

【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2月22日(2022.2.22)

【国際公開番号】WO2019/161059

【公表番号】特表2021-513355(P2021-513355A)

【公表日】令和3年5月27日(2021.5.27)

【出願番号】特願2020-543344(P2020-543344)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/63(2006.01)	10
C 1 2 N 15/864(2006.01)	
C 1 2 N 15/62(2006.01)	
C 1 2 N 15/13(2006.01)	
C 0 7 K 19/00(2006.01)	
C 0 7 K 16/46(2006.01)	
C 0 7 K 16/00(2006.01)	
C 1 2 P 21/02(2006.01)	
C 1 2 P 21/08(2006.01)	
C 1 2 N 1/15(2006.01)	
C 1 2 N 1/19(2006.01)	20
C 1 2 N 1/21(2006.01)	
C 1 2 N 5/10(2006.01)	
A 6 1 P 35/00(2006.01)	
A 6 1 P 35/02(2006.01)	
A 6 1 P 37/06(2006.01)	
A 6 1 P 25/28(2006.01)	
A 6 1 P 3/06(2006.01)	
A 6 1 P 25/00(2006.01)	
A 6 1 P 19/10(2006.01)	
A 6 1 P 17/00(2006.01)	30
A 6 1 P 11/06(2006.01)	
A 6 1 P 7/00(2006.01)	
A 6 1 P 29/00(2006.01)	
A 6 1 P 1/04(2006.01)	
A 6 1 P 17/06(2006.01)	
A 6 1 P 37/08(2006.01)	
A 6 1 K 48/00(2006.01)	
A 6 1 K 31/7088(2006.01)	
A 6 1 P 43/00(2006.01)	
A 6 1 K 39/395(2006.01)	40
A 6 1 K 38/02(2006.01)	

【F I】

C 1 2 N 15/63	Z Z N A
C 1 2 N 15/864	Z
C 1 2 N 15/864 1 0 0 Z	
C 1 2 N 15/62	Z
C 1 2 N 15/13	
C 0 7 K 19/00	
C 0 7 K 16/46	
C 0 7 K 16/00	50

C 1 2 P 2 1 / 0 2 C
 C 1 2 P 2 1 / 0 8
 C 1 2 N 1 / 1 5
 C 1 2 N 1 / 1 9
 C 1 2 N 1 / 2 1
 C 1 2 N 5 / 1 0
 A 6 1 P 3 5 / 0 0
 A 6 1 P 3 5 / 0 2
 A 6 1 P 3 7 / 0 6
 A 6 1 P 2 5 / 2 8 10
 A 6 1 P 3 / 0 6
 A 6 1 P 2 5 / 0 0
 A 6 1 P 1 9 / 1 0
 A 6 1 P 1 7 / 0 0
 A 6 1 P 1 1 / 0 6
 A 6 1 P 7 / 0 0
 A 6 1 P 2 9 / 0 0 1 0 1
 A 6 1 P 1 / 0 4
 A 6 1 P 1 7 / 0 6
 A 6 1 P 3 7 / 0 8 20
 A 6 1 K 4 8 / 0 0
 A 6 1 K 3 1 / 7 0 8 8
 A 6 1 P 4 3 / 0 0 1 2 1
 A 6 1 K 3 9 / 3 9 5 E
 A 6 1 K 3 9 / 3 9 5 D
 A 6 1 K 3 9 / 3 9 5 T
 A 6 1 K 3 9 / 3 9 5 N
 A 6 1 K 3 8 / 0 2

【手続補正書】 30

【提出日】令和4年2月14日(2022.2.14)

【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】

カプシド不含閉端DNA (ceDNA) ベクターであって、
 隣接する逆位末端反復 (ITR) 間に少なくとも1つの異種ヌクレオチド配列を含み、前記少なくとも1つの異種ヌクレオチド配列が、少なくとも1つの抗体および/または融合タンパク質をコードする、ceDNA ベクター。 40

