

【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12月2日(2021.12.2)

【公表番号】特表2021-500029(P2021-500029A)

【公表日】令和3年1月7日(2021.1.7)

【年通号数】公開・登録公報2021-001

【出願番号】特願2020-522007(P2020-522007)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/12	(2006.01)
A 6 1 K	38/17	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 P	21/00	(2006.01)
A 6 1 P	21/04	(2006.01)
A 6 1 P	25/02	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 K	35/76	(2015.01)
C 1 2 N	15/35	(2006.01)
C 1 2 N	15/113	(2010.01)
C 1 2 N	15/62	(2006.01)
C 1 2 N	15/37	(2006.01)
C 1 2 N	7/01	(2006.01)
C 1 2 N	15/864	(2006.01)
C 1 2 N	15/86	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/12	
A 6 1 K	38/17	Z N A
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	21/04	
A 6 1 P	25/02	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 K	35/76	
C 1 2 N	15/35	
C 1 2 N	15/113	Z
C 1 2 N	15/62	Z
C 1 2 N	15/37	
C 1 2 N	7/01	
C 1 2 N	15/864	1 0 0 Z
C 1 2 N	15/86	Z

【手続補正書】

【提出日】令和3年10月18日(2021.10.18)

【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】

5'から3'の順に：

(i) 第1のAAV2逆位末端反復(ITS)配列；
(ii) 配列番号11のヌクレオチド147～860に記載される筋クレアチンキナーゼプロモータ／エンハンサー配列；
(iii) ヒトNT-3ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列；及び
(iv) 第2のAAV2 ITS配列

を含む核酸であって；

前記ヒトNT-3ポリペプチドが、配列番号2と100%同一であるか、又は配列番号11のヌクレオチド1077～1850と100%同一であるヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を有する、核酸。

【請求項2】

前記プロモータ／エンハンサーの3'側に、配列番号11のヌクレオチド892～1024に記載されるキメライントロンをさらに含む、請求項1に記載の核酸。

【請求項3】

ヒトNT-3ポリペプチドをコードする前記ヌクレオチド配列の3'側に、配列番号11のヌクレオチド1860～2059に記載されるSV40ポリアデニル化シグナルをさらに含む、請求項1又は2に記載の核酸。

【請求項4】

前記第1のITSが、配列番号11のヌクレオチド7～112に記載され、
前記第2のITSが、配列番号11のヌクレオチド2121～2248に記載される、
請求項1～3のいずれか一項に記載の核酸。

【請求項5】

配列番号11に記載されるscAAV1.tMCK.NTF3ゲノムを含む核酸。

【請求項6】

感染性である、請求項1～5のいずれか一項に記載の核酸を含む組み換えアデノ随伴ウイルス粒子(rAAV)。

【請求項7】

前記rAAVが、血清型AAV-1、AAV-2、AAV-3、AAV-4、AAV-5、AAV-6、AAV-7、AAV-8、AAV-9、AAV-10、AAV-11、又はAAVrh.74である、請求項6に記載のrAAV粒子。

【請求項8】

前記rAAVゲノム中の前記AAV-DNAが、AAV-1に由来する、請求項6に記載のrAAV粒子。

【請求項9】

請求項6～8のいずれか一項に記載のrAAV粒子及び薬学的に許容される担体を含む組成物。

【請求項10】

前記組成物が、それを必要とする対象における筋肉消耗疾患又はニューロパチーを治療するために製剤化されるか、またはそれを必要とする対象における筋成長を刺激するために製剤化される、請求項9に記載の組成物。

【請求項11】

ヒト対象における筋肉消耗疾患又はニューロパチーを治療する、ヒト対象における筋力を向上させる、または筋成長を刺激するのに使用するための、NT-3ポリペプチドをコードする核酸を含む組成物であって、ここで：

- a) 前記核酸が、配列番号1のヌクレオチド配列を含み；
- b) 前記核酸が、配列番号2と100%同一であるアミノ酸配列をコードする核酸配列を含み、
- c) 前記NT-3ポリペプチドをコードする前記核酸が、請求項1～7のいずれか一項に記載の核酸であり、
- d) 前記NT-3ポリペプチドをコードする前記核酸が、組み換えアデノ随伴ウイルス

(rAAV)scAAV1.tMCK.NTF3であり、前記rAAVが、低濃度のNT-3ポリペプチドの持続発現をもたらす用量で投与され、

e)前記NT-3ポリペプチドをコードする前記核酸が、組み換えアデノ随伴ウイルス(rAAV)scAAV1.tMCK.NTF3であり、前記組成物が、筋肉内投与経路のために製剤化され、前記rAAVの用量が、約 1.5×10^{12} vg/kg～約 6.5×10^{12} vg/kgであり、

f)前記NT-3ポリペプチドをコードする前記核酸が、組み換えアデノ随伴ウイルス(rAAV)scAAV1.tMCK.NTF3であり、前記組成物が、筋肉内投与経路のために製剤化され、前記rAAVの用量が、約 2×10^{12} vg/kg～約 6×10^{12} vg/kgであり、

