

【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5年5月12日(2023.5.12)

【国際公開番号】WO2020/227166

【公表番号】特表2022-531861(P2022-531861A)

【公表日】令和4年7月12日(2022.7.12)

【年通号数】公開公報(特許)2022-126

【出願番号】特願2021-564955(P2021-564955)

【国際特許分類】

C 1 2 N 7/01(2006.01)

C 1 2 N 15/55(2006.01)

C 1 2 N 15/864(2006.01)

C 1 2 N 15/35(2006.01)

C 1 2 N 15/867(2006.01)

C 1 2 N 15/861(2006.01)

C 1 2 N 15/87(2006.01)

C 1 2 N 15/88(2006.01)

C 1 2 N 15/11(2006.01)

C 1 2 N 5/10(2006.01)

A 6 1 P 21/04(2006.01)

A 6 1 K 35/76(2015.01)

A 6 1 K 9/08(2006.01)

A 6 1 K 35/761(2015.01)

A 6 1 K 48/00(2006.01)

【F I】

C 1 2 N 7/01 Z N A

C 1 2 N 15/55

C 1 2 N 15/864 1 0 0 Z

C 1 2 N 15/35

C 1 2 N 15/864 Z

C 1 2 N 15/867 Z

C 1 2 N 15/861 Z

C 1 2 N 15/87 Z

C 1 2 N 15/88 Z

C 1 2 N 15/11 Z

C 1 2 N 5/10

A 6 1 P 21/04

A 6 1 K 35/76

A 6 1 K 9/08

A 6 1 K 35/761

A 6 1 K 48/00

【手続補正書】

【提出日】令和5年5月1日(2023.5.1)

【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】

10

20

30

40

50

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

異染性白質ジストロフィーを治療するのに有用な組換えアデノ随伴ウイルス (r A A V) であって、前記 r A A V が、

(a) A A V h u 6 8 カプシドと、

(b) 前記 (a) の A A V カプシド中にパッケージングされたベクターゲノムであって、前記ベクターゲノムが、逆位末端反復 (I T R) と、調節配列の制御下の機能的ヒトアリアルスルファターゼ A (h A R S A) をコードする核酸配列とを含み、前記調節配列が前記 h A R S A の発現を指示し、前記 h A R S A コード配列が、機能的 h A R S A をコードする、配列番号 1 のヌクレオチド (n t) 5 5 ~ n t 1 5 2 1 の配列、またはそれと少なくとも 9 5 % ~ 9 9 . 9 % 同一の配列を含む、ベクターゲノムと、を含む、組換えアデノ随伴ウイルス (r A A V) 。

10

【請求項 2】

発現カセットを含むベクターであって、前記発現カセットが、調節配列の制御下の機能的ヒトアリアルスルファターゼ A (h A R S A) をコードする核酸配列を含み、前記調節配列が、前記 h A R S A の発現を指示する、ベクター。

【請求項 3】

(a) 前記機能的 h A R S A タンパク質が、シグナルペプチドと、配列番号 2 のアミノ酸 (a a) 1 9 ~ a a 5 0 7 のアミノ酸配列とを含むか；

(b) 前記シグナルペプチドが、配列番号 2 の a a 1 ~ a a 1 8 のアミノ酸配列または配列番号 4 の a a 1 ~ a a 2 0 のアミノ酸配列を有するか；および / または

20

(c) 前記 h A R S A コード配列が、配列番号 1 または配列番号 3 である、

請求項 1 に記載の r A A V または請求項 2 に記載のベクター。

【請求項 4】

更に、

(a) 前記調節配列が、神経系細胞において h A R S A の発現を指示するか；

(b) 前記調節配列が、C B 7 プロモーター含む、ユビキタスプロモーターを含むか；

(c) 調節エレメントが、K o z a k 配列、ポリアデニル化配列、イントロン、エンハンサー、および T A T A シグナルのうちの一つ以上を含むか；

(d) 前記 h A R S A コード配列が、配列番号 1 と少なくとも 9 5 % ~ 9 9 . 9 % 同一であり、機能的 h A R S A をコードするか；

