

【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29年4月6日 (2017.4.6)

【公表番号】特表2016-518820(P2016-518820A)
 【公表日】平成28年6月30日 (2016.6.30)
 【年通号数】公開・登録公報2016-039
 【出願番号】特願2016-502169(P2016-502169)
 【国際特許分類】

C 1 2 N 15/113 (2010.01)
 A 6 1 K 31/7088 (2006.01)
 A 6 1 K 48/00 (2006.01)
 A 6 1 K 9/08 (2006.01)
 A 6 1 K 47/02 (2006.01)
 A 6 1 K 9/14 (2006.01)
 A 6 1 K 9/72 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 A 6 1 P 9/12 (2006.01)
 A 6 1 P 11/00 (2006.01)
 A 6 1 K 31/7125 (2006.01)
 A 6 1 K 31/712 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/00 Z N A G
 A 6 1 K 31/7088
 A 6 1 K 48/00
 A 6 1 K 9/08
 A 6 1 K 47/02
 A 6 1 K 9/14
 A 6 1 K 9/72
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 P 9/12
 A 6 1 P 11/00
 A 6 1 P 43/00 1 0 5
 A 6 1 K 31/7125
 A 6 1 K 31/712

【手続補正書】
 【提出日】平成29年2月28日 (2017.2.28)
 【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】

m i R - 1 4 5 のシード領域と相補的な配列を含むオリゴヌクレオチドであって、前記シード領域が、5' - U C C A G U U U - 3' (配列番号 7) であり、前記配列が、少なくとも 3 つのロックト核酸 (L N A) を含み、前記オリゴヌクレオチドが、少なくとも 1 つの非ロックトヌクレオチドを含み、同じ配列および L N A 組成ならびに異なる L N A モチーフを含む第 2 のオリゴヌクレオチドと比較して、i n v i v o における有効性を増

大させるオリゴヌクレオチド。

【請求項 2】

5'末端にLNAを含むか、3'末端にLNAを含むか、または5'末端および3'末端の両方にLNAを含む、請求項1に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 3】

3つ以下の連続LNAを含む、請求項1から2のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 4】

前記オリゴヌクレオチドが、16マーを含み、前記16マーが、16ヌクレオチドかつ少なくとも9つのLNAからなる、請求項1から3のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 5】

前記16マーの5'末端から3'末端へ、前記16マーの1、5、6、9、10、11、13、15、および16位が、LNAである、請求項4に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 6】

前記16マーの5'末端から3'末端へ、前記16マーの1、2、6、8、10、11、13、15、および16位が、LNAである、請求項4に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 7】

前記16マーの5'末端から3'末端へ、前記16マーの1、5、6、8、10、11、13、15、および16位が、LNAである、請求項4に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 8】

前記非ロックヌクレオチドのうちの少なくとも1つが、2'デオキシ、2' O - アルキルまたは2' ハロである、請求項1から7のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 9】

5'キャップ構造、3'キャップ構造、または5'キャップ構造および3'キャップ構造を有する、請求項1から8のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 10】

1または複数のホスホロチオエート結合を含む、請求項1から9のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 11】

親油性のペンダント基をさらに含む、請求項1から10のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 12】

約15～50ヌクレオチドの長さである、請求項1から3のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 13】

前記16マーが、miR-145のヌクレオチド配列と実質的にまたは完全に相補的である配列を含む、請求項4から12のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 14】

対象における高血圧症を処置または防止する方法における使用のための請求項1から13のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチドであって、前期方法は、前記対象へと、前期オリゴヌクレオチドを含む医薬組成物を投与するステップを含む、オリゴヌクレオチド。

【請求項 15】

前記高血圧症が肺高血圧症であり、前記肺高血圧症が、特発性肺動脈高血圧症(PAH)、遺伝性PAHもしくは家族性PAH、または続発性肺高血圧症である、請求項14に記載の使用のためのオリゴヌクレオチド。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0023

