

【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】

rAAV粒子を含む組成物であって、該rAAV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4.7kbを上回る、場合によっては約4.7kb～約9.4kb、約4.7kb～約6.7kb、約4.7kb～約5kb、約4.7kb～約6kb、約4.7kb～約7kb、約4.7kb～約7kb、約4.7kb～約8kb、または約4.7kb～約9kb、約4.7kb～6.7kbまたは約5.2kb～約8.7kb

である、オーバーサイズ rAAV 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 rAAV ゲノムをキャプシド化している rAAV 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 rAAV 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 AAV 逆位末端反復配列 (ITR)、または 2 つの ITR、ここで、該 ITR は、場合によっては、AAV1、AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAVrh8、AAVrh8R、AAV9、AAV10、AAVrh10、AAV11、AAV12、AAV2R471A、AAVDJ、ヤギAAV、ウシAAV、またはマウスAAV 血清型 ITR であり、場合によっては該 ITR は機能的 ITR 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 IIII 因子、ジストロフィン、ジスフェリン、もしくは囊胞性線維症膜コンダクタンス制御因子 (CFTR) 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クレチン (mTTR) 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 rAAV 粒子が、AAV1、AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAVrh8、AAVrh8R、AAV9、AAV10、AAVrh10、AAV11、AAV12、AAV2R471A、AAV2/2-7m8、AAV-DJ、AAV2_N587A、AAV2_E548A、AAV2_N708A、AAV_V708K、ヤギAAV、AAV1 / AAV2 キメラ、ウシAAV、またはマウスAAV キャプシド rAAV2 / HBOV1 血清型キャプシドを含み、場合によっては、
(i) 該 rAAV 粒子の ITR およびキャプシドが、同じ AAV 血清型、場合によっては AAV2、に由来する；または

(i i) 該 rAAV 粒子の ITR およびキャプシドが、異なる AAV 血清型、場合によっては AAV2 ITR および AAVrh8R キャプシドもしくは AAV8 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 rAAV 粒子が、產生細胞株において產生され、場合によっては、
(i) AAV rep 遺伝子および cap 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 rAAV ゲノムが、該產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、AAV rep 遺伝子および cap 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 rAAV ゲノムが、該產生細胞株のゲノムに安定に組み込まれている；

(i i) 該產生細胞株が、靈長類細胞、HeLa 細胞、293 細胞、A549 細胞、または PERC . 6 細胞に由来する

(i i i) 該產生細胞株が、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 rAAV 粒子が、該產生細胞株に AAV ヘルパー機能を提供することによって

產生され、場合によっては、該 AAV ヘルパー機能が、アデノウイルス、HSV 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隨伴ウイルス (AAV) ゲノムを含む AAV 粒子を產生するための細胞株であって、

a) AAV rep 遺伝子および cap 遺伝子をコードする核酸と、

b) 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 AAV ゲノムとを含み、場合によっては、

(i) 該 AAV rep 遺伝子および cap 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 AAV 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 AAV rep 遺伝子および cap 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 AAV ゲノムが、該細胞株のゲノムに安定に組み込まれている；

(ii) 該オーバーサイズ r AAV 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；

(iii) 該細胞株が、靈長類細胞、HeLa 細胞、293 細胞、A549 細胞、または PERC.6 細胞に由来する；ならびに / または

(iv) 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 AAV 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 AAV 逆位末端反復配列 (ITR) 、または 2 つの ITR 、ここで、該 ITR は、場合によっては、AAV1 、 AAV2 、 AAV3 、 AAV4 、 AAV5 、 AAV6 、 AAV7 、 AAV8 、 AAVrh8 、 AAVrh8R 、 AAV9 、 AAV10 、 AAVrh10 、 AAV11 、 AAV12 、 AAV2R471A 、 AAVDJ 、ヤギ AAV 、ウシ AAV 、またはマウス AAV 血清型 ITR であり、場合によっては、該 ITR は機能的 ITR である；

(ii) イントロン、場合によっては合成イントロン；ならびに

(iii) 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；

(ii) 第 VILI 因子、ジストロフィン、ジスフェリン、もしくは囊胞性線維症膜コンダクタンス制御因子 (CFTR) をコードする；

(iii) ヒト導入遺伝子である；および / または

(iv) 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ヌスチレチン (mTTR) 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 AAV 粒子が、AAV1 、 AAV2 、 AAV3 、 AAV4 、 AAV5 、 AAV6 、 AAV7 、 AAV8 、 AAVrh8 、 AAVrh8R 、 AAV9 、 AAV10 、 AAVrh10 、 AAV11 、 AAV12 、 AAV2R471A 、 AAV2/2-7m8 、 AA V DJ 、 AAV2 N587A 、 AAV2 E548A 、 AAV2 N708A 、 AA V V708K 、ヤギ AAV 、 AAV1 / AAV2 キメラ、ウシ AAV 、またはマウス AAV キャプシド r AAV2 / HBOV1 血清型キャプシドを含み、場合によっては、

