

【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4年11月24日(2022.11.24)

【国際公開番号】WO2020/123083  
 【公表番号】特表2022-521877(P2022-521877A)  
 【公表日】令和4年4月13日(2022.4.13)  
 【年通号数】公開公報(特許)2022-066  
 【出願番号】特願2021-534224(P2021-534224)  
 【国際特許分類】

10

C 1 2 N 15/113(2010.01)  
 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 9/127(2006.01)  
 A 6 1 K 9/51(2006.01)  
 A 6 1 K 47/60(2017.01)  
 A 6 1 K 47/28(2006.01)  
 A 6 1 K 47/24(2006.01)  
 A 6 1 K 47/18(2006.01)

20

【F I】

C 1 2 N 15/113 Z  
 A 6 1 K 31/713  
 A 6 1 K 48/00  
 A 6 1 P 43/00 1 0 5  
 A 6 1 K 9/127  
 A 6 1 K 9/51  
 A 6 1 K 47/60  
 A 6 1 K 47/28  
 A 6 1 K 47/24  
 A 6 1 K 47/18

30

【誤訳訂正書】

【提出日】令和4年11月14日(2022.11.14)

【誤訳訂正1】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

40

【請求項1】

二本鎖核酸インヒビター分子であって、  
 20～65のヌクレオチドを含み、かつ第1の領域(R1)及び第2の領域(R2)を  
 有するセンス鎖；

15～40のヌクレオチドを含むアンチセンス鎖であって、前記センス鎖及びアンチセ  
 ンス鎖が別々の鎖である前記アンチセンス鎖；及び

前記センス鎖の第1の領域及び前記アンチセンス鎖により形成され、15～40塩基対  
 の長さを有する第1の二本鎖(D1)

を含み；

前記センス鎖の第2の領域が、第1のサブ領域(S1)と、第2のサブ領域(S2)と、

50

前記第 1 及び第 2 のサブ領域を結合するトリループ ( t r i L ) とを含み、前記第 1 及び第 2 のサブ領域が、第 2 の二本鎖 ( D 2 ) を形成している、二本鎖核酸インヒビター分子。

【請求項 2】

前記トリループが、G A A のヌクレオチド配列を有する、請求項 1 に記載の二本鎖核酸インヒビター分子。

【請求項 3】

前記センス鎖が、2 2 ~ 6 5、2 5 ~ 3 9、または 2 7 ~ 3 5 のヌクレオチドを有する、請求項 1 または 2 に記載の二本鎖核酸インヒビター分子。

【請求項 4】

前記アンチセンス鎖が、2 0 ~ 2 4 または 2 0 ~ 2 2 のヌクレオチドを有する、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の二本鎖核酸インヒビター分子。

10

【請求項 5】

前記トリループの 5 ' 末端に直接隣接しているヌクレオチドが、C であり、前記トリループの 3 ' 末端に直接隣接しているヌクレオチドが、G である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の二本鎖核酸インヒビター分子。

【請求項 6】

前記アンチセンス鎖が、その 3 ' 末端に 1 ~ 4 のヌクレオチドの一本鎖オーバーハングを有する、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の二本鎖核酸インヒビター分子。

【請求項 7】

前記一本鎖オーバーハングが、2 ヌクレオチド長さである、請求項 6 に記載の二本鎖核酸インヒビター分子。

20

【請求項 8】

前記第 1 の二本鎖が、1 8 ~ 3 0、1 8 ~ 2 4、または 2 0 ~ 2 2 塩基対の長さを有する、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の二本鎖核酸インヒビター分子。

【請求項 9】

前記第 2 の二本鎖が、2 ~ 6 塩基対の長さを有する、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の二本鎖核酸インヒビター分子。

【請求項 10】

前記第 2 の二本鎖が、少なくとも 1 つの T<sub>m</sub> - 上昇ヌクレオチドを含む、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の二本鎖核酸インヒビター分子。

30

【請求項 11】

前記第 2 の二本鎖が、2 または 3 塩基対の長さを有する、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の二本鎖核酸インヒビター分子。

【請求項 12】

前記センス鎖の第 1 の領域が、20 ヌクレオチド長さであり、前記センス鎖の第 2 の領域が、7 ~ 15 ヌクレオチド長さであり；

前記センス鎖の第 1 の領域及び前記アンチセンス鎖により形成される第 1 の二本鎖が、20 塩基対の長さを有し；

前記センス鎖の第 2 の領域の第 1 及び第 2 の核酸により形成される第 2 の二本鎖が、2 ~ 6 塩基対の長さを有し；かつ

前記アンチセンス鎖が、22 ヌクレオチド長さであり、かつその 3 ' 末端に 2 つのヌクレオチドの一本鎖オーバーハングを有する、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の二本鎖核酸インヒビター分子。

