

【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30年12月27日(2018.12.27)

【公表番号】特表2018-533571(P2018-533571A)

【公表日】平成30年11月15日(2018.11.15)

【年通号数】公開・登録公報2018-044

【出願番号】特願2018-520411(P2018-520411)

【国際特許分類】

A 6 1 K	38/46	(2006.01)
A 6 1 P	19/00	(2006.01)
A 6 1 K	38/17	(2006.01)
A 6 1 K	47/68	(2017.01)
A 6 1 K	47/64	(2017.01)
A 6 1 K	47/65	(2017.01)
A 6 1 K	9/08	(2006.01)
A 6 1 K	47/02	(2006.01)
C 1 2 N	9/16	(2006.01)
C 1 2 Q	1/42	(2006.01)
C 0 7 K	19/00	(2006.01)
C 0 7 K	16/00	(2006.01)
C 1 2 Q	1/68	(2018.01)
C 1 2 Q	1/02	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	38/46	
A 6 1 P	19/00	
A 6 1 K	38/17	1 0 0
A 6 1 K	47/68	
A 6 1 K	47/64	
A 6 1 K	47/65	
A 6 1 K	9/08	
A 6 1 K	47/02	
C 1 2 N	9/16	Z N A B
C 1 2 Q	1/42	
C 0 7 K	19/00	
C 0 7 K	16/00	
C 1 2 Q	1/68	
C 1 2 Q	1/02	

【手続補正書】

【提出日】平成30年10月29日(2018.10.29)

【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】

可溶性アルカリホスファターゼ(sALP)を含む、低ホスファターゼ血症(HPP)を有するヒト患者における頭蓋縫合早期癒合症を治療するための医薬組成物であつて、前記患者は、

増大した頭蓋内圧(ICP)を示すか又はそのおそれがあり、前記医薬組成物は、少なくとも1つの頭蓋冠リモデリング処置と組み合わせて前記患者に投与するために調製されるものである、前記医薬組成物。

【請求項2】

前記医薬組成物が、前記頭蓋冠リモデリング処置の前及び/又は後に前記患者に投与されるものである、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項3】

前記医薬組成物が、前記頭蓋冠リモデリング処置の2か月～1日前に前記患者に投与されるものである、請求項2記載の医薬組成物。

【請求項4】

前記医薬組成物が、前記頭蓋冠リモデリング処置の6週間、1か月、3週間、2週間、1週間、6日、5日、4日又は2日前に前記患者に投与されるものである、請求項3記載の医薬組成物。

【請求項5】

前記医薬組成物が、前記頭蓋冠リモデリング処置の2か月～1日後に前記患者に投与されるものである、請求項1～4のいずれか1項記載の医薬組成物。

【請求項6】

前記医薬組成物が、前記頭蓋冠リモデリング処置の6週間、1か月、3週間、2週間、1週間、6日、5日、4日又は2日後に前記患者に投与されるものである、請求項5記載の医薬組成物。

【請求項7】

前記HPPが、乳児HPP、小児HPP、周産期良性型HPP又は周産期致死性型HPPである、請求項1～6のいずれか1項記載の医薬組成物。

【請求項8】

前記医薬組成物が、前記患者における頭蓋縫合の早期癒合の前に前記患者に投与されるものである、請求項1～7のいずれか1項記載の医薬組成物。

【請求項9】

前記治療が、前記患者における頭蓋縫合早期癒合症の1つ以上の症状をモニタリングすることを更に含む、請求項1～8のいずれか1項記載の医薬組成物。

【請求項10】

前記モニタリングが、X線撮影、超音波検査、臨床検査及び/又はsALP活性の測定のうち少なくとも1つを含む、請求項9記載の医薬組成物。

【請求項11】

前記X線撮影がコンピュータ断層撮影(CT)スキャンを含む、請求項10記載の医薬組成物。

【請求項12】

前記sALP活性の測定が、前記患者からの血清及び/又は血液試料中のホスホエタノールアミン(PEA)、無機ピロホスフェート(PPi)及び/又はピリドキサル5'-ホスフェート(PLP)のうちの少なくとも1つを測定することを含む、請求項10記載の医薬組成物。

【請求項13】

前記sALPが、増大したICP、並びに/又は頭痛、易刺激性、恶心及び嘔吐(嘔吐する)、拍動性耳鳴、難聴、異常な頭蓋骨及び顔面形状、気道障害、閉塞性睡眠時無呼吸、キアリ型奇形、脳の異常、失明、視覚障害、複視、視力低下、難聴、痙攣、精神発達の障害、小脳扁桃ヘルニア、脊髄空洞症、両側性うつ血乳頭、眼振、小頭症、短頭症、長頭症、人工呼吸器依存及び慢性視神経浮腫から成る群より選択される頭蓋縫合早期癒合症の少なくとも1つの症状を治療するために治療上有効な量での投与のために調製される、請求項1～12のいずれか1項記載の医薬組成物。

