

【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28年2月25日 (2016.2.25)

【公表番号】特表2015-517806(P2015-517806A)

【公表日】平成27年6月25日 (2015.6.25)

【年通号数】公開・登録公報2015-041

【出願番号】特願2015-503617(P2015-503617)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/115 (2010.01)

A 6 1 K 31/7088 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 27/04 (2006.01)

A 6 1 P 27/06 (2006.01)

A 6 1 P 27/12 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/00 Z N A H

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 P 27/02

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 27/04

A 6 1 P 27/06

A 6 1 P 27/12

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 13/12

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 K 48/00

【手続補正書】

【提出日】平成28年1月7日 (2016.1.7)

【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】

配列 5' - A C A L n Z G Z A Z G L m Z L Z - 3' (配列番号 512) を含むアプタマ
ーであって、式中、

それぞれの Z は、独立して、修飾されたピリミジンであり、
 それぞれの L は独立して置換されたまたは未置換の $C_2 - C_{50}$ リンカー、ポリエチレン
 グリコールリンカー、および、修飾されたまたは未修飾のヌクレオチドから選ばれ、
 n は 1 から 5 であり、
 m は 1 から 10 である、前記アプタマー。

【請求項 2】

それぞれの Z は独立して 5 - (N - ベンジルカルボキシアミド) - 2' - デオキシウリジン (BndU)、5 - (N - ベンジルカルボキシアミド) - 2' - O - メチルウリジン、
 5 - (N - ベンジルカルボキシアミド) - 2' - フルオロウリジン、5 - (N - フェネチ
 ルカルボキシアミド - 2' - デオキシウリジン (PedU)、5 - (N - チオフェニルメ
 チルカルボキシアミド) - 2' - デオキシウリジン (ThdU)、5 - (N - イソブチルカ
 ルボキシアミド) - 2' - デオキシウリジン (iBudU)、5 - (N - イソブチルカル
 ボキシアミド) - 2' - O - メチルウリジン、5 - (N - イソブチルカルボキシアミド
) - 2' - フルオロウリジン、5 - (N - トリプタミノカルボキシアミド) - 2' - デオ
 キシウリジン (TrpdU)、5 - (N - トリプタミノカルボキシアミド) - 2' - O -
 メチルウリジン、5 - (N - トリプタミノカルボキシアミド) - 2' - フルオロウリジン
 、5 - (N - [1 - (3 - トリメチルアンモニウム) プロピル] カルボキシアミド) - 2'
 ' - デオキシウリジンをクロライド、5 - (N - ナフチルメチルカルボキシアミド) - 2'
 ' - デオキシウリジン (NapedU)、5 - (N - ナフチルメチルカルボキシアミド) - 2'
 ' - O - メチルウリジン、5 - (N - ナフチルメチルカルボキシアミド) - 2' - フルオ
 ロウリジン、および 5 - (N - [1 - (2, 3 - ジヒドロキシプロピル)] カルボキシア
 ミド) - 2' - デオキシウリジン) から選ばれる、

請求項 1 に記載のアプタマー。

【請求項 3】

少なくとも 1 つの、少なくとも 2 つの、少なくとも 3 つの、少なくとも 4 つの、またはそ
 れぞれの Z は、5 - (N - ナフチルメチルカルボキシアミド) - 2' - デオキシウリジン
 (NapedU) である、請求項 1 に記載のアプタマー。

【請求項 4】

n は 1、2、3、または 4 であり、
 m は 1、2、3、4、5、6、7、8 または 9 である、
 請求項 1 に記載のアプタマー。

【請求項 5】

さらに少なくとも 1 つの、少なくとも 2 つの、少なくとも 3 つの、少なくとも 4 つの、ま
 たは少なくとも 5 つのヌクレオシドは 2' - OMe を含む、請求項 1 に記載のアプタマー
 。

【請求項 6】

さらに少なくとも 1 つの、少なくとも 2 つの、少なくとも 3 つの、少なくとも 4 つの、ま
 たは少なくとも 5 つのヌクレオシド間の結合はホスホロチオエート結合である、請求項 1
 に記載のアプタマー。

【請求項 7】

前記アプタマーは 10 nM よりも小さい、5 nM よりも小さい、2 nM よりも小さい、ま
 たは 1 nM よりも小さい親和性で PDGF に結合する、請求項 1 に記載のアプタマー。

