

【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】令和2年1月23日(2020.1.23)

【公表番号】特表2019-500430(P2019-500430A)

【公表日】平成31年1月10日(2019.1.10)

【年通号数】公開・登録公報2019-001

【出願番号】特願2018-551890(P2018-551890)

【国際特許分類】

A 6 1 K 38/50 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/00 (2006.01)

A 6 1 K 47/18 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 38/50

A 6 1 K 48/00

A 6 1 P 3/00

A 6 1 K 47/18

【手続補正書】

【提出日】令和1年12月5日(2019.12.5)

【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

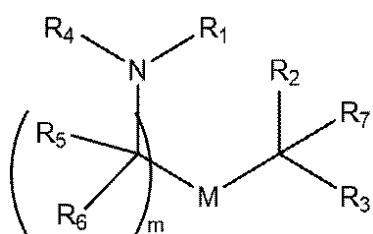
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

メチルマロニルコアムターゼ(MCM)ポリペプチドをコードするオープンリードィングフレーム(ORF)を含むポリヌクレオチドと、式(I)

【化1】



(I)

の脂質化合物またはその塩もしくは立体異性体を含む医薬組成物であつて、式中、

R₁は、C₅～₂₀アルキル、C₅～₂₀アルケニル、-R^{*}YR"、-YR"、及び-R"MR'からなる群から選択され、

R₂及びR₃は、H、C₁～₁₄アルキル、C₂～₁₄アルケニル、-R^{*}YR"、-YR"、及び-R^{*}OR"からなる群から独立して選択されるか、R₂及びR₃は、それらが結合している原子とともに、複素環または炭素環を形成し、

R₄は、C₃～₆炭素環、-(CH₂)_nQ、-(CH₂)_nCHQR、-CHQR、-CQ(R)₂、及び無置換C₁～₆アルキルからなる群から選択され、ここで、Qは、炭素環、複素環、-OR、-O(CH₂)_nN(R)₂、-C(O)OR、-OC(O)R、-CX₃、-CX₂H、-CXH₂、-CN、-N(R)₂、-C(O)N(R)₂

、 - N (R) C (O) R 、 - N (R) S (O) ₂ R 、 - N (R) C (O) N (R) ₂ 、 - N (R) C (S) N (R) ₂ 、 及び - C (R) N (R) ₂ C (O) O R から選択され、 各 n は、 1 、 2 、 3 、 4 及び 5 から独立して選択され、

各 R ₅ は、 C ₁ ~ ₃ アルキル、 C ₂ ~ ₃ アルケニル及び H からなる群から独立して選択され、

各 R ₆ は、 C ₁ ~ ₃ アルキル、 C ₂ ~ ₃ アルケニル及び H からなる群から独立して選択され、

M 及び M' は、 - C (O) O - 、 - O C (O) - 、 - C (O) N (R') - 、 - N (R') C (O) - 、 - C (O) - 、 - C (S) - 、 - C (S) S - 、 - S C (S) - 、 - C H (O H) - 、 - P (O) (O R') O - 、 - S (O) ₂ - 、 アリール基及びヘテロアリール基から独立して選択され、

R ₇ は、 C ₁ ~ ₃ アルキル、 C ₂ ~ ₃ アルケニル及び H からなる群から選択され、

各 R は、 C ₁ ~ ₃ アルキル、 C ₂ ~ ₃ アルケニル及び H からなる群から独立して選択され、

各 R' は、 C ₁ ~ ₁ ₈ アルキル、 C ₂ ~ ₁ ₈ アルケニル、 - R * Y R " 、 - Y R " 、 及び H からなる群から独立して選択され、

