

【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】令和3年3月18日(2021.3.18)

【公表番号】特表2020-508289(P2020-508289A)  
 【公表日】令和2年3月19日(2020.3.19)  
 【年通号数】公開・登録公報2020-011  
 【出願番号】特願2019-541264(P2019-541264)  
 【国際特許分類】

A 6 1 K 38/46 (2006.01)  
 A 6 1 K 35/76 (2015.01)  
 A 6 1 K 45/00 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/706 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/365 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/436 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/573 (2006.01)  
 A 6 1 P 37/06 (2006.01)  
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)  
 A 6 1 K 48/00 (2006.01)  
 C 1 2 N 15/56 (2006.01)  
 C 1 2 N 15/85 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 38/46  
 A 6 1 K 35/76  
 A 6 1 K 45/00  
 A 6 1 K 31/706  
 A 6 1 K 31/365  
 A 6 1 K 31/436  
 A 6 1 K 31/573  
 A 6 1 P 37/06  
 A 6 1 P 43/00 1 1 1  
 A 6 1 K 48/00  
 C 1 2 N 15/56 Z N A  
 C 1 2 N 15/85 Z

【手続補正書】

【提出日】令和3年1月28日(2021.1.28)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0249

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0249】

この明細書に言及のある全ての刊行物、特許、及び特許出願は、各々の個別の刊行物、特許、又は特許出願の全体が参照により本明細書に組み込まれていることが具体的かつ個別的に示されているかのように、同程度明細書中に参照により本明細書中に組み込まれている。

本件出願は、以下の態様の発明を提供する。

(態様1)

ムコ多糖症I型(MPS I)と診断されたヒト対象の治療方法であって、該ヒト対象の脳の脳

脊髄液にヒト神経細胞によって生産された治療有効量の組換えヒト -L-イズロニダーゼ(IDUA)を送達することを含む、前記方法。

(態様2)

MPS 1と診断されたヒト対象の治療方法であって、該ヒト対象の脳の脳脊髄液にヒトグリア細胞によって生産された治療有効量の組換えヒトIDUAを送達することを含む、前記方法。

(態様3)

ヒトIDUAによる治療の前に、又はそれと同時に、前記対象に免疫抑制治療を施し、かつその後も免疫抑制治療を継続することをさらに含む、態様1又は2記載の方法。

(態様4)

MPS 1と診断されたヒト対象の治療方法であって：

該ヒト対象の脳の脳脊髄液に治療有効量の 2,6-シアル酸付加ヒトIDUAを送達すること；及び

該ヒトIDUAによる治療の前又はそれと同時に、該対象に免疫抑制治療を施し、かつその後も免疫抑制治療を継続すること、を含む、前記方法。

(態様5)

ムコ多糖症I型(MPS 1)と診断されたヒト対象の治療方法であって：

該ヒト対象の脳の脳脊髄液に検出可能なNeuGcを含まない治療有効量のグリコシル化ヒトIDUAを送達すること；及び

該ヒトIDUAによる治療の前又はそれと同時に、該対象に免疫抑制治療を施し、かつその後も免疫抑制治療を継続すること、を含む、前記方法。

(態様6)

ムコ多糖症I型(MPS 1)と診断されたヒト対象の治療方法であって：

該ヒト対象の脳の脳脊髄液に検出可能なNeuGc及び/又は -Gal抗原を含まない治療有効量のグリコシル化ヒトIDUAを送達すること；並びに

該ヒトIDUAによる治療の前又はそれと同時に、該対象に免疫抑制治療を施し、かつその後も免疫抑制治療を継続すること、を含む、前記方法。

(態様7)

ムコ多糖症I型(MPS 1)と診断されたヒト対象の治療方法であって：

該ヒト対象の脳の脳脊髄液にチロシン硫酸化を含む治療有効量のヒトIDUAを送達すること；並びに

該ヒトIDUAによる治療の前又はそれと同時に、該対象に免疫抑制治療を施し、かつその後も免疫抑制治療を継続すること、を含む、前記方法。

(態様8)

