

【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11月15日(2018.11.15)

【公表番号】特表2017-530982(P2017-530982A)

【公表日】平成29年10月19日(2017.10.19)

【年通号数】公開・登録公報2017-040

【出願番号】特願2017-518329(P2017-518329)

【国際特許分類】

A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	19/08	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
A 6 1 K	31/56	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	19/08	
A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	25/28	
A 6 1 K	31/56	

【手続補正書】

【提出日】平成30年10月1日(2018.10.1)

【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】

N M D A受容体調節化合物または薬学的に許容されるその塩を含む、ステロール合成障害(例えば、コレステロール生合成の障害；ステロール生合成の著しい妨害によって特徴付けられる障害)またはステロール欠乏障害(例えば、異常なレベルの(例えば、異常に低い)本明細書に記載されるステロール；例えば、本明細書に記載される正常なステロールレベルより、2標準偏差低い)に罹っている対象を処置するための組成物であって、前記組成物は、前記対象に投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項2】

前記対象が、ステロール合成障害および24(S)-ヒドロキシコレステロール欠乏障害に罹っている、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

前記ステロール欠乏障害が、ステロール欠乏障害に罹っていない対象の血漿と比較して、大幅に低いレベルでの(例えば、少なくとも1または2標準偏差低い)対象の血漿中の24(S)-ヒドロキシコレステロールの存在によって特徴付けられる、請求項1に記載の組成物。

【請求項4】

24(S)-ヒドロキシコレステロールの代謝プロセシングが、前記障害に罹っていない対象と比較して低い、請求項1に記載の組成物。

**【請求項 5】**

前記化合物が、24(S)-ヒドロキシコレステロールである、請求項1に記載の組成物。

**【請求項 6】**

前記化合物が、24(S)-ヒドロキシコレステロール3-サルフェートである、請求項1に記載の組成物。

**【請求項 7】**

前記ステロールが、24(S)-ヒドロキシコレステロール、25-ヒドロキシコレステロールまたは27(S)-ヒドロキシコレステロールである、請求項1に記載の組成物。

**【請求項 8】**

前記ステロール障害が、スミス-レムリ-オピツ症候群；コンラーディ-ヒューネルマン症候群；グリーンバーグ異形成症；デスマステロール症；脳膜黄色腫症(CTX)；メバロン酸キナーゼ欠乏症候群(MKD)；SC4MOL遺伝子変異(SMO欠乏症)；ラソステロール症；X染色体連鎖優性点状軟骨異形成症；CHILD症候群またはCK症候群；自閉症スペクトラム障害；ニーマン-ピック病；およびドリコール合成または代謝の障害から選択される、請求項1に記載の組成物。

**【請求項 9】**

前記ステロール障害が、スミス-レムリ-オピツ症候群から選択される、請求項8に記載の組成物。

**【請求項 10】**

前記化合物が、10μMまたはそれ未満(例えば、5μM、1μM、500nM、350nM、250nM、100nM、50nM、10nMまたはそれ未満)のEC<sub>50</sub>を有する、請求項1に記載の組成物。

**【請求項 11】**

前記化合物が、10~800ng/mL血漿(例えば、10~600ng/mL、10~500ng/mL、25~500ng/mL、40~500ng/mL、25~350ng/mL)の有効血漿中濃度で存在する、請求項1に記載の組成物。

**【請求項 12】**

前記化合物が、少なくとも10ng/mL血漿(例えば、少なくとも15ng/mL、20ng/mL、25ng/mL、30ng/mL、30ng/mL、35ng/mL、40ng/mL、45ng/mL、50ng/mL、55ng/mL)の有効血漿中濃度で存在する、請求項1に記載の組成物。

**【請求項 13】**

前記化合物が、NMDA受容体モジュレーター(例えば、正のモジュレーター、負のモジュレーター)である、請求項1に記載の組成物。

**【請求項 14】**

前記化合物が、式(I)、(II-a)、(II-b)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX-A)、(IX-B)、(X)、(XI-A)または(XI-B)の化合物である、請求項1に記載の組成物。

