【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4年12月20日(2022.12.20)

【国際公開番号】WO2020/123645
【公表番号】特表2022-513456(P2022-513456A)
【公表日】令和4年2月8日(2022.2.8)
【年通号数】公開公報(特許)2022-023
【出願番号】特願2021-533367(P2021-533367)
【国際特許分類】
Ｃ１２Ｎ 15/864(2006.01)
Ｃ１２Ｎ 15/113(2010.01)
Ｃ１２Ｎ 15/12(2006.01)
Ｃ１２Ｎ 15/09(2006.01)
Ａ６１Ｐ 21/00(2006.01)
Ａ６１Ｋ 48/00(2006.01)
Ａ６１Ｐ 43/00(2006.01)
Ａ６１Ｋ 9/08(2006.01)
Ａ６１Ｋ 47/22(2006.01)
Ａ６１Ｋ 47/02(2006.01)
Ａ６１Ｋ 35/761(2015.01)
Ｃ１２Ｎ 7/01(2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/7088(2006.01)
Ａ６１Ｋ 38/46(2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ１２Ｎ 15/8641００Ｚ
Ｃ１２Ｎ 15/113 ＺＺＮＡ
Ｃ１２Ｎ 15/12
Ｃ１２Ｎ 15/09 １１０
Ａ６１Ｐ 21/00
Ａ６１Ｋ 48/00
Ａ６１Ｐ 43/00 １０５
Ａ６１Ｋ 9/08
Ａ６１Ｋ 47/22
Ａ６１Ｋ 47/02
Ａ６１Ｋ 35/761
Ｃ１２Ｎ 7/01
Ａ６１Ｋ 31/7088
Ａ６１Ｋ 38/46

【手続補正書】
【提出日】令和4年12月12日(2022.12.12)
【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
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
以下を含む組み換えウイルスベクター：

ａ）目的の機能性遺伝子またはタンパク質（ＧＯＩ）をコードするポリヌクレオチド、例えば、筋ジストロフィーの治療に有効なもの、ここで、前記ポリヌクレオチドは、３’－ＵＴＲコード領域を含み、前記ポリヌクレオチドによってコードされる前記機能性タンパク質の発現を高める異種イントロン配列の直ぐ３’側にあるもの、
ｂ）前記ポリヌクレオチドに作動可能に連結され、その発現を駆動する制御要素（例えば、筋特異的制御要素）、ならびに
ｃ）前記イントロン配列または前記３’－ＵＴＲコード領域に挿入された１つ以上のコード配列、
ここで、前記１つ以上のコード配列は、独立して、ＲＮＡｉ配列、アンチセンス配列、遺伝子編集酵素のガイド配列、マイクロＲＮＡ（ｍｉＲＮＡ）及び／またはｍｉＲＮＡ阻害物質をコードするもの。

【請求項２】
前記組み換えウイルスベクターが、組み換えＡＡＶ（アデノ随伴ウイルス）ベクターである、請求項１に記載の組み換えウイルスベクター。

【請求項３】
前記１つ以上のコード配列が、前記３’－ＵＴＲコード領域に、またはポリアデニル化（ポリＡ）シグナル配列（例えば、ＡＡＴＡＡＡ）の後に挿入される、請求項１または２に記載の組み換えウイルスベクター。

【請求項４】
前記機能性ＧＯＩの発現が、前記１つ以上のコード配列の存在下で実質的に影響を受けない（例えば、前記１つ以上のコード配列が挿入されていない以外は同一の対照構築物と比較して）、請求項１～３のいずれか１項に記載の組み換えウイルスベクター。

【請求項５】
請求項１～４のいずれか１項に記載の組み換えウイルスベクターであって：
ａ）前記ポリヌクレオチドが、機能性ジストロフィンタンパク質をコードするジストロフィンマイクロ遺伝子またはミニ遺伝子である、及び／または
ｂ）前記制御要素が、前記ジストロフィンミニ遺伝子に作動可能に連結され、その発現を駆動する筋特異的プロモーターである、前記組み換えウイルスベクター。

