

【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29年3月16日 (2017.3.16)

【公表番号】特表2016-513110(P2016-513110A)

【公表日】平成28年5月12日 (2016.5.12)

【年通号数】公開・登録公報2016-028

【出願番号】特願2015-558162(P2015-558162)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/06 (2006.01)

A 6 1 P 1/18 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/00 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/7125 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 45/00 Z N A

A 6 1 P 3/06

A 6 1 P 1/18

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 3/00

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 31/7125

A 6 1 P 43/00 1 2 1

C 1 2 N 15/00 A

【手続補正書】

【提出日】平成29年2月13日 (2017.2.13)

【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】

A p o C I I I 特異的な阻害剤を含む医薬組成物であって、i) 動物における L P L D または F C S を治療する、予防する、遅滞させる又は改善するための、または i i) L P L D または F C S を伴う動物における腭炎またはその症状を予防する、遅延させる、又は改善するための、前記医薬組成物。

【請求項 2】

A p o C I I I 特異的な阻害剤が、A p o C I I I の発現または活性を阻害することが可能である、核酸、ペプチド、抗体、小分子、又は他の剤を含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

A p o C I I I 特異的な阻害剤が、A p o C I I I を標的とするアンチセンス化合物を含み、ここで所望により当該アンチセンス化合物は修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

修飾されたオリゴヌクレオチドが、配列番号 3 の核酸塩基配列の少なくとも 8 の隣接する核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、ここで所望により当該修飾されたオリゴヌクレオチドは、配列番号 3 を含むまたはそれからなる核酸塩基配列を有する、請求項 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、配列番号 1、配列番号 2 又は配列番号 4 の核酸塩基配列に対して少なくとも 80 %、少なくとも 90 % 又は 100 % 相補性である、請求項 3 または 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

修飾されたオリゴヌクレオチドが一本鎖の修飾されたオリゴヌクレオチドまたは二本鎖の修飾されたオリゴヌクレオチドから成る、請求項 3 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

修飾されたオリゴヌクレオチドが、12 ~ 30 の連結されたヌクレオシドから成り、ここで所望により当該修飾されたオリゴヌクレオチドは 20 の連結されたヌクレオシドから成る、請求項 3 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

修飾されたオリゴヌクレオチドが、少なくとも 1 つの修飾されたヌクレオシド間結合、糖部分又は核酸塩基を有する、請求項 3 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

修飾されたオリゴヌクレオチドの修飾されたヌクレオシド間結合がホスホロチオエートヌクレオシド間結合であり、修飾された糖部分が二環式の糖又は 2' - O - メトキシエチル糖であり、修飾された核酸塩基が 5 - メチルシトシンである、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

修飾されたオリゴヌクレオチドが、

(a) 連結されたデオキシヌクレオシドから成るギャップ断片と
(b) 連結されたヌクレオシドから成る 5' ウイング断片と、
(c) 連結されたヌクレオシドから成る 3' ウイング断片とを含み、
前記ギャップ断片が 5' ウイング断片と 3' ウイング断片に直接隣接して 5' ウイング断片と 3' ウイング断片の間に位置し、各ウイング断片の各ヌクレオシドが修飾された糖部分を含む；または

修飾されたオリゴヌクレオチドが、

(a) 10 の連結されたデオキシヌクレオシドから成るギャップ断片と
(b) 5 の連結されたヌクレオシドから成る 5' ウイング断片と、
(c) 5 の連結されたヌクレオシドから成る 3' ウイング断片とを含み、
前記ギャップ断片が 5' ウイング断片と 3' ウイング断片に直接隣接して 5' ウイング断片と 3' ウイング断片の間に位置し、各ウイング断片の各ヌクレオシドが 2' - O - メトキシエチル糖を含み、各シトシンが 5 - メチルシトシンであり、各ヌクレオシド間結合がホスホロチオエート結合である；
請求項 3 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

配列番号 3 の配列を有する修飾されたオリゴヌクレオチドを含む化合物を含む医薬組成物であって、i) 動物における LPD または FCS を治療する、予防する、遅滞させる、又は改善するための、または ii) LPD または FCS を伴う動物における肺炎またはその症状を予防する、遅延させる、又は改善するためのものであり、
前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、

