

【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 9 月 24 日 (2021.9.24)

【公開番号】特開 2021-118724 (P2021-118724A)

【公開日】令和 3 年 8 月 12 日 (2021.8.12)

【年通号数】公開・登録公報 2021-037

【出願番号】特願 2021-75526 (P2021-75526)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/864 (2006.01)

C 1 2 N 7/01 (2006.01)

C 1 2 N 15/12 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

C 1 2 N 15/35 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 7/04 (2006.01)

A 6 1 P 21/00 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/17 (2006.01)

A 6 1 K 38/37 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/864 1 0 0 Z

C 1 2 N 7/01 Z N A

C 1 2 N 15/12

C 1 2 N 5/10

C 1 2 N 15/35

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 7/04

A 6 1 P 21/00

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 38/17

A 6 1 K 38/37

【手続補正書】

【提出日】令和 3 年 8 月 16 日 (2021.8.16)

【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】

r A A V 粒子を含む組成物であって、該 r A A V 粒子のうちの少なくとも約 15%、少なくとも約 20%、少なくとも約 25%、少なくとも約 30%、少なくとも約 35%、少なくとも約 40%、少なくとも約 45%、少なくとも約 50%、少なくとも約 55%、少なくとも約 60%、または少なくとも約 70%が、約 4.7 kb を上回る、場合によっては約 4.7 kb ~ 約 9.4 kb、約 4.7 kb ~ 約 6.7 kb、約 4.7 kb ~ 約 5 kb、約 4.7 kb ~ 約 6 kb、約 4.7 kb ~ 約 7 kb、約 4.7 kb ~ 約 8 kb、または約 4.7 kb ~ 約 9 kb、約 4.7 kb ~ 6.7 kb または約 5.2 kb ~ 約 8.7 kb

である、オーバーサイズ r A A V ゲノムをキャプシド化している、前記組成物。

【請求項 2】

前記約 4 . 7 k b を上回るオーバーサイズ r A A V ゲノムをキャプシド化している r A A V 粒子が、5 ' 末端の短縮を含まない、および / または 3 ' 末端の短縮を含まない、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記オーバーサイズ r A A V ゲノムが、異種導入遺伝子ならびに

( i ) 1 つもしくはそれ以上の A A V 逆位末端反復配列 ( I T R )、または 2 つの I T R、ここで、該 I T R は、場合によっては、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 r h 8、A A V r h 8 R、A A V 9、A A V 1 0、A A V r h 1 0、A A V 1 1、A A V 1 2、A A V 2 R 4 7 1 A、A A V D J、ヤギ A A V、ウシ A A V、またはマウス A A V 血清型 I T R であり、場合によっては該 I T R は機能的 I T R である；

( i i ) イントロン、場合によっては合成イントロン；ならびに

( i i i ) ポリアデニル化シグナル、場合によっては合成ポリアデニル化シグナルまたはウシ成長ホルモンポリアデニル化シグナル；

の 1 つまたはそれ以上を含む、請求項 1 または 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記異種導入遺伝子が、

( i ) 治療的導入遺伝子産物をコードする；

( i i ) 第 V I I I 因子、ジストロフィン、ジスフェリン、もしくは嚢胞性線維症膜コンダクタンス制御因子 ( C F T R ) をコードする；

( i i i ) ヒト導入遺伝子である；および / または

( i v ) プロモーターに作動可能に連結されており、場合によっては該プロモーターがマウストランスチレチン ( m T T R ) プロモーターである、

請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記 r A A V 粒子が、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 r h 8、A A V r h 8 R、A A V 9、A A V 1 0、A A V r h 1 0、A A V 1 1、A A V 1 2、A A V 2 R 4 7 1 A、A A V 2 / 2 - 7 m 8、A A V D J、A A V 2 N 5 8 7 A、A A V 2 E 5 4 8 A、A A V 2 N 7 0 8 A、A A V V 7 0 8 K、ヤギ A A V、A A V 1 / A A V 2 キメラ、ウシ A A V、またはマウス A A V キャプシド r A A V 2 / H B o V 1 血清型キャプシドを含み、場合によっては、

