

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成28年1月14日(2016.1.14)

【公表番号】特表2014-534245(P2014-534245A)

【公表日】平成26年12月18日(2014.12.18)

【年通号数】公開・登録公報2014-070

【出願番号】特願2014-542594(P2014-542594)

【国際特許分類】

A 6 1 K 35/76 (2015.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 P 7/04 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 35/76

A 6 1 K 48/00

A 6 1 P 7/04

C 1 2 N 15/00 A

【手続補正書】

【提出日】平成27年11月19日(2015.11.19)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

あらかじめ決められた比率のウイルスベクターと、空キャプシド、ウイルスゲノム含有キャプシド、またはウイルスキャプシドタンパク質のいずれかとを含む、被験体への投与のためのウイルスベクター処方物であって、前記ウイルスベクターがトランスジーンを含み、かつ前記空キャプシド、前記ウイルスゲノム含有キャプシド、または前記ウイルスキャプシドタンパク質が、患者における前記処方物に対する望まれない免疫応答を抑制する、ウイルスベクター処方物。

【請求項2】

あらかじめ決められた比率のウイルスベクターと、空キャプシド、ウイルスゲノム含有キャプシド、またはウイルスキャプシドタンパク質のいずれかとを含む処方物であって、前記ウイルスベクターがトランスジーンを含み、かつ前記空キャプシド、前記ウイルスゲノム含有キャプシド、または前記ウイルスキャプシドタンパク質が、前記ウイルスベクターに対する望まれない免疫応答を抑制するように、被験体由来の生物学的試料中に測定される、前記ウイルスベクターに結合するか、または前記ウイルスベクターと反応するだろう抗体の量に従って調整される量である、処方物。

【請求項3】

前記トランスジーンが、前記ウイルスベクターに関して外来のものである、請求項1または2に記載の処方物。

【請求項4】

前記空キャプシド、前記ウイルスゲノム含有キャプシド、または前記ウイルスキャプシドタンパク質が、細胞取り込みを低下させるか、または抑制するように化学的に改変される、請求項1または2に記載の処方物。

【請求項5】

前記空キャプシド、前記ウイルスゲノム含有キャプシド、または前記ウイルスキャプシドタンパク質が、架橋剤で処理されるか、または細胞上に発現する AAV 受容体への結合の低下もしくは減少を示す変異型キャプシドを含む、請求項 1 または 2 に記載の処方物。

【請求項 6】

前記変異型キャプシドが、非荷電または疎水性残基と置換されている、ヘパラン硫酸プロテオグリカンの結合に寄与する 1 または複数のアルギニン残基を含む、請求項 5 に記載の処方物。

【請求項 7】

前記変異型キャプシドが、1 つ以上のアルギニン残基が位置 451、448、530、585、または 588 のいずれかで置換されている AAV2 を含む、請求項 6 に記載の処方物。

【請求項 8】

前記変異型キャプシドが、1 つ以上のアルギニン残基が位置 451 でシステインと、位置 448 でシステインと、位置 530 でアラニンと、位置 585 でアラニンと、または位置 588 でアラニンとのいずれかで置換されている AAV2 を含む、請求項 6 に記載の処方物。

【請求項 9】

前記ウイルスベクター、および前記空キャプシド、前記ウイルスゲノム含有キャプシド、または前記ウイルスキャプシドタンパク質が、AAVベクター、およびAAV空キャプシド、AAVウイルスゲノム含有キャプシド、またはAAVキャプシドタンパク質である、請求項 1 または 2 に記載の処方物。

【請求項 10】

前記トランスジーン配列がタンパク質またはペプチドをコードする、請求項 3 に記載の処方物。

【請求項 11】

前記タンパク質または前記ペプチドが、囊胞性線維症膜貫通制御因子タンパク質 (CFTR)、ジストロフィン、ユートロフィン、血液凝固因子 (凝固因子) (例えば、第 XI 因子、第 IX 因子、第 X 因子、第 V III I 因子、第 V III a 因子、プロテイン C、第 VI I 因子、B ドメイン欠損第 V III I 因子、または凝固因子の高活性もしくは長時間半減期改変体、または凝固因子の活性形態もしくは不活性形態)、モノクローナル抗体、網膜色素上皮特異的 65kDa タンパク質 (RPE65)、エリスロポイエチン、LDL 受容体、リポタンパク質リパーゼ、オルニチントランスカルバミラーゼ、-グロビン、-グロビン、スペクトリン、-アンチトリプシン、アデノシンデアミナーゼ (ADA)、金属輸送体 (ATP7A または ATP7)、スルファミダーゼ、リソソーム蓄積症に関与する酵素 (ARSA)、ヒポキサンチングアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ、-25 グルコセレブロシダーゼ、スフィンゴミエリナーゼ、リソソームヘキソサミニダーゼ、分岐鎖ケト酸脱水素酵素、ホルモン、成長因子、インスリン様成長因子 1 または 2、血小板由来成長因子、上皮成長因子、神経成長因子、神経栄養因子 -3 および -4、脳由来神経栄養因子、グリア由来成長因子、トランスフォーミング成長因子 および 、サイトカイン、-インターフェロン、-インターフェロン、インターフェロン - 、インターロイキン -2、インターロイキン -4、インターロイキン -12、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、リンフォトキシン、自殺遺伝子産物、単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ、シトシンデアミナーゼ、ジフテリア毒素、チトクローム P450、デオキシシチジンキナーゼ、腫瘍壞死因子、薬剤抵抗性タンパク質、腫瘍抑制タンパク質 (例えば、p53、Rb、Wt-1、NF1、フォンヒッペル・リンダウ (VHL)、SERCA2a、大腸腺腫性ポリポーシス (APC) )、VEGF、マイクロジストロフィン、リソソーム酸リパーゼ、アリルスルファターゼ A および B、ATP7A および B、免疫調節性を有するペプチド、免疫寛容誘発または免疫原性ペプチドまたはタンパク質 Trigintope または hCDR1、インスリン、グルコキナーゼ、グアニル酸シクラーゼ 2D (LCA-GUCY2D)、Rab エスコートタンパク質 1 (コロイデレミア)、LCA

5 ( L C A - レベルシリン ) 、オルニチンケト酸アミノトランスフェラーゼ ( 脳回転状萎縮 ) 、レチノスキシン 1 ( X 連鎖性網膜分離症 ) 、 U S H 1 C ( アッシャー症候群 1 C ) 、 X 連鎖性網膜色素変性症 G T P アーゼ ( X L R P ) 、 M E R T K ( R P : 網膜色素変性症の A R 形態 ) 、 D F N B 1 ( コネキシン 2 6 聽覚消失 ) 、 A C H M 2 、 3 、および 4 ( 全色盲 ) 、 P K D - 1 または P K D - 2 ( 多発性囊胞腎 ) 、 T P P 1 、 C L N 2 、リソソーム蓄積症に關する遺伝子産物 ( 例えは、スルファターゼ、 N - アセチルグルコサミン - 1 - リン酸トランスフェラーゼ、カテプシン A 、 G M 2 - A P 、 N P C 1 、 V P C 2 、スフィンゴ脂質活性化タンパク質、またはゲノム編集のための 1 つもしくは複数のジンクフィンガースクレアーゼ、またはゲノム編集のための修復鑄型として用いられるドナー配列からなる群から選択される、請求項 1 0 に記載の処方物。

【請求項 1 2 】

前記トランスジーンが、発現によりゲノム D N A の転写、同族 m R N A の発現、または R N A の安定性もしくは半減期を調節する核酸をコードする、請求項 3 に記載の処方物。

【請求項 1 3 】

前記核酸が抑制性ポリヌクレオチドを含む、請求項 1 2 に記載の処方物。

【請求項 1 4 】

前記ウイルスベクターが、 A A V - 1 、 - 2 、 - 3 、 - 4 、 - 5 、 - 6 、 - 7 、 - 8 、 - 9 、 - 1 0 、 - 1 1 、 - r h 7 4 、 - r h 1 0 、および A A V - 2 i 8 からなる群から選択される血清型を有するアデノ隨伴ウイルス ( A A V ) ベクターであるか、または A A V - 1 、 - 2 、 - 3 、 - 4 、 - 5 、 - 6 、 - 7 、 - 8 、 - 9 、 - 1 0 、 - 1 1 、 - r h 7 4 、 - r h 1 0 、または A A V - 2 i 8 v p 1 、 v p 2 、および / もしくは v p 3 キャプシド配列に少なくとも 9 5 % 同一のキャプシド配列を含む、請求項 1 または 2 に記載の処方物。

【請求項 1 5 】

前記空キャプシドまたは前記ウイルスキャプシドタンパク質が、 A A V - 1 、 - 2 、 - 3 、 - 4 、 - 5 、 - 6 、 - 7 、 - 8 、 - 9 、 - 1 0 、 - 1 1 、 - r h 7 4 、 - r h 1 0 、および A A V - 2 i 8 からなる群から選択される血清型であるか、または A A V - 1 、 - 2 、 - 3 、 - 4 、 - 5 、 - 6 、 - 7 、 - 8 、 - 9 、 - 1 0 、 - 1 1 、 - r h 7 4 、 - r h 1 0 、または A A V - 2 i 8 v p 1 、 v p 2 、および / もしくは v p 3 キャプシド配列に少なくとも 9 5 % 同一のキャプシド配列を含む、請求項 1 または 2 に記載の処方物。