【請求項2】

前記少なくとも1つの異種ヌクレオチド配列が、抗体をコードし、前記抗体が、全長抗体、Fab、Fab'、単ドメイン抗体、または単鎖抗体 (scFv) である、請求項1に記載のceDNA ベクター。

【請求項3】

前記少なくとも1つの異種ヌクレオチド配列が、単ドメイン抗体または単鎖抗体をコードする、請求項2に記載のceDNA ベクター。

【請求項4】

50

前記少なくとも1つの異種ヌクレオチド配列が、前記単一ドメイン抗体または単鎖抗体の上流の分泌リーダー配列をさらにコードする、請求項3に記載のc e D N Aベクター。

【請求項5】

第1の異種ヌクレオチド配列が、重鎖可変領域をコードし、第2の異種ヌクレオチド配列が、軽鎖可変領域をコードする；あるいは

第1の異種ヌクレオチド配列が、重鎖可変領域および重鎖定常領域またはその一部をコードし、第2の異種ヌクレオチド配列が、軽鎖可変領域および軽鎖定常領域またはその一部をコードする、請求項1～2のいずれか一項に記載のc D N Aベクター。

【請求項6】

前記第1の異種ヌクレオチド配列および/または前記第2の異種ヌクレオチド配列が、前記重鎖可変領域および/または軽鎖可変領域の上流の分泌リーダー配列をさらにコードする、請求項5に記載のc e D N Aベクター。

10

【請求項7】

前記抗体が、ヒトまたはヒト化抗体である；ならびに/あるいは

前記抗体が、I g G、I g A、I g D、I g M、またはI g E抗体である、請求項1～6のいずれか一項に記載のc e D N Aベクター。

【請求項8】

前記抗体が、表1、2、3 A、3 B、4、および5に列挙されている標的から選択される少なくとも1つの標的に結合する、請求項1～7のいずれか一項に記載のc e D N Aベクター。

20

【請求項9】

少なくとも1つの異種ヌクレオチド配列が、融合タンパク質をコードする、請求項1に記載のc e D N Aベクター。

【請求項10】

前記少なくとも1つの異種ヌクレオチド配列が、前記融合タンパク質の上流の分泌リーダー配列をさらにコードする、請求項9に記載のc e D N Aベクター。

【請求項11】

前記融合タンパク質が、F c領域に融合した少なくとも1つの受容体細胞外ドメインを含む、請求項9または請求項10に記載のc e D N Aベクター。

【請求項12】

前記受容体細胞外ドメインが、C T L A - 4、V E G F R 1、V E G F R 2、L F A - 3、T N F R、I L - 1 R 1、I L - 1 R 1、I L - 1 R A c P、およびA C V R 2 Aから選択される受容体の細胞外ドメインである、請求項11に記載のc e D N Aベクター。

30

【請求項13】

前記抗体または融合タンパク質が、表1、2、3 A、3 B、4、または5の抗体および融合タンパク質から選択される；

前記c e D N Aベクターが、1つ以上のポリA部位を含む；

前記c e D N Aベクターが、少なくとも1つの異種ヌクレオチド配列に操作可能に連結された少なくとも1つのプロモーターを含む；ならびに/あるいは

前記隣接するI T Rの少なくとも1つが、機能的末端分解部位およびR e p結合部位を含む、請求項1～12のいずれか一項に記載のc e D N Aベクター。

40

【請求項14】

前記隣接するI T Rが、対称または非対称である；

前記隣接するI T Rの一方または両方が、パルボウイルス、ディペンドウイルス、およびアデノ随伴ウイルス(A A V)から選択されるウイルスに由来する；

前記隣接するI T Rの一方または両方が、野生型である；

前記隣接するI T Rが、表6に示されるウイルス血清型の対に由来する；

前記隣接するI T Rの一方または両方が、合成のものである；

前記隣接するI T Rの一方または両方が、野生型I T Rではない；ならびに/あるいは

前記隣接するI T Rの一方または両方が、A A V血清型A A V 2に由来する、請求項1

50

～ 13 のいずれか一項に記載の c e D N A ベクター。

【請求項 15】

前記 I T R の一方または両方が、A、A'、B、B'、C、C'、D、および D' から選択される前記 I T R 領域のうち少なくとも 1 つにおける欠失、挿入、および / または置換によって修飾されている、請求項 1 ～ 14 のいずれか一項に記載の c e D N A ベクター。

