

【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】平成17年12月22日(2005.12.22)

【公表番号】特表2005-502584(P2005-502584A)

【公表日】平成17年1月27日(2005.1.27)

【年通号数】公開・登録公報2005-004

【出願番号】特願2002-555103(P2002-555103)

【国際特許分類第7版】

A 6 1 K 38/27

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 7/00

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 9/04

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 21/04

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 25/02

A 6 1 P 25/08

A 6 1 P 25/14

A 6 1 P 25/16

A 6 1 P 25/18

A 6 1 P 25/22

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 25/32

A 6 1 P 27/02

A 6 1 P 27/06

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 43/00

【F I】

A 6 1 K 37/36

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 7/00

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 9/04

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 21/04

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 25/02 1 0 1

A 6 1 P 25/08

A 6 1 P 25/14

A 6 1 P 25/16

A 6 1 P 25/18

A 6 1 P 25/22

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 25/32

A 6 1 P 27/02

A 6 1 P 27/06

A 6 1 P 29/00  
A 6 1 P 43/00 1 1 1

【手続補正書】

【提出日】平成16年12月7日(2004.12.7)

【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】

エリスロポエチン応答性哺乳動物細胞、ならびにそれらに関連する細胞、組織及び器官の機能もしくは生存力を保護、維持、増強もしくは回復するための、毒性のない量のエリスロポエチンを含む医薬組成物を調製するための以下のエリスロポエチンの使用：

- i) 少なくともシアル酸成分を持たないエリスロポエチン、
- ii) 少なくともN結合型糖鎖もしくはO結合型糖鎖を持たないエリスロポエチン、
- iii) 天然エリスロポエチンを少なくとも1つのグリコシダーゼで処理することによって少なくとも糖鎖の含有量を低下させたエリスロポエチン、
- iv) 非哺乳動物細胞中で組換えエリスロポエチンを発現させることにより少なくとも非哺乳動物グリコシル化パターンを有する糖鎖部分を含む、エリスロポエチン、
- v) 化学的に還元することもできる少なくとも1つ以上の酸化糖鎖を有するエリスロポエチン、
- vi) 少なくとも1つ以上の修飾されたアルギニン残基を有するエリスロポエチン、
- vii) 少なくとも1つ以上の修飾されたリシン残基を有するもしくはエリスロポエチン分子のN末端アミノ基が修飾されたエリスロポエチン、
- viii) 少なくとも修飾されたチロシン残基を有するエリスロポエチン、
- ix) 少なくとも修飾されたアスパラギン酸もしくはグルタミン酸残基を有するエリスロポエチン、
- x) 少なくとも修飾されたトリプトファン残基を有するエリスロポエチン、
- xi) 少なくとも1つのアミノ基が除去されたエリスロポエチン、
- xii) エリスロポエチン分子中のシスチン結合の少なくとも1つの開裂を少なくとも有するエリスロポエチン、
- xiii) 少なくとも1つのアミノ酸の少なくとも1つの置換を有するエリスロポエチン、または
- xiv) トランケート型エリスロポエチン。

【請求項2】

前記エリスロポエチンがアシアロエリスロポエチンである、請求項1記載の使用。

【請求項3】

前記アシアロエリスロポエチンがヒトアシアロエリスロポエチンである、請求項2記載の使用。

【請求項4】

前記エリスロポエチンがN結合型糖鎖を持たない、請求項1記載の使用。

【請求項5】

前記エリスロポエチンがO結合型糖鎖を持たない、請求項1記載の使用。

【請求項6】

前記エリスロポエチンが少なくとも1つのグリコシダーゼで処理される、請求項1記載の使用。

【請求項7】

前記エリスロポエチンが昆虫または植物細胞中で発現される、請求項1記載の使用。

**【請求項 8】**

前記エリスロポエチンが過ヨウ素酸により酸化されたエリスロポエチンである、請求項1記載の使用。

**【請求項 9】**

前記過ヨウ素酸により酸化されたエリスロポエチンがシアノ水素化ホウ素ナトリウムで化学的に還元される、請求項8記載の使用。

**【請求項 10】**

前記エリスロポエチンが1つ以上のアルギニン残基上にR-グリオキサール成分を含み、Rがアリールもしくはアルキル成分である、請求項1記載の使用。

**【請求項 11】**

前記エリスロポエチンがフェニルグリオキサール-エリスロポエチンである、請求項10記載の使用。

**【請求項 12】**

前記エリスロポエチンのアルギニン残基が、2,3-ブタンジオン及びシクロヘキサンジオンからなる群より選択されるビシナルジケトンとの反応により修飾される、請求項1記載の使用。

