

【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28年7月14日(2016.7.14)

【公表番号】特表2015-523082(P2015-523082A)

【公表日】平成27年8月13日(2015.8.13)

【年通号数】公開・登録公報2015-051

【出願番号】特願2015-521573(P2015-521573)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/09	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/712	(2006.01)
A 6 1 K	31/7125	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	9/127	(2006.01)
A 6 1 K	9/14	(2006.01)
A 6 1 K	47/48	(2006.01)
A 6 1 K	9/12	(2006.01)
A 6 1 K	9/72	(2006.01)
A 6 1 K	47/10	(2006.01)
A 6 1 K	9/52	(2006.01)
A 6 1 K	9/08	(2006.01)
A 6 1 K	47/02	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/00	Z N A A
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 K	31/712	
A 6 1 K	31/7125	
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	9/127	
A 6 1 K	9/14	
A 6 1 K	47/48	
A 6 1 K	9/12	
A 6 1 K	9/72	
A 6 1 K	47/10	
A 6 1 K	9/52	
A 6 1 K	9/08	
A 6 1 K	47/02	
A 6 1 P	11/00	

【手続補正書】

【提出日】平成28年5月25日(2016.5.25)

【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】

オリゴヌクレオチドの全ヌクレオシドが2' - Oアルキルリボースヌクレオシドである、ヒトまたは動物の体の治療における使用のための一本鎖オリゴヌクレオチドであって、生細胞による該オリゴヌクレオチドの取り込みを許容する条件下でオリゴヌクレオチドを生細胞に提供することによって、該オリゴヌクレオチドが該ヒトまたは動物の体の生細胞に存在する標的RNA分子の配列を変化させることができ、該オリゴヌクレオチドが標的RNA分子に少なくとも部分的に相補的な配列を含み、それによりオリゴヌクレオチドと標的RNA、またはその前駆体、もしくはそのための錫型のハイブリダイゼーションが該生細胞内で起こり、直接的に、またはその前駆体もしくはそのための錫型を介して、該生細胞に存在する生化学的機構が標的RNA分子と比較したオリゴヌクレオチドの配列の相違をRNA分子にコピーすることを許容し、それにより該標的RNAの変化をもたらす、一本鎖オリゴヌクレオチド。

【請求項2】

(a) 標的RNAの配列の変化が細胞の表現型を変化させる；(b) 該標的RNAの配列の変化が該標的RNA、またはその前駆体、もしくはそのための錫型の配列を決定することによって確認される；(c) 該標的RNAの配列の変化が該標的RNAによってコードされているポリペプチド産物の配列を決定することによって確認される；(d) 該標的RNAの配列の変化が該生細胞、または該細胞を含む生物の表現型の変化を決定することによって確認される、典型的には表現型変化が変化前の標的RNAの配列が原因として関係している障害の改善である、例えば、障害が遺伝性障害である、請求項1に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項3】

オリゴヌクレオチドが15～100ヌクレオチドの長さを有する、例えば、オリゴヌクレオチドの長さが20～50、より好ましくは25～45ヌクレオチド、より好ましくは27～35ヌクレオチドである、請求項1または請求項2に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項4】

オリゴリボヌクレオチドがイノシンを含み、ならびに／または、好ましくは5'-メチル-dC、2'-アミノ-dA、およびC5'-ピリミジンからなる群から選択される修飾ヌクレオチド、ならびに／またはホスホロチオエート結合およびメチルホスホネート結合からなる群から選択される修飾ヌクレオシド間結合を含む、請求項1～3のいずれか1項に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項5】

オリゴヌクレオチドの全ヌクレオシドが2' - Oメチルリボースヌクレオシドである、請求項1～4のいずれか1項に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項6】

標的RNA分子の配列の変化が1つ以上のヌクレオシドの挿入または置換を含む、例えば、標的RNAがヒトCFTRをコードし、該変化がCFTRタンパク質の508位のアミノ酸のフェニルアラニンをコードしているヌクレオシドトリプレットの生成または回復をもたらす、例えば、該変化が5'-UUU-3'および5'-CUU-3'からなる群から選択されるヌクレオシドトリプレットの挿入を含む、請求項1～5のいずれか1項に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項7】

オリゴヌクレオチドが配列番号6のヌクレオチド16～30および34～48と少なくとも75%、80%、85%、90%、95%、または99%の配列相同性を有する配列に相補的であり、該変化が5'-UUU-3'および5'-CUU-3'からなる群から選択されるヌクレオシドトリプレットの挿入を含む、請求項6に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項8】

オリゴヌクレオチドが配列番号1または配列番号3、好ましくは配列番号1のヌクレオチド7～29、好ましくはヌクレオチド1～33を含み、または該ヌクレオチドからなる、請求項1～7のいずれか1項に記載のオリゴヌクレオチド。

