

【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 3 年 7 月 26 日 (2021.7.26)

【公表番号】特表 2020-519629 (P2020-519629A)

【公表日】令和 2 年 7 月 2 日 (2020.7.2)

【年通号数】公開・登録公報 2020-026

【出願番号】特願 2019-562293 (P2019-562293)

【国際特許分類】

A 6 1 K 38/46 (2006.01)

A 6 1 K 35/76 (2015.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

C 1 2 N 9/14 (2006.01)

C 1 2 N 15/35 (2006.01)

C 1 2 N 9/24 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 38/46 Z N A

A 6 1 K 35/76

A 6 1 K 48/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 P 43/00 1 7 1

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 43/00 1 2 1

C 1 2 N 9/14

C 1 2 N 15/35

C 1 2 N 9/24

【手続補正書】

【提出日】令和 3 年 5 月 7 日 (2021.5.7)

【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】

スルファミダーゼ (S G S H) を哺乳動物の中枢神経系に送達するための組換えアデノ
随伴ウイルス (r A A V) 粒子であって、

前記 r A A V 粒子が、前記哺乳動物において細胞が、スルファミダーゼ (S G S H) バ
リエントを発現及び分泌するように、前記哺乳動物の脳脊髄液 (C S F) に接触する前記
細胞に形質導入するのに効果的な、スルファミダーゼ (S G S H) バリエントをコードす
る核酸を含み、

前記 r A A V 粒子が、前記哺乳動物の中枢神経系 (C N S) に投与されるためのもので
ある、r A A V 粒子。

【請求項 2】

スルファミダーゼ (S G S H) の発現又は機能の欠乏又は欠損によって引き起こされる哺乳動物の疾患を処置するための組換えアデノ随伴ウイルス (r A A V) 粒子であって、
前記 r A A V 粒子が、スルファミダーゼ (S G S H) バリアントをコードする核酸を含み、

前記 r A A V 粒子が、前記哺乳動物の中枢神経系 (C N S) に接触する細胞に形質導入するのに効果的な形で、前記哺乳動物の C N S に投与されるためのものであり、

前記疾患を処置するために前記細胞が前記スルファミダーゼ (S G S H) バリアントを発現及び分泌する、r A A V 粒子。

【請求項 3】

スルファミダーゼ (S G S H) を哺乳動物の中枢神経系に送達するための組換えアデノ随伴ウイルス (r A A V) 粒子であって、

前記 r A A V 粒子が、スルファミダーゼ (S G S H) バリアントをコードする核酸を含み、

前記 r A A V 粒子が、前記哺乳動物において細胞が、S G S H バリアントを発現及び分泌するように、脳実質細胞又は前記哺乳動物の脳脊髄液 (C S F) に接触する細胞に形質導入するのに効果的な形で、前記哺乳動物の脳実質組織、クモ膜下腔、及び / 又は髄腔内に投与されるためのものである、r A A V 粒子。

【請求項 4】

スルファミダーゼ (S G S H) の発現又は機能の欠乏又は欠損によって引き起こされる哺乳動物の疾患を処置するための組換えアデノ随伴ウイルス (r A A V) 粒子であって、

前記 r A A V 粒子が、一対の A A V 逆位末端反復配列の間に挿入されたスルファミダーゼ (S G S H) バリアントをコードする核酸を含み、

前記 r A A V 粒子が、脳実質細胞又は前記哺乳動物の脳脊髄液 (C S F) に接触する細胞に形質導入するのに効果的な形で、前記哺乳動物の脳実質組織、クモ膜下腔、及び / 又は髄腔内に投与されるためのものであり、

前記疾患を処置するために前記細胞が前記 S G S H バリアントを発現及び分泌する、r A A V 粒子。

【請求項 5】

前記 r A A V 粒子が A A V カプシドタンパク質を含み、前記核酸が一対の A A V 逆位末端反復配列 (I T R) の間に挿入される、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の r A A V 粒子。

