【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4年9月6日(2022.9.6)

【国際公開番号】WO2020/047472
【公表番号】特表2021-534766(P2021-534766A)
【公表日】令和3年12月16日(2021.12.16)
【出願番号】特願2021-510129(P2021-510129)
【国際特許分類】
Ｃ１２Ｎ 15/54(2006.01)
Ｃ１２Ｎ 15/63(2006.01)
Ｃ１２Ｎ 15/864(2006.01)
Ｃ１２Ｎ 5/10(2006.01)
Ｃ１２Ｎ 7/01(2006.01)
Ａ６１Ｐ 1/16(2006.01)
Ａ６１Ｐ 3/00(2006.01)
Ａ６１Ｐ 13/12(2006.01)
Ａ６１Ｐ 21/00(2006.01)
Ａ６１Ｐ 31/00(2006.01)
Ａ６１Ｐ 27/12(2006.01)
Ａ６１Ｐ 25/14(2006.01)
Ａ６１Ｐ 19/08(2006.01)
Ａ６１Ｐ 15/00(2006.01)
Ａ６１Ｋ 48/00(2006.01)
Ａ６１Ｋ 38/16(2006.01)
Ａ６１Ｋ 35/76(2015.01)
Ｃ１２Ｎ 15/113(2010.01)
Ｃ１２Ｎ 15/35(2006.01)
Ｃ０７Ｋ 14/015(2006.01)
Ｃ１２Ｎ 9/12(2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ１２Ｎ 15/54
Ｃ１２Ｎ 15/63　　ＺＺＮＡ
Ｃ１２Ｎ 15/8641００Ｚ
Ｃ１２Ｎ 5/10
Ｃ１２Ｎ 7/01
Ａ６１Ｐ 1/16
Ａ６１Ｐ 3/00
Ａ６１Ｐ 13/12
Ａ６１Ｐ 21/00
Ａ６１Ｐ 31/00
Ａ６１Ｐ 27/12
Ａ６１Ｐ 25/14
Ａ６１Ｐ 19/08
Ａ６１Ｐ 15/00
Ａ６１Ｋ 48/00
Ａ６１Ｋ 38/16
Ａ６１Ｋ 35/76
Ｃ１２Ｎ 15/113　　Ｚ
Ｃ１２Ｎ 15/35

Ｃ０７Ｋ １４/０１５
Ｃ１２Ｎ　９/１２

【手続補正書】
【提出日】令和４年８月２９日(２０２２.８.２９)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
配列番号４と少なくとも８５％同一のアミノ酸配列を有し、ＧＡＬＴ活性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、またはその相補物を含む組換えＡＡＶベクターであって、前記ポリヌクレオチドが、配列番号１または１３のヌクレオチド配列と少なくとも８５％同一のヌクレオチド配列を有し、前記ポリヌクレオチドが、プロモーターに機能的に連結しており、末端逆位（「ＩＴＲ」）配列に隣接している、組換えＡＡＶベクター。
【請求項２】
前記ポリヌクレオチドが、配列番号１もしくは配列番号１３のヌクレオチド配列、またはその相補物を含む、請求項１に記載の組換えＡＡＶベクター。
【請求項３】
前記ＩＴＲ配列がＡＡＶ２　ＩＴＲを含む、または１つのＩＴＲ配列が、自己相補的ＡＡＶ（「ｓｃＡＡＶ」）ＩＴＲ配列である、請求項１または２に記載の組換えＡＡＶベクター。
【請求項４】
前記プロモーターが、ラウス肉腫ウイルス（「ＲＳＶ」）ＬＴＲプロモーター（必要に応じて、ＲＳＶエンハンサーを伴う）、サイトメガロウイルス（「ＣＭＶ」）プロモーター、シミアン空胞化ウイルス４０（「ＳＶ４０」）プロモーター、ジヒドロ葉酸還元酵素プロモーター、β－アクチンプロモーター、ホスホグリセロールキナーゼ（ＰＧＫ）プロモーター、Ｕ６プロモーター、ニワトリβ－アクチン（「ＣＢＡ」）プロモーター、ＣＭＶ初期エンハンサー／ニワトリβ－アクチン／ウサギβ－グロビンスプライス受容部位（「ＣＡＧ」）プロモーターまたは伸長因子１（「ＥＦ１」）プロモーターを含む、請求項１～３のいずれか一項に記載の組換えＡＡＶベクター。
