

【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29年12月14日 (2017.12.14)

【公表番号】特表2017-502075(P2017-502075A)

【公表日】平成29年1月19日 (2017.1.19)

【年通号数】公開・登録公報2017-003

【出願番号】特願2016-550953(P2016-550953)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/12 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/7088 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 19/00 (2006.01)

A 6 1 K 47/50 (2017.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 1 2 N 15/115 (2010.01)

C 0 7 K 16/24 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 45/00 Z N A

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 13/12

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 9/12

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 37/02

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 19/00

A 6 1 K 47/48

C 1 2 N 15/00 A

C 1 2 N 15/00 H

C 0 7 K 16/24

【手続補正書】

【提出日】平成29年10月30日 (2017.10.30)

【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】

疾患の治療および／または予防のための方法において使用するための C C L 2 のアンタゴニストであって、前記方法が、対象に前記アンタゴニストを投与することを含み、前記対象に蛋白尿が認められる、C C L 2 のアンタゴニスト。

【請求項 2】

前記疾患が腎疾患、心血管疾患、原発性アミロイドーシス、続発性アミロイドーシス、巣状分節性糸球体硬化症、ループス腎炎、ファブリー病、糸球体腎炎、膜性腎症、肝腎症候群、I g A 腎症、クリオグロブリン血症、多発性骨髄腫、爪膝蓋骨症候群、遺伝性腎炎、結節性多発動脈炎、シェーンライン・ヘノッホ紫斑病、A N C A 関連血管炎、ネフローゼ症候群、急速進行性糸球体腎炎または糖尿病であり、好ましくは、糖尿病は真性糖尿病であり、より好ましくは、糖尿病は 2 型糖尿病である、請求項 1 に記載のアンタゴニスト。

【請求項 3】

蛋白尿が A C R (尿中アルブミン／クレアチニン比) で表され、好ましくは、前記対象の A C R が少なくとも 30 mg/g 、より好ましくは少なくとも 88 mg/g 、である、請求項 1 ～ 2 のいずれか 1 項に記載のアンタゴニスト。

【請求項 4】

前記対象の A C R が少なくとも 30 mg/g 、好ましくは少なくとも 88 mg/g であり、

前記対象の糸球体濾過量が

(a) 少なくとも 90 ml/分/1.73 m^2 、または

(b) $60 \sim 89 \text{ ml/分/1.73 m}^2$ 、または

(c) $45 \sim 59 \text{ ml/分/1.73 m}^2$ 、または

(d) $30 \sim 44 \text{ ml/分/1.73 m}^2$ 、または

(e) $15 \sim 29 \text{ ml/分/1.73 m}^2$ 、または

(f) 15 ml/分/1.73 m^2 未満、

である、

請求項 3 に記載のアンタゴニスト。

【請求項 5】

前記対象の A C R が少なくとも 100 mg/g であり、

前記対象の糸球体濾過量が

(a) 少なくとも 90 ml/分/1.73 m^2 、または

(b) $60 \sim 89 \text{ ml/分/1.73 m}^2$ 、または

(c) $45 \sim 59 \text{ ml/分/1.73 m}^2$ 、または

(d) $30 \sim 44 \text{ ml/分/1.73 m}^2$ 、または

(e) $15 \sim 29 \text{ ml/分/1.73 m}^2$ 、または

(f) 15 ml/分/1.73 m^2 未満、

である、

請求項 3 に記載のアンタゴニスト。

【請求項 6】

(a) 前記対象の A C R が少なくとも 300 mg/g であり、前記対象の糸球体濾過量が少なくとも 90 ml/分/1.73 m^2 であるか、または

(b) 前記対象の A C R が少なくとも 300 mg/g 、好ましくは少なくとも 303 mg/g 、より好ましくは少なくとも 695 mg/g であり、前記対象の糸球体濾過量が $60 \sim 89 \text{ ml/分/1.73 m}^2$ であるか、または

(c) 前記対象の A C R が少なくとも 300 mg/g 、好ましくは少なくとも 303 mg/g 、より好ましくは少なくとも 695 mg/g であり、前記対象の糸球体濾過量が $45 \sim 59 \text{ ml/分/1.73 m}^2$ であるか、または

(d) 前記対象の A C R が少なくとも 300 mg/g 、好ましくは少なくとも 303 mg/g 、より好ましくは少なくとも 695 mg/g であり、前記対象の糸球体濾過量が $30 \sim 44 \text{ ml/分/1.73m}^2$ であるか、または

(e) 前記対象の A C R が少なくとも 300 mg/g 、好ましくは少なくとも 303 mg/g 、より好ましくは少なくとも 695 mg/g であり、前記対象の糸球体濾過量が $15 \sim 29 \text{ ml/分/1.73m}^2$ であるか、または

