

【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 6 年 7 月 23 日(2024.7.23)

【国際公開番号】WO2022/015715
【公表番号】特表 2023-534037(P2023-534037A)
【公表日】令和 5 年 8 月 7 日(2023.8.7)
【年通号数】公開公報(特許)2023-147
【出願番号】特願 2023-502675(P2023-502675)
【国際特許分類】

10

C 1 2 N 15/864(2006.01)
C 1 2 N 15/113(2010.01)
C 1 2 N 7/01(2006.01)
A 6 1 P 25/02(2006.01)
A 6 1 P 25/14(2006.01)
A 6 1 K 35/76(2015.01)
A 6 1 P 43/00(2006.01)
A 6 1 K 48/00(2006.01)
A 6 1 K 45/00(2006.01)
A 6 1 K 31/167(2006.01)
A 6 1 K 31/55(2006.01)
A 6 1 K 31/195(2006.01)
A 6 1 K 35/763(2015.01)
A 6 1 K 31/7105(2006.01)
C 1 2 N 15/12(2006.01)
A 6 1 K 38/17(2006.01)

20

【F I】

C 1 2 N 15/864 1 0 0 Z
C 1 2 N 15/113 Z Z N A
C 1 2 N 7/01
A 6 1 P 25/02
A 6 1 P 25/14
A 6 1 K 35/76
A 6 1 P 43/00 1 2 1
A 6 1 K 48/00
A 6 1 K 45/00
A 6 1 K 31/167
A 6 1 K 31/55
A 6 1 K 31/195
A 6 1 K 35/763
A 6 1 K 31/7105
C 1 2 N 15/12
A 6 1 K 38/17

30

40

【手続補正書】
【提出日】令和 6 年 7 月 12 日(2024.7.12)
【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

50

【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) であって、AAVカプシドと、その中にパッケージングされたベクターゲノムと、を含み、前記ベクターゲノムが、

(a) ヒトマイトフュージン 2 (hMfn2) をコードする操作核酸配列と、

(b) (a) と (c) との間に位置するスペーサー配列と、

(c) CMT2 患者における内因性ヒトマイトフュージン 2 核酸配列の標的部位と特異的である、少なくとも 1 つの miRNA コード配列であって、

(a) の前記操作核酸配列が、(c) の前記少なくとも 1 つの miRNA の前記標的部
位を欠き、それによって前記少なくとも 1 つの miRNA が、操作 hMfn2 コード配列
を標的とすることから妨げる、少なくとも 1 つの miRNA コード配列と、

(d) (a) 及び (c) と作動可能に連結され、細胞中でのその発現を指示する制御性
配列と、を含む、組換えアデノ随伴ウイルス (rAAV) 。

【請求項 2】

(i) 前記少なくとも 1 つの miRNA が、配列番号 89 (miR538、59nt) 若
しくは配列番号 89 と少なくとも 99 % 同一の配列を含む 1 つ以上の miRNA 標的配列
の配列、又は AGAACAGGTTC TGGACGTC AA、配列番号 27 の 1 つ以上の
アンチセンス配列を含む miRNA を含むか；又は

(ii) 前記少なくとも 1 つの miRNA コード配列が、配列番号 15 (miR1693
、64nt) を含む 1 つ以上の miRNA 標的配列の配列、AAACCTTGAGGAC
TACTGGAG、配列番号 32 の 1 つ以上のアンチセンス配列を含む miRNA、又は
配列番号 16 (miR1518、59nt) 若しくは配列番号 16 と少なくとも 99 % 同
一の配列を含む miRNA 標的配列を含み、且つ、

前記少なくとも 1 つの miRNA が、(a) の前記操作 hMfn2 コード配列又はそのコ
ードされた mRNA と結合しない、

請求項 1 に記載の rAAV。

【請求項 3】

前記スペーサーが、75ヌクレオチド～約 250ヌクレオチドの長さである、請求項 1
又は 2 に記載の rAAV。

【請求項 4】

ベクターであって、

(a) ヒト標的細胞中で操作核酸配列の発現を指示する制御性配列と作動可能に連結さ
れるヒトマイトフュージン 2 (hMfn2) をコードする操作核酸配列、及び / 又は

