【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】平成28年12月22日(2016.12.22)

【公表番号】特表2016-504307(P2016-504307A)
【公表日】平成28年2月12日(2016.2.12)
【年通号数】公開・登録公報2016-010
【出願番号】特願2015-546492(P2015-546492)
【国際特許分類】
Ａ６１Ｋ　45/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　35/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　35/02　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/713　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　48/00　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　47/10　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　47/18　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　47/12　(2006.01)
Ｃ１２Ｎ　15/09　(2006.01)
【ＦＩ】
Ａ６１Ｋ　45/00
Ａ６１Ｐ　35/00
Ａ６１Ｐ　35/02
Ａ６１Ｋ　31/713
Ａ６１Ｋ　48/00
Ａ６１Ｋ　47/10
Ａ６１Ｋ　47/18
Ａ６１Ｋ　47/12
Ｃ１２Ｎ　15/00　ＺＮＡＡ

【手続補正書】
【提出日】平成28年10月31日(2016.10.31)
【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】
それを必要とする個体における、骨髄増殖性腫瘍または骨髄異形成症候群に伴う少なくとも一つの症状を軽減するための、臨床有効量のテロメラーゼ阻害剤を含む組成物であって、前記テロメラーゼ阻害剤の投与が骨髄増殖性腫瘍または骨髄異形成症候群に伴う少なくとも一つの症状を軽減することを特徴とする、前記組成物。
【請求項２】
前記骨髄増殖性腫瘍が、本態性血小板血症（ＥＴ）、真性多血症（ＰＶ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、骨髄線維症（ＭＦ）、慢性好中球性白血病、慢性好酸球性白血病および急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）からなる群より選択される、請求項１に記載の組成物。
【請求項３】
前記症状が、頭痛、眩暈または立ちくらみ、胸部痛、脱力感、失神、視力の変化、四肢の痺れまたは刺痛、発赤、四肢のずきずきした痛みまたは灼熱痛（紅痛症）、脾腫、鼻出血、紫斑、口または歯茎からの出血、口または歯茎からの出血、血便、または脳卒中を含

む、請求項２に記載の組成物。
【請求項４】
前記骨髄増殖性腫瘍（ＭＰＮ）が、本態性血小板血症（ＥＴ）または真性多血症（ＰＶ）である、請求項２に記載の組成物。
【請求項５】
前記骨髄増殖性腫瘍（ＭＰＮ）が、骨髄線維症（ＭＦ）である、請求項２に記載の組成物。
【請求項６】
前記骨髄増殖性腫瘍（ＭＰＮ）が、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）である、請求項２に記載の組成物。
【請求項７】
前記骨髄異形成症候群が、不応性貧血、芽球増加型不応性貧血、複数血球系異形成を伴う不応性血球減少症、単一血球系統の異形成を伴う不応性血球減少症、および慢性骨髄単球性白血病（ＣＭＭＬ）からなる群より選択される、請求項１に記載の組成物。
【請求項８】
前記骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）が、慢性骨髄単球性白血病（ＣＭＭＬ）である、請求項７に記載の組成物。
【請求項９】
骨髄増殖性腫瘍または骨髄異形成症候群を有すると診断されるまた疑われる個体の腫瘍前駆細胞の増殖を減少させるための、臨床有効量のテロメラーゼ阻害剤を含む組成物であって、前記テロメラーゼ阻害剤の投与が前記個体の腫瘍前駆細胞の増殖を減少させることを特徴とする、前記組成物。
【請求項１０】
前記骨髄増殖性腫瘍が、本態性血小板血症（ＥＴ）、真性多血症（ＰＶ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、骨髄線維症（ＭＦ）、慢性好中球性白血病、慢性好酸球性白血病および急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）からなる群より選択される、請求項９に記載の組成物。
【請求項１１】
前記骨髄増殖性腫瘍（ＭＰＮ）が、本態性血小板血症（ＥＴ）または真性多血症（ＰＶ）である、請求項１０に記載の組成物。
【請求項１２】
前記骨髄増殖性腫瘍（ＭＰＮ）が、骨髄線維症（ＭＦ）である、請求項１０に記載の組成物。
【請求項１３】
前記骨髄増殖性腫瘍（ＭＰＮ）が、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）である、請求項１０に記載の組成物。
【請求項１４】
前記骨髄異形成症候群が、不応性貧血、芽球増加型不応性貧血、複数血球系異形成を伴う不応性血球減少症、単一血球系統の異形成を伴う不応性血球減少症、および慢性骨髄単球性白血病（ＣＭＭＬ）からなる群より選択される、請求項９に記載の組成物。
【請求項１５】
腫瘍前駆細胞の増殖の減少が、前記個体の前記血液中、約６００×１０^{3}／μＬ未満の血小板数をもたらすことを特徴とする、請求項１１に記載の組成物。
【請求項１６】
前記個体が、既存の非テロメラーゼ阻害剤をベースとする治療法に耐性である、または不耐性である、請求項９に記載の組成物。
【請求項１７】
本態性血小板血症を有すると診断されたまたは疑われる個体の前記血液中で、血小板数を約４００×１０^{3}／μＬ未満間に維持するための、臨床有効量のテロメラーゼ阻害剤を含む組成物であって、前記テロメラーゼ阻害剤の投与が前記個体の血小板数を約４００×１０^{3}／μＬ未満に維持することを特徴とする、前記組成物。

