

【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29年7月13日 (2017.7.13)

【公表番号】特表2016-526050(P2016-526050A)

【公表日】平成28年9月1日 (2016.9.1)

【年通号数】公開・登録公報2016-052

【出願番号】特願2016-518053(P2016-518053)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

G 0 1 N 33/92 (2006.01)

A 6 1 K 38/46 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 7/04 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

C 1 2 Q 1/68 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 45/00

G 0 1 N 33/92 Z

A 6 1 K 37/54

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 P 1/16

A 6 1 P 7/04

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 9/00

C 1 2 Q 1/68 A

【手続補正書】

【提出日】平成29年5月30日 (2017.5.30)

【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】

酸性スフィンゴミエリナーゼ ( A S M ) 障害を有するヒト対象を処置する方法で使用するための治療薬であって、前記方法が：

( a ) 対象に、第 1 の濃度を有する第 1 の用量の前記治療薬を投与すること；および

( b ) 対象が第 1 の用量の投与後、参照レベル以下の l y s o - スフィンゴミエリン ( l y s o - S P M ) のレベルを有することが決定された場合、対象に、第 1 の濃度以上の第 2 の濃度を有する第 2 の用量の前記治療薬を投与することを含む、前記治療薬。

【請求項 2】

対象が参照レベルよりも高い l y s o - S P M のレベルを有することが決定されるまで、用量濃度を増加させて工程 ( a ) ~ ( b ) の方法を反復することをさらに含む、請求項 1 に記載の治療薬。

【請求項 3】

対象における  $lys o - SPM$  のレベルを決定することが、

(a) 対象からの生体サンプル中の  $lys o - SPM$  のレベルを測定すること；および

(b) サンプル中の  $lys o - SPM$  のレベルを参照レベルと比較すること

を含む、請求項 1 または 2 に記載の治療薬。

【請求項 4】

対象における  $lys o - SPM$  のレベルが参照レベルよりも高いことが決定される場合、治療薬の用量を維持すること、用量を減少させること、または投与を中止することをさらに含む、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の治療薬。

【請求項 5】

前回の用量から 1、2、3、4、5、6 もしくは 7 日後、または 1、2、3 もしくは 4 週間後に、それぞれの後続のより高い濃度用量の治療薬が投与される、請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の治療薬。

【請求項 6】

治療薬療法の各用量が少なくとも 2 回投与される、請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の治療薬。

【請求項 7】

生体サンプル中の  $lys o - SPM$  のレベルが、参照レベルよりも少なくとも約 1 . 1 ～ 10 倍高い、例えば少なくとも 3 倍高い場合、または

生体サンプル中の  $lys o - SPM$  のレベルが、約 100 ～ 700 ng / ml、例えば約 400 ng / ml もしくは約 500 ng / ml、より高い場合、高  $lys o - SPM$  レベルが検出される、請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の治療薬。

【請求項 8】

生体サンプルが全血、乾燥血液スポット、または血清である、請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の治療薬。

【請求項 9】

治療薬が、静脈内、皮内、皮下または筋肉内投与される、請求項 1 ～ 8 のいずれか 1 項に記載の治療薬。

【請求項 10】

治療薬が、組換えヒト酸性スフィンゴミエリナーゼ (  $rhASM$  ) または修飾  $rhASM$  を含む、請求項 1 ～ 9 のいずれか 1 項に記載の治療薬。

【請求項 11】

参照レベルより高い  $lys o - SPM$  レベルを検出することなく対象が忍容性を示す治療薬の最高濃度以下の濃度を含む維持用量の治療薬を投与することをさらに含む、請求項 1 ～ 10 のいずれか 1 項に記載の治療薬。

