

【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 3 年 11 月 25 日 (2021.11.25)

【公表番号】特表 2021-507709 (P2021-507709A)

【公表日】令和 3 年 2 月 25 日 (2021.2.25)

【年通号数】公開・登録公報 2021-010

【出願番号】特願 2020-534493 (P2020-534493)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/113 (2010.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/7088 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/113 Z N A Z

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 P 43/00 1 1 1

【手続補正書】

【提出日】令和 3 年 10 月 15 日 (2021.10.15)

【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】

標的遺伝子の発現を阻害することができるキラル修飾二本鎖 RNA (dsRNA) 剤であって、センス鎖及びアンチセンス鎖を含み、各鎖は 14 ~ 40 ヌクレオチドを有し、前記センス鎖が、5' 末端に 1 つ又は複数の末端キラル修飾ヌクレオチド間結合を含み、

前記アンチセンス鎖が、5' 末端に 1 つ又は複数の末端キラル修飾ヌクレオチド間結合、及び 3' 末端に 1 つ又は複数の末端キラル修飾ヌクレオチド間結合を含み、

各末端キラル修飾ヌクレオチド間結合がホスホロチオエート結合であり、
末端キラル修飾が、前記アンチセンス鎖の 3' 末端の 1 番目のヌクレオチド間結合に存在し、その結合リン原子が S p 配置にある、キラル修飾二本鎖 RNA 剤。

【請求項 2】

各末端キラル修飾ヌクレオチド間結合のキラル結合リン原子に関するキラル純度が少なくとも 50 % である、請求項 1 に記載のキラル修飾 dsRNA 剤。

【請求項 3】

末端キラル修飾が、前記アンチセンス鎖の 5' 末端の 1 番目のヌクレオチド間結合に存在し、その結合リン原子が R p 配置にある、及び / または

末端キラル修飾が、前記センス鎖の 5' 末端の 1 番目のヌクレオチド間結合に存在し、その結合リン原子が R p 配置又は S p 配置のいずれかにある、請求項 1 に記載のキラル修飾 dsRNA 剤。

【請求項 4】

結合リン原子が S p 配置にある、アンチセンス鎖の 3' 末端の 1 番目のヌクレオチド間結合に存在する末端キラル修飾、

結合リン原子が R p 配置にある、アンチセンス鎖の 5' 末端の 1 番目のヌクレオチド間

結合に存在する末端キラル修飾、及び

結合リン原子が R p 配置又は S p 配置のいずれかにある、センス鎖の 5' 末端の 1 番目のヌクレオチド間結合に存在する末端キラル修飾を含む、請求項 1 に記載のキラル修飾 d s R N A 剤。

【請求項 5】

4 つ以上の末端キラル修飾ヌクレオチド間結合を含み、

結合リン原子が S p 配置にある、アンチセンス鎖の 3' 末端の 1 番目及び 2 番目のヌクレオチド間結合に存在する末端キラル修飾、

結合リン原子が R p 配置にある、アンチセンス鎖の 5' 末端の 1 番目のヌクレオチド間結合に存在する末端キラル修飾、及び

結合リン原子が R p 配置又は S p 配置のいずれかにある、センス鎖の 5' 末端の 1 番目のヌクレオチド間結合に存在する末端キラル修飾を含む、請求項 1 に記載のキラル修飾 d s R N A 剤。

【請求項 6】

5 つ以上の末端キラル修飾ヌクレオチド間結合を含み、

(i)

結合リン原子が S p 配置にある、アンチセンス鎖の 3' 末端の 1 番目、2 番目、及び 3 番目のヌクレオチド間結合に存在する末端キラル修飾、

結合リン原子が R p 配置にある、アンチセンス鎖の 5' 末端の 1 番目のヌクレオチド間結合に存在する末端キラル修飾、及び

結合リン原子が R p 配置又は S p 配置のいずれかにある、センス鎖の 5' 末端の 1 番目のヌクレオチド間結合に存在する末端キラル修飾を含む、あるいは

(i i)