**【請求項 15】**

前記化合物が、式(I)の化合物である、請求項1に記載の組成物。

**【請求項 16】**

前記対象への前記投与が、前記化合物を投与されていないまたはプラセボを投与された対象と比較して、循環中のオキシステロールの濃度を正常化する、請求項1に記載の組成物。

**【請求項 17】**

前記対象への前記投与が、前記化合物を投与されていないまたはプラセボを投与された対象と比較して、組織および血漿中のコレステロールのレベルを上昇させる、請求項1に記載の組成物。

**【請求項 18】**

前記対象が、乳児である、請求項1に記載の組成物。

**【請求項 19】**

前記対象が、21、18、15、13、12、10、8、6、4、3、2、1才未満である、請求項1に記載の組成物。

**【請求項 20】**

前記組成物は、追加の療法と併用して投与されることを特徴とする、請求項1に記載の組成物。

**【請求項 21】**

前記追加の療法が、食事によるコレステロール療法（例えば、コレステロール補給）、スタチン処置（例えば、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素Aレダクターゼ阻害剤（例えば、HMG CoAレダクターゼ阻害剤）、例えばシンバスタチン）、胆汁酸補給または下流ホルモン補給、医学療法または外科的介入；抗酸化剤；遺伝子療法である、請求項1に記載の組成物。

**【請求項 22】**

対象での投与のために構成された式(I)、(II-a)、(II-b)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX-A)、(IX-B)、(X)、(XI-A)または(XI-B)の化合物を含む剤形であって、前記対象が小児である剤形。

**【請求項 23】**

前記剤形が、液体懸濁剤、スプリンクル剤、メルトアウェイ剤、舌下剤または注入剤である、請求項22に記載の剤形。

**【請求項 24】**

前記剤形が、固体剤形である、請求項23に記載の剤形。

**【請求項 25】**

前記固体剤形が、錠剤、カプセル剤または丸剤である、請求項24に記載の剤形。

**【手続補正2】**

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0019

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0019】

一部の実施形態では、本方法は、追加の療法の投与をさらに含む。一部の実施形態では、追加の療法は、食事によるコレステロール療法（例えば、コレステロール補給）、スタチン処置（例えば、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素Aレダクターゼ阻害剤（例えば、HMG CoAレダクターゼ阻害剤）、例えばシンバスタチン）、胆汁酸補給または下流ホルモン補給、医学療法または外科的介入；抗酸化剤；遺伝子療法である。

一様では、小児である対象において投与するように構成された、式(I)、(II-a)、(II-b)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX-A)、(IX-B)、(X)、(XI-A)または(XI-B)の化合物を含む剤形を本明細書に記載する。一部の実施形態では、これらの剤形は、液体懸濁剤、スプリンクル剤(sprinkle)、メルトアウェイ剤、舌下剤または注入剤(injectable)である。一部の実施形態では、剤形は固体剤形である。一部の実施形態では、固体剤形は、錠剤、カプセル剤または丸剤である。

特定の実施形態では、例えば以下の項目が提供される。

(項目1)

ステロール合成障害（例えば、コレステロール生合成の障害；ステロール生合成の著しい妨害によって特徴付けられる障害）またはステロール欠乏障害（例えば、異常なレベルの（例えば、異常に低い）本明細書に記載されるステロール；例えば、本明細書に記載さ

れる正常なステロールレベルより、2標準偏差低い)に罹っている対象を処置する方法であって、前記対象に、有効量のNMDA受容体調節化合物または薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む方法。

(項目2)

前記対象が、ステロール合成障害および24(S)-ヒドロキシコレステロール欠乏障害に罹っている、項目1に記載の方法。

(項目3)

前記ステロール欠乏障害が、ステロール欠乏障害に罹っていない対象の血漿と比較して、大幅に低いレベルでの(例えば、少なくとも1または2標準偏差低い)対象の血漿中の24(S)-ヒドロキシコレステロールの存在によって特徴付けられる、項目1に記載の方法。

(項目4)

24(S)-ヒドロキシコレステロールの代謝プロセシングが、前記障害に罹っていない対象と比較して低い、項目1に記載の方法。

(項目5)

前記化合物が、24(S)-ヒドロキシコレステロールである、項目1に記載の方法。

(項目6)

