

【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 1 4】

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 1 2 または請求項 1 3 に記載の M C N A。

【請求項 1 5】

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 1 4 に記載の M C N A。

【請求項 1 6】

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 1 4 または請求項 1 5 に記載の M C N A。

【請求項 1 7】

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 1 4 から請求項 1 6 のいずれか 1 項に記載の M C N A。

【請求項 1 8】

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 1 4 から請求項 1 7 のいずれか 1 項に記載の M C N A。

【請求項 1 9】

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)、プソイドウリジン(U)、及び1-メチルプソイドウリジンから選択される、請求項 1 8 に記載の M C N A。

【請求項 2 0】

前記 3' UTR がシュードノット構造を含む、請求項 1 2 から請求項 1 9 のいずれか 1 項に記載の M C N A。

【請求項 2 1】

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 1 2 から請求項 2 0 のいずれか 1 項に記載の M C N A。

【請求項 2 2】

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 2 0 のいずれか 1 項に記載の M C N A。

【請求項 2 3】

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 2 2 に記載の M C N A。

【請求項 2 4】

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 1 2 から請求項 2 3 のいずれか 1 項に記載の M C N A。

【請求項 2 5】

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 1～2 4 のいずれか 1 項に記載の M C N A。

【請求項 2 6】

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 1～2 5 のいずれか 1 項に記載の M C N A。

【請求項 2 7】

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)、プソイドウリジン(U)、及び1-メチルプ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MCNA。

【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MCNA。

【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、DNA、及び/またはRNAである、請求項28に記載のMCNA。

【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GalNac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MCNA。

【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MCNA。

【請求項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)、プソイドウリジン(U)、及び1-メチルプ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MCNA。

【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MCNA。

【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MCNA。

【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MCNA。

【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MCNA。

【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MCNA。

【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MCNA。

【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、請求項1～38にいずれか1項に記載のMCNA。

【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MCNA。

【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MCNAを含む組成物。

【請求項42】

前記送達ビヒクルが、リボソーム、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 4 1 に記載の組成物。

【請求項 4 3】

請求項 1 ~ 4 2 のいずれか 1 項に記載の M C N A を含む、i n v i v o でタンパク質を産生するための前記 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 4 4】

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 4 3 に記載の組成物。

【請求項 4 5】

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 4 3 または請求項 4 4 に記載の組成物。

【請求項 4 6】

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 4 3 または請求項 4 4 に記載の組成物。

【請求項 4 7】

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 4 3 または請求項 4 4 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】0 0 1 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 1 7】

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 1 0 )

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 1 1 )

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 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の M C N A。

( 項目 1 2 )

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 1 1 に記載の M C N A。

( 項目 1 3 )

前記 3' U T R が長さ 5 ~ 2 , 0 0 0 のヌクレオチドである、項目 1 2 に記載の M C N A。

( 項目 1 4 )

前記 3' U T R が、中間にスパーサーを備えた複数の多重 A セグメントを含む、項目 1 2 または項目 1 3 に記載の M C N A。

( 項目 1 5 )

前記多重 A セグメントの各々が、8 個 ~ 5 0 個の連続するアデノシンを含む、項目 1 4 に記載の M C N A。

( 項目 1 6 )

前記複数の多重 A セグメントが 1 ~ 1 0 0 の範囲である、項目 1 4 または項目 1 5 に記載の M C N A。

( 項目 1 7 )

前記スパーサーが 5 ~ 1 0 0 の範囲の様々な長さを有する、項目 1 4 から項目 1 6 のいずれか 1 項に記載の M C N A。

( 項目 1 8 )

前記スパーサーが、DNA、RNA、及び / または修飾された塩基を含む、項目 1 4 から項目 1 7 のいずれか 1 項に記載の M C N A。

( 項目 1 9 )

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 )、プソイドウリジン ( U )、及び 1 - メチルプソイドウリジンから選択される、項目 1 8 に記載の M C N A。

( 項目 2 0 )

前記 3' U T R がシュードノット構造を含む、項目 1 2 から項目 1 9 のいずれか 1 項に記載の M C N A。

( 項目 2 1 )

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 1 2 から項目 2 0 のいずれか 1 項に記載の M C N A。

( 項目 2 2 )

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 2 0 のいずれか 1 項に記載の M C N A。

( 項目 2 3 )

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)、プソイドウリジン (U)、及び 1 - メチルプ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 GalNa c 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)、プソイドウリジン (U)、及び 1 - メチルプ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 3 7 )

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 ~ 3 6 のいずれかに記載の M C N A。

( 項目 3 8 )

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 ~ 3 7 のいずれかに記載の M C N A。

( 項目 3 9 )

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、項目 1 ~ 3 8 にいずれかに記載の M C N A。

( 項目 4 0 )

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 3 9 に記載の M C N A。

( 項目 4 1 )

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 ~ 4 0 のいずれか 1 項に記載の M C N A を含む組成物。

( 項目 4 2 )

前記送達ビヒクルが、リボソーム、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 4 1 に記載の組成物。

( 項目 4 3 )

*i n v i v o* でタンパク質を産生するための 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 ~ 4 2 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 4 4 )

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 4 3 に記載の方法。

( 項目 4 5 )

前記 M C N A が嚢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 4 3 または項目 4 4 に記載の方法。

( 項目 4 6 )

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 4 3 または項目 4 4 に記載の方法。

( 項目 4 7 )

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 4 3 または項目 4 4 に記載の方法。