

【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 3 部門第 2 区分

【発行日】令和 2 年 7 月 2 日 (2020.7.2)

【公表番号】特表 2019-521990 (P2019-521990A)

【公表日】令和 1 年 8 月 8 日 (2019.8.8)

【年通号数】公開・登録公報 2019-032

【出願番号】特願 2018-565845 (P2018-565845)

【国際特許分類】

A 6 1 K 38/16 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 K 35/76 (2015.01)

A 6 1 K 31/7088 (2006.01)

A 6 1 K 9/10 (2006.01)

A 6 1 K 47/10 (2006.01)

A 6 1 K 47/26 (2006.01)

A 6 1 K 47/20 (2006.01)

A 6 1 K 47/18 (2006.01)

A 6 1 K 47/02 (2006.01)

A 6 1 K 47/44 (2017.01)

C 1 2 N 15/12 (2006.01)

C 1 2 N 15/63 (2006.01)

C 0 7 K 19/00 (2006.01)

C 0 7 K 7/06 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 38/16 Z N A

A 6 1 P 27/02

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 35/76

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 K 9/10

A 6 1 K 47/10

A 6 1 K 47/26

A 6 1 K 47/20

A 6 1 K 47/18

A 6 1 K 47/02

A 6 1 K 47/44

C 1 2 N 15/12

C 1 2 N 15/63 Z

C 0 7 K 19/00

C 0 7 K 7/06

【手続補正書】

【提出日】令和 2 年 5 月 18 日 (2020.5.18)

【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) カブシドタンパク質 V P 1 の 5 8 7 位および 5 8 8 位の間に挿入されるアミノ酸配列 L G E T T R P、およびアフリベルセプトと少なくとも 9 5 % の同一性を有するポリペプチドをコードする核酸配列を含む r A A V 2 バリエーション、ならびに

(b) 薬学的に許容される賦形剤

を含む、眼の状態または疾患を処置する方法において使用するための薬学的組成物であって、前記方法は、眼の状態または疾患の処置を必要とする霊長類被験体の眼に硝子体内注射によって、単位用量の前記薬学的組成物を投与するステップを含む、薬学的組成物。

【請求項 2】

前記眼の状態または疾患が、新生血管（滲出型）加齢性黄斑変性（A M D）、網膜静脈閉塞後の黄斑浮腫、糖尿病性黄斑浮腫（D M E）または D M E に伴う糖尿病性網膜症である、請求項 1 に記載の使用のための組成物。

【請求項 3】

前記眼の状態または疾患が、脈絡膜新血管形成または滲出型 A M D である、請求項 1 に記載の使用のための組成物。

【請求項 4】

前記核酸にコードされる前記ポリペプチドが、アフリベルセプトと 1 0 0 % の同一性を有する配列を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

【請求項 5】

前記単位用量が、(a) 1 E 1 2 ~ 1 E 1 3 の間のベクターゲノム；(b) 2 E 1 2 ~ 6 E 1 2 の間のベクターゲノム；(c) 1 E 9 ~ 3 E 1 3 の間のベクターゲノム；(d) 1 E 1 0 ~ 3 E 1 2 の間のベクターゲノムまたは (e) 1 E 8 ~ 3 E 1 4 の間のベクターゲノムを含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

【請求項 6】

前記単位用量が、(a) 1 0 0 μ L 以下の容量；または (b) 5 0 μ L 以下の容量である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

【請求項 7】

前記被験体が、ヒトである、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

【請求項 8】

前記被験体が、アフリベルセプトに応答性である、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

【請求項 9】

前記被験体が、アフリベルセプトで前処置されている、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

【請求項 10】

硝子体内注射による前記投与が、少なくとも 2 年間で 1 回以下行われる、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

【請求項 11】

硝子体内注射による前記投与が、少なくとも 5 年間で 1 回以下行われる、請求項 1 ~ 10 に記載の使用のための組成物。

【請求項 12】

硝子体内注射による前記投与が、1 度限りの投与である、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

【請求項 13】

前記薬学的組成物が、懸濁物である、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

【請求項 14】

前記投与するステップに先立ち、前記懸濁物を攪拌して、前記懸濁物の均一な分布を確

実にするステップをさらに含む、請求項 1 3 に記載の使用のための組成物。

【請求項 1 5】

前記投与するステップに先立ち、前記薬学的組成物を室温に温めるステップをさらに含む、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 0 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 0 7】

