

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-532982  
(P2017-532982A)

(43) 公表日 平成29年11月9日(2017.11.9)

(51) Int.Cl.	F 1		テーマコード (参考)
C 12 N 15/09	(2006.01)	C 12 N 15/00	Z N A A 4 C O 8 4
C 12 N 15/113	(2010.01)	C 12 N 15/00	G 4 C O 8 6
A 61 K 31/7088	(2006.01)	A 61 K 31/7088	
A 61 P 1/04	(2006.01)	A 61 P 1/04	
A 61 K 48/00	(2006.01)	A 61 K 48/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 77 頁)

(21) 出願番号	特願2017-540330 (P2017-540330)
(86) (22) 出願日	平成26年10月17日 (2014.10.17)
(85) 翻訳文提出日	平成29年6月13日 (2017.6.13)
(86) 國際出願番号	PCT/IB2014/065421
(87) 國際公開番号	W02015/011694
(87) 國際公開日	平成27年1月29日 (2015.1.29)

(71) 出願人	517133633 セルジーン アルパイン インベストメン ト カンパニー 11, エルエルシー イギリス領 バミューダ島 エイチエム 08, ペムブローク, ウッドボーン アベニュー 30, エーオーエヌ ハウ ス
(74) 代理人	100097456 弁理士 石川 徹
(72) 発明者	ピーター アンソニー シカラ アメリカ合衆国 ニュージャージー州 O 7901 サミット モ里斯 アベニュー 86 シー/オー セルジーン コーポ レーション
	F ターム (参考) 4C084 AA13 NA14 ZA661 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドの同位体置換体

## (57) 【要約】

本開示は、概して、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドの重水素化された同位体置換体、該同位体置換体を含有する医薬組成物、及び該同位体置換体を使用する方法に関する。

【選択図】なし

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

複数の水素(H)を含み、該複数の水素の1以上の水素が重水素(D)に置き換えられた重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。

**【請求項 2】**

前記重水素によって置き換えられた1以上の水素が、0.02%超、0.03%超、0.1%超、0.3%超、1%超、3%超、10%超、15%超、20%超、25%超、30%超、35%超、40%超、45%超、50%超、55%超、60%超、65%超、70%超、75%超、80%超、85%超、90%超、95%超、98%超、又は99%超まで、重水素が濃縮される、請求項1記載の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。

10

**【請求項 3】**

前記複数の水素の少なくとも1%、少なくとも3%、少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、又は少なくとも99%の水素が、重水素で置き換えられる、請求項1記載の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。

**【請求項 4】**

複数のヌクレオチドをさらに含み、該複数のヌクレオチドの少なくとも3%、少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、又は少なくとも95%のヌクレオチドが部分的に又は完全に重水素化される、請求項1記載の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。

20

**【請求項 5】**

複数の核酸塩基をさらに含み、該複数の核酸塩基の1以上の核酸塩基が重水素化される、請求項1記載の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。

**【請求項 6】**

前記複数の核酸塩基の少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、又は少なくとも95%が、部分的に又は完全に重水素化される、請求項5記載の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。

30

**【請求項 7】**

複数のリボース又はデオキシリボースをさらに含み、該複数のリボース又はデオキシリボースの1以上のリボース又はデオキシリボースが重水素化される、請求項1記載の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。

**【請求項 8】**

前記複数のデオキシリボースの少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、又は少なくとも95%のリボース又はデオキシリボースが、部分的に又は完全に重水素化される、請求項7記載の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。

40

**【請求項 9】**

ヒトSMAD7の、10以上、12以上、14以上、16以上、18以上、20以上、22以上、24以上、26以上、28以上、又は30以上の連続するヌクレオチドの領域を標的にする、請求項1記載の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。

50

**【請求項 1 0】**

ヒトSMAD7(配列番号:1)(NM\_005904.3のCDS)の領域108～128を標的にする、請求項1記載の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。

**【請求項 1 1】**

ヒトSMAD7(配列番号:1)のヌクレオチド403、233、294、295、296、298、299、又は533を標的にする、請求項1記載の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。

**【請求項 1 2】****【化 1】**

配列番号: 2 (5'-GTCGCCCTTCTCCCCGCAG-3')

10

のヌクレオチド配列を含む、請求項1記載の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。

**【請求項 1 3】****【化 2】**

配列番号: 3 (5'-GTCGCCCTTCTCCCCGCAGC-3')

のヌクレオチド配列を含む、請求項1記載の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。

**【請求項 1 4】**

少なくとも1つのヌクレオシド間結合が、ホスホロチオエート結合である、請求項13記載の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。

20

**【請求項 1 5】**

すべてのヌクレオシド間結合が、ホスホロチオエート結合である、請求項14記載の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。

**【請求項 1 6】**

2' - デオキシリボヌクレオチドが、対応するリボヌクレオチドによって置き換えられる、請求項13記載の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。

**【請求項 1 7】**

次の配列:

**【化 3】**

5'- GTXGCCCTTCTCCCCXGCAG-3' (配列番号: 8)

30

(式中、Xは、5-メチル-2' - デオキシシチジンであり、かつすべてのヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエート結合である)を含むSMAD7に対するアンチセンスオリゴヌクレオチドホスホロチオエートである、請求項1記載の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。

**【請求項 1 8】**

次の配列:

**【化 4】**

5'- GTXGCCCTTCTCCCCXGCAGC-3' (配列番号: 9)

40

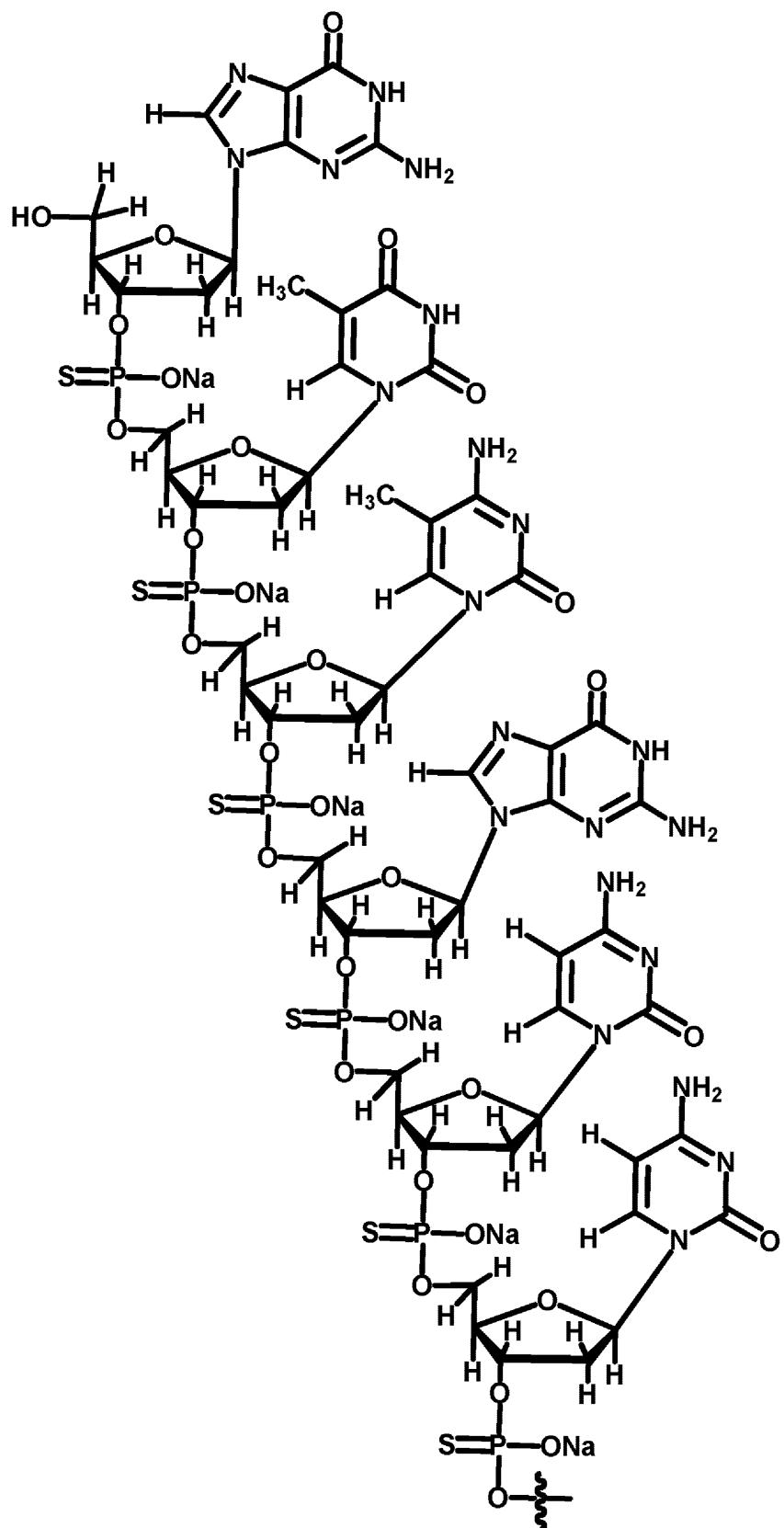
(式中、Xは、5-メチル-2' - デオキシシチジンであり、かつヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエート結合である)を含むSMAD7に対するアンチセンスオリゴヌクレオチドホスホロチオエートである、請求項1記載の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。

**【請求項 1 9】**

式(I)、又はその医薬として許容し得る塩若しくは溶媒和物を含む、請求項1記載の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド(次の式(I)の構造を、4ページにわたって描画する):

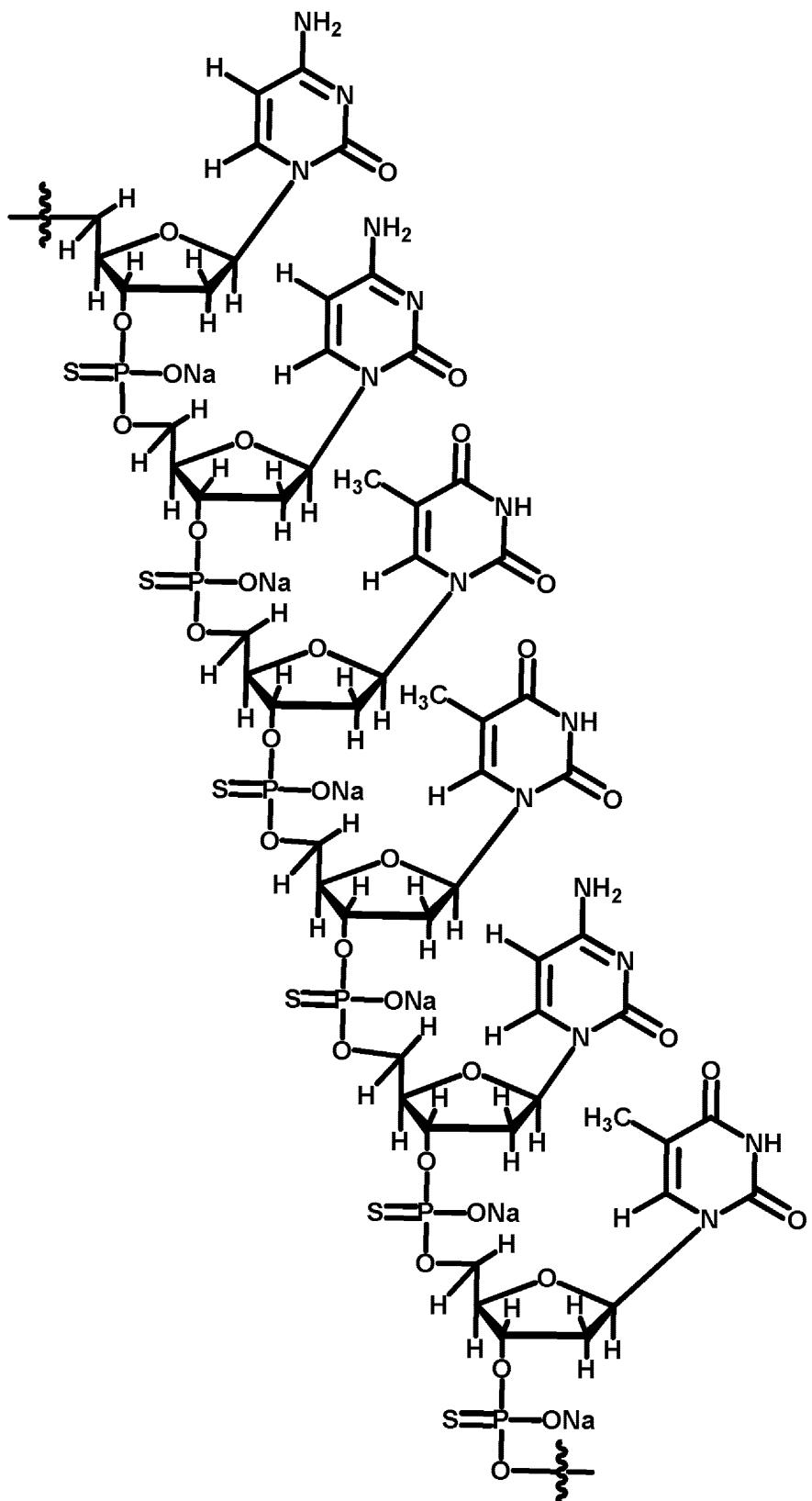
【化 5】

式 (I) - ページ 1



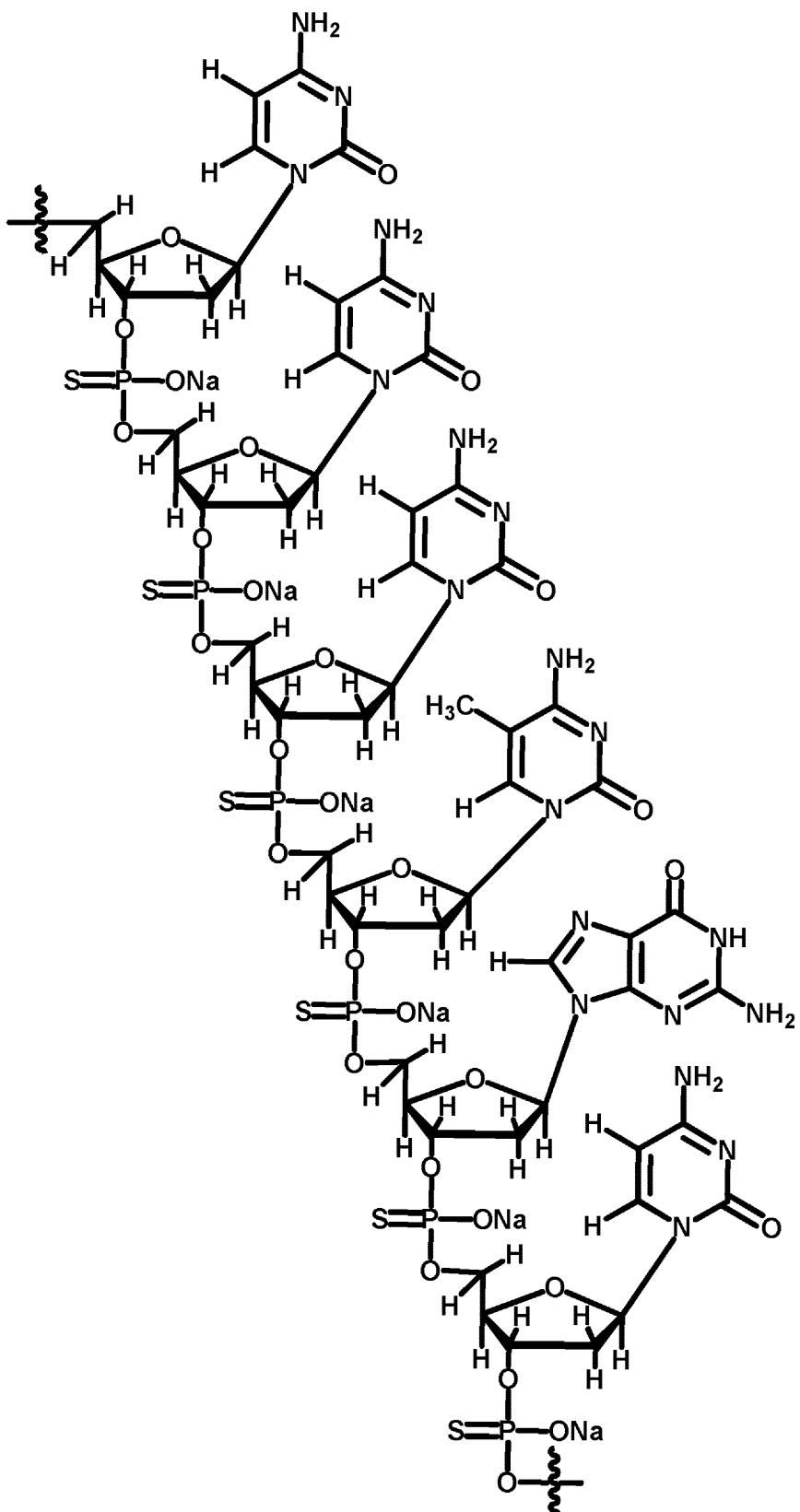
【化6】

式 (I) - ページ2



【化7】

式 (I) - ページ 3



10

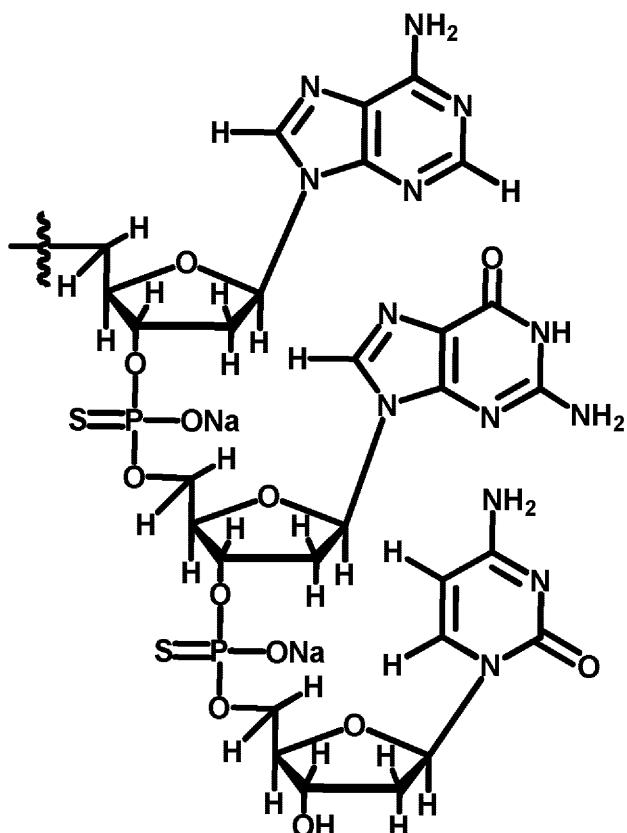
20

30

40

【化 8】

式 (I) - ページ4



10

20

30

## 【請求項 20】

複数の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドを含む、請求項19記載の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。

## 【請求項 21】

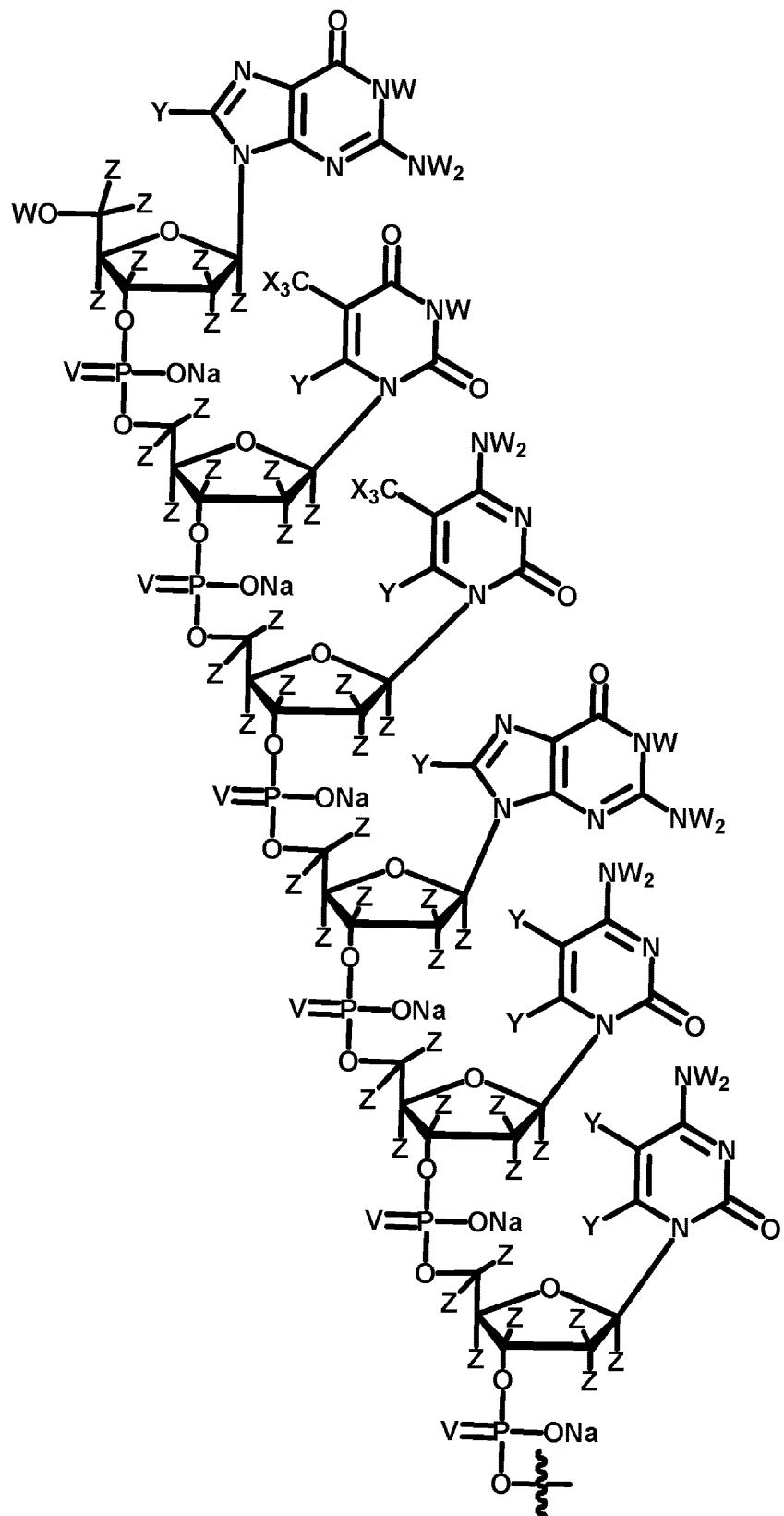
医薬として許容し得る塩又は溶媒和物である、請求項1～20のいずれか一項記載の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。

## 【請求項 22】

式(I)、又はその医薬として許容し得る塩若しくは溶媒和物を含む、請求項1記載の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド（次の式(I)の構造を、4ページにわたって描画する）：

