

【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】平成28年2月12日 (2016.2.12)

【公表番号】特表2015-536644(P2015-536644A)

【公表日】平成27年12月24日 (2015.12.24)

【年通号数】公開・登録公報2015-081

【出願番号】特願2015-535999(P2015-535999)

【国際特許分類】

C 1 2 P 21/02 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (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)

C 0 7 K 14/33 (2006.01)

C 1 2 N 9/52 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 8/64 (2006.01)

A 6 1 K 9/20 (2006.01)

A 6 1 K 9/08 (2006.01)

A 6 1 K 9/12 (2006.01)

A 6 1 P 21/02 (2006.01)

A 6 1 P 17/16 (2006.01)

A 6 1 P 25/08 (2006.01)

A 6 1 P 13/06 (2006.01)

A 6 1 Q 19/00 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 P 21/02 Z N A C

C 1 2 N 15/00 A

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 5/00 1 0 1

C 0 7 K 14/33

C 1 2 N 9/52

A 6 1 K 37/02

A 6 1 K 8/64

A 6 1 K 9/20

A 6 1 K 9/08

A 6 1 K 9/12

A 6 1 P 21/02

A 6 1 P 17/16

A 6 1 P 25/08

A 6 1 P 13/06

A 6 1 Q 19/00

【手続補正書】

【提出日】平成27年11月16日 (2015.11.16)

【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】

単鎖ボツリヌス神経毒血清型AをLys-Cを使用して加水分解して二本鎖ボツリヌス神経毒血清型Aを生産する、二本鎖ボツリヌス神経毒血清型Aを製造する方法。

【請求項 2】

前記単鎖ボツリヌス神経毒血清型Aが、天然に存在する神経毒、組換え神経毒、改変神経毒、天然のH_Cドメイン若しくはその部分を欠失した神経毒、または神経毒のH_Cドメインを他のアミノ酸残基で置き換えた誘導体である、請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

前記単鎖ボツリヌス神経毒血清型Aが、配列番号3～10のいずれか1つから選択されるポリペプチド配列と少なくとも50%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項2に記載の方法。

【請求項 4】

前記タンパク分解性活性ポリペプチドが、単鎖ボツリヌス神経毒血清型Aを配列番号3～10のいずれか1つの配列内の塩基性アミノ酸残基のすぐC末端側の位置で加水分解する、請求項3に記載の方法。

【請求項 5】

二本鎖ボツリヌス神経毒血清型Aを製造するための方法：ここで、当該方法は、(a) Lys-Cである第1のポリペプチドを、(b) 前記第1のポリペプチドによるタンパク質分解に感受性の第2のポリペプチドと接触させるステップを含み；前記接触が、少なくとも2つの切断産物への前記第2のポリペプチドのタンパク質プロセッシングを結果としてもたらし；前記第2のポリペプチドが単鎖ボツリヌス神経毒血清型Aであり、かつ、前記第1のポリペプチドが前記単鎖ボツリヌス神経毒血清型Aを加水分解して二本鎖ボツリヌス神経毒血清型Aを生産する。

【請求項 6】

前記単鎖ボツリヌス神経毒血清型Aが、天然に存在する神経毒、組換え神経毒、改変神経毒、天然のH_Cドメイン若しくはその部分を欠失した神経毒、または神経毒のH_Cドメインを他のアミノ酸残基で置き換えた誘導体である、請求項5に記載の方法。

【請求項 7】

前記第2のポリペプチドが、配列番号3～10のいずれか1つから選択されるポリペプチド配列と少なくとも50%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項6に記載の方法。

【請求項 8】

前記第1のポリペプチドが、前記第2のポリペプチドを配列番号3～10のいずれか1つの配列内の塩基性アミノ酸残基のすぐC末端側の位置でタンパク分解性に切断する、請求項7に記載の方法。

【請求項 9】

前記二本鎖ボツリヌス神経毒血清型AのL鎖のC末端およびH鎖のN末端が、野生型クロストリジウム属から単離される対応する二本鎖ボツリヌス神経毒血清型Aと同一である、請求項1～8のいずれかに記載の方法。

【請求項 10】

前記二本鎖ボツリヌス神経毒血清型Aが、野生型クロストリジウム属において同じ単鎖ボツリヌス神経毒血清型Aポリペプチドから生じる対応する二本鎖ボツリヌス神経毒血清型Aポリペプチドと比較した場合に、同一のアミノ酸配列を有する、請求項1～9のいずれかに記載の方法。