(a) 10 の連結されたデオキシヌクレオシドから成るギャップ断片と
(b) 5 の連結されたヌクレオシドから成る 5' ウイング断片と、

(c) 5 の連結されたヌクレオシドから成る 3' ウィング断片とを含み、前記ギャップ断片が 5' ウィング断片と 3' ウィング断片に直接隣接して 5' ウィング断片と 3' ウィング断片の間に位置し、各ウィング断片の各ヌクレオシドが 2'-O-メトキシエチル糖を含み、各シトシンが 5-メチルシトシンであり、各ヌクレオシド間結合がホスホロチオエート結合である、
前記医薬組成物。

【請求項 12】

配列番号 3 の配列を有する修飾されたオリゴヌクレオチドを含む医薬組成物であって、
i) 動物における LPLD または FCS を治療する、予防する、遅滞させる、又は改善するための、または ii) LPLD または FCS を伴う動物における肺炎またはその症状を予防する、遅延させる、又は改善するためのものであり、
前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、

(a) 10 の連結されたデオキシヌクレオシドから成るギャップ断片と
(b) 5 の連結されたヌクレオシドから成る 5' ウィング断片と、
(c) 5 の連結されたヌクレオシドから成る 3' ウィング断片とを含み、
前記ギャップ断片が 5' ウィング断片と 3' ウィング断片に直接隣接して 5' ウィング断片と 3' ウィング断片の間に位置し、各ウィング断片の各ヌクレオシドが 2'-O-メトキシエチル糖を含み、各シトシンが 5-メチルシトシンであり、各ヌクレオシド間結合がホスホロチオエート結合である、
前記医薬組成物

【請求項 13】

a) 組成物が化合物が非経口で投与されるものである、ここで所望により当該非経口投与請求項は皮下投与である；または

b) 組成物が第 2 の剤との組合せで投与されるものである、ここで所望により当該第 2 の剤は ApocIII 低下剤、コレステロール低下剤、非 HDL 脂質低下剤、LDL 低下剤、TG 低下剤、コレステロール低下剤、HDL 上昇剤、魚油、ナイアシン、フィブラート、スタチン、DCCR (ジアゾオキシドの塩)、グルコース低下剤、又は抗糖尿病剤から選択され、そしてここでさらに所望により当該第 2 の剤は当該組成物と同時と併用して又は順次投与されるものである；

請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

ApocIII 阻害剤、化合物またはオリゴヌクレオチドが化合物が塩の形態である、
請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

さらに薬学上許容可能なキャリア又は希釈剤を含む、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

FCS が遺伝子スクリーニングによって特定される、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0457

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0457】

治療は、治療がなければ解消される風邪のような症状はなく、稀な軽い部位反応を伴って患者すべてによって認容された。注射部位反応による中断はなかった。

ある態様において、本発明は以下であってもよい。

〔態様 1〕 フレドリックソン I 型脂肪異常症、FCS、LPLD を治療する、予防する、遅滞させる又は改善する方法であって、動物に ApocIII 特異的な阻害剤を含む治

療上有効な量の化合物を投与し、それによってフレドリックソンⅠ型脂肪異常症、FCS、LPDLを予防する、遅滞させる又は改善することを含む方法。

〔態様２〕 動物にてトリグリセリドのレベルを低下させる態様１に記載の方法。

〔態様３〕 動物にてHDLのレベル及び／又はTGのHDLに対する比が改善される態様１に記載の方法。

〔態様４〕 膵炎、循環器及び／又は代謝性の疾患又は障害の症状又はリスクが改善される態様１に記載の方法。

〔態様５〕 フレドリックソンⅠ型脂肪異常症、FCS、LPDLの動物にてトリグリセリドのレベルを低下させる方法であって、動物にApocIII特異的な阻害剤を含む治療上有効な量の化合物を投与し、それによってフレドリックソンⅠ型脂肪異常症、FCS、LPDLの動物にてトリグリセリドのレベルを低下させることを含む方法。

