

【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5年6月5日(2023.6.5)

【国際公開番号】WO2020/243702
 【公表番号】特表2022-534402(P2022-534402A)
 【公表日】令和4年7月29日(2022.7.29)
 【年通号数】公開公報(特許)2022-138
 【出願番号】特願2021-570170(P2021-570170)
 【国際特許分類】

10

C 1 2 N 15/113(2010.01)
 A 6 1 K 31/7088(2006.01)
 A 6 1 K 48/00(2006.01)
 A 6 1 P 1/16(2006.01)
 A 6 1 P 3/06(2006.01)
 A 6 1 P 3/04(2006.01)
 A 6 1 P 9/04(2006.01)
 A 6 1 P 43/00(2006.01)
 A 6 1 P 9/10(2006.01)

【F I】

20

C 1 2 N 15/113 Z Z N A
 A 6 1 K 31/7088
 A 6 1 K 48/00
 A 6 1 P 1/16
 A 6 1 P 3/06
 A 6 1 P 3/04
 A 6 1 P 9/04
 A 6 1 P 43/00 1 0 5
 A 6 1 P 9/10

30

【手続補正書】
 【提出日】令和5年5月26日(2023.5.26)
 【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】

センス鎖及びアンチセンス鎖を含むRNAiコンストラクトであって、前記アンチセンス鎖は、表1又は表2に列記されるアンチセンス配列とは3以下のヌクレオチドが異なる少なくとも15個の連続したヌクレオチドを有する領域を含み、前記RNAiコンストラクトは、SREBP切断活性化タンパク質(SCAP)の発現を阻害する、RNAiコンストラクト。

40

【請求項2】

前記アンチセンス鎖は、SCAPのmRNA配列と相補的な領域を含む、及び/又は、前記センス鎖は、表1又は表2に列記されるアンチセンス配列とは3以下のヌクレオチドが異なる少なくとも15個の連続したヌクレオチドを有する領域を含む、請求項1に記載のRNAiコンストラクト。

【請求項3】

50

前記センス鎖は、前記アンチセンス鎖の配列と十分に相補的であり約 15 ~ 約 30 塩基対長の二重鎖領域を形成する配列を含む、請求項 1 又は 2 に記載の RNA i コンストラクト。

【請求項 4】

(i) 前記二重鎖領域は、約 17 ~ 約 24 塩基対長である、又は (ii) 前記二重鎖領域は、約 19 ~ 約 21 塩基対長である、請求項 3 に記載の RNA i コンストラクト。

【請求項 5】

前記二重鎖領域は、19 塩基対長である、請求項 4 に記載の RNA i コンストラクト。

【請求項 6】

前記センス鎖及び前記アンチセンス鎖は、それぞれ約 15 ~ 約 30 ヌクレオチド長である請求項 3 ~ 5 のいずれか一項に記載の RNA i コンストラクト。 10

【請求項 7】

前記センス鎖及び前記アンチセンス鎖は、

(a) それぞれ約 19 ~ 約 27 ヌクレオチド長である、
 (b) それぞれ約 21 ~ 約 25 ヌクレオチド長である、又は
 (c) それぞれ約 21 ~ 約 23 ヌクレオチド長である、
 請求項 6 に記載の RNA i コンストラクト。

【請求項 8】

RNA i コンストラクトが、

(a) 少なくとも 1 つの平滑末端を含む、又は、 20
 (b) 1 ~ 4 個の不對ヌクレオチドの少なくとも 1 つのヌクレオチドオーバーハングを含む請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の RNA i コンストラクト。

【請求項 9】

(i) 前記ヌクレオチドオーバーハングは、2 個の不對ヌクレオチドを有する、及び / 又は

(ii) RNA i コンストラクトは、前記センス鎖の 3' 末端、前記アンチセンス鎖の 3' 末端、又は前記センス鎖及び前記アンチセンス鎖の双方の 3' 末端にヌクレオチドオーバーハングを含む、及び / 又は

(iii) 前記ヌクレオチドオーバーハングは、5' - UU - 3' ジヌクレオチド又は 5' - dTdT - 3' ジヌクレオチドを含む、 30
 請求項 8 に記載の RNA i コンストラクト。

【請求項 10】

少なくとも 1 つの修飾ヌクレオチドを含む、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の RNA i コンストラクト。

