

【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8月25日(2016.8.25)

【公表番号】特表2015-524662(P2015-524662A)

【公表日】平成27年8月27日(2015.8.27)

【年通号数】公開・登録公報2015-054

【出願番号】特願2015-525545(P2015-525545)

【国際特許分類】

C 1 2 N	9/14	(2006.01)
C 1 2 N	9/16	(2006.01)
C 0 7 K	14/79	(2006.01)
C 1 2 N	15/09	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	3/00	(2006.01)
A 6 1 K	38/43	(2006.01)
A 6 1 K	47/48	(2006.01)
A 6 1 K	47/42	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	9/14	Z N A
C 1 2 N	9/16	
C 0 7 K	14/79	
C 1 2 N	15/00	A
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	3/00	
A 6 1 K	37/48	
A 6 1 K	47/48	
A 6 1 K	47/42	

【手続補正書】

【提出日】平成28年7月6日(2016.7.6)

【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】

哺乳動物細胞中に発現された(または產生された)対応するLSDタンパク質と比較して少なくとも75%脱リン酸化された单離ヒトイズロン酸-2-スルファターゼ(IDS)ポリペプチド。

【請求項2】

前記ヒトイDSポリペプチドが少なくとも80%脱リン酸化されている、請求項1に記載の单離ポリペプチド。

【請求項3】

前記ヒトイDSポリペプチドが配列番号2と少なくとも90%同一である、請求項1または2に記載の单離ポリペプチド。

【請求項4】

前記ヒトイDSポリペプチドが1つ以上のN結合型オリゴマンノースグリカンを含む、請求項3に記載の单離ポリペプチド。

【請求項 5】

前記ヒトIDSポリペプチドが、1、2、3、4、5、6、7、または8個のN結合型オリゴマンノースグリカンを含む、請求項4に記載の単離ポリペプチド。

【請求項 6】

前記ヒトIDSポリペプチドが、イデュルスルファーゼとして少なくとも約75%の数または量のN結合型オリゴマンノースグリカンを有する、請求項4または5に記載の単離ポリペプチド。

【請求項 7】

前記1つ以上のN結合型オリゴマンノースグリカンが少なくとも75%脱リン酸化されている、請求項4～6のいずれかに記載の単離ポリペプチド。

【請求項 8】

前記ヒトIDSが、イデュルスルファーゼと比較してマンノース-6-リン酸(M6P)残基を実質的に含まない、請求項7に記載の単離ポリペプチド。

【請求項 9】

M6P含有量が約1.2pmol M6P / pmol IDSタンパク質未満である、請求項8に記載の単離ポリペプチド。

【請求項 10】

M6P含有量が約0.5pmol M6P / pmol IDSタンパク質未満である、請求項9に記載の単離ポリペプチド。

【請求項 11】

M6P含有量が約0.15pmol M6P / pmol IDSタンパク質未満である、請求項10に記載の単離ポリペプチド。

【請求項 12】

p97結合体を形成するために請求項1～11のいずれかに記載の単離IDSポリペプチドに共有結合性に連結されたか作動可能に連結されたp97ポリペプチドを含む結合体。

【請求項 13】

請求項1～11のいずれかに記載のヒトイズロン酸-2-スルファターゼ(IDS)ポリペプチドまたは請求項12に記載のp97結合体、および薬学的に許容され得るキャリアを含む組成物。

【請求項 14】

ムコ多糖体沈着症II型(ハンター症候群)の処置のための医薬の調製における請求項13に記載の組成物の使用。

【請求項 15】

前記ハンター症候群が中枢神経系(CNS)合併症を有するか、CNS合併症を発症するリスクがある、請求項14に記載の使用。

【請求項 16】

実質的に脱リン酸化されたヒトイズロン酸-2-スルファターゼ(IDS)を产生する方法であって、ヒト細胞株で前記ヒトIDSを組換え的に产生する工程、組換え的に產生された前記ヒトIDSを、同一のヒト細胞株で產生された非処理ヒトIDSと比較して前記ヒトIDSのマンノース-6-リン酸(M6P)含有量が少なくとも約50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、または99%減少するのに十分な時間ホスファターゼで処理する工程を含む、方法。

【請求項 17】

前記ヒト細胞株がHT-1080線維肉腫細胞株である、請求項16に記載の方法。

【請求項 18】

前記ホスファターゼが仔牛腸アルカリホスファターゼ(CIP)である、請求項16または17に記載の方法。

【請求項 19】

単離ヒトイズロン酸-2-スルファターゼ(IDS)ポリペプチドであって、前記ヒト

I D S ポリペプチドが配列番号 2 のアミノ酸配列またはその改変体を含むか配列番号 2 のアミノ酸配列またはその改変体からなり、マンノース - 6 - リン酸 (M 6 P) 含有量が約 1 . 2 p m o l M 6 P / p m o l I D S タンパク質未満である、単離ヒトイズロン酸 - 2 - スルファターゼ (I D S) ポリペプチド。