〔態様６〕 フレドリックソンⅠ型脂肪異常症、FCS、LPDLの動物にてHDLのレベルを上昇させる及び／又はTGのHDLに対する比を改善する方法であって、動物にApocIII特異的な阻害剤を含む治療上有効な量の化合物を投与し、それによってフレドリックソンⅠ型脂肪異常症、FCS、LPDLの動物にてHDLのレベルを上昇させる及び／又はTGのHDLに対する比を改善することを含む方法。

〔態様７〕 フレドリックソンⅠ型脂肪異常症、FCS、LPDLの動物にて循環器及び／又は代謝性の疾患、障害、状態又はその症状を予防する、遅滞させる又は改善する方法であって、動物にApocIII特異的な阻害剤を含む治療上有効な量の化合物を投与し、それによってフレドリックソンⅠ型脂肪異常症、FCS、LPDLの動物にて循環器及び／又は代謝性の疾患、障害、状態又はその症状を予防する、遅滞させる又は改善することを含む方法。

〔態様８〕 フレドリックソンⅠ型脂肪異常症、FCS、LPDLの動物にて膵炎又はその症状を予防する、遅滞させる又は改善する方法であって、動物にApocIII特異的な阻害剤を含む治療上有効な量の化合物を投与し、それによってフレドリックソンⅠ型脂肪異常症、FCS、LPDLの動物にて膵炎又はその症状を予防する、遅滞させる又は改善することを含む方法。

〔態様９〕 ApocIIIが配列番号１、配列番号２又は配列番号４にて示されるような核酸配列を有する上記態様のいずれかに記載の方法。

〔態様１０〕 ApocIII特異的な阻害剤がApocIIIの発現を阻害することが可能である、核酸、ペプチド、抗体、小分子、又は他の剤である上記態様のいずれかに記載の方法。

〔態様１１〕 核酸がApocIIIを標的とする修飾されたオリゴヌクレオチドである上記態様のいずれかに記載の方法。

〔態様１２〕 修飾されたオリゴヌクレオチドが、配列番号３の核酸塩基配列の少なくとも８の隣接する核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する態様１１に記載の方法。

〔態様１３〕 修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、配列番号１、配列番号２又は配列番号４の核酸塩基配列に対して少なくとも８０％、少なくとも９０％又は１００％相補性である態様１１に記載の方法。

〔態様１４〕 修飾されたオリゴヌクレオチドが一本鎖の修飾されたオリゴヌクレオチドから成る態様１１～１３のいずれかに記載の方法。

〔態様１５〕 修飾されたオリゴヌクレオチドが、１２～３０の連結されたヌクレオシドから成る態様１１～１４のいずれかに記載の方法。

〔態様１６〕 修飾されたオリゴヌクレオチドが、２０の連結されたヌクレオシドから成る態様１５に記載の方法。

〔態様１７〕 修飾されたオリゴヌクレオチドが、少なくとも１つの修飾されたヌクレオシド間結合、糖部分又は核酸塩基を有する態様１１～１６のいずれかに記載の方法又は使用。

〔態様１８〕 修飾されたオリゴヌクレオチドの修飾されたヌクレオシド間結合がホスホリチオエートヌクレオシド間結合であり、修飾された糖部分が二環式の糖又は２'-O

- メトキシエチルであり、修飾された核酸塩基が 5 - メチルシトシンである態様 17 に記載の方法又は使用。

〔態様 19〕 修飾されたオリゴヌクレオチドが、

(a) 連結されたデオキシヌクレオシドから成るギャップ断片と

(b) 連結されたヌクレオシドから成る 5' ウイング断片と、

(c) 連結されたヌクレオシドから成る 3' ウイング断片とを含み、

前記ギャップ断片が 5' ウイング断片と 3' ウイング断片に直接隣接して 5' ウイング断片と 3' ウイング断片の間に位置し、各ウイング断片の各ヌクレオシドが修飾された糖部分を含む態様 11 に記載の方法又は使用。