(f) 前記対象の A C R が少なくとも 300 mg/g 、好ましくは少なくとも 303 mg/g 、より好ましくは少なくとも 695 mg/g であり、前記対象の糸球体濾過量が 15 ml/分/1.73m^2 未満である、

請求項 3～5 のいずれか 1 項に記載のアンタゴニスト。

【請求項 7】

前記対象の H b A 1 c 値が 7.95% 超である、請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載のアンタゴニスト。

【請求項 8】

前記対象が、以下の特徴：

(i) 前記対象が、米国糖尿病協会 (A D A) の定義に従って 2 型糖尿病であると診断されること；

(i i) 前記対象が、高血圧症、高血糖症および／または脂質異常症をコントロールする安定治療を受けていること；ならびに

(i i i) 前記対象が、アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (A C E i) および／またはアンジオテンシン I I 受容体遮断薬 (A R B) による安定治療を受けていること、
 のうちの少なくとも 1 つを有する、請求項 1～7 のいずれか 1 項、好ましくは請求項 4～7 のいずれか 1 項、に記載のアンタゴニスト。

【請求項 9】

前記対象が、以下の特徴：

(i) 前記対象が 1 型糖尿病に罹患していないこと；

(i i) 前記対象の e G F R が 25 ml/分/1.73m^2 以下でないこと；

(i i i) 前記アンタゴニストの投与開始前の 3 か月間に、前記対象に心血管事象が全く認められていないこと；

(i v) 前記対象が、コントロールされていない高血圧症に罹患しておらず、好ましくは、前記対象の血圧の上限値が $180/110 \text{ mmHg}$ であること；

(v) 前記対象が、前記アンタゴニストの投与開始前の 3 か月間に、透析を受けていないこと；

(v i) 前記アンタゴニストの投与開始前の 3 か月間に、前記対象に急性腎傷害が全く認められていないこと；

(v i i) 前記対象に重篤な浮腫、下肢潰瘍および感染症が全く認められないこと；

(v i i i) 前記対象が、チアゾリジンジオン類の薬物および免疫抑制薬からなる群より選択される薬物を使用していないこと；

(i x) 前記対象が、局所使用または吸入によるステロイド療法を除くステロイド療法を受けていないこと；ならびに

(x) 前記対象が、非ステロイド性抗炎症薬 (N S A I D)、2 型シクロオキシゲナーゼ (C O X - 2) 阻害薬、2 剤以上の利尿薬および／またはアリスキレンを慢性的に使用していないこと、

のうちの少なくとも 1 つを有する、請求項 1～8 のいずれか 1 項、好ましくは請求項 4～8 のいずれか 1 項、に記載のアンタゴニスト。

【請求項 10】

前記アンタゴニストが、S p i e g e l m e r およびアプタマーからなる群より選択される核酸分子であり、好ましくは、前記核酸分子が修飾を含み、より好ましくは、前記修飾が高分子量部分である、および／または前記修飾が動物またはヒトの体内での滞留時間に関して前記核酸分子の特徴を変更することを可能にする、請求項 1～9 のいずれか 1 項

に記載のアンタゴニスト。

【請求項 11】

2 型 M C P - 1 結合核酸分子、3 型 M C P - 1 結合核酸分子、4 型 M C P - 1 結合核酸分子、1 A 型 M C P - 1 結合核酸分子、1 B 型 M C P - 1 結合核酸分子および 5 型 M C P - 1 結合核酸分子を含む群から選択される核酸分子である、請求項 10 に記載のアンタゴニストであって、

前記 2 型 M C P - 1 結合核酸分子が、5' → 3' 方向に第一の末端ヌクレオチドストレッチ、中央ヌクレオチドストレッチおよび第二の末端ヌクレオチドストレッチを含み、

前記第一の末端ヌクレオチドストレッチが、A C G C A、C G C A および G C A を含む群から選択されるヌクレオチド配列を含み、

前記中央ヌクレオチドストレッチが、C S U C C C U C A C C G G U G C A A G U G A A G C C G Y G G C U C のヌクレオチド配列を含み、

前記第二の末端ヌクレオチドストレッチが、U G C G U、U G C G および U G C を含む群から選択されるヌクレオチド配列を含み、

前記 3 型 M C P - 1 結合核酸分子が、5' → 3' 方向に第一の末端ヌクレオチドストレッチ、第一の中央ヌクレオチドストレッチ、第二の中央ヌクレオチドストレッチ、第三の中央ヌクレオチドストレッチ、第四の中央ヌクレオチドストレッチ、第五の中央ヌクレオチドストレッチ、第六の中央ヌクレオチドストレッチ、第七の中央ヌクレオチドストレッチおよび第二の末端ヌクレオチドストレッチを含み、

