

【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26年10月16日 (2014.10.16)

【公開番号】特開2013-241466(P2013-241466A)

【公開日】平成25年12月5日 (2013.12.5)

【年通号数】公開・登録公報2013-065

【出願番号】特願2013-174418(P2013-174418)

【国際特許分類】

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

C 0 7 K 14/47 (2006.01)

C 1 2 P 21/02 (2006.01)

C 0 7 K 1/18 (2006.01)

C 0 7 K 1/22 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 37/02

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 13/12

C 0 7 K 14/47 Z N A

C 1 2 P 21/02 C

C 0 7 K 1/18

C 0 7 K 1/22

C 1 2 N 15/00 A

【手続補正書】

【提出日】平成26年8月29日 (2014.8.29)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 2 1

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 0 2 1 】

別の好ましいヒトグリコシル化 - Gal A調製物は、好ましくは少なくとも20%、より好ましくは少なくとも50%、最も好ましくは少なくとも70%の2～4個のシアル酸残基を有するコンプレックスグリカンを含む多様な - Gal Aグリコフォームを含む。別の好ましい実施態様においては、多様なグリコフォームを含むヒトグリコシル化 - Gal A調製物は、オリゴ糖電荷を有しており、その値をZ数で表すと、100以上、好ましくは150以上、より好ましくは170以上である。また別の好ましい実施態様においては、多様なグリコフォームを含むヒトグリコシル化 - Gal A調製物は、平均して少なくとも16～50%、好ましくは25～50%、より好ましくは少なくとも30%のグリコフォームがホスホリル化されている。さらに別の実施態様においては、多様なグリコフォームを有する該調製物は、総グリカンの50～75%、好ましくは、少なくとも60%がシアリル化されている。

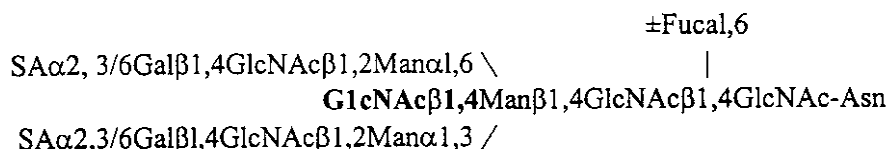
【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 2 8

【補正方法】変更

【補正の内容】



- GaIAの一部は腎臓によって取り込まれ、貯蔵糖脂質を著しく減少させる。これは、腎臓が**バイセクティング** GlcNAc 残基を有するN-グリカンを合成することができるためであり、腎上皮細胞は、このエピトープを有する糖タンパク質を非常に特異的に認識することができる。

## 【手続補正 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0089

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0089】

GnT-IIIの活性レベルが上昇すると、GnT-II、IV、VおよびGal 1, 4 - トランスフェラーゼによるさらなる分岐が基質レベルで阻害されることによって、トリマンノシルコア上の分岐状態の不均衡が生じる。最近、組換えGnT-IIIを過剰発現させることにより、糖タンパク質上にバイセクトオリゴ糖を産生することができるチャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞系が確立された。スーパーラティ(Sburlati)ら、Biotechnol. Progr., 14: 189-192(1998)。モデルとしてインターフェロン(INF-)を選び、GnT-IIIが発現することにより、グリコシル化される分泌異種タンパク質の治療作用を評価した。バイセクトオリゴ糖を有するINF- は、GnT-IIIを操作したCHO細胞によって産生されたが、未操作の親細胞系では産生しなかった。

## 【手続補正 7】

【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】

- ガラクトシダーゼ A ( - Gal A ) 調製物を含む医薬組成物であって、対象の体重 1 kg あたり 0 . 1 ~ 0 . 3 mg の 1 週間または 2 週間当たりの用量で、 - Gal A 欠乏症の治療に使用するためのものであり、前記 - Gal A 調製物の全グリカンの少なくとも 50 % がコンプレックスグリカンである、医薬組成物。

【請求項 2】

前記 - Gal A 欠乏症がファブリー病である、請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 3】