他の態様では、眼の状態または疾患を処置する方法は、冷蔵された懸濁物を撹拌するステップであって、懸濁物が、カプシドタンパク質 V P 1 の 5 8 7 位および 5 8 8 位の間に挿入されるアミノ酸配列 L G E T T R P、およびアフリベルセプトと少なくとも 8 0 % の相同性を有するポリペプチド、その機能的断片またはバリエーションをコードする核酸配列を含む r A A V 2 バリエーションを含む、ステップと；硝子体内注射を通してヒト被験体の眼に冷蔵された懸濁物の容量を投与するステップとを含む。一部の場合には、被験体は、アフリベルセプトで前処置されていることによって特徴付けられる。一部の場合には、被験体は、アフリベルセプトに応答性である。一部の場合には、冷蔵された懸濁物は、1 m L 以下の溶液を含む。一部の場合には、冷蔵された懸濁物は、0 . 5 m L 以下を含む。一部の場合には、被験体に投与される容量は、5 0 μ L 以下である。一部の場合には、被験体に投与される容量は、1 0 0 μ L 以下である。一部の場合には、容量は、1 E 1 2 ~ 1 E 1 3 の間のベクターゲノムの単位用量を含む。一部の場合には、容量は、2 E 1 2 ~ 6 E 1 2 の間のベクターゲノムの単位用量を含む。一部の場合には、投与するステップは、少なくとも 2 年間で 1 回以下行われる。一部の場合には、投与するステップは、1 度限りの注射である。一部の場合には、方法は、組成物を投与する前にアフリベルセプトに対する応答性について被験体をアッセイするステップをさらに含む。一部の場合には、懸濁物は、薬学的に許容される賦形剤を含む。一部の場合には、賦形剤は、界面活性物質または安定剤を含む。一部の場合には、界面活性物質は、ポリソルベート、ドデシル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルジメチルアミンオキシド、ポリエトキシ化アルコール、ポリオキシエチレンソルビタン、オクトキシノール、B r i j、ブルロニックおよびポリオキシヒマシ油から選択される。一部の場合には、薬学的に許容される賦形剤は、フェノール、マンニトール、ソルビトールまたは塩化ナトリウムを含む。一部の場合には、眼の状態または疾患は、新生血管（滲出型）加齢性黄斑変性（A M D）、網膜静脈閉塞後の黄斑浮腫、糖尿病性黄斑浮腫（D M E）または D M E に伴う糖尿病性網膜症である。一部の場合には、眼の状態または疾患は、脈絡膜新血管形成または滲出型 A M D である。一部の場合には、方法は、投与の前に懸濁物を室温に温めるステップをさらに含む。

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）

眼の状態または疾患を処置する方法であって、それを必要とする霊長類被験体の眼に硝子体内注射によって、単位用量の薬学的組成物を投与するステップを含み、前記薬学的組成物は：

（a）カプシドタンパク質 V P 1 の 5 8 7 位および 5 8 8 位の間に挿入されるアミノ酸配列 L G E T T R P、およびアフリベルセプトと少なくとも 8 0 % の相同性を有するポリペプチド、その機能的断片またはバリエーションをコードする核酸配列を含む r A A V 2 バリエーション、ならびに

（b）薬学的に許容される賦形剤を含む、方法。

（項目 2）

前記眼の状態または疾患が、新生血管（滲出型）加齢性黄斑変性（A M D）、網膜静脈

閉塞後の黄斑浮腫、糖尿病性黄斑浮腫（DME）またはDMEに伴う糖尿病性網膜症である、項目1に記載の方法。

（項目3）

前記眼の状態または疾患が、脈絡膜新血管形成または滲出型AMDである、項目1に記載の方法。

（項目4）

前記単位用量が、1E12～1E13の間のベクターゲノムを含む、項目1～3のいずれかに記載の方法。

（項目5）

前記単位用量が、2E12～6E12の間のベクターゲノムを含む、項目1～3のいずれかに記載の方法。

（項目6）

前記単位用量が、100μL以下の容量を含む、項目1に記載の方法。

（項目7）

前記単位用量が、50μL以下の容量を含む、項目1に記載の方法。

（項目8）

前記被験体が、非ヒト霊長類である、項目1に記載の方法。

（項目9）

前記被験体が、ヒトである、項目1に記載の方法。

（項目10）

前記被験体が、アフリベルセプトに応答性である、項目1に記載の方法。

（項目11）

前記被験体が、アフリベルセプトで前処置されている、項目1に記載の方法。

（項目12）

硝子体内注射による前記投与が、少なくとも2年間で1回以下行われる、項目1に記載の方法。

（項目13）

硝子体内注射による前記投与が、少なくとも5年間で1回以下行われる、項目1に記載の方法。

（項目14）

硝子体内注射による前記投与が、1度限りの投与である、項目1に記載の方法。

（項目15）

前記薬学的組成物が、懸濁物である、項目1に記載の方法。

（項目16）

前記投与するステップに先立ち、前記懸濁物を攪拌して、前記懸濁物の均一な分布を確実にするステップをさらに含む、項目15に記載の方法。

（項目17）

前記投与するステップに先立ち、前記薬学的組成物を室温に温めるステップをさらに含む、項目1に記載の方法。

（項目18）

カプシドタンパク質VP1の587位および588位の間に挿入されるアミノ酸配列LGETTRP、およびアフリベルセプトと少なくとも80%の相同性を有するポリペプチド、その機能的断片またはバリエーションをコードする核酸配列を含むrAAV2バリエーションを含む懸濁物を含む薬学的組成物。