【請求項 1 6 】

前記空キャプシドもしくは前記ウイルスゲノム含有キャプシドが、前記ウイルスベクターと比較して、インビボもしくはインビトロで細胞を形質導入する能力が低下しているか、または前記ウイルスベクターが、前記空キャプシドもしくは前記ウイルスゲノム含有キャプシドと比較して、インビボまたはインビトロで細胞を形質導入する能力がより高い、請求項 1 または 2 に記載の処方物。

【請求項 1 7 】

前記細胞が、肝臓、脾臓、肺、中枢神経系もしくは末梢神経系の細胞、脳もしくは脊椎 ( s p i n e ) 細胞、腎臓、眼、脾臓、皮膚、胸腺、精巣、肺、横隔膜、心臓 ( 心臓の ) 、筋肉もしくは腰筋、または腸細胞、脂肪組織、筋肉、滑膜細胞、軟骨細胞、破骨細胞、上皮細胞、内皮細胞、または唾液腺細胞、内耳神経細胞、または造血系細胞；または肝臓細胞、脾臓、肺、中枢神経系もしくは末梢神経系の細胞、脳もしくは脊椎細胞、腎臓、眼、脾臓、皮膚、胸腺、精巣、肺、横隔膜、心臓 ( 心臓の ) 、筋肉もしくは腰筋、もしくは腸細胞、脂肪組織、筋肉、滑膜細胞、軟骨細胞、破骨細胞、上皮細胞、内皮細胞、もしくは唾液腺細胞、内耳神経細胞、もしくは造血系細胞へ発生もしくは分化する多能性前駆細胞もしくは複能性前駆細胞などの幹細胞を含む、請求項 1 6 に記載の処方物。

【請求項 1 8 】

前記細胞が、肝臓の肝実質細胞もしくは類洞内皮細胞、島細胞、神経細胞、グリア細胞、もしくは上衣細胞、網膜細胞、内分泌細胞、白色、褐色、もしくはベージュ脂肪組織細胞、線維芽細胞、血球もしくはリンパ球；または肝実質細胞もしくは類洞内皮細胞、

島細胞、神経細胞、グリア細胞、もしくは上衣細胞、網膜細胞、内分泌細胞、白色、褐色、もしくはベージュ脂肪組織細胞、線維芽細胞、血球もしくはリンパ球へ発生もしくは分化する幹細胞、多能性前駆細胞もしくは複能性前駆細胞を含む、請求項16に記載の処方物。

【請求項19】

ウイルスベクターと空キャプシドの前記あらかじめ決められた比率（ウイルスベクター：空キャプシド）が、約1：1、1：2、1：3、1：4、1：5、1：6、1：7、1：8、1：9、1：10、1：11、1：12、1：13、1：14、1：15、1：16、1：18、1：20、1：21、1：22、1：23、1：24、1：25、またはそれを超えるウイルスベクター 対 空キャプシドの比率である、請求項1または2に記載の処方物。

【請求項20】

ウイルスベクターと空キャプシドの前記あらかじめ決められた比率（ウイルスベクター：空キャプシド）が、約1：10～1：50、1：50～1：100、1：100～1：1000、1：1000～1：5,000、1：5,000～1：10,000、1：10,000～1：25,000、1：25,000～1：50,000、1：50,000～1：100,000またはそれを超えるウイルスベクター 対 空キャプシドの比率である、請求項1または2に記載の処方物。

【請求項21】

薬学的に許容され得る担体中に請求項1に記載の処方物を含む、薬学的組成物。

【請求項22】

架橋されたAAV空キャプシドまたは架橋されたAAVゲノム含有キャプシドを含むか、またはそれらからなる組成物。

【請求項23】

架橋されたAAV空キャプシドまたは架橋されたAAVゲノム含有キャプシドを含むか、またはそれらからなる薬学的組成物。

【請求項24】

前記AAV空キャプシド、前記AAVゲノム含有キャプシド、またはAAVキャプシドタンパク質が、AAV-1、-2、-3、-4、-5、-6、-7、-8、-9、-10、-11、-rh74、-rh10、およびAAV-2i8からなる群から選択される血清型を含むか、またはAAV-1、-2、-3、-4、-5、-6、-7、-8、-9、-10、-11、-rh74、-rh10、またはAAV-2i8 vp1、vp2、および/もしくはvp3キャプシド配列に少なくとも95%同一のキャプシド配列を含む、請求項22または23に記載の組成物。

【請求項25】

トランスジーンの細胞への形質導入を増大させるか、または改善するための組み合わせ物であって、前記トランスジーンがウイルス遺伝子治療の目的で送達され、前記組み合わせ物が、以下：

a) 前記トランスジーンを含むウイルスベクターであって、細胞に投与されることを特徴とするウイルスベクター；および

b) 空キャプシド、ウイルスゲノム含有キャプシド、またはウイルスキャプシドタンパク質であって、被験体に、前記トランスジーンの前記細胞への形質導入を増大させるか、または改善するのに有効な量で、投与されることを特徴とする、空キャプシド、ウイルスゲノム含有キャプシド、またはウイルスキャプシドタンパク質、を含む、組み合わせ物。

【請求項26】

トランスジーンを含むウイルスベクターに対する免疫応答を低下させるか、または抑制するための組み合わせ物であって、以下：

a) 前記トランスジーンを含むウイルスベクターであって、被験体に投与されることを特徴とするウイルスベクター；および

b) 空キャプシド、ウイルスゲノム含有キャプシド、またはウイルスキャプシドタンパク質であって、前記被験体に、前記トランスジーンを含む前記ウイルスベクターに対する免疫応答を低下させるか、または抑制するのに有効な量で、投与されることを特徴とする、空キャプシド、ウイルスゲノム含有キャプシド、またはウイルスキャプシドタンパク質、  
を含む、組み合わせ物。

【請求項 27】

前記細胞が被験体内にある、請求項 25 に記載の組み合わせ物。

【請求項 28】

トランスジーンを被験体の細胞に送達するための組み合わせ物であって、有効量の請求項 1 または 2 に記載の処方物を含む、組み合わせ物。

【請求項 29】

前記被験体が、前記ウイルスベクターに対する先在する免疫応答を有するか、または前記ウイルスベクターに対する免疫応答を発生する可能性が高い、請求項 26、27、または 28 に記載の組み合わせ物。

【請求項 30】

前記被験体が、凝固障害を有し、かつ前記トランスジーンが凝固因子をコードする、請求項 26、27、または 28 に記載の組み合わせ物。

【請求項 31】

前記凝固因子が、ヒトプロテイン C、第 V I I 因子、B ドメイン欠損第 V I I I 因子、第 I X 因子、またはそれらの活性化形態である、請求項 30 に記載の組み合わせ物。

【請求項 32】

前記ウイルスベクターが、アデノ随伴ウイルス (A A V) ベクターである、請求項 25、26、または 28 に記載の組み合わせ物。

【請求項 33】

前記ウイルスベクターが、A A V - 1、- 2、- 3、- 4、- 5、- 6、- 7、- 8、- 9、- 10、- 11、- r h 7 4、- r h 1 0、および A A V - 2 i 8 からなる群から選択される血清型を有するアデノ随伴ウイルス (A A V) ベクターであるか、または A A V - 1、- 2、- 3、- 4、- 5、- 6、- 7、- 8、- 9、- 10、- 11、- r h 7 4、- r h 1 0、もしくは A A V - 2 i 8 v p 1、v p 2、および / もしくは v p 3 キャプシド配列に少なくとも 95 % 同一のキャプシド配列を含む、請求項 25、26、または 28 に記載の組み合わせ物。

【請求項 34】

前記空キャプシドまたは前記ウイルスキャプシドタンパク質が、A A V - 1、- 2、- 3、- 4、- 5、- 6、- 7、- 8、- 9、- 10、- 11、- r h 7 4、- r h 1 0、および A A V - 2 i 8 からなる群から選択される A A V 血清型由来であるか、または A A V - 1、- 2、- 3、- 4、- 5、- 6、- 7、- 8、- 9、- 10、- 11、- r h 7 4、- r h 1 0、もしくは A A V - 2 i 8 v p 1、v p 2、および / もしくは v p 3 キャプシド配列に少なくとも 95 % 同一のキャプシド配列を含む、請求項 25、26、または 28 に記載の組み合わせ物。

【請求項 35】

前記細胞がインピトロまたはインピボにあるものである、請求項 25 または 27 に記載の組み合わせ物。

【請求項 36】

前記被験体がヒトである、請求項 26、27、または 28 に記載の組み合わせ物。

【請求項 37】

トランスジーン発現から利益を受けるだろう、またはトランスジーン発現を必要とする被験体にトランスジーンを送達するための組み合わせ物であって、前記被験体は、前記被験体由来の生物学的試料を測定して、ウイルスベクターに結合するか、またはウイルスベクターと反応するだろう抗体の存在および / または量を決定することにより選択され、そ

して前記ウイルスベクターに結合するか、または前記ウイルスベクターと反応する抗体を有する被験体が選択されることを特徴とし；前記組み合わせ物は、

a) トランスジーンを含むウイルスベクターであって、選択された前記被験体に投与されることを特徴とし、前記ウイルスベクターが前記被験体における前記抗体に結合するか、または前記抗体と反応する、ウイルスベクター；ならびに

b) 空キャプシド、ゲノム含有キャプシド、またはウイルスキャプシドタンパク質であって、前記ウイルスベクターに結合するか、または前記ウイルスベクターと反応する前記生物学的試料中で測定される抗体の量に従って調整され、かつ前記ウイルスベクターに対する望まれない免疫応答を抑制するか、または低下させるように計算される量で、選択された前記被験体に投与されることを特徴とする、空キャプシド、ゲノム含有キャプシド、またはウイルスキャプシドタンパク質、