【請求項５】
前記ポリヌクレオチドが、配列番号４のアミノ酸配列を有するポリペプチドをコードする、請求項１～４のいずれか一項に記載の組換えＡＡＶベクター。
【請求項６】
配列番号２もしくは配列番号３のヌクレオチド配列、またはその相補物を含む、請求項１に記載の組換えＡＡＶベクター。
【請求項７】
請求項１～６のいずれか一項に記載の組換えＡＡＶベクターとＡＡＶキャプシドタンパク質とを含む、組換えＡＡＶウイルス粒子。
【請求項８】
前記キャプシドタンパク質が、ＡＡＶ１キャプシドタンパク質、ＡＡＶ２キャプシドタンパク質、ＡＡＶ３キャプシドタンパク質、ＡＡＶ４キャプシドタンパク質、ＡＡＶ５キャプシドタンパク質、ＡＡＶ６キャプシドタンパク質、ＡＡＶ７キャプシドタンパク質、ＡＡＶ８キャプシドタンパク質、ＡＡＶ９キャプシドタンパク質、ＡＡＶ１０キャプシドタンパク質、ＡＡＶ１１キャプシドタンパク質、ＡＡＶ１２キャプシドタンパク質、ＡＡＶ１３キャプシドタンパク質またはｒｈ７４キャプシドタンパク質である、請求項７に記載

の組換えＡＡＶウイルス粒子。
【請求項９】
請求項７または８に記載の組換えＡＡＶウイルス粒子と薬学的に許容され得る担体とを含む組成物。
【請求項１０】
機能的なＧＡＬＴ酵素を細胞中に導入するための方法において使用するための、請求項１～６のいずれか一項に記載の組換えＡＡＶベクター、請求項７または８に記載の組換えＡＡＶウイルス粒子を含む組成物であって、前記方法は、前記細胞を前記組換えＡＡＶベクターまたは前記組換えＡＡＶウイルス粒子と接触させることを含む、組成物。
【請求項１１】
ガラクトース血症の処置を必要とする哺乳動物対象における、ガラクトース血症の処置のための組成物であって、治療有効量の請求項７または８に記載の組換えＡＡＶウイルス粒子を含む、組成物。
【請求項１２】
ガラクトース血症に罹患している哺乳動物対象においてガラクトース代謝を増加させるための組成物であって、ガラクトース代謝を増加させるために有効な量の請求項７または８に記載の組換えＡＡＶウイルス粒子を含む、組成物。
【請求項１３】
ガラクトース血症に罹患している哺乳動物対象における疾患症状を軽減するための組成物であって、治療有効量の請求項７または８に記載の組換えＡＡＶウイルス粒子を含み、前記疾患症状が、黄疸、肝脾腫、肝細胞機能不全、低血糖、腎尿細管機能障害、筋緊張低下、敗血症、白内障、運動失調、振戦、減少した骨密度または原発性卵巣機能不全の１つまたはそれより多くである、組成物。
【請求項１４】
前記ガラクトース血症が１型ガラクトース血症である、請求項１１～１３のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１５】
前記対象がヒトである、請求項１１～１４のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１６】
前記ヒトが、機能的なＧＡＬＴ遺伝子の発現が欠如または低下した新生児である、請求項１５に記載の組成物。
【請求項１７】
筋肉内注射、肝臓への局所送達、髄腔内注射または静脈内注射によって投与されるものである、請求項１１～１６のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１８】
請求項１～６のいずれか一項に記載の組換えＡＡＶベクターを含む、ＡＡＶヘルパープラスミド、Ａｄヘルパープラスミドおよびａａｖ構築物プラスミド、ｒｅｐおよびｃａｐを含むＡＡＶヘルパープラスミドおよびＡＡＶ構築物プラスミドを含む細胞。
【請求項１９】
組換えＡＡＶウイルス粒子を産生する方法であって、請求項１８に記載の細胞を、前記組換えＡＡＶウイルス粒子の産生に適切な条件下で培養することを含む、方法。
【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００２０
