

【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】令和 2 年 2 月 6 日 (2020.2.6)

【公表番号】特表 2019-500873 (P2019-500873A)

【公表日】平成 31 年 1 月 17 日 (2019.1.17)

【年通号数】公開・登録公報 2019-002

【出願番号】特願 2018-533265 (P2018-533265)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/117	(2010.01)
A 6 1 K	31/7115	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 P	1/16	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	7/02	(2006.01)
A 6 1 P	7/04	(2006.01)
A 6 1 P	7/10	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	13/12	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 P	11/06	(2006.01)
A 6 1 P	17/06	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	19/04	(2006.01)
A 6 1 P	19/08	(2006.01)
A 6 1 P	21/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/02	(2006.01)
A 6 1 P	25/04	(2006.01)
A 6 1 P	25/06	(2006.01)
A 6 1 P	25/08	(2006.01)
A 6 1 P	25/18	(2006.01)
A 6 1 P	27/02	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	31/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/117	Z N A Z
A 6 1 K	31/7115	
A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	7/02	
A 6 1 P	7/04	
A 6 1 P	7/10	
A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	17/06	

【手続補正書】
【提出日】 令和1年12月23日 (2019.12.23)
【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】

式 5' - C x T y (C C T) n C m - 3' {式中、nは2～50、または好ましくは5～16から選択される整数であり、xは整数0または1を表し、yは整数0 (x=0である場合のみ) または1 (xは0または1のいずれかであり得る) を表し、かつ、mは0、1または2である} の配列を有する部分的にホスホロチオエート化されたオリゴヌクレオチドであって、ヌクレオチド間が完全にホスホロチオエート化されたオリゴヌクレオチド C C T C C T C C T、C T C C T C C T C または T C C T C C T C C および/またはそれらの末端切断誘導体の、間をホスホジエステル結合により連結されたストレッチを有するオリゴヌクレオチド (ただし、配列番号25及び26に記載のオリゴヌクレオチドを除く)。

【請求項 2】

5' - CCTCCTCCtCCTCCTCCTt - 3' (配列番号 21) 、

5' - CCTCCTCCTCCtCCTCCTCCTtCCTCCTCCTt - 3' (配列番号 22)

) 、

5' - CCTCCTtCCTCCTCCTtCCTCCTCCTtCCt - 3' (配列番号 23)

) 、

5' - CCtCCTCCTCCTtCCTCCTCCTtCCTCCTt - 3' (配列番号 24)

) 、

5' - CCTCCTtCCTCCTCCTtCCTCCTCCTtCCTCCTCCTtCCt - 3' (配列番号 27) 、

5' - CCtCCTCCTCCTtCCTCCTCCTtCCTCCTCCTtCCTCCTt - 3' (配列番号 28) 、

5' - CTCCTCCTTcCTCCTCCTTc - 3' (配列番号 29) 、

5' - CTCCTCCTTcCTCCTCCTTcCTCCTCCTTc - 3' (配列番号 30)

) 、

5' - CTCCTTcCTCCTCCTTcCTCCTCCTTcCTc - 3' (配列番号 31)

) 、

5' - C T c C T C C T C C T c C T C C T C C T c C T C C T c - 3' (配列番号 32)
5' - C T C C T C C T c C T C C T C C T c C T C C T C C T T c C T C C T C C T c - 3' (配列番号 33)
 5' - C T C C T c C T C C T C C T c C T C C T C C T c C T C C T C C T c C T c - 3' (配列番号 34)
5' - C T c C T C C T C C T c C T C C T C C T c C T C C T C C T c C T C C T c - 3' (配列番号 35)
 5' - T C C T C C T C c T C C T C C T C c - 3' (配列番号 36)
5' - T C C T C C T C c T C C T C C T C c T C C T C C T C c - 3' (配列番号 37)
5' - T C C T C c T C C T C C T C c T C C T C C T C c T C c - 3' (配列番号 38)
5' - T C c T C C T C C T C c T C C T C C T C c T C C T C c - 3' (配列番号 39)
5' - T C C T C C T C c T C C T C C T C c T C C T C C T C c T C C T C C T C c - 3' (配列番号 40)
 5' - T C C T C c T C C T C C T C c T C C T C C T C c T C C T C C T C c T C c - 3' (配列番号 41)、および
 5' - T C c T C C T C C T C c T C C T C C T C c T C C T C C T C c T C C T C c - 3' (配列番号 42)

