

【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30年11月29日 (2018.11.29)

【公表番号】特表2017-532961(P2017-532961A)

【公表日】平成29年11月9日 (2017.11.9)

【年通号数】公開・登録公報2017-043

【出願番号】特願2017-520449(P2017-520449)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/113 (2010.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

A 6 1 K 31/711 (2006.01)

A 6 1 K 31/7125 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/00 Z N A G

C 1 2 N 15/00 A

A 6 1 K 31/711

A 6 1 K 31/7125

A 6 1 K 48/00

A 6 1 P 1/04

【手続補正書】

【提出日】平成30年10月16日 (2018.10.16)

【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】

配列番号 1 1 のヌクレオチド配列 (5' - G T C G C C C C T T C T C T C C G C A G C - 3') を含む S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチド。

【請求項 2】

配列番号 1 3 のヌクレオチド配列 (5' - G T X G C C C C T T C T C T C X G C A G C - 3') を含む S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドであって、X が、5 - メチル - 2' - デオキシシチジンを含むヌクレオチドであり、すべてのヌクレオチド間結合が、ホスホロチオエート結合である、S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチド。

【請求項 3】

配列番号 1 3 のヌクレオチド配列 (5' - G T X G C C C C T T C T C T C X G C A G C - 3') を含む S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドであって、X が、5 - メチル - 2' - デオキシシチジンを含むヌクレオチドである、S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチド、またはその相補体。

【請求項 4】

少なくとも 1 個のヌクレオチド間結合が、ホスホロチオエート結合である、請求項 3 に記載の S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチド。

【請求項 5】

前記 2' - デオキシリボヌクレオチドが、対応するリボヌクレオチドによって置き換えられている、請求項 3 に記載の S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチド。

【請求項 6】

請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドならびに薬学的に許容されるアジュバントおよび / または賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 7】

経口医薬組成物である、請求項 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

炎症性腸疾患 (I B D) を処置するための組成物であって、該組成物は、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドを含み、該 S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドが、該 I B D を処置するのに有効である、組成物。

【請求項 9】

前記 I B D が、クローン病である、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 10】

前記 I B D が、潰瘍性大腸炎である、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 11】

前記組成物が、経口投与されることを特徴とする、請求項 8 から 10 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 12】

コンセンサス S M A D 7 ヌクレオチド配列と異なる S M A D 7 の第 1 の多型体の少なくとも 1 つのコピーを担持する炎症性腸疾患 (I B D) を有する患者における該 I B D を処置または管理するための組成物であって、該組成物は、S M A D 7 の該第 1 の多型体を特異的に標的とする第 1 の S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドを含む、組成物。

【請求項 13】

前記多型体が、一塩基多型を含む、請求項 12 に記載の組成物。

【請求項 14】

前記第 1 の多型体が、配列番号 1 の核酸ポジション 108 ~ 128 に対応する領域内に多型を含む、請求項 12 または 13 に記載の組成物。

【請求項 15】

S M A D 7 の前記第 1 の多型体が、配列番号 9 の核酸配列 (5 ' - G C T G C G G A G A G A G G G C G A C - 3 ') を含む、請求項 14 に記載の組成物。

【請求項 16】

前記第 1 の S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号 11 のヌクレオチド配列 (5 ' - G T C G C C C C T T C T C T C C G C A G C - 3 ') を含む、請求項 15 に記載の組成物。

【請求項 17】

前記第 1 の S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドが、次の配列 : 5 ' - G T X G C C C C T T C T C T C X G C A G C - 3 ' (配列番号 13) を含むアンチセンスオリゴヌクレオチドホスホロチオエートであり、X が、5 - メチル - 2 ' - デオキシシチジンを含むヌクレオチドであり、すべてのヌクレオチド間結合が、ホスホロチオエート結合である、請求項 16 に記載の組成物。

