

【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】令和3年8月12日(2021.8.12)

【公表番号】特表2020-530282(P2020-530282A)

【公表日】令和2年10月22日(2020.10.22)

【年通号数】公開・登録公報2020-043

【出願番号】特願2020-500057(P2020-500057)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/53	(2006.01)
C 1 2 N	15/31	(2006.01)
C 1 2 N	15/63	(2006.01)
C 1 2 N	9/06	(2006.01)
C 1 2 N	1/21	(2006.01)
A 6 1 K	38/44	(2006.01)
A 6 1 P	19/06	(2006.01)
A 6 1 P	7/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 K	47/38	(2006.01)
A 6 1 K	9/14	(2006.01)
A 6 1 K	9/16	(2006.01)
A 6 1 K	9/20	(2006.01)
A 6 1 K	9/48	(2006.01)
A 6 1 K	47/42	(2017.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/519	(2006.01)
A 6 1 K	31/192	(2006.01)
A 6 1 K	31/4178	(2006.01)
A 6 1 K	31/426	(2006.01)
A 6 1 K	31/343	(2006.01)
A 6 1 K	31/4196	(2006.01)
A 6 1 K	47/60	(2017.01)
A 6 1 K	47/56	(2017.01)
A 6 1 K	47/34	(2017.01)

【F I】

C 1 2 N	15/53	Z N A
C 1 2 N	15/31	
C 1 2 N	15/63	Z
C 1 2 N	9/06	A
C 1 2 N	1/21	
A 6 1 K	38/44	
A 6 1 P	19/06	
A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	47/38	
A 6 1 K	9/14	
A 6 1 K	9/16	
A 6 1 K	9/20	
A 6 1 K	9/48	

A 6 1 K	47/42
A 6 1 K	45/00
A 6 1 K	31/519
A 6 1 K	31/192
A 6 1 K	31/4178
A 6 1 K	31/426
A 6 1 K	31/343
A 6 1 K	31/4196
A 6 1 K	47/60
A 6 1 K	47/56
A 6 1 K	47/34

【手続補正書】**【提出日】**令和3年7月5日(2021.7.5)**【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】**

配列番号1の野生型 C . u t i l i s ウリカーゼに対応する位置において、少なくとも 2 つの変異を含む組換え変異体 C a n d i d a u t i l i s ウリカーゼであって、前記少なくとも 2 つの変異が、(a) 180位において、イソロイシンがバリンまたはアラニンによって置換されている(I 180 V または I 180 A)、(b) 165位において、チロシンがフェニルアラニンによって置換されている(Y 165 F)、(c) 190位において、バリンがグリシンまたはアラニンによって置換されている(V 190 G または V 190 A)、(d) 51位において、グルタミン酸がリシンによって置換されている(E 51 K)、(e) 244位において、グルタミンがリシンによって置換されている(Q 244 K)、(f) 132位において、イソロイシンがアルギニンまたはアスパラギンによって置換されている(I 132 R または I 132 N)、(g) 97位において、バリンがイソロイシンによって置換されている(V 97 I)、(h) 92位において、グルタミン酸がアスパラギンによって置換されている(E 92 N)、(i) 87位において、アラニンがグリシンによって置換されている(A 87 G)、(j) 142位において、アスパラギン酸がグルタミン酸によって置換されている(D 142 E)、(k) 44位において、グリシンがアラニンによって置換されている(G 44 A)、(l) 128位において、グリシンがプロリンによって置換されている(G 128 P)、(m) 236位において、アラニンがアスパラギンによって置換されている(A 236 N)、(n) 208位において、リシンがアラニンによって置換されている(K 208 A)、(o) 213位において、アスパラギンがアラニンによって置換されている(N 213 A)、(p) 140位において、セリンがスレオニンによって置換されている(S 140 T)、(q) 253位において、チロシンがグルタミンによって置換されている(Y 253 Q)、(r) 84位において、アラニンがセリンによって置換されている(A 84 S)、(s) 47位において、スレオニンがグルタミン酸によって置換されている(T 47 E)、(t) 95位において、セリンがプロリンによって置換されている(S 95 P)、(u) 103位において、リシンがスレオニンによって置換されている(K 103 T)、(v) 134位において、アスパラギン酸がグルタミン酸によって置換されている(D 134 E)、(w) 136位において、チロシンがアルギニンによって置換されている(Y 136 R)、(x) 196位において、イソロイシンがロイシンによって置換されている(I 196 L)、(y) 224位において、スレオニンがアスパラギン酸によって置換されている(T 224 D)、(z)