前記化合物が、24(S)-ヒドロキシコレステロール3-サルフェートである、項目1に記載の方法。

(項目7)

前記ステロールが、24(S)-ヒドロキシコレステロール、25-ヒドロキシコレステロールまたは27(S)-ヒドロキシコレステロールである、項目1に記載の方法。

(項目8)

前記ステロール障害が、スミス-レムリ-オピツ症候群；コンラーディ-ヒューネルマン症候群；グリーンバーグ異形成症；デスマステロール症；脳膜黄色腫症(CTX)；メバロン酸キナーゼ欠乏症候群(MKD)；SC4MOL遺伝子変異(SMO欠乏症)；ラソステロール症；X染色体連鎖優性点状軟骨異形成症；CHILD症候群またはCK症候群；自閉症スペクトラム障害；ニーマン-ピック病；およびドリコール合成または代謝の障害から選択される、項目1に記載の方法。

(項目9)

前記ステロール障害が、スミス-レムリ-オピツ症候群から選択される、項目8に記載の方法。

(項目10)

前記化合物が、10μMまたはそれ未満(例えば、5μM、1μM、500nM、350nM、250nM、100nM、50nM、10nMまたはそれ未満)のEC<sub>50</sub>を有する、項目1に記載の方法。

(項目11)

前記化合物が、10~800ng/mL血漿(例えば、10~600ng/mL、10~500ng/mL、25~500ng/mL、40~500ng/mL、25~350ng/mL)の有効血漿中濃度で存在する、項目1に記載の方法。

(項目12)

前記化合物が、少なくとも10ng/mL血漿(例えば、少なくとも15ng/mL、20ng/mL、25ng/mL、30ng/mL、30ng/mL、35ng/mL、40ng/mL、45ng/mL、50ng/mL、55ng/mL)の有効血漿中濃度で存在する、項目1に記載の方法。

(項目13)

前記化合物が、NMDA受容体モジュレーター(例えば、正のモジュレーター、負のモジュレーター)である、項目1に記載の方法。

(項目14)

前記化合物が、式(I)、(II-a)、(II-b)、(III)、(IV)、(V)

)、(V I)、(V I I)、(V I I I)、(I X - A)、(I X - B)、(X)、(X I - A)または(X I - B)の化合物である、項目1に記載の方法。

(項目15)

前記化合物が、式(I)の化合物である、項目1に記載の方法。

(項目16)

前記対象への前記投与が、前記化合物を投与されていないまたはプラセボを投与された対象と比較して、循環中のオキシステロールの濃度を正常化する、項目1に記載の方法。

(項目17)

前記対象への前記投与が、前記化合物を投与されていないまたはプラセボを投与された対象と比較して、組織および血漿中のコレステロールのレベルを上昇させる、項目1に記載の方法。

(項目18)

前記対象が、乳児である、項目1に記載の方法。

(項目19)

前記対象が、21、18、15、13、12、10、8、6、4、3、2、1才未満である、項目1に記載の方法。

(項目20)

追加の療法の投与をさらに含む、項目1に記載の方法。

(項目21)

前記追加の療法が、食事によるコレステロール療法(例えば、コレステロール補給)、スタチン処置(例えば、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素Aレダクター阻害剤(例えば、HMG CoAレダクター阻害剤)、例えばシンバスタチン)、胆汁酸補給または下流ホルモン補給、医学療法または外科的介入;抗酸化剤;遺伝子療法である、項目1に記載の方法。

(項目22)

対象での投与のために構成された式(I)、(I I - a)、(I I - b)、(I I I)、(I V)、(V)、(V I)、(V I I)、(V I I I)、(I X - A)、(I X - B)、(X)、(X I - A)または(X I - B)の化合物を含む剤形であって、前記対象が小児である剤形。

(項目23)

前記剤形が、液体懸濁剤、スプリンクリ剤、メルトアウェイ剤、舌下剤または注入剤である、項目22に記載の剤形。

(項目24)

前記剤形が、固体剤形である、項目23に記載の剤形。

(項目25)

前記固体剤形が、錠剤、カプセル剤または丸剤である、項目24に記載の剤形。