1つ以上の症状を示していることを決定することと、
- (c) (i) コルチコステロイドを前記患者に投与すること、(ii) コルチコステロイドを前記患者に再投与することであって、前記患者が、前記ウイルスベクターの投与時にコルチコステロイドで以前に治療されたことがある、前記再投与すること、または(iii) 前記患者に提供されているコルチコステロイドの投与量及び/または頻度を増加させることと、を含む、前記方法。

40

【請求項 2 5】

ポンペ病を有すると診断されたヒト患者における筋組織及び/またはニューロン組織中のグリコーゲン蓄積を減少させる方法であって、

- (a) G A A をコードする導入遺伝子を含むウイルスベクターを $1 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$

50

～ 3×10^{14} v g / k g の量で前記患者に投与することと、

(b) 前記患者が、トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその 1 つ以上の症状を示していることを決定することと、

(c) (i) コルチコステロイドを前記患者に投与すること、(i i) コルチコステロイドを前記患者に再投与することであって、前記患者が、前記ウイルスベクターの投与時にコルチコステロイドで以前に治療されたことがある、前記再投与すること、または(i i i) 前記患者に提供されているコルチコステロイドの投与量及び/または頻度を増加させることと、を含む、前記方法。

【請求項 26】

ポンペ病を有すると診断されたヒト患者における肺機能を改善する方法であって、

(a) G A A をコードする導入遺伝子を含むウイルスベクターを 1×10^{13} v g / k g ～ 3×10^{14} v g / k g の量で前記患者に投与することと、

(b) 前記患者が、トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその 1 つ以上の症状を示していることを決定することと、

(c) (i) コルチコステロイドを前記患者に投与すること、(i i) コルチコステロイドを前記患者に再投与することであって、前記患者が、前記ウイルスベクターの投与時にコルチコステロイドで以前に治療されたことがある、前記再投与すること、または(i i i) 前記患者に提供されているコルチコステロイドの投与量及び/または頻度を増加させることと、を含む、前記方法。

10

【請求項 27】

ポンペ病を有すると診断されたヒト患者における G A A 発現を増加させる方法であって

(a) G A A をコードする導入遺伝子を含むウイルスベクターを 1×10^{13} v g / k g ～ 3×10^{14} v g / k g の量で前記患者に投与することと、

(b) 前記患者が、トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその 1 つ以上の症状を示していることを決定することと、

(c) (i) コルチコステロイドを前記患者に投与すること、(i i) コルチコステロイドを前記患者に再投与することであって、前記患者が、前記ウイルスベクターの投与時にコルチコステロイドで以前に治療されたことがある、前記再投与すること、または(i i i) 前記患者に提供されているコルチコステロイドの投与量及び/または頻度を増加させることと、を含む、前記方法。

20

30

【請求項 28】

前記ウイルスベクターが、 1×10^{13} v g / k g ～ 6×10^{13} v g / k g 、 1×10^{13} v g / k g ～ 5×10^{13} v g / k g 、 1×10^{13} v g / k g ～ 4×10^{13} v g / k g 、 1×10^{13} v g / k g ～ 3×10^{13} v g / k g 、 2×10^{13} v g / k g ～ 6×10^{13} v g / k g 、 2×10^{13} v g / k g ～ 5×10^{13} v g / k g 、または 2×10^{13} v g / k g ～ 4×10^{13} v g / k g の量で前記患者に投与される、請求項 19 ～ 26 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 29】

前記ウイルスベクターが、 3×10^{13} v g / k g ～ 6×10^{13} の量で前記患者に投与される、請求項 20 ～ 28 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

【請求項 30】

前記患者が、前記ウイルスベクターの投与時点で 1 歳以上である、請求項 20 ～ 29 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 31】

前記患者が、前記ウイルスベクターの投与時点で 18 歳以上である、請求項 30 に記載の方法。

【請求項 32】

前記患者が、前記ウイルスベクターの投与時点で 1 歳～ 40 歳である、請求項 20 ～ 31 のいずれか 1 項に記載の方法。

50

【請求項 33】

ポンペ病を有し、 $1 \times 10^{13} \text{ v g / k g} \sim 3 \times 10^{14} \text{ v g / k g}$ の量で、GAAをコードする導入遺伝子を含むウイルスベクターの投与を以前に受けたことがあるヒト患者において、トランスアミナーゼ血症または高ビリルビン血症を治療または予防する方法であって、コルチコステロイドを前記患者に投与することを含む、前記方法。

【請求項 34】

前記ウイルスベクターが、 $1 \times 10^{13} \text{ v g / k g} \sim 3 \times 10^{14} \text{ v g / k g}$ の量で前記患者に投与され、任意選択で、前記ウイルスベクターが、 $2 \times 10^{13} \text{ v g / k g} \sim 7 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $2 \times 10^{13} \text{ v g / k g} \sim 4 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、または $5 \times 10^{13} \text{ v g / k g} \sim 7 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ の量で前記患者に投与される、請求項 33 に記載の方法。

10

【請求項 35】

前記ウイルスベクターが、 $3 \times 10^{13} \text{ v g / k g} \sim 6 \times 10^{13}$ の量で前記患者に投与される、請求項 33 または 34 に記載の方法。

【請求項 36】

前記患者が、前記ウイルスベクターの投与時点で1歳以上である、請求項 33 ~ 35 のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 37】

前記患者が、前記ウイルスベクターの投与時点で18歳以上である、請求項 36 に記載の方法。

20

【請求項 38】

前記患者が、前記ウイルスベクターの投与時点で1歳~40歳である、請求項 33 ~ 36 のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 39】

前記ウイルスベクターが、前記量を含む単回用量で前記患者に投与される、請求項 1 ~ 38 のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 40】

前記ウイルスベクターが、合計で前記量を含む2回以上の用量で前記患者に投与される、請求項 1 ~ 38 のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 41】

前記ウイルスベクターが、前記量をそれぞれ個別に含む2回以上の用量で前記患者に投与される、請求項 1 ~ 38 のいずれか1項に記載の方法。

30

【請求項 42】

前記2回以上の用量が、互いに、1年以上離れている、請求項 40 または 41 に記載の方法。

【請求項 43】

前記2回以上の用量が、互いに、12ヶ月以内に前記患者に投与される、請求項 40 または 41 に記載の方法。

【請求項 44】

前記ウイルスベクターが、アデノ随伴ウイルス(AAV)、アデノウイルス、レンチウイルス、レトロウイルス、ポックスウイルス、パキユロウイルス、単純ヘルペスウイルス、ワクシニアウイルス、及び合成ウイルスからなる群から選択される、請求項 1 ~ 43 のいずれか1項に記載の方法。

40

【請求項 45】

前記ウイルスベクターが、AAVである、請求項 44 に記載の方法。

【請求項 46】

前記AAVが、AAV1、AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAVrh10、またはAAVrh74の血清型である、請求項 45 に記載の方法。

【請求項 47】

50

前記ウイルスベクターが、シュードタイプ化 A A V である、請求項 4 6 に記載の方法。

【請求項 4 8】

前記シュードタイプ化 A A V が、A A V 2 / 8 である、請求項 4 7 に記載の方法。

【請求項 4 9】

前記シュードタイプ化 A A V が、A A V 2 / 9 である、請求項 4 8 に記載の方法。

【請求項 5 0】

前記 G A A をコードする導入遺伝子が、筋細胞及び / またはニューロン細胞で前記導入遺伝子の発現を誘導するプロモーターに作動可能に連結される、請求項 1 ~ 4 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5 1】

前記プロモーターが、筋 M C K プロモーター、M C K プロモーター、ニワトリベータアクトチンプロモーター、C M V プロモーター、ミオシン軽鎖 - 2 プロモーター、アルファアクトチンプロモーター、トロポニン 1 プロモーター、 $N a^{+} / C a^{2+}$ 交換体プロモーター、ジストロフィンプロモーター、アルファ 7 インテグリンプロモーター、脳性ナトリウム利尿ペプチドプロモーター、アルファ B - クリスタリン / 熱ショック低タンパク質プロモーター、アルファミオシン重鎖プロモーター、または心房性ナトリウム利尿因子プロモーターである、請求項 5 0 に記載の方法。

【請求項 5 2】

前記 G A A が、筋細胞及び / またはニューロン細胞で前記導入遺伝子の発現を誘導するエンハンサーに作動可能に連結される、請求項 1 ~ 5 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5 3】

前記エンハンサーが、C M V エンハンサー、M E F 2 エンハンサー、または M y o D エンハンサーである、請求項 5 2 に記載の方法。

【請求項 5 4】

前記ウイルスベクターが、前記患者への投与に対して、静脈内、髄腔内、大槽内、脳室内、または筋肉内投与によって前記患者に投与される、請求項 1 ~ 5 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5 5】

前記コルチコステロイドが、プレドニゾロンである、請求項 1 ~ 5 4 に記載の方法。

【請求項 5 6】

前記コルチコステロイドが、単回用量で前記患者に投与される、請求項 5 5 に記載の方法。

【請求項 5 7】

前記コルチコステロイドが、複数回用量で前記患者に投与される、請求項 5 5 または 5 6 に記載の方法。

【請求項 5 8】

前記コルチコステロイドが、 $0.1 \text{ mg} / \text{kg} / \text{用量} \sim 2 \text{ mg} / \text{kg} / \text{用量}$ の量で前記患者に投与される、請求項 5 6 または 5 7 に記載の方法。

【請求項 5 9】

前記コルチコステロイドが、 $0.5 \text{ mg} / \text{kg} / \text{用量}$ の量で前記患者に投与され、任意選択により、前記コルチコステロイドは、 $1 \text{ mg} / \text{kg} / \text{用量}$ または $2 \text{ mg} / \text{kg} / \text{用量}$ の量で前記患者に投与される、請求項 5 8 に記載の方法。

【請求項 6 0】

前記コルチコステロイドが、 $1 \text{ mg} \sim 120 \text{ mg}$ の量で前記患者に投与される、請求項 5 6 または 5 7 に記載の方法。

【請求項 6 1】

前記コルチコステロイドが、 30 mg の量で前記患者に投与される、請求項 6 0 に記載の方法。

【請求項 6 2】

前記コルチコステロイドが、 60 mg の量で前記患者に投与される、請求項 6 0 に記載

10

20

30

40

50

の方法。

【請求項 6 3】

前記コルチコステロイドが、120mgの量で前記患者に投与される、請求項60に記載の方法。

【請求項 6 4】

前記コルチコステロイドが、1日、1週間、または1ヶ月あたり1回以上の用量で、前記患者に投与される、請求項59～63のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 6 5】

前記コルチコステロイドが、1日あたり1回以上の用量で前記患者に投与され、任意選択により、前記コルチコステロイドは、1日1回の用量、1日2回の用量、1日3回の用量、1日4回の用量、または1日5回の用量で前記患者に投与される、請求項64に記載の方法。

10

【請求項 6 6】

前記コルチコステロイドが、1日あたり1回の用量で前記患者に投与される、請求項65に記載の方法。

【請求項 6 7】

前記コルチコステロイドが、1mg/日～120mg/日の量で前記患者に投与される、請求項55～66のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 6 8】

前記コルチコステロイドが、30mg/日の量で前記患者に投与される、請求項55～67のいずれか1項に記載の方法。

20

【請求項 6 9】

前記コルチコステロイドが、60mg/日の量で前記患者に投与される、請求項55～67のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 7 0】

前記コルチコステロイドが、120mg/日の量で前記患者に投与される、請求項55～67のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 7 1】

前記コルチコステロイドが、5mgの前記コルチコステロイドを含む単位剤形により、前記患者に投与される、請求項55～70のいずれか1項に記載の方法。

30

【請求項 7 2】

前記コルチコステロイドが、10mgの前記コルチコステロイドを含む単位剤形により、前記患者に投与される、請求項55～70のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 7 3】

前記コルチコステロイドが、15mgの前記コルチコステロイドを含む単位剤形により、前記患者に投与される、請求項55～70のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 7 4】

前記コルチコステロイドが、30mgの前記コルチコステロイドを含む単位剤形により、前記患者に投与される、請求項55～70のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 7 5】

前記コルチコステロイドが、経口投与により、前記患者に投与される、請求項55～74のいずれか1項に記載の方法。

40

【請求項 7 6】

前記患者が、トランスアミナーゼ血症または高ビリルビン血症の病歴を有していない、請求項1～75のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 7 7】

前記患者が、いかなる基礎肝疾患の病歴も有していない、請求項76に記載の方法。

【請求項 7 8】

前記患者が、前記ウイルスベクターの投与時点で1歳～40歳である、請求項1～77のいずれか1項に記載の方法。

50

【請求項 79】

前記患者が、摂食困難、発育不良、筋緊張低下、進行性衰弱、呼吸窮迫、舌の重度の肥大、及び心筋の肥厚から選択される症状を示す、請求項 1 ~ 78 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 80】

前記患者が、GAA 酵素補充療法を受けている、請求項 1 ~ 79 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 81】

前記ウイルスベクターを前記患者に投与すると、前記患者は、同じ性別及び同様のボディマス指数を有する、ポンペ病を有さないヒトの内因性 GAA 活性の 50% ~ 200% の内因性 GAA 活性を示す、請求項 1 ~ 80 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

【請求項 82】

前記ウイルスベクターを前記患者に投与すると、前記患者が、骨格筋、心筋、及び/またはニューロン組織におけるグリコーゲンの減少を示す、請求項 1 ~ 81 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 83】

前記患者は、肝機能検査において、参照レベルに対して、1 つ以上のトランスアミナーゼの増加を示すという所見によって、トランスアミナーゼ血症またはその 1 つ以上の症状を示していると決定される、請求項 17 ~ 82 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 84】

前記 1 つ以上のトランスアミナーゼが、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及び/またはアラニンアミノトランスフェラーゼのレベルを含む、請求項 83 に記載の方法。

20

【請求項 85】

前記患者が、肝機能検査において、アラニントランスアミナーゼレベルが 50 U/L より大きいことを示すという所見によって、トランスアミナーゼ血症またはその 1 つ以上の症状を示していると決定される、請求項 17 ~ 84 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 86】

前記患者が、肝機能検査において、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼレベルが 50 U/L より大きいことを示すという所見によって、トランスアミナーゼ血症またはその 1 つ以上の症状を示していると決定される、請求項 17 ~ 85 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 87】

GAA をコードする導入遺伝子を含むウイルスベクター及び添付文書を含むキットであって、前記添付文書は、前記キットの使用者に対して、請求項 1 ~ 86 のいずれか 1 項に記載の方法に従って、ポンペ病を有する患者に前記ウイルスベクターを投与するための指示を与えるものである、前記キット。

【請求項 88】

コルチコステロイド及び添付文書を含むキットであって、前記添付文書は、前記キットの使用者に対して、請求項 1 ~ 86 のいずれか 1 項に記載の方法に従って、トランスアミナーゼ血症または高ビリルビン血症を治療または予防するために前記コルチコステロイドを患者に投与するための指示を与えるものである、前記キット。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

配列表

本出願は、配列表とともに電子形式で出願されている。配列表は、2023年2月2日に作成された「51037-066WO3__Sequence__Listing__2__2__23.xml」という名称のファイルとして提供され、サイズは4.1バイトである。この配列表の電子形式の情報は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0002】

50

本開示は、遺伝子療法の分野に関し、遺伝性障害を改善するための組成物及び方法を提供する。

【背景技術】

【0003】

ポンペ病は、リソソームグリコゲンのプロセッシングを担う酵素をコードする酸性アルファ-グルコシダーゼ (G A A) 遺伝子の変異によって引き起こされるリソソーム蓄積障害である。ポンペ病を有する患者は、細胞内のグリコゲンの集積、心筋、呼吸器筋、及び骨格筋の機能の欠陥、ならびに中枢神経系の病状など、様々な組織において臨床表現型を示す。これらの欠陥の一部は、組み換えヒト G A A (r h G A A) を使用した酵素補充療法 (E R T) によって大幅に改善される。臨床効力は、h G A A E R T の免疫原性と、一部の罹患組織への r h G A A の取り込みがないことによって制限されている。近年では、ポンペ病の治療のために、G A A の送達に関する遺伝子療法アプローチが開発されている。しかしながら、当該技術分野において、ポンペ病を有する患者に遺伝子療法を行う改善された方法が必要とされている。

10

【発明の概要】

【0004】

本開示は、グリコゲン貯蔵障害、例えば、本明細書ではポンペ病とも呼ばれる I I 型グリコゲン貯蔵障害を治療するために使用できる組成物及び方法を提供する。本開示の組成物及び方法を使用して、ポンペ病を有する患者 (例えば、ヒト患者などの哺乳動物患者) に、アデノ随伴ウイルス (A A V) ベクターなど、酸性アルファ-グルコシダーゼ (G A A) をコードする導入遺伝子を含むウイルスベクターを投与してもよい。A A V ベクターは、例えば、シュードタイプ化 A A V ベクター、例えば、A A V 8 (A A V 2 / 8) または A A V 9 (A A V 2 / 9) 由来のカプシドタンパク質内にパッケージ化された A A V 2 末端逆位反復配列を含有する A A V ベクターであってもよい。導入遺伝子は、例えば、筋細胞及び/またはニューロン細胞で遺伝子発現を誘導するプロモーターなどの転写調節エレメントに作動可能に連結され得る。本開示の組成物及び方法と組み合わせて使用され得る例示的なプロモーターは、とりわけ、筋クレアチンキナーゼ (M C K) プロモーター及びサイトメガロウイルス (C M V) プロモーターである。A A V ベクターは、対象の体重 1 k g あたり 1×10^{13} ベクターゲノム (v g) ~ 3×10^{14} v g / k g の量など (例えば、 3×10^{13} v g / k g ~ 2×10^{14} v g / k g 、 4×10^{13} v g / k g ~ 1×10^{14} v g / k g 、 4×10^{13} v g / k g 、 5×10^{13} v g / k g 、 6×10^{13} v g / k g 、 7×10^{13} v g / k g 、 8×10^{13} v g / k g 、 9×10^{13} v g / k g 、 または 1×10^{14} v g / k g の量)、治療上有効な量で患者に投与され得る。

20

30

【0005】

一態様において、本開示は、ポンペ病を治療することを、それを必要とするヒト患者において行う方法であって、患者に、(i) 治療上有効な量の G A A をコードする導入遺伝子を含むウイルスベクター及び (i i) 抗トランスアミナイティス剤を投与することを含む、方法を提供する。

【0006】

別の態様において、本開示は、ポンペ病を有すると診断されたヒト患者における筋組織及び/またはニューロン組織中のグリコゲン蓄積を減少させる方法であって、患者に、(i) 治療上有効な量の G A A をコードする導入遺伝子を含むウイルスベクター及び (i i) 抗トランスアミナイティス剤を投与することを含む、方法を提供する。

40

【0007】

別の態様において、本開示は、ポンペ病 (例えば、L O P D) を有すると診断されたヒト患者における肺機能を改善する方法であって、患者に、(i) 治療上有効な量の G A A をコードする導入遺伝子を含むウイルスベクター及び (i i) 抗トランスアミナイティス剤を投与することを含む、方法を提供する。

【0008】

50

別の態様において、本開示は、ポンペ病（例えば、LOPD）を有すると診断されたヒト患者におけるGAA発現を増加させる方法であって、患者に、（i）治療上有効な量のGAAをコードする導入遺伝子を含むウイルスベクター及び（ii）抗トランスアミナイティス剤を投与することを含む、方法を提供する。

【0009】

前述の態様のいくつかの実施形態において、抗トランスアミナイティス剤は、ウイルスベクターの患者への投与から48週間（例えば、ウイルスベクターの患者への投与の36週間、24週間、12週間、10週間、8週間、6週間、または4週間）以内に開始される1回以上の用量で患者に投与される。前述の態様のいくつかの実施形態において、抗トランスアミナイティス剤は、ウイルスベクターの患者への投与から12週間（例えば、ウイルスベクターの患者への投与の10週間、8週間、6週間、または4週間）以内に開始される1回以上の用量で患者に投与される。

10

【0010】

別の態様において、本開示は、ポンペ病を治療することを、それを必要とし、抗トランスアミナイティス剤の投与を以前に受けたことがあるヒト患者において行う方法であって、治療上有効な量のGAAをコードする導入遺伝子を含むウイルスベクターを患者に投与することを含む、方法を記載する。

【0011】

別の態様において、本開示は、ポンペ病を有すると診断され、抗トランスアミナイティス剤の投与を以前に受けたことがあるヒト患者における筋組織及び/またはニューロン組織中のグリコーゲン蓄積を減少させる方法であって、治療上有効な量のGAAをコードする導入遺伝子を含むウイルスベクターを患者に投与することを含む、方法を提供する。

20

【0012】

別の態様において、本開示は、ポンペ病を有すると診断され、抗トランスアミナイティス剤の投与を以前に受けたことがあるヒト患者における肺機能を改善する方法であって、治療上有効な量のGAAをコードする導入遺伝子を含むウイルスベクターを患者に投与することを含む、方法を提供する。

【0013】

別の態様において、本開示は、ポンペ病を有すると診断され、抗トランスアミナイティス剤の投与を以前に受けたことがあるヒト患者におけるGAA発現を増加させる方法であって、治療上有効な量のGAAをコードする導入遺伝子を含むウイルスベクターを患者に投与することを含む、方法を提供する。

30

【0014】

別の態様においては、本開示は、ポンペ病を治療することを、それを必要とするヒト患者において行う方法であって、（a）GAAをコードする導入遺伝子を含むウイルスベクターを患者に投与することと、（b）トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその1つ以上の症状の発生について患者をモニタリングすることと、患者が、トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその1つ以上の症状を示している場合、（c）（i）抗トランスアミナイティス剤を患者に投与すること、（ii）抗トランスアミナイティス剤を患者に再投与することであって、患者は、ウイルスベクターの投与時に、抗トランスアミナイティス剤で以前に治療されたことがある、再投与すること、または（iii）患者に提供される抗トランスアミナイティス剤の投与量及び/または頻度を増加させることと、を含む、方法を提供する。

40

【0015】

別の態様においては、本開示は、ポンペ病（例えば、LOPD）を有すると診断されたヒト患者における筋組織及び/またはニューロン組織中のグリコーゲン蓄積を減少させる方法であって、（a）GAAをコードする導入遺伝子を含むウイルスベクターを患者に投与することと、（b）トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその1つ以上の症状の発生について患者をモニタリングすることと、患者が、トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその1つ以上の症状を示している場合、（c）（i）抗トラ

50

ンスアミナイティス剤を患者に投与すること、(i i) 抗トランスアミナイティス剤を患者に再投与することであって、患者は、ウイルスベクターの投与時に、抗トランスアミナイティス剤で以前に治療されたことがある、再投与すること、または(i i i) 患者に提供される抗トランスアミナイティス剤の投与量及び/または頻度を増加させることと、を含む、方法を提供する。

【 0 0 1 6 】

別の態様においては、本開示は、ポンペ病（例えば、L O P D）を有すると診断されたヒト患者における肺機能を改善する方法であって、(a) G A A をコードする導入遺伝子を含むウイルスベクターを患者に投与することと、(b) トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその1つ以上の症状の発生について患者をモニタリングすることと、患者が、トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその1つ以上の症状を示している場合、(c) (i) 抗トランスアミナイティス剤を患者に投与すること、(i i) 抗トランスアミナイティス剤を患者に再投与することであって、患者は、ウイルスベクターの投与時に、抗トランスアミナイティス剤で以前に治療されたことがある、再投与すること、または(i i i) 患者に提供される抗トランスアミナイティス剤の投与量及び/または頻度を増加させることと、を含む、方法を提供する。

10

【 0 0 1 7 】

別の態様においては、本開示は、ポンペ病（例えば、L O P D）を有すると診断されたヒト患者におけるG A A 発現を増加させる方法であって、(a) G A A をコードする導入遺伝子を含むウイルスベクターを患者に投与することと、(b) トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその1つ以上の症状の発生について患者をモニタリングすることと、患者が、トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその1つ以上の症状を示している場合、(c) (i) 抗トランスアミナイティス剤を患者に投与すること、(i i) 抗トランスアミナイティス剤を患者に再投与することであって、患者は、ウイルスベクターの投与時に、抗トランスアミナイティス剤で以前に治療されたことがある、再投与すること、または(i i i) 患者に提供される抗トランスアミナイティス剤の投与量及び/または頻度を増加させることと、を含む、方法を提供する。

20

【 0 0 1 8 】

別の態様においては、本開示は、ポンペ病を治療することを、それを必要とするヒト患者において行う方法であって、(a) G A A をコードする導入遺伝子を含むウイルスベクターを患者に投与することと、(b) 患者が、トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその1つ以上の症状を示していることを決定することと、(c) (i) 抗トランスアミナイティス剤を患者に投与すること、(i i) 抗トランスアミナイティス剤を患者に再投与することであって、患者は、ウイルスベクターの投与時に、抗トランスアミナイティス剤で以前に治療されたことがある、再投与すること、または(i i i) 患者に提供される抗トランスアミナイティス剤の投与量及び/または頻度を増加させることと、を含む、方法を提供する。

30

【 0 0 1 9 】

別の態様においては、本開示は、ポンペ病（例えば、L O P D）を有すると診断されたヒト患者における筋組織及び/またはニューロン組織中のグリコーゲン蓄積を減少させる方法であって、(a) G A A をコードする導入遺伝子を含むウイルスベクターを患者に投与することと、(b) 患者が、トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその1つ以上の症状を示していることを決定することと、(c) (i) 抗トランスアミナイティス剤を患者に投与すること、(i i) 抗トランスアミナイティス剤を患者に再投与することであって、患者は、ウイルスベクターの投与時に、抗トランスアミナイティス剤で以前に治療されたことがある、再投与すること、または(i i i) 患者に提供される抗トランスアミナイティス剤の投与量及び/または頻度を増加させることと、を含む、方法を提供する。

40

【 0 0 2 0 】

別の態様においては、本開示は、ポンペ病（例えば、L O P D）を有すると診断された

50

ヒト患者における肺機能を改善する方法であって、(a) GAAをコードする導入遺伝子を含むウイルスベクターを患者に投与することと、(b) 患者が、トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその1つ以上の症状を示していることを決定することと、(c) (i) 抗トランスアミナイティス剤を患者に投与すること、(ii) 抗トランスアミナイティス剤を患者に再投与することであって、患者は、ウイルスベクターの投与時に、抗トランスアミナイティス剤で以前に治療されたことがある、再投与すること、または(iii) 患者に提供される抗トランスアミナイティス剤の投与量及び/または頻度を増加させることと、を含む、方法を提供する。

【0021】

別の態様においては、本開示は、ポンペ病(例えば、LOPD)を有すると診断されたヒト患者におけるGAA発現を増加させる方法であって、(a) GAAをコードする導入遺伝子を含むウイルスベクターを患者に投与することと、(b) 患者が、トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその1つ以上の症状を示していることを決定することと、(c) (i) 抗トランスアミナイティス剤を患者に投与すること、(ii) 抗トランスアミナイティス剤を患者に再投与することであって、患者は、ウイルスベクターの投与時に、抗トランスアミナイティス剤で以前に治療されたことがある、再投与すること、または(iii) 患者に提供される抗トランスアミナイティス剤の投与量及び/または頻度を増加させることと、を含む、方法を提供する。

【0022】

別の態様において、本開示は、ポンペ病を治療することを、1歳以上(例えば、2歳以上、3歳以上、4歳以上、5歳以上、6歳以上、7歳以上、8歳以上、9歳以上、10歳以上、15歳以上、20歳以上、30歳以上、または40ヶ月以上)であるそれを必要とするヒト患者において行う方法であって、(a) 治療上有効な量のGAAをコードする導入遺伝子を含むウイルスベクターを患者に投与することと、(b) トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその1つ以上の症状の発生について患者をモニタリングすることと、患者が、トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその1つ以上の症状を示している場合、(c) (i) 抗トランスアミナイティス剤を患者に投与すること、(ii) 抗トランスアミナイティス剤を患者に再投与することであって、患者は、ウイルスベクターの投与時に、抗トランスアミナイティス剤で以前に治療されたことがある、再投与すること、または(iii) 患者に提供される抗トランスアミナイティス剤の投与量及び/または頻度を増加させることと、を含む、方法を提供する。

【0023】

別の態様においては、本開示は、ポンペ病(例えば、LOPD)を有すると診断されたヒト患者における筋組織及び/またはニューロン組織中のグリコーゲン蓄積を減少させる方法であって、(a) 治療上有効な量のGAAをコードする導入遺伝子を含むウイルスベクターを患者に投与することと、(b) トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその1つ以上の症状の発生について患者をモニタリングすることと、患者が、トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその1つ以上の症状を示している場合、(c) (i) 抗トランスアミナイティス剤を患者に投与すること、(ii) 抗トランスアミナイティス剤を患者に再投与することであって、患者は、ウイルスベクターの投与時に、抗トランスアミナイティス剤で以前に治療されたことがある、再投与すること、または(iii) 患者に提供される抗トランスアミナイティス剤の投与量及び/または頻度を増加させることと、を含む、方法を提供する。

【0024】

別の態様においては、本開示は、ポンペ病(例えば、LOPD)を有すると診断されたヒト患者における肺機能を改善する方法であって、(a) 治療上有効な量のGAAをコードする導入遺伝子を含むウイルスベクターを患者に投与することと、(b) トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその1つ以上の症状の発生について患者をモニタリングすることと、患者が、トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその1つ以上の症状を示している場合、(c) (i) 抗トランスアミナイティス剤を患者に投与

10

20

30

40

50

すること、(i i) 抗トランスアミナイティス剤を患者に再投与することであって、患者は、ウイルスベクターの投与時に、抗トランスアミナイティス剤で以前に治療されたことがある、再投与すること、または(i i i) 患者に提供される抗トランスアミナイティス剤の投与量及び/または頻度を増加させることと、を含む、方法を提供する。

【 0 0 2 5 】

別の態様においては、本開示は、ポンペ病（例えば、L O P D）を有すると診断されたヒト患者におけるG A A発現を増加させる方法であって、(a) 治療上有効な量のG A Aをコードする導入遺伝子を含むウイルスベクターを患者に投与することと、(b) トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその1つ以上の症状の発生について患者をモニタリングすることと、患者が、トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその1つ以上の症状を示している場合、(c) (i) 抗トランスアミナイティス剤を患者に投与すること、(i i) 抗トランスアミナイティス剤を患者に再投与することであって、患者は、ウイルスベクターの投与時に、抗トランスアミナイティス剤で以前に治療されたことがある、再投与すること、または(i i i) 患者に提供される抗トランスアミナイティス剤の投与量及び/または頻度を増加させることと、を含む、方法を提供する。

10

【 0 0 2 6 】

別の態様において、本開示は、ポンペ病を治療することを、1歳以上（例えば、2歳以上、3歳以上、4歳以上、5歳以上、6歳以上、7歳以上、8歳以上、9歳以上、10歳以上、15歳以上、20歳以上、30歳以上、または40ヶ月以上）であるそれを必要とするヒト患者において行う方法であって、(a) 治療上有効な量のG A Aをコードする導入遺伝子を含むウイルスベクターを患者に投与することと、(b) 患者が、トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその1つ以上の症状を示していることを決定することと、(c) (i) 抗トランスアミナイティス剤を患者に投与すること、(i i) 抗トランスアミナイティス剤を患者に再投与することであって、患者は、ウイルスベクターの投与時に、抗トランスアミナイティス剤で以前に治療されたことがある、再投与すること、または(i i i) 患者に提供される抗トランスアミナイティス剤の投与量及び/または頻度を増加させることと、を含む、方法を提供する。

20

【 0 0 2 7 】

別の態様において、本開示は、1歳以上（例えば、2歳以上、3歳以上、4歳以上、5歳以上、6歳以上、7歳以上、8歳以上、9歳以上、10歳以上、15歳以上、20歳以上、30歳以上、または40ヶ月以上）である、ポンペ病を有すると診断されたヒト患者における筋組織及び/またはニューロン組織中のグリコーゲン蓄積を減少させる方法であって、(a) 治療上有効な量のG A Aをコードする導入遺伝子を含むウイルスベクターを患者に投与することと、(b) 患者が、トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその1つ以上の症状を示していることを決定することと、(c) (i) 抗トランスアミナイティス剤を患者に投与すること、(i i) 抗トランスアミナイティス剤を患者に再投与することであって、患者は、ウイルスベクターの投与時に、抗トランスアミナイティス剤で以前に治療されたことがある、再投与すること、または(i i i) 患者に提供される抗トランスアミナイティス剤の投与量及び/または頻度を増加させることと、を含む、方法を提供する。

30

40

【 0 0 2 8 】

別の態様において、本開示は、1歳以上（例えば、2歳以上、3歳以上、4歳以上、5歳以上、6歳以上、7歳以上、8歳以上、9歳以上、10歳以上、15歳以上、20歳以上、30歳以上、または40ヶ月以上）である、ポンペ病を有すると診断されたヒト患者における肺機能を改善する方法であって、(a) 治療上有効な量のG A Aをコードする導入遺伝子を含むウイルスベクターを患者に投与することと、(b) 患者が、トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその1つ以上の症状を示していることを決定することと、(c) (i) 抗トランスアミナイティス剤を患者に投与すること、(i i) 抗トランスアミナイティス剤を患者に再投与することであって、患者は、ウイルスベクターの投与時に、抗トランスアミナイティス剤で以前に治療されたことがある、再投与すること

50

、または (i i i) 患者に提供される抗トランスアミナイティス剤の投与量及び / または頻度を増加させることと、を含む、方法を提供する。

【 0 0 2 9 】

別の態様において、本開示は、1歳以上（例えば、2歳以上、3歳以上、4歳以上、5歳以上、6歳以上、7歳以上、8歳以上、9歳以上、10歳以上、15歳以上、20歳以上、30歳以上、または40ヶ月以上）である、ポンペ病を有すると診断されたヒト患者におけるGAA発現を増加させる方法であって、(a) 治療上有効な量のGAAをコードする導入遺伝子を含むウイルスベクターを患者に投与することと、(b) 患者が、トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその1つ以上の症状を示していることを決定することと、(c) (i) 抗トランスアミナイティス剤を患者に投与すること、(i i) 抗トランスアミナイティス剤を患者に再投与することであって、患者は、ウイルスベクターの投与時に、抗トランスアミナイティス剤で以前に治療されたことがある、再投与すること、または (i i i) 患者に提供される抗トランスアミナイティス剤の投与量及び / または頻度を増加させることと、を含む、方法を提供する。

10

【 0 0 3 0 】

別の態様において、本開示は、ポンペ病を有し、 $1 \times 10^{13} \text{ v g / k g} \sim 3 \times 10^{14} \text{ v g / k g}$ （例えば、 $1 \times 10^{13} \text{ v g / k g} \sim 6 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $1 \times 10^{13} \text{ v g / k g} \sim 5 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $1 \times 10^{13} \text{ v g / k g} \sim 4 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $1 \times 10^{13} \text{ v g / k g} \sim 3 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $2 \times 10^{13} \text{ v g / k g} \sim 6 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $2 \times 10^{13} \text{ v g / k g} \sim 5 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、または $2 \times 10^{13} \text{ v g / k g} \sim 4 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ ）の量で、GAAをコードする導入遺伝子を含むウイルスベクターの投与を以前に受けたことがあるヒト患者におけるトランスアミナーゼ血症または高ビリルビン血症を治療または予防する方法であって、抗トランスアミナイティス剤を患者に投与することを含む、方法を提供する。

20

【 0 0 3 1 】

別の態様において、本開示は、ポンペ病（例えば、LOPD）を有し、GAAをコードする導入遺伝子を含むウイルスベクターの投与を以前に受けたことがあり、ウイルスベクターの投与時に、1歳以上（例えば、2歳以上、3歳以上、4歳以上、5歳以上、6歳以上、7歳以上、8歳以上、9歳以上、10歳以上、15歳以上、20歳以上、30歳以上、または40ヶ月以上）であったヒト患者において、トランスアミナーゼ血症または高ビリルビン血症を治療または予防する方法であって、抗トランスアミナイティス剤を患者に投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態において、患者は、ウイルスベクターの投与時に、18歳以上（例えば、19歳以上、20歳以上、25歳以上、30歳以上、40歳以上、または50歳以上）である。

30

【 0 0 3 2 】

前述の態様のいくつかの実施形態において、患者は、ウイルスベクターの投与時に、1歳以上（例えば、2歳以上、3歳以上、4歳以上、5歳以上、6歳以上、7歳以上、8歳以上、9歳以上、10歳以上、15歳以上、20歳以上、30歳以上、または40ヶ月以上）であるかそれらの年齢であった。いくつかの実施形態において、患者は、ウイルスベクターの投与時に、18歳以上（例えば、19歳以上、20歳以上、25歳以上、30歳以上、40歳以上、または50歳以上）であるかまたはそれらの年齢であった。

40

【 0 0 3 3 】

前述の態様のいずれかのいくつかの実施形態において、患者は、ウイルスベクターの投与時に、1歳～40歳（例えば、1歳～35歳、2歳～30歳、3歳～25歳、4歳～20歳、または18歳）であるかまたはそれらの年齢であった。

【 0 0 3 4 】

前述の態様のいずれかのいくつかの実施形態において、ウイルスベクターは、 $1 \times 10^{13} \text{ v g / k g} \sim 3 \times 10^{14} \text{ v g / k g}$ （例えば、 $1 \times 10^{13} \text{ v g / k g} \sim 6 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $1 \times 10^{13} \text{ v g / k g} \sim 5 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $1 \times 10^{13} \text{ v g / k g} \sim 4 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $1 \times 10^{13} \text{ v g / k g} \sim 3 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、2

50

1×10^{13} v g / k g ~ 6×10^{13} v g / k g、 2×10^{13} v g / k g ~ 5×10^{13} v g / k g、または 2×10^{13} v g / k g ~ 4×10^{13} v g / k g) の量で患者に投与されるかまたは投与された。いくつかの実施形態において、ウイルスベクターは、 3×10^{13} v g / k g ~ 6×10^{13} (例えば、 4×10^{13} v g / k g ~ 5×10^{13} v g / k g) の量で患者に投与されるかまたは投与された。

【0035】

前述の態様のいくつかの実施形態において、ウイルスベクターは、当該量を含む単回用量で、患者に投与されるかまたは投与された。

【0036】

前述の態様のいくつかの実施形態において、ウイルスベクターは、合計で当該量を含む2回以上の用量で、患者に投与されるかまたは投与された。いくつかの実施形態において、ウイルスベクターは、当該量をそれぞれ個別に含む2回以上の用量で患者に投与されるかまたは投与された。いくつかの実施形態において、2回以上投与が、互いに、1年以上の間隔で行われる。いくつかの実施形態において、2回以上の投与が、互いに、12ヶ月以内に患者に行われる。

10

【0037】

前述の態様のいずれかのいくつかの実施形態において、ウイルスベクターは、AAV、アデノウイルス、レンチウイルス、レトロウイルス、ポックスウイルス、バキュロウイルス、単純ヘルペスウイルス、ワクシニアウイルス、及び合成ウイルスからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、ウイルスベクターは、AAVである。いくつかの実施形態において、AAVは、AAV1、AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAVrh10、またはAAVrh74の血清型である。いくつかの実施形態において、ウイルスベクターは、シュードタイプ化AAVである。いくつかの実施形態において、シュードタイプ化AAVは、AAV2/8である。いくつかの実施形態において、シュードタイプ化AAVは、AAV2/9である。

20

【0038】

前述の態様のいずれかのいくつかの実施形態において、GAAをコードする導入遺伝子は、筋細胞及び/またはニューロン細胞で導入遺伝子の発現を誘導するプロモーターに作動可能に連結される。いくつかの実施形態において、プロモーターは、筋MCKプロモーター、MCKプロモーター、ニワトリベータアクチンプロモーター、CMVプロモーター、ミオシン軽鎖-2プロモーター、アルファアクチンプロモーター、トロポニン1プロモーター、 Na^+ / Ca^{2+} 交換体プロモーター、ジストロフィンプロモーター、アルファ7インテグリンプロモーター、脳性ナトリウム利尿ペプチドプロモーター、アルファB-クリスタリン/熱ショック低タンパク質プロモーター、アルファミオシン重鎖プロモーター、または心房性ナトリウム利尿因子プロモーターである。

30

【0039】

前述の態様のいずれかのいくつかの実施形態において、GAAは、筋細胞及び/またはニューロン細胞で導入遺伝子の発現を誘導するエンハンサーに作動可能に連結される。いくつかの実施形態において、エンハンサーは、CMVエンハンサー、MEF2エンハンサー、またはMyoDエンハンサーである。

40

【0040】

前述の態様のいずれかのいくつかの実施形態において、ウイルスベクターは、患者への投与に対して、静脈内、髄腔内、槽内、脳室内、または筋肉内投与によって患者に投与されるかまたは投与された。

【0041】

前述の態様のいずれかのいくつかの実施形態において、抗トランスアミナイティス剤は、コルチコステロイド、ファルネソイドX受容体(FXR)リガンド、線維芽細胞増殖因子19(FGF-19)模倣物質、Take2-TGFR5アゴニスト、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体(PPAR)アゴニスト、PPAR-アルファアゴニスト、PPAR-デルタアゴニスト、PPAR-アルファとPPAR-デ

50

ルタのデュアルアゴニスト、管腔側ナトリウム依存性コルチコステロイド輸送体（ASBT）阻害剤、免疫調節薬、抗線維化療法、及びニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸オキシダーゼ（NOX）阻害剤からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、（i）コルチコステロイドは、コルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、デキサメタゾン、ベタメタゾン、またはヒドロコルチゾンであり、（ii）胆汁酸は、ウルソデオキシコール酸またはノルウルソデオキシコール酸であり、（iii）FXRリガンドは、オベチコール酸、シロフェキソル、トロピフェキソル、トレチノイン、またはEDP-305であり、（iv）FGF-19模倣物質は、アルダフェルミンであり、（v）TGR5アゴニストは、INT-777またはINT-767であり、（vi）PPARアゴニストは、ベザフィブラート、セラデルパル、またはエラフィブリノルであり、（vii）PPAR-アルファアゴニストは、フェノフィブラートであり、（viii）PPAR-デルタアゴニストは、セラデルパルであり、（ix）PPAR-アルファとPPAR-デルタのデュアルアゴニストは、エラフィブリノルであり、（x）ASBT阻害剤は、オデピキシバット、マラリキシバット、またはリネリキシバットであり、（xi）免疫調節薬は、リツキシマブ、アバタセプト、ウステキヌマブ、インフリキシマブ、バリシチニブ、またはFFP-104であり、（xii）抗線維化療法は、ビタミンD受容体アゴニストまたはシムツズマブであり、及び/または（xiii）NOX阻害剤は、セタナキシブである。いくつかの実施形態において、コルチコステロイドは、プレドニゾロンである。

【0042】

前述の態様のいくつかの実施形態において、コルチコステロイドは、単回用量で患者に投与される。

【0043】

前述の態様のいくつかの実施形態において、コルチコステロイドは、複数回用量で患者に投与される。

【0044】

前述の態様のいくつかの実施形態において、コルチコステロイドは、0.1mg/kg/用量～2mg/kg/用量（例えば、0.2mg/kg/用量～1.9mg/kg/用量、0.3mg/kg/用量～1.8mg/kg/用量、0.4mg/kg/用量～1.7mg/kg/用量、0.5mg/kg/用量～1.6mg/kg/用量、1mg/kg/用量～1.5mg/kg/用量）の量で患者に投与される。いくつかの実施形態において、コルチコステロイドは、0.5mg/kg/用量の量で患者に投与される。いくつかの実施形態において、コルチコステロイドは、1mg/kg/用量の量で患者に投与される。いくつかの実施形態において、コルチコステロイドは、2mg/kg/用量の量で患者に投与される。

【0045】

前述の態様のいくつかの実施形態において、コルチコステロイドは、1mg～120mg（例えば、2mg～119mg、3mg～118mg、4mg～117mg、5mg～116mg、10mg～115mg、20mg～110mg、30mg～100mg、40mg～90mg、50mg～80mg、または60mg～70mg）の量で患者に投与される。いくつかの実施形態において、コルチコステロイドは、30mgの量で患者に投与される。いくつかの実施形態において、コルチコステロイドは、60mgの量で患者に投与される。いくつかの実施形態において、コルチコステロイドは、120mgの量で患者に投与される。

【0046】

前述の態様のいくつかの実施形態において、コルチコステロイドは、1日、1週間、または1ヶ月あたり1回以上（例えば、1回以上、2回以上、3回以上、4回以上、5回以上、6回以上、7回以上、8回以上、9回以上、または10回以上）の用量で患者に投与される。前述の態様のいくつかの実施形態において、コルチコステロイドは、1日あたり1回以上（例えば、1回以上、2回以上、3回以上、4回以上、5回以上、6回以上、7

回以上、8回以上、9回以上、または10回以上)の用量(例えば、1日1回の用量、1日2回の用量、1日3回の用量、1日4回の用量、または1日5回の用量)で患者に投与される。いくつかの実施形態において、コルチコステロイドは、1日1回の用量で患者に投与される。

【0047】

前述の態様のいくつかの実施形態において、コルチコステロイドは、1mg/日~120mg/日(例えば、2mg/日~119mg/日、3mg/日~118mg/日、4mg/日~117mg/日、5mg/日~116mg/日、10mg/日~115mg/日、20mg/日~110mg/日、30mg/日~100mg/日、40mg/日~90mg/日、50mg/日~80mg/日、または60mg/日~70mg/日)の量で患者に投与される。いくつかの実施形態において、コルチコステロイドは、30mg/日の量で患者に投与される。いくつかの実施形態において、コルチコステロイドは、60mg/日の量で患者に投与される。いくつかの実施形態において、コルチコステロイドは、120mg/日の量で患者に投与される。

10

【0048】

前述の態様のいくつかの実施形態において、コルチコステロイドは、5mgのコルチコステロイドを含む単位剤形により、患者に投与される。

【0049】

前述の態様のいくつかの実施形態において、コルチコステロイドは、10mgのコルチコステロイドを含む単位剤形により、患者に投与される。

20

【0050】

前述の態様のいくつかの実施形態において、コルチコステロイドは、15mgのコルチコステロイドを含む単位剤形により、患者に投与される。

【0051】

前述の態様のいくつかの実施形態において、コルチコステロイドは、30mgのコルチコステロイドを含む単位剤形により、患者に投与される。

【0052】

前述の態様のいくつかの実施形態において、コルチコステロイドが、経口投与により、患者に投与される。

【0053】

前述の態様のいずれかのいくつかの実施形態において、患者は、トランスアミナーゼ血症または高ビリルビン血症の病歴を有していない。いくつかの実施形態において、患者は、いかなる基礎肝疾患の病歴も有していない。

30

【0054】

前述の態様のいずれかのいくつかの実施形態において、患者は、摂食困難、発育不良、筋緊張低下、進行性衰弱、呼吸窮迫、舌の重度の肥大、及び心筋の肥厚から選択される症状を示す。

【0055】

前述の態様のいずれかのいくつかの実施形態において、患者は、GAA酵素補充療法を受けている。

40

【0056】

前述の態様のいずれかのいくつかの実施形態において、ウイルスベクターを患者に投与すると、患者は、同じ性別及び同様のポディマス指数を有する、ポンペ病を有さないヒトの内因性GAA活性の50%~200%の内因性GAA活性を示す。