を含む、組み合わせ物。

【請求項 3 8】

前記ウイルスベクターが A A V ベクターを含む、請求項 2 5、2 6、2 8、または 3 7 に記載の組み合わせ物。

【請求項 3 9】

前記空キャプシド、前記ウイルスゲノム含有キャプシド、または前記ウイルスキャプシドタンパク質が、A A V 空キャプシド、ウイルスゲノム含有キャプシド、またはウイルスキャプシドタンパク質を含む、請求項 2 5、2 6、2 8、または 3 7 に記載の組み合わせ物。

【請求項 4 0】

前記空キャプシド、前記ゲノム含有キャプシド、または前記ウイルスキャプシドタンパク質が、前記ウイルスベクターの前に、またはそれと実質的に同時に、前記被験体に投与されることを特徴とする、請求項 2 5、2 6、2 8、または 3 7 に記載の組み合わせ物。

【請求項 4 1】

前記空キャプシド、前記ゲノム含有キャプシド、または前記ウイルスキャプシドタンパク質が、前記ウイルスベクターと混合される、請求項 2 5、2 6、2 8、または 3 7 に記載の組み合わせ物。

【請求項 4 2】

投与される前記ウイルスベクター 対 前記空キャプシドまたは前記ゲノム含有キャプシドの比率が、約 1 : 1 0 ~ 1 : 5 0、1 : 5 0 ~ 1 : 1 0 0、1 : 1 0 0 ~ 1 : 1 0 0 0、1 : 1 0 0 0 ~ 1 : 5 , 0 0 0、1 : 5 , 0 0 0 ~ 1 : 1 0 , 0 0 0、1 : 1 0 , 0 0 0 ~ 1 : 2 5 , 0 0 0、1 : 2 5 , 0 0 0 ~ 1 : 5 0 , 0 0 0、1 : 5 0 , 0 0 0 ~ 1 : 1 0 0 , 0 0 0 の間またはそれを超えるウイルスベクター 対 空キャプシドまたはゲノム含有キャプシドの比率にある、請求項 2 5、2 6、2 8、または 3 7 に記載の組み合わせ物。

【請求項 4 3】

前記トランスジーン配列がタンパク質またはペプチドをコードする、請求項 2 5、2 6、2 8、または 3 7 に記載の組み合わせ物。

【請求項 4 4】

前記タンパク質または前記ペプチドが、囊胞性線維症膜貫通制御因子タンパク質 ( C F T R )、ジストロフィン、ユートロフィン、血液凝固因子 ( 凝固因子 ) ( 例えば、第 X I I I 因子、第 I X 因子、第 X 因子、第 V I I I 因子、第 V I I a 因子、プロテイン C 、第 V I I 因子、B ドメイン欠損第 V I I I 因子、または凝固因子の高活性もしくは長時間半減期改変体、または凝固因子の活性形態もしくは不活性形態 ) 、モノクローナル抗体、網膜色素上皮特異的 6 5 k D a タンパク質 ( R P E 6 5 ) 、エリスロポエチン、L D L 受容体、リポタンパク質リパーゼ、オルニチントランスカルバミラーゼ、- グロビン、- グロビン、スペクトリン、- アンチトリプシン、アデノシンデアミナーゼ ( A D A ) 、金属輸送体 ( A T P 7 A または A T P 7 ) 、スルファミダーゼ、リソソーム蓄積症に関与する酵素 ( A R S A ) 、ヒポキサンチングアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ、

- 25 グルコセレブロシダーゼ、スフィンゴミエリナーゼ、リソソームヘキソサミニダーゼ、分岐鎖ケト酸脱水素酵素、ホルモン、成長因子、インスリン様成長因子1または2、血小板由来成長因子、上皮成長因子、神経成長因子、神経栄養因子-3および-4、脳由来神経栄養因子、グリア由来成長因子、トランスフォーミング成長因子 および、サイトカイン、-インターフェロン、-インターフェロン、インターフェロン-、インターロイキン-2、インターロイキン-4、インターロイキン-12、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、リンフォトキシン、自殺遺伝子産物、単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ、シトシンデアミナーゼ、ジフテリア毒素、チトクロームP450、デオキシシチジンキナーゼ、腫瘍壞死因子、薬剤抵抗性タンパク質、腫瘍抑制タンパク質(例えば、p53、Rb、Wt-1、NF1、フォンヒッペル・リンダウ(VHL)、SERCA2a、大腸腺腫性ポリボーシス(APC) )、VEGF、マイクロジストロフィン、リソソーム酸リパーゼ、アリルスルファターゼAおよびB、ATP7AおよびB、免疫調節性を有するペプチド、免疫寛容誘発または免疫原性ペプチドまたはタンパク質TregitopeまたはhCDR1、インスリン、グルコキナーゼ、グアニル酸シクラーゼ2D(LCA-GUCY2D)、Rabエスコートタンパク質1(コロイデレミア)、LCA5(LCA-レベルシリン)、オルニチンケト酸アミノトランスフェラーゼ(脳回転状萎縮)、レチノスキシン1(X連鎖性網膜分離症)、USH1C(アッシャー症候群1C)、X連鎖性網膜色素変性症GTPアーゼ(XLRP)、MERTK(RP:網膜色素変性症のAR形態)、DFNB1(コネキシン26聴覚消失)、ACHM 2、3、および4(全色盲)、PKD-1またはPKD-2(多発性囊胞腎)、TPP1、CLN2、リソソーム蓄積症に関する遺伝子産物(例えば、スルファターゼ、N-アセチルグルコサミン-1-リン酸トランスフェラーゼ、カテプシンA、GM2-AP、NPC1、VPC2、スフィンゴ脂質活性化タンパク質、またはゲノム編集のための1つもしくは複数のジンクフィンガーヌクレアーゼ、またはゲノム編集のための修復鋳型として用いられるドナー配列からなる群から選択される、請求項43に記載の組み合わせ物。

#### 【請求項45】

前記トランスジーンが、発現によりゲノムDNAの転写、同族mRNAの発現、またはRNAの安定性もしくは半減期を調節する核酸をコードする、請求項25、26、28、または37に記載の組み合わせ物。

#### 【請求項46】

前記核酸が抑制性ポリヌクレオチドを含む、請求項45に記載の組み合わせ物。

#### 【請求項47】

前記被験体が、約 $5 \times 10^{10}$ のウイルスベクターゲノム/キログラム(vg/kg)および/または約 $4.5 \times 10^{11}$ の空キャプシド/キログラム(cp/kg)、合計として、約 $5 \times 10^{11}$  vg + cp/kgのウイルスベクター/キャプシド用量を投与されることを特徴とする、請求項25、26、28、または37に記載の組み合わせ物。

#### 【請求項48】

前記被験体が、約 $5 \times 10^{10}$ のウイルスベクターゲノム/キログラム(vg/kg)および/または約 $5 \times 10^{12}$ の空キャプシド/キログラム(cp/kg)、合計として、約 $5.05 \times 10^{12}$  vg + cp/kgのウイルスベクター/キャプシド用量を投与されることを特徴とする、請求項25、26、28、または37に記載の組み合わせ物。

#### 【請求項49】

前記被験体が、約 $1 \times 10^{11}$ のウイルスベクターゲノム/キログラム(vg/kg)および/または約 $9 \times 10^{11}$ の空キャプシド/キログラム(cp/kg)、合計として、約 $10 \times 10^{11}$  vg + cp/kgのウイルスベクター/キャプシド用量を投与されることを特徴とする、請求項25、26、28、または37に記載の組み合わせ物。

#### 【請求項50】

前記被験体が、約 $1 \times 10^{11}$ のウイルスベクターゲノム/キログラム(vg/kg)および/または約 $1 \times 10^{13}$ の空キャプシド/キログラム(cp/kg)、合計として、約 $1.01 \times 10^{13}$  vg + cp/kgのウイルスベクター/キャプシド用量を投与

されることを特徴とする、請求項 25、26、28、または37に記載の組み合わせ物。

【請求項 51】

前記被験体が、約  $5 \times 10^{1.1}$  のウイルスペクターゲノム / キログラム (v g / k g) および / または約  $2 \times 10^{1.2}$  の空キャプシド / キログラム (c p / k g)、合計として、約  $2.5 \times 10^{1.2}$  v g + c p / k g のウイルスペクター / キャプシド用量を投与されることを特徴とする、請求項 25、26、28、または37に記載の組み合わせ物。

【請求項 52】

前記被験体が、約  $5 \times 10^{1.1}$  のウイルスペクターゲノム / キログラム (v g / k g) および / または約  $4.5 \times 10^{1.2}$  の空キャプシド / キログラム (c p / k g)、合計として、約  $5 \times 10^{1.2}$  v g + c p / k g のウイルスペクター / キャプシド用量を投与されることを特徴とする、請求項 25、26、28、または37に記載の組み合わせ物。

【請求項 53】

前記被験体が、約  $5 \times 10^{1.1}$  のウイルスペクターゲノム / キログラム (v g / k g) および / または約  $1 \times 10^{1.3}$  の空キャプシド / キログラム (c p / k g)、合計として、約  $1.05 \times 10^{1.3}$  v g + c p / k g のウイルスペクター / キャプシド用量を投与されることを特徴とする、請求項 25、26、28、または37に記載の組み合わせ物。

【請求項 54】

前記被験体が、約  $1 \times 10^{1.2}$  のウイルスペクターゲノム / キログラム (v g / k g) および / または約  $4 \times 10^{1.2}$  の空キャプシド / キログラム (c p / k g)、合計として、約  $5 \times 10^{1.2}$  v g + c p / k g のウイルスペクター / キャプシド用量を投与されることを特徴とする、請求項 25、26、28、または37に記載の組み合わせ物。