【請求項１８】
前記テロメラーゼ阻害剤が、２週間に１回以下で投与されることを特徴とする、請求項１７に記載の組成物。
【請求項１９】
骨髄増殖性腫瘍または骨髄異形成症候群を有すると診断されるまたは疑われる個体の骨髄繊維化を減少させるための、臨床有効量のテロメラーゼ阻害剤を含む組成物であって、前記テロメラーゼ阻害剤の投与が前記個体の骨髄繊維化を減少させることを特徴とする、前記組成物。
【請求項２０】
前記テロメラーゼ阻害剤が、オリゴヌクレオチドを含む、請求項１、９、１７および１９のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項２１】
前記オリゴヌクレオチドが、テロメラーゼのＲＮＡ成分に相補的である、請求項２０に記載の組成物。
【請求項２２】
前記オリゴヌクレオチドが、１０－２０塩基対の長さである、請求項２１に記載の組成物。
【請求項２３】
前記オリゴヌクレオチドが、配列ＴＡＧＧＧＴＴＡＧＡＣＡＡを含む、請求項２２に記載の組成物。
【請求項２４】
前記オリゴヌクレオチドが、少なくとも一つのＮ３’→Ｐ５’チオホスホルアミデートヌクレオシド間結合を含む、請求項２０に記載の組成物。
【請求項２５】
前記オリゴヌクレオチドが、複数のＮ３’→Ｐ５’チオホスホルアミデートヌクレオシド間結合を含む、請求項２４に記載の組成物。
【請求項２６】
前記オリゴヌクレオチドが、前記オリゴヌクレオチドの前記５’および／または３’末端に結合する脂質部分をさらに含む、請求項２０に記載の組成物。
【請求項２７】
前記脂質部分が、前記オリゴヌクレオチドの前記５’および／または３’末端にリンカーを介して結合する、請求項２６に記載の組成物。
【請求項２８】
前記リンカーが、グリセロールまたはアミノグリセロールリンカーである、請求項２７に記載の組成物。
【請求項２９】
前記脂質部分が、パルミトイル（Ｃ１６）部分である、請求項２７に記載の組成物。
【請求項３０】
前記テロメラーゼ阻害剤がｉｍｅｔｅｌｓｔａｔである、請求項１、９、１７および１９のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項３１】
前記テロメラーゼ阻害剤が薬学的に許容され得る賦形剤と投与されることを特徴とする、請求項１、９、１７および１９のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項３２】
前記テロメラーゼ阻害剤が、経口、静脈内、皮下、筋肉内、局所、腹腔内、鼻腔内、吸入、または眼内投与用に製剤化される、請求項１、９、１７および１９のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項３３】
前記治療有効量の前記テロメラーゼ阻害剤の投与が、一つ以上の腫瘍前駆細胞と前記テロメラーゼ阻害剤を接触させることを含むことを特徴とする、請求項９に記載の組成物。