g)前記NT-3ポリペプチドをコードする前記核酸が、組み換えアデノ随伴ウイルス(rAAV)scAAV1.tMCK.NTF3であり、前記組成物が、筋肉内投与経路のために製剤化され、前記rAAVの用量が、約 2×10^{12} vg/kgであり、

h)前記NT-3ポリペプチドをコードする前記核酸が、組み換えアデノ随伴ウイルス(rAAV)scAAV1.tMCK.NTF3であり、前記組成物が、筋肉内投与経路のために製剤化され、前記rAAVの用量が、約 4×10^{12} vg/kgであり、

i)前記NT-3ポリペプチドをコードする前記核酸が、組み換えアデノ随伴ウイルス(rAAV)scAAV1.tMCK.NTF3であり、前記組成物が、筋肉内投与経路のために製剤化され、投与される前記rAAVの用量が、約 6×10^{12} vg/kgであり、

j)前記NT-3ポリペプチドをコードする前記核酸が、組み換えアデノ随伴ウイルス(rAAV)scAAV1.tMCK.NTF3であり、前記組成物が、約 $0.5 \sim 1$ mLの筋肉当たり3～6回の注射を用いて投与される約 2×10^{13} vg/mLの濃度での筋肉内注射のために製剤化され、又は

k)前記NT-3ポリペプチドをコードする前記核酸が、組み換えアデノ随伴ウイルス(rAAV)scAAV1.tMCK.NTF3であり、前記組成物が、約 $5 \sim 14$ mLの総体積での複数回の注射を用いて投与される約 2×10^{13} vg/mLの濃度での筋肉内注射のために製剤化される、組成物。

【請求項12】

前記scAAV1.tMCK.NTF3が、配列番号11に記載されるNT-3遺伝子カセットを含む、請求項11に記載の組成物。

【請求項13】

前記組成物が、筋肉内注射のために製剤化される、請求項11または12に記載の組成物。

【請求項14】

前記筋力の向上が、CMT小児尺度(CMTPeds)における複合スコアの低下として、又は2年間の期間にわたる疾患進行の低下として測定される、請求項11～13のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項15】

前記対象が、シャルコー・マリー・ツース(CMT)ニューロパチーに罹患している、請求項10～14のいずれか一項に記載の方法、組成物又は使用。

【請求項16】

前記対象が、表1に示される遺伝的変異、遺伝的変異Val30Met、遺伝的変異Ile107Val、または遺伝的変異Ser77Terのうちの1つを有する、請求項15に記載の方法、組成物又は使用。

【請求項17】

前記対象が、トランスサイレチン型アミロイドニューロパチー、癌、糖尿病、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染、甲状腺障害、甲状腺機能低下症、低血糖症、尿毒症、腎不全、肝機能障害、肝不全、多血症、結合組織障害、ライム病、セリアック病、ハンセン病、ポルフィリン症、シェーグレン症候群、ポリオウイルス感染症、末端肥大症、脂質/糖

脂質代謝の障害、ウエストナイル病、アミロイド症、ミトコンドリア障害、異常タンパク疾患、良性単クローニ性 グロブリン血症 (M G U S) 、 P O E M S 症候群、栄養 / ビタミン欠乏症、ビタミン B_{1,2} 欠乏症、ビタミン E 欠乏症又は銅欠乏症によって引き起こされる後天性ニューロパチー、遺伝性ミオパチー、末梢性ニューロパチー、中毒性ニューロパチー、自己免疫性末梢性多発ニューロパチー、急性炎症性脱髓性多発ニューロパチー (A I D P) 、慢性炎症性脱髓性多発ニューロパチー (C I D P) 、血管炎による多発性单神経炎、パラニューロパチー、特発性神経節炎、筋萎縮性側索硬化症、多巣性運動伝導ブロックニューロパチー、又は下位運動ニューロン症候群、神経筋疾患、筋萎縮、薬剤性ミオパチー、サルコペニア、悪液質、タイプ I I 筋線維萎縮、加齢性筋萎縮あるいは後天性自己免疫性原発性筋疾患に罹患している、請求項 1 1 ~ 1 6 のいずれか一項に記載の方法、組成物又は使用。

【手続補正 2 】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 9 6

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 9 6】

本開示の別の態様において、この組成物のいずれかにおいて、対象は、圧迫、ダブルクラッシュ又は切断によって引き起こされる神経損傷などの外傷性神経損傷に罹患している。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目 1)

5' から 3' の順に :

(i) 第 1 の A A V 2 逆位末端反復配列 (I T R) ;

(i i) 配列番号 1 1 のヌクレオチド 1 4 7 ~ 8 6 0 に記載される筋クレアチンキナーゼプロモータ / エンハンサー配列 ;

(i i i) ヒト N T - 3 ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列 ; 及び

(i v) 第 2 の A A V 2 I T R 配列

を含む核酸であって ;

