

【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. utilis* 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 *Candida utilis* 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(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

） 2 8 5 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 2 8 5 S ）、および（ a a ） 2 9 6 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 2 9 6 A ） から選択される、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 2】

I 1 8 0 V、I 1 8 0 A、Y 1 6 5 F、V 1 9 0 G、V 1 9 0 A、E 5 1 K、Q 2 4 4 K、I 1 3 2 R、V 9 7 I、E 9 2 N、A 8 7 G、D 1 4 2 E、G 4 4 A、G 1 2 8 P、A 2 3 6 N、K 2 0 8 A、N 2 1 3 A、S 1 4 0 T、Y 2 5 3 Q および A 8 4 S 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 . u t i l i s ウリカーゼ。

【請求項 3】

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、I 1 3 2 R、V 9 7 I、E 9 2 N、A 8 7 G、D 1 4 2 E および G 4 4 A 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 . u t i l i s ウリカーゼ。

【請求項 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 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 . u t i l i s ウリカーゼ。

【請求項 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 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 . u t i l i s ウリカーゼ。

【請求項 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 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 . u t i l i s ウリカーゼ。

【請求項 7】

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 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 ウリカーゼであって、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 . u t i l i s ウリカーゼ。

【請求項 9】

以下の置換：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、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 10】

以下の置換：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、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 11】

以下の置換：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、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 12】

以下の置換：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、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 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 のアミノ酸配列に対して少なくとも 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】

E s c h e r i c h i a c o l i 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 . u t i l i s* 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 . u t i l i s* 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 . u t i l i s* 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 . u t i l i s* 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 . u t i l i s* 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】

【 0 1 8 6 】

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 *Candida 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 (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 285 S)、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 296 A) から選択される、組換え変異体 *Candida utilis* ウリカーゼ。

(項目 2)

I 180 V、I 180 A、Y 165 F、V 190 G、V 190 A、E 51 K、Q 244 K、I 132 R、V 97 I、E 92 N、A 87 G、D 142 E、G 44 A、G 128 P、A 236 N、K 208 A、N 213 A、S 140 T、Y 253 Q および A 84 S 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)

I 180 V、I 180 A、Y 165 F、V 190 G、E 51 K、Q 244 K、I 132 R、V 97 I、E 92 N、A 87 G、D 142 E および G 44 A 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 ウリカーゼ。

(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 ウリカーゼ。

(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 ウリカーゼ。

(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 ウリカーゼ。

(項目7)

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 ウリカーゼであって、前記少なくとも1つの変異が、180位、165位、190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 a n d i d a u t i l i s ウリカーゼ。

(項目8)

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 a n d i d a u t i l i s ウリカーゼ。

(項目9)

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 ウリカーゼであって、前記少なくとも1つの変異が、180位、165位、190位、51位、244位および132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 ウリカーゼ。

(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 ウリカーゼ。

(項目11)

以下の置換：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10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。

(項目12)

以下の置換：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10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。

(項目13)

以下の置換：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10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。

(項目14)

以下の置換：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10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。

(項目15)

以下の置換：I 1 8 0 VおよびY 1 6 5 F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 ウリカーゼ。

(項目 1 6)

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、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 ウリカーゼ。

(項目 1 7)

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。

(項目 1 8)

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。

(項目 1 9)

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、項目 1 7 に記載の組換え変異体 C . u t i l i s ウリカーゼ。

(項目 2 0)

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、項目 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。

(項目 2 1)

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、項目 2 0 に記載の組換え変異体 C . u t i l i s ウリカーゼ。

(項目 2 2)

単離されている、項目 1 から 2 1 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。

(項目 2 3)

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 2 2 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。

(項目 2 4)

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、項目 2 3 に記載の組換え変異体 C . u t i l i s ウリカーゼ。

(項目 2 5)

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 ウリカーゼをコードする核酸配列を含む発現ベクター。

(項目 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、項目 2 5 に記載の発現ベクター。

(項目 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、項目 2 6 に記載の発現ベクター。

(項目 2 8)

項目 2 5 から 2 7 のいずれか一項に記載の発現ベクターを含む細胞。

(項目 2 9)

E s c h e r i c h i a c o l i である、項目 2 8 に記載の細胞。

(項目 3 0)

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 ウリカーゼを含む医薬組成物。

(項目 3 1)

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 3 0 に記載の医薬組成物。

(項目 3 2)

経口剤形または非経口剤形として製剤化される、項目 3 0 または 3 1 に記載の医薬組成物。

(項目 3 3)

経口剤形として製剤化される、項目 3 2 に記載の医薬組成物。

(項目 3 4)

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 3 0 から 3 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 3 5)

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 3 0 から 3 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 3 6)

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、項目 3 5 に記載の医薬組成物。

(項目 3 7)

非経口剤形として製剤化される、項目 3 2 に記載の医薬組成物。

(項目 3 8)

静脈内剤形として製剤化される、項目 3 7 に記載の医薬組成物。

(項目 3 9)

それを必要とする対象における上昇した量の尿酸に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 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 4 0)

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に関連する、項目 3 9 に記載の方法。

(項目 4 1)

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 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血症を処置するステップを含む、方法。

(項目 4 2)

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 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、前記対象における痛風を処置するステップを含む、方法。

(項目 4 3)

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 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血症を処置するステップを含む、方法。

(項目 4 4)

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 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、前記対象における痛風を処置するステップを含む、方法。

(項目 4 5)

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 3 9 から 4 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 6)

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 4 5 に記載の方法。

(項目 4 7)

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。