

【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6年1月4日(2024.1.4)

【国際公開番号】WO2021/127655
 【公表番号】特表2023-507794(P2023-507794A)
 【公表日】令和5年2月27日(2023.2.27)
 【年通号数】公開公報(特許)2023-037
 【出願番号】特願2022-538188(P2022-538188)
 【国際特許分類】

10

C 1 2 N 15/12(2006.01)
 C 1 2 N 15/61(2006.01)
 C 1 2 N 7/01(2006.01)
 A 6 1 K 35/76(2015.01)
 A 6 1 P 21/00(2006.01)
 A 6 1 P 43/00(2006.01)
 A 6 1 K 48/00(2006.01)
 C 1 2 N 15/19(2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/12 Z N A
 C 1 2 N 15/61
 C 1 2 N 7/01
 A 6 1 K 35/76
 A 6 1 P 21/00
 A 6 1 P 43/00 1 0 5
 A 6 1 K 48/00
 C 1 2 N 15/19

20

【手続補正書】

【提出日】令和5年12月21日(2023.12.21)

30

【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】

ポリヌクレオチドであって、

a) 1つ以上のプロモーターエレメント、

b) G N E c D N A 配列または G A L G T 2 c D N A 配列、

c) 内部リボソーム侵入部位(I R E S)、および

d) 筋肉成長因子または筋肉分化転換因子をコードするヌクレオチド配列を含む、ポリヌクレオチド。

40

【請求項2】

前記プロモーターエレメントが、前記 G N E c D N A 配列または前記 G A L G T 2 c D N A 配列に作動可能に連結される、請求項1に記載のポリヌクレオチド。

【請求項3】

前記 I R E S が、筋肉成長因子または筋肉分化転換因子をコードする前記ヌクレオチド配列に作動可能に連結される、請求項1または2に記載のポリヌクレオチド。

【請求項4】

50

前記プロモーターエレメントが、構成的プロモーターまたは筋肉特異的プロモーターであり、必要に応じて前記プロモーターエレメントが、C M Vプロモーター、M C Kプロモーター、M H C K 7プロモーター、ミニC M Vプロモーター、またはG N Eプロモーターである、請求項 1 ~ 3のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 5】

- a) 前記G N E c D N A配列が、配列番号 1の核酸配列を含むバリエーション 2 G N E野生型ヒトG N E遺伝子である、
b) 前記G A L G T 2 c D N A配列が、配列番号 3 6の核酸配列を含む、
c) 前記内部リボソーム侵入部位 (I R E S) が、線維芽細胞成長因子 1 A 遺伝子に由来する、
d) 前記I R E Sが、配列番号 3 0のヌクレオチド配列またはその断片を含む、
e) 前記I R E Sが、配列番号 8のヌクレオチド配列を含む、かつ/または
f) 前記ヌクレオチド配列が、フォリスタチン、S M A D 7、またはインスリン成長因子 1 (I G F 1) バリエーションをコードする、
 請求項 1 ~ 4のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

10

【請求項 6】

前記G N E c D N Aの発現を駆動するためにエキソン 1 と 2 との間に見出されたヒトG N Eプロモーターエレメントをさらに含む、請求項 1 ~ 5のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド配列。

【請求項 7】

前記フォリスタチンが、フォリスタチン 3 4 4 もしくはフォリスタチン 3 1 4である、または前記I G F 1バリエーションが、H B - I G F 1である、請求項 5に記載のポリヌクレオチド。

20

【請求項 8】

請求項 1 ~ 7のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド配列を含むゲノムを有する、組換えアデノ随伴ウイルス (r A A V) であって、前記ポリヌクレオチドが、単一の r A A Vゲノム内にある、組換えアデノ随伴ウイルス (r A A V) 。