前記ヒト N T - 3 ポリペプチドが、配列番号 2 と少なくとも 9 0 % 同一であるか若しくは配列番号 2 と 1 0 0 % 同一であるか、又は配列番号 1 1 のヌクレオチド 1 0 7 7 ~ 1 8 5 0 と 9 0 % 同一であるか若しくは配列番号 1 1 のヌクレオチド 1 0 7 7 ~ 1 8 5 0 と 1 0 0 % 同一であるヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を有する、核酸。

(項目 2)

前記プロモータ / エンハンサーの 3' 側に、配列番号 1 1 のヌクレオチド 8 9 2 ~ 1 0 2 4 に記載されるキメライントロンをさらに含む、項目 1 に記載の核酸。

(項目 3)

ヒト N T - 3 ポリペプチドをコードする前記ヌクレオチド配列の 3' 側に、配列番号 1 1 のヌクレオチド 1 8 6 0 ~ 2 0 5 9 に記載される S V 4 0 ポリアデニル化シグナルをさらに含む、項目 1 又は 2 に記載の核酸。

(項目 4)

前記第 1 の I T R が、配列番号 1 1 のヌクレオチド 7 ~ 1 1 2 に記載され、及び / 又は前記第 2 の I T R が、配列番号 1 1 のヌクレオチド 2 1 2 1 ~ 2 2 4 8 に記載される、項目 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の核酸。

(項目 5)

前記第 1 の I T R が、配列番号 1 1 のヌクレオチド 7 ~ 1 1 2 に記載され、

前記第 2 の I T R が、配列番号 1 1 のヌクレオチド 2 1 2 1 ~ 2 2 4 8 に記載される、項目 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の核酸。

(項目6)

配列番号11に記載されるヌクレオチド配列と少なくとも90%同一のscAAV1.tMCK.NTF3ゲノムを含む核酸。

(項目7)

配列番号11に記載されるscAAV1.tMCK.NTF3ゲノムを含む核酸。

(項目8)

感染性である、項目1~7のいずれか一項に記載の核酸を含む組み換えアデノ随伴ウイルス粒子(rAAV)。

(項目9)

前記rAAVが、血清型AAV-1、AAV-2、AAV-3、AAV-4、AAV-5、AAV-6、AAV-7、AAV-8、AAV-9、AAV-10、AAV-11、又はAAVrh.74である、項目8に記載のrAAV粒子。

(項目10)

前記rAAVゲノム中の前記AAV DNAが、AAV-1に由来する、項目8~10のいずれか一項に記載のrAAV粒子。

(項目11)

項目8~10のいずれか一項に記載のrAAV粒子及び薬学的に許容される担体を含む組成物。

(項目12)

前記組成物が、それを必要とする対象における筋肉消耗疾患又はニューロパチーを治療するために製剤化される、項目11に記載の組成物。

(項目13)

前記組成物が、それを必要とする対象における筋成長を刺激するために製剤化される、項目11に記載の組成物。

(項目14)

それを必要とするヒト対象における筋肉消耗疾患又はニューロパチーを治療する方法であって、NT-3ポリペプチドをコードする核酸を、前記ヒト対象に投与する工程を含み；ここで、

a) 前記核酸が、配列番号1のヌクレオチド配列と90%同一のヌクレオチド配列を含み、

b) 前記核酸が、配列番号1のヌクレオチド配列を含み；

c) 前記核酸が、配列番号2と少なくとも90%であるか又は配列番号2と100%同一であるアミノ酸配列をコードする核酸配列を含み、

d) 前記NT-3ポリペプチドをコードする前記核酸が、項目1~7のいずれか一項に記載の核酸であり、

e) 前記NT-3ポリペプチドをコードする前記核酸が、組み換えアデノ随伴ウイルス(rAAV)scAAV1.tMCK.NTF3であり、前記rAAVが、低濃度のNT-3ポリペプチドの持続発現をもたらす用量で投与され、

f) 前記NT-3ポリペプチドをコードする前記核酸が、組み換えアデノ随伴ウイルス(rAAV)scAAV1.tMCK.NTF3であり、投与経路が、筋肉内経路であり、投与される前記rAAVの用量が、約1.5×1012vg/kg~約6.5×1012vg/kgであり、

g) 前記NT-3ポリペプチドをコードする前記核酸が、組み換えアデノ随伴ウイルス(rAAV)scAAV1.tMCK.NTF3であり、投与経路が、筋肉内経路であり、投与される前記rAAVの用量が、約2×1012vg/kg~約6×1012vg/kgであり、

h) 前記NT-3ポリペプチドをコードする前記核酸が、組み換えアデノ随伴ウイルス(rAAV)scAAV1.tMCK.NTF3であり、投与経路が、筋肉内経路であり、投与される前記rAAVの用量が、約2×1012vg/kgであり、

