

【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28年7月28日 (2016.7.28)

【公表番号】特表2015-521626(P2015-521626A)

【公表日】平成27年7月30日 (2015.7.30)

【年通号数】公開・登録公報2015-048

【出願番号】特願2015-518626(P2015-518626)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/7088 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 K 9/14 (2006.01)

A 6 1 K 9/16 (2006.01)

A 6 1 K 9/10 (2006.01)

A 6 1 K 9/127 (2006.01)

A 6 1 K 9/48 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 K 47/02 (2006.01)

A 6 1 K 47/04 (2006.01)

C 1 2 N 15/113 (2010.01)

【 F I 】

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 9/14

A 6 1 K 9/16

A 6 1 K 9/10

A 6 1 K 9/127

A 6 1 K 9/48

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 9/10

A 6 1 K 47/02

A 6 1 K 47/04

C 1 2 N 15/00 Z N A G

【手続補正書】

【提出日】平成28年6月10日 (2016.6.10)

【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】

m i R N A のシード領域と相補的な配列を含むオリゴヌクレオチドであって、該配列が、少なくとも 5 つのロックド核酸 ( L N A ) を含み、該オリゴヌクレオチドが、少なくとも 1 つの非ロックドヌクレオチドを含み、該オリゴヌクレオチドが、5' 末端および / または 3' 末端に L N A を含む、オリゴヌクレオチド。

【請求項 2】

3 つ以下の連続した L N A を含む、請求項 1 に記載のオリゴヌクレオチド。

## 【請求項 3】

少なくとも 16ヌクレオチドの長さである、請求項 1 に記載のオリゴヌクレオチド。

## 【請求項 4】

16ヌクレオチドの配列を含むオリゴヌクレオチドであって、該配列が、少なくとも 5つのロックド核酸(LNA)、5'末端にあるLNA、3'末端にあるLNA、および3つ以下の連続したLNAを含む、オリゴヌクレオチド。

## 【請求項 5】

前記配列の 5'末端から 3'末端までの、1位、5位、8位、10位、および16位がLNAである、請求項 4 に記載のオリゴヌクレオチド。

## 【請求項 6】

前記配列の 5'末端から 3'末端までの、1位、6位、10位、11位、13位、および16位がLNAである、請求項 4 に記載のオリゴヌクレオチド。

## 【請求項 7】

前記配列の 5'末端から 3'末端までの、1位、5位、6位、8位、10位、11位、13位、15位、および16位がLNAである、請求項 4 に記載のオリゴヌクレオチド。

## 【請求項 8】

前記非ロックドヌクレオチドの少なくとも1つが2'デオキシ、2' O - アルキル、または2'ハロである、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

## 【請求項 9】

少なくとも1つのLNAが2' - 4'メチレン架橋を有する、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

## 【請求項 10】

5'キャップ構造、3'キャップ構造、または5'および3'キャップ構造を有する、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

## 【請求項 11】

1つまたは複数のホスホロチオエート結合を含む、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

## 【請求項 12】

ペンダント親油基または親水基をさらに含む、請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

## 【請求項 13】

約18~50ヌクレオチドの長さである、請求項 1 から 12 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

## 【請求項 14】

前記オリゴヌクレオチドが成熟miRNAのヌクレオチド配列と実質的にまたは完全に相補的である配列を含む、請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

## 【請求項 15】

前記miRNAがmiR-15a、miR-15b、miR-16-1、miR-16-2、miR-24、miR-25、miR-26a、miR-497、miR-195、miR-424、let7ファミリーのメンバー、miR-21、miR-199a-b、miR-214、miR-10a-b、miR-16、miR-125b、miR-146a-b、miR-221、miR-222、miR-30ファミリーのメンバー、miR-126、miR-133、miR-1、miR-143、miR-145、miR-486、miR-92a、miR-320、miR-1-1、miR-1-2、miR-451、miR-378、miR-378\*、miR-92、miR-34a、miR-34b、miR-34c、miR-29、またはmiR-33である、請求項 1 から 4 および請求項 14 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

## 【請求項 16】

有効量の請求項 1 から 15 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド、または薬学的

に許容されるその塩、および薬学的に許容される担体または希釈剤を含む医薬組成物。

【請求項 17】

前記薬学的に許容される担体が、コロイド分散系、高分子複合体、ナノカプセル、ナノ粒子、ミクロスフェア、ビーズ、水中油エマルション、ミセル、混合ミセル、またはリポソームを含む、請求項 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

前記薬学的に許容される担体または希釈剤が、生理食塩水から本質的になる、請求項 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

対象における m i R N A の活性に付随するまたはそれに媒介される状態を予防または処置する方法において使用するための、請求項 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

前記状態が心臓の状態または血管の状態である、請求項 19 に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

前記心臓の状態が病的な心肥大、心筋梗塞、心筋虚血、または心不全である、請求項 20 に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

前記医薬組成物が、非経口投与によって、または心臓組織への直接注射によって投与される、請求項 19 から 21 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 23】

