

【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26年8月14日 (2014.8.14)

【公表番号】特表2013-538788(P2013-538788A)

【公表日】平成25年10月17日 (2013.10.17)

【年通号数】公開・登録公報2013-057

【出願番号】特願2013-516846(P2013-516846)

【国際特許分類】

A 6 1 K 38/43 (2006.01)

A 6 1 K 9/08 (2006.01)

A 6 1 K 47/34 (2006.01)

A 6 1 K 47/02 (2006.01)

A 6 1 K 9/19 (2006.01)

A 6 1 K 47/26 (2006.01)

A 6 1 K 47/18 (2006.01)

A 6 1 K 47/12 (2006.01)

A 6 1 K 47/24 (2006.01)

A 6 1 K 47/10 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 37/48

A 6 1 K 9/08

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 47/02

A 6 1 K 9/19

A 6 1 K 47/26

A 6 1 K 47/18

A 6 1 K 47/12

A 6 1 K 47/24

A 6 1 K 47/10

A 6 1 P 25/00

【手続補正書】

【提出日】平成26年6月24日 (2014.6.24)

【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】

異染性白質ジストロフィー（MLD）症の治療方法における使用のための安定な製剤であって、前記製剤は、対象に髄腔内投与されることを特徴とし、前記安定な製剤は、アールスルファターゼ A（ASA）タンパク質を含む、使用のための安定な製剤。

【請求項 2】

前記製剤が、塩と、ポリソルベート界面活性剤と、緩衝剤とをさらに含む、請求項 1 に記載の使用のための安定な製剤。

【請求項 3】

前記ポリソルベート界面活性剤が、約 0 ～ 0.2 % の範囲の濃度で存在する、請求項 2

に記載の使用のための安定な製剤。

【請求項 4】

前記アリアルスルファターゼ A (A S A) タンパク質が少なくとも 5 m g / m l の範囲の濃度で存在する、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の使用のための安定な製剤。

【請求項 5】

前記緩衝剤がリン酸塩であり、そして 5 0 m M 以下の濃度で存在する、請求項 2 ~ 4 のいずれか一項に記載の使用のための安定な製剤。

【請求項 6】

前記製剤の髄腔内投与によって、前記対象において実質的な副作用が生じず、必要に応じて、前記製剤の髄腔内投与によって、前記対象において、実質的な T 細胞媒介性適応免疫反応が生じない、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の使用のための安定な製剤。

【請求項 7】

(i) 前記製剤の髄腔内投与によって、前記 A S A タンパク質を深部の脳白質の乏突起グリア細胞に送達する、

(i i) 前記 A S A タンパク質をニューロン、グリア細胞、血管周囲細胞、および / または髄膜細胞に送達する、

(i i i) 前記 A S A タンパク質をさらに脊髄のニューロンに送達する、

(i v) 前記製剤の髄腔内投与によってさらに、末梢標的組織中の前記 A S A タンパク質を全身送達し、必要に応じて、前記末梢標的組織が、肝臓、腎臓、および / または心臓から選択される、

(v) 前記製剤の髄腔内投与によって、脳標的組織、脊髄ニューロン、および / または末梢標的組織におけるリソソーム局在化が生じる、

(v i) 前記製剤の髄腔内投与によって、脳標的組織、脊髄ニューロン、および / または末梢標的組織におけるスルファチド蓄積量が減少し、必要に応じて、前記スルファチド蓄積量が対照と比較して少なくとも 2 0 %、4 0 %、5 0 %、6 0 %、8 0 %、9 0 %、1 倍、1 . 5 倍、または 2 倍減少する、そして / あるいは

(v i i) 前記製剤の髄腔内投与によって、C N S および P N S 内での進行性脱髄および軸索消失が低減される、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の使用のための安定な製剤