【請求項 18】

I B D を有する患者における該 I B D を処置または管理するための医薬であって、該医薬は、該患者における 1 種または複数種の S M A D 7 多型体の存在または非存在に基づいて 1 種または複数種の S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドを含み、

(i) 第 1 の S M A D 7 多型体が該患者において存在する場合、該第 1 の S M A D 7 多型体を標的とする第 1 の S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドが該患者に投与される、

(i i) 第 2 の S M A D 7 多型体が該患者において存在する場合、該第 2 の S M A D 7 多型体を標的とする第 2 の S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドが該患者に投与される、または

(i i i) 該第 1 および該第 2 の S M A D 7 多型体が該患者において存在する場合、

該第 1 および該第 2 の S M A D 7 多型体を標的とする該第 1 および該第 2 の S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドの一方もしくは両方が該患者に投与されることを特徴とする、医薬。

【請求項 19】

前記 S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドが、10mg/日～約300mg/日の用量で I B D を有する前記患者に投与されることを特徴とする、請求項 12 から 17 のいずれかに記載の組成物または請求項 18 に記載の医薬。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0028

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0028】

本明細書において使用される場合、「TNF」（腫瘍壊死因子、D I F、腫瘍壊死因子リガンドスーパーファミリーメンバー 2（TNFSF2）、APC1タンパク質、カケクチン、腫瘍壊死因子 A（TNFA）、腫瘍壊死因子 - a（TNF - a）および腫瘍壊死因子 - アルファ（TNF - アルファ）としても公知）は、Entrez Gene ID No. 7124 によって同定される遺伝子およびそのアレルバリエーションによってコードされるヒトタンパク質または mRNA 転写物のうちのいずれかを意味する。

特定の実施形態では、例えば、以下が提供される：

（項目 1）

配列番号 11 のヌクレオチド配列を含む S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチド。

（項目 2）

配列番号 13 のヌクレオチド配列を含む S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドであって、X が、5 - メチル - 2' - デオキシシチジンを含むヌクレオチドであり、すべてのヌクレオチド間結合が、ホスホロチオエート結合である、S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチド。

（項目 3）

配列番号 13 のヌクレオチド配列を含む S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドであって、X が、5 - メチル - 2' - デオキシシチジンを含むヌクレオチドである、S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチド、またはその相補体。

（項目 4）

少なくとも 1 個のヌクレオチド間結合が、ホスホロチオエート結合である、項目 3 に記載の S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチド。

（項目 5）

すべてのヌクレオチド間結合が、ホスホロチオエート結合である、項目 4 に記載の S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチド。

（項目 6）

2' - デオキシリボヌクレオチドが、対応するリボヌクレオチドによって置き換えられている、項目 3 に記載の S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチド。

（項目 7）

項目 1 から 6 のいずれか一項に記載の S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドならびに薬学的に許容されるアジュバントおよび / または賦形剤を含む医薬組成物。

（項目 8）

経口医薬組成物である、項目 7 に記載の医薬組成物。

（項目 9）

I B D を処置する方法であって、それを必要とする患者に有効量の項目 1 から 6 のいずれか一項に記載の S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドを投与するステップを含み、該 S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドが、I B D を処置するのに有効である、方法。

(項目 1 0)

前記 I B D が、クローン病である、項目 9 に記載の方法。

(項目 1 1)

前記 I B D が、潰瘍性大腸炎である、項目 9 に記載の方法。

(項目 1 2)

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、経口投与される、項目 9 から 1 1 のいずれかに記載の方法。

(項目 1 3)

コンセンサス S M A D 7 ヌクレオチド配列と異なる S M A D 7 の第 1 の多型体の少なくとも 1 つのコピーを担持する炎症性腸疾患 (I B D) を有する患者における I B D を処置または管理する方法であって、S M A D 7 の該第 1 の多型体の特異的に標的とする有効量の第 1 の S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドを該患者に投与するステップを含む方法。

(項目 1 4)

