

【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5年2月13日(2023.2.13)

【公開番号】特開2022-136230(P2022-136230A)

【公開日】令和4年9月15日(2022.9.15)

【年通号数】公開公報(特許)2022-171

【出願番号】特願2022-119527(P2022-119527)

【国際特許分類】

A 6 1 K 48/00(2006.01)

10

A 6 1 K 9/127(2006.01)

A 6 1 K 31/7115(2006.01)

A 6 1 K 31/712(2006.01)

A 6 1 K 31/7125(2006.01)

A 6 1 K 47/18(2017.01)

A 6 1 K 47/22(2006.01)

A 6 1 K 47/24(2006.01)

A 6 1 K 47/28(2006.01)

A 6 1 K 47/30(2006.01)

A 6 1 K 47/34(2017.01)

20

A 6 1 K 47/42(2017.01)

A 6 1 K 47/44(2017.01)

A 6 1 K 47/46(2006.01)

A 6 1 K 47/50(2017.01)

A 6 1 P 1/04(2006.01)

A 6 1 P 3/00(2006.01)

A 6 1 P 9/00(2006.01)

A 6 1 P 13/12(2006.01)

A 6 1 P 17/00(2006.01)

A 6 1 P 29/00(2006.01)

30

A 6 1 P 43/00(2006.01)

C 1 2 N 15/56(2006.01)

【F I】

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 9/127

A 6 1 K 31/7115

A 6 1 K 31/712

A 6 1 K 31/7125

A 6 1 K 47/18

A 6 1 K 47/22

40

A 6 1 K 47/24

A 6 1 K 47/28

A 6 1 K 47/30

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 47/42

A 6 1 K 47/44

A 6 1 K 47/46

A 6 1 K 47/50

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 3/00

50

A 6 1 P 9/00
 A 6 1 P 13/12
 A 6 1 P 17/00
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 C 1 2 N 15/56 Z N A

【手続補正書】

【提出日】令和5年2月3日(2023.2.3)

【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】

- ガラクトシダーゼA (GLA) 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 (ORF) を含む mRNA と、送達剤と、を含む医薬組成物であって、前記送達剤が、イオン性アミノ脂質、リン脂質、PEG 脂質及び構造脂質を含む、医薬組成物。

【請求項2】

前記 GLA ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列の理論上最小ウラシルまたはチミン含量と比べた前記 ORF のウラシルまたはチミン含量 (% U_{TM} または % T_{TM}) が、約 100% ~ 約 150% であり、及び / または対応する野生型 ORF のウラシルまたはチミン含量と比べた前記 ORF のウラシルまたはチミン含量 (% U_{WT} または % T_{WT}) が、100% 未満であり、任意選択で、前記 ORF における総ヌクレオチド含量と比べた前記 ORF におけるウラシルまたはチミン含量 (% U_{TL} または % T_{TL}) が約 50% 未満、約 40% 未満、約 30% 未満、または約 20% 未満である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項3】

前記 GLA ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列の理論上最大グアニン含量に対する前記 ORF のグアニン含量 (% G_{TMX}) が、少なくとも 64%、少なくとも 65%、少なくとも 70%、少なくとも 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、または約 100% である、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

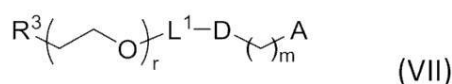
【請求項4】

前記 GLA ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列の理論上最大シトシン含量に対する前記 ORF のシトシン含量 (% C_{TMX}) が、少なくとも 54%、少なくとも 55%、少なくとも 60%、少なくとも約 65%、少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、または約 100% である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項5】

前記 PEG 脂質が、式 (VII)、

【化1】



またはその塩を有し、式中、

R³ は -OR⁰ であり、R⁰ は、水素、任意選択で置換されるアルキル、または酸素保護基であり、

10

20

30

40

50

r は、 $1 \sim 100$ (端点を含む) の整数であり、

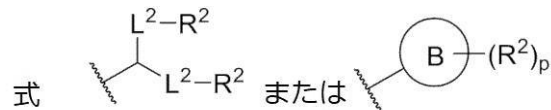
L^1 は、任意選択で置換される C_{1-10} アルキレンであり、前記任意選択で置換される C_{1-10} アルキレンの少なくとも1つのメチレンは独立して、任意選択で置換されるカルボシクリレン、任意選択で置換されるヘテロシクリレン、任意選択で置換されるアリーレン、任意選択で置換されるヘテロアリーレン、 $-O-$ 、 $-N(R^N)-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^N)-$ 、 $-NR^N C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R^N)-$ 、 $-NR^N C(O)O-$ 、または $-NR^N C(O)N(R^N)-$ で置き換えられ、

D は、クリックケミストリーによって得られた部分または生理的条件下で切断可能な部分であり、

m は、 $0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9$ 、または 10 であり、

A は、以下の式のものであり、

【化2】



L^2 の各出現例は独立して、結合または任意選択で置換される C_{1-6} アルキレンであり、前記任意選択で置換される C_{1-6} アルキレンの1つのメチレン単位は任意選択で、 $-O-$ 、 $-N(R^N)-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^N)-$ 、 $-NR^N C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R^N)-$ 、 $-NR^N C(O)O-$ 、または $-NR^N C(O)N(R^N)-$ で置き換えられ、

