

【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 3 年 6 月 10 日 (2021.6.10)

【公表番号】特表 2020-518633 (P2020-518633A)

【公表日】令和 2 年 6 月 25 日 (2020.6.25)

【年通号数】公開・登録公報 2020-025

【出願番号】特願 2019-560355 (P2019-560355)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/7125 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 0 1 K 67/027 (2006.01)

C 1 2 N 15/113 (2010.01)

C 1 2 N 15/87 (2006.01)

C 1 2 Q 1/68 (2018.01)

【F I】

A 6 1 K 31/7125

A 6 1 P 13/12

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 0 1 K 67/027

C 1 2 N 15/113 Z

C 1 2 N 15/87 Z

C 1 2 Q 1/68

【手続補正書】

【提出日】令和 3 年 4 月 23 日 (2021.4.23)

【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】

アルポート症候群を治療するための方法で使用するための、修飾オリゴヌクレオチドを含む医薬組成物であって、前記方法は、アルポート症候群を有する対象に 2 つまたはそれ以上の用量の修飾オリゴヌクレオチドを投与する工程を含み、ここで、前記修飾オリゴヌクレオチドは、19 の結合ヌクレオシドからなり、構造 5' - A<sub>E</sub>C<sub>S</sub>A T C<sub>S</sub>A G T C<sub>S</sub>T G A U<sub>S</sub>A A G C<sub>S</sub>T A<sub>E</sub> - 3' (配列番号 3) を有し、下付き文字の前にはないヌクレオシドは、- D - デオキシリボヌクレオシドであり、下付き文字「E」の前のヌクレオシドは、2' - M O E ヌクレオシドであり、下付き文字「S」の前のヌクレオシドは、S - c E t ヌクレオシドであり、各ヌクレオシド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合であり、そしてここで、投薬間に 2 週間の頻度で 1 . 5 m g / k g の用量が投与される、前記医薬組成物。

【請求項 2】

用量は、薬学的に許容される希釈剤中で送達される、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

薬学的に許容される希釈剤は、生理食塩水溶液である、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

生理食塩水溶液は、0 . 3 % 塩化ナトリウム溶液である、請求項 3 に記載の医薬組成物

。

【請求項 5】

薬学的に許容される希釈剤中の修飾オリゴヌクレオチドの濃度は、少なくとも  $110\text{ mg/mL}$  である、請求項 2～4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

用量は、修飾オリゴヌクレオチド  $110\text{ mg/mL}$  の 1 回のボーラス注射である、請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

医薬組成物は、皮下注射液として投与される、請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

皮下注射液は、対象の前方腹壁に投与される、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

方法は、臨床的、組織病理学的、および/または遺伝学的基準によりアルポート症候群と診断された対象を選択する工程を含む、請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

第 1 の用量の修飾オリゴヌクレオチドを得る前に、対象は、 $30\text{ mL/分/1.73 m}^2$  の推算糸球体濾過量を有する、請求項 1～9 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

第 1 の用量の修飾オリゴヌクレオチドを得る前に、対象は、 $45\text{ mL/分/1.73 m}^2 \sim 90\text{ mL/分/1.73 m}^2$  の推算糸球体濾過量 (eGFR) を有する、請求項 1～9 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

第 1 の用量の修飾オリゴヌクレオチドを得る前に、対象の推算糸球体濾過量は、 $5\text{ mL/分/1.73 m}^2$  /年以上の量で減少している、請求項 1～11 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

対象は、男性であり、X連鎖性アルポート症候群と診断されており、18歳～30歳の年齢である、請求項 1～12 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

第 1 の用量の修飾オリゴヌクレオチドを得る前に、対象は、クレアチニン 1 グラムあたり  $300\text{ ミリグラム}$  を超えるタンパク質のタンパク尿を有する、請求項 1～13 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

修飾オリゴヌクレオチドの投与後、対象は：

a. 推算糸球体濾過量；

b. 推算糸球体濾過量の減少の速度；および

c. Short Form 36 Health Survey (登録商標) を使用した生活の質

からなる群から選択される 1 つまたはそれ以上のアルポート症候群関連パラメーターの改善を経験する、請求項 1～14 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