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００２０】
組換えポリヌクレオチドおよび／またはＡＡＶベクター、ウイルス粒子、および／または本明細書に記載の組成物を含むキットも、本開示によって提供される。キットは、ポリヌクレオチド、ベクター、ウイルス粒子または組成物を作製および使用するための説明書

を必要に応じて含有することができる。
特定の実施形態では、例えば以下の項目が提供される。
（項目１）
配列番号１～３のいずれか１つと少なくとも８５％同一の配列またはこれらのそれぞれの同等物を含む単離されたポリヌクレオチドであって、必要に応じて、野生型配列から修飾されたヌクレオチドの少なくとも１つまたはそれより多くがその対応する野生型配列から修飾されていない、単離されたポリヌクレオチド。
（項目２）
配列番号４のアミノ酸もしくは配列番号４のアミノ酸配列と少なくとも８５％同一のアミノ酸またはこれらの同等物をコードする単離されたポリヌクレオチド。
（項目３）
項目１または２に記載のポリヌクレオチドの相補物を含むポリヌクレオチド。
（項目４）
配列番号１のポリヌクレオチドまたはその同等物を含むポリヌクレオチドであって、必要に応じて、野生型配列から修飾されたヌクレオチドの少なくとも１つまたはそれより多くが配列番号１から修飾されていないポリヌクレオチド。
（項目５）
項目２～４のいずれか一項に記載のポリヌクレオチドを含むベクター。
（項目６）
プロモーターおよび／またはエンハンサー要素をさらに含む、項目５に記載のベクター。
（項目７）
標識をさらに含む、項目１～４のいずれか一項に記載の単離されたポリヌクレオチドまたは項目５もしくは６に記載のベクター。
（項目８）
ベクターがＡＡＶベクターである、項目５に記載のベクター。
（項目９）
キャプシド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８に記載のベクター。
（項目１０）
前記キャプシドタンパク質が野生型キャプシドタンパク質または変異したキャプシドタンパク質である、項目９に記載のベクター。
（項目１１）
項目１～４のいずれか一項に記載の単離されたポリヌクレオチドまたは項目５～１０のいずれか一項に記載のベクターを含む単離された細胞。
（項目１２）
ガラクトース－１－リン酸ウリジルトランスフェラーゼ（「ＧＡＬＴ」）をコードするポリヌクレオチド配列を含む組換えＡＡＶベクター。
（項目１３）
ＧＡＬＴをコードするポリヌクレオチド配列が、配列番号１と少なくとも８５％同一のヌクレオチド配列を含み、必要に応じて、野生型配列から修飾されたヌクレオチドの少なくとも１つまたはそれより多くが配列番号１から修飾されていない、項目１２に記載の組換えＡＡＶベクター。
（項目１４）
ＧＡＬＴをコードするポリヌクレオチド配列が、配列番号１に記載のヌクレオチド配列を含む、項目１２に記載の組換えＡＡＶベクター。
（項目１５）
ベクターが、血清型ＡＡＶ１、ＡＡＶ２、ＡＡＶ４、ＡＡＶ５、ＡＡＶ６、ＡＡＶ７、ＡＡＶ８、ＡＡＶ９、ＡＡＶ１０、ＡＡＶ１１、ＡＡＶ１２、ＡＡＶ１３、ＡＡＶ　ＰＨＰ．ＢまたはＡＡＶ　ｒｈ７４のものである、項目１２～１４のいずれか一項に記載の組換えＡＡＶベクター。

（項目１６）
ベクターが、ＡＡＶ９、ｒｈ７４、変異したｒｈ７４またはＡＡＶ　ＰＨＰ．Ｂのものである、項目１２～１４のいずれか一項に記載の組換えＡＡＶベクター。
（項目１７）
ベクターが、プロモーター、組織特異的調節エレメントまたは構成的プロモーターに機能的に連結されている、項目１２～１６のいずれか一項に記載の組換えＡＡＶベクター。
（項目１８）