【請求項６】
前記機能性ジストロフィンタンパク質が、マイクロＤ５であり、及び／または前記筋特異的プロモーターが、ＣＫプロモーターである、請求項５に記載の組み換えウイルスベクター。

【請求項７】
前記１つ以上のコード配列が、欠陥ジストロフィンのエクソンのスキッピング、例えば、ジストロフィンのエクソン４５～５５のいずれか１つ、またはジストロフィンのエクソン４４、４５、５１、及び／または５３のスキッピングを誘導するエクソンスキッピングアンチセンス配列を含む、請求項１～６のいずれか１項に記載の組み換えウイルスベクター。

【請求項８】
前記ｍｉＲＮＡが、ｍｉＲ－１、ｍｉＲ－１３３ａ、ｍｉＲ－２９ｃ、ｍｉＲ－３０ｃ、及び／またはｍｉＲ－２０６である、請求項１～７のいずれか１項に記載の組み換えウイルスベクター。

【請求項９】
前記ｍｉＲＮＡが、ｍｉＲ－２９ｃであり、標的配列用にデザインされたｍｉＲ－２９ｃのガイド鎖のプロセシングを促進する修飾隣接骨格配列を任意に有する、請求項８に記載の組み換えウイルスベクター。

【請求項１０】
前記修飾隣接骨格配列が、ｍｉＲ－３０、－１０１、－１５５、または－４５１に由来するか、またはそれに基づく、請求項９に記載の組み換えウイルスベクター。

【請求項１１】

宿主細胞での前記マイクロＲＮＡの発現が、前記宿主細胞での前記ｍｉＲＮＡの内因性の発現と比較して、少なくとも約１．５～１５倍（例えば、約２～１０倍、約１．４～２．８倍、約２～５倍、約５～１０倍、約２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、または約１５倍）上方制御される、請求項８～１０のいずれか１項に記載の組み換えウイルスベクター。

【請求項１２】

前記ＲＮＡｉ配列が、サルコリピンに対するｓｈＲＮＡ（ｓｈＳＬＮ）である、請求項１～１１のいずれか１項に記載の組み換えウイルスベクター。

【請求項１３】

前記１つ以上のコード配列が、１つ以上の同一または異なるサルコリピンに対するｓｈＲＮＡ（ｓｈＳＬＮ）をコードする、請求項１～１２のいずれか１項に記載の組み換えウイルスベクター。

【請求項１４】

前記ｓｈＲＮＡが、サルコリピンのｍＲＮＡ及び／またはサルコリピンタンパク質の発現を少なくとも約５０％減少させる、請求項１２または１３に記載の組み換えウイルスベクター。

【請求項１５】

前記ＧＯＩが、ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ９であり、前記ガイド配列が、ｓｇＲＮＡ（一本鎖ガイドＲＮＡ）であるか、または、前記ＧＯＩが、ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ１２ａであり、前記ガイド配列が、ｃｒＲＮＡである、請求項１～１４のいずれか１項に記載の組み換えウイルスベクター。

【請求項１６】

前記ＲＮＡｉ配列、前記アンチセンス配列、前記ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ９のｓｇＲＮＡ、前記ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ１２ａのｃｒＲＮＡ及び／または前記マイクロＲＮＡが、１つ以上の標的遺伝子、例えば、炎症遺伝子、ＮＦ－κＢシグナル伝達経路の活性化因子（例えば、ＴＮＦ－α、ＩＬ－１、ＩＬ－１β、ＩＬ－６、ＮＦ－κＢ活性化受容体（ＲＡＮＫ）、及びＴｏｌｌ様受容体（ＴＬＲ））、ＮＦ－κＢ、ＮＦ－κＢによって誘導される下流の炎症性サイトカイン、ヒストンデアセチラーゼ（例えば、ＨＤＡＣ２）、ＴＧＦ－β、結合組織増殖因子（ＣＴＧＦ）、コラーゲン、エラスチン、細胞外マトリックスの構成成分、グルコース－６－リン酸デヒドロゲナーゼ（Ｇ６ＰＤ）、ミオスタチン、ホスホジエステラーゼ－５（ＰＥＤ－５）またはＡＣＥ、ＶＥＧＦデコイ受容体１型（ＶＥＧＦＲ－１またはＦｌｔ－１）、及び造血プロスタグランジンＤシンターゼ（ＨＰＧＤＳ）の機能に拮抗する、請求項１～１５のいずれか１項に記載の組み換えウイルスベクター。