i) 前記NT-3ポリペプチドをコードする前記核酸が、組み換えアデノ随伴ウイルス

(rAAV)scAAV1.tMCK.NTF3であり、投与経路が、筋肉内経路であり、投与される前記rAAVの用量が、約 $4 \times 1012 \text{ vg} / \text{kg}$ であり、

j) 前記NT-3ポリペプチドをコードする前記核酸が、組み換えアデノ随伴ウイルス(rAAV)scAAV1.tMCK.NTF3であり、投与経路が、筋肉内経路であり、投与される前記rAAVの用量が、約 $6 \times 1012 \text{ vg} / \text{kg}$ であり、

k) 前記NT-3ポリペプチドをコードする前記核酸が、組み換えアデノ随伴ウイルス(rAAV)scAAV1.tMCK.NTF3であり、投与経路が、約 $0.5 \sim 1 \text{ ml}$ の筋肉当たり3~6回の注射を用いて投与される約 $2 \times 1013 \text{ vg} / \text{ml}$ の濃度での筋肉内注射であり、又は

1) 前記NT-3ポリペプチドをコードする前記核酸が、組み換えアデノ随伴ウイルス(rAAV)scAAV1.tMCK.NTF3であり、投与経路が、約 $5 \sim 14 \text{ ml}$ の総体積での複数回の注射を用いて投与される約 $2 \times 1013 \text{ vg} / \text{ml}$ の濃度での筋肉内注射である、方法。

(項目15)

それを必要とするヒト対象における筋力を向上させるか又は筋成長を刺激する方法であって、NT-3ポリペプチドをコードする核酸を、前記ヒト対象に投与する工程を含み；ここで、

a) 前記核酸が、配列番号1のヌクレオチド配列と90%同一のヌクレオチド配列を含み、

b) 前記核酸が、配列番号1のヌクレオチド配列を含み；

c) 前記核酸が、配列番号2と少なくとも90%であるか又は配列番号2と100%同一であるアミノ酸配列をコードする核酸配列を含み、

d) 前記NT-3ポリペプチドをコードする前記核酸が、項目1~7のいずれか一項に記載の核酸であり、

e) 前記NT-3ポリペプチドをコードする前記核酸が、組み換えアデノ随伴ウイルス(rAAV)scAAV1.tMCK.NTF3であり、前記rAAVが、低濃度のNT-3ポリペプチドの持続発現をもたらす用量で投与され、

f) 前記NT-3ポリペプチドをコードする前記核酸が、組み換えアデノ随伴ウイルス(rAAV)scAAV1.tMCK.NTF3であり、投与経路が、筋肉内経路であり、投与される前記rAAVの用量が、約 $1.5 \times 1012 \text{ vg} / \text{kg} \sim 6.5 \times 1012 \text{ vg} / \text{kg}$ であり、

g) 前記NT-3ポリペプチドをコードする前記核酸が、組み換えアデノ随伴ウイルス(rAAV)scAAV1.tMCK.NTF3であり、投与経路が、筋肉内経路であり、投与される前記rAAVの用量が、約 $2 \times 1012 \text{ vg} / \text{kg} \sim 6 \times 1012 \text{ vg} / \text{kg}$ であり、

h) 前記NT-3ポリペプチドをコードする前記核酸が、組み換えアデノ随伴ウイルス(rAAV)scAAV1.tMCK.NTF3であり、投与経路が、筋肉内経路であり、投与される前記rAAVの用量が、約 $2 \times 1012 \text{ vg} / \text{kg}$ であり、

i) 前記NT-3ポリペプチドをコードする前記核酸が、組み換えアデノ随伴ウイルス(rAAV)scAAV1.tMCK.NTF3であり、投与経路が、筋肉内経路であり、投与される前記rAAVの用量が、約 $4 \times 1012 \text{ vg} / \text{kg}$ であり、

j) 前記NT-3ポリペプチドをコードする前記核酸が、組み換えアデノ随伴ウイルス(rAAV)scAAV1.tMCK.NTF3であり、投与経路が、筋肉内経路であり、投与される前記rAAVの用量が、約 $6 \times 1012 \text{ vg} / \text{kg}$ であり、

k) 前記NT-3ポリペプチドをコードする前記核酸が、組み換えアデノ随伴ウイルス(rAAV)scAAV1.tMCK.NTF3であり、投与経路が、約 $0.5 \sim 1 \text{ ml}$ の筋肉当たり3~6回の注射を用いて投与される約 $2 \times 1013 \text{ vg} / \text{ml}$ の濃度での筋肉内注射であり、又は

1) 前記NT-3ポリペプチドをコードする前記核酸が、組み換えアデノ随伴ウイルス(rAAV)scAAV1.tMCK.NTF3であり、投与経路が、約 $5 \sim 14 \text{ ml}$ の

総体積での複数回の注射を用いて投与される約 2×10^{-3} v g / ml の濃度での筋肉内注射である、方法。

(項目16)

前記核酸が、ウイルスベクターを用いて投与される、項目14又は15に記載の方法。

(項目17)

