

【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2年1月30日(2020.1.30)

【公表番号】特表2019-500428(P2019-500428A)

【公表日】平成31年1月10日(2019.1.10)

【年通号数】公開・登録公報2019-001

【出願番号】特願2018-550880(P2018-550880)

【国際特許分類】

C 0 7 H	21/04	(2006.01)
C 0 7 H	21/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/7115	(2006.01)
A 6 1 K	31/712	(2006.01)
A 6 1 K	31/7125	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
A 6 1 P	25/16	(2006.01)
A 6 1 P	25/14	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
C 1 2 N	15/113	(2010.01)

【F I】

C 0 7 H	21/04	Z
C 0 7 H	21/00	
A 6 1 K	31/7115	
A 6 1 K	31/712	
A 6 1 K	31/7125	
A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	9/10	
C 1 2 N	15/113	Z N A Z

【手続補正書】

【提出日】令和1年12月16日(2019.12.16)

【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】

以下：

---

CCGTACGTCC CAGCGTGATC (配列番号205または配列番号284) ;

---

GGTTGACATC GTCTGCCTGT (配列番号208または配列番号285または配列番号480) ;

---

GGGCTCAGCC ATCCTGGTTC (配列番号286) ;

---

GGCTCTCCCA GCGGCAAGGA (配列番号287) ;

---

CCCTCTTGGT CTTGGTGCAT (配列番号288) ;

---

GCTGGTCTCT GTTGGGTCCC (配列番号289) ;

GTCCCACTCT TGTGCCTGGA (配列番号 290) ; 又は  
GGGCTCTCTC CATGTCAACA (配列番号 291) ;

のいずれか 1 つと少なくとも 90 % の配列同一性を有する核酸塩基配列を含むオリゴヌクレオチドであって、前記核酸塩基配列のいずれかにおける C がシトシンまたは 5 - メチルシトシンのどちらかであり、前記オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 つのヌクレオチドが 2' - 修飾を有する、オリゴヌクレオチド。

【請求項 2】

以下：

CCGTACGTCC CAGCGTGATC (配列番号 205 または配列番号 284) ;

GGTTGACATC GTCTGCCTGT (配列番号 208 または配列番号 285 または配列番号 480) ;

GGGCTCAGCC ATCCTGGTTC (配列番号 286) ;

GGCTCTCCA GCGGCAAGGA (配列番号 287) ;

CCCTCTTGGT CTTGGTGCAT (配列番号 288) ;

GCTGGTCTCT GTTGGGTCCC (配列番号 289) ;

GTCCCACTCT TGTGCCTGGA (配列番号 290) ; 又は

GGGCTCTCTC CATGTCAACA (配列番号 291) ;

のいずれか 1 つと少なくとも 95 % の配列同一性を有する核酸塩基配列を含む、請求項 1 に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 3】

以下：

CCGTACGTCC CAGCGTGATC (配列番号 205 または配列番号 284) ;

GGTTGACATC GTCTGCCTGT (配列番号 208 または配列番号 285 または配列番号 480) ;

GGGCTCAGCC ATCCTGGTTC (配列番号 286) ;

GGCTCTCCA GCGGCAAGGA (配列番号 287) ;

CCCTCTTGGT CTTGGTGCAT (配列番号 288) ;

GCTGGTCTCT GTTGGGTCCC (配列番号 289) ;

GTCCCACTCT TGTGCCTGGA (配列番号 290) ; 又は

GGGCTCTCTC CATGTCAACA (配列番号 291) ;

からなる群から選択される核酸塩基配列を含む、請求項 2 に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 4】

前記オリゴヌクレオチドのヌクレオシド間連結がホスホジエステルまたはホスホロチオエート連結のどちらかである、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 5】

前記オリゴヌクレオチドのヌクレオシド間連結がホスホロチオエート連結である、請求項 4 に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 6】

少なくとも 5 個の連続した 2' - デオキシヌクレオシド、好ましくは少なくとも 7 個の連続した 2' - デオキシヌクレオシド、より好ましくは 10 個の連続した 2' - デオキシヌクレオシドを含む、請求項 4 ~ 5 のいずれかに記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 7】

R N A s e H を活性化することによりタウ m R N A またはタンパク質発現を減少させる、請求項 5 ~ 6 のいずれかに記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 8】

前記核酸塩基配列のいずれかにおける各 C が 5 - メチルシトシンである、請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 9】