) 285位において、プロリンがセリンによって置換されている (P 285S)、および (aa) 296位において、バリンがアラニンによって置換されている (V 296A) から選択される、組換え変異体 Candida utilis ウリカーゼ。

【請求項 2】

I 180V、I 180A、Y 165F、V 190G、V 190A、E 51K、Q 244K、I 132R、V 97I、E 92N、A 87G、D 142E、G 44A、G 128P、A 236N、K 208A、N 213A、S 140T、Y 253Q および A 84S から選択される少なくとも2つの変異を含む、請求項 1 に記載の組換え変異体 C. utilis ウリカーゼ。

【請求項 3】

I 180V、I 180A、Y 165F、V 190G、E 51K、Q 244K、I 132R、V 97I、E 92N、A 87G、D 142E および G 44A から選択される少なくとも2つの変異を含む、請求項 1 または 2 に記載の組換え変異体 C. utilis ウリカーゼ。

【請求項 4】

I 180V、I 180A、Y 165F、V 190G、E 51K、I 132R および G 44A から選択される少なくとも2つの変異を含む、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の組換え変異体 C. utilis ウリカーゼ。

【請求項 5】

I 180V、I 180A、Y 165F、E 51K、I 132R および G 44A から選択される少なくとも2つの変異を含む、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の組換え変異体 C. utilis ウリカーゼ。

【請求項 6】

I 180V、I 180A、Y 165F、V 190G、E 51K、Q 244K および I 132R から選択される少なくとも2つの変異を含む、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の組換え変異体 C. utilis ウリカーゼ。

【請求項 7】

配列番号 1 の野生型 C. utilis ウリカーゼに対応する位置において、少なくとも 1 つ (例えば、1、2、3、4 または 5 つ) の変異を含む組換え変異体 Candida utilis ウリカーゼであって、前記少なくとも 1 つの変異が、180位、165位、51位、132位および 44 位から選択される位置に存在する、組換え変異体 C. utilis ウリカーゼ。

【請求項 8】

2、3、4、5、6、7 または 8 つの変異を含む、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の組換え変異体 C. utilis ウリカーゼ。

【請求項 9】

以下の置換 : I 180V、Y 165F、E 51K、I 132R および G 44A を含む、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の組換え変異体 C. utilis ウリカーゼ。

【請求項 10】

以下の置換 : I 180A、Y 165F、E 51K、I 132R および G 44A を含む、請求項 1 から 8 いずれか一項に記載の組換え変異体 C. utilis ウリカーゼ。

【請求項 11】

以下の置換 : I 180V、Y 165F、V 190G、E 51K、I 132R および G 44A を含む、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の組換え変異体 C. utilis ウリカーゼ。

【請求項 12】

以下の置換 : I 180A、Y 165F、V 190G、E 51K、I 132R および G 44A を含む、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の組換え変異体 C. utilis ウリカーゼ。

【請求項 13】

以下の置換：I 1 8 0 V および Y 1 6 5 F を含む、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の組換え変異体 C . u t i l i s ウリカーゼ。

【請求項 1 4】

以下の置換：I 1 8 0 V 、 Y 1 6 5 F 、 V 1 9 0 G 、 E 5 1 K 、 Q 2 4 4 K および I 1 3 2 R を含む、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の組換え変異体 C . u t i l i s ウリカーゼ。

【請求項 1 5】

表 1 または表 2 に列挙された置換を含む組換え変異体 C . u t i l i s ウリカーゼ。

【請求項 1 6】

パンクレアチンの存在下で少なくとも 3 5 分の半減期を有する組換え変異体 C a n d i d a u t i l i s ウリカーゼ。

【請求項 1 7】

前記半減期が、パンクレアチンの存在下で 3 5 ~ 2 0 0 分である、請求項 1 6 に記載の組換え変異体 C . u t i l i s ウリカーゼ。

【請求項 1 8】

前記野生型ウリカーゼと比較して、パンクレアチンの存在下で 5 ~ 5 0 倍高い安定性を有する、請求項 1 から 1 7 のいずれか一項に記載の組換え変異体 C . u t i l i s ウリカーゼ。

