

【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 2 年 11 月 5 日 (2020.11.5)

【公表番号】特表 2019-529479 (P2019-529479A)

【公表日】令和 1 年 10 月 17 日 (2019.10.17)

【年通号数】公開・登録公報 2019-042

【出願番号】特願 2019-516691 (P2019-516691)

【国際特許分類】

A 6 1 K 38/43 (2006.01)

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

C 1 2 N 9/16 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 38/43

A 6 1 P 1/16

C 1 2 N 9/16 Z N A Z

【手続補正書】

【提出日】令和 2 年 9 月 15 日 (2020.9.15)

【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】

セベリパーゼアルファを含む、ライソゾーム酸性リパーゼ (L A L) 欠損症を有するヒト患者において肝線維症を軽減するための組成物であって、前記患者が、I s h a k 線維症ステージにおいて、投与前に前記患者から得たベースライン I s h a k 線維症ステージと比較して、投与後に少なくとも 1 ポイントの減少を有すると判定された、組成物。

【請求項 2】

セベリパーゼアルファを含む、ライソゾーム酸性リパーゼ (L A L) 欠損症を有するヒト患者を治療するための組成物であって、前記患者が、I s h a k 線維症ステージにおいて、投与前に前記患者から得たベースライン I s h a k 線維症ステージと比較して、投与後に少なくとも 1 ポイントの減少を有すると判定された、組成物。

【請求項 3】

セベリパーゼアルファを含む、ライソゾーム酸性リパーゼ (L A L) 欠損症を有するヒト患者において肝線維症を軽減する方法において使用するための組成物であって、前記方法は、

(a) 前記組成物を前記患者に投与することと、

(b) 前記患者が、I s h a k 線維症ステージにおいて、投与前に前記患者から得たベースライン I s h a k 線維症ステージと比較して、投与後に少なくとも 1 ポイントの減少を有するか否かを判定することと、を含み、

少なくとも 1 ポイントの減少が肝線維症の軽減を示す、組成物。

【請求項 4】

セベリパーゼアルファを含む、ライソゾーム酸性リパーゼ (L A L) 欠損症を有するヒト患者を治療する方法において使用するための組成物であって、前記方法は、

(a) 前記組成物を前記患者に投与することと、

(b) 前記患者が、I s h a k 線維症ステージにおいて、投与前に前記患者から得たベースライン I s h a k 線維症ステージと比較して、投与後に少なくとも 1 ポイントの減

少を有するか否かを判定することと、を含み、
少なくとも 1 ポイントの減少が治療を示す、組成物。

【請求項 5】

前記患者が 2 ポイント以上の減少を有すると判定された、請求項 1 又は請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記方法が、前記患者が 2 ポイント以上の減少を有するか否かを判定することを含む、請求項 3 又は請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 7】

前記少なくとも 1 ポイントの減少が 20 週目か、又は 20 週目までに生じる、請求項 1 から請求項 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 8】

前記少なくとも 1 ポイントの減少が 30 週目か、又は 30 週目までに生じる、請求項 1 から請求項 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 9】

前記 2 ポイント以上の減少が 52 週目か、又は 52 週目までに生じる、請求項 5 又は請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 10】

前記 I s h a k 線維症ステージが肝生検により評価される、請求項 1 から請求項 9 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 11】

静脈内注入剤として製剤化されたものである、請求項 1 から請求項 10 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 12】

少なくとも二時間にわたって注入されることを特徴とする、請求項 11 に記載の組成物。

【請求項 13】

前記患者に隔週 1 回、1 m g / k g のセベリパーゼアルファの用量で投与されることを特徴とする、請求項 1 から請求項 12 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 14】

a) 1 k g ~ 10.9 k g の患者に対して 10 m L ;
b) 11 k g ~ 24.9 k g の患者に対して 25 m L ;
c) 25 k g ~ 49.9 k g の患者に対して 50 m L ;
d) 50 k g ~ 99.9 k g の患者に対して 100 m L ; 又は
e) 100 k g ~ 120.9 k g の患者に対して 250 m L の総注入容量で投与されることを特徴とする、請求項 13 に記載の組成物。