【請求項 55】

前記被験体が、約  $1 \times 10^{1.2}$  のウイルスペクターゲノム / キログラム (v g / k g) および / または約  $9 \times 10^{1.2}$  の空キャプシド / キログラム (c p / k g)、合計として、約  $1 \times 10^{1.3}$  v g + c p / k g のウイルスペクター / キャプシド用量を投与されることを特徴とする、請求項 25、26、28、または37に記載の組み合わせ物。

【請求項 56】

前記被験体が、約  $2 \times 10^{1.2}$  のウイルスペクターゲノム / キログラム (v g / k g) および / または約  $8 \times 10^{1.2}$  の空キャプシド / キログラム (c p / k g)、合計として、約  $1 \times 10^{1.3}$  v g + c p / k g のウイルスペクター / キャプシド用量を投与されることを特徴とする、請求項 25、26、28、または37に記載の組み合わせ物。

【請求項 57】

前記被験体が、約  $5 \times 10^{1.2}$  のウイルスペクターゲノム / キログラム (v g / k g) および / または約  $5 \times 10^{1.2}$  の空キャプシド / キログラム (c p / k g)、合計として、約  $1 \times 10^{1.3}$  v g + c p / k g のウイルスペクター / キャプシド用量を投与されることを特徴とする、請求項 25、26、28、または37に記載の組み合わせ物。

【請求項 58】

前記被験体が、約  $1 \times 10^{1.3}$  のウイルスペクターゲノム / キログラム (v g / k g) および / または約  $1 \times 10^{1.3}$  の空キャプシド / キログラム (c p / k g)、合計として、約  $2 \times 10^{1.3}$  v g + c p / k g のウイルスペクター / キャプシド用量を投与されることを特徴とする、請求項 25、26、28、または37に記載の組み合わせ物。

【請求項 59】

前記被験体が、約  $1 \times 10^{1.3}$  のウイルスペクターゲノム / キログラム (v g / k g) および / または約  $4 \times 10^{1.3}$  の空キャプシド / キログラム (c p / k g)、合計として、約  $5 \times 10^{1.3}$  v g + c p / k g のウイルスペクター / キャプシド用量を投与されることを特徴とする、請求項 25、26、28、または37に記載の組み合わせ物。

【請求項 60】

前記被験体が、約  $2 \times 10^{1.3}$  のウイルスペクターゲノム / キログラム (v g / k g) および / または約  $4 \times 10^{1.3}$  の空キャプシド / キログラム (c p / k g)、合計として、約  $6 \times 10^{1.3}$  v g + c p / k g のウイルスペクター / キャプシド用量を投与される

ことを特徴とする、請求項 25、26、28、または37に記載の組み合わせ物。

【請求項 61】

前記被験体が、約 $5 \times 10^{1\sim 3}$ のウイルスベクターゲノム／キログラム (v g / k g) および／または約 $5 \times 10^{1\sim 3}$ の空キャプシド／キログラム (c p / k g)、合計として、約 $1 \times 10^{1\sim 4}$  v g + c p / k g のウイルスベクター／キャプシド用量を投与されることを特徴とする、請求項 25、26、28、または37に記載の組み合わせ物。

【請求項 62】

前記被験体が、約 $1 \times 10^{1\sim 4}$ のウイルスベクターゲノム／キログラム (v g / k g) および／または約 $1 \times 10^{1\sim 4}$ の空キャプシド／キログラム (c p / k g)、合計として、約 $2 \times 10^{1\sim 4}$  v g + c p / k g のウイルスベクター／キャプシド用量を投与されることを特徴とする、請求項 25、26、28、または37に記載の組み合わせ物。

【請求項 63】

前記ウイルスベクター、前記空キャプシド、前記ゲノム含有キャプシド、または前記ウイルスキャプシドタンパク質が、全身性に、領域性に、もしくは局所性に、および／または注射を介して、注入を介して、もしくはカテーテルを介して投与されることを特徴とする、請求項 25、26、28、または37に記載の組み合わせ物。

【請求項 64】

前記ウイルスベクター、前記空キャプシド、前記ゲノム含有キャプシド、または前記ウイルスキャプシドタンパク質が、静脈内に、動脈内に、眼内に、脳室内に、くも膜下腔内に、槽内に、腹腔内に、関節内に、筋肉内に、皮下に、頭蓋内に、局所的に、経皮的に、皮内に、光学的に、非経口的に（例えば、経粘膜）、経口的に（例えば、経口摂取または鼻腔内または吸入）、投与されることを特徴とする請求項 25、26、28、または37に記載の組み合わせ物。

【請求項 65】

前記ウイルスキャプシドタンパク質が、AAV v p 1、v p 2、もしくはv p 3キャプシドタンパク質のいずれか、またはAAV v p 1、v p 2、もしくはv p 3キャプシドタンパク質のいずれかの組み合わせを含む、請求項 1もしくは2に記載の処方物、または請求項 25、26、28、もしくは36に記載の組み合わせ物。

【請求項 66】

ウイルスベクターに対する被験体の望ましくない免疫応答を低下させるか、または抑制するための処方物を調製するための方法であって、前記組成物は、以下：

a) ウイルスベクターに結合するか、またはウイルスベクターと反応するだろう、前記被験体由来の生物学的試料中に測定される抗体の量を伝達する情報を得るステップ；

b) 得られた前記情報に基づいて、前記被験体に投与された場合、前記ウイルスベクターに対する望まれない免疫応答を抑制するか、または低下させるように計算される空キャプシドの量を決定するステップ；および

c) 空キャプシドまたはゲノム含有キャプシドを含む処方物を調製するステップであって、前記処方物中の空キャプシドまたはゲノム含有キャプシドの量が、前記ウイルスベクターに結合するか、または前記ウイルスベクターと反応するだろう、前記生物学的試料中に測定される抗体の量に従って調整され、かつ前記被験体に投与された場合、前記ウイルスベクターに対する望まれない免疫応答を抑制するか、または低下させるように計算される、ステップ；

に従って調製される、方法。

【請求項 67】

トランスジーンを含むウイルスベクターに対する被験体の望ましくない免疫応答を低下させるか、または抑制するための処方物を調製するための方法であって、前記組成物は、以下：

a) 前記被験体由来の生物学的試料を測定して、ウイルスベクターに結合するか、またはウイルスベクターと反応するだろう抗体の量を定量化するステップ；および

b) 空キャプシド、ゲノム含有キャプシド、またはウイルスキャプシドタンパク質を含

む処方物を調製するステップであって、前記処方物中の空キャプシド、ゲノム含有キャプシド、またはウイルスキャプシドタンパク質の量が、前記ウイルスベクターに結合するか、または前記ウイルスベクターと反応するだろう、前記生物学的試料中に測定される抗体の量に従って調整され、かつ前記被験体に投与された場合、前記ウイルスベクターに対する望まれない免疫応答を抑制するか、または低下させるように計算される、ステップ、に従って調製される、方法。

#### 【請求項 6 8】

トランスジーンから利益を受けるだろう、またはトランスジーンを必要としている被験体にトランスジーンを導入するための組成物を調製するための方法であって、前記組成物は、以下：

a ) 前記被験体由来の生物学的試料を測定して、ウイルスに結合するか、またはウイルスと反応する抗体の量を定量化するステップ；

b ) トランスジーンを含むウイルスベクターを提供するステップであって、前記ウイルスに結合するか、または前記ウイルスと反応する少なくとも1つの抗体がまた前記ウイルスベクターにも結合し、または前記ウイルスベクターと反応するように、前記ウイルスベクターが、少なくとも1つの抗原決定基を前記ウイルスと共有する、ステップ；および

c ) 空キャプシドまたはウイルスゲノム含有キャプシドを含む処方物を調製するステップであって、前記処方物中の空キャプシドまたはウイルスゲノム含有キャプシドの量が、前記ウイルスベクターに結合するか、または前記ウイルスベクターと反応する抗体の量に従って調整され、かつ前記被験体に投与された場合、前記ウイルスベクターに対する望まれない免疫応答を抑制するか、または低下させるように計算される、ステップ、に従って調製される、方法。

#### 【請求項 6 9】

抗体の量が、約1：1～1：5、1：5～1：10、1：10～1：25、1：25～1：50、1：50～1：100、1：100～1：200、またはそれより高い範囲内の力価である、請求項2に記載の処方物、または請求項3 7に記載の組み合わせ物。

#### 【請求項 7 0】

抗体の量が、約1：1～1：5、1：5～1：10、1：10～1：25、1：25～1：50、1：50～1：100、1：100～1：200、またはそれより高い範囲内の力価である、請求項6 6～6 8のいずれかに記載の方法。

#### 【請求項 7 1】

抗体力価の量が、前記生物学的試料の希釈、ならびに、レポーターAAVベクター、および前記レポーターAAVベクターが形質導入して、レポーターを発現させることができる細胞との希釈された前記試料のインキュベーションによって決定される値であり、レポーターAAVベクターとインキュベートされていない対照血清と比較して、前記レポーターのシグナルの50%未満の抑制が起こる希釈度が前記値である、請求項2に記載の処方物。

#### 【請求項 7 2】

抗体力価の量が、前記生物学的試料の希釈、ならびに、レポーターAAVベクター、および前記レポーターAAVベクターが形質導入して、レポーターを発現させることができる細胞との希釈された前記試料のインキュベーションによって決定される値であり、レポーターAAVベクターとインキュベートされていない対照血清と比較して、前記レポーターのシグナルの50%未満の抑制が起こる希釈度が前記値である、請求項3 7に記載の組み合わせ物。