40

【請求項 13】

前記第 2 の二本鎖中の各ヌクレオチドが、T<sub>m</sub> - 上昇ヌクレオチドである、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の二本鎖核酸インヒビター分子。

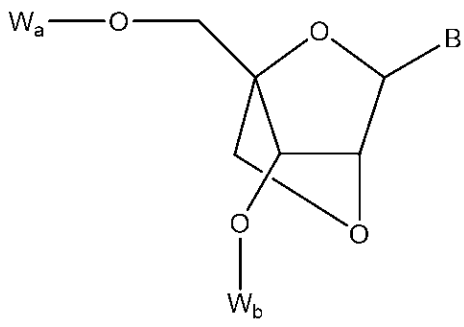
【請求項 14】

前記第 2 の二本鎖が、6 塩基対の長さを有する、請求項 13 に記載の二本鎖核酸インヒビター分子。

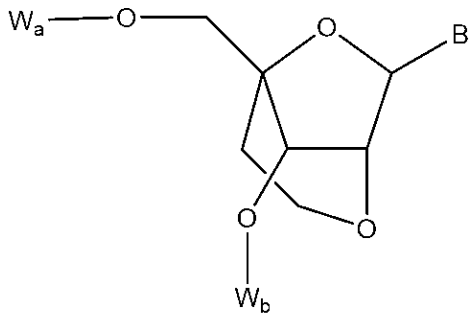
50

## 【請求項 15】

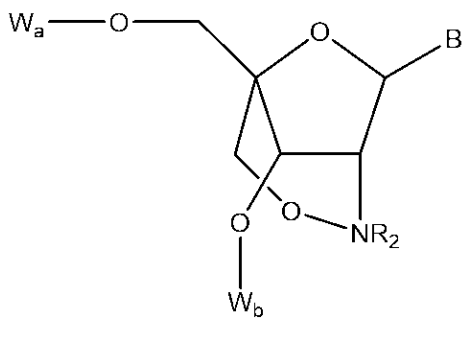
前記第2の二本鎖が、次のうちの1つまたは複数：



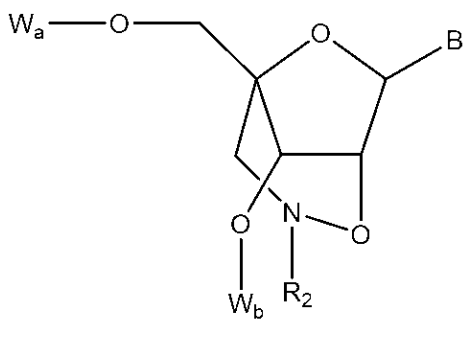
10



20

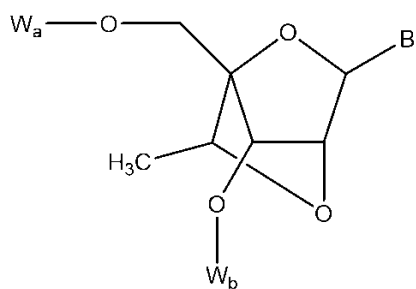


30

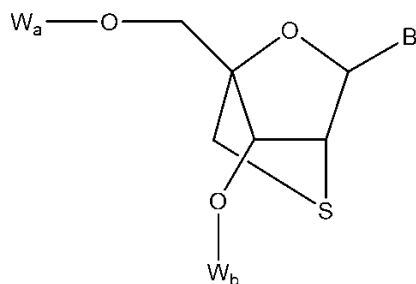


40

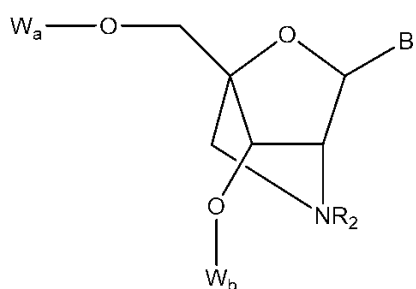
50



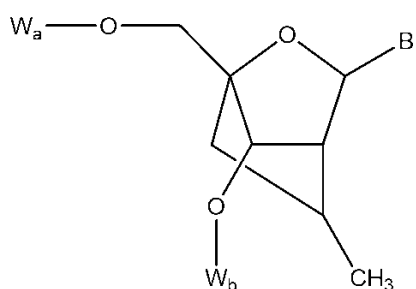
(e) ;



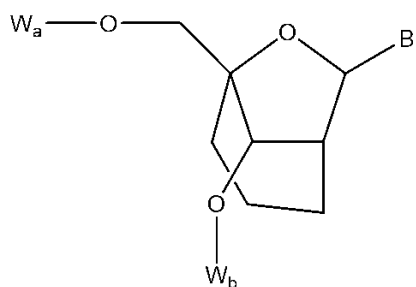
(f) ;