【請求項 6】

前記 A A V カプシドタンパク質が、A A V 1、A A V 2、A A V 3、A A V 4、A A V 5、A A V 6、A A V 7、A A V 8、A A V 9、A A V 10、A A V 11、A A V 12、A A V - r h 7 4、A A V - r h 1 0 及び A A V - 2 i 8 V P 1、V P 2 及び / 若しくは V P 3 カプシドタンパク質、又は A A V 1、A A V 2、A A V 3、A A V 4、A A V 5、A A V 6、A A V 7、A A V 8、A A V 9、A A V 10、A A V 11、A A V 12、A A V - r h 7 4、A A V - R h 1 0 若しくは A A V - 2 i 8 V P 1、V P 2 及び / 若しくは V P 3 カプシド配列と 7 0 % 若しくはそれ以上の同一性を有するカプシド配列からなる群に由来するか、又は当該群から選択される、請求項 5 に記載の r A A V 粒子。

【請求項 7】

I T R の対の 1 つ又は複数が、A A V 1、A A V 2、A A V 3、A A V 4、A A V 5、A A V 6、A A V 7、A A V 8、A A V 9、A A V 10、A A V 11、A A V 12、A A V - r h 7 4、A A V - r h 1 0 若しくは A A V - 2 i 8 I T R、又は A A V 1、A A V 2、A A V 3、A A V 4、A A V 5、A A V 6、A A V 7、A A V 8、A A V 9、A A V 10、A A V 11、A A V 12、A A V - r h 7 4、A A V - R h 1 0 若しくは A A V - 2 i 8 I T R 配列と 7 0 % 若しくはそれ以上の同一性を有する I T R に由来するか、これを含むか、又はこれからなる、請求項 5 に記載の r A A V 粒子。

【請求項 8】

前記核酸が発現調節エレメントをさらに含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の r

A A V 粒子。

【請求項 9】

前記発現調節エレメントがプロモーターを含む、請求項8に記載のr A A V 粒子。

【請求項 10】

前記発現調節エレメントがエンハンサーエレメントを含む、請求項8に記載のr A A V 粒子。

【請求項 11】

前記発現調節エレメントが、C M V エンハンサー、チキンベータアクチンプロモーター、C A G プロモーター及び / 又は配列番号 2 に示される C M V エンハンサーと 80 % 若しくはそれ以上の同一性を有する配列及び / 又は配列番号 3 に示される C A G プロモーターと 80 % 若しくはそれ以上の同一性を有する配列を含む、請求項8に記載のr A A V 粒子。

【請求項 12】

前記核酸が、イントロン、フィラーポリヌクレオチド配列及び / 若しくはポリ A シグナルのうちの 1 つ又は複数、又はそれらの組合せをさらに含む、請求項 1 ~ 11のいずれか一項に記載のr A A V 粒子。

【請求項 13】

前記 r A A V 粒子の投与が、複数の r A A V 粒子の投与を含む、請求項5 ~ 11のいずれか一項に記載のr A A V 粒子。

【請求項 14】

前記 r A A V 粒子が約 1×10^6 ~ 約 1×10^{18} v g / k g の用量で投与されるためのものである、請求項 13に記載のr A A V 粒子。

【請求項 15】

前記送達又は投与が、脳室内注射及び / 又は実質組織内注射を含む、請求項 1 ~ 14のいずれか一項に記載のr A A V 粒子。

【請求項 16】

前記 r A A V 粒子が、前記哺乳動物の脳室、クモ膜下腔、及び / 又は髄腔内に投与又は送達するためのものである、請求項 1 ~ 15のいずれか一項に記載のr A A V 粒子。