#### 【請求項 7 3】

抗体力価の量が、前記生物学的試料の希釈、ならびに、レポーターAAVベクター、および前記レポーターAAVベクターが形質導入して、レポーターを発現させることができる細胞との希釈された前記試料のインキュベーションによって決定される値であり、レポーターAAVベクターとインキュベートされていない対照血清と比較して、前記レポーターのシグナルの50%未満の抑制が起こる希釈度が前記値である、請求項6 6～6 8のい

いずれかに記載の方法。

**【請求項 7 4】**

試料中の抗体（力価）の量を決定する方法であって、以下：

- a ) 試料を提供するステップ；
- b ) 前記試料を希釈するステップ；
- c ) レポーター A A V ベクター、および前記レポーター A A V ベクターが形質導入して、レポーターを発現させることができる細胞と希釈された前記試料をインキュベートするステップ；
- d ) 血清とインキュベートされていない対照レポーター A A V ベクターと比較して、前記レポーターのシグナルを測定するステップ、  
を含み、ここで、

レポーター A A V とインキュベートされていない対照血清と比較して、前記レポーターのシグナルの 50 % 未満の抑制が起こる希釈度が、前記試料中の抗体（力価）の量を示す、方法。

**【請求項 7 5】**

前記試料が血清または血漿を含む、請求項 2、6 9、もしくは 7 1 に記載の処方物、または請求項 3 7 に記載の組み合わせ物。

**【請求項 7 6】**

前記試料が血清または血漿を含む、請求項 6 6 ~ 6 8、もしくは 7 4 のいずれかに記載の方法。

**【請求項 7 7】**

レポーター A A V ウィルスで形質導入された前記細胞が、真核細胞を含む、請求項 2、6 9、もしくは 7 1 に記載の処方物。

**【請求項 7 8】**

レポーター A A V ウィルスで形質導入された前記細胞が、真核細胞を含む、請求項 7 4 に記載の方法。

**【手続補正 2】**

**【補正対象書類名】**明細書

**【補正対象項目名】**0 0 1 8

**【補正方法】**変更

**【補正の内容】**

**【0 0 1 8】**

A A V の任意の血清型が、本発明の処方物および方法および使用に用いられてもよい。一つのアプローチにおいて、キャプシド（空またはゲノム含有）またはキャプシドタンパク質およびウイルスベクターは、同じ血清型由来である。別のアプローチにおいて、キャプシド（空またはゲノム含有）またはキャプシドタンパク質およびウイルスベクターは、A A V の異なる血清型から得られる。

特定の実施形態では、例えば以下が提供される：

(項目 1)

あらかじめ決められた比率のウイルスベクターと、空キャプシド、ウイルスゲノム含有キャプシド、またはウイルスキャプシドタンパク質のいずれかとを含む、被験体への投与のためのウイルスベクター処方物であって、前記ウイルスベクターがトランスジーンを含み、かつ前記空キャプシド、前記ウイルスゲノム含有キャプシド、または前記ウイルスキャプシドタンパク質が、患者における前記処方物に対する望まれない免疫応答を抑制する、ウイルスベクター処方物。

(項目 2)

あらかじめ決められた比率のウイルスベクターと、空キャプシド、ウイルスゲノム含有キャプシド、またはウイルスキャプシドタンパク質のいずれかとを含む処方物であって、前記ウイルスベクターがトランスジーンを含み、かつ前記空キャプシド、前記ウイルスゲノム含有キャプシド、または前記ウイルスキャプシドタンパク質が、前記ウイルスベクタ

ーに対する望まれない免疫応答を抑制するように、被験体由来の生物学的試料中に測定される、前記ウイルスベクターに結合するか、または前記ウイルスベクターと反応するだろう抗体の量に従って調整される量である、処方物。

(項目3)

前記トランスジーンが、前記ウイルスベクターに関して外来のものである、項目1または2に記載の処方物。

(項目4)

前記空キャプシド、前記ウイルスゲノム含有キャプシド、または前記ウイルスキャプシドタンパク質が、細胞取り込みを低下させるか、または抑制するように化学的に改変される、項目1または2に記載の処方物。

(項目5)

前記空キャプシド、前記ウイルスゲノム含有キャプシド、または前記ウイルスキャプシドタンパク質が、架橋剤で処理されるか、または細胞上に発現するAAV受容体への結合の低下もしくは減少を示す変異型キャプシドを含む、項目1または2に記載の処方物。

(項目6)

前記変異型キャプシドが、非荷電または疎水性残基と置換されている、ヘパラン硫酸プロテオグリカンの結合に寄与する1または複数のアルギニン残基を含む、項目5に記載の処方物。

(項目7)

前記変異型キャプシドが、1つ以上のアルギニン残基が位置451、448、530、585、または588のいずれかで置換されているAAV2を含む、項目6に記載の処方物。

(項目8)

前記変異型キャプシドが、1つ以上のアルギニン残基が位置451でシステインと、位置448でシステインと、位置530でアラニンと、位置585でアラニンと、または位置588でアラニンとのいずれかで置換されているAAV2を含む、項目6に記載の処方物。

(項目9)

前記ウイルスベクター、および前記空キャプシド、前記ウイルスゲノム含有キャプシド、または前記ウイルスキャプシドタンパク質が、AAVベクター、およびAAV空キャプシド、AAVウイルスゲノム含有キャプシド、またはAAVキャプシドタンパク質である、項目1または2に記載の処方物。

(項目10)

前記トランスジーン配列がタンパク質またはペプチドをコードする、項目3に記載の処方物。

(項目11)

前記タンパク質または前記ペプチドが、囊胞性線維症膜貫通制御因子タンパク質(CFTR)、ジストロフィン、ユートロフィン、血液凝固因子(凝固因子)(例えば、第XI因子、第IX因子、第X因子、第XI因子、第VII因子、第VIIa因子、プロテインC、第VII因子、Bドメイン欠損第VII因子、または凝固因子の高活性もしくは長時間半減期改変体、または凝固因子の活性形態もしくは不活性形態)、モノクローナル抗体、網膜色素上皮特異的65kDaタンパク質(RPE65)、エリスロポエチノン、LDL受容体、リポタンパク質リパーゼ、オルニチントランスカルバミラーゼ、-グロビン、-グロビン、スペクトリン、-アンチトリプシン、アデノシンデアミナーゼ(ADA)、金属輸送体(ATP7AまたはATP7)、スルファミダーゼ、リソソーム蓄積症に関する酵素(ARSA)、ヒポキサンチングアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ、-25グルコセレブロシダーゼ、スフィンゴミエリナーゼ、リソソームヘキソサミニダーゼ、分岐鎖ケト酸脱水素酵素、ホルモン、成長因子、インスリン様成長因子1または2、血小板由来成長因子、上皮成長因子、神経成長因子、神経栄養因子-3および-4、脳由来神経栄養因子、グリア由来成長因子、トランスフォーミング成長因子および、サ

イトカイン、 - インターフェロン、 - インターフェロン、インターフェロン - 、インターロイキン - 2、インターロイキン - 4、インターロイキン - 12、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、リンフォトキシン、自殺遺伝子産物、単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ、シトシンデアミナーゼ、ジフテリア毒素、チトクローム P 450、デオキシシチジンキナーゼ、腫瘍壞死因子、薬剤抵抗性タンパク質、腫瘍抑制タンパク質（例えば、p 53、R b、W t - 1、N F 1、フォンヒッペル・リンダウ（V H L）、S E R C A 2 a、大腸腺腫性ポリポーシス（A P C））、V E G F、マイクロジストロフィン、リソソーム酸リパーゼ、アリルスルファターゼ A および B、A T P 7 A および B、免疫調節性を有するペプチド、免疫寛容誘発または免疫原性ペプチドまたはタンパク質 T r e g i t o p e または h C D R 1、インスリン、グルコキナーゼ、グアニル酸シクラーゼ 2 D（L C A - G U C Y 2 D）、R a b エスコートタンパク質 1（コロイデレミア）、L C A 5（L C A - レベルシリン）、オルニチンケト酸アミノトランスフェラーゼ（脳回転状萎縮）、レチノスキシン 1（X 連鎖性網膜分離症）、U S H 1 C（アッシャー症候群 1 C）、X 連鎖性網膜色素変性症 G T P アーゼ（X L R P）、M E R T K（R P：網膜色素変性症の A R 形態）、D F N B 1（コネキシン 26 聴覚消失）、A C H M 2、3、および 4（全色盲）、P K D - 1 または P K D - 2（多発性囊胞腎）、T P P 1、C L N 2、リソソーム蓄積症に関する遺伝子産物（例えば、スルファターゼ、N - アセチルグルコサミン - 1 - リン酸トランスフェラーゼ、カテプシン A、G M 2 - A P、N P C 1、V P C 2、スフィンゴ脂質活性化タンパク質、またはゲノム編集のための 1 つもしくは複数のジンクフィンガーネクレアーゼ、またはゲノム編集のための修復錆型として用いられるドナ - 配列からなる群から選択される、項目 10 に記載の処方物。）

（項目 12）

前記トランスジーンが、発現によりゲノム D N A の転写、同族 m R N A の発現、または R N A の安定性もしくは半減期を調節する核酸をコードする、項目 3 に記載の処方物。