。

【請求項 8】

前記製剤の髄腔内投与によって、脳標的組織、脊髄ニューロン、および / または末梢標的組織における A S A の酵素活性が増大し、必要に応じて、

(i) 前記 A S A の酵素活性が対照と比較して少なくとも 1 倍、2 倍、3 倍、4 倍、5 倍、6 倍、7 倍、8 倍、9 倍、または 1 0 倍増大する、そして / あるいは

(i i) 前記増大した A S A の酵素活性が少なくとも約 1 0 n m o l / 時・m g、2 0 n m o l / 時・m g、4 0 n m o l / 時・m g、5 0 n m o l / 時・m g、6 0 n m o l / 時・m g、7 0 n m o l / 時・m g、8 0 n m o l / 時・m g、9 0 n m o l / 時・m g、1 0 0 n m o l / 時・m g、1 5 0 n m o l / 時・m g、2 0 0 n m o l / 時・m g、2 5 0 n m o l / 時・m g、3 0 0 n m o l / 時・m g、3 5 0 n m o l / 時・m g、4 0 0 n m o l / 時・m g、4 5 0 n m o l / 時・m g、5 0 0 n m o l / 時・m g、5 5 0 n m o l / 時・m g、または 6 0 0 n m o l / 時・m g である、あるいは

(i i i) 前記 A S A の酵素活性が腰部領域で増大し、

必要に応じて、前記腰部領域で増大した A S A の酵素活性が少なくとも約 2 0 0 0 n m o l / 時・m g、3 0 0 0 n m o l / 時・m g、4 0 0 0 n m o l / 時・m g、5 0 0 0 n m o l / 時・m g、6 0 0 0 n m o l / 時・m g、7 0 0 0 n m o l / 時・m g、8 0 0 0 n m o l / 時・m g、9 0 0 0 n m o l / 時・m g、または 1 0 , 0 0 0 n m o l / 時・m g である、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の使用のための安定な製剤。

【請求項 9】

前記製剤の髄腔内投与によって、M L D 症の少なくとも 1 つの症状または特徴の強度、重症度、もしくは頻度が低減されるか、または M L D 症の少なくとも 1 つの症状または特

徴が遅発し、必要に応じて、M L D 症の前記少なくとも 1 つの症状または特徴が、頭蓋内圧増大、真空水頭症、中枢および末梢神経系と内臓器官とにおけるミエリン鞘中の硫酸化糖脂質蓄積、C N S および P N S 内の進行性脱髄および軸索損失、ならびに / または運動および認知機能障害である、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の使用のための安定な製剤。

【請求項 10】

(i) 前記髄腔内投与を静脈内投与と併用し、必要に応じて、前記静脈内投与が 1 ヶ月に 1 回以下の頻度もしくは 2 ヶ月に 1 回以下の頻度である、または

(i i) 前記髄腔内投与を静脈内投与の非存在下で用いる、そして / または

(i i i) 前記髄腔内投与を 2 週間に 1 回、1 ヶ月に 1 回、もしくは 2 ヶ月に 1 回実施する、そして / または

(i v) 前記髄腔内投与を併用免疫抑制療法の非存在下で用いる、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の使用のための安定な製剤。

【請求項 11】

髄腔内投与用の安定な製剤であって、アリアルスルファターゼ A (A S A) タンパク質と、塩と、ポリソルベート界面活性剤および / または緩衝剤とを含む安定な製剤。

【請求項 12】

前記 A S A タンパク質が約 0 ~ 1 0 0 m g / m l の範囲の濃度で存在し、必要に応じて、前記 A S A タンパク質が、1 0 m g / m l、3 0 m g / m l、5 0 m g / m l、または 1 0 0 m g / m l から選択した濃度で存する、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の安定な製剤または使用のための安定な製剤。

【請求項 13】

前記 A S A タンパク質が配列番号 1 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の安定な製剤または使用のための安定な製剤。

【請求項 14】

(i) 前記 A S A タンパク質がヒト細胞株から生成される、または

(i i) 前記 A S A タンパク質が C H O 細胞から生成される、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の安定な製剤または使用のための安定な製剤。