結合リン原子が S p 配置にある、アンチセンス鎖の 3' 末端の 1 番目及び 2 番目のヌクレオチド間結合に存在する末端キラル修飾、

結合リン原子が R p 配置にある、アンチセンス鎖の 3' 末端の 3 番目のヌクレオチド間結合に存在する末端キラル修飾、

結合リン原子が R p 配置にある、アンチセンス鎖の 5' 末端の 1 番目のヌクレオチド間結合に存在する末端キラル修飾、及び

結合リン原子が R p 配置又は S p 配置のいずれかにある、センス鎖の 5' 末端の 1 番目のヌクレオチド間結合に存在する末端キラル修飾を含む、あるいは

(i i i)

結合リン原子が S p 配置にある、アンチセンス鎖の 3' 末端の 1 番目及び 2 番目のヌクレオチド間結合に存在する末端キラル修飾、

結合リン原子が R p 配置にある、アンチセンス鎖の 5' 末端の 1 番目及び 2 番目のヌクレオチド間結合に存在する末端キラル修飾、及び

結合リン原子が R p 配置又は S p 配置のいずれかにある、センス鎖の 5' 末端の 1 番目のヌクレオチド間結合に存在する末端キラル修飾を含む、

請求項 1 に記載のキラル修飾 d s R N A 剤。

【請求項 7】

6 つ以上の末端キラル修飾ヌクレオチド間結合を含む、請求項 1 に記載のキラル修飾 d s R N A 剤。

【請求項 8】

8 つ以上の末端キラル修飾ヌクレオチド間結合を含む、請求項 1 に記載のキラル修飾 d s R N A 剤。

【請求項 9】

前記末端キラル修飾ヌクレオチド間連結によって結合されたジヌクレオチドの各ヌクレ

オチドが、独立に、非環状ヌクレオチド、LNA、HNA、CeNA、2'-O-メトキシアルキル、2'-O-メチル、2'-O-アリル、2'-C-アリル、2'-デオキシ、2'-フルオロ、2'-O-N-メチルアセトアミド(2'-O-NMA)、2'-O-ジメチルアミノエトキシエチル(2'-O-DMAEOE)、2'-O-アミノプロピル(2'-O-AP)、及び2'-ara-Fからなる群から選択される修飾で修飾されている、請求項1～8のいずれか一項に記載のキラル修飾dsRNA剤。

【請求項10】

前記センス鎖及び前記アンチセンス鎖のそれぞれが独立に、非環状ヌクレオチド、LNA、HNA、CeNA、2'-O-メトキシアルキル、2'-O-メチル、2'-O-アリル、2'-C-アリル、2'-デオキシ、2'-フルオロ、2'-O-N-メチルアセトアミド(2'-O-NMA)、2'-O-ジメチルアミノエトキシエチル(2'-O-DMAEOE)、2'-O-アミノプロピル(2'-O-AP)、及び2'-ara-Fからなる群から選択される修飾で修飾されている、請求項1～8のいずれか一項に記載のキラル修飾dsRNA剤。