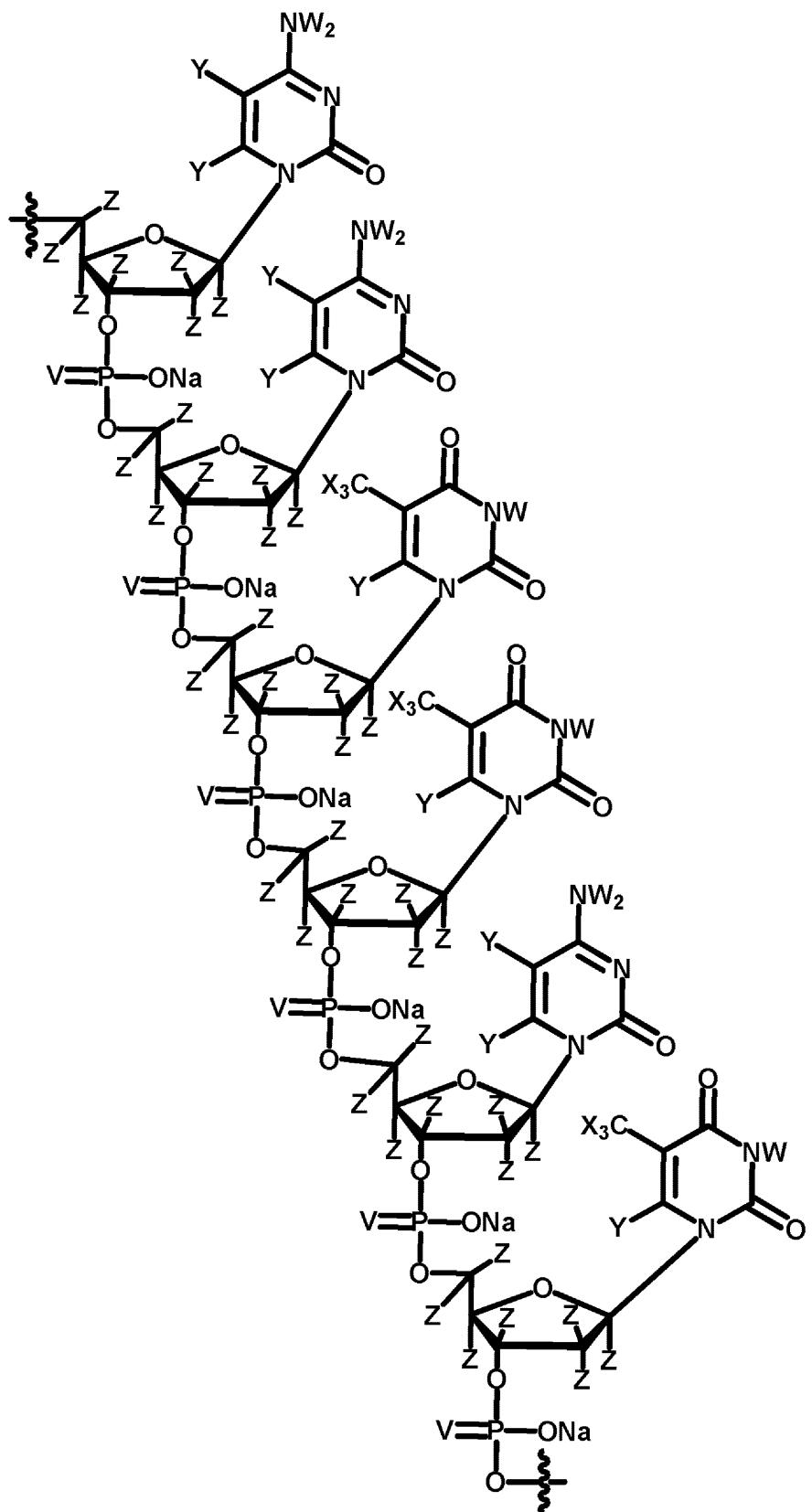
【化9】

式 (II) - ページ1



【化 10】

式 (II) - ページ 2



10

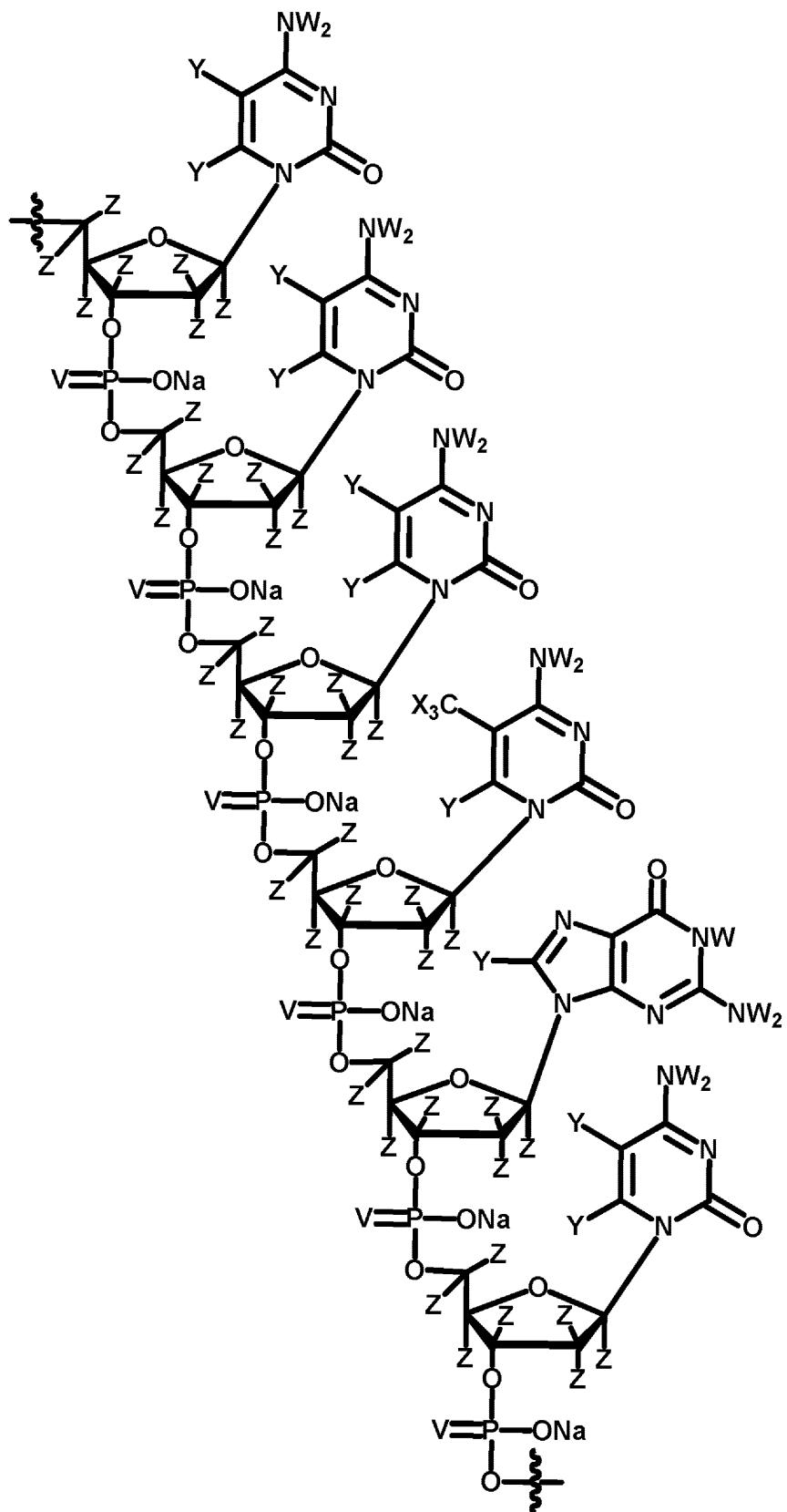
20

30

40

【化 11】

式 (II) - ページ 3



10

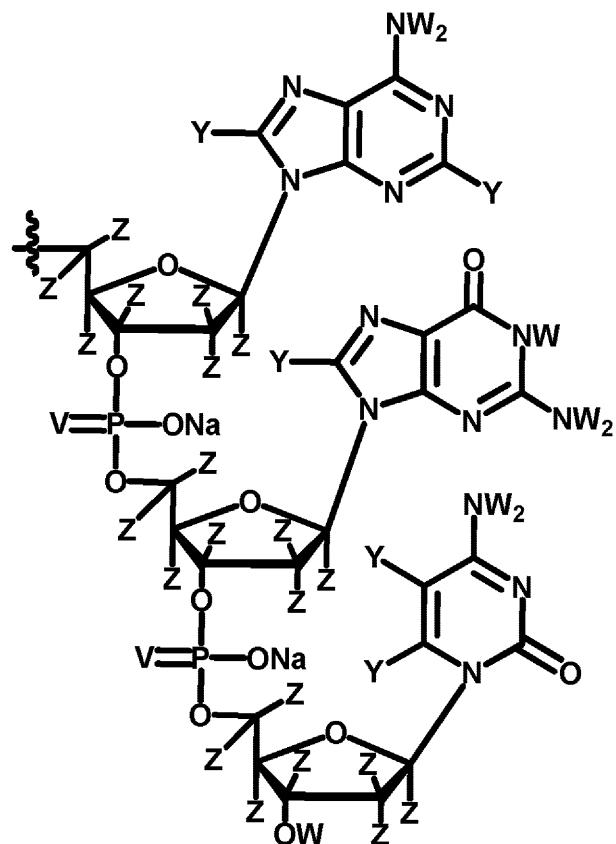
20

30

40

【化12】

式 (II) - ページ4



(式中、Vは、酸素又は硫黄であり、W、X、Y、及びZは、水素又は重水素である)。

## 【請求項23】

Vが、酸素である、請求項22記載の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。

30

## 【請求項24】

Vが、硫黄である、請求項22記載の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。

## 【請求項25】

Wの1%超、3%超、5%超、5%超、10%超、15%超、20%超、25%超、30%超、35%超、40%超、50%超、55%超、60%超、65%超、70%超、75%超、80%超、85%超、90%超、95%超、又は97%超が、重水素である、請求項22記載の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。

## 【請求項26】

Xの1%超、5%超、5%超、10%超、15%超、20%超、25%超、30%超、35%超、40%超、50%超、5%超、60%超、65%超、70%超、75%超、80%超、85%超、90%超、又は95%超が、重水素である、請求項22記載の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。

40

## 【請求項27】

Yの1%超、5%超、5%超、10%超、15%超、20%超、25%超、30%超、35%超、40%超、50%超、5%超、60%超、65%超、70%超、75%超、80%超、85%超、90%超、又は95%超が、重水素である、請求項22記載の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。

## 【請求項28】

Zの1%超、3%超、5%超、5%超、10%超、15%超、20%超、25%超、30%超、35%超、40%超、50%超、55%超、60%超、65%超、70%超、75%超、80%超、85%超、90%超、95%超、97%超、98%超、又は99%超が、重水素である、請求項22記載の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴ

50

ヌクレオチド。

【請求項 2 9】

式(II)中のほぼ同じ割合のW、X、Y、及びZが、Dである、請求項22記載の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。

【請求項 3 0】

式(II)中のDであるW、X、Y、及びZの割合が、異なる、請求項22記載の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。

【請求項 3 1】

式(II)のDであるW、X、Y、及びZの割合の相対的サイズが、表1に従う関係を有する、請求項22記載の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。

10

【請求項 3 2】

式(II)のいずれか1つの重水素化されたWの重水素化の程度が、1%超、3%超、5%超、5%超、10%超、15%超、20%超、25%超、30%超、35%超、40%超、50%超、55%超、60%超、65%超、70%超、75%超、80%超、85%超、90%超、95%超、98%超、又は99%超であり、いくつかの実施態様では、式(II)のいずれか1つの重水素化されたWの重水素化の程度は、100%である、請求項22記載の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。

【請求項 3 3】

式(II)の異なる重水素化されたWの重水素化の程度が、ほぼ同じである、請求項22記載の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。

20

【請求項 3 4】

式(II)の異なる重水素化されたWの重水素化の程度が、異なる、請求項22記載の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。

【請求項 3 5】

式(II)のいずれか1つの重水素化されたXの重水素化の程度が、1%超、3%超、5%超、5%超、10%超、15%超、20%超、25%超、30%超、35%超、40%超、50%超、55%超、60%超、65%超、70%超、75%超、80%超、85%超、90%超、95%超、98%超、又は99%超である、請求項22記載の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。

【請求項 3 6】

式(II)のいずれか1つの重水素化されたXの重水素化の程度が、100%である、請求項22記載の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。

30

【請求項 3 7】

式(II)のいずれか1つの重水素化されたXの重水素化の程度が、1%超、3%超、5%超、5%超、10%超、15%超、20%超、25%超、30%超、35%超、40%超、50%超、55%超、60%超、65%超、70%超、75%超、80%超、85%超、90%超、95%超、98%超、又は99%超である、請求項22記載の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。

【請求項 3 8】

式(II)の異なる重水素化されたXの重水素化の程度が、ほぼ同じである、請求項22記載の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。

【請求項 3 9】

式(II)の異なる重水素化されたXの重水素化の程度が、異なる、請求項22記載の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。

40

【請求項 4 0】

式(II)のいずれか1つの重水素化されたYの重水素化の程度が、1%超、3%超、5%超、5%超、10%超、15%超、20%超、25%超、30%超、35%超、40%超、50%超、55%超、60%超、65%超、70%超、75%超、80%超、85%超、90%超、95%超、98%超、又は99%超である、請求項22記載の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。

【請求項 4 1】

式(II)のいずれか1つの重水素化されたYの重水素化の程度が、100%である、請求項22記載の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。

【請求項 4 2】

50

式(II)のいずれか1つの重水素化されたZの重水素化の程度が、1%超、3%超、5%超、5%超、10%超、15%超、20%超、25%超、30%超、35%超、40%超、50%超、55%超、60%超、65%超、70%超、75%超、80%超、85%超、90%超、95%超、98%超、又は99%超である、請求項22記載の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。

**【請求項43】**

式(II)のいずれか1つの重水素化されたZの重水素化の程度が、100%である、請求項22記載の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。

**【請求項44】**

式(II)の異なる重水素化されたZの重水素化の程度が、ほぼ同じである、請求項22記載の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。 10

**【請求項45】**

式(II)の異なる重水素化されたZの重水素化の程度が、異なる、請求項22記載の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。

**【請求項46】**

式(II)中の重水素化されたW、X、Y、及びZについての重水素化の程度の平均、中央値、又は中間値が、ほぼ同じである、請求項22記載の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。

**【請求項47】**

式(II)の重水素化されたW、X、Y、及びZについての重水素化の程度の平均、中央値、又は中間値が、異なる、請求項22記載の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。 20

**【請求項48】**

式(II)の重水素化されたW、X、Y、及びZの重水素化の程度の相対的平均、中央値、又は中間値が、表1に従う関係を有する、請求項22記載の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。

**【請求項49】**

医薬として許容し得る塩である、請求項22記載の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。

**【請求項50】**

ナトリウム塩である、請求項22記載の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。 30

**【請求項51】**

1以上の水素を重水素(D)に置き換えることによって、1以上のキラル中心が作り出される、請求項1記載の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。

**【請求項52】**

前記1以上のキラル中心が、重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド内のリボース又はデオキシリボース内の1以上のC2'又はC5'原子を含む、請求項51記載の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。

**【請求項53】**

重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド内のD-リボース又はD-デオキシリボースのC2'及び/又はC5'の5%超、10%超、15%超、20%超、25%超、30%超、35%超、40%超、45%超、50%超、55%超、60%超、65%超、70%超、75%超、75%超、80%超、85%超、90%超、又は95%超が、キラル中心である、請求項52記載の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。 40

**【請求項54】**

重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドのラセミ混合物を含む、請求項51記載の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。

**【請求項55】**

鏡像体過剰を含む、請求項51記載の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。 50

**【請求項 5 6】**

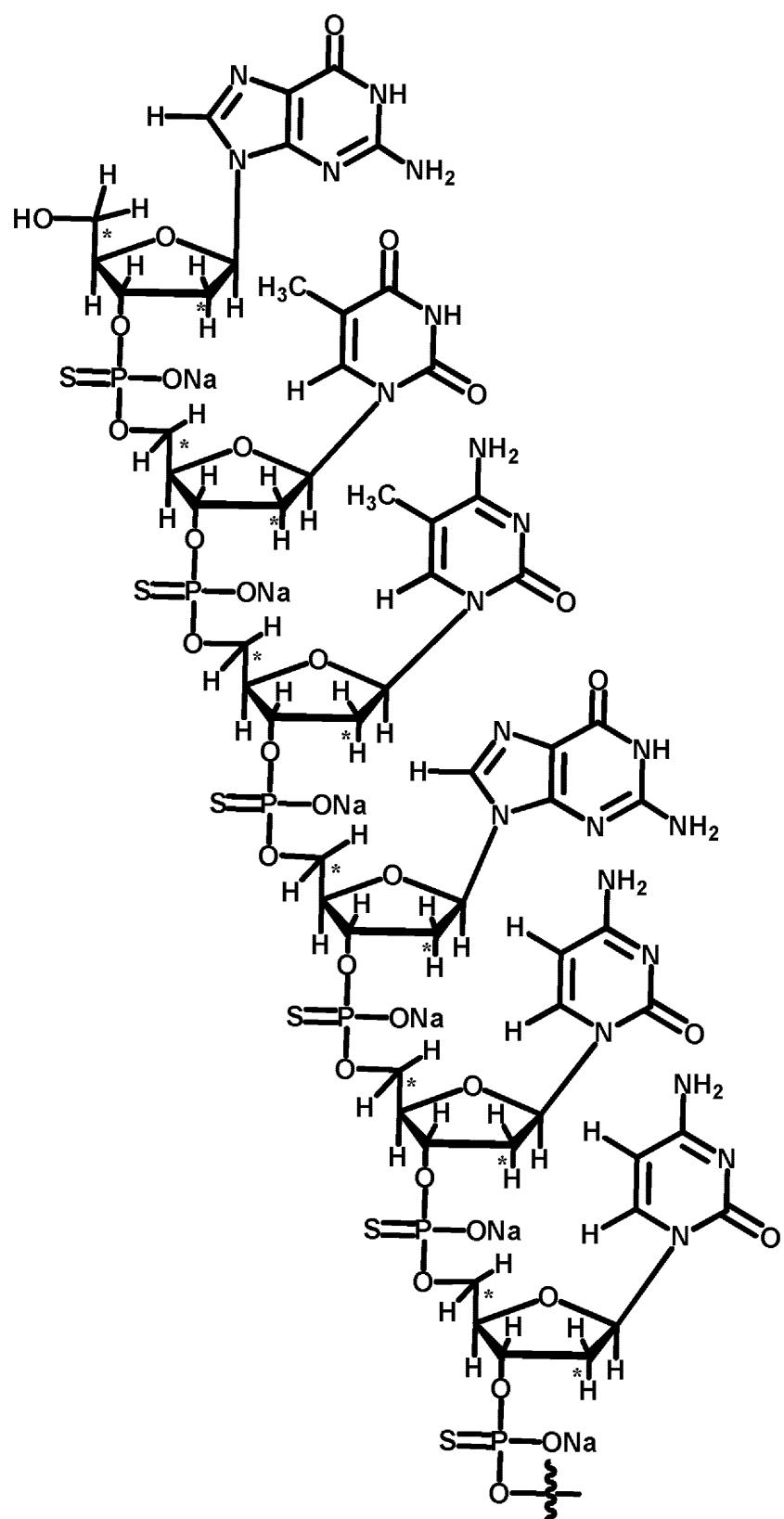
ジアステレオマーの混合物を含む、請求項51記載の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。

**【請求項 5 7】**

式(III)のSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド、又はその医薬として許容し得る塩若しくは溶媒和物を含む、請求項51記載の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド(次の式(III)の構造を、4ページにわたって描画する)：

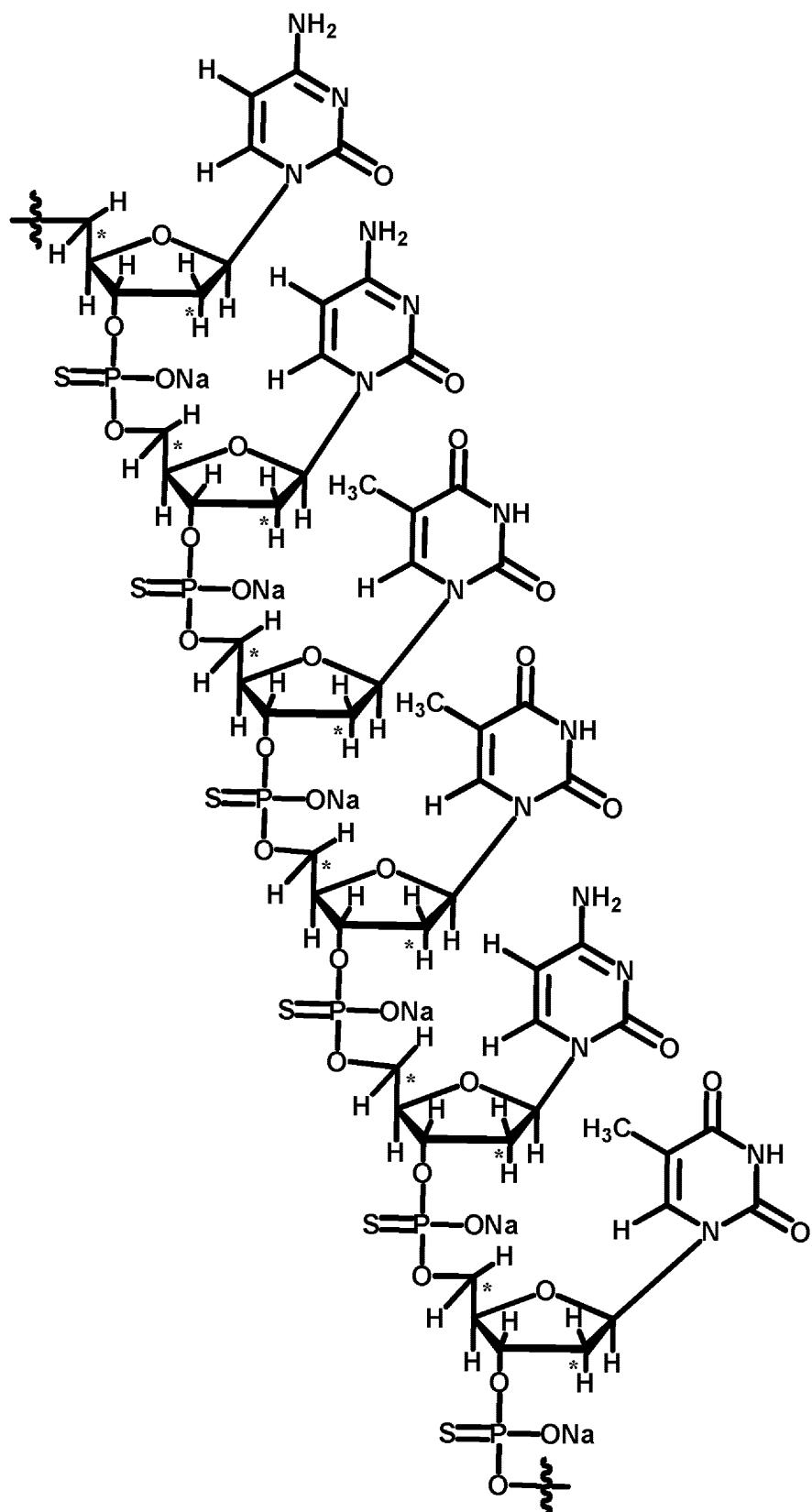
【化 13】

式 (III) - ページ 1



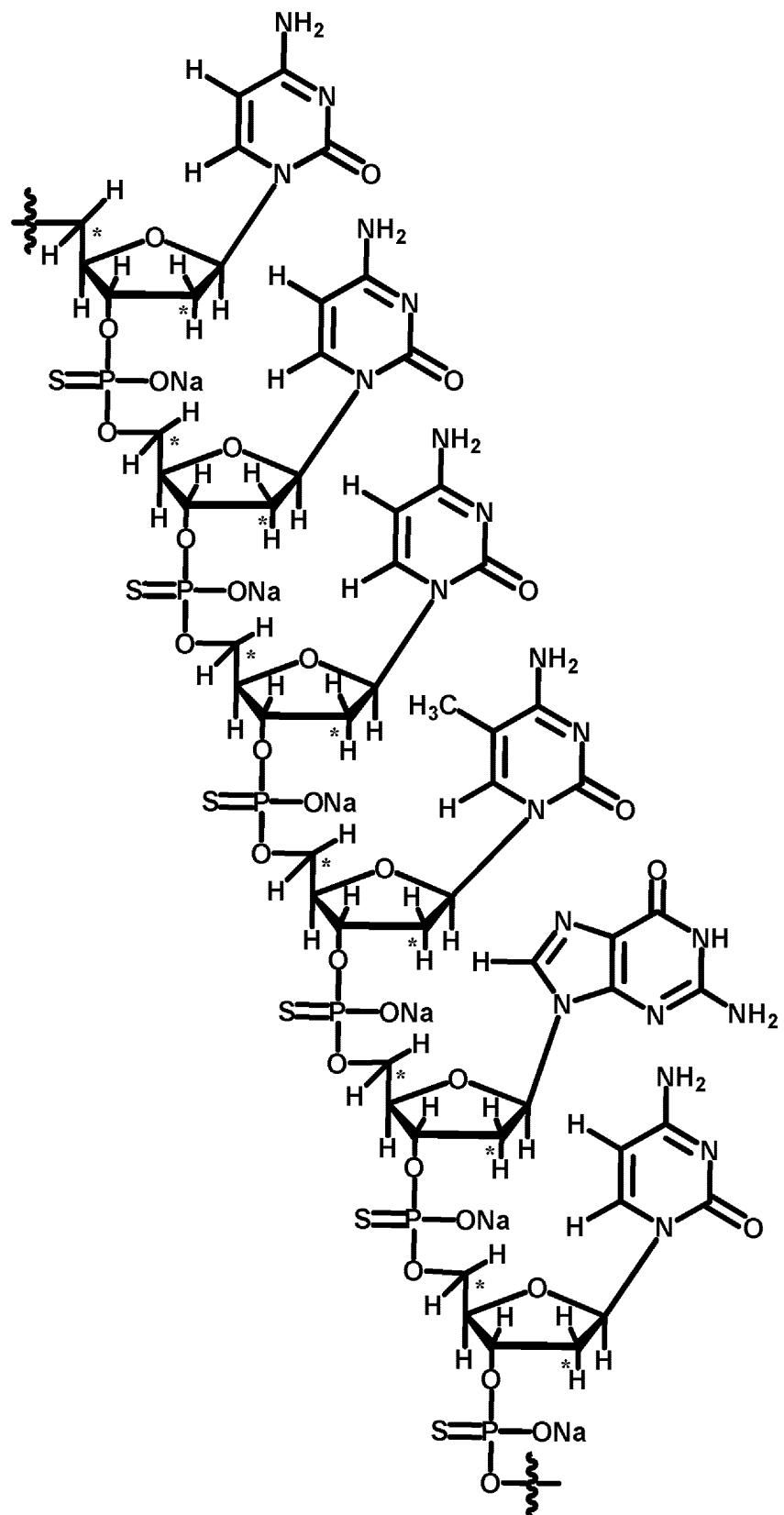
【化14】

式 (III)-ページ2



【化 15】

式 (III) - ページ 3



10

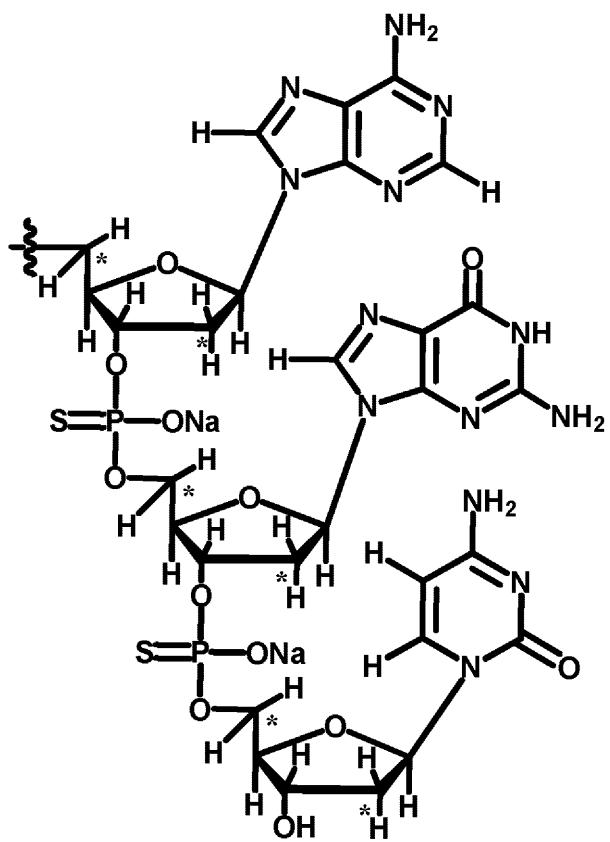
20

30

40

【化16】

式 (III) - ページ4



(式中、1以上のHは、Dに置き換えられる)。

## 【請求項58】

前記重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド内の本質的にすべてのDが、  
対象となる1以上のヌクレオチド内に存在する、請求項1記載の重水素化されたSMAD7アン  
チセンスオリゴヌクレオチド。

30

## 【請求項59】

前記重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド内の本質的にすべてのDが、  
対象となる1以上の核酸塩基内に存在する、請求項1記載の重水素化されたSMAD7アンチセ  
ンスオリゴヌクレオチド。

30

## 【請求項60】

前記核酸塩基が、プリンを含む、請求項59記載の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。

40

## 【請求項61】

前記核酸塩基が、ピリミジンを含む、請求項59記載の重水素化されたSMAD7アンチセン  
スオリゴヌクレオチド。

## 【請求項62】

前記対象となる1以上の核酸塩基が、アデニン、グアニン、シトシン、チミン、及びウ  
ラシルからなる群から選択される、請求項59記載の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。

## 【請求項63】

前記重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド内の本質的にすべてのDが、  
対象となる1以上の糖部分内に存在する、請求項1記載の重水素化されたSMAD7アンチセン  
スオリゴヌクレオチド。

## 【請求項64】

50

前記対象となる1以上の糖部分が、リボース又はデオキシリボース部分である、請求項63記載の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。

【請求項 6 5】

前記重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド内の対象となる1以上のヌクレオチドが、1以上のDを含む、請求項1記載の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。

【請求項 6 6】

前記対象となるヌクレオチドの少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、又は100%が、1以上のDを含む、請求項65記載の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。 10

【請求項 6 7】

対象となる少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、少なくとも21、少なくとも22、少なくとも23、少なくとも24、少なくとも25、少なくとも26、少なくとも27、少なくとも28、少なくとも29、又は少なくとも30個のヌクレオチドが、1以上のDを含む、請求項65記載の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。 20

【請求項 6 8】

対象となる1以上のヌクレオチドそれぞれが、少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、又は少なくとも12個のDを含む、請求項65記載の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。

【請求項 6 9】

前記対象となる1以上のヌクレオチドのそれぞれが、同じ数のDを含む、請求項65記載の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。

【請求項 7 0】

対象となる2以上のヌクレオチドが、異なる数のDを含む、請求項65記載の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。 30

【請求項 7 1】

対象となる1以上の核酸塩基が、1以上のDを含む、請求項1記載の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。

【請求項 7 2】

対象となる核酸塩基の少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、又は100%が、1以上のDを含む、請求項71記載の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。 40

【請求項 7 3】

対象となる少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、少なくとも21、少なくとも22、少なくとも23、少なくとも24、少なくとも25、少なくとも26、少なくとも27、少なくとも28、少なくとも29、又は少なくとも30個のヌクレオチドが、1以上のDを含む、請求項71記載の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。

【請求項 7 4】

前記対象となる1以上の核酸塩基のそれぞれが、少なくとも1、少なくとも2、少なくと 50

も3、少なくとも4、又は少なくとも5個のDを含む、請求項71記載の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。

【請求項 7 5】

前記対象となる核酸塩基のそれぞれが、同じ数のDを含む、請求項74記載の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。

【請求項 7 6】

対象となる2以上の核酸塩基が、異なる数のDを含む、請求項74記載の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。

【請求項 7 7】

前記対象となる1以上の核酸塩基が、プリンを含む、請求項71記載の重水素化されたSMA 10 D7アンチセンスオリゴヌクレオチド。

【請求項 7 8】

前記プリンが、アデニン又はグアニンである、請求項71記載の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。