【請求項14】

前記sALPが、乳歯の早期喪失、不完全な骨石灰化、血液中及び/又は尿中の高い無機ピロホスフェート(PPi)濃度、血液中及び/又は尿中の高いホスホエタノールアミン(PEA)濃

度、血液中及び/又は尿中の高いピリドキサル5'-ホスフェート(PLP)濃度、低石灰化、くる病の肋骨、高カルシウム尿症、低身長、骨格変形、あひる歩行、骨痛、骨折、HPP関連の痙攣、不適切な体重増、くる病、及びピロリン酸カルシウム二水和物の結晶沈着から成る群より選択されるHPPの少なくとも1つの症状を治療するために治療上有効な量での投与のために調製される、請求項1～13のいずれか1項記載の医薬組成物。

【請求項15】

前記sALPが、薬学的に許容される担体と共に医薬組成物で調製される、請求項1～14のいずれか1項記載の医薬組成物。

【請求項16】

前記薬学的に許容される担体が生理食塩水である、請求項15記載の医薬組成物。

【請求項17】

前記医薬組成物が、筋肉内、皮下、静脈内、経口、経鼻、舌下、髄腔内若しくは皮内投与のために；毎日若しくは毎週の投与のために；及び/又は0.1mg/kg～20mg/kgの毎日の投与量での、若しくは0.5mg/kg～140mg/kgの毎週の投与量での前記患者への投与のために調製されるものである、請求項1～16のいずれか1項記載の医薬組成物。

【請求項18】

前記sALPが、ホスホエタノールアミン(PEA)、無機ピロホスフェート(PPi)及びピリドキサル5'-ホスフェート(PLP)へ生理的に活性であるか；骨の骨格の石灰化を改善する触媒的效果があるか；及び/又はアルカリホスファターゼの可溶性細胞外ドメインである、請求項1～17のいずれか1項記載の医薬組成物。

【請求項19】

前記sALPが、組織非特異的アルカリホスファターゼ(TNALP)、胎盤アルカリホスファターゼ(PALP)、生殖細胞アルカリホスファターゼ(GCALP)及び腸アルカリホスファターゼ(IALP)から成る群より選択されるか、並びに/又は、

a) 前記TNALPが、

- i) 配列番号1、2、3、4若しくは5記載のアミノ酸配列、
- ii) 配列番号6記載のアミノ酸配列、
- iii) 配列番号7記載のアミノ酸配列、
- iv) 配列番号8記載のアミノ酸配列、
- v) 配列番号9記載のアミノ酸配列、
- vi) 配列番号10記載のアミノ酸配列、
- vii) 配列番号11、12若しくは13記載のアミノ酸配列、又は、
- viii) 配列番号14記載のアミノ酸配列、

を含み、

b) 前記PALPが、配列番号15若しくは16記載のアミノ酸配列を含み、

c) 前記GCALPが、配列番号17記載のアミノ酸配列を含み、又は、

d) 前記IALPが、配列番号18記載のアミノ酸配列を含む、

請求項1～18のいずれか1項記載の医薬組成物。

【請求項20】

前記sALPが、Z-sALP-Y-スペーサー-X-W_n-V及びZ-W_n-X-sALP-Y-スペーサー-Vから成る群より選択される構造を有するポリペプチドを含み、ここで、