(b) 操作 hMfn2 コード配列中に存在しない、内因性ヒトマイトフュージン 2 コ
ード配列の mRNA 上の部位を特異的に標的とすることによって、内因性ヒトマイトフ
ュージン 2 の発現を阻害する、少なくとも 1 つのヘアピン形成 miRNA をコードする核酸配
列であって、前記少なくとも 1 つのヘアピン miRNA コード配列が、前記ヒト標的細胞
中でその発現を指示する制御性配列と作動可能に連結され、それによって前記少なく
とも 1 つのヘアピン miRNA が、前記操作 hMfn2 コード配列から発現を低減すること
から妨げる、核酸配列と、を含む、

(a) の前記操作 hMfn2 コード配列が、(b) によってコードされる前記少なく
とも 1 つのヘアピン miRNA の標的部位を欠く、ベクター。

【請求項 5】

前記ベクターが、前記操作 hMfn2 コード配列を含む複製欠損ウイルスベクターであ
り、前記少なくとも 1 つのヘアピン miRNA コード配列が、1 つ以上の miRNA コ
ード配列又は 1 つ以上の人工 miRNA (AmiRNA) コード配列、及び前記制御性配列
であり、

任意に、前記ウイルスベクターが、前記操作 hMfn2 コード配列、少なくとも 1 つのヘ
アピン miRNA コード配列、及び前記制御性配列を含む、AAVカプシド中にパッケー

10

20

30

40

50

ジングされたベクターゲノムを有する A A V カプシドを有する組換えアデノ随伴ウイルス (r A A V) 粒子である、請求項 4 に記載のベクター。

【請求項 6】

前記 A A V カプシドが、 A A V r h 9 1、A A V 9、A A V 9 . P H B . e B、A A V h u 6 8、又は A A V 1 カプシドから選択される、請求項 1 に記載の r A A V 又は請求項 5 に記載のベクター。

【請求項 7】

前記操作 h M f n 2 コード配列が、配列番号 1 1 の核酸配列であるか、又は (i) 配列番号 1 1 と少なくとも 9 0 % 同一の配列であるか；若しくは (i i) 配列番号 1 1 と少なくとも 8 0 % 同一であり、前記操作 h M f n 2 コード配列の n t 2 1 6 ~ 2 3 6 及び / 又は n t 1 3 7 1 ~ 1 3 9 1 が保存される配列である、請求項 1 若しくは請求項 6 に記載の r A A V 又は請求項 4 ~ 6 に記載のベクター。

10

【請求項 8】

(i) 前記少なくとも 1 つのヘアピン m i R N A が、m i R 5 3 8 であり、コード配列が、配列番号 8 9 の配列の核酸配列又は配列番号 8 9 と少なくとも 9 9 % 同一の配列を含み、前記少なくとも 1 つのヘアピン m i R N A が、(a) の前記操作 h M f n 2 コード配列又はそのコードされた m R N A と結合しないか；又は

(i i) 前記少なくとも 1 つのヘアピン m i R N A コード配列が、

(a) 配列番号 1 5 (m i R 1 6 9 3、6 4 n t)、

(b) 配列番号 1 5 の少なくとも 6 0 個の連続したヌクレオチド、

(c) 配列番号 1 5 (又は配列番号 6 8) のヌクレオチド 6 ~ 2 6 が保持されている、配列番号 1 5 と少なくとも 9 9 % 同一である配列、