【請求項11】

前記センス鎖及び前記アンチセンス鎖のそれぞれが15～30ヌクレオチドを有する、請求項1～10のいずれか一項に記載のキラル修飾dsRNA剤。

【請求項12】

前記センス鎖が19～22ヌクレオチドを有し、前記アンチセンス鎖が19～25ヌクレオチドを有する、請求項1～10のいずれか一項に記載のキラル修飾dsRNA剤。

【請求項13】

少なくとも1つのアシアロ糖タンパク質受容体(ASGPR)リガンドをさらに含む、請求項1～12のいずれか一項に記載のキラル修飾dsRNA剤。

【請求項14】

前記ASGPRリガンドが、前記センス鎖又は前記アンチセンス鎖の3'末端に付着している、請求項13に記載のキラル修飾dsRNA剤。

【請求項15】

前記ASGPRリガンドが、1つ又は複数の切断可能なリンカーを介して付着している、請求項13または14に記載のキラル修飾dsRNA剤。

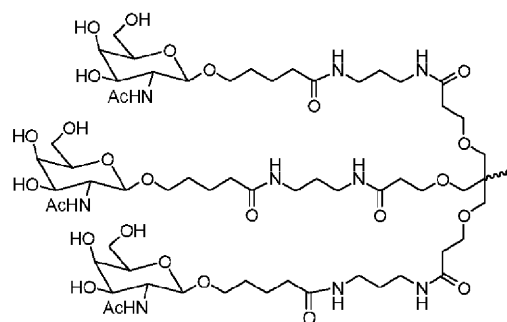
【請求項16】

前記ASGPRリガンドが、2価又は3価の分岐リンカーを介して付着した1つ又は複数のGalNAc誘導体である、請求項13～15のいずれか一項に記載のキラル修飾dsRNA剤。

【請求項17】

前記ASGPRリガンドが、

【化1】



である、請求項16に記載のキラル修飾dsRNA剤。

【請求項18】

請求項1～17のいずれか一項に記載のキラル修飾dsRNA剤及び薬学的に許容される担体又は賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 19】

請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載のキラル修飾 d s R N A 剤を含む、標的遺伝子の発現を阻害するための組成物。

【請求項 20】

皮下投与又は静脈内投与によって投与される、請求項 19 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】0606

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0606】

上記の詳細な説明に照らして、これら及び他の変更を実施形態に加えることができる。一般に、以下の特許請求の範囲では、使用される用語は、本明細書及び特許請求の範囲に開示される特定の実施形態に請求項を限定するように解釈されるべきではなく、可能なすべての実施形態及びそのような請求項が権利を与えられる等価物の全範囲を含むように解釈されるべきである。従って、請求項は本開示によって限定されない。

最後に、本発明の好ましい実施態様を項分け記載する。

[実施態様 1]

標的遺伝子の発現を阻害することができるキラル修飾二本鎖 RNA (d s R N A) 剤であって、センス鎖及びアンチセンス鎖を含み、各鎖は 14 ~ 40 ヌクレオチドを有し、前記センス鎖が、5'末端に1つ又は複数の末端のキラル修飾ヌクレオチド間結合を含み、

前記アンチセンス鎖が、5'末端に1つ又は複数の末端のキラル修飾ヌクレオチド間結合、及び3'末端に1つ又は複数の末端のキラル修飾ヌクレオチド間結合を含む、キラル修飾二本鎖 RNA 剤。

[実施態様 2]

各末端のキラル修飾ヌクレオチド間結合のキラル結合リン原子に関するキラル純度が少なくとも 50 % である、実施態様 1 に記載のキラル修飾 d s R N A 剤。

[実施態様 3]

各末端のキラル修飾ヌクレオチド間結合がホスホロチオエート結合である、実施態様 1 に記載のキラル修飾 d s R N A 剤。

[実施態様 4]

前記末端のキラル修飾が、前記アンチセンス鎖の 3'末端の 1 番目のヌクレオチド間結合に存在し、前記結合リン原子が S p 配置にある、実施態様 3 に記載のキラル修飾 d s R N A 剤。

[実施態様 5]

末端のキラル修飾が、前記アンチセンス鎖の 5'末端の 1 番目のヌクレオチド間結合に存在し、前記結合リン原子が R p 配置にある、実施態様 3 に記載のキラル修飾 d s R N A 剤。

[実施態様 6]

末端のキラル修飾が、前記センス鎖の 5'末端の 1 番目のヌクレオチド間結合に存在し、前記結合リン原子が、R p 配置又は S p 配置のいずれかにある、実施態様 3 に記載のキラル修飾 d s R N A 剤。

[実施態様 7]