修飾オリゴヌクレオチドの投与後、対象は：

a. 生検組織中の miR-21；

b. 血液中尿素窒素；

c. 尿中タンパク質/アルブミン比；

d. 尿中アルブミン/クレアチン比；

e. クレアチニン；

f. 尿中足細胞；

- g . 腎 損 傷 分 子 - 1 ;
- h .     - 2 マイクログロブリン ;
- i . クラステリン ;
- j . シスタチン C ;
- k . 非 対 称 性 ジメチルアルギニン ;
- l . 形 質 転 換 増 殖 因 子 -     ;
- m . 結 合 組 織 増 殖 因 子 ; お よ び
- n . 好 中 球 ゼラチナーゼ結合性リボカリン

からなる群から選択される 1 つまたはそれ以上の腎臓バイオマーカーの改善を示す、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 7】

クレアチニン、シスタチン C、腎損傷分子 - 1、     - 2 マイクログロブリン、および / またはクラステリンの 1 つまたはそれ以上が対象の血液試料中で測定される、請求項 1 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 8】

クレアチニン、シスタチン C、腎損傷分子 - 1、     - 2 マイクログロブリン、および / またはクラステリンの 1 つまたはそれ以上が対象の尿試料中で測定される、請求項 1 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 9】

第 1 の用量のオリゴヌクレオチドを得る前に、対象は、少なくとも 3 0 日間アンギオテンシン I I 変換酵素 ( A C E ) 阻害剤で治療されている、請求項 1 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 0】

第 1 の用量のオリゴヌクレオチドを得る前に、対象は、少なくとも 3 0 日間アンギオテンシン I I 受容体遮断薬 ( A R B ) で治療されている、請求項 1 ~ 1 9 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 1】

アンギオテンシン I I 変換酵素 ( A C E ) 阻害剤は、カプトプリル、エナラプリル、リシノプリル、ベナゼプリル、クイナプリル、フォシノプリル、およびラミプリルから選択される、請求項 1 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 2】

アンギオテンシン I I 受容体遮断薬 ( A R B ) は、カンデサルタン、イルベサルタン、オルメサルタン、ロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、およびエプロサルタンから選択される、請求項 2 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 3】

少なくとも 2 4 用量が対象に投与される、請求項 1 ~ 2 2 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 4】

対象におけるアルポート症候群を治療するための方法で使用するための、修飾オリゴヌクレオチドを含む医薬組成物であって、前記方法は、

a . 臨床的、組織病理学的、および / または遺伝学的基準を使用してアルポート症候群と診断された対象を選択する工程 ;

b . 2 つまたはそれ以上の用量の修飾オリゴヌクレオチドを含む医薬組成物を対象に投与する工程であって、修飾オリゴヌクレオチドは、1 9 の結合ヌクレオシドからなり、構造 5 ' - A<sub>E</sub>C<sub>S</sub>A T C<sub>S</sub>A G T C<sub>S</sub>T G A U<sub>S</sub>A A G C<sub>S</sub>T A<sub>E</sub> - 3 ' ( 配列番号 3 ) を有し、下付き文字の前にはないヌクレオシドは、     - D - デオキシリボヌクレオシドであり、下付き文字「 E 」の前のヌクレオシドは、2 ' - M O E ヌクレオシドであり、下付き文字「 S 」の前のヌクレオシドは、S - c E t ヌクレオシドであり、各ヌクレオシド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合であり、修飾オリゴヌクレオチドの用量が 1 . 5 m g / k g であり、投薬間に 2 週間の頻度で用量が投与される、工程

を含み、

c. 医薬組成物の投与後、対象は：

i. 推算糸球体濾過量 (eGFR)；

ii. eGFRの減少の速度；および

iii. Short Form 36 Health Survey (登録商標)により測定した生活の質 (QOL)

