

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第1区分

【発行日】令和3年4月8日(2021.4.8)

【公表番号】特表2020-510424(P2020-510424A)

【公表日】令和2年4月9日(2020.4.9)

【年通号数】公開・登録公報2020-014

【出願番号】特願2019-546817(P2019-546817)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/35	(2006.01)
C 1 2 N	15/63	(2006.01)
C 1 2 N	15/861	(2006.01)
C 1 2 N	1/15	(2006.01)
C 1 2 N	1/19	(2006.01)
C 1 2 N	1/21	(2006.01)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)
C 1 2 N	7/01	(2006.01)
C 0 7 K	14/015	(2006.01)
A 6 1 P	27/02	(2006.01)
A 6 1 P	1/16	(2006.01)
A 6 1 P	7/04	(2006.01)
A 6 1 P	7/00	(2006.01)
A 6 1 P	7/06	(2006.01)
A 6 1 K	35/76	(2015.01)
A 6 1 K	38/16	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/35	
C 1 2 N	15/63	Z N A Z
C 1 2 N	15/861	Z
C 1 2 N	1/15	
C 1 2 N	1/19	
C 1 2 N	1/21	
C 1 2 N	5/10	
C 1 2 N	7/01	
C 0 7 K	14/015	
A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	7/04	
A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	7/06	
A 6 1 K	35/76	
A 6 1 K	38/16	

【手続補正書】

【提出日】令和3年2月26日(2021.2.26)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

非天然の改変アデノ随伴ウイルス (AAV) カプシドタンパク質であって、対応する親 AAV カプシドタンパク質と比較してペプチド挿入を含み、前記ペプチド挿入は、アミノ酸配列 L G E T T R P (配列番号 6) またはアミノ酸配列 L A L G E T T R P A (配列番号 14) を含み、前記挿入部位は、AAVShH10 の VP1 のアミノ酸残基 456 および 457、アミノ酸残基 457 および 458、もしくはアミノ酸残基 458 および 459 の間に含まれる位置、または AAV1 または AAV6 のカプシドタンパク質の対応する位置に位置する、非天然の改変 AAV カプシドタンパク質。

**【請求項 2】**

請求項 1 に記載の改変 AAV カプシドタンパク質をコードする核酸配列を含む、ポリヌクレオチド。

**【請求項 3】**

前記改変 AAV カプシドタンパク質をコードする前記核酸配列は、プロモーター配列に作動可能に連結されている、請求項 2 に記載のポリヌクレオチドを含む発現ベクター。

**【請求項 4】**

請求項 3 に記載の発現ベクターを含む、細胞であって、任意選択的に、治療用タンパク質をコードするポリヌクレオチドをさらに含み、および / または任意選択的に、rep タンパク質をコードするポリヌクレオチドをさらに含む、細胞。

**【請求項 5】**

請求項 1 に記載の改変カプシドタンパク質を含む、組換えウイルスまたはウイルスベクターであって、前記組換えウイルスは、任意選択的に、約 0.2M ~ 約 0.4M の塩濃度でヘパランカラムから溶出される、または前記組換えウイルスまたはウイルスベクターは、哺乳動物に硝子体内注射されると、内境界膜 (ILM) に結合し、かつそれを横断することができる、組換えウイルスまたはウイルスベクター。

**【請求項 6】**

前記組換えウイルスまたはウイルスベクターは、治療用遺伝子産物をコードするポリヌクレオチド配列を含み、任意選択的に、前記治療用遺伝子産物は、抗血管内皮増殖因子 (抗 VEGF) 剤である、あるいは前記治療用遺伝子産物は、1 アンチトリプシン、第 I X 因子、第 V I I I 因子、C 1 エステラーゼ抑制因子、グロビン、またはグロビンである、請求項 5 に記載の組換えウイルスまたはウイルスベクター。