【請求項 8】

前記アプタマーは PDGF が介在する PDGF 受容体のリン酸化を阻害する、請求項 1 に
 記載のアプタマー。

【請求項 9】

L は置換されたまたは未置換の $C_2 - C_{10}$ リンカー、置換されたまたは未置換の $C_2 -$
 C_8 リンカー、置換されたまたは未置換の $C_2 - C_6$ リンカー、置換されたまたは未置換
の $C_2 - C_5$ リンカー、置換されたまたは未置換の $C_2 - C_4$ リンカー、置換されたまた
は未置換の C_3 リンカー、G、C および A から独立して選択される、請求項 1 に記載のア

プタマー。

【請求項 1 0】

配列番号 4 1 0 ~ 4 9 9 および 5 1 7 ~ 5 4 5 からなる群から選択される配列を含むアプタマー。

【請求項 1 1】

第一のアプタマーと第二のアプタマーを含むアプタマー構築物であって、前記第一のアプタマーと第二のアプタマーは独立して配列番号 4 1 0 ~ 4 9 9 および 5 1 7 ~ 5 4 5 からなる群から選ばれ、前記第一のアプタマーと第二のアプタマーは同じであるかまたは異なる、前記アプタマー構築物。

【請求項 1 2】

前記第一のアプタマーと第二のアプタマーは共有結合されている、請求項 1 1 に記載のアプタマー構築物。

【請求項 1 3】

5' - G Z Z Q A A E Z E C Z Z E Z D R G A Z Z Z A A A Z G G - 3' (配列番号 5 1 3)

の配列を含むアプタマーであって、式中、

Z はそれぞれ修飾されたピリミジンであり；

Q は修飾されたまたは未修飾のヌクレオチドおよび置換されたまたは未置換の C₂ - C₅₀ リンカーのいずれかから選択されるか、または欠損しており；

E はそれぞれ独立して G および置換されたまたは未置換の C₂ - C₅₀ リンカーから選択され；

D は A および置換されたまたは未置換の C₂ - C₅₀ リンカーから選択され；および

R は修飾されたまたは未修飾のヌクレオチドおよび置換されたまたは未置換の C₂ - C₅₀ リンカーのいずれかから選択される、前記アプタマー。

【請求項 1 4】

Z はそれぞれ独立して、

5 - (N - ベンジルカルボキシアミド) - 2' - デオキシウリジン (B n d U)、

5 - (N - ベンジルカルボキシアミド) - 2' - O - メチルウリジン、

5 - (N - ベンジルカルボキシアミド) - 2' - フルオロウリジン、

5 - (N - フェネチルカルボキシアミド) - 2' - デオキシウリジン (P e d U)、

5 - (N - チオフェニルメチルカルボキシアミド) - 2' - デオキシウリジン (T h d U)、

5 - (N - イソブチルカルボキシアミド) - 2' - デオキシウリジン (i B u d U)、

5 - (N - イソブチルカルボキシアミド) - 2' - O - メチルウリジン、

5 - (N - イソブチルカルボキシアミド) - 2' - フルオロウリジン、

5 - (N - トリプトアミノカルボキシアミド) - 2' - デオキシウリジン (T r p d U)

、

5 - (N - トリプトアミノカルボキシアミド) - 2' - O - メチルウリジン、

5 - (N - トリプトアミノカルボキシアミド) - 2' - フルオロウリジン、

5 - (N - [1 - (3 - トリメチルアンモニウム) プロピル] カルボキシアミド) - 2' - デオキシウリジנקロリド、

5 - (N - ナフチルメチルカルボキシアミド) - 2' - デオキシウリジン (N a p d U)

、

5 - (N - ナフチルメチルカルボキシアミド) - 2' - O - メチルウリジン、

5 - (N - ナフチルメチルカルボキシアミド) - 2' - フルオロウリジン、および

5 - (N - [1 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロピル)] カルボキシアミド) - 2' - デオキシウリジン)

