

【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】令和2年5月21日(2020.5.21)

【公表番号】特表2019-513372(P2019-513372A)

【公表日】令和1年5月30日(2019.5.30)

【年通号数】公開・登録公報2019-020

【出願番号】特願2018-551989(P2018-551989)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/11	(2006.01)
C 1 2 N	15/12	(2006.01)
C 1 2 N	15/54	(2006.01)
C 1 2 N	15/53	(2006.01)
C 1 2 N	15/88	(2006.01)
C 1 2 N	15/55	(2006.01)
C 1 2 N	15/13	(2006.01)
C 1 2 N	15/86	(2006.01)
C 0 7 H	21/02	(2006.01)
C 0 7 H	21/04	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 K	9/127	(2006.01)
A 6 1 K	9/14	(2006.01)
A 6 1 K	9/06	(2006.01)
A 6 1 K	35/76	(2015.01)
A 6 1 K	38/17	(2006.01)
A 6 1 K	38/45	(2006.01)
A 6 1 K	38/44	(2006.01)
A 6 1 K	47/64	(2017.01)

【F I】

C 1 2 N	15/11	Z N A Z
C 1 2 N	15/12	
C 1 2 N	15/54	
C 1 2 N	15/53	
C 1 2 N	15/88	Z
C 1 2 N	15/55	
C 1 2 N	15/13	
C 1 2 N	15/86	Z
C 0 7 H	21/02	
C 0 7 H	21/04	Z
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 K	9/127	
A 6 1 K	9/14	
A 6 1 K	9/06	
A 6 1 K	35/76	
A 6 1 K	38/17	
A 6 1 K	38/45	
A 6 1 K	38/44	

A 6 1 K 47/64

【手続補正書】**【提出日】**令和2年4月7日(2020.4.7)**【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】**

多量体コード核酸(MCNA)であって、3'末端を介して連結された2つ以上のコードポリヌクレオチドを含み、前記多量体コード核酸の化合物が2つ以上の5'末端を含むようにする、前記多量体コード核酸。

【請求項2】

前記2つ以上のコードポリヌクレオチドの各々が合成ポリリボヌクレオチドである、請求項1に記載のMCNA。

【請求項3】

前記2つ以上のコードポリヌクレオチドの各々が合成ポリデオキシリボヌクレオチドである、請求項1に記載のMCNA。

【請求項4】

前記2つ以上のコードポリヌクレオチドの各々が、合成ポリデオキシリボヌクレオチド、またはポリリボヌクレオチドである、請求項1に記載のMCNA。

【請求項5】

前記2つ以上のコードポリヌクレオチドの各々が関心対象のタンパク質をコードする、請求項1~4のいずれか1項に記載のMCNA。

【請求項6】

前記2つ以上のコードポリヌクレオチドの各々が同一のタンパク質をコードする、請求項5に記載のMCNA。

【請求項7】

前記2つ以上のコードポリヌクレオチドの各々が異なるタンパク質をコードする、請求項5に記載のMCNA。

【請求項8】

前記化合物が3つ以上のコードポリヌクレオチドを含む、請求項1~7のいずれか1項に記載のMCNA。

【請求項9】

前記化合物が4つ以上のコードポリヌクレオチドを含む、請求項1~8のいずれか1項に記載のMCNA。

【請求項10】

前記化合物が5つ以上のコードポリヌクレオチドを含む、請求項1~9のいずれか1項に記載のMCNA。

【請求項11】

前記コードポリヌクレオチドのうちの1つ以上が、5'非翻訳領域(5'UTR)及び/または3'非翻訳領域(3'UTR)を含む、請求項1~10のいずれか1項に記載のMCNA。