【請求項 1 9】

前記野生型ウリカーゼと比較して、パンクレアチンの存在下で 2 0 ~ 3 0 倍高い安定性を有する、請求項 1 8 に記載の組換え変異体 C . u t i l i s ウリカーゼ。

【請求項 2 0】

単離されている、請求項 1 から 1 9 のいずれか一項に記載の組換え変異体 C . u t i l i s ウリカーゼ。

【請求項 2 1】

水溶性ポリマーにコンジュゲートされている、請求項 1 から 2 0 のいずれか一項に記載の組換え変異体 C . u t i l i s ウリカーゼ。

【請求項 2 2】

ポリエチレングリコール (P E G) にコンジュゲートされている、請求項 2 1 に記載の組換え変異体 C . u t i l i s ウリカーゼ。

【請求項 2 3】

配列番号 2 、配列番号 3 、配列番号 4 、配列番号 5 または配列番号 6 のアミノ酸配列に對して少なくとも 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、組換え変異体 C a n d i d a u t i l i s ウリカーゼ。

【請求項 2 4】

前記ウリカーゼが、配列番号 2 、配列番号 3 、配列番号 4 、配列番号 5 または配列番号 6 のアミノ酸配列を含む、請求項 2 3 に記載の組換え変異体 C . u t i l i s ウリカーゼ

。

【請求項 2 5】

請求項 1 から 2 4 のいずれか一項に記載の組換え変異体 C . u t i l i s ウリカーゼをコードする核酸配列を含む発現ベクター。

【請求項 2 6】

前記組換え変異体ウリカーゼをコードする前記核酸配列が、異種細胞における発現のためにコドン最適化されている、請求項 2 5 に記載の発現ベクター。

【請求項 2 7】

前記異種細胞が E s c h e r i c h i a c o l i である、請求項 2 6 に記載の発現ベクター。

【請求項 2 8】

前記核酸が、配列番号 8 、配列番号 9 、配列番号 1 0 、配列番号 1 1 、配列番号 1 2 または配列番号 1 3 のヌクレオチド配列を含む、請求項 2 5 ~ 2 7 のいずれか一項に記載の

発現ベクター。

【請求項 29】

請求項 25 から 28 のいずれか一項に記載の発現ベクターを含む細胞。

【請求項 30】

Escherichia coli である、請求項 29 に記載の細胞。

【請求項 31】

請求項 1 から 24 のいずれか一項に記載の組換え変異体 C. utilis ウリカーゼならびに薬学的に許容される担体および / または賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 32】

経口剤形または非経口剤形として製剤化される、請求項 31 に記載の医薬組成物。

【請求項 33】

経口剤形として製剤化される、請求項 32 に記載の医薬組成物。

【請求項 34】

散剤、顆粒剤、ペレット剤、マイクロペレット剤またはミニ錠剤として製剤化される、請求項 31 から 33 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 35】

カプセル中にカプセル封入されるか、または錠剤剤形として製剤化される、請求項 31 から 34 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 36】

前記カプセルが、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (H P M C) カプセル、軟ゼラチンカプセルまたは硬ゼラチンカプセルである、請求項 35 に記載の医薬組成物。

【請求項 37】

非経口剤形として製剤化される、請求項 32 に記載の医薬組成物。

【請求項 38】

静脈内剤形として製剤化される、請求項 37 に記載の医薬組成物。

【請求項 39】

上昇した量の尿酸と関連する疾患または障害の処置を必要とする対象における上昇した量の尿酸と関連する疾患または障害を処置するための、請求項 1 から 24 のいずれか一項に記載の組換え変異体 C. utilis ウリカーゼを含む組成物。

【請求項 40】

前記疾患または障害が、前記対象の血漿中の上昇した量の尿酸と関連する、請求項 39 に記載の組成物。

【請求項 41】

高尿酸血症の処置を必要とする対象における高尿酸血症を処置するための、請求項 1 から 24 のいずれか一項に記載の組換え変異体 C. utilis ウリカーゼを含む組成物。

