

【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】平成31年4月25日(2019.4.25)

【公表番号】特表2018-513678(P2018-513678A)

【公表日】平成30年5月31日(2018.5.31)

【年通号数】公開・登録公報2018-020

【出願番号】特願2017-549256(P2017-549256)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/09	(2006.01)
A 6 1 K	35/76	(2015.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 P	7/04	(2006.01)
A 6 1 K	35/761	(2015.01)
A 6 1 K	31/7088	(2006.01)
A 6 1 K	35/763	(2015.01)

【F I】

C 1 2 N	15/00	Z N A A
A 6 1 K	35/76	
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 P	7/04	
A 6 1 K	35/761	
A 6 1 K	31/7088	
A 6 1 K	35/763	

【手続補正書】

【提出日】平成31年3月12日(2019.3.12)

【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】

肝臓特異的プロモーターおよび導入遺伝子に動作可能に連結された、

配列番号5により定義される核酸断片、または前記核酸断片の配列と95%以上の同一性を有する配列を含んでなる、またはからなる肝臓特異的核酸調節エレメントのトリプルリピート、および

配列番号12により定義される核酸断片、または前記核酸断片の配列と95%以上の同一性を有する配列を含んでなる、またはからなる核酸調節エレメントを含んでなる、核酸発現力セット。

【請求項2】

トリプルリピートが、タンデムに配置されている、請求項1に記載の核酸発現力セット

。

【請求項3】

前記肝臓特異的プロモーターが、最小TTTプロモーター(TTRm)、AATプロモーター、アルブミン(ALB)プロモーターまたはその最小プロモーター、アポリボタンパク質A1(APOA1)プロモーターまたはその最小プロモーター、補体因子B(CFB)プロモーター、ケトヘキソキナーゼ(KHK)プロモーター、ヘモペキシン(HPX)プロモーターまたはその最小プロモーター、ニコチニアミドN-メチルトランスフェラ

ーゼ(N N M T) プロモーターまたはその最小プロモーター、(肝臓) カルボキシルエステラーゼ 1 (C E S 1) プロモーターまたはその最小プロモーター、プロテイン C (P R O C) プロモーターまたはその最小プロモーター、アポリポタンパク質 C 3 (A P O C 3) プロモーターまたはその最小プロモーター、マンナン結合レクチンセリンプロテアーゼ 2 (M A S P 2) プロモーターまたはその最小プロモーター、ヘプシジン抗菌ペプチド (H A M P) プロモーターまたはその最小プロモーター、S e r p i n ペプチダーゼ阻害因子、クレード C (アンチトロンビン) 、および、メンバー 1 (S E R P I N C 1) プロモーターまたはその最小プロモーターを含んでなる群から選択される、請求項 1 または 2 に記載の核酸発現力セット。

【請求項 4】

前記肝臓特異的プロモーターが、配列番号 6 により定義される最小 T T R プロモーター (T T R m) である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の核酸発現力セット。

【請求項 5】

前記肝臓特異的プロモーターが、配列番号 6 4 により定義される A A T 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核酸発現力セット。

【請求項 6】

前記トリブルリピートが、配列番号 1 1 により定義される核酸断片または前記核酸断片の配列と 9 5 % 以上の同一性を有する配列からなる、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の核酸発現力セット。

【請求項 7】

プロモーターおよび導入遺伝子に動作可能に連結された配列番号 1 3 により定義される調節エレメントを含んでなる、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の核酸発現力セット。

【請求項 8】

調節エレメントが、プロモーターおよび導入遺伝子に動作可能に連結された配列番号 5 7 により定義される調節エレメントである、請求項 7 に記載の核酸発現力セット。

【請求項 9】

前記導入遺伝子が凝固第 I X 因子 (F I X) をコードする、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の核酸発現力セット。

【請求項 10】

前記導入遺伝子がコドン最適化凝固因子 F I X である、請求項 9 に記載の核酸発現力セット。

【請求項 11】

前記凝固因子 F I X が高活性化変異を含む、請求項 9 に記載の核酸発現力セット。

【請求項 12】

前記高活性化変異が R 3 3 8 L アミノ酸置換に相当する、請求項 1 1 に記載の核酸発現力セット。

【請求項 13】

前記凝固因子 F I X をコードする前記導入遺伝子が配列番号 9 により定義される塩基配列を有する、請求項 1 2 に記載の核酸発現力セット。

【請求項 14】

前記導入遺伝子が凝固第 V I I I 因子 (F V I I I) をコードする、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の核酸発現力セット。