前記 2' - 修飾が、2' - フルオロ、2' - デオキシ - 2' - フルオロ、2' - O - メチル、2' - O - メトキシエチル (2' - O - M O E )、2' - O - アミノプロピル (2'

' - O - A P )、2' - O - ジメチルアミノエチル ( 2' - O - D M A O E )、2' - O - ジメチルアミノプロピル ( 2' - O - D M A P )、2' - O - ジメチルアミノエチルオキシエチル ( 2' - O - D M A E O E )、および 2' - O - N - メチルアセトアミド ( 2' - O - N M A ) からなる群から選択される、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載のオリゴヌクレオチド。

#### 【請求項 10】

前記 2' - 修飾が 2' - O - メトキシエチル ( 2' - O - M O E ) である、請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載のオリゴヌクレオチド。

#### 【請求項 11】

タウ m R N A またはタンパク質発現レベルをインビトロで少なくとも 30% またはインビトロで少なくとも 30% 減少させることができる、請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載のオリゴヌクレオチド。

#### 【請求項 12】

請求項 1 ~ 11 のいずれかに記載のオリゴヌクレオチドおよび薬学的に許容される担体を含む組成物。

#### 【請求項 13】

その必要がある対象において、タウに関連する疾患を治療するのに用いるための、請求項 12 に記載の組成物。

#### 【請求項 14】

前記タウに関連する疾患が、アルツハイマー病 ( A D )、筋萎縮性側索硬化症 / パーキンソン症候群 - 認知症複合病 ( A L S - P D C )、嗜銀顆粒性認知症 ( A G D )、英国型アミロイド血管症、脳アミロイド血管症、慢性外傷性脳症 ( C T E )、大脳皮質基底核変性症 ( C B D )、クロイツフェルト・ヤコブ病 ( C J D )、パンチドランカー、石灰化を伴うびまん性神経原線維変化症、ダウン症候群、ドラベ症候群、癲癇、前頭側頭型認知症 ( F T D )、17番染色体と連鎖するパーキンソン症候群を伴う前頭側頭型認知症 ( F T D P - 17 )、前頭側頭葉変性症、神経節膠腫、神経節細胞腫、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病、ハラー・ホルデン・スパツツ病、ハンチントン病、封入体筋炎、鉛脳症、リティコ・ボディグ病、髄膜腫血管腫症、多系統萎縮症、筋緊張性ジストロフィー、ニーマンピック病 C 型 ( N P - C )、神経原線維変化を伴う非グアマニア運動神経病、ピック病 ( P i D )、脳炎後パーキンソン症候群、プリオンタンパク質脳アミロイド血管症、進行性皮質下グリオーシス、進行性核上麻痺 ( P S P )、亜急性硬化性全脳炎、神経原線維変化優位型認知症 ( tangle only dementia )、神経原線維変化優位型認知症 ( Tangle-predominant dementia )、多発梗塞性認知症、虚血性脳卒中、または結節性硬化症の群から選択される、請求項 13 に記載の組成物。

#### 【請求項 15】

配列番号 205、208、284、285 および 480 の群から選択される核酸塩基配列を含むオリゴヌクレオチド。

#### 【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0201

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0201】

特定の態様および請求項が、本明細書で詳細に開示されたが、これは例示の目的のためにのみ、例のために行われたもので、添付の請求項の範囲、または任意の対応する将来の適用の請求項の対象事物の範囲に関して、限定することは意図されない。特に、請求項により規定された本開示の精神および範囲から逸脱することなく、種々の置換、変更、および改変が本開示に対して為され得ることは、本発明者らにより企図されている。関心のある、またはライブラリータイプの核酸出発原料、クローンの選択は、本明細書に記載され

た態様の知識を有する当業者にとって日常的な事柄であると考えられる。他の態様、利点、および改変も以下の請求項の範囲内であると考えられる。当業者は、日常的実験より多くを使用せずに、本明細書に記載された本発明の特定の態様の多くの等価の事物を認識し、または確かめることができるであろう。そのような等価の事物は、以下の請求項によって包含されることが意図されている。後で出願される対応する出願における請求項の範囲の書き直しは、種々の国の特許法による制限に基づくこともあり、請求項の対象事物の放棄と解釈されるべきではない。