【請求項 16】

少なくとも 1 つの異種ヌクレオチド配列が、少なくとも 1 つの調節スイッチの制御下にある、請求項 1 ～ 15 のいずれか一項に記載の c e D N A ベクター。

【請求項 17】

細胞を請求項 1 ～ 16 のいずれか一項に記載の c e D N A ベクターと接触させることを含む、インビトロの細胞内で抗体または融合タンパク質を発現させる方法。 10

【請求項 18】

治療用抗体または治療用融合タンパク質で対象を治療することにおける使用のための薬学的組成物であって、前記薬学的組成物が、請求項 1 ～ 16 のいずれか一項に記載の c e D N A ベクターを含み、前記少なくとも 1 つの異種ヌクレオチド配列が、前記治療用抗体または治療用融合タンパク質をコードする、薬学的組成物。

【請求項 19】

対象における鎌状赤血球症を治療することにおける使用のための薬学的組成物であって、前記薬学的組成物が、請求項 1 ～ 16 のいずれか一項に記載の c e D N A ベクターを含み、前記少なくとも 1 つの異種ヌクレオチド配列が、抗 P セレクチン抗体をコードする、薬学的組成物。 20

【請求項 20】

前記抗 P セレクチン抗体が、クリザンリズマブまたはインクラマブである、請求項 19 に記載の薬学的組成物。

【請求項 21】

請求項 1 ～ 16 のいずれか一項に記載の c e D N A ベクターを含む、薬学的組成物。

【請求項 22】

請求項 1 ～ 16 のいずれかに記載の c e D N A ベクターを含む、細胞。

【請求項 23】

請求項 1 ～ 16 のいずれかに記載の c e D N A ベクターおよび脂質を含む、組成物。 30

【請求項 24】

前記脂質が、脂質ナノ粒子 (L N P) である、請求項 23 に記載の組成物。

【請求項 25】

請求項 1 ～ 16 のいずれか一項に記載の c e D N A ベクター、または請求項 23 もしくは 24 に記載の組成物、または請求項 22 に記載の細胞を含む、キット。

【請求項 26】

抗体または融合タンパク質を産生する方法であって、請求項 22 に記載の細胞を、前記抗体または融合タンパク質を産生するのに適した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 40

【補正対象項目名】0026

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0026】

本発明のこれらおよび他の態様は、下記でさらに詳述される。

特定の実施形態では、例えば、以下が提供される：

(項目 1)

カプシド不含閉端 DNA (c e D N A) ベクターであって、

隣接する逆位末端反復 (I T R) 間に少なくとも 1 つの異種ヌクレオチド配列を含み、少なくとも 1 つの異種ヌクレオチド配列が、少なくとも 1 つの抗体および / または融合タ 50

ンパク質をコードする、c e D N A ベクター。

(項目 2)

少なくとも 1 つの異種ヌクレオチド配列が、抗体をコードする、項目 1 に記載の c e D N A ベクター。

(項目 3)

前記抗体が、全長抗体、F a b、F a b'、単ドメイン抗体、または単鎖抗体 (s c F v) である、項目 2 に記載の c e D N A ベクター。

(項目 4)

少なくとも 1 つの異種ヌクレオチド配列が、単ドメイン抗体または単鎖抗体をコードする、項目 3 に記載の c e D N A ベクター。

(項目 5)

前記少なくとも 1 つの異種ヌクレオチド配列が、前記単ドメイン抗体または単鎖抗体の上流の分泌リーダー配列をさらにコードする、項目 4 に記載の c e D N A ベクター。

(項目 6)

