

【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30年6月28日(2018.6.28)

【公表番号】特表2017-521374(P2017-521374A)

【公表日】平成29年8月3日(2017.8.3)

【年通号数】公開・登録公報2017-029

【出願番号】特願2016-569875(P2016-569875)

【国際特許分類】

A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 P	7/02	(2006.01)
A 6 1 P	13/12	(2006.01)
A 6 1 K	45/06	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	31/7088	(2006.01)
A 6 1 K	31/7105	(2006.01)
A 6 1 K	31/713	(2006.01)
C 0 7 K	16/28	(2006.01)
C 1 2 N	15/113	(2010.01)
C 1 2 N	15/09	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	45/00	Z N A
A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 P	7/02	
A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	45/06	
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 K	31/7088	
A 6 1 K	31/7105	
A 6 1 K	31/713	
C 0 7 K	16/28	
C 1 2 N	15/00	G
C 1 2 N	15/00	A

【手続補正書】

【提出日】平成30年5月16日(2018.5.16)

【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】

35歳以上のドナー由来の、虚血再灌流傷害(I R I)のリスクがある腎臓のI R Iの

予防における使用のための p 5' 3' 遺伝子の一時的インヒビターであって、

前記インヒビターは前記腎臓と接触させるためのものであり、前記腎臓を前記一時的インヒビターと接触させることができ、I R I のリスクがある腎臓を移植された被験者に前記一時的インヒビターを投与すること、または、レシピエントへの前記腎臓の移植前にエクスピボで前記腎臓を前記一時的インヒビターと接触させること、を含み、

前記インヒビターは、下記構造を有する合成低分子干渉リボ核酸 (siRNA) である
5' U G A A G G G U G A A A U A U U C U C 3' (アンチセンス鎖) (配列番号 37)

3' A C U U C C C A C U U U A U A A G A G 5' (センス鎖) (配列番号 36)
(構造中、A、C、U 及び G はそれぞれリボヌクレオチドであり、各連続リボヌクレオチドは、次のリボヌクレオチドに共有結合によって連結され、かつ

アンチセンス鎖とセンス鎖の両方の交互リボヌクレオチドは、2' - O - メチル糖修飾リボヌクレオチドであり、アンチセンス鎖の 5' 末端と 3' 末端の両方に 2' - O - メチル糖修飾リボヌクレオチドが存在し、センス鎖の 5' 末端と 3' 末端の両方に非修飾リボヌクレオチドが存在する) ;

または、

前記インヒビターは、下記から選択される二本鎖リボ核酸 (dsRNA) である
【表 1】

dsRNA	センス (N)y	アンチセンス (N)x
化合物	5->3	5->3
TP53_13_S2275	C3-C <u>AGACC</u> UAUGGAAAC <u>UAC</u> U-C3-pi	5' phos-AG <u>UAGGUu</u> UCCAU <u>AGGUC</u> UG-C3;C3-pi
TP53_13_S2276	C3-C <u>AGACC</u> UAUGGAAAC <u>UAC</u> U-C3-pi	5' phos-AG <u>UAGGUu</u> UCCAU <u>AGGUC</u> UG-C3;C3-pi
TP53_13_S2277	C3-C <u>AGACC</u> UAUGGAA <u>Acuacu</u> -C3-pi	5' phos-AG <u>UAGGUu</u> UCCAU <u>AGGUC</u> UG-C3;C3-pi
TP53_13_S2278	C3-C <u>AGACC</u> UAUGGAA <u>Acuacu</u> -C3-pi	5' phos-AG <u>UAGGUu</u> UCCAU <u>AGGUC</u> UG-C3;C3-pi
TP53_41_S709	GACUCAGACUGACAUUCUU-dTdT\$	AAGAAUGUCAGUCUGAGUC-dTdT\$
TP53_41_S2279	C3-GACUCAGACUGAC <u>AUUCUU</u> -C3-pi	5' phos-AAGAA <u>UgUC</u> AGUCUG <u>AGUC</u> -C3;C3-pi
TP53_41_S2298	C3-GACUCAGACUGAC <u>uuucuu</u> -C3-pi	5' phos-AAGAA <u>UgUC</u> AGUCUG <u>AGUC</u> -C3;C3-pi
TP53_41_S2299	C3-GACUCAGACUGAC <u>uuucuu</u> -C3-pi	5' phos-AAGAA <u>UgUC</u> AGUCUGAGUC-C3;C3-pi
TP53_41_S2300	C3-GACUCAGACUGAC <u>AUUCUU</u> -C3-pi	5' phos-AAGAA <u>UgUC</u> AGUCUGAGUC-C3;C3-pi
TP53_44_S2301	C3-GGGCCUGACUCAG <u>Acugau</u> -C3-pi	5' phos-AU <u>CA</u> GU <u>cUGAGU</u> CAGGCC-C3;C3-pi
TP53_44_S2302	C3-GGGCCUGACUCAG <u>Acugau</u> -C3-pi	5' phos-AU <u>CA</u> GU <u>cUGAGU</u> CAGGCC-C3;C3-pi
TP53_44_S2303	C3-GGGCCUGACUCAG <u>ACGAU</u> -C3-pi	5' phos-AU <u>CA</u> GU <u>cUGAGU</u> CAGGCC-C3;C3-pi
TP53_44_S2304	C3-GGGCCUGACUCAG <u>UGAU</u> -C3-pi	5' phos-AU <u>CA</u> GU <u>cUGAGU</u> CAGGCC-C3;C3-pi

