

【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】令和 6 年 4 月 2 日(2024.4.2)

【公開番号】特開 2024-37871(P2024-37871A)
【公開日】令和 6 年 3 月 19 日(2024.3.19)
【年通号数】公開公報(特許)2024-051
【出願番号】特願 2023-210187(P2023-210187)
【国際特許分類】

A 6 1 K 31/713(2006.01)
A 6 1 K 48/00(2006.01)
A 6 1 P 43/00(2006.01)
A 6 1 K 47/54(2017.01)
A 6 1 K 9/08(2006.01)
A 6 1 K 47/12(2006.01)
A 6 1 K 47/04(2006.01)
A 6 1 K 47/42(2017.01)
A 6 1 K 35/76(2015.01)
C 1 2 N 15/113(2010.01)
C 1 2 N 5/10(2006.01)
C 1 2 N 15/63(2006.01)

10

20

【F I】

A 6 1 K 31/713 Z N A
A 6 1 K 48/00
A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 K 47/54
A 6 1 K 9/08
A 6 1 K 47/12
A 6 1 K 47/04
A 6 1 K 47/42
A 6 1 K 35/76
C 1 2 N 15/113 Z
C 1 2 N 5/10
C 1 2 N 15/63 Z

30

【手続補正書】
【提出日】令和 6 年 3 月 25 日(2024.3.25)
【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】

40

補体成分 C 5 の発現の低下から利益を得られ得る疾病又は障害に罹患している対象を処置する方法において使用するための、治療有効量の二本鎖領域を形成するセンス鎖及びアンチセンス鎖を含む二本鎖リボ核酸 (d s R N A) 剤を含む医薬組成物であって、アンチセンス鎖が、配列番号 1 1 3 のヌクレオチド配列 5' - U A U U A U A A A A A U A U C U U G C U U U U - 3' からの少なくとも 1 5 連続ヌクレオチドを含み、医薬組成物が、抗補体成分 C 5 抗体、又はその抗原結合フラグメントと投与される、

50

医薬組成物。

【請求項 2】

アンチセンス鎖が、配列番号 113 のヌクレオチド配列 5' - U A U U A U A A A A A U A U C U U G C U U U U - 3' からの少なくとも 17 連続ヌクレオチドを含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

センス鎖が、配列番号 62 のヌクレオチド配列 5' - A A G C A A G A U A U U U U U A U A A U A - 3' からの少なくとも 17 連続ヌクレオチドを含み、そしてアンチセンス鎖が、配列番号 113 のヌクレオチド配列 5' - U A U U A U A A A A A U A U C U U G C U U U U - 3' からの少なくとも 17 連続ヌクレオチドを含む、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 4】

センス鎖が、配列番号 62 のヌクレオチド配列 5' - A A G C A A G A U A U U U U U A U A A U A - 3' を含み、そしてアンチセンス鎖が、配列番号 113 のヌクレオチド配列 5' - U A U U A U A A A A A U A U C U U G C U U U U - 3' を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記 dsRNA 剤が、少なくとも 1 つの修飾ヌクレオチドを含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

センス鎖のヌクレオチドの全て及びアンチセンス鎖のヌクレオチドの全てが、修飾を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

20

【請求項 7】

少なくとも 1 つの修飾ヌクレオチドおよび / または修飾が、3' 末端デオキシ - チミン (dT) ヌクレオチド、2' - O - メチル修飾ヌクレオチド、2' - フルオロ修飾ヌクレオチド、2' - デオキシ - 修飾ヌクレオチド、固定ヌクレオチド、非塩基性ヌクレオチド、2' - アミノ - 修飾ヌクレオチド、2' - アルキル - 修飾ヌクレオチド、モルホリノヌクレオチド、ホスホロアミデート、非天然塩基を含むヌクレオチド、5' - ホスホロチオエート基を含むヌクレオチド、及びコレステリル誘導体又はドデカン酸ビスデシルアミド基に結合された末端ヌクレオチドからなる群から選択される、請求項 6 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 8】

修飾ヌクレオチドが、3' 末端デオキシ - チミンヌクレオチド (dT) の短配列を含む、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

二本鎖領域が、少なくとも 17 ヌクレオチド対長である、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

二本鎖領域が、17 - 23 ヌクレオチド対長、17 - 25 ヌクレオチド対長、19 - 21 ヌクレオチド対長、21 - 23 ヌクレオチド対長、または 23 - 27 ヌクレオチド対長である、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

40

【請求項 11】

二本鎖領域が、21 ヌクレオチド対長である、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

各鎖が、独立して、17 - 30 ヌクレオチド長、17 - 23 ヌクレオチド長、17 - 21 ヌクレオチド長、17 - 19 ヌクレオチド長、19 - 25 ヌクレオチド長、19 - 23 ヌクレオチド長、19 - 21 ヌクレオチド長、21 - 25 ヌクレオチド長、21 - 23 ヌクレオチド長、または 30 ヌクレオチド長以下である、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