【請求項 11】

前記接触ステップが、細胞可溶化液中、精製細胞可溶化液中、または対象中におけるものである、請求項5～10のいずれかに記載の方法。

【請求項12】

製品品質を評価するための、または医薬品を生産する際の、請求項5～11のいずれかに記載の方法。

【請求項13】

請求項5～11のいずれかに記載の方法によって得ることができるプロセッシングされたポリペプチドおよび薬学的に許容される担体を含む、組成物。

【請求項14】

プロセッシングされた第2のポリペプチドおよびプロセッシングされていない第2のポリペプチドの混合物を含み、前記混合物が5%未満のプロセッシングされていない第2のポリペプチドを含有する、請求項13に記載の組成物。

【請求項15】

固体、液体、エアロゾル状、またはガス状の形態に製剤化された、請求項13または14に記載の組成物。

【請求項16】

前記組成物が医薬品または美容用組成物である、請求項13～15に記載の組成物。

【請求項17】

以下から選択される疾患および障害を処置するために使用される、請求項13～16のいずれかに記載の組成物を含む医薬品：随意筋のこわばり、限局性ジストニア(頸部、脳ジストニアを含む)、および良性特発性眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、および限局性痙攣、胃腸障害、多汗症、および美容によるしわ修正、眼瞼痙攣、顎口腔ジストニア(開口型(jaw opening type)、閉口型(jaw closing type))、歯ぎしり、メージュ症候群、舌ジストニア、眼瞼不能、開口頸部ジストニア、頸部前屈、頸部後屈、頸部側屈、斜頸、咽頭ジストニア、喉頭ジストニア、痙攣性発声障害/内転筋型、痙攣性発声障害/外転筋型、痙攣性呼吸困難、四肢ジストニア、腕ジストニア、動作特異性ジストニア、書痙、音楽家痙攣、ゴルファー痙攣、脚ジストニア、大腿部内転、大腿部内転膝屈曲、膝伸展、足首屈曲、足首伸展、内反尖足、奇形足ジストニア、母指の過伸展(striatal toe)、足指の屈曲、足指の伸展、軸性ジストニア、ピサ症候群、ベリーダンサージストニア、分節性ジストニア、片側性ジストニア、全身性ジストニア、ルバグ(lubag)病におけるジストニア、大脳皮質基底核変性症におけるジストニア、ルバグ病におけるジストニア、遅発性ジストニア、脊髄小脳失調症におけるジストニア、パーキンソン病におけるジストニア、ハンチントン病におけるジストニア、ハレルフォルデン・スパッツ病におけるジストニア、ドーパ誘発性ジスキネジア/ドーパ誘発性ジストニア、遅発性ジスキネジア/遅発性ジストニア、発作性ジスキネジア/ジストニア、運動誘発性・非運動誘発性・動作誘発性口蓋ミオクローヌス、ミオクローヌス、ミオキミア、硬直、良性筋痙攣、遺伝性の顎の振戦、奇異性顎筋活動、片側咀嚼筋痙攣、肥大性鰓弓筋疾患、咬筋肥大、前脛骨筋肥大、眼振、動揺視、核上性注視麻痺、てんかん、持続性部分てんかん、痙攣性斜頸手術計画、声帯外転筋麻痺、難治性変異性発声障害、上部食道括約筋機能障害、声帯肉芽腫、吃音、ジル・ド・ラ・トゥレット症候群、中耳ミオクローヌス、防御性喉頭閉鎖、咽頭切除後言語障害、防御性眼瞼下垂症、眼瞼内反(entropion)、オディ括約筋機能障害、偽性アカラシア(pseudoachalasia)、非アカラシア、食道運動障害、膣痙、術後固定振戦、膀胱機能障害、排尿筋・括約筋協調不全、膀胱括約筋痙攣、片側顔面痙攣、神経再生によるジスキネジア、美容用途、目尻の小じわ、汎面顔面非対称、オトガイのくぼみ、スティッフパーソン症候群、破傷風、前立腺肥大、脂肪過多症、脳性小児麻痺の治療による斜視、網膜剥離手術後、白内障手術後、無水晶体筋炎斜視における混合型麻痺付随、筋障害性斜視、斜視手術に伴う交代性上斜位、内斜視、外斜視、アカラシア、裂肛、外分泌腺活動亢進、フレイ症候群、ワニの涙症候群、腋窩部、手掌、足底の多汗症、鼻漏、脳卒中、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症における関連唾液過多症、脳炎および脊髄炎、自己免疫過程、多発性硬化症、横断性脊髄炎、デビック症候群、ウイルス感染症、細菌感染症、寄生虫感染症、真菌感染症における、遺伝性

