

【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27年1月29日(2015.1.29)

【公表番号】特表2013-526856(P2013-526856A)

【公表日】平成25年6月27日(2013.6.27)

【年通号数】公開・登録公報2013-034

【出願番号】特願2013-506356(P2013-506356)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 1 2 N 9/20 (2006.01)

A 0 1 K 67/027 (2006.01)

C 1 2 N 1/15 (2006.01)

C 1 2 N 1/19 (2006.01)

C 1 2 N 1/21 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

A 6 1 K 38/46 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/06 (2006.01)

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 1/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/40 (2006.01)

A 6 1 K 31/404 (2006.01)

A 6 1 K 31/366 (2006.01)

A 6 1 K 31/47 (2006.01)

A 6 1 K 31/22 (2006.01)

A 6 1 K 31/505 (2006.01)

A 6 1 K 31/194 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/00 A

C 1 2 N 9/20 Z N A

A 0 1 K 67/027

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 5/00 1 0 1

A 6 1 K 37/54

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 3/06

A 6 1 P 1/16

A 6 1 P 1/00

A 6 1 P 9/00

A 6 1 K 31/40

A 6 1 K 31/404

A 6 1 K 31/366

A 6 1 K 31/47

A 6 1 K 31/22

A 6 1 K 31/505
A 6 1 K 31/194
A 6 1 K 37/02
A 6 1 P 43/00 1 1 1

【手続補正書】

【提出日】平成26年12月4日(2014.12.4)

【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】

1つ以上のN-グリカン構造を含む単離ヒト組換えリソソーム酸リパーゼ(LAL)を含む、組成物。

【請求項2】

前記LALが実質的に配列番号2のアミノ酸配列からなる、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

前記LALが配列番号2で記載されるアミノ酸配列からなる、請求項2に記載の組成物

。

【請求項4】

前記LALが、配列番号2のAsn¹⁵、Asn⁵¹、Asn⁸⁰、Asn¹⁴⁰、Asn²⁵²およびAsn³⁰⁰からなる群より選択される少なくとも1つの位置においてN-結合グリコシル化されている、請求項3に記載の組成物。

