

【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26年9月4日(2014.9.4)

【公表番号】特表2013-538561(P2013-538561A)

【公表日】平成25年10月17日(2013.10.17)

【年通号数】公開・登録公報2013-057

【出願番号】特願2013-520822(P2013-520822)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/09	(2006.01)
C 1 2 N	15/113	(2010.01)
A 6 1 K	31/7088	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/14	(2006.01)
A 6 1 P	21/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/18	(2006.01)
A 6 1 P	15/00	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/00	Z N A A
C 1 2 N	15/00	G
A 6 1 K	31/7088	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	25/18	
A 6 1 P	15/00	

【手続補正書】

【提出日】平成26年7月17日(2014.7.17)

【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】

アンチセンスオリゴヌクレオチド取込の少ない細胞または組織中の、薬理学的に関連する核内繫留RNAの減少を実現するための、核内繫留RNAを切断し、前記薬理学的に関連する減少を実現できる核リボヌクレアーゼを活性化するのに有効な量の前記核内繫留RNAに相補的な化学修飾されたアンチセンスオリゴヌクレオチドを含む、医薬組成物。

【請求項2】

前記核内繫留RNAが、前記組織中の疾患または状態と関連し、前記動物が、前記疾患または状態を持っているとして選択される、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

前記核内繫留RNAが、ノンコーディングRNAである、請求項1または2に記載の医薬組成物。

【請求項4】

前記ノンコーディングRNAが、長鎖ノンコーディングRNA、短鎖ノンコーディングRNA、大型介在性ノンコーディングRNA(large intervening non-coding RNA)、反復配列含有RNA、ヌクレオチド反復伸長含有RNA、snoRNA、scaRNA、またはenrRNAである、請求項3に記

載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記ノンコーディングRNAが、Xisirt、Satellite III、Hox C5転写変異体2(ノンコーディング)、Men、Neat1、Neat2、hsr-omega、hothead、Kit、Xist、Air、Tsix、Mirg、Kcnq1ot1、AK045070、P-rex1、ZNF127AS、NESPAS、SRG1、Hotair、Gomafu、Sox2ot、Rian、CAT2、Xite、Jpx、Ftx、RoX1、RoX2、H19、Igf2、IPW、UBE3A、ATP10C、pgc、7SK、RNA Pol II転写伸長因子P-TEFb、B2、HSR-1、BC1、BC200、NRSE、NRON、NFAT転写因子、Makorin-p1、HAR1F、HAR1R、OCC1、DD3 / PCA3、PCGEM1、NCRMS、HIS-1、BCMS、CMPD、NC612、SRA、DISC2、PSZA11q14、RAY1 / ST7、UBE3A-AS、SCA8、22k48、C6orf370S、COPG2IT1、DGCR5、KCNQ1オーバーラップ転写物1(非タンパクコード)、MESTIT1、およびPRINSの内のいずれかである、請求項3または4に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記ヌクレオチド反復伸長含有RNAが、SCA8 / アタキシン8、ATN1 / DRPLA、FMR1、AFF2 / FMR2、フラタキシン / FXN、Htt、ジャンクトフィリン-3 (JPH3)、DMPK、Znフィンガータンパク質-9、アンドロゲン受容体 (AR) (X-連鎖)、アタキシン-1 (ATXN1)、ATXN10、タンパク質ホスファターゼPP2A (PPP2R2B)、TATAボックス結合タンパク質 (TBP)、ATXN2、ATXN3、CACNA1A、ATXN7、およびSCA8の内のいずれかである、請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記ノンコーディングRNAが、NEAT2 (別名MALAT1)、DMPK、U16、およびU50の内のいずれかである、請求項3または4に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記組織が、骨格筋、心筋、平滑筋、脂質、脾臓、骨、腸、副腎、精巣、卵巣、胰臓、下垂体、前立腺、皮膚、子宮、膀胱、腫瘍および脳の内のいずれかである、請求項1~7のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

細胞が、糸球体細胞、遠位尿細管上皮細胞、またはリンパ球である、請求項1~7のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

細胞が悪性細胞である、請求項1~7のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

細胞が、悪性乳腺細胞、悪性肺細胞、悪性結腸細胞、および悪性前立腺細胞の内のいずれかである、請求項10に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

化学修飾されたアンチセンスオリゴヌクレオチドの投与が、全身性の効果をもたらす、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】