第 1 の異種ヌクレオチド配列が、重鎖可変領域をコードし、第 2 の異種ヌクレオチド配列が、軽鎖可変領域をコードする、項目 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の c e D N A ベクター。

(項目 7)

前記第 1 の異種ヌクレオチド配列が、重鎖可変領域および重鎖定常領域またはその一部をコードし、前記第 2 の異種ヌクレオチド配列が、軽鎖可変領域および軽鎖定常領域またはその一部をコードする、項目 4 に記載の c D N A ベクター。

(項目 8)

前記第 1 の異種ヌクレオチド配列および / または前記第 2 の異種ヌクレオチド配列が、前記重鎖可変領域および / または軽鎖可変領域の上流の分泌リーダー配列をさらにコードする、項目 6 または項目 7 に記載の c e D N A ベクター。

(項目 9)

前記抗体が、ヒトまたはヒト化抗体である、項目 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の c e D N A ベクター。

(項目 10)

前記抗体が、I g G、I g A、I g D、I g M、または I g E 抗体である、項目 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の c e D N A ベクター。

(項目 11)

前記抗体が、I g G 抗体である、項目 10 に記載の c e D N A ベクター。

(項目 12)

前記 I g G 抗体が、I g G 1、I g G 2、I g G 3、または I g G 4 抗体である、項目 11 に記載の c e D N A ベクター。

(項目 13)

前記抗体が、表 2、3 A、3 B、4、および 5 に列挙されている標的から選択される少なくとも 1 つの標的に結合する、項目 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の c e D N A ベクター。

(項目 14)

少なくとも 1 つの異種ヌクレオチド配列が、融合タンパク質をコードする、項目 1 に記載の c e D N A ベクター。

(項目 15)

前記少なくとも 1 つの異種ヌクレオチド配列が、前記融合タンパク質の上流の分泌リーダー配列をさらにコードする、項目 14 に記載の c e D N A ベクター。

(項目 16)

前記融合タンパク質が、F c 領域に融合した少なくとも 1 つの受容体細胞外ドメインを含む、項目 14 または項目 15 に記載の c e D N A ベクター。

(項目 17)

10

20

30

40

50

前記受容体細胞外ドメインが、CTLA-4、VEGFR1、VEGFR2、LFA-3、TNFR、IL-1R1、IL-1R1、IL-1RAcP、およびACVR2Aから選択される受容体の細胞外ドメインである、項目16に記載のcDNAベクター。
(項目18)

前記抗体または融合タンパク質が、表1、2、3A、3B、4、または5の抗体および融合タンパク質から選択される、項目1~17のいずれか一項に記載のcDNAベクター。
(項目19)

前記cDNAベクターが、1つ以上のポリA部位を含む、項目1~18のいずれか一項に記載のcDNAベクター。
(項目20)

前記cDNAベクターが、少なくとも1つの異種ヌクレオチド配列に操作可能に連結された少なくとも1つのプロモーターを含む、項目1~19のいずれか一項に記載のcDNAベクター。
(項目21)

少なくとも1つの異種ヌクレオチド配列が、cDNAである、項目1~20のいずれか一項に記載のcDNAベクター。
(項目22)

少なくとも1つのITRが、機能的末端分解部位およびRep結合部位を含む、項目1~21のいずれか一項に記載のcDNAベクター。
(項目23)

前記ITRの一方または両方が、パルボウイルス、ディペンドウイルス、およびアデノ随伴ウイルス(AAV)から選択されるウイルスに由来する、項目1~22のいずれか一項に記載のcDNAベクター。
(項目24)

前記隣接するITRが、対称または非対称である、項目1~23のいずれか一項に記載のcDNAベクター。
(項目25)

前記隣接するITRが、対称または実質的に対称である、項目24に記載のcDNAベクター。
(項目26)

前記隣接するITRが、非対称である、項目24に記載のcDNAベクター。
(項目27)

前記ITRの一方または両方が野生型であるか、または前記ITRの両方が野生型である、項目1~26のいずれか一項に記載のcDNAベクター。
(項目28)