ムコ多糖症I型(MPS 1)と診断されたヒト対象の治療方法であって：

該ヒト対象の脳にヒトIDUAをコードする発現ベクターを投与することであって、該IDUAがヒト不死化神経細胞において該発現ベクターから発現される際に 2,6-シアル酸付加される、前記投与すること；及び

該発現ベクターの投与の前又はそれと同時に、該対象に免疫抑制治療を施し、かつその後も免疫抑制治療を継続すること、を含む、前記方法。

(態様9)

ムコ多糖症I型(MPS 1)と診断されたヒト対象の治療方法であって：

該ヒト対象の脳にヒトIDUAをコードする発現ベクターを投与することであって、該IDUAがヒト不死化神経細胞において該発現ベクターから発現される際にグリコシル化されるが検出可能なNeuGcを含まない、前記投与すること；及び

該発現ベクターの投与の前又はそれと同時に、該対象に免疫抑制治療を施し、かつその後も免疫抑制治療を継続すること、を含む、前記方法。

(態様10)

ムコ多糖症I型(MPS 1)と診断されたヒト対象の治療方法であって：

該ヒト対象の脳にヒトIDUAをコードする発現ベクターを投与することであって、該IDUA

がヒト不死化神経細胞において該発現ベクターから発現される際にグリコシル化されるが  
検出可能なNeuGc及び/又は -Gal抗原を含まない、前記投与すること；並びに

該発現ベクターの投与の前又はそれと同時に、該対象に免疫抑制治療を施し、かつその  
後も免疫抑制治療を継続すること、を含む、前記方法。

(態様11)

ムコ多糖症I型(MPS I)と診断されたヒト対象の治療方法であって：

該ヒト対象の脳にヒトIDUAをコードする発現ベクターを投与することであって、該IDUA  
がヒト不死化神経細胞において該発現ベクターから発現される際にチロシン硫酸化される  
、前記投与すること；並びに

該発現ベクターの投与の前又はそれと同時に、該対象に免疫抑制治療を施し、かつその  
後も免疫抑制治療を継続すること、を含む、前記方法。

(態様12)

ムコ多糖症I型(MPS I)と診断されたヒト対象の治療方法であって：

該ヒト対象の脳の脳脊髄液に治療有効量のヒトIDUAをコードする組換えヌクレオチド発  
現ベクターを投与することであって、その結果 2,6-シアル酸付加グリカンを含む該IDUA  
を放出するデポーが形成される、前記投与すること；及び

該発現ベクターの投与の前又はそれと同時に、該対象に免疫抑制治療を施し、かつその  
後も免疫抑制治療を継続すること、を含む、前記方法。

(態様13)

ムコ多糖症I型(MPS I)と診断されたヒト対象の治療方法であって：

該ヒト対象の脳の脳脊髄液に治療有効量のヒトIDUAをコードする組換えヌクレオチド発  
現ベクターを投与することであって、その結果検出可能なNeuGcを含まないグリコシル化  
ヒトIDUAを放出するデポーが形成される、前記投与すること；及び

該発現ベクターの投与の前又はそれと同時に、該対象に免疫抑制治療を施し、かつその  
後も免疫抑制治療を継続すること、を含む、前記方法。

(態様14)

ムコ多糖症I型(MPS I)と診断されたヒト対象の治療方法であって：

該ヒト対象の脳の脳脊髄液に治療有効量のヒトIDUAをコードする組換えヌクレオチド発  
現ベクターを投与することであって、その結果検出可能なNeuGc及び/又は -Gal抗原を含  
まないグリコシル化ヒトIDUAを放出するデポーが形成される、前記投与すること；並びに

該発現ベクターの投与の前又はそれと同時に、該対象に免疫抑制治療を施し、かつその  
後も免疫抑制治療を継続すること、を含む、前記方法。

(態様15)