前記多型体が、一塩基多型を含む、項目 1 3 に記載の方法。

(項目 1 5)

前記多型体が、表 1 または表 2 に収載された多型を含む、項目 1 3 または 1 4 に記載の方法。

(項目 1 6)

前記第 1 の多型体が、配列番号 1 の核酸ポジション 1 0 8 ~ 1 2 8 に対応する領域内に多型を含む、項目 1 3 から 1 5 のいずれかに記載の方法。

(項目 1 7)

前記第 1 の S M A D 7 多型体が、配列番号 1 のポジション 1 1 4 においてアデニン (「 A 」) を含む、項目 1 5 に記載の方法。

(項目 1 8)

前記第 1 の S M A D 7 多型体が、配列番号 9 の核酸配列 (5 ' - G C T G C G G A G A G A A G G G C G A C - 3 ') を含む、項目 1 6 に記載の方法。

(項目 1 9)

前記第 1 の S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号 1 1 のヌクレオチド配列 (5 ' - G T C G C C C C T T C T C T C C G C A G C - 3 ') を含む、項目 1 8 に記載の方法。

(項目 2 0)

前記第 1 の S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドが、次の配列 : 5 ' - G T X G C C C C T T C T C T C X G C A G C - 3 ' (配列番号 1 3) を含むアンチセンスオリゴヌクレオチドホスホロチオエートであり、X が、5 - メチル - 2 ' - デオキシシチジンを含むヌクレオチドであり、すべてのヌクレオチド間結合が、ホスホロチオエート結合である、項目 1 9 に記載の方法。

(項目 2 1)

I B D を有する患者における I B D を処置または管理するための方法であって、

(a) 該患者における 1 種または複数種の S M A D 7 多型体の存在または非存在を解析するステップと、

(b) 該多型体の存在または非存在に基づいて該患者に 1 種または複数種の S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドを投与するステップであって、

(i) 第 1 の S M A D 7 多型体が該患者において存在する場合、該第 1 の S M A D 7 多型体を標的とする第 1 の S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドを該患者に投与する、または

(i i) 第 2 の S M A D 7 多型体が該患者において存在する場合、該第 2 の S M A D 7 多型体を標的とする第 2 の S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドを該患者に投与する、または

(i i i) 該第 1 および該第 2 の S M A D 7 多型体が該患者において存在する場合、

該第 1 および該第 2 の S M A D 7 多型体を標的とする該第 1 および該第 2 の S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドの一方もしくは両方を該患者に投与する、ステップとを含む方法。

(項目 2 2)

前記多型体が、一塩基多型を含む、項目 2 1 に記載の方法。

(項目 2 3)

前記多型体が、表 1 または表 2 に収載された多型を含む、項目 2 1 または 2 2 に記載の方法。

(項目 2 4)

前記第 1 の多型が、配列番号 1 の核酸ポジション 1 0 8 ~ 1 2 8 に対応する領域内に起こる、項目 2 1 から 2 3 のいずれかに記載の方法。

(項目 2 5)

第 1 の S M A D 7 多型バリエントが、配列番号 1 のポジション 1 1 4 においてグアニン (「 G 」) を含む、項目 2 2 に記載の方法。

(項目 2 6)

前記第 2 の S M A D 7 多型体が、配列番号 1 のポジション 1 1 4 においてアデニン (「 A 」) を含む、項目 2 2 または 2 5 に記載の方法。

(項目 2 7)

前記第 1 の S M A D 7 多型体が、配列番号 3 の核酸配列 (5 ' - G C T G C G G G A G A A G G G G C G A C - 3 ') を含む、項目 2 1 から 2 6 のいずれかに記載の方法。

(項目 2 8)

前記第 1 の S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号 5 のヌクレオチド配列 (5 ' - G T C G C C C C T T C T C C C C G C A G C - 3 ') を含む、項目 2 7 に記載の方法。

(項目 2 9)