【0057】

前述の態様のいずれかのいくつかの実施形態において、ウイルスベクターを患者に投与すると、患者は、骨格筋、心筋、及び/またはニューロン組織におけるグリコーゲンの減少を示す。

【0058】

前述の態様のいくつかの実施形態において、方法は、トランスアミナーゼ血症、高ビリ

50

ルビン血症、またはその1つ以上の症状の発生について患者をモニタリングすることを更に含む。いくつかの実施形態において、患者は、患者から得られた血液サンプルのパラメーターを評価することによって、トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその1つ以上の症状の発生についてモニタリングされ、パラメーターが参照レベルを上回るという所見により、患者がトランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその1つ以上の症状を有すると特定される。いくつかの実施形態において、パラメーターには、血液サンプル中のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、及び/またはビリルビンのレベルが含まれる。

【0059】

前述の態様のいずれかのいくつかの実施形態において、患者は、肝機能検査において、参照レベルに対して、1つ以上のトランスアミナーゼの増加を示すという所見によって、トランスアミナーゼ血症またはその1つ以上の症状を示していると決定される。いくつかの実施形態において、1つ以上のトランスアミナーゼは、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及び/またはアラニンアミノトランスフェラーゼのレベルを含む。

10

【0060】

前述の態様のいくつかの実施形態において、患者は、肝機能検査において、50 U/Lを超える（例えば、55 U/L、60 U/L、65 U/L、70 U/L、75 U/L、80 U/L、85 U/L、90 U/L、100 U/L、110 U/L、120 U/L、130 U/L、140 U/L、150 U/L、200 U/L、300 U/L、400 U/L、及び500 U/L）アラニントランスアミナーゼレベルを示す所見によって、トランスアミナーゼ血症またはその1つ以上の症状を示していると決定される。

20

【0061】

前述の態様のいくつかの実施形態において、ウイルスベクターを患者に投与すると、患者は、肝機能検査では、50 U/Lを超えるアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼレベル（例えば、55 U/L、60 U/L、65 U/L、70 U/L、75 U/L、80 U/L、85 U/L、90 U/L、100 U/L、110 U/L、120 U/L、130 U/L、140 U/L、150 U/L、200 U/L、300 U/L、400 U/L、及び500 U/L）を示す。

【0062】

前述の態様のいずれかのいくつかの実施形態において、ポンペ病は、遅発型ポンペ病（LOPD）である。

30

【0063】

別の態様において、本開示は、GAAをコードする導入遺伝子を含むウイルスベクター及び添付文書を含むキットであって、添付文書は、キットの使用者に対して、前述の態様のいずれか1つの方法に従って、ポンペ病を有する患者にウイルスベクターを投与するための指示を与えるものである、キットを提供する。

【0064】

別の態様において、本開示は、抗トランスアミナイティス剤及び添付文書を含むキットであって、添付文書は、キットの使用者に対して、前述の態様のいずれか1つの方法に従って、トランスアミナーゼ血症または高ビリルビン血症を治療または予防するために抗トランスアミナイティス剤を患者に投与するための指示を与えるものである、キットを提供する。

40

【0065】

本出願ファイルは、カラーで制作された少なくとも1つの図面を含む。カラー図面を備えた本特許または特許出願の複製は、要請、及び必要手数料の支払いに応じて、特許庁により提供されるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0066】

【図1】本明細書に記載のGAAをコードするAAVベクターが、ポンペ病の成人対象において安全かつ忍容性があるかを決定するための、進行中の多施設、非盲検、漸増用量第

50

I / II 相ファースト・イン・ヒューマン臨床試験である臨床試験 FORTIS (NCT 04174105) の実験概要を示す図である。FORTIS に登録された対象は、本明細書に記載のベクターの1回のみ末梢静脈内注入を受け、その後、筋肉中でのGAA活性及びタンパク質レベルを含む臨床的及び生化学的評価項目の1年間の頻繁なモニタリングならびに4年間の長期安全性モニタリングを受ける。

【図2】個々の対象2001(「01」)、2002(「02」)、2003(「03」)、及び2009(「09」)において、コルチコステロイド、プレドニゾロン、及び筋クレアチンキナーゼ(MCK)プロモーターに作動可能に連結した酸性アルファ-グルコシダーゼ(GAA)導入遺伝子を含むAAV2/8ベクターによる治療に対して、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)レベル、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)レベル、及び総ビリルビン(TBil)レベルの経時的な変化を示すグラフのセットである。略語：L、リットル；U/L、リットル当たりの単位；ULM、正常値上限。

10

【図3】コルチコステロイド、プレドニゾロン、及びMCKプロモーターに作動可能に連結されたGAA導入遺伝子を含むAAV2/8ベクター(AAV-MCK-GAA)での治療に対して、対象2001におけるAST、ALT、及びTBilレベルの経時的な変化を示すグラフである。略語：L、リットル；U/L、リットル当たりの単位；ULM、正常値上限。

【図4】MCKプロモーターに作動可能に連結されたGAA導入遺伝子を含むAAV2/8ベクターによる治療に対して、個々の対象における血圧ならびにヘモグロビン、血小板、クレアチン、及び乳酸デヒドロゲナーゼのレベルの経時的な変化を示すグラフのセットである。

20

【図5】MCKプロモーターに作動可能に連結されたGAA導入遺伝子を含むAAV2/8ベクターでの治療に対して、個々の対象におけるトロポニンI、トロポニンT、及びB型ナトリウム利尿ペプチドのレベルの経時的な変化を示すグラフのセットである。

【図6】MCKプロモーターに作動可能に連結されたGAA導入遺伝子を含むAAV2/8ベクター(AAV-MCK-GAA)による治療に対して、個々の対象におけるクレアチンキナーゼ及び尿中Hex4レベルの経時的な変化を示すグラフのセットである。

【図7】MCKプロモーターに作動可能に連結されたGAA導入遺伝子を含むAAV2/8ベクターによる治療に対して、個々の対象の尿及び唾液サンプル中のベクターコピーの量を経時的に示すグラフのセットである。

30

【図8】MCKプロモーターに作動可能に連結されたGAA導入遺伝子を含むAAV2/8ベクターによる治療に対して、個々の対象の抗GAA抗体または抗AAV8抗体のそれぞれの抗体力価試験で、経時的に(例えば、酵素結合免疫吸着アッセイ(ELISA)により)定量化した、MCKプロモーターに作動可能に連結されたGAA導入遺伝子を含むAAV2/8ベクターでの治療に対する体液性免疫応答を示すグラフのセットである。

【図9】MCKプロモーターに作動可能に連結されたGAA導入遺伝子を含むAAV2/8ベクターによる治療前(投薬前)及び治療後(12週目及び36週目)の個々の対象において、ベクターコピー数(VCN)アッセイで定量化した、二倍体ゲノムあたりのウイルスゲノムを示すグラフである。

40

【図10】MCKプロモーターに作動可能に連結されたGAA導入遺伝子を含むAAV2/8ベクターでの治療に対して、個々の対象の筋生検での経時的なGAA活性によって定量化した、標的組織中でのタンパク質発現を示すグラフである。

【図11】コルチコステロイド、プレドニゾロン、及びMCKプロモーターに作動可能に連結されたGAA導入遺伝子を含むAAV2/8ベクター(AAV-MCK-GAA)での治療に対して、対象2002におけるAST、ALT、及びTBilレベルの経時的な変化を示すグラフである。略語：L、リットル；U/L、リットル当たりの単位；ULM、正常値上限。

【図12】コルチコステロイド、プレドニゾロン、及びMCKプロモーターに作動可能に連結されたGAA導入遺伝子を含むAAV2/8ベクター(AAV-MCK-GAA)で

50

の治療に対して、対象2003におけるAST、ALT、及びTBiLレベルの経時的な変化を示すグラフである。略語：L、リットル；U/L、リットル当たりの単位；ULM、正常値上限。

【図13】コルチコステロイド、プレドニゾロン、及びMCKプロモーターに作動可能に連結されたGAA導入遺伝子を含むAAV2/8ベクター(AAV-MCK-GAA)での治療に対して、対象2009におけるAST、ALT、及びTBiLレベルの経時的な変化を示すグラフである。略語：L、リットル；U/L、リットル当たりの単位；ULM、正常値上限。

【0067】

定義

本明細書中で使用する場合、用語「約」とは、記載する値から5%以内で上回るかまたは下回る値を指す。例えば、本明細書に記載のウイルスベクターに関して使用される、「約 1×10^{13} vg/kg」は、 1×10^{13} vg/kgを5%上回るまたは下回る量を含む。更に、数値量の一覧の文脈で使用される場合、数値量の一覧の前にある「約」という用語は、その一覧で列挙される個々の量に適用されることを理解されたい。例えば、「約 1×10^{13} vg/kg、 2×10^{13} vg/kg、または 3×10^{13} vg/kg」は、「約 1×10^{13} vg/kg」、「約 2×10^{13} vg/kg」、及び「約 3×10^{13} vg/kg」を個別に列挙することと同等と解釈されるものとする。

【0068】

酸性アルファ-グルコシダーゼ(GAA)などの目的のタンパク質に関して本明細書で使用される場合、「活性」という用語は、本タンパク質の野生型に関連する生物学的機能性を指す。例えば、酵素の文脈において、用語「活性」とは、タンパク質が、対応する化学反応による生成物を得る方法で、基質のターンオーバーを行う能力を意味する。GAAなどの酵素の活性レベルは、例えば、当該技術分野で公知の基質ターンオーバーアッセイを使用して検出及び定量化することができる。

【0069】

本明細書で使用される場合、「投与すること」、「投与」などの用語は、任意の有効な経路で、治療剤(例えば、ウイルスベクター)を患者に直接与えることを指す。例示的な投与経路は、本明細書に記載され、静脈内注射などの全身投与経路だけでなく、患者の中枢神経系へ直接投与する経路、特に、髄腔内注射または脳室内注射によるものなども含まれる。

【0070】

本明細書で使用される場合、「アラニンアミノトランスフェラーゼ」及び「ALT」という用語は、天然に生じる野生型ALTタンパク質(例えば、ALT1及びALT2)のアミノ酸配列を含むまたはそれらからなるタンパク質、及び天然に生じるALTのアレルバリエーション(GPTまたはGPT2、例えば、スプライスバリエーションまたはアレルバリエーション)のアミノ酸配列を含むまたはそれらからなるタンパク質を指す。ヒトGPT核酸配列は、NCBI RefSeq Acc.No. NM_005309.2に提供され、例示的な野生型ALT1アミノ酸配列は、NCBI RefSeq Acc.No. NP_005300に提供されている。ヒトGPT2核酸配列は、NCBI RefSeq Acc.No. NM_001142466.2に提供され、例示的な野生型ALT2アミノ酸配列は、NCBI RefSeq Acc.No. NP_001135938.1に記載されている。

【0071】

本明細書で使用する場合、「抗トランスアミナーゼ剤」という用語は、1つ以上の肝トランスアミナーゼのレベルを直接的または間接的に低下させるように作用する低分子(例えば、コルチコステロイド)などの物質を指す。

【0072】

本明細書で使用される場合、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ」及び「AST」という用語は、天然に生じる野生型ASTタンパク質のアミノ酸配列を含むまたはそ

10

20

30

40

50

れらからなるタンパク質、及び天然に生じるASTのアレルバリエーション（例えば、スプライズバリエーションまたはアレルバリエーション）のアミノ酸配列を含むまたはそれらからなるタンパク質を指す。ヒトAST核酸配列は、NCBI RefSeq Acc. No. NM_002079.2に提供され、例示的な野生型ASPアミノ酸配列は、NCBI RefSeq Acc. 番号NP_002070.1に提供されている。

【0073】

本明細書で使用される場合、「トランスアミナーゼ血症」及び「トランスアミナイティス」という用語は、トランスアミナーゼと呼ばれる肝酵素のレベルが上昇している状態を同義的に指す。「トランスアミナーゼ上昇」、「肝酵素上昇」、及び「高トランスアミナーゼ血症」は、同じものを指すことがある他の用語である。

10

【0074】

本明細書で使用される場合、「併用療法」とは、特定の疾患または状態（例えば、グリコーゲン貯蔵障害）について定義された治療レジメンの一部として、2つ（またはそれ以上）の異なる剤の投与または治療が対象に行われることを意味する。いくつかの実施形態において、「併用療法」は、処置を含み得る。治療レジメンは、対象に対する個々の剤の効果が重なるように各剤の投与量及び投与周期を定めるものである。いくつかの実施形態において、2つ以上の剤の送達は、同時または並行してなされ、剤は、混合調製されてもよい。他の実施形態において、2つ以上の剤は、混合調製されず、処方されたレジメンの一部として逐次的に投与される。いくつかの実施形態において、2つ以上の剤の投与または治療の組み合わせの実施は、障害に関係する症状または他のパラメーターにおける減少が、1つの剤または治療が単独で送達される場合または他方がない場合に観察されるものより大きくなるようなものである。2つの治療の効果は、部分的に相加的であるか、完全に相加的であるか、または相加を上回るものであり得る（例えば、相乗的）。各治療剤の逐次的または実質的に同時である投与は、任意の好適な経路、例えば、限定するものではないが、経口経路、静脈内経路、筋肉内経路、及び粘膜組織を介して直接吸収によって、実施することができる。治療剤は、同じ経路または異なる経路によって投与され得る。例えば、組み合わせの第1の治療剤が静脈内注射によって投与され、組み合わせの第2の治療剤が経腸投与されてもよい。別の例において、治療組み合わせの剤が静脈内注射によって投与され、治療組み合わせの処置が実施されてもよい。

20

【0075】

本明細書中で使用される場合、「用量」という用語は、本明細書に記載されるグリコーゲン貯蔵障害（例えば、ポンペ病）の1つ以上の症状の治療または改善などの障害または状態の治療のために、特定の時点で対象に投与される、本明細書に記載されるウイルスベクターなどの治療剤の量を指す。本明細書に記載される治療剤は、本明細書に定義されるように、単回投与で、または治療期間にわたって複数回投与で投与され得る。いずれの場合においても、治療剤は、治療剤の1つ以上の単位剤形を使用して投与され得、単位剤形という用語は、剤の単回用量を集合的に構成する、治療剤を含有する1つ以上の別個の組成物を指す。例えば、ウイルスベクターの 1×10^{13} ベクターゲノム(vg)の単回用量が、例えば、ウイルスベクターの2つの 0.5×10^{13} vg単位剤形を使用して投与されてもよい。

30

40

【0076】

本明細書で使用される場合、「有効量」、「治療上有効な量」などの用語は、本明細書に記載されるベクターコンストラクトなどの治療用組成物に関して使用される場合、哺乳動物、例えば、本明細書に記載の疾患または状態に罹患している対象（例えば、ヒトなどの哺乳動物）に投与した場合、本疾患または状態の治療において有益なまたは望ましい結果をもたらすのに十分である量を指す。例えば、ポンペ病などのグリコーゲン貯蔵障害の治療の文脈において、これらの用語は、目的の組成物を投与しない場合に得られる応答と比較して、治療応答を達成するのに十分な組成物の量を指す。本開示のベクターコンストラクトなどの組成物の「有効量」、「治療上有効な量」などは、対象に、対照と比較して有益な結果または所望の結果をもたらす量を含む。

50

【 0 0 7 7 】

本明細書で使用される場合、「酵素補充療法」または「ERT」という用語は、対象において自然に欠陥があるまたは欠損しているタンパク質の遺伝的機能喪失性疾患に罹患している対象（例えば、哺乳動物対象、例えば、ヒト）へ投与することを指す。例えば、ポンペ病を有する対象の文脈において、酵素補充療法は、そのような対象へのGAAタンパク質の投与を指す。典型的には、酵素補充療法は、対象の生涯を通じて複数回投与の過程において、治療用タンパク質を対象に慢性的に投与することを含む。

【 0 0 7 8 】

本明細書で使用される場合、遺伝子の文脈における「発現する」及び「発現」という用語は、（１）DNA配列からのRNA鋳型の産生（例えば、転写による）、（２）RNA転写産物のプロセッシング（例えば、スプライシング、編集、5'キャップ形成、及び/または3'末端プロセッシングによる）、（３）RNAからポリペプチドまたはタンパク質への翻訳、及び（４）ポリペプチドまたはタンパク質の翻訳後修飾という事象のうちの一つ以上を指す。タンパク質産物をコードする遺伝子の文脈において、「遺伝子発現」などの用語は、「タンパク質発現」などの用語と交換可能に使用される。対象における、目的の遺伝子またはタンパク質の発現は、例えば、対象から入手したサンプルでの、対応するタンパク質をコードするmRNAの量もしくは濃度の増加（例えば、定量的ポリメラーゼ連鎖反応（qPCR）及びRNA seq技術などの、本明細書に記載する、もしくは当技術分野において公知のRNA検出手順を用いて評価される）、対応するタンパク質の量もしくは濃度の増加（例えば、とりわけ、酵素結合免疫吸着アッセイ（ELISA）などの、本明細書に記載する、もしくは当該技術分野において公知のタンパク質検出方法を用いて評価される）、及び/または対応するタンパク質の活性の増加（例えば、酵素の場合、本明細書に記載する、もしくは当技術分野において公知の酵素活性アッセイを用いて評価される）を検出することにより、明らかにすることができる。本明細書で使用される場合、上記事象の一つ以上、または全てが、細胞内、または、細胞が存在する培地内で検出可能であれば、細胞は、目的の遺伝子またはタンパク質を「発現する」と考えられる。例えば、目的の遺伝子またはタンパク質は、（i）（例えば、本明細書に記載するRNA検出手順を用いる）細胞、もしくは細胞の集団による、mRNA鋳型などの対応するRNA転写産物の産生、（ii）RNA転写産物のプロセッシング（例えば、本明細書に記載するRNA検出手順を用いる、スプライシング、編集、5'キャップ形成、及び/または3'末端プロセッシング）、（iii）（例えば、本明細書に記載するタンパク質検出手順を用いる）RNA鋳型のタンパク質産物への翻訳、及び/または、（iv）（例えば、本明細書に記載するタンパク質検出手順を用いる）タンパク質産物の翻訳後修飾を検出可能である場合に、細胞、または細胞の集団により「発現する」と考えられる。

【 0 0 7 9 】

本明細書で使用される場合、「作動可能に連結される」という用語は、第1の分子が第2の分子に連結され、第1の分子が第2の分子の機能に影響を与えるように分子が配置されることを指す。2つの分子は、1つの連続した分子の一部である場合もあれば、そうでない場合もあり、隣接している場合もあれば、そうでない場合もある。例えば、プロモーターが細胞内で目的の転写可能なポリヌクレオチド分子の転写を調節する場合、そのプロモーターは、転写可能なポリヌクレオチド分子に作動可能に連結されている。更に、転写調節エレメントの2つの部分が、一方の部分の転写活性化機能に他方の部分の存在が悪影響を与えないように接続されている場合、それらは、互いに作動可能に連結されている。2つの転写調節エレメントは、リンカー核酸（例えば、介在非コード核酸）を介して互いに作動可能に連結してもよく、または介在ヌクレオチドが存在せずに互いに作動可能に連結してもよい。

【 0 0 8 0 】

本明細書で使用される場合、「高ビリルビン血症」という用語は、血液中に通常より高いレベルのビリルビンが存在する状態を指す。本明細書で使用される場合、「ビリルビン」という用語は、脊椎動物においてヘムを分解する正常な異化経路で生じる化合物を指す

。この異化作用は、老化した赤血球または異常な赤血球の破壊から生じる老廃物を体外に排出するために必要なプロセスである。本明細書で使用される場合、「ビリルビン検査」は、患者の血液中のビリルビンの量を測定することを指す。

【0081】

本明細書で使用される場合、「レベル」という用語は、参照と比較したタンパク質のレベルを指す。参照は、本明細書で定義される、任意の有用な参照であり得る。タンパク質の「レベルの減少」及び「レベルの増加」とは、参照と比較したタンパク質レベルの減少または増加（例えば、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約100%、約150%、約200%、約300%、約400%、約500%もしくはそれ以上の減少もしくは増加；参照と比較した約10%、約15%、約20%、約50%、約75%、約100%、もしくは約200%を超える減少もしくは増加；約0.01倍、約0.02倍、約0.1倍、約0.3倍、約0.5倍、約0.8倍もしくはそれ以下の減少もしくは増加；または約1.2倍、約1.4倍、約1.5倍、約1.8倍、約2.0倍、約3.0倍、約3.5倍、約4.5倍、約5.0倍、約10倍、約15倍、約20倍、約30倍、約40倍、約50倍、約100倍、約1000倍もしくはそれ以上の増加）を意味する。タンパク質のレベルは、質量/体積（例えば、g/dL、mg/mL、 μ g/mL、またはng/mL）またはサンプル中の総タンパク質に対するパーセンテージで表され得る。

10

【0082】

本明細書で使用される場合、「肝機能検査」及び「LFT」という用語は、肝臓パネル（例えば、患者の肝臓の状態に関する情報を提供する血液検査群）を指す。肝臓パネルには、ガンマ-グルタミルトランスフェラーゼのレベル、アルカリホスファターゼのレベル、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼのレベル、アラニンアミノトランスフェラーゼのレベル、アルブミンのレベル、ビリルビンのレベル、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間、またはこれらの組み合わせの測定が含まれ得る。

20

【0083】

本明細書で使用される場合、「医薬組成物」という用語は、哺乳動物などの対象、例えば、ヒトに、その対象が罹患しているまたは罹患する可能性がある特定の疾患または状態を予防、治療または制御するために投与される治療用化合物を含有する混合物を指す。

30

【0084】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される」という用語は、過度の毒性、刺激、アレルギー応答及び他の問題となる合併症を生じることなく、合理的な利益/リスク比に見合った、哺乳動物（例えば、ヒト）などの対象の組織との接触に好適な化合物、材料、組成物及び/または剤形を指す。

【0085】

本明細書で使用される場合、「プロモーター」という用語は、RNAポリメラーゼが結合するDNA上の認識部位を指す。ポリメラーゼは、導入遺伝子の転写を駆動する。本明細書に記載される組成物及び方法との使用に好適な例示的なプロモーターは、例えば、Sandelinet al., Nature Reviews Genetics 8 : 424 (2007)に記載されており、その開示は、核酸調節エレメントに関して、参照により本明細書に援用される。更に、「プロモーター」という用語は、合成プロモーターを指すこともあり、これは、生体系では天然に生じない調節DNA配列である。合成プロモーターは、天然で生じるプロモーターの一部と、天然では生じないポリヌクレオチド配列を組み合わせたものを含有し、様々な導入遺伝子、ベクター、及び標的細胞種を使用して組み換えDNAが発現するように最適化することができる。

40

【0086】

本明細書で使用される場合、治療剤は、治療剤が患者に直接投与される場合、または治療剤が内因的に生じるようにin vivoで処理または代謝される物質が患者に投与される場合、患者に「提供される」とみなされる。例えば、本明細書に記載されるグリコー

50

ゲン貯蔵障害を有する患者などの患者は、治療用タンパク質（例えば、G A A）をコードする核酸分子が、核酸分子の直接投与によって、または所望の核酸分子が生じるように *in vivo* で処理される物質（例えば、ウイルスベクターまたは細胞）の投与によって、提供され得る。

【0087】

本明細書で使用される場合、「対象」、「患者」、及び「参加者」という用語は、本明細書に記載される特定の疾患または状態（例えば、リソソーム蓄積障害、例えばポンペ病）に対する治療を受ける生物を指す。対象、患者、及び参加者の例としては、本明細書に記載される疾患または状態の治療を受ける哺乳動物、例えば、ヒトが挙げられる。

【0088】

「参照」とは、トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその1つ以上の症状に関係するタンパク質レベルを比較するために使用される任意の有用な参照を意味する。参照は、比較を目的として使用される任意のサンプル、標準、標準曲線、またはレベルであり得る。参照は、正常な参照サンプルまたは参照標準もしくは参照レベルであり得る。「参照サンプル」という用語は、例えば、対照、例えば、「正常対照」などの所定の陰性対照の値、または同じ対象から採取した過去のサンプル；正常細胞もしくは正常組織などの正常で健康な対象のサンプル；トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、もしくはその1つ以上の症状を有していない対象のサンプル（例えば、血液サンプル）；トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、もしくはその1つ以上の症状と診断された対象のサンプル；トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、もしくはその1つ以上の症状の治療を受けたことがある対象のサンプル；または既知の正常濃度の精製タンパク質（例えば、本明細書に記載されるもののいずれか）のサンプルであり得る。「参照標準または参照レベル」とは、参照サンプルから得られた値または数を意味する。「正常対照値」は、非疾患状態を示す、事前に決定された値、例えば、健康な対照対象において予測される値である。典型的には、正常対照値は、範囲（「X～Y」）、高閾値（「X以下」）、または低閾値（「X以上」）として表される。特定のバイオマーカーについて測定値が正常対照値内の対象は、典型的には、そのバイオマーカーについて「正常範囲内」と呼ばれる。正常な参照標準または参照レベルは、トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその1つ以上の症状を有していない正常な対象に由来する値または数であり得る。好ましい実施形態において、参照サンプル、参照標準、または参照レベルは、年齢、体重、性別、病期、及び全般的な健康のうちの少なくとも1つの基準がサンプルの対象サンプルと一致する。正常な参照範囲内である精製タンパク質、例えば、本明細書に記載されるもののいずれかのレベルの標準曲線もまた、参照として使用することができる。

【0089】

本明細書で使用される場合、「サンプル」という用語は、対象から分離された検体（例えば、血液、血液成分（例えば、血清または血漿）、尿、唾液、羊水、脳脊髄液、組織（例えば、胎盤または真皮の）、腓液、絨毛膜絨毛サンプル、または細胞）を指す。対象は、例えば、リソソーム蓄積障害（例えば、ポンペ病）など、本明細書に記載の疾患に罹患している患者であってもよい。

【0090】

本明細書で使用される場合、「導入遺伝子」という用語は、遺伝子産物（例えば、本明細書に記載される遺伝子産物）をコードする組み換え核酸（例えば、DNAまたはcDNA）を指す。遺伝子産物は、RNA、ペプチド、またはタンパク質であり得る。遺伝子産物のためコード領域に加えて、導入遺伝子は、プロモーター、エンハンサー（複数可）、不安定化ドメイン（複数可）、応答エレメント（複数可）、レポーターエレメント（複数可）、インスレーターエレメント（複数可）、ポリアデニル化シグナル（複数可）、及び/または他の機能エレメントなどの発現を促進するまたは増強するための1つ以上のエレメントを含むか、またはそれらに作動可能に連結され得る。本開示の実施形態は、任意の既知の好適なプロモーター、エンハンサー（複数可）、不安定化ドメイン（複数可）、応答エレメント（複数可）、レポーターエレメント（複数可）、インスレーターエレメント

10

20

30

40

50

(複数可)、ポリアデニル化シグナル(複数可)、及び/または他の機能エレメントを利用することができる。

【0091】

本明細書で使用される場合、「治療する」または「治療」という用語は、特にポンペ病などのリソソーム蓄積障害の進行などの望ましくない生理学的変化または障害を予防または減速(軽減)することを目的とした治療的処置を指す。有益なまたは所望の臨床結果としては、検出可能であるか検出不能であるかに関わらず、症状の緩和、疾患の程度の低減、安定した(すなわち、悪化していない)疾患状態、疾患進行の遅延または緩徐化、疾患状態の改善または一時的軽減、及び寛解(部分的か完全かに関わらない)が挙げられるが、これらに限定されない。ポンペ病などのリソソーム蓄積障害の文脈において、患者の治療により、1つ以上の検出可能な変化、例えば、G A Aタンパク質もしくはG A Aをコードする核酸(例えば、D N Aまたはm R N AなどのR N A)の濃度の増加、またはG A A活性の増加(例えば、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、200%、300%、400%、500%、600%、700%、800%、900%、またはそれ以上)が示され得る。G A Aタンパク質の濃度は、本明細書に記載されるE L I S Aアッセイを含む、当該技術分野において知られているタンパク質検出アッセイを使用して決定することができる。G A Aをコードする核酸の濃度は、本明細書に記載される核酸検出アッセイ(例えば、R N A S e qアッセイ)を使用して決定することができる。更に、ポンペ病などのリソソーム蓄積障害に罹患している患者の治療により、患者の筋機能(例えば、心筋または骨格筋の機能)の改善及び筋協調性の改善が示され得る。

10

20

【0092】

本明細書で使用する場合、「ポンペ病」という用語は、G A A遺伝子の変異によって引き起こされ、軽度から重度の筋力低下、筋緊張低下(筋緊張の減弱)、肝臓の肥大、体重が増加しない、及び/または予想された速度で成長しない、呼吸障害、摂食問題、呼吸器系の感染症、及び/または聴覚障害などの症状を特徴とする、遺伝的に継承されるグリコーゲン貯蔵障害を指す。例示的な野生型ヒトG A Aアミノ酸配列は、以下の配列番号2に提供する。

【0093】

本明細書で使用される場合、「ベクター」という用語は、複製及び/または発現の目的などのために、目的の遺伝子を細胞(例えば、ヒト細胞などの哺乳動物細胞)に送達するビヒクルとして機能し得る核酸、例えば、D N AまたはR N Aを指す。本明細書に記載の組成物及び方法と関連して有用な例示的なベクターは、プラスミド、D N Aベクター、R N Aベクター、ビリオン、または別の好適なレプリコン(例えば、ウイルスベクター)である。外因性タンパク質をコードするポリヌクレオチドを原核細胞または真核細胞に送達するための様々なベクターが開発されている。そのような発現ベクターの例は、例えば、W O 9 4 / 1 1 0 2 6に開示されており、その開示は、参照により本明細書に援用される。本明細書に記載される発現ベクターは、ポリヌクレオチド配列だけでなく、例えば、タンパク質の発現及び/またはこれらのポリヌクレオチド配列の哺乳動物細胞のゲノムへの統合に使用される追加の配列エレメントを含有する。本明細書に記載される導入遺伝子の発現に使用することができる特定のベクターには、遺伝子転写を駆動するプロモーター領域及びエンハンサー領域などの調節配列を含有するプラスミドが含まれる。導入遺伝子の発現に有用な他のベクターは、これらの遺伝子の翻訳速度を向上させるか、または遺伝子転写から生じるm R N Aの安定性もしくは核外輸送を改善する、ポリヌクレオチド配列を含有する。これらの配列エレメントには、発現ベクター上に搭載された遺伝子の効率的な転写を指示するための、例えば、5'及び3'非翻訳領域、配列内リボソーム進入部位(I R E S)、ならびにポリアデニル化シグナル部位が含まれる。本明細書に記載される発現ベクターはまた、そのようなベクターを含有する細胞を選択するためのマーカーをコードするポリヌクレオチドを含有してもよい。好適なマーカーの例としては、アンピシリン、クロラムフェニコール、カナマイシン、またはノーセオトリシンなどの抗生物質に対する

30

40

50

耐性をコードする遺伝子が挙げられる。

【 0 0 9 4 】

G A A などの治療用タンパク質の文脈において本明細書で使用される場合、タンパク質名の使用は、当業者によって理解されるように、文脈に応じて、タンパク質または対応するタンパク質産物をコードする遺伝子を指す。用語「G A A」には、G A A 遺伝子またはタンパク質の野生型形態、ならびに野生型 G A A タンパク質の治療活性を保持する野生型 G A A タンパク質のバリエーション（例えば、スプライスバリエーション、短縮型、コンカテマー、及び融合コンストラクトなど）、ならびにそれをコードする核酸が含まれる。このようなバリエーションの例は、野生型 G A A タンパク質のアミノ酸配列、例えば、以下の配列番号 2 などに対する少なくとも 7 0 % の配列同一性（例えば、7 0 %、7 1 %、7 2 %、7 3 %、7 4 %、7 5 %、7 6 %、7 7 %、7 8 %、7 9 %、8 0 %、8 1 %、8 2 %、8 3 %、8 4 %、8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 9 9 . 5 % の同一性、またはそれ以上）を有するタンパク質である；

M G V R H P P C S H R L L A V C A L V S L A T A A L L G H I L L H D F L L V P R
E L S G S S P V L E E T H P A H Q Q G A S R P G P R D A Q A H P G R P R A V P T
Q C D V P P N S R F D C A P D K A I T Q E Q C E A R G C C Y I P A K Q G L Q G A
Q M G Q P W C F F P P S Y P S Y K L E N L S S S E M G Y T A T L T R T T P T F F
P K D I L T L R L D V M M E T E N R L H F T I K D P A N R R Y E V P L E T P H V
H S R A P S P L Y S V E F S E E P F G V I V R R Q L D G R V L L N T T V A P L F
F A D Q F L Q L S T S L P S Q Y I T G L A E H L S P L M L S T S W T R I T L W N
R D L A P T P G A N L Y G S H P F Y L A L E D G G S A H G V F L L N S N A M D V
V L Q P S P A L S W R S T G G I L D V Y I F L G P E P K S V V Q Q Y L D V V G Y
P F M P P Y W G L G F H L C R W G Y S S T A I T R Q V V E N M T R A H F P L D V
Q W N D L D Y M D S R R D F T F N K D G F R D F P A M V Q E L H Q G G R R Y M M
I V D P A I S S S G P A G S Y R P Y D E G L R R G V F I T N E T G Q P L I G K V
W P G S T A F P D F T N P T A L A W W E D M V A E F H D Q V P F D G M W I D M N
E P S N F I R G S E D G C P N N E L E N P P Y V P G V V G G T L Q A A T I C A S
S H Q F L S T H Y N L H N L Y G L T E A I A S H R A L V K A R G T R P F V I S R
S T F A G H G R Y A G H W T G D V W S S W E Q L A S S V P E I L Q F N L L G V P
L V G A D V C G F L G N T S E E L C V R W T Q L G A F Y P F M R N H N S L L S L
P Q E P Y S F S E P A Q Q A M R K A L T L R Y A L L P H L Y T L F H Q A H V A G
E T V A R P L F L E F P K D S S T W T V D H Q L L W G E A L L I T P V L Q A G K
A E V T G Y F P L G T W Y D L Q T V P V E A L G S L P P P P A A P R E P A I H S
E G Q W V T L P A P L D T I N V H L R A G Y I I P L Q G P G L T T T E S R Q Q P
M A L A V A L T K G G E A R G E L F W D D G E S L E V L E R G A Y T Q V I F L A
R N N T I V N E L V R V T S E G A G L Q L Q K V T V L G V A T A P Q Q V L S N G
V P V S N F T Y S P D T K V L D I C V S L L M G E Q F L V S W C (配列番号 2)

【 0 0 9 5 】

同様に、本明細書で転写調節エレメントの文脈で使用される場合、「M C K プロモーター」という用語は、プロモーターが筋細胞及び/またはニューロン細胞中で作動可能に連結された遺伝子の発現を誘導する能力を保持する限り、野生型ヒトまたはマウス M C K プロモーターなどの野生型 M C K プロモーター、ならびにバリエーション（例えば、1 つ以上の核酸残基の挿入、欠失、及び/または置換を含むバリエーション）を指す。本開示の組成物及び方法とともに使用され得る例示的な M C K プロモーターは、以下の配列番号 1 に示す：

C C A C T A C G G G T C T A G G C T G C C C A T G T A A G G A G G C A A G G C C
T G G G G A C A C C C G A G A T G C C T G G T T A T A A T T A A C C C A G A C A
T G T G G C T G C C C C C C C C C C C A A C A C C T G C T G C C T G A G C C
T C A C C C C C A C C C C G G T G C C T G G G T C T T A G G C T C T G T A C A C
C A T G G A G G A G A A G C T C G C T C T A A A A T A A C C C T G T C C C T G

10

20

30

40

50

G T G G A T C C C C T G C A T G C C C A A T C A A G G C T G T G G G G G A C T G
 A G G G C A G G C T G T A A C A G G C T T G G G G G C C A G G G C T T A T A C G
 T G C C T G G G A C T C C C A A A G T A T T A C T G T T C C A T G T T C C C G G
 C G A A G G G C C A G C T G T C C C C C G C C A G C T A G A C T C A G C A C T T
 A G T T T A G G A A C C A G T G A G C A A G T C A G C C C T T G G G G C A G C C
 C A T A C A A G G C C A T G G G G C T G G G C A A G C T G C A C G C C T G G G T
 C C G G G G T G G G C A C G G T G C C C G G G C A A C G A G C T G A A A G C T C
 A T C T G C T C T C A G G G G C C C C T C C C T G G G G A C A G C C C C T C C T
 G G C T A G T C A C A C C C T G T A G G C T C C T C T A T A T A A C C C A G G G
 G C A C A G G G G C T G C C C C C G G G T C A C

(配列番号1)

【0096】

化学用語

本明細書で使用される化学用語は、本開示の様々な態様及び実施形態を説明することを目的としており、限定を意図するものではない。

【0097】

以下の化学定義において、原子記号の直後に整数が続く表記は、特定の化学部分に存在するその元素の原子量を示す。理解されるように、必要に応じて、特定の原子の原子価を満たすために、水素原子または本明細書に記載される置換基などの他の原子が存在してもよい。例えば、非置換の「C₂アルキル基」は、式 - CH₂CH₃を有する。本明細書で定義される基とともに使用される場合、炭素原子数への言及は、アセタール基及びケタール基中の二価炭素を含むが、アシル基、エステル基、カーボネート基、アミド基、またはカルバメート基中のカルボニル炭素は含まない。ヘテロアリール基中の酸素、窒素、または硫黄原子の数への言及は、複素環式環の部分形成する原子のみを含む。

【0098】

本明細書で使用される場合、「任意選択により置換されたX」（例えば、任意選択により置換されたアルキル）という形態の文言は、「X（ここで、Xは、任意選択により置換されている）」（例えば、「アルキル（ここで、アルキルは、任意選択により置換されている）」）と同等であることが意図される。「X」（例えば、アルキル）という特徴自体が任意選択であることを意味するものではない。本明細書に記載されるように、特定の化合物は、1つ以上の「任意選択により置換された」部分を含有し得る。一般に、「置換された」という用語は、「任意選択により」という用語が先行しているかどうかにかかわらず、指定部分の1つ以上の水素が、本明細書に記載される置換基または基のいずれかなどの好適な置換基で置き換えられていることを意味する。特に記載のない限り、「任意選択により置換された」基は、基のそれぞれの置換可能な位置に好適な置換基を有し得、任意の所定の構造の2つ以上の位置が、特定の基から選択される2つ以上の置換基で置換され得、その置換基は、各位置で同じでも異なってもよい。本開示の化合物とともに使用され得る置換基の組み合わせは、好ましくは、安定な化合物または化学的に実現可能な化合物の形成をもたらすものである。「安定な」という用語は、本明細書で使用される場合、本明細書で開示される目的のうち1つ以上のために、化合物の生成、検出、また特定の

【0099】

本明細書で使用される場合、「脂肪族」という用語は、飽和または不飽和の直鎖、分枝状または環状の炭化水素を指す。「脂肪族」という用語は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、及びシクロアルキニル部分を含むが、これらに限定されず、したがって、これらの定義のそれぞれを含む。いくつかの実施形態において、「脂肪族」は、1個～20個の炭素原子を有する脂肪族基を示すために使用される。脂肪族鎖は、例えば、一価不飽和、二価不飽和、三価不飽和、または多価不飽和、またはアルキニルであり得る。不飽和脂肪族基は、シス配置またはトランス配置であり得る。

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態において、脂肪族基は、1～約12個の炭素原子、例えば、1～約6個の炭素原子または1～約4個の炭素原子を含有する。いくつかの実施形態において、脂肪族基は、1～約8個の炭素原子を含有する。いくつかの実施形態において、脂肪族基は、 $C_1 - C_2$ 、 $C_1 - C_3$ 、 $C_1 - C_4$ 、 $C_1 - C_5$ 、または $C_1 - C_6$ である。本明細書で使用される特定の範囲は、独立した種として記載される範囲の各要素を有する脂肪族基を示す。例えば、本明細書で使用される「 $C_1 - C_6$ 脂肪族」という用語は、1、2、3、4、5、または6個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基、アルケニル基、またはアルキニル基を示し、そのそれぞれが独立した種として記載されることを意味することが意図される。例えば、本明細書で使用される「 $C_1 - C_4$ 脂肪族」という用語は、1、2、3、または4個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基、アルケニル基、またはアルキニル基を示し、そのそれぞれが独立した種として記載されることを意味することが意図される。いくつかの実施形態において、脂肪族基は、安定な部分の形成をもたらす1つ以上の官能基で置換される。

10

【0100】

本明細書で使用される場合、「ヘテロ脂肪族」という用語は、炭素原子の代わりにアミン、カルボニル、カルボキシ、オキソ、チオ、リン酸、ホスホン酸、窒素、リン、ケイ素、またはホウ素原子などの少なくとも1つのヘテロ原子をその鎖中に含有する脂肪族部分を指す。いくつかの実施形態において、存在するヘテロ原子は、窒素である。いくつかの実施形態において、存在するヘテロ原子は、酸素である。いくつかの実施形態において、存在するヘテロ原子は、硫黄である。「ヘテロ脂肪族」という用語は、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、及びヘテロシクロアルキニルの部分を含むが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、「ヘテロ脂肪族」は、1～20個の炭素原子を有するヘテロ脂肪族基（環式、非環式、置換、非置換、分枝または非分枝）を示すために使用される。いくつかの実施形態において、ヘテロ脂肪族基は、安定な部分の形成をもたらすように任意選択により置換される。ヘテロ脂肪族部分の非限定的な例は、ポリエチレングリコール、ポリアルキレングリコール、アミド、ポリアミド、グリコリド、ポリラクチド、ポリグリコリド、チオエーテル、エーテル、アルキル-複素環-アルキル、-O-アルキル-O-アルキル、及びアルキル-O-ハロアルキルである。

20

【0101】

本明細書で使用される場合、「アシル」という用語は、カルボニル置換基、例えば、カルボニル炭素がアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、任意選択により置換された酸素部分、任意選択により置換された窒素部分などに結合されたカルボニル置換基を指す。例示的なアシル基としては、限定するものではないが、ホルミル（すなわち、カルボキシアルデヒド基）、アセチル、トリフルオロアセチル、プロピオニル、及びブタノイルが挙げられる。例示的な非置換アシル基は、1～6個、1～11個、または1～21個の炭素を含む。

30

【0102】

本明細書で使用される場合、「アシルオキシ」という用語は、化学部分 - OC(O)R を指し、式中、Rは、 $C_1 - C_6$ アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C_1 - C_6$ アルキルアリール、または $C_1 - C_6$ アルキルヘテロアリールである。

40

【0103】

本明細書で使用される場合、「アルキル」という用語は、1～20個の炭素原子（例えば、1～16個の炭素原子、1～10個の炭素原子、1～6個の炭素原子、または1～3個の炭素原子）の分枝鎖または直鎖の一価飽和脂肪族炭化水素ラジカルを指す。本明細書で使用される場合、「アルキレン」という用語は、二価のアルキル基を指す。

【0104】

本明細書で使用される場合、「アルケニル」という用語は、単独で列挙されるか、他の基との組み合わせで列挙されるかにかかわらず、炭素-炭素二重結合を有し、2～20個の炭素原子（例えば、2～16個の炭素原子、2～10個の炭素原子、2～6個、または

50

2個の炭素原子)を有する、直鎖または分枝鎖の炭化水素残基を指す。本明細書で使用される場合、「アルケニレン」という用語は、二価のアルケニル基を指す。

【0105】

本明細書で使用される場合、「アルキニル」という用語は、単独で列挙されるか、他の基との組み合わせで列挙されるかにかかわらず、炭素-炭素三重結合を有し、2~20個の炭素原子(例えば、2~16個の炭素原子、2~10個の炭素原子、2~6個、または2個の炭素原子)を有する、直鎖または分枝鎖の炭化水素残基を指す。本明細書で使用される場合、「アルキニレン」という用語は、二価のアルキニル基を指す。

【0106】

本明細書で使用される場合、「アミノ」という用語は、 $-N(R^{N1})_2$ を表し、式中、各 R^{N1} は、独立して、H、OH、 NO_2 、 $N(R^{N2})_2$ 、 SO_2OR^{N2} 、 SO_2R^{N2} 、 SOR^{N2} 、N-保護基、アルキル、アルコキシ、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、アシル(例えば、アセチル、トリフルオロアセチル、本明細書に記載される他のもの)であり、列挙されるこれらの R^{N1} 基のそれぞれは、任意選択により置換され得るか、または2つの R^{N1} が結合してアルキレンもしくはヘテロアルキレンを形成し、各 R^{N2} は、独立して、H、アルキル、またはアリールである。本明細書に記載される化合物のアミノ基は、非置換アミノ(すなわち、 $-NH_2$)または置換アミノ(すなわち、 $-N(R^{N1})_2$)であり得る。

10

【0107】

本明細書で使用される場合、「アリール」という用語は、少なくとも1つの芳香環を有する、例えば、6~12個の炭素原子の炭素環単環式または多環式芳香族ラジカルを指す。そのような基の例としては、フェニル、ナフチル、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル、1,2-ジヒドロナフチル、インダニル、及び1H-インデニルが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0108】

本明細書で使用される場合、「アリールアルキル」という用語は、アリール基で置換されたアルキル基を表す。例示的な非置換アリールアルキル基は、7~30個の炭素(例えば、7~16個または7~20個の炭素、例えば、 C_1-C_6 アルキル C_6-C_{10} アリール、 C_1-C_{10} アルキル C_6-C_{10} アリール、または C_1-C_{20} アルキル C_6-C_{10} アリール)、例えば、ベンジル及びフェネチルである。いくつかの実施形態において、アルキル及びアリールはそれぞれ、各基について本明細書で定義されるように、1、2、3、または4個の置換基で更に置換され得る。

30

【0109】

本明細書で使用される場合、「架橋シクリル」という用語は、1~3個の架橋を含有する、5~20個の原子の架橋多環式基を指す。架橋シクリルは、架橋カルボシクリル(例えば、ノルボルニル)及び架橋ヘテロシクリル(例えば、1,4-ジアザピシクロ[2.2.2]オクタン)を含む。

【0110】

本明細書で使用される場合、「カルボシクリル」という用語は、環が炭素原子によって形成されている、非芳香族 C_3-C_{12} の単環式または多環式(例えば、二環式または三環式)構造を指す。カルボシクリル構造は、シクロアルキル基(例えば、シクロヘキシル)及び不飽和カルボシクリルラジカル(例えば、シクロヘキセニル)を含む。多環式カルボシクリルは、スピロ環式カルボシクリル、架橋カルボシクリル、及び縮合カルボシクリルを含む。本明細書で使用される場合、「カルボシクリレン」という用語は、二価のカルボシクリル基を指す。

40

【0111】

本明細書で使用される場合、「シクロアルキル」という用語は、3~10個、好ましくは、3~6個の炭素原子の飽和非芳香族一価炭素環単環式または多環式ラジカルを指す。この用語は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ノルボルニル、及びアダマンチルなどのラジカルによって更に例示される。

50

【0112】

本明細書で使用される場合、「ハロ」及び「ハロゲン」という用語は、フッ素（フルオロ）、塩素（クロロ）、臭素（プロモ）、またはヨウ素（ヨード）のラジカルを意味する。

【0113】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアルキル」という用語は、構成炭素原子のうちの1つ以上が窒素、酸素、または硫黄によって置き換えられている、本明細書で定義されるアルキル基を指す。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキル基は、アルキル基について本明細書に記載されるように、1、2、3、または4個の置換基で更に置換され得る。ヘテロアルキル基の例は、「アルコキシ」（本明細書で使用される場合、アルキル-O-（例えば、メトキシ及びエトキシ）を指す）、及び「アルキルアミノ」（本明細書で使用される場合、-N（アルキル）R^{Na}を指し、式中、R^{Na}は、Hまたはアルキル（例えば、メチルアミノ）である）である。本明細書で使用される場合、「ヘテロアルキレン」という用語は、二価のヘテロアルキル基を指す。