以下の態様が包含され得る。

[ 1 ] 表 2 ~ 17 で示される核酸塩基配列のいずれかと少なくとも 90 % の配列同一性を有する核酸塩基配列を含むオリゴヌクレオチドであって、前記核酸塩基配列のいずれかにおける C がシトシンまたは 5 - メチルシトシンのどちらかであり、前記オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 つのヌクレオチドが 2 ' - 修飾を有する、オリゴヌクレオチド。

[ 2 ] 表 2 ~ 8 で示される配列のいずれかと少なくとも 90 % の配列同一性を有する核酸塩基配列を含み、前記核酸塩基配列のいずれかにおける C がシトシンまたは 5 - メチルシトシンのどちらかであり、前記オリゴヌクレオチドの各ヌクレオチドが 2 ' - 修飾を有する、上記 [ 1 ] に記載のオリゴヌクレオチド。

[ 3 ] 表 2 ~ 8 で示される配列のいずれかと少なくとも 90 % の配列同一性を有する核酸塩基配列を含む、上記 [ 2 ] に記載のオリゴヌクレオチド。

[ 4 ] 表 2 ~ 8 で示される核酸塩基配列のいずれかと少なくとも 95 % の配列同一性を有する核酸塩基配列を含む、上記 [ 2 ] に記載のオリゴヌクレオチド。

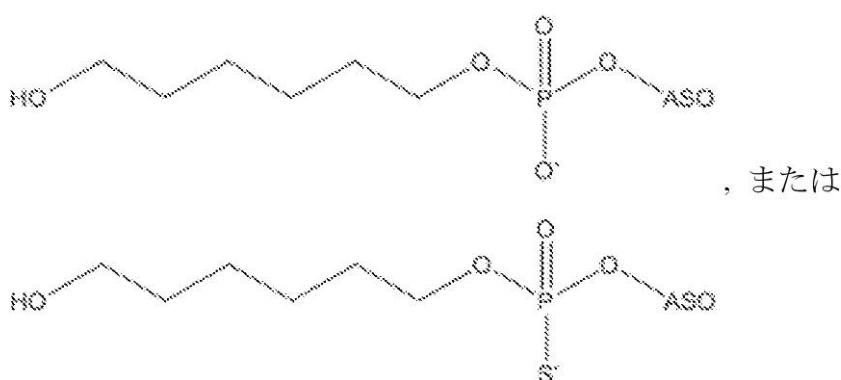
[ 5 ] 表 2 ~ 8 で示される核酸塩基配列のいずれかを含む、上記 [ 2 ] に記載のオリゴヌクレオチド。

[ 6 ] 表 2 ~ 8 で示される核酸塩基配列のいずれかからなる、上記 [ 2 ] に記載のオリゴヌクレオチド。

[ 7 ] 前記オリゴヌクレオチドのヌクレオシド間連結がホスホジエステルまたはホスホロチオエート連結のどちらかである、上記 [ 2 ] から [ 6 ] のいずれかに記載のオリゴヌクレオチド。

[ 8 ] 前記オリゴヌクレオチドの 3 ' 末端にリン酸架橋を通して付着したリンカーを含み、以下の構造：

【化 9 】



のいずれかを有する、上記 [ 2 ] から [ 7 ] のいずれかに記載のオリゴヌクレオチド。

[ 9 ] RNAse H とは独立に、タウ mRNA またはタンパク質の発現を減少させる、上記 [ 2 ] から [ 8 ] のいずれかに記載のオリゴヌクレオチド。

[ 10 ] 表 9 ~ 15 および 17 で示される配列のいずれかと少なくとも 90 % の配列同一性を有する核酸塩基配列を含み、前記核酸塩基配列のいずれかにおける C がシトシンまたは 5 - メチルシトシンのどちらかであり、前記オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 つのヌクレオチドが 2 ' - 修飾を有する、上記 [ 1 ] に記載のオリゴヌクレオチド。

