(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2021-530548
(P2021-530548A)
(43)公表日　令和3年11月11日(2021.11.11)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
A61K 48/00	(2006.01)	A61K	48/00	ZNA	4B065
A61K 35/76	(2015.01)	A61K	35/76		4C076
A61K 9/08	(2006.01)	A61K	9/08		4C084
A61K 47/02	(2006.01)	A61K	47/02		4C087
A61P 27/02	(2006.01)	A61P	27/02		

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 319 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2021-503734 (P2021-503734)
(86)(22)出願日　令和1年7月24日 (2019.7.24)
(85)翻訳文提出日　令和3年3月19日 (2021.3.19)
(86)国際出願番号　PCT/US2019/043196
(87)国際公開番号　WO2020/023612
(87)国際公開日　令和2年1月30日 (2020.1.30)
(31)優先権主張番号　62/702,687
(32)優先日　平成30年7月24日 (2018.7.24)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国 (US)
(31)優先権主張番号　62/702,679
(32)優先日　平成30年7月24日 (2018.7.24)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国 (US)

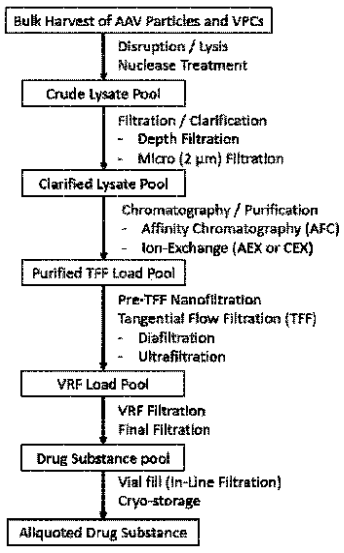
(71)出願人　517157204
ボイジャー　セラピューティクス　インコーポレイテッド
ＶＯＹＡＧＥＲ　ＴＨＥＲＡＰＥＵＴＩＣＳ，ＩＮＣ．
アメリカ合衆国　０２１３９　マサチューセッツ州　ケンブリッジ　シドニー　ストリート　７５
(74)代理人　100105957
弁理士　恩田　誠
(74)代理人　100068755
弁理士　恩田　博宣
(74)代理人　100142907
弁理士　本田　淳

最終頁に続く

(54)【発明の名称】遺伝子治療製剤を生産するための系および方法

(57)【要約】
本開示は、組換えアデノ随伴ウイルス（ｒＡＡＶ）粒子および製剤を含む、アデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）粒子およびＡＡＶ製剤の生産に使用するための方法および系を記載する。ある特定の実施形態では、本開示は、ＡＡＶ粒子およびＡＡＶ製剤を清澄化、精製、製剤化、濾過、および処理するための方法および系を提示する。また、本開示は、ハンチンチン（ＨＴＴ）遺伝子（例えば、野生型または突然変異型ＣＡＧ伸長ＨＴＴ遺伝子）を標的とする調節性ポリヌクレオチド、例えば低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）分子をコードするポリヌクレオチドを含むＡＡＶ粒子を設計、調製、製造、使用、および／または製剤化するための組成物、方法、およびプロセスを記載する。調節性ポリヌクレオチドを含む製剤化ＡＡＶ粒子を使用して神経変性疾患（例えば、ハンチントン病（ＨＤ））を有する対象のＨＴＴ遺伝子発現を阻害するための方法も開示される。

FIG. 3



【特許請求の範囲】
【請求項１】
アデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）粒子を含む医薬製剤を生産する方法であって、
ＡＡＶ粒子をバイオリアクター内の１つまたは複数のウイルス産生細胞（ＶＰＣ）において産生し、それにより前記ＡＡＶ粒子および液体培地を含むウイルス産生プールを準備する工程、
前記ウイルス産生プールを、化学的溶解、清澄化濾過、親和性クロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、接線流濾過（ＴＦＦ）、およびウイルス保持濾過から選択される１つまたは複数の工程により処理する工程、ならびに
前記ウイルス産生プールに由来する前記ＡＡＶ粒子を医薬製剤へと組み込む工程であって、前記医薬製剤は、前記ＡＡＶ粒子および少なくとも１つの医薬賦形剤を含む工程
を含む方法。
【請求項２】
前記ＶＰＣは、Ｓｆ９昆虫細胞を含み、前記ＡＡＶ粒子は、バキュロウイルス産生系を使用して産生される、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前記ウイルス産生プールを前記バイオリアクターから収集する工程であって、前記ウイルス産生プールは、前記１つまたは複数のＶＰＣを含み、前記ＡＡＶ粒子は、前記ＶＰＣ内に含有されている工程、および
前記ウイルス産生プール内の前記ＶＰＣを、化学的溶解条件下で化学的溶解溶液を使用して化学的溶解に曝露する工程であって、前記化学的溶解は、前記ＡＡＶ粒子を前記ＶＰＣから前記ウイルス産生プールの前記液体培地へと放出する工程
を含む、請求項１または請求項２に記載の方法。
【請求項４】
前記化学的溶解溶液は、アルギニンまたはアルギニン塩から選択される安定化添加剤を含む、請求項３に記載の方法。
【請求項５】
前記安定化添加剤の濃度は、０．１～０．５Ｍである、請求項４に記載の方法。
【請求項６】
前記安定化添加剤の濃度は、０．２～０．３Ｍである、請求項４に記載の方法。
【請求項７】
前記化学的溶解溶液は、Ｔｒｉｔｏｎ　Ｘ－１００を含まない、請求項３～６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項８】
前記化学的溶解溶液は、ラウリルジメチルアミンＮ－オキシド（ＬＤＡＯ）；Ｎ，Ｎ－ジメチル－Ｎ－ドデシルグリシンベタイン（Ｅｍｐｉｇｅｎ　ＢＢ）；３－（Ｎ，Ｎ－ジメチルミリスチルアンモニオ）プロパンスルホネート（Ｚｗｉｔｔｅｒｇｅｎｔ　３－１０）；ｎ－ドデシル－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－アンモニオ－１－プロパンスルホネート（Ｚｗｉｔｔｅｒｇｅｎｔ　３－１２）；ｎ－テトラデシル－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－アンモニオ－１－プロパンスルホネート（Ｚｗｉｔｔｅｒｇｅｎｔ　３－１４）；３－（Ｎ，Ｎ－ジメチルパルミチルアンモニオ）プロパンスルホネート（Ｚｗｉｔｔｅｒｇｅｎｔ　３－１６）；３－（（３－コラミドプロピル）ジメチルアンモニオ）－１－プロパンスルホネート（ＣＨＡＰＳ）；または３－（［３－コラミドプロピル］ジメチルアンモニオ）－２－ヒドロキシ－１－プロパンスルホネート（ＣＨＡＰＳＯ）から選択される双性イオン性界面活性剤を含む、請求項３～７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項９】
前記化学的溶解溶液は、ラウリルジメチルアミンＮ－オキシド（ＬＤＡＯ）を含む、請求項３～７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１０】
前記化学的溶解溶液は、Ｎ，Ｎ－ジメチル－Ｎ－ドデシルグリシンベタイン（Ｅｍｐｉ

ｇｅｎ　ＢＢ）を含む、請求項３～７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１１】
前記ウイルス産生プールが１つまたは複数の清澄化濾過系により処理される１つまたは複数の清澄化濾過工程を含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１２】
前記１つまたは複数の清澄化濾過系は、深層濾過系を含む、請求項１１に記載の方法。
【請求項１３】
前記深層濾過系は、Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ　Ｍｉｌｌｉｓｔａｋ　Ｄ０ＨＣメディアシリーズフィルターを含む、請求項１２に記載の方法。
【請求項１４】
前記深層濾過系は、Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ　Ｍｉｌｌｉｓｔａｋ　Ｃ０ＳＰメディアシリーズフィルターを含む、請求項１２に記載の方法。
【請求項１５】
前記１つまたは複数の清澄化濾過系は、０．２μｍ精密濾過系を含む、請求項１１～１４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１６】
前記ウイルス産生プールが１つまたは複数の親和性クロマトグラフィー系により処理される１つまたは複数の親和性クロマトグラフィー工程を含む、請求項１～１５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１７】
前記ウイルス産生プールを、結合－溶出モードの１つまたは複数の免疫親和性クロマトグラフィー系により処理する工程を含み、前記免疫親和性クロマトグラフィー系は、１つまたは複数のＡＡＶカプシドバリアントに結合することが可能な１つまたは複数の組換え単鎖抗体を含む、請求項１６に記載の方法。
【請求項１８】
前記免疫親和性クロマトグラフィー系は、再生溶液を使用して再生され、前記再生溶液は、１～３Ｍのグアニジンまたはグアニジン塩を含む、請求項１６または請求項１７に記載の方法。
【請求項１９】
前記免疫親和性クロマトグラフィー系は、２ＭグアニジンＨＣｌを含む再生溶液を使用して再生される、請求項１６または請求項１７に記載の方法。
【請求項２０】
前記ウイルス産生プールが１つまたは複数のイオン交換クロマトグラフィー系により処理される１つまたは複数のイオン交換クロマトグラフィー工程を含む、請求項１～１９のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２１】
前記ウイルス産生プールを、フロースルーモードの１つまたは複数の陰イオン交換クロマトグラフィー系により処理する工程を含み、前記陰イオン交換クロマトグラフィー系は、非ウイルス不純物、非ＡＡＶウイルス粒子、またはそれらの組合せに結合する固定相を含み、前記陰イオン交換クロマトグラフィー系の前記固定相は、ＡＡＶ粒子に結合しない、請求項２０に記載の方法。
【請求項２２】
前記陰イオン交換クロマトグラフィー系の前記固定相は、第四級アミン官能基を含む、請求項２１に記載の方法。
【請求項２３】
前記陰イオン交換クロマトグラフィー系の前記固定相は、トリメチルアンモニウムエチル（ＴＭＡＥ）官能基を含む、請求項２１に記載の方法。
【請求項２４】
前記ウイルス産生プールが１つまたは複数の接線流濾過（ＴＦＦ）系により処理される１つまたは複数の接線流濾過（ＴＦＦ）工程を含む、請求項１～２３のいずれか１項に記

載の方法。
【請求項２５】
前記ＴＦＦ系は、再生セルロースカセットを含むフラットシートフィルターを含む、請求項２４に記載の方法。
【請求項２６】
前記ＴＦＦ系は、５．５～６．５ＰＳＩの膜間圧力（ＴＭＰ）、および５．５～６．５Ｌ／分／ｍ^{2}の標的クロスフローで稼動される、請求項２５に記載の方法。
【請求項２７】
前記１つまたは複数のＴＦＦ工程の前に、５０％スクロース混合物が前記ウイルス産生プールに添加され、前記５０％スクロース混合物は、９～１３ｖ／ｖ％の濃度で前記ウイルス産生プールに添加される、請求項２４～２６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２８】
前記１つまたは複数のＴＦＦ工程は、前記ウイルス産生プールの前記液体培地の少なくとも一部分が、低スクロースダイアフィルトレーション緩衝液で置き換えられる第１のダイアフィルトレーション工程を含み、前記低スクロースダイアフィルトレーション緩衝液は、４～６ｗ／ｖ％の糖または糖代替物および１５０～２５０ｍＭのアルカリ塩化物塩を含む、請求項２４～２７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２９】
前記低スクロースダイアフィルトレーション緩衝液は、４．５～５．５ｗ／ｖ％のスクロースおよび２１０～２３０ｍＭの塩化ナトリウムを含む、請求項２８に記載の方法。
【請求項３０】
前記低スクロースダイアフィルトレーション緩衝液は、５ｗ／ｖ％のスクロースおよび２２０ｍＭの塩化ナトリウムを含む、請求項２８に記載の方法。
【請求項３１】
前記１つまたは複数のＴＦＦ工程は、限外濾過濃縮工程を含み、前記ウイルス産生プール中の前記ＡＡＶ粒子は、１．０×１０^{12}～５．０×１０^{13}ｖｇ／ｍＬに濃縮される、請求項２４～３０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３２】
前記ウイルス産生プール中の前記ＡＡＶ粒子は、１．０～５．０×１０^{13}ｖｇ／ｍＬに濃縮される、請求項３１に記載の方法。
【請求項３３】
前記ウイルス産生プール中の前記ＡＡＶ粒子は、２．７×１０^{13}ｖｇ／ｍＬに濃縮される、請求項３１に記載の方法。
【請求項３４】
前記１つまたは複数のＴＦＦ工程は、前記ウイルス産生プールの前記液体培地の少なくとも一部分が、高スクロース製剤緩衝液で置き換えられる最終ダイアフィルトレーション工程を含み、前記高スクロース製剤緩衝液は、６～８ｗ／ｖ％の糖または糖代替物および９０～１００ｍＭのアルカリ塩化物塩を含む、請求項２４～３３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３５】
前記高スクロース製剤緩衝液は、７ｗ／ｖ％のスクロースおよび９０～１００ｍＭの塩化ナトリウムを含む、請求項３４に記載の方法。
【請求項３６】
前記高スクロース製剤緩衝液は、７ｗ／ｖ％のスクロース、１０ｍＭのリン酸ナトリウム、９５～１００ｍＭの塩化ナトリウム、および０．００１％（ｗ／ｖ）ポロキサマー１８８を含む、請求項３４に記載の方法。
【請求項３７】
前記ウイルス産生プールが１つまたは複数のウイルス保持濾過（ＶＲＦ）系により処理される１つまたは複数のウイルス保持濾過（ＶＲＦ）工程を含む、請求項１～３６のいずれか１項に記載の方法。

【請求項３８】
前記ＶＲＦ系は、３５ｎｍ以上の大きさの粒子を保持する濾材を含む、請求項３７に記載の方法。
【請求項３９】
前記ＶＲＦ系は、２０ｎｍ以上の大きさの粒子を保持する濾材を含む、請求項３７に記載の方法。
【請求項４０】
遺伝子治療製品を生産する方法であって、（ｉ）ＡＡＶ粒子を含む医薬製剤を準備する工程であって、前記医薬製剤は、請求項１～３９のいずれか１項に記載の方法により生産される工程、および（ｉｉ）前記医薬製剤を製剤容器へと適切にアリコートする工程を含む方法。
【請求項４１】
（ｉ）５×１０^{13}ｖｇ／ｍｌ未満の濃度のＡＡＶ粒子、（ｉｉ）１つまたは複数の塩、（ｉｉｉ）１つまたは複数の糖または糖代替物、および（ｉｖ）１つまたは複数の緩衝剤を含む医薬製剤であって、水性製剤である医薬製剤。
【請求項４２】
１．０×１０^{12}～５．０×１０^{13}ｖｇ／ｍＬの濃度のＡＡＶ粒子を含む、請求項４１に記載の医薬製剤。
【請求項４３】
１．０～５．０×１０^{13}ｖｇ／ｍＬの濃度のＡＡＶ粒子を含む、請求項４１に記載の医薬製剤。
【請求項４４】
２．７×１０^{13}ｖｇ／ｍＬの濃度のＡＡＶ粒子を含む、請求項４１に記載の医薬製剤。
【請求項４５】
前記製剤の前記１つまたは複数の塩は、塩化ナトリウムを含む、請求項４１～４４のいずれか１項に記載の医薬製剤。
【請求項４６】
前記製剤中の塩化ナトリウムの濃度は、８０～２２０ｍＭである、請求項４５に記載の医薬製剤。
【請求項４７】
前記製剤中の塩化ナトリウムの濃度は、８５～１１０ｍＭである、請求項４５に記載の医薬製剤。
【請求項４８】
前記製剤中の塩化ナトリウムの濃度は、９５ｍＭである、請求項４５に記載の医薬製剤。
【請求項４９】
前記製剤中の塩化ナトリウムの濃度は、１００ｍＭである、請求項４５に記載の医薬製剤。
【請求項５０】
前記製剤の前記１つまたは複数の塩は、塩化カリウムを含む、請求項４１～４９のいずれか１項に記載の医薬製剤。
【請求項５１】
前記製剤中の塩化カリウムの濃度は、０～１０ｍＭである、請求項５０に記載の医薬製剤。
【請求項５２】
前記製剤中の塩化カリウムの濃度は、１～３ｍＭである、請求項５０に記載の医薬製剤。
【請求項５３】
前記製剤中の塩化カリウムの濃度は、１～２ｍＭである、請求項５０に記載の医薬製剤

。
【請求項５４】
前記製剤中の塩化カリウムの濃度は、１．５ｍＭである、請求項５０に記載の医薬製剤。
【請求項５５】
前記製剤の前記１つまたは複数の塩は、リン酸カリウムを含む、請求項４１～５４のいずれか１項に記載の医薬製剤。
【請求項５６】
前記製剤中のリン酸カリウムの濃度は、０～１０ｍＭである、請求項５５に記載の医薬製剤。
【請求項５７】
前記製剤中のリン酸カリウムの濃度は、１～３ｍＭである、請求項５５に記載の医薬製剤。
【請求項５８】
前記製剤中のリン酸カリウムの濃度は、１．５ｍＭである、請求項５５に記載の医薬製剤。
【請求項５９】
前記製剤中の前記糖または糖代替物の濃度は、１～１０ｗ／ｖ％である、請求項４１～５８のいずれか１項に記載の医薬製剤。
【請求項６０】
前記製剤中の前記糖または糖代替物の濃度は、４～６ｗ／ｖ％である、請求項４１～５８のいずれか１項に記載の医薬製剤。
【請求項６１】
前記製剤中の前記糖または糖代替物の濃度は、５ｗ／ｖ％である、請求項４１～５８のいずれか１項に記載の医薬製剤。
【請求項６２】
前記製剤中の前記糖または糖代替物の濃度は、６～８ｗ／ｖ％である、請求項４１～５８のいずれか１項に記載の医薬製剤。
【請求項６３】
前記製剤中の前記糖または糖代替物の濃度は、７ｗ／ｖ％である、請求項４１～５８のいずれか１項に記載の医薬製剤。
【請求項６４】
前記１つまたは複数の糖または糖代替物は、スクロース、ラクツロース、ラクトース、マルトース、トレハロース、セロビオース、キトビオース、コージビオース、ニゲロース、イソマルトース、β，β－トレハロース、α，β－トレハロース、ソホロース、ラミナリビオース、ゲンチオビオース、ツラノース、マルツロース、パラチノース、ゲンチオビウロース、マンノビオース、メリビオース、メリビウロース、ルチノース、ルチヌロース、およびキシロビオースから選択される少なくとも１つの二糖を含む、請求項４１～６３のいずれか１項に記載の医薬製剤。
【請求項６５】
前記１つまたは複数の糖または糖代替物は、スクロースを含む、請求項４１～６３のいずれか１項に記載の医薬製剤。
【請求項６６】
前記１つまたは複数の糖または糖代替物は、トレハロースを含む、請求項４１～６３のいずれか１項に記載の医薬製剤。
【請求項６７】
前記１つまたは複数の糖または糖代替物は、ソルビトールを含む、請求項４１～６３のいずれか１項に記載の医薬製剤。
【請求項６８】
前記１つまたは複数の緩衝剤は、５℃で７．０～８．２の製剤ｐＨを提供する、請求項

４１～６７のいずれか１項に記載の医薬製剤。
【請求項６９】
前記緩衝剤は、前記製剤中において１～２０ｍＭの濃度である、請求項４１～６８のいずれか１項に記載の医薬製剤。
【請求項７０】
前記緩衝剤は、前記製剤中において１０ｍＭの濃度である、請求項４１～６８のいずれか１項に記載の医薬製剤。
【請求項７１】
前記１つまたは複数の緩衝剤は、トリスＨＣｌ、トリス塩基、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、ヒスチジン、ホウ酸、クエン酸、グリシン、ＨＥＰＥＳ（４－（２－ヒドロキシエチル）－１－ピペラジンエタンスルホン酸）、およびＭＯＰＳ（３－（Ｎ－モルホリノ）プロパンスルホン酸）から選択される、請求項４１～７０のいずれか１項に記載の医薬製剤。
【請求項７２】
前記１つまたは複数の緩衝剤は、リン酸ナトリウムを含み、前記製剤ｐＨは、５℃で７．２～７．６である、請求項４１～７０のいずれか１項に記載の医薬製剤。
【請求項７３】
前記製剤中の前記リン酸ナトリウムの濃度は、８～１１ｍＭである、請求項７２に記載の医薬製剤。
【請求項７４】
前記製剤中の前記リン酸ナトリウムの濃度は、１０ｍＭである、請求項７２に記載の医薬製剤。
【請求項７５】
前記１つまたは複数の緩衝剤は、塩酸で調整されたトリス塩基を含み、前記製剤ｐＨは、５℃で７．８～８．２である、請求項４１～７０のいずれか１項に記載の医薬製剤。
【請求項７６】
前記１つまたは複数の緩衝剤は、塩酸で調整されたトリス塩基を含み、前記製剤ｐＨは、５℃で７．３～７．７である、請求項４１～７０のいずれか１項に記載の医薬製剤。
【請求項７７】
コポリマー表面活性物質を含む、請求項４１～７６のいずれか１項に記載の医薬製剤。
【請求項７８】
前記コポリマー表面活性物質の濃度は、０．００００１ｗ／ｖ％～１ｗ／ｖ％である、請求項７７に記載の医薬製剤。
【請求項７９】
前記コポリマー表面活性物質の濃度は、０．００１ｗ／ｖ％である、請求項７７に記載の医薬製剤。
【請求項８０】
前記コポリマー表面活性物質は、エチレンオキシド／プロピレンオキシドコポリマーを含む、請求項７７～７９のいずれか１項に記載の医薬製剤。
【請求項８１】
前記エチレンオキシド／プロピレンオキシドコポリマーは、ポロキサマー１８８である、請求項８０に記載の医薬製剤。
【請求項８２】
４００～５００ｍＯｓｍ／ｋｇのオスモル濃度を有する、請求項４１～８１のいずれか１項に記載の医薬製剤。
【請求項８３】
４００～４８０ｍＯｓｍ／ｋｇのオスモル濃度を有する、請求項４１～８１のいずれか１項に記載の医薬製剤。
【請求項８４】
少なくとも１つのＡＡＶ粒子、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、塩化ナトリウム、

スクロース、およびコポリマー表面活性物質を含む医薬製剤であって、６．５～８のｐＨ、および１×１０^{12}～５×１０^{13}ｖｇ／ｍｌのＡＡＶ粒子濃度を有する医薬製剤。

【請求項８５】

（ｉ）１×１０^{13}～５×１０^{13}ｖｇ／ｍｌの濃度のＡＡＶ粒子、（ｉｉ）９～１１ｍＭのリン酸ナトリウム、（ｉｉｉ）１～２ｍＭのリン酸カリウム、（ｉｖ）９０～１００ｍＭの塩化ナトリウム、（ｖ）６～８ｗ／ｖ％の糖または糖代替物、および（ｖｉ）エチレンオキシド／プロピレンオキシドコポリマーを含み、７～８のｐＨを有する、請求項８４に記載の医薬製剤。

【請求項８６】

（ｉ）２×１０^{13}～３×１０^{13}ｖｇ／ｍｌの濃度のＡＡＶ粒子、（ｉｉ）１０ｍＭのリン酸ナトリウム、（ｉｉｉ）１．５ｍＭのリン酸カリウム、（ｉｖ）９５ｍＭの塩化ナトリウム、（ｖ）７ｗ／ｖ％のスクロース、および（ｖｉ）０．００１ｖ／ｖ％のポロキサマー１８８コポリマーを含む、請求項８４に記載の医薬製剤。

【請求項８７】

（ｉ）２×１０^{13}～３×１０^{13}ｖｇ／ｍｌの濃度のＡＡＶ粒子、（ｉｉ）１．５ｍＭの塩化カリウム、（ｉｉｉ）１００ｍＭの塩化ナトリウム、（ｉｖ）７ｗ／ｖ％のスクロース、および（ｖ）０．００１ｖ／ｖ％のポロキサマー１８８コポリマーを含む医薬製剤であって、７．３～８．２の製剤ｐＨを提供するのに十分なトリスＨＣｌを含む医薬製剤。

【請求項８８】

前記ＡＡＶ粒子は、ＡＡＶベクターゲノムおよびＡＡＶカプシドを含み、前記ＡＡＶベクターゲノムは、配列番号４１のポリヌクレオチド配列を含む、請求項４１～８７のいずれか１項に記載の医薬製剤。

【請求項８９】

前記ＡＡＶカプシドは、ＡＡＶ１、ＡＡＶ２、ＡＡＶ２Ｇ９、ＡＡＶ３、ＡＡＶ３ａ、ＡＡＶ３ｂ、ＡＡＶ３－３、ＡＡＶ４、ＡＡＶ４－４、ＡＡＶ５、ＡＡＶ６、ＡＡＶ６．１、ＡＡＶ６．２、ＡＡＶ６．１．２、ＡＡＶ７、ＡＡＶ７．２、ＡＡＶ８、ＡＡＶ９、ＡＡＶ９．１１、ＡＡＶ９．１３、ＡＡＶ９．１６、ＡＡＶ９．２４、ＡＡＶ９．４５、ＡＡＶ９．４７、ＡＡＶ９．６１、ＡＡＶ９．６８、ＡＡＶ９．８４、ＡＡＶ９．９、ＡＡＶ１０、ＡＡＶ１１、ＡＡＶ１２、ＡＡＶ１６．３、ＡＡＶ２４．１、ＡＡＶ２７．３、ＡＡＶ４２．１２、ＡＡＶ４２－１ｂ、ＡＡＶ４２－２、ＡＡＶ４２－３ａ、ＡＡＶ４２－３ｂ、ＡＡＶ４２－４、ＡＡＶ４２－５ａ、ＡＡＶ４２－５ｂ、ＡＡＶ４２－６ｂ、ＡＡＶ４２－８、ＡＡＶ４２－１０、ＡＡＶ４２－１１、ＡＡＶ４２－１２、ＡＡＶ４２－１３、ＡＡＶ４２－１５、ＡＡＶ４２－ａａ、ＡＡＶ４３－１、ＡＡＶ４３－１２、ＡＡＶ４３－２０、ＡＡＶ４３－２１、ＡＡＶ４３－２３、ＡＡＶ４３－２５、ＡＡＶ４３－５、ＡＡＶ４４．１、ＡＡＶ４４．２、ＡＡＶ４４．５、ＡＡＶ２２３．１、ＡＡＶ２２３．２、ＡＡＶ２２３．４、ＡＡＶ２２３．５、ＡＡＶ２２３．６、ＡＡＶ２２３．７、ＡＡＶ１－７／ｒｈ．４８、ＡＡＶ１－８／ｒｈ．４９、ＡＡＶ２－１５／ｒｈ．６２、ＡＡＶ２－３／ｒｈ．６１、ＡＡＶ２－４／ｒｈ．５０、ＡＡＶ２－５／ｒｈ．５１、ＡＡＶ３．１／ｈｕ．６、ＡＡＶ３．１／ｈｕ．９、ＡＡＶ３－９／ｒｈ．５２、ＡＡＶ３－１１／ｒｈ．５３、ＡＡＶ４－８／ｒ１１．６４、ＡＡＶ４－９／ｒｈ．５４、ＡＡＶ４－１９／ｒｈ．５５、ＡＡＶ５－３／ｒｈ．５７、ＡＡＶ５－２２／ｒｈ．５８、ＡＡＶ７．３／ｈｕ．７、ＡＡＶ１６．８／ｈｕ．１０、ＡＡＶ１６．１２／ｈｕ．１１、ＡＡＶ２９．３／ｂｂ．１、ＡＡＶ２９．５／ｂｂ．２、ＡＡＶ１０６．１／ｈｕ．３７、ＡＡＶ１１４．３／ｈｕ．４０、ＡＡＶ１２７．２／ｈｕ．４１、ＡＡＶ１２７．５／ｈｕ．４２、ＡＡＶ１２８．３／ｈｕ．４４、ＡＡＶ１３０．４／ｈｕ．４８、ＡＡＶ１４５．１／ｈｕ．５３、ＡＡＶ１４５．５／ｈｕ．５４、ＡＡＶ１４５．６／ｈｕ．５５、ＡＡＶ１６１．１０／ｈｕ．６０、ＡＡＶ１６１．６／ｈｕ．６１、ＡＡＶ３３．１２／ｈｕ．１７、ＡＡＶ３３．４／ｈｕ．１５、ＡＡＶ３３．８／ｈｕ．１６、ＡＡＶ５２／ｈｕ．１９、ＡＡＶ５２．１／ｈｕ．２０、ＡＡＶ５８．２／ｈｕ．２５、ＡＡＶＡ３

．３、ＡＡＶＡ３．４、ＡＡＶＡ３．５、ＡＡＶＡ３．７、ＡＡＶＣ１、ＡＡＶＣ２、ＡＡＶＣ５、ＡＡＶ－ＤＪ、ＡＡＶ－ＤＪ８、ＡＡＶＦ３、ＡＡＶＦ５、ＡＡＶＨ２、ＡＡＶｒｈ．７２、ＡＡＶｈｕ．８、ＡＡＶｒｈ．６８、ＡＡＶｒｈ．７０、ＡＡＶｐｉ．１、ＡＡＶｐｉ．３、ＡＡＶｐｉ．２、ＡＡＶｒｈ．６０、ＡＡＶｒｈ．４４、ＡＡＶｒｈ．６５、ＡＡＶｒｈ．５５、ＡＡＶｒｈ．４７、ＡＡＶｒｈ．６９、ＡＡＶｒｈ．４５、ＡＡＶｒｈ．５９、ＡＡＶｈｕ．１２、ＡＡＶＨ６、ＡＡＶＬＫ０３、ＡＡＶＨ－１／ｈｕ．１、ＡＡＶＨ－５／ｈｕ．３、ＡＡＶＬＧ－１０／ｒｈ．４０、ＡＡＶＬＧ－４／ｒｈ．３８、ＡＡＶＬＧ－９／ｈｕ．３９、ＡＡＶＮ７２１－８／ｒｈ．４３、ＡＡＶＣｈ．５、ＡＡＶＣｈ．５Ｒ１、ＡＡＶｃｙ．２、ＡＡＶｃｙ．３、ＡＡＶｃｙ．４、ＡＡＶｃｙ．５、ＡＡＶＣｙ．５Ｒ１、ＡＡＶＣｙ．５Ｒ２、ＡＡＶＣｙ．５Ｒ３、ＡＡＶＣｙ．５Ｒ４、ＡＡＶｃｙ．６、ＡＡＶｈｕ．１、ＡＡＶｈｕ．２、ＡＡＶｈｕ．３、ＡＡＶｈｕ．４、ＡＡＶｈｕ．５、ＡＡＶｈｕ．６、ＡＡＶｈｕ．７、ＡＡＶｈｕ．９、ＡＡＶｈｕ．１０、ＡＡＶｈｕ．１１、ＡＡＶｈｕ．１３、ＡＡＶｈｕ．１５、ＡＡＶｈｕ．１６、ＡＡＶｈｕ．１７、ＡＡＶｈｕ．１８、ＡＡＶｈｕ．２０、ＡＡＶｈｕ．２１、ＡＡＶｈｕ．２２、ＡＡＶｈｕ．２３．２、ＡＡＶｈｕ．２４、ＡＡＶｈｕ．２５、ＡＡＶｈｕ．２７、ＡＡＶｈｕ．２８、ＡＡＶｈｕ．２９、ＡＡＶｈｕ．２９Ｒ、ＡＡＶｈｕ．３１、ＡＡＶｈｕ．３２、ＡＡＶｈｕ．３４、ＡＡＶｈｕ．３５、ＡＡＶｈｕ．３７、ＡＡＶｈｕ．３９、ＡＡＶｈｕ．４０、ＡＡＶｈｕ．４１、ＡＡＶｈｕ．４２、ＡＡＶｈｕ．４３、ＡＡＶｈｕ．４４、ＡＡＶｈｕ．４４Ｒ１、ＡＡＶｈｕ．４４Ｒ２、ＡＡＶｈｕ．４４Ｒ３、ＡＡＶｈｕ．４５、ＡＡＶｈｕ．４６、ＡＡＶｈｕ．４７、ＡＡＶｈｕ．４８、ＡＡＶｈｕ．４８Ｒ１、ＡＡＶｈｕ．４８Ｒ２、ＡＡＶｈｕ．４８Ｒ３、ＡＡＶｈｕ．４９、ＡＡＶｈｕ．５１、ＡＡＶｈｕ．５２、ＡＡＶｈｕ．５４、ＡＡＶｈｕ．５５、ＡＡＶｈｕ．５６、ＡＡＶｈｕ．５７、ＡＡＶｈｕ．５８、ＡＡＶｈｕ．６０、ＡＡＶｈｕ．６１、ＡＡＶｈｕ．６３、ＡＡＶｈｕ．６４、ＡＡＶｈｕ．６６、ＡＡＶｈｕ．６７、ＡＡＶｈｕ．１４／９、ＡＡＶｈｕ．ｔ １９、ＡＡＶｒｈ．２、ＡＡＶｒｈ．２Ｒ、ＡＡＶｒｈ．８、ＡＡＶｒｈ．８Ｒ、ＡＡＶｒｈ．１０、ＡＡＶｒｈ．１２、ＡＡＶｒｈ．１３、ＡＡＶｒｈ．１３Ｒ、ＡＡＶｒｈ．１４、ＡＡＶｒｈ．１７、ＡＡＶｒｈ．１８、ＡＡＶｒｈ．１９、ＡＡＶｒｈ．２０、ＡＡＶｒｈ．２１、ＡＡＶｒｈ．２２、ＡＡＶｒｈ．２３、ＡＡＶｒｈ．２４、ＡＡＶｒｈ．２５、ＡＡＶｒｈ．３１、ＡＡＶｒｈ．３２、ＡＡＶｒｈ．３３、ＡＡＶｒｈ．３４、ＡＡＶｒｈ．３５、ＡＡＶｒｈ．３６、ＡＡＶｒｈ．３７、ＡＡＶｒｈ．３７Ｒ２、ＡＡＶｒｈ．３８、ＡＡＶｒｈ．３９、ＡＡＶｒｈ．４０、ＡＡＶｒｈ．４６、ＡＡＶｒｈ．４８、ＡＡＶｒｈ．４８．１、ＡＡＶｒｈ．４８．１．２、ＡＡＶｒｈ．４８．２、ＡＡＶｒｈ．４９、ＡＡＶｒｈ．５１、ＡＡＶｒｈ．５２、ＡＡＶｒｈ．５３、ＡＡＶｒｈ．５４、ＡＡＶｒｈ．５６、ＡＡＶｒｈ．５７、ＡＡＶｒｈ．５８、ＡＡＶｒｈ．６１、ＡＡＶｒｈ．６４、ＡＡＶｒｈ．６４Ｒ１、ＡＡＶｒｈ．６４Ｒ２、ＡＡＶｒｈ．６７、ＡＡＶｒｈ．７３、ＡＡＶｒｈ．７４、ＡＡＶｒｈ８Ｒ、ＡＡＶｒｈ８Ｒ　Ａ５８６Ｒ突然変異体、ＡＡＶｒｈ８Ｒ　Ｒ５３３Ａ突然変異体、ＡＡＡＶ、ＢＡＡＶ、ヤギＡＡＶ、ウシＡＡＶ、ヒツジＡＡＶ、ＡＡＶｈＥ１．１、ＡＡＶｈＥｒ１．５、ＡＡＶｈＥＲ１．１４、ＡＡＶｈＥｒ１．８、ＡＡＶｈＥｒ１．１６、ＡＡＶｈＥｒ１．１８、ＡＡＶｈＥｒ１．３５、ＡＡＶｈＥｒ１．７、ＡＡＶｈＥｒ１．３６、ＡＡＶｈＥｒ２．２９、ＡＡＶｈＥｒ２．４、ＡＡＶｈＥｒ２．１６、ＡＡＶｈＥｒ２．３０、ＡＡＶｈＥｒ２．３１、ＡＡＶｈＥｒ２．３６、ＡＡＶｈＥＲ１．２３、ＡＡＶｈＥｒ３．１、ＡＡＶ２．５Ｔ、ＡＡＶ－ＰＡＥＣ、ＡＡＶ－ＬＫ０１、ＡＡＶ－ＬＫ０２、ＡＡＶ－ＬＫ０３、ＡＡＶ－ＬＫ０４、ＡＡＶ－ＬＫ０５、ＡＡＶ－ＬＫ０６、ＡＡＶ－ＬＫ０７、ＡＡＶ－ＬＫ０８、ＡＡＶ－ＬＫ０９、ＡＡＶ－ＬＫ１０、ＡＡＶ－ＬＫ１１、ＡＡＶ－ＬＫ１２、ＡＡＶ－ＬＫ１３、ＡＡＶ－ＬＫ１４、ＡＡＶ－ＬＫ１５、ＡＡＶ－ＬＫ１６、ＡＡＶ－ＬＫ１７、ＡＡＶ－ＬＫ１８、ＡＡＶ－ＬＫ１９、ＡＡＶ－ＰＡＥＣ２、ＡＡＶ－ＰＡＥＣ４、ＡＡＶ－ＰＡＥＣ６、ＡＡＶ－ＰＡＥＣ７、ＡＡＶ－ＰＡＥＣ８、ＡＡＶ－ＰＡＥＣ１１、ＡＡＶ－ＰＡＥＣ１２、ＡＡＶ－２－ｐｒｅ－ｍｉＲＮＡ－１０１、ＡＡＶ－８ｈ、ＡＡＶ－８ｂ、ＡＡＶ－ｈ、ＡＡＶ－ｂ、ＡＡＶ

ＳＭ１０－２、ＡＡＶシャッフル１００－１、ＡＡＶシャッフル１００－３、ＡＡＶシャッフル１００－７、ＡＡＶシャッフル１０－２、ＡＡＶシャッフル１０－６、ＡＡＶシャッフル１０－８、ＡＡＶシャッフル１００－２、ＡＡＶ ＳＭ １０－１、ＡＡＶ ＳＭ １０－８、ＡＡＶ ＳＭ １００－３、ＡＡＶ ＳＭ １００－１０、ＢＮＰ６１ ＡＡＶ、ＢＮＰ６２ ＡＡＶ、ＢＮＰ６３ ＡＡＶ、ＡＡＶｒｈ．５０、ＡＡＶｒｈ．４３、ＡＡＶｒｈ．６２、ＡＡＶｒｈ．４８、ＡＡＶｈｕ．１９、ＡＡＶｈｕ．１１、ＡＡＶｈｕ．５３、ＡＡＶ４－８／ｒｈ．６４、ＡＡＶＬＧ－９／ｈｕ．３９、ＡＡＶ５４．５／ｈｕ．２３、ＡＡＶ５４．２／ｈｕ．２２、ＡＡＶ５４．７／ｈｕ．２４、ＡＡＶ５４．１／ｈｕ．２１、ＡＡＶ５４．４Ｒ／ｈｕ．２７、ＡＡＶ４６．２／ｈｕ．２８、ＡＡＶ４６．６／ｈｕ．２９、ＡＡＶ１２８．１／ｈｕ．４３、真型ＡＡＶ（ｔｔＡＡＶ）、ＵＰＥＮＮ ＡＡＶ１０、ジャパニーズＡＡＶ１０血清型、ＡＡＶ ＣＢｒ－７．１、ＡＡＶ ＣＢｒ－７．１０、ＡＡＶ ＣＢｒ－７．２、ＡＡＶ ＣＢｒ－７．３、ＡＡＶ ＣＢｒ－７．４、ＡＡＶ ＣＢｒ－７．５、ＡＡＶ ＣＢｒ－７．７、ＡＡＶ ＣＢｒ－７．８、ＡＡＶ ＣＢｒ－Ｂ７．３、ＡＡＶ ＣＢｒ－Ｂ７．４、ＡＡＶ ＣＢｒ－Ｅ１、ＡＡＶ ＣＢｒ－Ｅ２、ＡＡＶ ＣＢｒ－Ｅ３、ＡＡＶ ＣＢｒ－Ｅ４、ＡＡＶ ＣＢｒ－Ｅ５、ＡＡＶ ＣＢｒ－ｅ５、ＡＡＶ ＣＢｒ－Ｅ６、ＡＡＶ ＣＢｒ－Ｅ７、ＡＡＶ ＣＢｒ－Ｅ８、ＡＡＶ ＣＨｔ－１、ＡＡＶ ＣＨｔ－２、ＡＡＶ ＣＨｔ－３、ＡＡＶ ＣＨｔ－６．１、ＡＡＶ ＣＨｔ－６．１０、ＡＡＶ ＣＨｔ－６．５、ＡＡＶ ＣＨｔ－６．６、ＡＡＶ ＣＨｔ－６．７、ＡＡＶ ＣＨｔ－６．８、ＡＡＶ ＣＨｔ－Ｐ１、ＡＡＶ ＣＨｔ－Ｐ２、ＡＡＶ ＣＨｔ－Ｐ５、ＡＡＶ ＣＨｔ－Ｐ６、ＡＡＶ ＣＨｔ－Ｐ８、ＡＡＶ ＣＨｔ－Ｐ９、ＡＡＶ ＣＫｄ－１、ＡＡＶ ＣＫｄ－１０、ＡＡＶ ＣＫｄ－２、ＡＡＶ ＣＫｄ－３、ＡＡＶ ＣＫｄ－４、ＡＡＶ ＣＫｄ－６、ＡＡＶ ＣＫｄ－７、ＡＡＶ ＣＫｄ－８、ＡＡＶ ＣＫｄ－Ｂ１、ＡＡＶ ＣＫｄ－Ｂ２、ＡＡＶ ＣＫｄ－Ｂ３、ＡＡＶ ＣＫｄ－Ｂ４、ＡＡＶ ＣＫｄ－Ｂ５、ＡＡＶ ＣＫｄ－Ｂ６、ＡＡＶ ＣＫｄ－Ｂ７、ＡＡＶ ＣＫｄ－Ｂ８、ＡＡＶ ＣＫｄ－Ｈ１、ＡＡＶ ＣＫｄ－Ｈ２、ＡＡＶ ＣＫｄ－Ｈ３、ＡＡＶ ＣＫｄ－Ｈ４、ＡＡＶ ＣＫｄ－Ｈ５、ＡＡＶ ＣＫｄ－Ｈ６、ＡＡＶ ＣＫｄ－Ｎ３、ＡＡＶ ＣＫｄ－Ｎ４、ＡＡＶ ＣＫｄ－Ｎ９、ＡＡＶ ＣＬｇ－Ｆ１、ＡＡＶ ＣＬｇ－Ｆ２、ＡＡＶ ＣＬｇ－Ｆ３、ＡＡＶ ＣＬｇ－Ｆ４、ＡＡＶ ＣＬｇ－Ｆ５、ＡＡＶ ＣＬｇ－Ｆ６、ＡＡＶ ＣＬｇ－Ｆ７、ＡＡＶ ＣＬｇ－Ｆ８、ＡＡＶ ＣＬｖ－１、ＡＡＶ ＣＬｖ１－１、ＡＡＶ Ｃｌｖ１－１０、ＡＡＶ ＣＬｖ１－２、ＡＡＶ ＣＬｖ－１２、ＡＡＶ ＣＬｖ１－３、ＡＡＶ ＣＬｖ－１３、ＡＡＶ ＣＬｖ１－４、ＡＡＶ Ｃｌｖ１－７、ＡＡＶ Ｃｌｖ１－８、ＡＡＶ Ｃｌｖ１－９、ＡＡＶ ＣＬｖ－２、ＡＡＶ ＣＬｖ－３、ＡＡＶ ＣＬｖ－４、ＡＡＶ ＣＬｖ－６、ＡＡＶ ＣＬｖ－８、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｄ１、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｄ２、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｄ３、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｄ４、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｄ５、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｄ６、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｄ７、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｄ８、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｅ１、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｋ１、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｋ３、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｋ６、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｌ４、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｌ５、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｌ６、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｍ１、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｍ１１、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｍ２、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｍ５、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｍ６、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｍ７、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｍ８、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｍ９、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｒ１、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｒ２、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｒ３、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｒ４、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｒ５、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｒ６、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｒ７、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｒ８、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｒ９、ＡＡＶ ＣＳｐ－１、ＡＡＶ ＣＳｐ－１０、ＡＡＶ ＣＳｐ－１１、ＡＡＶ ＣＳｐ－２、ＡＡＶ ＣＳｐ－３、ＡＡＶ ＣＳｐ－４、ＡＡＶ ＣＳｐ－６、ＡＡＶ ＣＳｐ－７、ＡＡＶ ＣＳｐ－８、ＡＡＶ ＣＳｐ－８．１０、ＡＡＶ ＣＳｐ－８．２、ＡＡＶ ＣＳｐ－８．４、ＡＡＶ ＣＳｐ－８．５、ＡＡＶ ＣＳｐ－８．６、ＡＡＶ ＣＳｐ－８．７、ＡＡＶ ＣＳｐ－８．８、ＡＡＶ ＣＳｐ－８．９、ＡＡＶ ＣＳｐ－９、ＡＡＶ．ｈｕ．４８Ｒ３、ＡＡＶ．ＶＲ－３５５、ＡＡＶ３Ｂ、ＡＡＶ４、ＡＡＶ５、ＡＡＶＦ１／ＨＳＣ１、ＡＡＶＦ１１／ＨＳＣ１１、ＡＡＶＦ１２／ＨＳＣ１２、ＡＡＶＦ１３／ＨＳＣ１３、ＡＡＶＦ１４／ＨＳＣ１４、

ＡＡＶＦ１５／ＨＳＣ１５、ＡＡＶＦ１６／ＨＳＣ１６、ＡＡＶＦ１７／ＨＳＣ１７、ＡＡＶＦ２／ＨＳＣ２、ＡＡＶＦ３／ＨＳＣ３、ＡＡＶＦ４／ＨＳＣ４、ＡＡＶＦ５／ＨＳＣ
５、ＡＡＶＦ６／ＨＳＣ６、ＡＡＶＦ７／ＨＳＣ７、ＡＡＶＦ８／ＨＳＣ８、ＡＡＶＦ９／ＨＳＣ９、ＡＡＶ－ＰＨＰ．Ｂ、ＡＡＶ－ＰＨＰ．Ａ、Ｇ２Ｂ－２６、Ｇ２Ｂ－１３、ＴＨ１．１－３２、ＴＨ１．１－３５、ＡＡＶＰＨＰ．Ｂ２、ＡＡＶＰＨＰ．Ｂ３、ＡＡＶＰＨＰ．Ｎ／ＰＨＰ．Ｂ－ＤＧＴ、ＡＡＶＰＨＰ．Ｂ－ＥＳＴ、ＡＡＶＰＨＰ．Ｂ－ＧＧＴ、ＡＡＶＰＨＰ．Ｂ－ＡＴＰ、ＡＡＶＰＨＰ．Ｂ－ＡＴＴ－Ｔ、ＡＡＶＰＨＰ．Ｂ－ＤＧＴ－Ｔ、ＡＡＶＰＨＰ．Ｂ－ＧＧＴ－Ｔ、ＡＡＶＰＨＰ．Ｂ－ＳＧＳ、ＡＡＶＰＨＰ．Ｂ－ＡＱＰ、ＡＡＶＰＨＰ．Ｂ－ＱＱＰ、ＡＡＶＰＨＰ．Ｂ－ＳＮＰ（３）、ＡＡＶＰＨＰ．Ｂ－ＳＮＰ、ＡＡＶＰＨＰ．Ｂ－ＱＧＴ、ＡＡＶＰＨＰ．Ｂ－ＮＱＴ、ＡＡＶＰＨＰ．Ｂ－ＥＧＳ、ＡＡＶＰＨＰ．Ｂ－ＳＧＮ、ＡＡＶＰＨＰ．Ｂ－ＥＧＴ、ＡＡＶＰＨＰ．Ｂ－ＤＳＴ、ＡＡＶＰＨＰ．Ｂ－ＤＳＴ、ＡＡＶＰＨＰ．Ｂ－ＳＴＰ、ＡＡＶＰＨＰ．Ｂ－ＰＱＰ、ＡＡＶＰＨＰ．Ｂ－ＳＱＰ、ＡＡＶＰＨＰ．Ｂ－ＱＬＰ、ＡＡＶＰＨＰ．Ｂ－ＴＭＰ、ＡＡＶＰＨＰ．Ｂ－ＴＴＰ、ＡＡＶＰＨＰ．Ｓ／Ｇ２Ａ１２、ＡＡＶＧ２Ａ１５／Ｇ２Ａ３、ＡＡＶＧ２Ｂ４、および／またはＡＡＶＧ２Ｂ５、およびそれらのバリアント
から選択される血清型を有する、請求項８８に記載の医薬製剤。

【請求項９０】

前記ＡＡＶカプシド血清型は、ＡＡＶ１である、請求項８８に記載の医薬製剤。

【請求項９１】

前記医薬製剤は、請求項４１～９０のいずれか１項に記載の医薬製剤を含む、請求項１～４０のいずれか１項に記載の方法。

【請求項９２】

対象のハンチントン病を処置する方法であって、前記対象に、請求項４１～９０のいずれか１項に記載の医薬製剤の治療有効量を投与する工程を含む方法。

【請求項９３】

医薬組成物は、前記対象の被殻および視床への注入により投与される、請求項９２に記載の方法。

【請求項９４】

医薬組成物は、前記対象の被殻および視床への両側性注入により投与される、請求項９２に記載の方法。

【請求項９５】

前記医薬組成物は、磁気共鳴画像（ＭＲＩ）誘導対流増強送達法（ＣＥＤ）を使用して投与される、請求項９３または請求項９４に記載の方法。

【請求項９６】

被殻に投与される前記医薬製剤の容積は、１５００μＬ／半球以下である、請求項９３～９５のいずれか１項に記載の方法。

【請求項９７】

被殻に投与される前記医薬製剤の容積は、９００～１５００μＬ／半球である、請求項９３～９５のいずれか１項に記載の方法。

【請求項９８】

被殻に投与される用量は、8×10^{11}～4×10^{13}ＶＧ／半球である、請求項９３～９７のいずれか１項に記載の方法。

【請求項９９】

視床に投与される前記医薬製剤の容積は、２５００μＬ／半球以下である、請求項９３～９８のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１００】

視床に投与される前記医薬製剤の容積は、１３００～２５００μＬ／半球である、請求項９３～９８のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１０１】
視床に投与される用量は、３．５×１０^{12}～６．８×１０^{13}ＶＧ／半球である、請求項９３～１００のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１０２】
前記対象に投与される総用量は、８．６×１０^{12}～２×１０^{14}ＶＧである、請求項９２～１０１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１０３】
前記対象に対する前記医薬製剤の投与は、前記対象の線条体におけるハンチンチン（ＨＴＴ）遺伝子の発現を阻害または抑制する、請求項９２～１０２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１０４】
前記ＨＴＴ遺伝子の発現は、被殻において阻害または抑制される、請求項１０３に記載の方法。
【請求項１０５】
前記ＨＴＴ遺伝子の発現は、被殻の１つまたは複数の中型有棘ニューロンにおいて阻害または抑制される、請求項１０３に記載の方法。
【請求項１０６】
前記ＨＴＴ遺伝子の発現は、被殻の１つまたは複数のアストロサイトにおいて阻害または抑制される、請求項１０３に記載の方法。
【請求項１０７】
被殻における前記ＨＴＴ遺伝子の発現は、少なくとも３０％低減される、請求項１０３～１０６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１０８】
被殻における前記ＨＴＴ遺伝子の発現は、４０～７０％低減される、請求項１０３～１０６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１０９】
被殻における前記ＨＴＴ遺伝子の発現は、５０～８０％低減される、請求項１０３～１０６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１１０】
前記ＨＴＴ遺伝子の発現は、尾状核において阻害または抑制される、請求項１０３～１０９のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１１１】
尾状核における前記ＨＴＴ遺伝子の発現は、少なくとも３０％低減される、請求項１１０に記載の方法。
【請求項１１２】
尾状核における前記ＨＴＴ遺伝子の発現は、４０～７０％低減される、請求項１１０に記載の方法。
【請求項１１３】
尾状核における前記ＨＴＴ遺伝子の発現は、５０～８５％低減される、請求項１１０に記載の方法。
【請求項１１４】
前記医薬製剤の投与は、前記対象の大脳皮質における前記ＨＴＴ遺伝子の発現を阻害または抑制する、請求項９２～１１３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１１５】
前記ＨＴＴ遺伝子の発現は、一次運動および体性感覚皮質において阻害または抑制される、請求項１１４に記載の方法。
【請求項１１６】
前記ＨＴＴ遺伝子の発現は、一次運動および体性感覚皮質の錐体ニューロンにおいて阻害または抑制される、請求項１１４に記載の方法。
【請求項１１７】

大脳皮質における前記ＨＴＴ遺伝子の発現は、少なくとも２０％低減される、請求項１１４～１１６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１１８】
大脳皮質における前記ＨＴＴ遺伝子の発現は、３０～７０％低減される、請求項１１４～１１６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１１９】
前記医薬組成物の投与は、前記対象の視床における前記ＨＴＴ遺伝子の発現を阻害または抑制する、請求項９２～１１８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１２０】
視床における前記ＨＴＴ遺伝子の発現は、少なくとも３０％低減される、請求項１１９に記載の方法。
【請求項１２１】
視床における前記ＨＴＴ遺伝子の発現は、４０～８０％低減される、請求項１１９に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本開示は、組換えアデノ随伴ウイルス（ｒＡＡＶ）粒子および製剤を含む、アデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）粒子およびＡＡＶ製剤の生産に使用するための方法および系を記載する。ある特定の実施形態では、本開示は、ＡＡＶ粒子およびＡＡＶ製剤を清澄化、精製、製剤化、濾過、および処理するための方法および系を提示する。また、本開示は、ハンチンチン（ＨＴＴ）遺伝子（例えば、野生型または突然変異型ＣＡＧ伸長ＨＴＴ遺伝子）を標的とする調節性ポリヌクレオチド、例えば低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）分子をコードするポリヌクレオチドを含むＡＡＶ粒子を設計、調製、製造、使用、および／または製剤化するための組成物、方法、およびプロセスを記載する。調節性ポリヌクレオチドを含む製剤化ＡＡＶ粒子を使用して神経変性疾患（例えば、ハンチントン病（ＨＤ））を有する対象のＨＴＴ遺伝子発現を阻害するための方法も開示される。
【背景技術】
【０００２】
ＡＡＶは、哺乳動物細胞への遺伝子移入のために最も広く研究および利用されているウイルスベクターの１つとして出現している。例えば、その内容をその全体で本願明細書に援用する、非特許文献１および非特許文献２を参照されたい。アデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）ベクターは、治療用遺伝子送達の有望な候補であり、臨床治験において安全性および有効性が証明されている。この目的のために改良されたＡＡＶ粒子の設計および生産は、積極的に研究されている分野である。
【０００３】
ＡＡＶ分野における開発の到来と共に、ＡＡＶベクター（ＡＡＶ粒子など）を生産するために改良された系および方法、ならびにＡＡＶ粒子を保管および送達するための対応する治療用製剤の必要性が依然として存在する。そうしたものとしては、ＡＡＶ粒子およびＡＡＶ製剤を清澄化、精製、製剤化、濾過、および処理するための改良された方法および系が挙げられる。
【先行技術文献】
【非特許文献】
【０００４】
【非特許文献１】トラトスキンら（Ｔｒａｔｓｃｈｉｎ　ｅｔ　ａｌ．），Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ　Ｂｉｏｌ．，５（１１）：３２５１－３２６０（１９８５）
【非特許文献２】グリムら（Ｇｒｉｍｍ　ｅｔ　ａｌ．），Ｈｕｍ．Ｇｅｎｅ　Ｔｈｅｒ．，１０（１５）：２４４５－２４５０（１９９９）
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】

【０００５】
本開示は、医薬製剤を生産するための方法および系を提示する。ある特定の実施形態では、医薬製剤は、アデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）粒子を含む。ある特定の実施形態では、本方法は、化学的溶解、清澄化濾過、親和性クロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、接線流濾過（ＴＦＦ）、およびウイルス保持濾過から選択される１つまたは複数の工程を含む。
【課題を解決するための手段】
【０００６】
ある特定の実施形態では、本開示は、アデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）粒子を含む医薬製剤を生産するための方法またはプロセスを提示する。ある特定の実施形態では、本方法は、ＡＡＶ粒子をバイオリアクター内の１つまたは複数のウイルス産生細胞（ＶＰＣ）において産生し、それによりＡＡＶ粒子および液体培地を含むウイルス産生プールを準備する工程；ウイルス産生プールを、化学的溶解、清澄化濾過、親和性クロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、接線流濾過（ＴＦＦ）、およびウイルス保持濾過から選択される１つまたは複数の工程により処理する工程；ならびにウイルス産生プールに由来するＡＡＶ粒子を医薬製剤へと組み込む工程であって、医薬製剤は、ＡＡＶ粒子および少なくとも１つの医薬賦形剤を含む工程を含む。ある特定の実施形態では、本方法は、ウイルス産生プールが化学的溶解に曝露される１つまたは複数の化学的溶解工程を含む。ある特定の実施形態では、本方法は、ウイルス産生プールが１つまたは複数の清澄化濾過系により処理される１つまたは複数の清澄化濾過工程を含む。ある特定の実施形態では、本方法は、ウイルス産生プールが１つまたは複数の親和性クロマトグラフィー系により処理される１つまたは複数の親和性クロマトグラフィー工程を含む。ある特定の実施形態では、本方法は、ウイルス産生プールが１つまたは複数のイオン交換クロマトグラフィー系により処理される１つまたは複数のイオン交換クロマトグラフィー工程を含む。ある特定の実施形態では、本方法は、ウイルス産生プールが１つまたは複数のＴＦＦ系により処理される１つまたは複数の接線流濾過（ＴＦＦ）工程を含む。ある特定の実施形態では、本方法は、ウイルス産生プールが１つまたは複数のＶＲＦ系により処理される１つまたは複数のウイルス保持濾過（ＶＲＦ）工程を含む。
【０００７】
ある特定の実施形態では、ＡＡＶ粒子は、バイオリアクター内のウイルス産生細胞（ＶＰＣ）において産生される。ある特定の実施形態では、ＶＰＣは、昆虫細胞を含む。ある特定の実施形態では、ＶＰＣは、Ｓｆ９昆虫細胞を含む。ある特定の実施形態では、ＡＡＶ粒子は、バキュロウイルス産生系を使用して産生される。
【０００８】
ある特定の実施形態では、本方法は、ウイルス産生プールが化学的溶解に曝露される１つまたは複数の化学的溶解工程を含む。ある特定の実施形態では、本方法は、ウイルス産生プールをバイオリアクターから収集する工程であって、ウイルス産生プールは、１つまたは複数のＶＰＣを含み、ＡＡＶ粒子は、ＶＰＣ内に含有されている工程；およびウイルス産生プール内のＶＰＣを、化学的溶解条件下で化学的溶解溶液を使用して化学的溶解に曝露する工程であって、化学的溶解は、ＡＡＶ粒子をＶＰＣからウイルス産生プールの液体培地へと放出する工程を含む。ある特定の実施形態では、化学的溶解溶液は、アルギニンまたはアルギニン塩から選択される安定化添加剤を含む。ある特定の実施形態では、安定化添加剤の濃度は、０．１～０．５Ｍである。ある特定の実施形態では、安定化添加剤の濃度は、０．２～０．３Ｍである。
【０００９】
ある特定の実施形態では、化学的溶解溶液は、Ｔｒｉｔｏｎ　Ｘ－１００を含んでいない。ある特定の実施形態では、化学的溶解溶液は、ラウリルジメチルアミンＮ－オキシド（ＬＤＡＯ）；Ｎ，Ｎ－ジメチル－Ｎ－ドデシルグリシンベタイン（Ｅｍｐｉｇｅｎ　ＢＢ）；３－（Ｎ，Ｎ－ジメチルミリスチルアンモニオ）プロパンスルホネート（Ｚｗｉｔｔｅｒｇｅｎｔ　３－１０）；ｎ－ドデシル－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－アンモニオ－１－

プロパンスルホネート（Ｚｗｉｔｔｅｒｇｅｎｔ　３－１２）；ｎ－テトラデシル－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－アンモニオ－１－プロパンスルホネート（Ｚｗｉｔｔｅｒｇｅｎｔ　３－１４）；３－（Ｎ，Ｎ－ジメチルパルミチルアンモニオ）プロパンスルホネート（Ｚｗｉｔｔｅｒｇｅｎｔ　３－１６）；３－（（３－コラミドプロピル）ジメチルアンモニオ）－１－プロパンスルホネート（ＣＨＡＰＳ）；または３－（［３－コラミドプロピル］ジメチルアンモニオ）－２－ヒドロキシ－１－プロパンスルホネート（ＣＨＡＰＳＯ）から選択される双性イオン性界面活性剤を含む。ある特定の実施形態では、化学的溶解溶液は、ラウリルジメチルアミンＮ－オキシド（ＬＤＡＯ）を含む。ある特定の実施形態では、化学的溶解溶液は、Ｎ，Ｎ－ジメチル－Ｎ－ドデシルグリシンベタイン（Ｅｍｐｉｇｅｎ　ＢＢ）を含む。

【００１０】

ある特定の実施形態では、本方法は、ウイルス産生プールが１つまたは複数の清澄化濾過系により処理される１つまたは複数の清澄化濾過工程を含む。ある特定の実施形態では、１つまたは複数の清澄化濾過系は、深層濾過系を含む。ある特定の実施形態では、深層濾過系は、Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ　Ｍｉｌｌｉｓｔａｋ　Ｄ０ＨＣメディアシリーズフィルターを含む。ある特定の実施形態では、深層濾過系は、Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ　Ｍｉｌｌｉｓｔａｋ　Ｃ０ＳＰメディアシリーズフィルターを含む。ある特定の実施形態では、１つまたは複数の清澄化濾過系は、０．２μｍ精密濾過系を含む。

【００１１】

ある特定の実施形態では、本方法は、ウイルス産生プールが１つまたは複数の親和性クロマトグラフィー系により処理される１つまたは複数の親和性クロマトグラフィー工程を含む。ある特定の実施形態では、本方法は、ウイルス産生プールを、結合－溶出モードの１つまたは複数の免疫親和性クロマトグラフィー系により処理する工程を含む。ある特定の実施形態では、免疫親和性クロマトグラフィー系は、１つまたは複数のＡＡＶカプシドバリアントに結合することが可能な１つまたは複数の組換え単鎖抗体を含む。ある特定の実施形態では、免疫親和性クロマトグラフィー系は、再生溶液を使用して再生される。ある特定の実施形態では、再生溶液は、１～３Ｍのグアニジンまたはグアニジン塩を含む。ある特定の実施形態では、免疫親和性クロマトグラフィー系は、２ＭグアニジンＨＣｌを含む再生溶液を使用して再生される。

【００１２】

ある特定の実施形態では、本方法は、ウイルス産生プールが１つまたは複数のイオン交換クロマトグラフィー系により処理される１つまたは複数のイオン交換クロマトグラフィー工程を含む。ある特定の実施形態では、本方法は、ウイルス産生プールを、フロースルーモードの１つまたは複数の陰イオン交換クロマトグラフィー系により処理する工程を含む。ある特定の実施形態では、陰イオン交換クロマトグラフィー系は、非ウイルス不純物、非ＡＡＶウイルス粒子、またはそれらの組合せに結合する固定相を含む。ある特定の実施形態では、陰イオン交換クロマトグラフィー系は、ＡＡＶ粒子に結合しない固定相を含む。ある特定の実施形態では、陰イオン交換クロマトグラフィー系の固定相は、第四級アミン官能基を含む。ある特定の実施形態では、陰イオン交換クロマトグラフィー系は、トリメチルアンモニウムエチル（ＴＭＡＥ）官能基を含む。

【００１３】

ある特定の実施形態では、本方法は、ウイルス産生プールが１つまたは複数のＴＦＦ系により処理される１つまたは複数の接線流濾過（ＴＦＦ）工程を含む。ある特定の実施形態では、ＴＦＦ系は、再生セルロースカセットを含むフラットシートフィルターを含む。ある特定の実施形態では、ＴＦＦ系は、中空繊維フィルターを含む。ある特定の実施形態では、ＴＦＦ系は、５．５～６．５ＰＳＩの膜間圧力（ＴＭＰ）および５．５～６．５Ｌ／分／m^2の標的クロスフローで稼動される。ある特定の実施形態では、ＴＦＦ系は、６ＰＳＩの膜間圧力（ＴＭＰ）および６Ｌ／分／m^2の標的クロスフローで稼動される。ある特定の実施形態では、１つまたは複数のＴＦＦ工程の前に、５０％スクロース混合物がウイルス産生プールに添加される。ある特定の実施形態では、５０％スクロース混合物は

、９～１３ｖ／ｖ％の濃度でウイルス産生プールに添加される。ある特定の実施形態では、５０％スクロース混合物は、１０～１２ｖ／ｖ％の濃度でウイルス産生プールに添加される。ある特定の実施形態では、５０％スクロース混合物は、１１ｖ／ｖ％の濃度でウイルス産生プールに添加される。

【００１４】

ある特定の実施形態では、１つまたは複数のＴＦＦ工程は、ウイルス産生プールの液体培地の少なくとも一部分が低スクロースダイアフィルトレーション緩衝液で置き換えられる第１のダイアフィルトレーション工程を含む。ある特定の実施形態では、低スクロースダイアフィルトレーション緩衝液は、４～６ｗ／ｖ％の糖または糖代替物、および１５０～２５０ｍＭのアルカリ塩化物塩を含む。ある特定の実施形態では、低スクロースダイアフィルトレーション緩衝液は、４．５～５．５ｗ／ｖ％のスクロース、および２１０～２３０ｍＭの塩化ナトリウムを含む。ある特定の実施形態では、低スクロースダイアフィルトレーション緩衝液は、５ｗ／ｖ％のスクロース、および２２０ｍＭの塩化ナトリウムを含む。

【００１５】

ある特定の実施形態では、１つまたは複数のＴＦＦ工程は、限外濾過濃縮工程を含み、ウイルス産生プール内のＡＡＶ粒子は、標的粒子濃度に濃縮される。ある特定の実施形態では、ウイルス産生プール中のＡＡＶ粒子は、1.0×10^{12}～5.0×10^{13}ｖｇ／ｍＬに濃縮される。ある特定の実施形態では、ウイルス産生プール中のＡＡＶ粒子は、2.0×10^{12}～5.0×10^{12}ｖｇ／ｍＬに濃縮される。ある特定の実施形態では、ウイルス産生プール中のＡＡＶ粒子は、1.0×10^{13}～5.0×10^{13}ｖｇ／ｍＬに濃縮される。ある特定の実施形態では、ウイルス産生プール中のＡＡＶ粒子は、2.0×10^{13}～3.0×10^{13}ｖｇ／ｍＬに濃縮される。ある特定の実施形態では、ウイルス産生プール中のＡＡＶ粒子は、2.7×10^{13}ｖｇ／ｍＬに濃縮される。

【００１６】

ある特定の実施形態では、１つまたは複数のＴＦＦ工程は、ウイルス産生プールの液体培地の少なくとも一部分が高スクロース製剤緩衝液で置き換えられる最終ダイアフィルトレーション工程を含む。ある特定の実施形態では、高スクロース製剤緩衝液は、６～８ｗ／ｖ％の糖または糖代替物、および９０～１００ｍＭのアルカリ塩化物塩を含む。ある特定の実施形態では、高スクロース製剤緩衝液は、７ｗ／ｖ％のスクロース、および９０～１００ｍＭの塩化ナトリウムを含む。ある特定の実施形態では、高スクロース製剤緩衝液は、７ｗ／ｖ％のスクロース、１０ｍＭのリン酸ナトリウム、９５～１００ｍＭの塩化ナトリウム、および０．００１％（ｗ／ｖ）ポロキサマー１８８を含む。

【００１７】

ある特定の実施形態では、本方法は、ウイルス産生プールが１つまたは複数のＶＲＦ系により処理される１つまたは複数のウイルス保持濾過（ＶＲＦ）工程を含む。ある特定の実施形態では、ＶＲＦ系は、５０ｎｍ以上の大きさの粒子を保持する濾材を含む。ある特定の実施形態では、ＶＲＦ系は、３５ｎｍ以上の大きさの粒子を保持する濾材を含む。ある特定の実施形態では、ＶＲＦ系は、２０ｎｍ以上の大きさの粒子を保持する濾材を含む。

【００１８】

本開示は、遺伝子治療製品を生産するための方法および系であって、ＡＡＶ粒子を含む医薬製剤を準備する工程であって、医薬製剤は、本開示の方法により生産される工程；および医薬製剤を製剤容器へと適切にアリコートする工程を含む方法を提示する。

【００１９】

本開示は、遺伝子治療モダリティーに有用な医薬製剤を提示する。ある特定の実施形態では、医薬製剤は、ＡＡＶ粒子を含む。ある特定の実施形態では、医薬製剤は、5×10^{13}ｖｇ／ｍｌ未満の濃度のＡＡＶ粒子を含む。ある特定の実施形態では、医薬製剤は、1.0×10^{12}～5×10^{13}ｖｇ／ｍＬの濃度のＡＡＶ粒子を含む。ある特定の実施形態では、医薬製剤は、1.0×10^{12}～5.0×10^{12}ｖｇ／ｍＬの濃度のＡＡＶ

粒子を含む。ある特定の実施形態では、医薬製剤は、１．０×１０^{13}～５．０×１０^{13}ｖｇ／ｍＬの濃度のＡＡＶ粒子を含む。ある特定の実施形態では、医薬製剤は、２．７×１０^{13}ｖｇ／ｍＬの濃度のＡＡＶ粒子を含む。

【００２０】

ある特定の実施形態では、医薬製剤は、（ｉ）５×１０^{13}ｖｇ／ｍｌ未満の濃度のＡＡＶ粒子；（ｉｉ）１つまたは複数の塩；（ｉｉｉ）１つまたは複数の糖または糖代替物；および（ｉｖ）１つまたは複数の緩衝剤を含む。ある特定の実施形態では、医薬製剤は、水性製剤である。

【００２１】

ある特定の実施形態では、医薬製剤は、（ｉ）５×１０^{13}ｖｇ／ｍｌ未満の濃度のＡＡＶ粒子；（ｉｉ）塩化ナトリウム；（ｉｉｉ）１つまたは複数の糖または糖代替物；および（ｉｖ）コポリマーを含む。ある特定の実施形態では、医薬製剤は、６．５～８のｐＨを有する。ある特定の実施形態では、医薬製剤は、３５０～５００ｍＯｓｍ／ｋｇのオスモル濃度を有する。

【００２２】

ある特定の実施形態では、医薬製剤は、少なくとも１つのＡＡＶ粒子、塩化ナトリウム、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、糖または糖代替物、およびコポリマーを含む。ある特定の実施形態では、塩化ナトリウムの濃度は、９５ｍＭである。ある特定の実施形態では、リン酸ナトリウムの濃度は、１０ｍＭである。ある特定の実施形態では、１０ｍＭのリン酸ナトリウムは、５ｍＭのリン酸二水素ナトリウムおよび５ｍＭのリン酸水素ナトリウムを含む。ある特定の実施形態では、リン酸カリウムの濃度は、１．５ｍＭである。ある特定の実施形態では、糖または糖代替物の濃度は、７ｗ／ｖ％である。ある特定の実施形態では、コポリマーの濃度は、０．００１ｗ／ｖ％である。ある特定の実施形態では、糖はスクロースである。ある特定の実施形態では、コポリマーは、ポロキサマー１８８（例えば、Ｐｌｕｒｏｎｉｃ（登録商標）Ｆ－６８）。ある特定の実施形態では、ｐＨは７．４である。ある特定の実施形態では、医薬製剤は、９５ｍＭの塩化ナトリウム；１０ｍＭのリン酸ナトリウム（５ｍＭのリン酸二水素ナトリウムおよび５ｍＭのリン酸水素ナトリウム）；１．５ｍＭのリン酸カリウム；７ｗ／ｖ％のスクロース；および０．００１ｗ／ｖ％のポロキサマー１８８コポリマーを含む。

【００２３】

ある特定の実施形態では、塩化ナトリウムの濃度は、１５５ｍＭである。ある特定の実施形態では、リン酸ナトリウムの濃度は、２．７ｍＭである。ある特定の実施形態では、リン酸カリウムの濃度は、１．５ｍＭである。ある特定の実施形態では、糖または糖代替物の濃度は、５ｗ／ｖ％である。ある特定の実施形態では、コポリマーの濃度は、０．００１ｗ／ｖ％である。ある特定の実施形態では、医薬製剤は、１５５ｍＭの塩化ナトリウム；２．７ｍＭのリン酸ナトリウム；１．５ｍＭのリン酸カリウム；５ｗ／ｖ％のスクロース；および０．００１ｗ／ｖ％のポロキサマー１８８コポリマーを含む。

【００２４】

ある特定の実施形態では、医薬製剤は、少なくとも１つのＡＡＶ粒子、塩化ナトリウム、塩化カリウム、糖または糖代替物、およびコポリマーを含む。ある特定の実施形態では、医薬製剤は、ｐＨを調整するためにトリス塩基を含む。

【００２５】

ある特定の実施形態では、塩化ナトリウムの濃度は、１００ｍＭである。ある特定の実施形態では、トリスの濃度は、１０ｍＭである。ある特定の実施形態では、塩化カリウムの濃度は、１．５ｍＭである。ある特定の実施形態では、糖または糖代替物の濃度は、７ｗ／ｖ％である。ある特定の実施形態では、コポリマーの濃度は、０．００１ｗ／ｖ％である。ある特定の実施形態では、糖はスクロースである。ある特定の実施形態では、コポリマーは、ポロキサマー１８８（例えば、Ｐｌｕｒｏｎｉｃ（登録商標）Ｆ－６８）である。ある特定の実施形態では、ｐＨは８である。

【００２６】

ある特定の実施形態では、製剤の１つまたは複数の塩は、塩化ナトリウムを含む。ある特定の実施形態では、製剤中の塩化ナトリウムの濃度は、８０～２２０ｍＭまたは８０～１５０ｍＭである。ある特定の実施形態では、製剤中の塩化ナトリウムの濃度は、７５、８３、９２、９５、９８、１００、１０７、１０９、１１８、１２５、１２７、１３３、１４２、１５０、１５５、１９２、または２１０ｍＭである。

【００２７】

ある特定の実施形態では、製剤の１つまたは複数の塩は、塩化カリウムを含む。ある特定の実施形態では、製剤中の塩化カリウムの濃度は、０～１０ｍＭ、１～２ｍＭ、１～３ｍＭ、または２～３ｍＭである。ある特定の実施形態では、塩化カリウムの濃度は、１．５ｍＭである。ある特定の実施形態では、塩化カリウムの濃度は、２．７ｍＭである。

【００２８】

ある特定の実施形態では、製剤の１つまたは複数の塩は、リン酸カリウムを含む。ある特定の実施形態では、製剤中のリン酸カリウムの濃度は、０～１０ｍＭまたは１～３ｍＭである。ある特定の実施形態では、リン酸カリウムの濃度は、１．５ｍＭである。ある特定の実施形態では、リン酸カリウムの濃度は、２ｍＭである。

【００２９】

ある特定の実施形態では、製剤の１つまたは複数の塩は、リン酸ナトリウムを含む。ある特定の実施形態では、製剤中のリン酸ナトリウムの濃度は、０～１０ｍＭ、２～３ｍＭ、または１０～１１ｍＭである。ある特定の実施形態では、リン酸ナトリウムの濃度は、２．７ｍＭである。ある特定の実施形態では、リン酸ナトリウムの濃度は、１０ｍＭである。

【００３０】

ある特定の実施形態では、製剤中の糖および／または糖代替物の濃度は、１～１０ｗ／ｖ％である。ある特定の実施形態では、糖および／または糖代替物の濃度は、１ｗ／ｖ％、２ｗ／ｖ％、３ｗ／ｖ％、４ｗ／ｖ％、５ｗ／ｖ％、６ｗ／ｖ％、７ｗ／ｖ％、８ｗ／ｖ％、９ｗ／ｖ％、または１０ｗ／ｖ％である。

【００３１】

ある特定の実施形態では、１つまたは複数の糖または糖代替物は、スクロース、ラクツロース、ラクトース、マルトース、トレハロース、セロビオース、キトビオース、コージビオース、ニゲロース、イソマルトース、β，β－トレハロース、α，β－トレハロース、ソホロース、ラミナリビオース、ゲンチオビオース、ツラノース、マルツロース、パラチノース、ゲンチオビウロース、マンノビオース、メリビオース、メリビウロース、ルチノース、ルチヌロース、およびキシロビオースから選択される少なくとも１つの二糖を含む。

【００３２】

ある特定の実施形態では、製剤中の少なくとも１つの糖はスクロースを含み、スクロースの濃度は１～１０ｗ／ｖ％である。ある特定の実施形態では、製剤中のスクロースの濃度は、１ｗ／ｖ％、２ｗ／ｖ％、３ｗ／ｖ％、４ｗ／ｖ％、５ｗ／ｖ％、６ｗ／ｖ％、７ｗ／ｖ％、８ｗ／ｖ％、９ｗ／ｖ％、または１０ｗ／ｖ％である。

【００３３】

ある特定の実施形態では、製剤中の少なくとも１つの糖はトレハロースを含み、トレハロースの濃度は１～１０ｗ／ｖ％である。ある特定の実施形態では、製剤中のトレハロースの濃度は、１ｗ／ｖ％、２ｗ／ｖ％、３ｗ／ｖ％、４ｗ／ｖ％、５ｗ／ｖ％、６ｗ／ｖ％、７ｗ／ｖ％、８ｗ／ｖ％、９ｗ／ｖ％、または１０ｗ／ｖ％である。

【００３４】

ある特定の実施形態では、製剤中の少なくとも１つの糖はソルビトールを含み、ソルビトールの濃度は１～１０ｗ／ｖ％である。ある特定の実施形態では、製剤中のソルビトールの濃度は、１ｗ／ｖ％、２ｗ／ｖ％、３ｗ／ｖ％、４ｗ／ｖ％、５ｗ／ｖ％、６ｗ／ｖ％、７ｗ／ｖ％、８ｗ／ｖ％、９ｗ／ｖ％、または１０ｗ／ｖ％である。

【００３５】

ある特定の実施形態では、製剤は、１つまたは複数の緩衝剤を含む。ある特定の実施形態では、製剤は、トリスＨＣｌ、トリス塩基、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、ヒスチジン、ホウ酸、クエン酸、グリシン、ＨＥＰＥＳ（４－（２－ヒドロキシエチル）－１－ピペラジンエタンスルホン酸）、およびＭＯＰＳ（３－（Ｎ－モルホリノ）プロパンスルホン酸）から選択される１つまたは複数の緩衝剤を含む。ある特定の実施形態では、製剤中の緩衝剤の濃度は、１～２０ｍＭである。ある特定の実施形態では、製剤中の緩衝剤の濃度は、１０ｍＭである。

【００３６】

ある特定の実施形態では、１つまたは複数の緩衝剤は、リン酸ナトリウムを含み、製剤のｐＨは、５℃で７．２～７．６である。ある特定の実施形態では、製剤中のリン酸ナトリウムの濃度は、８～１１ｍＭである。ある特定の実施形態では、製剤中のリン酸ナトリウムの濃度は、１０ｍＭである。

【００３７】

ある特定の実施形態では、１つまたは複数の緩衝剤は、塩酸で調整されたトリス塩基を含む。ある特定の実施形態では、製剤のｐＨは、５℃で７．３～８．２である。ある特定の実施形態では、製剤のｐＨは、５℃で７．３～７．７である。ある特定の実施形態では、製剤のｐＨは、５℃で７．８～８．２である。

【００３８】

ある特定の実施形態では、製剤は、コポリマー表面活性物質を含む。ある特定の実施形態では、コポリマーの濃度は、０．００００１％～１ｗ／ｖ％である。ある特定の実施形態では、コポリマーの濃度は、０．０００００１％、０．０００１％、０．００１％、０．０１％、０．１％、または１ｗ／ｖ％である。一実施形態では、濃度は、０．００１ｗ／ｖ％である。

【００３９】

ある特定の実施形態では、コポリマーは、エチレンオキシド／プロピレンオキシドコポリマーである。ある特定の実施形態では、エチレンオキシド／プロピレンオキシドコポリマーの濃度は、０．０００００１％～１ｗ／ｖ％である。ある特定の実施形態では、エチレンオキシド／プロピレンオキシドコポリマーの濃度は、０．０００００１％、０．０００１％、０．００１％、０．０１％、０．１％、または１ｗ／ｖ％である。ある特定の実施形態では、コポリマーは、ポロキサマー１８８（例えば、Ｐｌｕｒｏｎｉｃ（登録商標）Ｆ－６８）である。ある特定の実施形態では、ポロキサマー１８８の濃度は、０．０１ｗ／ｖ％である。

【００４０】

ある特定の実施形態では、記載されている製剤中のＡＡＶ粒子の濃度は、5×10^{13}ｖｇ／ｍｌ未満である。ある特定の実施形態では、記載されている製剤中のＡＡＶ粒子の濃度は、2.7×10^{11}ｖｇ／ｍｌ、9×10^{11}ｖｇ／ｍｌ、1.2×10^{12}ｖｇ／ｍｌ、2.7×10^{12}ｖｇ／ｍｌ、4×10^{12}ｖｇ／ｍｌ、6×10^{12}ｖｇ／ｍｌ、7.9×10^{12}ｖｇ／ｍｌ、8×10^{12}ｖｇ／ｍｌ、1.8×10^{13}ｖｇ／ｍｌ、2.7×10^{13}ｖｇ／ｍｌ、または3.5×10^{13}ｖｇ／ｍｌである。ある特定の実施形態では、記載されている製剤中のＡＡＶ粒子の濃度は、$2.5\sim2.9\times10^{13}$ｖｇ／ｍｌである。ある特定の実施形態では、記載されている製剤中のＡＡＶ粒子の濃度は、2.7×10^{13}ｖｇ／ｍｌである。

【００４１】

ある特定の実施形態では、本開示の医薬製剤は、ＡＡＶベクターゲノムおよびＡＡＶカプシドを含むＡＡＶ粒子を含む。ある特定の実施形態では、ＡＡＶベクターゲノムは、配列番号４１のポリヌクレオチド配列を含む。

【００４２】

ある特定の実施形態では、ＡＡＶカプシドの血清型は、ＡＡＶ１である。ある特定の実施形態では、ＡＡＶカプシドの血清型は、以下から選択される：ＡＡＶ１、ＡＡＶ２、ＡＡＶ２Ｇ９、ＡＡＶ３、ＡＡＶ３ａ、ＡＡＶ３ｂ、ＡＡＶ３－３、ＡＡＶ４、ＡＡＶ４－

4、ＡＡＶ５、ＡＡＶ６、ＡＡＶ６．１、ＡＡＶ６．２、ＡＡＶ６．１．２、ＡＡＶ７、ＡＡＶ７．２、ＡＡＶ８、ＡＡＶ９、ＡＡＶ９．１１、ＡＡＶ９．１３、ＡＡＶ９．１６、ＡＡＶ９．２４、ＡＡＶ９．４５、ＡＡＶ９．４７、ＡＡＶ９．６１、ＡＡＶ９．６８、ＡＡＶ９．８４、ＡＡＶ９．９、ＡＡＶ１０、ＡＡＶ１１、ＡＡＶ１２、ＡＡＶ１６．３、ＡＡＶ２４．１、ＡＡＶ２７．３、ＡＡＶ４２．１２、ＡＡＶ４２－１ｂ、ＡＡＶ４２－２、ＡＡＶ４２－３ａ、ＡＡＶ４２－３ｂ、ＡＡＶ４２－４、ＡＡＶ４２－５ａ、ＡＡＶ４２－５ｂ、ＡＡＶ４２－６ｂ、ＡＡＶ４２－８、ＡＡＶ４２－１０、ＡＡＶ４２－１１、ＡＡＶ４２－１２、ＡＡＶ４２－１３、ＡＡＶ４２－１５、ＡＡＶ４２－ａａ、ＡＡＶ４３－１、ＡＡＶ４３－１２、ＡＡＶ４３－２０、ＡＡＶ４３－２１、ＡＡＶ４３－２３、ＡＡＶ４３－２５、ＡＡＶ４３－５、ＡＡＶ４４．１、ＡＡＶ４４．２、ＡＡＶ４４．５、ＡＡＶ２２３．１、ＡＡＶ２２３．２、ＡＡＶ２２３．４、ＡＡＶ２２３．５、ＡＡＶ２２３．６、ＡＡＶ２２３．７、ＡＡＶ１－７／ｒｈ．４８、ＡＡＶ１－８／ｒｈ．４９、ＡＡＶ２－１５／ｒｈ．６２、ＡＡＶ２－３／ｒｈ．６１、ＡＡＶ２－４／ｒｈ．５０、ＡＡＶ２－５／ｒｈ．５１、ＡＡＶ３．１／ｈｕ．６、ＡＡＶ３．１／ｈｕ．９、ＡＡＶ３－９／ｒｈ．５２、ＡＡＶ３－１１／ｒｈ．５３、ＡＡＶ４－８／ｒ１１．６４、ＡＡＶ４－９／ｒｈ．５４、ＡＡＶ４－１９／ｒｈ．５５、ＡＡＶ５－３／ｒｈ．５７、ＡＡＶ５－２２／ｒｈ．５８、ＡＡＶ７．３／ｈｕ．７、ＡＡＶ１６．８／ｈｕ．１０、ＡＡＶ１６．１２／ｈｕ．１１、ＡＡＶ２９．３／ｂｂ．１、ＡＡＶ２９．５／ｂｂ．２、ＡＡＶ１０６．１／ｈｕ．３７、ＡＡＶ１１４．３／ｈｕ．４０、ＡＡＶ１２７．２／ｈｕ．４１、ＡＡＶ１２７．５／ｈｕ．４２、ＡＡＶ１２８．３／ｈｕ．４４、ＡＡＶ１３０．４／ｈｕ．４８、ＡＡＶ１４５．１／ｈｕ．５３、ＡＡＶ１４５．５／ｈｕ．５４、ＡＡＶ１４５．６／ｈｕ．５５、ＡＡＶ１６１．１０／ｈｕ．６０、ＡＡＶ１６１．６／ｈｕ．６１、ＡＡＶ３３．１２／ｈｕ．１７、ＡＡＶ３３．４／ｈｕ．１５、ＡＡＶ３３．８／ｈｕ．１６、ＡＡＶ５２／ｈｕ．１９、ＡＡＶ５２．１／ｈｕ．２０、ＡＡＶ５８．２／ｈｕ．２５、ＡＡＶＡ３．３、ＡＡＶＡ３．４、ＡＡＶＡ３．５、ＡＡＶＡ３．７、ＡＡＶＣ１、ＡＡＶＣ２、ＡＡＶＣ５、ＡＡＶ－ＤＪ、ＡＡＶ－ＤＪ８、ＡＡＶＦ３、ＡＡＶＦ５、ＡＡＶＨ２、ＡＡＶｒｈ．７２、ＡＡＶｈｕ．８、ＡＡＶｒｈ．６８、ＡＡＶｒｈ．７０、ＡＡＶｐｉ．１、ＡＡＶｐｉ．３、ＡＡＶｐｉ．２、ＡＡＶｒｈ．６０、ＡＡＶｒｈ．４４、ＡＡＶｒｈ．６５、ＡＡＶｒｈ．５５、ＡＡＶｒｈ．４７、ＡＡＶｒｈ．６９、ＡＡＶｒｈ．４５、ＡＡＶｒｈ．５９、ＡＡＶｈｕ．１２、ＡＡＶＨ６、ＡＡＶＬＫ０３、ＡＡＶＨ－１／ｈｕ．１、ＡＡＶＨ－５／ｈｕ．３、ＡＡＶＬＧ－１０／ｒｈ．４０、ＡＡＶＬＧ－４／ｒｈ．３８、ＡＡＶＬＧ－９／ｈｕ．３９、ＡＡＶＮ７２１－８／ｒｈ．４３、ＡＡＶＣｈ．５、ＡＡＶＣｈ．５Ｒ１、ＡＡＶｃｙ．２、ＡＡＶｃｙ．３、ＡＡＶｃｙ．４、ＡＡＶｃｙ．５、ＡＡＶＣｙ．５Ｒ１、ＡＡＶＣｙ．５Ｒ２、ＡＡＶＣｙ．５Ｒ３、ＡＡＶＣｙ．５Ｒ４、ＡＡＶｃｙ．６、ＡＡＶｈｕ．１、ＡＡＶｈｕ．２、ＡＡＶｈｕ．３、ＡＡＶｈｕ．４、ＡＡＶｈｕ．５、ＡＡＶｈｕ．６、ＡＡＶｈｕ．７、ＡＡＶｈｕ．９、ＡＡＶｈｕ．１０、ＡＡＶｈｕ．１１、ＡＡＶｈｕ．１３、ＡＡＶｈｕ．１５、ＡＡＶｈｕ．１６、ＡＡＶｈｕ．１７、ＡＡＶｈｕ．１８、ＡＡＶｈｕ．２０、ＡＡＶｈｕ．２１、ＡＡＶｈｕ．２２、ＡＡＶｈｕ．２３．２、ＡＡＶｈｕ．２４、ＡＡＶｈｕ．２５、ＡＡＶｈｕ．２７、ＡＡＶｈｕ．２８、ＡＡＶｈｕ．２９、ＡＡＶｈｕ．２９Ｒ、ＡＡＶｈｕ．３１、ＡＡＶｈｕ．３２、ＡＡＶｈｕ．３４、ＡＡＶｈｕ．３５、ＡＡＶｈｕ．３７、ＡＡＶｈｕ．３９、ＡＡＶｈｕ．４０、ＡＡＶｈｕ．４１、ＡＡＶｈｕ．４２、ＡＡＶｈｕ．４３、ＡＡＶｈｕ．４４、ＡＡＶｈｕ．４４Ｒ１、ＡＡＶｈｕ．４４Ｒ２、ＡＡＶｈｕ．４４Ｒ３、ＡＡＶｈｕ．４５、ＡＡＶｈｕ．４６、ＡＡＶｈｕ．４７、ＡＡＶｈｕ．４８、ＡＡＶｈｕ．４８Ｒ１、ＡＡＶｈｕ．４８Ｒ２、ＡＡＶｈｕ．４８Ｒ３、ＡＡＶｈｕ．４９、ＡＡＶｈｕ．５１、ＡＡＶｈｕ．５２、ＡＡＶｈｕ．５４、ＡＡＶｈｕ．５５、ＡＡＶｈｕ．５６、ＡＡＶｈｕ．５７、ＡＡＶｈｕ．５８、ＡＡＶｈｕ．６０、ＡＡＶｈｕ．６１、ＡＡＶｈｕ．６３、ＡＡＶｈｕ．６４、ＡＡＶｈｕ．６６、ＡＡＶｈｕ．６７、ＡＡＶｈｕ．１４／９、ＡＡＶｈｕ．ｔ １９、ＡＡＶｒｈ．２、ＡＡＶｒｈ．２Ｒ、ＡＡＶｒｈ．８、ＡＡＶｒｈ．８Ｒ、ＡＡＶｒｈ．１

0、ＡＡＶｒｈ．１２、ＡＡＶｒｈ．１３、ＡＡＶｒｈ．１３Ｒ、ＡＡＶｒｈ．１４、ＡＡＶｒｈ．１７、ＡＡＶｒｈ．１８、ＡＡＶｒｈ．１９、ＡＡＶｒｈ．２０、ＡＡＶｒｈ．２１、ＡＡＶｒｈ．２２、ＡＡＶｒｈ．２３、ＡＡＶｒｈ．２４、ＡＡＶｒｈ．２５、ＡＡＶｒｈ．３１、ＡＡＶｒｈ．３２、ＡＡＶｒｈ．３３、ＡＡＶｒｈ．３４、ＡＡＶｒｈ．３５、ＡＡＶｒｈ．３６、ＡＡＶｒｈ．３７、ＡＡＶｒｈ．３７Ｒ２、ＡＡＶｒｈ．３８、ＡＡＶｒｈ．３９、ＡＡＶｒｈ．４０、ＡＡＶｒｈ．４６、ＡＡＶｒｈ．４８、ＡＡＶｒｈ．４８．１、ＡＡＶｒｈ．４８．１．２、ＡＡＶｒｈ．４８．２、ＡＡＶｒｈ．４９、ＡＡＶｒｈ．５１、ＡＡＶｒｈ．５２、ＡＡＶｒｈ．５３、ＡＡＶｒｈ．５４、ＡＡＶｒｈ．５６、ＡＡＶｒｈ．５７、ＡＡＶｒｈ．５８、ＡＡＶｒｈ．６１、ＡＡＶｒｈ．６４、ＡＡＶｒｈ．６４Ｒ１、ＡＡＶｒｈ．６４Ｒ２、ＡＡＶｒｈ．６７、ＡＡＶｒｈ．７３、ＡＡＶｒｈ．７４、ＡＡＶｒｈ８Ｒ、ＡＡＶｒｈ８Ｒ　Ａ５８６Ｒ突然変異体、ＡＡＶｒｈ８Ｒ　Ｒ５３３Ａ突然変異体、ＡＡＡＶ、ＢＡＡＶ、ヤギＡＡＶ、ウシＡＡＶ、ヒツジＡＡＶ、ＡＡＶｈＥ１．１、ＡＡＶｈＥｒ１．５、ＡＡＶｈＥＲ１．１４、ＡＡＶｈＥｒ１．８、ＡＡＶｈＥｒ１．１６、ＡＡＶｈＥｒ１．１８、ＡＡＶｈＥｒ１．３５、ＡＡＶｈＥｒ１．７、ＡＡＶｈＥｒ１．３６、ＡＡＶｈＥｒ２．２９、ＡＡＶｈＥｒ２．４、ＡＡＶｈＥｒ２．１６、ＡＡＶｈＥｒ２．３０、ＡＡＶｈＥｒ２．３１、ＡＡＶｈＥｒ２．３６、ＡＡＶｈＥＲ１．２３、ＡＡＶｈＥｒ３．１、ＡＡＶ２．５Ｔ、ＡＡＶ－ＰＡＥＣ、ＡＡＶ－ＬＫ０１、ＡＡＶ－ＬＫ０２、ＡＡＶ－ＬＫ０３、ＡＡＶ－ＬＫ０４、ＡＡＶ－ＬＫ０５、ＡＡＶ－ＬＫ０６、ＡＡＶ－ＬＫ０７、ＡＡＶ－ＬＫ０８、ＡＡＶ－ＬＫ０９、ＡＡＶ－ＬＫ１０、ＡＡＶ－ＬＫ１１、ＡＡＶ－ＬＫ１２、ＡＡＶ－ＬＫ１３、ＡＡＶ－ＬＫ１４、ＡＡＶ－ＬＫ１５、ＡＡＶ－ＬＫ１６、ＡＡＶ－ＬＫ１７、ＡＡＶ－ＬＫ１８、ＡＡＶ－ＬＫ１９、ＡＡＶ－ＰＡＥＣ２、ＡＡＶ－ＰＡＥＣ４、ＡＡＶ－ＰＡＥＣ６、ＡＡＶ－ＰＡＥＣ７、ＡＡＶ－ＰＡＥＣ８、ＡＡＶ－ＰＡＥＣ１１、ＡＡＶ－ＰＡＥＣ１２、ＡＡＶ－２－ｐｒｅ－ｍｉＲＮＡ－１０１、ＡＡＶ－８ｈ、ＡＡＶ－８ｂ、ＡＡＶ－ｈ、ＡＡＶ－ｂ、ＡＡＶ　ＳＭ　１０－２、ＡＡＶシャッフル１００－１、ＡＡＶシャッフル１００－３、ＡＡＶシャッフル１００－７、ＡＡＶシャッフル１０－２、ＡＡＶシャッフル１０－６、ＡＡＶシャッフル１０－８、ＡＡＶシャッフル１００－２、ＡＡＶ　ＳＭ　１０－１、ＡＡＶ　ＳＭ　１０－８、ＡＡＶ　ＳＭ　１００－３、ＡＡＶ　ＳＭ　１００－１０、ＢＮＰ６１　ＡＡＶ、ＢＮＰ６２　ＡＡＶ、ＢＮＰ６３　ＡＡＶ、ＡＡＶｒｈ．５０、ＡＡＶｒｈ．４３、ＡＡＶｒｈ．６２、ＡＡＶｒｈ．４８、ＡＡＶｈｕ．１９、ＡＡＶｈｕ．１１、ＡＡＶｈｕ．５３、ＡＡＶ４－８／ｒｈ．６４、ＡＡＶＬＧ－９／ｈｕ．３９、ＡＡＶ５４．５／ｈｕ．２３、ＡＡＶ５４．２／ｈｕ．２２、ＡＡＶ５４．７／ｈｕ．２４、ＡＡＶ５４．１／ｈｕ．２１、ＡＡＶ５４．４Ｒ／ｈｕ．２７、ＡＡＶ４６．２／ｈｕ．２８、ＡＡＶ４６．６／ｈｕ．２９、ＡＡＶ１２８．１／ｈｕ．４３、真型ＡＡＶ（ｔｔＡＡＶ）、ＵＰＥＮＮ　ＡＡＶ１０、ジャパニーズＡＡＶ１０血清型、ＡＡＶ　ＣＢｒ－７．１、ＡＡＶ　ＣＢｒ－７．１０、ＡＡＶ　ＣＢｒ－７．２、ＡＡＶ　ＣＢｒ－７．３、ＡＡＶ　ＣＢｒ－７．４、ＡＡＶ　ＣＢｒ－７．５、ＡＡＶ　ＣＢｒ－７．７、ＡＡＶ　ＣＢｒ－７．８、ＡＡＶ　ＣＢｒ－Ｂ７．３、ＡＡＶ　ＣＢｒ－Ｂ７．４、ＡＡＶ　ＣＢｒ－Ｅ１、ＡＡＶ　ＣＢｒ－Ｅ２、ＡＡＶ　ＣＢｒ－Ｅ３、ＡＡＶ　ＣＢｒ－Ｅ４、ＡＡＶ　ＣＢｒ－Ｅ５、ＡＡＶ　ＣＢｒ－ｅ５、ＡＡＶ　ＣＢｒ－Ｅ６、ＡＡＶ　ＣＢｒ－Ｅ７、ＡＡＶ　ＣＢｒ－Ｅ８、ＡＡＶ　ＣＨｔ－１、ＡＡＶ　ＣＨｔ－２、ＡＡＶ　ＣＨｔ－３、ＡＡＶ　ＣＨｔ－６．１、ＡＡＶ　ＣＨｔ－６．１０、ＡＡＶ　ＣＨｔ－６．５、ＡＡＶ　ＣＨｔ－６．６、ＡＡＶ　ＣＨｔ－６．７、ＡＡＶ　ＣＨｔ－６．８、ＡＡＶ　ＣＨｔ－Ｐ１、ＡＡＶ　ＣＨｔ－Ｐ２、ＡＡＶ　ＣＨｔ－Ｐ５、ＡＡＶ　ＣＨｔ－Ｐ６、ＡＡＶ　ＣＨｔ－Ｐ８、ＡＡＶ　ＣＨｔ－Ｐ９、ＡＡＶ　ＣＫｄ－１、ＡＡＶ　ＣＫｄ－１０、ＡＡＶ　ＣＫｄ－２、ＡＡＶ　ＣＫｄ－３、ＡＡＶ　ＣＫｄ－４、ＡＡＶ　ＣＫｄ－６、ＡＡＶ　ＣＫｄ－７、ＡＡＶ　ＣＫｄ－８、ＡＡＶ　ＣＫｄ－Ｂ１、ＡＡＶ　ＣＫｄ－Ｂ２、ＡＡＶ　ＣＫｄ－Ｂ３、ＡＡＶ　ＣＫｄ－Ｂ４、ＡＡＶ　ＣＫｄ－Ｂ５、ＡＡＶ　ＣＫｄ－Ｂ６、ＡＡＶ　ＣＫｄ－Ｂ７、ＡＡＶ　ＣＫｄ－Ｂ８、ＡＡＶ　ＣＫｄ－Ｈ１、ＡＡＶ　ＣＫｄ－Ｈ２、ＡＡＶ　ＣＫｄ－Ｈ３、Ａ

ＡＶ ＣＫｄ－Ｈ４、ＡＡＶ ＣＫｄ－Ｈ５、ＡＡＶ ＣＫｄ－Ｈ６、ＡＡＶ ＣＫｄ－Ｎ３、ＡＡＶ ＣＫｄ－Ｎ４、ＡＡＶ ＣＫｄ－Ｎ９、ＡＡＶ ＣＬｇ－Ｆ１、ＡＡＶ ＣＬｇ－Ｆ２、ＡＡＶ ＣＬｇ－Ｆ３、ＡＡＶ ＣＬｇ－Ｆ４、ＡＡＶ ＣＬｇ－Ｆ５、ＡＡＶ ＣＬｇ－Ｆ６、ＡＡＶ ＣＬｇ－Ｆ７、ＡＡＶ ＣＬｇ－Ｆ８、ＡＡＶ ＣＬｖ－１、ＡＡＶ ＣＬｖ１－１、ＡＡＶ Ｃｌｖ１－１０、ＡＡＶ ＣＬｖ１－２、ＡＡＶ ＣＬｖ－１２、ＡＡＶ ＣＬｖ１－３、ＡＡＶ ＣＬｖ－１３、ＡＡＶ ＣＬｖ１－４、ＡＡＶ Ｃｌｖ１－７、ＡＡＶ Ｃｌｖ１－８、ＡＡＶ Ｃｌｖ１－９、ＡＡＶ ＣＬｖ－２、ＡＡＶ ＣＬｖ－３、ＡＡＶ ＣＬｖ－４、ＡＡＶ ＣＬｖ－６、ＡＡＶ ＣＬｖ－８、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｄ１、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｄ２、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｄ３、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｄ４、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｄ５、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｄ６、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｄ７、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｄ８、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｅ１、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｋ１、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｋ３、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｋ６、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｌ４、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｌ５、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｌ６、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｍ１、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｍ１１、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｍ２、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｍ５、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｍ６、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｍ７、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｍ８、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｍ９、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｒ１、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｒ２、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｒ３、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｒ４、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｒ５、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｒ６、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｒ７、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｒ８、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｒ９、ＡＡＶ ＣＳｐ－１、ＡＡＶ ＣＳｐ－１０、ＡＡＶ ＣＳｐ－１１、ＡＡＶ ＣＳｐ－２、ＡＡＶ ＣＳｐ－３、ＡＡＶ ＣＳｐ－４、ＡＡＶ ＣＳｐ－６、ＡＡＶ ＣＳｐ－７、ＡＡＶ ＣＳｐ－８、ＡＡＶ ＣＳｐ－８．１０、ＡＡＶ ＣＳｐ－８．２、ＡＡＶ ＣＳｐ－８．４、ＡＡＶ ＣＳｐ－８．５、ＡＡＶ ＣＳｐ－８．６、ＡＡＶ ＣＳｐ－８．７、ＡＡＶ ＣＳｐ－８．８、ＡＡＶ ＣＳｐ－８．９、ＡＡＶ ＣＳｐ－９、ＡＡＶ．ｈｕ．４８Ｒ３、ＡＡＶ．ＶＲ－３５５、ＡＡＶ３Ｂ、ＡＡＶ４、ＡＡＶ５、ＡＡＶＦ１／ＨＳＣ１、ＡＡＶＦ１１／ＨＳＣ１１、ＡＡＶＦ１２／ＨＳＣ１２、ＡＡＶＦ１３／ＨＳＣ１３、ＡＡＶＦ１４／ＨＳＣ１４、ＡＡＶＦ１５／ＨＳＣ１５、ＡＡＶＦ１６／ＨＳＣ１６、ＡＡＶＦ１７／ＨＳＣ１７、ＡＡＶＦ２／ＨＳＣ２、ＡＡＶＦ３／ＨＳＣ３、ＡＡＶＦ４／ＨＳＣ４、ＡＡＶＦ５／ＨＳＣ５、ＡＡＶＦ６／ＨＳＣ６、ＡＡＶＦ７／ＨＳＣ７、ＡＡＶＦ８／ＨＳＣ８、ＡＡＶＦ９／ＨＳＣ９、ＰＨＰ．Ｂ、ＰＨＰ．Ａ、Ｇ２Ｂ－２６、Ｇ２Ｂ－１３、ＴＨ１．１－３２、ＴＨ１．１－３５、または本開示の修飾血清型のいずれか、またはそれらのバリアント。

【００４３】

本明細書に記載の医薬遺伝子治療用の、例えば、ＡＡＶの製剤は、糖または糖代替物を有しない同じ製剤と比較して、保管寿命の増加、凝集の低減、工程内プールのより長い保持時間、および／またはＡＡＶ粒子の濃度の増加を有することができる。

【００４４】

本開示は、対象のハンチントン病を処置する方法を提示する。ある特定の実施形態では、本方法は、本開示の医薬製剤の治療有効量を対象に投与する工程を含む。

ある特定の実施形態では、医薬組成物は、対象の被殻および視床への注入により投与される。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、対象の被殻および視床への両側性注入により投与される。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、磁気共鳴画像（ＭＲＩ）誘導対流増強送達法（ＣＥＤ）を使用して投与される。

【００４５】

ある特定の実施形態では、被殻に投与される医薬製剤の容積は、１５００μＬ／半球以下である。ある特定の実施形態では、被殻に投与される医薬製剤の容積は、９００～１５００μＬ／半球である。ある特定の実施形態では、被殻に投与される用量は、8×10^{11}～4×10^{13}ＶＧ／半球である。

【００４６】

ある特定の実施形態では、視床に投与される医薬製剤の容積は、２５００μＬ／半球以下である。ある特定の実施形態では、視床に投与される医薬製剤の容積は、１３００～２

５００μＬ／半球である。ある特定の実施形態では、視床に投与される用量は、３．５×１０^{12}～６．８×１０^{13}ＶＧ／半球である。

【００４７】

ある特定の実施形態では、対象に投与される総用量は、８．６×１０^{12}～２×１０^{14}ＶＧである。

ある特定の実施形態では、対象への医薬製剤の投与は、対象の線条体におけるハンチンチン（ＨＴＴ）遺伝子の発現を阻害または抑制する。ある特定の実施形態では、ＨＴＴ遺伝子の発現は、被殻において阻害または抑制される。ある特定の実施形態では、ＨＴＴ遺伝子の発現は、被殻の１つまたは複数の中型有棘ニューロンにおいて阻害または抑制される。ある特定の実施形態では、ＨＴＴ遺伝子は、被殻の１つまたは複数のアストロサイトにおいて阻害または抑制される。ある特定の実施形態では、被殻におけるＨＴＴ遺伝子の発現は、少なくとも３０％低減される。ある特定の実施形態では、被殻におけるＨＴＴ遺伝子の発現は、４０～７０％低減される。ある特定の実施形態では、被殻におけるＨＴＴ遺伝子の発現は、５０～８０％低減される。

【００４８】

ある特定の実施形態では、ＨＴＴ遺伝子の発現は、尾状核において阻害または抑制される。ある特定の実施形態では、尾状核のＨＴＴ遺伝子は、少なくとも３０％低減される。ある特定の実施形態では、尾状核のＨＴＴ遺伝子は、４０～７０％低減される。ある特定の実施形態では、尾状核のＨＴＴ遺伝子は、５０～８５％低減される。

【００４９】

ある特定の実施形態では、医薬製剤の投与は、対象の大脳皮質におけるＨＴＴ遺伝子の発現を阻害または抑制する。ある特定の実施形態では、ＨＴＴ遺伝子の発現は、一次運動および体性感覚皮質において阻害または抑制される。ある特定の実施形態では、ＨＴＴ遺伝子の発現は、一次運動および体性感覚皮質の錐体ニューロンにおいて阻害または抑制される。ある特定の実施形態では、大脳皮質におけるＨＴＴ遺伝子の発現は、少なくとも２０％低減される。ある特定の実施形態では、大脳皮質におけるＨＴＴ遺伝子の発現は、３０～７０％低減される。

【００５０】

ある特定の実施形態では、医薬組成物の投与は、対象の視床におけるＨＴＴ遺伝子の発現を阻害または抑制する。ある特定の実施形態では、視床におけるＨＴＴ遺伝子の発現は、少なくとも３０％低減される。ある特定の実施形態では、視床におけるＨＴＴ遺伝子の発現は、４０～８０％低減される。

【００５１】

前記のおよび他の目的、特徴および利点は、添付の図面に例示されるような以下の本開示の特定の実施形態の説明から明らかとなる。図面は、必ずしも縮尺するものでも、包括的なものでもなく、代わりに、本開示の種々の実施形態の原理を例示することに重点が置かれている。

【図面の簡単な説明】

【００５２】

【図１】ウイルス産生細胞（ＶＰＣ）およびプラスミド構築物を使用してバキュロウイルス感染昆虫細胞（ＢＩＩＣ）を製造するための、系の一実施形態の模式図およびプロセスの一実施形態のフローダイヤグラムを示す図。

【図２】ウイルス産生細胞（ＶＰＣ）およびバキュロウイルス感染昆虫細胞（ＢＩＩＣ）を使用してＡＡＶ粒子を製造するための、系の一実施形態の模式図およびプロセスの一実施形態のフローダイヤグラムを示す図。

【図３】ＡＡＶ粒子およびウイルス産生細胞のバルク回収物を処理、清澄化および精製することによって原薬を製造するための、系の一実施形態の模式図およびプロセスの一実施形態のフローダイヤグラムを示す図。

【図４Ａ】本開示のある特定の実施形態に従って、陰イオン交換クロマトグラフィー系をフロースルー様式で使用する、バキュロウイルス（ＢＡＣＶ）ウイルス混入物（ＴＣＩＤ

５０）のＬｏｇ$_{10}$低減値を示す図。
【図４Ｂ】本開示のある特定の実施形態に従って、陰イオン交換クロマトグラフィー系をフロースルー様式で使用する、水疱性口内炎ウイルス（ＶＳＶ）ウイルス混入物（ＴＣＩＤ５０）のＬｏｇ$_{10}$低減値を示す図。
【図４Ｃ】本開示のある特定の実施形態に従って、陰イオン交換クロマトグラフィー系をフロースルー様式で使用するヒトアデノウイルス５型（Ａｄ５）ウイルス混入物（ＴＣＩＤ５０）のＬｏｇ$_{10}$低減値を示す図。
【図４Ｄ】本開示のある特定の実施形態に従って、陰イオン交換クロマトグラフィー系をフロースルー様式で使用する、レオウイルス３型（Ｒｅｏ３）ウイルス混入物（ＴＣＩＤ５０）のＬｏｇ$_{10}$低減値を示す図。
【図５Ａ】非ヒト霊長類（ＮＨＰ）被殻から収集された組織パンチにおけるＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウンおよびベクターゲノムレベルを示すグラフのパネルである図。
【図５Ｂ】非ヒト霊長類（ＮＨＰ）被殻から収集された組織パンチにおけるＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウンおよびベクターゲノムレベルを示すグラフのパネルである図。
【図５Ｃ】非ヒト霊長類（ＮＨＰ）被殻から収集された組織パンチにおけるＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウンおよびベクターゲノムレベルを示すグラフのパネルである図。
【図６Ａ】ＮＨＰ尾状核から収集された組織パンチにおけるＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウンおよびベクターゲノムレベルを示すグラフのパネルである図。
【図６Ｂ】ＮＨＰ尾状核から収集された組織パンチにおけるＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウンおよびベクターゲノムレベルを示すグラフのパネルである図。
【図６Ｃ】ＮＨＰ尾状核から収集された組織パンチにおけるＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウンおよびベクターゲノムレベルを示すグラフのパネルである図。
【図７Ａ】ＮＨＰ運動皮質（ｍＣＴＸ）から収集された組織パンチにおけるＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウンおよびベクターゲノムレベルを示すグラフのパネルである図。
【図７Ｂ】ＮＨＰ運動皮質（ｍＣＴＸ）から収集された組織パンチにおけるＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウンおよびベクターゲノムレベルを示すグラフのパネルである図。
【図７Ｃ】ＮＨＰ運動皮質（ｍＣＴＸ）から収集された組織パンチにおけるＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウンおよびベクターゲノムレベルを示すグラフのパネルである図。
【図８Ａ】ＮＨＰ体性感覚皮質（ｓｓＣＴＸ）から収集された組織パンチにおけるＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウンおよびベクターゲノムレベルを示すグラフのパネルである図。
【図８Ｂ】ＮＨＰ体性感覚皮質（ｓｓＣＴＸ）から収集された組織パンチにおけるＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウンおよびベクターゲノムレベルを示すグラフのパネルである図。
【図８Ｃ】ＮＨＰ体性感覚皮質（ｓｓＣＴＸ）から収集された組織パンチにおけるＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウンおよびベクターゲノムレベルを示すグラフのパネルである図。
【図９Ａ】ＮＨＰ側頭皮質（ｔＣＴＸ）から収集された組織パンチにおけるＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウンおよびベクターゲノムレベルを示すグラフのパネルである図。
【図９Ｂ】ＮＨＰ側頭皮質（ｔＣＴＸ）から収集された組織パンチにおけるＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウンおよびベクターゲノムレベルを示すグラフのパネルである図。
【図９Ｃ】ＮＨＰ側頭皮質（ｔＣＴＸ）から収集された組織パンチにおけるＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウンおよびベクターゲノムレベルを示すグラフのパネルである図。
【図１０Ａ】ＮＨＰ皮質からレーザー捕捉された皮質錐体ニューロンにおける、それぞれ、ＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウンおよびベクターゲノムレベルを示すグラフである図。
【図１０Ｂ】ＮＨＰ皮質からレーザー捕捉された皮質錐体ニューロンにおける、それぞれ、ＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウンおよびベクターゲノムレベルを示すグラフである図。
【図１１Ａ】被殻から採取された組織パンチにおける、ＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウン対ベクターゲノムレベルの相関曲線を示す図。
【図１１Ｂ】被殻から採取された組織パンチにおける、ベクターゲノム対ＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１　ｍｉＲＮＡレベルの相関曲線を示す図。
【図１１Ｃ】被殻から採取された組織パンチにおける、ＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１　ｍｉＲＮＡ対ＨＴＴ　ｍＲＮＡレベルの相関曲線を示す図。

【図１２Ａ】尾状核から採取された組織パンチにおける、ＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウン対ベクターゲノムレベルの相関曲線を示す図。
【図１２Ｂ】尾状核から採取された組織パンチにおける、ベクターゲノム対ＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１　ｍｉＲＮＡレベルの相関曲線を示す図。
【図１２Ｃ】尾状核から採取された組織パンチにおける、ＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１　ｍｉＲＮＡ対ＨＴＴ　ｍＲＮＡレベルの相関曲線を示す図。
【図１３】視床から採取された組織パンチにおける、ＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウン対ベクターゲノムレベルの相関曲線を示す図。
【発明を実施するための形態】
【００５３】
Ｉ．アデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）
概要
アデノ随伴ウイルス（ＡＶＶ）は、一本鎖ＤＮＡウイルスゲノムにより特徴付けられるパルボウイルス科の小型非エンベロープ正二十面体カプシドウイルスである。パルボウイルス科ウイルスは、２つの亜科：脊椎動物に感染するパルボウイルス亜科および無脊椎動物に感染するデンソウイルス亜科からなる。パルボウイルス科は、これらに限定されないが、ヒト、霊長類、ウシ、イヌ、ウマ、およびヒツジ種を含む脊椎動物宿主において複製可能なＡＡＶを含むディペンドウイルス属を含む。
【００５４】
パルボウイルスおよびパルボウイルス科の他のメンバーは、その内容をその全体で本願明細書に援用する、ケネス　Ｉ．ベルン（Ｋｅｎｎｅｔｈ　Ｉ．Ｂｅｒｎｓ）、「パルボウイルス科：ウイルスおよびそれらの複製（Ｔｈｅ　Ｖｉｒｕｓｅｓ　ａｎｄ　Ｔｈｅｉｒ　Ｒｅｐｌｉｃａｔｉｏｎ）」、ＦＩＥＬＤＳ　ＶＩＲＯＬＯＧＹ（第３版、１９９６年）の第６９章に概説されている。
【００５５】
ＡＡＶは、それらの構造が比較的単純であり、宿主ゲノムに組み込まれることも複製することもなく幅広い範囲の細胞（静止細胞および分裂細胞を含む）に感染することができ、免疫原性プロファイルが比較的良性であるため、生物学的ツールとして有用であることが証明されている。ウイルスのゲノムは、所望のペイロードが負荷されるか、または特定の組織を標的とし所望のペイロードを発現もしくは送達するように遺伝子操作されている機能的組換えウイルスまたはウイルス粒子のアセンブリーのための最低限の成分を含有するように操作されていてもよい。
【００５６】
ＡＡＶウイルスゲノム
野生型ＡＡＶウイルスゲノムは、およそ５，０００ヌクレオチド（ｎｔ）長の直鎖状の一本鎖ＤＮＡ（ｓｓＤＮＡ）分子である。逆位末端反復配列（ＩＴＲ）は、従来、５’末端および３’末端の両方でウイルスゲノムをフランキングし、ウイルスゲノムの複製起点を提供する。理論により束縛されることは望まないが、ＡＡＶウイルスゲノムは、典型的には、２つのＩＴＲ配列を含む。こうしたＩＴＲは、エネルギー的に安定した二本鎖領域を形成するｓｓＤＮＡの５’末端および３’末端の自己相補的領域（野生型ＡＡＶでは１４５ｎｔ）により規定される特徴的なＴ形ヘアピン構造を有する。二本鎖ヘアピン構造は、これに限定されないが、宿主ウイルス複製細胞の内因性ＤＮＡポリメラーゼ複合体のプライマーとして機能することによりＤＮＡ複製のための起点として作用することを含む、複数の機能を含む。
【００５７】
野生型ＡＡＶウイルスゲノムは、２つのオープンリーディングフレームのヌクレオチド配列をさらに含み、１つは、４つの非構造Ｒｅｐタンパク質（Ｒｅｐ遺伝子によりコードされるＲｅｐ７８、Ｒｅｐ６８、Ｒｅｐ５２、Ｒｅｐ４０）のためのものであり、１つは、３つのカプシドタンパク質または構造タンパク質（カプシド遺伝子またはＣａｐ遺伝子によりコードされるＶＰ１、ＶＰ２、ＶＰ３）のためのものである。Ｒｅｐタンパク質は

、複製およびパッケージングに重要であり、カプシドタンパク質はアセンブルして、ＡＡＶのタンパク質シェル、すなわちＡＡＶカプシドを作出する。選択的スプライシングならびに選択的開始コドンおよびプロモータにより、単一のオープンリーディングフレームから４つの異なるＲｅｐタンパク質が生成され、単一のオープンリーディングフレームから３つのカプシドタンパク質が生成される。ＡＡＶ血清型により異なるが、非限定的な例として、ＡＡＶ９／ｈｕ．１４（その内容をその全体で本願明細書に援用する米国特許第７，９０６，１１１号明細書の配列番号１２３）の場合、ＶＰ１はアミノ酸１～７３６を指し、ＶＰ２はアミノ酸１３８～７３６を指し、ＶＰ３はアミノ酸２０３～７３６を指す。言い換えれば、ＶＰ１は完全長カプシド配列であり、ＶＰ２およびＶＰ３は全体のより短い成分である。その結果、ＶＰ３領域の配列の変更は、ＶＰ１およびＶＰ２の変更でもあるが、親配列と比較した差異パーセントは、３つの中で最も短い配列であるためＶＰ３で最も大きくなるであろう。本明細書ではアミノ酸配列に関して説明されているが、こうしたタンパク質をコードする核酸配列も同様に説明することができる。３つのカプシドタンパク質が一緒にアセンブルしてＡＡＶカプシドタンパク質が作出される。理論に束縛されることは望まないが、ＡＡＶカプシドタンパク質は、典型的には、１：１：１０のモル比のＶＰ１：ＶＰ２：ＶＰ３を含む。本明細書で使用される場合、「ＡＡＶ血清型」は、主にＡＡＶカプシドにより規定される。また、一部の場合では、ＩＴＲは、ＡＡＶ血清型（例えば、ＡＡＶ２／９など）により具体的に記載される。

【００５８】

生物学的ツールとして使用するため、野生型ＡＡＶウイルスゲノムを修飾して、ｒｅｐ／ｃａｐ配列を、少なくとも１つのＩＴＲ領域を有するペイロード領域を含む核酸配列と置き換えることができる。典型的には、組換えＡＡＶウイルスゲノムには２つのＩＴＲ領域が存在する。産生中にｒｅｐ／ｃａｐ配列をトランスで提供して、ＡＡＶ粒子を生成することができる。

【００５９】

コード化異種性ペイロードに加えて、ＡＡＶベクターは、任意の天然に存在するおよび／または組換えＡＡＶ血清型ヌクレオチド配列もしくはバリアントのウイルスゲノムの全体または一部を含んでいてもよい。ＡＡＶバリアントは、概して物理的および機能的均等物である構築物を産生し、類似の機序により複製し、類似の機序によりアセンブルするように核酸レベル（ゲノムまたはカプシド）およびアミノ酸レベル（カプシド）において著しく相同性である配列を有してもよい。例えば、その各々の内容をその全体で本願明細書に援用する、チオリニら（Ｃｈｉｏｒｉｎｉ　ｅｔ　ａｌ．），Ｊ．Ｖｉｒ．７１：６８２３－３３（１９９７）；スリバスタバら（Ｓｒｉｖａｓｔａｖａ　ｅｔ　ａｌ．），Ｊ．Ｖｉｒ．４５：５５５－６４（１９８３）；チオリニら（Ｃｈｉｏｒｉｎｉ　ｅｔ　ａｌ．），Ｊ．Ｖｉｒ．７３：１３０９－１３１９（１９９９）；ラトリッジら（Ｒｕｔｌｅｄｇｅ　ｅｔ　ａｌ．），Ｊ．Ｖｉｒ．７２：３０９－３１９（１９９８）；およびウーら（Ｗｕ　ｅｔ　ａｌ．），Ｊ．Ｖｉｒ．７４：８６３５－４７（２０００）を参照されたい。

【００６０】

ある特定の実施形態では、本開示のＡＡＶ粒子、ウイルスゲノム、および／またはペイロード、ならびにそれらの使用方法は、その内容をその全体で本願明細書に援用する国際公開第２０１７１８９９６３号パンフレットに記載されている通りであってもよい。

【００６１】

本開示のＡＡＶ粒子は、当業者にとって明白であるそのような製剤の任意の変異型を含む本開示の遺伝子治療製剤のいずれかに製剤化することができる。本出願における「ＡＡＶ粒子」、「ＡＡＶ粒子製剤」、および「製剤化ＡＡＶ粒子」への言及は、製剤化され得るＡＡＶ粒子および製剤化されているＡＡＶ粒子を指すが、いずれにも限定されない。

【００６２】

ある特定の実施形態では、本開示のＡＡＶ粒子は、複製欠損であり、それらのウイルスゲノム内に機能的なＲｅｐおよびＣａｐタンパク質をコードする配列を欠如する組換えＡ

ＡＶ（ｒＡＡＶ）ウイルス粒子である。こうした欠損ＡＡＶ粒子は、ほとんどまたはすべての親コード配列を欠如し、本質的に、１つまたは２つのＡＡＶ　ＩＴＲ配列、および細胞、組織、臓器、または生物へと送達するための目的の核酸（つまり、ペイロード）のみを運搬することができる。

【００６３】

ある特定の実施形態では、本開示のＡＡＶ粒子のウイルスゲノムは、そこにコードされているコード配列の複製、転写、および翻訳を提供する少なくとも１つの制御エレメントを含む。コード配列が適切な宿主細胞中で複製、転写、および／または翻訳され得る限り、制御エレメントのすべてが常に存在する必要があるわけではない。発現制御エレメントの非限定的な例としては、転写開始および／もしくは終結のための配列、プロモータおよび／もしくはエンハンサー配列、スプライシングおよびポリアデニル化シグナルなどの効率的ＲＮＡプロセシングシグナル、細胞質ｍＲＮＡを安定させる配列、翻訳有効性を増強する配列（例えば、コザックコンセンサス配列）、タンパク質安定性を増強する配列、ならびに／またはタンパク質プロセシングおよび／もしくは分泌を増強する配列が挙げられる。

【００６４】

本開示によると、療法および／または診断に使用されるＡＡＶ粒子は、目的の核酸ペイロードまたは積荷の形質導入に必要な最小限の成分へと蒸留または低減されているウイルスを含む。このように、ＡＡＶ粒子は、野生型ウイルスに見出される有害な複製および／または組込み特徴を欠如しつつ特異的送達のためのビヒクルとして遺伝子操作される。

【００６５】

本開示のＡＡＶ粒子は、組換え的に産生されてもよく、アデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）親または参照配列に基づいていてもよい。本明細書で使用される場合、「ベクター」は、本明細書に記載の核酸などの異種性分子を輸送し、形質導入し、またはその他の形で担体として作用する任意の分子または部分である。

【００６６】

一本鎖ＡＡＶウイルスゲノム（例えば、ｓｓＡＡＶ）に加えて、本開示は、自己相補的ＡＡＶ（ｓｃＡＡＶ）ウイルスゲノムも提供する。ｓｃＡＡＶベクターゲノムは、一緒にアニーリングして二本鎖ＤＮＡを形成するＤＮＡ鎖を含有する。ｓｃＡＡＶは、第２鎖の合成を省くことにより、細胞での迅速発現を可能にする。

【００６７】

ある特定の実施形態では、本開示のＡＡＶウイルスゲノムは、ｓｃＡＡＶである。ある特定の実施形態では、本開示のＡＡＶウイルスゲノムは、ｓｓＡＡＶである。

ＡＡＶ粒子を産生および／または修飾するための方法は、シュードタイプＡＡＶ粒子など、当技術分野に開示されている（その各々の内容をその全体で本願明細書に援用する、ＰＣＴ特許出願番号、国際公開第２０００２８００４号パンフレット、国際公開第２００１２３００１号パンフレット、国際公開第２００４１１２７２７号パンフレット、国際公開第２００５００５６１０号パンフレット、および国際公開第２００５０７２３６４号パンフレット）。

【００６８】

ＡＡＶ粒子は、送達の効率が増強されるように修飾されていてもよい。そのような修飾ＡＡＶ粒子は、効率的にパッケージングすることができ、高頻度でおよび最小限の毒性で標的細胞への感染を成功させるために使用することができる。ある特定の実施形態では、ＡＡＶ粒子のカプシドは、その内容をその全体で本願明細書に援用する米国特許出願公開第２０１３０１９５８０１号明細書に記載の方法に従って遺伝子操作されている。

【００６９】

ある特定の実施形態では、本開示のポリペプチドまたはタンパク質をコードするペイロード領域を含むＡＡＶ粒子は、哺乳動物細胞に導入することができる。

ＡＡＶ血清型

本開示のＡＡＶ粒子は、任意の天然または組換えＡＡＶ血清型を含んでいてもよく、ま

たはそれに由来してもよい。本開示によると、ＡＡＶ粒子は、以下のいずれかから選択される血清型を利用するかもしくはそれに基づいていてもよく、または以下のいずれかから選択されるペプチドを含んでいてもよい：ＡＡＶ１、ＡＡＶ２、ＡＡＶ２Ｇ９、ＡＡＶ３、ＡＡＶ３ａ、ＡＡＶ３ｂ、ＡＡＶ３－３、ＡＡＶ４、ＡＡＶ４－４、ＡＡＶ５、ＡＡＶ６、ＡＡＶ６．１、ＡＡＶ６．２、ＡＡＶ６．１．２、ＡＡＶ７、ＡＡＶ７．２、ＡＡＶ８、ＡＡＶ９、ＡＡＶ９．１１、ＡＡＶ９．１３、ＡＡＶ９．１６、ＡＡＶ９．２４、ＡＡＶ９．４５、ＡＡＶ９．４７、ＡＡＶ９．６１、ＡＡＶ９．６８、ＡＡＶ９．８４、ＡＡＶ９．９、ＡＡＶ１０、ＡＡＶ１１、ＡＡＶ１２、ＡＡＶ１６．３、ＡＡＶ２４．１、ＡＡＶ２７．３、ＡＡＶ４２．１２、ＡＡＶ４２－１ｂ、ＡＡＶ４２－２、ＡＡＶ４２－３ａ、ＡＡＶ４２－３ｂ、ＡＡＶ４２－４、ＡＡＶ４２－５ａ、ＡＡＶ４２－５ｂ、ＡＡＶ４２－６ｂ、ＡＡＶ４２－８、ＡＡＶ４２－１０、ＡＡＶ４２－１１、ＡＡＶ４２－１２、ＡＡＶ４２－１３、ＡＡＶ４２－１５、ＡＡＶ４２－ａａ、ＡＡＶ４３－１、ＡＡＶ４３－１２、ＡＡＶ４３－２０、ＡＡＶ４３－２１、ＡＡＶ４３－２３、ＡＡＶ４３－２５、ＡＡＶ４３－５、ＡＡＶ４４．１、ＡＡＶ４４．２、ＡＡＶ４４．５、ＡＡＶ２２３．１、ＡＡＶ２２３．２、ＡＡＶ２２３．４、ＡＡＶ２２３．５、ＡＡＶ２２３．６、ＡＡＶ２２３．７、ＡＡＶ１－７／ｒｈ．４８、ＡＡＶ１－８／ｒｈ．４９、ＡＡＶ２－１５／ｒｈ．６２、ＡＡＶ２－３／ｒｈ．６１、ＡＡＶ２－４／ｒｈ．５０、ＡＡＶ２－５／ｒｈ．５１、ＡＡＶ３．１／ｈｕ．６、ＡＡＶ３．１／ｈｕ．９、ＡＡＶ３－９／ｒｈ．５２、ＡＡＶ３－１１／ｒｈ．５３、ＡＡＶ４－８／ｒ１１．６４、ＡＡＶ４－９／ｒｈ．５４、ＡＡＶ４－１９／ｒｈ．５５、ＡＡＶ５－３／ｒｈ．５７、ＡＡＶ５－２２／ｒｈ．５８、ＡＡＶ７．３／ｈｕ．７、ＡＡＶ１６．８／ｈｕ．１０、ＡＡＶ１６．１２／ｈｕ．１１、ＡＡＶ２９．３／ｂｂ．１、ＡＡＶ２９．５／ｂｂ．２、ＡＡＶ１０６．１／ｈｕ．３７、ＡＡＶ１１４．３／ｈｕ．４０、ＡＡＶ１２７．２／ｈｕ．４１、ＡＡＶ１２７．５／ｈｕ．４２、ＡＡＶ１２８．３／ｈｕ．４４、ＡＡＶ１３０．４／ｈｕ．４８、ＡＡＶ１４５．１／ｈｕ．５３、ＡＡＶ１４５．５／ｈｕ．５４、ＡＡＶ１４５．６／ｈｕ．５５、ＡＡＶ１６１．１０／ｈｕ．６０、ＡＡＶ１６１．６／ｈｕ．６１、ＡＡＶ３３．１２／ｈｕ．１７、ＡＡＶ３３．４／ｈｕ．１５、ＡＡＶ３３．８／ｈｕ．１６、ＡＡＶ５２／ｈｕ．１９、ＡＡＶ５２．１／ｈｕ．２０、ＡＡＶ５８．２／ｈｕ．２５、ＡＡＶＡ３．３、ＡＡＶＡ３．４、ＡＡＶＡ３．５、ＡＡＶＡ３．７、ＡＡＶＣ１、ＡＡＶＣ２、ＡＡＶＣ５、ＡＡＶ－ＤＪ、ＡＡＶ－ＤＪ８、ＡＡＶＦ３、ＡＡＶＦ５、ＡＡＶＨ２、ＡＡＶｒｈ．７２、ＡＡＶｈｕ．８、ＡＡＶｒｈ．６８、ＡＡＶｒｈ．７０、ＡＡＶｐｉ．１、ＡＡＶｐｉ．３、ＡＡＶｐｉ．２、ＡＡＶｒｈ．６０、ＡＡＶｒｈ．４４、ＡＡＶｒｈ．６５、ＡＡＶｒｈ．５５、ＡＡＶｒｈ．４７、ＡＡＶｒｈ．６９、ＡＡＶｒｈ．４５、ＡＡＶｒｈ．５９、ＡＡＶｈｕ．１２、ＡＡＶＨ６、ＡＡＶＬＫ０３、ＡＡＶＨ－１／ｈｕ．１、ＡＡＶＨ－５／ｈｕ．３、ＡＡＶＬＧ－１０／ｒｈ．４０、ＡＡＶＬＧ－４／ｒｈ．３８、ＡＡＶＬＧ－９／ｈｕ．３９、ＡＡＶＮ７２１－８／ｒｈ．４３、ＡＡＶＣｈ．５、ＡＡＶＣｈ．５Ｒ１、ＡＡＶｃｙ．２、ＡＡＶｃｙ．３、ＡＡＶｃｙ．４、ＡＡＶｃｙ．５、ＡＡＶＣｙ．５Ｒ１、ＡＡＶＣｙ．５Ｒ２、ＡＡＶＣｙ．５Ｒ３、ＡＡＶＣｙ．５Ｒ４、ＡＡＶｃｙ．６、ＡＡＶｈｕ．１、ＡＡＶｈｕ．２、ＡＡＶｈｕ．３、ＡＡＶｈｕ．４、ＡＡＶｈｕ．５、ＡＡＶｈｕ．６、ＡＡＶｈｕ．７、ＡＡＶｈｕ．９、ＡＡＶｈｕ．１０、ＡＡＶｈｕ．１１、ＡＡＶｈｕ．１３、ＡＡＶｈｕ．１５、ＡＡＶｈｕ．１６、ＡＡＶｈｕ．１７、ＡＡＶｈｕ．１８、ＡＡＶｈｕ．２０、ＡＡＶｈｕ．２１、ＡＡＶｈｕ．２２、ＡＡＶｈｕ．２３．２、ＡＡＶｈｕ．２４、ＡＡＶｈｕ．２５、ＡＡＶｈｕ．２７、ＡＡＶｈｕ．２８、ＡＡＶｈｕ．２９、ＡＡＶｈｕ．２９Ｒ、ＡＡＶｈｕ．３１、ＡＡＶｈｕ．３２、ＡＡＶｈｕ．３４、ＡＡＶｈｕ．３５、ＡＡＶｈｕ．３７、ＡＡＶｈｕ．３９、ＡＡＶｈｕ．４０、ＡＡＶｈｕ．４１、ＡＡＶｈｕ．４２、ＡＡＶｈｕ．４３、ＡＡＶｈｕ．４４、ＡＡＶｈｕ．４４Ｒ１、ＡＡＶｈｕ．４４Ｒ２、ＡＡＶｈｕ．４４Ｒ３、ＡＡＶｈｕ．４５、ＡＡＶｈｕ．４６、ＡＡＶｈｕ．４７、ＡＡＶｈｕ．４８、ＡＡＶｈｕ．４８Ｒ１、ＡＡＶｈｕ．４８Ｒ２、ＡＡＶｈｕ．４８Ｒ３、ＡＡＶｈｕ．４９、ＡＡＶｈｕ．５１、ＡＡＶｈｕ．５２、ＡＡＶｈｕ．５４、ＡＡＶ

hu.55、AAVhu.56、AAVhu.57、AAVhu.58、AAVhu.60、AAVhu.61、AAVhu.63、AAVhu.64、AAVhu.66、AAVhu.67、AAVhu.14／9、AAVhu.t 19、AAVrh.2、AAVrh.2R、AAVrh.8、AAVrh.8R、AAVrh.10、AAVrh.12、AAVrh.13、AAVrh.13R、AAVrh.14、AAVrh.17、AAVrh.18、AAVrh.19、AAVrh.20、AAVrh.21、AAVrh.22、AAVrh.23、AAVrh.24、AAVrh.25、AAVrh.31、AAVrh.32、AAVrh.33、AAVrh.34、AAVrh.35、AAVrh.36、AAVrh.37、AAVrh.37R2、AAVrh.38、AAVrh.39、AAVrh.40、AAVrh.46、AAVrh.48、AAVrh.48.1、AAVrh.48.1.2、AAVrh.48.2、AAVrh.49、AAVrh.51、AAVrh.52、AAVrh.53、AAVrh.54、AAVrh.56、AAVrh.57、AAVrh.58、AAVrh.61、AAVrh.64、AAVrh.64R1、AAVrh.64R2、AAVrh.67、AAVrh.73、AAVrh.74、AAVrh8R、AAVrh8R A586R突然変異体、AAVrh8R R533A突然変異体、AAAV、BAAV、ヤギAAV、ウシAAV、ヒツジAAV、AAVhE1.1、AAVhEr1.5、AAVhER1.14、AAVhEr1.8、AAVhEr1.16、AAVhEr1.18、AAVhEr1.35、AAVhEr1.7、AAVhEr1.36、AAVhEr2.29、AAVhEr2.4、AAVhEr2.16、AAVhEr2.30、AAVhEr2.31、AAVhEr2.36、AAVhER1.23、AAVhEr3.1、AAV2.5T、AAV－PAEC、AAV－LK01、AAV－LK02、AAV－LK03、AAV－LK04、AAV－LK05、AAV－LK06、AAV－LK07、AAV－LK08、AAV－LK09、AAV－LK10、AAV－LK11、AAV－LK12、AAV－LK13、AAV－LK14、AAV－LK15、AAV－LK16、AAV－LK17、AAV－LK18、AAV－LK19、AAV－PAEC2、AAV－PAEC4、AAV－PAEC6、AAV－PAEC7、AAV－PAEC8、AAV－PAEC11、AAV－PAEC12、AAV－2－pre－miRNA－101、AAV－8h、AAV－8b、AAV－h、AAV－b、AAV SM 10－2、AAVシャッフル100－1、AAVシャッフル100－3、AAVシャッフル100－7、AAVシャッフル10－2、AAVシャッフル10－6、AAVシャッフル10－8、AAVシャッフル100－2、AAV SM 10－1、AAV SM 10－8、AAV SM 100－3、AAV SM 100－10、BNP61 AAV、BNP62 AAV、BNP63 AAV、AAVrh.50、AAVrh.43、AAVrh.62、AAVrh.48、AAVhu.19、AAVhu.11、AAVhu.53、AAV4－8／rh.64、AAVLG－9／hu.39、AAV54.5／hu.23、AAV54.2／hu.22、AAV54.7／hu.24、AAV54.1／hu.21、AAV54.4R／hu.27、AAV46.2／hu.28、AAV46.6／hu.29、AAV128.1／hu.43、真型AAV（ttAAV）、UPENN AAV10、ジャパニーズAAV10血清型、AAV CBr－7.1、AAV CBr－7.10、AAV CBr－7.2、AAV CBr－7.3、AAV CBr－7.4、AAV CBr－7.5、AAV CBr－7.7、AAV CBr－7.8、AAV CBr－B7.3、AAV CBr－B7.4、AAV CBr－E1、AAV CBr－E2、AAV CBr－E3、AAV CBr－E4、AAV CBr－E5、AAV CBr－e5、AAV CBr－E6、AAV CBr－E7、AAV CBr－E8、AAV CHt－1、AAV CHt－2、AAV CHt－3、AAV CHt－6.1、AAV CHt－6.10、AAV CHt－6.5、AAV CHt－6.6、AAV CHt－6.7、AAV CHt－6.8、AAV CHt－P1、AAV CHt－P2、AAV CHt－P5、AAV CHt－P6、AAV CHt－P8、AAV CHt－P9、AAV CKd－1、AAV CKd－10、AAV CKd－2、AAV CKd－3、AAV CKd－4、AA

Ｖ ＣＫｄ－６、ＡＡＶ ＣＫｄ－７、ＡＡＶ ＣＫｄ－８、ＡＡＶ ＣＫｄ－Ｂ１、ＡＡＶ ＣＫｄ－Ｂ２、ＡＡＶ ＣＫｄ－Ｂ３、ＡＡＶ ＣＫｄ－Ｂ４、ＡＡＶ ＣＫｄ－Ｂ５、ＡＡＶ ＣＫｄ－Ｂ６、ＡＡＶ ＣＫｄ－Ｂ７、ＡＡＶ ＣＫｄ－Ｂ８、ＡＡＶ ＣＫｄ－Ｈ１、ＡＡＶ ＣＫｄ－Ｈ２、ＡＡＶ ＣＫｄ－Ｈ３、ＡＡＶ ＣＫｄ－Ｈ４、ＡＡＶ ＣＫｄ－Ｈ５、ＡＡＶ ＣＫｄ－Ｈ６、ＡＡＶ ＣＫｄ－Ｎ３、ＡＡＶ ＣＫｄ－Ｎ４、ＡＡＶ ＣＫｄ－Ｎ９、ＡＡＶ ＣＬｇ－Ｆ１、ＡＡＶ ＣＬｇ－Ｆ２、ＡＡＶ ＣＬｇ－Ｆ３、ＡＡＶ ＣＬｇ－Ｆ４、ＡＡＶ ＣＬｇ－Ｆ５、ＡＡＶ ＣＬｇ－Ｆ６、ＡＡＶ ＣＬｇ－Ｆ７、ＡＡＶ ＣＬｇ－Ｆ８、ＡＡＶ ＣＬｖ－１、ＡＡＶ ＣＬｖ１－１、ＡＡＶ Ｃｌｖ１－１０、ＡＡＶ ＣＬｖ１－２、ＡＡＶ ＣＬｖ－１２、ＡＡＶ ＣＬｖ１－３、ＡＡＶ ＣＬｖ－１３、ＡＡＶ ＣＬｖ１－４、ＡＡＶ Ｃｌｖ１－７、ＡＡＶ Ｃｌｖ１－８、ＡＡＶ Ｃｌｖ１－９、ＡＡＶ ＣＬｖ－２、ＡＡＶ ＣＬｖ－３、ＡＡＶ ＣＬｖ－４、ＡＡＶ ＣＬｖ－６、ＡＡＶ ＣＬｖ－８、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｄ１、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｄ２、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｄ３、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｄ４、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｄ５、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｄ６、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｄ７、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｄ８、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｅ１、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｋ１、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｋ３、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｋ６、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｌ４、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｌ５、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｌ６、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｍ１、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｍ１１、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｍ２、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｍ５、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｍ６、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｍ７、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｍ８、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｍ９、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｒ１、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｒ２、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｒ３、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｒ４、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｒ５、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｒ６、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｒ７、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｒ８、ＡＡＶ ＣＬｖ－Ｒ９、ＡＡＶ ＣＳｐ－１、ＡＡＶ ＣＳｐ－１０、ＡＡＶ ＣＳｐ－１１、ＡＡＶ ＣＳｐ－２、ＡＡＶ ＣＳｐ－３、ＡＡＶ ＣＳｐ－４、ＡＡＶ ＣＳｐ－６、ＡＡＶ ＣＳｐ－７、ＡＡＶ ＣＳｐ－８、ＡＡＶ ＣＳｐ－８．１０、ＡＡＶ ＣＳｐ－８．２、ＡＡＶ ＣＳｐ－８．４、ＡＡＶ ＣＳｐ－８．５、ＡＡＶ ＣＳｐ－８．６、ＡＡＶ ＣＳｐ－８．７、ＡＡＶ ＣＳｐ－８．８、ＡＡＶ ＣＳｐ－８．９、ＡＡＶ ＣＳｐ－９、ＡＡＶ．ｈｕ．４８Ｒ３、ＡＡＶ．ＶＲ－３５５、ＡＡＶ３Ｂ、ＡＡＶ４、ＡＡＶ５、ＡＡＶＦ１／ＨＳＣ１、ＡＡＶＦ１
１／ＨＳＣ１１、ＡＡＶＦ１２／ＨＳＣ１２、ＡＡＶＦ１３／ＨＳＣ１３、ＡＡＶＦ１４／ＨＳＣ１４、ＡＡＶＦ１５／ＨＳＣ１５、ＡＡＶＦ１６／ＨＳＣ１６、ＡＡＶＦ１７／ＨＳＣ１７、ＡＡＶＦ２／ＨＳＣ２、ＡＡＶＦ３／ＨＳＣ３、ＡＡＶＦ４／ＨＳＣ４、ＡＡＶＦ５／ＨＳＣ５、ＡＡＶＦ６／ＨＳＣ６、ＡＡＶＦ７／ＨＳＣ７、ＡＡＶＦ８／ＨＳＣ８、ＡＡＶＦ９／ＨＳＣ９、ＡＡＶｒｈ２０、ＡＡＶｒｈ３２／３３、ＡＡＶｒｈ３９、ＡＡＶｒｈ４６、ＡＡＶｒｈ７３、ＡＡＶｒｈ７４、ＡＡＶｈｕ．２６、ＶＯＹ１０１、ＶＯＹ２０１、ＡＡＶＰＨＰ．Ｂ（ＰＨＰ．Ｂ）、ＡＡＶＰＨＰ．Ａ（ＰＨＰ．Ａ）、ＡＡＶＧ２Ｂ－２６、ＡＡＶＧ２Ｂ－１３、ＡＡＶＴＨ１．１－３２、ＡＡＶＴＨ１．１－３５、ＡＡＶＰＨＰ．Ｂ２（ＰＨＰ．Ｂ２）、ＡＡＶＰＨＰ．Ｂ３（ＰＨＰ．Ｂ３）、ＡＡＶＰＨＰ．Ｎ／ＰＨＰ．Ｂ－ＤＧＴ、ＡＡＶＰＨＰ．Ｂ－ＥＳＴ、ＡＡＶＰＨＰ．Ｂ－ＧＧＴ、ＡＡＶＰＨＰ．Ｂ－ＡＴＰ、ＡＡＶＰＨＰ．Ｂ－ＡＴＴ－Ｔ、ＡＡＶＰＨＰ．Ｂ－ＤＧＴ－Ｔ、ＡＡＶＰＨＰ．Ｂ－ＧＧＴ－Ｔ、ＡＡＶＰＨＰ．Ｂ－ＳＧＳ、ＡＡＶＰＨＰ．Ｂ－ＡＱＰ、ＡＡＶＰＨＰ．Ｂ－ＱＱＰ、ＡＡＶＰＨＰ．Ｂ－ＳＮＰ（３）、ＡＡＶＰＨＰ．Ｂ－ＳＮＰ、ＡＡＶＰＨＰ．Ｂ－ＱＧＴ、ＡＡＶＰＨＰ．Ｂ－ＮＱＴ、ＡＡＶＰＨＰ．Ｂ－ＥＧＳ、ＡＡＶＰＨＰ．Ｂ－ＳＧＮ、ＡＡＶＰＨＰ．Ｂ－ＥＧＴ、ＡＡＶＰＨＰ．Ｂ－ＤＳＴ、ＡＡＶＰＨＰ．Ｂ－ＤＳＴ、ＡＡＶＰＨＰ．Ｂ－ＳＴＰ、ＡＡＶＰＨＰ．Ｂ－ＰＱＰ、ＡＡＶＰＨＰ．Ｂ－ＳＱＰ、ＡＡＶＰＨＰ．Ｂ－ＱＬＰ、ＡＡＶＰＨＰ．Ｂ－ＴＭＰ、ＡＡＶＰＨＰ．Ｂ－ＴＴＰ、ＡＡＶＰＨＰ．Ｓ／Ｇ２Ａ１２、ＡＡＶＧ２Ａ１５／Ｇ２Ａ３（Ｇ２Ａ３）、ＡＡＶＧ２Ｂ４（Ｇ２Ｂ４）、ＡＡＶＧ２Ｂ５（Ｇ２Ｂ５）、ＰＨＰ．Ｓ、またはそれらのバリアントもしくは誘導体。

【００７０】

一部の実施形態では、ＡＡＶは、表１に見出されるもののいずれかから選択される血清

型であってもよい。
一部の実施形態では、ＡＡＶは、表１の配列のうちの配列、その断片、またはバリアントを含んでもよい。
【００７１】
一部の実施形態では、ＡＡＶは、表１に記載される通りの配列、断片、またはバリアントによりコードされてもよい。
【００７２】
【表１－１】

表 1. AAV 血清型

血清型	配列番号	参照情報
AAV1 (nt)	1	米国特許出願公開第20030138772号明細書 配列番号6
AAV1 (aa)	2	米国特許出願公開第20160017295号明細書 配列番号1, 米国特許出願公開第20030138772号明細書 配列番号64, 米国特許出願公開第20150159173号明細書 配列番号27, 米国特許出願公開第20150315612号明細書 配列番号219, 米国特許第7198951号明細書 配列番号5
AAV2 (nt)	3	米国特許出願公開第20150159173号明細書 配列番号7, 米国特許出願公開第20150315612号明細書 配列番号211
AAV2 (aa)	4	米国特許出願公開第20030138772号明細書 配列番号70, 米国特許出願公開第20150159173号明細書 配列番号23, 米国特許出願公開第20150315612号明細書 配列番号221, 米国特許出願公開第20160017295号明細書 配列番号2, 米国特許第6156303号明細書 配列番号4, 米国特許第7198951号明細書 配列番号4, 国際公開第2015121501号 配列番号1
AAV3 (nt)	5	米国特許出願公開第20030138772号明細書 配列番号8
AAV3 (aa)	6	米国特許出願公開第20030138772号明細書 配列番号71, 米国特許出願公開第20150159173号明細書 配列番号28, 米国特許出願公開第20160017295号明細書 配列番号3, 米国特許第7198951号明細書 配列番号6
AAV4 (nt)	7	米国特許出願公開第20140348794号明細書 配列番号1
AAV4 (nt)	8	国際公開第2016065001号 配列番号49
AAV4 (aa)	9	米国特許出願公開第20030138772号明細書 配列番号63, 米国特許出願公開第20160017295号明細書 配列番号4, 米国特許出願公開第20140348794号明細書 配列番号4
AAV5 (nt)	10	米国特許第7427396号明細書 配列番号1
AAV5 (aa)	11	米国特許出願公開第20160017295号明細書 配列番号5, 米国特許第7427396号明細書 配列番号2, 米国特許出願公開第20150315612号明細書 配列番号216
AAV6 (nt)	12	米国特許第6156303号明細書 配列番号2
AAV6 (nt)	13	米国特許出願公開第20150315612号明細書 配列番号203
AAV6 (aa)	14	米国特許出願公開第20030138772号明細書 配列番号65, 米

【００７３】

【表１－２】

		国特許出願公開第20150159173号明細書 配列番号29, 米国特許出願公開第20160017295号明細書 配列番号6, 米国特許第6156303号明細書 配列番号7
AAV7 (nt)	15	米国特許出願公開第20150159173号明細書 配列番号14
AAV7 (nt)	16	米国特許出願公開第20030138772号明細書 配列番号1, 米国特許出願公開第20150315612号明細書 配列番号180
AAV7 (aa)	17	米国特許出願公開第20030138772号明細書 配列番号2, 米国特許出願公開第20150159173号明細書 配列番号30, 米国特許出願公開第20150315612号明細書 配列番号181, 米国特許出願公開第20160017295号明細書 配列番号7
AAV8 (nt)	18	米国特許出願公開第20030138772号明細書 配列番号4, 米国特許出願公開第20150315612号明細書 配列番号182
AAV8 (nt)	19	米国特許出願公開第20150159173号明細書 配列番号15
AAV8 (aa)	20	米国特許出願公開第20030138772号明細書 配列番号95, 米国特許出願公開第20140359799号明細書 配列番号1, 米国特許出願公開第20150159173号明細書 配列番号31, 米国特許出願公開第20160017295号明細書 配列番号8, 米国特許第7198951号明細書 配列番号7, 米国特許出願公開第20150315612号明細書 配列番号223
AAV9/hu.14 (nt)	21	配列番号3; 米国特許第7906111号明細書
AAV9/hu.14 (aa)	22	配列番号123; 米国特許第7906111号明細書
AAV PHP.B (nt)	23	配列番号9; 国際公開第2015038958号
AAV PHP.B (aa) (K449R)	24	配列番号8; 国際公開第2015038958号
AAVG2B-13	25	配列番号12; 国際公開第2015038958号
AAVTH1.1-32	26	配列番号14; 国際公開第2015038958号
AAVTH1.1-35	27	配列番号15; 国際公開第2015038958号
PHP.N/PHP.B-DGT	28	配列番号46; 国際公開第2017100671号
PHP.S/G2A12	29	配列番号47; 国際公開第2017100671号
AAV9/hu.14 K449R	30	配列番号45; 国際公開第2017100671号
AAVrh10 (nt) (クローン44.2と呼ばれる)	31	米国特許出願公開第20030138772号明細書 配列番号59

【００７４】

【表１－３】

AAVrh10 (aa) (クローン44.2と呼ばれる)	32	米国特許出願公開第20030138772号明細書 配列番号81
AAV-DJ (nt)	33	米国特許出願公開第20140359799号明細書 配列番号3, 米国特許第7588772号明細書 配列番号2
AAV-DJ (aa)	34	米国特許出願公開第20140359799号明細書 配列番号2, 米国特許第7588772号明細書 配列番号1
AAV-DJ8 (2個の突然変異)	35	米国特許第7588772号明細書; グリムら(Grimm et al 2008)
AAV-DJ8 (3個の突然変異)	36	米国特許第7588772号明細書; グリムら(Grimm et al 2008)
rh74 (nt)	37	米国特許第9434928号明細書B2 配列番号1; 米国特許出願第2015023924号明細書A1 配列番号2
rh74 (aa)	38	米国特許第9434928号明細書B2 配列番号2; 米国特許出願第2015023924号明細書A1 配列番号1
AAV10 (aa)	39	国際公開第2015121501号 配列番号9
AAV10 (aa)	40	国際公開第2015121501号 配列番号8

【００７５】

表１に列挙されている特許、出願、および／または刊行物の各々は、その全体が本願明細書に援用される。

一部の実施形態では、血清型は、グリムら（Ｇｒｉｍｍ　ｅｔ　ａｌ．）（Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｖｉｒｏｌｏｇｙ　８２（１２）：５８８７－５９１１（２００８）、参照により全体が本明細書に援用される）により記載されている通りのＡＡＶＤＪ８（またはＡＡＶ－ＤＪ８）など、ＡＡＶＤＪ（またはＡＡＶ－ＤＪ）またはそのバリアントであってもよい。ＡＡＶＤＪ８のアミノ酸配列は、ヘパリン結合ドメイン（ＨＢＤ）を除去するために２つ以上の多くの突然変異を含んでいてもよい。非限定的な例として、その内容をその全体で本願明細書に援用する米国特許第７，５８８，７７２号明細書に配列番号１として記載されているＡＡＶ－ＤＪ配列は、２つの突然変異：（１）アミノ酸５８７のアルギニン（Ｒ；Ａｒｇ）がグルタミン（Ｑ；Ｇｌｎ）に変更されているＲ５８７Ｑおよび（２）アミノ酸５９０のアルギニン（Ｒ；Ａｒｇ）がスレオニン（Ｔ；Ｔｈｒ）に変更されているＲ５９０Ｔを含んでいてもよい。別の非限定的な例として、３つの突然変異：（１）アミノ酸４０６のリシン（Ｋ；Ｌｙｓ）がアルギニン（Ｒ；Ａｒｇ）に変更されているＫ４０６Ｒ、（２）アミノ酸５８７のアルギニン（Ｒ；Ａｒｇ）がグルタミン（Ｑ；Ｇｌｎ）に変更されているＲ５８７Ｑ、および（３）アミノ酸５９０のアルギニン（Ｒ；Ａｒｇ）がスレオニン（Ｔ；Ｔｈｒ）に変更されているＲ５９０Ｔを含んでいてもよい。

【００７６】

一部の実施形態では、ＡＡＶ血清型は、これらに限定されないが、野生型ＡＡＶ１、ＡＡＶ２、ＡＡＶ３、ＡＡＶ４、ＡＡＶ５、ＡＡＶ６、ＡＡＶ７、ＡＡＶ８、ＡＡＶ９、ＡＡＶ１０、ＡＡＶ１１、ＡＡＶ１２、およびそれらのハイブリッドのＹ２５２Ｆ、Ｙ２７２Ｆ、Ｙ４４４Ｆ、Ｙ５００Ｆ、Ｙ７００Ｆ、Ｙ７０４Ｆ、Ｙ７３０Ｆ、Ｙ２７５Ｆ、Ｙ２８１Ｆ、Ｙ５０８Ｆ、Ｙ５７６Ｆ、Ｙ６１２Ｇ、Ｙ６７３Ｆ、およびＹ７２０Ｆなどの、その内容をその全体で本願明細書に援用する米国特許出願公開第２０１６０３６１４３９号明細書に記載されている通りの修飾であってもよくまたはそれを有していてもよい。

【００７７】

一部の実施形態では、ＡＡＶ血清型は、これらに限定されないが、ＡＡＶ６（米国特許第９５４６１１２号明細書の配列番号４）、ＡＡＶ１（米国特許第９５４６１１２号明細書の配列番号６）、ＡＡＶ２、ＡＡＶ３、ＡＡＶ４、ＡＡＶ５、ＡＡＶ７、ＡＡＶ９、Ａ

ＡＶ１０、またはＡＡＶ１１、またはそれらの誘導体の配列における、Ｆ１２９Ｌ、Ｄ４１８Ｅ、Ｋ５３１Ｅ、Ｌ５８４Ｆ、Ｖ５９８Ａ、およびＨ６４２Ｎ突然変異の少なくとも２つ、しかしながらすべてではないものなど、その内容をその全体で本願明細書に援用する米国特許第９５４６１１２号明細書に記載されている通りの突然変異であってもよくまたはそれを有していてもよい。更に別の実施形態では、ＡＡＶ血清型は、Ｋ５３１Ｅ突然変異を含むＡＡＶ６配列（米国特許第９５４６１１２号明細書の配列番号５）であってもよくまたはそれを有していてもよい。

【００７８】

一部の実施形態では、ＡＡＶ血清型は、これらに限定されないが、別のアミノ酸、好ましくはフェニルアラニン残基に置換された、好ましくは、ＡＡＶ１（米国特許出願公開第２０１３０２２４８３６号明細書の配列番号２）の２５２、２７３、４４５、７０１、７０５、および７３１位の表面露出チロシン残基の少なくとも１つなど、その内容をその全体で本願明細書に援用する米国特許出願公開第２０１３０２２４８３６号明細書に記載されている通りの、ＡＡＶ１配列における突然変異であってもよくまたはそれを有していてもよい。一部の実施形態では、ＡＡＶ血清型は、これらに限定されないが、別のアミノ酸、好ましくはフェニルアラニン残基に置換された、好ましくは、ＡＡＶ２（米国特許出願公開第２０１３０２２４８３６号明細書の配列番号４）の２５２、２７２、４４４、５００、７００、７０４、および７３０位の表面露出チロシン残基の少なくとも１つなど、ＡＡＶ９配列における突然変異であってもよくまたはそれを有していてもよい。一部の実施形態では、ＡＡＶ９（米国特許出願公開第２０１３０２２４８３６号明細書の配列番号６）の４４６位のチロシン残基は、フェニルアラニン残基に置換されている。

【００７９】

一部の実施形態では、ＡＡＶ血清型は、これらに限定されないが、ＡＡＶ９．９、ＡＡＶ９．１１、ＡＡＶ９．１３、ＡＡＶ９．１６、ＡＡＶ９．２４、ＡＡＶ９．４５、ＡＡＶ９．４７、ＡＡＶ９．６１、ＡＡＶ９．６８、ＡＡＶ９．８４など、Ｎ　プリチャーラら（Ｎ　Ｐｕｌｉｃｈｅｒｌａ　ｅｔ　ａｌ．）（その全体で本願明細書に援用する、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｔｈｅｒａｐｙ　１９（６）：１０７０－１０７８（２０１１））により記載される通りのＡＡＶ９配列における突然変異であってもよくまたはそれを有していてもよい。

【００８０】

一部の実施形態では、血清型は、その全体で本願明細書に援用する国際公開第２０１６１３０５８９号パンフレットに記載されている通りのＡＡＶ２またはそのバリアントであってもよい。ＡＡＶ２のアミノ酸配列は、Ｎ５８７Ａ、Ｅ５４８Ａ、またはＮ７０８Ａ突然変異を含んでいてもよい。一部の実施形態では、任意のＡＡＶのアミノ酸配列は、Ｖ７０８Ｋ突然変異を含んでいてもよい。

【００８１】

一部の実施形態では、ＡＡＶ血清型は、これらに限定されないが、ＡＡＶ２（米国特許出願公開第２０１６０３６９２９８号明細書の配列番号９７）またはそのバリアントの部位特異的突然変異型カプシドタンパク質であって、特異的部位が、ＶＰ１またはその断片の部位Ｒ４４７、Ｇ４５３、Ｓ５７８、Ｎ５８７、Ｎ５８７＋１、Ｓ６６２から選択される少なくとも１つの部位であるものなど、その内容をその全体で本願明細書に援用する米国特許出願公開第２０１６０３６９２９８号明細書に記載されている通りの配列であってもよくまたはそれを有していてもよい。

【００８２】

一部の実施形態では、ＡＡＶ血清型は、その内容をその全体で本願明細書に援用する米国特許出願公開第２０１７０１４５４０５号明細書に記載の通りに修飾されていてもよい。ＡＡＶ血清型としては、修飾ＡＡＶ２（例えば、Ｙ４４４Ｆ、Ｙ５００Ｆ、Ｙ７３０Ｆ、および／またはＳ６６２Ｖの修飾）、修飾ＡＡＶ３（例えば、Ｙ７０５Ｆ、Ｙ７３１Ｆ、および／またはＴ４９２Ｖの修飾）、および修飾ＡＡＶ６（例えば、Ｓ６６３Ｖおよび／またはＴ４９２Ｖの修飾）を挙げることができる。

【００８３】
一部の実施形態では、ＡＡＶカプシド血清型の選択または使用は、様々な種に由来してもよい。一部の実施形態では、ＡＡＶは、トリＡＡＶ（ＡＡＡＶ）であってもよい。ＡＡＡＶ血清型は、これらに限定されないが、ＡＡＡＶ（米国特許第９，２３８，８００号明細書の配列番号１、２、４、６、８、１０、１２、および１４）またはそれらのバリアントなど、その内容をその全体で本願明細書に援用する米国特許第９２３８８００号明細書に記載の通りの配列であってもよくまたはそれを有していてもよい。
【００８４】
一部の実施形態では、ＡＡＶは、ウシＡＡＶ（ＢＡＡＶ）であってもよい。ＢＡＡＶ血清型は、これらに限定されないが、ＢＡＡＶ（米国特許第９１９３７６９号明細書の配列番号１および６）またはそれらのバリアントなど、その内容をその全体で本願明細書に援用する米国特許第９，１９３，７６９号明細書に記載の通りの配列であってもよくまたはそれを有していてもよい。ＢＡＡＶ血清型は、これらに限定されないが、ＢＡＡＶ（米国特許第７４２７３９６号明細書の配列番号５および６）またはそれらのバリアントなど、その内容をその全体で本願明細書に援用する米国特許第７４２７３９６号明細書に記載の通りの配列であってもよくまたはそれを有していてもよい。
【００８５】
一部の実施形態では、ＡＡＶは、ヤギＡＡＶであってもよい。ヤギＡＡＶ血清型は、これらに限定されないが、ヤギＡＡＶ（米国特許第７４２７３９６号明細書の配列番号３）またはそのバリアントなど、その内容をその全体で本願明細書に援用する米国特許第７４２７３９６号明細書に記載の通りの配列であってもよくまたはそれを有していてもよい。
【００８６】
他の実施形態では、ＡＡＶは、２つ以上の親血清型に由来するハイブリッドＡＡＶとして遺伝子操作されていてもよい。一部の実施形態では、ＡＡＶは、ＡＡＶ２およびＡＡＶ９に由来する配列を含むＡＡＶ２Ｇ９であってもよい。ＡＡＶ２Ｇ９血清型は、その内容をその全体で本願明細書に援用する米国特許出願公開第２０１６０００１７００５号明細書に記載の通りの配列であってもよくまたはそれを有していてもよい。
【００８７】
ある特定の実施形態では、ＡＡＶは、その内容をその全体で本願明細書に援用する、プリチャーラら（Ｐｕｌｉｃｈｅｒｌａ　ｅｔ　ａｌ．）（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｔｈｅｒａｐｙ　１９（６）：１０７０－１０７８（２０１１）により記載されている通り、アミノ酸３９０～６２７（ＶＰ１付番）に突然変異を有するＡＡＶ９カプシドライブラリーにより生成される血清型であってもよい。血清型ならびに対応するヌクレオチド置換およびアミノ酸置換は、これらに限定されないが、ＡＡＶ９．１（Ｇ１５９４Ｃ；Ｄ５３２Ｈ）、ＡＡＶ６．２（Ｔ１４１８ＡおよびＴ１４３６Ｘ；Ｖ４７３ＤおよびＩ４７９Ｋ）、ＡＡＶ９．３（Ｔ１２３８Ａ；Ｆ４１３Ｙ）、ＡＡＶ９．４（Ｔ１２５０ＣおよびＡ１６１７Ｔ；Ｆ４１７Ｓ）、ＡＡＶ９．５（Ａ１２３５Ｇ、Ａ１３１４Ｔ、Ａ１６４２Ｇ、Ｃ１７６０Ｔ；Ｑ４１２Ｒ、Ｔ５４８Ａ、Ａ５８７Ｖ）、ＡＡＶ９．６（Ｔ１２３１Ａ；Ｆ４１１Ｉ）、ＡＡＶ９．９（Ｇ１２０３Ａ、Ｇ１７８５Ｔ；Ｗ５９５Ｃ）、ＡＡＶ９．１０（Ａ１５００Ｇ、Ｔ１６７６Ｃ；Ｍ５５９Ｔ）、ＡＡＶ９．１１（Ａ１４２５Ｔ、Ａ１７０２Ｃ、Ａ１７６９Ｔ；Ｔ５６８Ｐ、Ｑ５９０Ｌ）、ＡＡＶ９．１３（Ａ１３６９Ｃ、Ａ１７２０Ｔ；Ｎ４５７Ｈ、Ｔ５７４Ｓ）、ＡＡＶ９．１４（Ｔ１３４０Ａ、Ｔ１３６２Ｃ、Ｔ１５６０Ｃ、Ｇ１７１３Ａ；Ｌ４４７Ｈ）、ＡＡＶ９．１６（Ａ１７７５Ｔ；Ｑ５９２Ｌ）、ＡＡＶ９．２４（Ｔ１５０７Ｃ、Ｔ１５２１Ｇ；Ｗ５０３Ｒ）、ＡＡＶ９．２６（Ａ１３３７Ｇ、Ａ１７６９Ｃ；Ｙ４４６Ｃ、Ｑ５９０Ｐ）、ＡＡＶ９．３３（Ａ１６６７Ｃ；Ｄ５５６Ａ）、ＡＡＶ９．３４（Ａ１５３４Ｇ、Ｃ１７９４Ｔ；Ｎ５１２Ｄ）、ＡＡＶ９．３５（Ａ１２８９Ｔ、Ｔ１４５０Ａ、Ｃ１４９４Ｔ、Ａ１５１５Ｔ、Ｃ１７９４Ａ、Ｇ１８１６Ａ；Ｑ４３０Ｌ、Ｙ４８４Ｎ、Ｎ９８Ｋ、Ｖ６０６Ｉ）、ＡＡＶ９．４０（Ａ１６９４Ｔ、Ｅ５６５Ｖ）、ＡＡＶ９．４１（Ａ１３４８Ｔ、Ｔ１３６２Ｃ；Ｔ４５０Ｓ）、ＡＡＶ９．４４（Ａ１６８４Ｃ、Ａ１７０１Ｔ、Ａ１７３７Ｇ；Ｎ５６２Ｈ、Ｋ

５６７Ｎ）、ＡＡＶ９．４５（Ａ１４９２Ｔ、Ｃ１８０４Ｔ；Ｎ４９８Ｙ、Ｌ６０２Ｆ）、ＡＡＶ９．４６（Ｇ１４４１Ｃ、Ｔ１５２５Ｃ、Ｔ１５４９Ｇ；Ｇ４８１Ｒ、Ｗ５０９Ｒ、Ｌ５１７Ｖ）、９．４７（Ｇ１２４１Ａ、Ｇ１３５８Ａ、Ａ１６６９Ｇ、Ｃ１７４５Ｔ；Ｓ４１４Ｎ、Ｇ４５３Ｄ、Ｋ５５７Ｅ、Ｔ５８２Ｉ）、ＡＡＶ９．４８（Ｃ１４４５Ｔ、Ａ１７３６Ｔ；Ｐ４８２Ｌ、Ｑ５７９Ｌ）、ＡＡＶ９．５０（Ａ１６３８Ｔ、Ｃ１６８３Ｔ、Ｔ１８０５Ａ；Ｑ５４６Ｈ、Ｌ６０２Ｈ）、ＡＡＶ９．５３（Ｇ１３０１Ａ、Ａ１４０５Ｃ、Ｃ１６６４Ｔ、Ｇ１８１１Ｔ；Ｒ１３４Ｑ、Ｓ４６９Ｒ、Ａ５５５Ｖ、Ｇ６０４Ｖ）、ＡＡＶ９．５４（Ｃ１５３１Ａ、Ｔ１６０９Ａ；Ｌ５１１Ｉ、Ｌ５３７Ｍ）、ＡＡＶ９．５５（Ｔ１６０５Ａ；Ｆ５３５Ｌ）、ＡＡＶ９．５８（Ｃ１４７５Ｔ、Ｃ１５７９Ａ；Ｔ４９２Ｉ、Ｈ５２７Ｎ）、ＡＡＶ．５９（Ｔ１３３６Ｃ；Ｙ４４６Ｈ）、ＡＡＶ９．６１（Ａ１４９３Ｔ；Ｎ４９８Ｉ）、ＡＡＶ９．６４（Ｃ１５３１Ａ、Ａ１６１７Ｔ；Ｌ５１１Ｉ）、ＡＡＶ９．６５（Ｃ１３３５Ｔ、Ｔ１５３０Ｃ、Ｃ１５６８Ａ；Ａ５２３Ｄ）、ＡＡＶ９．６８（Ｃ１５１０Ａ；Ｐ５０４Ｔ）、ＡＡＶ９．８０（Ｇ１４４１Ａ；Ｇ４８１Ｒ）、ＡＡＶ９．８３（Ｃ１４０２Ａ、Ａ１５００Ｔ；Ｐ４６８Ｔ、Ｅ５００Ｄ）、ＡＡＶ９．８７（Ｔ１４６４Ｃ、Ｔ１４６８Ｃ；Ｓ４９０Ｐ）、ＡＡＶ９．９０（Ａ１１９６Ｔ；Ｙ３９９Ｆ）、ＡＡＶ９．９１（Ｔ１３１６Ｇ、Ａ１５８３Ｔ、Ｃ１７８２Ｇ、Ｔ１８０６Ｃ；Ｌ４３９Ｒ、Ｋ５２８Ｉ）、ＡＡＶ９．９３（Ａ１２７３Ｇ、Ａ１４２１Ｇ、Ａ１６３８Ｃ、Ｃ１７１２Ｔ、Ｇ１７３２Ａ、Ａ１７４４Ｔ、Ａ１８３２Ｔ；Ｓ４２５Ｇ、Ｑ４７４Ｒ、Ｑ５４６Ｈ、Ｐ５７１Ｌ、Ｇ５７８Ｒ、Ｔ５８２Ｓ、Ｄ６１１Ｖ）、ＡＡＶ９．９４（Ａ１６７５Ｔ；Ｍ５５９Ｌ）およびＡＡＶ９．９５（Ｔ１６０５Ａ；Ｆ５３５Ｌ）であってもよい。