**【請求項 7】**

前記組換えウイルスまたはウイルスベクターは、AAVShH10 または AAV6 と比較して変更された細胞指向性を有する、または前記組換えウイルスまたはウイルスベクターは、AAVShH10、AAV1、または AAV6 と比較して網膜細胞または肝細胞のより高い感染性を有する、請求項 5 および 6 のいずれか一項に記載の組換えウイルスまたはウイルスベクター。

**【請求項 8】**

薬学的に許容される賦形剤と、請求項 6 および 7 のいずれか一項に記載の組換えウイルスまたはウイルスベクターと、を含む、薬学的組成物。

**【請求項 9】**

眼疾患の治療または予防を必要とする対象において眼疾患を治療または予防する方法において使用するための、請求項 8 に記載の薬学的組成物であって、前記方法が、硝子体内注射により請求項 8 に記載の薬学的組成物を前記対象に投与することを含む、薬学的組成物。

**【請求項 10】**

疾患または障害の治療または予防を必要とする対象において疾患または障害を治療または予防する方法における使用のための、第 1 および第 2 の薬学的組成物を含む組み合わせ物であって、前記方法が、

(i) 薬学的に許容される賦形剤と、第 1 の組換えウイルスまたはウイルスベクターと

、を含む、第1の薬学的組成物であって、

(a) 第1の改変カプシドタンパク質であって、前記第1の改変カプシドタンパク質は、対応する親AAVShH10、AAV1、またはAAV6カプシドタンパク質と比較してペプチド挿入を含む改変AAVShH10、AAV1、またはAAV6カプシドタンパク質であり、前記ペプチド挿入は、アミノ酸配列LGETTRP(配列番号6)を含み、前記挿入部位は、AAVShH10カプシドタンパク質のVP1のアミノ酸残基456および457、アミノ酸残基457および458、もしくはアミノ酸残基458および459の間、または前記AAV1もしくはAAV6カプシドタンパク質の対応する残基に位置する、第1の改変カプシドタンパク質と、

(b) 第1の治療用遺伝子産物をコードする第1のポリヌクレオチド配列と、を含む、第1の薬学的組成物と、

(i) 薬学的に許容される賦形剤と、第2の組換えウイルスまたはウイルスベクターと、を含む、第2の薬学的組成物であって、

(a) 第2の改変カプシドタンパク質であって、前記改変カプシドタンパク質は、前記改変AAVShH10、AAV1、またはAAV6カプシドタンパク質ではない、第2の改変カプシドタンパク質と、

(b) 第2の治療用遺伝子産物をコードする第2のポリヌクレオチド配列と、を含む、第2の薬学的組成物と、を前記対象に投与することを含む、組み合わせ物。

#### 【請求項11】

前記第2の改変カプシドタンパク質は、AAV2カプシドタンパク質、または改変AAV2カプシドタンパク質、任意選択的にAAV2.7m8カプシドタンパク質である、ならびに/あるいは前記第1の薬学的組成物および前記第2の薬学的組成物は、いずれかの順序で逐次的に投与され、前記逐次投与の間に一定の期間が経過し、任意選択的に、前記一定の期間は、少なくとも1ヶ月、少なくとも3ヶ月、少なくとも6ヶ月、少なくとも1年、少なくとも18ヶ月、少なくとも2年、または少なくとも3年である、請求項10に記載の組み合わせ物。

#### 【請求項12】

前記第1および第2の治療用遺伝子産物は、同じであるかまたは異なる、請求項10および11のいずれかに記載の組み合わせ物。

#### 【請求項13】

前記疾患または障害は眼疾患または眼障害であり、前記第1および第2の薬学的組成物は硝子体内に投与され、任意選択的に、前記第1および第2の治療用遺伝子産物の一方または両方は、抗血管内皮増殖因子(抗VEGF)剤であり、ならびに/あるいは前記疾患または障害は、任意選択的に、加齢性黄斑変性症(AMD)、湿潤型AMD、乾燥型AMD、網膜血管新生、脈絡膜血管新生、糖尿病網膜症、増殖性糖尿病網膜症、網膜静脈閉塞症、網膜中心静脈閉塞症、網膜静脈分岐閉塞症、糖尿病黄斑浮腫、糖尿病性網膜虚血、虚血性網膜症、および糖尿病性網膜浮腫からなる群から選択される、請求項10～12のいずれかに記載の組み合わせ物。

