

【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8月14日 (2014.8.14)

【公表番号】特表2013-534526(P2013-534526A)

【公表日】平成25年9月5日 (2013.9.5)

【年通号数】公開・登録公報2013-048

【出願番号】特願2013-516844(P2013-516844)

【国際特許分類】

A 6 1 K 38/43 (2006.01)

A 6 1 P 3/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 21/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/14 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 27/16 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 P 25/08 (2006.01)

A 6 1 P 1/08 (2006.01)

A 6 1 M 5/178 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 37/48

A 6 1 P 3/00

A 6 1 P 1/16

A 6 1 P 13/12

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 21/00

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 25/14

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 27/16

A 6 1 P 27/02

A 6 1 P 25/08

A 6 1 P 1/08

A 6 1 M 5/18

【手続補正書】

【提出日】平成26年6月24日 (2014.6.24)

【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】

リソソーム酵素に対する補充酵素である酵素を含む薬学的組成物であって、前記組成物は、リソソーム酵素のレベルまたは活性の減少を伴うリソソーム蓄積症に罹患しているか

、またはこれに罹患しやすい対象に髄腔内投与されることを特徴とし、そして前記組成物は、少なくとも5 mg / mlの濃度で存在する酵素および最大50 mMのリン酸塩を含む組成物。

【請求項2】

前記酵素が少なくとも10 mg / mlの濃度で存在することをさらに特徴とする、請求項1に記載の薬学的組成物。

【請求項3】

前記酵素が少なくとも30 mg / mlの濃度で存在することをさらに特徴とする、請求項1に記載の薬学的組成物。

【請求項4】

前記リン酸塩が、最大30 mMの濃度で存在することをさらに特徴とする、請求項1～3のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項5】

前記リン酸塩が、最大10 mMの濃度で存在することをさらに特徴とする、請求項1～4のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項6】

5.5～7.0のpHを有することをさらに特徴とする、請求項1～5のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項7】

約6のpHを有することをさらに特徴とする、請求項1～6のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項8】

界面活性剤および等張化剤を含むことをさらに特徴とする、請求項1に記載の薬学的組成物。

【請求項9】

前記界面活性剤が、ポリソルベートまたはポロキサマーを含むことをさらに特徴とする、請求項8に記載の薬学的組成物。

【請求項10】

前記ポリソルベートまたはポロキサマーが、0.005%～0.2%の濃度で存在することをさらに特徴とする、請求項9に記載の薬学的組成物。

【請求項11】

前記ポリソルベートまたはポロキサマーが、0.005%～0.02%の濃度で存在することをさらに特徴とする、請求項9に記載の薬学的組成物。

【請求項12】

請求項1～11のいずれか一項に記載の組成物であって、
(i) 前記組成物は、5 mLまたは3 mL未満の単回用量体積で投与されるものであり；
(ii) 前記組成物の髄腔内投与が、前記対象において実質的な有害作用を生じず；そして／または
(iii) 前記組成物の髄腔内投与が、T細胞性の適応免疫応答を生じない、組成物。

【請求項13】

前記酵素が、外表面の少なくとも10 mm下の深部脳組織へ送達されるか、または前記補充酵素が、深部脳組織のリソソームへ特異的に送達される、請求項1～12のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項14】

前記深部脳組織が、大脳の深部白質、脊髄の深部灰白質、脳梁、脳室周囲組織、視床、海馬采、大脳皮質リボンよりも下の組織、大脳の表面から4 mmよりも下の組織、大脳の表面から6 mmよりも下の組織、大脳の表面から10 mmよりも下の組織、ブルキンエ細胞層、顆粒細胞層の組織、深部小脳白質組織、および深部小脳核組織、ならびにこれらの組合せから選択される、請求項13に記載の組成物。

【請求項15】

前記補充酵素が、脳、脊髄および末梢器官の1つ以上の組織においてリソソーム酵素の正常なレベルまたは活性の少なくとも10%が達成される治療有効量および投与間隔で髄腔内投与されるものである、請求項1に記載の組成物。

【請求項16】

前記治療有効量が、

- (i) 0.005 mg / 脳重量 kg ~ 100 mg / 脳重量 kg の範囲にあるか；
- (ii) 1 mg / 脳重量 kg よりも大きい；
- (iii) 10 mg / 脳重量 kg よりも大きい；または
- (iv) 30 mg / 脳重量 kg よりも大きい、請求項15に記載の組成物。