(配列中、大文字は、その塩基は 3' においてヌクレオチド間結合がホスホロチオエート修飾されていることを表し、小文字は、その塩基は 3' においてヌクレオチド間結合が修飾されていないことを表す)

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の部分的にホスホロチオエート化されたオリゴヌクレオチド。

【請求項 3】

5' - C C T C C t C C T C C T C C t C C T C C T C C t C C T C C T C C t C C t - 3' (配列番号 27)
 5' - T C C T C C T C c T C C T C C T C c - 3' (配列番号 36)、及び
 5' - T C C T C C T C c T C C T C C T C c T C C T C C T C c T C C T C C T C c - 3' (配列番号 40)

(配列中、大文字は、その塩基は 3' においてヌクレオチド間結合がホスホロチオエート修飾されていることを表し、小文字は、その塩基は 3' においてヌクレオチド間結合が修飾されていないことを表す)

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の部分的にホスホロチオエート化された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各／両末端に全部で 1 またはいくつかのヌクレオチドが付加され、

またはヌクレオチドを変更または挿入することにより 1 またはいくつかのヌクレオチドをさらに含み、

新たに付加された 1 または複数のヌクレオチドが前記オリゴヌクレオチドの各末端にホスホジエステル結合かホスホロチオエート結合により連結されている、請求項 1 に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 5】

他の DNA 分子、プラスミドまたはウイルスベクターの一部を構成する、請求項 1 に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 6】

ホスホロチオエート化以外の化学修飾を含む、請求項 1 に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 7】

ペグ化されている、請求項 1 に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 8】

インターフェロン産生の抑制のための、請求項 1 に記載のオリゴヌクレオチド あるいは配列番号 25 又は 26 に記載のオリゴヌクレオチドの in vitro 使用。

【請求項 9】

炎症誘発性サイトカイン産生の抑制のための、請求項 1 に記載のオリゴヌクレオチド あるいは配列番号 25 又は 26 に記載のオリゴヌクレオチドの in vitro 使用。

【請求項 10】

免疫介在性疾患の治療のための治療薬の製造のための、請求項 1～7 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチドの使用。

【請求項 11】

免疫介在性疾患の治療のための治療薬の製造のための、

(1) 配列番号 25 又は 26 に記載のオリゴヌクレオチド；

(2) 配列番号 25 又は 26 に記載のオリゴヌクレオチドの各／両末端に、全部で 1 またはいくつかのヌクレオチドが付加され、
またはヌクレオチドを変更または挿入することにより 1 またはいくつかのヌクレオチドをさらに含み、新たに付加された 1 またはいくつかのヌクレオチドが配列番号 25 又は 26 に記載のオリゴヌクレオチドの各末端にホスホジエステル結合かホスホロチオエート結合により連結されている、オリゴヌクレオチド；

(3) 他の DNA 分子、プラスミドまたはウイルスベクターに含まれている、配列番号 25 又は 26 に記載のオリゴヌクレオチド；

(4) ホスホロチオエート化以外の化学修飾を含む、配列番号 25 又は 26 に記載のオリゴヌクレオチド；あるいは

(5) ペグ化されている、配列番号 25 又は 26 に記載のオリゴヌクレオチド；の使用。

【請求項 12】

請求項 1～7 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチドを含む、免疫介在性疾患の治療のための医薬組成物。

【請求項 13】

(1) 配列番号 25 又は 26 に記載のオリゴヌクレオチド；

(2) 配列番号 25 又は 26 に記載のオリゴヌクレオチドの各／両末端に、全部で 1 またはいくつかのヌクレオチドが付加され、
またはヌクレオチドを変更または挿入することにより 1 またはいくつかのヌクレオチドをさらに含み、新たに付加された 1 またはいくつかのヌクレオチドが配列番号 25 又は 26 に記載のオリゴヌクレオチドの各末端にホスホジエステル結合かホスホロチオエート結合により連結されている、オリゴヌクレオチド；

(3) 他の DNA 分子、プラスミドまたはウイルスベクターに含まれている、配列番号 25 又は 26 に記載のオリゴヌクレオチド；

(4) ホスホロチオエート化以外の化学修飾を含む、配列番号 25 又は 26 に記載のオリゴヌクレオチド；あるいは

(5) ペグ化されている、配列番号 25 又は 26 に記載のオリゴヌクレオチド；を含む免疫介在性疾患の治療のための医薬組成物。

【請求項 14】

薬学上許容される担体をさらに含む、請求項 12 又は 13 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