【請求項 9】

- 前記ゲノムが、
a) C M Vプロモーターおよびバリエーション 2野生型ヒトG N E c D N A、
b) M C Kプロモーターおよびバリエーション 2野生型ヒトG N E c D N A、
c) M H C Kプロモーターおよびバリエーション 2野生型ヒトG N E c D N A、
d) 前記G N Eプロモーターおよびバリエーション 2野生型ヒトG N E c D N A、
e) ミニC M Vプロモーターおよびバリエーション 2野生型ヒトG N E c D N A、
f) M C K 7プロモーター、バリエーション 2野生型ヒトc D N A、F G F 1 I R E S、およびフォリスタチン 3 4 4をコードする核酸配列、
g) 前記M H C K 7プロモーター、バリエーション 2野生型ヒトG N E c D N A、F G F 1 I R E S、およびH B - I G F 1をコードする核酸配列、
h) 前記C M Vプロモーター、バリエーション 2野生型ヒトG N E c D N A、F G F 1 I R E S、およびH B - I G F 1をコードする核酸配列、
i) 前記C M Vプロモーター、バリエーション 2野生型ヒトG N E c D N A、F G F 1 I R E S、およびフォリスタチン 3 4 4をコードする核酸配列、
j) 前記C M Vプロモーター、バリエーション 2野生型ヒトG N E c D N A、F G F 1 I R E S、およびH B - I G F 1をコードする核酸配列、
k) 前記M C Kプロモーター、バリエーション 2野生型ヒトG N E c D N A、F G F 1 I R E S、およびフォリスタチン 3 4 4をコードする核酸配列、
l) 前記M C Kプロモーター、バリエーション 2野生型ヒトG N E c D N A、F G F 1 I R E S、およびH B - I G F 1をコードする核酸配列、
m) 前記G N Eプロモーター、バリエーション 2野生型ヒトG N E c D N A、F G F 1 I R E S、およびフォリスタチン 3 4 4をコードする核酸配列、

30

40

50

- n) 前記 GNE プロモーター、バリエーション 2 野生型ヒト GNE cDNA、FGF1 IRES、および HB-IGF1 をコードする核酸配列、
- o) 前記ミニ CMV プロモーター、バリエーション 2 野生型ヒト GNE cDNA、FGF1 IRES、および フォリスタチン 344 をコードする核酸配列、
- p) 前記ミニ CMV プロモーター、バリエーション 2 野生型ヒト GNE cDNA、FGF1 IRES、および HB-IGF1 をコードする核酸配列、
- q) 前記 MHCK7 プロモーター、バリエーション 2 野生型ヒト GNE cDNA、FGF1 IRES、および SMAD7 をコードする核酸配列、
- r) 前記 CMV プロモーター、バリエーション 2 野生型ヒト GNE cDNA、FGF1 IRES、および SMAD7 をコードする核酸配列、
- s) 前記 MCK プロモーター、バリエーション 2 野生型ヒト GNE cDNA、FGF1 IRES、および SMAD7 をコードする核酸配列、
- t) 前記 プロモーター、バリエーション 2 野生型ヒト GNE cDNA、FGF1 IRES、および SMAD7 をコードする核酸配列、
- u) 前記ミニ CMV プロモーター、バリエーション 2 野生型ヒト GNE cDNA、FGF1 IRES、および SMAD7 をコードする核酸配列、
- v) 前記 MCK プロモーター、前記 GALGT2 cDNA、FGFR1 IRES、および フォリスタチン 344 をコードする核酸配列、
- w) 前記 MCK プロモーター、前記 GALGT2 cDNA、FGFR1 IRES、および HB-IGF1 をコードする核酸配列、または
- x) MCK プロモーター、前記 GALGT2 cDNA、FGF1 IRES、および SMAD7 をコードする核酸配列

10

20

を含む、請求項 8 に記載の rAAV。

【請求項 10】

前記 rAAV が、血清型 rAAVrh.74 のものである、請求項 8 または 9 に記載の rAAV。

【請求項 11】

請求項 8 ~ 10 のいずれか一項に記載の rAAV を含む、rAAV 粒子。

【請求項 12】

GNE ミオパチーの治療のための薬剤の調製のための、請求項 8 ~ 10 のいずれか一項に記載の rAAV または請求項 11 に記載の rAAV 粒子の、使用。