【００８８】

本明細書に参照および／または記載されているＤＮＡ配列およびＲＮＡ配列のいずれにおいても、一文字記号は、以下のように説明される：Ａはアデニン；Ｃはシトシン；Ｇはグアニン；Ｔはチミン；Ｕはウラシル；Ｗは、アデニンまたはチミンなどの弱塩基；Ｓは、シトシンおよびグアニンなどの強ヌクレオチド（ｓｔｒｏｎｇ　ｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅ）；Ｍは、アデニンおよびシトシンなどのアミノヌクレオチド；Ｋは、グアニンおよびチミンなどのケトヌクレオチド；Ｒは、プリン　アデニンおよびグアニン；Ｙは、ピリミジン　シトシンおよびチミン；Ｂは、Ａではない任意の塩基（例えば、シトシン、グアニン、およびチミン）；Ｄは、Ｃではない任意の塩基（例えば、アデニン、グアニン、およびチミン）；Ｈは、Ｇではない任意の塩基（例えば、アデニン、シトシン、およびチミン）；Ｖは、Ｔではない任意の塩基（例えば、アデニン、シトシン、およびグアニン）；Ｎは、任意のヌクレオチド（ギャップではない）；およびＺはゼロである。

【００８９】

本明細書に参照および／または記載されているアミノ酸配列のいずれにおいても、一文字記号は、以下のように説明される：Ｇ（Ｇｌｙ）はグリシン；Ａ（Ａｌａ）はアラニン；Ｌ（Ｌｅｕ）はロイシン；Ｍ（Ｍｅｔ）はメチオニン；Ｆ（Ｐｈｅ）はフェニルアラニン；Ｗ（Ｔｒｐ）はトリプトファン；Ｋ（Ｌｙｓ）はリシン；Ｑ（Ｇｌｎ）はグルタミン；Ｅ（Ｇｌｕ）はグルタミン酸；Ｓ（Ｓｅｒ）はセリン；Ｐ（Ｐｒｏ）はプロリン；Ｖ（Ｖａｌ）はバリン；Ｉ（Ｉｌｅ）はイソロイシン；Ｃ（Ｃｙｓ）はシステイン；Ｙ（Ｔｙｒ）はチロシン；Ｈ（Ｈｉｓ）はヒスチジン；Ｒ（Ａｒｇ）はアルギニン；Ｎ（Ａｓｎ）はアスパラギン；Ｄ（Ａｓｐ）はアスパラギン酸；Ｔ（Ｔｈｒ）はスレオニン；Ｂ（Ａｓｘ）はアスパラギン酸またはアスパラギン；Ｊ（Ｘｌｅ）はロイシンまたはイソロイシン；Ｏ（Ｐｙｌ）はピロリジン；Ｕ（Ｓｅｃ）はセレノシステイン；Ｘ（Ｘａａ）は任意のアミノ酸；およびＺ（Ｇｌｘ）はグルタミンまたはグルタミン酸。

【００９０】

ある特定の実施形態では、ＡＡＶ血清型は、その内容をその全体で本願明細書に援用する、国際公開第２０１５０３８９５８号パンフレット、国際公開第２０１７１００６７１号パンフレット、国際公開第２０１６１３４３７５号パンフレット、国際公開第２０１７０８３７２２号パンフレット、国際公開第２０１７０１５１０２国際公開第、国際公開第

２０１７０５８８９２号パンフレット、国際公開第２０１７０６６７６４号パンフレット、米国特許第９６２４２７４号明細書、米国特許第９４７５８４５号明細書、米国特許出願公開第２０１６０３６９２９８号明細書、米国特許出願公開第２０１７０１４５４０５号明細書に記載の通りの配列、挿入、修飾、または突然変異であってもよくまたはそれを含んでいてもよい。

【００９１】

ある特定の実施形態では、ＡＡＶは、その内容をその全体で本願明細書に援用する、デバーマンら（Ｄｅｖｅｒｍａｎ ｅｔ ａｌ．）（Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ ３４（２）：２０４－２０９（２０１６））により記載されている通り、Ｃｒｅ組換えに基づくＡＡＶ標的進化により生成される血清型であってもよい。ある特定の実施形態では、ＡＡＶ血清型は、その内容をその全体で本願明細書に援用する、ジャクソンら（Ｊａｃｋｓｏｎ ｅｔ ａｌ．）ら（Ｆｒｏｎｔｉｅｒｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｎｅｕｒｏｓｃｉｅｎｃｅ ９：１５４（２０１６））に記載の通りであってもよい。一部の実施形態では、このようにして生成されたＡＡＶ血清型は、他のＡＡＶ血清型と比較して、向上したＣＮＳ形質導入ならびに／またはニューロン向性およびアストロサイト向性を有する。非限定的な例として、ＡＡＶ血清型は、ＰＨＰ．Ｂ、ＰＨＰ．Ｂ２、ＰＨＰ．Ｂ３、ＰＨＰ．Ａ、Ｇ２Ａ１２、Ｇ２Ａ１５であってもよい。一部の実施形態では、こうしたＡＡＶ血清型は、アミノ酸５８８～５８９間に７個アミノ酸のインサートを有するＡＡＶ９誘導体であってもよい。

【００９２】

ある特定の実施形態では、ＡＡＶ血清型の使用は、それが中枢神経系の細胞に対して向性であるため選択される。ある特定の実施形態では、中枢神経系の細胞は、ニューロンである。別の実施形態では、中枢神経系の細胞は、アストロサイトである。

【００９３】

ある特定の実施形態では、ＡＡＶ血清型の使用は、それが筋肉の細胞に対して向性であるため選択される。

一部の実施形態では、ＡＡＶ血清型は、ＰＨＰ．ＢまたはＡＡＶ９である。一部の実施形態では、ＡＡＶ血清型は、より遍在性のプロモーター（例えば、ＣＢＡまたはＣＭＶ）が使用される場合と比較してニューロン形質導入が増強されるようにシナプシンプロモーターと対にされる。

【００９４】

ある特定の実施形態では、ＡＡＶ　ＶＰ１カプシドタンパク質の翻訳のための開始コドンは、その内容をその全体で本願明細書に援用する米国特許第８１６３５４３号明細書に記載の通り、ＣＴＧ、ＴＴＧ、またはＧＴＧであってもよい。

【００９５】

本開示は、カプシド（Ｃａｐ）遺伝子によりコードされる構造カプシドタンパク質（ＶＰ１、ＶＰ２、およびＶＰ３を含む）を参照する。こうしたカプシドタンパク質は、ＡＡＶなどのウイルスベクターの外側タンパク質構造シェル（つまり、カプシド）を形成する。Ｃａｐポリヌクレオチドから合成されるＶＰカプシドタンパク質は、一般に、対応するＣａｐヌクレオチド配列の開始コドン（ＡＵＧまたはＡＴＧ）に関連付けられる、ペプチド配列の最初のアミノ酸としてのメチオニン（Ｍｅｔ１）を含む。しかしながら、最初のメチオニン（Ｍｅｔ１）残基または一般に任意の最初のアミノ酸（ＡＡ１）は、Ｍｅｔ－アミノペプチダーゼなどのタンパク質プロセシング酵素によりポリペプチド合成後または合成中に切断されるのが一般的である。この「Ｍｅｔ／ＡＡクリッピング」プロセスは、ポリペプチド配列の２番目のアミノ酸（たとえば、アラニン、バリン、セリン、スレオニンなど）の対応するアセチル化と相関することが多い。Ｍｅｔ－クリッピングは、一般的に、ＶＰ１およびＶＰ３カプシドタンパク質で生じるが、ＶＰ２カプシドタンパク質でも生じる場合がある。

【００９６】

Ｍｅｔ／ＡＡクリッピングが不完全であると、ウイルスカプシドを含む１つまたは複数

の（１、２、または３つの）ＶＰカプシドタンパク質の混合物が産生される場合があり、その一部は、Ｍｅｔ１／ＡＡ１アミノ酸を含んでいてもよく（Ｍｅｔ＋／ＡＡ＋）、その一部は、Ｍｅｔ／ＡＡクリッピングの結果としてＭｅｔ１／ＡＡ１アミノ酸を欠如してもよい（Ｍｅｔ－／ＡＡ－）。カプシドタンパク質のＭｅｔ／ＡＡ－クリッピングに関するさらなる考察は、以下の文献を参照されたい：ジンら（Ｊｉｎ、ｅｔ　ａｌ．「組換えアデノ随伴ウイルスカプシドタンパク質の完全な特徴付けのための直接液体クロマトグラフィー／質量分析（Ｄｉｒｅｃｔ　Ｌｉｑｕｉｄ　Ｃｈｒｏｍａｔｏｇｒａｐｈｙ／Ｍａｓｓ　Ｓｐｅｃｔｒｏｍｅｔｒｙ　Ａｎａｌｙｓｉｓ　ｆｏｒ　Ｃｏｍｐｌｅｔｅ　Ｃｈａｒａｃｔｅｒｉｚａｔｉｏｎ　ｏｆ　Ｒｅｃｏｍｂｉｎａｎｔ　Ａｄｅｎｏ－Ａｓｓｏｃｉａｔｅｄ　Ｖｉｒｕｓ　Ｃａｐｓｉｄ　Ｐｒｏｔｅｉｎｓ）」Ｈｕｍ　Ｇｅｎｅ　Ｔｈｅｒ　Ｍｅｔｈｏｄｓ．２０１７　Ｏｃｔ．２８（５）：２５５－２６７；ウォンら（Ｈｗａｎｇ，ｅｔ　ａｌ．）「細胞タンパク質のＮ末端アセチル化は特異的分解シグナルを作出する（Ｎ－Ｔｅｒｍｉｎａｌ　Ａｃｅｔｙｌａｔｉｏｎ　ｏｆ　Ｃｅｌｌｕｌａｒ　Ｐｒｏｔｅｉｎｓ　Ｃｒｅａｔｅｓ　Ｓｐｅｃｉｆｉｃ　Ｄｅｇｒａｄａｔｉｏｎ　Ｓｉｇｎａｌｓ）」Ｓｃｉｅｎｃｅ．２０１０　Ｆｅｂｒｕａｒｙ　１９．３２７（５９６８）：９７３－９７７；これらの文献の内容はその全体で本願明細書に援用される。

【００９７】

本開示によると、カプシドタンパク質への言及は、クリッピングされたもの（Ｍｅｔ－／ＡＡ－）またはクリッピングされていないもの（Ｍｅｔ＋／ＡＡ＋）のいずれかに限定されず、文脈によっては、独立したカプシドタンパク質、カプシドタンパク質の混合物に含まれているウイルスカプシド、および／または本開示のカプシドタンパク質をコードするか、記載するか、産生するか、もしくはもたらすポリヌクレオチド配列（またはそれらの断片）を指すことができる。また、「カプシドタンパク質」または「カプシドポリペプチド」（ＶＰ１、ＶＰ２、またはＶＰ２など）への直接的参照は、Ｍｅｔ１／ＡＡ１アミノ酸を含む（Ｍｅｔ＋／ＡＡ＋）ＶＰカプシドタンパク質、ならびにＭｅｔ／ＡＡ－クリッピングの結果としてＭｅｔ１／ＡＡ１アミノ酸を欠如する（Ｍｅｔ－／ＡＡ－）対応するＶＰカプシドタンパク質を含むことができる。

【００９８】

さらに本開示によると、それぞれ、Ｍｅｔ１／ＡＡ１アミノ酸を含む（Ｍｅｔ＋／ＡＡ＋）１つまたは複数のカプシドタンパク質を含むかまたはコードする特定の配列番号（タンパク質であるかまたは核酸であるかに関わらず）への言及は、配列を精査した際にＭｅｔ１／ＡＡ１アミノ酸を欠如するＶＰカプシドタンパク質を教示すると理解されるべきであり、最初に挙げられているアミノ酸（Ｍｅｔ１／ＡＡ１であるか否かに関わらず）を単に欠如する任意の配列は直ちに明白である。

【００９９】

非限定的な例として、７３６アミノ酸長であり、ＡＵＧ／ＡＴＧ開始コドンによりコードされる「Ｍｅｔ１」アミノ酸を含む（Ｍｅｔ＋）ＶＰ１ポリペプチド配列への言及は、７３５アミノ酸長であり、７３６アミノ酸Ｍｅｔ＋配列の「Ｍｅｔ１」アミノ酸を含まない（Ｍｅｔ－）ＶＰ１ポリペプチド配列も教示すると理解することができる。第２の非限定的な例として、７３６アミノ酸長であり、任意のＮＮＮ開始コドンによりコードされる「ＡＡ１」アミノ酸を含む（ＡＡ１＋）ＶＰ１ポリペプチド配列への言及は、７３５アミノ酸長であり、７３６アミノ酸ＡＡ１＋配列の「ＡＡ１」アミノ酸を含まない（ＡＡ１－）ＶＰ１ポリペプチド配列も教示すると理解することができる。

【０１００】

ＶＰカプシドタンパク質で形成されるウイルスカプシドへの言及（特定のＡＡＶカプシド血清型への言及など）は、Ｍｅｔ１／ＡＡ１アミノ酸を含む（Ｍｅｔ＋／ＡＡ１＋）ＶＰカプシドタンパク質、Ｍｅｔ／ＡＡ１－クリッピングの結果としてＭｅｔ１／ＡＡ１アミノ酸を欠如する（Ｍｅｔ－／ＡＡ１－）対応するＶＰカプシドタンパク質、およびそれらの組合せ（Ｍｅｔ＋／ＡＡ１＋およびＭｅｔ－／ＡＡ１－）を組み込むことができる。

【０１０１】

非限定的な例として、ＡＡＶカプシド血清型は、ＶＰ１（Ｍｅｔ＋／ＡＡ１＋）、ＶＰ１（Ｍｅｔ－／ＡＡ１－）、またはＶＰ１（Ｍｅｔ＋／ＡＡ１＋）およびＶＰ１（Ｍｅｔ－／ＡＡ１－）の組合せを含んでいてもよい。ＡＡＶカプシド血清型は、ＶＰ３（Ｍｅｔ＋／ＡＡ１＋）、ＶＰ３（Ｍｅｔ－／ＡＡ１－）、またはＶＰ３（Ｍｅｔ＋／ＡＡ１＋）およびＶＰ３（Ｍｅｔ－／ＡＡ１－）の組合せも含むことができ、ＶＰ２（Ｍｅｔ＋／ＡＡ１）およびＶＰ２（Ｍｅｔ－／ＡＡ１－）の同様の任意選択の組合せも含むことができる。

【０１０２】

逆位末端反復配列（ＩＴＲ）

本開示のＡＡＶ粒子は、少なくとも１つのＩＴＲ領域およびペイロード領域を有するウイルスゲノムを含む。ある特定の実施形態では、ウイルスゲノムは、２つのＩＴＲを有する。こうした２つのＩＴＲは、５’末端および３’末端にてペイロード領域をフランキングする。ＩＴＲは、複製のための認識部位を含む複製起点として機能する。ＩＴＲは、相補的であり対称的に配置されていてもよい配列領域を含む。本開示のウイルスゲノムに組み込まれるＩＴＲは、天然に存在するポリヌクレオチド配列を含んでいてもよくまたは組換え由来のポリヌクレオチド配列を含んでいてもよい。

【０１０３】

ＩＴＲは、カプシドと同じ血清型に由来してもよく、またはその誘導体に由来してもよい。ＩＴＲは、カプシドとは異なる血清型のものであってもよい。ある特定の実施形態では、ＡＡＶ粒子は、１つよりも多くのＩＴＲを有する。非限定的な例では、ＡＡＶ粒子は、２つのＩＴＲを含むウイルスゲノムを有する。ある特定の実施形態では、ＩＴＲは、互いに同じ血清型のものである。別の実施形態では、ＩＴＲは、異なる血清型のものである。非限定的な例としては、ＩＴＲのゼロ個、一方、または両方が、カプシドと同じ血清型を有することが挙げられる。ある特定の実施形態では、ＡＡＶ粒子のウイルスゲノムのＩＴＲは両方ともＡＡＶ２　ＩＴＲである。

【０１０４】

各ＩＴＲは、独立して、約１００～約１５０ヌクレオチド長であってもよい。ＩＴＲは、約１００～１０５ヌクレオチド長、１０６～１１０ヌクレオチド長、１１１～１１５ヌクレオチド長、１１６～１２０ヌクレオチド長、１２１～１２５ヌクレオチド長、１２６～１３０ヌクレオチド長、１３１～１３５ヌクレオチド長、１３６～１４０ヌクレオチド長、１４１～１４５ヌクレオチド長、または１４６～１５０ヌクレオチド長であってもよい。ある特定の実施形態では、ＩＴＲは、１４０～１４２ヌクレオチド長である。ＩＴＲの長さの非限定的な例は、１０２、１３０、１４０、１４１、１４２、１４５ヌクレオチド長、およびそれらと少なくとも９５％の同一性を有するものである。

【０１０５】

ある特定の実施形態では、各ＩＴＲは、１４１ヌクレオチド長であってもよい。ある特定の実施形態では、各ＩＴＲは、１３０ヌクレオチド長であってもよい。ある特定の実施形態では、各ＩＴＲは、１１９ヌクレオチド長であってもよい。

【０１０６】

ある特定の実施形態では、ＡＡＶ粒子は、２つのＩＴＲを含み、一方のＩＴＲは１４１ヌクレオチド長であり、他方のＩＴＲは、１３０ヌクレオチド長である。ある特定の実施形態では、ＡＡＶ粒子は、２つのＩＴＲを含み、両ＩＴＲは、１４１ヌクレオチド長である。

【０１０７】

各ＩＴＲは、独立して、約７５～約１７５ヌクレオチド長であってもよい。ＩＴＲは、独立して、これらに限定されないが、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、

１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９、１５０、１５１、１５２、１５３、１５４、１５５、１５６、１５７、１５８、１５９、１６０、１６１、１６２、１６３、１６４、１６５、１６６、１６７、１６８、１６９、１７０、１７１、１７２、１７３、１７４、および１７５ヌクレオチドなどの長さを有してもよい。ウイルスゲノムのＩＴＲの長さは、７５～８０、７５～８５、７５～１００、８０～８５、８０～９０、８０～１０５、８５～９０、８５～９５、８５～１１０、９０～９５、９０～１００、９０～１１５、９５～１００、９５～１０５、９５～１２０、１００～１０５、１００～１１０、１００～１２５、１０５～１１０、１０５～１１５、１０５～１３０、１１０～１１５、１１０～１２０、１１０～１３５、１１５～１２０、１１５～１２５、１１５～１４０、１２０～１２５、１２０～１３０、１２０～１４５、１２５～１３０、１２５～１３５、１２５～１５０、１３０～１３５、１３０～１４０、１３０～１５５、１３５～１４０、１３５～１４５、１３５～１６０、１４０～１４５、１４０～１５０、１４０～１６５、１４５～１５０、１４５～１５５、１４５～１７０、１５０～１５５、１５０～１６０、１５０～１７５、１５５～１６０、１５５～１６５、１６０～１６５、１６０～１７０、１６５～１７０、１６５～１７５、および１７０～１７５ヌクレオチドであってもよい。非限定的な例として、ウイルスゲノムは、約１０５ヌクレオチド長であるＩＴＲを含む。非限定的な例として、ウイルスゲノムは、約１４１ヌクレオチド長であるＩＴＲを含む。非限定的な例として、ウイルスゲノムは、約１３０ヌクレオチド長であるＩＴＲを含む。非限定的な例として、ウイルスゲノムは、約１０５ヌクレオチド長および１４１ヌクレオチド長であるＩＴＲを含む。非限定的な例として、ウイルスゲノムは、約１０５ヌクレオチド長および１３０ヌクレオチド長であるＩＴＲを含む。非限定的な例として、ウイルスゲノムは、約１３０ヌクレオチド長および１４１ヌクレオチド長であるＩＴＲを含む。

【０１０８】

ゲノムサイズ

ある特定の実施形態では、本明細書に記載のペイロードを含むＡＡＶ粒子は、一本鎖または二本鎖ベクターゲノムであってもよい。ベクターゲノムのサイズは、小型、中型、大型、または最大サイズであってもよい。加えて、ベクターゲノムは、プロモーターおよびポリＡテールを含んでいてもよい。

【０１０９】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載のペイロードを含むベクターゲノムは、小型一本鎖ベクターゲノムであってもよい。小型一本鎖ベクターゲノムは、サイズが約２．１、２．２、２．３、２．４、２．５、２．６、２．７、２．８、２．９、３．０、３．１、３．２、３．３、３．４、および３．５ｋｂなど、サイズが２．１～３．５ｋｂであってもよい。非限定的な例として、小型一本鎖ベクターゲノムは、サイズが３．２ｋｂであってもよい。別の非限定的な例として、小型一本鎖ベクターゲノムは、サイズが２．２ｋｂであってもよい。加えて、ベクターゲノムは、プロモーターおよびポリＡテールを含んでいてもよい。

【０１１０】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載のペイロードを含むベクターゲノムは、小型二本鎖ベクターゲノムであってもよい。小型二本鎖ベクターゲノムは、サイズが約１．３、１．４、１．５、１．６、および１．７ｋｂなど、サイズが１．３～１．７ｋｂであってもよい。非限定的な例として、小型二本鎖ベクターゲノムは、サイズが１．６ｋｂであってもよい。加えて、ベクターゲノムは、プロモーターおよびポリＡテールを含んでいてもよい。

【０１１１】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載のペイロード、例えば、ポリヌクレオチド、ｓｉＲＮＡまたはｄｓＲＮＡを含むベクターゲノムは、中型一本鎖ベクターゲノムであってもよい。中型一本鎖ベクターゲノムは、サイズが約３．６、３．７、３．８、３．９、

４．０、４．１、４．２、および４．３ｋｂなど、サイズが３．６～４．３ｋｂであってもよい。非限定的な例として、中型一本鎖ベクターゲノムは、サイズが４．０ｋｂであってもよい。加えて、ベクターゲノムは、プロモーターおよびポリＡテールを含んでいてもよい。

【０１１２】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載のペイロードを含むベクターゲノムは、中型二本鎖ベクターゲノムであってもよい。中型二本鎖ベクターゲノムは、サイズが約１．８、１．９、２．０、および２．１ｋｂなど、サイズが１．８～２．１ｋｂであってもよい。非限定的な例として、中型二本鎖ベクターゲノムは、サイズが２．０ｋｂであってもよい。加えて、ベクターゲノムは、プロモーターおよびポリＡテールを含んでいてもよい。

【０１１３】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載のペイロードを含むベクターゲノムは、大型一本鎖ベクターゲノムであってもよい。大型一本鎖ベクターゲノムは、サイズが約４．４、４．５、４．６、４．７、４．８、４．９、５．０、５．１、５．２、５．３、５．４、５．５、５．６、５．７、５．８、５．９、および６．０ｋｂなど、サイズが４．４～６．０ｋｂであってもよい。非限定的な例として、大型一本鎖ベクターゲノムは、サイズが４．７ｋｂであってもよい。別の非限定的な例として、大型一本鎖ベクターゲノムは、サイズが４．８ｋｂであってもよい。さらに別の非限定的な例として、大型一本鎖ベクターゲノムは、サイズが６．０ｋｂサイズであってもよい。加えて、ベクターゲノムは、プロモーターおよびポリＡテールを含んでいてもよい。

【０１１４】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載のペイロードを含むベクターゲノムは、大型二本鎖ベクターゲノムであってもよい。大型二本鎖ベクターゲノムは、サイズが約２．２、２．３、２．４、２．５、２．６、２．７、２．８、２．９、および３．０ｋｂなど、サイズが２．２～３．０ｋｂであってもよい。非限定的な例として、大型二本鎖ベクターゲノムは、サイズが２．４ｋｂであってもよい。加えて、ベクターゲノムは、プロモーターおよびポリＡテールを含んでいてもよい。

【０１１５】

ベクターゲノム領域：フィラー領域

本開示のＡＡＶ粒子は、少なくとも１つのフィラー領域を有するウイルスゲノムを含む。フィラー領域は、独立して、これらに限定されないが、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９、１５０、１５１、１５２、１５３、１５４、１５５、１５６、１５７、１５８、１５９、１６０、１６１、１６２、１６３、１６４、１６５、１６６、１６７、１６８、１６９、１７０、１７１、１７２、１７３、１７４、１７５、１７６、１７７、１７８、１７９、１８０、１８１、１８２、１８３、１８４、１８５、１８６、１８７、１８８、１８９、１９０、１９１、１９２、１９３、１９４、１９５、１９６、１９７、１９８、１９９、２００、２０１、２０２、２０３、２０４、２０５、２０６、２０７、２０８、２０９、２１０、２１１、２１２、２１３、２１４、２１５、２１６、２１７、２１８、２１９、２２０、２２１、２２２、２２３、２２４、２２５、２２６、２２７、２２８、２２９、２３０、２３１、２３２、２３３、２３４、２３５、２３６、２３７、２３８、２３９、２４０、２４１、２４２、２４３、２４４、２４５、２４６、２４７、２４８、２４９、２５０、２５１、２５２、２５３、２５４、２５５、

256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、
266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、
276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、
286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、
296、297、298、299、300、301、302、303、304、305、
306、307、308、309、310、311、312、313、314、315、
316、317、318、319、320、321、322、323、324、325、
326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、
336、337、338、339、340、341、342、343、344、345、
346、347、348、349、350、351、352、353、354、355、
356、357、358、359、360、361、362、363、364、365、
366、367、368、369、370、371、372、373、374、375、
376、377、378、379、380、381、382、383、384、385、
386、387、388、389、390、391、392、393、394、395、
396、397、398、399、400、401、402、403、404、405、
406、407、408、409、410、411、412、413、414、415、
416、417、418、419、420、421、422、423、424、425、
426、427、428、429、430、431、432、433、434、435、
436、437、438、439、440、441、442、443、444、445、
446、447、448、449、450、451、452、453、454、455、
456、457、458、459、460、461、462、463、464、465、
466、467、468、469、470、471、472、473、474、475、
476、477、478、479、480、481、482、483、484、485、
486、487、488、489、490、491、492、493、494、495、
496、497、498、499、500、501、502、503、504、505、
506、507、508、509、510、511、512、513、514、515、
516、517、518、519、520、521、522、523、524、525、
526、527、528、529、530、531、532、533、534、535、
536、537、538、539、540、541、542、543、544、545、
546、547、548、549、550、551、552、553、554、555、
556、557、558、559、560、561、562、563、564、565、
566、567、568、569、570、571、572、573、574、575、
576、577、578、579、580、581、582、583、584、585、
586、587、588、589、590、591、592、593、594、595、
596、597、598、599、600、601、602、603、604、605、
606、607、608、609、610、611、612、613、614、615、
616、617、618、619、620、621、622、623、624、625、
626、627、628、629、630、631、632、633、634、635、
636、637、638、639、640、641、642、643、644、645、
646、647、648、649、650、651、652、653、654、655、
656、657、658、659、660、661、662、663、664、665、
666、667、668、669、670、671、672、673、674、675、
676、677、678、679、680、681、682、683、684、685、
686、687、688、689、690、691、692、693、694、695、
696、697、698、699、700、701、702、703、704、705、
706、707、708、709、710、711、712、713、714、715、
716、717、718、719、720、721、722、723、724、725、
726、727、728、729、730、731、732、733、734、735、
736、737、738、739、740、741、742、743、744、745、
746、747、748、749、750、751、752、753、754、755、

７５６、７５７、７５８、７５９、７６０、７６１、７６２、７６３、７６４、７６５、
７６６、７６７、７６８、７６９、７７０、７７１、７７２、７７３、７７４、７７５、
７７６、７７７、７７８、７７９、７８０、７８１、７８２、７８３、７８４、７８５、
７８６、７８７、７８８、７８９、７９０、７９１、７９２、７９３、７９４、７９５、
７９６、７９７、７９８、７９９、８００、８０１、８０２、８０３、８０４、８０５、
８０６、８０７、８０８、８０９、８１０、８１１、８１２、８１３、８１４、８１５、
８１６、８１７、８１８、８１９、８２０、８２１、８２２、８２３、８２４、８２５、
８２６、８２７、８２８、８２９、８３０、８３１、８３２、８３３、８３４、８３５、
８３６、８３７、８３８、８３９、８４０、８４１、８４２、８４３、８４４、８４５、
８４６、８４７、８４８、８４９、８５０、８５１、８５２、８５３、８５４、８５５、
８５６、８５７、８５８、８５９、８６０、８６１、８６２、８６３、８６４、８６５、
８６６、８６７、８６８、８６９、８７０、８７１、８７２、８７３、８７４、８７５、
８７６、８７７、８７８、８７９、８８０、８８１、８８２、８８３、８８４、８８５、
８８６、８８７、８８８、８８９、８９０、８９１、８９２、８９３、８９４、８９５、
８９６、８９７、８９８、８９９、９００、９０１、９０２、９０３、９０４、９０５、
９０６、９０７、９０８、９０９、９１０、９１１、９１２、９１３、９１４、９１５、
９１６、９１７、９１８、９１９、９２０、９２１、９２２、９２３、９２４、９２５、
９２６、９２７、９２８、９２９、９３０、９３１、９３２、９３３、９３４、９３５、
９３６、９３７、９３８、９３９、９４０、９４１、９４２、９４３、９４４、９４５、
９４６、９４７、９４８、９４９、９５０、９５１、９５２、９５３、９５４、９５５、
９５６、９５７、９５８、９５９、９６０、９６１、９６２、９６３、９６４、９６５、
９６６、９６７、９６８、９６９、９７０、９７１、９７２、９７３、９７４、９７５、
９７６、９７７、９７８、９７９、９８０、９８１、９８２、９８３、９８４、９８５、
９８６、９８７、９８８、９８９、９９０、９９１、９９２、９９３、９９４、９９５、
９９６、９９７、９９８、９９９、１０００、１００１、１００２、１００３、１００４
、１００５、１００６、１００７、１００８、１００９、１０１０、１０１１、１０１２
、１０１３、１０１４、１０１５、１０１６、１０１７、１０１８、１０１９、１０２０
、１０２１、１０２２、１０２３、１０２４、１０２５、１０２６、１０２７、１０２８
、１０２９、１０３０、１０３１、１０３２、１０３３、１０３４、１０３５、１０３６
、１０３７、１０３８、１０３９、１０４０、１０４１、１０４２、１０４３、１０４４
、１０４５、１０４６、１０４７、１０４８、１０４９、１０５０、１０５１、１０５２
、１０５３、１０５４、１０５５、１０５６、１０５７、１０５８、１０５９、１０６０
、１０６１、１０６２、１０６３、１０６４、１０６５、１０６６、１０６７、１０６８
、１０６９、１０７０、１０７１、１０７２、１０７３、１０７４、１０７５、１０７６
、１０７７、１０７８、１０７９、１０８０、１０８１、１０８２、１０８３、１０８４
、１０８５、１０８６、１０８７、１０８８、１０８９、１０９０、１０９１、１０９２
、１０９３、１０９４、１０９５、１０９６、１０９７、１０９８、１０９９、１１００
、１１０１、１１０２、１１０３、１１０４、１１０５、１１０６、１１０７、１１０８
、１１０９、１１１０、１１１１、１１１２、１１１３、１１１４、１１１５、１１１６
、１１１７、１１１８、１１１９、１１２０、１１２１、１１２２、１１２３、１１２４
、１１２５、１１２６、１１２７、１１２８、１１２９、１１３０、１１３１、１１３２
、１１３３、１１３４、１１３５、１１３６、１１３７、１１３８、１１３９、１１４０
、１１４１、１１４２、１１４３、１１４４、１１４５、１１４６、１１４７、１１４８
、１１４９、１１５０、１１５１、１１５２、１１５３、１１５４、１１５５、１１５６
、１１５７、１１５８、１１５９、１１６０、１１６１、１１６２、１１６３、１１６４
、１１６５、１１６６、１１６７、１１６８、１１６９、１１７０、１１７１、１１７２
、１１７３、１１７４、１１７５、１１７６、１１７７、１１７８、１１７９、１１８０
、１１８１、１１８２、１１８３、１１８４、１１８５、１１８６、１１８７、１１８８
、１１８９、１１９０、１１９１、１１９２、１１９３、１１９４、１１９５、１１９６
、１１９７、１１９８、１１９９、１２００、１２０１、１２０２、１２０３、１２０４

、１２０５、１２０６、１２０７、１２０８、１２０９、１２１０、１２１１、１２１２
、１２１３、１２１４、１２１５、１２１６、１２１７、１２１８、１２１９、１２２０
、１２２１、１２２２、１２２３、１２２４、１２２５、１２２６、１２２７、１２２８
、１２２９、１２３０、１２３１、１２３２、１２３３、１２３４、１２３５、１２３６
、１２３７、１２３８、１２３９、１２４０、１２４１、１２４２、１２４３、１２４４
、１２４５、１２４６、１２４７、１２４８、１２４９、１２５０、１２５１、１２５２
、１２５３、１２５４、１２５５、１２５６、１２５７、１２５８、１２５９、１２６０
、
１２６１、１２６２、１２６３、１２６４、１２６５、１２６６、１２６７、１２６８、
１２６９、１２７０、１２７１、１２７２、１２７３、１２７４、１２７５、１２７６、
１２７７、１２７８、１２７９、１２８０、１２８１、１２８２、１２８３、１２８４、
１２８５、１２８６、１２８７、１２８８、１２８９、１２９０、１２９１、１２９２、
１２９３、１２９４、１２９５、１２９６、１２９７、１２９８、１２９９、１３００、
１３０１、１３０２、１３０３、１３０４、１３０５、１３０６、１３０７、１３０８、
１３０９、１３１０、１３１１、１３１２、１３１３、１３１４、１３１５、１３１６、
１３１７、１３１８、１３１９、１３２０、１３２１、１３２２、１３２３、１３２４、
１３２５、１３２６、１３２７、１３２８、１３２９、１３３０、１３３１、１３３２、
１３３３、１３３４、１３３５、１３３６、１３３７、１３３８、１３３９、１３４０、
１３４１、１３４２、１３４３、１３４４、１３４５、１３４６、１３４７、１３４８、
１３４９、１３５０、１３５１、１３５２、１３５３、１３５４、１３５５、１３５６、
１３５７、１３５８、１３５９、１３６０、１３６１、１３６２、１３６３、１３６４、
１３６５、１３６６、１３６７、１３６８、１３６９、１３７０、１３７１、１３７２、
１３７３、１３７４、１３７５、１３７６、１３７７、１３７８、１３７９、１３８０、
１３８１、１３８２、１３８３、１３８４、１３８５、１３８６、１３８７、１３８８、
１３８９、１３９０、１３９１、１３９２、１３９３、１３９４、１３９５、１３９６、
１３９７、１３９８、１３９９、１４００、１４０１、１４０２、１４０３、１４０４、
１４０５、１４０６、１４０７、１４０８、１４０９、１４１０、１４１１、１４１２、
１４１３、１４１４、１４１５、１４１６、１４１７、１４１８、１４１９、１４２０、
１４２１、１４２２、１４２３、１４２４、１４２５、１４２６、１４２７、１４２８、
１４２９、１４３０、１４３１、１４３２、１４３３、１４３４、１４３５、１４３６、
１４３７、１４３８、１４３９、１４４０、１４４１、１４４２、１４４３、１４４４、
１４４５、１４４６、１４４７、１４４８、１４４９、１４５０、１４５１、１４５２、
１４５３、１４５４、１４５５、１４５６、１４５７、１４５８、１４５９、１４６０、
１４６１、１４６２、１４６３、１４６４、１４６５、１４６６、１４６７、１４６８、
１４６９、１４７０、１４７１、１４７２、１４７３、１４７４、１４７５、１４７６、
１４７７、１４７８、１４７９、１４８０、１４８１、１４８２、１４８３、１４８４、
１４８５、１４８６、１４８７、１４８８、１４８９、１４９０、１４９１、１４９２、
１４９３、１４９４、１４９５、１４９６、１４９７、１４９８、１４９９、１５００、
１５０１、１５０２、１５０３、１５０４、１５０５、１５０６、１５０７、１５０８、
１５０９、１５１０、１５１１、１５１２、１５１３、１５１４、１５１５、１５１６、
１５１７、１５１８、１５１９、１５２０、１５２１、１５２２、１５２３、１５２４、
１５２５、１５２６、１５２７、１５２８、１５２９、１５３０、１５３１、１５３２、
１５３３、１５３４、１５３５、１５３６、１５３７、１５３８、１５３９、１５４０、
１５４１、１５４２、１５４３、１５４４、１５４５、１５４６、１５４７、１５４８、
１５４９、１５５０、１５５１、１５５２、１５５３、１５５４、１５５５、１５５６、
１５５７、１５５８、１５５９、１５６０、１５６１、１５６２、１５６３、１５６４、
１５６５、１５６６、１５６７、１５６８、１５６９、１５７０、１５７１、１５７２、
１５７３、１５７４、１５７５、１５７６、１５７７、１５７８、１５７９、１５８０、
１５８１、１５８２、１５８３、１５８４、１５８５、１５８６、１５８７、１５８８、
１５８９、１５９０、１５９１、１５９２、１５９３、１５９４、１５９５、１５９６、

1597、1598、1599、1600、1601、1602、1603、1604、
1605、1606、1607、1608、1609、1610、1611、1612、
1613、1614、1615、1616、1617、1618、1619、1620、
1621、1622、1623、1624、1625、1626、1627、1628、
1629、1630、1631、1632、1633、1634、1635、1636、
1637、1638、1639、1640、1641、1642、1643、1644、
1645、1646、1647、1648、1649、1650、1651、1652、
1653、1654、1655、1656、1657、1658、1659、1660、
1661、1662、1663、1664、1665、1666、1667、1668、
1669、1670、1671、1672、1673、1674、1675、1676、
1677、1678、1679、1680、1681、1682、1683、1684、
1685、1686、1687、1688、1689、1690、1691、1692、
1693、1694、1695、1696、1697、1698、1699、1700、
1701、1702、1703、1704、1705、1706、1707、1708、
1709、1710、1711、1712、1713、1714、1715、1716、
1717、1718、1719、1720、1721、1722、1723、1724、
1725、1726、1727、1728、1729、1730、1731、1732、
1733、1734、1735、1736、1737、1738、1739、1740、
1741、1742、1743、1744、1745、1746、1747、1748、
1749、1750、1751、1752、1753、1754、1755、1756、
1757、1758、1759、1760、1761、1762、1763、1764、
1765、1766、1767、1768、1769、1770、1771、1772、
1773、1774、1775、1776、1777、1778、1779、1780、
1781、1782、1783、1784、1785、1786、1787、1788、
1789、1790、1791、1792、1793、1794、1795、1796、
1797、1798、1799、1800、1801、1802、1803、1804、
1805、1806、1807、1808、1809、1810、1811、1812、
1813、1814、1815、1816、1817、1818、1819、1820、
1821、1822、1823、1824、1825、1826、1827、1828、
1829、1830、1831、1832、1833、1834、1835、1836、
1837、1838、1839、1840、1841、1842、1843、1844、
1845、1846、1847、1848、1849、1850、1851、1852、
1853、1854、1855、1856、1857、1858、1859、1860、
1861、1862、1863、1864、1865、1866、1867、1868、
1869、1870、1871、1872、1873、1874、1875、1876、
1877、1878、1879、1880、1881、1882、1883、1884、
1885、1886、1887、1888、1889、1890、1891、1892、
1893、1894、1895、1896、1897、1898、1899、1900、
1901、1902、1903、1904、1905、1906、1907、1908、
1909、1910、1911、1912、1913、1914、1915、1916、
1917、1918、1919、1920、1921、1922、1923、1924、
1925、1926、1927、1928、1929、1930、1931、1932、
1933、1934、1935、1936、1937、1938、1939、1940、
1941、1942、1943、1944、1945、1946、1947、1948、
1949、1950、1951、1952、1953、1954、1955、1956、
1957、1958、1959、1960、1961、1962、1963、1964、
1965、1966、1967、1968、1969、1970、1971、1972、
1973、1974、1975、1976、1977、1978、1979、1980、
1981、1982、1983、1984、1985、1986、1987、1988、
1989、1990、1991、1992、1993、1994、1995、1996、

1997、1998、1999、2000、2001、2002、2003、2004、
2005、2006、2007、2008、2009、2010、2011、2012、
2013、2014、2015、2016、2017、2018、2019、2020、
2021、2022、2023、2024、2025、2026、2027、2028、
2029、2030、2031、2032、2033、2034、2035、2036、
2037、2038、2039、2040、2041、2042、2043、2044、
2045、2046、2047、2048、2049、2050、2051、2052、
2053、2054、2055、2056、2057、2058、2059、2060、
2061、2062、2063、2064、2065、2066、2067、2068、
2069、2070、2071、2072、2073、2074、2075、2076、
2077、2078、2079、2080、2081、2082、2083、2084、
2085、2086、2087、2088、2089、2090、2091、2092、
2093、2094、2095、2096、2097、2098、2099、2100、
2101、2102、2103、2104、2105、2106、2107、2108、
2109、2110、2111、2112、2113、2114、2115、2116、
2117、2118、2119、2120、2121、2122、2123、2124、
2125、2126、2127、2128、2129、2130、2131、2132、
2133、2134、2135、2136、2137、2138、2139、2140、
2141、2142、2143、2144、2145、2146、2147、2148、
2149、2150、2151、2152、2153、2154、2155、2156、
2157、2158、2159、2160、2161、2162、2163、2164、
2165、2166、2167、2168、2169、2170、2171、2172、
2173、2174、2175、2176、2177、2178、2179、2180、
2181、2182、2183、2184、2185、2186、2187、2188、
2189、2190、2191、2192、2193、2194、2195、2196、
2197、2198、2199、2200、2201、2202、2203、2204、
2205、2206、2207、2208、2209、2210、2211、2212、
2213、2214、2215、2216、2217、2218、2219、2220、
2221、2222、2223、2224、2225、2226、2227、2228、
2229、2230、2231、2232、2233、2234、2235、2236、
2237、2238、2239、2240、2241、2242、2243、2244、
2245、2246、2247、2248、2249、2250、2251、2252、
2253、2254、2255、2256、2257、2258、2259、2260、
2261、2262、2263、2264、2265、2266、2267、2268、
2269、2270、2271、2272、2273、2274、2275、2276、
2277、2278、2279、2280、2281、2282、2283、2284、
2
285、2286、2287、2288、2289、2290、2291、2292、2
293、2294、2295、2296、2297、2298、2299、2300、2
301、2302、2303、2304、2305、2306、2307、2308、2
309、2310、2311、2312、2313、2314、2315、2316、2
317、2318、2319、2320、2321、2322、2323、2324、2
325、2326、2327、2328、2329、2330、2331、2332、2
333、2334、2335、2336、2337、2338、2339、2340、2
341、2342、2343、2344、2345、2346、2347、2348、2
349、2350、2351、2352、2353、2354、2355、2356、2
357、2358、2359、2360、2361、2362、2363、2364、2
365、2366、2367、2368、2369、2370、2371、2372、2
373、2374、2375、2376、2377、2378、2379、2380、2
381、2382、2383、2384、2385、2386、2387、2388、2

3 8 9、2 3 9 0、2 3 9 1、2 3 9 2、2 3 9 3、2 3 9 4、2 3 9 5、2 3 9 6、2
3 9 7、2 3 9 8、2 3 9 9、2 4 0 0、2 4 0 1、2 4 0 2、2 4 0 3、2 4 0 4、2
4 0 5、2 4 0 6、2 4 0 7、2 4 0 8、2 4 0 9、2 4 1 0、2 4 1 1、2 4 1 2、2
4 1 3、2 4 1 4、2 4 1 5、2 4 1 6、2 4 1 7、2 4 1 8、2 4 1 9、2 4 2 0、2
4 2 1、2 4 2 2、2 4 2 3、2 4 2 4、2 4 2 5、2 4 2 6、2 4 2 7、2 4 2 8、2
4 2 9、2 4 3 0、2 4 3 1、2 4 3 2、2 4 3 3、2 4 3 4、2 4 3 5、2 4 3 6、2
4 3 7、2 4 3 8、2 4 3 9、2 4 4 0、2 4 4 1、2 4 4 2、2 4 4 3、2 4 4 4、2
4 4 5、2 4 4 6、2 4 4 7、2 4 4 8、2 4 4 9、2 4 5 0、2 4 5 1、2 4 5 2、2
4 5 3、2 4 5 4、2 4 5 5、2 4 5 6、2 4 5 7、2 4 5 8、2 4 5 9、2 4 6 0、2
4 6 1、2 4 6 2、2 4 6 3、2 4 6 4、2 4 6 5、2 4 6 6、2 4 6 7、2 4 6 8、2
4 6 9、2 4 7 0、2 4 7 1、2 4 7 2、2 4 7 3、2 4 7 4、2 4 7 5、2 4 7 6、2
4 7 7、2 4 7 8、2 4 7 9、2 4 8 0、2 4 8 1、2 4 8 2、2 4 8 3、2 4 8 4、2
4 8 5、2 4 8 6、2 4 8 7、2 4 8 8、2 4 8 9、2 4 9 0、2 4 9 1、2 4 9 2、2
4 9 3、2 4 9 4、2 4 9 5、2 4 9 6、2 4 9 7、2 4 9 8、2 4 9 9、2 5 0 0、2
5 0 1、2 5 0 2、2 5 0 3、2 5 0 4、2 5 0 5、2 5 0 6、2 5 0 7、2 5 0 8、2
5 0 9、2 5 1 0、2 5 1 1、2 5 1 2、2 5 1 3、2 5 1 4、2 5 1 5、2 5 1 6、2
5 1 7、2 5 1 8、2 5 1 9、2 5 2 0、2 5 2 1、2 5 2 2、2 5 2 3、2 5 2 4、2
5 2 5、2 5 2 6、2 5 2 7、2 5 2 8、2 5 2 9、2 5 3 0、2 5 3 1、2 5 3 2、2
5 3 3、2 5 3 4、2 5 3 5、2 5 3 6、2 5 3 7、2 5 3 8、2 5 3 9、2 5 4 0、2
5 4 1、2 5 4 2、2 5 4 3、2 5 4 4、2 5 4 5、2 5 4 6、2 5 4 7、2 5 4 8、2
5 4 9、2 5 5 0、2 5 5 1、2 5 5 2、2 5 5 3、2 5 5 4、2 5 5 5、2 5 5 6、2
5 5 7、2 5 5 8、2 5 5 9、2 5 6 0、2 5 6 1、2 5 6 2、2 5 6 3、2 5 6 4、2
5 6 5、2 5 6 6、2 5 6 7、2 5 6 8、2 5 6 9、2 5 7 0、2 5 7 1、2 5 7 2、2
5 7 3、2 5 7 4、2 5 7 5、2 5 7 6、2 5 7 7、2 5 7 8、2 5 7 9、2 5 8 0、2
5 8 1、2 5 8 2、2 5 8 3、2 5 8 4、2 5 8 5、2 5 8 6、2 5 8 7、2 5 8 8、2
5 8 9、2 5 9 0、2 5 9 1、2 5 9 2、2 5 9 3、2 5 9 4、2 5 9 5、2 5 9 6、2
5 9 7、2 5 9 8、2 5 9 9、2 6 0 0、2 6 0 1、2 6 0 2、2 6 0 3、2 6 0 4、2
6 0 5、2 6 0 6、2 6 0 7、2 6 0 8、2 6 0 9、2 6 1 0、2 6 1 1、2 6 1 2、2
6 1 3、2 6 1 4、2 6 1 5、2 6 1 6、2 6 1 7、2 6 1 8、2 6 1 9、2 6 2 0、2
6 2 1、2 6 2 2、2 6 2 3、2 6 2 4、2 6 2 5、2 6 2 6、2 6 2 7、2 6 2 8、2
6 2 9、2 6 3 0、2 6 3 1、2 6 3 2、2 6 3 3、2 6 3 4、2 6 3 5、2 6 3 6、2
6 3 7、2 6 3 8、2 6 3 9、2 6 4 0、2 6 4 1、2 6 4 2、2 6 4 3、2 6 4 4、2
6 4 5、2 6 4 6、2 6 4 7、2 6 4 8、2 6 4 9、2 6 5 0、2 6 5 1、2 6 5 2、2
6 5 3、2 6 5 4、2 6 5 5、2 6 5 6、2 6 5 7、2 6 5 8、2 6 5 9、2 6 6 0、2
6 6 1、2 6 6 2、2 6 6 3、2 6 6 4、2 6 6 5、2 6 6 6、2 6 6 7、2 6 6 8、2
6 6 9、2 6 7 0、2 6 7 1、2 6 7 2、2 6 7 3、2 6 7 4、2 6 7 5、2 6 7 6、2
6 7 7、2 6 7 8、2 6 7 9、2 6 8 0、2 6 8 1、2 6 8 2、2 6 8 3、2 6 8 4、2
6 8 5、2 6 8 6、2 6 8 7、2 6 8 8、2 6 8 9、2 6 9 0、2 6 9 1、2 6 9 2、2
6 9 3、2 6 9 4、2 6 9 5、2 6 9 6、2 6 9 7、2 6 9 8、2 6 9 9、2 7 0 0、2
7 0 1、2 7 0 2、2 7 0 3、2 7 0 4、2 7 0 5、2 7 0 6、2 7 0 7、2 7 0 8、2
7 0 9、2 7 1 0、2 7 1 1、2 7 1 2、2 7 1 3、2 7 1 4、2 7 1 5、2 7 1 6、2
7 1 7、2 7 1 8、2 7 1 9、2 7 2 0、2 7 2 1、2 7 2 2、2 7 2 3、2 7 2 4、2
7 2 5、2 7 2 6、2 7 2 7、2 7 2 8、2 7 2 9、2 7 3 0、2 7 3 1、2 7 3 2、2
7 3 3、2 7 3 4、2 7 3 5、2 7 3 6、2 7 3 7、2 7 3 8、2 7 3 9、2 7 4 0、2
7 4 1、2 7 4 2、2 7 4 3、2 7 4 4、2 7 4 5、2 7 4 6、2 7 4 7、2 7 4 8、2
7 4 9、2 7 5 0、2 7 5 1、2 7 5 2、2 7 5 3、2 7 5 4、2 7 5 5、2 7 5 6、2
7 5 7、2 7 5 8、2 7 5 9、2 7 6 0、2 7 6 1、2 7 6 2、2 7 6 3、2 7 6 4、2
7 6 5、2 7 6 6、2 7 6 7、2 7 6 8、2 7 6 9、2 7 7 0、2 7 7 1、2 7 7 2、2
7 7 3、2 7 7 4、2 7 7 5、2 7 7 6、2 7 7 7、2 7 7 8、2 7 7 9、2 7 8 0、2
7 8 1、2 7 8 2、2 7 8 3、2 7 8 4、2 7 8 5、2 7 8 6、2 7 8 7、2 7 8 8、2

789、2790、2791、2792、2793、2794、2795、2796、2
797、2798、2799、2800、2801、2802、2803、2804、2
805、2806、2807、2808、2809、2810、2811、2812、2
813、2814、2815、2816、2817、2818、2819、2820、2
821、2822、2823、2824、2825、2826、2827、2828、2
829、2830、2831、2832、2833、2834、2835、2836、2
837、2838、2839、2840、2841、2842、2843、2844、2
845、2846、2847、2848、2849、2850、2851、2852、2
853、2854、2855、2856、2857、2858、2859、2860、2
861、2862、2863、2864、2865、2866、2867、2868、2
869、2870、2871、2872、2873、2874、2875、2876、2
877、2878、2879、2880、2881、2882、2883、2884、2
885、2886、2887、2888、2889、2890、2891、2892、2
893、2894、2895、2896、2897、2898、2899、2900、2
901、2902、2903、2904、2905、2906、2907、2908、2
909、2910、2911、2912、2913、2914、2915、2916、2
917、2918、2919、2920、2921、2922、2923、2924、2
925、2926、2927、2928、2929、2930、2931、2932、2
933、2934、2935、2936、2937、2938、2939、2940、2
941、2942、2943、2944、2945、2946、2947、2948、2
949、2950、2951、2952、2953、2954、2955、2956、2
957、2958、2959、2960、2961、2962、2963、2964、2
965、2966、2967、2968、2969、2970、2971、2972、2
973、2974、2975、2976、2977、2978、2979、2980、2
981、2982、2983、2984、2985、2986、2987、2988、2
989、2990、2991、2992、2993、2994、2995、2996、2
997、2998、2999、3000、3001、3002、3003、3004、3
005、3006、3007、3008、3009、3010、3011、3012、3
013、3014、3015、3016、3017、3018、3019、3020、3
021、3022、3023、3024、3025、3026、3027、3028、3
029、3030、3031、3032、3033、3034、3035、3036、3
037、3038、3039、3040、3041、3042、3043、3044、3
045、3046、3047、3048、3049、3050、3051、3052、3
053、3054、3055、3056、3057、3058、3059、3060、3
061、3062、3063、3064、3065、3066、3067、3068、3
069、3070、3071、3072、3073、3074、3075、3076、3
077、3078、3079、3080、3081、3082、3083、3084、3
085、3086、3087、3088、3089、3090、3091、3092、3
093、3094、3095、3096、3097、3098、3099、3100、3
101、3102、3103、3104、3105、3106、3107、3108、3
109、3110、3111、3112、3113、3114、3115、3116、3
117、3118、3119、3120、3121、3122、3123、3124、3
125、3126、3127、3128、3129、3130、3131、3132、3
133、3134、3135、3136、3137、3138、3139、3140、3
141、3142、3143、3144、3145、3146、3147、3148、3
149、3150、3151、3152、3153、3154、3155、3156、3
157、3158、3159、3160、3161、3162、3163、3164、3
165、3166、3167、3168、3169、3170、3171、3172、3
173、3174、3175、3176、3177、3178、3179、3180、3
181、3182、3183、3184、3185、3186、3187、3188、3

１８９、３１９０、３１９１、３１９２、３１９３、３１９４、３１９５、３１９６、３１９７、３１９８、３１９９、３２００、３２０１、３２０２、３２０３、３２０４、３２０５、３２０６、３２０７、３２０８、３２０９、３２１０、３２１１、３２１２、３２１３、３２１４、３２１５、３２１６、３２１７、３２１８、３２１９、３２２０、３２２１、３２２２、３２２３、３２２４、３２２５、３２２６、３２２７、３２２８、３２２９、３２３０、３２３１、３２３２、３２３３、３２３４、３２３５、３２３６、３２３７、３２３８、３２３９、３２４０、３２４１、３２４２、３２４３、３２４４、３２４５、３２４６、３２４７、３２４８、３２４９、および３２５０ヌクレオチドなどの長さを有してもよい。ウイルスゲノムの任意のフィラー領域の長さは、５０～１００、１００～１５０、１５０～２００、２００～２５０、２５０～３００、３００～３５０、３５０～４００、４００～４５０、４５０～５００、５００～５５０、５５０～６００、６００～６５０、６５０～７００、７００～７５０、７５０～８００、８００～８５０、８５０～９００、９００～９５０、９５０～１０００、１０００～１０５０、１０５０～１１００、１１００～１１５０、１１５０～１２００、１２００～１２５０、１２５０～１３００、１３００～１３５０、１３５０～１４００、１４００～１４５０、１４５０～１５００、１５００～１５５０、１５５０～１６００、１６００～１６５０、１６５０～１７００、１７００～１７５０、１７５０～１８００、１８００～１８５０、１８５０～１９００、１９００～１９５０、１９５０～２０００、２０００～２０５０、２０５０～２１００、２１００～２１５０、２１５０～２２００、２２００～２２５０、２２５０～２３００、２３００～２３５０、２３５０～２４００、２４００～２４５０、２４５０～２５００、２５００～２５５０、２５５０～２６００、２６００～２６５０、２６５０～２７００、２７００～２７５０、２７５０～２８００、２８００～２８５０、２８５０～２９００、２９００～２９５０、２９５０～３０００、３０００～３０５０、３０５０～３１００、３１００～３１５０、３１５０～３２００、および３２００～３２５０ヌクレオチドであってもよい。非限定的な例として、ウイルスゲノムは、約５５ヌクレオチド長であるフィラー領域を含む。非限定的な例として、ウイルスゲノムは、約５６ヌクレオチド長であるフィラー領域を含む。非限定的な例として、ウイルスゲノムは、約９７ヌクレオチド長であるフィラー領域を含む。非限定的な例として、ウイルスゲノムは、約１０３ヌクレオチド長であるフィラー領域を含む。非限定的な例として、ウイルスゲノムは、約１０５ヌクレオチド長であるフィラー領域を含む。非限定的な例として、ウイルスゲノムは、約３５７ヌクレオチド長であるフィラー領域を含む。非限定的な例として、ウイルスゲノムは、約３６３ヌクレオチド長であるフィラー領域を含む。非限定的な例として、ウイルスゲノムは、約７１２ヌクレオチド長であるフィラー領域を含む。非限定的な例として、ウイルスゲノムは、約７１４ヌクレオチド長であるフィラー領域を含む。非限定的な例として、ウイルスゲノムは、約１２０３ヌクレオチド長であるフィラー領域を含む。非限定的な例として、ウイルスゲノムは、約１２０９ヌクレオチド長であるフィラー領域を含む。非限定的な例として、ウイルスゲノムは、約１５１２ヌクレオチド長であるフィラー領域を含む。非限定的な例として、ウイルスゲノムは、約１５１９ヌクレオチド長であるフィラー領域を含む。非限定的な例として、ウイルスゲノムは、約２３９５ヌクレオチド長であるフィラー領域を含む。非限定的な例として、ウイルスゲノムは、約２４０３ヌクレオチド長であるフィラー領域を含む。非限定的な例として、ウイルスゲノムは、約２４０５ヌクレオチド長であるフィラー領域を含む。非限定的な例として、ウイルスゲノムは、約３０１３ヌクレオチド長であるフィラー領域を含む。非限定的な例として、ウイルスゲノムは、約３０２１ヌクレオチド長であるフィラー領域を含む。

【０１１６】

一実施形態では、フィラー領域は、７１４ヌクレオチド長である。

ベクターゲノム領域：マルチクローニングサイト（ＭＣＳ）領域

本開示のＡＡＶ粒子は、少なくとも１つのマルチクローニング部位（ＭＣＳ）を有するウイルスゲノムを含む。ＭＣＳ領域は、独立して、これらに限定されないが、２、３、４

、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９、および１５０ヌクレオチドなどの長さを有してもよい。ウイルスゲノムのＭＣＳ領域の長さは、２～１０、５～１０、５～１５、１０～２０、１０～３０、１０～４０、１５～２０、１５～２５、２０～３０、２０～４０、２０～５０、２５～３０、２５～３５、３０～４０、３０～５０、３０～６０、３５～４０、３５～４５、４０～５０、４０～６０、４０～７０、４５～５０、４５～５５、５０～６０、５０～７０、５０～８０、５５～６０、５５～６５、６０～７０、６０～８０、６０～９０、６５～７０、６５～７５、７０～８０、７０～９０、７０～１００、７５～８０、７５～８５、８０～９０、８０～１００、８０～１１０、８５～９０、８５～９５、９０～１００、９０～１１０、９０～１２０、９５～１００、９５～１０５、１００～１１０、１００～１２０、１００～１３０、１０５～１１０、１０５～１１５、１１０～１２０、１１０～１３０、１１０～１４０、１１５～１２０、１１５～１２５、１２０～１３０、１２０～１４０、１２０～１５０、１２５～１３０、１２５～１３５、１３０～１４０、１３０～１５０、１３５～１４０、１３５～１４５、１４０～１５０、および１４５～１５０ヌクレオチドであってもよい。非限定的な例として、ウイルスゲノムは、約５ヌクレオチド長であるＭＣＳ領域を含む。非限定的な例として、ウイルスゲノムは、約１０ヌクレオチド長であるＭＣＳ領域を含む。非限定的な例として、ウイルスゲノムは、約１４ヌクレオチド長であるＭＣＳ領域を含む。非限定的な例として、ウイルスゲノムは、約１８ヌクレオチド長であるＭＣＳ領域を含む。非限定的な例として、ウイルスゲノムは、約７３ヌクレオチド長であるＭＣＳ領域を含む。非限定的な例として、ウイルスゲノムは、約１２１ヌクレオチド長であるＭＣＳ領域を含む。

【０１１７】

一実施形態では、ＭＣＳ領域は、５ヌクレオチド長である。

一実施形態では、ＭＣＳ領域は、１０ヌクレオチド長である。

ベクターゲノム領域：プロモーター領域およびエンハンサー領域

本開示のＡＡＶ粒子は、少なくとも１つのプロモーター領域を有するウイルスゲノムを含む。プロモーター領域は、独立して、これらに限定されないが、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９、１５０、１５１、

１５２、１５３、１５４、１５５、１５６、１５７、１５８、１５９、１６０、１６１、
１６２、１６３、１６４、１６５、１６６、１６７、１６８、１６９、１７０、１７１、
１７２、１７３、１７４、１７５、１７６、１７７、１７８、１７９、１８０、１８１、
１８２、１８３、１８４、１８５、１８６、１８７、１８８、１８９、１９０、１９１、
１９２、１９３、１９４、１９５、１９６、１９７、１９８、１９９、２００、２０１、
２０２、２０３、２０４、２０５、２０６、２０７、２０８、２０９、２１０、２１１、
２１２、２１３、２１４、２１５、２１６、２１７、２１８、２１９、２２０、２２１、
２２２、２２３、２２４、２２５、２２６、２２７、２２８、２２９、２３０、２３１、
２３２、２３３、２３４、２３５、２３６、２３７、２３８、２３９、２４０、２４１、
２４２、２４３、２４４、２４５、２４６、２４７、２４８、２４９、２５０、２５１、
２５２、２５３、２５４、２５５、２５６、２５７、２５８、２５９、２６０、２６１、
２６２、２６３、２６４、２６５、２６６、２６７、２６８、２６９、２７０、２７１、
２７２、２７３、２７４、２７５、２７６、２７７、２７８、２７９、２８０、２８１、
２８２、２８３、２８４、２８５、２８６、２８７、２８８、２８９、２９０、２９１、
２９２、２９３、２９４、２９５、２９６、２９７、２９８、２９９、３００、３０１、
３０２、３０３、３０４、３０５、３０６、３０７、３０８、３０９、３１０、３１１、
３１２、３１３、３１４、３１５、３１６、３１７、３１８、３１９、３２０、３２１、
３２２、３２３、３２４、３２５、３２６、３２７、３２８、３２９、３３０、３３１、
３３２、３３３、３３４、３３５、３３６、３３７、３３８、３３９、３４０、３４１、
３４２、３４３、３４４、３４５、３４６、３４７、３４８、３４９、３５０、３５１、
３５２、３５３、３５４、３５５、３５６、３５７、３５８、３５９、３６０、３６１、
３６２、３６３、３６４、３６５、３６６、３６７、３６８、３６９、３７０、３７１、
３７２、３７３、３７４、３７５、３７６、３７７、３７８、３７９、３８０、３８１、
３８２、３８３、３８４、３８５、３８６、３８７、３８８、３８９、３９０、３９１、
３９２、３９３、３９４、３９５、３９６、３９７、３９８、３９９、４００、４０１、
４０２、４０３、４０４、４０５、４０６、４０７、４０８、４０９、４１０、４１１、
４１２、４１３、４１４、４１５、４１６、４１７、４１８、４１９、４２０、４２１、
４２２、４２３、４２４、４２５、４２６、４２７、４２８、４２９、４３０、４３１、
４３２、４３３、４３４、４３５、４３６、４３７、４３８、４３９、４４０、４４１、
４４２、４４３、４４４、４４５、４４６、４４７、４４８、４４９、４５０、４５１、
４５２、４５３、４５４、４５５、４５６、４５７、４５８、４５９、４６０、４６１、
４６２、４６３、４６４、４６５、４６６、４６７、４６８、４６９、４７０、４７１、
４７２、４７３、４７４、４７５、４７６、４７７、４７８、４７９、４８０、４８１、
４８２、４８３、４８４、４８５、４８６、４８７、４８８、４８９、４９０、４９１、
４９２、４９３、４９４、４９５、４９６、４９７、４９８、４９９、５００、５０１、
５０２、５０３、５０４、５０５、５０６、５０７、５０８、５０９、５１０、５１１、
５１２、５１３、５１４、５１５、５１６、５１７、５１８、５１９、５２０、５２１、
５２２、５２３、５２４、５２５、５２６、５２７、５２８、５２９、５３０、５３１、
５３２、５３３、５３４、５３５、５３６、５３７、５３８、５３９、５４０、５４１、
５４２、５４３、５４４、５４５、５４６、５４７、５４８、５４９、５５０、５５１、
５５２、５５３、５５４、５５５、５５６、５５７、５５８、５５９、５６０、５６１、
５６２、５６３、５６４、５６５、５６６、５６７、５６８、５６９、５７０、５７１、
５７２、５７３、５７４、５７５、５７６、５７７、５７８、５７９、５８０、５８１、
５８２、５８３、５８４、５８５、５８６、５８７、５８８、５８９、５９０、５９１、
５９２、５９３、５９４、５９５、５９６、５９７、５９８、５９９、および６００ヌクレオチドなどの長さを有してもよい。ウイルスゲノムのプロモーター領域の長さは、４～１０、１０～２０、１０～５０、２０～３０、３０～４０、４０～５０、５０～６０、５０～１００、６０～７０、７０～８０、８０～９０、９０～１００、１００～１１０、１００～１５０、１１０～１２０、１２０～１３０、１３０～１４０、１４０～１５０、１５０～１６０、１５０～２００、１６０～１７０、１７０～１８０、１８０～１９０、１

９０～２００、２００～２１０、２００～２５０、２１０～２２０、２２０～２３０、２３０～２４０、２４０～２５０、２５０～２６０、２５０～３００、２６０～２７０、２７０～２８０、２８０～２９０、２９０～３００、３００～３１０、３００～３５０、３１０～３２０、３２０～３３０、３３０～３４０、３４０～３５０、３５０～３６０、３５０～４００、３６０～３７０、３７０～３８０、３８０～３９０、３９０～４００、４００～４１０、４００～４５０、４１０～４２０、４２０～４３０、４３０～４４０、４４０～４５０、４５０～４６０、４５０～５００、４６０～４７０、４７０～４８０、４８０～４９０、４９０～５００、５００～５１０、５００～５５０、５１０～５２０、５２０～５３０、５３０～５４０、５４０～５５０、５５０～５６０、５５０～６００、５６０～５７０、５７０～５８０、５８０～５９０、および５９０～６００ヌクレオチドであってもよい。非限定的な例として、ウイルスゲノムは、約４ヌクレオチド長であるプロモーター領域を含む。非限定的な例として、ウイルスゲノムは、約１７ヌクレオチド長であるプロモーター領域を含む。非限定的な例として、ウイルスゲノムは、約２０４ヌクレオチド長であるプロモーター領域を含む。非限定的な例として、ウイルスゲノムは、約２１９ヌクレオチド長であるプロモーター領域を含む。非限定的な例として、ウイルスゲノムは、約２６０ヌクレオチド長であるプロモーター領域を含む。非限定的な例として、ウイルスゲノムは、約３０３ヌクレオチド長であるプロモーター領域を含む。非限定的な例として、ウイルスゲノムは、約３８２ヌクレオチド長であるプロモーター領域を含む。非限定的な例として、ウイルスゲノムは、約５８８ヌクレオチド長であるプロモーター領域を含む。

【０１１８】

一実施形態では、プロモーター領域は、ＣＢＡプロモーター配列に由来する。非限定的な例として、プロモーターは、２６０ヌクレオチド長である。

本開示のＡＡＶ粒子は、少なくとも１つのエンハンサー領域を有するウイルスゲノムを含む。エンハンサー領域は、独立して、これらに限定されないが、３００、３０１、３０２、３０３、３０４、３０５、３０６、３０７、３０８、３０９、３１０、３１１、３１２、３１３、３１４、３１５、３１６、３１７、３１８、３１９、３２０、３２１、３２２、３２３、３２４、３２５、３２６、３２７、３２８、３２９、３３０、３３１、３３２、３３３、３３４、３３５、３３６、３３７、３３８、３３９、３４０、３４１、３４２、３４３、３４４、３４５、３４６、３４７、３４８、３４９、３５０、３５１、３５２、３５３、３５４、３５５、３５６、３５７、３５８、３５９、３６０、３６１、３６２、３６３、３６４、３６５、３６６、３６７、３６８、３６９、３７０、３７１、３７２、３７３、３７４、３７５、３７６、３７７、３７８、３７９、３８０、３８１、３８２、３８３、３８４、３８５、３８６、３８７、３８８、３８９、３９０、３９１、３９２、３９３、３９４、３９５、３９６、３９７、３９８、３９９、および４００ヌクレオチドなどの長さを有してもよい。ウイルスゲノムのエンハンサー領域の長さは、３００～３１０、３００～３２５、３０５～３１５、３１０～３２０、３１５～３２５、３２０～３３０、３２５～３３５、３２５～３５０、３３０～３４０、３３５～３４５、３４０～３５０、３４５～３５５、３５０～３６０、３５０～３７５、３５５～３６５、３６０～３７０、３６５～３７５、３７０～３８０、３７５～３８５、３７５～４００、３８０～３９０、３８５～３９５、および３９０～４００ヌクレオチドであってもよい。非限定的な例として、ウイルスゲノムは、約３０３ヌクレオチド長であるエンハンサー領域を含む。非限定的な例として、ウイルスゲノムは、約３８２ヌクレオチド長であるエンハンサー領域を含む。

【０１１９】

一実施形態では、エンハンサー領域は、ＣＭＶエンハンサー配列に由来する。非限定的な例として、ＣＭＶエンハンサーは、３８２ヌクレオチド長である。

ベクターゲノム領域：エクソン領域およびイントロン領域。

【０１２０】

本開示のＡＡＶ粒子は、少なくとも１つのエクソン領域を有するウイルスゲノムを含む

。エクソン領域は、独立して、これらに限定されないが、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９、および１５０ヌクレオチドなどの長さを有してもよい。ウイルスゲノムのエクソン領域の長さは、２～１０、５～１０、５～１５、１０～２０、１０～３０、１０～４０、１５～２０、１５～２５、２０～３０、２０～４０、２０～５０、２５～３０、２５～３５、３０～４０、３０～５０、３０～６０、３５～４０、３５～４５、４０～５０、４０～６０、４０～７０、４５～５０、４５～５５、５０～６０、５０～７０、５０～８０、５５～６０、５５～６５、６０～７０、６０～８０、６０～９０、６５～７０、６５～７５、７０～８０、７０～９０、７０～１００、７５～８０、７５～８５、８０～９０、８０～１００、８０～１１０、８５～９０、８５～９５、９０～１００、９０～１１０、９０～１２０、９５～１００、９５～１０５、１００～１１０、１００～１２０、１００～１３０、１０５～１１０、１０５～１１５、１１０～１２０、１１０～１３０、１１０～１４０、１１５～１２０、１１５～１２５、１２０～１３０、１２０～１４０、１２０～１５０、１２５～１３０、１２５～１３５、１３０～１４０、１３０～１５０、１３５～１４０、１３５～１４５、１４０～１５０、および１４５～１５０ヌクレオチドであってもよい。非限定的な例として、ウイルスゲノムは、約５３ヌクレオチド長であるエクソン領域を含む。非限定的な例として、ウイルスゲノムは、約１３４ヌクレオチド長であるエクソン領域を含む。

【０１２１】

本開示のＡＡＶ粒子は、少なくとも１つのイントロン領域を有するウイルスゲノムを含む。イントロン領域は、独立して、これらに限定されないが、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９、１５０、１５１、１５２、１５３、１５４、１５５、１５６、１５７、１５８、１５９、１６０、１６１、１６２、１６３、１６４、１６５、１６６、１６７、１６８、１６９、１７０、１７１、１７２、１７３、１７４、１７５、１７６、１７７、１７８、１７９、１８０、１８１、１８２、１８３、１８４、１８５、１８６、１８７、１８８、１８９、１９０、１９１、１９２、１９３、１９４、１９５、１９６、１９７、１９８、１９９、２００、２０１、２０２、２０３、２０４、２０５、２０６、２０７、２０８、２０９、２１０、２１１、２１２、２１３、２１４、２１５、２１６、２１７、２１８、２１９、２２０、２２１、２２２、２２３、２２４、２２５、２２６、２２７、２２８、２２９、２３０、２３１、２３２、２３３、２３４、２３５、２３６

、２３７、２３８、２３９、２４０、２４１、２４２、２４３、２４４、２４５、２４６、２４７、２４８、２４９、２５０、２５１、２５２、２５３、２５４、２５５、２５６、２５７、２５８、２５９、２６０、２６１、２６２、２６３、２６４、２６５、２６６、２６７、２６８、２６９、２７０、２７１、２７２、２７３、２７４、２７５、２７６、２７７、２７８、２７９、２８０、２８１、２８２、２８３、２８４、２８５、２８６、２８７、２８８、２８９、２９０、２９１、２９２、２９３、２９４、２９５、２９６、２９７、２９８、２９９、３００、３０１、３０２、３０３、３０４、３０５、３０６、３０７、３０８、３０９、３１０、３１１、３１２、３１３、３１４、３１５、３１６、３１７、３１８、３１９、３２０、３２１、３２２、３２３、３２４、３２５、３２６、３２７、３２８、３２９、３３０、３３１、３３２、３３３、３３４、３３５、３３６、３３７、３３８、３３９、３４０、３４１、３４２、３４３、３４４、３４５、３４６、３４７、３４８、３４９、および３５０ヌクレオチドなどの長さを有してもよい。ウイルスゲノムのイントロン領域の長さは、２５～３５、２５～５０、３５～４５、４５～５５、５０～７５、５５～６５、６５～７５、７５～８５、７５～１００、８５～９５、９５～１０５、１００～１２５、１０５～１１５、１１５～１２５、１２５～１３５、１２５～１５０、１３５～１４５、１４５～１５５、１５０～１７５、１５５～１６５、１６５～１７５、１７５～１８５、１７５～２００、１８５～１９５、１９５～２０５、２００～２２５、２０５～２１５、２１５～２２５、２２５～２３５、２２５～２５０、２３５～２４５、２４５～２５５、２５０～２７５、２５５～２６５、２６５～２７５、２７５～２８５、２７５～３００、２８５～２９５、２９５～３０５、３００～３２５、３０５～３１５、３１５～３２５、３２５～３３５、３２５～３５０、および３３５～３４５ヌクレオチドであってもよい。非限定的な例として、ウイルスゲノムは、約３２ヌクレオチド長であるイントロン領域を含む。非限定的な例として、ウイルスゲノムは、約１７２ヌクレオチド長であるイントロン領域を含む。非限定的な例として、ウイルスゲノムは、約２０１ヌクレオチド長であるイントロン領域を含む。非限定的な例として、ウイルスゲノムは、約３４７ヌクレオチド長であるイントロン領域を含む。

【０１２２】

一実施形態では、イントロン領域は、ＳＶ４０イントロン配列に由来する。非限定的な例として、イントロンは、１７２ヌクレオチド長である。

ＩＩ．ＡＡＶ産生

一般的産生プロセスおよび成分

ｒＡＡＶ粒子を産生するためのウイルス産生細胞としては、一般に、哺乳動物細胞タイプが挙げられる。しかしながら、哺乳動物細胞は、１複製細胞当たりのウイルス粒子の収量が低いこと、ならびにウイルス産生細胞内の他の哺乳動物生体物質による望ましくない混入のリスクが高いことなど、ｒＡＡＶ粒子の大規模生産に関して幾つかの難問を提示する。その結果、昆虫細胞が、ｒＡＡＶ粒子の大規模生産のための代替的ビヒクルになっている。

【０１２３】

昆虫細胞を使用するＡＡＶ産生系も、一連の難問を提示する。例えば、ｒＡＡＶ粒子の高収量産生には、Ｒｅｐ５２と比較してＲｅｐ７８の発現がより低いことが必要とされることが多い。したがって、昆虫細胞におけるＲｅｐ７８およびＲｅｐ５２の相対的な発現制御には、Ｒｅｐオペロン内に注意深く設計された制御機構が必要である。こうした制御機構としては、Ｒｅｐ７８のΔＩＥ１プロモーターおよびＲｅｐ５２のＰｏｌＨプロモーターなど、個々に最適化される昆虫細胞プロモーター、またはＲｅｐをコードするヌクレオチド配列を、独立して最適化される配列もしくは構築物へと分割することを挙げることができる。しかしながら、こうした制御機構を実装すると、ｒＡＡＶ粒子収量の低減、または構造的に不安定なビリオンに結び付くことが多い。

【０１２４】

別の例では、ｒＡＡＶ粒子の産生には、アセンブルしてＡＡＶカプシドを形成するＶＰ１、ＶＰ２、およびＶＰ３タンパク質が必要である。ｒＡＡＶ粒子の高収量産生には、Ｖ

Ｐ１、ＶＰ２、およびＶＰ３の比率の最適化が必要であり、この比率は、一般にそれぞれ約１：１：１０であるべきであるが、１０個のＶＰ３コピーに対して、ＶＰ１は１～２個および／またはＶＰ２は１～２個と変動してもよい。ＶＰ１が多すぎるとカプシドが不安定になり、ＶＰ１が少なすぎるとウイルスの感染力が減少することになるため、この比率はカプシドの品質にとって重要である。

【０１２５】

野生型ＡＡＶでは、ＶＰ１発現を制御するための欠損スプライシング法；ＶＰ２を制御するための特殊な周囲環境（「コザック」配列）を有する弱い開始コドン（ＡＣＧ）；およびＶＰ３発現のための標準的開始コドン（ＡＴＧ）が使用される。しかしながら、一部のバキュロウイルス系では、哺乳動物スプライシング配列は、常に認識されるとは限らず、ＶＰ１、ＶＰ２、およびＶＰ３の産生を正しく制御することができない。結果的に、近隣のヌクレオチドおよびＶＰ２に由来するＡＣＧ開始配列が使用され、カプシドタンパク質の産生が駆動され得る。残念ながら、ＡＡＶ血清型のほとんどの場合、この方法では、ＶＰ２と比較してＶＰ１の比率がより低いカプシドが作出される（１０個のＶＰ３コピーに対して＜１個）。ＶＰタンパク質の産生をより効果的に制御するため、ＴＴＧ、ＧＴＧ、またはＣＴＧのような、非標準コドンまたは開始コドンが使用されている。しかしながら、こうした開始コドンは、当業者によると野生型ＡＴＧまたはＡＣＧ開始コドンと比べて最適未満であるとみなされている（その内容をその全体で本願明細書に援用する、国際公開第２００７０４６７０３号パンフレットおよび国際公開第２００７１４８９７１号パンフレットを参照されたい）。

【０１２６】

別の例では、バキュロウイルス／Ｓｆ９系を使用するｒＡＡＶ粒子の産生には、一般に、広く使用されているバクミドに基づくバキュロウイルス発現ベクター系（ＢＥＶ）が必要であるが、これらは、大規模ＡＡＶ生産のためには最適化されていない。バキュロウイルス／Ｓｆ９系を使用するＡＡＶカプシドタンパク質の信頼性の高い大規模生産を妨げる、バクミドに基づくＢＥＶでのウイルスタンパク質の異常なタンパク質分解は、予想外の問題である。

【０１２７】

哺乳動物細胞および昆虫細胞でのｒＡＡＶ粒子の効果的で効率的な大規模（商業的）生産を可能にする方法および系に対する必要性が存在し続けている。

本開示の１つまたは複数の実施形態の詳細は、下記の添付の説明に示されている。本開示の他の特徴、目的、および利点は、本明細書、図面、および特許請求の範囲から明白になるであろう。本明細書では、文脈上別段に明確な指示がない限り、単数形は複数形も含む。別段に定義されない限り、本明細書で使用されるすべての技術的および科学的用語は、本開示が属する技術分野の当業者が一般的に理解するものと同じ意味を有する。参照により援用される開示と矛盾する場合、本明細書の明示的な説明が優先されることになる。

【０１２８】

ある特定の実施形態では、本開示の構築物、ポリヌクレオチド、ポリペプチド、ベクター、血清型、カプシド製剤、または粒子は、以下の文献の１つに記載されている任意の配列、エレメント、構築物、系、標的、またはプロセスであってもよく、それらを含んでいてもよく、それらにより修飾されていてもよく、それらにより使用されてもよく、それらのために使用されてもよく、それらと共に使用されてもよく、またはそれらにより産生されてもよい：国際公開第２０１６０７３６９３号パンフレット、国際公開第２０１７０２３７２４号パンフレット、国際公開第２０１８２３２０５５号パンフレット、国際公開第２０１６０７７６８７号パンフレット、国際公開第２０１６０７７６８９号パンフレット、国際公開第２０１８２０４７８６号パンフレット、国際公開第２０１７２０１２５８号パンフレット、国際公開第２０１７２０１２４８号パンフレット、国際公開第２０１８２０４８０３号パンフレット、国際公開第２０１８２０４７９７号パンフレット、国際公開第２０１７１８９９５９号パンフレット、国際公開第２０１７１８９９６３号パンフレット、国際公開第２０１７１８９９６４号パンフレット、国際公開第２０１５１９１５０８

号パンフレット、国際公開第２０１６０９４７８３号パンフレット、国際公開第２０１６０１３７９４９号パンフレット、国際公開第２０１７０７５３３５号パンフレット；これらの文献の内容はその全体で本願明細書に援用される。

【０１２９】

本開示のＡＡＶ産生は、標的細胞と接触して、ペイロード分子をコードするヌクレオチドを含むペイロード、例えば組換えウイルス構築物を送達することができるＡＡＶ粒子およびウイルスベクターを産生するためのプロセスおよび方法を含む。ある特定の実施形態では、ウイルスベクターは、組換えアデノ随伴ウイルス（ｒＡＡＶ）ベクターなど、アデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）ベクターである。ある特定の実施形態では、ＡＡＶ粒子は、組換えアデノ随伴ウイルス（ｒＡＡＶ）粒子など、アデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）粒子である。

【０１３０】

ある特定の実施形態では、本開示のプロセスは、少なくとも１つのウイルス発現構築物および少なくとも１つのペイロード構築物を含むウイルス産生系を使用してウイルス産生細胞にてウイルス粒子を産生する工程を含む。少なくとも１つのウイルス発現構築物および少なくとも１つのペイロード構築物は、ウイルス産生細胞にコトランスフェクトすることができる（例えば、二重トランスフェクション、三重トランスフェクション）。トランスフェクションは、当業者に公知であり日常的に実施されている標準的な分子生物学技法を使用して完了する。ウイルス産生細胞は、ペイロード構築物を複製するＲｅｐタンパク質と、アセンブルして、複製されたペイロード構築物を封入するカプシドを形成するＣａｐタンパク質とを含む、ＡＡＶ粒子を産生するために必要なタンパク質および他の生体材料の発現に必要な細胞機構を提供する。得られたＡＡＶ粒子は、ウイルス産生細胞から抽出され、投与用の医薬調製物へと処理される。

【０１３１】

ＡＡＶ粒子は、投与されると、標的細胞と接触し、細胞に進入してエンドソームに入る。ＡＡＶ粒子はエンドソームから放出され、その後、標的細胞の核と接触してペイロード構築物を送達する。ペイロード構築物、例えば、組換えウイルス構築物は、標的細胞の核に送達され、そこで、ペイロード構築物によりコードされているペイロード分子が発現され得る。

【０１３２】

ある特定の実施形態では、ウイルス粒子を産生するためのプロセスは、１つまたは複数のバキュロウイルス（例えば、バキュロウイルス発現ベクター（ＢＥＶ）、またはウイルス発現構築物およびペイロード構築物ベクターをトランスフェクトしたバキュロウイルス感染昆虫細胞（ＢＩＩＣ））を含むウイルス産生細胞のシード培養物を利用する。ある特定の実施形態では、シード培養物を回収し、アリコートへと分割し、凍結し、後の時点で、産生細胞の未感作集団の感染を開始するために使用してもよい。

【０１３３】

ＡＡＶ粒子の大規模生産には、バイオリアクターを利用することができる。バイオリアクターの使用により、質量、温度、混合条件（インペラーＲＰＭまたはウェーブ振動）、CO_2濃度、O_2濃度、ガススパージ速度および容積、ガスオーバーレイ速度および容積、ｐＨ、生存細胞密度（ＶＣＤ）、細胞生存率、細胞直径、および／または光学密度（ＯＤ）など、ウイルス産生細胞の成長および活性を支援する変数の正確な測定および／または制御が可能になる。ある特定の実施形態では、バイオリアクターは、培養物全体を実験的に決定された時点で収集してＡＡＶ粒子を精製するバッチ生産のために使用される。別の実施形態では、バイオリアクターは、培養物の一部分を実験的に決定された時点でＡＡＶ粒子の精製のために回収し、バイオリアクター中の残りの培養物を追加の成長培地成分でリフレッシュする連続生産のために使用される。

【０１３４】

ＡＡＶウイルス粒子は、細胞溶解、清澄化、滅菌、および精製を含むプロセスでウイルス産生細胞から抽出することができる。細胞溶解は、ウイルス産生細胞の構造を破壊し、

それによりＡＡＶ粒子を放出させる任意のプロセスを含む。ある特定の実施形態では、細胞溶解としては、熱ショック溶解法、化学的溶解法、または機械的溶解法を挙げることができる。清澄化は、溶解した細胞、培地成分、およびＡＡＶ粒子の混合物の粗精製を含んでいてもよい。ある特定の実施形態では、清澄化としては、遠心分離、および／またはこれらに限定されないが、深層濾過、接線流濾過、および／または中空繊維濾過を含む濾過が挙げられる。

【０１３５】

ウイルス産生の最終結果は、２つの成分：（１）ペイロード構築物（例えば、組換えウイルス構築物）および（２）ウイルスカプシドを含むＡＡＶ粒子の精製収集物である。

図１は、ウイルス産生細胞（ＶＰＣ）およびプラスミド構築物を使用してバキュロウイルス感染昆虫細胞（ＢＩＩＣ）を産生するための系の一実施形態の概略図およびプロセスの一実施形態のフローダイヤグラムを示す。細胞バンク（ＣＢ）からのウイルス産生細胞（ＶＰＣ）を解凍および拡大増殖して、標的作業容積およびＶＰＣ濃度を提供する。得られたＶＰＣのプールを、Ｒｅｐ／ＣａｐＶＰＣプールとペイロードＶＰＣプールとに分ける。１つまたは複数のＲｅｐ／Ｃａｐプラスミド構築物（ウイルス発現構築物）を処理して、Ｒｅｐ／Ｃａｐバクミドポリヌクレオチドにして、Ｒｅｐ／ＣａｐＶＰＣプールへとトランスフェクトする。１つまたは複数のペイロードプラスミド構築物（ペイロード構築物）を処理して、ペイロードバクミドポリヌクレオチドにして、ペイロードＶＰＣプールへとトランスフェクトする。２つのＶＰＣプールをインキュベートして、Ｐ１　Ｒｅｐ／Ｃａｐバキュロウイルス発現ベクター（ＢＥＶ）およびＰ１ペイロードＢＥＶを産生させる。２つのＢＥＶプールを、一団のプラークへと拡大増殖させ、単一のプラークをクローンプラーク（ＣＰ）精製のために選択する（単一プラーク拡大増殖とも呼ばれる）。このプロセスは、単一のＣＰ精製工程を含んでいてもよく、または連続して行われるかもしくは他の処理工程により隔てられているかのいずれでもよい複数のＣＰ精製工程を含んでいてもよい。１つまたは複数のＣＰ精製工程は、ＣＰ　Ｒｅｐ／ＣａｐＢＥＶプールおよびＣＰペイロードＢＥＶプールを提供する。次いで、こうした２つのＢＥＶプールを保管し、将来の産生工程に使用してもよく、または次いでＶＰＣへとトランスフェクトして、Ｒｅｐ／ＣａｐＢＩＩＣプールおよびペイロードＢＩＩＣプールを産生してもよい。

【０１３６】

図２は、ウイルス産生細胞（ＶＰＣ）およびバキュロウイルス感染昆虫細胞（ＢＩＩＣ）を使用してＡＡＶ粒子を産生するための系の概略の一実施形態およびプロセスの一実施形態のフローダイヤグラムを示す。細胞バンク（ＣＢ）からのウイルス産生細胞（ＶＰＣ）を解凍および拡大増殖して、標的の作業容積およびＶＰＣ濃度を提供する。この拡大増殖は、最大で２５００～５０００ｍＬの作業容積の１つまたは複数の少容積拡大増殖工程、それに続く最大で２５～５００Ｌの作業容積の大規模バイオリアクター（例えば、Ｗａｖｅバイオリアクターおよび／またはＮ－１バイオリアクター）での１つまたは複数の大容積拡大増殖工程を含む。ウイルス産生細胞の作業容積を生産用バイオリアクターに播種し、ＢＩＩＣ感染の標的ＶＰＣ濃度で２００～２０００Ｌの作業容積へとさらに拡大増殖することができる。

【０１３７】

次いで、生産用バイオリアクター中のＶＰＣの作業容積に、Ｒｅｐ／Ｃａｐ　ＢＩＩＣおよびペイロードＢＩＩＣを、標的ＶＰＣ：ＢＩＩＣ比および標的ＢＩＩＣ：ＢＩＩＣ比で同時感染させる。ＶＣＤ感染は、ＢＥＶも利用することができる。同時感染させたＶＰＣを、生産用バイオリアクター中でインキュベートおよび拡大増殖し、ＡＡＶ粒子およびＶＰＣのバルク回収物を産生する。

【０１３８】

図３は、ＡＡＶ粒子およびウイルス産生細胞のバルク回収物を処理、清澄化、および精製することにより原薬を生産するための系の一実施形態の概略図およびプロセスの一実施形態のフローダイヤグラムを示す。ＡＡＶ粒子およびＶＰＣのバルク回収物（生産用バイオリアクター内）を、細胞破壊および溶解（例えば、化学的溶解および／または機械的溶

解）、それに続く溶解プールのヌクレアーゼ処置により処理し、それにより粗溶解物プールを生産する。粗溶解物プールを、深層濾過および精密濾過を含む１つまたは複数の濾過および清澄化工程により処理して、清澄化溶解物プールを提供する。清澄化溶解物プールを、親和性クロマトグラフィー（ＡＦＣ）およびイオン交換クロマトグラフィー（ＡＥＸまたはＣＥＸ）を含む１つまたは複数のクロマトグラフィーおよび精製工程により処理して、精製産物プールを提供する。次いで、任意選択で、精製産物プールを、ナノ濾過により、次いで接線流濾過（ＴＦＦ）により処理する。ＴＦＦプロセスは、連続または交互のいずれでもよい１つまたは複数のダイアフィルトレーション（ＤＦ）工程および１つまたは複数の限外濾過（ＵＦ）工程を含む。産物プールを、ウイルス保持濾過（ＶＲＦ）および最終濾過ステップによりさらに処理して、原薬プールを提供する。原薬プールをさらに濾過し、次いで保管および処置のためにバイアルへとアリコートする。

【０１３９】

ウイルス構築物

ウイルス発現構築物

本開示のウイルス産生系は、ウイルス産生細胞へとトランスフェクト／形質導入することができる１つまたは複数のウイルス発現構築物を含む。ウイルス発現構築物は、１つまたは複数のプロモーターの制御下にあるパルボウイルス遺伝子を含有してもよい。パルボウイルス遺伝子は、Ｒｅｐ５２、Ｒｅｐ４０、Ｒｅｐ６８、またはＲｅｐ７８タンパク質をコードするＲｅｐ遺伝子など、非構造ＡＡＶ複製タンパク質をコードするヌクレオチド配列を含んでいてもよい。パルボウイルス遺伝子は、ＶＰ１、ＶＰ２、およびＶＰ３タンパク質をコードするＣａｐ遺伝子など、構造ＡＡＶタンパク質をコードするヌクレオチド配列を含んでいてもよい。

【０１４０】

ある特定の実施形態では、ウイルス発現構築物は、Ｒｅｐ５２コード領域を含んでいてもよく、Ｒｅｐ５２コード領域は、Ｒｅｐ５２タンパク質をコードするＲｅｐ５２ヌクレオチド配列を含むヌクレオチド配列である。ある特定の実施形態では、ウイルス発現構築物は、Ｒｅｐ７８コード領域を含んでいてもよく、Ｒｅｐ７８コード領域は、Ｒｅｐ７８タンパク質をコードするＲｅｐ７８ヌクレオチド配列を含むヌクレオチド配列である。ある特定の実施形態では、ウイルス発現構築物は、Ｒｅｐ４０コード領域を含んでいてもよく、Ｒｅｐ４０コード領域は、Ｒｅｐ４０タンパク質をコードするＲｅｐ４０ヌクレオチド配列を含むヌクレオチド配列である。ある特定の実施形態では、ウイルス発現構築物は、Ｒｅｐ６８コード領域を含んでいてもよく、Ｒｅｐ６８コード領域は、Ｒｅｐ６８タンパク質をコードするＲｅｐ６８ヌクレオチド配列を含むヌクレオチド配列である。

【０１４１】

ある特定の実施形態では、ウイルス発現構築物は、ＶＰコード領域を含んでいてもよく、ＶＰコード領域は、ＶＰ１、ＶＰ２、ＶＰ３、またはそれらの組合せをコードするＶＰヌクレオチド配列を含むヌクレオチド配列である。ある特定の実施形態では、ウイルス発現構築物は、ＶＰ１コード領域を含んでいてもよく、ＶＰ１コード領域は、ＶＰ１タンパク質をコードするＶＰ１ヌクレオチド配列を含むヌクレオチド配列である。ある特定の実施形態では、ウイルス発現構築物は、ＶＰ２コード領域を含んでいてもよく、ＶＰ２コード領域は、ＶＰ２タンパク質をコードするＶＰ２ヌクレオチド配列を含むヌクレオチド配列である。ある特定の実施形態では、ウイルス発現構築物は、ＶＰ３コード領域を含んでいてもよく、ＶＰ３コード領域は、ＶＰ３タンパク質をコードするＶＰ３ヌクレオチド配列を含むヌクレオチド配列である。

【０１４２】

プロモーターとしては、バキュロウイルス主要後期プロモーター、昆虫ウイルスプロモーター、非昆虫ウイルスプロモーター、脊椎動物ウイルスプロモーター、核遺伝子プロモーター、ウイルスエレメントおよび非ウイルスエレメントを含む１つもしくは複数の種に由来するキメラプロモーター、ならびに／または合成プロモーターを挙げることができるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態では、プロモーターは、Ｏｐ－ＥＩ、Ｅ

Ｉ、ΔＥＩ、ＥＩ－１、ｐＨ、ＰＩＯ、ｐｏｌｈ（多面体）、ΔｐｏｌＨ、Ｄｍｈｓｐ７０、Ｈｒ１、Ｈｓｐ７０、４ｘＨｓｐ２７　ＥｃＲＥ＋最小Ｈｓｐ７０、ＩＥ、ＩＥ－１、ΔＩＥ－１、ΔＩＥ、ｐ１０、Δｐ１０（ｐ１０の修飾変異体または誘導体）、ｐ５、ｐ１９、ｐ３５、ｐ４０、およびそれらの変異体または誘導体から選択することができる。ある特定の実施形態では、プロモーターは、組織特異的プロモーター、細胞タイプ特異的プロモーター、細胞周期特異的プロモーター、およびそれらの変異体または誘導体から選択することができる。ある特定の実施形態では、プロモーターは、ＣＭＶプロモーター、アルファ１－アンチトリプシン（α１－ＡＴ）プロモーター、甲状腺ホルモン結合グロブリンプロモーター、チロキシン結合グロブリン（ＬＰＳ）プロモーター、ＨＣＲ－ＡｐｏＣＩＩハイブリッドプロモーター、ＨＣＲ－ｈＡＡＴハイブリッドプロモーター、アルブミンプロモーター、アポリポタンパク質Ｅプロモーター、α１－ＡＴ＋ＥａＩｂプロモーター、腫瘍選択的Ｅ２Ｆプロモーター、単核血ＩＬ－２プロモーター、およびそれらの変異体または誘導体から選択することができる。ある特定の実施形態では、プロモーターは、低発現プロモーター配列である。ある特定の実施形態では、プロモーターは、高発現プロモーター配列である。ある特定の実施形態では、プロモーターは、その内容をその全体で本願明細書に援用する米国特許出願公開第２０１１０１３６２２７号明細書に記載の通りのＲｅｐプロモーターまたはＣａｐプロモーターを含んでいてもよい。

【０１４３】

ある特定の実施形態では、ウイルス発現構築物は、すべてのヌクレオチド配列に同じプロモーターを含んでいてもよい。ある特定の実施形態では、ウイルス発現構築物は、２つ以上のヌクレオチド配列に同じプロモーターを含んでいてもよい。ある特定の実施形態では、ウイルス発現構築物は、２つ以上のヌクレオチド配列に異なるプロモーターを含んでいてもよい。ある特定の実施形態では、ウイルス発現構築物は、すべてのヌクレオチド配列に異なるプロモーターを含んでいてもよい。

【０１４４】

本開示のウイルス産生系は、パルボウイルス機能をウイルス複製細胞へと導入するために使用されるウイルス発現ベクターに限定されない。ウイルス複製細胞におけるウイルス発現構築物の存在は、恒久的である必要はない。ウイルス発現構築物は、任意の公知の手段により、例えば、細胞の化学的処置、エレクトロポレーション、または感染により導入することができる。

【０１４５】

本開示のウイルス発現構築物としては、核酸による細胞の形質転換、トランスフェクション、または形質導入を容易にする、生物学的であるかまたは化学的である任意の化合物または製剤を挙げることができる。例示的な生物学的ウイルス発現構築物としては、プラスミド、直鎖核酸分子、およびバキュロウイルスを含む組換えウイルスが挙げられる。例示的な化学的ベクターとしては、脂質複合体が挙げられる。ウイルス発現構築物は、本開示に従って核酸配列をウイルス複製細胞へと組み込むために使用される。（その各々の内容をその全体で本願明細書に援用する、オライリー（Ｏ’Ｒｅｉｌｌｙ），デビッド　Ｒ．（Ｄａｖｉｄ　Ｒ．），ロイス　Ｋ．ミラー（Ｌｏｉｓ　Ｋ．Ｍｉｌｌｅｒ），およびベルン　Ａ．ルッコウ（Ｖｅｒｎｅ　Ａ．Ｌｕｃｋｏｗ）．Ｂａｃｕｌｏｖｉｒｕｓ　ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ　ｖｅｃｔｏｒｓ：ａ　ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　ｍａｎｕａｌ．オックスフォード大学出版局（Ｏｘｆｏｒｄ　Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　Ｐｒｅｓｓ），１９９４．；マニアティスら編（Ｍａｎｉａｔｉｓ　ｅｔ　ａｌ．，ｅｄｓ．）Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｃｌｏｎｉｎｇ．ＣＳＨラボラトリー社（ＣＳＨ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ）［米国ニューヨーク州ニューヨーク市（ＮＹ，Ｎ．Ｙ．）所在］（１９８２）；およびフィリポートおよびスクーバ編（Ｐｈｉｌｉｐｏｒｔ　ａｎｄ　Ｓｃｌｕｂｅｒ，ｅｄｓ．）Ｌｉｐｏｓｏｅｓ　ａｓ　ｔｏｏｌｓ　ｉｎ　Ｂａｓｉｃ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　ａｎｄ　Ｉｎｄｕｓｔｒｙ．ＣＲＣプレス社（ＣＲＣ　Ｐｒｅｓｓ）［米国ミシガン州アンアーバー市（Ａｎｎ　Ａｒｂｏｒ）所在］（１９９５）。

【０１４６】

ある特定の実施形態では、ウイルス発現構築物は、非構造ＡＡＶ複製タンパク質、構造ＡＡＶ複製タンパク質、またはそれらの組合せをコードする１つまたは複数のヌクレオチド配列を含むＡＡＶ発現構築物である。

【０１４７】

ある特定の実施形態では、本開示のウイルス発現構築物は、プラスミドベクターであってもよい。ある特定の実施形態では、本開示のウイルス発現構築物は、バキュロウイルス構築物であってもよい。

【０１４８】

本開示は、ＡＡＶ粒子またはウイルスベクターを産生するために採用されるウイルス発現構築物の数により限定されない。ある特定の実施形態では、１、２、３、４、５、６つ、またはそれよりも多くのウイルス発現構築物を採用し、本開示に従ってウイルス産生細胞においてＡＡＶ粒子を産生させることができる。１つの非限定的な例では、５つの発現構築物が、ＡＡＶ　ＶＰ１、ＡＡＶ　ＶＰ２、ＡＡＶ　ＶＰ３、Ｒｅｐ５２、Ｒｅｐ７８を個々にコードしてもよく、付帯するペイロード構築物は、ペイロードポリヌクレオチドおよび少なくとも１つのＡＡＶ　ＩＴＲを含む。別の実施形態では、例えば、Ｒｅｐ５２およびＲｅｐ４０またはＲｅｐ７８およびＲｅｐ６８を発現する発現構築物を採用してもよい。発現構築物は、ＶＰ１、ＶＰ２、ＶＰ３、Ｒｅｐ５２／Ｒｅｐ４０、およびＲｅｐ７８／Ｒｅｐ６８コード配列の任意の組合せを含んでいてもよい。

【０１４９】

ある特定の実施形態では、ウイルス発現構築物は、ある特定の細胞タイプでの発現を最適化するためのエレメントをコードする。さらなる実施形態では、発現構築物は、哺乳動物細胞または昆虫細胞において所望の遺伝子を発現させるために、ｐｏｌｈおよび／またはΔＩＥ－１昆虫転写プロモーター、ＣＭＶ哺乳動物転写プロモーター、および／またはｐ１０昆虫特異的プロモーターを含んでいてもよい。

【０１５０】

本開示のある特定の実施形態では、ウイルス発現構築物は、昆虫細胞においてＡＡＶ粒子を産生させるために使用することができる。ある特定の実施形態では、例えば、感染力もしくは特異性の増加などのウイルス粒子の属性を向上させるために、または産生収量を増強するために、カプシド遺伝子および／またはｒｅｐ遺伝子の野生型ＡＡＶ配列に対して修飾をなすことができる。

【０１５１】

ある特定の実施形態では、ウイルス発現構築物は、１つまたは複数の開始コドン領域を含むＡＡＶカプシドタンパク質をコードする配列など、開始コドン領域を含むヌクレオチド配列を含有してもよい。開始コドンは、ＡＴＧであってもよくまたは非ＡＴＧコドン（つまり、ＡＡＶ　ＶＰ１カプシドタンパク質の開始コドンが非ＡＴＧである最適未満の開始コドン）であってもよい。ある特定の実施形態では、ウイルス発現構築物は、ＡＡＶ　ＶＰ１カプシドタンパク質の開始コドンが非ＡＴＧ、つまり最適未満の開始コドンであり、修飾された比率のウイルスカプシドタンパク質を昆虫細胞産生系で発現させることが可能にされており、宿主細胞の感染力の向上が提供される、ＡＡＶカプシドタンパク質をコードするヌクレオチド配列を含有してもよい。非限定的な例では、本開示のウイルス発現構築物は、ＡＡＶ　ＶＰ１、ＶＰ２、およびＶＰ３カプシドタンパク質をコードするヌクレオチド配列を含み、ＡＡＶ　ＶＰ１カプシドタンパク質を翻訳するための開始コドンが、その内容をその全体で本願明細書に援用する米国特許第８１６３５４３号明細書に記載の通り、ＣＴＧ、ＴＴＧ、またはＧＴＧである核酸構築物を含有してもよい。

【０１５２】

ある特定の実施形態では、ウイルス発現構築物は、発現制御配列を含む発現制御領域を含んでいてもよい。ある特定の実施形態では、ウイルス発現構築物は、内部リボソーム侵入部位（ＩＲＥＳ）をコードするＩＲＥＳヌクレオチド配列を含むＩＲＥＳ配列領域を含んでいてもよい。内部リボソーム侵入部位（ＩＲＥＳ）は、口蹄疫ウイルスに由来するＦＭＤＶ－ＩＲＥＳ、脳心筋炎ウイルスに由来するＥＭＣＶ－ＩＲＥＳ、およびそれらの組

合せからなる群から選択することができる。

【０１５３】

ある特定の実施形態では、ウイルス発現構築物は、ウイルス２Ａペプチドをコードする２Ａヌクレオチド配列を含む２Ａ配列領域を含んでいてもよい。ウイルス２Ａ配列は、Ａｓｐ－Ｖａｌ／Ｉｌｅ－Ｇｌｕ－Ｘ－Ａｓｎ－Ｐｒｏ－Ｇｌｙ－Ｐｒｏのコンセンサス配列を含有する比較的短い（およそ２０個のアミノ酸）配列である。この配列は、単一のオープンリーディングフレーム（ＯＲＦ）内の複数ポリペプチドの同時翻訳を可能にする。ＯＲＦが翻訳されると共に、２Ａ配列のグリシン残基およびプロリン残基が正常なペプチド結合の形成を防止し、それによりポリペプチド鎖内でのリボソーム「スキップ」および「自己切断」がもたらされる。ウイルス２Ａペプチドは、口蹄疫ウイルスに由来するＦ２Ａ、トセア・アシグナ（Ｔｈｏｓｅａ　ａｓｉｇｎａ）ウイルスに由来するＴ２Ａ、ウマ鼻炎Ａウイルスに由来するＥ２Ａ、ブタテッショウウイルス－１に由来するＰ２Ａ、細胞質多角体病ウイルスに由来するＢｍＣＰＶ２Ａ、Ｂ．モリフラケリウイルス（Ｂ．ｍｏｒｉ　ｆｌａｃｈｅｒｉｅ）に由来するＢｍＩＦＶ２Ａ、およびそれらの組合せからなる群から選択することができる。

【０１５４】

ある特定の実施形態では、ＡＡＶ産生のために使用されるウイルス発現構築物は、ＡＡＶ　ＶＰ１カプシドタンパク質の開始コドンが非ＡＴＧ、つまり最適未満の開始コドンであり、修飾された比率のウイルスカプシドタンパク質を産生系で発現させることが可能にされており、宿主細胞の感染力の向上が提供される、ＡＡＶカプシドタンパク質をコードするヌクレオチド配列を含有してもよい。非限定的な例では、ウイルス構築物ベクターは、ＡＡＶ　ＶＰ１、ＶＰ２、およびＶＰ３カプシドタンパク質をコードするヌクレオチド配列を含み、ＡＡＶ　ＶＰ１カプシドタンパク質を翻訳するための開始コドンが、その内容をその全体で本願明細書に援用する米国特許第８，１６３，５４３号明細書に記載の通り、ＣＴＧ、ＴＴＧ、またはＧＴＧである核酸構築物を含有してもよい。

【０１５５】

ある特定の実施形態では、本開示のウイルス発現構築物は、昆虫細胞での発現のためにパルボウイルスｒｅｐタンパク質をコードするプラスミドベクターまたはバキュロウイルス構築物であってもよい。ある特定の実施形態では、Ｒｅｐ７８タンパク質およびＲｅｐ５２タンパク質のために単一のコード配列を使用し、Ｒｅｐ７８タンパク質を翻訳するための開始コドンは、その内容をその全体で本願明細書に援用する米国特許第８，５１２，９８１号明細書に記載の通りの、昆虫細胞での発現時に部分的エクソンスキップを起こして、例えばＲｅｐ５２と比較してＲｅｐ７８のより少量の発現を促進し、それにより高ベクター収量を促進することができる、ＡＣＧ、ＴＴＧ、ＣＴＧ、およびＧＴＧからなる群から選択される最適未満の開始コドンである。

【０１５６】

ある特定の実施形態では、ウイルス発現構築物は、例えば、その内容をその全体で本願明細書に援用する米国特許第８，６９７，４１７号明細書に教示されている通り、例えば、Ｒｅｐタンパク質、例えばＲｅｐ７８およびＲｅｐ５２の比率の向上を実現し、それにより昆虫細胞におけるウイルス発現構築物および／またはペイロード構築物ベクターの大規模（商業的）生産を向上させるような示差的コドンバイアスを有する反復コドンを含有する昆虫細胞での発現のためのプラスミドベクターまたはバキュロウイルス構築物であってもよい。

【０１５７】

別の実施形態では、ｒｅｐタンパク質の比率の向上は、その内容をその全体で本願明細書に援用する米国特許第８，６４２，３１４号明細書に記載の方法および構築物を使用して実現することができる。

【０１５８】

ある特定の実施形態では、ウイルス発現構築物は、大規模生産のためのより高いウイルス力価の調製など、それらの対応する野生型Ｒｅｐポリペプチドと比較して１つまたは複

数の特性が向上されている突然変異体パルボウイルスＲｅｐポリペプチドをコードしていてもよい。あるいは、ウイルス発現構築物は、より高品質のウイルス粒子の産生を可能にするか、またはウイルスのより安定した産生を維持することができてもよい。非限定的な例では、ウイルス発現構築物は、その内容をその全体で本願明細書に援用する米国特許出願公開第２０１３００２３０３４号明細書に記載の通り、突然変異型核移行配列またはジンクフィンガードメインを有する突然変異体Ｒｅｐポリペプチドをコードしてもよい。

【０１５９】

ある特定の実施形態では、ウイルス発現構築物は、その内容をその全体で本願明細書に援用する米国特許出願公開第２０１１０１７１２６２号明細書に記載の通り、免疫浸潤配列として機能することができるＧｌｙ－Ａｌａ反復領域が組み込まれているパルボウイルスカプシドの成分をコードしていてもよい。

【０１６０】

本開示のある特定の実施形態では、ウイルス発現構築物は、昆虫細胞においてＡＡＶ粒子を産生させるために使用することができる。ある特定の実施形態では、例えば、感染力もしくは特異性の増加などのウイルス粒子の属性を向上させるために、または産生収量を増強するために、カプシド遺伝子および／またはｒｅｐ遺伝子の野生型ＡＡＶ配列に対して修飾をなすことができる。

【０１６１】

ある特定の実施形態では、ＶＰコード領域は、特定のＡＡＶ血清型の１つまたは複数のＡＡＶカプシドタンパク質をコードする。ＶＰコード領域のＡＡＶ血清型は、同じであってもよくまたは異なっていてもよい。ある特定の実施形態では、ＶＰコード領域は、コドン最適化されていてもよい。ある特定の実施形態では、ＶＰコード領域またはヌクレオチド配列は、哺乳動物細胞に対してコドン最適化されていてもよい。ある特定の実施形態では、ＶＰコード領域またはヌクレオチド配列は、昆虫細胞に対してコドン最適化されていてもよい。ある特定の実施形態では、ＶＰコード領域またはヌクレオチド配列は、スポドプテラ・フルギペルダ（Ｓｐｏｄｏｐｔｅｒａ　ｆｒｕｇｉｐｅｒｄａ）細胞に対してコドン最適化されていてもよい。ある特定の実施形態では、ＶＰコード領域またはヌクレオチド配列は、Ｓｆ９またはＳｆ２１細胞株に対してコドン最適化されていてもよい。

【０１６２】

ある特定の実施形態では、１つまたは複数のＶＰカプシドタンパク質をコードするヌクレオチド配列は、参照ヌクレオチド配列とのヌクレオチド相同性が１００％未満であるようにコドン最適化されていてもよい。ある特定の実施形態では、コドン最適化ＶＰヌクレオチド配列と参照ＶＰヌクレオチド配列とのヌクレオチド相同性は、１００％未満、９９％未満、９８％未満、９７％未満、９６％未満、９５％未満、９４％未満、９３％未満、９２％未満、９１％未満、９０％未満、８９％未満、８８％未満、８７％未満、８６％未満、８５％未満、８４％未満、８３％未満、８２％未満、８１％未満、８０％未満、７８％未満、７６％未満、７４％未満、７２％未満、７０％未満、６８％未満、６６％未満、６４％未満、６２％未満、６０％未満、５５％未満、５０％未満、および４０％未満である。

【０１６３】

ある特定の実施形態では、その各々の内容をその全体で本願明細書に援用する、米国特許第８，５１２，９８１号明細書、米国特許第８，１６３，５４３号明細書、米国特許第８，６９７，４１７号明細書、米国特許第８，６４２，３１４号明細書、米国特許出願公開第２０１３０２９６５３２号明細書、米国特許出願公開第２０１１０１１９７７７号明細書、米国特許出願公開第２０１１０１３６２２７号明細書、米国特許出願公開第２０１１０１７１２６２号明細書、米国特許出願公開第２０１３００２３０３４号明細書、国際特許出願第ＰＣＴ／ＮＬ２００８／０５０６１３号パンフレット、ＰＣＴ／ＮＬ２００９／０５００７６号パンフレット、ＰＣＴ／ＮＬ２００９／０５０３５２号パンフレット、ＰＣＴ／ＮＬ２０１１／０５０１７０号パンフレット、ＰＣＴ／ＮＬ２０１２／０５０６１９号パンフレット、および米国特許出願第１４／１４９，９５３号明細書で教示されて

いるウイルス発現構築物を使用してもよい。

【０１６４】

ある特定の実施形態では、本開示のウイルス発現構築物は、その各々の内容をその全体で本願明細書に援用する、米国特許第６，４６８，５２４号明細書、米国特許第６，９８４，５１７号明細書、米国特許第７，４７９，５５４号明細書、米国特許第６，８５５，３１４号明細書、米国特許第７，２７１，００２号明細書、米国特許第６，７２３，５５１号明細書、米国特許第６，７２３，５５１号明細書、米国特許出願公開第２０１４０１０７１８６号明細書、米国特許出願第０９／７１７，７８９号明細書、米国特許出願第１１／９３６，３９４号明細書、米国特許出願第１４／００４，３７９号明細書、欧州特許出願ＥＰ１０８２４１３号明細書、欧州特許出願ＥＰ２５００４３４号明細書、欧州特許出願ＥＰ２６８３８２９号明細書、欧州特許出願ＥＰ１５７２８９３号明細書、および国際特許出願第ＰＣＴ／ＵＳ９９／１１９５８号パンフレット、国際特許出願第ＰＣＴ／ＵＳ０１／０９１２３号パンフレット、国際特許出願第ＰＣＴ／ＥＰ２０１２／０５４３０３号パンフレット、および国際特許出願第ＰＣＴ／ＵＳ２００２／０３５８２９号パンフレットに教示されているウイルス発現構築物に由来してもよい。

【０１６５】

ある特定の実施形態では、ウイルス発現構築物は、サル種に由来する配列を含んでいてもよい。ある特定の実施形態では、ウイルス発現構築物は、これらに限定されないが、その各々の内容をその全体で本願明細書に援用する以下の文献に由来するカプシド配列およびｒｅｐ配列を含む配列を含有してもよい：国際特許出願第ＰＣＴ／ＵＳ１９９７／０１５６９４号パンフレット、国際特許出願第ＰＣＴ／ＵＳ２０００／０３３２５６号パンフレット、国際特許出願第ＰＣＴ／ＵＳ２００２／０１９７３５号パンフレット、国際特許出願第ＰＣＴ／ＵＳ２００２／０３３６４５号パンフレット、国際特許出願第ＰＣＴ／ＵＳ２００８／０１３０６７号パンフレット、国際特許出願第ＰＣＴ／ＵＳ２００８／０１３０６６号パンフレット、国際特許出願第ＰＣＴ／ＵＳ２００８／０１３０６５号パンフレット、国際特許出願第ＰＣＴ／ＵＳ２００９／０６２５４８号パンフレット、国際特許出願第ＰＣＴ／ＵＳ２００９／００１３４４号パンフレット、国際特許出願第ＰＣＴ／ＵＳ２０１０／０３６３３２号パンフレット、国際特許出願第ＰＣＴ／ＵＳ２０１１／０６１６３２号パンフレット、国際特許出願第ＰＣＴ／ＵＳ２０１３／０４１５６５号パンフレット、米国特許出願第１３／４７５５３５号明細書、米国特許出願第１３／８９６７２２号明細書、米国特許出願第１０／７３９０９６号明細書、米国特許出願第１４／０７３９７９号明細書、米国特許出願公開第２００１００４９１４４号明細書、米国特許出願公開第２０１２００９３８５３号明細書、米国特許出願公開第２００９０２１５８７１号明細書、米国特許出願公開第２００４０１３６９６３号明細書、米国特許出願公開第２００８０２１９９５４号明細書、米国特許出願公開第２００４０１７１８０７号明細書、米国特許出願公開第２０１２００９３７７８号明細書、米国特許出願公開第２００８００９０２８１号明細書、米国特許出願公開第２００５００６９８６６号明細書、米国特許出願公開第２０１００２６０７９９号明細書、米国特許出願公開第２０１００２４７４９０号明細書、米国特許出願公開第２０１４００４４６８０号明細書、米国特許出願公開第２０１００２５４９４７号明細書、米国特許出願公開第２０１１０２２３１３５号明細書、米国特許出願公開第２０１３０３０９２０５号明細書、米国特許出願公開第２０１２０１８９５８２号明細書、米国特許出願公開第２０１３０００４４６１号明細書、米国特許出願公開第２０１３０３１５８７１号明細書、米国特許第６０８３７１６号明細書、米国特許第７８３８２７７号明細書、米国特許第７３４４８７２号明細書、米国特許第８６０３４５９号明細書、米国特許第８１０５５７４号明細書、米国特許第７２４７４７２号明細書、米国特許第８２３１８８０号明細書、米国特許第８５２４２１９号明細書、米国特許第８４７０３１０号明細書、欧州特許出願第ＥＰ２３０１５８２号明細書、欧州特許出願ＥＰ２２８６８４１号明細書、欧州特許出願ＥＰ１９４４０４３号明細書、欧州特許出願ＥＰ１４５３５４３号明細書、欧州特許出願ＥＰ１４０９７４８号明細書、欧州特許出願ＥＰ２４６３３６２号明細書、欧州特許出願ＥＰ２２２０２１７号明細書、欧州特許出願ＥＰ

２２２０２４１号明細書、欧州特許出願ＥＰ２２２０２４２号明細書、欧州特許出願ＥＰ２３５０２６９号明細書、欧州特許出願ＥＰ２２５０２５５号明細書、欧州特許出願ＥＰ２４３５５５９号明細書、欧州特許出願ＥＰ２６４３４６５号明細書、欧州特許出願ＥＰ１４０９７４８号明細書、欧州特許出願ＥＰ２３２５２９８号明細書、欧州特許出願ＥＰ１２４０３４５号明細書。

【０１６６】

ある特定の実施形態では、本開示のウイルス発現構築物は、その各々の内容をその全体で本願明細書に援用する以下の文献に記載の１つまたは複数のウイルス構築物に由来する１つまたは複数のヌクレオチド配列を含んでいてもよい：国際特許出願第ＰＣＴ／ＵＳ２００２／０２５０９６号パンフレット、国際特許出願第ＰＣＴ／ＵＳ２００２／０３３６２９号パンフレット、国際特許出願第ＰＣＴ／ＵＳ２００３／０１２４０５号パンフレット、米国特許出願第１０／２９１５８３号明細書、米国特許出願第１０／４２０２８４号明細書、米国特許出願第７，３１９，００２号明細書、米国特許出願公開第２００４０１９１７６２号明細書、米国特許出願公開第２０１３００４５１８６号明細書、米国特許出願公開第２０１１０２６３０２７号明細書、米国特許出願公開第２０１１０１５１４３４号明細書、米国特許出願公開第２００３０１３８７７２号明細書、米国特許出願公開第２００３０２０７２５９号明細書、欧州特許出願第ＥＰ２３３８９００号明細書、欧州特許出願第ＥＰ１４５６４１９号明細書、欧州特許出願第ＥＰ１３１０５７１号明細書、欧州特許出願第ＥＰ１３５９２１７号明細書、欧州特許出願第ＥＰ１４２７８３５号明細書、欧州特許出願第ＥＰ２３３８９００号明細書、欧州特許出願第ＥＰ１４５６４１９号明細書、欧州特許出願第ＥＰ１３１０５７１号明細書、欧州特許出願第ＥＰ１３５９２１７号明細書、ならびに米国特許第７，２３５，３９３号明細書、および米国特許第８，５２４，４４６号明細書。

【０１６７】

ある特定の実施形態では、本開示のウイルス発現構築物は、以下の文献に記載の配列または組成物を含んでいてもよい：国際特許出願第ＰＣＴ／ＵＳ１９９９／０２５６９４号パンフレット、国際特許出願第ＰＣＴ／ＵＳ１９９９／０１００９６号パンフレット、国際特許出願第ＰＣＴ／ＵＳ２００１／０１３０００号パンフレット、国際特許出願第ＰＣＴ／ＵＳ２００２／２５９７６号パンフレット、国際特許出願第ＰＣＴ／ＵＳ２００２／０３３６３１号パンフレット、国際特許出願第ＰＣＴ／ＵＳ２００２／０３３６３０号パンフレット、国際特許出願第ＰＣＴ／ＵＳ２００９／０４１６０６号パンフレット、国際特許出願第ＰＣＴ／ＵＳ２０１２／０２５５５０号パンフレット、米国特許第８６３７２５５号明細書、米国特許第Ｓ８６３７２５５号明細書、米国特許第７１８６５５２号明細書、米国特許第７１０５３４５号明細書、米国特許第６７５９２３７号明細書、米国特許第７０５６５０２号明細書、米国特許第７１９８９５１号明細書、米国特許第８３１８４８０号明細書、米国特許第７７９０４４９号明細書、米国特許第７２８２１９９号明細書、米国特許出願公開第２０１３００５９２８９号明細書、米国特許出願公開第２００４００５７９３３号明細書、米国特許出願公開第２００４００５７９３２号明細書、米国特許出願公開第２０１００２７８７９１号明細書、米国特許出願公開第２００８００５０３４５号明細書、米国特許出願公開第２００８００５０３４３号明細書、米国特許出願公開第２００８０００８６８４号明細書、米国特許出願公開第２００６０２０４４７９号明細書、米国特許出願公開第２００４００５７９３１号明細書、米国特許出願公開第２００４００５２７６４号明細書、米国特許出願公開第２００３００１３１８９号明細書、米国特許出願公開第２００９０２２７０３０号明細書、米国特許出願公開第２００８００７５７４０号明細書、米国特許出願公開第２００８００７５７３７号明細書、米国特許出願公開第２００３０２２８２８２号明細書、米国特許出願公開第２０１３０３２３２２６号明細書、米国特許出願公開第２００５００１４２６２号明細書、米国特許出願第１４／１３６３３１号明細書、米国特許出願第０９／０７６３６９号明細書、米国特許出願第１０／７３８６０９号明細書、欧州特許出願第ＥＰ２５７３１７０号明細書、欧州特許出願第ＥＰ１１２７１５０号明細書、欧州特許出願第ＥＰ２３４１０６８号明細書、欧州特許出願第Ｅ

Ｐ１８４５１６３号明細書、欧州特許出願第ＥＰ１１２７１５０号明細書、欧州特許出願第ＥＰ１０７８０９６号明細書、欧州特許出願第ＥＰ１２８５０７８号明細書、欧州特許出願第ＥＰ１４６３８０５号明細書、欧州特許出願第ＥＰ２０１０１７８９４０号明細書、米国特許出願公開第２０１４０００４１４３号明細書、欧州特許出願第ＥＰ２３５９８６９号明細書、欧州特許出願第ＥＰ１４５３５４７号明細書、欧州特許出願第ＥＰ２３４１０６８号明細書、および欧州特許出願第ＥＰ２６７５９０２号明細書。

【０１６８】

ある特定の実施形態では、本開示のウイルス発現構築物は、その各々の内容をその全体で本願明細書に援用する以下の文献に記載されているものの１つまたは複数に由来する１つまたは複数のヌクレオチド配列を含んでいてもよい：米国特許第７１８６５５２号明細書、米国特許第７１０５３４５号明細書、米国特許第６７５９２３７号明細書、米国特許第７０５６５０２号明細書、米国特許第７１９８９５１号明細書、米国特許第８３１８４８０号明細書、米国特許第７７９０４４９号明細書、米国特許第７２８２１９９号明細書、米国特許出願公開第２０１３００５９２８９号明細書、米国特許出願公開第２００４００５７９３３号明細書、米国特許出願公開第２００４００５７９３２号明細書、米国特許出願公開第２０１００２７８７９１号明細書、米国特許出願公開第２００８００５０３４５号明細書、米国特許出願公開第２００８００５０３４３号明細書、米国特許出願公開第２００８０００８６８４号明細書、米国特許出願公開第２００６０２０４４７９号明細書、米国特許出願公開第２００４００５７９３１号明細書、米国特許出願公開第２０１４００４１４３号明細書、米国特許出願公開第２００９０２２７０３０号明細書、米国特許出願公開第２００８００７５７４０号明細書、米国特許出願公開第２００８００７５７３７号明細書、米国特許出願公開第２００３０２２８２８２号明細書、米国特許出願公開第２００４００５２７６４号明細書、米国特許出願公開第２００３００１３１８９号明細書、米国特許出願公開第２００５００１４２６２号明細書、米国特許出願公開第２０１３０３２３２２６号明細書、米国特許出願第１４／１３６３３１号明細書、米国特許出願第１０／７３８６０９号明細書、欧州特許出願第ＥＰ１１２７１５０号明細書、欧州特許出願第ＥＰ２３４１０６８号明細書、欧州特許出願第ＥＰ１８４５１６３号明細書、欧州特許出願第ＥＰ１１２７１５０号明細書、欧州特許出願第ＥＰ１０７８０９６号明細書、欧州特許出願第ＥＰ１２８５０７８号明細書、欧州特許出願第ＥＰ２５７３１７０号明細書、欧州特許出願第ＥＰ１４６３８０５号明細書、欧州特許出願第ＥＰ２６７５９０２号明細書、欧州特許出願第ＥＰ２３５９８６９号明細書、欧州特許出願第ＥＰ１４５３５４７号明細書、欧州特許出願第ＥＰ２３４１０６８号明細書。

【０１６９】

ある特定の実施形態では、本開示のウイルス発現構築物は、その各々の内容をその全体で本願明細書に援用する以下の文献に記載の通りの修飾ＡＡＶの構築物を含んでいてもよい：国際特許出願第ＰＣＴ／ＵＳ１９９５／０１４０１８号パンフレット、国際特許出願第ＰＣＴ／ＵＳ２０００／０２６４４９号パンフレット、国際特許出願第ＰＣＴ／ＵＳ２００４／０２８８１７号パンフレット、国際特許出願第ＰＣＴ／ＵＳ２００６／０１３３７５号パンフレット、国際特許出願第ＰＣＴ／ＵＳ２００７／０１００５６号パンフレット、国際特許出願第ＰＣＴ／ＵＳ２０１０／０３２１５８号パンフレット、国際特許出願第ＰＣＴ／ＵＳ２０１０／０５０１３５号パンフレット、国際特許出願第ＰＣＴ／ＵＳ２０１１／０３３５９６号パンフレット、米国特許出願第１２／４７３９１７号明細書、米国特許出願第０８／３３１３８４号明細書、米国特許出願第０９／６７０２７７号明細書、米国特許第５８７１９８２号明細書、米国特許第５８５６１５２号明細書、米国特許第６２５１６７７号明細書、米国特許第６３８７３６８号明細書、米国特許第６３９９３８５号明細書、米国特許第７９０６１１１号明細書、欧州特許出願第ＥＰ２０００１０３６００号明細書、欧州特許出願第ＥＰ７９７６７８号明細書、欧州特許出願第ＥＰ１０４６７１１号明細書、欧州特許出願第ＥＰ１６６８１４３号明細書、欧州特許出願第ＥＰ２３５９８６６号明細書、欧州特許出願第ＥＰ２３５９８６５号明細書、欧州特許出願第ＥＰ２３５７０１０号明細書、欧州特許出願第ＥＰ１０４６７１１号明細書、欧州特許出願第

ＥＰ１２１８０３５号明細書、欧州特許出願第ＥＰ２３４５７３１号明細書、欧州特許出願第ＥＰ２２９８９２６号明細書、欧州特許出願第ＥＰ２２９２７８０号明細書、欧州特許出願第ＥＰ２２９２７７９号明細書、欧州特許出願第ＥＰ１６６８１４３号明細書、米国特許出願公開第２００９０１９７３３８号明細書、欧州特許出願第ＥＰ２３８３３４６号明細書、欧州特許出願第ＥＰ２３５９８６７号明細書、欧州特許出願第ＥＰ２３５９８６６号明細書、欧州特許出願第ＥＰ２３５９８６５号明細書、欧州特許出願第ＥＰ２３５７０１０号明細書、欧州特許出願第ＥＰ１８６６４２２号明細書、米国特許出願公開第２００９０３１７４１７号明細書、欧州特許出願第ＥＰ２０１６１７４号明細書、米国特許出願公開第２０１１０２３６３５３号明細書、米国特許出願公開第２００７００３６７６０号明細書、米国特許出願公開第２０１００１８６１０３号明細書、米国特許出願公開第２０１２０１３７３７９号明細書、および米国特許出願公開第２０１３０２８１５１６号明細書。

【０１７０】

ある特定の実施形態では、本開示のウイルス発現構築物は、その各々の内容をその全体で本願明細書に援用する以下の文献に記載の１つまたは複数の構築物を含んでいてもよい：国際特許出願第ＰＣＴ／ＵＳ１９９９／００４３６７号パンフレット、国際特許出願第ＰＣＴ／ＵＳ２００４／０１０９６５号パンフレット、国際特許出願第ＰＣＴ／ＵＳ２００５／０１４５５６号パンフレット、国際特許出願第ＰＣＴ／ＵＳ２００６／００９６９９号パンフレット、国際特許出願第ＰＣＴ／ＵＳ２０１０／０３２９４３号パンフレット、国際特許出願第ＰＣＴ／ＵＳ２０１１／０３３６２８号パンフレット、国際特許出願第ＰＣＴ／ＵＳ２０１１／０３３６１６号パンフレット、国際特許出願第ＰＣＴ／ＵＳ２０１２／０３４３５５号パンフレット、米国特許第８３９４３８６号明細書、ＥＰ１７４２６６８号明細書、米国特許出願公開第２００８０２４１１８９号明細書、米国特許出願公開第２０１２００４６３４９号明細書、米国特許出願公開第２０１３０１９５８０１号明細書、米国特許出願公開第２０１４００３１４１８号明細書、欧州特許出願第ＥＰ２４２５０００号明細書、米国特許出願公開第２０１３０１０１５５８号明細書、欧州特許出願第ＥＰ１７４２６６８号明細書、欧州特許出願第ＥＰ２５６１０７５号明細書、欧州特許出願第ＥＰ２５６１０７３号明細書、欧州特許出願第ＥＰ２６９９６８８号明細書。

【０１７１】

ペイロード構築物：一般

本開示のＡＡＶ粒子は、少なくとも１つのペイロード領域を含む少なくとも１つのペイロード構築物を含んでいてもよく、またはそれを使用して産生してもよい。本明細書で使用される場合、「ペイロード」または「ペイロード領域」は、ウイルスゲノムによりもしくはそれ内にコードされる１つもしくは複数のポリヌクレオチドもしくはポリヌクレオチド領域、またはそのようなポリヌクレオチドもしくはポリヌクレオチド領域（例えば導入遺伝子、ポリペプチド、もしくはマルチポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、または調節性核酸もしくは制御性核酸）の発現産物を指す。

【０１７２】

ペイロード領域は、ｍＲＮＡの天然構成と類似するまたは再現する領域を反映するように構築されていてもよい。

ペイロード領域は、コードおよび非コード核酸配列の組合せを含んでいてもよい。ある特定の実施形態では、ＡＡＶペイロード領域は、コードもしくは非コードＲＮＡまたはそれらの組合せをコードしてもよい。

【０１７３】

また、ペイロード領域は、任意選択で、転写発現および／またはポリペプチド翻訳を促進するために１つまたは複数の機能性または制御性エレメントを含んでいてもよい。本明細書で開示される核酸配列およびポリペプチドは、調節性ポリヌクレオチドおよび／または調節性のポリヌクレオチドに基づく組成物の発現を可能にするようにアセンブルされたモジュール式のエレメントおよび／または配列モチーフを含有するように遺伝子操作されていてもよい。一部の実施形態では、ペイロード領域を含む核酸配列は、プロモーター領

域、イントロン、コザック配列、エンハンサー、またはポリアデニル化配列の１つまたは複数を含んでいてもよい。本明細書に開示されるペイロード領域は、典型的には、少なくとも１つのセンス配列およびアンチセンス配列、ｓｉＲＮＡに基づく組成物、または前述のものの断片を、互いに組み合わせてまたは他のポリペプチド部分と組み合わせてコードする。

【０１７４】

本開示のＡＡＶ粒子のウイルスゲノム内のペイロード領域は、１つまたは複数の標的細胞、組織、臓器、または生物に送達することができる。

ある特定の実施形態では、ペイロード領域は、ペイロード構築物のウイルスゲノムなどのウイルスゲノム内に位置していてもよい。ペイロード領域の５’末端および／または３’末端には、少なくとも１つの逆位末端反復配列（ＩＴＲ）が存在してもよい。ペイロード領域内には、プロモーター領域、イントロン領域、およびコード領域が存在してもよい。

【０１７５】

ある特定の実施形態では、本開示のＡＡＶ粒子は、神経学的疾患および／または障害を含む疾患および／または障害を処置、予防、緩和、または改善するための医学分野に有用である。

【０１７６】

ある特定の実施形態では、本開示のＡＡＶ粒子は、フリードライヒ運動失調症、またはフラタキシンタンパク質の喪失もしくは部分的喪失に起因する任意の疾患を処置、予防、緩和、または改善するための医学分野に有用である。

【０１７７】

ある特定の実施形態では、本開示のＡＡＶ粒子は、パーキンソン病を処置、予防、緩和、または改善するための医学分野に有用である。

ある特定の実施形態では、本開示のＡＡＶ粒子は、筋萎縮性側索硬化症を処置、予防、緩和、または改善するための医学分野に有用である。

【０１７８】

ある特定の実施形態では、本開示のＡＡＶ粒子は、ハンチントン病を処置、予防、緩和、または改善するための医学分野に有用である。

ある特定の実施形態では、ＡＡＶ粒子のペイロード領域は、目的のポリペプチドまたはタンパク質をコードする１つまたは複数の核酸配列を含む。

【０１７９】

ある特定の実施形態では、ＡＡＶ粒子は、１つよりも多くの目的のポリペプチドをコードする核酸配列を含むペイロード領域を有するウイルスゲノムを含む。ある特定の実施形態では、１つまたは複数のポリペプチドをコードするウイルスゲノムは、ウイルス粒子へと複製またはパッケージングされていてもよい。ベクターゲノムを含むウイルス粒子で形質導入した標的細胞は、単一の標的細胞において１つまたは複数のポリペプチドの各々を発現することができる。

【０１８０】

ＡＡＶ粒子ペイロード領域がポリペプチドをコードする場合、ポリペプチドは、ペプチド、ポリペプチド、またはタンパク質であってもよい。非限定的な例として、ペイロード領域は、少なくとも１つの目的の治療用タンパク質をコードしていてもよい。本明細書に記載のポリペプチドをコードするＡＡＶウイルスゲノムは、ヒト疾患、ウイルス、感染症、獣医学的応用の分野、ならびに様々なｉｎ　ｖｉｖｏおよびｉｎ　ｖｉｔｒｏ設定において有用であってもよい。

【０１８１】

ある特定の実施形態では、製剤化ＡＡＶ粒子（ウイルスゲノムを含む）の対象への投与は、対象におけるタンパク質の発現を増加させることになる。ある特定の実施形態では、タンパク質の発現の増加は、ペイロードによりコードされるポリペプチドに関連付けられる疾患または病気の影響および／または症状を低減することになる。

【０１８２】
ある特定の実施形態では、本開示の製剤化ＡＡＶ粒子は、これに限定されないが総機能的能力（ＴＦＣ）尺度など、標準的な評価方式により測定される通りの機能的能力および日常生活活動の低下を低減するために使用することができる。
【０１８３】
ある特定の実施形態では、ＡＡＶ粒子は、目的のタンパク質（つまりペイロードタンパク質、治療用タンパク質）をコードする核酸配列を含むペイロード領域を有するウイルスゲノムを含む。
【０１８４】
ある特定の実施形態では、ペイロード領域は、これらに限定されないが、以下のものを含むタンパク質をコードする核酸配列を含む：抗体、芳香族Ｌ－アミノ酸デカルボキシラーゼ（ＡＡＤＣ）、ＡｐｏＥ２、フラタキシン、生存運動ニューロン（ＳＭＮ）タンパク質、グルコセレブロシダーゼ、Ｎ－スルホグルコサミンスルホヒドロラーゼ、Ｎ－アセチル－アルファ－グルコサミニダーゼ、イズロン酸２－スルファターゼ、アルファ－Ｌ－イズロニダーゼ、パルミトイルタンパク質チオエステラーゼ１、トリペプチジルペプチダーゼ１、バテニン、ＣＬＮ５、ＣＬＮ６（リンクリン）、ＭＦＳＤ８、ＣＬＮ８、アスパルトアシラーゼ（ＡＳＰＡ）、プログラニュリン（ＧＲＮ）、ＭｅＣＰ２、ベーターガラクトシダーゼ（ＧＬＢ１）、および／またはギガキソニン（ＧＡＮ）。
【０１８５】
ある特定の実施形態では、ＡＡＶ粒子は、ＡＡＤＣ、またはパーキンソン病を処置するための当技術分野で公知の任意の他のペイロードをコードする核酸配列を含むペイロード領域を有するウイルスゲノムを含む。非限定的な例として、ペイロードは、ＮＭ＿００１０８２９７１．１（ＧＩ：１３２８１４４４７）、ＮＭ＿０００７９０．３（ＧＩ：１３２８１４４５９）、ＮＭ＿００１２４２８８６．１（ＧＩ：３３８９６８９１３）、ＮＭ＿００１２４２８８７．１（ＧＩ：３３８９６８９１６）、ＮＭ＿００１２４２８８８．１（ＧＩ：３３８９６８９１８）、ＮＭ＿００１２４２８８９．１（ＧＩ：３３８９６８９２０）、ＮＭ＿００１２４２８９０．１（ＧＩ：３３８９６８９２２）、およびそれらの断片またはバリアントなどの配列を含んでいてもよい。
【０１８６】
ある特定の実施形態では、ＡＡＶ粒子は、フラタキシン、またはフリートライヒ運動失調症を処置するための当技術分野で公知の任意の他のペイロードをコードする核酸配列を含むペイロード領域を有するウイルスゲノムを含む。非限定的な例として、ペイロードは、ＮＭ＿０００１４４．４（ＧＩ：２３９７８７１６７）、ＮＭ＿１８１４２５．２（ＧＩ：２３９７８７１８５）、ＮＭ＿００１１６１７０６．１（ＧＩ：２３９７８７１９７）、およびそれらの断片またはバリアントなどの配列を含んでいてもよい。
【０１８７】
ある特定の実施形態では、ＡＡＶ粒子は、ＳＭＮ、または脊髄性筋萎縮症（ＳＭＡ）を処置するための当技術分野で公知の任意の他のペイロードをコードする核酸配列を含むペイロード領域を有するウイルスゲノムを含む。非限定的な例として、ペイロードは、ＮＭ＿００１２９７７１５．１（ＧＩ：６６３０７０９９３）、ＮＭ＿０００３４４．３（ＧＩ：１９６１１５０５５）、ＮＭ＿０２２８７４．２（ＧＩ：１９６１１５０４０）、およびそれらの断片またはバリアントなどの配列を含んでいてもよい。
【０１８８】
ある特定の実施形態では、ＡＡＶ粒子は、その内容をその全体で本願明細書に援用する米国特許出願公開第２０１８０２５８２４号明細書（に記載の疾患関連タンパク質（およびその断片またはバリアント）のいずれかをコードする核酸配列を含むペイロード領域を有するウイルスゲノムを含む。
【０１８９】
ある特定の実施形態では、ＡＡＶ粒子は、その各々の内容をその全体で本願明細書に援用する以下の国際公開文献のいずれか１つに記載の疾患関連タンパク質（およびそれらの

断片またはバリアント）のいずれかをコードする核酸配列を含むペイロード領域を有するウイルスゲノムを含む：国際公開第２０１６０７３６９３号パンフレット、国際公開第２０１７０２３７２４号パンフレット、国際公開第２０１８２３２０５５号パンフレット、国際公開第２０１６０７７６８７号パンフレット、国際公開第２０１６０７７６８９号パンフレット、国際公開第２０１８２０４７８６号パンフレット、国際公開第２０１７２０１２５８号パンフレット、国際公開第２０１７２０１２４８号パンフレット、国際公開第２０１８２０４８０３号パンフレット、国際公開第２０１８２０４７９７号パンフレット、国際公開第２０１７１８９９５９号パンフレット、国際公開第２０１７１８９９６３号パンフレット、国際公開第２０１７１８９９６４号パンフレット、国際公開第２０１５１９１５０８号パンフレット、国際公開第２０１６０９４７８３号パンフレット、国際公開第２０１６０１３７９４９号パンフレット、国際公開第２０１７０７５３３５号パンフレット。

【０１９０】

ペイロード：目的の遺伝子を標的とする調節性ポリヌクレオチド

一般

本開示は、そのベクターゲノムが調節性ポリヌクレオチド、例えば、ＲＮＡ分子またはＤＮＡ分子をコードする製剤化ＡＡＶ粒子の使用を含む。本明細書で使用される場合、「調節性ポリヌクレオチド」は、標的遺伝子のレベルまたは量、例えば、ｍＲＮＡまたはタンパク質レベルを調節するように（増加または減少のいずれか）機能する任意の核酸配列である。したがって、本開示は、細胞内部の目的の遺伝子を標的とすることができるＲＮＡ分子へとプロセシングされ得るポリヌクレオチドをコードするベクターゲノムを提供し、そのようなＲＮＡ分子としては、二本鎖ＲＮＡ（ｄｓＲＮＡ）、低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）、マイクロＲＮＡ（ｍｉＲＮＡ）、ｐｒｅ－ｍｉＲＮＡ、または他のＲＮＡｉ作用剤が挙げられるが、これらに限定されない。また、本開示は、疾患、障害、および／または状態を処置するために目的の遺伝子の対立遺伝子の遺伝子発現およびタンパク質産生を阻害するためのそれらの使用方法を提供する。

【０１９１】

ある特定の実施形態では、ＡＡＶ粒子は、１つまたは複数の調節性ポリペプチドをコードするかまたは含む核酸配列を含むペイロード領域を有するウイルスゲノムを含む。ある特定の実施形態では、ＡＡＶ粒子は、目的の調節性ポリペプチドをコードする核酸配列を含むペイロード領域を有するウイルスゲノムを含む。本開示のある特定の実施形態では、調節性ポリヌクレオチド、例えば、ＲＮＡ分子またはＤＮＡ分子は、治療剤として提示される。ＲＮＡ干渉媒介性遺伝子サイレンシングは、標的遺伝子発現を特異的に阻害することができる。

【０１９２】

ある特定の実施形態では、ペイロード領域は、標的遺伝子発現および／または標的タンパク質産生に干渉する調節性ポリヌクレオチドをコードする核酸配列を含む。ある特定の実施形態では、阻害／修飾しようとする遺伝子発現またはタンパク質産生としては、以下のものが挙げられるが、これらに限定されない：スーパーオキシドジスムターゼ１（ＳＯＤ１）、第９染色体オープンリーディングフレーム７２（Ｃ９ＯＲＦ７２）、ＴＡＲ　ＤＮＡ結合タンパク質（ＴＡＲＤＢＰ）、アタキシン－３（ＡＴＸＮ３）、ハンチンチン（ＨＴＴ）、アミロイド前駆体タンパク質（ＡＰＰ）、アポリポタンパク質Ｅ（ＡｐｏＥ）、微小管関連タンパク質タウ（ＭＡＰＴ）、アルファ－シヌクレイン（ＳＮＣＡ）、電位開口型ナトリウムチャネルアルファサブユニット９（ＳＣＮ９Ａ）、および／または電位開口型ナトリウムチャネルアルファサブユニット１０（ＳＣＮ１０Ａ）。

【０１９３】

本開示は、ＳＯＤ１　ｍＲＮＡを標的として、ＳＯＤ１の遺伝子発現および／またはタンパク質産生に干渉する低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）二重鎖（およびそれらをコードする調節性ポリヌクレオチド）を提供する。また、本開示は、筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）を処置するためにＳＯＤ１の対立遺伝子の遺伝子発現およびタンパク質産生を阻害す

るためのそれらの使用方法を提供する。ある特定の実施形態では、本開示のｓｉＲＮＡ二重鎖は、対応するヌクレオチド配列の任意のセグメントに沿ってＳＯＤ１を標的とすることができる。ある特定の実施形態では、本開示のｓｉＲＮＡ二重鎖は、ヌクレオチド配列内のＳＮＰまたはバリアントの位置でＳＯＤ１を標的とすることができる。

【０１９４】

本開示は、ＨＴＴ　ｍＲＮＡを標的としてＨＴＴの遺伝子発現および／またはタンパク質産生に干渉する低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）二重鎖（およびそれらをコードする調節性ポリヌクレオチド）を提供する。また、本開示は、ハンチントン病（ＨＤ）を処置するためにＨＴＴの対立遺伝子の遺伝子発現およびタンパク質産生を阻害するためのそれらの使用方法を提供する。ある特定の実施形態では、本開示のｓｉＲＮＡ二重鎖は、対応するヌクレオチド配列の任意のセグメントに沿ってＨＴＴを標的とすることができる。ある特定の実施形態では、本開示のｓｉＲＮＡ二重鎖は、ヌクレオチド配列内のＳＮＰまたはバリアントの位置でＨＴＴを標的とすることができる。

【０１９５】

ある特定の実施形態では、ＡＡＶ粒子は、その各々の内容をその全体で本願明細書に援用する以下の国際公開文献のいずれか１つに記載の調節性ポリペプチド、ＲＮＡｉ分子、ｓｉＲＮＡ分子、ｄｓＲＮＡ分子、および／またはＲＮＡ二重鎖のいずれかをコードする核酸配列を含むペイロード領域を有するウイルスゲノムを含む：国際公開第２０１６０７３６９３号パンフレット、国際公開第２０１７０２３７２４号パンフレット、国際公開第２０１８２３２０５５号パンフレット、国際公開第２０１６０７７６８７号パンフレット、国際公開第２０１６０７７６８９号パンフレット、国際公開第２０１８２０４７８６号パンフレット、国際公開第２０１７２０１２５８号パンフレット、国際公開第２０１７２０１２４８号パンフレット、国際公開第２０１８２０４８０３号パンフレット、国際公開第２０１８２０４７９７号パンフレット、国際公開第２０１７１８９９５９号パンフレット、国際公開第２０１７１８９９６３号パンフレット、国際公開第２０１７１８９９６４号パンフレット、国際公開第２０１５１９１５０８号パンフレット、国際公開第２０１６０９４７８３号パンフレット、国際公開第２０１６０１３７９４９号パンフレット、国際公開第２０１７０７５３３５号パンフレット。

【０１９６】

ある特定の実施形態では、そのようなｓｉＲＮＡ分子、またはｓｉＲＮＡ分子の単一鎖をコードする核酸配列は、アデノ随伴ウイルスベクターへと挿入され、細胞、具体的には中枢神経系の細胞へと導入される。

【０１９７】

ＡＡＶ粒子は、幾つかの固有な特徴を有するため、ｓｉＲＮＡ送達に関して研究されている。そうした特徴の非限定的な例としては、（ｉ）分裂細胞および非分裂細胞の両方に感染することができること；（ｉｉ）感染の宿主範囲が広範であり、ヒト細胞を含むこと；（ｉｉｉ）野生型ＡＡＶは、いかなる疾患とも関連付けられておらず、感染細胞の複製が示されていないこと；（ｉｖ）ベクターに対する細胞媒介性免疫応答を欠如すること、および（ｖ）宿主染色体に組み込まれないという性質があり、それにより長期発現の可能性が低減されることが挙げられる。さらに、ＡＡＶ粒子による感染は、細胞の遺伝子発現パターンの変化に対して最小限の影響しか及ぼさない（スティルウェルおよびサムルスキら（Ｓｔｉｌｗｅｌｌ　ａｎｄ　Ｓａｍｕｌｓｋｉ　ｅｔ　ａｌ．），Ｂｉｏｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ，２００３，３４，１４８）。

【０１９８】

ある特定の実施形態では、本開示のコード化ｓｉＲＮＡ二重鎖は、共にハイブリダイズしたアンチセンス鎖およびセンス鎖を含有し、アンチセンス鎖は目的の標的遺伝子の核酸配列に相補的であり、センス鎖は目的の標的遺伝子の核酸配列と相同性である。他の態様では、各鎖の３’末端には、０、１、または２ヌクレオチドのオーバーハングが存在する。

【０１９９】

本開示によると、目的の遺伝子を標的とするｓｉＲＮＡ二重鎖の各鎖は、約１９ヌクレオチド長、２０ヌクレオチド長、２１ヌクレオチド長、２２ヌクレオチド長、２３ヌクレオチド長、２４ヌクレオチド長、または２５ヌクレオチド長など、約１９～２５、１９～２４、または１９～２１ヌクレオチド長であってもよい。

【０２００】

ある特定の実施形態では、ｓｉＲＮＡまたはｄｓＲＮＡは、互いに相補的である少なくとも２つの配列を含む。ｄｓＲＮＡは、第１の配列を有するセンス鎖および第２の配列を有するアンチセンス鎖を含む。アンチセンス鎖は、目的の遺伝子をコードするｍＲＮＡの少なくとも一部と実質的に相補的なヌクレオチド配列を含み、相補性領域は、３０ヌクレオチド長またはそれ未満であり、かつ少なくとも１５ヌクレオチド長である。一般に、ｄｓＲＮＡは、１９～２５、１９～２４、または１９～２１ヌクレオチド長である。ある特定の実施形態では、ｄｓＲＮＡは、約１５～約２５ヌクレオチド長であり、ある特定の実施形態では、ｄｓＲＮＡは、約２５～約３０ヌクレオチド長である。

【０２０１】

目的の遺伝子によりコードされているタンパク質を発現する細胞と接触すると、発現ベクターにコードされているｄｓＲＮＡは、目的の遺伝子によりコードされているタンパク質の発現を、当技術分野で公知の方法または本明細書に記載の通りの方法によりアッセイして、少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、またはそれよりも大幅に阻害する。

【０２０２】

本開示によると、ｓｉＲＮＡ分子を設計し、培養細胞においてｍＲＮＡレベルを低下させる能力に関して試験する。

ある特定の実施形態では、ｓｉＲＮＡ分子を設計し、培養細胞において目的の遺伝子のレベルを低下させる能力について試験する。

【０２０３】

また、本開示は、目的の遺伝子を標的とする少なくとも１つのｓｉＲＮＡ二重鎖および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。一部の態様では、ｓｉＲＮＡ二重鎖は、ＡＡＶ粒子中のベクターゲノムによりコードされている。

【０２０４】

ある特定の実施形態では、本開示は、細胞における遺伝子発現を阻害／サイレンシングするための方法を提供する。一部の態様では、遺伝子発現の阻害は、少なくとも約３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、および１００％などの少なくとも約２０％、または少なくとも２０～３０％、２０～４０％、２０～５０％、２０～６０％、２０～７０％、２０～８０％、２０～９０％、２０～９５％、２０～１００％、３０～４０％、３５～４０％、３０～５０％、３０～６０％、３０～７０％、３０～８０％、３０～９０％、３０～９５％、３０～１００％、４０～５０％、４０～６０％、４０～７０％、４０～８０％、４０～９０％、４０～９５％、４０～１００％、５０～６０％、５０～７０％、５０～８０％、５０～９０％、５０～９５％、５０～１００％、６０～７０％、６０～８０％、６０～９０％、６０～９５％、６０～１００％、７０～８０％、７０～９０％、７０～９５％、７０～１００％、８０～９０％、８０～９５％、８０～１００％、９０～９５％、９０～１００％、もしくは９５～１００％の阻害を指す。したがって、標的遺伝子のタンパク質産物を、少なくとも約３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、および１００％などの少なくとも約２０％、または少なくとも２０～３０％、２０～４０％、２０～５０％、２０～６０％、２０～７０％、２０～８０％、２０～９０％、２０～９５％、２０～１００％、３０～４０％、３０～５０％、３０～６０％、３０～７０％、３０～８０％、３０～９０％、３０～９５％、３０～１００％、４０～５０％、４０～６０％、４０～７０％、４０～８０％、４０～９０％、４０～９５％、４０～１００％、５０～６０％、５０～７０％、５０～８０％、５０～９０％、５０～９５％、５０～１００％、６０～７０％、６０～８０％

、６０～９０％、６０～９５％、６０～１００％、７０～８０％、７０～９０％、７０～９５％、７０～１００％、８０～９０％、８０～９５％、８０～１００％、９０～９５％、９０～１００％、もしくは９５～１００％阻害することができる。

【０２０５】

ある特定の実施形態では、コード化ｓｉＲＮＡ二重鎖を使用して、目的の遺伝子によりコードされているタンパク質の発現を、少なくとも約２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、および１００％、または少なくとも２０～３０％、２０～４０％、２０～５０％、２０～６０％、２０～７０％、２０～８０％、２０～９０％、２０～９５％、２０～１００％、３０～４０％、３５～４０％、３０～５０％、３０～６０％、３０～７０％、３０～８０％、３０～９０％、３０～９５％、３０～１００％、４０～５０％、４０～６０％、４０～７０％、４０～８０％、４０～９０％、４０～９５％、４０～１００％、５０～６０％、５０～７０％、５０～８０％、５０～９０％、５０～９５％、５０～１００％、６０～７０％、６０～８０％、６０～９０％、６０～９５％、６０～１００％、７０～８０％、７０～９０％、７０～９５％、７０～１００％、８０～９０％、８０～９５％、８０～１００％、９０～９５％、９０～１００％、もしくは９５～１００％低減することができる。非限定的な例として、タンパク質の発現を５０～９０％低減することができる。非限定的な例として、タンパク質の発現を３０～７０％低減することができる。非限定的な例として、タンパク質の発現を４０～７０％低減することができる。

【０２０６】

ある特定の実施形態では、コード化ｓｉＲＮＡ二重鎖を使用して、目的の遺伝子から転写されるｍＲＮＡの発現を、少なくとも約２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、および１００％、または少なくとも２０～３０％、２０～４０％、２０～５０％、２０～６０％、２０～７０％、２０～８０％、２０～９０％、２０～９５％、２０～１００％、３０～４０％、３５～４０％、３０～５０％、３０～６０％、３０～７０％、３０～８０％、３０～９０％、３０～９５％、３０～１００％、４０～５０％、４０～６０％、４０～７０％、４０～８０％、４０～９０％、４０～９５％、４０～１００％、５０～６０％、５０～７０％、５０～８０％、５０～９０％、５０～９５％、５０～１００％、６０～７０％、６０～８０％、６０～９０％、６０～９５％、６０～１００％、７０～８０％、７０～９０％、７０～９５％、７０～１００％、８０～９０％、８０～９５％、８０～１００％、９０～９５％、９０～１００％、もしくは９５～１００％低減することができる。非限定的な例として、ｍＲＮＡの発現を５０～９０％低減することができる。

【０２０７】

ある特定の実施形態では、コード化ｓｉＲＮＡ二重鎖を使用して、ＣＮＳの少なくとも１つの領域において、目的の遺伝子および／または転写されたｍＲＮＡによりコードされているタンパク質の発現を低減することができる。タンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、ＣＮＳの少なくとも１つの領域において、少なくとも約２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、および１００％、または少なくとも２０～３０％、２０～４０％、２０～５０％、２０～６０％、２０～７０％、２０～８０％、２０～９０％、２０～９５％、２０～１００％、３０～４０％、３５～４０％、３０～５０％、３０～６０％、３０～７０％、３０～８０％、３０～９０％、３０～９５％、３０～１００％、４０～５０％、４０～６０％、４０～７０％、４０～８０％、４０～９０％、４０～９５％、４０～１００％、５０～６０％、５０～７０％、５０～８０％、５０～９０％、５０～９５％、５０～１００％、６０～７０％、６０～８０％、６０～９０％、６０～９５％、６０～１００％、７０～８０％、７０～９０％、７０～９５％、７０～１００％、８０～９０％、８０～９５％、８０～１００％、９０～９５％、９０～１００％、もしくは９５～１００％阻害される。非限定的な例として、領域は、ニューロン（例えば、皮質ニューロン）である。

【０２０８】

ある特定の実施形態では、そのようなコード化ｓｉＲＮＡ分子を含む製剤化ＡＡＶ粒子は、対象の中枢神経系へと直接的に、例えば、被殻への注入により導入してもよい。
ある特定の実施形態では、そのようなコード化ｓｉＲＮＡ分子を含む製剤化ＡＡＶ粒子は、対象の中枢神経系へと直接的に、例えば、対象の視床への注入により導入してもよい。

【０２０９】
ある特定の実施形態では、そのようなコード化ｓｉＲＮＡ分子を含む製剤化ＡＡＶ粒子は、対象の中枢神経系へと直接的に、例えば、対象の白質への注入により導入してもよい。

【０２１０】
ある特定の実施形態では、そのようなコード化ｓｉＲＮＡ分子を含む製剤化ＡＡＶ粒子は、対象の中枢神経系に、例えば、対象への静脈内投与により導入してもよい。
ある特定の実施形態では、本開示の医薬組成物は、単独療法として使用される。

【０２１１】
ある特定の実施形態では、本開示の医薬組成物は、併用治療として使用される。併用療法は、運動ニューロン変性に対するそれらの神経保護効果に関して試験されている小分子化合物、成長因子、およびホルモンなどの１つまたは複数の神経保護剤との組合せであってもよい。

【０２１２】
ｓｉＲＮＡ分子
本開示の製剤化ＡＡＶ粒子のペイロードは、ＲＮＡ干渉（ＲＮＡｉ）誘導性遺伝子発現阻害に供される１つまたは複数の作用剤をコードしてもよい。本明細書では、目的の遺伝子を標的とするコード化ｓｉＲＮＡ二重鎖またはコード化ｄｓＲＮＡ（本明細書では総称して「ｓｉＲＮＡ分子」と呼ばれる）が提供される。そのようなｓｉＲＮＡ分子、例えば、コード化ｓｉＲＮＡ二重鎖、コード化ｄｓＲＮＡ、またはコード化ｓｉＲＮＡもしくはｄｓＲＮＡ前駆体は、細胞、例えば、アストロサイトもしくはミクログリア、皮質ニューロン、海馬ニューロン、嗅内ニューロン、視床ニューロン、感覚ニューロン、または運動ニューロンにおける遺伝子発現を低減またはサイレンシングすることができる。

【０２１３】
ＲＮＡｉ（転写後遺伝子サイレンシング（ＰＴＧＳ）、クエリング（ｑｕｅｌｌｉｎｇ）、共抑制としても知られている）は、ＲＮＡ分子が、典型的には特定のｍＲＮＡ分子の破壊を引き起こすことにより、配列特異的な様式で遺伝子発現を阻害する転写後遺伝子サイレンシングプロセスである。ＲＮＡｉの活性成分は、低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）と呼ばれる短鎖／低分子二本鎖ＲＮＡ（ｄｓＲＮＡ）であり、これらは、典型的には、１５～３０ヌクレオチド（例えば、１９～２５、１９～２４、または１９～２１ヌクレオチド）および２ヌクレオチドの３’オーバーハングを含有し、標的遺伝子の核酸配列と一致する。こうした短鎖ＲＮＡ種は、より大型のｄｓＲＮＡのダイサー媒介性切断により天然にｉｎ　ｖｉｖｏで産生させることができ、それらは、哺乳動物細胞において機能性である。

【０２１４】
一部の実施形態では、ベクターゲノムの調節性ポリヌクレオチドは、少なくとも１つのｓｉＲＮＡ分子をコードする少なくとも１つの核酸配列を含んでいてもよい。核酸配列は、１つよりも多く存在する場合は独立して、１、２、３、４、５、６、７、８、９つ、または９つよりも多くのｓｉＲＮＡ分子をコードしてもよい。

【０２１５】
マイクロＲＮＡ（ｍｉＲＮＡ）として知られている天然で発現される低分子ＲＮＡ分子は、ｍＲＮＡの発現を制御することにより遺伝子サイレンシングを誘発する。ｍｉＲＮＡ含有ＲＮＡ誘導サイレンシング複合体（ＲＩＳＣ）は、シード領域と呼ばれるｍｉＲＮＡの５’領域のヌクレオチド２～７との完全な配列相補性およびその３’領域との他の塩基対を示すｍＲＮＡを標的とする。遺伝子発現のｍｉＲＮＡ媒介性下方制御は、標的ｍＲＮ

Ａの切断、標的ｍＲＮＡの翻訳阻害、またはｍＲＮＡ分解により引き起こされる場合がある。ｍｉＲＮＡ標的指向性配列は、通常、標的ｍＲＮＡの３’ＵＴＲに位置する。単一のｍｉＲＮＡで、種々の遺伝子の１００個よりも多くの転写物を標的としてもよく、１つのｍＲＮＡを、異なるｍｉＲＮＡで標的としてもよい。

【０２１６】

特定のｍＲＮＡを標的とするｓｉＲＮＡ二重鎖またはｄｓＲＮＡを、ＡＡＶ粒子のペイロードとして設計し、ＲＮＡｉプロセスを活性化させるために細胞へと導入することができる。エルバシールら（Ｅｌｂａｓｈｉｒ　ｅｔ　ａｌ．）は、２１ヌクレオチドのｓｉＲＮＡ二重鎖（低分子干渉ＲＮＡと称される）が、哺乳動物細胞において免疫応答を誘導することなく強力で特異的な遺伝子ノックダウンをもたらすことが可能であることを実証した（エルバシール　ＳＭら（Ｅｌｂａｓｈｉｒ　ＳＭ　ｅｔ　ａｌ．），Ｎａｔｕｒｅ，２００１，４１１，４９４－４９８）。この最初の報告以来、ｓｉＲＮＡによる転写後遺伝子サイレンシングは、哺乳動物細胞における有力な遺伝子分析ツールとして急速に出現し、新規療法を生み出す可能性を有している。

【０２１７】

標的ｍＲＮＡに相同的なセンス鎖および標的ｍＲＮＡに相補的なアンチセンス鎖で構成されるｓｉＲＮＡ二重鎖は、標的ＲＮＡ破壊の効率の点で、一本鎖（ｓｓ）－ｓｉＲＮＡ（例えば、アンチセンス鎖ＲＮＡまたはアンチセンスオリゴヌクレオチド）の使用と比較して、非常により大きな利点を提供する。多くの場合、対応する二重鎖の効果的な遺伝子サイレンシング効力を実現するには、より高い濃度のｓｓ－ｓｉＲＮＡが必要とされる。

【０２１８】

細胞への導入－ＡＡＶ粒子

本開示のコード化ｓｉＲＮＡ分子（例えば、ｓｉＲＮＡ二重鎖）は、ＡＡＶ粒子のベクターゲノムにコードすることにより細胞へと導入することができる。こうしたＡＡＶ粒子は、トランスフェクション／形質導入に直ちには適さない細胞への進入を促進するように遺伝子操作および最適化される。また、一部の合成ウイルスベクターは、ｓｈＲＮＡを細胞ゲノムへと組み込む能力を所有し、それにより安定的なｓｉＲＮＡ発現および標的遺伝子の長期ノックダウンに結び付く。このように、ウイルスベクターは、野生型ウイルスに見出される有害な複製および／または組込み特徴を欠如しつつ特異的送達のビヒクルとして遺伝子操作される。

【０２１９】

ある特定の実施形態では、コード化ｓｉＲＮＡ分子は、細胞において転写されるとｓｉＲＮＡ分子を産生することが可能な核酸配列を含むＡＡＶ粒子を細胞にトランスフェクトするか、感染させるか、または形質導入することにより細胞に導入される。ある特定の実施形態では、ｓｉＲＮＡ分子は、細胞において転写されるとｓｉＲＮＡ分子を産生することが可能な核酸配列を含むＡＡＶ粒子を細胞または組織を注射することにより細胞へと導入される。

【０２２０】

ある特定の実施形態では、トランスフェクション／形質導入の前に、本開示のｓｉＲＮＡ分子をコードする核酸配列を含むＡＡＶ粒子を細胞へとトランスフェクトしてもよい。

本明細書に記載のｓｉＲＮＡ分子の核酸配列を含むＡＡＶ粒子を導入するための他の方法としては、その内容をその全体で本願明細書に援用する米国特許出願公開第２０１２０２６４８０７号明細書に記載の通りの光化学的内部移行を挙げることができる。

【０２２１】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載の製剤は、本明細書に記載のｓｉＲＮＡ分子をコードする核酸配列を含む少なくとも１つのＡＡＶ粒子を含有してもよい。ある特定の実施形態では、ｓｉＲＮＡ分子は、１つの標的部位にある目的の遺伝子を標的とすることができる。別の実施形態では、製剤は、複数のＡＡＶ粒子を含み、各ＡＡＶ粒子は、異なる標的部位にある目的の遺伝子を標的とするｓｉＲＮＡ分子をコードする核酸配列を含む。２、３、４、５つ、または５つよりも多くの部位にある目的の遺伝子を標的とすること

ができる。
【０２２２】
ある特定の実施形態では、これらに限定されないが、ヒト、ブタ、イヌ、マウス、ラット、またはサルなど、任意の関連種に由来するＡＡＶ粒子を、細胞へと導入することができる。
【０２２３】
ある特定の実施形態では、製剤化ＡＡＶ粒子は、処置しようとする疾患に関連性のある細胞または組織へと導入してもよい。
ある特定の実施形態では、製剤化ＡＡＶ粒子は、標的配列の内因性発現レベルが高い細胞へと導入してもよい。
【０２２４】
別の実施形態では、製剤化ＡＡＶ粒子は、標的配列の内因性発現レベルが低い細胞へと導入してもよい。
ある特定の実施形態では、細胞は、高いＡＡＶ形質導入効率を有するものであってもよい。
【０２２５】
ある特定の実施形態では、本開示のｓｉＲＮＡ分子をコードする核酸配列を含む製剤化ＡＡＶ粒子を使用して、ｓｉＲＮＡ分子を中枢神経系に送達することができる（例えば、その内容をその全体で本願明細書に援用する米国特許第６，１８０，６１３号明細書）。
【０２２６】
一部の態様では、本開示のｓｉＲＮＡ分子をコードする核酸配列を含む製剤化ＡＡＶ粒子は、非ウイルス起源のペプチドを含む修飾カプシドをさらに含んでいてもよい。他の態様では、ＡＡＶ粒子は、コード化ｓｉＲＮＡ二重鎖の脳および脊髄への送達を促進するために、ＣＮＳ特異的キメラカプシドを含有してもよい。例えば、ＣＮＳ向性を呈するＡＡＶバリアントに由来するｃａｐヌクレオチド配列のアラインメントを構築して、可変領域（ＶＲ）配列および構造を同定することができる。
【０２２７】
ある特定の実施形態では、本開示のｓｉＲＮＡ分子をコードする核酸配列を含む製剤化ＡＡＶ粒子は、ポリシストロン性分子であるｓｉＲＮＡ分子をコードしていてもよい。加えて、ｓｉＲＮＡ分子は、ｓｉＲＮＡ分子の領域間に１つまたは複数のリンカーを含んでいてもよい。
【０２２８】
ある特定の実施形態では、製剤化ＡＡＶ粒子は、本明細書に記載のｓｉＲＮＡ配列または二重鎖の少なくとも１つをコードする調節性ポリヌクレオチドの少なくとも１つを含んでいてもよい。
【０２２９】
ある特定の実施形態では、発現ベクターは、ＩＴＲからＩＴＲまで５’から３’に挙げると、ＩＴＲ、プロモーター、イントロン、調節性ポリヌクレオチド、ポリＡ配列、およびＩＴＲを含んでいてもよい。
【０２３０】
ある特定の実施形態では、コード化ｓｉＲＮＡ分子は、これらに限定されないが、ＣＭＶ、Ｕ６、Ｈ１、ＣＢＡ、またはＳＶ４０イントロンを有するＣＢＡプロモーターなど、発現ベクターのプロモーターの下流に位置してもよい。さらに、コード化ｓｉＲＮＡ分子はまた、発現ベクターのポリアデニル化配列の上流に位置してもよい。非限定的な例として、コード化ｓｉＲＮＡ分子は、発現ベクターのプロモーターの下流および／またはポリアデニル化配列の上流の１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０個、または３０個よりも多くのヌクレオチド以内に位置してもよい。別の非限定的な例として、コード化ｓｉＲＮＡ分子は、発現ベクターのプロモーターの下流および／またはポリアデニル化配列の上流の１～５、１～１０、１～１５、１～２

０、１～２５、１～３０、５～１０、５～１５、５～２０、５～２５、５～３０、１０～１５、１０～２０、１０～２５、１０～３０、１５～２０、１５～２５、１５～３０、２０～２５、２０～３０、または２５～３０ヌクレオチド以内に位置してもよい。非限定的な例として、コード化ｓｉＲＮＡ分子は、発現ベクターのプロモーターの下流および／またはポリアデニル化配列の上流のヌクレオチドの最初の１％、２％、３％、４％、５％、６％、７％、８％、９％、１０％、１５％、２０％、２５％、または２５％よりも多くのヌクレオチド以内に位置してもよい。別の非限定的な例として、コード化ｓｉＲＮＡ分子は、発現ベクターのプロモーターの下流および／またはポリアデニル化配列の上流の最初の１～５％、１～１０％、１～１５％、１～２０％、１～２５％、５～１０％、５～１５％、５～２０％、５～２５％、１０～１５％、１０～２０％、１０～２５％、１５～２０％、１５～２５％、または２０～２５％に位置してもよい。

【０２３１】

ある特定の実施形態では、コード化ｓｉＲＮＡ分子は、発現ベクターのポリアデニル化配列の上流に位置してもよい。さらに、コード化ｓｉＲＮＡ分子は、これらに限定されないが、ＣＭＶ、Ｕ６、ＣＢＡ、またはＳＶ４０イントロンを有するＣＢＡプロモーターなど、発現ベクターのプロモーターの下流に位置してもよい。非限定的な例として、コード化ｓｉＲＮＡ分子は、発現ベクターのプロモーターの下流および／またはポリアデニル化配列の上流の１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０個、または３０個よりも多くのヌクレオチド以内に位置してもよい。別の非限定的な例として、コード化ｓｉＲＮＡ分子は、発現ベクターのプロモーターの下流および／またはポリアデニル化配列の上流の１～５、１～１０、１～１５、１～２０、１～２５、１～３０、５～１０、５～１５、５～２０、５～２５、５～３０、１０～１５、１０～２０、１０～２５、１０～３０、１５～２０、１５～２５、１５～３０、２０～２５、２０～３０、または２５～３０ヌクレオチド以内に位置してもよい。非限定的な例として、コード化ｓｉＲＮＡ分子は、発現ベクターのプロモーターの下流および／またはポリアデニル化配列の上流のヌクレオチドの最初の１％、２％、３％、４％、５％、６％、７％、８％、９％、１０％、１５％、２０％、２５％、または２５％よりも多くのヌクレオチド以内に位置してもよい。別の非限定的な例として、コード化ｓｉＲＮＡ分子は、発現ベクターのプロモーターの下流および／またはポリアデニル化配列の上流の最初の１～５％、１～１０％、１～１５％、１～２０％、１～２５％、５～１０％、５～１５％、５～２０％、５～２５％、１０～１５％、１０～２０％、１０～２５％、１５～２０％、１５～２５％、または２０～２５％に位置してもよい。

