

【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(I T R)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 I T R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I T R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I T R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 s c A A V 1 . t M C K . N T F 3 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(r A A V)。

【請求項7】

前記 r A A V が、血清型 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、又は A A V r h . 74 である、請求項6に記載の r A A V 粒子。

【請求項8】

前記 r A A V ゲノム中の前記 A A V D N A が、A A V - 1 に由来する、請求項6に記載の r A A V 粒子。

【請求項9】

請求項6～8のいずれか一項に記載の r A A V 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

(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投与され、

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、前記組成物が、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 1.5×10^{12} v g / k g ~ 約 6.5×10^{12} v g / k g 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、前記組成物が、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 2×10^{12} v g / k g ~ 約 6×10^{12} v g / k g であり、

g) 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、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 2×10^{12} v g / k g であり、

h) 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、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 4×10^{12} v g / k g であり、

i) 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、筋肉内投与経路のために製剤化され、投与される前記 r A A V の用量が、約 6×10^{12} v g / k g であり、

j) 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 0.5 ~ 1 m l 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} v g / m l の濃度での筋肉内注射のために製剤化され、又は

k) 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 ~ 14 m l の総体積での複数回の注射を用いて投与される約 2×10^{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。

【請求項 12】

前記 s c A A V 1 . t M C K . N T F 3 が、配列番号 11 に記載される N T - 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、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、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・トゥース (C M T) 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 V a l 30 M e t、遺伝的変異 I l e 107 V a l、または遺伝的変異 S e r 77 T y r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 (H I V) 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、良性単クローン性 グロブリン血症（M G U S）、P O E M S 症候群、栄養ノビタミン欠乏症、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、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、急性炎症性脱髄性多発ニューロパチー（A I D P）、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー（C I D P）、血管炎による多発性単神経炎、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】0096

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0096】

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AAV2逆位末端反復配列（ITR）；

（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 ITR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と少なくとも90%同一であるか若しくは配列番号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90%同一であるか若しくは配列番号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。

（項目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、項目1に記載の核酸。

（項目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、項目1又は2に記載の核酸。

（項目4）

前記第1のITRが、配列番号11のヌクレオチド7～112に記載され、及び/又は前記第2のITRが、配列番号11のヌクレオチド2121～2248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ITR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ITRが、配列番号11のヌクレオチド2121～2248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AAVDNA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 1.5×10^{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、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 2×10^{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、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 2×10^{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

(r A A V) s c A A V 1 . t M C K . N T F 3 であり、投与経路が、筋肉内経路であり、投与される前記 r A A V の用量が、約 4×10^{12} v g / k g であり、

j) 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、投与経路が、筋肉内経路であり、投与される前記 r A A V の用量が、約 6×10^{12} v g / k g であり、

k) 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、投与経路が、約 0 . 5 ~ 1 m l 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} v g / m l の濃度での筋肉内注射であり、又は

l) 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、投与経路が、約 5 ~ 14 m l の総体積での複数回の注射を用いて投与される約 2×10^{13} v g / m l 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、N T - 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 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投与され、

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、投与経路が、筋肉内経路であり、投与される前記 r A A V の用量が、約 1.5×10^{12} v g / k g ~ 約 6.5×10^{12} v g / k g であり、

g) 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、投与経路が、筋肉内経路であり、投与される前記 r A A V の用量が、約 2×10^{12} v g / k g ~ 約 6×10^{12} v g / k g であり、

h) 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、投与経路が、筋肉内経路であり、投与される前記 r A A V の用量が、約 2×10^{12} v g / k g であり、

i) 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、投与経路が、筋肉内経路であり、投与される前記 r A A V の用量が、約 4×10^{12} v g / k g であり、

j) 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、投与経路が、筋肉内経路であり、投与される前記 r A A V の用量が、約 6×10^{12} v g / k g であり、

k) 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、投与経路が、約 0 . 5 ~ 1 m l 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} v g / m l の濃度での筋肉内注射であり、又は

l) 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、投与経路が、約 5 ~ 14 m l の

総体積での複数回の注射を用いて投与される約 $2 \times 10^{13} \text{ v g / ml}$ 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 s c A A V 1 . t M C K . N T F 3 が、配列番号 11 に記載される N T - 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、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 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、N T - 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 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投与され、