【請求項１７】

請求項１に記載の組み換えウイルスベクターであって：

ａ）前記ポリヌクレオチドが、機能性フクチン（ＦＫＴＮ）タンパク質をコードする、及び／または

ｂ）福山型先天性筋ジストロフィー（ＦＣＭＤ）患者において、前記１つ以上のコード配列が、欠陥ＦＫＴＮ遺伝子の正確なエクソン１０のスプライシングを回復するエクソンスキッピングアンチセンス配列をコードする、

前記組み換えウイルスベクター。

【請求項１８】

請求項１に記載の組み換えウイルスベクターであって：

ａ）前記ポリヌクレオチドが、機能性ＬＡＭＡ２タンパク質をコードする、及び／または

ｂ）メロシン欠損型先天性筋ジストロフィー１Ａ型（ＭＤＣ１Ａ）患者において、前記１つ以上のコード配列が、欠陥ＬＡＭＡ２遺伝子のＣ末端のＧドメイン（エクソン４５～６４）、特に、Ｇ４及びＧ５の発現を回復するエクソンスキッピングアンチセンス配列をコードする、

前記組み換えウイルスベクター。

【請求項１９】

請求項１に記載の組み換えウイルスベクターであって：
ａ）前記ポリヌクレオチドが、機能性ＤＭＰＫタンパク質、またはＣＬＣＮ１遺伝子をコードする、及び／または
ｂ）ＤＭ１患者において、前記ＲＮＡｉ配列、前記アンチセンス配列、または前記ｍｉＲＮＡが、欠陥ＤＭＰＫ遺伝子の変異転写産物の伸長リピートを標的とし、もしくは、ＣＬＣＮ１遺伝子のエクソン７Ａのスキッピングにつながるエクソンスキッピングアンチセンス配列をコードする、
前記組み換えウイルスベクター。
【請求項２０】
請求項１に記載の組み換えウイルスベクターであって：
ａ）前記ポリヌクレオチドが、機能性ＤＹＳＦタンパク質をコードする、及び／または
ｂ）ジスフェリン異常症患者において、１つ以上のコード配列が、欠陥ＤＹＳＦ遺伝子のエクソン３２のスキッピングにつながるエクソンスキッピングアンチセンス配列をコードする、
前記組み換えウイルスベクター。
【請求項２１】
請求項１に記載の組み換えウイルスベクターであって：
ａ）前記ポリヌクレオチドが、機能性ＳＧＣＧタンパク質をコードし、及び／または
ｂ）ＬＧＭＤ２Ｃ患者において、１つ以上のコード配列が、欠陥ＬＧＭＤ２Ｃ遺伝子（例えば、Δ－５２１ＴのＳＧＣＧ変異を有するもの）のエクソン４～７のスキッピングにつながるエクソンスキッピングアンチセンス配列をコードする、
前記組み換えウイルスベクター。
【請求項２２】
前記異種イントロン配列が、配列番号１である、請求項１～２１のいずれか１項に記載の組み換えウイルスベクター。
【請求項２３】
前記１つ以上のコード配列が、前記イントロン配列に挿入される、請求項１～２２のいずれか１項に記載の組み換えウイルスベクター。
【請求項２４】
前記機能性タンパク質の発現が、前記１つ以上のコード配列の挿入による悪影響を受けない、請求項１～２３のいずれか１項に記載の組み換えウイルスベクター。
【請求項２５】
前記ベクターが、血清型ＡＡＶ１、ＡＡＶ２、ＡＡＶ４、ＡＡＶ５、ＡＡＶ６、ＡＡＶ７、ＡＡＶｒｈ７４、ＡＡＶ８、ＡＡＶ９、ＡＡＶ１０、ＡＡＶ１１、ＡＡＶ１２、またはＡＡＶ１３の組み換えＡＡＶベクターである、請求項１～２４のいずれか１項に記載の組み換えウイルスベクター。
【請求項２６】
前記制御要素が、ヒト骨格アクチン遺伝子素、心筋型アクチン遺伝子素、筋細胞特異的エンハンサー結合因子ｍｅｆ、筋クレアチンキナーゼ（ＭＣＫ）、切断型ＭＣＫ（ｔＭＣＫ）、ミオシン重鎖（ＭＨＣ）、Ｃ５－１２、マウスクレアチンキナーゼエンハンサー要素、骨格速筋トロポニンｃ遺伝子素、遅筋心筋トロポニンｃ遺伝子素、遅筋トロポニンｉ遺伝子素、低酸素誘導性核内因子、ステロイド誘導性因子、またはグルココルチコイド応答エレメント（ｇｒｅ）である、請求項１～２５のいずれか１項に記載の組み換えウイルスベクター。
【請求項２７】
前記制御要素が、ＷＯ２０１７／１８１０１５の配列番号１０または配列番号１１のヌクレオチド配列を含む、請求項１～２６のいずれか１項に記載の組み換えウイルスベクター。
【請求項２８】
請求項１～２７のいずれか１項に記載の組み換えウイルスベクターを含む組成物。