[ 11 ] 表 9 ~ 15 および 17 で示される配列のいずれかと少なくとも 90 % の配列同

一性を有する核酸塩基配列を含む、上記〔10〕に記載のオリゴヌクレオチド。

〔12〕 表9～15および17で示される核酸塩基配列のいずれかと少なくとも95%の配列同一性を有する核酸塩基配列を含む、上記〔10〕に記載のオリゴヌクレオチド。

〔13〕 表9～15および17で示される核酸塩基配列のいずれかを含む、上記〔10〕に記載のオリゴヌクレオチド。

〔14〕 表9～15および17で示される核酸塩基配列のいずれかからなる、上記〔10〕に記載のオリゴヌクレオチド。

〔15〕 前記オリゴヌクレオチドのヌクレオシド間連結がホスホロチオエート連結である、上記〔10〕から〔14〕のいずれかに記載のオリゴヌクレオチド。

〔16〕 少なくとも5個の連続した2' - デオキシヌクレオシドを含む、上記〔10〕から〔15〕のいずれかに記載のオリゴヌクレオチド。

〔17〕 少なくとも7個の連続した2' - デオキシヌクレオシドを含む、上記〔10〕から15のいずれかに記載のオリゴヌクレオチド。

〔18〕 10個の連続した2' - デオキシヌクレオシドを含む、上記〔10〕から〔15〕のいずれかに記載のオリゴヌクレオチド。

〔19〕 RNAse Hを活性化することによりタウmRNAまたはタンパク質発現を減少させる、上記〔10〕から〔18〕のいずれかに記載のオリゴヌクレオチド。

〔20〕 前記核酸塩基配列のいずれかにおける各Cが5' - メチルシトシンである、上記〔1〕から〔19〕のいずれかに記載のオリゴヌクレオチド。

〔21〕 配列番号487～506のいずれか1つの少なくとも12個の連続した核酸塩基と相補的である核酸塩基配列を含むオリゴヌクレオチドであって、前記オリゴヌクレオチドの少なくとも1つのヌクレオチドが2' - 修飾を有する、オリゴヌクレオチド。

〔22〕 配列番号487～506のいずれか1つの少なくとも12個の連続した核酸塩基と100%相補的である核酸塩基配列を含む、上記〔21〕に記載のオリゴヌクレオチド。

〔23〕 1つまたは複数の5' - メチルシトシンを含む、上記〔21〕に記載のオリゴヌクレオチド。

〔24〕 前記オリゴヌクレオチドの各ヌクレオチドが2' - 修飾を有する、上記〔21〕に記載のオリゴヌクレオチド。

〔25〕 少なくとも5個の連続した2' - デオキシヌクレオシドを含む、上記〔21〕に記載のオリゴヌクレオチド。

〔26〕 少なくとも7個の連続した2' - デオキシヌクレオシドを含む、上記〔21〕に記載のオリゴヌクレオチド。

〔27〕 10個の連続した2' - デオキシヌクレオシドを含む、上記〔21〕に記載のオリゴヌクレオチド。

〔28〕 12から30個の核酸塩基を含む、上記〔1〕から〔27〕のいずれかに記載のオリゴヌクレオチド。

〔29〕 12から25個の核酸塩基を含む、上記〔1〕から〔27〕のいずれかに記載のオリゴヌクレオチド。

〔30〕 15から20個の核酸塩基を含む、上記〔1〕から〔27〕のいずれかに記載のオリゴヌクレオチド。

〔31〕 前記2' - 修飾が、2' - フルオロ、2' - デオキシ - 2' - フルオロ、2' - O - メチル、2' - O - メトキシエチル(2' - O - MOE)、2' - O - アミノプロピル(2' - O - AP)、2' - O - ジメチルアミノエチル(2' - O - DMAOE)、2' - O - ジメチルアミノエチルオキシエチル(2' - O - DMAEOE)、および2' - O - N - メチルアセトアミド(2' - O - NMA)からなる群から選択される、上記〔1〕から〔30〕のいずれかに記載のオリゴヌクレオチド。

〔32〕 前記2' - 修飾が2' - O - メトキシエチル(2' - O - MOE)である、上記〔1〕から〔30〕のいずれかに記載のオリゴヌクレオチド。

[ 3 3 ] インビトロで、タウ m R N A またはタンパク質発現レベルを少なくとも 3 0 % 減少させることができる、上記 [ 1 ] から [ 3 2 ] のいずれかに記載のオリゴヌクレオチド。

[ 3 4 ] インビオで、タウ m R N A またはタンパク質発現レベルを少なくとも 3 0 % 減少させることができる、上記 [ 1 ] から [ 3 2 ] のいずれかに記載のオリゴヌクレオチド。