〔態様 20〕 修飾されたオリゴヌクレオチドが、

(a) 10 の連結されたデオキシヌクレオシドから成るギャップ断片と

(b) 5 の連結されたヌクレオシドから成る 5' ウイング断片と、

(c) 5 の連結されたヌクレオシドから成る 3' ウイング断片とを含み、

前記ギャップ断片が 5' ウイング断片と 3' ウイング断片に直接隣接して 5' ウイング断片と 3' ウイング断片の間に位置し、各ウイング断片の各ヌクレオシドが 2' - O - メトキシエチル糖を含み、各シトシンが 5' - メチルシトシンであり、各ヌクレオシド間結合がホスホロチオエート結合である態様 11 に記載の方法又は使用。

〔態様 21〕 動物にてフレドリックソン I 型脂肪異常症、FCS、LPLD を治療する、予防する、遅滞させる、又は改善する方法であって、動物に配列番号 3 の配列を有する修飾されたオリゴヌクレオチドを含む治療上有効な量の化合物を投与することを含み、前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、

(a) 10 の連結されたデオキシヌクレオシドから成るギャップ断片と

(b) 5 の連結されたヌクレオシドから成る 5' ウイング断片と、

(c) 5 の連結されたヌクレオシドから成る 3' ウイング断片とを含み、

前記ギャップ断片が 5' ウイング断片と 3' ウイング断片に直接隣接して 5' ウイング断片と 3' ウイング断片の間に位置し、各ウイング断片の各ヌクレオシドが 2' - O - メトキシエチル糖を含み、各シトシンが 5' - メチルシトシンであり、各ヌクレオシド間結合がホスホロチオエート結合であり、フレドリックソン I 型脂肪異常症、FCS、LPLD が治療され、予防され、遅滞され又は改善される方法。

〔態様 22〕 フレドリックソン I 型脂肪異常症、FCS、LPLD の動物にてトリグリセリドのレベルを低下させる方法であって、動物に配列番号 3 の配列を有する修飾されたオリゴヌクレオチドを含む治療上有効な量の化合物を投与することを含み、前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、

(a) 10 の連結されたデオキシヌクレオシドから成るギャップ断片と

(b) 5 の連結されたヌクレオシドから成る 5' ウイング断片と、

(c) 5 の連結されたヌクレオシドから成る 3' ウイング断片とを含み、

前記ギャップ断片が 5' ウイング断片と 3' ウイング断片に直接隣接して 5' ウイング断片と 3' ウイング断片の間に位置し、各ウイング断片の各ヌクレオシドが 2' - O - メトキシエチル糖を含み、各シトシンが 5' - メチルシトシンであり、各ヌクレオシド間結合がホスホロチオエート結合であり、フレドリックソン I 型脂肪異常症、FCS、LPLD の動物にて修飾されたオリゴヌクレオチドが、トリグリセリドのレベルを低下させる方法。

〔態様 23〕 フレドリックソン I 型脂肪異常症、FCS、LPLD の動物にて HDL のレベルを高める及び / 又は TG の HDL に対する比を改善する方法であって、動物に配列番号 3 の配列を有する修飾されたオリゴヌクレオチドを含む治療上有効な量の化合物を投与することを含み、

前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、

(a) 10 の連結されたデオキシヌクレオシドから成るギャップ断片と

(b) 5 の連結されたヌクレオシドから成る 5' ウイング断片と、

(c) 5 の連結されたヌクレオシドから成る 3' ウイング断片とを含み、

前記ギャップ断片が 5' ウイング断片と 3' ウイング断片に直接隣接して 5' ウイング断

片と3'ウイング断片の間に位置し、各ウイング断片の各ヌクレオシドが2'-O-メトキシエチル糖を含み、各シトシンが5'-メチルシトシンであり、各ヌクレオシド間結合がホスホロチオエート結合であり、フレドリックソンI型脂肪異常症、FCS、LPLDの動物にて、修飾されたオリゴヌクレオチドがHDLのレベルを高める及び/又はTGのHDLに対する比を改善する方法。

