

【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 3 部門第 2 区分

【発行日】令和 3 年 3 月 11 日 (2021.3.11)

【公表番号】特表 2020-518552 (P2020-518552A)

【公表日】令和 2 年 6 月 25 日 (2020.6.25)

【年通号数】公開・登録公報 2020-025

【出願番号】特願 2019-542485 (P2019-542485)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/7088 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/713 (2006.01)

A 6 1 K 47/61 (2017.01)

A 6 1 K 9/127 (2006.01)

A 6 1 K 9/16 (2006.01)

C 1 2 N 15/113 (2010.01)

【F I】

A 6 1 K 31/7088 Z N A

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 31/713

A 6 1 K 47/61

A 6 1 K 9/127

A 6 1 K 9/16

C 1 2 N 15/113 Z

【手続補正書】

【提出日】令和 3 年 1 月 29 日 (2021.1.29)

【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】

医薬の製造における、多量体オリゴヌクレオチドの使用であって、
前記多量体オリゴヌクレオチドが、サブユニット

.....

を含み、

前記サブユニット

.....

の各々が、独立して一本鎖または二本鎖オリゴヌクレオチドであり、かつ前記サブユニット

.....

の各々が、共有結合リンカー によって別のサブユニットに連結されており、

前記多量体オリゴヌクレオチドが、糸球体濾過によるそのクリアランスを減少させるように設定された分子量及び / または分子サイズを有し、かつ

前記多量体オリゴヌクレオチドの前記分子量が、少なくとも約 45 kD である、

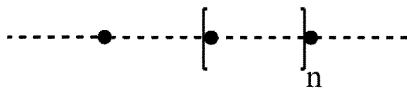
前記使用。

【請求項 2】

前記多量体オリゴヌクレオチドが含有するサブユニットの個数が、 m であり、 m が、系球体濾過による前記多量体オリゴヌクレオチドのクリアランスを減少させるように設定された前記分子量及び/または分子サイズを前記多量体オリゴヌクレオチドが有することを可能にするように選択される整数である、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 3】

前記多量体オリゴヌクレオチドが構造 2 1



(構造 21)

を含み、かつ n が 0 以上の整数である、請求項 1 及び請求項 2 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 4】

前記サブユニットが一本鎖オリゴヌクレオチドである、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 5】

n が 1 以上である、請求項 3 に記載の使用。

【請求項 6】

前記サブユニットが二本鎖オリゴヌクレオチドである、請求項 1 ~ 3 及び請求項 5 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 7】

$n = 0$ の場合、系球体濾過による前記多量体オリゴヌクレオチドの前記クリアランスが、前記多量体オリゴヌクレオチドの単量体サブユニット

.....

及び/または二量体サブユニット

-----●-----

のそれに比べて減少し、かつ

$n = 1$ の場合、系球体濾過による前記多量体オリゴヌクレオチドの前記クリアランスが、前記多量体オリゴヌクレオチドの単量体サブユニット

.....

、二量体サブユニット

-----●-----

、及び/または三量体サブユニット

-----●-----●-----

のそれに比べて減少する、

請求項 3 に記載の使用。

【請求項 8】

サブユニット

.....

を含む多量体オリゴヌクレオチドであって、

前記サブユニット

.....

の各々が、独立して一本鎖または二本鎖オリゴヌクレオチドであり、かつ前記サブユニット

.....

の各々が、共有結合リンカー によって別のサブユニットに連結されており、

前記多量体オリゴヌクレオチドが、系球体濾過によるそのクリアランスを減少させるように設定された分子量及び/または分子サイズを有し、かつ

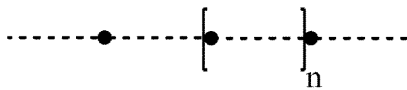
前記多量体オリゴヌクレオチドの前記分子量が、少なくとも約 45 kD である、前記多量体オリゴヌクレオチド。

【請求項 9】

前記多量体オリゴヌクレオチドが含有するサブユニットの個数が、 m であり、 m が、系球体濾過による前記多量体オリゴヌクレオチドのクリアランスを減少させるように設定された前記分子量及び/または分子サイズを前記多量体オリゴヌクレオチドが有することを可能にするように選択される整数である、請求項 8 に記載の多量体オリゴヌクレオチド。

【請求項 10】

構造 21



(構造 21)