【０２３２】

ある特定の実施形態では、コード化ｓｉＲＮＡ分子は、ｓｃＡＡＶに位置してもよい。

ある特定の実施形態では、コード化ｓｉＲＮＡ分子は、ｓｓＡＡＶに位置してもよい。

ある特定の実施形態では、コード化ｓｉＲＮＡ分子は、発現ベクターのフリップＩＴＲの５’末端付近に位置してもよい。別の実施形態では、コード化ｓｉＲＮＡ分子は、発現ベクターのフリップＩＴＲの３’末端付近に位置してもよい。さらに別の実施形態では、コード化ｓｉＲＮＡ分子は、発現ベクターのフロップＩＴＲの５’末端付近に位置してもよい。さらに別の実施形態では、コード化ｓｉＲＮＡ分子は、発現ベクターのフロップＩＴＲの３’末端付近に位置してもよい。ある特定の実施形態では、コード化ｓｉＲＮＡ分子は、発現ベクターのフリップＩＴＲの５’末端とフロップＩＴＲの３’末端との間に位置してもよい。ある特定の実施形態では、コード化ｓｉＲＮＡ分子は、発現ベクターのフリップＩＴＲの３’末端とフリップＩＴＲの５’末端との間に（例えば、フリップＩＴＲの５’末端とフロップＩＴＲの３’末端との間の、またはフロップＩＴＲの３’末端とフリップＩＴＲの５’末端との間の中間に）位置してもよい。非限定的な例として、コード化ｓｉＲＮＡ分子は、発現ベクターのＩＴＲ（例えばフリップＩＴＲまたはフロップＩＴＲ）の５’末端または３’末端の下流の１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４

、２５、２６、２７、２８、２９、３０個、または３０個よりも多くのヌクレオチド以内に位置してもよい。非限定的な例として、コード化ｓｉＲＮＡ分子は、発現ベクターのＩＴＲ（例えばフリップＩＴＲまたはフロップＩＴＲ）の５’末端または３’末端の上流の１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０個、または３０個よりも多くのヌクレオチド以内に位置してもよい。別の非限定的な例として、コード化ｓｉＲＮＡ分子は、発現ベクターのＩＴＲ（例えばフリップＩＴＲまたはフロップＩＴＲ）の５’末端または３’末端の下流の１～５、１～１０、１～１５、１～２０、１～２５、１～３０、５～１０、５～１５、５～２０、５～２５、５～３０、１０～１５、１０～２０、１０～２５、１０～３０、１５～２０、１５～２５、１５～３０、２０～２５、２０～３０、または２５～３０ヌクレオチド以内に位置してもよい。別の非限定的な例として、コード化ｓｉＲＮＡ分子は、発現ベクターのＩＴＲ（例えばフリップＩＴＲまたはフロップＩＴＲ）の５’末端または３’末端の上流の１～５、１～１０、１～１５、１～２０、１～２５、１～３０、５～１０、５～１５、５～２０、５～２５、５～３０、１０～１５、１０～２０、１０～２５、１０～３０、１５～２０、１５～２５、１５～３０、２０～２５、２０～３０、または２５～３０以内に位置してもよい。非限定的な例として、コード化ｓｉＲＮＡ分子は、発現ベクターのＩＴＲ（例えばフリップＩＴＲまたはフロップＩＴＲ）の５’末端または３’末端の上流のヌクレオチドの最初の１％、２％、３％、４％、５％、６％、７％、８％、９％、１０％、１５％、２０％、２５％、または２５％よりも多くのヌクレオチド以内に位置してもよい。別の非限定的な例として、コード化ｓｉＲＮＡ分子は、発現ベクターのＩＴＲ（例えばフリップＩＴＲまたはフロップＩＴＲ）の５’末端または３’末端の下流の最初の１～５％、１～１０％、１～１５％、１～２０％、１～２５％、５～１０％、５～１５％、５～２０％、５～２５％、１０～１５％、１０～２０％、１０～２５％、１５～２０％、１５～２５％、または２０～２５％に位置してもよい。

【０２３３】

ある特定の実施形態では、本開示のｓｉＲＮＡ分子の核酸配列を含むＡＡＶ粒子は、ＣＮＳ送達用に製剤化することができる。脳血液関門を越える作用剤を使用することができる。例えば、ｓｉＲＮＡ分子を脳血液関門内皮に対して標的化することができるある細胞透過性ペプチドを使用して、目的の遺伝子を標的とするｓｉＲＮＡ二重鎖を製剤化することができる。

【０２３４】

ある特定の実施形態では、本開示のｓｉＲＮＡ分子をコードする核酸配列を含む製剤化ＡＡＶ粒子は、ＣＮＳ送達に直接投与することができる。非限定的な例として、ベクターは、目的の遺伝子を標的とするｓｉＲＮＡ分子をコードする核酸配列を含む。

【０２３５】

具体的な実施形態では、本開示のｓｉＲＮＡ分子をコードする核酸配列を含む製剤化ＡＡＶ粒子の組成物は、ベクターまたはｓｉＲＮＡ分子が中枢神経系に進入し、運動ニューロンへと浸透することを容易にするように投与することができる。

【０２３６】

ある特定の実施形態では、製剤化ＡＡＶ粒子は、ｓｉＲＮＡ二重鎖またはｄｓＲＮＡが脊髄および／または脳幹の運動ニューロンおよびアストロサイトを標的とするための治療有効量で対象に（例えば、髄腔内投与により対象のＣＮＳに）投与することができる。非限定的な例として、ｓｉＲＮＡ二重鎖またはｄｓＲＮＡは、タンパク質またはｍＲＮＡの発現を低減することができる。

【０２３７】

ウイルス産生細胞およびベクター

哺乳動物産生系

本明細書に開示される本開示のウイルス産生には、標的細胞と接触してペイロード構築物、例えば、ペイロード分子をコードするヌクレオチドを含む組換えＡＡＶ粒子またはウ

イルス構築物を送達するＡＡＶ粒子またはウイルスベクターを産生するためのプロセスおよび方法が記載される。ウイルス産生細胞は、原核生物（例えば、細菌）細胞、ならびに昆虫細胞、酵母細胞、および哺乳動物細胞を含む真核細胞を含む、任意の生物学的生物から選択することができる。

【０２３８】

ある特定の実施形態では、本開示のＡＡＶ粒子は、哺乳動物細胞を含むウイルス産生細胞において産生することができる。ウイルス産生細胞は、Ａ５４９、ＷＥＨ１、３Ｔ３、１０Ｔ１／２、ＢＨＫ、ＭＤＣＫ、ＣＯＳ１、ＣＯＳ７、ＢＳＣ１、ＢＳＣ４０、ＢＭＴ１０、ＶＥＲＯ．Ｗ１３８、ＨｅＬａ、ＨＥＫ２９３、ＨＥＫ２９３Ｔ（２９３Ｔ）、Ｓａｏｓ、Ｃ２Ｃ１２、Ｌ細胞、ＨＴ１０８０、ＨｅｐＧ２、ならびに哺乳動物由来の初代線維芽細胞、肝実質細胞、および筋芽細胞などの哺乳動物細胞を含んでいてもよい。ウイルス産生細胞としては、これらに限定されないが、ヒト、サル、マウス、ラット、ウサギ、およびハムスターを含む哺乳動物種に由来する細胞、またはこれらに限定されないが、線維芽細胞、肝実質細胞、腫瘍細胞、細胞株形質転換細胞などを含む細胞タイプを挙げることができる。

【０２３９】

組換えＡＡＶ粒子の産生に一般的に使用されるＡＡＶウイルス産生細胞としては、これらに限定されないが、ＨＥＫ２９３細胞、ＣＯＳ細胞、Ｃ１２７、３Ｔ３、ＣＨＯ、ＨｅＬａ細胞、ＫＢ細胞、ＢＨＫ、およびその各々の内容をその全体で本願明細書に援用する以下の文献に記載の通りの他の哺乳動物細胞株が挙げられる：米国特許第６，１５６，３０３号明細書、米国特許第５，３８７，４８４号明細書、米国特許第５，７４１，６８３号明細書、米国特許第５，６９１，１７６号明細書、米国特許第６，４２８，９８８号明細書、および米国特許第５，６８８，６７６号明細書；米国特許出願第２００２／００８１７２１号明細書、および国際公開第００／４７７５７号パンフレット、国際公開第００／２４９１６号パンフレット、および国際公開第９６／１７９４７号パンフレット。ある特定の実施形態では、ＡＡＶウイルス産生細胞は、複製欠損ヘルパーウイルスから欠損されている機能を提供するトランス補完パッケージング細胞株、例えば、ＨＥＫ２９３細胞または他のＥａトランス補完細胞である。

【０２４０】

ある特定の実施形態では、パッケージング細胞株２９３－１０－３（ＡＴＣＣ受託番号ＰＴＡ－２３６１）を使用して、その内容をその全体で本願明細書に援用する米国特許第６，２８１，０１０号明細書に記載の通りに、ＡＡＶ粒子を産生することができる。

【０２４１】

本開示のある特定の実施形態では、ホスホグリセリン酸キナーゼ（ＰＧＫ）プロモーターの制御下のアデノウイルスＥ１ａおよびアデノウイルスＥ１ｂをコードするＥ１欠損アデノウイルスベクターをトランス補完するための、ＨｅＬＡ細胞株などの細胞株を、その各々の内容をその全体で本願明細書に援用する米国特許第６３６５３９４号明細書に記載の通り、ＡＡＶ粒子産生に使用することができる。

【０２４２】

ある特定の実施形態では、ＡＡＶ粒子は、三重トランスフェクション法を使用して哺乳動物細胞において産生される。この場合、ペイロード構築物、パルボウイルスＲｅｐおよびパルボウイルスＣａｐ、ならびにヘルパー構築物は、３つの異なる構築物内に含まれている。ＡＡＶ粒子を産生するための３つの成分の三重トランスフェクション法を利用すると、形質導入効率、標的組織（向性）評価、および安定性を含むアッセイのための小ロットのウイルスを産生することができる。

【０２４３】

製剤化しようとするＡＡＶ粒子は、三重トランスフェクション、またはバキュロウイルス媒介性ウイルス産生、または当技術分野で公知である任意の他の方法により産生することができる。当技術分野で公知である任意の適切な許容細胞またはパッケージング細胞を採用して、ベクターを産生することができる。ある特定の実施形態では、複製欠損ヘルパ

ーウイルスから欠損されている機能を提供するトランス補完パッケージング細胞株、例えば、２９３細胞または他のＥ１ａトランス補完細胞が使用される。

【０２４４】

遺伝子カセットは、パルボウイルス（例えば、ＡＡＶ）ｃａｐ遺伝子およびｒｅｐ遺伝子の一部またはすべてを含んでいてもよい。ある特定の実施形態では、ｃａｐ機能およびｒｅｐ機能の一部またはすべては、カプシドタンパク質および／またはＲｅｐタンパク質をコードするパッケージングベクターを細胞へと導入することによりトランスで提供される。ある特定の実施形態では、遺伝子カセットは、カプシドタンパク質もＲｅｐタンパク質もコードしない。あるいは、ｃａｐ遺伝子および／またはｒｅｐ遺伝子を発現するように安定的に形質転換されているパッケージング細胞株が使用される。

【０２４５】

組換えＡＡＶウイルス粒子は、ある特定の実施形態では、その内容を援用する米国特許出願公開第２０１６／００３２２５４号明細書に記載の通りの手順に従って産生され、培養上清から精製される。また、産生には、２９３Ｔ細胞を使用する方法、三重トランスフェクション、または任意の適切な産生方法を含む当技術分野で公知の方法が関与してもよい。

【０２４６】

ある特定の実施形態では、哺乳動物ウイルス産生細胞（例えば、２９３Ｔ細胞）は、接着／付着状態で（例えば、リン酸カルシウムを用いて）であってもよく、または懸濁状態（例えば、ポリエチレンイミン（ＰＥＩ）を用いて）であってもよい。哺乳動物ウイルス産生細胞に、ＡＡＶの産生に必要なプラスミド（つまり、ＡＡＶ　ｒｅｐ／ｃａｐ構築物、アデノウイルスヘルパー構築物、および／またはＩＴＲフランキングペイロード構築物）をトランスフェクトする。ある特定の実施形態では、トランスフェクションプロセスは、任意選択の培地交換を含んでいてもよい（例えば、接着形態の細胞の場合は培地交換し、懸濁形態の細胞の場合は培地交換せず、懸濁形態の細胞の場合は必要に応じて培地交換する）。ある特定の実施形態では、トランスフェクションプロセスは、ＤＭＥＭまたはＦ１７などのトランスフェクション培地を含んでいてもよい。ある特定の実施形態では、トランスフェクション培地は、血清を含んでいてもよく、または無血清であってもよい（例えば、接着状態の細胞ではリン酸カルシウムおよび血清を用い、懸濁状態の細胞ではＰＥＩを用いるが血清は用いない）。

【０２４７】

その後、擦過することにより（付着形態）および／またはペレット化することにより（懸濁形態および擦過された付着形態）細胞を収集し、入れ物へと移してもよい。産生された細胞を完全に収集するために、収集工程を必要に応じて繰り返してもよい。次に、連続的な凍結解凍サイクル（－８０Ｃ～３７Ｃ）、化学的溶解（界面活性剤であるｔｒｉｔｏｎの添加など）、機械的溶解、または約０％生存率に達した後で細胞培養の分解を可能にすることにより細胞溶解を実現することができる。細胞残渣を、遠心分離および／または深層濾過により除去する。試料中のＡＡＶ粒子を、ＤＮＡ　ｑＰＣＲによるＤＮａｓｅ耐性ゲノム滴定により定量化する。

【０２４８】

ＡＡＶ粒子力価を、ゲノムコピー数（１ミリリットルあたりのゲノム粒子）に従って測定する。ゲノム粒子濃度は、以前に報告されている通り、ベクターＤＮＡのＤＮＡ　ｑＰＣＲに基づく（クラークら（Ｃｌａｒｋ　ｅｔ　ａｌ．）（１９９９）Ｈｕｍ．Ｇｅｎｅ　Ｔｈｅｒ．，１０：１０３１－１０３９；フェルトワイクら（Ｖｅｌｄｗｉｊｋ　ｅｔ　ａｌ．）（２００２）Ｍｏｌ．Ｔｈｅｒ．，６：２７２－２７８）。

【０２４９】

昆虫細胞

本開示のウイルス産生は、標的細胞と接触してペイロード構築物、例えば、ペイロード分子をコードするヌクレオチドを含む組換えウイルス構築物を送達するＡＡＶ粒子またはウイルスベクターを産生するためのプロセスおよび方法を含む。ある特定の実施形態では

、本開示のＡＡＶ粒子またはウイルスベクターは、昆虫細胞を含むウイルス産生細胞において産生することができる。

【０２５０】

培養中の昆虫細胞の成長条件、および培養中の昆虫細胞での異種性産物の産生は当技術分野において周知である。その内容をその全体で本願明細書に援用する米国特許第６，２０４，０５９号明細書を参照されたい。

【０２５１】

パルボウイルスの複製を可能にし、培養中で維持することができる任意の昆虫細胞を、本開示に従って使用することができる。組換えＡＡＶ粒子の産生に一般的に使用されるＡＡＶウイルス産生細胞としては、これらに限定されないがＳｆ９細胞株またはＳｆ２１細胞株を含むスポドプテラ・フルギペルダ（Ｓｐｏｄｏｐｔｅｒａ　ｆｒｕｇｉｐｅｒｄａ）、ショウジョウバエ（Ｄｒｏｓｏｐｈｉｌａ）細胞株、またはヒトスジシマカ（Ａｅｄｅｓ　ａｌｂｏｐｉｃｔｕｓ）由来細胞株などの蚊細胞株が挙げられるが、これらに限定されない。異種性タンパク質を発現させるための昆虫細胞の使用は、ベクター、例えば昆虫細胞適合性ベクターなどの核酸をそのような細胞へと導入する方法およびそのような細胞を培養中で維持する方法と同様に、十分に文書化されている。例えば、その各々の内容をその全体で本願明細書に援用する、Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｉｎ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｂｉｏｌｏｇｙ，リチャード編（ｅｄ．Ｒｉｃｈａｒｄ），ヒューマナプレス社（Ｈｕｍａｎａ　Ｐｒｅｓｓ）［米国ニュージャージー州所在］（１９９５）；オライリーら（Ｏ’Ｒｅｉｌｌｙ　ｅｔ　ａｌ．），Ｂａｃｕｌｏｖｉｒｕｓ　Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ　Ｖｅｃｔｏｒｓ，Ａ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｍａｎｕａｌ，オックスフォード大学出版局（Ｏｘｆｏｒｄ　Ｕｎｉｖ．Ｐｒｅｓｓ）（１９９４）；サムルスキら（Ｓａｍｕｌｓｋｉ　ｅｔ　ａｌ．），Ｊ．Ｖｉｒ．６３：３８２２－８（１９８９）；カジガヤら（Ｋａｊｉｇａｙａ　ｅｔ　ａｌ．），Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ’ｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　８８：４６４６－５０（１９９１）；ラフィングら（Ｒｕｆｆｉｎｇ　ｅｔ　ａｌ．），Ｊ．Ｖｉｒ．６６：６９２２－３０（１９９２）；キムバウアーら（Ｋｉｍｂａｕｅｒ　ｅｔ　ａｌ．），Ｖｉｒ．２１９：３７－４４（１９９６）；チャオら（Ｚｈａｏ　ｅｔ　ａｌ．），Ｖｉｒ．２７２：３８２－９３（２０００）；およびサムルスキら（Ｓａｍｕｌｓｋｉ　ｅｔ　ａｌ．）米国特許第６，２０４，０５９号明細書を参照されたい。

【０２５２】

一実施形態では、ＡＡＶ粒子は、その内容をその全体で本願明細書に援用する国際公開第２０１５／１９１５０８号パンフレットに記載の方法を使用して作製される。

ある特定の実施形態では、昆虫宿主細胞系は、バキュロウイルス系（例えば、ルッコウら（Ｌｕｋｏｗ　ｅｔ　ａｌ．），Ｂｉｏ／Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ　６：４７（１９８８）に記載の通りの）と組み合わせて使用してもよい。ある特定の実施形態では、キメラペプチドを調製するための発現系は、その内容をその全体で本願明細書に援用する米国特許第６６５０５２１号明細書）に記載の通り、高レベルのタンパク質に使用することができるイラクサギンウワバ（Ｔｒｉｃｈｏｐｌｕｓｉａ　ｎｉ）Ｔｎ　５Ｂ１－４昆虫細胞／バキュロウイルス系である。

【０２５３】

昆虫細胞の拡大増殖、培養、トランスフェクション、感染、および保管は、Ｈｙｃｌｏｎｅ　ＳＦＸ昆虫細胞培養培地、発現系ＥＳＦ　ＡＦ昆虫細胞培養培地、ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　Ｓｆ９００ＩＩ培地、ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　Ｓｆ９００ＩＩＩ培地、またはＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　Ｇｒａｃｅ’ｓ昆虫培地を含む、当技術分野で公知の任意の細胞培養培地、細胞トランスフェクション培地、または保管培地で実行することができる。また、本開示の昆虫細胞混合物は、塩、酸、塩基、緩衝液、表面活性物質（ポロキサマー１８８／Ｐｌｕｒｏｎｉｃ　Ｆ－６８など）、および他の公知の培養培地要素を含む（しかしながらこれらに限定されない）、本開示に記載の製剤添加剤または要素のいずれを含んでいてもよい。製剤添加剤は、徐々にまたは「スパイク」（短時間で大容積の組込み）として組み込むことができる。

【０２５４】
バキュロウイルス産生系
ある特定の実施形態では、本開示のプロセスは、ウイルス発現構築物およびペイロード構築物ベクターが使用される、バキュロウイルス系でのＡＡＶ粒子またはウイルスベクターの産生を含んでいてもよい。ある特定の実施形態では、バキュロウイルス系は、バキュロウイルス発現ベクター（ＢＥＶ）および／またはバキュロウイルス感染昆虫細胞（ＢＩＩＣ）を含む。ある特定の実施形態では、本開示のウイルス発現構築物ベクターおよびペイロード構築物ベクターは各々、相同組換え（トランスポゾンドナー／アクセプター系）により、バキュロウイルスプラスミドとしても知られているバクミドへと、公知であり当業者により実施される標準的な分子生物学的技法により組み込まれる。別々のウイルス複製細胞集団のトランスフェクションは、バキュロウイルス（ＢＥＶ）の２つまたはそれよりも多くのグループ（例えば、２つ、３つ）、ウイルス発現構築物（発現ＢＥＶ）を含む１つまたは複数のグループ、およびペイロード構築物（ペイロードＢＥＶ）を含む１つまたは複数のグループを産生する。ＡＡＶ粒子またはウイルスベクターを産生するために、バキュロウイルスを使用してウイルス産生細胞を感染させてもよい。
【０２５５】
ある特定の実施形態では、プロセスは、ウイルス発現構築物およびペイロード構築物を両方とも含む単一のバキュロウイルス（ＢＥＶ）グループを産生するための単一ウイルス複製細胞集団のトランスフェクションを含む。ＡＡＶ粒子またはウイルスベクターを産生するために、こうしたバキュロウイルスを使用してウイルス産生細胞を感染させてもよい。
【０２５６】
ある特定の実施形態では、ＢＥＶは、Ｐｒｏｍｅｇａ　ＦｕＧＥＮＥ　ＨＤ、ＷＦＩ水、またはＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　Ｃｅｌｌｆｅｃｔｉｎ　ＩＩ試薬などのバクミドトランスフェクション剤を使用して産生される。ある特定の実施形態では、ＢＥＶは、昆虫細胞などのウイルス産生細胞において産生および拡大増殖される。
【０２５７】
ある特定の実施形態では、本方法は、バキュロウイルス感染昆虫細胞（ＢＩＩＣ）を含む１つまたは複数のＢＥＶを含むウイルス産生細胞のシード培養物を利用する。シードＢＩＩＣには、ウイルス発現構築物を含む発現ＢＥＶおよびペイロード構築物を含むペイロードＢＥＶがトランスフェクト／形質導入／感染している。ある特定の実施形態では、シード培養物を回収し、アリコートに分割し、凍結し、後の時点で、産生細胞の未感作集団のトランスフェクション／形質導入／感染を開始するために使用してもよい。ある特定の実施形態では、シードＢＩＩＣのバンクを、－８０℃でまたはLN_2蒸気で保管する。
【０２５８】
バキュロウイルスは、複製タンパク質、エンベロープタンパク質、およびカプシドタンパク質などの、バキュロウイルスの機能および複製に必須である幾つかの必須タンパク質でできている。したがって、バキュロウイルスゲノムは、必須タンパク質をコードする幾つかの必須遺伝子ヌクレオチド配列を含む。非限定的な例として、ゲノムは、バキュロウイルス構築物の必須タンパク質をコードする必須遺伝子ヌクレオチド配列を含む必須遺伝子領域を含んでいてもよい。必須タンパク質としては、ＧＰ６４バキュロウイルスエンベロープタンパク質、ＶＰ３９バキュロウイルスカプシドタンパク質、またはバキュロウイルス構築物の他の類似の必須タンパク質を挙げることができる。
【０２５９】
これに限定されないがスポドプテラ・フルギペルダ（Ｓｆ９）細胞を含む、昆虫細胞にてＡＡＶ粒子を産生するためのバキュロウイルス発現ベクター（ＢＥＶ）は、高力価のウイルスベクター産物を提供する。ウイルス発現構築物およびペイロード構築物をコードする組換えバキュロウイルスは、ウイルスベクター複製細胞の増殖性感染を開始させる。一次感染で放出される感染性バキュロウイルス粒子は、培養中の追加の細胞に二次感染し、何回かの感染サイクルで指数関数的に細胞培養物集団全体に感染し、感染サイクルの回数

は初期感染多重度の関数である。その内容をその全体で本願明細書に援用する、ウラベ，Ｍら（Ｕｒａｂｅ，Ｍ．ｅｔ　ａｌ．）Ｊ　Ｖｉｒｏｌ．２００６　Ｆｅｂ；８０（４）：１８７４－８５を参照されたい。

【０２６０】

昆虫細胞系でのバキュロウイルスによるＡＡＶ粒子の産生は、既知のバキュロウイルスの遺伝的および物理的不安定性に対処することができる。

ある特定の実施形態では、本開示の産生系は、タイターレス感染細胞保存およびスケールアップ系を利用することにより複数継代にわたってバキュロウイルス不安定性に対処する。ウイルス産生細胞の小規模シード培養物に、ＡＡＶ粒子の構造成分および／または非構造成分をコードするウイルス発現構築物をトランスフェクトする。バキュロウイルス感染ウイルス産生細胞を回収してアリコートし、アリコートを液体窒素で凍結保存してもよい。アリコートは、大規模ウイルス産生細胞培養物に感染するための生存能および感染力を維持する。その内容をその全体で本願明細書に援用する、ワシルコ　ＤＪら（Ｗａｓｉｌｋｏ　ＤＪ　ｅｔ　ａｌ．）Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｅｘｐｒ　Ｐｕｒｉｆ．２００９　Ｊｕｎ；６５（２）：１２２－３２。

【０２６１】

遺伝的に安定なバキュロウイルスを使用して、無脊椎動物細胞にてＡＡＶ粒子を産生するための成分の１つまたは複数の供給源を産生することができる。ある特定の実施形態では、欠損バキュロウイルス発現ベクターは、昆虫細胞のエピソームに維持されてもよい。そのような実施形態では、バクミドベクターは、これらに限定されないが、プロモーター、エンハンサー、および／または細胞周期制御性複製エレメントを含む複製制御エレメントを有するように遺伝子操作されている。

【０２６２】

ある特定の実施形態では、バキュロウイルスは、キチナーゼ／カテプシン遺伝子座への組換えのための（非）選択可能なマーカーを有するように遺伝子操作されていてもよい。ｃｈｉａ／ｖ－ｃａｔｈ遺伝子座は、組織培養でのバキュロウイルス繁殖に非必須であり、Ｖ－ｃａｔｈ（ＥＣ３．４．２２．５０）は、Ａｒｇ－Ａｒｇジペプチド含有基質に対して最も活性であるシステインエンドプロテアーゼである。Ａｒｇ－Ａｒｇジペプチドは、デンソウイルスカプシド構造タンパク質およびパルボウイルスカプシド構造タンパク質に存在するが、ディペンドウイルスＶＰ１には希にしか生じない。

【０２６３】

ある特定の実施形態では、バキュロウイルス感染に許容性の安定ウイルス産生細胞は、これらに限定されないが、ＡＡＶゲノム全体、Ｒｅｐ遺伝子およびＣａｐ遺伝子、Ｒｅｐ遺伝子、Ｃａｐ遺伝子、別々の転写カセットとしての各Ｒｅｐタンパク質、別々の転写カセットとしての各ＶＰタンパク質、ＡＡＰ（アセンブリー活性化タンパク質）、または天然もしくは非天然プロモーターを有するバキュロウイルスヘルパー遺伝子の少なくとも１つを含む、ＡＡＶ複製およびベクター産生に必要なエレメントのいずれかの少なくとも１つの安定組込みコピーを有するように遺伝子操作されている。

【０２６４】

ある特定の実施形態では、バキュロウイルス発現ベクター（ＢＥＶ）は、ＡｃＭＮＰＶバキュロウイルスまたはＢｍＮＰＶバキュロウイルスＢｍＮＰＶに基づく。

ある特定の実施形態では、バキュロウイルス発現ベクター（ＢＥＶ）は、バキュロウイルスｖ－ｃａｔｈ遺伝子が欠失されているか（「ｖ－ｃａｔｈ欠失ＢＥＶ」）または突然変異されているＢＥＶである。

【０２６５】

その他

ある特定の実施形態では、発現宿主としては、エシェリキア属（Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ）、バチルス属（Ｂａｃｉｌｌｕｓ）、シュードモナス属（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ）、サルモネラ属（Ｓａｌｍｏｎｅｌｌａ）内の細菌種が挙げられるが、これらに限定されない。

【０２６６】
ある特定の実施形態では、細胞の染色体内に安定的に組み込まれたＡＡＶ　ｒｅｐ遺伝子およびＡＡＶ　ｃａｐ遺伝子を含む宿主細胞を、ＡＡＶ粒子産生に使用してもよい。非限定的な例では、その染色体にＡＡＶ　ｒｅｐ遺伝子およびＡＡＶ　ｃａｐ遺伝子の少なくとも２つのコピーが安定的に組み込まれている宿主細胞を使用して、その内容をその全体で本願明細書に援用する米国特許第７２３５２６号明細書）に記載の方法および構築物に従ってＡＡＶ粒子を産生することができる。
【０２６７】
ある特定の実施形態では、ＡＡＶ粒子は、その内容をその全体で本願明細書に援用する米国特許出願公開第２００３００９２１６１号明細書および欧州特許第１１８３３８０号明細書に記載の通り、宿主細胞における稀少制限酵素の発現制御を可能にする核酸配列を含む分子で安定的に形質転換されている宿主細胞において産生することができる。
【０２６８】
ある特定の実施形態では、ＡＡＶ粒子を産生するための産生方法および細胞株としては、その各々の内容をその全体で本願明細書に援用する以下の文献に教示されているものを挙げることができるが、それらに限定されない：ＰＣＴ／ＵＳ１９９６／０１０２４５号パンフレット、ＰＣＴ／ＵＳ１９９７／０１５７１６号パンフレット、ＰＣＴ／ＵＳ１９９７／０１５６９１号パンフレット、ＰＣＴ／ＵＳ１９９８／０１９４７９号パンフレット、ＰＣＴ／ＵＳ１９９８／０１９４６３号パンフレット、ＰＣＴ／ＵＳ２０００／００４１５号パンフレット、ＰＣＴ／ＵＳ２０００／０４０８７２号パンフレット、ＰＣＴ／ＵＳ２００４／０１６６１４号パンフレット、ＰＣＴ／ＵＳ２００７／０１００５５号パンフレット、ＰＣＴ／ＵＳ１９９９／００５８７０号パンフレット、ＰＣＴ／ＵＳ２０００／００４７５５号パンフレット、米国特許出願第０８／５４９４８９号明細書、米国特許出願第０８／４６２０１４号明細書、米国特許出願第０９／６５９２０３号明細書、米国特許出願第１０／２４６４４７号明細書、米国特許出願第１０／４６５３０２号明細書、米国特許第６２８１０１０号明細書、米国特許第６２７０９９６号明細書、米国特許第６２６１５５１号明細書、米国特許第５７５６２８３号明細書（ＮＩＨに帰属）、米国特許第６４２８９８８号明細書、米国特許第６２７４３５４号明細書、米国特許第６９４３０１９号明細書、米国特許第６４８２６３４号明細書（ＮＩＨに帰属：米国特許第７２３８５２６号明細書、米国特許第６４７５７６９号明細書）、米国特許第６３６５３９４号明細書（ＮＩＨに帰属）、米国特許第７４９１５０８号明細書、米国特許第７２９１４９８号明細書、米国特許第７０２２５１９号明細書、米国特許第６４８５９６６号明細書、米国特許第６９５３６９０号明細書、米国特許第６２５８５９５号明細書、欧州特許第２０１８４２１号明細書、欧州特許第１０６４３９３号明細書、欧州特許第１１６３３５４号明細書、欧州特許第８３５３２１号明細書、欧州特許第９３１１５８号明細書、欧州特許第９５０１１１号明細書、欧州特許第１０１５６１９号明細書、欧州特許第１１８３３８０号明細書、欧州特許第２０１８４２１号明細書、欧州特許第１２２６２６４号明細書、欧州特許第１６３６３７０号明細書、欧州特許第１１６３３５４号明細書、欧州特許第１０６４３９３号明細書、米国特許出願公開第２００３００３２６１３号明細書、米国特許出願公開第２００２０１０２７１４号明細書、米国特許出願公開第２００３００７３２３２号明細書、米国特許出願公開第２００３００４０１０１号明細書（ＮＩＨに帰属）、米国特許出願公開第２００６０００３４５１号明細書、米国特許出願公開第２００２００９０７１７号明細書、米国特許出願公開第２００３００９２１６１号明細書、米国特許出願公開第２００７０２３１３０３号明細書、米国特許出願公開第２００６０２１１１１５号明細書、米国特許出願公開第２００９０２７５１０７号明細書、米国特許出願公開第２００７００４０４２号明細書、米国特許出願公開第２００３０１１９１９１号明細書、米国特許出願公開第２００２００１９０５０号明細書。
【０２６９】
ウイルス産生系
大規模産生

ある特定の実施形態では、ＡＡＶ粒子産生は、産生の規模が増加するように改変することができる。本開示による大規模ウイルス産生方法としては、その各々の内容をその全体で本願明細書に援用する以下の文献に教示されているプロセスまたは処理工程のいずれかを挙げることができる：米国特許第５，７５６，２８３号明細書、米国特許第６，２５８，５９５号明細書、米国特許第６，２６１，５５１号明細書、米国特許第６，２７０，９９６号明細書、米国特許第６，２８１，０１０号明細書、米国特許第６，３６５，３９４号明細書、米国特許第６，４７５，７６９号明細書、米国特許第６，４８２，６３４号明細書、米国特許第６，４８５，９６６号明細書、米国特許第６，９４３，０１９号明細書、米国特許第６，９５３，６９０号明細書、米国特許第７，０２２，５１９号明細書、米国特許第７，２３８，５２６号明細書、米国特許第７，２９１，４９８号明細書、および米国特許第７，４９１，５０８号明細書、または国際公開第１９９６０３９５３０号パンフレット、国際公開第１９９８０１００８８号パンフレット、国際公開第１９９９０１４３５４号パンフレット、国際公開第１９９９０１５６８５号パンフレット、国際公開第１９９９０４７６９１号パンフレット、国際公開第２０００５５３４２号パンフレット、国際公開第２０００７５３５３号パンフレット、および国際公開第２００１０２３５９７号パンフレット。

【０２７０】

ＡＡＶ粒子産生規模を増加させる方法は、典型的には、ウイルス産生細胞の数を増加させる工程を含む。ある特定の実施形態では、ウイルス産生細胞は、付着細胞を含む。付着ウイルス産生細胞によるＡＡＶ粒子産生の規模を増加させるためには、より大きな細胞培養表面が必要である。ある特定の実施形態では、大規模産生法は、細胞培養表面を増加させるためにローラーボトルを使用する工程を含む。表面積が増加されている他の細胞培養基材が当技術分野で公知である。表面積が増加されている追加の付着細胞培養製品の例としては、ＣＥＬＬＳＴＡＣＫ（登録商標）、ＣＥＬＬＣＵＢＥ（登録商標）（コーニング社（Ｃｏｒｎｉｎｇ　Ｃｏｒｐ．）［米国ニューヨーク州コーニング（Ｃｏｒｎｉｎｇ）所在］）、およびＮＵＮＣ（商標）ＣＥＬＬ　ＦＡＣＴＯＲＹ（商標）（サーモサイエンティフィック社（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）［米国マサチューセッツ州ウォルサム（Ｗａｌｔｈａｍ）所在）が挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態では、大規模付着細胞表面としては、約１，０００ｃｍ^{2}～約１００，０００ｃｍ^{2}を挙げることができる。

【０２７１】

ある特定の実施形態では、本開示の大規模ウイルス産生法は、懸濁細胞培養の使用を含んでいてもよい。懸濁細胞培養は、細胞数の著しい増加を可能にすることができる。典型的には、約１０～５０ｃｍ^{2}の表面積で成長させることのできる付着細胞数を、懸濁中では約１ｃｍ^{3}の容積で成長させることができる。

【０２７２】

ある特定の実施形態では、大規模細胞培養物は、約１０^{7}～約１０^{9}個の細胞、約１０^{8}～約１０^{10}個の細胞、約１０^{9}～約１０^{12}個の細胞、または少なくとも１０^{12}個の細胞を含むことができる。ある特定の実施形態では、大規模培養物は、約１０^{9}～約１０^{12}、約１０^{10}～約１０^{13}、約１０^{11}～約１０^{14}、約１０^{12}～約１０^{15}、または少なくとも１０^{15}個のＡＡＶ粒子を産生することができる。

【０２７３】

大規模培養形式での複製細胞のトランスフェクションは、当技術分野において公知の任意の方法により実行することができる。大規模付着細胞培養の場合、トランスフェクション法としては、無機化合物（例えば、リン酸カルシウム）、有機化合物（例えば、ポリエチレンイミン（ＰＥＩ））の使用、または非化学的方法（例えば、エレクトロポレーション）の使用を挙げることができるが、これらに限定されない。懸濁中での細胞成長では、トランスフェクション法としては、無機化合物（例えば、リン酸カルシウム）、有機化合物（例えば、ポリエチレンイミン（ＰＥＩ））の使用、または非化学的方法（例えば、エレクトロポレーション）の使用を挙げることができるが、これらに限定されない。ある特

定の実施形態では、大規模懸濁培養物のトランスフェクションは、フェン，Ｌら（Ｆｅｎｇ，Ｌ．ｅｔ　ａｌ．），２００８．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ　Ａｐｐｌ　Ｂｉｏｃｈｅｍ．５０：１２１－３２に記載の「トランスフェクション手順（Ｔｒａｎｓｆｅｃｔｉｏｎ　Ｐｒｏｃｅｄｕｒｅ）」という表題のセクションに従って実行することができる。そのような実施形態によると、トランスフェクトしようとするプラスミドを導入するためのＰＥＩ－ＤＮＡ複合体を形成してもよい。ある特定の実施形態では、トランスフェクション前に、ＰＥＩ－ＤＮＡ複合体をトランスフェクトする細胞に「ショック」を与えてもよい。ショックは、細胞培養温度を約１時間の期間にわたって４℃に下げることを含む。ある特定の実施形態では、約１０分～約５時間の期間にわたって細胞培養物にショックを与えてもよい。ある特定の実施形態では、約０℃～約２０℃の温度で細胞培養物にショックを与えてもよい。

【０２７４】

ある特定の実施形態では、トランスフェクションは、１つまたは複数のペイロード構築物からの核酸の発現を低減するために、ＲＮＡエフェクター分子を発現するための１つまたは複数の発現ベクターを含んでいてもよい。そのような方法は、ペイロード構築物の発現に浪費される細胞資源を低減することによりＡＡＶ粒子の産生を増強することができる。ある特定の実施形態では、そのような方法は、その内容をその全体で本願明細書に援用する米国特許出願公開第２０１４／００９９６６６号明細書に教示されているものに従って実行することができる。

【０２７５】

バイオリアクター

ある特定の実施形態では、ＡＡＶ粒子の大規模生産には細胞培養バイオリアクターを使用することができる。ある特定の実施形態では、バイオリアクターとしては、撹拌タンク型リアクターが挙げられる。そのようなリアクターは、一般に、撹拌器（例えば、インペラー）を有する、典型的には円筒形状の槽を含む。ある特定の実施形態では、そのようなバイオリアクター槽は、槽温度を制御するために、および／または周囲温度の変化による影響を最小限に抑えるために、水ジャケット内に設置されていてもよい。

【０２７６】

バイオリアクター槽容積は、サイズが約５００ｍｌ～約２Ｌ、約１Ｌ～約５Ｌ、約２．５Ｌ～約２０Ｌ、約１０Ｌ～約５０Ｌ、約２５Ｌ～約１００Ｌ、約７５Ｌ～約５００Ｌ、約２５０Ｌ～約２，０００Ｌ、約１，０００Ｌ～約１０，０００Ｌ、約５，０００Ｌ～約５０，０００Ｌ、または少なくとも５０，０００Ｌの範囲であってもよい。槽底部は、丸みを帯びていてもよくまたは平坦であってもよい。ある特定の実施形態では、動物細胞培養物は、丸みを帯びた槽底部を有するバイオリアクターで維持してもよい。

【０２７７】

ある特定の実施形態では、バイオリアクター槽は、熱循環装置を使用することにより加温してもよい。熱循環装置は、加熱水を水ジャケットに圧送する。ある特定の実施形態では、加熱水を、バイオリアクター槽内に存在する管（例えば、コイル管）に圧送してもよい。ある特定の実施形態では、これに限定されないが培養培地の直上にある空気空間を含むバイオリアクター周囲に温風を循環させてもよい。加えて、細胞生存率を最適化するようにｐＨおよびＣＯ２レベルを維持してもよい。

【０２７８】

ある特定の実施形態では、バイオリアクターは、中空繊維リアクターを含んでいてもよい。中空繊維バイオリアクターは、足場依存性細胞および足場非依存性細胞の培養を両方とも支援することができる。さらなるバイオリアクターとしては、充填床バイオリアクターまたは固定床バイオリアクターを挙げることができるが、これらに限定されない。そのようなバイオリアクターは、付着細胞アタッチメント用のガラスビーズを有する槽を含んでいてもよい。さらなる充填床リアクターは、セラミックビーズを含んでいてもよい。

【０２７９】

ある特定の実施形態では、ウイルス粒子は、使い捨てバイオリアクターを使用すること

により産生される。ある特定の実施形態では、バイオリアクターとしては、ＧＥ　ＷＡＶＥバイオリアクター、ＧＥ　Ｘｃｅｌｌｅｒａｘバイオリアクター、Ｓａｒｔｏｒｉｕｓ　Ｂｉｏｓｔａｔバイオリアクター、ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　Ｈｙｃｌｏｎｅバイオリアクター、またはＰａｌｌ　Ａｌｌｅｇｒｏバイオリアクターを挙げることができる。

【０２８０】

ある特定の実施形態では、細胞バイオリアクター培養物でのＡＡＶ粒子産生は、その各々の内容をその全体で本願明細書に援用する以下の文献に教示されている方法または系に従って実行することができる：米国特許第５，０６４７６４号明細書、米国特許第６，１９４，１９１号明細書、米国特許第６，５６６，１１８号明細書、米国特許第８，１３７，９４８号明細書、または米国特許出願公開第２０１１／０２２９９７１号明細書。

【０２８１】

ウイルス産生細胞（ＶＰＣ）混合物の拡大増殖

ある特定の実施形態では、本開示のＡＡＶ粒子またはウイルスベクターは、昆虫細胞などのウイルス産生細胞（ＶＰＣ）において産生することができる。産生細胞は、細胞バンク（ＣＢ）から調達することができ、凍結細胞バンクに保管されていることが多い。

【０２８２】

ある特定の実施形態では、細胞バンクからのウイルス産生細胞は、凍結形態で提供される。凍結細胞のバイアルを、典型的には氷結晶が消散するまで解凍する。ある特定の実施形態では、凍結細胞を、１０～５０℃、１５～４０℃、２０～３０℃、２５～５０℃、３０～４５℃、３５～４０℃、３７～３９℃の温度で解凍する。ある特定の実施形態では、加熱水浴を使用して凍結ウイルス産生細胞を解凍する。

【０２８３】

ある特定の実施形態では、解凍したＣＢ細胞混合物は、1.0×10^{4}～1.0×10^{9}細胞／ｍＬの細胞密度を有することになる。ある特定の実施形態では、解凍したＣＢ細胞混合物は、以下の細胞密度を有する：1.0×10^{4}～2.5×10^{4}細胞／ｍＬ、2.5×10^{4}～5.0×10^{4}細胞／ｍＬ、5.0×10^{4}～7.5×10^{4}細胞／ｍＬ、7.5×10^{4}～1.0×10^{5}細胞／ｍＬ、1.0×10^{5}～2.5×10^{5}細胞／ｍＬ、2.5×10^{5}～5.0×10^{5}細胞／ｍＬ、5.0×10^{5}～7.5×10^{5}細胞／ｍＬ、7.5×10^{5}～1.0×10^{6}細胞／ｍＬ、1.0×10^{6}～2.5×10^{6}細胞／ｍＬ、2.5×10^{6}～5.0×10^{6}細胞／ｍＬ、5.0×10^{6}～7.5×10^{6}細胞／ｍＬ、7.5×10^{6}～1.0×10^{7}細胞／ｍＬ、1.0×10^{7}～2.5×10^{7}細胞／ｍＬ、2.5×10^{7}～5.0×10^{7}細胞／ｍＬ、5.0×10^{7}～7.5×10^{7}細胞／ｍＬ、7.5×10^{7}～1.0×10^{8}細胞／ｍＬ、1.0×10^{8}～2.5×10^{8}細胞／ｍＬ、2.5×10^{8}～5.0×10^{8}細胞／ｍＬ、5.0×10^{8}～7.5×10^{8}細胞／ｍＬ、または7.5×10^{8}～1.0×10^{9}細胞／ｍＬ。

【０２８４】

ある特定の実施形態では、ＣＢ細胞混合物の容積を拡大増殖させる。このプロセスは、一般的に、シードトレイン（Ｓｅｅｄ　Ｔｒａｉｎ）、シード拡大増殖、またはＣＢ細胞拡大増殖と呼ばれる。細胞／シード拡大増殖は、連続的により大きくなる作業容積を使用する複数の拡大増殖工程により、細胞混合物を播種および拡大増殖する連続工程を含んでいてもよい。ある特定の実施形態では、細胞拡大増殖は、１、２、３、４、５、６、７、または７つよりも多くの拡大増殖工程を含んでいてもよい。ある特定の実施形態では、細胞拡大増殖における作業容積は、以下の作業容積または作業容積範囲の１つまたは複数を含んでいてもよい：５ｍＬ、１０ｍＬ、２０ｍＬ、５～２０ｍＬ、２５ｍＬ、３０ｍＬ、４０ｍＬ、５０ｍＬ、２０～５０ｍＬ、７５ｍＬ、１００ｍＬ、１２５ｍＬ、１５０ｍＬ、１７５ｍＬ、２００ｍＬ、５０～２００ｍＬ、２５０ｍＬ、３００ｍＬ、４００ｍＬ、５００ｍＬ、７５０ｍＬ、１０００ｍＬ、２５０～１０００ｍＬ、１２５０ｍＬ、１５００ｍＬ、１７５０ｍＬ、２０００ｍＬ、１０００～２０００ｍＬ、２２５０ｍＬ、２５００ｍＬ、２７５０ｍＬ、３０００ｍＬ、２０００～３０００ｍＬ、３５００ｍＬ、４００

０ｍＬ、４５００ｍＬ、５０００ｍＬ、３０００～５０００ｍＬ、５．５Ｌ、６．０Ｌ、７．０Ｌ、８．０Ｌ、９．０Ｌ、１０．０Ｌ、および５．０～１０．０Ｌ。

【０２８５】

ある特定の実施形態では、第１の拡大増殖細胞混合物に由来するある容積の細胞を使用して、第２の別々のシードトレイン／シード拡大増殖に播種してもよい（解凍したＣＢ細胞混合物を使用する代わりに）。このプロセスは、一般的にローリング接種（ｒｏｌｌｉｎｇ　ｉｎｏｃｕｌｕｍ）と呼ばれる。ある特定の実施形態では、ローリング接種を、一連の２つまたはそれよりも多くの（例えば、２、３、４、または５つの）別々のシードトレイン／シード拡大増殖に使用する。

【０２８６】

ある特定の実施形態では、大容積細胞拡大増殖は、ＧＥ　ＷＡＶＥバイオリアクター、ＧＥ　Ｘｃｅｌｌｅｒａｘバイオリアクター、Ｓａｒｔｏｒｉｕｓ　Ｂｉｏｓｔａｔバイオリアクター、ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　Ｈｙｃｌｏｎｅバイオリアクター、またはＰａｌｌ　Ａｌｌｅｇｒｏバイオリアクターなどのバイオリアクターの使用を含んでいてもよい。

【０２８７】

ある特定の実施形態では、作業容積内の細胞密度は、標的産出細胞密度になるまで拡大増殖される。ある特定の実施形態では、拡大増殖工程の産出細胞密度は、1.0×10^{5}～5.0×10^{5}、5.0×10^{5}～1.0×10^{6}、1.0×10^{6}～5.0×10^{6}、5.0×10^{6}～1.0×10^{7}、1.0×10^{7}～5.0×10^{7}、5.0×10^{7}～1.0×10^{8}、5.0×10^{5}、6.0×10^{5}、7.0×10^{5}、8.0×10^{5}、9.0×10^{5}、1.0×10^{6}、2.0×10^{6}、3.0×10^{6}、4.0×10^{6}、5.0×10^{6}、6.0×10^{6}、7.0×10^{6}、8.0×10^{6}、9.0×10^{6}、1.0×10^{7}、2.0×10^{7}、3.0×10^{7}、4.0×10^{7}、5.0×10^{7}、6.0×10^{7}、7.0×10^{7}、8.0×10^{7}、または9.0×10^{7}細胞／ｍＬである。

【０２８８】

ある特定の実施形態では、作業容積の産出細胞密度は、より大きな連続した作業容積のための播種細胞密度を提供する。ある特定の実施形態では、拡大増殖工程の播種細胞密度は、1.0×10^{5}～5.0×10^{5}、5.0×10^{5}～1.0×10^{6}、1.0×10^{6}～5.0×10^{6}、5.0×10^{6}～1.0×10^{7}、1.0×10^{7}～5.0×10^{7}、5.0×10^{7}～1.0×10^{8}、5.0×10^{5}、6.0×10^{5}、7.0×10^{5}、8.0×10^{5}、9.0×10^{5}、1.0×10^{6}、2.0×10^{6}、3.0×10^{6}、4.0×10^{6}、5.0×10^{6}、6.0×10^{6}、7.0×10^{6}、8.0×10^{6}、9.0×10^{6}、1.0×10^{7}、2.0×10^{7}、3.0×10^{7}、4.0×10^{7}、5.0×10^{7}、6.0×10^{7}、7.0×10^{7}、8.0×10^{7}、または9.0×10^{7}細胞／ｍＬである。

【０２８９】

ある特定の実施形態では、細胞拡大増殖は、１～５０日間にわたって継続させることができる。各細胞拡大増殖ステップまたは全細胞拡大増殖は、１～１０日間、１～５日間、１～３日間、２～３日間、２～４日間、２～５日間、２～６日間、３～４日間、３～５日間、３～６日間、３～８日間、４～５日間、４～６日間、４～８日間、５～６日間、または５～８日間にわたって継続させることができる。ある特定の実施形態では、各細胞拡大増殖工程または全細胞拡大増殖は、１～１００世代、１～１０００世代、１００～１０００世代、１００世代以上、または１０００世代以上にわたって継続させることができる。

【０２９０】

ある特定の実施形態では、感染またはトランスフェクト産生細胞は、本開示に示されている通り、ＣＢ細胞混合物と同じ様式で拡大増殖させることができる。

ウイルス産生細胞の感染

ある特定の実施形態では、本開示のＡＡＶ粒子は、ＡＡＶ発現構築物を含むウイルスベ

クターおよび／またはＡＡＶペイロード構築物を含むウイルスベクターをＶＰＣに感染させることにより、昆虫細胞などのウイルス産生細胞（ＶＰＣ）において産生される。ある特定の実施形態では、ＶＰＣに、ＡＡＶ発現構築物を含む発現ＢＥＶおよびＡＡＶペイロード構築物を含むペイロードＢＥＶを感染させる。

【０２９１】

ある特定の実施形態では、ＡＡＶ粒子は、ＡＡＶ発現構築物およびＡＡＶペイロード構築物を両方とも含むウイルスベクターをＶＰＣに感染させることにより産生される。ある特定の実施形態では、ＶＰＣに、ＡＡＶ発現構築物およびＡＡＶペイロード構築物を両方とも含む単一のＢＥＶを感染させる。

【０２９２】

ある特定の実施形態では、ＶＰＣ（昆虫細胞など）は、以下の工程を含む感染プロセスにおいて感染ＢＩＩＣを使用して感染させる；（ｉ）ＶＰＣの収集物を産生バイオリアクターへと播種する；（ｉｉ）播種したＶＰＣを、任意選択で、標的作業容積および細胞密度に拡大増殖することができる；（ｉｉｉ）発現ＢＥＶを含む感染ＢＩＩＣおよびペイロードＢＥＶを含む感染ＢＩＩＣを、産生バイオリアクターへとインジェクトし、感染ウイルス生産細胞をもたらす；および（ｉｖ）感染ウイルス産生細胞をインキュベーションして、ウイルス産生細胞内でＡＡＶ粒子を産生する。

【０２９３】

ある特定の実施形態では、感染時のＶＰＣ密度は、１．０×１０^{5}～２．５×１０^{5}、２．５×１０^{5}～５．０×１０^{5}、５．０×１０^{5}～７．５×１０^{5}、７．５×１０^{5}～１．０ｘ１０^{6}、１．０ｘ１０^{6}～５．０ｘ１０^{6}、１．０ｘ１０^{6}～２．０ｘ１０^{6}、１．５ｘ１０^{6}～２．５ｘ１０^{6}、２．０ｘ１０^{6}～３．０ｘ１０^{6}、２．５ｘ１０^{6}～３．５ｘ１０^{6}、３．０ｘ１０^{6}～４．０ｘ１０^{6}、３．５ｘ１０^{6}～４．５ｘ１０^{6}、４．０ｘ１０^{6}～５．０ｘ１０^{6}、４．５ｘ１０^{6}～５．５ｘ１０^{6}、５．０ｘ１０^{6}～１．０ｘ１０^{7}、５．０ｘ１０^{6}～６．０ｘ１０^{6}、５．５ｘ１０^{6}～６．５ｘ１０^{6}、６．０ｘ１０^{6}～７．０ｘ１０^{6}、６．５ｘ１０^{6}～７．５ｘ１０^{6}、７．０ｘ１０^{6}～８．０ｘ１０^{6}、７．５ｘ１０^{6}～８．５ｘ１０^{6}、８．０ｘ１０^{6}～９．０ｘ１０^{6}、８．５ｘ１０^{6}～９．５ｘ１０^{6}、９．０ｘ１０^{6}～１．０ｘ１０^{7}、９．５ｘ１０^{6}～１．５ｘ１０^{7}、１．０ｘ１０^{7}～５．０ｘ１０^{7}、または５．０×１０^{7}～１．０×１０^{8}細胞／ｍＬである。ある特定の実施形態では、感染時のＶＰＣ密度は、５．０ｘ１０^{5}、６．０ｘ１０^{5}、７．０ｘ１０^{5}、８．０ｘ１０^{5}、９．０ｘ１０^{5}、１．０ｘ１０^{6}、１．５ｘ１０^{6}、２．０ｘ１０^{6}、２．５ｘ１０^{6}、３．０ｘ１０^{6}、３．５ｘ１０^{6}、４．０ｘ１０^{6}、４．５ｘ１０^{6}、５．０ｘ１０^{6}、５．５ｘ１０^{6}、６．０ｘ１０^{6}、６．５ｘ１０^{6}、７．０ｘ１０^{6}、７．５ｘ１０^{6}、８．０ｘ１０^{6}、８．５ｘ１０^{6}、９．０ｘ１０^{6}、９．５ｘ１０^{6}、１．０ｘ１０^{7}、１．５ｘ１０^{7}、２．０ｘ１０^{7}、２．５ｘ１０^{7}、３．０ｘ１０^{7}、４．０ｘ１０^{7}、５．０ｘ１０^{7}、６．０ｘ１０^{7}、７．０ｘ１０^{7}、８．０ｘ１０^{7}、または９．０×１０^{7}細胞／ｍＬである。

【０２９４】

ある特定の実施形態では、感染ＢＩＩＣを、標的ＶＰＣ対ＢＩＩＣ比でＶＰＣと組み合わせる。ある特定の実施形態では、ＶＰＣ対ＢＩＩＣ感染比（容積対容積）は、１ＶＰＣ当たり１．０ｘ１０^{3}～５．０ｘ１０^{3}、５．０ｘ１０^{3}～１．０ｘ１０^{4}、１．０ｘ１０^{4}～５．０ｘ１０^{4}、５．０ｘ１０^{4}～１．０ｘ１０^{5}、１．０ｘ１０^{5}～５．０ｘ１０^{5}、５．０ｘ１０^{5}～１．０ｘ１０^{6}、１．０ｘ１０^{3}、２．０ｘ１０^{3}、３．０ｘ１０^{3}、４．０ｘ１０^{3}、５．０ｘ１０^{3}、６．０ｘ１０^{3}、７．０ｘ１０^{3}、８．０ｘ１０^{3}、９．０ｘ１０^{3}、１．０ｘ１０^{4}、２．０ｘ１０^{4}、３．０ｘ１０^{4}、４．０ｘ１０^{4}、５．０ｘ１０^{4}、６．０ｘ１０^{4}、７．０ｘ１０^{4}、８．０ｘ１０^{4}、または９．０ｘ１０^{4}、１．０ｘ１０^{5}、２．０ｘ１０^{5}、３．０ｘ１０^{5}、４．０ｘ１０^{5}、５．０ｘ１０^{5}、６．０ｘ１０^{5}、７．０ｘ１０^{5}、８．０ｘ１０^{5}、または９．０×１０^{5}ＢＩＩＣである。ある特定の実施形態では、ＶＰＣ対ＢＩＩＣ感染比（細胞対細胞）は、１ＶＰＣ当たり１．０ｘ１０^{3}～５．０ｘ１０^{3}、５．０ｘ１０^{3}～１．０ｘ１０^{4}、１

．０ｘ１０^{4}～５．０ｘ１０^{4}、５．０ｘ１０^{4}～１．０ｘ１０^{5}、１．０ｘ１０^{5}～５．０ｘ１０^{5}、５．０ｘ１０^{5}～１．０ｘ１０^{6}、１．０ｘ１０^{3}、２．０ｘ１０^{3}、３．０ｘ１０^{3}、４．０ｘ１０^{3}、５．０ｘ１０^{3}、６．０ｘ１０^{3}、７．０ｘ１０^{3}、８．０ｘ１０^{3}、９．０ｘ１０^{3}、１．０ｘ１０^{4}、２．０ｘ１０^{4}、３．０ｘ１０^{4}、４．０ｘ１０^{4}、５．０ｘ１０^{4}、６．０ｘ１０^{4}、７．０ｘ１０^{4}、８．０ｘ１０^{4}、または９．０ｘ１０^{4}、１．０ｘ１０^{5}、２．０ｘ１０^{5}、３．０ｘ１０^{5}、４．０ｘ１０^{5}、５．０ｘ１０^{5}、６．０ｘ１０^{5}、７．０ｘ１０^{5}、８．０ｘ１０^{5}、または９．０×１０^{5}ＢＩＣである。

【０２９５】

ある特定の実施形態では、発現ＢＥＶを含む感染ＢＩＣおよびペイロードＢＥＶを含む感染ＢＩＣを、標的ＢＩＣ対ＢＩＣ比でＶＰＣと組み合わせる。ある特定の実施形態では、発現（Ｒｅｐ／Ｃａｐ）ＢＩＣのペイロードＢＩＣに対する比は、１０：１、９：１、８：１、７：１、６：１、５：１、４．５：１、４：１、３．５：１、３：１、２．５：１、２：１、１．５：１、１：１、１：１．５、１：２、１：２．５、１：３、１：３．５、１：４、１：４．５、１：５、１：５．５、１：６、１：６．５、１：７、１：７．５、１：８、１：９、１：１０、３．５～４．５：１、３～４：１、２．５～３．５：１、２～３：１、１．５～２．５：１、１～２：１、１～１．５：１、１：１～１．５、１：１～２、１：１．５～２．５、１：２～３、１：２．５～３．５、１：３～４、１：３．５～４．５、１：４～５、１：４．５～５．５、１：５～６、１：５．５～６．５、１：６～７、または１：６．５～７．５である。

【０２９６】

細胞溶解

ウイルス産生細胞を含むがそれらに限定されない本開示の細胞を、当技術分野で公知の任意の方法により細胞溶解に供してもよい。細胞溶解を実行して、本開示の任意の細胞内に存在する１つまたは複数の作用剤（例えば、ウイルス粒子）を得ることができる。ある特定の実施形態では、ＡＡＶ粒子およびウイルス産生細胞のバルク回収物を、本開示による細胞溶解に供する。

【０２９７】

ある特定の実施形態では、細胞溶解は、その各々の内容をその全体で本願明細書に援用する以下の文献に提示されている方法または系のいずれかに従って実行することができる：米国特許第７，３２６，５５５号明細書、米国特許第７，５７９，１８１号明細書、米国特許第７，０４８，９２０号明細書、米国特許第６，４１０，３００号明細書、米国特許第６，４３６，３９４号明細書、米国特許第７，７３２，１２９号明細書、米国特許第７，５１０，８７５号明細書、米国特許第７，４４５，９３０号明細書、米国特許第６，７２６，９０７号明細書、米国特許第６，１９４，１９１号明細書、米国特許第７，１２５，７０６号明細書、米国特許第６，９９５，００６号明細書、米国特許第６，６７６，９３５号明細書、米国特許第７，９６８，３３３号明細書、米国特許第５，７５６，２８３号明細書、米国特許第６，２５８，５９５号明細書、米国特許第６，２６１，５５１号明細書、米国特許第６，２７０，９９６号明細書、米国特許第６，２８１，０１０号明細書、米国特許第６，３６５，３９４号明細書、米国特許第６，４７５，７６９号明細書、米国特許第６，４８２，６３４号明細書、米国特許第６，４８５，９６６号明細書、米国特許第６，９４３，０１９号明細書、米国特許第６，９５３，６９０号明細書、米国特許第７，０２２，５１９号明細書、米国特許第７，２３８，５２６号明細書、米国特許第７，２９１，４９８明細書、および米国特許第７，４９１，５０８号明細書、または国際公開第１９９６０３９５３０号パンフレット、国際公開第１９９８０１００８８号パンフレット、国際公開第１９９９０１４３５４号パンフレット、国際公開第１９９９０１５６８５号パンフレット、国際公開第１９９９０４７６９１号パンフレット、国際公開第２０００００５５３４２号パンフレット、国際公開第２０００００７５３５３号パンフレット、および国際公開第２００１０２３５９７号パンフレット。

【０２９８】

細胞溶解法および系は、化学的であってもよくまたは機械的であってもよい。化学的細胞溶解は、典型的には、１つまたは複数の細胞を、化学的溶解条件下で１つまたは複数の溶解剤と接触させることを含む。機械的溶解は、典型的には、１つまたは複数の細胞を、１つもしくは複数の溶解条件および／または１つもしくは複数の溶解力に供することを含む。また、溶解は、生存率が約０％に達した後で細胞の分解を可能にすることにより完了することができる。

【０２９９】

ある特定の実施形態では、化学的溶解を使用して細胞を溶解してもよい。本明細書で使用される場合、用語「溶解剤」は、細胞の破壊を助けることができる任意の作用剤を指す。ある特定の実施形態では、溶解剤は溶液に導入され、溶解溶液または溶解緩衝液と称される。本明細書で使用される場合、用語「溶解溶液」は、１つまたは複数の溶解剤を含む溶液（典型的には、水性）を指す。溶解剤に加えて、溶解溶液は、１つまたは複数の緩衝剤、可溶化剤、界面活性剤、保存剤、凍結保護物質、酵素、酵素阻害剤、および／またはキレート剤を含んでいてもよい。溶解緩衝液は、１つまたは複数の緩衝剤を含む溶解溶液である。溶解溶液の追加成分としては、１つまたは複数の可溶化剤を挙げることができる。本明細書で使用される場合、用語「可溶化剤」は、溶液の１つもしくは複数の成分の溶解度および／または溶液に適用される１つもしくは複数の実体の溶解度を増強する化合物を指す。ある特定の実施形態では、可溶化剤は、タンパク質溶解度を増強する。ある特定の実施形態では、可溶化剤は、タンパク質の立体構造および／または活性を維持しつつタンパク質溶解度を増強する能力に基づいて選択される。

【０３００】

例示的な溶解剤としては、その各々の内容をその全体で本願明細書に援用する以下の文献に記載されているもののいずれかを挙げることができる：米国特許第８，６８５，７３４号明細書、第７，９０１，９２１号明細書、第７，７３２，１２９号明細書、第７，２２３，５８５号明細書、第７，１２５，７０６号明細書、第８，２３６，４９５号明細書、第８，１１０，３５１号明細書、第７，４１９，９５６号明細書、第７，３００，７９７号明細書、第６，６９９，７０６号明細書、および第６，１４３，５６７号明細書。ある特定の実施形態では、溶解剤は、溶解塩、両性作用剤、陽イオン性作用剤、イオン性界面活性剤、および非イオン性界面活性剤から選択することができる。溶解塩としては、塩化ナトリウム（ＮａＣｌ）および塩化カリウム（ＫＣｌ）を挙げることができるが、これらに限定されない。さらなる溶解塩としては、その各々の内容をその全体で本願明細書に援用する以下の文献に記載されているもののいずれかを挙げることができる：米国特許第８，６１４，１０１号明細書、米国特許第７，３２６，５５５号明細書、米国特許第７，５７９，１８１号明細書、米国特許第７，０４８，９２０号明細書、米国特許第６，４１０，３００号明細書、米国特許第６，４３６，３９４号明細書、米国特許第７，７３２，１２９号明細書、米国特許第７，５１０，８７５号明細書、米国特許第７，４４５，９３０号明細書、米国特許第６，７２６，９０７号明細書、米国特許第６，１９４，１９１号明細書、米国特許第７，１２５，７０６号明細書、米国特許第６，９９５，００６号明細書、米国特許第６，６７６，９３５号明細書、および米国特許第７，９６８，３３３号明細書。

【０３０１】

ある特定の実施形態では、細胞溶解物溶液は、安定化添加剤を含む。ある特定の実施形態では、安定化添加剤は、トレハロース、グリシンベタイン、マンニトール、クエン酸カリウム、ＣｕＣｌ２、プロリン、キシリトール、ＮＤＳＢ２０１、ＣＴＡＢ、およびK_2PO_4を含んでいてもよい。ある特定の実施形態では、安定化添加剤は、アルギニンなどのアミノ酸、またはアルギニンＨＣｌなどの酸性化アミノ酸混合物を含んでいてもよい。ある特定の実施形態では、安定化添加剤は、０．１ＭのアルギニンまたはアルギニンＨＣｌを含んでいてもよい。ある特定の実施形態では、安定化添加剤は、０．２ＭのアルギニンまたはアルギニンＨＣｌを含んでいてもよい。ある特定の実施形態では、安定化添加剤は、０．２５ＭのアルギニンまたはアルギニンＨＣｌを含んでいてもよい。ある特定の実

施形態では、安定化添加剤は、０．３ＭのアルギニンまたはアルギニンＨＣｌを含んでいてもよい。ある特定の実施形態では、安定化添加剤は、０．４ＭのアルギニンまたはアルギニンＨＣｌを含んでいてもよい。ある特定の実施形態では、安定化添加剤は、０．５ＭのアルギニンまたはアルギニンＨＣｌを含んでいてもよい。ある特定の実施形態では、安定化添加剤は、０．６ＭのアルギニンまたはアルギニンＨＣｌを含んでいてもよい。ある特定の実施形態では、安定化添加剤は、０．７ＭのアルギニンまたはアルギニンＨＣｌを含んでいてもよい。ある特定の実施形態では、安定化添加剤は、０．８ＭのアルギニンまたはアルギニンＨＣｌを含んでいてもよい。ある特定の実施形態では、安定化添加剤は、０．９ＭのアルギニンまたはアルギニンＨＣｌを含んでいてもよい。ある特定の実施形態では、安定化添加剤は、１．０ＭのアルギニンまたはアルギニンＨＣｌを含んでいてもよい。

【０３０２】

塩の濃度を増加または減少させて、細胞膜の破砕に有効な濃度を得ることができる。両性作用剤は、本明細書で参照される場合、酸または塩基として反応することが可能な化合物である。両性作用剤としては、リゾホスファチジルコリン、３－（（３－コラミドプロピル）ジメチルアンモニウム）－１－プロパンスルホネート（ＣＨＡＰＳ）、およびＺＷＩＴＴＥＲＧＥＮＴ（登録商標）などを挙げることができるが、これらに限定されない。陽イオン性作用剤としては、臭化セチルトリメチルアンモニウム（Ｃ（１６）ＴＡＢ）および塩化ベンザルコニウムを挙げることができるが、これらに限定されない。界面活性剤を含む溶解剤としては、イオン性界面活性剤または非イオン性界面活性剤を挙げることができる。

【０３０３】

界面活性剤は、これらに限定されないが、細胞膜、細胞壁、脂質、炭水化物、リポタンパク質、および糖タンパク質を含む細胞構造を解体または溶解するように機能することができる。例示的なイオン性界面活性剤としては、その各々の内容をその全体で本願明細書に援用する、米国特許第７，６２５，５７０号明細書および米国特許第６，５９３，１２３号明細書または米国特許出願公開第２０１４／００８７３６１号明細書に教示されているもののいずれかが挙げられる。ある特定の実施形態では、溶解溶液は、１つまたは複数のイオン性界面活性剤を含む。溶解溶液に使用するためのイオン性界面活性剤の例としては、ドデシル硫酸ナトリウム（ＳＤＳ）、コレート、およびデオキシコレートが挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態では、溶解溶液中にはイオン性界面活性剤が可溶化剤として含まれてもよい。ある特定の実施形態では、溶解溶液は、１つまたは複数の非イオン性界面活性剤を含む。溶解溶液に使用するための非イオン性界面活性剤としては、オクチルグルコシド、ジギトニン、ルブロール、Ｃ１２Ｅ８、ＴＷＥＥＮ（登録商標）－２０、ＴＷＥＥＮ（登録商標）－８０、Ｔｒｉｔｏｎ　Ｘ－１００、Ｔｒｉｔｏｎ　Ｘ－１１４、Ｂｒｉｊ－３５、Ｂｒｉｊ－５８、およびＮｏｎｉｏｄｅｔ　Ｐ－４０を挙げることができるが、これらに限定されない。非イオン性界面活性剤は、典型的には、より弱い溶解剤であるが、細胞タンパク質および／またはウイルスタンパク質を可溶化するための可溶化剤として含まれていてもよい。ある特定の実施形態では、溶解溶液は、１つまたは複数の双性イオン性界面活性剤を含む。溶解溶液に使用するための双性イオン性界面活性剤としては、以下のものを挙げることができるが、それらに限定されない：ラウリルジメチルアミンＮ－オキシド（ＬＤＡＯ）、Ｎ，Ｎ－ジメチル－Ｎ－ドデシルグリシンベタイン（Ｅｍｐｉｇｅｎ　ＢＢ）；３－（Ｎ，Ｎ－ジメチルミリスチルアンモニオ）プロパンスルホネート（Ｚｗｉｔｔｅｒｇｅｎｔ　３－１０）；ｎ－ドデシル－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－アンモニオ－１－プロパンスルホネート（Ｚｗｉｔｔｅｒｇｅｎｔ　３－１２）；ｎ－テトラデシル－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－アンモニオ－１－プロパンスルホネート（Ｚｗｉｔｔｅｒｇｅｎｔ　３－１４）；３－（Ｎ，Ｎ－ジメチルパルミチルアンモニオ）プロパンスルホネート（Ｚｗｉｔｔｅｒｇｅｎｔ　３－１６）；３－（（３－コラミドプロピル）ジメチルアンモニオ）－１－プロパンスルホネート（ＣＨＡＰＳ）；および３－（［３－コラミドプロピル］ジメチルアンモニオ）－２－ヒドロキシ－１－プ

ロパンスルホネート（ＣＨＡＰＳＯ）。
【０３０４】
ある特定の実施形態では、溶解溶液は、０．５ｗ／ｖ％のＴｒｉｔｏｎ　Ｘ－１００などのＴｒｉｔｏｎ　Ｘ－１００を含む。ある特定の実施形態では、溶解溶液は、０．１８４ｗ／ｖ％（４×ＣＭＣ）のラウリルジメチルアミンＮ－オキシド（ＬＤＡＯ）などのＬＤＡＯを含む。ある特定の実施形態では、溶解溶液は、Ｅｃｏｓｕｒｆ　ＳＡ－９などの、種子油表面活性物質を含む。ある特定の実施形態では、溶解溶液は、Ｎ，Ｎ－ジメチル－Ｎ－ドデシルグリシンベタイン（Ｅｍｐｉｇｅｎ　ＢＢ）を含む。ある特定の実施形態では、溶解溶液は、Ｚｗｉｔｔｅｒｇｅｎｔ　３－１２（ｎ－ドデシル－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－アンモニオ－１－プロパンスルホネート）、Ｚｗｉｔｔｅｒｇｅｎｔ　３－１４（ｎ－テトラデシル－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－アンモニオ－１－プロパンスルホネート）、またはＺｗｉｔｔｅｒｇｅｎｔ　３－１６（３－（Ｎ，Ｎ－ジメチルパルミチルアンモニオ）プロパンスルホネート）などのＺｗｉｔｔｅｒｇｅｎｔ界面活性剤を含む。
【０３０５】
さらなる溶解剤としては、酵素および尿素を挙げることができる。ある特定の実施形態では、細胞溶解およびタンパク質溶解度の１つまたは複数を増強するために、溶解溶液中に１つまたは複数の溶解剤を組み合わせてもよい。ある特定の実施形態では、細胞膜破壊により誘起され得るタンパク質分解を防止するために、溶解溶液中には酵素阻害剤が含まれてもよい。
【０３０６】
ある特定の実施形態では、溶解溶液は、０．１～１．０ｗ／ｖ％、０．２～０．８ｗ／ｖ％、０．３～０．７ｗ／ｖ％、０．４～０．６ｗ／ｖ％、または約０．５ｗ／ｖ％の細胞溶解剤（例えば、界面活性剤）を含む。ある特定の実施形態では、溶解溶液は、０．３～０．３５ｗ／ｖ％、０．３５～０．４ｗ／ｖ％、０．４～０．４５ｗ／ｖ％、０．４５～０．５ｗ／ｖ％、０．５～０．５５ｗ／ｖ％、０．５５～０．６ｗ／ｖ％、０．６～０．６５ｗ／ｖ％、または０．６５～０．７ｗ／ｖ％の細胞溶解剤（例えば、界面活性剤）を含む。
【０３０７】
ある特定の実施形態では、付着細胞培養から生成された細胞溶解物を、Ｂｅｎｚｏｎａｓｅヌクレアーゼ（グレードＩ、純度９９％）またはｃ－ＬＥｃｔａ　Ｄｅｎａｒａｓｅヌクレアーゼ（以前はＳａｒｔｏｒｉｕｓ　Ｄｅｎａｒａｓｅ）などの１つまたは複数のヌクレアーゼで処置してもよい。ある特定の実施形態では、ヌクレアーゼを添加して、遊離されたＤＮＡにより引き起こされる溶解物の粘度を低下させる。
【０３０８】
ある特定の実施形態では、化学的溶解には、単一の化学的溶解混合物が使用される。ある特定の実施形態では、化学的溶解には、連続して添加される幾つかの溶解剤が使用され、最終的な化学的溶解混合物が提供される。
【０３０９】
ある特定の実施形態では、化学的溶解混合物は、酸性化アミノ酸混合物（アルギニンＨＣｌなど）、非イオン性界面活性剤（Ｔｒｉｔｏｎ　Ｘ－１００など）、およびヌクレアーゼ（Ｂｅｎｚｏｎａｓｅヌクレアーゼなど）を含む。ある特定の実施形態では、化学的溶解混合物は、標的溶解ｐＨを提供するための酸または塩基を含んでいてもよい。
【０３１０】
ある特定の実施形態では、化学的溶解は、化学的溶解条件下で実施される。本明細書で使用される場合、用語「化学的溶解条件」は、標的細胞が溶解剤により溶解され得る環境条件（例えば、温度、圧力、ｐＨなど）の任意の組合せを指す。
【０３１１】
ある特定の実施形態では、溶解ｐＨは、３．０～３．５、３．５～４．０、４．０～４．５、４．５～５．０、５．０～５．５、５．５～６．０、６．０～６．５、６．５～７．０、７．０～７．５、または７．５～８．０である。

【０３１２】
ある特定の実施形態では、溶解温度は、１５～３５℃、２０～３０℃、２５～３９℃、２０～２１℃、２０～２２℃、２１～２２℃、２１～２３℃、２２～２３℃、２２～２４℃、２３～２４℃、２３～２５℃、２４～２５℃、２４～２６℃、２５～２６℃、２５～２７℃、２６～２７℃、２６～２８℃、２７～２８℃、２７～２９℃、２８～２９℃、２８～３０℃、２９～３０℃、２９～３１℃、３０～３１℃、３０～３２℃、３１～３２℃、または３１～３３℃である。

【０３１３】
ある特定の実施形態では、機械的細胞溶解が実行される。機械的細胞溶解法としては、１つもしくは複数の溶解条件および／または１つもしくは複数の溶解力の使用を挙げることができる。本明細書で使用される場合、用語「溶解条件」は、細胞破壊を助長する状態または状況を指す。溶解条件は、ある特定の温度、圧力、浸透圧純度、および塩分などを含んでいてもよい。ある特定の実施形態では、溶解条件は、温度の増加または減少を含む。ある特定の実施形態によると、溶解条件は、細胞破壊を助長する温度変化を含む。そのような実施形態により実行される細胞溶解は、凍結解凍溶解を含んでいてもよい。本明細書で使用される場合、用語「凍結解凍溶解」は、細胞溶液が１または複数回の凍結解凍サイクルに供される細胞溶解を指す。凍結解凍溶解法によると、溶液中の細胞を凍結させて、氷結晶の形成および拡大により引き起こされる細胞膜の機械的破壊を誘導する。凍結解凍溶解法により使用される細胞溶液は、１つもしくは複数の溶解剤、可溶化剤、緩衝剤、凍結保護物質、表面活性物質、保存剤、酵素、酵素阻害剤、および／またはキレート剤をさらに含んでいてもよい。凍結に供した細胞溶液を解凍すると、そのような成分は、所望の細胞産物の回収を増強することができる。ある特定の実施形態では、凍結解凍溶解を受ける細胞溶液中には、１つまたは複数の凍結保護物質が含まれている。本明細書で使用される場合、用語「凍結保護物質」は、１つまたは複数の物質を凍結による損傷から保護するために使用される作用剤を指す。凍結保護物質としては、その各々の内容をその全体で本願明細書に援用する、米国特許出願公開第２０１３／０３２３３０２号明細書または米国特許第６，５０３，８８８号明細書、米国特許第６，１８０，６１３号明細書、米国特許第７，８８８，０９６号明細書、米国特許第７，０９１，０３０号明細書に教示されるもののいずれかを挙げることができる。ある特定の実施形態では、凍結保護物質としては、ジメチルスルホキシド、１，２－プロパンジオール、２，３－ブタンジオール、ホルムアミド、グリセロール、エチレングリコール、１，３－プロパンジオールおよびｎ－ジメチルホルムアミド、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシエチルデンプン、アガロース、デキストラン、イノシトール、グルコース、ヒドロキシエチルデンプン、ラクトース、ソルビトール、メチルグルコース、スクロース、および尿素を挙げることができるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態では、凍結解凍溶解は、その内容をその全体で本願明細書に援用する米国特許第７，７０４，７２１号明細書に記載の方法のいずれかにより実行してもよい。

【０３１４】
本明細書で使用される場合、用語「溶解力」は、細胞を破壊するために使用される物理的活性を指す。溶解力としては、機械的力、音波的力、重力、光学的力、および電気的力などを挙げることができるが、これらに限定されない。機械的力により実行される細胞溶解は、本明細書では「機械的溶解」と呼ばれる。機械的溶解により使用することができる機械的力としては、高剪断流体力を挙げることができる。そのような機械的溶解法によると、マイクロフルイダイザーを使用してもよい。マイクロフルイダイザーは、典型的には、細胞溶液をアプライすることができる入口リザーバを含む。次いで、細胞溶液を、ポンプ（例えば、高圧ポンプ）により高速および／または高圧で相互作用チャンバへと圧送して、剪断流体力を生み出すことができる。次いで、得られた溶解物を１つまたは複数の出口リザーバにて収集することができる。ポンプ速度および／または圧力を調整して、細胞溶解を調節し、産物（例えば、ウイルス粒子）の回収を増強することができる。他の機械的溶解法としては、擦過による細胞の物理的破壊を挙げることができる。

【０３１５】
細胞溶解法は、溶解しようとする細胞の細胞培養形式に基づいて選択してもよい。例えば、付着細胞培養では、ある化学的および機械的溶解法を使用してもよい。そのような機械的溶解法としては、凍結解凍溶解または擦過を挙げることができる。別の例では、Ｔｒｉｔｏｎ　Ｘ－１００などの表面活性物質を含む溶解溶液と共にインキュベーションすることにより付着細胞培養物の化学的溶解を実行してもよい。
【０３１６】
ある特定の実施形態では、効率的で拡張可能なＡＡＶ粒子産生のために、溶解を行わないＡＡＶ粒子の回収方法を使用してもよい。非限定的な例では、ＡＡＶ粒子は、その内容をその全体で本願明細書に援用する米国特許出願公開第２００９０２７５１０７号明細書に記載の通り、ヘパリン結合部位を欠如するＡＡＶ粒子を培養し、それによりＡＡＶ粒子を細胞培養の上清へと通過させ、培養から上清を収集すること；および上清からＡＡＶ粒子を単離することにより産生することができる。
【０３１７】
清澄化および精製：一般
ウイルス粒子を含む細胞溶解物を清澄化および精製に供してもよい。清澄化は、一般に、細胞溶解物からのウイルス粒子の精製で行われる初期工程を指し、バルク溶解回収物からより大きな不溶性残渣を除去することにより、さらなる精製のための溶解物を調製する役目を果たす。ウイルス産生は、ウイルス産生プロセスの任意の時点に清澄化工程を含むことができる。清澄化工程としては、遠心分離および濾過を挙げることができるが、これらに限定されない。清澄化中に低速での遠心分離を実行して、より大きな残渣のみを除去してもよい。同様に、濾過は、より大きな残渣のみが除去されるようにより大きな孔径を有するフィルターを使用して実行することができる。
【０３１８】
精製は、一般に、清澄化溶解回収物からより小さな残渣を除去することにより、細胞溶解物からウイルス粒子を精製および濃縮して最終プール原薬を調製する際に行われる最終工程を指す。ウイルス産生は、ウイルス産生プロセスの任意の時点に精製工程を含むことができる。精製工程としては、濾過およびクロマトグラフィーを挙げることができるが、これらに限定されない。濾過は、産物からより小さな残渣を除去するためにより小さな孔径を有するフィルターを使用して実行してもよく、または産物に由来するより大きな残渣を保持するためにより大きな孔径を有するフィルターを使用して実行してもよい。濾過を使用して、ウイルス産生プールまたは流動の濃度および／または内容物を変更することができる。クロマトグラフィーを実行して、不純物のプールから標的粒子を選択的に分離してもよい。
【０３１９】
高濃度ＡＡＶ製剤の大規模生産は、高濃度のＡＡＶ粒子には凝集または塊成する傾向があるため困難である。透析カセットまたはスピン遠心分離などの小規模清澄化および濃縮系は、一般に、大規模生産のための十分な拡張性がない。本開示は、大容積の高濃度ＡＡＶ産生製剤を処理するための清澄化、精製、および濃縮系の実施形態を提供する。ある特定の実施形態では、大容積清澄化系は、以下の処理工程の１つまたは複数を含む：深層濾過、精密濾過（例えば、０．２μｍ濾過）、親和性クロマトグラフィー、陰イオン交換クロマトグラフィー（ＡＥＸ）または陽イオン交換クロマトグラフィー（ＣＥＸ）などのイオン交換クロマトグラフィー、接線流濾過系（ＴＦＦ）、ナノ濾過（例えば、ウイルス保持濾過（ＶＲＦ））、最終濾過（ＦＦ）、および充填濾過を含む。
【０３２０】
ウイルス清澄化および精製の目的としては、細胞溶解物のハイスループット処理および最終ウイルス回収率の最適化が挙げられる。本開示の清澄化および精製工程を含めることの利点としては、より大容積の溶解物を処理するための拡張性が挙げられる。ある特定の実施形態では、清澄化および精製は、その各々の内容をその全体で本願明細書に援用する以下の文献に提示されている方法または系のいずれかに従って実行することができる：米

国特許第８，５２４，４４６号明細書、米国特許第５，７５６，２８３号明細書、米国特許第６，２５８，５９５号明細書、米国特許第６，２６１，５５１号明細書、米国特許第６，２７０，９９６号明細書、米国特許第６，２８１，０１０号明細書、米国特許第６，３６５，３９４号明細書、米国特許第６，４７５，７６９号明細書、米国特許第６，４８２，６３４号明細書、米国特許第６，４８５，９６６号明細書、米国特許第６，９４３，０１９号明細書、米国特許第６，９５３，６９０号明細書、米国特許第７，０２２，５１９号明細書、米国特許第７，２３８，５２６号明細書、米国特許第７，２９１，４９８号明細書、米国特許第７，４９１，５０８号明細書、米国特許出願公開第２０１３／００４５１８６号明細書、米国特許出願公開第２０１１／０２６３０２７号明細書、米国特許出願公開第２０１１／０１５１４３４号明細書、米国特許出願公開第２００３／０１３８７７２号明細書、および国際公開第２００２０１２４５５号パンフレット、国際公開第１９９６０３９５３０号パンフレット、国際公開第１９９８０１００８８号パンフレット、国際公開第１９９９０１４３５４号パンフレット、国際公開第１９９９０１５６８５号パンフレット、国際公開第１９９９０４７６９１号パンフレット、国際公開第２０００００５５３４２号パンフレット、国際公開第２０００７５３５３号パンフレット、および国際公開第２００１０２３５９７号パンフレット。

【０３２１】

ある特定の実施形態では、少なくとも１つのＡＡＶ粒子を含む組成物は、その内容をその全体で本願明細書に援用する、米国特許第８５２４４４６号明細書、米国特許第６６６０５１４号明細書、米国特許第８２８３１５１号明細書、または米国特許第８５２４４４６号明細書に記載の方法または系を使用して単離または精製することができる。

【０３２２】

清澄化および精製：遠心分離

ある特定の実施形態によると、細胞溶解物は、１つまたは複数の遠心分離工程により清澄化することができる。遠心分離を使用して、溶解物中の不溶性粒子をペレット化してもよい。清澄化中の遠心分離強度（標準重力の倍数を表す重力単位（ｇ）で表記することができる）は、その後の精製工程での遠心分離強度よりも低くてもよい。ある特定の実施形態では、細胞溶解物に対する遠心分離は、約２００ｇ～約８００ｇ、約５００ｇ～約１５００ｇ、約１０００ｇ～約５０００ｇ、約１２００ｇ～約１００００ｇ、または約８０００ｇ～約１５０００ｇで実施してもよい。ある特定の実施形態では、細胞溶解物の遠心分離は、８０００ｇにて１５分間実行される。ある特定の実施形態では、細胞溶解物中の粒子状物質を沈降速度により分配するために密度勾配遠心分離を実行してもよい。本開示の方法または系により使用される勾配としては、塩化セシウム勾配およびイオジキサノール段階勾配を挙げることができるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態では、遠心分離には、デカンター型遠心分離系が使用される。ある特定の実施形態では、遠心分離には、ディスク積層型遠心分離系が使用される。ある特定の実施形態では、遠心分離は、２サイクルＣｓＣｌ勾配超遠心分離またはイオジキサノール不連続密度勾配超遠心分離などの超遠心分離を含む。

【０３２３】

清澄化および精製：濾過

ある特定の実施形態では、１つまたは複数の精密濾過、ナノ濾過、および／または限外濾過工程を、清澄化、精製、および／または滅菌中に使用することができる。１つまたは複数の精密濾過、ナノ濾過、または限外濾過工程は、ＥＭＤ Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ Ｅｘｐｒｅｓｓ ＳＨＣ ＸＬ１０ ０．５／０．２μｍフィルター、ＥＭＤ Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ Ｅｘｐｒｅｓｓ ＳＨＣＸＬ６０００ ０．５／０．２μｍフィルター、ＥＭＤ Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ Ｅｘｐｒｅｓｓ ＳＨＣＸＬ１５０フィルター、ＥＭＤ ＭｉｌｌｉｐｏｒｅＭｉｌｌｉｐａｋ Ｇａｍｍａ Ｇｏｌｄ０．２２μｍフィルター（デュアルインライン滅菌等級フィルター）、Ｐａｌｌ Ｓｕｐｏｒ ＥＫＶ，０．２μｍ滅菌等級フィルター、Ａｓａｈｉ Ｐｌａｎｏｖａ ３５Ｎ、Ａｓａｈｉ Ｐｌａｎｏｖａ ２０Ｎ、Ａｓａｈｉ Ｐｌａｎｏｖａ ７５Ｎ、Ａｓａｈｉ Ｐｌａｎｏｖａ ＢｉｏＥｘ

、Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ Ｖｉｒｅｓｏｌｖｅ ＮＦＲ、またはＳａｒｔｏｒｉｕｓ Ｓａｒｔｏｐｏｒｅ ２ＸＬＧ０．８／０．２μｍなどの濾過系の使用を含んでいてもよい。

【０３２４】

ある特定の実施形態では、１つまたは複数の精密濾過工程を、清澄化、精製、および／または滅菌中に使用することができる。精密濾過には、典型的には０．１μｍ～１０μｍの孔径を有する精密濾過膜が利用される。精密濾過は、一般に、微粒子の基本的な清澄化、滅菌、および除去に使用される。ある特定の実施形態では、精密濾過を使用して、ウイルス粒子の凝集塊を除去する。ある特定の実施形態では、本開示の生産プロセスまたは系は、少なくとも１つの精密濾過工程を含む。１つまたは複数の精密濾過工程は、ＥＭＤ Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ Ｍｉｌｌｉｓｔａｋ$^{+}$ＰＯＤフィルター（Ｄ０ＨＣメディアシリーズ）、Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ ＭＣ０ＳＰ２３ＣＬ３フィルター（Ｃ０ＳＰメディアシリーズ）、またはＳａｒｔｏｒｉｕｓＳａｒｔｏｐｏｒｅフィルターシリーズなどの深層濾過系による深層濾過工程を含んでいてもよい。本開示の精密濾過系を、本開示のＡＡＶ医薬用処理および保管製剤を含む当業者に公知の製剤で、事前にすすぎ、充填し、平衡化し、洗い流し、処理し、溶出し、洗浄し、または浄化してもよい。

【０３２５】

ある特定の実施形態では、１つまたは複数の限外濾過工程を、清澄化および精製中に使用することができる。限外濾過工程を、本開示の処理および／または製剤溶液のいずれかを濃縮、製剤化、脱塩、または脱水するために使用してもよい。限外濾過には、典型的には０．００１～０．１μｍの孔径を有する限外濾過膜が利用される。限外濾過膜は、分子量カットオフ（ＭＷＣＯ）により規定することもでき、１ｋＤ～５００ｋＤの範囲を有することができる。限外濾過は、一般に、タンパク質、ペプチド、プラスミド、ウイルス粒子、核酸、および炭水化物などの溶解生体分子を濃縮および製剤化するために使用される。本開示の限外濾過系を、本開示のＡＡＶ医薬用処理および保管製剤を含む当業者に公知の製剤で、事前にすすぎ、充填し、平衡化し、洗い流し、処理し、溶出し、洗浄し、または浄化してもよい。

【０３２６】

ある特定の実施形態では、１つまたは複数のナノ濾過工程を、清澄化および精製中に使用することができる。ナノ濾過には、典型的には１００ｎｍ未満の孔径を有するナノ濾過膜が利用される。ナノ濾過は、一般に、不要な内因性ウイルス不純物（例えば、バキュロウイルス）の除去に使用される。ある特定の実施形態では、ナノ濾過は、ウイルス除去濾過（ＶＲＦ）を含んでいてもよい。ＶＲＦフィルターは、典型的には１５ｎｍ～１００ｎｍの濾過サイズを有していてもよい。ＶＲＦフィルターの例としては、Ｐｌａｎｏｖａ １５Ｎ、Ｐｌａｎｏｖａ ２０Ｎ、およびＰｌａｎｏｖａ ３５Ｎ（旭化成株式会社（Ａｓａｈｉ－Ｋａｓｅｉ Ｃｏｒｐ）［日本国東京都所在］）；ならびにＶｉｒｅｓｏｌｖｅＮＦＰおよびＶｉｒｅｓｏｌｖｅＮＦＲ（ミリポア社（Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ Ｃｏｒｐ）［米国マサチューセッツ州ビレリカ（Ｂｉｌｌｅｒｉｃａ）所在］）が挙げられる（しかしながら、これらに限定されない）。本開示のナノ濾過系を、本開示のＡＡＶ医薬用処理および保管製剤を含む当業者に公知の製剤で、事前にすすぎ、充填し、平衡化し、洗い流し、処理し、溶出し、洗浄し、または浄化してもよい。ある特定の実施形態では、ナノ濾過を使用して、ウイルス粒子の凝集塊を除去する。

【０３２７】

ある特定の実施形態では、１つまたは複数の接線流濾過（ＴＦＦ）（クロスフロー濾過としても知られている）工程を、清澄化および精製中に使用してもよい。接線流濾過は、供給流動（清澄化および濃縮しようとする標的作用剤／粒子を含む）が供給タンクから濾過モジュールまたはカートリッジへと流れる膜濾過の形態である。供給流動は、ＴＦＦ濾過モジュール内を膜表面に対して平行に通過し、流動の一部分は膜を通過し（透過液／濾液）、流動の残り（保持液）は濾過系を通っておよび供給タンクへと再循環して戻る。

【０３２８】

ある特定の実施形態では、ＴＦＦ濾過モジュールは、平板式モジュール（積層平面カセ

ット）、渦巻き式モジュール（渦巻き状の膜層）、または中空繊維モジュール（膜管の束）であってもよい。本開示で使用するためのＴＦＦ系の例としては、以下のものが挙げられるが、これらに限定されない：Ｓｐｅｃｔｒｕｍ ｍＰＥＳ中空繊維ＴＦＦ系（０．５ｍｍ繊維ＩＤ、１００ｋＤＡ MWCO）またはＰｅｌｌｉｃｏｎ－３カセットを有するＭｉｌｌｉｐｏｒｅ Ｕｌｔｒａｃｅｌ ＰＬＣＴＫ系（０．５７m^2、３０ｋＤＡ MWCO）。

【０３２９】

供給流動がＴＦＦ濾過系を通って循環する間に、新しい緩衝液材料をＴＦＦ供給タンクに添加してもよい。ある特定の実施形態では、流動流がＴＦＦ濾過系を通って循環する間に緩衝液材料を完全に補充してもよい。この実施形態では、透過液で失われた緩衝液材料と等しい量の緩衝液材料を流動に添加して、一定の濃度をもたらす。ある特定の実施形態では、流動流が濾過系を通って循環する間に緩衝液材料を低減させてもよい。この実施形態では、透過液で失われた緩衝液材料と比べて低減された量の緩衝液材料を流動に添加して、濃度の増加をもたらす。ある特定の実施形態では、流動流が濾過系を通って循環する間に、緩衝液材料を置き換えてもよい。この実施形態では、流動に添加される緩衝液は、透過液で失われる緩衝液材料とは異なるため、流動中の緩衝液材料の最終的な置き換えがもたらされる。本開示のＴＦＦ系を、本開示のＡＡＶ医薬用処理および保管製剤を含む当業者に公知の製剤で、事前にすすぎ、充填し、平衡化し、洗い流し、処理し、溶出し、洗浄し、または浄化してもよい。

【０３３０】

ある特定の実施形態では、濾過前に、ＴＦＦ負荷プールを、賦形剤または希釈剤でスパイクしてもよい。ある特定の実施形態では、濾過前に、ＴＦＦ負荷プールを高塩混合物（塩化ナトリウムまたは塩化カリウムなど）でスパイクする。ある特定の実施形態では、濾過前に、ＴＦＦ負荷プールを高糖混合物（５０ｗ／ｖ％スクロースなど）でスパイクする。

【０３３１】

ＴＦＦ処理の有効性は、以下のものを含む（しかしながら、これらに限定されない）幾つかの要因に依存する場合がある：フロー設計に由来する剪断応力、クロスフロー速度、濾液フロー制御、膜間圧力（ＴＭＰ）、膜調整、膜組成（例えば、中空繊維構造）、および設計（例えば、表面積）、システムフロー設計、リザーバ設計、および混合戦略。ある特定の実施形態では、濾過膜は、前ＴＦＦ膜調整に曝露されていてもよい。

【０３３２】

ある特定の実施形態では、ＴＦＦ処理は、１つまたは複数の精密濾過段階を含んでいてもよい。ある特定の実施形態では、ＴＦＦ処理は、１つまたは複数の限外濾過段階を含んでいてもよい。ある特定の実施形態では、ＴＦＦ処理は、１つまたは複数のナノ濾過段階を含んでいてもよい。

【０３３３】

ある特定の実施形態では、ＴＦＦ処理は、限外濾過（ＵＦ）または精密濾過（ＭＦ）濃縮段階などの、１つまたは複数の濃縮段階を含んでいてもよい。濃縮段階では、流動が濾過系を通って循環する間に、（透過液として失われる緩衝液材料の量と比べて）低減された量の緩衝液材料が置き換えられる。透過液で失われる緩衝液材料のすべてを完全に置き換えすることができないことにより、濾過流動内のウイルス粒子濃度の増加がもたらされる。ある特定の実施形態では、流動が濾過系を通って循環する間に、増加された量の緩衝液材料が置き換えられる。透過液で失われる緩衝液材料の量と比べて過剰な緩衝液材料を組み込むことにより、濾過流動内のウイルス粒子濃度の減少がもたらされる。

【０３３４】

ある特定の実施形態では、ＴＦＦ処理は、１つまたは複数のダイアフィルトレーション（ＤＦ）段階を含んでいてもよい。ダイアフィルトレーション段階は、第１の緩衝液材料（高塩材料など）を第２の緩衝液材料（低塩またはゼロ塩材料など）と置き換えることを含む。この実施形態では、透過液で失われる第１の緩衝液材料とは異なる第２の緩衝液を

流動流に添加して、流動中の緩衝液材料の最終的な置き換えがもたらされる。

【０３３５】

ある特定の実施形態では、ＴＦＦ処理は、複数の段階を連続して含んでいてもよい。ある特定の実施形態では、ＴＦＦ処理プロセスは、限外濾過（ＵＦ）濃縮段階、それに続くダイアフィルトレーション段階（ＤＦ）を含んでいてもよい。ある特定の実施形態では、ＴＦＦ処理プロセスは、ダイアフィルトレーション段階、それに続く限外濾過濃度段階を含んでいてもよい。ある特定の実施形態では、ＴＦＦ処理プロセスは、第１のダイアフィルトレーション段階、それに続く限外濾過濃度段階、それに続く第２のダイアフィルトレーション段階を含んでいてもよい。ある特定の実施形態では、ＴＦＦ処理は、高塩低糖緩衝液材料を流動流に組み込む第１のダイアフィルトレーション段階、それに続く流動流中に高濃度のウイルス材料をもたらす限外濾過／濃縮段階、それに続く低塩高糖またはゼロ塩高糖の緩衝液材料を流動流に組み込む第２のダイアフィルトレーション段階を含んでいてもよい。ある特定の実施形態では、塩は、塩化ナトリウム、リン酸ナトリウム、塩化カリウム、リン酸カリウム、またはそれらの組合せであってもよい。ある特定の実施形態では、糖は、５ｗ／ｖ％のスクロース混合物または７ｗ／ｖ％スクロース混合物などのスクロースであってもよい。

【０３３６】

ある特定の実施形態では、ＴＦＦ処理は、同時に生じる複数の段階を含んでいてもよい。非限定的な例として、ＴＦＦ清澄化プロセスは、濃縮段階と同時に生じる限外濾過段階を含んでいてもよい。

【０３３７】

濾過による細胞溶解物清澄化および精製の方法は、当技術分野で十分に理解されており、これらに限定されないが、受動濾過および流動濾過を含む、様々な利用可能な方法により実行することができる。使用されるフィルターは、様々な材料および孔径を含んでいてもよい。例えば、細胞溶解物フィルターは、約１μＭ～約５μＭ、約０．５μＭ～約２μＭ、約０．１μＭ～約１μＭ、約０．０５μＭ～約０．０５μＭ、および約０．００１μＭ～約０．１μＭの孔径を含んでいてもよい。細胞溶解物フィルターの例示的な孔径としては、以下のものが挙げられるが、これらに限定されない：２．０、１．９、１．８、１．７、１．６、１．５、１．４、１．３、１．２、１．１、１、０．９、０．８、０．７、０．６、０．５、０．４、０．３、０．２、０．１、０．９５、０．９、０．８５、０．８、０．７５、０．７、０．６５、０．６、０．５５、０．５、０．４５、０．４、０．３５、０．３、０．２５、０．２、０．１５、０．１、０．０５、０．２２、０．２１、０．２０、０．１９、０．１８、０．１７、０．１６、０．１５、０．１４、０．１３、０．１２、０．１１、０．１、０．０９、０．０８、０．０７、０．０６、０．０５、０．０４、０．０３、０．０２、０．０１、０．０２、０．０１９、０．０１８、０．０１７、０．０１６、０．０１５、０．０１４、０．０１３、０．０１２、０．０１１、０．０１、０．００９、０．００８、０．００７、０．００６、０．００５、０．００４、０．００３、０．００２、０．００１、および０．００１μＭ。ある特定の実施形態では、清澄化は、大きな残渣を除去するために２．０μＭの孔径を有するフィルターで濾過すること、それに続いてインタクトな細胞を除去するために０．４５μＭの孔径を有するフィルターを通過させることを含んでいてもよい。

【０３３８】

フィルター材料は、様々な材料で構成されていてもよい。そのような材料としては、ポリマー材料および金属材料（例えば、焼結金属および有孔アルミニウム）を挙げることができるが、それらに限定されない。例示的な材料としては、ナイロン、セルロース材料（例えば、酢酸セルロース）、ポリフッ化ビニリデン（ＰＶＤＦ）、ポリエーテルスルホン、ポリアミド、ポリスルホン、ポリプロピレン、およびポリエチレンテレフタレートを挙げることができるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態では、細胞溶解物の清澄化に有用なフィルターとしては、ＵＬＴＩＰＬＥＡＴ　ＰＲＯＦＩＬＥ（商標）フィルター（ポールコーポレーション社（Ｐａｌｌ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）［米国ニューヨ

ーク州ポートワシントン（Ｐｏｒｔ　Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ）所在］）、ＳＵＰＯＲ（商標）膜フィルター（ポールコーポレーション社（Ｐａｌｌ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）［米国ニューヨーク州ポートワシントン（Ｐｏｒｔ　Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ）所在］を挙げることができるが、これらに限定されない。

【０３３９】

ある特定の実施形態では、フロー濾過を実行して、濾過速度および／または有効性を増加させることができる。ある特定の実施形態では、フロー濾過は、真空濾過を含んでいてもよい。そのような方法によると、濾過しようとする細胞溶解物の側と反対側のフィルターの側に真空が作出される。ある特定の実施形態では、細胞溶解物を遠心力によりフィルターに通してもよい。ある特定の実施形態では、ポンプを使用して、細胞溶解物を強制的に清澄化フィルターに通す。１つまたは複数のフィルターを通る細胞溶解物の流速は、チャネルサイズおよび／または流体圧力の一方を調整することにより調節することができる。

【０３４０】

清澄化および精製：クロマトグラフィー

ある特定の実施形態では、製剤中のＡＡＶ粒子は、１つまたは複数の異なるクロマトグラフィー法を使用する１つまたは複数のクロマトグラフィー工程により、細胞溶解物から清澄化および精製することができる。クロマトグラフィーは、混合物から１つまたは複数の要素を選択的に分離するための当技術分野で公知の任意の数の方法を指す。そのような方法としては、イオン交換クロマトグラフィー（例えば、陽イオン交換クロマトグラフィーおよび陰イオン交換クロマトグラフィー）、親和性クロマトグラフィー（例えば、免疫親和性クロマトグラフィー、金属親和性クロマトグラフィー、Ｂｌｕｅ　Ｓｅｐｈａｒｏｓｅ樹脂などの疑似親和性クロマトグラフィー）、疎水性相互作用クロマトグラフィー、サイズ除外クロマトグラフィー、およびマルチモーダルクロマトグラフィー（固定相と分析物との間の１つよりも多くの形態の相互作用を利用するクロマトグラフィー法）が挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態では、ウイルスクロマトグラフィーの方法または系としては、その各々の内容をその全体で本願明細書に援用する以下の文献に教示されているもののいずれかを挙げることができる：米国特許第５，７５６，２８３号明細書、米国特許第６，２５８，５９５号明細書、米国特許第６，２６１，５５１号明細書、米国特許第６，２７０，９９６号明細書、米国特許第６，２８１，０１０号明細書、米国特許第６，３６５，３９４号明細書、米国特許第６，４７５，７６９号明細書、米国特許第６，４８２，６３４号明細書、米国特許第６，４８５，９６６号明細書、米国特許第６，９４３，０１９号明細書、米国特許第６，９５３，６９０号明細書、米国特許第７，０２２，５１９号明細書、米国特許第７，２３８，５２６号明細書、米国特許第７，２９１，４９８号明細書、および米国特許第７，４９１，５０８号明細書、または国際公開第１９９６０３９５３０号パンフレット、国際公開第１９９８０１００８８号パンフレット、国際公開第１９９９０１４３５４号パンフレット、国際公開第１９９９０１５６８５号パンフレット、国際公開第１９９９０４７６９１号パンフレット、国際公開第２０００００５５３４２号パンフレット、国際公開第２０００００７５３５３号パンフレット、および国際公開第２００１０２３５９７号パンフレット。

【０３４１】

本開示のクロマトグラフィー系を、本開示のＡＡＶ医薬用処理および保管製剤を含む当業者に公知の製剤で、事前にすすぎ、充填し、平衡化し、洗い流し、処理し、溶出し、洗浄し、または浄化してもよい。

【０３４２】

ある特定の実施形態では、１つまたは複数のイオン交換（ＩＥＸ）クロマトグラフィー工程を使用して、ウイルス粒子を単離してもよい。イオン交換工程は、陰イオン交換（ＡＥＸ）クロマトグラフィー、陽イオン交換（ＣＥＸ）クロマトグラフィー、またはそれらの組合せを含んでいてもよい。ある特定の実施形態では、イオン交換クロマトグラフィーは、結合／溶出モードで使用される。結合／溶出ＩＥＸは、ウイルス粒子のカプシドタン

パク質（または他の荷電成分）と固定相に存在する荷電部位との間の電荷間相互作用に基づいて、ウイルス粒子を固定相に結合させることにより使用することができる。このプロセスは、ウイルス調製物（例えば、清澄化溶解物）が通過するカラムの使用を含んでいてもよい。ウイルス調製物を荷電固定相（例えば、カラム）にアプライした後、溶出溶液をアプライして電荷間相互作用を破壊することにより、結合したウイルス粒子を固定相から溶出させることができる。溶出溶液は、結合したウイルス粒子の回収が増強されるように塩濃度および／またはｐＨを調整することにより最適化することができる。単離されるウイルスカプシドの電荷に応じて、陽イオンまたは陰イオン交換クロマトグラフィー法を選択することができる。ある特定の実施形態では、イオン交換クロマトグラフィーは、フロースルーモードで使用される。フロースルーＩＥＸは、非ウイルス不純物または不要なウイルス粒子を固定相に結合させ（電荷間相互作用に基づき）、ウイルス調製物中の標的ウイルス粒子がＩＥＸ系を「フロースルー」して収集プールに至ることを可能にすることにより使用することができる。

【０３４３】

イオン交換クロマトグラフィーの方法または系としては、その各々の内容をその全体で本願明細書に援用する以下の文献に教示されるもののいずれかを挙げることができるが、それらに限定されない：米国特許第７，４１９，８１７号明細書、米国特許第６，１４３，５４８号明細書、米国特許第７，０９４，６０４号明細書、米国特許第６，５９３，１２３号明細書、米国特許第７，０１５，０２６号明細書、および米国特許第８，１３７，９４８号明細書。ある特定の実施形態では、ＩＥＸプロセスには、Ｓａｒｔｏｒｉｕｓ ＳａｒｔｏｂｉｎｄＱ膜、Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ Ｆｒａｃｔｏｇｅｌ ＴＭＡＥ ＨｉＣａｐ（ｍ）フロースルー膜、ＧＥ Ｑ Ｓｅｐｈａｒｏｓｅ ＨＰ膜、Ｐｏｒｏｓ ＸＱ、またはＰｏｒｏｓ ＨＱなどのＡＥＸクロマトグラフィー系が使用される。ある特定の実施形態では、ＩＥＸプロセスには、Ｐｏｒｏｓ ＸＳ膜などのＣＥＸ系が使用される。ある特定の実施形態では、ＡＥＸ系は、トリメチルアンモニウムエチル（ＴＭＡＥ）官能基を含む固定相を含む。

【０３４４】

ある特定の実施形態では、免疫親和性クロマトグラフィーなどの１つまたは複数の親和性クロマトグラフィー工程を使用して、ウイルス粒子を単離することができる。免疫親和性クロマトグラフィーは、１つまたは複数の免疫化合物（例えば、抗体または抗体関連構造）を利用してウイルス粒子を保持するクロマトグラフィーの形態である。免疫化合物は、これらに限定されないが、１つまたは複数のウイルスコートタンパク質を含む、ウイルス粒子表面上の１つまたは複数の構造と特異的に結合することができる。ある特定の実施形態では、免疫化合物は、特定のウイルスバリアントに対して特異的であってもよい。ある特定の実施形態では、免疫化合物は、複数のウイルスバリアントに結合してもよい。ある特定の実施形態では、免疫化合物は、組換え単鎖抗体を含んでもよい。そのような組換え単鎖抗体としては、その内容をその全体で本願明細書に援用する、スミス，Ｒ．Ｈ．ら（Ｓｍｉｔｈ，Ｒ．Ｈ．ｅｔ ａｌ．），２００９．Ｍｏｌ．Ｔｈｅｒ．１７（１１）：１８８８－９６に記載されているものを挙げることができる。そのような免疫化合物は、これらに限定されないが、ＡＡＶ１、ＡＡＶ２、ＡＡＶ６、およびＡＡＶ８、または本明細書に教示されているもののいずれかを含む、幾つかのＡＡＶカプシドバリアントに結合することが可能である。ある特定の実施形態では、ＡＦＣプロセスには、ＧＥ ＡＶＢセファロースＨＰカラム樹脂、Ｐｏｒｏｓ ＣａｐｔｅｒＳｅｃｌｅ ＡＡＶ８樹脂（サーモフィッシャー社（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ））、Ｐｏｒｏｓ ＣａｐｔｅｒｃｅＳｅｌｃｅ ＡＡＶ９樹脂（サーモフィッシャー社（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ））、およびＰｏｒｏｓ ＣａｐｔｅｒｃｅＳｅｌｃｅ ＡＡＶＸ樹脂（サーモフィッシャー社（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ））が使用される。

【０３４５】

ある特定の実施形態では、１つまたは複数のサイズ排除クロマトグラフィー（ＳＥＣ）工程を使用して、ウイルス粒子を単離してもよい。ＳＥＣは、サイズにより粒子を分離す

るためのゲルの使用を含んでいてもよい。ウイルス粒子精製では、ＳＥＣ濾過は、「ポリッシング」と呼ばれることもある。ある特定の実施形態では、ＳＥＣを実行して、ほぼ均質な最終産物を生成することができる。そのような最終産物は、ある特定の実施形態では、前臨床研究および／または臨床研究で使用することができる（その内容をその全体で本願明細書に援用する、コーチン，Ｒ．Ｍ．（Ｋｏｔｉｎ，Ｒ．Ｍ．）２０１１．Ｈｕｍａｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ．２０（１）：Ｒ２－Ｒ６）。ある特定の実施形態では、ＳＥＣは、その各々の内容をその全体で本願明細書に援用する以下の文献に教示されている方法のいずれかにより実行することができる：米国特許第６，１４３，５４８号明細書、米国特許第７，０１５，０２６号明細書、米国特許第８，４７６，４１８号明細書、米国特許第６，４１０，３００号明細書、米国特許第８，４７６，４１８号明細書、米国特許第７，４１９，８１７号明細書、米国特許第７，０９４，６０４号明細書、米国特許第６，５９３，１２３号明細書、および米国特許第８，１３７，９４８号明細書。

【０３４６】

ＩＩＩ．組成物および製剤

一般

遺伝子治療用薬物製品（ｒＡＡＶ粒子など）は、液体状態での安定性が限定的であり、低濃度でも大規模に凝集する傾向が高いため、組成物および製剤に組み込むことが困難である。遺伝子治療用薬物製品は、多くの場合、処置領域（ＣＮＳ組織を含む）に直接送達されるが、それには、賦形剤および製剤パラメーターが、組織機能、微小環境、および容積制限と適合することが必要とされる。

【０３４７】

本開示によると、ＡＡＶ粒子は、医薬組成物として調製されてもよく、または医薬組成物に含まれていてもよい。そのような組成物は、１つまたは複数の活性成分を必ず含み、ほとんどの場合で１つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含むことが理解されるだろう。

【０３４８】

本開示による医薬組成物中の活性成分（例えば、ＡＡＶ粒子）、薬学的に許容される賦形剤、および／または任意の追加成分の相対量は、処置されている対象の出自、サイズ、および／または状態に応じて、さらには組成物が投与されることになる経路に応じて様々であってもよい。例えば、組成物は、０．１％～９９％（ｗ／ｗ）の活性成分を含んでいてもよい。例として、組成物は、０．１％～１００％、例えば、０．５～５０％、１～３０％、５～８０％、または少なくとも８０％（ｗ／ｗ）の活性成分を含んでいてもよい。

【０３４９】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載のＡＡＶ粒子医薬組成物は、本開示の少なくとも１つのペイロードを含んでいてもよい。非限定的な例として、医薬組成物は、１、２、３、４、または５つのペイロードを有するＡＡＶ粒子を含有してもよい。

【０３５０】

本明細書で提供される医薬組成物の記載は、主にヒトへの投与に適切な医薬組成物を対象とするが、当業者であれば、そのような組成物が、一般に任意の他の動物、例えば非ヒト動物、例えば非ヒト哺乳動物への投与に適切であることを理解するであろう。組成物を種々の動物への投与に対して適切にするための、ヒト投与に適切な医薬組成物の改変は十分に理解されており、獣医薬理学の当業者であれば、たとえあったにしても単なる通常の実験作業で、そのような改変を設計および／または実施することができる。医薬組成物の投与が企図される対象としては、ヒトおよび／または他の霊長類；ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ネコ、イヌ、マウス、ラットなど、商業的に関連性のある哺乳動物を含む哺乳動物；家禽、ニワトリ、アヒル、ガチョウ、および／またはシチメンチョウなど商業的に関連性のあるトリを含む鳥類が挙げられるが、それらに限定されない。

【０３５１】

ある特定の実施形態では、組成物は、ヒト、ヒト患者、または対象に投与される。

本開示の製剤は、限定ではないが、生理食塩水、リポソーム、脂質ナノ粒子、ポリマー、ペプチド、タンパク質、ＡＡＶ粒子をトランスフェクトした細胞（例えば、対象へと移送または移植するための）、およびそれらの組合せを含んでいてもよい。

【０３５２】

本明細書に記載の医薬組成物の製剤は、薬理学の技術分野にて公知のまたは今後開発される任意の方法により調製されてもよい。本明細書で使用される場合、「医薬組成物」という用語は、少なくとも１つの活性成分および任意選択で１つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含む組成物を指す。

【０３５３】

一般に、そのような調製方法は、活性成分を、賦形剤および／または１つもしくは複数の他の補助成分と付随させる工程を含む。本明細書で使用される場合、「活性成分」という語句は、一般に、本開示のポリヌクレオチドもしくはポリペプチドをコードするペイロード領域を保有するＡＡＶ粒子、または本明細書に記載の通りのＡＡＶ粒子のウイルスゲノムによりコードされる最終産物のいずれかを指す。

【０３５４】

一部の実施形態では、製剤は、少なくとも１つの不活性成分を含んでいてもよい。本明細書で使用される場合、「非活性成分」という用語は、製剤中に含まれる１つまたは複数の非活性作用剤を指す。一部の実施形態では、本開示の製剤に使用することができる非活性成分は、すべてが米国食品医薬品局（ＦＤＡ）により承認されていてもよく、いずれも承認されていなくともよく、または一部が承認されていてもよい。

【０３５５】

本明細書に記載のＡＡＶ粒子および医薬組成物の製剤は、薬理学の技術分野にて公知のまたは今後開発される任意の方法により調製されてもよい。一般に、そのような調製方法は、活性成分を、賦形剤および／または１つもしくは複数の他の補助成分と付随させる工程、および次いで、必要に応じておよび／または望ましい場合には、製品を所望の単回または複数回用量単位に分割、成形、および／または包装する工程を含む。

【０３５６】

本開示による医薬組成物は、バルクで、単回単位用量として、および／または複数の単回単位用量として、調製、包装、および／または販売することができる。本明細書で使用される場合、「単位用量」は、所定量の活性成分を含む医薬組成物の個別の量を指す。活性成分の量は、一般に、対象に投与されることになる活性成分の投薬量に等しく、および／またはそのような投薬量のしかるべき割合、例えば、そのような投薬量の２分の１または３分の１である。

【０３５７】

ある特定の実施形態では、本開示の製剤は、水性製剤（つまり、水を含む製剤）である。ある特定の実施形態では、本開示の製剤は、水、消毒された水、または注射用水（ＷＦＩ）を含む。

【０３５８】

ある特定の実施形態では、本開示のＡＡＶ粒子は、０．００１％～０．１％（ｗ／ｖ）ポロキサマー１８８（例えばＰｌｕｒｏｎｉｃ　Ｆ－６８）を有するｐＨが約７．０のＰＢＳで製剤化されていてもよい。

【０３５９】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載のＡＡＶ製剤は、少なくとも１つの発現機能性ペイロードの発現に十分なＡＡＶ粒子を含有することができる。非限定的な例として、ＡＡＶ粒子は、１、２、３、４、または５つの機能性ペイロードをコードするウイルスゲノムを含有することができる。

【０３６０】

本開示によると、ＡＡＶ粒子は、ＣＮＳ送達用に製剤化することができる。脳血液関門を越える作用剤を使用することができる。例えば、分子を脳血液関門内皮へと標的化することができるある細胞透過性ペプチドを製剤に使用することができる（例えば、その内容

をその全体で本願明細書に援用する、マスウパラ（Ｍａｔｈｕｐａｌａ），Ｅｘｐｅｒｔ Ｏｐｉｎ Ｔｈｅｒ Ｐａｔ．，２００９，１９，１３７－１４０）。

【０３６１】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載のＡＡＶ製剤は、リン酸塩、トリス、および／またはヒスチジンを含む緩衝系を含んでいてもよい。リン酸塩、トリス、および／またはヒスチジンの緩衝剤は、独立して、２～１２ｍＭの範囲で製剤に使用することができる。

【０３６２】

本開示の製剤は、本開示のＡＡＶ粒子およびウイルスベクターを産生、処理、調製、保管、拡大増殖、または投与するいずれの工程でも使用することができる。ある特定の実施形態では、医薬製剤および成分は、本開示のＡＡＶ産生系、ＡＡＶ処理系、ＡＡＶ清澄化系、ＡＡＶ精製系、およびＡＡＶ仕上げ系において使用することができ、これらはすべて、本開示のＡＡＶ医薬製剤、処理製剤、および保管製剤を含む当業者に公知の製剤で、事前にすすぎ、充填し、平衡化し、洗い流し、処理し、溶出し、洗浄し、または浄化することができる。

【０３６３】

賦形剤および希釈剤

本開示のＡＡＶ粒子は、（１）安定性を増加させるための、（２）細胞トランスフェクションまたは形質導入を増加させるための、（３）ペイロードの持続放出または遅延放出を可能にするための、（４）生体内分布を変更するための（例えば、ウイルス粒子を、特定の組織または細胞タイプへと標的化するための）、（５）コード化タンパク質の翻訳を増加させるための、（６）コード化タンパク質の放出プロファイルを変更するための、および／または（７）本開示のペイロードの制御可能な発現を可能にするための１つまたは複数の賦形剤または希釈剤を含む医薬組成物へと製剤化することができる。

【０３６４】

本開示による医薬組成物中の活性成分（例えば、ＡＡＶ粒子）、薬学的に許容される賦形剤、および／または任意の追加成分の相対量は、処置されている対象の出自、サイズ、および／または状態に応じて、さらには組成物が投与されることになる経路に応じて様々であってもよい。ある特定の実施形態では、組成物は、０．００１％～９９％（ｗ／ｗ）の活性成分を含んでいてもよい。例として、組成物は、０．００１％～１００％、例えば、０．５～５０％、１～３０％、５～８０％、または少なくとも８０％（ｗ／ｗ）の活性成分を含んでいてもよい。ある特定の実施形態では、組成物は、０．００１％～９９％（ｗ／ｗ）の賦形剤および希釈剤を含んでいてもよい。例として、組成物は、０．００１％～１００％、例えば、０．５～５０％、１～３０％、５～８０％、または少なくとも８０％（ｗ／ｗ）の賦形剤および希釈剤を含んでいてもよい。

【０３６５】

ある特定の実施形態では、薬学的に許容される賦形剤は、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％の純度であってもよい。ある特定の実施形態では、賦形剤は、ヒト使用および動物使用が承認されている。ある特定の実施形態では、賦形剤は、米国食品医薬品局により承認されていてもよい。ある特定の実施形態では、賦形剤は、医薬品等級であってもよい。ある特定の実施形態では、賦形剤は、米国薬局方（ＵＳＰ）、欧州薬局方（ＥＰ）、英国薬局方、および／または国際薬局方の規格を満たしていてもよい。

【０３６６】

賦形剤としては、本明細書で使用される場合、所望の特定の剤形に適するありとあらゆる溶媒、分散媒、希釈剤、または他の液体ビヒクル、分散または懸濁助剤、表面活性剤、等張剤、増粘または乳化剤、および保存剤などが挙げられるが、これらに限定されない。医薬組成物を製剤化するための種々の賦形剤および組成物を調製するための技法は当技術分野にて公知である（その全体で本願明細書に援用する、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ，２１ｓｔ Ｅｄ

ｉｔｉｏｎ，Ａ．Ｒ．ジェンナロ（Ａ．Ｒ．Ｇｅｎｎａｒｏ），リッピンコット，ウィリアムズ＆ウィルキンス社（Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ，Ｗｉｌｌｉａｍｓ＆Ｗｉｌｋｉｎｓ）［米国メリーランド州ボルチモア（Ｂａｌｔｉｍｏｒｅ）所在］，２００６を参照されたい）。従来の賦形剤媒体の使用は、本開示の範囲内で企図することができるが、但し、任意の望ましくない生物学的効果を生み出すこと、またはその他の形で医薬組成物の任意の他の成分と有害な様式で相互作用することなどにより、任意の従来の賦形剤媒体が物質またはその誘導体と適合し得ない場合は除く。

【０３６７】

本開示の製剤に含まれていてもよい例示的な賦形剤および希釈剤としては、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、リン酸カルシウム、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、リン酸ナトリウム　ラクトース、スクロース、セルロース、微結晶性セルロース、カオリン、マンニトール、ソルビトール、イノシトール、塩化ナトリウム、乾燥デンプン、コーンスターチ、粉末糖など、および／またはこれらの組合せが挙げられるが、それらに限定されない。

【０３６８】

本開示の製剤に含めることができる例示的な賦形剤および希釈剤としては、以下のものが挙げられるが、これらに限定されない：１，２，６－ヘキサントリオール；１，２－ジミリストイル－Ｓｎ－グリセロ－３－（ホスホ－Ｓ－（１－グリセロール））；１，２－ジミリストイル－Ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン；１，２－ジオレオイル－Ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン；１，２－ジパルミトイル－Ｓｎ－グリセロ－３－（ホスホ－Ｒａｃ－（１－グリセロール））；１，２－ジステアロイル－Ｓｎ－グリセロ－３－（ホスホ－Ｒａｃ－（１－グリセロール））；１，２－ジステアロイル－Ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン；１－Ｏ－トリルビグアニド；２－エチル－１，６－ヘキサンジオール；酢酸；氷酢酸；無水酢酸；アセトン；アセトン重亜硫酸ナトリウム；アセチル化ラノリンアルコール；アセチル化モノグリセリド；アセチルシステイン；ＤＬ－アセチルトリプトファン；アクリレートコポリマー；アクリル酸－アクリル酸イソオクチルコポリマー；アクリル接着剤７８８；活性炭；Ａｄｃｏｔｅ　７２Ａ１０３；接着テープ；アジピン酸；Ａｅｒｏｔｅｘ樹脂３７３０；アラニン；凝集アルブミン；コロイド状アルブミン；ヒトアルブミン；アルコール；無水アルコール；変性アルコール；希釈アルコール；アルファデクス；アルギン酸；アルキルアンモニウムスルホン酸ベタイン；アルキルアリールスルホン酸ナトリウム；アラントイン；アリル．アルファ．－イオノン；アーモンド油；アルファ－テルピネオール；アルファ－トコフェロール；Ｄｌ－アルファ－トコフェロールアセテート；Ｄｌ－アルファ－トコフェロール；酢酸アルミニウム；アルミニウムクロルヒドロキシアラントイネート；水酸化アルミニウム；水和水酸化アルミニウム－スクロース；水酸化アルミニウムゲル；水酸化アルミニウムゲル　Ｆ５００；水酸化アルミニウムゲル　Ｆ５０００；モノステアリン酸アルミニウム；酸化アルミニウム；アルミニウムポリエステル；ケイ酸アルミニウム；オクテニルコハク酸デンプンアルミニウム；ステアリン酸アルミニウム；塩基性酢酸アルミニウム；無水硫酸アルミニウム；Ａｍｅｒｃｈｏｌ　Ｃ；Ａｍｅｒｃｈｏｌ　Ｃａｂ；アミノメチルプロパノール；アンモニア；アンモニア水；強アンモニア水；酢酸アンモニウム；水酸化アンモニウム；ラウリル硫酸アンモニウム；アンモニウムノノキシノール－４スルフェート；Ｃ－１２～Ｃ－１５直鎖第一級アルコールエトキシレートのアンモニウム塩；硫酸アンモニウム；Ａｍｍｏｎｙｘ；Ａｍｐｈｏｔｅｒｉｃ－２；Ａｍｐｈｏｔｅｒｉｃ－９；アネトール；無水クエン酸；無水デキストロース；無水ラクトース；無水クエン酸三ナトリウム；アニス油；Ａｎｏｘｉｄ　Ｓｂｎ；泡止剤；アンチピリン；アパフルラン；杏仁油Ｐｅｇ－６エステル；Ａｑｕａｐｈｏｒ；アルギニン；Ａｒｌａｃｅｌ；アスコルビン酸；アスコルビン酸パルミテート；アスパラギン酸；ペルーバルサム；硫酸バリウム；みつろう；合成みつろう；ベヘネス－１０；ベントナイト；塩化ベンザルコニウム；ベンゼンスルホン酸；塩化ベンゼトニウム；臭化ベンゾドデシニウム；安息香酸；ベンジルアルコール；安息香酸ベンジル；塩化ベンジル；ベータデクス；ビバプシチド（Ｂｉｂａｐｃｉｔｉｄｅ）；塩基性没食子酸ビスマス；

ホウ酸；ブロクリナト；ブタン；ブチルアルコール；ビニルメチルエーテルのブチルエステル／無水マレイン酸コポリマー（１２５０００Ｍｗ）；ステアリン酸ブチル；ブチル化ヒドロキシアニソール；ブチル化ヒドロキシトルエン；ブチレングリコール；ブチルパラベン；酪酸；Ｃ２０～４０パレス－２４；カフェイン；カルシウム；炭酸カルシウム；塩化カルシウム；グルセプト酸カルシウム；水酸化カルシウム；乳酸カルシウム；カルコブトロール（Ｃａｌｃｏｂｕｔｒｏｌ）；カルジアミドナトリウム；カロキセト酸三ナトリウム（Ｃａｌｏｘｅｔａｔｅ　Ｔｒｉｓｏｄｉｕｍ）；カルテリドールカルシウム；カナダバルサム；カプリル酸／カプリン酸トリグリセリド；カプリル酸／カプリン酸／ステアリン酸トリグリセリド；カプタン；Ｃａｐｔｉｓｏｌ；カラメル；カルボマー１３４２；カルボマー１３８２；カルボマー９３４；カルボマー９３４ｐ；カルボマー９４０；カルボマー９４１；カルボマー９８０；カルボマー９８１；カルボマーホモポリマータイプＢ（架橋アリルペンタエリトリトール）；カルボマーホモポリマータイプＣ（架橋アリルペンタエリトリトール）；二酸化炭素；カルボキシビニルコポリマー；カルボキシメチルセルロース；カルボキシメチルセルロースナトリウム；カルボキシポリメチレン；カラギナン；カラギナン塩；ヒマシ油；ニオイヒバ油；セルロース；微結晶性セルロース；Ｃｅｒａｓｙｎｔ－Ｓｅ；セレシン；セテアレス－１２；セテアレス－１５；セテアレス－３０；セテアリルアルコール／セテアレス－２０；エチルヘキサン酸セテアリール；セテス－１０；セテス－２；セテス－２０；セテス－２３；セトステアリルアルコール；塩化セトリモニウム；セチルアルコール；セチルエステルワックス；パルミチン酸セチル；塩化セチルピリジウム；クロロブタノール；クロロブタノール半水和物；無水クロロブタノール；クロロクレゾール；クロロキシレノール；コレステロール；コレス；コレス－２４；シトレート；クエン酸；クエン酸一水和物；含水クエン酸；コカミドエーテルスルフェート；コカミンオキシド；ココベタイン；ココジエタノールアミド；ココモノエタノールアミド；カカオ脂；ココ－グリセリド；ヤシ油；水添ヤシ油；水添ヤシ油／パーム核油グリセリド；カプリロカプリン酸ココイル；コーラニチダ（Ｃｏｌａ　ｎｉｔｉｄａ）種子抽出物；コラーゲン；着色料懸濁物；トウモロコシ油；綿実油；クリーム基剤；クレアチン；クレアチニン；クレゾール；クロスカルメロースナトリウム；クロスポビドン；硫酸銅；無水硫酸銅；シクロメチコーン；シクロメチコーン／ジメチコーンコポリオール；システイン；塩酸システイン；無水塩酸システイン；Ｄｌ－システイン；Ｄ＆ＣレッドＮｏ．２８；Ｄ＆ＣレッドＮｏ．３３；Ｄ＆ＣレッドＮｏ．３６；Ｄ＆ＣレッドＮｏ．３９；Ｄ＆ＣイエローＮｏ．１０；ダルファムプリジン；Ｄａｕｂｅｒｔ　１－５　Ｐｅｓｔｒ（Ｍａｔｔｅ）１６４ｚ；デシルメチルスルホキシド；ＤｅｈｙｄａｇワックスＳｘ；デヒドロ酢酸；Ｄｅｈｙｍｕｌｓ　Ｅ；安息香酸デナトニウム；デオキシコール酸；デキストラン；デキストラン４０；デキストリン；デキストロース；デキストロース一水和物；デキストロース溶液；ジアトリゾ酸；ジアゾリジニル尿素；ジクロロベンジルアルコール；ジクロロジフルオロメタン；ジクロロテトラフルオロエタン；ジエタノールアミン；ピロ炭酸ジエチル；セバシン酸ジエチル；ジエチレングリコールモノエチルエーテル；フタル酸ジエチルヘキシル；アミノ酢酸ジヒドキシアルミニウム；ジイソプロパノールアミン；アジピン酸ジイソプロピル；ジリノール酸ジイソプロピル；ジメチコーン３５０；ジメチコーンコポリオール；ジメチコーンＭｄｘ４－４２１０；ジメチコーン医療用流体３６０；ジメチルイソソルビド；ジメチルスルホキシド；メタクリル酸ジメチルアミノエチル－メタクリル酸ブチル－メタクリル酸メチルコポリマー；ジメチルジオクタデシルアンモニウムベントナイト；ジメチルシロキサン／ジメチルビニルシロキサンコポリマー；ジノセブアンモニウム塩；Ｄｌ－ジパルミトイルホスファチジルグリセロール；ジプロピレングリコール；ココアンホ二酢酸二ナトリウム；ラウレススルホコハク酸二ナトリウム；ラウリルスルホコハク酸二ナトリウム；スルホサリチル酸二ナトリウム；ジソフェニン；ジビニルベンゼンスチレンコポリマー；Ｄｍｄｍヒダントイン；ドコサノール；ドキュセートナトリウム；Ｄｕｒｏ－Ｔａｋ２８０－２５１６；Ｄｕｒｏ－Ｔａｋ３８７－２５１６；Ｄｕｒｏ－Ｔａｋ８０－１１９６；Ｄｕｒｏ－Ｔａｋ８７－２０７０；Ｄｕｒｏ－Ｔａｋ８７－２１９４；Ｄｕｒｏ－Ｔａｋ８７－２２８７；Ｄｕｒｏ－Ｔａｋ８７－２２９６；Ｄ

ｕｒｏ－Ｔａｋ８７－２８８８；Ｄｕｒｏ－Ｔａｋ８７－２９７９；エデト酸カルシウム二ナトリウム；エデト酸二ナトリウム；無水エデト酸二ナトリウム；エデト酸ナトリウム；エデト酸；卵リン脂質；エンツホン；エンツホンナトリウム；エピラクトース；エピテトラサイクリン塩酸塩；Ｅｓｓｅｎｃｅ　Ｂｏｕｑｕｅｔ９２００；エタノールアミン塩酸塩；酢酸エチル；オレイン酸エチル；エチルセルロース；エチレングリコール；エチレン酢酸ビニルコポリマー；エチレンジアミン；エチレンジアミン二塩酸塩；エチレン－プロピレンコポリマー；エチレン－酢酸ビニルコポリマー（２８％酢酸ビニル）；エチレン－酢酸ビニルコポリマー（９％酢酸ビニル）；ヒドロキシステアリン酸エチルヘキシル；エチルパラベン；オイカリプトール；エキサメタジム；食用脂肪；硬質脂肪；脂肪酸エステル；脂肪酸ペンタエリトリオールエステル；脂肪酸；脂肪アルコールシトレート；脂肪アルコール；Ｆｄ＆ＣブルーＮｏ．１；Ｆｄ＆ＣグリーンＮｏ．３；Ｆｄ＆ＣレッドＮｏ．４；Ｆｄ＆ＣレッドＮｏ．４０；Ｆｄ＆Ｃイエロー Ｎｏ．１０（リストから除外）；Ｆｄ＆Ｃイエロー Ｎｏ．５；Ｆｄ＆Ｃイエロー Ｎｏ．６；塩化第二鉄；酸化第二鉄；香味料８９－１８６；香味料８９－２５９；香味料Ｄｆ－１１９；香味料Ｄｆ－１５３０；香味増強剤；いちじく香味料８２７１１８；ラズベリー香味料Ｐｆｃ－８４０７；香味料Ｒｈｏｄｉａ医薬品Ｎｏ．Ｒｆ　４５１；フルオロクロロ炭化水素；ホルムアルデヒド；ホルムアルデヒド溶液；分留ヤシ油；芳香剤３９４９－５；芳香剤５２０ａ；芳香剤６．００７；芳香剤９１－１２２；芳香剤９１２８－Ｙ；芳香剤９３４９８ｇ；芳香剤バルサムマツ（Ｂａｌｓａｍ　Ｐｉｎｅ）Ｎｏ．５１２４；芳香剤Ｂｏｕｑｕｅｔ　１０３２８；芳香剤Ｃｈｅｍｏｄｅｒｍ　６４０１－Ｂ；芳香剤Ｃｈｅｍｏｄｅｒｍ　６４１１；芳香剤Ｃｒｅａｍ　Ｎｏ．７３４５７；芳香剤Ｃｓ－２８１９７；芳香剤Ｆｅｌｔｏｎ　０６６ｍ；芳香剤Ｆｉｒｍｅｎｉｃｈ　４７３７３；芳香剤Ｇｉｖａｕｄａｎ　Ｅｓｓ　９０９０／１ｃ；芳香剤Ｈ－６５４０；芳香剤Ｈｅｒｂａｌ　１０３９６；芳香剤Ｎｊ－１０８５；芳香剤Ｐ　Ｏ　Ｆｌ－１４７；芳香剤Ｐａ　５２８０５；芳香剤Ｐｅｒａ　Ｄｅｒｍ　Ｄ；芳香剤Ｒｂｄ－９８１９；芳香剤　Ｓｈａｗ　Ｍｕｄｇｅ　Ｕ－７７７６；芳香剤Ｔｆ０４４０７８；芳香剤Ｕｎｇｅｒｅｒ　Ｈｏｎｅｙｓｕｃｋｌｅ　Ｋ　２７７１；芳香剤Ｕｎｇｅｒｅｒ　Ｎ５１９５；フルクトース；酸化ガドリニウム；ガラクトース；ガンマシクロデキストリン；ゼラチン；架橋ゼラチン；ゲルフォームスポンジ；ジェランガム（低アシル）；Ｇｅｌｖａ　７３７；ゲンチシン酸；ゲンチシン酸エタノールアミド；グルセプテートナトリウム；グルセプテートナトリウム二水和物；グルコノラクトン；グルクロン酸；Ｄｌ－グルタミン酸；グルタチオン；グリセリン；水素化ロジンのグリセロールエステル；クエン酸グリセリル；イソステアリン酸グリセリル；ラウリン酸グリセリル；モノステアリン酸グリセリル；オレイン酸グリセリル；オレイン酸グリセリル／プロピレングリコール；パルミチン酸グリセリル；リシノール酸グリセリル；ステアリン酸グリセリル；ステアリン酸グリセリル－ラウレス－２３；ステアリン酸グリセリル／Ｐｅｇステアレート；ステアリン酸グリセリル／Ｐｅｇ－１００ステアレート；ステアリン酸グリセリル／Ｐｅｇ－４０ステアレート；ステアリン酸グリセリル－ステアルアミドエチルジエチルアミン；トリオレイン酸グリセリル；グリシン；グリシン塩酸塩；ジステアリン酸グリコール；ステアリン酸グリコール；グアニジン塩酸塩；グアーガム；ヘアコンディショナー（１８ｎ１９５－１ｍ）；ヘプタン；ヘタスターチ；エチレングリコール；高密度ポリエチレン；ヒスチジン；ヒトアルブミンマイクロスフェア；ヒアルロン酸ナトリウム；炭化水素；可塑化炭化水素ゲル；塩酸；希塩酸；ヒドロコルチゾン；ヒドロゲルポリマー；過酸化水素；水添ヒマシ油；水添パーム油；水添パーム／パーム核油Ｐｅｇ－６エステル；水添ポリブテン６３５－６９０；水酸化物イオン；ヒドロキシエチルセルロース；ヒドロキシエチルピペラジンエタンスルホン酸；ヒドロキシメチルセルロース；ヒドロキシステアリン酸ヒドロキシオクタコサニル；ヒドロキシプロピルセルロース；ヒドロキシプロピルメチルセルロース２９０６；ヒドロキシプロピル－ベーター－シクロデキストリン；ヒプロメロース２２０８（１５０００Ｍｐａ．Ｓ）；ヒプロメロース２９１０（１５０００Ｍｐａ．Ｓ）；ヒプロメロース；イミド尿素；ヨウ素；ヨードキサム酸；イオフェタ

ミン塩酸塩；アイリッシュモス抽出物；イソブタン；イソセテス－２０；イソロイシン；アクリル酸イソオクチル；イソプロピルアルコール；イソステアリン酸イソプロピル；ミリスチン酸イソプロピル；ミリスチン酸イソプロピル－ミリスチルアルコール；ミリスチン酸イソプロピル；ステアリン酸イソプロピル；イソステアリン酸；イソステアリルアルコール；等張性塩化ナトリウム溶液；Ｊｅｌｅｎｅ；カオリン；カトンＣｇ；カトンＣｇＩＩ；ラクテート；乳酸；Ｄｌ－乳酸；Ｌ－乳酸；ラクトビオン酸；ラクトース；ラクトース一水和物；含水ラクトース；ラネス；ラノリン；ラノリンアルコール－鉱油；ラノリンアルコール；無水ラノリン；ラノリンコレステロール；ラノリン非イオン性誘導体；エトキシル化ラノリン；水添ラノリン；塩化ラウラルコニウム；酸化ラウラミン；ラウルジモニウム加水分解動物コラーゲン；ラウレス硫酸塩；ラウレス－２；ラウレス－２３；ラウレス－４；ラウリン酸ジエタノールアミド；ラウリン酸ミリスチン酸ジエタノールアミド；ラウロイルサルコシン；乳酸ラウリル；硫酸ラウリル；ラベンデュラ・アングスチホリア（Ｌａｖａｎｄｕｌａ　Ａｎｇｕｓｔｉｆｏｌｉａ）花頂部；レシチン；無漂白レシチン；卵レシチン；水添レシチン；水添大豆レシチン；大豆レシチン；レモン油；ロイシン；レブリン酸；リドフェニン；軽油；軽油（８５Ｓｓｕ）；（＋／－）－リモネン；リポコールＳｃ－１５；リシン；酢酸リシン；リシン一水和物；ケイ酸アルミニウムマグネシウム；ケイ酸アルミニウムマグネシウム水和物；塩化マグネシウム硝酸マグネシウム；ステアリン酸マグネシウム；マレイン酸；マンニトール；Ｍａｐｒｏｆｉｘ；メブロフェニン；医療用接着剤改変型Ｓ－１５；医療用泡止剤Ａ－Ｆエマルジョン；メドロン酸二ナトリウム；メドロン酸；メグルミン；メントール；メタクレゾール；メタリン酸；メタンスルホン酸；メチオニン；メチルアルコール；メチルグルセス－１０；メチルグルセス－２０；セスキステアリン酸メチルグルセス－２０；セスキステアリン酸メチルグルコース；ラウリン酸メチル；メチルピロリドン；サリチル酸メチル；ステアリン酸メチル；メチルボロン酸；メチルセルロース（４０００Ｍｐａ．Ｓ）；メチルセルロース；メチルクロロイソチアゾリノン；メチレンブルー；メチルイソチアゾリノン；メチルパラベン；微結晶性ワックス；鉱油；モノおよびジグリセリド；クエン酸モノステアリル；モノチオグリセロール；マルチステロール抽出物；ミリスチルアルコール；乳酸ミリスチル；ミリスチル－．ガンマ．－ピコリニウムクロリド；Ｎ－（カルバモイル－メトキシＰｅｇ－４０）－１，２－ジステアロイル－ケファリンナトリウム；Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド；ナイアシンアミド；ニオキシム；硝酸；窒素；ノノキシノールヨウ素；ノノキシノール－１５；ノノキシノール－９；ノルフルラン；オートミール；オクタデセン－１／マレイン酸コポリマー；オクタン酸；オクチサレート；オクトキシノール－１；オクトキシノール－４０；オクトキシノール－９；オクチルドデカノール；オクチルフェノールポリメチレン；オレイン酸；オレス－１０／オレス－５；オレス－２；オレス－２０；オレイルアルコール；オレイン酸オレイル；オリーブ油；オキシドロン酸二ナトリウム；オキシキノリン；パーム核油；パルミタミンオキシド；パラベン；パラフィン；白色軟質パラフィン；香料Ｃｒｅｍｅ４５／３；ピーナッツ油；精製ピーナッツ油；ペクチン；Ｐｅｇ６－３２ステアレート／ステアリン酸グリコール；Ｐｅｇ植物油；Ｐｅｇ－１００ステアレート；Ｐｅｇ－１２ラウリン酸グリセリル；Ｐｅｇ－１２０ステアリン酸グリセリル；Ｐｅｇ－１２０ジオレイン酸メチルグルコース；Ｐｅｇ－１５コカミン；Ｐｅｇ－１５０ジステアレート；Ｐｅｇ－２ステアレート；Ｐｅｇ－２０イソステアリン酸ソルビタン；Ｐｅｇ－２２メチルエーテル／ドデシルグリコールコポリマー；Ｐｅｇ－２５ステアリン酸プロピレングリコール；Ｐｅｇ－４ジラウレート；Ｐｅｇ－４ラウレート；Ｐｅｇ－４０ヒマシ油；Ｐｅｇ－２０ジイソステアリン酸ソルビタン；Ｐｅｇ－４５／ドデシルグリコールコポリマー；Ｐｅｇ－５オレエート；Ｐｅｇ－５０ステアレート；Ｐｅｇ－５４水添ヒマシ油；Ｐｅｇ－６イソステアレート；Ｐｅｇ－６０ヒマシ油；Ｐｅｇ－６０水添ヒマシ油；Ｐｅｇ－７メチルエーテル；Ｐｅｇ－７５ラノリン；Ｐｅｇ－８ラウレートＰｅｇ－８ステアレートＰｅｇｏｘｏｌ７ステアレート；ペンタデカラクトン；ペンタエリトリトールココエート；ペンテト酸五ナトリウム；ペンテト酸カルシウム三ナトリウム；ペンテト酸；ハッカ油；ペルフルトレン；香料２５６７７；香料Ｂｏｕｑｕｅｔ；香料Ｅ－１９９１

；香料Ｇｄ５６０４；香料Ｔａｎａ９０／４２Ｓｃｂａ；香料Ｗ－１９５２－１；ワセリン；白色ワセリン；石油蒸留物；フェノール；液化フェノール；Ｐｈｅｎｏｎｉｐ；フェノキシエタノール；フェニルアラニン；フェニルエチルアルコール；酢酸フェニル水銀；硝酸フェニル水銀；卵ホスファチジルグリセロール；リン脂質；卵リン脂質；ホスフォリポン９０ｇ；リン酸；松葉油（パイナス・シルヴェストリス（Ｐｉｎｕｓ　Ｓｙｌｖｅｓｔｒｉｓ））；ピペラジン六水和物；プラスチベース－５０ｗ；ポラクリリン；塩化ポリドロニウム；ポロキサマー１２４；ポロキサマー１８１；ポロキサマー１８２；ポロキサマー１８８；ポロキサマー２３７；ポロキサマー４０７；ポリ（ビス（Ｐ－カルボキシフェノキシ）プロパン無水物）：セバシン酸；ジメチルビニルまたはジメチルヒドロキシまたはトリメチル末端ブロック化ポリ（ジメチルシロキサン／メチルビニルシロキシ／メチル水素シロキサン）；ポリ（Ｄｌ－乳酸－Ｃｏ－グリコール酸）（５０：５０；エチルエステル末端化ポリ（Ｄｌ－乳酸－Ｃｏ－グリコール酸）（５０：５０；ポリアクリル酸（２５００００Ｍｗ）；ポリブテン（１４００Ｍｗ）；ポリカルボフィル；ポリエステル；ポリエステルポリアミンコポリマー；ポリエステルレーヨン；ポリエチレングリコール１０００；ポリエチレングリコール１４５０；ポリエチレングリコール１５００；ポリエチレングリコール１５４０；ポリエチレングリコール２００；ポリエチレングリコール３００；ポリエチレングリコール３００－１６００；ポリエチレングリコール３３５０；ポリエチレングリコール４００；ポリエチレングリコール４０００；ポリエチレングリコール５４０；ポリエチレングリコール６００；ポリエチレングリコール６０００；ポリエチレングリコール８０００；ポリエチレングリコール９００；酸化第二鉄ブラック含有高密度ポリエチレン（＜１％）；硫酸バリウム含有低密度ポリエチレン（２０～２４％）；ポリエチレンＴ；テレフタル酸ポリエチレン；ポリグラクチン；ポリグルセリル－３オレエート；ポリグルセリル－４オレエート；メタクリル酸ポリヒドロキシエチル；ポリイソブチレン；ポリイソブチレン（１１０００００Ｍｗ）；ポリイソブチレン（３５０００Ｍｗ）；ポリイソブチレン１７８－２３６；ポリイソブチレン２４１－２９４；ポリイソブチレン３５－３９；低分子量ポリイソブチレン；中分子量ポリイソブチレン；ポリイソブチレン／ポリブテン接着剤；ポリラクチド；ポリオール；ポリオキシエチレン－ポリオキシプロピレン１８００；ポリオキシエチレンアルコール；ポリオキシエチレン脂肪酸エステル；ポリオキシエチレンプロピレン；ポリオキシル２０セトステアリルエーテル；ポリオキシル３５ヒマシ油；ポリオキシル４０水添ヒマシ油；ステアリン酸ポリオキシル４０；ステアリン酸ポリオキシル４００パルミトステアリン酸ポリオキシル６およびポリオキシル３２；ジステアリン酸ポリオキシル；ポリオキシルグリセリルステアレート；ポリオキシルラノリン；パルミチン酸ポリオキシル；ステアリン酸ポリオキシル；ポリプロピレン；ポリプロピレングリコール；ポリクオタニウム－１０；ポリクオタニウム－７（７０／３０アクリルアミド／Ｄａｄｍａｃ；ポリシロキサン；ポリソルベート２０；ポリソルベート４０；ポリソルベート６０；ポリソルベート６５；ポリソルベート８０；ポリウレタン；ポリ酢酸ビニル；ポリビニルアルコール；ポリ塩化ビニル；ポリ塩化ビニルポリ酢酸ビニルコポリマー；ポリビニルピリジン；ケシ油；カリ；酢酸カリウム；カリウムミョウバン；炭酸水素カリウム；亜硫酸水素カリウム；塩化カリウムクエン酸カリウム；水酸化カリウム；メタ重亜硫酸カリウム；リン酸水素二カリウム；リン酸二水素カリウム；カリウム石鹸；ソルビン酸カリウム；ポビドンアクリレートコポリマー；ポビドンヒドロゲル；ポビドンＫ１７；ポビドンＫ２５；ポビドンＫ２９／３２；ポビドンＫ３０；ポビドンＫ９０；ポビドンＫ９０ｆ；ポビドン／エイコサエンコポリマー；ポビドン；Ｐｐｇ－１２／Ｓｍｄｉコポリマー；Ｐｐｇ－１５ステアリルエーテル；Ｐｐｇ－２０メチルグルコースエーテルジステアレート；Ｐｐｇ－２６オレエート；プロダクトワット（Ｐｒｏｄｕｃｔ　Ｗａｔ）；プロリン；Ｐｒｏｍｕｌｇｅｎ　Ｄ；Ｐｒｏｍｕｌｇｅｎ　Ｇ；プロパン；噴霧剤Ａ－４６；没食子酸プロピル；炭酸プロピレン；プロピレングリコール；プロピレングリコールジアセテート；プロピレングリコールジカプリレート；プロピレングリコールモノラウレート；プロピレングリコールモノパルミトステアレート；プロピレングリコールパルミトステアレート；プロピレングリコールリシノレエート；プロピレングリコ

ール／ジアゾリジニル；尿素／メチルパラベン／プロピルパルベン；プロピルパラベン；硫酸プロタミン；タンパク質加水分解物；Ｐｖｍ／Ｍａコポリマー；クアテルニウム－１５；シス型クアテルニウム－１５；クアテルニウム－５２；Ｒａ－２３９７；Ｒａ－３０１１；サッカリン；サッカリンナトリウム；無水サッカリンナトリウム；サフラワー油；Ｓｄアルコール３ａ；Ｓｄアルコール４０；Ｓｄアルコール４０－２；Ｓｄアルコール４０ｂ；Ｓｅｐｉｎｅｏ　Ｐ６００；セリン；ゴマ油；シアバター；Ｓｉｌａｓｔｉｃ商標医療等級チュービング；Ｓｉｌａｓｔｉｃ医療用接着剤シリコーンタイプＡ；歯科用シリカ；ケイ素；二酸化ケイ素；コロイド状二酸化ケイ素；シリコーン；シリコーン接着剤４１０２；シリコーン接着剤４５０２；シリコーン粘着剤Ｂｉｏ－Ｐｓａ　Ｑ７－４２０１；シリコーン粘着剤Ｂｉｏ－Ｐｓａ　Ｑ７－４３０１；シリコーンエマルジョン；シリコーン／ポリエステルフィルムストリップ；シメチコン；シメチコンエマルジョン；Ｓｉｐｏｎ　Ｌｓ　２０ｎｐ；ソーダ灰；酢酸ナトリウム；無水酢酸ナトリウム；アルキル硫酸ナトリウム；アスコルビン酸ナトリウム；安息香酸ナトリウム；重炭酸ナトリウム；重硫酸ナトリウム；重亜硫酸ナトリウム；ホウ酸ナトリウム；ホウ酸ナトリウム十水和物；炭酸ナトリウム；炭酸ナトリウム十水和物；炭酸ナトリウム一水和物；セトステアリル硫酸ナトリウム；塩素酸ナトリウム；塩化ナトリウム；塩化ナトリウム注射剤；静菌性塩化ナトリウム注射剤；コレステリル硫酸ナトリウム；クエン酸ナトリウム；ココイルサルコシンナトリウム；デスオキシコール酸ナトリウム；亜ジチオン酸ナトリウム；ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム；ホルムアルデヒドスルホキシル酸ナトリウム；グルコン酸ナトリウム；水酸化ナトリウム；次亜塩素酸ナトリウム；ヨウ化ナトリウム；乳酸ナトリウム；Ｌ－乳酸ナトリウム；ラウレス－２硫酸ナトリウム；ラウレス－３硫酸ナトリウムラウレス－５硫酸ナトリウムラウロイルサルコシンナトリウム；ラウリル硫酸ナトリウム；ラ
ウリルスルホ酢酸ナトリウム；メタ重亜硫酸ナトリウム；硝酸ナトリウム；リン酸ナトリウム；リン酸ナトリウム二水和物；リン酸水素ナトリウム；無水リン酸水素ナトリウム；リン酸水素ナトリウム二水和物；リン酸水素ナトリウム十二水和物；リン酸水素ナトリウム七水和物；リン酸二水素ナトリウム；無水リン酸二水素ナトリウム；リン酸二水素ナトリウム二水和物；リン酸二水素ナトリウム一水和物；ポリアクリル酸ナトリウム（２５０００００Ｍｗ）；ピロリン酸ナトリウム；ピロリドンカルボン酸ナトリウム；デンプングリコール酸ナトリウム；琥珀酸ナトリウム六水化物；硫酸ナトリウム；無水硫酸ナトリウム；硫酸ナトリウム十水和物；亜硫酸ナトリウム；スルホコハク酸ナトリウム化ウンデシレン酸モノアルキロールアミド（Ｓｏｄｉｕｍ　Ｓｕｌｆｏｓｕｃｃｉｎａｔｅｄ　Ｕｎｄｅｃｙｃｌｅｎｉｃ　Ｍｏｎｏａｌｋｙｌｏｌａｍｉｄｅ）；酒石酸ナトリウム；チオグリコール酸ナトリウム；チオリンゴ酸ナトリウム；チオ硫酸ナトリウム；無水チオ硫酸ナトリウム；トリメタリン酸ナトリウム；キシレンスルホン酸ナトリウム；Ｓｏｍａｙ４４；ソルビン酸；ソルビタン；イソステアリン酸ソルビタン；モノラウリン酸ソルビタン；モノオレイン酸ソルビタン；モノパルミチン酸ソルビタン；モノステアリン酸ソルビタン；セスキオレイン酸ソルビタン；トリオレイン酸ソルビタン；トリステアリン酸ソルビタン；ソルビトール；ソルビトール溶液；大豆粉；大豆油；スペアミント油；鯨ろう；スクアラン；安定化オキシクロロ錯体；２－エチルヘキサン酸第一スズ；塩化第一スズ；無水塩化第一スズ；フッ化第一スズ；酒石酸第一スズ；デンプン；アルファ化デンプン１５００；トウモロコシデンプン；塩化ステアラルコニウム；ステアラルコニウムヘクトライト／炭酸プロピレン；ステアルアミドエチルジエチルアミン；ステアレス－１０；ステアレス－１００；ステアレス－２；ステアレス－２０；ステアレス－２１；ステアレス－４０；ステアリン酸；ステアリン酸ジエタノールアミド；ステアロキシトリメチルシラン；ステアルトリモニウム加水分解動物コラーゲン；ステアリルアルコール；吸入用滅菌水；スチレン／イソプレン／スチレンブロックコポリマー；サクシマー；コハク酸；スクラロース；スクロース；ジステアリン酸スクロース；スクロースポリエステル；スルファセタミドナトリウム；スルホブチルエーテル．ベータ．－シクロデキストリン；二酸化硫黄；硫酸；亜硫酸；Ｓｕｒｆａｃｔｏｌ　Ｑ；Ｄ－タガトース；タルク；トール油；獣脂グリ

セリド；酒石酸；Ｄｌ－酒石酸；テノックス；テノックス－２；Ｔｅｒｔ－ブチルアルコール；Ｔｅｒｔ－ブチルヒドロペルオキシド；Ｔｅｒｔ－ブチルヒドロキノン；テトラキス（２－メトキシイソブチルイソシアニド）銅（Ｉ）テトラフルオロボレート；オルトケイ酸テトラプロピル；テトロホスミン；テオフィリン；チメロサール；トレオニン；チモール；スズ；二酸化チタン；トコフェロール；トコフェルソラン；完全非経口栄養剤、脂質エマルジョン；トリアセチン；トリカプリリン；トリクロロモノフルオロメタン；トリデセス－１０；ラウリル硫酸トリエタノールアミン；トリフルオロ酢酸；中鎖トリグリセリド；トリヒドロキシステアリン；トリラネス－４ホスフェート；トリラウレス－４ホスフェートクエン酸三ナトリウム二水和物；Ｈｅｄｔａ三ナトリウム；Ｔｒｉｔｏｎ７２０；Ｔｒｉｔｏｎ　Ｘ－２００トロラミン；トロマンタジン；トロメタミン（ＴＲＩＳ）；トリプトファン；チロキサポール；チロシン；ウンデシレン酸；ユニオン７６　Ａｍｓｃｏ－Ｒｅｓ６０３８；尿素；バリン；植物油；水添植物油グリセリド；水添植物油；ベルセタミド；Ｖｉｓｃａｒｉｎ；ビスコース／コットン；ビタミンＥ；乳化ワックス；Ｗｅｃｏｂｅｅ　Ｆｓ；白色セレシンワックス；白ろう；キサンタンガム；亜鉛；酢酸亜鉛；炭酸亜鉛；塩化亜鉛；および酸化亜鉛。

【０３６９】

本明細書で開示されるＡＡＶ粒子の医薬製剤は、陽イオンまたは陰イオンを含んでいてもよい。ある特定の実施形態では、製剤は、これらに限定されないが、Ｚｎ２＋、Ｃａ２＋、Ｃｕ２＋、Ｍｎ２＋、Ｍｇ＋、およびこれらの組合せなどの、金属陽イオンを含む。非限定的な例として、製剤は、金属陽イオンとのポリマーおよび錯体を含んでいてもよい（例えば、その各々の内容をその全体で本願明細書に援用する米国特許第６，２６５，３８９号明細書および米国特許第６，５５５，５２５号明細書を参照されたい）。

【０３７０】

また、本開示の製剤は、１つまたは複数の薬学的に許容される塩を含んでいてもよい。本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」は、既存の酸部分または塩基部分をその塩形態へと変換することにより（例えば、遊離塩基基を適切な有機酸と反応させることにより）親化合物が修飾されている本開示の化合物の誘導体を指す。

【０３７１】

ある特定の実施形態では、医薬組成物の製剤化に使用することができる追加の賦形剤としては、塩化マグネシウム（ＭｇＣｌ２）、アルギニン、ソルビトール、および／またはトレハロースを挙げることができる。

【０３７２】

本開示の製剤は、ＡＡＶ粒子に加えて、少なくとも１つの賦形剤および／または希釈剤を含んでいてもよい。製剤は、ＡＡＶ粒子に加えて、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０種、または１０種よりも多くの賦形剤および／または希釈剤を含んでいてもよい。

【０３７３】

ある特定の実施形態では、製剤は、リン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）を含んでいてもよいが、これに限定されない。非限定的な例として、ＰＢＳは、塩化ナトリウム、塩化カリウム、リン酸二ナトリウム、リン酸一カリウム、および蒸留水を含んでいてもよい。一部の場合では、ＰＢＳは、カリウムもマグネシウムも含有しない。他の場合では、ＰＢＳは、カルシウムおよびマグネシウムを含有する。

【０３７４】

リン酸ナトリウム

ある特定の実施形態では、製剤中の成分の少なくとも１つは、リン酸ナトリウムである。製剤は、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素ナトリウム、またはリン酸二水素ナトリウムおよびリン酸水素ナトリウムの両方の組合せを含んでいてもよい。

【０３７５】

ある特定の実施形態では、製剤中のリン酸ナトリウムの濃度は、０．１ｍＭ、０．２ｍＭ、０．３ｍＭ、０．４ｍＭ、０．５ｍＭ、０．６ｍＭ、０．７ｍＭ、０．８ｍＭ、０．

９ｍＭ、１ｍＭ、１．１ｍＭ、１．２ｍＭ、１．３ｍＭ、１．４ｍＭ、１．５ｍＭ、１．６ｍＭ、１．７ｍＭ、１．８ｍＭ、１．９ｍＭ、２ｍＭ、２．１ｍＭ、２．２ｍＭ、２．３ｍＭ、２．４ｍＭ、２．５ｍＭ、２．６ｍＭ、２．７ｍＭ、２．８ｍＭ、２．９ｍＭ、３ｍＭ、３．１ｍＭ、３．２ｍＭ、３．３ｍＭ、３．４ｍＭ、３．５ｍＭ、３．６ｍＭ、３．７ｍＭ、３．８ｍＭ、３．９ｍＭ、４ｍＭ、４．１ｍＭ、４．２ｍＭ、４．３ｍＭ、４．４ｍＭ、４．５ｍＭ、４．６ｍＭ、４．７ｍＭ、４．８ｍＭ、４．９ｍＭ、５ｍＭ、５．１ｍＭ、５．２ｍＭ、５．３ｍＭ、５．４ｍＭ、５．５ｍＭ、５．６ｍＭ、５．７ｍＭ、５．８ｍＭ、５．９ｍＭ、６ｍＭ、６．１ｍＭ、６．２ｍＭ、６．３ｍＭ、６．４ｍＭ、６．５ｍＭ、６．６ｍＭ、６．７ｍＭ、６．８ｍＭ、６．９ｍＭ、７ｍＭ、７．１ｍＭ、７．２ｍＭ、７．３ｍＭ、７．４ｍＭ、７．５ｍＭ、７．６ｍＭ、７．７ｍＭ、７．８ｍＭ、７．９ｍＭ、８ｍＭ、８．１ｍＭ、８．２ｍＭ、８．３ｍＭ、８．４ｍＭ、８．５ｍＭ、８．６ｍＭ、８．７ｍＭ、８．８ｍＭ、８．９ｍＭ、９ｍＭ、９．１ｍＭ、９．２ｍＭ、９．３ｍＭ、９．４ｍＭ、９．５ｍＭ、９．６ｍＭ、９．７ｍＭ、９．８ｍＭ、９．９ｍＭ、１０ｍＭ、１０．１ｍＭ、１０．２ｍＭ、１０．３ｍＭ、１０．４ｍＭ、１０．５ｍＭ、１０．６ｍＭ、１０．７ｍＭ、１０．８ｍＭ、１０．９ｍＭ、１１ｍＭ、１１．１ｍＭ、１１．２ｍＭ、１１．３ｍＭ、１１．４ｍＭ、１１．５ｍＭ、１１．６ｍＭ、１１．７ｍＭ、１１．８ｍＭ、１１．９ｍＭ、１２ｍＭ、１２．１ｍＭ、１２．２ｍＭ、１２．３ｍＭ、１２．４ｍＭ、１２．５ｍＭ、１２．６ｍＭ、１２．７ｍＭ、１２．８ｍＭ、１２．９ｍＭ、１３ｍＭ、１３．１ｍＭ、１３．２ｍＭ、１３．３ｍＭ、１３．４ｍＭ、１３．５ｍＭ、１３．６ｍＭ、１３．７ｍＭ、１３．８ｍＭ、１３．９ｍＭ、１４ｍＭ、１４．１ｍＭ、１４．２ｍＭ、１４．３ｍＭ、１４．４ｍＭ、１４．５ｍＭ、１４．６ｍＭ、１４．７ｍＭ、１４．８ｍＭ、１４．９ｍＭ、または１５ｍＭであってもよいが、これらに限定されない。

【０３７６】

製剤は、０～０．５ｍＭ、０．１～０．６ｍＭ、０．２～０．７ｍＭ、０．３～０．８ｍＭ、０．４～０．９ｍＭ、０．５～１ｍＭ、０．６～１．１ｍＭ、０．７～１．２ｍＭ、０．８～１．３ｍＭ、０．９～１．４ｍＭ、１～１．５ｍＭ、１．１～１．６ｍＭ、１．２～１．７ｍＭ、１．３～１．８ｍＭ、１．４～１．９ｍＭ、１．５～２ｍＭ、１．６～２．１ｍＭ、１．７～２．２ｍＭ、１．８～２．３ｍＭ、１．９～２．４ｍＭ、２～２．５ｍＭ、２．１～２．６ｍＭ、２．２～２．７ｍＭ、２．３～２．８ｍＭ、２．４～２．９ｍＭ、２．５～３ｍＭ、２．６～３．１ｍＭ、２．７～３．２ｍＭ、２．８～３．３ｍＭ、２．９～３．４ｍＭ、３～３．５ｍＭ、３．１～３．６ｍＭ、３．２～３．７ｍＭ、３．３～３．８ｍＭ、３．４～３．９ｍＭ、３．５～４ｍＭ、３．６～４．１ｍＭ、３．７～４．２ｍＭ、３．８～４．３ｍＭ、３．９～４．４ｍＭ、４～４．５ｍＭ、４．１～４．６ｍＭ、４．２～４．７ｍＭ、４．３～４．８ｍＭ、４．４～４．９ｍＭ、４．５～５ｍＭ、４．６～５．１ｍＭ、４．７～５．２ｍＭ、４．８～５．３ｍＭ、４．９～５．４ｍＭ、５～５．５ｍＭ、５．１～５．６ｍＭ、５．２～５．７ｍＭ、５．３～５．８ｍＭ、５．４～５．９ｍＭ、５．５～６ｍＭ、５．６～６．１ｍＭ、５．７～６．２ｍＭ、５．８～６．３ｍＭ、５．９～６．４ｍＭ、６～６．５ｍＭ、６．１～６．６ｍＭ、６．２～６．７ｍＭ、６．３～６．８ｍＭ、６．４～６．９ｍＭ、６．５～７ｍＭ、６．６～７．１ｍＭ、６．７～７．２ｍＭ、６．８～７．３ｍＭ、６．９～７．４ｍＭ、７～７．５ｍＭ、７．１～７．６ｍＭ、７．２～７．７ｍＭ、７．３～７．８ｍＭ、７．４～７．９ｍＭ、７．５～８ｍＭ、７．６～８．１ｍＭ、７．７～８．２ｍＭ、７．８～８．３ｍＭ、７．９～８．４ｍＭ、８～８．５ｍＭ、８．１～８．６ｍＭ、８．２～８．７ｍＭ、８．３～８．８ｍＭ、８．４～８．９ｍＭ、８．５～９ｍＭ、８．６～９．１ｍＭ、８．７～９．２ｍＭ、８．８～９．３ｍＭ、８．９～９．４ｍＭ、９～９．５ｍＭ、９．１～９．６ｍＭ、９．２～９．７ｍＭ、９．３～９．８ｍＭ、９．４～９．９ｍＭ、９．５～１０ｍＭ、９．６～１０．１ｍＭ、９．７～１０．２ｍＭ、９．８～１０．３ｍＭ、９．９～１０．４ｍＭ、１０～１０．５ｍＭ、１０．１～１０．６ｍＭ、１０．２～１０．７ｍＭ、１０．３～１０．８ｍＭ、１０．４～１０．９ｍＭ、１０．５～１１ｍＭ、１０

．６～１１．１ｍＭ、１０．７～１１．２ｍＭ、１０．８～１１．３ｍＭ、１０．９～１１．４ｍＭ、１１～１１．５ｍＭ、１１．１～１１．６ｍＭ、１１．２～１１．７ｍＭ、１１．３～１１．８ｍＭ、１１．４～１１．９ｍＭ、１１．５～１２ｍＭ、１１．６～１２．１ｍＭ、１１．７～１２．２ｍＭ、１１．８～１２．３ｍＭ、１１．９～１２．４ｍＭ、１２～１２．５ｍＭ、１２．１～１２．６ｍＭ、１２．２～１２．７ｍＭ、１２．３～１２．８ｍＭ、１２．４～１２．９ｍＭ、１２．５～１３ｍＭ、１２．６～１３．１ｍＭ、１２．７～１３．２ｍＭ、１２．８～１３．３ｍＭ、１２．９～１３．４ｍＭ、１３～１３．５ｍＭ、１３．１～１３．６ｍＭ、１３．２～１３．７ｍＭ、１３．３～１３．８ｍＭ、１３．４～１３．９ｍＭ、１３．５～１４ｍＭ、１３．６～１４．１ｍＭ、１３．７～１４．２ｍＭ、１３．８～１４．３ｍＭ、１３．９～１４．４ｍＭ、１４～１４．５ｍＭ、１４．１～１４．６ｍＭ、１４．２～１４．７ｍＭ、１４．３～１４．８ｍＭ、１４．４～１４．９ｍＭ、１４．５～１５ｍＭ、０～１ｍＭ、１～２ｍＭ、２～３ｍＭ、３～４ｍＭ、４～５ｍＭ、５～６ｍＭ、６～７ｍＭ、７～８ｍＭ、８～９ｍＭ、９～１０ｍＭ、１０～１１ｍＭ、１１～１２ｍＭ、１２～１３ｍＭ、１３～１４ｍＭ、１４～１５ｍＭ、１５～１６ｍＭ、０～２ｍＭ、１～３ｍＭ、２～４ｍＭ、３～５ｍＭ、４～６ｍＭ、５～７ｍＭ、６～８ｍＭ、７～９ｍＭ、８～１０ｍＭ、９～１１ｍＭ、１０～１２ｍＭ、１１～１３ｍＭ、１２～１４ｍＭ、１３～１５ｍＭ、０～３ｍＭ、１～４ｍＭ、２～５ｍＭ、３～６ｍＭ、４～７ｍＭ、５～８ｍＭ、６～９ｍＭ、７～１０ｍＭ、８～１１ｍＭ、９～１２ｍＭ、１０～１３ｍＭ、１１～１４ｍＭ、１２～１５ｍＭ、０～４ｍＭ、１～５ｍＭ、２～６ｍＭ、３～７ｍＭ、４～８ｍＭ、５～９ｍＭ、６～１０ｍＭ、７～１１ｍＭ、８～１２ｍＭ、９～１３ｍＭ、１０～１４ｍＭ、１１～１５ｍＭ、０～５ｍＭ、１～６ｍＭ、２～７ｍＭ、３～８ｍＭ、４～９ｍＭ、５～１０ｍＭ、６～１１ｍＭ、７～１２ｍＭ、８～１３ｍＭ、９～１４ｍＭ、１０～１５ｍＭ、０～６ｍＭ、１～７ｍＭ、２～８ｍＭ、３～９ｍＭ、４～１０ｍＭ、５～１１ｍＭ、６～１２ｍＭ、７～１３ｍＭ、８～１４ｍＭ、９～１５ｍＭ、０～７ｍＭ、１～８ｍＭ、２～９ｍＭ、３～１０ｍＭ、４～１１ｍＭ、５～１２ｍＭ、６～１３ｍＭ、７～１４ｍＭ、８～１５ｍＭ、０～８ｍＭ、１～９ｍＭ、２～１０ｍＭ、３～１１ｍＭ、４～１２ｍＭ、５～１３ｍＭ、６～１４ｍＭ、７～１５ｍＭ、０～９ｍＭ、１～１０ｍＭ、２～１１ｍＭ、３～１２ｍＭ、４～１３ｍＭ、５～１４ｍＭ、６～１５ｍＭ、０～１０ｍＭ、１～１１ｍＭ、２～１２ｍＭ、３～１３ｍＭ、４～１４ｍＭ、５～１５ｍＭ、０～１１ｍＭ、１～１２ｍＭ、２～１３ｍＭ、３～１４ｍＭ、４～１５ｍＭ、０～１２ｍＭ、１～１３ｍＭ、２～１４ｍＭ、３～１５ｍＭ、０～１３ｍＭ、１～１４ｍＭ、２～１５ｍＭ、０～１４ｍＭ、１～１５ｍＭ、または０～１５ｍＭの範囲のリン酸ナトリウムを含んでいてもよい。