【請求項 20】

前記 M 6 P 含有量が約 0 . 5 p m o l M 6 P / p m o l I D S タンパク質未満である、請求項 19 に記載の単離ポリペプチド。

【請求項 21】

前記 M 6 P 含有量が約 0 . 1 5 p m o l M 6 P / p m o l I D S タンパク質または約 0 . 1 5 p m o l M 6 P / p m o l I D S タンパク質未満である、請求項 19 に記載の単離ポリペプチド。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0027

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0027】

本発明のこれらおよび他の態様は、以下の詳細な説明および添付の図面を参照した際に明らかとなるであろう。本明細書中に開示の全ての文献は、それぞれが個別に援用されたかのように、その全体が本明細書中で参考として援用される。

特定の実施形態では、本発明は、例えば、以下を提供する。

(項目 1)

哺乳動物細胞中に発現された（または産生された）対応する L S D タンパク質と比較して実質的に脱リン酸化された単離リソソーム蓄積症 (L S D) ポリペプチド。

(項目 2)

前記 L S D ポリペプチドが少なくとも約 7 5 % 脱リン酸化されている、項目 1 に記載の単離ポリペプチド。

(項目 3)

前記 L S D ポリペプチドが少なくとも約 8 0 % 脱リン酸化されている、項目 1 に記載の単離ポリペプチド。

(項目 4)

前記 L S D ポリペプチドが 1 つ以上の N 結合型オリゴマンノースグリカンを含む、前記項目のいずれか 1 項に記載の単離ポリペプチド。

(項目 5)

前記 L S D ポリペプチドが、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または 1 0 個の N 結合型オリゴマンノースグリカンを含む、項目 1 に記載の単離ポリペプチド。

(項目 6)

前記 L S D ポリペプチドが、対応する L S D タンパク質として少なくとも約 7 5 % の数または量の N 結合型オリゴマンノースグリカンを有する、前記項目のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 7)

前記 L S D ポリペプチドが、哺乳動物細胞中に発現された（または産生された）対応する L S D タンパク質と比較して、N 結合型オリゴマンノースグリカンのマンノース - 6 - リン酸 (M 6 P) 残基を実質的に含まない、項目 4 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の単離ポリペプチド。

(項目 8)

前記 L S D ポリペプチドが、酸性ホスファターゼまたはアルカリホスファターゼでの酵素消化によって脱リン酸化される、前記項目のいずれか 1 項に記載の単離ポリペプチド。

(項目 9)

前記 L S D ポリペプチドが、以下のものの活性フラグメントおよび改変体を含む、イズロン酸 - 2 - スルファターゼ、L - イズロニダーゼ、アスパルチルグルコサミニダーゼ、酸性リパーゼ、システイン輸送体、Lamp - 2、- ガラクトシダーゼA、酸性セラミダーゼ、- L - フコシダーゼ、- ヘキソサミニダーゼA、GM2 - ガングリオシドアクチベーター(GM2A)、- D - マンノシダーゼ、- D - マンノシダーゼ、アリールスルファターゼA、サポシンB、ノイラミニダーゼ、- N - アセチルグルコサミニダーゼホスホトランスフェラーゼ、ホスホトランスフェラーゼ - サブユニット、ヘパラン - N - スルファターゼ、- N - アセチルグルコサミニダーゼ、アセチルCoA : N - アセチルトランスフェラーゼ、N - アセチルグルコサミン6 - スルファターゼ、ガラクトース6 - スルファターゼ、- ガラクトシダーゼ、N - アセチルガラクトサミン4 - スルファターゼ、ヒアルロノグルコサミニダーゼ、スルファターゼ、パルミトイールプロテインチオエステラーゼ、トリペプチジルペプチダーゼI、酸性スフィンゴミエリナーゼ、カテプシンA、カテプシンK、- ガラクトシダーゼB、NPC1、NPC2、シアリン、およびシアル酸輸送体のうちの1つ以上から選択される、前記項目のいずれか1項に記載の単離ポリペプチド。

(項目10)

前記 L S D ポリペプチドがヒトポリペプチドである、前記項目のいずれか1項に記載の単離ポリペプチド。

(項目11)

前記 L S D ポリペプチドが、ヒトイズロン酸 - 2 - スルファターゼ(IDS)、またはその活性フラグメントもしくは改変体である、前記項目のいずれか1項に記載の単離ポリペプチド。

(項目12)

前記ヒトイDSが配列番号2と少なくとも90%同一である、項目11に記載の単離ポリペプチド。

(項目13)