前記隣接するITRが、異なるウイルス血清型に由来する、項目1~27のいずれか一項に記載のcDNAベクター。
(項目29)

前記隣接するITRが、表6に示されるウイルス血清型の対に由来する、項目1~28のいずれか一項に記載のcDNAベクター。
(項目30)

前記ITRの一方または両方が、表7の配列から選択される配列を含む、項目1~29のいずれか一項に記載のcDNAベクター。
(項目31)

前記ITRの少なくとも一方が、野生型AAV ITR配列から、前記ITRの全体的な3次元コンフォメーションに影響を与える欠失、付加、または置換によって変更されている、項目1~30のいずれか一項に記載のcDNAベクター。
(項目32)

前記ITRの一方または両方が、AAV1、AAV2、AAV3、AAV4、AAV5

10

20

30

40

50

AAV 6、AAV 7、AAV 8、AAV 9、AAV 10、AAV 11、および AAV 12 から選択される AAV 血清型に由来する、項目 1 ~ 31 のいずれか一項に記載の c e D N A ベクター。

(項目 33)

前記 I T R の一方または両方が、合成のものである、項目 1 ~ 32 のいずれか一項に記載の c e D N A ベクター。

(項目 34)

前記 I T R の一方もしくは両方が野生型でないか、または前記 I T R の両方が野生型でない、項目 1 ~ 33 のいずれか一項に記載の c e D N A ベクター。

(項目 35)

前記 I T R の一方または両方が、A、A'、B、B'、C、C'、D、および D' から選択される前記 I T R 領域のうち少なくとも1つにおける欠失、挿入、および/または置換によって修飾されている、項目 1 ~ 34 のいずれか一項に記載の c e D N A ベクター。

(項目 36)

前記欠失、挿入、および/または置換が、通常は前記 A、A'、B、B'、C、または C' 領域によって形成されるステムループ構造の全部または一部の欠失をもたらす、項目 35 に記載の c e D N A ベクター。

(項目 37)

前記 I T R の一方または両方が、通常は前記 B および B' 領域によって形成されるステムループ構造の全部または一部の欠失をもたらす、欠失、挿入、および/または置換によって修飾されている、項目 1 ~ 36 のいずれか一項に記載の c e D N A ベクター。

(項目 38)

前記 I T R の一方または両方が、通常は前記 C および C' 領域によって形成されるステムループ構造の全部または一部の欠失をもたらす、欠失、挿入、および/または置換によって修飾されている、項目 1 ~ 37 のいずれか一項に記載の c e D N A ベクター。

(項目 39)

前記 I T R の一方または両方が、通常は前記 B および B' 領域によって形成されるステムループ構造の一部、ならびに/または通常は前記 C および C' 領域によって形成されるステムループ構造の一部の欠失をもたらす、欠失、挿入、および/または置換によって修飾されている、項目 1 ~ 38 のいずれか一項に記載の c e D N A ベクター。

(項目 40)

前記 I T R の一方または両方が、通常は前記 B および B' 領域によって形成される第1のステムループ構造と、前記 C および C' 領域によって形成される第2のステムループ構造とを含む領域に、単一のステムループ構造を含む、項目 1 ~ 39 のいずれか一項に記載の c e D N A ベクター。

(項目 41)

前記 I T R の一方または両方が、通常は前記 B および B' 領域によって形成される第1のステムループ構造と、前記 C および C' 領域によって形成される第2のステムループ構造とを含む領域に、単一のステムおよび2つのループを含む、項目 1 ~ 40 のいずれか一項に記載の c e D N A ベクター。

(項目 42)

前記 I T R の一方または両方が、通常は前記 B および B' 領域によって形成される第1のステムループ構造と、前記 C および C' 領域によって形成される第2のステムループ構造とを含む領域に、単一のステムおよび単一のループを含む、項目 1 ~ 41 のいずれか一項に記載の c e D N A ベクター。

(項目 43)

両方の I T R が、前記 I T R が互いに対して反転されたときに全体的な3次元対称性をもたらすような様式で変更されている、項目 1 ~ 42 のいずれか一項に記載の c e D N A ベクター。

