

【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4年8月22日(2022.8.22)

【国際公開番号】WO2020/037161

【公表番号】特表2021-534154(P2021-534154A)

【公表日】令和3年12月9日(2021.12.9)

【出願番号】特願2021-507686(P2021-507686)

【国際特許分類】

A 6 1 K 48/00(2006.01)

A 6 1 K 31/711(2006.01)

A 6 1 K 31/7088(2006.01)

A 6 1 P 21/00(2006.01)

A 6 1 P 25/02(2006.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

C 1 2 N 15/12(2006.01)

C 1 2 N 15/113(2010.01)

C 1 2 N 15/864(2006.01)

10

【F I】

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 31/711

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 P 21/00

A 6 1 P 25/02

A 6 1 P 43/00 1 2 1

C 1 2 N 15/12 Z N A

C 1 2 N 15/113 Z

C 1 2 N 15/864 1 0 0 Z

20

【手続補正書】

30

【提出日】令和4年8月12日(2022.8.12)

【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】

脊髄性筋萎縮症(SMA)を有する対象におけるSMAの治療のための組み合わせ物であって、

40

a) 生存運動ニューロン1(SMN1)タンパク質をコードする組換え核酸と、

b) 全長生存運動ニューロン2(SMN2)mRNAを増加させるアンチセンスオリゴヌクレオチド(ASO)と、

を含む、前記組み合わせ物。

【請求項2】

前記対象が、四肢筋萎縮、歩行困難もしくは歩行不能、または呼吸困難を含むSMAの症状を1つ以上有する、請求項1に記載の組み合わせ物。

【請求項3】

前記対象が、小児集団及び成人集団から選択されるヒト対象である、請求項1に記載の組み合わせ物。

50

【請求項 4】

前記 A S O が、生存運動ニューロン 2 (S M N 2) m R N A 中にエクソン 7 が含まれることを促進する、請求項 1 に記載の組み合わせ物。

【請求項 5】

前記 A S O が、配列番号 1 の核酸配列を含む、請求項 1 に記載の組み合わせ物。

【請求項 6】

前記 A S O が、ヌシネルセンである、請求項 5 に記載の組み合わせ物。

【請求項 7】

前記組換え核酸が、隣接 A A V 逆位末端反復配列 (I T R) を含む組換え A A V (r A A V) ゲノムであり、A A V 9 カプシドタンパク質を含む r A A V 粒子内にパッケージングされ、前記 r A A V が前記対象に投与される、請求項 1 に記載の組み合わせ物。

【請求項 8】

前記 r A A V 及び前記 A S O が、同じ時刻に投与されるか、同時に投与されるか、または連続的に投与されることを特徴とする、請求項 1 に記載の組み合わせ物。

【請求項 9】

前記 r A A V 及び前記 A S O が、別々の組成物において投与されることを特徴とする、請求項 8 に記載の組み合わせ物。

【請求項 10】

前記 r A A V 及び前記 A S O が、異なる頻度で投与されることを特徴とする、請求項 1 に記載の組み合わせ物。

【請求項 11】

前記 A S O が、1 年に 1 ~ 6 回投与されることを特徴とする、請求項 1 に記載の組み合わせ物。

【請求項 12】

前記 r A A V が、1 回投与されることを特徴とする、請求項 1 に記載の組み合わせ物。

【請求項 13】

前記 r A A V 及び前記 A S O が初回投与された後、前記 A S O 単独の後続用量が 2 回以上投与されることを特徴とする、請求項 10 に記載の組み合わせ物。

【請求項 14】

前記 S M N 1 r A A V が、 $2 \times 10^{10} \sim 2 \times 10^{14}$ G C の用量で投与され、前記 A S O が、前記対象の体重キログラム当たり 0 . 0 1 ~ 1 0 ミリグラムの用量で投与されることを特徴とする、請求項 1 に記載の組み合わせ物。

【請求項 15】

用量当たり合計 5 m g ~ 2 0 m g の A S O が前記対象に投与され、必要に応じて、用量当たり 1 2 m g の A S O が前記対象に投与されることを特徴とする、請求項 14 に記載の組み合わせ物。

【請求項 16】

前記組み合わせ物が、くも膜下腔内注射、大槽内注射、または脳室内 (I C V) 注射を介して前記対象に投与されることを特徴とする、請求項 1 に記載の組み合わせ物。

【請求項 17】

前記 A S O の初回用量及び / または後続用量が、静脈内または筋肉内に投与されることを特徴とする、請求項 1 に記載の組み合わせ物。

【請求項 18】

前記組み合わせ物の投与によって、前記対象の頸髄部、胸髄部、及び腰髄部において運動ニューロン中の細胞内 S M N タンパク質レベルが上昇する、請求項 1 に記載の組み合わせ物。