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0023】

本発明の別の態様は、本明細書で記載されるオリゴヌクレオチドと、投与デバイスとを含むキットである。一実施形態では、キットは、肺動脈高血圧症の処置または防止のためのキットである。投与デバイスは、吸入器、ネブライザー、粉体噴霧器、点滴器、およびエアゾール噴霧器など、肺内送達のためにデザインすることができる。他の実施形態では、投与デバイスは、カテーテルなど、静脈内送達または動脈内送達のためにデザインすることができる。医薬組成物は、任意選択で、製剤化して、投与デバイス内で保管することができる。キットは、PAHを処置もしくは防止すること、再狭窄もしくは新生内膜形成を阻害または処置すること、または高血圧症を処置もしくは防止することなどのために、医薬組成物を、対象（例えば、ヒト）へと投与するための指示書をさらに含む。

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

（項目 1）

miR - 145 のシード領域と相補的な配列を含むオリゴヌクレオチドであって、前記シード領域が、5' - UCCAGUUU - 3'（配列番号 7）であり、前記配列が、少なくとも 3 つのロックト核酸（LNA）を含み、前記オリゴヌクレオチドが、少なくとも 1 つの非ロックトヌクレオチドを含み、同じ配列および LNA 組成ならびに異なる LNA モチーフを含む第 2 のオリゴヌクレオチドと比較して、in vivo における有効性を増大させるオリゴヌクレオチド。

（項目 2）

前記第 2 のオリゴヌクレオチドと比較して、肺における有効性を増大させる、項目 1 に記載のオリゴヌクレオチド。

（項目 3）

5' 末端に LNA を含む、項目 1 に記載のオリゴヌクレオチド。

（項目 4）

3' 末端に LNA を含む、項目 1 から 3 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

（項目 5）

3 つ以下の連続 LNA を含む、項目 1 から 4 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

（項目 6）

前記配列が、少なくとも 4 つのロックト核酸（LNA）を含む、項目 1 から 5 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

（項目 7）

前記配列が、少なくとも 5 つのロックト核酸（LNA）を含む、項目 1 から 6 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

（項目 8）

前記配列が、少なくとも 6 つのロックト核酸（LNA）を含む、項目 1 から 7 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

（項目 9）

前記オリゴヌクレオチドが、16 マーを含み、前記 16 マーが、16 ヌクレオチドからなり、前記 16 マーが、miR - 145 のシード領域と相補的な前記配列を含む、項目 1 から 8 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

（項目 10）

前記 16 マーが、少なくとも 9 つの LNA を含む、項目 9 に記載のオリゴヌクレオチド。

（項目 11）

前記 16 マーの 5' 末端から 3' 末端へ、前記 16 マーの 1、5、6、9、10、11、13、15、および 16 位が、LNA である、項目 10 に記載のオリゴヌクレオチド。

(項目 12)

前記 16 マーの 5' 末端から 3' 末端へ、前記 16 マーの 1、2、6、8、10、11、13、15、および 16 位が、LNA である、項目 10 に記載のオリゴヌクレオチド。

(項目 13)

前記 16 マーの 5' 末端から 3' 末端へ、前記 16 マーの 1、5、6、8、10、11、13、14、および 16 位が、LNA である、項目 10 に記載のオリゴヌクレオチド。

(項目 14)

前記 16 マーの 5' 末端から 3' 末端へ、前記 16 マーの 1、3、4、5、6、8、10、13、および 16 位が、LNA である、項目 10 に記載のオリゴヌクレオチド。

(項目 15)

前記 16 マーの 5' 末端から 3' 末端へ、前記 16 マーの 1、3、4、7、8、10、12、14、および 16 位が、LNA である、項目 10 に記載のオリゴヌクレオチド。

(項目 16)

前記 16 マーの 5' 末端から 3' 末端へ、前記 16 マーの 1、2、6、7、10、11、12、14、および 16 位が、LNA である、項目 10 に記載のオリゴヌクレオチド。

(項目 17)

前記 16 マーの 5' 末端から 3' 末端へ、前記 16 マーの 1、3、5、7、9、11、13、15、および 16 位が、LNA である、項目 10 に記載のオリゴヌクレオチド。

(項目 18)

前記 16 マーの 5' 末端から 3' 末端へ、前記 16 マーの 1、4、5、7、9、10、12、14、および 16 位が、LNA である、項目 10 に記載のオリゴヌクレオチド。

(項目 19)

前記 16 マーの 5' 末端から 3' 末端へ、前記 16 マーの 1、5、6、8、10、11、13、15、および 16 位が、LNA である、項目 10 に記載のオリゴヌクレオチド。

(項目 20)

前記非ロックトヌクレオチドのうちの少なくとも 1 つが、2' デオキシである、項目 1 から 19 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