【０３７７】

ある特定の実施形態では、製剤は、０～１０ｍＭのリン酸ナトリウムを含んでいてもよい。

ある特定の実施形態では、製剤は、２～１２ｍＭのリン酸ナトリウムを含んでいてもよい。

【０３７８】

ある特定の実施形態では、製剤は、２～３ｍＭのリン酸ナトリウムを含んでいてもよい。

ある特定の実施形態では、製剤は、９～１０ｍＭのリン酸ナトリウムを含んでいてもよい。

【０３７９】

ある特定の実施形態では、製剤は、１０～１１ｍＭのリン酸ナトリウムを含んでいてもよい。

ある特定の実施形態では、製剤は、２．７ｍＭのリン酸ナトリウムを含んでいてもよい。

【０３８０】

ある特定の実施形態では、製剤は、１０ｍＭのリン酸ナトリウムを含んでいてもよい。

リン酸カリウム

ある特定の実施形態では、製剤中の成分の少なくとも１つは、リン酸カリウムである。製剤は、リン酸二水素カリウム、リン酸水素二カリウム、またはリン酸二水素カリウムおよびリン酸水素二カリウムの両方の組合せを含んでいてもよい。

【０３８１】

ある特定の実施形態では、製剤中のリン酸カリウムの濃度は、０．１ｍＭ、０．２ｍＭ、０．３ｍＭ、０．４ｍＭ、０．５ｍＭ、０．６ｍＭ、０．７ｍＭ、０．８ｍＭ、０．９ｍＭ、１ｍＭ、１．１ｍＭ、１．２ｍＭ、１．３ｍＭ、１．４ｍＭ、１．５ｍＭ、１．６ｍＭ、１．７ｍＭ、１．８ｍＭ、１．９ｍＭ、２ｍＭ、２．１ｍＭ、２．２ｍＭ、２．３ｍＭ、２．４ｍＭ、２．５ｍＭ、２．６ｍＭ、２．７ｍＭ、２．８ｍＭ、２．９ｍＭ、３ｍＭ、３．１ｍＭ、３．２ｍＭ、３．３ｍＭ、３．４ｍＭ、３．５ｍＭ、３．６ｍＭ、３．７ｍＭ、３．８ｍＭ、３．９ｍＭ、４ｍＭ、４．１ｍＭ、４．２ｍＭ、４．３ｍＭ、４．４ｍＭ、４．５ｍＭ、４．６ｍＭ、４．７ｍＭ、４．８ｍＭ、４．９ｍＭ、５ｍＭ、５．１ｍＭ、５．２ｍＭ、５．３ｍＭ、５．４ｍＭ、５．５ｍＭ、５．６ｍＭ、５．７ｍＭ、５．８ｍＭ、５．９ｍＭ、６ｍＭ、６．１ｍＭ、６．２ｍＭ、６．３ｍＭ、６．４ｍＭ、６．５ｍＭ、６．６ｍＭ、６．７ｍＭ、６．８ｍＭ、６．９ｍＭ、７ｍＭ、７．１ｍＭ、７．２ｍＭ、７．３ｍＭ、７．４ｍＭ、７．５ｍＭ、７．６ｍＭ、７．７ｍＭ、７．８ｍＭ、７．９ｍＭ、８ｍＭ、８．１ｍＭ、８．２ｍＭ、８．３ｍＭ、８．４ｍＭ、８．５ｍＭ、８．６ｍＭ、８．７ｍＭ、８．８ｍＭ、８．９ｍＭ、９ｍＭ、９．１ｍＭ、９．２ｍＭ、９．３ｍＭ、９．４ｍＭ、９．５ｍＭ、９．６ｍＭ、９．７ｍＭ、９．８ｍＭ、９．９ｍＭ、１０ｍＭ、１０．１ｍＭ、１０．２ｍＭ、１０．３ｍＭ、１０．４ｍＭ、１０．５ｍＭ、１０．６ｍＭ、１０．７ｍＭ、１０．８ｍＭ、１０．９ｍＭ、１１ｍＭ、１１．１ｍＭ、１１．２ｍＭ、１１．３ｍＭ、１１．４ｍＭ、１１．５ｍＭ、１１．６ｍＭ、１１．７ｍＭ、１１．８ｍＭ、１１．９ｍＭ、１２ｍＭ、１２．１ｍＭ、１２．２ｍＭ、１２．３ｍＭ、１２．４ｍＭ、１２．５ｍＭ、１２．６ｍＭ、１２．７ｍＭ、１２．８ｍＭ、１２．９ｍＭ、１３ｍＭ、１３．１ｍＭ、１３．２ｍＭ、１３．３ｍＭ、１３．４ｍＭ、１３．５ｍＭ、１３．６ｍＭ、１３．７ｍＭ、１３．８ｍＭ、１３．９ｍＭ、１４ｍＭ、１４．１ｍＭ、１４．２ｍＭ、１４．３ｍＭ、１４．４ｍＭ、１４．５ｍＭ、１４．６ｍＭ、１４．７ｍＭ、１４．８ｍＭ、１４．９ｍＭ、または１５ｍＭであってもよいが、これらに限定されない。

【０３８２】

製剤は、０～０．５ｍＭ、０．１～０．６ｍＭ、０．２～０．７ｍＭ、０．３～０．８ｍＭ、０．４～０．９ｍＭ、０．５～１ｍＭ、０．６～１．１ｍＭ、０．７～１．２ｍＭ、０．８～１．３ｍＭ、０．９～１．４ｍＭ、１～１．５ｍＭ、１．１～１．６ｍＭ、１．２～１．７ｍＭ、１．３～１．８ｍＭ、１．４～１．９ｍＭ、１．５～２ｍＭ、１．６～２．１ｍＭ、１．７～２．２ｍＭ、１．８～２．３ｍＭ、１．９～２．４ｍＭ、２～２．５ｍＭ、２．１～２．６ｍＭ、２．２～２．７ｍＭ、２．３～２．８ｍＭ、２．４～２．９ｍＭ、２．５～３ｍＭ、２．６～３．１ｍＭ、２．７～３．２ｍＭ、２．８～３．３ｍＭ、２．９～３．４ｍＭ、３～３．５ｍＭ、３．１～３．６ｍＭ、３．２～３．７ｍＭ、３．３～３．８ｍＭ、３．４～３．９ｍＭ、３．５～４ｍＭ、３．６～４．１ｍＭ、３．７～４．２ｍＭ、３．８～４．３ｍＭ、３．９～４．４ｍＭ、４～４．５ｍＭ、４．１～４．６ｍＭ、４．２～４．７ｍＭ、４．３～４．８ｍＭ、４．４～４．９ｍＭ、４．５～５ｍＭ、４．６～５．１ｍＭ、４．７～５．２ｍＭ、４．８～５．３ｍＭ、４．９～５．４ｍＭ、５～５．５ｍＭ、５．１～５．６ｍＭ、５．２～５．７ｍＭ、５．３～５．８ｍＭ、５．４～５．９ｍＭ、５．５～６ｍＭ、５．６～６．１ｍＭ、５．７～６．２ｍＭ、５．８～６．３ｍＭ、５．９～６．４ｍＭ、６～６．５ｍＭ、６．１～６．６ｍＭ、６．２～６．７ｍＭ、６．３～６．８ｍＭ、６．４～６．９ｍＭ、６．５～７ｍＭ、６．６～７．１ｍＭ、６．７～７．２ｍＭ、６．８～７．３ｍＭ、６．９～７．４ｍＭ、７～７．５ｍＭ、７．１～７．６ｍＭ、７．２～７．７ｍＭ、７．３～７．８ｍＭ、７．４～７．９ｍＭ、７．５～８ｍＭ、７．６～８．１ｍＭ、７．７～８．２ｍＭ、７．８～８．３

ｍＭ、７．９～８．４ｍＭ、８～８．５ｍＭ、８．１～８．６ｍＭ、８．２～８．７ｍＭ、８．３～８．８ｍＭ、８．４～８．９ｍＭ、８．５～９ｍＭ、８．６～９．１ｍＭ、８．７～９．２ｍＭ、８．８～９．３ｍＭ、８．９～９．４ｍＭ、９～９．５ｍＭ、９．１～９．６ｍＭ、９．２～９．７ｍＭ、９．３～９．８ｍＭ、９．４～９．９ｍＭ、９．５～１０ｍＭ、９．６～１０．１ｍＭ、９．７～１０．２ｍＭ、９．８～１０．３ｍＭ、９．９～１０．４ｍＭ、１０～１０．５ｍＭ、１０．１～１０．６ｍＭ、１０．２～１０．７ｍＭ、１０．３～１０．８ｍＭ、１０．４～１０．９ｍＭ、１０．５～１１ｍＭ、１０．６～１１．１ｍＭ、１０．７～１１．２ｍＭ、１０．８～１１．３ｍＭ、１０．９～１１．４ｍＭ、１１～１１．５ｍＭ、１１．１～１１．６ｍＭ、１１．２～１１．７ｍＭ、１１．３～１１．８ｍＭ、１１．４～１１．９ｍＭ、１１．５～１２ｍＭ、１１．６～１２．１ｍＭ、１１．７～１２．２ｍＭ、１１．８～１２．３ｍＭ、１１．９～１２．４ｍＭ、１２～１２．５ｍＭ、１２．１～１２．６ｍＭ、１２．２～１２．７ｍＭ、１２．３～１２．８ｍＭ、１２．４～１２．９ｍＭ、１２．５～１３ｍＭ、１２．６～１３．１ｍＭ、１２．７～１３．２ｍＭ、１２．８～１３．３ｍＭ、１２．９～１３．４ｍＭ、１３～１３．５ｍＭ、１３．１～１３．６ｍＭ、１３．２～１３．７ｍＭ、１３．３～１３．８ｍＭ、１３．４～１３．９ｍＭ、１３．５～１４ｍＭ、１３．６～１４．１ｍＭ、１３．７～１４．２ｍＭ、１３．８～１４．３ｍＭ、１３．９～１４．４ｍＭ、１４～１４．５ｍＭ、１４．１～１４．６ｍＭ、１４．２～１４．７ｍＭ、１４．３～１４．８ｍＭ、１４．４～１４．９ｍＭ、１４．５～１５ｍＭ、０～１ｍＭ、１～２ｍＭ、２～３ｍＭ、３～４ｍＭ、４～５ｍＭ、５～６ｍＭ、６～７ｍＭ、７～８ｍＭ、８～９ｍＭ、９～１０ｍＭ、１０～１１ｍＭ、１１～１２ｍＭ、１２～１３ｍＭ、１３～１４ｍＭ、１４～１５ｍＭ、１５～１６ｍＭ、０～２ｍＭ、１～３ｍＭ、２～４ｍＭ、３～５ｍＭ、４～６ｍＭ、５～７ｍＭ、６～８ｍＭ、７～９ｍＭ、８～１０ｍＭ、９～１１ｍＭ、１０～１２ｍＭ、１１～１３ｍＭ、１２～１４ｍＭ、１３～１５ｍＭ、０～３ｍＭ、１～４ｍＭ、２～５ｍＭ、３～６ｍＭ、４～７ｍＭ、５～８ｍＭ、６～９ｍＭ、７～１０ｍＭ、８～１１ｍＭ、９～１２ｍＭ、１０～１３ｍＭ、１１～１４ｍＭ、１２～１５ｍＭ、０～４ｍＭ、１～５ｍＭ、２～６ｍＭ、３～７ｍＭ、４～８ｍＭ、５～９ｍＭ、６～１０ｍＭ、７～１１ｍＭ、８～１２ｍＭ、９～１３ｍＭ、１０～１４ｍＭ、１１～１５ｍＭ、０～５ｍＭ、１～６ｍＭ、２～７ｍＭ、３～８ｍＭ、４～９ｍＭ、５～１０ｍＭ、６～１１ｍＭ、７～１２ｍＭ、８～１３ｍＭ、９～１４ｍＭ、１０～１５ｍＭ、０～６ｍＭ、１～７ｍＭ、２～８ｍＭ、３～９ｍＭ、４～１０ｍＭ、５～１１ｍＭ、６～１２ｍＭ、７～１３ｍＭ、８～１４ｍＭ、９～１５ｍＭ、０～７ｍＭ、１～８ｍＭ、２～９ｍＭ、３～１０ｍＭ、４～１１ｍＭ、５～１２ｍＭ、６～１３ｍＭ、７～１４ｍＭ、８～１５ｍＭ、０～８ｍＭ、１～９ｍＭ、２～１０ｍＭ、３～１１ｍＭ、４～１２ｍＭ、５～１３ｍＭ、６～１４ｍＭ、７～１５ｍＭ、０～９ｍＭ、１～１０ｍＭ、２～１１ｍＭ、３～１２ｍＭ、４～１３ｍＭ、５～１４ｍＭ、６～１５ｍＭ、０～１０ｍＭ、１～１１ｍＭ、２～１２ｍＭ、３～１３ｍＭ、４～１４ｍＭ、５～１５ｍＭ、０～１１ｍＭ、１～１２ｍＭ、２～１３ｍＭ、３～１４ｍＭ、４～１５ｍＭ、０～１２ｍＭ、１～１３ｍＭ、２～１４ｍＭ、３～１５ｍＭ、０～１３ｍＭ、１～１４ｍＭ、２～１５ｍＭ、０～１４ｍＭ、１～１５ｍＭ、または０～１５ｍＭの範囲のリン酸カリウムを含んでいてもよい。

【０３８３】

ある特定の実施形態では、製剤は、０～１０ｍＭのリン酸カリウムを含んでいてもよい。

ある特定の実施形態では、製剤は、１～３ｍＭのリン酸カリウムを含んでいてもよい。

【０３８４】

ある特定の実施形態では、製剤は、１～２ｍＭのリン酸カリウムを含んでいてもよい。

ある特定の実施形態では、製剤は、２～３ｍＭのリン酸カリウムを含んでいてもよい。

ある特定の実施形態では、製剤は、２～１２ｍＭのリン酸カリウムを含んでいてもよい。

【０３８５】

ある特定の実施形態では、製剤は、１．５ｍＭのリン酸カリウムを含んでいてもよい。非限定的な例として、製剤は、１．５４ｍＭのリン酸カリウムを含んでいてもよい。

ある特定の実施形態では、製剤は、２ｍＭのリン酸カリウムを含んでいてもよい。

【０３８６】

塩化ナトリウム

ある特定の実施形態では、製剤中の成分の少なくとも１つは、塩化ナトリウムである。

ある特定の実施形態では、製剤中の塩化ナトリウムの濃度は、７５ｍＭ、７６ｍＭ、７７ｍＭ、７８ｍＭ、７９ｍＭ、８０ｍＭ、８１ｍＭ、８２ｍＭ、８３ｍＭ、８４ｍＭ、８５ｍＭ、８６ｍＭ、８７ｍＭ、８８ｍＭ、８９ｍＭ、９０ｍＭ、９１ｍＭ、９２ｍＭ、９３ｍＭ、９４ｍＭ、９５ｍＭ、９６ｍＭ、９７ｍＭ、９８ｍＭ、９９ｍＭ、１００ｍＭ、１０１ｍＭ、１０２ｍＭ、１０３ｍＭ、１０４ｍＭ、１０５ｍＭ、１０６ｍＭ、１０７ｍＭ、１０８ｍＭ、１０９ｍＭ、１１０ｍＭ、１１１ｍＭ、１１２ｍＭ、１１３ｍＭ、１１４ｍＭ、１１５ｍＭ、１１６ｍＭ、１１７ｍＭ、１１８ｍＭ、１１９ｍＭ、１２０ｍＭ、１２１ｍＭ、１２２ｍＭ、１２３ｍＭ、１２４ｍＭ、１２５ｍＭ、１２６ｍＭ、１２７ｍＭ、１２８ｍＭ、１２９ｍＭ、１３０ｍＭ、１３１ｍＭ、１３２ｍＭ、１３３ｍＭ、１３４ｍＭ、１３５ｍＭ、１３６ｍＭ、１３７ｍＭ、１３８ｍＭ、１３９ｍＭ、１４０ｍＭ、１４１ｍＭ、１４２ｍＭ、１４３ｍＭ、１４４ｍＭ、１４５ｍＭ、１４６ｍＭ、１４７ｍＭ、１４８ｍＭ、１４９ｍＭ、１５０ｍＭ、１５１ｍＭ、１５２ｍＭ、１５３ｍＭ、１５４ｍＭ、１５５ｍＭ、１５６ｍＭ、１５７ｍＭ、１５８ｍＭ、１５９ｍＭ、１６０ｍＭ、１６１ｍＭ、１６２ｍＭ、１６３ｍＭ、１６４ｍＭ、１６５ｍＭ、１６６ｍＭ、１６７ｍＭ、１６８ｍＭ、１６９ｍＭ、１７０ｍＭ、１７１ｍＭ、１７２ｍＭ、１７３ｍＭ、１７４ｍＭ、１７５ｍＭ、１７６ｍＭ、１７７ｍＭ、１７８ｍＭ、１７９ｍＭ、１８０ｍＭ、１８１ｍＭ、１８２ｍＭ、１８３ｍＭ、１８４ｍＭ、１８５ｍＭ、１８６ｍＭ、１８７ｍＭ、１８８ｍＭ、１８９ｍＭ、１９０ｍＭ、１９１ｍＭ、１９２ｍＭ、１９３ｍＭ、１９４ｍＭ、１９５ｍＭ、１９６ｍＭ、１９７ｍＭ、１９８ｍＭ、１９９ｍＭ、２００ｍＭ、２０１ｍＭ、２０２ｍＭ、２０３ｍＭ、２０４ｍＭ、２０５ｍＭ、２０６ｍＭ、２０７ｍＭ、２０８ｍＭ、２０９ｍＭ、２１０ｍＭ、２１１ｍＭ、２１２ｍＭ、２１３ｍＭ、２１４ｍＭ、２１５ｍＭ、２１６ｍＭ、２１７ｍＭ、２１８ｍＭ、２１９ｍＭ、または２２０ｍＭであってもよいが、これらに限定されない。

【０３８７】

製剤は、７５～８５ｍＭ、８０～９０ｍＭ、８５～９５ｍＭ、９０～１００ｍＭ、９５～１０５ｍＭ、１００～１１０ｍＭ、１０５～１１５ｍＭ、１１０～１２０ｍＭ、１１５～１２５ｍＭ、１２０～１３０ｍＭ、１２５～１３５ｍＭ、１３０～１４０ｍＭ、１３５～１４５ｍＭ、１４０～１５０ｍＭ、１４５～１５５ｍＭ、１５０～１６０ｍＭ、１５５～１６５ｍＭ、１６０～１７０ｍＭ、１６５～１７５ｍＭ、１７０～１８０ｍＭ、１７５～１８５ｍＭ、１８０～１９０ｍＭ、１８５～１９５ｍＭ、１９０～２００ｍＭ、７５～９５ｍＭ、８０～１００ｍＭ、８５～１０５ｍＭ、９０～１１０ｍＭ、９５～１１５ｍＭ、１００～１２０ｍＭ、１０５～１２５ｍＭ、１１０～１３０ｍＭ、１１５～１３５ｍＭ、１２０～１４０ｍＭ、１２５～１４５ｍＭ、１３０～１５０ｍＭ、１３５～１５５ｍＭ、１４０～１６０ｍＭ、１４５～１６５ｍＭ、１５０～１７０ｍＭ、１５５～１７５ｍＭ、１６０～１８０ｍＭ、１６５～１８５ｍＭ、１７０～１９０ｍＭ、１７５～１９５ｍＭ、１８０～２００ｍＭ、７５～１００ｍＭ、８０～１０５ｍＭ、８５～１１０ｍＭ、９０～１１５ｍＭ、９５～１２０ｍＭ、１００～１２５ｍＭ、１０５～１３０ｍＭ、１１０～１３５ｍＭ、１１５～１４０ｍＭ、１２０～１４５ｍＭ、１２５～１５０ｍＭ、１３０～１５５ｍＭ、１３５～１６０ｍＭ、１４０～１６５ｍＭ、１４５～１７０ｍＭ、１５０～１７５ｍＭ、１５５～１８０ｍＭ、１６０～１８５ｍＭ、１６５～１９０ｍＭ、１７０～１９５ｍＭ、１７５～２００ｍＭ、７５～１０５ｍＭ、８０～１１０ｍＭ、８５～１１５ｍＭ、９０～１２０ｍＭ、９５～１２５ｍＭ、１００～１３０ｍＭ、１０５～１３５ｍＭ、１１０～１４０ｍＭ、１１５～１４５ｍＭ、１２０～１５０ｍＭ、１２５～１５５ｍＭ、１３０～１６０ｍＭ、１３５～１６５ｍＭ、１４０～１７０ｍＭ、１４５～１７５ｍＭ

、１５０～１８０ｍＭ、１５５～１８５ｍＭ、１６０～１９０ｍＭ、１６５～１９５ｍＭ、１７０～２００ｍＭ、７５～１１５ｍＭ、８０～１２０ｍＭ、８５～１２５ｍＭ、９０～１３０ｍＭ、９５～１３５ｍＭ、１００～１４０ｍＭ、１０５～１４５ｍＭ、１１０～１５０ｍＭ、１１５～１５５ｍＭ、１２０～１６０ｍＭ、１２５～１６５ｍＭ、１３０～１７０ｍＭ、１３５～１７５ｍＭ、１４０～１８０ｍＭ、１４５～１８５ｍＭ、１５０～１９０ｍＭ、１５５～１９５ｍＭ、１６０～２００ｍＭ、７５～１２０ｍＭ、８０～１２５ｍＭ、８５～１３０ｍＭ、９０～１３５ｍＭ、９５～１４０ｍＭ、１００～１４５ｍＭ、１０５～１５０ｍＭ、１１０～１５５ｍＭ、１１５～１６０ｍＭ、１２０～１６５ｍＭ、１２５～１７０ｍＭ、１３０～１７５ｍＭ、１３５～１８０ｍＭ、１４０～１８５ｍＭ、１４５～１９０ｍＭ、１５０～１９５ｍＭ、１５５～２００ｍＭ、７５～１２５ｍＭ、８０～１３０ｍＭ、８５～１３５ｍＭ、９０～１４０ｍＭ、９５～１４５ｍＭ、１００～１５０ｍＭ、１０５～１５５ｍＭ、１１０～１６０ｍＭ、１１５～１６５ｍＭ、１２０～１７０ｍＭ、１２５～１７５ｍＭ、１３０～１８０ｍＭ、１３５～１８５ｍＭ、１４０～１９０ｍＭ、１４５～１９５ｍＭ、１５０～２００ｍＭ、７５～１３５ｍＭ、８０～１４０ｍＭ、８５～１４５ｍＭ、９０～１５０ｍＭ、９５～１５５ｍＭ、１００～１６０ｍＭ、１０５～１６５ｍＭ、１１０～１７０ｍＭ、１１５～１７５ｍＭ、１２０～１８０ｍＭ、１２５～１８５ｍＭ、１３０～１９０ｍＭ、１３５～１９５ｍＭ、１４０～２００ｍＭ、７５～１４５ｍＭ、８０～１５０ｍＭ、８５～１５５ｍＭ、９０～１６０ｍＭ、９５～１６５ｍＭ、１００～１７０ｍＭ、１０５～１７５ｍＭ、１１０～１８０ｍＭ、１１５～１８５ｍＭ、１２０～１９０ｍＭ、１２５～１９５ｍＭ、１３０～２００ｍＭ、７５～１５５ｍＭ、８０～１６０ｍＭ、８５～１６５ｍＭ、９０～１７０ｍＭ、９５～１７５ｍＭ、１００～１８０ｍＭ、１０５～１８５ｍＭ、１１０～１９０ｍＭ、１１５～１９５ｍＭ、１２０～２００ｍＭ、７５～１６５ｍＭ、８０～１７０ｍＭ、８５～１７５ｍＭ、９０～１８０ｍＭ、９５～１８５ｍＭ、１００～１９０ｍＭ、１０５～１９５ｍＭ、１１０～２００ｍＭ、７５～１７５ｍＭ、８０～１８０ｍＭ、８５～１８５ｍＭ、９０～１９０ｍＭ、９５～１９５ｍＭ、１００～２００ｍＭ、８０～２２０ｍＭ、９０～２２０ｍＭ、１００～２２０ｍＭ、１１０～２２０ｍＭ、１２０～２２０ｍＭ、１３０～２２０ｍＭ、１４０～２２０ｍＭ、１５０～２２０ｍＭ、１６０～２２０ｍＭ、１７０～２２０ｍＭ、１８０～２２０ｍＭ、１９０～２２０ｍＭ、２００～２２０ｍＭ、または２１０～２２０ｍＭの範囲の塩化ナトリウムであってもよい。

【０３８８】

ある特定の実施形態では、製剤は、８０～２２０ｍＭの塩化ナトリウムを含んでいてもよい。

ある特定の実施形態では、製剤は、８０～１５０ｍＭの塩化ナトリウムを含んでいてもよい。

【０３８９】

ある特定の実施形態では、製剤は、７５ｍＭの塩化ナトリウムを含んでいてもよい。

ある特定の実施形態では、製剤は、８３ｍＭの塩化ナトリウムを含んでいてもよい。

ある特定の実施形態では、製剤は、９２ｍＭの塩化ナトリウムを含んでいてもよい。

【０３９０】

ある特定の実施形態では、製剤は、９５ｍＭの塩化ナトリウムを含んでいてもよい。

ある特定の実施形態では、製剤は、９８ｍＭの塩化ナトリウムを含んでいてもよい。

ある特定の実施形態では、製剤は、１００ｍＭの塩化ナトリウムを含んでいてもよい。

【０３９１】

ある特定の実施形態では、製剤は、１０７ｍＭの塩化ナトリウムを含んでいてもよい。

ある特定の実施形態では、製剤は、１０９ｍＭの塩化ナトリウムを含んでいてもよい。

ある特定の実施形態では、製剤は、１１８ｍＭの塩化ナトリウムを含んでいてもよい。

【０３９２】

ある特定の実施形態では、製剤は、１２５ｍＭの塩化ナトリウムを含んでいてもよい。

ある特定の実施形態では、製剤は、１２７ｍＭの塩化ナトリウムを含んでいてもよい。

ある特定の実施形態では、製剤は、１３３ｍＭの塩化ナトリウムを含んでいてもよい。

【０３９３】

ある特定の実施形態では、製剤は、１４２ｍＭの塩化ナトリウムを含んでいてもよい。

ある特定の実施形態では、製剤は、１５０ｍＭの塩化ナトリウムを含んでいてもよい。

ある特定の実施形態では、製剤は、１５５ｍＭの塩化ナトリウムを含んでいてもよい。

【０３９４】

ある特定の実施形態では、製剤は、１９２ｍＭの塩化ナトリウムを含んでいてもよい。

ある特定の実施形態では、製剤は、２１０ｍＭの塩化ナトリウムを含んでいてもよい。

塩化カリウム

ある特定の実施形態では、製剤中の成分の少なくとも１つは、塩化カリウムである。

【０３９５】

ある特定の実施形態では、製剤中の塩化カリウムの濃度は、０．１ｍＭ、０．２ｍＭ、０．３ｍＭ、０．４ｍＭ、０．５ｍＭ、０．６ｍＭ、０．７ｍＭ、０．８ｍＭ、０．９ｍＭ、１ｍＭ、１．１ｍＭ、１．２ｍＭ、１．３ｍＭ、１．４ｍＭ、１．５ｍＭ、１．６ｍＭ、１．７ｍＭ、１．８ｍＭ、１．９ｍＭ、２ｍＭ、２．１ｍＭ、２．２ｍＭ、２．３ｍＭ、２．４ｍＭ、２．５ｍＭ、２．６ｍＭ、２．７ｍＭ、２．８ｍＭ、２．９ｍＭ、３ｍＭ、３．１ｍＭ、３．２ｍＭ、３．３ｍＭ、３．４ｍＭ、３．５ｍＭ、３．６ｍＭ、３．７ｍＭ、３．８ｍＭ、３．９ｍＭ、４ｍＭ、４．１ｍＭ、４．２ｍＭ、４．３ｍＭ、４．４ｍＭ、４．５ｍＭ、４．６ｍＭ、４．７ｍＭ、４．８ｍＭ、４．９ｍＭ、５ｍＭ、５．１ｍＭ、５．２ｍＭ、５．３ｍＭ、５．４ｍＭ、５．５ｍＭ、５．６ｍＭ、５．７ｍＭ、５．８ｍＭ、５．９ｍＭ、６ｍＭ、６．１ｍＭ、６．２ｍＭ、６．３ｍＭ、６．４ｍＭ、６．５ｍＭ、６．６ｍＭ、６．７ｍＭ、６．８ｍＭ、６．９ｍＭ、７ｍＭ、７．１ｍＭ、７．２ｍＭ、７．３ｍＭ、７．４ｍＭ、７．５ｍＭ、７．６ｍＭ、７．７ｍＭ、７．８ｍＭ、７．９ｍＭ、８ｍＭ、８．１ｍＭ、８．２ｍＭ、８．３ｍＭ、８．４ｍＭ、８．５ｍＭ、８．６ｍＭ、８．７ｍＭ、８．８ｍＭ、８．９ｍＭ、９ｍＭ、９．１ｍＭ、９．２ｍＭ、９．３ｍＭ、９．４ｍＭ、９．５ｍＭ、９．６ｍＭ、９．７ｍＭ、９．８ｍＭ、９．９ｍＭ、１０ｍＭ、１０．１ｍＭ、１０．２ｍＭ、１０．３ｍＭ、１０．４ｍＭ、１０．５ｍＭ、１０．６ｍＭ、１０．７ｍＭ、１０．８ｍＭ、１０．９ｍＭ、１１ｍＭ、１１．１ｍＭ、１１．２ｍＭ、１１．３ｍＭ、１１．４ｍＭ、１１．５ｍＭ、１１．６ｍＭ、１１．７ｍＭ、１１．８ｍＭ、１１．９ｍＭ、１２ｍＭ、１２．１ｍＭ、１２．２ｍＭ、１２．３ｍＭ、１２．４ｍＭ、１２．５ｍＭ、１２．６ｍＭ、１２．７ｍＭ、１２．８ｍＭ、１２．９ｍＭ、１３ｍＭ、１３．１ｍＭ、１３．２ｍＭ、１３．３ｍＭ、１３．４ｍＭ、１３．５ｍＭ、１３．６ｍＭ、１３．７ｍＭ、１３．８ｍＭ、１３．９ｍＭ、１４ｍＭ、１４．１ｍＭ、１４．２ｍＭ、１４．３ｍＭ、１４．４ｍＭ、１４．５ｍＭ、１４．６ｍＭ、１４．７ｍＭ、１４．８ｍＭ、１４．９ｍＭ、または１５ｍＭであってもよいが、これらに限定されない。

【０３９６】

製剤は、０～０．５ｍＭ、０．１～０．６ｍＭ、０．２～０．７ｍＭ、０．３～０．８ｍＭ、０．４～０．９ｍＭ、０．５～１ｍＭ、０．６～１．１ｍＭ、０．７～１．２ｍＭ、０．８～１．３ｍＭ、０．９～１．４ｍＭ、１～１．５ｍＭ、１．１～１．６ｍＭ、１．２～１．７ｍＭ、１．３～１．８ｍＭ、１．４～１．９ｍＭ、１．５～２ｍＭ、１．６～２．１ｍＭ、１．７～２．２ｍＭ、１．８～２．３ｍＭ、１．９～２．４ｍＭ、２～２．５ｍＭ、２．１～２．６ｍＭ、２．２～２．７ｍＭ、２．３～２．８ｍＭ、２．４～２．９ｍＭ、２．５～３ｍＭ、２．６～３．１ｍＭ、２．７～３．２ｍＭ、２．８～３．３ｍＭ、２．９～３．４ｍＭ、３～３．５ｍＭ、３．１～３．６ｍＭ、３．２～３．７ｍＭ、３．３～３．８ｍＭ、３．４～３．９ｍＭ、３．５～４ｍＭ、３．６～４．１ｍＭ、３

．７～４．２ｍＭ、３．８～４．３ｍＭ、３．９～４．４ｍＭ、４～４．５ｍＭ、４．１～４．６ｍＭ、４．２～４．７ｍＭ、４．３～４．８ｍＭ、４．４～４．９ｍＭ、４．５～５ｍＭ、４．６～５．１ｍＭ、４．７～５．２ｍＭ、４．８～５．３ｍＭ、４．９～５．４ｍＭ、５～５．５ｍＭ、５．１～５．６ｍＭ、５．２～５．７ｍＭ、５．３～５．８ｍＭ、５．４～５．９ｍＭ、５．５～６ｍＭ、５．６～６．１ｍＭ、５．７～６．２ｍＭ、５．８～６．３ｍＭ、５．９～６．４ｍＭ、６～６．５ｍＭ、６．１～６．６ｍＭ、６．２～６．７ｍＭ、６．３～６．８ｍＭ、６．４～６．９ｍＭ、６．５～７ｍＭ、６．６～７．１ｍＭ、６．７～７．２ｍＭ、６．８～７．３ｍＭ、６．９～７．４ｍＭ、７～７．５ｍＭ、７．１～７．６ｍＭ、７．２～７．７ｍＭ、７．３～７．８ｍＭ、７．４～７．９ｍＭ、７．５～８ｍＭ、７．６～８．１ｍＭ、７．７～８．２ｍＭ、７．８～８．３ｍＭ、７．９～８．４ｍＭ、８～８．５ｍＭ、８．１～８．６ｍＭ、８．２～８．７ｍＭ、８．３～８．８ｍＭ、８．４～８．９ｍＭ、８．５～９ｍＭ、８．６～９．１ｍＭ、８．７～９．２ｍＭ、８．８～９．３ｍＭ、８．９～９．４ｍＭ、９～９．５ｍＭ、９．１～９．６ｍＭ、９．２～９．７ｍＭ、９．３～９．８ｍＭ、９．４～９．９ｍＭ、９．５～１０ｍＭ、９．６～１０．１ｍＭ、９．７～１０．２ｍＭ、９．８～１０．３ｍＭ、９．９～１０．４ｍＭ、１０～１０．５ｍＭ、１０．１～１０．６ｍＭ、１０．２～１０．７ｍＭ、１０．３～１０．８ｍＭ、１０．４～１０．９ｍＭ、１０．５～１１ｍＭ、１０．６～１１．１ｍＭ、１０．７～１１．２ｍＭ、１０．８～１１．３ｍＭ、１０．９～１１．４ｍＭ、１１～１１．５ｍＭ、１１．１～１１．６ｍＭ、１１．２～１１．７ｍＭ、１１．３～１１．８ｍＭ、１１．４～１１．９ｍＭ、１１．５～１２ｍＭ、１１．６～１２．１ｍＭ、１１．７～１２．２ｍＭ、１１．８～１２．３ｍＭ、１１．９～１２．４ｍＭ、１２～１２．５ｍＭ、１２．１～１２．６ｍＭ、１２．２～１２．７ｍＭ、１２．３～１２．８ｍＭ、１２．４～１２．９ｍＭ、１２．５～１３ｍＭ、１２．６～１３．１ｍＭ、１２．７～１３．２ｍＭ、１２．８～１３．３ｍＭ、１２．９～１３．４ｍＭ、１３～１３．５ｍＭ、１３．１～１３．６ｍＭ、１３．２～１３．７ｍＭ、１３．３～１３．８ｍＭ、１３．４～１３．９ｍＭ、１３．５～１４ｍＭ、１３．６～１４．１ｍＭ、１３．７～１４．２ｍＭ、１３．８～１４．３ｍＭ、１３．９～１４．４ｍＭ、１４～１４．５ｍＭ、１４．１～１４．６ｍＭ、１４．２～１４．７ｍＭ、１４．３～１４．８ｍＭ、１４．４～１４．９ｍＭ、１４．５～１５ｍＭ、０～１ｍＭ、１～２ｍＭ、２～３ｍＭ、３～４ｍＭ、４～５ｍＭ、５～６ｍＭ、６～７ｍＭ、７～８ｍＭ、８～９ｍＭ、９～１０ｍＭ、１０～１１ｍＭ、１１～１２ｍＭ、１２～１３ｍＭ、１３～１４ｍＭ、１４～１５ｍＭ、１５～１６ｍＭ、０～２ｍＭ、１～３ｍＭ、２～４ｍＭ、３～５ｍＭ、４～６ｍＭ、５～７ｍＭ、６～８ｍＭ、７～９ｍＭ、８～１０ｍＭ、９～１１ｍＭ、１０～１２ｍＭ、１１～１３ｍＭ、１２～１４ｍＭ、１３～１５ｍＭ、０～３ｍＭ、１～４ｍＭ、２～５ｍＭ、３～６ｍＭ、４～７ｍＭ、５～８ｍＭ、６～９ｍＭ、７～１０ｍＭ、８～１１ｍＭ、９～１２ｍＭ、１０～１３ｍＭ、１１～１４ｍＭ、１２～１５ｍＭ、０～４ｍＭ、１～５ｍＭ、２～６ｍＭ、３～７ｍＭ、４～８ｍＭ、５～９ｍＭ、６～１０ｍＭ、７～１１ｍＭ、８～１２ｍＭ、９～１３ｍＭ、１０～１４ｍＭ、１１～１５ｍＭ、０～５ｍＭ、１～６ｍＭ、２～７ｍＭ、３～８ｍＭ、４～９ｍＭ、５～１０ｍＭ、６～１１ｍＭ、７～１２ｍＭ、８～１３ｍＭ、９～１４ｍＭ、１０～１５ｍＭ、０～６ｍＭ、１～７ｍＭ、２～８ｍＭ、３～９ｍＭ、４～１０ｍＭ、５～１１ｍＭ、６～１２ｍＭ、７～１３ｍＭ、８～１４ｍＭ、９～１５ｍＭ、０～７ｍＭ、１～８ｍＭ、２～９ｍＭ、３～１０ｍＭ、４～１１ｍＭ、５～１２ｍＭ、６～１３ｍＭ、７～１４ｍＭ、８～１５ｍＭ、０～８ｍＭ、１～９ｍＭ、２～１０ｍＭ、３～１１ｍＭ、４～１２ｍＭ、５～１３ｍＭ、６～１４ｍＭ、７～１５ｍＭ、０～９ｍＭ、１～１０ｍＭ、２～１１ｍＭ、３～１２ｍＭ、４～１３ｍＭ、５～１４ｍＭ、６～１５ｍＭ、０～１０ｍＭ、１～１１ｍＭ、２～１２ｍＭ、３～１３ｍＭ、４～１４ｍＭ、５～１５ｍＭ、０～１１ｍＭ、１～１２ｍＭ、２～１３ｍＭ、３～１４ｍＭ、４～１５ｍＭ、０～１２ｍＭ、１～１３ｍＭ、２～１４ｍＭ、３～１５ｍＭ、０～１３ｍＭ、１～１４ｍＭ、２～１５ｍＭ、０～１４ｍＭ、１～１５ｍＭ、または０～１５ｍＭの範囲の塩化カリウムを含んでいてもよい。

【０３９７】
ある特定の実施形態では、製剤は、０～１０ｍＭの塩化カリウムを含んでいてもよい。
ある特定の実施形態では、製剤は、１～３ｍＭの塩化カリウムを含んでいてもよい。
ある特定の実施形態では、製剤は、１～２ｍＭの塩化カリウムを含んでいてもよい。
【０３９８】
ある特定の実施形態では、製剤は、２～３ｍＭの塩化カリウムを含んでいてもよい。
ある特定の実施形態では、製剤は、１．５ｍＭの塩化カリウムを含んでいてもよい。
ある特定の実施形態では、製剤は、２．７ｍＭの塩化カリウムを含んでいてもよい。
【０３９９】
塩化マグネシウム
ある特定の実施形態では、製剤中の成分の少なくとも１つは、塩化マグネシウムである。
【０４００】
ある特定の実施形態では、塩化マグネシウムの濃度は、１ｍＭ、２ｍＭ、３ｍＭ、４ｍＭ、５ｍＭ、６ｍＭ、７ｍＭ、８ｍＭ、９ｍＭ、１０ｍＭ、１１ｍＭ、１２ｍＭ、１３ｍＭ、１４ｍＭ、１５ｍＭ、１６ｍＭ、１７ｍＭ、１８ｍＭ、１９ｍＭ、２０ｍＭ、２１ｍＭ、２２ｍＭ、２３ｍＭ、２４ｍＭ、２５ｍＭ、２６ｍＭ、２７ｍＭ、２８ｍＭ、２９ｍＭ、３０ｍＭ、３１ｍＭ、３２ｍＭ、３３ｍＭ、３４ｍＭ、３５ｍＭ、３６ｍＭ、３７ｍＭ、３８ｍＭ、３９ｍＭ、４０ｍＭ、４１ｍＭ、４２ｍＭ、４３ｍＭ、４４ｍＭ、４５ｍＭ、４６ｍＭ、４７ｍＭ、４８ｍＭ、４９ｍＭ、５０ｍＭ、５１ｍＭ、５２ｍＭ、５３ｍＭ、５４ｍＭ、５５ｍＭ、５６ｍＭ、５７ｍＭ、５８ｍＭ、５９ｍＭ、６０ｍＭ、６１ｍＭ、６２ｍＭ、６３ｍＭ、６４ｍＭ、６５ｍＭ、６６ｍＭ、６７ｍＭ、６８ｍＭ、６９ｍＭ、７０ｍＭ、７１ｍＭ、７２ｍＭ、７３ｍＭ、７４ｍＭ、７５ｍＭ、７６ｍＭ、７７ｍＭ、７８ｍＭ、７９ｍＭ、８０ｍＭ、８１ｍＭ、８２ｍＭ、８３ｍＭ、８４ｍＭ、８５ｍＭ、８６ｍＭ、８７ｍＭ、８８ｍＭ、８９ｍＭ、９０ｍＭ、９１ｍＭ、９２ｍＭ、９３ｍＭ、９４ｍＭ、９５ｍＭ、９６ｍＭ、９７ｍＭ、９８ｍＭ、９９ｍＭ、または１００ｍＭであってもよいが、これらに限定されない。
【０４０１】
製剤は、０～５ｍＭ、１～５ｍＭ、２～５ｍＭ、３～５ｍＭ、４～５ｍＭ、０～１０ｍＭ、１～１０ｍＭ、２～１０ｍＭ、３～１０ｍＭ、４～１０ｍＭ、５～１０ｍＭ、６～１０ｍＭ、７～１０ｍＭ、８～１０ｍＭ、９～１０ｍＭ、０～２５ｍＭ、１～２５ｍＭ、２～２５ｍＭ、３～２５ｍＭ、４～２５ｍＭ、５～２５ｍＭ、６～２５ｍＭ、７～２５ｍＭ、８～２５ｍＭ、９～２５ｍＭ、１０～２５ｍＭ、１１～２５ｍＭ、１２～２５ｍＭ、１３～２５ｍＭ、１４～２５ｍＭ、１５～２５ｍＭ、１６～２５ｍＭ、１７～２５ｍＭ、１８～２５ｍＭ、１９～２５ｍＭ、２０～２５ｍＭ、２１～２５ｍＭ、２２～２５ｍＭ、２３～２５ｍＭ、２４～２５ｍＭ、０～５０ｍＭ、１～５０ｍＭ、２～５０ｍＭ、３～５０ｍＭ、４～５０ｍＭ、５～５０ｍＭ、６～５０ｍＭ、７～５０ｍＭ、８～５０ｍＭ、９～５０ｍＭ、１０～５０ｍＭ、１１～５０ｍＭ、１２～５０ｍＭ、１３～５０ｍＭ、１４～５０ｍＭ、１５～５０ｍＭ、１６～５０ｍＭ、１７～５０ｍＭ、１８～５０ｍＭ、１９～５０ｍＭ、２０～５０ｍＭ、２１～５０ｍＭ、２２～５０ｍＭ、２３～５０ｍＭ、２４～５０ｍＭ、２５～５０ｍＭ、２６～５０ｍＭ、２７～５０ｍＭ、２８～５０ｍＭ、２９～５０ｍＭ、３０～５０ｍＭ、３１～５０ｍＭ、３２～５０ｍＭ、３３～５０ｍＭ、３４～５０ｍＭ、３５～５０ｍＭ、３６～５０ｍＭ、３７～５０ｍＭ、３８～５０ｍＭ、３９～５０ｍＭ、４０～５０ｍＭ、４１～５０ｍＭ、４２～５０ｍＭ、４３～５０ｍＭ、４４～５０ｍＭ、４５～５０ｍＭ、４６～５０ｍＭ、４７～５０ｍＭ、４８～５０ｍＭ、４９～５０ｍＭ、０～７５ｍＭ、１～７５ｍＭ、２～７５ｍＭ、３～７５ｍＭ、４～７５ｍＭ、５～７５ｍＭ、６～７５ｍＭ、７～７５ｍＭ、８～７５ｍＭ、９～７５ｍＭ、１０～７５ｍＭ、１１～７５ｍＭ、１２～７５ｍＭ、１３～７５ｍＭ、１４～７５ｍＭ、１５～７５ｍＭ、１６～７５ｍＭ、１７～７５ｍＭ、１８～７５ｍＭ、１９～７５ｍＭ、２０～７５ｍＭ、２１～７５ｍＭ、２２～７５ｍＭ、２３～７５ｍＭ、２４～７５ｍＭ、２５～７５

ｍＭ、２６～７５ｍＭ、２７～７５ｍＭ、２８～７５ｍＭ、２９～７５ｍＭ、３０～７５ｍＭ、３１～７５ｍＭ、３２～７５ｍＭ、３３～７５ｍＭ、３４～７５ｍＭ、３５～７５ｍＭ、３６～７５ｍＭ、３７～７５ｍＭ、３８～７５ｍＭ、３９～７５ｍＭ、４０～７５ｍＭ、４１～７５ｍＭ、４２～７５ｍＭ、４３～７５ｍＭ、４４～７５ｍＭ、４５～７５ｍＭ、４６～７５ｍＭ、４７～７５ｍＭ、４８～７５ｍＭ、４９～７５ｍＭ、５０～７５ｍＭ、５１～７５ｍＭ、５２～７５ｍＭ、５３～７５ｍＭ、５４～７５ｍＭ、５５～７５ｍＭ、５６～７５ｍＭ、５７～７５ｍＭ、５８～７５ｍＭ、５９～７５ｍＭ、６０～７５ｍＭ、６１～７５ｍＭ、６２～７５ｍＭ、６３～７５ｍＭ、６４～７５ｍＭ、６５～７５ｍＭ、６６～７５ｍＭ、６７～７５ｍＭ、６８～７５ｍＭ、６９～７５ｍＭ、７０～７５ｍＭ、７１～７５ｍＭ、７２～７５ｍＭ、７３～７５ｍＭ、７４～７５ｍＭ、５０～１００ｍＭ、６０～１００ｍＭ、７５～１００ｍＭ、８０～１００ｍＭ、または９０～１００ｍＭの範囲の塩化マグネシウムを含んでいてもよい。

【０４０２】

ある特定の実施形態では、製剤は、０～７５ｍＭの塩化マグネシウムを含んでいてもよい。

ある特定の実施形態では、製剤は、０～５ｍＭの塩化マグネシウムを含んでいてもよい。

【０４０３】

ある特定の実施形態では、製剤は、５０～１００ｍＭの塩化マグネシウムを含んでいてもよい。

ある特定の実施形態では、製剤は、２ｍＭの塩化マグネシウムを含んでいてもよい。

【０４０４】

ある特定の実施形態では、製剤は、７５ｍＭの塩化マグネシウムを含んでいてもよい。

トリス

ある特定の実施形態では、製剤中の成分の少なくとも１つは、トリス（トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、トロメタミン、またはＴＨＡＭとも呼ばれる）である。

【０４０５】

ある特定の実施形態では、製剤中のトリスの濃度は、０．１ｍＭ、０．２ｍＭ、０．３ｍＭ、０．４ｍＭ、０．５ｍＭ、０．６ｍＭ、０．７ｍＭ、０．８ｍＭ、０．９ｍＭ、１ｍＭ、１．１ｍＭ、１．２ｍＭ、１．３ｍＭ、１．４ｍＭ、１．５ｍＭ、１．６ｍＭ、１．７ｍＭ、１．８ｍＭ、１．９ｍＭ、２ｍＭ、２．１ｍＭ、２．２ｍＭ、２．３ｍＭ、２．４ｍＭ、２．５ｍＭ、２．６ｍＭ、２．７ｍＭ、２．８ｍＭ、２．９ｍＭ、３ｍＭ、３．１ｍＭ、３．２ｍＭ、３．３ｍＭ、３．４ｍＭ、３．５ｍＭ、３．６ｍＭ、３．７ｍＭ、３．８ｍＭ、３．９ｍＭ、４ｍＭ、４．１ｍＭ、４．２ｍＭ、４．３ｍＭ、４．４ｍＭ、４．５ｍＭ、４．６ｍＭ、４．７ｍＭ、４．８ｍＭ、４．９ｍＭ、５ｍＭ、５．１ｍＭ、５．２ｍＭ、５．３ｍＭ、５．４ｍＭ、５．５ｍＭ、５．６ｍＭ、５．７ｍＭ、５．８ｍＭ、５．９ｍＭ、６ｍＭ、６．１ｍＭ、６．２ｍＭ、６．３ｍＭ、６．４ｍＭ、６．５ｍＭ、６．６ｍＭ、６．７ｍＭ、６．８ｍＭ、６．９ｍＭ、７ｍＭ、７．１ｍＭ、７．２ｍＭ、７．３ｍＭ、７．４ｍＭ、７．５ｍＭ、７．６ｍＭ、７．７ｍＭ、７．８ｍＭ、７．９ｍＭ、８ｍＭ、８．１ｍＭ、８．２ｍＭ、８．３ｍＭ、８．４ｍＭ、８．５ｍＭ、８．６ｍＭ、８．７ｍＭ、８．８ｍＭ、８．９ｍＭ、９ｍＭ、９．１ｍＭ、９．２ｍＭ、９．３ｍＭ、９．４ｍＭ、９．５ｍＭ、９．６ｍＭ、９．７ｍＭ、９．８ｍＭ、９．９ｍＭ、１０ｍＭ、１０．１ｍＭ、１０．２ｍＭ、１０．３ｍＭ、１０．４ｍＭ、１０．５ｍＭ、１０．６ｍＭ、１０．７ｍＭ、１０．８ｍＭ、１０．９ｍＭ、１１ｍＭ、１１．１ｍＭ、１１．２ｍＭ、１１．３ｍＭ、１１．４ｍＭ、１１．５ｍＭ、１１．６ｍＭ、１１．７ｍＭ、１１．８ｍＭ、１１．９ｍＭ、１２ｍＭ、１２．１ｍＭ、１２．２ｍＭ、１２．３ｍＭ、１２．４ｍＭ、１２．５ｍＭ、１２．６ｍＭ、１２．７ｍＭ、１２．８ｍＭ、１２．９ｍＭ、１３ｍＭ、１３．１ｍＭ、１３．２ｍＭ、１３．３ｍＭ、１３．４ｍＭ、１３．５ｍＭ、１３．６ｍＭ、１３．７ｍＭ、１３．８ｍＭ、１３．９ｍＭ、１４ｍＭ、１４．１ｍＭ、１４．２ｍＭ、１４．３ｍＭ、１４．４ｍＭ、１４．５ｍＭ、１４．６ｍＭ、

１４．７ｍＭ、１４．８ｍＭ、１４．９ｍＭ、または１５ｍＭであってもよいが、これらに限定されない。

【０４０６】

製剤は、０～０．５ｍＭ、０．１～０．６ｍＭ、０．２～０．７ｍＭ、０．３～０．８ｍＭ、０．４～０．９ｍＭ、０．５～１ｍＭ、０．６～１．１ｍＭ、０．７～１．２ｍＭ、０．８～１．３ｍＭ、０．９～１．４ｍＭ、１～１．５ｍＭ、１．１～１．６ｍＭ、１．２～１．７ｍＭ、１．３～１．８ｍＭ、１．４～１．９ｍＭ、１．５～２ｍＭ、１．６～２．１ｍＭ、１．７～２．２ｍＭ、１．８～２．３ｍＭ、１．９～２．４ｍＭ、２～２．５ｍＭ、２．１～２．６ｍＭ、２．２～２．７ｍＭ、２．３～２．８ｍＭ、２．４～２．９ｍＭ、２．５～３ｍＭ、２．６～３．１ｍＭ、２．７～３．２ｍＭ、２．８～３．３ｍＭ、２．９～３．４ｍＭ、３～３．５ｍＭ、３．１～３．６ｍＭ、３．２～３．７ｍＭ、３．３～３．８ｍＭ、３．４～３．９ｍＭ、３．５～４ｍＭ、３．６～４．１ｍＭ、３．７～４．２ｍＭ、３．８～４．３ｍＭ、３．９～４．４ｍＭ、４～４．５ｍＭ、４．１～４．６ｍＭ、４．２～４．７ｍＭ、４．３～４．８ｍＭ、４．４～４．９ｍＭ、４．５～５ｍＭ、４．６～５．１ｍＭ、４．７～５．２ｍＭ、４．８～５．３ｍＭ、４．９～５．４ｍＭ、５～５．５ｍＭ、５．１～５．６ｍＭ、５．２～５．７ｍＭ、５．３～５．８ｍＭ、５．４～５．９ｍＭ、５．５～６ｍＭ、５．６～６．１ｍＭ、５．７～６．２ｍＭ、５．８～６．３ｍＭ、５．９～６．４ｍＭ、６～６．５ｍＭ、６．１～６．６ｍＭ、６．２～６．７ｍＭ、６．３～６．８ｍＭ、６．４～６．９ｍＭ、６．５～７ｍＭ、６．６～７．１ｍＭ、６．７～７．２ｍＭ、６．８～７．３ｍＭ、６．９～７．４ｍＭ、７～７．５ｍＭ、７．１～７．６ｍＭ、７．２～７．７ｍＭ、７．３～７．８ｍＭ、７．４～７．９ｍＭ、７．５～８ｍＭ、７．６～８．１ｍＭ、７．７～８．２ｍＭ、７．８～８．３ｍＭ、７．９～８．４ｍＭ、８～８．５ｍＭ、８．１～８．６ｍＭ、８．２～８．７ｍＭ、８．３～８．８ｍＭ、８．４～８．９ｍＭ、８．５～９ｍＭ、８．６～９．１ｍＭ、８．７～９．２ｍＭ、８．８～９．３ｍＭ、８．９～９．４ｍＭ、９～９．５ｍＭ、９．１～９．６ｍＭ、９．２～９．７ｍＭ、９．３～９．８ｍＭ、９．４～９．９ｍＭ、９．５～１０ｍＭ、９．６～１０．１ｍＭ、９．７～１０．２ｍＭ、９．８～１０．３ｍＭ、９．９～１０．４ｍＭ、１０～１０．５ｍＭ、１０．１～１０．６ｍＭ、１０．２～１０．７ｍＭ、１０．３～１０．８ｍＭ、１０．４～１０．９ｍＭ、１０．５～１１ｍＭ、１０．６～１１．１ｍＭ、１０．７～１１．２ｍＭ、１０．８～１１．３ｍＭ、１０．９～１１．４ｍＭ、１１～１１．５ｍＭ、１１．１～１１．６ｍＭ、１１．２～１１．７ｍＭ、１１．３～１１．８ｍＭ、１１．４～１１．９ｍＭ、１１．５～１２ｍＭ、１１．６～１２．１ｍＭ、１１．７～１２．２ｍＭ、１１．８～１２．３ｍＭ、１１．９～１２．４ｍＭ、１２～１２．５ｍＭ、１２．１～１２．６ｍＭ、１２．２～１２．７ｍＭ、１２．３～１２．８ｍＭ、１２．４～１２．９ｍＭ、１２．５～１３ｍＭ、１２．６～１３．１ｍＭ、１２．７～１３．２ｍＭ、１２．８～１３．３ｍＭ、１２．９～１３．４ｍＭ、１３～１３．５ｍＭ、１３．１～１３．６ｍＭ、１３．２～１３．７ｍＭ、１３．３～１３．８ｍＭ、１３．４～１３．９ｍＭ、１３．５～１４ｍＭ、１３．６～１４．１ｍＭ、１３．７～１４．２ｍＭ、１３．８～１４．３ｍＭ、１３．９～１４．４ｍＭ、１４～１４．５ｍＭ、１４．１～１４．６ｍＭ、１４．２～１４．７ｍＭ、１４．３～１４．８ｍＭ、１４．４～１４．９ｍＭ、１４．５～１５ｍＭ、０～１ｍＭ、１～２ｍＭ、２～３ｍＭ、３～４ｍＭ、４～５ｍＭ、５～６ｍＭ、６～７ｍＭ、７～８ｍＭ、８～９ｍＭ、９～１０ｍＭ、１０～１１ｍＭ、１１～１２ｍＭ、１２～１３ｍＭ、１３～１４ｍＭ、１４～１５ｍＭ、１５～１６ｍＭ、０～２ｍＭ、１～３ｍＭ、２～４ｍＭ、３～５ｍＭ、４～６ｍＭ、５～７ｍＭ、６～８ｍＭ、７～９ｍＭ、８～１０ｍＭ、９～１１ｍＭ、１０～１２ｍＭ、１１～１３ｍＭ、１２～１４ｍＭ、１３～１５ｍＭ、０～３ｍＭ、１～４ｍＭ、２～５ｍＭ、３～６ｍＭ、４～７ｍＭ、５～８ｍＭ、６～９ｍＭ、７～１０ｍＭ、８～１１ｍＭ、９～１２ｍＭ、１０～１３ｍＭ、１１～１４ｍＭ、１２～１５ｍＭ、０～４ｍＭ、１～５ｍＭ、２～６ｍＭ、３～７ｍＭ、４～８ｍＭ、５～９ｍＭ、６～１０ｍＭ、７～１１ｍＭ、８～１２ｍＭ、９～１３ｍＭ、１０～１４ｍＭ、１１～１５ｍＭ、０～５ｍＭ、１～

６ｍＭ、２～７ｍＭ、３～８ｍＭ、４～９ｍＭ、５～１０ｍＭ、６～１１ｍＭ、７～１２ｍＭ、８～１３ｍＭ、９～１４ｍＭ、１０～１５ｍＭ、０～６ｍＭ、１～７ｍＭ、２～８ｍＭ、３～９ｍＭ、４～１０ｍＭ、５～１１ｍＭ、６～１２ｍＭ、７～１３ｍＭ、８～１４ｍＭ、９～１５ｍＭ、０～７ｍＭ、１～８ｍＭ、２～９ｍＭ、３～１０ｍＭ、４～１１ｍＭ、５～１２ｍＭ、６～１３ｍＭ、７～１４ｍＭ、８～１５ｍＭ、０～８ｍＭ、１～９ｍＭ、２～１０ｍＭ、３～１１ｍＭ、４～１２ｍＭ、５～１３ｍＭ、６～１４ｍＭ、７～１５ｍＭ、０～９ｍＭ、１～１０ｍＭ、２～１１ｍＭ、３～１２ｍＭ、４～１３ｍＭ、５～１４ｍＭ、６～１５ｍＭ、０～１０ｍＭ、１～１１ｍＭ、２～１２ｍＭ、３～１３ｍＭ、４～１４ｍＭ、５～１５ｍＭ、０～１１ｍＭ、１～１２ｍＭ、２～１３ｍＭ、３～１４ｍＭ、４～１５ｍＭ、０～１２ｍＭ、１～１３ｍＭ、２～１４ｍＭ、３～１５ｍＭ、０～１３ｍＭ、１～１４ｍＭ、２～１５ｍＭ、０～１４ｍＭ、１～１５ｍＭ、または０～１５ｍＭの範囲のトリスを含んでいてもよい。

【０４０７】

ある特定の実施形態では、製剤は、０～１０ｍＭのトリスを含んでいてもよい。

ある特定の実施形態では、製剤は、２～１２ｍＭのトリスを含んでいてもよい。

ある特定の実施形態では、製剤は、１０ｍＭのトリスを含んでいてもよい。

【０４０８】

ヒスチジン

ある特定の実施形態では、製剤中の成分の少なくとも１つは、ヒスチジンである。

ある特定の実施形態では、製剤中のヒスチジンの濃度は、０．１ｍＭ、０．２ｍＭ、０．３ｍＭ、０．４ｍＭ、０．５ｍＭ、０．６ｍＭ、０．７ｍＭ、０．８ｍＭ、０．９ｍＭ、１ｍＭ、１．１ｍＭ、１．２ｍＭ、１．３ｍＭ、１．４ｍＭ、１．５ｍＭ、１．６ｍＭ、１．７ｍＭ、１．８ｍＭ、１．９ｍＭ、２ｍＭ、２．１ｍＭ、２．２ｍＭ、２．３ｍＭ、２．４ｍＭ、２．５ｍＭ、２．６ｍＭ、２．７ｍＭ、２．８ｍＭ、２．９ｍＭ、３ｍＭ、３．１ｍＭ、３．２ｍＭ、３．３ｍＭ、３．４ｍＭ、３．５ｍＭ、３．６ｍＭ、３．７ｍＭ、３．８ｍＭ、３．９ｍＭ、４ｍＭ、４．１ｍＭ、４．２ｍＭ、４．３ｍＭ、４．４ｍＭ、４．５ｍＭ、４．６ｍＭ、４．７ｍＭ、４．８ｍＭ、４．９ｍＭ、５ｍＭ、５．１ｍＭ、５．２ｍＭ、５．３ｍＭ、５．４ｍＭ、５．５ｍＭ、５．６ｍＭ、５．７ｍＭ、５．８ｍＭ、５．９ｍＭ、６ｍＭ、６．１ｍＭ、６．２ｍＭ、６．３ｍＭ、６．４ｍＭ、６．５ｍＭ、６．６ｍＭ、６．７ｍＭ、６．８ｍＭ、６．９ｍＭ、７ｍＭ、７．１ｍＭ、７．２ｍＭ、７．３ｍＭ、７．４ｍＭ、７．５ｍＭ、７．６ｍＭ、７．７ｍＭ、７．８ｍＭ、７．９ｍＭ、８ｍＭ、８．１ｍＭ、８．２ｍＭ、８．３ｍＭ、８．４ｍＭ、８．５ｍＭ、８．６ｍＭ、８．７ｍＭ、８．８ｍＭ、８．９ｍＭ、９ｍＭ、９．１ｍＭ、９．２ｍＭ、９．３ｍＭ、９．４ｍＭ、９．５ｍＭ、９．６ｍＭ、９．７ｍＭ、９．８ｍＭ、９．９ｍＭ、１０ｍＭ、１０．１ｍＭ、１０．２ｍＭ、１０．３ｍＭ、１０．４ｍＭ、１０．５ｍＭ、１０．６ｍＭ、１０．７ｍＭ、１０．８ｍＭ、１０．９ｍＭ、１１ｍＭ、１１．１ｍＭ、１１．２ｍＭ、１１．３ｍＭ、１１．４ｍＭ、１１．５ｍＭ、１１．６ｍＭ、１１．７ｍＭ、１１．８ｍＭ、１１．９ｍＭ、１２ｍＭ、１２．１ｍＭ、１２．２ｍＭ、１２．３ｍＭ、１２．４ｍＭ、１２．５ｍＭ、１２．６ｍＭ、１２．７ｍＭ、１２．８ｍＭ、１２．９ｍＭ、１３ｍＭ、１３．１ｍＭ、１３．２ｍＭ、１３．３ｍＭ、１３．４ｍＭ、１３．５ｍＭ、１３．６ｍＭ、１３．７ｍＭ、１３．８ｍＭ、１３．９ｍＭ、１４ｍＭ、１４．１ｍＭ、１４．２ｍＭ、１４．３ｍＭ、１４．４ｍＭ、１４．５ｍＭ、１４．６ｍＭ、１４．７ｍＭ、１４．８ｍＭ、１４．９ｍＭ、または１５ｍＭであってもよいが、これらに限定されない。

【０４０９】

製剤は、０～０．５ｍＭ、０．１～０．６ｍＭ、０．２～０．７ｍＭ、０．３～０．８ｍＭ、０．４～０．９ｍＭ、０．５～１ｍＭ、０．６～１．１ｍＭ、０．７～１．２ｍＭ、０．８～１．３ｍＭ、０．９～１．４ｍＭ、１～１．５ｍＭ、１．１～１．６ｍＭ、１．２～１．７ｍＭ、１．３～１．８ｍＭ、１．４～１．９ｍＭ、１．５～２ｍＭ、１．６～２．１ｍＭ、１．７～２．２ｍＭ、１．８～２．３ｍＭ、１．９～２．４ｍＭ、２～２

．５ｍＭ、２．１～２．６ｍＭ、２．２～２．７ｍＭ、２．３～２．８ｍＭ、２．４～２．９ｍＭ、２．５～３ｍＭ、２．６～３．１ｍＭ、２．７～３．２ｍＭ、２．８～３．３ｍＭ、２．９～３．４ｍＭ、３～３．５ｍＭ、３．１～３．６ｍＭ、３．２～３．７ｍＭ、３．３～３．８ｍＭ、３．４～３．９ｍＭ、３．５～４ｍＭ、３．６～４．１ｍＭ、３．７～４．２ｍＭ、３．８～４．３ｍＭ、３．９～４．４ｍＭ、４～４．５ｍＭ、４．１～４．６ｍＭ、４．２～４．７ｍＭ、４．３～４．８ｍＭ、４．４～４．９ｍＭ、４．５～５ｍＭ、４．６～５．１ｍＭ、４．７～５．２ｍＭ、４．８～５．３ｍＭ、４．９～５．４ｍＭ、５～５．５ｍＭ、５．１～５．６ｍＭ、５．２～５．７ｍＭ、５．３～５．８ｍＭ、５．４～５．９ｍＭ、５．５～６ｍＭ、５．６～６．１ｍＭ、５．７～６．２ｍＭ、５．８～６．３ｍＭ、５．９～６．４ｍＭ、６～６．５ｍＭ、６．１～６．６ｍＭ、６．２～６．７ｍＭ、６．３～６．８ｍＭ、６．４～６．９ｍＭ、６．５～７ｍＭ、６．６～７．１ｍＭ、６．７～７．２ｍＭ、６．８～７．３ｍＭ、６．９～７．４ｍＭ、７～７．５ｍＭ、７．１～７．６ｍＭ、７．２～７．７ｍＭ、７．３～７．８ｍＭ、７．４～７．９ｍＭ、７．５～８ｍＭ、７．６～８．１ｍＭ、７．７～８．２ｍＭ、７．８～８．３ｍＭ、７．９～８．４ｍＭ、８～８．５ｍＭ、８．１～８．６ｍＭ、８．２～８．７ｍＭ、８．３～８．８ｍＭ、８．４～８．９ｍＭ、８．５～９ｍＭ、８．６～９．１ｍＭ、８．７～９．２ｍＭ、８．８～９．３ｍＭ、８．９～９．４ｍＭ、９～９．５ｍＭ、９．１～９．６ｍＭ、９．２～９．７ｍＭ、９．３～９．８ｍＭ、９．４～９．９ｍＭ、９．５～１０ｍＭ、９．６～１０．１ｍＭ、９．７～１０．２ｍＭ、９．８～１０．３ｍＭ、９．９～１０．４ｍＭ、１０～１０．５ｍＭ、１０．１～１０．６ｍＭ、１０．２～１０．７ｍＭ、１０．３～１０．８ｍＭ、１０．４～１０．９ｍＭ、１０．５～１１ｍＭ、１０．６～１１．１ｍＭ、１０．７～１１．２ｍＭ、１０．８～１１．３ｍＭ、１０．９～１１．４ｍＭ、１１～１１．５ｍＭ、１１．１～１１．６ｍＭ、１１．２～１１．７ｍＭ、１１．３～１１．８ｍＭ、１１．４～１１．９ｍＭ、１１．５～１２ｍＭ、１１．６～１２．１ｍＭ、１１．７～１２．２ｍＭ、１１．８～１２．３ｍＭ、１１．９～１２．４ｍＭ、１２～１２．５ｍＭ、１２．１～１２．６ｍＭ、１２．２～１２．７ｍＭ、１２．３～１２．８ｍＭ、１２．４～１２．９ｍＭ、１２．５～１３ｍＭ、１２．６～１３．１ｍＭ、１２．７～１３．２ｍＭ、１２．８～１３．３ｍＭ、１２．９～１３．４ｍＭ、１３～１３．５ｍＭ、１３．１～１３．６ｍＭ、１３．２～１３．７ｍＭ、１３．３～１３．８ｍＭ、１３．４～１３．９ｍＭ、１３．５～１４ｍＭ、１３．６～１４．１ｍＭ、１３．７～１４．２ｍＭ、１３．８～１４．３ｍＭ、１３．９～１４．４ｍＭ、１４～１４．５ｍＭ、１４．１～１４．６ｍＭ、１４．２～１４．７ｍＭ、１４．３～１４．８ｍＭ、１４．４～１４．９ｍＭ、１４．５～１５ｍＭ、０～１ｍＭ、１～２ｍＭ、２～３ｍＭ、３～４ｍＭ、４～５ｍＭ、５～６ｍＭ、６～７ｍＭ、７～８ｍＭ、８～９ｍＭ、９～１０ｍＭ、１０～１１ｍＭ、１１～１２ｍＭ、１２～１３ｍＭ、１３～１４ｍＭ、１４～１５ｍＭ、１５～１６ｍＭ、０～２ｍＭ、１～３ｍＭ、２～４ｍＭ、３～５ｍＭ、４～６ｍＭ、５～７ｍＭ、６～８ｍＭ、７～９ｍＭ、８～１０ｍＭ、９～１１ｍＭ、１０～１２ｍＭ、１１～１３ｍＭ、１２～１４ｍＭ、１３～１５ｍＭ、０～３ｍＭ、１～４ｍＭ、２～５ｍＭ、３～６ｍＭ、４～７ｍＭ、５～８ｍＭ、６～９ｍＭ、７～１０ｍＭ、８～１１ｍＭ、９～１２ｍＭ、１０～１３ｍＭ、１１～１４ｍＭ、１２～１５ｍＭ、０～４ｍＭ、１～５ｍＭ、２～６ｍＭ、３～７ｍＭ、４～８ｍＭ、５～９ｍＭ、６～１０ｍＭ、７～１１ｍＭ、８～１２ｍＭ、９～１３ｍＭ、１０～１４ｍＭ、１１～１５ｍＭ、０～５ｍＭ、１～６ｍＭ、２～７ｍＭ、３～８ｍＭ、４～９ｍＭ、５～１０ｍＭ、６～１１ｍＭ、７～１２ｍＭ、８～１３ｍＭ、９～１４ｍＭ、１０～１５ｍＭ、０～６ｍＭ、１～７ｍＭ、２～８ｍＭ、３～９ｍＭ、４～１０ｍＭ、５～１１ｍＭ、６～１２ｍＭ、７～１３ｍＭ、８～１４ｍＭ、９～１５ｍＭ、０～７ｍＭ、１～８ｍＭ、２～９ｍＭ、３～１０ｍＭ、４～１１ｍＭ、５～１２ｍＭ、６～１３ｍＭ、７～１４ｍＭ、８～１５ｍＭ、０～８ｍＭ、１～９ｍＭ、２～１０ｍＭ、３～１１ｍＭ、４～１２ｍＭ、５～１３ｍＭ、６～１４ｍＭ、７～１５ｍＭ、０～９ｍＭ、１～１０ｍＭ、２～１１ｍＭ、３～１２ｍＭ、４～１３ｍＭ、５～１４ｍＭ、６～１５ｍＭ、０～１０ｍＭ、１～１１ｍＭ、２～１２ｍＭ、３～１３ｍＭ

、４～１４ｍＭ、５～１５ｍＭ、０～１１ｍＭ、１～１２ｍＭ、２～１３ｍＭ、３～１４ｍＭ、４～１５ｍＭ、０～１２ｍＭ、１～１３ｍＭ、２～１４ｍＭ、３～１５ｍＭ、０～１３ｍＭ、１～１４ｍＭ、２～１５ｍＭ、０～１４ｍＭ、１～１５ｍＭ、または０～１５ｍＭの範囲のヒスチジンを含んでいてもよい。

【０４１０】

ある特定の実施形態では、製剤は、０～１０ｍＭのヒスチジンを含んでいてもよい。

ある特定の実施形態では、製剤は、２～１２ｍＭのヒスチジンを含んでいてもよい。

ある特定の実施形態では、製剤は、１０ｍＭのヒスチジンを含んでいてもよい。

【０４１１】

アルギニン

ある特定の実施形態では、製剤中の成分の少なくとも１つは、アルギニンである。

ある特定の実施形態では、アルギニンの濃度は、１ｍＭ、２ｍＭ、３ｍＭ、４ｍＭ、５ｍＭ、６ｍＭ、７ｍＭ、８ｍＭ、９ｍＭ、１０ｍＭ、１１ｍＭ、１２ｍＭ、１３ｍＭ、１４ｍＭ、１５ｍＭ、１６ｍＭ、１７ｍＭ、１８ｍＭ、１９ｍＭ、２０ｍＭ、２１ｍＭ、２２ｍＭ、２３ｍＭ、２４ｍＭ、２５ｍＭ、２６ｍＭ、２７ｍＭ、２８ｍＭ、２９ｍＭ、３０ｍＭ、３１ｍＭ、３２ｍＭ、３３ｍＭ、３４ｍＭ、３５ｍＭ、３６ｍＭ、３７ｍＭ、３８ｍＭ、３９ｍＭ、４０ｍＭ、４１ｍＭ、４２ｍＭ、４３ｍＭ、４４ｍＭ、４５ｍＭ、４６ｍＭ、４７ｍＭ、４８ｍＭ、４９ｍＭ、５０ｍＭ、５１ｍＭ、５２ｍＭ、５３ｍＭ、５４ｍＭ、５５ｍＭ、５６ｍＭ、５７ｍＭ、５８ｍＭ、５９ｍＭ、６０ｍＭ、６１ｍＭ、６２ｍＭ、６３ｍＭ、６４ｍＭ、６５ｍＭ、６６ｍＭ、６７ｍＭ、６８ｍＭ、６９ｍＭ、７０ｍＭ、７１ｍＭ、７２ｍＭ、７３ｍＭ、７４ｍＭ、７５ｍＭ、７６ｍＭ、７７ｍＭ、７８ｍＭ、７９ｍＭ、８０ｍＭ、８１ｍＭ、８２ｍＭ、８３ｍＭ、８４ｍＭ、８５ｍＭ、８６ｍＭ、８７ｍＭ、８８ｍＭ、８９ｍＭ、９０ｍＭ、９１ｍＭ、９２ｍＭ、９３ｍＭ、９４ｍＭ、９５ｍＭ、９６ｍＭ、９７ｍＭ、９８ｍＭ、９９ｍＭ、または１００ｍＭであってもよいが、これらに限定されない。

【０４１２】

製剤は、０～５ｍＭ、１～５ｍＭ、２～５ｍＭ、３～５ｍＭ、４～５ｍＭ、０～１０ｍＭ、１～１０ｍＭ、２～１０ｍＭ、３～１０ｍＭ、４～１０ｍＭ、５～１０ｍＭ、６～１０ｍＭ、７～１０ｍＭ、８～１０ｍＭ、９～１０ｍＭ、０～２５ｍＭ、１～２５ｍＭ、２～２５ｍＭ、３～２５ｍＭ、４～２５ｍＭ、５～２５ｍＭ、６～２５ｍＭ、７～２５ｍＭ、８～２５ｍＭ、９～２５ｍＭ、１０～２５ｍＭ、１１～２５ｍＭ、１２～２５ｍＭ、１３～２５ｍＭ、１４～２５ｍＭ、１５～２５ｍＭ、１６～２５ｍＭ、１７～２５ｍＭ、１８～２５ｍＭ、１９～２５ｍＭ、２０～２５ｍＭ、２１～２５ｍＭ、２２～２５ｍＭ、２３～２５ｍＭ、２４～２５ｍＭ、０～５０ｍＭ、１～５０ｍＭ、２～５０ｍＭ、３～５０ｍＭ、４～５０ｍＭ、５～５０ｍＭ、６～５０ｍＭ、７～５０ｍＭ、８～５０ｍＭ、９～５０ｍＭ、１０～５０ｍＭ、１１～５０ｍＭ、１２～５０ｍＭ、１３～５０ｍＭ、１４～５０ｍＭ、１５～５０ｍＭ、１６～５０ｍＭ、１７～５０ｍＭ、１８～５０ｍＭ、１９～５０ｍＭ、２０～５０ｍＭ、２１～５０ｍＭ、２２～５０ｍＭ、２３～５０ｍＭ、２４～５０ｍＭ、２５～５０ｍＭ、２６～５０ｍＭ、２７～５０ｍＭ、２８～５０ｍＭ、２９～５０ｍＭ、３０～５０ｍＭ、３１～５０ｍＭ、３２～５０ｍＭ、３３～５０ｍＭ、３４～５０ｍＭ、３５～５０ｍＭ、３６～５０ｍＭ、３７～５０ｍＭ、３８～５０ｍＭ、３９～５０ｍＭ、４０～５０ｍＭ、４１～５０ｍＭ、４２～５０ｍＭ、４３～５０ｍＭ、４４～５０ｍＭ、４５～５０ｍＭ、４６～５０ｍＭ、４７～５０ｍＭ、４８～５０ｍＭ、４９～５０ｍＭ、０～７５ｍＭ、１～７５ｍＭ、２～７５ｍＭ、３～７５ｍＭ、４～７５ｍＭ、５～７５ｍＭ、６～７５ｍＭ、７～７５ｍＭ、８～７５ｍＭ、９～７５ｍＭ、１０～７５ｍＭ、１１～７５ｍＭ、１２～７５ｍＭ、１３～７５ｍＭ、１４～７５ｍＭ、１５～７５ｍＭ、１６～７５ｍＭ、１７～７５ｍＭ、１８～７５ｍＭ、１９～７５ｍＭ、２０～７５ｍＭ、２１～７５ｍＭ、２２～７５ｍＭ、２３～７５ｍＭ、２４～７５ｍＭ、２５～７５ｍＭ、２６～７５ｍＭ、２７～７５ｍＭ、２８～７５ｍＭ、２９～７５ｍＭ、３０～７５ｍＭ、３１～７５ｍＭ、３２～７５ｍＭ、３３～７５ｍＭ、３４～７５ｍＭ、３５～７５

ｍＭ、３６～７５ｍＭ、３７～７５ｍＭ、３８～７５ｍＭ、３９～７５ｍＭ、４０～７５ｍＭ、４１～７５ｍＭ、４２～７５ｍＭ、４３～７５ｍＭ、４４～７５ｍＭ、４５～７５ｍＭ、４６～７５ｍＭ、４７～７５ｍＭ、４８～７５ｍＭ、４９～７５ｍＭ、５０～７５ｍＭ、５１～７５ｍＭ、５２～７５ｍＭ、５３～７５ｍＭ、５４～７５ｍＭ、５５～７５ｍＭ、５６～７５ｍＭ、５７～７５ｍＭ、５８～７５ｍＭ、５９～７５ｍＭ、６０～７５ｍＭ、６１～７５ｍＭ、６２～７５ｍＭ、６３～７５ｍＭ、６４～７５ｍＭ、６５～７５ｍＭ、６６～７５ｍＭ、６７～７５ｍＭ、６８～７５ｍＭ、６９～７５ｍＭ、７０～７５ｍＭ、７１～７５ｍＭ、７２～７５ｍＭ、７３～７５ｍＭ、７４～７５ｍＭ、５０～１００ｍＭ、６０～１００ｍＭ、７５～１００ｍＭ、８０～１００ｍＭ、または９０～１００ｍＭの範囲のアルギニンを含んでいてもよい。

【０４１３】

ある特定の実施形態では、製剤は、０～７５ｍＭのアルギニンを含んでいてもよい。

ある特定の実施形態では、製剤は、５０～１００ｍＭのアルギニンを含んでいてもよい。

【０４１４】

ある特定の実施形態では、製剤は、７５ｍＭのアルギニンを含んでいてもよい。

塩酸

ある特定の実施形態では、製剤中の成分の少なくとも１つは、塩酸である。

【０４１５】

ある特定の実施形態では、製剤中の塩酸の濃度は、０．１ｍＭ、０．２ｍＭ、０．３ｍＭ、０．４ｍＭ、０．５ｍＭ、０．６ｍＭ、０．７ｍＭ、０．８ｍＭ、０．９ｍＭ、１ｍＭ、１．１ｍＭ、１．２ｍＭ、１．３ｍＭ、１．４ｍＭ、１．５ｍＭ、１．６ｍＭ、１．７ｍＭ、１．８ｍＭ、１．９ｍＭ、２ｍＭ、２．１ｍＭ、２．２ｍＭ、２．３ｍＭ、２．４ｍＭ、２．５ｍＭ、２．６ｍＭ、２．７ｍＭ、２．８ｍＭ、２．９ｍＭ、３ｍＭ、３．１ｍＭ、３．２ｍＭ、３．３ｍＭ、３．４ｍＭ、３．５ｍＭ、３．６ｍＭ、３．７ｍＭ、３．８ｍＭ、３．９ｍＭ、４ｍＭ、４．１ｍＭ、４．２ｍＭ、４．３ｍＭ、４．４ｍＭ、４．５ｍＭ、４．６ｍＭ、４．７ｍＭ、４．８ｍＭ、４．９ｍＭ、５ｍＭ、５．１ｍＭ、５．２ｍＭ、５．３ｍＭ、５．４ｍＭ、５．５ｍＭ、５．６ｍＭ、５．７ｍＭ、５．８ｍＭ、５．９ｍＭ、６ｍＭ、６．１ｍＭ、６．２ｍＭ、６．３ｍＭ、６．４ｍＭ、６．５ｍＭ、６．６ｍＭ、６．７ｍＭ、６．８ｍＭ、６．９ｍＭ、７ｍＭ、７．１ｍＭ、７．２ｍＭ、７．３ｍＭ、７．４ｍＭ、７．５ｍＭ、７．６ｍＭ、７．７ｍＭ、７．８ｍＭ、７．９ｍＭ、８ｍＭ、８．１ｍＭ、８．２ｍＭ、８．３ｍＭ、８．４ｍＭ、８．５ｍＭ、８．６ｍＭ、８．７ｍＭ、８．８ｍＭ、８．９ｍＭ、９ｍＭ、９．１ｍＭ、９．２ｍＭ、９．３ｍＭ、９．４ｍＭ、９．５ｍＭ、９．６ｍＭ、９．７ｍＭ、９．８ｍＭ、９．９ｍＭ、１０ｍＭ、１０．１ｍＭ、１０．２ｍＭ、１０．３ｍＭ、１０．４ｍＭ、１０．５ｍＭ、１０．６ｍＭ、１０．７ｍＭ、１０．８ｍＭ、１０．９ｍＭ、１１ｍＭ、１１．１ｍＭ、１１．２ｍＭ、１１．３ｍＭ、１１．４ｍＭ、１１．５ｍＭ、１１．６ｍＭ、１１．７ｍＭ、１１．８ｍＭ、１１．９ｍＭ、１２ｍＭ、１２．１ｍＭ、１２．２ｍＭ、１２．３ｍＭ、１２．４ｍＭ、１２．５ｍＭ、１２．６ｍＭ、１２．７ｍＭ、１２．８ｍＭ、１２．９ｍＭ、１３ｍＭ、１３．１ｍＭ、１３．２ｍＭ、１３．３ｍＭ、１３．４ｍＭ、１３．５ｍＭ、１３．６ｍＭ、１３．７ｍＭ、１３．８ｍＭ、１３．９ｍＭ、１４ｍＭ、１４．１ｍＭ、１４．２ｍＭ、１４．３ｍＭ、１４．４ｍＭ、１４．５ｍＭ、１４．６ｍＭ、１４．７ｍＭ、１４．８ｍＭ、１４．９ｍＭ、または１５ｍＭであってもよいが、これらに限定されない。

【０４１６】

製剤は、０～０．５ｍＭ、０．１～０．６ｍＭ、０．２～０．７ｍＭ、０．３～０．８ｍＭ、０．４～０．９ｍＭ、０．５～１ｍＭ、０．６～１．１ｍＭ、０．７～１．２ｍＭ、０．８～１．３ｍＭ、０．９～１．４ｍＭ、１～１．５ｍＭ、１．１～１．６ｍＭ、１．２～１．７ｍＭ、１．３～１．８ｍＭ、１．４～１．９ｍＭ、１．５～２ｍＭ、１．６～２．１ｍＭ、１．７～２．２ｍＭ、１．８～２．３ｍＭ、１．９～２．４ｍＭ、２～２

．５ｍＭ、２．１～２．６ｍＭ、２．２～２．７ｍＭ、２．３～２．８ｍＭ、２．４～２．９ｍＭ、２．５～３ｍＭ、２．６～３．１ｍＭ、２．７～３．２ｍＭ、２．８～３．３ｍＭ、２．９～３．４ｍＭ、３～３．５ｍＭ、３．１～３．６ｍＭ、３．２～３．７ｍＭ、３．３～３．８ｍＭ、３．４～３．９ｍＭ、３．５～４ｍＭ、３．６～４．１ｍＭ、３．７～４．２ｍＭ、３．８～４．３ｍＭ、３．９～４．４ｍＭ、４～４．５ｍＭ、４．１～４．６ｍＭ、４．２～４．７ｍＭ、４．３～４．８ｍＭ、４．４～４．９ｍＭ、４．５～５ｍＭ、４．６～５．１ｍＭ、４．７～５．２ｍＭ、４．８～５．３ｍＭ、４．９～５．４ｍＭ、５～５．５ｍＭ、５．１～５．６ｍＭ、５．２～５．７ｍＭ、５．３～５．８ｍＭ、５．４～５．９ｍＭ、５．５～６ｍＭ、５．６～６．１ｍＭ、５．７～６．２ｍＭ、５．８～６．３ｍＭ、５．９～６．４ｍＭ、６～６．５ｍＭ、６．１～６．６ｍＭ、６．２～６．７ｍＭ、６．３～６．８ｍＭ、６．４～６．９ｍＭ、６．５～７ｍＭ、６．６～７．１ｍＭ、６．７～７．２ｍＭ、６．８～７．３ｍＭ、６．９～７．４ｍＭ、７～７．５ｍＭ、７．１～７．６ｍＭ、７．２～７．７ｍＭ、７．３～７．８ｍＭ、７．４～７．９ｍＭ、７．５～８ｍＭ、７．６～８．１ｍＭ、７．７～８．２ｍＭ、７．８～８．３ｍＭ、７．９～８．４ｍＭ、８～８．５ｍＭ、８．１～８．６ｍＭ、８．２～８．７ｍＭ、８．３～８．８ｍＭ、８．４～８．９ｍＭ、８．５～９ｍＭ、８．６～９．１ｍＭ、８．７～９．２ｍＭ、８．８～９．３ｍＭ、８．９～９．４ｍＭ、９～９．５ｍＭ、９．１～９．６ｍＭ、９．２～９．７ｍＭ、９．３～９．８ｍＭ、９．４～９．９ｍＭ、９．５～１０ｍＭ、９．６～１０．１ｍＭ、９．７～１０．２ｍＭ、９．８～１０．３ｍＭ、９．９～１０．４ｍＭ、１０～１０．５ｍＭ、１０．１～１０．６ｍＭ、１０．２～１０．７ｍＭ、１０．３～１０．８ｍＭ、１０．４～１０．９ｍＭ、１０．５～１１ｍＭ、１０．６～１１．１ｍＭ、１０．７～１１．２ｍＭ、１０．８～１１．３ｍＭ、１０．９～１１．４ｍＭ、１１～１１．５ｍＭ、１１．１～１１．６ｍＭ、１１．２～１１．７ｍＭ、１１．３～１１．８ｍＭ、１１．４～１１．９ｍＭ、１１．５～１２ｍＭ、１１．６～１２．１ｍＭ、１１．７～１２．２ｍＭ、１１．８～１２．３ｍＭ、１１．９～１２．４ｍＭ、１２～１２．５ｍＭ、１２．１～１２．６ｍＭ、１２．２～１２．７ｍＭ、１２．３～１２．８ｍＭ、１２．４～１２．９ｍＭ、１２．５～１３ｍＭ、１２．６～１３．１ｍＭ、１２．７～１３．２ｍＭ、１２．８～１３．３ｍＭ、１２．９～１３．４ｍＭ、１３～１３．５ｍＭ、１３．１～１３．６ｍＭ、１３．２～１３．７ｍＭ、１３．３～１３．８ｍＭ、１３．４～１３．９ｍＭ、１３．５～１４ｍＭ、１３．６～１４．１ｍＭ、１３．７～１４．２ｍＭ、１３．８～１４．３ｍＭ、１３．９～１４．４ｍＭ、１４～１４．５ｍＭ、１４．１～１４．６ｍＭ、１４．２～１４．７ｍＭ、１４．３～１４．８ｍＭ、１４．４～１４．９ｍＭ、１４．５～１５ｍＭ、０～１ｍＭ、１～２ｍＭ、２～３ｍＭ、３～４ｍＭ、４～５ｍＭ、５～６ｍＭ、６～７ｍＭ、７～８ｍＭ、８～９ｍＭ、９～１０ｍＭ、１０～１１ｍＭ、１１～１２ｍＭ、１２～１３ｍＭ、１３～１４ｍＭ、１４～１５ｍＭ、１５～１６ｍＭ、０～２ｍＭ、１～３ｍＭ、２～４ｍＭ、３～５ｍＭ、４～６ｍＭ、５～７ｍＭ、６～８ｍＭ、７～９ｍＭ、８～１０ｍＭ、９～１１ｍＭ、１０～１２ｍＭ、１１～１３ｍＭ、１２～１４ｍＭ、１３～１５ｍＭ、０～３ｍＭ、１～４ｍＭ、２～５ｍＭ、３～６ｍＭ、４～７ｍＭ、５～８ｍＭ、６～９ｍＭ、７～１０ｍＭ、８～１１ｍＭ、９～１２ｍＭ、１０～１３ｍＭ、１１～１４ｍＭ、１２～１５ｍＭ、０～４ｍＭ、１～５ｍＭ、２～６ｍＭ、３～７ｍＭ、４～８ｍＭ、５～９ｍＭ、６～１０ｍＭ、７～１１ｍＭ、８～１２ｍＭ、９～１３ｍＭ、１０～１４ｍＭ、１１～１５ｍＭ、０～５ｍＭ、１～６ｍＭ、２～７ｍＭ、３～８ｍＭ、４～９ｍＭ、５～１０ｍＭ、６～１１ｍＭ、７～１２ｍＭ、８～１３ｍＭ、９～１４ｍＭ、１０～１５ｍＭ、０～６ｍＭ、１～７ｍＭ、２～８ｍＭ、３～９ｍＭ、４～１０ｍＭ、５～１１ｍＭ、６～１２ｍＭ、７～１３ｍＭ、８～１４ｍＭ、９～１５ｍＭ、０～７ｍＭ、１～８ｍＭ、２～９ｍＭ、３～１０ｍＭ、４～１１ｍＭ、５～１２ｍＭ、６～１３ｍＭ、７～１４ｍＭ、８～１５ｍＭ、０～８ｍＭ、１～９ｍＭ、２～１０ｍＭ、３～１１ｍＭ、４～１２ｍＭ、５～１３ｍＭ、６～１４ｍＭ、７～１５ｍＭ、０～９ｍＭ、１～１０ｍＭ、２～１１ｍＭ、３～１２ｍＭ、４～１３ｍＭ、５～１４ｍＭ、６～１５ｍＭ、０～１０ｍＭ、１～１１ｍＭ、２～１２ｍＭ、３～１３ｍＭ

、４～１４ｍＭ、５～１５ｍＭ、０～１１ｍＭ、１～１２ｍＭ、２～１３ｍＭ、３～１４ｍＭ、４～１５ｍＭ、０～１２ｍＭ、１～１３ｍＭ、２～１４ｍＭ、３～１５ｍＭ、０～１３ｍＭ、１～１４ｍＭ、２～１５ｍＭ、０～１４ｍＭ、１～１５ｍＭ、または０～１５ｍＭの範囲の塩酸を含んでいてもよい。

【０４１７】

ある特定の実施形態では、製剤は、０～１０ｍＭの塩酸を含んでいてもよい。

ある特定の実施形態では、製剤は、６．２～６．３ｍＭの塩酸を含んでいてもよい。

ある特定の実施形態では、製剤は、８．９～９ｍＭの塩酸を含んでいてもよい。

【０４１８】

ある特定の実施形態では、製剤は、６．２ｍＭの塩酸を含んでいてもよい。

ある特定の実施形態では、製剤は、６．３ｍＭの塩酸を含んでいてもよい。

ある特定の実施形態では、製剤は、８．９ｍＭの塩酸を含んでいてもよい。

【０４１９】

ある特定の実施形態では、製剤は、９ｍＭの塩酸を含んでいてもよい。

糖

ある特定の実施形態では、製剤は、少なくとも１つの糖および／または糖代替物を含んでいてもよい。

【０４２０】

ある特定の実施形態では、製剤は、製剤の安定性を増加させるために、少なくとも１つの糖および／または糖代替物を含んでいてもよい。この安定性の増加は、工程内プールのより長い保持時間を提供することができ、より長い「保管寿命」を提供することができ、溶液中のＡＡＶ粒子の濃度を増加させることができ（例えば、製剤は、ｒＡＡＶを溶液から脱離させずに、より高濃度のＡＡＶ粒子を有することができる）、および／または製剤中での凝集の発生もしくは形成を低減することができる。ある特定の実施形態では、製剤中に少なくとも１つの糖および／または糖代替物を含めることにより、製剤の安定性を、糖および／または糖代替物を有しない同じ製剤と比較して、１％、２％、３％、４％、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、または９５％よりも大きく、１～５％、５～１５％、５～２０％、５～２５％、５～３０％、５～３５％、５～４０％、５～４５％、５～５０％、５～５５％、５～６０％、５～６５％、５～７０％、５～７５％、５～８０％、５～８５％、５～９０％、５～９５％、１０～２０％、１０～２５％、１０～３０％、１０～３５％、１０～４０％、１０～４５％、１０～５０％、１０～５５％、１０～６０％、１０～６５％、１０～７０％、１０～７５％、１０～８０％、１０～８５％、１０～９０％、１０～９５％、１５～２５％、１５～３０％、１５～３５％、１５～４０％、１５～４５％、１５～５０％、１５～５５％、１５～６０％、１５～６５％、１５～７０％、１５～７５％、１５～８０％、１５～８５％、１５～９０％、１５～９５％、２０～３０％、２０～３５％、２０～４０％、２０～４５％、２０～５０％、２０～５５％、２０～６０％、２０～６５％、２０～７０％、２０～７５％、２０～８０％、２０～８５％、２０～９０％、２０～９５％、２５～３５％、２５～４０％、２５～４５％、２５～５０％、２５～５５％、２５～６０％、２５～６５％、２５～７０％、２５～７５％、２５～８０％、２５～８５％、２５～９０％、２５～９５％、３０～４０％、３０～４５％、３０～５０％、３０～５５％、３０～６０％、３０～６５％、３０～７０％、３０～７５％、３０～８０％、３０～８５％、３０～９０％、３０～９５％、３５～４５％、３５～５０％、３５～５５％、３５～６０％、３５～６５％、３５～７０％、３５～７５％、３５～８０％、３５～８５％、３５～９０％、３５～９５％、４０～５０％、４０～５５％、４０～６０％、４０～６５％、４０～７０％、４０～７５％、４０～８０％、４０～８５％、４０～９０％、４０～９５％、４５～５５％、４５～６０％、４５～６５％、４５～７０％、４５～７５％、４５～８０％、４５～８５％、４５～９０％、４５～９５％、５０～６０％、５０～６５％、５０～７０％、５０～７５％、５０～８０％、５０～８５％、５０～９０％、５０～９５％、５５～６５％、５５～

７０％、５５～７５％、５５～８０％、５５～８５％、５５～９０％、５５～９５％、６０～７０％、６０～７５％、６０～８０％、６０～８５％、６０～９０％、６０～９５％、６５～７５％、６５～８０％、６５～８５％、６５～９０％、６５～９５％、７０～８０％、７０～８５％、７０～９０％、７０～９５％、７５～８５％、７５～９０％、７５～９５％、８０～９０％、８０～９５％、または９０～９５％増加させることができる。

【０４２１】

ある特定の実施形態では、糖および／または糖代替物は、安定性を増加させるためにリン酸緩衝液と組み合わせて使用される。糖および／または糖代替物をリン酸緩衝液と組み合わせることにより、安定性を、糖および／または糖代替物を有しない同じ製剤と比較して、１％、２％、３％、４％、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、または９５％よりも大きく、１～５％、５～１５％、５～２０％、５～２５％、５～３０％、５～３５％、５～４０％、５～４５％、５～５０％、５～５５％、５～６０％、５～６５％、５～７０％、５～７５％、５～８０％、５～８５％、５～９０％、５～９５％、１０～２０％、１０～２５％、１０～３０％、１０～３５％、１０～４０％、１０～４５％、１０～５０％、１０～５５％、１０～６０％、１０～６５％、１０～７０％、１０～７５％、１０～８０％、１０～８５％、１０～９０％、１０～９５％、１５～２５％、１５～３０％、１５～３５％、１５～４０％、１５～４５％、１５～５０％、１５～５５％、１５～６０％、１５～６５％、１５～７０％、１５～７５％、１５～８０％、１５～８５％、１５～９０％、１５～９５％、２０～３０％、２０～３５％、２０～４０％、２０～４５％、２０～５０％、２０～５５％、２０～６０％、２０～６５％、２０～７０％、２０～７５％、２０～８０％、２０～８５％、２０～９０％、２０～９５％、２５～３５％、２５～４０％、２５～４５％、２５～５０％、２５～５５％、２５～６０％、２５～６５％、２５～７０％、２５～７５％、２５～８０％、２５～８５％、２５～９０％、２５～９５％、３０～４０％、３０～４５％、３０～５０％、３０～５５％、３０～６０％、３０～６５％、３０～７０％、３０～７５％、３０～８０％、３０～８５％、３０～９０％、３０～９５％、３５～４５％、３５～５０％、３５～５５％、３５～６０％、３５～６５％、３５～７０％、３５～７５％、３５～８０％、３５～８５％、３５～９０％、３５～９５％、４０～５０％、４０～５５％、４０～６０％、４０～６５％、４０～７０％、４０～７５％、４０～８０％、４０～８５％、４０～９０％、４０～９５％、４５～５５％、４５～６０％、４５～６５％、４５～７０％、４５～７５％、４５～８０％、４５～８５％、４５～９０％、４５～９５％、５０～６０％、５０～６５％、５０～７０％、５０～７５％、５０～８０％、５０～８５％、５０～９０％、５０～９５％、５５～６５％、５５～７０％、５５～７５％、５５～８０％、５５～８５％、５５～９０％、５５～９５％、６０～７０％、６０～７５％、６０～８０％、６０～８５％、６０～９０％、６０～９５％、６５～７５％、６５～８０％、６５～８５％、６５～９０％、６５～９５％、７０～８０％、７０～８５％、７０～９０％、７０～９５％、７５～８５％、７５～９０％、７５～９５％、８０～９０％、８０～９５％、または９０～９５％増加させることができる。非限定的な例として、糖はスクロースである。別の非限定的な例として、糖はトレハロースである。別の非限定的な例として、糖代替物はソルビトールである。

【０４２２】

ある特定の実施形態では、製剤の保持時間を、糖および／または糖代替物を有しない同じ製剤と比較して、１％、２％、３％、４％、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、または９５％よりも大きく、１～５％、５～１５％、５～２０％、５～２５％、５～３０％、５～３５％、５～４０％、５～４５％、５～５０％、５～５５％、５～６０％、５～６５％、５～７０％、５～７５％、５～８０％、５～８５％、５～９０％、５～９５％、１０～２０％、１０～２５％、１０～３０％、１０～３５％、１０～４０％、１０～４５％、１０～５０％、１０～５５％、１０～６０％、１

０～６５％、１０～７０％、１０～７５％、１０～８０％、１０～８５％、１０～９０％、１０～９５％、１５～２５％、１５～３０％、１５～３５％、１５～４０％、１５～４５％、１５～５０％、１５～５５％、１５～６０％、１５～６５％、１５～７０％、１５～７５％、１５～８０％、１５～８５％、１５～９０％、１５～９５％、２０～３０％、２０～３５％、２０～４０％、２０～４５％、２０～５０％、２０～５５％、２０～６０％、２０～６５％、２０～７０％、２０～７５％、２０～８０％、２０～８５％、２０～９０％、２０～９５％、２５～３５％、２５～４０％、２５～４５％、２５～５０％、２５～５５％、２５～６０％、２５～６５％、２５～７０％、２５～７５％、２５～８０％、２５～８５％、２５～９０％、２５～９５％、３０～４０％、３０～４５％、３０～５０％、３０～５５％、３０～６０％、３０～６５％、３０～７０％、３０～７５％、３０～８０％、３０～８５％、３０～９０％、３０～９５％、３５～４５％、３５～５０％、３５～５５％、３５～６０％、３５～６５％、３５～７０％、３５～７５％、３５～８０％、３５～８５％、３５～９０％、３５～９５％、４０～５０％、４０～５５％、４０～６０％、４０～６５％、４０～７０％、４０～７５％、４０～８０％、４０～８５％、４０～９０％、４０～９５％、４５～５５％、４５～６０％、４５～６５％、４５～７０％、４５～７５％、４５～８０％、４５～８５％、４５～９０％、４５～９５％、５０～６０％、５０～６５％、５０～７０％、５０～７５％、５０～８０％、５０～８５％、５０～９０％、５０～９５％、５５～６５％、５５～７０％、５５～７５％、５５～８０％、５５～８５％、５５～９０％、５５～９５％、６０～７０％、６０～７５％、６０～８０％、６０～８５％、６０～９０％、６０～９５％、６５～７５％、６５～８０％、６５～８５％、６５～９０％、６５～９５％、７０～８０％、７０～８５％、７０～９０％、７０～９５％、７５～８５％、７５～９０％、７５～９５％、８０～９０％、８０～９５％、または９０～９５％増加させることができる。

【０４２３】

ある特定の実施形態では、製剤の保管寿命を、糖および／または糖代替物を有しない同じ製剤と比較して、１％、２％、３％、４％、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、または９５％よりも大きく、１～５％、５～１５％、５～２０％、５～２５％、５～３０％、５～３５％、５～４０％、５～４５％、５～５０％、５～５５％、５～６０％、５～６５％、５～７０％、５～７５％、５～８０％、５～８５％、５～９０％、５～９５％、１０～２０％、１０～２５％、１０～３０％、１０～３５％、１０～４０％、１０～４５％、１０～５０％、１０～５５％、１０～６０％、１０～６５％、１０～７０％、１０～７５％、１０～８０％、１０～８５％、１０～９０％、１０～９５％、１５～２５％、１５～３０％、１５～３５％、１５～４０％、１５～４５％、１５～５０％、１５～５５％、１５～６０％、１５～６５％、１５～７０％、１５～７５％、１５～８０％、１５～８５％、１５～９０％、１５～９５％、２０～３０％、２０～３５％、２０～４０％、２０～４５％、２０～５０％、２０～５５％、２０～６０％、２０～６５％、２０～７０％、２０～７５％、２０～８０％、２０～８５％、２０～９０％、２０～９５％、２５～３５％、２５～４０％、２５～４５％、２５～５０％、２５～５５％、２５～６０％、２５～６５％、２５～７０％、２５～７５％、２５～８０％、２５～８５％、２５～９０％、２５～９５％、３０～４０％、３０～４５％、３０～５０％、３０～５５％、３０～６０％、３０～６５％、３０～７０％、３０～７５％、３０～８０％、３０～８５％、３０～９０％、３０～９５％、３５～４５％、３５～５０％、３５～５５％、３５～６０％、３５～６５％、３５～７０％、３５～７５％、３５～８０％、３５～８５％、３５～９０％、３５～９５％、４０～５０％、４０～５５％、４０～６０％、４０～６５％、４０～７０％、４０～７５％、４０～８０％、４０～８５％、４０～９０％、４０～９５％、４５～５５％、４５～６０％、４５～６５％、４５～７０％、４５～７５％、４５～８０％、４５～８５％、４５～９０％、４５～９５％、５０～６０％、５０～６５％、５０～７０％、５０～７５％、５０～８０％、５０～８５％、５０～９０％、５０～９５％、５５～６５％、５５～７０％、５５～７５％、５５～８０％、

５５～８５％、５５～９０％、５５～９５％、６０～７０％、６０～７５％、６０～８０％、６０～８５％、６０～９０％、６０～９５％、６５～７５％、６５～８０％、６５～８５％、６５～９０％、６５～９５％、７０～８０％、７０～８５％、７０～９０％、７０～９５％、７５～８５％、７５～９０％、７５～９５％、８０～９０％、８０～９５％、または９０～９５％増加させることができる。保管寿命は、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４時間、または１、２、３、４週間、または１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４か月、または１、２、３、４、５、６、７年、または７年よりも長期であってもよい。

【０４２４】

ある特定の実施形態では、製剤中のＡＡＶ粒子の濃度を、糖および／または糖代替物を有しない同じ製剤と比較して、１％、２％、３％、４％、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、または９５％よりも大きく、１～５％、５～１５％、５～２０％、５～２５％、５～３０％、５～３５％、５～４０％、５～４５％、５～５０％、５～５５％、５～６０％、５～６５％、５～７０％、５～７５％、５～８０％、５～８５％、５～９０％、５～９５％、１０～２０％、１０～２５％、１０～３０％、１０～３５％、１０～４０％、１０～４５％、１０～５０％、１０～５５％、１０～６０％、１０～６５％、１０～７０％、１０～７５％、１０～８０％、１０～８５％、１０～９０％、１０～９５％、１５～２５％、１５～３０％、１５～３５％、１５～４０％、１５～４５％、１５～５０％、１５～５５％、１５～６０％、１５～６５％、１５～７０％、１５～７５％、１５～８０％、１５～８５％、１５～９０％、１５～９５％、２０～３０％、２０～３５％、２０～４０％、２０～４５％、２０～５０％、２０～５５％、２０～６０％、２０～６５％、２０～７０％、２０～７５％、２０～８０％、２０～８５％、２０～９０％、２０～９５％、２５～３５％、２５～４０％、２５～４５％、２５～５０％、２５～５５％、２５～６０％、２５～６５％、２５～７０％、２５～７５％、２５～８０％、２５～８５％、２５～９０％、２５～９５％、３０～４０％、３０～４５％、３０～５０％、３０～５５％、３０～６０％、３０～６５％、３０～７０％、３０～７５％、３０～８０％、３０～８５％、３０～９０％、３０～９５％、３５～４５％、３５～５０％、３５～５５％、３５～６０％、３５～６５％、３５～７０％、３５～７５％、３５～８０％、３５～８５％、３５～９０％、３５～９５％、４０～５０％、４０～５５％、４０～６０％、４０～６５％、４０～７０％、４０～７５％、４０～８０％、４０～８５％、４０～９０％、４０～９５％、４５～５５％、４５～６０％、４５～６５％、４５～７０％、４５～７５％、４５～８０％、４５～８５％、４５～９０％、４５～９５％、５０～６０％、５０～６５％、５０～７０％、５０～７５％、５０～８０％、５０～８５％、５０～９０％、５０～９５％、５５～６５％、５５～７０％、５５～７５％、５５～８０％、５５～８５％、５５～９０％、５５～９５％、６０～７０％、６０～７５％、６０～８０％、６０～８５％、６０～９０％、６０～９５％、６５～７５％、６５～８０％、６５～８５％、６５～９０％、６５～９５％、７０～８０％、７０～８５％、７０～９０％、７０～９５％、７５～８５％、７５～９０％、７５～９５％、８０～９０％、８０～９５％、または９０～９５％増加させることができる。

【０４２５】

ある特定の実施形態では、糖および／または糖代替物の添加の結果として、製剤中での凝集体の形成（ｆｏｒｍｕｌａｔｉｏｎ）または発生を、糖および／または糖代替物を有しない同じ製剤と比較して、１％、２％、３％、４％、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、または９５％よりも大きく、１～５％、５～１５％、５～２０％、５～２５％、５～３０％、５～３５％、５～４０％、５～４５％、５～５０％、５～５５％、５～６０％、５～６５％、５～７０％、５～７５％、５～８０

％、５～８５％、５～９０％、５～９５％、１０～２０％、１０～２５％、１０～３０％、１０～３５％、１０～４０％、１０～４５％、１０～５０％、１０～５５％、１０～６０％、１０～６５％、１０～７０％、１０～７５％、１０～８０％、１０～８５％、１０～９０％、１０～９５％、１５～２５％、１５～３０％、１５～３５％、１５～４０％、１５～４５％、１５～５０％、１５～５５％、１５～６０％、１５～６５％、１５～７０％、１５～７５％、１５～８０％、１５～８５％、１５～９０％、１５～９５％、２０～３０％、２０～３５％、２０～４０％、２０～４５％、２０～５０％、２０～５５％、２０～６０％、２０～６５％、２０～７０％、２０～７５％、２０～８０％、２０～８５％、２０～９０％、２０～９５％、２５～３５％、２５～４０％、２５～４５％、２５～５０％、２５～５５％、２５～６０％、２５～６５％、２５～７０％、２５～７５％、２５～８０％、２５～８５％、２５～９０％、２５～９５％、３０～４０％、３０～４５％、３０～５０％、３０～５５％、３０～６０％、３０～６５％、３０～７０％、３０～７５％、３０～８０％、３０～８５％、３０～９０％、３０～９５％、３５～４５％、３５～５０％、３５～５５％、３５～６０％、３５～６５％、３５～７０％、３５～７５％、３５～８０％、３５～８５％、３５～９０％、３５～９５％、４０～５０％、４０～５５％、４０～６０％、４０～６５％、４０～７０％、４０～７５％、４０～８０％、４０～８５％、４０～９０％、４０～９５％、４５～５５％、４５～６０％、４５～６５％、４５～７０％、４５～７５％、４５～８０％、４５～８５％、４５～９０％、４５～９５％、５０～６０％、５０～６５％、５０～７０％、５０～７５％、５０～８０％、５０～８５％、５０～９０％、５０～９５％、５５～６５％、５５～７０％、５５～７５％、５５～８０％、５５～８５％、５５～９０％、５５～９５％、６０～７０％、６０～７５％、６０～８０％、６０～８５％、６０～９０％、６０～９５％、６５～７５％、６５～８０％、６５～８５％、６５～９０％、６５～９５％、７０～８０％、７０～８５％、７０～９０％、７０～９５％、７５～８５％、７５～９０％、７５～９５％、８０～９０％、８０～９５％、または９０～９５％低減させることができる。

【０４２６】

ある特定の実施形態では、糖および／または糖代替物の添加の結果として、凝集体の形成または発生は、当技術分野で公知の方法（例えば、ＤＬＳ測定）により決定して、糖および／または糖代替物を有しない同じ製剤と比較して、１％、２％、３％、４％、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、または９５％よりも大きくてもよく、１～５％、５～１５％、５～２０％、５～２５％、５～３０％、５～３５％、５～４０％、５～４５％、５～５０％、５～５５％、５～６０％、５～６５％、５～７０％、５～７５％、５～８０％、５～８５％、５～９０％、５～９５％、１０～２０％、１０～２５％、１０～３０％、１０～３５％、１０～４０％、１０～４５％、１０～５０％、１０～５５％、１０～６０％、１０～６５％、１０～７０％、１０～７５％、１０～８０％、１０～８５％、１０～９０％、１０～９５％、１５～２５％、１５～３０％、１５～３５％、１５～４０％、１５～４５％、１５～５０％、１５～５５％、１５～６０％、１５～６５％、１５～７０％、１５～７５％、１５～８０％、１５～８５％、１５～９０％、１５～９５％、２０～３０％、２０～３５％、２０～４０％、２０～４５％、２０～５０％、２０～５５％、２０～６０％、２０～６５％、２０～７０％、２０～７５％、２０～８０％、２０～８５％、２０～９０％、２０～９５％、２５～３５％、２５～４０％、２５～４５％、２５～５０％、２５～５５％、２５～６０％、２５～６５％、２５～７０％、２５～７５％、２５～８０％、２５～８５％、２５～９０％、２５～９５％、３０～４０％、３０～４５％、３０～５０％、３０～５５％、３０～６０％、３０～６５％、３０～７０％、３０～７５％、３０～８０％、３０～８５％、３０～９０％、３０～９５％、３５～４５％、３５～５０％、３５～５５％、３５～６０％、３５～６５％、３５～７０％、３５～７５％、３５～８０％、３５～８５％、３５～９０％、３５～９５％、４０～５０％、４０～５５％、４０～６０％、４０～６５％、４０～７０％、４０～７５％、４０～８０％、４０～８５％、４０～９０％、４０～９５％、４５～５５％、

４５～６０％、４５～６５％、４５～７０％、４５～７５％、４５～８０％、４５～８５％、４５～９０％、４５～９５％、５０～６０％、５０～６５％、５０～７０％、５０～７５％、５０～８０％、５０～８５％、５０～９０％、５０～９５％、５５～６５％、５５～７０％、５５～７５％、５５～８０％、５５～８５％、５５～９０％、５５～９５％、６０～７０％、６０～７５％、６０～８０％、６０～８５％、６０～９０％、６０～９５％、６５～７５％、６５～８０％、６５～８５％、６５～９０％、６５～９５％、７０～８０％、７０～８５％、７０～９０％、７０～９５％、７５～８５％、７５～９０％、７５～９５％、８０～９０％、８０～９５％、または０～９５％であってもよい。非限定的な例として、製剤の凝集は、少なくとも１つの糖および／または糖代替物を製剤に添加することにより、２％未満であってもよい。追加の凝集体は、当技術分野で公知の方法により除去することができる。

【０４２７】

ある特定の実施形態では、製剤は、０．１％、０．２％、０．３％、０．４％、０．５％、０．６％、０．７％、０．８％、０．９％、１％、１．１％、１．２％、１．３％、１．４％、１．５％、１．６％、１．７％、１．８％、１．９％、２％、２．１％、２．２％、２．３％、２．４％、２．５％、２．６％、２．７％、２．８％、２．９％、３％、３．１％、３．２％、３．３％、３．４％、３．５％、３．６％、３．７％、３．８％、３．９％、４％、４．１％、４．２％、４．３％、４．４％、４．５％、４．６％、４．７％、４．８％、４．９％、５％、５．１％、５．２％、５．３％、５．４％、５．５％、５．６％、５．７％、５．８％、５．９％、６％、６．１％、６．２％、６．３％、６．４％、６．５％、６．６％、６．７％、６．８％、６．９％、７％、７．１％、７．２％、７．３％、７．４％、７．５％、７．６％、７．７％、７．８％、７．９％、８％、８．１％、８．２％、８．３％、８．４％、８．５％、８．６％、８．７％、８．８％、８．９％、９％、９．１％、９．２％、９．３％、９．４％、９．５％、９．６％、９．７％、９．８％、９．９％、または１０ｗ／ｖ％の糖および／または糖代替物を含んでいてもよい。

【０４２８】

ある特定の実施形態では、製剤は、０～１％、０．１～１％、０．２～１％、０．３～１％、０．４～１％、０．５～１％、０．６～１％、０．７～１％、０．８～１％、０．９～１％、０～１．５％、０．１～１．５％、０．２～１．５％、０．３～１．５％、０．４～１．５％、０．５～１．５％、０．６～１．５％、０．７～１．５％、０．８～１．５％、０．９～１．５％、１～１．５％、１．１～１．５％、１．２～１．５％、１．３～１．５％、１．４～１．５％、０～２％、０．１～２％、０．２～２％、０．３～２％、０．４～２％、０．５～２％、０．６～２％、０．７～２％、０．８～２％、０．９～２％、１～２％、１．１～２％、１．２～２％、１．３～２％、１．４～２％、１．５～２％、１．６～２％、１．７～２％、１．８～２％、１．９～２％、０～２．５％、０．１～２．５％、０．２～２．５％、０．３～２．５％、０．４～２．５％、０．５～２．５％、０．６～２．５％、０．７～２．５％、０．８～２．５％、０．９～２．５％、１～２．５％、１．１～２．５％、１．２～２．５％、１．３～２．５％、１．４～２．５％、１．５～２．５％、１．６～２．５％、１．７～２．５％、１．８～２．５％、１．９～２．５％、２～２．５％、２．１～２．５％、２．２～２．５％、２．３～２．５％、２．４～２．５％、０～３％、０．１～３％、０．２～３％、０．３～３％、０．４～３％、０．５～３％、０．６～３％、０．７～３％、０．８～３％、０．９～３％、１～３％、１．１～３％、１．２～３％、１．３～３％、１．４～３％、１．５～３％、１．６～３％、１．７～３％、１．８～３％、１．９～３％、２～３％、２．１～３％、２．２～３％、２．３～３％、２．４～３％、２．５～３％、２．６～３％、２．７～３％、２．８～３％、２．９～３％、０～３．５％、０．１～３．５％、０．２～３．５％、０．３～３．５％、０．４～３．５％、０．５～３．５％、０．６～３．５％、０．７～３．５％、０．８～３．５％、０．９～３．５％、１～３．５％、１．１～３．５％、１．２～３．５％、１．３～３．５％、１．４～３．５％、１．５～３．５％、１．６～３

．５％、１．７～３．５％、１．８～３．５％、１．９～３．５％、２～３．５％、２．１～３．５％、２．２～３．５％、２．３～３．５％、２．４～３．５％、２．５～３．５％、２．６～３．５％、２．７～３．５％、２．８～３．５％、２．９～３．５％、３～３．５％、３．１～３．５％、３．２～３．５％、３．３～３．５％、３．４～３．５％、０～４％、０．１～４％、０．２～４％、０．３～４％、０．４～４％、０．５～４％、０．６～４％、０．７～４％、０．８～４％、０．９～４％、１～４％、１．１～４％、１．２～４％、１．３～４％、１．４～４％、１．５～４％、１．６～４％、１．７～４％、１．８～４％、１．９～４％、２～４％、２．１～４％、２．２～４％、２．３～４％、２．４～４％、２．５～４％、２．６～４％、２．７～４％、２．８～４％、２．９～４％、３～４％、３．１～４％、３．２～４％、３．３～４％、３．４～４％、３．５～４％、３．６～４％、３．７～４％、３．８～４％、３．９～４％、０～４．５％、０．１～４．５％、０．２～４．５％、０．３～４．５％、０．４～４．５％、０．５～４．５％、０．６～４．５％、０．７～４．５％、０．８～４．５％、０．９～４．５％、１～４．５％、１．１～４．５％、１．２～４．５％、１．３～４．５％、１．４～４．５％、１．５～４．５％、１．６～４．５％、１．７～４．５％、１．８～４．５％、１．９～４．５％、２～４．５％、２．１～４．５％、２．２～４．５％、２．３～４．５％、２．４～４．５％、２．５～４．５％、２．６～４．５％、２．７～４．５％、２．８～４．５％、２．９～４．５％、３～４．５％、３．１～４．５％、３．２～４．５％、３．３～４．５％、３．４～４．５％、３．５～４．５％、３．６～４．５％、３．７～４．５％、３．８～４．５％、３．９～４．５％、４～４．５％、４．１～４．５％、４．２～４．５％、４．３～４．５％、４．４～４．５％、０～５％、０．１～５％、０．２～５％、０．３～５％、０．４～５％、０．５～５％、０．６～５％、０．７～５％、０．８～５％、０．９～５％、１～５％、１．１～５％、１．２～５％、１．３～５％、１．４～５％、１．５～５％、１．６～５％、１．７～５％、１．８～５％、１．９～５％、２～５％、２．１～５％、２．２～５％、２．３～５％、２．４～５％、２．５～５％、２．６～５％、２．７～５％、２．８～５％、２．９～５％、３～５％、３．１～５％、３．２～５％、３．３～５％、３．４～５％、３．５～５％、３．６～５％、３．７～５％、３．８～５％、３．９～５％、４～５％、４．１～５％、４．２～５％、４．３～５％、４．４～５％、４．５～５％、４．６～５％、４．７～５％、４．８～５％、４．９～５％、０～５．５％、０．１～５．５％、０．２～５．５％、０．３～５．５％、０．４～５．５％、０．５～５．５％、０．６～５．５％、０．７～５．５％、０．８～５．５％、０．９～５．５％、１～５．５％、１．１～５．５％、１．２～５．５％、１．３～５．５％、１．４～５．５％、１．５～５．５％、１．６～５．５％、１．７～５．５％、１．８～５．５％、１．９～５．５％、２～５．５％、２．１～５．５％、２．２～５．５％、２．３～５．５％、２．４～５．５％、２．５～５．５％、２．６～５．５％、２．７～５．５％、２．８～５．５％、２．９～５．５％、３～５．５％、３．１～５．５％、３．２～５．５％、３．３～５．５％、３．４～５．５％、３．５～５．５％、３．６～５．５％、３．７～５．５％、３．８～５．５％、３．９～５．５％、４～５．５％、４．１～５．５％、４．２～５．５％、４．３～５．５％、４．４～５．５％、４．５～５．５％、４．６～５．５％、４．７～５．５％、４．８～５．５％、４．９～５．５％、５～５．５％、５．１～５．５％、５．２～５．５％、５．３～５．５％、５．４～５．５％、０～６％、０．１～６％、０．２～６％、０．３～６％、０．４～６％、０．５～６％、０．６～６％、０．７～６％、０．８～６％、０．９～６％、１～６％、１．１～６％、１．２～６％、１．３～６％、１．４～６％、１．５～６％、１．６～６％、１．７～６％、１．８～６％、１．９～６％、２～６％、２．１～６％、２．２～６％、２．３～６％、２．４～６％、２．５～６％、２．６～６％、２．７～６％、２．８～６％、２．９～６％、３～６％、３．１～６％、３．２～６％、３．３～６％、３．４～６％、３．５～６％、３．６～６％、３．７～６％、３．８～６％、３．９～６％、４～６％、４．１～６％、４．２～６％、４．３～６％、４．４～６％、４．５～６％、４．６～６％、４．７～６％、４．８～６％、４．９～６％、５～６％、５．１

～６％、５．２～６％、５．３～６％、５．４～６％、５．５～６％、５．６～６％、５．７～６％、５．８～６％、５．９～６％、０～６．５％、０．１～６．５％、０．２～６．５％、０．３～６．５％、０．４～６．５％、０．５～６．５％、０．６～６．５％、０．７～６．５％、０．８～６．５％、０．９～６．５％、１～６．５％、１．１～６．５％、１．２～６．５％、１．３～６．５％、１．４～６．５％、１．５～６．５％、１．６～６．５％、１．７～６．５％、１．８～６．５％、１．９～６．５％、２～６．５％、２．１～６．５％、２．２～６．５％、２．３～６．５％、２．４～６．５％、２．５～６．５％、２．６～６．５％、２．７～６．５％、２．８～６．５％、２．９～６．５％、３～６．５％、３．１～６．５％、３．２～６．５％、３．３～６．５％、３．４～６．５％、３．５～６．５％、３．６～６．５％、３．７～６．５％、３．８～６．５％、３．９～６．５％、４～６．５％、４．１～６．５％、４．２～６．５％、４．３～６．５％、４．４～６．５％、４．５～６．５％、４．６～６．５％、４．７～６．５％、４．８～６．５％、４．９～６．５％、５～６．５％、５．１～６．５％、５．２～６．５％、５．３～６．５％、５．４～６．５％、５．５～６．５％、５．６～６．５％、５．７～６．５％、５．８～６．５％、５．９～６．５％、６～６．５％、６．１～６．５％、６．２～６．５％、６．３～６．５％、６．４～６．５％、０～７％、０．１～７％、０．２～７％、０．３～７％、０．４～７％、０．５～７％、０．６～７％、０．７～７％、０．８～７％、０．９～７％、１～７％、１．１～７％、１．２～７％、１．３～７％、１．４～７％、１．５～７％、１．６～７％、１．７～７％、１．８～７％、１．９～７％、２～７％、２．１～７％、２．２～７％、２．３～７％、２．４～７％、２．５～７％、２．６～７％、２．７～７％、２．８～７％、２．９～７％、３～７％、３．１～７％、３．２～７％、３．３～７％、３．４～７％、３．５～７％、３．６～７％、３．７～７％、３．８～７％、３．９～７％、４～７％、４．１～７％、４．２～７％、４．３～７％、４．４～７％、４．５～７％、４．６～７％、４．７～７％、４．８～７％、４．９～７％、５～７％、５．１～７％、５．２～７％、５．３～７％、５．４～７％、５．５～７％、５．６～７％、５．７～７％、５．８～７％、５．９～７％、６～７％、６．１～７％、６．２～７％、６．３～７％、６．４～７％、６．５～７％、６．６～７％、６．７～７％、６．８～７％、６．９～７％、０～７．５％、０．１～７．５％、０．２～７．５％、０．３～７．５％、０．４～７．５％、０．５～７．５％、０．６～７．５％、０．７～７．５％、０．８～７．５％、０．９～７．５％、１～７．５％、１．１～７．５％、１．２～７．５％、１．３～７．５％、１．４～７．５％、１．５～７．５％、１．６～７．５％、１．７～７．５％、１．８～７．５％、１．９～７．５％、２～７．５％、２．１～７．５％、２．２～７．５％、２．３～７．５％、２．４～７．５％、２．５～７．５％、２．６～７．５％、２．７～７．５％、２．８～７．５％、２．９～７．５％、３～７．５％、３．１～７．５％、３．２～７．５％、３．３～７．５％、３．４～７．５％、３．５～７．５％、３．６～７．５％、３．７～７．５％、３．８～７．５％、３．９～７．５％、４～７．５％、４．１～７．５％、４．２～７．５％、４．３～７．５％、４．４～７．５％、４．５～７．５％、４．６～７．５％、４．７～７．５％、４．８～７．５％、４．９～７．５％、５～７．５％、５．１～７．５％、５．２～７．５％、５．３～７．５％、５．４～７．５％、５．５～７．５％、５．６～７．５％、５．７～７．５％、５．８～７．５％、５．９～７．５％、６～７．５％、６．１～７．５％、６．２～７．５％、６．３～７．５％、６．４～７．５％、６．５～７．５％、６．６～７．５％、６．７～７．５％、６．８～７．５％、６．９～７．５％、７～７．５％、７．１～７．５％、７．２～７．５％、７．３～７．５％、７．４～７．５％、０～８％、０．１～８％、０．２～８％、０．３～８％、０．４～８％、０．５～８％、０．６～８％、０．７～８％、０．８～８％、０．９～８％、１～８％、１．１～８％、１．２～８％、１．３～８％、１．４～８％、１．５～８％、１．６～８％、１．７～８％、１．８～８％、１．９～８％、２～８％、２．１～８％、２．２～８％、２．３～８％、２．４～８％、２．５～８％、２．６～８％、２．７～８％、２．８～８％、２．９～８％、３～８％、３．１～８％、３．２～８％、３．３～８％、３．４～

8％、3．5～8％、3．6～8％、3．7～8％、3．8～8％、3．9～8％、4～8％、4．1～8％、4．2～8％、4．3～8％、4．4～8％、4．5～8％、4．6～8％、4．7～8％、4．8～8％、4．9～8％、5～8％、5．1～8％、5．2～8％、5．3～8％、5．4～8％、5．5～8％、5．6～8％、5．7～8％、5．8～8％、5．9～8％、6～8％、6．1～8％、6．2～8％、6．3～8％、6
．4～8％、6．5～8％、6．6～8％、6．7～8％、6．8～8％、6．9～8％、7～8％、7．1～8％、7．2～8％、7．3～8％、7．4～8％、7．5～8％、7．6～8％、7．7～8％、7．8～8％、7．9～8％、0～8．5％、0．1～8．5％、0．2～8．5％、0．3～8．5％、0．4～8．5％、0．5～8．5％、0．6～8．5％、0．7～8．5％、0．8～8．5％、0．9～8．5％、1～8．5％、1．1～8．5％、1．2～8．5％、1．3～8．5％、1．4～8．5％、1．5～8．5％、1．6～8．5％、1．7～8．5％、1．8～8．5％、1．9～8．5％、2～8．5％、2．1～8．5％、2．2～8．5％、2．3～8．5％、2．4～8．5％、2．5～8．5％、2．6～8．5％、2．7～8．5％、2．8～8．5％、2．9～8．5％、3～8．5％、3．1～8．5％、3．2～8．5％、3．3～8．5％、3．4～8．5％、3．5～8．5％、3．6～8．5％、3．7～8．5％、3．8～8．5％、3．9～8．5％、4～8．5％、4．1～8．5％、4．2～8．5％、4．3～8．5％、4．4～8．5％、4．5～8．5％、4．6～8．5％、4．7～8．5％、4．8～8．5％、4．9～8．5％、5～8．5％、5．1～8．5％、5．2～8．5％、5．3～8．5％、5．4～8．5％、5．5～8．5％、5．6～8．5％、5．7～8．5％、5．8～8．5％、5．9～8．5％、6～8．5％、6．1～8．5％、6．2～8．5％、6．3～8．5％、6．4～8．5％、6．5～8．5％、6．6～8．5％、6．7～8．5％、6．8～8．5％、6．9～8．5％、7～8．5％、7．1～8．5％、7．2～8．5％、7．3～8．5％、7．4～8．5％、7．5～8．5％、7．6～8．5％、7．7～8．5％、7．8～8．5％、7．9～8．5％、8～8．5％、8．1～8．5％、8．2～8．5％、8．3～8．5％、8．4～8．5％、0～9％、0．1～9％、0．2～9％、0．3～9％、0．4～9％、0．5～9％、0．6～9％、0．7～9％、0．8～9％、0．9～9％、1～9％、1．1～9％、1．2～9％、1．3～9％、1．4～9％、1．5～9％、1．6～9％、1．7～9％、1．8～9％、1．9～9％、2～9％、2．1～9％、2．2～9％、2．3～9％、2．4～9％、2．5～9％、2．6～9％、2．7～9％、2．8～9％、2．9～9％、3～9％、3．1～9％、3．2～9％、3．3～9％、3．4～9％、3．5～9％、3．6～9％、3．7～9％、3．8～9％、3．9～9％、4～9％、4．1～9％、4．2～9％、4．3～9％、4．4～9％、4．5～9％、4．6～9％、4．7～9％、4．8～9％、4．9～9％、5～9％、5．1～9％、5．2～9％、5．3～9％、5．4～9％、5．5～9％、5．6～9％、5．7～9％、5．8～9％、5．9～9％、6～9％、6．1～9％、6．2～9％、6．3～9％、6．4～9％、6．5～9％、6．6～9％、6．7～9％、6．8～9％、6．9～9％、7～9％、7．1～9％、7．2～9％、7．3～9％、7．4～9％、7．5～9％、7．6～9％、7．7～9％、7．8～9％、7．9～9％、8～9％、8．1～9％、8．2～9％、8．3～9％、8．4～9％、8．5～9％、8．6～9％、8．7～9％、8．8～9％、8．9～9％、0～9．5％、0．1～9．5％、0．2～9．5％、0．3～9．5％、0．4～9．5％、0．5～9．5％、0．6～9．5％、0．7～9．5％、0．8～9．5％、0．9～9．5％、1～9．5％、1．1～9．5％、1．2～9．5％、1．3～9．5％、1．4～9．5％、1．5～9．5％、1．6～9．5％、1．7～9．5％、1．8～9．5％、1．9～9．5％、2～9．5％、2．1～9．5％、2．2～9．5％、2．3～9．5％、2．4～9．5％、2．5～9．5％、2．6～9．5％、2．7～9．5％、2．8～9．5％、2．9～9．5％、3～9．5％、3．1～9．5％、3．2～9．5％、3．3

～９．５％、３．４～９．５％、３．５～９．５％、３．６～９．５％、３．７～９．５％、３．８～９．５％、３．９～９．５％、４～９．５％、４．１～９．５％、４．２～９．５％、４．３～９．５％、４．４～９．５％、４．５～９．５％、４．６～９．５％、４．７～９．５％、４．８～９．５％、４．９～９．５％、５～９．５％、５．１～９．５％、５．２～９．５％、５．３～９．５％、５．４～９．５％、５．５～９．５％、５．６～９．５％、５．７～９．５％、５．８～９．５％、５．９～９．５％、６～９．５％、６．１～９．５％、６．２～９．５％、６．３～９．５％、６．４～９．５％、６．５～９．５％、６．６～９．５％、６．７～９．５％、６．８～９．５％、６．９～９．５％、７～９．５％、７．１～９．５％、７．２～９．５％、７．３～９．５％、７．４～９．５％、７．５～９．５％、７．６～９．５％、７．７～９．５％、７．８～９．５％、７．９～９．５％、８～９．５％、８．１～９．５％、８．２～９．５％、８．３～９．５％、８．４～９．５％、８．５～９．５％、８．６～９．５％、８．７～９．５％、８．８～９．５％、８．９～９．５％、９～９．５％、９．１～９．５％、９．２～９．５％、９．３～９．５％、９．４～９．５％、０～１０％、０．１～１０％、０．２～１０％、０．３～１０％、０．４～１０％、０．５～１０％、０．６～１０％、０．７～１０％、０．８～１０％、０．９～１０％、１～１０％、１．１～１０％、１．２～１０％、１．３～１０％、１．４～１０％、１．５～１０％、１．６～１０％、１．７～１０％、１．８～１０％、１．９～１０％、２～１０％、２．１～１０％、２．２～１０％、２．３～１０％、２．４～１０％、２．５～１０％、２．６～１０％、２．７～１０％、２．８～１０％、２．９～１０％、３～１０％、３．１～１０％、３．２～１０％、３．３～１０％、３．４～１０％、３．５～１０％、３．６～１０％、３．７～１０％、３．８～１０％、３．９～１０％、４～１０％、４．１～１０％、４．２～１０％、４．３～１０％、４．４～１０％、４．５～１０％、４．６～１０％、４．７～１０％、４．８～１０％、４．９～１０％、５～１０％、５．１～１０％、５．２～１０％、５．３～１０％、５．４～１０％、５．５～１０％、５．６～１０％、５．７～１０％、５．８～１０％、５．９～１０％、６～１０％、６．１～１０％、６．２～１０％、６．３～１０％、６．４～１０％、６．５～１０％、６．６～１０％、６．７～１０％、６．８～１０％、６．９～１０％、７～１０％、７．１～１０％、７．２～１０％、７．３～１０％、７．４～１０％、７．５～１０％、７．６～１０％、７．７～１０％、７．８～１０％、７．９～１０％、８～１０％、８．１～１０％、８．２～１０％、８．３～１０％、８．４～１０％、８．５～１０％、８．６～１０％、８．７～１０％、８．８～１０％、８．９～１０％、９～１０％、９．１～１０％、９．２～１０％、９．３～１０％、９．４～１０％、９．５～１０％、９．６～１０％、９．７～１０％、９．８～１０％、または９．９～１０ｗ／ｖ％の範囲の糖および／または糖代替物を含んでいてもよい。

【０４２９】

ある特定の実施形態では、製剤は、０～１０ｗ／ｖ％の糖および／または糖代替物を含んでいてもよい。

ある特定の実施形態では、製剤は、０～９ｗ／ｖ％の糖および／または糖代替物を含んでいてもよい。

【０４３０】

ある特定の実施形態では、製剤は、１ｗ／ｖ％の糖および／または糖代替物を含んでいてもよい。

ある特定の実施形態では、製剤は、２ｗ／ｖ％の糖および／または糖代替物を含んでいてもよい。

【０４３１】

ある特定の実施形態では、製剤は、３ｗ／ｖ％の糖および／または糖代替物を含んでいてもよい。

ある特定の実施形態では、製剤は、４ｗ／ｖ％の糖および／または糖代替物を含んでいてもよい。

【０４３２】

ある特定の実施形態では、製剤は、５ｗ／ｖ％の糖および／または糖代替物を含んでいてもよい。

ある特定の実施形態では、製剤は、６ｗ／ｖ％の糖および／または糖代替物を含んでいてもよい。

【０４３３】

ある特定の実施形態では、製剤は、７ｗ／ｖ％の糖および／または糖代替物を含んでいてもよい。

ある特定の実施形態では、製剤は、８ｗ／ｖ％の糖および／または糖代替物を含んでいてもよい。

【０４３４】

ある特定の実施形態では、製剤は、９ｗ／ｖ％の糖および／または糖代替物を含んでいてもよい。

ある特定の実施形態では、製剤は、１０ｗ／ｖ％の糖および／または糖代替物を含んでいてもよい。

【０４３５】

一部の実施形態では、本明細書に記載の医薬組成物の製剤は、二糖を含んでいてもよい。本明細書に記載の製剤に使用することができる適切な二糖としては、スクロース、ラクツロース、ラクトース、マルトース、トレハロース、セロビオース、キトビオース、コージビオース、ニゲロース、イソマルトース、β，β－トレハロース、α，β－トレハロース、ソホロース、ラミナリビオース、ゲンチオビオース、ツラノース、マルツロース、パラチノース、ゲンチオビウロース、マンノビオース、メリビオース、メリビウロース、ルチノース、ルチヌロース、およびキシロビオースを挙げることができる。製剤に使用される二糖の濃度（ｗ／ｖ）は、１％～１５％、例えば、１％～５％、３％～６％、５％～８％、７％～１０％、または１０％～１５％であってもよい。

【０４３６】

一部の実施形態では、本明細書に記載の医薬組成物の製剤は、糖アルコールを含んでいてもよい。非限定的な例として、本明細書に記載の製剤に使用することができる糖アルコールとしては、ソルビトールを挙げることができる。製剤に使用される糖アルコールの濃度（ｗ／ｖ）は、１％～１５％、例えば、１％～５％、３％～６％、５％～８％、７％～１０％、または１０％～１５％であってもよい。

【０４３７】

スクロース

ある特定の実施形態では、製剤は、これに限定されないが、スクロースなどの二糖である少なくとも１つの糖を含んでいてもよい。

【０４３８】

ある特定の実施形態では、製剤は、０．１％、０．２％、０．３％、０．４％、０．５％、０．６％、０．７％、０．８％、０．９％、１％、１．１％、１．２％、１．３％、１．４％、１．５％、１．６％、１．７％、１．８％、１．９％、２％、２．１％、２．２％、２．３％、２．４％、２．５％、２．６％、２．７％、２．８％、２．９％、３％、３．１％、３．２％、３．３％、３．４％、３．５％、３．６％、３．７％、３．８％、３．９％、４％、４．１％、４．２％、４．３％、４．４％、４．５％、４．６％、４．７％、４．８％、４．９％、５％、５．１％、５．２％、５．３％、５．４％、５．５％、５．６％、５．７％、５．８％、５．９％、６％、６．１％、６．２％、６．３％、６．４％、６．５％、６．６％、６．７％、６．８％、６．９％、７％、７．１％、７．２％、７．３％、７．４％、７．５％、７．６％、７．７％、７．８％、７．９％、８％、８．１％、８．２％、８．３％、８．４％、８．５％、８．６％、８．７％、８．８％、８．９％、９％、９．１％、９．２％、９．３％、９．４％、９．５％、９．６％、９．７％、９．８％、９．９％、または１０ｗ／ｖ％のスクロースを含んでいてもよい。

【０４３９】

ある特定の実施形態では、製剤は、０～１％、０．１～１％、０．２～１％、０．３～

１％、０．４～１％、０．５～１％、０．６～１％、０．７～１％、０．８～１％、０．９～１％、０～１．５％、０．１～１．５％、０．２～１．５％、０．３～１．５％、０．４～１．５％、０．５～１．５％、０．６～１．５％、０．７～１．５％、０．８～１．５％、０．９～１．５％、１～１．５％、１．１～１．５％、１．２～１．５％、１．３～１．５％、１．４～１．５％、０～２％、０．１～２％、０．２～２％、０．３～２％、０．４～２％、０．５～２％、０．６～２％、０．７～２％、０．８～２％、０．９～２％、１～２％、１．１～２％、１．２～２％、１．３～２％、１．４～２％、１．５～２％、１．６～２％、１．７～２％、１．８～２％、１．９～２％、０～２．５％、０．１～２．５％、０．２～２．５％、０．３～２．５％、０．４～２．５％、０．５～２．５％、０．６～２．５％、０．７～２．５％、０．８～２．５％、０．９～２．５％、１～２．５％、１．１～２．５％、１．２～２．５％、１．３～２．５％、１．４～２．５％、１．５～２．５％、１．６～２．５％、１．７～２．５％、１．８～２．５％、１．９～２．５％、２～２．５％、２．１～２．５％、２．２～２．５％、２．３～２．５％、２．４～２．５％、０～３％、０．１～３％、０．２～３％、０．３～３％、０．４～３％、０．５～３％、０．６～３％、０．７～３％、０．８～３％、０．９～３％、１～３％、１．１～３％、１．２～３％、１．３～３％、１．４～３％、１．５～３％、１．６～３％、１．７～３％、１．８～３％、１．９～３％、２～３％、２．１～３％、２．２～３％、２．３～３％、２．４～３％、２．５～３％、２．６～３％、２．７～３％、２．８～３％、２．９～３％、０～３．５％、０．１～３．５％、０．２～３．５％、０．３～３．５％、０．４～３．５％、０．５～３．５％、０．６～３．５％、０．７～３．５％、０．８～３．５％、０．９～３．５％、１～３．５％、１．１～３．５％、１．２～３．５％、１．３～３．５％、１．４～３．５％、１．５～３．５％、１．６～３．５％、１．７～３．５％、１．８～３．５％、１．９～３．５％、２～３．５％、２．１～３．５％、２．２～３．５％、２．３～３．５％、２．４～３．５％、２．５～３．５％、２．６～３．５％、２．７～３．５％、２．８～３．５％、２．９～３．５％、３～３．５％、３．１～３．５％、３．２～３．５％、３．３～３．５％、３．４～３．５％、０～４％、０．１～４％、０．２～４％、０．３～４％、０．４～４％、０．５～４％、０．６～４％、０．７～４％、０．８～４％、０．９～４％、１～４％、１．１～４％、１．２～４％、１．３～４％、１．４～４％、１．５～４％、１．６～４％、１．７～４％、１．８～４％、１．９～４％、２～４％、２．１～４％、２．２～４％、２．３～４％、２．４～４％、２．５～４％、２．６～４％、２．７～４％、２．８～４％、２．９～４％、３～４％、３．１～４％、３．２～４％、３．３～４％、３．４～４％、３．５～４％、３．６～４％、３．７～４％、３．８～４％、３．９～４％、０～４．５％、０．１～４．５％、０．２～４．５％、０．３～４．５％、０．４～４．５％、０．５～４．５％、０．６～４．５％、０．７～４．５％、０．８～４．５％、０．９～４．５％、１～４．５％、１．１～４．５％、１．２～４．５％、１．３～４．５％、１．４～４．５％、１．５～４．５％、１．６～４．５％、１．７～４．５％、１．８～４．５％、１．９～４．５％、２～４．５％、２．１～４．５％、２．２～４．５％、２．３～４．５％、２．４～４．５％、２．５～４．５％、２．６～４．５％、２．７～４．５％、２．８～４．５％、２．９～４．５％、３～４．５％、３．１～４．５％、３．２～４．５％、３．３～４．５％、３．４～４．５％、３．５～４．５％、３．６～４．５％、３．７～４．５％、３．８～４．５％、３．９～４．５％、４～４．５％、４．１～４．５％、４．２～４．５％、４．３～４．５％、４．４～４．５％、０～５％、０．１～５％、０．２～５％、０．３～５％、０．４～５％、０．５～５％、０．６～５％、０．７～５％、０．８～５％、０．９～５％、１～５％、１．１～５％、１．２～５％、１．３～５％、１．４～５％、１．５～５％、１．６～５％、１．７～５％、１．８～５％、１．９～５％、２～５％、２．１～５％、２．２～５％、２．３～５％、２．４～５％、２．５～５％、２．６～５％、２．７～５％、２．８～５％、２．９～５％、３～５％、３．１～５％、３．２～５％、３．３～５％、３．４～５％、３．５～５％、３．６～５％、３．７～５％、３．８～５％、３．９～５％、４～５％、４．１～５％、４．２～５％、

4．３～５％、４．４～５％、４．５～５％、４．６～５％、４．７～５％、４．８～５％、４．９～５％、０～５．５％、０．１～５．５％、０．２～５．５％、０．３～５．５％、０．４～５．５％、０．５～５．５％、０．６～５．５％、０．７～５．５％、０．８～５．５％、０．９～５．５％、１～５．５％、１．１～５．５％、１．２～５．５％、１．３～５．５％、１．４～５．５％、１．５～５．５％、１．６～５．５％、１．７～５．５％、１．８～５．５％、１．９～５．５％、２～５．５％、２．１～５．５％、２．２～５．５％、２．３～５．５％、２．４～５．５％、２．５～５．５％、２．６～５．５％、２．７～５．５％、２．８～５．５％、２．９～５．５％、３～５．５％、３．１～５．５％、３．２～５．５％、３．３～５．５％、３．４～５．５％、３．５～５．５％、３．６～５．５％、３．７～５．５％、３．８～５．５％、３．９～５．５％、４～５．５％、４．１～５．５％、４．２～５．５％、４．３～５．５％、４．４～５．５％、４．５～５．５％、４．６～５．５％、４．７～５．５％、４．８～５．５％、４．９～５．５％、５～５．５％、５．１～５．５％、５．２～５．５％、５．３～５．５％、５．４～５．５％、０～６％、０．１～６％、０．２～６％、０．３～６％、０．４～６％、０．５～６％、０．６～６％、０．７～６％、０．８～６％、０．９～６％、１～６％、１．１～６％、１．２～６％、１．３～６％、１．４～６％、１．５～６％、１．６～６％、１．７～６％、１．８～６％、１．９～６％、２～６％、２．１～６％、２．２～６％、２．３～６％、２．４～６％、２．５～６％、２．６～６％、２．７～６％、２．８～６％、２．９～６％、３～６％、３．１～６％、３．２～６％、３．３～６％、３．４～６％、３．５～６％、３．６～６％、３．７～６％、３．８～６％、３．９～６％、４～６％、４．１～６％、４．２～６％、４．３～６％、４．４～６％、４．５～６％、４．６～６％、４．７～６％、４．８～６％、４．９～６％、５～６％、５．１～６％、５．２～６％、５．３～６％、５．４～６％、５．５～６％、５．６～６％、５．７～６％、５．８～６％、５．９～６％、０～６．５％、０．１～６．５％、０．２～６．５％、０．３～６．５％、０．４～６．５％、０．５～６．５％、０．６～６．５％、０．７～６．５％、０．８～６．５％、０．９～６．５％、１～６．５％、１．１～６．５％、１．２～６．５％、１．３～６．５％、１．４～６．５％、１．５～６．５％、１．６～６．５％、１．７～６．５％、１．８～６．５％、１．９～６．５％、２～６．５％、２．１～６．５％、２．２～６．５％、２．３～６．５％、２．４～６．５％、２．５～６．５％、２．６～６．５％、２．７～６．５％、２．８～６．５％、２．９～６．５％、３～６．５％、３．１～６．５％、３．２～６．５％、３．３～６．５％、３．４～６．５％、３．５～６．５％、３．６～６．５％、３．７～６．５％、３．８～６．５％、３．９～６．５％、４～６．５％、４．１～６．５％、４．２～６．５％、４．３～６．５％、４．４～６．５％、４．５～６．５％、４．６～６．５％、４．７～６．５％、４．８～６．５％、４．９～６．５％、５～６．５％、５．１～６．５％、５．２～６．５％、５．３～６．５％、５．４～６．５％、５．５～６．５％、５．６～６．５％、５．７～６．５％、５．８～６．５％、５．９～６．５％、６～６．５％、６．１～６．５％、６．２～６．５％、６．３～６．５％、６．４～６．５％、０～７％、０．１～７％、０．２～７％、０．３～７％、０．４～７％、０．５～７％、０．６～７％、０．７～７％、０．８～７％、０．９～７％、１～７％、１．１～７％、１．２～７％、１．３～７％、１．４～７％、１．５～７％、１．６～７％、１．７～７％、１．８～７％、１．９～７％、２～７％、２．１～７％、２．２～７％、２．３～７％、２．４～７％、２．５～７％、２．６～７％、２．７～７％、２．８～７％、２．９～７％、３～７％、３．１～７％、３．２～７％、３．３～７％、３．４～７％、３．５～７％、３．６～７％、３．７～７％、３．８～７％、３．９～７％、４～７％、４．１～７％、４．２～７％、４．３～７％、４．４～７％、４．５～７％、４．６～７％、４．７～７％、４．８～７％、４．９～７％、５～７％、５．１～７％、５．２～７％、５．３～７％、５．４～７％、５．５～７％、５．６～７％、５．７～７％、５．８～７％、５．９～７％、６～７％、６．１～７％、６．２～７％、６．３～７％、６．４～７％、６．５～７％、６．６～７％、６．７～７％、６．８～７％、６．９～７％、０～７．５％、０．１～７．

5％、0．2～7．5％、0．3～7．5％、0．4～7．5％、0．5～7．5％、0．6～7．5％、0．7～7．5％、0．8～7．5％、0．9～7．5％、1～7．5％、1．1～7．5％、1．2～7．5％、1．3～7．5％、1．4～7．5％、1．5～7．5％、1．6～7．5％、1．7～7．5％、1．8～7．5％、1．9～7．5％、2～7．5％、2．1～7．5％、2．2～7．5％、2．3～7．5％、2．4～7．5％、2．5～7．5％、2．6～7．5％、2．7～7．5％、2．8～7．5％、2．9～7．5％、3～7．5％、3．1～7．5％、3．2～7．5％、3．3～7．5％、3．4～7．5％、3．5～7．5％、3．6～7．5％、3．7～7．5％、3．8～7．5％、3．9～7．5％、4～7．5％、4．1～7．5％、4．2～7．5％、4．3～7．5％、4．4～7．5％、4．5～7．5％、4．6～7．5％、4．7～7．5％、4．8～7．5％、4．9～7．5％、5～7．5％、5．1～7．5％、5．2～7．5％、5．3～7．5％、5．4～7．5％、5．5～7．5％、5．6～7．5％、5．7～7．5％、5．8～7．5％、5．9～7．5％、6～7．5％、6．1～7．5％、6．2～7．5％、6．3～7．5％、6．4～7．5％、6．5～7．5％、6．6～7．5％、6．7～7．5％、6．8～7．5％、6．9～7．5％、7～7．5％、7．1～7．5％、7．2～7．5％、7．3～7．5％、7．4～7．5％、0～8％、0．1～8％、0．2～8％、0．3～8％、0．4～8％、0．5～8％、0．6～8％、0．7～8％、0．8～8％、0．9～8％、1～8％、1．1～8％、1．2～8％、1．3～8％、1．4～8％、1．5～8％、1．6～8％、1．7～8％、1．8～8％、1．9～8％、2～8％、2．1～8％、2．2～8％、2．3～8％、2．4～8％、2．5～8％、2．6～8％、2．7～8％、2．8～8％、2．9～8％、3～8％、3．1～8％、3．2～8％、3．3～8％、3．4～8％、3．5～8％、3．6～8％、3．7～8％、3．8～8％、3．9～8％、4～8％、4．1～8％、4．2～8％、4．3～8％、4．4～8％、4．5～8％、4．6～8％、4．7～8％、4．8～8％、4．9～8％、5～8％、5．1～8％、5．2～8％、5．3～8％、5．4～8％、5．5～8％、5．6～8％、5．7～8％、5．8～8％、5．9～8％、6～8％、6．1～8％、6．2～8％、6．3～8％、6．4～8％、6．5～8％、6．6～8％、6．7～8％、6．8～8％、6．9～8％、7～8％、7．1～8％、7．2～8％、7．3～8％、7．4～8％、7．5～8％、7．6～8％、7．7～8％、7．8～8％、7．9～8％、0～8．5％、0．1～8．5％、0．2～8．5％、0．3～8．5％、0．4～8．5％、0．5～8．5％、0．6～8．5％、0．7～8．5％、0．8～8．5％、0．9～8．5％、1～8．5％、1．1～8．5％、1．2～8．5％、1．3～8．5％、1．4～8．5％、1．5～8．5％、1．6～8．5％、1．7～8．5％、1．8～8．5％、1．9～8．5％、2～8．5％、2．1～8．5％、2．2～8．5％、2．3～8．5％、2．4～8．5％、2．5～8．5％、2．6～8．5％、2．7～8．5％、2．8～8．5％、2．9～8．5％、3～8．5％、3．1～8．5％、3．2～8．5％、3．3～8．5％、3．4～8．5％、3．5～8．5％、3．6～8．5％、3．7～8．5％、3．8～8．5％、3．9～8．5％、4～8．5％、4．1～8．5％、4．2～8．5％、4．3～8．5％、4．4～8．5％、4．5～8．5％、4．6～8．5％、4．7～8．5％、4．8～8．5％、4．9～8．5％、5～8．5％、5．1～8．5％、5．2～8．5％、5．3～8．5％、5．4～8．5％、5．5～8．5％、5．6～8．5％、5．7～8．5％、5．8～8．5％、5．9～8．5％、6～8．5％、6．1～8．5％、6．2～8．5％、6．3～8．5％、6．4～8．5％、6．5～8．5％、6．6～8．5％、6．7～8．5％、6．8～8．5％、6．9～8．5％、7～8．5％、7．1～8．5％、7．2～8．5％、7．3～8．5％、7．4～8．5％、7．5～8．5％、7．6～8．5％、7．7～8．5％、7．8～8．5％、7．9～8．5％、8～8．5％、8．1～8．5％、8．2～8．5％、8．3～8．5％、8．4～8．5％、0～9％、0．1～9％、0．2～9％、0．3～9

%、０．４～９％、０．５～９％、０．６～９％、０．７～９％、０．８～９％、０．９～９％、１～９％、１．１～９％、１．２～９％、１．３～９％、１．４～９％、１．５～９％、１．６～９％、１．７～９％、１．８～９％、１．９～９％、２～９％、２．１～９％、２．２～９％、２．３～９％、２．４～９％、２．５～９％、２．６～９％、２．７～９％、２．８～９％、２．９～９％、３～９％、３．１～９％、３．２～９％、３．３～９％、３．４～９％、３．５～９％、３．６～９％、３．７～９％、３．８～９％、３．９～９％、４～９％、４．１～９％、４．２～９％、４．３～９％、４．４～９％、４．５～９％、４．６～９％、４．７～９％、４．８～９％、４．９～９％、５～９％、５．１～９％、５．２～９％、５．３～９％、５．４～９％、５．５～９％、５．６～９％、５．７～９％、５．８～９％、５．９～９％、６～９％、６．１～９％、６．２～９％、６．３～９％、６．４～９％、６．５～９％、６．６～９％、６．７～９％、６．８～９％、６．９～９％、７～９％、７．１～９％、７．２～９％、７．３～９％、７．４～９％、７．５～９％、７．６～９％、７．７～９％、７．８～９％、７．９～９％、８～９％、８．１～９％、８．２～９％、８．３～９％、８．４～９％、８．５～９％、８．６～９％、８．７～９％、８．８～９％、８．９～９％、０～９．５％、０．１～９．５％、０．２～９．５％、０．３～９．５％、０．４～９．５％、０．５～９．５％、０．６～９．５％、０．７～９．５％、０．８～９．５％、０．９～９．５％、１～９．５％、１．１～９．５％、１．２～９．５％、１．３～９．５％、１．４～９．５％、１．５～９．５％、１．６～９．５％、１．７～９．５％、１．８～９．５％、１．９～９．５％、２～９．５％、２．１～９．５％、２．２～９．５％、２．３～９．５％、２．４～９．５％、２．５～９．５％、２．６～９．５％、２．７～９．５％、２．８～９．５％、２．９～９．５％、３～９．５％、３．１～９．５％、３．２～９．５％、３．３～９．５％、３．４～９．５％、３．５～９．５％、３．６～９．５％、３．７～９．５％、３．８～９．５％、３．９～９．５％、４～９．５％、４．１～９．５％、４．２～９．５％、４．３～９．５％、４．４～９．５％、４．５～９．５％、４．６～９．５％、４．７～９．５％、４．８～９．５％、４．９～９．５％、５～９．５％、５．１～９．５％、５．２～９．５％、５．３～９．５％、５．４～９．５％、５．５～９．５％、５．６～９．５％、５．７～９．５％、５．８～９．５％、５．９～９．５％、６～９．５％、６．１～９．５％、６．２～９．５％、６．３～９．５％、６．４～９．５％、６．５～９．５％、６．６～９．５％、６．７～９．５％、６．８～９．５％、６．９～９．５％、７～９．５％、７．１～９．５％、７．２～９．５％、７．３～９．５％、７．４～９．５％、７．５～９．５％、７．６～９．５％、７．７～９．５％、７．８～９．５％、７．９～９．５％、８～９．５％、８．１～９．５％、８．２～９．５％、８．３～９．５％、８．４～９．５％、８．５～９．５％、８．６～９．５％、８．７～９．５％、８．８～９．５％、８．９～９．５％、９～９．５％、９．１～９．５％、９．２～９．５％、９．３～９．５％、９．４～９．５％、０～１０％、０．１～１０％、０．２～１０％、０．３～１０％、０．４～１０％、０．５～１０％、０．６～１０％、０．７～１０％、０．８～１０％、０．９～１０％、１～１０％、１．１～１０％、１．２～１０％、１．３～１０％、１．４～１０％、１．５～１０％、１．６～１０％、１．７～１０％、１．８～１０％、１．９～１０％、２～１０％、２．１～１０％、２．２～１０％、２．３～１０％、２．４～１０％、２．５～１０％、２．６～１０％、２．７～１０％、２．８～１０％、２．９～１０％、３～１０％、３．１～１０％、３．２～１０％、３．３～１０％、３．４～１０％、３．５～１０％、３．６～１０％、３．７～１０％、３．８～１０％、３．９～１０％、４～１０％、４．１～１０％、４．２～１０％、４．３～１０％、４．４～１０％、４．５～１０％、４．６～１０％、４．７～１０％、４．８～１０％、４．９～１０％、５～１０％、５．１～１０％、５．２～１０％、５．３～１０％、５．４～１０％、５．５～１０％、５．６～１０％、５．７～１０％、５．８～１０％、５．９～１０％、６～１０％、６．１～１０％、６．２～１０％、６．３～１０％、６．４～１０％、６．５～１０％、６．６～１０％、６．７～１０％、６．８～１０％、６．９～１０％、７～１０％、７．１～１０％、７．２～１０％、７．３～１０％、７

．４～１０％、７．５～１０％、７．６～１０％、７．７～１０％、７．８～１０％、７．９～１０％、８～１０％、８．１～１０％、８．２～１０％、８．３～１０％、８．４～１０％、８．５～１０％、８．６～１０％、８．７～１０％、８．８～１０％、８．９～１０％、９～１０％、９．１～１０％、９．２～１０％、９．３～１０％、９．４～１０％、９．５～１０％、９．６～１０％、９．７～１０％、９．８～１０％、または９．９～１０ｗ／ｖ％の範囲のスクロースを含んでいてもよい。

【０４４０】

ある特定の実施形態では、製剤は、０～１０ｗ／ｖ％のスクロースを含んでいてもよい。

ある特定の実施形態では、製剤は、０～９ｗ／ｖ％のスクロースを含んでいてもよい。

【０４４１】

ある特定の実施形態では、製剤は、０～８ｗ／ｖ％のスクロースを含んでいてもよい。

ある特定の実施形態では、製剤は、０～７ｗ／ｖ％のスクロースを含んでいてもよい。

ある特定の実施形態では、製剤は、０～６ｗ／ｖ％のスクロースを含んでいてもよい。

【０４４２】

ある特定の実施形態では、製剤は、０～５ｗ／ｖ％のスクロースを含んでいてもよい。

ある特定の実施形態では、製剤は、０～４ｗ／ｖ％のスクロースを含んでいてもよい。

ある特定の実施形態では、製剤は、０～３ｗ／ｖ％のスクロースを含んでいてもよい。

【０４４３】

ある特定の実施形態では、製剤は、０～２ｗ／ｖ％のスクロースを含んでいてもよい。

ある特定の実施形態では、製剤は、０～１ｗ／ｖ％のスクロースを含んでいてもよい。

ある特定の実施形態では、製剤は、１ｗ／ｖ％のスクロースを含んでいてもよい。

【０４４４】

ある特定の実施形態では、製剤は、２ｗ／ｖ％のスクロースを含んでいてもよい。

ある特定の実施形態では、製剤は、３ｗ／ｖ％のスクロースを含んでいてもよい。

ある特定の実施形態では、製剤は、４ｗ／ｖ％のスクロースを含んでいてもよい。

【０４４５】

ある特定の実施形態では、製剤は、５ｗ／ｖ％のスクロースを含んでいてもよい。

ある特定の実施形態では、製剤は、６ｗ／ｖ％のスクロースを含んでいてもよい。

ある特定の実施形態では、製剤は、７ｗ／ｖ％のスクロースを含んでいてもよい。

【０４４６】

ある特定の実施形態では、製剤は、８ｗ／ｖ％のスクロースを含んでいてもよい。

ある特定の実施形態では、製剤は、９ｗ／ｖ％のスクロースを含んでいてもよい。

ある特定の実施形態では、製剤は、１０ｗ／ｖ％のスクロースを含んでいてもよい。

【０４４７】

トレハロース

ある特定の実施形態では、製剤は、これに限定されないが、トレハロースなどの二糖である少なくとも１つの糖を含んでいてもよい。

【０４４８】

ある特定の実施形態では、製剤は、０．１％、０．２％、０．３％、０．４％、０．５％、０．６％、０．７％、０．８％、０．９％、１％、１．１％、１．２％、１．３％、１．４％、１．５％、１．６％、１．７％、１．８％、１．９％、２％、２．１％、２．２％、２．３％、２．４％、２．５％、２．６％、２．７％、２．８％、２．９％、３％、３．１％、３．２％、３．３％、３．４％、３．５％、３．６％、３．７％、３．８％、３．９％、４％、４．１％、４．２％、４．３％、４．４％、４．５％、４．６％、４．７％、４．８％、４．９％、５％、５．１％、５．２％、５．３％、５．４％、５．５％、５．６％、５．７％、５．８％、５．９％、６％、６．１％、６．２％、６．３％、６．４％、６．５％、６．６％、６．７％、６．８％、６．９％、７％、７．１％、７．２％、７．３％、７．４％、７．５％、７．６％、７．７％、７．８％、７．９％、８％、８．１％、８．２％、８．３％、８．４％、８．５％、８．６％、８．７％、８．８％

、８．９％、９％、９．１％、９．２％、９．３％、９．４％、９．５％、９．６％、９．７％、９．８％、９．９％、または１０ｗ／ｖ％のトレハロースを含んでいてもよい。

【０４４９】

ある特定の実施形態では、製剤は、０～１％、０．１～１％、０．２～１％、０．３～１％、０．４～１％、０．５～１％、０．６～１％、０．７～１％、０．８～１％、０．９～１％、０～１．５％、０．１～１．５％、０．２～１．５％、０．３～１．５％、０．４～１．５％、０．５～１．５％、０．６～１．５％、０．７～１．５％、０．８～１．５％、０．９～１．５％、１～１．５％、１．１～１．５％、１．２～１．５％、１．３～１．５％、１．４～１．５％、０～２％、０．１～２％、０．２～２％、０．３～２％、０．４～２％、０．５～２％、０．６～２％、０．７～２％、０．８～２％、０．９～２％、１～２％、１．１～２％、１．２～２％、１．３～２％、１．４～２％、１．５～２％、１．６～２％、１．７～２％、１．８～２％、１．９～２％、０～２．５％、０．１～２．５％、０．２～２．５％、０．３～２．５％、０．４～２．５％、０．５～２．５％、０．６～２．５％、０．７～２．５％、０．８～２．５％、０．９～２．５％、１～２．５％、１．１～２．５％、１．２～２．５％、１．３～２．５％、１．４～２．５％、１．５～２．５％、１．６～２．５％、１．７～２．５％、１．８～２．５％、１．９～２．５％、２～２．５％、２．１～２．５％、２．２～２．５％、２．３～２．５％、２．４～２．５％、０～３％、０．１～３％、０．２～３％、０．３～３％、０．４～３％、０．５～３％、０．６～３％、０．７～３％、０．８～３％、０．９～３％、１～３％、１．１～３％、１．２～３％、１．３～３％、１．４～３％、１．５～３％、１．６～３％、１．７～３％、１．８～３％、１．９～３％、２～３％、２．１～３％、２．２～３％、２．３～３％、２．４～３％、２．５～３％、２．６～３％、２．７～３％、２．８～３％、２．９～３％、０～３．５％、０．１～３．５％、０．２～３．５％、０．３～３．５％、０．４～３．５％、０．５～３．５％、０．６～３．５％、０．７～３．５％、０．８～３．５％、０．９～３．５％、１～３．５％、１．１～３．５％、１．２～３．５％、１．３～３．５％、１．４～３．５％、１．５～３．５％、１．６～３．５％、１．７～３．５％、１．８～３．５％、１．９～３．５％、２～３．５％、２．１～３．５％、２．２～３．５％、２．３～３．５％、２．４～３．５％、２．５～３．５％、２．６～３．５％、２．７～３．５％、２．８～３．５％、２．９～３．５％、３～３．５％、３．１～３．５％、３．２～３．５％、３．３～３．５％、３．４～３．５％、０～４％、０．１～４％、０．２～４％、０．３～４％、０．４～４％、０．５～４％、０．６～４％、０．７～４％、０．８～４％、０．９～４％、１～４％、１．１～４％、１．２～４％、１．３～４％、１．４～４％、１．５～４％、１．６～４％、１．７～４％、１．８～４％、１．９～４％、２～４％、２．１～４％、２．２～４％、２．３～４％、２．４～４％、２．５～４％、２．６～４％、２．７～４％、２．８～４％、２．９～４％、３～４％、３．１～４％、３．２～４％、３．３～４％、３．４～４％、３．５～４％、３．６～４％、３．７～４％、３．８～４％、３．９～４％、０～４．５％、０．１～４．５％、０．２～４．５％、０．３～４．５％、０．４～４．５％、０．５～４．５％、０．６～４．５％、０．７～４．５％、０．８～４．５％、０．９～４．５％、１～４．５％、１．１～４．５％、１．２～４．５％、１．３～４．５％、１．４～４．５％、１．５～４．５％、１．６～４．５％、１．７～４．５％、１．８～４．５％、１．９～４．５％、２～４．５％、２．１～４．５％、２．２～４．５％、２．３～４．５％、２．４～４．５％、２．５～４．５％、２．６～４．５％、２．７～４．５％、２．８～４．５％、２．９～４．５％、３～４．５％、３．１～４．５％、３．２～４．５％、３．３～４．５％、３．４～４．５％、３．５～４．５％、３．６～４．５％、３．７～４．５％、３．８～４．５％、３．９～４．５％、４～４．５％、４．１～４．５％、４．２～４．５％、４．３～４．５％、４．４～４．５％、０～５％、０．１～５％、０．２～５％、０．３～５％、０．４～５％、０．５～５％、０．６～５％、０．７～５％、０．８～５％、０．９～５％、１～５％、１．１～５％、１．２～５％、１．３～５％、１．４～５％、１．５～５％、１．６～５％、１．７～５％、１．８～５％、１．

9～5％、2～5％、2．1～5％、2．2～5％、2．3～5％、2．4～5％、2．5～5％、2．6～5％、2．7～5％、2．8～5％、2．9～5％、3～5％、3．1～5％、3．2～5％、3．3～5％、3．4～5％、3．5～5％、3．6～5％、3．7～5％、3．8～5％、3．9～5％、4～5％、4．1～5％、4．2～5％、4．3～5％、4．4～5％、4．5～5％、4．6～5％、4．7～5％、4．8～5％、4．9～5％、0～5．5％、0．1～5．5％、0．2～5．5％、0．3～5．5％、0．4～5．5％、0．5～5．5％、0．6～5．5％、0．7～5．5％、0．8～5．5％、0．9～5．5％、1～5．5％、1．1～5．5％、1．2～5．5％、1．3～5．5％、1．4～5．5％、1．5～5．5％、1．6～5．5％、1．7～5．5％、1．8～5．5％、1．9～5．5％、2～5．5％、2．1～5．5％、2．2～5．5％、2．3～5．5％、2．4～5．5％、2．5～5．5％、2．6～5．5％、2．7～5．5％、2．8～5．5％、2．9～5．5％、3～5．5％、3．1～5．5％、3．2～5．5％、3．3～5．5％、3．4～5．5％、3．5～5．5％、3．6～5．5％、3．7～5．5％、3．8～5．5％、3．9～5．5％、4～5．5％、4．1～5．5％、4．2～5．5％、4．3～5．5％、4．4～5．5％、4．5～5．5％、4．6～5．5％、4．7～5．5％、4．8～5．5％、4．9～5．5％、5～5．5％、5．1～5．5％、5．2～5．5％、5．3～5．5％、5．4～5．5％、0～6％、0．1～6％、0．2～6％、0．3～6％、0．4～6％、0．5～6％、0．6～6％、0．7～6％、0．8～6％、0．9～6％、1～6％、1．1～6％、1．2～6％、1．3～6％、1．4～6％、1．5～6％、1．6～6％、1．7～6％、1．8～6％、1．9～6％、2～6％、2．1～6％、2．2～6％、2．3～6％、2．4～6％、2．5～6％、2．6～6％、2．7～6％、2．8～6％、2．9～6％、3～6％、3．1～6％、3．2～6％、3．3～6％、3．4～6％、3．5～6％、3．6～6％、3．7～6％、3．8～6％、3．9～6％、4～6％、4．1～6％、4．2～6％、4．3～6％、4．4～6％、4．5～6％、4．6～6％、4．7～6％、4．8～6％、4．9～6％、5～6％、5．1～6％、5．2～6％、5．3～6％、5．4～6％、5．5～6％、5．6～6％、5．7～6％、5．8～6％、5．9～6％、0～6．5％、0．1～6．5％、0．2～6．5％、0．3～6．5％、0．4～6．5％、0．5～6．5％、0．6～6．5％、0．7～6．5％、0．8～6．5％、0．9～6．5％、1～6．5％、1．1～6．5％、1．2～6．5％、1．3～6．5％、1．4～6．5％、1．5～6．5％、1．6～6．5％、1．7～6．5％、1．8～6．5％、1．9～6．5％、2～6．5％、2．1～6．5％、2．2～6．5％、2．3～6．5％、2．4～6．5％、2．5～6．5％、2．6～6．5％、2．7～6．5％、2．8～6．5％、2．9～6．5％、3～6．5％、3．1～6．5％、3．2～6．5％、3．3～6．5％、3．4～6．5％、3．5～6．5％、3．6～6．5％、3．7～6．5％、3．8～6．5％、3．9～6．5％、4～6．5％、4．1～6．5％、4．2～6．5％、4．3～6．5％、4．4～6．5％、4．5～6．5％、4．6～6．5％、4．7～6．5％、4．8～6．5％、4．9～6．5％、5～6．5％、5．1～6．5％、5．2～6．5％、5．3～6．5％、5．4～6．5％、5．5～6．5％、5．6～6．5％、5．7～6．5％、5．8～6．5％、5．9～6．5％、6～6．5％、6．1～6．5％、6．2～6．5％、6．3～6．5％、6．4～6．5％、0～7％、0．1～7％、0．2～7％、0．3～7％、0．4～7％、0．5～7％、0．6～7％、0．7～7％、0．8～7％、0．9～7％、1～7％、1．1～7％、1．2～7％、1．3～7％、1．4～7％、1．5～7％、1．6～7％、1．7～7％、1．8～7％、1．9～7％、2～7％、2．1～7％、2．2～7％、2．3～7％、2．4～7％、2．5～7％、2．6～7％、2．7～7％、2．8～7％、2．9～7％、3～7％、3．1～7％、3．2～7％、3．3～7％、3．4～7％、3．5～7％、3．6～7％、3．7～7％、3．8～7％、3．9～7％、4～7％、4．1～7％、4．2～7％、4．3～7％、4．4～7％、4．5～7％、4．6～7％、4．7～7％、4．8