【請求項 12】

維持用量が、忍容性が示された最高濃度よりも低い濃度の治療効果のある用量である、請求項 11 に記載の治療薬。

【請求項 13】

維持用量が、2 ～ 4 週毎に対象に投与される、請求項 11 または 12 に記載の治療薬。

【請求項 14】

$ASM$  障害が、ニーマン・ピック病 (  $NPD$  ) A 型、 $NPD$  B 型、または  $NPD$  C 型である、請求項 1 ～ 13 のいずれか 1 項に記載の治療薬。

【請求項 15】

対象が、酸性スフィンゴミエリナーゼをコードしている遺伝子に変異を有する、請求項 1 ～ 14 のいずれか 1 項に記載の治療薬。

【請求項 16】

変異が、R608、L302P、H421Y、または R496L である、請求項 15 に記載の治療薬。

【請求項 17】

酸性スフィンゴミエリナーゼ (  $ASM$  ) 障害を有するヒト対象を処置する方法で使用する

るための、組換えヒト酸性スフィンゴミエリナーゼ ( r h A S M ) または修飾 r h A S M を含む治療薬であって、前記方法が：

( a ) ヒト対象に、約 0 . 0 3 ~ 約 1 . 0 m g / k g の第 1 の用量の前記治療薬を投与すること；

( b ) 対象からの生体サンプル中の l y s o - スフィンゴミエリン ( l y s o - S P M ) のレベルを測定すること；

( c ) 生体サンプル中の l y s o - S P M のレベルを参照レベルと比較すること；

( d ) 第 1 の用量の前記治療薬の投与後、生体サンプル中の l y s o - S P M のレベルが参照レベル以下である場合、第 1 の濃度以上の濃度を有する第 2 の用量の前記治療薬を投与すること；および

( e ) 前記用量の治療薬の投与後、l y s o - S P M のレベルが参照レベルを超えるまで、用量濃度を増加させて工程 ( a ) ~ ( d ) の方法を反復することを含む、前記治療薬。

【請求項 1 8】

酸性スフィンゴミエリナーゼ ( A S M ) 障害を処置する治療法の間、有害な副作用について対象をモニタリングする方法で使用するための治療薬であって、前記方法が：

対象に、A S M 障害を処置するある用量の前記治療薬を投与すること、

前記用量の治療薬の投与後の対象からの生体サンプル中の l y s o - スフィンゴミエリン ( l y s o - S P M ) のレベルを測定すること、および

生体サンプル中の l y s o - S P M のレベルを参照レベルと比較すること、を含み、

ここで、生体サンプル中の l y s o - S P M のレベルが参照レベルよりも高い場合、有害な副作用が検出される、前記治療薬。

【請求項 1 9】

生体サンプル中の l y s o - S P M のレベルが、参照レベルよりも少なくとも約 1 . 1 ~ 1 0 倍高い場合、または

生体サンプル中の l y s o - S P M のレベルが、約 1 0 0 ~ 7 0 0 n g / m l 、例えば約 4 0 0 n g / m l もしくは約 5 0 0 n g / m l 、より高い場合、有害な副作用が検出される、請求項 1 8 に記載の治療薬。

【請求項 2 0】

濃度を増加させて連続用量で治療薬を投与し、ここで有害な副作用は有毒な副作用であり、そして各用量の投与後、生体サンプル中の l y s o - S P M のレベルを測定することにより有毒な副作用について対象をモニタリングする、請求項 1 8 または 1 9 に記載の治療薬。

【請求項 2 1】

前回の用量の投与後、l y s o - S P M のレベルが参照レベルよりも高い場合、高濃度用量の治療薬を投与しない、請求項 2 0 に記載の治療薬。

【請求項 2 2】

ある用量の治療薬の投与から約 1 、 6 、 1 2 、 1 8 もしくは 2 4 時間、1 ~ 7 日、または 1 もしくは 2 週間超が経過した後、生体サンプル中の l y s o - S P M のレベルが参照レベルよりも高い場合、有害な副作用が検出される、請求項 1 8 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の治療薬。