【請求項17】

前記補充酵素が、

- (i) マンノース-6-リン酸(M6P)残基を含み；
- (ii) リソソーム標的化部分を含む融合タンパク質であり；
- (iii) ニューロン、グリア細胞、血管周囲細胞および/または髄膜細胞へ送達され；そして/または
- (iv) さらに脊髄のニューロンへ送達される、請求項1~16のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項18】

請求項1~17のいずれか一項に記載の組成物であって、

- (i) 前記リソソーム蓄積症が、ハンター症候群、異染性白質ジストロフィー(MLD)症、サンフィリップ症候群A型、サンフィリップ症候群B型およびグロバイド細胞白質ジストロフィー(GLD)症からなる群より選択され、そして

前記補充酵素が、組換えイズロン酸-2-スルファターゼ(I2S)、アリアルスルファターゼA(ASA)、ヘパランN-スルファターゼ(HNS)、-N-アセチルグルコサミニダーゼ(Naglu)および-ガラクトシダーゼ(GLC)からなる群より必要に応じて選択されるか；

- (ii) 前記リソソーム蓄積症が、アスパルチルグルコサミン尿症、コレステロールエステル蓄積症、ウォルマン病、シスチン症、ダノン病、ファブリー病、ファバー脂肪肉芽腫症、ファバー病、フコース症、ガラクトシアリドーシスI型/I I型、ゴーシェ病I型I / I I型 / I I I型、グロバイド細胞白質ジストロフィー、クラッペ病、グリコゲン蓄積症I I、ポンベ病、GM1-ガングリオシド症I型 / I I型 / I I I型、GM2-ガングリオシド症I型、テイ・サックス病、GM2-ガングリオシド症I I型、サンドホフ病、GM2-ガングリオシド症、-マンノース症I型 / I I型、-マンノース症、異染性白質ジストロフィー、ムコ脂質症I型、シアリドーシスI型 / I I型、ムコ脂質症I I型 / I I I型、I細胞病、ムコ脂質症I I I C型偽性ハーラー・ポリジストロフィー、ムコ多糖症I型、ムコ多糖症I I型、ハンター症候群、ムコ多糖症I I I A型、サンフィリップ症候群A、BまたはC型、ムコ多糖症I I I B型、ムコ多糖症I I I C型、ムコ多糖症I I I D型、ムコ多糖症I V A型、モルキオ症候群、ムコ多糖症I V B型、ムコ多糖症V I型、ムコ多糖症V I I型、スライ症候群、ムコ多糖症I X型、多種スルファターゼ欠損症、神経セロイドリポフスチン症、CLN1バッテン病、CLN2バッテン病、ニーマン・ピック病A型 / B型、ニーマン・ピック病C1型、ニーマン・ピック病C2型、濃化異骨症、シンドラー病I型 / I I型、ゴーシェ病およびシアル酸蓄積症からなる群より選択され；そして/または

- (iii) 前記リソソーム蓄積症が末梢症状を伴い、かつ前記補充酵素が前記対象に静脈内投与されるものであることを特徴とし、必要に応じて前記静脈内投与が月1回投与以下の頻度であり；または

- (iv) 前記リソソーム蓄積症が末梢症状を伴い、かつ前記補充酵素が前記対象に静脈内投与されるものではないことを特徴とする、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】００４７

【補正方法】変更

【補正の内容】

【００４７】

さらに別の態様では、本発明は、髄腔内投与のための装置、例えば、流体接触ポート；流体接触ポートと流体連絡する第一流出口、および脊髄中への挿入のために設計された第二流出口；ならびに脊髄における中空体の挿入を固定するための固定機構を提供する。いくつかの実施形態では、固定機構は、中空体の表面に載せられる１つ以上のノブ、および１つ以上のノブを覆って調整可能な縫合リングを含む。いくつかの実施形態では、流体接触ポートはリザーバを含む。ある実施形態では、流体接触ポートは、埋込可能である。ある実施形態では、流体接触ポートは注射可能なポートである。いくつかの実施形態では、流体接触ポートは機械式ポンプである。