20

(d) (i) T T G A C G T C C A G A A C C T G T T C T、配列番号 2 7、

(i i) A G A A G T G G G C A C T T A G A G T T G、配列番号 2 8、

(i i i) T T C A G A A G T G G G C A C T T A G A G、配列番号 2 9、

(i v) T T G T C A A T C C A G C T G T C C A G C、配列番号 3 0、

(v) C A A A C T T G G T C T T C A C T G C A G、配列番号 3 1、

(v i) A A A C C T T G A G G A C T A C T G G A G、配列番号 3 2、

(v i i) T A A C C A T G G A A A C C A T G A A C T、配列番号 3 3、

(v i i i) A C A A C A A G A A T G C C C A T G G A G、配列番号 3 4、

30

(i x) A A A G G T C C C A G A C A G T T C C T G、配列番号 3 5、

(x) T G T T C A T G G C G G C A A T T T C C T、配列番号 3 6、

(x i) T G A G G T T G G C T A T T G A T T G A C、配列番号 3 7、

(x i i) T T C T C A C A C A G T C A A C A C C T T、配列番号 3 8、

(x i i i) T T T C C T C G C A G T A A A C C T G C T、配列番号 3 9、

(x i v) A G A A A T G G A A C T C A A T G T C T T、配列番号 4 0、

(x v) T G A A C A G G A C A T C A C C T G T G A、配列番号 4 1、

(x v i) A A T A C A A G C A G G T A T G T G A A C、配列番号 4 2、

(x v i i) T A A A C C T G C T G C T C C C G A G C C、配列番号 4 3、

(x v i i i) T A G A G G A G G C C A T A G A G C C C A、配列番号 4 4、

40

(x i x) T C T A C C C G C A G G A A G C A A T T G、配列番号 4 5、若しくは (x x) C T C C T T A G C A G A C A C A A A G A A、配列番号 4 6 のうちの 1 つ以上のシード配列、又は (i) ~ (x x) のいずれかの組み合わせを含むヘアピン m i R N A コード配列のうちの 1 つ以上の配列を含み、

前記ヘアピン m i R N A が、前記操作 h M f n 2 コード配列又はそのコード化された m R N A と結合しない、請求項 4 ~ 7 のいずれか一項に記載のベクター。

【請求項 9】

前記操作 h M f n 2 コード配列及び前記少なくとも 1 つの m i R N A コード配列を単一の核酸分子中に含み、前記操作 h M f n 2 コード配列と前記少なくとも 1 つの m i R N A コード配列との間に少なくとも 7 5 ヌクレオチドのスペーサーを更に含む、請求項 4 ~ 8

50

のいずれか一項に記載のベクター。

【請求項 10】

前記少なくとも 1 つの m i R N A コード配列が、前記操作 h M f n 2 コード配列に対して 3 に位置するか、またはイントロン配列内に位置する、請求項 1 ~ 3、6 若しくは 7 のいずれか一項に記載の r A A V 又は請求項 4 ~ 9 のいずれか一項に記載のベクター。

【請求項 11】

1 つを超える m i R N A コード配列を含む、請求項 1 ~ 3、6、7 若しくは 10 に記載の r A A V 又は請求項 4 ~ 10 のいずれか一項に記載のベクター。

【請求項 12】

前記制御性配列が、(i) 構成的プロモーター、任意に C B 7 プロモーター又は C A G プロモーターを含むか；又は (i i) ニューロン特異的プロモーター、任意にヒトシナプシンプロモーターを含む、請求項 1 ~ 3、6、7、10 若しくは 11 に記載の r A A V 又は請求項 4 ~ 11 のいずれか一項に記載のベクター。

10

【請求項 13】

前記ベクターが、非ウイルスベクターであり、任意に、前記非ウイルスベクターが、リボソームである、請求項 4 に記載のベクター。

【請求項 14】

前記ベクターが、組換えパルボウイルス、組換えレンチウイルス、又は組換え単純ヘルペスウイルスから選択される、複製不全組換えウイルスベクターである、請求項 4、5 又は 7 ~ 12 のいずれか一項に記載のベクター。

20

【請求項 15】

ベクターであって、配列番号 11 の核酸配列又は配列番号 11 と少なくとも 90 % 同一の配列を有する操作ヒトマイトフュージン 2 (h M f n 2) コード配列を含み、ヒト標的細胞中でその発現を指示する制御性配列と作動可能に連結される、ベクター。

【請求項 16】

組換えアデノ随伴ウイルス、組換えレンチウイルス、又は組換え単純ヘルペスウイルスから選択される、複製欠損ウイルスベクターであり；

任意に、前記ウイルスベクターが、前記操作 h M f n 2 コード配列、及び前記制御性配列を含む、A A V カプシド中にパッケージングされたベクターゲノムを有する A A V カプシドを有する組換えアデノ随伴ウイルス (r A A V) 粒子であり、

30

任意に、前記 A A V カプシドが、A A V r h 9 1、A A V 9、A A V 9 , P H P , e B、A A V h u 6 8、又は A A V 1 カプシドから選択される、請求項 15 に記載のベクター。

