

【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4年3月30日(2022.3.30)

【国際公開番号】WO2019/199867

【公表番号】特表2021-521152(P2021-521152A)

【公表日】令和3年8月26日(2021.8.26)

【出願番号】特願2020-555346(P2020-555346)

【国際特許分類】

A 6 1 K 38/17(2006.01)

10

C 1 2 N 15/864(2006.01)

C 1 2 N 15/12(2006.01)

C 1 2 N 1/15(2006.01)

C 1 2 N 1/19(2006.01)

C 1 2 N 1/21(2006.01)

C 1 2 N 5/10(2006.01)

A 0 1 K 67/027(2006.01)

A 6 1 K 35/76(2015.01)

A 6 1 K 48/00(2006.01)

A 6 1 P 25/08(2006.01)

20

A 6 1 P 43/00(2006.01)

A 6 1 K 35/12(2015.01)

【F I】

A 6 1 K 38/17

C 1 2 N 15/864 1 0 0 Z

C 1 2 N 15/12 Z N A

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 5/10

30

A 0 1 K 67/027

A 6 1 K 35/76

A 6 1 K 48/00

A 6 1 P 25/08

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 K 35/12

【手続補正書】

【提出日】令和4年3月18日(2022.3.18)

【手続補正1】

40

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】配列表

【補正方法】変更

【補正の内容】

【配列表】

2019199867000001.app

【手続補正2】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

50

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ドラベ症候群の治療を必要としている患者においてドラベ症候群を治療する方法で使用するための組成物であって、前記方法は、治療有効量の少なくとも2つのアデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターを静脈内投与することを含み、各ウイルスベクターは、

(i) 配列番号3からなるエンハンサー；

(ii) プロモーター；及び

(iii) ヒトSCN1Aの断片の発現をもたらすコード配列

10

を含む発現構築物を含み、

AAVベクターは、血液脳関門を通過するカプシドと結合しており、

前記コード配列によってコードされるヒトSCN1A断片は、抑制性GABA作動性介在ニューロン内で選択的に発現され、静脈内投与後に、レスキューを必要とする抑制性GABA作動性介在ニューロン内のNav1.1チャンネル機能のレスキューをもたらす、前記組成物は、前記少なくとも2つのアデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターのうちの少なくとも1つを含む、前記組成物。

【請求項 2】

ウイルスベクターが、配列番号47及び配列番号48、配列番号49及び配列番号50、又は配列番号51及び配列番号52を含む、請求項1に記載の組成物。

20

【請求項 3】

ウイルスベクターが、配列番号58、配列番号59、配列番号60、及び配列番号61を含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項 4】

(i) 配列番号3からなるエンハンサー、(ii) プロモーター、及び(iii) レスキューを必要とする細胞又は対象内で電位開口型ナトリウムチャンネル機能をレスキューするタンパク質をコードするコード配列を含む、発現構築物。

【請求項 5】

コード配列が、NavSheP-D60N、NavBp、NavMs、3xHA-NavSheP-D60N、3xHA-NavBp、3xHA-NavMs、His-NavMs、ヒトSCN1A、マウスScn1a、ヒトSCN1A-3xHA、及び/又はマウスScn1a-3xHAを含む、請求項4に記載の発現構築物。

30

【請求項 6】

プロモーターが、minBglobin又はminCMVを含む、請求項4に記載の発現構築物。

【請求項 7】

(a) 天然に存在しないエンハンサー配列、及び

(b) 電位開口型ナトリウムチャンネル機能をレスキューするタンパク質をコードする核酸を含む発現構築物であって、

エンハンサー配列が、

40

(i) 配列番号3の配列からなるか

(ii) 直列に並んだ配列番号2の2つ以上のコピーを含むか、

(iii) 配列番号3と少なくとも90%の配列同一性を有しかつ介在ニューロン特異的エンハンサー機能を維持する配列を含むか、又は

(iv) (i)、(ii)、若しくは(iii)の配列にハイブリダイズ可能な配列の相補鎖であって、

試料又は対象への投与後に、エンハンサーは、抑制性ニューロン内で核酸の転写を選択的に促進する、発現構築物。

【請求項 8】

核酸は、NavSheP-D60N、NavBp、NavMs、3xHA-NavSheP-D60N、3xHA-NavBp、3xHA-NavMs、His-NavMs、ヒトSCN1A、マウスScn1a、ヒトSCN1A-3xHA、及び/又はマウスScn1a-3xHAを含む、請求項4に記載の発現構築物。