構成的プロモーターが、ラウス肉腫ウイルス（ＲＳＶ）ＬＴＲプロモーター（必要に応じて、ＲＳＶエンハンサーを伴う）、サイトメガロウイルス（ＣＭＶ）プロモーター、ＳＶ４０プロモーター、ジヒドロ葉酸還元酵素プロモーター、β－アクチンプロモーター、ホスホグリセロールキナーゼ（ＰＧＫ）プロモーター、Ｕ６プロモーターまたはＥＦ１プロモーターを含む、項目１７に記載の組換えＡＡＶベクター。
（項目１９）
β－アクチンプロモーターがニワトリβ－アクチン（「ＣＢＡ」）プロモーターである、項目１８に記載の組換えＡＡＶベクター。
（項目２０）
配列番号２と少なくとも９５％同一のヌクレオチド配列を含み、必要に応じて、野生型配列から修飾されたヌクレオチドの少なくとも１つまたはそれより多くが配列番号２から修飾されていない、項目１２に記載の組換えＡＡＶベクター。
（項目２１）
配列番号２に記載のヌクレオチド配列を含む、項目１２に記載の組換えＡＡＶベクター。
（項目２２）
配列番号３と少なくとも８５％同一のヌクレオチド配列を含み、必要に応じて、野生型配列から修飾されたヌクレオチドの少なくとも１つまたはそれより多くが配列番号３から修飾されていない、項目１２に記載の組換えＡＡＶベクター。
（項目２３）
配列番号３に記載のヌクレオチド配列を含む、項目１２に記載の組換えＡＡＶベクター。
（項目２４）
ＧＡＬＴ酵素をコードするポリヌクレオチド配列が、配列番号４のアミノ酸配列をコードする、項目１２～１７のいずれか一項に記載の組換えＡＡＶベクター。
（項目２５）
検出可能なまたは精製マーカーをさらに含む、項目１２～２４のいずれか一項に記載の組換えＡＡＶベクター。
（項目２６）
項目１２～２４のいずれか一項に記載のＡＡＶベクターと１またはそれを超えるキャプシドタンパク質とを含むウイルス粒子。
（項目２７）
キャプシドタンパク質が少なくとも１つの野生型キャプシドタンパク質を含む、項目２６に記載のウイルス粒子。
（項目２８）
キャプシドタンパク質が、少なくとも１つの天然に存在しないまたは変異したタンパク質を含む、項目２６に記載のウイルス粒子。
（項目２９）
キャプシドタンパク質が、少なくとも１つの野生型キャプシドタンパク質と少なくとも１つの変異したキャプシドタンパク質とを含む、項目２６に記載のウイルス粒子。
（項目３０）
キャプシドタンパク質が、アミノ酸位置５０２でのアスパラギンのイソロイシンへの置換、およびＡＡＶｒｈ７４のＶＰ１のアミノ酸５０５でのトリプトファンのアルギニンへの必要に応じた置換、およびＡＡＶｒｈ７４のＶＰ１のアミノ酸位置５９１でのペプチドＹＩＧの挿入の群から選択される１またはそれを超える修飾を含む修飾されたＡＡＶｒｈ７

４　ＶＰ１キャプシドタンパク質を含む、項目２６に記載のウイルス粒子。
（項目３１）
アミノ酸位置５０２でのアスパラギンのイソロイシンへの置換、ＡＡＶｒｈ７４のＶＰ１のアミノ酸５０５でのトリプトファンのアルギニンへの置換およびＡＡＶｒｈ７４のＶＰ１のアミノ酸位置５９１でのペプチドＹＩＧの挿入の群から選択される１もしくはそれを超える修飾を含む修飾されたＡＡＶｒｈ７４　ＶＰ１キャプシドタンパク質もしくはその同等物をコードするポリヌクレオチドまたは１もしくはそれを超える修飾が前記修飾されたＡＡＶｒｈ７４　ＶＰ１キャプシドタンパク質中のアミノ酸と同一であるという条件で少なくとも８５％同一であるポリヌクレオチド。
（項目３２）
アミノ酸位置５０２でのアスパラギンのイソロイシンへの置換、ＡＡＶｒｈ７４のＶＰ１のアミノ酸５０５でのトリプトファンのアルギニンへの置換およびＡＡＶｒｈ７４のＶＰ１のアミノ酸位置５９１でのペプチドＹＩＧの挿入の群から選択される１もしくはそれを超える修飾を含む修飾されたＡＡＶｒｈ７４　ＶＰ１キャプシドタンパク質もしくはその同等物または１もしくはそれを超える修飾が前記修飾された（ｍｏｄｉｆｉｃｅ）ＡＡＶｒｈ７４　ＶＰ１キャプシドタンパク質中のアミノ酸と同一であるという条件で少なくとも８５％同一であるポリヌクレオチド。
（項目３３）
項目３１に記載のポリヌクレオチドの相補物。