【請求項 19】

脊髄性筋萎縮症 (S M A) を有する対象における S M A の治療のための組成物であって、S M N 1 をコードする r A A V を含み、前記対象が、全長 S M N 2 m R N A を増加させる A S O で以前に治療されていた、前記組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 20】

脊髄性筋萎縮症 (SMA) を有する対象における SMA の治療のための組成物であって、全長 SMN2 mRNA を増加させる ASO を含み、前記対象が、SMN1 をコードする rAAV を以前に投与された、前記組成物。

【請求項 21】

脊髄性筋萎縮症 (SMA) を有する対象における SMA の治療のための組成物であって、生存運動ニューロン 1 (SMN1) タンパク質をコードする組換え核酸を含み、全長生存運動ニューロン 2 (SMN2) mRNA を増加させるアンチセンスオリゴヌクレオチド (ASO) と組み合わせて投与されることを特徴とする、前記組成物。

【請求項 22】

脊髄性筋萎縮症 (SMA) を有する対象における SMA の治療のための組成物であって、全長生存運動ニューロン 2 (SMN2) mRNA を増加させるアンチセンスオリゴヌクレオチド (ASO) を含み、生存運動ニューロン 1 (SMN1) タンパク質をコードする組換え核酸と組み合わせて投与されることを特徴とする、前記組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0227

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0227】

したがって、本明細書で提供される核酸配列は、限定されないが、配列表に記載のものを含めて、天然の RNA 及び / または DNA あるいは修飾された RNA 及び / または DNA を任意の組み合わせで含む核酸 (限定されないが、修飾核酸塩基を有するそのような核酸を含む) を包含することが意図される。限定されないが、追加例として、「ATCGATCG」という核酸塩基配列を有するオリゴマー化合物は、修飾の有無にかかわらず、そのような核酸塩基配列を有する任意のオリゴマー化合物を包含し、こうしたオリゴマー化合物には、限定されないが、RNA 塩基を含むそのような化合物 (「AUCGAUCG」という配列を有するものなど)、ならびにいくつかの DNA 塩基及びいくつかの RNA 塩基を有するもの (「AUCGATCG」など)、ならびに他の修飾核酸塩基を有するオリゴマー化合物 (「ATCGAUCG」 (配列中、"C は、5 位にメチル基を含むシトシン塩基を示す) など) が含まれる。

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

(項目 1)

脊髄性筋萎縮症 (SMA) を有する対象における SMA の治療方法であって、前記方法が、

a) 生存運動ニューロン 1 (SMN1) タンパク質をコードする組換え核酸と、

b) 全長生存運動ニューロン 2 (SMN2) mRNA を増加させるアンチセンスオリゴヌクレオチド (ASO) と、

を前記対象に投与することを含む、前記方法。

(項目 2)

前記対象が、SMA の症状を 1 つ以上有する、項目 1 に記載の方法。

(項目 3)

前記症状が、四肢筋萎縮、歩行困難もしくは歩行不能、または呼吸困難を含む、項目 2 に記載の方法。

(項目 4)

前記対象が、小児集団及び成人集団から選択されるヒト対象である、項目 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 5)

前記対象が、18 歳以上である、項目 4 に記載の方法。

(項目 6)

10

20

40

50

前記対象が、18歳未満である、項目5に記載の方法。

(項目7)

前記対象が、約2週齢、約1ヶ月齢、約3ヶ月齢、約6ヶ月齢、約1歳、約2歳、約3歳、約4歳、または約5歳である、項目6に記載の方法。

(項目8)

前記ASOが、生存運動ニューロン2(SMN2) pre-mRNAのスプライシングパターンを変化させる、項目1~7のいずれか1項に記載の方法。

(項目9)

前記ASOが、生存運動ニューロン2(SMN2)mRNA中にエクソン7が含まれることを促進する、項目8に記載の方法。

10

(項目10)

前記ASOが、SMN2タンパク質をコードする核酸分子のイントロン6またはイントロン7に相補的な配列を含む、項目1~9のいずれか1項に記載の方法。

(項目11)

前記ASOが、SMN2タンパク質をコードする核酸分子のイントロン6に相補的な配列を含む、項目10に記載の方法。

(項目12)

前記ASOが、SMN2タンパク質をコードする核酸分子のイントロン7に相補的な配列を含む、項目10に記載の方法。

(項目13)

前記ASOが、配列番号1の核酸配列を含む、項目1~12のいずれか1項に記載の方法。

20

(項目14)

前記ASOが、ヌシネルセンである、項目13に記載の方法。

(項目15)

前記ASOが、1つ以上の核酸塩基修飾または骨格修飾を含む、項目1~14のいずれか1項に記載の方法。

(項目16)