前記結合リン原子が S p 配置にある、前記アンチセンス鎖の 3'末端の 1 番目のヌクレオチド間結合に存在する末端のキラル修飾、

前記結合リン原子が R p 配置にある、前記アンチセンス鎖の 5'末端の 1 番目のヌクレオチド間結合に存在する末端のキラル修飾、及び

前記結合リン原子が R p 配置又は S p 配置のいずれかにある、前記センス鎖の 5' 末端の 1 番目のヌクレオチド間結合に存在する末端のキラル修飾鎖を含む、実施態様 3 に記載のキラル修飾 d s R N A 剤。

[実施態様 8]

4 つ以上の末端のキラル修飾ヌクレオチド間結合を含む、実施態様 1 に記載のキラル修飾 d s R N A 剤。

[実施態様 9]

前記結合リン原子が S p 配置にある、前記アンチセンス鎖の 3' 末端の 1 番目及び 2 番目のヌクレオチド間結合に存在する末端のキラル修飾、

前記結合リン原子が R p 配置にある、前記アンチセンス鎖の 5' 末端の 1 番目のヌクレオチド間結合に存在する末端のキラル修飾、及び

前記結合リン原子が R p 配置又は S p 配置のいずれかにある、前記センス鎖の 5' 末端の 1 番目のヌクレオチド間結合に存在する末端のキラル修飾を含む、実施態様 8 に記載のキラル修飾 d s R N A 剤。

[実施態様 10]

5 つ以上の末端のキラル修飾ヌクレオチド間結合を含む、実施態様 1 に記載のキラル修飾 d s R N A 剤。

[実施態様 11]

前記結合リン原子が S p 配置にある、前記アンチセンス鎖の 3' 末端の 1 番目、2 番目、及び 3 番目のヌクレオチド間結合に存在する末端のキラル修飾、

前記結合リン原子が R p 配置にある、前記アンチセンス鎖の 5' 末端の 1 番目のヌクレオチド間結合に存在する末端のキラル修飾、及び

前記結合リン原子が R p 配置又は S p 配置のいずれかにある、前記センス鎖の 5' 末端の 1 番目のヌクレオチド間結合に存在する末端のキラル修飾を含む、実施態様 10 に記載のキラル修飾 d s R N A 剤。

[実施態様 12]

前記結合リン原子が S p 配置にある、前記アンチセンス鎖の 3' 末端の 1 番目及び 2 番目のヌクレオチド間結合に存在する末端のキラル修飾、

前記結合リン原子が R p 配置にある、前記アンチセンス鎖の 3' 末端の 3 番目のヌクレオチド間結合に存在する末端のキラル修飾、

前記結合リン原子が R p 配置にある、前記アンチセンス鎖の 5' 末端の 1 番目のヌクレオチド間結合に存在する末端のキラル修飾、及び

前記結合リン原子が R p 配置又は S p 配置のいずれかにある、前記センス鎖の 5' 末端の 1 番目のヌクレオチド間結合に存在する末端のキラル修飾を含む、実施態様 10 に記載のキラル修飾 d s R N A 剤。

[実施態様 13]

前記結合リン原子が S p 配置にある、前記アンチセンス鎖の 3' 末端の 1 番目及び 2 番目のヌクレオチド間結合に存在する末端のキラル修飾、

前記結合リン原子が R p 配置にある、前記アンチセンス鎖の 5' 末端の 1 番目及び 2 番目のヌクレオチド間結合に存在する末端のキラル修飾、及び

前記結合リン原子が R p 配置又は S p 配置のいずれかにある、前記センス鎖の 5' 末端の 1 番目のヌクレオチド間結合に存在する末端のキラル修飾を含む、実施態様 10 に記載のキラル修飾 d s R N A 剤。

[実施態様 14]

6 つ以上の末端のキラル修飾ヌクレオチド間結合を含む、実施態様 1 に記載のキラル修飾 d s R N A 剤。

[実施態様 15]