【請求項 7 9】

前記対象となる1以上の核酸塩基が、ピリミジンを含む、請求項71記載の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。

【請求項 8 0】

前記ピリミジンが、シトシン、チミン、又はウラシルである、請求項71記載の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。 20

【請求項 8 1】

対象となる1以上の糖部分が、1以上のDを含む、請求項1記載の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。

【請求項 8 2】

対象となる糖部分の少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、又は100%が、1以上のDを含む、請求項81記載の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。

【請求項 8 3】

対象となる少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、少なくとも21、少なくとも22、少なくとも23、少なくとも24、少なくとも25、少なくとも26、少なくとも27、少なくとも28、少なくとも29、又は少なくとも30個の糖部分が、1以上のDを含む、請求項81記載の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。 30

【請求項 8 4】

前記対象となる1以上の糖部分のそれぞれが、少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、又は少なくとも5個のDを含む、請求項81記載の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。 40

【請求項 8 5】

前記対象となる糖部分のそれぞれが、同じ数のDを含む、請求項81記載の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。

【請求項 8 6】

前記対象となる2以上の糖部分が、異なる数のDを含む、請求項81記載の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。

【請求項 8 7】

前記対象となる1以上の糖部分が、リボース又はデオキシリボースを含む、請求項81記載の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。 50

**【請求項 8 8】**

請求項1～87のいずれか一項記載の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドと、医薬として許容し得る補助剤及び/又は賦形剤とを含む、医薬組成物。

**【請求項 8 9】**

前記医薬組成物が、経口用医薬組成物である、請求項88記載の医薬組成物。

**【請求項 9 0】**

炎症性腸疾患(IBD)を治療する方法であって、請求項1～87のいずれか一項記載の有効量の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドを、それを必要とする患者に投与することを含み、該重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、IBDを治療するのに有効である、前記方法。10

**【請求項 9 1】**

前記IBDが、クローン病である、請求項90記載の方法。

**【請求項 9 2】**

前記IBDが、潰瘍性大腸炎である、請求項90記載の方法。

**【請求項 9 3】**

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、経口的に投与される、請求項90記載の方法。

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0 0 0 1】**

(分野)

本開示は、概して、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドの同位体置換体、該同位体置換体を含有する医薬組成物、及び該同位体置換体を使用する方法に関する。20

**【背景技術】****【0 0 0 2】**

(背景)

近年の研究は、炎症性疾患における腫瘍増殖因子(TGF- $\beta$ )シグナル伝達経路の関与を実証している。具体的には、SMAD7、すなわちTGF- $\beta$ 受容体に結合しTGF- $\beta$ 受容体シグナル伝達を妨げる細胞内タンパク質が、炎症性腸疾患(IBD)などの炎症性疾患適応症のための薬物標的候補として浮上している。

**【0 0 0 3】**

IBDは、消化管の慢性炎症性疾患である。2つの最も一般的な種類のIBDは、クローン病(CD)及び潰瘍性大腸炎(UC)である。CDは、主として回腸末端部に影響を与え、右側結腸は、消化管全体に影響を与えるが、主として回腸(小腸の遠位部分又は下部部分)及び大腸に影響を与える。UCは、主として結腸及び直腸に影響を与える。CDとUCのどちらのための現在の治療にも、アミノサリチル酸(aminosalicylate)、抗生物質、副腎皮質ステロイド、免疫抑制剤、及び腫瘍壊死因子(TNF- $\alpha$ )アンタゴニストが含まれる。しかし、これらの治療に対する患者の応答は、疾患の重さによって変わる可能性があり、現在の多くの治療は、望ましくない副作用を伴う。したがって、CD及びUCを含めたIBDのための新規の治療を特定する必要性が存在する。30

**【0 0 0 4】**

SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、マウスにおけるCD様の症状を下方調節、予防、及び治療することが示され、第I相臨床研究は、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドの投与による、ヒトCD患者における臨床的有用性を示唆した。

**【発明の概要】****【0 0 0 5】**

(概要)

本明細書で提供されるのは、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドの同位体置換体、該同位体置換体を含有する医薬組成物、及び該同位体置換体を使用する方法である。

**【0 0 0 6】**

一態様では、本明細書で提供されるのは、そのうちの1以上の水素が重水素(D)に置き換50

えられた複数の水素(H)を含む、重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドである。

【0007】

いくつかの実施態様では、重水素によって置き換えられた1以上の水素は、0.02%超、0.03%超、0.1%超、0.3%超、1%超、3%超、10%超、15%超、20%超、25%超、30%超、35%超、40%超、45%超、50%超、55%超、60%超、65%超、70%超、75%超、80%超、85%超、90%超、95%超、98%超、又は99%超まで、重水素が濃縮される。

【0008】

いくつかの実施態様では、複数の水素のうちの少なくとも1%、少なくとも3%、少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、又は少なくとも99%の水素が、重水素で置き換えられる。

10

【0009】

いくつかの実施態様では、重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、そのうちの少なくとも3%、少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、又は少なくとも95%のヌクレオチドが部分的に又は完全に重水素化された、複数のヌクレオチドをさらに含む。

20

【0010】

いくつかの実施態様では、重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、そのうちの1以上の核酸塩基が重水素化されている、複数の核酸塩基をさらに含む。

【0011】

いくつかの実施態様では、複数の核酸塩基の少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、又は少なくとも95%が、部分的に又は完全に重水素化されている。

30

【0012】

いくつかの実施態様では、重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、そのうちの1以上のリボース又はデオキシリボースが重水素化された、複数のリボース又はデオキシリボースをさらに含む。

【0013】

いくつかの実施態様では、複数のデオキシリボースのうちの少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、又は少なくとも95%のリボース又はデオキシリボースが、部分的に又は完全に重水素化されている。

40

【0014】

いくつかの実施態様では、重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、ヒトSMAD7(配列番号:1)の10以上、12以上、14以上、16以上、18以上、20以上、22以上、24以上、26以上、28以上、又は30以上の連続するヌクレオチドを標的にする。

【0015】

いくつかの実施態様では、重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、ヒトSMAD7(配列番号:1)の領域108～128(NM\_005904.3のCDS)を標的にする。

【0016】

いくつかの実施態様では、重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、

50

ヒトSMAD7(配列番号:1)のヌクレオチド403、233、294、295、296、298、299、又は533を標的にする。

【0017】

いくつかの実施態様では、重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、  
【化1】

配列番号:2 (5'-GTCGCCCTTCTCCCCGCAG-3')

のヌクレオチド配列を含む。

【0018】

10

いくつかの実施態様では、重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、  
【化2】

配列番号:3 (5'-GTCGCCCTTCTCCCCGCAGC-3')

のヌクレオチド配列を含む。

【0019】

20

いくつかの実施態様では、少なくとも1つのヌクレオシド間結合は、ホスホロチオエート結合である。

【0020】

いくつかの実施態様では、すべてのヌクレオシド間結合は、ホスホロチオエート結合である。

【0021】

いくつかの実施態様では、2'-デオキシリボヌクレオチドは、対応するリボヌクレオチドによって置き換えられる。

【0022】

いくつかの実施態様では、重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、次の配列:

【化3】

30

5'-GTXGCCCTTCTCCCXGCAG-3' (配列番号:8)

を含む、SMAD7に対するアンチセンスオリゴヌクレオチドホスホロチオエートである。ここでは、Xは、5-メチル-2'-デオキシシチジンであり、かつすべてのヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエート結合である。

【0023】

40

いくつかの実施態様では、重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、次の配列:

【化4】

5'-GTXGCCCTTCTCCCXGCAGC-3' (配列番号:9)

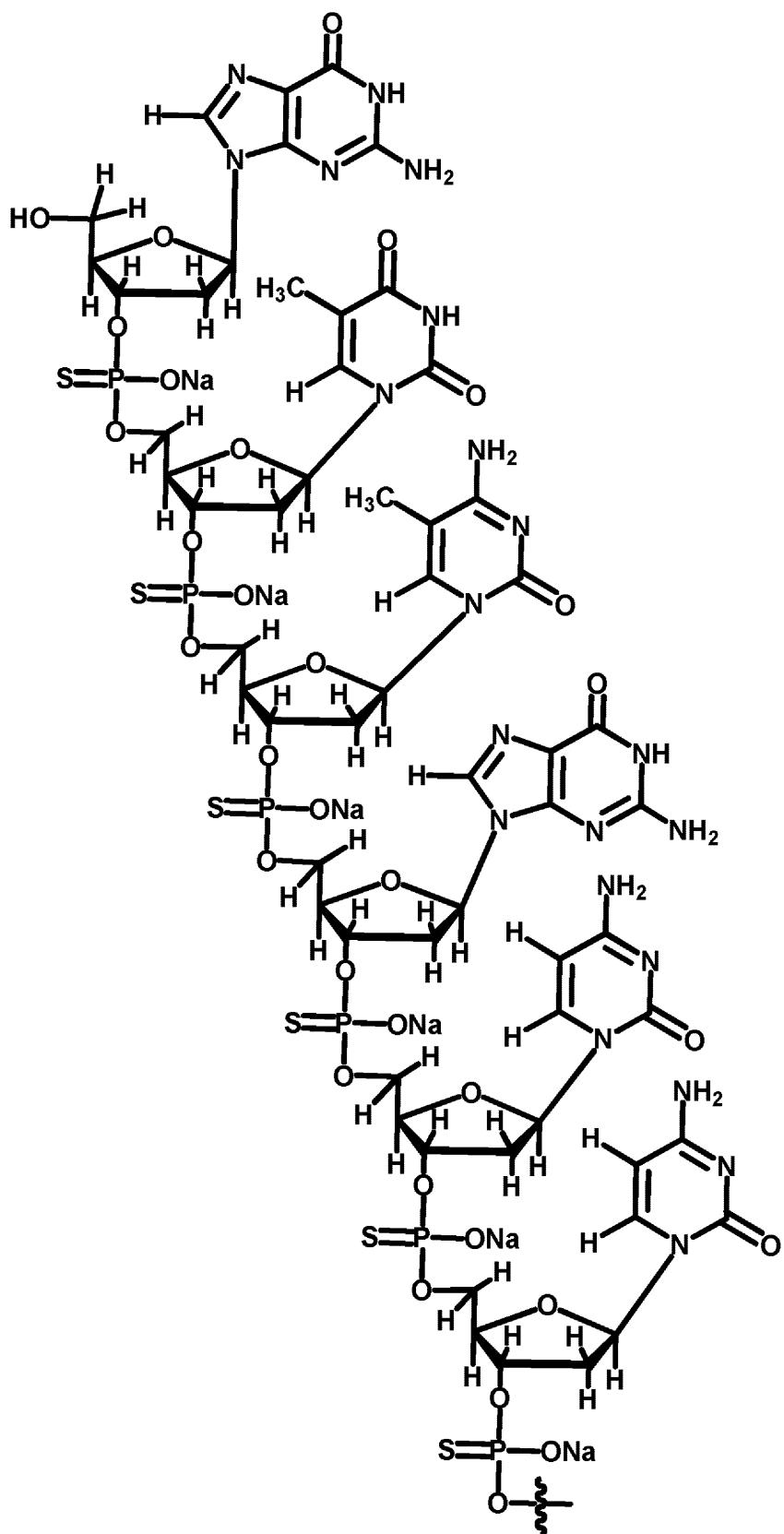
を含む、SMAD7に対するアンチセンスオリゴヌクレオチドホスホロチオエートである。ここでは、Xは、5-メチル-2'-デオキシシチジンであり、かつヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエート結合である。

【0024】

いくつかの実施態様では、重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、式(I)を含む。次の式(I)の構造を、4ページにわたって描画する:

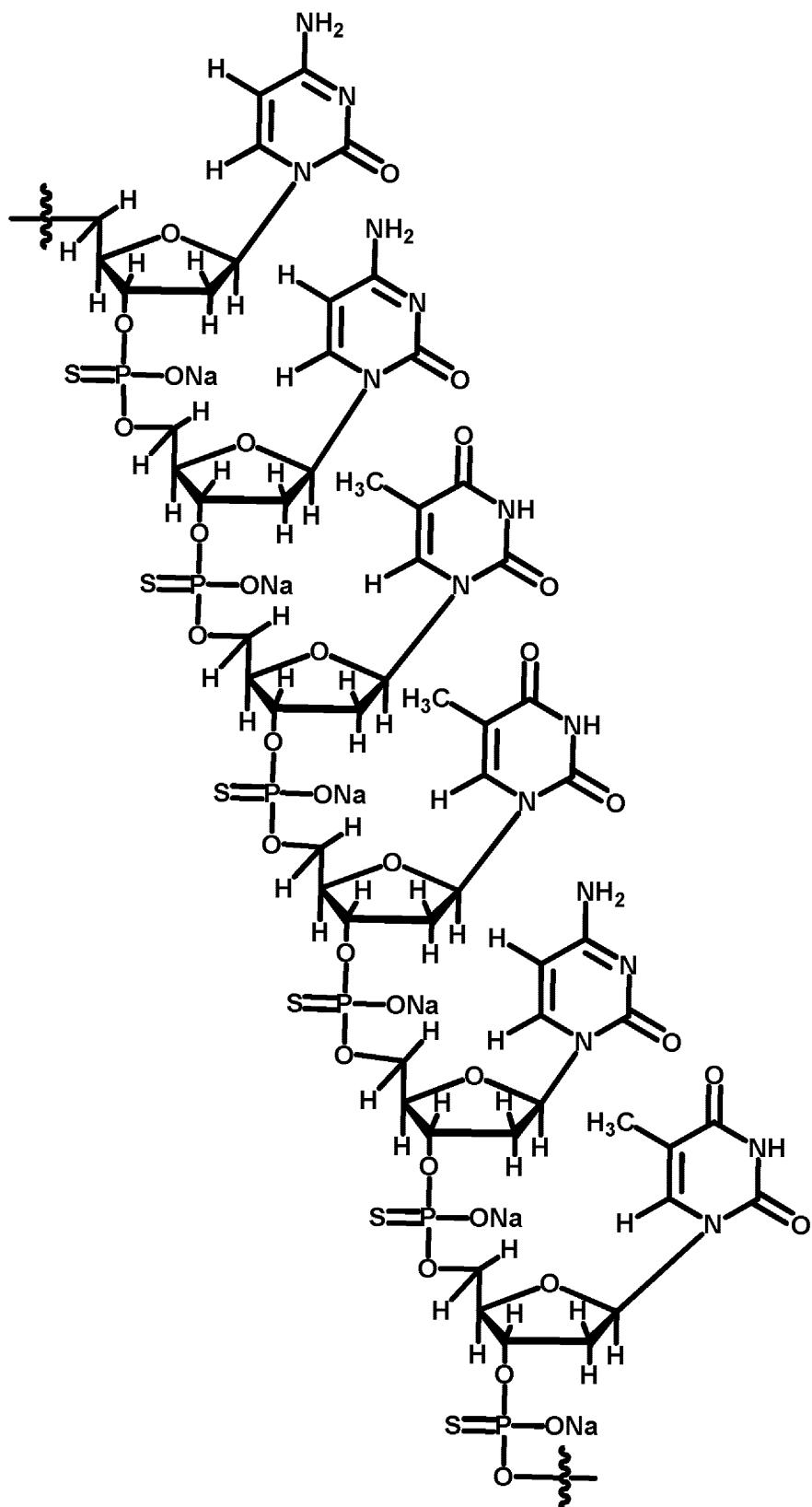
【化5】

式(I) - ページ 1



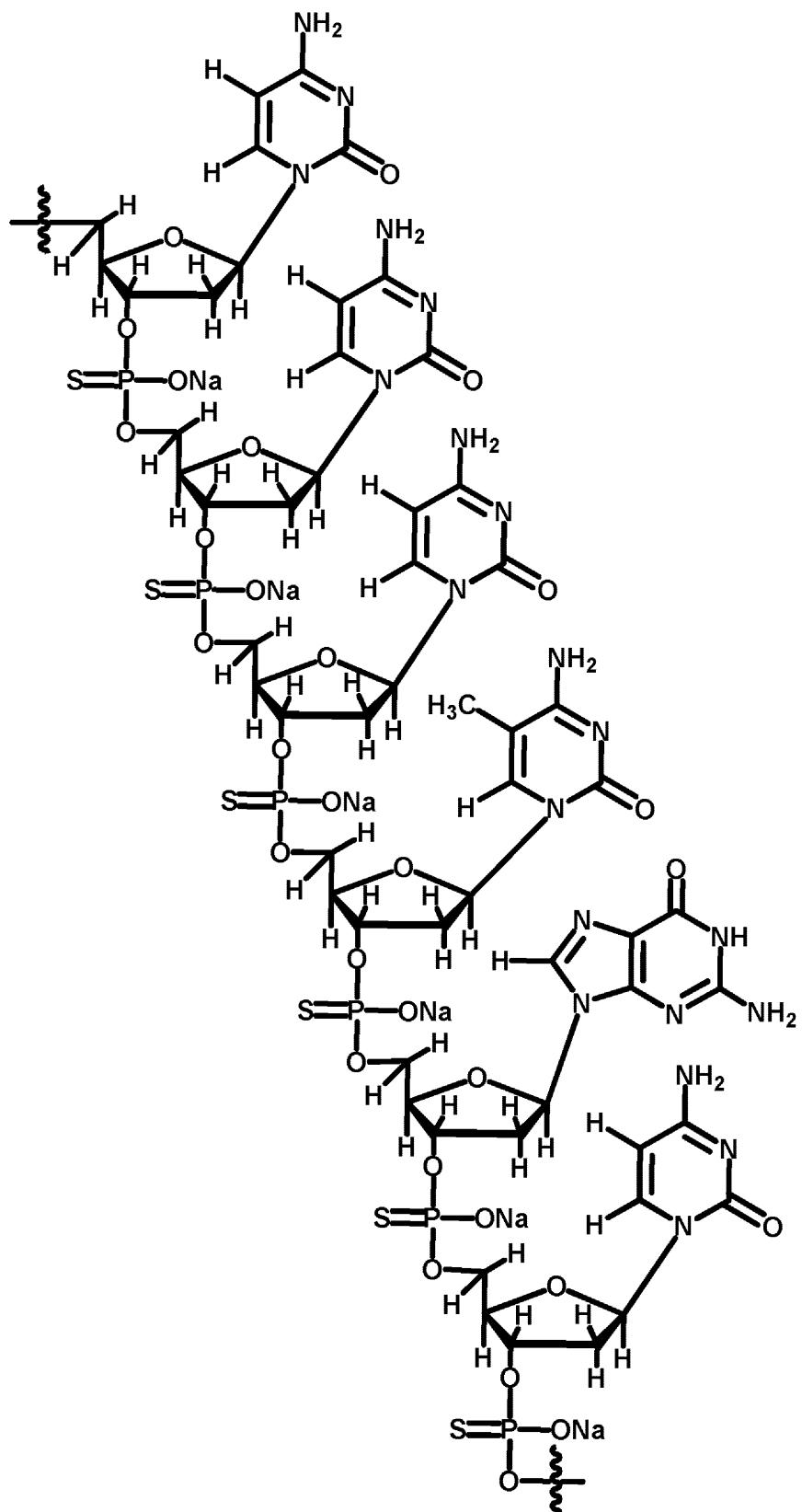
【化6】

式(I) - ページ2



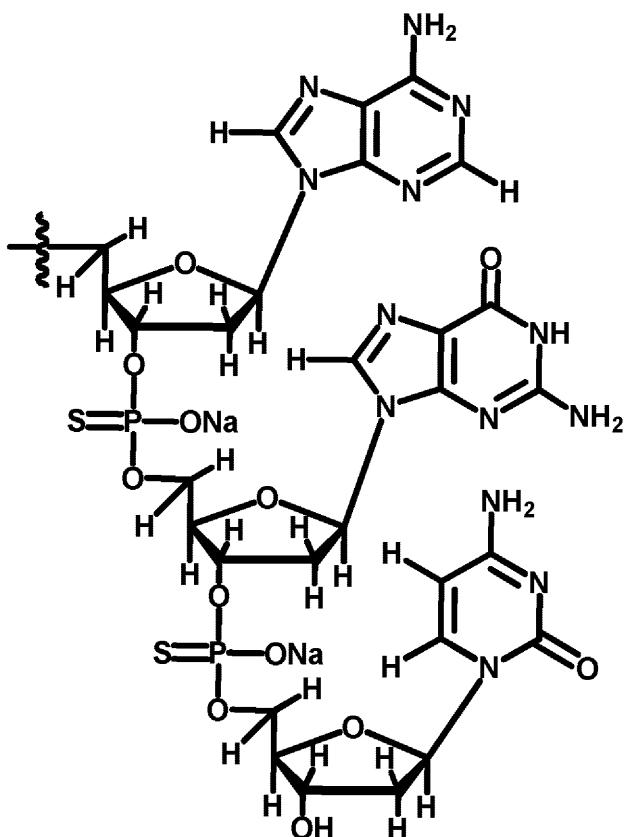
【化7】

式 (I) - ページ3



【化 8】

式 (I) - ページ 4



、又はその医薬として許容し得る塩若しくは溶媒和物。

## 【0025】

いくつかの実施態様では、重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、複数の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドを含む。

## 【0026】

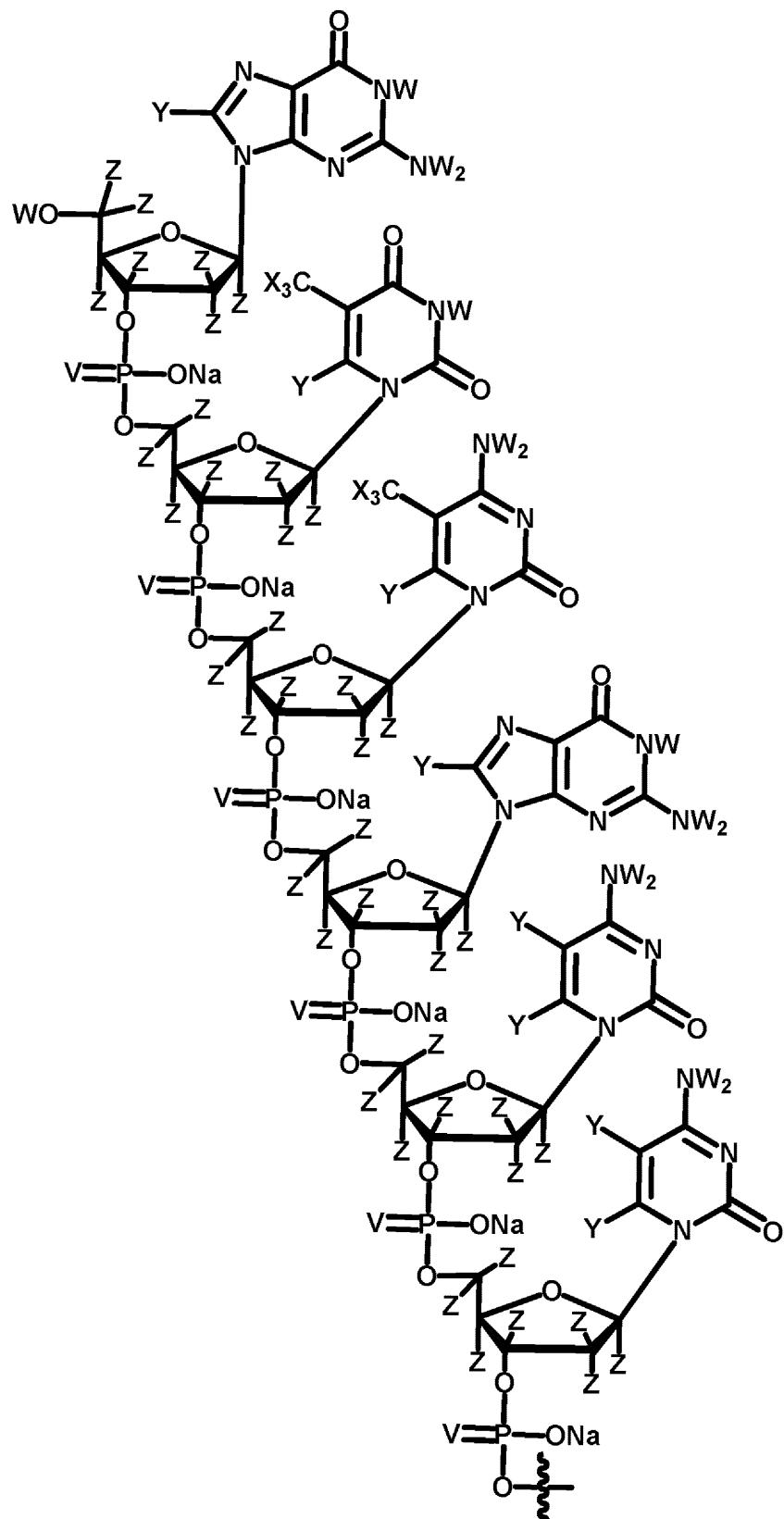
いくつかの実施態様では、重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、医薬として許容し得る塩又は溶媒和物である。

## 【0027】

いくつかの実施態様では、重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、式(I)のSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドを含む。次の式(I)の構造を、4ページにわたって描画する：