【請求項12】

前記コードポリヌクレオチドのうちの前記1つ以上が3'UTRを含む、請求項11に記載のMCNA。

【請求項13】

前記3'UTRが長さ5~2,000のヌクレオチドである、請求項12に記載のM

C N A。

【請求項 14】

前記 3' UTR が、中間にスペーサーを備えた複数の多重 A セグメントを含む、請求項 12 または請求項 13 に記載の M C N A。

【請求項 15】

前記多重 A セグメントの各々が、8 個 ~ 50 個の連続するアデノシンを含む、請求項 14 に記載の M C N A。

【請求項 16】

前記複数の多重 A セグメントが 1 ~ 100 の範囲である、請求項 14 または請求項 15 に記載の M C N A。

【請求項 17】

前記スペーサーが 5 ~ 100 の範囲の様々な長さを有する、請求項 14 から請求項 16 のいずれか 1 項に記載の M C N A。

【請求項 18】

前記スペーサーが、DNA、RNA、及び / または修飾された塩基を含む、請求項 14 から請求項 17 のいずれか 1 項に記載の M C N A。

【請求項 19】

前記修飾された塩基が、2' - OMe - A、2' - OMe - G、2' - OMe - C、2' - OMe - U、2' - F - A、2' - F - G、2' - F - C、2' - F - U、LNA - A、LNA - G、LNA - C、LNA - U、N6 - メチルアデノシン、2 - チオウリジン (2sU)、5 - メチルシチジン (5mC)、ブソイドウリジン (U)、及び 1 - メチルブソイドウリジンから選択される、請求項 18 に記載の M C N A。

【請求項 20】

前記 3' UTR がシュードノット構造を含む、請求項 12 から請求項 19 のいずれか 1 項に記載の M C N A。

【請求項 21】

前記 3' UTR にポリアデニル化 (ポリ A) テールが付加されていない、請求項 12 から請求項 20 のいずれか 1 項に記載の M C N A。

【請求項 22】

前記コードポリヌクレオチドのうちの 1 つ以上がポリ A テールを含む、請求項 1 から請求項 20 のいずれか 1 項に記載の M C N A。

【請求項 23】

前記ポリ A テールが長さ 25 ~ 5,000 のヌクレオチドである、請求項 22 に記載の M C N A。

【請求項 24】

前記 3' UTR がポリ A 結合タンパク質 (PABP) に結合している、請求項 12 から請求項 23 のいずれか 1 項に記載の M C N A。

【請求項 25】

前記 3' UTR が「キッシングループ」配列モチーフを含む、請求項 1 ~ 24 のいずれか 1 項に記載の M C N A。

【請求項 26】

前記 2 つ以上のコードポリヌクレオチドの前記 3' 末端が、3' - 3' 逆方向ホスホジエステル結合を含むオリゴヌクレオチド架橋を介して連結されている、請求項 1 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の M C N A。

【請求項 27】

前記オリゴヌクレオチド架橋を含む前記ヌクレオチドが、2' - OMe - A、2' - OMe - G、2' - OMe - C、2' - OMe - U、2' - F - A、2' - F - G、2' - F - C、2' - F - U、LNA - A、LNA - G、LNA - C、LNA - U、N6 - メチルアデノシン、2 - チオウリジン (2sU)、5 - メチルシチジン (5mC)、ブソイドウリジン (U)、及び 1 - メチルブソイドウリジンからなる群から選択される、請求項

26に記載のM C N A。

【請求項28】

前記オリゴヌクレオチド架橋が、活性部分への少なくとも1つの共有結合を含む、請求項26に記載のM C N A。

【請求項29】

前記活性部分が、標的群、ペプチド、造影剤、小分子、タンパク質、D N A、及び/またはR N Aである、請求項28に記載のM C N A。

【請求項30】

前記3'-3'逆方向結合の近位にあるヌクレオチドが、1つ以上の三分岐G a l N a c標的化剤で官能化されている、請求項26から請求項29のいずれか1項に記載のM C N A。

【請求項31】

前記コードポリヌクレオチドが1つ以上の修飾されたヌクレオチドを含む、請求項1~30のいずれか1項に記載のM C N A。

【請求項32】

前記修飾されたヌクレオチドが、2'-O M e - A、2'-O M e - G、2'-O M e - C、2'-O M e - U、2'-F - A、2'-F - G、2'-F - C、2'-F - U、L N A - A、L N A - G、L N A - C、L N A - U、N 6 - メチルアデノシン、2-チオウリジン(2 s U)、5-メチルシチジン(5 m C)、ブソイドウリジン(U)、及び1-メチルブソイドウリジンからなる群から選択される、請求項31に記載のM C N A。