ムコ多糖症I型(MPS I)と診断されたヒト対象の治療方法であって：

該ヒト対象の脳の脳脊髄液に治療有効量のヒトIDUAをコードする組換えヌクレオチド発  
現ベクターを投与することであって、その結果チロシン硫酸化を含む該IDUAを放出するデ  
ポーが形成される、前記投与すること；並びに

該発現ベクターの投与の前又はそれと同時に、該対象に免疫抑制治療を施し、かつその  
後も免疫抑制治療を継続すること、を含む、前記方法。

(態様16)

前記免疫抑制治療が、前記ヒトIDUAによる治療の前に、又はそれと同時に(a) タクロリ  
ムス及びミコフェノール酸、(b) ラパマイシン及びミコフェノール酸、又は(c) タクロリ  
ムス、ラパマイシン、及びコルチコステロイド、例えばプレドニゾロン及び/若しくはメ  
チルプレドニゾロンの組合わせを前記対象に投与し、かつその後継続することを含む、態  
様3~15のいずれか1項記載の方法。

(態様17)

前記免疫抑制治療を180日後に中止する、態様16記載の方法。

(態様18)

前記ヒトIDUAが配列番号:1のアミノ酸配列を含む、態様1~17のいずれか1項記載の方法

( 態 様 1 9 )

前記免疫抑制治療が前記ヒトIDUAによる治療の前に、又はそれと同時に(a) タクロリムス及びミコフェノール酸、(b) ラパマイシン及びミコフェノール酸、又は(c) タクロリムス、ラパマイシン、及びコルチコステロイド、例えばプレドニゾロン及び/若しくはメチルプレドニゾロンの組合わせを前記対象に投与することを含む、態様18記載の方法。

( 態 様 2 0 )

前記免疫抑制治療を180日後に中止する、態様19記載の方法。

( 態 様 2 1 )

2,6-シアル酸付加グリカンを含む前記IDUAの生産を、細胞培養中でヒト神経細胞株を前記組換えヌクレオチド発現ベクターを用いて形質導入することにより確認する、態様12記載の方法。

( 態 様 2 2 )

検出可能なNeuGcを含まない前記グリコシル化IDUAの生産を、細胞培養中でヒト神経細胞株を前記組換えヌクレオチド発現ベクターを用いて形質導入することにより確認する、態様13記載の方法。

( 態 様 2 3 )

検出可能なNeuGc及び/又は -Gal抗原を含まない前記グリコシル化IDUAの生産を、細胞培養中でヒト神経細胞株を前記組換えヌクレオチド発現ベクターを用いて形質導入することにより確認する、態様14記載の方法。

( 態 様 2 4 )

チロシン硫酸化を含む前記IDUAの生産を、細胞培養中でヒト神経細胞株を前記組換えヌクレオチド発現ベクターを用いて形質導入することにより確認する、態様15記載の方法。

( 態 様 2 5 )

生産をマンノース-6-リン酸の存在下及び非存在下で確認する、態様21~24のいずれか1項記載の方法。

( 態 様 2 6 )

前記発現ベクター又は組換えヌクレオチド発現ベクターが、シグナルペプチドをコードする、態様8~15及び21~25のいずれか1項記載の方法、又は態様8~15のいずれか1項に直接的若しくは間接的に従属する場合の態様16~17のいずれか1項記載の方法。

( 態 様 2 7 )

ムコ多糖症I型(MPS I)と診断されたヒト対象の治療方法であって：

該ヒト対象の脳の脳脊髄液に治療有効量のヒトIDUAをコードする組換えヌクレオチド発現ベクターを投与することであって、その結果 2,6-シアル酸付加グリカンを含む該IDUAを放出するデポーが形成される、前記投与すること；及び

該発現ベクターの投与の前又はそれと同時に、該対象に免疫抑制治療を施し、かつその後も免疫抑制治療を継続すること、を含み、

ここで該組換えベクターは、培養中でヒト神経細胞への形質導入に使用する場合、該細胞培養中で該 2,6-シアル酸付加グリカンを含む該IDUAを生産する、前記方法。

( 態 様 2 8 )

