

【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8月16日(2024.8.16)

【国際公開番号】WO2022/032226
 【公表番号】特表2023-538519(P2023-538519A)
 【公表日】令和5年9月8日(2023.9.8)
 【年通号数】公開公報(特許)2023-170
 【出願番号】特願2023-507876(P2023-507876)
 【国際特許分類】

10

C 1 2 N 15/12(2006.01)
 C 1 2 N 15/864(2006.01)
 A 6 1 K 35/76(2015.01)
 A 6 1 K 48/00(2006.01)
 A 6 1 P 9/04(2006.01)
 A 6 1 P 9/06(2006.01)
 A 6 1 K 38/17(2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/12 Z N A
 C 1 2 N 15/864 1 0 0 Z
 A 6 1 K 35/76
 A 6 1 K 48/00
 A 6 1 P 9/04
 A 6 1 P 9/06
 A 6 1 K 38/17

20

【手続補正書】

【提出日】令和6年8月7日(2024.8.7)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

30

【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】

発現カセット、および

任意で、隣接するアデノ随伴ウイルス(AAV)逆位末端反復(ITR)

を含む、ポリヌクレオチドであって、

プロモーターに動作可能に連結された、プラコフィリン-2(PKP2)またはその機能的バリエーションをコードするポリヌクレオチド配列

40

を含む、前記ポリヌクレオチド。

【請求項2】

前記プロモーターが、心臓特異的プロモーター、筋特異的プロモーター、かつ/または心筋細胞特異的プロモーターである、請求項1に記載のポリヌクレオチド。

【請求項3】

(i) 前記プロモーターがミオシン重鎖クレアチンキナーゼ7(MHCK7)プロモーターである、

(ii) 前記プロモーターがMHCK7プロモーターであり、該MHCK7プロモーターが、配列番号31と少なくとも75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくは100%の同一性を共有する、

50

(iii) 前記プロモーターが心筋トロポニンT (hTNNT2) プロモーターである、
(iv) 前記プロモーターがhTNNT2プロモーターであり、該hTNNT2プロモーターが、配列番号33と少なくとも75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくは100%の同一性を共有する、または
(v) 前記プロモーターが、ユビキタスプロモーター、任意でCMVプロモーターもしくはCAGプロモーターである、
 請求項1または2に記載のポリヌクレオチド。

、
【請求項4】

前記プロモーターがhTNNT2プロモーターであり、かつ前記発現カセットが、心筋トロポニンT (hTNNT2) 遺伝子のエクソン1を含み、
 任意で、該hTNNT2プロモーターおよびエクソン1と一緒に、配列番号32と少なくとも75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%の同一性を共有する、
 請求項1～3のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

【請求項5】

(i) 前記発現カセットが、ポリAシグナルもしくはヒト成長ホルモン(hGH)ポリAであるポリAシグナルを含む、
(ii) 前記発現カセットが、ウッドチャック肝炎ウイルス転写後調節エレメント(WPRE)、任意でWPRE(x)を含む、かつ/または
(iii) 前記発現カセットが、5'および3'の逆位末端反復(ITR)によって隣接されている、
 請求項1～4のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

【請求項6】

前記プラコフィリン-2(PKP2)またはその機能的バリエーションが、PKP2、機能的PKP2、および/またはヒトPKP2である、請求項1～5のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

【請求項7】

(i) 前記PKP2がPKP2アイソフォームAである、
(ii) 前記PKP2が、PKP2アイソフォームAであり、配列番号1と少なくとも75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくは100%の同一性を共有する、
(iii) 前記PKP2がPKP2アイソフォームBである、または
(iv) 前記PKP2が、PKP2アイソフォームBであり、配列番号2と少なくとも75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくは100%の同一性を共有する、
 請求項6に記載のポリヌクレオチド。

【請求項8】

(i) PKP2をコードする前記ポリヌクレオチド配列が、ヒトPKP2ポリヌクレオチドである、かつ/または
(ii) PKP2をコードする前記ポリヌクレオチド配列が、配列番号3もしくは4と、少なくとも75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくは100%の同一性を共有する、
 請求項1～7のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

【請求項9】

(i) 少なくとも約4.0kb、少なくとも約4.1kb、少なくとも約4.2kb、少なくとも約4.3kb、少なくとも約4.4kb、もしくは少なくとも約4.5kbを含む、
(ii) 最大で約4.1kb、最大で約4.2kb、最大で約4.3kb、最大で約4.4kb、最大で約4.5kb、もしくは最大で約4.6kbを含む、

(iii) 4,0 kb ~ 4,6 kb、4,0 kb ~ 4,5 kb、もしくは4,0 kb ~ 4,4 kbを含む、または

(iv) 4,0 kb ~ 4,3 kb、4,0 kb ~ 4,2 kb、もしくは4,0 kb ~ 4,1 kbを含む、

請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 10】

前記 P K P 2 またはその機能的パリアントが、少なくとも 800 個または少なくとも 830 個のアミノ酸を含む、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 11】

配列番号 8 ~ 15 のいずれか一つと少なくとも 75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、または 100% の同一性を共有する、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。 10

【請求項 12】

前記発現カセットが、5' および 3' の I T R によって隣接されており、該 I T R が、A A V 2 I T R である、かつ/または該 I T R が、配列番号 20 ~ 26 のいずれか一つと少なくとも 75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくは 100% の同一性を共有する、

請求項 5 ~ 11 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 13】

請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチドを含む、遺伝子治療ベクター。 20

【請求項 14】

前記遺伝子治療ベクターが組換えアデノ随伴ウイルス (r A A V) ベクターである、請求項 13 に記載のベクター。

【請求項 15】

(i) 前記 r A A V ベクターが、A A V 9、A A V r h 10、A A V 6、もしくは A A V r h 7 4 またはその機能的パリアントである、あるいは