#### 【請求項14】

前記疾患または障害は、肝疾患または肝障害であり、前記第1および第2の薬学的組成物は、非経口的に、任意選択的に静脈内に投与され、任意選択的に、前記第1および第2の治療用遺伝子産物の一方または両方は、1アンチトリプシン、第IX因子、第VII因子、C1エステラーゼ抑制因子、グロビン、またはグロビンであり、ならびに/あるいは前記疾患または障害は、任意選択的に、1アンチトリプシン欠損症、血友病B、血友病A、遺伝性血管性浮腫、またはサラセミアからなる群から選択される、請求項10～12のいずれかに記載の組み合わせ物。

#### 【請求項15】

疾患または障害の治療または予防を必要とする対象において疾患または障害を治療または予防するための薬学的組成物であって、前記薬学的組成物が、薬学的に許容される賦形剤と、第1の組換えウイルスまたはウイルスベクターと、を含み、

(a) 第1の改変カプシドタンパク質であって、前記第1の改変カプシドタンパク質は、対応する親AAVShH10、AAV1、またはAAV6カプシドタンパク質と比較してペプチド挿入を含む改変AAVShH10、AAV1、またはAAV6カプシドタンパク質であり、前記ペプチド挿入は、アミノ酸配列LGETTRP(配列番号6)を含み、前記挿入部位は、AAVShH10カプシドタンパク質のVP1のアミノ酸残基456および457、アミノ酸残基457および458、もしくはアミノ酸残基458および459の間、または前記AAV1もしくはAAV6カプシドタンパク質の対応する残基に位置する、第1の改変カプシドタンパク質と、

(b) 第1の治療用遺伝子産物をコードする第1のポリヌクレオチド配列と、を含む、

前記薬学的組成物が、第2の薬学的組成物と一緒に投与されることを特徴とし、前記第2の薬学的組成物が、薬学的に許容される賦形剤と、第2の組換えウイルスまたはウイルスベクターと、を含み、

(a) 第2の改変カプシドタンパク質であって、前記改変カプシドタンパク質は、前記改変AAVShH10、AAV1、またはAAV6カプシドタンパク質ではない、第2の改変カプシドタンパク質と、

(b) 第2の治療用遺伝子産物をコードする第2のポリヌクレオチド配列と、を含む、薬学的組成物。

## 【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0019

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0019】

本発明は、ウイルスまたはウイルスベクターのカプシドタンパク質、例えば、例えば、アミノ酸残基456および457、アミノ酸残基457および458、またはアミノ酸残基458および459のいずれかの間に7m8挿入を導入することを含む、AAVShH10、AAV1、またはAAV6ウイルスまたはウイルスベクターの指向性を変化させる方法をさらに提供する。

本願発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目1)

非天然の改変アデノ随伴ウイルス(AAV)カプシドタンパク質であって、対応する親AAVカプシドタンパク質と比較してペプチド挿入を含み、前記ペプチド挿入は、アミノ酸配列LGETTRP(配列番号6)またはアミノ酸配列LALGETTRPA(配列番号14)を含み、前記挿入部位は、AAVShH10のVP1のアミノ酸残基456および457、アミノ酸残基457および458、もしくはアミノ酸残基458および459の間、または別のAAV血清型のカプシドタンパク質の対応する位置に位置する、非天然の改変AAVカプシドタンパク質。

(項目2)

前記AAVは、AAVShH10、AAV1、またはAAV6である、項目1に記載の改変AAVカプシドタンパク質。

(項目3)

項目1または項目2に記載の改変AAVカプシドタンパク質をコードする核酸配列を含む、ポリヌクレオチド。

(項目4)