～７％、４．９～７％、５～７％、５．１～７％、５．２～７％、５．３～７％、５．４～７％、５．５～７％、５．６～７％、５．７～７％、５．８～７％、５．９～７％、６～７％、６．１～７％、６．２～７％、６．３～７％、６．４～７％、６．５～７％、６．６～７％、６．７～７％、６．８～７％、６．９～７％、０～７．５％、０．１～７．５％、０．２～７．５％、０．３～７．５％、０．４～７．５％、０．５～７．５％、０．６～７．５％、０．７～７．５％、０．８～７．５％、０．９～７．５％、１～７．５％、１．１～７．５％、１．２～７．５％、１．３～７．５％、１．４～７．５％、１．５～７．５％、１．６～７．５％、１．７～７．５％、１．８～７．５％、１．９～７．５％、２～７．５％、２．１～７．５％、２．２～７．５％、２．３～７．５％、２．４～７．５％、２．５～７．５％、２．６～７．５％、２．７～７．５％、２．８～７．５％、２．９～７．５％、３～７．５％、３．１～７．５％、３．２～７．５％、３．３～７．５％、３．４～７．５％、３．５～７．５％、３．６～７．５％、３．７～７．５％、３．８～７．５％、３．９～７．５％、４～７．５％、４．１～７．５％、４．２～７．５％、４．３～７．５％、４．４～７．５％、４．５～７．５％、４．６～７．５％、４．７～７．５％、４．８～７．５％、４．９～７．５％、５～７．５％、５．１～７．５％、５．２～７．５％、５．３～７．５％、５．４～７．５％、５．５～７．５％、５．６～７．５％、５．７～７．５％、５．８～７．５％、５．９～７．５％、６～７．５％、６．１～７．５％、６．２～７．５％、６．３～７．５％、６．４～７．５％、６．５～７．５％、６．６～７．５％、６．７～７．５％、６．８～７．５％、６．９～７．５％、７～７．５％、７．１～７．５％、７．２～７．５％、７．３～７．５％、７．４～７．５％、０～８％、０．１～８％、０．２～８％、０．３～８％、０．４～８％、０．５～８％、０．６～８％、０．７～８％、０．８～８％、０．９～８％、１～８％、１．１～８％、１．２～８％、１．３～８％、１．４～８％、１．５～８％、１．６～８％、１．７～８％、１．８～８％、１．９～８％、２～８％、２．１～８％、２．２～８％、２．３～８％、２．４～８％、２．５～８％、２．６～８％、２．７～８％、２．８～８％、２．９～８％、３～８％、３．１～８％、３．２～８％、３．３～８％、３．４～８％、３．５～８％、３．６～８％、３．７～８％、３．８～８％、３．９～８％、４～８％、４．１～８％、４．２～８％、４．３～８％、４．４～８％、４．５～８％、４．６～８％、４．７～８％、４．８～８％、４．９～８％、５～８％、５．１～８％、５．２～８％、５．３～８％、５．４～８％、５．５～８％、５．６～８％、５．７～８％、５．８～８％、５．９～８％、６～８％、６．１～８％、６．２～８％、６．３～８％、６．４～８％、６．５～８％、６．６～８％、６．７～８％、６．８～８％、６．９～８％、７～８％、７．１～８％、７．２～８％、７．３～８％、７．４～８％、７．５～８％、７．６～８％、７．７～８％、７．８～８％、７．９～８％、０～８．５％、０．１～８．５％、０．２～８．５％、０．３～８．５％、０．４～８．５％、０．５～８．５％、０．６～８．５％、０．７～８．５％、０．８～８．５％、０．９～８．５％、１～８．５％、１．１～８．５％、１．２～８．５％、１．３～８．５％、１．４～８．５％、１．５～８．５％、１．６～８．５％、１．７～８．５％、１．８～８．５％、１．９～８．５％、２～８．５％、２．１～８．５％、２．２～８．５％、２．３～８．５％、２．４～８．５％、２．５～８．５％、２．６～８．５％、２．７～８．５％、２．８～８．５％、２．９～８．５％、３～８．５％、３．１～８．５％、３．２～８．５％、３．３～８．５％、３．４～８．５％、３．５～８．５％、３．６～８．５％、３．７～８．５％、３．８～８．５％、３．９～８．５％、４～８．５％、４．１～８．５％、４．２～８．５％、４．３～８．５％、４．４～８．５％、４．５～８．５％、４．６～８．５％、４．７～８．５％、４．８～８．５％、４．９～８．５％、５～８．５％、５．１～８．５％、５．２～８．５％、５．３～８．５％、５．４～８．５％、５．５～８．５％、５．６～８．５％、５．７～８．５％、５．８～８．５％、５．９～８．５％、６～８．５％、６．１～８．５％、６．２～８．５％、６．３～８．５％、６．４～８．５％、６．５～８．５％、６．６～８．５％、６．７～８．５％、６．８～８．５％、６．９～

8．５％、７～８．５％、７．１～８．５％、７．２～８．５％、７．３～８．５％、７．４～８．５％、７．５～８．５％、７．６～８．５％、７．７～８．５％、７．８～８．５％、７．９～８．５％、８～８．５％、８．１～８．５％、８．２～８．５％、８．３～８．５％、８．４～８．５％、０～９％、０．１～９％、０．２～９％、０．３～９％、０．４～９％、０．５～９％、０．６～９％、０．７～９％、０．８～９％、０．９～９％、１～９％、１．１～９％、１．２～９％、１．３～９％、１．４～９％、１．５～９％、１．６～９％、１．７～９％、１．８～９％、１．９～９％、２～９％、２．１～９％、２．２～９％、２．３～９％、２．４～９％、２．５～９％、２．６～９％、２．７～９％、２．８～９％、２．９～９％、３～９％、３．１～９％、３．２～９％、３．３～９％、３．４～９％、３．５～９％、３．６～９％、３．７～９％、３．８～９％、３．９～９％、４～９％、４．１～９％、４．２～９％、４．３～９％、４．４～９％、４．５～９％、４．６～９％、４．７～９％、４．８～９％、４．９～９％、５～９％、５．１～９％、５．２～９％、５．３～９％、５．４～９％、５．５～９％、５．６～９％、５．７～９％、５．８～９％、５．９～９％、６～９％、６．１～９％、６．２～９％、６．３～９％、６．４～９％、６．５～９％、６．６～９％、６．７～９％、６．８～９％、６．９～９％、７～９％、７．１～９％、７．２～９％、７．３～９％、７．４～９％、７．５～９％、７．６～９％、７．７～９％、７．８～９％、７．９～９％、８～９％、８．１～９％、８．２～９％、８．３～９％、８．４～９％、８．５～９％、８．６～９％、８．７～９％、８．８～９％、８．９～９％、０～９．５％、０．１～９．５％、０．２～９．５％、０．３～９．５％、０．４～９．５％、０．５～９．５％、０．６～９．５％、０．７～９．５％、０．８～９．５％、０．９～９．５％、１～９．５％、１．１～９．５％、１．２～９．５％、１．３～９．５％、１．４～９．５％、１．５～９．５％、１．６～９．５％、１．７～９．５％、１．８～９．５％、１．９～９．５％、２～９．５％、２．１～９．５％、２．２～９．５％、２．３～９．５％、２．４～９．５％、２．５～９．５％、２．６～９．５％、２．７～９．５％、２．８～９．５％、２．９～９．５％、３～９．５％、３．１～９．５％、３．２～９．５％、３．３～９．５％、３．４～９．５％、３．５～９．５％、３．６～９．５％、３．７～９．５％、３．８～９．５％、３．９～９．５％、４～９．５％、４．１～９．５％、４．２～９．５％、４．３～９．５％、４．４～９．５％、４．５～９．５％、４．６～９．５％、４．７～９．５％、４．８～９．５％、４．９～９．５％、５～９．５％、５．１～９．５％、５．２～９．５％、５．３～９．５％、５．４～９．５％、５．５～９．５％、５．６～９．５％、５．７～９．５％、５．８～９．５％、５．９～９．５％、６～９．５％、６．１～９．５％、６．２～９．５％、６．３～９．５％、６．４～９．５％、６．５～９．５％、６．６～９．５％、６．７～９．５％、６．８～９．５％、６．９～９．５％、７～９．５％、７．１～９．５％、７．２～９．５％、７．３～９．５％、７．４～９．５％、７．５～９．５％、７．６～９．５％、７．７～９．５％、７．８～９．５％、７．９～９．５％、８～９．５％、８．１～９．５％、８．２～９．５％、８．３～９．５％、８．４～９．５％、８．５～９．５％、８．６～９．５％、８．７～９．５％、８．８～９．５％、８．９～９．５％、９～９．５％、９．１～９．５％、９．２～９．５％、９．３～９．５％、９．４～９．５％、０～１０％、０．１～１０％、０．２～１０％、０．３～１０％、０．４～１０％、０．５～１０％、０．６～１０％、０．７～１０％、０．８～１０％、０．９～１０％、１～１０％、１．１～１０％、１．２～１０％、１．３～１０％、１．４～１０％、１．５～１０％、１．６～１０％、１．７～１０％、１．８～１０％、１．９～１０％、２～１０％、２．１～１０％、２．２～１０％、２．３～１０％、２．４～１０％、２．５～１０％、２．６～１０％、２．７～１０％、２．８～１０％、２．９～１０％、３～１０％、３．１～１０％、３．２～１０％、３．３～１０％、３．４～１０％、３．５～１０％、３．６～１０％、３．７～１０％、３．８～１０％、３．９～１０％、４～１０％、４．１～１０％、４．２～１０％、４．３～１０％、４．４～１０％、４．５～１０％、４．６～１０％、４．７～１０％、４．８～１０％、４．９～１０％、５～１０％、５．１～１０％、５．２～１０％、５．３～１

０％、５．４～１０％、５．５～１０％、５．６～１０％、５．７～１０％、５．８～１０％、５．９～１０％、６～１０％、６．１～１０％、６．２～１０％、６．３～１０％、６．４～１０％、６．５～１０％、６．６～１０％、６．７～１０％、６．８～１０％、６．９～１０％、７～１０％、７．１～１０％、７．２～１０％、７．３～１０％、７．４～１０％、７．５～１０％、７．６～１０％、７．７～１０％、７．８～１０％、７．９～１０％、８～１０％、８．１～１０％、８．２～１０％、８．３～１０％、８．４～１０％、８．５～１０％、８．６～１０％、８．７～１０％、８．８～１０％、８．９～１０％、９～１０％、９．１～１０％、９．２～１０％、９．３～１０％、９．４～１０％、９．５～１０％、９．６～１０％、９．７～１０％、９．８～１０％、または９．９～１０ｗ／ｖ％の範囲のトレハロースを含んでいてもよい。

【０４５０】

ある特定の実施形態では、製剤は、０～１０ｗ／ｖ％のトレハロースを含んでいてもよい。

ある特定の実施形態では、製剤は、０～９ｗ／ｖ％のトレハロースを含んでいてもよい。

【０４５１】

ある特定の実施形態では、製剤は、０～８ｗ／ｖ％のトレハロースを含んでいてもよい。

ある特定の実施形態では、製剤は、０～７ｗ／ｖ％のトレハロースを含んでいてもよい。

【０４５２】

ある特定の実施形態では、製剤は、０～６ｗ／ｖ％のトレハロースを含んでいてもよい。

ある特定の実施形態では、製剤は、０～５ｗ／ｖ％のトレハロースを含んでいてもよい。

【０４５３】

ある特定の実施形態では、製剤は、０～４ｗ／ｖ％のトレハロースを含んでいてもよい。

ある特定の実施形態では、製剤は、０～３ｗ／ｖ％のトレハロースを含んでいてもよい。

【０４５４】

ある特定の実施形態では、製剤は、０～２ｗ／ｖ％のトレハロースを含んでいてもよい。

ある特定の実施形態では、製剤は、０～１ｗ／ｖ％のトレハロースを含んでいてもよい。

【０４５５】

ある特定の実施形態では、製剤は、１ｗ／ｖ％のトレハロースを含んでいてもよい。

ある特定の実施形態では、製剤は、２ｗ／ｖ％のトレハロースを含んでいてもよい。

ある特定の実施形態では、製剤は、３ｗ／ｖ％のトレハロースを含んでいてもよい。

【０４５６】

ある特定の実施形態では、製剤は、４ｗ／ｖ％のトレハロースを含んでいてもよい。

ある特定の実施形態では、製剤は、５ｗ／ｖ％のトレハロースを含んでいてもよい。

ある特定の実施形態では、製剤は、６ｗ／ｖ％のトレハロースを含んでいてもよい。

【０４５７】

ある特定の実施形態では、製剤は、７ｗ／ｖ％のトレハロースを含んでいてもよい。

ある特定の実施形態では、製剤は、８ｗ／ｖ％のトレハロースを含んでいてもよい。

ある特定の実施形態では、製剤は、９ｗ／ｖ％のトレハロースを含んでいてもよい。

【０４５８】

ある特定の実施形態では、製剤は、１０ｗ／ｖ％のトレハロースを含んでいてもよい。

ソルビトール

ある特定の実施形態では、製剤は、ソルビトールである少なくとも１つの糖代替物（例えば、糖アルコール）を含んでいてもよい。

【０４５９】

ある特定の実施形態では、製剤は、０．１％、０．２％、０．３％、０．４％、０．５％、０．６％、０．７％、０．８％、０．９％、１％、１．１％、１．２％、１．３％、１．４％、１．５％、１．６％、１．７％、１．８％、１．９％、２％、２．１％、２．２％、２．３％、２．４％、２．５％、２．６％、２．７％、２．８％、２．９％、３％、３．１％、３．２％、３．３％、３．４％、３．５％、３．６％、３．７％、３．８％、３．９％、４％、４．１％、４．２％、４．３％、４．４％、４．５％、４．６％、４．７％、４．８％、４．９％、５％、５．１％、５．２％、５．３％、５．４％、５．５％、５．６％、５．７％、５．８％、５．９％、６％、６．１％、６．２％、６．３％、６．４％、６．５％、６．６％、６．７％、６．８％、６．９％、７％、７．１％、７．２％、７．３％、７．４％、７．５％、７．６％、７．７％、７．８％、７．９％、８％、８．１％、８．２％、８．３％、８．４％、８．５％、８．６％、８．７％、８．８％、８．９％、９％、９．１％、９．２％、９．３％、９．４％、９．５％、９．６％、９．７％、９．８％、９．９％、または１０ｗ／ｖ％のソルビトールを含んでいてもよい。

【０４６０】

ある特定の実施形態では、製剤は、０～１％、０．１～１％、０．２～１％、０．３～１％、０．４～１％、０．５～１％、０．６～１％、０．７～１％、０．８～１％、０．９～１％、０～１．５％、０．１～１．５％、０．２～１．５％、０．３～１．５％、０．４～１．５％、０．５～１．５％、０．６～１．５％、０．７～１．５％、０．８～１．５％、０．９～１．５％、１～１．５％、１．１～１．５％、１．２～１．５％、１．３～１．５％、１．４～１．５％、０～２％、０．１～２％、０．２～２％、０．３～２％、０．４～２％、０．５～２％、０．６～２％、０．７～２％、０．８～２％、０．９～２％、１～２％、１．１～２％、１．２～２％、１．３～２％、１．４～２％、１．５～２％、１．６～２％、１．７～２％、１．８～２％、１．９～２％、０～２．５％、０．１～２．５％、０．２～２．５％、０．３～２．５％、０．４～２．５％、０．５～２．５％、０．６～２．５％、０．７～２．５％、０．８～２．５％、０．９～２．５％、１～２．５％、１．１～２．５％、１．２～２．５％、１．３～２．５％、１．４～２．５％、１．５～２．５％、１．６～２．５％、１．７～２．５％、１．８～２．５％、１．９～２．５％、２～２．５％、２．１～２．５％、２．２～２．５％、２．３～２．５％、２．４～２．５％、０～３％、０．１～３％、０．２～３％、０．３～３％、０．４～３％、０．５～３％、０．６～３％、０．７～３％、０．８～３％、０．９～３％、１～３％、１．１～３％、１．２～３％、１．３～３％、１．４～３％、１．５～３％、１．６～３％、１．７～３％、１．８～３％、１．９～３％、２～３％、２．１～３％、２．２～３％、２．３～３％、２．４～３％、２．５～３％、２．６～３％、２．７～３％、２．８～３％、２．９～３％、０～３．５％、０．１～３．５％、０．２～３．５％、０．３～３．５％、０．４～３．５％、０．５～３．５％、０．６～３．５％、０．７～３．５％、０．８～３．５％、０．９～３．５％、１～３．５％、１．１～３．５％、１．２～３．５％、１．３～３．５％、１．４～３．５％、１．５～３．５％、１．６～３．５％、１．７～３．５％、１．８～３．５％、１．９～３．５％、２～３．５％、２．１～３．５％、２．２～３．５％、２．３～３．５％、２．４～３．５％、２．５～３．５％、２．６～３．５％、２．７～３．５％、２．８～３．５％、２．９～３．５％、３～３．５％、３．１～３．５％、３．２～３．５％、３．３～３．５％、３．４～３．５％、０～４％、０．１～４％、０．２～４％、０．３～４％、０．４～４％、０．５～４％、０．６～４％、０．７～４％、０．８～４％、０．９～４％、１～４％、１．１～４％、１．２～４％、１．３～４％、１．４～４％、１．５～４％、１．６～４％、１．７～４％、１．８～４％、１．９～４％、２～４％、２．１～４％、２．２～４％、２．３～４％、２．４～４％、２．５～４％、２．６～４％、２．７～４％、２．８～４％、２．９～４％、３～４％、３．１～４％、３．２～４％、３．３～４％、３．４～４％、３

．５～４％、３．６～４％、３．７～４％、３．８～４％、３．９～４％、０～４．５％、０．１～４．５％、０．２～４．５％、０．３～４．５％、０．４～４．５％、０．５～４．５％、０．６～４．５％、０．７～４．５％、０．８～４．５％、０．９～４．５％、１～４．５％、１．１～４．５％、１．２～４．５％、１．３～４．５％、１．４～４．５％、１．５～４．５％、１．６～４．５％、１．７～４．５％、１．８～４．５％、１．９～４．５％、２～４．５％、２．１～４．５％、２．２～４．５％、２．３～４．５％、２．４～４．５％、２．５～４．５％、２．６～４．５％、２．７～４．５％、２．８～４．５％、２．９～４．５％、３～４．５％、３．１～４．５％、３．２～４．５％、３．３～４．５％、３．４～４．５％、３．５～４．５％、３．６～４．５％、３．７～４．５％、３．８～４．５％、３．９～４．５％、４～４．５％、４．１～４．５％、４．２～４．５％、４．３～４．５％、４．４～４．５％、０～５％、０．１～５％、０．２～５％、０．３～５％、０．４～５％、０．５～５％、０．６～５％、０．７～５％、０．８～５％、０．９～５％、１～５％、１．１～５％、１．２～５％、１．３～５％、１．４～５％、１．５～５％、１．６～５％、１．７～５％、１．８～５％、１．９～５％、２～５％、２．１～５％、２．２～５％、２．３～５％、２．４～５％、２．５～５％、２．６～５％、２．７～５％、２．８～５％、２．９～５％、３～５％、３．１～５％、３．２～５％、３．３～５％、３．４～５％、３．５～５％、３．６～５％、３．７～５％、３．８～５％、３．９～５％、４～５％、４．１～５％、４．２～５％、４．３～５％、４．４～５％、４．５～５％、４．６～５％、４．７～５％、４．８～５％、４．９～５％、０～５．５％、０．１～５．５％、０．２～５．５％、０．３～５．５％、０．４～５．５％、０．５～５．５％、０．６～５．５％、０．７～５．５％、０．８～５．５％、０．９～５．５％、１～５．５％、１．１～５．５％、１．２～５．５％、１．３～５．５％、１．４～５．５％、１．５～５．５％、１．６～５．５％、１．７～５．５％、１．８～５．５％、１．９～５．５％、２～５．５％、２．１～５．５％、２．２～５．５％、２．３～５．５％、２．４～５．５％、２．５～５．５％、２．６～５．５％、２．７～５．５％、２．８～５．５％、２．９～５．５％、３～５．５％、３．１～５．５％、３．２～５．５％、３．３～５．５％、３．４～５．５％、３．５～５．５％、３．６～５．５％、３．７～５．５％、３．８～５．５％、３．９～５．５％、４～５．５％、４．１～５．５％、４．２～５．５％、４．３～５．５％、４．４～５．５％、４．５～５．５％、４．６～５．５％、４．７～５．５％、４．８～５．５％、４．９～５．５％、５～５．５％、５．１～５．５％、５．２～５．５％、５．３～５．５％、５．４～５．５％、０～６％、０．１～６％、０．２～６％、０．３～６％、０．４～６％、０．５～６％、０．６～６％、０．７～６％、０．８～６％、０．９～６％、１～６％、１．１～６％、１．２～６％、１．３～６％、１．４～６％、１．５～６％、１．６～６％、１．７～６％、１．８～６％、１．９～６％、２～６％、２．１～６％、２．２～６％、２．３～６％、２．４～６％、２．５～６％、２．６～６％、２．７～６％、２．８～６％、２．９～６％、３～６％、３．１～６％、３．２～６％、３．３～６％、３．４～６％、３．５～６％、３．６～６％、３．７～６％、３．８～６％、３．９～６％、４～６％、４．１～６％、４．２～６％、４．３～６％、４．４～６％、４．５～６％、４．６～６％、４．７～６％、４．８～６％、４．９～６％、５～６％、５．１～６％、５．２～６％、５．３～６％、５．４～６％、５．５～６％、５．６～６％、５．７～６％、５．８～６％、５．９～６％、０～６．５％、０．１～６．５％、０．２～６．５％、０．３～６．５％、０．４～６．５％、０．５～６．５％、０．６～６．５％、０．７～６．５％、０．８～６．５％、０．９～６．５％、１～６．５％、１．１～６．５％、１．２～６．５％、１．３～６．５％、１．４～６．５％、１．５～６．５％、１．６～６．５％、１．７～６．５％、１．８～６．５％、１．９～６．５％、２～６．５％、２．１～６．５％、２．２～６．５％、２．３～６．５％、２．４～６．５％、２．５～６．５％、２．６～６．５％、２．７～６．５％、２．８～６．５％、２．９～６．５％、３～６．５％、３．１～６．５％、３．２～６．５％、３．３～６．５％、３．４～６．５％、３．５～６．５％、３．６～６．５％、３．７～６．５％、３．８～６．

5％、3．9～6．5％、4～6．5％、4．1～6．5％、4．2～6．5％、4．3～6．5％、4．4～6．5％、4．5～6．5％、4．6～6．5％、4．7～6．5％、4．8～6．5％、4．9～6．5％、5～6．5％、5．1～6．5％、5．2～6．5％、5．3～6．5％、5．4～6．5％、5．5～6．5％、5．6～6．5％、5．7～6．5％、5．8～6．5％、5．9～6．5％、6～6．5％、6．1～6．5％、6．2～6．5％、6．3～6．5％、6．4～6．5％、0～7％、0．1～7％、0．2～7％、0．3～7％、0．4～7％、0．5～7％、0．6～7％、0．7～7％、0．8～7％、0．9～7％、1～7％、1．1～7％、1．2～7％、1．3～7％、1．4～7％、1．5～7％、1．6～7％、1．7～7％、1．8～7％、1．9～7％、2～7％、2．1～7％、2．2～7％、2．3～7％、2．4～7％、2．5～7％、2．6～7％、2．7～7％、2．8～7％、2．9～7％、3～7％、3．1～7％、3．2～7％、3．3～7％、3．4～7％、3．5～7％、3．6～7％、3．7～7％、3．8～7％、3．9～7％、4～7％、4．1～7％、4．2～7％、4．3～7％、4．4～7％、4．5～7％、4．6～7％、4．7～7％、4．8～7％、4．9～7％、5～7％、5．1～7％、5．2～7％、5．3～7％、5．4～7％、5．5～7％、5．6～7％、5．7～7％、5．8～7％、5．9～7％、6～7％、6．1～7％、6．2～7％、6．3～7％、6．4～7％、6．5～7％、6．6～7％、6．7～7％、6．8～7％、6．9～7％、0～7．5％、0．1～7．5％、0．2～7．5％、0．3～7．5％、0．4～7．5％、0．5～7．5％、0．6～7．5％、0．7～7．5％、0．8～7．5％、0．9～7．5％、1～7．5％、1．1～7．5％、1．2～7．5％、1．3～7．5％、1．4～7．5％、1．5～7．5％、1．6～7．5％、1．7～7．5％、1．8～7．5％、1．9～7．5％、2～7．5％、2．1～7．5％、2．2～7．5％、2．3～7．5％、2．4～7．5％、2．5～7．5％、2．6～7．5％、2．7～7．5％、2．8～7．5％、2．9～7．5％、3～7．5％、3．1～7．5％、3．2～7．5％、3．3～7．5％、3．4～7．5％、3．5～7．5％、3．6～7．5％、3．7～7．5％、3．8～7．5％、3．9～7．5％、4～7．5％、4．1～7．5％、4．2～7．5％、4．3～7．5％、4．4～7．5％、4．5～7．5％、4．6～7．5％、4．7～7．5％、4．8～7．5％、4．9～7．5％、5～7．5％、5．1～7．5％、5．2～7．5％、5．3～7．5％、5．4～7．5％、5．5～7．5％、5．6～7．5％、5．7～7．5％、5．8～7．5％、5．9～7．5％、6～7．5％、6．1～7．5％、6．2～7．5％、6．3～7．5％、6．4～7．5％、6．5～7．5％、6．6～7．5％、6．7～7．5％、6．8～7．5％、6．9～7．5％、7～7．5％、7．1～7．5％、7．2～7．5％、7．3～7．5％、7．4～7．5％、0～8％、0．1～8％、0．2～8％、0．3～8％、0．4～8％、0．5～8％、0．6～8％、0．7～8％、0．8～8％、0．9～8％、1～8％、1．1～8％、1．2～8％、1．3～8％、1．4～8％、1．5～8％、1．6～8％、1．7～8％、1．8～8％、1．9～8％、2～8％、2．1～8％、2．2～8％、2．3～8％、2．4～8％、2．5～8％、2．6～8％、2．7～8％、2．8～8％、2．9～8％、3～8％、3．1～8％、3．2～8％、3．3～8％、3．4～8％、3．5～8％、3．6～8％、3．7～8％、3．8～8％、3．9～8％、4～8％、4．1～8％、4．2～8％、4．3～8％、4．4～8％、4．5～8％、4．6～8％、4．7～8％、4．8～8％、4．9～8％、5～8％、5．1～8％、5．2～8％、5．3～8％、5．4～8％、5．5～8％、5．6～8％、5．7～8％、5．8～8％、5．9～8％、6～8％、6．1～8％、6．2～8％、6．3～8％、6．4～8％、6．5～8％、6．6～8％、6．7～8％、6．8～8％、6．9～8％、7～8％、7．1～8％、7．2～8％、7．3～8％、7．4～8％、7．5～8％、7．6～8％、7．7～8％、7．8～8％、7．9～8％、0～8．5％、0．1～8．5％、0．2～8．5％、0．3～8．5％、0．4～8．5％、0．5～8．5％

、０．６～８．５％、０．７～８．５％、０．８～８．５％、０．９～８．５％、１～８．５％、１．１～８．５％、１．２～８．５％、１．３～８．５％、１．４～８．５％、１．５～８．５％、１．６～８．５％、１．７～８．５％、１．８～８．５％、１．９～８．５％、２～８．５％、２．１～８．５％、２．２～８．５％、２．３～８．５％、２．４～８．５％、２．５～８．５％、２．６～８．５％、２．７～８．５％、２．８～８．５％、２．９～８．５％、３～８．５％、３．１～８．５％、３．２～８．５％、３．３～８．５％、３．４～８．５％、３．５～８．５％、３．６～８．５％、３．７～８．５％、３．８～８．５％、３．９～８．５％、４～８．５％、４．１～８．５％、４．２～８．５％、４．３～８．５％、４．４～８．５％、４．５～８．５％、４．６～８．５％、４．７～８．５％、４．８～８．５％、４．９～８．５％、５～８．５％、５．１～８．５％、５．２～８．５％、５．３～８．５％、５．４～８．５％、５．５～８．５％、５．６～８．５％、５．７～８．５％、５．８～８．５％、５．９～８．５％、６～８．５％、６．１～８．５％、６．２～８．５％、６．３～８．５％、６．４～８．５％、６．５～８．５％、６．６～８．５％、６．７～８．５％、６．８～８．５％、６．９～８．５％、７～８．５％、７．１～８．５％、７．２～８．５％、７．３～８．５％、７．４～８．５％、７．５～８．５％、７．６～８．５％、７．７～８．５％、７．８～８．５％、７．９～８．５％、８～８．５％、８．１～８．５％、８．２～８．５％、８．３～８．５％、８．４～８．５％、０～９％、０．１～９％、０．２～９％、０．３～９％、０．４～９％、０．５～９％、０．６～９％、０．７～９％、０．８～９％、０．９～９％、１～９％、１．１～９％、１．２～９％、１．３～９％、１．４～９％、１．５～９％、１．６～９％、１．７～９％、１．８～９％、１．９～９％、２～９％、２．１～９％、２．２～９％、２．３～９％、２．４～９％、２．５～９％、２．６～９％、２．７～９％、２．８～９％、２．９～９％、３～９％、３．１～９％、３．２～９％、３．３～９％、３．４～９％、３．５～９％、３．６～９％、３．７～９％、３．８～９％、３．９～９％、４～９％、４．１～９％、４．２～９％、４．３～９％、４．４～９％、４．５～９％、４．６～９％、４．７～９％、４．８～９％、４．９～９％、５～９％、５．１～９％、５．２～９％、５．３～９％、５．４～９％、５．５～９％、５．６～９％、５．７～９％、５．８～９％、５．９～９％、６～９％、６．１～９％、６．２～９％、６．３～９％、６．４～９％、６．５～９％、６．６～９％、６．７～９％、６．８～９％、６．９～９％、７～９％、７．１～９％、７．２～９％、７．３～９％、７．４～９％、７．５～９％、７．６～９％、７．７～９％、７．８～９％、７．９～９％、８～９％、８．１～９％、８．２～９％、８．３～９％、８．４～９％、８．５～９％、８．６～９％、８．７～９％、８．８～９％、８．９～９％、０～９．５％、０．１～９．５％、０．２～９．５％、０．３～９．５％、０．４～９．５％、０．５～９．５％、０．６～９．５％、０．７～９．５％、０．８～９．５％、０．９～９．５％、１～９．５％、１．１～９．５％、１．２～９．５％、１．３～９．５％、１．４～９．５％、１．５～９．５％、１．６～９．５％、１．７～９．５％、１．８～９．５％、１．９～９．５％、２～９．５％、２．１～９．５％、２．２～９．５％、２．３～９．５％、２．４～９．５％、２．５～９．５％、２．６～９．５％、２．７～９．５％、２．８～９．５％、２．９～９．５％、３～９．５％、３．１～９．５％、３．２～９．５％、３．３～９．５％、３．４～９．５％、３．５～９．５％、３．６～９．５％、３．７～９．５％、３．８～９．５％、３．９～９．５％、４～９．５％、４．１～９．５％、４．２～９．５％、４．３～９．５％、４．４～９．５％、４．５～９．５％、４．６～９．５％、４．７～９．５％、４．８～９．５％、４．９～９．５％、５～９．５％、５．１～９．５％、５．２～９．５％、５．３～９．５％、５．４～９．５％、５．５～９．５％、５．６～９．５％、５．７～９．５％、５．８～９．５％、５．９～９．５％、６～９．５％、６．１～９．５％、６．２～９．５％、６．３～９．５％、６．４～９．５％、６．５～９．５％、６．６～９．５％、６．７～９．５％、６．８～９．５％、６．９～９．５％、７～９．５％、７．１～９．５％、７．２～９．５％、７．３～９．５％、７．４～９．５％、７．５～９．５％、７．６～９．５％、７．７～９．５％、７．８～９．

５％、７．９～９．５％、８～９．５％、８．１～９．５％、８．２～９．５％、８．３～９．５％、８．４～９．５％、８．５～９．５％、８．６～９．５％、８．７～９．５％、８．８～９．５％、８．９～９．５％、９～９．５％、９．１～９．５％、９．２～９．５％、９．３～９．５％、９．４～９．５％、０～１０％、０．１～１０％、０．２～１０％、０．３～１０％、０．４～１０％、０．５～１０％、０．６～１０％、０．７～１０％、０．８～１０％、０．９～１０％、１～１０％、１．１～１０％、１．２～１０％、１．３～１０％、１．４～１０％、１．５～１０％、１．６～１０％、１．７～１０％、１．８～１０％、１．９～１０％、２～１０％、２．１～１０％、２．２～１０％、２．３～１０％、２．４～１０％、２．５～１０％、２．６～１０％、２．７～１０％、２．８～１０％、２．９～１０％、３～１０％、３．１～１０％、３．２～１０％、３．３～１０％、３．４～１０％、３．５～１０％、３．６～１０％、３．７～１０％、３．８～１０％、３．９～１０％、４～１０％、４．１～１０％、４．２～１０％、４．３～１０％、４．４～１０％、４．５～１０％、４．６～１０％、４．７～１０％、４．８～１０％、４．９～１０％、５～１０％、５．１～１０％、５．２～１０％、５．３～１０％、５．４～１０％、５．５～１０％、５．６～１０％、５．７～１０％、５．８～１０％、５．９～１０％、６～１０％、６．１～１０％、６．２～１０％、６．３～１０％、６．４～１０％、６．５～１０％、６．６～１０％、６．７～１０％、６．８～１０％、６．９～１０％、７～１０％、７．１～１０％、７．２～１０％、７．３～１０％、７．４～１０％、７．５～１０％、７．６～１０％、７．７～１０％、７．８～１０％、７．９～１０％、８～１０％、８．１～１０％、８．２～１０％、８．３～１０％、８．４～１０％、８．５～１０％、８．６～１０％、８．７～１０％、８．８～１０％、８．９～１０％、９～１０％、９．１～１０％、９．２～１０％、９．３～１０％、９．４～１０％、９．５～１０％、９．６～１０％、９．７～１０％、９．８～１０％、または９．９～１０ｗ／ｖ％の範囲のソルビトールを含んでいてもよい。

【０４６１】

ある特定の実施形態では、製剤は、０～１０ｗ／ｖ％のソルビトールを含んでいてもよい。

ある特定の実施形態では、製剤は、０～９ｗ／ｖ％のソルビトールを含んでいてもよい。

【０４６２】

ある特定の実施形態では、製剤は、０～８ｗ／ｖ％のソルビトールを含んでいてもよい。

ある特定の実施形態では、製剤は、０～７ｗ／ｖ％のソルビトールを含んでいてもよい。

【０４６３】

ある特定の実施形態では、製剤は、０～６ｗ／ｖ％のソルビトールを含んでいてもよい。

ある特定の実施形態では、製剤は、０～５ｗ／ｖ％のソルビトールを含んでいてもよい。

【０４６４】

ある特定の実施形態では、製剤は、０～４ｗ／ｖ％のソルビトールを含んでいてもよい。

ある特定の実施形態では、製剤は、０～３ｗ／ｖ％のソルビトールを含んでいてもよい。

【０４６５】

ある特定の実施形態では、製剤は、０～２ｗ／ｖ％のソルビトールを含んでいてもよい。

ある特定の実施形態では、製剤は、０～１ｗ／ｖ％のソルビトールを含んでいてもよい。

【０４６６】

ある特定の実施形態では、製剤は、１ｗ／ｖ％のソルビトールを含んでいてもよい。
ある特定の実施形態では、製剤は、２ｗ／ｖ％のソルビトールを含んでいてもよい。
ある特定の実施形態では、製剤は、３ｗ／ｖ％のソルビトールを含んでいてもよい。

【０４６７】

ある特定の実施形態では、製剤は、４ｗ／ｖ％のソルビトールを含んでいてもよい。
ある特定の実施形態では、製剤は、５ｗ／ｖ％のソルビトールを含んでいてもよい。
ある特定の実施形態では、製剤は、６ｗ／ｖ％のソルビトールを含んでいてもよい。

【０４６８】

ある特定の実施形態では、製剤は、７ｗ／ｖ％のソルビトールを含んでいてもよい。
ある特定の実施形態では、製剤は、８ｗ／ｖ％のソルビトールを含んでいてもよい。
ある特定の実施形態では、製剤は、９ｗ／ｖ％のソルビトールを含んでいてもよい。

【０４６９】

ある特定の実施形態では、製剤は、１０ｗ／ｖ％のソルビトールを含んでいてもよい。

表面活性物質

一部の実施形態では、本明細書に記載の医薬組成物の製剤は、表面活性物質を含んでいてもよい。表面活性物質は、懸濁培養におけるせん断力の制御に役立つ場合がある。本明細書で使用される表面活性物質は、陰イオン性、双性イオン性、または非イオン性表面活性物質であってもよく、医薬製剤での使用に適切な当技術分野で公知のものを挙げることができる。陰イオン性表面活性物質の例としては、スルフェート、スルホネート、リン酸エステル、およびカルボキシレートが挙げられるが、これらに限定されない。非イオン性表面活性物質の例としては、これらに限定されないが、エホキシラート（ｅｈｏｘｙｌａｔｅ）、脂肪アルコールエトキシレート、アルキルフェノールエトキシレート（例えば、ノノキシノール、Ｔｒｉｔｏｎ　Ｘ－１００）、脂肪酸エトキシレート、エトキシル化アミンおよび／または脂肪酸アミド（例えば、ポリエトキシル化獣脂アミン、コカミドモノエタノールアミン、コカミドジエタノールアミン）、エチレンオキシド／プロピレンオキシドコポリマー（例えば、Ｐｌｕｒｏｎｉｃ（登録商標）Ｆ－６８またはＦ－１２７などのポロキサマー）、脂肪酸および多価アルコールのエステル、脂肪酸アルカノールアミド、エトキシル化脂肪族酸、エトキシル化脂肪族アルコール、エトキシル化ソルビトール脂肪酸エステル、エトキシル化グリセリド、ＥＤＴＡ（エチレンジアミン四酢酸）とのエトキシル化ブロックコポリマー、エトキシル化環状エーテル付加物、エトキシル化アミドおよびイミダゾリン付加物、エトキシル化アミン付加物、エトキシル化メルカプタン付加物、アルキルフェノールとのエトキシル化凝縮物、エトキシル化窒素に基づく疎水性物質、エトキシル化ポリオキシプロピレン、ポリマーシリコーン、フッ素化表面活性物質、および重合性表面活性物質が挙げられる。双性イオン性表面活性物質の例としては、これらに限定されないが、アルキルアミドベタインおよびそれらのアミンオキシド、アルキルベタインおよびそれらのアミンオキシド、スルホベタイン、ヒドロキシスルホベタイン、アンホグリシネート（ａｍｐｈｏｇｌｙｃｉｎａｔｅ）、アンホプロピオネート（ａｍｐｈｏｐｒｏｐｉｏｎａｔｅ）、バランスアンホポリカルボキシグリシネート（ｂａｌａｎｃｅｄ　ａｍｐｈｏｐｏｌｙｃａｒｂｏｘｙｇｌｙｃｉｎａｔｅ）、およびアルキルポリアミノグリシネートが挙げられる。タンパク質は、ｐＨに応じて帯電するかまたは帯電しない能力を有する。したがって、ｐＨが適正であれば、修飾ウシ血清アルブミンまたはキモトリプシノーゲンなどの、好ましくは約８～９のｐＩを有するタンパク質は、双性イオン性表面活性物質として機能することができる。必要に応じて、表面活性物質の種々の混合物を使用することができる。

【０４７０】

コポリマー

ある特定の実施形態では、製剤中の成分の少なくとも１つは、コポリマーである。

ある特定の実施形態では、製剤は、０．００００１％、０．０００１％、０．００１％、０．０１％、０．１％、または１ｗ／ｖ％の濃度の少なくとも１つのコポリマーを含んでいてもよい。

【０４７１】
ある特定の実施形態では、製剤は、０．０００００１％～０．０００１％、０．００００１％～０．００１％、０．０００００１％～０．０１％、０．０００００１％～０．１％、０．０００００１％～１％、０．０００１％～０．００１％、０．０００１％～０．０１％、０．０００１％～０．１％、０．０００１％～１％、０．００１％～０．０１％、０．００１％～０．１％、０．００１％～１％、０．０１％～０．１％、０．０１％～１％、または０．１～１ｗ／ｖ％の範囲の少なくとも１つのコポリマーを含んでいてもよい。
【０４７２】
ある特定の実施形態では、製剤は、０．００１ｗ／ｖ％のコポリマーを含んでいてもよい。
ある特定の実施形態では、コポリマーは、エチレンオキシド／プロピレンオキシドコポリマーである。
【０４７３】
ある特定の実施形態では、製剤は、０．０００００１％、０．０００１％、０．００１％、０．０１％、０．１％、または１ｗ／ｖ％の濃度の少なくとも１つのエチレンオキシド／プロピレンオキシドコポリマーを含んでいてもよい。
【０４７４】
ある特定の実施形態では、製剤は、０．０００００１％～０．０００１％、０．００００１％～０．００１％、０．０００００１％～０．０１％、０．０００００１％～０．１％、０．０００００１％～１％、０．０００１％～０．００１％、０．０００１％～０．０１％、０．０００１％～０．１％、０．０００１％～１％、０．００１％～０．０１％、０．００１％～０．１％、０．００１％～１％、０．０１％～０．１％、０．０１％～１％、または０．１～１ｗ／ｖ％の範囲の少なくとも１つのエチレンオキシド／プロピレンオキシドコポリマーを含んでいてもよい。
【０４７５】
ある特定の実施形態では、製剤は、０．００１ｗ／ｖ％のエチレンオキシド／プロピレンオキシドコポリマーを含んでいてもよい。
ある特定の実施形態では、製剤は、ポロキサマーである少なくとも１つのエチレンオキシド／プロピレンオキシドコポリマーを含んでいてもよい。ある特定の実施形態では、製剤は、０．０００００１％、０．０００１％、０．００１％、０．０１％、０．１％、または１ｗ／ｖ％の濃度のポロキサマーを含んでいてもよい。
【０４７６】
ある特定の実施形態では、製剤は、０．０００００１％～０．０００１％、０．００００１％～０．００１％、０．０００００１％～０．０１％、０．０００００１％～０．１％、０．０００００１％～１％、０．０００１％～０．００１％、０．０００１％～０．０１％、０．０００１％～０．１％、０．０００１％～１％、０．００１％～０．０１％、０．００１％～０．１％、０．００１％～１％、０．０１％～０．１％、０．０１％～１％、または０．１～１ｗ／ｖ％の範囲のポロキサマーを含んでいてもよい。
【０４７７】
ある特定の実施形態では、製剤は、０．００１ｗ／ｖ％のポロキサマーを含んでいてもよい。
ある特定の実施形態では、製剤は、ポロキサマー１８８（例えば、Ｐｌｕｒｏｎｉｃ（登録商標）Ｆ－６８）である少なくとも１つのエチレンオキシド／プロピレンコポリマーを含んでいてもよい。ある特定の実施形態では、製剤は、０．０００００１％、０．０００１％、０．００１％、０．０１％、０．１％、または１ｗ／ｖ％の濃度のポロキサマー１８８を含んでいてもよい。
【０４７８】
ある特定の実施形態では、製剤は、０．０００００１％～０．０００１％、０．００００１％～０．００１％、０．０００００１％～０．０１％、０．０００００１％～０．１％、０．０００００１％～１％、０．０００１％～０．００１％、０．０００１％～０．０１％、

０．０００１％～０．１％、０．０００１％～１％、０．００１％～０．０１％、０．００１％～０．１％、０．００１％～１％、０．０１％～０．１％、０．０１％～１％、または０．１～１ｗ／ｖ％の範囲のポロキサマー１８８を含んでいてもよい。

【０４７９】

ある特定の実施形態では、製剤は、０．００１％～０．１ｗ／ｖ％のポロキサマー１８８を含んでいてもよい。

ある特定の実施形態では、製剤は、０．００１ｗ／ｖ％のポロキサマー１８８を含んでいてもよい。

【０４８０】

ある特定の実施形態では、製剤は、Ｐｌｕｒｏｎｉｃ（登録商標）Ｆ－６８である少なくとも１つのエチレンオキシド／プロピレンオキシドコポリマーを含んでいてもよい。ある特定の実施形態では、製剤は、０．００００１％、０．０００１％、０．００１％、０．０１％、０．１％、または１ｗ／ｖ％の濃度のＰｌｕｒｏｎｉｃ（登録商標）Ｆ－６８を含んでいてもよい。

【０４８１】

ある特定の実施形態では、製剤は、０．００００１％～０．０００１％、０．０００１％～０．００１％、０．００００１％～０．０１％、０．００００１％～０．１％、０．００００１％～１％、０．０００１％～０．００１％、０．０００１％～０．０１％、０．０００１％～０．１％、０．０００１％～１％、０．００１％～０．０１％、０．００１％～０．１％、０．００１％～１％、０．０１％～０．１％、０．０１％～１％、または０．１～１ｗ／ｖ％の範囲のＰｌｕｒｏｎｉｃ（登録商標）Ｆ－６８を含んでいてもよい。

【０４８２】

ある特定の実施形態では、製剤は、０．００１％～０．１ｗ／ｖ％のＰｌｕｒｏｎｉｃ（登録商標）Ｆ－６８を含んでいてもよい。

製剤特性

ある特定の実施形態では、製剤は、特定のｐＨ、オスモル濃度、濃度、ＡＡＶ粒子の濃度、および／またはＡＡＶ粒子の総用量を有するように最適化されている。

【０４８３】

ｐＨ

ある特定の実施形態では、製剤は、特定のｐＨになるように最適化されていてもよい。ある特定の実施形態では、製剤は、弱酸または弱塩基であるｐＨ緩衝剤（本明細書では「緩衝剤」とも呼ばれる）を含んでいてもよく、ｐＨ緩衝剤は、別の酸または塩基が製剤に添加された後でも製剤のｐＨを選択値付近に維持するために製剤中で使用される。製剤のｐＨは、０、０．１、０．２、０．３、０．４、０．５、０．６、０．７、０．８、０．９、１、１．１、１．２、１．３、１．４、１．５、１．６、１．７、１．８、１．９、２、２．１、２．２、２．３、２．４、２．５、２．６、２．７、２．８、２．９、３、３．１、３．２、３．３、３．４、３．５、３．６、３．７、３．８、３．９、４、４．１、４．２、４．３、４．４、４．５、４．６、４．７、４．８、４．９、５、５．１、５．２、５．３、５．４、５．５、５．６、５．７、５．８、５．９、６、６．１、６．２、６．３、６．４、６．５、６．６、６．７、６．８、６．９、７、７．１、７．２、７．３、７．４、７．５、７．６、７．７、７．８、７．９、８、８．１、８．２、８．３、８．４、８．５、８．６、８．７、８．８、８．９、９、９．１、９．２、９．３、９．４、９．５、９．６、９．７、９．８、９．９、１０、１０．１、１０．２、１０．３、１０．４、１０．５、１０．６、１０．７、１０．８、１０．９、１１、１１．１、１１．２、１１．３、１１．４、１１．５、１１．６、１１．７、１１．８、１１．９、１２、１２．１、１２．２、１２．３、１２．４、１２．５、１２．６、１２．７、１２．８、１２．９、１３、１３．１、１３．２、１３．３、１３．４、１３．５、１３．６、１３．７、１３．８、１３．９、および１４であってもよいが、これらに限定されない。

【０４８４】
ある特定の実施形態では、製剤は、特定のｐＨ範囲になるように最適化されていてもよい。ｐＨ範囲は、０～４、１～５、２～６、３～７、４～８、５～９、６～１０、７～１１、８～１２、９～１３、１０～１４、０～１．５、１～２．５、２～３．５、３～４．５、４～５．５、５～６．５、６～７．５、７～８．５、８～９．５、９～１０．５、１０～１１．５、１１～１２．５、１２～１３．５、０～１、１～２、２～３、３～４、４～５、５～６、６～７、７～８、８～９、９～１０、１０～１１、１１～１２、１２～１３、１３～１４、０～０．５、０．５～１、１～１．５、１．５～２、２～２．５、２．５～３、３～３．５、３．５～４、４～４．５、４．５～５、５～５．５、５．５～６、６～６．５、６．５～７、７～７．５、７．２～８．２、７．２～７．６、７．３～７．７、７．５～８、７．８～８．２、８～８．５、８．５～９、９～９．５、９．５～１０、１０～１０．５、１０．５～１１、１１～１１．５、１１．５～１２、１２～１２．５、１２．５～１３、１３～１３．５、または１３．５～１４であってもよいが、これらに限定されない。

【０４８５】
ある特定の実施形態では、製剤のｐＨは、６～８．５である。
ある特定の実施形態では、製剤のｐＨは、７～８．５である。
ある特定の実施形態では、製剤のｐＨは、７～７．６である。

【０４８６】
ある特定の実施形態では、製剤のｐＨは、７である。
ある特定の実施形態では、製剤のｐＨは、７．１である。
ある特定の実施形態では、製剤のｐＨは、７．２である。

【０４８７】
ある特定の実施形態では、製剤のｐＨは、７．３である。
ある特定の実施形態では、製剤のｐＨは、７．４である。
ある特定の実施形態では、製剤のｐＨは、７．５である。

【０４８８】
ある特定の実施形態では、製剤のｐＨは、７．６である。
ある特定の実施形態では、製剤のｐＨは、７．７である。
ある特定の実施形態では、製剤のｐＨは、７．８である。

【０４８９】
ある特定の実施形態では、製剤のｐＨは、７．９である。
ある特定の実施形態では、製剤のｐＨは、８である。
ある特定の実施形態では、製剤のｐＨは、８．１である。

【０４９０】
ある特定の実施形態では、製剤のｐＨは、８．２である。
ある特定の実施形態では、製剤のｐＨは、８．３である。
ある特定の実施形態では、製剤のｐＨは、８．４である。

【０４９１】
ある特定の実施形態では、製剤のｐＨは、８．５である。
ある特定の実施形態では、ｐＨは、製剤が５℃である際に決定される。
ある特定の実施形態では、ｐＨは、製剤が２５℃である際に決定される。

【０４９２】
適切な緩衝剤としては、これらに限定されないが、トリスＨＣｌ、トリス塩基、リン酸ナトリウム（リン酸一ナトリウムおよび／またはリン酸二ナトリウム）、リン酸カリウム（リン酸一カリウムおよび／またはリン酸二カリウム）、ヒスチジン、ホウ酸、クエン酸、グリシン、ＨＥＰＥＳ（４－（２－ヒドロキシエチル）－１－ピペラジンエタンスルホン酸）、およびＭＯＰＳ（３－（Ｎ－モルホリノ）プロパンスルホン酸）を挙げることができる。

【０４９３】

製剤中の緩衝剤の濃度は、１～５０ｍＭ、１～２５ｍＭ、５～３０ｍＭ、５～２０ｍＭ、５～１５ｍＭ、１０～４０ｍＭ、または１５～３０ｍＭであってもよい。製剤中の緩衝剤の濃度は、約１ｍＭ、５ｍＭ、７．５ｍＭ、１０ｍＭ、１２．５ｍＭ、１５ｍＭ、２０ｍＭ、２５ｍＭ、３０ｍＭ、３５ｍＭ、４０ｍＭ、または５０ｍＭであってもよい。

【０４９４】

一部の実施形態では、製剤は、リン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）を含んでいてもよいが、これに限定されない。非限定的な例として、ＰＢＳは、塩化ナトリウム、塩化カリウム、リン酸二ナトリウム、リン酸一カリウム、および蒸留水を含んでいてもよい。一部の場合では、ＰＢＳは、カリウムもマグネシウムも含有しない。他の場合では、ＰＢＳは、カルシウムおよびマグネシウムを含有する。

【０４９５】

一部の実施形態では、本明細書に記載の医薬組成物の製剤に使用される緩衝剤は、リン酸ナトリウム（リン酸一ナトリウムおよび／またはリン酸二ナトリウム）を含んでいてもよい。非限定的な例として、リン酸ナトリウムは、７．４±０．２の範囲内のｐＨ（５℃での）に調整することができる。一部の実施形態では、本明細書に記載の医薬組成物の製剤に使用される緩衝剤は、トリス塩基を含んでいてもよい。トリス塩基は、塩酸を用いて７．１～９．１の範囲内の任意のｐＨに調整されていてもよい。非限定的な例として、本明細書に記載の製剤に使用されるトリス塩基は、８．０±０．２に調整されていてもよい。非限定的な例として、本明細書に記載の製剤に使用されるトリス塩基は、７．５±０．２に調整されていてもよい。

【０４９６】

オスモル濃度

ある特定の実施形態では、製剤は、特定のオスモル濃度になるように最適化されていてもよい。製剤のオスモル濃度は、３５０、３５１、３５２、３５３、３５４、３５５、３５６、３５７、３５８、３５９、３６０、３６１、３６２、３６３、３６４、３６５、３６６、３６７、３６８、３６９、３７０、３７１、３７２、３７３、３７４、３７５、３７６、３７７、３７８、３７９、３８０、３８１、３８２、３８３、３８４、３８５、３８６、３８７、３８８、３８９、３９０、３９１、３９２、３９３、３９４、３９５、３９６、３９７、３９８、３９９、４００、４０１、４０２、４０３、４０４、４０５、４０６、４０７、４０８、４０９、４１０、４１１、４１２、４１３、４１４、４１５、４１６、４１７、４１８、４１９、４２０、４２１、４２２、４２３、４２４、４２５、４２６、４２７、４２８、４２９、４３０、４３１、４３２、４３３、４３４、４３５、４３６、４３７、４３８、４３９、４４０、４４１、４４２、４４３、４４４、４４５、４４６、４４７、４４８、４４９、４５０、４５１、４５２、４５３、４５４、４５５、４５６、４５７、４５８、４５９、４６０、４６１、４６２、４６３、４６４、４６５、４６６、４６７、４６８、４６９、４７０、４７１、４７２、４７３、４７４、４７５、４７６、４７７、４７８、４７９、４８０、４８１、４８２、４８３、４８４、４８５、４８６、４８７、４８８、４８９、４９０、４９１、４９２、４９３、４９４、４９５、４９６、４９７、４９８、４９９、または５００ｍＯｓｍ／ｋｇ（ミリオスモル／ｋｇ）であってもよいが、これらに限定されない。

【０４９７】

ある特定の実施形態では、製剤は、特定のオスモル濃度の範囲になるように最適化されていてもよい。範囲は、３５０～３６０、３６０～３７０、３７０～３８０、３８０～３９０、３９０～４００、４００～４１０、４１０～４２０、４２０～４３０、４３０～４４０、４４０～４５０、４５０～４６０、４６０～４７０、４７０～４８０、４８０～４９０、４９０～５００、３５０～３７０、３６０～３８０、３７０～３９０、３８０～４００、３９０～４１０、４００～４２０、４１０～４３０、４２０～４４０、４３０～４５０、４４０～４６０、４５０～４７０、４６０～４８０、４７０～４９０、４８０～５００、３５０～３７５、３７５～４００、４００～４２５、４２５～４５０、４５０～４７５、４７５～５００、３５０～３８０、３６０～３９０、３７０～４００、３８０～４

１０、３９０～４２０、４００～４３０、４１０～４４０、４２０～４５０、４３０～４６０、４４０～４７０、４５０～４８０、４６０～４９０、４７０～５００、３５０～３９０、３６０～４００、３７０～４１０、３８０～４２０、３９０～４３０、４００～４４０、４１０～４５０、４２０～４６０、４３０～４７０、４４０～４８０、４５０～４９０、４６０～５００、３５０～４００、３６０～４１０、３７０～４２０、３８０～４３０、３９０～４４０、４００～４５０、４１０～４６０、４２０～４７０、４３０～４８０、４４０～４９０、４５０～５００、３５０～４１０、３６０～４２０、３７０～４３０、３８０～４４０、３９０～４５０、４００～４６０、４１０～４７０、４２０～４８０、４３０～４９０、４４０～５００、３５０～４２０、３６０～４３０、３７０～４４０、３８０～４５０、３９０～４６０、４００～４７０、４１０～４８０、４２０～４９０、４３０～５００、３５０～４３０、３６０～４４０、３７０～４５０、３８０～４６０、３９０～４７０、４００～４８０、４１０～４９０、４２０～５００、３５０～４４０、３６０～４５０、３７０～４６０、３８０～４７０、３９０～４８０、４００～４９０、４１０～５００、３５０～４５０、３６０～４６０、３７０～４７０、３８０～４８０、３９０～４９０、４００～５００、３５０～４６０、３６０～４７０、３７０～４８０、３８０～４９０、３９０～５００、３５０～４７０、３６０～４８０、３７０～４９０、３８０～５００、３５０～４８０、３６０～４９０、３７０～５００、３５０～４９０、３６０～５００、または３５０～５００ｍＯｓｍ／ｋｇであってもよいが、これらに限定されない。

【０４９８】

ある特定の実施形態では、製剤のオスモル濃度は、３５０～５００ｍＯｓｍ／ｋｇである。

ある特定の実施形態では、製剤のオスモル濃度は、４００～５００ｍＯｓｍ／ｋｇである。

【０４９９】

ある特定の実施形態では、製剤のオスモル濃度は、４００～４８０ｍＯｓｍ／ｋｇである。

ある特定の実施形態では、オスモル濃度は、３９５ｍＯｓｍ／ｋｇである。

【０５００】

ある特定の実施形態では、オスモル濃度は、４１３ｍＯｓｍ／ｋｇである。

ある特定の実施形態では、オスモル濃度は、４２０ｍＯｓｍ／ｋｇである。

ある特定の実施形態では、オスモル濃度は、４３２ｍＯｓｍ／ｋｇである。

【０５０１】

ある特定の実施形態では、オスモル濃度は、４４７ｍＯｓｍ／ｋｇである。

ある特定の実施形態では、オスモル濃度は、４５０ｍＯｓｍ／ｋｇである。

ある特定の実施形態では、オスモル濃度は、４５２ｍＯｓｍ／ｋｇである。

【０５０２】

ある特定の実施形態では、オスモル濃度は、４５９ｍＯｓｍ／ｋｇである。

ある特定の実施形態では、オスモル濃度は、４７２ｍＯｓｍ／ｋｇである。

ある特定の実施形態では、オスモル濃度は、４９０ｍＯｓｍ／ｋｇである。

【０５０３】

ある特定の実施形態では、オスモル濃度は、４９６ｍＯｓｍ／ｋｇである。

ＡＡＶ粒子の濃度

ある特定の実施形態では、製剤中のＡＡＶ粒子の濃度は、約１×１０^{6}ＶＧ／ｍｌ～約１×１０^{16}ＶＧ／ｍｌであってもよい。本明細書で使用される場合、「ＶＧ／ｍｌ」は、１ミリリットル（ｍｌ）当たりのベクターゲノム（ＶＧ）を表す。また、ＶＧ／ｍｌは、１ミリリットル当たりのゲノムコピーまたは１ミリリットル当たりのＤＮａｓｅ耐性粒子を表す場合もある。

【０５０４】

ある特定の実施形態では、製剤は、約１ｘ１０^{6}、２ｘ１０^{6}、３ｘ１０^{6}、４ｘ１０

^{6}、５ｘ１０^{6}、６ｘ１０^{6}、７ｘ１０^{6}、８ｘ１０^{6}、９ｘ１０^{6}、１ｘ１０^{7}、２ｘ１０^{7}、３ｘ１０^{7}、４ｘ１０^{7}、５ｘ１０^{7}、６ｘ１０^{7}、７ｘ１０^{7}、８ｘ１０^{7}、９ｘ１０^{7}、１ｘ１０^{8}、２ｘ１０^{8}、３ｘ１０^{8}、４ｘ１０^{8}、５ｘ１０^{8}、６ｘ１０^{8}、７ｘ１０^{8}、８ｘ１０^{8}、９ｘ１０^{8}、１ｘ１０^{9}、２ｘ１０^{9}、３ｘ１０^{9}、４ｘ１０^{9}、５ｘ１０^{9}、６ｘ１０^{9}、７ｘ１０^{9}、８ｘ１０^{9}、９ｘ１０^{9}、１ｘ１０^{10}、２ｘ１０^{10}、３ｘ１０^{10}、４ｘ１０^{10}、５ｘ１０^{10}、６ｘ１０^{10}、７ｘ１０^{10}、８ｘ１０^{10}、９ｘ１０^{10}、１ｘ１０^{11}、２ｘ１０^{11}、２．１ｘ１０^{11}、２．２ｘ１０^{11}、２．３ｘ１０^{11}、２．４ｘ１０^{11}、２．５ｘ１０^{11}、２．６ｘ１０^{11}、２．７ｘ１０^{11}、２．８ｘ１０^{11}、２．９ｘ１０^{11}、３ｘ１０^{11}、４ｘ１０^{11}、５ｘ１０^{11}、６ｘ１０^{11}、７ｘ１０^{11}、７．１ｘ１０^{11}、７．２ｘ１０^{11}、７．３ｘ１０^{11}、７．４ｘ１０^{11}、７．５ｘ１０^{11}、７．６ｘ１０^{11}、７．７ｘ１０^{11}、７．８ｘ１０^{11}、７．９ｘ１０^{11}、８ｘ１０^{11}、９ｘ１０^{11}、１ｘ１０^{12}、１．１ｘ１０^{12}、１．２ｘ１０^{12}、１．３ｘ１０^{12}、１．４ｘ１０^{12}、１．５ｘ１０^{12}、１．６ｘ１０^{12}、１．７ｘ１０^{12}、１．８ｘ１０^{12}、１．９ｘ１０^{12}、２ｘ１０^{12}、２．１ｘ１０^{12}、２．２ｘ１０^{12}、２．３ｘ１０^{12}、２．４ｘ１０^{12}、２．５ｘ１０^{12}、２．６ｘ１０^{12}、２．７ｘ１０^{12}、２．８ｘ１０^{12}、２．９ｘ１０^{12}、３ｘ１０^{12}、４ｘ１０^{12}、４．１ｘ１０^{12}、４．２ｘ１０^{12}、４．３ｘ１０^{12}、４．４ｘ１０^{12}、４．５ｘ１０^{12}、４．６ｘ１０^{12}、４．７ｘ１０^{12}、４．８ｘ１０^{12}、４．９ｘ１０^{12}、５ｘ１０^{12}、６ｘ１０^{12}、７ｘ１０^{12}、７．１ｘ１０^{12}、７．２ｘ１０^{12}、７．３ｘ１０^{12}、７．４ｘ１０^{12}、７．５ｘ１０^{12}、７．６ｘ１０^{12}、７．７ｘ１０^{12}、７．８ｘ１０^{12}、７．９ｘ１０^{12}、８ｘ１０^{12}、８．１ｘ１０^{12}、８．２ｘ１０^{12}、８．３ｘ１０^{12}、８．４ｘ１０^{12}、８．５ｘ１０^{12}、８．６ｘ１０^{12}、８．７ｘ１０^{12}、８．８ｘ１０^{12}、８．９ｘ１０^{12}、９ｘ１０^{12}、１ｘ１０^{13}、１．１ｘ１０^{13}、１．２ｘ１０^{13}、１．３ｘ１０^{13}、１．４ｘ１０^{13}、１．５ｘ１０^{13}、１．６ｘ１０^{13}、１．７ｘ１０^{13}、１．８ｘ１０^{13}、１．９ｘ１０^{13}、２ｘ１０^{13}、２．１ｘ１０^{13}、２．２ｘ１０^{13}、２．３ｘ１０^{13}、２．４ｘ１０^{13}、２．５ｘ１０^{13}、２．６ｘ１０^{13}、２．７ｘ１０^{13}、２．８ｘ１０^{13}、２．９ｘ１０^{13}、３ｘ１０^{13}、３．１ｘ１０^{13}、３．２ｘ１０^{13}、３．３ｘ１０^{13}、３．４ｘ１０^{13}、３．５ｘ１０^{13}、３．６ｘ１０^{13}、３．７ｘ１０^{13}、３．８ｘ１０^{13}、３．９ｘ１０^{13}、４ｘ１０^{13}、５ｘ１０^{13}、６ｘ１０^{13}、６．７ｘ１０^{13}、７ｘ１０^{13}、８ｘ１０^{13}、９ｘ１０^{13}、１ｘ１０^{14}、２ｘ１０^{14}、３ｘ１０^{14}、４ｘ１０^{14}、５ｘ１０^{14}、６ｘ１０^{14}、７ｘ１０^{14}、８ｘ１０^{14}、９ｘ１０^{14}、１ｘ１０^{15}、２ｘ１０^{15}、３ｘ１０^{15}、４ｘ１０^{15}、５ｘ１０^{15}、６ｘ１０^{15}、７ｘ１０^{15}、８ｘ１０^{15}、９ｘ１０^{15}、または１×１０^{16}ＶＧ／ｍｌのＡＡＶ粒子濃度を含んでいてもよい。

【０５０５】

ある特定の実施形態では、製剤中のＡＡＶ粒子の濃度は、１ｘ１０^{11}～５ｘ１０^{13}、１ｘ１０^{12}～５ｘ１０^{12}、２ｘ１０^{12}～１ｘ１０^{13}、５ｘ１０^{12}～１ｘ１０^{13}、１ｘ１０^{13}～２ｘ１０^{13}、２ｘ１０^{13}～３ｘ１０^{13}、２ｘ１０^{13}～２．５ｘ１０^{13}、２．５ｘ１０^{13}～３ｘ１０^{13}、または５×１０^{13}ＶＧ／ｍｌ以下である。

【０５０６】

ある特定の実施形態では、製剤中のＡＡＶ粒子の濃度は、２．７×１０^{11}ＶＧ／ｍｌである。

ある特定の実施形態では、製剤中のＡＡＶ粒子の濃度は、９×１０^{11}ＶＧ／ｍｌである。

【０５０７】

ある特定の実施形態では、製剤中のＡＡＶ粒子の濃度は、１．２×１０^{12}ＶＧ／ｍｌである。

ある特定の実施形態では、製剤中のＡＡＶ粒子の濃度は、２．７×１０^{12}ＶＧ／ｍｌである。

【０５０８】

ある特定の実施形態では、製剤中のＡＡＶ粒子の濃度は、４×１０^{12}ＶＧ／ｍｌである。

ある特定の実施形態では、製剤中のＡＡＶ粒子の濃度は、６×１０^{12}ＶＧ／ｍｌである。

【０５０９】

ある特定の実施形態では、製剤中のＡＡＶ粒子の濃度は、７．９×１０^{12}ＶＧ／ｍｌである。

ある特定の実施形態では、製剤中のＡＡＶ粒子の濃度は、８×１０^{12}ＶＧ／ｍｌである。

【０５１０】

ある特定の実施形態では、製剤中のＡＡＶ粒子の濃度は、１×１０^{13}ＶＧ／ｍｌである。

ある特定の実施形態では、製剤中のＡＡＶ粒子の濃度は、１．８×１０^{13}ＶＧ／ｍｌである。

【０５１１】

ある特定の実施形態では、製剤中のＡＡＶ粒子の濃度は、２．２×１０^{13}ＶＧ／ｍｌである。

ある特定の実施形態では、製剤中のＡＡＶ粒子の濃度は、２．７×１０^{13}ＶＧ／ｍｌである。

【０５１２】

ある特定の実施形態では、製剤中のＡＡＶ粒子の濃度は、３．５×１０^{13}ＶＧ／ｍｌである。

ある特定の実施形態では、製剤中のＡＡＶ粒子の濃度は、２．７～３．５×１０^{13}ＶＧ／ｍｌである。

【０５１３】

ある特定の実施形態では、製剤中のＡＡＶ粒子の濃度は、７．０×１０^{13}ＶＧ／ｍｌである。

ある特定の実施形態では、製剤中のＡＡＶ粒子の濃度は、５．０×１０^{12}ＶＧ／ｍＬである。

【０５１４】

ある特定の実施形態では、製剤中のＡＡＶ粒子の濃度は、約１×１０^{6}総カプシド／ｍＬ～約１×１０^{16}総カプシド／ｍｌであってもよい。ある特定の実施形態では、送達は、約１ｘ１０^{6}、２ｘ１０^{6}、３ｘ１０^{6}、４ｘ１０^{6}、５ｘ１０^{6}、６ｘ１０^{6}、７ｘ１０^{6}、８ｘ１０^{6}、９ｘ１０^{6}、１ｘ１０^{7}、２ｘ１０^{7}、３ｘ１０^{7}、４ｘ１０^{7}、５ｘ１０^{7}、６ｘ１０^{7}、７ｘ１０^{7}、８ｘ１０^{7}、９ｘ１０^{7}、１ｘ１０^{8}、２ｘ１０^{8}、３ｘ１０^{8}、４ｘ１０^{8}、５ｘ１０^{8}、６ｘ１０^{8}、７ｘ１０^{8}、８ｘ１０^{8}、９ｘ１０^{8}、１ｘ１０^{9}、２ｘ１０^{9}、３ｘ１０^{9}、４ｘ１０^{9}、５ｘ１０^{9}、６ｘ１０^{9}、７ｘ１０^{9}、８ｘ１０^{9}、９ｘ１０^{9}、１ｘ１０^{10}、２ｘ１０^{10}、３ｘ１０^{10}、４ｘ１０^{10}、５ｘ１０^{10}、６ｘ１０^{10}、７ｘ１０^{10}、８ｘ１０^{10}、９ｘ１０^{10}、１ｘ１０^{11}、２ｘ１０^{11}、３ｘ１０^{11}、４ｘ１０^{11}、５ｘ１０^{11}、６ｘ１０^{11}、７ｘ１０^{11}、８ｘ１０^{11}、９ｘ１０^{11}、１ｘ１０^{12}、１．１ｘ１０^{12}、１．２ｘ１０^{12}、１．３ｘ１０^{12}、１．４ｘ１０^{12}、１．５ｘ１０^{12}、１．６ｘ１０^{12}、１．７ｘ１０^{12}、１．８ｘ１０^{12}、１．９ｘ１０^{12}、２ｘ１０^{12}、２．１ｘ１０^{12}、２．２ｘ１０^{12}、２．３ｘ１０^{12}、２．４ｘ１０^{12}、２．５ｘ１０^{12}、２．６ｘ１０^{12}、２．７ｘ１０^{12}、２．８ｘ１０^{12}、２．９ｘ１０^{12}、３ｘ１０^{12}、３．１ｘ１０^{12}、３．２ｘ１０^{12}、３．３ｘ１０^{12}、３．４ｘ１０^{12}、３．５ｘ１０^{12}、３．６ｘ１０^{12}、３．７ｘ１０^{12}、３．８ｘ１０^{12}、３

．９ｘ１０^{12}、４ｘ１０^{12}、４．１ｘ１０^{12}、４．２ｘ１０^{12}、４．３ｘ１０^{12}、４．４ｘ１０^{12}、４．５ｘ１０^{12}、４．６ｘ１０^{12}、４．７ｘ１０^{12}、４．８ｘ１０^{12}、４．９ｘ１０^{12}、５ｘ１０^{12}、６ｘ１０^{12}、７ｘ１０^{12}、８ｘ１０^{12}、９ｘ１０^{12}、１ｘ１０^{13}、２ｘ１０^{13}、２．１ｘ１０^{13}、２．２ｘ１０^{13}、２．３ｘ１０^{13}、２．４ｘ１０^{13}、２．５ｘ１０^{13}、２．６ｘ１０^{13}、２．７ｘ１０^{13}、２．８ｘ１０^{13}、２．９ｘ１０^{13}、３ｘ１０^{13}、４ｘ１０^{13}、５ｘ１０^{13}、６ｘ１０^{13}、６．７ｘ１０^{13}、７ｘ１０^{13}、８ｘ１０^{13}、９ｘ１０^{13}、１ｘ１０^{14}、２ｘ１０^{14}、３ｘ１０^{14}、４ｘ１０^{14}、５ｘ１０^{14}、６ｘ１０^{14}、７ｘ１０^{14}、８ｘ１０^{14}、９ｘ１０^{14}、１ｘ１０^{15}、２ｘ１０^{15}、３ｘ１０^{15}、４ｘ１０^{15}、５ｘ１０^{15}、６ｘ１０^{15}、７ｘ１０^{15}、８ｘ１０^{15}、９ｘ１０^{15}、または１×１０^{16}総カプシド／ｍｌの組成物濃度を含んでいてもよい。

【０５１５】

ＡＡＶ粒子の総用量

ある特定の実施形態では、製剤中のＡＡＶ粒子の総用量は、約１×１０^{6}ＶＧ～約１×１０^{16}ＶＧであってもよい。ある特定の実施形態では、製剤は、約１ｘ１０^{6}、２ｘ１０^{6}、３ｘ１０^{6}、４ｘ１０^{6}、５ｘ１０^{6}、６ｘ１０^{6}、７ｘ１０^{6}、８ｘ１０^{6}、９ｘ１０^{6}、１ｘ１０^{7}、２ｘ１０^{7}、３ｘ１０^{7}、４ｘ１０^{7}、５ｘ１０^{7}、６ｘ１０^{7}、７ｘ１０^{7}、８ｘ１０^{7}、９ｘ１０^{7}、１ｘ１０^{8}、２ｘ１０^{8}、３ｘ１０^{8}、４ｘ１０^{8}、５ｘ１０^{8}、６ｘ１０^{8}、７ｘ１０^{8}、８ｘ１０^{8}、９ｘ１０^{8}、１ｘ１０^{9}、２ｘ１０^{9}、３ｘ１０^{9}、４ｘ１０^{9}、５ｘ１０^{9}、６ｘ１０^{9}、７ｘ１０^{9}、８ｘ１０^{9}、９ｘ１０^{9}、１ｘ１０^{10}、２ｘ１０^{10}、３ｘ１０^{10}、４ｘ１０^{10}、５ｘ１０^{10}、６ｘ１０^{10}、７ｘ１０^{10}、８ｘ１０^{10}、９ｘ１０^{10}、１ｘ１０^{11}、２ｘ１０^{11}、２．１ｘ１０^{11}、２．２ｘ１０^{11}、２．３ｘ１０^{11}、２．４ｘ１０^{11}、２．５ｘ１０^{11}、２．６ｘ１０^{11}、２．７ｘ１０^{11}、２．８ｘ１０^{11}、２．９ｘ１０^{11}、３ｘ１０^{11}、４ｘ１０^{11}、５ｘ１０^{11}、６ｘ１０^{11}、７ｘ１０^{11}、７．１ｘ１０^{11}、７．２ｘ１０^{11}、７．３ｘ１０^{11}、７．４ｘ１０^{11}、７．５ｘ１０^{11}、７．６ｘ１０^{11}、７．７ｘ１０^{11}、７．８ｘ１０^{11}、７．９ｘ１０^{11}、８ｘ１０^{11}、９ｘ１０^{11}、１ｘ１０^{12}、１．１ｘ１０^{12}、１．２ｘ１０^{12}、１．３ｘ１０^{12}、１．４ｘ１０^{12}、１．５ｘ１０^{12}、１．６ｘ１０^{12}、１．７ｘ１０^{12}、１．８ｘ１０^{12}、１．９ｘ１０^{12}、２ｘ１０^{12}、２．１ｘ１０^{12}、２．２ｘ１０^{12}、２．３ｘ１０^{12}、２．４ｘ１０^{12}、２．５ｘ１０^{12}、２．６ｘ１０^{12}、２．７ｘ１０^{12}、２．８ｘ１０^{12}、２．９ｘ１０^{12}、３ｘ１０^{12}、４ｘ１０^{12}、４．１ｘ１０^{12}、４．２ｘ１０^{12}、４．３ｘ１０^{12}、４．４ｘ１０^{12}、４．５ｘ１０^{12}、４．６ｘ１０^{12}、４．７ｘ１０^{12}、４．８ｘ１０^{12}、４．９ｘ１０^{12}、５ｘ１０^{12}、６ｘ１０^{12}、７ｘ１０^{12}、７．１ｘ１０^{12}、７．２ｘ１０^{12}、７．３ｘ１０^{12}、７．４ｘ１０^{12}、７．５ｘ１０^{12}、７．６ｘ１０^{12}、７．７ｘ１０^{12}、７．８ｘ１０^{12}、７．９ｘ１０^{12}、８ｘ１０^{12}、８．１ｘ１０^{12}、８．２ｘ１０^{12}、８．３ｘ１０^{12}、８．４ｘ１０^{12}、８．５ｘ１０^{12}、８．６ｘ１０^{12}、８．７ｘ１０^{12}、８．８ｘ１０^{12}、８．９ｘ１０^{12}、９ｘ１０^{12}、１ｘ１０^{13}、１．１ｘ１０^{13}、１．２ｘ１０^{13}、１．３ｘ１０^{13}、１．４ｘ１０^{13}、１．５ｘ１０^{13}、１．６ｘ１０^{13}、１．７ｘ１０^{13}、１．８ｘ１０^{13}、１．９ｘ１０^{13}、２ｘ１０^{13}、２．１ｘ１０^{13}、２．２ｘ１０^{13}、２．３ｘ１０^{13}、２．４ｘ１０^{13}、２．５ｘ１０^{13}、２．６ｘ１０^{13}、２．７ｘ１０^{13}、２．８ｘ１０^{13}、２．９ｘ１０^{13}、３ｘ１０^{13}、３．１ｘ１０^{13}、３．２ｘ１０^{13}、３．３ｘ１０^{13}、３．４ｘ１０^{13}、３．５ｘ１０^{13}、３．６ｘ１０^{13}、３．７ｘ１０^{13}、３．８ｘ１０^{13}、３．９ｘ１０^{13}、４ｘ１０^{13}、５ｘ１０^{13}、６ｘ１０^{13}、６．７ｘ１０^{13}、７ｘ１０^{13}、８ｘ１０^{13}、９ｘ１０^{13}、１ｘ１０^{14}、２ｘ１０^{14}、３ｘ１０^{14}、４ｘ１０^{14}、５ｘ１０^{14}、６ｘ１０^{14}、７ｘ１０^{14}、８ｘ１０^{14}、９ｘ１０^{14}、１ｘ１０^{15}、２ｘ１０^{15}、３ｘ１０^{15}

^{15}、４ｘ１０^{15}、５ｘ１０^{15}、６ｘ１０^{15}、７ｘ１０^{15}、８ｘ１０^{15}、９ｘ１０^{15}、または１×１０^{16}ＶＧの総用量のＡＡＶを含んでいてもよい。

【０５１６】

ある特定の実施形態では、製剤中のＡＡＶ粒子の総用量は、１×１０^{11}～５×１０^{13}ＶＧである。

ある特定の実施形態では、製剤中のＡＡＶ粒子の総用量は、１×１０^{11}～２×１０^{14}ＶＧである。

【０５１７】

ある特定の実施形態では、製剤中のＡＡＶ粒子の総用量は、１．４×１０^{11}ＶＧである。

ある特定の実施形態では、製剤中のＡＡＶ粒子の総用量は、４．５×１０^{11}ＶＧである。

【０５１８】

ある特定の実施形態では、製剤中のＡＡＶ粒子の総用量は、６．８×１０^{11}ＶＧである。

ある特定の実施形態では、製剤中のＡＡＶ粒子の総用量は、１．４×１０^{12}ＶＧである。

【０５１９】

ある特定の実施形態では、製剤中のＡＡＶ粒子の総用量は、２．２×１０^{12}ＶＧである。

ある特定の実施形態では、製剤中のＡＡＶ粒子の総用量は、４．６×１０^{11}ＶＧである。

【０５２０】

ある特定の実施形態では、製剤中のＡＡＶ粒子の総用量は、９．２×１０^{12}ＶＧである。

ある特定の実施形態では、製剤中のＡＡＶ粒子の総用量は、１．０×１０^{13}ＶＧである。

【０５２１】

ある特定の実施形態では、製剤中のＡＡＶ粒子の総用量は、２．３×１０^{13}ＶＧである。

例示的な製剤

下記には、本開示の例示的で非限定的な製剤が記載されている。製剤は、ＡＡＶ粒子製剤を含んでいてもよい。表２は、本開示のある特定の例示的な製剤の成分および特性の要約を提示する。各製剤は、任意選択で、０．００１％～０．１％（ｗ／ｖ）のポロキサマー１８８（例えば、Ｐｌｕｒｏｎｉｃ　Ｆ－６８）を含んでいてもよい。

【０５２２】

【表２】

表2. 製剤

製剤ID	リン酸ナトリウム（mM）	リン酸カリウム（mM）	塩化ナトリウム（mM）	塩化カリウム（mM）	糖（w／v）	その他（mM）	pH	オスモル濃度（mOsm／kg）
VYFORM1	10	1.5	95	-	7% (S)	-	7.4	-
VYFORM2	2.7	1.5	155	-	5% (S)	-	7.2	450
VYFORM3	2.7	1.5	107	-	7% (S)	-	6.9	428
VYFORM4	2.7	1.5	92	-	7% (S)	-	6.9	402
VYFORM5	2.7	1.5	98	-	9% (S)	-	6.9	428
VYFORM6	2.7	1.5	83	-	9% (S)	-	6.9	402
VYFORM7	2.7	1.5	150	-	7% (S)	-	-	-
VYFORM8	2.7	1.5	150	-	9% (S)	-	-	-
VYFORM9	10	2	192	2.7	1% (S)	-	7.4	-
VYFORM10	10	2	150	2.7	3% (S)	-	-	-
VYFORM11	10	2	125	2.7	5% (T)	-	-	-
VYFORM12	-	2	125	2.7	5%	10 (His)	-	-
VYFORM13	-	-	142	1.5	5% (S)	10 (Tris)	7.4	424
VYFORM14	-	-	127	1.5	5% (S)	10 (Tris)	7.4	404
VYFORM15	-	-	133	1.5	7% (S)	10 (Tris)	7.4	432
VYFORM16	-	-	118	1.5	7% (S)	10 (Tris)	7.4	413
VYFORM17	-	-	127	1.5	9% (S)	10 (Tris)	7.4	436
VYFORM18	-	-	109	1.5	9% (S)	10 (Tris)	7.4	410
VYFORM19	-	-	100	1.5	7% (S)	10 (Tris); 6.3 (HCl)	8.0	-
VYFORM20	-	-	100	1.5	7% (S)	10 (Tris); 9 (HCl)	7.5	-
VYFORM21	-	-	75	-	5% (S)	10 (Tris)	-	-
VYFORM22	-	-	150	-	5% (S)	10 (Tris)	-	-
VYFORM23	-	-	150	-	5% (S)	10 (Tris); 10 ($MgCl_2$)	-	-
VYFORM24	-	-	75	-	5% (S)	10 (Tris); 75 (Arg)	-	-
VYFORM25	-	-	150	-	5% (So)	10 (Tris)	-	-
VYFORM26	-	-	150	-	5% (S)	10 (His)	-	-
VYFORM27	-	1.5	-	-	7% (S)	10 (Tris)	8.0	-
VYFORM28	-	-	-	75	5% (S)	10 (Tris)	-	-
VYFORM29	10	-	180	-	-	-		

S＝スクロース（糖）
T＝トレハロース（糖）
So＝ソルビトール（糖アルコール）
His＝ヒスチジン（その他）
Tris＝トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン（その他）
Arg＝アルギニン（その他）

【０５２３】

ある特定の実施形態では、製剤は、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、塩化ナトリウム、スクロース、および任意選択で、ポロキサマー１８８（例えば、Ｐｌｕｒｏｎｉｃ Ｆ－６８）などのコポリマーを含んでいてもよい。ある特定の実施形態では、製剤は、１０ｍＭリン酸ナトリウム、１．５ｍＭリン酸カリウム、１００ｍＭ塩化ナトリウム、５ｗ／ｖ％スクロース、および任意選択でポロキサマー１８８を含んでいてもよい（緩衝液ｐＨは７．５）。ある特定の実施形態では、製剤は、１０ｍＭリン酸ナトリウム、１．５ｍＭリン酸カリウム、２２０ｍＭ塩化ナトリウム、５ｗ／ｖ％スクロース、および任意選択でポロキサマー１８８を含んでいてもよい（緩衝液ｐＨは７．５）。ある特定の実施形態では、製剤は、１０ｍＭリン酸ナトリウム、１．５ｍＭリン酸カリウム、１００ｍＭ塩化ナトリウム、７ｗ／ｖ％スクロース、および任意選択でポロキサマー１８８を含んでいてもよい（緩衝液ｐＨは７．５）。

【０５２４】

ある特定の実施形態では、製剤は、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、スクロースまたはトレハロース、および任意選択でポロキサマー１８８（例えば、Ｐｌｕｒｏｎｉｃ Ｆ－６８）などのコポリマーを含んでいてもよい。

【０５２５】

ある特定の実施形態では、製剤は、リン酸カリウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、ヒスチジン、糖、および任意選択でポロキサマー１８８（例えば、Ｐｌｕｒｏｎｉｃ Ｆ－６８）などのコポリマーを含んでいてもよい。

【０５２６】

ある特定の実施形態では、製剤は、塩化ナトリウム、塩化カリウム、スクロース、トリス、および任意選択でポロキサマー１８８（例えば、Ｐｌｕｒｏｎｉｃ Ｆ－６８）などのコポリマーを含んでいてもよい。

【０５２７】
ある特定の実施形態では、製剤は、塩化ナトリウム、塩化カリウム、スクロース、トリス、塩酸、および任意選択でポロキサマー１８８（例えば、Ｐｌｕｒｏｎｉｃ　Ｆ－６８）などのコポリマーを含んでいてもよい。
【０５２８】
ある特定の実施形態では、製剤は、塩化ナトリウム、スクロース、トリス、および任意選択でポロキサマー１８８（例えば、Ｐｌｕｒｏｎｉｃ　Ｆ－６８）などのコポリマーを含んでいてもよい。
【０５２９】
ある特定の実施形態では、製剤は、塩化ナトリウム、スクロース、トリス、塩化マグネシウム、および任意選択でポロキサマー１８８（例えば、Ｐｌｕｒｏｎｉｃ　Ｆ－６８）などのコポリマーを含んでいてもよい。
【０５３０】
ある特定の実施形態では、製剤は、塩化ナトリウム、スクロース、トリス、アルギニン、および任意選択でポロキサマー１８８（例えば、Ｐｌｕｒｏｎｉｃ　Ｆ－６８）などのコポリマーを含んでいてもよい。
【０５３１】
ある特定の実施形態では、製剤は、塩化ナトリウム、ソルビトール、トリス、および任意選択でポロキサマー１８８（例えば、Ｐｌｕｒｏｎｉｃ　Ｆ－６８）などのコポリマーを含んでいてもよい。
【０５３２】
ある特定の実施形態では、製剤は、塩化ナトリウム、スクロース、ヒスチジン、および任意選択でポロキサマー１８８（例えば、Ｐｌｕｒｏｎｉｃ　Ｆ－６８）などのコポリマーを含んでいてもよい。
【０５３３】
ある特定の実施形態では、製剤は、塩化ナトリウム、スクロース、および任意選択でポロキサマー１８８（例えば、Ｐｌｕｒｏｎｉｃ　Ｆ－６８）などのコポリマーを含んでいてもよい。ある特定の実施形態では、製剤は、１０５ｍＭ塩化ナトリウム、５％（ｗ／ｖ）スクロース、および任意選択でポロキサマー１８８などのコポリマーを含んでいてもよい。ある特定の実施形態では、製剤は、９５ｍＭ塩化ナトリウム、５％（ｗ／ｖ）スクロース、および任意選択でポロキサマー１８８などのコポリマーを含んでいてもよい。ある特定の実施形態では、製剤は、２２０ｍＭ塩化ナトリウム、５％（ｗ／ｖ）スクロース、および任意選択でポロキサマー１８８などのコポリマーを含んでいてもよい。
【０５３４】
ある特定の実施形態では、製剤は、リン酸カリウム、スクロース、トリス、および任意選択でポロキサマー１８８（例えば、Ｐｌｕｒｏｎｉｃ　Ｆ－６８）などのコポリマーを含んでいてもよい。
【０５３５】
ある特定の実施形態では、製剤は、塩化カリウム、スクロース、トリス、および任意選択でポロキサマー１８８（例えば、Ｐｌｕｒｏｎｉｃ　Ｆ－６８）などのコポリマーを含んでいてもよい。
【０５３６】
ある特定の実施形態では、製剤は、塩化ナトリウム、トリス、および任意選択でポロキサマー１８８（例えば、Ｐｌｕｒｏｎｉｃ　Ｆ－６８）などのコポリマーを含んでいてもよい。ある特定の実施形態では、製剤は、１００ｍＭ塩化ナトリウム、２０ｍＭトリス、および任意選択でポロキサマー１８８などのコポリマーを含んでいてもよい（混合物ｐＨは８．０）。ある特定の実施形態では、製剤は、２２０ｍＭ塩化ナトリウム、２０ｍＭトリス、および任意選択でポロキサマー１８８などのコポリマーを含んでいてもよい（混合物ｐＨは７．０～８．０）。ある特定の実施形態では、製剤は、２９０ｍＭ塩化ナトリウム、２０ｍＭトリス、および任意選択でポロキサマー１８８などのコポリマーを含んでい

てもよい（混合物ｐＨは８．０）。ある特定の実施形態では、製剤は、３０５ｍＭ塩化ナトリウム、２０ｍＭトリス、および任意選択でポロキサマー１８８などのコポリマーを含んでいてもよい（混合物ｐＨは８．０）。ある特定の実施形態では、製剤は、２Ｍ塩化ナトリウム、２０ｍＭトリス、および任意選択でポロキサマー１８８などのコポリマーを含んでいてもよい（混合物ｐＨは８．０）。ある特定の実施形態では、製剤は、１７０ｍＭ塩化ナトリウム、４０ｍＭトリス、および任意選択でポロキサマー１８８などのコポリマーを含んでいてもよい（混合物ｐＨは８．５）。ある特定の実施形態では、製剤は、２Ｍ塩化ナトリウム、１Ｍトリス、および任意選択でポロキサマー１８８などのコポリマーを含んでいてもよい（混合物ｐＨは７．５）。

【０５３７】

ある特定の実施形態では、製剤は、塩化ナトリウム、トリス－ビスプロパン、および任意選択でポロキサマー１８８（例えば、Ｐｌｕｒｏｎｉｃ　Ｆ－６８）などのコポリマーを含んでいてもよい。ある特定の実施形態では、製剤は、２００ｍＭ塩化ナトリウム、５０ｍＭトリス－ビスプロパン、および任意選択でポロキサマー１８８などのコポリマーを含んでいてもよい（混合物ｐＨは９．０）。

【０５３８】

ある特定の実施形態では、製剤は、リン酸ナトリウム、塩化ナトリウム、および任意選択でポロキサマー１８８などのコポリマーを含んでいてもよい。ある特定の実施形態では、製剤は、１０ｍＭリン酸ナトリウム、１８０ｍＭ塩化ナトリウム、および任意選択でポロキサマー１８８などのコポリマーを含んでいてもよい（混合物ｐＨは７．３）。ある特定の実施形態では、製剤は、２０ｍＭリン酸ナトリウム、３５０ｍＭ塩化ナトリウム、および任意選択でポロキサマー１８８などのコポリマーを含んでいてもよい（混合物ｐＨは７．４）。ある特定の実施形態では、製剤は、５０ｍＭリン酸ナトリウム、３５０ｍＭ塩化ナトリウム、および任意選択でポロキサマー１８８などのコポリマーを含んでいてもよい（混合物ｐＨは７．４）。

【０５３９】

ある特定の実施形態では、製剤は、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、塩化カリウム、塩化ナトリウム、および任意選択でポロキサマー１８８などのコポリマーを含んでいてもよい。ある特定の実施形態では、製剤は、１０ｍＭリン酸ナトリウム、２ｍＭリン酸カリウム、２．７ｍＭ塩化カリウム、１９２ｍＭ塩化ナトリウム、および任意選択でポロキサマー１８８などのコポリマーを含んでいてもよい（混合物ｐＨは７．５）。

【０５４０】

ある特定の実施形態では、製剤は、クエン酸ナトリウム、塩化ナトリウム、および任意選択でポロキサマー１８８などのコポリマーを含んでいてもよい。ある特定の実施形態では、製剤は、２０ｍＭクエン酸ナトリウム、１０ｍＭ塩化ナトリウム、および任意選択でポロキサマー１８８などのコポリマーを含んでいてもよい（混合物ｐＨは６．０）。ある特定の実施形態では、製剤は、１０ｍＭクエン酸ナトリウム、３５０ｍＭ塩化ナトリウム、および任意選択でポロキサマー１８８などのコポリマーを含んでいてもよい（混合物ｐＨは６．０）。ある特定の実施形態では、製剤は、２０ｍＭクエン酸ナトリウム、３５０ｍＭ塩化ナトリウム、および任意選択でポロキサマー１８８などのコポリマーを含んでいてもよい（混合物ｐＨは３．０）。

【０５４１】

ある特定の実施形態では、製剤は、ＰＢＳを含んでいてもよい。ある特定の実施形態では、製剤は、ＰＢＳならびに糖および／または糖代替物を含んでいてもよい。製剤は、製剤の安定性を増加させるために、３～５％（ｗ／ｖ）の糖および／または糖代替物を含んでいてもよい。非限定的な例として、製剤は、ＰＢＳおよび３％（ｗ／ｖ）スクロース（ＶＹＦＯＲＭ３０）である。別の非限定的な例として、製剤は、ＰＢＳおよび５％（ｗ／ｖ）スクロース（ＶＹＦＯＲＭ３１）である。別の非限定的な例として、製剤は、ＰＢＳおよび７％（ｗ／ｖ）スクロースである。ある特定の実施形態では、本開示のＡＡＶ粒子は、エチレンオキシド／プロピレンオキシドコポリマー（ｐｌｕｒｏｎｉｃまたはポロキ

サマーとしても知られている）と組み合わせてＰＢＳで製剤化されていてもよい。
【０５４２】
ある特定の実施形態では、本開示のＡＡＶ粒子は、３％（ｗ／ｖ）スクロースおよび０．００１％～０．１％（ｗ／ｖ）ポロキサマー１８８（例えば、Ｐｌｕｒｏｎｉｃ　Ｆ－６８）を有するＰＢＳで製剤化されていてもよい。
【０５４３】
ある特定の実施形態では、本開示のＡＡＶ粒子は、５％（ｗ／ｖ）スクロースおよび０．００１％～０．１％（ｗ／ｖ）ポロキサマー１８８（例えば、Ｐｌｕｒｏｎｉｃ　Ｆ－６８）を有するＰＢＳで製剤化されていてもよい。
【０５４４】
ある特定の実施形態では、本開示のＡＡＶ粒子は、０．００１％～０．１％（ｗ／ｖ）ポロキサマー１８８（例えば、Ｐｌｕｒｏｎｉｃ　Ｆ－６８）を有するｐＨが約７．０のＰＢＳで製剤化されていてもよい。
【０５４５】
ある特定の実施形態では、本開示のＡＡＶ粒子は、０．００１％～０．１％（ｗ／ｖ）ポロキサマー１８８（例えば、Ｐｌｕｒｏｎｉｃ　Ｆ－６８）を有するｐＨが約７．３のＰＢＳで製剤化されていてもよい。
【０５４６】
ある特定の実施形態では、本開示のＡＡＶ粒子は、０．００１％～０．１％（ｗ／ｖ）ポロキサマー１８８（例えば、Ｐｌｕｒｏｎｉｃ　Ｆ－６８）を有するｐＨが約７．４のＰＢＳで製剤化されていてもよい。
【０５４７】
ある特定の実施形態では、本開示のＡＡＶ粒子は、塩化ナトリウム、リン酸ナトリウム、およびエチレンオキシド／プロピレンオキシドコポリマーを含む溶液で製剤化されていてもよい。
【０５４８】
ある特定の実施形態では、本開示のＡＡＶ粒子は、９５ｍＭ塩化ナトリウム、５ｍＭリン酸水素ナトリウム、５ｍＭリン酸二水素ナトリウム、１．５ｍＭリン酸カリウム、７ｗ／ｖ％スクロース、および０．００１％ポロキサマー１８８（例えば、Ｐｌｕｒｏｎｉｃ　Ｆ－６８）を含む溶液で製剤化されていてもよい。
【０５４９】
ある特定の実施形態では、本開示のＡＡＶ粒子は、約１８０ｍＭ塩化ナトリウム、約１０ｍＭリン酸ナトリウム、および約０．００１％ポロキサマー１８８を含むｐＨが７．３の溶液で製剤化されていてもよい。最終溶液中の塩化ナトリウムの濃度は、１５０ｍＭ～２００ｍＭであってもよい。非限定的な例として、最終溶液中の塩化ナトリウムの濃度は、１５０ｍＭ、１６０ｍＭ、１７０ｍＭ、１８０ｍＭ、１９０ｍＭ、または２００ｍＭであってもよい。最終溶液中のリン酸ナトリウムの濃度は、１ｍＭ～５０ｍＭであってもよい。非限定的な例として、最終溶液中のリン酸ナトリウムの濃度は、１ｍＭ、２ｍＭ、３ｍＭ、４ｍＭ、５ｍＭ、６ｍＭ、７ｍＭ、８ｍＭ、９ｍＭ、１０ｍＭ、１５ｍＭ、２０ｍＭ、２５ｍＭ、３０ｍＭ、４０ｍＭ、または５０ｍＭであってもよい。ポロキサマー１８８（Ｐｌｕｒｏｎｉｃ　Ｆ－６８）の濃度は、０．０００１％～１％（ｗ／ｖ）であってもよい。非限定的な例として、ポロキサマー１８８（Ｐｌｕｒｏｎｉｃ　Ｆ－６８）の濃度は、０．０００１％、０．０００５％、０．００１％、０．００５％、０．０１％、０．０５％、０．１％、０．５％、または１％（ｗ／ｖ）であってもよい。最終溶液は、６．８～７．７のｐＨを有してもよい。最終溶液のｐＨの非限定的な例としては、６．８、６．９、７．０、７．１、７．２、７．３、７．４、７．５、７．６、または７．７のｐＨが挙げられる。
【０５５０】
ある特定の実施形態では、本開示のＡＡＶ粒子は、約１．０５％（ｗ／ｖ）塩化ナトリウム、約０．２１２％（ｗ／ｖ）リン酸水素ナトリウム七水和物、約０．０２５％（ｗ／

ｖ）リン酸二水素ナトリウム一水和物、および０．００１％（ｗ／ｖ）ポロキサマー１８８を含むｐＨが約７．４の溶液で製剤化されていてもよい。非限定的な例では、この製剤化溶液中のＡＡＶ粒子の濃度は、約０．００１％（ｗ／ｖ）であってもよい。最終溶液中の塩化ナトリウムの濃度は、０．１～２．０％（ｗ／ｖ）であってもよく、非限定的な例は、０．１％、０．２５％、０．５％、０．７５％、０．９５％、０．９６％、０．９７％、０．９８％、０．９９％、１．００％、１．０１％、１．０２％、１．０３％、１．０４％、１．０５％、１．０６％、１．０７％、１．０８％、１．０９％、１．１０％、１．２５％、１．５％、１．７５％、または２％（ｗ／ｖ）である。最終溶液中のリン酸水素ナトリウムの濃度は、０．１００～０．３００％（ｗ／ｖ）であってもよく、非限定的な例としては、０．１００％、０．１２５％、０．１５０％、０．１７５％、０．２００％、０．２１０％、０．２１１％、０．２１２％、０．２１３％、０．２１４％、０．２１５％、０．２２５％、０．２５０％、０．２７５％、０．３００％（ｗ／ｖ）が挙げられる。最終溶液中のリン酸二水素ナトリウムの濃度は、０．０１０～０．０５０％（ｗ／ｖ）であってもよく、非限定的な例は、０．０１０％、０．０１５％、０．０２０％、０．０２１％、０．０２２％、０．０２３％、０．０２４％、０．０２５％、０．０２６％、０．０２７％、０．０２８％、０．０２９％、０．０３０％、０．０３５％、０．０４０％、０．０４５％、または０．０５０％（ｗ／ｖ）である。ポロキサマー１８８（Ｐｌｕｒｏｎｉｃ　Ｆ－６８）の濃度は、０．０００１％～１％（ｗ／ｖ）であってもよい。非限定的な例として、ポロキサマー１８８（Ｐｌｕｒｏｎｉｃ　Ｆ－６８）の濃度は、０．０００１％、０．０００５％、０．００１％、０．００５％、０．０１％、０．０５％、０．１％、０．５％、または１％（ｗ／ｖ）であってもよい。最終溶液は、６．８～７．７のｐＨを有してもよい。最終溶液のｐＨの非限定的な例としては、６．８、６．９、７．０、７．１、７．２、７．３、７．４、７．５、７．６、または７．７のｐＨが挙げられる。

【０５５１】

ある特定の実施形態では、製剤は、以下のＣＡＳ（ケミカルアブストラクトサービス）登録番号を有する成分を含む：７６４７－１４－１５（塩化ナトリウム）、７７８２－８５－６（リン酸水素ナトリウム七水和物）、１００４９－２１－５（リン酸二水素ナトリウム一水和物）、および９００３－１１－６（ポロキサマー１８８）。

【０５５２】

注射用製剤

注射用調製物、例えば、無菌注射用水溶液または油質懸濁物は、公知の技術に従って適切な分散剤、湿潤剤、および／または懸濁化剤を使用して製剤化することができる。無菌注射用調製物は、無毒性であり非経口的に許容される希釈剤および／または溶媒、例えば１，３－ブタンジオールの溶液など、無菌注射用液剤、懸濁物、および／またはエマルジョンであってもよい。採用することができる許容されるビヒクルおよび溶媒には、水、リンゲル溶液、Ｕ．Ｓ．Ｐ．、および等張性塩化ナトリウム溶液がある。溶媒または懸濁化媒体として無菌固定油が従来採用されている。この目的のため、合成モノまたはジグリセリドを含む任意の非刺激性固定油を採用することができる。オレイン酸などの脂肪酸を、注射剤の調製に使用することができる。

【０５５３】

注射用製剤は、例えば、細菌保持フィルターによる濾過により、および／または使用前に滅菌水もしくは他の無菌注射用媒体に溶解もしくは分散することができる無菌固形組成物の形態の滅菌剤を組み込むことにより、滅菌することができる。

【０５５４】

活性成分の効果を延長させるために、皮下または筋肉内注射からの活性成分の吸収を遅らせることが望ましいことが多い。これは、不良な水溶解度を有する結晶性または非晶性物質の液体懸濁物の使用により達成することができる。活性成分の吸収速度は、溶解速度に依存し、ひいては結晶サイズおよび結晶形態に依存する場合がある。あるいは、非経口投与される薬物形態の遅延吸収は、薬物を油ビヒクルに溶解または懸濁することにより達

成される。注射用デポー形態は、ポリラクチドーポリグリコリドなどの生分解性ポリマー中の薬物のマイクロ被包マトリックスを形成することにより作製される。薬物のポリマーに対する比および採用される特定のポリマーの性質に応じて、薬物放出速度を制御することができる。他の生分解性ポリマーの例としては、ポリ（オルトエステル）およびポリ（無水物）が挙げられる。デポー注射用製剤は、薬物を、体内組織と適合性であるリポソームまたはマイクロエマルジョンに閉じ込めることにより調製される。

【０５５５】

デポー製剤

本開示のある特定の実施形態では、本開示のＡＡＶ粒子製剤は、長期放出のためにデポーに製剤化される。一般に、特定の臓器または組織（「標的組織」）が、投与の標的とされる。

【０５５６】

本開示のある特定の実施形態では、本開示の医薬組成物、ＡＡＶ粒子製剤は、標的組織内または近傍に空間的に保持される。標的組織（１つまたは複数の標的細胞を含む）を、医薬組成物、ＡＡＶ粒子製剤と、それらが標的組織に実質的に保持される条件下で、つまり、組成物の少なくとも１０、２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、９９．９、９９．９９％、または９９．９９％よりも多くが標的組織に保持されるような条件下で接触させることにより、医薬組成物、ＡＡＶ粒子を哺乳動物対象の標的組織へと提供する方法が提供される。有利には、保持は、１つまたは複数の標的細胞に進入する医薬組成物、ＡＡＶ粒子製剤の量を測定することにより決定される。例えば、対象に投与された医薬組成物、ＡＡＶ粒子製剤の少なくとも１％、５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、９９．９％、９９．９９％、または９９．９９％よりも多くが、投与後のある期間に細胞内に存在する。

【０５５７】

本開示のある特定の態様は、標的組織（１つまたは複数の標的細胞を含む）を、医薬組成物、ＡＡＶ粒子製剤と、それらがそのような標的組織に実質的に保持されるような条件下で接触させることにより、本開示の医薬組成物、ＡＡＶ粒子製剤を哺乳動物対象の標的組織へと提供する方法を対象とする。医薬組成物、ＡＡＶ粒子は、目的の効果が少なくとも１つの標的細胞で生み出されるのに十分な活性成分を含む。

【０５５８】

測定および分析

ウイルスゲノムからのペイロードの発現またはそのようなペイロードの下方制御効果は、これらに限定されないが、免疫化学（例えば、ＩＨＣ）、ｉｎ　ｓｉｔｕハイブリダイゼーション（ＩＳＨ）、酵素結合免疫吸着測定法（ＥＬＩＳＡ）、親和性ＥＬＩＳＡ、ＥＬＩＳＰＯＴ、フローサイトメトリー、免疫細胞学、表面プラズモン共鳴分析、結合平衡除外法（ｋｉｎｅｔｉｃ　ｅｘｃｌｕｓｉｏｎ　ａｓｓａｙ）、液体クロマトグラフィー－質量分析（ＬＣＭＳ）、高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）、ＢＣＡアッセイ、免疫電気泳動法、ウエスタンブロット、ＳＤＳ－ＰＡＧＥ、タンパク質免疫沈殿法、および／またはＰＣＲなどの、当技術分野で公知の種々の方法を使用して決定することができる。

【０５５９】

ＩＶ．投与

本開示のｓｉＲＮＡ分子をコードする核酸配列を含むＡＡＶ粒子は、治療上有効な転帰をもたらす任意の経路により投与することができる。そのような経路としては、これらに限定されないが以下のものなどの臓器の実質内が挙げられるが、それらに限定されない：脳（例えば実質内）、線条体（線条体内）、経腸（腸の中）、胃腸、硬膜上、経口（口を介して）、経皮、硬膜外、大脳内（大脳の中）、脳室内（脳室の中）、軟膜下（軟膜の下）、皮膚上（皮膚への塗布）、皮内（皮膚それ自体の中）、皮下（皮膚の下）、鼻腔投与（鼻を通して）、静脈内（静脈の中）、静脈内ボーラス、静脈内点滴、動脈内（動脈の中

）、筋肉内（筋肉の中）、心臓内（心臓の中）、骨内注入（骨髄の中）、髄腔内（脊柱管の中）、神経節内（神経節の中）、腹腔内（腹膜への注入または注射）、膀胱内注入、硝子体内（眼を通して）、海綿体内注射（病的腔の中）、腔内（陰茎の基部の中）、膣内投与、子宮内、羊膜外投与、経皮（全身分布のためのインタクトな皮膚を通じた拡散）、経粘膜（粘膜を通じた拡散）、経膣、インサフレーション（鼻から吸い込む）、舌下、唇下、浣腸、点眼薬（結膜上）、点耳薬で、耳介（耳内または耳を介して）、頬側（頬の方に向けて）、結膜、皮膚、歯科（１本または複数本の歯に対して）、電気浸透、子宮頚管内、副鼻腔内、気管内、体外、血液透析、浸潤、間質内、腹腔内、羊膜内、関節内、胆管内、気管支内、嚢内、軟骨内（軟骨の範囲内）、尾内（馬尾（ｃａｕｄａ　ｅｑｕｉｎｅ）の範囲内）、大槽内（大槽小脳延髄槽の範囲内）、角膜内（角膜の範囲内）、歯冠内、冠内（冠動脈の範囲内）、海綿体内（ｉｎｔｒａｃｏｒｐｏｒｕｓ　ｃａｖｅｒｎｏｓｕｍ）（陰茎海綿体（ｃｏｒｐｏｒｕｓ　ｃａｖｅｒｎｏｓａ）の可膨張性腔の範囲内）、椎間板内（椎間板の範囲内）、管内（腺管の範囲内）、十二指腸内（十二指腸の範囲内）、硬膜内（硬膜の範囲内または真下）、表皮内（表皮に対して）、食道内（食道に対して）、胃内（胃の範囲内）、歯肉内（歯肉の範囲内）、回腸内（小腸の遠位部分の範囲内）、病巣内（局所病変の範囲内、またはそこに直接導入される）、管腔内（管の管腔の範囲内）、リンパ内（リンパの範囲内）、髄内（骨の髄腔の範囲内）、髄膜内（髄膜の範囲内）、眼内（眼の範囲内）、卵巣内（卵巣の範囲内）、心膜内（心膜の範囲内）、胸膜内（胸膜の範囲内）、前立腺内（前立腺の範囲内）、肺内（肺、またはその気管支の範囲内）、洞内（鼻洞または眼窩周囲洞の範囲内）、脊髄内（脊柱の範囲内）、滑液嚢内（関節の滑膜腔の範囲内）、腱内（腱の範囲内）、精巣内（精巣の範囲内）、髄腔内（脳脊髄軸の任意のレベルにおける脳脊髄液の範囲内）、胸腔内（胸郭の範囲内）、細管内（臓器の細管の範囲内）、腫瘍内（腫瘍の範囲内）、鼓室内（中耳（ａｕｒｕｓ　ｍｅｄｉａ）の範囲内）、血管内（１つまたは複数の血管の範囲内）、脳室内（脳室の範囲内）、イオントフォレシス（電流によるものであり、可溶性塩のイオンが体内の組織へと遊走する）、潅注（開放創または体腔を浸すまたは洗い流す）、喉頭（喉頭に対して直接）、経鼻胃（鼻を通して胃の中に）、密封包帯療法（局所経路投与し、次いで包帯で覆い、包帯がその範囲を閉塞する）、眼（外眼部に対して）、中咽頭（口および咽頭に対して直接）、非経口、経皮、関節周囲、硬膜外、神経周囲、歯周、直腸、呼吸器（局所的または全身性効果のために経口的または鼻腔的に吸入することにより気道の範囲内に）、球後（橋の後ろまたは眼球の後ろ）、軟部組織、くも膜下、結膜下、粘膜下、局所、経胎盤（胎盤を通してまたは越えて）、経気管（気管の壁を通して）、経鼓室（鼓室を越えてまたは通して）、尿管（尿管に対して）、尿道（尿道に対して）、膣、仙骨ブロック、診断的、神経ブロック、胆管灌流、心灌流、フォトフェレーシス、または脊髄。

【０５６０】

具体的な実施形態では、本開示のｓｉＲＮＡ分子をコードする核酸配列を含むＡＡＶ粒子の組成物は、ベクターまたはｓｉＲＮＡ分子が中枢神経系に進入し、中型有棘ニューロンおよび／または皮質ニューロンおよび／またはアストロサイトへと浸透することを容易にするように投与することができる。

【０５６１】

一部の実施形態では、本開示のｓｉＲＮＡ分子をコードする核酸配列を含むＡＡＶ粒子は、筋肉内注射により投与することができる。

一部の実施形態では、本開示のｓｉＲＮＡ分子をコードする核酸配列を含むＡＡＶ粒子は、実質内注射により投与することができる。

【０５６２】

一部の実施形態では、本開示のｓｉＲＮＡ分子をコードする核酸配列を含むＡＡＶ粒子は、実質内注射および髄腔内注射により投与することができる。

一部の実施形態では、本開示のｓｉＲＮＡ分子をコードする核酸配列を含むＡＡＶ粒子は、線条体内注射により投与することができる。

【０５６３】

一部の実施形態では、本開示のｓｉＲＮＡ分子をコードする核酸配列を含むＡＡＶ粒子は、線条体内注射および本明細書に記載の別の投与経路により投与することができる。

一部の実施形態では、本開示のｓｉＲＮＡ二重鎖を発現するＡＡＶ粒子は、末梢注射（例えば、静脈内）および／または鼻腔内送達により対象に投与してもよい。当技術分野では、ｓｉＲＮＡ二重鎖の場合、ＡＡＶ粒子の末梢投与により、中枢神経系へと、例えばニューロンへと輸送することができることが開示されていた（例えば、その各々の内容をその全体で本願明細書に援用する米国特許出願公開第２０１００２４０７３９号明細書および米国特許出願公開第２０１００１３０５９４号明細書）。

【０５６４】

他の実施形態では、本開示のｓｉＲＮＡ分子をコードする核酸配列を含む少なくとも１つのＡＡＶ粒子を含む組成物は、頭蓋内送達により対象に投与してもよい（例えば、その内容をその全体で本願明細書に援用する米国特許第８，１１９，６１１号明細書を参照されたい）。

【０５６５】

本開示のｓｉＲＮＡ分子をコードする核酸配列を含むＡＡＶ粒子は、任意の好適な形態で、液体溶液または懸濁物として、液体溶液または液体溶液中の懸濁物に適切な固体形態としてのいずれで投与してもよい。ｓｉＲＮＡ二重鎖は、任意の好適で薬学的に許容される賦形剤と共に製剤化することができる。

【０５６６】

本開示のｓｉＲＮＡ分子をコードする核酸配列を含むＡＡＶ粒子は、「治療有効」量で、つまり、疾患に関連付けられる少なくとも１つの症状を軽減および／または予防するのに十分な量で、または対象の状態の改善を提供するのに十分な量で投与することができる。

【０５６７】

一部の実施形態では、ＡＡＶ粒子は、中型有棘ニューロン、皮質ニューロン、および／またはアストロサイトを形質導入するための治療有効量で大槽に投与してもよい。非限定的な例として、ベクターは、髄腔内に投与してもよい。

【０５６８】

一部の実施形態では、ＡＡＶ粒子は、中型有棘ニューロン、皮質ニューロン、および／またはアストロサイトを形質導入するための治療有効量で髄腔内注入を使用して投与してもよい。非限定的な例として、ベクターは、髄腔内に投与してもよい。

【０５６９】

一部の実施形態では、調節性ポリヌクレオチドを含むＡＡＶ粒子を製剤化してもよい。非限定的な例として、中枢神経系または中枢神経系の領域もしくは構成部分における最適な薬物分布が確保されるように、製剤のバリシティおよび／またはオスモル濃度を最適化してもよい。

【０５７０】

一部の実施形態では、調節性ポリヌクレオチドを含むＡＡＶ粒子は、単一の投与経路により対象に送達してもよい。

一部の実施形態では、調節性ポリヌクレオチドを含むＡＡＶ粒子は、複数部位投与経路により対象に送達してもよい。対象には、調節性ポリヌクレオチドを含むＡＡＶ粒子を、２、３、４、５つ、または５つよりも多くの部位に投与してもよい。

【０５７１】

一部の実施形態では、対象には、本明細書に記載の調節性ポリヌクレオチドを含むＡＡＶ粒子を、ボーラス注射を使用して投与してもよい。

一部の実施形態では、対象には、本明細書に記載の調節性ポリヌクレオチドを含むＡＡＶ粒子を、数分間、数時間、または数日間の期間にわたる持続送達を使用して投与してもよい。注入速度は、対象、分布、製剤、または別の送達パラメーターに応じて変更してもよい。

【０５７２】

一部の実施形態では、本明細書に記載のＡＡＶ粒子は、被殻および尾状核注入により投与される。非限定的な例として、二重注入は、広範な線条体分布ならびに前頭および側頭皮質分布を提供する。

【０５７３】

一部の実施形態では、ＡＡＶ粒子は、片側性被殻注入により投与されるＡＡＶ－ＤＪ８である。非限定的な例として、投与されるＡＡＶ－ＤＪ８の分布は、片側性被殻注入により送達されるＡＡＶ１の分布と同様である。

【０５７４】

一部の実施形態では、本明細書に記載のＡＡＶ粒子は、Ｃ１にて髄腔内（ＩＴ）注入により投与される。注入は、１、２、３、４、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５時間、または１５時間よりも長期であってもよい。

【０５７５】

一部の実施形態では、本明細書に記載のＡＡＶ粒子を投与するための対象の選択、ならびに／または用量、投与経路、および／もしくは投与容積の有効性は、フィルヒョーロバン腔としても知られている血管周囲腔（ＰＶＳ）の画像診断を使用して評価することができる。ＰＶＳは、細動脈および細静脈が脳実質に穿在するため細動脈および細静脈を取り囲み、脳脊髄液（ＣＳＦ）／間質液で満たされている。ＰＶＳは、中脳、基底核、および半卵円中心によくみられる。理論により束縛されることは望まないが、ＰＶＳは、代謝産物の正常なクリアランスに役割を果たすことができ、認知の悪化およびパーキンソン病を含む幾つかの病態に関連付けられている。ＰＶＳは、通常は正常サイズであるが、幾つもの病態では増加する場合がある。ポッターら（Ｐｏｔｔｅｒ ｅｔ ａｌ．）（その内容をその全体で本願明細書に援用する、Ｃｅｒｅｂｒｏｖａｓｃ Ｄｉｓ．２０１５ Ｊａｎ；３９（４）：２２４－２３１）は、全域のＰＶＳを研究し、基底核、半卵円中心、および中脳ＰＶＳを採点する類別法を開発した。ポッターら（Ｐｏｔｔｅｒ ｅｔ ａｌ）は、マックおよびルリッチら（Ｍａｃ ａｎｄ Ｌｕｌｌｉｃｈ ｅｔ ａｌ．）（その内容をその全体で本願明細書に援用する、Ｊ Ｎｅｕｒｏｌ Ｎｅｕｒｏｓｕｒｇ Ｐｓｙｃｈｉａｔｒｙ．２００４ Ｎｏｖ；７５（１１）：１５１９－２３）が使用したＰＶＳの頻度および範囲を使用し、ポッターら（Ｐｏｔｔｅｒ ｅｔ ａｌ）は、基底核および半卵円中心ＰＶＳに、５段階評点：０（無し）、１（１～１０個）、２（１１～２０個）、３（２１～４０個）、および４（＞４０個）を付与し、中脳ＰＶＳには２段階評点：０（目視不能）または１（目視可能）を付与した。ポッターら（Ｐｏｔｔｅｒ ｅｔ ａｌ）らによる採点方式のユーザーガイドは、ｗｗｗ．ｓｂｉｒｃ．ｅｄ．ａｃ．ｕｋ／ｄｏｃｕｍｅｎｔｓ／ｅｐｖｓ－ｒａｔｉｎｇ－ｓｃａｌｅ－ｕｓｅｒ－ｇｕｉｄｅ．ｐｄｆに見出すことができる。

【０５７６】

一部の実施形態では、本明細書に記載のＡＡＶ粒子は、視床注入により投与される。視床への注入は、両側性であってもよくまたは片側性であってもよい。

一部の実施形態では、本明細書に記載のＡＡＶ粒子は、被殻注入により投与される。視床への注入は、両側性であってもよくまたは片側性であってもよい。

【０５７７】

一部の実施形態では、本明細書に記載のＡＡＶ粒子は、被殻および視床注入により投与される。被殻および視床への二重注入は、皮質領域への軸索輸送により脳分布を最大化することができる。エバンスら（Ｅｖｅｒｓ ｅｔ ａｌ．）は、ｔｇＨＤミニブタの被殻および視床へのＡＡＶ５－ＧＦＰの両側性注射後に、運動皮質および頭頂皮質の一部にあるニューロンの陽性形質導入を観察した（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｔｈｅｒａｐｙ（２０１８），ｄｏｉ：１０．１０１６／ｊ．ｙｍｔｈｅ．２０１８．０６．０２１）。被殻および視床への注入は、独立して、両側性であってもよくまたは片側性であってもよい。非限定的な例として、ＡＡＶ粒子は、脳の両側から被殻および視床へと注入してもよい。別の非限定的な例として、ＡＡＶ粒子は、左被殻および左視床へと、または右被殻および右視床へと注入してもよい。さらに別の非限定的な例として、ＡＡＶ粒子は、左被殻および右

視床へと、または右被殻および左視床へと注入してもよい。二重注入は、連続的または同時に生じてもよい。

【０５７８】

一部の実施形態では、調節性ポリヌクレオチドを含むＡＡＶ粒子は、遺伝子治療関連体重変化の非存在下で対象に送達してもよい。

一部の実施形態では、調節性ポリヌクレオチドを含むＡＡＶ粒子は、これらに限定されないが、協調不能、食欲不振、摂食低下、および全体的衰弱を含む、遺伝子治療関連臨床兆候の非存在下で対象に送達してもよい。

【０５７９】

一部の実施形態では、調節性ポリヌクレオチドを含むＡＡＶ粒子は、対象の血液に対する遺伝子治療関連変化の非存在下で対象に送達してもよい。ある特定の実施形態では、対象の血液における変化は、血液生化学検査および凝固パラメーターである。

【０５８０】

一部の実施形態では、調節性ポリヌクレオチドを含むＡＡＶ粒子は、対象の組織（例えば、対象の脳）に対する病理学的変化の非存在下で対象に送達してもよい。ある特定の実施形態では、病理学的変化は、これに限定されないが、萎縮など、肉眼的な病理学的変化である。ある特定の実施形態では、病理学的変化は、これに限定されないが、標的特異的（例えば、ＨＴＴ）包含を含む、組織病理学的変化である。

【０５８１】

Ｖ．使用方法

一般

本開示は、ヒト対象を含む哺乳動物対象において疾患、障害および／または状態を処置する方法であって、対象に本明細書において記載されるウイルス粒子または製剤のいずれかを投与する工程または対象に本明細書において記載される医薬組成物または製剤を含む記載される組成物のいずれかを投与する工程を含む、方法を提供する。

【０５８２】

ある特定の実施形態では、根底にある疾患の経過の変更を伴わない対象への製剤化されたＡＡＶ粒子の投与は、対象において症状を改善する。

ある特定の実施形態では、本開示のウイルス粒子は、対象に予防的に投与される。

【０５８３】

ある特定の実施形態では、本開示のウイルス粒子は、本明細書において記載される疾患のうち少なくとも１つを有する対象に投与される。

ある特定の実施形態では、本開示のウイルス粒子は、本明細書において記載される疾患または障害を処置するために対象に投与される。対象は、疾患もしくは障害を有し得る、または疾患もしくは障害を発症するリスクにあり得る。

【０５８４】

本開示は、疾患進行を減速、停止または逆転させるために、ヒト対象を含むそれを必要とする対象に本開示のＡＡＶ粒子の治療有効量を投与する方法を提供する。非限定的な例として、疾患進行は、当業者に公知の試験または診断ツール（複数可）によって測定され得る。別の非限定的な例として、疾患進行は、対象の脳、ＣＳＦまたは他の組織の病理学的特徴の変化によって測定され得る。

【０５８５】

ある特定の実施形態では、神経学的疾患を含む種々の非感染性疾患が、本開示の医薬組成物を用いて処置され得る。本開示のＡＡＶ粒子、特に、血液脳関門通過性ＡＡＶ粒子は、種々の神経学的疾患の処置において特に有用である。非限定的な例として、神経学的疾患は、透明中隔欠損、酸性リパーゼ病、酸性マルターゼ欠乏症、後天性てんかん性失語症、急性散在性脳脊髄炎、注意欠陥多動性障害（ＡＤＨＤ）、アディー瞳孔、アディー症候群、副腎白質ジストロフィー、脳梁欠損症、失語症、アイカルディ症候群、アイカルディ・グティエール症候群障害、ＡＩＤＳ－神経学的合併症、アレキサンー病、アルパース病、交代性片麻痺、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）、無脳症、動脈瘤、

アンジェルマン症候群、血管腫症、無酸素症、抗リン脂質症候群、失語症、失行症、くも膜嚢胞、くも膜炎、アーノルド・キアリ奇形、動静脈奇形、アスペルガー症候群、運動失調、毛細血管拡張性運動失調症、運動失調症および小脳または脊髄小脳変性症、心房細動および脳卒中、注意欠陥多動性障害、自閉症スペクトラム障害、自律機能障害、背痛、バース症候群、バッテン病、ベッカー型筋硬直症、ベーチェット病、ベル麻痺、良性本態性眼瞼痙攣、良性限局性筋委縮症、良性頭蓋内圧亢進症、ベルンハルトーロス症候群、ビンスワンガー病、眼性痙攣、ブロッホーズルツベルガー症候群、腕神経叢出生時損傷、腕神経叢損傷、ブラッドバリー・エグルストン（Ｂｒａｄｂｕｒｙ－Ｅｇｇｌｅｓｔｏｎ）症候群、脳および脊髄腫瘍、脳動脈瘤、脳損傷、ブラウン・セカール症候群、球脊髄性筋萎縮症、皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体優性脳動脈症（ＣＡＤＡＳＩＬ）、カナバン病、手根管症候群、灼熱痛、海綿腫、海綿状血管腫、海綿状奇形、中心性頸髄症候群、中心性脊髄症候群、中枢痛症候群、橋中心髄鞘崩壊症、頭部障害、セラミダーゼ欠乏症、小脳変性症、小脳低形成、脳動脈瘤、脳動脈硬化症、脳萎縮、脳性脚気、脳海綿状形成異常、脳性巨人症、脳低酸素症、脳性麻痺、脳・眼・顔・骨格症候群（ＣＯＦＳ）、シャルコー・マリー・トゥース病、キアリ奇形、コレステロールエステル蓄積症、舞踏病、有棘赤血球舞踏病、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー（ＣＩＤＰ）、慢性起立性調節障害、慢性疼痛、コケイン症候群ＩＩ型、コフェイン・ローリー症候群、脳梁欠損症、昏睡、複合性局所疼痛症候群、先天性両側顔面神経麻痺、先天性筋無力症、先天性筋疾患、先天性血管性海綿状形成異常、大脳皮質基底核変性症、頭部動脈炎、頭蓋縫合早期癒合症、クリー脳炎、クロイツフェルト・ヤコブ病、累積外傷性障害、クッシング症候群、巨細胞封入体症、サイトメガロウイルス感染、ダンシングアイズーダンシングフィート（Ｄａｎｃｉｎｇ　Ｅｙｅｓ－Ｄａｎｃｉｎｇ　Ｆｅｅｔ）症候群、ダンディ・ウォーカー症候群、ドーソン（Ｄａｗｓｏｎ）病、ドモルシア症候群、デジェリン・クリンプケ（Ｄｅｊｅｒｉｎｅ－Ｋｌｕｍｐｋｅ）麻痺、認知症、多発脳梗塞性認知症、意味性認知症、皮質下認知症、レビー小体型認知症、小脳歯状核性運動失調、歯状核赤核萎縮、皮膚筋炎、発達性総合運動障害、デビック症候群、糖尿病性ニューロパチー、びまん性硬化症、ドラベ症候群、自律神経障害、書字障害、失読症、嚥下障害、総合運動障害、ミオクロヌス性小脳性共同運動障害、進行性小脳性共同運動障害、ジストニア、早期乳児てんかん性脳症、トルコ鞍空洞症候群、脳炎、嗜眠性脳炎、脳ヘルニア、脳症、脳症（家族性小児性）、脳三叉神経血管腫症、てんかん、てんかん性片麻痺、エルブ麻痺、エルプ・デュシェンヌおよびデジェリン・クルンプケ麻痺、本態性振戦、橋外ミエリン崩壊症（Ｅｘｔｒａｐｏｎｔｉｎｅ　Ｍｙｅｌｉｎｏｌｙｓｉｓ）、ファブリー病、ファール症候群、失神、家族性自律神経障害、家族性血管腫、家族性発性大脳基底核石灰化、家族性周期性四肢麻痺、家族性痙性麻痺、ファーバー病、熱性痙攣、線維筋性形成異常症、フィッシャー症候群、筋緊張低下児症候群、下垂足、フリードライヒ運動失調症、前頭側頭型認知症、ゴーシェ病、全身性ガングリオシドーシス、ゲルストマン症候群、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー病、巨大軸索ニューロパチー、巨細胞性動脈炎、巨細胞性封入体病、グロボイド細胞白質ジストロフィー、舌咽神経痛、グリコーゲン蓄積症、ギラン・バレー症候群、ハラーホルデン・スパッツ病、頭部外傷、頭痛、持続性片側頭痛、片側顔面痙攣、交代性片麻痺、遺伝性ニューロパチー、遺伝性痙性対麻痺、遺伝性多発神経炎性失調、帯状疱疹、耳帯状疱疹、平山症候群、ホームズ・アディ症候群、全前脳症、ＨＴＬＶ－１に関連付けられた脊髄症、ヒューズ症候群、ハンチントン舞踏病、水頭無脳症、水頭症、正常圧水頭症、水脊髄症、副腎皮質ホルモン過剰症、過眠症、筋緊張亢進、筋緊張低下、低酸素症、免疫媒介性脳脊髄炎、封入体筋炎、色素失調症、小児筋緊張低下、小児神経軸索ジストロフィー、小児フィタン酸蓄積症、小児レフサム病、小児攣縮、炎症性筋疾患、後頭孔脳脱出症、腸脂肪異栄養症、頭蓋内嚢胞、頭蓋内圧亢進症、アイザックス症候群、ジュベール症候群、カーンズ・セイヤー症候群、ケネディ病、キンズボーン症候群、クライネ・レヴィン症候群、クリッペル・ファイル症候群、クリッペル・トレノネー症候群（ＫＴＳ）、クリューバー・ビューシー症候群、コルサコフ健紡性症候群、クラッベ病、クーゲルベルク・ヴェランダー病、クールー病、ランバート・イートン筋無力症症候群、ランドウ・ク

レフナー症候群、外側大腿皮神経絞扼、延髄外側症候群、学習障害、リー病、レノックス・ガストー症候群、レッシュ・ナイハン症候群、白質ジストロフィー、レヴィン・クリッチュリー症候群、レビー小体型認知症、脂質蓄積症、類脂質蛋白症、滑脳症、閉じ込め症候群、ルー・ゲーリック病、ループス－神経学的後遺症、ライム病－神経学的合併症、マシャド・ジョセフ病、巨大脳髄症、巨脳症、メルカーソン・ローゼンタール症候群、髄膜炎、髄膜炎および脳炎、メンケス病、異常感覚性大腿痛、異染性白質ジストロフィー、小頭症、片頭痛、ミラー・フィッシャー症候群、小発作、ミトコンドリア筋症、メビウス症候群、単肢筋萎縮症、運動ニューロン疾患、もやもや病、ムコリピドーシス、ムコ多糖症、多発脳梗塞性認知症、多巣性運動ニューロパチー、多発性硬化症、多系統萎縮症、起立性低血圧症を伴う多系統萎縮症、筋ジストロフィー、先天性筋無力症、重症筋無力症、髄鞘分解性びまん性硬化症、小児のミオクロニー脳症、ミオクロヌス、筋疾患、先天性筋疾患、甲状腺中毒性ミオパチー、筋強直症、先天性筋強直、ナルコレプシー、神経有棘赤血球症、脳鉄蓄積を伴う神経変性、神経線維腫症、神経遮断性悪性症候群、ＡＩＤＳの神経学的合併症、ライム病の神経学的合併症、サイトメガロウイルス感染の神経学的結果、ポンペ病の神経症状、ループスの神経学的後遺症、視神経脊髄炎、神経性筋強直症、神経セロイドリポフスチン症、ニューロン移動障害、遺伝性ニューロパチー、神経サルコイドーシス、神経梅毒、神経毒性、海綿状母斑、ニーマン・ピック病、オサリバン・マクラウド症候群、後頭神経痛、大田原症候群、オリーブ橋小脳萎縮症、眼球クローヌス・ミオクローヌス、起立性低血圧症、オーバーユース症候群、慢性疼痛、パントテン酸キナーゼ関連神経変性症、腫瘍随伴症候群、異常知覚、パーキンソン病、発作性舞踏病アテトーゼ、発作性片側頭痛、パリー・ロンベルク、ペリツェウス・メルツバッハ病、ペナ・ショッカーＩＩ症候群、神経周囲嚢胞、周期性四肢麻痺、末梢神経障害、脳室周囲白質軟化症、遷延性植物状態、広汎性発達障害、フィタン酸蓄積症、ピック病、圧迫された神経（Ｐｉｎｃｈｅｄ　Ｎｅｒｖｅ）、梨状筋症候群、下垂体腫瘍、多発性筋炎、ポンペ病、孔脳症、ポリオ後症候群、帯状疱疹後神経痛、感染後脳脊髄炎、体位性低血圧、体位性起立性頻拍症候群、体位性瀕伯症候群、原発性歯状核萎縮症、原発性側索硬化症、原発性進行性失語症、プリオン病、進行性顔面半側萎縮症、進行性歩行運動失調、進行性多巣性白質脳症、進行性硬化性灰白質萎縮症、進行性核上性麻痺、相貌失認、偽トーチ症候群、偽トキソプラズマ症候群、偽性脳腫瘍、心因性運動、ラムゼイ・ハント症候群Ｉ、ラムゼイ・ハント症候群ＩＩ、ラスムッセン脳炎、反射性交感神経性ジストロフィー症候群、レフサム病、小児レフサム病、反射性運動障害、反復性ストレス傷害、下肢静止不能症候群、レトロウイルスに関連付けられる脊髄症、レット症候群、ライ症候群、リウマチ性脳炎、ライリー・デイ症候群、仙椎神経根嚢胞、聖ヴィトゥス舞踏病、唾液腺疾患、サンドホフ病、シルダー病、裂脳症、ザイテルベルガー病、発作性疾患、意味性認知症、中隔視神経形成異常症、乳児期の重症ミオクロヌス性てんかん（ＳＭＥＩ）、揺さぶられっ子症候群、帯状疱疹、シャイ・ドレーガー症候群、シェーグレン症候群、睡眠時無呼吸、睡眠病、ソトス症候群、痙縮、二分脊椎症、脊髄梗塞、脊髄損傷、脊髄腫瘍、脊髄性筋萎縮症、脊髄小脳失調症、脊髄小脳変性症、スティール・リチャードソン・オルゼウスキー症候群、全身硬直症候群、線条体黒質変性症、脳卒中、スタージ・ウェーバー症候群、亜急性硬化性全脳炎、皮質下動脈硬化性脳症、短時間性、片側性、神経痛様（ＳＵＮＣＴ）頭痛、嚥下障害、シデハム舞踏病、失神、梅毒性脊髄硬化症、脊髄水空洞症、脊髄空洞症、全身性エリテマトーデス、脊髄癆、遅発性ジスキネジア、ターロブ嚢胞、テイ・サックス病、側頭動脈炎、脊髄係留症候群、トムゼン筋強直症、胸郭出口症候群、甲状腺毒性筋疾患、三叉神経痛、トッド麻痺、トゥレット症候群、一過性脳虚血発作、伝達性海綿状脳症、横断性脊髄炎、外傷性脳損傷、振戦、三叉神経痛、熱帯性痙攣性不全対麻痺、トロイアー症候群、結節性硬化症、勃起性血管腫瘍、中枢および末梢神経系の脈管炎症候群、フォンエコノモ疾患、フォンヒッペル・リンダウ病（ＶＨＬ）、フォンレックリングハウゼン病、ワレンベルグ症候群、ウェルドニッヒ・ホフマン病、ウェルドニッヒ・ホフマン症候群、ウエスト症候群、むちうち症、ウィップル病、ウィリアムズ症候群、ウィルソン病、ウォルマン病、Ｘ連鎖球脊髄性萎縮症であり得る。

【０５８６】
本開示は、ヒト対象を含む哺乳動物対象において神経学的疾患を処置する方法であって、対象に、本開示のＡＡＶ粒子または医薬組成物のいずれかを投与する工程を含む、方法をさらに提供する。ある特定の実施形態では、ＡＡＶ粒子は、血液脳関門通過性粒子である。ある特定の実施形態では、本明細書において記載される方法に従って処置される神経学的疾患として、それだけに限られないが、筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）、ハンチントン舞踏病（ＨＤ）、パーキンソン病（ＰＤ）および／またはフリートライヒ運動失調（ＦＡ）が挙げられる。
【０５８７】
キットおよびデバイス
キット
一部の実施形態では、本開示は、本開示の方法を好都合におよび／または有効に実施するためのさまざまなキットを提供する。通常、キットは、ユーザーが、対象（複数可）の複数の処置を実施することおよび／または複数の実験を実施することを可能にするための十分な量および／または数の成分を含む。
【０５８８】
本開示のＡＡＶ粒子のいずれも、キット中に含まれ得る。一部の実施形態では、キットは、本開示の化合物および／または組成物を作出および／または合成するための試薬および／または使用説明書をさらに含み得る。一部の実施形態では、キットはまた、１つまたは複数の緩衝液を含み得る。一部の実施形態では、本開示のキットは、タンパク質または核酸アレイまたはライブラリーを作製するための成分を含むことができ、したがって、例えば、固相支持体を含み得る。
【０５８９】
一部の実施形態では、キット成分は、水性媒体中または凍結乾燥形態のいずれかでパッケージングすることができる。キットの容器手段は、一般に、成分を入れることができ、好ましくは、適切にアリコートすることができる、少なくとも１つのバイアル、試験管、フラスコ、瓶、シリンジまたは他の容器手段を含む。２つ以上のキット成分（標識試薬および標識は一緒にパッケージングされ得る）がある場合には、キットはまた、一般に、さらなる成分を別個に入れることができる第２、第３または他のさらなる容器を含有し得る。一部の実施形態では、キットはまた、無菌の薬学的に許容される緩衝液および／または他の希釈剤を含有するための第２の容器手段を含み得る。一部の実施形態では、成分の種々の組合せが、１つまたは複数のバイアル中に含まれ得る。本開示のキットはまた、通常、本開示の化合物および／または組成物、例えば、タンパク質、核酸および商用販売のための厳重に閉じ込められた任意の他の試薬容器を含有するための手段を含み得る。このような容器は、注射または所望のバイアルが保持されるブロー成型プラスチック容器を含み得る。
【０５９０】
一部の実施形態では、キット成分は、１種および／または複数の液体溶液中で提供される。一部の実施形態では、液体溶液は、水溶液であり、無菌水溶液が特に好ましい。一部の実施形態では、キット成分は、乾燥粉末（複数可）として提供され得る。試薬および／または成分が乾燥粉末として提供される場合には、このような粉末は、適した容積の溶媒の添加によって再構成され得る。一部の実施形態では、溶媒はまた、別の容器手段中で提供され得るということが想定される。一部の実施形態では、標識色素は、乾燥粉末として提供される。一部の実施形態では、本開示のキットにおいて１０、２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１２０、１２０、１３０、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、３００、４００、５００、６００、７００、８００、９００、１０００マイクログラムまたは少なくともしくは多くともそれらの量の乾燥色素が提供されることが企図される。このような実施形態では、色素は、次いで、任意の適した溶媒、例えば、ＤＭＳＯに再懸濁され得る。
【０５９１】

一部の実施形態では、キットは、キット中に含まれない任意の他の試薬の使用と同様に、キット成分を使用するための使用説明書を含み得る。使用説明書は、実行され得る変法を含み得る。

【０５９２】

デバイス

一部の実施形態では、ＡＡＶ粒子は、ＡＡＶ粒子を送達するためのデバイスおよび頭部固定アセンブリーを使用して対象に送達され得る。頭部固定アセンブリーは、これらに限定されないが、ＭＲＩ介入によって販売される頭部固定アセンブリーのいずれかであり得る。非限定的な例として、頭部固定アセンブリーは、各々の内容をその全体で本願明細書に援用する、米国特許第８，０９９，１５０号明細書、同８，５４８，５６９号明細書および同９，０３１，６３６号明細書ならびに国際公開第２０１１０８４９５号パンフレットおよび国際公開第２０１４０１４５８５号パンフレットに記載されるアセンブリーのいずれかであり得る。頭部固定アセンブリーは、ＭＲＩ適合ドリル、例えば、これらに限定されないが、その内容をその全体で本願明細書に援用する、国際公開第２０１３１８１００８号パンフレットおよび米国特許出願公開第２０１３０３２５０１２号明細書に記載されるＭＲＩ適合ドリルと組み合わせて使用され得る。

【０５９３】

一部の実施形態では、ＡＡＶ粒子は、ＡＡＶ粒子を送達するために対象上の標的点に装置を配置するための方法、システムおよび／またはコンピュータプログラムを使用して送達され得る。非限定的な例として、方法、システムおよび／またはコンピュータプログラムは、その内容をその全体で本願明細書に援用する米国特許第８，３４０，７４３号明細書に記載される、方法、システムおよび／またはコンピュータプログラムであり得る。方法は、身体中の標的点および参照点を決定し、標的点および参照点が、各々を通って伸びる計画された軌道線（ＰＴＬ）を規定することと、可視化面を決定し、ＰＴＬが照準点で可視化面と交差することと、ガイドデバイスを身体に対して取り付けて、ＰＴＬに対して移動し、ガイドデバイスは、可視化面と交差しないことと、ガイド軸と可視化面の間の交点（ＧＰＰ）を決定することと、ＧＰＰを可視化面中の照準点と並べることとを含み得る。

【０５９４】

一部の実施形態では、ＡＡＶ粒子は、従来の増強された送達デバイスを使用して対象に送達され得る。対流を使用する薬物の標的化送達の非限定的な例は、その内容をその全体で本願明細書に援用する、米国特許出願公開第２０１００２１７２２８号明細書、同２０１３００３５５７４号明細書および同２０１３００３５６６０号明細書ならびに国際公開第２０１３０１９８３０号パンフレットおよび国際公開第２００８１４４５８５号パンフレットに記載されている。

【０５９５】

一部の実施形態では、対象は、ＡＡＶ粒子の送達の前、その間および／またはその後に画像化され得る。画像化方法は、当技術分野で公知のおよび／または本明細書において記載される方法、例えば、これに限定されないが、磁気共鳴画像法（ＭＲＩ）であり得る。非限定的な例として、画像化は、治療効果を評価するために使用され得る。別の非限定的な例として、画像化は、ＡＡＶ粒子の送達を評価するために使用され得る。

【０５９６】

一部の実施形態では、ＡＡＶ粒子は、ＭＲＩ誘導デバイスを使用して送達され得る。ＭＲＩ誘導デバイスの非限定的な例は、その内容をその全体で本願明細書に援用する、米国特許第９，０５５，８８４号明細書、同９，０４２，９５８号明細書、同８，８８６，２８８号明細書、同８，７６８，４３３号明細書、同８，３９６，５３２号明細書、同８，３６９，９３０号明細書、同８，３７４，６７７号明細書および同８，１７５，６７７号明細書および米国特許出願公開第２０１４００２４９２７号明細書に記載されている。非限定的な例として、その内容をその全体で本願明細書に援用する、米国特許第８，８８６，２８８号明細書および同８，７６８，４３３号明細書に記載されるものなどのＭＲＩ誘

導デバイスは、リアルタイムでデータを提供することができる場合がある。別の非限定的な例として、ＭＲＩ誘導デバイスまたはシステムは、その内容をその全体で本願明細書に援用する、米国特許第８，１７５，６７７号明細書および同８，３７４，６７７号明細書に記載されるシステムなどの標的化カニューレとともに使用され得る。さらに別の非限定的な例として、ＭＲＩ誘導デバイスは、例えば、その内容をその全体で本願明細書に援用する、米国特許第９，０５５，８８４号明細書および米国特許出願公開第２０１４００２４９２７号明細書に記載されるような、例えば、介入的デバイスをガイドするための軌道ガイドフレームを含む。

【０５９７】

一部の実施形態では、ＡＡＶ粒子は、ＭＲＩ適合チップアセンブリーを使用して送達され得る。ＭＲＩ適合チップアセンブリーの非限定的な例は、その内容をその全体で本願明細書に援用する、米国特許出願公開第２０１４０２７５９８０号明細書に記載されている。

【０５９８】

一部の実施形態では、ＡＡＶ粒子は、ＭＲＩ適合であるカニューレを使用して送達され得る。ＭＲＩ適合カニューレの非限定的な例として、その内容をその全体で本願明細書に援用する、国際公開第２０１１１３０１０７号パンフレットにおいて教示されるものが挙げられる。一部の実施形態では、カニューレまたはその一部分またはカニューレと関連付けられる管類が、手術部位／手術野を周囲の組織に取り付けられる、備え付けられる、接着される、固定される、またはその他の形で可逆性に接触させられる。このような接触は、手順のすべてまたは一部分の間、１つの位置に限局され得る、および／または安定化され得る。

【０５９９】

一部の実施形態では、ＡＡＶ粒子は、ＭＲＩ適合であるカテーテルを使用して送達され得る。ＭＲＩ適合カテーテル非限定的な例として、その内容をその全体で本願明細書に援用する、国際公開第２０１２１１６２６５号パンフレット、米国特許第８，８２５，１３３号明細書および米国特許出願公開第２０１４００２４９０９号明細書において教示されるものが挙げられる。

【０６００】

一部の実施形態では、ＡＡＶ粒子は、その内容をその全体で本願明細書に援用する、米国特許出願公開第２０１４０２７６５８２号明細書および同２０１４０２７６６１４号明細書に記載されるような、細長い管状本体およびダイヤフラムを備えたデバイスを使用して送達され得る。

【０６０１】

一部の実施形態では、ＡＡＶ粒子は、ＭＲＩ適合局在性および／または誘導システム、例えば、これらに限定されないが、その内容をその全体で本願明細書に援用する、米国特許出願公開第２０１５０２２３９０５号明細書および同２０１５０２３０８７１号明細書に記載されるものを使用して送達され得る。非限定的な例として、ＭＲＩ適合局在性および／または誘導システムは、患者への固定に適応しているマウント、少なくとも３つの寸法で制御可能に変換できるようにマウントを取り付けるように構成された管腔を有する標的化カニューレ、および標的化カニューレ管腔中で滑走によってぴったりと前進し、後退するように構成された細長いプローブを含むことができ、細長いプローブは、刺激電極または記録電極のうち少なくとも一方を含む。

【０６０２】

一部の実施形態では、ＡＡＶ粒子は、その内容をその全体で本願明細書に援用する、米国特許出願公開第２０１５００３１９８２号明細書および同２０１４００６６７５０号明細書ならびに国際公開第２０１５０５７８０７号パンフレットおよび国際公開第２０１４０３９４８１号パンフレットに記載されるような、軌道フレームを使用して対象に送達され得る。

【０６０３】

一部の実施形態では、ＡＡＶ粒子は、遺伝子銃を使用して対象に送達され得る。

タンパク質ペイロードをコードするＡＡＶ粒子の使用

本開示の方法およびシステムに従って作製されたＡＡＶ粒子を細胞中に導入する方法が本開示において提供され、方法は、ベクターのいずれかを標的ｍＲＮＡおよびタンパク質の生成の増大が生じるのに十分な量で前記細胞中に導入する工程を含む。一部の態様では、細胞は、筋肉細胞、幹細胞、ニューロン、例えば、これらに限定されないが、運動、海馬、嗅内、視床または皮質ニューロンおよびグリア細胞、例えば、アストロサイトまたはミクログリアであり得る。

【０６０４】

処置を必要とする対象における不十分な機能／標的タンパク質の存在と関連付けられる神経学的疾患を処置するための方法が本開示において開示される。方法は、任意選択で、対象に本開示のＡＡＶ粒子を含む組成物の治療有効量を投与する工程を含む。非限定的な例として、ＡＡＶ粒子は、標的遺伝子発現を増大することができ、標的タンパク質産生を増大することができ、ひいては、対象において１つまたは複数の神経学的疾患の症状を低減でき、その結果、対象が治療的に処置される。

【０６０５】

ある特定の実施形態では、タンパク質ペイロードをコードする核酸を含む本開示のＡＡＶ粒子は、静脈内投与後に血液脳関門を通過することを可能にするＡＡＶカプシドを含む。

【０６０６】

ある特定の実施形態では、本開示のＡＡＶ粒子を含む組成物は、全身投与によって対象の中枢神経系に投与される。ある特定の実施形態では、全身投与は、静脈内注射である。

ある特定の実施形態では、本開示のＡＡＶ粒子を含む組成物は、対象の中枢神経系に投与される。ある特定の実施形態では、本開示のＡＡＶ粒子を含む組成物は、対象の組織（例えば、対象の脳）に投与される。

【０６０７】

ある特定の実施形態では、本開示のＡＡＶ粒子を含む組成物は、実質内注射によって対象の中枢神経系に投与される。実質内注射の非限定的な例として、視床内、線条体内、海馬内または嗅内皮質を標的化することが挙げられる。

【０６０８】

ある特定の実施形態では、本開示のＡＡＶ粒子を含む組成物は、実質内注射およびくも膜下腔内注射によって対象の中枢神経系に投与される。

ある特定の実施形態では、本開示のＡＡＶ粒子は、これらに限定されないが、海馬、皮質、運動または嗅内ニューロン；乏突起膠細胞、アストロサイトおよびミクログリアを含むグリア細胞ならびに／またはＴ細胞などのニューロンの周囲の他の細胞を含む特定の種類の標的とされる細胞中に送達され得る。

【０６０９】

ある特定の実施形態では、本開示のＡＡＶ粒子は、線条体（例えば、被殻）および／または皮質中のニューロンに送達され得る。

ある特定の実施形態では、本開示のＡＡＶ粒子は、神経学的疾患の療法として使用され得る。

【０６１０】

ある特定の実施形態では、本開示のＡＡＶ粒子は、対象において標的タンパク質を増大し、神経学的疾患の症状を低減するために使用され得る。標的タンパク質の増大および／または神経学的疾患の症状の低減は独立に、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％または９５％よりも多く、５～１５％、５～２０％、５～２５％、５～３０％、５～３５％、５～４０％、５～４５％、５～５０％、５～５５％、５～６０％、５～６５％、５～７０％、５～７５％、５～８０％、５～８５％、５～９０％、５～９５％、１０～２０％、１０～２５％、１０～３０％、１０～３５％、１０～４

０％、１０～４５％、１０～５０％、１０～５５％、１０～６０％、１０～６５％、１０～７０％、１０～７５％、１０～８０％、１０～８５％、１０～９０％、１０～９５％、１５～２５％、１５～３０％、１５～３５％、１５～４０％、１５～４５％、１５～５０％、１５～５５％、１５～６０％、１５～６５％、１５～７０％、１５～７５％、１５～８０％、１５～８５％、１５～９０％、１５～９５％、２０～３０％、２０～３５％、２０～４０％、２０～４５％、２０～５０％、２０～５５％、２０～６０％、２０～６５％、２０～７０％、２０～７５％、２０～８０％、２０～８５％、２０～９０％、２０～９５％、２５～３５％、２５～４０％、２５～４５％、２５～５０％、２５～５５％、２５～６０％、２５～６５％、２５～７０％、２５～７５％、２５～８０％、２５～８５％、２５～９０％、２５～９５％、３０～４０％、３０～４５％、３０～５０％、３０～５５％、３０～６０％、３０～６５％、３０～７０％、３０～７５％、３０～８０％、３０～８５％、３０～９０％、３０～９５％、３５～４５％、３５～５０％、３５～５５％、３５～６０％、３５～６５％、３５～７０％、３５～７５％、３５～８０％、３５～８５％、３５～９０％、３５～９５％、４０～５０％、４０～５５％、４０～６０％、４０～６５％、４０～７０％、４０～７５％、４０～８０％、４０～８５％、４０～９０％、４０～９５％、４５～５５％、４５～６０％、４５～６５％、４５～７０％、４５～７５％、４５～８０％、４５～８５％、４５～９０％、４５～９５％、５０～６０％、５０～６５％、５０～７０％、５０～７５％、５０～８０％、５０～８５％、５０～９０％、５０～９５％、５５～６５％、５５～７０％、５５～７５％、５５～８０％、５５～８５％、５５～９０％、５５～９５％、６０～７０％、６０～７５％、６０～８０％、６０～８５％、６０～９０％、６０～９５％、６５～７５％、６５～８０％、６５～８５％、６５～９０％、６５～９５％、７０～８０％、７０～８５％、７０～９０％、７０～９５％、７５～８５％、７５～９０％、７５～９５％、８０～９０％、８０～９５％、または９０～９５％変更され得る（標的タンパク質の産生に対して増大される、および神経学的疾患の症状について低減される）。

【０６１１】

ＲＮＡｉ　ポリヌクレオチドを含むＡＡＶ粒子の使用

本開示のｓｉＲＮＡ分子をコードする核酸配列を含むＡＡＶ粒子を、細胞に導入する方法であって、前記細胞中に、標的ｍＲＮＡの分解が生じるのに十分な量のベクターのいずれかを導入し、それによって、細胞において標的特異的ＲＮＡｉを活性化する工程を含む方法が、本開示において提供される。一部の態様では、細胞は、筋肉細胞、幹細胞、ニューロン、例えば、これらに限定されないが、運動、海馬、嗅内、視床または皮質ニューロン、およびグリア細胞、例えば、アストロサイトまたはミクログリアであり得る。

【０６１２】

処置を必要とする対象における標的タンパク質の機能障害と関連付けられる神経学的疾患を処置するための方法が、本開示において開示される。方法は、任意選択で、対象に、本開示のｓｉＲＮＡ分子をコードする核酸配列を含むＡＡＶ粒子を含む組成物の治療有効量を投与する工程を含む。非限定的な例として、ｓｉＲＮＡ分子は、標的遺伝子発現をサイレンシングでき、標的タンパク質産生を阻害でき、対象において１つまたは複数の神経学的疾患の症状を低減でき、その結果、対象が治療的に処置される。

【０６１３】

ある特定の実施形態では、ｓｉＲＮＡ分子をコードする核酸配列を含む本開示のＡＡＶ粒子を含む組成物は、静脈内投与後に血液脳関門を通過することを可能にするＡＡＶカプシドを含む。

【０６１４】

ある特定の実施形態では、本開示のｓｉＲＮＡ分子をコードする核酸配列を含むＡＡＶ粒子を含む組成物は、対象の中枢神経系に投与される。ある特定の実施形態では、本開示のｓｉＲＮＡ分子をコードする核酸配列を含むＡＡＶ粒子を含む組成物は、対象の組織（例えば、対象の脳）に投与される。

【０６１５】

ある特定の実施形態では、本開示のｓｉＲＮＡ分子をコードする核酸配列を含むＡＡＶ粒子を含む組成物は、全身投与によって対象の中枢神経系に投与される。ある特定の実施形態では、全身投与は、静脈内注射である。

【０６１６】

ある特定の実施形態では、本開示のｓｉＲＮＡ分子をコードする核酸配列を含むＡＡＶ粒子を含む組成物は、実質内注射によって対象の中枢神経系に投与される。実質内注射の非限定的な例として、視床内、線条体内、海馬内または嗅内皮質を標的化することが挙げられる。

【０６１７】

ある特定の実施形態では、本開示のｓｉＲＮＡ分子をコードする核酸配列を含むＡＡＶ粒子を含む組成物は、実質内注射およびくも膜下腔内注射によって対象の中枢神経系に投与される。

【０６１８】

ある特定の実施形態では、本開示のｓｉＲＮＡ分子をコードする核酸配列を含むＡＡＶ粒子は、これらに限定されないが、海馬、皮質、運動または嗅内ニューロン；乏突起膠細胞、アストロサイトおよびミクログリアを含むグリア細胞ならびに／またはＴ細胞などのニューロンの周囲の他の細胞を含む特定の種類の標的とされる細胞中に送達され得る。

【０６１９】

ある特定の実施形態では、本開示のｓｉＲＮＡ分子をコードする核酸配列を含むＡＡＶ粒子は、線条体および／または皮質中のニューロンに送達され得る。

ある特定の実施形態では、本開示のｓｉＲＮＡ分子をコードする核酸配列を含むＡＡＶ粒子は、神経学的疾患の療法として使用され得る。

【０６２０】

ある特定の実施形態では、本開示のｓｉＲＮＡ分子をコードする核酸配列を含むＡＡＶ粒子は、筋萎縮性側索硬化症の療法として使用され得る。

ある特定の実施形態では、本開示のｓｉＲＮＡ分子をコードする核酸配列を含むＡＡＶ粒子は、ハンチントン舞踏病の療法として使用され得る。

【０６２１】

ある特定の実施形態では、本開示のｓｉＲＮＡ分子をコードする核酸配列を含むＡＡＶ粒子は、パーキンソン病の療法として使用され得る。

ある特定の実施形態では、本開示のｓｉＲＮＡ分子をコードする核酸配列を含むＡＡＶ粒子は、フリートライヒ運動失調の療法として使用され得る。

【０６２２】

ある特定の実施形態では、本開示のｓｉＲＮＡ分子をコードする核酸配列を含むＡＡＶ粒子は、神経学的疾患を処置するために標的を抑制するために使用され得る。アストロサイトにおいて標的タンパク質は、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％または９５％よりも多く、５～１５％、５～２０％、５～２５％、５～３０％、５～３５％、５～４０％、５～４５％、５～５０％、５～５５％、５～６０％、５～６５％、５～７０％、５～７５％、５～８０％、５～８５％、５～９０％、５～９５％、１０～２０％、１０～２５％、１０～３０％、１０～３５％、１０～４０％、１０～４５％、１０～５０％、１０～５５％、１０～６０％、１０～６５％、１０～７０％、１０～７５％、１０～８０％、１０～８５％、１０～９０％、１０～９５％、１５～２５％、１５～３０％、１５～３５％、１５～４０％、１５～４５％、１５～５０％、１５～５５％、１５～６０％、１５～６５％、１５～７０％、１５～７５％、１５～８０％、１５～８５％、１５～９０％、１５～９５％、２０～３０％、２０～３５％、２０～４０％、２０～４５％、２０～５０％、２０～５５％、２０～６０％、２０～６５％、２０～７０％、２０～７５％、２０～８０％、２０～８５％、２０～９０％、２０～９５％、２５～３５％、２５～４０％、２５～４５％、２５～５０％、２５～５５％、２５～６０％、２５～６５％、２５～７０％、２５～７５％、２５～８０％、２５～８５％、２５～９０

％、２５～９５％、３０～４０％、３０～４５％、３０～５０％、３０～５５％、３０～６０％、３０～６５％、３０～７０％、３０～７５％、３０～８０％、３０～８５％、３０～９０％、３０～９５％、３５～４５％、３５～５０％、３５～５５％、３５～６０％、３５～６５％、３５～７０％、３５～７５％、３５～８０％、３５～８５％、３５～９０％、３５～９５％、４０～５０％、４０～５５％、４０～６０％、４０～６５％、４０～７０％、４０～７５％、４０～８０％、４０～８５％、４０～９０％、４０～９５％、４５～５５％、４５～６０％、４５～６５％、４５～７０％、４５～７５％、４５～８０％、４５～８５％、４５～９０％、４５～９５％、５０～６０％、５０～６５％、５０～７０％、５０～７５％、５０～８０％、５０～８５％、５０～９０％、５０～９５％、５５～６５％、５５～７０％、５５～７５％、５５～８０％、５５～８５％、５５～９０％、５５～９５％、６０～７０％、６０～７５％、６０～８０％、６０～８５％、６０～９０％、６０～９５％、６５～７５％、６５～８０％、６５～８５％、６５～９０％、６５～９５％、７０～８０％、７０～８５％、７０～９０％、７０～９５％、７５～８５％、７５～９０％、７５～９５％、８０～９０％、８０～９５％、または９０～９５％抑制され得る。アストロサイトにおいて標的タンパク質は、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％または９５％よりも多く、５～１５％、５～２０％、５～２５％、５～３０％、５～３５％、５～４０％、５～４５％、５～５０％、５～５５％、５～６０％、５～６５％、５～７０％、５～７５％、５～８０％、５～８５％、５～９０％、５～９５％、１０～２０％、１０～２５％、１０～３０％、１０～３５％、１０～４０％、１０～４５％、１０～５０％、１０～５５％、１０～６０％、１０～６５％、１０～７０％、１０～７５％、１０～８０％、１０～８５％、１０～９０％、１０～９５％、１５～２５％、１５～３０％、１５～３５％、１５～４０％、１５～４５％、１５～５０％、１５～５５％、１５～６０％、１５～６５％、１５～７０％、１５～７５％、１５～８０％、１５～８５％、１５～９０％、１５～９５％、２０～３０％、２０～３５％、２０～４０％、２０～４５％、２０～５０％、２０～５５％、２０～６０％、２０～６５％、２０～７０％、２０～７５％、２０～８０％、２０～８５％、２０～９０％、２０～９５％、２５～３５％、２５～４０％、２５～４５％、２５～５０％、２５～５５％、２５～６０％、２５～６５％、２５～７０％、２５～７５％、２５～８０％、２５～８５％、２５～９０％、２５～９５％、３０～４０％、３０～４５％、３０～５０％、３０～５５％、３０～６０％、３０～６５％、３０～７０％、３０～７５％、３０～８０％、３０～８５％、３０～９０％、３０～９５％、３５～４５％、３５～５０％、３５～５５％、３５～６０％、３５～６５％、３５～７０％、３５～７５％、３５～８０％、３５～８５％、３５～９０％、３５～９５％、４０～５０％、４０～５５％、４０～６０％、４０～６５％、４０～７０％、４０～７５％、４０～８０％、４０～８５％、４０～９０％、４０～９５％、４５～５５％、４５～６０％、４５～６５％、４５～７０％、４５～７５％、４５～８０％、４５～８５％、４５～９０％、４５～９５％、５０～６０％、５０～６５％、５０～７０％、５０～７５％、５０～８０％、５０～８５％、５０～９０％、５０～９５％、５５～６５％、５５～７０％、５５～７５％、５５～８０％、５５～８５％、５５～９０％、５５～９５％、６０～７０％、６０～７５％、６０～８０％、６０～８５％、６０～９０％、６０～９５％、６５～７５％、６５～８０％、６５～８５％、６５～９０％、６５～９５％、７０～８０％、７０～８５％、７０～９０％、７０～９５％、７５～８５％、７５～９０％、７５～９５％、８０～９０％、８０～９５％、または９０～９５％低減され得る。

【０６２３】

ある特定の実施形態では、対象への本開示のｓｉＲＮＡをコードするＡＡＶ粒子の投与は、対象において標的タンパク質レベルを低下させ得る。標的タンパク質レベルは、対象、例えば、これらに限定されないが、対象のＣＮＳ、ＣＮＳの領域またはＣＮＳの特定の細胞において約３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９５％および１００％または少なくとも２０～３０％、２０～４０％、２０～５０％、２０

～６０％、２０～７０％、２０～８０％、２０～９０％、２０～９５％、２０～１００％、３０～４０％、３０～５０％、３０～６０％、３０～７０％、３０～８０％、３０～９０％、３０～９５％、３０～１００％、４０～５０％、４０～６０％、４０～７０％、４０～８０％、４０～９０％、４０～９５％、４０～１００％、５０～６０％、５０～７０％、５０～８０％、５０～９０％、５０～９５％、５０～１００％、６０～７０％、６０～８０％、６０～９０％、６０～９５％、６０～１００％、７０～８０％、７０～９０％、７０～９５％、７０～１００％、８０～９０％、８０～９５％、８０～１００％、９０～９５％、９０～１００％、または９５～１００％低下され得る。非限定的な例として、ＡＡＶ粒子は、標的タンパク質のタンパク質レベルを、少なくとも５０％低下させ得る。非限定的な例として、ＡＡＶ粒子は、標的タンパク質のタンパク質レベルを、少なくとも４０％低下させ得る。

【０６２４】

治療適応症

パーキンソン病

パーキンソン病（ＰＤ）は、特に、脳の黒質に影響を及ぼす神経系の進行性の障害である。ＰＤ発症は、ドーパミン産生脳細胞の喪失の結果である。ＰＤの通常の早期症状として、手足、例えば、手、腕、下肢、足および顔面の揺れまたは振戦が挙げられる。追加の特徴的症状として、四肢および胴体のこわばり、遅い動きまたは動けないこと、平衡および協調が損なわれていること、認知の変化および精神医学的状態、例えば、鬱病および幻視がある。ＰＤは、家族性および特発性形態の両方を有し、遺伝的および環境的原因と関与していると示唆される。ＰＤは、世界中で４００万人超に影響を及ぼしている。米国では、毎年およそ６０，０００の症例が同定される。全般的に、ＰＤは、５０歳以上の年齢で始まる。早期発症型の状態は、５０歳よりも若い年齢で始まり、若年発症ＰＤは、２０歳前で始まる。

【０６２５】

ＰＤと関連するドーパミン産生脳細胞の死滅は、アルファ－シヌクレインタンパク質の凝集、枯渇および機能障害と関連付けられてきた（例えば、マカクおよびオーテイロ（Ｍａｒｑｕｅｓ ａｎｄ Ｏｕｔｅｉｒｏ）、２０１２、Ｃｅｌｌ Ｄｅａｔｈ Ｄｉｓ．３：ｅ３５０、ジェンナー（Ｊｅｎｎｅｒ）、１９８９、Ｊ Ｎｅｕｒｏｌ Ｎｅｕｒｏｓｕｒｇ Ｐｓｙｃｈｉａｔｒｙ．Ｓｐｅｃｉａｌ Ｓｕｐｐｌｅｍｅｎｔ、２２－２８およびその中の参考文献を参照のこと）。研究は、アルファ－シヌクレインは、シナプス前シグナル伝達、膜輸送ならびにドーパミン放出および輸送の調節において役割を有することを示唆した。例えば、オリゴマーの形態でのアルファ－シヌクレイン凝集物は、ニューロンの機能障害および死滅に関与する種であると示唆された。アルファ－シヌクレイン遺伝子（ＳＮＣＡ）の突然変異が、ＰＤの家族性形態において同定されているが、環境因子、例えば、神経毒も、アルファ－シヌクレイン凝集に影響を及ぼす。他のものは、ＰＤにおける脳細胞死滅の原因は、プロテオソームおよびリソソーム系の機能障害、ミトコンドリア活性の低減であると示唆した。

【０６２６】

ＰＤは、「シヌクレイン病」と呼ばれるアルファ－シヌクレイン凝集と関連している他の疾患と関連している。このような疾患として、これらに限定されないが、パーキンソン病認知症（ＰＤＤ）、多系統萎縮症（ＭＳＡ）、レビー小体型認知症、若年発症全身性神経軸索ジストロフィー（ハラーホルデン・スパッツ病）、純粋自律神経失調症（ＰＡＦ）、脳鉄蓄積１型を伴う神経変性（ＮＢＩＡ－１）およびアルツハイマー病とパーキンソン病の複合が挙げられる。

【０６２７】

今日の時点で、ＰＤの治癒または予防療法は同定されていない。利用可能なさまざまな薬物療法は、症状の軽減を提供する。対症的医学的処置の非限定的な例として、こわばりおよび遅い動きを低減するカルビドパおよびレボドパの組合せならびに振戦およびこわばりを低減する抗コリン薬が挙げられる。他の任意選択の療法として、例えば、脳深部刺激

および手術が挙げられる。根底にある病態生理に影響を及ぼす療法が依然として必要である。例えば、アルファ－シヌクレインタンパク質またはＰＤにおける脳細胞死と関連性のある他のタンパク質を標的とする抗体が、ＰＤを予防および／または処置するために使用され得る。

【０６２８】

ある特定の実施形態では、本開示の方法は、ＰＤおよび他のシヌクレイン病を患っている対象を処置するために使用され得る。ある特定の実施形態では、本開示の方法は、ＰＤおよび他のシヌクレイン病を発症する疑いのある対象を処置するために使用され得る。

【０６２９】

本開示において記載されるＡＡＶ粒子、医薬製剤およびウイルス粒子を使用する方法は、ＰＤを予防、管理および／または処置するために使用され得る。

脊髄性筋萎縮症

脊髄性筋萎縮症（ＳＭＡ）は、乳児および小児の腕および下肢における随意筋の遺伝病によって引き起こされる脱力および消耗である。ＳＭＡは、生存運動ニューロン遺伝子１（ＳＭＮ１）のタンパク質産生における異常と関連付けられる。タンパク質の欠如は、下位運動ニューロンの変性および死滅に影響を及ぼす。通常の症状は、筋緊張低下した四肢および体幹、腕および下肢の弱い動き、嚥下および摂食の困難および呼吸障害が挙げられる。ＳＭＡは、２歳未満の小児の死亡につながる最も一般的な遺伝的障害である。ＳＭＡは、６，０００～１０，０００人に１人に影響を及ぼす。

【０６３０】

今日の時点で、ＳＭＡの治癒はない。利用可能な療法は、症状の管理および追加の合併症の予防を目的としている。このような療法は、例えば、心臓病学、運動管理、呼吸ケアおよびメンタルヘルスと関連付けられている。ＳＭＡおよび関連疾患および病気の根底にある病態生理に影響を及ぼす療法は必要なままである。

【０６３１】

ある特定の実施形態では、本開示のＡＡＶ粒子および方法は、ＳＭＡおよび関連疾患および病気を患っている対象を処置するために使用され得る。ある特定の実施形態では、本開示の方法は、ＳＭＡまたは関連疾患および病気を発症する疑いのある対象を処置するために使用され得る。

【０６３２】

本開示において記載されるＡＡＶ粒子、医薬製剤およびウイルス粒子を使用する方法は、ＳＭＡおよび関連疾患および病気を予防、管理および／または処置するために使用され得る。

【０６３３】

アルツハイマー病

アルツハイマー病（ＡＤ）は、衰弱性神経変性性疾患であり、記憶、思考および挙動に影響を及ぼす認知症の最も一般的な形態である。通常の初期症状は、新しく学習した情報を思い出すことが困難であることである。疾患が進行するにつれ、症状は、失見当識、睡眠の変化、気分および挙動の変化、錯乱、根拠のない疑念および最終的に話すこと、嚥下および歩行が困難であることを含む。ＡＤは、現在世界中で３５００万人超を苦しめており、その数は、今後１０年間で二倍になると予測される。

【０６３４】

今日の時点で、ＡＤ治癒または予防療法は同定されていない。記憶喪失、挙動変化および睡眠変化を処置するための、ＡＤの進行を減速するための薬物療法が利用可能である。しかし、これらの対症的処置は、根底にある病態生理に対処しない。

【０６３５】

ある特定の実施形態では、本開示の方法は、ＡＤおよび関連疾患および病気を患っている対象を処置するために使用され得る。ある特定の実施形態では、本開示の方法は、ＡＤまたは関連疾患および病気を発症する疑いのある対象を処置するために、療法として使用され得る。

【０６３６】
本開示において記載されるＡＡＶ粒子、医薬製剤およびウイルス粒子を使用する方法は、ＡＤおよび関連疾患および病気を予防、管理および／または処置するために使用され得る。
【０６３７】
筋萎縮性側索硬化症
筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）は、ルー・ゲーリック病または古典的運動ニューロン疾患としても知られ、迅速に進行する、致死性神経学的疾患である。ＡＬＳは、筋肉運動の使用可能性、衰弱、消耗および随意筋運動を上回る制御の喪失につながる、上位および下位運動ニューロンの細胞変性および死滅と関連付けられている。早期症状は、手、下肢および嚥下筋の筋肉脱力を含み、横隔膜不全によって呼吸ができなくなることまでに最終的に進行する。疾病予防管理センター（ＣＤＣ）によれば、ＡＬＳは、米国では推定１２，０００～１５，０００人に影響を及ぼしている。症例の約５～１０％が家族性である。
【０６３８】
ＡＬＳは、他の非感染性神経変性性疾患と同様に、ミスフォールディングされたタンパク質の存在を特徴としている。家族性ＡＬＳは、ＴＡＲ　ＤＮＡ結合タンパク質４３（ＴＤＰ－４３）およびＲＮＡ結合タンパク質ＦＵＳ／ＴＬＳの突然変異と関連付けられている。これらに限定されないが、成長因子、例えば、インスリン様成長因子１（ＩＧＦ－１）、グリア細胞株由来成長因子、脳由来成長因子、血管性内皮成長因子および繊毛様神経栄養因子または筋肉成長を促進する成長因子、例えば、ミオスタチンなど、ＡＬＳの進行を減速するためのいくつかのタンパク質が同定されている。
【０６３９】
今日の時点で、ＡＬＳの予防または治癒はない。ＦＤＡ承認薬リルゾール（ｎｉｌｕｚｏｌｅ）は、寿命を延長するために承認されているが、症状に対しては効果を有さない。さらに、ＡＬＳと関連付けられる疼痛および攻撃に耐えるために薬物および医学デバイスが利用可能である。根底にある病態生理に影響を及ぼす療法は依然として必要である。
【０６４０】
ある特定の実施形態では、本開示の方法は、ＡＬＳおよび関連疾患および病気を患っている対象を処置するために使用され得る。ある特定の実施形態では、本開示の方法は、ＡＬＳまたは関連疾患および病気を発症する疑いのある対象を処置するために使用され得る。
【０６４１】
本開示において記載されるＡＡＶ粒子、医薬製剤およびウイルス粒子を使用する方法は、ＡＬＳおよび関連疾患および病気を予防、管理および／または処置するために使用され得る。
【０６４２】
ハンチントン舞踏病
ハンチントン舞踏病（ＨＤ）は、脳の運動制御領域ならびに他の分野においてニューロンの変性を引き起こす稀な遺伝性障害である、一遺伝子性致死的神経変性性疾患である。ＨＤは、米国においておよそ３０，０００人に影響を及ぼしている。ＨＤは、ハンチントン（ＨＴＴ）タンパク質と関連付けられる遺伝子における突然変異によって引き起こされる。突然変異により、ＤＮＡの（ＣＡＧ）ブロックが異常に多くの回数繰り返される。一部の実施形態では、対象は、ＨＴＴ遺伝子が、４１以上のＣＡＧリピート（例えば、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、または９０より多いＣＡＧリピート）を有する場合に、十分に浸透性のＨＤを有する。一部の実施形態では、対象は、ＨＴＴ遺伝子が、３６から４０の間のＣＡＧリピート（例えば、３６、３７、３８、３９および４０のＣＡＧリピート）を有する場合に不完全な浸透率を有する。