30

【請求項 13】

GNE ミオパチーの治療のための、請求項 8 ~ 10 のいずれか一項に記載の rAAV または請求項 11 に記載の rAAV 粒子を含む、組成物。

【請求項 14】

筋ジストロフィーの治療のための薬剤の調製のための、請求項 8 ~ 10 のいずれか一項に記載の rAAV または請求項 11 に記載の rAAV 粒子の、使用。

【請求項 15】

筋ジストロフィーの治療のための、請求項 8 ~ 10 のいずれか一項に記載の rAAV または請求項 11 に記載の rAAV 粒子を含む、組成物。

40

【請求項 16】

前記筋ジストロフィーが、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、肢帯型筋ジストロフィー 2D、または先天性筋ジストロフィー 1A である、請求項 14 または 15 に記載の使用、または組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0176

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0176】

50

安楽死後、T A 筋肉を切片化し、アセトンで固定し、注射後に F S T および W F A (G A L G T 2 によって生成された G a l N A c を認識するため) に対する抗体で染色した。図 2 7 B に示すように、バイシストロン性ベクター (r A A V r h 7 4 . M C K . G A L G T 2 . I R E S . F S T) の注射により、筋膜のグリコシル化を誘導する G A L G T 2 (W F A 染色によって示される) および最終的に筋肉細胞の外に分泌される、ゴルジ体において発現される F S T の両方が機能的に発現された。G A L G T 2 を発現する筋線維は正常な筋肉形態を示し、G A L G T 2 遺伝子の過剰発現で知られる機能である筋ジストロフィーの兆候を示さないことに留意する。したがって、この単一のバイシストロン性 A A V ベクターは、G A L G T 2 の過剰発現に起因する筋肉病理を阻害し、F S T 遺伝子の発現に起因する筋肉サイズを増加させる両方を行うことができ、二重機能療法を可能にする。

10

。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)

ポリヌクレオチドであって、

a) プロモーターエレメント、

b) 導入遺伝子、

c) 内部リボソーム侵入部位 (I R E S)、および

d) 筋肉成長因子または筋肉分化転換因子をコードするヌクレオチド配列を含む、ポリヌクレオチド。

(項目 2)

前記プロモーターエレメントが、前記導入遺伝子に作動可能に連結される、項目 1 に記載のポリヌクレオチド。

20

(項目 3)

前記 I R E S が、筋肉成長因子または筋肉分化転換因子をコードするヌクレオチド配列に作動可能に連結される、項目 1 または 2 に記載のポリヌクレオチド。

(項目 4)

ポリヌクレオチドであって、

a) 1 つ以上のプロモーターエレメント、および

b) G N E c D N A 配列を含む、ポリヌクレオチド。

(項目 5)

ポリヌクレオチドであって、

a) 1 つ以上のプロモーターエレメント、

b) G N E c D N A 配列または G A L G T 2 c D N A 配列、

c) 内部リボソーム侵入部位 (I R E S)、および

d) 筋肉成長因子または筋肉分化転換因子をコードするヌクレオチド配列を含む、ポリヌクレオチド。

30

(項目 6)

前記プロモーターエレメントが、前記 G N E c D N A 配列または前記 G A L G T 2 c D N A 配列に作動可能に連結される、項目 4 または 5 に記載のポリヌクレオチド。

(項目 7)

前記 I R E S が、筋肉成長因子または筋肉分化転換因子をコードする前記ヌクレオチド配列に作動可能に連結される、項目 5 または 6 に記載のポリヌクレオチド。

40

(項目 8)

前記プロモーターエレメントが、構成的プロモーターまたは筋肉特異的プロモーターである、項目 1 ~ 7 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

(項目 9)

前記プロモーターエレメントが、C M V プロモーター、M C K プロモーター、M H C K 7 プロモーター、ミニ C M V プロモーター、または G N E プロモーターである、項目 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

(項目 10)

50

前記 G N E c D N A 配列が、配列番号 1 の核酸配列を含むバリエーション 2 G N E 野生型ヒト G N E 遺伝子である、項目 4 ~ 9 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

(項目 1 1)

前記 G N E c D N A の発現を駆動するためにエキソン 1 と 2 との間に見出されたヒト G N E プロモーターエレメントをさらに含む、項目 4 ~ 1 0 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド配列。

(項目 1 2)