前記改変AAVカプシドタンパク質をコードする前記核酸配列は、プロモーター配列に作動可能に連結されている、項目3に記載のポリヌクレオチドを含む発現ベクター。

(項目5)

項目 4 に記載の発現ベクターを含む、細胞。

(項目 6 )

治療用タンパク質をコードするポリヌクレオチドをさらに含む、項目 5 に記載の細胞。

(項目 7 )

r e p タンパク質をコードするポリヌクレオチドをさらに含む、項目 5 または項目 6 に記載の細胞。

(項目 8 )

項目 1 または項目 2 に記載の改変カプシドタンパク質を含む、組換えウイルスまたはウイルスベクター。

(項目 9 )

前記組換えウイルスまたはウイルスベクターは A A V である、項目 8 に記載の組換えウイルスまたはウイルスベクター。

(項目 10 )

前記 A A V は、 A A V S h H 1 0 、 A A V 1 、または A A V 6 である、項目 9 に記載の組換えウイルスまたはウイルスベクター。

(項目 11 )

前記組換えウイルスは、約 0 . 2 M ~ 約 0 . 4 M の塩濃度でヘパランカラムから溶出される、項目 8 ~ 1 0 のいずれかに記載の組換えウイルスまたはウイルスベクター。

(項目 12 )

前記組換えウイルスまたはウイルスベクターは、哺乳動物に硝子体内注射されると、内境界膜 ( I L M ) に結合し、かつそれを横断することができる、項目 8 ~ 1 1 のいずれかに記載の組換えウイルスまたはウイルスベクター。

(項目 13 )

前記組換えウイルスまたはウイルスベクターは、治療用遺伝子産物をコードするポリヌクレオチド配列を含む、項目 8 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の組換えウイルスまたはウイルスベクター。

(項目 14 )

前記治療用遺伝子産物は、抗血管内皮増殖因子 ( 抗 V E G F ) 効果である、項目 1 3 に記載の組換えウイルスまたはウイルスベクター。

(項目 15 )

前記治療用遺伝子産物は、 1 アンチトリプシン、第 I X 因子、第 V I I I 因子、 C 1 エステラーゼ抑制因子、 グロビン、または グロビンである、項目 1 3 に記載の組換えウイルスまたはウイルスベクター。

(項目 16 )

前記組換えウイルスまたはウイルスベクターは、 A A V S h H 1 0 または A A V 6 と比較して変更された細胞指向性を有する、項目 8 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の組換えウイルスまたはウイルスベクター。

(項目 17 )

前記組換えウイルスまたはウイルスベクターは、 A A V S h H 1 0 、 A A V 1 、または A A V 6 と比較して網膜細胞または肝細胞のより高い感染性を有する、項目 8 ~ 1 6 のいずれか一項に記載の組換えウイルスまたはウイルスベクター。

(項目 18 )

薬学的に許容される賦形剤と、項目 1 3 ~ 1 7 のいずれか一項に記載の組換えウイルスまたはウイルスベクターと、を含む、薬学的組成物。

(項目 19 )

眼疾患の治療または予防を必要とする対象において眼疾患を治療または予防する方法であって、硝子体内注射により項目 1 8 に記載の薬学的組成物を前記対象に投与することを含む、方法。

(項目 20 )

前記組換えウイルスまたはウイルスベクターは、改変 A A V S h H 1 0 、 A A V 1 、ま

たは AAV6 カプシドタンパク質を含む、項目 19 に記載の方法。

(項目 21)

