

【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-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C₂ - C₅のリンカー、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-フェニ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(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-[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(NapdU)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10nMよりも小さい、5nMよりも小さい、2nMよりも小さい、または1nM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C₂ - C₁₀のリンカー、置換されたまたは未置換のC₂ - C₈のリンカー、置換されたまたは未置換のC₂ - C₆のリンカー、置換されたまたは未置換のC₂ - C₅のリンカー、置換されたまたは未置換のC₂ - C₄のリンカー、置換されたまたは未置換のC₃のリンカー、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 10】

配列番号 410 ~ 499 および 517 ~ 545 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 11】

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 410 ~ 499 および 517 ~ 545 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 12】

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 11 に記載のアプタマー構築物。

【請求項 13】

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 513)

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スクレオチドおよび置換されたまたは未置換の C₂ - C₅ 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 - C₅ 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 - C₅ 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スクレオチドおよび置換されたまたは未置換の C₂ - C₅ 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 14】

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 - フェニルカルボキシアミド) - 2' - デオキシリジン (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' - デオキシリジンクロリド、

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' - デオキシリジン)

から選択される、請求項 13 に記載のアプタマー。

【請求項 15】

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 (N a p d U) である、請求項 1 3 に記載のアプタマー。

【請求項 1 6】

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 1 3 に記載のアプタマー。

【請求項 1 7】

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 1 3 に記載のアプタマー。

【請求項 1 8】

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 1 3 に記載のアプタマー。

【請求項 1 9】

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 ' - O M e を含む、請求項 1 3 に記載のアプタマー。

【請求項 2 0】

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 3 に記載のアプタマー。

【請求項 2 1】

前記アプタマーは 1 0 n M よりも小さい、5 n M よりも小さい、2 n M よりも小さい、または 1 n M よりも小さい親和性で V E G F - 1 2 1 に結合する、請求項 1 3 に記載のアプタマー。

【請求項 2 2】

前記アプタマーは V E G F - 1 2 1 が介在する V E G F 受容体のリン酸化を阻害する、請求項 1 2 に記載のアプタマー。

【請求項 2 3】

配列番号 5 4 6 ~ 7 0 6 および 7 2 9 ~ 7 3 9 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 2 4】

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 5 4 6 ~ 7 0 6 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 2 5】

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 2 4 に記載のアプタマー構築物。

【請求項 2 6】

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 5 4 6 ~ 7 0 6 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' - N Z V S L_n S' V' Z A C N N_m G C G Z Z Z A Z A G C G - 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、ポリエチレンギリコールリンカー、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-フェニ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(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 3 5】

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 3 4 に記載のアプタマー構築物。

【請求項 3 6】

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 3 0 のアプタマーである、前記アプタマー構築物。

【請求項 3 7】

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 3 6 に記載のアプタマー構築物。

【請求項 3 8】

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 ~ 4 0 9 からなる群から選ばれ、第二のアプタマーは配列番号 5 4 6 ~ 7 0 6 および 7 4 0 ~ 7 4 8 からなる群から選ばれる、前記アプタマー構築物。

【請求項 3 9】

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 3 8 に記載のアプタマー構築物。

【請求項 4 0】

配列番号 7 0 7 ~ 7 2 8 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 4 1】

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 、 1 3 および 3 0 のいずれか一項に記載のアプタマーを含む、医薬。

【請求項 4 2】

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 、 1 3 および 3 0 のいずれか一項に記載のアプタマーを含む、医薬。