前記ウイルスベクターが、アデノ随伴ウイルスベクターである、項目16に記載の方法。

。

(項目18)

前記核酸が、筋特異的プロモータに動作可能に連結される、項目14～17のいずれか一項に記載の方法。

(項目19)

前記筋特異的プロモータが、筋特異的クレアチンキナーゼプロモータである、項目14～18のいずれか一項に記載の方法。

(項目20)

前記scAAV1.tMCK.NTF3が、配列番号11に記載されるNT-3遺伝子カセットを含む、項目14～19のいずれか一項に記載の方法。

(項目21)

前記投与経路が、筋肉内注射である、項目14～20のいずれか一項に記載の方法。

(項目22)

前記投与経路が、腓腹筋及び前脛骨筋の内側頭及び外側頭への筋肉内両側注射である、項目14～21のいずれか一項に記載の方法。

(項目23)

前記対象において向上される筋力が、上肢又は下肢内にある、項目15～22のいずれか一項に記載の方法。

(項目24)

前記筋力の向上が、CMT小児尺度(CMTPeds)における複合スコアの低下として、又は2年間の期間にわたる疾患進行の低下として測定される、項目15～22のいずれか一項に記載の方法。

(項目25)

ヒト対象における筋肉消耗疾患又はニューロパチーを治療するのに使用するための、NT-3ポリペプチドをコードする核酸を含む組成物であって、ここで：

a) 前記核酸が、配列番号1のヌクレオチド配列と90%同一のヌクレオチド配列を含み、

b) 前記核酸が、配列番号1のヌクレオチド配列を含み；

c) 前記核酸が、配列番号2と少なくとも90%であるか又は配列番号2と100%同一であるアミノ酸配列をコードする核酸配列を含み、

d) 前記NT-3ポリペプチドをコードする前記核酸が、項目1～7のいずれか一項に記載の核酸であり、

e) 前記NT-3ポリペプチドをコードする前記核酸が、組み換えアデノ随伴ウイルス(rAAV)scAAV1.tMCK.NTF3であり、前記rAAVが、低濃度のNT-3ポリペプチドの持続発現をもたらす用量で投与され、

f) 前記NT-3ポリペプチドをコードする前記核酸が、組み換えアデノ随伴ウイルス(rAAV)scAAV1.tMCK.NTF3であり、前記組成物が、筋肉内投与経路のために製剤化され、前記rAAVの用量が、約 1.5×10^{-2} v g / kg～約 6.5×10^{-2} v g / kgであり、

g) 前記NT-3ポリペプチドをコードする前記核酸が、組み換えアデノ随伴ウイルス(rAAV)scAAV1.tMCK.NTF3であり、前記組成物が、筋肉内投与経路のために製剤化され、前記rAAVの用量が、約 2×10^{-2} v g / kg～約 6×10^{-1} v g / kgであり、

h) 前記NT-3ポリペプチドをコードする前記核酸が、組み換えアデノ随伴ウイルス

(rAAV)scAAV1.tMCK.NTF3であり、前記組成物が、筋肉内投与経路のために製剤化され、前記rAAVの用量が、約 2×10^{12} vg/kgであり、

i) 前記NT-3ポリペプチドをコードする前記核酸が、組み換えアデノ随伴ウイルス(rAAV)scAAV1.tMCK.NTF3であり、前記組成物が、筋肉内投与経路のために製剤化され、前記rAAVの用量が、約 4×10^{12} vg/kgであり、

j) 前記NT-3ポリペプチドをコードする前記核酸が、組み換えアデノ随伴ウイルス(rAAV)scAAV1.tMCK.NTF3であり、前記組成物が、筋肉内投与経路のために製剤化され、投与される前記rAAVの用量が、約 6×10^{12} vg/kgであり、

k) 前記NT-3ポリペプチドをコードする前記核酸が、組み換えアデノ随伴ウイルス(rAAV)scAAV1.tMCK.NTF3であり、前記組成物が、約 $0.5 \sim 1$ m1の筋肉当たり3~6回の注射を用いて投与される約 2×10^{13} vg/mlの濃度での筋肉内注射のために製剤化され、又は

1) 前記NT-3ポリペプチドをコードする前記核酸が、組み換えアデノ随伴ウイルス(rAAV)scAAV1.tMCK.NTF3であり、前記組成物が、約 $5 \sim 14$ m1の総体積での複数回の注射を用いて投与される約 2×10^{13} vg/mlの濃度での筋肉内注射のために製剤化される、組成物。

(項目26)