から選択される1つまたはそれ以上のAS関連パラメーターの改善を示す、前記医薬組成物。

【請求項25】

対象におけるアルポート症候群を治療するための方法で使用するための、修飾オリゴヌクレオチドを含む医薬組成物であって、前記方法は、

a. 臨床的、組織病理学的、および/または遺伝学的基準を使用してアルポート症候群と診断された対象を選択する工程であって、対象が：

i. 少なくとも30 ml / 分 / 1.73 m<sup>2</sup>の推算糸球体濾過量；

ii. 5 ml / 分 / 1.73 m<sup>2</sup> / 年以上の推算糸球体濾過量の量の減少；

iii. クレアチニン1グラムあたり300 mg以上のタンパク質のタンパク尿を有し；

iv. 少なくとも30日間ACE阻害剤および/またはARBの安定的投薬レジメンで治療されている工程、

b. 2つまたはそれ以上の用量の修飾オリゴヌクレオチドを含む医薬組成物を対象に投与する工程であって、修飾オリゴヌクレオチドは、19の結合ヌクレオシドからなり、構造5' - A<sub>E</sub>C<sub>S</sub>A T C<sub>S</sub>A G T C<sub>S</sub>T G A U<sub>S</sub>A A G C<sub>S</sub>T A<sub>E</sub> - 3' (配列番号3)を有し、下付き文字の前にはないヌクレオシドは、- D - デオキシリボヌクレオシドであり、下付き文字「E」の前のヌクレオシドは、2' - M O Eヌクレオシドであり、下付き文字「S」の前のヌクレオシドは、S - c E tヌクレオシドであり、各ヌクレオシド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合であり、修飾オリゴヌクレオチドの用量が1.5 mg / kgであり、投薬間に2週間の頻度で用量が投与される、工程を含み、

c. 医薬組成物の投与後、対象は：

i. 推算糸球体濾過量 (eGFR)；

ii. eGFRの減少の速度；および

iii. Short Form 36 Health Survey (登録商標)により測定した生活の質 (QOL)

から選択される1つまたはそれ以上のアルポート症候群関連パラメーターの改善を示す、前記医薬組成物。

【請求項26】

アルポート症候群を有する対象における経時的な腎機能の低下を減らすための方法で使用するための、修飾オリゴヌクレオチドを含む医薬組成物であって、前記方法は、

a. 臨床的、組織病理学的、および/または遺伝学的基準によって確認しアルポート症候群と診断された対象を選択する工程であって、対象が：

i. 少なくとも30 ml / 分 / 1.73 m<sup>2</sup>の推算糸球体濾過量；

ii. 5 ml / 分 / 1.73 m<sup>2</sup> / 年以上の推算糸球体濾過量の量の減少；

iii. クレアチニン1グラムあたり300 mg以上のタンパク質のタンパク尿を有し；

iv. 少なくとも30日間ACE阻害剤および/またはARBの安定的投薬レジメンで治療されている工程、

b. 2つまたはそれ以上の用量の修飾オリゴヌクレオチドを含む医薬組成物を対象に投与する工程であって、修飾オリゴヌクレオチドは、19の結合ヌクレオシドからなり、構造5' - A<sub>E</sub>C<sub>S</sub>A T C<sub>S</sub>A G T C<sub>S</sub>T G A U<sub>S</sub>A A G C<sub>S</sub>T A<sub>E</sub> - 3' (配列番号3)を有し、下付き文字の前にはないヌクレオシドは、- D - デオキシリボヌクレオシドであり、下

付き文字「E」の前のヌクレオシドは、2'-MOEヌクレオシドであり、下付き文字「S」の前のヌクレオシドは、S-cEtヌクレオシドであり、各ヌクレオシド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合であり、修飾オリゴヌクレオチドの用量が1.5 mg/kgであり、投薬間に2週間の頻度で用量が投与される、工程を含み、