を含む、請求項 8 または 9 に記載の多量体オリゴヌクレオチドであって、
前記サブユニット

の少なくとも 1 つは、

その 3' 末端に連結された 1 つの前記共有結合リンカー と、その 5' 末端に連結された別の前記共有結合リンカーとを有する、一本鎖
を含み、かつ n が 0 以上の整数である、
前記多量体オリゴヌクレオチド。

【請求項 11】

各サブユニット

の長さが 15 ~ 30、17 ~ 27、19 ~ 26、または 20 ~ 25 ヌクレオチドである、
請求項 8 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の多量体オリゴヌクレオチド。

【請求項 12】

$n = 1$ かつ $n = 17$ である、請求項 10 に記載の多量体オリゴヌクレオチド。

【請求項 13】

n が 1、2、3、4、または 5 である、請求項 12 に記載の多量体オリゴヌクレオチド。

【請求項 14】

各サブユニットが一本鎖オリゴヌクレオチドである、請求項 8 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の多量体オリゴヌクレオチド。

【請求項 15】

各サブユニットが二本鎖オリゴヌクレオチドである、請求項 8 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の多量体オリゴヌクレオチド。

【請求項 16】

各サブユニットが二本鎖 RNA であり、 $n = 1$ である、請求項 15 に記載の多量体オリゴヌクレオチド。

【請求項 17】

各サブユニットが RNA、DNA、または人工もしくは非天然型の核酸アナログである、請求項 8 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の多量体オリゴヌクレオチド。

【請求項 18】

1 つまたは複数の標的指向性リガンドをさらに含む、請求項 8 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の多量体オリゴヌクレオチド。

【請求項 19】

前記サブユニットの少なくとも 1 つが標的指向性リガンドである、請求項 8 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の多量体オリゴヌクレオチド。

【請求項 20】

前記標的指向性リガンドがアプタマーである、請求項 18 または 19 に記載の多量体オリゴヌクレオチド。

【請求項 21】

各サブユニットが二本鎖 $s i R N A$ であり、かつ前記共有結合リンカーの各々が前記 $s i R N A$ のセンス鎖同士を連結している、請求項 1 5 に記載の多量体オリゴヌクレオチド。

【請求項 2 2】

前記共有結合リンカー の 1 つまたは複数が、切断可能な共有結合リンカーを含む、請求項 8 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の多量体オリゴヌクレオチド。

【請求項 2 3】

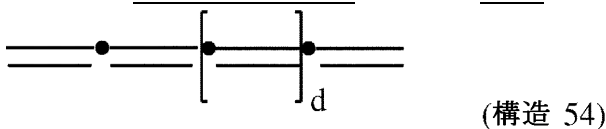
各共有結合リンカー が同じである、請求項 1 0 ~ 2 2 のいずれか 1 項に記載の多量体オリゴヌクレオチド。

【請求項 2 4】

前記共有結合リンカー が、2 種以上の異なる共有結合リンカーを含む、請求項 1 0 ~ 2 2 のいずれか 1 項に記載の多量体オリゴヌクレオチド。

【請求項 2 5】

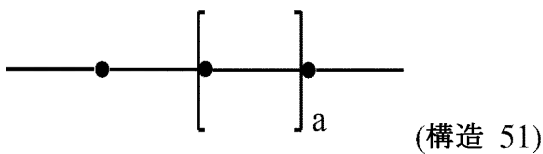
以下の構造 5 4 を含む、請求項 1 0 に記載の多量体オリゴヌクレオチド：



ここで、 d は 1 以上の整数である。

【請求項 2 6】

構造 5 1

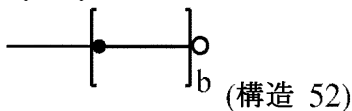


を含む多量体オリゴヌクレオチドを合成する方法であって、
ここで、各

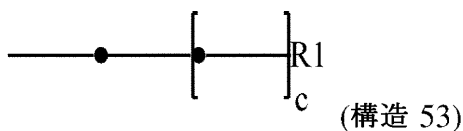
は一本鎖オリゴヌクレオチドであり、各 は、隣接する一本鎖オリゴヌクレオチド同士を連結している共有結合リンカーであり、かつ a は 1 以上の整数であり、

以下のステップを含む、前記方法：

(i)

