【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10月16日(2024.10.16)

【国際公開番号】WO2022/076848
【公表番号】特表2023-548758(P2023-548758A)
【公表日】令和5年11月21日(2023.11.21)
【年通号数】公開公報(特許)2023-219
【出願番号】特願2023-521661(P2023-521661)
【国際特許分類】
Ｃ１２Ｎ 15/55(2006.01)
Ｃ１２Ｎ 15/864(2006.01)
Ｃ１２Ｎ 15/62(2006.01)
Ｃ１２Ｎ 15/13(2006.01)
Ｃ１２Ｎ 5/10(2006.01)
Ａ６１Ｋ 35/76(2015.01)
Ａ６１Ｋ 48/00(2006.01)
Ａ６１Ｐ 3/00(2006.01)
Ａ６１Ｐ 13/12(2006.01)
Ａ６１Ｐ 19/08(2006.01)
Ａ６１Ｐ 9/00(2006.01)
Ａ６１Ｐ 43/00(2006.01)
Ａ６１Ｐ 21/00(2006.01)
Ｇ０１Ｎ 33/68(2006.01)
Ｃ１２Ｑ 1/68(2018.01)
Ｃ１２Ｑ 1/42(2006.01)
Ｃ１２Ｎ 15/88(2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ１２Ｎ 15/55 ＺＮＡ
Ｃ１２Ｎ 15/864１００Ｚ
Ｃ１２Ｎ 15/62 Ｚ
Ｃ１２Ｎ 15/13
Ｃ１２Ｎ 5/10
Ａ６１Ｋ 35/76
Ａ６１Ｋ 48/00
Ａ６１Ｐ 3/00
Ａ６１Ｐ 13/12
Ａ６１Ｐ 19/08
Ａ６１Ｐ 9/00
Ａ６１Ｐ 43/00 １０５
Ａ６１Ｐ 43/00 １１１
Ａ６１Ｐ 21/00
Ｇ０１Ｎ 33/68
Ｃ１２Ｑ 1/68
Ｃ１２Ｑ 1/42
Ｃ１２Ｎ 15/88 Ｚ

【手続補正書】
【提出日】令和6年10月7日(2024.10.7)
【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】
（ａ）肝臓特異的プロモーターと、（ｂ）エクトヌクレオチドピロホスファターゼ／ホスホジエステラーゼ－１（ＥＮＰＰ１）ポリペプチドの触媒ドメインまたはエクトヌクレオチドピロホスファターゼ／ホスホジエステラーゼ－３（ＥＮＰＰ３）ポリペプチドの触媒ドメインをコードするヌクレオチド配列とを含む組み換え核酸であって、任意に、
Ａ）前記ＥＮＰＰ１ポリペプチドまたは前記ＥＮＰＰ３ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列が、可溶性ＥＮＰＰ１ポリペプチドまたは可溶性ＥＮＰＰ３ポリペプチドをコードするか；
Ｂ）前記組み換え核酸が、コードされた前記ＥＮＰＰ１ポリペプチドまたは前記ＥＮＰＰ３ポリペプチドを発現することができるベクターまたはプラスミドを含み、好ましくは、前記組み換え核酸がウイルスベクターによって送達されているか；
Ｃ）前記組み換え核酸は、アズロシジンシグナルペプチドをコードし、かつ、前記シグナルペプチドは、前記ＥＮＰＰ１ポリペプチドまたは前記ＥＮＰＰ３ポリペプチドと動作可能に関連付けられているか；
Ｄ）前記ＥＮＰＰ１ポリペプチドまたは前記ＥＮＰＰ３ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列が、前記ＥＮＰＰ１ポリペプチドまたは前記ＥＮＰＰ３ポリペプチドと異種タンパク質と、を含むＥＮＰＰ１またはＥＮＰＰ３融合タンパク質をコードするか；
Ｅ）前記ＥＮＰＰ１ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列が、配列番号１のアミノ酸９９～９２５をコードするか；
Ｆ）前記ＥＮＰＰ１ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列が、バリアントＥＮＰＰ１をコードし、好ましくは；
１）コードされた前記バリアントＥＮＰＰ１ポリペプチドが、配列番号１に対して３３２位のアミノ酸置換をコードする配列を含み、より好ましくは、前記置換はＩ３３２Ｔを含むか、および／または
２）前記ＥＮＰＰ１ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列が、配列番号９５のアミノ酸２１～８４７または２０～８４７をコードする配列を含むか、および／または
Ｇ）前記肝臓特異的プロモーターが、肝臓プロモーター１（ＬＰ１）およびハイブリッド肝臓プロモーター（ＨＬＰ）からなる群から選択される、前記組み換え核酸。
【請求項２】
請求項１に記載の組み換え核酸であって、
Ａ）前記ヌクレオチド配列によってコードされた前記ＥＮＰＰ１融合タンパク質またはＥＮＰＰ３融合タンパク質が、哺乳動物において増加した循環半減期を、前記異種タンパク質を含まないＥＮＰＰ１ポリペプチドの前記循環半減期と比較して有するか；
Ｂ）前記ＥＮＰＰ１融合タンパク質または前記ＥＮＰＰ３融合タンパク質をコードする前記ヌクレオチド配列によってコードされた前記異種タンパク質が、イムノグロブリン結晶化可能断片（Ｆｃ）ポリペプチドまたはアルブミンポリペプチドであり、任意に、
１）前記ヌクレオチド配列によりコードされる前記ＥＮＰＰ１融合タンパク質または前記ＥＮＰＰ３融合タンパク質が、前記融合タンパク質のアミノ末端からカルボキシ末端の順序で、前記ＥＮＰＰ１ポリペプチドまたは前記ＥＮＰＰ３ポリペプチドおよび前記Ｆｃポリペプチドまたは前記アルブミンポリペプチドを含むか、
２）前記ＥＮＰＰ１融合タンパク質またはＥＮＰＰ３融合タンパク質をコードする前記ヌクレオチド配列によってコードされる前記Ｆｃポリペプチドが、ＩｇＧ１　Ｆｃポリペプチドであり、好ましくは前記コードされたＩｇＧ１　Ｆｃポリペプチドが、配列番号３４のアミノ酸配列を含むか；および／または、
３）前記コードされたＩｇＧ１　Ｆｃポリペプチドが、バリアントＩｇＧ　Ｆｃであり、