[ 3 5 ] 上記 [ 1 ] から [ 3 4 ] のいずれかに記載のオリゴヌクレオチドおよび薬学的に許容される担体を含む組成物。

[ 3 6 ] 上記 [ 1 ] から [ 3 4 ] のいずれかに記載のオリゴヌクレオチドの治療有効量を対象に投与することを含む、前記対象におけるタウ発現レベルを減少させる方法。

[ 3 7 ] 前記対象が、タウに関連する疾患に罹患しているかまたは罹患しやすい、上記 [ 3 6 ] に記載の方法。

[ 3 8 ] 前記タウに関連する疾患が、アルツハイマー病 ( A D ) 、筋萎縮性側索硬化症 / パーキンソン症候群 - 認知症複合病 ( A L S - P D C ) 、嗜銀顆粒性認知症 ( A G D ) 、英国型アミロイド血管症、脳アミロイド血管症、慢性外傷性脳症 ( C T E ) 、大脳皮質基底核変性症 ( C B D ) 、クロイツフェルト・ヤコブ病 ( C J D ) 、パンチドランカー、石灰化を伴うびまん性神経原線維変化症、ダウン症候群、ドラベ症候群、癲癇、前頭側頭型認知症 ( F T D ) 、 17 番染色体 ( F T D P - 17 ) と連鎖するパーキンソン症候群を伴う前頭側頭型認知症、前頭側頭葉変性症、神経節膠腫、神経節細胞腫、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病、ハラー・ホルデン・スパツ病、ハンチントン病、封入体筋炎、鉛脳症、リティコ・ボディグ病、髄膜腫血管腫症、多系統萎縮症、筋緊張性ジストロフィー、ニーマンピック病 C 型 ( N P - C ) 、神経原線維変化を伴う非グアマニア運動神経病、ピック病 ( P i D ) 、脳炎後パーキンソン症候群、プリオンタンパク質脳アミロイド血管症、進行性皮質下グリオーシス、進行性核上麻痺 ( P S P ) 、亜急性硬化性全脳炎、神経原線維変化優位型認知症 ( tangle only dementia ) 、神経原線維変化優位型認知症 ( Tangle-predominant dementia ) 、多発梗塞性認知症、虚血性脳卒中、または結節性硬化症から選択される、上記 [ 3 7 ] に記載の方法。

[ 3 9 ] 前記オリゴヌクレオチドが、前記対象に、髄腔内、頭蓋内、鼻腔内、経口、静脈内、または皮下経路を通して投与される、上記 [ 3 6 ] に記載の方法。

[ 4 0 ] 第 2 の作用物質を前記対象に投与することをさらに含む、上記 [ 3 6 ] に記載の方法。

[ 4 1 ] 前記対象がヒトである、上記 [ 3 6 ] から [ 4 0 ] のいずれかに記載の方法。

[ 4 2 ] それを必要とする対象におけるタウに関連する疾患を治療するための、上記 [ 1 ] から [ 3 4 ] のいずれかに記載のオリゴヌクレオチドの使用。

[ 4 3 ] それを必要とする対象におけるタウに関連する疾患の治療に使用するための医薬の製造における、上記 [ 1 ] から [ 3 4 ] のいずれかに記載のオリゴヌクレオチドの使用。

[ 4 4 ] 前記オリゴヌクレオチドが表 9 ~ 15 および 17 で示される核酸塩基配列のいずれかを含み、第 1 から第 5 のヌクレオチドが 2' - O - M O E で修飾されたヌクレオシドを各々含み、第 6 から第 15 のヌクレオチドが 2' - デオキシヌクレオシドを各々含み、第 16 から第 20 のヌクレオチドが 2' - O - M O E で修飾されたヌクレオシドを各々含む、上記 [ 10 ] に記載のオリゴヌクレオチド。

[ 4 5 ] 配列番号 208 、 284 、 285 、 313 、 329 、 335 、 366 、 384 、 386 、 405 、 473 、および 474 のいずれか 1 つから選択される核酸塩基配列を含むオリゴヌクレオチド。

[ 4 6 ] 第 1 から第 5 のヌクレオチドが 2' - O - M O E で修飾されたヌクレオシドを各々含み、第 6 から第 15 のヌクレオチドが 2' - デオキシヌクレオシドを各々含み、第 16 から第 20 のヌクレオチドが 2' - O - M O E で修飾されたヌクレオシドを各々含む、上記 [ 4 5 ] に記載のオリゴヌクレオチド。