本発明の好ましい実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

（項目１）

リソソーム酵素のレベルまたは活性の減少を伴うリソソーム蓄積症に罹患しているか、またはこれに罹患しやすい対象に、リソソーム酵素の補充酵素を約 5 mg / ml を上回る濃度で含む組成物を髄腔内投与するステップを含む、方法。

（項目２）

前記補充酵素が約 10 mg / ml を上回る濃度である、項目１に記載の方法。

（項目３）

前記組成物が、（i）緩衝剤、（ii）界面活性剤または（iii）等張化剤のうちの１つ以上をさらに含む、項目１または２に記載の方法。

（項目４）

前記組成物の pH が約 3.0 ~ 8.0 である、項目１～３のいずれか１項に記載の方法。

（項目５）

前記組成物を 5 mL 未満の単回用量体積で投与する、項目１～４のいずれか１項に記載の方法。

（項目６）

前記組成物を 3 mL 未満の単回用量体積で投与する、項目１～５のいずれか１項に記載の方法。

（項目７）

前記組成物の髄腔内投与が、対象において実質的な有害作用を生じない、項目１～６のいずれか１項に記載の方法。

（項目８）

前記組成物の髄腔内投与が、T細胞性の適応免疫応答を生じない、項目１～７のいずれか１項に記載の方法。

（項目９）

リソソーム酵素のレベルまたは活性の減少を伴うリソソーム蓄積症に罹患しているか、またはこれに罹患しやすい対象に、リソソーム酵素の補充酵素を合成 CSF ではない製剤中に含む組成物を髄腔内投与するステップを含む、方法。

（項目１０）

前記補充酵素が約 5 mg / ml を上回る濃度である、項目９に記載の方法。

（項目１１）

リソソーム酵素のレベルまたは活性の減少を伴うリソソーム蓄積症に罹患しているか、またはこれに罹患しやすい対象に、リソソーム酵素の補充酵素を含む組成物を髄腔内投与するステップを含み、投与が、免疫抑制剤の同時治療を行わない、前記組成物の髄腔内投与を含む、方法。

(項目 1 2)

治療する対象における免疫耐性誘導を含まない、項目 1 1 に記載の方法。

(項目 1 3)

T 細胞免疫抑制を用いた対象の前治療または前処置を含まない、項目 1 2 に記載の方法。

(項目 1 4)

リソソーム酵素のレベルまたは活性の減少を伴うリソソーム蓄積症に罹患しているか、またはこれに罹患しやすい対象に、リソソーム酵素の補充酵素を含む組成物を、脳、脊髄および末梢器官の 1 つ以上の組織においてリソソーム酵素の正常なレベルまたは活性の少なくとも 1 0 % が達成される治療有効量および投与間隔で髄腔内投与するステップを含む、方法。

(項目 1 5)

前記脳の 1 つ以上の組織が髄膜組織を含む、項目 1 4 に記載の方法。

(項目 1 6)

前記髄膜組織が、軟膜組織、硬膜組織およびクモ膜組織からなる群より選択される、項目 1 5 に記載の方法。

(項目 1 7)

前記脳の 1 つ以上の組織が脳の組織を含む、項目 1 6 に記載の方法。

(項目 1 8)

前記脳の組織が、脳の表面組織または浅部組織である、項目 1 7 に記載の方法。

(項目 1 9)

前記脳の表面組織または浅部組織が、軟膜組織、大脳皮質リボン組織、大脳の表面から 4 mm 以内の組織およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、項目 1 8 に記載の方法。

(項目 2 0)

前記脳の組織が脳の深部組織である、項目 1 7 に記載の方法。

(項目 2 1)

前記脳の深部組織が、大脳皮質リボンよりも下の組織、大脳の表面から 4 mm よりも下の組織、大脳の表面から 6 mm よりも下の組織、大脳の表面から 1 0 mm よりも下の組織およびこれらの組合せ組織からなる群より選択される、項目 2 0 に記載の方法。

(項目 2 2)

前記脳の 1 つ以上の組織が小脳の組織を含む、項目 1 4 に記載の方法。

(項目 2 3)

前記小脳の組織が、分子層の組織、プルキンエ細胞層の組織、顆粒細胞層の組織およびこれらの組合せからなる群より選択される、項目 2 2 に記載の方法。

(項目 2 4)