10

【0114】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアルケニル」という用語は、構成炭素原子のうちの1つ以上が窒素、酸素、または硫黄によって置き換えられている、本明細書で定義されるアルケニル基を指す。いくつかの実施形態において、ヘテロアルケニル基は、アルケニル基について本明細書に記載されるように、1、2、3、または4個の置換基で更に置換され得る。ヘテロアルケニル基の例は、「アルケノキシ」であり、本明細書で使用される場合、アルケニル-O-を指す。本明細書で使用される場合、「ヘテロアルケニレン」という用語は、二価のヘテロアルケニル基を指す。

20

【0115】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアルキニル」という用語は、構成炭素原子のうちの1つ以上が窒素、酸素、または硫黄によって置き換えられている、本明細書で定義されるアルキニル基を指す。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキニル基は、アルキニル基について本明細書に記載されるように、1、2、3、または4個の置換基で更に置換され得る。ヘテロアルキニル基の例は、「アルキノキシ」であり、本明細書で使用される場合、アルキニル-O-である。本明細書で使用される場合、「ヘテロアルキニレン」という用語は、二価のヘテロアルキニル基を指す。

30

【0116】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリール」という用語は、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1、2、または3個の環原子を含有する少なくとも1つの芳香環を有し、残りの環原子は炭素である、5～12個の原子の単環式または多環式の芳香族構造を指す。いくつかの実施形態において、ヘテロアリール基の1つまたは2つの環炭素原子は、カルボニル基で置き換えられている。ヘテロアリール基の例は、ピリジル、ピラゾイル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、イミダゾリル、オキサキソリル、及びチアゾリルである。本明細書で使用される場合、「ヘテロアリーレン」という用語は、二価のヘテロアリール基を指す。

【0117】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリールアルキル」という用語は、ヘテロアリール基で置換されたアルキル基を表す。例示的な非置換ヘテロアリールアルキル基は、7～30個の炭素（例えば、7～16個または7～20個の炭素、例えば、C₁-C₆アルキルC₂-C₉ヘテロアリール、C₁-C₁₀アルキルC₂-C₉ヘテロアリール、またはC₁-C₂₀アルキルC₂-C₉ヘテロアリール）である。いくつかの実施形態において、アルキル及びヘテロアリールはそれぞれ、各基について本明細書で定義されるように、1、2、3、または4個の置換基で更に置換され得る。

40

【0118】

本明細書で使用される場合、「ヘテロシクリル」という用語は、N、O、またはSから選択される1、2、3、または4個の環原子を含有する少なくとも1つの非芳香環を有し

50

、N、O、またはS原子を含有するいかなる芳香環も有していない、3～12個の原子を有する単環式または多環式ラジカル（例えば、二環式または三環式）を指す。多環式ヘテロシクリルは、スピロ環式ヘテロシクリル、架橋ヘテロシクリル、及び縮合ヘテロシクリルを含む。ヘテロシクリルの例としては、モルホリニル、チオモルホリニル、フリル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピラニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、及び1,3-ジオキサニルが挙げられるが、これらに限定されない。本明細書で使用される場合、「ヘテロシクリレン」という用語は、二価のヘテロシクリル基を指す。

【0119】

本明細書で使用される場合、「ヘテロシクリルアルキル」という用語は、ヘテロシクリル基で置換されたアルキル基を表す。例示的な非置換ヘテロシクリルアルキル基は、7～30個の炭素（例えば、7～16個または7～20個の炭素、例えば、C₁-C₆アルキルC₂-C₉ヘテロシクリル、C₁-C₁₀アルキルC₂-C₉ヘテロシクリル、またはC₁-C₂₀アルキルC₂-C₉ヘテロシクリル）である。いくつかの実施形態において、アルキル及びヘテロシクリルはそれぞれ、各基について本明細書で定義されるように、1、2、3、または4個の置換基で更に置換され得る。

10

【0120】

本明細書で使用される場合、「ヒドロキシアルキル」という用語は、-OH基で置換されたアルキル基を指す。

【0121】

本明細書で使用される場合、「ヒドロキシル」という用語は、-OH基を指す。

20

【0122】

本明細書で使用される場合、「イミン」という用語は、=NR^N基を指し、式中、R^Nは、例えば、Hまたはアルキルである。

【0123】

本明細書で使用される場合、「N-保護基」という用語は、合成手順中の望ましくない反応からアミノ基を保護することを目的としている基を表す。一般に使用されるN-保護基は、Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis," 3rd Edition (John Wiley & Sons, New York, 1999)に開示されている。N-保護基としては、アシル基、アリロイル基、またはカルバミル基、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル、t-ブチルアセチル、2-クロロアセチル、2-ブロモアセチル、トリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、フタリル、o-ニトロフェノキシアセチル、-クロロブチリル、ベンゾイル、4-クロロベンゾイル、4-プロモベンゾイル、4-ニトロベンゾイル、ならびにキラル補助剤、例えば、保護または非保護のD、L、またはD、L-アミノ酸、例えば、アラニン、ロイシン、及びフェニルアラニン；スルホニル含有基、例えば、ベンゼンスルホニル、及びp-トルエンスルホニル；カルバメート形成基、例えば、ベンジルオキシカルボニル、p-クロロベンジルオキシカルボニル、p-メトキシベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル、2-ニトロベンジルオキシカルボニル、p-プロモベンジルオキシカルボニル、3,4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、3,5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、2,4-20ジメトキシベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、2-ニトロ-4,5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、3,4,5-トリメトキシベンジルオキシカルボニル、1-(p-ピフェニル)-1-メチルエトキシカルボニル、-ジメチル-3,5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、ベンズヒドリルオキシカルボニル、t-ブチルオキシカルボニル、ジイソプロピルメトキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、エトキシカルボニル、メトキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル、フェノキシカルボニル、4-ニトロフェノキシカルボニル、フルオレニル-9-メトキシカルボニル、シクロペンチルオキシカルボニル、アダマンチルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル、及びフェニルチオカル

30

40

50

ボニル、アリアルアルキル基、例えば、ベンジル、トリフェニルメチル、及びベンジルオキシメチル、ならびにシリル基、例えば、トリメチルシリルが挙げられるが、これらに限定されない。好ましいN-保護基は、alloc、ホルミル、アセチル、ベンゾイル、ピバロイル、t-ブチルアセチル、アラニル、フェニルスルホニル、ベンジル、t-ブチルオキシカルボニル(Boc)、及びベンジルオキシカルボニル(Cbz)である。

【0124】

本明細書で使用される場合、「ニトロ」という用語は、-NO₂基を指す。

【0125】

本明細書で使用される場合、「オキソ」という用語は、=O基を指す。

【0126】

本明細書で使用される場合、「スルホニル」という用語は、化学部分-SO₂-Rを指し、式中、Rは、水素、アリアル、ヘテロアリアル、C₁-C₆アルキル、1つ以上のハロゲンで置換されたC₁-C₆アルキル、例えば、-SO₂-CF₃置換基、C₁-C₆アルキルアリアル、またはC₁-C₆アルキルヘテロアリアルである。

10

【0127】

本明細書で使用される場合、「スルホニルアミノ」という用語は、化学部分-NRSO₂-R'を指し、式中、R及びR'のそれぞれは、独立して、水素、C₁-C₆アルキル、アリアル、ヘテロアリアル、C₁-C₆アルキルアリアル、またはC₁-C₆アルキルヘテロアリアルである。

【0128】

本明細書で使用される場合、「スルホニルオキシ」という用語は、化学部分-OSO₂-Rを指し、式中、Rは、水素、C₁-C₆アルキル、1つ以上のハロゲンで置換されたC₁-C₆アルキル、例えば、-OSO₂-CF₃置換基、アリアル、ヘテロアリアル、C₁-C₆アルキルアリアル、またはC₁-C₆アルキルヘテロアリアルである。

20

【0129】

本明細書で使用される場合、「チオール」という用語は、-SH基を指す。

【0130】

本明細書に記載されるアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル(例えば、シクロアルキル)、アリアル、ヘテロアリアル、及びヘテロシクリルの各基は、置換されていても、非置換であってもよい。置換されている場合、特に指定のない限り、一般に1~4個の置換基が存在し得る。置換基としては、例えば、アルキル(例えば、非置換及び置換のもの；ここで置換基には本明細書に記載される任意の基が含まれ、例えば、アリアル、ハロ、ヒドロキシである)、アリアル(例えば、置換及び非置換のフェニル)、カルボシクリル(例えば、置換及び非置換のシクロアルキル)、ハロゲン(例えば、フルオロ)、ヒドロキシル、ヘテロアルキル(例えば、置換及び非置換のメトキシ、エトキシ、またはチオアルコキシ)、ヘテロアリアル、ヘテロシクリル、アミノ(例えば、NH₂またはモノもしくはジアルキルアミノ)、アジド、シアノ、ニトロ、オキソ、スルホニル、またはチオールが挙げられる。アリアル、カルボシクリル(例えば、シクロアルキル)、ヘテロアリアル、及びヘテロシクリル基もまた、アルキル(非置換及び置換のもの、例えば、アリアルアルキル(例えば、置換及び非置換のベンジル))で置換されてもよい。

30

40

【0131】

化学構造の説明

本開示の化合物は、1つ以上の不斉炭素原子を有し得、光学的に純粋なエナンチオマー、エナンチオマーの混合物(例えば、ラセミ体)、光学的に純粋なジアステレオ異性体、ジアステレオ異性体の混合物、ジアステレオ異性体ラセミ体、またはジアステレオ異性体ラセミ体の混合物の形態で存在し得る。光学的に活性な形態は、例えば、ラセミ体の分割によって、不斉合成または不斉クロマトグラフィー(キラル吸着剤または溶離液を用いるクロマトグラフィー)によって得ることができる。したがって、本明細書で開示される化合物は、様々な立体異性体の形態で存在し得る。

50

【0132】

立体異性体は、空間的な配置のみが異なる化合物である。エナンチオマーは、鏡像を重ね合わせることができない一対の立体異性体であり、その最も一般的な理由は、キラル中心として作用する非対称的に置換された炭素原子を含有するためである。「エナンチオマー」という用語は、互いの鏡像であり、重ね合わせることができない一対の分子のうちの1つを意味する。ジアステレオマーは、鏡像とは関係のない立体異性体であり、その最も一般的な理由は、非対称的に置換された炭素原子を2つ以上含有し、1つ以上のキラル炭素原子を中心とした置換基の配置を表すためである。

【0133】

化合物のエナンチオマーは、例えば、キラルクロマトグラフィー及びそれに基づく分離方法などの1つ以上の周知の技術及び方法を使用して、例えば、ラセミ体からエナンチオマーを分離することによって調製することができる。「ラセミ体」または「ラセミ混合物」という用語は、2つのエナンチオマーを含有する化合物を指し、そのような混合物は、光学活性を示さない。すなわち、偏光面を回転させない。「幾何異性体」という用語は、炭素-炭素二重結合、シクロアルキル環、または架橋二環系に関して、置換基の原子の向きが異なる異性体を指す。炭素-炭素二重結合の両側にある原子(H以外)は、E配置(置換基が炭素-炭素二重結合の反対側にある)またはZ配置(置換基が炭素-炭素二重結合の同じ側に向いている)であり得る。「R」、「S」、「S*」、「R*」、「E」、「Z」、「cis」、及び「trans」は、コア分子に対する配置を示す。

【0134】

本明細書で開示される化合物の立体化学が命名されるか、または構造によって図示される場合、その命名されたまたは図示された立体異性体は、他の立体異性体と比べて、50重量%を超えて多い(例えば、少なくとも60重量%、70重量%、80重量%、90重量%、99重量%、または99.9重量%)。例えば、単一のエナンチオマーが命名されるか、または構造によって図示される場合、その図示されたまたは命名されたエナンチオマーは、50重量%を超える光学純度(例えば、少なくとも60重量%、70重量%、80重量%、90重量%、99重量%、または99.9重量%)である。同様に、単一のジアステレオマーが命名されるか、または構造によって図示される場合、その図示されたまたは命名されたジアステレオマーは、50重量%を超える純度(例えば、少なくとも60重量%、70重量%、80重量%、90重量%、99重量%、または99.9重量%)である。光学純度パーセントは、エナンチオマーの重量の比またはエナンチオマーの重量にその光学異性体の重量を加えたものに対する比である。ジアステレオマーの重量による純度は、1つのジアステレオマーの重量の比または全てのジアステレオマーの重量に対する比である。

【0135】

更に、本明細書で開示される化合物の立体化学が命名されるか、または構造によって図示される場合、その命名されたまたは図示された立体異性体は、他の立体異性体と比べて、モル分率で50%を超えて多い(例えば、モル分率で少なくとも60%、70%、80%、90%、99%、または99.9%)。例えば、単一のエナンチオマーが命名されるか、または構造によって図示される場合、その図示されたまたは命名されたエナンチオマーは、他のエナンチオマーと比べて、モル分率で50%を超えて多い(例えば、モル分率で少なくとも60%、70%、80%、90%、99%、または99.9%)。単一のジアステレオマーが命名されるか、または構造によって図示される場合、その図示されたまたは命名されたジアステレオマーは、示される化合物の他のジアステレオマー(複数可)と比べて、モル分率で50%を超えて多い(例えば、モル分率で、少なくとも60%、70%、80%、90%、99%、または99.9%)。エナンチオマー化合物の場合、モル分率による純度パーセントは、(i)目的のエナンチオマーと(ii)光学異性体のモル量の合計に対する、目的のエナンチオマーのモル量の比として算出される。同様に、ジアステレオマー化合物の場合、モル分率による純度パーセントは、示される化合物について存在する全てのジアステレオマーの合計モル量に対する、目的のジアステレオマーのモ

10

20

30

40

50

ル量の比として算出される。

【0136】

開示化合物が立体化学を示すことなく命名されるか、または構造によって図示され、化合物が少なくとも1つのキラル中心を有する場合、その名称または構造は、対応する光学異性体を含まない化合物のエナンチオマー、化合物のラセミ体混合物、または1つのエナンチオマーがその対応する光学異性体より豊富に含まれる混合物のいずれかを包含するものと理解されるものとする。

【0137】

開示化合物が立体化学を示すことなく命名されるか、または構造によって図示され、2つ以上のキラル中心を有する場合、その名称または構造は、他のジアステレオマーを含まないジアステレオマー、他のジアステレオマー対を含まないいくつかのジアステレオマー、ジアステレオマーの混合物、ジアステレオマー対の混合物、一方のジアステレオマーが他のジアステレオマー（複数可）より豊富に含まれるジアステレオマーの混合物、または1つ以上のジアステレオマーが他のジアステレオマーより豊富に含まれるジアステレオマーの混合物を包含するものと理解されるものとする。本開示は、これらの形態の全てを包含する。

【0138】

多形化合物

当業者に認識されるように、多くの化学実体は、例えば、アモルファス形態または結晶形態（例えば、多形、水和物、溶媒和物）などの様々な異なる固体形態をとることができる。いくつかの実施形態において、本開示の化合物は、あらゆる固体形態を含む、任意のそのような形態で利用され得る。いくつかの実施形態において、本明細書に記載または図示される化合物は、水和物または溶媒和物の形態で提供または利用され得る。

【発明を実施するための形態】

【0139】

本開示は、グリコーゲン貯蔵障害、例えば、特に、本明細書ではポンペ病としても知られているII型グリコーゲン貯蔵障害を治療するために使用できる組成物及び方法を提供する。本明細書に記載される組成物及び方法に従って、ポンペ病を有する患者（例えば、ヒト患者）には、酸性アルファ-グルコシダーゼ（GAA）をコードする導入遺伝子を含むアデノ随伴ウイルス（AAV）ベクターなどのウイルスベクターが投与され得る。AAVベクターは、例えば、シュードタイプ化AAVベクター、例えば、AAV8（AAV2/8）またはAAV9（AAV2/9）由来のカプシドタンパク質内にパッケージ化されたAAV2末端逆位反復配列を含むAAVベクターであってもよい。いくつかの実施形態において、導入遺伝子は、筋細胞及び/またはニューロン細胞で遺伝子発現を誘導するプロモーターなどの転写調節エレメントに作動可能に連結される。本開示の組成物及び方法と組み合わせて使用され得る例示的なプロモーターは、とりわけ、筋クレアチンキナーゼ（MCK）プロモーター及びサイトメガロウイルス（CMV）プロモーターである。ウイルスベクターは、抗トランスアミナイティス剤（例えば、コルチコステロイド）と組み合わせて投与されてもよい。

【0140】

本開示は、少なくとも部分的には、GAAの送達を、それを必要とする患者（例えば、ポンペ病を有する患者）において行うことを含む既存の遺伝子療法アプローチに関連した重要な医学的ニーズに対処する治療的及び予防的処置の方法の発見に基づく。本開示は、部分的には、GAAの送達を、それを必要とする患者（例えば、ポンペ病を有する患者）において行うことを含む既存の遺伝子療法アプローチが、トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその1つ以上の症状などの肝臓関連症候群を含むリスクと関連しているという発見にも基づいている。より詳細には、本発明は、GAAの送達を、それを必要とする患者（例えば、ポンペ病を有する患者）において行うことを含む既存の遺伝子療法アプローチに関連した肝臓症候群の予防的治療として、GAAをコードする導入遺伝子を含むウイルスベクター（例えば、ウイルスベクター）及び抗トランスアミナイティス剤（

例えば、コルチコステロイド、胆汁酸、ファルネソイドX受容体（FXR）リガンド、線維芽細胞増殖因子19（FGF-19）模倣物質、Takeda-Gタンパク質受容体5（TGR5）アゴニスト、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体（PPAR）アゴニスト、PPAR-アルファアゴニスト、PPAR-デルタアゴニスト、PPAR-アルファとPPAR-デルタのデュアルアゴニスト、管腔側ナトリウム依存性コルチコステロイド輸送体（ASBT）阻害剤、免疫調節薬、抗線維化療法、及びニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸オキシダーゼ（NOX）阻害剤）の投与を含む、方法の発見に関する。いくつかの実施形態において、抗トランスアミナイティス剤は、コルチコステロイドである。いくつかの実施形態において、コルチコステロイドは、プレドニゾロンである。

【0141】

10

いくつかの実施形態において、本開示は、ポンペ病を有し、治療上有効な量のGAAをコードする導入遺伝子を含むウイルスベクターの投与を受けたことがあるヒト患者におけるトランスアミナーゼ血症または高ビリルビン血症を治療または予防する方法であって、抗トランスアミナイティス剤を患者に投与することを含む、方法を記載する。

【0142】

いくつかの実施形態において、本開示は、ポンペ病を治療することを、それを必要とし、抗トランスアミナイティス剤の投与を以前に受けたことがあるヒト患者において行う方法であって、治療上有効な量のGAAをコードする導入遺伝子を含むウイルスベクターを患者に投与することを含む、方法を記載する。

【0143】

20

いくつかの実施形態において、本開示は、ポンペ病を有すると診断されたヒト患者における筋組織及び/またはニューロン組織中のグリコーゲン蓄積を減少させる方法であって、GAAをコードする導入遺伝子を含むウイルスベクター、及び（抗トランスアミナイティス剤を患者に投与することを含む、方法を記載する。

【0144】

いくつかの実施形態において、本開示は、ポンペ病を有すると診断されたヒト患者における肺機能を改善する方法であって、GAAをコードする導入遺伝子を含むウイルスベクター及び（抗トランスアミナイティス剤を患者に投与することを含む、方法を記載する。

【0145】

いくつかの実施形態において、本開示は、ポンペ病を有すると診断されたヒト患者におけるGAA発現を増加させる方法であって、GAAをコードする導入遺伝子を含むウイルスベクター及び（抗トランスアミナイティス剤を患者に投与することを含む、方法を記載する。

30

【0146】

いくつかの実施形態において、本開示は、ポンペ病を有すると診断され、抗トランスアミナイティス剤の投与を以前に受けたことがあるヒト患者における筋組織及び/またはニューロン組織中のグリコーゲン蓄積を減少させる方法であって、治療上有効な量のGAAをコードする導入遺伝子を含むウイルスベクターを患者に投与することを含む、方法を記載する。

【0147】

40

いくつかの実施形態において、本開示は、ポンペ病を有すると診断され、抗トランスアミナイティス剤の投与を以前に受けたことがあるヒト患者における肺機能を改善する方法であって、治療上有効な量のGAAをコードする導入遺伝子を含むウイルスベクターを患者に投与することを含む、方法を記載する。

【0148】

いくつかの実施形態において、本開示は、ポンペ病を有すると診断され、抗トランスアミナイティス剤の投与を以前に受けたことがあるヒト患者におけるGAA発現を増加させる方法であって、治療上有効な量のGAAをコードする導入遺伝子を含むウイルスベクターを患者に投与することを含む、方法を記載する。

【0149】

50

以下のセクションでは、治療剤、及び本明細書に記載される抗トランスアミナイティス剤の投与を必要とするトランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその1つ以上の症状を評価するためのパラメーターの説明が提供される。以下のセクションではまた、本開示の組成物及び方法とともに使用され得る様々な形質導入剤についても記載される。

【0150】

治療方法

ポンペ病

ポンペ病（グリコーゲン貯蔵疾患II型、またはGSDIIとしても知られている）は、リソソーム酵素GAAの欠損によって引き起こされる。この疾患は、GAAの欠乏が最終的に全ての組織、特に横紋筋細胞中でのグリコーゲン蓄積をもたらす代謝の先天性異常である。更に、中枢神経系内のグリコーゲン蓄積の影響及び骨格筋機能へのその影響について報告されている。

10

【0151】

この障害には、小児型、若年型、及び成人型の3つの臨床形態が知られている。小児ポンペ病は、出生直後に発症し、進行性の筋力低下及び心不全を呈する。小児型ポンペはまた、心筋症の急速な発生を特徴とし、患者は、多くの場合、ミオパチー及びニューロパチーを示し、典型的には生後1年で死に至る。成人型及び若年型患者の症状は、生涯の後期に生じ、骨格筋及びニューロンが主に関与している。この型のポンペ病を示す患者は、最終的には呼吸不全により死亡する。患者は、例外的に60年を超えて生存し得る。疾患の重症度と酸性 - グルコシダーゼの残留活性との間には相関があり、活性は、疾患の遅発性形態では正常の10~20%、早期発症形態では2%未満である。

20

【0152】

いくつかの実施形態において、患者は、ウイルスベクターの投与時に、新生児（例えば、生後0~4ヶ月）、乳児（例えば、生後0~5ヶ月）、または幼児（例えば、生後6~12ヶ月）である。

【0153】

いくつかの実施形態において、患者は、ウイルスベクターの投与時点で、新生児（例えば、生後0~4ヶ月）である。例えば、いくつかの実施形態において、患者は、生後約0~約4ヶ月（例えば、生後0ヶ月~約4ヶ月、生後1ヶ月~約4ヶ月、生後2ヶ月~約4ヶ月、または生後3ヶ月~約4ヶ月）の新生児である。いくつかの実施形態において、患者は、生後0ヶ月である。いくつかの実施形態において、患者は、生後1ヶ月である。いくつかの実施形態において、患者は、生後2ヶ月である。いくつかの実施形態において、患者は、生後3ヶ月である。いくつかの実施形態において、患者は、生後4ヶ月である。

30

【0154】

いくつかの実施形態において、患者は、ウイルスベクターの投与時点で、新生児（例えば、生後約4ヶ月未満）である。例えば、いくつかの実施形態において、患者は、生後約4ヶ月未満の新生児である。いくつかの実施形態において、患者は、生後約4ヶ月未満である。いくつかの実施形態において、患者は、生後約3ヶ月未満である。いくつかの実施形態において、患者は、生後約2ヶ月未満である。いくつかの実施形態において、患者は、生後約1ヶ月未満である。

40

【0155】

いくつかの実施形態において、患者は、ウイルスベクターの投与時点で、乳児（例えば、生後0~5ヶ月）である。例えば、いくつかの実施形態において、患者は、生後約0ヶ月~約5ヶ月（例えば、生後0ヶ月~約5ヶ月、生後1ヶ月~約5ヶ月、生後2ヶ月~約5ヶ月、生後3ヶ月~約5ヶ月、または生後4ヶ月~約5ヶ月）の乳児である。いくつかの実施形態において、患者は、生後0ヶ月である。いくつかの実施形態において、患者は、生後1ヶ月である。いくつかの実施形態において、患者は、生後2ヶ月である。いくつかの実施形態において、患者は、生後3ヶ月である。いくつかの実施形態において、患者は、生後4ヶ月である。いくつかの実施形態において、患者は、生後5ヶ月である。

50

【0156】

いくつかの実施形態において、患者は、ウイルスベクターの投与時点で、乳児（例えば、生後約5ヶ月未満）である。例えば、いくつかの実施形態において、患者は、生後約5ヶ月未満の乳児である。いくつかの実施形態において、患者は、生後約5ヶ月未満である。いくつかの実施形態において、患者は、生後約4ヶ月未満である。いくつかの実施形態において、患者は、生後約3ヶ月未満である。いくつかの実施形態において、患者は、生後約2ヶ月未満である。いくつかの実施形態において、患者は、生後約1ヶ月未満である。

【0157】

いくつかの実施形態において、患者は、ウイルスベクターの投与時点で、幼児（例えば、生後6～12ヶ月）である。例えば、いくつかの実施形態において、患者は、生後約6ヶ月～約12ヶ月（例えば、生後6ヶ月～約12ヶ月、生後7ヶ月～約12ヶ月、生後8ヶ月～約12ヶ月、生後9ヶ月～約12ヶ月、生後10ヶ月～約12ヶ月、または生後11ヶ月～約12ヶ月）の乳児である。いくつかの実施形態において、患者は、生後6ヶ月である。いくつかの実施形態において、患者は、生後7ヶ月である。いくつかの実施形態において、患者は、生後8ヶ月である。いくつかの実施形態において、患者は、生後9ヶ月である。いくつかの実施形態において、患者は、生後10ヶ月である。いくつかの実施形態において、患者は、生後11ヶ月である。いくつかの実施形態において、患者は、生後12ヶ月である。

10

【0158】

いくつかの実施形態において、患者は、ウイルスベクターの投与時点で、幼児（例えば、生後約12ヶ月未満）である。例えば、いくつかの実施形態において、患者は、生後約12ヶ月未満の幼児である。いくつかの実施形態において、患者は、生後約12ヶ月未満である。いくつかの実施形態において、患者は、生後約11ヶ月未満である。いくつかの実施形態において、患者は、生後約10ヶ月未満である。いくつかの実施形態において、患者は、生後約9ヶ月未満である。いくつかの実施形態において、患者は、生後約8ヶ月未満である。いくつかの実施形態において、患者は、生後約7ヶ月未満である。いくつかの実施形態において、患者は、生後約6ヶ月未満である。いくつかの実施形態において、患者は、生後約5ヶ月未満である。いくつかの実施形態において、患者は、生後約4ヶ月未満である。いくつかの実施形態において、患者は、生後約3ヶ月未満である。いくつかの実施形態において、患者は、生後約2ヶ月未満である。いくつかの実施形態において、患者は、生後約1ヶ月未満である。

20

【0159】

いくつかの実施形態において、患者は、ウイルスベクターの投与時点で、生後約1ヶ月～約1歳（例えば、約1ヶ月～約1歳、約2ヶ月～約1歳、約3ヶ月～約1歳、約4ヶ月～約1歳、約5ヶ月～約1歳、または約6ヶ月～約1歳）である。

【0160】

いくつかの実施形態において、患者は、導入遺伝子またはウイルスベクターの投与時点で、生後約1ヶ月～約5歳（例えば、生後約1ヶ月～約5歳、生後約2ヶ月～約5歳、生後約3ヶ月～約5歳、生後約4ヶ月～約5歳、生後約5ヶ月～約5歳、生後約6ヶ月～約5歳、約1歳～約5歳、約2歳～約5歳、約3歳～約5歳、または約4歳～約5歳）であった。

40

【0161】

いくつかの実施形態において、患者は、導入遺伝子またはウイルスベクターの投与時に、5歳以上（例えば、5歳以上、6歳以上、7歳以上、8歳以上、9歳以上、10歳以上、15歳以上、20歳以上、25歳以上、30歳以上、40歳以上、50歳以上、60歳以上、または70歳以上）である。例えば、いくつかの実施形態において、患者は、5歳を超えている。いくつかの実施形態において、患者は、6歳を超えている。いくつかの実施形態において、患者は、7歳を超えている。いくつかの実施形態において、患者は、8歳を超えている。いくつかの実施形態において、患者は、9歳を超えている。いくつかの

50

実施形態において、患者は、10歳を超えている。いくつかの実施形態において、患者は、15歳を超えている。いくつかの実施形態において、患者は、20歳を超えている。いくつかの実施形態において、患者は、25歳を超えている。いくつかの実施形態において、患者は、30歳を超えている。いくつかの実施形態において、患者は、35歳を超えている。いくつかの実施形態において、患者は、40歳を超えている。いくつかの実施形態において、患者は、45歳を超えている。いくつかの実施形態において、患者は、50歳を超えている。いくつかの実施形態において、患者は、55歳を超えている。いくつかの実施形態において、患者は、60歳を超えている。いくつかの実施形態において、患者は、70歳を超えている。

【0162】

10

患者は、任意の年齢であり得る。

【0163】

いくつかの実施形態において、患者は、男子である。

【0164】

いくつかの実施形態において、患者は、女子である。

【0165】

ヒト酸性アルファ - グルコシダーゼ

例示的な野生型GAAのアミノ酸配列は、以下の配列番号2に記載されている：

```

M G V R H P P C S H R L L A V C A L V S L A T A A L L G H I L L H D F L L V P R
E L S G S S P V L E E T H P A H Q Q G A S R P G P R D A Q A H P G R P R A V P T
Q C D V P P N S R F D C A P D K A I T Q E Q C E A R G C C Y I P A K Q G L Q G A
Q M G Q P W C F F P P S Y P S Y K L E N L S S S E M G Y T A T L T R T T P T F F
P K D I L T L R L D V M M E T E N R L H F T I K D P A N R R Y E V P L E T P H V
H S R A P S P L Y S V E F S E E P F G V I V R R Q L D G R V L L N T T V A P L F
F A D Q F L Q L S T S L P S Q Y I T G L A E H L S P L M L S T S W T R I T L W N
R D L A P T P G A N L Y G S H P F Y L A L E D G G S A H G V F L L N S N A M D V
V L Q P S P A L S W R S T G G I L D V Y I F L G P E P K S V V Q Q Y L D V V G Y
P F M P P Y W G L G F H L C R W G Y S S T A I T R Q V V E N M T R A H F P L D V
Q W N D L D Y M D S R R D F T F N K D G F R D F P A M V Q E L H Q G G R R Y M M
I V D P A I S S S G P A G S Y R P Y D E G L R R G V F I T N E T G Q P L I G K V
W P G S T A F P D F T N P T A L A W W E D M V A E F H D Q V P F D G M W I D M N
E P S N F I R G S E D G C P N N E L E N P P Y V P G V V G G T L Q A A T I C A S
S H Q F L S T H Y N L H N L Y G L T E A I A S H R A L V K A R G T R P F V I S R
S T F A G H G R Y A G H W T G D V W S S W E Q L A S S V P E I L Q F N L L G V P
L V G A D V C G F L G N T S E E L C V R W T Q L G A F Y P F M R N H N S L L S L
P Q E P Y S F S E P A Q Q A M R K A L T L R Y A L L P H L Y T L F H Q A H V A G
E T V A R P L F L E F P K D S S T W T V D H Q L L W G E A L L I T P V L Q A G K
A E V T G Y F P L G T W Y D L Q T V P V E A L G S L P P P P A A P R E P A I H S
E G Q W V T L P A P L D T I N V H L R A G Y I I P L Q G P G L T T T E S R Q Q P
M A L A V A L T K G G E A R G E L F W D D G E S L E V L E R G A Y T Q V I F L A
R N N T I V N E L V R V T S E G A G L Q L Q K V T V L G V A T A P Q Q V L S N G
V P V S N F T Y S P D T K V L D I C V S L L M G E Q F L V S W C

```

(配列番号2)

【0166】

本明細書に記載の組成物及び方法と併せて使用し得るGAAポリペプチドをコードする例示的な遺伝子には、配列番号2で表される野生型GAAタンパク質をコードする遺伝子、ならびに配列番号2のアミノ酸配列と少なくとも85%同一(例えば、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.9%、または100%同一)を有する機能的GAA酵素を含む。本明細書に記載の組成物及び方法とともに使用され得るGAAポリペプチドを

50

コードする遺伝子には、配列番号 2 に表されるアミノ酸配列に関して、1 つ以上のアミノ酸置換を有するもの、例えば 1 つ以上の保存的アミノ酸置換を有するものが更に含まれる。例えば、本明細書に記載の組成物及び方法とともに使用され得る G A A ポリペプチドには、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、またはそれ以上の、配列番号 2 のアミノ酸配列に対する保存的アミノ酸置換を有するものを含む。

【0167】

本明細書に記載の転写調節エレメントは、ポンベ病に罹患しているものなど、リソソーム蓄積疾患患者において欠損している、G A A などの導入遺伝子に作動可能に連結され得る。本明細書に記載の調節エレメントの転写制御下にあるリソソーム酵素を含むコンストラクトは、ベクター（または本明細書に記載の他のトランスフェクション剤）に組み込まれ、リソソーム蓄積障害を治療するために患者に投与され得る。有利なことに、本明細書に記載の導入遺伝子を含む治療剤（例えば、ウイルスベクター）は、疾患によって影響を受ける細胞、例えば、筋細胞及び中枢神経系の細胞など、欠損リソソーム酵素（例えば、G A A）をコードする遺伝子の転写を促進し得る。更に、本明細書に記載される治療剤は、G A A の過剰発現またはそれをコードする大量のウイルスベクターの投与に関連し得る毒性を回避するという追加の利点を付与する。

10

【0168】

トランスアミナーゼ血症及び高ビリルビン血症

トランスアミナーゼ血症は、肝トランスアミナーゼが上昇しているあらゆる状態であり、高ビリルビン血症は、血清コルチコステロイドは正常を維持しているように見えるが、血液中にビリルビンが蓄積している状態である。

20

【0169】

いくつかの実施形態において、患者は、トランスアミナーゼ血症の発生についてモニタリングされる。いくつかの実施形態において、患者は、高ビリルビン血症の発生についてモニタリングされる。いくつかの実施形態において、患者は、トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその 1 つ以上の症状の発生についてモニタリングされる。いくつかの実施形態において、患者は、患者から得られた血液サンプルのパラメーターを評価することによって、トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその 1 つ以上の症状の発生についてモニタリングされ、パラメーターが参照レベルを上回るといふ所見により、患者がトランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその 1 つ以上の症状を有すると特定される。

30

【0170】

いくつかの実施形態において、患者は、高ビリルビン血症の発生についてモニタリングされ、患者がトランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその 1 つ以上の症状を示している場合、患者は、抗トランスアミナイティス剤が投与される。

【0171】

いくつかの実施形態において、患者は、トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその 1 つ以上の症状を示していると決定され、患者は、抗トランスアミナイティス剤が投与される。

40

【0172】

いくつかの実施形態において、患者は、血液検査（例えば、肝機能検査（LFT））で測定したときに、患者が年齢調整標準より大きいまたは小さい 1 つ以上のパラメーター（例えば、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）レベル及び/またはアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）レベル）を示す場合、トランスアミナーゼ血症またはその 1 つ以上の症状を示していると決定される。

【0173】

いくつかの実施形態において、患者は、血液検査（例えば、ビリルビン検査）で測定したときに、患者が標準より大きいビリルビンレベルを示す場合、高ビリルビン血症またはその 1 つ以上の症状を示していると決定される。

50

【0174】

いくつかの実施形態において、本開示は、ポンペ病を有し、かつGAAをコードする導入遺伝子を含むウイルスベクター（例えば、ウイルスベクター）の投与を以前に受けたことがあるヒト患者において、トランスアミナーゼ血症を治療する方法であって、抗トランスアミナイティス剤を患者に投与することを含む、方法を提供する。

【0175】

いくつかの実施形態において、本開示は、ポンペ病を有し、かつGAAをコードする導入遺伝子を含むウイルスベクター（例えば、ウイルスベクター）の投与を以前に受けたことがあるヒト患者において、高ビリルビン血症を治療する方法であって、抗トランスアミナイティス剤を患者に投与することを含む、方法を提供する。

10

【0176】

いくつかの実施形態において、本開示は、ポンペ病を有し、かつGAAをコードする導入遺伝子を含むウイルスベクター（例えば、ウイルスベクター）の投与を以前に受けたことがあるヒト患者において、トランスアミナーゼ血症を予防する方法であって、抗トランスアミナイティス剤を患者に投与することを含む、方法を提供する。

【0177】

いくつかの実施形態において、本開示は、ポンペ病を有し、かつGAAをコードする導入遺伝子を含むウイルスベクター（例えば、ウイルスベクター）の投与を以前に受けたことがあるヒト患者において、高ビリルビン血症を予防する方法であって、抗トランスアミナイティス剤を患者に投与することを含む、方法を提供する。

20

【0178】

いくつかの実施形態において、患者は、トランスアミナーゼ血症または高ビリルビン血症の病歴を有していない。いくつかの実施形態において、患者は、いかなる基礎肝疾患の病歴も有していない。

【0179】

外因性核酸を標的細胞に送達するためのベクター
核酸送達用ウイルスベクター

ウイルスゲノムは、目的の遺伝子（例えば、GAAをコードする導入遺伝子）を標的細胞（例えば、ヒト細胞などの哺乳動物細胞）のゲノムに効率的に送達するために使用することができるベクターの豊富な供給源を提供する。ウイルスゲノムは、そのゲノム内に含有されるポリヌクレオチドが、典型的に、一般形質導入または特殊形質導入によって標的細胞のゲノムに組み込まれるため、特に有用な遺伝子送達用ベクターである。これらのプロセスは、天然のウイルス複製サイクルの一部として発生し、遺伝子の組み込みを誘導するために、追加のタンパク質または試薬を必要としない。ウイルスベクターの例としては、AAV、レトロウイルス、アデノウイルス（例えば、Ad5、Ad26、Ad34、Ad35、及びAd48）、パルボウイルス（例えば、アデノ随伴ウイルス）、コロナウイルス、マイナス鎖RNAウイルス、例えば、オルトミクソウイルス（例えば、インフルエンザウイルス）、ラブドウイルス（例えば、狂犬病ウイルス及び水疱性口内炎ウイルス）、パラミクソウイルス（例えば、麻疹及びセンダイ）、プラス鎖RNAウイルス、例えば、ピコルナウイルス及びアルファウイルス、ならびにアデノウイルス、ヘルペスウイルス（例えば、単純ヘルペスウイルス1型及び2型、エプスタインバールウイルス、サイトメガロウイルス）、及びボックスウイルス（例えば、ワクシニア、改変ワクシニアアンカラ（MVA）、鶏痘及びカナリア痘）を含む二本鎖DNAウイルスが挙げられる。本発明の抗体軽鎖及び重鎖または抗体断片をコードするポリヌクレオチドを送達するのに有用な他のウイルスには、例えば、ノーウォークウイルス、トガウイルス、フラビウイルス、レオウイルス、パポバウイルス、ヘパドナウイルス、及び肝炎ウイルスが含まれる。レトロウイルスの例としては、トリ白血病-肉腫、哺乳動物C型、B型ウイルス、D型ウイルス、HTLV-BLV群、レンチウイルス、スプーマウイルスが挙げられる（Coffin, J. M., *Retroviridae: The viruses and their replication*, In *Fundamental Virology*, Thir

30

40

50

d Edition, B. N. Fields, et al., Eds., Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996)。他の例として、マウス白血病ウイルス、マウス肉腫ウイルス、マウス乳腺腫瘍ウイルス、ウシ白血病ウイルス、ネコ白血病ウイルス、ネコ肉腫ウイルス、トリ白血病ウイルス、ヒトT細胞白血病ウイルス、ヒビ内在性ウイルス、テナガザル白血病ウイルス、マソン-ファイザーサルウイルス、サル免疫不全ウイルス、サル肉腫ウイルス、ラウス肉腫ウイルス及びレンチウイルスが挙げられる。ベクターの他の例は、例えば、米国特許第5,801,030号に記載されており、その開示は、遺伝子療法における使用のためのウイルスベクターに関して、参照により本明細書に援用される。

【0180】

核酸送達用AAVベクター

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される組成物及び方法の核酸は、細胞への導入を容易にするために、組み換えAAV(rAAV)ベクター及び/またはビリオンに組み込まれる。本発明に有用なrAAVベクターは、(1)発現させる導入遺伝子(例えば、GAAタンパク質をコードするポリヌクレオチド)及び(2)異種遺伝子の組み込み及び発現を促進するウイルス核酸を含む、組み換え核酸コンストラクトである。ウイルス核酸は、DNAの複製及びビリオンへのパッケージングに必要とされるシスのAAV配列(例えば、機能的な末端逆位反復配列(ITR))を含み得る。典型的な用途において、導入遺伝子は、ポンペ病などのグリコーゲン貯蔵障害に罹患している患者のGAA変異を修正するのに有用なGAAをコードする。そのようなrAAVベクターは、マーカー遺伝子またはレポーター遺伝子も含有し得る。有用なrAAVベクターは、AAV野生型遺伝子の1つ以上が全体的にまたは部分的に欠失されているが、機能的な両側のITR配列は保持している。AAV ITRは、特定の用途に好適な任意の血清型(例えば、血清型2に由来するもの)であり得る。rAAVベクターを使用するための方法は、例えば、Tallet al., J. Biomed. Sci. 7: 279-291 (2000)、及び Monahan and Samulski, Gene Delivery 7: 24-30 (2000)に記載されており、そのそれぞれの開示は、遺伝子送達のためのAAVベクターに関して、参照により本明細書に援用される。

【0181】

本明細書に記載される核酸及びベクターは、核酸またはベクターの細胞への導入を容易にするために、rAAVビリオンに組み込むことができる。AAVのカプシドタンパク質は、ビリオンの外側の非核酸部分を構成し、AAV cap遺伝子によってコードされている。cap遺伝子は、ビリオンの組み立てに必要な3つのウイルスコートタンパク質VP1、VP2及びVP3をコードしている。rAAVビリオンの構築は、例えば、米国特許第5,173,414号;同第5,139,941号;同第5,863,541号;同第5,869,305号;同第6,057,152号;及び同第6,376,237号;ならびにRabinowitz et al., J. Virol. 76: 791-801 (2002)及びBowles et al., J. Virol. 77: 423-432 (2003)に記載されており、そのそれぞれの開示は、遺伝子送達用AAVベクターに関して、参照により本明細書に援用される。

【0182】

本明細書に記載される組成物及び方法と関連して有用なrAAVビリオンとしては、AAV1、2、3、4、5、6、7、8及び9を含む様々なAAV血清型に由来するものが含まれる。筋細胞を標的とする場合、少なくとも1つの血清型1カプシドタンパク質を含むrAAVビリオンが特に有用であり得る。また、血清型6カプシドタンパク質は、血清型1カプシドタンパク質に構造的に類似しており、そのため、筋細胞において、GAAの高発現をもたらすことが期待されることから、少なくとも1つの血清型6カプシドタンパク質を含むrAAVビリオンも特に有用であり得る。rAAV血清型9もまた、筋細胞の効率的なトランスデューサーであることがわかっている。異なる血清型のAAVベクター及びAAVタンパク質の構築及び使用は、例えば、Chao et al., Mol. T

10

20

30

40

50

her. 2: 619 - 623 (2000); Davidson et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97: 3428 - 3432 (2000); Xiao et al., J. Virol. 72: 2224 - 2232 (1998); Halbert et al., J. Virol. 74: 1524 - 1532 (2000); Halbert et al., J. Virol. 75: 6615 - 6624 (2001); 及び Auricchio et al., Hum. Molec. Genet. 10: 3075 - 3081 (2001) に記載されており、そのそれぞれの開示は、遺伝子送達用 AAV ベクターに関して、参照により本明細書に援用される。

【0183】

シュードタイプ化 rAAV ベクターも、本明細書に記載される組成物及び方法と関連して有用である。シュードタイプ化ベクターには、所定の血清型の AAV ベクター（例えば、AAV9）が、所定の血清型以外の血清型（例えば、AAV1、AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8 など）に由来するカプシド遺伝子でシュードタイプ化されたものが含まれる。例えば、代表的なシュードタイプ化ベクターは、AAV 血清型 2 に由来するカプシド遺伝子でシュードタイプ化された治療用タンパク質をコードする AAV8 ベクターである。シュードタイプ化された rAAV ビリオンの構築及び使用に関する技術は、当該技術分野において知られており、例えば、Duan et al., J. Virol. 75: 7662 - 7671 (2001); Halbert et al., J. Virol. 74: 1524 - 1532 (2000); Zolotukhin et al., Methods, 28: 158 - 167 (2002); 及び Auricchio et al., Hum. Molec. Genet., 10: 3075 - 3081 (2001) に記載されている。

【0184】

ビリオンカプシド内に変異を有する AAV ビリオンを使用すると、変異のないカプシドビリオンよりも効率的に特定の細胞種に感染させることができる。例えば、好適な AAV 変異体は、特定の細胞種への AAV の標的化を容易にするリガンド挿入変異を有し得る。挿入変異体、アラニンスクリーニング変異体、及びエピトープタグ変異体を含む AAV カプシド変異体の構築及び特徴付けは、Wu et al., J. Virol. 74: 8635 - 45 (2000) に記載されている。本発明の方法に使用することができる他の rAAV ビリオンには、ウイルスの分子育種及びエクソンシャッフリングによって生成されるカプシドハイブリッドが含まれる。例えば、Soong et al., Nat. Genet., 25: 436 - 439 (2000) 及び Kolman and Stemmer, Nat. Biotechnol. 19: 423 - 428 (2001) を参照されたい。

【0185】

外因性核酸を標的細胞に送達するための方法

トランスフェクション技術

本明細書に記載される GAA 導入遺伝子などの導入遺伝子を標的細胞に導入するために使用することができる技術は、当該技術分野において知られている。例えば、エレクトロポレーションを使用して、目的の細胞に静電ポテンシャルを印加することによって、哺乳動物細胞（例えば、ヒト標的細胞）を透過化することができる。このように外部電場に曝されたヒト細胞などの哺乳動物細胞は、その後、外因性核酸（例えば、ニューロン、グリア細胞、または結腸細胞及び腎細胞などの非神経細胞において発現することが可能な核酸）を取り込みやすくなる。哺乳動物細胞のエレクトロポレーションは、例えば、Chuet al., Nucleic Acids Research 15: 1311 (1987) に詳細に記載されており、その開示は、参照により本明細書に援用される。同様の技術である NUCLEOFECTIION（商標）は、真核細胞の核への外因性ポリヌクレオチドの取り込みを刺激するために、電場印加を利用する。NUCLEOFECTIION（商標）及びこの技術を実施するのに有用なプロトコルは、例えば、Distler et al., Experimental Dermatology 14: 315 (2005)