**【請求項 13】**

前記エリスロポエチンのアルギニン残基を3-デオキシグルコソンと反応させる、請求項1記載の使用。

**【請求項 14】**

前記エリスロポエチン分子が少なくとも1つのビオチン化リシンまたはN末端アミノ基を有する、請求項1記載の使用。

**【請求項 15】**

前記エリスロポエチン分子がビオチン化エリスロポエチンである、請求項14記載の使用。

**【請求項 16】**

前記エリスロポエチンがグルシトリルリシンエリスロポエチン又はフルクトシリルリシンエリスロポエチンである、請求項1記載の使用。

**【請求項 17】**

前記エリスロポエチンのリシン残基がカルバミル化されている、請求項1記載の使用。

**【請求項 18】**

前記エリスロポエチンのリシン残基がアシル化されている、請求項1記載の使用。

**【請求項 19】**

前記エリスロポエチンのリシン残基がアセチル化されている、請求項18記載の使用。

**【請求項 20】**

前記エリスロポエチンのリシン残基がサクシニル化されている、請求項18記載の使用。

**【請求項 21】**

前記エリスロポエチンのリシン残基が2,4,6トリニトロベンゼンスルホン酸ナトリウム又はその他の塩により修飾されている、請求項1記載の使用。

**【請求項 22】**

前記エリスロポエチンのチロシン残基がニトロ化もしくはヨウ素化されている、請求項1記載の使用。

**【請求項 23】**

前記エリスロポエチンのアスパラギン酸もしくはグルタミン酸残基をカルボジイミドと反応させた後にアミンと反応させる、請求項1記載の使用。

**【請求項 24】**

前記アミンがグリシンアミドである、請求項21記載の使用。

**【請求項 25】**

エリスロポエチン応答性細胞もしくは組織が、神経、網膜、筋肉、心臓、肺、肝臓、腎

臓、小腸、副腎皮質、副腎髄質、毛細管内皮、精巣、卵巣もしくは子宮内膜の細胞又は組織である、請求項1記載の使用。

【請求項26】

エリスロポエチン応答性**哺乳動物細胞**の保護、維持、増強もしくは回復するのに有効で、かつ毒性のない量の、以下のエリスロポエチンを含む医薬組成物：

- i) 少なくともシアル酸成分を持たないエリスロポエチン、
- ii) 少なくともN結合型糖鎖またはO結合型糖鎖を持たないエリスロポエチン、
- iii) 天然エリスロポエチンを少なくとも1つのグリコシダーゼで処理することによって少なくとも糖鎖の含有量を低下させたエリスロポエチン、
- iv) 非哺乳動物細胞中で組換えエリスロポエチンを発現させることにより少なくとも非哺乳動物グリコシル化パターンを有する糖鎖部分を含む、エリスロポエチン、
- v) 化学的に還元することもできる少なくとも1つ以上の酸化糖鎖を有するエリスロポエチン、
- vi) 少なくとも1つ以上の修飾されたアルギニン残基を有するエリスロポエチン、
- vii) 少なくとも1つ以上の修飾されたリシン残基を有するまたはエリスロポエチン分子のN末端アミノ基が修飾されたエリスロポエチン、
- viii) 少なくとも修飾されたチロシン残基を有するエリスロポエチン、
- ix) 少なくとも修飾されたアスパラギン酸もしくはグルタミン酸残基を有するエリスロポエチン、
- x) 少なくとも修飾されたトリプトファン残基を有するエリスロポエチン、
- xi) 少なくとも1つのアミノ基が除去されたエリスロポエチン、
- xii) エリスロポエチン分子中のシスチン結合の少なくとも1つの開裂を少なくとも有するエリスロポエチン、
- xiii) 少なくとも1つのアミノ酸の少なくとも1つの置換を有するエリスロポエチン、または
- xiv) トランケート型エリスロポエチン。