前記ヒトイDSが1つ以上のN結合型オリゴマンノースグリカンを含む、項目12に記載の単離ポリペプチド。

(項目14)

前記ヒトイDSが、1、2、3、4、5、6、7、または8個のN結合型オリゴマンノースグリカンを含む、項目13に記載の単離ポリペプチド。

(項目15)

前記ヒトイDSが、哺乳動物細胞、任意選択的にヒト細胞中に產生された(発現された)対応する野生型ヒトイズロン酸 - 2 - スルファターゼとして少なくとも約75%の数または量のN結合型オリゴマンノースグリカンを有する、項目13または14に記載の単離ポリペプチド。

(項目16)

前記1つ以上のN結合型オリゴマンノースグリカンが、哺乳動物細胞、任意選択的にヒト細胞中に產生された(発現された)対応するヒトイDSのN結合型オリゴマンノースグリカンと比較して実質的に脱リン酸化されている、項目13～15のいずれか1項に記載の単離ポリペプチド。

(項目17)

前記1つ以上のN結合型オリゴマンノースグリカンが少なくとも75%脱リン酸化されている、項目16に記載の単離ポリペプチド。

(項目18)

前記ヒトイDSが、哺乳動物細胞中で產生された対応するIDSと比較してマンノース-6-リン酸(M6P)残基を実質的に含まない、項目16または17に記載の単離ポリペプチド。

(項目19)

M6P含有量が約1.2pmol M6P / pmol IDSタンパク質未満である、

項目 18 に記載の単離ポリペプチド。

(項目 20)

M6P含有量が約0.5pmol M6P / pmol IDSタンパク質未満である、項目19に記載の単離ポリペプチド。

(項目 21)

M6P含有量が約0.15pmol M6P / pmol IDSタンパク質未満である、項目20に記載の単離ポリペプチド。

(項目 22)

前記LSDポリペプチドが、ヒト-L-イズロニダーゼ(IDU)またはその活性フラグメントもしくは改変体である、項目1~10のいずれか1項に記載の単離ポリペプチド。

(項目 23)

前記ヒトIDUが配列番号3と少なくとも90%同一である、項目22に記載の単離ポリペプチド。

(項目 24)

前記ヒトIDUが1つ以上のN結合型オリゴマンノースグリカンを含む、項目22または23に記載の単離ポリペプチド。

(項目 25)

前記ヒトIDUが、1、2、3、4、5、または6個のN結合型オリゴマンノースグリカンを含む、項目24に記載の単離ポリペプチド。

(項目 26)

前記ヒトIDUが、哺乳動物細胞、任意選択的にヒト細胞中に產生された(発現された)対応するヒトIDUとして少なくとも約75%の数または量のN結合型オリゴマンノースグリカンを有する、項目24または25に記載の単離ポリペプチド。

(項目 27)

前記1つ以上のN結合型オリゴマンノースグリカンが、哺乳動物細胞、任意選択的にヒト細胞中に产生された(発現された)対応するヒトIDUのN結合型オリゴマンノースグリカンと比較して、実質的に脱リン酸化されている、項目24~26のいずれか1項に記載の単離ポリペプチド。

(項目 28)

前記1つ以上のN結合型オリゴマンノースグリカンが少なくとも75%脱リン酸化されている、項目27に記載の単離ポリペプチド。

(項目 29)

前記ヒトIDUが、哺乳動物細胞中に产生された対応するIDUと比較して、マンノース-6-リン酸(M6P)残基を実質的に含まない、項目28に記載の単離ポリペプチド。

(項目 30)

前記対応するタンパク質が野生型タンパク質である、前記項目のいずれか1項に記載の単離ポリペプチド。

(項目 31)

前記対応するタンパク質がヒト細胞株中に产生されたイデュルスルファーゼである、前記項目のいずれか1項に記載の単離ポリペプチド。

(項目 32)

前記哺乳動物細胞が、CHO細胞、HEK293細胞、HeLa細胞、およびHT-1080線維肉腫細胞から選択される、前記項目のいずれか1項に記載の単離ポリペプチド。

(項目 33)

p97結合体を形成するために前記項目のいずれか1項に記載の実質的に脱リン酸化されたLSDポリペプチドに共有結合性に連結されたか作動可能に連結されたp97ポリペプチドを含む結合体。

(項目34)

前記項目のいずれか1項に記載の単離リソソーム蓄積症(LSD)ポリペプチドまたはp97結合体を含む組成物。

(項目35)

薬学的に許容され得るキャリアを含む、項目34に記載の組成物。

(項目36)

項目34または35に記載の組成物を被験体に投与する工程を含む、処置を必要とする被験体におけるリソソーム蓄積症(LSD)を処置する方法。

(項目37)

