

【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 1 部門第 1 区分

【発行日】平成24年12月6日 (2012.12.6)

【公表番号】特表2012-506254(P2012-506254A)

【公表日】平成24年3月15日 (2012.3.15)

【年通号数】公開・登録公報2012-011

【出願番号】特願2011-533279(P2011-533279)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/113 (2010.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

C 1 2 N 1/19 (2006.01)

C 1 2 N 1/21 (2006.01)

C 1 2 N 1/15 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/713 (2006.01)

A 6 1 K 31/7105 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 K 9/127 (2006.01)

A 6 1 K 47/24 (2006.01)

A 6 1 K 47/28 (2006.01)

A 6 1 K 47/34 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/00 Z N A G

C 1 2 N 5/00 1 0 2

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 1/15

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 31/713

A 6 1 K 31/7105

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 1/16

A 6 1 K 9/127

A 6 1 K 47/24

A 6 1 K 47/28

A 6 1 K 47/34

【手続補正書】

【提出日】平成24年10月16日 (2012.10.16)

【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】

トランスチレチン ( T T R ) の発現を阻害するための二本鎖リボ核酸 ( d s R N A ) であって、前記 d s R N A は、センス鎖およびアンチセンス鎖を含み、前記アンチセンス鎖

は、トランスチレチン ( T T R ) をコードする m R N A の一部に相補的である領域を含み、前記相補性の領域は、30ヌクレオチド長未満であり、そして、前記アンチセンス鎖は、配列番号170の15個以上の連続するヌクレオチドを含む、二本鎖リボ核酸 ( d s R N A ) 。

【請求項2】

( a ) 前記センス鎖は、配列番号449からなり、前記アンチセンス鎖は、配列番号450からなり；

( b ) 前記センス鎖は、配列番号729からなり、前記アンチセンス鎖は、配列番号730からなり；または

( c ) 前記センス鎖は、配列番号1009からなり、前記アンチセンス鎖は、配列番号1010からなる、

請求項1に記載の d s R N A 。

【請求項3】

前記相補性の領域が配列番号170からなる、請求項1に記載の d s R N A 。

【請求項4】

前記 d s R N A のそれぞれの鎖が、19、20、21、22、23、または24ヌクレオチド長である、請求項1に記載の d s R N A 。

【請求項5】

請求項1～3のいずれか1項に記載の d s R N A であって、

( a ) 配列番号1331の637位のアデニンヌクレオチドと配列番号1331の638位のグアニンヌクレオチドとの間で、T T R の m R N A を切断しない；

( b ) 配列番号1331の636位のグアニンヌクレオチドと配列番号1331の637位のアデニンヌクレオチドとの間で、T T R の m R N A を切断する；および/または

( c ) 配列番号1331の628位のグアニンヌクレオチドと配列番号1331の646位のウラシルヌクレオチドとの間で、T T R の m R N A にアニール化される、  
d s R N A 。

【請求項6】

前記 d s R N A は、少なくとも1個の修飾ヌクレオチドを含む、請求項1～3のいずれか1項に記載の d s R N A 。

【請求項7】

前記修飾ヌクレオチドの少なくとも1個は、2' - O - メチル修飾ヌクレオチド、5' - ホスホロチオエート基を含むヌクレオチド、コレステリル誘導体基またはドデカン酸ビスデシルアミド基に結合される末端ヌクレオチド、2' - デオキシ - 2' - フルオロ修飾ヌクレオチド、2' - デオキシ - 修飾ヌクレオチド、ロックされたヌクレオチド、脱塩基ヌクレオチド、2' - アミノ - 修飾ヌクレオチド、2' - アルキル - 修飾ヌクレオチド、モルホリノヌクレオチド、ホスホルアミデート、およびヌクレオチドを含む非天然塩基の群から選択される、請求項6に記載の d s R N A 。

【請求項8】

前記 d s R N A は、リガンドに共役される、請求項1～3のいずれか1項に記載の d s R N A 。

【請求項9】

前記 d s R N A は、脂質製剤に製剤化される、請求項1～3のいずれか1項に記載の d s R N A 。

【請求項10】

トランスチレチン ( T T R ) の発現を阻害するための二本鎖リボ核酸 ( d s R N A ) であって、前記 d s R N A は、配列番号1331のヌクレオチド618～648のうちの15～30ヌクレオチドに相補的な領域を含む、アンチセンス鎖を含み、前記アンチセンス鎖は、配列番号1331の628位でグアニンと塩基対形成する、二本鎖リボ核酸 ( d s R N A ) 。

【請求項11】

請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の d s R N A の少なくとも 1 本の鎖をコードするヌクレオチド配列を含む、ベクター。

【請求項 12】

(a) 請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の d s R N A を含有する；または

(b) 請求項 11 に記載のベクターを含む

細胞であって、ヒト内で形質転換された宿主細胞ではない、細胞。

【請求項 13】

請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の d s R N A、および薬剤として許容される担体を含む、T T R 遺伝子の発現を阻害するための医薬組成物。

【請求項 14】

細胞内の T T R 発現を阻害する方法であって、

(a) 請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の d s R N A と前記細胞を接触させることと、

(b) T T R 遺伝子の m R N A 転写物の分解を得るために十分な時間、ステップ (a) において産生された前記細胞を維持し、それによって前記細胞内の前記 T T R 遺伝子の発現を阻害することと、を含むが、但し、ヒトまたは動物体の治療によるいかなる方法も除かれる、方法。

【請求項 15】

T T R 発現によって媒介された障害の治療における使用のための請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の d s R N A。

【請求項 16】

請求項 15 の使用のための d s R N A であって、約 0.01、0.1、0.5、1.0、2.5、または 5.0 mg / kg で前記ヒトに投与される、d s R N A。

【請求項 17】

(a) 前記ヒトは、トランスチレチンアミロイドーシスに罹患する；

(b) 前記ヒトは、肝臓疾患に罹患する；および / または

(c) 前記ヒトは、肝臓移植をさらに提供される、

請求項 15 または 16 の使用のための d s R N A。

【請求項 18】

前記脂質製剤が M C 3 を含む、請求項 9 に記載の d s R N A。

【請求項 19】

前記脂質製剤が L N P 11 である、請求項 9 または 18 に記載の d s R N A。

【請求項 20】

約 0.1 ~ 1 mg / kg で前記ヒトに投与される、請求項 15 の使用のための d s R N A。

【請求項 21】

約 0.3 ~ 0.5 mg / kg で前記ヒトに投与される、請求項 15 の使用のための d s R N A。

【請求項 22】

実施例および / または図の 1 以上に特に関連して以上に実質的に記載された、請求項 1 または 10 に記載のトランスチレチンの発現を阻害するための d s R N A。

【請求項 23】

実施例および / または図の 1 以上に特に関連して以上に実質的に記載された、請求項 11 に記載のベクター。

【請求項 24】

実施例および / または図の 1 以上に特に関連して以上に実質的に記載された、請求項 12 に記載の細胞であって、ヒト内で形質転換された宿主細胞ではない、細胞。

【請求項 25】

実施例および / または図の 1 以上に特に関連して以上に実質的に記載された、請求項 13 に記載の T T R 遺伝子の発現を阻害するための医薬組成物。