【請求項27】

前記エリスロポエチンがアシアロエリスロポエチン又はフェニルグリオキサール-エリスロポエチンである、請求項26記載の医薬組成物。

【請求項28】

エリスロポエチン応答性**哺乳動物細胞**又はそれらに関連する細胞、組織もしくは器官の機能又は生存力を保護、維持、増強もしくは回復するための、毒性のない量のエリスロポエチンを含む薬組成物を調製するためのエリスロポエチンの使用であって、前記細胞、組織もしくは器官が興奮性細胞、組織もしくは器官ではない、又は興奮性細胞もしくは組織を主として含むものではないことを特徴とする、上記使用。

【請求項29】

前記エリスロポエチンが、エリスロポエチンもしくは天然エリスロポエチン、又はエリスロポエチン類似体、エリスロポエチン模倣体、及びエリスロポエチン断片、ハイブリッドエリスロポエチン分子、エリスロポエチン受容体結合性分子、エリスロポエチニアゴニスト、腎エリスロポエチン、脳エリスロポエチン、そのオリゴマー、その多量体、その突然変異蛋白質、その同属種、その天然発生形態、その合成形態、その組換え形態、そのグリコシル化変異体、その脱グリコシル化変異体、又はその組合せである、請求項28記載の使用。

【請求項30】

前記エリスロポエチンがフェニルグリオキサール-エリスロポエチンである、請求項28記載の使用。

【請求項31】

哺乳動物の身体から単離した細胞、組織もしくは器官の生存力を保護、維持又は増強する方法であって、毒性のない量のエリスロポエチンを含む医薬組成物に前記細胞、組織もしくは器官を曝露することを含む上記方法。

**【請求項 3 2】**

前記エリスロポエチンが、エリスロポエチンもしくは天然エリスロポエチン、又はエリスロポエチン類似体、エリスロポエチン模倣体、及びエリスロポエチン断片、ハイブリッドエリスロポエチン分子、エリスロポエチン受容体結合性分子、エリスロポエチニアゴニスト、腎エリスロポエチン、脳エリスロポエチン、そのオリゴマー、その多量体、その突然変異蛋白質、その同属種、その天然発生形態、その合成形態、その組換え形態、そのグリコシル化変異体、その脱グリコシル化変異体、又はその组合せである、請求項31記載の方法。

**【請求項 3 3】**

前記エリスロポエチンが、

- i) 少なくともシアル酸成分を持たないエリスロポエチン、
- ii) 少なくともN結合型糖鎖もしくはO結合型糖鎖を持たないエリスロポエチン、
- iii) 天然エリスロポエチンを少なくとも1つのグリコシダーゼで処理することによって少なくとも糖鎖の含有量を低下させたエリスロポエチン、
- iv) 非哺乳動物細胞中で組換えエリスロポエチンを発現させることにより少なくとも非哺乳動物グリコシル化パターンを有する糖鎖部分を含む、エリスロポエチン、
- v) 化学的に還元することもできる少なくとも1つ以上の酸化糖鎖を有するエリスロポエチン、
- vi) 少なくとも1つ以上の修飾されたアルギニン残基を有するエリスロポエチン、
- vii) 少なくとも1つ以上の修飾されたリシン残基を有するもしくはエリスロポエチン分子のN末端アミノ基が修飾されたエリスロポエチン、
- viii) 少なくとも修飾されたチロシン残基を有するエリスロポエチン、
- ix) 少なくとも修飾されたアスパラギン酸もしくはグルタミン酸残基を有するエリスロポエチン、
- x) 少なくとも修飾されたトリプトファン残基を有するエリスロポエチン、
- xi) 少なくとも1つのアミノ基が除去されたエリスロポエチン、
- xii) エリスロポエチン分子中のシスチン結合の少なくとも1つの開裂を少なくとも有するエリスロポエチン、
- xiii) 少なくとも1つのアミノ酸の少なくとも1つの置換を有するエリスロポエチン、又は
- xiv) トランケート型エリスロポエチン