ヒト対象における筋力を向上させるか又は筋成長を刺激するのに使用するための、NT-3ポリペプチドをコードする核酸を含む組成物であって、ここで、

a) 前記核酸が、配列番号1のヌクレオチド配列と90%同一のヌクレオチド配列を含み、

b) 前記核酸が、配列番号1のヌクレオチド配列を含み；

c) 前記核酸が、配列番号2と少なくとも90%同一であるか又は配列番号2と100%同一であるアミノ酸配列をコードする核酸配列を含み、

d) 前記NT-3ポリペプチドをコードする前記核酸が、項目1~7のいずれか一項に記載の核酸であり、

e) 前記NT-3ポリペプチドをコードする前記核酸が、組み換えアデノ随伴ウイルス

(rAAV)scAAV1.tMCK.NTF3であり、前記rAAVが、低濃度のNT-3ポリペプチドの持続発現をもたらす用量であり、

f) 前記NT-3ポリペプチドをコードする前記核酸が、組み換えアデノ随伴ウイルス(rAAV)scAAV1.tMCK.NTF3であり、前記組成物が、筋肉内投与経路のために製剤化され、前記rAAVの用量が、約 1.5×10^{12} vg/kg~約 6.5×10^{12} vg/kgであり、

g) 前記NT-3ポリペプチドをコードする前記核酸が、組み換えアデノ随伴ウイルス(rAAV)scAAV1.tMCK.NTF3であり、前記組成物が、筋肉内投与経路のために製剤化され、前記rAAVの用量が、約 2×10^{12} vg/kg~約 6×10^{12} vg/kgであり、

h) 前記NT-3ポリペプチドをコードする前記核酸が、組み換えアデノ随伴ウイルス(rAAV)scAAV1.tMCK.NTF3であり、前記組成物が、筋肉内投与経路のために製剤化され、前記rAAVの用量が、約 2×10^{12} vg/kgであり、

i) 前記NT-3ポリペプチドをコードする前記核酸が、組み換えアデノ随伴ウイルス(rAAV)scAAV1.tMCK.NTF3であり、前記組成物が、筋肉内投与経路のために製剤化され、前記rAAVの用量が、約 4×10^{12} vg/kgであり、

j) 前記NT-3ポリペプチドをコードする前記核酸が、組み換えアデノ随伴ウイルス(rAAV)scAAV1.tMCK.NTF3であり、前記組成物が、筋肉内投与経路のために製剤化され、前記rAAVの用量が、約 6×10^{12} vg/kgであり、

k) 前記NT-3ポリペプチドをコードする前記核酸が、組み換えアデノ随伴ウイルス(rAAV)scAAV1.tMCK.NTF3であり、前記組成物が、約 $0.5 \sim 1$ m1の筋肉当たり3~6回の注射を用いて投与される約 2×10^{13} vg/mlの濃度での

筋肉内注射のために製剤化され、又は

1) 前記 N T - 3 ポリペプチドをコードする前記核酸が、組み換えアデノ随伴ウイルス (r A A V) s c A A V 1 . t M C K . N T F 3 であり、前記組成物が、約 5 ~ 1 4 m l の総体積での複数回の注射を用いて投与される約 $2 \times 1 0^{13}$ v g / m l の濃度での筋肉内注射のために製剤化される、組成物。

(項目 27)

前記核酸が、ウイルスベクターを用いた投与のために製剤化される、項目 25 又は 26 に記載の組成物。

(項目 28)

前記ウイルスベクターが、アデノ随伴ウイルスベクターである、項目 27 に記載の組成物。

(項目 29)

前記核酸が、筋特異的プロモータに動作可能に連結される、項目 25 ~ 28 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 30)

前記筋特異的プロモータが、筋特異的クレアチンキナーゼプロモータである、項目 25 ~ 29 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 31)

前記 s c A A V 1 . t M C K . N T F 3 が、配列番号 1 1 に記載される N T - 3 遺伝子カセットを含む、項目 25 ~ 29 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 32)

前記組成物が、筋肉内注射のために製剤化される、項目 25 ~ 31 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 33)

前記組成物が、腓腹筋及び前脛骨筋の内側頭及び外側頭への筋肉内両側注射のために製剤化される、項目 25 ~ 32 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 34)

前記向上される筋力が、前記対象の上肢又は下肢内にある、項目 26 ~ 33 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 35)

前記筋力の向上が、C M T 小児尺度 (C M T P e d s) における複合スコアの低下として、又は 2 年間の期間にわたる疾患進行の低下として測定される、項目 26 ~ 33 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 36)

ヒト対象における筋肉消耗疾患又はニューロパチーを治療するための薬剤の製造のための、N T - 3 ポリペプチドをコードする核酸の使用であって、ここで：

a) 前記核酸が、配列番号 1 のヌクレオチド配列と 90 % 同一のヌクレオチド配列を含み、

 b) 前記核酸が、配列番号 1 のヌクレオチド配列を含み；

 c) 前記核酸が、配列番号 2 と少なくとも 90 % 同一であるか又は配列番号 2 と 100 % 同一であるアミノ酸配列をコードする核酸配列を含み、

 d) 前記 N T - 3 ポリペプチドをコードする前記核酸が、項目 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の核酸であり、

 e) 前記 N T - 3 ポリペプチドをコードする前記核酸が、組み換えアデノ随伴ウイルス (r A A V) s c A A V 1 . t M C K . N T F 3 であり、前記 r A A V が、低濃度の N T - 3 ポリペプチドの持続発現をもたらす用量であり、

