

【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31年2月14日(2019.2.14)

【公表番号】特表2018-512060(P2018-512060A)

【公表日】平成30年5月10日(2018.5.10)

【年通号数】公開・登録公報2018-017

【出願番号】特願2017-534294(P2017-534294)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/713 (2006.01)

C 1 2 N 15/113 (2010.01)

A 6 1 K 31/7105 (2006.01)

A 6 1 K 31/711 (2006.01)

A 6 1 K 31/7115 (2006.01)

A 6 1 K 31/712 (2006.01)

A 6 1 K 31/7125 (2006.01)

A 6 1 K 9/127 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/713

C 1 2 N 15/00 Z N A G

A 6 1 K 31/7105

A 6 1 K 31/711

A 6 1 K 31/7115

A 6 1 K 31/712

A 6 1 K 31/7125

A 6 1 K 9/127

A 6 1 P 35/00

【手続補正書】

【提出日】平成30年12月25日(2018.12.25)

【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】

ヒトGST- π を標的とするRNAi分子と、ヒトp21を標的とするRNAi分子と薬学的に許容される担体とを含む組成物。

【請求項2】

上記GST- π を標的とするRNAi分子が、センス鎖：GAAGCCUUUGAGACCCUANN（配列番号131）及びアンチセンス鎖：UAGGGUCUCAAAGGCUUCNN（配列番号157）を有する[ここで、Nは、A、C、G、U、2'-OMe置換U、a、c、g、u、t、又は修飾ヌクレオチド、逆方向（inverted）ヌクレオチド又は化学修飾ヌクレオチドであり、大文字のA、G、C及びUはそれぞれリボA、リボG、リボC及びリボUを意味し、小文字a、u、g、c、tはそれぞれ2'-デオキシ-A、2'-デオキシ-U、2'-デオキシ-G、2'-デオキシ-C及びデオキシチミジンを意味する。]、請求項1記載の組成物。

【請求項3】

上記p21を標的とするRNAi分子が、センス鎖：AAGGAGUCAGACAUUUUAANN（配列番号341）

及びアンチセンス鎖：UUA⁵AAAAUGUCUGACUCCUUNN（配列番号355）を有する[ここで、Nは、A、C、G、U、2'-OMe置換U、a、c、g、u、t、又は修飾ヌクレオチド、逆方向（inverted）ヌクレオチド又は化学修飾ヌクレオチドである]、請求項1記載の組成物。

【請求項4】

上記GST- π を標的とするRNAi分子が、センス鎖：GAAGCCUUUUGAGACCCUAAU（配列番号156）及びアンチセンス鎖：fUAGgGuCuCAAAAGGCUUUCUU（配列番号182）を有する[大文字のA、G、C及びUはそれぞれリボA、リボG、リボC及びリボUを意味し、小文字a、u、g、c、tはそれぞれ2'-デオキシ-A、2'-デオキシ-U、2'-デオキシ-G、2'-デオキシ-C及びデオキシチミジンを意味し、下線は2'-OMe置換体を意味し、小文字のfは2'-デオキシ-2'-フルオロ置換を意味する。]、請求項1記載の組成物。

【請求項5】

上記p21を標的とするRNAi分子が、センス鎖：AAGGAGUCAGACAUUUUAAU（配列番号343）及びアンチセンス鎖：UUAaAaUgUCGACUCCUUUU（配列番号357）を有する[大文字のA、G、C及びUはそれぞれリボA、リボG、リボC及びリボUを意味し、小文字a、u、g、c、tはそれぞれ2'-デオキシ-A、2'-デオキシ-U、2'-デオキシ-G、2'-デオキシ-C及びデオキシチミジンを意味し、下線は2'-OMe置換体を意味し、小文字のfは2'-デオキシ-2'-フルオロ置換を意味する。]、請求項1記載の組成物。

【請求項6】

上記RNAi分子の二重鎖領域中の1つ以上のヌクレオチドが修飾されているか又は化学的に修飾されている、請求項1記載の組成物。

【請求項7】

上記修飾された又は上記化学的に修飾されたヌクレオチドは、2'-デオキシヌクレオチド、2'-O-アルキル置換ヌクレオチド、2'-デオキシ-2'-フルオロ置換ヌクレオチド、ホスホロチオエートヌクレオチド、ロックドヌクレオチド又はそれらの任意の組み合わせである、請求項6記載の組成物。

