

【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 5 年 2 月 17 日(2023.2.17)

【国際公開番号】WO2020/172490
【公表番号】特表 2022-523766(P2022-523766A)
【公表日】令和 4 年 4 月 26 日(2022.4.26)
【年通号数】公開公報(特許)2022-075
【出願番号】特願 2021-549291(P2021-549291)
【国際特許分類】

10

C 1 2 N 15/864(2006.01)
C 1 2 N 7/01(2006.01)
A 6 1 P 25/28(2006.01)
A 6 1 K 35/76(2015.01)
A 6 1 K 48/00(2006.01)
A 6 1 K 9/08(2006.01)
G 0 1 N 33/68(2006.01)
A 6 1 B 5/055(2006.01)
A 6 1 K 38/17(2006.01)

【F I】

20

C 1 2 N 15/864 1 0 0 Z
C 1 2 N 7/01 Z N A
A 6 1 P 25/28
A 6 1 K 35/76
A 6 1 K 48/00
A 6 1 K 9/08
G 0 1 N 33/68
A 6 1 B 5/055 3 8 0
A 6 1 K 38/17

30

【手続補正書】
【提出日】令和 5 年 2 月 9 日(2023.2.9)
【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】

40

組換え A A V (r A A V) であって、
(a) アデノ随伴ウイルス 1 由来の A A V カプシドと、
(b) 前記 A A V カプシド中にパッケージングされるベクターゲノムであって、A A V 逆位末端反復 (I T R)、ヒトプログラニュリンのコード配列、および前記プログラニュリンの発現を指示する調節配列を含む、ベクターゲノムと、を含む、r A A V。

【請求項 2】

医薬組成物であって、髄腔内投与に好適な水性液体と、グラニュリン (G R N) ハプロ不全によって引き起こされる神経変性の治療における使用に好適な組換え A A V (r A A V) と、を含み、前記 r A A V が、

(a) アデノ随伴ウイルス 1 由来の A A V カプシドと、

(b) 前記 A A V カプシド中にパッケージングされるベクターゲノムであって、A A V

50

逆位末端反復（ITR）、ヒトプログラニュリンのコード配列、および前記プログラニュリンの発現を指示する調節配列を含む、ベクターゲノムと、を含む、医薬組成物。

【請求項 3】

前記コード配列が、前記コード配列が、配列番号 1 のヒトプログラニュリンタンパク質をコードするか、および / または、前記プログラニュリンのコード配列が、配列番号 3 であるか若しくは配列番号 3 の少なくともアミノ酸 18 ~ 593 に対して少なくとも 95 % ~ 99.9 % 同一の配列である、請求項 1 に記載の rAAV または請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記ベクターゲノムが、プロモーター、エンハンサー、イントロン、ヒトプログラニュリンのコード配列、およびポリアデニル化シグナルを含む、請求項 1 若しくは 3 に記載の rAAV 又は請求項 2 若しくは 3 に記載の組成物。

10

【請求項 5】

前記イントロンが、ニワトリベータアクチンスプライスドナーおよびウサギ スプライスアクセプターエレメントからなる、請求項 1、3 若しくは 4 のいずれか一項に記載の rAAV 又は請求項 2 ~ 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 6】

前記 AAV ITR が、AAV2 5' ITR および AAV2 3' ITR であり、これらは、前記プログラニュリンのコード配列およびベクターゲノムの調節配列に隣接する、請求項 1 若しくは 3 ~ 5 のいずれか一項に記載の rAAV 又は請求項 2 ~ 5 のいずれか一項に記載の組成物。

20

【請求項 7】

前記ベクターゲノムが、(a) EF-1a プロモーターおよび SV40 後期ポリ A、(b) UbC プロモーター、イントロン、および SV40 後期ポリ A、または (c) CB7 プロモーター、キメライントロン、およびウサギグロビンポリ A を含み、任意に、前記ベクターゲノムが、配列番号 24 の配列を含む、請求項 1 若しくは 3 ~ 6 のいずれか一項に記載の rAAV 又は請求項 2 ~ 6 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 8】

