

【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 $5\text{ mg}/\text{ml}$ 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 $10\text{ mg}/\text{ml}$ 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 $30\text{ mg}/\text{ml}$ 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】

$5.5\sim7.0$ 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、 $0.005\% \sim 0.2\%$ 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、 $0.005\% \sim 0.02\%$ 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、ブルキン工細胞層、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ゾ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) 0.005mg / 脳重量kg ~ 100mg / 脳重量kg の範囲にあるか；
- (ii) 1mg / 脳重量kg よりも大きいか；
- (iii) 10mg / 脳重量kg よりも大きいか；または
- (iv) 30mg / 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) リソゾ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) 前記リソゾーム蓄積症が、ハンター症候群、異染性白質ジストロフィー(MLD)症、サンフィリッポ症候群A型、サンフィリッポ症候群B型およびグロボ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-G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) 前記リソゾーム蓄積症が、アスペルチルグルコサミン尿症、コレステロールエストル蓄積症、ウォルマン病、シスチン症、ダノン病、ファブリー病、ファーバー脂肪肉芽腫症、ファーバー病、フコース症、ガラクトシアリドーシスI型/I型、ゴーシェ病I型I/I型/I型、グロボイド細胞白質ジストロフィー、クラッベ病、グリコーグン蓄積症II、ポンペ病、GM1-ガングリオシド症I型/I型/I型、GM2-ガングリオシド症I型、ティ・サックス病、GM2-ガングリオシド症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、シリドーシスI型/I型、ムコ脂質症II型/I型、I細胞病、ムコ脂質症IIIC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II型、ハンター症候群、ムコ多糖症IIIA型、サンフィリッポ症候群A、BまたはC型、ムコ多糖症IIIB型、ムコ多糖症IIIC型、ムコ多糖症IIID型、ムコ多糖症IV型、モルキオ症候群、ムコ多糖症IVB型、ムコ多糖症VII型、ムコ多糖症VII型、スライ症候群、ムコ多糖症IX型、多種スルファターゼ欠損症、神経セロイドリボフスチン症、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型、ゴーシェ病およびシリアル酸蓄積症からなる群より選択され；そして/または

(iii) 前記リソゾ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) 前記リソゾ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5mg/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10mg/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5mL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3mL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5mg/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12)

治療する対象における免疫耐性誘導を含まない、項目11に記載の方法。

(項目13)

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12に記載の方法。

(項目14)

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するステップを含む、方法。

(項目15)

前記脳の1つ以上の組織が髄膜組織を含む、項目14に記載の方法。

(項目16)

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15に記載の方法。

(項目17)

前記脳の1つ以上の組織が大脳の組織を含む、項目16に記載の方法。

(項目18)

前記大脳の組織が、大脳の表面組織または浅部組織である、項目17に記載の方法。

(項目19)

前記大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4mm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18に記載の方法。

(項目20)

前記大脳の組織が大脳の深部組織である、項目17に記載の方法。

(項目21)

前記大脳の深部組織が、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20に記載の方法。

(項目22)

前記脳の1つ以上の組織が小脳の組織を含む、項目14に記載の方法。

(項目23)

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22に記載の方法。

(項目24)

前記小脳の組織が小脳の深部組織である、項目22に記載の方法。

(項目25)

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24に記載の方法。

(項目26)

前記1つ以上の脳の組織が脳幹の組織を含む、項目14に記載の方法。

(項目27)

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26に記載の方法。

(項目28)

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14に記載の方法。

(項目29)

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4mm

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 m m 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 m m 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 m m よりも下の組織、大脳の表面から 6 m m よりも下の組織、大脳の表面から 1 0 m m 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、項目 3 4 に記載の方法。

(項目 3 6)

前記治療有効量が 0 . 0 0 5 m g / 脳重量 k g ~ 1 0 0 m g / 脳重量 k g 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 m g / 脳重量 k g 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 1 0 m g / 脳重量 k g 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 3 0 m g / 脳重量 k g 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少なくとも 5 m m 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 1 0 m m 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、ブルキン工細胞層、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、ヒト細胞から產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、ファーバー脂肪肉芽腫症、ファーバー病、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 III型、グロボイド細胞白質ジストロフィー、クラッベ病、グリコーゲン蓄積症II、ポンペ病、GM1-gangliosid症I型/I II型/I III型、GM2-gangliosid症I型、サンドホフ病、GM2-gangliosid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 III型、I細胞病、ムコ脂質症I II 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 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 B型、ムコ多糖症I II C型、ムコ多糖症I II 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型およびグロボ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1～54のいずれか1項に記載の方法。

(項目56)

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55に記載の方法。

(項目57)

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ーム局在化を生じさせる、項目1～56のいずれか1項に記載の方法。

(項目58)

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GAG蓄積生じせる、項目1～57のいずれか1項に記載の方法。

(項目59)

前記GAG蓄積が、対照と比較して少なくとも20%、40%、50%、60%、80%、90%、1倍、1.5倍または2倍だけ減少する、項目58に記載の方法。

(項目60)

前記髄腔内投与が、ニューロンにおける空胞化生じせる、項目1～59のいずれか1項に記載の方法。

(項目61)

前記ニューロンがプルキンエ細胞を含む、項目60に記載の方法。

(項目62)

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せる、項目1～61のいずれか1項に記載の方法。

(項目63)

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10倍だけ増加する、項目62に記載の方法。

(項目64)

前記増加した酵素活性が、少なくとも約10nmol／時・mg、20nmol／時・mg、40nmol／時・mg、50nmol／時・mg、60nmol／時・mg、70nmol／時・mg、80nmol／時・mg、90nmol／時・mg、100nmol／時・mg、150nmol／時・mg、200nmol／時・mg、250nmol／時・mg、300nmol／時・mg、350nmol／時・mg、400nmol／時・mg、450nmol／時・mg、500nmol／時・mg、550nmol／時・mgまたは600nmol／時・mgである、項目62または63に記載の方法。

(項目65)

前記酵素活性が腰部領域において増加する、項目64に記載の方法。

(項目66)

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500nmol／時・mg、600nmol／時・mg、700nmol／時・mg、800nmol／時・mg、900nmol／時・mg、1000nmol／時・mg、1500nmol／時・mg、2000nmol／時・mg、3000nmol／時・mg、4000nmol／時・mg、5000nmol／時・mg、6000nmol／時・mg、7000nmol／時・mg、8000nmol／時・mg、9000nmol／時・mgまたは10,000nmol／時・mgである、項目65に記載の方法。

(項目67)

前記リ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1～66のいずれか1項に記載の方法。

(項目68)

前記静脈内投与が月1回投与以下の頻度である、項目67に記載の方法。

(項目69)

前記リ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、アリールスルファターゼ 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 内での進行性脱髓および軸索消失、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)

サンフィリッポ症候群 A 型 (サンフィリッポ 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、サンフィリッポ 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ポ 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)

サンフィリッポ症候群 B 型 (サンフィリッポ 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、サンフィリッポ 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ポ 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)

前記サンフィリッポ A またはサンフィリッポ B 疾患の少なくとも 1 つの症状または特徴が、聽力損失、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)

グロボ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、ミオクローヌス発作、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

ボイド細胞の発達および / または脱髓である、項目 8 0 に記載の方法。

(項目 8 1)

髓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。