前記非経口投与が静脈内投与、皮下投与、腹腔内投与、または筋肉内投与である、請求項 22 に記載の医薬組成物。

【請求項 24】

前記組成物が、経口投与、経皮投与、持続放出投与、制御放出投与、遅延放出投与、坐薬投与、カテーテル投与、または舌下投与によって投与される、請求項 19 から 21 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 25】

前記対象がヒトである、請求項 19 から 24 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 26】

前記オリゴヌクレオチドが 25 m g / k g 以下の用量で送達される、請求項 19 から 25 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 27】

前記オリゴヌクレオチドが生理食塩水中で製剤化され、皮下投与される、請求項 19 から 26 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【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】

対象における R N A の発現に付随するまたはそれに媒介される状態を予防または処置する方法も提供される。当該方法は、対象に、本明細書に開示されているオリゴヌクレオチドを含む医薬組成物を投与することを含んでよい。一実施形態では、対象における m i R N A の活性に付随するまたはそれに媒介される状態を予防または処置する方法は、対象に、本明細書に開示されているオリゴヌクレオチドを含む医薬組成物を投与することを含む。別の実施形態では、対象における m R N A の活性に付随するまたはそれに媒介される状態を予防または治療する方法は、対象に、本明細書に開示されているオリゴヌクレオチドを含む医薬組成物を投与することを含む。状態は、病的な心肥大、心筋梗塞、心筋虚血、虚

血再灌流傷害、心筋症、または心不全などの心臓の状態であってよい。医薬組成物は、非経口投与によって、例えば、静脈内投与、皮下投与、腹腔内投与、または筋肉内投与によって投与することができる。一部の実施形態では、投与は、心臓組織に直接注射することによるものである。さらに一部の実施形態では、組成物を、経口投与、経皮投与、持続放出投与、制御放出投与、遅延放出投与、坐薬投与、カテーテル投与、または舌下投与によって投与する。さらに、対象はヒトであってよい。一部の実施形態では、本明細書に開示されているオリゴヌクレオチドを約 10 mg / kg ~ 約 100 mg / kg、約 10 mg / kg ~ 約 50 mg / kg、約 10 mg / kg ~ 約 25 mg / kg の用量で送達する。一部の実施形態では、本明細書に開示されているオリゴヌクレオチドを約 100 mg / kg 以下、約 50 mg / kg 以下、約 25 mg / kg 以下、または約 10 mg / kg 以下の用量で送達する。一実施形態では、オリゴヌクレオチドを生理食塩水中で製剤化し、皮下投与する。

本発明は、例えば、以下の項目も提供する。

(項目 1)

m i R N A のシード領域と相補的な配列を含むオリゴヌクレオチドであって、該配列が、少なくとも 5 つのロックド核酸 ( L N A ) を含み、該オリゴヌクレオチドが、少なくとも 1 つの非ロックドヌクレオチドを含み、同じ配列および L N A 組成、ならびに異なる L N A モチーフを含む第 2 のオリゴヌクレオチドと比較して i n v i v o 有効性が増大している、オリゴヌクレオチド。

(項目 2)

5' 末端に L N A を含む、項目 1 に記載のオリゴヌクレオチド。

(項目 3)

3' 末端に L N A を含む、項目 1 または 2 に記載のオリゴヌクレオチド。

(項目 4)

3 つ以下の連続した L N A を含む、項目 1 から 3 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

(項目 5)

少なくとも 16 ヌクレオチドの長さである、項目 1 から 4 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

(項目 6)

16 ヌクレオチドの配列を含むオリゴヌクレオチドであって、該配列が、少なくとも 5 つのロックド核酸 ( L N A )、5' 末端にある L N A、3' 末端にある L N A、および 3 つ以下の連続した L N A を含む、オリゴヌクレオチド。

(項目 7)

前記配列の 5' 末端から 3' 末端までの、1 位、5 位、6 位、8 位、10 位、11 位、13 位、15 位、および 16 位が L N A である、項目 6 に記載のオリゴヌクレオチド。

(項目 8)

前記非ロックドヌクレオチドの少なくとも 1 つが 2' デオキシである、項目 1 から 7 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

(項目 9)

前記非ロックドヌクレオチドの全てが 2' デオキシである、項目 1 から 8 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

(項目 10)

少なくとも 1 つの非ロックドヌクレオチドが 2' O - アルキルまたは 2' ハロである、項目 1 から 8 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

(項目 11)

少なくとも 1 つの L N A が 2' - 4' メチレン架橋を有する、項目 1 から 10 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

(項目 12)

5' キャップ構造、3' キャップ構造、または 5' および 3' キャップ構造を有する、

項目 1 から 1 1 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

( 項目 1 3 )

1 つまたは複数のホスホロチオエート結合を含む、項目 1 から 1 2 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

( 項目 1 4 )

完全にホスホロチオエート結合している、項目 1 3 に記載のオリゴヌクレオチド。

( 項目 1 5 )

1 つ～3 つのリン酸結合を有する、項目 1 3 に記載のオリゴヌクレオチド。

( 項目 1 6 )