c. 医薬組成物の投与後、対象は：

i. 推算糸球体濾過量 (eGFR)；

ii. eGFRの減少の速度；および

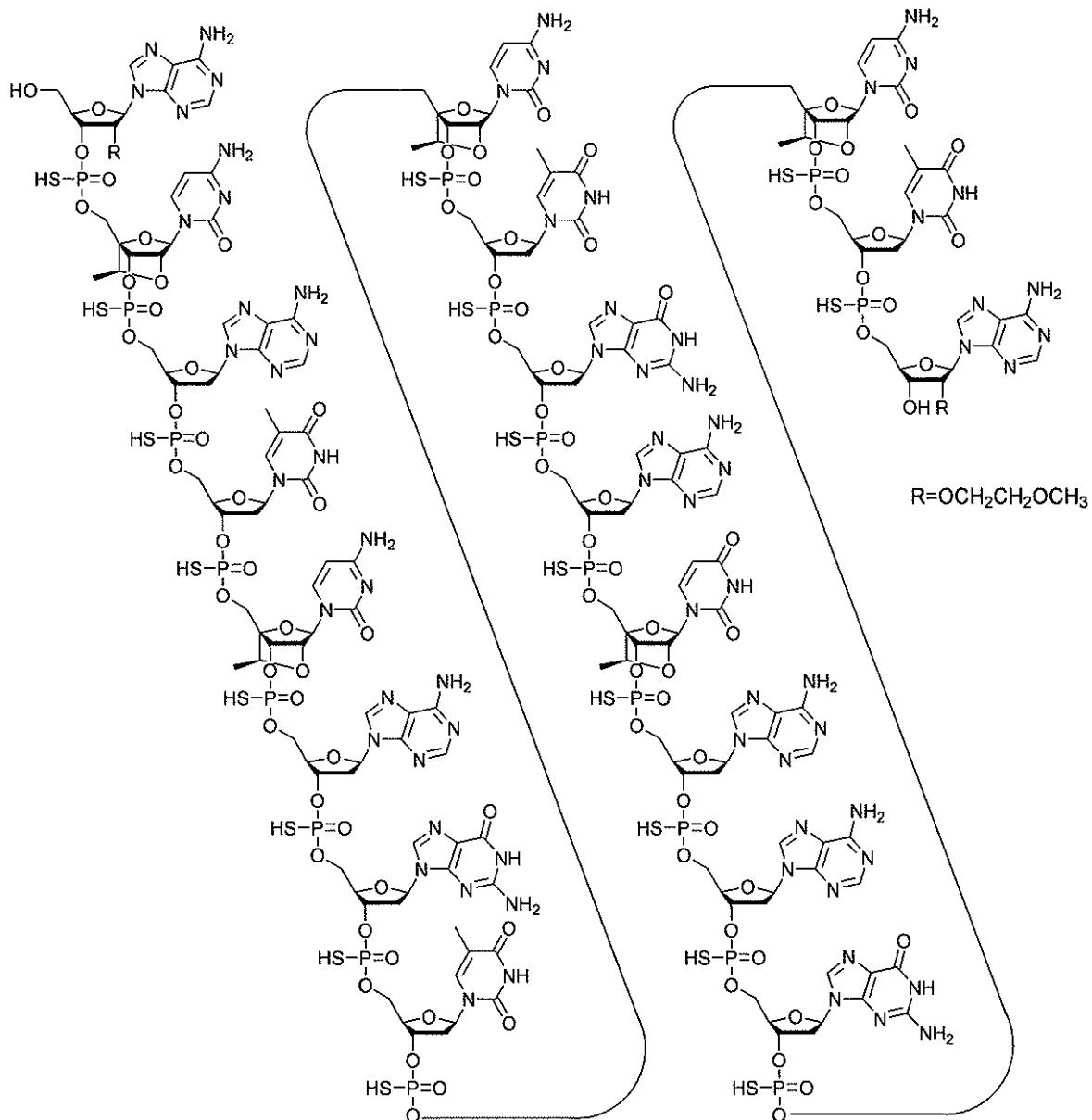
iii. Short Form 36 Health Survey (登録商標)により測定した生活の質 (QOL)