Vは不存在であるか、又は少なくとも1つのアミノ酸のアミノ酸配列であり、

Xは不存在であるか、又は少なくとも1つのアミノ酸のアミノ酸配列であり、

Yは不存在であるか、又は少なくとも1つのアミノ酸のアミノ酸配列であり、

Zは不存在であるか、又は少なくとも1つのアミノ酸のアミノ酸配列であり、及び、

W_nが骨標的部である、

請求項1～19のいずれか1項記載の医薬組成物。

【請求項21】

前記骨標的部がポリアスパラギン若しくはポリグルタミン領域であるか；及び/又は、n=1～50、3～30、5～15若しくは10である、請求項20記載の医薬組成物。

【請求項 2 2】

前記スペーサーが結晶化可能断片(Fc)領域を含む、請求項20又は21記載の医薬組成物。

【請求項 2 3】

前記Fc領域がCH2ドメイン、CH3ドメイン及びヒンジ領域を含む、請求項22記載の医薬組成物。

【請求項 2 4】

前記Fcが、IgG-1、IgG-2、IgG-3及びIgG-4から成る群より選択される免疫グロブリンの定常ドメインである、請求項23記載の医薬組成物。

【請求項 2 5】

V、Z及びスペーサーのうちの少なくとも1つが不存在であるか；Yが2つのアミノ酸残基であるか；及び/又はXが2つのアミノ酸残基である、請求項20記載の医薬組成物。

【請求項 2 6】

Yがロイシン-リジンであるか；及び/又はXがアスパルテート-イソロイシンである、請求項25記載の医薬組成物。

【請求項 2 7】

前記sALPが配列番号19記載のアミノ酸配列を含むか又は有する、請求項1～26のいずれか1項記載の医薬組成物。

【請求項 2 8】

前記患者が、頭痛、易刺激性、恶心及び嘔吐(嘔吐する)、拍動性耳鳴、難聴、異常な頭蓋骨及び顔面形状、気道障害、閉塞性睡眠時無呼吸、キアリI型奇形、脳の異常、失明、視覚障害、複視、視力低下、難聴、痙攣、精神発達の障害、小脳扁桃ヘルニア、脊髄空洞症、両側性うつ血乳頭、眼振、小頭症、短頭症、長頭症、人工呼吸器依存及び慢性視神経浮腫から成る群より選択される頭蓋縫合早期癒合症の1つ以上の症状の改善を示すか、並びに/又は前記患者が1つ以上の神経症状の改善を示す、請求項1～27のいずれか1項記載の医薬組成物。

【手続補正2】**【補正対象書類名】**明細書**【補正対象項目名】**0104**【補正方法】**変更**【補正の内容】****【0104】**

以下、本発明の実施形態を示す。

(1) 低ホスファターゼ血症(HPP)を有し、及び増大した頭蓋内圧(ICP)を示す、またはそのおそれがある患者の頭蓋縫合早期癒合症を治療する方法であって、少なくとも1つの頭蓋冠リモデリング処置と組み合わせて、患者に可溶性アルカリホスファターゼ(sALP)を投与することを含む、前記方法。

(2) 前記sALPが、前記頭蓋冠リモデリング処置の前に前記患者に投与される、(1)に記載の方法。

(3) 前記sALPが、前記頭蓋冠リモデリング処置の約2か月～約1日、特に6週間、1か月、3週間、2週間、1週間、6日、5日、4日または2日前に前記患者に投与される、(2)に記載の方法。

(4) 前記sALPが、前記少なくとも1つの頭蓋冠リモデリング処置の約3週間前に投与される、(3)に記載の方法。

(5) 前記sALPが、前記少なくとも1つの頭蓋冠リモデリング処置の後に前記患者に投与される、(1)に記載の方法。

(6) 前記sALPが、前記頭蓋冠リモデリング処置の約2か月～約1日、特に6週間、1か月、3週間、2週間、1週間、6日、5日、4日または2日後に前記患者に投与される、(5)に記載の方法。

(7) 前記sALPが、前記少なくとも1つの頭蓋冠リモデリング処置の約3週間後に投

与される、(6)に記載の方法。

(8)前記患者が、前記sALPの投与前に頭蓋縫合早期癒合症と診断される、(1)に記載の方法。

(9)前記患者が、前記頭蓋冠リモデリング処置の前に頭蓋縫合早期癒合症と診断される、(1)に記載の方法。

(10)前記患者がヒトである、(1)~(9)のいずれかに記載の方法。

(11)前記HPPが、乳児HPP、小児HPP、周産期良性型HPPまたは周産期致死性型HPPである、(1)~(10)のいずれかに記載の方法。

(12)前記患者が頭蓋縫合早期癒合症の1つ以上の更なる症状を示す、(1)~(11)のいずれかに記載の方法。

(13)前記sALPが、頭蓋縫合の早期癒合の前に、前記患者に投与される、(1)~(12)のいずれかに記載の方法。

(14)前記方法が、前記患者のICPをモニタリングすることを更に含む、(1)~(13)のいずれかに記載の方法。

(15)前記方法が、前記患者の頭蓋縫合早期癒合症の1つ以上の更なる症状をモニタリングすることを更に含む、(1)~(14)のいずれかに記載の方法。

(16)前記モニタリングすることが、X線撮影、超音波検査、臨床検査及び/またはsALP活性の測定のうち少なくとも1つを含む、(15)に記載の方法。

(17)前記X線撮影がコンピュータ断層撮影(CT)スキャンを含む、(16)に記載の方法。

(18)前記sALP活性の測定が、前記患者からの血清及び/または血液試料中のホスホエタノールアミン(PEA)、無機ピロホスフェート(PPi)及び/またはピリドキサル5'-ホスフェート(PLP)のうちの少なくとも1つを測定することを含む、(16)に記載の方法。