 f) 前記 N T - 3 ポリペプチドをコードする前記核酸が、組み換えアデノ随伴ウイルス (r A A V) s c A A V 1 . t M C K . N T F 3 であり、前記薬剤が、筋肉内投与経路のために製剤化され、前記 r A A V の用量が、約 $1 . 5 \times 1 0^{12}$ v g / k g ~ 約 $6 . 5 \times 1 0^{12}$ v g / k g であり、

g) 前記NT-3ポリペプチドをコードする前記核酸が、組み換えアデノ随伴ウイルス(rAAV)scAAV1.tMCK.NTF3であり、前記薬剤が、筋肉内投与経路のために製剤化され、前記rAAVの用量が、約 2×10^{12} vg/kg～約 6×10^{12} vg/kgであり、

h) 前記NT-3ポリペプチドをコードする前記核酸が、組み換えアデノ随伴ウイルス(rAAV)scAAV1.tMCK.NTF3であり、前記薬剤が、筋肉内投与経路のために製剤化され、前記rAAVの用量が、約 2×10^{12} vg/kgであり、

i) 前記NT-3ポリペプチドをコードする前記核酸が、組み換えアデノ随伴ウイルス(rAAV)scAAV1.tMCK.NTF3であり、前記薬剤が、筋肉内投与経路のために製剤化され、前記rAAVの用量が、約 4×10^{12} vg/kgであり、

j) 前記NT-3ポリペプチドをコードする前記核酸が、組み換えアデノ随伴ウイルス(rAAV)scAAV1.tMCK.NTF3であり、前記薬剤が、筋肉内投与経路のために製剤化され、投与される前記rAAVの用量が、約 6×10^{12} vg/kgであり、

k) 前記NT-3ポリペプチドをコードする前記核酸が、組み換えアデノ随伴ウイルス(rAAV)scAAV1.tMCK.NTF3であり、前記薬剤が、約0.5～1mlの筋肉当たり3～6回の注射を用いて投与される約 2×10^{13} vg/mlの濃度での筋肉内注射のために製剤化され、又は

1) 前記NT-3ポリペプチドをコードする前記核酸が、組み換えアデノ随伴ウイルス(rAAV)scAAV1.tMCK.NTF3であり、前記薬剤が、約5～14mlの総体積での複数回の注射を用いて投与される約 2×10^{13} vg/mlの濃度での筋肉内注射のために製剤化される、使用。

(項目37)

ヒト対象における筋力を向上させるか又は筋成長を刺激するための薬剤の製造のための、NT-3ポリペプチドをコードする核酸の用量の使用であって、ここで：

a) 前記核酸が、配列番号1のヌクレオチド配列と90%同一のヌクレオチド配列を含み、

b) 前記核酸が、配列番号1のヌクレオチド配列を含み；

c) 前記核酸が、配列番号2と少なくとも90%同一であるか又は配列番号2と100%同一であるアミノ酸配列をコードする核酸配列を含み、

d) 前記NT-3ポリペプチドをコードする前記核酸が、項目1～7のいずれか一項に記載の核酸であり、

e) 前記NT-3ポリペプチドをコードする前記核酸が、組み換えアデノ随伴ウイルス(rAAV)scAAV1.tMCK.NTF3であり、前記rAAVが、低濃度のNT-3ポリペプチドの持続発現をもたらす用量であり、

f) 前記NT-3ポリペプチドをコードする前記核酸が、組み換えアデノ随伴ウイルス(rAAV)scAAV1.tMCK.NTF3であり、前記組成物が、筋肉内投与経路のために製剤化され、前記rAAVの用量が、約 1.5×10^{12} vg/kg～約 6.5×10^{12} vg/kgであり、

g) 前記NT-3ポリペプチドをコードする前記核酸が、組み換えアデノ随伴ウイルス(rAAV)scAAV1.tMCK.NTF3であり、前記薬剤が、筋肉内投与経路のために製剤化され、前記rAAVの用量が、約 2×10^{12} vg/kg～約 6×10^{12} vg/kgであり、

h) 前記NT-3ポリペプチドをコードする前記核酸が、組み換えアデノ随伴ウイルス(rAAV)scAAV1.tMCK.NTF3であり、前記薬剤が、筋肉内投与経路のために製剤化され、前記rAAVの用量が、約 2×10^{12} vg/kgであり、

i) 前記NT-3ポリペプチドをコードする前記核酸が、組み換えアデノ随伴ウイルス(rAAV)scAAV1.tMCK.NTF3であり、前記薬剤が、筋肉内投与経路のために製剤化され、前記rAAVの用量が、約 4×10^{12} vg/kgであり、

j) 前記NT-3ポリペプチドをコードする前記核酸が、組み換えアデノ随伴ウイルス

(rAAV)scAAV1.tMCK.NTF3であり、前記薬剤が、筋肉内投与経路のために製剤化され、投与される前記rAAVの用量が、約 6×10^{12} vg/kgであり

k) 前記NT-3ポリペプチドをコードする前記核酸が、組み換えアデノ随伴ウイルス(rAAV)scAAV1.tMCK.NTF3であり、前記薬剤が、約0.5~1mlの筋肉当たり3~6回の注射を用いて投与される約 2×10^{13} vg/mlの濃度での筋肉内注射のために製剤化され、又は

