

【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(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。

【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】

前記非ロックトヌクレオチドのうちの少なくとも1つが、2'デオキシ、2'オ-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、m i R - 1 4 5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みうる。

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)

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（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、m i R - 1 4 5 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)

前記非ロツ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)

前記非ロツ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 つの非ロツ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 力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)

m i R N A 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、m i R - 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、m i R - 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 m i R - 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、m i R - 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 m i R - 145 標的遺伝子が、K1f4、K1f5、Lrrc71、Nedd4l、Igf1r、Sec14l2、Megf6、Fmod、Ankrd12、Golgag1、Gpbp1、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、またはリポソームを含む、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 m i R - 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40から42のいずれか一項に記載の方法。

(項目44)

前記細胞が、*in vivo*または*ex vivo*における細胞である、項目40から43のいずれか一項に記載の方法。

(項目45)

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46)

前記細胞が、哺乳動物細胞である、項目45に記載の方法。

(項目47)

前記細胞が、肺細胞または心臓細胞である、項目45または46に記載の方法。

(項目48)

前記細胞が、*in vivo*または*ex vivo*における細胞である、項目45から47のいずれか一項に記載の方法。

(項目49)

対象における肺動脈高血圧症(PAH)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36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50)

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、項目49に記載の方法。

(項目51)

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50に記載の方法。

(項目52)

前記対象が、哺乳動物である、項目49から51のいずれか一項に記載の方法。

(項目53)

前記哺乳動物が、ヒトである、項目52に記載の方法。

(項目54)

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53に記載の方法。

(項目55)

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49から54のいずれか一項に記載の方法。

(項目56)

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49から54のいずれか一項に記載の方法。

(項目57)

前記医薬組成物を、乾燥粉末として製剤化する、項目56に記載の方法。

(項目58)

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56に記載の方法。

(項目59)

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36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60)

前記対象が、哺乳動物である、項目59に記載の方法。

(項目61)

前記哺乳動物が、ヒトである、項目60に記載の方法。

(項目62)

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59から61のいずれか一項に記載の方法。

(項目63)

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55または62に記載の方法。

(項目64)

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49から54または59から61のいずれか一項に記載の方法。

(項目65)

前記オリゴヌクレオチドを、25mg/kgまたはそれ未満の用量で送達する、項目49から64のいずれか一項に記載の方法。

(項目66)

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63に記載の方法。

(項目67)

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36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68)

前記対象が、哺乳動物である、項目67に記載の方法。

(項目69)

前記哺乳動物が、ヒトである、項目68に記載の方法。

(項目70)

前記医薬組成物を、非経口投与により投与する、項目67から69のいずれか一項に記載の方法。

(項目71)

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70に記載の方法。

(項目72)

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67から71のいずれか一項に記載の方法。

(項目73)

前記オリゴヌクレオチドを、25mg/kgまたはそれ未満の用量で送達する、項目67から72のいずれか一項に記載の方法。

(項目74)

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67に記載の方法。

(項目75)

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36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76)

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75に記載のキット。

(項目77)

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75に記載のキット。

(項目78)

前記投与デバイスが、吸入器である、項目 75 から 77 のいずれか一項に記載のキット  
。