(表中、A、U、G、C は、非修飾リボヌクレオチドを示し ;

A、U、G、Cは、2-O-メチル糖修飾リボヌクレオチドを示し；
a、u、c、gは、隣接ヌクレオチドに2' - 5'ヌクレオチド間リン酸結合により連結されたヌクレオチド(5' > 3')を示し；
C3は、3-ヒドロキシプロパン-1-リン酸キャッピング部分としても特定される1,3-プロパンジオール，モノ(二水素リン酸) [CAS RN: 13507-42-1]を示し；
C3-C3は、2つの連続C3分子から成るキャッピング部分を示し；
dTはチミジンを示し；
dT\$は、末端ホスファートがないチミジンを示し；
p iは、3'リン酸を示し；
5'-phosは、5'リン酸を示す)
インヒビター。

【請求項2】

請求項1に記載の使用のためのインヒビターであって、前記IRIのリスクがある腎臓が、以下の基準

- 前記腎臓が死体ドナー由来である；
- 前記腎臓が45歳以上のドナー由来である；
- 前記腎臓が死体拡張条件ドナー(deceased Expanded Criteria Donor)でないドナー由来であり、かつ、高血圧の病歴、1.5mg/dlより高い終末血清クレアチニン値、または心血管原因の脳死、の少なくとも2つは持たない50歳以上59歳以下のドナー由来である；または、
- 前記腎臓が死体拡張条件ドナーでないドナー由来であり、60歳を超えないドナー由来である；

のーまたは複数を満たす、

インヒビター。

【請求項3】

請求項1または2に記載の使用のためのインヒビターであって、

前記IRIの予防が、IRI関連臓器移植後臓器機能障害(DGF)の予防をもたらし、

任意選択で、

前記DGFの予防が、死体腎移植を受ける透析依存性末期腎疾患(ESRD)患者の移植後少なくとも最初の7日間の透析支援の量、強度及び持続時間の低減をもたらす、または、

前記DGFの予防が、移植術と移植後最初の透析治療との間のより長い時間間隔、移植術後初期クールの透析のより短い平均持続時間及び移植後第1月の最後におけるより高い測定糸球体濾過率(mGFR)の少なくとも1つをもたらす、

インヒビター。

【請求項4】

請求項1~3のいずれか1項に記載の使用のためのインヒビターであって、

前記IRIの予防が、死体腎移植を受ける透析依存性末期腎疾患(ESRD)患者の移植後最初の30日間の透析支援の量、強度及び/または持続時間の低減をもたらす、または、

前記IRIの予防が、死体腎移植を受ける透析依存性末期腎疾患(ESRD)患者の移植後最初の180日間の透析支援の量、強度及び/または持続時間の低減をもたらす、インヒビター。

