

【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5年3月16日(2023.3.16)

【国際公開番号】WO2021/011034  
 【公表番号】特表2022-542829(P2022-542829A)  
 【公表日】令和4年10月7日(2022.10.7)  
 【年通号数】公開公報(特許)2022-185  
 【出願番号】特願2022-502942(P2022-502942)  
 【国際特許分類】

10

C 1 2 N 7/01(2006.01)  
 A 6 1 K 35/76(2015.01)  
 A 6 1 K 48/00(2006.01)  
 C 1 2 N 5/077(2010.01)  
 C 1 2 N 5/07(2010.01)  
 C 1 2 N 15/864(2006.01)

【F I】

C 1 2 N 7/01 Z N A  
 A 6 1 K 35/76  
 A 6 1 K 48/00  
 C 1 2 N 5/077  
 C 1 2 N 5/07  
 C 1 2 N 15/864 1 0 0 Z

20

【手続補正書】

【提出日】令和5年3月8日(2023.3.8)

【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

30

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

組換え改変アデノ随伴ウイルス(rAAV)であってそのP1, P2, P3またはP4ドメインの1以上にシスエレメントを含む組換え改変アデノ随伴ウイルス(rAAV)であって、

- (1) 前記P1ドメインは前記rAAVの5' ITRに対し5'であり；
- (2) 前記P2ドメインは前記rAAVの5' ITRに対し3'であり、かつ、前記rAAVの導入遺伝子カセットに対し5'であり；
- (3) 前記P3ドメインは前記rAAVの前記導入遺伝子カセットに対し3'であり、かつ、前記rAAVの3' ITRに対し5'であり；
- (4) 前記P4ドメインは前記rAAVの前記3' ITRに対し3'であり、そして前記シスエレメントの存在は、rAAV産生細胞が、前記シスエレメントを欠く場合に得られるそのようなrAAVよりも高い産生力価で前記rAAVを産生することを引き起こす、組換え改変アデノ随伴ウイルス(rAAV)。

40

【請求項2】

前記rAAVが、そのP1ドメインに付加されたシスエレメントを含むように改変されている、請求項1に記載の組換え改変アデノ随伴ウイルス(rAAV)。

【請求項3】

前記rAAVが、そのP2ドメインに付加されたシスエレメントを含むように改変され

50

ている、請求項 1 に記載の組換え改変アデノ随伴ウイルス ( r A A V ) 。

【請求項 4】

前記 r A A V が、その P 3 ドメインに付加されたシスエレメントを含むように改変されている、請求項 1 に記載の組換え改変アデノ随伴ウイルス ( r A A V ) 。

【請求項 5】

前記 r A A V が、その P 4 ドメインに付加されたシスエレメントを含むように改変されている、請求項 1 に記載の組換え改変アデノ随伴ウイルス ( r A A V ) 。

【請求項 6】

前記 r A A V が、その P 1 ドメインおよびその P 2、P 3 または P 4 ドメインの 1 つ以上に、付加されたシスエレメントを含むように改変されている、請求項 1 に記載の組換え改変アデノ随伴ウイルス ( r A A V ) 。

10

【請求項 7】

前記 r A A V が、その P 2 ドメインおよびその P 3 または P 4 ドメインの 1 つ以上に、付加されたシスエレメントを含むように改変されている、請求項 1 に記載の組換え改変アデノ随伴ウイルス ( r A A V ) 。

【請求項 8】

前記 r A A V が、その P 3 ドメインおよびその P 4 ドメインに、付加されたシスエレメントを含むように改変されている、請求項 1 に記載の組換え改変アデノ随伴ウイルス ( r A A V ) 。

【請求項 9】

前記 シスエレメント が、前記 r A A V において G 四重鎖構造を形成する、請求項 1 に記載の組換え改変アデノ随伴ウイルス ( r A A V ) 。

20

【請求項 10】

付加されたシスエレメントが、以下からなる群から選ばれる、請求項 1 に記載の組換え改変アデノ随伴ウイルス ( r A A V ) :

( 1 ) 野生型 A A V ゲノムの潜在的 G 四重鎖配列または野生型 A A V ゲノムの逆向きの潜在的 G 四重鎖配列 ;

( 2 ) 野生型 A A V ゲノムの実際の G 四重鎖配列または野生型 A A V ゲノムの逆向きの実際の G 四重鎖配列 ;

( 3 ) 野生型 A A V 由来の D N A 配列または野生型 A A V 由来の逆向きの D N A 配列 ; および

30

( 4 ) 別のウイルスゲノム由来の D N A 配列、または別のウイルスゲノム由来の逆向きの D N A 配列。

【請求項 11】

前記導入遺伝子カセットが、タンパク質をコードするか、または転写された核酸を含み、前記タンパク質または転写された核酸は遺伝子に関するまたは遺伝性の疾患または状態に対して治療的である、請求項 1 に記載の組換え改変アデノ随伴ウイルス ( r A A V ) 。