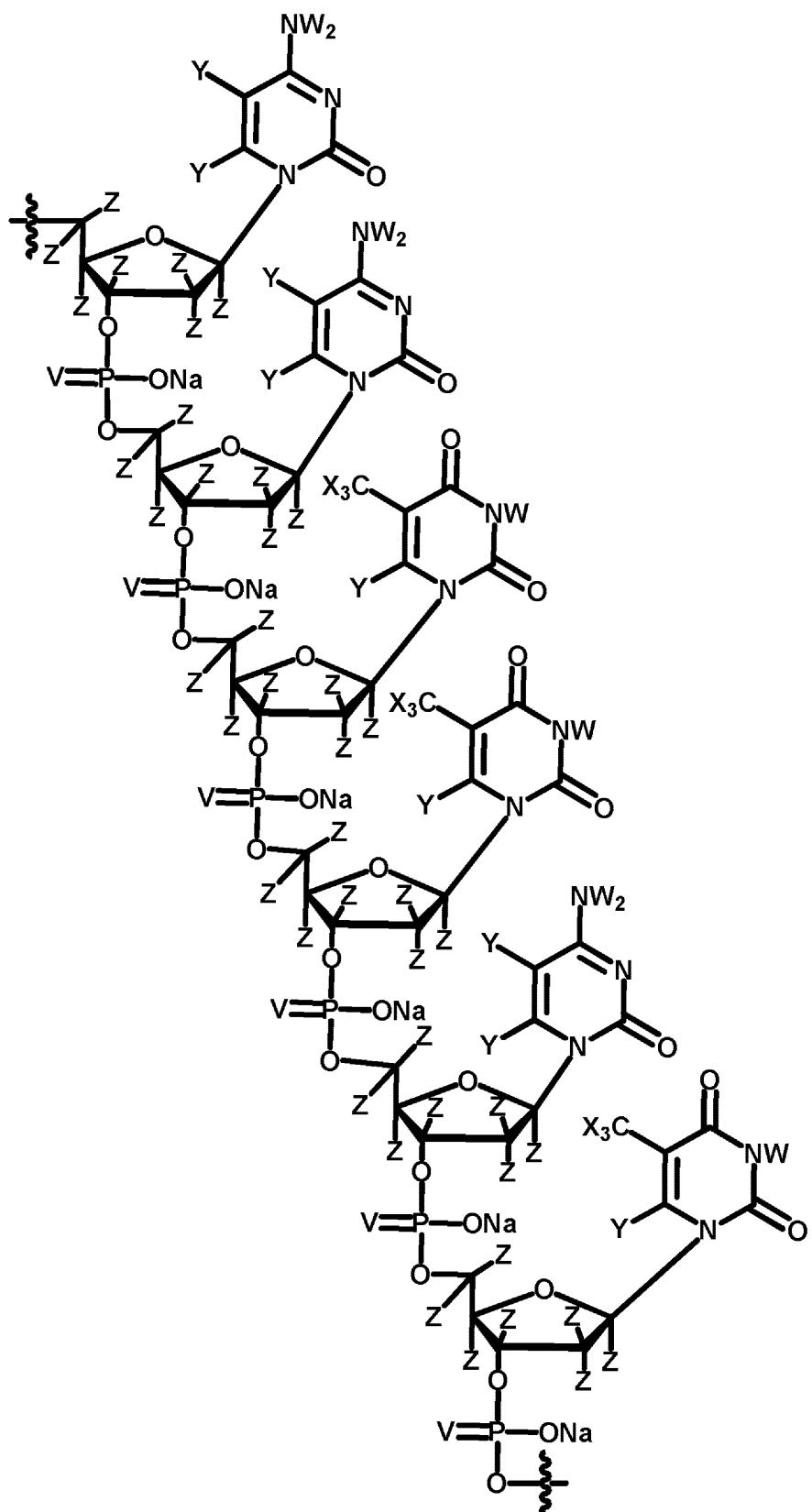
【化9】

式 (II) - ページ1



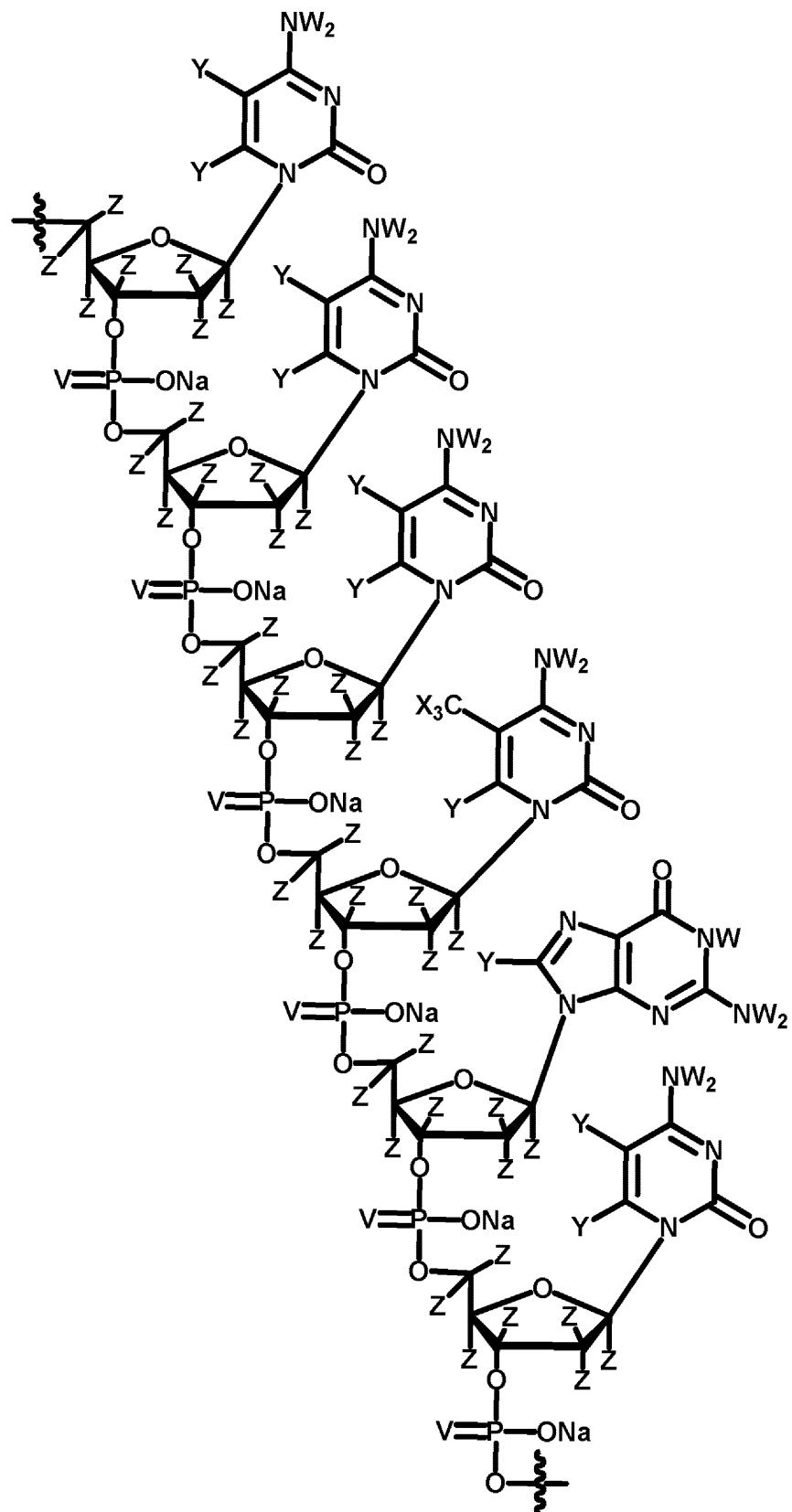
【化 10】

式 (II) - ページ2



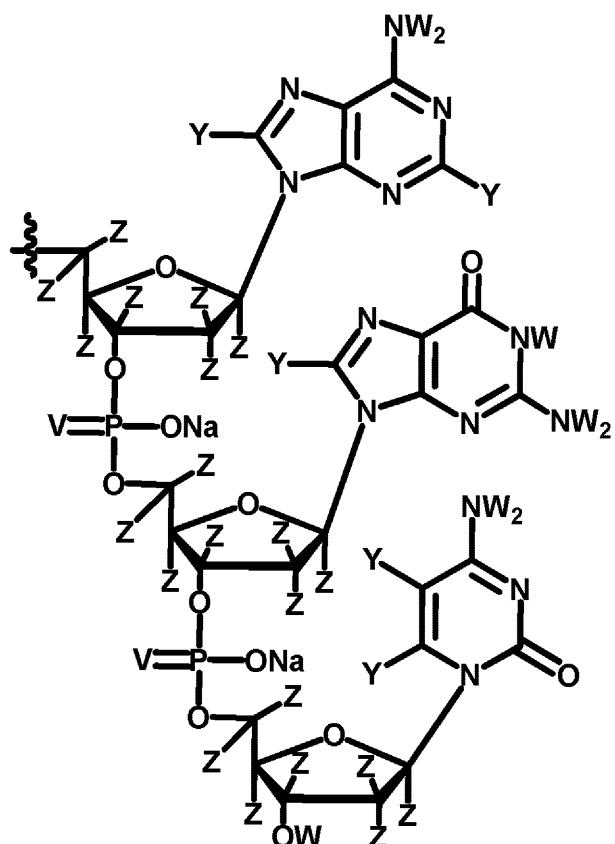
【化 11】

式 (II) - ページ3



【化12】

式 (II) - ページ 4



、又はその医薬として許容し得る塩若しくは溶媒和物(式中、Vは、酸素又は硫黄であり、W、X、Y、及びZは、水素又は重水素である)。

【0028】

いくつかの実施態様では、Vは、酸素である。

30

【0029】

いくつかの実施態様では、Vは、硫黄である。

【0030】

いくつかの実施態様では、Wの1%超、3%超、5%超、5%超、10%超、15%超、20%超、25%超、30%超、35%超、40%超、50%超、55%超、60%超、65%超、70%超、75%超、80%超、85%超、90%超、95%超、又は97%超は、重水素である。

【0031】

いくつかの実施態様では、Xの1%超、5%超、5%超、10%超、15%超、20%超、25%超、30%超、35%超、40%超、50%超、55%超、60%超、65%超、70%超、75%超、80%超、85%超、90%超、又は95%超は、重水素である。

40

【0032】

いくつかの実施態様では、Yの1%超、5%超、5%超、10%超、15%超、20%超、25%超、30%超、35%超、40%超、50%超、55%超、60%超、65%超、70%超、75%超、80%超、85%超、90%超、又は95%超は、重水素である。

【0033】

いくつかの実施態様では、Zの1%超、3%超、5%超、5%超、10%超、15%超、20%超、25%超、30%超、35%超、40%超、50%超、55%超、60%超、65%超、70%超、75%超、80%超、85%超、90%超、95%超、97%超、98%超、又は99%超は、重水素である。

【0034】

いくつかの実施態様では、式(II)中のほぼ同じ割合のW、X、Y、及びZは、Dである。

50

## 【0035】

いくつかの実施態様では、式(II)中のDであるW、X、Y、及びZの割合は、異なる。

## 【0036】

いくつかの実施態様では、式(II)のDであるW、X、Y、及びZの割合の相対的サイズは、表1に従う関係を有する。

## 【0037】

いくつかの実施態様では、式(II)のいずれか1つの重水素化されたWの重水素化の程度は、1%超、3%超、5%超、5%超、10%超、15%超、20%超、25%超、30%超、35%超、40%超、50%超、55%超、60%超、65%超、70%超、75%超、80%超、85%超、90%超、95%超、98%超、又は99%超である。

10

## 【0038】

いくつかの実施態様では、式(II)のいずれか1つの重水素化されたWの重水素化の程度は、100%である。

## 【0039】

いくつかの実施態様では、式(II)の異なる重水素化されたWの重水素化の程度は、ほぼ同じである。

## 【0040】

いくつかの実施態様では、式(II)の異なる重水素化されたWの重水素化の程度は、異なる。

20

## 【0041】

いくつかの実施態様では、式(II)のいずれか1つの重水素化されたXの重水素化の程度は、1%超、3%超、5%超、5%超、10%超、15%超、20%超、25%超、30%超、35%超、40%超、50%超、55%超、60%超、65%超、70%超、75%超、80%超、85%超、90%超、95%超、98%超、又は99%超である。

## 【0042】

いくつかの実施態様では、式(II)のいずれか1つの重水素化されたXの重水素化の程度は、100%である。

## 【0043】

いくつかの実施態様では、式(II)のいずれか1つの重水素化されたXの重水素化の程度は、1%超、3%超、5%超、5%超、10%超、15%超、20%超、25%超、30%超、35%超、40%超、50%超、55%超、60%超、65%超、70%超、75%超、80%超、85%超、90%超、95%超、98%超、又は99%超である。

30

## 【0044】

いくつかの実施態様では、式(II)の異なる重水素化されたXの重水素化の程度は、ほぼ同じである。

## 【0045】

いくつかの実施態様では、式(II)の異なる重水素化されたXの重水素化の程度は、異なる。

## 【0046】

いくつかの実施態様では、式(II)のいずれか1つの重水素化されたYの重水素化の程度は、1%超、3%超、5%超、5%超、10%超、15%超、20%超、25%超、30%超、35%超、40%超、50%超、55%超、60%超、65%超、70%超、75%超、80%超、85%超、90%超、95%超、98%超、又は99%超である。

40

## 【0047】

いくつかの実施態様では、式(II)のいずれか1つの重水素化されたYの重水素化の程度は、100%である。

## 【0048】

いくつかの実施態様では、式(II)のいずれか1つの重水素化されたZの重水素化の程度は、1%超、3%超、5%超、5%超、10%超、15%超、20%超、25%超、30%超、35%超、40%超、50%超、55%超、60%超、65%超、70%超、75%超、80%超、85%超、90%超、95%超、98%超、又は99%超である。

50

超である。

**【0049】**

いくつかの実施態様では、式(II)のいずれか1つの重水素化されたZの重水素化の程度は、100%である。

**【0050】**

いくつかの実施態様では、式(II)の異なる重水素化されたZの重水素化の程度は、ほぼ同じである。

**【0051】**

いくつかの実施態様では、式(II)の異なる重水素化されたZの重水素化の程度は、異なる。

**【0052】**

いくつかの実施態様では、式(II)中の重水素化されたW、X、Y、及びZについての重水素化の程度の平均、中央値、又は中間値は、ほぼ同じである。

**【0053】**

いくつかの実施態様では、式(II)の重水素化されたW、X、Y、及びZについての重水素化の程度の平均、中央値、又は中間値は、異なる。

**【0054】**

いくつかの実施態様では、式(II)の重水素化されたW、X、Y、及びZの重水素化の程度の相対的平均、中央値、又は中間値は、表1に従う関係を有する。

**【0055】**

いくつかの実施態様では、重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、医薬として許容し得る塩である。

**【0056】**

いくつかの実施態様では、重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、ナトリウム塩である。

**【0057】**

いくつかの実施態様では、1以上の水素を重水素(D)に置き換えることによって、1以上のキラル中心が作り出される。

**【0058】**

いくつかの実施態様では、1以上のキラル中心は、重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド内のリボース又はデオキシリボース内の1以上のC2'又はC5'原子を含む。

**【0059】**

いくつかの実施態様では、重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド内のD-リボース又はD-デオキシリボースのC2'及び/又はC5'の5%超、10%超、15%超、20%超、25%超、30%超、35%超、40%超、45%超、50%超、55%超、60%超、65%超、70%超、75%超、80%超、85%超、90%超、又は95%超は、キラル中心である。

**【0060】**

いくつかの実施態様では、重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドには、重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドのラセミ混合物が含まれる。

**【0061】**

いくつかの実施態様では、重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、鏡像体過剰を含む。

**【0062】**

いくつかの実施態様では、重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドには、ジアステレオマーの混合物が含まれる。

**【0063】**

いくつかの実施態様では、重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、式(III)のSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドを含む。次の式(III)の構造を、4ページにわたって描画する：

10

20

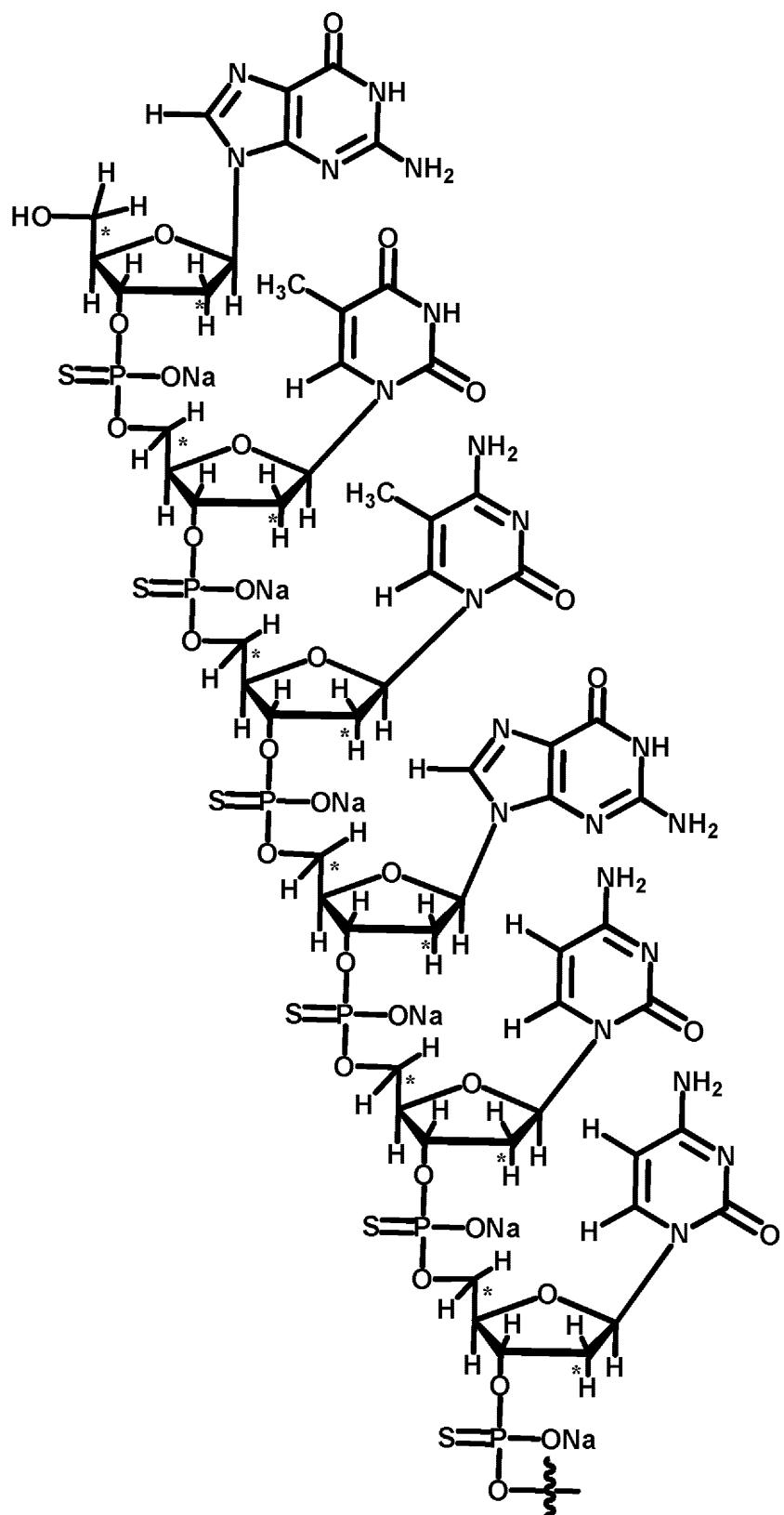
30

40

50

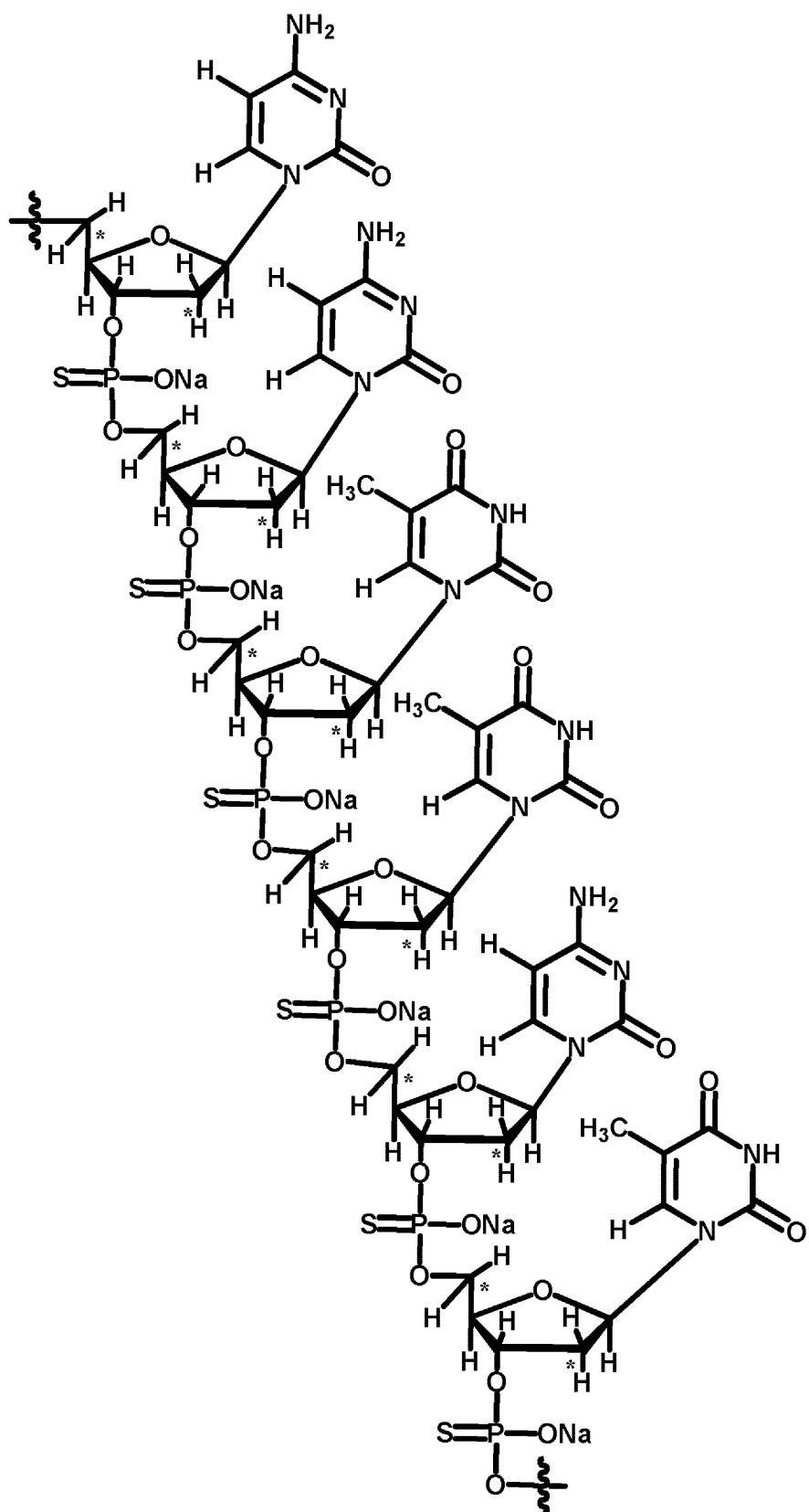
【化13】

式(III)-ページ1



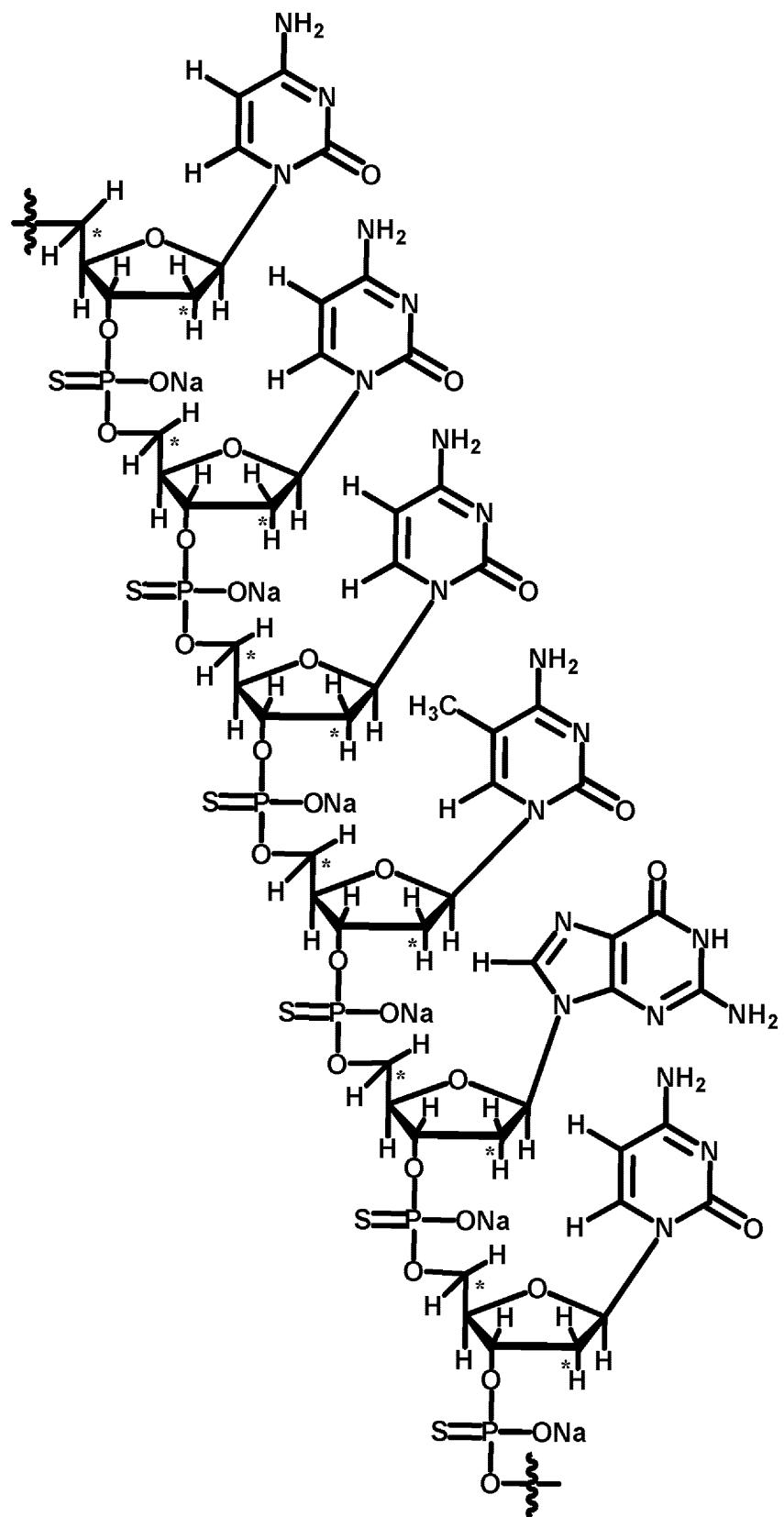
【化 14】

式 (III) - ページ 2



【化 15】

式 (III) - ページ 3



10

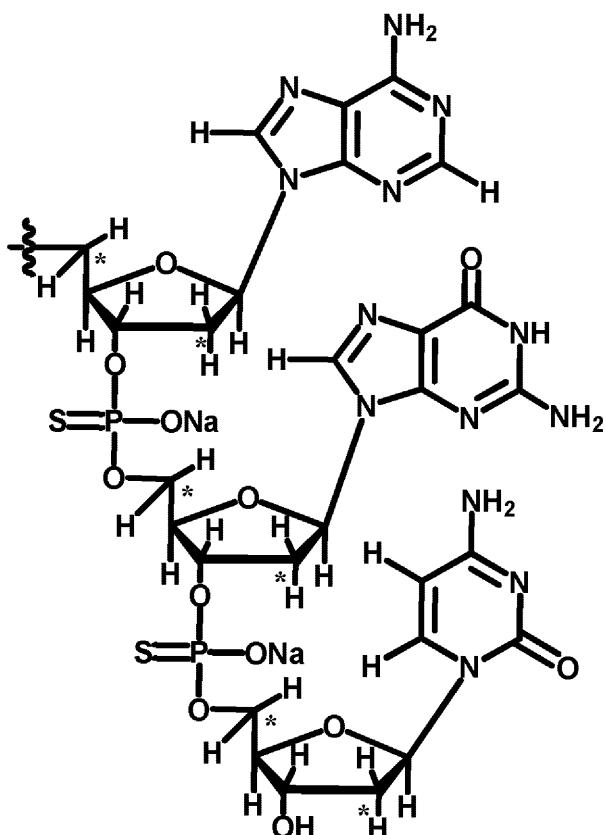
20

30

40

【化16】

式(III) - ページ4



、又はその医薬として許容し得る塩若しくは溶媒和物(式中、1以上のHは、Dに置き換える)。

【0064】

いくつかの実施態様では、重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド内の本質的にすべてのDは、対象となる1以上のヌクレオチド内に存在する。

【0065】

いくつかの実施態様では、重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド内の本質的にすべてのDは、対象となる1以上の核酸塩基内に存在する。

【0066】

いくつかの実施態様では、核酸塩基は、プリンを含む。

【0067】

いくつかの実施態様では、核酸塩基は、ピリミジンを含む。

【0068】

いくつかの実施態様では、対象となる核酸塩基は、アデニン、グアニン、シトシン、チミン、又はウラシルから選択される。

【0069】

いくつかの実施態様では、重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド内の本質的にすべてのDは、対象となる1以上の糖部分内に存在する。

【0070】

いくつかの実施態様では、対象となる1以上の糖部分は、リボース又はデオキシリボース部分である。

【0071】

いくつかの実施態様では、重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド内の対象となる1以上のヌクレオチドは、1以上のDを含む。

10

20

30

40

50

## 【0072】

いくつかの実施態様では、対象となるヌクレオチドの少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、又は100%は、1以上のDを含む。

## 【0073】

いくつかの実施態様では、対象となる少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、少なくとも21、少なくとも22、少なくとも23、少なくとも24、少なくとも25、少なくとも26、少なくとも27、少なくとも28、少なくとも29、又は少なくとも30個のヌクレオチドは、1以上のDを含む。