**【請求項 9】**

オリゴヌクレオチドがビヒクル、好ましくはリポソーム、ポリソーム、もしくはナノ粒子で提供され、ならびに／またはオリゴヌクレオチドが送達化合物、好ましくはポリエチレンイミン（P E I）、もしくはポリエチレングリコール（P E G）と複合体を形成し、および／もしくはステロール、好ましくはコレステロールと結合している、請求項 1～8のいずれか1 項に記載のオリゴヌクレオチド。

**【請求項 10】**

オリゴヌクレオチドが好ましくは気道を経由して、乾燥製剤またはエアロゾルで、好ましくはネプライザーを用いて気道または肺に提供され、好ましくはオリゴヌクレオチドが当業者に周知のトランスフェクションメディエーターおよび／もしくは囊胞性線維症治療薬、好ましくはデオキシリボヌクレアーゼもしくはマンニトール（好ましくはブロンキトール）、ならびに／またはC Fの治療のための小分子、好ましくはカリデコ（アイバカフトール；V X - 7 7 0）、V X - 8 0 9（ルマカフトル）および／もしくはV X - 6 6 1と共に提供される；例えば、オリゴヌクレオチドが高張食塩組成物で提供され、好ましくは2%～9%の食塩水濃度、好ましくは3%～8%、より好ましくは4%～8%、より好ましくは5%～8%、より好ましくは6%～8%、より好ましくは6%～7%、さらに好ましくは約7%の食塩水濃度の高張食塩組成物で提供され、高張食塩水が好ましくは生理的および医薬的に許容される溶液である（例えば、高張食塩水が本質的にN a C l溶液である）、請求項 1～9のいずれか1 項に記載のオリゴヌクレオチド。

**【請求項 11】**

オリゴヌクレオチドが粘液透過性粒子、好ましくは粘液透過性ナノ粒子で提供される、請求項 10に記載のオリゴヌクレオチド。

**【請求項 12】**

(i) オリゴヌクレオチドの投与が細菌感染ならびに粘液増粘および／またはバイオフィルム形成などの症状を減少させるために抗生物質治療と併用される；および／または(i i) 本発明のオリゴヌクレオチドの投与前に気管支肺胞洗浄（B A L）が適用される、請求項 10または請求項 11に記載のオリゴヌクレオチド。

**【請求項 13】**

腸細胞への送達を促進するためにオリゴヌクレオチドが持続放出カプセル剤で投与され、所望により、オリゴヌクレオチドの投与がパンクレリパーゼまたはクレオンなどの生物学的または合成臍臍酵素組成物の投与と併用される、請求項 1～12のいずれか1 項に記載のオリゴヌクレオチド。

**【請求項 14】**

請求項1～13のいずれか1 項で定義されているオリゴヌクレオチド、医薬的に許容される担体、ならびに／または高張性の生理的および医薬的に許容される食塩水、好ましくは2%～9%の食塩水濃度、好ましくは3%～8%、より好ましくは4%～8%、より好ましくは5%～8%、より好ましくは6%～8%、より好ましくは6%～7%、さらに好ましくは約7%の食塩水濃度の食塩水を含む、例えば高張食塩水は本質的にN a C l溶液である、医薬組成物。

**【請求項 15】**

トランスフェクションメディエーターをさらに含む、請求項 14に記載の医薬組成物。

**【請求項 16】**

当業者に周知の囊胞性線維症治療薬、好ましくはデオキシリボヌクレアーゼもしくはマンニトール、ならびに／またはC Fの治療のための小分子、好ましくはカリデコ（アイバカフトール；V X - 7 7 0）、V X - 8 0 9（ルマカフトル）および／もしくはV X - 6 6 1をさらに含む、請求項 14または15に記載の医薬組成物。

**【請求項 17】**

(a) 配列番号6のヌクレオチド1 6～3 0および3 4～4 8と少なくとも7 5%、8 0%、8 5%、9 0%、9 5%、または9 9%の配列相同性を有する配列に相補的である、一本鎖オリゴリボヌクレオチドであって、オリゴリボヌクレオチドの全ヌクレオシドが

2' - Oアルキルリボースリボヌクレオシドである、一本鎖オリゴリボヌクレオチドまたは一本鎖オリゴリボヌクレオチドを含む医薬組成物；または

(b) 配列番号1または配列番号3、好ましくは配列番号1のヌクレオチド7～29、好ましくはヌクレオチド1～33を含む、一本鎖オリゴリボヌクレオチドであって、オリゴリボヌクレオチドの全ヌクレオシドが2' - Oアルキルリボースリボヌクレオシドである、一本鎖オリゴリボヌクレオチドまたは一本鎖オリゴリボヌクレオチドを含む医薬組成物

。