

【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】0021

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0021】

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】0028

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 0 2 8 】

- Gal A調製物のシアリル化状態が改良されることにより、外来性 - Gal Aの循環半減期が長くなる。さらに、- Gal Aのシアリル化状態が改良されることにより、肝細胞の - Gal Aの取り込みと比較して、肝内皮細胞、肝洞細胞 (liver sinusoidal cells) 、肺細胞、腎細胞、神経細胞、内皮細胞または心細胞などのような肝細胞以外における取り込みが増加する。好ましくは、シアル酸含量が高められたヒトグリコシル化 - Gal A調製物は、少なくとも20%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グリコフォームを含む。別の好ましいヒトグリコシル化 - Gal A調製物は、総グリカンの50~75%、好ましくは少なくとも60%がシアル化されている多様なグリコフォームを含む。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】 0 0 8 5

【補正方法】変更

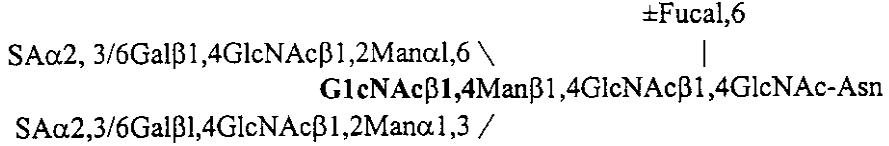
【補正の内容】

【 0 0 8 5 】

後者の例と

リカン上にいわゆるバイセクティングGlcNAc (bisectingGlcNAc) (コアの - マンノース残基に 1 , 4 結合しているGlcNAc) が形成することが挙げられ、肝臓ではこのようなことは起こらない。 - グルタミルトランスペプチダーゼ上のバイセクトビアンテナ構造は次のように表される。

【化 2】



【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】 0 0 8 6

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 0 8 6 】

哺乳類においては、酵素としての作用を有するGlcNAc トランスフェラーゼIII (GnT-III) が脳および腎臓のある種の細胞内、ならびに肝細胞癌の患者の肝臓のある種の細胞内に見出されている。GnT-IIIは、1, 4 結合内のN-アセチルグルコサミンがN-結合糖鎖のトリマンノシリコアの - マンノースに付加する反応を触媒し、バイセクティングGlcNAc 残基を形成する。GnT-IIIに対するマウス、ラットおよびヒトの遺伝子がクローニングされている。イハラ (Ihara) ら、J. Biochem. (Tokyo) 113: 692-698 (1993)。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】 0 0 8 8

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 0 8 8 】

- GaIA の

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、トリマンノシリ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。スバルティ(S Burlati)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、グリコシリ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1kgあたり0.1~0.3mg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1kgあたり約0.2mg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、ネプライザー、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（-GalA）欠乏症の治療のための薬剤の製造における
- GalA調製物の使用であって、該薬剤が、対象の体重1kgあたり0.1mg～0.3mgの
- GalA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 - GalA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 - GalA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 - GalA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（LVH）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1kgあたり約0.2mgの - GalA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 產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 產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 產生細胞を培養し、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】

SDS-PAGEまたは逆相HPLC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3.0×10⁶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1kgあたり0.05mg~5.0mg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1kgあたり0.1mg~0.3mg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 3 9】

前記薬剤が、対象の体重1kgあたり約0.2mgの-Ga1A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 4 0】

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 4 1】

前記用量の薬剤が、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、ネプライザー、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 4 2】

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-Ga1A調製物の使用であって、該薬剤は、対象の体重1kgあたり0.05mg~5.0mgの-Ga1A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 4 3】

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 4 4】

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-Ga1A調製物の使用であって、該薬剤は、対象の体重1kgあたり0.05mg~5.0mgの-Ga1A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 4 5】

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 4 6】

前記心臓血管異常が左心室肥大(LVH)である、請求項45記載の使用。

【請求項 4 7】

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-Ga1A調製物を含み、対象の体重1kgあたり0.05mg~5.0mgの-Ga1A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 4 8】

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-Ga1A調製物を含み、対象の体重1kgあたり0.05mg~5.0mgの-Ga1A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 4 9】

対象の体重1kgあたり0.1mg~0.3mgの-Ga1A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 5 0】

対象の体重1kgあたり約0.2mgの-Ga1A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 5 1】

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 5 2】

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、ネプライザー、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 5 3】

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。