【請求項8】

上記RNAi分子における上記アンチセンス鎖の5'末端から2～8位の1つ以上に2'-デオキシヌクレオチドを含む、請求項1記載の組成物。

【請求項9】

上記RNAi分子における上記アンチセンス鎖が複数の位置にデオキシヌクレオチドを有し、前記複数の位置が以下のうちの1つである、請求項1記載の組成物。

アンチセンス鎖の5'末端からの位置4、6及び8の各々；

アンチセンス鎖の5'末端からの位置3、5及び7の各々；

アンチセンス鎖の5'末端からの位置1、3、5及び7の各々；

アンチセンス鎖の5'末端からの位置3～8の各々；又は

アンチセンス鎖の5'末端からの位置5～8の各々

【請求項10】

上記組成物は、50pM未満のIC₅₀でもってGST- π mRNAの発現を阻害し及び50pM未満のIC₅₀でもってp21 mRNAの発現を阻害する、請求項1記載の組成物。

【請求項11】

上記組成物の単回投与が、インビボでのGST- π mRNAレベルの発現を少なくとも25%阻害する、請求項1記載の組成物。

【請求項12】

上記担体が、RNAi分子をカプセル化するリボソームナノ粒子を含む、請求項1記載の組成物。

【請求項13】

上記担体が、RNAi分子をカプセル化し、ヒト血清に1時間暴露した後にカプセル化RNAi分子の少なくとも80%を保持するリボソームナノ粒子を含む、請求項1記載の組成物。

【請求項14】

上記担体が、10～1000nm、又は10～150nmのサイズを有するリボソームナノ粒子を含む

、請求項 1 記載の組成物。

【請求項 1 5】

上記組成物が、悪性腫瘍の治療に対して活性である、請求項 1 記載の組成物。

【請求項 1 6】

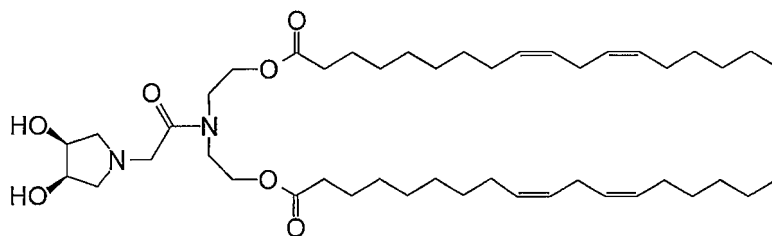
上記悪性腫瘍が、肺、結腸、腎臓、脾臓、肝臓、骨、皮膚又は腸に位置する、請求項 1 5 記載の組成物。

【請求項 1 7】

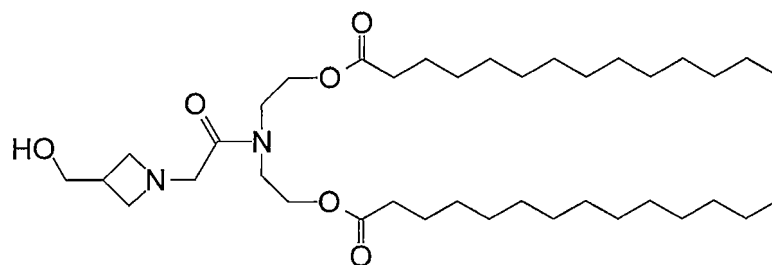
上記担体が、イオン化可能な脂質、構造脂質、1つ以上の安定剤脂質、及びナノ粒子の免疫原性を低下させるための脂質を含むリポソームナノ粒子を含む、請求項 1 記載の組成物。