ペンダント親油基または親水基をさらに含む、項目 1 から 1 5 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

( 項目 1 7 )

約 1 8 ～ 5 0 ヌクレオチドの長さである、項目 1 から 1 6 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

( 項目 1 8 )

miRNA 阻害剤である、項目 1 から 1 7 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

( 項目 1 9 )

前記配列が miRNA のヌクレオチド配列と実質的に相補的である、項目 1 から 1 8 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

( 項目 2 0 )

miRNA と完全に相補的である、項目 1 から 1 8 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

( 項目 2 1 )

前記 miRNA が心臓組織において発現される、項目 1 から 5 および項目 1 8 から 2 0 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

( 項目 2 2 )

前記 miRNA が心臓組織において選択的に発現される、項目 1 から 5 および項目 1 8 から 2 0 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

( 項目 2 3 )

前記 miRNA が表 1 または表 2 から選択される、項目 1 から 5 および項目 1 8 から 2 0 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

( 項目 2 4 )

前記 miRNA が miR 208a、miR 208b、または miR - 499 ではない、項目 2 3 に記載のオリゴヌクレオチド。

( 項目 2 5 )

前記 miRNA が miR - 15a、miR - 15b、miR - 16 - 1、miR - 16 - 2、miR - 24、miR - 25、miR - 26a、miR - 497、miR - 195、miR - 424、let7 ファミリーのメンバー、miR - 21、miR - 199a - b、miR - 214、miR - 10a - b、miR - 16、miR - 125b、miR - 146a - b、miR - 221、miR - 222、miR - 30 ファミリーのメンバー、miR - 126、miR - 133、miR - 1、miR - 143、miR - 145、miR - 486、miR - 92a、miR - 320、miR - 1 - 1、miR - 1 - 2、miR - 451、miR - 378、miR - 378<sup>\*</sup>、miR - 92、miR - 34a、miR - 34b、miR - 34c、miR - 29、または miR - 33 である、項目 1 から 5 および項目 1 8 から 2 0 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

( 項目 2 6 )

前記配列が mRNA のヌクレオチド配列と実質的に相補的である、項目 6 から 1 7 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

( 項目 2 7 )

前記配列がmRNAのヌクレオチド配列と完全に相補的である、項目6から17のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

(項目28)

同じ配列およびLNA組成、ならびに異なるLNAモチーフを含む第2のオリゴヌクレオチドと比較してin vivo有効性が増大している、項目6から27のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

(項目29)

有効量の項目1から28のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド、または薬学的に許容されるその塩、および薬学的に許容される担体または希釈剤を含む医薬組成物。

(項目30)

前記薬学的に許容される担体が、コロイド分散系、高分子複合体、ナノカプセル、ナノ粒子、ミクロスフェア、ビーズ、水中油エマルション、ミセル、混合ミセル、またはリボソームを含む、項目29に記載の医薬組成物。

(項目31)

前記薬学的に許容される担体または希釈剤が、生理食塩水から本質的になる、項目29に記載の医薬組成物。

(項目32)

細胞におけるmiRNAの活性を低下させまたは阻害する方法であって、該細胞を項目1から25のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチドと接触させることを含む、方法。

(項目33)

細胞におけるmRNAの発現を低下させる方法であって、該細胞を項目6から17、26および27のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチドと接触させることを含む、方法。

(項目34)

前記細胞が哺乳動物細胞である、項目32または33に記載の方法。

(項目35)

前記細胞が心臓細胞である、項目32または33に記載の方法。

(項目36)

前記細胞がin vivoまたはex vivoにある、項目32または33に記載の方法。

(項目37)

対象におけるmRNAの発現に付随するまたはそれに媒介される状態を予防または処置する方法であって、該対象に項目6から17、26および27のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチドを含む医薬組成物を投与することを含む、方法。

(項目38)

対象におけるmiRNAの活性に付随するまたはそれに媒介される状態を予防または処置する方法であって、該対象に項目1から25のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチドを含む医薬組成物を投与することを含む、方法。

(項目39)

前記状態が心臓の状態または血管の状態である、項目37または38に記載の方法。

(項目40)

前記心臓の状態が病的心肥大、心筋梗塞、心筋虚血、または心不全である、項目39に記載の方法。

(項目41)

前記医薬組成物を、非経口投与することによって、または心臓組織に直接注射することによって投与する、項目37から40のいずれか一項に記載の方法。

(項目42)

前記非経口投与が静脈内投与、皮下投与、腹腔内投与、または筋肉内投与である、項目41に記載の方法。

(項目43)

前記組成物を、経口投与、経皮投与、持続放出投与、制御放出投与、遅延放出投与、坐薬投与、カテーテル投与、または舌下投与によって投与する、項目 37 から 40 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 44)

前記対象がヒトである、項目 38 から 43 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 45)

前記オリゴヌクレオチドを 25 mg / kg 以下の用量で送達する、項目 38 から 44 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 46)

前記オリゴヌクレオチドを生理食塩水中で製剤化し、皮下投与する、項目 38 から 45 のいずれか一項に記載の方法。