前記ファブリー病がファブリー病の異型変種である、請求項 2 記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記対象が心臓血管異常を患っている、請求項 2 または 3 記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記心臓血管異常が左心室肥大 ( LVH ) である、請求項 4 記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記用量が、対象の体重 1 kg あたり約 0 . 2 mg の - Gal A 調製物である、請求項 1 - 5 いずれか 1 項記載の医薬組成物。

【請求項 7】

筋肉内、経口、直腸、皮下、動脈内、腹腔内、脳内、鼻内、鞘内、経粘膜、経皮または吸入投与用に製剤化されている、請求項 1 - 6 いずれか 1 項記載の医薬組成物。

【請求項 8】

皮下投与用に製剤化されている、請求項 1 - 7 いずれか 1 項記載の医薬組成物。

【請求項 9】

ポンプ送達、カプセル封入細胞送達、リポソーム送達、針を用いた注射、針なし注射、ネブライザー、エアロゾライザー、エレクトロポレーションおよび経皮パッチより成る群から選択される送達系での投与用に製剤化されている、請求項 1 - 7 いずれか 1 項記載の使用。

【請求項 10】

前記対象がファブリー病の症候を示す、請求項 1 - 9 いずれか 1 項記載の医薬組成物。

【請求項 11】

前記対象が古典型ファブリー病の症候を示す、請求項 1、2 および 4 - 10 いずれか 1 項記載の医薬組成物。

【請求項 12】

前記対象がファブリー病の異型変種の症候を示す、請求項 1 - 10 いずれか 1 項記載の医薬組成物。

【請求項 13】

前記対象が心臓障害の症候を示す、請求項 1 - 12 いずれか 1 項記載の医薬組成物。

【請求項 14】

前記対象が腎臓障害の症候を示す、請求項 1 - 13 いずれか 1 項記載の医薬組成物。

【請求項 15】

前記対象が、角膜ジストロフィー、角化血管腫、痛みを伴う神経障害、脳血管疾患、心筋症、左心室肥大、運動性呼吸困難、対称性心室中隔肥大、心筋梗塞、心筋症および心筋浸潤より成る群から選択される少なくとも 1 つの症候を示す、請求項 1 - 14 いずれか 1 項記載の医薬組成物。

【請求項 16】

- ガラクトシダーゼ A ( - G a l A ) 欠乏症の治療のための薬剤の製造における - G a l A 調製物の使用であって、該薬剤が、対象の体重 1 k g あたり 0 . 1 m g ~ 0 . 3 m g の - G a l A 調製物の用量を 1 週間または 2 週間ごとに投与するためのものであり、前記 - G a l A 調製物の全グリカンの少なくとも 67 % がコンプレックスグリカンである、使用。

【請求項 17】

前記 - G a l A 欠乏症がファブリー病である、請求項 16 記載の使用。

【請求項 18】

前記 - G a l A 欠乏症がファブリー病の異型変種である、請求項 16 または 17 記載の使用。

【請求項 19】

前記対象が心臓血管異常を患っている、請求項 17 または 18 記載の使用。

【請求項 20】

前記心臓血管異常が左心室肥大 ( L V H ) である、請求項 19 記載の使用。

【請求項 21】

前記用量が、対象の体重 1 k g あたり約 0 . 2 m g の - G a l A 調製物である、請求項 16 - 20 いずれか 1 項記載の使用。

【請求項 22】

前記用量の薬剤が、筋肉内、経口、直腸、皮下、動脈内、腹腔内、脳内、鼻内、鞘内、経粘膜、経皮または吸入投与用に製剤化される、請求項 16 - 21 いずれか 1 項記載の使用。

【請求項 23】

前記用量の薬剤が皮下投与用に製剤化される、請求項 16 - 22 いずれか 1 項記載の使用。

【請求項 24】

前記用量の薬剤が、ポンプ送達、カプセル封入細胞送達、リボソーム送達、針を用いた注射、針なし注射、ネブライザー、エアロゾライザー、エレクトロポレーションおよび経皮パッチより成る群から選択される送達系での投与用に製剤化される、請求項 16 - 22 いずれか 1 項記載の使用。