【請求項 15】

前記塩が N a C l であり、必要に応じて、前記 N a C l が、約 0 ~ 3 0 0 m M の範囲の濃度で、必要に応じて、約 1 3 7 ~ 1 5 4 m M の範囲の濃度で、必要に応じて、約 1 5 4 m M の濃度で存在する、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の安定な製剤または使用のための安定な製剤。

【請求項 16】

前記ポリソルベート界面活性剤が、ポリソルベート 2 0、ポリソルベート 4 0、ポリソルベート 6 0、ポリソルベート 8 0、およびこれらの組み合わせからなる群から選択され、必要に応じて、前記ポリソルベート界面活性剤がポリソルベート 2 0 であり、そして約 0 ~ 0 . 2 % の範囲の濃度で、必要に応じて約 0 . 0 0 5 % の濃度で存在する、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の安定な製剤または使用のための安定な製剤。

【請求項 17】

前記安定な製剤が緩衝剤を含み、必要に応じて、前記緩衝剤が、リン酸塩、酢酸塩、ヒスチジン、コハク酸塩、クエン酸塩、トリス、およびこれらの組み合わせからなる群から選択され、必要に応じて、前記緩衝剤がリン酸塩であり、そして 5 0 m M 以下の濃度で、必要に応じて 2 0 m M 以下の濃度で存在する、請求項 1 ~ 1 6 のいずれか一項に記載の安定な製剤または使用のための安定な製剤。

【請求項 18】

前記製剤が、約 3 ~ 8 . 0、約 6 . 0 ~ 6 . 5、または約 6 . 0 の p H を有する、請求項 1 ~ 1 7 のいずれか一項に記載の安定な製剤または使用のための安定な製剤。

【請求項 19】

(i) 液状製剤である、または

(i i) 凍結乾燥粉末として調合される、請求項 1 ~ 1 8 のいずれか一項に記載の安定な製剤または使用のための安定な製剤。

【請求項 2 0】

前記製剤が、ポリソルベート界面活性剤を含み、そして安定化剤をさらに含み、必要に応じて、前記安定化剤が、ショ糖、グルコース、マンニトール、ソルビトール、P E G 4 0 0 0、ヒスチジン、アルギニン、リジン、リン脂質、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の安定な製剤または使用のための安定な製剤。

【請求項 2 1】

請求項 1 1 ~ 2 0 のいずれか一項に記載の安定な製剤の単一剤形を含む容器であって、必要に応じて、

(i) 前記容器は、アンプル、バイアル、カートリッジ、レザバー、L y o - j e c t、または前充填した注射器から選択され、必要に応じて、前記容器は前充填した注射器であり、そして必要に応じて、シリコンの焼付コーティングを有するハウケイ酸ガラス注射器、スプレーしたシリコンを有するハウケイ酸ガラス注射器、または、シリコンを含まないプラスチック樹脂注射器から選択される、あるいは

(i i) 前記安定な製剤が約 5 0 . 0 m L 未満の体積で存在する、必要に応じて、前記安定な製剤が約 5 . 0 m L 未満の体積で存在する、
容器。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 1 0

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 1 0】

本発明は、例えば、以下を提供する：

(項目 1)

髄腔内投与用の安定な製剤であって、アリアルスルファターゼ A (A S A) タンパク質と、塩と、ポリソルベート界面活性剤とを含む安定な製剤。

(項目 2)

前記 A S A タンパク質が約 0 ~ 1 0 0 m g / m L の範囲の濃度で存在する、項目 1 に記載の安定な製剤。

(項目 3)

前記 A S A タンパク質が、1 0 m g / m L、3 0 m g / m L、5 0 m g / m L、または 1 0 0 m g / m L から選択した濃度で存在する、項目 1 または 2 に記載の安定な製剤。

(項目 4)

前記 A S A タンパク質が配列番号 1 のアミノ酸配列を含む、項目 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の安定な製剤。

(項目 5)

前記 A S A タンパク質がヒト細胞株から生成される、項目 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の安定な製剤。