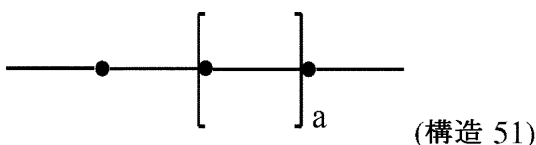


と、



とを反応させ、

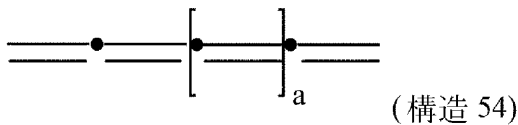
ここで、 は結合部分であり、 $R 1$ は、前記結合部分 と反応することができる化学基であり、 b 及び c は各々独立して 0 以上の整数であり、 b 及び c が両方とも同時に 0 であることはできず、かつ $b + c = a$ であり、
それによって構造 5 1



を形成するステップ。

【請求項 27】

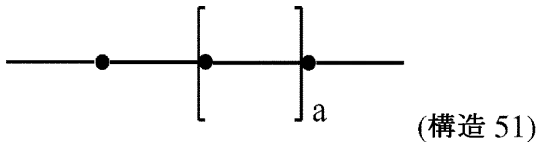
構造 54



を含む多量体オリゴヌクレオチドを合成する方法であって、
ここで、各

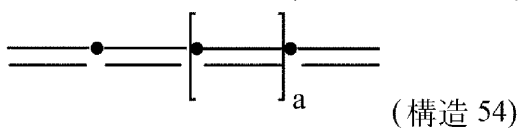
は一本鎖オリゴヌクレオチドであり、各 は、隣接する一本鎖オリゴヌクレオチド同士を
連結している共有結合リンカーであり、かつ a は 1 以上であり、

以下のステップを含む、前記方法：(i) 構造 51



を相補的一本鎖オリゴヌクレオチド

とアニーリングさせ、それによって構造 54



を形成するステップ。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0154

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0154】

本発明の技術のこれら及びその他の利点は、添付の図面及び以下の説明を参照すれば明らかであろう。

[本発明1001]

多量体オリゴヌクレオチドを、それを必要とする対象に投与する方法であって、前記方法は、有効量の前記多量体オリゴヌクレオチドを前記対象に投与することを含み、

前記多量体オリゴヌクレオチドが、サブユニット

.....

を含み、

前記サブユニット

.....

の各々が、独立して一本鎖または二本鎖オリゴヌクレオチドであり、かつ前記サブユニット

.....

の各々が、共有結合リンカー によって別のサブユニットに連結されており、

前記多量体オリゴヌクレオチドが、系球体濾過によるそのクリアランスを減少させるように設定された分子量及び/または分子サイズを有し、かつ

前記多量体オリゴヌクレオチドの前記分子量が、少なくとも約45 kDである、
前記方法。

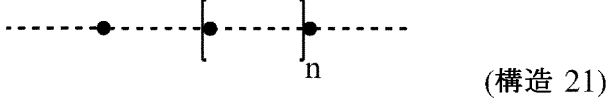
[本発明1002]

前記多量体オリゴヌクレオチドが含有するサブユニットの個数が、mであり、mが、系

球体濾過による前記多量体オリゴヌクレオチドのクリアランスを減少させるように設定された前記分子量及び／または分子サイズを前記多量体オリゴヌクレオチドが有することを可能にするように選択される整数である、本発明1001の方法。

[本発明1003]

前記多量体オリゴヌクレオチドが構造21



を含み、かつ n が0以上の整数である、本発明1001及び本発明1002のいずれかの方法。

[本発明1004]

前記サブユニットが一本鎖オリゴヌクレオチドである、本発明1001～1003のいずれかの方法。

[本発明1005]

n が1以上である、本発明1003の方法。

[本発明1006]

前記サブユニットが二本鎖オリゴヌクレオチドである、本発明1001～1003及び本発明1005のいずれかの方法。

[本発明1007]

$n = 0$ の場合、系球体濾過による前記多量体オリゴヌクレオチドの前記クリアランスが、前記多量体オリゴヌクレオチドの単量体サブユニット

.....

及び／または二量体サブユニット

-----●-----

のそれに比べて減少し、かつ

$n = 1$ の場合、系球体濾過による前記多量体オリゴヌクレオチドの前記クリアランスが、前記多量体オリゴヌクレオチドの単量体サブユニット

.....