(19)前記sALPが、増大したICPを治療するために治療上有効な量で投与される、(1)~(18)のいずれかに記載の方法。

(20)前記sALPが、頭蓋縫合早期癒合症の1つ以上の更なる症状を治療するために治療上有効な量で投与される、(1)~(19)のいずれかに記載の方法。

(21)前記頭蓋縫合早期癒合症の1つ以上の更なる症状が、頭痛、易刺激性、恶心及び嘔吐(嘔吐する)、拍動性耳鳴、難聴、異常な頭蓋骨及び顔面形状、気道障害、閉塞性睡眠時無呼吸、キアリI型奇形、脳の異常、失明、視覚障害、複視、視力低下、難聴、痙攣、精神発達の障害、小脳扁桃ヘルニア、脊髄空洞症、両側性うつ血乳頭、眼振、小頭症、短頭症、長頭症、人工呼吸器依存及び/または慢性視神経浮腫を含む、(12)、(15)または(20)のいずれかに記載の方法。

(22)前記sALPが、HPPの少なくとも1つの症状を治療するために治療上有効な量で投与される、(1)~(21)のいずれかに記載の方法。

(23)前記HPPの症状が、乳歯の早期喪失、不完全な骨石灰化、血液中及び/または尿中の高い無機ピロホスフェート(PPi)濃度、血液中及び/または尿中の高いホスホエタノールアミン(PEA)濃度、血液中及び/または尿中の高いピリドキサル5'-ホスフェート(PLP)濃度、低石灰化、くる病の肋骨、高カルシウム尿症、低身長、骨格変形、あひる歩行、骨痛、骨折、HPP関連の痙攣、不適切な体重増、くる病、及び/またはピロリン酸カルシウム二水和物の結晶沈着を含む、(22)に記載の方法。

(24)前記sALPが、薬学的に許容される担体と共に医薬品組成物で調製される、(1)~(23)のいずれかに記載の方法。

(25)前記薬学的に許容される担体が生理食塩水である、(24)に記載の方法。

(26)前記医薬品組成物が、筋肉内、皮下、静脈内、経口、経鼻、舌下、髄腔内または皮内投与のために調製される、(24)または(25)に記載の方法。

(27)前記医薬品組成物が、毎日または毎週の投与のために調製される、(24)~(26)のいずれかに記載の方法。

(28)前記sALPが、約0.1mg/kg~約20mg/kgの投与量で、または約

0.5 mg / kg ~ 約 140 mg / kg の毎週の投与量で患者に投与される、(1) ~ (27) のいずれか一に記載の方法。

(29) 前記 sALP が、ホスホエタノールアミン (PEA)、無機ピロホスフェート (PPi) 及びピリドキサル 5' - ホスフェート (PLP) への生理的活性である、(1) ~ (28) のいずれか一に記載の方法。

(30) 前記 sALP が、骨の骨格の石灰化を改善する触媒的効果がある、(1) ~ (29) のいずれか一に記載の方法。

(31) 前記 sALP が、アルカリホスファターゼの可溶性細胞外ドメインである、(1) ~ (30) のいずれか一に記載の方法。

(32) 前記 sALP が、組織非特異的アルカリホスファターゼ (TNALP)、胎盤アルカリホスファターゼ (PALP)、生殖細胞アルカリホスファターゼ (GCALP)、及び腸アルカリホスファターゼ (IALP) からなる群から選択される、(1) ~ (31) のいずれか一に記載の方法。

(33) 前記 sALP が TNALP である、(32) に記載の方法。

(34) a) 前記 TNALP が、配列番号 1、2、3、4 または 5 に記載のアミノ酸配列を含み、

b) 前記 TNALP が、配列番号 6 に記載のアミノ酸配列を含み、

c) 前記 TNALP が、配列番号 7 に記載のアミノ酸配列を含み、

d) 前記 TNALP が、配列番号 8 に記載のアミノ酸配列を含み、

e) 前記 TNALP が、配列番号 9 に記載のアミノ酸配列を含み、

f) 前記 TNALP が、配列番号 10 に記載のアミノ酸配列を含み、

g) 前記 TNALP が、配列番号 11、12 もしくは 13 に記載のアミノ酸配列を含み、または

h) 前記 TNALP が、配列番号 14 に記載のアミノ酸配列を含む、(33) に記載の方法。

(35) a) 前記 PALP が、配列番号 15 もしくは 16 に記載のアミノ酸配列を含み、

b) 前記 GCALP が、配列番号 17 に記載のアミノ酸配列を含み、または

c) 前記 IALP が、配列番号 18 に記載のアミノ酸配列を含む、(32) に記載の方法。

(36) 前記 sALP が、Z - sALP - Y - スペーサー - X - W_n - V 及び Z - W_n - X - sALP - Y - スペーサー - V からなる群から選択される構造を有するポリペプチドを含み、ここで