好ましくは前記コードされたバリアントＦｃポリペプチドが、ＥＵ番号によるＭ２５２Ｙ／Ｓ２５４Ｔ／Ｔ２５６Ｅのアミノ酸置換を含むか、および／または、前記コードされたバリアントＦｃポリペプチドが、配列番号９５のアミノ酸８５３～１０７９を含み、
Ｃ）前記コードされたＥＮＰＰ１融合タンパク質が、前記コードされたＥＮＰＰ１ポリペプチドと前記コードされた異種ポリペプチドとを連結するタンパク質リンカーをコードする配列を含み、好ましくは前記コードされたタンパク質リンカーが、配列番号９４（ＧＧＧＧＳ）の前記アミノ酸配列を含むか；および／または
Ｄ）前記ＥＮＰＰ１融合タンパク質をコードする前記ヌクレオチド配列が、配列番号９５のアミノ酸２１～１０７９またはアミノ酸２０～１０７９を含む、前記組み換え核酸。
【請求項３】
請求項１または２に記載の核酸を含むウイルスベクターであって、任意に、
Ａ）前記ウイルスベクターが、ポリアデニル化信号をコードする配列を含むか、
Ｂ）前記ウイルスベクターが、アズロシジンシグナルペプチドであるシグナルペプチドをコードするか、および／または
Ｃ）前記ウイルスベクターが、アデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）ベクターであり、好ましくは、前記ＡＡＶベクターが、ＡＡＶ１、ＡＡＶ２、ＡＡＶ３、ＡＡＶ４、ＡＡＶ５、ＡＡＶ６、ＡＡＶ７、ＡＡＶ８、ＡＡＶ９、およびＡＡＶ－ｒｈ７４からなる群から選択される血清型を有する、前記ウイルスベクター。
【請求項４】
前記エクトヌクレオチドピロホスファターゼ／ホスホジエステラーゼ－１（ＥＮＰＰ１）ポリペプチドの触媒ドメインまたは前記エクトヌクレオチドピロホスファターゼ／ホスホジエステラーゼ－３（ＥＮＰＰ３）ポリペプチドの触媒ドメインをコードする核酸を含む、非ウイルスベクターであって、任意に、
Ａ）前記核酸が肝臓特異的プロモーターをさらに含み、好ましくは、前記肝臓プロモーターが、肝臓プロモーター１（ＬＰ１）およびハイブリッド肝臓プロモーター（ＨＬＰ）からなる群から選択されるか；
Ｂ）前記核酸が、アズロシジンシグナルペプチドであるシグナルペプチドをさらにコードするか；および／または
Ｃ）前記非ウイルスベクターが、ＤＮＡ／カチオン性脂質（リポプレックス）、ＤＮＡ／カチオン性ポリマー（ポリプレックス）、ＤＮＡ／カチオン性ポリマー／カチオン性脂質（リポポリプレックス）、脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）、イオン化可能な脂質、リピドイド、ペプチド系ベクターおよびポリマー系ベクターからなる群から選択される、前記非ウイルスベクター。
【請求項５】
請求項４に記載の非ウイルスベクターであって、前記非ウイルスベクターが、
Ａ）脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）であり、好ましくは、
１）前記ＬＮＰが前記組み換え核酸の送達のために使用され、ＬＮＰ安定性強化部分で被覆および／またはコンジュゲートされており、より好ましくは、ＬＮＰ安定性強化部分がポリエチレングリコール（ＰＥＧ）であるか；
２）前記ＬＮＰが前記組み換え核酸の送達のために使用され、標的部分で被覆および／またはコンジュゲートされており、より好ましくは、標的部分が鉄飽和トランスフェリン（Ｔｆ）、葉酸、アルギニルグリシルアスパラギン酸（ＲＧＤ）およびアニサミドからなる群から選択されているか；
３）前記ＬＮＰが前記組み換え核酸の送達のために使用され、ｐＨ感受性リンカーとコンジュゲートされており、より好ましくは、前記ｐＨ感受性リンカーがジオルトエステル、オルトエステル、ビニルエーテル、ホスホルアミデート、ヒドラジン、およびベータチオプロピオネートからなる群から選択されているか；
４）前記ＬＮＰが前記組み換え核酸の送達のために使用され、前記組み換え核酸を前記肝臓に送達するために標的部分で修飾されており、より好ましくは、前記組み換え核酸の送達のために使用されるＬＮＰは、ビタミンＡ結合リポソームであるか；または