から選択される1つまたはそれ以上のアルポート症候群関連パラメーターの改善を示す、前記医薬組成物。

【請求項27】

修飾オリゴヌクレオチドは、構造：

【化1】



(配列番号3)；またはその薬学的に許容される塩を有する、請求項1～26のいずれか

1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 28】

修飾オリゴヌクレオチドは、薬学的に許容される塩の構造として存在する、請求項 27 に記載の医薬組成物。

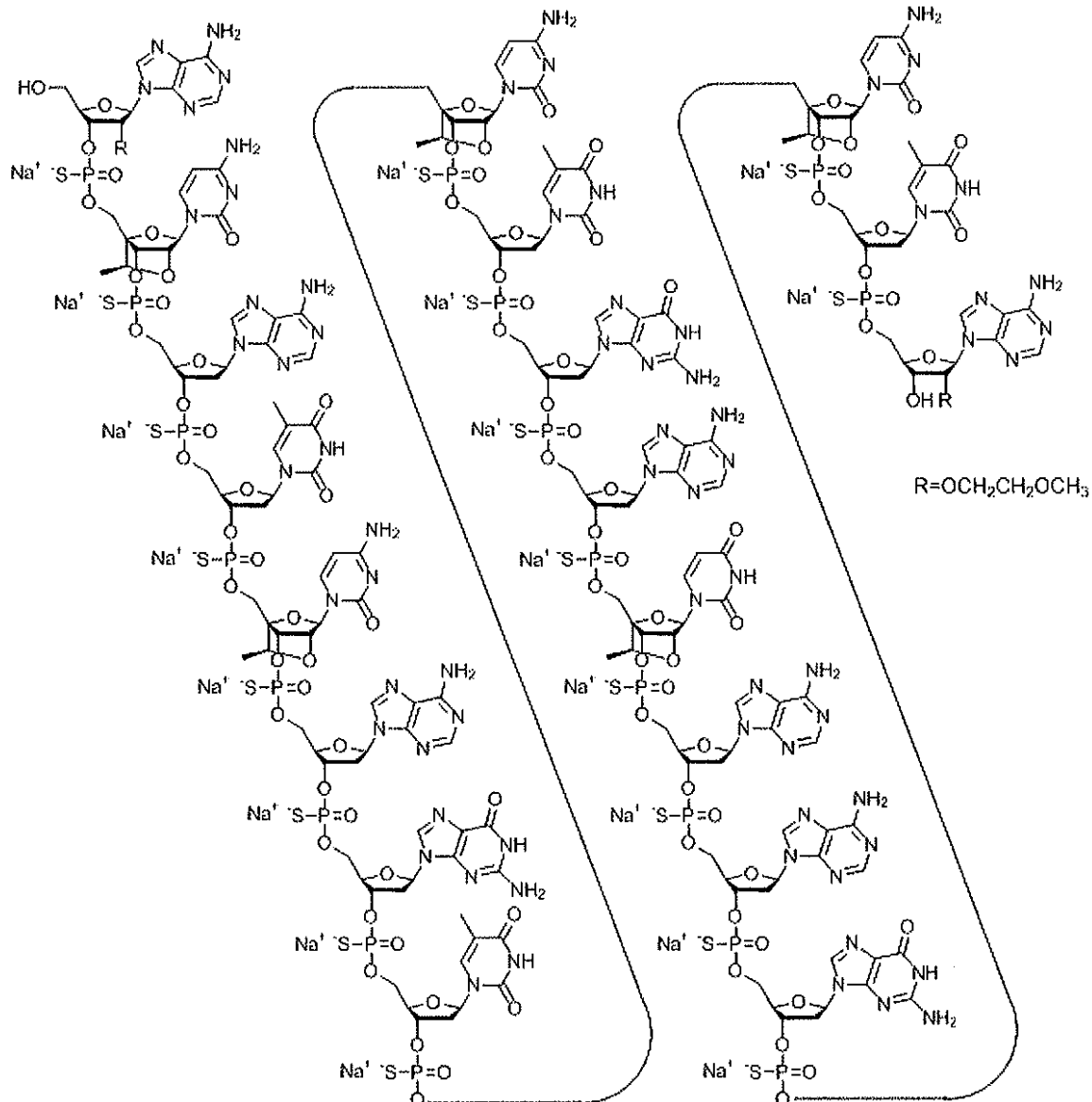
【請求項 29】

修飾オリゴヌクレオチドは、ナトリウム塩の構造として存在する、請求項 28 に記載の医薬組成物。

【請求項 30】

修飾オリゴヌクレオチドは、構造：

【化 2】



(配列番号 3) を有する、請求項 1 ~ 29 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 31】

慢性腎臓病疫学共同研究 (CKD-EPI) のクレアチニン式を使用して推算糸球体濾過量を計算する、請求項 10 ~ 30 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 32】

慢性腎臓病疫学共同研究 (CKD-EPI) のクレアチニン - シスタチン C 式を使用して推算糸球体濾過量を計算する、請求項 10 ~ 30 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。