

【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

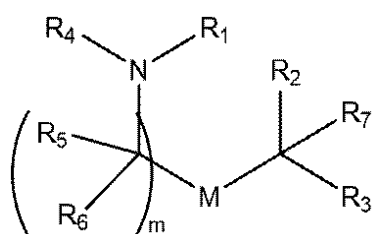
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

メチルマロニル C o A ムターゼ (M C M) ポリペプチドをコードするオープンリーディングフレーム (O R F) 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って、
式中、

R_1 は、 $C_{5 \sim 20}$ アルキル、 $C_{5 \sim 20}$ アルケニル、 $-R^*YR''$ 、 $-YR''$ 、及び $-R''M'R'$ からなる群から選択され、

R_2 及び R_3 は、H、 $C_{1 \sim 14}$ アルキル、 $C_{2 \sim 14}$ 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、 R_2 及び R_3 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、

R_4 は、 $C_{3 \sim 6}$ 炭素環、 $-(CH_2)_nQ$ 、 $-(CH_2)_nCHQR$ 、 $-CHQR$ 、 $-CQ(R)_2$ 、及び無置換 $C_{1 \sim 6}$ 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、 $-OR$ 、 $-O(CH_2)_nN(R)_2$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-CX_3$ 、 $-CX_2H$ 、 $-CXH_2$ 、 $-CN$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-C(O)N(R)_2$

、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(S)N(R)_2$ 、及び $-C(R)N(R)_2C(O)OR$ 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、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(S)S-$ 、 $-SC(S)-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-P(O)(OR')O-$ 、 $-S(O)_2-$ 、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_{1-18} アルキル、 C_{2-18} アルケニル、 $-R^*YR''$ 、 $-YR''$ 、及び H からなる群から独立して選択され、

各 R'' は、 C_{3-14} アルキル及び C_{3-14} アルケニルからなる群から独立して選択され、

各 R^* は、 C_{1-12} アルキル及び C_{2-12} 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、Cl、Br 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、

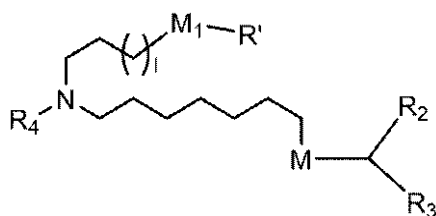
ただし、 R_4 が $-(CH_2)_nQ$ 、 $-(CH_2)_nCHQR$ 、 $-CHQR$ 、または $-CQ(R)_2$ である場合、 $(i)_n$ が 1、2、3、4 または 5 であるとき、 Q は、 $-N(R)_2$ ではないか、 $(ii)_n$ が 1 または 2 であるとき、 Q は、5、6 または 7 員ヘテロシクロアルキルではない、

医薬組成物。

【請求項 2】

脂質化合物が、式 (II)

【化 2】



(II)

(式中、

l 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 $-(CH_2)_nQ$ であり、ここで、 n は、2、3 または 4 であり、 Q は、OH、 $-NHC(S)N(R)_2$ 、または $-NHC(O)N(R)_2$ であり、

M 及び M' は、 $-C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $C(O)N(R')$ 、 $P(O)(OR')$ 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_{1-14} アルキル及び C_{2-14} 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 $-(CH_2)_n Q$ または $-(CH_2)_n CHQR$ 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】

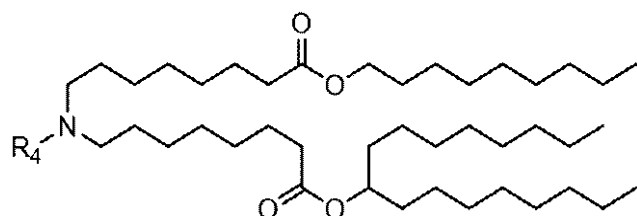
化合物が、化合物 1 ～ 147 ならびにこれらの塩及び立体異性体からなる群から選択される、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

脂質化合物が、

(i) 式 (I I a)

【化 3】

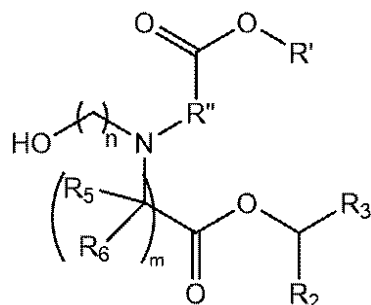


(I I a)

またはその塩もしくは異性体であるか；または

(i i) 式 (I I d)

【化 4】



(I I 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

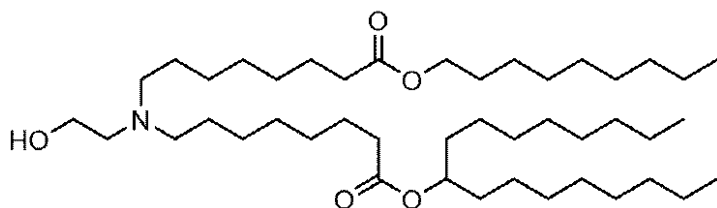
(i i i) l が、3、4 及び 5 から選択される；

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 (D L P C)、1, 2 - ジミリストイル - sn - グリセロ - ホスホコリン (D M P C)、1, 2 - ジオレオイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン (D O P C)、1, 2 - ジバルミトイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン (D P P C)、1, 2 - ジステアロイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン (D S P C)、1, 2 - ジウンデカノイル - sn - グリセロ - ホスホコリン (D U P C)、1 - パルミトイル - 2 - オレオイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン (P O P C)、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 P C)、1 - オレオイル - 2 - コレスチリルヘミスクシノイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン (O C h e m s P C)、1 - ヘキサデシル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン (C 16 L y s o P C)、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 (D O P E)、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 (M E 16 : 0 P E)、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 - r a c - (1 - グリセロール) ナトリウム塩 (D O P G)、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；

(i i) 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、ブラシカステロール、トマチジン、トマチン、ウルソル酸、 α -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。