前記第一の末端ヌクレオチドストレッチが、G U R C U G C、G K S Y G C、K B B S C および B N G C を含む群から選択されるヌクレオチド配列を含み、

前記第一の中央ヌクレオチドストレッチが、G K M G U のヌクレオチド配列を含み、

前記第二の中央ヌクレオチドストレッチが、K R R A R のヌクレオチド配列を含み、

前記第三の中央ヌクレオチドストレッチが、A C K M C のヌクレオチド配列を含み、

前記第四の中央ヌクレオチドストレッチが、C U R Y G A、C U W A U G A、C W R M G A C W および U G C C A G U G を含む群から選択されるヌクレオチド配列を含み、

前記第五の中央ヌクレオチドストレッチが、G G Y および C W G C を含む群から選択されるヌクレオチド配列を含み、

前記第六の中央ヌクレオチドストレッチが、Y A G A、C K A A U および C C U U U A U を含む群から選択されるヌクレオチド配列を含み、

前記第七の中央ヌクレオチドストレッチが、G C Y R および G C W G を含む群から選択されるヌクレオチド配列を含み、ならびに

前記第二の末端ヌクレオチドストレッチが、G C A G C A C、G C R S M C、G S V V M および G C N V を含む群から選択されるヌクレオチド配列を含み、

前記 4 型 M C P - 1 結合核酸分子が、5' → 3' 方向に第一の末端ヌクレオチドストレッチ、中央ヌクレオチドストレッチおよび第二の末端ヌクレオチドストレッチを含み、

前記第一の末端ヌクレオチドストレッチが、A G C G U G D U、G C G C G A G、C S K S U U、G U G U U および U G U U を含む群から選択されるヌクレオチド配列を含み、

前記中央ヌクレオチドストレッチが、A G N D R D G B K G G U R G Y A R G U A A A G、A G G U G G G U G G U A G U A A G U A A A G および C A G G U G G G U G G U A G A A U G U A A A G A を含む群から選択されるヌクレオチド配列を含み、

前記第二の末端ヌクレオチドストレッチが、G N C A S G C U、C U C G C G U C、G R S M S G、G R C A C および G G C A を含む群から選択されるヌクレオチド配列を含み、

前記 1 A 型 M C P - 1 結合核酸分子が、5' → 3' 方向に第一の末端ヌクレオチドストレッチ、第一の中央ヌクレオチドストレッチ、第二の中央ヌクレオチドストレッチ、第三の中央ヌクレオチドストレッチ、第四の中央ヌクレオチドストレッチ、第五の中央ヌクレオチドストレッチおよび第二の末端ヌクレオチドストレッチを含み、

前記第一の末端ヌクレオチドストレッチが、A G C R U G のヌクレオチド配列を含み

、
前記第一の中央ヌクレオチドストレッチが、C C C G G Wのヌクレオチド配列を含み

、
前記第二の中央ヌクレオチドストレッチが、G U Rのヌクレオチド配列を含み、
前記第三の中央ヌクレオチドストレッチが、R Y Aのヌクレオチド配列を含み、
前記第四の中央ヌクレオチドストレッチが、G G G G R C G C G A Y Cのヌクレオチド配列を含み、

前記第五の中央ヌクレオチドストレッチが、U G C A A U A A U GまたはU R Y A W U U Gのヌクレオチド配列を含み、

前記第二の末端ヌクレオチドストレッチが、C R Y G C Uのヌクレオチド配列を含み

、
前記1 B型M C P-1結合核酸分子が、5'→3'方向に第一の末端ヌクレオチドストレッチ、第一の中央ヌクレオチドストレッチ、第二の中央ヌクレオチドストレッチ、第三の中央ヌクレオチドストレッチ、第四の中央ヌクレオチドストレッチ、第五の中央ヌクレオチドストレッチおよび第二の末端ヌクレオチドストレッチを含み、