【請求項 15】

前記患者に毎週 1 回、3 m g / k g のセベリパーゼアルファの用量で投与されることを特徴とする、請求項 1 から請求項 12 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 16】

a) 1 k g ~ 10.9 k g の患者に対して 25 m L ;
b) 11 k g ~ 24.9 k g の患者に対して 50 m L ;
c) 25 k g ~ 49.9 k g の患者に対して 100 m L ;
d) 50 k g ~ 99.9 k g の患者に対して 250 m L ; 又は
e) 100 k g ~ 120.9 k g の患者に対して 500 m L の総注入容量で投与されることを特徴とする、請求項 15 に記載の組成物。

【請求項 17】

前記患者がベースラインで肝硬変を有する、請求項 1 から請求項 16 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 18】

アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、コラーゲン、マクロファージ、低比重リポタンパクコレステロール（LDL-C）、及び／又は肝脂肪含有量の正常レベルへの移行をもたらす、請求項１から請求項１７のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項１９】

前記組成物により、ベースラインと比較して、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、低比重リポタンパクコレステロール（LDL-C）、コラーゲン、門脈炎症、小葉炎症、大滴性脂肪症、微小胞脂肪症、マクロファージ、及び／又は全肝脂肪含有量のレベルが減少することになる、請求項１から請求項１７のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項２０】

前記組成物により、ベースラインと比較して、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が約６０％以上、低比重リポタンパクコレステロール（LDL-C）が約４０％以上、及び／又は肝脂肪含有量が約３０％以上減少することになる、請求項１９に記載の組成物。

【請求項２１】

肝脂肪含有量のレベルが磁気共鳴映像法（MRI）により評価される、請求項１８から請求項２０のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項２２】

ライソゾーム酸性リパーゼ（LAL）欠損症を有するヒト患者における肝線維症を軽減するためのキットであって、

（a）ある用量のセベリパーゼアルファと、

（b）請求項１から請求項２１のいずれか一項に記載の組成物におけるセベリパーゼアルファを使用するための指示書と、を含む、キット。

【手続補正２】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】００３６

【補正方法】変更

【補正の内容】

【００３６】

また、ライソゾーム酸性リパーゼ（LAL）欠損症を有するヒト患者における肝線維症を軽減するためのキットであって、（a）ある用量のセベリパーゼアルファと、（b）本明細書に記載の方法のうちのいずれか一つでセベリパーゼアルファを使用するための指示書と、を含むキットが提供される。

特定の実施形態では、例えば以下の項目が提供される。

（項目１）

ライソゾーム酸性リパーゼ（LAL）欠損症を有するヒト患者において肝線維症を軽減する方法であって、セベリパーゼアルファを前記患者に投与することを含み、前記患者が、Ishak線維症ステージにおいて、投与前に前記患者から得たベースラインIshak線維症ステージと比較して、投与後に少なくとも１ポイントの減少を有すると判定された、方法。

（項目２）

ライソゾーム酸性リパーゼ（LAL）欠損症を有するヒト患者を治療する方法であって、セベリパーゼアルファを前記患者に投与することを含み、前記患者が、Ishak線維症ステージにおいて、投与前に前記患者から得たベースラインIshak線維症ステージと比較して、投与後に少なくとも１ポイントの減少を有すると判定された、方法。

（項目３）

ライソゾーム酸性リパーゼ（LAL）欠損症を有するヒト患者において肝線維症を軽減する方法であって、

（a）セベリパーゼアルファを前記患者に投与することと、

（b）前記患者が、Ishak線維症ステージにおいて、投与前に前記患者から得た

ベースライン I s h a k 線維症ステージと比較して、投与後に少なくとも 1 ポイントの減少を有するか否かを判定することと、を含み、

少なくとも 1 ポイントの減少が肝線維症の軽減を示す、方法。

(項目 4)