V は不存在である、または少なくとも 1 つのアミノ酸のアミノ酸配列であり、

X は不存在である、または少なくとも 1 つのアミノ酸のアミノ酸配列であり、

Y は不存在である、または少なくとも 1 つのアミノ酸のアミノ酸配列であり、

Z は不存在である、または少なくとも 1 つのアミノ酸のアミノ酸配列であり、及び

W_n が骨標的部位である、(1) ~ (34) の任意の一に記載の方法。

(37) 前記構造が Z - sALP - Y - スペーサー - X - W_n - V である、(36) に記載の方法。

(38) 前記骨標的部位が、ポリアスパラギンまたはポリグルタミン領域である、(36) に記載の方法。

(39) n = 1 ~ 50 である、(38) に記載の方法。

(40) n = 3 ~ 30 である、(39) に記載の方法。

(41) n = 5 ~ 15 である、(40) に記載の方法。

(42) n = 10 である、(41) に記載の方法。

(43) 前記スペーサーが結晶化可能断片 (Fc) 領域を含む、(36) ~ (42) のいずれか一に記載の方法。

(44) 前記 Fc 領域が、CH2 ドメイン、CH3 ドメイン及びヒンジ領域を含む、(43) に記載の方法。

(45) 前記 Fc が、IgG-1、IgG-2、IgG-3 及び IgG-4 からなる群か

ら選択される免疫グロブリンの定常ドメインである、(44)に記載の方法。

(46)前記Fcが、免疫グロブリンIgG-1の定常ドメインである、(45)に記載の方法。

(47)V、Z及びスペーサーのうちの少なくとも1つが不存在である、(36)に記載の方法。

(48)Yが2つのアミノ酸残基である、(36)に記載の方法。

(49)Yがロイシン-リジンである、(48)に記載の方法。

(50)Xが2つのアミノ酸残基である、(36)に記載の方法。

(51)Xがアスパルテート-イソロイシンである、(50)に記載の方法。

(52)前記sALPが、配列番号19に記載のアミノ酸配列を含む、(1)～(34)または(36)～(51)のいずれかに記載の方法。

(53)前記sALPが、配列番号19のアミノ酸配列である、(52)に記載の方法。

(54)前記患者が頭蓋縫合早期癒合症の1つ以上の症状の改善を示す、(1)～(53)のいずれかに記載の方法。

(55)前記1つ以上の症状が、頭痛、易刺激性、恶心及び嘔吐(嘔吐する)、拍動性耳鳴、難聴、異常な頭蓋骨及び顔面形状、気道障害、閉塞性睡眠時無呼吸、キアリI型奇形、脳の異常、失明、視覚障害、複視、視力低下、難聴、痙攣、精神発達の障害、小脳扁桃ヘルニア、脊髄空洞症、両側性うつ血乳頭、眼振、小頭症、短頭症、長頭症、人工呼吸器依存及び/または慢性視神経浮腫を含む、(54)に記載の方法。

(56)前記患者が1つ以上の神経症状の改善を示す、(1)～(55)のいずれかに記載の方法。

(57)頭蓋縫合早期癒合症を治療または予防するための薬剤の製造において、(1)～(56)のいずれかに記載のsALPの使用。

(58)患者のHPPを診断する方法であって、前記方法が、頭蓋縫合早期癒合症を有する患者のTNALP活性のレベルを測定することを含む、前記方法。

(59)前記TNALP活性の測定が、前記患者からの血清及び/または血液試料中のホスホエタノールアミン(PEA)、無機ピロホスフェート(PPi)及び/またはピリドキサル5'-ホスフェート(PLP)のうちの少なくとも1つを測定することを含む、(58)に記載の方法。

(60)患者のHPPを診断する方法であって、前記方法が、頭蓋縫合早期癒合症を有する患者のTNALP中の突然変異の存在を測定することを含む、前記方法。

(61)前記TNALPの突然変異がHPPと関連する、(60)に記載の方法。

以下の実施例は、特許請求された発明を例示するものであって、それを限定するものではない。