

【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3月12日(2020.3.12)

【公表番号】特表2019-503199(P2019-503199A)

【公表日】平成31年2月7日(2019.2.7)

【年通号数】公開・登録公報2019-005

【出願番号】特願2018-540056(P2018-540056)

【国際特許分類】

|         |         |           |
|---------|---------|-----------|
| C 1 2 N | 15/113  | (2010.01) |
| A 6 1 K | 31/7105 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 43/00   | (2006.01) |
| A 6 1 K | 31/712  | (2006.01) |
| A 6 1 K | 31/7125 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 17/00   | (2006.01) |
| A 6 1 P | 37/08   | (2006.01) |
| A 6 1 P | 11/06   | (2006.01) |
| A 6 1 K | 9/107   | (2006.01) |
| A 6 1 K | 9/08    | (2006.01) |
| A 6 1 K | 45/00   | (2006.01) |
| A 6 1 K | 31/56   | (2006.01) |
| A 6 1 P | 37/02   | (2006.01) |
| A 6 1 K | 48/00   | (2006.01) |
| C 1 2 N | 5/10    | (2006.01) |
| A 0 1 K | 67/027  | (2006.01) |
| C 1 2 N | 15/87   | (2006.01) |

【F I】

|         |         |         |
|---------|---------|---------|
| C 1 2 N | 15/113  | 1 4 0 Z |
| A 6 1 K | 31/7105 |         |
| A 6 1 P | 43/00   | 1 1 1   |
| A 6 1 K | 31/712  |         |
| A 6 1 K | 31/7125 |         |
| A 6 1 P | 17/00   |         |
| A 6 1 P | 37/08   |         |
| A 6 1 P | 11/06   |         |
| A 6 1 K | 9/107   |         |
| A 6 1 K | 9/08    |         |
| A 6 1 K | 45/00   |         |
| A 6 1 P | 43/00   | 1 2 1   |
| A 6 1 K | 31/56   |         |
| A 6 1 P | 37/02   |         |
| A 6 1 K | 48/00   |         |
| A 6 1 P | 43/00   | 1 0 5   |
| C 1 2 N | 15/113  | Z N A Z |
| C 1 2 N | 5/10    |         |
| A 0 1 K | 67/027  |         |
| C 1 2 N | 15/87   | Z       |

【手続補正書】

【提出日】令和2年1月31日(2020.1.31)

**【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】**

F2RL1 mRNA配列に対する配列相補性を有する少なくとも19ヌクレオチド(nt)長のアンチセンス鎖及び前記アンチセンス鎖に対する配列相補性を有する15~17nt長のセンス鎖を含むRNA複合体であって、前記アンチセンス鎖及び前記センス鎖が、前記アンチセンス鎖の5'末端と前記センス鎖の3'末端とが平滑末端を形成している複合体を形成する、RNA複合体。

**【請求項2】**

前記アンチセンス鎖が19~21nt長である、請求項1に記載のRNA複合体。

**【請求項3】**

前記アンチセンス鎖が少なくとも24nt長である、請求項1に記載のRNA複合体。

**【請求項4】**

前記RNA複合体がF2RL1 #22のアンチセンスおよびセンス鎖を含有する、請求項1に記載のRNA複合体。

**【請求項5】**

センス鎖がヌクレオチド配列5' CUGACCUCCUCUCUGU 3'を含み、アンチセンスがヌクレオチド配列5' ACAGAGAGGGAGGUCAGCCAAG 3'を含む、請求項1に記載のRNA複合体。

**【請求項6】**

前記RNA複合体が、

(a) 5' mCUMGAmCCmUCmCUmCUMC\*U\*mG\*U\*コレステロール3'のセンス鎖、及び5' ACAGAGAGGGAGGUCmA\*mG\*mC\*mC\*A 3'のアンチセンス鎖からなるRNA複合体、ここでmは、2'-O-メチルRNAを表し、かつ、\*は、ホスホロチオエート結合を表す、

(b) 5' mCUMGAmCCmUCmCUmCUMC\*U\*mG\*U\*コレステロール3'のセンス鎖、及び5' ACAGAGAGGGAGGUCmA\*mGC\*C\*A\*A\*G 3'のアンチセンス鎖からなるRNA複合体、