から選択される、請求項 1 3 に記載のアプタマー。

【請求項 1 5】

前記配列の少なくとも 1 つの、少なくとも 2 つの、少なくとも 3 つの、少なくとも 4 つの

、少なくとも5つの、少なくとも6つの、少なくとも7つの、または少なくとも8つのZは5 - (N - ナフチルメチルカルボキシアミド) - 2' - デオキシウリジン (NapdU) である、請求項13に記載のアプタマー。

【請求項16】

EおよびRのそれぞれは独立して、置換されたまたは未置換のC₂ - C₁₀リンカー、置換されたまたは未置換のC₂ - C₈リンカー、置換されたまたは未置換のC₂ - C₆リンカー、置換されたまたは未置換のC₂ - C₅リンカー、置換されたまたは未置換のC₂ - C₄リンカー、置換されたまたは未置換のC₃リンカー、およびGから選択される、請求項13に記載のアプタマー。

【請求項17】

Dは独立して、置換されたまたは未置換のC₂ - C₁₀リンカー、置換されたまたは未置換のC₂ - C₈リンカー、置換されたまたは未置換のC₂ - C₆リンカー、置換されたまたは未置換のC₂ - C₅リンカー、置換されたまたは未置換のC₂ - C₄リンカー、置換されたまたは未置換のC₃リンカー、およびAから選択される、請求項13に記載のアプタマー。

【請求項18】

Qは独立して、置換されたまたは未置換のC₂ - C₁₀リンカー、置換されたまたは未置換のC₂ - C₈リンカー、置換されたまたは未置換のC₂ - C₆リンカー、置換されたまたは未置換のC₂ - C₅リンカー、置換されたまたは未置換のC₂ - C₄リンカー、置換されたまたは未置換のC₃リンカー、およびCから選択される、請求項13に記載のアプタマー。

【請求項19】

さらに少なくとも1つの、少なくとも2つの、少なくとも3つの、少なくとも4つの、または少なくとも5つのヌクレオシドは2' - OMeを含む、請求項13に記載のアプタマー。

【請求項20】

さらに少なくとも1つの、少なくとも2つの、少なくとも3つの、少なくとも4つの、または少なくとも5つのヌクレオシド間の結合はホスホロチオエート結合である、請求項13に記載のアプタマー。

【請求項21】

前記アプタマーは10 nMよりも小さい、5 nMよりも小さい、2 nMよりも小さい、または1 nMよりも小さい親和性でVEGF - 121に結合する、請求項13に記載のアプタマー。

【請求項22】

前記アプタマーはVEGF - 121が介在するVEGF受容体のリン酸化を阻害する、請求項12に記載のアプタマー。

【請求項23】

配列番号546 ~ 706および729 ~ 739からなる群から選択される配列を含むアプタマー。

【請求項24】

第一のアプタマーと第二のアプタマーを含むアプタマー構築物であって、前記第一のアプタマーと第二のアプタマーは独立して配列番号546 ~ 706からなる群から選ばれ、前記第一のアプタマーと第二のアプタマーは同じであるかまたは異なる、前記アプタマー構築物。

【請求項25】

前記第一のアプタマーと第二のアプタマーは共有結合されている、請求項24に記載のアプタマー構築物。

【請求項26】

第一のアプタマーと第二のアプタマーを含むアプタマー構築物であって、前記第一のアプタマーは配列番号546 ~ 706からなる群から選ばれ、第二のアプタマーは配列番号4

10～499および517～545からなる群から選ばれる、前記アプタマー構築物。

【請求項27】

前記第一のアプタマーと第二のアプタマーは共有結合されている、請求項26に記載のアプタマー構築物。

【請求項28】

配列番号749～760からなる群から選択される配列を含むアプタマー。

【請求項29】

第一のアプタマーと第二のアプタマーを含むアプタマー構築物であって、前記第一のアプタマーは請求項1のアプタマーであり、第二のアプタマーは請求項13のアプタマーである、前記アプタマー構築物。

【請求項30】

以下の配列：

5' - NZVSL_nS'V'ZACNN_mGCGZZZA ZAGCG - 3' (配列番号500)

