

【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】令和4年9月14日(2022.9.14)

【公開番号】特開2022-46597(P2022-46597A)

【公開日】令和4年3月23日(2022.3.23)

【年通号数】公開公報(特許)2022-051

【出願番号】特願2021-206753(P2021-206753)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/31(2006.01)	10
C 0 7 K 14/33(2006.01)	
C 1 2 Q 1/37(2006.01)	
C 1 2 P 21/02(2006.01)	
A 6 1 K 38/16(2006.01)	
A 6 1 P 1/02(2006.01)	
A 6 1 P 1/04(2006.01)	
A 6 1 P 13/00(2006.01)	
A 6 1 P 13/10(2006.01)	
A 6 1 P 15/00(2006.01)	
A 6 1 P 17/00(2006.01)	20
A 6 1 P 21/00(2006.01)	
A 6 1 P 21/02(2006.01)	
A 6 1 P 25/00(2006.01)	
A 6 1 P 25/02(2006.01)	
A 6 1 P 25/04(2006.01)	
A 6 1 P 25/14(2006.01)	
A 6 1 P 25/16(2006.01)	
A 6 1 P 25/18(2006.01)	
A 6 1 P 27/02(2006.01)	
A 6 1 P 29/00(2006.01)	30
A 6 1 P 35/00(2006.01)	
A 6 1 P 13/06(2006.01)	

【F I】

C 1 2 N 15/31			
C 0 7 K 14/33		Z N A	
C 1 2 Q 1/37			
C 1 2 P 21/02		C	
A 6 1 K 38/16			
A 6 1 P 1/02			
A 6 1 P 1/04			40
A 6 1 P 13/00			
A 6 1 P 13/10			
A 6 1 P 15/00			
A 6 1 P 17/00			
A 6 1 P 21/00			
A 6 1 P 21/02			
A 6 1 P 25/00			
A 6 1 P 25/02 1 0 1			
A 6 1 P 25/04			
A 6 1 P 25/14			50

A 6 1 P 25/16  
A 6 1 P 25/18  
A 6 1 P 27/02  
A 6 1 P 29/00  
A 6 1 P 35/00  
A 6 1 P 13/06

**【手続補正書】****【提出日】**令和4年9月6日(2022.9.6)

10

**【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】**

軽鎖と重鎖とがジスルフィド結合により互いに連結された二本鎖改変ボツリヌス毒素血清型A(BoNT/A):

ここで、当該重鎖は、クロストリジウム毒素受容体結合ドメイン(H<sub>C</sub>ドメイン)を含み、これは配列番号2として示されるBoNT/AのH<sub>C</sub>ドメインから当該H<sub>C</sub>ドメイン内に位置する少なくとも4個のアミノ酸修飾によって修飾されており;

当該少なくとも4個のアミノ酸修飾は、二本鎖改変BoNT/Aの等電点(pI)を上昇させ、前記少なくとも4個のアミノ酸修飾を欠く以外は同一の二本鎖BoNT/AのpIより、少なくとも0.4pI単位だけ高い値にし;

当該少なくとも4個のアミノ酸修飾は、ASN886、ASN905、GLN915、ASN918、GLU920、ASN930、ASN954、SER955、GLN991、GLU992、GLN995、ASN106、ASN1025、ASN1026、ASN1032、ASN1043、ASN1046、ASN1052、ASP1058、HIS1064、ASN1080、GLU1081、GLU1083、ASP1086、ASN1188、ASP1213、GLY1215、ASN1216、GLN1229、ASN1242、ASN1243、SER1274、及びTHR1277から選択される少なくとも4個の修飾を含み;かつ

当該少なくとも4個のアミノ酸修飾は、酸性アミノ酸残基の塩基性アミノ酸残基による置換、酸性アミノ酸残基の非荷電アミノ酸残基による置換、非荷電アミノ酸残基の塩基性アミノ酸残基による置換、塩基性アミノ酸残基の挿入、及び酸性アミノ酸残基の欠失から選択される。

**【請求項2】**

軽鎖と重鎖とを含む单鎖改変ボツリヌス毒素血清型A(BoNT/A):

ここで、当該重鎖は、クロストリジウム毒素受容体結合ドメイン(H<sub>C</sub>ドメイン)を含み、これは配列番号2として示されるBoNT/AのH<sub>C</sub>ドメインから当該H<sub>C</sub>ドメイン内に位置する少なくとも4個のアミノ酸修飾によって修飾されており;

当該少なくとも4個のアミノ酸修飾は、单鎖改変BoNT/Aの等電点(pI)を上昇させ、前記少なくとも4個のアミノ酸修飾を欠く以外は同一の单鎖BoNT/AのpIより、少なくとも0.4pI単位だけ高い値にし;

当該少なくとも4個のアミノ酸修飾は、ASN886、ASN905、GLN915、ASN918、GLU920、ASN930、ASN954、SER955、GLN991、GLU992、GLN995、ASN106、ASN1025、ASN1026、ASN1032、ASN1043、ASN1046、ASN1052、ASP1058、HIS1064、ASN1080、GLU1081、GLU1083、ASP1086、ASN1188、ASP1213、GLY1215、ASN1216、GLN1229、ASN1242、ASN1243、SER1274、及びTHR1277から選択される少なくとも4個の修飾を含み;かつ

当該少なくとも4個のアミノ酸修飾は、酸性アミノ酸残基の塩基性アミノ酸残基による置換、酸性アミノ酸残基の非荷電アミノ酸残基による置換、非荷電アミノ酸残基の塩基性

30

40

50

アミノ酸残基による置換、塩基性アミノ酸残基の挿入、及び酸性アミノ酸残基の欠失から選択される。

**【請求項 3】**

当該少なくとも4個のアミノ酸修飾は置換である、

請求項1記載の二本鎖改変BoNT/A又は請求項2記載の単鎖改変BoNT/A。

**【請求項 4】**

前記二本鎖改変BoNT/A又は単鎖改変BoNT/Aは、配列番号4、6、8、及び10から選択されるアミノ酸配列に対して、少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、