投与が皮下である、請求項1~11のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

投与が静脈内である、請求項1~11のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

投与がCNSに対して行われる、請求項1~11のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

投与がCSFに対して行われる、請求項1~11のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

RNAが、少なくとも1つの反復領域および少なくとも1つの非反復領域を含むヌクレオチド反復含有RNAである、請求項1~16のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

前記ヌクレオチド反復含有RNAの反復領域が、CAG、GCG、CUG、GCC、GCC、CGG、GAA、CA、CCUG、およびAUUCUから選択される反復配列を含む、請求項17に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

反復配列が、反復領域内で、20回超、25回超、30回超、35回超、40回超、45回超、50回超、55回超、60回超、65回超、70回超、または75回超の反復である、請求項17または18に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

オリゴヌクレオチドが、ヌクレオチド反復含有RNAの非反復領域内のノンコーディング配列を標的とする、請求項17～19のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

オリゴヌクレオチドが、ヌクレオチド反復含有RNAのコード領域、イントロン、5'UTR、または3'UTRを標的とする、請求項17～19のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

RNAが、変異体RNAである、請求項1～21のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 23】

好ましくは、変異体RNAが、野性型に比べて、低減している、請求項22に記載の医薬組成物。

【請求項 24】

RNAが、安定なRNAである、請求項1～23のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 25】

RNAが、少なくとも5時間、少なくとも6時間、少なくとも7時間、少なくとも8時間、少なくとも9時間、少なくとも10時間、少なくとも12時間、少なくとも15時間、少なくとも20時間、少なくとも24時間または24時間超の半減期を有する、請求項1～24のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 26】

オリゴヌクレオチドがキメラである、請求項1～25のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 27】

オリゴヌクレオチドがギャップマーである、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】

オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、前記オリゴヌクレオチドの全体にわたって測定して、核内繫留RNAに対し、少なくとも95%相補的である、請求項1～27のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 29】

修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、前記修飾オリゴヌクレオチドの全体にわたって測定して、核内繫留RNAに対し、100%相補的である、請求項1～27のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 30】

前記オリゴヌクレオチドの少なくとも1つのヌクレオシド間結合が、修飾されたヌクレオシド間結合である、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】

各ヌクレオシド間結合が、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合である、請求項30に記載の医薬組成物。

【請求項 32】

前記オリゴヌクレオチドの少なくとも1つのヌクレオシドが、修飾糖を含む、請求項1～31のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 33】

少なくとも1つの修飾糖が二環糖である、請求項32に記載の医薬組成物。

【請求項 34】

少なくとも1つの修飾糖が、2'-O-メトキシエチルまたは4'- $(\text{CH}_2)_n$ -O-2'架橋を含み、nが1または2である、請求項32に記載の医薬組成物。

【請求項 35】

前記オリゴヌクレオチドの少なくとも1つのヌクレオシドが、修飾核酸塩基を含む、請求項1～34のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項36】

修飾核酸塩基が、5'-メチルシトシンである、請求項35に記載の医薬組成物。

【請求項37】

オリゴヌクレオチドが、
連鎖デオキシヌクレオシドから構成されるギャップセグメント；
連鎖ヌクレオシドから構成される5'ウイングセグメント；
連鎖ヌクレオシドから構成される3'ウイングセグメント；
を含み、ギャップセグメントが、5'ウイングセグメントおよび3'ウイングセグメントの間に位置し、各ウイングセグメントの各ヌクレオシドが修飾糖を含む、
請求項1～36のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項38】

修飾オリゴヌクレオチドが、20連鎖ヌクレオシドから構成される、請求項37に記載の医薬組成物。

【請求項39】

オリゴヌクレオチドが、
a. 10連鎖デオキシヌクレオシドから構成されるギャップセグメント；
b. 5連鎖ヌクレオシドから構成される5'ウイングセグメント；
c. 5連鎖ヌクレオシドから構成される3'ウイングセグメント；
を含み、ギャップセグメントが、5'ウイングセグメントおよび3'ウイングセグメントの間に位置し、各ウイングセグメントの各ヌクレオシドが、2'-O-メトキシエチル糖を含み、
前記修飾オリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間結合が、ホスホロチオエート結合であり、
前記修飾オリゴヌクレオチド中の各シトシンが、5'-メチルシトシンである、請求項38に記載の医薬組成物。

【請求項40】

修飾オリゴヌクレオチドが、配列番号92～110、150～160、および171～175の核酸塩基配列の内のいずれかの少なくとも12近接核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、請求項1～39のいずれか1項に記載の医薬組成物。