５）前記ＬＮＰが前記組み換え核酸の送達のために使用され、特異的受容体を標的とするリガンドとコンジュゲートされており、より好ましくは、前記特異的受容体が、コラーゲン型ＶＩ受容体、マンノース－６－ホスフェート受容体およびガラクトース受容体からなる群から選択されているか；
Ｂ）ペプチド系ベクターであるか、あるいは
Ｃ）ポリマー系ベクターである、前記非ウイルスベクター。
【請求項６】
請求項１または２に記載の核酸を含む細胞。
【請求項７】
請求項３に記載のウイルスベクターを取得する方法であって、
Ａ）請求項６の細胞を提供するステップと、
Ｂ）前記ウイルスの組立に適切な条件下に細胞を維持するステップと、
Ｃ）前記細胞によって産生されたウイルスベクターを精製するステップと、
を含む、前記方法。
【請求項８】
請求項３に記載のウイルスベクター、または請求項４または５に記載の非ウイルスベクターと、生理学的に適合する担体と、を含む医薬組成物。
【請求項９】
疾患の予防または進行の低減を必要とする対象において、疾患の予防または進行の低減をするための方法において用いられる、請求項８に記載の医薬組成物であって、前記方法は、対象に治療有効量の前記医薬組成物を投与することを含み、前記疾患が、Ｘ連鎖性低リン血症（ＸＬＨ）、慢性腎臓疾患（ＣＫＤ）、ミネラル骨障害（ＭＢＤ）、血管石灰化、軟部組織の病理学的石灰化、軟部組織の病理学的骨化、乳児の全身性動脈石灰化（ＧＡＣＩ）、および後縦靱帯の骨化（ＯＰＬＬ）からなる群から選択され、前記対象における前記疾患が予防されるまたはその進行が低減される、前記医薬組成物。
【請求項１０】
前記ＥＮＰＰ１融合タンパク質またはＥＮＰＰ３融合タンパク質を対象に提供する方法において用いられる、請求項３に記載のウイルスベクター、請求項７に記載の方法によって製造されるウイルスベクター、または請求項４または５に記載の非ウイルスベクター。
【請求項１１】
病理学的石灰化または病理学的骨化の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、病理学的石灰化または病理学的骨化の疾患または障害の治療または予防をする方法において用いられる、請求項３に記載のウイルスベクター、請求項７に記載の方法によって製造されるウイルスベクター、請求項４または５に記載の非ウイルスベクターまたは請求項８に記載の医薬組成物。
【請求項１２】
ＥＮＰＰ１タンパク質欠損を有する対象を治療する方法において用いられる、請求項３に記載のウイルスベクター、請求項７に記載の方法によって製造されるウイルスベクター、請求項４または５に記載の非ウイルスベクターまたは請求項８に記載の医薬組成物。
【請求項１３】
請求項１１または１２に記載の方法において用いられる、請求項３に記載のウイルスベクター、請求項７に記載の方法によって製造されるウイルスベクター、請求項４または５に記載の非ウイルスベクター、または請求項８に記載の医薬組成物であって、
Ａ）疾患または障害またはＥＮＰＰ１タンパク質欠損が、前記対象におけるＮＰＰ１遺伝子の機能喪失変異、またはＡＢＣＣ６遺伝子の機能喪失変異と関連するか；
Ｂ）前記ウイルスベクター、前記非ウイルスベクターが、組み換えＥＮＰＰ１ポリペプチドまたは組み換えＥＮＰＰ３ポリペプチドをコードするか、
Ｃ）前記ウイルスベクター、前記非ウイルスベクターまたは前記医薬組成物が、前記対象の1×10^{12}～1×10^{15}ｖｇ／ｋｇ、1×10^{13}～1×10^{14}ｖｇ／ｋｇまたは5×10^{11}～5×10^{15}ｖｇ／ｋｇの用量で投与されるか；

