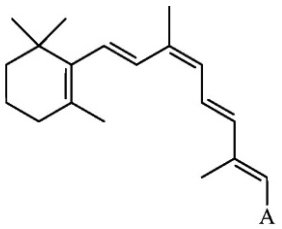
【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】平成26年7月24日(2014.7.24)

【公表番号】特表2013-527844(P2013-527844A)
【公表日】平成25年7月4日(2013.7.4)
【年通号数】公開・登録公報2013-035
【出願番号】特願2013-505568(P2013-505568)
【国際特許分類】
Ａ６１Ｋ　31/22　　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　27/02　　(2006.01)
【ＦＩ】
Ａ６１Ｋ　31/22
Ａ６１Ｐ　27/02

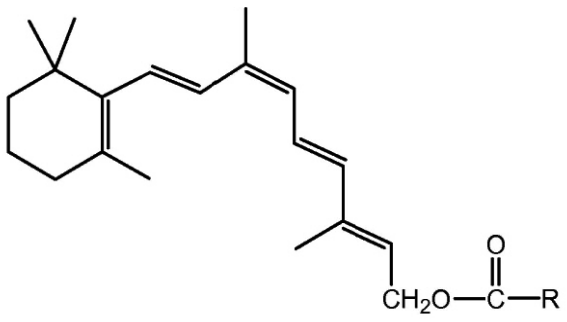
【手続補正書】
【提出日】平成26年6月5日(2014.6.5)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
患者における、１１－シス－レチナールの不存在、欠損、又は枯渇したレベルを特徴とするレチノイド欠乏症が原因で生じる視覚の喪失又は障害の治療のための、合成レチナール誘導体を含む医薬組成物であって、以下のスケジュールにしたがって使用される、組成物：
（ａ）内因性に産生される１１－シス－レチナールを代替する合成レチナール誘導体の最初の治療上有効用量を患者に投与し；
（ｂ）少なくとも１ヵ月の休薬区間の間、追加の用量の合成レチナール誘導体を患者に投与することを控え；及び
（ｃ）追加の治療上有効用量の合成レチナール誘導体を患者に投与する。
【請求項２】
前記最初の用量が、
ａ）単一用量で投与される、
ｂ）５～１４日間の期間にわたって分割用量で投与される、
ｃ）７～１０日間の期間にわたって分割用量で投与される、
ｄ）５日間の期間にわたって分割用量で投与される、又は
ｅ）１週間又は２週間以上の期間にわたって分割用量で投与される、請求項１に記載の組成物。
【請求項３】
前記最初の分割用量が、投与期間にわたって毎日同じ量で投与される、請求項２に記載の組成物。
【請求項４】
前記合成レチナール誘導体が９－シス－レチニルエステルである、請求項１から３のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項５】
前記合成レチナール誘導体が１１－シス－レチニルエステルである、請求項１から３のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項６】
前記合成レチナール誘導体が、
ａ）モノカルボン酸又はポリカルボン酸（例えばジカルボン酸）の１１－シス－レチニルエステルであり、任意に、該カルボン酸は、Ｃ１～Ｃ２２、Ｃ２～Ｃ２２、Ｃ３～Ｃ２２、Ｃ１～Ｃ１０、Ｃ２～Ｃ１０、Ｃ３～Ｃ１０、Ｃ４～Ｃ１０、Ｃ４～Ｃ８、Ｃ４～Ｃ６、若しくはＣ４のモノカルボン酸又はポリカルボン酸、例えば、酢酸、プロピオン酸、酪酸、吉草酸、カプロン酸、カプリル酸、ペラルゴン酸、カプリン酸、ラウリン酸、オレイン酸、ステアリン酸、パルミチン酸、ミリスチン酸、リノール酸、シュウ酸（エタン二酸）、マロン酸（プロパン二酸）、コハク酸（ブタン二酸）、フマル酸（ブテン二酸）、リンゴ酸（２－ヒドロキシブテン二酸）、グルタール酸（ペンタン二酸）、アジピン酸（ヘキサン二酸）、ピメリン酸（ヘプタン二酸）、スベリン酸（オクタン二酸）、アゼライン酸（ノナン二酸）、セバシン酸（デカン二酸）、クエン酸、オキサロ酢酸、又はケトグルタール酸である；又は、
ｂ）酢酸１１－シス－レチニル
である、請求項１から３のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項７】
前記合成レチナール誘導体が、以下の式（ＸＩＶ）で表される、請求項１から３のいずれか１項に記載の組成物：
【化１】