【請求項 42】

痛風の処置を必要とする対象における痛風を処置するための、請求項 1 から 24 のいずれか一項に記載の組換え変異体 C. utilis ウリカーゼを含む組成物。

【請求項 43】

高尿酸尿症の処置を必要とする対象における高尿酸尿症を処置するための、請求項 1 から 24 のいずれか一項に記載の組換え変異体 C. utilis ウリカーゼを含む組成物。

【請求項 44】

前記組成物が、キサンチンオキシダーゼインヒビター、尿酸排泄促進薬、またはそれらの組合せと組み合わせて投与される、請求項 39 ~ 43 のいずれか一項に記載の組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0186

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0186】

本発明は、その精神からも本質的な特徴からも逸脱することなく、他の具体的な形態で具体化され得る。従って、上述の実施形態は、本明細書に記載される発明を限定するのではなく、あらゆる点で例示的とみなすべきである。従って、本発明の範囲は、上述の説明によってではなく添付の特許請求の範囲によって示され、特許請求の範囲の同等性の意味および範囲の内に入る全ての変化は、その中に包含されることが意図される。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目1)

配列番号1の野生型C. utilisウリカーゼに対応する位置において、少なくとも1つ(例えば、1、2、3、4、5、6、7または8つ)の変異を含む組換え変異体C andida utilisウリカーゼであって、前記少なくとも1つの変異が、(a)180位において、イソロイシンがバリンまたはアラニンによって置換されている(I180VまたはI180A)、(b)165位において、チロシンがフェニルアラニンによって置換されている(Y165F)、(c)190位において、バリンがグリシンまたはアラニンによって置換されている(V190GまたはV190A)、(d)51位において、グルタミン酸がリシンによって置換されている(E51K)、(e)244位において、グルタミンがリシンによって置換されている(Q244K)、(f)132位において、イソロイシンがアルギニンまたはアスパラギンによって置換されている(I132RまたはI132N)、(g)97位において、バリンがイソロイシンによって置換されている(V97I)、(h)92位において、グルタミン酸がアスパラギンによって置換されている(E92N)、(i)87位において、アラニンがグリシンによって置換されている(A87G)、(j)142位において、アスパラギン酸がグルタミン酸によって置換されている(D142E)、(k)44位において、グリシンがアラニンによって置換されている(G44A)、(l)128位において、グリシンがプロリンによって置換されている(G128P)、(m)236位において、アラニンがアスパラギンによって置換されている(A236N)、(n)208位において、リシンがアラニンによって置換されている(K208A)、(o)213位において、アスパラギンがアラニンによって置換されている(N213A)、(p)140位において、セリンがスレオニンによって置換されている(S140T)、(q)253位において、チロシンがグルタミンによって置換されている(Y253Q)、(r)84位において、アラニンがセリンによって置換されている(A84S)、(s)47位において、スレオニンがグルタミン酸によって置換されている(T47E)、(t)95位において、セリンがプロリンによって置換されている(S95P)、(u)103位において、リシンがスレオニンによって置換されている(K103T)、(v)134位において、アスパラギン酸がグルタミン酸によって置換されている(D134E)、(w)136位において、チロシンがアルギニンによって置換されている(Y136R)、(x)196位において、イソロイシンがロイシンによって置換されている(I196L)、(y)224位において、スレオニンがアスパラギン酸によって置換されている(T224D)、(z)285位において、プロリンがセリンによって置換されている(P285S)、および(aa)296位において、バリンがアラニンによって置換されている(V296A)から選択される、組換え変異体C andida utilisウリカーゼ。

(項目2)

I180V、I180A、Y165F、V190G、V190A、E51K、Q244K、I132R、V97I、E92N、A87G、D142E、G44A、G128P、A236N、K208A、N213A、S140T、Y253QおよびA84Sから選択される少なくとも1つの変異を含む、項目1に記載の組換え変異体C. utilisウリカーゼ。

(項目3)

I180V、I180A、Y165F、V190G、E51K、Q244K、I132R、V97I、E92N、A87G、D142EおよびG44Aから選択される少なくと

も 1 つ の 変 異 を 含 む 、 項 目 1 ま た は 2 に 記 載 の 組 換 え 変 異 体 C . u t i l i s ウ リ カ ゼ 。

(項 目 4)