【０６４３】
ハンチントン舞踏病は、ハンチントン（ＨＴＴ）タンパク質のＮ末端においてポリグルタミンをコードする常染色体優性トリプレット（ＣＡＧ）反復拡大増殖によって引き起こされることが知られている。疾患の発生の拡大増殖閾値は、およそ３５～４０残基であると考えられている。この反復拡大増殖は、ＨＴＴの機能の毒性獲得をもたらし、最終的に線条体神経変性につながり、これは広範な脳萎縮に進行する。線条体の中型有棘ニューロンは、ＨＤにおいて特に脆弱であると思われ、介在ニューロンはほとんど温存されるのに対し最大９５％が喪失する。
【０６４４】
特に、ＨＤは、ＨＴＴのＮ末端領域によって形成された線条体のニューロンにおけるベータシートが豊富な凝集とも関連付けられている。拡大増殖および凝集は、ＨＤが進行するにつれ、ニューロンの段階的な喪失につながる。さらに、ＨＤにおける細胞死は、アポトーシスを誘導すると知られている細胞死受容体６（ＤＲ６）と関連付けられている。症状は、通常、３５～４４歳の間で現れ、発症後の寿命予測値は、１０～２５年である。興味深いことに、ＨＴＴ拡大増殖の長さは、発症年齢および疾患進行の速度の両方と相関し、拡大増殖が長いほど、疾患の重症度の大きさと連関される。ＨＤ集団の小さいパーセンテージ（約６％）において、疾患発症は、２～２０歳の年齢で起こり、運動不能－強剛症候群の出現を伴う。これらの症例は、後期発症変種のものよりも迅速に進行する傾向があり、若年型またはウェストファール型バリアントＨＤとして分類されている。米国および欧州においておよそ３５，０００～７０，０００人がＨＤを現在患っていると推測される。現在、対症的軽減および支持療法のみがＨＤの処置のために利用可能であり、治癒はまだ同定されていない。最終的に、ＨＤを有する個体は、他の疾患（例えば、肺炎、心不全）、息詰まり、窒息または転倒からの身体的損傷などの他の合併症に屈する。
【０６４５】
ＣＡＧ拡大増殖ＨＴＴが神経毒性をもたらす機序は、十分に理解されていない。ハンチントンタンパク質は、その濃度は脳において最高であるが、すべての細胞において発現される。ＨＴＴの正常機能は、未知であるが、ＨＤ患者の脳では、ＨＴＴは、異常な核封入体に凝集する。神経毒性をもたらすものは、関連付けられたタンパク質中間体（すなわち、可溶性種および毒性Ｎ末端断片）とともにミスフォールディングおよび凝集のこのプロセスであると現在と考えられている。
【０６４６】
ハンチントン舞踏病は、生活の質に対して深刻な影響を有する。症状は、通常、３５～４４歳の間で現れ、発症後の寿命予測値は、１０～２５年である。ＨＤ集団の小さいパーセンテージ（約６％）において、疾患発症は、２１歳の前に起こり、運動不能－強剛症候群の出現を伴う。これらの症例は、後期発症変種のものよりも迅速に進行する傾向があり、若年型またはウェストファール型バリアントＨＤとして分類されている。米国および欧州においておよそ３５，０００～７０，０００人がＨＤを現在患っていると推測される。現在、対症的軽減および支持療法のみがＨＤの処置のために利用可能であり、治癒はまだ同定されていない。最終的に、ＨＤを有する個体は、肺炎、心不全または転倒からの身体的損傷などの他の合併症に屈する。
【０６４７】
ＨＤの症状は、これらに限定されないが、舞踏病（制御されない動き）、ジストニア、動作緩慢、協調運動障害、易刺激性および鬱病、問題解決能力の低下、挙動、判断および認知（例えば、精神神経および認知機能障害）の変化による普通の日常生活において機能する人の能力の低減、言語能力の減少および嚥下困難などのＣＮＳ変性に起因する特徴、ならびにこれらに限定されないが、体重減少（例えば、食物を嚥下する困難性からの）、筋肉消耗、代謝的機能障害および内分泌攪乱などのＣＮＳ変性に起因しない特徴を含み得る。
【０６４８】
今日の時点で、治癒または疾患の進行を防ぐための療法はない。利用可能な薬物療法は

、症状の管理を目的とする。例えば、ＦＤＡは、テトラベンジンが舞踏病の予防のために処方されることを承認している。さらに、例えば、抗精神病薬が、妄想、幻覚および暴力的振る舞いを制御するのに役立ち得る。根底にある病態生理に影響を及ぼす療法、例えば、ＨＴＴタンパク質、ＤＲ６タンパク質および／または他のＨＤと関連付けられるタンパク質を標的とする抗体療法が、依然として必要である。

【０６４９】

アデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）は、パルボウイルスファミリーのメンバーであり、主に、このウイルスが見かけ上非病原性であるために、遺伝子治療のための魅力的なベクターとして現れた。実際、ＡＡＶは、任意のヒト疾患と関連付けられていない。さらなる魅力は、分裂細胞および非分裂細胞を形質導入するその能力（ニューロンの効率的な形質導入を含む）、ヒトにおける炎症促進性反応および免疫反応の減少、ヘルペスウイルスを伴わないと自己複製できないこと（ＡＡＶは、ディペンドウイルス属（Ｄｅｐｅｎｄｏｖｉｒｕｓ）に属するヘルパー依存性ＤＮＡパルボウイルスである）およびその長期遺伝子発現による。１０を超える組換えＡＡＶ血清型（ｒＡＡＶ）がベクター中に操作されているが、ｒＡＡＶ２が、遺伝子治療治験のために最も頻繁に使用される血清型である。さらなるｒＡＡＶ血清型が開発され、ニューロン形質導入でより効率的である動物モデルにおいて試験された。

【０６５０】

ＨＤの動物モデルにおける研究は、例えば、調節された発現モデルにおける遺伝子停止後に表現型の逆転が実現可能であるということを示唆した。９４ポリグルタミンリピートＨＴＴタンパク質の発現の停止を可能にするマウスモデルでは、臨床症候群が逆転されただけでなく、細胞内凝集も解消された。さらに、ＨＴＴのサイレンシングが試験された動物モデルは、十分に許容され、潜在的な治療的利益を示す療法を用いて有望な結果を実証した。これらの知見は、ＨＴＴサイレンシングは、ＨＤの処置の潜在的な治療標的として役立ち得ることを示す。

【０６５１】

本明細書において記載される調節性ポリヌクレオチドおよびＡＡＶ粒子とともに使用され得るハンチントン舞踏病を研究するためのモデル系として、これらに限定されないが、細胞モデル（例えば、一次ニューロンおよび誘導多能性幹細胞）、無脊椎動物モデル（例えば、ショウジョウバエまたはエレガンス線虫）、マウスモデル（例えば、ＹＡＣ１２８マウスモデル、Ｒ６／２マウスモデル、ＢＡＣおよびノックインマウスモデル）、ラットモデル（例えば、ＢＡＣ）および大型哺乳動物モデル（例えば、ミニブタ、ブタ、ヒツジまたはサル）が挙げられる。

【０６５２】

処置を必要とする対象においてＨＴＴタンパク質と関連付けられるハンチントン舞踏病（ＨＤ）を処置する方法が、本明細書において開示される。方法は、任意選択で、対象に、本開示のｓｉＲＮＡ分子をコードする核酸配列を含むＡＡＶ粒子を少なくとも含む組成物の治療有効量を投与する工程を含む。非限定的な例として、ｓｉＲＮＡ分子は、ＨＴＴ遺伝子発現をサイレンシングでき、ＨＴＴタンパク質産生を阻害でき、対象において１つまたは複数のＨＤの症状を低減でき、その結果、ＨＤが治療的に処置される。

【０６５３】

一部の実施形態では、本開示のＡＡＶ粒子およびその製剤は、ＨＤの処置のために対象（例えば、ＨＤを有すると診断された、またはＨＤの徴候を示す対象）においてＣＡＧ拡大増殖ＨＴＴの発現を阻害または防止するために使用され得る。一部の実施形態では、本開示のＡＡＶ粒子およびその製剤は、ＨＤの処置のためにＨＴＴ　ｍＲＮＡを標的とするために使用され得る。ＡＡＶ粒子は、二本鎖ＲＮＡ（ｄｓＲＮＡ）構築物およびｓｉＲＮＡ構築物をコードする調節性ポリヌクレオチドを含み得る。

【０６５４】

ある特定の実施形態では、本開示の方法は、ＨＤおよび関連疾患および病気を患っている対象を処置するために使用され得る。ある特定の実施形態では、本開示の方法は、ＨＤ

または関連疾患および病気を発症する疑いのある対象を処置するために使用され得る。
【０６５５】
本開示において記載されるＡＡＶ粒子、医薬製剤およびウイルス粒子を使用する方法は、ＨＤおよび関連疾患および病気を予防、管理および／または処置するために使用され得る。
【０６５６】
一部の実施形態では、本明細書において記載されるＡＡＶ粒子は、それを必要とする対象においてＨＴＴの量を低減し、ひいては、本明細書において記載されるような治療的利益を提供するために使用され得る。
【０６５７】
ハンチントン舞踏病（ＨＤ）関連症状および障害の処置、予防、緩和および／または寛解のための、ｓｉＲＮＡ分子をコードする調節性ポリヌクレオチドを含むＡＡＶ粒子の投与のための組成物、方法、プロセス、キットおよび／またはデバイスが、本明細書において記載される。
【０６５８】
本開示は、薬学的に許容される製剤中のＨＴＴ　ｍＲＮＡを標的とする調節性ポリヌクレオチド（例えば、ｓｉＲＮＡ）を含むＡＡＶ粒子を含むハンチントン舞踏病（ＨＤ）の処置において使用するための医薬組成物を提供する。
【０６５９】
一部の実施形態では、ＡＡＶ粒子は、配列番号４１～８２からなる群から選択されるポリヌクレオチド配列またはその少なくとも９５％の同一性を有するバリアントを含むＡＡＶウイルスゲノムを含む。一部の実施形態では、ポリヌクレオチド配列は、配列番号４１またはその少なくとも９５％の同一性を有するバリアントである。
【０６６０】
一部の実施形態では、ＡＡＶ粒子は、これらに限定されないが、本明細書において列挙される血清型のいずれかなどの血清型を含み得る。一部の実施形態では、ＡＡＶ粒子は、ＡＡＶ１血清型を含む。
【０６６１】
一部の実施形態では、医薬組成物中のＡＡＶ粒子の濃度は、5×10^{13}ＶＧ／ｍＬ以下である。一部の実施形態では、ＡＡＶ粒子の濃度は、2.5×10^{13}～3×10^{13}ＶＧ／ｍＬである。一部の実施形態では、ＡＡＶ粒子の濃度は、5×10^{11}～1×10^{13}ＶＧ／ｍＬである。一部の実施形態では、ＡＡＶ粒子の濃度は、2.7×10^{13}ＶＧ／ｍＬである。一部の実施形態では、ＡＡＶ粒子の濃度は、2.7×10^{12}ＶＧ／ｍＬである。
【０６６２】
一部の実施形態では、薬学的に許容される製剤は、ａ）１種または複数の塩、ｂ）少なくとも１種の二糖およびｃ）緩衝剤を含む水溶液である。
一部の実施形態では、１種または複数の塩は、塩化ナトリウム、塩化カリウムおよび／またはリン酸カリウムまたはそれらの組合せを含み得る。
【０６６３】
一部の実施形態では、塩は、塩化ナトリウムを含み得る。製剤中の塩化ナトリウムの濃度は、８０～２２０ｍＭであり得る。塩化ナトリウムの濃度は、８５～１１０ｍＭであり得る。一部の実施形態では、塩化ナトリウムの濃度は、９５ｍＭである。一部の実施形態では、塩化ナトリウムの濃度は、１００ｍＭである。
【０６６４】
一部の実施形態では、塩は、塩化カリウムを含み得る。塩化カリウムの濃度は、１～３ｍＭであり得る。一部の実施形態では、塩化カリウムの濃度は、１．５ｍＭである。
一部の実施形態では、塩は、リン酸カリウムを含み得る。リン酸カリウムの濃度は、１～３ｍＭであり得る。一部の実施形態では、リン酸カリウムの濃度は、１．５ｍＭであり得る。

【０６６５】
一部の実施形態では、塩は、塩化ナトリウムおよび塩化カリウムを含み得る。
一部の実施形態では、塩は、塩化ナトリウムおよびリン酸カリウムを含み得る。
一部の実施形態では、塩は、塩化ナトリウム、塩化カリウムおよびリン酸カリウムを含み得る。
【０６６６】
一部の実施形態では、二糖は、スクロース、ラクツロース、ラクトース、マルトース、トレハロース、セルビオース、キトビオース、コージビオース、ニゲロース、イソマルトース、β，β－トレハロース、α，β－トレハロース、ソホロース、ラミナリビオース、ゲンチオビオース、ツラノース、マルツロース、パラチノース、ゲンチオビウロース、マンノビオース、メリビオース、メリビウロース、ルチノース、ルチヌロースおよびキシロビオースからなる群から選択される少なくとも１つを含み得る。
【０６６７】
一部の実施形態では、二糖は、スクロースを含む。スクロースの濃度は、製剤の総容積に対して５～９重量％であり得る。一部の実施形態では、スクロースの濃度は、製剤の総容積に対して５重量％であり得る。一部の実施形態では、スクロースの濃度は、製剤の総容積に対して７重量％であり得る。
【０６６８】
一部の実施形態では、緩衝剤は、Ｔｒｉｓ　ＨＣｌ、Ｔｒｉｓ塩基、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、ヒスチジン、ホウ酸、クエン酸、グリシン、ＨＥＰＥＳ（４－（２－ヒドロキシエチル）－１－ピペラジンエタンスルホン酸）およびＭＯＰＳ（３－（Ｎ－モルホリノ）プロパンスルホン酸）からなる群から選択される任意の１種を含み得る。
【０６６９】
一部の実施形態では、緩衝剤は、５℃で７．２～８．２のｐＨを提供する。一部の実施形態では、緩衝剤は、１～２０ｍＭの濃度である。一部の実施形態では、緩衝剤は、１０ｍＭの濃度である。
【０６７０】
一部の実施形態では、緩衝剤は、リン酸ナトリウムであり、ｐＨは、５℃で７．２～７．６である。
一部の実施形態では、緩衝剤は、Ｔｒｉｓ塩基であり、塩酸を用いて５℃で７．８～８．２のｐＨに調整される。
【０６７１】
一部の実施形態では、緩衝剤は、Ｔｒｉｓ塩基であり、塩酸を用いて５℃で７．３～７．７のｐＨに調整される。
一部の実施形態では、薬学的に許容される製剤は、表面活性物質をさらに含む。
【０６７２】
一部の実施形態では、表面活性物質は、ポロキサマー１８８（例えば、Ｐｌｕｒｏｎｉｃ（登録商標）Ｆ－６８）であり得る。ポロキサマー１８８の濃度は、製剤の総容積に対して０．０００１％～０．０１重量％（ｍｇ／Ｌ）であり得る。一部の実施形態では、ポロキサマー１８８の濃度は、製剤の総容積に対して０．００１重量％である。
【０６７３】
一部の実施形態では、製剤は、４００～５００ｍＯｓｍ／ｋｇの浸透圧を有する。一部の実施形態では、浸透圧は、４００～４８０ｍＯｓｍ／ｋｇであり得る。
対象に本明細書において記載される医薬組成物の治療有効量を投与することによって、対象においてハンチントン舞踏病を処置する方法が、本明細書においてさらに提供される。一部の実施形態では、医薬組成物は、対象の被殻および視床への注入によって投与され得る。注入は、独立に、被殻および視床への両側性または片側性であり得る。医薬組成物は、磁気共鳴画像法（ＭＲＩ）誘導対流増強送達法（ＣＥＤ）を使用して投与され得る。一部の実施形態では、用量容積は、漸増注入速度を使用して注入部位中に投与され得る。
【０６７４】

一部の実施形態では、被殻に投与される医薬組成物の容積は、１５００μＬ／半球以下であり得る。一部の実施形態では、被殻に投与される医薬組成物の容積は、３００～１５００μＬ／半球であり得る。一部の実施形態では、被殻に投与される医薬組成物の容積は、９００μＬ／半球であり得る。一部の実施形態では、被殻に投与される用量は、8×10^{11}～4×10^{13}ＶＧ／半球の間であり得る。

【０６７５】

一部の実施形態では、視床に投与される医薬組成物の容積は、２５００μＬ／半球以下であり得る。視床に投与される医薬組成物の容積は、１３００～２５００μＬ／半球であり得る。一部の実施形態では、視床に投与される医薬組成物の容積は、１７００μＬ／半球であり得る。一部の実施形態では、視床に投与される用量は、3.5×10^{12}～6.8×10^{13}ＶＧ／半球の間であり得る。

【０６７６】

一部の実施形態では、対象に投与される総用量は、8.6×10^{12}～2×10^{14}ＶＧの間であり得る。

一部の実施形態では、本明細書において記載される方法は、対象の線条体においてハンチントン（ＨＴＴ）遺伝子の発現を阻害または抑制する。一部の実施形態では、ＨＴＴ遺伝子の発現は、被殻において阻害または抑制される。ＨＴＴ遺伝子の発現は、被殻の１つまたは複数の中型有棘ニューロンおよび／またはアストロサイトにおいて阻害または抑制され得る。一部の実施形態では、ＨＴＴ遺伝子の発現は、尾状核において阻害または抑制される。被殻におけるＨＴＴ遺伝子の発現は、少なくとも３０％低減され得る。一部の実施形態では、被殻におけるＨＴＴの発現は、４０～７０％低減され得る。一部の実施形態では、被殻におけるＨＴＴの発現は、５０～８０％低減され得る。尾状核におけるＨＴＴ遺伝子の発現は、少なくとも３０％低減され得る。一部の実施形態では、尾状核におけるＨＴＴの発現は、４０～７０％低減され得る。一部の実施形態では、尾状核におけるＨＴＴの発現は、５０～８０％低減され得る。

【０６７７】

一部の実施形態では、本明細書において記載される方法は、対象の視床におけるハンチントン（ＨＴＴ）遺伝子の発現を阻害または抑制する。ＨＴＴ遺伝子の発現は、視床の１つまたは複数の視床ニューロンおよび／またはアストロサイトにおいて阻害または抑制され得る。視床におけるＨＴＴ遺伝子の発現は、少なくとも３０％低減され得る。一部の実施形態では、視床におけるＨＴＴの発現は、４０～８０％低減され得る。

【０６７８】

一部の実施形態では、本明細書において記載される方法は、対象の大脳皮質におけるハンチントン（ＨＴＴ）遺伝子の発現を阻害または抑制する。ＨＴＴ遺伝子の発現は、一次運動および体性感覚皮質において阻害または抑制され得る。ＨＴＴ遺伝子の発現は、一次運動および体性感覚皮質の錐体ニューロンにおいて阻害または抑制される。ＨＴＴ遺伝子の発現は、少なくとも２０％低減される。一部の実施形態では、ＨＴＴの発現は、３０～７０％低減される。

【０６７９】

一部の実施形態では、本明細書において記載される方法は、対象の線条体および大脳皮質の両方におけるハンチントン（ＨＴＴ）遺伝子発現を阻害または抑制する。

ＨＴＴを標的とするｓｉＲＮＡ分子

一部の実施形態では、調節性ポリヌクレオチド、例えば、ＲＮＡまたはＤＮＡ分子は、神経変性性疾患、特に、ハンチントン舞踏病（ＨＤ）を処置するために使用され得る。非限定的な例として、ハンチントン舞踏病などのポリグルタミン拡大増殖疾患を引き起こすポリグルタミンリピートタンパク質をコードする核酸配列を標的とするように設計されたＲＮＡｉ分子が、その内容をその全体で本願明細書に援用する米国特許第９，１６９，４８３号明細書および同９，１８１，５４４号明細書ならびに国際公開第２０１５１７９５２５号パンフレットに記載されている。米国特許第９，１６９，４８３号明細書および同９，１８１，５４４号明細書ならびに国際公開第２０１５１７９５２５号パンフレットは

各々、ＲＮＡの第１鎖（例えば、１５の連続ヌクレオチド）およびＲＮＡの第２鎖（例えば、第１鎖の少なくとも１２の連続ヌクレオチドと相補的である）を含む単離ＲＮＡ二重鎖を提供し、ＲＮＡ二重鎖は、約１５～３０塩基対の長さである。ＲＮＡの第１鎖およびＲＮＡの第２鎖は、ＲＮＡループ（約４～５０ヌクレオチド）によって作動可能に連結され、ヘアピン構造を形成することができ、これが、発現カセット中に挿入され得る。ループ部分の非限定的な例として、その内容をその全体で本願明細書に援用する米国特許第９，１６９，４８３号明細書の配列番号９～１４が挙げられる。ＲＮＡ二重鎖を形成する、全配列または配列の一部のいずれかのＲＮＡの鎖の非限定的な例として、その内容をその全体で本願明細書に援用する米国特許第９，１６９，４８３号明細書の配列番号１～８ならびに米国特許第９，１８１，５４４号明細書の配列番号１～１１、３３～５９、２０８～２１０、２１３～２１５および２１８～２２１が挙げられる。ＲＮＡｉ分子の非限定的な例として、各々の内容をその全体で本願明細書に援用する、米国特許第９，１６９，４８３号明細書の配列番号１～８、米国特許第９，１８１，５４４号明細書の配列番号１～１１、３３～５９、２０８～２１０、２１３～２１５および２１８～２２１ならびに国際公開第２０１５１７９５２５号パンフレットの配列番号１、６、７および３５～３８が挙げられる。

【０６８０】

一部の実施形態では、ＨＴＴ　ｍＲＮＡを標的とし、ＨＴＴ遺伝子発現および／またはＨＴＴタンパク質産生に干渉する低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）二重鎖（およびそれらをコードする調節性ポリヌクレオチド）が、本発明におけるＡＡＶ粒子およびその製剤中に含まれる。

【０６８１】

ｓｉＲＮＡを設計するためのいくつかのガイドラインが、当技術分野で提案されている。これらのガイドラインは、全般的に、１９ヌクレオチドの二重鎖領域、対称性２～３ヌクレオチドの３’オーバーハング、サイレンシングされるべき遺伝子中の５’－リン酸および３’－ヒドロキシル基標的化領域を作製することを推奨する。ｓｉＲＮＡ配列優先度を支配し得る他のルールとして、これらに限定されないが、（ｉ）アンチセンス鎖の５’末端でのＡ／Ｕ；（ｉｉ）センス鎖の５’末端でのＧ／Ｃ；（ｉｉｉ）少なくとも５つのアンチセンス鎖の５’末端１／３中のＡ／Ｕ残基および（ｉｖ）９より多いヌクレオチドの長さの任意のＧＣストレッチの不在が挙げられる。このような考慮と一致して、標的遺伝子の特定の配列と一緒に、哺乳動物標的遺伝子発現を抑制するために必須である高度に有効なｓｉＲＮＡ分子は、容易に設計され得る。

【０６８２】

本開示によれば、ＨＴＴ遺伝子を標的とするｓｉＲＮＡ分子（例えば、ｓｉＲＮＡ二重鎖またはコード化ｄｓＲＮＡ）が設計される。このようなｓｉＲＮＡ分子は、ＨＴＴ遺伝子発現およびタンパク質産生を特異的に抑制できる。一部の態様では、ｓｉＲＮＡ分子は、細胞においてＨＴＴ遺伝子バリアント、すなわち、ＨＤ疾患を有する患者において同定される突然変異されたＨＴＴ転写物を選択的に「ノックアウト」するように設計され、使用される。一部の態様では、ｓｉＲＮＡ分子は、細胞においてＨＴＴ遺伝子バリアントを選択的に「ノックダウン」するように設計され、使用される。他の態様では、ｓｉＲＮＡ分子は、野生型および突然変異ＨＴＴ遺伝子の両方を阻害または抑制できる。

【０６８３】

一部の実施形態では、本開示のｓｉＲＮＡ分子は、センス鎖および相補的アンチセンス鎖を含み、両鎖は一緒にハイブリダイズされて、二本鎖構造を形成する。アンチセンス鎖は、ＨＴＴ　ｍＲＮＡ配列に対して十分な相補性を有し、標的特異的ＲＮＡｉに向かわせる、すなわち、ｓｉＲＮＡ分子は、ＲＮＡｉ機構またはプロセスによって標的ｍＲＮＡの破壊を引き起こすのに十分な配列を有する。

【０６８４】

一部の実施形態では、本開示のｓｉＲＮＡ分子は、センス鎖および相補的アンチセンス鎖を含み、両鎖は一緒にハイブリダイズして二本鎖構造を形成し、ＨＴＴ　ｍＲＮＡとの

ハイブリダイゼーションの開始部位は、ＨＴＴ　ｍＲＮＡ配列上のヌクレオチド１００から７０００の間である。非限定的な例として、開始部位は、ＨＴＴ　ｍＲＮＡ配列上のヌクレオチド１００～１５０、１５０～２００、２００～２５０、２５０～３００、３００～３５０、３５０～４００、４００～４５０、４５０～５００、５００～５５０、５５０～６００、６００～６５０、６５０～７００、７００～７０、７５０～８００、８００～８５０、８５０～９００、９００～９５０、９５０～１０００、１０００～１０５０、１０５０～１１００、１１００～１１５０、１１５０～１２００、１２００～１２５０、１２５０～１３００、１３００～１３５０、１３５０～１４００、１４００～１４５０、１４５０～１５００、１５００～１５５０、１５５０～１６００、１６００～１６５０、１６５０～１７００、１７００～１７５０、１７５０～１８００、１８００～１８５０、１８５０～１９００、１９００～１９５０、１９５０～２０００、２０００～２０５０、２０５０～２１００、２１００～２１５０、２１５０～２２００、２２００～２２５０、２２５０～２３００、２３００～２３５０、２３５０～２４００、２４００～２４５０、２４５０～２５００、２５００～２５５０、２５５０～２６００、２６００～２６５０、２６５０～２７００、２７００～２７５０、２７５０～２８００、２８００～２８５０、２８５０～２９００、２９００～２９５０、２９５０～３０００、３０００～３０５０、３０５０～３１００、３１００～３１５０、３１５０～３２００、３２００～３２５０、３２５０～３３００、３３００～３３５０、３３５０～３４００、３４００～３４５０、３４５０～３５００、３５００～３５５０、３５５０～３６００、３６００～３６５０、３６５０～３７００、３７００～３７５０、３７５０～３８００、３８００～３８５０、３８５０～３９００、３９００～３９５０、３９５０～４０００、４０００～４０５０、４０５０～４１００、４１００～４１５０、４１５０～４２００、４２００～４２５０、４２５０～４３００、４３００～４３５０、４３５０～４４００、４４００～４４５０、４４５０～４５００、４５００～４５５０、４５５０～４６００、４６００～４６５０、４６５０～４７００、４７００～４７５０、４７５０～４８００、４８００～４８５０、４８５０～４９００、４９００～４９５０、４９５０～５０００、５０００～５０５０、５０５０～５１００、５１００～５１５０、５１５０～５２００、５２００～５２５０、５２５０～５３００、５３００～５３５０、５３５０～５４００、５４００～５４５０、５４５０～５５００、５５００～５５５０、５５５０～５６００、５６００～５６５０、５６５０～５７００、５７００～５７５０、５７５０～５８００、５８００～５８５０、５８５０～５９００、５９００～５９５０、５９５０～６０００、６０００～６０５０、６０５０～６１００、６１００～６１５０、６１５０～６２００、６２００～６２５０、６２５０～６３００、６３００～６３５０、６３５０～６４００、６４００～６４５０、６４５０～６５００、６５００～６５５０、６５５０～６６００、６６００～６６５０、６６５０～６７００、６７００～６７５０、６７５０～６８００、６８００～６８５０、６８５０～６９００、６９００～６９５０、６９５０～７０００、７０００～７０５０、７０５０～７１００、７１００～７１５０、７１５０～７２００、７２００～７２５０、７２５０～７３００、７３００～７３５０、７３５０～７４００、７４００～７４５０、７４５０～７５００、７５００～７５５０、７５５０～７６００、７６００～７６５０、７６５０～７７００、７７００～７７５０、７７５０～７８００、７８００～７８５０、７８５０～７９００、７９００～７９５０、７９５０～８０００、８０００～８０５０、８０５０～８１００、８１００～８１５０、８１５０～８２００、８２００～８２５０、８２５０～８３００、８３００～８３５０、８３５０～８４００、８４００～８４５０、８４５０～８５００、８５００～８５５０、８５５０～８６００、８６００～８６５０、８６５０～８７００、８７００～８７５０、８７５０～８８００、８８００～８８５０、８８５０～８９００、８９００～８９５０、８９５０～９０００、９０００～９０５０、９０５０～９１００、９１００～９１５０、９１５０～９２００、９２００～９２５０、９２５０～９３００、９３００～９３５０、９３５０～９４００、９４００～９４５０、９４５０～９５００、９５００～９５５０、９５５０～９６００、９６００～９６５０、９６５０～９７００、９７００～９７５０、９７５０～９８００、９８００～９８５０、９

８５０～９９００、９９００～９９５０、９９５０～１００００、１００００～１００５０、１００５０～１０１００、１０１００～１０１５０、１０１５０～１０２００、１０２００～１０２５０、１０２５０～１０３００、１０３００～１０３５０、１０３５０～１０４００、１０４００～１０４５０、１０４５０～１０５００、１０５００～１０５５０、１０５５０～１０６００、１０６００～１０６５０、１０６５０～１０７００、１０７００～１０７５０、１０７５０～１０８００、１０８００～１０８５０、１０８５０～１０９００、１０９００～１０９５０、１０９５０～１１０００、１１０５０～１１１００、１１１００～１１１５０、１１１５０～１１２００、１１２００～１１２５０、１１２５０～１１３００、１１３００～１１３５０、１１３５０～１１４００、１１４００～１１４５０、１１４５０～１１５００、１１５００～１１５５０、１１５５０～１１６００、１１６００～１１６５０、１１６５０～１１７００、１１７００～１１７５０、１１７５０～１１８００、１１８００～１１８５０、１１８５０～１１９００、１１９００～１１９５０、１１９５０～１２０００、１２０００～１２０５０、１２０５０～１２１００、１２１００～１２１５０、１２１５０～１２２００、１２２００～１２２５０、１２２５０～１２３００、１２３００～１２３５０、１２３５０～１２４００、１２４００～１２４５０、１２４５０～１２５００、１２５００～１２５５０、１２５５０～１２６００、１２６００～１２６５０、１２６５０～１２７００、１２７００～１２７５０、１２７５０～１２８００、１２８００～１２８５０、１２８５０～１２９００、１２９００～１２９５０、１２９５０～１３０００、１３０５０～１３１００、１３１００～１３１５０、１３１５０～１３２００、１３２００～１３２５０、１３２５０～１３３００、１３３００～１３３５０、１３３５０～１３４００、１３４００～１３４５０、および１３４５０～１３５００の間であり得る。さらに別の非限定的な例として、開始部位は、ＨＴＴｍＲＮＡ配列上のヌクレオチド３１５、３１６、３１７、３１８、３１９、３２０、３２１、３２２、３２３、３２４、３２５、３２６、３２７、３２８、３２９、３３０、３３１、３３２、３３３、３３４、３３５、３３６、３３７、３３８、３３９、３４０、３４１、３４２、３４３、３４４、３４５、３４６、３４７、３４８、３４９、３５０、５９５、５９６、５９７、５９８、５９９、６００、６０１、６０２、６０３、６０４、６０５、６０６、６０７、６０８、６０９、６１０、６１１、６１２、６１３、６１４、６１５、６１６、６１７、６１８、６１９、６２０、６２１、６２２、６２３、６２４、６２５、７１５、７１６、７１７、７１８、７１９、７２０、７２１、７２２、７２３、７２４、７２５、８７５、８７６、８７７、８７８、８７９、８８０、８８１、８８２、８８３、８８４、８８５、８８６、８８７、８８８、８８９、８９０、８９１、８９２、８９３、８９４、８９５、８９６、８９７、８９８、８９９、９００、１３７５、１３７６、１３７７、１３７８、１３７９、１３８０、１３８１、１３８２、１３８３、１３８４、１３８５、１３８６、１３８７、１３８８、１３８９、１３９０、１３９１、１３９２、１３９３、１３９４、１３９５、１３９６、１３９７、１３９８、１３９９、１４００、１４０１、１４０２、１４０３、１４０４、１４０５、１４０６、１４０７、１４０８、１４０９、１４１０、１４１１、１４１２、１４１３、１４１４、１４１５、１４１６、１４１７、１４１８、１４１９、１４２０、１４２１、１４２２、１４２３、１４２４、１４２５、１４２６、１４２７、１４２８、１４２９、１４３０、１４３１、１４３２、１４３３、１４３４、１４３５、１４３６、１４３７、１４３８、１４３９、１４４０、１４４１、１４４２、１４４３、１４４４、１４４５、１４４６、１４４７、１４４８、１４４９、１４５０、１６６０、１６６１、１６６２、１６６３、１６６４、１６６５、１６６６、１６６７、１６６８、１６６９、１６７０、１６７１、１６７２、１６７３、１６７４、１６７５、２０５０、２０５１、２０５２、２０５３、２０５４、２０５５、２０５６、２０５７、２０５８、２０５９、２０６０、２０６１、２０６２、２０６３、２０６４、２０６５、２０６６、２０６７、２０６８、２０６９、２０７０、２０７１、２０７２、２０７３、２０７４、２０７５、２０７６、２０７７、２０７８、２０７９、２０８０、２０８１、２０８２、２０８３、２０８４、２０８５、２０８６、２０８７、２０８８、２０８９、２０９０、２０９１、２０９２、２０９３、２０９４、２０９５

、２０９６、２０９７、２０９８、２０９９、２１００、２５８０、２５８１、２５８２
、２５８３、２５８４、２５８５、２５８６、２５８７、２５８８、２５８９、２５９０
、２５９１、２５９２、２５９３、２５９４、２５９５、２５９６、２５９７、２５９８
、２５９９、２６００、２６０１、２６０２、２６０３、２６０４、２６０５、４５２５
、４５２６、４５２７、４５２８、４５２９、４５３０、４５３１、４５３２、４５３３
、４５３４、４５３５、４５３６、４５３７、４５３８、４５３９、４５４０、４５４１
、４５４２、４５４３、４５４４、４５４５、４５４６、４５４７、４５４８、４５４９
、４５５０、４５７５、４５７６、４５７７、４５７８、４５７９、４５８０、４５８１
、４５８２、４５８３、４５８４、４５８５、４５８６、４５８７、４５８８、４５８９
、４５９０、４５９１、４５９２、４５９３、４５９４、４５９５、４５９６、４５９７
、４５９８、４５９９、４６００、４８５０、４８５１、４８５２、４８５３、４８５４
、４８５５、４８５６、４８５７、４８５８、４８５９、４８６０、４８６１、４８６２
、４８６３、４８６４、４８６５、４８６６、４８６７、４８６８、４８６９、４８７０
、４８７１、４８７２、４８７３、４８７４、４８７５、４８７６、４８７７、４８７８
、４８７９、４８８０、４８８１、４８８２、４８８３、４８８４、４８８５、４８８６
、４８８７、４８８８、４８８９、４８９０、４８９１、４８９２、４８９３、４８９４
、４８９５、４８９６、４８９７、４８９８、４８９９、４９００、５４６０、５４６１
、５４６２、５４６３、５４６４、５４６５、５４６６、５４６７、５４６８、５４６９
、５４７０、５４７１、５４７２、５４７３、５４７４、５４７５、５４７６、５４７７
、５４７８、５４７９、５４８０、６１７５、６１７６、６１７７、６１７８、６１７９
、６１８０、６１８１、６１８２、６１８３、６１８４、６１８５、６１８６、６１８７
、６１８８、６１８９、６１９０、６１９１、６１９２、６１９３、６１９４、６１９５
、６１９６、６１９７、６１９８、６１９９、６２００、６３１５、６３１６、６３１７
、６３１８、６３１９、６３２０、６３２１、６３２２、６３２３、６３２４、６３２５
、６３２６、６３２７、６３２８、６３２９、６３３０、６３３１、６３３２、６３３３
、６３３４、６３３５、６３３６、６３３７、６３３８、６３３９、６３４０、６３４１
、
６３４２、６３４３、６３４４、６３４５、６６００、６６０１、６６０２、６６０３、
６６０４、６６０５、６６０６、６６０７、６６０８、６６０９、６６１０、６６１１、
６６１２、６６１３、６６１４、６６１５、６７２５、６７２６、６７２７、６７２８、
６７２９、６７３０、６７３１、６７３２、６７３３、６７３４、６７３５、６７３６、
６７３７、６７３８、６７３９、６７４０、６７４１、６７４２、６７４３、６７４４、
６７４５、６７４６、６７４７、６７４８、６７４９、６７５０、６７５１、６７５２、
６７５３、６７５４、６７５５、６７５６、６７５７、６７５８、６７５９、６７６０、
６７６１、６７６２、６７６３、６７６４、６７６５、６７６６、６７６７、６７６８、
６７６９、６７７０、６７７１、６７７２、６７７３、６７７４、６７７５、７６５５、
７６５６、７６５７、７６５８、７６５９、７６６０、７６６１、７６６２、７６６３、
７６６４、７６６５、７６６６、７６６７、７６６８、７６６９、７６７０、７６７１、
７６７２、８５１０、８５１１、８５１２、８５１３、８５１４、８５１５、８５１６、
８７１５、８７１６、８７１７、８７１８、８７１９、８７２０、８７２１、８７２２、
８７２３、８７２４、８７２５、８７２６、８７２７、８７２８、８７２９、８７３０、
８７３１、８７３２、８７３３、８７３４、８７３５、８７３６、８７３７、８７３８、
８７３９、８７４０、８７４１、８７４２、８７４３、８７４４、８７４５、９２５０、
９２５１、９２５２、９２５３、９２５４、９２５５、９２５６、９２５７、９２５８、
９２５９、９２６０、９２６１、９２６２、９２６３、９２６４、９２６５、９２６６、
９２６７、９２６８、９２６９、９２７０、９４８０、９４８１、９４８２、９４８３、
９４８４、９４８５、９４８６、９４８７、９４８８、９４８９、９４９０、９４９１、
９４９２、９４９３、９４９４、９４９５、９４９６、９４９７、９４９８、９４９９、
９５００、９５７５、９５７６、９５７７、９５７８、９５７９、９５８０、９５８１、
９５８２、９５８３、９５８４、９５８５、９５８６、９５８７、９５８８、９５８９、

９５９０、１０５２５、１０５２６、１０５２７、１０５２８、１０５２９、１０５３０、１０５３１、１０５３２、１０５３３、１０５３４、１０５３５、１０５３６、１０５３７、１０５３８、１０５３９、１０５４０、１１５４５、１１５４６、１１５４７、１１５４８、１１５４９、１１５５０、１１５５１、１１５５２、１１５５３、１１５５４、１１５５５、１１５５６、１１５５７、１１５５８、１１５５９、１１５６０、１１８７５、１１８７６、１１８７７、１１８７８、１１８７９、１１８８０、１１８８１、１１８８２、１１８８３、１１８８４、１１８８５、１１８８６、１１８８７、１１８８８、１１８８９、１１８９０、１１８９１、１１８９２、１１８９３、１１８９４、１１８９５、１１８９６、１１８９７、１１８９８、１１８９９、１１９００、１１９１５、１１９１６、１１９１７、１１９１８、１１９１９、１１９２０、１１９２１、１１９２２、１１９２３、１１９２４、１１９２５、１１９２６、１１９２７、１１９２８、１１９２９、１１９３０、１１９３１、１１９３２、１１９３３、１１９３４、１１９３５、１１９３６、１１９３７、１１９３８、１１９３９、１１９４０、１３３７５、１３３７６、１３３７７、１３３７８、１３３７９、１３３８０、１３３８１、１３３８２、１３３８３、１３３８４、１３３８５、１３３８６、１３３８７、１３３８８、１３３８９および１３３９０であり得る。

【０６８５】

一部の実施形態では、アンチセンス鎖および標的ｍＲＮＡ配列は、１００％の相補性を有する。アンチセンス鎖は、標的ｍＲＮＡ配列の任意の部分と相補的であり得る。

他の実施形態では、アンチセンス鎖および標的ｍＲＮＡ配列は、少なくとも１つのミスマッチを含む。非限定的な例として、アンチセンス鎖および標的ｍＲＮＡ配列は、少なくとも３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％もしくは９９％または少なくとも２０～３０％、２０～４０％、２０～５０％、２０～６０％、２０～７０％、２０～８０％、２０～９０％、２０～９５％、２０～９９％、３０～４０％、３０～５０％、３０～６０％、３０～７０％、３０～８０％、３０～９０％、３０～９５％、３０～９９％、４０～５０％、４０～６０％、４０～７０％、４０～８０％、４０～９０％、４０～９５％、４０～９９％、５０～６０％、５０～７０％、５０～８０％、５０～９０％、５０～９５％、５０～９９％、６０～７０％、６０～８０％、６０～９０％、６０～９５％、６０～９９％、７０～８０％、７０～９０％、７０～９５％、７０～９９％、８０～９０％、８０～９５％、８０～９９％、９０～９５％、９０～９９％、もしくは９５～９９％の相補性を有する。

【０６８６】

一部の実施形態では、ｓｉＲＮＡまたはｄｓＲＮＡは、互いに相補的である少なくとも２つの配列を含む。

本開示によれば、コード化ｓｉＲＮＡ分子は、約１０～５０またはそれより多いヌクレオチドの長さを有する、すなわち、各鎖は１０～５０のヌクレオチド（またはヌクレオチド類似体）を含む。好ましくは、ｓｉＲＮＡ分子は、各鎖において約１５～３０、例えば、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９または３０ヌクレオチドの長さを有し、鎖の一方は、標的領域に対して十分に相補性である。一部の実施形態では、ｓｉＲＮＡ分子の各鎖は、約１９～２５、１９～２４または１９～２１ヌクレオチドの長さを有する。一部の実施形態では、ｓｉＲＮＡ分子の少なくとも一方の鎖は、１９ヌクレオチドの長さを有する。一部の実施形態では、ｓｉＲＮＡ分子の少なくとも一方の鎖は、２０ヌクレオチドの長さを有する。一部の実施形態では、ｓｉＲＮＡ分子の少なくとも一方の鎖は、２１ヌクレオチドの長さを有する。一部の実施形態では、ｓｉＲＮＡ分子の少なくとも一方の鎖は、２２ヌクレオチドの長さを有する。一部の実施形態では、ｓｉＲＮＡ分子の少なくとも一方の鎖は、２３ヌクレオチドの長さを有する。一部の実施形態では、ｓｉＲＮＡ分子の少なくとも一方の鎖は、２４ヌクレオチドの長さを有する。一部の実施形態では、ｓｉＲＮＡ分子の少なくとも一方の鎖は、２５ヌクレオチドの長さを有する。

【０６８７】
一部の実施形態では、本開示のコード化ｓｉＲＮＡ分子は、約１９ヌクレオチド～約２５ヌクレオチドおよび３’末端に２つのオーバーハングヌクレオチドを含む合成ＲＮＡ二本鎖であり得る。一部の態様では、ｓｉＲＮＡ分子は、未修飾ＲＮＡ分子であり得る。他の態様では、ｓｉＲＮＡ分子は、少なくとも１つの修飾ヌクレオチド、例えば、塩基、糖または骨格修飾を含有し得る。
【０６８８】
一部の実施形態では、本開示のコード化ｓｉＲＮＡ分子は、ヌクレオチド配列、例えば、これらに限定されないが、アンチセンス（ガイド）配列またはその断片またはバリアントを含み得る。非限定的な例として、本開示のｓｉＲＮＡ分子において使用されるアンチセンス配列は、表１中のヌクレオチド配列の少なくとも３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％もしくは９９％または少なくとも２０～３０％、２０～４０％、２０～５０％、２０～６０％、２０～７０％、２０～８０％、２０～９０％、２０～９５％、２０～９９％、３０～４０％、３０～５０％、３０～６０％、３０～７０％、３０～８０％、３０～９０％、３０～９５％、３０～９９％、４０～５０％、４０～６０％、４０～７０％、４０～８０％、４０～９０％、４０～９５％、４０～９９％、５０～６０％、５０～７０％、５０～８０％、５０～９０％、５０～９５％、５０～９９％、６０～７０％、６０～８０％、６０～９０％、６０～９５％、６０～９９％、７０～８０％、７０～９０％、７０～９５％、７０～９９％、８０～９０％、８０～９５％、８０～９９％、９０～９５％、９０～９９％もしくは９５～９９％であり、その内容をその全体で本願明細書に援用するＷＯ２０１７２０１２５８の配列番号３～１０２を含む。別の非限定的な例として、本開示のｓｉＲＮＡ分子において使用されるアンチセンス配列は、その内容をその全体で本願明細書に援用するＷＯ２０１７２０１２５８の、配列番号３～１０２を含む、表１中のヌクレオチド配列の少なくとも３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１または２１よりも多い連続ヌクレオチドを含む。さらに別の非限定的な例として、本開示のｓｉＲＮＡ分子において使用されるアンチセンス配列は、その内容をその全体で本願明細書に援用するＷＯ２０１７２０１２５８の配列番号３～１０２を含む表１中の配列のヌクレオチド１～２２、１～２２、１～２１、１～２０、１～１９、１～１８、１～１７、１～１６、１～１５、１～１４、１～１３、１～１２、１～１１、１～１０、１～９、１～８、２～２２、２～２１、２～２０、２～１９、２～１８、２～１７、２～１６、２～１５、２～１４、２～１３、２～１２、２～１１、２～１０、２～９、２～８、３～２２、３～２１、３～２０、３～１９、３～１８、３～１７、３～１６、３～１５、３～１４、３～１３、３～１２、３～１１、３～１０、３～９、３～８、４～２２、４～２１、４～２０、４～１９、４～１８、４～１７、４～１６、４～１５、４～１４、４～１３、４～１２、４～１１、４～１０、４～９、４～８、５～２２、５～２１、５～２０、５～１９、５～１８、５～１７、５～１６、５～１５、５～１４、５～１３、５～１２、５～１１、５～１０、５～９、５～８、６～２２、６～２１、６～２０、６～１９、６～１８、６～１７、６～１６、６～１５、６～１４、６～１３、６～１２、６～１１、６～１０、７～２２、７～２１、７～２０、７～１９、７～１８、７～１７、７～１６、７～１５、７～１４、７～１３、７～１２、８～２２、８～２１、８～２０、８～１９、８～１８、８～１７、８～１６、８～１５、８～１４、８～１３、８～１２、９～２２、９～２１、９～２０、９～１９、９～１８、９～１７、９～１６、９～１５、９～１４、１０～２２、１０～２１、１０～２０、１０～１９、１０～１８、１０～１７、１０～１６、１０～１５、１０～１４、１１～２２、１１～２１、１１～２０、１１～１９、１１～１８、１１～１７、１１～１６、１１～１５、１１～１４、１２～２２、１２～２１、１２～２０、１２～１９、１２～１８、１２～１７、１２～１６、１３～２２、１３～２１、１３～２０、１３～１９、１３～１８、１３～１７、１３～１６、１４～２２、１４～２１、１４～２０、１４～１９、１４～１８、１４～１７

、１５～２２、１５～２１、１５～２０、１５～１９、１５～１８、１６～２２、１６～２１、１６～２０、１７～２２、１７～２１、または１８～２２を含む。

【０６８９】

一部の実施形態では、本開示のコード化ｓｉＲＮＡ分子は、その内容をその全体で本願明細書に援用するＷＯ２０１７２０１２５８の配列番号１０３～２４９を含む表２中のヌクレオチド配列、例えば、これらに限定されないが、センス（パッセンジャー）配列またはその断片またはバリアントを含み得る。非限定的な例として、本開示のｓｉＲＮＡ分子において使用されるセンス配列は、その内容をその全体で本願明細書に援用するＷＯ２０１７２０１２５８の配列番号１０３～２４９を含む表２中のヌクレオチド配列の少なくとも３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％もしくは９９％または少なくとも２０～３０％、２０～４０％、２０～５０％、２０～６０％、２０～７０％、２０～８０％、２０～９０％、２０～９５％、２０～９９％、３０～４０％、３０～５０％、３０～６０％、３０～７０％、３０～８０％、３０～９０％、３０～９５％、３０～９９％、４０～５０％、４０～６０％、４０～７０％、４０～８０％、４０～９０％、４０～９５％、４０～９９％、５０～６０％、５０～７０％、５０～８０％、５０～９０％、５０～９５％、５０～９９％、６０～７０％、６０～８０％、６０～９０％、６０～９５％、６０～９９％、７０～８０％、７０～９０％、７０～９５％、７０～９９％、８０～９０％、８０～９５％、８０～９９％、９０～９５％、９０～９９％もしくは９５～９９％である。別の非限定的な例として、本開示のｓｉＲＮＡ分子において使用されるセンス配列は、その内容をその全体で本願明細書に援用するＷＯ２０１７２０１２５８の配列番号１０３～２４９を含む表２中のヌクレオチド配列の少なくとも３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１または２１よりも多い連続ヌクレオチドを含む。さらに別の非限定的な例として、本開示のｓｉＲＮＡ分子において使用されるセンス配列は、その内容をその全体で本願明細書に援用するＷＯ２０１７２０１２５８の配列番号１０３～２４９を含む表２中の配列のヌクレオチド１～２２、１～２２、１～２１、１～２０、１～１９、１～１８、１～１７、１～１６、１～１５、１～１４、１～１３、１～１２、１～１１、１～１０、１～９、１～８、２～２２、２～２１、２～２０、２～１９、２～１８、２～１７、２～１６、２～１５、２～１４、２～１３、２～１２、２～１１、２～１０、２～９、２～８、３～２２、３～２１、３～２０、３～１９、３～１８、３～１７、３～１６、３～１５、３～１４、３～１３、３～１２、３～１１、３～１０、３～９、３～８、４～２２、４～２１、４～２０、４～１９、４～１８、４～１７、４～１６、４～１５、４～１４、４～１３、４～１２、４～１１、４～１０、４～９、４～８、５～２２、５～２１、５～２０、５～１９、５～１８、５～１７、５～１６、５～１５、５～１４、５～１３、５～１２、５～１１、５～１０、５～９、５～８、６～２２、６～２１、６～２０、６～１９、６～１８、６～１７、６～１６、６～１５、６～１４、６～１３、６～１２、６～１１、６～１０、７～２２、７～２１、７～２０、７～１９、７～１８、７～１７、７～１６、７～１５、７～１４、７～１３、７～１２、８～２２、８～２１、８～２０、８～１９、８～１８、８～１７、８～１６、８～１５、８～１４、８～１３、８～１２、９～２２、９～２１、９～２０、９～１９、９～１８、９～１７、９～１６、９～１５、９～１４、１０～２２、１０～２１、１０～２０、１０～１９、１０～１８、１０～１７、１０～１６、１０～１５、１０～１４、１１～２２、１１～２１、１１～２０、１１～１９、１１～１８、１１～１７、１１～１６、１１～１５、１１～１４、１２～２２、１２～２１、１２～２０、１２～１９、１２～１８、１２～１７、１２～１６、１３～２２、１３～２１、１３～２０、１３～１９、１３～１８、１３～１７、１３～１６、１４～２２、１４～２１、１４～２０、１４～１９、１４～１８、１４～１７、１５～２２、１５～２１、１５～２０、１５～１９、１５～１８、１６～２２、１６～２１、１６～２０、１７～２２、１７～２１、または１８～２２を含む。

【０６９０】

一部の実施形態では、本開示のｓｉＲＮＡ分子は、その内容をその全体で本願明細書に援用するＷＯ２０１７２０１２５８の表３～５に記載されるようなセンスおよびアンチセンスｓｉＲＮＡ二重鎖を含み得る。非限定的な例として、これらのｓｉＲＮＡ二重鎖は、内因性ＨＴＴ遺伝子発現に対するｉｎ　ｖｉｔｒｏ阻害活性について試験され得る。センスおよびアンチセンス配列の開始部位は、ＮＣＢＩ由来のＮＭ＿００２１１１．７として公知である　ＨＴＴ遺伝子配列に対して比較される。

【０６９１】

本開示のコード化ｓｉＲＮＡ二重鎖は、一緒にハイブリダイズされて二本鎖構造を形成するアンチセンス鎖およびセンス鎖を含有し、アンチセンス鎖は、標的とされるＨＴＴ遺伝子の核酸配列と相補的であり、センス鎖は、標的とされるＨＴＴ遺伝子の核酸配列に対して相同である。一部の態様では、アンチセンス鎖の５’末端は、５’リン酸基を有し、センス鎖の３’末端は、３’ヒドロキシル基を含有する。他の態様では、各鎖の３’末端にオーバーハングがない、１または２ヌクレオチドのオーバーハングがある。

【０６９２】

一部の実施形態では、製剤化されたＡＡＶ粒子は、ＨＴＴ　ｍＲＮＡを抑制（または分解）するｓｉＲＮＡ二重鎖またはｄｓＲＮＡをコードする。したがって、ｓｉＲＮＡ二重鎖またはｄｓＲＮＡは、細胞、例えば、ニューロンにおいてＨＴＴ遺伝子発現を実質的に阻害するために使用され得る。一部の態様では、ＨＴＴ遺伝子発現の阻害とは、少なくとも約２０％の、好ましくは、少なくとも約３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９５％および１００％または少なくとも２０～３０％、２０～４０％、２０～５０％、２０～６０％、２０～７０％、２０～８０％、２０～９０％、２０～９５％、２０～１００％、３０～４０％、３０～５０％、３０～６０％、３０～７０％、３０～８０％、３０～９０％、３０～９５％、３０～１００％、４０～５０％、４０～６０％、４０～７０％、４０～８０％、４０～９０％、４０～９５％、４０～１００％、５０～６０％、５０～７０％、５０～８０％、５０～９０％、５０～９５％、５０～１００％、６０～７０％、６０～８０％、６０～９０％、６０～９５％、６０～１００％、７０～８０％、７０～９０％、７０～９５％、７０～１００％、８０～９０％、８０～９５％、８０～１００％、９０～９５％、９０～１００％もしくは９５～１００％の阻害を指す。したがって、標的とされる遺伝子のタンパク質産物は、少なくとも約２０％、好ましくは、少なくとも約３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９５％および１００％または少なくとも２０～３０％、２０～４０％、２０～５０％、２０～６０％、２０～７０％、２０～８０％、２０～９０％、２０～９５％、２０～１００％、３０～４０％、３０～５０％、３０～６０％、３０～７０％、３０～８０％、３０～９０％、３０～９５％、３０～１００％、４０～５０％、４０～６０％、４０～７０％、４０～８０％、４０～９０％、４０～９５％、４０～１００％、５０～６０％、５０～７０％、５０～８０％、５０～９０％、５０～９５％、５０～１００％、６０～７０％、６０～８０％、６０～９０％、６０～９５％、６０～１００％、７０～８０％、７０～９０％、７０～９５％、７０～１００％、８０～９０％、８０～９５％、８０～１００％、９０～９５％、９０～１００％もしくは９５～１００％阻害され得る。

【０６９３】

一部の実施形態では、ｓｉＲＮＡ分子は、ガイド鎖に位置するＨＴＴに対するｍｉＲＮＡシードマッチを含む。別の実施形態では、ｓｉＲＮＡ分子は、パッセンジャー鎖に位置するＨＴＴに対するｍｉＲＮＡシードマッチを含む。さらに別の実施形態では、ＨＴＴ遺伝子を標的とするｓｉＲＮＡ二重鎖またはコード化ｄｓＲＮＡは、ガイドまたはパッセンジャー鎖に位置するＨＴＴに対するシードマッチを含まない。

【０６９４】

一部の実施形態では、ＨＴＴ遺伝子を標的とするｓｉＲＮＡ二重鎖またはコード化ｄｓＲＮＡは、ガイド鎖に対して有意な全長オフターゲット効果をほとんど有さない場合がある。別の実施形態では、ＨＴＴ遺伝子を標的とするｓｉＲＮＡ二重鎖またはコード化ｄｓＲＮＡは、パッセンジャー鎖に対して有意な全長オフターゲット効果をほとんど有さない

場合がある。ＨＴＴ遺伝子を標的とするｓｉＲＮＡ二重鎖またはコード化ｓＲＮＡは、パッセンジャー鎖に対して１％、２％、３％、４％、５％、６％、７％、８％、９％、１０％、１１％、１２％、１３％、１４％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、１～５％、２～６％、３～７％、４～８％、５～９％、５～１０％、６～１０％、５～１５％、５～２０％、５～２５％　５～３０％、１０～２０％、１０～３０％、１０～４０％、１０～５０％、１５～３０％、１５～４０％、１５～４５％、２０～４０％、２０～５０％、２５～５０％、３０～４０％、３０～５０％、３５～５０％、４０～５０％、４５～５０％未満の全長オフターゲット効果を有する場合がある。さらに別の実施形態では、ＨＴＴ遺伝子を標的とするｓｉＲＮＡ二重鎖またはコード化ｄｓＲＮＡは、ガイド鎖またはパッセンジャー鎖に対して有意な全長オフターゲット効果をほとんど有さない場合がある。ＨＴＴ遺伝子を標的とするｓｉＲＮＡ二重鎖またはコード化ｄｓＲＮＡは、ガイドまたはパッセンジャー鎖に対して１％、２％、３％、４％、５％、６％、７％、８％、９％、１０％、１１％、１２％、１３％、１４％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、１～５％、２～６％、３～７％、４～８％、５～９％、５～１０％、６～１０％、５～１５％、５～２０％、５～２５％　５～３０％、１０～２０％、１０～３０％、１０～４０％、１０～５０％、１５～３０％、１５～４０％、１５～４５％、２０～４０％、２０～５０％、２５～５０％、３０～４０％、３０～５０％、３５～５０％、４０～５０％、４５～５０％未満の全長オフターゲット効果を有する場合がある。

【０６９５】

一部の実施形態では、ＨＴＴ遺伝子を標的とするｓｉＲＮＡ二重鎖またはコード化ｄｓＲＮＡは、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで高い活性を有し得る。別の実施形態では、ｓｉＲＮＡ分子は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで低い活性を有し得る。さらに別の実施形態では、ＨＴＴ遺伝子を標的とするｓｉＲＮＡ二重鎖またはｄｓＲＮＡは、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで高いガイド鎖活性および低いパッセンジャー鎖活性を有し得る。

【０６９６】

一部の実施形態では、ｓｉＲＮＡ分子は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで高いガイド鎖活性および低いパッセンジャー鎖活性を有する。ガイド鎖による標的ノックダウン（ＫＤ）は、少なくとも３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％、９９．５％または１００％であり得る。ガイド鎖による標的ノックダウンは、３０～４０％、３５～４０％、４０～５０％、４５～５０％、５０～５５％、５０～６０％、６０～６５％、６０～７０％、６０～７５％、６０～８０％、６０～８５％、６０～９０％、６０～９５％、６０～９９％、６０～９９．５％、６０～１００％、６５～７０％、６５～７５％、６５～８０％、６５～８５％、６５～９０％、６５～９５％、６５～９９％、６５～９９．５％、６５～１００％、７０～７５％、７０～８０％、７０～８５％、７０～９０％、７０～９５％、７０～９９％、７０～９９．５％、７０～１００％、７５～８０％、７５～８５％、７５～９０％、７５～９５％、７５～９９％、７５～９９．５％、７５～１００％、８０～８５％、８０～９０％、８０～９５％、８０～９９％、８０～９９．５％、８０～１００％、８５～９０％、８５～９５％、８５～９９％、８５～９９．５％、８５～１００％、９０～９５％、９０～９９％、９０～９９．５％、９０～１００％、９５～９９％、９５～９９．５％、９５～１００％、９９～９９．５％、９９～１００％または９９．５～１００％であり得る。非限定的な例として、ガイド鎖による標的ノックダウン（ＫＤ）は、７０％より大きい。非限定的な例として、ガイド鎖による標的ノックダウン（ＫＤ）は、６０％より大きい。

【０６９７】

一部の実施形態では、ｓｉＲＮＡ二重鎖は、非ＨＴＴ配列に対するセンスまたはアンチセンス配列のｍｉＲＮＡシードマッチがないように設計される。

一部の実施形態では、最も近いオフターゲットに対するガイド鎖のＩＣ$_{50}$は、１００にオンターゲット遺伝子、ＨＴＴに対するガイド鎖のＩＣ$_{50}$が乗じられたものより大きい。非限定的な例として、最も近いオフターゲットに対するガイド鎖のＩＣ$_{50}$が、１０

０に標的に対するガイド鎖のＩＣ$_{50}$が乗じられたものより大きい場合には、ｓｉＲＮＡ分子は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏでＨＴＴを阻害するための高いガイド鎖選択性を有すると言われる。

【０６９８】

一部の実施形態では、ガイド鎖の５’プロセシングは、ｉｎ　ｖｉｔｒｏまたはｉｎ　ｖｉｖｏで時間の少なくとも７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％または１００％、５’末端に正しい開始（ｎ）を有する。非限定的な例として、ガイド鎖の５’プロセシングは正確であり、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで時間の少なくとも９９％、５’末端で正しい開始（ｎ）を有する。非限定的な例として、ガイド鎖の５’プロセシングは正確であり、ｉｎ　ｖｉｖｏで時間の少なくとも９９％、５’末端で正しい開始（ｎ）を有する。非限定的な例として、ガイド鎖の５’プロセシングは正確であり、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで時間の少なくとも９０％、５’末端で正しい開始（ｎ）を有する。非限定的な例として、ガイド鎖の５’プロセシングは正確であり、ｉｎ　ｖｉｖｏで時間の少なくとも９０％、５’末端で正しい開始（ｎ）を有する。非限定的な例として、ガイド鎖の５’プロセシングは正確であり、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで時間の少なくとも８５％、５’末端で正しい開始（ｎ）を有する。非限定的な例として、ガイド鎖の５’プロセシングは正確であり、ｉｎ　ｖｉｖｏで時間の少なくとも８５％、５’末端で正しい開始（ｎ）を有する。

【０６９９】

一部の実施形態では、ｉｎ　ｖｉｔｒｏまたはｉｎ　ｖｉｖｏで表されるガイド対パッセンジャー（Ｇ：Ｐ）（アンチセンス対センスとも呼ばれる）鎖比は、１：１０、１：９、１：８、１：７、１：６、１：５、１：４、１：３、１：２、１；１、２：１０、２：９、２：８、２：７、２：６、２：５、２：４、２：３、２：２、２：１、３：１０、３：９、３：８、３：７、３：６、３：５、３：４、３：３、３：２、３：１、４：１０、４：９、４：８、４：７、４：６、４：５、４：４、４：３、４：２、４：１、５：１０、５：９、５：８、５：７、５：６、５：５、５：４、５：３、５：２、５：１、６：１０、６：９、６：８、６：７、６：６、６：５、６：４、６：３、６：２、６：１、７：１０、７：９、７：８、７：７、７：６、７：５、７：４、７：３、７：２、７：１、８：１０、８：９、８：８、８：７、８：６、８：５、８：４、８：３、８：２、８：１、９：１０、９：９、９：８、９：７、９：６、９：５、９：４、９：３、９：２、９：１、１０：１０、１０：９、１０：８、１０：７、１０：６、１０：５、１０：４、１０：３、１０：２、１０：１、１：９９、５：９５、１０：９０、１５：８５、２０：８０、２５：７５、３０：７０、３５：６５、４０：６０、４５：５５、５０：５０、５５：４５、６０：４０、６５：３５、７０：３０、７５：２５、８０：２０、８５：１５、９０：１０、９５：５、または９９：１である。ガイド対パッセンジャー比とは、プリ－マイクロＲＮＡの細胞内プロセシング後のガイド鎖対パッセンジャー鎖の比を指す。例えば、８０：２０ガイド対パッセンジャー比は、２の前駆体からプロセシングされたパッセンジャー鎖毎に８のガイド鎖を有する。非限定的な例として、ガイド対パッセンジャー鎖比は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで８：２である。非限定的な例として、ガイド対パッセンジャー鎖比は、ｉｎ　ｖｉｖｏで８：２である。非限定的な例として、ガイド対パッセンジャー鎖比は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで９：１である。非限定的な例として、ガイド対パッセンジャー鎖比は、ｉｎ　ｖｉｖｏで９：１である。

【０７００】

一部の実施形態では、表されるガイド対パッセンジャー（Ｇ：Ｐ）（アンチセンス対センスとも呼ばれる）鎖比は、１より大きい。

一部の実施形態では、表されるガイド対パッセンジャー（Ｇ：Ｐ）（アンチセンス対センスとも呼ばれる）鎖比は、２より大きい。

【０７０１】

一部の実施形態では、表されるガイド対パッセンジャー（Ｇ：Ｐ）（アンチセンス対センスとも呼ばれる）鎖比は、５より大きい。

一部の実施形態では、表されるガイド対パッセンジャー（Ｇ：Ｐ）（アンチセンス対セ

ンスとも呼ばれる）鎖比は、１０より大きい。
【０７０２】
一部の実施形態では、表されるガイド対パッセンジャー（Ｇ：Ｐ）（アンチセンス対センスとも呼ばれる）鎖比は、２０より大きい。
一部の実施形態では、表されるガイド対パッセンジャー（Ｇ：Ｐ）（アンチセンス対センスとも呼ばれる）鎖比は、５０より大きい。
【０７０３】
一部の実施形態では、表されるガイド対パッセンジャー（Ｇ：Ｐ）（アンチセンス対センスとも呼ばれる）鎖比は、少なくとも３：１である。
一部の実施形態では、表されるガイド対パッセンジャー（Ｇ：Ｐ）（アンチセンス対センスとも呼ばれる）鎖比は、少なくとも５：１である。
【０７０４】
一部の実施形態では、表されるガイド対パッセンジャー（Ｇ：Ｐ）（アンチセンス対センスとも呼ばれる）鎖比は、少なくとも１０：１である。
［一部の実施形態では、表されるガイド対パッセンジャー（Ｇ：Ｐ）（アンチセンス対センスとも呼ばれる）鎖比は、少なくとも２０：１である。
【０７０５】
一部の実施形態では、表されるガイド対パッセンジャー（Ｇ：Ｐ）（アンチセンス対センスとも呼ばれる）鎖比は、少なくとも５０：１である。
一部の実施形態では、表されるパッセンジャー対ガイド（Ｐ：Ｇ）（センス対アンチセンスとも呼ばれる）鎖比は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏまたはｉｎ　ｖｉｖｏで、１：１０、１：９、１：８、１：７、１：６、１：５、１：４、１：３、１：２、１；１、２：１０、２：９、２：８、２：７、２：６、２：５、２：４、２：３、２：２、２：１、３：１０、３：９、３：８、３：７、３：６、３：５、３：４、３：３、３：２、３：１、４：１０、４：９、４：８、４：７、４：６、４：５、４：４、４：３、４：２、４：１、５：１０、５：９、５：８、５：７、５：６、５：５、５：４、５：３、５：２、５：１、６：１０、６：９、６：８、６：７、６：６、６：５、６：４、６：３、６：２、６：１、７：１０、７：９、７：８、７：７、７：６、７：５、７：４、７：３、７：２、７：１、８：１０、８：９、８：８、８：７、８：６、８：５、８：４、８：３、８：２、８：１、９：１０、９：９、９：８、９：７、９：６、９：５、９：４、９：３、９：２、９：１、１０：１０、１０：９、１０：８、１０：７、１０：６、１０：５、１０：４、１０：３、１０：２、１０：１、１：９９、５：９５、１０：９０、１５：８５、２０：８０、２５：７５、３０：７０、３５：６５、４０：６０、４５：５５、５０：５０、５５：４５、６０：４０、６５：３５、７０：３０、７５：２５、８０：２０、８５：１５、９０：１０、９５：５、または９９：１である。パッセンジャー対ガイド比とは、プリーマイクロＲＮＡの細胞内プロセシング後のパッセンジャー鎖対ガイド鎖の比を指す。例えば、８０：２０のパッセンジャー対ガイド比は、２の前駆体からプロセシングされたガイド鎖毎に８のパッセンジャー鎖を有する。非限定的な例として、パッセンジャー対ガイド鎖比は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで８０：２０である。非限定的な例として、パッセンジャー対ガイド鎖比は、ｉｎ　ｖｉｖｏで８０：２０である。非限定的な例として、パッセンジャー対ガイド鎖比は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで８：２である。非限定的な例として、パッセンジャー対ガイド鎖比は、ｉｎ　ｖｉｖｏで８：２である。非限定的な例として、パッセンジャー対ガイド鎖比は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで９：１である。非限定的な例として、パッセンジャー対ガイド鎖比は、ｉｎ　ｖｉｖｏで９：１である。
【０７０６】
一部の実施形態では、表されるパッセンジャー対ガイド（Ｐ：Ｇ）（センス対アンチセンスとも呼ばれる）鎖比は、１より大きい。
一部の実施形態では、表されるパッセンジャー対ガイド（Ｐ：Ｇ）（センス対アンチセンスとも呼ばれる）鎖比は、２より大きい。
【０７０７】

一部の実施形態では、表されるパッセンジャー対ガイド（Ｐ：Ｇ）（センス対アンチセンスとも呼ばれる）鎖比は、５より大きい。
一部の実施形態では、表されるパッセンジャー対ガイド（Ｐ：Ｇ）（センス対アンチセンスとも呼ばれる）鎖比は、１０より大きい。
【０７０８】
一部の実施形態では、表されるパッセンジャー対ガイド（Ｐ：Ｇ）（センス対アンチセンスとも呼ばれる）鎖比は、２０より大きい。
一部の実施形態では、表されるパッセンジャー対ガイド（Ｐ：Ｇ）（センス対アンチセンスとも呼ばれる）鎖比は、５０より大きい。
【０７０９】
一部の実施形態では、表されるパッセンジャー対ガイド（Ｐ：Ｇ）（センス対アンチセンスとも呼ばれる）鎖比は、少なくとも３：１である。
一部の実施形態では、表されるパッセンジャー対ガイド（Ｐ：Ｇ）（センス対アンチセンスとも呼ばれる）鎖比は、少なくとも５：１である。
【０７１０】
一部の実施形態では、表されるパッセンジャー対ガイド（Ｐ：Ｇ）（センス対アンチセンスとも呼ばれる）鎖比は、少なくとも１０：１である。
一部の実施形態では、表されるパッセンジャー対ガイド（Ｐ：Ｇ）（センス対アンチセンスとも呼ばれる）鎖比は、少なくとも２０：１である。
【０７１１】
一部の実施形態では、表されるパッセンジャー対ガイド（Ｐ：Ｇ）（センス対アンチセンスとも呼ばれる）鎖比は、少なくとも５０：１である。
一部の実施形態では、パッセンジャー－ガイド鎖二重鎖は、当技術分野で公知の方法および本明細書において記載される方法ではなく、プリーまたはプレーマイクロＲＮＡが、プロセシングが測定される場合に、２倍超のガイド対パッセンジャー鎖比を実証する場合に、有効と考えられる。非限定的な例として、プリーまたはプレーマイクロＲＮＡは、プロセシングが測定される場合に、２倍、３倍、４倍、５倍、６倍、７倍、８倍、９倍、１０倍、１１倍、１２倍、１３倍、１４倍、１５倍または２～５倍、２～１０倍、２～１５倍、３～５倍、３～１０倍、３～１５倍、４～５倍、４～１０倍、４～１５倍、５～１０倍、５～１５倍、６～１０倍、６～１５倍、７～１０倍、７～１５倍、８～１０倍、８～１５倍、９～１０倍、９～１５倍、１０～１５倍、１１～１５倍、１２～１５倍、１３～１５倍、または１４～１５倍を超えるガイド対パッセンジャー鎖比を実証する。
【０７１２】
一部の実施形態では、ｄｓＲＮＡをコードするベクターゲノムは、構築物の全長の少なくとも６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％または９９％超である配列を含む。非限定的な例として、ベクターゲノムは、構築物の全長配列の少なくとも８０％である配列を含む。
【０７１３】
一部の実施形態では、ｓｉＲＮＡ分子は、ＨＴＴ配列上の少なくとも１つのエクソンを標的とすることによって野生型および／または突然変異体ＨＴＴをサイレンシングするために使用され得る。エクソンは、エクソン１、エクソン２、エクソン３、エクソン４、エクソン５、エクソン６、エクソン７、エクソン８、エクソン９、エクソン１０、エクソン１１、エクソン１２、エクソン１３、エクソン１４、エクソン１５、エクソン１６、エクソン１７、エクソン１８、エクソン１９、エクソン２０、エクソン２１、エクソン２２、エクソン２３、エクソン２４、エクソン２５、エクソン２６、エクソン２７、エクソン２８、エクソン２９、エクソン３０、エクソン３１、エクソン３２、エクソン３３、エクソン３４、エクソン３５、エクソン３６、エクソン３７、エクソン３８、エクソン３９、エクソン４０、エクソン４１、エクソン４２、エクソン４３、エクソン４４、エクソン４５、エクソン４６、エクソン４７、エクソン４８、エクソン４９、エクソン５０、エクソン５１、エクソン５２、エクソン５３、エクソン５４、エクソン５５、エクソン５６、エク

ソン５７、エクソン５８、エクソン５９、エクソン６０、エクソン６１、エクソン６２、エクソン６３、エクソン６４、エクソン６５、エクソン６６、および／またはエクソン６７であり得る。非限定的な例として、ｓｉＲＮＡ分子は、エクソン１を標的とすることによって野生型および／または突然変異体ＨＴＴをサイレンシングするために使用され得る。別の非限定的な例として、ｓｉＲＮＡ分子は、エクソン１以外のエクソンを標的とすることによって野生型および／または突然変異体ＨＴＴをサイレンシングするために使用され得る。別の非限定的な例として、ｓｉＲＮＡ分子は、エクソン５０を標的とすることによって野生型および／または突然変異体ＨＴＴをサイレンシングするために使用され得る。別の非限定的な例として、ｓｉＲＮＡ分子は、エクソン６７を標的とすることによって野生型および／または突然変異体ＨＴＴをサイレンシングするために使用され得る。

【０７１４】

本開示に従って、ＨＴＴ　ｍＲＮＡを標的とするｓｉＲＮＡ分子をコードする核酸を含むＡＡＶ粒子が生産され、ＡＡＶ血清型は、表１に列挙される血清型のいずれかであり得る。ＡＡＶ血清型の非限定的な例として、ＡＡＶ１、ＡＡＶ２、ＡＡＶ３、ＡＡＶ４、ＡＡＶ５、ＡＡＶ６、ＡＡＶ７、ＡＡＶ８、ＡＡＶ９、ＡＡＶ９．４７、ＡＡＶ９（ｈｕ１４）、ＡＡＶ１０、ＡＡＶ１１、ＡＡＶ１２、ＡＡＶｒｈ８、ＡＡＶｒｈ１０、ＡＡＶ－ＤＪ８、ＡＡＶ－ＤＪ、ＡＡＶ－ＰＨＰ．Ａ、および／またはＡＡＶ－ＰＨＰ．Ｂ、およびそのバリアントが挙げられる。

【０７１５】

ＨＴＴ調節性ポリヌクレオチドを含むＡＡＶ粒子

一部の実施形態では、ＡＡＶ粒子は、調節性ポリヌクレオチド配列を含むペイロード領域を有するウイルスゲノムを含む。このような実施形態では、２つ以上のポリペプチドをコードするウイルスゲノムは、複製され、ウイルス粒子中にパッケージングされ得る。調節性ポリヌクレオチドを含むウイルス粒子を用いて形質導入された標的細胞は、単一細胞においてコードされたセンスおよび／またはアンチセンス配列を発現し得る。

【０７１６】

一部の実施形態では、ＡＡＶ粒子は、神経学的疾患および／または障害の処置、予防、緩和または寛解のための薬の分野において有用である。

ＨＴＴを標的とするｓｉＲＮＡ分子を有する調節性ポリヌクレオチドを含むペイロード領域を有するウイルスゲノムを含むＡＡＶ粒子のＩＴＲからＩＴＲ配列の非限定的な例は、表３に記載されている。

【０７１７】

【表３】

表3. HTT調節性ポリヌクレオチドを含むAAV粒子のITRからITR配列

ITRからITR構築物名称	ITRからITR配列番号
VOYHT1	41
VOYHT2	42
VOYHT3	43
VOYHT4	44
VOYHT5	45
VOYHT6	46
VOYHT7	47
VOYHT8	48
VOYHT9	49
VOYHT10	50
VOYHT11	51
VOYHT12	52
VOYHT13	53
VOYHT14	54
VOYHT15	55
VOYHT16	56
VOYHT17	57
VOYHT18	58
VOYHT19	59
VOYHT20	60
VOYHT21	61
VOYHT22	62
VOYHT23	63
VOYHT24	64
VOYHT25	65
VOYHT26	66
VOYHT27	67
VOYHT28	68
VOYHT35	69
VOYHT36	70
VOYHT37	71
VOYHT38	72
VOYHT39	73
VOYHT40	74
VOYHT41	75
VOYHT42	76
VOYHT43	77
VOYHT44	78
VOYHT45	79
VOYHT46	80
VOYHT47	81
VOYHT48	82

【０７１８】

一部の実施形態では、ＡＡＶ粒子は、配列番号４１～８２のいずれかに対して同一性パーセントを有する配列を含むウイルスゲノムを含む。ウイルスゲノムは、配列番号４１～８２のいずれかに対して１％、２％、３％、４％、５％、６％、７％、８％、９％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％または１００％の同一性を有し得る。ウイルスゲノムは、配列番号４１～８２のいずれかに対して、１～１０％、１０～２０％、３０～４０％、５０～６０％、５０～７０％、５０～８０％、５０～９０％、５０～９９％、５０～１００％、６０～７０％、６０～８０％、６０～９０％、６０～９９％、６０～１００％、７０～８０％、７０～９０％、７０～９９％、７０～１００％、８０～８５％、８０～９０％、８０～９５％、８０～９９％、８０～１００％、９０～９５％、９０～９９％、または９０～１００％を有し得る。非限定的な例として、ウイルスゲノムは、配列番号４１～８２のいずれかに対して８０％の同一性を有する配列を含む。別の非限定的な例として、ウイルスゲノムは、配列番号４１～８２のいずれかに対して８５％の同一性を有する配列を含む。別の非限定的な例として、ウイルスゲノムは、配列番号４１～８２のいずれかに対して９０％の同一性を有する配列を含む。別の非限定的な例として、ウイルスゲノムは、配列番号４１～８２のいずれかに対して９５％の同一性を有する配列を含む。別の非限定的な例として、ウイルスゲノムは、配列番号４１～８２のいずれかに対して９９％の同一性を有する配列を含む。

【０７１９】

一部の実施形態では、ＡＡＶ粒子は、配列番号４１に対応する配列または少なくとも９５％の同一性を有するそのバリアントを含むウイルスゲノムを含む。ＡＡＶ粒子は、ＡＡＶ１血清型を含み得る。

【０７２０】

一部の実施形態では、少なくとも１つのｓｉＲＮＡ分子をコードする核酸配列を含む調節性ポリヌクレオチド配列を含むＡＡＶ粒子が、哺乳動物細胞中に導入され得る。

ＡＡＶ粒子ペイロード領域が、調節性ポリヌクレオチドを含む場合には、調節性ポリヌクレオチドは、標的遺伝子をノックダウンするためにセンスおよび／またはアンチセンス配列を含み得る。本明細書において記載される調節性ポリヌクレオチドをコードするＡＡＶウイルスゲノムは、ヒト疾患、ウイルス、感染症獣医学適用の分野において、ならびにさまざまなｉｎ　ｖｉｖｏおよびｉｎ　ｖｉｔｒｏ設定において有用であり得る。

【０７２１】

ＡＡＶ粒子は、送達の効率を増強するために修飾され得る。本開示のｓｉＲＮＡ分子をコードする核酸配列を含むこのような修飾されたＡＡＶ粒子は、効率的にパッケージングでき、高頻度で最小の毒性をともなって標的細胞に成功裏に感染するために使用できる。

【０７２２】

一部の実施形態では、本開示のｓｉＲＮＡ分子をコードする核酸配列を含むＡＡＶ粒子は、ヒト血清型ＡＡＶ粒子であり得る。このようなヒトＡＡＶ粒子は、任意の公知の血清型に、例えば、血清型ＡＡＶ１～ＡＡＶ１１のうち任意の１つに由来し得る。非限定的な例として、ＡＡＶ粒子は、ＡＡＶ１由来カプシド中にＡＡＶ１由来ゲノムを含むベクター、ＡＡＶ２由来カプシド中にＡＡＶ２由来ゲノムを含むベクター、ＡＡＶ４由来カプシド中にＡＡＶ４由来ゲノムを含むベクター、ＡＡＶ６由来カプシド中にＡＡＶ６由来ゲノムを含むベクターまたはＡＡＶ９由来カプシド中にＡＡＶ９由来ゲノムを含むベクターであり得る。

【０７２３】

他の実施形態では、本開示のｓｉＲＮＡ分子をコードする核酸配列を含むＡＡＶ粒子は、少なくとも２つの異なるＡＡＶ血清型を起源とする配列および／または成分を含有する、シュードタイプハイブリッドまたはキメラＡＡＶ粒子であり得る。シュードタイプＡＡＶ粒子は、あるＡＡＶ血清型に由来するＡＡＶゲノムおよび異なるＡＡＶ血清型に少なくとも幾分かは由来するカプシドタンパク質を含むベクターであり得る。非限定的な例として、このようなシュードタイプＡＡＶ粒子は、ＡＡＶ１由来カプシド中にＡＡＶ２由来ゲノムを含むベクターまたはＡＡＶ６由来カプシド中にＡＡＶ２由来ゲノムを含むベクターまたはＡＡＶ４由来カプシド中にＡＡＶ２由来ゲノムもしくはＡＡＶ９由来カプシド中にＡＡＶ２由来ゲノムを含むベクターであり得る。同様の様式で、本開示は、任意のハイブリッドまたはキメラＡＡＶ粒子を企図する。

【０７２４】

他の実施形態では、本開示のｓｉＲＮＡ分子をコードする核酸配列を含むＡＡＶ粒子は、ｓｉＲＮＡ分子を中枢神経系に送達するために使用され得る（例えば、米国特許第６，１８０，６１３号明細書；その内容をその全体で本願明細書に援用する）。

【０７２５】

一部の態様では、本開示のｓｉＲＮＡ分子をコードする核酸配列を含むＡＡＶ粒子は、非ウイルス起源由来のペプチドを含む修飾されたカプシドをさらに含み得る。他の態様では、ＡＡＶ粒子は、コード化ｓｉＲＮＡ二重鎖の脳および脊髄への送達を促進するためにＣＮＳ特異的キメラカプシドを含有し得る。例えば、ＣＮＳ指向性を示すＡＡＶバリアント由来のｃａｐヌクレオチド配列のアラインメントを構築して、可変領域（ＶＲ）配列および構造を同定してもよい。

【０７２６】

投与および投薬

投与

一部の実施形態では、ＡＡＶ粒子は、ハンチントン舞踏病（ＨＤ）を有する対象の機能

および／または生存を改善するためにＣＮＳに治療有効量で投与され得る。非限定的な例として、ベクターが、線条体への直接注入によって投与され得る。

【０７２７】

一部の実施形態では、ＡＡＶ粒子は、ｓｉＲＮＡ二重鎖またはｄｓＲＮＡが、中型有棘ニューロン、皮質ニューロンおよび／またはアストロサイトを標的とするために対象に（例えば、くも膜下腔内投与によって対象のＣＮＳに）治療有効量で投与され得る。非限定的な例として、ｓｉＲＮＡ二重鎖またはｄｓＲＮＡは、ＨＴＴタンパク質またはｍＲＮＡの発現を低減し得る。別の非限定的な例として、ｓｉＲＮＡ二重鎖またはｄｓＲＮＡは、ＨＴＴを抑制し、ＨＴＴ媒介性毒性を低減し得る。ＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡならびにＨＴＴ媒介性毒性の低減は、炎症の増強をほとんど伴わずに達成され得る。

【０７２８】

一部の実施形態では、ＡＡＶ粒子は、対象の機能低下（例えば、統一ハンチントン病評価尺度（ＵＨＤＲＳ）などの公知の評価方法を使用して決定された）を減速するために、対象に（例えば、対象のＣＮＳに）治療有効量で投与され得る。非限定的な例として、ベクターは、実質内注射によって投与され得る。

【０７２９】

投薬

本開示の医薬組成物は、ＨＴＴと関連付けられる障害（例えば、ハンチントン病（ＨＤ））を低減、予防および／または処置するのに有効な任意の量を使用して対象に投与され得る。必要な正確な量は、対象の種、年齢および全身状態、疾患の重症度、特定の組成物、その投与様式、その活性様式などに応じて対象毎に変わる。

【０７３０】

本開示の組成物は、通常、投与の容易性および投与量の均一性のために単位投与形で製剤化される。しかし、本開示の組成物の総一日使用量は、健全な医学的判断の範囲内で主治医によって決定され得るということは理解される。任意の特定の患者のための特定の治療有効性は、処置されている障害および障害の重症度；使用される特定の化合物の活性；使用される特定の組成物；患者の年齢、体重、全身の健康、性別および食事；使用されるｓｉＲＮＡ二重鎖の投与の時間、投与経路および排泄速度；処置の期間；使用される特定の化合物と組み合わせて、または同時に使用される薬物；および医学の技術分野で周知の同様の因子を含むさまざまな因子に応じて変わる。

【０７３１】

一部の実施形態では、対象の年齢および性別は、本開示の組成物の用量を決定するために使用され得る。非限定的な例として、高齢の対象が、若い対象と比較して、より多い用量（例えば、５～１０％、１０～２０％、１５～３０％、２０～５０％、２５～５０％または少なくとも１％、２％、３％、４％、５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％もしくは９０％よりも多い）の組成物を受け取る場合がある。別の非限定的な例として、若い対象が、高齢の対象と比較して、より多い用量（例えば、５～１０％、１０～２０％、１５～３０％、２０～５０％、２５～５０％または少なくとも１％、２％、３％、４％、５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％もしくは９０％よりも多い）の組成物を受け取る場合がある。さらに別の非限定的な例として、女性である対象が、男性対象と比較して、より多い用量（例えば、５～１０％、１０～２０％、１５～３０％、２０～５０％、２５～５０％または少なくとも１％、２％、３％、４％、５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％もしくは９０％よりも多い）の組成物を受け取る場合がある。さらに別の非限定的な例として、男性である対象が、女性対象と比較して、より多い用量（例えば、５～１０％、１０～２０％、１５～３０％、２０～５０％、２５～５０％または少なくとも１％、２％、３％、４％、５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％もしくは９０％よりも多い）の組成物を受け取る場合がある。

【０７３２】

一部の特定の実施形態では、本開示のｓｉＲＮＡ二重鎖を送達するためのＡＡＶ粒子の用量は、疾患状態、対象および処置に応じて適応され得る。

一部の実施形態では、細胞への本開示に従う組成物の送達は、［ＶＧ／時間＝ｍＬ／時間＊ＶＧ／ｍＬ］（式中、ＶＧは、ウイルスゲノムであり、ＶＧ／ｍＬは、組成物濃度であり、ｍＬ／時間は、長期送達の速度である）によって定義される送達の速度を含む。

【０７３３】

一部の実施形態では、細胞への本開示に従う組成物の送達は、約１×１０^{6}ＶＧから約１×１０^{16}ＶＧの間の対象あたりの総濃度を含み得る。一部の実施形態では、送達は、約１×１０^{6}、２ｘ１０^{6}、３ｘ１０^{6}、４ｘ１０^{6}、５ｘ１０^{6}、６ｘ１０^{6}、７ｘ１０^{6}、８ｘ１０^{6}、９ｘ１０^{6}、１ｘ１０^{7}、２ｘ１０^{7}、３ｘ１０^{7}、４ｘ１０^{7}、５ｘ１０^{7}、６ｘ１０^{7}、７ｘ１０^{7}、８ｘ１０^{7}、９ｘ１０^{7}、１ｘ１０^{8}、２ｘ１０^{8}、３ｘ１０^{8}、４ｘ１０^{8}、５ｘ１０^{8}、６ｘ１０^{8}、７ｘ１０^{8}、８ｘ１０^{8}、９ｘ１０^{8}、１ｘ１０^{9}、２ｘ１０^{9}、３ｘ１０^{9}、４ｘ１０^{9}、５ｘ１０^{9}、６ｘ１０^{9}、７ｘ１０^{9}、８ｘ１０^{9}、９ｘ１０^{9}、１ｘ１０^{10}、２ｘ１０^{10}、３ｘ１０^{10}、４ｘ１０^{10}、５ｘ１０^{10}、６ｘ１０^{10}、７ｘ１０^{10}、８ｘ１０^{10}、９ｘ１０^{10}、１ｘ１０^{11}、１．１ｘ１０^{11}、１．２ｘ１０^{11}、１．３ｘ１０^{11}、１．４ｘ１０^{11}、１．５ｘ１０^{11}、１．６ｘ１０^{11}、１．７ｘ１０^{11}、１．８ｘ１０^{11}、１．９ｘ１０^{11}、２ｘ１０^{11}、２．１ｘ１０^{11}、２．２ｘ１０^{11}、２．３ｘ１０^{11}、２．４ｘ１０^{11}、２．５ｘ１０^{11}、２．６ｘ１０^{11}、２．７ｘ１０^{11}、２．８ｘ１０^{11}、２．９ｘ１０^{11}、３ｘ１０^{11}、４ｘ１０^{11}、５ｘ１０^{11}、６ｘ１０^{11}、７ｘ１０^{11}、７．１ｘ１０^{11}、７．２ｘ１０^{11}、７．３ｘ１０^{11}、７．４ｘ１０^{11}、７．５ｘ１０^{11}、７．６ｘ１０^{11}、７．７ｘ１０^{11}、７．８ｘ１０^{11}、７．９ｘ１０^{11}、８ｘ１０^{11}、９ｘ１０^{11}、１ｘ１０^{12}、１．１ｘ１０^{12}、１．２ｘ１０^{12}、１．３ｘ１０^{12}、１．４ｘ１０^{12}、１．５ｘ１０^{12}、１．６ｘ１０^{12}、１．７ｘ１０^{12}、１．８ｘ１０^{12}、１．９ｘ１０^{12}、２ｘ１０^{12}、２．１ｘ１０^{12}、２．２ｘ１０^{12}、２．３ｘ１０^{12}、２．４ｘ１０^{12}、２．５ｘ１０^{12}、２．６ｘ１０^{12}、２．７ｘ１０^{12}、２．８ｘ１０^{12}、２．９ｘ１０^{12}、３ｘ１０^{12}、３．１ｘ１０^{12}、３．２ｘ１０^{12}、３．３ｘ１０^{12}、３．４ｘ１０^{12}、３．５ｘ１０^{12}、３．６ｘ１０^{12}、３．７ｘ１０^{12}、３．８ｘ１０^{12}、３．９ｘ１０^{12}、４ｘ１０^{12}、４．１ｘ１０^{12}、４．２ｘ１０^{12}、４．３ｘ１０^{12}、４．４ｘ１０^{12}、４．５ｘ１０^{12}、４．６ｘ１０^{12}、４．７ｘ１０^{12}、４．８ｘ１０^{12}、４．９ｘ１０^{12}、５ｘ１０^{12}、６ｘ１０^{12}、６．１ｘ１０^{12}、６．２ｘ１０^{12}、６．３ｘ１０^{12}、６．４ｘ１０^{12}、６．５ｘ１０^{12}、６．６ｘ１０^{12}、６．７ｘ１０^{12}、６．８ｘ１０^{12}、６．９ｘ１０^{12}、７ｘ１０^{12}、８ｘ１０^{12}、８．１ｘ１０^{12}、８．２ｘ１０^{12}、８．３ｘ１０^{12}、８．４ｘ１０^{12}、８．５ｘ１０^{12}、８．６ｘ１０^{12}、８．７ｘ１０^{12}、８．８ｘ１０^{12}、８．９ｘ１０^{12}、９ｘ１０^{12}、１ｘ１０^{13}、１．１ｘ１０^{13}、１．２ｘ１０^{13}、１．３ｘ１０^{13}、１．４ｘ１０^{13}、１．５ｘ１０^{13}、１．６ｘ１０^{13}、１．７ｘ１０^{13}、１．８ｘ１０^{13}、１．９ｘ１０^{13}、２ｘ１０^{13}、２．７ｘ１０^{13}、３ｘ１０^{13}、４ｘ１０^{13}、５ｘ１０^{13}、６ｘ１０^{13}、６．７ｘ１０^{13}、７ｘ１０^{13}、８ｘ１０^{13}、９ｘ１０^{13}、１ｘ１０^{14}、２ｘ１０^{14}、３ｘ１０^{14}、４ｘ１０^{14}、５ｘ１０^{14}、６ｘ１０^{14}、７ｘ１０^{14}、８ｘ１０^{14}、９ｘ１０^{14}、１ｘ１０^{15}、２ｘ１０^{15}、３ｘ１０^{15}、４ｘ１０^{15}、５ｘ１０^{15}、６ｘ１０^{15}、７ｘ１０^{15}、８ｘ１０^{15}、９ｘ１０^{15}、または１×１０^{16}ＶＧ／対象またはＶＧ／用量の組成物濃度を含み得る。

【０７３４】

一部の実施形態では、細胞への本開示に従う組成物の送達は、約１×１０６ＶＧ／ｋｇから約１×１０^{16}ＶＧ／ｋｇの間の対象あたりの総濃度を含み得る。一部の実施形態では、送達は、約１×１０^{6}、２ｘ１０^{6}、３ｘ１０^{6}、４ｘ１０^{6}、５ｘ１０^{6}、６ｘ１０^{6}、７ｘ１０^{6}、８ｘ１０^{6}、９ｘ１０^{6}、１ｘ１０^{7}、２ｘ１０^{7}、３ｘ１０^{7}、４

x10^{7}、5x10^{7}、6x10^{7}、7x10^{7}、8x10^{7}、9x10^{7}、1x10^{8}、2x10^{8}、3x10^{8}、4x10^{8}、5x10^{8}、6x10^{8}、7x10^{8}、8x10^{8}、9x10^{8}、1x10^{9}、2x10^{9}、3x10^{9}、4x10^{9}、5x10^{9}、6x10^{9}、7x10^{9}、8x10^{9}、9x10^{9}、1x10^{10}、2x10^{10}、3x10^{10}、4x10^{10}、5x10^{10}、6x10^{10}、7x10^{10}、8x10^{10}、9x10^{10}、1x10^{11}、1.1x10^{11}、1.2x10^{11}、1.3x10^{11}、1.4x10^{11}、1.5x10^{11}、1.6x10^{11}、1.7x10^{11}、1.8x10^{11}、1.9x10^{11}、2x10^{11}、2.1x10^{11}、2.2x10^{11}、2.3x10^{11}、2.4x10^{11}、2.5x10^{11}、2.6x10^{11}、2.7x10^{11}、2.8x10^{11}、2.9x10^{11}、3x10^{11}、4x10^{11}、5x10^{11}、6x10^{11}、7x10^{11}、7.1x10^{11}、7.2x10^{11}、7.3x10^{11}、7.4x10^{11}、7.5x10^{11}、7.6x10^{11}、7.7x10^{11}、7.8x10^{11}、7.9x10^{11}、8x10^{11}、9x10^{11}、1x10^{12}、1.1x10^{12}、1.2x10^{12}、1.3x10^{12}、1.4x10^{12}、1.5x10^{12}、1.6x10^{12}、1.7x10^{12}、1.8x10^{12}、1.9x10^{12}、2x10^{12}、2.1x10^{12}、2.2x10^{12}、2.3x10^{12}、2.4x10^{12}、2.5x10^{12}、2.6x10^{12}、2.7x10^{12}、2.8x10^{12}、2.9x10^{12}、3x10^{12}、3.1x10^{12}、3.2x10^{12}、3.3x10^{12}、3.4x10^{12}、3.5x10^{12}、3.6x10^{12}、3.7x10^{12}、3.8x10^{12}、3.9x10^{12}、4x10^{12}、4.1x10^{12}、4.2x10^{12}、4.3x10^{12}、4.4x10^{12}、4.5x10^{12}、4.6x10^{12}、4.7x10^{12}、4.8x10^{12}、4.9x10^{12}、5x10^{12}、6x10^{12}、6.1x10^{12}、6.2x10^{12}、6.3x10^{12}、6.4x10^{12}、6.5x10^{12}、6.6x10^{12}、6.7x10^{12}、6.8x10^{12}、6.9x10^{12}、7x10^{12}、8x10^{12}、8.1x10^{12}、8.2x10^{12}、8.3x10^{12}、8.4x10^{12}、8.5x10^{12}、8.6x10^{12}、8.7x10^{12}、8.8x10^{12}、8.9x10^{12}、9x10^{12}、1x10^{13}、1.1x10^{13}、1.2x10^{13}、1.3x10^{13}、1.4x10^{13}、1.5x10^{13}、1.6x10^{13}、1.7x10^{13}、1.8x10^{13}、1.9x10^{13}、2x10^{13}、2.7x10^{13}、3x10^{13}、4x10^{13}、5x10^{13}、6x10^{13}、6.7x10^{13}、7x10^{13}、8x10^{13}、9x10^{13}、1x10^{14}、2x10^{14}、3x10^{14}、4x10^{14}、5x10^{14}、6x10^{14}、7x10^{14}、8x10^{14}、9x10^{14}、1x10^{15}、2x10^{15}、3x10^{15}、4x10^{15}、5x10^{15}、6x10^{15}、7x10^{15}、8x10^{15}、9x10^{15}、または1×10^{16}ＶＧ／ｋｇの組成物濃度を含み得る。

【０７３５】

一部の実施形態では、細胞への本開示に従う組成物の送達は、約１×１０^{6}ＶＧ／ｍＬから約１×１０^{16}ＶＧ／ｍＬの間の総濃度を含み得る。一部の実施形態では、送達は、約1×10^{6}、2x10^{6}、3x10^{6}、4x10^{6}、5x10^{6}、6x10^{6}、7x10^{6}、8x10^{6}、9x10^{6}、1x10^{7}、2x10^{7}、3x10^{7}、4x10^{7}、5x10^{7}、6x10^{7}、7x10^{7}、8x10^{7}、9x10^{7}、1x10^{8}、2x10^{8}、3x10^{8}、4x10^{8}、5x10^{8}、6x10^{8}、7x10^{8}、8x10^{8}、9x10^{8}、1x10^{9}、2x10^{9}、3x10^{9}、4x10^{9}、5x10^{9}、6x10^{9}、7x10^{9}、8x10^{9}、9x10^{9}、1x10^{10}、2x10^{10}、3x10^{10}、4x10^{10}、5x10^{10}、6x10^{10}、7x10^{10}、8x10^{10}、9x10^{10}、1x10^{11}、1.1x10^{11}、1.2x10^{11}、1.3x10^{11}、1.4x10^{11}、1.5x10^{11}、1.6x10^{11}、1.7x10^{11}、1.8x10^{11}、1.9x10^{11}、2x10^{11}、2.1x10^{11}、2.2x10^{11}、2.3x10^{11}、2.4x10^{11}、2.5x10^{11}、2.6x10^{11}、2.7x10^{11}、2.8x10^{11}、2.9x10^{11}、3x10^{11}、4x10^{11}、5x10^{11}、6x10^{11}、7x10^{11}、8x10^{11}、9x10^{11}、1x10^{12}、1.1x10^{12}、1.2x10^{12}、1.3x10^{12}、1.4x10^{12}、1.5x10^{12}、1.6x

10^{12}、$1.7x10^{12}$、$1.8x10^{12}$、$1.9x10^{12}$、$2x10^{12}$、$2.1x10^{12}$、$2.2x10^{12}$、$2.3x10^{12}$、$2.4x10^{12}$、$2.5x10^{12}$、$2.6x10^{12}$、$2.7x10^{12}$、$2.8x10^{12}$、$2.9x10^{12}$、$3x10^{12}$、$3.1x10^{12}$、$3.2x10^{12}$、$3.3x10^{12}$、$3.4x10^{12}$、$3.5x10^{12}$、$3.6x10^{12}$、$3.7x10^{12}$、$3.8x10^{12}$、$3.9x10^{12}$、$4x10^{12}$、$4.1x10^{12}$、$4.2x10^{12}$、$4.3x10^{12}$、$4.4x10^{12}$、$4.5x10^{12}$、$4.6x10^{12}$、$4.7x10^{12}$、$4.8x10^{12}$、$4.9x10^{12}$、$5x10^{12}$、$6x10^{12}$、$6.1x10^{12}$、$6.2x10^{12}$、$6.3x10^{12}$、$6.4x10^{12}$、$6.5x10^{12}$、$6.6x10^{12}$、$6.7x10^{12}$、$6.8x10^{12}$、$6.9x10^{12}$、$7x10^{12}$、$8x10^{12}$、$9x10^{12}$、$1x10^{13}$、$1.1x10^{13}$、$1.2x10^{13}$、$1.3x10^{13}$、$1.4x10^{13}$、$1.5x10^{13}$、$1.6x10^{13}$、$1.7x10^{13}$、$1.8x10^{13}$、$1.9x10^{13}$、$2x10^{13}$、$2.7x10^{13}$、$3x10^{13}$、$4x10^{13}$、$5x10^{13}$、$6x10^{13}$、$6.7x10^{13}$、$7x10^{13}$、$8x10^{13}$、$9x10^{13}$、$1x10^{14}$、$2x10^{14}$、$3x10^{14}$、$4x10^{14}$、$5x10^{14}$、$6x10^{14}$、$7x10^{14}$、$8x10^{14}$、$9x10^{14}$、$1x10^{15}$、$2x10^{15}$、$3x10^{15}$、$4x10^{15}$、$5x10^{15}$、$6x10^{15}$、$7x10^{15}$、$8x10^{15}$、$9x10^{15}$、または1×10^{16}ＶＧ／ｍＬの組成物濃度を含み得る。

【０７３６】

一部の実施形態では、送達されるべき本開示に従う組成物は、9×10^{11}ＶＧ／ｍＬから2.7×10^{13}ＶＧ／ｍＬの間の濃度を含み得る。一部の実施形態では、送達されるべき本開示に従う組成物は、2.7×10^{13}ＶＧ／ｍＬの濃度を含み得る。

【０７３７】

一部の実施形態では、細胞への本開示に従う組成物の送達は、約1×10^{6}総カプシド／ｍＬから約1×10^{16}総カプシド／ｍＬの間の総濃度を含み得る。一部の実施形態では、送達は、約1×10^{6}、$2x10^{6}$、$3x10^{6}$、$4x10^{6}$、$5x10^{6}$、$6x10^{6}$、$7x10^{6}$、$8x10^{6}$、$9x10^{6}$、$1x10^{7}$、$2x10^{7}$、$3x10^{7}$、$4x10^{7}$、$5x10^{7}$、$6x10^{7}$、$7x10^{7}$、$8x10^{7}$、$9x10^{7}$、$1x10^{8}$、$2x10^{8}$、$3x10^{8}$、$4x10^{8}$、$5x10^{8}$、$6x10^{8}$、$7x10^{8}$、$8x10^{8}$、$9x10^{8}$、$1x10^{9}$、$2x10^{9}$、$3x10^{9}$、$4x10^{9}$、$5x10^{9}$、$6x10^{9}$、$7x10^{9}$、$8x10^{9}$、$9x10^{9}$、$1x10^{10}$、$2x10^{10}$、$3x10^{10}$、$4x10^{10}$、$5x10^{10}$、$6x10^{10}$、$7x10^{10}$、$8x10^{10}$、$9x10^{10}$、$1x10^{11}$、$2x10^{11}$、$3x10^{11}$、$4x10^{11}$、$5x10^{11}$、$6x10^{11}$、$7x10^{11}$、$8x10^{11}$、$9x10^{11}$、$1x10^{12}$、$1.1x10^{12}$、$1.2x10^{12}$、$1.3x10^{12}$、$1.4x10^{12}$、$1.5x10^{12}$、$1.6x10^{12}$、$1.7x10^{12}$、$1.8x10^{12}$、$1.9x10^{12}$、$2x10^{12}$、$2.1x10^{12}$、$2.2x10^{12}$、$2.3x10^{12}$、$2.4x10^{12}$、$2.5x10^{12}$、$2.6x10^{12}$、$2.7x10^{12}$、$2.8x10^{12}$、$2.9x10^{12}$、$3x10^{12}$、$3.1x10^{12}$、$3.2x10^{12}$、$3.3x10^{12}$、$3.4x10^{12}$、$3.5x10^{12}$、$3.6x10^{12}$、$3.7x10^{12}$、$3.8x10^{12}$、$3.9x10^{12}$、$4x10^{12}$、$4.1x10^{12}$、$4.2x10^{12}$、$4.3x10^{12}$、$4.4x10^{12}$、$4.5x10^{12}$、$4.6x10^{12}$、$4.7x10^{12}$、$4.8x10^{12}$、$4.9x10^{12}$、$5x10^{12}$、$6x10^{12}$、$7x10^{12}$、$8x10^{12}$、$9x10^{12}$、$1x10^{13}$、$2x10^{13}$、$2.7x10^{13}$、$3x10^{13}$、$4x10^{13}$、$5x10^{13}$、$6x10^{13}$、$6.7x10^{13}$、$7x10^{13}$、$8x10^{13}$、$9x10^{13}$、$1x10^{14}$、$2x10^{14}$、$3x10^{14}$、$4x10^{14}$、$5x10^{14}$、$6x10^{14}$、$7x10^{14}$、$8x10^{14}$、$9x10^{14}$、$1x10^{15}$、$2x10^{15}$、$3x10^{15}$、$4x10^{15}$、$5x10^{15}$、$6x10^{15}$、$7x10^{15}$、$8x10^{15}$、$9x10^{15}$、または1×10^{16}総カプシド／ｍＬ

の組成物濃度を含み得る。

【０７３８】

ある特定の実施形態では、所望のｓｉＲＮＡ二重鎖投与量は、複数回投与（例えば、２回、３回、４回、５回、６回、７回、８回、９回、１０回、１１回、１２回、１３回、１４回またはそれより多い投与）を使用して送達され得る。複数回投与が使用される場合には、本明細書において記載されるものなどの分割投薬レジメンが使用され得る。本明細書において使用される場合、「分割用量」は、単回単位用量または総一日用量の、２またはそれより多い用量、例えば、単回単位用量の２またはそれより多い投与への分割である。本明細書において使用される場合、「単回単位用量」は、１用量で／一回／単一経路／単一接触点、すなわち、単回投与事象で投与される任意の調節性ポリヌクレオチド治療薬の用量である。本明細書において使用される場合、「総一日用量」は、２４時間の期間で与えられるまたは処方される量である。それは、単回単位用量として投与され得る。一部の実施形態では、本開示の調節性ポリヌクレオチドを含むＡＡＶ粒子は、分割用量で対象に投与される。それらは、緩衝液のみで、または本明細書において記載される製剤で製剤化され得る。

【０７３９】

一部の実施形態では、本明細書において記載される組成物の用量、濃度および／または容積は、投与後の皮質および皮質下分布への尾状核または被殻の寄与に応じて調整され得る。投与は、脳室内、被殻内、視床内、実質内、軟膜下および／またはくも膜下腔内投与であり得る。

【０７４０】

一部の実施形態では、本明細書において記載される組成物の用量、濃度および／または容積は、脳室内、被殻内、視床内、実質内、軟膜下および／またはくも膜下腔内送達による投与後の皮質および脳幹脊髄性分布に応じて調整され得る。

【０７４１】

投与されるべき医薬組成物の容積は、対象、標的とされる構造の容積および／または組成物の用量に基づいて決定され得る。一部の実施形態では、対象は、霊長類である。一部の実施形態では、対象は、非ヒト霊長類である。一部の実施形態では、対象は、ヒトである。

【０７４２】

一部の実施形態では、対象の被殻または視床へ注入されるべき医薬組成物の容積は、片側あたり約１～３０００μＬの間であり得る。一部の実施形態では、被殻または視床へ注入されるべき組成物の容積は、片側あたり約１０μｌ、２５μｌ、５０μｌ、７５μｌ、１００μｌ、１２５μｌ、１５０μｌ、１７５μｌ、２００μｌ、２２５μｌ、２５０μｌ、２７５μｌ、３００μｌ、３２５μｌ、３５０μｌ、３７５μｌ、４００μｌ、４２５μｌ、４５０μｌ、４７５μｌ、５００μｌ、５２５μｌ、５５０μｌ、５７５μｌ、６００μｌ、６２５μｌ、６５０μｌ、６７５μｌ、７００μｌ、７２５μｌ、７５０μｌ、７７５μｌ、８００μｌ、８２５μｌ、８５０μｌ、８７５μｌ、９００μｌ、９２５μｌ、９５０μｌ、９７５μｌ、１０００μｌ、１０２５μｌ、１０５０μｌ、１０７５μｌ、１１００μｌ、１１２５μｌ、１１５０μｌ、１１７５μｌ、１２００μｌ、１２２５μｌ、１２５０μｌ、１２７５μｌ、１３００μｌ、１３２５μｌ、１３５０μｌ、１３７５μｌ、１４００μｌ、１４２５μｌ、１４５０μｌ、１４７５μｌ、１５００μｌ、１６００μｌ、１７００μｌ、１８００μｌ、１９００μｌ、２０００μｌ、２２５０μｌ、２５００μｌ、２７５０μｌ、または３０００μｌであり得る。

【０７４３】

一部の実施形態では、本明細書において記載される医薬組成物は、非ヒト霊長類である対象に投与される。一部の実施形態では、非ヒト霊長類の被殻に注入されるべき組成物の容積は、片側あたり５０～１５０μＬである。一部の実施形態では、非ヒト霊長類の被殻に注入されるべき組成物の容積は、片側あたり１００～２００μＬである。一部の実施形態では、非ヒト霊長類の被殻に注入されるべき組成物の容積は、片側あたり１７５～５２

５μＬである。
【０７４４】
一部の実施形態では、非ヒト霊長類の視床に注入されるべき組成物の容積は、片側あたり７０～２５０μＬである。一部の実施形態では、非ヒト霊長類の視床に注入されるべき組成物の容積は、片側あたり２００～３００μＬである。一部の実施形態では、非ヒト霊長類の視床に注入されるべき組成物の容積は、片側あたり４５０～１５００μＬである。
【０７４５】
一部の実施形態では、本明細書において記載される医薬組成物は、ヒトである対象に投与される。一部の実施形態では、ヒトの被殻に投与される医薬組成物の容積は、２０００μＬ／半球以下であり得る。一部の実施形態では、ヒトの被殻に注入されるべき組成物の容積は、片側あたり１５００μＬ／半球以下である。
【０７４６】
一部の実施形態では、ヒトの被殻に注入されるべき組成物の容積は、片側あたり３００～１５００μＬである。一部の実施形態では、ヒトの被殻に注入されるべき組成物の容積は、片側あたり約３００μｌ、３２５μｌ、３５０μｌ、３７５μｌ、４００μｌ、４２５μｌ、４５０μｌ、４７５μｌ、５００μｌ、５２５μｌ、５５０μｌ、５７５μｌ、６００μｌ、６２５μｌ、６５０μｌ、６７５μｌ、７００μｌ、７２５μｌ、７５０μｌ、７７５μｌ、８００μｌ、８２５μｌ、８５０μｌ、８７５μｌ、９００μｌ、９２５μｌ、９５０μｌ、９７５μｌ、１０００μｌ、１０２５μｌ、１０５０μｌ、１０７５μｌ、１１００μｌ、１１２５μｌ、１１５０μｌ、１１７５μｌ、１２００μｌ、１２２５μｌ、１２５０μｌ、１２７５μｌ、１３００μｌ、１３２５μｌ、１３５０μｌ、１３７５μｌ、１４００μｌ、１４２５μｌ、１４５０μｌ、１４７５μｌ、または１５００μｌであり得る。一部の実施形態では、ヒトの被殻に注入されるべき組成物の容積は、片側あたり９００μｌである。
【０７４７】
一部の実施形態では、ヒトの視床に投与される医薬組成物の容積は、３０００μＬ／半球以下であり得る。一部の実施形態では、ヒトの視床に注入されるべき組成物の容積は、片側あたり２５００μＬ以下である。
【０７４８】
一部の実施形態では、ヒトの視床に注入されるべき組成物の容積は、片側あたり１３００～２５００μＬである。一部の実施形態では、ヒトの視床に注入されるべき組成物の容積は、片側あたり１３００μＬ、１３２５μＬ、１３５０μＬ、１３７５μＬ、１４００μＬ、１４２５μＬ、１４５０μＬ、１４７５μＬ、１５００μＬ、１５２５μＬ、１５５０μＬ、１５７５μＬ、１６００μＬ、１６２５μＬ、１６５０μＬ、１６７５μＬ、１７００μＬ、１７２５μＬ、１７５０μＬ、１７７５μＬ、１８００μＬ、１８２５μＬ、１８５０μＬ、１８７５μＬ、１９００μＬ、１９２５μＬ、１９５０μＬ、１９７５μＬ、２０００μＬ、２０２５μＬ、２０５０μＬ、２０７５μＬ、２１００μＬ、２１２５μＬ、２１５０μＬ、２１７５μＬ、２２００μＬ、２２２５μＬ、２２５０μＬ、２２７５μＬ、２３００μＬ、２３２５μＬ、２３５０μＬ、２３７５μＬ、２４００μＬ、２４２５μＬ、２４５０μＬ、２４７５μＬ、または２５００μＬであり得る。一部の実施形態では、ヒトの視床に注入されるべき組成物の容積は、片側あたり１７００μｌである。
【０７４９】
一部の実施形態では、対象の被殻に投与される用量は、片側あたり約1×10^{10}～1×10^{15}ＶＧであり得る。一部の実施形態では、対象の被殻に投与される用量は、片側あたり約1×10^{10}、$5x10^{10}$、$1x10^{11}$、$2x10^{11}$、$3x10^{11}$、$4x10^{11}$、$5x10^{11}$、$6x10^{11}$、$7x10^{11}$、$8x10^{11}$、$9x10^{11}$、$1x10^{12}$、$1.5x10^{12}$、$2x10^{12}$、$2.5x10^{12}$、$3x10^{12}$、$3.5x10^{12}$、$4x10^{12}$、$4.5x10^{12}$、$5x10^{12}$、$5.5x10^{12}$、$6x10^{12}$、$6.5x10^{12}$、$7x10^{12}$、$7.5x10^{12}$、$8x10^{12}$、

8．５ｘ１０^{12}、９ｘ１０^{12}、９．５ｘ１０^{12}、１ｘ１０^{13}、１．５ｘ１０^{13}、２ｘ１０^{13}、２．５ｘ１０^{13}、３ｘ１０^{13}、３．５ｘ１０^{13}、４ｘ１０^{13}、４．５ｘ１０^{13}、５ｘ１０^{13}、５．５ｘ１０^{13}、６ｘ１０^{13}、６．５ｘ１０^{13}、７ｘ１０^{13}、７．５ｘ１０^{13}、８ｘ１０^{13}、８．５ｘ１０^{13}、９ｘ１０^{13}、１ｘ１０^{14}、２ｘ１０^{14}、３ｘ１０^{14}、４ｘ１０^{14}、５ｘ１０^{14}、６ｘ１０^{14}、７ｘ１０^{14}、８ｘ１０^{14}、９ｘ１０^{14}、または１×１０^{15}ＶＧであり得る。

【０７５０】

一部の実施形態では、対象の視床に投与される用量は、片側あたり約１×１０^{10}～１×１０^{15}ＶＧであり得る。一部の実施形態では、対象の視床に投与される用量は、片側あたり約１×１０^{10}、５ｘ１０^{10}、１ｘ１０^{11}、２ｘ１０^{11}、３ｘ１０^{11}、４ｘ１０^{11}、５ｘ１０^{11}、６ｘ１０^{11}、７ｘ１０^{11}、８ｘ１０^{11}、９ｘ１０^{11}、１ｘ１０^{12}、１．５ｘ１０^{12}、２ｘ１０^{12}、２．５ｘ１０^{12}、３ｘ１０^{12}、３．５ｘ１０^{12}、４ｘ１０^{12}、４．５ｘ１０^{12}、５ｘ１０^{12}、５．５ｘ１０^{12}、６ｘ１０^{12}、６．５ｘ１０^{12}、７ｘ１０^{12}、７．５ｘ１０^{12}、８ｘ１０^{12}、８．５ｘ１０^{12}、９ｘ１０^{12}、９．５ｘ１０^{12}、１ｘ１０^{13}、１．５ｘ１０^{13}、２ｘ１０^{13}、２．５ｘ１０^{13}、３ｘ１０^{13}、３．５ｘ１０^{13}、４ｘ１０^{13}、４．５ｘ１０^{13}、５ｘ１０^{13}、５．５ｘ１０^{13}、６ｘ１０^{13}、６．５ｘ１０^{13}、７ｘ１０^{13}、７．５ｘ１０^{13}、８ｘ１０^{13}、８．５ｘ１０^{13}、９ｘ１０^{13}、１ｘ１０^{14}、２ｘ１０^{14}、３ｘ１０^{14}、４ｘ１０^{14}、５ｘ１０^{14}、６ｘ１０^{14}、７ｘ１０^{14}、８ｘ１０^{14}、９ｘ１０^{14}、または１×１０^{15}ＶＧであり得る。

【０７５１】

一部の実施形態では、被殻および視床注入によって対象に投与される総用量は、１×１０^{10}～５×１０^{15}ＶＧである。一部の実施形態では、被殻および視床注入によって対象に投与される総用量は、約１×１０^{10}、５ｘ１０^{10}、１ｘ１０^{11}、２ｘ１０^{11}、３ｘ１０^{11}、４ｘ１０^{11}、５ｘ１０^{11}、６ｘ１０^{11}、７ｘ１０^{11}、８ｘ１０^{11}、９ｘ１０^{11}、１ｘ１０^{12}、１．５ｘ１０^{12}、２ｘ１０^{12}、２．５ｘ１０^{12}、３ｘ１０^{12}、３．５ｘ１０^{12}、４ｘ１０^{12}、４．５ｘ１０^{12}、５ｘ１０^{12}、５．５ｘ１０^{12}、６ｘ１０^{12}、６．５ｘ１０^{12}、７ｘ１０^{12}、７．５ｘ１０^{12}、８ｘ１０^{12}、８．５ｘ１０^{12}、９ｘ１０^{12}、９．５ｘ１０^{12}、１ｘ１０^{13}、１．５ｘ１０^{13}、２ｘ１０^{13}、２．５ｘ１０^{13}、３ｘ１０^{13}、３．５ｘ１０^{13}、４ｘ１０^{13}、４．５ｘ１０^{13}、５ｘ１０^{13}、５．５ｘ１０^{13}、６ｘ１０^{13}、６．５ｘ１０^{13}、７ｘ１０^{13}、７．５ｘ１０^{13}、８ｘ１０^{13}、８．５ｘ１０^{13}、９ｘ１０^{13}、１ｘ１０^{14}、２ｘ１０^{14}、３ｘ１０^{14}、４ｘ１０^{14}、５ｘ１０^{14}、６ｘ１０^{14}、７ｘ１０^{14}、８ｘ１０^{14}、９ｘ１０^{14}、１ｘ１０^{15}、２ｘ１０^{15}、３ｘ１０^{15}、４ｘ１０^{15}、または５×１０^{15}ＶＧであり得る。

【０７５２】

一部の実施形態では、非ヒト霊長類の被殻に投与される用量は、片側あたり約９×１０^{10}～５．５×１０^{12}ＶＧであり得る。一部の実施形態では、非ヒト霊長類の被殻に投与される用量は、片側あたり約９×１０^{10}、１ｘ１０^{11}、２ｘ１０^{11}、３ｘ１０^{11}、４ｘ１０^{11}、５ｘ１０^{11}、６ｘ１０^{11}、７ｘ１０^{11}、８ｘ１０^{11}、９ｘ１０^{11}、１ｘ１０^{12}、１．５ｘ１０^{12}、２ｘ１０^{12}、２．５ｘ１０^{12}、３ｘ１０^{12}、３．５ｘ１０^{12}、４ｘ１０^{12}、４．５ｘ１０^{12}、５ｘ１０^{12}、または５．５×１０^{12}ＶＧであり得る。

【０７５３】

一部の実施形態では、非ヒト霊長類の視床に投与される用量は、片側あたり約１．５×１０^{11}～８．５×１０^{12}ＶＧであり得る。一部の実施形態では、非ヒト霊長類の視床に投与される用量は、片側あたり約１．５×１０^{11}、１．８ｘ１０^{11}、２ｘ１０^{11}、３ｘ１０^{11}、４ｘ１０^{11}、５ｘ１０^{11}、６ｘ１０^{11}、７ｘ１０^{11}、８ｘ１０^{11}、９ｘ１０^{11}、１ｘ１０^{12}、１．５ｘ１０^{12}、２ｘ１０^{12}、２．５ｘ１０^{12}、３ｘ１０^{12}、３．５ｘ１０^{12}、４ｘ１０^{12}、４．５ｘ１０^{12}、５ｘ１０^{12}

、５．５ｘ１０^{12}、６ｘ１０^{12}、６．５ｘ１０^{12}、７ｘ１０^{12}、７．５ｘ１０^{12}、８ｘ１０^{12}、または８．５×１０^{12}ＶＧであり得る。

【０７５４】

一部の実施形態では、被殻および視床注入によって非ヒト霊長類に投与される総用量は、５×１０^{11}～３×１０^{13}ＶＧである。一部の実施形態では、被殻および視床注入によって非ヒト霊長類に投与される総用量は、約５×１０^{11}、６ｘ１０^{11}、７ｘ１０^{11}、８ｘ１０^{11}、９ｘ１０^{11}、１ｘ１０^{12}、１．５ｘ１０^{12}、２ｘ１０^{12}、２．５ｘ１０^{12}、３ｘ１０^{12}、３．５ｘ１０^{12}、４ｘ１０^{12}、４．５ｘ１０^{12}、５ｘ１０^{12}、５．５ｘ１０^{12}、６ｘ１０^{12}、６．５ｘ１０^{12}、７ｘ１０^{12}、７．５ｘ１０^{12}、８ｘ１０^{12}、８．５ｘ１０^{12}、９ｘ１０^{12}、９．５ｘ１０^{12}、１ｘ１０^{13}、１．５ｘ１０^{13}、２ｘ１０^{13}、２．５ｘ１０^{13}、または３×１０^{13}ＶＧであり得る。

【０７５５】

一部の実施形態では、ヒトの被殻に投与される用量は、片側あたり約２．５×１０^{11}～４．５×１０^{13}ＶＧであり得る。一部の実施形態では、ヒトの被殻に投与される用量は、片側あたり、約２．５ｘ１０^{11}、３ｘ１０^{11}、４ｘ１０^{11}、５ｘ１０^{11}、６ｘ１０^{11}、７ｘ１０^{11}、８ｘ１０^{11}、９ｘ１０^{11}、１ｘ１０^{12}、１．５ｘ１０^{12}、２ｘ１０^{12}、２．５ｘ１０^{12}、３ｘ１０^{12}、３．５ｘ１０^{12}、４ｘ１０^{12}、４．５ｘ１０^{12}、５ｘ１０^{12}、５．５ｘ１０^{12}、６ｘ１０^{12}、６．５ｘ１０^{12}、７ｘ１０^{12}、７．５ｘ１０^{12}、８ｘ１０^{12}、８．５ｘ１０^{12}、９ｘ１０^{12}、９．５ｘ１０^{12}、１ｘ１０^{13}、１．５ｘ１０^{13}、２ｘ１０^{13}、２．５ｘ１０^{13}、３ｘ１０^{13}、３．５ｘ１０^{13}、４ｘ１０^{13}、または４．５×１０^{13}ＶＧであり得る。一部の実施形態では、ヒトの被殻に投与される用量は、片側あたり８×１０^{11}～４×１０^{13}ＶＧの間であり得る。

【０７５６】

一部の実施形態では、ヒトの視床に投与される用量は、片側あたり約１×１０^{12}～７×１０^{13}ＶＧであり得る。一部の実施形態では、ヒトの視床に投与される用量は、片側あたり約１×１０^{12}、１．５ｘ１０^{12}、２ｘ１０^{12}、２．５ｘ１０^{12}、３ｘ１０^{12}、３．５ｘ１０^{12}、４ｘ１０^{12}、４．５ｘ１０^{12}、５ｘ１０^{12}、５．５ｘ１０^{12}、６ｘ１０^{12}、６．５ｘ１０^{12}、７ｘ１０^{12}、７．５ｘ１０^{12}、８ｘ１０^{12}、８．５ｘ１０^{12}、９ｘ１０^{12}、９．５ｘ１０^{12}、１ｘ１０^{13}、１．５ｘ１０^{13}、２ｘ１０^{13}、２．５ｘ１０^{13}、３ｘ１０^{13}、３．５ｘ１０^{13}、４ｘ１０^{13}、４．５ｘ１０^{13}、５ｘ１０^{13}、５．５ｘ１０^{13}、６ｘ１０^{13}、６．５ｘ１０^{13}、６．８ｘ１０^{13}、７×１０^{13}ＶＧであり得る。一部の実施形態では、視床に投与される用量は、片側あたり３．５×１０^{12}～６．８×１０^{13}ＶＧの間である。

【０７５７】

一部の実施形態では、被殻および視床注入によってヒトに投与される総用量は、２．５×１０^{12}～２．５×１０^{14}ＶＧである。一部の実施形態では、被殻および視床注入によってヒトに投与される総用量は、約２．５×１０^{12}、３ｘ１０^{12}、３．５ｘ１０^{12}、４ｘ１０^{12}、４．５ｘ１０^{12}、５ｘ１０^{12}、５．５ｘ１０^{12}、６ｘ１０^{12}、６．５ｘ１０^{12}、７ｘ１０^{12}、７．５ｘ１０^{12}、８ｘ１０^{12}、８．５ｘ１０^{12}、８．６ｘ１０^{12}、９ｘ１０^{12}、９．５ｘ１０^{12}、１ｘ１０^{13}、１．５ｘ１０^{13}、２ｘ１０^{13}、２．５ｘ１０^{13}、３ｘ１０^{13}、３．５ｘ１０^{13}、４ｘ１０^{13}、４．５ｘ１０^{13}、５ｘ１０^{13}、５．５ｘ１０^{13}、６ｘ１０^{13}、６．５ｘ１０^{13}、７ｘ１０^{13}、７．５ｘ１０^{13}、８ｘ１０^{13}、８．５ｘ１０^{13}、９ｘ１０^{13}、１ｘ１０^{14}、２ｘ１０^{14}、２．１ｘ１０^{14}、２．２ｘ１０^{14}、２．３ｘ１０^{14}、２．４ｘ１０^{14}、または２．５×１０^{14}ＶＧであり得る。一部の実施形態では、対象に投与される総用量は、８．６×１０^{12}～２×１０^{14}ＶＧ間である。

【０７５８】

一部の実施形態では、用量容積は、漸増注入速度を使用して注入部位中に堆積され得る

。非限定的な例として、用量容積は、総用量容積を完了する適当な期間を用いて３つの異なる段階で（例えば、１、３、５μＬ／分の用量速度で）注入部位中に蓄積され得る。

【０７５９】

例示的製剤

一部の実施形態では、製剤は、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、塩化ナトリウム、塩化カリウムおよび任意選択で、表面活性物質、例えば、ポロキサマー１８８（例えば、Ｐｌｕｒｏｎｉｃ（登録商標）Ｆ－６８）を含み得る。非限定的な例として、製剤は、１０ｍＭリン酸ナトリウム、２ｍＭリン酸カリウム、１９２ｍＭ塩化ナトリウム、２．７ｍＭ塩化カリウムおよび０．００１％（ｗ／ｖ）ポロキサマー１８８を含み得る。製剤化は、ＡＡＶ粒子を約２．７×１０^{12}ＶＧ／ｍＬの濃度で製剤化するために使用され得る。

【０７６０】

一部の実施形態では、製剤は、リン酸緩衝生理食塩水、スクロースおよび任意選択で、表面活性物質、例えば、ポロキサマー１８８を含み得る。非限定的な例として、製剤は、リン酸緩衝生理食塩水、５％スクロースおよび０．００１％（ｗ／ｖ）ポロキサマー１８８を含み得る。製剤化は、ＡＡＶ粒子を約２．２×１０^{12}ＶＧ／ｍＬの濃度で製剤化するために使用され得る。

【０７６１】

一部の実施形態では、製剤は、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、塩化ナトリウム、スクロースおよび任意選択で、表面活性物質、例えば、ポロキサマー１８８を含み得る。非限定的な例として、製剤は、ｐＨ７．２で２．７ｍＭリン酸ナトリウム、１．５４ｍＭリン酸カリウム、１５５ｍＭ塩化ナトリウムおよび５％（ｗ／ｖ）スクロースを含んでもよく、４５０ｍＯｓｍ／ｋｇの浸透圧を有する。

【０７６２】

一部の実施形態では、製剤は、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、塩化ナトリウム、スクロースおよび任意選択で、表面活性物質、例えば、ポロキサマー１８８を含み得る。非限定的な例として、製剤は、１０ｍＭリン酸ナトリウム、１．５ｍＭリン酸カリウム、９５ｍＭ塩化ナトリウム、７％（ｗ／ｖ）スクロースおよび０．００１％（ｗ／ｖ）ポロキサマー１８８、５℃でｐＨ７．４±０．２を含んでもよい。製剤化は、ＡＡＶ粒子を約２．７×１０^{13}ＶＧ／ｍＬの濃度で製剤化するために使用され得る。

【０７６３】

一部の実施形態では、製剤は、Ｔｒｉｓ塩基、塩酸、塩化カリウム、塩化ナトリウム、スクロースおよび任意選択で、表面活性物質、例えば、ポロキサマー１８８を含み得る。非限定的な例として、製剤は、１０ｍＭ　Ｔｒｉｓ　塩基、６．３ｍＭ　ＨＣｌ、１．５ｍＭ塩化カリウム、１００ｍＭ塩化ナトリウム、７％（ｗ／ｖ）スクロースおよび０．００１％（ｗ／ｖ）ポロキサマー１８８、５℃でｐＨ８．０±０．２を含み得る。別の非限定的な例として、製剤は、１０ｍＭ　Ｔｒｉｓ塩基、９ｍＭ　ＨＣｌ、１．５ｍＭ塩化カリウム、１００ｍＭ塩化ナトリウム、７％（ｗ／ｖ）スクロースおよび０．００１％（ｗ／ｖ）ポロキサマー１８８、５℃でｐＨ７．５±０．２を含み得る。製剤化は、ＡＡＶ粒子を約２．７×１０１３ＶＧ／ｍＬの濃度で製剤化するために使用され得る。

【０７６４】

ハンチントン舞踏病の処置の方法

本開示は、ＨＴＴ遺伝子を標的とするｓｉＲＮＡ分子をコードする調節性ポリヌクレオチドを含むＡＡＶ粒子、その設計および作製のための方法を提供する。操作性の単一の理論により束縛されることは望まないが、本明細書において記載されるＡＡＶ粒子は、ＨＴＴ突然変異体および／または野生型ＨＴＴ遺伝子発現を含むＨＴＴ発現に干渉するｓｉＲＮＡを含む調節性ポリヌクレオチドを提供する。特に、本開示は、本開示のｓｉＲＮＡ分子をコードする調節性ポリヌクレオチド配列を含むアデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）のウイルスゲノムなどのウイルスゲノムを使用する。本開示のｓｉＲＮＡ分子をコードする調節性ポリヌクレオチドを含むＡＡＶベクターは、目的のニューロン、例えば、線条体の中型有棘ニューロンおよび皮質ニューロンへの活性物質の送達を増大し得る。ＨＴＴ遺伝子を

標的とするｓｉＲＮＡ二重鎖またはコード化ｄｓＲＮＡは、細胞の内側でＨＴＴ遺伝子発現（例えば、ｍＲＮＡレベル）を著しく阻害でき、細胞の内側のＨＴＴ発現誘導性ストレス、例えば、タンパク質の凝集および封入体の形成、フリーラジカルの増大、ミトコンドリア機能障害およびＲＮＡ代謝を低減する場合がある。

【０７６５】

本開示のｓｉＲＮＡ分子をコードする調節性ポリヌクレオチド配列を含むＡＡＶ粒子を、細胞に導入する方法が本開示において提供され、方法は、前記細胞にＡＡＶ粒子のいずれかを、標的ＨＴＴ　ｍＲＮＡの分解が生じるのに十分な量で導入し、それによって、細胞において標的特異的ＲＮＡｉを活性化する工程を含む。一部の態様では、細胞は、幹細胞、ニューロン、例えば、中型有棘または皮質ニューロン、筋肉細胞およびグリア細胞、例えば、アストロサイトであり得る。

【０７６６】

一部の実施形態では、本開示は、本明細書において記載されるプラスミドまたはＡＡＶベクターの治療有効量を、それを必要とする対象に投与することによって、ハンチントン舞踏病（ＨＤ）を処置するまたは緩解させる方法を提供する。

【０７６７】

一部の実施形態では、本開示のｓｉＲＮＡ分子をコードする調節性ポリヌクレオチドを含むＡＡＶ粒子は、ＨＤについて処置および／または改善するために使用され得る。

一部の実施形態では、本開示のｓｉＲＮＡ分子をコードする調節性ポリヌクレオチドを含むＡＡＶ粒子は、ＨＤを有する対象の認知および／または運動低下を低減するために使用される場合があり、低下量は、標準評価システム、例えば、これらに限定されないが、統一ハンチントン舞踏病評価尺度（ＵＨＤＲＳ）およびサブスコアおよび認知試験によって決定される。

【０７６８】

一部の実施形態では、本開示のｓｉＲＮＡ分子をコードする調節性ポリヌクレオチドを含むＡＡＶ粒子は、標準評価システム、例えば、これに限定されないが、総機能的能力（ＴＦＣ）尺度によって測定されるような、機能的能力および日常生活の活動の低下を低減するために使用され得る。

【０７６９】

一部の実施形態では、本開示は、処置を必要とする対象において、ＨＴＴ遺伝子および／またはＨＴＴタンパク質と関連付けられるハンチントン舞踏病を処置する、または寛解させる方法を提供し、方法は、対象に、ＨＴＴ遺伝子を標的とする少なくとも１つのｓｉＲＮＡ二重鎖をコードする調節性ポリヌクレオチドを含むＡＡＶ粒子の薬学的に有効な量を投与して、ＨＴＴ遺伝子発現およびタンパク質産生を阻害することならびに対象のＨＤの症状を寛解させることを含む。

【０７７０】

一部の実施形態では、本開示のＡＡＶベクターは、処置を必要とする対象においてハンチントン舞踏病を処置する方法として使用され得る。前記対象（複数可）を同定するために、処置を必要とする対象を規定するための当技術分野で公知の任意の方法が使用され得る。対象は、ハンチントン舞踏病の臨床診断を有し得る、または症状が出る前であり得る。これらに限定されないが、認知評価および／または神経学的もしくは精神神経的実験、運動試験、感覚試験、精神医学的評価、脳画像化、家族歴および／または遺伝子検査を含め、ＨＤを診断するための任意の公知の方法が利用され得る。

【０７７１】

一部の実施形態では、ＨＤ対象選択は、ハンチントン舞踏病の予後指数またはその誘導物を使用して決定される（その内容をその全体で本願明細書に援用する、ロング　ジェイディーら（Ｌｏｎｇ　ＪＤ　ｅｔ　ａｌ．）、Ｍｏｖｅｍｅｎｔ　Ｄｉｓｏｒｄｅｒｓ、２０１７、３２（２）、２５６－２６３）。この予後指数は、４つの成分を使用して、運動診断の可能性を予測する、（１）統一ハンチントン舞踏病評価尺度（ＵＨＤＲＳ）からの総運動スコア（ＴＭＳ）、（２）符号数字モダリティー検査（ＳＤＭＴ）、（３）ベー

スライン年齢および（４）シトシン－アデニン－グアニン（ＣＡＧ）拡大増殖。

【０７７２】

一部の実施形態では、ハンチントン舞踏病の予後指数は、以下の式：PI_{HD}＝５１×ＴＭＳ＋（－３４）×ＳＤＭＴ＋７×年齢×（ＣＡＧ－３４）を用いて算出され、PI_{HD}のより大きい値は、診断または症状の発生のより大きいリスクを示す。

【０７７３】

別の実施形態では、ハンチントン舞踏病の予後指数は、５０％　１０年生存に関連して解釈されるべき標準偏差単位をもたらす以下の正規化された式を用いて算出され：PIN_{HD}＝（PI_{HD}－８８３）／１０４４、ここで、PIN_{HD}＜０は、５０％より大きい１０年生存を示し、PIN_{HD}＞０は、５０％未満の１０年生存を示唆する。

【０７７４】

一部の実施形態では、予後指数は、数年以内にＨＤの症状を発症するであろうが、未だ臨床的に診断可能な症状を有さない対象を同定するために使用され得る。さらに、これらの無症候性患者は、無症候性期間の間の本開示のＡＡＶベクターおよび組成物を使用する処置のために選択され、受けることができる。

【０７７５】

一部の実施形態では、ＡＡＶ粒子は、バイオマーカー評価を受けている対象に投与され得る。ＨＤの不顕性期および早期進行の血液中の潜在的なバイオマーカーとして、これらに限定されないが、８－ＯｈｄＧ酸化ストレスマーカー、代謝マーカー（例えば、クレアチンキナーゼ、分岐鎖アミノ酸）、コレステロール代謝産物（例えば、２４－ＯＨコレステロール）、免疫および炎症タンパク質（例えば、クラスタリン、補体成分、インターロイキン６および８）、遺伝子発現変化（例えば、トランスクリプトームマーカー）、内分泌マーカー（例えば、コルチゾール、グレリンおよびレプチン）、ＢＤＮＦ、アデノシン２Ａ受容体が挙げられる。ＨＤの不顕性期および早期進行の脳画像化の潜在的なバイオマーカーとして、これらに限定されないが、線条体の容積、皮質下白質容積、皮質厚、全脳および脳室容積、機能的画像化（例えば、機能的ＭＲＩ）、ＰＥＴ（例えば、フルオロデオキシグルコースを用いる）および磁気共鳴分光法（例えば、乳酸塩）が挙げられる。ハンチントンの測定とは別に、他の潜在的なバイオマーカーの中に、神経変性の潜在的なマーカーである神経フィラメント軽鎖があり、脳脊髄液などの生体液中で、または神経画像化アプローチを使用して評価され得る。ＨＤの不顕性期および早期進行の定量的臨床ツールの潜在的なバイオマーカーとして、これらに限定されないが、定量的運動評価、運動生理学的評価（例えば、経頭蓋磁気刺激）および定量的眼球運動測定が挙げられる。定量的臨床バイオマーカー評価の非限定的な例として、舌力変動、メトロノーム誘導タッピング、グリップ力、眼球運動評価および認知テストが挙げられる。多施設観察研究の非限定的な例として、ＰＲＥＤＩＣＴ－ＨＤおよびＴＲＡＣＫ－ＨＤが挙げられる。対象は、ＨＤの症状を有し得る、ＨＤと診断され得る、またはＨＤについて無症候性であり得る。

【０７７６】

一部の実施形態では、ＡＡＶ粒子は、神経画像化を使用してバイオマーカー評価を受けている対象に投与され得る。対象は、ＨＤの症状を有し得る、ＨＤと診断され得る、またはＨＤについて無症候性であり得る。

【０７７７】

一部の実施形態では、ＡＡＶ粒子は、ＨＤについて無症候性である対象に投与され得る。対象は、無症候性であり得るが、ＨＤのリスクにあるか否かを決定するために予測的遺伝子検査もしくはバイオマーカー評価を受けている場合がある、および／または対象は、ＨＤと診断されている家族の一員（例えば、母、父、兄弟、姉妹、甥、叔父、祖父母）を有し得る。

【０７７８】

一部の実施形態では、ＡＡＶ粒子は、ＨＤの早期段階にある対象に投与され得る。早期段階では、対象は、協調、随意運動の一部（舞踏病）のわずかな変化、易刺激性および鬱病などの気分の変化、問題解決能力の低下、普通の日常生活において機能する人の能力の

低減を有する。

【０７７９】

一部の実施形態では、ＡＡＶ粒子は、ＨＤの中期段階にある対象に投与され得る。中期段階では、対象は、運動障害の増大、言語能力の消失、嚥下困難を有し、通常の活動を行うことが困難となる。この段階で、対象は、随意運動の制御を維持することを保持する作業療法士および理学療法士を有する場合があり、対象は、言語病理学者を有する場合がある。

【０７８０】

一部の実施形態では、ＡＡＶ粒子は、ＨＤの後期段階にある対象に投与され得る。後期段階では、ＨＤを有する対象は、もはや歩行できず、話すことができないので、ケアを他者にほぼ完全にまたは完全に依存する。対象は、一般に、言語を依然として理解でき、家族および友人を承知していが、窒息が大きな懸案事項である。

【０７８１】

一部の実施形態では、ＡＡＶ粒子は、ＨＤの発症が２０歳より以前、早ければ２歳である若年型のＨＤを有する対象を処置するために使用され得る。

一部の実施形態では、ＡＡＶ粒子は、ＨＴＴ遺伝子が４１以上のＣＡＧリピート（例えば、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０または９０より多いＣＡＧリピート）を有する完全浸透型ＨＤを有するＨＤを有する対象を処置するために使用され得る。

【０７８２】

一部の実施形態では、ＡＡＶ粒子は、ＨＴＴ遺伝子が３６から４０の間のＣＡＧリピート（例えば、３６、３７、３８、３９および４０のＣＡＧリピート）を有する不完全浸透率を有するＨＤを有する対象を処置するために使用され得る。

【０７８３】

一部の実施形態では、本開示のｓｉＲＮＡ分子をコードする調節性ポリヌクレオチドを含むＡＡＶ粒子を含む組成物は、対象の中枢神経系に投与される。他の実施形態では、本開示のｓｉＲＮＡ分子をコードする調節性ポリヌクレオチドを含むＡＡＶ粒子を含む組成物は、対象の組織（例えば、対象の脳）に投与される。

【０７８４】

一部の実施形態では、本開示のｓｉＲＮＡ分子をコードする調節性ポリヌクレオチドを含むＡＡＶ粒子は、これらに限定されないが、中型有棘または皮質ニューロンを含むニューロン；乏突起膠細胞、アストロサイトおよびミクログリアを含むグリア細胞ならびに／またはＴ細胞などのニューロンの周囲の他の細胞を含む特定の種類の標的とされる細胞中に送達され得る。

【０７８５】

一部の実施形態では、本開示のｓｉＲＮＡ分子をコードする調節性ポリヌクレオチドを含むＡＡＶ粒子は、線条体中のニューロンおよび／または皮質のニューロンに送達され得る。

【０７８６】

一部の実施形態では、ＨＤを処置するための本開示の組成物は、必要とする対象に、静脈内に、筋肉内に、皮下に、腹膜内に、実質内に、軟膜下に、くも膜下腔内におよび／または脳室内に投与され、ｓｉＲＮＡ分子またはｓｉＲＮＡ分子を含むベクターが、血液脳関門および血液脊髄関門のうち一方もしくは両方を通過すること、または脳および／もしくは脊髄に直接接近することを可能にする。一部の態様では、方法は、本開示のｓｉＲＮＡ分子の核酸配列をコードするＡＡＶ粒子を含む組成物の治療有効量を、（例えば、注入ポンプおよび／または送達スキャフォールドを使用して）対象の中枢神経系（ＣＮＳ）へ直接投与すること（例えば、実質内投与、軟膜下投与、脳室内投与および／またはくも膜

下腔内投与）を含む。ベクターは、ＨＴＴ遺伝子発現をサイレンシングまたは抑制する、および／または対象においてＨＤの１つまたは複数の症状を低減し、その結果、ＨＤが治療上処置されるために使用され得る。

【０７８７】

一部の実施形態では、ｓｉＲＮＡ分子またはこのようなｓｉＲＮＡ分子を含むＡＡＶベクターは、例えば、対象の白質への注入によって対象の中枢神経系に直接的に導入され得る。理論により束縛されることは望まないが、直接白質注入による分布は、ハンチントン舞踏病を有する対象では損なわれている可能性がある軸索輸送機序とは独立したものである場合があり、これは、白質注入が、ＡＡＶベクターのより多くの輸送を可能にし得ることを意味する。

【０７８８】

一部の実施形態では、本開示のｓｉＲＮＡ分子をコードする調節性ポリヌクレオチドを含むＡＡＶ粒子を含む組成物は、対象の中枢神経系に実質内注射によって投与される。

一部の実施形態では、本開示のｓｉＲＮＡ分子をコードする調節性ポリヌクレオチドを含むＡＡＶ粒子組成物は、対象の中枢神経系に実質内注射およびくも膜下腔内注射によって投与される。

【０７８９】

一部の実施形態では、本開示のｓｉＲＮＡ分子をコードする調節性ポリヌクレオチドを含むＡＡＶ粒子組成物は、対象の中枢神経系に実質内注射および脳室内注射によって投与される。

【０７９０】

一部の実施形態では、ＨＤを処置するための本開示の組成物は、必要とする対象に実質内投与によって投与される。

一部の実施形態では、本開示のｓｉＲＮＡ分子をコードする調節性ポリヌクレオチドを含むＡＡＶ粒子組成物は、対象の中枢神経系に、例えば、被殻への注入によって直接的に導入され得る。

【０７９１】

一部の実施形態では、本開示のｓｉＲＮＡ分子をコードする調節性ポリヌクレオチドを含むＡＡＶ粒子組成物は、対象の中枢神経系に、例えば、対象の視床への注入によって直接的に導入され得る。理論により束縛されることは望まないが、視床は、ハンチントン舞踏病を有する対象において比較的温存される脳の分野であり、これは、ＡＡＶベクターの軸索輸送によって、より広い皮質形質導入を可能にする可能性があることを意味する。

【０７９２】

一部の実施形態では、本開示のｓｉＲＮＡ分子をコードする調節性ポリヌクレオチドを含むＡＡＶ粒子組成物は、対象の中枢神経系に、例えば、静脈内投与によって間接的に導入され得る。

【０７９３】

一部の実施形態では、本明細書において記載されるＡＡＶ粒子は、被殻および視床注入によって投与される。被殻および視床への二重注入は、独立に両側性または片側性であり得る。非限定的な例として、ＡＡＶ粒子は、脳の両側に由来する被殻および視床に注入され得る。別の非限定的な例として、ＡＡＶ粒子は、左被殻および左視床に、または右被殻および右視床に注入され得る。さらに別の非限定的な例として、ＡＡＶ粒子は、左被殻および右視床、または右被殻および左視床に注入され得る。二重注入は逐次または同時に起こり得る。

【０７９４】

中程度のＨＴＴ発現

一部の実施形態では、対象へのＡＡＶ粒子の投与は、対象におけるＨＴＴの発現を低減し、ＨＴＴの発現の低減は、対象におけるＨＤの効果を低減する。

【０７９５】

一部の実施形態では、ひとたび発現され、ＨＴＴタンパク質を発現する細胞と接触する

コード化ｄｓＲＮＡは、ＨＴＴタンパク質の発現を、例えば、本明細書において記載される方法によってアッセイされた場合に、少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％または少なくとも４０％またはそれより多く阻害する。

【０７９６】

一部の実施形態では、対象への本開示のｓｉＲＮＡをコードする調節性ポリヌクレオチド配列を含むＡＡＶ粒子の投与は、対象においてＨＴＴ（例えば、突然変異体ＨＴＴ、野生型ＨＴＴならびに／または突然変異体および野生型ＨＴＴ）を低下させ得る。一部の実施形態では、対象へのＡＡＶ粒子の投与は、対象において野生型ＨＴＴを低下させ得る。さらに別の実施形態では、対象へのＡＡＶ粒子の投与は、対象において突然変異体ＨＴＴおよび野生型ＨＴＴの両方を低下させ得る。突然変異体および／または野生型ＨＴＴは、対象、例えば、これらに限定されないが、対象のＣＮＳ、ＣＮＳの領域またはＣＮＳの特定の細胞において約２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９５％および１００％または少なくとも２０～３０％、２０～４０％、２０～５０％、２０～６０％、２０～７０％、２０～８０％、２０～９０％、２０～９５％、２０～１００％、３０～４０％、３０～５０％、３０～６０％、３０～７０％、３０～８０％、３０～９０％、３０～９５％、３０～１００％、４０～５０％、４０～６０％、４０～７０％、４０～８０％、４０～９０％、４０～９５％、４０～１００％、５０～６０％、５０～７０％、５０～８０％、５０～９０％、５０～９５％、５０～１００％、６０～７０％、６０～８０％、６０～９０％、６０～９５％、６０～１００％、７０～８０％、７０～９０％、７０～９５％、７０～１００％、８０～９０％、８０～９５％、８０～１００％、９０～９５％、９０～１００％または９５～１００％低下され得る。突然変異体ＨＴＴは、対象、例えば、これらに限定されないが、対象のＣＮＳ、ＣＮＳの領域またはＣＮＳの特定の細胞において約２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９５％および１００％または少なくとも２０～３０％、２０～４０％、２０～５０％、２０～６０％、２０～７０％、２０～８０％、２０～９０％、２０～９５％、２０～１００％、３０～４０％、３０～５０％、３０～６０％、３０～７０％、３０～８０％、３０～９０％、３０～９５％、３０～１００％、４０～５０％、４０～６０％、４０～７０％、４０～８０％、４０～９０％、４０～９５％、４０～１００％、５０～６０％、５０～７０％、５０～８０％、５０～９０％、５０～９５％、５０～１００％、６０～７０％、６０～８０％、６０～９０％、６０～９５％、６０～１００％、７０～８０％、７０～９０％、７０～９５％、７０～１００％、８０～９０％、８０～９５％、８０～１００％、９０～９５％、９０～１００％または９５～１００％低下され得る。野生型ＨＴＴは、対象、例えば、これらに限定されないが、対象のＣＮＳ、ＣＮＳの領域またはＣＮＳの特定の細胞において約２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９５％および１００％または少なくとも２０～３０％、２０～４０％、２０～５０％、２０～６０％、２０～７０％、２０～８０％、２０～９０％、２０～９５％、２０～１００％、３０～４０％、３０～５０％、３０～６０％、３０～７０％、３０～８０％、３０～９０％、３０～９５％、３０～１００％、４０～５０％、４０～６０％、４０～７０％、４０～８０％、４０～９０％、４０～９５％、４０～１００％、５０～６０％、５０～７０％、５０～８０％、５０～９０％、５０～９５％、５０～１００％、６０～７０％、６０～８０％、６０～９０％、６０～９５％、６０～１００％、７０～８０％、７０～９０％、７０～９５％、７０～１００％、８０～９０％、８０～９５％、８０～１００％、９０～９５％、９０～１００％または９５～１００％低下され得る。突然変異体および野生型ＨＴＴは、対象、例えば、これらに限定されないが、対象のＣＮＳ、ＣＮＳの領域またはＣＮＳの特定の細胞において約２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９５％および１００％または少なくとも２０～３０％、２０～４０％、２０～５０％、２０～６０％、２０～７０％、２０～８０％、２０～９０％、２０～９５％、２０～１００％、３０～４０％、３０～５０％、３０～６０％、３０～７０％、３０～８０％、３０～９０％、３０～９５％、３０～１０

０％、４０～５０％、４０～６０％、４０～７０％、４０～８０％、４０～９０％、４０～９５％、４０～１００％、５０～６０％、５０～７０％、５０～８０％、５０～９０％、５０～９５％、５０～１００％、６０～７０％、６０～８０％、６０～９０％、６０～９５％、６０～１００％、７０～８０％、７０～９０％、７０～９５％、７０～１００％、８０～９０％、８０～９５％、８０～１００％、９０～９５％、９０～１００％または９５～１００％低下され得る。非限定的な例として、ＡＡＶ粒子は、中型有棘ニューロンにおいてＨＴＴの発現を少なくとも５０％低下し得る。非限定的な例として、ベクター、例えば、ＡＡＶベクターは、中型有棘ニューロンにおいてＨＴＴの発現を少なくとも４０％低下し得る。非限定的な例として、ＡＡＶ粒子は、被殻の中型有棘ニューロンにおいてＨＴＴの発現を少なくとも４０％低下し得る。非限定的な例として、ＡＡＶ粒子は、被殻の中型有棘ニューロンにおいてＨＴＴの発現を少なくとも３０％低下し得る。さらに別の非限定的な例として、ＡＡＶ粒子は、被殻および皮質におけるＨＴＴの発現を少なくとも４０％低下し得る。さらに別の非限定的な例として、ＡＡＶ粒子は、被殻および皮質におけるＨＴＴの発現を少なくとも３０％低下し得る。さらに別の非限定的な例として、ＡＡＶ粒子は、被殻におけるＨＴＴの発現を少なくとも３０％低下し得る。さらに別の非限定的な例として、ＡＡＶ粒子は、被殻におけるＨＴＴの発現を少なくとも３０％および皮質において少なくとも１５％低下し得る。

【０７９７】

一部の実施形態では、ＡＡＶ粒子は、ＨＴＴタンパク質の発現を少なくとも約３０％、３１％、３２％、３３％、３４％、３５％、３６％、３７％、３８％、３９％、４０％、４１％、４２％、４３％、４４％、４５％、４６％、４７％、４８％、４９％、５０％、５１％、５２％、５３％、５４％、５５％、５６％、５７％、５８％、５９％、６０％、６１％、６２％、６３％、６４％、６５％、６６％、６７％、６８％、６９％、７０％、７１％、７２％、７３％、７４％、７５％、７６％、７７％、７８％、７９％、８０％、８５％、９０％、９５％および１００％または少なくとも２０～３０％、２０～４０％、２０～５０％、２０～６０％、２０～７０％、２０～８０％、２０～９０％、２０～９５％、２０～１００％、３０～４０％、３０～５０％、３０～６０％、３０～７０％、３０～８０％、３０～９０％、３０～９５％、３０～１００％、４０～５０％、４０～６０％、４０～７０％、４０～８０％、４０～９０％、４０～９５％、４０～１００％、５０～６０％、５０～７０％、５０～８０％、５０～９０％、５０～９５％、５０～１００％、５５～６０％、５５～７０％、５５～８０％、５５～９０％、５５～９５％、５５～１００％、６０～７０％、６０～８０％、６０～９０％、６０～９５％、６０～１００％、７０～８０％、７０～９０％、７０～９５％、７０～１００％、８０～９０％、８０～９５％、８０～１００％、９０～９５％、９０～１００％または９５～１００％低減するために使用され得る。非限定的な例として、ＨＴＴタンパク質発現の発現は、５０～９０％低減され得る。非限定的な例として、ＨＴＴタンパク質発現の発現は、３０～７０％低減され得る。

【０７９８】

一部の実施形態では、ｓｉＲＮＡ二重鎖またはコード化ｄｓＲＮＡは、ＨＴＴ　ｍＲＮＡの発現を少なくとも約３０％、３１％、３２％、３３％、３４％、３５％、３６％、３７％、３８％、３９％、４０％、４１％、４２％、４３％、４４％、４５％、４６％、４７％、４８％、４９％、５０％、５１％、５２％、５３％、５４％、５５％、５６％、５７％、５８％、５９％、６０％、６１％、６２％、６３％、６４％、６５％、６６％、６７％、６８％、６９％、７０％、７１％、７２％、７３％、７４％、７５％、７６％、７７％、７８％、７９％、８０％、８５％、９０％、９５％および１００％または少なくとも２０～３０％、２０～４０％、２０～５０％、２０～６０％、２０～７０％、２０～８０％、２０～９０％、２０～９５％、２０～１００％、３０～４０％、３０～５０％、３０～６０％、３０～７０％、３０～８０％、３０～９０％、３０～９５％、３０～１００％、４０～５０％、４０～６０％、４０～７０％、４０～８０％、４０～９０％、４０～９５％、４０～１００％、５０～６０％、５０～７０％、５０～８０％、５０～８５％、

５０～９０％、５０～９５％、５０～１００％、５５～６０％、５５～７０％、５５～８０％、５５～９０％、５５～９５％、５５～１００％、６０～７０％、６０～８０％、６０～９０％、６０～９５％、６０～１００％、７０～８０％、７０～９０％、７０～９５％、７０～１００％、８０～９０％、８０～９５％、８０～１００％、９０～９５％、９０～１００％または９５～１００％低減するために使用され得る。非限定的な例として、ＨＴＴ　ｍＲＮＡの発現は、５０～９０％低減され得る。非限定的な例として、ＨＴＴ　ｍＲＮＡの発現は、３０～７０％低減され得る。非限定的な例として、ＨＴＴ　ｍＲＮＡの発現は、４０～７０％低減され得る。非限定的な例として、ＨＴＴ　ｍＲＮＡの発現は、５０～８０％低減され得る。非限定的な例として、ＨＴＴ　ｍＲＮＡの発現は、５０～８５％低減され得る。非限定的な例として、ＨＴＴ　ｍＲＮＡの発現は、６０～９０％低減され得る。

【０７９９】

一部の実施形態では、ＡＡＶ粒子は、対象においてＨＴＴタンパク質を減少させるために使用され得る。減少は、独立に５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％または９５％より多く、５～１５％、５～２０％、５～２５％、５～３０％、５～３５％、５～４０％、５～４５％、５～５０％、５～５５％、５～６０％、５～６５％、５～７０％、５～７５％、５～８０％、５～８５％、５～９０％、５～９５％、１０～２０％、１０～２５％、１０～３０％、１０～３５％、１０～４０％、１０～４５％、１０～５０％、１０～５５％、１０～６０％、１０～６５％、１０～７０％、１０～７５％、１０～８０％、１０～８５％、１０～９０％、１０～９５％、１５～２５％、１５～３０％、１５～３５％、１５～４０％、１５～４５％、１５～５０％、１５～５５％、１５～６０％、１５～６５％、１５～７０％、１５～７５％、１５～８０％、１５～８５％、１５～９０％、１５～９５％、２０～３０％、２０～３５％、２０～４０％、２０～４５％、２０～５０％、２０～５５％、２０～６０％、２０～６５％、２０～７０％、２０～７５％、２０～８０％、２０～８５％、２０～９０％、２０～９５％、２５～３５％、２５～４０％、２５～４５％、２５～５０％、２５～５５％、２５～６０％、２５～６５％、２５～７０％、２５～７５％、２５～８０％、２５～８５％、２５～９０％、２５～９５％、３０～４０％、３０～４５％、３０～５０％、３０～５５％、３０～６０％、３０～６５％、３０～７０％、３０～７５％、３０～８０％、３０～８５％、３０～９０％、３０～９５％、３５～４５％、３５～５０％、３５～５５％、３５～６０％、３５～６５％、３５～７０％、３５～７５％、３５～８０％、３５～８５％、３５～９０％、３５～９５％、４０～５０％、４０～５５％、４０～６０％、４０～６５％、４０～７０％、４０～７５％、４０～８０％、４０～８５％、４０～９０％、４０～９５％、４５～５５％、４５～６０％、４５～６５％、４５～７０％、４５～７５％、４５～８０％、４５～８５％、４５～９０％、４５～９５％、５０～６０％、５０～６５％、５０～７０％、５０～７５％、５０～８０％、５０～８５％、５０～９０％、５０～９５％、５５～６５％、５５～７０％、５５～７５％、５５～８０％、５５～８５％、５５～９０％、５５～９５％、６０～７０％、６０～７５％、６０～８０％、６０～８５％、６０～９０％、６０～９５％、６５～７５％、６５～８０％、６５～８５％、６５～９０％、６５～９５％、７０～８０％、７０～８５％、７０～９０％、７０～９５％、７５～８５％、７５～９０％、７５～９５％、８０～９０％、８０～９５％、または９０～９５％であり得る。非限定的な例として、対象は、ＨＴＴタンパク質の５０％減少を有し得る。非限定的な例として、対象は、ＨＴＴタンパク質の７０％の減少および野生型ＨＴＴタンパク質の１０％の減少を有し得る。非限定的な例として、被殻の中型有棘ニューロンにおけるＨＴＴの減少は、約４０％であり得る。非限定的な例として、尾状核のニューロンにおけるＨＴＴの減少は、約３０％であり得る。非限定的な例として、視床のニューロンにおけるＨＴＴの減少は、約４０％であり得る。非限定的な例として、皮質におけるＨＴＴの減少は、約２０％であり得る。非限定的な例として、一次運動および体性感覚皮質の錐体ニューロンにおけるＨＴＴの減少は、約３０％であり得る。非限定的な例として、被殻および皮

質におけるＨＴＴの減少は、約４０％であり得る。非限定的な例として、被殻、尾状核および皮質におけるＨＴＴの減少は、約４０％であり得る。非限定的な例として、被殻、尾状核、皮質および視床におけるＨＴＴの減少は、約４０％であり得る。非限定的な例として、被殻の中型有棘ニューロンにおけるＨＴＴの減少は、４０％～７０％であり得る。非限定的な例として、尾状核のニューロンにおけるＨＴＴの減少は、３０％～７０％であり得る。非限定的な例として、被殻および皮質におけるＨＴＴの減少は、４０％～７０％であり得る。非限定的な例として、被殻、尾状核および皮質におけるＨＴＴの減少は、４０％～７０％であり得る。非限定的な例として、被殻、尾状核、皮質および視床におけるＨＴＴの減少は、４０％～８０％であり得る。

【０８００】

一部の実施形態では、ＡＡＶ粒子は、対象において野生型ＨＴＴタンパク質を減少させるために使用され得る。減少は、独立に、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、または９５％より多く、５～１５％、５～２０％、５～２５％、５～３０％、５～３５％、５～４０％、５～４５％、５～５０％、５～５５％、５～６０％、５～６５％、５～７０％、５～７５％、５～８０％、５～８５％、５～９０％、５～９５％、１０～２０％、１０～２５％、１０～３０％、１０～３５％、１０～４０％、１０～４５％、１０～５０％、１０～５５％、１０～６０％、１０～６５％、１０～７０％、１０～７５％、１０～８０％、１０～８５％、１０～９０％、１０～９５％、１５～２５％、１５～３０％、１５～３５％、１５～４０％、１５～４５％、１５～５０％、１５～５５％、１５～６０％、１５～６５％、１５～７０％、１５～７５％、１５～８０％、１５～８５％、１５～９０％、１５～９５％、２０～３０％、２０～３５％、２０～４０％、２０～４５％、２０～５０％、２０～５５％、２０～６０％、２０～６５％、２０～７０％、２０～７５％、２０～８０％、２０～８５％、２０～９０％、２０～９５％、２５～３５％、２５～４０％、２５～４５％、２５～５０％、２５～５５％、２５～６０％、２５～６５％、２５～７０％、２５～７５％、２５～８０％、２５～８５％、２５～９０％、２５～９５％、３０～４０％、３０～４５％、３０～５０％、３０～５５％、３０～６０％、３０～６５％、３０～７０％、３０～７５％、３０～８０％、３０～８５％、３０～９０％、３０～９５％、３５～４５％、３５～５０％、３５～５５％、３５～６０％、３５～６５％、３５～７０％、３５～７５％、３５～８０％、３５～８５％、３５～９０％、３５～９５％、４０～５０％、４０～５５％、４０～６０％、４０～６５％、４０～７０％、４０～７５％、４０～８０％、４０～８５％、４０～９０％、４０～９５％、４５～５５％、４５～６０％、４５～６５％、４５～７０％、４５～７５％、４５～８０％、４５～８５％、４５～９０％、４５～９５％、５０～６０％、５０～６５％、５０～７０％、５０～７５％、５０～８０％、５０～８５％、５０～９０％、５０～９５％、５５～６５％、５５～７０％、５５～７５％、５５～８０％、５５～８５％、５５～９０％、５５～９５％、６０～７０％、６０～７５％、６０～８０％、６０～８５％、６０～９０％、６０～９５％、６５～７５％、６５～８０％、６５～８５％、６５～９０％、６５～９５％、７０～８０％、７０～８５％、７０～９０％、７０～９５％、７５～８５％、７５～９０％、７５～９５％、８０～９０％、８０～９５％、または９０～９５％であり得る。非限定的な例として、対象は、野生型ＨＴＴタンパク質の５０％減少を有し得る。非限定的な例として、被殻の中型有棘ニューロンにおける野生型ＨＴＴの減少は、約４０％であり得る。非限定的な例として、尾状核のニューロンにおける野生型ＨＴＴの減少は、約３０％であり得る。非限定的な例として、視床のニューロンにおける野生型ＨＴＴの減少は、約４０％であり得る。非限定的な例として、皮質における野生型ＨＴＴの減少は、約２０％であり得る。非限定的な例として、一次運動および体性感覚皮質の錐体ニューロンにおける野生型ＨＴＴの減少は、約３０％であり得る。非限定的な例として、被殻および皮質における野生型ＨＴＴの減少は、約４０％であり得る。非限定的な例として、被殻、尾状核および皮質における野生型ＨＴＴの減少は、約４０％であり得る。非限定的な例として、被殻、尾状核、皮質および視床における野生型ＨＴＴの減少は、約４

０％であり得る。非限定的な例として、被殻の中型有棘ニューロンにおける野生型ＨＴＴの減少は、４０％～７０％であり得る。非限定的な例として、尾状核のニューロンにおける野生型ＨＴＴの減少は、３０％～７０％であり得る。非限定的な例として、被殻および皮質における野生型ＨＴＴの減少は、４０％～７０％であり得る。非限定的な例として、被殻、尾状核および皮質における野生型ＨＴＴの減少は、４０％～７０％であり得る。非限定的な例として、被殻、尾状核、皮質および視床における野生型ＨＴＴの減少は、４０％～８０％であり得る。

【０８０１】

一部の実施形態では、ＡＡＶ粒子は、対象において突然変異体ＨＴＴタンパク質を減少させるために使用され得る。減少は、独立に、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％または９５％より多く、５～１５％、５～２０％、５～２５％、５～３０％、５～３５％、５～４０％、５～４５％、５～５０％、５～５５％、５～６０％、５～６５％、５～７０％、５～７５％、５～８０％、５～８５％、５～９０％、５～９５％、１０～２０％、１０～２５％、１０～３０％、１０～３５％、１０～４０％、１０～４５％、１０～５０％、１０～５５％、１０～６０％、１０～６５％、１０～７０％、１０～７５％、１０～８０％、１０～８５％、１０～９０％、１０～９５％、１５～２５％、１５～３０％、１５～３５％、１５～４０％、１５～４５％、１５～５０％、１５～５５％、１５～６０％、１５～６５％、１５～７０％、１５～７５％、１５～８０％、１５～８５％、１５～９０％、１５～９５％、２０～３０％、２０～３５％、２０～４０％、２０～４５％、２０～５０％、２０～５５％、２０～６０％、２０～６５％、２０～７０％、２０～７５％、２０～８０％、２０～８５％、２０～９０％、２０～９５％、２５～３５％、２５～４０％、２５～４５％、２５～５０％、２５～５５％、２５～６０％、２５～６５％、２５～７０％、２５～７５％、２５～８０％、２５～８５％、２５～９０％、２５～９５％、３０～４０％、３０～４５％、３０～５０％、３０～５５％、３０～６０％、３０～６５％、３０～７０％、３０～７５％、３０～８０％、３０～８５％、３０～９０％、３０～９５％、３５～４５％、３５～５０％、３５～５５％、３５～６０％、３５～６５％、３５～７０％、３５～７５％、３５～８０％、３５～８５％、３５～９０％、３５～９５％、４０～５０％、４０～５５％、４０～６０％、４０～６５％、４０～７０％、４０～７５％、４０～８０％、４０～８５％、４０～９０％、４０～９５％、４５～５５％、４５～６０％、４５～６５％、４５～７０％、４５～７５％、４５～８０％、４５～８５％、４５～９０％、４５～９５％、５０～６０％、５０～６５％、５０～７０％、５０～７５％、５０～８０％、５０～８５％、５０～９０％、５０～９５％、５５～６５％、５５～７０％、５５～７５％、５５～８０％、５５～８５％、５５～９０％、５５～９５％、６０～７０％、６０～７５％、６０～８０％、６０～８５％、６０～９０％、６０～９５％、６５～７５％、６５～８０％、６５～８５％、６５～９０％、６５～９５％、７０～８０％、７０～８５％、７０～９０％、７０～９５％、７５～８５％、７５～９０％、７５～９５％、８０～９０％、８０～９５％、または９０～９５％であり得る。非限定的な例として、対象は、突然変異体ＨＴＴタンパク質の５０％減少を有し得る。非限定的な例として、被殻の中型有棘ニューロンにおける突然変異体ＨＴＴの減少は、約４０％であり得る。非限定的な例として、尾状核のニューロンにおける突然変異体ＨＴＴの減少は、約３０％であり得る。非限定的な例として、視床のニューロンにおける突然変異体ＨＴＴの減少は、約４０％であり得る。非限定的な例として、皮質における突然変異体ＨＴＴの減少は、約２０％であり得る。非限定的な例として、一次運動および体性感覚皮質の錐体ニューロンにおける突然変異体ＨＴＴの減少は、約３０％であり得る。非限定的な例として、被殻および皮質における突然変異体ＨＴＴの減少は、約４０％であり得る。非限定的な例として、被殻、尾状核および皮質における突然変異体ＨＴＴの減少は、約４０％であり得る。非限定的な例として、被殻、尾状核、皮質および視床における突然変異体ＨＴＴの減少は、約４０％であり得る。非限定的な例として、被殻の中型有棘ニューロンにおける突然変異体ＨＴＴの減少は、４０％～７０％であり得る。非

限定的な例として、尾状核のニューロンにおける突然変異体ＨＴＴの減少は、３０％～７０％であり得る。非限定的な例として、被殻および皮質における突然変異体ＨＴＴの減少は、４０％～７０％であり得る。非限定的な例として、被殻、尾状核および皮質における突然変異体ＨＴＴの減少は、４０％～７０％であり得る。非限定的な例として、被殻、尾状核、皮質および視床における突然変異体ＨＴＴの減少は、４０％～８０％であり得る。