(XIV)

〔式中、ＡはＣＨ$_2$ＯＲであり、Ｒは、分子の残りの部分と一緒にレチニルエステルを形成し、任意にＣ１～Ｃ２４の直鎖又は分枝鎖のアシル基（例えば、シュウ酸（エタン二酸）、マロン酸（プロパン二酸）、コハク酸（ブタン二酸）、フマル酸（ブテン二酸）、リンゴ酸（２－ヒドロキシブテン二酸）、グルタール酸（ペンタン二酸）、アジピン酸（ヘキサン二酸）、ピメリン酸（ヘプタン二酸）、スベリン酸（オクタン二酸）、アゼライン酸（ノナン二酸）、セバシン酸（デカン二酸）、クエン酸、オキサロ酢酸、又はケトグルタール酸などのジカルボン酸又は他のカルボン酸（例えばヒドロキシ酸）のアシル基）である。〕。
【請求項８】
前記合成レチナール誘導体が、以下の式（ＸＸＸ）で表される、請求項１から３のいずれか１項に記載の組成物：
【化２】



(XXX)

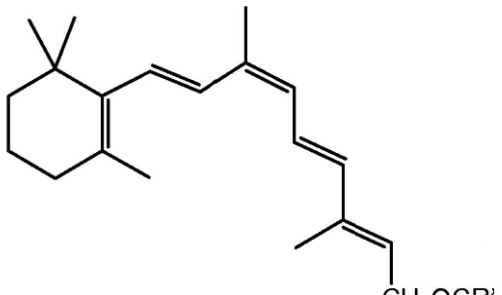
〔式中、Ｒはアルキル基又はアルケニル基であって、任意にＣ１～Ｃ４アルキル（例えば、メチル、エチル、ｎ－プロピル、１－メチルエチル（イソプロピル）、ｎ－ブチル、ｎ

－ペンチル、１，１－ジメチルエチル（ｔ－ブチル）、３－メチルヘキシル、又は２－メチルヘキシル。）である。〕。
【請求項９】
前記合成レチナール誘導体が、酢酸９－シス－レチニル又はコハク酸９－シス－レチニルである、請求項１から３のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項１０】
前記最初の用量が、
４９ｍｇ／ｍ^2～２８０ｍｇ／ｍ^2、
７０ｍｇ／ｍ^2～５２５ｍｇ／ｍ^2、
７０ｍｇ／ｍ^2～４９０ｍｇ／ｍ^2、
２８０ｍｇ／ｍ^2～４９０ｍｇ／ｍ^2、
７０ｍｇ／ｍ^2～２８０ｍｇ／ｍ^2、
２８０ｍｇ／ｍ^2、又は
４９ｍｇ／ｍ^2
である、請求項１から９のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項１１】
前記最初の用量が、
１日当たり１．２５ｍｇ／ｍ^2～４０ｍｇ／ｍ^{2}の範囲の分割用量、又は、１日当たり１０ｍｇ／ｍ^{2}又は４０ｍｇ／ｍ^{2}の分割用量で投与される、請求項１に記載の組成物。
【請求項１２】
前記追加の治療上有効用量が、
ｉ）前記最初の用量より少ない、
ｉｉ）前記最初の用量と同じである、又は
ｉｉｉ）前記最初の用量より高い、
請求項１から１１のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項１３】
前記組成物が、経口で投与される、請求項１から１２のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項１４】
前記組成物が、眼内注射によって投与される、請求項１から１２のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項１５】
前記休薬区間が、
（ａ）１ヶ月から３ヶ月、１ヶ月から９ヶ月、１ヶ月から６ヶ月、又は３ヶ月から６ヶ月の期間である、又は
（ｂ）少なくとも３ヶ月の期間、任意に、少なくとも６ヶ月、少なくとも９ヶ月、３ヶ月から６ヶ月、６ヶ月から９ヶ月、３ヶ月から９ヶ月、又は３ヶ月から１年の期間である、
請求項１から１４のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項１６】
前記障害が、網膜色素変性症、レーバー先天性黒内障、先天性停止性夜盲、白点状眼底、夜盲症、加齢に関連した網膜機能不全（例えば、光暴露後の桿体が介在する暗順応の機能障害、暗視の機能障害、コントラスト感受性の機能障害、視野の機能障害、視力の機能障害、及び加齢性黄斑変性症（ＡＭＤ）のうち１又は２以上の状態を特徴とする加齢に関連した網膜機能不全）である、請求項１から１５のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項１７】
前記障害が、レーバー先天性黒内障又は網膜色素変性症である、請求項１から１５のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項１８】
前記患者が、治療の開始時に１５歳未満である、請求項１７に記載の組成物。
【請求項１９】