【請求項２９】
医薬組成物である請求項２８に記載の組成物であって、さらに、治療上適合性のある担体、希釈剤、または賦形剤を含む、前記組成物。
【請求項３０】
前記治療上許容される担体、希釈剤、または賦形剤が、１０ｍＭのｐＨ６．０のＬ－ヒスチジン、１５０ｍＭの塩化ナトリウム、及び１ｍＭの塩化マグネシウムを含む滅菌水溶液である、請求項２９に記載の組成物。
【請求項３１】
少なくとも１．６×10^{13}のベクターゲノムを有する水溶液約１０ｍＬの剤形である、請求項２９または３０に記載の組成物。
【請求項３２】
１ミリリットルあたり少なくとも２×10^{12}のベクターゲノムの効力を有する、請求項２９～３１のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項３３】
細胞内で前記組み換えウイルスベクター（例えば、前記組み換えＡＡＶベクター）を生成し、前記細胞を溶解して前記ベクターを得ることを含む、請求項２８～３２のいずれか１項に記載の組成物を生成する方法。
【請求項３４】
前記ベクターが、血清型ＡＡＶ１、ＡＡＶ２、ＡＡＶ４、ＡＡＶ５、ＡＡＶ６、ＡＡＶ７、ＡＡＶｒｈ７４、ＡＡＶ８、ＡＡＶ９、ＡＡＶ１０、ＡＡＶ１１、ＡＡＶ１２、またはＡＡＶ１３の組み換えＡＡＶベクターである、請求項３３に記載の方法。
【請求項３５】
筋ジストロフィーまたはジストロフィン異常症の治療を必要とする対象における、筋ジストロフィーまたはジストロフィン異常症を治療するための医薬組成物であって、請求項１～２７のいずれか１項に記載の組み換えウイルスベクター（例えば、前記組み換えＡＡＶベクター）、または請求項２８～３２のいずれか１項に記載の組成物を含む、前記医薬組成物。
【請求項３６】
前記組み換えＡＡＶベクターまたは前記組成物が、筋肉注射、静脈内注射、非経口投与または全身投与によって投与される、請求項３５に記載の医薬組成物。
【請求項３７】
前記筋ジストロフィーが、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、ベッカー型筋ジストロフィー、福山型先天性筋ジストロフィー（ＦＣＭＤ）、ジスフェリン異常症、筋緊張性ジストロフィー、メロシン欠損型先天性筋ジストロフィー１Ａ型、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー（ＦＳＨＤ）、先天性筋ジストロフィー（ＣＭＤ）、または肢帯型筋ジストロフィーである、請求項３５または３６に記載の医薬組成物。
【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０３９９
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０３９９】
標的細胞を本主題のウイルスベクター、例えば、ＡＡＶベクターに感染させると、Ｃａｓタンパク質及びｓｇＲＮＡ／ｃｒＲＮＡが標的細胞内で共発現され、遺伝子編集を媒介する。
本発明は非限定的に以下の態様を含む。
［態様１］
以下を含む組み換えウイルスベクター：
ａ）目的の機能性遺伝子またはタンパク質（ＧＯＩ）をコードするポリヌクレオチド、例えば、筋ジストロフィーの治療に有効なもの、ここで、前記ポリヌクレオチドは、３’－

