

【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13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13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vant 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 (IBD) 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 IBD を処置するのに有効である、組成物。

【請求項 9】

前記 IBD 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 IBD 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 (IBD) を有する患者における該 IBD 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 A G 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】

IBD を有する患者における該 IBD 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、10m g /日～約300m g /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1_2から1_7のいずれかに記載の組成物または請求項1_8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-aルファ（TNF-a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アント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10)

前記IBDが、クローン病である、項目9に記載の方法。

(項目11)

前記IBDが、潰瘍性大腸炎である、項目9に記載の方法。

(項目12)

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11のいずれかに記載の方法。

(項目13)

コンセンサスSMA7ヌクレオチド配列と異なるSMA7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（IBD）を有する患者におけるIBDを処置または管理する方法であって、SMA7の該第1の多型体を特異的に標的とする有効量の第1のSMA7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14)

前記多型体が、一塩基多型を含む、項目13に記載の方法。

(項目15)

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13または14に記載の方法。

(項目16)

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、項目13から15のいずれかに記載の方法。

(項目17)

前記第1のSMA7多型体が、配列番号1のポジション114においてアデニン（「A」）を含む、項目15に記載の方法。

(項目18)

前記第1のSMA7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16に記載の方法。

(項目19)

前記第1のSMA7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、項目18に記載の方法。

(項目20)

前記第1のSMA7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、項目19に記載の方法。

(項目21)

IBDを有する患者におけるIBD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SMA7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SMA7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SMA7多型体が該患者において存在する場合、該第1のSMA7多型体を標的とする第1のSMA7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

(ii) 第2のSMA7多型体が該患者において存在する場合、該第2のSMA7多型体を標的とする第2のSMA7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

(iii) 該第1および該第2のSMA7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22)

前記多型体が、一塩基多型を含む、項目21に記載の方法。

(項目23)

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21または22に記載の方法。

(項目24)

前記第1の多型が、配列番号1の核酸ポジション108～128に対応する領域内に起
こる、項目21から23のいずれかに記載の方法。

(項目25)

第1のS M A D 7多型バリアントが、配列番号1のポジション114においてグアニン
(「G」)を含む、項目22に記載の方法。

(項目26)

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114においてアデニン(「
A」)を含む、項目22または25に記載の方法。

(項目27)

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 G A
G A A G G G G C G A C - 3')を含む、項目21から26のいずれかに記載の方法。

(項目28)

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27に
記載の方法。

(項目29)

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27に記載の
方法。

(項目30)

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21から29のいずれかに記載の方法。

(項目31)

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、項目30
に記載の方法。

(項目32)

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、
項目30に記載の方法。

(項目33)

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、D N A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21から32のいずれ
かに記載の方法。

(項目34)

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21から32に記載

の方法。

(項目35)

前記1種または複数種のSMA7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21から32に記載の方法。

(項目36)

前記試料が、液体、生検試料または組織試料である、項目35に記載の方法。

(項目37)

前記IBDが、クローン病(CD)または潰瘍性大腸炎(UC)である、項目13から36のいずれかに記載の方法。

(項目38)

前記第1および/または前記第2のSMA7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IBDを有する前記患者に投与される、項目13から37のいずれかに記載の方法。

(項目39)

前記第1および/または前記第2のSMA7アンチセンスオリゴヌクレオチドが、約10mg/日、20mg/日、約30mg/日、約40mg/日、約50mg/日、約60mg/日、約70mg/日、約80mg/日、約90mg/日、約100mg/日、約110mg/日、約120mg/日、約130mg/日、約140mg/日、約150mg/日、約160mg/日、約170mg/日、約180mg/日、約190mg/日、約200mg/日、約210mg/日、約220mg/日、約230mg/日、約240mg/日、約250mg/日、約260mg/日、約270mg/日、約280mg/日、約290mg/日または約300mg/日の用量で投与される、項目38に記載の方法。

。

(項目40)

前記第1および/または前記第2のSMA7アンチセンスオリゴヌクレオチドが、約40mg/日、約80mg/日または約160mg/日の用量で投与される、項目39に記載の方法。