前記レチノイド欠乏症が、ＬＲＡＴ遺伝子及びＲＰＥ６５遺伝子から選択される遺伝子の変異によって生じるものである、請求項１から１８のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項２０】
前記組成物が、視力又は視野の改善に用いられる、請求項１から１９のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項２１】
前記組成物が、視野の改善に用いられ、前記視野の改善は、患者における側方向及び／又は鼻方向の視野の拡大を含み、最初の投与期間中の患者の視野の拡大が、鼻方向に少なくとも５度、又は少なくとも１０度、及び側方向に少なくとも２０度、又は少なくとも３０度、又は少なくとも４０度である、請求項２０に記載の組成物。
【請求項２２】
前記組成物が、非常に視力の低い（光の知覚又は手を振る、ゼロ文字）患者の視力の改善に用いられる、請求項２０に記載の組成物。
【請求項２３】
前記組成物が、視力の改善に用いられ、前記視力は糖尿病性網膜症早期治療試験（ＥＴＤＲＳ）によって測定され、該組成物が、片眼又は両眼にベースラインを超える改善された視力を提供し、該改善は：
ｉ．前記患者のＥＴＤＲＳにおけるベースラインが２０～５０文字のとき、前記ＥＴＤＲＳにおける３６文字までの増加；
ｉｉ．前記患者のＥＴＤＲＳにおけるベースラインが５０～７０文字のとき、前記ＥＴＤＲＳにおける７文字までの増加；
ｉｉｉ．前記患者のＥＴＤＲＳにおけるベースラインが０～２０文字のとき、前記ＥＴＤＲＳにおける１８文字までの増加；又は
ｉｖ．１～５ＥＴＤＲＳ文字の増加；少なくとも１０ＥＴＤＲＳ文字の増加；少なくとも１５ＥＴＤＲＳ文字の増加；少なくとも２０ＥＴＤＲＳ文字の増加；少なくとも２５ＥＴＤＲＳ文字の増加；少なくとも３０ＥＴＤＲＳ文字の増加；又は少なくとも３５ＥＴＤＲＳ文字の増加
を含む、請求項２０に記載の組成物。
【請求項２４】
前記合成レチナール誘導体が、合成レチナール誘導体と脂質ビヒクルを含む薬学上許容可能な組成物として配合され、任意に、前記合成レチナール誘導体が、９－シス－レチニルエステルと脂質ビヒクルを含む経口投与製剤に製剤化された９－シス－レチニルエステルである、請求項１から２３のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項２５】
前記合成レチナール誘導体が、９－シス－レチニルエステルと大豆油を含む、薬学上許容可能な経口投与組成物に製剤化された９－シス－レチニルエステル、又は、皮下注射剤に製剤化された大豆油中の９－シス－レチニルエステルである、請求項１から２４のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項２６】
前記合成レチナール誘導体が、酢酸９－シス－レチニルとＢＨＡを大豆油中に溶解させた薬学上許容可能な経口投与組成物中の酢酸９－シス－レチニルであり、任意に、（ｉ）該酢酸９－シス－レチニルは１．２５ｍｇ／ｍＬ、５．０ｍｇ／ｍＬ、及び２０ｍｇ／ｍＬから選択される量であり、（ｉｉ）ＢＨＡは０．１０％ｗ／ｗの量である、請求項１から２５のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項２７】
前記組成物が、前記患者に４９ｍｇ／ｍ^{2}から８４ｍｇ／ｍ^{2}で投与するのに十分な量の前記合成レチナール誘導体を含む、請求項１から２６のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項２８】
前記障害が、ヒト患者における加齢に関連した網膜機能不全であって、前記治療計画の開始時に、前記患者が少なくとも４５歳、少なくとも５０歳、少なくとも６０歳、又は少