8 つ以上の末端のキラル修飾ヌクレオチド間結合を含む、実施態様 1 に記載のキラル修飾 d s R N A 剤。

[実施態様 16]

前記末端のキラル修飾ヌクレオチド間連結によって結合されたジヌクレオチドの各ヌクレオチドが独立に、非環状ヌクレオチド、LNA、HNA、CeNA、2'-O-メトキシアルキル、2'-O-メチル、2'-O-アリル、2'-C-アリル、2'-デオキシ、2'-フルオロ、2'-O-N-メチルアセトアミド(2'-O-NMA)、2'-O-ジメチルアミノエトキシエチル(2'-O-DMAEOE)、2'-O-アミノプロピル(2'-O-AP)、及び2'-ara-Fからなる群から選択される修飾で修飾される、実施態様1に記載のキラル修飾dsRNA剤。

[実施態様17]

前記センス鎖及び前記アンチセンス鎖のそれぞれが独立に、非環状ヌクレオチド、LNA、HNA、CeNA、2'-O-メトキシアルキル、2'-O-メチル、2'-O-アリル、2'-C-アリル、2'-デオキシ、2'-フルオロ、2'-O-N-メチルアセトアミド(2'-O-NMA)、2'-O-ジメチルアミノエトキシエチル(2'-O-DMAEOE)、2'-O-アミノプロピル(2'-O-AP)、及び2'-ara-Fからなる群から選択される修飾で修飾される、実施態様1に記載のキラル修飾dsRNA剤。

[実施態様18]

前記センス鎖及び前記アンチセンス鎖のそれぞれが15~30ヌクレオチドを有する、実施態様1に記載のキラル修飾dsRNA剤。

[実施態様19]

前記センス鎖が19~22ヌクレオチドを有し、前記アンチセンス鎖が19~25ヌクレオチドを有する、実施態様13に記載のキラル修飾dsRNA剤。

[実施態様20]

少なくとも1つのASGPRリガンドをさらに含む、実施態様1に記載のキラル修飾dsRNA剤。

[実施態様21]

前記ASGPRリガンドが、前記センス鎖又は前記アンチセンス鎖の3'末端に付着している、実施態様20に記載のキラル修飾dsRNA剤。

[実施態様22]

前記ASGPRリガンドが、1つ又は複数の切断可能なリンカーを介して付着している、実施態様20に記載のキラル修飾dsRNA剤。

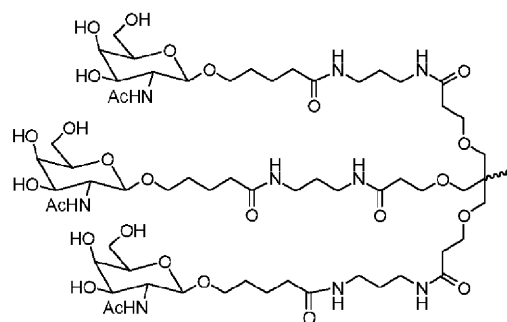
[実施態様23]

前記ASGPRリガンドが、2価又は3価の分岐リンカーを介して付着した1つ又は複数のGalNAc誘導体である、実施態様20に記載のキラル修飾dsRNA剤。

[実施態様24]

前記ASGPRリガンドが、

【化53】



である、実施態様23に記載のキラル修飾dsRNA剤。

[実施態様25]

実施態様1~24のいずれかに記載のキラル修飾dsRNA剤及び薬学的に許容される担体又は賦形剤を含む医薬組成物。

[実施態様 26]

実施態様 1 ~ 25 のいずれかに記載のキラル修飾 dsRNA 剤を標的遺伝子の発現を阻害するのに十分な量で投与する工程を含む、標的遺伝子の発現を阻害するための方法。

[実施態様 27]

前記キラル修飾 dsRNA 剤が、皮下投与又は静脈内投与によって投与される、実施態様 30 に記載の方法。