各 R " は、 C ₃ ~ ₁ ₄ アルキル及び C ₃ ~ ₁ ₄ アルケニルからなる群から独立して選択され、

各 R * は、 C ₁ ~ ₁ ₂ アルキル及び C ₂ ~ ₁ ₂ アルケニルからなる群から独立して選択され、

各 Y は、 独立して、 C ₃ ~ ₆ 炭素環であり、

各 X は、 F 、 C 1 、 B r 及び I からなる群から独立して選択され、

m は、 5 、 6 、 7 、 8 、 9 、 10 、 11 、 12 及び 13 から選択され、

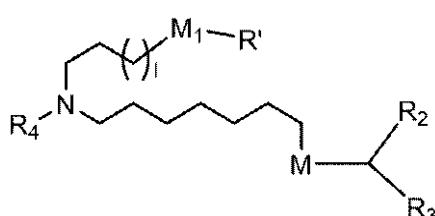
ただし、 R ₄ が - (C H ₂) _n Q 、 - (C H ₂) _n C H Q R 、 - C H Q R 、 または - C Q (R) ₂ である場合、 (i) n が 1 、 2 、 3 、 4 または 5 であるとき、 Q は、 - N (R) ₂ ではないか、 (i i) n が 1 または 2 であるとき、 Q は、 5 、 6 または 7 員ヘテロシクロアルキルではない、

医薬組成物。

【請求項 2】

脂質化合物が、式(II)

【化 2】



(II)

(式中、

1 は、 1 、 2 、 3 、 4 及び 5 から選択され、

M ₁ は、 結合または M' であり、

R ₄ は、 無置換 C ₁ ~ ₃ アルキルまたは - (C H ₂) _n Q であり、 ここで、 n は、 2 、 3 または 4 であり、 Q は、 O H 、 - N H C (S) N (R) ₂ 、 または - N H C (O) N (R) ₂ であり、

M 及び M' は、 - C (O) O 、 O C (O) 、 C (O) N (R') 、 P (O) (O R') O 、 アリール基及びヘテロアリール基から独立して選択され、

R ₂ 及び R ₃ は、 H 、 C ₁ ~ ₁ ₄ アルキル及び C ₂ ~ ₁ ₄ アルケニルからなる群から独立して選択される)

の化合物である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

(i) R_4 が、無置換 $C_{1 \sim 4}$ アルキルであるか；

(i i) R_4 が、無置換のメチルであるか；または

(i i i) R_4 が $-(CH_2)_nQ$ または $-(CH_2)_nCHQR$ であり、ここで、Q が $-N(R)_2$ であり、n が 3、4 及び 5 から選択される；

請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

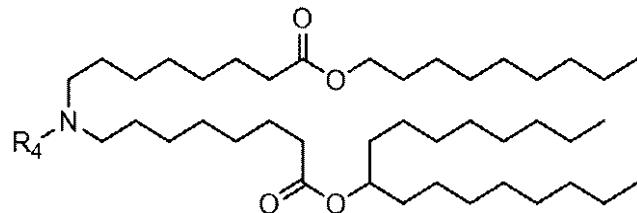
化合物が、化合物 1 ~ 147 ならびにこれらの塩及び立体異性体からなる群から選択される、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

脂質化合物が、

(i) 式 (II a)

【化 3】

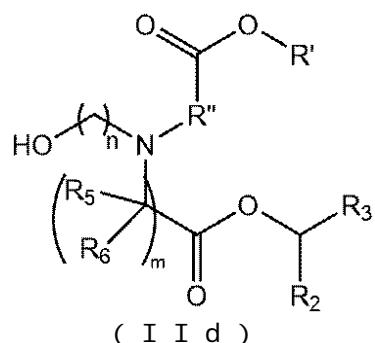


(II a)

またはその塩もしくは異性体であるか；または

(i i) 式 (II d)

【化 4】



(II d)

(式中、 R_2 及び R_3 は、 $C_{5 \sim 14}$ アルキル及び $C_{5 \sim 14}$ アルケニルからなる群から独立して選択され、n は、2、3 及び 4 から選択され、 R' 、 R'' 、 R_5 、 R_6 及び m は、請求項 1 に定義されるとおりである)

またはその塩もしくは異性体である；

請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

M 及び M' が独立して $-C(O)O-$ または $-OC(O)-$ である、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

(i) R_2 及び R_3 が、同じであり、 R_2 及び R_3 が、 C_8 アルキルであるか；または

(i i) R_2 及び R_3 が、異なる；

請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

(i) n が、2 である；

(i i) R' が、 C_4 アルキル及び C_4 アルケニル、 C_5 アルキル及び C_5 アルケニル、 C_6 アルキル及び C_6 アルケニル、 C_7 アルキル及び C_7 アルケニル、 C_9 アルキル及び C_9 アルケニル、 C_{11} アルキル及び C_{11} アルケニル、 C_{12} アルキル、 C_{12} アルケニル、 C_{13} アルキル、 C_{13} アルケニル、 C_{14} アルキル、 C_{14} アルケニル、 C_{15} アルキル、 C_{15} アルケニル、 C_{16} アルキル、 C_{16} アルケニル、 C_{17} アルキル、