( i ) 該 r A A V 粒子の I T R およびキャプシドが、同じ A A V 血清型、場合によっては A A V 2、に由来する；または

( i i ) 該 r A A V 粒子の I T R およびキャプシドが、異なる A A V 血清型、場合によっては A A V 2 I T R および A A V r h 8 R キャプシドもしくは A A V 8 キャプシド、に由来する、

請求項 3 または 4 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記 r A A V 粒子が、産生細胞株において産生され、場合によっては、

( i ) A A V r e p 遺伝子および c a p 遺伝子をコードする核酸ならびに / または前記オーバーサイズ r A A V ゲノムが、該産生細胞株において安定に維持されており、場合によっては、A A V r e p 遺伝子および c a p 遺伝子をコードする核酸ならびに / または前記オーバーサイズ r A A V ゲノムが、該産生細胞株のゲノムに安定に組み込まれている；

( i i ) 該産生細胞株が、霊長類細胞、H e L a 細胞、2 9 3 細胞、A 5 4 9 細胞、または P e r c . 6 細胞に由来する

( i i i ) 該産生細胞株が、懸濁液での増殖に適合されている；ならびに / または

( i v ) 該 r A A V 粒子が、該産生細胞株に A A V ヘルパー機能を提供することによって

産生され、場合によっては、該 A A V ヘルパー機能が、アデノウイルス、H S V もしくはバキュロウイルスによって提供される、

請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 7】

オーバーサイズ組換えアデノ随伴ウイルス ( A A V ) ゲノムを含む A A V 粒子を産生するための細胞株であって、

a ) A A V r e p 遺伝子および c a p 遺伝子をコードする核酸と、

b ) 約 4 . 7 k b を上回る、場合によっては約 4 . 7 k b ~ 約 9 . 4 k b 、約 4 . 7 k b ~ 約 6 . 7 k b 、約 4 . 7 k b ~ 約 5 k b 、約 4 . 7 k b ~ 約 6 k b 、約 4 . 7 k b ~ 約 7 k b 、約 4 . 7 k b ~ 約 8 k b 、または約 4 . 7 k b ~ 約 9 k b 、約 4 . 7 k b ~ 6 . 7 k b または約 5 . 2 k b ~ 約 8 . 7 k b である、オーバーサイズ r A A V ゲノムとを含み、場合によっては、

( i ) 該 A A V r e p 遺伝子および c a p 遺伝子をコードする核酸ならびに / または該オーバーサイズ r A A V ゲノムが、該細胞株において安定に維持されており、場合によっては、該 A A V r e p 遺伝子および c a p 遺伝子をコードする核酸ならびに / または該オーバーサイズ r A A V ゲノムが、該細胞株のゲノムに安定に組み込まれている；

( i i ) 該オーバーサイズ r A A V ゲノムが、5 ' 末端の短縮を含まない、および / または 3 ' 末端の短縮を含まない；

( i i i ) 該細胞株が、霊長類細胞、H e L a 細胞、2 9 3 細胞、A 5 4 9 細胞、または P e r c . 6 細胞に由来する；ならびに / または

( i i i ) 該細胞株が、懸濁液での増殖に適合されている、

前記細胞株。

【請求項 8】

前記オーバーサイズ r A A V ゲノムが、異種導入遺伝子ならびに

( i ) 1 つもしくはそれ以上の A A V 逆位末端反復配列 ( I T R ) 、または 2 つの I T R 、ここで、該 I T R は、場合によっては、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 r h 8 、A A V r h 8 R 、A A V 9 、A A V 1 0 、A A V r h 1 0 、A A V 1 1 、A A V 1 2 、A A V 2 R 4 7 1 A 、A A V D J 、ヤギ A A V 、ウシ A A V 、またはマウス A A V 血清型 I T R であり、場合によっては、該 I T R は機能的 I T R である；