少なくとも 1 つの鎖が、少なくとも 1 つのヌクレオチドまたは少なくとも 2 つのヌクレ

50

オチドの 3' オーバーハングを含む、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

dsRNA 剤が、リガンドを更に含む、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

前記リガンドが、前記 dsRNA 剤の前記センス鎖の 3' 末端にコンジュゲートされる、請求項 14 に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

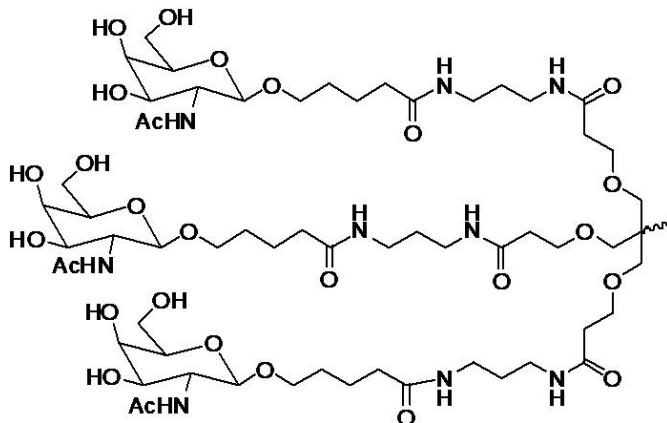
前記リガンドが、二価又は三価の分枝鎖状リンカーを介して結合された 1 つ又は複数の GalNAc 誘導体である、請求項 14 または 15 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 17】

前記リガンドが、

【化 1】



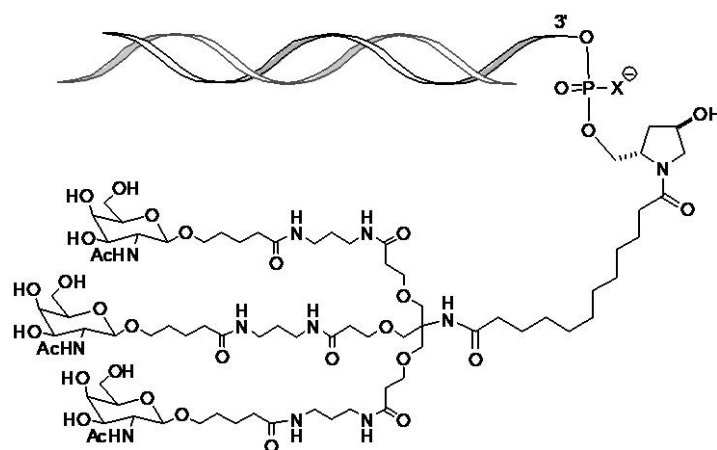
20

である、請求項 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

前記 dsRNA 剤が、以下の概略図

【化 2】



30

40

に示されるように、リガンドにコンジュゲートされ、式中、X が、O 又は S である、請求項 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

X が O である、請求項 18 に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

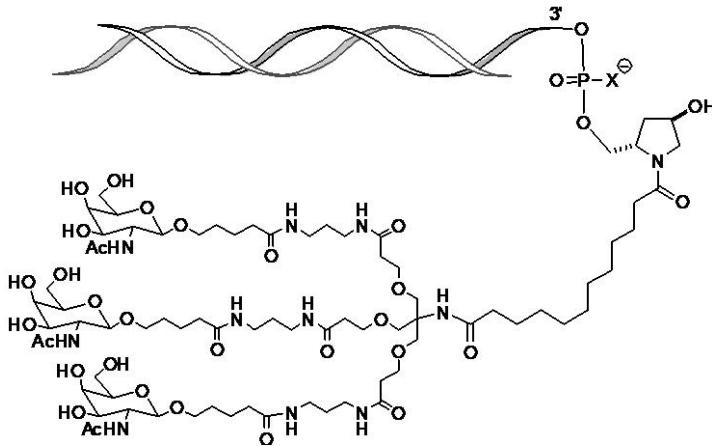
補体成分 C5 の発現の低下から利益を得られ得る疾病又は障害に罹患している対象を処置する方法において使用するための、治療有効量の二本鎖領域を形成するセンス鎖及びアンチセンス鎖を含む二本鎖リボ核酸 (dsRNA) 剤を含む、医薬組成物であって、

50

センス鎖が、配列番号 2 8 7 6 のヌクレオチド配列 5' - a s a s G f c A f a G f a U f A f U f u U f u u A f u A f a u a - 3' を含み、そしてアンチセンス鎖が、配列番号 2 8 8 9 のヌクレオチド配列 5' - u s A f s U f u A f u a A f a A f a u a U f c U f u G f c u u s u s u d T d T - 3' を含み、
a、g、c および u が、それぞれ 2' - O - メチル (2' - O M e) A、G、C および U であり；A f、G f、C f および U f が、それぞれ 2' - フルオロ A、G、C および U であり；d T が、デオキシ - チミンヌクレオチドであり；そして、s が、ホスホロチオエート結合であり、そして、
センス鎖の 3' 末端が、以下の概略図

