

【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26年12月25日(2014.12.25)

【公表番号】特表2014-516516(P2014-516516A)

【公表日】平成26年7月17日(2014.7.17)

【年通号数】公開・登録公報2014-038

【出願番号】特願2014-508166(P2014-508166)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

A 6 1 K 31/7125 (2006.01)

A 6 1 P 9/04 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 9/12 (2006.01)

A 6 1 P 3/06 (2006.01)

A 6 1 P 1/18 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/712 (2006.01)

C 0 7 K 14/47 (2006.01)

C 1 2 N 15/113 (2010.01)

【F I】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

A 6 1 K 31/7125

A 6 1 P 9/04

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 9/12

A 6 1 P 3/06

A 6 1 P 1/18

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 31/712

C 0 7 K 14/47

C 1 2 N 15/00 G

【手続補正書】

【提出日】平成26年11月10日(2014.11.10)

【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) 肺炎の治療、予防、遅延化、または改善のための、

b) HDLレベルの上昇および/またはTGのHDLに対する比率の改善をし、それによって、動物において心血管系の疾患、障害、病気もしくはその症状、または心血管系の疾患、障害、病気もしくはその症状の発症を予防する、遅らせる、または改善するための、

c) HDLレベルの上昇および/またはTGのHDLに対する比率の改善をし、それによって、動物において心血管系の疾患、障害、病気または症状のリスクを軽減させるための、およ

び / または

d) 脂肪クリアランス、カイロミクロントリグリセリドクリアランス、および / または食後トリグリセリドクリアランスを上昇させるための、ApoCIIIを標的とする化合物を含む医薬組成物。

【請求項 2】

a) カイロミクロンクリアランスを上昇させるための、および / または

b) カイロミクロン血症を治療、予防、遅延化、または改善するための、ApoCIIIを標的とする化合物を含む医薬組成物。

【請求項 3】

a) CETPレベルを減少させるための、および / または

b) ApoA1および / またはPON1を増加させるための、ApoCIIIを標的とする化合物を含む医薬組成物。

【請求項 4】

前記動物が高トリグリセリド血症を有する、または高トリグリセリド血症のリスクにある、請求項1～3のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記動物が100～200mg / dL、100～300mg / dL、100～400mg / dL、100～500mg / dL、200～500mg / dL、300～500mg / dL、400～500mg / dL、500～1000mg / dL、600～1000mg / dL、700～1000mg / dL、800～1000mg / dL、900～1000mg / dL、500～1500mg / dL、1000～1500mg / dL、100～2000mg / dL、150～2000mg / dL、200～2000mg / dL、300～2000mg / dL、400～2000mg / dL、500～2000mg / dL、600～2000mg / dL、700～2000mg / dL、800～2000mg / dL、900～2000mg / dL、1000～2000mg / dL、1100～2000mg / dL、1200～2000mg / dL、1300～2000mg / dL、1400～2000mg / dL、または1500～2000mg / dLの間のトリグリセリドレベルを有する、請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記高トリグリセリド血症がフレデリクソンII型、IV型またはV型である、請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記動物が高トリグリセリド血症を引き起こす遺伝的欠陥を有し、前記遺伝的欠陥がヘテロ接合性LPL欠損またはApoCIII多型である、請求項1～6のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記動物が500mg / dL以上のトリグリセリドレベルおよび / またはヘテロ接合性LPL欠損を有する、請求項1～7のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記のカイロミクロンクリアランスの上昇が、食後トリグリセリドのクリアランスを増強するか、および / または食後トリグリセリドを減少させる、請求項2に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

ApoCIIIが配列番号1または配列番号2に示される核酸配列を有する、請求項1～9のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

ApoCIIIを標的とする前記化合物が修飾型オリゴヌクレオチドである、請求項1～10のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

前記修飾型オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、配列番号1または配列番号2の核酸塩基配列に対して80%、90%または100%相補的である、請求項11に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

前記修飾型オリゴヌクレオチドが一本鎖修飾型オリゴヌクレオチドからなる、請求項11または12に記載の医薬組成物。

**【請求項 14】**

前記修飾型オリゴヌクレオチドが12～30個の連結したヌクレオシドからなる、請求項11～13のいずれか1項に記載の医薬組成物。

**【請求項 15】**

前記修飾型オリゴヌクレオチドが20個の連結したヌクレオシドからなる、請求項14に記載の医薬組成物。

**【請求項 16】**

前記修飾型オリゴヌクレオチドの少なくとも1つのヌクレオシド間結合が修飾型ヌクレオシド間結合であり、ここで、修飾型オリゴヌクレオチドの少なくとも1つのヌクレオシドが修飾型糖を含み、および/または修飾型オリゴヌクレオチドの少なくとも1つのヌクレオシドが修飾型核酸塩基を含む、請求項11～15のいずれか1項に記載の医薬組成物。

**【請求項 17】**

前記修飾型オリゴヌクレオチドの各修飾型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る、請求項16に記載の医薬組成物。

**【請求項 18】**

少なくとも1つの修飾型糖が二環式糖である、請求項16に記載の医薬組成物。

**【請求項 19】**

少なくとも1つの修飾型糖が2'-O-メトキシエチルを含む、請求項16に記載の医薬組成物。

**【請求項 20】**

前記修飾型核酸塩基が5-メチルシトシンである、請求項16に記載の医薬組成物。

**【請求項 21】**

前記修飾型オリゴヌクレオチドが、

- (a) 連結したデオキシヌクレオシドからなるギャップセグメント；
- (b) 連結したヌクレオシドからなる5'ウイングセグメント；
- (c) 連結したヌクレオシドからなる3'ウイングセグメント；