Ｄ）前記ウイルスベクター、前記非ウイルスベクターまたは前記医薬組成物の前記対象への投与が、前記対象において、血漿ピロホスフェート（ＰＰｉ）および／または血漿ＥＮＰＰ１またはＥＮＰＰ３濃度を増加させるか、および／または
Ｅ）前記対象から得られた生物学的試料において、以下（ｉ）前記ピロホスフェートの濃度、（ｉｉ）前記ＥＮＰＰ１またはＥＮＰＰ３の発現レベル、および（ｉｉｉ）前記ＥＮＰＰ１またはＥＮＰＰ３の酵素活性の一つ以上のパラメータを検出または測定することをさらに含み、好ましくは、前記検出または測定が、前記ウイルスベクター、非ウイルスベクターまたは医薬組成物を投与する前に実施される、請求項３に記載のウイルスベクター、請求項７に記載の方法によって製造されるウイルスベクター、請求項４または５に記載の非ウイルスベクター、または請求項８に記載の医薬組成物。

【請求項１４】
Ｅｎｐｐ１欠損対象における骨欠損を補正する方法、成長板構造を修復する方法、異常な骨芽細胞機能の発達を阻害する方法、骨形成速度を増加させる方法、または骨芽細胞面を増加させる方法において用いるための、請求項３に記載のウイルスベクター、請求項７に記載の方法によって製造されるウイルスベクターまたは請求項４または５に記載の非ウイルスベクター。

【請求項１５】
請求項１４に記載の方法において用いるための、請求項３に記載のウイルスベクター、請求項７に記載の方法によって製造されるウイルスベクターまたは請求項４または５に記載の非ウイルスベクターであって、
Ａ）前記ウイルスベクターが単回投与で、または二回以上の用量で投与されるか、
Ｂ）補正、修復、阻害、および減少が、骨長、イントラベキュラー（ｉｎｔｒａｂｅｃｕｌａｒ）数、皮質厚、骨梁厚、骨梁骨体積、骨形成速度、および骨芽細胞面からなる群の一つ以上の増加として、対象において表されるか；および／または
Ｃ）補正、修復、阻害、および減少が、非侵襲的撮像を介して検出され、任意に、
前記非侵襲的撮像が、動的組織形態計測分析を含むか、あるいは前記検出が、前記対象への前記投与前の検出に関する、請求項３に記載のウイルスベクター、請求項７に記載の方法によって製造されるウイルスベクターまたは請求項４または５に記載の非ウイルスベクター。