( i i ) イントロン、場合によっては合成イントロン；ならびに

( i i i ) ポリアデニル化シグナル、場合によっては合成ポリアデニル化シグナルまたはウシ成長ホルモンポリアデニル化シグナル；

の 1 つまたはそれ以上を含む、請求項 7 に記載の細胞株。

【請求項 9】

前記異種導入遺伝子が、

( i ) 治療的導入遺伝子産物をコードする；

( i i ) 第 V I I I 因子、ジストロフィン、ジスフェリン、もしくは嚢胞性線維症膜コンダクタンス制御因子 ( C F T R ) をコードする；

( i i i ) ヒト導入遺伝子である；および / または

( i v ) プロモーターに作動可能に連結されており、場合によっては、該プロモーターがマウストランスチレチン ( m T T R ) プロモーターである、

請求項 8 に記載の細胞株。

【請求項 10】

前記 r A A V 粒子が、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 r h 8 、A A V r h 8 R 、A A V 9 、A A V 1 0 、A A V r h 1 0 、A A V 1 1 、A A V 1 2 、A A V 2 R 4 7 1 A 、A A V 2 / 2 - 7 m 8 、A A V D J 、A A V 2 N 5 8 7 A 、A A V 2 E 5 4 8 A 、A A V 2 N 7 0 8 A 、A A V V 7 0 8 K 、ヤギ A A V 、A A V 1 / A A V 2 キメラ、ウシ A A V 、またはマウス A A V キャプシド r A A V 2 / H B o V 1 血清型キャプシドを含み、場合によっては、

(i) 該 r A A V 粒子の I T R およびキャプシドが、同じ A A V 血清型、場合によっては A A V 2、に由来する；または

(i i) 該 r A A V 粒子の I T R およびキャプシドが、異なる A A V 血清型、場合によっては A A V 2 I T R および A A V r h 8 R キャプシドもしくは A A V 8 キャプシド、に由来する、

請求項 8 または 9 に記載の細胞株。

【請求項 1 1】

アデノ随伴ウイルス ( A A V ) キャプシドによってキャプシド化された、約 4 . 7 k b を上回る、場合によっては約 4 . 7 k b ~ 約 9 . 4 k b、約 4 . 7 k b ~ 約 5 k b、約 4 . 7 k b ~ 約 6 k b、約 4 . 7 k b ~ 約 7 k b、約 4 . 7 k b ~ 約 8 k b、または約 4 . 7 k b ~ 約 9 k b、約 4 . 7 k b ~ 6 . 7 k b または約 5 . 2 k b ~ 約 8 . 7 k b である、オーバーサイズ r A A V ゲノムを含む A A V 粒子であって、場合によっては、該オーバーサイズ r A A V ゲノムが、5' 末端の短縮を含まない、および / または 3' 末端の短縮を含まない、前記 A A V 粒子。

【請求項 1 2】

前記オーバーサイズ r A A V ゲノムが、異種導入遺伝子ならびに

(i) 1 つもしくはそれ以上の A A V 逆位末端反復配列 ( I T R )、または 2 つの I T R、ここで、該 I T R は、場合によっては、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 r h 8、A A V r h 8 R、A A V 9、A A V 10、A A V r h 10、A A V 11、A A V 12、A A V 2 R 4 7 1 A、A A V D J、ヤギ A A V、ウシ A A V、またはマウス A A V 血清型 I T R であり、場合によっては、該 I T R は機能的 I T R である；