10

## 【0074】

いくつかの実施態様では、対象となる1以上のヌクレオチドそれぞれは、少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、又は少なくとも12個のDを含む。

20

## 【0075】

いくつかの実施態様では、対象となる1以上のヌクレオチドのそれぞれは、同じ数のDを含む。

## 【0076】

いくつかの実施態様では、対象となる2以上のヌクレオチドは、異なる数のDを含む。

## 【0077】

いくつかの実施態様では、対象となる1以上の核酸塩基は、1以上のDを含む。

## 【0078】

いくつかの実施態様では、対象となる核酸塩基の少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、又は100%は、1以上のDを含む。

30

## 【0079】

いくつかの実施態様では、対象となる少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、少なくとも21、少なくとも22、少なくとも23、少なくとも24、少なくとも25、少なくとも26、少なくとも27、少なくとも28、少なくとも29、又は少なくとも30個のヌクレオチドは、1以上のDを含む。

40

## 【0080】

いくつかの実施態様では、対象となる1以上の核酸塩基のそれぞれは、少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、又は少なくとも5個のDを含む。

## 【0081】

いくつかの実施態様では、対象となる核酸塩基のそれぞれは、同じ数のDを含む。

## 【0082】

いくつかの実施態様では、対象となる2以上の核酸塩基は、異なる数のDを含む。

## 【0083】

いくつかの実施態様では、対象となる1以上の核酸塩基は、プリンを含む。

## 【0084】

50

いくつかの実施態様では、プリンは、アデニン又はグアニンである。

【0085】

いくつかの実施態様では、対象となる1以上の核酸塩基は、ピリミジンを含む。

【0086】

いくつかの実施態様では、ピリミジンは、シトシン、チミン、又はウラシルである。

【0087】

いくつかの実施態様では、対象となる1以上の糖部分は、1以上のDを含む。

【0088】

いくつかの実施態様では、対象となる糖部分の少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、又は100%は、1以上のDを含む。 10

【0089】

いくつかの実施態様では、対象となる少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、少なくとも21、少なくとも22、少なくとも23、少なくとも24、少なくとも25、少なくとも26、少なくとも27、少なくとも28、少なくとも29、又は少なくとも30個の糖部分は、1以上のDを含む。 20

【0090】

いくつかの実施態様では、対象となる1以上の糖部分のそれぞれは、少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、又は少なくとも5個のDを含む。

【0091】

いくつかの実施態様では、対象となる糖部分のそれぞれは、同じ数のDを含む。

【0092】

いくつかの実施態様では、対象となる2以上の糖部分は、異なる数のDを含む。

【0093】

いくつかの実施態様では、対象となる1以上の糖部分は、リボース又はデオキシリボースを含む。 30

【0094】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、本明細書で提供される重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドと医薬として許容し得る補助剤及び/又は賦形剤とを含む医薬組成物である。

【0095】

いくつかの実施態様では、該医薬組成物は、経口用医薬組成物である。

【0096】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、炎症性腸疾患(IBD)を治療する方法であつて、本明細書で提供される有効量の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドを、それを必要とする患者に投与することを含む前記方法である。ここでは、重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、IBDを治療するのに有効である。 40

【0097】

いくつかの実施態様では、IBDは、クローン病である。

【0098】

いくつかの実施態様では、IBDは、潰瘍性大腸炎である。

【0099】

いくつかの実施態様では、重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、経口的に投与される。

【発明を実施するための形態】

【0100】

(詳細な説明)

用語「同位体濃縮された」とは、その原子の天然の同位体組成以外の同位体組成を有する原子をいう。「同位体濃縮された」とは、その原子の天然の同位体組成以外の同位体組成を有する少なくとも1つの原子を含有する化合物をいうこともできる。本明細書で使用する場合、「同位体置換体」は、同位体濃縮された化合物である。

【0101】

用語「同位体濃縮」とは、その原子の天然の同位体組成に代わる、分子内の所与の原子でのある量の特定の同位体の取り込みの割合をいう。例えば、所与の原子での1%の重水素濃縮は、所与の試料中の1%の分子が、指定の位置で重水素を含有することを意味する。重水素の天然に存在する分布は、約0.0156%であるので、非濃縮出発材料を使用して合成された化合物内のいずれかの位置での重水素濃縮は、約0.0156%である。

10

【0102】

本明細書で提供される化合物に関しては、ある特定の原子配置が、重水素又は「D」を有すると称される場合、この位置での重水素の存在比が、約0.015%である重水素の天然の存在比よりも実質的に高いことを理解されたい。

【0103】

一態様では、本明細書で提供されるのは、そのうちの1以上の水素が重水素(D)に置き換えられた複数の水素を有する同位体濃縮されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドである。

20

【0104】

本開示は、特に、クローン病(CD)又は潰瘍性大腸炎(UC)などの慢性炎症性腸疾患(IBD)の治療のための治療薬としての、抗SMAD7剤の同位体置換体、こうした同位体置換体を含有する医薬組成物、及び抗SMAD7剤の同位体置換体の使用を提供する。

【0105】

本明細書で提供される抗SMAD7剤の同位体置換体は、例えば、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドの同位体置換体、又はSMAD7低分子干渉(siRNA、RNAi)などの同位体置換体を含むことができる。

【0106】

本明細書で提供される抗SMAD7剤の同位体置換体は、例えば、限定はされないが、重水素(D)、トリチウム(T)、<sup>13</sup>C、<sup>33</sup>S、<sup>34</sup>S、<sup>36</sup>S、<sup>15</sup>N、<sup>17</sup>O、及び<sup>31</sup>Pを含めた1以上の同位体について同位体濃縮されている。さらに、2以上の同位体の組み合わせを含有する組成物も企図される。さらに、天然の存在比分布を欠く同位体消耗化合物が企図される。例えば、100%<sup>1</sup>H、<sup>12</sup>C、又は<sup>16</sup>Oなどからなる化合物。

30

【0107】

この開示は、ある程度、アンチセンスオリゴヌクレオチドなどの治療薬の同位体濃縮(例えば重水素化)が、例えばインビボ半減期を増大させることによって、その治療薬の薬物動態的、薬力学的、及び毒性プロファイルに対する有益な効果を有することができるという認識に基づく。

【0108】

例えば、いかなる特定の理論に拘泥されることも望まないが、ある種のH原子の同位体濃縮(例えば重水素化)は、核酸塩基のインビボでの酸化を低下させ、それによって、同位体濃縮されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドの有効な半減期を増大させることができると考えられている。特に、核酸塩基アデニン及びグアニンは、インビボでの酸化を受けやすいと考えられている。核酸塩基の酸化は、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドとそのSMAD7標的配列との間のH-架橋形成を防止し、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドを不活性化することができる。核酸塩基の水素イオンの同位体濃縮(例えば重水素化)は、核酸塩基のインビボでの酸化を遅延及び低下させ、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドの有効性及び有効な半減期を増大させることができる。インビボでの酸化は、通常、IBDなどの炎症及び炎症性疾患に関連して起こる。炎症においては、インビボでの酸化は、しばしば、活性酸素種(ROS)(その產生の上昇は、腫瘍壞死因子(TNF)、インター

40

50

ロイキン1(IL1)、インターロイキン6(IL6)、又はインターロイキン8(IL8)を含めた炎症性サイトカイン及びケモカインによって誘発される)によって媒介される。

【0109】

一態様では、本明細書で提供されるのは、同位体濃縮されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド又はsiRNAである。いくつかの実施態様では、同位体濃縮されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド又はsiRNAは、重水素化されている。いくつかの実施態様では、重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド又はsiRNAは、複数の水素(H)を有し、それによって、該複数のHのうちの1以上のHは、Dによって置き換えられる。

【0110】

SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド

アンチセンスオリゴヌクレオチドは、標的タンパク質(例えばSMAD7)をコードするメッセンジャーRNA(mRNA)と相補的な、短い合成のオリゴヌクレオチド配列である。アンチセンスオリゴヌクレオチド配列は、mRNAとハイブリッド形成し、二本鎖ハイブリッドを生じし、これは、DNA/RNAハイブリッド鎖を分解するRNase Hなどの広く分布する(ubiquitary)触媒酵素の活性化をもたらすことができ、したがってタンパク質翻訳を妨げる。理論には拘泥されないが、本明細書で提供されるアンチセンスオリゴヌクレオチドは、RNA又はDNAとしてのその標的配列とハイブリッド形成することができる。したがって、標的としてDNA配列が提供される場合でも、対応するRNA配列(チミンの代わりにウラシルを含む)が含まれる。

【0111】

本明細書で提供される同位体濃縮されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、いずれか1つの哺乳類生物由来のSMAD7を特異的に標的にする。こうした哺乳類生物としては、例えば、限定はされないが、ヒト、霊長類(例えば、サル、チンパンジー、オランウータン、及びゴリラ)、ネコ、イヌ、ウサギ、家畜(例えば、ウシ、ウマ、ヤギ、ヒツジ、ブタ)、及びげっ歯類(例えば、マウス、ラット、ハムスター、及びモルモット)が挙げられる。

【0112】

同位体濃縮されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、いずれかの翻訳領域又はいずれかの非翻訳領域を含む、SMAD7のいずれか1つの領域を標的にすることができます。SMAD7のいずれかの8以上、10以上、12以上、14以上、16以上、18以上、20以上、22以上、24以上、26以上、28以上、又は30以上の連続するヌクレオチドが、同位体濃縮されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドによって標的にされ得る。

【0113】

いくつかの実施態様では、同位体濃縮されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、ヒトSMAD7内の、ある領域を標的にすることができる。いくつかの実施態様では、同位体濃縮されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、ヒトSMAD7の、8以上、10以上、12以上、14以上、16以上、18以上、20以上、22以上、24以上、26以上、28以上、又は30以上の連続するヌクレオチドの領域を標的にすることができる。いくつかの実施態様では、同位体濃縮されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、配列番号:1の核酸配列を含むヒトSMAD7内のある領域、又は対応するRNA配列を標的にすることができる。

【0114】

配列番号:1(NM\_005904.3のコード配列:CDS(288-1568);ホモサピエンスSMADファミリーメンバー7(SMAD7)、転写変異体1、mRNA)(領域108~128、下線部):

10

20

30

40

## 【化17】

ATG TTCAGGACCA AACGATCTGC GCTCGTCCGG CGTCTCTGGA GGAGCCGTGC  
 GCCCGGCGGC GAGGACGAGG AGGAGGGCGC AGGGGGAGGT GGAGGAGGAG  
GCGA*GCTGCG GGGAGAAGGG GCGAC*GGACA GCCGAGCGCA TGGGGCCGGT  
 GGCAGCGGCC CGGGCAGGGC TGGATGCTGC CTGGGCAAGG CGGTGCGAGG  
 TGCCAAAGGT CACCACCATC CCCACCCGCC AGCCGCGGGC GCCGGCGCGG  
 CCGGGGGCGC CGAGGCAGGAT CTGAAGGCAGC TCACGCACTC GGTGCTCAAG  
 10 AAACTGAAGG AGCAGGCAGCT GGAGCTGCTG CTCCAGGCCG TGGAGTCCCCG  
 CGGCAGGGACG CGCACCGCGT GCCTCCTGCT GCCCGGCCGC CTGGACTGCA  
 GGCTGGGCCCG GGGGGCGCCC GCCGGCGCGC AGCCTGCGCA GCCGCCCTCG  
 TCCTACTCGC TCCCCCTCCT GCTGTGCAAA GTGTTCAAGGT GGCCGGATCT  
 CAGGCATTCC TCGGAAGTCA AGAGGCTGTG TTGCTGTGAA TCTTACGGGA  
 AGATCAAACCC CGAGCTGGTG TGCTGCAACC CCCATCACCT TAGCCGACTC  
 TGCGAACTAG AGTCTCCCCC CCCTCCTTAC TCCAGATAACC CGATGGATT  
 20 TCTCAAACCA ACTGCAGACT GTCCAGATGC TGTGCCTTCC TCCGCTGAAA  
 CAGGGGGAAC GAATTATCTG GCCCCTGGGG GGCTTCAGA TTCCCAAACCTT  
 CTTCTGGAGC CTGGGGATCG GTCACACTGG TGCAGGGTGG CATACTGGGA  
 GGAGAAGACG AGAGTGGGGAGG GGCTCTACTG TGTCCAGGAG CCCTCTCTGG  
 ATATCTTCTA TGATCTACCT CAGGGGAATG GCTTTGCCT CGGACAGCTC  
 AATTGGACA ACAAGAGTCA GCTGGTGCAG AAGGTGCGGA GCAAAATCGG  
 CTGCGGCATC CAGCTGACGC GGGAGGTGGA TGGTGTGTGG GTGTACAACC  
 30 GCAGCAGTTA CCCCATCTTC ATCAAGTCCG CCACACTGGA CAACCCGGAC  
 TCCAGGACGC TGTTGGTACA CAAGGTGTTCC CCCGGTTTCT CCATCAAGGC  
 TTTCGACTAC GAGAAGGCGT ACAGCCTGCA GCGGCCCAAT GACCACGAGT  
 TTATGCAGCA GCCGTGGACG GGCTTTACCG TGCAGATCAG CTTTGTGAAG  
 GGCTGGGGCC AGTGCTACAC CCGCCAGTTC ATCAGCAGCT GCCCGTGCTG  
 GCTAGAGGTC ATCTTCAACA GCCGGTAG

## 【0115】

40

いくつかの実施態様では、同位体濃縮されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、配列番号:1の核酸配列を含むヒトSMAD7の領域108～128、又は対応するRNA配列を標的にする。

## 【0116】

50

いくつかの実施態様では、同位体濃縮されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、配列番号:1の核酸配列を含むヒトSMAD7のヌクレオチド403、233、294、295、296、298、299、又は533、又は対応するRNA配列を標的にする。

## 【0117】

50

いくつかの実施態様では、同位体濃縮されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、

## 【化18】

配列番号: 2 (5'- GTCGCCCCTTCTCCCCGCAG-3')

のヌクレオチド配列を含む。

## 【0118】

いくつかの実施態様では、同位体濃縮されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは

、  
【化19】

配列番号: 3 (5'- GTCGCCCCTTCTCCCCGCAGC-3')

10

のヌクレオチド配列を含む。

## 【0119】

本明細書で提供される同位体濃縮されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、天然に存在する核酸塩基、糖、及び共有結合性のヌクレオチド間(骨格)結合、並びに天然に存在しない部分を含むことができる。例えば、同位体濃縮されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、例えば1以上のホスホロチオエート結合を含む、混合型の骨格を含むことができる。いくつかの実施態様では、同位体濃縮されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、5-メチルシトシンによって置き換えられた1以上のシトシン残基を含むことができる。いくつかの実施態様では、1以上のシトシン残基は、CpG対の一部を形成する。

20

## 【0120】

いくつかの実施態様では、同位体濃縮されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、限定はされないが、5-メチル-2' -デオキシシチジン5' -リン酸、及び5-メチル-2' -デオキシシチジン5' -モノホスホロチオエートを含めた、デオキシシチジン及び/又は5-メチル2' -デオキシシチジンなどの人工のヌクレオチドを含むことができる。

## 【0121】

いくつかの実施態様では、同位体濃縮されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは

、  
【化20】

配列番号: 4 (5'- GTXGCCCCTTCTCCCGCAG-3')

30

(ここでは、Xは、5-メチル2' -デオキシシチジンである)の核酸配列を含む。

## 【0122】

いくつかの実施態様では、同位体濃縮されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは

、  
【化21】

配列番号: 5 (5'- GTXGCCCCTTCTCCGXGCAG-3')

(ここでは、Xは、5-メチル2' -デオキシシチジンである)の核酸配列を含む。

## 【0123】

いくつかの実施態様では、同位体濃縮されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは

、  
【化22】

配列番号: 6 (5'- GTXYCCCCTTCTCCXYCAG-3')

40

(ここでは、任意に、ヌクレオチドX又はYのうちの少なくとも1つが、メチル化された窒素塩基を含むという条件で、Xは、シトシン及び5-メチルシトシンヌクレオシド又は2' -0-メチルシトシンヌクレオシドからなる群から選択される窒素塩基を含むヌクレオチドであり、Yは、グアニン及び5-メチルグアニン又は2' -0-メチルグアニンヌクレオシドからなる群から選択される窒素塩基を含むヌクレオチドである)の核酸配列を含む。

50

## 【0124】

いくつかの実施態様では、同位体濃縮されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは

## 【化23】

配列番号: 7: (5'-GTC\* GCC CCT TCT CCC C\*GC AGC-3')

(それによってC\*は5-メチル-2' -デオキシシチジンを表す)の核酸配列を含む。いくつかの実施態様では、同位体濃縮されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合のうちの少なくとも1つは、0,0結合型ホスホロチオエートである。いくつかの実施態様では、同位体濃縮されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合のうちのすべてが、0,0結合型ホスホロチオエートであり得る。いくつかの実施態様では、同位体濃縮されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、配列番号:5のヌクレオチド配列を含むSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドであり、ここでは、20個のヌクレオチド間結合のそれぞれが、0,0結合型ホスホロチオエート結合である。

10

## 【0125】

いくつかの実施態様では、同位体濃縮されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、リン酸結合、例えば一リン酸結合である、少なくとも1つのヌクレオシド間結合を含む。

## 【0126】

いくつかの実施態様では、同位体濃縮されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、ホスホロチオエート結合である少なくとも1つのヌクレオシド間結合を含む。いくつかの実施態様では、同位体濃縮されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、又はそれ以上のホスホロチオエート結合を含む。いくつかの実施態様では、同位体濃縮されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド内のヌクレオシド間結合の少なくとも5%、10%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、又は100%は、ホスホロチオエート結合である。いくつかの実施態様では、すべてのヌクレオシド間結合が、ホスホロチオエート結合である。

20

## 【0127】

いくつかの実施態様では、同位体濃縮されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、少なくとも1つの非天然のヌクレオシド、例えば、5-メチル-2' -デオキシシチジン-5' -一リン酸及び5-メチル-2' -デオキシシチジン-5' -モノホスホロチオエートを含む。いくつかの実施態様では、同位体濃縮されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、又はそれ以上のデオキシシチジン及び/又は5-メチル2' -デオキシシチジンを含む。いくつかの実施態様では、同位体濃縮されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド内のヌクレオチドの少なくとも5%、10%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、又は100%は、デオキシシチジン及び/又は5-メチル-2' -デオキシシチジンを含む。いくつかの実施態様では、同位体濃縮されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、又はそれ以上のデオキシシチジン及び/又は5-メチル2' -デオキシシチジンを含む。いくつかの実施態様では、同位体濃縮されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、1以上のデオキシシチジンを含み、かつ5-メチル2' -デオキシシチジンを含まない。いくつかの実施態様では、同位体濃縮されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、1以上の5-メチル2' -デオキシシチジンを含み、かつデオキシシチジンを含まない。

30

40

## 【0128】

いくつかの実施態様では、同位体濃縮されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、核酸配列:

## 【化24】

5'-GTXGCCCTTCTCCCXGCAG-3' (配列番号:8)

(ここでは、Xは、5-メチル-2'-デオキシシチジンであり、すべてのヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエート結合である)を含む。

## 【0129】

いくつかの実施態様では、同位体濃縮されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、核酸配列

## 【化25】

5'-GTXGCCCTTCTCCCXGCAGC-3' (配列番号:9)

(ここでは、Xは、5-メチル-2'-デオキシシチジンであり、すべてのヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエート結合である)を含む。

## 【0130】

いくつかの実施態様では、同位体濃縮されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、この同位体濃縮されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドの5'-及び/又は3'-末端に位置するメチルホスホン酸結合を含む。

## 【0131】

いくつかの実施態様では、同位体濃縮されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、医薬として許容し得る塩又は溶媒和化合物を含む。いくつかの実施態様では、この溶媒和化合物は、水和物である。いくつかの実施態様では、同位体濃縮されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、1から20個のO,O結合型ホスホロチオエートヌクレオチド間結合を任意に含むことができる配列番号:7の核酸配列を含む、同位体濃縮されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドのナトリウム塩である。同位体濃縮されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドの企図される塩には、完全に中和されているものが含まれ、例えば、各ホスホロチオエート結合は、Na<sup>+</sup>などのイオンを伴う。いくつかの実施態様では、同位体濃縮されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドの塩は、部分的にのみ中和されている。例えば、すべてに満たないホスホロチオエート結合が、イオンを伴う(例えば、99%未満、95%未満、90%未満、85%未満、80%未満、85%未満、80%未満、75%未満、70%未満、65%未満、60%未満、55%未満、50%未満、45%未満、40%未満、35%未満、30%未満、25%未満、20%未満、15%未満、10%未満、5%未満、3%未満、又は1%未満が中和されている)。

## 【0132】

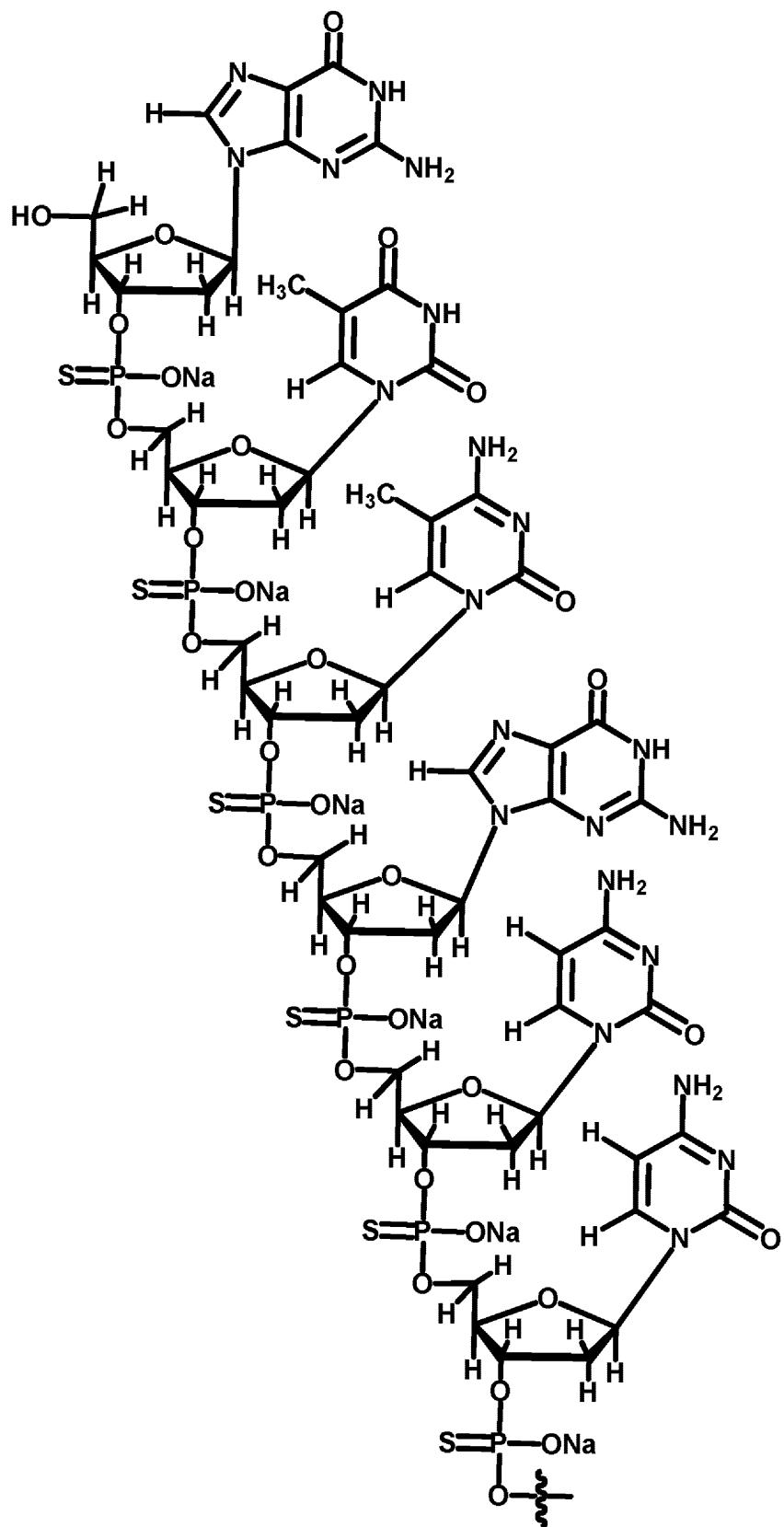
同位体濃縮させることができる例示的なSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、米国特許第6,159,697号、第7,807,818号、及び第8,648,186号に、また国際特許出願公開WO 2010/054826(これらをそれぞれ参照により本明細書に組み込む)に記載されている。

## 【0133】

いくつかの実施態様では、同位体濃縮されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、式(I)のSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドを含む。次の式(I)の構造を、4ページにわたって描画する:

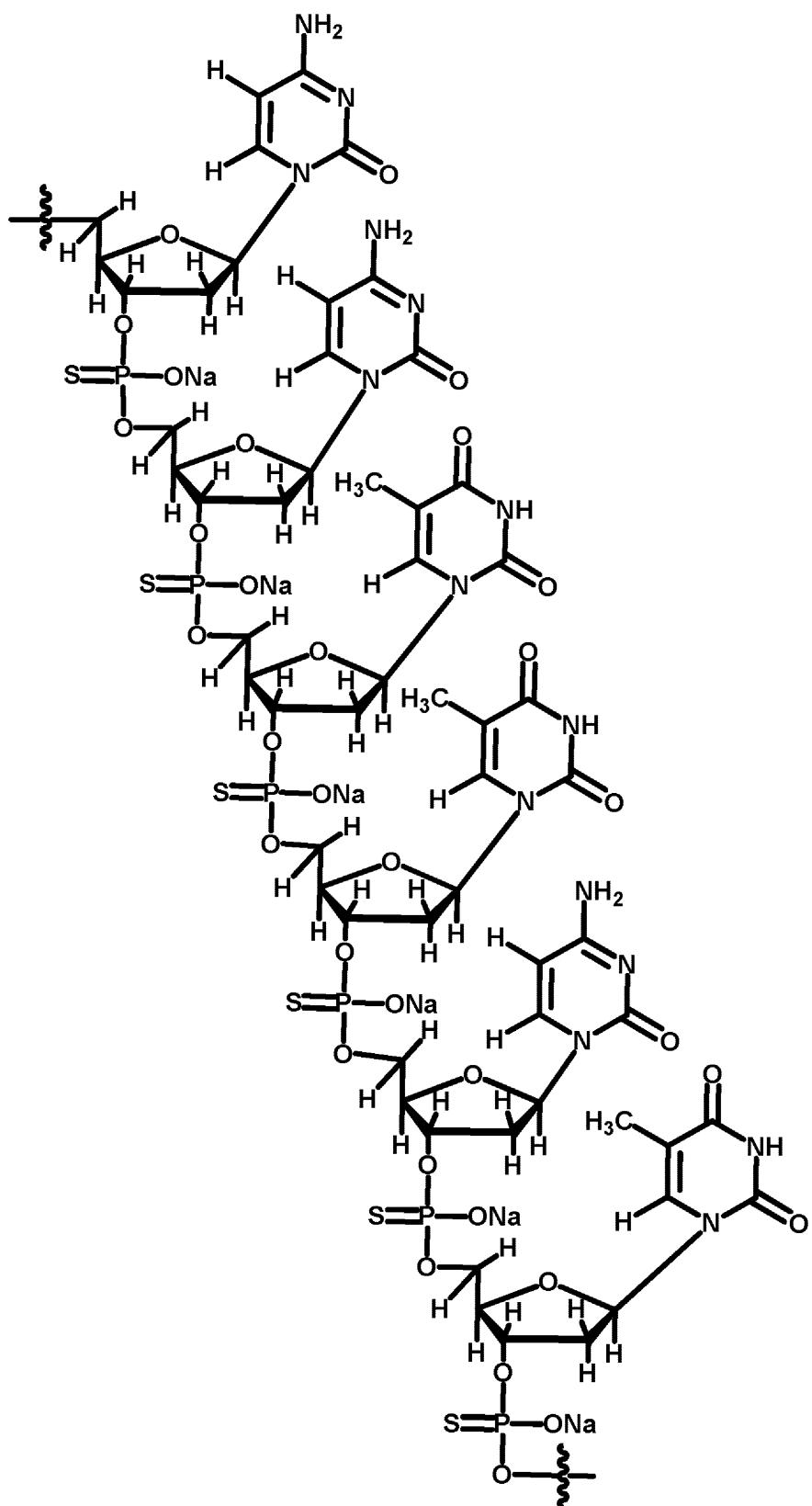
【化 2 6】

式 (I) - ページ 1



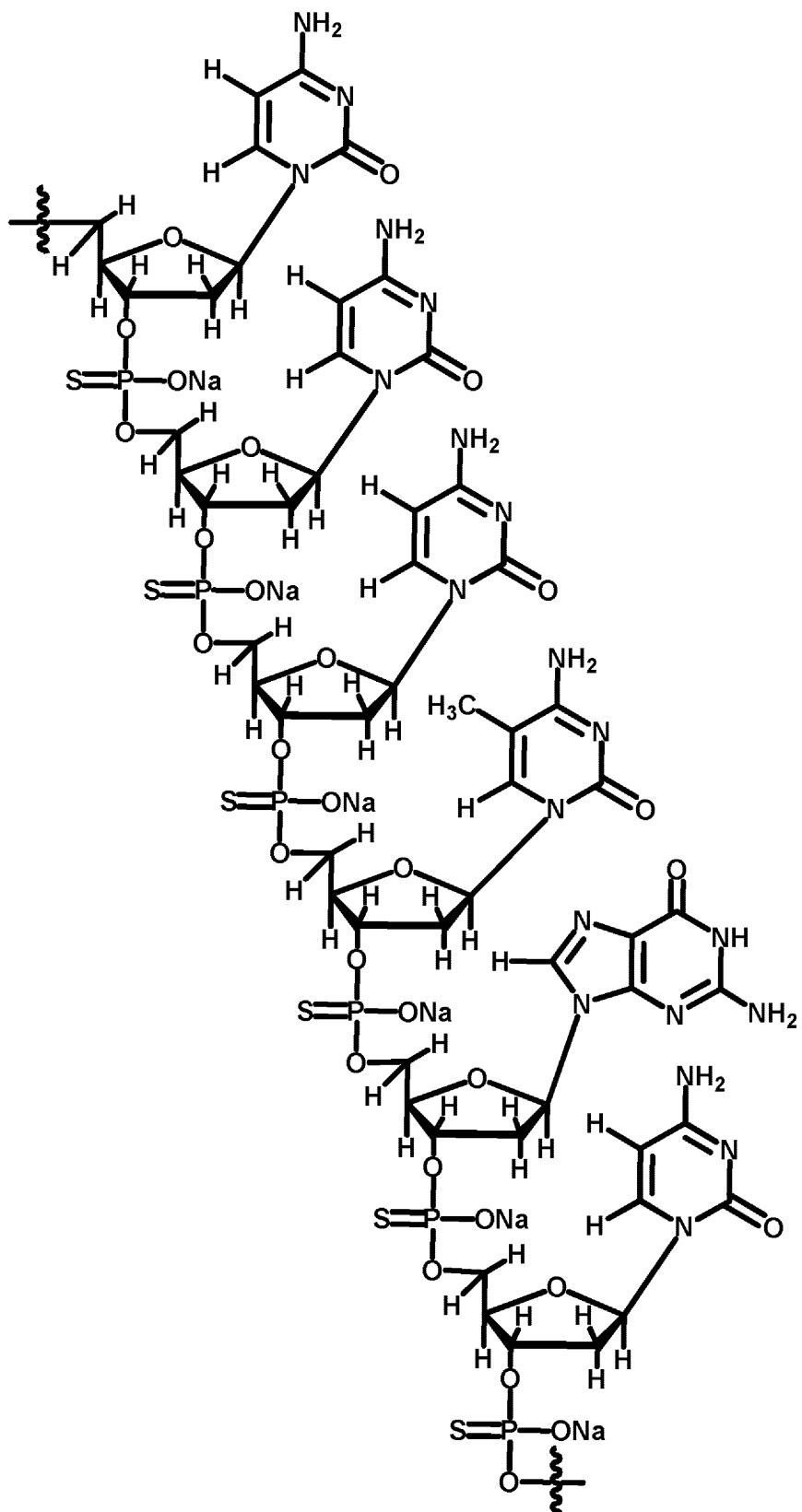
【化 27】

式 (I) - ページ 2



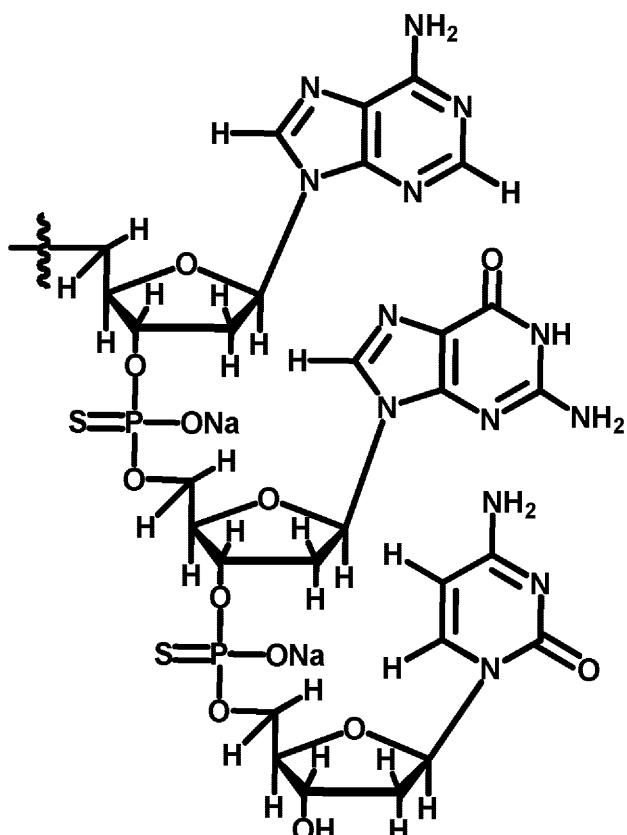
【化 2 8】

式 (I) - ページ 3



【化29】

式(I) - ページ4



20

20

、又はその医薬として許容し得る塩若しくは溶媒和物(式中、1以上のHは、Dに置き換える)。

## 【0134】

いくつかの実施態様では、本明細書で提供される同位体濃縮されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド内の2'-デオキシリボヌクレオチドは、対応するリボヌクレオチドに置き換えられる。

## 【0135】

(重水素化)

重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドを含めた、本明細書で提供される重水素化された抗SMAD7剤は、当業者に公知の方法を使用して合成することができる。例えば、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、当業者に公知の標準のオリゴヌクレオチド合成方法を使用して調製することができる。重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、例えば、対象となる抗SMAD7剤内の1以上のHをDと交換することによって、又は、D濃縮された出発材料を用いて対象となる抗SMAD7剤を合成することによって調製することができる。例えば、米国特許公開第2014/0039175号(特に「従来技術の説明」段落[0013]～[0027]を参照のこと)、及び第2014/0142141号;Maedaらの文献(2009)Tetrahedron Letters 16(19-20), 1643-1646;Sajikiらの文献(2003)Nucleic Acids Research Supplement No. 3,55-56を参照されたい。重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドの合成のための重水素化出発材料は、例えば、Sigma-Aldrich社(Saint Louis, MO)、Glen Research社(Sterling, VA)、及びOmicron Biochemicals社(South Bend, IN)から、市販品として入手できる。

## 【0136】

当業者は、核酸を含めた水素(H)を有するすべての化合物において、水素原子が、水素と重水素(D)との混合物に相当することを理解している。Dの天然の存在比は、化合物又は

30

40

50

組成物中に存在するHの約0.015%である。したがって、化合物又は組成物は、化合物中又は組成物中のDのレベルが約0.015%という天然のレベルを超えるならば重水素化されていることが、当業者に認識されるであろう。例えば、化合物は、化合物中又は組成物中の少なくとも0.02%、少なくとも0.05%、少なくとも0.1%、少なくとも0.2%、少なくとも0.5%、少なくとも1.0%、少なくとも2.%、又はより高い割合の(100%のHを含めてそれ以下の)HがDで置き換えられているならば、D濃縮又は重水素化されている。

#### 【0137】

当業者は、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド内に存在するH原子がDと交換される能力が変わり得ることをさらに理解するであろう。化学交換反応の機構(例えば、酸-塩基触媒作用)、反応条件(pH及び温度など)、及びSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドの分子構造に関する事項、例えば、水素結合相互作用におけるH原子の関与を含めた多くの因子が、交換に影響を与えることが分かっている。一般に、陽子が不安定であるほど、重水素で交換される可能性が高い。

10

#### 【0138】

いくつかの実施態様では、本明細書で提供される同位体濃縮されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドである。

#### 【0139】

重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、複数のHを有し、Dで置き換えられたいずれかの数のHを有することができる。いくつかの実施態様では、単一のHのみが、Dで置き換えられる。いくつかの実施態様では、すべてのHが、Dで置き換えられる。いくつかの実施態様では、Hの少なくとも1%、少なくとも3%、少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、又は少なくとも99%が、重水素で置き換えられる。

20

#### 【0140】

Dによって置き換えられたHは、Dの天然の存在度よりも高い任意の程度まで、Dを濃縮することができる。いくつかの実施態様では、Dで置き換えられたHは、0.03%を超えるD、0.1%を超えるD、0.3%を超えるD、1%を超えるD、3%を超えるD、10%を超えるD、15%を超えるD、20%を超えるD、25%を超えるD、25%を超えるD、30%を超えるD、35%を超えるD、40%を超えるD、45%を超えるD、50%を超えるD、55%を超えるD、60%を超えるD、65%を超えるD、70%を超えるD、75%を超えるD、80%を超えるD、85%を超えるD、90%を超えるD、95%を超えるD、98%を超えるD、99%を超えるD、又は100%のDまで、Dが濃縮される。いくつかの実施態様では、Dで置き換えられたHは、100%未満のD、99%未満のD、98%未満のD、95%未満のD、90%未満のD、85%未満のD、80%未満のD、75%未満のD、70%未満のD、65%未満のD、60%未満のD、55%未満のD、50%未満のD、45%未満のD、40%未満のD、35%未満のD、30%未満のD、25%未満のD、20%未満のD、15%未満のD、10%未満のD、5%未満のD、3%未満のD、1%未満のD、0.3%未満のD、0.1%未満のD、又は0.03%未満のDまで、Dが濃縮される。

30

#### 【0141】

重水素は、(例えば、D<sub>2</sub>Oを用いてSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドを重水素化させることによって)重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドにわたって統計に基づいて分布させることができる。いくつかの実施態様では、より低い割合のそれほど不安定ではないH(例えば、デオキシリボースに付着したH)が置き換えられるのと比較して、重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド内のより高い割合の比較的に不安定なH(例えば、ヘテロ原子に付着したH)が置き換えられる。いくつかの実施態様では、より高い割合のそれほど不安定ではないH(例えば、デオキシリボースに付着したH)が置き換えられるのと比較して、重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド内のより低い割合の比較的に不安定なH(例えば、ヘテロ原子に付着したH)が置き換えられる。

40

#### 【0142】

50

いくつかの実施態様では、重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド内のヌクレオチドの少なくとも3%、少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、又は少なくとも95%は、重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドの調製物中で部分的に重水素化されている(例えば、調製物中の重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドの少なくとも1%、少なくとも3%、少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、又は少なくとも99%がDで置き換えられたH)。

10

20

#### 【0143】

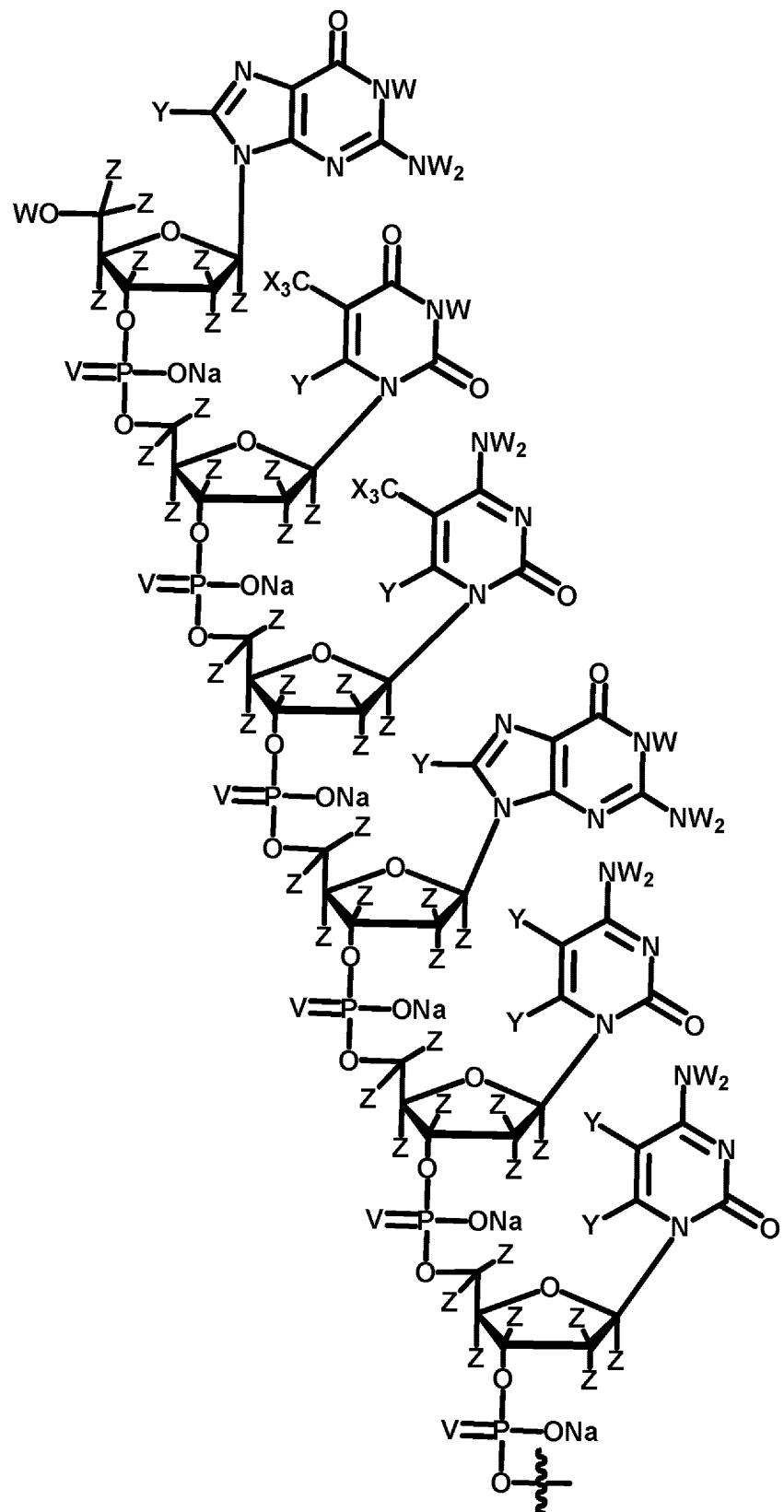
いくつかの実施態様では、重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド内のヌクレオチドの少なくとも3%、少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、又は少なくとも95%は、重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドの調製物中で完全に重水素化されている(調製物中の同位体濃縮されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドの本質的に100%がDで置き換えられたH)。

#### 【0144】

いくつかの実施態様では、重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、式(I)のSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドを含む。次の式(I)の構造を、4ページにわたって描画する：

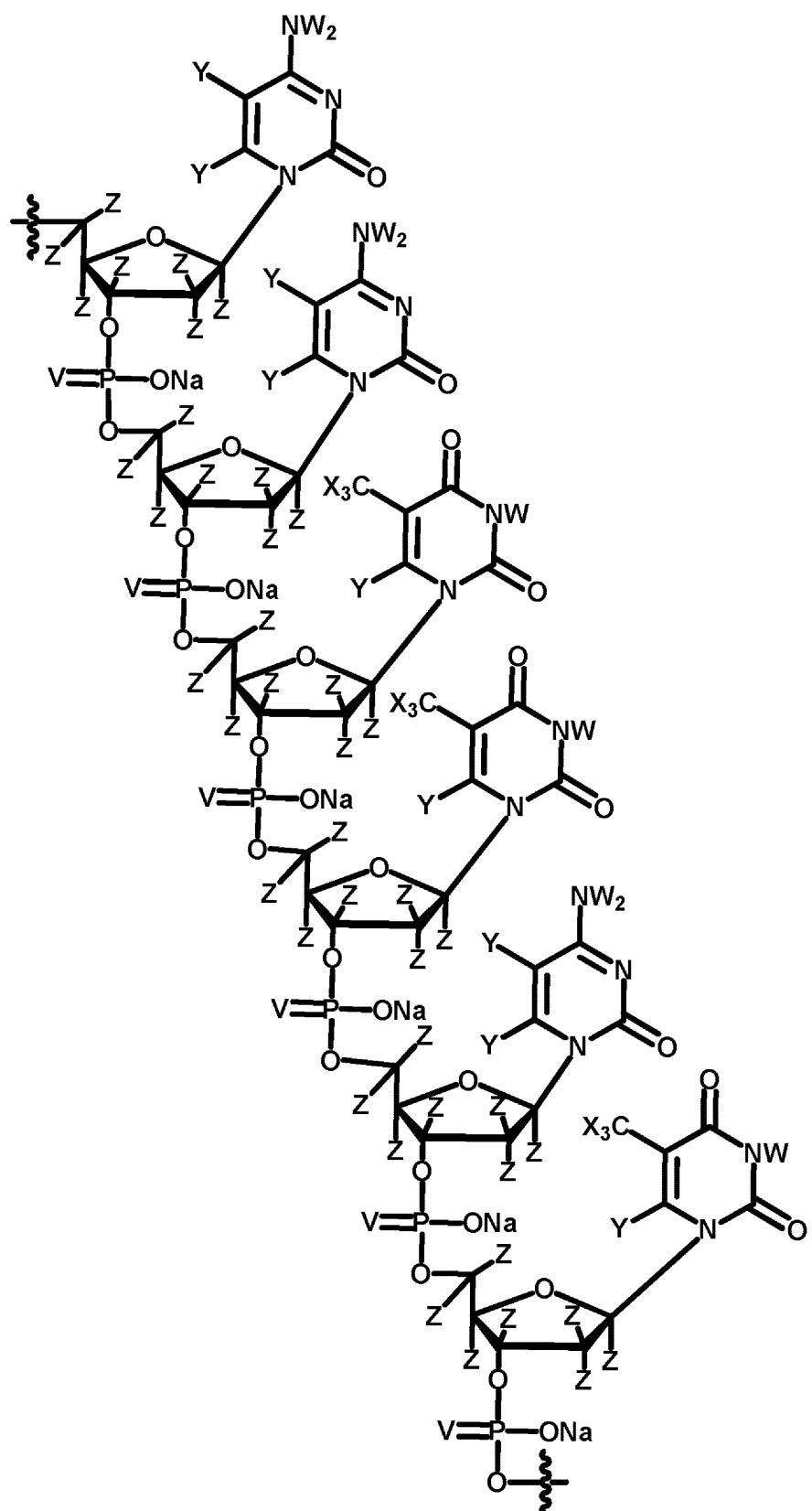
【化 3 0】

式 (II) - ページ1



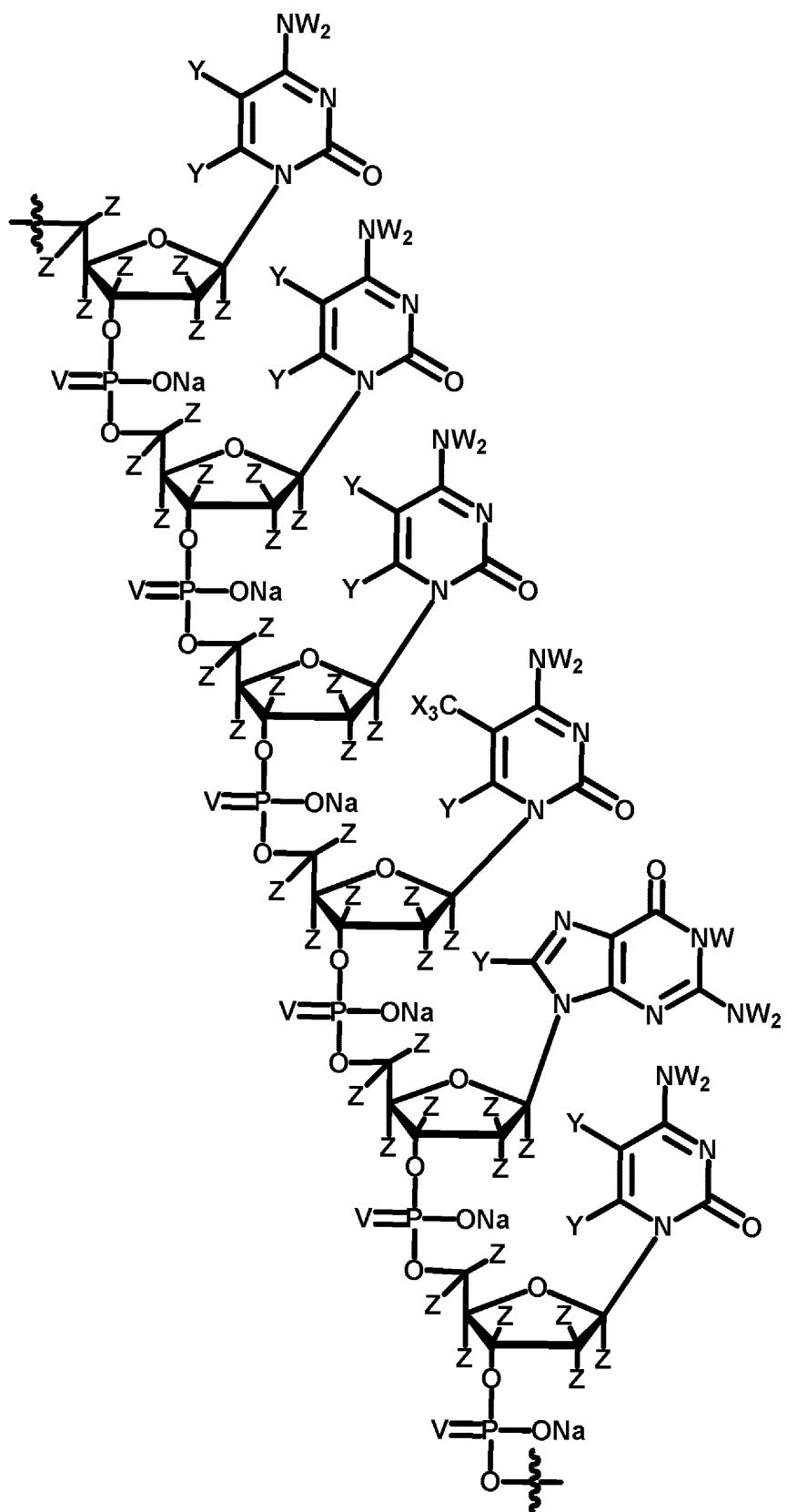
【化 3 1】

式 (II) - ページ 2



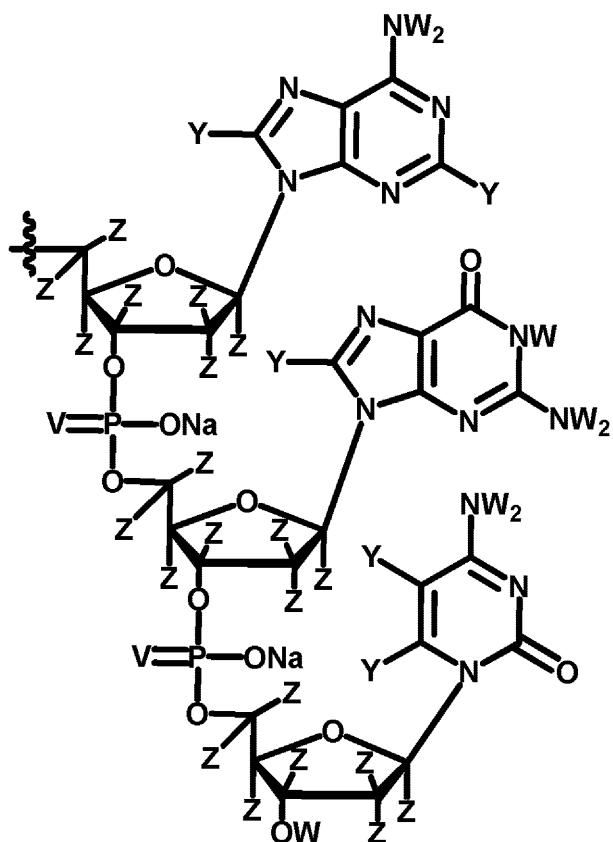
【化 3 2】

式 (II) - ページ3



【化33】

式(II) - ページ4



、又はその医薬として許容し得る塩若しくは溶媒和物(式中、各Vは個々に、酸素又は硫黄であり、W、X、Y、及びZはそれぞれ個々に、H又はDである)。

【0145】

いくつかの実施態様では、Vは、酸素である。いくつかの実施態様では、式(II)の少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、又は20個すべてのVは、酸素である。

【0146】

いくつかの実施態様では、Vは、硫黄である。いくつかの実施態様では、式(II)の少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、又は20個すべてのVは、硫黄である。

【0147】

いくつかの実施態様では、式(II)中のWの1%超、3%超、5%超、5%超、10%超、15%超、20%超、25%超、30%超、35%超、40%超、50%超、55%超、60%超、65%超、70%超、75%超、80%超、85%超、90%超、95%超、又は97%超は、Dである。いくつかの実施態様では、式(II)中の100%のWは、Dである。

【0148】

いくつかの実施態様では、式(II)中のXの5%超、5%超、10%超、15%超、20%超、25%超、30%超、35%超、40%超、50%超、55%超、60%超、65%超、70%超、75%超、80%超、85%超、90%超、又は95%超は、Dである。

【0149】

10

20

30

40

50

いくつかの実施態様では、式(II)中のYの1%超、5%超、5%超、10%超、15%超、20%超、25%超、30%超、35%超、40%超、50%超、55%超、60%超、65%超、70%超、75%超、80%超、85%超、90%超、又は95%超は、Dである。

#### 【0150】

いくつかの実施態様では、式(II)中のZの1%超、3%超、5%超、5%超、10%超、15%超、20%超、25%超、30%超、35%超、40%超、50%超、55%超、60%超、65%超、70%超、75%超、80%超、85%超、90%超、95%超、97%超、98%超、又は99%超は、Dである。

#### 【0151】

いくつかの実施態様では、式(II)中のほぼ同じ割合のW、X、Y、及びZは、Dである。例えば、Wの約50%、Xの約50%、Yの約50%、及びZの約50%は、Dである。

10

#### 【0152】

いくつかの実施態様では、式(II)中のDであるW、X、Y、及びZの割合は、異なる。例えば、Wの約10%がDであり、Xの約20%がDであり、Yの約80%がDであり、Zの約60%がDである。