腸内投与、非経口投与、局所投与または吸入を含む経路を介して対象に投与される、請求項 12 又は 13 に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

単独でまたは付加的有効成分と組み合わせて投与される、請求項 12 又は 13 に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

前記免疫介在性疾患が T o l l 様受容体 (T L R) 介在性疾患、 T L R 9 介在性疾患、 T L R 7 および／または 8 介在性疾患、過敏症、微生物による宿主の免疫系の過剰刺激に関連する疾患、移植片拒絶、インターフェロン介在性疾患または炎症性サイトカイン介在性炎症性疾患である、請求項 12 又は 13 に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

前記免疫介在性疾患が T o l l 様受容体介在性疾患である、請求項 12 又は 13 に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

前記免疫介在性疾患が T o l l 様受容体 9 介在性疾患である、請求項 18 に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

前記免疫介在性疾患が T o l l 様受容体 7 および／または 8 介在性疾患である、請求項 18 に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

前記 T o l l 様受容体 (T L R) 介在性疾患が敗血症、拡張型心筋、糖尿病、実験的自己免疫性脳脊髄炎、全身性紅斑性狼瘡 (S L E)、アテローム性動脈硬化症、喘息、慢性閉塞性肺疾患または臓器不全である、請求項 18 に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

前記免疫介在性疾患が N F - k B 介在性疾患である、請求項 12 又は 13 に記載の医薬組成物。

【請求項 23】

前記 N F - k B 介在性疾患が関節リウマチ、胃炎および炎症性腸疾患である、請求項 22 に記載の医薬組成物。

【請求項 24】

前記免疫介在性疾患がインターフェロン介在性疾患である、請求項 12 又は 13 に記載の医薬組成物。

【請求項 25】

前記免疫介在性疾患が炎症性サイトカイン介在性炎症性疾患である、請求項 12 又は 13 に記載の医薬組成物。

【請求項 26】

前記炎症性サイトカイン介在性炎症性疾患が敗血性ショックまたは多臓器不全症候群 (M O D S) である、請求項 25 に記載の医薬組成物。

【請求項 27】

前記過敏症がアレルギー性外因性喘息、季節性アレルギー性鼻炎、全身性アナフィラキシー、自己免疫性溶血性貧血、胎児赤芽球症、グッドパスチャー病、アルサス反応、血清病、全身性紅斑性狼瘡、特定のタイプの糸球体腎炎、接触性皮膚炎または同種移植片拒絶である、請求項 17 に記載の医薬組成物。

【請求項 28】

前記免疫介在性疾患が全身性紅斑性狼瘡、インスリン依存性 (I 型) 糖尿病、炎症性関節炎、関節リウマチ、多発性硬化症、自己免疫性肝炎、慢性劇症肝炎、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性血小板減少症、悪性貧血の自己免疫性萎縮性胃炎、自己免疫性脳脊髄炎、自己免疫性睪丸炎、後天性血友病、強直性脊椎炎、抗リン脂質抗体症候群、ベーチェット病、心筋症、慢性炎症性脱髄性多発神経障害、瘢痕性類天疱瘡、寒冷凝集素症、多発性筋炎・皮膚筋炎、円板状狼瘡、交感神経性眼炎、本態性混合型寒冷グロブリン血症、線維筋痛症、線維筋炎、ギラン・バレー症候群、特発性肺線維症、特発性血小板減少性紫斑病、 I g A 腎症、若年性関節炎、全身性硬化症、結節性多発動脈炎、多発性軟骨炎、皮膚筋炎、原発性無ガンマグロブリン血症、原発性胆汁性肝硬変、高免疫グロブリン E 症候群、進行性全身性硬化症、乾癬、ライター症候群、サルコイドーシス、スティッフマン症候群、ブドウ膜炎、血管炎、白斑、橋本甲状腺炎、グッドパスチャー病、悪性貧血、アジソン

病、シェーグレン症候群、重症筋無力症、グレーブス病、アレルギー性脳脊髄炎、糸球体腎炎、顕微鏡的多発性血管炎、ウェゲナー肉芽腫、自己免疫性甲状腺疾患、若年性特発性関節炎、巨細胞動脈炎、潰瘍性大腸炎、またはクローン病である、請求項12又は13に記載の医薬組成物。

【請求項29】

前記オリゴヌクレオチドが $1\ \mu\text{g} \sim 10\ \text{g}$ / 日で投与される、請求項12～28のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項30】

対象の血清中のALT値で診断される肝毒性を持たない、請求項29に記載の医薬組成物。