I 1 8 0 V 、 I 1 8 0 A 、 Y 1 6 5 F 、 V 1 9 0 G 、 E 5 1 K 、 I 1 3 2 R お よ び G 4 4 A か ら 選 択 さ れ る 少 な く と も 1 つ の 変 異 を 含 む 、 項 目 1 か ら 3 の い ず れ か 一 項 に 記 載 の 組 換 え 変 異 体 C . u t i l i s ウ リ カ ゼ 。

(項 目 5)

I 1 8 0 V 、 I 1 8 0 A 、 Y 1 6 5 F 、 E 5 1 K 、 I 1 3 2 R お よ び G 4 4 A か ら 選 択 さ れ る 少 な く と も 1 つ の 変 異 を 含 む 、 項 目 1 か ら 4 の い ず れ か 一 項 に 記 載 の 組 換 え 変 異 体 C . u t i l i s ウ リ カ ゼ 。

(項 目 6)

I 1 8 0 V 、 I 1 8 0 A 、 Y 1 6 5 F 、 V 1 9 0 G 、 E 5 1 K 、 Q 2 4 4 K お よ び I 1 3 2 R か ら 選 択 さ れ る 少 な く と も 1 つ の 変 異 を 含 む 、 項 目 1 か ら 5 の い ず れ か 一 項 に 記 載 の 組 換 え 変 異 体 C . u t i l i s ウ リ カ ゼ 。

(項 目 7)

配 列 番 号 1 の 野 生 型 C . u t i l i s ウ リ カ ゼ に 対 応 す る 位 置 に お い て 、 少 な く と も 1 つ (例 え ば 、 1 、 2 、 3 、 4 、 5 ま た は 6 つ) の 変 異 を 含 む 組 換 え 変 異 体 C a n d i d a u t i l i s ウ リ カ ゼ で あ っ て 、 前 記 少 な く と も 1 つ の 変 異 が 、 1 8 0 位 、 1 6 5 位 、 1 9 0 位 、 5 1 位 、 1 3 2 位 お よ び 4 4 位 か ら 選 択 さ れ る 位 置 に 存 在 す る 、 組 換 え 変 異 体 C a n d i d a u t i l i s ウ リ カ ゼ 。

(項 目 8)

配 列 番 号 1 の 野 生 型 C . u t i l i s ウ リ カ ゼ に 対 応 す る 位 置 に お い て 、 少 な く と も 1 つ (例 え ば 、 1 、 2 、 3 、 4 ま た は 5 つ) の 変 異 を 含 む 組 換 え 変 異 体 C a n d i d a u t i l i s ウ リ カ ゼ で あ っ て 、 前 記 少 な く と も 1 つ の 変 異 が 、 1 8 0 位 、 1 6 5 位 、 5 1 位 、 1 3 2 位 お よ び 4 4 位 か ら 選 択 さ れ る 位 置 に 存 在 す る 、 組 換 え 変 異 体 C a n d i d a u t i l i s ウ リ カ ゼ 。

(項 目 9)

配 列 番 号 1 の 野 生 型 C . u t i l i s ウ リ カ ゼ に 対 応 す る 位 置 に お い て 、 少 な く と も 1 つ (例 え ば 、 1 、 2 、 3 、 4 、 5 ま た は 6 つ) の 変 異 を 含 む 組 換 え 変 異 体 C a n d i d a u t i l i s ウ リ カ ゼ で あ っ て 、 前 記 少 な く と も 1 つ の 変 異 が 、 1 8 0 位 、 1 6 5 位 、 1 9 0 位 、 5 1 位 、 2 4 4 位 お よ び 1 3 2 位 か ら 選 択 さ れ る 位 置 に 存 在 す る 、 組 換 え 変 異 体 C a n d i d a u t i l i s ウ リ カ ゼ 。

(項 目 10)

2 、 3 、 4 、 5 、 6 、 7 ま た は 8 つ の 変 異 を 含 む 、 項 目 1 か ら 9 の い ず れ か 一 項 に 記 載 の 組 換 え 変 異 体 C . u t i l i s ウ リ カ ゼ 。

(項 目 11)