[態様24] フレドリックソンI型脂肪異常症、FCS、LPLDの動物にて循環器及び/又は代謝性の疾患、障害、状態又はその症状を予防する、遅滞させる又は改善する方法であって、動物に配列番号3の配列を有する修飾されたオリゴヌクレオチドを含む治療上有効な量の化合物を投与することを含み、

前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、

(d) 10の連結されたデオキシヌクレオシドから成るギャップ断片と

(e) 5の連結されたヌクレオシドから成る5'ウイング断片と、

(f) 5の連結されたヌクレオシドから成る3'ウイング断片とを含み、

前記ギャップ断片が5'ウイング断片と3'ウイング断片に直接隣接して5'ウイング断片と3'ウイング断片の間に位置し、各ウイング断片の各ヌクレオシドが2'-O-メトキシエチル糖を含み、各シトシンが5'-メチルシトシンであり、各ヌクレオシド間結合がホスホロチオエート結合であり、フレドリックソンI型脂肪異常症、FCS、LPLDの動物にて、修飾されたオリゴヌクレオチドが循環器及び/又は代謝性の疾患、障害、状態又はその症状を予防する、遅滞させる、改善する又は軽減する方法。

[態様25] フレドリックソンI型脂肪異常症、FCS、LPLDの動物にて肺炎又はその症状を予防する、遅滞させる又は改善する方法であって、動物に配列番号3の配列を有する修飾されたオリゴヌクレオチドを含む治療上有効な量の化合物を投与することを含み、

前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、

(a) 10の連結されたデオキシヌクレオシドから成るギャップ断片と

(b) 5の連結されたヌクレオシドから成る5'ウイング断片と、

(c) 5の連結されたヌクレオシドから成る3'ウイング断片とを含み、

前記ギャップ断片が5'ウイング断片と3'ウイング断片に直接隣接して5'ウイング断片と3'ウイング断片の間に位置し、各ウイング断片の各ヌクレオシドが2'-O-メトキシエチル糖を含み、各シトシンが5'-メチルシトシンであり、各ヌクレオシド間結合がホスホロチオエート結合であり、前記修飾されたオリゴヌクレオチドが肺炎を予防する、遅滞させる、改善する又は軽減する方法。

[態様26] ApoCIII特異的な阻害剤を含む化合物であって、

(a) フレドリックソンI型脂肪異常症、FCS、LPLDの動物にてトリグリセリドのレベルを低下させること；

(b) フレドリックソンI型脂肪異常症、FCS、LPLDの動物にてHDLのレベルを高める及び/又はTGのHDLに対する比を改善すること；

(c) フレドリックソンI型脂肪異常症、FCS、LPLDの動物にて循環器及び/又は代謝性の疾患、障害、状態又はその症状を予防する、遅滞させる又は改善すること；及び/又は

(d) フレドリックソンI型脂肪異常症、FCS、LPLDの動物にて肺炎又はその症状を予防する、遅滞させる又は改善することにて

使用するための化合物。

[態様27] 化合物が非経口で投与される上記態様のいずれかに記載の方法又は使用。

[態様28] 非経口投与が皮下投与である態様27に記載の方法又は使用。

[態様29] さらに第2の剤を含む上記態様のいずれかに記載の方法又は使用。

[態様30] 第2の剤が、ApoCIII低下剤、コレステロール低下剤、非HDL脂質低下剤、LDL低下剤、TG低下剤、コレステロール低下剤、HDL上昇剤、魚油、ナイアシン、フィブラート、スタチン、DCCR(ジアゾオキシドの塩)、グルコース低

下剤、又は抗糖尿病剤から選択される態様 29 に記載の方法又は使用。

〔態様 31〕 第 2 の剤が化合物と併用して又は順次投与される態様 29 に記載の方法又は使用。

〔態様 32〕 化合物が塩の形態である上記態様のいずれかに記載の方法又は使用。

〔態様 33〕 さらに薬学上許容可能なキャリア又は希釈剤を含む上記態様のいずれかに記載の方法又は使用。

〔態様 34〕 フレドリックソンⅠ型脂肪異常症、FCS、LPLD の患者が遺伝子スクリーニングによって特定される上記態様のいずれかに記載の方法又は使用。