【請求項33】

前記修飾されたヌクレオチドが、対応する天然塩基の1%~100%を置換している、請求項32に記載のM C N A。

【請求項34】

ウリジンの少なくとも25%が2-チオウリジンで置き換えられている、請求項33に記載のM C N A。

【請求項35】

シチジンの100%が5-メチルシチジンで置き換えられている、請求項33または請求項34に記載のM C N A。

【請求項36】

前記修飾されたヌクレオチドがそのリボース環上で4'-チオ置換によりさらに修飾されている、請求項31から請求項35のいずれか1項に記載のM C N A。

【請求項37】

前記天然ヌクレオチドがそのリボース環上で4'-チオ置換により修飾されている、請求項1~36のいずれか1項に記載のM C N A。

【請求項38】

前記2つ以上のコードポリヌクレオチドが、治療用タンパク質をコードするポリヌクレオチドを含む、請求項1~37のいずれか1項に記載のM C N A。

【請求項39】

前記2つ以上のコードポリヌクレオチドが、酵素、受容体、リガンド、抗体の軽鎖もしくは重鎖、ヌクレアーゼ、及び/またはD N A結合タンパク質をコードするポリヌクレオチドを含む、請求項1~38にいずれか1項に記載のM C N A。

【請求項40】

前記2つ以上のコードポリヌクレオチドが、ヌクレアーゼをコードするポリヌクレオチドを含む、請求項39に記載のM C N A。

【請求項41】

送達ビヒクルで封入された、または送達ビヒクルと複合体を形成した、請求項1~40のいずれか1項に記載のM C N Aを含む組成物。

【請求項42】

前記送達ビヒクルが、リポソーム、脂質ナノ粒子、固体脂質ナノ粒子、ポリマー、ウイ

ルス、ゾルゲル、及びナノゲルからなる群から選択される、請求項41に記載の組成物。

【請求項43】

請求項1～42のいずれか1項に記載のM C N Aを含む、in vivoでタンパク質を产生するための前記M C N Aを送達するための組成物であって、送達を必要とする対象に投与されることを特徴とする、前記組成物。

【請求項44】

静脈内送達、皮下送達、経口送達、真皮下送達、経眼送達、気管内注射肺送達（例えば、吸入投与）、筋肉内送達、髄腔内送達、または関節内送達からなる群から選択される送達経路を介して投与されることを特徴とする、請求項43に記載の組成物。

【請求項45】

前記M C N Aが囊胞性線維症膜コンダクタンス制御因子（h C F T R）m R N Aをコードするコードポリヌクレオチドを含む、請求項43または請求項44に記載の組成物。

【請求項46】

前記M C N Aがヒトフェニルアラニンヒドロキシラーゼ（h P A H）m R N Aをコードするコードポリヌクレオチドを含む、請求項43または請求項44に記載の組成物。

【請求項47】

前記M C N Aがヒトオルニチントランスカルバミラーゼ（h O T C）m R N Aをコードするコードポリヌクレオチドを含む、請求項43または請求項44に記載の組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0017

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0017】

上記に記載の全ての実施形態は、本発明の全ての態様に適用可能であることが理解されるべきである。

特定の実施形態では、例えば以下の項目が提供される。

(項目1)

多量体コード核酸（M C N A）であって、3'末端を介して連結された2つ以上のコードポリヌクレオチドを含み、前記多量体コード核酸の化合物が2つ以上の5'末端を含むようにする、前記多量体コード核酸。

(項目2)

前記2つ以上のコードポリヌクレオチドの各々が合成ポリリボヌクレオチドである、項目1に記載のM C N A。

(項目3)

前記2つ以上のコードポリヌクレオチドの各々が合成ポリデオキシリボヌクレオチドである、項目1に記載のM C N A。

(項目4)

前記2つ以上のコードポリヌクレオチドの各々が、合成ポリデオキシリボヌクレオチド、またはポリリボヌクレオチドである、項目1に記載のM C N A。

(項目5)