【請求項 17】

前記脳室が側脳室を含む、請求項 16に記載のr A A V 粒子。

【請求項 18】

前記細胞が、脳室上皮、軟膜、内皮、脳室、髄膜、グリア細胞及び / 又はニューロンを含む、請求項 1 ~ 17のいずれか一項に記載のr A A V 粒子。

【請求項 19】

前記細胞が、前記 S G S H バリエントを前記哺乳動物の C N S に分泌する、請求項 1 ~ 18のいずれか一項に記載のr A A V 粒子。

【請求項 20】

前記脳室上皮、軟膜、内皮、脳室、髄膜、グリア細胞及び / 若しくはニューロンが、前記 S G S H バリエントを発現し、並びに / 又は前記脳室上皮、軟膜、内皮、脳室、髄膜細胞、グリア細胞、及び / 若しくはニューロンが、前記 S G S H バリエントを C S F に分泌する、請求項 18に記載のr A A V 粒子。

【請求項 21】

前記 r A A V 粒子の投与が、C N S に対して S G S H バリエントの発現又は S G S H 機能の増加をもたらす、請求項 1 ~ 20のいずれか一項に記載のr A A V 粒子。

【請求項 22】

前記 r A A V 粒子が、脳の 1 ~ 5 箇所に注射されるためのものである、請求項 1 ~ 21のいずれか一項に記載のr A A V 粒子。

【請求項 23】

前記 r A A V 粒子が、吻側側脳室；及び / 又は尾側側脳室；及び / 又は右側脳室；及び / 又は左側脳室；及び / 又は右吻側側脳室；及び / 又は左吻側側脳室；及び / 又は右尾側

側脳室；及び／又は左尾側側脳室に投与されるためのものである、請求項 1 ～ 2 2 のいずれか一項に記載の r A A V 粒子。

【請求項 2 4】

前記 r A A V 粒子の投与が、正常な S G S H の発現の約 5 ～ 5 0 % の間まで S G S H バリエーションの発現を増加させる、請求項 1 ～ 2 3 のいずれか一項に記載の r A A V 粒子。

【請求項 2 5】

前記 r A A V 粒子の投与が、正常な S G S H の発現の 5 0 % より高くまで S G S H バリエーションの発現を増加させる、請求項 1 ～ 2 3 のいずれか一項に記載の r A A V 粒子。

【請求項 2 6】

前記哺乳動物における内在性 S G S H の欠損又は欠乏による認知障害又は欠損を阻害、減少、又は低減させるためのものである、請求項 1 ～ 2 5 のいずれか一項に記載の r A A V 粒子。

【請求項 2 7】

前記哺乳動物における内在性 S G S H の欠損又は欠乏による認知機能喪失又は空間学習喪失を増加、改善、保存、回復、又は救出させるためのものである、請求項 1 ～ 2 6 のいずれか一項に記載の r A A V 粒子。

【請求項 2 8】

前記哺乳動物の記憶障害又は欠損を増加、改善、保存、回復、又は救出させるためのものである、請求項 1 ～ 2 7 のいずれか一項に記載の r A A V 粒子。

【請求項 2 9】

細胞における二次酵素の産生又は蓄積を阻害又は減少させるためのものである、請求項 1 ～ 2 8 のいずれか一項に記載の r A A V 粒子。

【請求項 3 0】

ニューロンの変性又は死を阻害、減少、又は防止させるためのものである、請求項 1 ～ 2 8 のいずれか一項に記載の r A A V 粒子。

【請求項 3 1】

S G S H 欠損又は欠乏の症状又は有害作用を改善、低減、又は減少させるためのものである、請求項 1 ～ 2 8 のいずれか一項に記載の r A A V 粒子。

【請求項 3 2】

前記哺乳動物が非げっ歯類哺乳動物である、請求項 1 ～ 3 1 のいずれか一項に記載の r A A V 粒子。

【請求項 3 3】

前記非げっ歯類哺乳動物が霊長類、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタ、又はイヌである、請求項 3 2 に記載の r A A V 粒子。

