

【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20年5月8日(2008.5.8)

【公表番号】特表2002-522399(P2002-522399A)

【公表日】平成14年7月23日(2002.7.23)

【出願番号】特願2000-563311(P2000-563311)

【国際特許分類】

A 6 1 K 38/44 (2006.01)

A 6 1 K 47/48 (2006.01)

A 6 1 P 13/02 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P 19/06 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 1 2 N 9/06 (2006.01)

C 1 2 N 11/08 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 1 2 R 1/67 (2006.01)

C 1 2 R 1/06 (2006.01)

C 1 2 R 1/72 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 37/50

A 6 1 K 47/48

A 6 1 P 13/02

A 6 1 P 13/12

A 6 1 P 19/06

A 6 1 P 43/00 1 1 1

C 1 2 N 9/06 A

C 1 2 N 11/08 A

C 1 2 N 15/00 Z N A A

C 1 2 N 9/06 A

C 1 2 R 1:67

C 1 2 N 9/06 A

C 1 2 R 1:06

C 1 2 N 9/06 A

C 1 2 R 1:72

【手続補正書】

【提出日】平成20年3月17日(2008.3.17)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 ウリカーゼの結合体であって、前記ウリカーゼの各サブユニットが平均 2 ～ 10 鎖の P E G に共有結合しているサブユニットを含む精製ウリカーゼを含み、P E G の各分子は約 5 k D a と 100 k D a との間の分子量であり、非結合体ウリカーゼの尿酸分解活性の少なくとも 75 % を保持し、実質的に非免疫原性である、結合体。

【請求項 2】 前記ウリカーゼは哺乳動物ウリカーゼである、請求項 1 記載の結合体

。

【請求項 3】 前記ウリカーゼはブタ肝臓ウリカーゼ、ウシ肝臓ウリカーゼ、またはヒツジ肝臓ウリカーゼである、請求項 2 記載の結合体。

【請求項 4】 前記ウリカーゼは組換え体である、請求項 1 記載の結合体。

【請求項 5】 前記ウリカーゼはブタ肝臓ウリカーゼ、ウシ肝臓ウリカーゼ、ヒツジ肝臓ウリカーゼ、またはヒヒ肝臓ウリカーゼの配列を実質的に有する、請求項 4 記載の結合体。

【請求項 6】 前記ウリカーゼはキメラである、請求項 4 記載の結合体。

【請求項 7】 前記キメラウリカーゼは、ブタ肝臓ウリカーゼおよびヒヒ肝臓ウリカーゼの一部を含む、請求項 6 記載の結合体。

【請求項 8】 前記キメラウリカーゼは P B C ウリカーゼである、請求項 7 記載の結合体。

【請求項 9】 前記キメラウリカーゼは P K S ウリカーゼである、請求項 7 記載の結合体。

【請求項 10】 前記ウリカーゼは、チロシン 97 がヒスチジンで置換されているヒヒ肝臓ウリカーゼの配列を有する、請求項 4 記載の結合体。

【請求項 11】 前記ウリカーゼはアミノ末端およびカルボキシル末端を含み、前記ウリカーゼは一方の末端または両方の末端が短縮されている、請求項 4 記載の結合体。

【請求項 12】 前記ウリカーゼは真菌ウリカーゼまたは細菌ウリカーゼである、請求項 1 記載の結合体。

【請求項 13】 前記真菌ウリカーゼまたは細菌ウリカーゼは、アスペルギルス フラバス (*Aspergillus flavus*)、アースロバクター グロビフォルミス (*Arthrobacter globiformis*)、またはキャンディダ ユティリス (*Candida utilis*) から単離されるか、前記ウリカーゼの 1 つの配列を実質的に有する組換え酵素である、請求項 12 記載の結合体。

【請求項 14】 前記ウリカーゼは無脊椎動物ウリカーゼである、請求項 1 記載の結合体。

【請求項 15】 前記無脊椎動物ウリカーゼは、ドロソフィラ メラノガスター (*Drosophila melanogaster*) またはドロソフィラ シュードオブスキュラ (*Drosophila pseudoobscura*) から単離されるか、前記ウリカーゼの 1 つの配列を実質的に有する組換え酵素である、請求項 14 記載の結合体。