なくとも６５歳である、請求項１から２７のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項２９】
前記組成物が、２０歳以上、３０歳以上、４０歳以上、５０歳以上、６０歳以上、又は７０歳以上のヒト患者に用いられ、前記合成レチナール誘導体が、網膜色素変性症の治療に用いられる、請求項１から２８のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項３０】
内因性に産生される１１－シス－レチナール欠乏症を有する患者において、ベースラインに比較して、視力及び視野の１つ以上を改善するために用いられる、合成レチナール誘導体を含む医薬製剤であって、前記合成レチナール誘導体は、請求項７に記載の式（ＸＩＶ）及び請求項８に記載の式（ＸＸＸ）で表される化合物より選択され、前記医薬製剤は、最初の用量と追加の用量の間に少なくとも１ヶ月の休薬区間を含む投薬スケジュールにしたがって、ヒトに経口投与され、任意に、前記最初の用量が５日から１４日の期間にわたって分割用量で投与される、医薬製剤。
【請求項３１】
前記合成レチナール誘導体が、酢酸９－シス－レチニル又はコハク酸９－シス－レチニルである、請求項３０に記載の医薬製剤。
【請求項３２】
前記製剤が、脂質ビヒクルを含む、請求項３０又は３１に記載の医薬製剤。
【請求項３３】
前記製剤が、大豆油を含む、請求項３０から３２のいずれか１項に記載の医薬製剤。
【請求項３４】
前記合成レチナール誘導体は、ＢＨＡと共に大豆油に溶解させた酢酸９－シス－レチニルであって、任意に（ｉ）前記酢酸９－シス－レチニルは１．２５ｍｇ／ｍＬ、５．０ｍｇ／ｍＬ、及び２０ｍｇ／ｍＬから選択される量であり、（ｉｉ）ＢＨＡは０．１０％ｗ／ｗの量である、請求項３０から３３のいずれか１項に記載の医薬製剤。
【請求項３５】
前記医薬製剤が、患者に以下の範囲で投与するのに十分な量の合成レチナール誘導体を含む、請求項３０から３４のいずれか１項に記載の医薬製剤：
４９ｍｇ／ｍ^2～８４０ｍｇ／ｍ^2；
４９ｍｇ／ｍ^2～２８０ｍｇ／ｍ^2；
７０ｍｇ／ｍ^2～５２５ｍｇ／ｍ^2；
７０ｍｇ／ｍ^2～４９０ｍｇ／ｍ^2；
２８０ｍｇ／ｍ^2～４９０ｍｇ／ｍ^2；
７０ｍｇ／ｍ^2～２８０ｍｇ／ｍ^2；又は
２８０ｍｇ／ｍ^2。
【請求項３６】
内因性に産生される１１－シス－レチナールの欠乏に関連するヒト患者における視覚障害を治療又は改善するためのキットであって、
ａ）内因性に産生される１１－シス－レチナールの代替となる合成レチナール誘導体と、
ｂ）以下の投薬スケジュールを示すラベルと、を含むキット：
（ｉ）内因性に産生される１１－シス－レチナールを代替する合成レチナール誘導体の最初の治療上有効用量をヒト患者に投与し；
（ｉｉ）少なくとも１ヵ月の休薬区間の間、追加の治療上有効用量の合成レチナール誘導体を患者に投与することを控え；及び
（ｉｉｉ）追加の治療上有効用量の合成レチナール誘導体を患者に投与する。
【請求項３７】
前記視覚障害が、網膜色素変性症、レーバー先天性黒内障、先天性停止性夜盲、白点状眼底、夜盲症、加齢に関連した暗順応損傷、及び加齢性黄斑変性症からなる群より選択される、請求項３６に記載のキット。