請求項1又は3記載の二本鎖改変BoNT/A又は請求項2又は3記載の単鎖改変BoNT/A。 10

**【請求項 5】**

前記二本鎖改変BoNT/A又は単鎖改変BoNT/Aは、配列番号3、5、7、及び9から選択される核酸配列に対して、少なくとも90%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされる、

請求項1又は3又は4記載の二本鎖改変BoNT/A又は請求項2乃至4の何れかに記載の単鎖改変BoNT/A。

**【請求項 6】**

前記二本鎖改変BoNT/A又は単鎖改変BoNT/Aは6.6以上のpIを有する、

請求項1又は3乃至5の何れかに記載の二本鎖改変BoNT/A又は請求項2乃至5の何れかに記載の単鎖改変BoNT/A。 20

**【請求項 7】**

当該少なくとも4個のアミノ酸修飾が次の7個のアミノ酸:ASN886、ASN930、SER955、GLN991、ASN1026、ASN1052、又はGLN1229の修飾からなり、かつ

前記修飾は、リジン残基又はアルギニン残基によるアミノ酸の置換を含む、

請求項1又は3乃至6の何れかに記載の二本鎖改変BoNT/A又は請求項2乃至6の何れかに記載の単鎖改変BoNT/A。

**【請求項 8】**

当該少なくとも4個のアミノ酸修飾が次の7個のアミノ酸:ASN930、ASN954、SER955、GLN991、ASN1026、ASN1052、又はGLN1229の修飾からなり、かつ

前記修飾は、リジン残基又はアルギニン残基によるアミノ酸の置換を含む、 30

請求項1又は3乃至6の何れかに記載の二本鎖改変BoNT/A又は請求項2乃至6の何れかに記載の単鎖改変BoNT/A。

**【請求項 9】**

当該少なくとも4個のアミノ酸修飾が次の7個のアミノ酸:ASN930、SER955、GLN951、ASN1025、ASN1026、ASN1052、又はGLN1229の修飾からなり、かつ

前記修飾は、リジン残基又はアルギニン残基によるアミノ酸の置換を含む、

請求項1又は3乃至6の何れかに記載の二本鎖改変BoNT/A又は請求項2乃至6の何れかに記載の単鎖改変BoNT/A。

**【請求項 10】**

当該少なくとも4個のアミノ酸修飾が次の8個のアミノ酸:ASN1188、ASP1213、GLY1215、ASN1216、ASN1242、ASN1243、SER1274、又はTHR1277の修飾からなり、かつ

前記修飾は、リジン残基又はアルギニン残基によるアミノ酸の置換を含む、 40

請求項1又は3乃至6の何れかに記載の二本鎖改変BoNT/A又は請求項2乃至6の何れかに記載の単鎖改変BoNT/A。

**【請求項 11】**

当該二本鎖改変BoNT/Aは標的細胞との結合、転位置、及び標的SNAREタンパク質の切断の能力を維持する、請求項1又は3乃至10の何れかに記載の二本鎖改変BoNT/A。

**【請求項 12】**

請求項1又は3乃至11の何れかに記載の二本鎖改変BoNT/A:

ここで、当該二本鎖改変BoNT/Aは安全率が少なくとも8であり；  
安全率は、-10%の体重変化に必要な毒素のpg/マウスとして測定される投与量を、pg/マウスとして測定されるDAS ED<sub>50</sub>で除算することにより計算され；かつ  
ED<sub>50</sub>=DASスコア2を得るのに必要な投与量である。

【請求項13】

請求項1又は3乃至12の何れかに記載の二本鎖改変ボツリヌス毒素血清型A(BoNT/A)と、薬学的に許容可能な担体、賦形剤、アジュバント、噴霧剤、及び/又は塩から選択される少なくとも1つの成分とを共に含む、医薬組成物。

【請求項14】

斜視(strabismus)、眼瞼痙攣、斜視(squint)、ジストニア、痙性ジストニア、顎口腔ジストニア、限局性ジストニア、遅発性ジストニア、喉頭ジストニア、四肢ジストニア、頸部ジストニア、斜頸、痙性斜頸、細胞/筋肉の無能力化が有効となる美的療法又は美容用途、眼球運動の神経筋障害又は状態、共同斜視、上下斜視、外側直筋麻痺、眼振、甲状腺機能低下ミオパチー、書痙、歯ぎしり、ウィルソン病、振戦、チック、分節性ミオクローヌス、痙縮、慢性多発性硬化症による痙縮、異常な膀胱の制御をもたらす痙縮、アニムス、背部痙攣、筋肉硬直、緊張性頭痛、骨盤拳筋症候群、二分脊椎、遅発性ジスキネジア、パーキンソン病、吃音症、片側顔面痙攣、眼瞼障害、脳性麻痺、限局性痙縮、痙性大腸炎、神経因性膀胱、アニスムス、四肢痙縮、裂肛、アカラシア、嚥下障害、流涙、多汗症、過剰唾液分泌、過剰消化管分泌、筋肉痛、筋痙攣による痛み、頭痛、緊張性頭痛、額の皺、皮膚の皺、癌、子宮障害、泌尿生殖器障害、泌尿生殖器神経障害、慢性神経性炎症、及び平滑筋障害から選択される疾患又は状態の予防又は治療に用いるための、請求項1又は3乃至12の何れかに記載の二本鎖改変ボツリヌス毒素血清型A(BoNT/A)を含む医薬。  
。

10

20

30

40

50