50

P - D 6 0 N、3 x H A - N a v B p、3 x H A - N a v M s、H i s - N a v M s、ヒト S C N 1 A、マウス S c n 1 a、ヒト S C N 1 A - 3 x H A、又はマウス S c n 1 a - 3 x H A から選択される、請求項 7 に記載の発現構築物。

【請求項 9】

min B g l o b i n 又は min C M V を含むプロモーターを含む、請求項 7 に記載の発現構築物。

【請求項 10】

発現構築物が、アデノ随伴ウイルス (A A V) ベクター内にある、請求項 4 又は 7 に記載の発現構築物。

【請求項 11】

発現構築物が、レポータータンパク質をコードする核酸を含む、請求項 4 又は 7 に記載の発現構築物。

【請求項 12】

レポータータンパク質が、蛍光レポータータンパク質を含む、請求項 11 に記載の発現構築物。

【請求項 13】

発現構築物が、スキッピングエレメントを含むか、又はコードする、請求項 4 又は 7 に記載の発現構築物。

【請求項 14】

スキッピングエレメントが、2 A ペプチド又は内部リボソーム侵入部位 (I R E S) を含む、請求項 13 に記載の発現構築物。

【請求項 15】

2 A ペプチドが、T 2 A、P 2 A、E 2 A、及び / 又は F 2 A を含む、請求項 14 に記載の発現構築物。

【請求項 16】

構築物が、C N 1 3 6 7、C N 1 2 4 4、C N 1 3 8 9、C N 1 3 9 0、C N 1 1 8 0、C N 1 2 0 3、C N 1 4 9 8、C N 1 4 9 9、C N 1 5 0 0、C N 2 0 0 1、C N 2 0 0 2、C N 2 0 0 3、C N 1 5 0 4 及び C N 1 5 1 2、C N 2 0 0 4 及び C N 2 0 0 5、C N 2 0 0 6 及び C N 2 0 0 7、又は C N 2 0 0 8 及び C N 2 0 0 9 のエレメントを含む、請求項 10 に記載の発現構築物。

【請求項 17】

構築物が、配列番号 33、配列番号 34、配列番号 35、配列番号 36、配列番号 37、配列番号 38、配列番号 39、配列番号 40、配列番号 41、配列番号 42、配列番号 43、配列番号 44、配列番号 45、配列番号 46、配列番号 47、配列番号 48、配列番号 49、配列番号 50、配列番号 51、及び / 又は配列番号 52 を含む、請求項 10 に記載の発現構築物。

【請求項 18】

構築物が、配列番号 45 及び配列番号 46、配列番号 47 及び配列番号 48、配列番号 49 及び配列番号 50、又は配列番号 51 及び配列番号 52 を含む、請求項 10 に記載の発現構築物。

【請求項 19】

A A V ベクターが、血液脳関門を通過するカプシドと結合している、請求項 10 に記載の発現構築物。

【請求項 20】

カプシドが、P H P . E b を含む、請求項 19 に記載の発現構築物。

【請求項 21】

カプシドが、配列番号 53 を含む、請求項 19 に記載の発現構築物。

【請求項 22】

カプシドが、配列番号 54 又は配列番号 55 挿入物を含む A A V 9 カプシドを含む、請求項 19 に記載の発現構築物。

10

20

30

40

50

【請求項 23】

カプシドが、配列番号 56 挿入物を含む AAV2 カプシドを含む、請求項 19 に記載の発現構築物。

【請求項 24】

請求項 4 又は 7 に記載の発現構築物を含む、組成物。

【請求項 25】

請求項 4 又は 7 に記載の発現構築物を含む、細胞。

【請求項 26】

請求項 4 又は 7 に記載の発現構築物を含む、非ヒト動物。

【請求項 27】

請求項 4 又は 7 に記載の発現構築物を含む、キット。

10

【請求項 28】

治療有効量の請求項 4 又は 7 に記載の発現構築物を含む、レスキューを必要とする欠損細胞において電位開口型ナトリウムチャンネル機能をレスキューするための組成物。