（項目 13）

前記核酸が抑制性ポリヌクレオチドを含む、項目 12 に記載の処方物。

（項目 14）

前記ウイルスベクターが、A A V - 1、- 2、- 3、- 4、- 5、- 6、- 7、- 8、- 9、- 10、- 11、- r h 7 4、- r h 1 0、および A A V - 2 i 8 からなる群から選択される血清型を有するアデノ随伴ウイルス（A A V）ベクターであるか、または A A V - 1、- 2、- 3、- 4、- 5、- 6、- 7、- 8、- 9、- 10、- 11、- r h 7 4、- r h 1 0、または A A V - 2 i 8 v p 1、v p 2、および / もしくは v p 3 キャプシド配列に少なくとも 95 % 同一のキャプシド配列を含む、項目 1 または 2 に記載の処方物。

（項目 15）

前記空キャプシドまたは前記ウイルスキャプシドタンパク質が、A A V - 1、- 2、- 3、- 4、- 5、- 6、- 7、- 8、- 9、- 10、- 11、- r h 7 4、- r h 1 0、および A A V - 2 i 8 からなる群から選択される血清型であるか、または A A V - 1、- 2、- 3、- 4、- 5、- 6、- 7、- 8、- 9、- 10、- 11、- r h 7 4、- r h 1 0、または A A V - 2 i 8 v p 1、v p 2、および / もしくは v p 3 キャプシド配列に少なくとも 95 % 同一のキャプシド配列を含む、項目 1 または 2 に記載の処方物。

（項目 16）

前記空キャプシドもしくは前記ウイルスゲノム含有キャプシドが、前記ウイルスベクターと比較して、インビボもしくはインビトロで細胞を形質導入する能力が低下しているか、または前記ウイルスベクターが、前記空キャプシドもしくは前記ウイルスゲノム含有キャプシドと比較して、インビボまたはインビトロで細胞を形質導入する能力がより高い、項目 1 または 2 に記載の処方物。

（項目 17）

前記細胞が、肝臓、脾臓、肺、中枢神経系もしくは末梢神経系の細胞、脳もしくは脊椎（s p i n e）細胞、腎臓、眼、脾臓、皮膚、胸腺、精巣、肺、横隔膜、心臓（心臓の）

、筋肉もしくは腰筋、または腸細胞、脂肪組織、筋肉、滑膜細胞、軟骨細胞、破骨細胞、上皮細胞、内皮細胞、または唾液腺細胞、内耳神経細胞、または造血系細胞；または肝臓細胞、脾臓、肺、中枢神経系もしくは末梢神経系の細胞、脳もしくは脊椎細胞、腎臓、眼、脾臓、皮膚、胸腺、精巣、肺、横隔膜、心臓（心臓の）、筋肉もしくは腰筋、もしくは腸細胞、脂肪組織、筋肉、滑膜細胞、軟骨細胞、破骨細胞、上皮細胞、内皮細胞、もしくは唾液腺細胞、内耳神経細胞、もしくは造血系細胞へ発生もしくは分化する多能性前駆細胞もしくは複能性前駆細胞などの幹細胞を含む、項目16に記載の処方物。

（項目18）

前記細胞が、肝臓の肝実質細胞もしくは類洞内皮細胞、島細胞、神経細胞、グリア細胞、もしくは上衣細胞、網膜細胞、内分泌細胞、白色、褐色、もしくはベージュ脂肪組織細胞、線維芽細胞、血球もしくはリンパ球；または肝実質細胞もしくは類洞内皮細胞、島細胞、神経細胞、グリア細胞、もしくは上衣細胞、網膜細胞、内分泌細胞、白色、褐色、もしくはベージュ脂肪組織細胞、線維芽細胞、血球もしくはリンパ球へ発生もしくは分化する幹細胞、多能性前駆細胞もしくは複能性前駆細胞を含む、項目16に記載の処方物。

（項目19）

ウイルスベクターと空キャップシドの前記あらかじめ決められた比率（ウイルスベクター：空キャップシド）が、約1：1、1：2、1：3、1：4、1：5、1：6、1：7、1：8、1：9、1：10、1：11、1：12、1：13、1：14、1：15、1：16、1：18、1：20、1：21、1：22、1：23、1：24、1：25、またはそれを超えるウイルスベクター 対 空キャップシドの比率である、項目1または2に記載の処方物。

（項目20）

ウイルスベクターと空キャップシドの前記あらかじめ決められた比率（ウイルスベクター：空キャップシド）が、約1：10～1：50、1：50～1：100、1：100～1：1000、1：1000～1：5,000、1：5,000～1：10,000、1：10,000～1：25,000、1：25,000～1：50,000、1：50,000～1：100,000またはそれを超えるウイルスベクター 対 空キャップシドの比率である、項目1または2に記載の処方物。

（項目21）

薬学的に許容され得る担体中に項目1に記載の処方物を含む、薬学的組成物。

（項目22）

架橋されたAAV空キャップシドまたは架橋されたAAVゲノム含有キャップシドを含むか、またはそれからなる組成物。

（項目23）

架橋されたAAV空キャップシドまたは架橋されたAAVゲノム含有キャップシドを含むか、またはそれからなる薬学的組成物。

（項目24）

前記AAV空キャップシド、前記AAVゲノム含有キャップシド、またはAAVキャップシドタンパク質が、AAV-1、-2、-3、-4、-5、-6、-7、-8、-9、-10、-11、-rh74、-rh10、およびAAV-2i8からなる群から選択される血清型を含むか、またはAAV-1、-2、-3、-4、-5、-6、-7、-8、-9、-10、-11、-rh74、-rh10、またはAAV-2i8 vp1、vp2、および/もしくはvp3キャップシド配列に少なくとも95%同一のキャップシド配列を含む、項目22または23に記載の組成物。

（項目25）

トランスジーンの細胞への形質導入を増大させるか、または改善するための方法であって、前記トランスジーンがウイルス遺伝子治療の目的で送達され、以下：

- a) 前記トランスジーンを含むウイルスベクターを細胞に投与するステップ；および
- b) 空キャップシド、ウイルスゲノム含有キャップシド、またはウイルスキャップシドタンパ

ク質を被験体に、前記トランスジーンの前記細胞への形質導入を増大させるか、または改善するのに有効な量で、投与するステップ、  
を含む、方法。

(項目26)

トランスジーンを含むウイルスベクターに対する免疫応答を低下させるか、または抑制するための方法であって、以下：

a) 前記トランスジーンを含むウイルスベクターを被験体に投与するステップ；および  
b) 空キャプシド、ウイルスゲノム含有キャプシド、またはウイルスキャプシドタンパク質を前記被験体に、前記トランスジーンを含む前記ウイルスベクターに対する免疫応答を低下させるか、または抑制するのに有効な量で、投与するステップ、  
を含む、方法。

(項目27)

前記細胞が被験体内にある、項目25に記載の方法。

(項目28)

トランスジーンを被験体の細胞に送達するための方法であって、有効量の項目1または2に記載の処方物の、それを必要とする前記被験体への投与を含む、方法。

(項目29)

前記被験体が、前記ウイルスベクターに対する先在する免疫応答を有するか、または前記ウイルスベクターに対する免疫応答を発生する可能性が高い、項目26、27、または28に記載の方法。

(項目30)

前記被験体が、凝固障害を有し、かつ前記トランスジーンが凝固因子をコードする、項目26、27、または28に記載の方法。

(項目31)

前記凝固因子が、ヒトプロテインC、第VII因子、Bドメイン欠損第VII因子、第IX因子、またはそれらの活性化形態である、項目30に記載の方法。

(項目32)

前記ウイルスベクターが、アデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターである、項目25、26、または28に記載の方法。

(項目33)

前記ウイルスベクターが、AAV-1、-2、-3、-4、-5、-6、-7、-8、-9、-10、-11、-rh74、-rh10、およびAAV-2i8からなる群から選択される血清型を有するアデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターであるか、またはAAV-1、-2、-3、-4、-5、-6、-7、-8、-9、-10、-11、-rh74、-rh10、もしくはAAV-2i8 vp1、vp2、および/もしくはvp3キャプシド配列に少なくとも95%同一のキャプシド配列を含む、項目25、26、または28に記載の方法。

(項目34)

前記空キャプシドまたは前記ウイルスキャプシドタンパク質が、AAV-1、-2、-3、-4、-5、-6、-7、-8、-9、-10、-11、-rh74、-rh10、およびAAV-2i8からなる群から選択されるAAV血清型由来であるか、またはAAV-1、-2、-3、-4、-5、-6、-7、-8、-9、-10、-11、-rh74、-rh10、もしくはAAV-2i8 vp1、vp2、および/もしくはvp3キャプシド配列に少なくとも95%同一のキャプシド配列を含む、項目25、26、または28に記載の方法。

(項目35)

前記細胞がインビトロまたはインビオにあるものである、項目25または27に記載の方法。

(項目36)

前記被験体がヒトである、項目26、27、または28に記載の方法。

## (項目 37)

トランスジーン発現から利益を受けるだろう、またはトランスジーン発現を必要とする被験体にトランスジーンを送達するための方法であって、以下：

a ) 被験体由来の生物学的試料を測定して、ウイルスベクターに結合するか、またはウイルスベクターと反応するだろう抗体の存在および / または量を決定するステップ；

b ) 前記ウイルスベクターに結合するか、または前記ウイルスベクターと反応する抗体を有する被験体を選択するステップ；

c ) 選択された前記被験体に、トランスジーンを含むウイルスベクターを投与するステップであって、前記ウイルスベクターが前記被験体における前記抗体に結合するか、または前記抗体と反応する、ステップ；ならびに

d ) 前記ウイルスベクターに結合するか、または前記ウイルスベクターと反応する前記生物学的試料中で測定される抗体の量に従って調整され、かつ前記ウイルスベクターに対する望まれない免疫応答を抑制するか、または低下させるように計算される量で、空キャップシド、ゲノム含有キャップシド、またはウイルスキャップシドタンパク質を、選択された前記被験体に投与するステップ、  
を含む、方法。