疾患または障害の治療または予防を必要とする対象において疾患または障害を治療または予防する方法であって、

(i) 薬学的に許容される賦形剤と、第 1 の組換えウイルスまたはウイルスベクターと、を含む、第 1 の薬学的組成物であって、

(a) 第 1 の改変カプシドタンパク質であって、前記第 1 の改変カプシドタンパク質は、対応する親 AAVShH10、AAV1、または AAV6 カプシドタンパク質と比較してペプチド挿入を含む改変 AAVShH10、AAV1、または AAV6 カプシドタンパク質であり、前記ペプチド挿入は、アミノ酸配列 LGETTRP (配列番号 6) を含み、前記挿入部位は、AAVShH10 カプシドタンパク質の VP1 のアミノ酸残基 456 および 457、アミノ酸残基 457 および 458、もしくはアミノ酸残基 458 および 459 の間、または前記 AAV1 もしくは AAV6 カプシドタンパク質の対応する残基に位置する、第 1 の改変カプシドタンパク質と、

(b) 第 1 の治療用遺伝子産物をコードする第 1 のポリヌクレオチド配列と、を含む、第 1 の薬学的組成物と、

(ii) 薬学的に許容される賦形剤と、第 2 の組換えウイルスまたはウイルスベクターと、を含む、第 2 の薬学的組成物であって、

(a) 第 2 の改変カプシドタンパク質であって、前記改変カプシドタンパク質は、前記改変 AAVShH10、AAV1、または AAV6 カプシドタンパク質ではない、第 2 の改変カプシドタンパク質と、

(b) 第 2 の治療用遺伝子産物をコードする第 2 のポリヌクレオチド配列と、を含む、第 2 の薬学的組成物と、を前記対象に投与することを含む、方法。

(項目 22)

前記第 2 の改変カプシドタンパク質は、AAV2 カプシドタンパク質、または改変 AAV2 カプシドタンパク質、任意選択的に AAV2.7m8 カプシドタンパク質である、項目 21 に記載の方法。

(項目 23)

前記第 1 の薬学的組成物および前記第 2 の薬学的組成物は、いずれかの順序で逐次的に投与され、前記逐次投与の間に一定の期間が経過する、項目 21 または項目 22 に記載の方法。

(項目 24)

前記一定の期間は、少なくとも 1 ヶ月、少なくとも 3 ヶ月、少なくとも 6 ヶ月、少なくとも 1 年、少なくとも 18 ヶ月、少なくとも 2 年、または少なくとも 3 年である、項目 23 に記載の方法。

(項目 25)

前記第 1 および第 2 の治療用遺伝子産物は、同じであるかまたは異なる、項目 21 ~ 24 のいずれかに記載の方法。

(項目 26)

前記疾患または障害は眼疾患または眼障害であり、前記第 1 および第 2 の薬学的組成物は硝子体内に投与される、項目 21 ~ 25 のいずれかに記載の方法。

(項目 27)

前記第 1 および第 2 の治療用遺伝子産物の一方または両方は、抗血管内皮増殖因子 (抗 VEGF) 剤である、項目 26 に記載の方法。

(項目 28)

前記疾患または障害は、加齢性黄斑変性症 (AMD) 、湿潤型 AMD 、乾燥型 AMD 、網膜血管新生、脈絡膜血管新生、糖尿病網膜症、増殖性糖尿病網膜症、網膜静脈閉塞症、網膜中心静脈閉塞症、網膜静脈分岐閉塞症、糖尿病黄斑浮腫、糖尿病性網膜虚血、虚血性網膜症、および糖尿病性網膜浮腫からなる群から選択される、項目 26 または項目 27 に記載の方法。

(項目29)

前記疾患または障害は、肝疾患または肝障害であり、前記第1および第2の薬学的組成物は、非経口的に、任意選択的に静脈内に投与される、項目21～25のいずれかに記載の方法。

(項目30)

前記第1および第2の治療用遺伝子産物の一方または両方は、1アンチトリプシン、第IX因子、第VIII因子、C1エステラーゼ抑制因子、グロビン、またはグロビンである、項目29に記載の方法。

(項目31)

前記疾患または障害は、1アンチトリプシン欠損症、血友病B、血友病A、遺伝性血管性浮腫、またはサラセミアからなる群から選択される、項目29または項目30に記載の方法。