(項目 6)

前記 A S A タンパク質が C H O 細胞から生成される、項目 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の安定な製剤。

(項目 7)

前記塩が N a C l である、項目 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の安定な製剤。

(項目 8)

前記 N a C l が、約 0 ~ 3 0 0 m M の範囲の濃度で存在する、項目 7 に記載の安定な製剤。

(項目 9)

前記 NaCl が、約 137 ~ 154 mM の範囲の濃度で存在する、項目 7 に記載の安定な製剤。

(項目 10)

前記 NaCl が、約 154 mM の濃度で存在する、項目 9 に記載の安定な製剤。

(項目 11)

前記ポリソルベート界面活性剤が、ポリソルベート 20、ポリソルベート 40、ポリソルベート 60、ポリソルベート 80、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される、項目 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の安定な製剤。

(項目 12)

前記ポリソルベート界面活性剤がポリソルベート 20 である、項目 11 に記載の安定な製剤。

(項目 13)

前記ポリソルベート 20 が、約 0 ~ 0.2 % の範囲の濃度で存在する、項目 12 に記載の安定な製剤。

(項目 14)

ポリソルベート 20 が、約 0.005 % の濃度で存在する、項目 13 に記載の安定な製剤。

(項目 15)

緩衝剤をさらに含む、項目 14 に記載の安定な製剤。

(項目 16)

前記緩衝剤が、リン酸塩、酢酸塩、ヒスチジン、コハク酸塩、クエン酸塩、トリス、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される、項目 15 に記載の安定な製剤。

(項目 17)

前記緩衝剤がリン酸塩である、項目 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の安定な製剤。

(項目 18)

前記リン酸塩が 50 mM 以下の濃度で存在する、項目 17 に記載の安定な製剤。

(項目 19)

前記リン酸塩が 20 mM 以下の濃度で存在する、項目 17 に記載の安定な製剤。

(項目 20)

pH が約 3 ~ 8.0 である、項目 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の安定な製剤。

(項目 21)

pH が約 6.0 ~ 6.5 である、項目 20 に記載の安定な製剤。

(項目 22)

pH が約 6.0 である、項目 21 に記載の安定な製剤。

(項目 23)

液状製剤である、項目 1 ~ 22 のいずれか一項に記載の安定な製剤。

(項目 24)

凍結乾燥粉末として調合される、項目 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の安定な製剤。

(項目 25)

安定化剤をさらに含む、項目 17 に記載の安定な製剤。

(項目 26)

前記安定化剤が、ショ糖、グルコース、マンニトール、ソルビトール、PEG 4000、ヒスチジン、アルギニン、リジン、リン脂質、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される、項目 25 に記載の安定な製剤。

(項目 27)

髄腔内投与用の安定な製剤であって、アリールスルファターゼ A (ASA) タンパク質と、塩と、緩衝剤とを含む安定な製剤。

(項目 28)

前記 ASA タンパク質が、約 0 ~ 100 mg / mL の範囲の濃度である、項目 27 に記載の安定な製剤。

(項目 2 9)

前記緩衝剤が、リン酸塩、酢酸塩、ヒスチジン、コハク酸塩、クエン酸塩、トリス、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される、項目 2 7 または 2 8 に記載の安定な製剤。

(項目 3 0)

前記緩衝剤がリン酸塩である、項目 2 9 に記載の安定な製剤。

(項目 3 1)

前記リン酸塩が、約 2 0 m M 以下の濃度である、項目 3 0 に記載の安定な製剤。

(項目 3 2)

前記リン酸塩が、約 5 0 m M 以下の濃度である、項目 3 1 に記載の安定な製剤。

(項目 3 3)

ポリソルベート界面活性剤をさらに含む、項目 2 7 ~ 3 1 のいずれか一項に記載の安定な製剤。

(項目 3 4)

前記ポリソルベート界面活性剤が、ポリソルベート 2 0、ポリソルベート 4 0、ポリソルベート 6 0、ポリソルベート 8 0、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される、項目 3 3 に記載の安定な製剤。