【請求項5】

請求項1~4のいずれか1項に記載の使用のためのインヒビターであって、

前記腎臓が、前記ドナーからの除去後、前記レシピエントに留置される前に、冷蔵によって全体的に保存される、または、

前記腎臓が、前記ドナーからの除去後、前記レシピエントに留置される前の少なくとも

一部の時間、機械灌流によって保存される、
インヒビター。

【請求項 6】

請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の使用のためのインヒビターであって、
(a) 死体拡張条件ドナー由来の腎臓を有するレシピエントを選択するステップ、及び
(b) 前記レシピエントの D G F の予防を与えるのに有効な量の p 5 3 遺伝子の一時的
インヒビターを前記レシピエントに投与するステップ、をさらに含む、
インヒビター。

【請求項 7】

請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の使用のためのインヒビターであって、
前記インヒビターが、配列番号 3 7 のアンチセンス鎖及び配列番号 3 6 センス鎖を含む
合成低分子干渉リボ核酸 (s i R N A) であり、前記 5 ' 末端及び前記 3 ' 末端がリン酸化
されていない、
インヒビター。

【請求項 8】

請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の使用のためのインヒビターであって、
前記 s i R N A または d s R N A 化合物が、医薬的に許容できる塩の形態であり、特に、
前記医薬的に許容できる塩がナトリウム塩である、
インヒビター。

【請求項 9】

請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の使用のためのインヒビターであって、
前記 p 5 3 遺伝子の一時的インヒビターは、約 1 ~ 約 5 0 m g / k g の用量 (たとえば
、約 1 0 m g / k g の用量) で投与される、
インヒビター。

【請求項 10】

請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の使用のためのインヒビターであって、
前記 p 5 3 遺伝子の一時的インヒビターは、医薬的に許容できる担体を含む液体組成物
として投与され、特に、前記 p 5 3 遺伝子の一時的インヒビターは、生理学的に許容できる
水性賦形剤を含む注射可能組成物として投与され、

前記インヒビターの投与が、任意選択で、以下の 1 または複数を含む、
- 前記一時的インヒビターが、静脈内 (I V) 注射によって投与される；
- 前記静脈内 (I V) 注射が、単回治療で投与され、前記単回治療は、单一用量または複
数用量を含む；
- 前記単回治療が单一用量である；
- 前記単回治療が単回静脈内ブッシュ (I V P) である；
- 前記静脈内 (I V) 注射が、同種移植 / 移植再灌流に続いて手術中に投与され、任意選
択で、前記静脈内 (I V) 注射が、中心静脈ラインの近位部に直接または末梢ラインを通
じて投与される；
- 前記注射可能組成物が、全身に、皮下に、局所に、吸入により、滴下注入 (肺) により
投与される；
インヒビター。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の使用のためのインヒビターであって、
前記一時的インヒビターが、リポソームまたはナノ粒子内で抱合または調合される、
インヒビター。

【請求項 12】

請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の使用のためのインヒビターであって、前記レシ
ピエントに、抗ウイルス薬、抗真菌薬、抗菌薬、免疫抑制薬、及びこれらの任意の組み合
わせから成る群より選択される薬物がさらに投与され、

前記薬物は、以下の基準

- 前記薬物が、カルシニューリンインヒビターである免疫抑制薬である；
- 前記免疫抑制薬が、タクロリムス（TAC）、ミコフェノール酸モフェチル（MMF）
、ミコフェノール酸（MPA）、コルチコステロイド、シクロスボリン、アザチオプリン
、シロリムス、及びこれらの任意の組み合わせから成る群より選択される；
- 前記免疫抑制薬がタクロリムス（TAC）である；

の一または複数を満たす、

インヒビター。

【請求項 1 3】

請求項 1 2 に記載の使用のためのインヒビターであって、前記レシピエントに抗体導入療法薬がさらに投与され、

特に、前記抗体導入療法薬は手術に際して及び移植再灌流前に投与され、
任意選択で、前記抗体導入療法薬が、ポリクローナル抗胸腺細胞グロブリン（ATG）
または抗 CD25（抗 IL-2R）モノクローナル抗体を含む、
インヒビター。

【請求項 1 4】

請求項 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の使用のためのインヒビターであって、
前記インヒビターが、前記インヒビター及び使用説明書を含むキット内に存在する、
インヒビター。