【請求項 29】

治療有効量の請求項 4 又は 7 に記載の発現構築物を含む、レスキューを必要とする対象において電位開口型ナトリウムチャンネル機能をレスキューするための組成物。

【請求項 30】

てんかん、SCN1A 関連発作障害、単純型熱性発作 (FS)、全般てんかん熱性発作プラス (GEFS+)、ドラベ症候群 (DS)、全身性强直性間代性発作を伴う難治性小児てんかん (ICE-GTC)、難治性乳児部分発作、ミオクロヌス性失てんかん、レノックス・ガストー症候群 (LGS)、又は點頭てんかんの診断に起因して、対象がレスキューを必要とする、請求項 29 に記載の組成物。

20

【請求項 31】

対象が、小児患者である、請求項 29 に記載の組成物。

【請求項 32】

対象が、4 歳未満である、請求項 29 に記載の組成物。

【請求項 33】

対象が、温度誘導性熱性発作試験を受けているトランスジェニック Scn1a^{+/−}マウスである、請求項 29 に記載の組成物。

30

【請求項 34】

組成物が、静脈内投与される、請求項 29 に記載の組成物。

【請求項 35】

組成物が、側脳室若しくは大槽若しくは腰椎空間、又は大後頭孔内へのカニューレを介して、脳脊髄液内に髄腔内投与される、請求項 29 に記載の組成物。

【請求項 36】

第 1 のベクターが、レスキューを必要とする細胞において電位開口型ナトリウムチャンネル活性をレスキューするタンパク質の N 末端部分をコードし、第 2 のベクターが、前記タンパク質の C 末端部分をコードする、2 つの AAV ベクターを含むベクター系であって、前記 2 つのベクターによってコードされる遺伝子の部分は、相同組換えのための相同性領域を提供して全長 Nav1.1 タンパク質を生成するように重複し、前記第 1 のベクターは、プロモーター及び配列番号 3 からなるエンハンサーを含むが、終止シグナル又はポリ A シグナルを含まず、前記第 2 のベクターは、終止シグナル及びポリ A シグナルを含むが、プロモーター又はエンハンサーを含まない、ベクター系。

40

【請求項 37】

タンパク質が、ヒト SCN1A を含む、請求項 36 に記載のベクター系。

【請求項 38】

相同性領域が、75 ~ 1000 塩基対である、請求項 36 に記載のベクター系。

【請求項 39】

相同性領域が、550 ~ 650 塩基対である、請求項 36 に記載のベクター系。

50

【請求項 4 0】

ベクターが、抑制性ニューロンにおいてタンパク質を選択的に発現する、請求項 3 6 に記載のベクター系。

【請求項 4 1】

相同領域に亘るトランススプライシングによって、組換え後に、より効率的な全長タンパク質再構成が駆動されるように、相同性領域が、第 1 のベクターにおけるスプライシングドナー部位及び第 2 のベクターにおけるスプライシングアクセプター部位を有するイントロンエレメントをさらに含む、請求項 3 6 に記載のベクター系。

【請求項 4 2】

ベクター系が、CN 1 5 0 4、CN 1 5 1 2、CN 2 0 0 4、CN 2 0 0 5、CN 2 0 0 6、CN 2 0 0 7、CN 2 0 0 8、及び / 又は CN 2 0 0 9 のエレメントを含む、請求項 3 6 に記載のベクター系。 10

【請求項 4 3】

ベクター系が、CN 1 5 0 4 及び CN 1 5 1 2、CN 2 0 0 4 及び CN 2 0 0 5、CN 2 0 0 6 及び CN 2 0 0 7、又は CN 2 0 0 8 及び CN 2 0 0 9 のエレメントを含む、請求項 3 6 に記載のベクター系。

【請求項 4 4】

ベクター系が、配列番号 4 5 及び配列番号 4 6、配列番号 4 7 及び配列番号 4 8、配列番号 4 9 及び配列番号 5 0、又は配列番号 5 1 及び配列番号 5 2 を含む、請求項 3 6 に記載のベクター系。 20

【請求項 4 5】

配列番号 3 3、配列番号 3 4、配列番号 3 5、配列番号 3 6、配列番号 3 7、配列番号 3 8、配列番号 3 9、配列番号 4 0、配列番号 4 1、配列番号 4 2、配列番号 4 3、配列番号 4 4、配列番号 4 5、配列番号 4 6、配列番号 4 7、配列番号 4 8、配列番号 4 9、配列番号 5 0、配列番号 5 1、又は配列番号 5 2 を含む、ウイルスベクター。

30

40

50