前記小脳の組織が小脳の深部組織である、項目 2 2 に記載の方法。

(項目 2 5)

前記小脳の深部組織が、プルキンエ細胞層の組織、顆粒細胞層の組織、深部小脳白質組織および深部小脳核組織からなる群より選択される、項目 2 4 に記載の方法。

(項目 2 6)

前記 1 つ以上の脳の組織が脳幹の組織を含む、項目 1 4 に記載の方法。

(項目 2 7)

前記脳幹の組織が、脳幹白質組織および / または脳幹核組織からなる群より選択される、項目 2 6 に記載の方法。

(項目 2 8)

前記脊髄の 1 つ以上の組織が、脊髄の表面組織または浅部組織である、項目 1 4 に記載の方法。

(項目 2 9)

前記脊髄の表面組織または浅部組織が、軟膜、白質束および脊髄表面の表面から 4 mm

以内の組織からなる群より選択される、項目 2 8 に記載の方法。

(項目 3 0)

前記脊髄の 1 つ以上の組織が脊髄の深部組織である、項目 1 4 に記載の方法。

(項目 3 1)

前記脊髄の深部組織が、脊髄灰白質および上衣細胞、ならびに脊髄表面の表面から 4 mm よりも下の組織からなる群より選択される、項目 3 0 に記載の方法。

(項目 3 2)

前記脳の 1 つ以上の組織が表面組織または浅部組織を含む、項目 1 4 に記載の方法。

(項目 3 3)

前記表面組織または浅部組織が、髄膜の軟膜組織、硬膜組織およびクモ膜組織、軟膜組織、大脳皮質リボン組織、大脳の表面から 4 mm 以内の組織およびこれらの組合せからなる群より選択される、項目 3 2 に記載の方法。

(項目 3 4)

前記組織が深部組織を含む、項目 1 4 に記載の方法。

(項目 3 5)

前記深部脳組織が、大脳の深部白質、脊髄の深部灰白質、脳梁、脳室周囲組織、視床、海馬采、大脳皮質リボンよりも下の組織、大脳の表面から 4 mm よりも下の組織、大脳の表面から 6 mm よりも下の組織、大脳の表面から 10 mm よりも下の組織、プルキンエ細胞層、顆粒細胞層の組織、深部小脳白質組織、および深部小脳核組織、ならびにこれらの組合せから選択される、項目 3 4 に記載の方法。

(項目 3 6)

前記治療有効量が 0.005 mg / 脳重量 kg ~ 100 mg / 脳重量 kg の範囲にある、項目 1 4 ~ 3 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 3 7)

前記治療有効量が 1 mg / 脳重量 kg よりも大きい、項目 1 4 ~ 3 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 3 8)

前記治療有効量が 10 mg / 脳重量 kg よりも大きい、項目 1 4 ~ 3 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 3 9)

前記治療有効量が 30 mg / 脳重量 kg よりも大きい、項目 1 4 ~ 3 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 4 0)

前記投与間隔が 2 週間に 1 回である、項目 1 4 ~ 3 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 4 1)

前記投与間隔が 1 か月に 1 回である、項目 1 4 ~ 3 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 4 2)

前記投与間隔が 2 か月に 1 回である、項目 1 4 ~ 3 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 4 3)

リソソーム酵素のレベルまたは活性の減少を伴うリソソーム蓄積症に罹患しているか、またはこれに罹患しやすい対象に、リソソーム酵素の補充酵素を含む組成物を髄腔内投与するステップを含み、投与が、前記補充酵素が外表面から少なくとも 5 mm 下の脳深部組織へ送達されるような前記組成物の髄腔内投与を含む、方法。

(項目 4 4)

前記補充酵素が、外表面の少なくとも 10 mm 下の深部脳組織へ送達される、項目 4 3 に記載の方法。

(項目 4 5)

前記補充酵素が、深部脳組織のリソソームへ特異的に送達される、項目 4 3 に記載の方法。

(項目 4 6)