前記第一の末端ヌクレオチドストレッチが、A G Y R U Gのヌクレオチド配列を含み

、
前記第一の中央ヌクレオチドストレッチが、C C A G C UまたはC C A G Yのヌクレオチド配列を含み、

前記第二の中央ヌクレオチドストレッチが、G U Gのヌクレオチド配列を含み、

前記第三の中央ヌクレオチドストレッチが、A U Gのヌクレオチド配列を含み、

前記第四の中央ヌクレオチドストレッチが、G G G G G C G C G A C Cのヌクレオチド配列を含み、

前記第五の中央ヌクレオチドストレッチが、C A U U U U AまたはC A U U U Aのヌクレオチド配列を含み、

前記第二の末端ヌクレオチドストレッチが、C A Y R C Uのヌクレオチド配列を含み

、
前記5型M C P-1結合核酸分子が、配列番号87～115のいずれか1つに記載のヌクレオチド配列を含み、

好ましくは、

(a) 前記2型M C P-1結合核酸分子が、配列番号37、配列番号116、配列番号117および配列番号228に記載の核酸配列を含み、

(b) 前記3型M C P-1結合核酸分子が、配列番号56、配列番号57～61、配列番号67～71および配列番号73に記載の核酸配列を含む群から選択される核酸配列を含み、

(c) 前記4型M C P-1結合核酸分子が、配列番号80および配列番号81に記載の核酸配列を含み、

(d) 前記1 A型M C P-1結合核酸分子が、配列番号21に記載の核酸配列を含み

、
(e) 前記1 B型M C P-1結合核酸分子が、配列番号28および配列番号27に記載の核酸配列を含む、

アンタゴニスト。

【請求項12】

前記対象への前記アンタゴニストの投与終了後に前記対象が示す蛋白尿のレベルが、前記アンタゴニストの投与前に前記対象が示す蛋白尿のレベルよりも低く、

好ましくは、前記対象への前記アンタゴニストの投与終了後に前記対象が示す蛋白尿のレベルが、前記対象への前記アンタゴニストの投与終了後1か月間、2か月間、3か月間、4か月間、5か月間、6か月間、7か月間、8か月間、9か月間、10か月間、11か月間または12か月間、前記アンタゴニストの投与前に前記対象が示す蛋白尿のレベルよりも低い、

請求項 1 ～ 1 1 のいずれか 1 項 に記載のアンタゴニスト。

【請求項 1 3】

対象が、請求項 1 ～ 1 2 のいずれか、好ましくは請求項 1 ～ 1 2 のいずれか 1 つで定められる C C L 2 のアンタゴニストによる治療に感受性であるかどうかを判定するための i n v i t r oの方法であって、前記対象に請求項 1 ～ 1 2 のいずれか、好ましくは請求項 1 ～ 1 2 のいずれか 1 つで定められる蛋白尿が認められるかどうかを判定することを含み、前記対象に請求項 1 ～ 1 2 のいずれか 1 つで定められる蛋白尿が認められる場合、前記対象は、請求項 1 ～ 1 2 のいずれか、好ましくは請求項 1 ～ 1 2 のいずれか 1 つで定められる C C L 2 のアンタゴニストによる治療に感受性であるとする、方法。

【請求項 1 4】

対象の腎臓の糸球体濾過を i n s i t u で改善するための方法において使用するための請求項 1 ～ 1 2 のいずれか 1 項で定められる C C L 2 のアンタゴニストであって、前記方法は、前記 C C L 2 のアンタゴニストを前記対象に投与することを含み、前記対象に、請求項 1 ～ 1 2 のいずれか 1 つで定められる蛋白尿が認められ、

好ましくは、前記対象への前記 C C L 2 のアンタゴニストの投与終了後に前記対象が示す蛋白尿のレベルが、前記対象への前記 C C L 2 のアンタゴニストの投与終了後 1 か月間、2 か月間、3 か月間、4 か月間、5 か月間、6 か月間、7 か月間、8 か月間、9 か月間、1 0 か月間、1 1 か月間または 1 2 か月間、前記 C C L 2 のアンタゴニストの投与前に前記対象が示す蛋白尿のレベルよりも低い場合、糸球体濾過の改善が得られたとする、C C L 2 のアンタゴニスト。

【請求項 1 5】

対象の腎臓を i n s i t u で修復する方法において使用するための請求項 1 ～ 1 2 のいずれか 1 項で定められる C C L 2 のアンタゴニストであって、前記方法は、前記 C C L 2 のアンタゴニストを前記対象に投与することを含み、前記対象に、請求項 1 ～ 1 2 のいずれか 1 つで定められる蛋白尿が認められ、

好ましくは、前記対象への前記 C C L 2 のアンタゴニストの投与終了後に前記対象が示す蛋白尿のレベルが、前記対象への前記 C C L 2 のアンタゴニストの投与終了後 1 か月間、2 か月間、3 か月間、4 か月間、5 か月間、6 か月間、7 か月間、8 か月間、9 か月間、1 0 か月間、1 1 か月間または 1 2 か月間、前記 C C L 2 のアンタゴニストの投与前に前記対象が示す蛋白尿のレベルよりも低い場合、腎臓が修復されたと見なす、C C L 2 のアンタゴニスト。