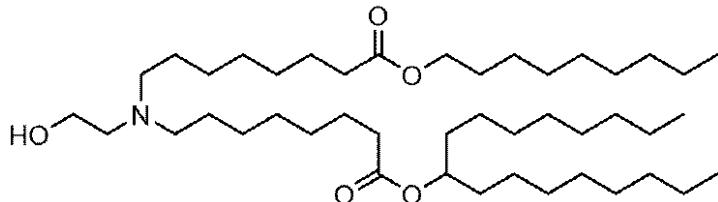
C₁₇ アルケニル、C₁₈ アルキル及びC₁₈ アルケニルから選択される；および/または

(i i i) 1が、3、4及び5から選択される；
請求項2に記載の医薬組成物。

【請求項9】

脂質化合物が、式

【化5】



(化合物18)

を有する化合物またはその塩もしくは異性体である、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項10】

リン脂質、構造脂質、及びPEG脂質を更に含む、請求項1～9のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項11】

(i) リン脂質が、1,2-ジリノレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(DLPC)、1,2-ジミリストイル-sn-グリセロ-ホスホコリン(DMPC)、1,2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(DOPC)、1,2-ジパルミトイール-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(DPPC)、1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-ホスホコリン(DSPC)、1,2-ジウンデカノイル-sn-グリセロ-ホスホコリン(DUPC)、1-パルミトイール-2-オレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(POPC)、1,2-ジ-O-オクタデセニル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(18:0ジエーテルPC)、1-オレオイル-2-コレステリルヘミスクシノイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(OChemsPC)、1,2-ジリノレノイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジアラキドノイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジドコサヘキサエノイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン(DOPE)、1,2-ジフィタノイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン(ME 16:0 PE)、1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン、1,2-ジリノレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン、1,2-ジリノレノイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン、1,2-ジアラキドノイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン、1,2-ジドコサヘキサエノイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン、1,2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノール(1-グリセロール)ナトリウム塩(DOPG)、スフィンゴミエリン及びこれらの任意の混合物からなる群から選択される；

(ii) 構造脂質が、コレステロール、フェコステロール、シトステロール、エルゴステロール、カンペステロール、スチグマステロール、プラシカステロール、トマチジン、トマチン、ウルソル酸、-トコフェロールまたはこれらの混合物である；および/または

(i i i) PEG脂質が、PEG修飾化ホスファチジルエタノールアミン、PEG修飾化ホスファチジン酸、PEG修飾化セラミド、PEG修飾化ジアルキルアミン、PEG修飾化ジアシルグリセロール、PEG修飾化ジアルキルグリセロールまたはこれらの任意の混合物である；

請求項10に記載の医薬組成物。

【請求項12】

M C M ポリペプチドが、配列番号 2 0 8 に対して、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 %、少なくとも約 9 9 %または約 1 0 0 % 同一であるアミノ酸配列を含み、当該 M C M ポリペプチドが、メチルマロニル C o A ムターゼ活性を保持する、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3】

M C M ポリペプチドが、配列番号 2 0 8 、配列番号 2 0 9 、配列番号 2 1 0 、配列番号 2 1 1 、配列番号 2 1 2 、または配列番号 2 1 3 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 4】

O R F が、配列番号 7 3 2 のヌクレオチド 1 ~ ヌクレオチド 2 2 5 0 に対して、少なくとも 9 8 %、少なくとも 9 9 %または 1 0 0 %の配列同一性を有する、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

ポリヌクレオチドが、メッセンジャー R N A (m R N A) である、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

(i) m R N A が、配列番号 2 1 5 のヌクレオチド配列を含む 5 ' 非翻訳領域 (U T R) を含むか；または

(i i) m R N A が、配列番号 7 2 2 中の m i R - 1 4 2 - 3 p 結合部位を含む；請求項 1 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 7】

医薬組成物が、脂質ナノ粒子として製剤化される、請求項 1 ~ 1 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 8】

ヒト患者のメチルマロン酸血症の治療及び / または予防における使用のための、請求項 1 ~ 1 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。