）及びUS 2010/0317114に詳細に記載されており、そのそれぞれの開示は、参照により本明細書に援用される。

【0186】

標的細胞のトランスフェクションに有用な更なる技術は、スクイーズポレーション法である。この技術では、加えられたストレスに応答して形成される膜孔を介した外因性DNAの取り込みを刺激するために、細胞の急速な機械的変形を誘導する。この技術は、ヒト標的細胞などの細胞への核酸の送達にベクターを必要としないという点で有利である。スクイーズポレーションは、例えば、Sharei et al., J. Vis. Exp. 81: e50980 (2013)に詳細に記載されており、その開示は、参照により本明細書に援用される。

10

【0187】

リポフェクションは、標的細胞のトランスフェクションに有用な別の技術である。この方法は、核酸をリポソームに封入することを伴い、多くの場合、リポソームの外部に向かって四級アミンまたはプロトン化したアミンなどのカチオン系官能基が提示される。これにより、細胞膜がアニオン性であることから、リポソームと細胞膜との間の静電相互作用が促進され、最終的に、例えば、リポソームと細胞膜との直接的な融合によって、または複合体のエンドサイトーシスによって、外因性核酸が取り込まれる。リポフェクションは、例えば、US 7,442,386に詳細に記載されており、その開示は、参照により本明細書に援用される。細胞膜とのイオン相互作用を利用して外来核酸の取り込みを誘発する同様の技術は、カチオン性ポリマーと核酸の複合体を細胞に接触させることである。細胞膜との相互作用に好ましい正電荷を与えるように、ポリヌクレオチドと会合する例示的なカチオン性分子は、活性化されたデンドリマー（例えば、Dennig, Top Curr Chem. 228: 227 (2003)に記載されており、その開示は、参照により本明細書に援用される）、ポリエチレンイミン、及びDEAE-デキストランであり、そのトランスフェクション剤としての使用は、例えば、Gulick et al., Curr Protoc Mol Biol. 40: 1: 9.2: 9.2.1 (1997)に詳細に記載されており、その開示は、参照により本明細書に援用される。

20

【0188】

標的細胞による外因性核酸の取り込みを誘導するための別の有用なツールは、レーザーフェクションであり、これは光トランスフェクションとも呼ばれ、細胞を穏やかに透過処理し、ポリヌクレオチドが細胞膜に浸透できるようにするために、細胞を特定の波長の電磁放射線に曝露することを含む技術である。この技術の生物活性は、エレクトロポレーションと同様であり、場合によってはそれよりも優れていることがわかっている。

30

【0189】

インペールフェクションは、標的細胞に遺伝物質を送達するために使用することができる別の技術である。これは、カーボンナノファイバー、カーボンナノチューブ、及びナノワイヤーなどのナノ材料の使用に依存する。針状ナノ構造体を基板の表面に対して垂直に合成する。細胞内送達が意図される遺伝子を含むDNAをナノ構造体表面に結合させる。次いで、これらの針を配列させたチップを細胞または組織に対して押し付ける。ナノ構造体によって刺通された細胞は、送達された遺伝子（複数可）を発現することができる。この技術の一例は、Shalek et al., PNAS 107: 251870 (2010)に記載されており、その開示は、参照により本明細書に援用される。

40

【0190】

また、MAGNETOFECTIION（商標）を使用して、標的細胞に核酸を送達することができる。MAGNETOFECTIION（商標）の原理は、核酸をカチオン性磁気ナノ粒子と会合させることである。磁気ナノ粒子は、完全に生分解性である酸化鉄であり、用途に応じて異なる特定のカチオン性分子でコーティングされている。それらの粒子と、遺伝子ベクター（DNA、siRNA、ウイルスベクターなど）との結合は、塩誘導性コロイド凝集及び静電相互作用により達成される。次いで、磁石によって生成される外部磁場の影響により、標的細胞に磁気粒子を集中させる。この技術は、Scherer

50

r e t a l . , G e n e T h e r . 9 : 1 0 2 (2 0 0 2) に詳細に記載されており、その開示は、参照により本明細書に援用される。磁気ビーズは、核酸の取り込みを誘導するために印加磁場を利用する方法であるため、穏やかかつ効率的な方法で標的細胞をトランスフェクトするために使用できるもう1つのツールである。この技術は、例えば、US 2010/0227406 に詳細に記載されており、その開示は、参照により本明細書に援用される。

【0191】

標的細胞による外因性核酸の取り込みを誘導するのに有用な別のツールは、ソノレーションであり、これは、細胞の原形質膜の透過性を改変するために音波（典型的に超音波周波数）を使用することを伴う技術であり、細胞を透過性にし、ポリヌクレオチドが細胞膜を透過するようにする。この技術は、例えば、Rhodes et al., Methods Cell Biol. 82:309 (2007) に詳細に記載されており、その開示は、参照により本明細書に援用される。

10

【0192】

マイクロベシクルは、本明細書に記載の方法に従って標的細胞のゲノムを修飾するために使用することができる、別の潜在的なベシクルを表す。例えば、糖タンパク質 VSV-G と、例えば、クラーゼなどのゲノム改変タンパク質とを同時に過剰発現させることによって誘導したマイクロベシクルを使用して、タンパク質を細胞に効率的に送達することができ、その後、タンパク質は、遺伝子または調節配列などの目的のポリヌクレオチドを共有結合的に組み込むための細胞ゲノムを調製するように、内因性ポリヌクレオチド配列の部位特異的切断を触媒する。真核細胞を遺伝子改変するための Gescicle と呼ばれるそのようなベシクルの使用は、例えば、Quinn et al., Genetic Modification of Target Cells by Direct Delivery of Active Protein [abstract]. In: Methylation changes in early embryonic genes in cancer [abstract], in: Proceedings of the 18th Annual Meeting of the American Society of Gene and Cell Therapy; 2015 May 13, Abstract No. 122 に詳細に記載されている。

20

【0193】

遺伝子編集技術による標的遺伝子の組み込み

上記に加えて、目的の遺伝子をヒト細胞などの標的細胞に組み込むために使用することができる様々なツールが開発されている。標的遺伝子をコードするポリヌクレオチドを標的細胞に組み込むために使用することができるそのような1つの方法に、トランスポゾンの使用がある。トランスポゾンは、トランスポザーゼ酵素をコードし、5'及び3'切断部位によって挟まれた目的のポリヌクレオチド配列または遺伝子を含有するポリヌクレオチドである。トランスポゾンが細胞に送達されると、トランスポザーゼ遺伝子の発現が開始し、トランスポゾンから目的の遺伝子を切断する活性酵素が生じる。この活性は、トランスポザーゼがトランスポゾン切断部位を部位特異的に認識することによって媒介される。いくつかの場合において、これらの切断部位は、末端反復配列または末端逆位反復配列であり得る。目的の遺伝子は、トランスポゾンから切断されると、哺乳動物細胞の核ゲノム内に存在する同様の切断部位がトランスポザーゼの触媒により切断され、哺乳動物細胞のゲノムに組み込まれ得る。これにより、目的の遺伝子は、切断された核DNAの相補的な切断部位に挿入され、その後、目的の遺伝子を哺乳動物細胞ゲノムのDNAに接続するホスホジエステル結合の共有結合的なライゲーションがなされ、組み込みのプロセスが完了する。ある特定の場合においては、トランスポゾンは、標的遺伝子をコードする遺伝子がまずRNA産物に転写され、次いで、DNAに逆転写された後に哺乳動物細胞ゲノムに組み込まれる、レトロトランスポゾンであってもよい。例示的なトランスポゾン系は、piggybackトランスポゾン（例えば、WO 2010/085699 に詳細に記載されている）及びsleeping beautyトランスポゾン（例えば、US 2005/0

30

40

50

1 1 2 7 6 4 に詳細に記載されている)であり、そのそれぞれの開示は、目的の細胞への遺伝子送達に使用するためのトランスポゾンに関して、参照により本明細書に援用される。

【0194】

標的細胞のゲノムに標的遺伝子を組み込むための別のツールは、クラスター化された規則的な間隔のある短い回文の繰り返し配列(CRISPR)/Cas系であり、このシステムは、元々、細菌及び古細菌のウイルス感染に対する適応的防御機構として進化したシステムである。CRISPR/Cas系は、プラスミドDNA内の回文の繰り返し配列と、関連するCas9ヌクレアーゼを含む。このDNAとタンパク質の複合体は、まず、外来DNAをCRISPR遺伝子座に組み込むことによって、標的配列の部位特異的なDNA切断を誘導する。これらの外来配列及びCRISPR遺伝子座のリピート・スパーサーエレメントを含有するポリヌクレオチドが宿主細胞で転写されてガイドRNAが生成され、その後、ガイドRNAが標的配列にアニーリングして、この部位にCas9ヌクレアーゼを局在させることができる。このように、cas9が標的DNA分子に近接する相互作用は、RNA:DNAハイブリダイゼーションによって支配されているので、cas9を介した高度に部位特異的なDNA切断を外来ポリヌクレオチドに起こすことができる。その結果、目的とする任意の標的DNA分子を切断するようにCRISPR/Cas系を設計することができる。この技術は、真核生物ゲノムを編集するために利用されており(Hwang et al., Nature Biotechnology 31:227(2013))、DNAを切断した後に標的遺伝子をコードする遺伝子を組み込むために、標的細胞ゲノムを部位特異的に編集する効率的な手段として使用することができる。遺伝子発現を制御するためのCRISPR/Casの使用は、例えば、米国特許第8,697,359号に記載されており、その開示は、ゲノム編集のためのCRISPR/Casシステムの使用に関して、参照により本明細書に援用される。ゲノムDNAを部位特異的に切断した後に目的の遺伝子を標的細胞に組み込むための代替法には、ジンクフィンガーヌクレアーゼ(ZFN)及び転写活性化因子様エフェクターヌクレアーゼ(TALEN)の使用が含まれる。CRISPR/Cas系とは異なり、これらの酵素は、特定の標的配列に配置させるガイドポリヌクレオチドを含有しない。標的特異性は、その代わりに、これらの酵素内のDNA結合ドメインによって制御される。ゲノム編集用途におけるZFN及びTALENの使用は、例えば、Urnov et al., Nat. Rev. Genet. 11:636(2010);及びJoung et al., Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 14:49(2013)に記載されており、そのそれぞれの開示は、ゲノム編集のための組成物及び方法に関して、参照により本明細書に援用される。

【0195】

標的遺伝子をコードするポリヌクレオチドを標的細胞のゲノムに組み込むために使用することができる更なるゲノム編集技術には、ゲノムDNAを部位特異的に切断するように合理的に設計することができるARCUS(商標)メガヌクレアーゼの使用が含まれる。これらの酵素を使用して標的遺伝子をコードする遺伝子を哺乳動物細胞のゲノムに組み込むことは、当該酵素について確立されている明確な構造活性関係の観点から有利である。単鎖メガヌクレアーゼを特定のアミノ酸位置で改変することで、所望の位置でDNAを選択的に切断するヌクレアーゼを作り出すことができ、それにより、標的細胞の核DNAに標的遺伝子を部位特異的に組み込むことが可能となる。これらの単鎖ヌクレアーゼは、例えば、米国特許第8,021,867号及び同第US8,445,251号に広範に記載されており、そのそれぞれの開示は、ゲノム編集のための組成物及び方法に関して、参照により本明細書に援用される。

【0196】

投与レジメン

AAV-GAAベクターを含む投与レジメン

本開示の組成物及び方法を使用して、グリコーゲン貯蔵障害(例えば、ポンペ病)を有する患者は、GAAをコードする導入遺伝子を含有するAAVベクター(例えば、ウイル

10

20

30

40

50

スペクター)が約 1×10^{13} vg/kg ~ 約 3×10^{14} vg/kgの量で投与され得る。そのような量のベクターを患者に投与することにより、患者におけるGAA発現を、毒性の副作用を誘発することなく、例えば、野生型レベルの50%または200%以内に増強するという有益な効果を達成することができる。

【0197】

いくつかの実施形態において、AAVベクターは、約 1×10^{13} vg/kg ~ 約 3×10^{14} vg/kg (例えば、約 1×10^{13} vg/kg ~ 約 6×10^{13} vg/kg、約 1×10^{13} vg/kg ~ 約 5×10^{13} vg/kg、約 1×10^{13} vg/kg ~ 約 4×10^{13} vg/kg、約 1×10^{13} vg/kg ~ 約 3×10^{13} vg/kg、約 2×10^{13} vg/kg ~ 約 6×10^{13} vg/kg、約 2×10^{13} vg/kg ~ 約 5×10^{13} vg/kg、または約 2×10^{13} vg/kg ~ 約 4×10^{13} vg/kg)の量で患者に投与される。例えば、AAVベクターは、約 1×10^{13} vg/kg、 1.1×10^{13} vg/kg、 1.2×10^{13} vg/kg、 1.3×10^{13} vg/kg、 1.4×10^{13} vg/kg、 1.5×10^{13} vg/kg、 1.6×10^{13} vg/kg、 1.7×10^{13} vg/kg、 1.8×10^{13} vg/kg、 1.9×10^{13} vg/kg、 2×10^{13} vg/kg、 2.1×10^{13} vg/kg、 2.2×10^{13} vg/kg、 2.3×10^{13} vg/kg、 2.4×10^{13} vg/kg、 2.5×10^{13} vg/kg、 2.6×10^{13} vg/kg、 2.7×10^{13} vg/kg、 2.8×10^{13} vg/kg、 2.9×10^{13} vg/kg、 3×10^{13} vg/kg、 3.1×10^{13} vg/kg、 3.2×10^{13} vg/kg、 3.3×10^{13} vg/kg、 3.4×10^{13} vg/kg、 3.5×10^{13} vg/kg、 3.6×10^{13} vg/kg、 3.7×10^{13} vg/kg、 3.8×10^{13} vg/kg、 3.9×10^{13} vg/kg、 4×10^{13} vg/kg、 4.1×10^{13} vg/kg、 4.2×10^{13} vg/kg、 4.3×10^{13} vg/kg、 4.4×10^{13} vg/kg、 4.5×10^{13} vg/kg、 4.6×10^{13} vg/kg、 4.7×10^{13} vg/kg、 4.8×10^{13} vg/kg、 4.9×10^{13} vg/kg、 5×10^{13} vg/kg、 5.1×10^{13} vg/kg、 5.2×10^{13} vg/kg、 5.3×10^{13} vg/kg、 5.4×10^{13} vg/kg、 5.5×10^{13} vg/kg、 5.6×10^{13} vg/kg、 5.7×10^{13} vg/kg、 5.8×10^{13} vg/kg、 5.9×10^{13} vg/kg、 6×10^{13} vg/kg、 6.1×10^{13} vg/kg、 6.2×10^{13} vg/kg、 6.3×10^{13} vg/kg、 6.4×10^{13} vg/kg、 6.5×10^{13} vg/kg、 6.6×10^{13} vg/kg、 6.7×10^{13} vg/kg、 6.8×10^{13} vg/kg、 6.9×10^{13} vg/kg、 7×10^{13} vg/kg、 7.1×10^{13} vg/kg、 7.2×10^{13} vg/kg、 7.3×10^{13} vg/kg、 7.4×10^{13} vg/kg、 7.5×10^{13} vg/kg、 7.6×10^{13} vg/kg、 7.7×10^{13} vg/kg、 7.8×10^{13} vg/kg、 7.9×10^{13} vg/kg、 8×10^{13} vg/kg、 8.1×10^{13} vg/kg、 8.2×10^{13} vg/kg、 8.3×10^{13} vg/kg、 8.4×10^{13} vg/kg、 8.5×10^{13} vg/kg、 8.6×10^{13} vg/kg、 8.7×10^{13} vg/kg、 8.8×10^{13} vg/kg、 8.9×10^{13} vg/kg、 9×10^{13} vg/kg、 9.1×10^{13} vg/kg、 9.2×10^{13} vg/kg、 9.3×10^{13} vg/kg、 9.4×10^{13} vg/kg、 9.5×10^{13} vg/kg、 9.6×10^{13} vg/kg、 9.7×10^{13} vg/kg、 9.8×10^{13} vg/kg、 9.9×10^{13} vg/kg、 1×10^{14} vg/kg、 1.1×10^{14} vg/kg、 1.2×10^{14} vg/kg、 1.3×10^{14} vg/kg、 1.4×10^{14} vg/kg、 1.5×10^{14} vg/kg、 1.6×10^{14} vg/kg、 1.7×10^{14} vg/kg、 1.8×10^{14} vg/kg、 1.9×10^{14} vg/kg、 2×10^{14} vg/kg、 2.1×10^{14} vg/kg、 2.2×10^{14} vg/kg、 2.3×10^{14} vg/kg、 2.4×10^{14} vg/kg、 2.5×10^{14} vg/kg、 2.6×10^{14} vg/kg、 2.7×10^{14} vg/kg、 2.8×10^{14} vg/kg、 2.9×10^{14} vg/kg、または 3×10^{14} vg/kgの量で患

10

20

30

40

50

者に投与され得る。そのような量のベクターを患者に投与することにより、患者における G A A 発現を、毒性の副作用を誘発することなく、例えば、野生型レベルの 5 0 % または 2 0 0 % 以内に増強するという有益な効果を達成することができる。

【 0 1 9 8 】

例えば、いくつかの実施形態において、A A V ベクターは、約 2×10^{13} v g / k g ~ 約 2×10^{14} v g / k g の量で、例えば、約 2×10^{13} v g / k g、 2.1×10^{13} v g / k g、 2.2×10^{13} v g / k g、 2.3×10^{13} v g / k g、 2.4×10^{13} v g / k g、 2.5×10^{13} v g / k g、 2.6×10^{13} v g / k g、 2.7×10^{13} v g / k g、 2.8×10^{13} v g / k g、 2.9×10^{13} v g / k g、 3×10^{13} v g / k g、 3.1×10^{13} v g / k g、 3.2×10^{13} v g / k g、 3.3×10^{13} v g / k g、 3.4×10^{13} v g / k g、 3.5×10^{13} v g / k g、 3.6×10^{13} v g / k g、 3.7×10^{13} v g / k g、 3.8×10^{13} v g / k g、 3.9×10^{13} v g / k g、 4×10^{13} v g / k g、 4.1×10^{13} v g / k g、 4.2×10^{13} v g / k g、 4.3×10^{13} v g / k g、 4.4×10^{13} v g / k g、 4.5×10^{13} v g / k g、 4.6×10^{13} v g / k g、 4.7×10^{13} v g / k g、 4.8×10^{13} v g / k g、 4.9×10^{13} v g / k g、 5×10^{13} v g / k g、 5.1×10^{13} v g / k g、 5.2×10^{13} v g / k g、 5.3×10^{13} v g / k g、 5.4×10^{13} v g / k g、 5.5×10^{13} v g / k g、 5.6×10^{13} v g / k g、 5.7×10^{13} v g / k g、 5.8×10^{13} v g / k g、 5.9×10^{13} v g / k g、 6×10^{13} v g / k g、 6.1×10^{13} v g / k g、 6.2×10^{13} v g / k g、 6.3×10^{13} v g / k g、 6.4×10^{13} v g / k g、 6.5×10^{13} v g / k g、 6.6×10^{13} v g / k g、 6.7×10^{13} v g / k g、 6.8×10^{13} v g / k g、 6.9×10^{13} v g / k g、 7×10^{13} v g / k g、 7.1×10^{13} v g / k g、 7.2×10^{13} v g / k g、 7.3×10^{13} v g / k g、 7.4×10^{13} v g / k g、 7.5×10^{13} v g / k g、 7.6×10^{13} v g / k g、 7.7×10^{13} v g / k g、 7.8×10^{13} v g / k g、 7.9×10^{13} v g / k g、 8×10^{13} v g / k g、 8.1×10^{13} v g / k g、 8.2×10^{13} v g / k g、 8.3×10^{13} v g / k g、 8.4×10^{13} v g / k g、 8.5×10^{13} v g / k g、 8.6×10^{13} v g / k g、 8.7×10^{13} v g / k g、 8.8×10^{13} v g / k g、 8.9×10^{13} v g / k g、 9×10^{13} v g / k g、 9.1×10^{13} v g / k g、 9.2×10^{13} v g / k g、 9.3×10^{13} v g / k g、 9.4×10^{13} v g / k g、 9.5×10^{13} v g / k g、 9.6×10^{13} v g / k g、 9.7×10^{13} v g / k g、 9.8×10^{13} v g / k g、 9.9×10^{13} v g / k g、 1×10^{14} v g / k g、 1.1×10^{14} v g / k g、 1.2×10^{14} v g / k g、 1.3×10^{14} v g / k g、 1.4×10^{14} v g / k g、 1.5×10^{14} v g / k g、 1.6×10^{14} v g / k g、 1.7×10^{14} v g / k g、 1.8×10^{14} v g / k g、 1.9×10^{14} v g / k g、または 2×10^{14} v g / k g の量で患者に投与される。いくつかの実施形態において、A A V ベクターは、約 2×10^{13} v g / k g ~ 約 7×10^{13} v g / k g、例えば、約 2×10^{13} v g / k g ~ 約 4×10^{13} v g / k g (例えば、約 3×10^{13} v g / k g) の量で、または約 5×10^{13} v g / k g ~ 約 7×10^{13} v g / k g (例えば、約 6×10^{13} v g / k g) の量で、患者に投与される。

【 0 1 9 9 】

いくつかの実施形態において、A A V ベクターは、約 3×10^{13} v g / k g ~ 約 2×10^{14} v g / k g の量で、例えば、約 3×10^{13} v g / k g、 3.1×10^{13} v g / k g、 3.2×10^{13} v g / k g、 3.3×10^{13} v g / k g、 3.4×10^{13} v g / k g、 3.5×10^{13} v g / k g、 3.6×10^{13} v g / k g、 3.7×10^{13} v g / k g、 3.8×10^{13} v g / k g、 3.9×10^{13} v g / k g、 4×10^{13} v g / k g、 4.1×10^{13} v g / k g、 4.2×10^{13} v g / k g、 4.3×10^{13} v g / k g、 4.4×10^{13} v g / k g、 4.5×10^{13} v g / k g、4 .

10
20
30
40
50

で、患者に投与される。

【0201】

いくつかの実施形態において、AAVベクターは、約 5×10^{13} vg/kg ~ 約 2×10^{14} vg/kg の量で、例えば、約 5×10^{13} vg/kg、 5.1×10^{13} vg/kg、 5.2×10^{13} vg/kg、 5.3×10^{13} vg/kg、 5.4×10^{13} vg/kg、 5.5×10^{13} vg/kg、 5.6×10^{13} vg/kg、 5.7×10^{13} vg/kg、 5.8×10^{13} vg/kg、 5.9×10^{13} vg/kg、 6×10^{13} vg/kg、 6.1×10^{13} vg/kg、 6.2×10^{13} vg/kg、 6.3×10^{13} vg/kg、 6.4×10^{13} vg/kg、 6.5×10^{13} vg/kg、 6.6×10^{13} vg/kg、 6.7×10^{13} vg/kg、 6.8×10^{13} vg/kg、 6.9×10^{13} vg/kg、 7×10^{13} vg/kg、 7.1×10^{13} vg/kg、 7.2×10^{13} vg/kg、 7.3×10^{13} vg/kg、 7.4×10^{13} vg/kg、 7.5×10^{13} vg/kg、 7.6×10^{13} vg/kg、 7.7×10^{13} vg/kg、 7.8×10^{13} vg/kg、 7.9×10^{13} vg/kg、 8×10^{13} vg/kg、 8.1×10^{13} vg/kg、 8.2×10^{13} vg/kg、 8.3×10^{13} vg/kg、 8.4×10^{13} vg/kg、 8.5×10^{13} vg/kg、 8.6×10^{13} vg/kg、 8.7×10^{13} vg/kg、 8.8×10^{13} vg/kg、 8.9×10^{13} vg/kg、 9×10^{13} vg/kg、 9.1×10^{13} vg/kg、 9.2×10^{13} vg/kg、 9.3×10^{13} vg/kg、 9.4×10^{13} vg/kg、 9.5×10^{13} vg/kg、 9.6×10^{13} vg/kg、 9.7×10^{13} vg/kg、 9.8×10^{13} vg/kg、 9.9×10^{13} vg/kg、 1×10^{14} vg/kg、 1.1×10^{14} vg/kg、 1.2×10^{14} vg/kg、 1.3×10^{14} vg/kg、 1.4×10^{14} vg/kg、 1.5×10^{14} vg/kg、 1.6×10^{14} vg/kg、 1.7×10^{14} vg/kg、 1.8×10^{14} vg/kg、 1.9×10^{14} vg/kg、または 2×10^{14} vg/kg の量で、患者に投与される。

10

20

【0202】

いくつかの実施形態において、AAVベクターは、約 6×10^{13} vg/kg ~ 約 2×10^{14} vg/kg の量で、例えば、約 6×10^{13} vg/kg、 6.1×10^{13} vg/kg、 6.2×10^{13} vg/kg、 6.3×10^{13} vg/kg、 6.4×10^{13} vg/kg、 6.5×10^{13} vg/kg、 6.6×10^{13} vg/kg、 6.7×10^{13} vg/kg、 6.8×10^{13} vg/kg、 6.9×10^{13} vg/kg、 7×10^{13} vg/kg、 7.1×10^{13} vg/kg、 7.2×10^{13} vg/kg、 7.3×10^{13} vg/kg、 7.4×10^{13} vg/kg、 7.5×10^{13} vg/kg、 7.6×10^{13} vg/kg、 7.7×10^{13} vg/kg、 7.8×10^{13} vg/kg、 7.9×10^{13} vg/kg、 8×10^{13} vg/kg、 8.1×10^{13} vg/kg、 8.2×10^{13} vg/kg、 8.3×10^{13} vg/kg、 8.4×10^{13} vg/kg、 8.5×10^{13} vg/kg、 8.6×10^{13} vg/kg、 8.7×10^{13} vg/kg、 8.8×10^{13} vg/kg、 8.9×10^{13} vg/kg、 9×10^{13} vg/kg、 9.1×10^{13} vg/kg、 9.2×10^{13} vg/kg、 9.3×10^{13} vg/kg、 9.4×10^{13} vg/kg、 9.5×10^{13} vg/kg、 9.6×10^{13} vg/kg、 9.7×10^{13} vg/kg、 9.8×10^{13} vg/kg、 9.9×10^{13} vg/kg、 1×10^{14} vg/kg、 1.1×10^{14} vg/kg、 1.2×10^{14} vg/kg、 1.3×10^{14} vg/kg、 1.4×10^{14} vg/kg、 1.5×10^{14} vg/kg、 1.6×10^{14} vg/kg、 1.7×10^{14} vg/kg、 1.8×10^{14} vg/kg、 1.9×10^{14} vg/kg、または 2×10^{14} vg/kg の量で、患者に投与される。

30

40

【0203】

いくつかの実施形態において、AAVベクターは、約 7×10^{13} vg/kg ~ 約 2×10^{14} vg/kg の量で、例えば、約 7×10^{13} vg/kg、 7.1×10^{13} vg/kg、 7.2×10^{13} vg/kg、 7.3×10^{13} vg/kg、 7.4×10^{13}

50

v g / k g、7.5 x 10¹³ v g / k g、7.6 x 10¹³ v g / k g、7.7 x 10¹³ v g / k g、7.8 x 10¹³ v g / k g、7.9 x 10¹³ v g / k g、8 x 10¹³ v g / k g、8.1 x 10¹³ v g / k g、8.2 x 10¹³ v g / k g、8.3 x 10¹³ v g / k g、8.4 x 10¹³ v g / k g、8.5 x 10¹³ v g / k g、8.6 x 10¹³ v g / k g、8.7 x 10¹³ v g / k g、8.8 x 10¹³ v g / k g、8.9 x 10¹³ v g / k g、9 x 10¹³ v g / k g、9.1 x 10¹³ v g / k g、9.2 x 10¹³ v g / k g、9.3 x 10¹³ v g / k g、9.4 x 10¹³ v g / k g、9.5 x 10¹³ v g / k g、9.6 x 10¹³ v g / k g、9.7 x 10¹³ v g / k g、9.8 x 10¹³ v g / k g、9.9 x 10¹³ v g / k g、1 x 10¹⁴ v g / k g、1.1 x 10¹⁴ v g / k g、1.2 x 10¹⁴ v g / k g、1.3 x 10¹⁴ v g / k g、1.4 x 10¹⁴ v g / k g、1.5 x 10¹⁴ v g / k g、1.6 x 10¹⁴ v g / k g、1.7 x 10¹⁴ v g / k g、1.8 x 10¹⁴ v g / k g、1.9 x 10¹⁴ v g / k g、または2 x 10¹⁴ v g / k gの量で、患者に投与される。

10

【0204】

いくつかの実施形態において、AAVベクターは、約8 x 10¹³ v g / k g ~ 約2 x 10¹⁴ v g / k gの量で、例えば、約8 x 10¹³ v g / k g、8.1 x 10¹³ v g / k g、8.2 x 10¹³ v g / k g、8.3 x 10¹³ v g / k g、8.4 x 10¹³ v g / k g、8.5 x 10¹³ v g / k g、8.6 x 10¹³ v g / k g、8.7 x 10¹³ v g / k g、8.8 x 10¹³ v g / k g、8.9 x 10¹³ v g / k g、9 x 10¹³ v g / k g、9.1 x 10¹³ v g / k g、9.2 x 10¹³ v g / k g、9.3 x 10¹³ v g / k g、9.4 x 10¹³ v g / k g、9.5 x 10¹³ v g / k g、9.6 x 10¹³ v g / k g、9.7 x 10¹³ v g / k g、9.8 x 10¹³ v g / k g、9.9 x 10¹³ v g / k g、1 x 10¹⁴ v g / k g、1.1 x 10¹⁴ v g / k g、1.2 x 10¹⁴ v g / k g、1.3 x 10¹⁴ v g / k g、1.4 x 10¹⁴ v g / k g、1.5 x 10¹⁴ v g / k g、1.6 x 10¹⁴ v g / k g、1.7 x 10¹⁴ v g / k g、1.8 x 10¹⁴ v g / k g、1.9 x 10¹⁴ v g / k g、または2 x 10¹⁴ v g / k gの量で、患者に投与される。

20

【0205】

いくつかの実施形態において、AAVベクターは、約9 x 10¹³ v g / k g ~ 約2 x 10¹⁴ v g / k gの量で、例えば、9 x 10¹³ v g / k g、9.1 x 10¹³ v g / k g、9.2 x 10¹³ v g / k g、9.3 x 10¹³ v g / k g、9.4 x 10¹³ v g / k g、9.5 x 10¹³ v g / k g、9.6 x 10¹³ v g / k g、9.7 x 10¹³ v g / k g、9.8 x 10¹³ v g / k g、9.9 x 10¹³ v g / k g、1 x 10¹⁴ v g / k g、1.1 x 10¹⁴ v g / k g、1.2 x 10¹⁴ v g / k g、1.3 x 10¹⁴ v g / k g、1.4 x 10¹⁴ v g / k g、1.5 x 10¹⁴ v g / k g、1.6 x 10¹⁴ v g / k g、1.7 x 10¹⁴ v g / k g、1.8 x 10¹⁴ v g / k g、1.9 x 10¹⁴ v g / k g、または2 x 10¹⁴ v g / k gの量で、患者に投与される。

30

【0206】

いくつかの実施形態において、AAVベクターは、約1 x 10¹⁴ v g / k g ~ 約2 x 10¹⁴ v g / k gの量で、例えば、1 x 10¹⁴ v g / k g、1.1 x 10¹⁴ v g / k g、1.2 x 10¹⁴ v g / k g、1.3 x 10¹⁴ v g / k g、1.4 x 10¹⁴ v g / k g、1.5 x 10¹⁴ v g / k g、1.6 x 10¹⁴ v g / k g、1.7 x 10¹⁴ v g / k g、1.8 x 10¹⁴ v g / k g、1.9 x 10¹⁴ v g / k g、または2 x 10¹⁴ v g / k gの量で、患者に投与される。

40

【0207】

いくつかの実施形態において、AAVベクターは、6 x 10¹³ v g / k gの量で患者に投与される。いくつかの実施形態において、AAVベクターは、7 x 10¹³ v g / k gの量で患者に投与される。いくつかの実施形態において、AAVベクターは、8 x 10¹³ v g / k gの量で患者に投与される。いくつかの実施形態において、AAVベクターは、9 x 10¹³ v g / k gの量で患者に投与される。いくつかの実施形態において、A

50

A Vベクターは、 1×10^{14} v g / k g の量で患者に投与される。いくつかの実施形態において、A A Vベクターは、 1.1×10^{14} v g / k g の量で患者に投与される。いくつかの実施形態において、A A Vベクターは、 1.2×10^{14} v g / k g の量で患者に投与される。いくつかの実施形態において、A A Vベクターは、 1.3×10^{14} v g / k g の量で患者に投与される。いくつかの実施形態において、A A Vベクターは、 1.4×10^{14} v g / k g の量で患者に投与される。いくつかの実施形態において、A A Vベクターは、 1.5×10^{14} v g / k g の量で患者に投与される。いくつかの実施形態において、A A Vベクターは、 1.6×10^{14} v g / k g の量で患者に投与される。いくつかの実施形態において、A A Vベクターは、 1.7×10^{14} v g / k g の量で患者に投与される。いくつかの実施形態において、A A Vベクターは、 1.8×10^{14} v g / k g の量で患者に投与される。いくつかの実施形態において、A A Vベクターは、 1.9×10^{14} v g / k g の量で患者に投与される。いくつかの実施形態において、A A Vベクターは、 2×10^{14} v g / k g の量で患者に投与される。

【0208】

いくつかの実施形態において、A A Vベクターは、量（例えば、約 1×10^{13} v g / k g ~ 約 3×10^{14} v g / k g）を含む単回用量で患者に投与される。

【0209】

いくつかの実施形態において、A A Vベクターは、合計で当該量（例えば、約 1×10^{13} v g / k g ~ 約 3×10^{14} v g / k g）を含む、2回以上（例えば、2回、3回、4回、5回、6回、7回、8回、9回、または10回）の用量で患者に投与される。

【0210】

いくつかの実施形態において、A A Vベクターは、当該量（例えば、約 1×10^{13} v g / k g ~ 約 3×10^{14} v g / k g）をそれぞれ個別に含む2回以上（例えば、2回、3回、4回、5回、6回、7回、8回、9回、または10回）の用量で患者に投与される。

【0211】

いくつかの実施形態において、2回以上（例えば、2回、3回、4回、5回、6回、7回、8回、9回、または10回）の用量は、互いに、1年以上（例えば、1年、1年と1日、1年と1ヶ月、1年と6ヶ月、2年、3年、4年、または5年）離れている。

【0212】

いくつかの実施形態において、2回以上（例えば、2回、3回、4回、5回、6回、7回、8回、9回、または10回）の用量は、互いに、約12ヶ月（例えば、約12ヶ月、約11ヶ月、約10ヶ月、約9ヶ月、約8ヶ月、約7ヶ月、約6ヶ月、約5ヶ月、約4ヶ月、約3ヶ月、約2ヶ月、または約1ヶ月）以内に患者に投与される。

【0213】

医薬組成物及び投与経路

本明細書に記載される遺伝子療法剤は、導入遺伝子、例えば、G A Aをコードする導入遺伝子を含む得、患者、例えば、グリコーゲン貯蔵障害（例えば、ポンペ病）に罹患しているヒト患者に投与するためのビヒクルに組み込まれ得る。治療用導入遺伝子に作動可能に連結された本明細書に記載される転写調節エレメント（例えば、M C Kプロモーター）を含むウイルスベクターなどのベクターを含む医薬組成物は、当該技術分野において知られている方法を使用して、調製することができる。例えば、そのような組成物は、例えば、生理学的に許容される担体、賦形剤または安定剤（Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980); 参照により本明細書に援用される）を使用して、所望の形態、例えば、凍結乾燥された製剤または水溶液の形態で調製することができる。

【0214】

治療用導入遺伝子に作動可能に連結された転写調節エレメントを含むウイルスベクター、例えば、本明細書に記載されるA A Vベクター及び他のベクターは、様々な投与経路によって、患者（例えば、ヒト患者）に投与され得る。投与経路は、例えば、疾患の発

症及び重症度によって異なり得、例えば、皮内、経皮、非経口、静脈内、筋肉内、鼻腔内、皮下、経皮、気管内、腹腔内、動脈内、血管内、吸入、灌流、洗浄、及び経口投与を挙げることができる。血管内投与には、患者の血管系への送達が含まれる。いくつかの実施形態において、投与は、静脈とみなされる血管内に行われ（静脈内）、いくつかの投与では、投与は、動脈とみなされる血管内に行われる（動脈内）。静脈には、内頸静脈、末梢静脈、冠静脈、肝静脈、門脈、大伏在静脈、肺静脈、上大静脈、下大静脈、胃静脈、脾静脈、下腸間膜静脈、上腸間膜静脈、橈側皮静脈、及び/または大腿静脈が含まれるが、これらに限定されない。動脈には、冠動脈、肺動脈、上腕動脈、内頸動脈、大動脈弓、大腿動脈、末梢動脈、及び/または毛様体動脈が含まれるが、これらに限定されない。細小動脈もしくは毛細血管を介する送達、または細小動脈もしくは毛細血管への送達が企図される。

10

【0215】

本明細書に記載される核酸とウイルスベクターの混合物は、1つ以上の賦形剤、担体、または希釈剤と好適に混合された水中で調製することができる。グリセロール、液体ポリエチレングリコール、及びこれらの混合物中、ならびに油中で、分散液を調製することもできる。これらの調製物は、通常の保存条件及び使用条件下で微生物の発育を防ぐための防腐剤を含有し得る。注射用途に好適な医薬形態には、無菌水溶液または無菌分散液、及び注射可能な無菌溶液もしくは無菌分散液を即時調製するための無菌粉末が含まれる（US 5,466,468に記載されており、その開示は、参照により本明細書に援用される）。いずれの場合においても、製剤は、無菌であり得、容易に注射できる程度の流動性を有し得る。製剤は、製造条件及び保存条件下で安定であり得、細菌及び真菌などの微生物の混入作用から保護され得る。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、及び液体ポリエチレングリコールなど）、その好適な混合物、及び/または植物油を含有する溶媒または分散媒であり得る。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティング剤の使用によって、分散液の場合には必要とされる粒径の維持によって、また界面活性剤の使用によって、維持され得る。微生物の作用の抑制は、様々な抗菌剤及び抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサルなどによってもたらされ得る。多くの場合、等張化剤、例えば、糖または塩化ナトリウムを含むことが好ましい。注射用組成物の持続的吸収は、吸収を遅延させる作用物質、例えば、モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンを組成物に使用することによってもたらされ得る。

20

30

【0216】

例えば、本明細書に記載される医薬組成物を含有する溶液は、必要に応じて好適に緩衝化され、まず液体希釈剤を十分な生理食塩水またはグルコースで等張にする。これらの特定の水溶液は、静脈内、筋肉内、皮下、及び腹腔内の投与に特に好適である。これに関して、採用することができる無菌水性媒体は、本開示を考慮すれば、当業者には既知であろう。例えば、1用量を1 mLのNaCl等張溶液中に溶解し、1000 mLの皮下注入液に加えるか、または注入予定部位に注射してもよい。治療を受ける対象の状態に応じて、用量には必然的にいくらかの変動が生じる。いずれにせよ、投与を担当する者が個々の対象に適切な投与量を決定する。更に、ヒトへの投与の場合、調製物は、FDA Office of Biologicsの基準で要求される、無菌性、発熱性、一般安全性、及び純度標準を満たし得る。

40

【0217】

併用療法

本明細書に記載されるGAAをコードする導入遺伝子を含有するAAVベクター（例えば、ウイルスベクター）は、グリコーゲン貯蔵障害（例えば、ポンベ病）の治療のために、1つ以上の追加の治療的処置及び/または剤（例えば、抗トランスアミナイティス剤）と組み合わせて投与することができる。

【0218】

追加の治療剤

50

いくつかの実施形態において、1つ以上の追加の治療剤は、抗トランスアミナイティス剤（例えば、コルチコステロイド、胆汁酸、ファルネソイドX受容体（FXR）リガンド、線維芽細胞増殖因子19（FGF-19）模倣物質、Takeda-Gタンパク質受容体5（TGR5）アゴニスト、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体（PPAR）アゴニスト、PPAR-アルファアゴニスト、PPAR-デルタアゴニスト、PPAR-アルファとPPAR-デルタのデュアルアゴニスト、管腔側ナトリウム依存性コルチコステロイド輸送体（ASBT）阻害剤、免疫調節薬、抗線維化療法、及びニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸オキシダーゼ（NOX）阻害剤）またはこれらの組み合わせである。

【0219】

10

いくつかの実施形態において、抗トランスアミナイティス剤は、患者へのウイルスベクターの投与前または投与後の約48週間以内（例えば、約48週間前または後、約36週間前または後、約24週間前または後、約12週間前または後、約10週間前または後、約8週間前または後、あるいは約4週間前または後）に開始される1回以上（例えば、1回、2回、3回、4回、5回、6回、7回、8回、9回、10回、15回、20回、30回、40回、50回、60回、及び70回）の用量で、患者に投与される。

【0220】

いくつかの実施形態において、抗トランスアミナイティス剤は、患者へのウイルスベクターの投与の約5週間前または後（例えば、約5週間前もしくは後、約4週間前もしくは後、約3週間前もしくは後、約2週間前もしくは後、または約1週間前もしくは後）以内に開始される1回以上（例えば、1回、2回、3回、4回、5回、6回、7回、8回、9回、10回、15回、20回、30回、40回、50回、60回、及び70回）の用量で患者に投与される。

20

【0221】

いくつかの実施形態において、抗トランスアミナイティス剤は、患者へのウイルスベクターの投与の約1週間前または後（例えば、約1週間前もしくは後、約6日前もしくは後、約5日前もしくは後、約4日前もしくは後、約3日前もしくは後、約2日前もしくは後、または約1日前もしくは後）以内に開始される1回以上（例えば、1回、2回、3回、4回、5回、6回、7回、8回、9回、10回、15回、20回、30回、40回、50回、60回、及び70回）の用量で患者に投与される。

30

【0222】

いくつかの実施形態において、抗トランスアミナイティス剤は、患者へのウイルスベクターの投与と同じ日（例えば、投与から24時間目、23時間目、22時間目、21時間目、20時間目、19時間目、18時間目、17時間目、16時間目、15時間目、14時間目、13時間目、12時間目、11時間目、10時間目、9時間目、8時間目、7時間目、6時間目、5時間目、4時間目、3時間目、2時間目、1時間目、60分目、59分目、58分目、57分目、56分目、55分目、50分目、40分目、30分目、20分目、10分目、または同分）に開始される1回以上（例えば、1回、2回、3回、4回、5回、6回、7回、8回、9回、10回、15回、20回、30回、40回、50回、60回、及び70回）の用量で患者に投与される。

40

【0223】

本開示の組成物及び方法を使用して、グリコーゲン貯蔵障害（例えば、ポンペ病）を有する患者は、GAAをコードする導入遺伝子を含むAAVベクター及び抗トランスアミナイティス剤が投与され得る。

【0224】

いくつかの実施形態において、患者は、抗トランスアミナイティス剤が投与される。

【0225】

いくつかの実施形態において、患者は、トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその1つ以上の症状についてモニタリングされ、トランスアミナーゼ血症もしくは高ビリルビン血症またはその1つ以上の症状を示していると決定された場合、抗トランス

50

アミナーゼ血症が投与される。

【0226】

いくつかの実施形態において、患者は、トランスアミナーゼ血症もしくは高ビリルビン血症またはその1つ以上の症状を示していると決定された場合、抗トランスアミナーゼ血症が投与される。

【0227】

いくつかの実施形態において、抗トランスアミナイティス剤は、コルチコステロイド、ファルネソイドX受容体(FXR)リガンド、線維芽細胞増殖因子19(FGF-19)模倣物質、Takeeda-Gタンパク質受容体5(TGR5)アゴニスト、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体(PPAR)アゴニスト、PPAR-アルファアゴニスト、PPAR-デルタアゴニスト、PPAR-アルファとPPAR-デルタのデュアルアゴニスト、管腔側ナトリウム依存性コルチコステロイド輸送体(ASBT)阻害剤、免疫調節薬、抗線維化療法、及びニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸オキシダーゼ(NOX)阻害剤を含む一覧から選択される。

10

【0228】

いくつかの実施形態において、抗トランスアミナイティス剤は、コルチコステロイドである。いくつかの実施形態において、コルチコステロイドは、コルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、デキサメタゾン、ベタメタゾン、またはヒドロコルチゾンである。いくつかの実施形態において、コルチコステロイドは、プレドニゾンである。

20

【0229】

いくつかの実施形態において、抗トランスアミナイティス剤は、胆汁酸である。いくつかの実施形態において、胆汁酸は、ウルソデオキシコール酸もしくはその誘導体、またはノルウルソデオキシコール酸である。いくつかの実施形態において、胆汁酸は、ウルソデオールである。

【0230】

いくつかの実施形態において、抗トランスアミナイティス剤は、FXRリガンドである。いくつかの実施形態において、FXRリガンドは、オベチコール酸、シロフェキソル、トロピフェキソル、トレチノイン、またはEDP-305である。

【0231】

いくつかの実施形態において、1つ以上の抗トランスアミナイティス剤は、FGF-19模倣物質である。いくつかの実施形態において、FGF-19模倣物質は、アルダフェルミンである。

30

【0232】

いくつかの実施形態において、抗トランスアミナイティス剤は、TGR5アゴニストである。いくつかの実施形態において、TGR5アゴニストは、INT-777またはINT-767である。

【0233】

いくつかの実施形態において、抗トランスアミナイティス剤は、PPARアゴニストである。いくつかの実施形態において、PPARアゴニストは、ベザフィブラート、セラデルバル、またはエラフィブリノルである。

40

【0234】

いくつかの実施形態において、抗トランスアミナイティス剤は、PPAR-アルファアゴニストである。いくつかの実施形態において、PPAR-アルファアゴニストは、フェノフィブラートである。

【0235】

いくつかの実施形態において、抗トランスアミナイティス剤は、PPAR-デルタアゴニストである。いくつかの実施形態において、PPAR-デルタアゴニストは、セラデルバルである。

【0236】

50

いくつかの実施形態において、抗トランスアミナイティス剤は、PPAR - アルファと PPAR - デルタのデュアルアゴニストである。いくつかの実施形態において、PPAR - アルファ - デルタデュアルアゴニストは、エラフィブラノルである。

【0237】

いくつかの実施形態において、1つ以上の抗トランスアミナイティス剤は、ASBT阻害剤である。いくつかの実施形態において、ASBT阻害剤は、オデビキシバット、マラキシバット、またはリネリキシバットである。

【0238】

いくつかの実施形態において、抗トランスアミナイティス剤は、免疫調節薬である。いくつかの実施形態において、免疫調節薬は、リツキシマブ、アバタセプト、ウステキヌマブ、インフリキシマブ、バリシチニブ、またはFFP104である。

10

【0239】

いくつかの実施形態において、抗トランスアミナイティス剤は、抗線維化療法である。いくつかの実施形態において、抗線維化療法は、ビタミンD受容体(VDR)アゴニストまたはシムツズマブである。