前記深部脳組織が、大脳の深部白質、脊髄の深部灰白質、脳梁、脳室周囲組織、視床、海馬采、大脳皮質リボンよりも下の組織、大脳の表面から4mmよりも下の組織、大脳の表面から6mmよりも下の組織、大脳の表面から10mmよりも下の組織、ブルキンエ細胞層、顆粒細胞層の組織、深部小脳白質組織、および小脳核組織、ならびにこれらの組合せから選択される、項目43、44および45のいずれか1項に記載の方法。

(項目47)

リソソーム酵素のレベルまたは活性の減少を伴うリソソーム蓄積症に罹患しているか、またはこれに罹患しやすい対象に、ヒト細胞から産生されたリソソーム酵素の補充酵素を含む組成物を髄腔内投与するステップを含む、方法。

(項目48)

前記リソソーム蓄積症が、アスパルチルグルコサミン尿症、コレステロールエステル蓄積症、ウォルマン病、シスチン症、ダノン病、ファブリー病、ファバー脂肪肉芽腫症、ファバー病、フコース症、ガラクトシアリドーシスI型/I II型、ゴーシェ病I型I / I II型/I II I型、グロバイド細胞白質ジストロフィー、クラッペ病、グリコーゲン蓄積症I I、ポンペ病、GM1 - ガングリオシド症I型/I II型/I II I型、GM2 - ガングリオシド症I型、テイ・サックス病、GM2 - ガングリオシド症I II型、サンドホフ病、GM2 - ガングリオシド症、 - マンノース症I型/I II型、 - マンノース症、異染性白質ジストロフィー、ムコ脂質症I型、シアリドーシスI型/I II型、ムコ脂質症I II型/I II I型、I細胞病、ムコ脂質症I II I C型偽性ハーラー・ポリジストロフィー、ムコ多糖症I型、ムコ多糖症I II型、ハンター症候群、ムコ多糖症I II I A型、サンフィリップ症候群A、BまたはC型、ムコ多糖症I II I B型、ムコ多糖症I II I C型、ムコ多糖症I II I D型、ムコ多糖症I V A型、モルキオ症候群、ムコ多糖症I V B型、ムコ多糖症V I型、ムコ多糖症V I I型、スライ症候群、ムコ多糖症I X型、多種スルファターゼ欠損症、神経セロイドリポフスチン症、CLN1バッテン病、CLN2バッテン病、ニーマン・ピック病A型/B型、ニーマン・ピック病C1型、ニーマン・ピック病C2型、濃化異骨症、シンドラー病I型/I II型、ゴーシェ病およびシアル酸蓄積症からなる群より選択される、項目1～47のいずれか1項に記載の方法。

(項目49)

前記リソソーム蓄積症が、ハンター症候群、異染性白質ジストロフィー(MLD)症、サンフィリップ症候群A型、サンフィリップ症候群B型およびグロバイド細胞白質ジストロフィー(GLD)症からなる群より選択される、項目1～48のいずれか1項に記載の方法。

(項目50)

前記補充酵素が、組換えイズロン酸-2-スルファターゼ(I2S)、アリールスルファターゼA(ASA)、ヘパランN-スルファターゼ(HNS)、 - N-アセチルグルコサミニダーゼ(Naglu)および - ガラクトシダーゼ(GLC)からなる群より選択される、項目49に記載の方法。

(項目51)

前記補充酵素がマンノース-6-リン酸(M6P)残基を含む、項目1～50のいずれか1項に記載の方法。

(項目52)

前記補充酵素が、リソソーム標的化部分を含む融合タンパク質である、項目1～51のいずれか1項に記載の方法。

(項目53)

前記補充酵素が、ニューロン、グリア細胞、血管周囲細胞および/または髄膜細胞へ送達される、項目1～52のいずれか1項に記載の方法。

(項目54)

前記補充酵素が、さらに脊髄のニューロンへ送達される、項目1～53のいずれか1項に記載の方法。

(項目55)

前記髄腔内投与が、前記補充酵素の末梢標的組織内への全身送達を生じさせる、項目 1 ~ 5 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 5 6)

末梢標的組織が、肝臓、腎臓、脾臓および / または心臓から選択される、項目 5 5 に記載の方法。

(項目 5 7)

前記髄腔内投与が、脳標的組織、脊髄ニューロンおよび / または末梢標的組織内での補充酵素のリソソーム局在化を生じさせる、項目 1 ~ 5 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 5 8)