である、請求項32記載の方法。

**【請求項 3 4】**

前記エリスロポエチンがヒトエリスロポエチンである、請求項31記載の方法。

**【請求項 3 5】**

前記エリスロポエチンがフェニルグリオキサール-エリスロポエチンである、請求項31記載の方法。

**【請求項 3 6】**

哺乳動物における認知機能障害の回復のための、毒性のない量のエリスロポエチンを含む医薬組成物を調製するための、エリスロポエチンもしくは天然エリスロポエチン、又はエリスロポエチン類似体、エリスロポエチン模倣体、及びエリスロポエチン断片、ハイブリッドエリスロポエチン分子、エリスロポエチン受容体結合性分子、エリスロポエチニアゴニスト、腎エリスロポエチン、脳エリスロポエチン、そのオリゴマー、その多量体、その突然変異蛋白質、その同属種、その天然発生形態、その合成形態、その組換え形態、そのグリコシル化変異体、その脱グリコシル化変異体、又はその组合せからなる群より選択されるエリスロポエチンの使用。

**【請求項 3 7】**

認知機能障害が、痙攣障害、多発性硬化症、発作、低血圧症、心停止、虚血、心筋梗塞、炎症、老化による認知機能の低下、放射線障害、脳性麻痺、神経変性疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、リー病、AIDS痴呆、記憶喪失、筋萎縮性側索硬化症、アルコー-

ル中毒症、気分障害、不安障害、注意欠陥障害、自閉症、クロイツフェルト-ヤコブ病、脳脊髄の損傷もしくは虚血、心肺バイパス、慢性心不全、黄斑変性、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、網膜虚血、又は網膜損傷により引き起こされる損傷の結果生じるものである、請求項36記載の使用。

【請求項38】

前記エリスロポエチンがフェニルグリオキサール-エリスロポエチンである、請求項36記載の使用。

【請求項39】

前記エリスロポエチンが、

- i) 少なくともシアル酸成分を持たないエリスロポエチン、
  - ii) 少なくともN結合型糖鎖もしくはO結合型糖鎖を持たないエリスロポエチン、
  - iii) 天然エリスロポエチンを少なくとも1つのグリコシダーゼで処理することによって少なくとも糖鎖の含有量を低下させたエリスロポエチン、
  - iv) 非哺乳動物細胞中で組換えエリスロポエチンを発現させることにより少なくとも非哺乳動物グリコシリ化パターンを有する糖鎖部分を含む、エリスロポエチン、
  - v) 化学的に還元することもできる少なくとも1つ以上の酸化糖鎖を有するエリスロポエチン、
  - vi) 少なくとも1つ以上の修飾されたアルギニン残基を有するエリスロポエチン、
  - vii) 少なくとも1つ以上の修飾されたリシン残基を有するもしくはエリスロポエチン分子のN末端アミノ基が修飾されたエリスロポエチン、
  - viii) 少なくとも修飾されたチロシン残基を有するエリスロポエチン、
  - ix) 少なくとも修飾されたアスパラギン酸もしくはグルタミン酸残基を有するエリスロポエチン、
  - x) 少なくとも修飾されたトリプトファン残基を有するエリスロポエチン、
  - xi) 少なくとも1つのアミノ基が除去されたエリスロポエチン、
  - xii) エリスロポエチン分子中のシスチン結合の少なくとも1つの開裂を少なくとも有するエリスロポエチン、
  - xiii) 少なくとも1つのアミノ酸の少なくとも1つの置換を有するエリスロポエチン、又は
  - xiv) トランケート型エリスロポエチン
- である、請求項36記載の使用。

【請求項40】

エリスロポエチン受容体を発現している内皮細胞バリアを横切って分子を送達するための、毒性のない量の、分子と会合したエリスロポエチンの使用であって、前記エリスロポエチンが、