(g) ;



(h) ; 及び



(i) 、

[ 式中、B は、核酸塩基であり、R<sub>2</sub> は、H または C H<sub>3</sub> であり、かつ W<sub>a</sub> 及び W<sub>b</sub> はそれぞれ独立に、H、OH、ヒドロキシル保護基、リン部分、または前記二環式ヌクレオチドを別のヌクレオチドに、もしくはオリゴヌクレオチドに結合するヌクレオチド間結合基であり、W<sub>a</sub> または W<sub>b</sub> の少なくとも一方は、前記二環式ヌクレオチドをオリゴヌクレオチドに結合するヌクレオチド間結合基である ]

から選択される二環式ヌクレオチドである少なくとも 1 つの T<sub>m</sub> - 上昇ヌクレオチドを含む、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の二本鎖核酸インヒビター分子。

【請求項 16】

前記第 2 の二本鎖が、フラノシルである第 1 の環と、前記フラノシルの 2' - 炭素及び

10

20

30

40

50

4' - 炭素を連結して第 2 の環を形成する架橋を含む少なくとも 1 つの二環式ヌクレオチドを含む、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の二本鎖核酸インヒビター分子。

【請求項 17】

前記フラノシルの 2' - 炭素及び 4' - 炭素を連結する架橋が：

- a) 4' - C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>O - N(R) - 2' 及び 4' - C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>N(R) - O - 2' (式中、R は、H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>12</sub>アルキル、または保護基である)；
- b) 4' - C<sub>12</sub>H<sub>22</sub> - 2'；4' - (C<sub>2</sub>H)<sub>2</sub> - 2'；4' - (C<sub>2</sub>H)<sub>3</sub> - 2'；4' - (C<sub>2</sub>H)<sub>4</sub> - O - 2' (LNA としても公知)；4' - (C<sub>2</sub>H)<sub>4</sub> - S - 2'；4' - (C<sub>2</sub>H)<sub>4</sub> - O - 2' (ENA としても公知)；4' - CH(C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>) - O - 2' (cet としても公知)；及び 4' - CH(C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>OCH<sub>3</sub>) - O - 2' (cMOE としても公知)、及びその類似体；
- c) 4' - C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>) - O - 2' 及びその類似体；
- d) 4' - C<sub>12</sub>H<sub>22</sub> - N(OCH<sub>3</sub>) - 2' 及びその類似体；
- e) 4' - C<sub>12</sub>H<sub>22</sub> - O - N(CH<sub>3</sub>) - 2' 及びその類似体；
- f) 4' - C<sub>12</sub>H<sub>22</sub> - C(H)(CH<sub>3</sub>) - 2' 及びその類似体；ならびに
- g) 4' - C<sub>12</sub>H<sub>22</sub> - C(=CH<sub>2</sub>) - 2' 及びその類似体

からなる群から選択される、請求項 16 に記載の二本鎖核酸インヒビター分子。

【請求項 18】

前記トリループが、少なくとも 1 つのリガンドコンジュゲートしたヌクレオチドを含む、請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の二本鎖核酸インヒビター分子。

【請求項 19】

前記トリループが、少なくとも 2 つのリガンドコンジュゲートしたヌクレオチドを含む、請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の二本鎖核酸インヒビター分子。

【請求項 20】

前記リガンドが、GalNAc である、請求項 18 または 19 に記載の二本鎖核酸インヒビター分子。

【請求項 21】

前記 GalNAc が、前記糖部分の 2' - 位で、前記ヌクレオチドにコンジュゲートしている、請求項 20 に記載の二本鎖核酸インヒビター分子。

【請求項 22】

前記センス鎖及び/または前記アンチセンス鎖の 5' 末端に 5' - リン酸模倣体をさらに含む、請求項 1 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の二本鎖核酸インヒビター分子。

【請求項 23】

脂質ナノ粒子を用いて製剤化されている、請求項 1 ~ 22 のいずれか 1 項に記載の二本鎖核酸インヒビター分子。

【請求項 24】

前記脂質ナノ粒子が、コア脂質及びエンベロープ脂質を含み、前記コア脂質が、第 1 のカチオン性脂質及び第 1 のペグ化脂質を含み、前記エンベロープ脂質が、第 2 のカチオン性脂質、中性脂質、ステロール、及び第 2 のペグ化脂質を含む、請求項 23 に記載の二本鎖核酸インヒビター分子。

【請求項 25】

前記第 1 のカチオン性脂質が、DL-048 であり、前記第 1 のペグ化脂質が、DSG-MPEG であり、前記第 2 のカチオン性脂質が、DL-103 であり、前記中性脂質が、DSPC であり、前記ステロールが、コレステロールであり、かつ前記第 2 のペグ化脂質が、DSPE-MPEG である、請求項 24 に記載の二本鎖核酸インヒビター分子。