【化 3】

10



20

に示されるように、リガンドにコンジュゲートされ、式中、X が、O であり、
医薬組成物が、抗補体成分 C 5 抗体、又はその抗原結合フラグメントと投与される、
医薬組成物。

【請求項 2 1】

d s R N A 剤が、非緩衝液中に存在する、請求項 1 ~ 2 0 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 2】

非緩衝液が、生理食塩水又は水である、請求項 2 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 3】

d s R N A 剤が、緩衝液中に存在する、請求項 1 ~ 2 0 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 4】

緩衝液が、酢酸緩衝液、クエン酸緩衝液、プロラミン緩衝液、炭酸緩衝液、若しくはリン酸緩衝液又はそれらの任意の組合せを含む、請求項 2 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 5】

緩衝液が、リン酸緩衝生理食塩水 (P B S) である、請求項 2 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 6】

抗補体成分 C 5 抗体がエクリズマブである、請求項 1 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 7】

d s R N A 剤が、対象において、血管内溶血を減少させる、ヘモグロビンレベルを安定化させる、及び / 又は C 5 タンパク質レベルを減少させる、請求項 1 ~ 2 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 8】

前記疾病又は障害が、補体成分 C 5 に関連する疾病である、請求項 1 ~ 2 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 9】

50

前記補体成分 C 5 に関連する疾病が、発作性夜間血色素尿症 (P N H)、非典型溶血性尿毒症症候群 (a H U S)、喘息、関節リウマチ (R A)；抗リン脂質抗体症候群；ループス腎炎；虚血 - 再かん流傷害；典型又は感染性溶血性尿毒症症候群 (t H U S)；デンスデポジット系球体腎炎 (D D D)；視神経脊髄炎 (N M O)；多巣性運動ニューロパチー (M M N)；多発性硬化症 (M S)；黄斑変性症 (例えば、加齢黄斑変性症 (A M D))；溶血、肝逸脱酵素上昇、及び血小板低下 (H E L L P) 症候群；血栓性血小板減少性紫斑病 (T T P)；自然流産；微量免疫型血管炎；表皮水疱症；習慣性流産；妊娠高血圧腎症、外傷性脳損傷、重症筋無力症、寒冷凝集素症、皮膚筋炎、水疱性類天疱瘡、志賀毒素産生性大腸菌 (E . c o l i) に関連する溶血性尿毒症症候群、C 3 腎症、抗好中球細胞質抗体関連血管炎、液性及び血管性移植拒絶反応、移植片機能不全、心筋梗塞、同種移植、敗血症、冠動脈疾患、皮膚筋炎、グレーブス病、アテローム性動脈硬化症、アルツハイマー病、全身性炎症反応敗血症、敗血症性ショック、脊髄損傷、糸球体腎炎、橋本甲状腺炎、1 型糖尿病、乾癬、天疱瘡、自己免疫溶血性貧血 (A I H A)、I T P、グッドパスチャー症候群、ドゴ病、抗リン脂質症候群 (A P S)、劇症型 A P S (C A P S)、心血管疾患、心筋炎、脳血管障害、末梢血管障害、腎血管障害、腸間膜 / 腸血管障害、血管炎、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病性腎炎、全身性エリテマトーデス関連性血管炎、関節リウマチに関連する血管炎、免疫複合体性血管炎、高安病、拡張型心筋症、糖尿病性血管症、川崎病 (動脈炎)、静脈ガス塞栓症 (V G E)、及びステント留置後の再狭窄、回転性粥腫切除術、膜性腎症、ギラン・バレー症候群、及び経皮経管冠動脈形成 (P T C A) からなる群から選択される、請求項 2 8 に記載の医薬組成物。

10

20

【請求項 3 0】

前記補体成分 C 5 に関連する疾病が、発作性夜間血色素尿症 (P N H) である、請求項 2 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 1】

前記補体成分 C 5 に関連する疾病が、非典型溶血性尿毒症症候群 (a H U S) である、請求項 2 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 2】

前記対象がヒトである、請求項 1 ~ 3 1 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 3】

前記医薬組成物が、約 0 . 0 1 m g / k g ~ 約 1 0 m g / k g 又は約 0 . 5 m g / k g ~ 約 5 0 m g / k g の d s R N A 剤を含む、請求項 1 ~ 3 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

30

【請求項 3 4】

前記医薬組成物が、週に 1 回、週に 2 回、または月に 2 回、前記対象に投与されるためのものである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 5】

前記医薬組成物が、皮下投与のためのものである、請求項 1 ~ 3 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 6】

前記 d s R N A 剤が、補体成分 C 5 の発現を、少なくとも約 3 0 %、約 4 0 %、約 5 0 %、約 6 0 %、約 7 0 %、約 8 0 %、約 9 0 %、約 9 5 %、約 9 8 % 又は約 1 0 0 % 阻害する、請求項 1 ~ 3 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

40