【請求項 17】

前記操作 h M f n 2 コード配列が、配列番号 11 の核酸配列を有し、(i) C B 7 プロモーター、(i i) ヒトシナプシン (h S y n) プロモーター、又は (i i i) C A G プロモーターを更に含む、請求項 4 ~ 7 に記載のベクター。

【請求項 18】

組成物であって、ヒト標的細胞中で組換え核酸配列の発現を指示する制御性配列と作動可能に連結される操作ヒトマイトフュージン 2 (h M f n 2) コード配列を含む組換え核酸配列と、対象中で少なくとも 1 つの m i R N A の発現を指示する制御性配列と作動可能に連結されるシャルコー・マリー・トゥース 2 A (C M T 2 A) 患者における内因性ヒトマイトフュージン 2 核酸配列中の標的部位と特異的な少なくとも 1 つの m i R N A と、を含み、前記操作 h M f n 2 コード配列が、前記少なくとも 1 つの m i R N A の前記標的部位を欠き、それによって前記 m i R N A が、前記操作 M f n 2 コード配列を標的とすることから妨げる、組成物。

40

【請求項 19】

薬学的組成物であって、請求項 1 ~ 3、6、7 若しくは 10 ~ 12 のいずれか一項に記載の r A A V、請求項 4 ~ 17 のいずれか一項に記載のベクター、又は請求項 18 に記載の組成物と、薬学的に許容される水性懸濁液体、賦形剤、及び / 又は希釈剤と、を含む、

50

薬学的組成物。

【請求項 20】

シャルコー・マリー・トゥース 2 A (C M T 2 A) 神経障害の治療のための、又は C M T 2 A 神経障害を有する患者における神経障害を低減するための、方法における使用のための、請求項 1 ~ 3、6、7 若しくは 10 ~ 12 のいずれか一項に記載の r A A V、請求項 4 ~ 17 のいずれか一項に記載のベクター、又は請求項 18 に記載の組成物であって、前記方法が、有効量の前記 r A A V、前記ベクター、又は前記組成物を、それを必要とする患者に送達することを含む、r A A V、ベクター又は組成物。

【請求項 21】

シャルコー・マリー・トゥース 2 A (C M T 2 A) 疾患又は神経障害を有する患者の治療に好適な、請求項 1 ~ 3、6、7 若しくは 10 ~ 12 のいずれか一項に記載の組換え A A V (r A A V)、請求項 4 ~ 17 のいずれか一項に記載のベクター、又は請求項 18 に記載の組成物で。

【請求項 22】

アセトアミノフェン、非ステロイド系抗炎症薬 (N S A I D)、三環系抗うつ薬、又は抗てんかん薬、例えば、カルバマゼピン又はガバペンチンから選択される 1 つ以上の併用療法と組み合わせた、請求項 20 に記載の使用のための r A A V、ベクター又は組成物。

【請求項 23】

C M T 2 A を有する患者を治療するための併用レジメンであって、

(a) ヒト標的細胞中で組換え核酸配列の発現を指示する制御性配列と作動可能に連結される操作ヒトマイトフュージン 2 (h M f n 2) コード配列を含む組換え核酸配列であって、前記操作 h M f n 2 コード配列が、配列番号 11 の配列又はそれと少なくとも 95 % 同一の配列を有し、(b) の m i R N A 標的部位中にミスマッチを有することによって、前記 C M T 2 A 患者における内因性ヒトマイトフュージン 2 コード配列とは異なる、組換え核酸配列、

(b) ヒト C M T 2 A 対象における前記内因性 h M f n 2 コード配列と特異的な m i R N A の少なくとも 1 つのコード配列を含む核酸であって、前記 m i R N A コード配列が、前記対象中でその発現を指示する制御性配列と作動可能に連結され、前記 m i R N A が、(a) の前記操作 h M f n 2 コード配列又はそのコードされた m R N A と結合しない、核酸、を共投与することを含む、