1) 前記NT-3ポリペプチドをコードする前記核酸が、組み換えアデノ随伴ウイルス(rAAV)scAAV1.tMCK.NTF3であり、前記薬剤が、約5~14mlの総体積での複数回の注射を用いて投与される約 2×10^{13} vg/mlの濃度での筋肉内注射のために製剤化される、使用。

(項目38)

前記核酸が、ウイルスベクターを用いた投与のために製剤化される、項目36又は37に記載の使用。

(項目39)

前記ウイルスベクターが、アデノ随伴ウイルスベクターである、項目36~38のいずれか一項に記載の使用。

(項目40)

前記核酸が、筋特異的プロモータに動作可能に連結される、項目36~39のいずれか一項に記載の使用。

(項目41)

前記筋特異的プロモータが、筋特異的クレアチンキナーゼプロモータである、項目36~40のいずれか一項に記載の使用。

(項目42)

前記scAAV1.tMCK.NTF3が、配列番号11に記載されるNT-3遺伝子カセットを含む、項目36~41のいずれか一項に記載の使用。

(項目43)

薬剤が、筋肉内注射のために製剤化される、項目36~42のいずれか一項に記載の使用。

(項目44)

薬剤が、腓腹筋及び前脛骨筋の内側頭及び外側頭への筋肉内両側注射のために製剤化される、項目36~43のいずれか一項に記載の使用。

(項目45)

前記対象において向上される筋力が、上肢又は下肢内にある、項目37~44のいずれか一項に記載の使用。

(項目46)

前記筋力の向上が、CMT小児尺度(CMTPeds)における複合スコアの低下として、又は2年間の期間にわたる疾患進行の低下として測定される、項目37~45のいずれか一項に記載の使用。

(項目47)

前記対象が、筋萎縮を発症するリスクがある、項目14~46のいずれか一項に記載の方法、組成物又は使用。

(項目48)

前記対象が、筋萎縮に罹患している、項目14~46のいずれか一項に記載の方法、組成物又は使用。

(項目49)

前記対象が、筋ジストロフィーに罹患している、項目14~46のいずれか一項に記載の方法、組成物又は使用。

(項目50)

前記対象が、ニューロパチーに罹患している、項目14~46のいずれか一項に記載の

方法、組成物又は使用。(項目51)

前記対象が、シャルコー・マリー・ツース(CMT)ニューロパチーに罹患している、項目14～46のいずれか一項に記載の方法、組成物又は使用。

(項目52)

前記対象が、表1に示される遺伝的変異の1つを有する、項目51に記載の方法、組成物又は使用。

(項目52)

前記対象が、トランスサイレチン型アミロイドニューロパチーに罹患している、項目14～46のいずれか一項に記載の方法、組成物又は使用。

(項目53)

前記対象が、Val30Met、Ile107Val、及びSer77Terの遺伝的変異の1つを有する、項目52に記載の方法、組成物又は使用。

(項目54)

前記対象が、癌、糖尿病、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染、甲状腺障害、甲状腺機能低下症、低血糖症、尿毒症、腎不全、肝機能障害、肝不全、多血症、結合組織障害、ライム病、セリアック病、ハンセン病、ポルフィリン症、シェーグレン症候群、ポリオウイルス感染症、末端肥大症、脂質/糖脂質代謝の障害、ウエストナイル病、アミロイド症、ミトコンドリア障害、異常タンパク疾患、良性単クローニングロブリン血症(MGUS)、POEMS症候群、栄養/ビタミン欠乏症、ビタミンB₁₂欠乏症、ビタミンE欠乏症又は銅欠乏症によって引き起こされる後天性ニューロパチーに罹患している、項目14～46のいずれか一項に記載の方法、組成物又は使用。

(項目55)

前記対象が、遺伝性ミオパチー、末梢性ニューロパチー、中毒性ニューロパチー、自己免疫性末梢性多発ニューロパチー、急性炎症性脱髓性多発ニューロパチー(AIDP)、慢性炎症性脱髓性多発ニューロパチー(CIDP)、血管炎による多発性单神経炎、パラニューロパチー、特発性神経節炎、筋萎縮性側索硬化症、多巣性運動伝導ブロックニューロパチー、又は下位運動ニューロン症候群、神経筋疾患、筋萎縮、薬剤性ミオパチー、サルコペニア、悪液質、タイプII筋線維萎縮、加齢性筋萎縮又は後天性自己免疫性原発性筋疾患に罹患している、項目14～46のいずれか一項に記載の方法、組成物又は使用。