ＵＴＲコード領域を含み、前記ポリヌクレオチドによってコードされる前記機能性タンパク質の発現を高める異種イントロン配列の直ぐ３’側にあるもの、
ｂ）前記ポリヌクレオチドに作動可能に連結され、その発現を駆動する制御要素（例えば、筋特異的制御要素）、ならびに
ｃ）前記イントロン配列または前記３’－ＵＴＲコード領域に挿入された１つ以上のコード配列、
ここで、前記１つ以上のコード配列は、独立して、ＲＮＡｉ配列（ｓｉＲＮＡ、ｓｈＲＮＡ、ｍｉＲＮＡ）、アンチセンス配列、遺伝子編集酵素のガイド配列、マイクロＲＮＡ（ｍｉＲＮＡ）及び／またはｍｉＲＮＡ阻害物質をコードするもの。
［態様２］
前記組み換えウイルスベクターが、組み換えＡＡＶ（アデノ随伴ウイルス）ベクターである、態様１に記載の組み換えウイルスベクター。
［態様３］
前記１つ以上のコード配列が、前記３’－ＵＴＲコード領域に、またはポリアデニル化（ポリＡ）シグナル配列（例えば、ＡＡＴＡＡＡ）の後に挿入される、態様１または２に記載の組み換えウイルスベクター。
［態様４］
前記機能性ＧＯＩの発現が、前記１つ以上のコード配列の存在下で実質的に影響を受けない（例えば、前記１つ以上のコード配列が挿入されていない以外は同一の対照構築物と比較して）、態様１～３のいずれか１項に記載の組み換えウイルスベクター。
［態様５］
態様１～４のいずれか１項に記載の組み換えウイルスベクターであって：
ａ）前記ポリヌクレオチドが、機能性ジストロフィンタンパク質をコードするジストロフィンマイクロ遺伝子またはミニ遺伝子であり、及び／または
ｂ）前記制御要素が、前記ジストロフィンミニ遺伝子に作動可能に連結され、その発現を駆動する筋特異的プロモーターである、前記組み換えウイルスベクター。
［態様６］
前記機能性ジストロフィンタンパク質が、マイクロＤ５であり、及び／または前記筋特異的プロモーターが、ＣＫプロモーターである、態様５に記載の組み換えウイルスベクター。
［態様７］
前記１つ以上のコード配列が、欠陥ジストロフィンのエクソンのスキッピング、例えば、ジストロフィンのエクソン４５～５５のいずれか１つ、またはジストロフィンのエクソン４４、４５、５１、及び／または５３のスキッピングを誘導するエクソンスキッピングアンチセンス配列を含む、態様１～６のいずれか１項に記載の組み換えウイルスベクター。
［態様８］
前記マイクロＲＮＡが、ｍｉＲ－１、ｍｉＲ－１３３ａ、ｍｉＲ－２９ｃ、ｍｉＲ－３０ｃ、及び／またはｍｉＲ－２０６である、態様１～７のいずれか１項に記載の組み換えウイルスベクター。
［態様９］
前記マイクロＲＮＡが、ｍｉＲ－２９ｃであり、標的配列用にデザインされたｍｉＲ－２９ｃのガイド鎖のプロセシングを促進する修飾隣接骨格配列を任意に有する、態様８に記載の組み換えウイルスベクター。
［態様１０］
前記修飾隣接骨格配列が、ｍｉＲ－３０、－１０１、－１５５、または－４５１に由来するか、またはそれに基づく、態様９に記載の組み換えウイルスベクター。
［態様１１］
宿主細胞での前記マイクロＲＮＡの発現が、前記宿主細胞での前記マイクロＲＮＡの内因性の発現と比較して、少なくとも約１．５～１５倍（例えば、約２～１０倍、約１．４