## (項目 38)

前記ウイルスベクターが AAV ベクターを含む、項目 25 、 26 、 28 、または 37 に記載の方法。

## (項目 39)

前記空キャップシド、前記ウイルスゲノム含有キャップシド、または前記ウイルスキャップシドタンパク質が、 AAV 空キャップシド、ウイルスゲノム含有キャップシド、またはウイルスキャップシドタンパク質を含む、項目 25 、 26 、 28 、または 37 に記載の方法。

## (項目 40)

前記空キャップシド、前記ゲノム含有キャップシド、または前記ウイルスキャップシドタンパク質が、前記ウイルスベクターの前に、またはそれと実質的に同時に、前記被験体に投与される、項目 25 、 26 、 28 、または 37 に記載の方法。

## (項目 41)

前記空キャップシド、前記ゲノム含有キャップシド、または前記ウイルスキャップシドタンパク質が、前記ウイルスベクターと混合され、そして前記被験体に投与される、項目 25 、 26 、 28 、または 37 に記載の方法。

## (項目 42)

投与される前記ウイルスベクター 対 前記空キャップシドまたは前記ゲノム含有キャップシドの比率が、約 1 : 10 ~ 1 : 50 、 1 : 50 ~ 1 : 100 、 1 : 100 ~ 1 : 1000 、 1 : 1000 ~ 1 : 5,000 、 1 : 5,000 ~ 1 : 10,000 、 1 : 10,000 ~ 1 : 100,000 、 1 : 100,000 ~ 1 : 250,000 、 1 : 250,000 ~ 1 : 500,000 、 1 : 500,000 ~ 1 : 1000,000 の間またはそれを超えるウイルスベクター 対 空キャップシドまたはゲノム含有キャップシドの比率にある、項目 25 、 26 、 28 、または 37 に記載の方法。

## (項目 43)

前記トランスジーン配列がタンパク質またはペプチドをコードする、項目 25 、 26 、 28 、または 37 に記載の方法。

## (項目 44)

前記タンパク質または前記ペプチドが、囊胞性線維症膜貫通制御因子タンパク質 (CFTR) 、ジストロフィン、ユートロフィン、血液凝固因子 (凝固因子) ( 例えば、第 XI 因子、第 IX 因子、第 X 因子、第 V III I 因子、第 V III a 因子、プロテイン C 、第 VI I 因子、 B ドメイン欠損第 V III I 因子、または凝固因子の高活性もしくは長時間半減期改変体、または凝固因子の活性形態もしくは不活性形態 ) 、モノクローナル抗体、網膜色素上皮特異的 65 kDa タンパク質 (RPE65) 、エリスロポエチン、 LDL 受容体、リポタンパク質リパーゼ、オルニチントランスカルバミラーゼ、 - グロビン、 - グロビン、スペクトリン、 - アンチトリプシン、アデノシンデアミナーゼ (ADA) )

、金属輸送体 (ATP7A または ATP7) 、スルファミダーゼ、リソソーム蓄積症に関する酵素 (ARSA) 、ヒポキサンチングアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ、-25グルコセレブロシダーゼ、スフィンゴミエリナーゼ、リソソームヘキソサミニダーゼ、分岐鎖ケト酸脱水素酵素、ホルモン、成長因子、インスリン様成長因子1または2、血小板由来成長因子、上皮成長因子、神経成長因子、神経栄養因子-3および-4、脳由来神経栄養因子、グリア由来成長因子、トランスフォーミング成長因子 および、サイトカイン、-インターフェロン、-インターフェロン、インターフェロン-、インターロイキン-2、インターロイキン-4、インターロイキン-12、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、リンフォトキシン、自殺遺伝子産物、単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ、シトシンデアミナーゼ、ジフェリア毒素、チトクロームP450、デオキシシチジンキナーゼ、腫瘍壞死因子、薬剤抵抗性タンパク質、腫瘍抑制タンパク質 (例えば、p53、Rb、Wt-1、NF1、フォンヒッペル・リンダウ (VHL) 、SERCA2a、大腸腺腫性ポリポーシス (APC) ) 、VEGF、マイクロジストロフィン、リソソーム酸リバーゼ、アリルスルファターゼAおよびB、ATP7AおよびB、免疫調節性を有するペプチド、免疫寛容誘発または免疫原性ペプチドまたはタンパク質TregitopeまたはhCDR1、インスリン、グルコキナーゼ、グアニル酸シクラーゼ2D (LCA-GUCY2D) 、Rabエスコートタンパク質1 (コロイデレミア) 、LCA5 (LCA-レベルシリン) 、オルニチンケト酸アミノトランスフェラーゼ (脳回転状萎縮) 、レチノスキシン1 (X連鎖性網膜分離症) 、USH1C (アッシャー症候群1C) 、X連鎖性網膜色素変性症GTPアーゼ (XLRP) 、MERTK (RP: 網膜色素変性症のAR形態) 、DFNB1 (コネキシン26聴覚消失) 、ACHM 2、3、および4 (全色盲) 、PKD-1またはPKD-2 (多発性囊胞腎) 、TPP1、CLN2、リソソーム蓄積症に関する遺伝子産物 (例えば、スルファターゼ、N-アセチルグルコサミン-1-リン酸トランスフェラーゼ、カテプシンA、GM2-AP、NPC1、VPC2、スフィンゴ脂質活性化タンパク質、またはゲノム編集のための1つもしくは複数のジンクフィンガーヌクレアーゼ、またはゲノム編集のための修復鋳型として用いられるドナ-配列からなる群から選択される、項目43に記載の方法。

## (項目45)

前記トランスジーンが、発現によりゲノムDNAの転写、同族mRNAの発現、またはRNAの安定性もしくは半減期を調節する核酸をコードする、項目25、26、28、または37に記載の方法。

## (項目46)

前記核酸が抑制性ポリヌクレオチドを含む、項目45に記載の方法。

## (項目47)

前記被験体が、約 $5 \times 10^{10}$ のウイルスペクターゲノム / キログラム (vg / kg) および / または約 $4.5 \times 10^{11}$ の空キャプシド / キログラム (cp / kg) 、合計として、約 $5 \times 10^{11}$  vg + cp / kg のウイルスペクター / キャプシド用量を投与される、項目25、26、28、または37に記載の方法。

## (項目48)

前記被験体が、約 $5 \times 10^{10}$ のウイルスペクターゲノム / キログラム (vg / kg) および / または約 $5 \times 10^{12}$ の空キャプシド / キログラム (cp / kg) 、合計として、約 $5.05 \times 10^{12}$  vg + cp / kg のウイルスペクター / キャプシド用量を投与される、項目25、26、28、または37に記載の方法。

## (項目49)

前記被験体が、約 $1 \times 10^{11}$ のウイルスペクターゲノム / キログラム (vg / kg) および / または約 $9 \times 10^{11}$ の空キャプシド / キログラム (cp / kg) 、合計として、約 $10 \times 10^{11}$  vg + cp / kg のウイルスペクター / キャプシド用量を投与される、項目25、26、28、または37に記載の方法。

## (項目50)

前記被験体が、約 $1 \times 10^{11}$ のウイルスペクターゲノム / キログラム (vg / kg)

および／または約  $1 \times 10^{1.3}$  の空キャプシド／キログラム ( c p / k g )、合計として、約  $1.01 \times 10^{1.3}$  v g + c p / k g のウイルスベクター／キャプシド用量を投与される、項目 25、26、28、または 37 に記載の方法。

(項目 51)

前記被験体が、約  $5 \times 10^{1.1}$  のウイルスベクターゲノム／キログラム ( v g / k g ) および／または約  $2 \times 10^{1.2}$  の空キャプシド／キログラム ( c p / k g )、合計として、約  $2.5 \times 10^{1.2}$  v g + c p / k g のウイルスベクター／キャプシド用量を投与される、項目 25、26、28、または 37 に記載の方法。

(項目 52)

前記被験体が、約  $5 \times 10^{1.1}$  のウイルスベクターゲノム／キログラム ( v g / k g ) および／または約  $4.5 \times 10^{1.2}$  の空キャプシド／キログラム ( c p / k g )、合計として、約  $5 \times 10^{1.2}$  v g + c p / k g のウイルスベクター／キャプシド用量を投与される、項目 25、26、28、または 37 に記載の方法。

(項目 53)

前記被験体が、約  $5 \times 10^{1.1}$  のウイルスベクターゲノム／キログラム ( v g / k g ) および／または約  $1 \times 10^{1.3}$  の空キャプシド／キログラム ( c p / k g )、合計として、約  $1.05 \times 10^{1.3}$  v g + c p / k g のウイルスベクター／キャプシド用量を投与される、項目 25、26、28、または 37 に記載の方法。

(項目 54)

前記被験体が、約  $1 \times 10^{1.2}$  のウイルスベクターゲノム／キログラム ( v g / k g ) および／または約  $4 \times 10^{1.2}$  の空キャプシド／キログラム ( c p / k g )、合計として、約  $5 \times 10^{1.2}$  v g + c p / k g のウイルスベクター／キャプシド用量を投与される、項目 25、26、28、または 37 に記載の方法。

(項目 55)

前記被験体が、約  $1 \times 10^{1.2}$  のウイルスベクターゲノム／キログラム ( v g / k g ) および／または約  $9 \times 10^{1.2}$  の空キャプシド／キログラム ( c p / k g )、合計として、約  $1 \times 10^{1.3}$  v g + c p / k g のウイルスベクター／キャプシド用量を投与される、項目 25、26、28、または 37 に記載の方法。