前記2つ以上のコードポリヌクレオチドの各々が関心対象のタンパク質をコードする、項目1～4のいずれか1項に記載のM C N A。

(項目6)

前記2つ以上のコードポリヌクレオチドの各々が同一のタンパク質をコードする、項目5に記載のM C N A。

(項目7)

前記2つ以上のコードポリヌクレオチドの各々が異なるタンパク質をコードする、項目5に記載のM C N A。

(項目8)

前記化合物が3つ以上のコードポリヌクレオチドを含む、項目1～7のいずれか1項に記載のM C N A。

(項目9)

前記化合物が4つ以上のコードポリヌクレオチドを含む、項目1～8のいずれか1項に記載のM C N A。

(項目10)

前記化合物が5つ以上のコードポリヌクレオチドを含む、項目1～9のいずれか1項に記載のM C N A。

(項目11)

前記コードポリヌクレオチドのうちの1つ以上が、5'非翻訳領域(5' U T R)及び/または3'非翻訳領域(3' U T R)を含む、項目1～10のいずれか1項に記載のM C N A。

(項目12)

前記コードポリヌクレオチドのうちの前記1つ以上が3' U T Rを含む、項目11に記載のM C N A。

(項目13)

前記3' U T Rが長さ5～2,000のヌクレオチドである、項目12に記載のM C N A。

(項目14)

前記3' U T Rが、中間にスペーサーを備えた複数の多重Aセグメントを含む、項目12または項目13に記載のM C N A。

(項目15)

前記多重Aセグメントの各々が、8個～50個の連続するアデノシンを含む、項目14に記載のM C N A。

(項目16)

前記複数の多重Aセグメントが1～100の範囲である、項目14または項目15に記載のM C N A。

(項目17)

前記スペーサーが5～100の範囲の様々な長さを有する、項目14から項目16のいずれか1項に記載のM C N A。

(項目18)

前記スペーサーが、D N A、R N A、及び/または修飾された塩基を含む、項目14から項目17のいずれか1項に記載のM C N A。

(項目19)

前記修飾された塩基が、2' - O M e - A、2' - O M e - G、2' - O M e - C、2' - O M e - U、2' - F - A、2' - F - G、2' - F - C、2' - F - U、L N A - A、L N A - G、L N A - C、L N A - U、N 6 - メチルアデノシン、2 - チオウリジン(2 s U)、5 - メチルシチジン(5 m C)、ブソイドウリジン(U)、及び1 - メチルブソイドウリジンから選択される、項目18に記載のM C N A。

(項目20)

前記3' U T Rがシュードノット構造を含む、項目12から項目19のいずれか1項に記載のM C N A。

(項目21)

前記3' U T Rにポリアデニル化(ポリA)テールが付加されていない、項目12から項目20のいずれか1項に記載のM C N A。

(項目22)

前記コードポリヌクレオチドのうちの1つ以上がポリAテールを含む、項目1から項目20のいずれか1項に記載のM C N A。

(項目23)

前記ポリAテールが長さ25~5,000のヌクレオチドである、項目22に記載のMCNA。

(項目24)

前記3'UTRがポリA結合タンパク質(PABP)に結合している、項目12から項目23のいずれか1項に記載のMCNA。

(項目25)

前記3'UTRが「キッシングループ」配列モチーフを含む、項目1~24のいずれか1項に記載のMCNA。

(項目26)

前記2つ以上のコードポリヌクレオチドの前記3'末端が、3'~3'逆方向ホスホジエステル結合を含むオリゴヌクレオチド架橋を介して連結されている、項目1~25のいずれか1項に記載のMCNA。

(項目27)

前記オリゴヌクレオチド架橋を含む前記ヌクレオチドが、2'~-OME-A、2'~-OME-G、2'~-OME-C、2'~-OME-U、2'~-F-A、2'~-F-G、2'~-F-C、2'~-F-U、LNA-A、LNA-G、LNA-C、LNA-U、N6-メチルアデノシン、2-チオウリジン(2sU)、5-メチルシチジン(5mC)、ブソイドウリジン(U)、及び1-メチルブソイドウリジンからなる群から選択される、項目26に記載のMCNA。