～２．８倍、約２～５倍、約５～１０倍、約２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、または約１５倍）上方制御される、態様８～１０のいずれか１項に記載の組み換えウイルスベクター。

［態様１２］

前記ＲＮＡｉ配列が、サルコリピンに対するｓｈＲＮＡ（ｓｈＳＬＮ）である、態様１～１１のいずれか１項に記載の組み換えウイルスベクター。

［態様１３］

前記１つ以上のコード配列が、１つ以上の同一または異なるサルコリピンに対するｓｈＲＮＡ（ｓｈＳＬＮ）をコードする、態様１～１２のいずれか１項に記載の組み換えウイルスベクター。

［態様１４］

前記ｓｈＲＮＡが、サルコリピンのｍＲＮＡ及び／またはサルコリピンタンパク質の発現を少なくとも約５０％減少させる、態様１２または１３に記載の組み換えウイルスベクター。

［態様１５］

前記ＧＯＩが、ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ９であり、前記ガイド配列が、ｓｇＲＮＡ（一本鎖ガイドＲＮＡ）であるか、または、前記ＧＯＩが、ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ１２ａであり、前記ガイド配列が、ｃｒＲＮＡである、態様１～１４のいずれか１項に記載の組み換えウイルスベクター。

［態様１６］

前記ＲＮＡｉ配列（ｓｉＲＮＡ、ｓｈＲＮＡ、ｍｉＲＮＡ）、前記アンチセンス配列、前記ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ９のｓｇＲＮＡ、前記ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ１２ａのｃｒＲＮＡ及び／または前記マイクロＲＮＡが、１つ以上の標的遺伝子、例えば、炎症遺伝子、ＮＦ－κＢシグナル伝達経路の活性化因子（例えば、ＴＮＦ－α、ＩＬ－１、ＩＬ－１β、ＩＬ－６、ＮＦ－κＢ活性化受容体（ＲＡＮＫ）、及びＴｏｌｌ様受容体（ＴＬＲ））、ＮＦ－κＢ、ＮＦ－κＢによって誘導される下流の炎症性サイトカイン、ヒストンデアセチラーゼ（例えば、ＨＤＡＣ２）、ＴＧＦ－β、結合組織増殖因子（ＣＴＧＦ）、コラーゲン、エラスチン、細胞外マトリックスの構成成分、グルコース－６－リン酸デヒドロゲナーゼ（Ｇ６ＰＤ）、ミオスタチン、ホスホジエステラーゼ－５（ＰＥＤ－５）またはＡＣＥ、ＶＥＧＦデコイ受容体１型（ＶＥＧＦＲ－１またはＦｌｔ－１）、及び造血プロスタグランジンＤシンターゼ（ＨＰＧＤＳ）の機能に拮抗する、態様１～１５のいずれか１項に記載の組み換えウイルスベクター。