#### 【0153】

いくつかの実施態様では、式(II)のDであるW、X、Y、及びZの割合の相対的サイズは、表1に示すいずれか1つの関係を有することができる。

#### 【0154】

いくつかの実施態様では、式(II)のいずれか1つの重水素化されたWの重水素化の程度は、1%超、3%超、5%超、5%超、10%超、15%超、20%超、25%超、30%超、35%超、40%超、50%超、55%超、60%超、65%超、70%超、75%超、80%超、85%超、90%超、95%超、98%超、又は99%超である。いくつかの実施態様では、式(II)のいずれか1つの重水素化されたWの重水素化の程度は、100%である。

20

#### 【0155】

いくつかの実施態様では、式(II)の異なる重水素化されたWの重水素化の程度は、ほぼ同じである。いくつかの実施態様では、式(II)の異なる重水素化されたWの重水素化の程度は、異なる。

#### 【0156】

いくつかの実施態様では、式(II)のいずれか1つの重水素化されたXの重水素化の程度は、1%超、3%超、5%超、5%超、10%超、15%超、20%超、25%超、30%超、35%超、40%超、50%超、55%超、60%超、65%超、70%超、75%超、80%超、85%超、90%超、95%超、98%超、又は99%超である。いくつかの実施態様では、式(II)のいずれか1つの重水素化されたXの重水素化の程度は、100%である。

30

#### 【0157】

いくつかの実施態様では、式(II)の異なる重水素化されたXの重水素化の程度は、ほぼ同じである。いくつかの実施態様では、式(II)の異なる重水素化されたXの重水素化の程度は、異なる。

#### 【0158】

いくつかの実施態様では、式(II)のいずれか1つの重水素化されたYの重水素化の程度は、1%超、3%超、5%超、5%超、10%超、15%超、20%超、25%超、30%超、35%超、40%超、50%超、55%超、60%超、65%超、70%超、75%超、80%超、85%超、90%超、95%超、98%超、又は99%超である。いくつかの実施態様では、式(II)のいずれか1つの重水素化されたYの重水素化の程度は、100%である。

40

#### 【0159】

いくつかの実施態様では、式(II)の異なる重水素化されたXの重水素化の程度は、ほぼ同じである。いくつかの実施態様では、式(II)の異なる重水素化されたXの重水素化の程度は、異なる。

#### 【0160】

いくつかの実施態様では、式(II)のいずれか1つの重水素化されたZの重水素化の程度は、1%超、3%超、5%超、5%超、10%超、15%超、20%超、25%超、30%超、35%超、40%超、50%超、55%超、60%超、65%超、70%超、75%超、80%超、85%超、90%超、95%超、98%超、又は99%

50

超である。いくつかの実施態様では、式(II)のいずれか1つの重水素化されたZの重水素化の程度は、100%である。

【0161】

いくつかの実施態様では、式(II)の異なる重水素化されたZの重水素化の程度は、ほぼ同じである。いくつかの実施態様では、式(II)の異なる重水素化されたZの重水素化の程度は、異なる。

【0162】

いくつかの実施態様では、式(II)中の重水素化されたW、X、Y、及びZについての重水素化の程度の平均、中央値、又は中間値は、ほぼ同じであり得る。例えば、式(II)の重水素化されたW、X、Y、及びZは、平均して、50%重水素化されている可能性がある。

10

【0163】

いくつかの実施態様では、重水素化の程度の平均、中央値、又は中間値は、式(II)の重水素化されたW、X、Y、及びZについて、異なり得る。例えば、重水素化されたWは、平均して約50%重水素化されており、重水素化されたXは、平均して約10%重水素化されており、重水素化されたYは、平均して約60%重水素化されており、重水素化されたZは、平均して約90%重水素化されている。

【0164】

いくつかの実施態様では、式(II)の重水素化されたW、X、Y、及びZの重水素化の程度の相対的平均、中央値、又は中間値は、表1に示すいずれか1つの関係を有することができる。

20

【0165】

いくつかの実施態様では、式(II)中の、Y、X、又はWの割合よりも大きな割合のZが、Dである。

表1

【表1】

Dである、式(II)のW、X、Y、及びZの相対数 (例えればパーセント)、又はW、X、Y、 及びZの重水素化の相対的レベル(例えればD/H比)							
1	W	>又は=	X	>又は=	Y	>又は=	Z
2	W	>又は=	X	>又は=	Z	>又は=	Y
3	W	>又は=	Y	>又は=	X	>又は=	Z
4	W	>又は=	Z	>又は=	X	>又は=	Y
5	W	>又は=	Y	>又は=	Z	>又は=	X
6	W	>又は=	Z	>又は=	Y	>又は=	X
7	X	>又は=	W	>又は=	Y	>又は=	Z
8	X	>又は=	W	>又は=	Z	>又は=	Y
9	X	>又は=	Y	>又は=	W	>又は=	Z
10	X	>又は=	Z	>又は=	W	>又は=	Y
11	X	>又は=	Y	>又は=	Z	>又は=	W
12	X	>又は=	Z	>又は=	Y	>又は=	W
13	Y	>又は=	W	>又は=	X	>又は=	Z
14	Y	>又は=	W	>又は=	Z	>又は=	X
15	Y	>又は=	X	>又は=	W	>又は=	Z
16	Y	>又は=	Z	>又は=	W	>又は=	X
17	Y	>又は=	X	>又は=	Z	>又は=	W
18	Y	>又は=	Z	>又は=	X	>又は=	W
19	Z	>又は=	W	>又は=	X	>又は=	Y
20	Z	>又は=	W	>又は=	Y	>又は=	X
21	Z	>又は=	X	>又は=	W	>又は=	Y
22	Z	>又は=	Y	>又は=	W	>又は=	X
23	Z	>又は=	X	>又は=	Y	>又は=	W
24	Z	>又は=	Y	>又は=	X	>又は=	W

10

20

30

40

重水素は、部位特異的な方式で、例えば、重水素化ヌクレオチド(例えば、[5',5'，-<sup>2</sup>H<sub>2</sub>]アデノシン5'-リン酸)又は重水素化デオキシ糖(例えば、2-デオキシ-D-[1-<sup>2</sup>H]グルコース)などの重水素化出発材料を用いて対象となるSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドを合成することによって、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドに導入することができる。

#### 【0167】

いくつかの実施態様では、部位特異的な重水素化は、重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドにおける、例えば、重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド内のD-リボース又はD-デオキシリボースのC2'又はC5'での、1以上のキラル中心の導入をもたらすことができる。いくつかの実施態様では、重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド内のD-リボース又はD-デオキシリボースのC2'及び/又はC5'の5%超、10%超、15%超、20%超、25%超、30%超、35%超、40%超、45%超、50%超、55%超、60%超、65%超、70%超、75%超、75%超、80%超、85%超、90%超、又は95%超は、キラル中心である。

10

#### 【0168】

いくつかの実施態様では、重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドには、ラセミ混合物が含まれる。いくつかの実施態様では、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、鏡像体過剰を含む。いくつかの実施態様では、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドには、ジアステレオマーの混合物が含まれる。

20

#### 【0169】

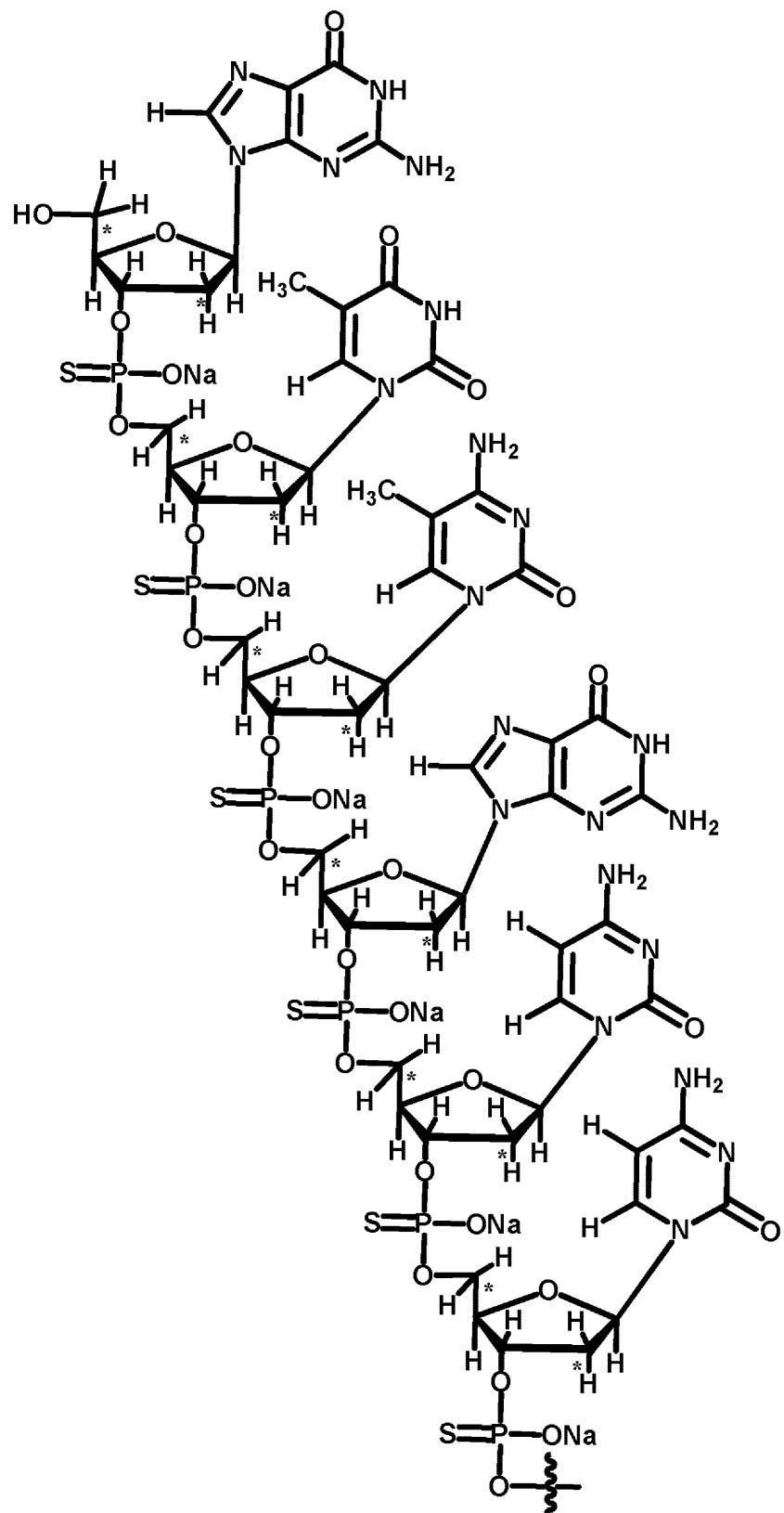
いくつかの実施態様では、重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド内の本質的にすべてのDは、核酸塩基(例えば、シトシン又はグアニン)内に存在する。いくつかの実施態様では、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド内の本質的にすべてのDは、糖部分内に、例えば、リボース又はドキシリボース(doxyribose)内に存在する。

#### 【0170】

いくつかの実施態様では、重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、式(III)のSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドを含む。次の式(III)の構造を、4ページにわたって描画する：

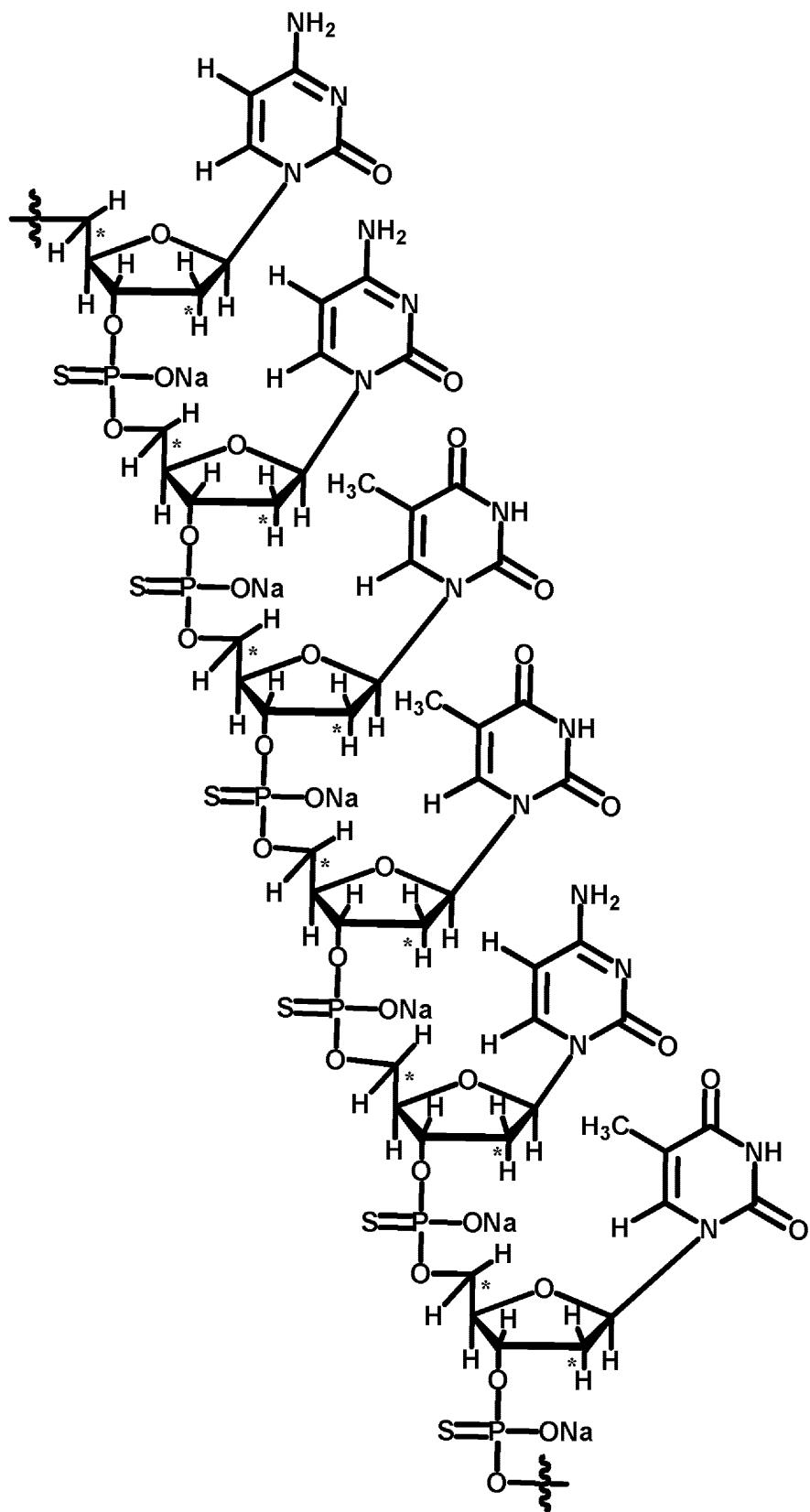
【化 3 4】

式 (III) - ページ1



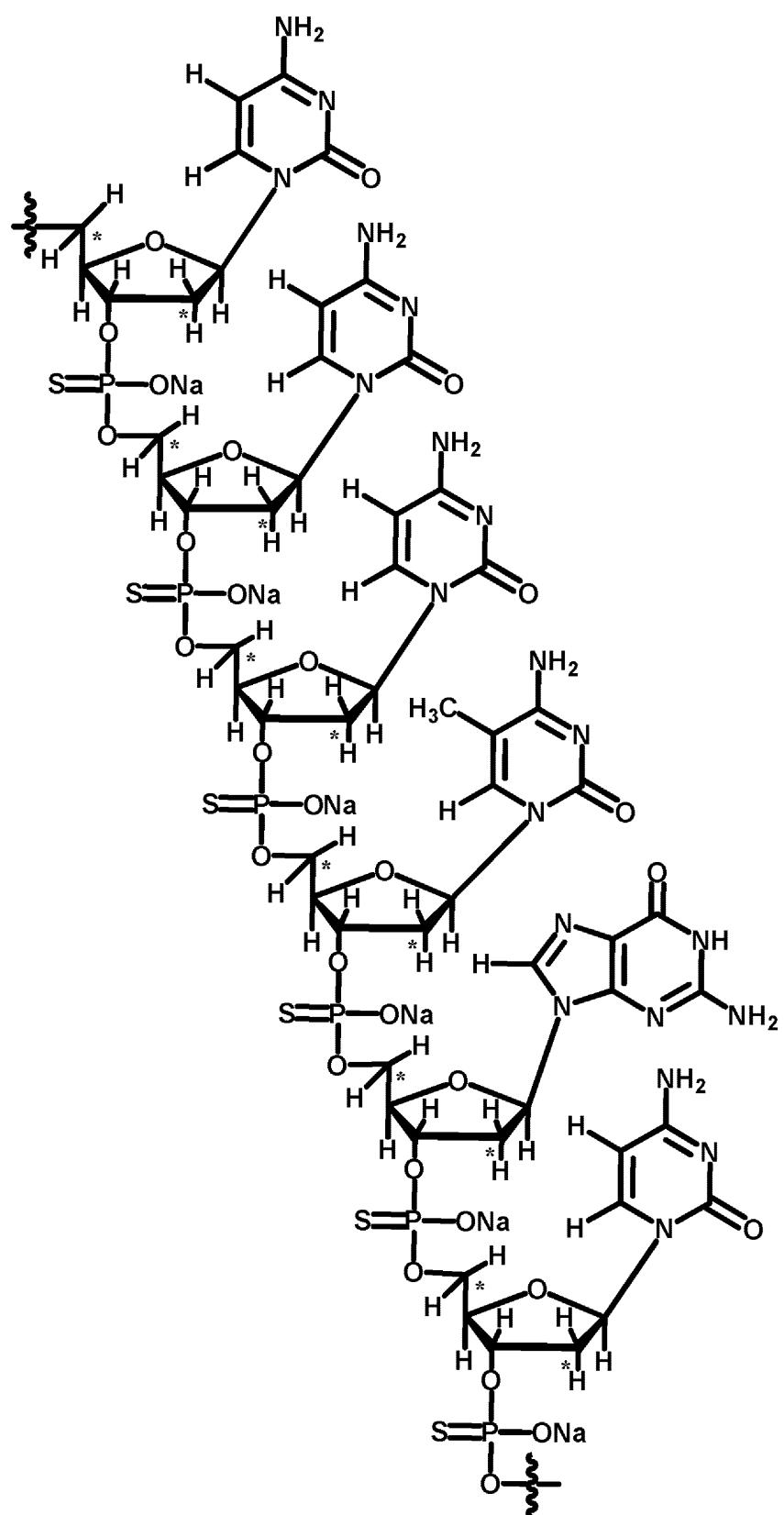
【化 3 5】

式 (III) - ページ 2



【化 3 6】

式 (III) - ページ 3



10

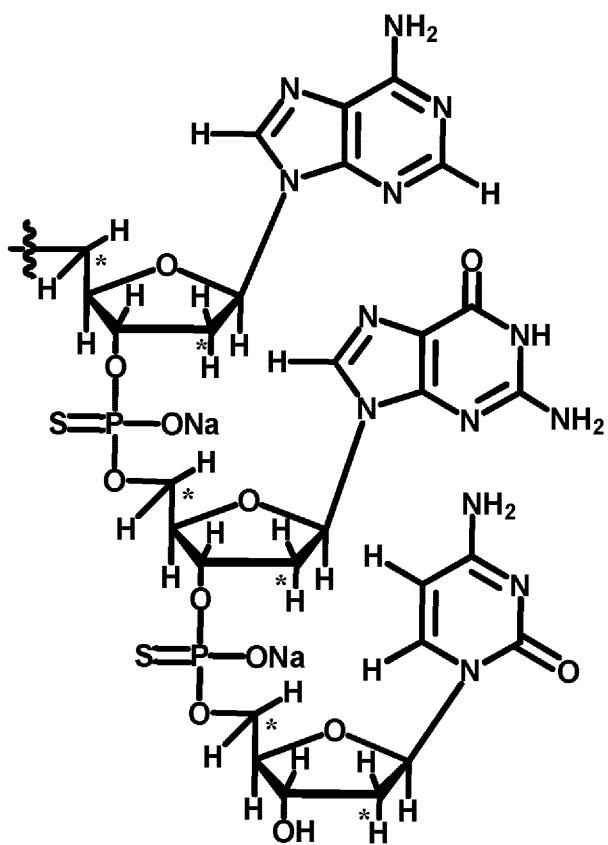
20

30

40

【化37】

式(III)-ページ4



【0171】

又はその医薬として許容し得る塩若しくは溶媒和物(式中、1以上のHは、Dに置き換える)。

【0172】

いくつかの実施態様では、重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド内の本質的にすべてのDは、対象となる1以上のヌクレオチド内に存在する。いくつかの実施態様では、重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド内の本質的にすべてのDは、対象となる1以上の核酸塩基(例えば、アデニン、グアニン、シトシン、チミン、ウラシル)内に存在する。いくつかの実施態様では、重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド内の本質的にすべてのDは、重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド内の対象となる1以上の糖部分(例えば、リボース又はドキシリボース(doxyribose)部分)内に存在する。

【0173】

いくつかの実施態様では、重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド内のヌクレオチドの少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、又は100%は、1以上のDを含む。いくつかの実施態様では、重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド内のヌクレオチドの少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、少なくとも21、少なくとも22、少なくとも23、少なくとも24、少なくとも25、少なくとも26、少なくとも27、少なくとも28、少なくとも29、又は少なくとも30個は、1以上のDを含む。いくつかの実施態様では、1以上のヌクレ

10

20

30

40

50

オチドそれぞれは、少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、又は少なくとも12個のDを含む。異なる重水素化ヌクレオチドは、同じ数のD又は異なる数のDを有することができる。

#### 【0174】

いくつかの実施態様では、重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド内の対象となる1以上の核酸塩基は、重水素化されている。いくつかの実施態様では、対象となる1以上の核酸塩基のそれは、少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、又は少なくとも5個のDを含む。対象となる1以上の核酸塩基は、同じ数のD又は異なる数のDを含むことができる。

10

#### 【0175】

いくつかの実施態様では、重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド内の対象となる1以上の重水素化核酸塩基は、プリンを含む。いくつかの実施態様では、重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド内の対象となる1以上の重水素化核酸塩基は、アデニンを含む。いくつかの実施態様では、重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド内の対象となる1以上の重水素化核酸塩基は、グアニンを含む。

#### 【0176】

いくつかの実施態様では、重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド内の対象となる1以上の重水素化核酸塩基は、ピリミジンを含む。いくつかの実施態様では、重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド内の対象となる1以上の重水素化核酸塩基は、シトシンを含む。いくつかの実施態様では、重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド内の対象となる1以上の重水素化核酸塩基は、チミンを含む。いくつかの実施態様では、重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド内の対象となる1以上の重水素化核酸塩基は、ウラシルを含む。

20

#### 【0177】

対象となる核酸塩基内のいずれかの水素を、個々に、又は対象となる核酸塩基内のいずれかの他の水素と共に重水素化することができる。いくつかの実施態様では、アデニンのC2、C8、又はアミノ基に結合した水素が、個々に、又は任意の組み合わせで重水素化される。いくつかの実施態様では、グアニンのC8又はアミノ基に結合した水素が、個々に、又は任意の組み合わせで重水素化される。いくつかの実施態様では、チミン内のC6、N3、若しくはメチル基、又はチミンのC5、C6、及びN3に結合した水素が、個々に、又は任意の組み合わせで重水素化される。いくつかの実施態様では、シトシンのC5、C6、又はアミノ基に結合した水素が、個々に、又は任意の組み合わせで重水素化される。

30

#### 【0178】

いくつかの実施態様では、重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド内の対象となる1以上の糖部分は、重水素化されている。いくつかの実施態様では、対象となる1以上の糖部分は、デオキシリボースを含む。いくつかの実施態様では、この1以上の糖部分は、リボースを含む。いくつかの実施態様では、重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド内の糖部分の少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、又は100%は、1以上のDを含む。いくつかの実施態様では、重水素化されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド内の糖部分の少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、少なくとも21、少なくとも22、少なくとも23、少なくとも24、少なくとも25、少なくとも26、少なくとも27、少なくとも28、少なくとも29、又は少なくとも30個は、1以上のDを含む。いくつかの実施態様では、1以上の糖部分それぞれは、少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくと

40

50

も5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、又は少なくとも12個のDを含む。異なる糖部分が、同じ数のD又は異なる数のDを含むことができる。

#### 【0179】

(他の同位体置換体)

いくつかの実施態様では、同位体濃縮されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、トリチウム(T)、<sup>13</sup>C、<sup>33</sup>S、<sup>34</sup>S、<sup>36</sup>S、<sup>15</sup>N、及び<sup>17</sup>Oなどの同位体置換体を濃縮することができる。いくつかの実施態様では、同位体濃縮されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドをフッ素化することができる。

#### 【0180】

いくつかの実施態様では、同位体濃縮されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、そのうちの1以上の水素がトリチウム(T)に置き換えられた複数の水素(H)を含む。いくつかの実施態様では、同位体濃縮されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドの1以上のヌクレオチドは、Tに置き換えられた1以上のHを含むことができる。いくつかの実施態様では、1以上のトリチウム標識されたヌクレオチドは、糖部分(例えば、リボース若しくはデオキシリボース)又は核酸塩基(例えば、プリン若しくはピリミジン塩基)又はこれらのいずれかの組み合わせ内に、1以上のTを含む。いくつかの実施態様では、式(II)のW、X、Y、又はZのいずれか1つ、又はこれらのいずれかの組み合わせは、トリチウム標識することができる。Tで置き換えられたいずれのHも、部分的に又は完全にトリチウム標識することができる。

10

#### 【0181】

いくつかの実施態様では、同位体濃縮されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、そのうちの1以上の水素が蛍光(F)によって置き換えられた複数の水素(H)を含む。いくつかの実施態様では、同位体濃縮されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドの1以上のヌクレオチドは、Fによって置き換えられた1以上のHを含むことができる。いくつかの実施態様では、1以上のフッ素化されたヌクレオチドは、糖部分(例えば、リボース若しくはデオキシリボース)又は核酸塩基(例えば、プリン若しくはピリミジン塩基)又はこれらのいずれかの組み合わせ内に、1以上のFを含む。いくつかの実施態様では、式(II)のW、X、Y、又はZのいずれか1つ、又はこれらのいずれかの組み合わせは、フッ素化することができる。

20

#### 【0182】

いくつかの実施態様では、同位体濃縮されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、そのうちの1以上の炭素が<sup>13</sup>Cによって置き換えられた複数の炭素(C)を含む。いくつかの実施態様では、同位体濃縮されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドの1以上のヌクレオチドは、<sup>13</sup>Cによって置き換えられた1以上のCを含むことができる。いくつかの実施態様では、1以上の<sup>13</sup>Cを含有するヌクレオチドは、糖部分(例えば、リボース若しくはデオキシリボース)又は核酸塩基(例えば、プリン若しくはピリミジン塩基)又はこれらのいずれかの組み合わせ内に、1以上の<sup>13</sup>Cを含む。<sup>13</sup>Cで置き換えられたいずれのCも、部分的に又は完全に置き換えることができる。

30

#### 【0183】

いくつかの実施態様では、同位体濃縮されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、そのうちの1以上の酸素が<sup>33</sup>S、<sup>34</sup>S、<sup>36</sup>S、又は<sup>17</sup>Oによって置き換えられた複数の酸素(O)を含む。いくつかの実施態様では、同位体濃縮されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドの1以上のヌクレオチドは、<sup>33</sup>S、<sup>34</sup>S、<sup>36</sup>S、<sup>15</sup>N、又は<sup>17</sup>Oによって置き換えられた1以上のOを含むことができる。いくつかの実施態様では、1以上の<sup>33</sup>S、<sup>34</sup>S、<sup>36</sup>S、又は<sup>17</sup>Oを含有するヌクレオチドは、糖部分(例えば、リボース若しくはデオキシリボース)又は核酸塩基(例えば、プリン若しくはピリミジン塩基)又はこれらのいずれかの組み合わせ内に、1以上の<sup>33</sup>S、<sup>34</sup>S、<sup>36</sup>S、<sup>15</sup>N、又は<sup>17</sup>Oを含む。<sup>33</sup>S、<sup>34</sup>S、<sup>36</sup>S、又は<sup>17</sup>Oで置き換えられたいずれのOも、部分的に又は完全に置き換えることができる。式(II)中の1以上のVは、<sup>33</sup>S、<sup>34</sup>S、<sup>36</sup>S、又は<sup>17</sup>Oであり得る。