任意に、前記 m i R N A コード配列が、配列番号 89 を含むか、又は配列番号 89 と少なくとも 99 % 同一である、併用レジメン。

【請求項 24】

C M T 2 A を有する患者を治療するための併用レジメンであって、

(a) ヒト標的細胞中で組換え核酸配列の発現を指示する制御性配列と作動可能に連結される操作ヒトマイトフュージン 2 (h M f n 2) コード配列を含む組換え核酸配列であって、前記操作 h M f n 2 コード配列が、(b) の配列の m i R N A 標的部位中にミスマッチを有することによって、前記 C M T 2 A 患者における内因性ヒトマイトフュージン 2 とは異なるように操作される、組換え核酸配列、

(b) ヒト C M T 2 A 対象における前記内因性ヒトマイトフュージン 2 コード配列と特異的な m i R N A を含む少なくとも 1 つの核酸配列であって、m i R N A コード配列が、前記対象におけるその発現を指示する制御性配列と作動可能に連結され、少なくとも 1 つの m i R N A が、配列番号 15 (m i R 1693、64 nt) を含む m i R N A コード配列、配列番号 15 の少なくとも 60 個の連続するヌクレオチドを含む m i R N A コード配列、配列番号 15 (又は配列番号 68) の約ヌクレオチド 6 ~ 約ヌクレオチド 26 と 100 % の同一性を有する配列を含む、配列番号 15 と少なくとも 99 % の同一性を有する m i R N A コード配列、又は

(i) T T G A C G T C C A G A A C C T G T T C T、配列番号 27、

(i i) A G A A G T G G G C A C T T A G A G T T G、配列番号 28、

(i i i) T T C A G A A G T G G G C A C T T A G A G、配列番号 29、
 (i v) T T G T C A A T C C A G C T G T C C A G C、配列番号 30、
 (v) C A A A C T T G G T C T T C A C T G C A G、配列番号 31、
 (v i) A A A C C T T G A G G A C T A C T G G A G、配列番号 32、
 (v i i) T A A C C A T G G A A A C C A T G A A C T、配列番号 33、
 (v i i i) A C A A C A A G A A A T G C C C A T G G A G、配列番号 34、
 (i x) A A A G G T C C C A G A C A G T T C C T G、配列番号 35、
 (x) T G T T C A T G G C G G C A A T T T C C T、配列番号 36、
 (x i) T G A G G T T G G C T A T T G A T T G A C、配列番号 37、
 (x i i) T T C T C A C A C A G T C A A C A C C T T、配列番号 38、
 (x i i i) T T T C C T C G C A G T A A A C C T G C T、配列番号 39、
 (x i v) A G A A A T G G A A C T C A A T G T C T T、配列番号 40、
 (x i v) T G A A C A G G A C A T C A C C T G T G A、配列番号 41、
 (x v i) A A T A C A A G C A G G T A T G T G A A C、配列番号 42、
 (x v i i) T A A A C C T G C T G C T C C C G A G C C、配列番号 43、
 (x v i i i) T A G A G G A G G C C A T A G A G C C C A、配列番号 44、
 (x i x) T C T A C C C G C A G G A A G C A A T T G、配列番号 45、若しくは
 (x x) C T C C T T A G C A G A C A C A A A G A A、配列番号 46、又は (i)
 ~ (x x) のいずれかの組み合わせのうちの 1 つ以上を含む m i R N A コード配列のうちの
 1 つ以上の配列を有する、少なくとも 1 つの核酸配列、を共投与することを含む、併用
 レジメン。

10

20

【請求項 25】

第 1 のベクターが、核酸 (a) を含み、第 2 の異なるベクターが、前記少なくとも 1 つ
 の m i R N A (b) を含む、請求項 23 又は 24 に記載の併用レジメンであって、

任意に、

(i) 前記第 1 のベクターが、ウイルスベクターであり、並びに / 又は前記第 2 のベク
 ターが、ウイルスベクターであり、並びに前記第 1 及び前記第 2 のウイルスベクターが、
 同じウイルス源由来であり得るか、又は異なり得るか；又は

(i i) 前記第 1 のベクターが、非ウイルスベクターであり、前記第 2 のベクターが、
 非ウイルスベクターであり、並びに前記第 1 及び前記第 2 のベクターが、同じ組成物であ
 り得るか、又は異なり得る、

併用レジメン。

30

40

50