(項目28)

前記オリゴヌクレオチド架橋が、活性部分への少なくとも1つの共有結合を含む、項目26に記載のMCNA。

(項目29)

前記活性部分が、標的群、ペプチド、造影剤、小分子、タンパク質、DNA、及び/またはRNAである、項目28に記載のMCNA。

(項目30)

前記3'~3'逆方向結合の近位にあるヌクレオチドが、1つ以上の三分岐GalNAc標的化剤で官能化されている、項目26から項目29のいずれか1項に記載のMCNA。

(項目31)

前記コードポリヌクレオチドが1つ以上の修飾されたヌクレオチドを含む、項目1~30のいずれか1項に記載のMCNA。

(項目32)

前記修飾されたヌクレオチドが、2'~-OME-A、2'~-OME-G、2'~-OME-C、2'~-OME-U、2'~-F-A、2'~-F-G、2'~-F-C、2'~-F-U、LNA-A、LNA-G、LNA-C、LNA-U、N6-メチルアデノシン、2-チオウリジン(2sU)、5-メチルシチジン(5mC)、ブソイドウリジン(U)、及び1-メチルブソイドウリジンからなる群から選択される、項目31に記載のMCNA。

(項目33)

前記修飾されたヌクレオチドが、対応する天然塩基の1%~100%を置換している、項目32に記載のMCNA。

(項目34)

ウリジンの少なくとも25%が2-チオウリジンで置き換えられている、項目33に記載のMCNA。

(項目35)

シチジンの100%が5-メチルシチジンで置き換えられている、項目33または項目34に記載のMCNA。

(項目36)

前記修飾されたヌクレオチドがそのリボース環上で4'~-チオ置換によりさらに修飾されている、項目31から項目35のいずれか1項に記載のMCNA。

(項目37)

前記天然ヌクレオチドがそのリボース環上で4' - チオ置換により修飾されている、項目1～36のいずれかに記載のM C N A。

(項目38)

前記2つ以上のコードポリヌクレオチドが、治療用タンパク質をコードするポリヌクレオチドを含む、項目1～37のいずれかに記載のM C N A。

(項目39)

前記2つ以上のコードポリヌクレオチドが、酵素、受容体、リガンド、抗体の軽鎖もしくは重鎖、ヌクレアーゼ、及び/またはDNA結合タンパク質をコードするポリヌクレオチドを含む、項目1～38にいずれかに記載のM C N A。

(項目40)

前記2つ以上のコードポリヌクレオチドが、ヌクレアーゼをコードするポリヌクレオチドを含む、項目39に記載のM C N A。

(項目41)

送達ビヒクルで封入された、または送達ビヒクルと複合体を形成した、項目1～40のいずれか1項に記載のM C N Aを含む組成物。

(項目42)

前記送達ビヒクルが、リポソーム、脂質ナノ粒子、固体脂質ナノ粒子、ポリマー、ウイルス、ゾルゲル、及びナノゲルからなる群から選択される、項目41に記載の組成物。

(項目43)

*in vivo*でタンパク質を產生するためのM C N Aの送達方法であって、送達を必要とする対象に項目1～42のいずれか1項に記載のM C N Aを投与することを含む、前記方法。

(項目44)

前記M C N Aが、静脈内送達、皮下送達、経口送達、真皮下送達、経眼送達、気管内注射肺送達（例えば、吸入投与）、筋肉内送達、髄腔内送達、または関節内送達からなる群から選択される送達経路を介して投与される、項目43に記載の方法。

(項目45)

前記M C N Aが囊胞性線維症膜コンダクタンス制御因子(h C F T R)m R N Aをコードするコードポリヌクレオチドを含む、項目43または項目44に記載の方法。

(項目46)

前記M C N Aがヒトフェニルアラニンヒドロキシラーゼ(h P A H)m R N Aをコードするコードポリヌクレオチドを含む、項目43または項目44に記載の方法。

(項目47)

前記M C N Aがヒトオルニチントランスカルバミラーゼ(h O T C)m R N Aをコードするコードポリヌクレオチドを含む、項目43または項目44に記載の方法。