30

(e) 前記ベクターゲノムが、配列番号 5 の n t 1 ~ n t 3 8 8 3 の配列を有するか；および / または

(f) 前記 A A V h u 6 8 カプシドが、配列番号 7 の予測アミノ酸配列をコードする配列から産生される、

請求項 1 または請求項 3 に記載の r A A V 。

【請求項 5】

更に

(a) 前記 h A R S A コード配列が、機能的 h A R S A をコードする、配列番号 1 のヌクレオチド (n t) 5 5 ~ n t 1 5 2 1 の配列、またはそれと少なくとも 9 5 % ~ 9 9 . 9 % 同一の配列を有するか；および / または

40

(b) 前記ベクターが、組換えアデノ随伴ウイルス、組換えパルボウイルス、組換えレンチウイルス、組換えレトロウイルス、もしくは組換えアデノウイルスから選択されるウイルスベクターであるか、または裸の D N A 、裸の R N A 、無機粒子、脂質粒子、ポリマーベースのベクター、もしくはキトサンベースの製剤から選択される非ウイルスベクターである、請求項 2 または請求項 3 に記載のベクター。

【請求項 6】

請求項 1 、 3 または 4 のいずれか一項に記載の r A A V と、製剤緩衝液とを含む、水性医薬組成物。

【請求項 7】

50

(a) 前記製剤緩衝液が、緩衝生理食塩水、ならびにナトリウム、カルシウム、マグネシウム、カリウム、またはそれらの混合物のうちの1つ以上を含む人工脳脊髄液と、界面活性剤とを含むか；

(b) 前記界面活性剤が、前記医薬組成物の0.0005%～約0.001%で存在するか；および/または

(c) 前記組成物が、7.5～7.8の範囲のpHである、請求項6に記載の医薬組成物。

【請求項8】

請求項2、3または5のいずれか一項に記載のベクターと、製剤緩衝液とを含む、医薬組成物。

10

【請求項9】

前記製剤緩衝液が、静脈内送達、大槽内注入（ICM）髄腔内投与、または側脳室内投与に好適である、請求項6～8のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項10】

対象における異染性白質ジストロフィーまたはアリアルスルファターゼA（ARSA）遺伝子変異に関連する疾患の治療に用いるための、請求項1、3または4に記載のrAAV、請求項6～9のいずれか一項に記載の医薬組成物、または請求項2、3または5のいずれか一項に記載のベクター。

【請求項11】

請求項10に記載の使用のための、請求項1、3または4に記載のrAAV、請求項6～9のいずれか一項に記載の医薬組成物、または請求項2、3または5のいずれか一項に記載のベクターであって、

20

(a) 前記rAAVまたは前記ベクターが、大槽内へのCTガイド下の後頭下注入を介して投与されるものであるか；

(b) 前記rAAV、前記医薬組成物、または前記ベクターが、単回用量で送達されるものであるか；

(c) 前記rAAVが、 3.00×10^{10} ゲノムコピー（GC）毎グラム（GC/g）脳質量～ 1.00×10^{12} GC/g脳質量の用量で投与されるものであるか；

(d) 前記rAAV、前記医薬組成物または前記ベクターが、7歳以下である対象へ投与されるものであるか；および/または

30

(e) 前記投与後、前記対象の疾患の症状が改善され、かつ/または前記疾患の進行が遅延される、rAAV、医薬組成物またはベクター。

【請求項12】

請求項1、3または4のいずれか一項に記載のrAAVを産生するのに有用なrAAV産生システムであって、前記産生システムが、

(a) AAVhu68カプシドタンパク質をコードする核酸配列と、

(b) ベクターゲノムと、および

(c) 前記AAVhu68カプシド中への前記ベクターゲノムのパッケージングを可能にするのに十分なAAV rep機能およびヘルパー機能と、を含む細胞培養物を含む、rAAV産生システム。

40

【請求項13】

(a) 前記ベクターゲノムが、配列番号5のnt1～nt3883の配列を有し；および

(b) 前記細胞培養物が、ヒト胚性腎臓293細胞培養物である、

請求項12に記載のrAAV産生システム。

【請求項14】

前記AAV repが、AAVhu68とは異なるAAV由来であり、任意選択的に、前記AAV repが、AAV2由来である、請求項12または請求項13に記載のシステム。

【請求項15】

50

(a) 前記 A A V r e p コード配列および c a p 遺伝子が、同じ核酸分子上にあり、任意選択的に、前記 r e p 配列と c a p 遺伝子との間にスペーサーが存在し、そして任意選択的に、前記スペーサーが、配列番号 2 4 のポリヌクレオチドである、請求項 1 2 ~ 1 4 のいずれか一項に記載のシステム。

10

20

30

40

50