【請求項 2 3】

対象における酸性スフィンゴミエリナーゼ ( A S M ) 障害を診断する方法であって、

対象から採取された生体サンプル中の l y s o - スフィンゴミエリン ( l y s o - S P M ) のレベルを測定すること、および

生体サンプル中の l y s o - S P M のレベルを参照レベルと比較すること、を含み、

ここで生体サンプル中の l y s o - S P M のレベルが参照レベルよりも高い場合、対象が A S M 障害を有すると診断される、前記方法。

**【請求項 24】**

生体サンプル中の  $1yso - SPM$  のレベルが、参照レベルよりも少なくとも約 1 ~ 10 倍高い場合、または

生体サンプル中の  $1yso - SPM$  のレベルが、約 200 ~ 2000 ng/ml、例えば約 200、400、525、575、700、900 もしくは 2000 ng/ml より高い場合、

対象が  $ASM$  障害を有すると診断される、請求項 23 に記載の方法。

**【請求項 25】**

対象が  $ASM$  障害を有すると診断された場合、対象に酵素補充療法を投与することをさらに含む、請求項 23 または 24 に記載の方法。

**【請求項 26】**

酵素補充療法が、対象に  $rhASM$  または修飾  $rhASM$  を投与することを含む、請求項 25 に記載の方法。

**【請求項 27】**

$1yso -$  スフィンゴミエリン ( $1yso - SPM$ ) を含有する生体サンプルを採取するためのデバイスと、生体サンプル中の  $1yso - SPM$  のレベルを測定するキットを使用するための指示書とを含むキット。

**【請求項 28】**

生体サンプル中の  $1yso - SPM$  のレベルを測定するためのデバイスをさらに含む、請求項 27 に記載のキット。

**【請求項 29】**

サンプル中の  $1yso - SPM$  のレベルを参照レベルと比較し、酸性スフィンゴミエリナーゼ ( $ASM$ ) 障害を診断する、または  $ASM$  障害の処置の間、サンプル中の  $1yso - SPM$  のレベルが参照レベルよりも高い場合、有害な副作用を検出するための指示書をさらに含む、請求項 27 または 28 に記載のキット。

**【請求項 30】**

酸性スフィンゴミエリナーゼ ( $ASM$ ) 障害を有するヒト対象を処置する方法で使用するための治療薬であって、前記方法が：

(a) 対象に、 $ASM$  障害を処置するための第 1 の濃度を有する第 1 の用量の前記治療薬を投与すること；

(b) 対象からの生体サンプル中の  $1yso -$  スフィンゴミエリン ( $1yso - SPM$ ) のレベルを測定すること；

(c) サンプル中の  $1yso - SPM$  のレベルを参照レベルと比較すること；および

(d) 生体サンプル中の  $1yso - SPM$  のレベルが参照レベル以下である場合、第 1 の濃度以上の濃度を有する第 2 の用量の前記治療薬を投与することを含む、前記治療薬。

**【請求項 31】**

対象における酸性スフィンゴミエリナーゼ ( $ASM$ ) 障害を処置するための治療薬の投与量を検量する方法であって、

(a)  $ASM$  障害を処置するための第 1 の濃度を有する第 1 の用量の治療薬の投与後の対象から採取した生体サンプル中の  $1yso -$  スフィンゴミエリン ( $1yso - SPM$ ) のレベルを測定すること、および

(b) 生体サンプル中の  $1yso - SPM$  のレベルを参照レベルと比較することを含み、

ここで生体サンプル中の  $1yso - SPM$  のレベルが参照レベル以下もしくは参照レベルよりも約 1 . 1 ~ 10 倍超低い場合、治療薬の投与量を増量し、または

生体サンプル中の  $1yso - SPM$  のレベルが参照レベルよりも高いもしくは参照レベルよりも少なくとも約 1 . 1 ~ 10 倍超高い場合、治療薬の投与量を減量する、前記方法。