前記第 1 の S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドが、次の配列 : 5 ' - G T X G C C C C T T C T C C C X G C A G C - 3 ' (配列番号 7) を含むアンチセンスオリゴヌクレオチドホスホロチオエートであり、X が、5 - メチル - 2 ' - デオキシシチジンであり、すべてのヌクレオチド間結合が、ホスホロチオエート結合である、項目 2 7 に記載の方法。

(項目 3 0)

前記第 2 の S M A D 7 多型体が、配列番号 9 の核酸配列 (5 ' - G C T G C G G A G A G A A G G G G C G A C - 3 ') を含む、項目 2 1 から 2 9 のいずれかに記載の方法。

(項目 3 1)

前記第 2 の S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号 1 1 のヌクレオチド配列 (5 ' - G T C G C C C C T T C T C T C C G C A G C - 3 ') を含む、項目 3 0 に記載の方法。

(項目 3 2)

前記第 2 の S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドが、次の配列 : 5 ' - G T X G C C C C T T C T C T C X G C A G C - 3 ' (配列番号 1 3) を含むアンチセンスオリゴヌクレオチドホスホロチオエートであり、X が、5 - メチル - 2 ' - デオキシシチジンを含むヌクレオチドであり、すべてのヌクレオチド間結合が、ホスホロチオエート結合である、項目 3 0 に記載の方法。

(項目 3 3)

前記 1 種または複数種の S M A D 7 多型体の存在または非存在が、DNA シーケンシングまたは遺伝子 - 発現プロファイリングによって解析される、項目 2 1 から 3 2 のいずれかに記載の方法。

(項目 3 4)

前記 1 種または複数種の S M A D 7 多型体の存在または非存在が、次世代シーケンシングまたは遺伝子発現マイクロアレイ解析を使用して解析される、項目 2 1 から 3 2 に記載

の方法。

(項目 3 5)

前記 1 種または複数種の S M A D 7 多型体の存在または非存在が、前記患者から得た試料において解析される、項目 2 1 から 3 2 に記載の方法。

(項目 3 6)

前記試料が、液体、生検試料または組織試料である、項目 3 5 に記載の方法。

(項目 3 7)

前記 I B D が、クローン病 (C D) または潰瘍性大腸炎 (U C) である、項目 1 3 から 3 6 のいずれかに記載の方法。

(項目 3 8)

前記第 1 および / または前記第 2 の S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドが、10 m g / 日 ~ 約 3 0 0 m g / 日の用量で I B D を有する前記患者に投与される、項目 1 3 から 3 7 のいずれかに記載の方法。

(項目 3 9)

前記第 1 および / または前記第 2 の S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドが、約 1 0 m g / 日、2 0 m g / 日、約 3 0 m g / 日、約 4 0 m g / 日、約 5 0 m g / 日、約 6 0 m g / 日、約 7 0 m g / 日、約 8 0 m g / 日、約 9 0 m g / 日、約 1 0 0 m g / 日、約 1 1 0 m g / 日、約 1 2 0 m g / 日、約 1 3 0 m g / 日、約 1 4 0 m g / 日、約 1 5 0 m g / 日、約 1 6 0 m g / 日、約 1 7 0 m g / 日、約 1 8 0 m g / 日、約 1 9 0 m g / 日、約 2 0 0 m g / 日、約 2 1 0 m g / 日、約 2 2 0 m g / 日、約 2 3 0 m g / 日、約 2 4 0 m g / 日、約 2 5 0 m g / 日、約 2 6 0 m g / 日、約 2 7 0 m g / 日、約 2 8 0 m g / 日、約 2 9 0 m g / 日または約 3 0 0 m g / 日の用量で投与される、項目 3 8 に記載の方法。

。

(項目 4 0)

前記第 1 および / または前記第 2 の S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドが、約 4 0 m g / 日、約 8 0 m g / 日または約 1 6 0 m g / 日の用量で投与される、項目 3 9 に記載の方法。