ムコ多糖症I型(MPS I)と診断されたヒト対象の治療方法であって：

該ヒト対象の脳の脳脊髄液に治療有効量のヒトIDUAをコードする組換えヌクレオチド発現ベクターを投与することであって、その結果検出可能なNeuGcを含まないグリコシル化IDUAを放出するデポーが形成される、前記投与すること；及び

該発現ベクターの投与の前又はそれと同時に、該対象に免疫抑制治療を施し、かつその後も免疫抑制治療を継続すること、を含み、

ここで該組換えベクターは、培養中でヒト神経細胞への形質導入に使用する場合、該細胞培養中でグリコシル化されるが検出可能なNeuGcを含まない該IDUAを生産する、前記方法。

( 態 様 2 9 )

ムコ多糖症I型(MPS I)と診断されたヒト対象の治療方法であって：

該ヒト対象の脳の脳脊髄液に治療有効量のヒトIDUAをコードする組換えヌクレオチド発現ベクターを投与することであって、その結果検出可能なNeuGc及び/又は -Gal抗原を含まないグリコシル化IDUAを放出するデポが形成される、前記投与すること；及び

該発現ベクターの投与の前又はそれと同時に、該対象に免疫抑制治療を施し、かつその後も免疫抑制治療を継続すること、を含み、

ここで該組換えベクターは、培養中でヒト神経細胞への形質導入に使用する場合、該細胞培養中でグリコシル化されるが検出可能なNeuGc及び/又は -Gal抗原を含まない該IDUAを生産する、前記方法。

(態様30)

ムコ多糖症I型(MPS I)と診断されたヒト対象の治療方法であって：

該ヒト対象の脳の脳脊髄液に治療有効量のヒトIDUAをコードする組換えヌクレオチド発現ベクターを投与することであって、その結果チロシン硫酸化を含む該IDUAを放出するデポが形成される、前記投与すること；及び

該発現ベクターの投与の前又はそれと同時に、該対象に免疫抑制治療を施し、かつその後も免疫抑制治療を継続すること、を含み、

ここで該組換えベクターは、培養中でヒト神経細胞への形質導入に使用する場合、該細胞培養中でチロシン硫酸化された該IDUAを生産する、前記方法。

(態様31)

前記ヒトIDUAによる治療の前に、又はそれと同時に(a) タクロリムス及びミコフェノール酸、(b) ラパマイシン及びミコフェノール酸、又は(c) タクロリムス、ラパマイシン、及びコルチコステロイド、例えばプレドニゾン及び/若しくはメチルプレドニゾンの組合わせを前記対象に投与し、かつその後継続することを含む、態様27~30のいずれか1項記載の方法。

(態様32)

前記免疫抑制治療を180日後に中止する、態様31記載の方法。

(態様33)

前記ヒト対象が3歳未満である、態様1~32のいずれか1項記載の方法。

(態様34)

前記ヒト対象が3歳未満であり、前記発現ベクター又は前記組換えヌクレオチド発現ベクターが $1 \times 10^{10}$  GC/g脳質量又は $5 \times 10^{10}$  GC/g脳質量の用量で投与される、態様8~15及び21~33のいずれか1項記載の方法、又は態様8~15のいずれか1項に直接的若しくは間接的に従属する場合の態様16~20のいずれか1項記載の方法。

(態様35)

前記ヒト対象が3歳未満であり、前記発現ベクター又は前記組換えヌクレオチド発現ベクターが $1 \times 10^{10}$  GC/g脳質量~ $5 \times 10^{10}$  GC/g脳質量の範囲の用量で投与される、態様8~15及び21~33のいずれか1項記載の方法、又は態様8~15のいずれか1項に直接的若しくは間接的に従属する場合の態様16~20のいずれか1項記載の方法。