**【請求項 32】**

生体サンプル中の  $lyso - SPM$  のレベルが参照レベル以下である場合、高用量が対象に推奨および / または投与され、ならびに検量が反復される、請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項 3 3】

生体サンプル中の  $lyso - SPM$  のレベルが参照レベルと整合するまで、漸増用量で検量が繰り返される、請求項 3 2 に記載の方法。

【請求項 3 4】

検量の間に、参照レベルに等しい  $lyso - SPM$  のレベルをもたらす用量として特定された用量である維持用量を対象にさらに投与する、請求項 3 3 に記載の方法。

【請求項 3 5】

対象における酸性スフィンゴミエリナーゼ (ASM) 障害を処置するための治療薬の有効用量を決定する方法であって、

(a) ASM 障害を処置するための第 1 の濃度を有する第 1 の用量の治療薬の投与後の対象からの生体サンプル中の  $lyso -$  スフィンゴミエリン ( $lyso - SPM$ ) のレベルを測定すること、および

(b) 生体サンプル中の  $lyso - SPM$  のレベルを参照レベルと比較することを含み、

ここで生体サンプル中の  $lyso - SPM$  のレベルが参照レベル以下もしくは参照レベルよりも約 1 . 1 ~ 1 0 倍超低い場合、治療薬の投与量を増量し、または

生体サンプル中の  $lyso - SPM$  のレベルが参照レベルよりも高いもしくは参照レベルよりも少なくとも約 1 . 1 ~ 1 0 倍超高い場合、治療薬の投与量を減量する、前記方法。

【請求項 3 6】

対象における酸性スフィンゴミエリナーゼ (ASM) 障害を処置するための治療薬の過量投与を検出する方法であって、

(a) ASM 障害を処置するための第 1 の濃度を有する第 1 の用量の治療薬の投与後の対象からの生体サンプル中の  $lyso -$  スフィンゴミエリン ( $lyso - SPM$ ) のレベルを測定すること、および

(b) 生体サンプル中の  $lyso - SPM$  のレベルを参照レベルと比較することを含み、

ここで生体サンプル中の  $lyso - SPM$  のレベルが参照レベルよりも高い場合、または生体サンプル中の  $lyso - SPM$  のレベルが参照レベルよりも約 1 . 1 ~ 1 0 倍超高い場合、過量投与が検出される、前記方法。

【請求項 3 7】

酸性スフィンゴミエリナーゼ (ASM) 障害について対象または対象の集団をスクリーニングする方法であって、

(a) ASM 障害を処置するための第 1 の濃度を有する第 1 の用量の治療薬の投与後の対象からの生体サンプル中の  $lyso -$  スフィンゴミエリン ( $lyso - SPM$ ) のレベルを測定すること、および

(b) 生体サンプル中の  $lyso - SPM$  のレベルを参照レベルと比較することを含み、

ここで生体サンプル中の  $lyso - SPM$  のレベルが参照レベルよりも高い場合、対象が ASM 障害を有するまたは有する可能性が高いと特定される、前記方法。

【請求項 3 8】

参照レベルより高い  $lyso - SPM$  レベルを有する対象が、遺伝子検査または ASM 酵素活性検査を使用して ASM 障害についてさらに評価される、請求項 3 7 に記載の方法。

【請求項 3 9】

ASM 障害を有するまたは有する可能性が高いと特定された対象に、ASM 障害を処置するための治療薬を投与することをさらに含む、請求項 3 7 または 3 8 に記載の方法。

**【請求項 40】**

生体サンプル中の  $\text{lys o - S P M}$  のレベルが参照レベルよりも少なくとも約 1 ~ 10 倍高い場合、または生体サンプル中の  $\text{lys o - S P M}$  のレベルが約 200 ~ 2000  $\text{ng / ml}$  よりも高い場合、対象が A S M 障害を有するまたは有する可能性が高いと特定される、請求項 37 ~ 39 のいずれか 1 項に記載の方法。