

【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26年6月19日 (2014.6.19)

【公表番号】特表2013-526860(P2013-526860A)

【公表日】平成25年6月27日 (2013.6.27)

【年通号数】公開・登録公報2013-034

【出願番号】特願2013-508296(P2013-508296)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

A 6 1 K 31/7088 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 21/00 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 P 25/20 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/02 (2006.01)

A 6 1 P 1/10 (2006.01)

A 6 1 P 1/12 (2006.01)

A 6 1 P 1/08 (2006.01)

A 6 1 P 15/00 (2006.01)

A 6 1 P 13/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/04 (2006.01)

A 6 1 P 9/06 (2006.01)

A 6 1 P 7/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 27/06 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 25/18 (2006.01)

A 6 1 P 25/22 (2006.01)

A 6 1 P 25/24 (2006.01)

A 6 1 P 19/10 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 15/10 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 21/00

A 6 1 P 27/02

A 6 1 P 25/20

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 25/02 1 0 3

A 6 1 P 1/10

A 6 1 P 1/12

A 6 1 P 1/08

A 6 1 P 15/00

A 6 1 P 13/00

A 6 1 P 25/00 1 0 1

A 6 1 P 9/04  
A 6 1 P 9/06  
A 6 1 P 7/00  
A 6 1 P 1/16  
A 6 1 P 27/06  
A 6 1 P 25/28  
A 6 1 P 25/18  
A 6 1 P 25/22  
A 6 1 P 25/24  
A 6 1 P 19/10  
A 6 1 P 3/10  
A 6 1 P 15/10  
A 6 1 K 48/00

【手続補正書】

【提出日】平成26年4月30日(2014.4.30)

【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】

15～30個の連結したヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含む化合物であって、該連結したヌクレオシドが、

(a) 配列番号80、78、79、84～86、101、102、109、112～115、87、77、88、116～118、120、119または121～124に記載される配列；

(b) 配列番号120、119、または121～124に記載される配列の少なくとも15個の連続した核酸塩基；または

(c) 配列番号87、77、88、116～118、120、119または121～124に記載される配列の少なくとも18個の連続した核酸塩基；

を含む核酸塩基配列を有する、前記化合物。

【請求項 2】

修飾オリゴヌクレオチドが15～25個の連結したヌクレオシドからなる、請求項1に記載の化合物。

【請求項 3】

修飾オリゴヌクレオチドが18～21個の連結したヌクレオシドからなる、請求項1に記載の化合物。

【請求項 4】

修飾オリゴヌクレオチドが20個の連結したヌクレオシドからなる、請求項1に記載の化合物。

【請求項 5】

修飾オリゴヌクレオチドが一本鎖オリゴヌクレオチドである、請求項1～4のいずれかに記載の化合物。

【請求項 6】

修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、配列番号1と少なくとも90%相補的である、請求項1～5のいずれかに記載の化合物。

【請求項 7】

修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、配列番号1と少なくとも95%相補的である、請求項1～5のいずれかに記載の化合物。

**【請求項 8】**

修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、配列番号1と100%相補的である、請求項1~5のいずれかに記載の化合物。

**【請求項 9】**

修飾オリゴヌクレオチドの少なくとも一つのヌクレオシド間結合が修飾ヌクレオシド間結合である、請求項1~8のいずれかに記載の化合物。

**【請求項 10】**

修飾オリゴヌクレオチドのそれぞれのヌクレオシド間結合がホスホロチオエートヌクレオシド間結合である、請求項9に記載の化合物。

**【請求項 11】**

修飾オリゴヌクレオチドの少なくとも一つのヌクレオシドが修飾糖を含む、請求項1~10のいずれかに記載の化合物。

**【請求項 12】**

少なくとも一つの修飾糖が二環式糖である、請求項11に記載の化合物。

**【請求項 13】**

少なくとも一つの二環式糖のそれぞれが4'-CH<sub>2</sub>-N(R)-O-2'架橋を含み、Rは独立してH、C<sub>1</sub>~C<sub>12</sub>アルキル又は保護基から選ばれる、請求項12に記載の化合物。

**【請求項 14】**

少なくとも一つの二環式糖のそれぞれが4'-(CH<sub>2</sub>)-O-2'、4'-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-2'、または4'-CH(CH<sub>3</sub>)-O-2'の架橋を含む、請求項12に記載の化合物。