【0240】

いくつかの実施形態において、抗トランスアミナイティス剤は、NOX阻害剤である。いくつかの実施形態において、NOX阻害剤は、セタナキシブである。

【0241】

いくつかの実施形態において、治療上有効な量のGAAをコードする導入遺伝子を含むウイルスベクター(例えば、ウイルスベクター)及び抗トランスアミナイティス剤が、それを必要とする患者に投与される。いくつかの実施形態において、治療上有効な量のウイルスベクター及び抗トランスアミナイティス剤が、それを必要とする患者に投与される。いくつかの実施形態において、治療上有効な量のウイルスベクター及び抗トランスアミナイティス剤は、それを必要とする患者に投与され、抗トランスアミナイティス剤は、コルチコステロイドである。いくつかの実施形態において、治療上有効な量のウイルスベクター及び抗トランスアミナイティス剤は、それを必要とする患者に投与され、抗トランスアミナイティス剤は、プレドニゾロンである。いくつかの実施形態において、治療上有効な量のウイルスベクター及びプレドニゾロンは、それを必要とする患者に投与される。

20

【0242】

30

I. コルチコステロイド

本明細書に記載される方法を使用して、コルチコステロイドが対象に投与され得る。いくつかの実施形態において、コルチコステロイドは、コルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、デキサメタゾン、ベタメタゾン、またはヒドロコルチゾンである。いくつかの実施形態において、コルチコステロイドは、プレドニゾロンである。

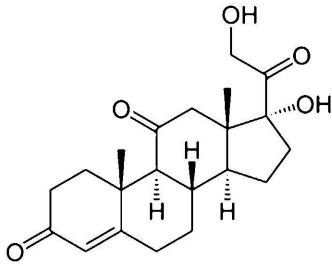
【0243】

I a. コルチゾン

本明細書に記載される方法を使用して、コルチゾンが対象に投与され得る。コルチゾンは、以下に示される化学構造を有する。

40

【化 1】



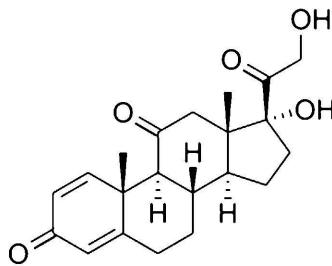
10

【0244】

I b . プレドニゾン

本明細書に記載される方法を使用して、プレドニゾンが対象に投与され得る。プレドニゾンは、以下に示される化学構造を有する。

【化 2】



20

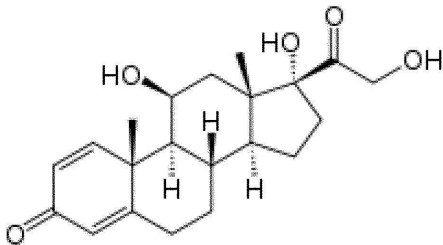
【0245】

I c . プレドニゾロン

本明細書に記載される方法を使用して、プレドニゾロンが対象に投与され得る。プレドニゾロンは、以下に示される化学構造を有する。

30

【化 3】



40

【0246】

I c i . プレドニゾロンを含む投与レジメン

本明細書に記載のプレドニゾロンは、約 0.1 mg / kg / 用量 ~ 約 2 mg / kg / 用量 (例えば、約 0.2 mg / kg / 用量 ~ 約 1.9 mg / kg / 用量、0.3 mg / kg / 用量 ~ 約 1.8 mg / kg / 用量、0.4 mg / kg / 用量 ~ 約 1.7 mg / kg / 用量、0.5 mg / kg / 用量 ~ 約 1.6 mg / kg / 用量、1 mg / kg / 用量 ~ 約 1.5 mg / kg / 用量) の量で投与され得る。例えば、いくつかの実施形態において、プレドニゾロンは、約 0.2 mg / kg / 用量 ~ 約 1.9 mg / kg / 用量の量で患者に投与される。いくつかの実施形態において、プレドニゾロンは、約 0.3 mg / kg

50

／用量～約1.8mg/kg／用量の量で患者に投与される。いくつかの実施形態において、プレドニゾロンは、約0.4mg/kg／用量～約1.7mg/kg／用量の量で患者に投与される。いくつかの実施形態において、プレドニゾロンは、約0.5mg/kg／用量～約1.6mg/kg／用量の量で患者に投与される。いくつかの実施形態において、プレドニゾロンは、約1mg/kg／用量～約1.5mg/kg／用量の量で患者に投与される。

【0247】

いくつかの実施形態において、プレドニゾロンは、約0.5mg/kg／用量の量で患者に投与される。いくつかの実施形態において、プレドニゾロンは、約1mg/kg／用量の量で患者に投与される。いくつかの実施形態において、プレドニゾロンは、約2mg/kg／用量の量で患者に投与される。

10

【0248】

例えば、いくつかの実施形態において、プレドニゾロンは、約1mg～約120mg（例えば、約2mg～約119mg、3mg～約118mg、4mg～約117mg、5mg～約116mg、10mg～約115mg、20mg～約110mg、30mg～約100mg、40mg～約90mg、50mg～約80mg、または60mg～約70mg）の量で患者に投与される。いくつかの実施形態において、プレドニゾロンは、約2mg～約119mgの量で患者に投与される。いくつかの実施形態において、プレドニゾロンは、約3mg～約118mgの量で患者に投与される。いくつかの実施形態において、プレドニゾロンは、約4mg～約117mgの量で患者に投与される。いくつかの実施形態において、プレドニゾロンは、約5mg～約116mgの量で患者に投与される。いくつかの実施形態において、プレドニゾロンは、約10mg～約115mgの量で患者に投与される。いくつかの実施形態において、プレドニゾロンは、約20mg～約110mgの量で患者に投与される。いくつかの実施形態において、プレドニゾロンは、約30mg～約100mgの量で患者に投与される。いくつかの実施形態において、プレドニゾロンは、約40mg～約90mgの量で患者に投与される。いくつかの実施形態において、プレドニゾロンは、約50mg～約80mgの量で患者に投与される。いくつかの実施形態において、プレドニゾロンは、約60mg～約70mgの量で患者に投与される。

20

【0249】

いくつかの実施形態において、プレドニゾロンは、約5mgの量で患者に投与される。いくつかの実施形態において、プレドニゾロンは、約10mgの量で患者に投与される。いくつかの実施形態において、プレドニゾロンは、約15mgの量で患者に投与される。いくつかの実施形態において、プレドニゾロンは、約30mgの量で患者に投与される。いくつかの実施形態において、プレドニゾロンは、約60mgの量で患者に投与される。いくつかの実施形態において、プレドニゾロンは、約120mgの量で患者に投与される。

30

【0250】

いくつかの実施形態において、プレドニゾロンは、単回用量で患者に投与される。

【0251】

いくつかの実施形態において、プレドニゾロンは、複数回用量で患者に投与される。

40

【0252】

いくつかの実施形態において、プレドニゾロンは、1日あたり1回以上の用量（1日1回の用量、1日2回の用量、1日3回の用量、1日4回の用量、1日5回の用量、1日6回の用量、1日7回の用量、1日8回の用量、1日9回の用量、及び1日10回の用量）、1週間あたり1回以上の用量（週1回の用量、週2回の用量、週3回の用量、週4回の用量、週5回の用量、週6回の用量、週7回の用量、週8回の用量、週9回の用量、週10回の用量、週11回の用量、週12回の用量、週13回の用量、及び週14回の用量）、または1ヶ月あたり1回以上の用量（月1回の用量、月2回の用量、月3回の用量、月4回の用量、月5回の用量、月6回の用量、月7回の用量、月8回の用量、月9回の用量、月10回の用量、及び月11回の用量、月12回の用量、月13回の用量、月14回の

50

用量、月15回の用量、月16回の用量、月17回の用量、月18回の用量、月19回の用量、月20回の用量、月21回の用量、月22回の用量、月23回の用量、月24回の用量、月25回の用量、月26回の用量、月27回の用量、月28回の用量、月29回の用量、及び月30回の用量)で患者に投与される。

【0253】

例えば、いくつかの実施形態において、プレドニゾロンは、1日あたり1回以上の用量、例えば、1日1回の用量、1日2回の用量、1日3回の用量、1日4回の用量、1日5回の用量、1日6回の用量、1日7回の用量、1日8回の用量、1日9回の用量、または1日10回の用量で患者に投与される。

【0254】

いくつかの実施形態において、合計で特定の量となる2回以上のプレドニゾロンの投与は、互いに、例えば、1時間以上の間隔行われる。いくつかの実施形態において、2回以上の投与は、互いに、約24時間以内(例えば、互いに約1時間、2時間、3時間、4時間、5時間、6時間、7時間、8時間、9時間、10時間、11時間、12時間、13時間、14時間、15時間、16時間、17時間、18時間、19時間、20時間、21時間、22時間、23時間、または24時間以内)に患者に対して行われる。

【0255】

いくつかの実施形態において、プレドニゾロンは、1日1回、1日2回、1日3回、1日4回、または1日5回の用量で患者に投与される。

【0256】

いくつかの実施形態において、プレドニゾロンは、1日1回の用量で患者に投与される。

【0257】

いくつかの実施形態において、プレドニゾロンは、約1mg/日~約120mg/日の量で(例えば、約2mg/日~約119mg/日、3mg/日~約118mg/日、4mg/日~約117mg/日、5mg/日~約116mg/日、10mg/日~約115mg/日、20mg/日~約110mg/日、30mg/日~約100mg/日、40mg/日~約90mg/日、50mg/日~約80mg/日、または60mg/日~約70mg/日の量で)、投与される。例えば、いくつかの実施形態において、プレドニゾロンは、約2mg/日~約119mg/日の量で患者に投与される。いくつかの実施形態において、プレドニゾロンは、約3mg/日~約118mg/日の量で患者に投与される。いくつかの実施形態において、プレドニゾロンは、約4mg/日~約117mg/日の量で患者に投与される。いくつかの実施形態において、プレドニゾロンは、約5mg/日~約116mg/日の量で患者に投与される。いくつかの実施形態において、プレドニゾロンは、約10mg/日~約115mg/日の量で患者に投与される。いくつかの実施形態において、プレドニゾロンは、約20mg/日~約110mg/日の量で患者に投与される。いくつかの実施形態において、プレドニゾロンは、約30mg/日~約100mg/日の量で患者に投与される。いくつかの実施形態において、プレドニゾロンは、約40mg/日~約90mg/日の量で患者に投与される。いくつかの実施形態において、プレドニゾロンは、約50mg/日~約80mg/日の量で患者に投与される。いくつかの実施形態において、プレドニゾロンは、約60mg/日~約70mg/日の量で患者に投与される。

【0258】

例えば、いくつかの実施形態において、プレドニゾロンは、約1mg/日の量で患者に投与される。いくつかの実施形態において、プレドニゾロンは、約2mg/日の量で患者に投与される。いくつかの実施形態において、プレドニゾロンは、約3mg/日の量で患者に投与される。いくつかの実施形態において、プレドニゾロンは、約4mg/日の量で患者に投与される。いくつかの実施形態において、プレドニゾロンは、約5mg/日の量で患者に投与される。いくつかの実施形態において、プレドニゾロンは、約10mg/日の量で患者に投与される。いくつかの実施形態において、プレドニゾロンは、約20mg

10

20

30

40

50

／日の量で患者に投与される。いくつかの実施形態において、プレドニゾロンは、約 30 mg / 日の量で患者に投与される。いくつかの実施形態において、プレドニゾロンは、約 60 mg / 日の量で患者に投与される。いくつかの実施形態において、プレドニゾロンは、約 120 mg / 日の量で患者に投与される。

【0259】

いくつかの実施形態において、コルチコステロイドは、約 30 mg / 日の量で患者に投与される。いくつかの実施形態において、コルチコステロイドは、約 60 mg / 日の量で患者に投与される。いくつかの実施形態において、コルチコステロイドは、約 120 mg / 日の量で患者に投与される。

【0260】

プレドニゾロンでは、患者に、漸減する用量で投与する。例えば、いくつかの実施形態において、漸減は、数日にわたって行う。例えば、いくつかの実施形態において、漸減は、数週間にわたって行う。

【0261】

いくつかの実施形態において、プレドニゾロンは、1週間あたり1回以上の用量、例えば、週1回の用量、週2回の用量、週3回の用量、週4回の用量、週5回の用量、週10回の用量、週15回の用量、週20回の用量、週30回の用量、週50回の用量、週60回の用量、及び週70回の用量で患者に投与される。

【0262】

いくつかの実施形態において、プレドニゾロンは、1ヶ月あたり1回以上、例えば、月1回の用量、月2回の用量、月3回の用量、月4回の用量、月5回の用量、月10回の用量、月15回の用量、月20回の用量、月30回の用量、月50回の用量、月60回の用量、月70回の用量、月80回の用量、月90回の用量、月100回の用量、月200回の用量、及び月300回の用量で患者に投与される。

【0263】

いくつかの実施形態において、プレドニゾロンは、5 mg のプレドニゾロンを含む単位剤形により、患者に投与される。

【0264】

いくつかの実施形態において、プレドニゾロンは、10 mg のプレドニゾロンを含む単位剤形により、患者に投与される。

【0265】

いくつかの実施形態において、プレドニゾロンは、15 mg のプレドニゾロンを含む単位剤形により、患者に投与される。

【0266】

いくつかの実施形態において、プレドニゾロンは、30 mg のプレドニゾロンを含む単位剤形により、患者に投与される。

【0267】

I d . メチルプレドニゾロン

本明細書に記載される方法を使用して、メチルプレドニゾロンが対象に投与され得る。プレドニゾロンは、以下に示される化学構造を有する。

10

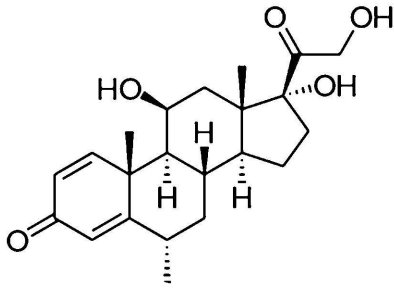
20

30

40

50

【化4】



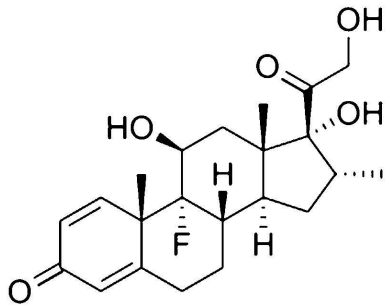
10

【0268】

I e . デキサメタゾン

本明細書に記載される方法を使用して、デキサメタゾンが対象に投与され得る。プレドニゾンは、以下に示される化学構造を有する。

【化5】



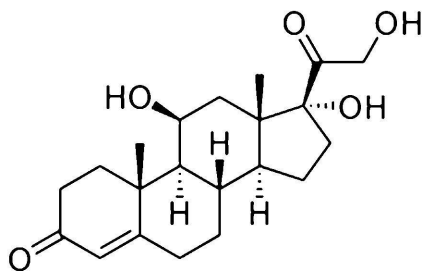
20

【0269】

I f . ヒドロコルチゾン

本明細書に記載される方法を使用して、ヒドロコルチゾンが対象に投与され得る。プレドニゾンは、以下に示される化学構造を有する。

【化6】



40

【0270】

I I . 胆汁酸

本明細書に記載される方法を使用して、胆汁酸が対象に投与され得る。いくつかの実施形態において、胆汁酸は、ウルソデオキシコール酸もしくはその誘導体、またはノルウルソデオキシコール酸である。いくつかの実施形態において、胆汁酸は、ウルソディオール

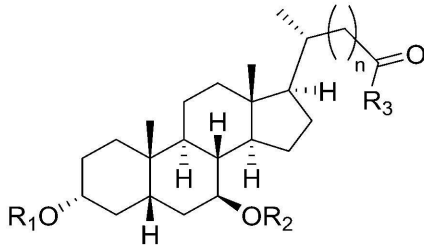
50

である。

【0271】

ウルソデオール及び他の既知のバリエーションは、以下に示される属構造：

【化7】



10

式 (I)

(式中、 R_1 及び R_2 のそれぞれは、独立して、水素、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたアルケニル、任意選択により置換されたアルキニル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクリル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、

20

R_3 は、 OR_4 、 NHR_4 、または SR_4 であり、

R_4 は、水素、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたアルケニル、任意選択により置換されたアルキニル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクリル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、

n は、0 ~ 4 の整数である)

またはその薬学的に許容される塩を有する。

【0272】

そのような化合物は、例えば、米国特許第 4,828,763 号に記載されており、その開示は、参照により本明細書に援用される。

30

【0273】

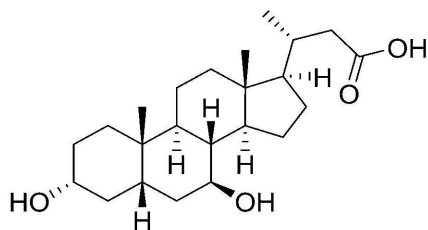
I a . ノルウルソデオキシコール酸

本明細書に記載される方法を使用して、ノルウルソデオキシコール酸が対象に投与され得る。

【0274】

ノルウルソデオキシコール酸は、以下に示される化学構造の化合物に対する INN である。

【化8】



40

【0275】

III . FXR リガンド

本明細書に記載される方法を使用して、FXR リガンドが対象に投与され得る。いくつか

50

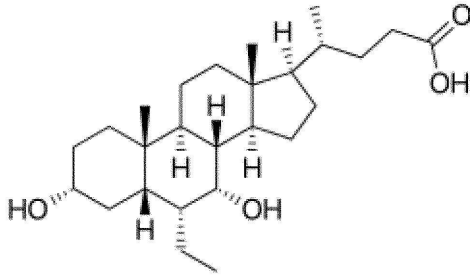
の実施形態において、FXRリガンドは、オベチコール酸、シロフェキソル、トロピフェキソル、トレチノイン、またはEDP-305である。

【0276】

III a . オベチコール酸

本明細書に記載される方法を使用して、オベチコール酸が対象に投与され得る。オベチコール酸は、INT-747というコード名としても知られる化合物に対するINNである。オベチコール酸は、以下に示される化学構造を有する。

【化9】



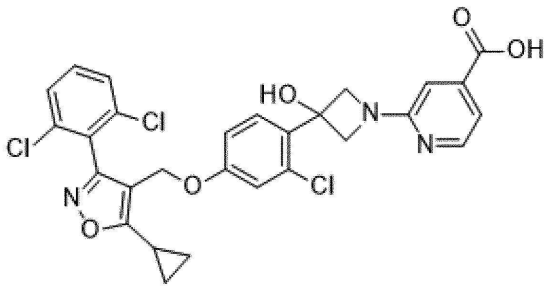
10

【0277】

III b . シロフェキソル

本明細書に記載される方法を使用して、シロフェキソルが対象に投与され得る。シロフェキソルは、GS-9674というコード名としても知られる化合物に対するINNである。シロフェキソルは、以下に示される化学構造を有する。

【化10】



30

【0278】

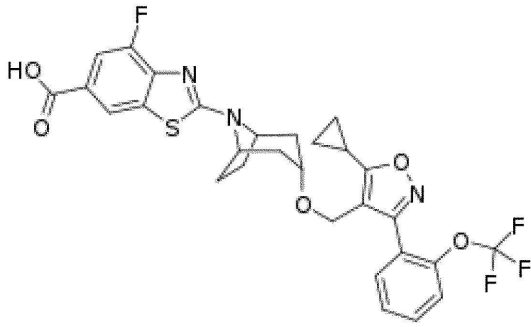
III c . トロピフェキソル

本明細書に記載される方法を使用して、トロピフェキソルが対象に投与され得る。トロピフェキソルは、LJN452というコード名としても知られる化合物に対するINNである。トロピフェキソルは、以下に示される化学構造を有する。

40

50

【化 1 1】



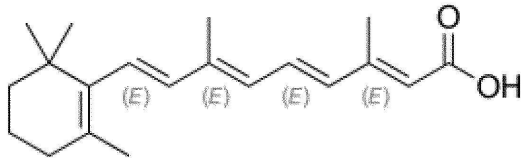
10

【 0 2 7 9 】

I I I d . トレチノイン

本明細書に記載される方法を使用して、トレチノインが対象に投与され得る。トレチノインは、302-79-4というコード名としても知られる化合物に対するINNである。レチノインは、以下に示される化学構造を有する。

【化 1 2】



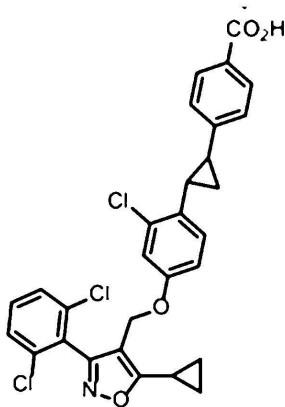
20

【 0 2 8 0 】

I I I e . E D P - 3 0 5

本明細書に記載される方法を使用して、EDP-305が対象に投与され得る。EDP-305は、以下に示される化学構造を持つ化合物のコード名である。

【化 1 3】



40

【 0 2 8 1 】

I V . 線維芽細胞増殖因子19 (F G F - 1 9) 模倣物質

本明細書に記載される方法を使用して、FGF-19模倣物質が対象に投与され得る。いくつかの実施形態において、FGF-19模倣物質は、アルダフェルミンである。

【 0 2 8 2 】

I V a . アルダフェルミン

50

本明細書に記載される方法を使用して、アルダフェルミンが対象に投与され得る。アルダフェルミンは、NGM282というコード名及びC₉H₁₄N₂O₇S₁の化学式としても知られる化合物に対するINNである。

【0283】

V. Takeda - Gタンパク質受容体5 (TGR5) アゴニスト

本明細書に記載される方法を使用して、TGR5アゴニストが対象に投与され得る。いくつかの実施形態において、TGR5アゴニストは、INT-777またはINT-767である。

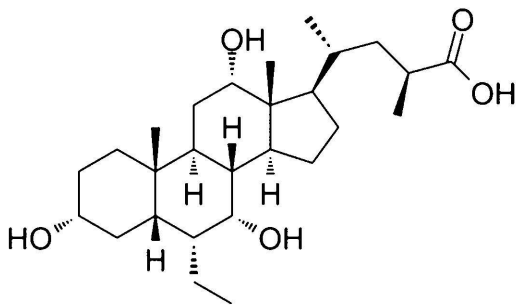
【0284】

V a . INT - 777

10

本明細書に記載される方法を使用して、INT-777が対象に投与され得る。INT-777は、S-EMCAの名称でも知られている化合物のコード名である。

【化14】



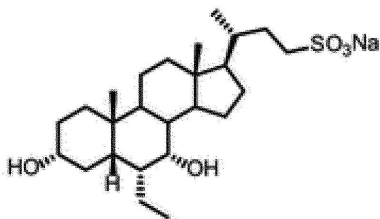
20

【0285】

V b . INT - 767

本明細書に記載される方法を使用して、INT-767が対象に投与され得る。INT-767は、以下に示される化学構造を持つ化合物のコード名である。

【化15】



30

【0286】

VI. ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 (PPAR) アゴニスト

本明細書に記載される方法を使用して、PPARアゴニストが対象に投与され得る。いくつかの実施形態において、PPARアゴニストは、ベザフィブラート、セラデルパル、またはエラフィブリノルである。

40

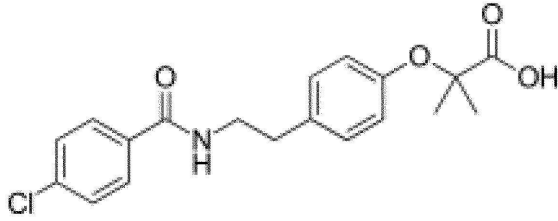
【0287】

VI a . ベザフィブラート

本明細書に記載される方法を使用して、ベザフィブラートが対象に投与され得る。ベザフィブラートは、C10AB02というコード名としても知られる化合物に対するINNである。ベザフィブラートは、以下に示される化学構造を有する。

50

【化16】



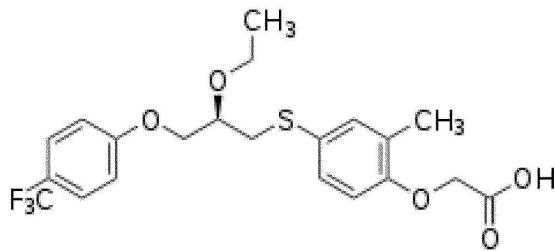
【0288】

10

V I b . セラデルパル

本明細書に記載される方法を使用して、セラデルパルが対象に投与され得る。セラデルパルは、MBX-8025というコード名としても知られる化合物に対するINNである。セラデルパルは、以下に示される化学構造を有する。

【化17】



20

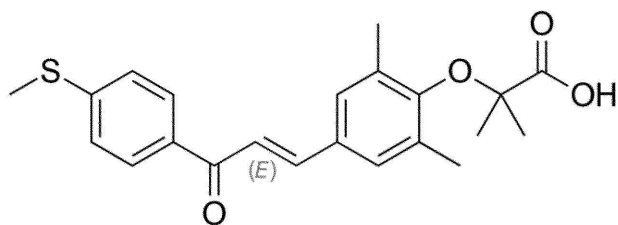
【0289】

V I c . エラフィブリノル

本明細書に記載される方法を使用して、エラフィブリノルが対象に投与され得る。エラフィブリノルは、GFT505というコード名としても知られる化合物に対するINNである。エラフィブリノルは、以下に示される化学構造を有する。

【化18】

30



【0290】

40

V I I . P P A R - アルファアゴニスト

本明細書に記載される方法を使用して、PPAR-アルファアゴニストが対象に投与され得る。いくつかの実施形態において、PPAR-アルファアゴニストは、フェノフィブラートである。

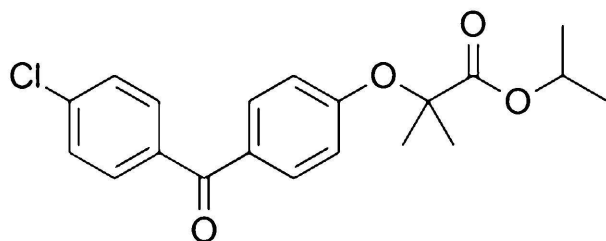
【0291】

V I I a . フェノフィブラート

本明細書に記載される方法を使用して、フェノフィブラートが対象に投与され得る。フェノフィブラートは、以下に示される化学構造の化合物に対するINNである。

50

【化19】



10

【0292】

VIII . PPAR - デルタアゴニスト

本明細書に記載される方法を使用して、PPAR - デルタアゴニストが対象に投与され得る。いくつかの実施形態において、PPAR - デルタアゴニストは、セラデルパルである。

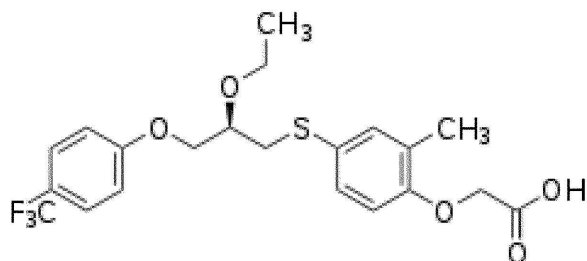
【0293】

VIII a . セラデルパル

本明細書に記載される方法を使用して、セラデルパルが対象に投与され得る。セラデルパルは、MBX - 8025 というコード名としても知られる化合物に対するINNである。セラデルパルは、以下に示される化学構造を有する。

20

【化20】



30

【0294】

IX . PPAR - アルファとPPAR - デルタのデュアルアゴニスト

本明細書に記載される方法を使用して、PPAR - アルファとPPAR - デルタのデュアルアゴニストが対象に投与され得る。いくつかの実施形態において、PPAR - アルファ - デルタデュアルアゴニストは、エラフィブラノルである。

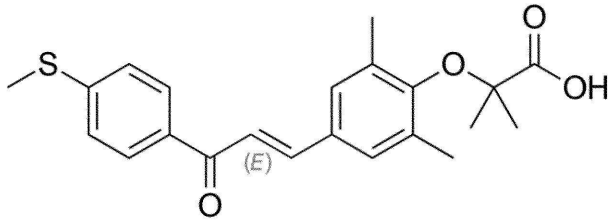
【0295】

IX a . エラフィブラノル

本明細書に記載される方法を使用して、エラフィブリノルが対象に投与され得る。エラフィブリノルは、GFT505 というコード名としても知られる化合物に対するINNである。エラフィブリノルは、以下に示される化学構造を有する。

40

【化 2 1】



10

【0 2 9 6】

X . 管腔側ナトリウム依存性胆汁酸輸送体 (A S B T) 阻害剤

本明細書に記載される方法を使用して、A S B T 阻害剤が対象に投与され得る。いくつかの実施形態において、A S B T 阻害剤は、オデビキシバット、マラリキシバット、またはリネリキシバットである。

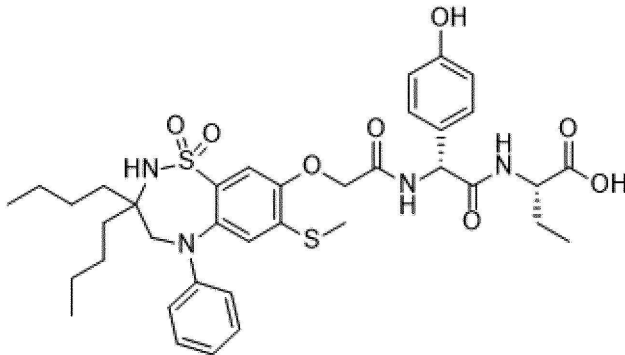
【0 2 9 7】

X a . オデビキシバット

本明細書に記載される方法を使用して、オデビキシバットが対象に投与され得る。オデビキシバットは、A 4 2 5 0 というコード名としても知られる化合物に対する I N N である。オデビキシバットは、以下に示される化学構造を有する。

20

【化 2 2】



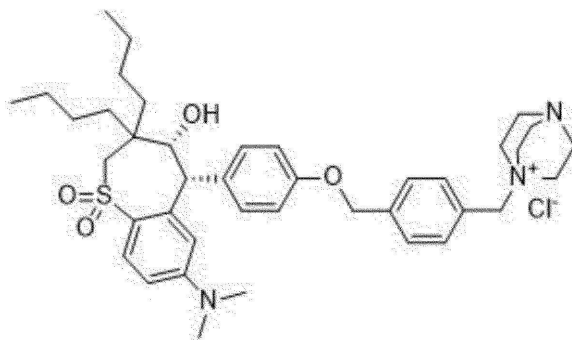
30

【0 2 9 8】

X b . マラリキシバット

本明細書に記載される方法を使用して、マラリキシバットが対象に投与され得る。マラリキシバットは、以下に示される化学構造の化合物に対する I N N である。

【化 2 3】



40

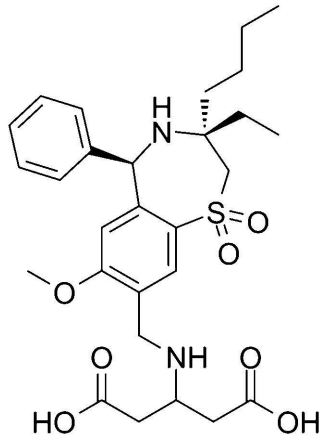
50

【0299】

Xc. リネリキシバット

本明細書に記載される方法を使用して、リネリキシバットが対象に投与され得る。リネリキシバットは、以下に示される化学構造の化合物に対するINNである。

【化24】



10

【0300】

XI. 免疫調節薬

本明細書に記載される方法を使用して、免疫調節薬が対象に投与され得る。いくつかの実施形態において、免疫調節薬は、リツキシマブ、アバタセプト、ウステキヌマブ、インフリキシマブ、バリシチニブ、またはFFP104である。

20

【0301】

XIa. リツキシマブ

本明細書に記載される方法を使用して、リツキシマブが対象に投与され得る。リツキシマブは、化学式C₆₄₁₆-H₉₈₇₄-N₁₆₈₈-O₁₉₈₇-S₄₄を持つ抗体に対するINNである。

【0302】

XIb. アバタセプト

本明細書に記載される方法を使用して、アバタセプトが対象に投与され得る。アバタセプトは、化学式C₃₄₉₈H₅₄₅₈N₉₂₂O₁₀₉₀S₃₂を持つ抗体に対するINNである。

30

【0303】

XIc. ウステキヌマブ

本明細書に記載される方法を使用して、ウステキヌマブが対象に投与され得る。ウステキヌマブは、化学式C₆₄₈₂H₁₀₀₀₄N₁₇₁₂O₂₀₁₆S₄₆を持つ抗体に対するINNである。

【0304】

XI d. インフリキシマブ

本明細書に記載される方法を使用して、インフリキシマブが対象に投与され得る。インフリキシマブは、化学式C₆₄₂₈H₉₉₁₂N₁₆₉₄O₁₉₈₇S₄₆を持つ抗体に対するINNである。

40

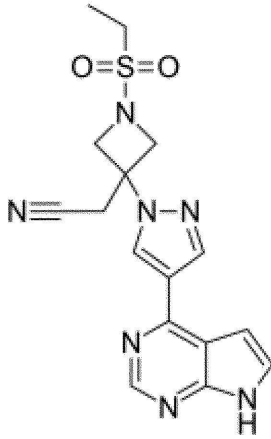
【0305】

XI e. バリシチニブ

本明細書に記載される方法を使用して、バリシチニブが対象に投与され得る。バリシチニブは、以下に示される化学構造の化合物に対するINNである。

50

【化 2 5】



10

【0306】

X I f . F F P 1 0 4

本明細書に記載される方法を使用して、F F P 1 0 4 が対象に投与され得る。F F P 1 0 4 は、抗 C D 4 0 モノクローナル抗体である。

【0307】

X I I . 抗線維化療法

本明細書に記載される方法を使用して、抗線維化療法が対象に実施され得る。いくつかの実施形態において、抗線維化療法は、ビタミン D 受容体 (V D R) アゴニストまたはシムツズマブである。

【0308】

X I I a . V D R アゴニスト

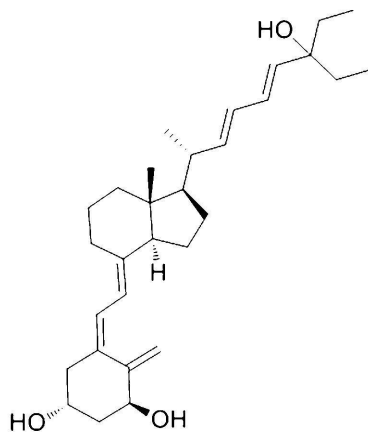
本明細書に記載される方法を使用して、V D R アゴニストが対象に投与され得る。例示的な V D R アゴニストとしては、セオカルシトール、エロカルシトール、及びカルシポトリオールの内 N N 名で知られる化合物が挙げられるが、これらに限定されない。

【0309】

X I I a i . セオカルシトール

本明細書に記載される方法を使用して、セオカルシトールが対象に投与され得る。セオカルシトールは、以下に示される化学構造の化合物に対する I N N である。

【化 2 6】



40

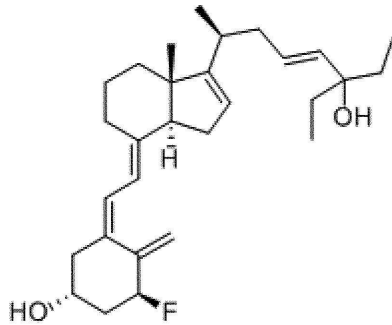
50

【 0 3 1 0 】

X I I a i i . エロカルシトール

本明細書に記載される方法を使用して、エロカルシトールが対象に投与され得る。エロカルシトールは、以下に示される化学構造の化合物に対する I N N である。

【 化 2 7 】



10

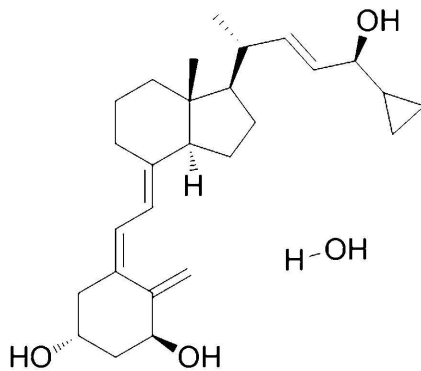
【 0 3 1 1 】

X I I a i i i . カルシポトリオール

本明細書に記載される方法を使用して、カルシポトリオールが対象に投与され得る。カルシポトリオールは、以下に示される化学構造の化合物に対する I N N である。

20

【 化 2 8 】



30

【 0 3 1 2 】

X I I b . シムツズマブ

本明細書に記載される方法を使用して、シムツズマブが対象に投与され得る。シムツズマブは、GS - 6624 というコード名としても知られ、 $C_{6558}H_{10134}N_{1736}O_{2037}S_{50}$ の化学式を持つ抗体に対する I N N である。

40

【 0 3 1 3 】

X I I I . ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸オキシダーゼ (N O X) 阻害剤

本明細書に記載される方法を使用して、N O X 阻害剤が対象に投与され得る。いくつかの実施形態において、N O X 阻害剤は、セタナキシブである。

【 0 3 1 4 】

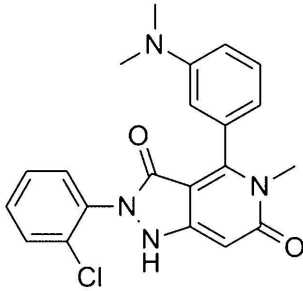
X I I I a . セタナキシブ

本明細書に記載される方法を使用して、セタナキシブが対象に投与され得る。セタナキシブ

50

シブは、G K T 8 3 1 というコード名としても知られる化合物に対する INN である。セタナキシブは、以下に示される化学構造を有する。

【化 2 9】



10

【0315】

キット

本明細書に記載される組成物は、グリコーゲン貯蔵障害（例えば、ポンペ病）の治療に使用するためのキットで提供することができる。いくつかの実施形態において、キットは、本明細書に記載される1つ以上のウイルスベクターを含み得る。キットは、当該技術分野の医師などのキットの使用者に対して、本明細書に記載される方法のいずれか1つを実施するための指示を与える添付文書を含み得る。例えば、いくつかの実施形態において、キットは、キットの使用者に対して、ウイルスベクターを患者に投与するための指示を与える添付文書を含み得る。キットは、任意選択により、組成物を投与するための注射器または他の器具を含み得る。いくつかの実施形態において、キットは、1つ以上の追加の治療剤を含み得る。

20

【0316】

いくつかの実施形態において、キットは、本明細書に記載される1つ以上の抗トランスアミナイティス剤を含み得る。キットは、当該技術分野の医師などのキットの使用者に対して、本明細書に記載される方法のいずれか1つを実施するための指示を与える添付文書を含み得る。例えば、いくつかの実施形態において、キットは、キットの使用者に対して、抗トランスアミナイティス剤を患者に投与するための指示を与える添付文書を含み得る。キットは、任意選択により、組成物を投与するための注射器または他の器具を含み得る。いくつかの実施形態において、キットは、1つ以上の追加の治療剤を含み得る。

30

【0317】

トランスアミナーゼ血症及び高ビリルビン血症の発生について患者をモニタリングするために推奨される臨床パラメーター

いくつかの実施形態において、患者は、トランスアミナーゼ血症の発生について、本明細書に記載されるように、血液検査（例えば、LFT）によってモニタリングされる。

【0318】

いくつかの実施形態において、患者は、高ビリルビン血症の発生について、本明細書に記載されるように、血液検査（例えば、ビリルビン検査）によってモニタリングされる。

40

【0319】

いくつかの実施形態において、患者は、トランスアミナーゼ血症の発生についてモニタリングされ、患者がトランスアミナーゼ血症またはその1つ以上の症状を示している場合、患者は、抗トランスアミナイティス剤が投与される。

【0320】

いくつかの実施形態において、患者は、高ビリルビン血症の発生についてモニタリングされ、患者が高ビリルビン血症またはその1つ以上の症状を示している場合、患者は、抗トランスアミナイティス剤が投与される。

【0321】

50

いくつかの実施形態において、患者は、トランスアミナーゼ血症または高ビリルビン血症の発生について、血液検査（例えば、血清胆汁酸検査または肝機能検査）によってモニタリングされる。いくつかの実施形態において、患者は、トランスアミナーゼ血症または高ビリルビン血症の発生について、血液検査（例えば、血清胆汁酸検査または肝機能検査）によってモニタリングされ、患者がトランスアミナーゼ血症もしくは高ビリルビン血症またはその1つ以上の症状を示している場合、患者は、抗トランスアミナイティス剤が投与される。

【0322】

いくつかの実施形態において、患者は、血液検査（例えば、LFT）において、患者が参照レベルに対してパラメーター（例えば、肝トランスアミナーゼ）の増加を示すという所見によって、トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその1つ以上の症状を示していると決定される。

10

【0323】

いくつかの実施形態において、患者は、血液検査（例えば、LFT）において、患者が参照レベルに対して肝トランスアミナーゼレベル（例えば、ASPレベルまたはALTレベル）の増加を示すという所見によって、トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその1つ以上の症状を示していると決定される。

【0324】

いくつかの実施形態において、血液検査は、肝機能検査である。

【0325】

いくつかの実施形態において、患者は、トランスアミナーゼ血症または高ビリルビン血症の発生について、肝機能検査によってモニタリングされ、患者がトランスアミナーゼ血症もしくは高ビリルビン血症またはその1つ以上の症状を示している場合、患者は、抗トランスアミナイティス剤が投与される。

20

【0326】

肝機能検査

いくつかの実施形態において、患者は、トランスアミナーゼ血症または高ビリルビン血症の発生について、LFTによりモニタリングされる。いくつかの実施形態において、患者は、トランスアミナーゼ血症もしくは高ビリルビン血症、またはその1つ以上の症状の発生について、モニタリングされ、患者がトランスアミナーゼ血症もしくは高ビリルビン血症またはその1つ以上の症状を示している場合、患者は、抗トランスアミナイティス剤が投与される。いくつかの実施形態において、患者は、トランスアミナーゼ血症または高ビリルビン血症の発生について、LFTによってモニタリングされ、患者がトランスアミナーゼ血症もしくは高ビリルビン血症またはその1つ以上の症状を示している場合、患者は、抗トランスアミナイティス剤が投与される。

30

【0327】

いくつかの実施形態において、患者は、患者のLFTのパラメーター（例えば、ASPレベルまたはASTレベル）が本明細書に記載される年齢調整標準より大きい場合、トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその1つ以上の症状を示していると決定され、抗トランスアミナイティス剤が投与される。

40

【0328】

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

いくつかの実施形態において、患者は、トランスアミナーゼ血症または高ビリルビン血症の発生について、LFTで患者のASTレベルを測定することによってモニタリングされる。いくつかの実施形態において、患者は、トランスアミナーゼ血症もしくは高ビリルビン血症、またはその1つ以上の症状の発生について、モニタリングされ、患者がトランスアミナーゼ血症もしくは高ビリルビン血症またはその1つ以上の症状を示している場合、患者は、抗トランスアミナイティス剤が投与される。いくつかの実施形態において、患者は、トランスアミナーゼ血症または高ビリルビン血症の発生について、LFTで患者のASTレベルを測定することによってモニタリングされ、患者がトランスアミナーゼ血症

50

もしくは高ビリルビン血症またはその1つ以上の症状を示している場合、患者は、抗トランスアミナイティス剤が投与される。

【0329】

いくつかの実施形態において、患者は、トランスアミナーゼ血症または高ビリルビン血症の発生について、LFTで患者のASTレベルを測定することによってモニタリングされ、患者のASTレベルが標準より大きい場合、患者は、トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその1つ以上の症状を示していると決定され、抗トランスアミナイティス剤が投与される。

【0330】

いくつかの実施形態において、患者は、患者のASTレベルが50U/Lより大きい場合（例えば、55U/L、60U/L、65U/L、70U/L、75U/L、80U/L、85U/L、90U/L、100U/L、110U/L、120U/L、130U/L、140U/L、150U/L、200U/L、300U/L、400U/L、及び500U/L）、トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその1つ以上の症状を示していると決定される。

10

【0331】

いくつかの実施形態において、患者は、患者のASTレベルが50U/Lより大きい場合（例えば、55U/L、60U/L、65U/L、70U/L、75U/L、80U/L、85U/L、90U/L、100U/L、110U/L、120U/L、130U/L、140U/L、150U/L、200U/L、300U/L、400U/L、及び500U/L）、トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその1つ以上の症状を示していると決定され、抗トランスアミナイティス剤が投与される。

20

【0332】

アラニンアミノトランスフェラーゼ

いくつかの実施形態において、患者は、トランスアミナーゼ血症または高ビリルビン血症の発生について、LFTで患者のALTレベルを測定することによってモニタリングされる。いくつかの実施形態において、患者は、トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその1つ以上の症状の発生について、モニタリングされ、患者がトランスアミナーゼ血症もしくは高ビリルビン血症またはその1つ以上の症状を示している場合、患者は、抗トランスアミナイティス剤が投与される。いくつかの実施形態において、患者は、トランスアミナーゼ血症または高ビリルビン血症の発生について、LFTで患者のALTレベルを測定することによってモニタリングされ、患者がトランスアミナーゼ血症もしくは高ビリルビン血症またはその1つ以上の症状を示している場合、患者は、抗トランスアミナイティス剤が投与される。

30

【0333】

いくつかの実施形態において、患者は、トランスアミナーゼ血症または高ビリルビン血症の発生について、LFTで患者のALTレベルを測定することによってモニタリングされ、患者のALTレベルが標準より大きい場合、患者は、トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその1つ以上の症状を示していると決定され、抗トランスアミナイティス剤が投与される。

40

【0334】

いくつかの実施形態において、患者は、患者のALTレベルが50U/Lより大きい場合（例えば、55U/L、60U/L、65U/L、70U/L、75U/L、80U/L、85U/L、90U/L、100U/L、110U/L、120U/L、130U/L、140U/L、150U/L、200U/L、300U/L、400U/L、及び500U/L）、トランスアミナーゼ血症またはその1つ以上の症状を示していると決定される。

【0335】

いくつかの実施形態において、患者は、患者のALTレベルが50U/Lより大きい場合（例えば、55U/L、60U/L、65U/L、70U/L、75U/L、80U/L

50

L、85 U/L、90 U/L、100 U/L、110 U/L、120 U/L、130 U/L、140 U/L、150 U/L、200 U/L、300 U/L、400 U/L、及び500 U/L)、トランスアミナーゼ血症またはその1つ以上の症状を示していると決定され、抗トランスアミナイティス剤が投与される。

【0336】

トランスアミナーゼ血症の発生について患者をモニタリングするために推奨される臨床パラメーター

血液検査

いくつかの実施形態において、患者は、トランスアミナーゼ血症の発生について、血液検査（例えば、LFTまたはビリルビン検査）によりモニタリングされる。いくつかの実施形態において、患者は、トランスアミナーゼ血症の発生についてモニタリングされ、患者がトランスアミナーゼ血症またはその1つ以上の症状を示している場合、患者は、抗トランスアミナイティス剤が投与される。いくつかの実施形態において、患者は、LFTによりトランスアミナーゼ血症の発生についてモニタリングされ、患者がトランスアミナーゼ血症またはその1つ以上の症状を示している場合、患者は、抗トランスアミナイティス剤が投与される。

10

【0337】

いくつかの実施形態において、患者は、患者の血液検査（例えば、LFTまたはビリルビン検査）のうちの1つ以上のパラメーター（例えば、GGTレベル、ASPレベル、ASTレベル、ALTレベル、及びビリルビンレベル）が本明細書に記載される年齢調整標準より大きい場合、トランスアミナーゼ血症またはその1つ以上の症状を示していると決定され、抗トランスアミナイティス剤が投与される。