【請求項３８】
前記視覚障害が、網膜色素変性症又はレーバー先天性黒内障である、請求項３７に記載のキット。
【請求項３９】
ヒト患者における前記視覚障害が、網膜色素変性症又はレーバー先天性黒内障に関連するＲＰＥ６５遺伝子又はＬＲＡＴ遺伝子における遺伝性変異によるものである、請求項３８に記載のキット。
【請求項４０】
前記合成レチナール誘導体が、式Ｉ、式ＩＩ、式ＩＩＩ、式ＩＶ，式Ｖ、式ＶＩ、式ＶＩＩ、式ＶＩＩＩ、式ＩＸ、式ＸＩ，式ＸＩＩ、式ＸＩＩＩ、式ＸＩＶ、式ＸＶ、式ＸＶＩ、式ＸＶＩＩ、式ＸＶＩＩＩ、式ＸＩＸ、式ＸＸ、式ＸＸＩ、式ＸＸＩＩ、式ＸＸＩＩＩ、式ＸＸＩＶ、式ＸＸＶ、式ＸＸＶＩ、式ＸＸＶＩＩ、式ＸＸＶＩＩＩ、式ＸＸＩＸ、及び式ＸＸＸからなる群より選択される式で表される、請求項３６から３９のいずれか１項に記載のキット。
【請求項４１】
前記合成レチナール誘導体が、以下の式で表される、請求項４０に記載のキット：
【化３】



(XXX)

〔式中、Ｒ’はＣ１～Ｃ２４の直鎖又は分枝鎖のアルキル基又はアルケニル基を表す。〕
。
【請求項４２】
前記合成レチナール誘導体が、酢酸９－シス－レチニルを含み、該レチナール誘導体が、大豆油中に治療上有効用量の酢酸９－シス－レチニルと、ブチル化ヒドロキシアニソールを溶解させた医薬製剤として製剤化されている、請求項４１に記載のキット。
【請求項４３】
大豆油中に溶解した酢酸９－シス－レチニルとブチル化ヒドロキシアニソールを含む経口投与可能な医薬製剤。
【請求項４４】
前記医薬製剤が、１．２５ｍｇ／ｍ^{2}から４０ｍｇ／ｍ^{2}の酢酸９－シス－レチニルと０．１０％ｗ／ｗのブチル化ヒドロキシアニソールによる治療に用いられる、請求項４３に記載の医薬製剤。
【請求項４５】
０．１０％ｗ／ｗのブチル化ヒドロキシアニソールを含む、請求項４３又は４４に記載の医薬製剤。
【請求項４６】
前記医薬製剤が、内因性に産生される１１－シス－レチナールの欠乏症を有する患者に対して使用され、該患者がレーバー先天性黒内障又は網膜色素変性症を有する、請求項４３から４５に記載の医薬製剤。