［態様１７］

態様１に記載の組み換えウイルスベクターであって：
福山型先天性筋ジストロフィー（ＦＣＭＤ）患者において、
ａ）前記ポリヌクレオチドが、機能性フクチン（ＦＫＴＮ）タンパク質をコードし、及び／または
ｂ）前記１つ以上のコード配列が、欠陥ＦＫＴＮ遺伝子の正確なエクソン１０のスプライシングを回復するエクソンスキッピングアンチセンス配列をコードする、前記組み換えウイルスベクター。

［態様１８］

態様１に記載の組み換えウイルスベクターであって：
メロシン欠損型先天性筋ジストロフィー１Ａ型（ＭＤＣ１Ａ）患者において、
ａ）前記ポリヌクレオチドが、機能性ＬＡＭＡ２タンパク質をコードし、及び／または
ｂ）前記１つ以上のコード配列が、欠陥ＬＡＭＡ２遺伝子のＣ末端のＧドメイン（エクソン４５～６４）、特に、Ｇ４及びＧ５の発現を回復するエクソンスキッピングアンチセンス配列をコードする、前記組み換えウイルスベクター。

［態様１９］

態様１に記載の組み換えウイルスベクターであって：
ＤＭ１患者において、

ａ）前記ポリヌクレオチドが、機能性ＤＭＰＫタンパク質、またはＣＬＣＮ１遺伝子をコードし、及び／または
ｂ）前記ＲＮＡｉ配列（ｓｉＲＮＡ、ｓｈＲＮＡ、ｍｉＲＮＡ）、前記アンチセンス配列、または前記マイクロＲＮＡ（ｍｉＲＮＡ）が、欠陥ＤＭＰＫ遺伝子の変異転写産物の伸長リピートを標的とし、もしくは、ＣＬＣＮ１遺伝子のエクソン７Ａのスキッピングにつながるエクソンスキッピングアンチセンス配列をコードする、前記組み換えウイルスベクター。

［態様２０］

態様１に記載の組み換えウイルスベクターであって：
ジスフェリン異常症（ＬＧＭＤ２ＢまたはＭＭ）患者において、
ａ）前記ポリヌクレオチドが、機能性ＤＹＳＦタンパク質をコードし、及び／または
ｂ）１つ以上のコード配列が、欠陥ＤＹＳＦ遺伝子のエクソン３２のスキッピングにつながるエクソンスキッピングアンチセンス配列をコードする、前記組み換えウイルスベクター。

［態様２１］

態様１に記載の組み換えウイルスベクターであって：
ＬＧＭＤ２Ｃ患者において、
ａ）前記ポリヌクレオチドが、機能性ＳＧＣＧタンパク質をコードし、及び／または
ｂ）１つ以上のコード配列が、欠陥ＬＧＭＤ２Ｃ遺伝子（例えば、Δ－５２１ＴのＳＧＣＧ変異を有するもの）のエクソン４～７のスキッピングにつながるエクソンスキッピングアンチセンス配列をコードする、前記組み換えウイルスベクター。

［態様２２］

前記異種イントロン配列が、配列番号１である、態様１～２１のいずれか１項に記載の組み換えウイルスベクター。

［態様２３］

前記１つ以上のコード配列が、前記イントロン配列に挿入される、態様１～２２のいずれか１項に記載の組み換えウイルスベクター。

［態様２４］

前記機能性タンパク質の発現が、前記１つ以上のコード配列の挿入による悪影響を受けない、態様１～２３のいずれか１項に記載の組み換えウイルスベクター。

［態様２５］

前記ベクターが、血清型ＡＡＶ１、ＡＡＶ２、ＡＡＶ４、ＡＡＶ５、ＡＡＶ６、ＡＡＶ７、ＡＡＶｒｈ７４、ＡＡＶ８、ＡＡＶ９、ＡＡＶ１０、ＡＡＶ１１、ＡＡＶ１２、またはＡＡＶ１３の組み換えＡＡＶベクターである、態様１～２４のいずれか１項に記載の組み換えウイルスベクター。

