

【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(SGS 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隨伴ウイルス(rAAV)粒子であって、

前記rAAV粒子が、前記哺乳動物において細胞が、スルファミダーゼ(SGS H)バリア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(CSF)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(SGS H)バリアントをコードする核酸を含み、

前記rAAV粒子が、前記哺乳動物の中枢神経系(CNS)に投与されるためのものである、rAAV粒子。

【請求項2】

スルファミダーゼ (SGSH) 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 (rAAV) 粒子であって、前記 rAAV 粒子が、スルファミダーゼ (SGSH) バリアントをコードする核酸を含み、

前記 rAAV 粒子が、前記哺乳動物の中枢神経系 (CNS) に接觸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 CNS 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 (SGSH) バリアントを発現及び分泌する、rAAV 粒子。

【請求項 3】

スルファミダーゼ (SGSH) 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 (rAAV) 粒子であって、

前記 rAAV 粒子が、スルファミダーゼ (SGSH) バリアントをコードする核酸を含み、

前記 rAAV 粒子が、前記哺乳動物において細胞が、SGSH 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 (CSF) に接觸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、rAAV 粒子。

【請求項 4】

スルファミダーゼ (SGSH) 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 (rAAV) 粒子であって、

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

前記 rAAV 粒子が、脳実質細胞又は前記哺乳動物の脳脊髄液 (CSF) に接觸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あり、

前記疾患を処置するために前記細胞が前記 SGSH バリアントを発現及び分泌する、rAAV 粒子。

【請求項 5】

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

【請求項 6】

前記 AAV カプシドタンパク質が、AAV1、AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10、AAV11、AAV12、AAV - rh74、AAV - rh10 及び AAV - 2i8 VP1、VP2 及び / 若しくは VP3 カプシドタンパク質、又は AAV1、AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10、AAV11、AAV12、AAV - rh74、AAV - Rh10 若しくは AAV - 2i8 VP1、VP2 及び / 若しくは VP3 カプシド配列と 70 % 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 rAAV 粒子。

【請求項 7】

ITR の対の 1 つ又は複数が、AAV1、AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10、AAV11、AAV12、AAV - rh74、AAV - rh10 若しくは AAV - 2i8 ITR、又は AAV1、AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10、AAV11、AAV12、AAV - rh74、AAV - Rh10 若しくは AAV - 2i8 ITR 配列と 70 % 若しくはそれ以上の同一性を有する ITR 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 rAAV 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要素を含む、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、CMVエンハンサー、チキンベータアクチンプロモーター、CAGプロモーター及び／又は配列番号2に示されるCMV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CAG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tron、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 $1 \times 10^6$ ～約 $1 \times 10^{18}$ ng/kg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SGSHバリアントを前記哺乳動物のCNS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SGSHバリアントを発現し、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SGSHバリアントをCSF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、CNSに対してSGSHバリアントの発現又はSGSH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1～22のいずれか一項に記載のr A A V粒子。

【請求項24】

前記r A A V粒子の投与が、正常なSGSHの発現の約5～50%の間までSGSHバリアントの発現を増加させる、請求項1～23のいずれか一項に記載のr A A V粒子。

【請求項25】

前記r A A V粒子の投与が、正常なSGSHの発現の50%より高くまでSGSHバリアントの発現を増加させる、請求項1～23のいずれか一項に記載のr A A V粒子。

【請求項26】

前記哺乳動物における内在性SGSH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1～25のいずれか一項に記載のr A A V粒子。

【請求項27】

前記哺乳動物における内在性SGSH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1～26のいずれか一項に記載のr A A V粒子。

【請求項28】

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1～27のいずれか一項に記載のr A A V粒子。

【請求項29】

細胞における二次酵素の產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1～28のいずれか一項に記載のr A A V粒子。

【請求項30】

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1～28のいずれか一項に記載のr A A V粒子。

【請求項31】

SGSH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1～28のいずれか一項に記載のr A A V粒子。

【請求項32】

前記哺乳動物が非げっ歯類哺乳動物である、請求項1～31のいずれか一項に記載のr A A V粒子。

【請求項33】

前記非げっ歯類哺乳動物が靈長類、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタ、又はイヌである、請求項32に記載のr A A V粒子。

【請求項34】

前記非げっ歯類哺乳動物が靈長類である、請求項32に記載のr A A V粒子。

【請求項35】

前記靈長類がヒトである、請求項33に記載のr A A V粒子。

【請求項36】

前記ヒトが小児である、請求項35に記載のr A A V粒子。

【請求項37】

前記哺乳動物、靈長類、又はヒトが内在性SGSHの発現又は機能の喪失又は低減を示す、請求項1～32のいずれか一項に記載のr A A V粒子。

【請求項38】

前記哺乳動物、靈長類、又はヒトが、喪失又は低減したSGSHの発現又は機能に関して、ホモ接合体(Sgsh<sup>-/-</sup>)又はヘテロ接合体(Sgsh<sup>+/+</sup>)である、請求項1～32のいずれか一項に記載のr A A V粒子。

【請求項39】

前記疾患がSGSH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1～38のいずれか一項に記載のr A A V粒子。

**【請求項 4 0】**

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1～3 9のいずれか一項に記載のr A A V粒子。

**【請求項 4 1】**

前記SGSHバリア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 4 2】**

前記SGSHバリアントが、靈長類、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタ、又はイヌSGSH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 4 3】**

前記SGSHバリアントがヒトである、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 4 4】**

前記SGSHバリア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アントSGSH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 4 5】**

前記SGSHバリア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アントSGSHの取り込みと比較して増加することを示す、請求項1～4 4のいずれか一項に記載のr A A V粒子。

**【請求項 4 6】**

前記SGSHバリア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4 5に記載のr A A V粒子。

**【請求項 4 7】**

前記SGSHバリアントが、CNSにおける非形質導入細胞に分配される、請求項1～4 6のいずれか一項に記載のr A A V粒子。

**【請求項 4 8】**

前記SGSHが、前記CNS細胞によって取り込まれる、請求項4 7に記載のr A A V粒子。

**【請求項 4 9】**

前記SGSHバリアントが、配列番号1と少なくとも90%同一である、請求項1～4 8のいずれか一項に記載のr A A V粒子。

**【請求項 5 0】**

前記SGSHバリアントが、配列番号1のバリアントを含む、請求項1～4 8のいずれか一項に記載のr A A V粒子。

**【請求項 5 1】**

前記SGSHバリアントが、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1～4 8のいずれか一項に記載のr A A V粒子。

**【請求項 5 2】**

前記SGSHバリアントが、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1～4 8のいずれか一項に記載のr A A V粒子。

**【請求項 5 3】**

前記SGSHバリアントが、264位にアミノ酸置換を有する配列番号1を含む、請求項1～4 8のいずれか一項に記載のr A A V粒子。

**【請求項 5 4】**

前記SGSHバリアントが、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1～4 8のいずれか一項に記載のr A A V粒子。