

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 1 部門第 1 区分

【発行日】令和 3 年 11 月 4 日 (2021.11.4)

【公開番号】特開 2021-87431 (P2021-87431A)

【公開日】令和 3 年 6 月 10 日 (2021.6.10)

【年通号数】公開・登録公報 2021-026

【出願番号】特願 2021-12811 (P2021-12811)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/12 (2006.01)

A 6 1 K 35/761 (2015.01)

A 6 1 P 7/04 (2006.01)

A 6 1 K 35/76 (2015.01)

A 6 1 K 38/36 (2006.01)

C 0 7 K 14/745 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/12

A 6 1 K 35/761

A 6 1 P 7/04

A 6 1 K 35/76

A 6 1 K 38/36

C 0 7 K 14/745 Z N A

【手続補正書】

【提出日】令和 3 年 9 月 24 日 (2021.9.24)

【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】

組換えアデノ随伴ウイルス (r A A V) ベクターであって、A A V キャプシドとゲノムとを含み、前記ゲノムは、少なくとも 2 つのアデノ随伴ウイルス (A A V) 逆方向末端反復 (I T R) と、ヒト第 I X 因子 (F I X) タンパクをコードするヌクレオチド配列に作用可能に連結された肝臓組織特異的発現を与える発現制御因子と、ポリアデニル化シグナル配列と、を含み、ヒト F I X タンパクをコードする前記ヌクレオチド配列は、その少なくとも 80 % が配列番号：10 と一致し、ヒト F I X タンパクをコードする野生型ヌクレオチド配列と比較して減少した数の C p G ジヌクレオチドを有し、配列番号：10 によってコードされるものと同じのヒト F I X タンパクをコードする、組換えアデノ随伴ウイルス (r A A V) ベクター。

【請求項 2】

前記ゲノムはさらにイントロンを含む、請求項 1 に記載の r A A V ベクター。

【請求項 3】

前記イントロンはヒト F I X タンパクをコードする前記ヌクレオチド配列の内部に配置される、請求項 2 に記載の r A A V ベクター。

【請求項 4】

前記イントロンはヒト F I X タンパクをコードする前記ヌクレオチド配列の前に配置される、請求項 2 に記載の r A A V ベクター。

【請求項 5】

前記発現制御因子がエンハンサーおよびプロモーターを含む、請求項 1 に記載の r A A V ベクター。

【請求項 6】

前記ベクターゲノムは、5'から3'の順に、第1のA A V I T R、前記エンハンサー、前記プロモーター、ヒトF I Xタンパクをコードする前記ヌクレオチド配列、前記ポリアデニル化シグナル配列、および第2のA A V I T Rを含む、請求項 5 に記載の r A A V ベクター。

【請求項 7】

前記エンハンサーはアポリポタンパクH C R - 1 又はH C R - 2 エンハンサーである、請求項 6 に記載の r A A V ベクター。

【請求項 8】

前記プロモーターはアルファ1抗トリプシン遺伝子プロモーターである、請求項 6 に記載の r A A V ベクター。

【請求項 9】

前記ポリアデニル化シグナル配列はb G H 遺伝子由来である、請求項 6 に記載の r A A V ベクター。

【請求項 10】

前記エンハンサーはアポリポタンパクH C R - 1 エンハンサーである、請求項 7 に記載の r A A V ベクター。

【請求項 11】

前記A A V I T RはA A V 2 I T Rである、請求項 6 に記載の r A A V ベクター。

【請求項 12】

前記エンハンサーはアポリポタンパクH C R - 1 エンハンサーであり、前記プロモーターはアルファ1抗トリプシン遺伝子プロモーターである、請求項 11 に記載の r A A V ベクター。

【請求項 13】

ヒトF I Xタンパクをコードする前記ヌクレオチド配列の内部に配置されるイントロンをさらに含む、請求項 12 又は 13 に記載の r A A V ベクター。

【請求項 14】

ヒトF I Xタンパクをコードする前記ヌクレオチド配列の前に配置されるイントロンをさらに含む、請求項 13 に記載の r A A V ベクター。

【請求項 15】

前記ゲノムは線状の一本鎖DNAである、請求項 1 に記載の r A A V ベクター。

【請求項 16】

前記A A V キャプシドは、

(i) 血清型がA A V 1、A A V 2、A A V 3、A A V 4、A A V 5、A A V 6、A A V 7、A A V 8、A A V 9、A A V 10、A A V 11、R h 10、またはA A V - 2 i 8 であるA A V キャプシド、