前記組換え核酸が、前記SMN1遺伝子に機能可能なように連結されたプロモーターを含む、項目1~15のいずれか1項に記載の方法。

30

(項目17)

前記組換え核酸が、隣接AAV逆位末端反復配列(ITR)を含む組換えAAV(rAAV)ゲノムである、項目1~16のいずれか1項に記載の方法。

(項目18)

前記組換え核酸がrAAV粒子内にパッケージングされ、前記rAAV粒子が前記対象に投与される、項目17に記載の方法。

(項目19)

前記rAAV粒子が、AAV9カプシドタンパク質を含む、項目18に記載の方法。

(項目20)

前記rAAV及び前記ASOが、同じ時刻に投与される、項目1~19のいずれか1項に記載の方法。

40

(項目21)

前記rAAV及び前記ASOが、同時に投与される、項目1~19のいずれか1項に記載の方法。

(項目22)

前記rAAV及び前記ASOが、単一の組成物において一緒に投与される、項目20または項目21に記載の方法。

(項目23)

前記rAAV及び前記ASOが、別々の組成物において投与される、項目20または項目21に記載の方法。

50

(項目 2 4)

前記 r A A V 及び前記 A S O が、異なる頻度で投与される、項目 1 ~ 1 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 2 5)

前記 r A A V 及び前記 A S O が、連続的に投与される、項目 1 ~ 1 9 または項目 2 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 2 6)

前記 A S O が、1 年に 1 ~ 6 回投与される、項目 1 ~ 2 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 2 7)

前記 r A A V が、1 回投与される、項目 1 ~ 2 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

(項目 2 8)

前記 r A A V 及び前記 A S O が初回投与された後、前記 A S O 単独の後続用量が 2 回以上投与される、項目 2 4 ~ 2 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 2 9)

前記 S M N 1 r A A V が、 $2 \times 10^{-10} \sim 2 \times 10^{-14}$ G C の用量で投与され、前記 A S O が、前記対象の体重キログラム当たり 0 . 0 1 ~ 1 0 ミリigram の用量で投与される、項目 1 ~ 2 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 3 0)

用量当たり合計 5 m g ~ 2 0 m g の A S O が前記対象に投与される、項目 2 9 に記載の方法。

20

(項目 3 1)

用量当たり 1 2 m g の A S O が前記対象に投与される、項目 3 0 に記載の方法。

(項目 3 2)

前記 r A A V 及び前記 A S O が、前記対象のくも膜下腔内に投与される、項目 1 ~ 3 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 3 3)

前記 r A A V 及び前記 A S O が、前記対象の大槽内腔に投与される、項目 1 ~ 3 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 3 4)

前記 A S O の初回用量及び / または後続用量が、静脈内または筋肉内に投与される、項目 1 ~ 3 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

(項目 3 5)

前記 r A A V 及び前記 A S O の投与によって、前記対象の運動ニューロン中の細胞内 S M N タンパク質レベルが上昇する、項目 1 ~ 3 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 3 6)

前記対象の頸髄部、胸髄部、及び腰髄部において S M N タンパク質レベルが上昇する、項目 3 5 に記載の方法。

(項目 3 7)

前記対象が、各 S M N 1 アレル中に欠失または機能喪失型点変異を有する、項目 1 ~ 3 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

(項目 3 8)

前記対象が、S M N 1 遺伝子変異についてホモ接合型である、項目 3 7 に記載の方法。

(項目 3 9)

脊髄性筋萎縮症 (S M A) を有する対象における S M A の治療方法であって、前記方法が、全長 S M N 2 m R N A を増加させる A S O で以前に治療された対象に対して、S M N 1 をコードする r A A V を含む組成物を有効量で投与することを含む、前記方法。

(項目 4 0)

脊髄性筋萎縮症 (S M A) を有する対象における S M A の治療方法であって、前記方法が、S M N 1 をコードする r A A V が以前に投与された対象に対して、全長 S M N 2 m R N A を増加させる A S O を含む組成物を有効量で投与することを含む、前記方法。

50

(項目 4 1)

S M N 1 をコードする r A A V と、全長 S M N 2 m R N A を増加させる能力を有する A S O と、を含む、組成物。

(項目 4 2)

前記 r A A V が、A A V 9 カプシドタンパク質を含む、項目 4 1 に記載の組成物。

(項目 4 3)

前記 A S O が、ヌシネルセンである、項目 4 1 または項目 4 2 に記載の組成物。

(項目 4 4)

項目 4 1 ~ 4 3 のいずれかに記載の組成物と、医薬的に許容可能な担体と、を含む、医薬組成物。

10

20

30

40

50