(i) 該 rAAV 粒子の ITR およびキャプシドが、同じ AAV 血清型、場合によっては AAV2、に由来する；または

(ii) 該 rAAV 粒子の ITR およびキャプシドが、異なる AAV 血清型、場合によっては AAV2 ITR および AAVrh8R キャプシドもしくは AAV8 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 11】

アデノ随伴ウイルス (AAV) キャプシドによってキャプシド化された、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 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 rAAV ゲノムを含む AAV 粒子であって、場合によっては、該オーバーサイズ rAAV 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 AAV 粒子。

【請求項 12】

前記オーバーサイズ rAAV 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 AAV 逆位末端反復配列 (ITR)、または 2 つの ITR、ここで、該 ITR は、場合によっては、AAV1、AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAVrh8、AAVrh8R、AAV9、AAV10、AAVrh10、AAV11、AAV12、AAV2R471A、AAV-DJ、ヤギAAV、ウシAAV、またはマウスAAV 血清型 ITR であり、場合によっては、該 ITR は機能的 ITR である；

(ii) イントロン、場合によっては合成イントロン；ならびに

(iii) 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 11 に記載の AAV 粒子。

【請求項 13】

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；

(ii) 第 V III 因子、ジストロフィン、ジスフェリン、もしくは囊胞性線維症膜コンダクタンス制御因子 (CFTR) をコードする；

(iii) ヒト導入遺伝子である；および / または

(iv) 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クレチン (mTTR) プロモーターである、

請求項 12 に記載の AAV 粒子。

【請求項 14】

前記 rAAV 粒子が、AAV1、AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAVrh8、AAVrh8R、AAV9、AAV10、AAVrh10、AAV11、AAV12、AAV2R471A、AAV2/2-7m8、AAV-DJ、AAV2_N587A、AAV2_E548A、AAV2_N708A、AAV_V708K、ヤギAAV、AAV1 / AAV2 キメラ、ウシAAV、またはマウスAAV キャプシド rAAV2 / HBOV1 血清型キャプシドを含み、場合によっては

(i) 該 rAAV 粒子の ITR およびキャプシドが、同じ AAV 血清型、場合によっては AAV2、に由来する；または

(ii) 該 rAAV 粒子の ITR およびキャプシドが、異なる AAV 血清型、場合によっては AAV2 ITR および AAVrh8R キャプシドまたは AAV8 キャプシド、に由来する、

請求項 12 または 13 に記載の AAV 粒子。

【請求項 15】

前記オーバーサイズ rAAV ゲノムが、5' から 3' に、

(i) AAV2 IT R、mTTRプロモーター、合成イントロン、ヒトFVIII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AAV2 IT R；または
(ii) AAV2 IT R、mTTRプロモーター、合成イントロン、ヒトFVIII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AAV2 IT R

を含み、場合によっては、該FVIIIが、Bドメインのすべてまたは一部の欠失を含む、請求項11～14のいずれか1項に記載のAAV粒子。

【請求項16】

オーバーサイズrAAVゲノムを含むrAAVベクターであって、該オーバーサイズrAAVゲノムが、5'から3'に、AAV2 IT R、mTTRプロモーター、合成イントロン、ヒトFVIII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AAV2 IT 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FVIIIがBドメインのすべてまたは一部の欠失を含む、前記rAAVベクター。

【請求項17】

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AAVゲノムを含むAAV粒子を含む組成物であって、場合によっては該AAV粒子が請求項11～15のいずれか1項に記載のAAV粒子であり、該オーバーサイズAAV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AAVゲノムを含むAAV粒子が、第VII因子導入遺伝子をコードする、

(ii) 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AAVゲノムを含むAAV粒子が、ジストロフィン導入遺伝子をコードする、

(iii) 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AAVゲノムを含むAAV粒子が、ジスフェリン導入遺伝子をコードする、

(iv) 該疾患または障害が、囊胞性線維症であり、該オーバーサイズAAVゲノムを含むAAV粒子が、CFTR導入遺伝子をコードする、

前記組成物。