前記髄腔内投与が、脳標的組織、脊髄ニューロンおよび / または末梢標的組織における G A G 蓄積を生じさせる、項目 1 ~ 5 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 5 9)

前記 G A G 蓄積が、対照と比較して少なくとも 2 0 %、4 0 %、5 0 %、6 0 %、8 0 %、9 0 %、1 倍、1 . 5 倍または 2 倍だけ減少する、項目 5 8 に記載の方法。

(項目 6 0)

前記髄腔内投与が、ニューロンにおける空胞化を生じさせる、項目 1 ~ 5 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 6 1)

前記ニューロンがブルキンエ細胞を含む、項目 6 0 に記載の方法。

(項目 6 2)

前記髄腔内投与が、脳標的組織、脊髄ニューロンおよび / または末梢標的組織において補充酵素の酵素活性の増加を生じさせる、項目 1 ~ 6 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 6 3)

前記酵素活性が、対照と比較して少なくとも 1 倍、2 倍、3 倍、4 倍、5 倍、6 倍、7 倍、8 倍、9 倍または 1 0 倍だけ増加する、項目 6 2 に記載の方法。

(項目 6 4)

前記増加した酵素活性が、少なくとも約 1 0 n m o l / 時・m g、2 0 n m o l / 時・m g、4 0 n m o l / 時・m g、5 0 n m o l / 時・m g、6 0 n m o l / 時・m g、7 0 n m o l / 時・m g、8 0 n m o l / 時・m g、9 0 n m o l / 時・m g、1 0 0 n m o l / 時・m g、1 5 0 n m o l / 時・m g、2 0 0 n m o l / 時・m g、2 5 0 n m o l / 時・m g、3 0 0 n m o l / 時・m g、3 5 0 n m o l / 時・m g、4 0 0 n m o l / 時・m g、4 5 0 n m o l / 時・m g、5 0 0 n m o l / 時・m g、5 5 0 n m o l / 時・m g または 6 0 0 n m o l / 時・m g である、項目 6 2 または 6 3 に記載の方法。

(項目 6 5)

前記酵素活性が腰部領域において増加する、項目 6 4 に記載の方法。

(項目 6 6)

前記腰部領域において増加した酵素活性が、少なくとも約 5 0 0 n m o l / 時・m g、6 0 0 n m o l / 時・m g、7 0 0 n m o l / 時・m g、8 0 0 n m o l / 時・m g、9 0 0 n m o l / 時・m g、1 0 0 0 n m o l / 時・m g、1 5 0 0 n m o l / 時・m g、2 0 0 0 n m o l / 時・m g、3 0 0 0 n m o l / 時・m g、4 0 0 0 n m o l / 時・m g、5 0 0 0 n m o l / 時・m g、6 0 0 0 n m o l / 時・m g、7 0 0 0 n m o l / 時・m g、8 0 0 0 n m o l / 時・m g、9 0 0 0 n m o l / 時・m g または 1 0 , 0 0 0 n m o l / 時・m g である、項目 6 5 に記載の方法。

(項目 6 7)

前記リソソーム蓄積症が末梢症状を伴い、かつ前記方法が対象への前記補充酵素の静脈内投与をさらに含む、項目 1 ~ 6 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 6 8)

前記静脈内投与が月 1 回投与以下の頻度である、項目 6 7 に記載の方法。

(項目 6 9)

前記リソソーム蓄積症が末梢症状を伴い、かつ前記方法が対象への前記補充酵素の静脈

内投与を含まない、項目 1 ～ 6 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 7 0)

ハンター症候群の治療方法であって、治療を必要とする対象に、組換えイズロン酸 - 2 - スルファターゼ (I 2 S) 酵素を、ハンターハンター症候群の少なくとも 1 つの症状または特徴の強度、重症度もしくは頻度が減少するか、またはハンターハンター症候群の発症が遅延する治療有効量および投与間隔で髄腔内投与するステップを含む、方法。

(項目 7 1)

前記ハンター症候群の少なくとも 1 つの症状または特徴が、認知障害；白質病変；脳実質、神経節、脳梁および / または脳幹における血管周囲腔の拡大；萎縮；ならびに / あるいは脳室拡大である、項目 7 0 に記載の方法。

(項目 7 2)