前記組成物が、界面活性剤を含む人工脳脊髄液を含み、任意に、前記界面活性剤が、Pluronic F-68 である、請求項 2 ~ 7 のいずれか一項に記載の組成物。

30

【請求項 9】

GRN-ハプロ不全によって引き起こされる成人発症性神経変性を有する患者を治療する方法に使用するための、請求項 1 若しくは 3 ~ 7 のいずれか一項に記載の rAAV または請求項 2 ~ 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

GRNハプロ不全によって引き起こされる成人発症性神経変性を有するヒト患者を治療する方法に使用するための、請求項 1 若しくは 3 ~ 7 のいずれか一項に記載の rAAV または請求項 2 ~ 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物であって、前記方法が、前記 rAAV 又は前記医薬組成物を、中枢神経系 (CNS) に送達することを含み、任意に、前記 rAAV が上衣細胞を標的とし、且つ前記調節配列が前記上衣細胞において前記プログラニュリンの発現を指示する、rAAV 又は医薬組成物。

40

【請求項 11】

GRNハプロ不全によって引き起こされる成人発症性神経変性に関連する脳病変を有するヒト患者を治療する方法に使用するための、請求項 1 若しくは 3 ~ 7 のいずれか一項に記載の rAAV または請求項 2 ~ 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物であって、前記方法が、CNS に前記 rAAV 又は前記医薬組成物を投与することを含む、rAAV 又は医薬組成物。

【請求項 12】

請求項 9 ~ 11 のいずれか一項に記載の使用のための、請求項 1 若しくは 3 ~ 7 のいずれか一項に記載の rAAV または請求項 2 ~ 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物であって

50

て、

(a) 前記患者が、前記 r A A V の 1×10^{10} G C / g 脳質量 $\sim 3.33 \times 10^{11}$ G C / g 脳質量の用量を、髄腔内に投与されるか、または、

(b) 前記患者が、ヒト成人であり、前記 r A A V の $1.44 \times 10^{13} \sim 4.33 \times 10^{14}$ G C の用量を投与される、

r A A V または医薬組成物。

【請求項 13】

(a) 脳病変の減少の予測因子として、網膜蓄積病変の減少について前記患者を非侵襲的に評価すること、(b) 磁気共鳴画像法を行って脳体積を評価すること、および / または、(c) 前記 C S F 中のプログラニュリン濃度の濃度を測定することのうちの 1 つ以上をさらに含む、請求項 9 ~ 12 のいずれか一項に記載の使用のための、請求項 1 若しくは 3 ~ 7 のいずれか一項に記載の r A A V または請求項 2 ~ 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物

10

【請求項 14】

請求項 9 ~ 13 のいずれか一項に記載の使用のための、請求項 1 若しくは 3 ~ 7 のいずれか一項に記載の r A A V または請求項 2 ~ 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物であって、

(a) 前記プログラニュリンのコード配列を含む前記 r A A V が、脳室内送達を介して、または実質内送達を介して、髄腔内に送達されるか、または、

(b) 前記 r A A V が、コンピュータ断層撮影 (C T) ガイドによる大槽内への (大槽内) 後頭下注入を介して、単回用量として投与される、

r A A V 又は医薬組成物。

20

【請求項 15】

請求項 9 ~ 14 のいずれか一項に記載の使用のための、請求項 1 若しくは 3 ~ 7 のいずれか一項に記載の r A A V または請求項 2 ~ 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物であって、前記患者が、プログラニュリン関連前頭側頭型認知症 (F T D) を有する、r A A V 又は医薬組成物。

【請求項 16】

調節配列に作動可能に連結されたヒトプログラニュリンのコード配列を含む発現カセットを含むプラスミドであって、前記コード配列が、配列番号 3 であるか若しくはそれと少なくとも 95 % 同一の配列である、プラスミド。

30

【請求項 17】

請求項 16 に記載のプラスミドを含む宿主細胞。

40

50