

【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 12 N 15/12 (2006.01)

A 61 K 35/761 (2015.01)

A 61 P 7/04 (2006.01)

A 61 K 35/76 (2015.01)

A 61 K 38/36 (2006.01)

C 07 K 14/745 (2006.01)

【F I】

C 12 N 15/12

A 61 K 35/761

A 61 P 7/04

A 61 K 35/76

A 61 K 38/36

C 07 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(rAAV)ベクターであって、AAV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(AAV)逆方向末端反復(ITR)と、ヒト第IX因子(FIX)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FIX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FIX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CpG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一のヒトFIXタンパクをコードする、組換えアデノ随伴ウイルス(rAAV)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rAAVベクター。

【請求項3】

前記イントロンはヒトFIX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rAAVベクター。

【請求項4】

前記イントロンはヒトFIX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rAAV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 rAAV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AAV IT R、前記エンハンサー、前記プロモーター、ヒトF IX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AAV IT Rを含む、請求項 5 に記載のrAAV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 HCR - 1 又は HCR - 2 エンハンサーである、請求項 6 に記載の rAAV 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 rAAV ベクター。

【請求項 9】

前記ポリアデニル化シグナル配列は bGH 遺伝子由来である、請求項 6 に記載の rAAV 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 HCR - 1 エンハンサーである、請求項 7 に記載の rAAV ベクター。

【請求項 11】

前記AAV IT R は AAV2 IT R である、請求項 6 に記載の rAAV 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 HCR - 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 rAAV ベクター。

【請求項 13】

ヒト F IX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 rAAV ベクター。

【請求項 14】

ヒト F IX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 rAAV 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 rAAV ベクター。

【請求項 16】

前記AAVキャプシドは、

(i) 血清型が AAV1、AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10、AAV11、Rh10、または AAV - 2 i 8 である AAV キャプシド、

(ii) 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 VP1タンパクを含む AAV キャプシド、

(iii) 配列番号：1 のアミノ酸配列からなる VP1タンパクを含む AAV 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 AAV キャプシド、および

(iv) 配列番号：1 のアミノ酸配列からなる VP1タンパクを含む AAV 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 AAV 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 rAAV 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 rAAV ベクターであって、前記方法は、治療有効量の前記 rAAV 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 rAAV 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 rAAV 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、 rAAV 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 rAAV ベクターであって、前記治療有効量の rAAV 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 (vg / kg) の用量である、 rAAV 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 rAAV ベクターであって、前記治療は、少なくとも 12 か月の持続時間に亘って少なくとも 30 % の血漿 FIX 活性を達成するのに有効である、 rAAV 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 rAAV 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 90 % 低減するのに有効である、 rAAV 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 rAAV 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 FIX タンパク置換療法の平均頻度を少なくとも 90 % 低減するのに有効である、 rAAV 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 rAAV ベクターであって、前記治療有効量の rAAV 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 (vg / kg) の用量であり、前記 AAV キャプシドは AAV 5 キャプシドである、 rAAV 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 rAAV ベクターであって、前記治療有効量の rAAV 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 (vg / kg) からなる群から選択される用量である、 rAAV 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 rAAV ベクターであって、前記治療有効量の rAAV 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 (vg / kg) の用量である、 rAAV 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 rAAV ベクターであって、前記ベクターゲノムは、ヒト FIX 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、 rAAV 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 rAAV ベクターであって、前記治療は約 0.06 から 1.50 IU / mL の血漿 FIX レベルを発生させるのに有効である、 rAAV 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 rAAV ベクターであって、前記治療は約 0.06 から 1.50 IU / mL の血漿 FIX レベルを発生させるのに有効である、 rAAV ベクター。