【請求項5】

前記LALが、配列番号2のAsn¹⁵、Asn⁸⁰、Asn¹⁴⁰、Asn²⁵²およびAsn³⁰⁰においてN-グリコシル化されている、請求項4に記載の組成物。

【請求項6】

前記LALが、リン酸化マンノースを含むN-グリカン構造を配列番号2のAsn⁸⁰、Asn¹⁴⁰またはAsn²⁵²において含む、請求項5に記載の組成物。

【請求項7】

前記LALが、リン酸化マンノースを含むN-グリカン構造をAsn⁸⁰において含む、請求項5に記載の組成物。

【請求項8】

Asn⁸⁰に関連したN-グリカン構造の少なくとも30%がリン酸化マンノースを有する、請求項5に記載の組成物。

【請求項9】

Asn⁸⁰に関連したN-グリカン構造の少なくとも50%がリン酸化マンノースを有する、請求項5に記載の組成物。

【請求項10】

前記LALが、二リン酸化マンノースを含むN-グリカン構造をAsn⁸⁰において含む、請求項5に記載の組成物。

【請求項11】

Asn⁸⁰に関連したN-グリカン構造の少なくとも50%が二リン酸化マンノースを含む、請求項5に記載の組成物。

【請求項12】

前記LALが、リン酸化マンノース(M6P)を含むN-グリカン構造をAsn¹⁴⁰において含む、請求項5に記載の組成物。

【請求項13】

A s n ^{1 4 0}に関連したN - グリカン構造の約10% ~ 約50%がM6Pを含む、請求項5に記載の組成物。

【請求項14】

前記LALが、リン酸化マンノース(M6P)を含むN - グリカン構造をA s n ^{2 5 2}において含む、請求項5に記載の組成物。

【請求項15】

A s n ^{2 5 2}におけるN - グリカン構造の少なくとも50%がM6Pを含む、請求項14に記載の組成物。

【請求項16】

前記LALが、高マンノース基を含むN - グリカン構造をA s n ^{8 0}またはA s n ^{2 5 2}において含む、請求項5に記載の組成物。

【請求項17】

前記高マンノース基が6、7、8、9または10個のマンノースを含む、請求項16に記載の組成物。

【請求項18】

前記高マンノース基が7、8または9個のマンノースを含む、請求項17に記載の組成物。

【請求項19】

前記LALが、7、8または9個のマンノースを含むN - グリカン構造をA s n ^{8 0}において含む、請求項18に記載の組成物。

【請求項20】

A s n ^{8 0}におけるN - グリカン構造の少なくとも80%が7、8または9個のマンノースを含む、請求項18に記載の組成物。

【請求項21】

前記LALが、7、8または9個のマンノースを含むN - グリカン構造をA s n ^{2 5 2}において含む、請求項18に記載の組成物。

【請求項22】

A s n ^{2 5 2}におけるN - グリカン構造の少なくとも70%が7、8または9個のマンノースを含む、請求項18に記載の組成物。

【請求項23】

前記LALが、末端ガラクトースを含むN - グリカン構造をA s n ^{1 5}、A s n ^{1 4 0}またはA s n ^{3 0 0}において含む、請求項5に記載の組成物。

【請求項24】

A s n ^{1 5}に関連したN - グリカン構造の約2% ~ 約10%が末端ガラクトースを含む、請求項5に記載の組成物。

【請求項25】

A s n ^{1 4 0}に関連したN - グリカン構造の5%未満が末端ガラクトースを含む、請求項5に記載の組成物。

【請求項26】

A s n ^{3 0 0}に関連したN - グリカン構造の100%未満が末端ガラクトースを含む、請求項5に記載の組成物。

【請求項27】

前記LALのA s n ^{5 1}が非グリコシル化または実質的に非グリコシル化である、請求項5に記載の組成物。

【請求項28】

前記LALが、キシロースを有さないN - グリカン構造を含み、かつ前記N - グリカン構造の15%未満がシアル酸を含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項29】

前記LALが、キシロースを有さないN - グリカン構造を含み、かつ前記N - グリカン構造の10%未満がシアル酸を含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項 30】

前記 L A L が、キシロースを有さない N - グリカン構造を含み、かつ前記 N - グリカン構造の 5 % 未満がシアル酸を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 31】

前記 L A L が、キシロースを有さない N - グリカン構造を含み、かつ前記 N - グリカン構造の 1 % 未満がシアル酸を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 32】

前記 L A L が、シアル酸およびキシロースを実質的に含まない、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 33】

前記 L A L が N - グリカン構造を含み、前記 N - グリカン構造の 50 % 未満、40 % 未満、30 % 未満、20 % 未満、10 % 未満、5 % 未満または 1 % 未満がフコースを含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 34】

前記 L A L がフコースを含まない、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 35】

前記 L A L が N - グリカン構造を含み、前記 N - グリカン構造の少なくとも 30 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 % および 95 % がリン酸化マンノース (M 6 P) を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 36】

前記 L A L が N - グリカン構造を含み、前記 N - グリカン構造の少なくとも 90 % がリン酸化マンノース (M 6 P) を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 37】

前記 L A L が、以下の N - 結合グリコシル化プロファイルを含む、請求項 5 に記載の組成物：

g) A s n ^{1 5} において、

G l c N A c 4 M a n 3 G l c N A c 2 または
G a l 1 G l c N A c 4 M a n 3 G l c N A c 2 ;

h) A s n ^{8 0} において、

P h o s 2 M a n 7 G l c N A c 2 ;

i) ^{1 4 0} において、

P h o s 1 M a n 6 G l c N A c 2 、
G l c N A c 1 P h o s 1 M a n 6 G l c N A c 2 、
M a n 3 G l c N A c 2 、
G l c N A c 2 M a n 3 G l c N A c 2 、
G l c N A c 3 M a n 3 G l c N A c 2 、
G l c N A c 4 M a n 3 G l c N A c 2 または
G a l 1 G l c N A c 4 M a n 3 G l c N A c 2 ;