前記LSDが、1つ以上のムコ多糖体沈着症I型(ハンター症候群)、ムコ多糖体沈着症II型(ハーラー症候群)、アスパルチルグルコサミン尿、コレステロールエステル蓄積症、ウォルマン病、シスチン蓄積症、ダノン病、ファブリー病、ファーバー脂肪肉芽腫症、ファーバー病、フコース蓄積症、ガラクトシリドーシスI型/I型、ゴーシェ病I型/I型/I型、ゴーシェ病、グロボイド細胞白質ジストロフィ(globoid cell leucodystrophy)、クラッベ病、糖原貯蔵障害II、ポンペ病、GM1-gangliosidosisI型/I型/I型、GM2-gangliosidosisI型、サンドホフ病、GM2-gangliosidosis、-マンノシドーシスI型/I型、-マンノシドーシス、異染性白質ジストロフィ(metachromatic leucodystrophy)、ムコリピドーシスI型、シリドーシスI型/I型ムコリピドーシスII型/I型I細胞病、ムコリピドーシスIIIC型偽性ハーラーポリジストロフィ、ムコ多糖体沈着症IIIA型、サンフィリッポ症候群、ムコ多糖体沈着症IIIB型、ムコ多糖体沈着症IIIC型、ムコ多糖体沈着症IID型、ムコ多糖体沈着症IVA型、モルキオ症候群、ムコ多糖体沈着症IVB型、ムコ多糖体沈着症VIA型、ムコ多糖体沈着症VII型、スライ症候群、ムコ多糖体沈着症IX型、多発性スルファターゼ欠損症、神経セロイドリポフスチノース、CLN1バッテン病、ニーマン・ピック病NB型、ニーマン・ピック病、ニーマン・ピック病C1型、ニーマン・ピック病C2型、濃化異骨症、シンドラー病I型/I型、シンドラー病、およびシアル酸蓄積症から選択される、項目36に記載の方法。

(項目38)

前記LSDがムコ多糖体沈着症I型(ハンター症候群)であり、前記実質的に脱リン酸化されたLSDタンパク質がヒトイズロン酸-2-スルファターゼである、項目37に記載の方法。

(項目39)

前記LSDがムコ多糖体沈着症I型(ハーラー症候群)であり、前記実質的に脱リン酸化されたLSDタンパク質がヒトL-イズロニダーゼである、項目37に記載の方法。

(項目40)

前記LSDが中枢神経系(CNS)合併症を有するか、前記被験体が前記LSDのCNS合併症を発症するリスクがある、項目36~39のいずれか1項に記載の方法。

(項目41)

実質的に脱リン酸化されたヒトイズロン酸-2-スルファターゼ(IDS)を产生する方法であって、ヒト細胞株中で前記ヒトイDSを組換え的に产生する工程、組換え的に產生された前記ヒトイDSを、同一のヒト細胞株中で產生された非処理ヒトイDSと比較して前記ヒトイDSのマンノース-6-リン酸(M6P)含有量が少なくとも約50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、または99%減少するのに十分な時間ホスファターゼで処理する工程を含む、方法。

(項目42)

前記ヒト細胞株がHT-1080線維肉腫細胞株である、項目41に記載の方法。

(項目43)

前記IDSが、配列番号2のアミノ酸配列を含むか、配列番号2のアミノ酸配列からな

る、項目41に記載の方法。

(項目44)

前記ホスファターゼが仔牛腸アルカリホスファターゼ(CIP)である、項目41に記載の方法。

(項目45)

前記CIPがアクリルビーズに結合している、項目44に記載の方法。

(項目46)

前記ヒトイDSをヒトp97配列に融合する、項目41～44のいずれか1項に記載の方法。

(項目47)

前記IDSをヒトp97ポリペプチドに結合体化する工程をさらに含む、項目41～45のいずれか1項に記載の方法。

(項目48)

単離ヒトイズロン酸-2-スルファターゼ(IDS)ポリペプチドであって、前記ヒトイDSポリペプチドが配列番号2のアミノ酸配列またはその改変体を含むか配列番号2のアミノ酸配列またはその改変体からなり、マンノース-6-リン酸(M6P)含有量が約1.2pmol M6P / pmol IDSタンパク質未満である、単離ヒトイズロン酸-2-スルファターゼ(IDS)ポリペプチド。

(項目49)

前記M6P含有量が約0.5pmol M6P / pmol IDSタンパク質未満である、項目48に記載の単離ポリペプチド。

(項目50)

前記M6P含有量が約0.15pmol M6P / pmol IDSタンパク質または約0.15pmol M6P / pmol IDSタンパク質未満である、項目48に記載の単離ポリペプチド。