（項目19）

前記核酸配列が、配列番号2の配列を含む、項目18に記載の薬学的組成物。

（項目20）

前記組成物の単位用量が、1E12～1E13の間のベクターゲノムを含む、項目18に記載の薬学的組成物。

（項目21）

前記薬学的組成物の単位用量が、2 E 1 2 ~ 6 E 1 2 のベクターゲノムを含む、項目 1 8 に記載の薬学的組成物。

(項目 2 2)

項目 1 8 に記載の薬学的組成物および前記薬学的組成物を希釈するための溶液を含むキット。

(項目 2 3)

前記薬学的組成物が、1 m L 以下を含む、項目 2 2 に記載のキット。

(項目 2 4)

前記薬学的組成物が、0 . 5 ~ 1 . 0 m L 以下を含む、項目 2 2 に記載のキット。

(項目 2 5)

前記薬学的組成物が、0 . 5 m L 未満またはそれと等量を含む、項目 2 2 に記載のキット。

(項目 2 6)

前記溶液が、緩衝液、塩、アルコール、界面活性物質またはそれらの任意の組み合わせを含む、項目 2 2 に記載のキット。

(項目 2 7)

シリンジをさらに含む、項目 2 2 に記載のキット。

(項目 2 8)

眼の状態または疾患を処置する方法であって、

(a) 冷蔵された懸濁物を攪拌するステップであって、前記懸濁物が、カプシドタンパク質 V P 1 の 5 8 7 位および 5 8 8 位の間に挿入されるアミノ酸配列 L G E T T R P、およびアフリベルセプトと少なくとも 8 0 % の相同性を有するポリペプチド、その機能的断片またはバリエーションをコードする核酸配列を含む r A A V 2 バリエーションを含む、ステップと、

(b) 硝子体内注射を通してヒト被験体の眼に、ある容量の前記冷蔵された懸濁物を投与するステップとを含む方法。

(項目 2 9)

前記被験体が、アフリベルセプトで前処置されていることによって特徴付けられる、項目 2 8 に記載の方法。

(項目 3 0)

前記被験体が、アフリベルセプトに応答性である、項目 2 8 に記載の方法。

(項目 3 1)

前記冷蔵された懸濁物が、1 m L 以下の溶液を含む、項目 2 8 に記載の方法。

(項目 3 2)

前記冷蔵された懸濁物が、0 . 5 m L 以下を含む、項目 2 8 に記載の方法。

(項目 3 3)

前記被験体に投与される前記容量が、5 0 μ L 以下である、項目 2 8 に記載の方法。

(項目 3 4)

前記被験体に投与される前記容量が、1 0 0 μ L 以下である、項目 2 8 に記載の方法。

(項目 3 5)

前記容量が、1 E 1 2 ~ 1 E 1 3 の間のベクターゲノムの単位用量を含む、項目 2 8 に記載の方法。

(項目 3 6)

前記容量が、2 E 1 2 ~ 6 E 1 2 の間のベクターゲノムの単位用量を含む、項目 2 8 に記載の方法。

(項目 3 7)

前記投与するステップが、少なくとも 2 年間で 1 回以下行われる、項目 2 8 に記載の方法。

(項目 3 8)

前記投与するステップが、1度限りの注射である、項目28に記載の方法。

(項目39)

前記組成物を投与する前にアフリベルセプトへの応答性について前記被験体をアッセイするステップをさらに含む、項目28に記載の方法。

(項目40)

前記懸濁物が、薬学的に許容される賦形剤を含む、項目28に記載の方法。

(項目41)

前記賦形剤が、界面活性物質または安定剤を含む、項目40に記載の方法。

(項目42)

前記界面活性物質が、ポリソルベート、ドデシル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルジメチルアミンオキシド、ポリエトキシ化アルコール、ポリオキシエチレンソルビタン、オクトキシノール、Br i j、プルロニックおよびポリオキシシルヒマシ油から選択される、項目41に記載の方法。

(項目43)

前記薬学的に許容される賦形剤がフェノール、マンニトール、ソルビトールまたは塩化ナトリウムを含む、項目40に記載の方法。

(項目44)

前記眼の状態または疾患が、新生血管(滲出型)加齢性黄斑変性(A M D)、網膜静脈閉塞後の黄斑浮腫、糖尿病性黄斑浮腫(D M E)またはD M Eに伴う糖尿病性網膜症である、項目28に記載の方法。

(項目45)

前記眼の状態または疾患が、脈絡膜新血管形成または滲出型A M Dである、項目28に記載の方法。

(項目46)

投与の前に前記懸濁物を室温に温めるステップをさらに含む、項目28に記載の方法。