【０８０２】

一部の実施形態では、本開示は、細胞においてＨＴＴ遺伝子発現を阻害／サイレンシングする方法を提供する。したがって、ｓｉＲＮＡ二重鎖またはコード化ｄｓＲＮＡは、細胞において、特に、ニューロンにおいてＨＴＴ遺伝子発現を実質的に阻害するために使用され得る。一部の態様では、ＨＴＴ遺伝子発現の阻害とは、少なくとも約２０％、例えば、少なくとも約３０％、３１％、３２％、３３％、３４％、３５％、３６％、３７％、３８％、３９％、４０％、４１％、４２％、４３％、４４％、４５％、４６％、４７％、４８％、４９％、５０％、５１％、５２％、５３％、５４％、５５％、５６％、５７％、５８％、５９％、６０％、６１％、６２％、６３％、６４％、６５％、６６％、６７％、６８％、６９％、７０％、７１％、７２％、７３％、７４％、７５％、７６％、７７％、７８％、７９％、８０％、８５％、９０％、９５％および１００％または少なくとも２０～３０％、２０～４０％、２０～５０％、２０～６０％、２０～７０％、２０～８０％、２０～９０％、２０～９５％、２０～１００％、３０～４０％、３０～５０％、３０～６０％、３０～７０％、３０～８０％、３０～９０％、３０～９５％、３０～１００％、４０～５０％、４０～６０％、４０～７０％、４０～８０％、４０～９０％、４０～９５％、４０～１００％、５０～６０％、５０～７０％、５０～８０％、５０～９０％、５０～９５％、５０～１００％、５５～６０％、５５～７０％、５５～８０％、５５～９０％、５５～９５％、５５～１００％、６０～７０％、６０～８０％、６０～９０％、６０～９５％、６０～１００％、７０～８０％、７０～９０％、７０～９５％、７０～１００％、８０～９０％、８０～９５％、８０～１００％、９０～９５％、９０～１００％または９５～１００％の阻害を指す。したがって、標的とされる遺伝子のタンパク質産物は、少なくとも約２０％、好ましくは、少なくとも約３０％、３１％、３２％、３３％、３４％、３５％、３６％、３７％、３８％、３９％、４０％、４１％、４２％、４３％、４４％、４５％、４６％、４７％、４８％、４９％、５０％、５１％、５２％、５３％、５４％、５５％、５６％、５７％、５８％、５９％、６０％、６１％、６２％、６３％、６４％、６５％、６６％、６７％、６８％、６９％、７０％、７１％、７２％、７３％、７４％、７５％、７６％、７７％、７８％、７９％、８０％、８５％、９０％、９５％および１００％または少なくとも２０～３０％、２０～４０％、２０～５０％、２０～６０％、２０～７０％、２０～８０％、２０～９０％、２０～９５％、２０～１００％、３０～４０％、３０～５０％、３０～６０％、３０～７０％、３０～８０％、３０～９０％、３０～９５％、３０～１００％、４０～５０％、４０～６０％、４０～７０％、４０～８０％、４０～９０％、４０～９５％、４０～１００％、５０～６０％、５０～７０％、５０～８０％、５０～９０％、５０～９５％、５０～１００％、６０～７０％、６０～８０％、６０～９０％、６０～９５％、６０～１００％、７０～８０％、７０～９０％、７０～９５％、７０～１００％、８０～９０％、８０～９５％、８０～１００％、９０～９５％、９０～１００％または９５～１００％阻害され得る。

【０８０３】

一部の実施形態では、本開示は、細胞において、特に、中型有棘ニューロンにおいてＨＴＴ遺伝子発現を阻害／サイレンシングする方法を提供する。一部の態様では、ＨＴＴ遺伝子発現の阻害とは、少なくとも約２０％、例えば、少なくとも約３０％、３１％、３２％、３３％、３４％、３５％、３６％、３７％、３８％、３９％、４０％、４１％、４２％、４３％、４４％、４５％、４６％、４７％、４８％、４９％、５０％、５１％、５２％、５３％、５４％、５５％、５６％、５７％、５８％、５９％、６０％、６１％、６２％、６３％、６４％、６５％、６６％、６７％、６８％、６９％、７０％、７１％、７２％、７３％、７４％、７５％、７６％、７７％、７８％、７９％、８０％、８５％、９０

％、９５％および１００％または少なくとも２０～３０％、２０～４０％、２０～５０％、２０～６０％、２０～７０％、２０～８０％、２０～９０％、２０～９５％、２０～１００％、３０～４０％、３０～５０％、３０～６０％、３０～７０％、３０～８０％、３０～９０％、３０～９５％、３０～１００％、４０～５０％、４０～６０％、４０～７０％、４０～８０％、４０～９０％、４０～９５％、４０～１００％、５０～６０％、５０～７０％、５０～８０％、５０～９０％、５０～９５％、５０～１００％、５５～６０％、５５～７０％、５５～８０％、５５～９０％、５５～９５％、５５～１００％、６０～７０％、６０～８０％、６０～９０％、６０～９５％、６０～１００％、７０～８０％、７０～９０％、７０～９５％、７０～１００％、８０～９０％、８０～９５％、８０～１００％、９０～９５％、９０～１００％または９５～１００％の阻害を指す。したがって、標的とされる遺伝子のタンパク質産物は、少なくとも約２０％、好ましくは、少なくとも約３０％、３１％、３２％、３３％、３４％、３５％、３６％、３７％、３８％、３９％、４０％、４１％、４２％、４３％、４４％、４５％、４６％、４７％、４８％、４９％、５０％、５１％、５２％、５３％、５４％、５５％、５６％、５７％、５８％、５９％、６０％、６１％、６２％、６３％、６４％、６５％、６６％、６７％、６８％、６９％、７０％、７１％、７２％、７３％、７４％、７５％、７６％、７７％、７８％、７９％、８０％、８５％、９０％、９５％および１００％または少なくとも２０～３０％、２０～４０％、２０～５０％、２０～６０％、２０～７０％、２０～８０％、２０～９０％、２０～９５％、２０～１００％、３０～４０％、３０～５０％、３０～６０％、３０～７０％、３０～８０％、３０～９０％、３０～９５％、３０～１００％、４０～５０％、４０～６０％、４０～７０％、４０～８０％、４０～９０％、４０～９５％、４０～１００％、５０～６０％、５０～７０％、５０～８０％、５０～９０％、５０～９５％、５０～１００％、５５～６０％、５５～７０％、５５～８０％、５５～９０％、５５～９５％、５５～１００％、６０～７０％、６０～８０％、６０～９０％、６０～９５％、６０～１００％、７０～８０％、７０～９０％、７０～９５％、７０～１００％、８０～９０％、８０～９５％、８０～１００％、９０～９５％、９０～１００％または９５～１００％阻害され得る。

【０８０４】

一部の実施形態では、本開示は、細胞において、特に、アストロサイトにおいてＨＴＴ遺伝子発現を阻害／サイレンシングする方法を提供する。一部の態様では、ＨＴＴ遺伝子発現の阻害とは、少なくとも約２０％、例えば、少なくとも約３０％、３１％、３２％、３３％、３４％、３５％、３６％、３７％、３８％、３９％、４０％、４１％、４２％、４３％、４４％、４５％、４６％、４７％、４８％、４９％、５０％、５１％、５２％、５３％、５４％、５５％、５６％、５７％、５８％、５９％、６０％、６１％、６２％、６３％、６４％、６５％、６６％、６７％、６８％、６９％、７０％、７１％、７２％、７３％、７４％、７５％、７６％、７７％、７８％、７９％、８０％、８５％、９０％、９５％および１００％または少なくとも２０～３０％、２０～４０％、２０～５０％、２０～６０％、２０～７０％、２０～８０％、２０～９０％、２０～９５％、２０～１００％、３０～４０％、３０～５０％、３０～６０％、３０～７０％、３０～８０％、３０～９０％、３０～９５％、３０～１００％、４０～５０％、４０～６０％、４０～７０％、４０～８０％、４０～９０％、４０～９５％、４０～１００％、５０～６０％、５０～７０％、５０～８０％、５０～９０％、５０～９５％、５０～１００％、５５～６０％、５５～７０％、５５～８０％、５５～９０％、５５～９５％、５５～１００％、６０～７０％、６０～８０％、６０～９０％、６０～９５％、６０～１００％、７０～８０％、７０～９０％、７０～９５％、７０～１００％、８０～９０％、８０～９５％、８０～１００％、９０～９５％、９０～１００％または９５～１００％の阻害を指す。したがって、標的とされる遺伝子のタンパク質産物は、少なくとも約２０％、好ましくは、少なくとも約３０％、３１％、３２％、３３％、３４％、３５％、３６％、３７％、３８％、３９％、４０％、４１％、４２％、４３％、４４％、４５％、４６％、４７％、４８％、４９％、５０％、５１％、５２％、５３％、５４％、５５％、５６％、５７％、５８％、５９％、

６０％、６１％、６２％、６３％、６４％、６５％、６６％、６７％、６８％、６９％、７０％、７１％、７２％、７３％、７４％、７５％、７６％、７７％、７８％、７９％、８０％、８５％、９０％、９５％および１００％または少なくとも２０～３０％、２０～４０％、２０～５０％、２０～６０％、２０～７０％、２０～８０％、２０～９０％、２０～９５％、２０～１００％、３０～４０％、３０～５０％、３０～６０％、３０～７０％、３０～８０％、３０～９０％、３０～９５％、３０～１００％、４０～５０％、４０～６０％、４０～７０％、４０～８０％、４０～９０％、４０～９５％、４０～１００％、５０～６０％、５０～７０％、５０～８０％、５０～９０％、５０～９５％、５０～１００％、５５～６０％、５５～７０％、５５～８０％、５５～９０％、５５～９５％、５５～１００％、６０～７０％、６０～８０％、６０～９０％、６０～９５％、６０～１００％、７０～８０％、７０～９０％、７０～９５％、７０～１００％、８０～９０％、８０～９５％、８０～１００％、９０～９５％、９０～１００％または９５～１００％阻害され得る。

【０８０５】

一部の実施形態では、ｓｉＲＮＡ二重鎖またはコード化ｄｓＲＮＡは、ＣＮＳの少なくとも１つの領域、例えば、それだけに限られないが、中脳において、ＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現を低減するために使用され得る。ＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、ＣＮＳの少なくとも１つの領域において、少なくとも約３０％、３１％、３２％、３３％、３４％、３５％、３６％、３７％、３８％、３９％、４０％、４１％、４２％、４３％、４４％、４５％、４６％、４７％、４８％、４９％、５０％、５１％、５２％、５３％、５４％、５５％、５６％、５７％、５８％、５９％、６０％、６１％、６２％、６３％、６４％、６５％、６６％、６７％、６８％、６９％、７０％、７１％、７２％、７３％、７４％、７５％、７６％、７７％、７８％、７９％、８０％、８５％、９０％、９５％および１００％または少なくとも２０～３０％、２０～４０％、２０～５０％、２０～６０％、２０～７０％、２０～８０％、２０～９０％、２０～９５％、２０～１００％、３０～４０％、３０～５０％、３０～６０％、３０～７０％、３０～８０％、３０～９０％、３０～９５％、３０～１００％、４０～５０％、４０～６０％、４０～７０％、４０～８０％、４０～９０％、４０～９５％、４０～１００％、５０～６０％、５０～７０％、５０～８０％、５０～９０％、５０～９５％、５０～１００％、５５～６０％、５５～７０％、５５～８０％、５５～９０％、５５～９５％、５５～１００％、６０～７０％、６０～８０％、６０～９０％、６０～９５％、６０～１００％、７０～８０％、７０～９０％、７０～９５％、７０～１００％、８０～９０％、８０～９５％、８０～１００％、９０～９５％、９０～１００％または９５～１００％低減される。非限定的な例として、線条体および／または皮質におけるＨＴＴタンパク質およびｍＲＮＡの発現は、５０～９０％低減される。非限定的な例として、線条体におけるＨＴＴタンパク質およびｍＲＮＡの発現は、４０～５０％低減される。非限定的な例として、皮質におけるＨＴＴタンパク質およびｍＲＮＡの発現は、４０～５０％低減される。非限定的な例として、皮質におけるＨＴＴタンパク質およびｍＲＮＡの発現は、３０～７０％低減される。非限定的な例として、皮質におけるＨＴＴタンパク質およびｍＲＮＡの発現は、少なくとも３０％低減される。非限定的な例として、線条体および／または皮質におけるＨＴＴタンパク質およびｍＲＮＡの発現は、４０～７０％低減される。非限定的な例として、線条体および／または皮質におけるＨＴＴタンパク質およびｍＲＮＡの発現は、４０～５０％低減される。非限定的な例として、線条体および／または皮質におけるＨＴＴタンパク質およびｍＲＮＡの発現は、５０～７０％低減される。非限定的な例として、線条体および／または皮質におけるＨＴＴタンパク質およびｍＲＮＡの発現は、５０～６０％低減される。非限定的な例として、線条体および／または皮質におけるＨＴＴタンパク質およびｍＲＮＡの発現は、５０％低減される。非限定的な例として、線条体および／または皮質におけるＨＴＴタンパク質およびｍＲＮＡの発現は、５１％低減される。非限定的な例として、線条体および／または皮質におけるＨＴＴタンパク質およびｍＲＮＡの発現は、５２％低減される。非限定的な例として、線条体および／または皮質におけるＨＴＴ

タンパク質およびｍＲＮＡの発現は、５３％低減される。非限定的な例として、線条体および／または皮質におけるＨＴＴタンパク質およびｍＲＮＡの発現は、５４％低減される。非限定的な例として、線条体および／または皮質におけるＨＴＴタンパク質およびｍＲＮＡの発現は、５５％低減される。非限定的な例として、線条体および／または皮質におけるＨＴＴタンパク質およびｍＲＮＡの発現は、５６％低減される。非限定的な例として、線条体および／または皮質におけるＨＴＴタンパク質およびｍＲＮＡの発現は、５７％低減される。非限定的な例として、線条体および／または皮質におけるＨＴＴタンパク質およびｍＲＮＡの発現は、５８％低減される。非限定的な例として、線条体および／または皮質におけるＨＴＴタンパク質およびｍＲＮＡの発現は、５９％低減される。非限定的な例として、線条体および／または皮質におけるＨＴＴタンパク質およびｍＲＮＡの発現は、６０％低減される。非限定的な例として、線条体、視床および／または皮質におけるＨＴＴタンパク質およびｍＲＮＡの発現は、少なくとも２０％低減される。非限定的な例として、線条体、視床および／または皮質におけるＨＴＴタンパク質およびｍＲＮＡの発現は、少なくとも３０％低減される。非限定的な例として、線条体、視床および／または皮質におけるＨＴＴタンパク質およびｍＲＮＡの発現は、３０～７０％低減される。非限定的な例として、線条体、視床および／または皮質におけるＨＴＴタンパク質およびｍＲＮＡの発現は、４０～８０％低減される。非限定的な例として、線条体、視床および／または皮質におけるＨＴＴタンパク質およびｍＲＮＡの発現は、４０～７０％低減される。非限定的な例として、線条体、視床および／または皮質におけるＨＴＴタンパク質およびｍＲＮＡの発現は、４０～６０％低減される。非限定的な例として、線条体、視床および／または皮質におけるＨＴＴタンパク質およびｍＲＮＡの発現は、５０～８０％低減される。非限定的な例として、線条体、視床および／または皮質におけるＨＴＴタンパク質およびｍＲＮＡの発現は、５０～７０％低減される。

【０８０６】

一部の実施形態では、本開示は、細胞において、特に、一次運動皮質または一次体性感覚皮質の錐体ニューロンにおいてＨＴＴ遺伝子発現を阻害／サイレンシングする方法を提供する。一部の態様では、ＨＴＴ遺伝子発現の阻害とは、少なくとも約２０％、例えば、少なくとも約３０％、３１％、３２％、３３％、３４％、３５％、３６％、３７％、３８％、３９％、４０％、４１％、４２％、４３％、４４％、４５％、４６％、４７％、４８％、４９％、５０％、５１％、５２％、５３％、５４％、５５％、５６％、５７％、５８％、５９％、６０％、６１％、６２％、６３％、６４％、６５％、６６％、６７％、６８％、６９％、７０％、７１％、７２％、７３％、７４％、７５％、７６％、７７％、７８％、７９％、８０％、８５％、９０％、９５％および１００％または少なくとも２０～３０％、２０～４０％、２０～５０％、２０～６０％、２０～７０％、２０～８０％、２０～９０％、２０～９５％、２０～１００％、３０～４０％、３０～５０％、３０～６０％、３０～７０％、３０～８０％、３０～９０％、３０～９５％、３０～１００％、４０～５０％、４０～６０％、４０～７０％、４０～８０％、４０～９０％、４０～９５％、４０～１００％、５０～６０％、５０～７０％、５０～８０％、５０～９０％、５０～９５％、５０～１００％、５５～６０％、５５～７０％、５５～８０％、５５～９０％、５５～９５％、５５～１００％、６０～７０％、６０～８０％、６０～９０％、６０～９５％、６０～１００％、７０～８０％、７０～９０％、７０～９５％、７０～１００％、８０～９０％、８０～９５％、８０～１００％、９０～９５％、９０～１００％もしくは９５～１００％の阻害を指す。したがって、標的とされる遺伝子のタンパク質産物は、少なくとも約２０％、好ましくは、少なくとも約３０％、３１％、３２％、３３％、３４％、３５％、３６％、３７％、３８％、３９％、４０％、４１％、４２％、４３％、４４％、４５％、４６％、４７％、４８％、４９％、５０％、５１％、５２％、５３％、５４％、５５％、５６％、５７％、５８％、５９％、６０％、６１％、６２％、６３％、６４％、６５％、６６％、６７％、６８％、６９％、７０％、７１％、７２％、７３％、７４％、７５％、７６％、７７％、７８％、７９％、８０％、８５％、９０％、９５％および１００％または少なくとも２０～３０％、２０～４０％、２０～５０％、２０～６０％、２０～

７０％、２０～８０％、２０～９０％、２０～９５％、２０～１００％、３０～４０％、３０～５０％、３０～６０％、３０～７０％、３０～８０％、３０～９０％、３０～９５％、３０～１００％、４０～５０％、４０～６０％、４０～７０％、４０～８０％、４０～９０％、４０～９５％、４０～１００％、５０～６０％、５０～７０％、５０～８０％、５０～９０％、５０～９５％、５０～１００％、５５～６０％、５５～７０％、５５～８０％、５５～９０％、５５～９５％、５５～１００％、６０～７０％、６０～８０％、６０～９０％、６０～９５％、６０～１００％、７０～８０％、７０～９０％、７０～９５％、７０～１００％、８０～９０％、８０～９５％、８０～１００％、９０～９５％、９０～１００％もしくは９５～１００％阻害され得る。

【０８０７】

一部の実施形態では、ｓｉＲＮＡ二重鎖またはコード化ｄｓＲＮＡは、ＣＮＳの少なくとも１つの領域、例えば、限定されるものではないが、前脳におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現を低減するために使用され得る。ＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、ＣＮＳの少なくとも１つの領域において少なくとも約３０％、３１％、３２％、３３％、３４％、３５％、３６％、３７％、３８％、３９％、４０％、４１％、４２％、４３％、４４％、４５％、４６％、４７％、４８％、４９％、５０％、５１％、５２％、５３％、５４％、５５％、５６％、５７％、５８％、５９％、６０％、６１％、６２％、６３％、６４％、６５％、６６％、６７％、６８％、６９％、７０％、７１％、７２％、７３％、７４％、７５％、７６％、７７％、７８％、７９％、８０％、８５％、９０％、９５％および１００％または少なくとも２０～３０％、２０～４０％、２０～５０％、２０～６０％、２０～７０％、２０～８０％、２０～９０％、２０～９５％、２０～１００％、３０～４０％、３０～５０％、３０～６０％、３０～７０％、３０～８０％、３０～９０％、３０～９５％、３０～１００％、４０～５０％、４０～６０％、４０～７０％、４０～８０％、４０～９０％、４０～９５％、４０～１００％、５０～６０％、５０～７０％、５０～８０％、５０～９０％、５０～９５％、５０～１００％、５５～６０％、５５～７０％、５５～８０％、５５～９０％、５５～９５％、５５～１００％、６０～７０％、６０～８０％、６０～９０％、６０～９５％、６０～１００％、７０～８０％、７０～９０％、７０～９５％、７０～１００％、８０～９０％、８０～９５％、８０～１００％、９０～９５％、９０～１００％もしくは９５～１００％低減される。非限定的な例として、被殻におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５０～９０％低減される。非限定的な例として、線条体におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、４０～５０％低減される。非限定的な例として、皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、４０～５０％低減される。非限定的な例として、皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、３０～７０％低減される。

【０８０８】

非限定的な例として、線条体および／または皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、４０～７０％低減される。非限定的な例として、線条体および／または皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、４０～５０％低減される。非限定的な例として、線条体および／または皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５０～７０％低減される。非限定的な例として、線条体および／または皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５０～６０％低減される。非限定的な例として、線条体および／または皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５０％低減される。非限定的な例として、線条体および／または皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５１％低減される。非限定的な例として、線条体および／または皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５２％低減される。非限定的な例として、線条体および／または皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５３％低減される。非限定的な例として、線条体および／または皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５４％低減される。非限定的な例として、線条体および

／または皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５５％低減される。非限定的な例として、線条体および／または皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５６％低減される。非限定的な例として、線条体および／または皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５７％低減される。非限定的な例として、線条体および／または皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５８％低減される。非限定的な例として、線条体および／または皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５９％低減される。非限定的な例として、線条体および／または皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、６０％低減される。非限定的な例として、線条体および／または皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、６１％低減される。非限定的な例として、線条体および／または皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、６２％低減される。非限定的な例として、線条体および／または皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、６３％低減される。非限定的な例として、線条体および／または皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、６４％低減される。非限定的な例として、線条体および／または皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、６５％低減される。非限定的な例として、線条体および／または皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、６６％低減される。非限定的な例として、線条体および／または皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、６７％低減される。非限定的な例として、線条体および／または皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、６８％低減される。非限定的な例として、線条体および／または皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、６９％低減される。非限定的な例として、線条体および／または皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、７０％低減される。

【０８０９】

一部の実施形態では、ｓｉＲＮＡ二重鎖またはコード化ｄｓＲＮＡは、線条体におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現を低減するために使用され得る。ＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、少なくとも約３０％、３１％、３２％、３３％、３４％、３５％、３６％、３７％、３８％、３９％、４０％、４１％、４２％、４３％、４４％、４５％、４６％、４７％、４８％、４９％、５０％、５１％、５２％、５３％、５４％、５５％、５６％、５７％、５８％、５９％、６０％、６１％、６２％、６３％、６４％、６５％、６６％、６７％、６８％、６９％、７０％、７１％、７２％、７３％、７４％、７５％、７６％、７７％、７８％、７９％、８０％、８５％、９０％、９５％および１００％または少なくとも２０～３０％、２０～４０％、２０～５０％、２０～６０％、２０～７０％、２０～８０％、２０～９０％、２０～９５％、２０～１００％、３０～４０％、３０～５０％、３０～６０％、３０～７０％、３０～８０％、３０～９０％、３０～９５％、３０～１００％、４０～５０％、４０～６０％、４０～７０％、４０～８０％、４０～９０％、４０～９５％、４０～１００％、５０～６０％、５０～７０％、５０～８０％、５０～９０％、５０～９５％、５０～１００％、６０～７０％、６０～８０％、６０～９０％、６０～９５％、６０～１００％、７０～８０％、７０～９０％、７０～９５％、７０～１００％、８０～９０％、８０～９５％、８０～１００％、９０～９５％、９０～１００％もしくは９５～１００％低減される。非限定的な例として、線条体におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、４０～５０％低減される。非限定的な例として、線条体におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、３０～７０％低減される。非限定的な例として、線条体におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、少なくとも３０％低減される。非限定的な例として、線条体におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、４０～７０％低減される。非限定的な例として、線条体におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、４０～５０％低減される。非限定的な例として、線条体におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５０～７０％低減される。非限定的な例として、線

条体におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５０～６０％低減される。非限定的な例として、線条体におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５０％低減される。非限定的な例として、線条体におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５１％低減される。非限定的な例として、線条体におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５２％低減される。非限定的な例として、線条体におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５３％低減される。非限定的な例として、線条体におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５４％低減される。非限定的な例として、線条体におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５５％低減される。非限定的な例として、線条体におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５６％低減される。非限定的な例として、線条体におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５７％低減される。非限定的な例として、線条体におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５８％低減される。非限定的な例として、線条体におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５９％低減される。非限定的な例として、線条体におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、６０％低減される。非限定的な例として、線条体におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、６１％低減される。非限定的な例として、線条体におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、６２％低減される。非限定的な例として、線条体におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、６３％低減される。非限定的な例として、線条体におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、６４％低減される。非限定的な例として、線条体におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、６５％低減される。非限定的な例として、線条体におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、６６％低減される。非限定的な例として、線条体におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、６７％低減される。非限定的な例として、線条体におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、６８％低減される。非限定的な例として、線条体におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、６９％低減される。非限定的な例として、線条体におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、７０％低減される。

【０８１０】

一部の実施形態では、本開示のｓｉＲＮＡ分子をコードする調節性ポリヌクレオチドを含むＡＡＶ粒子は、線条体および／または皮質のニューロンおよび／またはアストロサイトにおいてＨＴＴタンパク質を抑制するために使用され得る。非限定的な例として、ＨＴＴタンパク質の抑制は、線条体の中型有棘ニューロンおよび／または皮質のニューロンにおいてである。非限定的な例として、ＨＴＴタンパク質の抑制は、線条体の中型有棘ニューロンおよび／または一次運動皮質および一次体性感覚皮質の錐体ニューロンにおいてである。

【０８１１】

一部の実施形態では、本開示のｓｉＲＮＡ分子をコードする調節性ポリヌクレオチドを含むＡＡＶ粒子は、線条体および／または皮質のニューロンおよび／またはアストロサイトにおいてＨＴＴタンパク質を抑制する、および関連付けられるニューロン毒性を低減するために使用され得る。線条体および／または皮質のニューロンおよび／またはアストロサイトにおけるＨＴＴタンパク質の抑制は、独立に、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％または９５％より多く、５～１５％、５～２０％、５～２５％、５～３０％、５～３５％、５～４０％、５～４５％、５～５０％、５～５５％、５～６０％、５～６５％、５～７０％、５～７５％、５～８０％、５～８５％、５～９０％、５～９５％、１０～２０％、１０～２５％、１０～３０％、１０～３５％、１０～４０％、１０～４５％、１０～５０％、１０～５５％、１０～６０％、１０～６５％、１０～７０％、１０～７５％、１０～８０％、１０～８５％、１０～９０％、１０～９５％、１５～２５％、１５～３０％、１５～３５％、１５～４０％、１５～４５％、１５

～５０％、１５～５５％、１５～６０％、１５～６５％、１５～７０％、１５～７５％、１５～８０％、１５～８５％、１５～９０％、１５～９５％、２０～３０％、２０～３５％、２０～４０％、２０～４５％、２０～５０％、２０～５５％、２０～６０％、２０～６５％、２０～７０％、２０～７５％、２０～８０％、２０～８５％、２０～９０％、２０～９５％、２５～３５％、２５～４０％、２５～４５％、２５～５０％、２５～５５％、２５～６０％、２５～６５％、２５～７０％、２５～７５％、２５～８０％、２５～８５％、２５～９０％、２５～９５％、３０～４０％、３０～４５％、３０～５０％、３０～５５％、３０～６０％、３０～６５％、３０～７０％、３０～７５％、３０～８０％、３０～８５％、３０～９０％、３０～９５％、３５～４５％、３５～５０％、３５～５５％、３５～６０％、３５～６５％、３５～７０％、３５～７５％、３５～８０％、３５～８５％、３５～９０％、３５～９５％、４０～５０％、４０～５５％、４０～６０％、４０～６５％、４０～７０％、４０～７５％、４０～８０％、４０～８５％、４０～９０％、４０～９５％、４５～５５％、４５～６０％、４５～６５％、４５～７０％、４５～７５％、４５～８０％、４５～８５％、４５～９０％、４５～９５％、５０～６０％、５０～６５％、５０～７０％、５０～７５％、５０～８０％、５０～８５％、５０～９０％、５０～９５％、５５～６５％、５５～７０％、５５～７５％、５５～８０％、５５～８５％、５５～９０％、５５～９５％、６０～７０％、６０～７５％、６０～８０％、６０～８５％、６０～９０％、６０～９５％、６５～７５％、６５～８０％、６５～８５％、６５～９０％、６５～９５％、７０～８０％、７０～８５％、７０～９０％、７０～９５％、７５～８５％、７５～９０％、７５～９５％、８０～９０％、８０～９５％、または９０～９５％抑制され得る。関連付けられるニューロン毒性の低減は、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％または９５％より多く、５～１５％、５～２０％、５～２５％、５～３０％、５～３５％、５～４０％、５～４５％、５～５０％、５～５５％、５～６０％、５～６５％、５～７０％、５～７５％、５～８０％、５～８５％、５～９０％、５～９５％、１０～２０％、１０～２５％、１０～３０％、１０～３５％、１０～４０％、１０～４５％、１０～５０％、１０～５５％、１０～６０％、１０～６５％、１０～７０％、１０～７５％、１０～８０％、１０～８５％、１０～９０％、１０～９５％、１５～２５％、１５～３０％、１５～３５％、１５～４０％、１５～４５％、１５～５０％、１５～５５％、１５～６０％、１５～６５％、１５～７０％、１５～７５％、１５～８０％、１５～８５％、１５～９０％、１５～９５％、２０～３０％、２０～３５％、２０～４０％、２０～４５％、２０～５０％、２０～５５％、２０～６０％、２０～６５％、２０～７０％、２０～７５％、２０～８０％、２０～８５％、２０～９０％、２０～９５％、２５～３５％、２５～４０％、２５～４５％、２５～５０％、２５～５５％、２５～６０％、２５～６５％、２５～７０％、２５～７５％、２５～８０％、２５～８５％、２５～９０％、２５～９５％、３０～４０％、３０～４５％、３０～５０％、３０～５５％、３０～６０％、３０～６５％、３０～７０％、３０～７５％、３０～８０％、３０～８５％、３０～９０％、３０～９５％、３５～４５％、３５～５０％、３５～５５％、３５～６０％、３５～６５％、３５～７０％、３５～７５％、３５～８０％、３５～８５％、３５～９０％、３５～９５％、４０～５０％、４０～５５％、４０～６０％、４０～６５％、４０～７０％、４０～７５％、４０～８０％、４０～８５％、４０～９０％、４０～９５％、４５～５５％、４５～６０％、４５～６５％、４５～７０％、４５～７５％、４５～８０％、４５～８５％、４５～９０％、４５～９５％、５０～６０％、５０～６５％、５０～７０％、５０～７５％、５０～８０％、５０～８５％、５０～９０％、５０～９５％、５５～６５％、５５～７０％、５５～７５％、５５～８０％、５５～８５％、５５～９０％、５５～９５％、６０～７０％、６０～７５％、６０～８０％、６０～８５％、６０～９０％、６０～９５％、６５～７５％、６５～８０％、６５～８５％、６５～９０％、６５～９５％、７０～８０％、７０～８５％、７０～９０％、７０～９５％、７５～８５％、７５～９０％、７５～９５％、８０～９０％、８０～９５％、または９０～９５％であり得る。

【０８１２】
一部の実施形態では、ｓｉＲＮＡ二重鎖またはコード化ｄｓＲＮＡは、皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現を低減するために使用され得る。ＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、少なくとも約３０％、３１％、３２％、３３％、３４％、３５％、３６％、３７％、３８％、３９％、４０％、４１％、４２％、４３％、４４％、４５％、４６％、４７％、４８％、４９％、５０％、５１％、５２％、５３％、５４％、５５％、５６％、５７％、５８％、５９％、６０％、６１％、６２％、６３％、６４％、６５％、６６％、６７％、６８％、６９％、７０％、７１％、７２％、７３％、７４％、７５％、７６％、７７％、７８％、７９％、８０％、８５％、９０％、９５％および１００％または少なくとも２０～３０％、２０～４０％、２０～５０％、２０～６０％、２０～７０％、２０～８０％、２０～９０％、２０～９５％、２０～１００％、３０～４０％、３０～５０％、３０～６０％、３０～７０％、３０～８０％、３０～９０％、３０～９５％、３０～１００％、４０～５０％、４０～６０％、４０～７０％、４０～８０％、４０～９０％、４０～９５％、４０～１００％、５０～６０％、５０～７０％、５０～８０％、５０～９０％、５０～９５％、５０～１００％、６０～７０％、６０～８０％、６０～９０％、６０～９５％、６０～１００％、７０～８０％、７０～９０％、７０～９５％、７０～１００％、８０～９０％、８０～９５％、８０～１００％、９０～９５％、９０～１００％もしくは９５～１００％低減される。非限定的な例として、皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、４０～５０％低減される。非限定的な例として、皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、３０～７０％低減される。非限定的な例として、皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、少なくとも３０％低減される。非限定的な例として、皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、４０～７０％低減される。非限定的な例として、皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、４０～５０％低減される。非限定的な例として、皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５０～７０％低減される。非限定的な例として、皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５０～６０％低減される。非限定的な例として、皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５０％低減される。非限定的な例として、皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５１％低減される。非限定的な例として、皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５２％低減される。非限定的な例として、皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５３％低減される。非限定的な例として、皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５４％低減される。非限定的な例として、皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５５％低減される。非限定的な例として、皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５６％低減される。非限定的な例として、皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５７％低減される。非限定的な例として、皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５８％低減される。非限定的な例として、皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５９％低減される。非限定的な例として、皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、６０％低減される。

【０８１３】
一部の実施形態では、ｓｉＲＮＡ二重鎖またはコード化ｄｓＲＮＡは、運動皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現を低減するために使用され得る。ＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、少なくとも約３０％、３１％、３２％、３３％、３４％、３５％、３６％、３７％、３８％、３９％、４０％、４１％、４２％、４３％、４４％、４５％、４６％、４７％、４８％、４９％、５０％、５１％、５２％、５３％、５４％、５５％、５６％、５７％、５８％、５９％、６０％、６１％、６２％、６３％、６４％、６５％、６６％、６７％、６８％、６９％、７０％、７１％、７２％、７３％、７４％、７５％、７６％、７７％、７８％、７９％、８０％、８５％、９０％、

９５％および１００％または少なくとも２０～３０％、２０～４０％、２０～５０％、２０～６０％、２０～７０％、２０～８０％、２０～９０％、２０～９５％、２０～１００％、３０～４０％、３０～５０％、３０～６０％、３０～７０％、３０～８０％、３０～９０％、３０～９５％、３０～１００％、４０～５０％、４０～６０％、４０～７０％、４０～８０％、４０～９０％、４０～９５％、４０～１００％、５０～６０％、５０～７０％、５０～８０％、５０～９０％、５０～９５％、５０～１００％、６０～７０％、６０～８０％、６０～９０％、６０～９５％、６０～１００％、７０～８０％、７０～９０％、７０～９５％、７０～１００％、８０～９０％、８０～９５％、８０～１００％、９０～９５％、９０～１００％もしくは９５～１００％低減される。非限定的な例として、運動皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、２０～３０％低減される。非限定的な例として、運動皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、４０～５０％低減される。非限定的な例として、運動皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、３０～７０％低減される。非限定的な例として、運動皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、少なくとも３０％低減される。非限定的な例として、運動皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、４０～７０％低減される。非限定的な例として、運動皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、４０～５０％低減される。非限定的な例として、運動皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５０～７０％低減される。非限定的な例として、運動皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５０～６０％低減される。非限定的な例として、運動皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５０％低減される。非限定的な例として、運動皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５１％低減される。非限定的な例として、運動皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５２％低減される。非限定的な例として、運動皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５３％低減される。非限定的な例として、運動皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５４％低減される。非限定的な例として、運動皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５５％低減される。非限定的な例として、運動皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５６％低減される。非限定的な例として、運動皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５７％低減される。非限定的な例として、運動皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５８％低減される。非限定的な例として、運動皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５９％低減される。非限定的な例として、運動皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、６０％低減される。

【０８１４】

一部の実施形態では、ｓｉＲＮＡ二重鎖またはコード化ｄｓＲＮＡは、体性感覚皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現を低減するために使用され得る。ＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、少なくとも　約３０％、３１％、３２％、３３％、３４％、３５％、３６％、３７％、３８％、３９％、４０％、４１％、４２％、４３％、４４％、４５％、４６％、４７％、４８％、４９％、５０％、５１％、５２％、５３％、５４％、５５％、５６％、５７％、５８％、５９％、６０％、６１％、６２％、６３％、６４％、６５％、６６％、６７％、６８％、６９％、７０％、７１％、７２％、７３％、７４％、７５％、７６％、７７％、７８％、７９％、８０％、８５％、９０％、９５％および１００％または少なくとも２０～３０％、２０～４０％、２０～５０％、２０～６０％、２０～７０％、２０～８０％、２０～９０％、２０～９５％、２０～１００％、３０～４０％、３０～５０％、３０～６０％、３０～７０％、３０～８０％、３０～９０％、３０～９５％、３０～１００％、４０～５０％、４０～６０％、４０～７０％、４０～８０％、４０～９０％、４０～９５％、４０～１００％、５０～６０％、５０～７０％、５０～８０％、５０～９０％、５０～９５％、５０～１００％、６０～７０％、６０～８０％、６０～９０％、６０～９５％、６０～１００％、７０～８０％、７０

～９０％、７０～９５％、７０～１００％、８０～９０％、８０～９５％、８０～１００％、９０～９５％、９０～１００％もしくは９５～１００％低減される。非限定的な例として、体性感覚皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、２０～３０％低減される。非限定的な例として、体性感覚皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、４０～５０％低減される。非限定的な例として、体性感覚皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、３０～７０％低減される。非限定的な例として、体性感覚皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、少なくとも３０％低減される。非限定的な例として、体性感覚皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、４０～７０％低減される。非限定的な例として、体性感覚皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、４０～５０％低減される。非限定的な例として、体性感覚皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５０～７０％低減される。非限定的な例として、体性感覚皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５０～６０％低減される。非限定的な例として、体性感覚皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５０％低減される。非限定的な例として、体性感覚皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５１％低減される。非限定的な例として、体性感覚皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５２％低減される。非限定的な例として、体性感覚皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５３％低減される。非限定的な例として、体性感覚皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５４％低減される。非限定的な例として、体性感覚皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５５％低減される。非限定的な例として、体性感覚皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５６％低減される。非限定的な例として、体性感覚皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５７％低減される。非限定的な例として、体性感覚皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５８％低減される。非限定的な例として、体性感覚皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５９％低減される。非限定的な例として、体性感覚皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、６０％低減される。

【０８１５】

一部の実施形態では、ｓｉＲＮＡ二重鎖またはコード化ｄｓＲＮＡは、側頭皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現を低減するために使用され得る。ＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、少なくとも約３０％、３１％、３２％、３３％、３４％、３５％、３６％、３７％、３８％、３９％、４０％、４１％、４２％、４３％、４４％、４５％、４６％、４７％、４８％、４９％、５０％、５１％、５２％、５３％、５４％、５５％、５６％、５７％、５８％、５９％、６０％、６１％、６２％、６３％、６４％、６５％、６６％、６７％、６８％、６９％、７０％、７１％、７２％、７３％、７４％、７５％、７６％、７７％、７８％、７９％、８０％、８５％、９０％、９５％および１００％または少なくとも２０～３０％、２０～４０％、２０～５０％、２０～６０％、２０～７０％、２０～８０％、２０～９０％、２０～９５％、２０～１００％、３０～４０％、３０～５０％、３０～６０％、３０～７０％、３０～８０％、３０～９０％、３０～９５％、３０～１００％、４０～５０％、４０～６０％、４０～７０％、４０～８０％、４０～９０％、４０～９５％、４０～１００％、５０～６０％、５０～７０％、５０～８０％、５０～９０％、５０～９５％、５０～１００％、６０～７０％、６０～８０％、６０～９０％、６０～９５％、６０～１００％、７０～８０％、７０～９０％、７０～９５％、７０～１００％、８０～９０％、８０～９５％、８０～１００％、９０～９５％、９０～１００％もしくは９５～１００％低減される。非限定的な例として、側頭皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、４０～５０％低減される。非限定的な例として、側頭皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、３０～７０％低減される。非限定的な例として、側頭皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、少なくとも３０％低減される。非限定的な例

として、側頭皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、４０～７０％低減される。非限定的な例として、側頭皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、４０～５０％低減される。非限定的な例として、側頭皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５０～７０％低減される。非限定的な例として、側頭皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５０～６０％低減される。非限定的な例として、側頭皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５０％低減される。非限定的な例として、側頭皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５１％低減される。非限定的な例として、側頭皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５２％低減される。非限定的な例として、側頭皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５３％低減される。非限定的な例として、側頭皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５４％低減される。非限定的な例として、側頭皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５５％低減される。非限定的な例として、側頭皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５６％低減される。非限定的な例として、側頭皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５７％低減される。非限定的な例として、側頭皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５８％低減される。非限定的な例として、側頭皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５９％低減される。非限定的な例として、側頭皮質におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、６０％低減される。

【０８１６】

一部の実施形態では、ｓｉＲＮＡ二重鎖またはコード化ｄｓＲＮＡは、被殻におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現を低減するために使用され得る。ＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、被殻において少なくとも約３０％、３１％、３２％、３３％、３４％、３５％、３６％、３７％、３８％、３９％、４０％、４１％、４２％、４３％、４４％、４５％、４６％、４７％、４８％、４９％、５０％、５１％、５２％、５３％、５４％、５５％、５６％、５７％、５８％、５９％、６０％、６１％、６２％、６３％、６４％、６５％、６６％、６７％、６８％、６９％、７０％、７１％、７２％、７３％、７４％、７５％、７６％、７７％、７８％、７９％、８０％、８５％、９０％、９５％および１００％または少なくとも２０～３０％、２０～４０％、２０～５０％、２０～６０％、２０～７０％、２０～８０％、２０～９０％、２０～９５％、２０～１００％、３０～４０％、３０～５０％、３０～６０％、３０～７０％、３０～８０％、３０～９０％、３０～９５％、３０～１００％、４０～５０％、４０～６０％、４０～７０％、４０～８０％、４０～９０％、４０～９５％、４０～１００％、５０～６０％、５０～７０％、５０～８０％、５０～９０％、５０～９５％、５０～１００％、５５～６０％、５５～７０％、５５～８０％、５５～９０％、５５～９５％、５５～１００％、６０～７０％、６０～８０％、６０～９０％、６０～９５％、６０～１００％、７０～８０％、７０～９０％、７０～９５％、７０～１００％、８０～９０％、８０～９５％、８０～１００％、９０～９５％、９０～１００％もしくは９５～１００％低減される。非限定的な例として、被殻におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、４０～７０％低減される。非限定的な例として、被殻におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、３０～４０％低減される。非限定的な例として、被殻におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、４０～５０％低減される。非限定的な例として、被殻におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５０～８０％低減される。非限定的な例として、被殻におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５０～７０％低減される。非限定的な例として、被殻におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５０～６０％低減される。非限定的な例として、被殻におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、６０～７０％低減される。非限定的な例として、被殻におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５０％低減される。非限定的な例として、被殻におけるＨＴＴタンパク質および／また

はｍＲＮＡの発現は、５１％低減される。非限定的な例として、被殻におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５２％低減される。非限定的な例として、被殻におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５３％低減される。非限定的な例として、被殻におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５４％低減される。非限定的な例として、被殻におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５５％低減される。非限定的な例として、被殻におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５６％低減される。非限定的な例として、被殻におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５７％低減される。非限定的な例として、被殻におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５８％低減される。非限定的な例として、被殻におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５９％低減される。非限定的な例として、被殻におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、６０％低減される。非限定的な例として、被殻におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、６１％低減される。非限定的な例として、被殻におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、６２％低減される。非限定的な例として、被殻におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、６３％低減される。非限定的な例として、被殻におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、６４％低減される。非限定的な例として、被殻におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、６５％低減される。非限定的な例として、被殻におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、６６％低減される。非限定的な例として、被殻におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、６７％低減される。非限定的な例として、被殻におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、６８％低減される。非限定的な例として、被殻におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、６９％低減される。非限定的な例として、被殻におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、７０％低減される。

【０８１７】

一部の実施形態では、ｓｉＲＮＡ二重鎖またはコード化ｄｓＲＮＡは、尾状核におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現を低減するために使用され得る。ＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、尾状核において少なくとも約３０％、３１％、３２％、３３％、３４％、３５％、３６％、３７％、３８％、３９％、４０％、４１％、４２％、４３％、４４％、４５％、４６％、４７％、４８％、４９％、５０％、５１％、５２％、５３％、５４％、５５％、５６％、５７％、５８％、５９％、６０％、６１％、６２％、６３％、６４％、６５％、６６％、６７％、６８％、６９％、７０％、７１％、７２％、７３％、７４％、７５％、７６％、７７％、７８％、７９％、８０％、８５％、９０％、９５％および１００％または少なくとも２０～３０％、２０～４０％、２０～５０％、２０～６０％、２０～７０％、２０～８０％、２０～９０％、２０～９５％、２０～１００％、３０～４０％、３０～５０％、３０～６０％、３０～７０％、３０～８０％、３０～９０％、３０～９５％、３０～１００％、４０～５０％、４０～６０％、４０～７０％、４０～８０％、４０～９０％、４０～９５％、４０～１００％、５０～６０％、５０～７０％、５０～８０％、５０～８５％、５０～９０％、５０～９５％、５０～１００％、５５～６０％、５５～７０％、５５～８０％、５５～９０％、５５～９５％、５５～１００％、６０～７０％、６０～８０％、６０～９０％、６０～９５％、６０～１００％、７０～８０％、７０～９０％、７０～９５％、７０～１００％、８０～９０％、８０～９５％、８０～１００％、９０～９５％、９０～１００％もしくは９５～１００％低減される。非限定的な例として、尾状核におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、４０～７０％低減される。非限定的な例として、尾状核におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、４０～５０％低減される。非限定的な例として、尾状核におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５０～８５％低減される。非限定的な例として、尾状核におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５０～８０％低減される。非限定的な例として、尾状核におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５０～７０％低減される。非限定的な例として

、尾状核におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５０～６０％低減される。非限定的な例として、尾状核におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、６０～７０％低減される。非限定的な例として、尾状核におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５０％低減される。非限定的な例として、尾状核におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５１％低減される。非限定的な例として、尾状核におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５２％低減される。非限定的な例として、尾状核におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５３％低減される。非限定的な例として、尾状核におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５４％低減される。非限定的な例として、尾状核におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５５％低減される。非限定的な例として、尾状核におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５６％低減される。非限定的な例として、尾状核におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５７％低減される。非限定的な例として、尾状核におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５８％低減される。非限定的な例として、尾状核におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、５９％低減される。非限定的な例として、尾状核におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、６０％低減される。非限定的な例として、尾状核におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、６１％低減される。非限定的な例として、尾状核におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、６２％低減される。非限定的な例として、尾状核におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、６３％低減される。非限定的な例として、尾状核におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、６４％低減される。非限定的な例として、尾状核におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、６５％低減される。非限定的な例として、尾状核におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、６６％低減される。非限定的な例として、尾状核におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、６７％低減される。非限定的な例として、尾状核におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、６８％低減される。非限定的な例として、尾状核におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、６９％低減される。非限定的な例として、尾状核におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、７０％低減される。

【０８１８】

一部の実施形態では、ｓｉＲＮＡ二重鎖またはコード化ｄｓＲＮＡは、視床におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現を低減するために使用され得る。ＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、視床において少なくとも約３０％、３１％、３２％、３３％、３４％、３５％、３６％、３７％、３８％、３９％、４０％、４１％、４２％、４３％、４４％、４５％、４６％、４７％、４８％、４９％、５０％、５１％、５２％、５３％、５４％、５５％、５６％、５７％、５８％、５９％、６０％、６１％、６２％、６３％、６４％、６５％、６６％、６７％、６８％、６９％、７０％、７１％、７２％、７３％、７４％、７５％、７６％、７７％、７８％、７９％、８０％、８５％、９０％、９５％および１００％または少なくとも２０～３０％、２０～４０％、２０～５０％、２０～６０％、２０～７０％、２０～８０％、２０～９０％、２０～９５％、２０～１００％、３０～４０％、３０～５０％、３０～６０％、３０～７０％、３０～８０％、３０～９０％、３０～９５％、３０～１００％、４０～５０％、４０～６０％、４０～７０％、４０～８０％、４０～９０％、４０～９５％、４０～１００％、５０～６０％、５０～７０％、５０～８０％、５０～８５％、５０～９０％、５０～９５％、５０～１００％、５５～６０％、５５～７０％、５５～８０％、５５～９０％、５５～９５％、５５～１００％、６０～７０％、６０～８０％、６０～９０％、６０～９５％、６０～１００％、７０～８０％、７０～９０％、７０～９５％、７０～１００％、８０～９０％、８０～９５％、８０～１００％、９０～９５％、９０～１００％もしくは９５～１００％低減される。非限定的な例として、視床におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、少なくとも３０％低減される。非限定的な例として、視床におけるＨＴＴタンパ

ク質および／またはｍＲＮＡの発現は、４０～７０％低減される。非限定的な例として、視床におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、４０～８０％低減される。非限定的な例として、視床におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、６０～９０％低減される。非限定的な例として、視床におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、６０～８０％低減される。非限定的な例として、視床におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、６０～７０％低減される。非限定的な例として、視床におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、６０％低減される。非限定的な例として、視床におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、６１％低減される。非限定的な例として、視床におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、６２％低減される。非限定的な例として、視床におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、６３％低減される。非限定的な例として、視床におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、６４％低減される。非限定的な例として、視床におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、６５％低減される。非限定的な例として、視床におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、６６％低減される。非限定的な例として、視床におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、６７％低減される。非限定的な例として、視床におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、６８％低減される。非限定的な例として、視床におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、６９％低減される。非限定的な例として、視床におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、７０％低減される。非限定的な例として、視床におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、７１％低減される。非限定的な例として、視床におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、７２％低減される。非限定的な例として、視床におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、７３％低減される。非限定的な例として、視床におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、７４％低減される。非限定的な例として、視床におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、７５％低減される。非限定的な例として、視床におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、７６％低減される。非限定的な例として、視床におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、７７％低減される。非限定的な例として、視床におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、７８％低減される。非限定的な例として、視床におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、７９％低減される。非限定的な例として、視床におけるＨＴＴタンパク質および／またはｍＲＮＡの発現は、８０％低減される。

【０８１９】

一部の実施形態では、ＳｉＲＮＡ二重鎖をコードするＡＡＶ粒子またはその医薬組成物は、約１～３００ＶＧ／細胞の半最大有効濃度（$ＥＣ_{５０}$）を有する。本明細書において使用されるような半最大有効濃度（$ＥＣ_{５０}$）とは、細胞におけるＨＴＴ発現の５０％低減をもたらす、ＳｉＲＮＡ二重鎖をコードするＡＡＶベクターの濃度を指す。ＨＴＴ発現は、ＨＴＴ　ｍＲＮＡまたはタンパク質発現であり得る。ＳｉＲＮＡ二重鎖をコードするＡＡＶ粒子またはその医薬組成物は、１～１０、１～２０、１～３０、１～４０、１～５０、１０～２０、１０～３０、１０～４０、１０～５０、１０～６０、１５～３０、２０～３０、２０～４０、２０～５０、２０～６０、２０～７０、３０～４０、３０～５０、３０～６０、３０～７０、３０～８０、３５～５０、４０～５０、４０～６０、４０～７０、４０～８０、４０～９０、５０～６０、５０～７０、５０～８０、５０～９０、５０～１００、６０～７０、６０～８０、６０～９０、６０～１００、７０～９０、７０～１００、７０～１２０、８０～１００、８０～１２０、８０～１４０、９０～１２０、９０～１５０、９０～１８０、１００～１２０、１００～１５０、１００～１８０、１００～２００、１２０～１６０、１２０～１８０、１５０～２００、２００～２５０、２００～３００、または２５０～３００ＶＧ／細胞の$ＥＣ_{５０}$を有し得る。例えば、ＳｉＲＮＡ二重鎖をコードするＡＡＶ粒子またはその医薬組成物は、約２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、

３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１１０、１２０、１３０、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２５０、または３００ＶＧ／細胞のＥＣ$_{50}$を有し得る。非限定的な例として、ＳｉＲＮＡ二重鎖をコードするＡＡＶ粒子またはその医薬組成物は、被殻において約３５～５０ＶＧ／細胞のＥＣ$_{50}$を有し得る。別の非限定的な例として、ＳｉＲＮＡ二重鎖をコードするＡＡＶ粒子またはその医薬組成物は、尾状核において約１５～３０ＶＧ／細胞のＥＣ$_{50}$を有し得る。

【０８２０】

単独および併用療法

一部の実施形態では、本組成物は、ＨＤの処置のための単独治療または併用治療として投与される。

【０８２１】

一部の実施形態では、本開示の医薬組成物は、単独療法として使用される。他の実施形態では、本開示の医薬組成物は、併用療法において使用される。併用療法は、ニューロン変性に対するその神経保護効果について試験されている１種または複数の神経保護剤、例えば、小分子化合物、成長因子およびホルモンとの組合せであり得る。

【０８２２】

ＨＴＴ遺伝子を標的とするｓｉＲＮＡ二重鎖をコードするＡＡＶ粒子は、１つまたは複数の他の治療剤と組み合わせて使用され得る。「と組み合わせて」とは、これらの送達方法は本開示の範囲内であるが、薬剤が同時に投与されなければならない、および／または一緒に送達されるように製剤化されなければならないことを暗示するものではない。組成物は、１つまたは複数の他の所望の治療法または医学手順と同時に、その前に、またはその後に投与され得る。一般に、各薬剤は、その薬剤について決定された用量でおよび／またはタイムスケジュールで投与される。

【０８２３】

本開示のｓｉＲＮＡ分子の核酸配列をコードするＡＡＶ粒子と組み合わせて使用され得る治療剤は、抗酸化物質、抗炎症薬、抗アポトーシス剤、カルシウム調節因子、抗グルタミン酸作動剤、構造タンパク質阻害剤、筋肉機能における関連化合物および金属イオン調節における関連化合物である小分子化合物であり得る。

【０８２４】

本明細書において記載されるベクターと組み合わせて使用され得る、ＨＤの処置のために試験される化合物として、これらに限定されないが、ドーパミン枯渇剤（例えば、舞踏病のためのテトラベナジン）、ベンゾジアゼピン（例えば、ミオクロヌス、舞踏病、ジストニア、硬直および／または痙縮のためのクロナゼパム）、抗痙攣薬（例えば、ミオクロヌスのためのバルプロ酸ナトリウムおよびレベチラセタム）、ドーパミンのアミノ酸前駆体（例えば、若年型ＨＤまたは若年成人発症パーキンソン病様表現型と特に関連付けられる硬直のためのレボドパ）、骨格筋弛緩薬（例えば、硬直および／または痙縮のためのバクロフェン、チザニジン）、筋肉麻痺を引き起こす神経筋接合部でのアセチルコリン放出の阻害剤（例えば、歯ぎしりおよび／またはジストニアのためのボツリヌス毒素）、非定型神経遮断剤（例えば、精神病および／または易刺激性のためのオランザピンおよびクエチアピン、精神病、舞踏病および／または易刺激性のためのリスペリドン、スルピリドおよびハロペリドール、処置耐性精神病のためのクロザピン、顕著陰性症状を有する精神病のためのアリピプラゾール）、ＡＴＰ／細胞エネルギーを増大するための薬剤（例えば、クレアチン）、選択的セロトニン再取り込み阻害剤（ＳＳＲＩ）（例えば、鬱病、不安神経症、強迫性挙動および／または易刺激性のためのシタロプラム、フルオキセチン、パロキセチン、セルトラリン、ミルトラザピン、ベンラファクシン）、睡眠剤（例えば、変更された睡眠覚醒周期のためのゾピクロンおよび／またはゾルピデム）、抗痙攣薬（例えば、躁病または軽躁病のためのバルプロ酸ナトリウムおよびカルバマゼピン）および気分安定剤（例えば、躁病または軽躁病のためのリチウム）が挙げられる。

【０８２５】

神経栄養因子が、ＨＤを処置するための本開示のｓｉＲＮＡ分子の核酸配列をコードするＡＡＶ粒子の併用療法において使用され得る。全般的に、神経栄養因子は、ニューロンの生存、成長、分化、増殖および／もしくは成熟を促進する、またはニューロンの活性の増大を刺激する物質と定義される。一部の実施形態では、本方法は、処置を必要とする対象への１種または複数の栄養因子の送達をさらに含む。栄養因子として、これらに限定されないが、ＩＧＦ－Ｉ、ＧＤＮＦ、ＢＤＮＦ、ＣＴＮＦ、ＶＥＧＦ、コリベリン、キサリプロデン、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモンおよびＡＤＮＦおよびそのバリアントを挙げることができる。

【０８２６】

一態様では、ＨＴＴ遺伝子を標的とするｓｉＲＮＡ二重鎖をコードする調節性ポリヌクレオチドを含むＡＡＶ粒子は、ＡＡＶ－ＩＧＦ－Ｉ（例えば、その内容をその全体で本願明細書に援用する、ヴィンセントら（Ｖｉｎｃｅｎｔ　ｅｔ　ａｌ．）、Ｎｅｕｒｏｍｏｌｅｃｕｌａｒ　ｍｅｄｉｃｉｎｅ、２００４、６、７９－８５を参照のこと）およびＡＡＶ－ＧＤＮＦ（例えば、その内容をその全体で本願明細書に援用する、ワングら（Ｗａｎｇ　ｅｔ　ａｌ．）、Ｊ　Ｎｅｕｒｏｓｃｉ．、２００２、２２、６９２０－６９２８を参照のこと）などの神経栄養因子を発現するＡＡＶベクターと同時投与され得る。

【０８２７】

ＶＩ．定義

本開示の種々の箇所には、本開示の化合物の置換基または特性が、基または範囲で開示されている。本開示は、そのような基および範囲のメンバーのありとあらゆる個々のものまたは部分組合せを含むことが具体的に意図されている。

【０８２８】

別段に表記がない限り、以下の用語および語句は、下記に記載の意味を有する。こうした定義は、性質として限定を意味するものではなく、本開示のある特定の態様のより明確な理解を提供する役目を果たす。

【０８２９】

約：本明細書で使用される場合、「約」という用語は、挙げられている値の＋／－１０％を意味する。

アデノ随伴ウイルス：「アデノ随伴ウイルス」または「ＡＡＶ」という用語は、本明細書で使用される場合、任意の粒子、配列、遺伝子、タンパク質、またはそれらに由来する成分を含むディペンドウイルス属のメンバーを指す。

【０８３０】

ＡＡＶ粒子：本明細書で使用される場合、「ＡＡＶ粒子」は、カプシド、ならびに少なくとも１つのペイロード領域および少なくとも１つのＩＴＲ領域を有するウイルスゲノムを含むウイルスである。本開示のＡＡＶ粒子は、組換え的に産生されてもよく、アデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）親または参照配列に基づいていてもよい。ＡＡＶ粒子は、血清型の組合せ（つまり、「シュードタイプ」ＡＡＶ）を含む、本明細書に記載のまたは当技術分野で公知の任意の血清型に由来してもよく、または種々のゲノム（例えば、一本鎖または自己相補的）に由来してもよい。加えて、ＡＡＶベクターは、複製欠損であってもよく、および／または標的化されていてもよい。

【０８３１】

活性：本明細書で使用される場合、「活性」という用語は、物事が起こっているかまたは行われている状態を指す。本開示の組成物は、活性を有してもよく、この活性は、１つまたは複数の生物学的事象に関与してもよい。

【０８３２】

投与する：本明細書で使用される場合、「投与する」という用語は、医薬作用剤または医薬組成物を対象に提供することを指す。

組合せで投与される：本明細書で使用される場合、「組合せで投与される」または「組合せ投与」という用語は、２つ以上の作用剤が、同時にまたは患者に対する各作用剤の効果が重複し得るような間隔以内で対象に投与されることを意味する。ある特定の実施形態

では、それらは、互いに約６０、３０、１５、１０、５、または１分以内に投与される。ある特定の実施形態では、作用剤の投与は、組合せ（例えば、相乗的）効果が実現されるように、互いに十分に接近して離間されている。

【０８３３】

改善：本明細書で使用される場合、「改善」または「改善する」という用語は、状態または疾患の少なくとも１つの指標の重症度をより少なくすることを指す。例えば、神経変性障害の文脈では、改善は、ニューロン喪失の低減を含む。

【０８３４】

動物：本明細書で使用される場合、「動物」という用語は、動物界の任意のメンバーを指す。ある特定の実施形態では、「動物」は、発生の任意の段階にあるヒトを指す。ある特定の実施形態では、「動物」は、発生の任意の段階にある非ヒト動物を指す。ある特定の実施形態では、非ヒト動物は、哺乳動物（例えば、げっ歯類、マウス、ラット、ウサギ、サル、イヌ、ネコ、ヒツジ、ウシ、霊長類、またはブタ）である。ある特定の実施形態では、動物としては、哺乳動物、鳥類、爬虫類、両生類、魚類、および虫類が挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態では、動物は、トランスジェニック動物、遺伝子改変動物、またはクローンである。

【０８３５】

アンチセンス鎖：本明細書で使用される場合、ｓｉＲＮＡ分子の「アンチセンス鎖」または「第１鎖」または「ガイド鎖」という用語は、サイレンシングの標的とされる遺伝子のｍＲＮＡの約１０～５０ヌクレオチド、例えば、約１５～３０、１６～２５、１８～２３、または１９～２２ヌクレオチドの区画と実質的に相補的な鎖を指す。アンチセンス鎖または第１鎖は、標的特異的サイレンシングを指図するために所望の標的ｍＲＮＡ配列と十分に相補的な、例えば、ＲＮＡｉ機構またはプロセスにより所望の標的ｍＲＮＡの破壊を誘起するに十分に相補的な配列を有する。

【０８３６】

およそ：本明細書で使用される場合、目的の１つまたは複数の値に適用される「およそ」または「約」という用語は、表記されている参照値と同様の値を指す。ある特定の実施形態では、「およそ」という用語は、別段に表記がない限りまたは別段に文脈から明らかでない限り（そのような数が可能な値の１００％を超えることになる場合を除き）、表記されている参照値のいずれかの方向に（より大きいかまたはより小さい）２５％、２０％、１９％、１８％、１７％、１６％、１５％、１４％、１３％、１２％、１１％、１０％、９％、８％、７％、６％、５％、４％、３％、２％、１％以内、またはそれ未満の範囲以内に入る値の範囲を指す。

【０８３７】

付随する：本明細書で使用される場合、「付随する」、「コンジュゲートされる」、「連結される」、「付着する」、および「係留される」という用語は、２つ以上の部分に関して使用される場合、直接的に、または連結剤としての役目を果たし、構造が使用される条件下で、例えば生理学的条件下で物理的に付随したままであるように十分に安定的である構造を形成する１つもしくは複数の追加の部分を介して、部分が、互いに物理的に付随するかまたは接続されていることを意味する。「付随」は、厳密に直接的共有化学結合によるものである必要はない。また、付随は、イオン結合もしくは水素結合、または「付随する」実体が物理的に付随したままであるように十分に安定であるハイブリダイゼーションに基づく接続性を示唆することができる。

【０８３８】

バキュロウイルス発現ベクター（ＢＥＶ）：本明細書で使用される場合、ＢＥＶは、バキュロウイルス発現ベクター、つまりバキュロウイルス起源のポリヌクレオチドベクターである。ＢＥＶを使用する系は、バキュロウイルス発現ベクター系（ＢＥＶＳ）として知られている。

【０８３９】

ｍＢＥＶまたは修飾ＢＥＶ：本明細書で使用される場合、修飾ＢＥＶは、遺伝子、遺伝

子断片、切断部位、制限部位、配列領域、目的のペイロードもしくは遺伝子をコードする配列、または上述のものの組合せの１つまたは複数を付加および／または欠失および／または複製および／または反転させることにより、開始ＢＥＶ（野生型であるかまたは人工的であるかに関わらず）から変更されているバキュロウイルス起源の発現ベクターである。

【０８４０】

二官能性：本明細書で使用される場合、「二官能性」という用語は、少なくとも２つの官能性を可能にするかまたは維持する任意の物質、分子、または部分を指す。官能性は、同じ結果になってもよくまたは異なる結果になってもよい。官能性を生み出す構造は同じであってもよくまたは異なっていてもよい。

【０８４１】

ＢＩＩＣ：本明細書で使用される場合、ＢＩＩＣは、バキュロウイルス感染昆虫細胞である。

生体適合性：本明細書で使用される場合、「生体適合性」という用語は、免疫系による傷害、毒性、または拒絶のリスクをほとんどまたはまったく提起しない生細胞、組織、臓器、または系と適合性であることを意味する。

【０８４２】

生分解性：本明細書で使用される場合、「生分解性」という用語は、生命体の作用により無害産物へと分解可能であることを意味する。

生物学的に活性な：本明細書で使用される場合、「生物学的に活性な」という語句は、生物系および／または生物において活性を有する任意の物質の特徴を指す。例えば、生物に投与されるとその生物に生物学的影響を示す物質は、生物学的に活性であるとみなされる。ある特定の実施形態では、本開示のＡＡＶ粒子は、コード化ペイロードの一部分が生物学的に活性であるか、または生物学的に関連性があるとみなされる活性を模倣する場合でさえ、生物学的に活性であるとみなされる場合がある。

【０８４３】

カプシド：本明細書で使用される場合、「カプシド」という用語は、ウイルス粒子のタンパク質シェルを指す。

コドン最適化された：本明細書で使用される場合、「コドン最適化された」または「コドン最適化」という用語は、親／参照配列と同じアミノ酸配列をコードするが、修飾核酸配列のコドンが、特定の系（特定の種または種のグループなど）における発現のために最適化または向上されるように変更されている修飾核酸配列を指す。非限定的な例として、ＡＡＶカプシドタンパク質を含む核酸配列を、昆虫細胞またはスポドプテラ・フルギペルダ細胞などの特定の昆虫細胞での発現のためにコドン最適化することができる。コドン最適化は、当業者に公知の方法およびデータベースを使用して完了することができる。

【０８４４】

相補的および実質的に相補的：本明細書で使用される場合、「相補的」という用語は、ポリヌクレオチドが互いに塩基対を形成する能力を指す。塩基対は、典型的には、逆平行ポリヌクレオチド鎖のヌクレオチド単位間の水素結合により形成される。相補的ポリヌクレオチド鎖は、ワトソン－クリック様式（例えば、ＡとＴ、ＡとＵ、ＣとＧ）、または二重鎖の形成を可能にする任意の他の様式で塩基対を形成することができる。当業者であれば承知している通り、ＤＮＡではなくＲＮＡを使用する場合、アデノシンと相補的とみなされる塩基は、チミンでなくウラシルである。しかしながら、本開示の文脈でＵと表示されている場合、別段に表記がない限り、Ｔと置き換えることができることが示唆される。完全な相補性または１００％相補性は、一方のポリヌクレオチド鎖の各ヌクレオチド単位が第２のポリヌクレオチド鎖のヌクレオチド単位と水素結合を形成することができる状況を指す。完全未満の相補性は、２つの鎖のすべてではないものの一部のヌクレオチド単位が互いに水素結合を形成することができる状況を指す。例えば、２つの２０量体では、各鎖の２つの塩基対のみが互いに水素結合を形成することができる場合、このポリヌクレオチド鎖は１０％相補性を呈する。同じ例において、各鎖の１８個の塩基対が互いに水素結

合を形成することができる場合、このポリヌクレオチド鎖は９０％相補性を呈する。本明細書で使用される場合、「実質的に相補的」という用語は、ｓｉＲＮＡが、所望の標的ｍＲＮＡに結合するのに、および標的ｍＲＮＡのＲＮＡサイレンシングを誘起するのに十分な配列を（例えば、アンチセンス鎖に）有することを意味する。

【０８４５】

化合物：本開示の化合物は、中間化合物または最終化合物に生じる原子の同位体をすべて含む。「同位体」は、同じ原子番号を有するが、原子核内の中性子の数が異なることに起因して質量数が異なる原子を指す。例えば、水素の同位体としては、トリチウムおよび重水素が挙げられる。

【０８４６】

本開示の化合物および塩は、日常的な方法により、溶媒または水分子と組み合わせて調製して、溶媒和物および水和物を形成することができる。

条件付きで活性な：本明細書で使用される場合、「条件付きで活性な」という用語は、野生型ポリペプチドの突然変異体またはバリアントを指し、突然変異体またはバリアントは、生理学的条件において親ポリペプチドよりも活性がより高いかまたはより低い。さらに、条件付きで活性なポリペプチドは、異常な条件において親ポリペプチドと比較して活性の増加または減少を示してもよい。条件付きで活性なポリペプチドは、正常な生理学的状態または異常な状態において可逆的または不可逆的に不活性化されてもよい。

【０８４７】

保存された：本明細書で使用される場合、「保存された」という用語は、それぞれ、ポリヌクレオチド配列またはポリペプチド配列のヌクレオチドまたはアミノ酸残基を指し、これらは、比較される２つまたは複数の配列の同じ位置に未変更で生じるものである。比較的保存されているヌクレオチドまたはアミノ酸は、配列の他所に現れるヌクレオチドまたはアミノ酸よりも関連性の高い配列間で保存されているものである。

【０８４８】

ある特定の実施形態では、２つまたは複数の配列は、それらが互いに１００％同一である場合、「完全に保存されている」と言われる。ある特定の実施形態では、２つまたは複数の配列は、それらが互いに少なくとも７０％同一、少なくとも８０％同一、少なくとも９０％同一、または少なくとも９５％同一である場合、「高度に保存されている」と言われる。ある特定の実施形態では、２つまたは複数の配列は、それらが互いに約７０％同一、約８０％同一、約９０％同一、約９５％、約９８％、または約９９％同一である場合、「高度に保存されている」と言われる。ある特定の実施形態では、２つまたは複数の配列は、それらが互いに少なくとも３０％同一、少なくとも４０％同一、少なくとも５０％同一、少なくとも６０％同一、少なくとも７０％同一、少なくとも８０％同一、少なくとも９０％同一、または少なくとも９５％同一である場合、「保存されている」と言われる。ある特定の実施形態では、２つまたは複数の配列は、それらが互いに約３０％同一、約４０％同一、約５０％同一、約６０％同一、約７０％同一、約８０％同一、約９０％同一、約９５％同一、約９８％同一、または約９９％同一である場合、「保存されている」と言われる。配列の保存は、ポリヌクレオチドまたはポリペプチドの長さ全体に適用してもよく、またはその一部分、領域、または特徴に適用してもよい。

【０８４９】

制御エレメント：本明細書で使用される場合、「制御エレメント」、「調節制御エレメント」または「調節配列」は、プロモーター領域、ポリアデニル化シグナル、転写終結配列、上流調節ドメイン、複製起点、内部リボソーム侵入部位（「ＩＲＥＳ」）、およびエンハンサーなどを指し、これらは、レシピエント細胞におけるコード配列の複製、転写、および翻訳を提供する。選択されたコード配列が好適な宿主細胞にて複製、転写、および／または翻訳され得る限り、こうした制御エレメントのすべてが常に存在する必要があるわけではない。

【０８５０】

制御放出：本明細書で使用される場合、「制御放出」という用語は、治療転帰を達成す

るための特定の放出パターンに合致する医薬組成物または化合物放出プロファイルを指す。

【０８５１】

細胞増殖抑制性：本明細書で使用される場合、「細胞増殖抑制性」は、細胞（例えば、哺乳動物細胞（例えば、ヒト細胞））、細菌、ウイルス、真菌、原生動物、寄生虫、プリオン、またはそれらの組合せの成長、分裂、または増倍を阻害、低減、抑制することを指す。

【０８５２】

細胞毒性：本明細書で使用される場合、「細胞毒性」は、細胞（例えば、哺乳動物細胞（例えば、ヒト細胞））、細菌、ウイルス、真菌、原虫、寄生虫、プリオン、またはそれらの組合せに対して、死滅性であるか、または傷害性、毒性、もしくは致死性効果を引き起こすことを指す。

【０８５３】

送達：本明細書で使用される場合、「送達」は、ＡＡＶ粒子、化合物、物質、実体、部分、積荷、またはペイロードを送達する行為または様式を指す。

送達剤：本明細書で使用される場合、「送達剤」は、標的細胞へのＡＡＶ粒子のｉｎｖｉｖｏ送達を少なくとも部分的に促進する任意の物質を指す。

【０８５４】

不安定化：本明細書で使用される場合、「不安定な」、「不安定化する」、または「不安定化領域」という用語は、同じ領域または分子の開始形態、野生型形態、または天然形態よりも安定性が低い領域または分子を意味する。

【０８５５】

検出可能な標識：本明細書で使用される場合、「検出可能な標識」は、Ｘ線撮影、蛍光、化学発光、酵素活性、および吸光度などを含む当技術分野で公知の方法により容易に検出される別の実体に付着されている、組み込まれている、または付随する１つまたは複数のマーカー、シグナル、または部分を指す。検出可能な標識としては、放射性同位体、フルオロフォア、発色団、酵素、染料、金属イオン、ビオチン、アビジン、ストレプトアビジン、およびハプテンなどのリガンド、ならびに量子ドットなどが挙げられる。検出可能な標識は、本明細書に開示のペプチドまたはタンパク質の任意の位置に位置していてもよい。検出可能な標識は、アミノ酸、ペプチド、もしくはタンパク質内に存在してもよく、またはＮ末端もしくはＣ末端に位置していてもよい。

【０８５６】

消化する：本明細書で使用される場合、「消化する」という用語は、より小さな断片または成分へと解体することを意味する。ポリペプチドまたはタンパク質が言及される場合、消化は、ペプチドの産生をもたらす。

【０８５７】

遠位：本明細書で使用される場合、「遠位」という用語は、中心から離れた場所にあるか、または目的の地点もしくは領域から離れた場所にあることを意味する。

投薬レジメン：本明細書で使用される場合、「投薬レジメン」は、処置、予防、または緩和ケアの投与スケジュールまたは医師決定レジメンである。

【０８５８】

被包する：本明細書で使用される場合、「被包する」という用語は、封入する、取り囲む、または包み込むことを意味する。

遺伝子操作：本明細書で使用される場合、本開示の実施形態が、構造的であるかまたは化学的であるかに関わらず、出発点、野生型、または天然分子から変化する特徴または特性を有するように設計されている場合「遺伝子操作」されている。

【０８５９】

有効量：本明細書で使用される場合、作用剤の「有効量」という用語は、有益なまたは所望の結果、例えば臨床結果を達成するのに十分な量であり、そのため「有効量」は、それが適用されている状況に依存する。例えば、がんを処置する作用剤を投与するという状

況では、作用剤の有効量は、例えば、その作用剤を投与しない場合に得られる応答と比較して、本明細書に規定の通りの処置を実現するのに十分な量である。

【０８６０】

発現：本明細書で使用される場合、核酸配列の「発現」は、以下の事象の１つまたは複数を指す：（１）ＤＮＡ配列からのＲＮＡ鋳型の産生（例えば、転写により）；（２）ＲＮＡ転写物のプロセシング（例えば、スプライシング、エディティング、５’キャップ形成、および／または３’末端プロセシングにより）；（３）ＲＮＡのポリペプチドまたはタンパク質への翻訳；および（４）ポリペプチドまたはタンパク質の翻訳後修飾。

【０８６１】

特徴：本明細書で使用される場合、「特徴」は、特有な、特性的な、または独特な要素を指す。

製剤：本明細書で使用される場合、「製剤」は、少なくとも１つのＡＡＶ粒子および送達剤または賦形剤を含む。

【０８６２】

断片：「断片」は、本明細書で使用される場合、一部分を指す。例えば、タンパク質の断片は、培養細胞から単離された全長タンパク質を消化することにより得られるポリペプチドを含むことができる。

【０８６３】

機能性：本明細書で使用される場合、「機能性」生物学的分子は、それが特徴付けられる特性および／または活性を呈する形態の生物学的分子である。

遺伝子発現：「遺伝子発現」という用語は、核酸配列の転写が成功し、ほとんどの場合では翻訳されてタンパク質またはペプチドが産生されるプロセスを指す。明確にするため、「遺伝子発現」の測定が言及される場合、それは、測定が、核酸転写産物、例えばＲＮＡもしくはｍＲＮＡの測定であってもよく、またはアミノ酸翻訳産物、例えばポリペプチドもしくはペプチドの測定であってもよいことを意味するものと理解されるべきである。ＲＮＡ、ｍＲＮＡ、ポリペプチド、およびペプチドの量またはレベルの測定方法は、当技術分野において周知である。

【０８６４】

相同性：本明細書で使用される場合、「相同性」という用語は、ポリマー分子間、例えば、ポリヌクレオチド分子間（例えば、ＤＮＡ分子および／またはＲＮＡ分子）および／またはポリペプチド分子間の全体的な関連性を指す。ある特定の実施形態では、ポリマー分子は、それらの配列が、少なくとも２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、または９９％同一であるかまたは類似する場合、互いに「相同性」であるとみなされる。「相同性」という用語は、必然的に、少なくとも２つの配列（ポリヌクレオチド配列またはポリペプチド配列）間の比較を指す。本開示によると、２つのポリヌクレオチド配列は、それらがコードするポリペプチドが、少なくとも１つのひと続きの少なくとも約２０個アミノ酸について、少なくとも約５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、または９９％でさえある場合、相同性であると見なされる。ある特定の実施形態では、相同性ポリヌクレオチド配列は、ひと続きの少なくとも４～５個の一意的に指定されるアミノ酸をコードする能力により特徴付けられる。６０ヌクレオチド長未満のポリヌクレオチド配列の場合、相同性は、ひと続きの少なくとも４～５個の一意的に指定されるアミノ酸をコードする能力により決定されます。本開示によると、２つのタンパク質配列は、タンパク質が、少なくとも１つのひと続きの少なくとも約２０個アミノ酸について、少なくとも約５０％、６０％、７０％、８０％、または９０％同一である場合、相同性であるとみなされる。

【０８６５】

異種性領域：本明細書で使用される場合、「異種性領域」という用語は、相同性領域とはみなされないことになる領域を指す。

相同性領域：本明細書で使用される場合、「相同性領域」という用語は、位置、構造、

進化起源、特色、形態、または機能が類似している領域を指す。

【０８６６】

同一性：本明細書で使用される場合、「同一性」という用語は、ポリマー分子間、例えば、ポリヌクレオチド分子間（例えば、ＤＮＡ分子および／またはＲＮＡ分子）、および／またはポリペプチド分子間の全体的な関連性を指す。例えば、２つのポリヌクレオチド配列の同一性パーセントの計算は、最適な比較の目的で２つの配列をアラインすることにより実施することができる（例えば、最適なアラインメントのために第１および第２の核酸配列の一方または両方にギャップを導入してもよく、比較の目的で非同一配列を無視してもよい）。ある特定の実施形態では、比較の目的でアラインされる配列の長さは、参照配列の長さの少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、または１００％である。次いで、対応するヌクレオチド位置のヌクレオチドが比較される。第１の配列の位置が、第２の配列の対応する位置と同じヌクレオチドにより占められている場合、分子はその位置で同一である。２つの配列間の同一性パーセントは、２つの配列の最適なアラインメントのために導入する必要があるギャップの数および各ギャップの長さを考慮した、配列により共有される同一位置の数の関数である。配列の比較および２つの配列間の同一性パーセントの決定は、数学的アルゴリズムを使用して達成することができる。例えば、２つのヌクレオチド配列間の同一性パーセントは、各々本願明細書に援用する以下の文献に記載のものなどの方法を使用して決定することができる：Ｃｏｍｐｕｔａｔｉｏｎａｌ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，レスク，Ａ．Ｍ．編（Ｌｅｓｋ，Ａ．Ｍ．，ｅｄ．），オックスフォード大学出版局（Ｏｘｆｏｒｄ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｐｒｅｓｓ）［米国ニューヨーク州所在］１９８８；Ｂｉｏｃｏｍｐｕｔｉｎｇ：Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｃｓ ａｎｄ Ｇｅｎｏｍｅ Ｐｒｏｊｅｃｔｓ，スミス，Ｄ．Ｗ．編（Ｓｍｉｔｈ，Ｄ．Ｗ．，ｅｄ．），アカデミックプレス社（Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ）［米国ニューヨーク州所在］１９９３；Ｓｅｑｕｅｎｃｅ Ａｎａｌｙｓｉｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，フォンヘインジュ，Ｇ．（ｖｏｎ Ｈｅｉｎｊｅ，Ｇ．），アカデミックプレス社（Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ），１９８７；Ｃｏｍｐｕｔｅｒ Ａｎａｌｙｓｉｓ ｏｆ Ｓｅｑｕｅｎｃｅ Ｄａｔａ，Ｐａｒｔ Ｉ，グリフィン，Ａ．Ｍ．およびグリフィン，Ｈ．Ｇ．編（Ｇｒｉｆｆｉｎ，Ａ．Ｍ．，ａｎｄ Ｇｒｉｆｆｉｎ，Ｈ．Ｇ．，ｅｄｓ．，ヒューマナプレス社（Ｈｕｍａｎａ Ｐｒｅｓｓ）［米国ニュージャージー州所在］１９９４；ならびにＳｅｑｕｅｎｃｅ Ａｎａｌｙｓｉｓ Ｐｒｉｍｅｒ，グリプスコウ，Ｍ．およびデヴリュー，Ｊ．編（Ｇｒｉｂｓｋｏｖ，Ｍ．ａｎｄ Ｄｅｖｅｒｅｕｘ，Ｊ．，ｅｄｓ．），Ｍ ストッコンプレス社（Ｍ Ｓｔｏｃｋｔｏｎ Ｐｒｅｓｓ）［米国ニューヨーク州所在］，１９９１。例えば、２つのヌクレオチド配列間の同一性パーセントは、ＰＡＭ１２０重み残基表、１２のギャップ長ペナルティ、および４のギャップペナルティを使用し、ＡＬＩＧＮプログラム（バージョン２．０）に組み込まれているマイヤーおよびミラー（Ｍｅｙｅｒｓ ａｎｄ Ｍｉｌｌｅｒ）（ＣＡＢＩＯＳ，１９８９，４：１１－１７）のアルゴリズムを使用して決定することができる。あるいは、２つのヌクレオチド配列間の同一性パーセントは、ＮＷＳｇａｐｄｎａ．ＣＭＰマトリックスを使用するＧＣＧソフトウェアパッケージのＧＡＰプログラムを使用して決定することができる。配列間の同一性パーセントを決定するために一般的に採用される方法としては、カリロ，Ｈおよびリップマン，Ｄ．（Ｃａｒｉｌｌｏ，Ｈ．，ａｎｄ Ｌｉｐｍａｎ，Ｄ．），ＳＩＡＭ Ｊ Ａｐｐｌｉｅｄ Ｍａｔｈ．，４８：１０７３（１９８８）に開示されているものが挙げられるが、これらに限定されない。同一性を決定するための技法は、公的に利用可能なコンピュータプログラムに体系化されている。２つの配列間の相同性を決定するための例示的なコンピュータソフトウェアとしては、ＧＣＧプログラムパッケージ、デヴリュー，Ｊ．ら（Ｄｅｖｅｒｅｕｘ，Ｊ．，ｅｔ ａｌ．），Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓｅａｒｃｈ，１２（１），３８７（１９８４）），ＢＬＡＳＴＰ、ＢＬＡＳＴＮ、およびＦＡＳＴＡ アルツシュールら（Ａｌｔｓｃｈｕｌ，Ｓ．Ｆ．ｅｔ ａｌ．），Ｊ．Ｍｏｌｅｃ．Ｂｉｏｌ．，

２１５，４０３（１９９０））が挙げられるが、それらに限定されない。
【０８６７】
遺伝子の発現を阻害する：本明細書で使用される場合、「遺伝子の発現を阻害する」という語句は、遺伝子の発現産物の量の低減を引き起こすことを意味する。発現産物は、遺伝子から転写されたＲＮＡ分子（例えば、ｍＲＮＡ）であってもよく、または遺伝子から転写されたｍＲＮＡから翻訳されたポリペプチドであってもよい。典型的には、ｍＲＮＡのレベルの低減は、それから翻訳されるポリペプチドのレベルの低減をもたらす。発現のレベルは、標準的なｍＲＮＡまたはタンパク質測定技法を使用して決定することができる。
【０８６８】
ｉｎ　ｖｉｔｒｏ：本明細書で使用される場合、「ｉｎ　ｖｉｔｒｏ」という用語は、生物（例えば、動物、植物、または微生物）内でなく、人工的な環境、例えば、試験管または反応槽中、細胞培養中、ペトリ皿などで生じる事象を指す。
【０８６９】
ｉｎ　ｖｉｖｏ：本明細書で使用される場合、「ｉｎ　ｖｉｖｏ」という用語は、生物（例えば、動物、植物、もしくは微生物、またはその細胞もしくは組織）内で生じる事象を指す。
【０８７０】
単離された：本明細書で使用される場合、「単離された」という用語は、それが付随していた（自然設定であるかまたは実験設定であるかに関わらず）成分の少なくとも一部から分離されている物質または実体を指す。単離された物質は、それらが付随している物質に対して、様々なレベルの純度を有してもよい。単離された物質および／または実体は、それらが初期に付随している他の成分の少なくとも約１０％、約２０％、約３０％、約４０％、約５０％、約６０％、約７０％、約８０％、約９０％、またはそれよりも多くから分離されていてもよい。ある特定の実施形態では、単離された作用剤は、約８０％、約８５％、約９０％、約９１％、約９２％、約９３％、約９４％、約９５％、約９６％、約９７％、約９８％、約９９％よりも、または約９９％よりも高度に純粋である。本明細書で使用される場合、物質は、他の成分を実質的に含まない場合、「純粋」である。
【０８７１】
実質的に分離されている：「実質的に分離されている」は、物質が形成または検出された環境から実質的に分離されていることを意味する。部分的な分離は、例えば、本開示の物質またはＡＡＶ粒子が富化されている組成物を含むことができる。実質的な分離は、少なくとも約５０％、少なくとも約６０％、少なくとも約７０％、少なくとも約８０％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９７％、または少なくとも約９９重量％の本開示の化合物またはその塩を含有する組成物を含むことができる。化合物およびそれらの塩を単離するための方法は、当技術分野では日常的である。
【０８７２】
リンカー：本明細書で使用される場合、「リンカー」は、２つの分子を接続する分子または分子のグループを指す。リンカーは、２つの異なるポリペプチドをコードする２つの核酸配列を接続する核酸配列であってもよい。リンカーは、翻訳されてもよくまたは翻訳されなくともよい。リンカーは、切断可能なリンカーであってもよい。
【０８７３】
マイクロＲＮＡ（ｍｉＲＮＡ）結合部位：本明細書で使用される場合、マイクロＲＮＡ（ｍｉＲＮＡ）結合部位は、ｍｉＲＮＡの少なくとも「シード」領域が結合する核酸転写物のヌクレオチド位置または領域を表す。
【０８７４】
修飾：本明細書で使用される場合、「修飾」は、本開示の分子の変更された状態または構造を指す。分子は、化学的、構造的、および機能的を含む多数の様式で修飾することができる。本明細書で使用される場合、本開示の実施形態は、構造的であるかまたは化学的であるかに関わらず、出発点、野生型、または天然分子から変化した特徴または特性を有

するかまたは所有する場合「修飾」されている。
【０８７５】
突然変異：本明細書で使用される場合、「突然変異」という用語は、その後の世代に伝達され得るバリアント（「突然変異体」とも呼ばれる）形態をもたらす、遺伝子の構造の任意の変化を指す。遺伝子の突然変異は、ＤＮＡにおける単一塩基の変更、または遺伝子もしくは染色体のより大きな区画の欠失、挿入、もしくは再編成により引き起こされてもよい。
【０８７６】
天然に存在する：本明細書で使用される場合、「天然に存在する」または「野生型」は、人工的な助けまたは人間の手が関与せず天然に存在することを意味する。
神経変性：本明細書で使用される場合、「神経変性」という用語は、神経細胞死をもたらす病的状態を指す。多くの神経障害が、共通の病的状態として神経変性を共有する。例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、および筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）は、いずれも慢性神経変性を引き起こし、慢性神経変性は、数年の期間にわたる緩慢な進行性の神経細胞死により特徴付けられ、急性神経変性は、脳卒中などの虚血、もしくは外傷性脳傷害などの外傷の結果としての、または例えば脊髄損傷もしくは多発性硬化症により引き起こされる脱髄または外傷による軸索切断の結果としての、神経細胞死の突発的発症により特徴付けられる。一部の神経障害では、主に１つのタイプの神経細胞が変性し、例えば、初期ＨＤでは中型有棘ニューロンが変性する。
【０８７７】
非ヒト脊椎動物：本明細書で使用される場合、「非ヒト脊椎動物」は、野生種および家畜種を含む、ホモサピエンス（Ｈｏｍｏ　ｓａｐｉｅｎｓ）を除くすべての脊椎動物を含む。非ヒト脊椎動物の例としては、アルパカ、バンテン、バイソン、ラクダ、ネコ、ウシ、シカ、イヌ、ロバ、ガヤル、ヤギ、モルモット、ウマ、ラマ、ラバ、ブタ、ウサギ、トナカイ、ヒツジ、スイギュウ、およびヤクなどの哺乳動物が挙げられるが、これらに限定されない。
【０８７８】
核酸：本明細書で使用される場合、「核酸」、「ポリヌクレオチド」、および「オリゴヌクレオチド」という用語は、ポリデオキシリボヌクレオチド（２－デオキシ－Ｄ－リボースを含有する）またはポリリボヌクレオチド（Ｄ－リボースを含有する）のいずれか、あるいはプリン塩基もしくはピリミジン塩基または修飾プリン塩基もしくは修飾ピリミジン塩基のＮグリコシドである任意の他のタイプのポリヌクレオチドで構成される任意の核酸ポリマーを指す。「核酸」、「ポリヌクレオチド」、および「オリゴヌクレオチド」という用語間に長さによる区別は意図されておらず、こうした用語は同義的に使用されることになる。こうした用語は、分子の一次構造を指すに過ぎない。したがって、こうした用語は、二本鎖および一本鎖ＤＮＡ、ならびに二本鎖および一本鎖ＲＮＡを含む。
【０８７９】
オフターゲット：本明細書で使用される場合、「オフターゲット」は、任意の１つまたは複数の標的、遺伝子、または細胞転写物に対する任意の意図しない効果を指す。
オープンリーディングフレーム：本明細書で使用される場合、「オープンリーディングフレーム」または「ＯＲＦ」は、リーディングフレームの端部以外の所与のリーディングフレーム内に終止コドンを含まない配列を指す。
【０８８０】
作動可能に連結した：本明細書で使用される場合、「作動可能に連結した」という語句は、２つ以上の分子、構築物、転写物、実体、または部分間の機能的接続を指す。
患者：本明細書で使用される場合、「患者」は、処置を要請または必要としているか、処置を求めているか、処置を受けているか、処置を受ける予定である対象、または特定の疾患もしくは状態について熟練の専門家によるケアを受けている対象を指す。
【０８８１】
ペイロード：本明細書で使用される場合、「ペイロード」または「ペイロード領域」は

、ウイルスゲノムによりもしくはそれ内にコードされている１つもしくは複数のポリヌクレオチドもしくはポリヌクレオチド領域、またはそのようなポリヌクレオチドもしくはポリヌクレオチド領域、例えば、導入遺伝子、ポリペプチド、もしくはマルチポリペプチドをコードするポリヌクレオチドの発現産物、または調節性核酸もしくは制御性核酸を指す。

【０８８２】

ペイロード構築物：本明細書で使用される場合、「ペイロード構築物」は、逆位末端反復配列（ＩＴＲ）配列により片側または両側がフランキングされているペイロードをコードするかまたは含むポリヌクレオチド領域を含む１つまたは複数のベクター構築物である。ペイロード構築物は、治療用ウイルスゲノムを産生するためのウイルス産生細胞において複製される鋳型を提示する。

【０８８３】

ペイロード構築物ベクター：本明細書で使用される場合、「ペイロード構築物ベクター」は、ペイロード構築物、ならびに細菌細胞におけるペイロード構築物の複製および発現のための制御領域をコードするかまたは含むベクターである。

【０８８４】

ペイロード構築物発現ベクター：本明細書で使用される場合、「ペイロード構築物発現ベクター」は、ペイロード構築物をコードするかまたは含み、ウイルス複製細胞におけるウイルス発現のための成分をコードするかまたは含む１つまたは複数のポリヌクレオチド領域をさらに含むベクターである。

【０８８５】

ペプチド：本明細書で使用される場合、「ペプチド」は、５０アミノ酸長未満であるかまたは５０アミノ酸長に等しく、例えば、約５、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、または５０アミノ酸長である。

【０８８６】

薬学的に許容される：「薬学的に許容される」という語句は、本明細書では、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー応答、または他の問題もしくは合併症がなく、合理的な利益／リスク比と釣り合う、ヒトおよび動物の組織と接触させて使用するのに適切な化合物、材料、組成物、および／または剤形を指すために採用される。

【０８８７】

薬学的に許容される賦形剤：「薬学的に許容される賦形剤」という語句は、本明細書で使用される場合、患者において実質的に無毒および非炎症性であるという特性を有する、本明細書に記載の化合物以外の任意の成分（例えば、活性化合物を懸濁または溶解することが可能なビヒクル）を指す。賦形剤としては、例えば、付着防止剤、抗酸化剤、結合剤、コーティング、圧縮助剤、崩壊剤、染料（顔料）、軟化剤、乳化剤、充填剤（希釈剤）、フィルム形成剤またはコーティング、香味料、芳香剤、流動促進剤（流動増強剤）、潤滑剤、保存剤、印刷インク、吸着剤、懸濁剤または分散剤、甘味料、および水和水を挙げることができる。例示的な賦形剤としては、ブチル化ヒドロキシトルエン（ＢＨＴ）、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム（二塩基性）、ステアリン酸カルシウム、クロスカルメロース、架橋ポリビニルピロリドン、クエン酸、クロスポビドン、システイン、エチルセルロース、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ラクトース、ステアリン酸マグネシウム、マルチトール、マンニトール、メチオニン、メチルセルロース、メチルパラベン、微結晶性セルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポビドン、アルファ化デンプン、プロピルパラベン、パルミチン酸レチニル、シェラック、二酸化ケイ素、カルボキシメチルセルロースナトリウム、クエン酸ナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、ソルビトール、デンプン（トウモロコシ）、ステアリン酸、スクロース、タルク、二酸化チタン、ビタミンＡ、ビタミンＥ、ビタミンＣ、およびキシリトールが挙げられるが、これらに限定されない。

【０８８８】

薬学的に許容される塩：本開示は、本明細書に記載の化合物の薬学的に許容される塩も

含む。本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」は、既存の酸部分または塩基部分をその塩形態へと変換することにより（例えば、遊離塩基基を適切な有機酸と反応させることにより）親化合物が修飾されている本開示の化合物の誘導体を指す。薬学的に許容される塩の例としては、アミンなどの塩基性残基の鉱酸塩または有機酸塩；およびカルボン酸などの酸性残基のアルカリ塩または有機塩などが挙げられるが、これらに限定されない。　代表的な酸付加塩としては、以下のものが挙げられる：酢酸塩、酢酸、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、ショウノウスルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプトン酸塩、ヘキサン酸塩、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヨウ化水素酸塩、２－ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、２－ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、３－フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、および吉草酸塩など。代表的なアルカリまたはアルカリ土類金属塩としては、以下のものが挙げられる：ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、およびマグネシウムなど、ならびにこれらに限定されないが、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、およびエチルアミンなどを含む、非毒性アンモニウム、第四級アンモニウム、およびアミン陽イオン。本開示の薬学的に許容される塩としては、例えば、非毒性の無機酸または有機酸から形成される、親化合物の従来の非毒性塩が挙げられる。本開示の薬学的に許容される塩は、従来の化学的方法により、塩基性部分または酸性部分を含有する親化合物から合成することができる。一般に、そのような塩は、こうした化合物の遊離酸形態または遊離塩基形態を、水中または有機溶媒中でまたはそれら２つの混合物中で、化学量論量の好適な塩基または酸と反応させることにより調製することができる。一般に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、またはアセトニトリルのような非水性媒体を使用することができる。適切な塩のリストは、各々その全体で本願明細書に援用する、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１７ｔｈ　ｅｄ．，マックパブリッシングカンパニー社（Ｍａｃｋ　Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ　Ｃｏｍｐａｎｙ）［米国ペンシルベニア州イーストン（Ｅａｓｔｏｎ）所在］，１９８５，ｐ．１４１８；Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓａｌｔｓ：Ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ，Ｓｅｌｅｃｔｉｏｎ，ａｎｄ　Ｕｓｅ，Ｐ．Ｈ．シュタールおよびＣ．Ｇ．ウェルマス（編）（Ｐ．Ｈ．Ｓｔａｈｌ　ａｎｄ　Ｃ．Ｇ．Ｗｅｒｍｕｔｈ（ｅｄｓ．））、ウィリー－ＶＣＨ社（Ｗｉｌｅｙ－ＶＣＨ），２００８；およびベルジュら（Ｂｅｒｇｅ　ｅｔ　ａｌ．），Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅ，６６，１－１９（１９７７）に見出される。

【０８８９】

薬学的に許容される溶媒和物：「薬学的に許容される溶媒和物」という用語は、本明細書で使用される場合、適切な溶媒の分子が結晶格子に組み込まれている本開示の化合物を意味する。適切な溶媒は、投与される投薬量にて生理学的に耐容性である。例えば、溶媒和物は、有機溶媒、水、またはこれらの混合物を含む溶液から結晶化、再結晶化、または析出させることにより調製することができる。適切な溶媒の例は、エタノール、水（例えば、一水和物、二水和物、および三水和物）、Ｎ－メチルピロリジノン（ＮＭＰ）、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）、Ｎ，Ｎ’－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）、Ｎ，Ｎ’－ジメチルアセトアミド（ＤＭＡＣ）、１，３－ジメチル－２－イミダゾリジノン（ＤＭＥＵ）、１，３－ジメチル－３，４，５，６－テトラヒドロ－２－（１Ｈ）－ピリミジノン（ＤＭＰＵ）、アセトニトリル（ＡＣＮ）、プロピレングリコール、酢酸エチル、ベン

ジルアルコール、２－ピロリドン、および安息香酸ベンジルなどである。水が溶媒である場合、溶媒和物は「水和物」と呼ばれる。

【０８９０】

薬物動態：本明細書で使用される場合、「薬物動態」は、生体生物に投与された物質の運命を決定することに関する、分子または化合物の任意の１つまたは複数の特性を指す。薬物動態は、吸収、分布、代謝、および排泄の程度および速度を含む幾つかの分野に分割される。これは一般的にＡＤＭＥと呼ばれ、（Ａ）吸収は、物質が血液循環に進入するプロセスであり、（Ｄ）分布は、体内の体液および組織全体にわたって物質が分散または拡散することであり、（Ｍ）代謝（または生体内変換）は、親化合物の娘代謝物への不可逆的な変換であり、（Ｅ）排泄（または排出）は、体内からの物質の排出を指す。希な場合では、一部の薬物は、体組織に不可逆的に蓄積する。

【０８９１】

物理化学的：本明細書で使用される場合、「物理化学的」は、物理的および／または化学的特性を意味するかまたはそれに関する。

予防する：本明細書で使用される場合、「予防する」または「予防」という用語は、感染症、疾患、障害、および／もしくは状態の発症を部分的または完全に遅延させること；特定の感染症、疾患、障害、および／もしくは状態の１つもしくは複数の症状、特徴、または臨床徴候の発症を部分的または完全に遅延させること；特定の感染症、疾患、障害、および／もしくは状態の１つもしくは複数の症状、特徴、もしくは徴候の発症を部分的または完全に遅延させること；感染症、特定の疾患、障害、および／もしくは状態の進行を部分的または完全に遅延させること；ならびに／または感染症、疾患、障害、および／もしくは状態に関連付けられる病理の発生リスクを減少させることを指す。

【０８９２】

増殖する：本明細書で使用される場合、「増殖する」という用語は、成長すること、拡大増殖すること、もしくは増加すること、または成長、拡大増殖、もしくは増加を急速に引き起こすことを意味する。「増殖性」は、増殖する能力を有することを意味する。「抗増殖性」は、増殖性特性に対抗するかまたは不適切な特性を有することを意味する。

【０８９３】

予防的：本明細書で使用される場合、「予防的」は、疾患の広がりを防止するために使用される療法上の行為または行為の方針を指す。

予防：本明細書で使用される場合、「予防」は、健康を維持し、疾患の広がりを防止するためにとられる措置を指す。

【０８９４】

目的のタンパク質：本明細書で使用される場合、「目的のタンパク質」または「所望のタンパク質」という用語は、本明細書で提供されるもの、ならびにそれらの断片、突然変異体、バリアント、および変更されたものを含む。

【０８９５】

近位：本明細書で使用される場合、「近位」という用語は、中心または目的の地点もしくは領域に対してより近くに位置することを意味する。

精製された：本明細書で使用される場合、「精製する」、「精製された」、「精製」は、不要な成分、汚損材料、混合物、または不完全なものがない実質的に純粋な状態にすることまたはそれらを実質的に取り除くことを意味する。「精製された」は、純粋である状態を指す。「精製」は、純粋にするプロセスを指す。

【０８９６】

領域：本明細書で使用される場合、「領域」という用語は、帯域または一般区域を指す。ある特定の実施形態では、タンパク質またはタンパク質モジュールが言及される場合、領域は、タンパク質もしくはタンパク質モジュールに沿ったアミノ酸の直鎖配列を含んでいてもよく、または三次元区域、エピトープ、および／もしくはエピトープのクラスターを含んでいてもよい。ある特定の実施形態では、領域は、末端領域を含む。本明細書で使用される場合、「末端領域」という用語は、所与の作用剤の端部または末端に位置する領

域を指す。タンパク質が言及される場合、末端領域は、Ｎ末端および／またはＣ末端を含んでいてもよい。Ｎ末端は、遊離アミノ基を有するアミノ酸を含むタンパク質の端部を指す。Ｃ末端は、遊離カルボキシル基を有するアミノ酸を含むタンパク質の端部を指す。Ｎ末端領域および／またはＣ末端領域は、Ｎ末端および／またはＣ末端ならびに周囲のアミノ酸を含んでいてもよい。ある特定の実施形態では、Ｎ末端領域および／またはＣ末端領域は、約３個のアミノ酸～約３０個のアミノ酸、約５個のアミノ酸～約４０個のアミノ酸、約１０個のアミノ酸～約５０個のアミノ酸、約２０個のアミノ酸～約１００個のアミノ酸、および／または少なくとも１００個のアミノ酸を含む。ある特定の実施形態では、Ｎ末端領域は、Ｎ末端を含むがＣ末端を含まない任意の長さのアミノ酸を含んでいてもよい。ある特定の実施形態では、Ｃ末端領域は、Ｃ末端を含むがＮ末端を含まない任意の長さのアミノ酸を含んでいてもよい。

【０８９７】

ある特定の実施形態では、ポリヌクレオチドが言及される場合、領域は、ポリヌクレオチドに沿った核酸の直鎖配列を含んでいてもよく、または三次元区域、二次構造、もしくは三次構造を含んでいてもよい。ある特定の実施形態では、領域は、末端領域を含む。本明細書で使用される場合、「末端領域」という用語は、所与の作用剤の端部または末端に位置する領域を指す。ポリヌクレオチドが言及される場合、末端領域は、５’末端および３’末端を含んでいてもよい。５’末端は、遊離リン酸基を有する核酸を含むポリヌクレオチドの端部を指す。３’末端は、遊離ヒドロキシル基を有する核酸を含むポリヌクレオチドの端部を指す。５’領域および３’領域は、５’末端および３’末端ならびに周囲の核酸を含んでいてもよい。ある特定の実施形態では、５’末端領域および３’末端領域は、約９個の核酸～約９０個の核酸、約１５個の核酸～約１２０個の核酸、約３０個の核酸～約１５０個の核酸、約６０個の核酸～約３００個の核酸、および／または少なくとも３００個の核酸を含んでいてもよい。ある特定の実施形態では、５’末端領域は、５’末端を含むが３’末端を含まない任意の長さの核酸を含んでいてもよい。ある特定の実施形態では、３’末端領域は、３’末端を含むが５’末端を含まない任意の長さの核酸を含んでいてもよい。

【０８９８】

ＲＮＡまたはＲＮＡ分子：本明細書で使用される場合、「ＲＮＡ」または「ＲＮＡ分子」または「リボ核酸分子」という用語は、リボヌクレオチドのポリマーを指し、「ＤＮＡ」または「ＤＮＡ分子」または「デオキシリボ核酸分子」という用語は、デオキシリボヌクレオチドのポリマーを指す。ＤＮＡおよびＲＮＡは、例えば、それぞれＤＮＡ複製およびＤＮＡの転写により天然で合成されてもよく、または化学的に合成することもできる。ＤＮＡおよびＲＮＡは、一本鎖（つまり、それぞれｓｓＲＮＡまたはｓｓＤＮＡ）であってもよく、または複数鎖（例えば、二本鎖、つまり、それぞれｄｓＲＮＡおよびｄｓＤＮＡ）であってもよい。「ｍＲＮＡ」または「メッセンジャーＲＮＡ」という用語は、本明細書で使用される場合、１つまたは複数のポリペプチド鎖のアミノ酸配列をコードする一本鎖ＲＮＡを指す。

【０８９９】

ＲＮＡ干渉またはＲＮＡｉ：本明細書で使用される場合、「ＲＮＡ干渉」または「ＲＮＡｉ」という用語は、対応するタンパク質コード遺伝子の発現の阻害または干渉または「サイレンシング」をもたらすＲＮＡ分子により媒介される配列特異的制御機序を指す。ＲＮＡｉは、植物、動物、および真菌を含む多数のタイプの生物で観察されている。ＲＮＡｉは、外来性ＲＮＡ（例えば、ウイルスＲＮＡ）を除去するために細胞において天然で生じる。天然ＲＮＡｉは、分解機構を他の類似のＲＮＡ配列へと向かわせる、遊離ｄｓＲＮＡから切断された断片を介して進行する。ＲＮＡｉは、ＲＮＡ誘導サイレンシング複合体（ＲＩＳＣ）により制御され、細胞質において短鎖／低分子ｄｓＲＮＡ分子により開始され、ｄｓＲＮＡ分子は、細胞質において触媒性ＲＩＳＣ成分アルゴノートと相互作用する。ｄｓＲＮＡ分子は、外因的に細胞へと導入することができる。外因性ｄｓＲＮＡは、リボヌクレアーゼタンパク質ダイサーを活性化させることによりＲＮＡｉを開始させ、ダイ

サーは、ｄｓＲＮＡに結合してそれを切断することにより、少数の非対合オーバハング塩基を各末端に有する２１～２５塩基対の二本鎖断片を産生する。こうした短鎖二本鎖断片は、低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）と呼ばれる。

【０９００】

試料：本明細書で使用される場合、「試料」または「生物学的試料」という用語は、その組織、細胞、または成分部分（例えば、これらに限定されないが、血液、粘液、リンパ液、滑液、脳脊髄液、唾液、羊水、羊膜帯血、尿、膣液、および精液を含む体液）のサブセットを指す。試料は、生物全体、あるいはこれらに限定されないが、例えば、血漿、血清、髄液、リンパ液、皮膚の外側区画、呼吸器、腸、および泌尿生殖器、涙、唾液、乳、血液細胞、腫瘍、臓器を含む、その組織、細胞、もしくは成分部分、またはそれらの画分もしくは部分のサブセットから調製されたホモジネート、溶解物、もしくは抽出物をさらに含んでいてもよい。さらに、試料は、タンパク質または核酸分子などの細胞成分を含有していてもよい栄養ブロスまたはゲルなどの培地を指す。

【０９０１】

自己相補的ウイルス粒子：本明細書で使用される場合、「自己相補的ウイルス粒子」は、少なくとも２つの成分：タンパク質カプシドおよびカプシド内に封入された自己相補的ゲノムをコードするポリヌクレオチド配列を含む粒子である。

【０９０２】

センス鎖：本明細書で使用される場合、ｓｉＲＮＡ分子の「センス鎖」または「第２鎖」または「パッセンジャー鎖」という用語は、アンチセンス鎖または第１鎖と相補的な鎖を指す。ｓｉＲＮＡ分子のアンチセンス鎖およびセンス鎖はハイブリダイズして二重鎖構造を形成する。本明細書で使用される場合、「ｓｉＲＮＡ二重鎖」は、サイレンシングの標的となる遺伝子のｍＲＮＡの約１０～５０ヌクレオチドの区画に対して十分な相補性を有するｓｉＲＮＡ鎖、および他方のｓｉＲＮＡ鎖と二重鎖を形成するのに十分な相補性を有するｓｉＲＮＡ鎖を含む。

【０９０３】

短鎖干渉ＲＮＡまたはｓｉＲＮＡ：本明細書で使用される場合、「短鎖干渉ＲＮＡ」、「低分子干渉ＲＮＡ」、または「ｓｉＲＮＡ」という用語は、ＲＮＡｉを指図または媒介することが可能な約５～６０ヌクレオチド（またはヌクレオチド類似体）を含むＲＮＡ分子（またはＲＮＡ類似体）を指す。ある特定の実施形態では、ｓｉＲＮＡ分子は、約１６～２５ヌクレオチド（またはヌクレオチド類似体）、約１８～２３ヌクレオチド（またはヌクレオチド類似体）、約１９～２２ヌクレオチド（またはヌクレオチド類似体）（例えば、１９、２０、２１、または２２ヌクレオチドまたはヌクレオチド類似体）、約１９～２５ヌクレオチド（またはヌクレオチド類似体）、および約１９～２４ヌクレオチド（またはヌクレオチド類似体）など、約１５～３０ヌクレオチドまたはヌクレオチド類似体を含む。用語「短鎖」ｓｉＲＮＡは、２１ヌクレオチド（またはヌクレオチド類似体）、例えば、１９、２０、２１、または２２ヌクレオチドなど、５～２３ヌクレオチドを含むｓｉＲＮＡを指す。用語「長鎖」ｓｉＲＮＡは、約２４～２５ヌクレオチド、例えば、２３、２４、２５、または２６ヌクレオチドなど、２４～６０ヌクレオチドを含むｓｉＲＮＡを指す。短鎖ｓｉＲＮＡは、一部の例では、１９ヌクレオチド未満、例えば、１６、１７、もしくは１８ヌクレオチド、またはわずか５ヌクレオチドを含んでもよいが、ただしこうしたより短鎖のｓｉＲＮＡはＲＮＡｉを媒介する能力を維持する。同様に、長鎖ｓｉＲＮＡは、一部の例では、２６個よりも多くのヌクレオチド、例えば、２７、２８、２９、３０、３５、４０、４５、５０、５５、またはさらには６０個のヌクレオチドを含んでいてもよいが、ただし、こうしたより長鎖のｓｉＲＮＡは、短鎖ｓｉＲＮＡへの更なるプロセシング、例えば酵素的プロセシングがない限りＲＮＡｉまたは翻訳抑制を媒介する能力を維持する。ｓｉＲＮＡは、一本鎖ＲＮＡ分子（ｓｓ－ｓｉＲＮＡ）であってもよく、またはハブリダイズしてｓｉＲＮＡ二重鎖と呼ばれる二重鎖構造を形成するセンス鎖およびアンチセンス鎖を含む二本鎖ＲＮＡ分子（ｄｓ－ｓｉＲＮＡ）であってもよい。

【０９０４】

シグナル配列：本明細書で使用される場合、「シグナル配列」という語句は、タンパク質の輸送または局在化を指図することができる配列を指す。

単回単位用量：本明細書で使用される場合、「単回単位用量」は、１用量／１回／単一経路／単一接触点で、つまり単一投与事象で投与される任意の治療薬の用量である。ある特定の実施形態では、単回単位用量は、別個の剤形（例えば、錠剤、カプセル、パッチ、負荷注射器、バイアルなど）として提供される。

【０９０５】

類似性：本明細書で使用される場合、「類似性」という用語は、ポリマー分子間、例えば、ポリヌクレオチド分子間（例えば、ＤＮＡ分子および／またはＲＮＡ分子）、および／またはポリペプチド分子間の全体的な関連性を指す。ポリマー分子相互の類似性パーセントの計算は、類似性パーセントの計算が当技術分野で理解されているように保存的置換を考慮に入れることを除いて、同一性パーセントの計算と同じ様式で実施することができる。

【０９０６】

分割用量：本明細書で使用される場合、「分割用量」は、単回単位用量または総１日用量を２つ以上の用量に分割することである。

安定性：本明細書で使用される場合、「安定性」は、十分にロバストであり、反応混合物から有用な度合いの純度への単離に耐え、ある特定の実施形態では、有効な治療剤へと製剤化することが可能な化合物を指す。

【０９０７】

安定化された：本明細書で使用される場合、「安定化する」、「安定化された」、「安定化領域」という用語は、安定させることまたは安定することを意味する。

対象：本明細書で使用される場合、「対象」または「患者」という用語は、例えば、実験的、診断的、予防的、および／または治療的な目的で、本開示による組成物を投与することができる任意の生物を指す。典型的な対象としては、動物（例えば、マウス、ラット、ウサギ、非ヒト霊長類、およびヒトなどの動物）および／または植物が挙げられる。

【０９０８】

実質的に：本明細書で使用される場合、「実質的に」という用語は、目的の特徴または特性の完全なまたはほぼ完全な程度または度合いを呈する定性的状態を指す。生物学分野の当業者であれば、生物学的および化学的現象は、完了までに進むこと、および／または完全に進行すること、または絶対的な結果を実現もしくは回避することは、たとえあったとしても希であることを理解するであろう。したがって、「実質的に」という用語は、本明細書では、多数の生物学的および化学的現象に固有の完全性の潜在的な欠如を捕捉するために使用される。

【０９０９】

実質的に等しい：用量間の時間差に関して本明細書で使用される場合、この用語は、プラス／マイナス２％を意味する。

実質的に同時に：本明細書で使用される場合、および複数の用量に関する場合、この用語は、２秒以内を意味する。

【０９１０】

罹患している：疾患、障害、および／または状態を「罹患している」個体は、疾患、障害、および／または状態の１つまたは複数の症状を有すると診断されているかまたはそれらを表示している。

【０９１１】

感受性である：疾患、障害、および／もしくは状態に「感受性」である個体は、疾患、障害、および／もしくは状態を有すると診断されておらず、ならびに／または疾患、障害、および／もしくは状態を呈していなくてもよいが、疾患もしくはその症状を発生させる傾向を内包する。ある特定の実施形態では、疾患、障害、および／または状態（例えば、がん）に感受性である個体は、以下の１つまたは複数により特徴付けることができる：（１）疾患、障害、および／または状態の発生に関連付けられる遺伝子突然変異；（２）疾

患、障害、および／または状態の発生に関連付けられる遺伝子多型；（３）疾患、障害、および／または状態に関連付けられるタンパク質および／または核酸の発現および／または活性の増加および／または減少；（４）疾患、障害、および／または状態の発生に関連付けられる習慣および／または生活スタイル；（５）疾患、障害、および／または状態の家族歴；ならびに（６）疾患、障害、および／または状態の発生に関連付けられる微生物への曝露および／または感染。ある特定の実施形態では、疾患、障害、および／または状態に感受性である個体は、疾患、障害、および／または状態を発生させるだろう。ある特定の実施形態では、疾患、障害、および／または状態に感受性である個体は、疾患、障害、および／または状態を発生させないだろう。

【０９１２】

持続放出：本明細書で使用される場合、「持続放出」という用語は、特定の期間にわたってある放出速度に合致する医薬組成物または化合物放出プロファイルを指す。

合成：本明細書で使用される場合、「合成」という用語は、人間の手で生産、調製、および／または製造されることを意味する。本開示のポリヌクレオチドまたはポリペプチドまたは他の分子の合成は、化学的であってもよく、または酵素的であってもよい。

【０９１３】

標的化：本明細書で使用される場合、「標的化」は、標的核酸にハイブリダイズし、所望の効果を誘導することになる核酸配列の設計および選択のプロセスを意味する。

標的細胞：本明細書で使用される場合、「標的細胞」は、任意の１つまたは複数の目的の細胞を指す。細胞は、ｉｎ ｖｉｔｒｏ、ｉｎ ｖｉｖｏ、ｉｎ ｓｉｔｕ、または生物の組織もしくは臓器に見出されてもよい。生物は、哺乳動物、ヒト、またはヒト患者などの、動物であってもよい。

【０９１４】

末端領域：本明細書で使用される場合、「末端領域」という用語は、連結されたヌクレオシドまたはアミノ酸（それぞれ、ポリヌクレオチドまたはポリペプチド）の領域の５’末端または３’末端の領域を指す。

【０９１５】

末端最適化：核酸が参照される場合の「末端最適化」という用語は、核酸の末端領域が、天然型末端領域または野生型末端領域よりも何らかの点で向上されていること、例えばコドン最適化されていることを意味する。

【０９１６】

治療剤：「治療剤」という用語は、対象に投与されると、治療効果、診断効果、および／もしくは予防効果を示し、ならびに／または所望の生物学的効果および／もしくは薬理学的効果を誘発する任意の作用剤を指す。

【０９１７】

治療有効量：本明細書で使用される場合、「治療有効量」という用語は、送達される作用剤（例えば、核酸、薬物、治療剤、診断剤、予防剤など）の、感染、疾患、障害、および／または状態に罹患しているかまたは感受性である対象に投与すると、感染、疾患、障害、および／または状態を処置し、その症状を改善し、診断し、予防し、および／または発症を遅延させるのに十分な量を意味する。ある特定の実施形態では、治療有効量は、単一用量で提供される。ある特定の実施形態では、治療有効量は、複数の用量を含む投薬レジメンで投与される。当業者であれば、ある特定の実施形態では、単位剤形は、そのような投薬レジメンの一部として投与されると有効である量を含む場合、治療有効量の特定の作用剤または実体を含むとみなすことができることを理解するだろう。

【０９１８】

治療上有効な転帰：本明細書で使用される場合、「治療上有効な転帰」という用語は、感染症、疾患、障害、および／または状態に罹患しているかまたは感受性である対象において、感染、疾患、障害、および／または状態を処置し、その症状を改善し、診断し、予防し、および／または発症を遅延させるのに十分な転帰を意味する。

【０９１９】

総１日用量：本明細書で使用される場合、「総１日用量」は、２４時間の期間に与えられるかまたは処方される量である。総１日用量は、単回単位用量として投与されてもよい。

【０９２０】

トランスフェクション：本明細書で使用される場合、「トランスフェクション」という用語は、外因性核酸を細胞へと導入するための方法を指す。トランスフェクションの方法としては、化学的方法、物理的処置、および陽イオン性脂質または混合物が挙げられるが、それらに限定されない。

【０９２１】

処置：本明細書で使用される場合、「処置」という用語は、特定の感染症、疾患、障害、および／または状態の１つまたは複数の症状または特徴の部分的または完全な軽減、改善、向上、免荷、発症の遅延、進行の阻害、重症度の低減、および／または発生率の低減を指す。例えば、がんの「処置」は、腫瘍の生存、成長、および／または広がりを阻害することを指すことができる。処置は、疾患、障害、および／もしくは状態に関連付けられる病理の発生リスクを減少させる目的で、疾患、障害、および／もしくは状態の兆候を呈していない対象、ならびに／または疾患、障害、および／もしくは状態の初期兆候のみを呈する対象に施すことができる。

【０９２２】

未修飾：本明細書で使用される場合、「未修飾」は、何らかの点で変更される前の任意の物質、化合物、または分子を指す。未修飾は、常にではないが、野生型または天然型の生体分子を指す場合がある。分子は、それにより各修飾分子が、その後の修飾のための「未修飾」開始分子としての役目を果たすことができる一連の修飾を受けていてもよい。

【０９２３】

ベクター：本明細書で使用される場合、「ベクター」は、異種性分子を輸送するか、形質導入するか、またはその他の形で担体として作用する任意の分子または部分である。本開示のベクターは、組換え的に産生されてもよく、アデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）親もしくは参照配列に基づいていてもよく、および／または含んでいてもよい。そのような親または参照ＡＡＶ配列は、ベクターを遺伝子操作するための元の、第２の、第３の、またはその後の配列としての役目を果たすことができる。非限定的な例では、そのような親または参照ＡＡＶ配列は、以下の配列のいずれか１つまたは複数を含んでいてもよい：ポリペプチドまたはマルチポリペプチドをコードするポリヌクレオチド配列であって、野生型であってもよく、または野生型から修飾されていてもよく、タンパク質の全長配列もしくは部分配列、タンパク質ドメイン、またはタンパク質の１つもしくは複数のサブユニットをコードしていてもよい配列；配列が野生型であってもよくまたは野生型から修飾さていてもよい調節性または制御性核酸を含むポリヌクレオチド；および野生型配列から修飾されていてもよくまたは修飾されていなくてもよい導入遺伝子。こうしたＡＡＶ配列は、１つもしくは複数のコドン（核酸レベルでは）もしくはアミノ酸（ポリペプチドレベルでは）の「ドナー」配列、または１つもしくは複数のコドン（核酸レベルでは）もしくはアミノ酸（ポリペプチドレベルでは）の「アクセプター」配列のいずれかとしての役目を果たすことができる。

【０９２４】

ウイルスゲノム：本明細書で使用される場合、「ウイルスゲノム」または「ベクターゲノム」または「ウイルスベクター」は、ＡＡＶ粒子に被包された核酸配列を指す。ウイルスゲノムは、ポリペプチドまたはそれらの断片をコードする少なくとも１つのペイロード領域を含む。

【０９２５】

ＶＩＩ．均等物および範囲

当業者であれば、本明細書に記載の本開示による具体的な実施形態の多数の均等物を認識することになるか、または単なる日常的な実験作業を使用して確認することができるだろう。本開示の範囲は、上記の説明に限定されることは意図されておらず、むしろ添付の

特許請求の範囲に示されている通りである。

【０９２６】

特許請求の範囲では、「１つの（ａ）」、「１つの（ａｎ）」、および「その（ｔｈｅ）」などの冠詞は、矛盾することが示されない限り、または別段に文脈から明らかでない限り、１つまたは１つよりも多くを意味することができる。ある群の１つまたは複数のメンバーの間に「または」を含む請求項または説明は、矛盾することが示されない限り、または別段に文脈から明らかでない限り、そうした群メンバーの１つ、１つよりも多く、またはすべてが、所与の産物またはプロセスに存在するか、採用されているか、または別段に関連性のある場合、満たされるとみなされる。本開示は、群の正確に１つのメンバーが所与の産物またはプロセスに存在するか、採用されているか、または別段に関連性のある実施形態を含む。本開示は、１つよりも多くの群メンバーまたは群メンバー全体が、所与の産物またはプロセスに存在するか、採用されているか、または別段に関連性のある実施形態を含む。

【０９２７】

「を含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」という用語は、非制限的であることが意図されており、追加の要素または工程が含まれることを許容するがそれは必要ではないことにも留意されたい。したがって、「を含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」という用語が本明細書で使用される場合、「からなる（ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ　ｏｆ）」という用語も包含および開示される。

【０９２８】

範囲が提供されている場合、端点は含まれる。さらに、別段に指示がない限り、または別段に文脈および当業者の理解から明らかでない限り、範囲として表されている値は、文脈上別段に明確な指示がない限り、その範囲の下限の単位の１０分の１に至るまでの、本開示の様々な実施形態において表記されている範囲内にある任意の具体的な値または部分的範囲を想定し得ることが理解されるべきである。

【０９２９】

加えて、先行技術内に入る本開示の任意の特定の実施形態は、請求項の任意の１つまたは複数から明示的に除外し得ることが理解されるべきである。そのような実施形態は当業者に公知であるとみなされるため、除外が本明細書に明示的に示されていないとしても、そのような実施形態は除外することができる。本開示の組成物の任意の特定の実施形態（例えば、任意の抗生物質、治療薬、または活性成分；任意の産生方法；任意の使用方法など）は、先行技術の存在に関するか否かに関わらず、理由の如何を問わず任意の１つまたは複数の請求項から除外することができる。

【０９３０】

使用されている文言は、限定ではなく、説明のための文言であること、ならびにそのより広義の態様における本開示の真の範囲および趣旨から逸脱することなく、添付の特許請求の範囲内で変更をなし得ることが理解されるべきである。

【０９３１】

本開示を、幾つかの記載されている実施形態に関して、ある程度詳しくおよびある程度の具体性をもって説明したが、任意のそのような具体例もしくは実施形態または任意の特定の実施形態に限定されるべきであることは意図されておらず、むしろ先行技術を考慮してそのような特許請求の範囲の最も広義の考え得る解釈を提供し、したがって本開示の意図されている範囲を有効に包含するように添付の特許請求の範囲を参照して解釈されるべきである。

【０９３２】

本明細書にて言及されている刊行物、特許出願、特許、および他の参考文献はすべて全体が参照により援用される。矛盾が生じた場合、定義を含む本明細書が優先するものとする。加えて、小見出し、材料、方法、および例は例示に過ぎず、限定を意図するものではない。

【実施例】

【０９３３】
実施例１．下流－細胞溶解
ＡＡＶ粒子のバルク回収物プールを、ＡＡＶウイルス産生細胞として使用されるＳｆ９昆虫細胞を含む、本開示のバキュロウイルス産生系を使用して生産した。
【０９３４】
０．２ＭアルギニンHCl、０．２５ｗ／ｖ％Ｔｒｉｔｏｎ　Ｘ－１００表面活性物質、１０Ｕ／ｍＬベンゾナーゼ（Ｂｅｎｚｏｎａｓｅ）ヌクレアーゼを、最後に、６．７～７．３の溶解ｐＨをもたらすために２Ｍトリス塩基を添加することによって、生産バイオリアクター中でバルク回収物で化学的溶解を開始した。粗溶解物プールが生成するまで、溶解混合物を３７℃で４．０～６．０時間維持した。粗溶解物プールを室温にし、無菌的にサンプリングし、その後さらに処理した。
【０９３５】
一代替法では、アルギニンHClおよびＴｒｉｔｏｎ　Ｘ－１００表面活性物質を添加し、６．８～７．５の溶解ｐＨを用いることによって、生産バイオリアクター中でバルク回収物で化学的溶解を開始した。粗溶解物プールが生成するまで、溶解混合物を２７℃で４．０～６．０時間維持した。
【０９３６】
一代替法では、６．９～７．１の溶解ｐＨをもたらすためにトリス塩基を添加することによって、続いて、ＰＢＳバックグラウンドにおいて、アルギニンHCl、Ｓａｒｔｏｒｉｕｓ　Ｄｅｎａｒａｓｅヌクレアーゼ、最後に、Ｔｒｉｔｏｎ　Ｘ－１００表面活性物質を添加することによって、生産バイオリアクター（２２５Ｌ作業容積）中でバルク回収物で化学的溶解を開始した。粗溶解物プールが生成するまで、溶解混合物を３７℃で３～４時間維持した。
【０９３７】
一代替法では、Ｔｒｉｔｏｎ　Ｘ－１００表面活性物質およびベンゾナーゼ（Ｂｅｎｚｏｎａｓｅ）ヌクレアーゼを添加することによって、生産バイオリアクター中でバルク回収物で化学的溶解を開始した。粗溶解物プールが生成するまで、溶解混合物を撹拌しながら３７℃で６～１２時間維持した。
【０９３８】
実施例２．溶解溶液研究
溶解剤研究
予想しない、改善された環境的安全性、溶解効率、濾過処理量および産物収率を提供し得る特定の薬剤を同定するために溶解剤を研究した。非イオン性界面活性剤、イオン性界面活性剤および双性イオン性界面活性剤を含む４４種の溶解剤を試験した。研究にはまた、陽性対照として３種のＰＢＳ混合物および陰性対照として溶解溶媒を含めた。
【０９３９】
本開示の方法および系に従って、ｓｆ９ウイルス産生細胞を使用してＡＡＶ粒子を生産した。次いで、以下の条件下で溶解研究を実施した：０．５ｗ／ｖ％の標的最終界面活性剤濃度、２０ｍＬの実験規模および２７℃で４時間の溶解インキュベーション。ｄｄＰＣＲを使用してＡＡＶ粒子産物の回収率を測定した。０．２２μｍフィルター処理量を使用してＡＡＶ粒子産物の処理量を測定した。Ｔｒｉｔｏｎ　Ｘ－１００（０．５ｗ／ｖ％標的最終濃度）を、結果の相対比較の参照標準として使用した。
【０９４０】
溶解剤およびこの研究から得られた対応する結果は、以下の表４にまとめられている。（相対処理量および相対収率のデータは、Ｔｒｉｔｏｎ　Ｘ－１００参照に対するパーセンテージである）：
【０９４１】

【表４－１】

表4. 溶解剤研究結果

識別子	溶解剤	種類	フィルター処理量(g)	相対処理量(%)	ddPCR収率(vg／mL、10^{11})	相対収率(%)
1	臭化セチルトリメチルアンモニウム(CTAB)	陽イオン性	19.28	192.6	3.61	181.54
2	EMPIGEN BB界面活性剤(30w／w%)	双性イオン性	19.11	190.9	3.99	198.88
3	Zwittergent 3－12	双性イオン性	19.07	190.5	2.61	129.83
4	ラウリルジメチルアミンN－オキシド(LDAO、30w／w%)	双性イオン性	19.02	190.0	2.70	133.95
5	Zwittergent 3－14	双性イオン性	19	189.8	3.04	150.66
6	Tomadol 1200	非イオン性	13.3	132.9	3.93	136.34
7	ドデシル硫酸ナトリウム(10w／w%)	陰イオン性	13.09	130.8	4.06	138.62
8	Triton X－100(10w／v%)	非イオン性	10.74	107.3	3.48	97.49
9	Igepal CA－630(Nonidet P－40)	非イオン性	10.69	106.8	3.97	110.70
10	Triton X－100(10w／v%)	非イオン性	10.01	100.0	3.83	100.00
11	Lutensol XL 90	非イオン性	9.79	97.8	3.64	92.95
12	Tomadol 900	非イオン性	9.65	96.4	3.77	94.89
13	Brij 35 (10% w/v)	非イオン性	9.37	93.6	3.56	87.01
14	Tergitol TMN－100X(90w／v%)	非イオン性	9.29	92.8	3.73	90.38
15	CHAPS	双性イオン性	8.76	87.5	2.85	65.12
16	Tergitol NP－10	非イオン性	8.24	82.3	3.72	79.95
17	PBS、pH7．4(対照1A)	対照	8.21	82.0	3.55	76.02
18	PBS、pH7．4(対照1B)	対照	8.08	80.7	3.88	81.77
19	Brij 58 (10% w/v)	非イオン性	8.02	80.1	3.29	68.82
20	Lutensol XP 90	非イオン性	7.86	78.5	3.43	70.32
21	Zwittergent 3－10	双性イオン性	7.85	78.4	3.71	75.96
22	CHAPSO	双性イオン性	7.82	78.1	3.45	70.37
23	タウロコール酸ナトリウム	陰イオン性	7.81	78.0	2.77	56.43
24	GENAPOL X－100(10w／w%)	非イオン性	7.32	73.1	1.88	35.90

【０９４２】

【表４－２】

25	Tergitol 15－S－40(70w／v%)	非イオン性	6.93	69.2	2.22	40.13
26	NP-40 (10% w/v)	非イオン性	6.75	67.4	3.51	61.80
27	Tergitol TMN－6(90w／v%)	非イオン性	6.67	66.6	3.34	58.11
28	Tergitol NP－9	非イオン性	6.63	66.2	3.27	56.55
29	Tween－80(10w／v%)	非イオン性	6.39	63.8	2.05	34.17
30	PBS、pH7．4(約0．2M アルギニン、3mL PBS)	対照	6.34	63.3	1.78	29.44
31	Tergitol 15－S－9	非イオン性	6.27	62.6	2.20	35.98
32	Pluronic F127(10w／v%)	非イオン性	6.26	62.5	2.40	39.19
33	Ecosurf EH－9(90w／v%)	非イオン性	6.01	60.0	3.94	61.76
34	Tergitol 15－S－7	非イオン性	5.85	58.4	2.86	43.64
35	Safe Care 1000(SC－1000)	非イオン性	5.85	58.4	3.47	52.95
36	Pluronic F68(10w／v%)	非イオン性	5.69	56.8	3.29	48.83
37	Tween－20(10w／v%)	非イオン性	5.66	56.5	4.06	59.94
38	Ecosurf SA－9	非イオン性	5.54	55.3	3.86	55.78
39	カプリル酸(オクタン酸)	有機酸	5.3	52.9	3.04	42.03
40	トリーn－ブチルホスフェート(TnBP)	溶媒	5.2	51.9	4.26	57.78
41	Tomadol 400	非イオン性	4.4	44.0	4.32	49.58
42	Natsurf 265－LQ－(AP)	非イオン性	4.16	41.6	1.70	18.45
43	APG 325N	非イオン性	4.03	40.3	1.43	15.03
44	カプリル酸ナトリウム	有機酸	3.2	32.0	2.10	17.53
45	Triton CG－110	非イオン性	3.08	30.8	1.89	15.18
46	ELUGENT(50w／w%)	非イオン性	2.44	24.4	1.78	11.33
47	Triton X－114(10w／v%)	非イオン性	0.91	9.1	1.82	4.32
48	デオキシコール酸ナトリウム	陰イオン性	0.81	8.1	3.89	8.22

【０９４３】
研究結果は、改善された相対フィルター処理量およびより高い産物収率を示す非イオン性、イオン性および双性イオン性種のいくつかの注目すべきクラスを強調する。
ウイルスクリアランス研究
バキュロウイルス産生系およびＳｆ９昆虫細胞を使用して産生されたＡＡＶ粒子のバルク回収物プール内のバキュロウイルス（ＢＡＣＶ）および水疱性口内炎ウイルス（ＶＳＶ）の不活性化でのその有効性について４種の溶解剤を研究した。ＢＡＣＶは公知のプロセス混入物であり、ＶＳＶは、公知のラブドウイルス細胞株混入物のモデルとして使用した。

【０９４４】
４種の溶解剤は以下の通りとした：界面活性剤１－ラウリルジメチルアミンＮ－オキシド（ＬＤＡＯ）（ＭｉｌｌｉｐｏｒｅＳｉｇｍａ　Ｐ／Ｎ　４０２３６）；界面活性剤２－エコサーフ（Ｅｃｏｓｕｒｆ）ＳＡ－９（Ｄｏｗ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ、ＭｉｌｌｉｐｏｒｅＳｉｇｍａ　Ｐ／Ｎ　ＳＴＳ０００７）；界面活性剤３－Ｅｍｐｉｇｅｎ　ＢＢ（Ｃａｌｂｉｏｃｈｅｍ、ＭｉｌｌｉｐｏｒｅＳｉｇｍａ　Ｐ／Ｎ　３２４６９０）；および界面活性剤４－Ｚｗｉｔｔｅｒｇｅｎｔ　３－１４（Ｃａｌｂｉｏｃｈｅｍ、ＭｉｌｌｉｐｏｒｅＳｉｇｍａ　Ｐ／Ｎ　６９３０１７）．
このウイルスクリアランス研究から得た結果は、以下の表５にまとめられている（値は、ウイルス混入物のLog_{10}低減値を表すＴＣＩＤ５０）。

【０９４５】
【表５】

表5. ウイルスクリアランス研究

	バキュロウイルス(BACV)				水疱性口内炎ウイルス(VSV)			
	界面活性剤1	界面活性剤2	界面活性剤3	界面活性剤4	界面活性剤1	界面活性剤2	界面活性剤3	界面活性剤4
30分	2.84	2.9	2.66	2.25	>4.56	>4.08	5.15	4.13
60分	2.90	2.9	3.62	3.09	>4.56	>4.08	5.39	4.55
120分	>5.43	>5.43	>6.21	>4.77	>5.76	>5.76	6.52	6.07

【０９４６】
研究結果は、界面活性剤３（Ｅｍｐｉｇｅｎ　ＢＢ）が最も強力なウイルスＢＡＣＶおよびＶＳＶウイルスクリアランス活性を有することを示した。
アルギニン濃度研究
化学的溶解を、変動するｐＨ条件で０．２５％Ｔｒｉｔｏｎ　Ｘ－１００溶解剤を使用して研究した。回収物プールの溶解の前に、細胞培養培養液に変動する濃度のアルギニンも添加した。この研究から得た結果は、以下の表６にまとめられている。

【０９４７】
【表６】

表6. アルギニン濃度研究

試料	Triton X−100 (%)	pH	0.2 M NaCl	0. 5M アルギニン	1M アルギニン	AAV回収 (10^8粒子／mL)
1	0.25	3.5				3028
2	0.25	4.5				2823
3	0.25	5.5				2013
4	0.25	6.5				1725
5	0.25	7.5				1615
6	0.25	8.5				2032
7	0.25	5	X			2698
8	0.25	5		X		4237
9	0.25	5			X	4336
10	0.25	6.2	X			3098
11	0.25	6.2		X		4699
12	0.25	6.2			X	3968
13	0.25	7	X			3914
14	0.25	7		X		5318
15	0.25	7			X	3744

【０９４８】
研究結果は、溶解の前の回収物プールへの０．５Ｍアルギニンの添加が、化学的溶解プロセスからのＡＡＶ回収率を著しく増大し、６．０～７．０の間のｐＨで最も有効であることを示した。
【０９４９】
実施例３．下流－深層濾過
実施例１に記載された化学的溶解プロセスから粗溶解物プールが提供された。ＥＭＤ Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ Ｍｉｌｌｉｓｔａｋ＋ ＰＯＤフィルターを使用する深層濾過によって粗溶解物プールを処理した。２０ｍＭリン酸ナトリウム、３５０ｍＭ塩化ナトリウムおよびＰｌｕｒｏｎｉｃ Ｆ－６８（混合物７．４のｐＨ）を使用するフィルター回収フラッシュを深層フィルターに通し、フラッシュされた回収を深層濾過プールに加えた。
【０９５０】
一代替法では、粗溶解物プール、Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ ＭＣ０ＳＰ２３ＣＬ３フィルターを使用する深層濾過によって処理した。
一代替法では、回収フラッシュは、５０ｍＭリン酸ナトリウム、３５０ｍＭ塩化ナトリウムおよびＰｌｕｒｏｎｉｃ Ｆ－６８（混合物７．４のｐＨ）を使用した。一代替法では、回収フラッシュは、ＰＢＳを使用した。
【０９５１】
実施例４．深層濾過研究
４つのベンダー（ＭｉｌｌｉｐｏｒｅＳｉｇｍａ、Ｐａｌｌ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ、３Ｍ、Ｓａｒｔｏｒｉｕｓ）製の深層濾過系を研究して、予想しない、改善された濾過処理量および産物収率を提供し得る特定の系およびフィルター組合せを同定した。
【０９５２】
フィルター試験は、Ｓａｒｔｏｐｏｒｅ ２ＸＬＧ Ｓａｒｔｏｓｃａｌｅ（５４４５３０７ＧＶ－ＬＸ－Ｃ）滅菌フィルター（０．２２μｍフィルター）と組み合わせた、４つのベンダー各々から選択された４種の深層フィルターで完了した。ＥＭＤ Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ Ｅｘｐｒｅｓｓ ＳＨＣ製の滅菌フィルター（ＳＨＧＥＡ２５ＮＢ６）、Ｐａｌｌ Ｓｕｐｏｒ ＥＫＶ膜（ＫＭ２ＥＫＶＳ）および3Ｍ ＬｉｆｅＡＳＳＵＲＥ ＰＤＡ（７０３５７－０３－Ｂ－ＰＤＡ０２０Ｎ）。しかし、Ｓａｒｔｏｐｏｒｅ ２ＸＬＧが、優れた結果を提供するとわかり試験のための選択された滅菌フィルターとした。
【０９５３】
試験から得られた深層フィルターのデータアウトプットは、以下を含んでいた：（ｉ）Ｐｍａｘ（一定流での深層フィルター中のデルタ圧力の増大）、（ｉｉ）回収率（フィルターに負荷された総ベクターゲノムのパーセンテージとしての濾液中に存在する総ベクターゲノム）、（ｉｉｉ）濁度（ＮＴＵの標準単位で測定された）および（ｉｖ）直列滅菌等級フィルター上のＶｍａｘ（定圧）（総目詰まりの前に１ｍ^{2}のフィルター面積あたりの濾過され得る負荷の最大リットル、滅菌フィルターＶｍａｘは、上流深層フィルターが粒子を如何に良好に除去したかを評価する）。
【０９５４】
試験から得られた滅菌フィルターのデータアウトプットは、ストレートテストＶｍａｘ（滅菌フィルターのみ）および直列試験（上流深層フィルターが粒子を如何に良好に除去したかを評価するための深層フィルターと直列の滅菌フィルター）を含んでいた。
【０９５５】
Ｖｍａｘ定圧試験（深層フィルターのみ）－粒子保持に起因する処理量の関数としてのフロー（Ｌ／ｍ^2）の減少の測定（最小流速エンドポイント）、（ｉｉ）（ｉｉｉ）回収率（深層フィルター＋滅菌フィルター）－ウイルス産物インプットのパーセンテージとしての産物回収アウトプットの測定および（ｉｖ）比濁分析濁度単位（ＮＴＵ）でのアウトプットの濁度（深層フィルターのみ）。
【０９５６】
ステージ１

研究のステージ１では、ＡＡＶ粒子溶解物を使用して１６のフィルター系すべてを試験した（単一フィルタースタック）。この研究からの結果は、以下の表７にまとめられている（正規化された回収パーセンテージは、９８％の最高回収パーセンテージに対して正規化されている）。

【０９５７】

【表７】

表7. 深層濾過研究－ステージ1結果

ベンダー	一次フィルター	フィルター識別子	Vmax (L/m^2)	Pmax (PSID)	濁度(NTU)	回収率(%)	正規化された回収率(%)
Millipore (A)	MC0HC23CL3	A-1	577	3.6	4.3	86	88
	MC0SP23CL3	A-2	988	1.2	3.19	83	85
	MD0HC23CL3	A-3	500	1.2	9.08	92	94
	MD0SP23CL3	A-4	543	0.9	4.25	82	84
Pall (B)	SC050PDP8	B-1	301	0.8	8.55	96	98
	SC050PDH4	B-2	2492	4	3.11	88	90
	SC050PDK7	B-3	507	3.2	4.06	94	96
	SC050PDK11	B-4	365	2.4	11	94	96
3M (C)	BC0025L10SP	C-1	1037	2.8	8.93	98	100
	BC0025L05SP01A	C-2	851	0.2	9.75	97	99
	BC0025L05SP	C-3	1014	0.2	10.3	94	96
	BC0025L10SP02A	C-4	1093	0.4	7.28	91	93
Sartorius (D)	29CDL60-CACHH-M	D-1	5000	2	4	92	94
	29CDL75-CACHH--M	D-2	5000	0.4	5	94	96
	29CS200-CACHH	D-3	5000	7.8	4	84	86
	29CS400-CACHH	D-4	4341	1.2	8	95	97

【０９５８】

ステージ２

研究のステージ２では、各ベンダーについてステージ１から１つの一次フィルターを選択した。次いで、選択された各一次フィルターを、同一ベンダー製の４つの二次深層フィルターを用いて個別に試験した（二重フィルタースタック）。この研究の結果は、表８にまとめられている（正規化された回収パーセンテージは、１０３％の最高回収パーセンテージに対して正規化されている）。

【０９５９】

【表８】

表8. 深層濾過研究－ステージ2結果

一次フィルター	二次フィルター	スタック識別子	Pmax (PSID)	濁度(NTU)	回収率(%)	正規化された回収率(%)
Millipore (A) C0SP	MB1HC23CL3 **	A2-1	11	7.92	82	79.6
	MA1HC23CL3	A2-2	3.5	7.69	69	67.0
	MX0SP23CL3	A2-3	2.5	5.64	53	51.5
	MF0HC23CL3	A2-4	2.2	7.15	57	55.3
Pall (B) PDH4	SC050PDD1	B3-1	5	6.93	78	75.7
	SC050PDE2	B3-2	25	7.37	89	86.4
	SC050PDL3	B3-3	4	7.27	87	84.5
	SC050PDE2 **	B3-4	25	6.97	86	83.5
3M (C) 10SP02A	BC0025L60SP05A	C1-1	2.5	7.92	90	87.4
	BC0025L60ZB05A	C1-2	3	8.92	69	67.0
	BC0025L30SP02 A **	C1-3	0.77	8.74	103	100.0
	BC0025L60SP02A **	C1-4	1.6	8.48	90	87.4
Sartorius (D) 29CDL75	29CDL20-CACHH-M	D2-1	2.6	1.75	75	72.8
	29CDL10-CACHH--M	D2-2	2.7	1.52	74	71.8
	29CS080-CACHH-M	D2-3	1.4	2.03	81	78.6
Sartorius S200	29CS040-CACHH--M	D3-4	0.6	1.9	64	62.1

** - 二次フィルターのみ（一次フィルターなし）

【０９６０】

ステージ３

研究のステージ３では、各ベンダーについてステージ２から一次フィルター＋二次フィルターの１つの組合せを選択した。次いで、選択された各フィルター組合せを回収率および濁度について試験した（二重フィルタースタック＋滅菌フィルター）。この研究からの

結果は、表９にまとめられている（正規化された回収パーセンテージは、８７％の最高回収パーセンテージに対して正規化されている）。

【０９６１】

【表９】

表9. 深層濾過研究－ステージ3結果

ベンダー	一次フィルター	二次フィルター	濁度(NTU)	Pmax (PSID)	回収率(%)	正規化された回収率(%)
Millipore	C0SP	B1HC	2.61	5	76	87
			2.21	1.42	79	91
Pall	PDH4	PDD1	2.30	8.24	65	74
			2.80	22.79	67	77
3M	10SP02A	60SP05A	9.95	1.29	87	100
			4.34	1.22	87	100
Sartorius	DL60	S040	2.67	1.07	69	80
			2.66	2.86	71	82

【０９６２】

実施例５．下流－０．２μｍ濾過

実施例３から深層濾過プールが提供された。深層濾過からの深層濾過プールを、ＥＭＤ Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ Ｅｘｐｒｅｓｓ ＳＨＣ ＸＬ１５０ ０．５／０．２μｍフィルターを使用する０．２μｍ濾過によって処理した。２０ｍＭリン酸ナトリウム、３５０ｍＭ塩化ナトリウムおよびＰｌｕｒｏｎｉｃ Ｆ－６８（７．４の混合物ｐＨ）を使用するフィルター回収フラッシュを、０．２μｍフィルターに通し、フラッシュされた回収を０．２μｍ濾過プールに加えた。得られた０．２μｍ濾過プールにＮａＣｌを添加し、１～２日間維持して清澄化溶解物プールを形成する。清澄化溶解物プールは２～８℃で保管した。

【０９６３】

一代替法では、０．２μｍ濾過は、Ｓａｒｔｏｒｉｕｓ Ｓａｒｔｏｐｏｒｅ ２ＸＬＧ、０．８／０．２μｍフィルターを使用した。別の代替法では、０．２μｍ濾過は、５０ｍＭリン酸ナトリウム、３５０ｍＭ塩化ナトリウムおよびＰｌｕｒｏｎｉｃ Ｆ－６８（７．４の混合物ｐＨ）を使用する回収フラッシュを含んでいた。

【０９６４】

実施例６．下流－親和性クロマトグラフィー

実施例５から清澄化溶解物プールが提供された。深層濾過および０．２μｍ濾過から得られた清澄化溶解物プールを、ＧＥ ＡＶＢ Ｓｅｐｈａｒｏｓｅ ＨＰカラム樹脂を使用する親和性クロマトグラフィー（ＡＦＣ）によって処理した。カラム樹脂を、２０ｍＭリン酸ナトリウム、３５０ｍＭ塩化ナトリウムおよびＰｌｕｒｏｎｉｃ Ｆ－６８の混合物（７．４の混合物ｐＨ）を用いて平衡化した。次いで、カラム樹脂に１８～２５℃で清澄化溶解物プールを負荷し、次いで、２０ｍＭリン酸ナトリウム、３５０ｍＭ塩化ナトリウムおよびＰｌｕｒｏｎｉｃ Ｆ－６８の混合物（７．４の混合物ｐＨ）を用いてフラッシュした。これに、２０ｍＭクエン酸ナトリウム、１Ｍ塩化ナトリウムおよびＰｌｕｒｏｎｉｃ Ｆ－６８の混合物（６．０の混合物ｐＨ）を用いるカラム樹脂の第１の洗浄ならびに１０ｍＭクエン酸ナトリウム、３５０ｍＭ塩化ナトリウムおよびＰｌｕｒｏｎｉｃ Ｆ－６８の混合物（６．０の混合物ｐＨ）を用いるカラム樹脂の第２の洗浄を続けた。次いで、２０ｍＭクエン酸ナトリウム、３５０ｍＭ塩化ナトリウムおよびＰｌｕｒｏｎｉｃ Ｆ－６８の混合物（３．０の混合物ｐＨ）を使用して濾過産物をカラム樹脂から溶出した。

【０９６５】

得られた溶出プールを、０．５Ｍトリス塩基およびＰｌｕｒｏｎｉｃ Ｆ－６８を用いて中和した。次いで、中和された溶出プールを、ＥＭＤ Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ Ｅｘｐｒｅｓｓ ＳＨＣ ＸＬ６０００ ０．５／０．２μｍフィルターを使用する０．２μｍ濾過によって処理し、その結果、８．５～９．０Ｌの作業プール容積を有するＡＦＣプール（ＡＶＢプールとも呼ばれる）が得られた。

【０９６６】
一代替法では、カラム樹脂を、５０ｍＭリン酸ナトリウム、３５０ｍＭ塩化ナトリウムおよびＰｌｕｒｏｎｉｃ　Ｆ－６８の混合物（７．４の混合物ｐＨ）を用いて平衡化し、フラッシュした。一代替法では、カラム樹脂は、第１および第２の洗浄工程の前にフラッシュされなかった。別の代替法では、得られた溶出プールを、２Ｍトリス塩基およびＰｌｕｒｏｎｉｃ　Ｆ－６８を用いて中和した。

【０９６７】
実施例７．親和性クロマトグラフィー（ＡＦＣ）再生／循環研究
予想しない、改善されたＡＶＢ再生および循環を提供し得る特定の再生剤を同定するために、親和性クロマトグラフィー（ＡＦＣ）再生を研究した。

【０９６８】
ステージ１では、２０回の連続実施および再生サイクルを使用して従来のストリップ剤（３５０ｍＭ　ＮａＣｌ、２０ｍＭクエン酸、０．００１％　Ｐｌｕｒｏｎｉｃ　Ｆ－６８、ｐＨ２．５）についてＡＦＣ再生および循環を分析し、溶出ピークＡＵＣ（ｍＬ×ｍＡＵ）を再生毎に後に測定した。５回の再生サイクル後、従来のストリップ剤を使用して再生されているＡＦＣカラムは、元から７０％の溶出ピークＡＵＣに低下し、１０回の実施後、溶出ピークＡＵＣは２７％に低下し、１５回の実施後、２５％に低下し、次いで、２０回の実施までおよそ２５％の溶出ピークＡＵＣで維持された。

【０９６９】
ステージ２では、６回の連続ＡＦＣ再生サイクル下で４種のＡＦＣストリップ剤を使用してＡＦＣ再生を研究した。この研究からの結果は、以下の表１０にまとめられている。

【０９７０】
【表１０】

表10. AFC再生研究

ストリップ剤識別子	ストリップ剤	実施1AUC (mL＊mAU)	実施6AUC (mL＊mAU)	実施6／実施1(%)
1	10% v/vイソプロパノール	234.6	142.9	61%
2	10 mM NaOH	243.8	194.4	80%
3	2Mグアニジン HCl	249	237	95%
4	2M尿素	247.9	157.6	64%

【０９７１】
ステージ３では、１２回の連続ＡＦＣ再生サイクル下で２ＭグアニジンＨＣｌを使用してＡＦＣ再生を研究した。この研究の結果は、以下の表１１にまとめられている。

【０９７２】
【表１１】

表11. 2MグアニジンHCl再生研究

実施番号	AUC (mL*mAU)	実施1の%
1	240.5	100%
5	231.7	96%
10	229.8	96%
12	185.8	77%

【０９７３】
この研究は、２ＭグアニジンＨＣｌは、１０回の連続ＡＶＢ再生サイクル後に９５％を超える溶出ピークＡＵＣを、１２回の連続ＡＦＣ再生サイクル後に７５％を超える溶出ピークＡＵＣを維持できたので、予想しない、改善されたＡＦＣ再生および循環結果を提供することを示した。

【０９７４】
実施例８．下流－イオン交換クロマトグラフィー
実施例６から中和されたＡＦＣプールが提供された。ＡＦＣプールを、Ｓａｒｔｏｒｉｕｓ　Ｓａｒｔｏｂｉｎｄ　Ｑ膜（結合および溶出モード）を使用する陰イオン交換クロマトグラフィー（ＡＥＸ）によって処理した。ＡＥＸ膜を、２０ｍＭトリス、２Ｍ塩化ナ

トリウムおよびＰｌｕｒｏｎｉｃ　Ｆ－６８の第１の混合物（８．０の混合物ｐＨ）、次いで２０ｍＭトリス、１００ｍＭ塩化ナトリウムおよびＰｌｕｒｏｎｉｃ　Ｆ－６８の第２の混合物（８．０の混合物ｐＨ）を用いて平衡化した。次いで、ＡＥＸ膜系に１８～２５℃でＡＦＣプールを負荷した。系を、２０ｍＭトリス、１００ｍＭ塩化ナトリウムおよびＰｌｕｒｏｎｉｃ　Ｆ－６８の混合物（８．０の混合物ｐＨ）を用いてフラッシュした。次いで、産物を、２０ｍＭトリス、２２０ｍＭ塩化ナトリウムおよびＰｌｕｒｏｎｉｃ　Ｆ－６８の混合物（８．０の混合物ｐＨ）を用いてＡＥＸ膜系から溶出し、全溶出を収集した。次いで、ＡＥＸ溶出プールを、ＥＭＤ　Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ　Ｅｘｐｒｅｓｓ　ＳＨＣＸＬ１５０フィルターを使用する０．２μｍ濾過によって処理し、その結果、１．５～２．０Ｌの作業プール容積を有するＡＥＸプールが得られた。

【０９７５】

一代替法では、中和されたＡＦＣプールを、Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ　Ｆｒａｃｔｏｇｅｌ　ＴＭＡＥ　ＨｉＣａｐ（ｍ）フロースルー膜樹脂を使用するＡＥＸによって処理した。ＡＥＸ膜を、２０ｍＭトリス、２Ｍ塩化ナトリウムおよびＰｌｕｒｏｎｉｃ　Ｆ－６８の第１の混合物（８．０の混合物ｐＨ）、次いで、４０ｍＭトリス、１７０ｍＭ塩化ナトリウムおよびＰｌｕｒｏｎｉｃ　Ｆ－６８の第２の混合物（８．５の混合物ｐＨ）を用いて帯電させ、平衡化した。次いで、ＡＥＸ膜系に１８～２５℃でＡＦＣプールを負荷した。系を、４０ｍＭトリス、１７０ｍＭ塩化ナトリウムおよびＰｌｕｒｏｎｉｃ　Ｆ－６８の混合物（８．５の混合物ｐＨ）を用いてフラッシュし、溶出し、全溶出を収集した。次いで、ＡＥＸ溶出プールを、ＥＭＤ　Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ　Ｅｘｐｒｅｓｓ　ＳＨＣＸＬ１５０フィルターを使用する０．２μｍ濾過によって処理し、その結果、ＡＥＸプールが得られた。

【０９７６】

一代替法では、中和されたＡＦＣプールを、ＧＥ　Ｑセファロースｈｐ膜樹脂を使用するＡＥＸによって処理した。ＡＥＸ膜を、５０ｍＭビス－トリスプロパン、２００ｍＭ塩化ナトリウムおよびＰｌｕｒｏｎｉｃ　Ｆ－６８の混合物（９．０の混合物ｐＨ）を用いて平衡化した。ＡＥＸ膜系に１８～２５℃および１５０ｃｍ／ｈｒでＡＦＣプールを負荷した。系を、５０ｍＭビス－トリスプロパン、２００ｍＭ塩化ナトリウムおよびＰｌｕｒｏｎｉｃ　Ｆ－６８の混合物（９．０の混合物ｐＨ）を用いてフラッシュし、溶出した。ＡＥＸ溶出プールを、Ｔｒｉｓ、ＮａＣｌおよびＰｌｕｒｏｎｉｃ　Ｆ－６８の混合物（７．５の混合物ｐＨ）を用いて中和した。次いで、ＡＥＸ溶出プールを、ＥＭＤ　Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ　Ｅｘｐｒｅｓｓ　ＳＨ　ＣＸＬ１５０フィルターを使用する０．２μｍ濾過によって処理し、その結果、ＡＥＸプールが得られた。

【０９７７】

一代替法では、中和されたＡＦＣプールを、Ｐｏｒｏｓ　ＨＱ膜樹脂を使用する陰イオン交換クロマトグラフィー（ＡＥＸ）によって処理した。

一代替法では、中和されたＡＦＣプールを、Ｐｏｒｏｓ　ＸＳ膜樹脂を使用する陽イオン交換クロマトグラフィー（ＣＥＸ）によって処置した。ＣＥＸ膜を１Ｍ　ＮａＣｌを用いて帯電させ、次いで、２０ｍＭトリス、１００ｍＭ　ＮａＣｌおよびＰｌｕｒｏｎｉｃ　Ｆ－６８（８．５の混合物ｐＨ）を用いて平衡化した。次いで、ＣＥＸ膜系にＡＦＣプールを負荷した。系を、２０ｍＭトリスおよびＰｌｕｒｏｎｉｃ　Ｆ－６８（８．５の混合物ｐＨ）を用いて洗浄し、２０ｍＭトリス、２９０ｍＭ　ＮａＣｌおよびＰｌｕｒｏｎｉｃ　Ｆ－６８（８．５の混合物ｐＨ）を用いる第１の溶出、次いで、２０ｍＭトリス、３０５ｍＭ　ＮａＣｌおよびＰｌｕｒｏｎｉｃ　Ｆ－６８（８．５の混合物ｐＨ）を用いる第２の溶出を続けた。ＣＥＸ溶出プールを酢酸を用いて混合物ｐＨ７．０に中和した。次いで、ＡＥＸ溶出プールを、ＥＭＤ　Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ　Ｅｘｐｒｅｓｓ　ＳＨＣＸＬ１５０フィルターを使用する０．２μｍ濾過によって処理し、その結果、ＡＥＸプール等価物としてＣＥＸプールが得られた。

【０９７８】

実施例９．下流－ＴＦＴ濾過

実施例８から中和されたＡＥＸプールが提供された。中和されたＡＥＸプールを、Ｓｐｅｃｔｒｕｍ ｍＰＥＳ中空繊維ＴＦＦ系を使用する接線流濾過（ＴＦＦ）によって処理した。ＴＦＦ系を、ＷＦＩ水を用いて最初にすすぎ、次いで、０．１Ｍ ＮａＯＨを用いて衛生化し、次いで、２０ｍＭトリス、２２０ｍＭ塩化ナトリウムおよびＰｌｕｒｏｎｉｃ Ｆ－６８を含むＡＥＸ溶出緩衝液（ｐＨ８．０）を用いて平衡化し、透過液および保持液流出液両方がｐＨ８．０となるまで平衡化を継続した。Ａｓａｈｉ Ｋａｓｅｉ Ｐｌａｎｏｖａ ３５Ｎフィルターを使用するＰｒｅ－ＴＦＦナノ濾過によってＡＥＸプールを処理して、ＴＦＦ負荷プールが得られた。ＴＦＦ負荷プールを、１０ｍＭリン酸ナトリウム、１．５ｍＭリン酸カリウム、２２０ｍＭ塩化ナトリウム、５ｗ／ｖ％スクロースおよびＰｌｕｒｏｎｉｃ Ｆ－６８（７．５の緩衝液ｐＨ）を含む第１のダイアフィルトレーション緩衝液（高塩、低スクロース）を使用する第１のダイアフィルトレーション（ＤＦ）工程によって処理した。産物プールのダイアフィルトレーションに、５．０～９．０×10^{13}ＶＧ／ｍＬ（ｑＰＣＲまたはｄｄＰＣＲによって確認される）の標的濃度への限外濾過による濃縮、次いで、１０ｍＭリン酸ナトリウム、１．５ｍＭリン酸カリウム、塩化ナトリウム、７ｗ／ｖ％ スクロースおよびＰｌｕｒｏｎｉｃ Ｆ－６８ （７．５の緩衝液ｐＨ）を含む最終製剤緩衝液（低塩、高スクロース）を使用する第２のダイアフィルトレーション工程を続けた。産物を含む保持液および最終製剤緩衝液を、最終ＴＦＦプール中に収集した。最終ＴＦＦプールのウイルス力価を、ｑＰＣＲまたはｄｄＰＣＲを使用して一晩分析した。

【０９７９】

ＴＦＦ系を、１０ｍＭリン酸ナトリウム、１．５ｍＭリン酸カリウム、１００ｍＭ塩化ナトリウム、７ｗ／ｖ％スクロースおよびＰｌｕｒｏｎｉｃ Ｆ－６８（７．５の緩衝液ｐＨ）を含む最終製剤緩衝液（低塩、高スクロース）を使用する回収フラッシュに付した。最終ＴＦＦプールから最終ＴＦＦ回収フラッシュを別個に収集する。最終ＴＦＦ回収フラッシュのウイルス力価を、ｑＰＣＲまたはｄｄＰＣＲを使用して一晩分析した。最終ＴＦＦ回収フラッシュを最終ＴＦＦプールに添加して、２．０～５．０×10^{13}ＶＧ／ｍＬのウイルス濃度を有するＶＲＦ負荷プールが提供された。必要に応じて追加の最終製剤緩衝液（低塩、高スクロース）を添加して、ＶＲＦ負荷プールの標的ウイルス濃度を達成した。

【０９８０】

一代替法では、中和されたＡＥＸプールを、Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ Ｐｅｌｌｉｃｏｎ－３ Ｕｌｔｒａｃｅｌ ＰＬＣＴＫ系を使用するＴＦＦによって処理した。ＴＦＦ系を、２０ｍＭ Ｔｒｉｓ、２９０ｍＭ塩化ナトリウムおよびＰｌｕｒｏｎｉｃ Ｆ－６８を用いて平衡化し、透過液および保持液流出液両方がｐＨ７．０となるまで平衡化を継続した。ＴＦＦ負荷プールを、２０ｍＭ Ｔｒｉｓ、２９０ｍＭ塩化ナトリウムおよび０．００１％（ｗ／ｖ）Ｐｌｕｒｏｎｉｃ Ｆ－６８を用いて１．０～５．０×10^{12}ＶＧ／ｍＬのウイルス濃度に希釈した。ＴＦＦ負荷プールは、Ｐｒｅ－ＴＦＦナノ濾過によって処理せず、代わりに、１０ｍＭリン酸ナトリウム、１８０ｍＭ塩化ナトリウムおよびＰｌｕｒｏｎｉｃ Ｆ－６８（７．３の混合物ｐＨ）を含むダイアフィルトレーション緩衝液を使用するダイアフィルトレーション工程において直接処理した。次いで、プールを、２．５～７．０×10^{12}ＶＧ／ｍＬの標的濃度に限外濾過によって濃縮した。産物および製剤緩衝液を含む保持液を、最終ＴＦＦプール中に収集した。このプロセスは、第２のダイアフィルトレーション工程または回収フラッシュを含まなかった。

【０９８１】

別の代替法では、中和されたＡＥＸプールを、Ｐｅｌｌｉｃｏｎ－３カセットを有するＭｉｌｌｉｐｏｒｅ Ｕｌｔｒａｃｅｌ ＰＬＣＴＫ系を使用するＴＦＦによって処理した。ＴＦＦ系を、ＷＦＩ水を用いてまずすすぎ、次いで、０．２５Ｍ ＮａＯＨを用いて衛生化し、次いで、４０ｍＭトリス、１７０ｍＭ塩化ナトリウムおよびＰｌｕｒｏｎｉｃ Ｆ－６８を含む平衡緩衝液（ｐＨ８．５）を用いて平衡化し、透過液および保持液流出液両方がｐＨ８．５となるまで平衡化を継続した。ＴＦＦ負荷プールは、Ｐｒｅ－ＴＦＦ

ナノ濾過または第１のダイアフィルトレーション工程によって処理せず、代わりに、２．５～７．０×１０^{12}ＶＧ／ｍＬ（ｑＰＣＲまたはｄｄＰＣＲによって確認される）の標的濃度への限外濾過、次いで、１０ｍＭリン酸ナトリウム、１８０ｍＭ塩化ナトリウムおよびＰｌｕｒｏｎｉｃ　Ｆ－６８（７．５の混合物ｐＨ）を含むダイアフィルトレーション緩衝液を使用するダイアフィルトレーション工程によって濃縮した。ＴＦＦ系を、同一ダイアフィルトレーション緩衝液を使用する回収フラッシュに付した。最終ＴＦＦ回収フラッシュを、最終ＴＦＦプールから別個に収集し、各プールを、ＥＭＤ　Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ　Ｅｘｐｒｅｓｓ　ＳＨＣＸＬ１５０フィルターを使用する０．２μｍ濾過によって別個に処理する。濾過されたＴＦＦ回収フラッシュを、濾過されたＴＦＦプールに添加し、次いで、必要に応じて、ダイアフィルトレーション緩衝液を用いて希釈し、２．５～７．０×１０^{12}ＶＧ／ｍＬのウイルス濃度を有するＶＲＦ負荷プールが得られた。

【０９８２】

別の代替法では、ＴＦＦ系を、１０ｍＭリン酸ナトリウム、２ｍＭリン酸カリウム、２．７ｍＭ塩化カリウム、１９２ｍＭ塩化ナトリウムおよびＰｌｕｒｏｎｉｃ　Ｆ－６８の混合物（７．５の混合物ｐＨ）を用いて平衡化した。ＴＦＦ負荷プールは、Ｐｒｅ－ＴＦＦナノ濾過または第１のダイアフィルトレーション工程によって処理しなかったが、代わりに、１．５～５．０×１０^{13}ＶＧ／ｍＬ（ｑＰＣＲによって確認される）の標的濃度への限外濾過、次いで、１０ｍＭリン酸ナトリウム、２ｍＭリン酸カリウム、２．７ｍＭ塩化カリウム、１９２ｍＭ塩化ナトリウムおよびＰｌｕｒｏｎｉｃ　Ｆ－６８（７．５の混合物ｐＨ）を含むダイアフィルトレーション緩衝液を使用するダイアフィルトレーション工程によって濃縮した。ＴＦＦ系を、１０ｍＭリン酸ナトリウム、２ｍＭリン酸カリウム、２．７ｍＭ塩化カリウム、１９２ｍＭ塩化ナトリウムおよびＰｌｕｒｏｎｉｃ　Ｆ－６８を含む緩衝液を使用する回収フラッシュに付した。最終ＴＦＦ回収フラッシュを、最終ＴＦＦプールに添加して、１．５～５．０×１０^{13}ＶＧ／ｍＬのウイルス濃度を有するＶＲＦ負荷プールを提供した。

【０９８３】

実施例１０．接線流濾過系－膜構築物の改善

大容積のＡＡＶ含有製剤を処理するための接線流濾過系を改善するために研究を実施した。予想しない、改善された濾過処理量、物質収支、産物工程収率および産物回収率を提供し得る、特定の接線流濾過（ＴＦＦ）系パラメータおよび膜特徴を同定するために、複数の膜構築物を研究した。膜構築物を、以下：（ｉ）膜構築（中空繊維（ＨＦ）、フラットシート（ＦＳ））、（ｉｉ）孔径（１００ＫＤａ、５０ＫＤａ、３０ＫＤａ）および（ｉｉｉ）膜化学（修飾されたポリエーテルスルホン（ｍＰＥＳ）、再生セルロース（ＲＣ））を含むいくつかの特徴を考慮して群化し、評価した。膜構築物を、負荷容積、負荷力価、プール容積、プール力価、フラッシュ容積およびフラッシュ力価の変動を含む種々のＴＦＦ処理条件下で評価した。産物工程収率、産物保持収率および膜物質収支の結果が尺度であり、算出された。

【０９８４】

これらの研究の結果は、以下の表１２にまとめられている（容積はミリリットルであり、力価は、×１０^{12}ｖｇ／ｍＬである）。

【０９８５】

【表１２】

表12. TFF膜構築物研究

膜	平均回収率(%)	負荷容積	負荷力価	プール容積	プール力価	フラッシュ容積	フラッシュ力価	工程収率(%)	物質収支(%)
Spectrum 100kd HF mPES	15 (N=6)	200	1.04	23	1.33	15	1.65	14	29
		200	1.14	24	2.25	15	1.16	23	33
		250	0.90	23	2.01	13	0.60	21	26
		60	0.83	10	1.10	5	1.41	22	39
		80	0.96	10	0.48	4.5	0.84	6	22
		80	0.95	7	0.46	6.5	0.15	4	17
Spectrum 50kd HF mPES	57 (N=1)	145	1.33	21.5	5.09	15	0.98	57	64
Biomax FS mPES	48 (N=2)	200	0.98	25	4.09	20	0.43	52	62
		100	0.97	17	2.51	16	0.43	44	54
Ultracell FS RC	70 (N=4)	264	0.90	38	4.82	30	0.63	77	89
		168	1.5	25	7.43	18.5	1.09	74	82
		260	1.07	37	5.06	13	1.12	67	61
		264	1.24	29	6.87	12.5	2.21	61	69
Sartorius FS RC	61 (N=2)	500	1.19	65	6.02	26	1.88	66	56
		500	1.56	58	7.50	22.5	4.37	56	68

【０９８６】

実施例１１．接線流濾過プロセスの改善

大容積のＡＡＶ含有製剤を処理するための接線流濾過プロセスを改善するために研究を実施した。これらの研究のパラメータおよび結果は、以下の表１３にまとめられている。

【０９８７】

【表１３】

表13. TFFプロセス改善

実施	せん断	TMP	形式	HF直径(mm)	50%スクロース	VRF(プレーTFF)	DF1緩衝液	最終製剤	簡単な結果
1	低	高	DF/UF	0.5			N/A	PBS	実施はDFの間失敗した
2	低	低	DF/UF	0.5			N/A	PBS	実施はDFの間失敗した
3	低	低	DF/UF	1.0			N/A	PBS	実施はDFの間失敗した
4	低	低	DF/UF	0.5	X		N/A	PBS	実施はDFの間失敗した
5	低	低	DF/UF	0.5	X	X	N/A	PBS	DLSによって成功
6	低	低	DF/UF	1	X	X	N/A	PBS	低濁度、長い処理時間
7	低	低	UF/DF	0.5	X	X	N/A	PBS	実施はDFの間失敗した
8	低	低	DF/UF	0.5	X	X	N/A	VYFORM1	実施はUFの間失敗した
9	低	低	DF/UF/DF	0.5	X	X	VYFORM1 105mM NaCl 5% (w/v)スクロース	VYFORM1	DLSによって成功
10	低	低	DF/UF/DF	0.5	X	X	VYFORM1 95mM NaCl 5% (w/v)スクロース	VYFORM1	実施はDF1の間失敗した
11	低	低	DF/UF/DF	0.5	X	X	VYFORM1 105mM NaCl 5% (w/v)スクロース	VYFORM1	DLSによって成功
12	低	低	DF/UF/DF	0.5	X	X	VYFORM1 220 mM NaCl 5% (w/v)スクロース	VYFORM1	DLSによって成功
14	低	低	DF/UF/DF	0.5	X	X	VYFORM1 220mM NaCl 5% (w/v)スクロース	VYFORM1	DLSによって成功