【請求項 15】

前記導入遺伝子がコドン最適化凝固因子 F V I I I である、請求項 1 4 に記載の核酸発現力セット。

【請求項 16】

前記凝固第 V I I I 因子が B ドメインの欠失を有する、請求項 1 4 に記載の核酸発現力セット。

【請求項 17】

前記 F V I I I の B ドメインが配列番号 5 9 により定義されるリンクで置換されてい

る、請求項 1 6 に記載の核酸発現力セット。

【請求項 1 8】

凝固第 V I I I 因子をコードする前記導入遺伝子が配列番号 1 8 により定義される塩基配列を有する、請求項 1 7 に記載の核酸発現力セット。

【請求項 1 9】

前記プロモーターがトランスサイレチン (T T R) プロモーターであり、配列番号 6 9 により定義される T T R e および T T R m 核酸の組合せを含んでなる、請求項 1 ~ 4 および 6 ~ 1 8 のいずれか一項に記載の核酸発現力セット。

【請求項 2 0】

マウス微小ウイルス (M V M) イントロンをさらに含んでなる、請求項 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の核酸発現力セット。

【請求項 2 1】

マウス微小ウイルス (M V M) イントロンが、配列番号 8 により定義される M V M イントロンである、請求項 2 0 に記載の核酸発現力セット。

【請求項 2 2】

ウシ成長ホルモンポリアデニル化シグナル (B G H p A) に由来する、もしくはシミアンウイルス 4 0 ポリアデニル化シグナル (S V 4 0 p A) に由来する転写終結シグナル、または配列番号 5 6 により定義される合成ポリアデニル化シグナルをさらに含んでなる、請求項 1 ~ 2 1 のいずれか一項に記載の核酸発現力セット。

【請求項 2 3】

ウシ成長ホルモンポリアデニル化シグナル (B G H p A) が、配列番号 1 0 により定義される B G H p A である、請求項 2 2 に記載の核酸発現力セット。

【請求項 2 4】

シミアンウイルス 4 0 ポリアデニル化シグナル (S V 4 0 p A) が、配列番号 1 9 により定義される S V 4 0 p A である、請求項 2 2 に記載の核酸発現力セット。

【請求項 2 5】

請求項 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の核酸発現力セットを含んでなるベクター。

【請求項 2 6】

前記ベクターがウイルスベクターである、請求項 2 5 に記載のベクター。

【請求項 2 7】

前記ベクターがアデノ随伴ウイルス (A A V) に由来する、請求項 2 5 に記載のベクター。

【請求項 2 8】

血友病 A の治療に使用するための F V I I I 導入遺伝子を含んでなる、請求項 2 5 ~ 2 7 のいずれか一項に記載のベクター、または血友病 B の治療に使用するための F I X 導入遺伝子を含んでなる、請求項 2 5 ~ 2 7 のいずれか一項に記載のベクター。

【請求項 2 9】

ベクターの対象への形質導入またはトランスフェクション後に、前記対象における 1 0 m U / m l 血漿の治療閾値濃度以上の血漿中の第 I X 因子または F V I I I のレベルが得られる、請求項 2 8 に記載のベクター。

【請求項 3 0】

前記対象への前記ウイルスベクターの前記形質導入が、 $2 \times 1 0^{11} \text{ v g } / \text{k g}$ 未満の用量で行われる、請求項 2 9 に記載のベクター。

【請求項 3 1】

前記対象への前記ウイルスベクターの前記形質導入が、 $6 \times 1 0^{11} \text{ v g } / \text{k g}$ 以下の用量で行われ、1 0 0 m U / m l の治療濃度以上の血漿中の第 I X 因子もしくは F V I I I のレベルが前記対象において得られる、または、

前記対象への前記ウイルスベクターの前記形質導入が、 $6 \times 1 0^{11} \text{ v g } / \text{k g}$ 以下の用量で行われ、5 0 m U / m l の治療濃度以上の血漿中の第 I X 因子もしくは F V I I I のレベルが、前記対象において得られる、または、

前記対象への前記ウイルスベクターの前記形質導入が、 $2 \times 10^{1\text{--}2}$ v g / k g 以下の用量で行われ、200 mU / ml の治療濃度以上の血漿中の第IX因子もしくはFVIIIのレベルが、前記対象において得られる、または、

前記対象への前記ウイルスベクターの前記形質導入が、 $2 \times 10^{1\text{--}2}$ v g / k g 以下の用量で行われ、150 mU / ml の治療濃度以上の血漿中の第IX因子もしくはFVIIIのレベルが、前記対象において得られる、

請求項30に記載のベクター。

【請求項 32】

前記ベクター中の前記導入遺伝子がFVIIIである場合に、血友病Aを治療するための活性成分を任意でさらに含んでなり、または、

前記ベクター中の前記導入遺伝子がFIXである場合に、血友病Bを治療するための活性成分を任意でさらに含んでなる、

請求項25～28のいずれか一項に記載のベクターと、薬剤的に許容できる担体とを含んでなる医薬組成物。