下 の 置 換 : I 1 8 0 V 、 Y 1 6 5 F 、 E 5 1 K 、 I 1 3 2 R お よ び G 4 4 A を 含 む 、 項 目 1 か ら 1 0 の い ず れ か 一 項 に 記 載 の 組 換 え 変 異 体 C . u t i l i s ウ リ カ ゼ 。

(項 目 12)

下 の 置 換 : I 1 8 0 A 、 Y 1 6 5 F 、 E 5 1 K 、 I 1 3 2 R お よ び G 4 4 A を 含 む 、 項 目 1 か ら 1 0 の い ず れ か 一 項 に 記 載 の 組 換 え 変 異 体 C . u t i l i s ウ リ カ ゼ 。

(項 目 13)

下 の 置 換 : I 1 8 0 V 、 Y 1 6 5 F 、 V 1 9 0 G 、 E 5 1 K 、 I 1 3 2 R お よ び G 4 4 A を 含 む 、 項 目 1 か ら 1 0 の い ず れ か 一 項 に 記 載 の 組 換 え 変 異 体 C . u t i l i s ウ リ カ ゼ 。

(項 目 14)

下 の 置 換 : I 1 8 0 A 、 Y 1 6 5 F 、 V 1 9 0 G 、 E 5 1 K 、 I 1 3 2 R お よ び G 4 4 A を 含 む 、 項 目 1 か ら 1 0 の い ず れ か 一 項 に 記 載 の 組 換 え 変 異 体 C . u t i l i s ウ リ カ ゼ 。

(項 目 15)

以下の置換：I 180V および Y 165F を含む、項目 1 から 10 のいずれか一項に記載の組換え変異体 C. utilis ウリカーゼ。

(項目 16)

以下の置換：I 180V、Y 165F、V 190G、E 51K、Q 244K および I 132R を含む、項目 1 から 10 のいずれか一項に記載の組換え変異体 C. utilis ウリカーゼ。

(項目 17)

表 1 または表 2 に列挙された置換を含む組換え変異体 C. utilis ウリカーゼ。

(項目 18)

パンクレアチンの存在下で少なくとも 35 分の半減期を有する組換え変異体 C andida utilis ウリカーゼ。

(項目 19)

前記半減期が、パンクレアチンの存在下で 35 ~ 200 分である、項目 17 に記載の組換え変異体 C. utilis ウリカーゼ。

(項目 20)

前記野生型ウリカーゼと比較して、パンクレアチンの存在下で 5 ~ 50 倍高い安定性を有する、項目 1 から 19 のいずれか一項に記載の組換え変異体 C. utilis ウリカーゼ。

(項目 21)

前記野生型ウリカーゼと比較して、パンクレアチンの存在下で 20 ~ 30 倍高い安定性を有する、項目 20 に記載の組換え変異体 C. utilis ウリカーゼ。

(項目 22)

単離されている、項目 1 から 21 のいずれか一項に記載の組換え変異体 C. utilis ウリカーゼ。

(項目 23)

水溶性ポリマーにコンジュゲートされている、項目 1 から 22 のいずれか一項に記載の組換え変異体 C. utilis ウリカーゼ。

(項目 24)

ポリエチレングリコール (PEG) にコンジュゲートされている、項目 23 に記載の組換え変異体 C. utilis ウリカーゼ。

(項目 25)

項目 1 から 24 のいずれか一項に記載の組換え変異体 C. utilis ウリカーゼをコードする核酸配列を含む発現ベクター。

(項目 26)

前記組換え変異体ウリカーゼをコードする前記核酸配列が、異種細胞における発現のためにコドン最適化されている、項目 25 に記載の発現ベクター。

(項目 27)

前記異種細胞が Escherichia coli である、項目 26 に記載の発現ベクター。

(項目 28)

項目 25 から 27 のいずれか一項に記載の発現ベクターを含む細胞。

(項目 29)

Escherichia coli である、項目 28 に記載の細胞。

(項目 30)

項目 1 から 24 のいずれか一項に記載の組換え変異体 C. utilis ウリカーゼを含む医薬組成物。

(項目 31)

薬学的に許容される担体および / または賦形剤をさらに含む、項目 30 に記載の医薬組成物。

(項目 32)