【請求項 26】

治療有効量の、請求項 1 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の二本鎖核酸インヒビター分子と、薬学的に許容可能な賦形剤とを含むことを特徴とする医薬組成物。

【請求項 27】

対象において標的遺伝子の発現を減少させるための、請求項 26 に記載の医薬組成物。

【請求項 28】

20

40

50

静脈内、筋肉内、または皮下で投与されるものである、請求項 27 に記載の医薬組成物。

【請求項 29】

前記対象が、ヒトである、請求項 27 または 28 に記載の医薬組成物。

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0033

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0033】

別の態様は、治療有効量の、本明細書に記載のとおりトリループ含有二本鎖核酸インヒビター分子と、薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物を対象とする。 10

【誤訳訂正 3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0057

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0057】

賦形剤：本明細書で使用される場合、「賦形剤」という用語は、組成物に含まれ、例えば、所望の粘稠度または安定効果をもたらす、またはこれに寄与し得る非治療薬を指す。

【誤訳訂正 4】

20

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0078

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0078】

医薬組成物：本明細書で使用される場合、「医薬組成物」という用語は、薬理的に有効な量の二本鎖核酸インヒビター分子及び薬学的に許容可能な賦形剤（本明細書で定義するとおり）を含む。

【誤訳訂正 5】

30

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0079

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0079】

薬学的に許容可能な賦形剤：本明細書で使用される場合、「薬学的に許容可能な賦形剤」という用語は、その賦形剤が、合理的なベネフィット/リスク比に相応して、過度に有害な副作用（例えば、毒性、刺激、及びアレルギー反応）を伴わずに、ヒト及び/または動物での使用に適しているものであることを意味する。

【誤訳訂正 6】

40

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0168

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0168】

医薬組成物

本開示は、治療有効量の、本明細書に記載のとおりトリループ含有二本鎖核酸インヒビター分子と、薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物を提供する。

【誤訳訂正 7】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0169

50

## 【訂正方法】変更

## 【訂正の内容】

## 【0169】

これらの医薬組成物を、慣例の滅菌技術で滅菌してもよいし、または滅菌濾過してもよい。得られた水溶液を、そのまま使用するために包装するか、または凍結乾燥することができ、その際、凍結乾燥製剤は、投与前に滅菌水性賦形剤と組み合わせる。製剤のpHは典型的には、3～11、より好ましくは5～9または6～8、最も好ましくは7～8、例えば、7～7.5であろう。

## 【誤訳訂正8】

## 【訂正対象書類名】明細書

## 【訂正対象項目名】0172

## 【訂正方法】変更

## 【訂正の内容】

## 【0172】

## 薬学的に許容可能な賦形剤

本開示において有用な薬学的に許容可能な賦形剤は典型的には、従来のものである。E. W. Martin, Mack Publishing Co., Easton, PA, 15<sup>th</sup> Edition (1975) による Remington's Pharmaceutical Sciences は、1つまたは複数の治療用組成物の医薬送達に適した組成物及び製剤を記載している。薬学的に許容可能な賦形剤としての役割を果たし得る材料のいくつかの例には、糖、例えば、ラクトース、グルコース及びスクロース；デンプン、例えば、トウモロコシデンプン及びジャガイモデンプン；セルロース及びその誘導体、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース及び酢酸セルロース；麦芽；ゼラチン；賦形剤、例えば、カカオ脂及び坐剤用ワックス；油、例えば、ラッカセイ油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油及びダイズ油；緩衝剤、例えば、水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウム；（等張食塩水、リンゲル液）；エチルアルコール；pH緩衝液；ポリオール、例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど；ならびに医薬製剤で使用される他の非毒性適合性物質が含まれる。

## 【誤訳訂正9】

## 【訂正対象書類名】明細書

## 【訂正対象項目名】0173

## 【訂正方法】変更

## 【訂正の内容】

## 【0173】

## 剤形

上記医薬組成物を、普通の実施に従って選択され得る任意の意図された投与経路用の従来の賦形剤と共に製剤化することができる。

## 【誤訳訂正10】

## 【訂正対象書類名】明細書

## 【訂正対象項目名】0188

## 【訂正方法】変更

## 【訂正の内容】

## 【0188】

一部の実施形態では、本開示は、対象において標的遺伝子の発現を減少させるための方法であって、それを必要とする対象に、医薬組成物を、上記標的遺伝子の発現を減少させるために十分な量で投与することを含み、その際、上記医薬組成物が、本明細書に記載のとおりトリループ含有二本鎖核酸インヒビター分子と、同じく本明細書に記載のとおり薬学的に許容可能な賦形剤とを含む上記方法を提供する。

10

20

30

40

50