R^2 の各出現例は独立して、任意選択で置換される C_{1-30} アルキル、任意選択で置換される C_{1-30} アルケニル、または任意選択で置換される C_{1-30} アルキニルであり、任意選択で、 R^2 の1つ以上のメチレン単位は独立して、任意選択で置換されるカルボシクリレン、任意選択で置換されるヘテロシクリレン、任意選択で置換されるアリーレン、任意選択で置換されるヘテロアリーレン、 $-N(R^N)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^N)-$ 、 $-NR^N C(O)-$ 、 $-NR^N C(O)N(R^N)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R^N)-$ 、 $-NR^N C(O)O-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(=NR^N)-$ 、 $-C(=NR^N)N(R^N)-$ 、 $-NR^N C(=NR^N)-$ 、 $-NR^N C(=NR^N)N(R^N)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(S)N(R^N)-$ 、 $-NR^N C(S)-$ 、 $-NR^N C(S)N(R^N)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-OS(O)-$ 、 $-S(O)O-$ 、 $-OS(O)O-$ 、 $-OS(O)_2-$ 、 $-S(O)_2O-$ 、 $-OS(O)_2O-$ 、 $-N(R^N)S(O)-$ 、 $-S(O)N(R^N)-$ 、 $-N(R^N)S(O)N(R^N)-$ 、 $-OS(O)N(R^N)-$ 、 $-N(R^N)S(O)O-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R^N)S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R^N)-$ 、 $-N(R^N)S(O)_2N(R^N)-$ 、 $-OS(O)_2N(R^N)-$ 、または $-N(R^N)S(O)_2O-$ で置き換えられ、

R^N の各出現例は独立して、水素、任意選択で置換されるアルキル、または窒素保護基であり、

環 B は、任意選択で置換されるカルボシクリル、任意選択で置換されるヘテロシクリル、任意選択で置換されるアリール、または任意選択で置換されるヘテロアリールであり、

p は、 1 または 2 である、請求項 $1 \sim 4$ のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項6】

前記リン脂質が、式 (IX)、

10

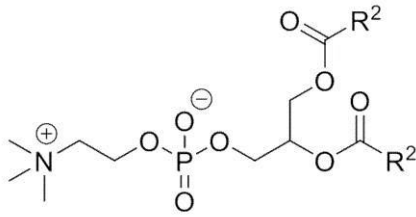
20

30

40

50

【化 5】



のものではないことを条件とし、 R^2 の各出現例は独立して、非置換アルキル、非置換アルケニル、または非置換アルキニルである、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記 mRNA が 5' UTR を含む、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】

前記 mRNA が、マイクロ RNA (miR) 結合部位を含み、任意選択で、前記マイクロ RNA 結合部位が、前記 mRNA の 5' UTR、3' UTR、または 5' UTR 及び 3' UTR の両方に位置する、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記 mRNA が 5' 末端キャップをさらに含み、及び / または前記 mRNA がポリ A 領域をさらに含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記 mRNA が、少なくとも 1 つの化学修飾されたヌクレオ塩基、糖、骨格、またはそれらの任意の組み合わせを含み、任意選択で、前記少なくとも 1 つの化学修飾されたヌクレオ塩基が、N1 - メチルシュードウラシル (m1)、1 - エチルシュードウラシル、2 - チオウラシル (s2U)、4' - チオウラシル、5 - メチルシトシン、5 - メチルウラシル、5 - メトキシウラシル、シュードウラシル ()、及びそれらの任意の組み合わせからなる群から選択され、さらに任意選択で、ウラシルまたはチミンの少なくとも約 25%、少なくとも約 30%、少なくとも約 40%、少なくとも約 50%、少なくとも約 60%、少なくとも約 70%、少なくとも約 80%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 99%、または 100% が化学修飾されている、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】

前記 mRNA が精製される、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

脂質ナノ粒子として製剤化される、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

ファブリー病の治療において使用するための、任意選択で、対象においてファブリー病の徴候または症状を治療するか、予防するか、その発症を遅延させるのに使用するものである、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

前記 GLA ポリペプチドが、配列番号 1 からなる野生型ポリペプチド配列を含む、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

(a) 前記 ORF は、配列番号 3 ~ 27、79 ~ 80、及び 141 ~ 159 からなる群から選択される核酸配列との少なくとも 85%、少なくとも 90%、少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、少なくとも 99%、または 100% の配列同一性を有し、及び / または、

(b) 前記 mRNA 中のウラシルの少なくとも 50%、少なくとも 60%、少なくとも 7

0%、少なくとも80%、少なくとも90%、または100%が、1-メチルシュードウ
ラシルであり、またはウラシルの少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも
約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも
約80%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約99%、または10
0%が5-メトキシウラシルである、請求項1~14のいずれか一項に記載の医薬組成物

—

10

20

30

40

50