20

【0338】

肝機能検査

いくつかの実施形態において、患者は、トランスアミナーゼ血症の発生について、LFTによりモニタリングされる。いくつかの実施形態において、患者は、トランスアミナーゼ血症の発生についてモニタリングされ、患者がトランスアミナーゼ血症またはその1つ以上の症状を示している場合、患者は、抗トランスアミナイティス剤が投与される。いくつかの実施形態において、患者は、LFTによりトランスアミナーゼ血症の発生についてモニタリングされ、患者がトランスアミナーゼ血症またはその1つ以上の症状を示している場合、患者は、抗トランスアミナイティス剤が投与される。

30

【0339】

いくつかの実施形態において、患者は、患者のLFTのうちの1つ以上のパラメーター（例えば、GGTレベル、ASPレベル、ASTレベル、及びALTレベル）が本明細書に記載される年齢調整標準より大きい場合、トランスアミナーゼ血症またはその1つ以上の症状を示していると決定され、抗トランスアミナイティス剤が投与される。

【0340】

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

いくつかの実施形態において、患者は、トランスアミナーゼ血症の発生について、LFTで患者のASTレベルを測定することによってモニタリングされる。いくつかの実施形態において、患者は、トランスアミナーゼ血症の発生についてモニタリングされ、患者がトランスアミナーゼ血症またはその1つ以上の症状を示している場合、患者は、抗トランスアミナイティス剤が投与される。いくつかの実施形態において、患者は、トランスアミナーゼ血症の発生について、LFTで患者のASTレベルを測定することによってモニタリングされ、患者がトランスアミナーゼ血症またはその1つ以上の症状を示している場合、患者は、抗トランスアミナイティス剤が投与される。

40

【0341】

いくつかの実施形態において、患者は、トランスアミナーゼ血症の発生について、LFTで患者のASTレベルを測定することによってモニタリングされ、患者のASTレベルが標準より大きい場合、患者は、トランスアミナーゼ血症またはその1つ以上の症状を示

50

していると決定され、抗トランスアミナイティス剤が投与される。

【0342】

いくつかの実施形態において、患者は、患者のASTレベルが50U/Lより大きい場合（例えば、55U/L、60U/L、65U/L、70U/L、75U/L、80U/L、85U/L、90U/L、100U/L、110U/L、120U/L、130U/L、140U/L、150U/L、200U/L、300U/L、400U/L、及び500U/L）、トランスアミナーゼ血症またはその1つ以上の症状を示していると決定され、抗トランスアミナイティス剤が投与される。

【0343】

アラニンアミノトランスフェラーゼ

いくつかの実施形態において、患者は、トランスアミナーゼ血症の発生について、LFTで患者のALTレベルを測定することによってモニタリングされる。いくつかの実施形態において、患者は、トランスアミナーゼ血症の発生についてモニタリングされ、患者がトランスアミナーゼ血症またはその1つ以上の症状を示している場合、患者は、抗トランスアミナイティス剤が投与される。いくつかの実施形態において、患者は、トランスアミナーゼ血症の発生について、LFTで患者のALTレベルを測定することによってモニタリングされ、患者がトランスアミナーゼ血症またはその1つ以上の症状を示している場合、患者は、抗トランスアミナイティス剤が投与される。

10

【0344】

いくつかの実施形態において、患者は、トランスアミナーゼ血症の発生について、LFTで患者のALTレベルを測定することによってモニタリングされ、患者のALTレベルが標準より大きい場合、患者は、トランスアミナーゼ血症またはその1つ以上の症状を示していると決定され、抗トランスアミナイティス剤が投与される。

20

【0345】

いくつかの実施形態において、患者は、患者のALTレベルが50U/Lより大きい場合（例えば、55U/L、60U/L、65U/L、70U/L、75U/L、80U/L、85U/L、90U/L、100U/L、110U/L、120U/L、130U/L、140U/L、150U/L、200U/L、300U/L、400U/L、及び500U/L）、トランスアミナーゼ血症またはその1つ以上の症状を示していると決定され、抗トランスアミナイティス剤が投与される。

30

【0346】

高ビリルビン血症の発生について患者をモニタリングするために推奨される臨床パラメーター

ビリルビン検査

いくつかの実施形態において、患者は、高ビリルビン血症の発生についてモニタリングされる。いくつかの実施形態において、患者は、高ビリルビン血症の発生について、ビリルビン検査によりモニタリングされる。いくつかの実施形態において、患者は、高ビリルビン血症の発生についてモニタリングされ、患者が高ビリルビン血症またはその1つ以上の症状を示している場合、患者は、抗トランスアミナイティス剤が投与される。いくつかの実施形態において、患者は、高ビリルビン血症の発生についてビリルビン検査によりモニタリングされ、患者が高ビリルビン血症またはその1つ以上の症状を示している場合、患者は、抗トランスアミナイティス剤が投与される。

40

【0347】

いくつかの実施形態において、患者は、患者が標準より大きいビリルビンレベルを示す場合、高ビリルビン血症またはその1つ以上の症状を示していると決定され、抗トランスアミナイティス剤が投与される。

【0348】

いくつかの実施形態において、患者は、患者の総ビリルビンレベルが1.2mg/dLより大きい場合（例えば、1.2mg/dL、1.3mg/dL、1.4mg/dL、1.5mg/dL、1.6mg/dL、1.7mg/dL、1.8mg/dL、1.9mg

50

/ d L、2 m g / d L、2 . 1 m g / d L、2 . 2 m g / d L、2 . 3 m g / d L、2 . 4 m g / d L、2 . 5 m g / d L、2 . 6 m g / d L、2 . 7 m g / d L、2 . 8 m g / d L、2 . 9 m g / d L、3 m g / d L、3 . 1 m g / d L、3 . 2 m g / d L、3 . 3 . m g / d L、3 . 4 m g / d L、3 . 5 m g / d L、3 . 6 m g / d L、3 . 7 m g / d L、3 . 8 m g / d L、3 . 9 m g / d L、4 m g / d L、4 . 1 m g / d L、4 . 2 m g / d L、4 . 3 m g / d L、4 . 4 m g / d L、4 . 5 m g / d L、4 . 6 m g / d L、4 . 7 m g / d L、4 . 8 m g / d L、4 . 9 m g / d L、5 m g / d L、1 0 m g / d L、1 5 m g / d L、2 0 m g / d L、3 0 m g / d L、4 0 m g / d L、5 0 m g / d L、6 0 m g / d L、7 0 m g / d L、8 0 m g / d L、9 0 m g / d L、及び1 0 0 m g / d L)、高ビリルビン血症またはその1つ以上の症状を示していると決定され、抗トランスアミナイティス剤が投与される。 10

【0349】

いくつかの実施形態において、患者は、患者の直接ビリルビンレベルが0 . 2 m g / d Lよりも大きい場合(例えば、0 . 2 m g / d L、0 . 3 m g / d L、0 . 4 m g / d L、0 . 5 m g / d L、0 . 6 m g / d L、0 . 7 m g / d L、0 . 8 m g / d L、0 . 9 m g / d L、1 m g / d L、1 . 1 m g / d L、1 . 2 m g / d L、1 . 3 m g / d L、1 . 4 m g / d L、1 . 5 m g / d L、1 . 6 m g / d L、1 . 7 m g / d L、1 . 8 m g / d L、1 . 9 m g / d L、2 m g / d L、2 . 1 m g / d L、2 . 2 m g / d L、2 . 3 m g / d L、2 . 4 m g / d L、2 . 5 m g / d L、2 . 6 m g / d L、2 . 7 m g / d L、2 . 8 m g / d L、2 . 9 m g / d L、3 m g / d L、3 . 1 m g / d L、3 . 2 m g / d L、3 . 3 . m g / d L、3 . 4 m g / d L、3 . 5 m g / d L、3 . 6 m g / d L、3 . 7 m g / d L、3 . 8 m g / d L、3 . 9 m g / d L、4 m g / d L、4 . 1 m g / d L、4 . 2 m g / d L、4 . 3 m g / d L、4 . 4 m g / d L、4 . 5 m g / d L、4 . 6 m g / d L、4 . 7 m g / d L、4 . 8 m g / d L、4 . 9 m g / d L、5 m g / d L、1 0 m g / d L、1 5 m g / d L、2 0 m g / d L、3 0 m g / d L、4 0 m g / d L、5 0 m g / d L、6 0 m g / d L、7 0 m g / d L、8 0 m g / d L、9 0 m g / d L、及び1 0 0 m g / d L)、高ビリルビン血症またはその1つ以上の症状を示していると決定され、抗トランスアミナイティス剤が投与される。 20

【0350】

いくつかの実施形態において、患者は、ビリルビン検査において、患者が1 m g / d Lより大きい(例えば、1 m g / d L、1 . 1 m g / d L、1 . 2 m g / d L、1 . 3 m g / d L、1 . 4 m g / d L、1 . 5 m g / d L、1 . 6 m g / d L、1 . 7 m g / d L、1 . 8 m g / d L、1 . 9 m g / d L、2 m g / d L、2 . 1 m g / d L、2 . 2 m g / d L、2 . 3 m g / d L、2 . 4 m g / d L、2 . 5 m g / d L、2 . 6 m g / d L、2 . 7 m g / d L、2 . 8 m g / d L、2 . 9 m g / d L、3 m g / d L、3 . 1 m g / d L、3 . 2 m g / d L、3 . 3 . m g / d L、3 . 4 m g / d L、3 . 5 m g / d L、3 . 6 m g / d L、3 . 7 m g / d L、3 . 8 m g / d L、3 . 9 m g / d L、4 m g / d L、4 . 1 m g / d L、4 . 2 m g / d L、4 . 3 m g / d L、4 . 4 m g / d L、4 . 5 m g / d L、4 . 6 m g / d L、4 . 7 m g / d L、4 . 8 m g / d L、4 . 9 m g / d L、5 m g / d L、1 0 m g / d L、1 5 m g / d L、2 0 m g / d L、3 0 m g / d L、4 0 m g / d L、5 0 m g / d L、6 0 m g / d L、7 0 m g / d L、8 0 m g / d L、9 0 m g / d L、または1 0 0 m g / d Lより大きい)ビリルビンレベルを示す場合、高ビリルビン血症またはその1つ以上の症状を示していると決定され、抗トランスアミナイティス剤が投与される。 30 40

【0351】

患者がトランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症またはその症状を示していることを決定するために推奨される臨床パラメーター

いくつかの実施形態において、患者は、患者の血液検査(例えば、LFT)のうちの1つ以上のパラメーター(例えば、GGTレベル、ASPLレベル、ASTレベル、及びALTレベル)が本明細書に記載される年齢調整標準より大きいか小さいかを決定することに 50

よって、トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその1つ以上の症状を示していることが決定され、抗トランスアミナイティス剤が投与される。

【0352】

いくつかの実施形態において、患者は、患者の血液検査（例えば、ビリルビン検査）のうち1つ以上のパラメーター（例えば、ビリルビンレベル）が本明細書に記載される標準よりも大きいことを決定することによって、トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその1つ以上の症状を示していることが決定され、抗トランスアミナイティス剤が投与される。

【0353】

いくつかの実施形態において、患者は、患者のLFTのパラメーター（例えば、ASPレベルまたはASTレベル）が本明細書に記載される年齢調整標準より大きい場合、トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその1つ以上の症状を示していると決定され、抗トランスアミナイティス剤が投与される。

10

【0354】

肝機能検査

いくつかの実施形態において、患者は、患者のLFTのパラメーター（例えば、ASPレベルまたはASTレベル）が本明細書に記載される年齢調整標準より大きい場合、トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその1つ以上の症状を示していると決定され、抗トランスアミナイティス剤が投与される。

【0355】

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

いくつかの実施形態において、患者は、トランスアミナーゼ血症または高ビリルビン血症の発生について、LFTで患者のASTレベルを測定することによってモニタリングされ、患者のASTレベルが標準より大きい場合、患者は、トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその1つ以上の症状を示していると決定され、抗トランスアミナイティス剤が投与される。

20

【0356】

いくつかの実施形態において、患者は、患者のASTレベルが50U/Lより大きい場合（例えば、55U/L、60U/L、65U/L、70U/L、75U/L、80U/L、85U/L、90U/L、100U/L、110U/L、120U/L、130U/L、140U/L、150U/L、200U/L、300U/L、400U/L、及び500U/L）、トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその1つ以上の症状を示していると決定される。

30

【0357】

いくつかの実施形態において、患者は、患者のASTレベルが50U/Lより大きい場合（例えば、55U/L、60U/L、65U/L、70U/L、75U/L、80U/L、85U/L、90U/L、100U/L、110U/L、120U/L、130U/L、140U/L、150U/L、200U/L、300U/L、400U/L、及び500U/L）、トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその1つ以上の症状を示していると決定され、抗トランスアミナイティス剤が投与される。

40

【0358】

アラニンアミノトランスフェラーゼ

いくつかの実施形態において、患者は、トランスアミナーゼ血症または高ビリルビン血症の発生について、LFTで患者のALTレベルを測定することによってモニタリングされ、患者のALTレベルが標準より大きい場合、患者は、トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその1つ以上の症状を示していると決定され、抗トランスアミナイティス剤が投与される。

【0359】

いくつかの実施形態において、患者は、患者のALTレベルが50U/Lより大きい場合（例えば、55U/L、60U/L、65U/L、70U/L、75U/L、80U/L

50

L、85 U/L、90 U/L、100 U/L、110 U/L、120 U/L、130 U/L、140 U/L、150 U/L、200 U/L、300 U/L、400 U/L、及び500 U/L)、トランスアミナーゼ血症またはその1つ以上の症状を示していると決定される。

【0360】

いくつかの実施形態において、患者は、患者のALTレベルが50 U/Lより大きい場合（例えば、55 U/L、60 U/L、65 U/L、70 U/L、75 U/L、80 U/L、85 U/L、90 U/L、100 U/L、110 U/L、120 U/L、130 U/L、140 U/L、150 U/L、200 U/L、300 U/L、400 U/L、及び500 U/L）、トランスアミナーゼ血症またはその1つ以上の症状を示していると決定され、抗トランスアミナイティス剤が投与される。

10

【0361】

患者がトランスアミナーゼ血症またはその症状を示していることを決定するために推奨される臨床パラメーター

血液検査

いくつかの実施形態において、患者は、患者の血液検査（例えば、LFTまたはビリルビン検査）のうちの1つ以上のパラメーター（例えば、GGTレベル、ASPLレベル、ASTレベル、ALTレベル、及びビリルビンレベル）が本明細書に記載される年齢調整標準より大きい場合、トランスアミナーゼ血症またはその1つ以上の症状を示していると決定され、抗トランスアミナイティス剤が投与される。

20

【0362】

a. 肝機能検査

いくつかの実施形態において、患者は、患者のLFTのうちの1つ以上のパラメーター（例えば、GGTレベル、ASPLレベル、ASTレベル、及びALTレベル）が本明細書に記載される年齢調整標準より大きい場合、トランスアミナーゼ血症またはその1つ以上の症状を示していると決定され、抗トランスアミナイティス剤が投与される。

【0363】

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

いくつかの実施形態において、患者は、LFTで測定したときに、患者が標準より大きいASTレベルを示す場合、トランスアミナーゼ血症またはその1つ以上の症状を示していると決定され、抗トランスアミナイティス剤が投与される。

30

【0364】

いくつかの実施形態において、患者のASTレベルが50 U/Lより大きい場合（例えば、55 U/L、60 U/L、65 U/L、70 U/L、75 U/L、80 U/L、85 U/L、90 U/L、100 U/L、110 U/L、120 U/L、130 U/L、140 U/L、150 U/L、200 U/L、300 U/L、400 U/L、及び500 U/L）、トランスアミナーゼ血症またはその1つ以上の症状を示していると決定され、抗トランスアミナイティス剤が投与される。

【0365】

アラニンアミノトランスフェラーゼ

いくつかの実施形態において、患者は、LFTで測定したときに、患者が標準より大きいALTレベルを示す場合、トランスアミナーゼ血症またはその1つ以上の症状を示していると決定され、抗トランスアミナイティス剤が投与される。

40

【0366】

いくつかの実施形態において、患者は、患者のALTレベルが50 U/Lより大きい場合（例えば、55 U/L、60 U/L、65 U/L、70 U/L、75 U/L、80 U/L、85 U/L、90 U/L、100 U/L、110 U/L、120 U/L、130 U/L、140 U/L、150 U/L、200 U/L、300 U/L、400 U/L、及び500 U/L）、トランスアミナーゼ血症またはその1つ以上の症状を示していると決定され、抗トランスアミナイティス剤が投与される。

50

【0367】

患者が高ビリルビン血症またはその症状を示していることを決定するために推奨される臨床パラメーター

ビリルビン検査

いくつかの実施形態において、患者は、血液検査（例えば、ビリルビン検査）で測定したときに、患者が標準より大きいビリルビンレベルを示す場合、高ビリルビン血症またはその1つ以上の症状を示していると決定され、抗トランスアミナイティス剤が投与される。

【0368】

いくつかの実施形態において、患者は、患者の総ビリルビンレベルが1.2 mg/dLより大きい場合（例えば、1.2 mg/dL、1.3 mg/dL、1.4 mg/dL、1.5 mg/dL、1.6 mg/dL、1.7 mg/dL、1.8 mg/dL、1.9 mg/dL、2 mg/dL、2.1 mg/dL、2.2 mg/dL、2.3 mg/dL、2.4 mg/dL、2.5 mg/dL、2.6 mg/dL、2.7 mg/dL、2.8 mg/dL、2.9 mg/dL、3 mg/dL、3.1 mg/dL、3.2 mg/dL、3.3 mg/dL、3.4 mg/dL、3.5 mg/dL、3.6 mg/dL、3.7 mg/dL、3.8 mg/dL、3.9 mg/dL、4 mg/dL、4.1 mg/dL、4.2 mg/dL、4.3 mg/dL、4.4 mg/dL、4.5 mg/dL、4.6 mg/dL、4.7 mg/dL、4.8 mg/dL、4.9 mg/dL、5 mg/dL、10 mg/dL、15 mg/dL、20 mg/dL、30 mg/dL、40 mg/dL、50 mg/dL、60 mg/dL、70 mg/dL、80 mg/dL、90 mg/dL、及び100 mg/dL）、高ビリルビン血症またはその1つ以上の症状を示していると決定され、抗トランスアミナイティス剤が投与される。

【0369】

いくつかの実施形態において、患者は、患者の直接ビリルビンレベルが0.2 mg/dLよりも大きい場合（例えば、0.2 mg/dL、0.3 mg/dL、0.4 mg/dL、0.5 mg/dL、0.6 mg/dL、0.7 mg/dL、0.8 mg/dL、0.9 mg/dL、1 mg/dL、1.1 mg/dL、1.2 mg/dL、1.3 mg/dL、1.4 mg/dL、1.5 mg/dL、1.6 mg/dL、1.7 mg/dL、1.8 mg/dL、1.9 mg/dL、2 mg/dL、2.1 mg/dL、2.2 mg/dL、2.3 mg/dL、2.4 mg/dL、2.5 mg/dL、2.6 mg/dL、2.7 mg/dL、2.8 mg/dL、2.9 mg/dL、3 mg/dL、3.1 mg/dL、3.2 mg/dL、3.3 mg/dL、3.4 mg/dL、3.5 mg/dL、3.6 mg/dL、3.7 mg/dL、3.8 mg/dL、3.9 mg/dL、4 mg/dL、4.1 mg/dL、4.2 mg/dL、4.3 mg/dL、4.4 mg/dL、4.5 mg/dL、4.6 mg/dL、4.7 mg/dL、4.8 mg/dL、4.9 mg/dL、5 mg/dL、10 mg/dL、15 mg/dL、20 mg/dL、30 mg/dL、40 mg/dL、50 mg/dL、60 mg/dL、70 mg/dL、80 mg/dL、90 mg/dL、及び100 mg/dL）、高ビリルビン血症またはその1つ以上の症状を示していると決定され、抗トランスアミナイティス剤が投与される。

【0370】

いくつかの実施形態において、患者は、ビリルビン検査において、患者が1 mg/dLより大きい（例えば、1 mg/dL、1.1 mg/dL、1.2 mg/dL、1.3 mg/dL、1.4 mg/dL、1.5 mg/dL、1.6 mg/dL、1.7 mg/dL、1.8 mg/dL、1.9 mg/dL、2 mg/dL、2.1 mg/dL、2.2 mg/dL、2.3 mg/dL、2.4 mg/dL、2.5 mg/dL、2.6 mg/dL、2.7 mg/dL、2.8 mg/dL、2.9 mg/dL、3 mg/dL、3.1 mg/dL、3.2 mg/dL、3.3 mg/dL、3.4 mg/dL、3.5 mg/dL、3.6 mg/dL、3.7 mg/dL、3.8 mg/dL、3.9 mg/dL、4 mg/dL、4.1 mg/dL、4.2 mg/dL、4.3 mg/dL、4.4 mg/dL、4.5 mg/dL、4.6 mg/dL、4.7 mg/dL、4.8 mg/dL、4.9 mg/dL、5 mg/dL、10 mg/dL、15 mg/dL、20 mg/dL、30 mg/dL、40 mg/dL、50 mg/dL、60 mg/dL、70 mg/dL、80 mg/dL、90 mg/dL、及び100 mg/dL）、高ビリルビン血症またはその1つ以上の症状を示していると決定され、抗トランスアミナイティス剤が投与される。

5 mg / d L、4 . 6 mg / d L、4 . 7 mg / d L、4 . 8 mg / d L、4 . 9 mg / d L、5 mg / d L、10 mg / d L、15 mg / d L、20 mg / d L、30 mg / d L、40 mg / d L、50 mg / d L、60 mg / d L、70 mg / d L、80 mg / d L、90 mg / d L、または100 mg / d Lより大きい) ビリルビンレベルを示す場合、高ビリルビン血症またはその1つ以上の症状を示していると決定され、抗トランスアミナイティス剤が投与される。

【実施例】

【0371】

以下の実施例は、本明細書に記載される組成物及び方法をどのように使用し、評価し得るかについての説明を当業者に提供するために提示され、本発明の純粋な例示であることが意図されるものであり、本発明者らが発明とみなすものの範囲を限定することを意図するものではない。

【0372】

実施例1 . トランスアミナイティスの予防及び治療としての酸性アルファ - グルコシダーゼ及びブレドニゾロンをコードするウイルスベクター投与後の急性肝障害 (E m e r g e n t l i v e r d i s o r d e r)

本試験の目的は、グリコーゲン貯蔵障害 (例えば、ポンペ病) を有するヒト患者における、筋クレアチンキナーゼ (M C K) プロモーターに作動可能に連結された G A A 導入遺伝子を含む A A V 8 ベクターの潜在的な有害作用を調べることであった。ポンペ病は、通常はリソソームグリコーゲンを分解するリソソーム酵素 G A A をコードする遺伝子の変異によって引き起こされる単因性常染色体劣性疾患である。機能的 G A A の欠損は、身体内の全ての細胞のリソソームにおけるグリコーゲンの蓄積を導き、骨格筋及び心筋に病態生理学的損傷をもたらす。ポンペ病は、疾患発症年齢、ミオパチーの程度、及び臓器の関与の程度が、残留酵素活性と相関する一連の疾患の重症度に及ぶ。遅発型ポンペ病 (L O P D) は、通常、近位部の筋力低下及び呼吸障害を伴う緩徐に進行する肢帯型ミオパチーとして現れる。疾患が進行するにつれて、L O P D は、最終的には、車椅子の使用を必要とし、かつ常時人工呼吸器を必要とする運動障害及び呼吸不全をもたらすことがある。

【0373】

材料及び方法

ポンペ病を有し18歳以上である4名の患者に、組み換えヒト酸性アルファ - グルコシダーゼ (r h G A A) 遺伝子を特異的に筋肉で発現させる組み換え A A V ベクター血清型8を投与した。これは、L O P D の治療に向けて現在臨床開発中のものである。F O R T I S (N C T 0 4 1 7 4 1 0 5) は、ベクターが、L O P D を有する成人対象において、安全かつ忍容可能であるかを決定するための進行中の多施設、非盲検、漸増用量第 I / I I 相ファースト・イン・ヒューマン臨床試験である。F O R T I S に登録された対象は、本明細書に記載のベクターの1回のみ末梢静脈内注入を受け、その後、筋肉中での G A A 活性及びタンパク質レベルを含む臨床的及び生化学的評価項目の1年間の頻繁なモニタリングならびに4年間の長期安全性モニタリングを受ける (図1) 。追加の適格基準は、歩行可能または歩行不能のいずれかであること、及び r h G A A による酵素補充療法 (E R T) を2年以上受けていることを含めた。更に、適格基準としては、少なくとも過去6ヶ月間、r h G A A を用いた E R T の標準用量 (例えば、2週間ごとに少なくとも20 mg / k g) を受けていること、直立する能力があり、努力肺活量 (F V C) が予測正常値の30%以上であることを含めた。除外基準には、介入試験に現在参加しているか、または遺伝子療法もしくは細胞療法を受けたことがある患者、高力価の A A V 8 中和抗体または G A A 抗体が陽性である患者、投与前90日以内に免疫調節剤を受けた患者 (但し、例外として、吸入コルチコステロイドの使用が許可されている) r h G A A に対する重度のアレルギー反応の高いリスク (例えば、以前に E R T に対する中等度から重度のアナフィラキシー反応を経験している及び/または E R T に対する高免疫グロブリン抗体力価が持続した既往がある) がある患者、臨床観察に基づいて活動性ウイルス感染症を有する患者、臨床的に重要な心臓状態 (例えば、駆出率 (E F) 40%未満) 歴を有する患者、また

は心筋症の症状もしくは徴候を有する患者、臨床的に重大な基礎肝疾患を有する患者、あるいは試験薬もしくは成分またはコルチコステロイドの禁忌を有する患者を含めた。

【0374】

本試験の主要評価項目には、有害事象の頻度、重篤な有害事象及び関連する臨床検査（例えば、臨床化学、血液学、凝固パラメーター、及び尿検査）におけるベースラインからの変化、心筋酵素の上昇、ならびに潜在的な免疫応答のモニタリングが含まれる。副次評価には、筋肉内のGAAタンパク質発現及び酵素活性のベースラインからの変化（12週目、例えば図9参照）、ならびに呼吸、持久力/機能強度、及び生活の質の尺度の改善の評価が含まれる。

【0375】

参加者及び投与用量の要約を表1に提示する。

【0376】

【表1】

表1. GAAをコードするAAVの用量レベル別の試験概要

コホート	参加者ID	年齢(y)/性別	遺伝子診断時の年齢(y)	AAV用量(vg/kg)	ベースラインの体重(kg)	総投与用量(vg)	AAV投与日	フォローアップ時間(週)
1	202-2002	48/F	30	3.0×10^{13}	49.8	1.497×10^{15}	2021年3月18日	53
1	201-2001	52/M	48	3.0×10^{13}	81.8	2.430×10^{15}	2021年5月26日	43
2	203-2003	66/M	53	6.0×10^{13}	70.3	4.218×10^{15}	2021年9月1日	29
2	204-2009	49/F	38	6.0×10^{13}	77.1	4.626×10^{15}	2021年11月17日	18

【0377】

結果

これらの中間データは、コホート1及びコホート2の安全性所見に焦点を当てている。

【0378】

LOPDを有する4名の成人対象が、本明細書に記載されるAAVを受けており、そのうちの2名の対象が、 $3 \times 10^{13} \text{ vg/kg}$ の臨床開始用量の投与を受け、他の2名の対象は、 $6 \times 10^{13} \text{ vg/kg}$ の漸増用量の投与を受けた。注入は、概して良好な忍容性であり、本分析のデータカットオフ時点において、試験薬に関連する重篤な有害事象（SAE）は報告されなかった。データカットオフ以降、手及び足の刺痛という治療中に発現した有害事象（TEAE）は、末梢感覚ニューロパチーとして再分類され、SAEに指定されている。グレード1のTEAEは、軽症；症状がないまたは軽度の症状がある；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さないものと定義された。グレード2のTEAEは、中等症；最小限、局所的または非侵襲的治療を要するものと定義された。グレード3のTEAEは、重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない；入院または入院期間の延長を要する；活動不能/動作不能と定義された。グレード4のTEAEは、生命を脅かす；緊急処置を要するものと定義され、グレード5のTEAEは、

A Eによる死亡と定義された。本試験で投与を受けた対象が、本書に記載されているG A AをコードするA A Vの投与後に生じた有害作用(A E)として定義されるT E A Eを経験した。表2は、対象で報告された最も頻度の高いT E A Eを示す。1名の対象で発生したグレード3以上の重症度のT E A Eには、アラニンアミノトランスフェラーゼ(A L T)の増加を含むトランスアミナーゼ血症関連の有害事象が含まれた。3名の対象で発生したグレード2の重症度のT E A Eには、アラニンアミノトランスフェラーゼ(A L T)及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(A S T)の増加を含む、トランスアミナーゼ血症関連有害事象及び悪心が含まれた。他の観察されたT E A Eは全てグレード1のT E A Eであり、試験治療とは無関係であると考えられた。A A V注入関連のA Eはなく、死亡例も報告されていない。

10

【0379】

20

30

40

50

【表 2 - 1】

表2. 好ましい用量コホート別の対象で報告されたTEAE

	コホート 1 (3×10^{13} vg/kg)		コホート 2 (6×10^{13} vg/kg)	
	患者2002	患者2001	患者2003	患者 2009
フォローアップ時間、週	53	43	29	18
全てのTEAE	1	5	19	18
処置による痛み	1	-	-	-
頭痛	-	1	1	-
味覚消失	-	-	1	1
ALT増加	-	1	1	1
AST増加	-	1	1	1
食欲減退	-	-	1	1
便秘	-	-	1	1
腹部膨満	-	-	1	-
悪心	-	-	-	1
下痢	-	-	-	1
過敏性	-	-	1	-
動悸	-	-	2	-
寝汗	-	-	1	-
冷や汗	-	-	1	-
呼吸困難	-	-	1	-
COVID-19	-	1	1	-
上気道うっ血	-	-	1	-
倦怠感	-	-	1	-
疲労	-	-	1	1
不眠症	-	1	-	-
不安	-	-	-	1
ホットフラッシュ	-	-	1	-
発疹	-	-	1	1
発疹(腕及び体幹)	-	-	-	1
発熱	-	-	-	1
タンパク尿	-	-	-	1

10

20

30

40

【0380】

50

【表 2 - 2】

右腕の痛み	-	-	-	1
搔痒	-	-	-	1
手及び足の刺痛	-	-	-	1
鼻出血	-	-	-	1
高血圧	-	-	-	1

10

【0381】

図2は、MCKプロモーターに作動可能に連結されたGAA導入遺伝子を含むAAV8ベクターを投与した患者におけるALTレベル及びASTレベルならびにビリルビンレベルの長期的観察を示すグラフのセットである。1名の参加者(2001)は、ベースラインの高ビリルビン血症を示し、投与後に回復したが、その後断続的に上昇した(AEとはみなされない)。同患者が、プレドニゾン予防薬の漸減後に、トランスアミナーゼの上昇を示し、コルチコステロイド治療の再開に良好に応答した(図3)。

【0382】

血栓性微小血管症(TMA)の安全性モニタリングを実施し、参加者のいずれにも、TMAの所見がないことを見出した(図4)。参加者2002は、鉄欠乏貧血と診断され、これは低Hbレベル及び血小板増加症の原因と考えられる。

20

【0383】

心臓の安全性を評価するために、トロポニンI、トロポニンT、及びB型ナトリウム利尿ペプチドのレベルをモニタリングした(図5)。血清トロポニン及びB型ナトリウム利尿ペプチドレベルは、投薬前及び現在までの1年間の追跡調査までの全ての時点において、最小値であるかまたは検出限界を下回った(n=4)。更に、心電図(ECG)及び心エコー図の結果により、コホート1では、スクリーニング時点または投与後のいずれの時点においても、心臓パラメーター(心拍数、PR、QRS、QT、QTc、及びエコー)の異常が観察されなかったことが示された。コホート2では、参加者2003は、スクリーニング時(-184日目)及びランイン(-86日目)の評価で、異常であるが臨床的に有意ではないECG及び左房拡大の可能性を示したが、ベースライン(-7日目)では正常であると評価された。その後、全てではないが、いくつかの投与後評価で非臨床的に有意な所見が報告された。全体として、最初の4名の参加者では、心臓安全性事象は観察されなかった。

30

【0384】

疾患のバイオマーカーを評価するために、血中クレアチンキナーゼ及び尿中Hex4を測定した。クレアチンキナーゼ(CK)は、ポンベ病には非特異的であるが、筋疾患の高感度マーカーである。血中CKレベルは、LOPDを有するほとんどの個体において上昇している(例えば、1.5~15xULN)(例えば、男性で正常範囲38~174U/L、女性で90~140U/L)。尿中Hex4は、多くの場合、グリコーゲン貯蔵疾患及び筋障害で上昇しており；ポンベ病の診断検査としては非特異的であるが、これは、治療に対する応答をモニタリングするのに有用であり得る(例えば、Hex4濃度は、クレアチンに対して測定され、正規化したHex4としてmmol/molクレアチニン単位で報告される；正常値<4)。参加者2001及び2003において、酵素補充療法を中止後でも、参加者4名全てが、疾患のバイオマーカーの安定を示した(図6)。コホート1及びコホート2の参加者では、参加者4名全てにおいて、クレアチンキナーゼレベルが正常制限内のレベルへの早期の低下を示すことを観察した(図6)。また、尿中Hex4レベルは、投与後の最初の数ヶ月にわたって概して安定していることも観察された(図6

40

50

)。

【0385】

ベクターのシェディングを評価するために、尿及び唾液のサンプルを採取した。投与した参加者では、尿及び唾液中のベクターのシェディングは、本明細書に記載のAAVの注入後の最初の2週間でピークに達した(図7)。その後2ヶ月間で、ベクターのシェディングは、定量限界(BLOQ)未満または検出限界(BLOD)未満のレベルまで低下した。

【0386】

本明細書に記載されているMCKプロモーターに作動可能に連結されたGAA遺伝子をコードする核酸配列を含むシュードタイプ化AAV2/8ベクターに対する体液性免疫応答を評価するために、抗GAA総抗体または抗AAV8中和抗体に対する抗体力価試験をそれぞれ使用して、酵素結合免疫吸着アッセイ(ELISA)を行った(図8)。抗GAA総抗体に関しては、参加者3名(2002、2003、及び2009)は、AAV-GAAベクターの注入前には検出可能な抗体を有しておらず、注入後246日目まで引き続き抗体を有していないことが観察された。1名の参加者(2001)は、スクリーニング以降、様々なレベルの抗GAA力価を有したが、AAV注入後には上昇しなかった。抗AAV8中和抗体では、AAV8に対する中和抗体が、AAVの注入後に予想どおりに増加することが観察された。

【0387】

標的組織におけるAAVの形質導入を確認するために、筋生検を行い、ベクターコピー数アッセイを実施した。コホート1の両参加者及びコホート2の両参加者が、AAV注入の12週間後までに、筋肉への目的遺伝子の形質導入を示した(図9)。コホート1の36週目の筋生検では、ベクターゲノムが持続的に存在することが示された(図9)。タンパク質の発現は、4名の参加者全ての標的組織で評価した。筋生検では、参加者4名全てにおいてGAA活性の増加が示された(図10)。酵素補充療法の中絶は、AAV投与後、2名の参加者(2001及び2003)で行われた(図10)。

【0388】

肝トランスアミナーゼ及びビリルビンも、患者2002、2003、及び2009について経時的にモニタリングした(図11~13)。患者2002は、減少した用量の予防的プレドニゾンを受けた低体重の女性であった。肝機能パラメーターは、ステロイド漸減期間全体及び1年を超えるフォローアップ期間全体を通して、正常範囲を維持した(図11)。患者2001と同様に、患者2003及び2009は、プレドニゾロン予防薬の漸減時にトランスアミナーゼの上昇を示した(図12及び13)。参加者2003については、トランスアミナイティスは、ステロイド漸減スケジュールの緩徐化及びステロイド用量の少量の増加に反応した(図12)。参加者2009については、トランスアミナイティスは、ステロイド漸減スケジュールの緩徐化に反応した(図13)。トランスアミナイティスのこれらの症例では、胆汁うっ滞または合成機能の障害と関連する所見はなかった。

【0389】

結論

要約すると、GAAをコードする導入遺伝子を含むウイルスベクター及び抗トランスアミナイティス剤(例えば、プレドニゾロンなどのコルチコステロイド)の投与を含む併用療法は、GAAの送達を必要とする患者(ポンベ病を有する患者など)へのGAAの送達を含む既存の遺伝子療法アプローチと関連して、肝症候群の予防的治療として機能し得ることが見出された。

【0390】

実施例2. ウイルスベクター及び抗トランスアミナイティス剤の投与によるヒト患者におけるポンベ病の治療

本開示の組成物及び方法を使用して、LOPDを有する患者(例えば、1歳以上)に、例えば、約 1×10^{13} v g / k g ~ 約 3×10^{14} v g / k g (例えば、約 1×10^{11}

10

20

30

40

50

$3 \text{ v g / k g} \sim$ 約 $6 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、約 $1 \times 10^{13} \text{ v g / k g} \sim$ 約 $5 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、約 $1 \times 10^{13} \text{ v g / k g} \sim$ 約 $4 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、約 $1 \times 10^{13} \text{ v g / k g} \sim$ 約 $3 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、約 $2 \times 10^{13} \text{ v g / k g} \sim$ 約 $6 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、約 $2 \times 10^{13} \text{ v g / k g} \sim$ 約 $5 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、または約 $2 \times 10^{13} \text{ v g / k g} \sim$ 約 $4 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$) の用量のウイルスベクター、及び抗トランスアミナイティス剤 (例えば、プレドニゾロン) が投与され得る。抗トランスアミナイティス剤は、例えば、約 $0.1 \text{ m g / k g / 用量} \sim$ 約 2 m g / k g / 用量 の用量として、 5 m g 、 10 m g 、 15 m g 、または 30 m g 及び / または $1 \text{ m g / 日} \sim$ 約 120 m g / 日 を含む単位剤形により投与されてもよい。

【0391】

ウイルスベクターを患者に投与すると、患者は、同じ性別及び同様のボディマス指数を有する、ポンペ病を有さないヒトの内因性 G A A 活性の約 $50\% \sim$ 約 200% の内因性 G A A 活性を示す。

【0392】

実施例 3 . M C K プロモーターに作動可能に連結された酸性アルファ - グルコシダーゼ遺伝子をコードする核酸配列を含むシュードタイプ化 A A V 2 / 8 ベクターの投与による、1 歳以上のヒト患者におけるポンペ病の治療

本開示の組成物及び方法を使用して、約 1 歳を超えている L O P D を有する患者は、M C K プロモーターに作動可能に連結された G A A 遺伝子をコードする核酸配列を含むシュードタイプ化 A A V 2 / 8 ベクター (例えば、ウイルスベクター) が、例えば、約 $1 \times 10^{13} \text{ v g / k g} \sim$ 約 $3 \times 10^{14} \text{ v g / k g}$ (例えば、約 $1 \times 10^{13} \text{ v g / k g} \sim$ 約 $6 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、約 $1 \times 10^{13} \text{ v g / k g} \sim$ 約 $5 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、約 $1 \times 10^{13} \text{ v g / k g} \sim$ 約 $4 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、約 $1 \times 10^{13} \text{ v g / k g} \sim$ 約 $3 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、約 $2 \times 10^{13} \text{ v g / k g} \sim$ 約 $6 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、約 $2 \times 10^{13} \text{ v g / k g} \sim$ 約 $5 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、または約 $2 \times 10^{13} \text{ v g / k g} \sim$ 約 $4 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$) の用量で投与され得る。その後、患者は、トランスアミナイティスの発生についてモニタリングされ得、患者が、トランスアミナイティスまたはその 1 つ以上の症状を示すと決定された場合、患者には、抗トランスアミナイティス剤 (例えば、プレドニゾロン) が投与される。抗トランスアミナイティス剤は、例えば、約 $0.1 \text{ m g / k g / 用量} \sim$ 約 2 m g / k g / 用量 の用量 (複数可) で、 5 m g 、 10 m g 、 15 m g 、または 30 m g 及び / または $1 \text{ m g / 日} \sim$ 約 120 m g / 日 を含む単位剤形により投与され得る。

【0393】

M C K プロモーターに作動可能に連結された G A A 遺伝子をコードする核酸配列を含むシュードタイプ化 A A V 2 / 8 ベクター (例えば、ウイルスベクター) を患者に投与すると、患者は、筋生検における G A A 発現の定量分析においてベースラインからの変化を示す。例えば、患者は、M C K プロモーターに作動可能に連結された G A A 遺伝子をコードする核酸配列を含むシュードタイプ化 A A V 2 / 8 ベクター (例えば、ウイルスベクター) を患者に投与してから約 2 4 週間後 (例えば、約 2 0 週間後、1 6 週間後、1 2 週間後、8 週間後、または 4 週間後) までに、筋生検での G A A 発現の定量分析においてベースラインからの変化を示す。M C K プロモーターに作動可能に連結された G A A 遺伝子をコードする核酸配列を含むシュードタイプ化 A A V 2 / 8 ベクター (例えば、ウイルスベクター) を患者に投与すると、患者は、M C K プロモーターに作動可能に連結された G A A 遺伝子をコードする核酸配列を含むシュードタイプ化 A A V 2 / 8 ベクター (例えば、ウイルスベクター) を患者に投与してから約 2 4 週間後 (例えば、約 2 0 週間後、1 6 週間後、1 2 週間後、8 週間後、または 4 週間後) までに、筋組織及び / またはニューロン組織中のグリコーゲン蓄積の減少を示す。

【0394】

実施例 4 . ウイルスベクターの投与による 1 0 歳以上のヒト患者におけるポンペ病の治療

10

20

30

40

50

本開示の組成物及び方法を使用して、約10歳を超えているLOPDを有する患者は、例えば、約 1×10^{13} vg/kg ~ 約 3×10^{14} vg/kg (例えば、約 1×10^{13} vg/kg ~ 約 6×10^{13} vg/kg、約 1×10^{13} vg/kg ~ 約 4×10^{13} vg/kg、約 1×10^{13} vg/kg ~ 約 3×10^{13} vg/kg、約 2×10^{13} vg/kg ~ 約 6×10^{13} vg/kg、約 2×10^{13} vg/kg ~ 約 5×10^{13} vg/kg、または約 2×10^{13} vg/kg ~ 約 4×10^{13} vg/kg)の用量で、ウイルスベクターが投与され得る。その後、患者は、トランスアミナイティスの発生についてモニタリングされ得、患者が、トランスアミナイティスまたはその1つ以上の症状を示すと決定された場合、患者は、例えば、約0.1 mg/kg/用量 ~ 約2 mg/kg/用量の用量(複数可)で、及び5 mg、10 mg、15 mg、または30 mg及び/または1 mg/日 ~ 約120 mg/日を含む単位剤形により、抗トランスアミナイティス剤(例えば、プレドニゾロン)が投与される。

10

【0395】

ウイルスベクターを患者に投与すると、患者は、筋生検でのGAA発現の定量分析においてベースラインからの変化を示す。例えば、患者は、ウイルスベクターを患者に投与してから約24週間後(例えば、約20週間後、16週間後、12週間後、8週間後、または4週間後)までに、筋生検でのGAA発現の定量分析においてベースラインからの変化を示す。例えば、筋生検でのGAA発現の定量分析におけるベースラインからの変化は、ウイルスベクターを患者に投与してから少なくとも48週間持続する。ウイルスベクターを患者に投与すると、患者が、ウイルスベクターを患者に投与してから約24週間後(例えば、約20週間後、16週間後、12週間後、8週間後、または4週間後)までに、肺機能の改善を示す。

20

【0396】

実施例5. MCKプロモーターに作動可能に連結された酸性アルファ-グルコシダーゼ遺伝子をコードする核酸配列を含むシュードタイプ化AAV2/8ベクター及び抗トランスアミナイティス剤の投与による、20歳以上のヒト患者におけるポンペ病の治療

本開示の組成物及び方法を使用して、約20歳を超えているLOPDを有する患者は、MCKプロモーターに作動可能に連結されたGAA遺伝子をコードする核酸配列を含むシュードタイプ化AAV2/8ベクター(例えば、ウイルスベクター)が、例えば、約 1×10^{13} vg/kg ~ 約 3×10^{14} vg/kg (例えば、約 1×10^{13} vg/kg ~ 約 6×10^{13} vg/kg、約 1×10^{13} vg/kg ~ 約 5×10^{13} vg/kg、約 1×10^{13} vg/kg ~ 約 4×10^{13} vg/kg、約 1×10^{13} vg/kg ~ 約 3×10^{13} vg/kg、約 2×10^{13} vg/kg ~ 約 6×10^{13} vg/kg、約 2×10^{13} vg/kg ~ 約 5×10^{13} vg/kg、または約 2×10^{13} vg/kg ~ 約 4×10^{13} vg/kg)の用量で投与され得る。その後、患者は、トランスアミナイティスもしくは高ビリルビン血症、またはその1つ以上の症状を示すと決定され、患者は、例えば、約0.1 mg/kg/用量 ~ 約2 mg/kg/用量の用量(複数可)で、及び5 mg、10 mg、15 mg、または30 mg及び/または1 mg/日 ~ 約120 mg/日を含む単位剤形により、抗トランスアミナイティス剤(例えば、プレドニゾロン)が投与される。

30

40

【0397】

MCKプロモーターに作動可能に連結されたGAA遺伝子をコードする核酸配列を含むシュードタイプ化AAV2/8ベクター(例えば、ウイルスベクター)を患者に投与すると、患者は、筋生検におけるGAA発現の定量分析においてベースラインからの変化を示す。例えば、患者は、MCKプロモーターに作動可能に連結されたGAA遺伝子をコードする核酸配列を含むシュードタイプ化AAV2/8ベクター(例えば、ウイルスベクター)を患者に投与してから約24週間後(例えば、約20週間後、16週間後、12週間後、8週間後、または4週間後)までに、筋生検でのGAA発現の定量分析においてベースラインからの変化を示す。例えば、筋生検でのGAA発現の定量分析におけるベースライ

50

ンからの変化は、ウイルスベクターを患者に投与してから少なくとも48週間持続する。

【0398】

実施例6．ウイルスベクター及び抗トランスアミナイティス剤の投与による1歳以下のヒト患者におけるポンペ病の治療

本開示の組成物及び方法を使用して、約1歳未満のポンペ病を有する患者は、例えば、約 1×10^{13} v g / k g ~ 約 3×10^{14} v g / k g (例えば、約 1×10^{13} v g / k g ~ 約 6×10^{13} v g / k g、約 1×10^{13} v g / k g ~ 約 5×10^{13} v g / k g、約 1×10^{13} v g / k g ~ 約 4×10^{13} v g / k g、約 1×10^{13} v g / k g ~ 約 3×10^{13} v g / k g、約 2×10^{13} v g / k g ~ 約 6×10^{13} v g / k g、約 2×10^{13} v g / k g ~ 約 5×10^{13} v g / k g、または約 2×10^{13} v g / k g ~ 約 4×10^{13} v g / k g)の用量で、ウイルスベクターが投与され得る。その後、患者は、トランスアミナイティスもしくは高ビリルビン血症、またはその1つ以上の症状を示すと決定され、患者は、例えば、約 0.1 m g / k g / 用量 ~ 約 2 m g / k g / 用量の用量で、及び 5 m g、 10 m g、 15 m g、または 30 m g 及び / または 1 m g / 日 ~ 約 120 m g / 日を含む単位剤形により、抗トランスアミナイティス剤 (例えば、プレドニゾロン) が投与される。