［態様２６］

前記制御要素が、ヒト骨格アクチン遺伝子素、心筋型アクチン遺伝子素、筋細胞特異的エンハンサー結合因子ｍｅｆ、筋クレアチンキナーゼ（ＭＣＫ）、切断型ＭＣＫ（ｔＭＣＫ）、ミオシン重鎖（ＭＨＣ）、Ｃ５－１２、マウスクレアチンキナーゼエンハンサー要素、骨格速筋トロポニンｃ遺伝子素、遅筋心筋トロポニンｃ遺伝子素、遅筋トロポニンｉ遺伝子素、低酸素誘導性核内因子、ステロイド誘導性因子、またはグルココルチコイド応答エレメント（ｇｒｅ）である、態様１～２５のいずれか１項に記載の組み換えウイルスベクター。

［態様２７］

前記制御要素が、ＷＯ２０１７／１８１０１５の配列番号１０または配列番号１１のヌクレオチド配列を含む、態様１～２６のいずれか１項に記載の組み換えウイルスベクター。

［態様２８］

態様１～２７のいずれか１項に記載の組み換えウイルスベクターを含む組成物。

［態様２９］

医薬組成物である態様２８に記載の組成物であって、さらに、治療上適合性のある担体、希釈剤、または賦形剤を含む、前記組成物。

［態様３０］

前記治療上許容される担体、希釈剤、または賦形剤が、１０ｍＭのｐＨ６．０のＬ－ヒスチジン、１５０ｍＭの塩化ナトリウム、及び１ｍＭの塩化マグネシウムを含む滅菌水溶液である、態様２９に記載の組成物。

［態様３１］

少なくとも１．６×１０^{13}のベクターゲノムを有する水溶液約１０ｍＬの剤形である、態様２９または３０に記載の組成物。

［態様３２］

１ミリリットルあたり少なくとも２×１０^{12}のベクターゲノムの効力を有する、態様２９～３１のいずれか１項に記載の組成物。

［態様３３］

細胞内で前記組み換えウイルスベクター（例えば、前記組み換えＡＡＶベクター）を生成し、前記細胞を溶解して前記ベクターを得ることを含む、態様２８～３２のいずれか１項に記載の組成物を生成する方法。

［態様３４］

前記ベクターが、血清型ＡＡＶ１、ＡＡＶ２、ＡＡＶ４、ＡＡＶ５、ＡＡＶ６、ＡＡＶ７、ＡＡＶｒｈ７４、ＡＡＶ８、ＡＡＶ９、ＡＡＶ１０、ＡＡＶ１１、ＡＡＶ１２、またはＡＡＶ１３の組み換えＡＡＶベクターである、態様３３に記載の方法。

［態様３５］

治療を必要とする対象における筋ジストロフィーまたはジストロフィン異常症を治療する方法であって、治療有効量の態様１～２７のいずれか１項に記載の組み換えウイルスベクター（例えば、前記組み換えＡＡＶベクター）、または態様２８～３２のいずれか１項に記載の組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。

［態様３６］

前記組み換えＡＡＶベクターまたは前記組成物が、筋肉注射、静脈内注射、非経口投与または全身投与によって投与される、態様３５に記載の方法。

［態様３７］

前記筋ジストロフィーが、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、ベッカー型筋ジストロフィー、福山型先天性筋ジストロフィー（ＦＣＭＤ）、ジスフェリン異常症、筋緊張性ジストロフィー、及びメロシン欠損型先天性筋ジストロフィー１Ａ型、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー（ＦＳＨＤ）、先天性筋ジストロフィー（ＣＭＤ）、または肢帯型筋ジストロフィー（ＬＧＭＤＲ５またはＬＧＭＤ２Ｃ）である、態様３５または３６に記載の方法。