【請求項３４】
前記有効量のテロメラーゼ阻害剤が、７．５ｍｇ／ｋｇから９．３ｍｇ／ｋｇである、請求項３０に記載の組成物。
【請求項３５】
前記有効量のテロメラーゼ阻害剤が、９．５ｍｇ／ｋｇから１１．７ｍｇ／ｋｇである、請求項３０に記載の組成物。
【請求項３６】
前記テロメラーゼ阻害剤の投与がサイトカイン依存性巨核球増殖を阻害しないことを特徴とする、請求項１、９、１７および１９のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項３７】
前記個体が、ヤヌスキナーゼ２（ＪＡＫ２）遺伝子にＶ６１７Ｆ機能獲得型変異を有する、請求項１、９、１７および１９のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項３８】
前記テロメラーゼ阻害剤の投与が、前記個体のＪＡＫ２　Ｖ６１７Ｆ遺伝子変異の割合を低減させることを特徴とする、請求項３７に記載の組成物。
【請求項３９】
前記テロメラーゼ阻害剤の投与が、サイトカイン非依存性巨核球増殖を阻害することを特徴とする、請求項１、９、１７および１９のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項４０】
前記テロメラーゼ阻害剤の投与が、ＣＦＵ－ｍｅｇａを阻害することを特徴とする、請求項１、９、１７および１９のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項４１】
ＣＦＵ－Ｍｅｇａの阻害が、ＪＡＫ２遺伝子変異における減少とは独立している、請求項４０に記載の組成物。
【請求項４２】
前記テロメラーゼ阻害剤がＩｍｅｔｅｌｓｔａｔナトリウムである、請求項１、９、１７および１９のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項４３】
前記有効量のテロメラーゼ阻害剤が、７．５ｍｇ／ｋｇから９．３ｍｇ／ｋｇである、請求項４２に記載の組成物。
【請求項４４】
前記有効量のテロメラーゼ阻害剤が、９．５ｍｇ／ｋｇから１１．７ｍｇ／ｋｇである、請求項４２に記載の組成物。

【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００２５
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００２５】
従って、一態様では、それを必要とする個体における、不応性貧血、芽球増加型不応性貧血、複数血球系異形成を伴う不応性血球減少症、単一血球系統の異形成を伴う不応性血球減少症、および慢性骨髄単球性白血病などの、骨髄異形成症候群に伴う少なくとも一つの症状を軽減するための方法を本明細書に提供し、該方法は、臨床有効量のテロメラーゼ阻害剤を個体に投与することを含み、テロメラーゼ阻害剤の投与が骨髄異形成症候群に伴う少なくとも一つの症状を軽減することを特徴とする。いくつかの実施形態では、症状は息切れ、疲労、脱力感、失神、鼻出血、紫斑、口または歯茎からの出血、血便、点状出血、または脳卒中を含む。本明細書の任意の実施形態のいくつかの実施形態では、テロメラーゼ阻害剤はオリゴヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド

はテロメラーゼのＲＮＡ成分に相補的である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは１０～２０塩基対の長さである。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは配列ＴＡＧＧＧＴＴＡＧＡＣＡＡを含む。本明細書の任意の実施形態のいくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも一つのＮ３’→Ｐ５’チオホスホルアミデートヌクレオシド間結合を含む。本明細書の任意の実施形態のいくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは複数のＮ３’→Ｐ５’チオホスホルアミデートヌクレオシド間結合を含む。本明細書の任意の実施形態のいくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、オリゴヌクレオチドの５’および／または３’末端に結合する脂質部分をさらに含む。本明細書の任意の実施形態のいくつかの実施形態では、脂質部分は、リンカーを介してオリゴヌクレオチドの５’および／または３’末端に結合する。いくつかの実施形態では、リンカーは、グリセロールまたはアミノグリセロールリンカーである。本明細書の任意の実施形態のいくつかの実施形態では、脂質部分はパルミトイル（Ｃ１６）部分である。本明細書の任意の実施形態のいくつかの実施形態では、テロメラーゼ阻害剤はｉｍｅｔｅｌｓｔａｔである。本明細書の任意の実施形態のいくつかの実施形態では、テロメラーゼ阻害剤は薬学的に許容され得る賦形剤と共に投与される。明細書の任意の実施形態のいくつかの実施形態では、テロメラーゼ阻害剤は、経口、静脈内、皮下、筋肉内、局所、腹腔内、鼻腔内、吸入、または眼内投与用に製剤化される。本明細書の任意の実施形態のいくつかの実施形態では、治療有効量のテロメラーゼ阻害剤の投与は、一つ以上の腫瘍前駆細胞とテロメラーゼ阻害剤を接触させることを含む。本明細書の任意の実施形態のいくつかの実施形態では、有効量のテロメラーゼ阻害剤は、７．５ｍｇ／ｋｇから９．３ｍｇ／ｋｇである。本明細書の任意の実施形態のいくつかの実施形態では、有効量のテロメラーゼ阻害剤は、９．５ｍｇ／ｋｇから１１．７ｍｇ／ｋｇである。本明細書のいくつかの実施形態では、有効量のテロメラーゼ阻害剤は、６．５ｍｇ／ｋｇから１１．７ｍｇ／ｋｇである。本明細書のいくつかの実施形態では、有効量のテロメラーゼ阻害剤は、７．５ｍｇ／ｋｇから１１．７ｍｇ／ｋｇである。本明細書のいくつかの実施形態では、有効量のテロメラーゼ阻害剤は、７．５ｍｇ／ｋｇから９．４ｍｇ／ｋｇである。本明細書の任意の実施形態のいくつかの実施形態では、テロメラーゼ阻害剤の投与は、サイトカイン非依存性巨核球増殖を阻害する。いくつかの実施形態では、個体は、既存の非テロメラーゼ阻害剤をベースとする治療法に耐性である、または不耐性である。いくつかの実施形態では、個体はヒトである。