ライソゾーム酸性リパーゼ (L A L) 欠損症を有するヒト患者を治療する方法であって、

(a) セベリパーゼアルファを前記患者に投与することと、

(b) 前記患者が、I s h a k 線維症ステージにおいて、投与前に前記患者から得たベースライン I s h a k 線維症ステージと比較して、投与後に少なくとも 1 ポイントの減少を有するか否かを判定することと、を含み、

少なくとも 1 ポイントの減少が治療を示す、方法。

(項目 5)

前記患者が 2 ポイント以上の減少を有すると判定された、項目 1 又は項目 2 に記載の方法。

(項目 6)

前記患者が 2 ポイント以上の減少を有するか否かを判定することを含む、項目 3 又は項目 4 に記載の方法。

(項目 7)

前記少なくとも 1 ポイントの減少が 20 週目か、又は 20 週目までに生じる、項目 1 から項目 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 8)

前記少なくとも 1 ポイントの減少が 30 週目か、又は 30 週目までに生じる、項目 1 から項目 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 9)

前記 2 ポイント以上の減少が 52 週目か、又は 52 週目までに生じる、項目 5 又は項目 6 に記載の方法。

(項目 10)

前記 I s h a k 線維症ステージが肝生検により評価される、項目 1 から項目 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 11)

セベリパーゼアルファが静脈内注入として投与される、項目 1 から項目 10 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 12)

セベリパーゼアルファが少なくとも二時間にわたって注入される、項目 11 に記載の方法。

(項目 13)

セベリパーゼアルファが前記患者に隔週 1 回、1 m g / k g の用量で投与される、項目 1 から項目 12 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 14)

セベリパーゼアルファが、

a) 1 k g ~ 10.9 k g の患者に対して 10 m L ;

b) 11 k g ~ 24.9 k g の患者に対して 25 m L ;

c) 25 k g ~ 49.9 k g の患者に対して 50 m L ;

d) 50 k g ~ 99.9 k g の患者に対して 100 m L ; 又は

e) 100 k g ~ 120.9 k g の患者に対して 250 m L の総注入容量で投与される、項目 13 に記載の方法。

(項目 15)

セベリパーゼアルファが前記患者に毎週 1 回、3 m g / k g の用量で投与される、項目 1 から項目 12 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 16)

セベリパーゼアルファが、

a) 1 kg～10.9 kgの患者に対して25 mL；

b) 11 kg～24.9 kgの患者に対して50 mL；

c) 25 kg～49.9 kgの患者に対して100 mL；

d) 50 kg～99.9 kgの患者に対して250 mL；又は

e) 100 kg～120.9 kgの患者に対して500 mLの総注入容量で投与される、項目15に記載の方法。

(項目17)

前記患者がベースラインで肝硬変を有する、項目1から項目16のいずれか一項に記載の方法。

(項目18)

前記方法が、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、コラーゲン、マクロファージ、低比重リポタンパクコレステロール（LDL-C）、及び／又は肝脂肪含有量の正常レベルへの移行をもたらす、項目1から項目17のいずれか一項に記載の方法。

(項目19)

前記方法により、ベースラインと比較して、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、低比重リポタンパクコレステロール（LDL-C）、コラーゲン、門脈炎症、小葉炎症、大滴性脂肪症、微小胞脂肪症、マクロファージ、及び／又は全肝脂肪含有量のレベルが減少することになる、項目1から項目17のいずれか一項に記載の方法。

(項目20)

前記方法により、ベースラインと比較して、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が約60%以上、低比重リポタンパクコレステロール（LDL-C）が約40%以上、及び／又は肝脂肪含有量が約30%以上減少することになる、項目19に記載の方法。

(項目21)

肝脂肪含有量のレベルが磁気共鳴映像法（MRI）により評価される、項目18から項目20のいずれか一項に記載の方法。

(項目22)

ライソゾーム酸性リパーゼ（LAL）欠損症を有するヒト患者における肝線維症を軽減するためのキットであって、

(a) ある用量のセベリパーゼアルファと、

(b) 項目1から項目21のいずれか一項に記載の方法でセベリパーゼアルファを使用するための指示書と、を含む、キット。