(項目 56)

前記被験体が、約  $2 \times 10^{1.2}$  のウイルスベクターゲノム／キログラム ( v g / k g ) および／または約  $8 \times 10^{1.2}$  の空キャプシド／キログラム ( c p / k g )、合計として、約  $1 \times 10^{1.3}$  v g + c p / k g のウイルスベクター／キャプシド用量を投与される、項目 25、26、28、または 37 に記載の方法。

(項目 57)

前記被験体が、約  $5 \times 10^{1.2}$  のウイルスベクターゲノム／キログラム ( v g / k g ) および／または約  $5 \times 10^{1.2}$  の空キャプシド／キログラム ( c p / k g )、合計として、約  $1 \times 10^{1.3}$  v g + c p / k g のウイルスベクター／キャプシド用量を投与される、項目 25、26、28、または 37 に記載の方法。

(項目 58)

前記被験体が、約  $1 \times 10^{1.3}$  のウイルスベクターゲノム／キログラム ( v g / k g ) および／または約  $1 \times 10^{1.3}$  の空キャプシド／キログラム ( c p / k g )、合計として、約  $2 \times 10^{1.3}$  v g + c p / k g のウイルスベクター／キャプシド用量を投与される、項目 25、26、28、または 37 に記載の方法。

(項目 59)

前記被験体が、約  $1 \times 10^{1.3}$  のウイルスベクターゲノム／キログラム ( v g / k g ) および／または約  $4 \times 10^{1.3}$  の空キャプシド／キログラム ( c p / k g )、合計として、約  $5 \times 10^{1.3}$  v g + c p / k g のウイルスベクター／キャプシド用量を投与される、項目 25、26、28、または 37 に記載の方法。

(項目 60)

前記被験体が、約  $2 \times 10^{1.3}$  のウイルスベクターゲノム／キログラム ( v g / k g )

および / または約  $4 \times 10^{13}$  の空キャプシド / キログラム ( c p / k g ) 、合計として、約  $6 \times 10^{13}$  v g + c p / k g のウイルスベクター / キャプシド用量を投与される、項目 25、26、28、または 37 に記載の方法。

(項目 61)

前記被験体が、約  $5 \times 10^{13}$  のウイルスベクターゲノム / キログラム ( v g / k g ) および / または約  $5 \times 10^{13}$  の空キャプシド / キログラム ( c p / k g ) 、合計として、約  $1 \times 10^{14}$  v g + c p / k g のウイルスベクター / キャプシド用量を投与される、項目 25、26、28、または 37 に記載の方法。

(項目 62)

前記被験体が、約  $1 \times 10^{14}$  のウイルスベクターゲノム / キログラム ( v g / k g ) および / または約  $1 \times 10^{14}$  の空キャプシド / キログラム ( c p / k g ) 、合計として、約  $2 \times 10^{14}$  v g + c p / k g のウイルスベクター / キャプシド用量を投与される、項目 25、26、28、または 37 に記載の方法。

(項目 63)

前記ウイルスベクター、前記空キャプシド、前記ゲノム含有キャプシド、または前記ウイルスキャプシドタンパク質が、全身性に、領域性に、もしくは局所性に、および / または注射を介して、注入を介して、もしくはカテーテルを介して投与される、項目 25、26、28、または 37 に記載の方法。

(項目 64)

前記ウイルスベクター、前記空キャプシド、前記ゲノム含有キャプシド、または前記ウイルスキャプシドタンパク質が、静脈内に、動脈内に、眼内に、脳室内に、くも膜下腔内に、槽内に、腹腔内に、関節内に、筋肉内に、皮下に、頭蓋内に、局所的に、経皮的に、皮内に、光学的に、非経口的に ( 例えは、経粘膜 ) 、経口的に ( 例えは、経口摂取または鼻腔内または吸入 ) 、投与される項目 25、26、28、または 37 に記載の方法。

(項目 65)

前記ウイルスキャプシドタンパク質が、 AAV v p 1、 v p 2、もしくは v p 3 キャプシドタンパク質のいずれか、または AAV v p 1、 v p 2、もしくは v p 3 キャプシドタンパク質のいずれかの組み合わせを含む、項目 1 もしくは 2 に記載の処方物、または項目 25、26、28、もしくは 36 に記載の方法。

(項目 66)

ウイルスベクターに対する被験体の望ましくない免疫応答を低下させるか、または抑制するための処方物を調製するための方法であって、前記組成物は、以下：

a ) ウイルスベクターに結合するか、またはウイルスベクターと反応するだろう、前記被験体由来の生物学的試料中に測定される抗体の量を伝達する情報を得るステップ；

b ) 得られた前記情報に基づいて、前記被験体に投与された場合、前記ウイルスベクターに対する望まれない免疫応答を抑制するか、または低下させるように計算される空キャプシドの量を決定するステップ；および

c ) 空キャプシドまたはゲノム含有キャプシドを含む処方物を調製するステップであって、前記処方物中の空キャプシドまたはゲノム含有キャプシドの量が、前記ウイルスベクターに結合するか、または前記ウイルスベクターと反応するだろう、前記生物学的試料中に測定される抗体の量に従って調整され、かつ前記被験体に投与された場合、前記ウイルスベクターに対する望まれない免疫応答を抑制するか、または低下させるように計算される、ステップ、

に従って調製される、方法。

(項目 67)

トランスジーンを含むウイルスベクターに対する被験体の望ましくない免疫応答を低下させるか、または抑制するための処方物を調製するための方法であって、前記組成物は、以下：

a ) 前記被験体由来の生物学的試料を測定して、ウイルスベクターに結合するか、またはウイルスベクターと反応するだろう抗体の量を定量化するステップ；および

b ) 空キャプシド、ゲノム含有キャプシド、またはウイルスキャプシドタンパク質を含む処方物を調製するステップであって、前記処方物中の空キャプシド、ゲノム含有キャプシド、またはウイルスキャプシドタンパク質の量が、前記ウイルスベクターに結合するか、または前記ウイルスベクターと反応するだろう、前記生物学的試料中に測定される抗体の量に従って調整され、かつ前記被験体に投与された場合、前記ウイルスベクターに対する望まれない免疫応答を抑制するか、または低下させるように計算される、ステップ、に従って調製される、方法。

(項目68)

トランスジーンから利益を受けるだろう、またはトランスジーンを必要としている被験体にトランスジーンを導入するための組成物を調製するための方法であって、前記組成物は、以下：

a ) 前記被験体由来の生物学的試料を測定して、ウイルスに結合するか、またはウイルスと反応する抗体の量を定量化するステップ；

b ) トランスジーンを含むウイルスベクターを提供するステップであって、前記ウイルスに結合するか、または前記ウイルスと反応する少なくとも1つの抗体がまた前記ウイルスベクターにも結合し、または前記ウイルスベクターと反応するように、前記ウイルスベクターが、少なくとも1つの抗原決定基を前記ウイルスと共有する、ステップ；および

c ) 空キャプシドまたはウイルスゲノム含有キャプシドを含む処方物を調製するステップであって、前記処方物中の空キャプシドまたはウイルスゲノム含有キャプシドの量が、前記ウイルスベクターに結合するか、または前記ウイルスベクターと反応する抗体の量に従って調整され、かつ前記被験体に投与された場合、前記ウイルスベクターに対する望まれない免疫応答を抑制するか、または低下させるように計算される、ステップ、に従って調製される、方法。

(項目69)

抗体の量が、約1:1~1:5、1:5~1:10、1:10~1:25、1:25~1:50、1:50~1:100、1:100~1:200、またはそれより高い範囲内の力価である、項目2に記載の処方物、または項目37もしくは66~68のいずれか一項に記載の方法。

(項目70)

抗体力価の量が、前記生物学的試料の希釀、ならびに、レポーターAAVベクター、および前記レポーターAAVベクターが形質導入して、レポーターを発現させることができる細胞との希釀された前記試料のインキュベーションによって決定される値であり、レポーターAAVベクターとインキュベートされていない対照血清と比較して、前記レポーターのシグナルの50%未満の抑制が起こる希釀度が前記値である、項目2に記載の処方物。

(項目71)

抗体力価の量が、前記生物学的試料の希釀、ならびに、レポーターAAVベクター、および前記レポーターAAVベクターが形質導入して、レポーターを発現させることができる細胞との希釀された前記試料のインキュベーションによって決定される値であり、レポーターAAVベクターとインキュベートされていない対照血清と比較して、前記レポーターのシグナルの50%未満の抑制が起こる希釀度が前記値である、項目37または66~68のいずれか一項に記載の方法。

(項目72)

試料中の抗体(力価)の量を決定する方法であって、以下：

a ) 試料を提供するステップ；

b ) 前記試料を希釀するステップ；

c ) レポーターAAVベクター、および前記レポーターAAVベクターが形質導入して、レポーターを発現させることができる細胞と希釀された前記試料をインキュベートするステップ；

d ) 血清とインキュベートされていない対照レポーターAAVベクターと比較して、前

記レポーターのシグナルを測定するステップ、  
を含み、ここで、

レポーターAAVとインキュベートされていない対照血清と比較して、前記レポーター  
のシグナルの50%未満の抑制が起こる希釈度が、前記試料中の抗体（力価）の量を示す  
、方法。

（項目73）

試料が血清または血漿を含む、項目2、69、もしくは70に記載の処方物、または項目  
37、66～68、もしくは72のいずれか一項に記載の方法。

（項目74）

レポーターAAVウイルスで形質導入された前記細胞が、真核細胞を含む、項目2、6  
9、もしくは70に記載の処方物、または項目72に記載の方法。