、二量体サブユニット

-----●-----

、及び／または三量体サブユニット

-----●-----●-----

のそれに比べて減少する、

本発明1003の方法。

[本発明1008]

系球体濾過によるクリアランスの前記減少が、前記多量体オリゴヌクレオチドのインビボでの循環半減期の増加をもたらす、本発明1001～1007のいずれかの方法。

[本発明1009]

系球体濾過によるクリアランスの前記減少が、前記多量体オリゴヌクレオチドを前記対象に投与した後に前記多量体オリゴヌクレオチドのインビボでの循環半減期を測定することによって判定される、本発明1001～1008のいずれかの方法。

[本発明1010]

系球体濾過によるクリアランスの前記減少が、前記多量体オリゴヌクレオチドの血清中濃度が所定値にまで減少するのに要する時間を測定することによって判定される、本発明1001～1007のいずれかの方法。

[本発明1011]

系球体濾過によるクリアランスの前記減少が、前記多量体オリゴヌクレオチドを前記対象に投与した後の所定時に前記多量体オリゴヌクレオチドの血清中濃度を測定すること

によって判定される、本発明1001～1007のいずれかの方法。

[本発明1012]

糸球体濾過によるクリアランスの前記減少が、

前記多量体オリゴヌクレオチドを前記対象に投与した後の経時的な前記多量体オリゴヌクレオチドの血清中濃度を表すグラフの曲線下面積を測定すること

によって判定される、本発明1001～1007のいずれかの方法。

[本発明1013]

糸球体濾過によるクリアランスの前記減少が、前記多量体オリゴヌクレオチドのインビボでの生物学的利用能を向上させる、本発明1001～1012のいずれかの方法。

[本発明1014]

糸球体濾過によるクリアランスの前記減少が、前記多量体オリゴヌクレオチドのインビボでの細胞内取込みを増加させる、本発明1001～1012のいずれかの方法。

[本発明1015]

糸球体濾過によるクリアランスの前記減少が、前記多量体オリゴヌクレオチドのインビボでの治療指数 / 治療率を上昇させる、本発明1001～1012のいずれかの方法。

[本発明1016]

サブユニット

.....

を含む多量体オリゴヌクレオチドであって、

前記サブユニット

.....

の各々が、独立して一本鎖または二本鎖オリゴヌクレオチドであり、かつ前記サブユニット

.....

の各々が、共有結合リンカー によって別のサブユニットに連結されており、

前記多量体オリゴヌクレオチドが、糸球体濾過によるそのクリアランスを減少させるように設定された分子量及び / または分子サイズを有し、かつ

前記多量体オリゴヌクレオチドの前記分子量が、少なくとも約45 k Dである、

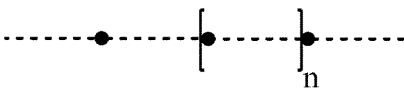
前記多量体オリゴヌクレオチド。

[本発明1017]

前記多量体オリゴヌクレオチドが含有するサブユニットの個数が、 m であり、 m が、糸球体濾過による前記多量体オリゴヌクレオチドのクリアランスを減少させるように設定された前記分子量及び / または分子サイズを前記多量体オリゴヌクレオチドが有することを可能にするように選択される整数である、本発明1016の多量体オリゴヌクレオチド。

[本発明1018]

構造21



(構造 21)

を含む、本発明1016及び本発明1017のいずれかの多量体オリゴヌクレオチドであって、

前記サブユニット

.....

の少なくとも1つは、

その3'末端に連結された1つの前記共有結合リンカー と、その5'末端に連結された別の前記共有結合リンカーとを有する、一本鎖

を含み、かつ n が0以上の整数である、

前記多量体オリゴヌクレオチド。

[本発明1019]

各サブユニット

.....

