

【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 3 部門第 2 区分

【発行日】令和 2 年 1 月 23 日 (2020.1.23)

【公表番号】特表 2019-504003 (P2019-504003A)

【公表日】平成 31 年 2 月 14 日 (2019.2.14)

【年通号数】公開・登録公報 2019-006

【出願番号】特願 2018-530566 (P2018-530566)

【国際特許分類】

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/17 (2006.01)

A 6 1 K 35/76 (2015.01)

A 6 1 P 3/06 (2006.01)

A 6 1 K 9/10 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/455 (2006.01)

A 6 1 K 31/397 (2006.01)

C 1 2 N 15/861 (2006.01)

C 1 2 N 15/12 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 38/17 Z N A

A 6 1 K 35/76

A 6 1 P 3/06

A 6 1 K 9/10

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 31/455

A 6 1 K 31/397

C 1 2 N 15/861 Z

C 1 2 N 15/12

【手続補正書】

【提出日】令和 1 年 12 月 6 日 (2019.12.6)

【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】

製剤緩衝液中の複製欠損組換えアデノ随伴ウイルス (r A A V) の懸濁液を含む、ヒト被験者の末梢静脈注入に適する医薬組成物であって：

(a) 前記 r A A V は A A V I T R を含むベクターゲノムを含み、ある核酸配列が肝特異的プロモーターに作動可能に連結しているヒト L D L 受容体 (h L D L R) をコードし、前記ベクターゲノムは A A V 8 キャプシド中にパッケージングされており；

(b) 前記製剤緩衝液がリン酸緩衝生理食塩水及びボロクサマーの水性溶液を含み；並びに

(c)

(i) 前記 r A A V のゲノムコピー (G C) 力価が最低 1×10^{13} G C / m l であること；

(i i) 前記 r A A V が o q P C R 又は d d P C R により測定される空のキャプシドを最低約 95 % 含まないこと；

(i i i) 空の粒子：中身のつまった粒子の比が 0 : 4 ないし 1 : 4 の間であること；及び

(i v) 前記 r A A V 懸濁液の 5×10^{11} G C / k g の用量が、ホモ接合性家族性高コレステロール血症 (H o F H) の二重ノックアウト (D K O) L D L R - / - A p o b e c - / - マウスモデルにおいてベースラインコレステロールレベルを 25 % ないし 75 % 低下させること、
の 1 つ以上である、
組成物。

【請求項 2】

前記 r A A V は A A V 8 . T B G . h L D L R である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記製剤緩衝液は、180 m M N a C l、10 m M リン酸 N a、0.001 % ポロクサマー 188、p H 7.3 である、請求項 1 又は 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

家族性高コレステロール血症 (F H) と診断されたヒト被験者の処置における使用に適する、請求項 1 ないし 3 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記組成物は、o q P C R 又は d d P C R により測定される (a) 最低約 5×10^{11} ゲノムコピー / k g 又は (b) 2.5×10^{12} ゲノムコピー (G C) / k g ないし 7.5×10^{12} ゲノムコピー (G C) / k g ヒト被験者体重の用量の複製欠損組換えアデノ随伴ウイルス (r A A V) の懸濁液の注入により末梢静脈を介してヒト被験者に投与可能である、請求項 1 ないし 4 のいずれか 1 つに記載の組成物。

【請求項 6】

前記 r A A V は A A V 8 . T B G . h L D L R である、請求項 4 又は 5 に記載の組成物。

【請求項 7】

ヒト被験者における L D L コレステロール、総コレステロール及び / 若しくは空腹時トリグリセリドのうちの 1 つ以上の低下、並びに / 又はベースラインから r A A V 投与後の選択された時間点までの L D L アポリポタンパク質 B (a p o B) の分別異化率 (F C R) の改変における使用に適する、請求項 1 ないし 3 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記組成物は、o q P C R 又は d d P C R により測定される (a) 最低約 5×10^{11} ゲノムコピー / k g 又は (b) 2.5×10^{12} ゲノムコピー (G C) / k g ないし 7.5×10^{12} ゲノムコピー (G C) / k g ヒト被験者体重の用量の複製欠損組換えアデノ随伴ウイルス (r A A V) の懸濁液の注入により末梢静脈を介してヒト被験者に投与可能である、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

o q P C R 又は d d P C R により測定される (a) 最低約 5×10^{11} ゲノムコピー / k g 又は (b) 2.5×10^{12} ゲノムコピー (G C) / k g ないし 7.5×10^{12} ゲノムコピー (G C) / k g ヒト被験者体重の用量の 前記懸濁液の注入により末梢静脈を介してヒト被験者に投与するために適する、家族性高コレステロール血症 (F H) の処置に使用するための請求項 1 に記載の組成物であって：

(a) 前記 r A A V は A A V I T R を含むベクターゲノムを含み、ある核酸配列が肝特異的プロモーターに作動可能に連結している野生型ヒト L D L 受容体 (h L D L R) をコードし、前記ベクターゲノムが A A V 8 キャプシド中にパッケージングされており、並びに

(b) 前記 r A A V 懸濁液は、H o F H の二重ノックアウト L D L R - / - A p o b e c - / - マウスモデル (D K O マウス) に投与する 5×10^{11} G C / k g の用量が D K O

マウスにおけるベースラインコレステロールレベルを25%ないし75%低下させる効力を有し；並びに

(c)

(i) 前記 r A A V は o q P C R 又は d d P C R により測定される空のキャプシドを最低約95%含まないこと；及び

(i i) 前記 r A A V の空の粒子：中身のつまった粒子の比が0：4ないし1：4の間であること、

の1つ以上である、

組成物。

【請求項10】

前記 r A A V は A A V 8 . T B G . h L D L R である、請求項9に記載の組成物。

【請求項11】

前記製剤緩衝液は、180mM NaCl、10mMリン酸Na、0.001%ボロクサマー188、pH7.3である、請求項4ないし6及び9のいずれか1つに記載の組成物。

【請求項12】

前記被験者はホモ接合性FH (H o F H) と診断されている、請求項4ないし7及び9ないし11のいずれか1つに記載の組成物。

【請求項13】

前記被験者はヘテロ接合性FH (H e F H) と診断されている、請求項4ないし7及び9ないし11のいずれか1つに記載の組成物。

【請求項14】

被験者のLDLコレステロール、総コレステロール及び/若しくは空腹時トリグリセリドのうちの1つ以上を低下する、並びに/又はベースラインからr A A V投与後の選択した時間点までのLDLアポリポタンパク質B (a p o B) の分別異化率 (F C R) を改変するのに使用するための請求項1に記載の組成物であって、o q P C R 又は d d P C R により測定される (a) 最低約 5×10^{11} ゲノムコピー / k g 又は (b) 2.5×10^{12} ゲノムコピー (G C) / k g ないし 7.5×10^{12} ゲノムコピー (G C) / k g ヒト被験者体重の用量の前記懸濁液の注入により末梢静脈を介してヒト被験者に投与するために適する、組成物。

【請求項15】

前記ヒト被験者は、P C S K 9 阻害剤、スタチン、ナイアシン、エゼチミブ又は胆汁酸捕捉剤のうちの1つ以上で同時処置される、請求項8又は14に記載の組成物。