を含み、前記ギャップセグメントが前記5'ウイングセグメントと前記3'ウイングセグメントに直ぐに隣接して、および、それらの間に位置し、そして、各ウイングセグメントの各ヌクレオシドが修飾型糖を含む、請求項11に記載の医薬組成物。

**【請求項 22】**

前記修飾型オリゴヌクレオチドが、

- (a) 8～12個の連結したデオキシヌクレオシドからなるギャップセグメント；
- (b) 1～5個の連結したヌクレオシドからなる5'ウイングセグメント；
- (c) 1～5個の連結したヌクレオシドからなる3'ウイングセグメント；

を含み、前記ギャップセグメントが前記5'ウイングセグメントと前記3'ウイングセグメントに直ぐに隣接して、および、それらの間に位置し、各ウイングセグメント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、そして、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11に記載の医薬組成物。

**【請求項 23】**

前記修飾型オリゴヌクレオチドが、

- (a) 10個の連結したデオキシヌクレオシドからなるギャップセグメント；
- (b) 5個の連結したヌクレオシドからなる5'ウイングセグメント；
- (c) 5個の連結したヌクレオシドからなる3'ウイングセグメント；

を含み、前記ギャップセグメントが前記5'ウイングセグメントと前記3'ウイングセグメントに直ぐに隣接して、および、それらの間に位置し、そして、各ウイングセグメント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、そして、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11に記載の医薬組成物。

**【請求項 24】**

前記症状が、狭心症；胸部痛；息切れ；心悸亢進；虚弱；めまい；吐き気；発汗；頻脈；徐脈；不整脈；心房細動；下肢のむくみ；チアノーゼ；疲労；失神；顔面麻痺；四肢の麻痺；筋肉の跛行もしくは痙攣；腹部膨満；または発熱のいずれか1つであり得る、請求項1～23のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 25】

ApoCIIIを標的とする修飾型オリゴヌクレオチドであって、

- (a) 10個の連結したデオキシヌクレオシドからなるギャップセグメント；
- (b) 5個の連結したヌクレオシドからなる5'ウイングセグメント；
- (c) 5個の連結したヌクレオシドからなる3'ウイングセグメント；

を含み、前記ギャップセグメントが前記5'ウイングセグメントと前記3'ウイングセグメントに直ぐに隣接して、および、それらの間に位置し、各ウイングセグメント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、そして、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、前記修飾型オリゴヌクレオチドを含み、

- (1) 肺炎の治療、予防、遅延化、または改善のための、
- (2) HDLレベルの上昇および/またはTGのHDLに対する比率の改善をし、それによって、動物において心血管系の疾患、障害、病気もしくはその症状、または心血管系の疾患、障害、病気もしくはその症状の発症を予防する、遅らせる、または改善するための；
- (3) HDLレベルの上昇および/またはTGのHDLに対する比率の改善をし、それによって、動物において心血管系の疾患、障害、病気または症状のリスクを軽減させるための；
- (4) 脂肪クリアランス、カイロミクロントリグリセリドクリアランス、および/または食後トリグリセリドクリアランスを上昇させるための；
- (5) カイロミクロンクリアランスを上昇させるための；
- (6) カイロミクロン血症の治療、予防、遅延化、または改善のための；
- (7) CETPレベルを低下させるための；および/または
- (8) ApoA1および/またはPON1を上昇させるための；

医薬組成物。

【請求項 26】

前記動物がヒトである、請求項1～25のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 27】

前記心血管系疾患が動脈瘤、狭心症、不整脈、アテローム性動脈硬化、脳血管系疾患、冠動脈性心疾患、高血圧、脂質異常症、高脂血症、高トリグリセリド血症または高コレステロール血症である、請求項1～26のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 28】

前記脂質異常症がカイロミクロン血症である、請求項27に記載の医薬組成物。

【請求項 29】

前記動物に肺炎のリスクがある、請求項1～28のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 30】

ApoCIIIレベルの低下が

- a) 肺炎を予防、治療、または改善する、
- b) 食後トリグリセリドのクリアランスを増強する、または
- c) 食後トリグリセリドを減少させる、

請求項1～29のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 31】

前記化合物が非経口的に投与される、請求項1～30のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 32】

前記非経口投与が皮下投与である、請求項31に記載の医薬組成物。

【請求項 33】

第2薬剤と組み合わせて使用するための、請求項1～32のいずれか1項に記載の医薬組成物。

**【請求項 34】**

前記第2薬剤がApoCIII低下薬剤、コレステロール低下薬剤、非HDL脂質低下薬剤、LDL低下薬剤、TG低下薬剤、コレステロール低下薬剤、HDL上昇薬剤、魚油、ナイアシン、フィブラート、スタチン、DCCR（ジアゾキシドの塩）、グルコース低下薬剤または抗糖尿病剤から選択される、請求項33に記載の医薬組成物。

**【請求項 35】**

前記動物が前記第2薬剤の最大忍容用量に応答することができない、請求項33に記載の医薬組成物。

**【請求項 36】**

前記第2薬剤が前記化合物と同時または逐次的に投与される、請求項33に記載の医薬組成物。

**【請求項 37】**

前記化合物が塩の形態である、請求項1～36のいずれか1項に記載の医薬組成物。

**【請求項 38】**

化合物が薬学的に許容可能な担体または希釈剤と組み合わせられる、請求項1～37のいずれか1項に記載の医薬組成物。

**【請求項 39】**

前記化合物が複合体化アンチセンス化合物である、請求項1～38のいずれか1項に記載の医薬組成物。

**【請求項 40】**

前記化合物には、炭水化物複合体基が結合している、請求項39に記載の医薬組成物。