**【請求項 15】**

少なくとも一つの修飾糖が2'-O-メトキシエチル基を含む、請求項11に記載の化合物。

**【請求項 16】**

修飾オリゴヌクレオチドの少なくとも一つのヌクレオシドが修飾核酸塩基を含む、請求項1~15のいずれかに記載の化合物。

**【請求項 17】**

修飾核酸塩基が5-メチルシトシンである、請求項16に記載の化合物。

**【請求項 18】**

修飾オリゴヌクレオチドが、  
連結したデオキシヌクレオシドからなるギャップセグメント；  
連結したヌクレオシドからなる5'ウイングセグメント；及び  
連結したヌクレオシドからなる3'ウイングセグメント；  
を含み、ギャップセグメントが5'ウイングセグメントと3'ウイングセグメントの間に位置し、それぞれのウイングセグメントの各ヌクレオシドが修飾糖を含む、請求項1~17のいずれかに記載の化合物。

**【請求項 19】**

修飾オリゴヌクレオチドが、  
10個の連結したデオキシヌクレオシドからなるギャップセグメント；  
5個の連結したヌクレオシドからなる5'ウイングセグメント；及び  
5個の連結したヌクレオシドからなる3'ウイングセグメント；  
を含み、ギャップセグメントが5'ウイングセグメントと3'ウイングセグメントの間に位置し、それぞれのウイングセグメントの各ヌクレオシドが2'-O-メトキシエチル糖を含み、それぞれのヌクレオシド間結合がホスホロチオエート結合であり、そしてそれぞれのシトシンが5-メチルシトシンである、請求項18に記載の化合物。

**【請求項 20】**

配列番号80に記載される配列からなる核酸塩基配列を有する、20個の連結したヌクレオシドからなる一本鎖修飾ヌクレオチドを含む化合物であって：

オリゴヌクレオチドが、  
10個の連結したデオキシヌクレオシドからなるギャップセグメント；  
5個の連結したヌクレオシドからなる5'ウイングセグメント；及び

5個の連結したヌクレオシドからなる3'ウイングセグメント；

を含み、ギャップセグメントが5'ウイングセグメントと3'ウイングセグメントの間に位置し、それぞれのウイングセグメントの各ヌクレオシドが2'-O-メトキシエチル糖を含み、それぞれのヌクレオシド間結合がホスホロチオエート結合であり、そしてそれぞれのシトシンが5-メチルシトシンである、前記化合物。

【請求項 2 1】

請求項1～20のいずれかに記載の化合物又はその塩、及び少なくとも一つの薬学的に許容される担体又は希釈剤を含む、組成物。

【請求項 2 2】

請求項1～20のいずれかに記載の化合物又は請求項21に記載の組成物を含む医薬組成物。

【請求項 2 3】

前記化合物または組成物がトランスサイレチンアミロイドーシスの進行を予防、治療、改善又は遅延する、請求項22に記載の医薬組成物。

【請求項 2 4】

請求項1～20のいずれかに記載の化合物又は請求項21に記載の組成物を含む、動物におけるトランスサイレチンmRNA又はタンパク質の発現を低減するための医薬組成物。

【請求項 2 5】

動物がヒトである、請求項24に記載の医薬組成物。

【請求項 2 6】

請求項1～20のいずれかに記載の化合物または請求項21に記載の組成物を含む、トランスサイレチンアミロイドーシスに関連する症状を低減するための医薬組成物であって、症状が、不穏、協調運動障害、眼振、痙性対麻痺、筋協調障害、視覚障害、不眠症、異常感覚、ミオクロームス、失明、失語症、手根管症候群、発作、くも膜下出血、脳卒中及び脳内出血、水頭症、運動失調、痙性麻痺、昏睡、感覚性ニューロパチー、知覚異常、感覚鈍麻、運動ニューロパチー、自律神経ニューロパチー、起立性低血圧、反復性便秘、反復性下痢、嘔気、嘔吐、発汗減少、性交不能、胃排出遅延、尿閉、尿失禁、進行性心疾患、疲労、息切れ、体重減少、食欲不振、知覚麻痺、刺痛、脱力、舌肥大、ネフローゼ症候群、鬱血性心不全、労作性呼吸困難、末梢性浮腫、不整脈、動悸、朦朧状態、失神、体位性低血圧、末梢神経疾患、感覚運動障害、下肢ニューロパチー、上肢ニューロパチー、痛覚過敏、温度感覚異常、下肢脱力、悪液質、末梢性浮腫、肝腫大、紫斑、拡張機能障害、心室性期外収縮、脳ニューロパチー、深部腱反射減弱、硝子体のアミロイド沈着、硝子体混濁、ドライアイ、緑内障、瞳孔における波状の外見、および水分貯留による足の浮腫、からなる群から選択される、前記医薬組成物。