(ii) 前記 r A A V ベクターが、配列番号 77、79、78、もしくは 80 のいずれか一つと 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくは 100% の同一性を共有するキャプシドタンパク質を含む、 30

請求項 14 に記載のベクター。

【請求項 16】

請求項 13 ~ 15 のいずれか一項に記載のベクターを含む、医薬組成物。

【請求項 17】

請求項 13 ~ 15 のいずれか一項に記載のベクターを含む、対象において疾患または障害を治療および/または予防するための医薬組成物。

【請求項 18】

前記疾患または障害が、心障害、心筋症、不整脈源性右室心筋症 (A R V C)、肥大型心筋症、拡張型心筋症、心不全、または心筋の線維脂肪性浸潤によって特徴付けられる疾患もしくは障害である、請求項 17 に記載の医薬組成物。 40

【請求項 19】

前記対象が、哺乳動物、霊長類、および/またはヒトである、請求項 17 または 18 に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

(i) 前記対象が P K P 2 遺伝子に変異を有する、かつ/または

(ii) 前記対象が、配列番号 2 の配列を有するヒト P K P 2 をコードするヒト P K P 2 遺伝子に対して、A r g 4 9 0 T r p、A s p 2 6 A s n、T h r 5 0 V a l 5 1 S e r f s X 6 0、A r g 7 9 X、T y r 8 6 X、G l n 1 3 3 X、V a l 4 0 6 S e r f s X 3、T y r 6 1 6 X、T r p 6 7 6 X、C y s 7 9 6 A r g、C y s 7 9 6 E、T y r 50

807X、Glu62Lys、S688P、Trp848X、Y86X、V406X、Y616X、W848X、およびY807Xから選択されるアミノ酸置換を引き起こす変異を有する、

請求項17～19のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項21】

静脈内注射、心臓内注射、心臓内注入、および/または心臓カテーテル法により投与される、請求項17～20のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項22】

前記医薬組成物の投与が、PKP2発現を、少なくとも約5%、少なくとも約30%、少なくとも約70%、約5%～約10%、約30%～約50%、約50%～約70%、または約70%～約100%増加させる、請求項17～21のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

【請求項23】

前記疾患または障害が、前記対象のPKP2の機能喪失に関連するかもしくはそれにより引き起こされる、または前記対象のPKP2の機能獲得に関連するかもしくはそれにより引き起こされる、請求項17～22のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項24】

約 1×10^{11} ベクターゲノムから約 1×10^{13} ベクターゲノムのベクター、約 1×10^{12} ベクターゲノムから約 1×10^{14} ベクターゲノムのベクター、または約 1×10^{13} ベクターゲノムから約 1×10^{15} ベクターゲノムのベクターが、前記対象に投与されるように用いられる、請求項17～23のいずれか一項に記載の医薬組成物。

20

【請求項25】

請求項13～15のいずれか一項に記載のベクターまたは請求項16～24のいずれか一項に記載の医薬組成物および任意で使用説明書を含む、キット。

【請求項26】

配列番号12～15および89～92のいずれか一つまたは配列番号8～11および93～96のいずれか一つと少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%の同一性を共有するポリヌクレオチド配列を含む、ポリヌクレオチド。

【請求項27】

30

請求項26に記載のポリヌクレオチドを含む、遺伝子治療ベクター。

【請求項28】

前記遺伝子治療ベクターが組換えアデノ随伴ウイルス(rAAV)ベクターである、請求項27に記載のベクター。

【請求項29】

前記rAAVベクターが、AAV9ベクターまたはAAVrh74ベクターである、請求項28に記載のベクター。

【請求項30】

請求項27～29のいずれか一項に記載のベクターを含む、PKP2遺伝子に変異を有すると特定された対象において心障害を治療および/または予防するための医薬組成物。

40

【請求項31】

前記心障害が、心不全、または任意で不整脈源性右室心筋症(ARVC)、肥大型心筋症、もしくは拡張型心筋症である心筋症である、請求項30に記載の医薬組成物。

【請求項32】

前記対象が哺乳動物である、請求項30または31に記載の医薬組成物。

【請求項33】

静脈内注射、心臓内注射、心臓内注入、および/または心臓カテーテル法により投与される、請求項30～32のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項34】

(i)左心室駆出率(LVEF%)の減少を、PKP2遺伝子に変異を有すると特定され

50

た未治療の対象において観察された減少と比較して任意で約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、もしくは約100%、防止もしくは低減する、

(ii) 左心室短縮率(FS%)の減少を、PKP2遺伝子に変異を有すると特定された未治療の対象において観察された減少と比較して任意で約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、もしくは約100%、防止もしくは低減する、

(iii) 平方ミリメートル単位の右心室面積(RV面積(mm²))の増加を、PKP2遺伝子に変異を有すると特定された未治療の対象において観察された増加と比較して任意で約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、もしくは約100%、防止もしくは低減する、

(iv) 毎秒ミリメートル単位の右心室速度時間積分(RV-VTI(mm/秒))の減少を、PKP2遺伝子に変異を有すると特定された未治療の対象において観察された減少と比較して任意で約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、もしくは約100%、防止もしくは低減する、かつ/または

(v) 左心室もしくは右心室の線維症の増加を、PKP2遺伝子に変異を有すると特定された未治療の対象において観察された増加と比較して任意で約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、もしくは約100%、防止もしくは低減する、

請求項30~33のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

20

30

40

50