(項目 3 5)

前記ポリソルベート界面活性剤が約 0 ~ 0 . 2 % の範囲の濃度で存在する、項目 3 3 または 3 4 に記載の安定な製剤。

(項目 3 6)

p H が約 6 . 0 ~ 6 . 5 である、項目 2 7 ~ 3 5 のいずれか一項に記載の安定な製剤。

(項目 3 7)

項目 1 ~ 3 6 のいずれか一項に記載の安定な製剤の単一剤形を含む容器。

(項目 3 8)

アンプル、バイアル、カートリッジ、レザバー、L y o - j e c t、または前充填した注射器から選択される、項目 3 7 に記載の容器。

(項目 3 9)

前充填した注射器である、項目 3 7 または 3 8 のいずれか一項に記載の容器。

(項目 4 0)

前記前充填した注射器が、シリコーンの焼付コーティングを有するホウケイ酸ガラス注射器、スプレーしたシリコーンを有するホウケイ酸ガラス注射器、または、シリコーンを含まないプラスチック樹脂注射器から選択される、項目 3 9 に記載の容器。

(項目 4 1)

前記安定な製剤が約 5 0 . 0 m L 未満の体積で存在する、項目 3 7 ~ 4 0 のいずれか一項に記載の容器。

(項目 4 2)

前記安定な製剤が約 5 . 0 m L 未満の体積で存在する、項目 3 7 ~ 4 0 のいずれか一項に記載の容器。

(項目 4 3)

異染性白質ジストロフィー (M L D) 症の治療方法であって、

治療の必要な対象に、項目 1 ~ 2 9 のいずれか一項に記載の製剤を髄腔内投与するステップ

を含む方法。

(項目 4 4)

前記製剤の髄腔内投与によって、前記対象において実質的な副作用が生じない、項目 4 3 に記載の方法。

(項目 4 5)

前記製剤の髄腔内投与によって、前記対象において、実質的な T 細胞媒介性適応免疫反応が生じない、項目 4 4 に記載の方法。

(項目46)

前記製剤の髄腔内投与によって、A S A タンパク質を深部の脳白質の乏突起グリア細胞に送達する、項目43～45のいずれか一項に記載の方法。

(項目47)

前記A S A タンパク質をニューロン、グリア細胞、血管周囲細胞、および/または髄膜細胞に送達する、項目43～46のいずれか一項に記載の方法。

(項目48)

前記A S A タンパク質をさらに脊髄のニューロンに送達する、項目43～47のいずれか一項に記載の方法。

(項目49)

前記製剤の髄腔内投与によってさらに、末梢標的組織中の前記A S A タンパク質を全身送達する、項目43～48のいずれか一項に記載の方法。

(項目50)

前記末梢標的組織が、肝臓、腎臓、および/または心臓から選択される、項目49に記載の方法。

(項目51)

前記製剤の髄腔内投与によって、脳標的組織、脊髄ニューロン、および/または末梢標的組織におけるリソソーム局在化が生じる、項目43～50のいずれか一項に記載の方法。

(項目52)

前記製剤の髄腔内投与によって、脳標的組織、脊髄ニューロン、および/または末梢標的組織におけるスルファチド蓄積量が減少する、項目43～51のいずれか一項に記載の方法。

(項目53)

前記スルファチド蓄積量が対照と比較して少なくとも20%、40%、50%、60%、80%、90%、1倍、1.5倍、または2倍減少する、項目52に記載の方法。

(項目54)

前記製剤の髄腔内投与によって、C N S およびP N S 内での進行性脱髄および軸索消失が低減される、項目43～53のいずれか一項に記載の方法。

(項目55)

前記製剤の髄腔内投与によって、脳標的組織、脊髄ニューロン、および/または末梢標的組織におけるA S A の酵素活性が増大する、項目43～54のいずれか一項に記載の方法。

(項目56)