【請求項 16】 前記ウリカーゼは植物ウリカーゼである、請求項 1 記載の結合体。

【請求項 17】 前記植物ウリカーゼはグリシン マックス (*Glycine max*) の根粒から単離されるか、前記ウリカーゼの配列を実質的に有する組換え酵素である、請求項 16 記載の結合体。

【請求項 18】 前記 P E G は約 10 k D a と 60 k D a との間の平均分子量を有する、請求項 1 記載の結合体。

【請求項 19】 前記 P E G は約 20 k D a と 40 k D a との間の平均分子量を有する、請求項 18 記載の結合体。

【請求項 20】 前記 P E G の平均共有結合鎖数は、ウリカーゼサブユニットあたり 3 ~ 8 鎖である、請求項 1 記載の結合体。

【請求項 21】 前記 P E G の平均共有結合鎖数は、ウリカーゼサブユニットあたり 4 ~ 6 鎖である、請求項 20 記載の結合体。

【請求項 22】 前記ウリカーゼは四量体である、請求項 1 記載の結合体。

【請求項 23】 前記 P E G の鎖は、ウレタン結合、第二級アミン結合、およびアミド結合からなる群から選択される結合を介してウリカーゼと共有結合している、請求項 1 記載の結合体。

【請求項 24】 前記 P E G は直鎖である、請求項 1 記載の結合体。

【請求項 25】 前記 P E G は分岐している、請求項 1 記載の結合体。

【請求項 26】 請求項 1 - 25 のいずれか一項記載の結合体および薬学的に受容可

能なキャリアを含む、体液または組織中の尿酸レベル低下用の薬学的組成物。

【請求項 27】 前記組成物は凍結乾燥によって安定化され、再構成の際、迅速に溶解して非経口投与に適切な溶液が得られる、請求項 26 記載の薬学的組成物。

【請求項 28】 ヒトの体液または組織中の尿酸レベル低下用の薬学的組成物である、請求項 26 記載の薬学的組成物。

【請求項 29】 静脈内、皮内、皮下、筋肉内、および腹腔内への注射用またはエアゾール処方用である、請求項 26 記載の薬学的組成物。

【請求項 30】 尿酸レベルを低下させ、痛風、痛風結節、腎不全、臓器移植、および悪性疾患からなる群から選択される症状を軽減するために使用する、請求項 26 記載の薬学的組成物。

【請求項 31】 ウリカーゼ溶液からのウリカーゼの四量体の単離法であって、前記溶液は四量体ウリカーゼおよびウリカーゼ凝集体を含み、

約 9 と 10.5 との間の pH で少なくとも 1 つの分離カラムに前記溶液を添加する工程と、

前記カラムから単離された四量体ウリカーゼを含む 1 つまたは複数の画分を回収し、前記 1 つまたは複数の画分はウリカーゼ凝集体を実質的に含まない工程を含む、方法。

【請求項 32】 前記ウリカーゼの前記溶液を pH 10.2 の前記カラムに添加する、請求項 31 記載の方法。

【請求項 33】 前記分離は、イオン交換およびサイズ排除からなる群から選択される性質に基づく、請求項 31 記載の方法。

【請求項 34】 前記四量体の存在およびウリカーゼ凝集体の非存在からなる群から選択される少なくとも 1 つの性質を同定するために前記画分を分析する工程をさらに含む、請求項 31 記載の方法。

【請求項 35】 前記分析工程は、クロマトグラフィー、遠心分離、光散乱、および電気泳動からなる群から選択される少なくとも 1 つの分析を含む、請求項 34 記載の方法。

【請求項 36】 前記クロマトグラフィーは、高速液体クロマトグラフィーである、請求項 35 記載の方法。

【請求項 37】 前記単離四量体ウリカーゼは、約 10% 未満のウリカーゼ凝集体を含む、請求項 31 記載の方法。

【請求項 38】 請求項 31 記載の方法によって作製された、単離四量体ウリカーゼ。

【請求項 39】 哺乳動物の体液または組織中で上昇した尿酸レベルの低下法であって、前記哺乳動物に有効な尿酸低下量の PEG-ウリカーゼを投与する工程を含み、薬学的に受容可能なキャリア中に前記 PEG-ウリカーゼが各サブユニットが PEG の平均 2 ~ 10 鎖に共有結合している少なくとも 2 つのサブユニットを含む精製ウリカーゼを含み、各 PEG 分子は約 5 kDa と 100 kDa との間の分子量を有する、方法。