【請求項 1 8】

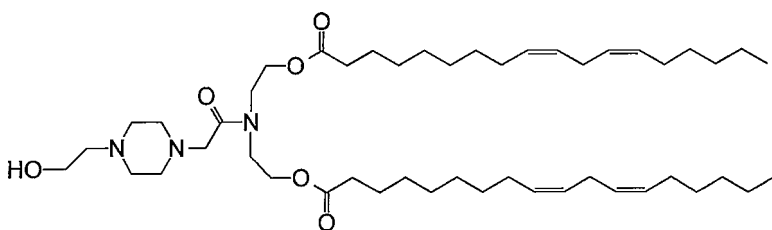
上記イオン化可能な脂質が、



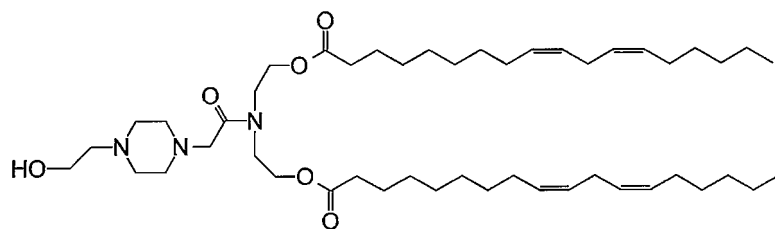
化合物 81



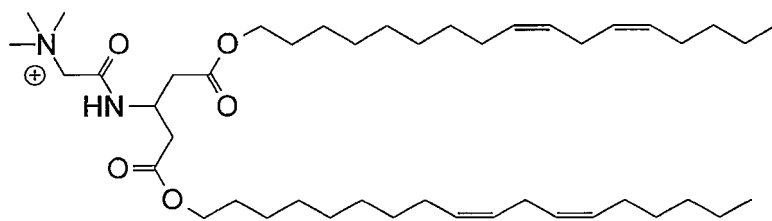
化合物 71



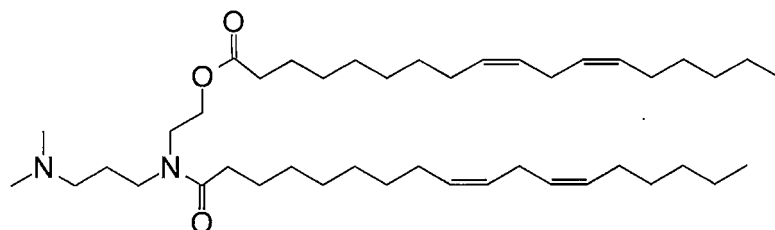
化合物 57



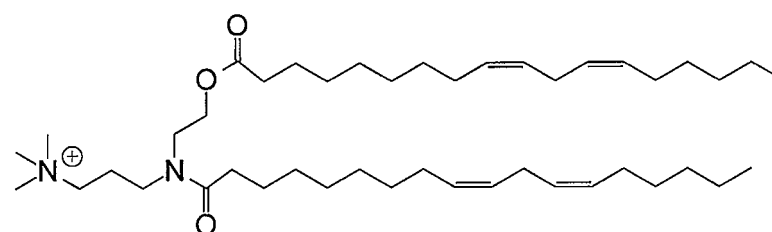
化合物 84



化合物 49

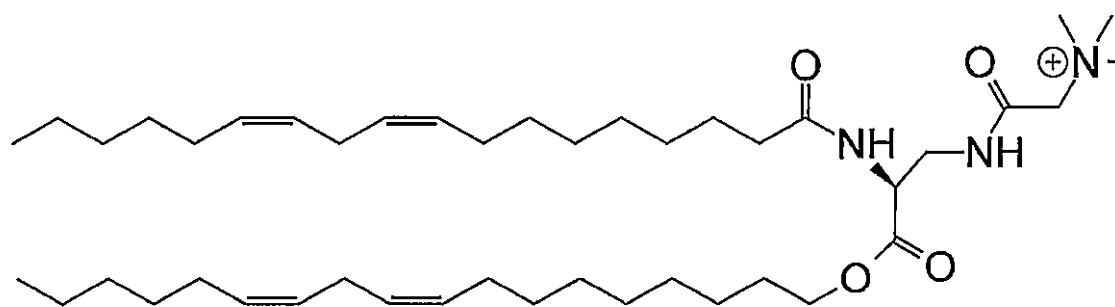


化合物 76



化合物 78

及び



化合物 102

の群から選択される、請求項 17 記載の組成物。