前記A S A の酵素活性が対照と比較して少なくとも1倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、または10倍増大する、項目56に記載の方法。

(項目57)

前記増大したA S A の酵素活性が少なくとも約10nmol/時・mg、20nmol/時・mg、40nmol/時・mg、50nmol/時・mg、60nmol/時・mg、70nmol/時・mg、80nmol/時・mg、90nmol/時・mg、100nmol/時・mg、150nmol/時・mg、200nmol/時・mg、250nmol/時・mg、300nmol/時・mg、350nmol/時・mg、400nmol/時・mg、450nmol/時・mg、500nmol/時・mg、550nmol/時・mg、または600nmol/時・mgである、項目55または56に記載の方法。

(項目58)

前記A S A の酵素活性が腰部領域で増大する、項目55に記載の方法。

(項目59)

前記腰部領域で増大したA S A の酵素活性が少なくとも約2000nmol/時・mg、3000nmol/時・mg、4000nmol/時・mg、5000nmol/時・

mg、6000nmol/時・mg、7000nmol/時・mg、8000nmol/時・mg、9000nmol/時・mg、または10,000nmol/時・mgである、項目58に記載の方法。

(項目60)

前記製剤の髄腔内投与によって、MLD症の少なくとも1つの症状または特徴の強度、重症度、もしくは頻度が低減されるか、またはMLDの少なくとも1つの症状または特徴が遅発する、項目43～59のいずれか一項に記載の方法。

(項目61)

MLD症の前記少なくとも1つの症状または特徴が、頭蓋内圧増大、真空水頭症、中枢および末梢神経系と内臓器官におけるミエリン鞘中の硫酸化糖脂質蓄積、CNSおよびPNS内の進行性脱髄および軸索損失、ならびに/または運動および認知機能障害である、項目60に記載の方法。

(項目62)

前記髄腔内投与を2週間に1回実施する、項目43～61のいずれか一項に記載の方法

。

(項目63)

前記髄腔内投与を1ヶ月に1回実施する、項目43～61のいずれか一項に記載の方法

。

(項目64)

前記髄腔内投与を2ヶ月に1回実施する、項目43～61のいずれか一項に記載の方法

。

(項目65)

前記髄腔内投与を静脈内投与と併用する、項目43～64のいずれか一項に記載の方法

。

(項目66)

前記静脈内投与が1ヶ月に1回以下の頻度である、項目65に記載の方法。

(項目67)

前記静脈内投与が2ヶ月に1回以下の頻度である、項目65に記載の方法。

(項目68)

前記髄腔内投与を静脈内投与の非存在下で用いる、項目43～64のいずれか一項に記載の方法。

(項目69)

前記髄腔内投与を併用免疫抑制療法の非存在下で用いる、項目43～68のいずれか一項に記載の方法。

本発明は、中枢神経系(CNS)への治療薬の直接送達のための有効且つ低侵襲性のアプローチを提供する。本発明は、一部は、酵素が種々の表面を横断して有効に且つ広範に拡散して、深部脳領域を含めて脳を横断する種々の領域に浸透するよう、リソソーム蓄積症(例えばMLD)のための補充酵素(例えばアリアルスルファターゼA(A_{SA}))が高濃度(例えば、約3mg/mg以上、4mg/ml、5mg/ml、10mg/ml以上)での治療を必要とする対象の脳脊髄液(CSF)中に直接的に導入され得る、という予期せぬ発見に基づいている。さらに意外なことに、単なる生理食塩水または緩衝液ベースの製剤を用いて、そして対象において実質的副作用、例えば重篤な免疫応答を誘導することなく、このような高タンパク質濃度送達を実施することができることを本発明人等は実証した。したがって、本発明は、CNS構成成分を有する種々の疾患および障害、特にリソソーム蓄積症の治療のための直接CNS送達のための非常に効率的な、臨床的に望ましい、且つ患者に優しいアプローチを提供する。本発明は、CNSターゲティングおよび酵素補充療法の分野における有意の進歩を示す。