【請求項 3 4】

前記非げっ歯類哺乳動物が霊長類である、請求項 3 2 に記載の r A A V 粒子。

【請求項 3 5】

前記霊長類がヒトである、請求項 3 3 に記載の r A A V 粒子。

【請求項 3 6】

前記ヒトが小児である、請求項 3 5 に記載の r A A V 粒子。

【請求項 3 7】

前記哺乳動物、霊長類、又はヒトが内在性 S G S H の発現又は機能の喪失又は低減を示す、請求項 1 ～ 3 2 のいずれか一項に記載の r A A V 粒子。

【請求項 3 8】

前記哺乳動物、霊長類、又はヒトが、喪失又は低減した S G S H の発現又は機能に関して、ホモ接合体 (S g s h ⁻ / ⁻) 又はヘテロ接合体 (S g s h ⁺ / ⁻) である、請求項 1 ～ 3 2 のいずれか一項に記載の r A A V 粒子。

【請求項 3 9】

前記疾患が S G S H の発現又は機能の欠乏又は欠損によって引き起こされる、請求項 1 ～ 3 8 のいずれか一項に記載の r A A V 粒子。

【請求項 40】

1つ又は複数の免疫抑制剤とともに投与されるための、請求項 1 ～ 39 のいずれか一項に記載の r A A V 粒子。

【請求項 41】

前記 S G S H バリエントが哺乳動物である、請求項 1 ～ 40 のいずれか一項に記載の r A A V 粒子。

【請求項 42】

前記 S G S H バリエントが、霊長類、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタ、又はイヌ S G S H である、請求項 1 ～ 40 のいずれか一項に記載の r A A V 粒子。

【請求項 43】

前記 S G S H バリエントがヒトである、請求項 1 ～ 40 のいずれか一項に記載の r A A V 粒子。

【請求項 44】

前記 S G S H バリエントの形質導入細胞による分泌が、配列番号 1 として示される非バリエント S G S H と比較して高くなることを示す、請求項 1 ～ 43 のいずれか一項に記載の r A A V 粒子。

【請求項 45】

前記 S G S H バリエントの細胞による取り込みが、配列番号 1 として示される非バリエント S G S H の取り込みと比較して増加することを示す、請求項 1 ～ 44 のいずれか一項に記載の r A A V 粒子。

【請求項 46】

前記 S G S H バリエントの細胞による取り込みが、マンノース - 6 - リン酸受容体を必要としない、請求項 45 に記載の r A A V 粒子。

【請求項 47】

前記 S G S H バリエントが、C N S における非形質導入細胞に分配される、請求項 1 ～ 46 のいずれか一項に記載の r A A V 粒子。

【請求項 48】

前記 S G S H が、前記 C N S 細胞によって取り込まれる、請求項 47 に記載の r A A V 粒子。

【請求項 49】

前記 S G S H バリエントが、配列番号 1 と少なくとも 90 % 同一である、請求項 1 ～ 48 のいずれか一項に記載の r A A V 粒子。

【請求項 50】

前記 S G S H バリエントが、配列番号 1 のバリエントを含む、請求項 1 ～ 48 のいずれか一項に記載の r A A V 粒子。

【請求項 51】

前記 S G S H バリエントが、264 位にアミノ酸置換を有する配列番号 1 と少なくとも 90 % 同一である、請求項 1 ～ 48 のいずれか一項に記載の r A A V 粒子。

【請求項 52】

前記 S G S H バリエントが、264 位にアスパラギン (N) からグルタミン (Q) への置換を有する配列番号 1 と少なくとも 90 % 同一である、請求項 1 ～ 48 のいずれか一項に記載の r A A V 粒子。

【請求項 53】

前記 S G S H バリエントが、264 位にアミノ酸置換を有する配列番号 1 を含む、請求項 1 ～ 48 のいずれか一項に記載の r A A V 粒子。

【請求項 54】

前記 S G S H バリエントが、264 位にアスパラギン (N) からグルタミン (Q) への置換を有する配列番号 1 を含む、請求項 1 ～ 48 のいずれか一項に記載の r A A V 粒子。