【請求項 25】

前記対象がファブリー病の症候を示す、請求項 16 - 24 いずれか 1 項記載の使用。

【請求項 26】

前記対象が古典型ファブリー病の症候を示す、請求項 16、17 および 19 - 25 いずれか 1 項記載の使用。

【請求項 27】

前記対象がファブリー病の異型変種の症候を示す、請求項 16 - 25 いずれか 1 項記載の使用。

【請求項 28】

前記対象が心臓障害の症候を示す、請求項 16 - 27 いずれか 1 項記載の使用。

【請求項 29】

前記対象が腎臓障害の症候を示す、請求項 16 - 28 いずれか 1 項記載の使用。

【請求項 30】

前記対象が、角膜ジストロフィー、角化血管腫、痛みを伴う神経障害、脳血管疾患、心筋症、左心室肥大、運動性呼吸困難、対称性心室中隔肥大、心筋梗塞、心筋症および心筋浸潤より成る群から選択される少なくとも 1 つの症候を示す、請求項 16 - 29 いずれか 1 項記載の使用。

【請求項 31】

グリコシル化 - Gal A 調製物を作成する方法であって、

(a) シアリルトランスフェラーゼをコードするポリヌクレオチドを - Gal A 産生細胞に導入するか、または相同組換えにより内在性シアリルトランスフェラーゼの発現を制御する制御配列を導入し、ここで、前記 - Gal A 産生細胞はヒト細胞である、

(b) - Gal A およびシアリルトランスフェラーゼの発現をもたらす条件下において、前記 - Gal A 産生細胞を培養し、さらに、

(c) 前記 - Gal A を単離する、工程を含み、該 - Gal A 調製物は、様々な - Gal A グリコフォームを含むことを特徴とする方法。

【請求項 32】

(d) 前記工程 (c) の調製物をさらに分画または精製することにより、 - Gal A グリコフォームを選択する工程をさらに含む、請求項 31 記載の方法。

【請求項 33】

a) 前記 - Gal A 調製物のオリゴ糖の少なくとも 35 % が電荷を帯びているか、

b) 前記 - Gal A 調製物が複数のグリコフォームを含み、該グリコフォームは 2 ~ 4 個のシアル酸残基を有する少なくとも 20 % のコンプレックスグリカンを含むか、

c) Z 数によって測定した前記 - Gal A 調製物のオリゴ糖電荷が 150 以上であるか、

d) 前記 - Gal A 調製物が複数のグリコフォームを含み、該グリコフォームは、平均して少なくとも 25 ~ 50 % がホスホリル化されているか、または

e) 前記 - Gal A 調製物が、バイセクティング GlcNAc 残基を有する N - グリカンを含むことを特徴とする、請求項 31 または 32 記載の方法。

【請求項 34】

請求項 31 - 33 いずれか 1 項記載の方法によって作成したグリコシル化 - Gal A 調製物。

【請求項 35】

S D S - P A G E または逆相 H P L C により測定して、少なくとも 99.5 % の均質性まで精製されたものであり、多様な - Gal A グリコフォームを含み、少なくとも  $3 \times 10^6$  ユニット / mg タンパク質の比活性を有し、かつレクチンを実質的に含まない、請求項 34 記載のグリコシル化 - Gal A 調製物。

【請求項 36】

請求項 34 または 35 記載のグリコシル化 - Gal A 調製物を含む組成物。

【請求項 37】

対象の体重 1 kg あたり 0.05 mg ~ 5.0 mg の - Gal A 調製物の用量を 1 週間または 2 週間ごとに投与するための薬剤の製造における、請求項 34 または 35 記載の - Gal A 調製物の使用。

【請求項 38】

前記薬剤が、対象の体重 1 kg あたり 0.1 mg ~ 0.3 mg の - Gal A 調製物の用量を 1 週間または 2 週間ごとに投与するためのものである、請求項 37 記載の使用。