前記 G A L G T 2 c D N A 配列が、配列番号 3 6 の核酸配列を含む、項目 5 ~ 1 0 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド配列。

(項目 1 3)

前記内部リボソーム侵入部位 (I R E S) が、線維芽細胞成長因子 1 A 遺伝子に由来する、項目 1 ~ 1 2 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

(項目 1 4)

前記 I R E S が、配列番号 3 0 のヌクレオチド配列またはその断片を含む、項目 1 3 に記載のポリヌクレオチド。

(項目 1 5)

前記 I R E S が、配列番号 8 のヌクレオチド配列を含む、項目 1 3 に記載のポリヌクレオチド。

(項目 1 6)

前記ヌクレオチド配列が、フォリスタチン、S M A D 7、またはインスリン成長因子 1 (I G F 1) バリエーションをコードする、項目 1 ~ 1 5 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

(項目 1 7)

前記フォリスタチンが、フォリスタチン 3 4 4 またはフォリスタチン 3 1 4 である、項目 1 6 に記載のポリヌクレオチド。

(項目 1 8)

前記 I G F 1 バリエーションが、H B - I G F 1 である、項目 1 6 に記載のポリヌクレオチド。

(項目 1 9)

項目 1 ~ 1 8 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド配列を含むゲノムを有する、組換えアデノ随伴ウイルス (r A A V) であって、前記ポリヌクレオチドが、単一の r A A V ゲノム内にある、組換えアデノ随伴ウイルス (r A A V) 。

(項目 2 0)

前記ゲノムが、C M V プロモーターおよびバリエーション 2 野生型ヒト G N E c D N A を含む、項目 1 9 に記載の r A A V 。

(項目 2 1)

前記ゲノムが、M C K プロモーターおよびバリエーション 2 野生型ヒト G N E c D N A を含む、項目 1 9 に記載の r A A V 。

(項目 2 2)

前記ゲノムが、M H C K プロモーターおよびバリエーション 2 野生型ヒト G N E c D N A を含む、項目 1 9 に記載の r A A V 。

(項目 2 3)

前記ゲノムが、前記 G N E プロモーターおよびバリエーション 2 野生型ヒト G N E c D N A を含む、項目 1 9 に記載の r A A V 。

(項目 2 4)

前記ゲノムが、ミニ C M V プロモーターおよびバリエーション 2 野生型ヒト G N E c D N A を含む、項目 1 9 に記載の r A A V 。

(項目 2 5)

前記ゲノムが、M C K 7 プロモーター、バリエーション 2 野生型ヒト c D N A、F G F 1 I R E S、およびフォリスタチン 3 4 4 をコードする核酸配列を含む、項目 1 9 に記載の

10

20

30

40

50

r A A V。

(項 目 2 6)

前記ゲノムが、前記MHCK7プロモーター、バリエント2野生型ヒトGNE cDNA、FGF1 IRES、およびHB-IGF1をコードする核酸配列を含む、rAAVまたは項目19。

(項 目 2 7)

前記ゲノムが、前記CMVプロモーター、バリエント2野生型ヒトGNE cDNA、FGF1 IRES、およびフォリスタチン344をコードする核酸配列を含む、項目19に記載のrAAV。

(項 目 2 8)

前記ゲノムが、前記CMVプロモーター、バリエント2野生型ヒトGNE cDNA、FGF1 IRES、およびHB-IGF1をコードする核酸配列を含む、項目19に記載のrAAV。

(項 目 2 9)

前記ゲノムが、前記MCKプロモーター、バリエント2野生型ヒトGNE cDNA、FGF1 IRES、およびフォリスタチン344をコードする核酸配列を含む、項目19に記載のrAAV。

(項 目 3 0)

前記ゲノムが、前記MCKプロモーター、バリエント2野生型ヒトGNE cDNA、FGF1 IRES、およびHB-IGF1をコードする核酸配列を含む、項目19に記載のrAAV。

(項 目 3 1)

前記ゲノムが、前記GNEプロモーター、バリエント2野生型ヒトGNE cDNA、FGF1 IRES、およびフォリスタチン344をコードする核酸配列を含む、項目19に記載のrAAV。