経口剤形または非経口剤形として製剤化される、項目30または31に記載の医薬組成物。

(項目33)

経口剤形として製剤化される、項目32に記載の医薬組成物。

(項目34)

散剤、顆粒剤、ペレット剤、マイクロペレット剤またはミニ錠剤として製剤化される、項目30から33のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目35)

カプセル中にカプセル封入されるか、または錠剤剤形として製剤化される、項目30から34のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目36)

前記カプセルが、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)カプセル、軟ゼラチンカプセルまたは硬ゼラチンカプセルである、項目35に記載の医薬組成物。

(項目37)

非経口剤形として製剤化される、項目32に記載の医薬組成物。

(項目38)

静脈内剤形として製剤化される、項目37に記載の医薬組成物。

(項目39)

それを必要とする対象における上昇した量の尿酸と関連する疾患または障害を処置する方法であって、有効量の項目1から24のいずれか一項に記載の組換え変異体C.uti1isウリカーゼを前記対象に投与し、それによって、前記対象における前記疾患または障害を処置するステップを含む、方法。

(項目40)

前記疾患または障害が、前記対象の血漿中の上昇した量の尿酸と関連する、項目39に記載の方法。

(項目41)

それを必要とする対象における高尿酸血症を処置する方法であって、有効量の項目1から24のいずれか一項に記載の組換え変異体C.uti1isウリカーゼを前記対象に投与し、それによって、前記対象における高尿酸血症を処置するステップを含む、方法。

(項目42)

それを必要とする対象における痛風を処置する方法であって、有効量の項目1から24のいずれか一項に記載の組換え変異体C.uti1isウリカーゼを前記対象に投与し、それによって、前記対象における痛風を処置するステップを含む、方法。

(項目43)

それを必要とする対象における高尿酸血症を処置する方法であって、有効量の項目30から38のいずれか一項に記載の医薬組成物を前記対象に投与し、それによって、前記対象における高尿酸血症を処置するステップを含む、方法。

(項目44)

それを必要とする対象における痛風を処置する方法であって、有効量の項目30から38のいずれか一項に記載の医薬組成物を前記対象に投与し、それによって、前記対象における痛風を処置するステップを含む、方法。

(項目45)

前記組換え変異体C.uti1isウリカーゼが、キサンチンオキシダーゼインヒビター、尿酸排泄促進薬、またはそれらの組合せと組み合わせて投与される、項目39から44のいずれか一項に記載の方法。

(項目46)

前記キサンチンオキシダーゼインヒビターが、アロプリノールおよびフェブキソスタットから選択される、項目45に記載の方法。

(項目47)

前記尿酸排泄促進薬が、プロベネシド、ベンズプロマロン、ロサルタンおよびレシヌラ

ドから選択される、項目 4 5 に記載の方法。

(項目 4 8)

それを必要とする対象における高尿酸尿症を処置する方法であって、有効量の項目 1 から 2 4 のいずれか一項に記載の組換え変異体 C . u t i l i s ウリカーゼを前記対象に投与し、それによって、前記対象における高尿酸尿症を処置するステップを含む、方法。

(項目 4 9)

それを必要とする対象における高尿酸尿症を処置する方法であって、有効量の項目 3 0 から 3 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物を前記対象に投与し、それによって、前記対象における高尿酸尿症を処置するステップを含む、方法。

(項目 5 0)

前記組換え変異体 C . u t i l i s ウリカーゼが、キサンチンオキシダーゼインヒビター、尿酸排泄促進薬、またはそれらの組合せと組み合わせて投与される、項目 4 8 または 4 9 に記載の方法。

(項目 5 1)

前記組換え変異体 C . u t i l i s ウリカーゼが、キサンチンオキシダーゼインヒビター、尿酸排泄促進薬、またはそれらの組合せの投与に引き続いて投与される、項目 4 8 または 4 9 に記載の方法。

(項目 5 2)

前記キサンチンオキシダーゼインヒビターが、アロプリノールおよびフェブキソスタットから選択される、項目 5 0 または 5 1 に記載の方法。

(項目 5 3)

前記尿酸排泄促進薬が、プロベネシド、ベンズプロマロン、ロサルタンおよびレシヌラドから選択される、項目 5 0 または 5 1 に記載の方法。