（項目３４）
項目１～１４、３１もしくは３３のいずれか一項に記載のポリヌクレオチドと、項目３２に記載のキャプシドタンパク質と、および／または項目１５～１９のいずれか一項に記載のウイルス粒子と、および担体、必要に応じて薬学的に許容され得る担体を含む組成物。
（項目３５）
機能的なＧＡＬＴ酵素を細胞中に導入するための方法であって、項目１～１３、３１または３３のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド、項目３２に記載のキャプシドタンパク質、項目１４に記載の組成物または項目１５～１９のいずれか一項に記載のウイルス粒子と前記細胞を接触させることを含む、方法。
（項目３６）
接触がエクスビボまたはインビボである、項目３５に記載の方法。
（項目３７）
ガラクトース血症を処置することを必要とする対象においてガラクトース血症を処置するための方法であって、治療有効量の、項目１～１３のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド、または項目１４に記載の組成物、または項目１５～１９のいずれか一項に記載のウイルス粒子を前記対象に投与することを含む、方法。
（項目３８）
ガラクトース血症に罹患している対象においてガラクトース代謝を増加させる方法であって、項目１～１３のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド、または項目１４に記載の組成物、または項目１５～１９のいずれか一項に記載のウイルス粒子を前記対象に投与することを含む、方法。
（項目３９）
ガラクトース血症に罹患している対象における疾患症状を軽減する方法であって、項目１～１３のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド、項目１４に記載の組成物、または項目１５～１９のいずれか一項に記載のウイルス粒子を前記対象に投与することを含み、前記疾患症状が、黄疸、肝脾腫、肝細胞機能不全、低血糖、腎尿細管機能障害、筋緊張低下、敗血症、白内障、運動失調、振戦、減少した骨密度または原発性卵巣機能不全から選択される、方法。
（項目４０）
ガラクトース血症が１型ガラクトース血症である、項目３７～３９のいずれか一項に記載の方法。

（項目４１）
対象が哺乳動物である、項目３７～４０のいずれか一項に記載の方法。
（項目４２）
対象がヒトである、項目４１に記載の方法。
（項目４３）
対象がヒト新生児である、項目４２に記載の方法。
（項目４４）
ヒト新生児が、機能的ＧＡＬＴ遺伝子の発現の欠如についての遺伝子検査によって、投与のために選択されている、項目４３に記載の方法。
（項目４５）
投与されるのが、筋肉内注射、肝臓への局所送達または静脈内注射による、項目３７～４４のいずれか一項に記載の方法。
（項目４６）
投与が全身投与を含む、項目３７～４４のいずれか一項に記載の方法。
（項目４７）
投与が肝臓への局所送達を含む、項目３７～４４のいずれか一項に記載の方法。
（項目４８）
項目１～１３、３１または３３のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド、項目３２に記載のキャプシド、項目１４に記載の組成物または項目１５～１９のいずれか一項に記載のウイルス粒子の１つまたはそれより多くと、および使用説明書とを備えるキット。
（項目４９）
項目１～１３のいずれか一項に記載の組換えＡＡＶベクターを含む宿主細胞。
（項目５０）
細胞が原核細胞または真核細胞である、項目４９に記載の宿主細胞。
（項目５１）
細胞がパッケージング細胞である、項目５０に記載の宿主細胞。
（項目５２）
項目１～１３、３１または３３のいずれか一項に記載のポリヌクレオチドとヘルパー細胞株とを含む、ＡＡＶパッケージング系。