- i) 少なくともシアル酸成分を持たないエリスロポエチン、
- ii) 少なくともN結合型糖鎖もしくはO結合型糖鎖を持たないエリスロポエチン、
- iii) 天然エリスロポエチンを少なくとも1つのグリコシダーゼで処理することによって少なくとも糖鎖の含有量を低下させたエリスロポエチン、
- iv) 非哺乳動物細胞中で組換えエリスロポエチンを発現させることにより少なくとも非哺乳動物グリコシリ化パターンを有する糖鎖部分を含む、エリスロポエチン、
- v) 化学的に還元することもできる少なくとも1つ以上の酸化糖鎖を有するエリスロポエチン、
- vi) 少なくとも1つ以上の修飾されたアルギニン残基を有するエリスロポエチン、
- vii) 少なくとも1つ以上の修飾されたリシン残基を有するもしくはエリスロポエチン分子のN末端アミノ基が修飾されたエリスロポエチン、
- viii) 少なくとも修飾されたチロシン残基を有するエリスロポエチン、
- ix) 少なくとも修飾されたアスパラギン酸もしくはグルタミン酸残基を有するエリスロポエチン、
- x) 少なくとも修飾されたトリプトファン残基を有するエリスロポエチン、

- xii) 少なくとも 1 つのアミノ基が除去されたエリスロポエチン、
- xiii) エリスロポエチン分子中のシスチン結合の少なくとも 1 つの開裂を少なくとも有するエリスロポエチン、
- xiv) 少なくとも 1 つのアミノ酸の少なくとも 1 つの置換を有するエリスロポエチン、または
- xv) トランケート型エリスロポエチン  
である、上記使用。

#### 【請求項 4 1】

前記会合が、前記分子に対する結合部位との不安定な共有結合、安定な共有結合、または非共有結合である、請求項 4 0 記載の使用。

#### 【請求項 4 2】

前記内皮細胞バリアが、血液脳関門、血液眼関門、血液精巣障壁、血液卵巣関門、及び血液胎盤関門からなる群より選択される、請求項 4 0 記載の使用。

#### 【請求項 4 3】

前記分子が、受容体アゴニストもしくはアンタゴニストホルモン、神経栄養因子、抗菌物質、放射性医薬品、アンチセンスオリゴヌクレオチド、抗体、免疫抑制薬、又は抗癌薬である、請求項 4 0 記載の使用。

#### 【請求項 4 4】

内皮細胞バリアを横切って分子を送達する組成物であって、毒性のない量の以下のエリスロポエチンに会合している前記分子を含む上記組成物：

- i) 少なくともシアル酸成分を持たないエリスロポエチン、
- ii) 少なくとも N 結合型糖鎖もしくは O 結合型糖鎖を持たないエリスロポエチン、
- iii) 天然エリスロポエチンを少なくとも 1 つのグリコシダーゼで処理することによって少なくとも糖鎖の含有量を低下させたエリスロポエチン、
- iv) 非哺乳動物細胞中で組換えエリスロポエチンを発現させることにより少なくとも非哺乳動物グリコシリ化パターンを有する糖鎖部分を含む、エリスロポエチン、
- v) 化学的に還元することもできる少なくとも 1 つ以上の酸化糖鎖を有するエリスロポエチン、
- vi) 少なくとも 1 つ以上の修飾されたアルギニン残基を有するエリスロポエチン、
- vii) 少なくとも 1 つ以上の修飾されたリシン残基を有するもしくはエリスロポエチン分子の N 末端アミノ基が修飾されたエリスロポエチン、
- viii) 少なくとも修飾されたチロシン残基を有するエリスロポエチン、
- ix) 少なくとも修飾されたアスパラギン酸もしくはグルタミン酸残基を有するエリスロポエチン、
- x) 少なくとも修飾されたトリプトファン残基を有するエリスロポエチン、
- xi) 少なくとも 1 つのアミノ基が除去されたエリスロポエチン、
- xii) エリスロポエチン分子中のシスチン結合の少なくとも 1 つの開裂を少なくとも有するエリスロポエチン、
- xiii) 少なくとも 1 つのアミノ酸の少なくとも 1 つの置換を有するエリスロポエチン、または
- xiv) トランケート型エリスロポエチン。