痙性対麻痺、脳卒中後の症候群、大脳半球梗塞、脳幹梗塞、脊髄梗塞、偏頭痛における、中枢神経系外傷、大脳半球病変、脳幹病変、脊髄病変における、中枢神経系出血、脳内出血、クモ膜下出血、硬膜下出血、髄腔内出血における、新生物、大脳半球腫瘍、脳幹腫瘍、脊髄腫瘍における痙攣症状、いびき。

【請求項 18】

配列番号1の配列と少なくとも95%の配列同一性を有するタンパク分解性に活性なポリペプチド：ここで、前記タンパク分解性に活性なポリペプチドは単鎖ボツリヌス神経毒血清型Aを加水分解して二本鎖ボツリヌス神経毒血清型Aを生産することができる。

【請求項 19】

前記タンパク分解性に活性なポリペプチドが、配列番号1の配列からなる、請求項18に記載のタンパク分解性に活性なポリペプチド。

【請求項 20】

請求項18又は19に記載のタンパク分解性に活性なポリペプチドをコードする核酸配列、および、随意により調節エレメントを含む、核酸分子。

【請求項 21】

請求項20に記載の核酸分子を含む、ベクター。

【請求項 22】

請求項20に記載の核酸分子または請求項21に記載のベクターを含む細胞。

【請求項 23】

(a.) 請求項18又は19に記載のポリペプチドを化学的に合成するか、またはヌクレオチド配列から翻訳するステップと； (b.) ステップ(a.)のポリペプチドを精製するステップとを含む、請求項18又は19に記載のタンパク分解性に活性なポリペプチドを製造する方法。

【請求項 24】

請求項18又は19に記載のタンパク分解性に活性なポリペプチドのアフィニティークロマトグラフィー、免疫沈降、若しくは免疫局在決定のために、または、請求項18又は19に記載のタンパク分解性に活性なポリペプチドの存在をモニターするために、請求項18又は19に記載のタンパク分解性に活性なポリペプチドに特異的に結合する抗体を使用する方法。

【請求項 25】

タンパク分解性にプロセシングされたポリペプチドを製造するための方法：ここで、当該方法は、(a) 請求項18又は19に記載のタンパク分解性に活性なポリペプチドを含む第1のポリペプチドを、(b) 前記第1のポリペプチドによるタンパク質分解に感受性の第2のポリペプチドと接触させるステップを含み；前記接触が、少なくとも2つの切断産物への前記第2のポリペプチドのタンパク質プロセシングを結果としてもたらす。

【請求項 26】

前記第2のポリペプチドが配列番号3～25のいずれか1つから選択されるポリペプチド配列と少なくとも50%の配列同一性を有し、かつ、前記第2のポリペプチドが配列番号3～25のいずれか1つの配列内の塩基性アミノ酸残基のC末端側で切断される、請求項25に記載の方法。

【請求項 27】

製品品質を評価するための、または医薬品の生産における、請求項25または26に記載の方法。

【請求項 28】

請求項18又は19に記載のタンパク分解性に活性なポリペプチドの阻害物質をスクリーニングする方法：ここで、当該方法は、(a) 請求項18又は19に記載のタンパク分解性に活性なポリペプチドを既知の基質と、および随意により推定上の阻害物質と接触させるステップと； (b) 基質を切断産物に変換することに対する、その推定上の阻害物質の効果を決定するステップとを含み、切断産物の量が低減することが、その推定上の阻害物質の阻害効果を示す。

【請求項 29】

前記阻害物質が、請求項18又は19に記載のタンパク分解性に活性なポリペプチドに特異的に結合する抗体である、請求項28に記載の方法。

【請求項 3 0】

請求項18又は19に記載のタンパク分解性に活性なポリペプチドを、治療用神経毒の生産において使用する方法。

【請求項 3 1】

請求項18又は19に記載のタンパク分解性に活性なポリペプチド、および、医薬担体を含む、組成物。