を含むアプタマーであって、式中、

VはA、CまたはGから選ばれ；

V'はC、GまたはZから選ばれ、V'はVに相補的であり；

SおよびS'は独立してCまたはGから選ばれ、SおよびS'は互いに相補的であり；

Nは独立して、任意の天然に存在するまたは修飾されたヌクレオチドから選ばれ；

Zは独立して修飾されたピリミジンから選ばれ；

Lは任意の天然に存在するまたは修飾されたヌクレオチド、炭化水素リンカー、ポリエチレングリコールリンカー、またはこれらの組み合わせから選ばれるスペーサーであり；

nは0から20であり；そして

mは0から20である、前記アプタマー。

【請求項31】

それぞれのZは独立して5 - (N - ベンジルカルボキシアミド) - 2' - デオキシウリジン (BndU)、5 - (N - ベンジルカルボキシアミド) - 2' - O - メチルウリジン、5 - (N - ベンジルカルボキシアミド) - 2' - フルオロウリジン、5 - (N - フェネチルカルボキシアミド - 2' - デオキシウリジン (PedU)、5 - (N - チオフェニルメチルカルボキシアミド) - 2' - デオキシウリジン (ThdU)、5 - (N - イソブチルカルボキシアミド) - 2' - デオキシウリジン (iBudU)、5 - (N - イソブチルカルボキシアミド) - 2' - O - メチルウリジン、5 - (N - イソブチルカルボキシアミド) - 2' - フルオロウリジン、5 - (N - トリプタミノカルボキシアミド) - 2' - デオキシウリジン (TrpdU)、5 - (N - トリプタミノカルボキシアミド) - 2' - O - メチルウリジン、5 - (N - トリプタミノカルボキシアミド) - 2' - フルオロウリジン、5 - (N - [1 - (3 - トリメチルアンモニウム) プロピル] カルボキシアミド) - 2' - デオキシウリジנקロライド、5 - (N - ナフチルメチルカルボキシアミド) - 2' - デオキシウリジン (NapdU)、5 - (N - ナフチルメチルカルボキシアミド) - 2' - O - メチルウリジン、5 - (N - ナフチルメチルカルボキシアミド) - 2' - フルオロウリジン、および5 - (N - [1 - (2, 3 - ジヒドロキシプロピル)] カルボキシアミド) - 2' - デオキシウリジン) から選ばれる、請求項30に記載のアプタマー。

【請求項32】

少なくとも1つの、少なくとも2つの、少なくとも3つの、少なくとも4つの、またはそれぞれのZは5 - (N - ベンジルカルボキシアミド) - 2' - デオキシウリジン (BndU) である、請求項30に記載のアプタマー。

【請求項33】

配列番号1～409からなる群から選択される配列を含むアプタマー。

【請求項34】

第一のアプタマーと第二のアプタマーを含むアプタマー構築物であって、前記第一のアプタマーは請求項30のアプタマーであり、第二のアプタマーは請求項13のアプタマーで

ある、前記アプタマー構築物。

【請求項 35】

前記第一のアプタマーと第二のアプタマーは共有結合されている、請求項 34 に記載のアプタマー構築物。

【請求項 36】

第一のアプタマーと第二のアプタマーを含むアプタマー構築物であって、前記第一のアプタマーは請求項 1 のアプタマーであり、第二のアプタマーは請求項 30 のアプタマーである、前記アプタマー構築物。

【請求項 37】

前記第一のアプタマーと第二のアプタマーは共有結合されている、請求項 36 に記載のアプタマー構築物。

【請求項 38】

第一のアプタマーと第二のアプタマーを含むアプタマー構築物であって、前記第一のアプタマーは配列番号 1 ~ 409 からなる群から選ばれ、第二のアプタマーは配列番号 546 ~ 706 および 740 ~ 748 からなる群から選ばれる、前記アプタマー構築物。

【請求項 39】

前記第一のアプタマーと第二のアプタマーは共有結合されている、請求項 38 に記載のアプタマー構築物。

【請求項 40】

配列番号 707 ~ 728 からなる群から選択される配列を含むアプタマー。

【請求項 41】

黄斑変性症を治療するおよび / または予防するために使用される、治療有効量の請求項 1、13 および 30 のいずれか一項に記載のアプタマーを含む、医薬。

【請求項 42】

眼疾患、線維症、循環器疾患、ガンからなる群から選択される疾患を治療するために使用される、治療有効量の請求項 1、13 および 30 のいずれか一項に記載のアプタマーを含む、医薬。