の長さが15～30、17～27、19～26、または20～25ヌクレオチドである、本発明1016～1018のいずれかの多量体オリゴヌクレオチド。

[本発明1020]

n 1かつ n 17である、本発明1018の多量体オリゴヌクレオチド。

[本発明1021]

n 1かつ n 5である、本発明1018及び本発明1020のいずれかの多量体オリゴヌクレオチド。

[本発明1022]

n が1、2、3、4、または5である、本発明1018、本発明1020、及び本発明1021のいずれかの多量体オリゴヌクレオチド。

[本発明1023]

各サブユニットが二本鎖RNAであり、かつ n 1である、本発明1018の多量体オリゴヌクレオチド。

[本発明1024]

各サブユニットが一本鎖オリゴヌクレオチドである、本発明1016～1022のいずれかの多量体オリゴヌクレオチド。

[本発明1025]

各サブユニットが二本鎖オリゴヌクレオチドである、本発明1016～1022のいずれかの多量体オリゴヌクレオチド。

[本発明1026]

前記サブユニットが、一本鎖オリゴヌクレオチドと二本鎖オリゴヌクレオチドとの組み合わせを含む、本発明1016～1022のいずれかの多量体オリゴヌクレオチド。

[本発明1027]

各サブユニットがRNA、DNA、または人工もしくは非天然型の核酸アナログである、本発明1016～1022及び本発明1024～1026のいずれかの多量体オリゴヌクレオチド。

[本発明1028]

1つまたは複数の標的指向性リガンドをさらに含む、本発明1016～1027のいずれかの多量体オリゴヌクレオチド。

[本発明1029]

前記サブユニットの少なくとも1つが標的指向性リガンドである、本発明1016～1028のいずれかの多量体オリゴヌクレオチド。

[本発明1030]

前記標的指向性リガンドがアプタマーである、本発明1028及び本発明1029のいずれかの多量体オリゴヌクレオチド。

[本発明1031]

各サブユニットがRNAである、本発明1016～1022及び本発明1024～1030のいずれかの多量体オリゴヌクレオチド。

[本発明1032]

各サブユニットが siRNA、saRNA、またはmiRNAである、本発明1016～1031のいずれかの多量体オリゴヌクレオチド。

[本発明1033]

各サブユニットが二本鎖 siRNAであり、かつ前記共有結合リンカーの各々が前記 siRNAのセンス鎖同士を連結している、本発明1016～1023、本発明1025、及び本発明1028～1032のいずれかの多量体オリゴヌクレオチド。

[本発明1034]

前記共有結合リンカー の1つまたは複数が、切断可能な共有結合リンカーを含む、本発明1016～1033のいずれかの多量体オリゴヌクレオチド。

[本発明1035]

前記切断可能な共有結合リンカーが、酸で切断可能な結合、還元剤で切断可能な結合、生物学的に切断可能な結合、または酵素で切断可能な結合を含有する、本発明1034の多量

体オリゴヌクレオチド。

[本発明1036]

前記切断可能な共有結合リンカーが、細胞内条件下で切断可能である、本発明1034及び本発明1035のいずれかの多量体オリゴヌクレオチド。

[本発明1037]

各共有結合リンカー が同じである、本発明1018～1036のいずれかの多量体オリゴヌクレオチド。

[本発明1038]

前記共有結合リンカー が、2種以上の異なる共有結合リンカーを含む、本発明1018～1036のいずれかの多量体オリゴヌクレオチド。

[本発明1039]

各共有結合リンカー が、2つの単量体サブユニット

.....

を連結している、本発明1016～1038のいずれかの多量体オリゴヌクレオチド。

[本発明1040]

少なくとも1つの共有結合リンカー が、3つ以上の単量体サブユニット

.....

を連結している、本発明1016～1038のいずれかの多量体オリゴヌクレオチド。

[本発明1041]

実質的に同一なサブユニット

.....

のホモ多量体を含む、本発明1016～1040のいずれかの多量体オリゴヌクレオチド。

[本発明1042]

2種以上の実質的に異なるサブユニット

.....

のヘテロ多量体を含む、本発明1016～1040のいずれかの多量体オリゴヌクレオチド。

[本発明1043]

少なくとも75、80、85、90、95、96、97、98、99、または100%純粋である、本発明1016～1042のいずれかの多量体オリゴヌクレオチド。

[本発明1044]

各サブユニット

.....

が、独立して二本鎖オリゴヌクレオチド

.....

であり、かつ n が1以上の整数である、本発明1018の多量体オリゴヌクレオチド。

[本発明1045]

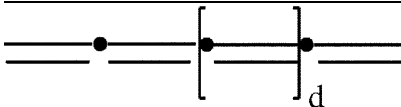
各サブユニット

.....

が、独立して二本鎖オリゴヌクレオチド

.....