j) A s n ^{2 5 2} において、

M a n 7 G l c N A c 2 、
M a n 8 G l c N A c 2 、
M a n 9 G l c N A c 2 、
P h o s 1 M a n 8 G l c N A c 2 または
P h o s 1 M a n 9 G l c N A c 2 ; および

k) A s n ^{3 0 0} において、

G l c N A c 2 M a n 3 G l c N A c 2 、
G l c N A c 3 M a n 3 G l c N A c 2 、
G l c N A c 4 M a n 3 G l c N A c 2 、
G a l 1 G l c N A c 4 M a n 3 G l c N A c 2 、
G l c N A c 5 M a n 3 G l c N A c 2 、

Gal1GlcNAc5Man3GlcNAc2、
 GlcNAc6Man3GlcNAc2または
 Gal1GlcNAc6Man3GlcNAc2

(式中、

Man = マンノース、
 GlcNAc = N - アセチルグルコサミン、
 Phos = リン酸、
 Gal = ガラクトース
 である)。

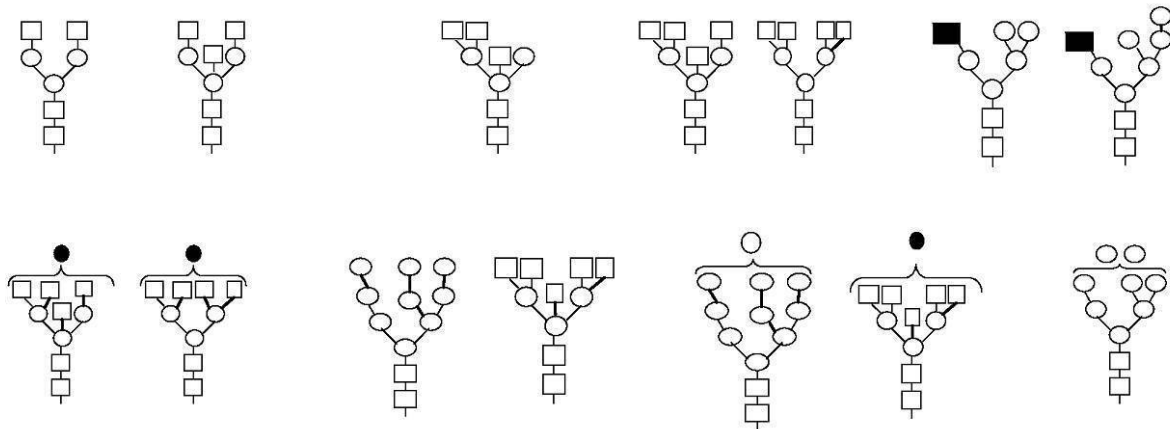
【請求項38】

前記LALが、配列番号2のAsn¹⁵、Asn⁵¹、Asn⁸⁰、Asn¹⁴⁰、Asn²⁵²およびAsn³⁰⁰においてN - 結合グリコシル化されている、請求項1に記載の組成物。

【請求項39】

前記LALが、以下の構造から選択されるN - グリカンを含む、請求項1に記載の組成物：

【化1】



(式中、

四角 = N - アセチルグルコサミン
 黒四角 = マンノース - 6 - リン酸
 丸 = マンノース
 黒丸 = ガラクトース
 黒三角 = フコース
 である)。