#### 【請求項 4 5】

前記会合が、前記分子に対する結合部位との不安定な共有結合、安定な共有結合、または非共有結合である、請求項 4 4 記載の組成物。

#### 【請求項 4 6】

前記分子が、受容体アゴニストもしくはアンタゴニストホルモン、神経栄養因子、抗菌物質、放射性医薬品、アンチセンスオリゴヌクレオチド、抗体、免疫抑制薬、又は抗癌薬である、請求項 4 4 記載の組成物。

#### 【請求項 4 7】

トランスサイトーシスにより内皮細胞バリアを横切って分子を輸送するための、毒性の

ない量のエリスロポエチンを含む医薬組成物を調製するための、前記分子に会合した以下のエリスロポエチンの使用：

- i) 少なくともシアル酸成分を持たないエリスロポエチン、
- ii) 少なくともN結合型糖鎖もしくはO結合型糖鎖を持たないエリスロポエチン、
- iii) 天然エリスロポエチンを少なくとも1つのグリコシダーゼで処理することによって少なくとも糖鎖の含有量を低下させたエリスロポエチン、
- iv) 非哺乳動物細胞中で組換えエリスロポエチンを発現させることにより少なくとも非哺乳動物グリコシル化パターンを有する糖鎖部分を含む、エリスロポエチン、
- v) 化学的に還元することもできる少なくとも1つ以上の酸化糖鎖を有するエリスロポエチン、
- vi) 少なくとも1つ以上の修飾されたアルギニン残基を有するエリスロポエチン、
- vii) 少なくとも1つ以上の修飾されたリシン残基を有するもしくはエリスロポエチン分子のN末端アミノ基が修飾されたエリスロポエチン、
- viii) 少なくとも修飾されたチロシン残基を有するエリスロポエチン、
- ix) 少なくとも修飾されたアスパラギン酸もしくはグルタミン酸残基を有するエリスロポエチン、
- x) 少なくとも修飾されたトリプトファン残基を有するエリスロポエチン、
- xi) 少なくとも1つのアミノ基が除去されたエリスロポエチン、
- xii) エリスロポエチン分子中のシスチン結合の少なくとも1つの開裂を少なくとも有するエリスロポエチン、または
- xiii) 少なくとも1つのアミノ酸の少なくとも1つの置換を有するエリスロポエチン、及びトランケート型エリスロポエチン。

【請求項48】

前記会合が、前記分子に対する結合部位との不安定な共有結合、安定な共有結合、または非共有結合である、請求項47記載の使用。

【請求項49】

前記分子が、受容体アゴニストもしくはアンタゴニストホルモン、神経栄養因子、抗腫瘍物質、放射性医薬品、アンチセンスオリゴヌクレオチド、抗体、免疫抑制薬、又は抗癌薬である、請求項47記載の組成物。

【請求項50】

過ヨウ素酸塩により酸化されたエリスロポエチンを含む組成物。

【請求項51】

グルシトリルリシンエリスロポエチンを含む組成物。

【請求項52】

フルクトシリルリシンエリスロポエチンを含む組成物。

【請求項53】

3-デオキシグルコソンエリスロポエチンを含む組成物。

【請求項54】

カルバミル化アシアロエリスロポエチンを含む組成物。

【請求項55】

ビオチン化アシアロエリスロポエチンを含む組成物。

【請求項56】

サクシニル化アシアロエリスロポエチンを含む組成物。

【請求項57】

アセチル化アシアロエリスロポエチンを含む組成物。

【請求項58】

エリスロポエチンが非赤血球産生性である、請求項1、28、36、40および47のいずれか1項記載の使用。

【請求項59】

エリスロポエチンが非赤血球産生性である、請求項26記載の医薬組成物。

**【請求項 60】**

エリスロポエチンが非赤血球産生性である、請求項31記載の方法。

**【請求項 61】**

エリスロポエチンが非赤血球産生性である、請求項44記載の組成物。