(項目 44)

10

20

30

40

50

前記 I T R の一方または両方が、表 7、9 A、9 B、および 10 の配列から選択される配列を含む、項目 1 ~ 43 のいずれか一項に記載の c e D N A ベクター。

(項目 45)

少なくとも 1 つの異種ヌクレオチド配列が、少なくとも 1 つの調節スイッチの制御下にある、項目 1 ~ 44 のいずれか一項に記載の c e D N A ベクター。

(項目 46)

少なくとも 1 つの調節スイッチが、バイナリ調節スイッチ、小分子調節スイッチ、パスコード調節スイッチ、核酸ベース調節スイッチ、転写後調節スイッチ、放射線制御または超音波制御の調節スイッチ、低酸素媒介調節スイッチ、炎症反応調節スイッチ、剪断活性化調節スイッチ、およびキルスイッチから選択される、項目 45 に記載の c e D N A ベクター。

(項目 47)

細胞を項目 1 ~ 46 のいずれか一項に記載の c e D N A ベクターと接触させることを含む、細胞内で抗体または融合タンパク質を発現させる方法。

(項目 48)

接触される前記細胞が、真核細胞である、項目 47 に記載の方法。

(項目 49)

前記細胞が、インビトロまたはインビボである、項目 47 または項目 48 に記載の方法。

(項目 50)

少なくとも 1 つの異種ヌクレオチド配列が、前記真核細胞での発現のためにコドン最適化される、項目 47 ~ 49 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 51)

前記抗体または融合タンパク質が、前記細胞から分泌される、項目 47 ~ 50 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 52)

前記抗体または融合タンパク質が、前記細胞に保持される、項目 47 ~ 50 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 53)

治療用抗体または治療用融合タンパク質で対象を治療する方法であって、前記方法が、項目 1 ~ 46 のいずれか一項に記載の c e D N A ベクターを前記対象に投与することを含み、少なくとも 1 つの異種ヌクレオチド配列が、前記治療用抗体または治療用融合タンパク質をコードする、方法。

(項目 54)

前記対象が、癌、自己免疫疾患、神経変性障害、高コレステロール血症、急性臓器拒絶、多発性硬化症、閉経後骨粗しょう症、皮膚状態、喘息、または血友病から選択される疾患または障害を有する、項目 53 に記載の方法。

(項目 55)

前記癌が、固形腫瘍、軟部組織肉腫、リンパ腫、および白血病から選択される、項目 53 に記載の方法。

(項目 56)

前記自己免疫疾患が、関節リウマチおよびクローン病から選択される、項目 53 に記載の方法。

(項目 57)

前記皮膚状態が、乾癬およびアトピー性皮膚炎から選択される、項目 53 に記載の方法。

(項目 58)

前記神経変性障害が、アルツハイマー病である、項目 53 に記載の方法。

(項目 59)

項目 1 ~ 46 のいずれか一項に記載の c e D N A ベクターを含む、薬学的組成物。

(項目 60)

項目 1 ~ 46 のいずれかに記載の c e D N A ベクターを含む、細胞。

10

20

30

40

50

(項目 6 1)項目 1 ~ 4 6 のいずれかに記載の c e D N A ベクターおよび脂質を含む、組成物。(項目 6 2)前記脂質が、脂質ナノ粒子 (L N P) である、項目 6 1 に記載の組成物。(項目 6 3)項目 1 ~ 4 6 のいずれか一項に記載の c e D N A ベクター、または項目 6 1 もしくは 6 2 に記載の組成物、または項目 6 0 に記載の細胞を含む、キット。(項目 6 4)抗体または融合タンパク質を産生する方法であって、項目 6 0 に記載の細胞を、前記抗体または融合タンパク質を産生するのに適した条件下で培養することを含む、方法。(項目 6 5)前記抗体または融合タンパク質を単離することをさらに含む、項目 6 4 に記載の方法。

10

20

30

40

50