【0399】

ウイルスベクターを患者に投与すると、患者は、骨格筋、心筋、及び / またはニューロン組織におけるグリコーゲンの減少を示す。例えば、患者は、ウイルスベクターを患者に投与してから約24週間後 (例えば、約20週間後、16週間後、12週間後、8週間後、または4週間後) までに、骨格筋、心筋、及び / またはニューロン組織におけるグリコーゲンの減少を示す。

【0400】

実施例7．抗トランスアミナイティス剤の投与によるポンペ病を有するヒト患者におけるトランスアミナイティスまたは高ビリルビン血症の治療または予防

本開示の組成物及び方法を使用して、以前にウイルスベクターを約 1×10^{13} v g / k g ~ 約 3×10^{14} v g / k g (例えば、約 1×10^{13} v g / k g ~ 約 6×10^{13} v g / k g、約 1×10^{13} v g / k g ~ 約 5×10^{13} v g / k g、約 1×10^{13} v g / k g ~ 約 4×10^{13} v g / k g、約 1×10^{13} v g / k g ~ 約 3×10^{13} v g / k g、約 2×10^{13} v g / k g ~ 約 6×10^{13} v g / k g、約 2×10^{13} v g / k g ~ 約 5×10^{13} v g / k g、または約 2×10^{13} v g / k g ~ 約 4×10^{13} v g / k g)の用量で投与されたポンペ病を有する患者は、抗トランスアミナイティス剤 (例えば、プレドニゾロン) を、例えば、約 0.1 m g / k g / 用量 ~ 約 2 m g / k g / 用量の用量で、及び 5 m g、 10 m g、 15 m g、m g、または 30 m g 及び / または 1 m g / 日 ~ 約 120 m g / 日を含む単位剤形により投与される。

【0401】

MCKプロモーターに作動可能に連結されたGAA遺伝子をコードする核酸配列を含むシュードタイプ化AAV2/8ベクター (例えば、ウイルスベクター) を患者に投与すると、患者は、MCKプロモーターに作動可能に連結されたGAA遺伝子をコードする核酸配列を含むシュードタイプ化AAV2/8ベクター (例えば、ウイルスベクター) を患者に投与してから、約24週間後 (例えば、約20週間後、16週間後、12週間後、8週間後、または4週間後) までに、同じ性別及び同様のボディマス指数を有する、ポンペ病を有さないヒトの内因性GAA活性の約50% ~ 約200%の内因性GAA活性を示す。

【0402】

実施例8．プレドニゾロンの投与によるポンペ病を有するヒト患者におけるトランスアミナイティスまたは高ビリルビン血症の治療または予防

本開示の組成物及び方法を使用して、以前にウイルスベクターを約 1×10^{13} v g / k g ~ 約 3×10^{14} v g / k g (例えば、約 1×10^{13} v g / k g ~ 約 6×10^{13} v g / k g、約 1×10^{13} v g / k g ~ 約 5×10^{13} v g / k g、約 1×10^{13} v g / k g ~ 約 4×10^{13} v g / k g、約 1×10^{13} v g / k g ~ 約 3×10^{13} v g / k g)の用量で投与されたポンペ病を有する患者は、抗トランスアミナイティス剤 (例えば、プレドニゾロン) を、例えば、約 0.1 m g / k g / 用量 ~ 約 2 m g / k g / 用量の用量で、及び 5 m g、 10 m g、 15 m g、m g、または 30 m g 及び / または 1 m g / 日 ~ 約 120 m g / 日を含む単位剤形により投与される。

/ kg、約 2×10^{13} vg / kg ~ 約 6×10^{13} vg / kg、約 2×10^{13} vg / kg ~ 約 5×10^{13} vg / kg、または約 2×10^{13} vg / kg ~ 約 4×10^{13} vg / kg) の用量で投与されたポンペ病を有する患者は、プレドニゾロンを、例えば、約 0.1 mg / kg / 用量 ~ 約 2 mg / kg / 用量の用量で、及び 5 mg、10 mg、15 mg、mg、または 30 mg 及び / または 1 mg / 日 ~ 約 120 mg / 日を含む単位剤形により投与される。

【0403】

実施例 9 . 抗トランスアミナイティス剤の投与によるポンペ病を有する 1 歳以下のヒトにおけるトランスアミナイティスまたは高ビリルビン血症の治療または予防

本開示の組成物及び方法を使用して、例えば、約 1×10^{13} vg / kg ~ 約 3×10^{14} vg / kg (例えば、約 1×10^{13} vg / kg ~ 約 6×10^{13} vg / kg、約 1×10^{13} vg / kg ~ 約 5×10^{13} vg / kg、約 1×10^{13} vg / kg ~ 約 4×10^{13} vg / kg、約 1×10^{13} vg / kg ~ 約 3×10^{13} vg / kg、約 2×10^{13} vg / kg ~ 約 6×10^{13} vg / kg、約 2×10^{13} vg / kg ~ 約 5×10^{13} vg / kg、または約 2×10^{13} vg / kg ~ 約 4×10^{13} vg / kg) の用量で、以前にウイルスベクターを投与されたポンペ病を有する 1 歳以下の患者は、抗トランスアミナイティス剤 (例えば、プレドニゾロン) が投与される。抗トランスアミナイティス剤は、例えば、約 0.1 mg / kg / 用量 ~ 約 2 mg / kg / 用量の用量で、及び 5 mg、10 mg、15、mg、または 30 mg 及び / または 1 mg / 日 ~ 約 120 mg / 日を含む単位剤形により投与される。

【0404】

MCKプロモーターに作動可能に連結されたGAA遺伝子をコードする核酸配列を含むシュードタイプ化AAV2/8ベクター(例えば、ウイルスベクター)を患者に投与すると、患者は、MCKプロモーターに作動可能に連結されたGAA遺伝子をコードする核酸配列を含むシュードタイプ化AAV2/8ベクター(例えば、ウイルスベクター)を患者に投与してから、約24週間後(例えば、約20週間後、16週間後、12週間後、8週間後、または4週間後)までに、同じ性別及び同様のボディマス指数を有する、ポンペ病を有さないヒトの内因性GAA活性の約50%~約200%の内因性GAA活性を示す。

【0405】

他の実施形態

上で概説したセクションに加えて、本開示の組成物及び方法は、以下に列挙される実施形態においても把握される：

【0406】

[1] ポンペ病を治療することを、それを必要とするヒト患者において行う方法であって、前記患者に、(i) 治療上有効な量のGAAをコードする導入遺伝子及び(ii) 抗トランスアミナイティス剤を投与することを含む、前記方法。

【0407】

[2] ポンペ病を有すると診断されたヒト患者における筋組織中のグリコーゲン蓄積を減少させる方法であって、前記患者に、(i) 治療上有効な量のGAAをコードする導入遺伝子及び(ii) 抗トランスアミナイティス剤を投与することを含む、前記方法。

【0408】

[3] ポンペ病を有すると診断されたヒト患者における肺機能を改善する方法であって、前記患者に、(i) 治療上有効な量のGAAをコードする導入遺伝子及び(ii) 抗トランスアミナイティス剤を投与することを含む、前記方法。

【0409】

[4] ポンペ病を有すると診断されたヒト患者におけるGAA発現を増加させる方法であって、前記患者に、(i) 治療上有効な量のGAAをコードする導入遺伝子を含むウイルスベクター及び(ii) 抗トランスアミナイティス剤を投与することを含む、前記方法。

【0410】

〔 5 〕前記 G A A をコードする導入遺伝子が、G A A をコードする導入遺伝子を含むウイルスベクターによる形質導入によって前記患者に投与される、実施形態 1 ~ 4 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 4 1 1 〕

〔 6 〕前記抗トランスアミナイティス剤が、前記患者への前記導入遺伝子またはウイルスベクターの投与の 4 8 週間以内（例えば、4 8 週間前または 5 週間後）に開始される 1 回以上（例えば、1 回以上、2 回以上、3 回以上、4 回以上、5 回以上、6 回以上、7 回以上、8 回以上、9 回以上、または 1 0 回以上）の用量で前記患者に投与される、実施形態 1 ~ 5 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 4 1 2 〕

〔 7 〕前記抗トランスアミナイティス剤が、前記患者への前記導入遺伝子またはウイルスベクターの投与の 3 6 週間以内（例えば、3 6 週間前または 4 週間後）に開始される 1 回以上（例えば、1 回以上、2 回以上、3 回以上、4 回以上、5 回以上、6 回以上、7 回以上、8 回以上、9 回以上、または 1 0 回以上）の用量で前記患者に投与される、実施形態 6 に記載の方法。

【 0 4 1 3 〕

〔 8 〕前記抗トランスアミナイティス剤が、前記患者への前記導入遺伝子またはウイルスベクターの投与の 2 4 週間以内（例えば、2 4 週間前または 3 週間後）に開始される 1 回以上（例えば、1 回以上、2 回以上、3 回以上、4 回以上、5 回以上、6 回以上、7 回以上、8 回以上、9 回以上、または 1 0 回以上）の用量で前記患者に投与される、実施形態 6 に記載の方法。

【 0 4 1 4 〕

〔 9 〕前記抗トランスアミナイティス剤が、前記患者への前記導入遺伝子またはウイルスベクターの投与の 1 2 週間以内（例えば、1 2 週間前または 2 週間後）に開始される 1 回以上（例えば、1 回以上、2 回以上、3 回以上、4 回以上、5 回以上、6 回以上、7 回以上、8 回以上、9 回以上、または 1 0 回以上）の用量で前記患者に投与される、実施形態 6 に記載の方法。

【 0 4 1 5 〕

〔 1 0 〕前記抗トランスアミナイティス剤が、前記患者への前記導入遺伝子またはウイルスベクターの投与の 1 週間以内（例えば、1 週間前もしくは 1 週間後、6 日前もしくは 6 日後、5 日前もしくは 5 日後、4 日前もしくは 4 日後、3 日前もしくは 3 日後、2 日前もしくは 2 日後、または 1 日前もしくは 1 日後）に開始される 1 回以上（例えば、1 回以上、2 回以上、3 回以上、4 回以上、5 回以上、6 回以上、7 回以上、8 回以上、9 回以上、または 1 0 回以上）の用量で前記患者に投与される、実施形態 6 に記載の方法。

【 0 4 1 6 〕

〔 1 1 〕前記抗トランスアミナイティス剤が、前記患者への前記導入遺伝子またはウイルスベクターの投与と同じ日（例えば、投与から 2 4 時間目、2 3 時間目、2 2 時間目、2 1 時間目、2 0 時間目、1 9 時間目、1 8 時間目、1 7 時間目、1 6 時間目、1 5 時間目、1 4 時間目、1 3 時間目、1 2 時間目、1 1 時間目、1 0 時間目、9 時間目、8 時間目、7 時間目、6 時間目、5 時間目、4 時間目、3 時間目、2 時間目、1 時間目、6 0 分目、5 9 分目、5 8 分目、5 7 分目、5 6 分目、5 5 分目、5 0 分目、4 0 分目、3 0 分目、2 0 分目、1 0 分目、または同分）に開始される 1 回以上（例えば、1 回以上、2 回以上、3 回以上、4 回以上、5 回以上、6 回以上、7 回以上、8 回以上、9 回以上、または 1 0 回以上）の用量で前記患者に投与される、実施形態 6 に記載の方法。

【 0 4 1 7 〕

〔 1 2 〕ポンペ病を治療することを、それを必要とし、抗トランスアミナイティス剤の投与を以前に受けたことがあるヒト患者において行う方法であって、治療上有効な量の G A A をコードする導入遺伝子を前記患者に投与することを含む、前記方法。

【 0 4 1 8 〕

〔 1 3 〕ポンペ病を有すると診断され、抗トランスアミナイティス剤の投与を以前に受

10

20

30

40

50

けたことがあるヒト患者における筋組織中のグリコーゲン蓄積を減少させる方法であって、治療上有効な量のGAAをコードする導入遺伝子を前記患者に投与することを含む、前記方法。

【0419】

[14] ポンペ病を有すると診断され、抗トランスアミナイティス剤の投与を以前に受けたことがあるヒト患者における肺機能を改善する方法であって、治療上有効な量のGAAをコードする導入遺伝子を前記患者に投与することを含む、前記方法。

【0420】

[15] ポンペ病を有すると診断され、抗トランスアミナイティス剤の投与を以前に受けたことがあるヒト患者におけるGAA発現を増加させる方法であって、治療上有効な量のGAAをコードする導入遺伝子を前記患者に投与することを含む、前記方法。

10

【0421】

[16] 前記GAAをコードする導入遺伝子が、GAAをコードする導入遺伝子を含むウイルスベクターによる形質導入によって前記患者に投与された、実施形態12~15のいずれか1つに記載の方法。

【0422】

[17] 前記ウイルスベクターが、 $1 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg} \sim 3 \times 10^{14} \text{vg} / \text{kg}$ の量(例えば、 $1 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg} \sim 6 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $1 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg} \sim 5 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $1 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg} \sim 4 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $1 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg} \sim 3 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $2 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg} \sim 6 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $2 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg} \sim 5 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、または $2 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg} \sim 4 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、例えば、 $1 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $1.1 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $1.2 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $1.3 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $1.4 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $1.5 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $1.6 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $1.7 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $1.8 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $1.9 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $2 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $2.1 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $2.2 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $2.3 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $2.4 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $2.5 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $2.6 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $2.7 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $2.8 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $2.9 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $3 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $3.1 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $3.2 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $3.3 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $3.4 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $3.5 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $3.6 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $3.7 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $3.8 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $3.9 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $4 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $4.1 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $4.2 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $4.3 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $4.4 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $4.5 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $4.6 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $4.7 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $4.8 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $4.9 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $5 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $5.1 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $5.2 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $5.3 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $5.4 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $5.5 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $5.6 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $5.7 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $5.8 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $5.9 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $6 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $6.1 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $6.2 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $6.3 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $6.4 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $6.5 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $6.6 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $6.7 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $6.8 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $6.9 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $7 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $7.1 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $7.2 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $7.3 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $7.4 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $7.5 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $7.6 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $7.7 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $7.8 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $7.9 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $8 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $8.1 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $8.2 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $8.3 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $8.4 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $8.5 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $8.6 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $8.7 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $8.8 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $8.9 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $9 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $9.1 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、 $9.2 \times 10^{13} \text{vg} / \text{kg}$ 、

20

30

40

50

/ kg、 9.3×10^{13} vg / kg、 9.4×10^{13} vg / kg、 9.5×10^{13} vg / kg、 9.6×10^{13} vg / kg、 9.7×10^{13} vg / kg、 9.8×10^{13} vg / kg、 9.9×10^{13} vg / kg、 1×10^{14} vg / kg、 1.1×10^{14} vg / kg、 1.2×10^{14} vg / kg、 1.3×10^{14} vg / kg、 1.4×10^{14} vg / kg、 1.5×10^{14} vg / kg、 1.6×10^{14} vg / kg、 1.7×10^{14} vg / kg、 1.8×10^{14} vg / kg、 1.9×10^{14} vg / kg、 2×10^{14} vg / kg、 2.1×10^{14} vg / kg、 2.2×10^{14} vg / kg、 2.3×10^{14} vg / kg、 2.4×10^{14} vg / kg、 2.5×10^{14} vg / kg、 2.6×10^{14} vg / kg、 2.7×10^{14} vg / kg、 2.8×10^{14} vg / kg、 2.9×10^{14} vg / kg、または 3×10^{14} vg / kgの量)で、前記患者に投与された、実施形態5～11または16のいずれか1つに記載の方法。

10

【0423】

[18] 前記ウイルスベクターが、 1×10^{14} vg / kg ~ 2×10^{14} vg / kgの量で(例えば、 1×10^{14} vg / kg、 1.1×10^{14} vg / kg、 1.2×10^{14} vg / kg、 1.3×10^{14} vg / kg、 1.4×10^{14} vg / kg、 1.5×10^{14} vg / kg、 1.6×10^{14} vg / kg、 1.7×10^{14} vg / kg、 1.8×10^{14} vg / kg、 1.9×10^{14} vg / kg、または 2×10^{14} vg / kgの量で)、前記患者に投与された、実施形態17に記載の方法。

【0424】

[19] 前記患者が、前記導入遺伝子またはウイルスベクターの投与時に、1歳以上(例えば、2歳以上、3歳以上、4歳以上、5歳以上、6歳以上、7歳以上、8歳以上、9歳以上、10歳以上、15歳以上、20歳以上、30歳以上、または40ヶ月以上)であった、実施形態1～18のいずれか1つに記載の方法。

20

【0425】

[20] 前記患者が、前記導入遺伝子またはウイルスベクターの投与時に、18歳以上(例えば、19歳以上、20歳以上、25歳以上、30歳以上、40歳以上、または50歳以上)であった、実施形態19に記載の方法。

【0426】

[21] 前記患者が、前記導入遺伝子またはウイルスベクターの投与時に、1歳～40歳(例えば、1歳～35歳、2歳～30歳、3歳～25歳、4歳～20歳、または18歳)であった、実施形態1～20のいずれか1つに記載の方法。

30

【0427】

[22] トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその1つ以上の症状の発生について前記患者をモニタリングすることを更に含む、実施形態1～21のいずれか1つに記載の方法。

【0428】

[23] 前記患者は、前記患者から得られた血液サンプルのパラメーターを評価することによって、トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその1つ以上の症状の発生についてモニタリングされ、前記パラメーターが参照レベルを上回るという所見により、前記患者がトランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその1つ以上の症状を有すると特定される、実施形態22に記載の方法。

40

【0429】

[24] 前記パラメーターが、前記血液サンプル中のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼまたはアラニンアミノトランスフェラーゼのレベルを含む、実施形態23に記載の方法。

【0430】

[25] ポンペ病を治療することを、それを必要とするヒト患者において行う方法であって、

(a) GAAをコードする導入遺伝子を前記患者に投与することと、

(b) トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその1つ以上の症状の発生に

50

ついて前記患者をモニタリングすることと、前記患者が、トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその1つ以上の症状を示している場合、

(c) (i) 抗トランスアミナイティス剤を前記患者に投与すること、(ii) 抗トランスアミナイティス剤を前記患者に再投与することであって、前記患者が、ウイルスベクターの投与時に抗トランスアミナイティス剤で以前に治療されたことがある、前記再投与すること、または(iii) 前記患者に提供されている抗トランスアミナイティス剤の投与量及び/または頻度を増加させることと、を含む、前記方法。

【0431】

[26] ポンペ病を有すると診断されたヒト患者における筋組織中のグリコーゲン蓄積を減少させる方法であって、

(a) GAAをコードする導入遺伝子を前記患者に投与することと、

(b) トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその1つ以上の症状の発生について前記患者をモニタリングすることと、前記患者が、トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその1つ以上の症状を示している場合、

(c) (i) 抗トランスアミナイティス剤を前記患者に投与すること、(ii) 抗トランスアミナイティス剤を前記患者に再投与することであって、前記患者が、ウイルスベクターの投与時に抗トランスアミナイティス剤で以前に治療されたことがある、前記再投与すること、または(iii) 前記患者に提供されている抗トランスアミナイティス剤の投与量及び/または頻度を増加させることと、を含む、前記方法。

【0432】

[27] ポンペ病を有すると診断されたヒト患者における肺機能を改善する方法であって、

a) GAAをコードする導入遺伝子を前記患者に投与することと、

(b) トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその1つ以上の症状の発生について前記患者をモニタリングすることと、前記患者が、トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその1つ以上の症状を示している場合、

(c) (i) 抗トランスアミナイティス剤を前記患者に投与すること、(ii) 抗トランスアミナイティス剤を前記患者に再投与することであって、前記患者が、ウイルスベクターの投与時に抗トランスアミナイティス剤で以前に治療されたことがある、前記再投与すること、または(iii) 前記患者に提供されている抗トランスアミナイティス剤の投与量及び/または頻度を増加させることと、を含む、前記方法。

【0433】

[28] ポンペ病を有すると診断されたヒト患者におけるGAA発現を増加させる方法であって、

a) GAAをコードする導入遺伝子を前記患者に投与することと、

(b) トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその1つ以上の症状の発生について前記患者をモニタリングすることと、前記患者が、トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその1つ以上の症状を示している場合、

(c) (i) 抗トランスアミナイティス剤を前記患者に投与すること、(ii) 抗トランスアミナイティス剤を前記患者に再投与することであって、前記患者が、ウイルスベクターの投与時に抗トランスアミナイティス剤で以前に治療されたことがある、前記再投与すること、または(iii) 前記患者に提供されている抗トランスアミナイティス剤の投与量及び/または頻度を増加させることと、を含む、前記方法。

【0434】

[29] 前記GAAをコードする導入遺伝子が、GAAをコードする導入遺伝子を含むウイルスベクターによる形質導入によって前記患者に投与される、実施形態25~28のいずれか1つに記載の方法。

【0435】

[30] ポンペ病を治療することを、それを必要とするヒト患者において行う方法であって、

10

20

30

40

50

- (a) G A A をコードする導入遺伝子を前記患者に投与することと、
- (b) 前記患者が、トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその 1 つ以上の症状を示していることを決定することと、
- (c) (i) 抗トランスアミナイティス剤を前記患者に投与すること、(i i) 抗トランスアミナイティス剤を前記患者に再投与することであって、前記患者が、ウイルスベクターの投与時に抗トランスアミナイティス剤で以前に治療されたことがある、前記再投与すること、または(i i i) 前記患者に提供されている抗トランスアミナイティス剤の投与量及び/または頻度を増加させることと、を含む、前記方法。

【 0 4 3 6 】

[3 1] ポンペ病を有すると診断されたヒト患者における筋組織中のグリコーゲン蓄積を減少させる方法であって、

- (a) G A A をコードする導入遺伝子を前記患者に投与することと、
- (b) 前記患者が、トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその 1 つ以上の症状を示していることを決定することと、
- (c) (i) 抗トランスアミナイティス剤を前記患者に投与すること、(i i) 抗トランスアミナイティス剤を前記患者に再投与することであって、前記患者が、ウイルスベクターの投与時に抗トランスアミナイティス剤で以前に治療されたことがある、前記再投与すること、または(i i i) 前記患者に提供されている抗トランスアミナイティス剤の投与量及び/または頻度を増加させることと、を含む、前記方法。

【 0 4 3 7 】

[3 2] ポンペ病を有すると診断されたヒト患者における肺機能を改善する方法であって、

- (a) G A A をコードする導入遺伝子を前記患者に投与することと、
- (b) 前記患者が、トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその 1 つ以上の症状を示していることを決定することと、
- (c) (i) 抗トランスアミナイティス剤を前記患者に投与すること、(i i) 抗トランスアミナイティス剤を前記患者に再投与することであって、前記患者が、ウイルスベクターの投与時に抗トランスアミナイティス剤で以前に治療されたことがある、前記再投与すること、または(i i i) 前記患者に提供されている抗トランスアミナイティス剤の投与量及び/または頻度を増加させることと、を含む、前記方法。

【 0 4 3 8 】

[3 3] ポンペ病を有すると診断されたヒト患者における G A A 発現を増加させる方法であって、

- (a) G A A をコードする導入遺伝子を前記患者に投与することと、
- (b) 前記患者が、トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその 1 つ以上の症状を示していることを決定することと、
- (c) (i) 抗トランスアミナイティス剤を前記患者に投与すること、(i i) 抗トランスアミナイティス剤を前記患者に再投与することであって、前記患者が、ウイルスベクターの投与時に抗トランスアミナイティス剤で以前に治療されたことがある、前記再投与すること、または(i i i) 前記患者に提供されている抗トランスアミナイティス剤の投与量及び/または頻度を増加させることと、を含む、前記方法。

【 0 4 3 9 】

[3 4] 前記 G A A をコードする導入遺伝子が、G A A をコードする導入遺伝子を含むウイルスベクターによる形質導入によって前記患者に投与される、実施形態 2 9 ~ 3 3 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 4 4 0 】

[3 5] 前記ウイルスベクターが、 $1 \times 10^{13} \text{ v g / k g} \sim 3 \times 10^{14} \text{ v g / k g}$ の量 (例えば、 $1 \times 10^{13} \text{ v g / k g} \sim 6 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $1 \times 10^{13} \text{ v g / k g} \sim 5 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $1 \times 10^{13} \text{ v g / k g} \sim 4 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $1 \times 10^{13} \text{ v g / k g} \sim 3 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $2 \times 10^{13} \text{ v g / k g} \sim 6 \times 10^{13}$

$v g / k g$ 、 $2 \times 10^{13} v g / k g \sim 5 \times 10^{13} v g / k g$ 、または $2 \times 10^{13} v g / k g \sim 4 \times 10^{13} v g / k g$ 、例えば、 $1 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $1.1 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $1.2 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $1.3 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $1.4 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $1.5 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $1.6 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $1.7 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $1.8 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $1.9 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $2 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $2.1 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $2.2 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $2.3 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $2.4 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $2.5 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $2.6 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $2.7 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $2.8 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $2.9 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $3 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $3.1 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $3.2 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $3.3 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $3.4 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $3.5 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $3.6 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $3.7 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $3.8 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $3.9 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $4 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $4.1 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $4.2 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $4.3 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $4.4 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $4.5 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $4.6 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $4.7 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $4.8 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $4.9 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $5 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $5.1 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $5.2 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $5.3 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $5.4 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $5.5 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $5.6 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $5.7 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $5.8 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $5.9 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $6 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $6.1 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $6.2 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $6.3 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $6.4 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $6.5 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $6.6 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $6.7 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $6.8 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $6.9 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $7 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $7.1 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $7.2 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $7.3 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $7.4 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $7.5 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $7.6 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $7.7 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $7.8 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $7.9 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $8 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $8.1 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $8.2 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $8.3 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $8.4 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $8.5 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $8.6 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $8.7 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $8.8 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $8.9 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $9 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $9.1 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $9.2 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $9.3 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $9.4 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $9.5 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $9.6 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $9.7 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $9.8 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $9.9 \times 10^{13} v g / k g$ 、 $1 \times 10^{14} v g / k g$ 、 $1.1 \times 10^{14} v g / k g$ 、 $1.2 \times 10^{14} v g / k g$ 、 $1.3 \times 10^{14} v g / k g$ 、 $1.4 \times 10^{14} v g / k g$ 、 $1.5 \times 10^{14} v g / k g$ 、 $1.6 \times 10^{14} v g / k g$ 、 $1.7 \times 10^{14} v g / k g$ 、 $1.8 \times 10^{14} v g / k g$ 、 $1.9 \times 10^{14} v g / k g$ 、 $2 \times 10^{14} v g / k g$ 、 $2.1 \times 10^{14} v g / k g$ 、 $2.2 \times 10^{14} v g / k g$ 、 $2.3 \times 10^{14} v g / k g$ 、 $2.4 \times 10^{14} v g / k g$ 、 $2.5 \times 10^{14} v g / k g$ 、 $2.6 \times 10^{14} v g / k g$ 、 $2.7 \times 10^{14} v g / k g$ 、 $2.8 \times 10^{14} v g / k g$ 、 $2.9 \times 10^{14} v g / k g$ 、または $3 \times 10^{14} v g / k g$ の量)で、前記患者に投与される、実施形態29~34に記載の方法。

【0441】

[36] 前記ウイルスベクターが、 $1 \times 10^{14} v g / k g \sim 2 \times 10^{14} v g / k g$ の量(例えば、 $1 \times 10^{14} v g / k g$ 、 $1.1 \times 10^{14} v g / k g$ 、 $1.2 \times 10^{14} v g / k g$ 、 $1.3 \times 10^{14} v g / k g$ 、 $1.4 \times 10^{14} v g / k g$ 、 $1.5 \times 10^{14} v g / k g$ 、 $1.6 \times 10^{14} v g / k g$ 、 $1.7 \times 10^{14} v g / k g$ 、 $1.8 \times 10^{14} v g / k g$ 、 $1.9 \times 10^{14} v g / k g$ 、または $2 \times 10^{14} v g / k g$ の量)で、前記患者に投与される、実施形態35に記載の方法。

【0442】

[37] 前記患者が、前記導入遺伝子またはウイルスベクターの投与時に、1歳以上(

10

20

30

40

50

例えば、2歳以上、3歳以上、4歳以上、5歳以上、6歳以上、7歳以上、8歳以上、9歳以上、10歳以上、15歳以上、20歳以上、30歳以上、または40ヶ月以上)である、実施形態36に記載の方法。

【0443】

[38] 前記患者が、前記導入遺伝子またはウイルスベクターの投与時に、18歳以上(例えば、19歳以上、20歳以上、25歳以上、30歳以上、40歳以上、または50歳以上)である、実施形態36に記載の方法。

【0444】

[39] 前記患者が、前記導入遺伝子またはウイルスベクターの投与時に、1歳~40歳(例えば、1歳~35歳、2歳~30歳、3歳~25歳、4歳~20歳、または18歳)である、実施形態25~36のいずれか1つに記載の方法。

【0445】

[40] ポンペ病を治療することを、1歳以上(例えば、2歳以上、3歳以上、4歳以上、5歳以上、6歳以上、7歳以上、8歳以上、9歳以上、10歳以上、15歳以上、20歳以上、30歳以上、または40ヶ月以上)であるそれを必要とするヒト患者において行う方法であって、

(a) 治療上有効な量のGAAをコードする導入遺伝子を前記患者に投与することと、
(b) トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその1つ以上の症状の発生について前記患者をモニタリングすることと、前記患者が、トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその1つ以上の症状を示している場合、

(c) (i) 抗トランスアミナイティス剤を前記患者に投与すること、(ii) 抗トランスアミナイティス剤を前記患者に再投与することであって、前記患者が、ウイルスベクターの投与時に抗トランスアミナイティス剤で以前に治療されたことがある、前記再投与すること、または(iii) 前記患者に提供されている抗トランスアミナイティス剤の投与量及び/または頻度を増加させることと、を含む、前記方法。

【0446】

[41] ポンペ病を有すると診断されたヒト患者における筋組織中のグリコーゲン蓄積を減少させる方法であって、

(a) 治療上有効な量のGAAをコードする導入遺伝子を前記患者に投与することと、
(b) トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその1つ以上の症状の発生について前記患者をモニタリングすることと、前記患者が、トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその1つ以上の症状を示している場合、

(c) (i) 抗トランスアミナイティス剤を前記患者に投与すること、(ii) 抗トランスアミナイティス剤を前記患者に再投与することであって、前記患者が、ウイルスベクターの投与時に抗トランスアミナイティス剤で以前に治療されたことがある、前記再投与すること、または(iii) 前記患者に提供されている抗トランスアミナイティス剤の投与量及び/または頻度を増加させることと、を含む、前記方法。

【0447】

[42] ポンペ病を有すると診断されたヒト患者における肺機能を改善する方法であって、

(a) 治療上有効な量のGAAをコードする導入遺伝子を前記患者に投与することと、
(b) トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその1つ以上の症状の発生について前記患者をモニタリングすることと、前記患者が、トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその1つ以上の症状を示している場合、

(c) (i) 抗トランスアミナイティス剤を前記患者に投与すること、(ii) 抗トランスアミナイティス剤を前記患者に再投与することであって、前記患者が、ウイルスベクターの投与時に抗トランスアミナイティス剤で以前に治療されたことがある、前記再投与すること、または(iii) 前記患者に提供されている抗トランスアミナイティス剤の投与量及び/または頻度を増加させることと、を含む、前記方法。

【0448】

10

20

30

40

50

[4 3] ポンペ病を有すると診断されたヒト患者における G A A 発現を増加させる方法であって、

- (a) 治療上有効な量の G A A をコードする導入遺伝子を前記患者に投与することと、
- (b) トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその 1 つ以上の症状の発生について前記患者をモニタリングすることと、前記患者が、トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその 1 つ以上の症状を示している場合、
- (c) (i) 抗トランスアミナイティス剤を前記患者に投与すること、(i i) 抗トランスアミナイティス剤を前記患者に再投与することであって、前記患者が、ウイルスベクターの投与時に抗トランスアミナイティス剤で以前に治療されたことがある、前記再投与すること、または(i i i) 前記患者に提供されている抗トランスアミナイティス剤の投与量及び/または頻度を増加させることと、を含む、前記方法。

10

【 0 4 4 9 】

[4 4] 前記 G A A をコードする導入遺伝子が、G A A をコードする導入遺伝子を含む G A A をコードする導入遺伝子を含むウイルスベクターによる形質導入によって前記患者に投与される、実施形態 4 0 ~ 4 3 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 4 5 0 】

[4 5] ポンペ病を治療することを、1 歳以上(例えば、2 歳以上、3 歳以上、4 歳以上、5 歳以上、6 歳以上、7 歳以上、8 歳以上、9 歳以上、1 0 歳以上、1 5 歳以上、2 0 歳以上、3 0 歳以上、または 4 0 ヶ月以上)であるそれを必要とするヒト患者において行う方法であって、

20

- (a) 治療上有効な量の G A A をコードする導入遺伝子を前記患者に投与することと、
- (b) 前記患者が、トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその 1 つ以上の症状を示していることを決定することと、
- (c) (i) 抗トランスアミナイティス剤を前記患者に投与すること、(i i) 抗トランスアミナイティス剤を前記患者に再投与することであって、前記患者が、ウイルスベクターの投与時に抗トランスアミナイティス剤で以前に治療されたことがある、前記再投与すること、または(i i i) 前記患者に提供されている抗トランスアミナイティス剤の投与量及び/または頻度を増加させることと、を含む、前記方法。

【 0 4 5 1 】

[4 6] 1 歳以上(例えば、2 歳以上、3 歳以上、4 歳以上、5 歳以上、6 歳以上、7 歳以上、8 歳以上、9 歳以上、1 0 歳以上、1 5 歳以上、2 0 歳以上、3 0 歳以上、または 4 0 ヶ月以上)である、ポンペ病を有すると診断されたヒト患者における筋組織中のグリコーゲン蓄積を減少させる方法であって、

30

- (a) 治療上有効な量の G A A をコードする導入遺伝子を前記患者に投与することと、
- (b) 前記患者が、トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその 1 つ以上の症状を示していることを決定することと、
- (c) (i) 抗トランスアミナイティス剤を前記患者に投与すること、(i i) 抗トランスアミナイティス剤を前記患者に再投与することであって、前記患者が、ウイルスベクターの投与時に抗トランスアミナイティス剤で以前に治療されたことがある、前記再投与すること、または(i i i) 前記患者に提供されている抗トランスアミナイティス剤の投与量及び/または頻度を増加させることと、を含む、前記方法。

40

【 0 4 5 2 】

[4 7] 1 歳以上(例えば、2 歳以上、3 歳以上、4 歳以上、5 歳以上、6 歳以上、7 歳以上、8 歳以上、9 歳以上、1 0 歳以上、1 5 歳以上、2 0 歳以上、3 0 歳以上、または 4 0 ヶ月以上)である、ポンペ病を有すると診断されたヒト患者における肺機能を改善する方法であって、

- (a) 治療上有効な量の G A A をコードする導入遺伝子を前記患者に投与することと、
- (b) 前記患者が、トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその 1 つ以上の症状を示していることを決定することと、
- (c) (i) 抗トランスアミナイティス剤を前記患者に投与すること、(i i) 抗トラン

50

スアミナイティス剤を前記患者に再投与することであって、前記患者が、ウイルスベクターの投与時に抗トランスアミナイティス剤で以前に治療されたことがある、前記再投与すること、または (i i i) 前記患者に提供されている抗トランスアミナイティス剤の投与量及び/または頻度を増加させることと、を含む、前記方法。

【 0 4 5 3 】

[4 8] 1 歳以上 (例えば、 2 歳以上、 3 歳以上、 4 歳以上、 5 歳以上、 6 歳以上、 7 歳以上、 8 歳以上、 9 歳以上、 1 0 歳以上、 1 5 歳以上、 2 0 歳以上、 3 0 歳以上、または 4 0 ヶ月以上) である、ポンペ病を有すると診断されたヒト患者における G A A 発現を増加させる方法であって、

(a) 治療上有効な量の G A A をコードする導入遺伝子を前記患者に投与することと、
(b) 前記患者が、トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、またはその 1 つ以上の症状を示していることを決定することと、

(c) (i) 抗トランスアミナイティス剤を前記患者に投与すること、 (i i) 抗トランスアミナイティス剤を前記患者に再投与することであって、前記患者が、ウイルスベクターの投与時に抗トランスアミナイティス剤で以前に治療されたことがある、前記再投与すること、または (i i i) 前記患者に提供されている抗トランスアミナイティス剤の投与量及び/または頻度を増加させることと、を含む、前記方法。

【 0 4 5 4 】

[4 9] 前記 G A A をコードする導入遺伝子が、 G A A をコードする導入遺伝子を含む G A A をコードする導入遺伝子を含むウイルスベクターによる形質導入によって前記患者に投与される、実施形態 4 0 ~ 4 8 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 4 5 5 】

[5 0] 前記患者が、前記導入遺伝子またはウイルスベクターの投与時に、 1 歳以上 (例えば、 2 歳以上、 3 歳以上、 4 歳以上、 5 歳以上、 6 歳以上、 7 歳以上、 8 歳以上、 9 歳以上、 1 0 歳以上、 1 5 歳以上、 2 0 歳以上、 3 0 歳以上、または 4 0 ヶ月以上) である、実施形態 4 9 に記載の方法。

【 0 4 5 6 】

[5 1] 前記患者が、前記導入遺伝子またはウイルスベクターの投与時に、 1 歳 ~ 4 0 歳 (例えば、 1 歳 ~ 3 5 歳、 2 歳 ~ 3 0 歳、 3 歳 ~ 2 5 歳、 4 歳 ~ 2 0 歳、または 1 8 歳) である、実施形態 4 0 ~ 5 0 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 4 5 7 】

[5 2] 前記ウイルスベクターが、 $1 \times 10^{13} \text{ v g / k g} \sim 3 \times 10^{14} \text{ v g / k g}$ の量 ($1 \times 10^{13} \text{ v g / k g} \sim 6 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $1 \times 10^{13} \text{ v g / k g} \sim 5 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $1 \times 10^{13} \text{ v g / k g} \sim 4 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $1 \times 10^{13} \text{ v g / k g} \sim 3 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $2 \times 10^{13} \text{ v g / k g} \sim 6 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $2 \times 10^{13} \text{ v g / k g} \sim 5 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、または $2 \times 10^{13} \text{ v g / k g} \sim 4 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、例えば、 $1 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $1.1 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $1.2 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $1.3 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $1.4 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $1.5 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $1.6 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $1.7 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $1.8 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $1.9 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $2 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $2.1 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $2.2 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $2.3 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $2.4 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $2.5 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $2.6 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $2.7 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $2.8 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $2.9 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $3 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $3.1 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $3.2 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $3.3 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $3.4 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $3.5 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $3.6 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $3.7 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $3.8 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $3.9 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $4 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $4.1 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $4.2 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $4.3 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $4.4 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $4.5 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $4.6 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $4.7 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $4.8 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $4.9 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$) である、実施形態 4 0 ~ 5 0 のいずれか 1 つに記載の方法。

10

20

30

40

50

10^{13} v g / k g、 5×10^{13} v g / k g、 5.1×10^{13} v g / k g、 5.2×10^{13} v g / k g、 5.3×10^{13} v g / k g、 5.4×10^{13} v g / k g、 5.5×10^{13} v g / k g、 5.6×10^{13} v g / k g、 5.7×10^{13} v g / k g、 5.8×10^{13} v g / k g、 5.9×10^{13} v g / k g、 6×10^{13} v g / k g、 6.1×10^{13} v g / k g、 6.2×10^{13} v g / k g、 6.3×10^{13} v g / k g、 6.4×10^{13} v g / k g、 6.5×10^{13} v g / k g、 6.6×10^{13} v g / k g、 6.7×10^{13} v g / k g、 6.8×10^{13} v g / k g、 6.9×10^{13} v g / k g、 7×10^{13} v g / k g、 7.1×10^{13} v g / k g、 7.2×10^{13} v g / k g、 7.3×10^{13} v g / k g、 7.4×10^{13} v g / k g、 7.5×10^{13} v g / k g、 7.6×10^{13} v g / k g、 7.7×10^{13} v g / k g、 7.8×10^{13} v g / k g、 7.9×10^{13} v g / k g、 8×10^{13} v g / k g、 8.1×10^{13} v g / k g、 8.2×10^{13} v g / k g、 8.3×10^{13} v g / k g、 8.4×10^{13} v g / k g、 8.5×10^{13} v g / k g、 8.6×10^{13} v g / k g、 8.7×10^{13} v g / k g、 8.8×10^{13} v g / k g、 8.9×10^{13} v g / k g、 9×10^{13} v g / k g、 9.1×10^{13} v g / k g、 9.2×10^{13} v g / k g、 9.3×10^{13} v g / k g、 9.4×10^{13} v g / k g、 9.5×10^{13} v g / k g、 9.6×10^{13} v g / k g、 9.7×10^{13} v g / k g、 9.8×10^{13} v g / k g、 9.9×10^{13} v g / k g、 1×10^{14} v g / k g、 1.1×10^{14} v g / k g、 1.2×10^{14} v g / k g、 1.3×10^{14} v g / k g、 1.4×10^{14} v g / k g、 1.5×10^{14} v g / k g、 1.6×10^{14} v g / k g、 1.7×10^{14} v g / k g、 1.8×10^{14} v g / k g、 1.9×10^{14} v g / k g、 2×10^{14} v g / k g、 2.1×10^{14} v g / k g、 2.2×10^{14} v g / k g、 2.3×10^{14} v g / k g、 2.4×10^{14} v g / k g、 2.5×10^{14} v g / k g、 2.6×10^{14} v g / k g、 2.7×10^{14} v g / k g、 2.8×10^{14} v g / k g、 2.9×10^{14} v g / k g、または 3×10^{14} v g / k g の量) で、前記患者に投与される、実施形態 44 または 49 ~ 51 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0458】

[53] 前記ウイルスベクターが、 1×10^{14} v g / k g ~ 2×10^{14} v g / k g の量 (例えば、 1×10^{14} v g / k g、 1.1×10^{14} v g / k g、 1.2×10^{14} v g / k g、 1.3×10^{14} v g / k g、 1.4×10^{14} v g / k g、 1.5×10^{14} v g / k g、 1.6×10^{14} v g / k g、 1.7×10^{14} v g / k g、 1.8×10^{14} v g / k g、 1.9×10^{14} v g / k g、または 2×10^{14} v g / k g の量) で、前記患者に投与される、実施形態 52 に記載の方法。

【0459】

[54] ポンペ病を有し、GAA をコードする導入遺伝子の投与を以前に受けたことがあるヒト患者において、トランスアミナーゼ血症または高ビリルビン血症を治療または予防する方法であって、抗トランスアミナイティス剤を前記患者に投与することを含む、前記方法。

【0460】

[55] ポンペ病を有し、GAA をコードする導入遺伝子を含むウイルスベクターの投与を以前に受けたことがあるヒト患者において、トランスアミナーゼ血症または高ビリルビン血症を治療または予防する方法であって、抗トランスアミナイティス剤を前記患者に投与することを含む、前記方法。

【0461】

[56] 前記ウイルスベクターが、 1×10^{13} v g / k g ~ 6×10^{13} v g / k g、 1×10^{13} v g / k g ~ 5×10^{13} v g / k g、 1×10^{13} v g / k g ~ 4×10^{13} v g / k g、 1×10^{13} v g / k g ~ 3×10^{13} v g / k g、 2×10^{13} v g / k g ~ 6×10^{13} v g / k g、 2×10^{13} v g / k g ~ 5×10^{13} v g / k g、または 2×10^{13} v g / k g ~ 4×10^{13} v g / k g、例えば、 1×10^{13} v g / k g、 1.1×10^{13} v g / k g、 1.2×10^{13} v g / k g、 1.3×10^{13} v

10

20

30

40

50

g / k g、 1.4×10^{13} v g / k g、 1.5×10^{13} v g / k g、 1.6×10^{13} v g / k g、 1.7×10^{13} v g / k g、 1.8×10^{13} v g / k g、 1.9×10^{13} v g / k g、 2×10^{13} v g / k g、 2.1×10^{13} v g / k g、 2.2×10^{13} v g / k g、 2.3×10^{13} v g / k g、 2.4×10^{13} v g / k g、 2.5×10^{13} v g / k g、 2.6×10^{13} v g / k g、 2.7×10^{13} v g / k g、 2.8×10^{13} v g / k g、 2.9×10^{13} v g / k g、 3×10^{13} v g / k g、 3.1×10^{13} v g / k g、 3.2×10^{13} v g / k g、 3.3×10^{13} v g / k g、 3.4×10^{13} v g / k g、 3.5×10^{13} v g / k g、 3.6×10^{13} v g / k g、 3.7×10^{13} v g / k g、 3.8×10^{13} v g / k g、 3.9×10^{13} v g / k g、 4×10^{13} v g / k g、 4.1×10^{13} v g / k g、 4.2×10^{13} v g / k g、 4.3×10^{13} v g / k g、 4.4×10^{13} v g / k g、 4.5×10^{13} v g / k g、 4.6×10^{13} v g / k g、 4.7×10^{13} v g / k g、 4.8×10^{13} v g / k g、 4.9×10^{13} v g / k g、 5×10^{13} v g / k g、 5.1×10^{13} v g / k g、 5.2×10^{13} v g / k g、 5.3×10^{13} v g / k g、 5.4×10^{13} v g / k g、 5.5×10^{13} v g / k g、 5.6×10^{13} v g / k g、 5.7×10^{13} v g / k g、 5.8×10^{13} v g / k g、 5.9×10^{13} v g / k g、 6×10^{13} v g / k g、 6.1×10^{13} v g / k g、 6.2×10^{13} v g / k g、 6.3×10^{13} v g / k g、 6.4×10^{13} v g / k g、 6.5×10^{13} v g / k g、 6.6×10^{13} v g / k g、 6.7×10^{13} v g / k g、 6.8×10^{13} v g / k g、 6.9×10^{13} v g / k g、 7×10^{13} v g / k g、 7.1×10^{13} v g / k g、 7.2×10^{13} v g / k g、 7.3×10^{13} v g / k g、 7.4×10^{13} v g / k g、 7.5×10^{13} v g / k g、 7.6×10^{13} v g / k g、 7.7×10^{13} v g / k g、 7.8×10^{13} v g / k g、 7.9×10^{13} v g / k g、 8×10^{13} v g / k g、 8.1×10^{13} v g / k g、 8.2×10^{13} v g / k g、 8.3×10^{13} v g / k g、 8.4×10^{13} v g / k g、 8.5×10^{13} v g / k g、 8.6×10^{13} v g / k g、 8.7×10^{13} v g / k g、 8.8×10^{13} v g / k g、 8.9×10^{13} v g / k g、 9×10^{13} v g / k g、 9.1×10^{13} v g / k g、 9.2×10^{13} v g / k g、 9.3×10^{13} v g / k g、 9.4×10^{13} v g / k g、 9.5×10^{13} v g / k g、 9.6×10^{13} v g / k g、 9.7×10^{13} v g / k g、 9.8×10^{13} v g / k g、 9.9×10^{13} v g / k g、 1×10^{14} v g / k g、 1.1×10^{14} v g / k g、 1.2×10^{14} v g / k g、 1.3×10^{14} v g / k g、 1.4×10^{14} v g / k g、 1.5×10^{14} v g / k g、 1.6×10^{14} v g / k g、 1.7×10^{14} v g / k g、 1.8×10^{14} v g / k g、 1.9×10^{14} v g / k g、 2×10^{14} v g / k g、 2.1×10^{14} v g / k g、 2.2×10^{14} v g / k g、 2.3×10^{14} v g / k g、 2.4×10^{14} v g / k g、 2.5×10^{14} v g / k g、 2.6×10^{14} v g / k g、 2.7×10^{14} v g / k g、 2.8×10^{14} v g / k g、 2.9×10^{14} v g / k g、または 3×10^{14} v g / k g の量で前記患者に投与された、実施形態 5 5 に記載の方法。