であり、n が1以上の整数であり、かつ各共有結合リンカー が同一鎖上にある、本発明1018の多量体オリゴヌクレオチド：

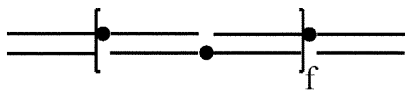


(構造 54)

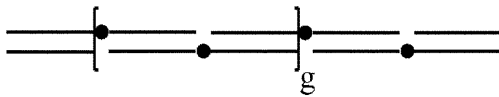
ここで、d は1以上の整数である。

[本発明1046]

構造22または構造23



(構造 22)



(構造 23)

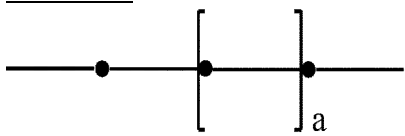
を含む、本発明1017の多量体オリゴヌクレオチドであって、
各

は二本鎖オリゴヌクレオチドであり、各 は、隣接する二本鎖オリゴヌクレオチド同士を
連結している共有結合リンカーであり、 f は1以上の整数であり、かつ g は0以上の整数で
ある、

前記多量体オリゴヌクレオチド。

[本発明1047]

構造51



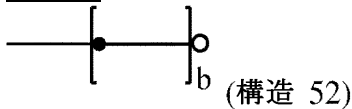
(構造 51)

を含む多量体オリゴヌクレオチドを合成する方法であって、
ここで、各

は一本鎖オリゴヌクレオチドであり、各 は、隣接する一本鎖オリゴヌクレオチド同士を
連結している共有結合リンカーであり、かつ a は1以上の整数であり、

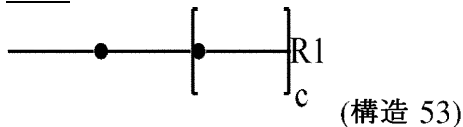
以下のステップを含む、前記方法：

(i)



(構造 52)

と、

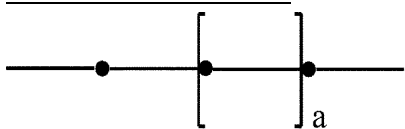


(構造 53)

とを反応させ、

ここで、 は結合部分であり、 $R1$ は、前記結合部分 と反応することができる化学基
であり、 b 及び c は各々独立して0以上の整数であり、 b 及び c が両方とも同時に0である
ことはできず、かつ $b + c = a$ であり、

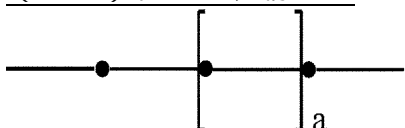
それによって構造51



(構造 51)

を形成するステップ、ならびに

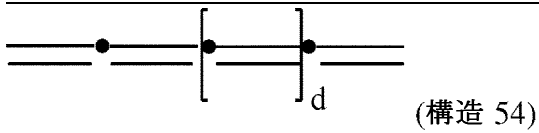
(i i) 任意で、構造51



(構造 51)

を相補的一本鎖オリゴヌクレオチド

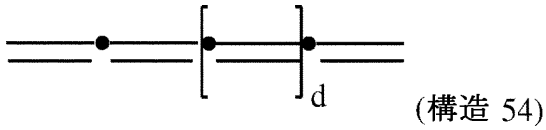
とアニーリングさせ、それによって構造54



を形成するステップ。

[本発明1048]

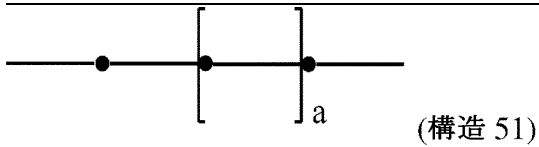
構造54



を含む多量体オリゴヌクレオチドを合成する方法であって、
ここで、各

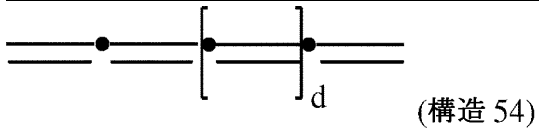
は一本鎖オリゴヌクレオチドであり、各 は、隣接する一本鎖オリゴヌクレオチド同士を
連結している共有結合リンカーであり、かつ a は1以上であり、

以下のステップを含む、前記方法：(i) 構造51



を相補的一本鎖オリゴヌクレオチド

とアニーリングさせ、それによって構造54



を形成するステップ。