【請求項40】

前記LALが生殖系列トランスジェニックトリにおいて産生される、請求項39に記載の組成物。

【請求項41】

前記LALが前記生殖系列トランスジェニックトリの輸卵管細胞から産生される、請求項40に記載の組成物。

【請求項42】

前記オリゴ糖構造がトリ由来である、請求項1に記載の組成物。

【請求項43】

前記トリがニワトリである、請求項42に記載の組成物。

【請求項44】

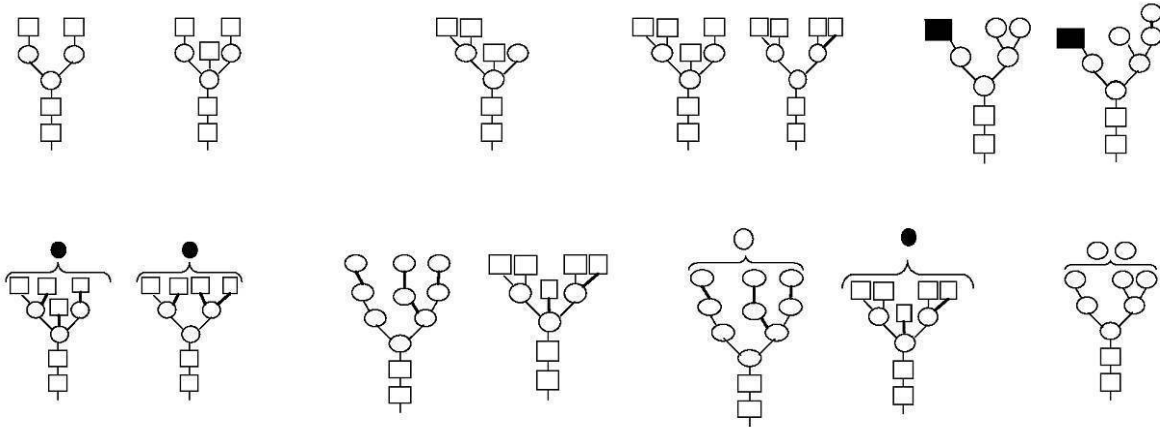
組換えヒトリソソーム酸リパーゼ(LAL)の混合物を含み、前記混合物が、配列番号2、配列番号3、配列番号4および配列番号19からなる群より選択される少なくとも2

つのヒト L A L を含む、組成物。

【請求項 4 5】

前記ヒト L A L の混合物が、以下の構造から選択される N - グリカンを含む、請求項 4 4 に記載の組成物：

【化 2】



(式中、

四角 = N - アセチルグルコサミン

黒四角 = マンノース - 6 - リン酸

丸 = マンノース

黒丸 = ガラクトース

黒三角 = フコース

である)。

【請求項 4 6】

前記 L A L が、以下の N - 結合グリコシル化プロファイルを含む、請求項 4 4 に記載の組成物：

a) 配列番号 2、3、4 および 19 のそれぞれ Asn^{15} 、 Asn^{13} 、 Asn^{10} および Asn^9 において、

$GlcNAc_4Man_3GlcNAc_2$ または

$Gal_1GlcNAc_4Man_3GlcNAc_2$;

b) 配列番号 2、3、4 および 19 のそれぞれ Asn^{80} 、 Asn^{78} 、 Asn^{75} および Asn^{74} において、

$Phos_2Man_7GlcNAc_2$;

c) 配列番号 2、3、4 および 19 のそれぞれ Asn^{140} 、 Asn^{138} 、 Asn^{135} および Asn^{134} において、

$Phos_1Man_6GlcNAc_2$ 、

$GlcNAc_1Phos_1Man_6GlcNAc_2$ 、

$Man_3GlcNAc_2$ 、

$GlcNAc_2Man_3GlcNAc_2$

$GlcNAc_3Man_3GlcNAc_2$

$GlcNAc_4Man_3GlcNAc_2$ または

$Gal_1GlcNAc_4Man_3GlcNAc_2$;

d) 配列番号 2、3、4 および 19 のそれぞれ Asn^{252} 、 Asn^{250} 、 Asn^{247} および Asn^{246} において、

$Man_7GlcNAc_2$ 、

$Man_8GlcNAc_2$ 、

$Man_9GlcNAc_2$ 、

$Phos_1Man_8GlcNAc_2$ または

Phos1Man9GlcNAc2 ; および
 e) 配列番号 2、3、4 および 19 のそれぞれ Asn³⁰⁰、Asn²⁹⁸、Asn²⁹⁵ および Asn²⁹⁴ において、
 GlcNAc2Man3GlcNAc2、
 GlcNAc3Man3GlcNAc2、
 GlcNAc4Man3GlcNAc2、
 Gal1GlcNAc4Man3GlcNAc2、
 GlcNAc5Man3GlcNAc2、
 Gal1GlcNAc5Man3GlcNAc2、
 GlcNAc6Man3GlcNAc2 または
 Gal1GlcNAc6Man3GlcNAc2。