**【請求項 39】**

前記薬剤が、対象の体重 1 k g あたり約 0 . 2 m g の - G a l A 調製物の用量を 1 週間または 2 週間ごとに投与するためのものである、請求項 38 記載の使用。

**【請求項 40】**

前記用量の薬剤が、筋肉内、経口、直腸、皮下、動脈内、腹膜内、脳内、鼻内、髄膜内、経粘膜、経皮投与用、または吸入用に製剤化される、請求項 37 - 39 いずれか 1 項記載の使用。

**【請求項 41】**

前記用量の薬剤が、ポンプ送達、カプセル封入細胞送達、リボソーム送達、針を用いた注射、針なし注射、ネブライザー、エアロゾライザー、エレクトロポレーションおよび経皮パッチよりなる群から選択される送達系用に製剤化される、請求項 40 記載の使用。

**【請求項 42】**

ファブリー病を治療するための薬剤の製造における請求項 34 または 35 記載の - G a l A 調製物の使用であって、該薬剤は、対象の体重 1 k g あたり 0 . 0 5 m g ~ 5 . 0 m g の - G a l A 調製物の用量を 1 週間または 2 週間ごとに投与するためのものである、使用。

**【請求項 43】**

前記薬剤が皮下投与用に製剤化される、請求項 42 記載の使用。

**【請求項 44】**

ファブリー病の異型変種を治療するための薬剤の製造における、請求項 34 または 35 記載の - G a l A 調製物の使用であって、該薬剤は、対象の体重 1 k g あたり 0 . 0 5 m g ~ 5 . 0 m g の - G a l A 調製物の用量を 1 週間または 2 週間ごとに投与するためのものである、使用。

**【請求項 45】**

前記対象が心臓血管異常を患っている、請求項 42 - 44 いずれか 1 項記載の使用。

**【請求項 46】**

前記心臓血管異常が左心室肥大 ( L V H ) である、請求項 45 記載の使用。

**【請求項 47】**

ファブリー病の治療に使用するための組成物であって、請求項 34 または 35 記載の - G a l A 調製物を含み、対象の体重 1 k g あたり 0 . 0 5 m g ~ 5 . 0 m g の - G a l A 調製物の用量を 1 週間または 2 週間ごとに投与するためのものである、組成物。

**【請求項 48】**

ファブリー病の異型変種を治療するための組成物であって、請求項 34 または 35 記載の - G a l A 調製物を含み、対象の体重 1 k g あたり 0 . 0 5 m g ~ 5 . 0 m g の - G a l A 調製物の用量を 1 週間または 2 週間ごとに投与するためのものである、組成物

。

**【請求項 49】**

対象の体重 1 k g あたり 0 . 1 m g ~ 0 . 3 m g の - G a l A 調製物の用量を 1 週間または 2 週間ごとに投与するためのものである、請求項 47 または 48 記載の組成物。

**【請求項 50】**

対象の体重 1 k g あたり約 0 . 2 m g の - G a l A 調製物の用量を 1 週間または 2 週間ごとに投与するためのものである、請求項 49 記載の組成物。

**【請求項 51】**

筋肉内、経口、直腸、皮下、動脈内、腹膜内、脳内、鼻内、髄膜内、経粘膜、経皮投与用、または吸入用に製剤化されている、請求項 47 - 50 いずれか 1 項記載の組成物。

**【請求項 52】**

ポンプ送達、カプセル封入細胞送達、リボソーム送達、針を用いた注射、針なし注射、ネブライザー、エアロゾライザー、エレクトロポレーションおよび経皮パッチよりなる群から選択される送達系用に製剤化されている、請求項 51 記載の組成物。

**【請求項 53】**

皮下投与用に製剤化されている、請求項 4 7 記載の組成物。

【請求項 5 4】

前記対象が心臓血管異常を患っている、請求項 4 7 または 4 8 記載の組成物。

【請求項 5 5】

前記心臓血管異常が左心室肥大（L V H）である、請求項 5 4 記載の組成物。