(項 目 3 2)

前記ゲノムが、前記GNEプロモーター、バリエント2野生型ヒトGNE cDNA、FGF1 IRES、およびHB-IGF1をコードする核酸配列を含む、項目19に記載のrAAV。

(項 目 3 3)

前記ゲノムが、前記ミニCMVプロモーター、バリエント2野生型ヒトGNE cDNA、FGF1 IRES、およびフォリスタチン344をコードする核酸配列を含む、項目19に記載のrAAV。

(項 目 3 4)

前記ゲノムが、前記ミニCMVプロモーター、バリエント2野生型ヒトGNE cDNA、FGF1 IRES、およびHB-IGF1をコードする核酸配列を含む、項目19に記載のrAAV。

(項 目 3 5)

前記ゲノムが、MHCK7プロモーター、バリエント2野生型ヒトGNE cDNA、FGF1 IRES、およびSMAD7をコードする核酸配列を含む、項目19に記載のrAAV。

(項 目 3 6)

前記ゲノムが、CMVプロモーター、バリエント2野生型ヒトGNE cDNA、FGF1 IRES、およびSMAD7をコードする核酸配列を含む、項目19に記載のrAAV。

(項 目 3 7)

前記ゲノムが、MCKプロモーター、バリエント2野生型ヒトGNE cDNA、FGF1 IRES、およびSMAD7をコードする核酸配列を含む、項目19に記載のrAAV。

(項 目 3 8)

10

20

30

40

50

前記ゲノムが、GNEプロモーター、バリエント2野生型ヒトGNE cDNA、FGF1 IRES、およびSMAD7をコードする核酸配列を含む、項目19に記載のrAAV。

(項目39)

前記ゲノムが、ミニCMVプロモーター、バリエント2野生型ヒトGNE cDNA、FGF1 IRES、およびSMAD7をコードする核酸配列を含む、項目19に記載のrAAV。

(項目40)

前記ゲノムが、前記MCKプロモーター、前記GALGT2 cDNA、FGFR1 IRES、およびフォリスタチン344をコードする核酸を含む、項目19に記載のrAAV。

(項目41)

前記ゲノムが、前記MCKプロモーター、前記GALGT2 cDNA、FGFR1 IRES、およびHB-IGF1をコードする核酸を含む、項目19に記載のrAAV。

(項目42)

前記ゲノムが、MCKプロモーター、前記GALGT2 cDNA、FGF1 IRES、およびSMAD7をコードする核酸配列を含む、項目19に記載のrAAV。

(項目43)

前記rAAVが、血清型rAAVrh.74のものである、項目19~42のいずれか一項に記載のrAAV。

(項目44)

項目19~43のいずれか一項に記載のrAAVを含む、rAAV粒子。

(項目45)

GNEミオパチーの治療を必要とするヒト対象においてそれを行う方法であって、項目19~39のいずれか一項に記載のrAAVまたは項目44に記載のrAAV粒子を投与するステップを含む、方法。

(項目46)

GNEミオパチーの治療のための薬剤の調製のための、項目19~39のいずれか一項に記載のrAAVまたは項目44に記載のrAAV粒子の、使用。

(項目47)

GNEミオパチーの治療のための、項目19~39のいずれか一項に記載のrAAVまたは項目44に記載のrAAV粒子を含む、組成物。

(項目48)

筋ジストロフィーの治療を必要とするヒト対象においてそれを行う方法であって、項目40~42のいずれか一項に記載のrAAVまたは項目44に記載のrAAV粒子を投与するステップを含む、方法。

(項目49)

筋ジストロフィーの治療のための薬剤の調製のための、項目40~42のいずれか一項に記載のrAAVまたは項目44に記載のrAAV粒子の、使用。

(項目50)

筋ジストロフィーの治療のための、項目40~42のいずれか一項に記載のrAAVまたは項目44に記載のrAAV粒子を含む、組成物。

(項目51)

前記筋ジストロフィーが、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、肢帯型筋ジストロフィー2D、または先天性筋ジストロフィー1Aである、項目48~50のいずれか一項に記載の方法、使用、または組成物。

10

20

30

40

50