(i i) イントロン、場合によっては合成イントロン；ならびに

(i i i) ポリアデニル化シグナル、場合によっては合成ポリアデニル化シグナルまたはウシ成長ホルモンポリアデニル化シグナル；

の 1 つまたはそれ以上を含む、請求項 1 1 に記載の A A V 粒子。

【請求項 1 3】

前記異種導入遺伝子が、

(i) 治療的導入遺伝子産物をコードする；

(i i) 第 V I I I 因子、ジストロフィン、ジスフェリン、もしくは嚢胞性線維症膜コンダクタンス制御因子 ( C F T R ) をコードする；

(i i i) ヒト導入遺伝子である；および / または

(i v) プロモーターに作動可能に連結されており、場合によっては、該プロモーターがマウストランスチレチン ( m T T R ) プロモーターである、

請求項 1 2 に記載の A A V 粒子。

【請求項 1 4】

前記 r A A V 粒子が、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 r h 8、A A V r h 8 R、A A V 9、A A V 10、A A V r h 10、A A V 11、A A V 12、A A V 2 R 4 7 1 A、A A V 2 / 2 - 7 m 8、A A V D J、A A V 2 N 5 8 7 A、A A V 2 E 5 4 8 A、A A V 2 N 7 0 8 A、A A V V 7 0 8 K、ヤギ A A V、A A V 1 / A A V 2 キメラ、ウシ A A V、またはマウス A A V キャプシド r A A V 2 / H B o V 1 血清型キャプシドを含み、場合によっては

(i) 該 r A A V 粒子の I T R およびキャプシドが、同じ A A V 血清型、場合によっては A A V 2、に由来する；または

(i i) 該 r A A V 粒子の I T R およびキャプシドが、異なる A A V 血清型、場合によっては A A V 2 I T R および A A V r h 8 R キャプシドまたは A A V 8 キャプシド、に由来する、

請求項 1 2 または 1 3 に記載の A A V 粒子。

【請求項 1 5】

前記オーバーサイズ r A A V ゲノムが、5' から 3' に、

( i ) A A V 2 I T R、m T T R プロモーター、合成イントロン、ヒト F V I I I をコードする導入遺伝子、合成ポリアデニル化配列、および A A V 2 I T R；または

( i i ) A A V 2 I T R、m T T R プロモーター、合成イントロン、ヒト F V I I I をコードする導入遺伝子、ウシ成長ホルモン合成ポリアデニル化配列、および A A V 2 I T R

を含み、場合によっては、該 F V I I I が、B ドメインのすべてまたは一部の欠失を含む、請求項 1 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の A A V 粒子。

【請求項 1 6】

オーバーサイズ r A A V ゲノムを含む r A A V ベクターであって、該オーバーサイズ r A A V ゲノムが、5 ' から 3 ' に、A A V 2 I T R、m T T R プロモーター、合成イントロン、ヒト F V I I I をコードする導入遺伝子、合成ポリアデニル化配列、および A A V 2 I T R を含み、場合によっては、該合成ポリアデニル化配列がウシ成長ホルモン合成ポリアデニル化配列である、および / または該 F V I I I が B ドメインのすべてまたは一部の欠失を含む、前記 r A A V ベクター。

【請求項 1 7】

個体、場合によってはヒトにおける疾患または障害を治療するためのオーバーサイズ A A V ゲノムを含む A A V 粒子を含む組成物であって、場合によっては該 A A V 粒子が請求項 1 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の A A V 粒子であり、該オーバーサイズ A A V ゲノムが、疾患または障害を治療するのに好適な導入遺伝子を含み、場合によっては、

( i ) 該疾患または障害が、血友病 A であり、該オーバーサイズ A A V ゲノムを含む A A V 粒子が、第 V I I I 因子導入遺伝子をコードする、

( i i ) 該疾患または障害が、筋ジストロフィーであり、該オーバーサイズ A A V ゲノムを含む A A V 粒子が、ジストロフィン導入遺伝子をコードする、

( i i i ) 該疾患または障害が、ジスフェリン異常症であり、該オーバーサイズ A A V ゲノムを含む A A V 粒子が、ジスフェリン導入遺伝子をコードする、

( i v ) 該疾患または障害が、嚢胞性線維症であり、該オーバーサイズ A A V ゲノムを含む A A V 粒子が、C F T R 導入遺伝子をコードする、

前記組成物。