(i i) 配列番号：1、配列番号：4、配列番号：5、配列番号：6、配列番号：7、配列番号：8、または配列番号：9のアミノ酸配列からなるV P 1タンパクを含むA A V キャプシド、

(i i i) 配列番号：1のアミノ酸配列からなるV P 1タンパクを含むA A V キャプシドであって、配列番号：1のアミノ酸位置195、199、201または202のうちの任意の一つ又は複数においてアミノ酸置換したA A V キャプシド、および

(i v) 配列番号：1のアミノ酸配列からなるV P 1タンパクを含むA A V キャプシドであって、配列番号：1の任意の一つ又は複数のリジンをアルギニンにアミノ酸置換したA A V キャプシド

からなる群から選択される、請求項 6 に記載の r A A V ベクター。

【請求項 17】

重度の血友病Bを有するヒトの患者を治療する方法において使用するための請求項 13

に記載の r A A V ベクターであって、前記方法は、治療有効量の前記 r A A V ベクターを医薬組成物に含めて前記患者に投与する工程を含む、請求項 1 2 に記載の r A A V ベクター。

【請求項 1 8】

請求項 1 8 の方法において使用するための r A A V ベクターであって、前記治療は血友病 B の症状を重度から中程度又は軽度に緩和するのに有効である、r A A V ベクター。

【請求項 1 9】

請求項 1 8 の方法において使用するための r A A V ベクターであって、前記治療有効量の r A A V ベクターは、患者の体重 1 キログラム当たり 5×10^{11} から 5×10^{13} ベクターゲノム (v g / k g) の用量である、r A A V ベクター。

【請求項 2 0】

請求項 1 9 の方法において使用するための r A A V ベクターであって、前記治療は、少なくとも 1 2 か月の持続時間に亘って少なくとも 3 0 % の血漿 F I X 活性を達成するのに有効である、r A A V ベクター。

【請求項 2 1】

請求項 1 9 の方法において使用するための r A A V ベクターであって、前記治療は、自然発生の関節出血または脳出血の平均頻度を少なくとも 9 0 % 低減するのに有効である、r A A V ベクター。

【請求項 2 2】

請求項 1 9 の方法において使用するための r A A V ベクターであって、前記治療は、適切な止血を維持するための F I X タンパク置換療法の平均頻度を少なくとも 9 0 % 低減するのに有効である、r A A V ベクター。

【請求項 2 3】

請求項 1 9 の方法において使用するための r A A V ベクターであって、前記治療有効量の r A A V ベクターは、患者の体重 1 キログラム当たり 1×10^{12} から 5×10^{13} ベクターゲノム (v g / k g) の用量であり、前記 A A V キャプシドは A A V 5 キャプシドである、r A A V ベクター。

【請求項 2 4】

請求項 2 3 の方法において使用するための r A A V ベクターであって、前記治療有効量の r A A V ベクターは、患者の体重 1 キログラム当たり 1×10^{12} 、 2×10^{12} 、 3×10^{12} 、 4×10^{12} 、 5×10^{12} 、 6×10^{12} 、 7×10^{12} 、 8×10^{12} 、 9×10^{12} 、 1×10^{13} 、 2×10^{13} 、 3×10^{13} 、 4×10^{13} 、および 5×10^{13} ベクターゲノム (v g / k g) からなる群から選択される用量である、r A A V ベクター。

【請求項 2 5】

請求項 2 4 の方法において使用するための r A A V ベクターであって、前記治療有効量の r A A V ベクターは、患者の体重 1 キログラム当たり 2×10^{13} ベクターゲノム (v g / k g) の用量である、r A A V ベクター。

【請求項 2 6】

請求項 2 3 の方法において使用するための r A A V ベクターであって、前記ベクターゲノムは、ヒト F I X タンパクをコードする前記核酸配列の前に配置されるイントロンをさらに含む、r A A V ベクター。

【請求項 2 7】

請求項 1 9 の方法において使用するための r A A V ベクターであって、前記治療は約 0 . 0 6 から 1 . 5 0 I U / m L の血漿 F I X レベルを発生させるのに有効である、r A A V ベクター。

【請求項 2 8】

請求項 2 5 の方法において使用するための r A A V ベクターであって、前記治療は約 0 . 0 6 から 1 . 5 0 I U / m L の血漿 F I X レベルを発生させるのに有効である、r A A V ベクター。