本発明は、例えば、以下の項目も提供する。

（項目１）

それを必要とする個体における、骨髄増殖性腫瘍または骨髄異形成症候群に伴う少なくとも一つの症状を軽減するための方法であって、臨床有効量のテロメラーゼ阻害剤を前記個体に投与することを含み、前記テロメラーゼ阻害剤の投与が骨髄増殖性腫瘍または骨髄異形成症候群に伴う少なくとも一つの症状を軽減することを特徴とする、前記方法。

（項目２）

前記骨髄増殖性腫瘍が、本態性血小板血症（ＥＴ）、真性多血症（ＰＶ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、骨髄線維症（ＭＦ）、慢性好中球性白血病、慢性好酸球性白血病および急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）からなる群より選択される、項目１に記載の方法。

（項目３）

前記症状が、頭痛、眩暈または立ちくらみ、胸部痛、脱力感、失神、視力の変化、四肢の痺れまたは刺痛、発赤、四肢のずきずきした痛みまたは灼熱痛（紅痛症）、脾腫、鼻出血、紫斑、口または歯茎からの出血、口または歯茎からの出血、血便、または脳卒中を含む、項目２に記載の方法。

（項目４）

前記骨髄増殖性腫瘍（ＭＰＮ）が、本態性血小板血症（ＥＴ）または真性多血症（ＰＶ）である、項目２に記載の方法。

（項目５）

前記骨髄増殖性腫瘍（ＭＰＮ）が、骨髄線維症（ＭＦ）である、項目２に記載の方法。

（項目６）
前記骨髄増殖性腫瘍（ＭＰＮ）が、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）である、項目２に記載の方法。
（項目７）
前記骨髄異形成症候群が、不応性貧血、芽球増加型不応性貧血、複数血球系異形成を伴う不応性血球減少症、単一血球系統の異形成を伴う不応性血球減少症、および慢性骨髄単球性白血病（ＣＭＭＬ）からなる群より選択される、項目１に記載の方法。
（項目８）
前記骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）が、慢性骨髄単球性白血病（ＣＭＭＬ）である、項目７に記載の方法。
（項目９）
骨髄増殖性腫瘍または骨髄異形成症候群を有すると診断されるまた疑われる個体の腫瘍前駆細胞の増殖を減少させるための方法であって、臨床有効量のテロメラーゼ阻害剤を前記個体に投与することを含み、前記テロメラーゼ阻害剤の投与が前記個体の腫瘍前駆細胞の増殖を減少させることを特徴とする、前記方法。
（項目１０）
前記骨髄増殖性腫瘍が、本態性血小板血症（ＥＴ）、真性多血症（ＰＶ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、骨髄線維症（ＭＦ）、慢性好中球性白血病、慢性好酸球性白血病および急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）からなる群より選択される、項目９に記載の方法。
（項目１１）
前記骨髄増殖性腫瘍（ＭＰＮ）が、本態性血小板血症（ＥＴ）または真性多血症（ＰＶ）である、項目１０に記載の方法。
（項目１２）
前記骨髄増殖性腫瘍（ＭＰＮ）が、骨髄線維症（ＭＦ）である、項目１０に記載の方法。
（項目１３）
前記骨髄増殖性腫瘍（ＭＰＮ）が、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）である、項目１０に記載の方法。
（項目１４）
前記骨髄異形成症候群が、不応性貧血、芽球増加型不応性貧血、複数血球系異形成を伴う不応性血球減少症、単一血球系統の異形成を伴う不応性血球減少症、および慢性骨髄単球性白血病（ＣＭＭＬ）からなる群より選択される、項目９に記載の方法。
（項目１５）
腫瘍前駆細胞の増殖の減少が、前記個体の前記血液中、約６００×１０^{3}／μＬ未満の血小板数をもたらす、項目１１に記載の方法。
（項目１６）
前記個体が、既存の非テロメラーゼ阻害剤をベースとする治療法に耐性である、または不耐性である、項目９に記載の方法。
（項目１７）
本態性血小板血症を有すると診断されたまたは疑われる個体の前記血液中で、血小板数を約４００×１０^{3}／μＬ未満間に維持するための方法であって、臨床有効量のテロメラーゼ阻害剤を前記個体に投与することを含み、前記テロメラーゼ阻害剤の投与が前記個体の血小板数を約４００×１０^{3}／μＬ未満に維持することを特徴とする、前記方法。
（項目１８）
前記テロメラーゼ阻害剤が、２週間に１回以下で投与される、項目１７に記載の方法。
（項目１９）
骨髄増殖性腫瘍または骨髄異形成症候群を有すると診断されるまたは疑われる個体の骨髄繊維化を減少させる方法であって、臨床有効量のテロメラーゼ阻害剤を前記個体に投与することを含み、前記テロメラーゼ阻害剤の投与が前記個体の骨髄繊維化を減少させることを特徴とする、前記方法。