【0462】

[57] 前記ウイルスベクターが、 1×10^{14} v g / k g ~ 2×10^{14} v g / k g の量 (例えば、 1×10^{14} v g / k g、 1.1×10^{14} v g / k g、 1.2×10^{14} v g / k g、 1.3×10^{14} v g / k g、 1.4×10^{14} v g / k g、 1.5×10^{14} v g / k g、 1.6×10^{14} v g / k g、 1.7×10^{14} v g / k g、 1.8×10^{14} v g / k g、 1.9×10^{14} v g / k g、または 2×10^{14} v g / k g の量) で、前記患者に投与された、実施形態 5 6 に記載の方法。

【0463】

[58] 前記患者が、前記導入遺伝子またはウイルスベクターの投与時に、1歳以上 (例えば、2歳以上、3歳以上、4歳以上、5歳以上、6歳以上、7歳以上、8歳以上、9歳以上、10歳以上、15歳以上、20歳以上、30歳以上、または40ヶ月以上) であった、実施形態 5 7 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【0464】

[59] 前記患者が、前記導入遺伝子またはウイルスベクターの投与時に、18歳以上（例えば、19歳以上、20歳以上、25歳以上、30歳以上、40歳以上、または50歳以上）であった、実施形態58に記載の方法。

【0465】

[60] 前記患者が、前記導入遺伝子またはウイルスベクターの投与時に、1歳～40歳（例えば、1歳～35歳、2歳～30歳、3歳～25歳、4歳～20歳、または18歳）であった、実施形態54～59のいずれか1つに記載の方法。

【0466】

[61] ポンペ病を有し、GAAをコードする導入遺伝子の投与を以前に受けたことがあり、前記導入遺伝子の投与時に、1歳以上（例えば、2歳以上、3歳以上、4歳以上、5歳以上、6歳以上、7歳以上、8歳以上、9歳以上、10歳以上、15歳以上、20歳以上、30歳以上、または40ヶ月以上）であったヒト患者において、トランスアミナーゼ血症または高ビリルビン血症を治療または予防する方法であって、抗トランスアミナイティス剤を前記患者に投与することを含む、前記方法。

10

【0467】

[62] ポンペ病を有し、GAAをコードする導入遺伝子を含むウイルスベクターの投与を以前に受けたことがあり、前記導入遺伝子またはウイルスベクターの投与時に、1歳以上（例えば、2歳以上、3歳以上、4歳以上、5歳以上、6歳以上、7歳以上、8歳以上、9歳以上、10歳以上、15歳以上、20歳以上、30歳以上、または40ヶ月以上）であったヒト患者において、トランスアミナーゼ血症または高ビリルビン血症を治療または予防する方法。

20

【0468】

[63] 前記患者が、前記導入遺伝子またはウイルスベクターの投与時に、18歳以上（例えば、19歳以上、20歳以上、25歳以上、30歳以上、40歳以上、または50歳以上）であった、実施形態62に記載の方法。

【0469】

[64] 前記患者が、前記導入遺伝子またはウイルスベクターの投与時に、1歳～40歳（例えば、1歳～35歳、2歳～30歳、3歳～25歳、4歳～20歳、または18歳）であった、実施形態61または62に記載の方法。

30

【0470】

[65] 前記ウイルスベクターが、 $1 \times 10^{13} \text{ v g / k g} \sim 3 \times 10^{14} \text{ v g / k g}$ の量（ $1 \times 10^{13} \text{ v g / k g} \sim 6 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $1 \times 10^{13} \text{ v g / k g} \sim 5 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $1 \times 10^{13} \text{ v g / k g} \sim 4 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $1 \times 10^{13} \text{ v g / k g} \sim 3 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $2 \times 10^{13} \text{ v g / k g} \sim 6 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $2 \times 10^{13} \text{ v g / k g} \sim 5 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、または $2 \times 10^{13} \text{ v g / k g} \sim 4 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、例えば、 $1 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $1.1 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $1.2 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $1.3 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $1.4 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $1.5 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $1.6 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $1.7 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $1.8 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $1.9 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $2 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $2.1 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $2.2 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $2.3 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $2.4 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $2.5 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $2.6 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $2.7 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $2.8 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $2.9 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $3 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $3.1 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $3.2 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $3.3 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $3.4 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $3.5 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $3.6 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $3.7 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $3.8 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $3.9 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $4 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $4.1 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $4.2 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $4.3 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $4.4 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $4.5 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $4.6 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $4.7 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $4.8 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ 、 $4.9 \times 10^{13} \text{ v g / k g}$ ）

40

50

10^{13} v g / k g、 5×10^{13} v g / k g、 5.1×10^{13} v g / k g、 5.2×10^{13} v g / k g、 5.3×10^{13} v g / k g、 5.4×10^{13} v g / k g、 5.5×10^{13} v g / k g、 5.6×10^{13} v g / k g、 5.7×10^{13} v g / k g、 5.8×10^{13} v g / k g、 5.9×10^{13} v g / k g、 6×10^{13} v g / k g、 6.1×10^{13} v g / k g、 6.2×10^{13} v g / k g、 6.3×10^{13} v g / k g、 6.4×10^{13} v g / k g、 6.5×10^{13} v g / k g、 6.6×10^{13} v g / k g、 6.7×10^{13} v g / k g、 6.8×10^{13} v g / k g、 6.9×10^{13} v g / k g、 7×10^{13} v g / k g、 7.1×10^{13} v g / k g、 7.2×10^{13} v g / k g、 7.3×10^{13} v g / k g、 7.4×10^{13} v g / k g、 7.5×10^{13} v g / k g、 7.6×10^{13} v g / k g、 7.7×10^{13} v g / k g、 7.8×10^{13} v g / k g、 7.9×10^{13} v g / k g、 8×10^{13} v g / k g、 8.1×10^{13} v g / k g、 8.2×10^{13} v g / k g、 8.3×10^{13} v g / k g、 8.4×10^{13} v g / k g、 8.5×10^{13} v g / k g、 8.6×10^{13} v g / k g、 8.7×10^{13} v g / k g、 8.8×10^{13} v g / k g、 8.9×10^{13} v g / k g、 9×10^{13} v g / k g、 9.1×10^{13} v g / k g、 9.2×10^{13} v g / k g、 9.3×10^{13} v g / k g、 9.4×10^{13} v g / k g、 9.5×10^{13} v g / k g、 9.6×10^{13} v g / k g、 9.7×10^{13} v g / k g、 9.8×10^{13} v g / k g、 9.9×10^{13} v g / k g、 1×10^{14} v g / k g、 1.1×10^{14} v g / k g、 1.2×10^{14} v g / k g、 1.3×10^{14} v g / k g、 1.4×10^{14} v g / k g、 1.5×10^{14} v g / k g、 1.6×10^{14} v g / k g、 1.7×10^{14} v g / k g、 1.8×10^{14} v g / k g、 1.9×10^{14} v g / k g、 2×10^{14} v g / k g、 2.1×10^{14} v g / k g、 2.2×10^{14} v g / k g、 2.3×10^{14} v g / k g、 2.4×10^{14} v g / k g、 2.5×10^{14} v g / k g、 2.6×10^{14} v g / k g、 2.7×10^{14} v g / k g、 2.8×10^{14} v g / k g、 2.9×10^{14} v g / k g、または 3×10^{14} v g / k g の量) で、前記患者に投与された、実施形態 62 ~ 64 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0471】

[66] 前記ウイルスベクターが、 1×10^{14} v g / k g ~ 2×10^{14} v g / k g の量 (例えば、 1×10^{14} v g / k g、 1.1×10^{14} v g / k g、 1.2×10^{14} v g / k g、 1.3×10^{14} v g / k g、 1.4×10^{14} v g / k g、 1.5×10^{14} v g / k g、 1.6×10^{14} v g / k g、 1.7×10^{14} v g / k g、 1.8×10^{14} v g / k g、 1.9×10^{14} v g / k g、または 2×10^{14} v g / k g の量) で、前記患者に投与された、実施形態 65 に記載の方法。

【0472】

[67] 前記導入遺伝子またはウイルスベクターが、前記量を含む単回用量で前記患者に投与される、実施形態 1 ~ 60 及び 64 ~ 66 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0473】

[68] 前記導入遺伝子またはウイルスベクターが、合計で前記量を含む 2 回以上 (例えば、2 回以上、3 回以上、4 回以上、5 回以上、6 回以上、7 回以上、8 回以上、9 回以上、または 10 回以上) の用量で前記患者に投与される、実施形態 1 ~ 60 及び 64 ~ 66 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0474】

[69] 前記導入遺伝子またはウイルスベクターが、前記量をそれぞれ個別に含む 2 回以上 (例えば、2 回以上、3 回以上、4 回以上、5 回以上、6 回以上、7 回以上、8 回以上、9 回以上、または 10 回以上) の用量で前記患者に投与される、実施形態 1 ~ 60 及び 64 ~ 66 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0475】

[70] 前記 2 回以上 (例えば、2 回以上、3 回以上、4 回以上、5 回以上、6 回以上、7 回以上、8 回以上、9 回以上、または 10 回以上) の用量が、互いに、1 年以上 (例えば、1 年以上、2 年以上、3 年以上、4 年以上、または 5 年以上) 離れている、実施形

態 68 ~ 69 に記載の方法。

【0476】

[71] 前記 2 回以上の用量が、互いに、12ヶ月以内（例えば、12ヶ月以内、11ヶ月以内、10ヶ月以内、9ヶ月以内、8ヶ月以内、7ヶ月以内、6ヶ月以内、5ヶ月以内、4ヶ月以内、3ヶ月以内、2ヶ月以内、または1ヶ月以内）に前記患者に投与される、実施形態 68 及び 69 に記載の方法。

【0477】

[72] 前記ウイルスベクターが、アデノ随伴ウイルス (AAV)、アデノウイルス、レンチウイルス、レトロウイルス、ポックスウイルス、バキュロウイルス、単純ヘルペスウイルス、ワクシニアウイルス、及び合成ウイルスからなる群から選択される、実施形態 1 ~ 71 のいずれか 1 つに記載の方法。

10

【0478】

[73] 前記ウイルスベクターが、AAVである、実施形態 72 に記載の方法。

【0479】

[74] 前記 AAV が、AAV1、AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAVrh10、または AAVrh74 の血清型である、実施形態 73 に記載の方法。

【0480】

[75] 前記ウイルスベクターが、シュードタイプ化 AAV である、実施形態 73 に記載の方法。

20

【0481】

[76] 前記シュードタイプ化 AAV が、AAV2/9 である、実施形態 75 に記載の方法。

【0482】

[77] 前記シュードタイプ化 AAV が、AAV2/8 である、実施形態 76 に記載の方法。

【0483】

[78] 前記 GAA をコードする導入遺伝子が、筋細胞及び/またはニューロン細胞で前記導入遺伝子の発現を誘導するプロモーターに作動可能に連結される、実施形態 1 ~ 77 のいずれか 1 つに記載の方法。

30

【0484】

[79] 前記プロモーターが、筋 MCK プロモーター、MCK プロモーター、ニワトリベータアクチンプロモーター、CMV プロモーター、ミオシン軽鎖 - 2 プロモーター、アルファアクチンプロモーター、トロポニン 1 プロモーター、 Na^+ / Ca^{2+} 交換体プロモーター、ジストロフィンプロモーター、アルファ7インテグリンプロモーター、脳性ナトリウム利尿ペプチドプロモーター、アルファ B - クリスタリン / 熱ショック低タンパク質プロモーター、アルファミオシン重鎖プロモーター、または心房性ナトリウム利尿因子プロモーターである、実施形態 78 に記載の方法。

【0485】

[80] 前記ウイルスベクターが、静脈内、筋肉内、皮内、または皮下投与により前記患者に投与されるかまたは投与された、実施形態 1 ~ 78 のいずれか 1 つに記載の方法。

40

【0486】

[81] 前記抗トランスアミナイティス剤が、コルチコステロイド、胆汁酸、ファルネソイド X 受容体 (FXR) リガンド、線維芽細胞増殖因子 19 (FGF - 19) 模倣物質、Takeeda - G タンパク質受容体 5 (TGR5) アゴニスト、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 (PPAR) アゴニスト、PPAR - アルファアゴニスト、PPAR - デルタアゴニスト、PPAR - アルファと PPAR - デルタのデュアルアゴニスト、管腔側ナトリウム依存性コルチコステロイド輸送体 (ASBT) 阻害剤、免疫調節薬、抗線維化療法、及びニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸オキシダーゼ (NOX) 阻害剤からなる群から選択される、実施形態 1 ~ 80 のいずれか 1 つに記載の方法。

50

- 【 0 4 8 7 】
[8 2] 前記コルチコステロイドが、コルチゾンである、実施形態 8 1 に記載の方法。
- 【 0 4 8 8 】
[8 3] 前記コルチコステロイドが、プレドニゾンである、実施形態 8 1 に記載の方法。
- 【 0 4 8 9 】
[8 4] 前記コルチコステロイドが、プレドニゾロンである、実施形態 8 1 に記載の方法。
- 【 0 4 9 0 】
[8 5] 前記コルチコステロイドが、メチルプレドニゾロンである、実施形態 8 1 に記載の方法。 10
- 【 0 4 9 1 】
[8 6] 前記コルチコステロイドが、デキサメタゾンである、実施形態 8 1 に記載の方法。
- 【 0 4 9 2 】
[8 7] 前記コルチコステロイドが、ベタメタゾンである、実施形態 8 1 に記載の方法。
- 【 0 4 9 3 】
[8 8] 前記コルチコステロイドが、ヒドロコルチゾンである、実施形態 8 1 に記載の方法。 20
- 【 0 4 9 4 】
[8 9] 前記胆汁酸が、ウルソデオキシコール酸である、実施形態 8 1 に記載の方法。
- 【 0 4 9 5 】
[9 0] 前記胆汁酸が、ノルウルソデオキシコール酸である、実施形態 8 1 に記載の方法。
- 【 0 4 9 6 】
[9 1] 前記 F X R リガンドが、オベチコール酸である、実施形態 8 1 に記載の方法。
- 【 0 4 9 7 】
[9 2] 前記 F X R リガンドが、シロフェキソルである、実施形態 8 1 に記載の方法。
- 【 0 4 9 8 】
[9 3] 前記 F X R リガンドが、トロピフェキシトルである、実施形態 8 1 に記載の方法。 30
- 【 0 4 9 9 】
[9 4] 前記 F X R リガンドが、トレチノインである、実施形態 8 1 に記載の方法。
- 【 0 5 0 0 】
[9 5] 前記 F X R リガンドが、E D P - 3 0 5 である、実施形態 8 1 に記載の方法。
- 【 0 5 0 1 】
[9 6] 前記 F G F - 1 9 模倣物質が、アルダフェルミンである、実施形態 8 1 に記載の方法。
- 【 0 5 0 2 】
[9 7] 前記 T G R 5 アゴニストが、I N T - 7 7 7 である、実施形態 8 1 に記載の方法。 40
- 【 0 5 0 3 】
[9 8] 前記 T G R 5 アゴニストが、I N T - 7 6 7 である、実施形態 8 1 に記載の方法。
- 【 0 5 0 4 】
[9 9] 前記 P P A R アゴニストが、ベザフィブラートである、実施形態 8 1 に記載の方法。
- 【 0 5 0 5 】
[1 0 0] 前記 P P A R アゴニストが、セラデルパルである、実施形態 8 1 に記載の方法。 50

法。

【0506】

[101] 前記 PPAR アゴニストが、エラフィブリノールである、実施形態 81 に記載の方法。

【0507】

[102] 前記 PPAR - アルファアゴニストが、フェノフィブラートである、実施形態 81 に記載の方法。

【0508】

[103] 前記 PPAR - デルタアゴニストが、セラデルパルである、実施形態 81 に記載の方法。

【0509】

[104] 前記 PPAR - アルファと PPAR - デルタのデュアルアゴニストが、エラフィブリノールである、実施形態 81 に記載の方法。

【0510】

[105] 前記 ASBT 阻害剤が、オデビキシバットである、実施形態 81 に記載の方法。

【0511】

[106] 前記 ASBT 阻害剤が、マラリキシバットである、実施形態 81 に記載の方法。

【0512】

[107] 前記 ASBT 阻害剤が、リネリキシバットである、実施形態 81 に記載の方法。

【0513】

[108] 前記免疫調節薬が、リツキシマブである、実施形態 81 に記載の方法。

【0514】

[109] 前記免疫調節薬が、アバタセプトである、実施形態 81 に記載の方法。

【0515】

[110] 前記免疫調節薬が、ウステキヌマブである、実施形態 81 に記載の方法。

【0516】

[111] 前記免疫調節薬が、インフリキシマブである、実施形態 81 に記載の方法。

【0517】

[112] 前記免疫調節薬が、バリシチニブである、実施形態 81 に記載の方法。

【0518】

[113] 前記免疫調節薬が、FFP - 104 である、実施形態 81 に記載の方法。

【0519】

[114] 前記抗線維化療法が、ビタミン D 受容体アゴニストである、実施形態 81 に記載の方法。

【0520】

[115] 前記抗線維化療法が、シムツズマブである、実施形態 81 に記載の方法。

【0521】

[116] 前記 NOX 阻害剤が、セタナキシブである、実施形態 81 に記載の方法。

【0522】

[117] 前記コルチコステロイドが、プレドニゾロンである、実施形態 81 に記載の方法。

【0523】

[118] 前記コルチコステロイドが、単回用量で前記患者に投与される、実施形態 81 ~ 88、または 117 に記載の方法。

【0524】

[119] 前記コルチコステロイドが、複数回用量で前記患者に投与される、実施形態 81 ~ 88、または 117 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【0525】

[120] 前記コルチコステロイドが、0.1mg/kg/用量～2mg/kg/用量（例えば、0.2mg/kg/用量～1.9mg/kg/用量、0.3mg/kg/用量～1.8mg/kg/用量、0.4mg/kg/用量～1.7mg/kg/用量、0.5mg/kg/用量～1.6mg/kg/用量、1mg/kg/用量～1.5mg/kg/用量）の量で前記患者に投与される、実施形態118または119に記載の方法。

【0526】

[121] 前記コルチコステロイドが、0.5mg/kg/用量、1mg/kg/用量、または2mg/kg/用量の量で前記患者に投与される、実施形態120に記載の方法。

10

【0527】

[122] 前記コルチコステロイドは、1mg～120mg（例えば、2mg～119mg、3mg～118mg、4mg～117mg、5mg～116mg、10mg～115mg、20mg～110mg、30mg～100mg、40mg～90mg、50mg～80mg、または60mg～70mg）の量で前記患者に投与される、実施形態118または119に記載の方法。

【0528】

[123] 前記コルチコステロイドが、30mgの量で前記患者に投与される、実施形態122に記載の方法。

【0529】

[124] 前記コルチコステロイドが、60mgの量で前記患者に投与される、実施形態122に記載の方法。

20

【0530】

[125] 前記コルチコステロイドが、120mgの量で前記患者に投与される、実施形態122に記載の方法。

【0531】

[126] 前記コルチコステロイドが、1日、1週間、または1ヶ月あたり1回以上（例えば、1回以上、2回以上、3回以上、4回以上、5回以上、6回以上、7回以上、8回以上、9回以上、または10回以上）の用量で前記患者に投与される、実施形態81～88、及び117～125に記載の方法。

30

【0532】

[127] 前記コルチコステロイドが、1日あたり1回以上（例えば、1回以上、2回以上、3回以上、4回以上、5回以上、6回以上、7回以上、8回以上、9回以上、または10回以上）の用量で前記患者に投与される、実施形態126に記載の方法。

【0533】

[128] 前記コルチコステロイドが、1日あたり1回の用量で前記患者に投与される、実施形態127に記載の方法。

【0534】

[129] 前記コルチコステロイドが、1日あたり2回の用量で前記患者に投与される、実施形態127に記載の方法。

40

【0535】

[130] 前記コルチコステロイドが、1日あたり3回の用量で前記患者に投与される、実施形態127に記載の方法。

【0536】

[131] 前記コルチコステロイドが、1日あたり4回の用量で前記患者に投与される、実施形態127に記載の方法。

【0537】

[132] 前記コルチコステロイドが、1日あたり5回の用量で前記患者に投与される、実施形態127に記載の方法。

【0538】

50

[1 3 3] 前記コルチコステロイドが、1 m g / 日 ~ 1 2 0 m g / 日 (例 えば、2 m g / 日 ~ 1 1 9 m g / 日、3 m g / 日 ~ 1 1 8 m g / 日、4 m g / 日 ~ 1 1 7 m g / 日、5 m g / 日 ~ 1 1 6 m g / 日、1 0 m g / 日 ~ 1 1 5 m g / 日、2 0 m g / 日 ~ 1 1 0 m g / 日、3 0 m g / 日 ~ 1 0 0 m g / 日、4 0 m g / 日 ~ 9 0 m g / 日、5 0 m g / 日 ~ 8 0 m g / 日、または 6 0 m g / 日 ~ 7 0 m g / 日) の量で前記患者に投与される、実施形態 1 1 8 ~ 1 3 2 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 5 3 9 】

[1 3 4] 前記コルチコステロイドが、3 0 m g / 日 ~ 6 0 m g / 日 (例 えば、3 0 m g / 日、3 0 . 1 m g / 日、3 0 . 2 m g / 日、3 0 . 3 m g / 日、3 0 . 4 m g / 日、3 0 . 5 m g / 日、3 0 . 6 m g / 日、3 0 . 7 m g / 日、3 0 . 8 m g / 日、3 0 . 9 m g / 日、3 1 m g / 日、3 2 m g / 日、2 3 3 m g / 日、3 4 m g / 日、3 5 m g / 日、3 6 m g / 日、3 7 m g / 日、3 8 m g / 日、3 9 m g / 日、4 0 m g / 日、4 1 m g / 日、4 2 m g / 日、4 3 m g / 日、4 4 m g / 日、4 5 m g / 日、4 6 m g / 日、4 7 m g / 日、4 8 m g / 日、4 9 m g / 日、5 0 m g / 日、5 1 m g / 日、5 2 m g / 日、5 3 m g / 日、5 4 m g / 日、5 5 m g / 日、5 6 m g / 日、5 7 m g / 日、5 8 m g / 日、5 9 m g / 日、または 6 0 m g / 日) の量で、前記患者に投与される、実施形態 1 3 3 に記載の方法。

10

【 0 5 4 0 】

[1 3 5] 前記コルチコステロイドが、前記患者に 3 0 m g / 日の量で投与される、実施形態 8 1 ~ 1 3 4 のいずれか 1 つに記載の方法。

20

【 0 5 4 1 】

[1 3 6] 前記コルチコステロイドが、6 0 m g / 日の量で前記患者に投与される、実施形態 1 2 2 に記載の方法。

【 0 5 4 2 】

[1 3 7] 前記コルチコステロイドが、1 2 0 m g / 日の量で前記患者に投与される、実施形態 1 2 2 に記載の方法。

【 0 5 4 3 】

[1 3 8] 前記コルチコステロイドが、5 m g の前記コルチコステロイドを含む単位剤形により、前記患者に投与される、実施形態 1 1 8 ~ 1 3 7 のいずれか 1 つに記載の方法。

30

【 0 5 4 4 】

[1 3 9] 前記コルチコステロイドが、1 0 m g の前記コルチコステロイドを含む単位剤形により、前記患者に投与される、実施形態 1 1 8 ~ 1 3 7 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 5 4 5 】

[1 4 0] 前記コルチコステロイドが、1 5 m g の前記コルチコステロイドを含む単位剤形により、前記患者に投与される、実施形態 1 1 8 ~ 1 3 7 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 5 4 6 】

[1 4 1] 前記コルチコステロイドが、3 0 m g の前記コルチコステロイドを含む単位剤形により、前記患者に投与される、実施形態 1 1 8 ~ 1 3 7 のいずれか 1 つに記載の方法。

40

【 0 5 4 7 】

[1 4 2] 前記コルチコステロイドが、経口投与により、前記患者に投与される、実施形態 1 1 8 ~ 1 4 1 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 5 4 8 】

[1 4 3] 前記患者が、トランスアミナーゼ血症または高ビリルビン血症の病歴を有していない、実施形態 1 ~ 1 4 2 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 5 4 9 】

[1 4 4] 前記患者が、いかなる基礎肝疾患の病歴も有していない、実施形態 1 4 3 に

50

記載の方法。

【0550】

[145] 前記患者が、摂食困難、発育不良、筋緊張低下、進行性衰弱、呼吸窮迫、舌の重度の肥大、及び心筋の肥厚から選択される症状を示す、実施形態1～144のいずれか1つに記載の方法。

【0551】

[146] 前記患者が、GAA酵素補充療法を受けている、実施形態1～145のいずれか1つに記載の方法。

【0552】

[147] 前記ウイルスベクターを前記患者に投与すると、前記患者は、同じ性別及び同様のボディマス指数を有する、ポンペ病を有さないヒトの内因性GAA活性の50%～200%の内因性GAA活性を示す、実施形態1～146のいずれか1つに記載の方法。 10

【0553】

[148] 前記ウイルスベクターを前記患者に投与すると、前記患者が、骨格筋、心筋、及び/またはニューロン組織におけるグリコーゲンの減少を示す、実施形態1～147に記載の方法。

【0554】

[149] 前記患者が、血液検査において参照レベルに対して1つ以上のパラメーターの増加を示すという所見によって、前記患者がトランスアミナーゼ血症またはその1つ以上の症状を示しているとして決定される、実施形態30～148のいずれか1つに記載の方法 20

【0555】

[150] 前記血液検査が、肝機能検査である、実施形態149に記載の方法。

【0556】

[151] 前記1つ以上のパラメーターが、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及び/またはアラニンアミノトランスフェラーゼのレベルを含む、実施形態149または150に記載の方法。

【0557】

[152] 肝機能検査において、前記患者が50U/Lを超える(例えば、55U/L、60U/L、65U/L、70U/L、75U/L、80U/L、85U/L、90U/L、100U/L、110U/L、120U/L、130U/L、140U/L、150U/L、200U/L、300U/L、400U/L、及び500U/L)アラニントランスアミナーゼレベルを示す所見によって、前記患者がトランスアミナーゼ血症またはその1つ以上の症状を示しているとして決定される、実施形態30～151のいずれか1つに記載の方法。 30

【0558】

[153] 肝機能検査において、前記患者が50U/Lを超える(例えば、55U/L、60U/L、65U/L、70U/L、75U/L、80U/L、85U/L、90U/L、100U/L、110U/L、120U/L、130U/L、140U/L、150U/L、200U/L、300U/L、400U/L、及び500U/L)アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼレベルを示す所見によって、前記患者がトランスアミナーゼ血症またはその1つ以上の症状を示しているとして決定される、実施形態30～152のいずれか1つに記載の方法。 40

【0559】

[154] GAAをコードする導入遺伝子及び添付文書を含むキットであって、前記添付文書は、前記キットの使用者に対して、実施形態1～53または67～153のいずれか1つに記載の方法に従って、ポンペ病を有する患者に前記ウイルスベクターを投与するための指示を与えるものである、前記キット。

【0560】

[155] GAAをコードする導入遺伝子を含むウイルスベクター及び添付文書を含む 50

キットであって、前記添付文書は、前記キットの使用者に対して、実施形態1～11または25～153のいずれか1つに記載の方法に従って、トランスアミナーゼ血症または高ビリルビン血症を治療または予防するために、抗トランスアミナイティス剤を患者に投与するための指示を与えるものである、前記キット。

【0561】

本明細書において言及される全ての刊行物、特許、及び特許出願は、それぞれ個々の刊行物または特許出願が参照により本明細書に援用されることが具体的かつ個別に示される場合と同様に、参照により本明細書に援用される。

【0562】

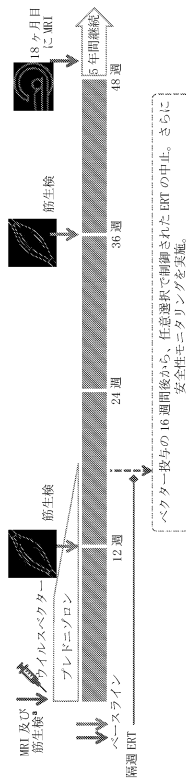
特定の実施形態に関連して本発明を説明してきたが、本発明は、更なる変更が可能であり、本出願は、一般に、本発明の原理に従った本発明のあらゆる変形、使用、または適合を含むことが意図され、本発明が属する技術分野における既知のまたは慣習的な実施の範囲内であり、かつ本明細書に前述される本質的な特徴に適用され得る本発明からの逸脱を含み、特許請求の範囲の範囲に従うものであることが理解される。

【0563】

他の実施形態は、特許請求の範囲内である。

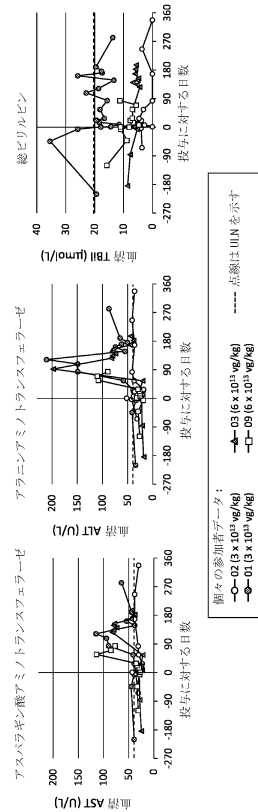
【図面】

【図1】



* ベースライン心臓及び筋肉MRIは、ウイルスベクター投与前の-21日目から-14日目；筋生検は投与前の約1週間前

【図2】



個々の参加者データ；
 01 (3 × 10¹¹ vg/kg)
 02 (3 × 10¹² vg/kg)
 03 (6 × 10¹² vg/kg)
 点線はULNを示す

10

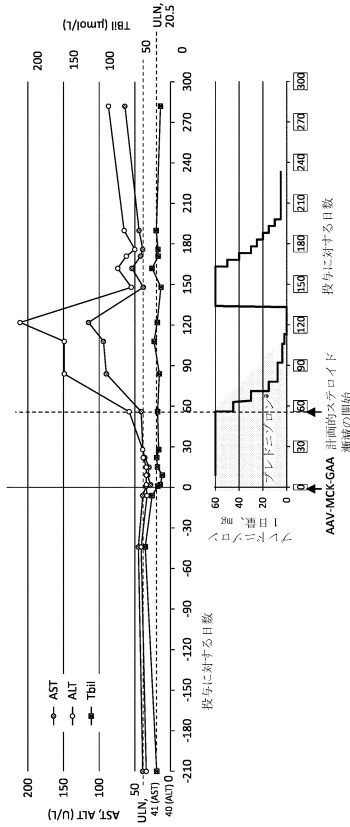
20

30

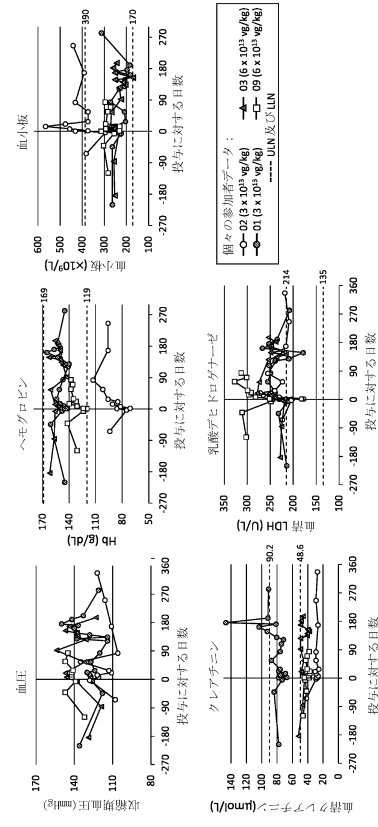
40

50

【 図 3 】



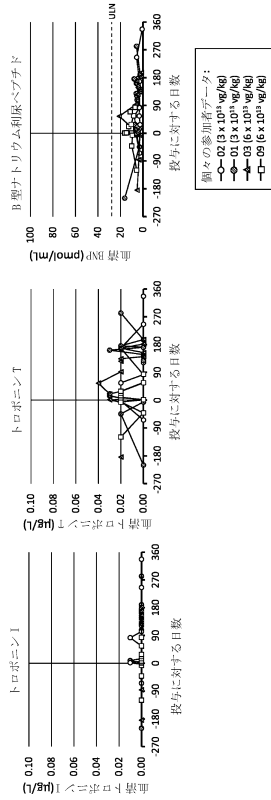
【 図 4 】



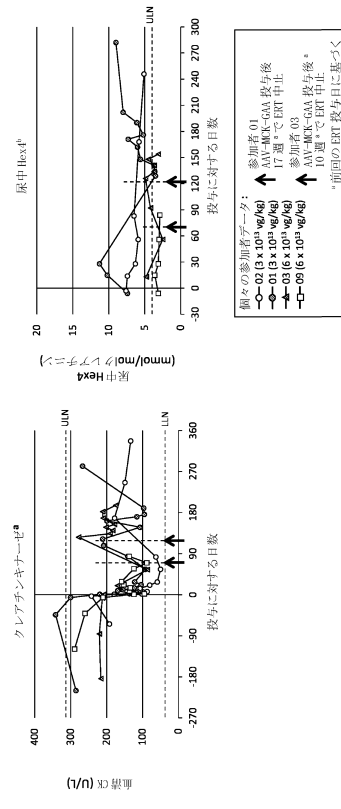
10

20

【 図 5 】



【 図 6 】

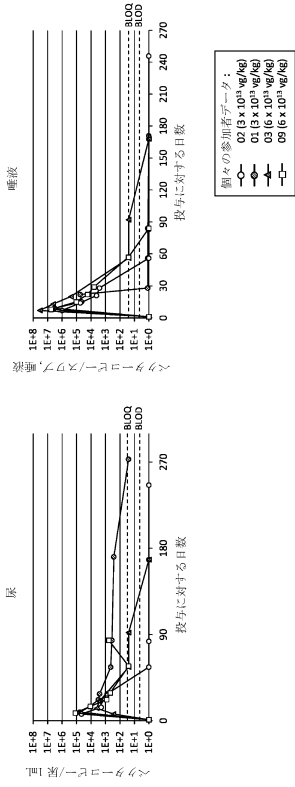


30

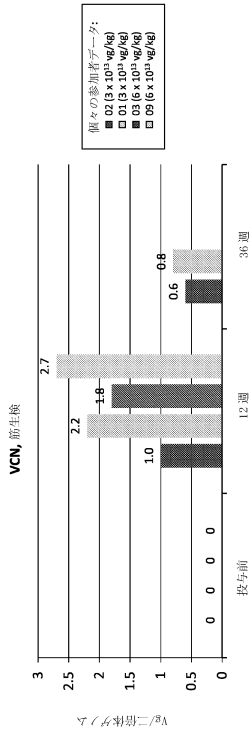
40

50

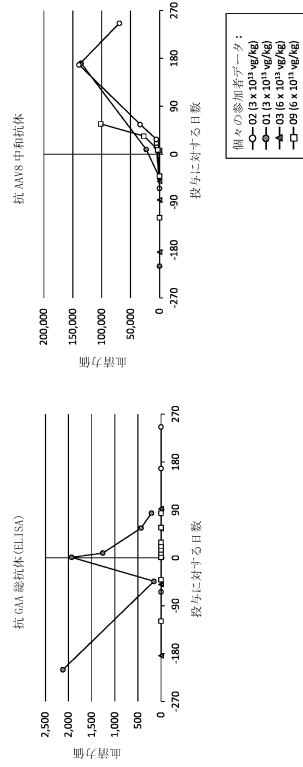
【 図 7 】



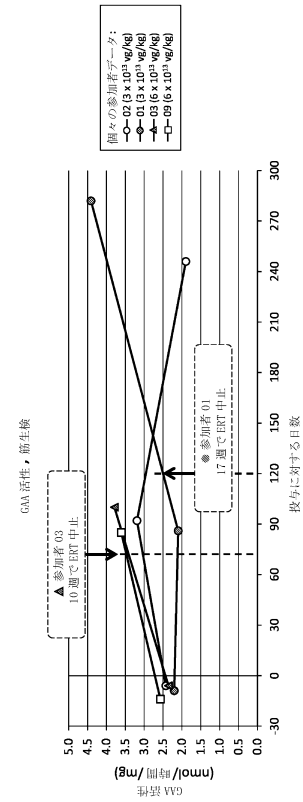
【 図 9 】



【 図 8 】



【 図 10 】



10

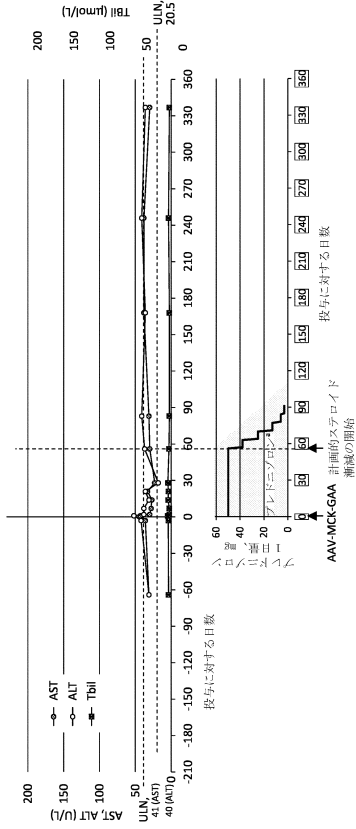
20

30

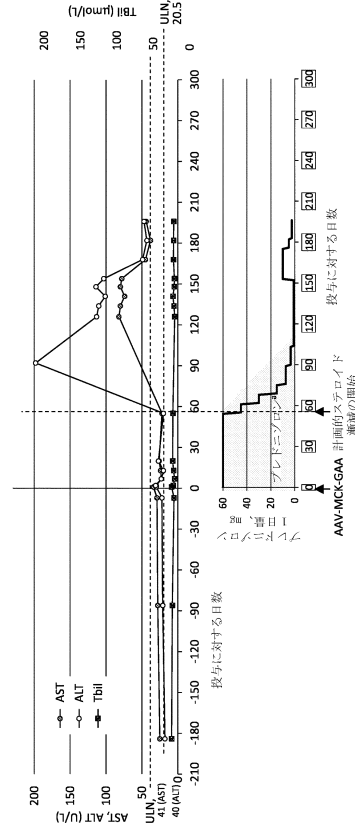
40

50

【 図 1 1 】



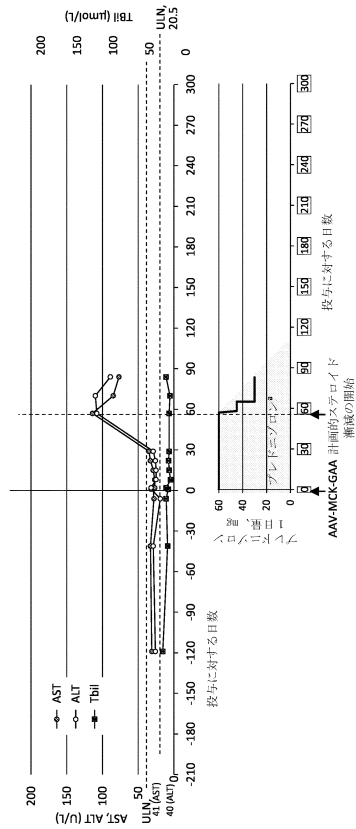
【 図 1 2 】



10

20

【 図 1 3 】



30

40

50

【配列表】

2025505575000001.xml

10

20

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/61951

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC - INV. A61K 38/47, C12N 15/86 (2023.01) ADD. A61K 48/00, A61P 3/00 (2023.01) CPC - INV. C12N 15/86, A61K 48/005 ADD. A61K 48/0025, A61K 48/0075 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		10
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) See Search History document Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History document Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2021/081338 A1 (AUDENTES THERAPEUTICS, INC.) 29 April 2021 (29.04.2021) Abstract; Claim 1; Claim 2; Claim 3; Claim 4; Claim 5; Claim 6; Claim 22; Claim 41	1-5
Y	US 2004/0029779 A1 (ZHU et al.) 12 February 2004 (12.02.2004) Abstract; para [0072]	1-5
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 12 May 2023		Date of mailing of the international search report <div style="text-align: center; font-size: 1.2em; font-weight: bold;">JUL 20 2023</div>
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Kari Rodriguez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 23/61951

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

a. forming part of the international application as filed.

b. furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13ter.1(a)),

accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.

2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.

3. Additional comments:

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/61951

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.: 6-7, 12-19, 28-32, 36-88
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
—Please see continuation in first extra sheet —

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-5

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 23/61951

Continuation of Box No. III. Observations where unity of invention is lacking.

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I, claims 1-5, directed to a method of treating Pompe disease, reducing glycogen accumulation in muscle tissue and/or in neuronal tissue, improving pulmonary function and increasing GAA expression in a treatment naive human patient in need thereof.

10

Group II, claims 8-11, 20-27, 33-35, directed to a method of treating Pompe disease, reducing glycogen accumulation in muscle tissue and/or in neuronal tissue, improving pulmonary function and increasing GAA expression in a previously treated human patient in need thereof.

The inventions listed as Groups I-II do not relate to a single special technical feature under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features:

Group I has the special technical feature of a method of treating Pompe disease, reducing glycogen accumulation in muscle tissue and/or in neuronal tissue, improving pulmonary function and increasing GAA expression in a treatment naive human patient who has not been previously administered a corticosteroid or a viral treatment, that is not required by Group II. Group I does not require monitoring the patient for development of transaminasemia, hyperbilirubinemia, or one or more symptoms thereof, required by Group II.

Group II has the special technical feature of a method of treating Pompe disease, reducing glycogen accumulation in muscle tissue and/or in neuronal tissue, improving pulmonary function and increasing GAA expression in a previously treated human patient who has been previously administered a corticosteroid or a viral treatment, that is not required by Group I. Group II requires monitoring the patient for development of transaminasemia, hyperbilirubinemia, or one or more symptoms thereof, not required by Group I.

20

Common Technical Features:

Groups I-II share the common technical feature of:

a method of treating Pompe disease, reducing glycogen accumulation in muscle tissue and/or in neuronal tissue, improving pulmonary function and increasing GAA expression in a human patient in need thereof, comprising administering to the patient (i) a therapeutically effective amount of a viral vector comprising a transgene encoding acid alpha-glucosidase (GAA) and (ii) a corticosteroid.

However, this shared technical feature does not represent a contribution over prior art, because this shared technical feature is made obvious by WO 2021/081338 A1 to Audentes Therapeutics, Inc. (hereinafter 'ATI') in view of US 2004/0029779 A1 to Zhu et al. (hereinafter 'Zhu').

ATI teaches a method of treating Pompe disease, reducing glycogen accumulation in muscle tissue and/or in neuronal tissue, improving pulmonary function and increasing GAA expression in a human patient in need thereof, comprising administering to the patient (i) a therapeutically effective amount of a viral vector comprising a transgene encoding acid alpha-glucosidase (GAA) (Abstract - "The present disclosure relates to compositions and methods useful for treating glycogen storage disorders, such as type II glycogen storage disorder, also referred to herein as Pompe disease. Using the compositions and methods of the disclosure, a patient (e.g., a mammalian patient, such as a human patient) having Pompe disease may be administered a viral vector, such as an adeno-associated viral (AAV) vector, that contains a transgene encoding acid alpha-glucosidase"; Claim 1 - "A method of treating Pompe disease in a human patient in need thereof, the method comprising administering to the patient an adeno-associated viral (AAV) vector comprising a transgene encoding acid alpha-glucosidase (GAA), wherein the AAV vector is administered to the patient in an amount of from about 1 x 10^13 vg/kg to about 3 x 10^14 vg/kg."; Claim 2 - "A method of improving muscle function in a human patient diagnosed as having Pompe disease, the method comprising administering to the patient an AAV vector comprising a transgene encoding GAA."; Claim 3 - "A method of reducing glycogen accumulation in a human patient diagnosed as having Pompe disease, the method comprising administering to the patient an AAV vector comprising a transgene encoding GAA."; Claim 4 - "The method of claim 3, wherein administration of the AAV vector to the patient reduces glycogen accumulation in muscle tissue and/or in neuronal tissue."; Claim 5 - "A method of improving pulmonary function in a human patient diagnosed as having Pompe disease, the method comprising administering to the patient an AAV vector comprising a transgene encoding GAA."; Claim 6 - "A method of increasing GAA expression in a human patient diagnosed as having Pompe disease, the method comprising administering to the patient an AAV vector comprising a transgene encoding GAA"). ATI fails to teach a corticosteroid.

30

---please see continuation on next sheet-----

40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 23/61951

Continuation of Box No. III. Observations where unity of invention is lacking.
-----continued from previous sheet -----

Zhu teaches use of corticosteroids for treatment of Pompe disease (Abstract - 'Methods of modulating uptake of extracellular lysosomal enzymes by administering a pharmaceutical agent and methods of treating a lysosomal storage disease (such as Gaucher disease, Pompe disease, Fabry disease or Niemann-Pick disease) or enhancing enzyme replacement therapy or gene therapy, comprising administering a pharmaceutical agent such as dexamethasone, glucose or insulin, are provided.'). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art that the method of Zhu could be combined with that of ATI, for more efficacious treatment of Pompe disease and associated symptoms thereof.

10

As the technical features were known in the art at the time of the invention, they cannot be considered special technical features that would otherwise unify the groups.

Therefore, Group I-II inventions lack unity under PCT Rule 13 because they do not share the same or corresponding special technical feature.

Continuation of Item 4 above: claims 6-7, 12-19, 28-32, 36-88 are held unsearchable because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 25/00 (2006.01)
 A 6 1 P 21/00 (2006.01)
 A 6 1 P 11/00 (2006.01)
 A 6 1 K 35/761 (2015.01)
 A 6 1 K 35/763 (2015.01)
 C 1 2 N 15/86 (2006.01)
 A 6 1 K 38/47 (2006.01)
 C 1 2 N 15/56 (2006.01)
 C 1 2 N 15/864 (2006.01)

F I

A 6 1 P 43/00 1 2 1
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 21/00
 A 6 1 P 11/00
 A 6 1 K 35/761
 A 6 1 K 35/763
 C 1 2 N 15/86 Z
 A 6 1 K 38/47
 C 1 2 N 15/56 Z N A
 C 1 2 N 15/864 1 0 0 Z

テーマコード (参考)

,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,D
 E,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,S
 M,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,
 AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,
 ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,L
 A,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL
 ,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,V
 N,WS,ZA,ZM,ZW

エイチ フロア , カリフォルニア ストリート 6 0 0

F ターム (参考)

4C084 AA02 AA03 AA13 BA01 BA08 BA22 BA23 CA18 DC22 MA66
 NA05 ZA011 ZA012 ZA591 ZA592 ZA941 ZA942 ZC191 ZC192 ZC211 ZC212
 ZC751
 4C086 AA01 AA02 DA10 GA16 MA02 MA04 MA52 NA05 ZA01 ZA59
 ZA94 ZC19 ZC21 ZC75
 4C087 AA01 AA02 BC83 CA09 MA02 MA66 NA05 ZA01 ZA59 ZA94
 ZC19 ZC21 ZC75