(項目 21)

前記非ロックトヌクレオチドの全てが、2' デオキシである、項目 20 に記載のオリゴヌクレオチド。

(項目 22)

少なくとも 1 つの非ロックトヌクレオチドが、2' O-アルキルまたは 2' ハロである、項目 1 から 19 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

(項目 23)

少なくとも 1 つの LNA が、2' から 4' のメチレン架橋を有する、項目 1 から 22 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

(項目 24)

5' キャップ構造、3' キャップ構造、または 5' キャップ構造および 3' キャップ構造を有する、項目 1 から 23 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

(項目 25)

1 または複数のホスホロチオエート結合を含む、項目 1 から 24 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

(項目 26)

完全にホスホロチオエート結合された、項目 25 に記載のオリゴヌクレオチド。

(項目 27)

1 ~ 3 カ所のリン酸結合を有する、項目 1 から 25 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

(項目 28)

親油性のペンダント基をさらに含む、項目 1 から 27 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

(項目 29)

約 15 ～ 50 ヌクレオチドの長さである、項目 1 から 28 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

(項目 30)

miRNA 阻害剤である、項目 1 から 29 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

(項目 31)

前記 16 マーが、miR - 145 のヌクレオチド配列と実質的に相補的である、項目 9 から 30 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

(項目 32)

前記 16 マーが、miR - 145 と完全に相補的である、項目 31 に記載のオリゴヌクレオチド。

(項目 33)

前記オリゴヌクレオチドが、少なくとも 1 つの非ロックトヌクレオチドを含み、前記オリゴヌクレオチドが、細胞内の miR - 145 標的遺伝子の発現を、生理食塩水対照と比べて増大させ、発現の前記増大の p 値が、0.05 より小さい、項目 1 から 32 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

(項目 34)

前記オリゴヌクレオチドで処置された細胞は、miR - 145 標的遺伝子の発現が、生理食塩水対照と比べて 1.0 倍超の倍数変化をし、前記倍数変化の p 値が、0.05 より小さい、項目 1 から 33 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

(項目 35)

発現の前記倍数変化が、少なくとも 1.1、1.2、1.3、1.4、または 1.5 倍である、項目 33 から 34 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

(項目 36)

前記 miR - 145 標的遺伝子が、Klf4、Klf5、Lrrc71、Nedd41、Igf1r、Sec1412、Megf6、Fmod、Ankrd12、Golga1、Gppp1、Hist3h2a、Rapgef2、または Sned1 である、項目 33 から 35 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

(項目 37)

有効量の、項目 1 から 36 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチドまたは薬学的に許容されるその塩と、薬学的に許容される担体または希釈剤とを含む医薬組成物。

(項目 38)

前記薬学的に許容される担体が、コロイド分散系、高分子複合体、ナノカプセル、ナノ粒子、マイクロスフェア、ビーズ、水中油型エマルジョン、ミセル、混合ミセル、またはリボソームを含む、項目 37 に記載の医薬組成物。

(項目 39)

前記薬学的に許容される担体または希釈剤が、生理食塩水から本質的になる、項目 37 に記載の医薬組成物。

(項目 40)

細胞内の miR - 145 の活性を低減または阻害する方法であって、前記細胞を、項目 1 から 36 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチドと接触させるステップを含む方法。

(項目 41)

前記細胞が、哺乳動物細胞である、項目 40 に記載の方法。

(項目 42)

前記細胞が、平滑筋細胞である、項目 40 または 41 に記載の方法。

(項目 43)

前記細胞が、肺細胞または心臓細胞である、項目 4 0 から 4 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 4)

前記細胞が、i n v i v o または e x v i v o における細胞である、項目 4 0 から 4 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 5)

平滑筋細胞の増殖を阻害する方法であって、平滑筋細胞を、項目 1 から 3 6 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチドと接触させるステップを含む方法。

(項目 4 6)

前記細胞が、哺乳動物細胞である、項目 4 5 に記載の方法。

(項目 4 7)

前記細胞が、肺細胞または心臓細胞である、項目 4 5 または 4 6 に記載の方法。

(項目 4 8)

前記細胞が、i n v i v o または e x v i v o における細胞である、項目 4 5 から 4 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 9)