（項目２０）
前記テロメラーゼ阻害剤が、オリゴヌクレオチドを含む、項目９に記載の方法。
（項目２１）
前記オリゴヌクレオチドが、テロメラーゼのＲＮＡ成分に相補的である、項目１３に記載の方法。
（項目２２）
前記オリゴヌクレオチドが、１０－２０塩基対の長さである、項目１４に記載の方法。
（項目２３）
前記オリゴヌクレオチドが、配列ＴＡＧＧＧＴＴＡＧＡＣＡＡを含む、項目１５に記載の方法。
（項目２４）
前記オリゴヌクレオチドが、少なくとも一つのＮ３’→Ｐ５’チオホスホルアミデートヌクレオシド間結合を含む、項目２０に記載の方法。
（項目２５）
前記オリゴヌクレオチドが、複数のＮ３’→Ｐ５’チオホスホルアミデートヌクレオシド間結合を含む、項目２４に記載の方法。
（項目２６）
前記オリゴヌクレオチドが、前記オリゴヌクレオチドの前記５’および／または３’末端に結合する脂質部分をさらに含む、項目２０に記載の方法。
（項目２７）
前記脂質部分が、前記オリゴヌクレオチドの前記５’および／または３’末端にリンカーを介して結合する、項目２６に記載の方法。
（項目２８）
前記リンカーが、グリセロールまたはアミノグリセロールリンカーである、項目２７に記載の方法。
（項目２９）
前記脂質部分が、パルミトイル（Ｃ１６）部分である、項目２７に記載の方法。
（項目３０）
前記テロメラーゼ阻害剤がｉｍｅｔｅｌｓｔａｔである、項目９に記載のいずれかひとつに記載の方法。
（項目３１）
前記テロメラーゼ阻害剤が薬学的に許容され得る賦形剤と投与される、項目９に記載の方法。
（項目３２）
前記テロメラーゼ阻害剤が、経口、静脈内、皮下、筋肉内、局所、腹腔内、鼻腔内、吸入、または眼内投与用に製剤化される、項目９に記載の方法。
（項目３３）
前記治療有効量の前記テロメラーゼ阻害剤の投与が、一つ以上の腫瘍前駆細胞と前記テロメラーゼ阻害剤を接触させることを含む、項目９に記載の方法。
（項目３４）
前記有効量のテロメラーゼ阻害剤が、７．５ｍｇ／ｋｇから９．３ｍｇ／ｋｇである、項目３０に記載の方法。
（項目３５）
前記有効量のテロメラーゼ阻害剤が、９．５ｍｇ／ｋｇから１１．７ｍｇ／ｋｇである、項目３０に記載の方法。
（項目３６）
前記テロメラーゼ阻害剤の投与がサイトカイン依存性巨核球増殖を阻害しない、項目９に記載の方法。
（項目３７）
前記個体が、ヤヌスキナーゼ２（ＪＡＫ２）遺伝子にＶ６１７Ｆ機能獲得型変異を有す

る、項目９に記載の方法。
（項目３８）
前記テロメラーゼ阻害剤の投与が、前記個体のＪＡＫ２　Ｖ６１７Ｆ遺伝子変異の割合を低減させる、項目３７に記載の方法。
（項目３９）
前記テロメラーゼ阻害剤の投与が、サイトカイン非依存性巨核球増殖を阻害する、項目９に記載の方法。
（項目４０）
前記テロメラーゼ阻害剤の投与が、ＣＦＵ－ｍｅｇａを阻害する、項目９に記載の方法。
（項目４１）
ＣＦＵ－Ｍｅｇａの阻害が、ＪＡＫ２遺伝子変異における減少とは独立している、項目４０に記載の方法。

【手続補正３】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】配列表
【補正方法】変更
【補正の内容】
【配列表】
2016504307000001.app