40

50

## 【0184】

いくつかの実施態様では、同位体濃縮されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、そのうちの1以上の窒素が<sup>15</sup>Nによって置き換えられた複数の窒素(N)を含む。いくつかの実施態様では、同位体濃縮されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドの1以上のヌクレオチドは、<sup>15</sup>Nによって置き換えられた1以上のNを含むことができる。いくつかの実施態様では、1以上の<sup>15</sup>Nを含有するヌクレオチドは、糖部分(例えば、アミノ糖)又は核酸塩基(例えば、プリン若しくはピリミジン塩基)又はこれらのいずれかの組み合わせ内に、1以上の<sup>15</sup>Nを含む。<sup>15</sup>Nで置き換えられたいずれのNも、部分的に又は完全に置き換えることができる。

## 【0185】

## (医薬組成物)

別の態様では、本明細書で提供されるのは、本明細書で提供される同位体濃縮されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドと、医薬として許容し得る補助剤及び/又は賦形剤とを含む医薬組成物である。いくつかの実施態様では、医薬組成物は、経口用医薬組成物である。いくつかの実施態様では、医薬組成物は、IBD患者の回腸末端部及び/又は右側結腸に、修飾された、修飾されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドを局所的に送達するための腸溶コーティングを含む。

## 【0186】

企図される修飾されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、SMAD7に対して作用する同位体濃縮されたオリゴヌクレオチドを含み、かつ経口的に投与することができる。開示される治療法は、IBDを患う対象に経口的に投与される場合、患者の消化器系に有効量の同位体濃縮されたアンチセンスオリゴヌクレオチドを送達する、例えば、患者の回腸末端部及び/又は右側結腸に有効量の同位体濃縮されたアンチセンスオリゴヌクレオチドを送達することができる。

## 【0187】

本発明のいくつかの実施態様では、抗SMAD7療法(例えば、同位体濃縮されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドを含む治療法)は、組成物がアンチセンス化合物を、例えば患者の回腸末端部及び右側結腸に送達できるようにする腸溶コーティング(例えば胃抵抗性(gastro-resistant)コーティング)を含むアンチセンスオリゴヌクレオチド(例えば錠剤)の経口送達のために適切であり得る。例えば、こうした投与は、アンチセンス化合物を対象の腸の罹患部分に直接的に実質的に局所的に適用する、局所的効果をもたらすことができる。こうした投与は、いくつかの実施態様では、アンチセンス化合物の望まれない全身吸収を実質的に回避することができる。

## 【0188】

例えば、経口投与のための錠剤は、開示される同位体濃縮されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドと医薬として許容し得る賦形剤とを含む、顆粒を含むことができる(例えば、少なくとも一部は顆粒から形成される)。こうした錠剤は、腸溶コーティングでコーティングすることができる。企図される錠剤は、充填剤、結合剤、崩壊剤、及び/又は滑沢剤、並びに着色剤、放出剤、コーティング剤、甘味料、着香料、例えばウインターグリーン、オレンジ、キシリトール、ソルビトール、フルクトース、及びマルトデキストリンなど、及び芳香剤、保存剤、及び/又は酸化防止剤などの、医薬として許容し得る賦形剤を含むことができる。

## 【0189】

いくつかの実施態様では、企図される医薬製剤は、企図される同位体濃縮されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド又は医薬として許容し得る塩と、医薬として許容し得る充填剤とを含む、粒内相を含む。例えば、配列番号:9の核酸配列を含む同位体濃縮されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドと充填剤を、任意に他の賦形剤と共に、共にブレンドし、顆粒に成形することができる。いくつかの実施態様では、粒内相は、湿式造粒を使用して形成することができる。例えば、液体(例えば水)を、ブレンドされたアンチセンス化合物と充填剤に添加し、次いで、組み合わせを乾燥、粉碎、及び/又は篩過して顆粒

10

20

30

40

50

を生成する。当業者は、粒内相を得るために、他のプロセスも使用できることを理解するであろう。

#### 【0190】

いくつかの実施態様では、企図される製剤は、1以上の医薬として許容し得る賦形剤を含むことができ、かつ、粒内相とブレンドして開示される製剤を形成することができる、粒外相を含む。

#### 【0191】

抗SMAD7療法製剤は、充填剤を含む粒内相を含むことができる。例示的な充填剤としては、限定はされないが、セルロース、ゼラチン、リン酸カルシウム、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、ソルビトール、微結晶セルロース、ペクチン、ポリアクリレート、デキストロース、酢酸セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、部分的に化されたデンプン、炭酸カルシウム、及びこれらの組み合わせを含めたその他のものが挙げられる。10

#### 【0192】

いくつかの実施態様では、抗SMAD7療法製剤は、医薬製剤の成分をまとめるために広く機能することができる結合剤を含む、粒内相及び/又は粒外相を含むことができる。例示的な結合剤としては、例えば、次のものが挙げられる：デンプン、糖、セルロース、又は変性セルロース、例えばヒドロキシプロピルセルロースなど、ラクトース、化トウモロコシデンプン、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、低置換ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、エチルセルロース、糖アルコール、及びこれらの組み合わせを含めたその他のもの。20

#### 【0193】

企図される抗SMAD7療法製剤(例えば粒内相及び/又は粒外相を含む)は、限定はされないが、デンプン、セルロース、架橋ポリビニルピロリドン、デンブングリコール酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アルギン酸、コーンスター<sup>TM</sup>、クロスマロース(crosmellose)ナトリウム、架橋カルボキシメチルセルロース、低置換ヒドロキシプロピルセルロース、アカシアゴム、及びこれらの組み合わせを含めたその他のものなどの、崩壊剤を含むことができる。例えば、粒内相及び/又は粒外相は、崩壊剤を含むことができる。30

#### 【0194】

いくつかの実施態様では、企図される抗SMAD7療法製剤は、開示するアンチセンス化合物と、マンニトール、微結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、及びデンブングリコール酸ナトリウム、又はそれらの組み合わせから選択される賦形剤とを含む、粒内相と、微結晶セルロース、デンブングリコール酸ナトリウム、及びステアリン酸マグネシウム、又はそれらの混合物のうちの1以上を含む粒外相とを含む。

#### 【0195】

いくつかの実施態様では、企図される抗SMAD7療法製剤は、滑沢剤を含むことができる。例えば、粒外相は、滑沢剤を含有することができる。滑沢剤としては、限定はされないが、タルク、シリカ、脂肪、ステアリン、ステアリン酸マグネシウム、リン酸カルシウム、二酸化ケイ素、ケイ酸カルシウム、リン酸カルシウム、コロイド状二酸化ケイ素、ステアリン酸金属塩(metallic stearate)、水添植物油、コーンスター<sup>TM</sup>、安息香酸ナトリウム、ポリエチレングリコール、酢酸ナトリウム、ステアリン酸カルシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウム、タルク、及びステアリン酸が挙げられる。40

#### 【0196】

いくつかの実施態様では、医薬製剤は、腸溶コーティングを含む。一般に、腸溶コーティングは、消化管上の薬物が吸収される位置を調節する、経口薬物療法にとっての障壁を作り出す。腸溶コーティングは、pHに応じて異なる速度で分解するポリマーを含むことができる。腸溶コーティングは、例えば、酢酸フタル酸セルロース、アクリル酸メチル-メ

10

20

30

40

50

タクリル酸コポリマー、酢酸コハク酸セルロース、フタル酸ヒドロキシルプロピルメチルセルロース、メタクリル酸メチル-メタクリル酸コポリマー、アクリル酸エチル-メタクリル酸コポリマー、メタクリル酸コポリマーC型、ポリ酢酸ビニル-フタラート、及び酢酸フタル酸セルロースを含むことができる。

#### 【0197】

いくつかの実施態様では、腸溶コーティングは、メタクリル酸、メタクリル酸/アクリル酸エステル、又はこれらの誘導体をベースにする、アニオン性、カチオン性、又は中性コポリマーを含む。いくつかの実施態様では、腸溶コーティングは、アクリル酸エチル-メタクリル酸コポリマーを含む。市販品として入手できる腸溶コーティングとしては、Opadry(登録商標)AMB、Acryl-EZE(登録商標)、Eudragit(登録商標)グレードが挙げられる。  
いくつかの実施態様では、腸溶コーティングは、重量で、企図される錠剤の約5%から約10%、約5%から約20%、約8から約15%、約8%から約18%、約10%から約12%、又は約12%から約16%を占める。

#### 【0198】

例えば、重量で約0.5%から約70%、例えば約0.5%から約10%又は約1%から約20%の、同位体濃縮されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド又はその医薬として許容し得る塩を含む又は本質的にこれらからなる、錠剤の形態の抗SMAD7療法が提供される。こうした錠剤は、例えば、重量で約0.5%から約60%のマンニトール、例えば重量で約30%から約50%のマンニトール、例えば重量で約40%のマンニトール；及び/又は重量で約20%から約40%の微結晶セルロース、又は重量で約10%から約30%の微結晶セルロースを含むことができる。例えば、企図される錠剤は、重量で約30%から約60%、例えば約45%から約65%、或いは重量で約5から約10%の配列番号:9の核酸配列を含む、修飾されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド、約30%から約50%、或いは重量で約5%から約15%のマンニトール、約5%から約15%の微結晶セルロース、約0%から約4%、又は約1%から約7%のヒドロキシプロピルメチルセルロース、及び重量で約0%から約4%、例えば約2%から約4%のデンブングリコール酸ナトリウムを含む、粒内相を含むことができる。

#### 【0199】

例示的な抗SMAD7療法製剤としては、配列番号:9の核酸配列を含む約10mgから約500mgの同位体濃縮されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドを含む又は本質的にこれらからなる剤形が挙げられる。例えば、配列番号:9の核酸配列を含む約10mg、約15mg、約20mg、約25mg、約30mg、約35mg、約40mg、約50mg、約60mg、約70mg、約80mg、約90mg、約100mg、約150mg、約200mg、又は約250mgの同位体濃縮されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドを含む錠剤が、本明細書で企図される。一実施態様では、抗SMAD7療法は、以下を含む経口使用のための錠剤であり得る：配列番号:9によって表される重量で約0.5%から約10%のアンチセンスオリゴヌクレオチド、又はその医薬として許容し得る塩；重量で約30%から約50%のマンニトール；及び重量で約10%から約30%の微結晶セルロース。

#### 【0200】

本発明の例示的実施態様では、配列番号:9の核酸配列を含む重量で約50%の同位体濃縮されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド(又はその塩)、重量で約11.5%のマンニトール、重量で約10%の微結晶セルロース、重量で約3%のヒドロキシプロピルメチルセルロース、及び重量で約2.5%のデンブングリコール酸ナトリウムを含むことができる粒内相；及び重量で約20%の微結晶セルロース、重量で約2.5%のデンブングリコール酸ナトリウム、及び重量で約0.5%のステアリン酸マグネシウムを含むことができる粒外相を含む、経口投与のための医薬として許容し得る錠剤が提供される。この錠剤は、腸溶コーティングも含むことができる。

#### 【0201】

別の例示的実施態様では、以下を含む又は本質的に以下からなる、医薬として許容し得る経口投与のための錠剤が提供される：配列番号:9の核酸配列を含む重量で約5%から約10%、例えば約8%の同位体濃縮されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド(例えば、ここでは、ヌクレオチド間結合は、各0,0結合型ホスホロチオエート及び/又はその塩、例えばナ

10

20

30

40

50

トリウム塩である)、重量で約40%のマンニトール、重量で約8%の微結晶セルロース、重量で約5%のヒドロキシプロピルメチルセルロース、及び重量で約2%のデンブングリコール酸ナトリウムを含むことができる又は本質的にこれらからなり得る粒内相;重量で約17%の微結晶セルロース、重量で約2%のデンブングリコール酸ナトリウム、及び重量で約0.4%のステアリン酸マグネシウムを含むことができる及び粒外相。

#### 【0202】

企図される錠剤は、腸溶コーティングも含むことができる。例えば、開示される錠剤は、重量で約13%、約14%、約15%、約16%、約17%の腸溶コーティング、例えばアクリル酸エチル-メタクリル酸コポリマー(例えばAcryIEZE(登録商標))を含むことができる。

#### 【0203】

例えば、抗SMAD7療法は、粒内相及び粒外相を含む、医薬として許容し得る経口使用のための錠剤の形態であり得る。ここでは、例えば、粒内相は、配列番号:9の核酸配列を含む重量で約5%から約10%(例えば重量で約8%)の、修飾されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド、又はその医薬として許容し得る塩、重量で約40%のマンニトール、重量で約8%の微結晶セルロース、重量で約5%のヒドロキシプロピルメチルセルロース、及び重量で約2%のデンブングリコール酸ナトリウムを含み、例えば、粒外相は、重量で約17%の微結晶セルロース、重量で約2%のデンブングリコール酸ナトリウム、及び重量で約0.4%のステアリン酸マグネシウムを含み、ここでは、この錠剤は、腸溶コーティングをさらに含むことができる。

#### 【0204】

企図される製剤、例えば錠剤は、いくつかの実施態様では、患者に経口的に投与される場合、その患者における最小血漿濃度のオリゴヌクレオチドをもたらすことができる。別の実施態様では、企図される製剤は、患者に経口的に投与される場合、患者の回腸末端部及び/又は右側結腸に、例えば患者の罹患した又は病変のある腸管部位に、局所的に送達する。

#### 【0205】

##### (使用)

別の態様では、本明細書で提供されるのは、本明細書で提供される有効量の同位体濃縮されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドを、それを必要とする患者に投与することを含む、炎症性腸疾患(IBD)を治療する方法である。ここでは、この同位体濃縮されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、IBDを治療又は管理するのに有効である。

#### 【0206】

いくつかの実施態様では、IBDは、クローン病(CD)である。

#### 【0207】

いくつかの実施態様では、IBDは、潰瘍性大腸炎(UC)である。

#### 【0208】

いくつかの実施態様では、同位体濃縮されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、経口的に投与される。

#### 【0209】

「炎症性腸疾患」又は「IBD」とは、本明細書で使用する場合、クローン病(CD)、胃十二指腸のクローン病、結腸(肉芽腫性)クローン病、潰瘍性大腸炎(UC)、コラーゲン形成大腸炎、リンパ球性大腸炎、虚血性大腸炎、空置大腸炎(diversion colitis)、ベーチェット病、顕微鏡的大腸炎、潰瘍性直腸炎、直腸S状結腸炎、空回腸炎、左側大腸炎、全大腸炎、回結腸炎、回腸炎、及び分類不能大腸炎を含めた、いくつかの慢性炎症性疾患をいうことができる。CD及びUCは、2つの最も一般的な型のIBDである。IBDは、消化器系の自己免疫疾患である。CDは、回腸末端部を含めた消化管のあらゆる部分に限局している可能性があり、消化管のすべての細胞型に影響を与える可能性がある。UCは、結腸及び直腸に限局しており、粘膜の細胞にのみ影響を与える。

#### 【0210】

環境要因と遺伝要因の両方が、IBDに関与すると考えられているが、こうした要因の本

10

20

30

40

50

質は、明確には定義されていない。環境的要素には、摂取食物及び薬物療法への曝露によって影響を受ける腸内細菌叢の変化が含まれ得る。

#### 【0211】

IBDは、腹痛、嘔吐、下痢、直腸出血、激しい腹痛、筋痙攣、体重減少、栄養障害、発熱、貧血、皮膚病変、関節痛、眼炎、肝臓障害、関節炎、壞疽性膿皮症、原発性硬化性胆管炎、及び非甲状腺疾患症候群を含めた症状を伴う。UCを患う子供は、発育異常を患う可能性がある。

#### 【0212】

CDの型としては、活動性CDを含めた、ステロイド依存性及びステロイド抵抗性型のCDが挙げられる。ステロイド依存性型のCDを患う、IBDを有する患者は、ステロイド療法での治療に対して応答性であるが、CDに伴われる症状の発生の増大を被らずにステロイド療法を停止又は削減することができない。ステロイド抵抗性型のCDを患う、IBDを有する患者は、ステロイド療法での治療に対して応答性ではない。IBDを有する患者に一般的に処方される及び/又は投与されるステロイド治療薬としては、副腎皮質ステロイド、例えば、プレドニゾン、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾン、及びブデソニドが挙げられる。活動性CDを患うヒト患者は、CDの症状、例えば、限定はされないが、血便、体重減少、及び/又は腹部痙攣を活動的に患う患者である。

10

#### 【0213】

「対象」又は「患者」とは、本明細書に記載する場合、限定はされないが、哺乳類、靈長類、及びヒトを含めて、IBDのリスクがある、又はIBDを患う、又はIBDについて診断されるあらゆる動物をいう。ある種の実施態様では、対象は、非ヒト哺乳類、例えばネコ、イヌ、又はウマなどであり得る。好ましい実施態様では、対象は、ヒト対象である。対象は、IBDを発症するリスクが高いと診断された個人、IBDと診断されている人、IBDを以前に患っていた人、又はIBDの症状又は徵候、例えば高いCDAIインデックススコアについて評価された個人であり得る。

20

#### 【0214】

「IBDを有する患者」とは、本明細書で使用する場合、IBDの症状又は徵候のいずれかを患う患者、IBDの症状又は徵候のいずれかを患っている可能性がある患者、又はIBDを治療する又はIBDの治療を評価するための本発明の方法から恩恵を受ける可能性があるあらゆる患者をいう。必要とされる患者には、IBDを発症するリスクと診断される患者、過去にIBDを患っていた患者、又はIBDを既に治療されている患者が含まれ得る。

30

#### 【0215】

用語「治療する」、「治療」、「治療すること」などは、本明細書では、概して、所望の薬理学的及び/又は生理学的効果を得ることを意味するために使用される。この効果は、疾患又はその症状を完全に又は部分的に予防するという観点から、予防的であり得、且つ/又は、疾患及び/又は疾患に起因する有害作用を部分的に又は完全に治癒させるという観点から、治療的であり得る。本明細書で使用する場合の用語「治療」は、哺乳類、特にヒトにおける疾患のあらゆる治療を包含し、以下が含まれる：(a)その疾患にかかりやすいが、今のところはその疾患有すると診断されていない対象において、疾患が発生するのを防げること；(b)疾患を阻害すること、すなわち、その疾患が重症度又は範囲を増大させるのを防げること；(c)疾患を軽減すること、すなわち、その疾患の部分又は完全寛解を引き起こすこと；又は(d)疾患の再発を妨げること、すなわち、疾患が、その疾患の症状の以前の成功した治療又はその疾患の治療後に活動的な状態に戻るのを防げること。

40

#### 【0216】

用語「管理する」、「管理」、「管理すること」などは、本明細書では、概して、疾患の症状の重症度又は徵候、又は疾患を治療するための手段を制御することを意味するために使用される。一般に、管理は、所望の薬理学的及び/又は生理学的効果を得るために使用される。この効果は、疾患及び/又は疾患に起因する有害作用を部分的に又は完全に治癒させる、又は、疾患のある特定の症状又は徵候が患者において起こらない若しくは再発しない又は患者において望ましくない又は耐えられない水準に到達しないことを確実にす

50

るという観点から、治療的であり得る。本明細書で使用する場合の用語「管理」は、哺乳類、特にヒトにおける疾患のあらゆる管理を包含し、以下が含まれる:(a)疾患を阻害すること、すなわち、その疾患が重症度又は範囲を増大させるのを防げること;(b)疾患を軽減すること、すなわち、その疾患の部分又は完全寛解を引き起こすこと;又は(c)疾患の再発を妨げること、すなわち、疾患が、その疾患の症状の以前の成功した治療又はその疾患の治療後に活動的な状態に戻ることを防げること。本明細書で使用する場合の「管理」は、疾患のための特定の治療、例えば同位体濃縮されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドの投与に関して使用することもできる。

表2-配列一覧

【表2】

10

ID	配列
配列番号 : 1	ATG TTCAGGACCA AACGATCTGC GCTCGTCCGG CGTCTCTGGA GGAGCCGTGC GCCCGGCGGC GAGGACGAGG AGGAGGGCGC AGGGGGAGGT GGAGGAGGAG GCGA <u>GCTGCG</u> <u>GGGAGAAGGG</u>

	<u>GCGACGGACA</u> GCCGAGCGCA TGGGGCCGGT GGCGGCGGCC CAGGGCAGGGC TGGATGCTGC CTGGGCAAGG CGGTGCGAGG TGCCAAAGGT CACCACCATC CCCACCCGCC AGCCGCAGGC GCCGGCGCGG CCGGGGGCGC CGAGGCGGAT CTGAAGGCGC TCACGCACTC GGTGCTCAAG AAACGTGAAGG AGCGGCAGCT GGAGGCTGCTG CTCCAGGCCG TGGAGTCCCG CGGCAGGACG CGCACCGCGT GCCTCCTGCT GCCCGGCCGC CTGGACTGCA GGCTGGGCCCG GGGGGCGCCC GCCGGCGCGC AGCCTGCGCA GCCGCCCTCG TCCTACTCGC TCCCCCTCCT GCTGTGCAA GTGTTCAAGGT GGCCGGATCT CAGGCATTCC TCGGAAGTCA AGAGGCTGTG TTGCTGTGAA TCTTACGGGA AGATCAACCC CGAGGCTGGTG TGCTGCAACC CCCATCACCT TAGCCGACTC TGCAGACTAG AGTCTCCCCC CCCTCCTTAC TCCAGATA CGATGGATTT TCTCAAACCA ACTGCAGACT GTCCAGATGC TGTGCCTTCC TCCGCTGAAA CAGGGGGAAC GAATTATCTG GCCCTGGGG GGCTTCAGA TTCCCAACTT CTTCTGGAGC CTGGGGATCG GTCACACTGG TGCGTGGTGG CATACTGGGA GGAGAAGACG AGAGTGGGGAGG GGCTCTACTG TGTCCAGGAG CCCTCTCTGG ATATCTTCTA TGATCTACCT CAGGGGAATG GCTTTGCCT CGGACAGCTC AATTGGACCA ACAAGAGTCA GCTGGTGCAG AAGGTGCGGA GCAAAATCGG CTGCGGCATC CAGCTGACGC GGGAGGTGGA TGGTGTGTGG GTGTACAACC GCAGCAGTTA CCCCCATCTTC ATCAAGTCCG CCACACTGGA CAACCCGGAC TCCAGGACGC TGTTGGTACA CAAGGTGTT CCCGGTTTCT CCATCAAGGC TTTCGACTAC GAGAAGGC ACAGCCTGCA GCGGCCCAAT GACCACGAGT TTATGCAGCA GCCGTGGACG GGCTTACCG TGAGATCAG CTTTGTGAAG GGCTGGGCC AGTGCTACAC CCGCCAGTTA ATCAGCAGCT GCCGTGCTG GCTAGAGGTC ATCTTCAACA GCCGGTAG	10
配列番号 : 2	5'-GTCGCCCCCTCTCCCCGCAG-3'	20
配列番号 : 3	5'-GTCGCCCCCTCTCCCCGCAGC-3'	30
配列番号 : 4	5'-GTXGCCCCCTCTCCCCXGCAG-3', 式中、Xは、5-メチル2'-デオキシシチジンである	30
配列番号 : 5	5'-GTXGCCCCCTCTCCCCXGCAGC-3', 式中、Xは、5-メチル2'-デオキシシチジンである	40
配列番号 : 6	5'-GTYCCCCCTCTCCCCXYCAG-3', それによって、任意に、スクレオチドX又はYのうちの少なくとも1つが、メチル化された塗素塩基を含むという条件で、Xは、シトシン及び5-メチルシトシンスクレオシド又は2'-O-メチルシトシンスクレオシドからなる群から選択される塗素塩基を含むスクレオチドであり、Yは、グアニン及び5-メチルグアニン又は2'-O-メチルグアニンスクレオシドからなる群から選択されるスクレオチドである	40

配列番号 : 7	<p>5'-GTC* GCC CCT TCT CCC C*GC AGC-3'), それによって、C* は、5-メチル-2' -デオキシシチジンを表す</p> <p>いくつかの実施態様では、同位体濃縮されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合のうちの少なくとも1つは、0,0結合型ホスホロチオエートである。例えば、配列番号:5の20個のヌクレオチド間結合のそれぞれが、0,0結合型ホスホロチオエートであり得る。</p> <p>いくつかの実施態様では、同位体濃縮されたSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、配列番号: 5のヌクレオチド配列を含むアンチセンスオリゴヌクレオチドであり、ここでは、20個のヌクレオチド間結合のそれぞれが、0,0結合型ホスホロチオエート結合である。</p>
配列番号 : 8	5'-GTXGCCCTTCTCCCXGCAG-3', Xは、5-メチル-2' -デオキシシチジンであり、すべてのヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエート結合である
配列番号 : 9	5'-GTXGCCCTTCTCCCXGCAGC-3', Xは、5-メチル-2' -デオキシシチジンを含んでおり、すべてのヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエート結合である

10

20

30

## 【 0 2 1 7 】

(参照による引用)

本明細書に引用したそれぞれの特許文献及び科学論文の開示全体を、あらゆる目的のために、参照によって組み込む。

## 【 0 2 1 8 】

(均等物)

本発明を、その本質的特性から逸脱せずに、他の具体的な形態で具現化することができる。したがって、前述の実施態様は、本明細書に記載した発明に関して限定的ではなく例示的であるとみなされるべきである。本発明の範囲は、前述の説明によってではなく、添付の特許請求の範囲によって示され、その目的に、また特許請求の範囲の均等物の範囲に入るすべての変化は、その中に含まれるものとする。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/IB2014/065421

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
INV. C12N15/113 A61K31/712  
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
C12N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	GIOVANNI MONTELEONE: "Role of Smad7 in inflammatory bowel diseases", WORLD JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY, vol. 18, no. 40, 28 October 2012 (2012-10-28), page 5664, XP055197821, ISSN: 1007-9327, DOI: 10.3748/wjg.v18.i40.5664 the whole document -----	1-93
Y	WO 2014/022566 A2 (ASED LLC [US]) 6 February 2014 (2014-02-06) page 1; claims 1-25 ----- -/-	1-93

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"V" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

23 June 2015

06/07/2015

Name and mailing address of the ISA/  
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Romano, Alper

1

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/IB2014/065421
---

## C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>MONTELEONE G ET AL: "Phase i clinical trial of smad7 knockdown using antisense oligonucleotide in patients with active crohn's disease", MOLECULAR THERAPY, NATURE PUBLISHING GROUP, GB, vol. 20, no. 4, 17 January 2012 (2012-01-17), pages 870-876, XP008158192, ISSN: 1525-0016, DOI: 10.1038/MT.2011.290 the whole document</p> <p>-----</p>	1,88-93

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No  
PCT/IB2014/065421

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2014022566	A2 06-02-2014	AU 2013296508 A1	19-02-2015
		CA 2880496 A1	06-02-2014
		EP 2882769 A2	17-06-2015
		US 2014039175 A1	06-02-2014
		US 2015119565 A1	30-04-2015
		WO 2014022566 A2	06-02-2014

---

## フロントページの続き

(81) 指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,R0,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,D0,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,IDL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

F ターム(参考) 4C086 AA01 EA16 MA02 MA05 MA52 NA14 ZA66