

【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(LNA)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LNA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LNA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】0 0 1 9

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 1 9】

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の活性に付隨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の活性に付隨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10mg/kg～約100mg/kg、約10mg/kg～約50mg/kg、約10mg/kg～約25mg/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100mg/kg以下、約50mg/kg以下、約25mg/kg以下、または約10mg/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)

mRNA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(LNA)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、オリゴヌクレオチド。

(項目2)

5'末端にLNA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LNA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LNA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(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。

(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LNA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'オ-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LNA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)

m i R N A 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 m i R N A 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)

m i R N A 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 m i R N A 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 m i R N A 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 m i R N A 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 m i R N A が m i R 2 0 8 a 、 m i R 2 0 8 b 、 または m i R - 4 9 9 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 m i R N A が m i R - 1 5 a 、 m i R - 1 5 b 、 m i R - 1 6 - 1 、 m i R - 1 6 - 2 、 m i R - 2 4 、 m i R - 2 5 、 m i R - 2 6 a 、 m i R - 4 9 7 、 m i R - 1 9 5 、 m i R - 4 2 4 、 l e t 7 ファミリーのメンバー、 m i R - 2 1 、 m i R - 1 9 9 a - b 、 m i R - 2 1 4 、 m i R - 1 0 a - b 、 m i R - 1 6 、 m i R - 1 2 5 b 、 m i R - 1 4 6 a - b 、 m i R - 2 2 1 、 m i R - 2 2 2 、 m i R - 3 0 ファミリーのメンバー、 m i R - 1 2 6 、 m i R - 1 3 3 、 m i R - 1 、 m i R - 1 4 3 、 m i R - 1 4 5 、 m i R - 4 8 6 、 m i R - 9 2 a 、 m i R - 3 2 0 、 m i R - 1 - 1 、 m i R - 1 - 2 、 m i R - 4 5 1 、 m i R - 3 7 8 、 m i R - 3 7 8 * 、 m i R - 9 2 、 m i R - 3 4 a 、 m i R - 3 4 b 、 m i R - 3 4 c 、 m i R - 2 9 、 または m i R - 3 3 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 m R N A 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のス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スクレオチド。

(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のオリゴス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スクレオチド。

(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スクレオチド、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、またはリポソームを含む、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ス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ス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ス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ス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25mg/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。