【０９８８】

実施例１２．ｒＡＡＶ粒子製剤の製剤最適化

最初の製剤スクリーニングによって、リン酸／スクロース／塩化ナトリウム製剤（ｐＨ７．２、４５０ｍＯｓｍ／ｋｇの、２．７ｍＭリン酸ナトリウム（二塩基性）、１．５ｍＭリン酸カリウム（一）、１５５ｍＭ塩化ナトリウムおよび５％（ｗ／ｖ）スクロース）が、治療用ｒＡＡＶ粒子の許容できる適度に安定な製剤として同定された。高塩製剤も安定性と同定された。

【０９８９】

製剤を、ＣＮＳ投与に適した因子について調整しながら、賦形剤、ナトリウム／カリウム比、ｐＨおよび浸透圧についてさらに最適化した。治療用ｒＡＡＶ粒子を製剤化するために使用してもよい３種の溶液が、表１４に提示されている。

【０９９０】

【表１４】

表14. 治療用rAAV粒子の製剤化

製剤化1（VYFORM1＋Pluronic（登録商標）F－68）	製剤化2（VYFORM19＋Pluronic（登録商標）F－68）	製剤化3（VYFORM20＋Pluronic（登録商標）F－68）
10mMリン酸ナトリウム	10mM Tris塩基	10mM Tris塩基
1. 5mMリン酸カリウム	6. 3mM HCl	9mM HCl
95mM塩化ナトリウム	1. 5mM塩化カリウム	1. 5mM塩化カリウム
7%(w／v)スクロース	100mM塩化ナトリウム	100mM塩化ナトリウム
0. 001%(w／v)Pluronic(登録商標)F－68	7%(w／v)スクロース	7%(w／v)スクロース
5℃でpH7. 4±0. 2	0. 001%(v／v)Pluronic(登録商標)F－68	0. 001%(v／v)Pluronic(登録商標)F－68
	5℃でpH8. 0±0. 2	5℃でpH7. 5±0. 2

【０９９１】

上記で同定された溶液で製剤化されるべきＡＡＶ１－ＨＤベクターの濃度は、約２．７×１０^{13}ｖｇ／ｍＬであるが、濃度は、５×１０^{13}ｖｇ／ｍｌまで増大されてもよい。高濃度のＡＡＶ－ＨＤベクターは、凝集の不在下で安定化することが困難であると示された。製剤検査の分析によって、スクロースレベルの増大は、全般的にベクター安定性を改善し、凝集を防ぐことが示された。約５％から９％へのスクロースレベルは、ＡＡＶ－ＨＤベクターの良好な安定性を提供し、試験されたベクターについて約７％の最適濃度を有し、所望の製剤濃度であった。スクロース使用のレベルは、生理学的浸透圧によって制限され得る。さらに、より高い浸透圧および／またはより多い塩化ナトリウムは、ベクター安定性にとって好都合であると示された。

【０９９２】

実施例１３．製剤最適化研究

製剤化研究は、製剤およびベクターの最適安定性のために、製剤成分および比を最適化するように設計した。すべての試験は、５℃で実施し、研究の間サンプルを５℃で維持した。

【０９９３】

検査Ｉ－緩衝液交換

研究の第１のセットでは、種々の製剤の緩衝液を比較した。好ましい緩衝液を用いた場合、希釈前に製剤の容積の低減があった。次いで、製剤を３．４×１０^{13}ｖｇ／ｍｌに．濃縮した。すべての製剤が凝集し、糖は、凝集を低減するために濃縮の際に必要であるということが決定された。

【０９９４】

検査ＩＩ－代替緩衝液および糖の添加

この研究における製剤を、所望の緩衝液に透析し、次いで、３×１０^{13}ｖｇ／ｍｌ、４×１０^{13}ｖｇ／ｍｌまたは５．６５×１０^{12}に濃縮した。試験された製剤は、（１）０．００１％　Ｐｌｕｒｏｎｉｃ（登録商標）Ｆ－６８を有するＶＹＦＯＲＭ２、（２）０．００１％　Ｐｌｕｒｏｎｉｃ（登録商標）Ｆ－６８を有するＶＹＦＯＲＭ９、（３）０．００１％　Ｐｌｕｒｏｎｉｃ（登録商標）Ｆ－６８を有するＶＹＦＯＲＭ１０、（４）０．００１％　Ｐｌｕｒｏｎｉｃ（登録商標）Ｆ－６８を有するＶＹＦＯＲＭ１１、（５）０．００１％　Ｐｌｕｒｏｎｉｃ（登録商標）Ｆ－６８を有するＶＹＦＯＲＭ２３および（６）０．００１％　Ｐｌｕｒｏｎｉｃ（登録商標）Ｆ－６８を有するＶＹＦＯＲ

Ｍ１２であった。

【０９９５】

検査から、上位代替緩衝液は、トリスおよびヒスチジンであり、それらを、スクロースおよび塩化ナトリウムと組み合わせて製剤化において使用した。力価結果は、製剤化について見られた凝集傾向とほとんど対応していた。より高い凝集は、より低い力価をもたらした。

【０９９６】

検査ＩＩＩ－糖レベル

製剤を所望の緩衝液に透析し、次いで、４×１０^{13}ｖｇ／ｍｌに濃縮した。試験した製剤は、（１）０．００１％　Ｐｌｕｒｏｎｉｃ（登録商標）Ｆ－６８を有するＶＹＦＯＲＭ７、（２）０．００１％　Ｐｌｕｒｏｎｉｃ（登録商標）Ｆ－６８を有するＶＹＦＯＲＭ８、（３）０．００１％　Ｐｌｕｒｏｎｉｃ（登録商標）Ｆ－６８を有するＶＹＦＯＲＭ２１、（４）０．００１％　Ｐｌｕｒｏｎｉｃ（登録商標）Ｆ－６８を有するＶＹＦＯＲＭ２２、（５）０．００１％　Ｐｌｕｒｏｎｉｃ（登録商標）Ｆ－６８を有するＶＹＦＯＲＭ２４、（６）０．００１％　Ｐｌｕｒｏｎｉｃ（登録商標）Ｆ－６８を有するＶＹＦＯＲＭ２８および（７）０．００１％　Ｐｌｕｒｏｎｉｃ（登録商標）Ｆ－６８を有するＶＹＦＯＲＭ２５であった。

【０９９７】

この研究から、製剤の安定性のために、リン酸緩衝液とともに糖（例えば、スクロース）が必要であるということが決定された。力価結果は、製剤化について見られた凝集傾向とほとんど対応していた。より高い凝集は、より低い力価をもたらした。

【０９９８】

検査ＩＶ－ＡＡＶ安定性に対するｐＨ範囲

種々のｐＨの製剤を、ＡＡＶの安定性について５．６５×１０^{12}および４×１０^{13}ｖｇ／ｍｌの濃度毎に比較した。試験した製剤は、（１）７のｐＨの０．００１％　Ｐｌｕｒｏｎｉｃ（登録商標）Ｆ－６８を有するＶＹＦＯＲＭ１２、（２）７．８のｐＨの０．００１％　Ｐｌｕｒｏｎｉｃ（登録商標）Ｆ－６８を有するＶＹＦＯＲＭ２６、（３）６のｐＨの０．００１％　Ｐｌｕｒｏｎｉｃ（登録商標）Ｆ－６８を有するＶＹＦＯＲＭ２６および（４）８．５のｐＨの０．００１％　Ｐｌｕｒｏｎｉｃ（登録商標）Ｆ－６８を有するＶＹＦＯＲＭ２６であった。ｐＨは、安定性に対して直接の影響を有さないとわかった。

【０９９９】

検査Ｖ－製剤成分比の最適化

製剤を最適化するために、種々の成分比および量を評価した。５℃および２５℃で６．９のｐＨを有していた試験した製剤は、（１）４２８ｍＯｓｍ／ｋｇの浸透圧の０．００１％　Ｐｌｕｒｏｎｉｃ（登録商標）Ｆ－６８を有するＶＹＦＯＲＭ３、（２）４０２ｍＯｓｍ／ｋｇの浸透圧の０．００１％　Ｐｌｕｒｏｎｉｃ（登録商標）Ｆ－６８を有するＶＹＦＯＲＭ４、（３）４２５ｍＯｓｍ／ｋｇの浸透圧の０．００１％　Ｐｌｕｒｏｎｉｃ（登録商標）Ｆ－６８を有するＶＹＦＯＲＭ５および（４）４０２ｍＯｓｍ／ｋｇの浸透圧の０．００１％　Ｐｌｕｒｏｎｉｃ（登録商標）Ｆ－６８を有するＶＹＦＯＲＭ６であった。５℃で７．５のｐＨおよび２５℃で７．４のｐＨを有していた試験した製剤は、（５）４２４ｍＯｓｍ／ｋｇの浸透圧の０．００１％　Ｐｌｕｒｏｎｉｃ（登録商標）Ｆ－６８を有するＶＹＦＯＲＭ１３、（６）４０４ｍＯｓｍ／ｋｇの浸透圧の０．００１％　Ｐｌｕｒｏｎｉｃ（登録商標）Ｆ－６８を有するＶＹＦＯＲＭ１４、（７）４３２ｍＯｓｍ／ｋｇの浸透圧の０．００１％　Ｐｌｕｒｏｎｉｃ（登録商標）Ｆ－６８を有するＶＹＦＯＲＭ１５、（８）４１３ｍＯｓｍ／ｋｇの浸透圧の０．００１％　Ｐｌｕｒｏｎｉｃ（登録商標）Ｆ－６８を有するＶＹＦＯＲＭ１６、（９）４３６ｍＯｓｍ／ｋｇの浸透圧の０．００１％　Ｐｌｕｒｏｎｉｃ（登録商標）Ｆ－６８を有するＶＹＦＯＲＭ１７および（１０）４１０ｍＯｓｍ／ｋｇの浸透圧の０．００１％　Ｐｌｕｒｏｎｉｃ（登録商標）Ｆ－６８を有するＶＹＦＯＲＭ１８であった。研究を継続ために必要とされる安定性

のレベルを有するとわかった多数の製剤があった。

【１０００】

検査ＶＩ－安定性

検査ＩＩ～Ｖにおいて試験された製剤の安定性の概要が、表１５において提供される。表１５では、「ＮＴ」は、試験されていないを意味し、「－」は、８５％未満の単量体が見られなかったことを意味し、「＋」は、８５～９０％の単量体が見られたことを意味し、「＋＋」は、９０～１００％の単量体が見られたことを意味する。

【１００１】

【表１５】

表15. 製剤安定性結果

	製剤	標的のおよその濃度 (vg/ml)	時間(日)							
			0	1	3	7	11	14	21	28
検査II	VYFORM2	5.65E+12	+	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
		3.00E+13	++	NT	++	++	+	-	-	-
		4.00E+13	++	NT	+	-	+	-	+	-
	VYFORM9	5.65E+12	+	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
		3.00E+13	-	NT	-	-	-	-	-	-
		4.00E+13	-	NT	-	-	-	-	-	-
	VYFORM10	5.65E+12	+	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
		3.00E+13	-	NT	-	-	-	-	-	-
		4.00E+13	-	NT	-	-	-	-	-	-
	VYFORM11	5.65E+12	+	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
		3.00E+13	-	NT	++	-	-	-	-	-
		4.00E+13	-	NT	-	-	-	-	-	-
	VYFORM23	5.65E+12	+	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
		3.00E+13	++	NT	++	-	++	++	+	+
		4.00E+13	++	NT	++	+	-	-	-	-
	VYFORM12	5.65E+12		NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
		3.00E+13	+	NT	+	++	++	++	++	++
		4.00E+13	++	NT	++	++	++	++	++	-
検査III	VYFORM7	5.65E+12	+	++	NT	++	++	++	++	++
		4.00E+13	++	++	++	++	++	++	++	++
	VYFORM8	5.65E+12	+	+	NT	++	++	-	++	++
		4.00E+13	++	+	++	++	-	++	++	-
	VYFORM21	5.65E+12	+	+	NT	+	-	-	++	++
		4.00E+13	+	-	++	+	++	++	++	++
	VYFORM22	5.65E+12	+	+	NT	++	+	++	-	+
		4.00E+13	++	++	++	++	-	-	++	++
	VYFORM24	5.65E+12	+	+	NT	++	++	++	++	-
		4.00E+13	++	-	++	++	++	++	++	+
	VYFORM28	5.65E+12	++	++	NT	++	++	++	-	++
		4.00E+13	-	-	-	-	-	-	-	-
	VYFORM25	5.65E+12	++	+	NT	+	++	-	++	++
		4.00E+13	++	+	+	+	++	++	+	++
検査IV	VYFORM12 (pH 7)	5.65E+12	++	NT	++	++	NT	++	++	++
		4.00E+13	++	NT	++	-	NT	++	-	-
	VYFORM26 (pH 7.8)	5.65E+12	++	NT	++	-	NT	++	++	++
		4.00E+13	++	NT	++	++	NT	-	-	-
	VYFROM26 (pH 6)	5.65E+12	++	NT	+	-	NT	+	-	+
		4.00E+13	++	NT	++	++	NT	-	-	-
	VYFROM26 (pH 8.5)	5.65E+12	+	NT	++	+	NT	-	++	++
		4.00E+13	++	NT	++	+	NT	-	-	-
検査V	VYFORM3 (428 mOsm/kg)	5.65E+12	++	++	++	++	NT	++	++	++
		4.00E+13	++	++	++	++	NT	++	+	-
	VYFORM4 (402 mOsm/kg)	5.65E+12	++	++	+	++	NT	++	+	+
		4.00E+13	+	++	++	++	NT	-	-	+
	VYFORM5 (425 mOsm/kg)	5.65E+12	+	++	++	+	NT	++	+	+
		4.00E+13	-	++	++	++	NT	-	-	+
	VYFORM6 (402 mOsm/kg)	5.65E+12	-	-	+	++	NT	++	+	+
		4.00E+13	+	++	+	-	NT	++	+	+
	VYFORM13 (424 mOsm/kg)	5.65E+12	++	++	++	++	NT	++	-	++
		4.00E+13	++	++	++	++	NT	++	-	-
	VYFORM14 (404 mOsm/kg)	5.65E+12	++	-	++	-	NT	++	++	+
		4.00E+13	++	-	-	+	NT	-	+	-
	VYFORM15 (432 mOsm/kg)	5.65E+12	++	++	++	++	NT	++	-	++
		4.00E+13	-	++	++	++	NT	-	++	++
	VYFORM16 (413 mOsm/kg)	5.65E+12	++	-	-	++	NT	-	+	-
		4.00E+13	++	++	++	++	NT	++	++	++
	VYFORM17 (436 mOsm/kg)	5.65E+12	++	++	-	++	NT	++	++	-
		4.00E+13	++	++	++	++	NT	++	++	+
	VYFORM18 (410 mOsm/kg)	5.65E+12	++	++	+	++	NT	-	++	++
		4.00E+13	-	++	++	++	NT	++	++	-

【１００２】

高濃度のＡＡＶを有する製剤は、安定化することが困難であるとわかった。製剤の安定性は、スクロースのレベルとともに増大する傾向があったが、安定性のレベルは、７％スクロース後は横ばいとなるようであり、９％スクロースを有する製剤は、さらなる安定性を付与しなかった。ヒスチジン緩衝スクロース製剤は、同様に高度に安定であるとわかった。さらに、より高い浸透圧およびより高い濃度の塩化ナトリウムを用いる製剤化は、より安定な製剤、増大したベクター安定性およびＣＮＳ送達にとってより良好な製剤を提供

するとわかった。

【１００３】

実施例１４．長期保管製剤安定性研究

製剤１（実施例１２）を、種々の温度および撹拌条件下で長期保管安定性について研究した。以下の特性：力価－２．７７×１０^{13}ｖｇ／ｍｌ、平均粒径（ＤＬＳ）－１６．５ｎｍ；、単量体純度（ＤＬＳ）－１００％、浸透圧－４６２ｍＯｓｍ／ｋｇ、ｐＨ－７．３６、相対効力－８２．１を有する製剤１中のＡＡＶ粒子の最初の試料（ＡＡＶ１カプシド）を提供した。

【１００４】

ある特定の試料を、－８０℃～４０℃の範囲の温度で保管した；ある特定の試料を、５℃および３７℃の複数の凍結－解凍サイクルに付した；およびある特定の試料を５時間にわたる撹拌に曝露した。

【１００５】

この長期保管製剤安定性研究からの結果は、以下の表１６にまとめられている。

【１００６】

【表１６】

表16. 製剤安定化結果

保管温度	試料時点(日)	ddPCR力価 (vg／ml、×10^{13})	平均半径 (nm)	単量体純度 (%)	相対効力
-80 °C	28	2.65	15.2	100	80.2
	90	2.42	15.4	100	106.4
	182	3.12	15	100	93.7
	274	2.73	14.8	100	75.5
-40 °C	28	2.71	14.6	100	77.6
	90	2.56	13.2	-	91.4
	182	3.17	15.7	100	96.4
	274	2.82	15.2	100	82.5
-20 °C	28	2.96	14.6	100	69.9
	90	2.11	16.2	100	95.3
	182	2.99	15.5	100	69.8
	274	3.06	16.7	100	68.3
4 °C	7	3.02	15.9	100	72.9
	14	2.47	15.4	100	94.4
	28	2.9	16.5	100	68.7
	90	2.34	13.6	94.4	90.6
	182	3.27	20.9	46.7	58.2
	274	3.04	21.3	37.4	61.3
25 °C	7	2.49	14.4	100	72.0
	14	2.85	15.4	100	51.7
	21	2.81	16.5	100	57.5
	28	2.77	15.8	100	52.6
	90	1.38	17.5	74	61.7
40 °C	7	2.5	19.2	100	35.6
	14	2.3	17.3	100	20.3
	21	2.27	18.8	95.1	9.0
	28	2.22	19.7	99.3	4.2
	90	1.22	18.4	91.3	0

凍結／解凍温度	凍結／解凍サイクル	ddPCR力価 (vg／ml、×10^{13})	平均半径 (nm)	単量体純度 (%)	相対効力
F: -80 °C T: 5 °C	1x	2.61	14.5	84	87.7
	3x	2.52	15.1	85	70.9
	5x	2.63	16	85	71.3
	7x	2.61	15.1	86	68.8
F: -80 °C T: 37 °C	1x	2.51	15.4	84	70.7
	3x	2.59	16.1	85	61.5
	5x	2.60	15.1	83	67.3
	7x	2.55	15.8	85	73

撹拌時点(時間)	ddPCR力価 (vg／ml、×10^{13})	平均半径 (nm)	単量体純度 (%)	相対効力
0.5 h	2.48	120.6	-	82.9
1.0 h	2.29	15.3	82.8	83.8
3.0 h	2.63	14.3	38.4	81.3
5.0 h	2.49	61.6	-	88.2

【１００７】

長期保管製剤安定性研究の結果は、製剤１が、以下：（ｉ）≦４℃の保管温度で最大２７４日間（試験限界）の一貫したＡＡＶ力価、（ｉｉ）≦４℃の保管温度で最大１００日

の保管の間の、および≦－２０℃の温度で最大２７４日（試験限界）の間の一貫して高い単量体純度（すなわち、低ＡＡＶ粒子凝集）、（ｉｉｉ）≦４℃の保管温度で最大２７４日（試験限界）の間の一貫したＡＡＶ効力ならびに（ｉｖ）７回の凍結／解凍サイクルにわたって一貫したＡＡＶ力価、高い単量体純度およびＡＡＶ効力を提供することを示した。

【１００８】

実施例１５．下流－ウイルス保持濾過

実施例９からＶＲＦ負荷プールが提供された。ＶＲＦ負荷プールを、１０ｍＭリン酸ナトリウム、１．５ｍＭリン酸カリウム、１００ｍＭ塩化ナトリウム、７ｗ／ｖ％スクロースおよびＰｌｕｒｏｎｉｃ　Ｆ－６８（７．５の緩衝液ｐＨ）の製剤緩衝液を用いる使用前フラッシュによって処理されているＡｓａｈｉ　Ｋａｓｅｉ　Ｐｌａｎｏｖａ　３５Ｎフィルターを使用するウイルス保持濾過（ＶＲＦ）によって処理した。ＶＲＦ濾過に、ＥＭＤ　Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ　Ｅｘｐｒｅｓｓ　ＳＨＣＸＬ１５０フィルターを使用する０．２μｍ濾過による処理を続け、その結果、２．５～７．０×１０^{13}ＶＧ／ｍＬの作業ウイルス濃度を有するＶＲＦプールが得られた。

【１００９】

次いで、ＶＲＦプールを、ＥＭＤ　Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ　Ｓｔｅｒｉｌｅ　Ｍｉｌｌｉｐａｋ　０．２２μｍを使用するＭｉｌｌｉｐｏｒｅ最終濾過（ＦＦ）によって処理して、１．５～５．０×１０^{13}ＶＧ／ｍＬの作業ウイルス濃度を有する原薬プールを提供した。原薬プールの一部分を、大気圧に密閉された無菌バイオプロセスバッグ中、２～８℃で≦１ヶ月間保管した。原薬プールの一部分を、大気圧に密閉された無菌ポリプロピレン容器中、≦－６０℃で≧１ヶ月間保管した。

【１０１０】

一代替法では、ＶＲＦフィルターおよびＦＦフィルターを両方とも、ＷＦＩ水を用いて使用前フラッシュし、続いて、１０ｍＭリン酸ナトリウム、１８０ｍＭ塩化ナトリウムおよびＰｌｕｒｏｎｉｃ　Ｆ６８（７．３の混合物ｐＨ）を用いる第２の使用前フラッシュを行う。

【１０１１】

一代替法では、ＶＲＦフィルターを、１０ｍＭリン酸ナトリウム、２ｍＭリン酸カリウム、２．７ｍＭ塩化カリウム、１９２ｍＭ塩化ナトリウムおよびＰｌｕｒｏｎｉｃ　Ｆ６８の混合物（７．５の混合物ｐＨ）を用いて使用前フラッシュする。

【１０１２】

実施例１６．下流－充填および仕上げ

実施例１５からプールされた原薬が提供された。プールされた原薬をバイオセイフティーキャビネット（ＢＳＣ）に移し、ＥＭＤ　Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ　Ｍｉｌｌｉｐａｋ　Ｇａｍｍａ　Ｇｏｌｄ　０．２２μｍフィルター（デュアルインライン滅菌等級フィルター）を通して濾過した。次いで、濾過された原薬プールを、ＢＳＣ内でプログラム可能な蠕動分注ポンプを利用して２ｍｌのクライオバイアル中に無菌的に充填した。製品バイアルに栓をし、密閉キャップをつけ、１００％目視検査し、表示をつけ（２５℃で）、次いで、≦－６５℃で保管した。

【１０１３】

一代替法では、プールされた原薬を、Ｐａｌｌ　Ｓｕｐｏｒ　ＥＫＶ、０．２μｍ滅菌等級フィルターを通して濾過した。

実施例１７．累積ウイルスクリアランス研究

実施例２（溶解界面活性剤）、実施例７（親和性クロマトグラフィー）、実施例８（イオン交換クロマトグラフィー）および実施例１５（ウイルス保持濾過）からのプロセス工程を、バキュロウイルス産生系およびＳｆ９昆虫細胞を使用して産生されたＡＡＶ粒子のバルク回収物プール内の既知ウイルス混入物の不活性化でのその有効性について研究した。バキュロウイルス（ＢＡＣＶ）は、既知プロセス混入物であり、水疱性口内炎ウイルス（ＶＳＶ）は、既知ラブドウイルス細胞株混入物のモデルとして使用され、ヒトアデノウ

イルス５型（Ａｄ５）は、ヘルパーウイルスとして作用して、不要なＡＡＶ複製を促進し得る既知プロセス混入物であり、レオウイルス３型（Ｒｅｏ３）は、既知ｄｓＲＮＡウイルス混入物の代表的なモデルとして使用される。

【１０１４】

ウイルスクリアランス研究からの結果は、以下の表１７にまとめられている。値は、ウイルス混入物のＬｏｇ$_{10}$低減値（ＴＣＩＤ５０）を表し、「ＮＶ」は、値が収集されなかったことを示す。

【１０１５】

【表１７】

表17. ウイルスクリアランス研究

系	実施	BACV	VSV	AD5	REO3
熱不活性化(37℃)	1	低減なし	低減なし	NV	NV
	2	低減なし	低減なし	NV	NV
界面活性剤(Triton X−100)	1	>5.24	>4.45	NV	NV
	2	>5.06	>4.37	NV	NV
親和性クロマトグラフィー (AVBセファロースHP)	1	4.13	>4.56	NV	NV
	2	4.62	5.24	NV	NV
CEXクロマトグラフィー (Poros XS)	1	1.44	低減なし	NV	NV
	2	1.35	低減なし	NV	NV
AEXクロマトグラフィー (Fractogel TMAE HiCap)	1	5.67	>6.66	7.02	7.14
	2	5.95	>6.72	6.02	6.84
VRF(Planova 35N)	1	>5.08	>4.65	NV	NV
	2	>4.74	>5.00	NV	NV

【１０１６】

結果は、実施例２（溶解界面活性剤）、実施例７（親和性クロマトグラフィー）、実施例８（イオン交換クロマトグラフィー）および実施例１５（ウイルス保持濾過）からのプロセス工程の組合せは、２０より多いＬｏｇ$_{10}$ウイルス低減値を提供し得るということを示す。フロースルーＡＥＸクロマトグラフィーの使用は、表１７および図４Ａ～４Ｄにおいて見られるように、著しく強いウイルスクリアランスを提供する。

【１０１７】

実施例１８．用量最適化研究Ｉ

ｉ．研究デザイン

この研究の主目的は、送達パラメータを評価して、アカゲザルの線条体、皮質および視床内の、ＩＴＲからＩＴＲ配列、ＶＯＹＨＴ１を含む、ＡＡＶ１がパッケージングされたＡＡＶ１－ｍｉＲＮＡ発現ベクター（本明細書において以下ＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１と呼ばれる；ＶＯＹＨＴ１の配列番号：４１）の分布を最適化すること、ならびに将来の投薬パラメータを確立するための、および臨床投薬パラダイムへと外挿するための基礎を提供することであった。副次的目的は、送達パラメータの制限された安全性および忍容性評価を実施することであった。

【１０１８】

アカゲザル（アカゲザル（Ｍａｃａｃａ　ｍｕｌａｔｔａ））を、特に、中枢神経系（ＣＮＳ）への遺伝子治療送達を使用する場合に、薬理学的および毒性学的研究のモデルとしてのその確率された有用性および許容性のために試験系として選択した。他の非ヒト霊長類（ＮＨＰ）に対する、アカゲザルゲノムのより完全に理解されたマッピングは、ＲＮＡ干渉産物の評価と特に関連性がある。大きな脳容積および解剖学的構造も、この研究目的に対応するためにこの種を選択する場合に考慮された重要な因子であった。

【１０１９】

この研究は、３４個体の動物のスクリーニングを含んでおり、投薬するための１８個体および２個体の代替物を得た。表１８にまとめられるように１８個体の動物を６つの処置群に割り当てた。皮質野への軸索輸送による脳分布を最大にするために、被殻および視床への両側性実質内注入を選択した。また、早期ＨＤヒト患者における被殻および視床は、アカゲザルにおけるものよりも４～５倍大きく、尾状核の重度萎縮が尾状核への直接注入を妨げるであろうために、被殻および視床が好ましい注入部位であった。

【１０２０】
【表１８】

表18. 研究デザイン

群	説明	動物数	容積（μL／片側）		投薬力価（vg／ml）	総用量（vg）
			被殻	視床		
群A1	低容積、高濃度	3	50	75	2.7e12	6.8e11
群A2	中容積、高濃度	3	100	150	2.7e12	1.4e12
群A3	高容積、高濃度	3	150	250	2.7e12	2.2e12
群A4	中容積、中濃度	3	100	150	9.0e11	4.5e11
群A5	中容積、低濃度	3	100	150	2.7e11	1.4e11
群A6	ビヒクル対照	3	左:100 右:150	左:150 右:250	N/A	N/A

【１０２１】
表１８における各群に対応する算出されたヒト等価用量は、表１９に提示されている。
【１０２２】
【表１９】

表19. ヒト等価用量

群	説明	ヒト等価用量		
		被殻（μL／片側）	視床（μL／片側）	総用量（vg）
群A1	低容積、高濃度	175	450	3.4e12
群A2	中容積、高濃度	350	900	6.8e12
群A3	高容積、高濃度	525	1500	1.1e13
群A4	中容積、中濃度	350	900	2.3e12
群A5	中容積、低濃度	350	900	6.8e11
群A6	ビヒクル対照	左:350 右:525	左:900 右:1500	N/A

【１０２３】
各動物に、磁気共鳴画像法（ＭＲＩ）誘導対流増強送達法（ＣＥＤ）を使用して被殻および視床へのＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１を含有する試験品またはビヒクル対照の両側性頭蓋内注入を与えた。投薬の５週間後（３６±３日目）に動物を安楽死させ、死後分析のために組織を収集した。
【１０２４】
ｉｉ．動物ケアおよび試料収集
プレスクリーニングのために３４個体（Ｎ＝３４）の健常成体雄または雌のアカゲザル（４～１０歳）を選択した。動物は、４～１０ｋｇの体重であった。動物を、疾病予防管理センター（ＣＤＣ）検疫からの許可後、最小２週間順化させた。動物は、抗ＡＡＶ１中和抗体（ｎＡｂ）力価のスクリーニングのために収集されたプレプロジェクト血液試料を有していた。抗ＡＡＶ１　ＮＡｂ血清力価≦１：１６を有する１８個体（Ｎ＝１８）の動物を選択し、秤量し、表１８に示されるような投薬のための研究群に無作為化した。追加の２個体の動物を、代替研究動物として選択した。動物は、Ｈａｒｌａｎ　２０％霊長類食餌で水を自由に摂取させて維持した。水の試料を、指定の微生物および環境的混入物について日常的に分析した。動物室の環境制御は、２０．１±０．１４℃（７０±６°Ｆ）、最小１０換気／時間および１２時間明／１２時間暗サイクルを維持するように設定した。１日２回ケージ側モニタリングを実施し、１日１回食物消費評価を実施した。週に１回体重を測定した。研究を通じて動物を個々のケージに収容した。
【１０２５】
血液試料を、投与前（すなわち、ＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１注入を受ける第１の動物の投薬の開始の７日前）、１５±２日目および３６±３日目の剖検の直前での臨床病理学評価および中和抗体（ｎＡｂ）分析のために収集した。臨床病理学評価は、血液学的（ＣＢＣ）、血清臨床化学（Ｃｈｅｍ）および血液凝固（Ｃｏａｇ）分析を含んでいた。脳脊髄液（ＣＳＦ）試料を、投薬の前（１日目）および３６±３日目の剖検の直前に頸部からｎＡｂ分析のために収集した。剖検後、脳、脊髄、後根神経節および主要臓器を収集し、次いで、瞬間凍結するか、または浸漬によって４％パラホルムアルデヒド（ＰＦＡ）後固定した。

【１０２６】
ｉｉｉ．試験品調製および投薬手順
研究に使用された試験品は、１９２ｍＭ塩化ナトリウム、１０ｍＭリン酸ナトリウム、２ｍＭリン酸カリウム、２．７ｍＭ塩化カリウムおよび０．００１％ポロキサマー１８８（Ｐｌｕｒｏｎｉｃ（登録商標）Ｆ－６８）を含有する水溶液で製剤化されたＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１遺伝子導入ベクター（２．７ｅ１２ｖｇ／ｍＬ）を含有していた。ビヒクル対照は、製剤緩衝液のみを含有していた。試料を－６０℃以下で保管し、投薬の当日に２～８℃に解凍し、維持した。ＰｒｏＨａｎｃｅ（登録商標）（Ｂｒａｃｃｏ Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃｓ、Ｉｎｃ）、すなわち、ガドテリドールを１：２５０比（２５０μＬの試験品または対照あたり１μＬのＰｒｏＨａｎｃｅ）で添加し、チューブを反転させることによって注意深く混合し、その後注入系に負荷した。投薬溶液は、試験品または対照および２ｍＭ濃度のガドテリドールを含有していた。投薬溶液の希釈は、表２０にまとめられている。「Ｎ／Ａ」は、データが適用可能ではないことを示す。

【１０２７】
【表２０】

表20. 投薬溶液の希釈

群	最終ベクター濃度(vg／mL)	ベクターストック（μL）	希釈剤（μL）	ProHance (μL)	最終容積（μL）
A1, A2, A3	2.7e12	2250	0	9	2259
A4	9.0e11	700	1392	8.4	2100
A5	2.7e11	210	1882	8.4	2100
A6	N/A	N/A	15000	60	15060

【１０２８】
手術の直前に、各動物に筋肉内（ＩＭ）ケタミン（１０ｍｇ／ｋｇ）およびＩＭデクスメデトミジン（１５μｇ／ｋｇ）を用いて麻酔し、秤量し、挿管し、１～５％イソフランで維持した。頭部を定位固定枠に固定し、覆っている皮膚を神経外科的移植手順のために準備した。無菌技術を使用して、創傷部位を解剖学的層で開いて、頭蓋を露出させた。両側性開頭術を、両側の前頭葉および／または頭頂葉の上に位置するエントリー部位で実施した。頭蓋に取り付けられるカニューレガイドボールアレイを、チタンスクリューを使用して各穿頭孔の上で頭蓋に一時的に固定した。カニューレガイドを埋め込むための手術の直後に、動物をＭＲＩスイートに移した。ＭＲ画像化を使用して、カニューレガイドを、各カニューレガイドと同側の被殻および視床標的と合わせた。試験品または対照を反復ＭＲ画像化とともに投与して、上記の表１８に明記されるように脳内の注入を視覚的にモニタリングした。対流増強送達法（ＣＥＤ）を使用して各動物に、各被殻および視床において試験品または対照の最大２つの注入（部位）を与えた。頭蓋に取り付けられるカニューレアレイを通って、各標的部位中に調整可能チップ１６Ｇカニューレ（ＭＲＩ Ｉｎｔｅｒｖｅｎｔｉｏｎｓ Ｉｎｃ．）が誘導された。カニューレをシリンジポンプ（Ｈａｒｖａｒｄ Ａｐｐａｒａｔｕｓ）に取り付けられたシリンジに接続した。漸増注入速度（最大１０μＬ／分）を使用して各被殻または視床中に用量容積（半球あたり５０～４００μＬ）を沈着させた。連続ＭＲＩスキャンを獲得して、各標的部位内の注入液分布をモニタリングし、投薬のリアルタイムモニタリングを提供した。一部の場合には、被殻または視床内での注入液分布を最大化するために注入の際にカニューレを被殻または視床中により深く進めた。ＭＲＩ ＣＥＤ投薬手順の直後に、動物を手術室に戻し、カニューレガイド系を外植し、創傷を吸収性バイクリル縫合糸を用い、簡単な結節縫合パターンを使用して解剖学的層において閉じた。術前および術後薬物療法は、ブプレノルフィン（０．０３ｍｇ／ｋｇ、ＩＭ、ｂ．ｉ．ｄ．）、カプロフェン（２．２ｍｇ／ｋｇ ＳＱ、ｂ．ｉ．ｄ．）、ケトプロフェン（２ｍｇ／ｋｇ、ＩＭ、ｓ．ｉ．ｄ．）およびセファゾリン（１００ｍｇ ＩＶ、術前および術後、続いて、２５ｍｇ／ｋｇ、ＩＭ、ｂ．ｉ．ｄ）またはセフトリアキソン（５０ｍｇ／ｋｇ、ＩＭ、ｓ．ｉ．ｄ．）を含んでいた。動物を麻酔からの完全回復についてモニタリングし、そのホームケージに戻した。

【１０２９】

ｉｖ．種々の注入容積にわたるＮＨＰ線条体、皮質および視床から得たパンチにおけるＨＴＴノックダウンおよびベクターゲノム（ＶＧ）測定

この分析は、ベクター分布および被覆度に対する種々の注入容積の影響を評価するために設計した。群Ａ１（低容積）、Ａ２（中容積）、Ａ３（高容積）およびＡ６（対照）から得た運動および体性感覚皮質および前側被殻を含有する選択された脳スラブを使用して、２ｍｍパンチを収集した。脳の各側から６つの皮質、８つの被殻、２つの尾状核および５つの視床パンチを収集し（動物あたり合計４２）、４つの群すべてから総数５０４パンチを収集した。試料を、ＱｕａｎｔｉＧｅｎｅ（登録商標）ホモジナイゼーション緩衝液中でホモジナイズし、プロテアーゼＫ消化に付した。清澄化された細胞溶解物を作製し、分岐ＤＮＡ（ｂＤＮＡ）アッセイを使用するＨＴＴ　ｍＲＮＡ測定および追加のＤＮＡ精製工程（Ｑｉａｇｅｎ、カタログ番号６９５０６）後のドロップレットデジタルＰＣＲ（ｄｄＰＣＲ）を使用するベクターゲノム（ＶＧ）測定の両方のために処理した。ｂＤＮＡアッセイを、アカゲザルＨＴＴに特異的なプローブセットを使用するＱｕａｎｔｉＧｅｎｅ（登録商標）Ｐｌｅｘアッセイ（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）プロトコールに従って実施した。細胞溶解物を２連でアッセイした。ＨＴＴ　ｍＲＮＡレベルを、３つのアカゲザルハウスキーピング遺伝子、すなわち、ＡＡＲＳ、ＴＢＰおよびＸＰＮＰＥＰ１の幾何平均に対して正規化した。結果は、ビヒクル群の正規化された平均に対して較正されており、相対残存ＨＴＴ　ｍＲＮＡ（％）の平均±標準偏差として提示された。ｄｄＰＣＲのために、ｂＤＮＡアッセイにおいて使用された同一組織ホモジネートから全細胞ＤＮＡを調製した。プローブセット、ＣＢＡプロモーターを用いて検出されたベクターゲノムのレベルは、宿主プローブセット（ＲＮアーゼＰ）に対して正規化した。分析の間、すべての試料は、盲検化した。

【１０３０】

被殻では、すべての群がＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウンを示し、それぞれ群Ａ１、Ａ２およびＡ３のビヒクルに対して６３％、４８％および３９％　ＨＴＴ　ｍＲＮＡが残存した（図５Ａ～５Ｃを参照のこと）。動物あたり１６パンチ（群あたり合計３個体の動物）のうち、それぞれ群Ａ１、Ａ２およびＡ３のパンチの５２％、７９％および９２％の平均が、少なくとも３０％ＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウンに到達した。ビヒクル対照群に対する正規化後に動物あたりで平均化されたＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１処置群各々から得た被殻におけるＨＴＴ　ｍＲＮＡレベルが、表２１に提示されている。

【１０３１】

【表２１】

表21. 動物あたりで平均化された注入容積にわたる被殻パンチにおける HTT mRNAノックダウン

群	説明	動物数	ビヒクルに対する HTT mRNA (%±標準偏差)
群A1	低容積、高濃度	3	63 ± 12
群A2	中容積、高濃度	3	48 ± 7
群A3	高容積、高濃度	3	39 ± 8
群A6	ビヒクル対照	3	100 ± 1

【１０３２】

３つの群の各々から試料採取されたすべての被殻パンチにおいてＶＧコピーが分析された場合には、種々のベクター注入容積にわたって差次的ＶＧ分布が観察された。群Ａ３において、最高の最も安定したＶＧ分布パターンが観察され、群Ａ２および群Ａ１が続いた（図５Ａ～５Ｃ）。この差次的ベクター分布パターンは、左および右半球で観察された。ＶＧレベルは、被殻ＨＴＴノックダウンをたどり、群Ａ３は、最高ＶＧ表示および最大ＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウンの両方を有していた。ＶＧレベルについて、動物あたりで平均化された各群から得た被殻パンチにおいて検出されたＶＧコピー数が表２２に提示されている。

【１０３３】

【表２２】

表22. 動物あたりで平均化された注入容積にわたる被殻パンチにおけるVGコピー

群	説明	試料の大きさ	VGコピー／細胞（平均±標準偏差）
群A1	低容積、高濃度	3	327.2 ± 191.2
群A2	中容積、高濃度	3	527.5 ± 207.0
群A3	高容積、高濃度	3	710.5 ± 163.8
群A6	ビヒクル対照	3	0.2 ± 0.2

【１０３４】

異常値の除去のためにグラブス検定（Ｑ＝０．１％）を適用し、ＶＧコピー／細胞を再計算した。この事後統計分析後、動物あたりの被殻パンチ中のＶＧコピーは、群Ａ１およびＡ３について不変であったが、群Ａ２については、ＶＧコピー／細胞は、４８９．７±２０４．０に再計算された。

【１０３５】

尾状核では、群Ａ３は、最大ＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウンを示し、ビヒクルに対して７０％　ＨＴＴ　ｍＲＮＡが残存した（図６Ａ～６Ｃを参照のこと）。群Ａ１および群Ａ２は、それぞれ、ビヒクルに対して９１％および８７％　ＨＴＴ　ｍＲＮＡ残存を示した。ＶＧレベルは、ＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウンと相関した（図６Ａ～６Ｃを参照のこと）。ビヒクル対照群に対する正規化後に動物あたりで平均化されたＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１処置群各々から得た尾状核におけるＨＴＴ　ｍＲＮＡレベルが、表２３に提示されている。

【１０３６】

【表２３】

表23. 動物あたりで平均化された注入容積にわたる尾状核パンチにおける HTT mRNAノックダウン

群	説明	動物数	ビヒクルに対する HTT mRNA（%±標準偏差）
群A1	低容積、高濃度	3	91 ± 2
群A2	中容積、高濃度	3	87 ± 18
群A3	高容積、高濃度	3	70 ± 23
群A6	ビヒクル対照	3	100 ± 1

【１０３７】

３つの群の各々から試料採取されたすべての尾状核パンチにおいてＶＧコピーが分析された場合には、ＶＧレベルは、ＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウンをたどった（図６Ａ～６Ｃを参照のこと）。したがって、群Ａ３は、最高ＶＧ表示および最大ＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウンを示した。ＶＧレベルについて、動物あたりで平均化された各群から得た尾状核パンチにおいて検出されたＶＧコピー数が、表２４に提示されている。

【１０３８】

【表２４】

表24. 動物あたりで平均化された注入容積にわたる尾状核パンチにおけるVGコピー

群	説明	試料の大きさ	VGコピー／細胞（平均±標準偏差）
群A1	低容積、高濃度	3	1.6 ± 0.3
群A2	中容積、高濃度	3	4.9 ± 5.4
群A3	高容積、高濃度	3	18.8 ± 24.2
群A6	ビヒクル対照	3	00.0 ± 0.1

【１０３９】

異常値を除去するためにグラブス検定（Ｑ＝０．１％）を適用し、尾状核パンチにおいて検出されたＶＧコピー／細胞の平均数は、群Ａ１について不変のままであったが、それぞれ、群Ａ２およびＡ３については、１．８±０．５および１０．７±１０．３として再定量化された。３つの皮質野：運動皮質（ｍＣＴＸ）、体性感覚皮質（ｓｓＣＴＸ）および側頭皮質（ｔＣＴＸ）から得たパンチを分析した。ｍＣＴＸでは、群Ａ３およびＡ２について著しいＨＴＴノックダウンが観察され、群Ａ３において、群Ａ２、よりも大きいノ

ックダウンを有し、その結果、それぞれ、ビヒクルに対して８６％および９１％　ＨＴＴ　ｍＲＮＡが残存した（図７Ａ～７Ｃを参照のこと）。ビヒクル対照群に対する正規化後に動物あたりで平均化されたＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１処置群各々から得たｍＣＴＸにおけるＨＴＴ　ｍＲＮＡレベルが、表２５に提示されている。

【１０４０】

【表２５】

表25. 動物あたりで平均化された注入容積にわたるmCTXパンチにおける HTT mRNAノックダウン

群	説明	動物数	ビヒクルに対する HTT mRNA （%±標準偏差）
群A1	低容積、高濃度	3	95 ± 1
群A2	中容積、高濃度	3	91 ± 3
群A3	高容積、高濃度	3	86 ± 6
群A6	ビヒクル対照	3	100 ± 3

【１０４１】

３つの群の各々から試料採取されたすべてのｍＣＴＸパンチにおいてＶＧコピーが分析された場合には、ＶＧレベルは、すべての群においてｍＣＴＸにおいて、被殻においてよりも低下し、群Ａ３は、最高ＶＧ表示を示した（図７Ａ～７Ｃを参照のこと）。左および右側のｍＣＴＸの間でＶＧ可変性が見られた。ＶＧレベルについて、動物あたりで平均化された各群から得たｍＣＴＸパンチにおいて検出されたＶＧコピー数が、表２６に提示されている。群Ａ６（ビヒクル対照）について、ＶＧコピーは定量化限界（ＢＬＱ）未満であった。

【１０４２】

【表２６】

表26. 動物あたりで平均化された注入容積にわたるmCTXパンチにおけるVGコピー

群	説明	試料の大きさ	VGコピー／細胞 （平均±標準偏差）
群A1	低容積、高濃度	3	1.36 ± 0.8
群A2	中容積、高濃度	3	1.34 ± 1.03
群A3	高容積、高濃度	3	2.35 ± 0.3
群A6	ビヒクル対照	3	BLQ

【１０４３】

ｓｓＣＴＸでは、ＨＴＴノックダウンは、群Ａ３の体性感覚皮質のみにおいて見られ、ビヒクルに対してＨＴＴ　ｍＲＮＡの９３％が残存した（図８Ａ～８Ｃを参照のこと）。ビヒクル対照群に対する正規化後に動物あたりで平均化されたＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１処置群各々から得たｓｓＣＴＸにおけるＨＴＴ　ｍＲＮＡレベルが、表２７に提示されている。

【１０４４】

【表２７】

表27. 動物あたりで平均化された注入容積にわたるssCTXパンチにおける HTT mRNAノックダウン

群	説明	動物数	ビヒクルに対する HTT mRNA （%±標準偏差）
群A1	低容積、高濃度	3	96 ± 4
群A2	中容積、高濃度	3	97 ± 3
群A3	高容積、高濃度	3	94 ± 6
群A6	ビヒクル対照	3	100 ± 2

【１０４５】

３つの群の各々から試料採取されたすべてのｓｓＣＴＸパンチにおいてＶＧコピーが分析された場合には、ＶＧレベルは、すべての群においてｍＣＴＸにおいて観察されるものよりも低いレベルで検出され、群Ａ３は、群Ａ１および群Ａ２よりも相対的に高いＶＧ表示を有していた（図８を参照のこと）。ＶＧレベルについて、動物あたりで平均化された各群から得たｍＣＴＸパンチにおいて検出されたＶＧコピーの平均数が、表２８に提示さ

れている。群Ａ６（ビヒクル対照）について、ＶＧコピーは定量化限界（ＢＬＱ）未満であった。

【１０４６】

【表２８】

表28. 動物あたりで平均化された注入容積にわたるssCTXパンチにおけるVGコピー

群	説明	試料の大きさ	VGコピー／細胞（平均±標準偏差）
群A1	低容積、高濃度	3	0.61±0.3
群A2	中容積、高濃度	3	0.67±0.3
群A3	高容積、高濃度	3	1.13±0.3
群A6	ビヒクル対照	3	BLQ

【１０４７】

皮質パンチ分析には、組み合わされたｍＣＴＸおよびｓｓＣＴＸ試料も含まれた。ｍＣＴＸおよびｓｓＣＴＸ試料が組み合わされた場合には、ビヒクルに対して残存するＨＴＴ　ｍＲＮＡは、それぞれ、群Ａ１、群Ａ２および群Ａ３について、９５±３％（平均±標準偏差）、９４±５％および９０±５％であった。ビヒクル対照群Ａ６について残存するＨＴＴ　ｍＲＮＡは、対照に対して１００±２％であった。したがって、ＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウンは、群Ａ１について約５％、群Ａ２について６％および群Ａ３について１０％であった。ビヒクル対照群に対する正規化後に動物あたりで平均化されたＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１処置群各々から得た組み合わされたｍＣＴＸおよびｓｓＣＴＸ試料におけるＨＴＴ　ｍＲＮＡレベルが、表２９に提示されている。

【１０４８】

【表２９】

表29. 動物あたりで平均化された注入容積にわたる組み合わされたmCTXおよびssCTXパンチにおけるHTT mRNAノックダウン

群	説明	動物数	ビヒクルに対するHTT mRNA（%±標準偏差）
群A1	低容積、高濃度	3	95±3
群A2	中容積、高濃度	3	94±5
群A3	高容積、高濃度	3	90±5
群A6	ビヒクル対照	3	100±2

【１０４９】

組み合わされたｍＣＴＸおよびｓｓＣＴＸパンチにおけるＶＧレベルについて、群Ａ３は、１．７４±０．３ＶＧコピー／細胞（動物あたりで平均化された）、それぞれ１．０１±０．７および０．９９±０．４ＶＧコピー／細胞を含有する群Ａ２および群Ａ１から得たパンチにおいて観察されたものよりも高いＶＧ表示を示した。群Ａ６（ビヒクル対照）について、ＶＧコピーは定量化限界（ＢＬＱ）未満であった。ＶＧレベルについて、動物あたりで平均化された各群から得た組み合わされたｍＣＴＸおよびｓｓＣＴＸパンチにおいて検出されたＶＧコピーの平均数が、表３０に提示されている。

【１０５０】

【表３０】

表30. 動物あたりで平均化された注入容積にわたる組み合わされたmCTXおよびssCTXパンチにおけるVGコピー

群	説明	動物数	ビヒクルに対するHTT mRNA（%±標準偏差）
群A1	低容積、高濃度	3	0.99±0.4
群A2	中容積、高濃度	3	1.01±0.7
群A3	高容積、高濃度	3	1.74 ±0.3
群A6	ビヒクル対照	3	BLQ

【１０５１】

まとめると、ｍＣＴＸおよびｓｓＣＴＸ組合せ試料について、注入容積の増大は、ＨＴＴノックダウンの増強およびより高いＶＧ表示をたどった。

ｔＣＴＸでは、３群のいずれかについて統計的に有意なＨＴＴ　ＫＤは、見られなかっ

た（図９Ａ～９Ｃを参照のこと）。ＶＧコピーが、３群の各々から試料採取したすべてのｔＣＴＸパンチ試料において分析される場合には、他の皮質野に対してすべての群においてより低いＶＧ表示が検出されたが、群Ａ３は、群Ａ１およびＡ２よりも相対的に高いＶＧ表示を有していた（図９Ａ～９Ｃを参照のこと）。

【１０５２】

要するに、ＶＧは、皮質において一貫して検出され、ｍＣＴＸにおいて最高表示を有し、ｓｓＣＴＸが続いた。パンチ、皮質野ならびに左および右半球間で可変性が観察された。ｓｓＣＴＸおよびｔＣＴＸと比較して、ｍＣＴＸにおいて相対的により大きいＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウンが観察された。群の中でも、群Ａ３は、最高ＶＧ表示および最大ＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウンを示した。ＶＧレベルの増大とＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウンの増強の間の関係は、被殻および尾状核においてと同様に皮質において観察された。

【１０５３】

視床では、すべての群が、ＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウンを実証し、それぞれ群Ａ１、Ａ２およびＡ３のビヒクルに対して３５％、３８％および３０％のＨＩＴが残存した。ビヒクル対照群に対する正規化後のＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１処置群から得た視床におけるＨＴＴ　ｍＲＮＡレベルが、表３１に提示されている。

【１０５４】

【表３１】

表31. 動物あたりで平均化された注入容積にわたる視床パンチにおける HTT mRNAノックダウン

群	説明	動物数	ビヒクルに対する HTT mRNA (%±標準偏差)
群A1	低容積、高濃度	3	35 ± 10
群A2	中容積、高濃度	3	38 ± 6
群A3	高容積、高濃度	3	30 ± 1
群A6	ビヒクル対照	3	100 ± 2

【１０５５】

ＶＧレベルについて、動物あたりで平均化された各群から得た視床パンチにおいて検出されたＶＧコピーの平均数が表３２に提示されている。視床は、最大注入容積とともに最大ＶＧ表示を呈する。したがって、群Ａ３は、群Ａ１およびＡ２よりも大きなＶＧ表示を有していた。群Ａ６（ビヒクル対照）について、ＶＧコピーは定量化限界（ＢＬＱ）未満であった。

【１０５６】

【表３２】

表32. 動物あたりで平均化された注入容積にわたる視床パンチにおける HTT mRNAノックダウン

群	説明	試料の大きさ	VGコピー／細胞 (平均±標準偏差)
群A1	低容積、高濃度	3	849.9 ± 112.6
群A2	中容積、高濃度	3	773.0 ± 655.3
群A3	高容積、高濃度	3	1136.5 ± 270.8
群A6	ビヒクル対照	3	BLQ

【１０５７】

全体的に、これらの知見は、ベクター容積がｉｎ　ｖｉｖｏでのベクター体内分布に影響を及ぼすことを実証した。試験した分野の中でも、すべての群が、被殻において実質的なＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウンを表し、一方で、尾状核群Ａ３は、実質的なＨＴＴノックダウンにつながった。皮質では、ｍＣＴＸ（群Ａ３およびＡ２）およびｓｓＣＴＸ（群Ａ３）は、統計的に有意なＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウンを示し、高いベクター分布に対応していた。すべての群が、視床においてＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウンを実証し、一方で、試験されたすべての領域の中でＶＧ表示が最高であった。被殻と比較して皮質において、より低いＶＧ表示が検出されたが、ｍＣＴＸにおいて、他の皮質野におけるよりも相対的により多いＶＧコピーが見られた。高いＶＧレベルは、被殻、尾状核、皮質および視床におけるＨＴＴノックダウンの増強と関連付けられた。群Ａ３は、最高ＶＧ分布を示し、試料採取された４つの脳分野各々の最大ＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウンを実証した。最

後に、ＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１は、線条体および一次運動皮質においてＨＴＴ　ｍＲＮＡレベルを容積依存的に低減させた。

【１０５８】

ｖ．中および低濃度のＮＨＰ線条体から得たパンチにおけるＨＴＴノックダウンおよびベクターゲノム（ＶＧ）測定

この分析は、ベクター分布および被覆度に対する、中間用量濃度および低用量濃度と呼ばれ得る中用量濃度の影響を評価するために設計した。群Ａ４（中濃度）、Ａ５（低濃度）およびＡ６（対照）から得た運動および体性感覚皮質および前側被殻を含有する選択された脳スラブを使用して、２ｍｍパンチを収集した。脳の各側から６つの皮質、８つの被殻、２つの尾状核および５つの視床パンチを収集し（動物あたり合計４２）、４つの群すべてから総数５０４パンチを収集した。試料を、ＱｕａｎｔｉＧｅｎｅ（登録商標）ホモジナイゼーション緩衝液中でホモジナイズし、プロテアーゼＫ消化に付した。清澄化された細胞溶解物を作製し、分岐ＤＮＡ（ｂＤＮＡ）アッセイを使用するＨＴＴ　ｍＲＮＡ測定および追加のＤＮＡ精製工程（Ｑｉａｇｅｎ、カタログ番号６９５０６）後にドロップレットデジタルＰＣＲ（ｄｄＰＣＲ）を使用するベクターゲノム（ＶＧ）測定の両方のために処理した。ｂＤＮＡアッセイを、アカゲザルＨＴＴに特異的なプローブセットを使用するＱｕａｎｔｉＧｅｎｅ（登録商標）Ｐｌｅｘアッセイ（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）プロトコールに従って実施した。細胞溶解物を２連でアッセイした。ＨＴＴ　ｍＲＮＡレベルを、３つのアカゲザルハウスキーピング遺伝子、すなわち、ＡＡＲＳ、ＴＢＰおよびＸＰＮＰＥＰ１の幾何平均に対して正規化した。結果は、ビヒクル群の正規化された平均に対して較正されており、相対残存ＨＴＴ　ｍＲＮＡ（％）の平均±標準偏差として提示された。ｄｄＰＣＲのために、ｂＤＮＡアッセイにおいて使用された同一組織ホモジネートから全細胞ＤＮＡを調製した。プローブセット、ＣＢＡプロモーターを用いて検出されたベクターゲノムのレベルは、宿主プローブセット（ＲＮアーゼＰ）に対して正規化した。分析の間、すべての試料は、盲検化した。

【１０５９】

被殻では、群Ａ４（中濃度）および群Ａ５（低濃度）の両方が、ＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウンを示し、それぞれ対照に対して６３±９％（平均±標準偏差）および７３±９％ＨＴＴ　ｍＲＮＡが残存した。したがって、ｍＲＮＡレベルは、用量に関連付けられた方法で低減し、それぞれ、中および低濃度群についてＨＴＴ　ｍＲＮＡのおよそ３７％および２７％の低減があった。ＶＧレベルについて、群Ａ４および群Ａ５の被殻パンチにおいて検出されたＶＧコピーの平均数は、それぞれ、１１９．４±１８．１および６６．９±２１．５ＶＧコピー／細胞であった。

【１０６０】

ＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウンはまた、尾状核においても観察され、それぞれ、群Ａ４およびＡ５の対照に対して８８±６％（平均±標準偏差）および９１±１０％ノックダウンを有していた。したがって、ｍＲＮＡレベルは、用量に関連付けられた方法で低減し、それぞれ、中および低濃度群についてＨＴＴ　ｍＲＮＡのおよそ１２％および９％の低減があった。ＨＴＴ　ｍＲＮＡ低減は、群Ａ４および群Ａ５の両方について被殻に対して尾状核において約２０％低かった。ＶＧレベルについて、群Ａ４および群Ａ５から得た尾状核パンチにおいて検出されたＶＧコピーの平均数は、それぞれ、０．４±０．１および９．３±１５．４ＶＧコピー／細胞であった。異常値を除去するためにグラブス検定（Ｑ＝０．１％）を適用した場合、群Ａ５から得た尾状核パンチにおいて検出されたＶＧコピーの平均数は、９．３から０．３±０．２となった。群Ａ４の平均ＶＧは、グラブス検定後に不変のままであった。ＶＧコピー表示は、中間（約３００倍低い）および低（約７倍低い）用量濃度の両方で、尾状核において被殻においてよりも数倍低かった。

【１０６１】

最後に、ＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウンが、視床において観察され、それぞれ、群Ａ４およびＡ５の対照に対して５９±２０％（平均±標準偏差）および５２±１３％ノックダウンであった。ＨＴＴ　ｍＲＮＡレベルは、視床において、それぞれ、中および低濃度群

についておよそ４１％および４８％低減した。ＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウンと用量濃度の間の出現した関係は線条体において観察されたが、これは、中用量濃度が低用量濃度よりも低いｍＲＮＡノックダウンレベルに関連付けられた、視床における場合には当てはまらなかった。ＶＧレベルについて、群Ａ４およびＡ５から得た視床パンチにおいて検出されたＶＧコピーの平均数は、それぞれ、４１６．０±１４９．３および２４６．７±８７ＶＧコピー／細胞であった。ＶＧ表示は、中および低用量濃度の両方で視床において、線条体においてよりも高かった。

【１０６２】

一緒に、中および低ＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１濃度は、線条体（被殻および尾状核）および視床において、低減したＨＴＴ　ｍＲＮＡレベルと関連付けられた。ＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウンは、視床において、被殻および尾状核の両方と比較して高かった。線条体では、ＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウンは、尾状核に対して被殻においておよそ２０％大きかった。中間ＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１用量は、線条体において低ＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１用量よりも大きいＨＴＴノックダウンと関連付けられたが、ノックダウンが用量にかかわらず約４５％であった視床では関連付けられなかった。評価された３つの脳領域のうち、細胞あたりのＶＧコピー数は、視床において最も高く、尾状核において最も低かった。

【１０６３】

ｖｉ．ＮＨＰ皮質からレーザー捕捉された（ＬＣ）ニューロンにおけるＨＴＴノックダウンおよびベクターゲノム（ＶＧ）測定

群Ａ３（高容積、高濃度）および群Ａ６（ビヒクル対照）から得た選択された脳スラブを、処理して、一次運動皮質（ｍＣＴＸ）および体性感覚皮質（ｓｓＣＴＸ）試料を単離した。試料を１４μｍ切片に切断し、１％クレシルバイオレットを用いて染色した。皮質錐体ニューロンを、レーザー捕捉マイクロダイセクション（ＬＣＭ）を使用して捕捉した。第１のＬＣＭ分析のために、１つのｍＣＴＸおよび１つのｓｓＣＴＸ試料を、脳の各側から収集し（動物あたり４試料）、合計２４試料を収集した。皮質層ＶおよびＶＩにおける２セットの７５０の錐体ニューロンを、レーザー捕捉（ＬＣ）し、５０μｌの溶解緩衝液中でホモジナイズし、プールして合計１００μｌとした。第２のＬＣＭ分析のために、２つのｍＣＴＸおよび４つのｓｓＣＴＸ試料を、脳の各側から収集し（動物あたり１２試料）、合計７２試料を収集した。各試料からの皮質層ＶおよびＶＩから９００の錐体ニューロンをレーザー捕捉した。ＡＲＣＴＵＲＵＳ（登録商標）ＰｉｃｏＰｕｒｅ（登録商標）ＲＮＡ単離キット（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、カタログ番号ＫＩＴ０２０４）を使用して各試料を最初に単離し、その後、定量的逆転写－ＰＣＲ（ＲＴ－ｑＰＣＲ）を使用するＨＴＴ　ｍＲＮＡレベルおよび追加のＤＮＡ精製工程（Ｑｉａｇｅｎ、カタログ番号５６３０４）後のデジタルドロップレットＰＣＲ（ｄｄＰＣＲ）を使用するベクターゲノム（ＶＧ）レベルの両方のために処理した。ＲＴ－ｑＰＣＲのために、すべての試料をＴａｑＭａｎ（商標）ＰｒｅＡｍｐ　Ｍａｓｔｅｒ　Ｍｉｘ（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、カタログ番号４３９１１２８）を用いて分析した。データセットにわたる算出を、ヴァンデソンペレ・ジェイら（Ｖａｎｄｅｓｏｍｐｅｌｅ　Ｊ　ｅｔ　ａｌ．）、Ｇｅｎｏｍｅ　Ｂｉｏｌ．　２００２；３（７）：ＲＥＳＥＡＲＣＨ００３４に従って実施した。ＨＴＴ　ｍＲＮＡレベルを、３つのアカゲザルハウスキーピング遺伝子、すなわち、ＡＡＲＳ、ＴＢＰおよびＸＰＮＰＥＰ１の幾何平均に対して正規化した。結果は、所与の組織におけるすべてのビヒクル試料の平均に対するＨＴＴ　ｍＲＮＡ倍数として算出した。ｄｄＰＣＲのために、プローブセット、ＣＢＡプロモーターを用いて検出されたベクターゲノムのレベルは、宿主プローブセット（ＲＮアーゼＰ）に対して正規化した。分析の間、すべての試料は、盲検化した。

【１０６４】

第１のＬＣＭ分析から、中程度のＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウン（ｍＣＴＸにおいて１９％およびｓｓＣＴＸにおいて２３％）が、群Ａ３（最高容積および濃度）において達成された（図１０Ａを参照のこと）。細胞あたりおよそ３～７ＶＧコピーが、ｍＣＴＸおよびｓｓＣＴＸ錐体ニューロンにおける中程度のＨＴＴ　ｍＲＮＡ　ＫＤと相関していた（

図１０Ｂを参照のこと）。ＬＣＭ試料において、ｍＣＴＸおよびｓｓＣＴＸから得た組織パンチと比較して（上記を参照のこと）、より多くのＨＴＴノックダウンおよびベクターゲノムコピーが検出された。

【１０６５】

第２のＬＣＭ分析からの、ビヒクルに対して正規化されたＨＴＴ　ｍＲＮＡレベルおよびＶＧレベルが、表３３～３６に提示されている。示されたデータは、群からのすべてのｍＣＴＸまたはｓｓＣＴＸ試料の平均±標準偏差であるか、または群中の個々の動物（群あたり３個体のＮＨＰ）からなる。表３４および３６で示されるように、組み合わされたｍＣＴＸおよびｓｓＣＴＸ錐体ニューロン試料をまた、群中の個々の動物について評価した。群Ａ３において中程度であるが有意なＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウン（ｍＣＴＸにおいて２１％およびｓｓＣＴＸにおいて２３％）が達成された。ｍＣＴＸおよびｓｓＣＴＸ由来のＬＣ錐体ニューロンにおいて、それぞれ、細胞あたり平均２．７９および１．３６ＶＧコピーが検出された。組織パンチと比較してＬＣＭ試料において、より良好なＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウンが見られた（ｍＣＴＸにおいて１４％およびｓｓＣＴＸにおいて６％）。第２のＬＣＭ分析から得たＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウンの読み出し情報は、第１のＬＣＭ結果と一致していたが、第２のＬＣＭにおいて測定されたＶＧコピー数は、第１のＬＣＭ分析におけるものよりもわずかに低かった。

【１０６６】

【表３３】

表33. mCTXおよびssCTX（第2のLCM）のすべてのLCニューロンにおける HTT mRNAレベル

群	説明	相対HTT mRNAレベル（ビヒクルの%）（平均±標準偏差）	
		mCTX (n=12)	ssCTX (n=24)
群A3	高容積、高濃度	76 ± 11	77 ± 14
群A6	ビヒクル対照	100 ± 37	100 ± 18

【１０６７】

【表３４】

表34. 各動物（第2のLCM）のmCTXおよびssCTXのLCニューロンにおける HTT mRNAレベル

群	説明	相対HTT mRNAレベル（ビヒクルの%）（平均±標準偏差、N=3）		
		mCTX	ssCTX	mCTX + ssCTX
群A3	高容積、高濃度	79 ± 11	77 ± 8	77 ± 13
群A6	ビヒクル対照	100 ± 37	100 ± 17	100 ± 25

【１０６８】

【表３５】

表35. mCTXおよびssCTX（第2のLCM）のすべてのLCニューロンにおけるVGレベル

群	説明	VGコピー／細胞（平均±標準偏差）	
		mCTX (n=12)	ssCTX (n=24)
群A3	高容積、高濃度	2.79 ± 1.55	1.36 ± 0.97
群A6	ビヒクル対照	0.18 ± 0.11	0.46 ± 0.3

【１０６９】

【表３６】

表36.　各動物（第2のLCM）のmCTXおよびssCTXのLCニューロンにおけるVGレベル

群	説明	VGコピー／細胞（平均±標準偏差、N=3）		
		mCTX	ssCTX	mCTX + ssCTX
群A3	高容積、高濃度	2.79 ± 0.08	1.36 ± 0.28	1.84 ± 0.17
群A6	ビヒクル対照	0.17 ± 0.05	0.45 ± 0.17	0.37 ± 0.12

【１０７０】

ｖｉｉ．ＮＨＰ運動および体性感覚におけるＶＧおよびＨＴＴ　ｍＲＮＡのｉｎ　ｓｉｔｕハイブリダイゼーション（ＩＳＨ）

群Ａ３（高容積、高濃度）および群Ａ６（ビヒクル対照）動物から得た運動および体性感覚皮質を含有する選択された脳スライスを、ベクターゲノムＤＮＡおよびＨＴＴ　ｍＲＮＡを検出するためにＢａｓｅＳｃｏｐｅ（商標）アッセイを使用するｉｎ　ｓｉｔｕハ

イブリダイゼーション（ＩＳＨ）のために処理した。５μｍ厚のホルマリン固定パラフィン包埋（ＦＦＰＥ）脳切片を、アカゲザル（Ｍａｃａｃａ　ｍｕｌａｔｔａ）ＨＴＴ　ｍＲＮＡ（ＧｅｎＢａｎｋ受託番号ＸＭ＿０１５１３７８４０．１）およびＡＡＶ１ベクターゲノムに対するＢａｓｅＳｃｏｐｅ（商標）ＩＳＨ標的特異的プローブとともにインキュベートした。ＨＴＴ　ｍＲＮＡに対して３対の二重Ｚプローブを使用し、これらのプローブは、ＨＴＴ遺伝子中の３つのエクソン接合部に対して設計された。ベクターゲノムに対して４対を使用し、これらのプローブは、複数の非プリｍｉＲＮＡ領域に対して設計された。陽性対照プローブ、ＢＡ－Ｍｍｕ－ＰＰＩＢ－３ｚｚ（ペプチジルプロリルイソメラーゼＢ（シクロフィリンＢ）、カタログ番号７０８１６１）および陰性対照プローブ、ＢＡ－ｄａｐＢ－３ｚｚ（カタログ番号７０１０１１）も添加した。シグナル増幅および組織染色は、ＢａｓｅＳｃｏｐｅ（商標）Ｒｅｄ試薬キット（カタログ番号３２２９１０）を使用して実施した。ベクターゲノムおよびＨＴＴ　ｍＲＮＡレベルについて、画像を検出し、顕微鏡下で分析した。

【１０７１】

ＢａｓｅＳｃｏｐｅ（商標）ＩＳＨ結果の定量化を、ＩｍａｇｅＪ画像化分析ソフトウェアを用いて実施した。ＢａｓｅＳｃｏｐｅ（商標）染色の評価のために使用したスコア付け基準は、表３７に列挙されている。スコア付けは、４０Ｘ拡大率で実施した。スコア付けは、シグナル強度よりも細胞あたりのドット数に基づいて実施したが、これは、ドットが個々の標的分子の数と相関するのに対し、ドット強度は各分子に結合されたプローブ対の数を反映するからである。ＡＡＶベクター体内分布は、指定の皮質領域中の細胞の総数に対するドットを有する細胞のパーセンテージとして算出した。ベクターゲノム読み出し情報のために、核シグナルのみをカウントした。

【１０７２】

【表３７】

表37. ISH染色のスコア化基準

スコア	基準
0	染色なしまたは＜1ドット／10個細胞
1	1～3ドット／細胞
2	4～9ドット／細胞、ドットクラスターなしまたは極めて少ないドットクラスター
3	10～15ドット／細胞および＜10%ドットがクラスター中にある
4	＞15ドット／細胞および＞10%ドットがクラスター中にある

【１０７３】

ベクター体内分布について、群Ａ３において注射部位（視床および被殻）で広範なベクターゲノムを検出した。皮質では、群Ａ３において、核中に検出可能なＡＡＶベクターを有する平均１８％のｍＣＴＸおよび９％のｓｓＣＴＸ細胞が達成された。ｍＣＴＸにおいてｓｓＣＴＸにおいてよりも多くの、検出可能なベクターゲノムを有する細胞が観察され、ＮＨＰ中のｍＣＴＸおよびｓｓＣＴＸ両方において、組み合わされた平均１２．４８％のｖｇ＋細胞を有していた。ベクターゲノムＩＳＨに基づくＮＨＰ皮質におけるベクター体内分布の結果が、表３８および３９に提示されている。

【１０７４】

【表３８】

表38. mCTXおよびssCTXにおける皮質領域あたりのVG分布

群	説明	VGを有する細胞の%（平均±標準偏差）	
		mCTX (n=18)	ssCTX (n=30)
群A3	高容積、高濃度	17.87 ± 7.04	9.35 ± 2.80
群A6	ビヒクル対照	0.75 ± 1.51	0.72 ± 0.92

【１０７５】

【表３９】

表39. mCTXおよびssCTXにおける動物あたりのVG分布

群	説明	VGを有する細胞の%（平均±標準偏差、N=3）	
		mCTX	ssCTX
群A3	高容積、高濃度	17.87 ± 2.94	9.36 ± 0.29
群A6	ビヒクル対照	0.75 ± 1.12	0.72 ± 0.53

【１０７６】

ＶＧレベルについて、ＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１を両側性視床および被殻注入を用いて投薬された群Ａ３（高容積、高濃度）のＮＨＰ中のｍＣＴＸおよびｓｓＣＴＸ両方における細胞の平均ベクターゲノムスコア付けは、約１であった。上記で示されるスコア付け基準を使用するＮＨＰ皮質におけるＶＧスコア付けの結果は、表４０および４１に提示されている。

【１０７７】

【表４０】

表40. mCTXおよびssCTXにおける皮質領域あたりのVGスコア

群	説明	VGスコア（平均±標準偏差）	
		mCTX (n=18)	ssCTX (n=31)
群A3	高容積、高濃度	1.01 ± 0.02	1.08 ± 0.13
群A6	ビヒクル対照	0	0

【１０７８】

【表４１】

表41. mCTXおよびssCTXにおける動物あたりのVGスコア

群	説明	VGスコア（平均±標準偏差、N＝3）	
		mCTX	ssCTX
群A3	高容積、高濃度	1.01 ± 0.01	1.08 ± 0.07
群A6	ビヒクル対照	0	0

【１０７９】

ＨＴＴ　ｍＲＮＡレベルについて、ＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１処置群のｍＣＴＸおよびｓｓＣＴＸ両方におけるＨＴＴ　ｍＲＮＡスコアは、ビヒクル群におけるものよりも有意に低いスコアを示し、これは、ＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１処置によって引き起こされるＨＴＴ　ｍＲＮＡレベルの有意な低減を示す。上記で示されるスコア付け基準を使用するＮＨＰ皮質におけるＨＴＴ　ｍＲＮＡスコア付けの結果は、表４２および４３に提示されている。

【１０８０】

【表４２】

表42. mCTXおよびssCTXにおける皮質領域あたりのHTT mRNAスコア

群	説明	HTT mRNAスコア（平均±標準偏差）	
		mCTX (n=18)	ssCTX (n=30)
群A3	高容積、高濃度	1.51 ± 0.22	1.91 ± 0.28
群A6	ビヒクル対照	2.24 ± 0.38	2.26 ± 0.28

【１０８１】

【表４３】

表43. mCTXおよびssCTXにおける動物あたりのHTT mRNAスコア

群	説明	HTT mRNAスコア（平均±標準偏差、N＝3）	
		mCTX	ssCTX
群A3	高容積、高濃度	1.51 ± 0.15	1.91 ± 0.25
群A6	ビヒクル対照	2.24 ± 0.28	2.26 ± 0.2

【１０８２】

ｖｉｉｉ．臨床徴候および組織病理学

軽度協調運動障害、食欲不振、摂食の減少および全体的な脱力を含む最小から軽度の臨床徴候は、１８個体の試験動物のうち７個体において観察された。全体的な組織病理学分析によって、試験用量での安全性が示された。低レベルの単核細胞侵襲物が、被殻および視床において検出された。単核細胞の浸潤の程度は、注入容積に比例して対応する。壊死は、ビヒクル群では最も顕著であった。最小損傷が、頭頂葉皮質および後頭葉皮質において観察された。

【１０８３】

ｉｘ．概要

これらのデータは、視床内および／または被殻内注入によって皮質におけるＨＴＴノックダウンの標的とされるレベルを達成することは、最適投薬パラダイムを使用する際に達成可能であるということを示唆した。ＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１は、臨床徴候および脳の組織学的評価に基づいて十分に忍容された。

【１０８４】

実施例１９．用量最適化研究ＩＩ

この研究は、送達パラメータをさらに評価して、ＮＨＰ脳におけるＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１の被覆度を最適化するために、また臨床投薬パラダイムへとパラメータを外挿するために実施した。この研究は、合計１０個体の動物を利用し、これらは、表４４にまとめられたように４つの処置群に割り当てられた。動物に、実施例１８と比較して増大した投薬を用いてＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１の被殻および視床への両側性実質注入（４回の注入）を与えた。試験手順は、実施例１８に記載されたものと同様とした。投薬の５週間後に動物を安楽死させ、死後分析のために組織を収集した。

【１０８５】

【表４４】

表44. 研究デザイン

群	説明	動物数	容積（μL／片側）		投薬力価（vg／ml）	総用量（vg）
			被殻	視床		
群B1	高容積、ビヒクル	2	350	500	0	0
群B2	中容積、中濃度	3	250	325	4e12	4.6e12
群B3	中容積、高濃度	3	250	325	7.9e12	9.1e12
群B4	中容積、ビヒクル	2	250	325	0	0

【１０８６】

表４４から得た各投薬群に対応する算出されたヒト等価用量は、表４５に提示されている。

【１０８７】

【表４５】

表45. ヒト等価用量

群	説明	ヒト等価用量		
		被殻（μL／片側）	視床（μL／片側）	用量(vg)
群B1	高容積、ビヒクル	1225	3000	0
群B2	中容積、中濃度	875	1950	2.3e13
群B3	中容積、高濃度	875	1950	4.5e13
群B4	中容積、ビヒクル	875	1950	0

【１０８８】

投薬後に副作用が観察され、これは、大注入容積に対する不耐性による可能性が高かった。高容積ビヒクル対照を投薬された動物（群Ｂ１）において、一方または両方の後肢の不使用が観察された。中間容積のＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１処置を受けた２個体の動物（群Ｂ２、Ｂ３）において、両脚における不全麻痺、傾向／歩行鈍化、頭部傾斜などの臨床徴候が観察された。ＭＲＩ知見は、３個体の動物において両方のカニューレ管に沿った幾分かの還流を示した。

【１０８９】

組織病理学的分析によって、ビヒクル群において被殻中にわずかな神経膠症および壊死が示された（カテーテルの配置のために不可避である）。群Ｂ２の動物では、被殻および視床注入部位の両方で単核細胞浸潤物の注目すべき増大が見られたが、これらは臨床徴候をもたらすと予測されなかった。両構造における神経膠症および壊死のわずかな増大は観察されたが、知見は何らかの臨床徴候をもたらすと予測されなかった。浮腫も観察された。群Ｂ３の動物では、両構造において対照と比較して、神経膠症および壊死のわずかな増大が見られたが、生物学的関連性は考慮されなかった。単核浸潤物がビヒクル群と比較して増大した。浮腫の増大も観察されたが、これは何らかの臨床徴候を引き起こすと予測されなかった。

【１０９０】

実施例２０．用量最適化研究ＩＩＩ

ｉ．研究デザイン

この研究の主目標は、ＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１を用いた場合のＮＨＰ皮質におけるＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウンを実証することならびに視床のみおよび組み合わされた視床および被殻注入パラダイムの安全性を実証することであった。副次的目標は、一次運動およ

び体性感覚皮質からレーザー捕捉された（ＬＣ）錐体ニューロンにおいてＶＧとＨＴＴ　ｍＲＮＡレベルの間の相関を示すこと；被殻、視床および尾状核から得た組織パンチにおいてＨＴＴ　ｍＲＮＡとＶＧレベルの間の相関を実証すること；被殻においてＨＴＴタンパク質とＨＴＴ　ｍＲＮＡレベルの間の相関を実証すること；被殻および尾状核から得た組織パンチにおいてＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１特異的ｍｉＲＮＡ発現レベルを測定すること；被殻および尾状核から得た組織パンチにおいてベクターゲノム（ＶＧ）とＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１特異的ｍｉＲＮＡ発現レベルの間の相関を実証すること；ならびに被殻および尾状核から得た組織パンチにおいてＨＴＴ　ｍＲＮＡとＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１特異的ｍｉＲＮＡ発現レベルの間の相関を実証することであった。

【１０９１】

この目的は、２相で実行された。合計１５個体の雄および雌アカゲザルを、群あたり３個体を有する５群に割り当てた（表３４を参照のこと）。第Ｉ相では、動物の第１の群（群Ｃ１ａ）に、研究の第ＩＩ相の進行の前に注入パラメータ（例えば、速度、容積および期間）を確立するためにＭＲＩ誘導対流増強送達法（ＣＥＤ）を使用して、視床および被殻の両方中にビヒクル対照を両側性に実質内注射によって投薬した。第２の群（群Ｃ１ｂ）には、精巧な外科的手順を用いて投薬し、処置群の対照群として働いた。第Ｉ相において注入パラメータを確立した後、３つの処置群においてＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１を含有する試験品を投薬するためにそれらを使用した。第１の処置群（群Ｃ２）には、ＭＲＩ誘導ＣＥＤを使用して視床のみへの試験品の両側性注入を与えた。この群に投薬し、視床注入のみ後のレーザー捕捉マイクロダイセクション（ＬＣＭ）による一次運動および体性感覚皮質中の皮質錐体ニューロンにおける安全性およびハンチントン（ＨＴＴ）ｍＲＮＡノックダウン（ＫＤ）を実証した。次いで、他の２つの処置群（群Ｃ３および群Ｃ４）において、用量最適化のために２つの異なる用量レベルで試験品を視床および被殻の両方中に両側性に注入した。

【１０９２】

この研究スケジュールは以下の通りであった。第Ｉ相では、第１のビヒクル群（群Ｃ１ａ）に事前選択注入パラメータを使用して投薬した。神経学的状態に焦点を当てた機能観察バッテリー（ＦＯＢ）評価を、注入の５±２日後および終了の３±日前に実施した。群Ｃ１ａのように、追加の３個体の動物（群Ｃ１ｂ）に投薬し、次いで、投薬の５±２日後および終了の３±日前にＦＯＢを用いて評価した。第ＩＩ相では、すべての動物（Ｎ＝９）に、第Ｉ相において確立された注入パラメータに従ってＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１を含有する試験品を用いて投薬した。群Ｃ２（視床のみ）にまず投薬し、続いて、中間用量で群Ｃ３に、次いで、高用量で群Ｃ４に投薬した。動物に両側性視床投薬のみを与えた群Ｃ２を除いて、各動物に被殻および視床へのビヒクルまたは試験品の両側性頭蓋内注入を与えた。２～４回注入（構造あたり１回注入）が最大５μＬ／分の速度で与えられた実質内投薬パラダイムを使用した。投薬の前に各動物でベースライン神経学的ＦＯＢ評価を実施し、投薬の５±２日後に各動物の第２のＦＯＢ評価を続けた。第２のＦＯＢが満足のいくものであった場合、動物を３６±３日目に安楽死させ（約５週間の寿命）、剖検の前３±２日前に第３のＦＯＢ評価を実施した。死後分析のために組織を収集した。

【１０９３】

研究デザインの概要が、表４６に示されている。高用量群（群Ｃ４）について、１．８ｅ１３ｖｇの総用量は、達成された最大力価（２．２ｅ１３ｖｇ／ｍｌ）に基づいて算出した。

【１０９４】

【表４６】

表46. 研究デザイン

段階	群	動物数	説明	容積（μL／片側）		投薬力価（vg／ml）	総用量(vg)
				被殻	視床		
I	群C1(a／b)	3+3	ビヒクル	150	250	0.0	0.0
II	群C2	3	視床のみ	-	250	2.2e13	1.1e13
	群C3	3	中用量	150	250	1.0e13	8.0e12
	群C4	3	高用量	150	250	2.2e13	1.8e13

【１０９５】

ｉｉ．動物ケアおよび試料収集

１８個体（Ｎ＝１８）の成体雄または雌アカゲザル（４～１１歳）を、歩行運動訓練の開始の１５日前の抗ＡＡＶ１中和抗体（ｎＡｂ）血清力価に基づいて選択した。群Ｃ２、Ｃ３およびＣ４の選択された候補は、概して低ＡＡＶ１　ｎＡｂを呈した。動物は、５～１４ｋｇの体重であった。歩行運動訓練を、動物登録前最大４連続週間毎日実施した。動物を秤量し、表３４にまとめられるようにｎＡｂ状態によって研究群に割り当てた。バックアップとして選択された３個体の動物を、投薬の完了までスペアとして維持した。動物飼育条件は、実施例１８に記載される通りとした。

【１０９６】

血液試料を、１日目（投与前）、１５±２日目および３６±３日目の剖検の直前に臨床病理学評価および中和抗体（ｎＡｂ）分析のために収集した。臨床病理学評価は、血液学的（ＣＢＣ）、血清臨床化学（Ｃｈｅｍ）および血液凝固（Ｃｏａｇ）分析を含んでいた。脳脊髄液（ＣＳＦ）試料を、１日目（投与前）、１５±２日目および３６±３日目の剖検の直前に頸部からｎＡｂ分析のために収集した。剖検後、脳および選択された末梢臓器を収集し、次いで、瞬間凍結するか、または浸漬によって４％パラホルムアルデヒド（ＰＦＡ）後固定した。

【１０９７】

ｉｉｉ．試験品調製および投薬手順

研究に使用された試験品は、５％スクロースおよび０．００１％ポロキサマー１８８（Ｐｌｕｒｏｎｉｃ（登録商標）Ｆ－６８）を有するリン酸緩衝生理食塩水で製剤化されたＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１遺伝子導入ベクターを含有していた。ビヒクル対照は、製剤緩衝液のみを含有していた。試料を－６０℃以下で保管し、投薬の当日に２～８℃に解凍し、維持した。ＰｒｏＨａｎｃｅ（登録商標）（Ｂｒａｃｃｏ　Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃｓ、Ｉｎｃ）、すなわち、ガドテリドールを１：２５０比（２５０μＬの試験品または対照あたり１μＬのＰｒｏＨａｎｃｅ）で添加し、チューブを反転させることによって注意深く混合し、その後注入系に負荷した。投薬溶液は、試験品または対照および２ｍＭ濃度のガドテリドールを含有していた。

【１０９８】

手術の直前に、各動物に筋肉内（ＩＭ）ケタミン（１０ｍｇ／ｋｇ）およびＩＭデクスメデトミジン（１５μｇ／ｋｇ）を用いて麻酔し、秤量し、頭部および頸部の毛を剪毛し、挿管し、１～５％イソフランで維持した。動物頭部をイヤーバーの各側に１つのＭＲＩ表面コイルを含有する定位固定枠に固定し、次いで、ＭＲＩに移してベースラインスキャンを獲得した。Ｔ１－およびＴ２－秤量ＭＲＩシーケンスを獲得し、使用して、中心溝の座標を決定した。次いで、動物を手術スイートに戻し、頭部を神経外科的移植手順のために準備した。無菌手順を使用して、創傷部位を解剖学的層で開いて、頭蓋を露出させた。用量群に応じて、開頭術を各側の頭頂葉および／または後頭葉の上に位置するエントリー部位で実施した。頭蓋に取り付けられるカニューレガイドボールアレイを、チタンスクリューを使用して各穿頭孔の上で頭蓋に一時的に固定した。ボールアレイの移植の直後に、動物をＭＲＩスイートに移した。ＭＲ画像化を使用して、カニューレガイドを、各カニューレガイドと同側の被殻および視床標的と合わせた。試験品または対照を反復ＭＲ画像化とともに投与して、表３４（上記）に明記されるように脳内の注入を視覚的にモニタリングした。対流増強送達法（ＣＥＤ）を使用して各動物に、各被殻（群Ｃ２を除く）および

視床において試験品または対照の注入（部位）を与えた。１６Ｇカニューレ（ＭＲＩ　Ｉｎｔｅｒｖｅｎｔｉｏｎｓ　Ｉｎｃ．）は、投薬溶液とともに準備され、頭蓋に取り付けられるボールアレイを通って、各標的部位中に誘導された。各カニューレを、マイクロボア延長ライン（Ｓｍｉｔｈｓ　Ｍｅｄｉｃａｌ）を介して、シリンジポンプ（Ｈａｒｖａｒｄ　Ａｐｐａｒａｔｕｓ）に取り付けられた３～６ｃｃシリンジに接続した。実質内注入の３つの異なる段階で漸増注入速度を使用して各被殻および視床に投与される用量速度、期間および容積が、表４７に列挙されている。「Ｎ／Ａ」は、適用可能ではないデータを示す。

【１０９９】

【表４７】

表47. 注入パラメータ

注入のステージ	被殻			視床		
	速度（μl／分）	期間（分）	容積（μl）	速度（μl／分）	期間（分）	容積（μl）
1	1	16	16	1	25	25
2	3	28	84	3	50	150
3	5	20	50	5	15	75
合計	N/A	64	150	N/A	90	250

【１１００】

連続ＭＲＩスキャンを獲得して、各標的部位内の注入液分布をモニタリングし、投薬のリアルタイムモニタリングを提供した。一部の場合には、被殻または視床内での注入液分布を最大化するために注入の際にカニューレを被殻または視床中により深く進めた。部位あたりに送達されるべき総容積のために、被殻および視床に隣接するＣＮＳ構造への注入液の分布が予測され、生じるように意図された。ＭＲＩ　ＣＥＤ投薬手順の直後に、動物を手術スイートに戻し、ボールアレイ系を外植し、創傷を吸収性バイクリル縫合糸を用い、簡単な結節縫合パターンを使用して解剖学的層において閉じた。術前および術後薬物療法は、アチパメゾール（０．０３ｍＬ／ｋｇ、ＩＭ）、ブプレノルフィン（０．０３ｍｇ／ｋｇ、ＩＭ、ｂ．ｉ．ｄ．）、カプロフェン（２．２ｍｇ／ｋｇ　ＳＱ、ｂ．ｉ．ｄ．）、ケトプロフェン（２ｍｇ／ｋｇ、ＩＭ、ｓ．ｉ．ｄ．）およびセファゾリン（１００ｍｇ　ＩＶ、術前および術後、続いて、２５ｍｇ／ｋｇ、ＩＭ、ｂ．ｉ．ｄ．）またはセフトリアキソン（５０ｍｇ／ｋｇ、ＩＭ、ｓ．ｉ．ｄ．）を含んでいた。動物を麻酔からの完全回復についてモニタリングし、そのホームケージに戻した。

【１１０１】

ｉｖ．組み合わされたＮＨＰ　ｍＣＴＸおよびｓｓＣＴＸ由来のＬＣニューロンにおけるＨＴＴノックダウンおよびＶＧ測定

３つの群（群Ｃ１、群Ｃ３および群Ｃ４）から得た選択された脳スラブを処理して、レーザー捕捉マイクロダイセクション（ＬＣＭ）によって一次運動皮質（ｍＣＴＸ）および体性感覚皮質（ｓｓＣＴＸ）試料を単離した。合計５４のｍＣＴＸ試料および９０のｓｓＣＴＸ　ＬＣＭ試料を収集した。各ＬＣＭ試料は、皮質層ＶおよびＶＩからレーザー捕捉された（ＬＣ）９００の錐体ニューロンを含有しており、合計１２９，６００のニューロンを捕捉した。試料を、実施例１８に記載された通りに、ＲＴ－ｑＰＣＲを使用するＨＴＴ　ｍＲＮＡレベルおよびｄｄＰＣＲを使用するベクターゲノム（ＶＧ）レベル両方のために処理した。分析の間、すべての試料は、盲検化した。

【１１０２】

ＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウンについて、ビヒクル対照群に対する正規化後のＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１処置群の組み合わされたｍＣＴＸおよびｓｓＣＴＸ由来のＬＣニューロンにおける相対ＨＴＴ　ｍＲＮＡレベルが、表４６に提示されている。群Ｃ４（高用量両側性被殻＋視床群）において、ｍＣＴＸおよびｓｓＣＴＸ由来のＬＣ錐体ニューロンの組み合わされた試料における最大ＨＴＴノックダウン（３２％）が観察され、群Ｃ３（中間用量両側性被殻＋視床群）では、より少ないＨＴＴノックダウン（１３％）であった。群Ｃ４では、ｍＣＴＸにおいて平均３０％のＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウンが観察され、ｓｓＣＴＸにおいて３３％ＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウンが観察された。ＨＴＴノックダウン

は、ほぼ用量比例的であった（２．２５×大きい用量は、２．９×大きいノックダウンをもたらした）。３０％を超えるＨＴＴノックダウンを呈したＬＣ皮質ニューロンの試料のパーセンテージも、表４８に示されている。ＬＣ運動および体性感覚皮質ニューロンでは、群Ｃ４（高用量被殻＋視床群）では、５８％の試料が、≧３０％のＨＴＴノックダウンを示し、２７％の試料が、≧４０％　ＨＴＴノックダウンを示したのに対し、群Ｃ３（中間用量被殻＋視床群）では、３６％の試料が、≧３０％のＨＴＴノックダウンを示し、７％の試料が、≧４０％ＨＴＴノックダウンを示した。したがって、運動および体性感覚皮質ニューロンにおけるＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウンは、視床および被殻に注入されたＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１の濃度に依存している。さらに、４０％超のＬＣＭ　ｍＣＴＸ試料が、中間および高用量群の両方において≧３０％のＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウンを示し、一方で、高用量群中の６０％のＬＣＭ　ｓｓＣＴＸ試料が、≧３０％のＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウンを示した。

【１１０３】

【表４８】

表48. 組み合わされたmCTXおよびssCTXから得たLCニューロンにおけるHTTノックダウン

群	説明	ビヒクルに対するHTT mRNA（%＋標準偏差、N=3）	%LCM≧ 30% KD	%LCM≧ 40% KD
群C1	ビヒクル	100 ± 10	5	0
群C3	中用量	87 ± 26	36	7
群C4	高用量	68 ± 3	58	27

【１１０４】

ＶＧレベルについて、組み合わされたｍＣＴＸおよびｓｓＣＴＸ由来のＬＣニューロン試料は、表４９に示されるように、細胞あたりのＶＧコピーにおいて用量依存性増大を示した。細胞あたりのＶＧコピー数は、高用量群においておよそ３０コピー／細胞であった。ＶＧコピーは、ＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウンをたどり、その結果、より多数のＶＧコピーが、より大きなＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウンに対応していた。

【１１０５】

【表４９】

表49. 組み合わされたmCTXおよびssCTXから得たLCニューロンにおけるVGレベル

群	説明	VGコピー／細胞（平均±標準偏差、N=3）
群C1	ビヒクル	0.54 ± 0.55
群C3	中用量	8.00 ± 0.71
群C4	高用量	28.55 ± 23.16

【１１０６】

ｖ．ＮＨＰ　ｍＣＴＸ由来のＬＣニューロンにおけるＨＴＴノックダウンおよびＶＧ測定

３つの群（群Ｃ１、群Ｃ３および群Ｃ４）から得た選択された脳スラブを処理して、レーザー捕捉マイクロダイセクション（ＬＣＭ）によって一次運動皮質（ｍＣＴＸ）試料を単離した。合計５４のｍＣＴＸ試料を収集した。各ＬＣＭ試料は、皮質層ＶおよびＶＩからレーザー捕捉された（ＬＣ）９００の錐体ニューロンを含有していた。試料を、実施例１８に記載された通りに、ＲＴ－ｑＰＣＲを使用するＨＴＴ　ｍＲＮＡレベルおよびｄｄＰＣＲを使用するベクターゲノム（ＶＧ）レベルのために処理した。分析の間、すべての試料は、盲検化した。

【１１０７】

ＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウンについて、ビヒクル対照群に対する正規化後のＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１処置群のｍＣＴＸに由来するＬＣニューロンにおける相対ＨＴＴ　ｍＲＮＡレベルが、表５０に提示されている。群Ｃ４（高用量両側性被殻＋視床群）において、ｍＣＴＸ由来のＬＣ錐体ニューロンにおける最大ＨＴＴノックダウン（３０％）が観察され、群Ｃ３（中間用量両側性被殻＋視床群）ではより少ないＨＴＴノックダウン（１３％）であった。

【１１０８】

【表５０】

表50. mCTXから得たLCニューロンにおけるHTTノックダウン

群	説明	ビヒクルに対するHTT mRNA（平均±標準偏差、N=3）
群C1	ビヒクル	100 ± 11
群C3	中用量	87 ± 27
群C4	高用量	70 ± 7

【１１０９】

ＶＧレベルについて、表５１に示されるように、ｍＣＴＸ由来のＬＣニューロンは、細胞あたりのＶＧコピーにおいて用量に関連付けられた増大を示した。細胞あたりのＶＧコピー数は、群Ｃ４（高用量両側性被殻＋視床群）において、およそ２０コピー／細胞に達し、群Ｃ３（中間用量両側性被殻＋視床群）において１０コピー／細胞に達した。したがって、ＶＧコピーは、ＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウンをたどり、その結果、より多数のＶＧコピーが、より大きなＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウンに対応していた。

【１１１０】

【表５１】

表51. mCTXから得たLCニューロンにおけるVGレベル

群	説明	VGコピー／細胞（平均±標準偏差、N=3）
群C1	ビヒクル	0.15 ± 0.03
群C3	中用量	9.61 ± 1.59
群C4	高用量	21.6 ± 0.74

【１１１１】

ｖｉ．ＮＨＰ　ｓｓＣＴＸ由来のＬＣニューロンにおけるＨＴＴノックダウンおよびＶＧ測定

３つの群（群Ｃ１、群Ｃ３および群Ｃ４）から得た選択された脳スラブを処理して、レーザー捕捉マイクロダイセクション（ＬＣＭ）によって体性感覚皮質（ｓｓＣＴＸ）試料を単離した。合計９０のｓｓＣＴＸ　ＬＣＭ試料を収集した。各ＬＣＭ試料は、皮質層ＶおよびＶＩからレーザー捕捉された（ＬＣ）９００の錐体ニューロンを含有していた。試料を、実施例１８に記載された通りに、ＲＴ－ｑＰＣＲを使用するＨＴＴ　ｍＲＮＡレベルおよびｄｄＰＣＲを使用するベクターゲノム（ＶＧ）レベルのために処理した。分析の間、すべての試料は、盲検化した。

【１１１２】

ＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウンについて、ビヒクル対照群に対する正規化後のＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１処置群のｓｓＣＴＸに由来するＬＣニューロンにおける相対ＨＴＴ　ｍＲＮＡレベルが、表５２に提示されている。群Ｃ４（高用量両側性被殻＋視床群）において、ｓｓＣＴＸ由来のＬＣ錐体ニューロンにおける最大ＨＴＴノックダウン（３３％）が観察され、群Ｃ３（中間用量両側性被殻＋視床群）ではより少ないＨＴＴノックダウン（１３％）であった。

【１１１３】

【表５２】

表52. ssCTXから得たLCニューロンにおけるHTTノックダウン

群	説明	ビヒクルに対するHTT mRNA（平均±標準偏差、N=3）
群C1	ビヒクル	100 ± 8
群C3	中用量	86 ± 24
群C4	高用量	67 ± 11

【１１１４】

ＶＧレベルについて、表５３に示されるように、ｓＣＴＸ由来のＬＣニューロンは、細胞あたりのＶＧコピーにおいて用量に関連付けられた増大を示した。細胞あたりのＶＧコピー数は、群Ｃ４（高用量両側性被殻＋視床群）において、およそ３３コピー／細胞に達し、群Ｃ３（中間用量両側性被殻＋視床群）において７コピー／細胞に達した。したがっ

て、ＶＧコピーは、ＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウンをたどり、その結果、より多数のＶＧコピーが、より大きなＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウンに対応していた。

【１１１５】

【表５３】

表53. ssCTXから得たLCニューロンにおけるVGレベル

群	説明	VGコピー／細胞（平均±標準偏差、N＝3）
群C1	ビヒクル	0.77 ± 0.89
群C3	中用量	7.01 ± 2.98
群C4	高用量	32.72± 37.37

【１１１６】

ＬＣＭ結果によって、ＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１の組み合わされた両側性被殻および視床注入は、中間および高用量群において運動および体性感覚皮質錐体ニューロンにおけるＶＧ送達およびＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウンをもたらし、高用量群ではより多いベクターゲノム送達およびより大きなＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウンを有することが実証された。

【１１１７】

ｖｉｉ．組み合わされたＮＨＰ　ｍＣＴＸおよびｓｓＣＴＸから得たパンチにおけるＨＴＴノックダウンおよびＶＧ測定

４つの群すべてに由来する運動および体性感覚皮質を含有する２つの選択された脳スラブを使用して、２ｍｍの一次運動皮質（ｍＣＴＸ）および体性感覚皮質（ｓｓＣＴＸ）パンチを収集した。動物あたり６つのｍＣＴＸおよび６つのｓｓＣＴＸパンチを収集し、総数１４４のパンチを収集した。皮質の各側から等数のパンチを収集した。試料を処理し、それぞれ、ｂＤＮＡおよびｄｄＰＣＲを使用してＨＴＴ　ｍＲＮＡおよびベクターゲノム（ＶＧ）について分析した。ｂＤＮＡおよびｄｄＰＣＲは、実施例１８に記載される通りに実施した。分析の間、すべての試料は、盲検化した。

【１１１８】

ＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウンについて、ビヒクル対照群に対する正規化後のＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１処置群における組み合わされたｍＣＴＸおよびｓｓＣＴＸ由来のＬＣニューロンにおける相対ＨＴＴ　ｍＲＮＡレベルが、表５４に提示されている。群Ｃ４（高用量両側性被殻＋視床群）から得た皮質パンチにおいて、平均１６％のＨＴＴノックダウンが観察された。ＨＴＴノックダウンは、群Ｃ３およびＣ４に基づいて用量比例的であった（２．２５×大きい用量は、２．２８×大きいノックダウンをもたらした）。各群において２０％を超えるＨＴＴノックダウンを呈したパンチのパーセンテージも、表５４に示されている。３９％の組み合わされたｍＣＴＸおよびｓｓＣＴＸパンチは、≧２０％のＨＴＴノックダウンを示したが、７２％のｍＣＴＸパンチは≧２０％のＨＴＴノックダウンを示した。高用量被殻＋視床群Ｃ４において、視床のみ群Ｃ２よりも大きなＨＴＴノックダウンが観察され、これは、ＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１の被殻注入が、運動および体性感覚皮質におけるＨＴＴノックダウンに寄与することを示唆した。ＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１の視床のみ注入（群Ｃ２）を用いると、運動および体性感覚皮質において有意なＨＴＴノックダウンがなかった。

【１１１９】

【表５４】

表54. 組み合わされたmCTXおよびssCTXパンチにおけるHTTノックダウン

群	説明	ビヒクルに対するHTT mRNA（%±標準偏差、N＝3）	パンチ% ≧20%KD
群C1	ビヒクル	100 ± 8	0
群C2	視床のみ	93 ± 3	14
群C3	中用量	93 ± 13	11
群C4	高用量	84 ± 5	39

【１１２０】

ＶＧレベルについて、結果は、表５５にまとめられている。ＶＧレベルは、被殻＋視床群Ｃ３およびＣ４について、用量依存性であり、用量比例的であった（２．２５×大きい用量は、３倍高いベクターゲノムレベルをもたらした）。各群においてｍＣＴＸにおいて

、ｓｓＣＴＸにおいてよりも高いＶＧコピーが検出された。群Ｃ４群（高用量被殻＋視床）において、群Ｃ２群（視床のみ）においてよりも高いＶＧコピーが検出され、これは、ＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１の被殻注入が、運動および体性感覚皮質におけるＶＧコピーに寄与することを示唆した。ＶＧコピーは、パンチ分析においてＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウンと相関していた。

【１１２１】

【表５５】

表55. 組み合わされたmCTXおよびssCTXパンチにおけるVGレベル

群	説明	VGコピー／細胞 （平均±標準偏差、N=3）
群C1	ビヒクル	0.02 ± 0.04
群C2	視床のみ	10.15 ± 4.14
群C3	中用量	10.98 ± 6.69
群C4	高用量	22.67 ±10.69

【１１２２】

ｖｉｉｉ．ＮＨＰ　ｍＣＴＸ由来のパンチにおけるＨＴＴノックダウンおよびＶＧ測定

４つの群すべてに由来する運動皮質を含有する２つの選択された脳スラブを使用して、２ｍｍの一次運動皮質（ｍＣＴＸ）パンチを収集した。動物あたり６つのｍＣＴＸパンチを収集し、総数７２のパンチを収集した。皮質の各側から等数のパンチを収集した。試料を処理し、それぞれ、ｂＤＮＡおよびｄｄＰＣＲを使用してＨＴＴ　ｍＲＮＡおよびベクターゲノム（ＶＧ）について分析した。ｂＤＮＡおよびｄｄＰＣＲは、実施例１８に記載される通りに実施した。分析の間、すべての試料は、盲検化した。

【１１２３】

ＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウンについて、ビヒクル対照群に対する正規化後のＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１処置群のｍＣＴＸパンチにおける相対ＨＴＴ　ｍＲＮＡレベルが、表５６に提示されている。群Ｃ４（高用量両側性被殻＋視床群）において、最大のＨＴＴノックダウン（２８％）が観察され、群Ｃ３（中間用量両側性被殻＋視床群）（９％）および群Ｃ２（１０％、視床のみ）においてより少ないＨＴＴノックダウンであった。両側性被殻および視床への高用量注入の場合にＨＴＴ　ｍＲＮＡのおよそ１／３の低減が観察されたが、両側性被殻への中間用量注入を用いた場合、ならびに視床のみの注入を用いた場合には、約１０％のみの低減しか見られなかった。

【１１２４】

【表５６】

表56. mCTXパンチにおけるHTTノックダウン

群	説明	ビヒクルに対する HTT mRNA （平均±標準偏差、N=3）
群C1	ビヒクル	100 ± 11
群C2	視床のみ	90 ± 2
群C3	中用量	91 ± 11
群C4	高用量	78 ± 7

【１１２５】

ＶＧレベルについて、ｍＣＴＸパンチは、表５７に示されるように、ＶＧコピー／細胞の用量に関連付けられた増大を示した。群Ｃ４（高用量両側性被殻＋視床群）において、細胞あたりのＶＧコピー数は、およそ３２コピー／細胞であり、群Ｃ３（中間用量両側性被殻＋視床群）では、１４コピー／細胞であった。群Ｃ３と同様に、群Ｃ２（視床のみ）において、およそ１３ＶＧコピー／細胞が見られた。概して、ＶＧレベルは、ｍＣＴＸパンチにおけるＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウンをたどり、その結果、より多数のＶＧコピーが、より大きなＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウンに対応していた。

【１１２６】

【表５７】

表57. mCTXパンチにおけるVGレベル

群	説明	VGコピー／細胞 （平均±標準偏差、N=3）
群C1	ビヒクル	0.0±0.00
群C2	視床のみ	12.5±4.8
群C3	中用量	13.8±7.1
群C4	高用量	31.8±5.7

【１１２７】

ｉｘ．ＮＨＰ　ｓｓＣＴＸ由来のパンチにおけるＨＴＴノックダウンおよびＶＧ測定

４つの群すべてに由来する体性感覚皮質を含有する２つの選択された脳スラブを使用して、２ｍｍの体性感覚皮質（ｓｓＣＴＸ）パンチを収集した。動物あたり６つのｓｓＣＴＸパンチを収集し、総数７２のパンチを収集した。皮質の各側から等数のパンチを収集した。それぞれ、ｂＤＮＡおよびｄｄＰＣＲを使用するＨＴＴ　ｍＲＮＡおよびベクターゲノム（ＶＧ）の両方のために試料を処理し、分析した。ｂＤＮＡおよびｄｄＰＣＲは、実施例１８に記載される通りに実施した。分析の間、すべての試料は、盲検化した。

【１１２８】

ＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウンについて、ビヒクル対照群に対する正規化後のＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１処置群のｓｓＣＴＸパンチにおける相対ＨＴＴ　ｍＲＮＡレベルが、表５８に提示されている。群Ｃ４（高用量両側性被殻＋視床群）において最大のＨＴＴノックダウン（９％）が観察され、群Ｃ３（中間用量両側性被殻＋視床群）（５％）および群Ｃ２（４％、視床のみ）では、より少ないＨＴＴノックダウンであった。群Ｃ４におけるＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウンは、群Ｃ３およびＣ２において観察されたもののおよそ２倍であった。

【１１２９】

【表５８】

表58. ssCTXパンチにおけるHTTノックダウン

群	説明	ビヒクルに対する HTT mRNA （平均±標準偏差、N=3）
群C1	ビヒクル	100±7
群C2	視床のみ	96±6
群C3	中用量	95±16
群C4	高用量	91±6

【１１３０】

ＶＧレベルについて、ｍＣＴＸパンチは、表５９に示されるように、細胞あたりのＶＧコピーにおいて用量に関連付けられた増大を示した。群Ｃ４（高用量両側性被殻＋視床群）において、ＶＧコピー数／細胞は、およそ１４コピー／細胞であり、群Ｃ３（中間用量両側性被殻＋視床群）では、８コピー／細胞であった。群Ｃ３と同様に、群Ｃ２（視床のみ）において、およそ８ＶＧコピー／細胞が見られた。概して、ＶＧレベルは、ｍＣＴＸパンチにおけるＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウンをたどり、その結果、より多数のＶＧコピーが、より大きなＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウンに対応していた。

【１１３１】

【表５９】

表59. ssCTXパンチにおけるVGレベル

群	説明	VGコピー／細胞 （平均±標準偏差、N=3）
群C1	ビヒクル	0.0±0.15
群C2	視床のみ	7.8±1.8
群C3	中用量	8.1±6.1
群C4	高用量	13.5±1.5

【１１３２】

ｘ．ＮＨＰ運動および体性感覚皮質におけるＶＧおよびＨＴＴ　ｍＲＮＡのｉｎ　ｓｉｔｕハイブリダイゼーション（ＩＳＨ）

群Ｃ１（ビヒクル群）および群Ｃ４（高用量－被殻＋視床群）動物から得た運動および体性感覚皮質を含有する選択された脳スラブを、実施例１８に記載されるように、ベクタ

ーゲノムＤＮＡおよびＨＴＴ　ｍＲＮＡを検出するためにＢａｓｅＳｃｏｐｅ（商標）アッセイを使用するｉｎ　ｓｉｔｕハイブリダイゼーション（ＩＳＨ）のために処理した。画像を、ベクターゲノムおよびＨＴＴ　ｍＲＮＡレベルについて顕微鏡下で検出し、分析した。

【１１３３】

注入部位（視床）の細胞の核において広範なＶＧが検出された。ＶＧはまた、運動および体性感覚皮質の複数の異なる層（大部分は錐体ニューロン）においても検出された。実質的なＶＧシグナルは、ＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１処置後に運動および感覚皮質ニューロン層Ｉ～ＶＩの核において検出された。

【１１３４】

実質的なＨＴＴ　ｍＲＮＡ低減が、注入部位（視床）の細胞において観察された。被殻は、ＩＳＨについて分析される脳スライス内に著しく含有されていなかった。ＩＳＨ結果は、すべてのＮＨＰ皮質層および注入部位における広範なＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１分布を実証し、これらの領域におけるＨＴＴ　ｍＲＮＡ低減を確認した。ＩＳＨ結果は、運動および体性感覚皮質におけるＨＴＴ低下ならびにこれらの領域の複数の層におけるニューロンの形質導入を支持する。

【１１３５】

ｘｉ．ＮＨＰ被殻から得たパンチにおけるＨＴＴノックダウン、ＶＧ測定およびＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１特異的ｍｉＲＮＡ発現

４つの群すべてに由来する被殻を含有する２つの選択された脳スラブを使用して、２ｍｍの被殻パンチを収集した。一方のスラブの各側から５つのパンチを収集し、もう一方のスラブの各側から３つのパンチを収集し、各動物から合計１６パンチを収集した。１２個体の動物から合計１９２の被殻パンチを収集した。試料を処理し、それぞれ、ｂＤＮＡおよびｄｄＰＣＲを使用してＨＴＴ　ｍＲＮＡレベルおよびＶＧレベルについて分析した。ｂＤＮＡおよびｄｄＰＣＲは、実施例１８に記載される通りに実施した。試料を処理し、ディープシーケンシングおよび／または２工程ステム－ループリアルタイム定量的ＰＣＲ（ＲＴ－ｑＰＣＲ）アプローチを使用してＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１特異的ｍｉＲＮＡレベルについて分析した。ステム－ループＲＴ－ｑＰＣＲのために、ＨＴＴ　ｍＲＮＡおよびＶＧを分析するために使用した同一パンチ溶解物から、全ＲＮＡを精製し（ｍｉＲｖａｎａ、カタログ番号ＡＭ１５６０、ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）、ＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１特異的ｍｉＲＮＡガイド鎖に対して相同なステム－ループオリゴヌクレオチドを使用して、逆転写酵素反応をプライムして、ｃＤＮＡを生成した。次いで、ＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１特異的ｍｉＲＮＡおよびステムループに対して相同なフォワードおよびリバースプライマーを伝統的なｑＰＣＲ反応（第２の）工程のために使用した。ステムループプライマーおよびｑＰＣＲプローブセットの両方とも、ＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１ｍｉＲＮＡガイド鎖の特異的検出のために特注設計した。分析の間、すべての試料は、盲検化した。データの統計的比較を、一元配置分散分析テューキーの多重比較検定を使用して実施した。０．０５未満のＰ値は、統計的有意差を示す。

【１１３６】

ＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウンについて、ビヒクル対照群に対する正規化後の各ＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１処置群から得たすべての被殻パンチにおける相対ＨＴＴ　ｍＲＮＡレベルが、表６０に提示されている。平均１２％、６１％および６７％のＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウンが、それぞれ、両側性視床のみ投薬（群Ｃ２）ならびに両側性被殻および視床投薬の中間（群Ｃ３）および高用量（群Ｃ４）によって被殻パンチにおいて達成された。両側性視床のみ投薬は、被殻において統計的に有意なＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウンをもたらした。各群において３０％を超えるＨＴＴノックダウンを呈したパンチのパーセンテージはまた、表６０に示されている。中間および高用量の両側性被殻および視床投薬は両方とも、３０％を超えるＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウンを呈する、６０％を超える被殻パンチをもたらし、高用量群は、すべてのパンチが３０％　ＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウンを越えた。

【１１３７】
【表６０】

表60. すべての被殻パンチにおけるHTTノックダウン

群	説明	試料の大きさ	ビヒクルに対するHTT mRNA（%±標準偏差）	一元配置分散分析によりP値(ビヒクルに対する)	パンチ%≧30% KD
群C1	ビヒクル	48	100 ± 8	-	0
群C2	視床のみ	48	88 ± 11	<0.0001	6.3
群C3	中用量	48	39 ± 17	<0.0001	89.6
群C4	高用量	48	33 ± 10	<0.0001	100

【１１３８】
ビヒクル対照群に対する正規化後のＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１処置群における各動物から分析された相対ＨＴＴ　ｍＲＮＡレベルが、表６１に提示されている。
【１１３９】
【表６１】

表61. 動物あたりで平均化された被殻パンチにおけるHTTノックダウン

群	説明	試料の大きさ	ビヒクルに対するHTT mRNA（%±標準偏差）	一元配置分散分析によりP値（ビヒクルに対する）	一元配置分散分析によりP値（視床のみに対する）	一元配置分散分析によりP値（中用量に対する）
群C1	ビヒクル	3	100 ± 6	-	-	-
群C2	視床のみ	3	88 ± 3	0.1178	-	-
群C3	中用量	3	39 ± 8	<0.0001	<0.0001	-
群C4	高用量	3	33 ± 4	<0.0001	<0.0001	0.6295

【１１４０】
ＶＧレベルについて、各群から得たすべての被殻パンチにおいて検出されたベクターゲノムコピーの平均数が、表６２に提示されている。それぞれ、両側性視床のみ、ならびに中間および高用量の両側性被殻および視床投薬によって、被殻パンチにおいて２倍体細胞あたり平均２１、８６９および１２１１のＶＧコピーが達成された。中間および高用量両方の両側性被殻および視床投薬は、両側性視床のみ投薬よりも、有意に高い被殻へのＶＧ分布をもたらした。
【１１４１】
【表６２】

表62. すべての被殻パンチにおけるVGコピー

群	説明	試料の大きさ	VGコピー／細胞（平均±標準偏差）
群C1	ビヒクル	48	0.43 ± 1.33
群C2	視床のみ	48	21.03 ± 9.05
群C3	中用量	48	869.3 ± 846.6
群C4	高用量	48	1211 ± 1047.0

【１１４２】
各動物から分析されたベクターゲノムコピー数は、表６３に提示されている。
【１１４３】
【表６３】

表63. 動物あたりで平均化された被殻パンチにおけるVGコピー

群	説明	試料の大きさ	VGコピー／細胞（平均±標準偏差）
群C1	ビヒクル	3	0.39 ± 0.53
群C2	視床のみ	3	21.03 ± 3.72
群C3	中用量	3	869.3 ± 338.0
群C4	高用量	3	1211 ± 540.1

【１１４４】
異常値の除去のためにグラブス検定（Ｑ＝０．１％）を適用し、ＶＧコピー／細胞を再計算した。この事後統計分析後、動物あたりの被殻パンチ中のＶＧコピーを、それぞれ群Ｃ２、Ｃ３およびＣ４について２１．０±６．５、８６９．３±２８３．０および１２１０．８±３８７．３として定量化した。
【１１４５】

被殻パンチにおけるＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウン対ベクターゲノムレベルの相関は、図１１Ａに示されている。すべての投薬群から得たすべての被殻パンチ相関曲線は、曲線の上部にビヒクル群、主に上部の肩に視床のみ群、傾斜および底部に沿って均等に分布する中間用量群および主に底部に高用量群を有する用量反応曲線をもたらす。２倍体細胞あたりおよそ４０ＶＧで、ＨＴＴノックダウンのＥＣ$_{50}$を算出した（Ｇｒａｐｈｐａｄ　Ｐｒｉｓｍ、非線形回帰４パラメータ曲線フィット）（範囲は、２倍体細胞あたり２０～５０ＶＧである）。

【１１４６】

ｍｉＲＮＡ分析について、細胞あたりのＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１特異的ｍｉＲＮＡコピーの平均数および細胞あたりのＶＧコピーの対応する平均、対照に対するＨＴＴ　ｍＲＮＡレベルおよび動物あたりで平均化されたＶＧ算出あたりのＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１特異的ｍｉＲＮＡが、表６４に提示されている。これらの分析を被殻パンチのサブセットを使用して実施し、従って、表６４において提示される値は、合計７２の総試料の動物（半球あたり３つ）あたり６つの被殻パンチから得たデータを指す。

【１１４７】

【表６４】

表64．動物あたりで平均化された被殻パンチにおけるAAV1－VOYHT1特異的miRNA発現

群	説明	試料の大きさ	miRNAコピー／細胞（平均±標準偏差）	VGコピー／細胞（平均±標準偏差）	ビヒクルに対するHTT mRNA（%±標準偏差）	HTT miRNA／VG（平均±標準偏差）
群C1	ビヒクル	3	2.9 ± 4.44	0.08 ± 0.21	100 ± 9	15 ± 32
群C2	視床のみ	3	2283 ± 1495	21 ± 7	91 ± 8	128 ± 107
群C3	中用量	3	8808 ± 7955	793 ± 773	44 ± 18	44 ± 55
群C4	高用量	3	8869 ± 7568	1258 ± 1118	35 ± 10	11 ± 7

【１１４８】

各処置群から得たすべての被殻パンチにおけるＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１特異的ｍｉＲＮＡ発現対ベクターゲノムレベルの相関（ｒ＝０．８６０６、ｐ＜０．００１））が、図１１Ｂに示されている。増強されたＶＧ体内分布は、ＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１処置群におけるＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１特異的ｍｉＲＮＡ発現の増大に対応していた。

【１１４９】

各処置群から得たすべての被殻パンチにおけるＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１特異的ｍｉＲＮＡ発現対ベクターＨＴＴ　ｍＲＮＡ低下の相関（ｒ＝－０．６７８８、ｐ＜０．０００１）が、図１１Ｃに示されている。増大したＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１特異的ｍｉＲＮＡ発現は、ＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１処置群における増強されたＨＴＴ　ｍＲＮＡ低下に対応していた。

【１１５０】

まとめると、視床のみ投薬は、被殻においてより多い中程度のＶＧ体内分布、ＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１特異的ｍｉＲＮＡ発現およびＨＴＴ　ｍＲＮＡ低下をもたらした。組み合わされた被殻および視床投薬は、被殻において、視床のみ投薬に対して、より大きなＶＧ体内分布、ＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１特異的ｍｉＲＮＡ発現および強いＨＴＴ　ｍＲＮＡ低下をもたらした。最後に、ＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１特異的ｍｉＲＮＡ発現は、ＶＧ体内分布およびＨＴＴ　ｍＲＮＡ低下と相関している。

【１１５１】

ｘｉｉ．ＮＨＰ尾状核から得たパンチにおけるＨＴＴノックダウン、ＶＧ測定およびＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１特異的ｍｉＲＮＡ発現

４つの群すべてに由来する尾状核を含有する選択された脳スラブを使用して、２ｍｍの尾状核パンチを収集した。スラブの各側から２つのパンチを収集し、各動物から合計４つのパンチを収集した。１２個体すべての動物から合計４８の尾状核パンチを収集した。試料を処理し、それぞれ、ｂＤＮＡおよびｄｄＰＣＲを使用してＨＴＴ　ｍＲＮＡレベルおよびＶＧレベルについて分析した。ｂＤＮＡおよびｄｄＰＣＲは、実施例１８に記載される通りに実施した。試料を処理し、ディープシーケンシングおよび／または２工程ステムーループリアルタイム定量的ＰＣＲ（ＲＴ－ｑＰＣＲ）アプローチを使用してＡＡＶ１－

ＶＯＹＨＴ１特異的ｍｉＲＮＡレベルについて分析した。ステムーループＲＴ－ｑＰＣＲのために、ＨＴＴ　ｍＲＮＡおよびＶＧを分析するために使用した同一パンチ溶解物から、全ＲＮＡを精製し（ｍｉＲｖａｎａ、カタログ番号ＡＭ１５６０、ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）、ＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１特異的ｍｉＲＮＡガイド鎖に対して相同なステムーループオリゴヌクレオチドを使用して、逆転写酵素反応をプライムして、ｃＤＮＡを生成した。次いで、ＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１特異的ｍｉＲＮＡおよびステムループに対して相同なフォワードおよびリバースプライマーを伝統的な　ｑＰＣＲ反応（第２の）工程のために使用した。ステムループプライマーおよびｑＰＣＲプローブセットの両方とも、ＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１ｍｉＲＮＡガイド鎖の　特異的検出のために特注設計した。分析の間、すべての試料は、盲検化した。データの統計的比較を、一元配置分散分析テューキーの多重比較検定を使用して実施した。０．０５未満のＰ値は、統計的有意差を示す。

【１１５２】

ＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウンについて、ビヒクル対照群に対する正規化後の各ＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１処置群から得たすべての尾状核パンチにおける相対ＨＴＴ　ｍＲＮＡレベルが、表６３に提示されている。平均５１％、６１％および６８％のＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウンが、それぞれ、両側性視床のみ投薬（群Ｃ２）ならびに両側性被殻および視床投薬の中間（群Ｃ３）および高用量（群Ｃ４）によって尾状核パンチにおいて達成された。両側性視床のみ投薬は、尾状核パンチにおいて強いおよび有意なＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウン（５１％まで）を引き起こした。各群において３０％を超えるＨＴＴノックダウンを呈したパンチのパーセンテージはまた、表６５に示されている。３つの投薬群（両側性視床のみ投薬、両側性被殻および視床投薬の中間および高用量）すべてが、少なくとも３０％のＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウンを達成する９２％の尾状核パンチを有していた。

【１１５３】

【表６５】

表65. すべての尾状核パンチにおけるHTTノックダウン

群	説明	試料の大きさ	ビヒクルに対するHTT mRNA(%±標準偏差)	一元配置分散分析によりP値(ビヒクルに対する)	パンチ%≧30% KD
群C1	ビヒクル	12	100 ± 6	-	0
群C2	視床のみ	12	49 ± 16	<0.0001	92
群C3	中用量	12	39 ± 15	<0.0001	92
群C4	高用量	12	32 ± 15	<0.0001	92

【１１５４】

ビヒクル対照群に対する正規化後のＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１処置群における各動物から分析された相対ＨＴＴ　ｍＲＮＡレベルが、表６６に提示されている。

【１１５５】

【表６６】

表66. 動物あたりで平均化された尾状核パンチにおけるHTTノックダウン

群	説明	試料の大きさ	ビヒクルに対するHTT mRNA(%±標準偏差)	一元配置分散分析によりP値(ビヒクルに対する)	一元配置分散分析によりP値(視床のみに対する)	一元配置分散分析によりP値(中用量に対する)
群C1	ビヒクル	3	100 ± 6	-	-	-
群C2	視床のみ	3	49 ± 13	0.0012	-	-
群C3	中用量	3	39 ± 11	0.0004	0.6889	-
群C4	高用量	3	32 ± 9	0.0002	0.2786	0.8347

【１１５６】

ＶＧレベルについて、各群から得たすべての尾状核パンチにおいて検出されたベクターゲノムコピーの平均数が、表６７に提示されている。それぞれ、両側性視床のみ、中間および高用量の両側性被殻および視床投薬によって、尾状核パンチにおいて２倍体細胞あたり平均４４、１４６および９９ベクターゲノムコピーが達成された。

【１１５７】
【表６７】

表67. すべての尾状核パンチにおけるVGコピー

群	説明	試料の大きさ	VGコピー／細胞（平均±標準偏差）
群C1	ビヒクル	12	0.12±0.15
群C2	視床のみ	12	44.18±22.86
群C3	中用量	12	146.2±200.9
群C4	高用量	12	99.22±45.01

【１１５８】
各動物から分析されたベクターゲノムコピー数は、表６８に提示されている。
【１１５９】
【表６８】

表68. 動物あたりの尾状核パンチにおけるVGコピー

群	説明	試料の大きさ	VGコピー／細胞（平均±標準偏差）
群C1	ビヒクル	3	0.10±0.05
群C2	視床のみ	3	44.18±10.16
群C3	中用量	3	146.2±182.9
群C4	高用量	3	99.22±29.22

【１１６０】
異常値の除去のためにグラブス検定（Ｑ＝０．１％）を適用し、尾状核におけるＶＧコピー／細胞を再計算した。この事後統計分析後、動物あたりの尾状核パンチ中のＶＧコピーを、それぞれ群Ｃ２、Ｃ３およびＣ４について４４．２±１０．２、１０７．４±１１６．０および９９．２±２９．２として定量化した。
【１１６１】
尾状核パンチにおけるＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウン対ベクターゲノムレベルの相関が、図１２Ａに示されている。すべての投薬群から得たすべての尾状核パンチ相関曲線は、曲線の上部にビヒクル群ならびに傾斜に沿っておよび底部の始まりに分散しているすべての他の投薬群を有する用量反応曲線をもたらす。２倍体細胞あたりおよそ２３ＶＧで、ＨＴＴノックダウンのＥＣ$_{50}$を算出した（Ｇｒａｐｈｐａｄ　Ｐｒｉｓｍ、非線形回帰４パラメータ曲線フィット）（範囲は、２倍体細胞あたり２０～５０ＶＧである）。
【１１６２】
ｍｉＲＮＡ分析について、細胞あたりのＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１特異的ｍｉＲＮＡコピーの平均数および細胞あたりのＶＧコピーの対応する平均、対照に対するＨＴＴ　ｍＲＮＡレベルおよび動物あたりで平均化されたＶＧ算出あたりのＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１特異的ｍｉＲＮＡが、表６９に提示されている。これらの分析を尾状核パンチのサブセットを使用して実施し、従って、表６９において提示される値は、合計４８の総試料の動物（半球あたり２つ）あたり４つの被殻パンチから得たデータを指す。
【１１６３】
【表６９】

表69. 動物あたりで平均化された尾状核パンチにおける AAV1－VOYHT1特異的miRNA発現

群	説明	試料の大きさ	miRNAコピー／細胞（平均±標準偏差）	VGコピー／細胞（平均±標準偏差）	ビヒクルに対するHTT mRNA（%±標準偏差）	HTT miRNA／VG（平均±標準偏差）
群C1	ビヒクル	3	1.5±0.53	0.05±0.11	100±6	10±19
群C2	視床のみ	3	3535±1050	44±10	49±13	90±35
群C3	中用量	3	3730±1944	146±183	39±11	62±55
群C4	高用量	3	4468±1356	99±29	32±9	51±20

【１１６４】
各処置群から得たすべての尾状核パンチにおけるＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１特異的ｍｉＲＮＡ発現対ベクターゲノムレベルの相関（ｒ＝０．６７８２、ｐ＜０．０００１）が、図１２Ｂに示されている。増強されたＶＧ体内分布は、ＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１処置群におけるＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１特異的ｍｉＲＮＡ発現の増大に対応していた。上記のように、用量最適化研究ＩＩＩにおいて動物群から得たベクターゲノムレベルデータが、用量最

適化研究Ｉから得たものと組み合わされる場合には、グラブス検定（Ｑ＝０．１％）を使用して、有意な異常値を検出した。各処置群から得た尾状核パンチにおけるＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１特異的ｍｉＲＮＡ発現対ベクターゲノムレベル間の陽性関係は、図１２Ｂに示される相関分析から１つの異常値の除去後もそのままであった（ｒ＝０．７４５２、ｐ＜０．００１）。すべての異常値の除去後、群Ａ２、Ａ３、Ａ５およびＣ３の尾状核パンチにおけるＶＧコピー／細胞（平均±標準偏差）は、それぞれ、１．８±０．５、１０．７±１０．３、０．３±０．２および１０７．４±１１６．０ＶＧコピー／細胞になる。

【１１６５】

各処置群から得たすべての尾状核パンチにおけるＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１特異的ｍｉＲＮＡ発現対ベクターＨＴＴ　ｍＲＮＡ低下の相関（ｒ＝－０．８７９８、ｐ＜０．０００１）が、図１２Ｃに示されている。ＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１特異的ｍｉＲＮＡ発現の増大は、ＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１処置群における増強されたＨＴＴ　ｍＲＮＡ低下と対応していた。

【１１６６】

まとめると、視床のみ投薬は、尾状核において有意なＶＧ体内分布、有意なＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１特異的ｍｉＲＮＡ発現および実質的なＨＴＴ　ｍＲＮＡ低下をもたらした。組み合わされた被殻および視床投薬は、尾状核において、視床のみ投薬と比較して、より大きなＶＧ体内分布、ＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１特異的ｍｉＲＮＡ発現および強いＨＴＴ　ｍＲＮＡ低下をもたらした。最後に、ＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１特異的ｍｉＲＮＡ発現は、ＶＧ　体内分布およびＨＴＴ　ｍＲＮＡ低下と相関している。

【１１６７】

ｘｉｉｉＮＨＰ視床から得たパンチにおけるＨＴＴノックダウンおよびＶＧ測定

４つの群すべてに由来する視床を含有する選択された脳スラブを使用して、２ｍｍの視床パンチを収集した。スラブの各側から５つのパンチを収集し、各動物から合計１０のパンチを収集した。１２個体すべての動物から総数１２０の視床パンチを収集した。試料を処理し、それぞれ、ｂＤＮＡおよびｄｄＰＣＲを使用してＨＴＴ　ｍＲＮＡレベルおよびＶＧレベルについて分析した。ｂＤＮＡおよびｄｄＰＣＲは、実施例１８に記載される通りに実施した。分析の間、すべての試料は、盲検化した。データの統計的比較を、一元配置分散分析テューキーの多重比較検定を使用して実施した。０．０５未満のＰ値は、統計的有意差を示す。

【１１６８】

ＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウンについて、ビヒクル対照群に対する正規化後の各ＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１処置群から得たすべての視床パンチにおける相対ＨＴＴ　ｍＲＮＡレベルが、表７０に提示されている。平均７６％、７６％および７３％のＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウンが、それぞれ、両側性視床のみ投薬（群Ｃ２）ならびに両側性被殻および視床投薬の中間（群Ｃ３）および高用量（群Ｃ４）によって視床パンチにおいて達成された。各群において３０％を超えるＨＴＴノックダウンを呈したパンチのパーセンテージはまた、表７０に示されている。３つの投薬群すべてについて、視床パンチの１００％が、少なくとも３０％のＨＴＴ　ｍＲＮＡ　ＫＤを達成した。

【１１６９】

【表７０】

表70. すべての視床パンチにおけるHTTノックダウン

群	説明	試料の大きさ	ビヒクルに対するHTT mRNA(%±標準偏差)	一元配置分散分析によりP値(ビヒクルに対する)	パンチ%≧30% KD
群C1	ビヒクル	30	100±8	-	0
群C2	視床のみ	30	24±5	<0.0001	100
群C3	中用量	30	24±9	<0.0001	100
群C4	高用量	30	27±5	<0.0001	100

【１１７０】

ビヒクル対照群に対する正規化後のＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１処置群における各動物から分析された相対ＨＴＴ　ｍＲＮＡレベルが、表７１に提示されている。

【１１７１】
【表７１】

表71. 動物あたりで平均化された視床パンチにおけるHTTノックダウン

群	説明	試料の大きさ	ビヒクルに対するHTT mRNA（%±標準偏差）	一元配置分散分析によりP値（ビヒクルに対する）	一元配置分散分析によりP値（視床のみに対する）	一元配置分散分析によりP値（中用量に対する）
群C1	ビヒクル	3	100 ± 3	-	-	-
群C2	視床のみ	3	24 ± 4	<0.0001	-	-
群C3	中用量	3	24 ± 5	<0.0001	0.9995	-
群C4	高用量	3	27 ± 2	<0.0001	0.7505	0.8081

【１１７２】
ＶＧレベルについて、各群から得たすべての視床パンチにおいて検出されたベクターゲノムコピーの平均数が、表７２に提示されている。３つの処置群すべてにおいて、同様のレベルのベクターゲノムコピーが観察された。それぞれ、両側性視床のみ、中間および高用量の両側性被殻および視床投薬によって、視床パンチにおいて２倍体細胞あたり平均２０１５、１７０４、２７４７のベクターゲノムコピーが達成された。
【１１７３】
【表７２】

表72. すべての視床パンチにおけるVGコピー

群	説明	試料の大きさ	VGコピー／細胞（平均±標準偏差）
群C1	ビヒクル	30	0.13 ± 0.27
群C2	視床のみ	30	2015 ± 1088
群C3	中用量	30	1704 ± 741.9
群C4	高用量	30	2747 ± 896.1

【１１７４】
各動物から分析されたベクターゲノムコピー数は、表７３に提示されている。
【１１７５】
【表７３】

表73. 動物あたりで平均化された視床パンチにおけるVGコピー

群	説明	試料の大きさ	VGコピー／細胞（平均±標準偏差）
群C1	ビヒクル	3	0.13 ± 0.07
群C2	視床のみ	3	2015 ± 310.9
群C3	中用量	3	1704 ± 467.3
群C4	高用量	3	2747 ± 691.2

【１１７６】
視床パンチにおけるＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウン対ベクターゲノムレベルの相関が、図１３に示されている。すべての投薬群が、視床から得たパンチにおいて、同様の細胞あたりのベクターゲノムコピーおよび同様のノックダウン効率を達成した。すべての投薬群から得たすべての視床パンチの相関プロットは、上部左のビヒクル群および底部のかなり右の互いにほとんど重複するすべての他の投薬群を示す。EC_{50}算出は、主に完全に陽性および陰性の集団の存在のために不明瞭であった。
【１１７７】
要するに、被殻、尾状核および視床から得たパンチ分析は、３つの投薬群（視床のみ投薬、ならびに中間および高用量の両側性被殻および視床投薬）すべてにおいて注入部位（被殻および視床）で、および尾状核において実質的なＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウンが達成されたことを明らかにする。さらに、ベクターゲノムレベルは、被殻、尾状核および視床におけるＨＴＴ　ｍＲＮＡノックダウンと十分に相関し、高ベクターゲノムレベルでのノックダウンのプラトーの証拠がある。
【１１７８】

ｘｉｖ．臨床徴候および組織病理学

ＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１を与えた９個体のＮＨＰのうち７個体において、注入後臨床徴候または四肢所見は観察されなかった。他の２個体のＮＨＰでは、短縮された歩幅およびわずかな四肢の所見が観察された。しかし、これらの臨床徴候を説明する、またはそれと相関する病理組織学的変化は見られなかった。カテーテルチップおよび／またはトラックと関連付けられる病理組織学的所見は、外科的手順によると予測されたが、任意の特定の臨床徴候をもたらすものはなかった。注入の視床部位で最小の所見が予測され、神経膠症、ニューロン変性、グリア細胞空胞化および被殻においてよりもわずかにより広く広がった単核細胞浸潤を含んでいた。何らかの臨床徴候をもたらすと予測されるものはなかった。浮腫は、カテーテルトラックと隣接してのみ観察され、容積は十分に忍容されることを示唆した。体性感覚または運動皮質のニューロンに対する有害な効果の証拠は、いずれの群においても見られなかった。これらの所見は、無毒性量（ＮＯＡＥＬ）が、最小で、被殻および視床注入によって高用量で投与されるＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１であるということを示唆する（群Ｃ４を参照のこと）

実施例２１．製剤最適化

最初の製剤スクリーニングによって、リン酸／スクロース／ＮａＣｌ製剤（ｐＨ７．２、４５０ｍＯｓｍ／ｋｇの２．７ｍＭリン酸Ｎａ（二塩基性）、１．５４ｍＭリン酸Ｋ（一）、１５５ｍＭ　ＮａＣｌおよび５％（ｗ／ｖ）スクロース）が、ＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１ベクターの許容できる程度に安定な製剤として同定された。高塩製剤も安定性として同定された。

【１１７９】

製剤を、ＣＮＳ投与に適した因子について調整しながら、賦形剤、Ｎａ／Ｋ比、ｐＨおよび浸透圧についてさらに最適化した。ＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１ベクターを製剤化するために使用してもよい３種の溶液が、表７４に提示されている。

【１１８０】

【表７４】

表74. AAV1－VOYHT1ベクターの製剤化

製剤化1	製剤化2	製剤化3
10mMリン酸ナトリウム	10mM Tris塩基	10mM Tris塩基
1. 5mMリン酸カリウム	6. 25mM HCl	8. 95mM HCl
95mM塩化ナトリウム	1. 5mM塩化カリウム	1. 5mM塩化カリウム
7%(w／v)スクロース	100mM塩化ナトリウム	100mM塩化ナトリウム
0. 001%(w／v)Pluronic(登録商標)F－68	7%(w／v)スクロース	7%(w／v)スクロース
5℃でpH7. 4±0. 2	0. 001%(w／v)Pluronic(登録商標)F－68	0. 001%(w／v)Pluronic(登録商標)F－68
	5℃でpH8. 0±0. 2	5℃でpH7. 5±0. 2

【１１８１】

上記で同定された溶液で製剤化されるべきＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１ベクターの濃度は、約２．７ｅ１３ｖｇ／ｍＬであるが、濃度は、５ｅ１３ｖｇ／ｍｌまで増大されてもよい。高濃度のＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１ベクターは、凝集の不在下で安定化することが困難であると示された。製剤検査の分析によって、スクロースレベルの増大は、全般的にベクター安定性を改善し、凝集を防ぐことが示された。約５％から９％へのスクロースレベルは、ＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１ベクターの良好な安定性を提供し、試験されたベクターおよび所望の製剤濃度については、約７％スクロースの最適濃度を有していた。スクロース使用のレベルは、生理学的浸透圧によって制限され得る。さらに、より高い浸透圧および／またはより多いＮａＣｌは、ベクター安定性にとって好都合であると示された。

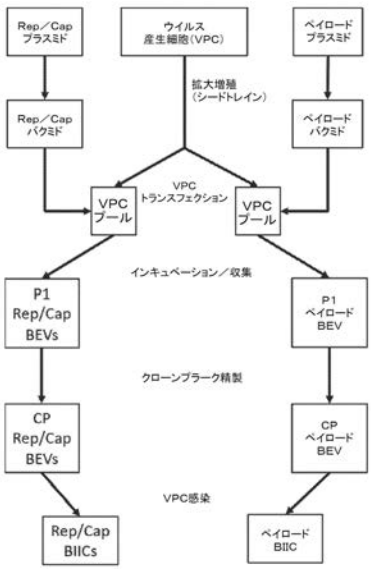
【１１８２】

実施例２２．ＨＤ患者へのＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１の投与

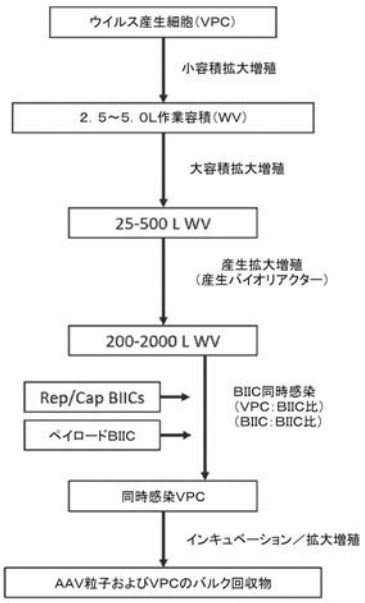
実施例２１において同定された適当な製剤に製剤化されたＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１ベクターを、ＭＲＩ誘導対流増強送達法（ＣＥＤ）を使用して被殻および視床へ両側性実質注入によってステージ１　ＨＤ患者に投与する。注入されるべき製剤化された溶液中のＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１ベクターの濃度は、２．７ｅ１２～２．７ｅ１３ｖｇ／ｍＬ．の間である。被殻および視床に注入されるＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１の容積は、それぞれ、３００

～１５００μＬ／半球および１３００～２５００μＬ／半球である。被殻および視床に投与される用量は、それぞれ、８ｅ１１～４ｅ１３ｖｇ／半球および３．５ｅ１２～６．８ｅ１３ｖｇ／半球である。患者に投与される総用量は、約８．６ｅ１２～２ｅ１４ｖｇである。ＡＡＶ１－ＶＯＹＨＴ１処置は、患者の線条体および皮質においてＨＴＴ　ｍＲＮＡレベルの著しい低減をもたらす。

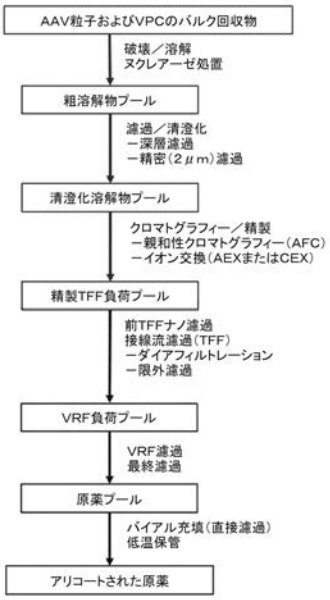
【図１】



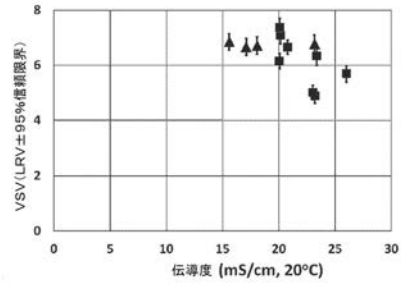
【図２】



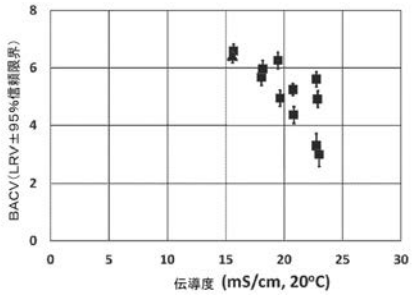
【図３】



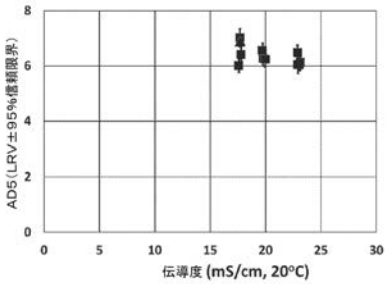
【図４Ａ】



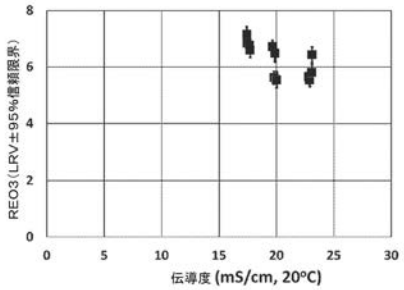
【図４Ｂ】



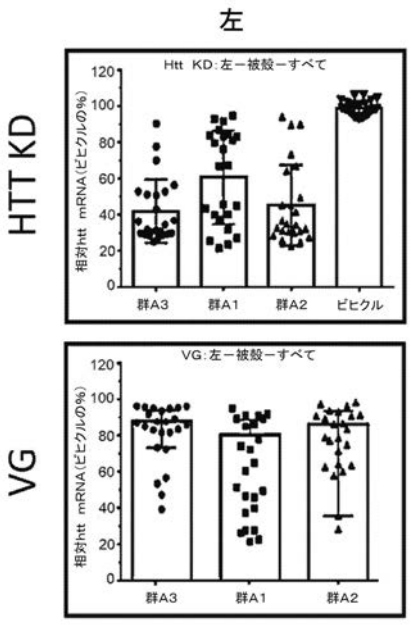
【図４Ｃ】



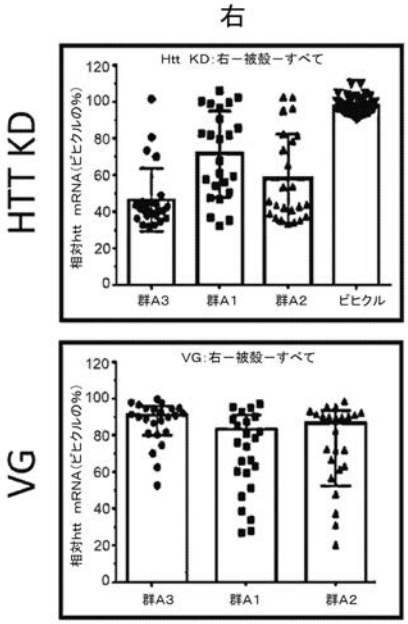
【図４Ｄ】



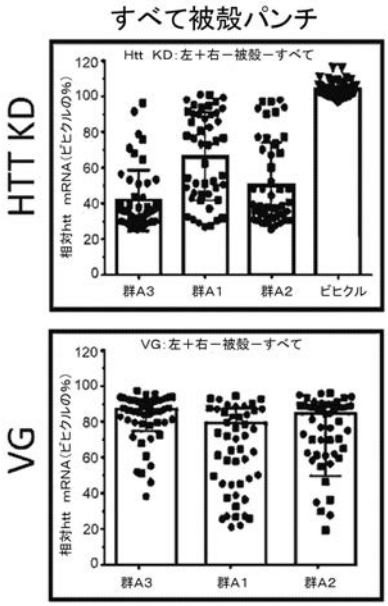
【図５Ａ】



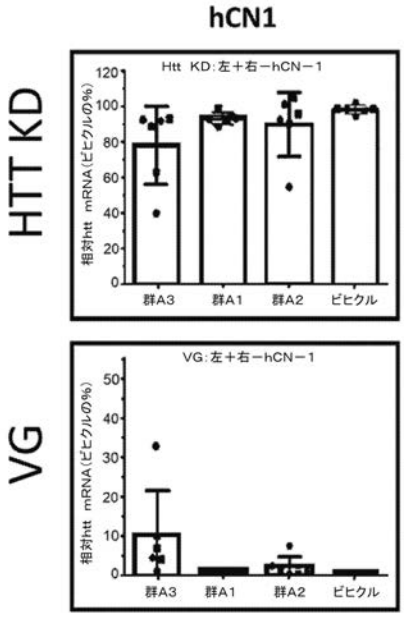
【図５Ｂ】



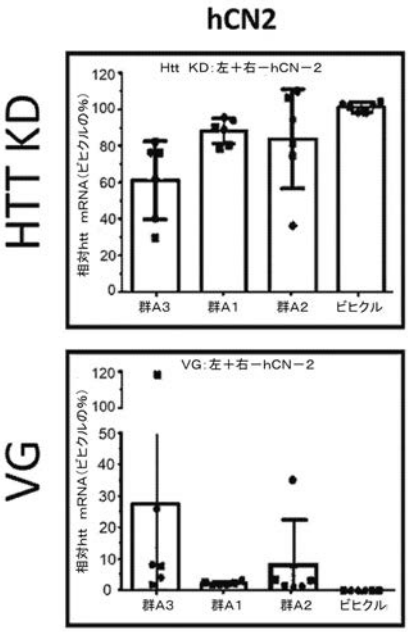
【図５Ｃ】



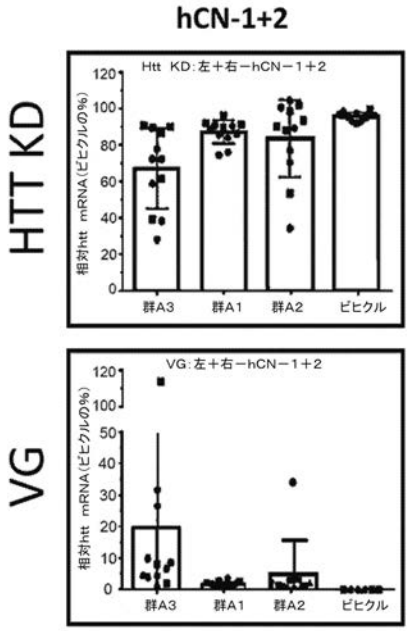
【図６Ａ】



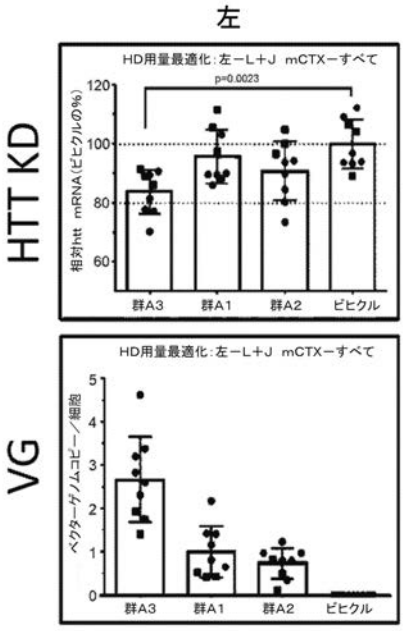
【図６Ｂ】



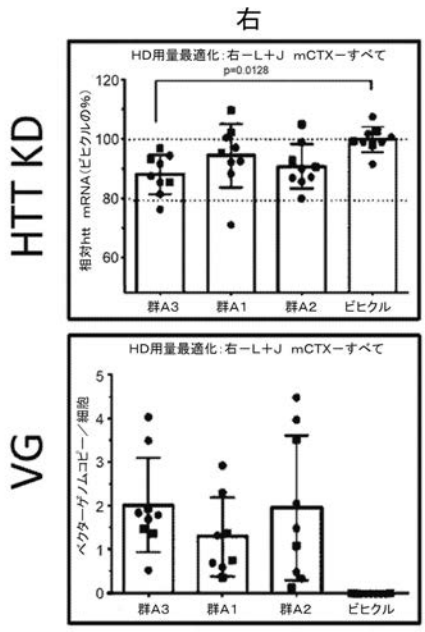
【図６Ｃ】



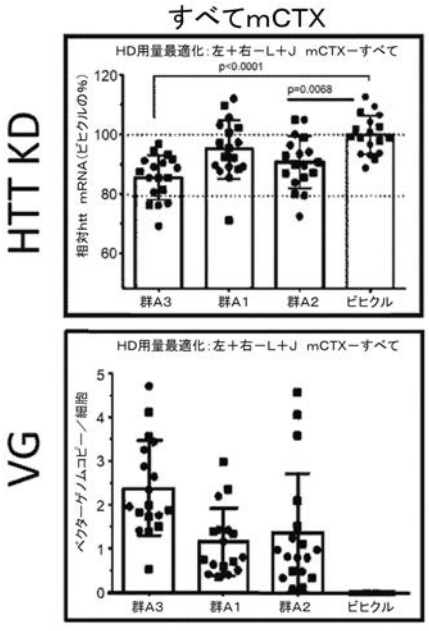
【図７Ａ】



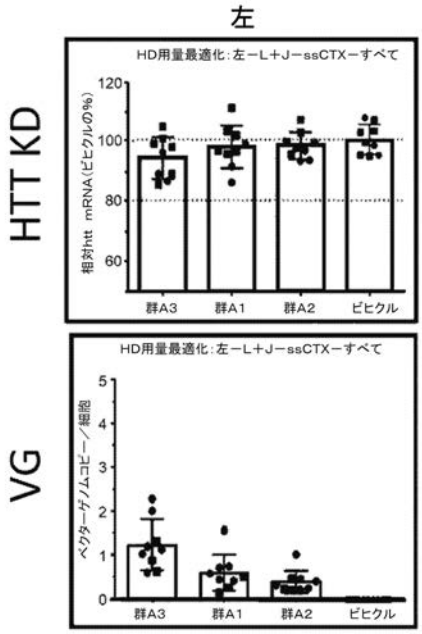
【図７Ｂ】



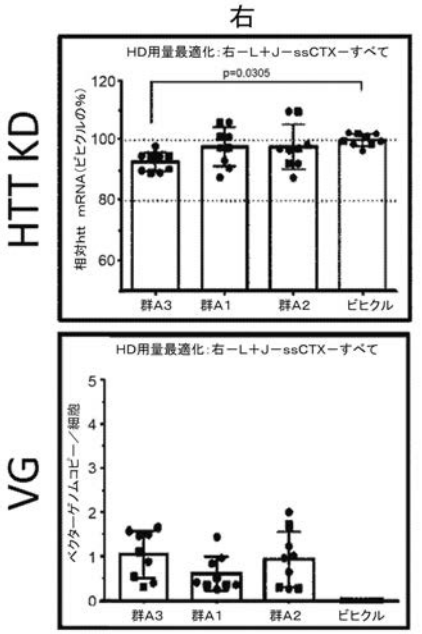
【図７Ｃ】



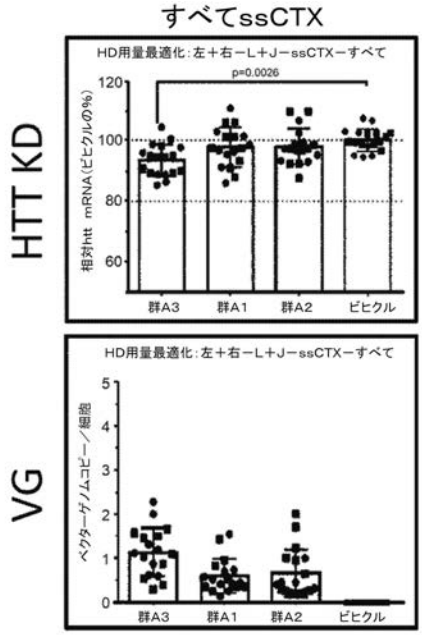
【図８Ａ】



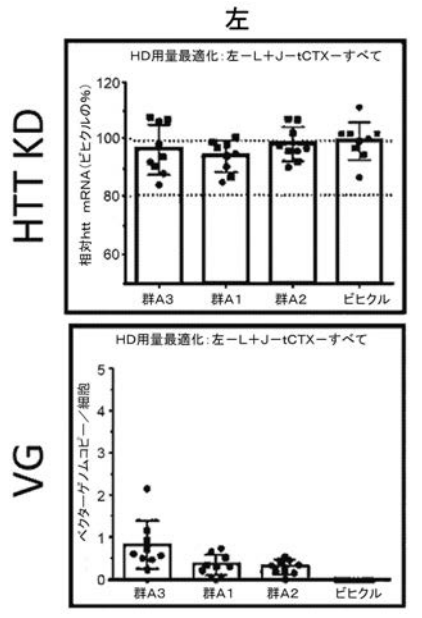
【図８Ｂ】



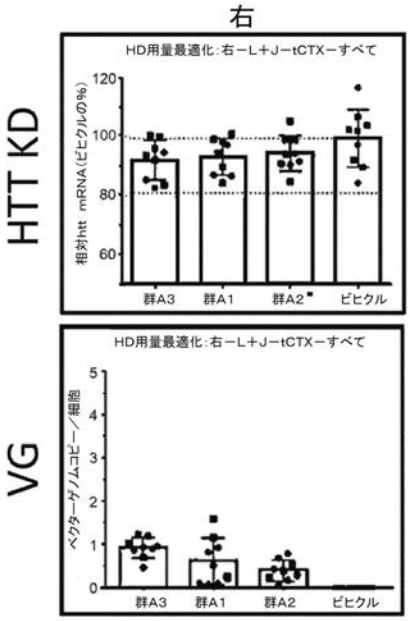
【図８Ｃ】



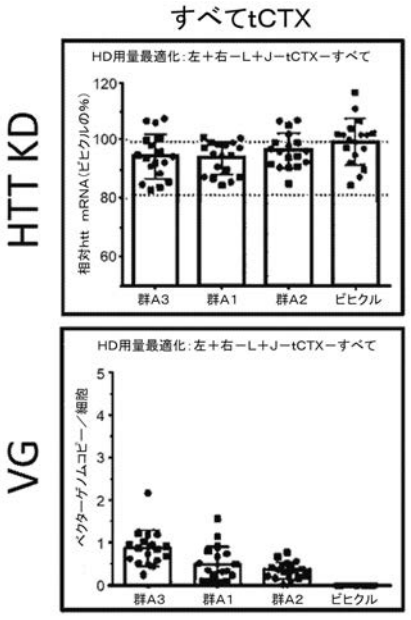
【図９Ａ】



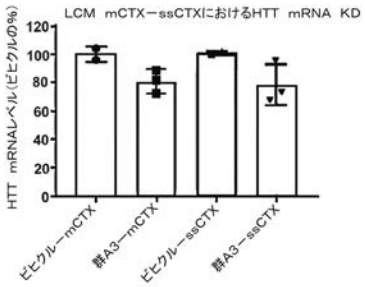
【図９Ｂ】



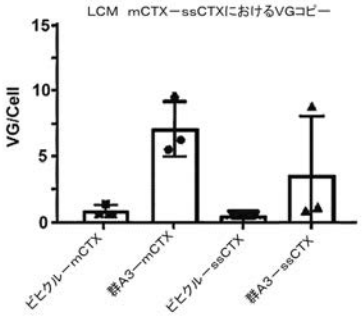
【図９Ｃ】



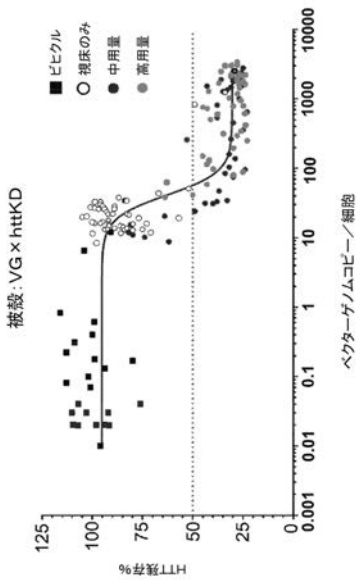
【図１０Ａ】



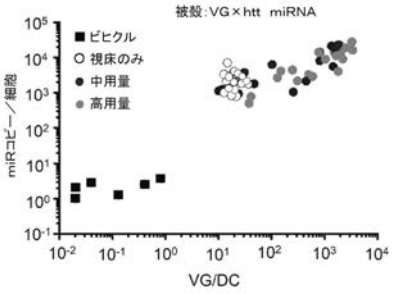
【図１０Ｂ】



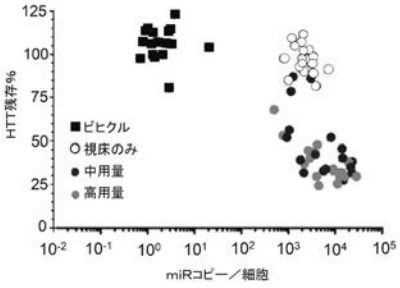
【図１１Ａ】



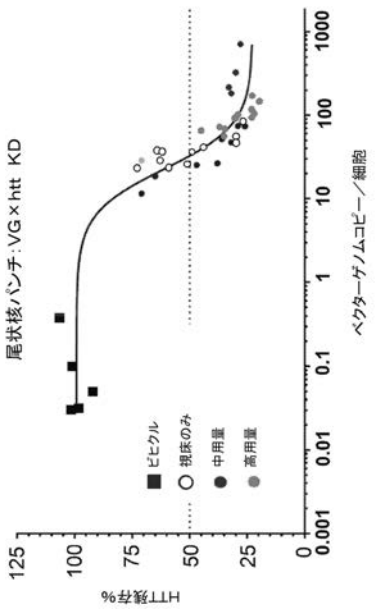
【図１１Ｂ】



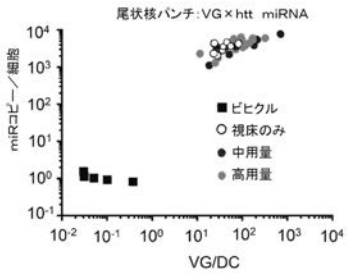
【図１１Ｃ】



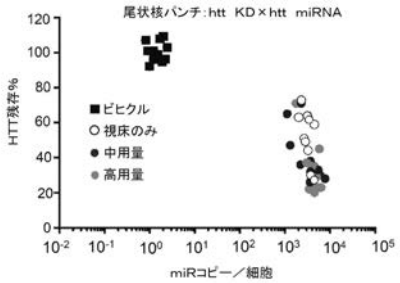
【図１２Ａ】



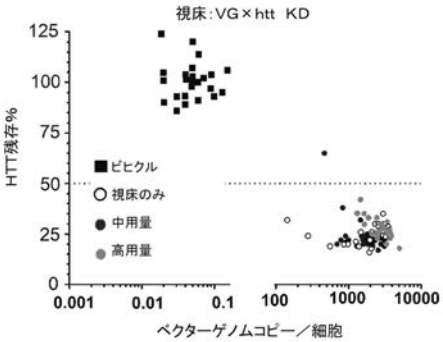
【図１２Ｂ】



【図１２Ｃ】



【図１３】



【配列表】
2021530548000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2019/043196

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61P25/14 C12N15/86
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61P C12N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2017/201258 A1 (VOYAGER THERAPEUTICS INC [US]) 23 November 2017 (2017-11-23)	1-3,11, 12,16, 17, 20-22, 24,40,91
Y	abstract paragraph [0029] - paragraph [0040] paragraph [0417] - paragraph [0452] paragraph [0453] - paragraph [0471] paragraph [0498] - paragraph [0535]; examples 1,8; table 11	4-10, 13-15, 18,19, 25-39
	----- -/--	

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
22 October 2019	14/01/2020

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Mossier, Birgit

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2019/043196

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2016/004319 A1 (UNIV FLORIDA [US]) 7 January 2016 (2016-01-07) abstract page 1, line 25 - page 5, line 18 page 9, line 8 - page 11, line 14 page 17, line 25 - page 19, line 19 page 39, line 23 - page 40, line 8; figure 1; example 1	1-3,11, 12,16, 20-22, 24,40,91
Y	WO 2010/148143 A1 (GENZYME CORP [US]; SHELDON PAULENE MCLEAN QUIGLEY [US] ET AL.) 23 December 2010 (2010-12-23) abstract paragraph [0012] - paragraph [0017] paragraph [0025] - paragraph [0030] paragraph [0060]; examples 1-12	13-15
X	WRIGHT J F ET AL: "Identification of factors that contribute to recombinant AAV2 particle aggregation and methods to prevent its occurrence during vector purification and formulation", MOLECULAR THERAPY,, vol. 12, no. 1, 1 July 2005 (2005-07-01), pages 171-178, XP004974961, ISSN: 1525-0016, DOI: 10.1016/J.YMTHE.2005.02.021	1,2,11, 12, 20-24, 40,91
Y	abstract page 173, column 1, paragraph 2 - page 174, column 1, paragraph 1 page 175, column 1, paragraph 2 - page 177, column 1, paragraph 1	4-10, 13-15, 18,19, 25-39
Y	TAMAS VIRAG ET AL: "Producing Recombinant Adeno-Associated Virus in Foster Cells: Overcoming Production Limitations Using a Baculovirus-Insect Cell Expression Strategy", HUMAN GENE THERAPY, vol. 20, no. 8, 1 August 2009 (2009-08-01), pages 807-817, XP055052744, ISSN: 1043-0342, DOI: 10.1089/hum.2009.092 abstract page 814, column 2, paragraph 2 - page 815, column 2, paragraph 2; figure 4	1-40,91

-/--

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2019/043196

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JOSHUA C GRIEGER ET AL: "Production of Recombinant Adeno-associated Virus Vectors Using Suspension HEK293 Cells and Continuous Harvest of Vector From the Culture Media for GMP FIX and FLT1 Clinical Vector", MOLECULAR THERAPY, vol. 24, no. 2, 1 February 2016 (2016-02-01), pages 287-297, XP055436946, ISSN: 1525-0016, DOI: 10.1038/mt.2015.187 abstract figure 6	1-40,91
Y	SHELLEY A. NASS ET AL: "Universal Method for the Purification of Recombinant AAV Vectors of Differing Serotypes", MOLECULAR THERAPY - METHODS & CLINICAL DEVELOP, vol. 9, 1 June 2018 (2018-06-01), pages 33-46, XP055634245, GB ISSN: 2329-0501, DOI: 10.1016/j.omtm.2017.12.004 abstract page 44, column 2, paragraph 2 - page 45, column 1, paragraph 1	1-40,91
Y	CECCHINI S ET AL: "Toward exascale production of recombinant adeno-associated virus for gene transfer applications", GENE THERAPY, NATURE PUBLISHING GROUP, LONDON, GB, vol. 15, no. 11, 1 June 2008 (2008-06-01), pages 823-830, XP002679918, ISSN: 0969-7128, DOI: 10.1038/GT.2008.61 [retrieved on 2008-04-10] abstract page 827, column 2, paragraph 5 - page 828, column 2, paragraph 1; figure 4	1-40,91
Y	AYUSO EDUARD ET AL: "Production, Purification and Characterization of Adeno-Associated Vectors", CURRENT GENE THERAPY, BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS LTD, NL, vol. 10, no. 6, 30 November 2010 (2010-11-30), pages 423-436, XP009516742, ISSN: 1566-5232, DOI: 10.2174/156652310793797685 abstract page 427, column 1, paragraph 3 - page 431, column 2, paragraph 3	1-40,91

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2019/043196

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1-40, 91

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US2019/043196

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-40, 91

A method of producing a pharmaceutical formulation comprising adeno-associated virus (AAV) particles and subject-matter relating thereto

---

2. claims: 41-90

A pharmaceutical formulation comprising: (i) AAV particles at a concentration less than 5 x1013 vg/ml: (ii) one or more salts; (iii) one or more sugars or sugar substitutes; and (iv) one or more buffering agents; wherein the pharmaceutical formulation is an aqueous formulation and the subject-matter relating thereto.

---

3. claims: 92-121

A method of treating Huntington's Disease in a subject, the method comprising administering to said subject a therapeutically effective amount of the pharmaceutical formulation of any one of claims 41-90. and the subject-matter relating thereto.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2019/043196

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2017201258 A1	23-11-2017	AU 2017268382 A1	29-11-2018
		BR 112018073472 A2	27-08-2019
		CA 3024449 A1	23-11-2017
		CN 109831916 A	31-05-2019
		EP 3458589 A1	27-03-2019
		JP 2019519219 A	11-07-2019
		KR 20190005887 A	16-01-2019
		SG 11201809643U A	28-12-2018
		US 2019160091 A1	30-05-2019
		WO 2017201258 A1	23-11-2017
WO 2016004319 A1	07-01-2016	US 2017130208 A1	11-05-2017
		WO 2016004319 A1	07-01-2016
WO 2010148143 A1	23-12-2010	BR PI1015176 A2	26-09-2017
		CA 2764176 A1	23-12-2010
		CN 102803478 A	28-11-2012
		CN 105861454 A	17-08-2016
		CY 1117936 T1	17-05-2017
		DK 3067417 T3	19-11-2018
		EP 2443233 A1	25-04-2012
		EP 3067417 A2	14-09-2016
		EP 3444335 A1	20-02-2019
		ES 2588990 T3	08-11-2016
		ES 2693194 T3	10-12-2018
		HK 1165830 A1	23-06-2017
		HR P20181743 T1	22-02-2019
		HU E028341 T2	28-12-2016
		HU E040636 T2	28-03-2019
		IL 216960 A	31-07-2017
		IL 253205 A	31-07-2018
		JP 5956331 B2	27-07-2016
		JP 6496684 B2	03-04-2019
		JP 2012529917 A	29-11-2012
		JP 2016195600 A	24-11-2016
		JP 2019083822 A	06-06-2019
		KR 20120047213 A	11-05-2012
		KR 20180000341 A	02-01-2018
		LT 3067417 T	12-11-2018
		MX 352986 B	15-12-2017
		PL 2443233 T3	31-08-2017
		PL 3067417 T3	28-02-2019
		PT 2443233 T	17-08-2016
		PT 3067417 T	13-11-2018
		RU 2012101475 A	27-07-2013
		RU 2016119739 A	05-11-2018
		SG 176283 A1	30-01-2012
		SG 102014032905 A	30-10-2014
		SI 3067417 T1	30-11-2018
		TR 201815937 T4	21-11-2018
		US 2015024467 A1	22-01-2015
		US 2019010468 A1	10-01-2019
		WO 2010148143 A1	23-12-2010

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI		テーマコード（参考）
Ｃ１２Ｎ	*7/02*	*(2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	7/02	
Ｃ１２Ｎ	*7/01*	*(2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	7/01	
Ｃ１２Ｎ	*5/10*	*(2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	5/10	

(31)優先権主張番号 62/725,432
(32)優先日 平成30年8月31日(2018.8.31)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号 62/741,508
(32)優先日 平成30年10月4日(2018.10.4)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号 62/794,213
(32)優先日 平成31年1月18日(2019.1.18)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号 62/794,212
(32)優先日 平成31年1月18日(2019.1.18)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号 62/794,199
(32)優先日 平成31年1月18日(2019.1.18)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号 62/826,363
(32)優先日 平成31年3月29日(2019.3.29)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号 62/839,880
(32)優先日 平成31年4月29日(2019.4.29)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT

（特許庁注：以下のものは登録商標）
１．ＴＲＩＴＯＮ
２．ＢＲＩＪ

(74)代理人 100152489
弁理士 中村 美樹

(72)発明者 カーディナル、ジェイコブ ジェイ.
アメリカ合衆国 ０２１４０ マサチューセッツ州 ノース ケンブリッジ エルム ストリート １７６
(72)発明者 シュタイニンガー、ロバート
アメリカ合衆国 ０２１４０ マサチューセッツ州 ケンブリッジ リード ストリート １００
(72)発明者 カーペス、ロリ ビー.
アメリカ合衆国 ０１７２１ マサチューセッツ州 アッシュランド ロバーツ ロード ３２
(72)発明者 モリソン、クリストファー ジェイ.
アメリカ合衆国 ０２４７６ マサチューセッツ州 アーリントン スクール ストリート ７３
(72)発明者 ハーウィット、ダニエル エス.
アメリカ合衆国 ９８１１７ ワシントン州 シアトル エヌダブリュ ナインティセカンド ストリート ４１７
(72)発明者 ルーサー、マシュー
アメリカ合衆国 ０２１３９ マサチューセッツ州 ケンブリッジ シドニー ストリート ７５ ボイジャー セラピューティクス インコーポレイテッド内
(72)発明者 ウッド、アンドリュー エム.
アメリカ合衆国 ０１７４２ マサチューセッツ州 コンコード ソレル ロード ２５
(72)発明者 サー、ディナー ウェン－イー
アメリカ合衆国 ０２１３９ マサチューセッツ州 ケンブリッジ シドニー ストリート ７５ ボイジャー セラピューティクス インコーポレイテッド内
(72)発明者 ジョウ、ペンチェン
アメリカ合衆国 ０２４２１ マサチューセッツ州 レキシントン バンク アベニュー １７
(72)発明者 トンプソン、ジェフリー エス.
アメリカ合衆国 ０２１８０ マサチューセッツ州 ストーンハム ニューカム ロード ６０
(72)発明者 ガンバ－ビタロ、クリスティーナ
アメリカ合衆国 ０２１３９ マサチューセッツ州 ケンブリッジ シドニー ストリート ７５ ボイジャー セラピューティクス インコーポレイテッド内
(72)発明者 キャロル ソーパー、ジェナ
アメリカ合衆国 ０１８９０ マサチューセッツ州 ウィンチェスター ナサニエル ロード ３９
(72)発明者 ハーシュ、スティーブン エム.
アメリカ合衆国 ０２１３０ マサチューセッツ州 ジャマイカ プレイン ロビンウッド アベニュー １９
(72)発明者 カーター、トッド
アメリカ合衆国 ０２１３９ マサチューセッツ州 ケンブリッジ シドニー ストリート ７５ ボイジャー セラピューティクス インコーポレイテッド内

Ｆターム(参考) 4B065 AA90X AA95X AB01 BA02 BD03 BD18 CA44
4C076 AA12 CC10 DD23 DD26 DD26Z DD38 DD51Z DD57Z DD60Z DD67 FF63
4C084 AA13 MA05 MA17 NA20
4C087 AA01 AA02 AA03 BB65 BC83 CA12 MA17 NA20 ZA33