異染性白質ジストロフィー (M L D) 症の治療方法であって、治療を必要とする対象に、アリアルスルファターゼ A (A S A) 酵素を、M L D 症の少なくとも 1 つの症状または特徴の強度、重症度もしくは頻度が減少するか、または M L D 症の発症が遅延する治療有効量および投与間隔で髄腔内投与するステップを含む方法。

(項目 7 3)

前記 M L D 症の少なくとも 1 つの症状または特徴が、頭蓋内圧上昇、代償性水頭症、中枢神経系および末梢神経系のミエリン鞘ならびに内臓器官への硫酸化糖脂質の蓄積、C N S および P N S 内での進行性脱髄および軸索消失、ならびに / あるいは運動および認知障害である、項目 7 3 に記載の方法。

(項目 7 4)

サンフィリップ症候群 A 型 (サンフィリップ A) 疾患の治療方法であって、治療を必要とする対象に、組換えヘパラン N - スルファターゼ (H N S) 酵素を、サンフィリップ A 疾患の少なくとも 1 つの症状または特徴の強度、重症度もしくは頻度が減少するか、またはサンフィリップ A 疾患の発症が遅延する治療有効量および投与間隔で髄腔内投与するステップを含む方法。

(項目 7 5)

サンフィリップ症候群 B 型 (サンフィリップ B) 疾患の治療方法であって、治療を必要とする対象に、組換え - N - アセチルグルコサミニダーゼ (N a g l u) 酵素を、サンフィリップ B 疾患の少なくとも 1 つの症状または特徴の強度、重症度もしくは頻度が減少するか、またはサンフィリップ B 疾患の発症が遅延する治療有効量および投与間隔で髄腔内投与するステップを含む方法。

(項目 7 6)

前記サンフィリップ A またはサンフィリップ B 疾患の少なくとも 1 つの症状または特徴が、聴力損失、言語障害遅延、運動能力欠如、活動亢進、知的障害、攻撃性および / または睡眠障害である、項目 7 5 または 7 6 に記載の方法。

(項目 7 7)

前記組換え N a g l u 酵素が、N a g l u とリソソーム標的化部分とを含む融合タンパク質である、項目 7 7 に記載の方法。

(項目 7 8)

前記リソソーム標的化部分が I G F - I I である、項目 7 8 に記載の方法。

(項目 7 9)

グロバイド細胞白質ジストロフィー (G L D) 症の治療方法であって、治療を必要とする対象に、組換え - ガラクトシダーゼ (G L C) 酵素を、G L D 症の少なくとも 1 つの症状または特徴の強度、重症度もしくは頻度が減少するか、または G L D 症の発症が遅延する治療有効量および投与間隔で髄腔内投与するステップを含む方法。

(項目 8 0)

前記 G L D 症の少なくとも 1 つの症状または特徴が、易刺激性、痙攣、知的退行、聴覚消失、視覚消失、ミオクロヌス発作、筋緊張亢進、発達遅延、発達能力の退行、過敏性、振戦、運動失調、痙攣、突発性の激しい嘔吐、白質ジストロフィー、大脳萎縮症、グロ

ポイド細胞の発達および／または脱髄である、項目 8 0 に記載の方法。

(項目 8 1)

髄腔内投与のための装置であって、

体液接触ポートと、

前記体液接触ポートと流体連結された第一流出口と、脊髄への挿入用に設定された第二流出口とを有する中空体と、

前記脊髄へ前記中空体の挿入を固定するための固定機構と

を含む、装置。

(項目 8 2)

前記固定機構が、前記中空体の表面に備え付けられた 1 つ以上のノブと、前記 1 つ以上のノブ上で調節可能な縫合リングとを含む、項目 8 2 に記載の装置。

(項目 8 3)

前記体液接触ポートがリザーバを含む、項目 8 2 または 8 3 に記載の装置。

(項目 8 4)

前記体液接触ポートが埋入可能である、項目 8 2 ～ 8 4 のいずれか 1 項に記載の装置。

(項目 8 5)

前記体液接触ポートが注射可能なポートである、項目 8 2 ～ 8 5 のいずれか 1 項に記載の装置。

(項目 8 6)

前記体液接触ポートが機械式ポンプである、項目 8 2 ～ 8 5 のいずれか 1 項に記載の装置。