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、前記組成物が、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 $1.5 \times 10^{12} \text{ v g / kg}$ ~ 約 $6.5 \times 10^{12} \text{ v g / kg}$ であり、

g) 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、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 $2 \times 10^{12} \text{ v g / kg}$ ~ 約 $6 \times 10^{12} \text{ v g / kg}$ であり、

h) 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、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 2×10^{12} v g / k g であり、

i) 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、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 4×10^{12} v g / k g であり、

j) 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、筋肉内投与経路のために製剤化され、投与される前記 r A A V の用量が、約 6×10^{12} v g / k g であり、

k) 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 0 . 5 ~ 1 m l 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} v g / m l の濃度での筋肉内注射のために製剤化され、又は

l) 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 ~ 14 m l の総体積での複数回の注射を用いて投与される約 2×10^{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 2 6)

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、N T - 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 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、前記組成物が、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 1.5×10^{12} v g / k g ~ 約 6.5×10^{12} v g / k g であり、

g) 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、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 2×10^{12} v g / k g ~ 約 6×10^{12} v g / k g であり、

h) 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、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 2×10^{12} v g / k g であり、

i) 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、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 4×10^{12} v g / k g であり、

j) 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、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 6×10^{12} v g / k g であり、

k) 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 0 . 5 ~ 1 m l 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} v g / m l 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 (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 2×10^{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 2 7)

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 2 5 又は 2 6 に記載の組成物。

(項目 2 8)

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 2 7 に記載の組成物。

(項目 2 9)

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 2 5 ~ 2 8 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 3 0)

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 2 5 ~ 2 9 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 3 1)

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 NT - 3 遺伝子カセットを含む、項目 2 5 ~ 2 9 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 3 2)

前記組成物が、筋肉内注射のために製剤化される、項目 2 5 ~ 3 1 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 3 3)

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 2 5 ~ 3 2 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 3 4)

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 2 6 ~ 3 3 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 3 5)

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 2 6 ~ 3 3 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 3 6)

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、NT - 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 9 0 % 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 9 0 % 同一であるか又は配列番号 2 と 1 0 0 % 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 (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 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 (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 1.5×10^{12} v g / k g ~ 約 6.5×10^{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 ~ 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

l) 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 ~ 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、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

(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、投与される前記 r A A V の用量が、約 6×10^{12} v g / k g であり

、

k) 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、約 0 . 5 ~ 1 m l 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} v g / m l の濃度での筋肉内注射のために製剤化され、又は

l) 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、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 2×10^{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、使用。

(項目 3 8)

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 3 6 又は 3 7 に記載の使用。

(項目 3 9)

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 3 6 ~ 3 8 のいずれか一項に記載の使用。

(項目 4 0)

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 3 6 ~ 3 9 のいずれか一項に記載の使用。

(項目 4 1)

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 3 6 ~ 4 0 のいずれか一項に記載の使用。

(項目 4 2)

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 3 6 ~ 4 1 のいずれか一項に記載の使用。

(項目 4 3)

薬剤が、筋肉内注射のために製剤化される、項目 3 6 ~ 4 2 のいずれか一項に記載の使用。

(項目 4 4)

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 3 6 ~ 4 3 のいずれか一項に記載の使用。

(項目 4 5)

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 3 7 ~ 4 4 のいずれか一項に記載の使用。

(項目 4 6)

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 3 7 ~ 4 5 のいずれか一項に記載の使用。

(項目 4 7)

前記対象が、筋萎縮を発症するリスクがある、項目 1 4 ~ 4 6 のいずれか一項に記載の方法、組成物又は使用。

(項目 4 8)

前記対象が、筋萎縮に罹患している、項目 1 4 ~ 4 6 のいずれか一項に記載の方法、組成物又は使用。

(項目 4 9)

前記対象が、筋ジストロフィーに罹患している、項目 1 4 ~ 4 6 のいずれか一項に記載の方法、組成物又は使用。

(項目 5 0)

前記対象が、ニューロパチーに罹患している、項目 1 4 ~ 4 6 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・トゥース(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Ser77Tyr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、良性単クローン性 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、急性炎症性脱髄性多発ニューロパチー(AIDP)、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー(CIDP)、血管炎による多発性単神経炎、バラニューロパチー、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。