対象における肺動脈高血圧症 (P A H) を防止または処置する方法であって、前記対象へと、項目 1 から 3 6 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチドを含む医薬組成物を投与するステップを含む方法。

(項目 5 0)

前記肺高血圧症が、特発性肺動脈高血圧症 (P A H)、遺伝性 P A H もしくは家族性 P A H、または続発性肺高血圧症である、項目 4 9 に記載の方法。

(項目 5 1)

前記続発性肺高血圧症が、肺塞栓、気腫、肺線維症、または先天性心疾患に由来する、項目 5 0 に記載の方法。

(項目 5 2)

前記対象が、哺乳動物である、項目 4 9 から 5 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 3)

前記哺乳動物が、ヒトである、項目 5 2 に記載の方法。

(項目 5 4)

前記ヒトが、骨形成タンパク質 2 型受容体をコードする遺伝子内に突然変異を有する、項目 5 3 に記載の方法。

(項目 5 5)

前記医薬組成物を、非経口投与または肺組織への直接注射により投与する、項目 4 9 から 5 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 6)

前記医薬組成物を、前記対象へと、吸入投与経路により投与する、項目 4 9 から 5 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 7)

前記医薬組成物を、乾燥粉末として製剤化する、項目 5 6 に記載の方法。

(項目 5 8)

前記医薬組成物を、液体エアゾールとして製剤化する、項目 5 6 に記載の方法。

(項目 5 9)

対象における再狭窄または新生内膜形成を阻害または処置する方法であって、前記対象へと、項目 1 から 3 6 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチドを含む医薬組成物を投与するステップを含む方法。

(項目 6 0)

前記対象が、哺乳動物である、項目 5 9 に記載の方法。

(項目 6 1)

前記哺乳動物が、ヒトである、項目 6 0 に記載の方法。

(項目 6 2)

前記医薬組成物を、非経口投与または心臓組織への直接注射により投与する、項目 5 9 から 6 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 3)

前記非経口投与が、静脈内投与、皮下投与、腹腔内投与、または筋肉内投与である、項目 5 5 または 6 2 に記載の方法。

(項目 6 4)

前記医薬組成物を、経口投与、経皮投与、持続放出投与、制御放出投与、遅延放出投与、坐剤投与、カテーテル投与、または舌下投与により投与する、項目 4 9 から 5 4 または 5 9 から 6 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 5)

前記オリゴヌクレオチドを、 25 mg / kg またはそれ未満の用量で送達する、項目 4 9 から 6 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 6)

前記オリゴヌクレオチドを、生理食塩水中で製剤化し、皮下投与する、項目 6 3 に記載の方法。

(項目 6 7)

対象における高血圧症を処置または防止する方法であって、前記対象へと、項目 1 から 3 6 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチドを含む医薬組成物を投与するステップを含む方法。

(項目 6 8)

前記対象が、哺乳動物である、項目 6 7 に記載の方法。

(項目 6 9)

前記哺乳動物が、ヒトである、項目 6 8 に記載の方法。

(項目 7 0)

前記医薬組成物を、非経口投与により投与する、項目 6 7 から 6 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 7 1)

前記非経口投与が、静脈内投与、皮下投与、腹腔内投与、または筋肉内投与である、項目 7 0 に記載の方法。

(項目 7 2)

前記医薬組成物を、経口投与、経皮投与、持続放出投与、制御放出投与、遅延放出投与、坐剤投与、カテーテル投与、または舌下投与により投与する、項目 6 7 から 7 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 7 3)

前記オリゴヌクレオチドを、 25 mg / kg またはそれ未満の用量で送達する、項目 6 7 から 7 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 7 4)

前記オリゴヌクレオチドを、生理食塩水中で製剤化し、皮下投与する、項目 6 7 に記載の方法。

(項目 7 5)

肺動脈高血圧症の処置または防止のためのキットであって、項目 1 から 3 6 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチドと、投与デバイスとを含むキット。

(項目 7 6)

前記オリゴヌクレオチドが、前記投与デバイス内に含有された粉末として製剤化された、項目 7 5 に記載のキット。

(項目 7 7)

前記オリゴヌクレオチドが、前記投与デバイス内に含有された液体エアゾールとして製剤化された、項目 7 5 に記載のキット。

(項目 7 8)

前記投与デバイスが、吸入器である、項目 7 5 から 7 7 のいずれか一項に記載のキット

。