【請求項 47】

単離リソソーム酸リパーゼ (LAL) 分子を含み、前記 LAL が、トランスジェニックニワトリの輸卵管細胞内で産生され、前記 LAL をコードする導入遺伝子を含む前記トランスジェニックニワトリの卵白から単離される、組成物。

【請求項 48】

前記 LAL がヒト LAL である、請求項 47 に記載の組成物。

【請求項 49】

前記輸卵管細胞が管状腺細胞である、請求項 48 に記載の組成物。

【請求項 50】

前記単離ヒト LAL がニワトリ由来のグリコシル化パターンを含む、請求項 49 に記載の組成物。

【請求項 51】

LAL 欠損症に関連した状態に罹患している患者を治療する方法であって、組換えヒト LAL を含む組成物の治療有効量を前記患者に投与することを含む方法。

【請求項 52】

前記組換えヒト LAL が請求項 1 ~ 33 のいずれか 1 項に記載の組成物である、請求項 51 に記載の方法。

【請求項 53】

前記状態がコレステリルエステル蓄積症 (CESD) である、請求項 51 に記載の方法。

【請求項 54】

前記状態がウォルマン病である、請求項 51 に記載の方法。

【請求項 55】

前記患者に約 0.35 mg/kg ~ 約 5.0 mg/kg の間の前記 LAL 組成物を投与する、請求項 51 に記載の方法。

【請求項 56】

前記患者に約 0.35 mg/kg ~ 約 3.0 mg/kg の間の前記 LAL 組成物を投与する、請求項 51 に記載の方法。

【請求項 57】

前記患者に約 1.0 mg/kg ~ 3.0 mg/kg の間の有効量を隔週で投与する、請求項 51 に記載の方法。

【請求項 58】

グリコシル化ヒトリソソーム酸リパーゼ (LAL) を作製する方法であって、プロモーターと作動可能に連結されたヒト LAL をコードする導入遺伝子を含み、かつ輸卵管細胞内で前記ヒト LAL を発現する生殖系列トランスジェニックトリを作製し、前記 LAL が、前記輸卵管細胞内でグリコシル化され、前記トランスジェニックトリが産む硬殻卵内に蓄積される、方法。

【請求項 59】

グリコシル化ヒトリソソーム酸リパーゼ (LAL) を産生する、トランスジェニックト

り。

【請求項 6 0】

請求項 5 9 に記載のトランスジェニックトリが産む卵。

【請求項 6 1】

請求項 5 9 に記載のトランスジェニックトリにより産生されたヒト L A L を含有する、卵白。

【請求項 6 2】

請求項 1 に記載のヒト組換えリソソーム酸リパーゼをコードする核酸配列を担持する、ベクター。

【請求項 6 3】

請求項 6 2 に記載のベクターで形質転換された宿主細胞。

【請求項 6 4】

L A L 欠損症に関連した状態に罹患している患者を治療する方法であって、組換えヒト L A L を含む組成物の治療有効量を前記患者に投与することと、第二の治療剤を前記患者に投与することを含む、方法。

【請求項 6 5】

前記第二の治療剤が、アトルバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチンおよびシンバスタチンからなる群より選択されるコレステロール低化剤である、請求項 6 4 に記載の方法。

【請求項 6 6】

前記第二の治療剤が免疫抑制剤である、請求項 6 4 に記載の方法。

【請求項 6 7】

請求項 1 に記載の組成物を薬学的に許容される担体、希釈剤または添加剤とともに含む、医薬製剤。

【請求項 6 8】

クエン酸三ナトリウム脱水和物、クエン酸およびヒト血清アルブミンからなる群より選択される少なくとも 1 つの薬剤を含む、請求項 6 7 に記載の医薬製剤。

【請求項 6 9】

p H が約 5 . 6 ~ 約 6 . 2 の間に維持された水溶液で提供される、請求項 6 7 に記載の医薬製剤。

【請求項 7 0】

p H が 5 . 7 ~ 6 . 1 の間に維持されている、請求項 6 9 に記載の医薬製剤。