【請求項 11】

(a) 前記修飾ヌクレオチドは、2' - 修飾ヌクレオチドである、又は、
 (b) 前記修飾ヌクレオチドは、2' - フルオロ修飾ヌクレオチド、2' - O - メチル修飾ヌクレオチド、2' - O - メトキシエチル修飾ヌクレオチド、2' - O - アリル修飾ヌクレオチド、二環式核酸 (BNA)、グリコール核酸、反転塩基、又はそれらの組合せである、又は、 40

(c) 前記センス鎖及びアンチセンス鎖のヌクレオチドの全てが修飾ヌクレオチドである

請求項 10 に記載の RNA i コンストラクト。

【請求項 12】

前記修飾ヌクレオチドは、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、又はそれらの組合せである、請求項 11 に記載の RNA i コンストラクト。

【請求項 13】

少なくとも 1 つのホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含む、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の RNA i コンストラクト。

【請求項 14】

(a) RNA i コンストラクトは、前記アンチセンス鎖の 3' 末端に 2 つの連続したホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含む、又は

(b) RNA i コンストラクトは、前記アンチセンス鎖の 3' 末端及び 5' 末端の双方に 2 つの連続したホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含み、前記センス鎖の 5' 末端に 2 つの連続したホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含む、

請求項 13 に記載の RNA i コンストラクト。

【請求項 15】

前記アンチセンス鎖は、表 1 又は表 2 に列記されるアンチセンス配列から選択される配列を含む、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の RNA i コンストラクト。

【請求項 16】

前記センス鎖は、表 1 又は表 2 に列記されるセンス配列から選択される配列を含む、請求項 15 に記載の RNA i コンストラクト。

【請求項 17】

RNA i コンストラクトは表 1 ~ 表 2 のいずれか 1 つに列記される二重鎖化合物のいずれか 1 つである、及び / 又は

RNA i コンストラクトは、対照 RNA i コンストラクトとインキュベートされた肝細胞内での SCPA 発現レベルと比較して、前記 RNA i コンストラクトとのインキュベーション後の肝細胞内での SCPA の発現レベルを引き下げる、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の RNA i コンストラクト。

【請求項 18】

前記肝細胞は Hep3B 細胞である、請求項 17 に記載の RNA i コンストラクト。

【請求項 19】

(a) RNA i コンストラクトが、インビトロで Hep3B 細胞における SCPA 発現の少なくとも 10% を 5 μ M で阻害する、又は、

(b) RNA i コンストラクトが、約 1 nM 未満の IC50 で Hep3B 細胞内での SCPA 発現を阻害する、

請求項 1 ~ 18 のいずれか一項に記載の RNA i コンストラクト。

【請求項 20】

請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の RNA i コンストラクト、及び薬学的に許容される担体、賦形剤、又は希釈剤を含む医薬組成物。

【請求項 21】

請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の RNA i コンストラクトを含む、SCPA の発現の引下げを必要とする患者における SCPA の発現を引き下げるための医薬組成物。

【請求項 22】

肝細胞内での SCPA の発現レベルが、前記 RNA i コンストラクトの投与を受けていない患者における SCPA 発現レベルと比較して、前記 RNA i コンストラクトの投与後における患者において引き下げられる、請求項 21 に記載の医薬組成物。

【請求項 23】

請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の RNA i コンストラクトを含む、SCPA 関連疾患を患っている対象を治療するための医薬組成物。

【請求項 24】

(a) 医薬組成物の前記対象への投与により、SCPA 遺伝子の発現の、少なくとも約 10% の引下げをもたらす、又は

(b) 前記疾患は、脂肪肝（脂肪症）、非アルコール性脂肪性肝炎（NAFLD）、肝硬変、肝臓内での脂肪の蓄積、肝臓の炎症、肝細胞壊死、肝細胞癌、肝線維症、肥満、心筋梗塞、心不全、冠状動脈疾患、高コレステロール血症、又は非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）からなる群から選択される、

請求項 23 に記載の医薬組成物。

【請求項 25】

センス鎖及びアンチセンス鎖を含む RNA i コンストラクトを含む、SCPA 関連疾患

10

20

30

40

50

を治療する方法に使用される医薬組成物であって、前記アンチセンス鎖は、表 1 又は表 2 に列記されるアンチセンス配列とは 3 以下のヌクレオチドが異なる少なくとも 15 個の連続したヌクレオチドを有する領域を含み、前記方法は、前記 RNA i コンストラクトを前記対象に投与することを含む、医薬組成物。

10

20

30

40

50