【請求項 12】

前記使用された r A A V が、r A A V 1、r A A V 2、r A A V 5、r A A V 6、r A A V 7、r A A V 8、r A A V 9 または r A A V 10 の血清型、または前記血清型のハイブリッドに属する、請求項 1 に記載の組換え改変アデノ随伴ウイルス ( r A A V ) 。

40

【請求項 13】

以下を含む薬学的組成物 :

( A ) 請求項 1 に記載の組換え改変アデノ随伴ウイルス ( r A A V ) ; および

( B ) 薬学的に許容される担体。

【請求項 14】

前記使用された r A A V が、r A A V 1、r A A V 2、r A A V 5、r A A V 6、r A A V 7、r A A V 8、r A A V 9 または r A A V 10 の血清型、または前記血清型のハイブリッドに属する、請求項 13 に記載の薬学的組成物。

【請求項 15】

50

組換え改変アデノ随伴ウイルス ( r A A V ) の前記産生力価を増加させる方法であって、前記方法は：

( A ) 前記産生力価を産生するための r A A V として、その P 1 , P 2 , P 3 または P 4 ドメインの 1 以上に付加されたシスエレメントを含む r A A V を使用することであって：  
 ( 1 ) 前記 P 1 ドメインは前記 r A A V の 5 ' I T R に対し 5 ' であり；  
 ( 2 ) 前記 P 2 ドメインは前記 r A A V の 5 ' I T R に対し 3 ' であり、かつ、前記 r A A V の導入遺伝子カセットに対し 5 ' であり；  
 ( 3 ) 前記 P 3 ドメインは前記 r A A V の前記導入遺伝子カセットに対し 3 ' であり、かつ、前記 r A A V の 3 ' I T R に対し 5 ' であり；  
 ( 4 ) 前記 p 4 ドメインは前記 r A A V の前記 3 ' I T R に対し 3 ' である、使用すること 10、および

( B ) 前記使用された r A A V でトランスフェクトされた細胞を培養すること、ただし、前記細胞はさらに A A V ヘルパー機能提供ポリヌクレオチドおよび非 A A V ヘルパー機能提供ポリヌクレオチドを含有する、ただし、前記培養は、培養培地中で、r A A V の産生を許容するのに十分な条件の下で行われること、  
 を含み、

前記使用された r A A V における前記シスエレメントの存在は、前記細胞が、前記使用された r A A V が前記シスエレメントを欠失している場合に達成されるのに比べ、増加した産生力価で前記 r A A V を産生することを引き起こす、方法。

【請求項 16】

20

前記細胞が、ヒト胚性腎細胞、ベビーハムスター腎細胞である、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

前記細胞が H E K 2 9 3 ヒト胚性腎細胞である、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

前記細胞が B H K 2 1 ベビーハムスター腎細胞である、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 19】

前記細胞が s f 9 昆虫細胞である、請求項 15 に記載の方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

30

【補正対象項目名】0063

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0063】

本発明は、特定のシスエレメントを同定するために、C i s E 1、C i s E 2 などの命名法を用いる。このような指示の後には、シスエレメントが (それぞれ) r A A V にその順方向または逆方向に挿入されていることを示すために、「F o r」または「R e v」が続く場合がある。「F o r」または「R e v」が示されていない場合、シスエレメントは順方向で r A A V に挿入されている。最後に、本発明は、シスエレメントが挿入されたドメインを示すために、命名法 P 1、P 2、P 3 または P 4 ドメインを使用する。したがって、例えば、P 1 ドメイン内に、その順方向に本発明のシスエレメント C i s E 1 を含有する r A A V または r A A V プラスミドベクターは、本明細書においては、「C i s E 1 - F o r - P 1」または「C i s E 1 - P 1」という名称で呼ばれ、P 2 ドメイン内に、その順方向に本発明のシスエレメント C i s E 2 1 を含有する r A A V または r A A V プラスミドベクターは、本明細書においては、「C i s E 2 1 - F o r - P 2」または「C i s E 2 1 - P 2」という名称で呼ばれ、P 4 ドメイン内に、その逆方向に本発明のシスエレメント C i s E 3 0 を含有する r A A V または r A A V プラスミドベクターは、本明細書においては、「C i s E 3 0 - R e v - P 4」という名称で呼ばれる。したがって、図 8 に概略的に示された構成体を参照すると、構成体 C i s E - P 1、C i s E - R e v - P 1、C i s E - P 1 & P 4、C i s E - P 1 ~ P 4 はすべて、P 1 ドメイン内にシス 40 50

エレメントを含む ( C i s E - R e v - P 1 のように、シスエレメントの方向が反転する  
場合がある ) ; C i s E - P 1 & P 4 構築物には、 P 1 ドメイン内および P 4 ドメイン内  
にシスエレメントを含む。構築物 C i s E - P 1 ~ P 4 には、 P 1 、 P 2 、 P 3 、 および  
P 4 ドメイン内にシスエレメントを含む。

10

20

30

40

50