(c) 5' mCUMGAmCCmUCmCUmCUMC\*U\*mG\*U\*コレステロール3'のセンス鎖、及び5' ACAGAGAGGGAGGUCmA\*mG\*C\*A\*A\*G 3'のアンチセンス鎖からなるRNA複合体、

(d) 5' mCUMGAmCCmUCmCUmCUMC\*U\*mG\*U\*コレステロール3'のセンス鎖、及びACAGAGAGGGAGGUCmA\*mG\*C\*mA\*A\*mG 3'のアンチセンス鎖5'からなるRNA複合体、

(e) 5' mCUMGAmCCmUCmCUmCU\*mG\*U\*コレステロール3'のセンス鎖、及び5' ACAGAGAGGGAGGUCmA\*mG\*mC\*mC\*A 3'のアンチセンス鎖からなるRNA複合体、

(f) 5' mCUMGAmCCmUCmCUmCU\*mG\*U\*コレステロール3'のセンス鎖、及び5' ACAGAGAGGGAGGUCmA\*mG\*C\*A\*A\*G 3'のアンチセンス鎖からなるRNA複合体、

から選択される改変されたRNA複合体である、請求項1に記載のRNA複合体。

**【請求項7】**

前記センス鎖が、表7、表8、表9及び表10に列挙されているアンチセンス鎖配列から選択される配列を有する、請求項1~6のいずれか1項に記載のRNA複合体。

**【請求項8】**

前記アンチセンス鎖が、表7、表8、表9及び表10に列挙されているアンチセンス鎖配列から選択される配列を有する、請求項1~7のいずれか1項に記載のRNA複合体。

**【請求項9】**

前記RNA複合体が細胞によるF2RL1発現を抑制することができる、請求項1~8のいずれか1項に記載のRNA複合体。

**【請求項10】**

前記細胞が上皮細胞、ケラチノサイト細胞、肺胞細胞、またはA549細胞である、請求項9に記載のRNA複合体。

**【請求項 1 1】**

前記RNA複合体が化学修飾を含む、請求項1～10のいずれか1項に記載のRNA複合体。

**【請求項 1 2】**

前記化学修飾が2'-O-メチル化ヌクレオシド、ホスホロチオエート結合又は疎水性部分である、請求項1 1に記載のRNA複合体。

**【請求項 1 3】**

前記RNA複合体が疎水性部分を有する、請求項1 2に記載のRNA複合体。

**【請求項 1 4】**

前記疎水性部分がコレステロール部分である、請求項1 3記載のRNA複合体。

**【請求項 1 5】**

前記コレステロール部分が、前記センス鎖の3'末端に結合している、請求項1 4に記載のRNA複合体。

**【請求項 1 6】**

前記RNA複合体が2'-O-メチル化ヌクレオシドを含む、請求項1 3又は1 4に記載のRNA複合体。

**【請求項 1 7】**

前記2'-O-メチル化ヌクレオシドが前記センス鎖の3'末端に位置する、請求項1 6に記載のRNA複合体。

**【請求項 1 8】**

前記センス鎖の3'末端領域が複数の2'-O-メチル化ヌクレオシドを含む、請求項1 7に記載のRNA複合体。

**【請求項 1 9】**

前記RNA複合体が送達ビヒクルの非存在下で細胞の細胞膜を透過できる、請求項1～1 8のいずれか1項に記載のRNA複合体。

**【請求項 2 0】**

細胞によるF2RL1発現を抑制する方法であつて、前記細胞と、請求項1～1 9のいずれか1項に記載のRNA複合体とを接触させることを含む方法。

**【請求項 2 1】**

対象におけるアトピー性皮膚炎を治療するための医薬の製造における、請求項1～1 9のいずれか1項に記載のRNA複合体の使用。

**【請求項 2 2】**

前記RNA複合体が、対象の皮膚への投与に適したものである、請求項2 1に記載の方法。

**【請求項 2 3】**

前記RNA複合体が静脈内に、非経口的に、又は局所的に投与される、請求項2 1に記載の方法。

**【請求項 2 4】**

請求項1～1 9のいずれか1項に記載のRNA複合体及び製薬上許容される担体を含む、医薬組成物。

**【請求項 2 5】**

前記医薬組成物が吸入用に製剤化される、請求項2 4に記載の医薬組成物。

**【請求項 2 6】**

前記医薬組成物が吸入器用に製剤化される、請求項2 4に記載の医薬組成物。

**【請求項 2 7】**

前記医薬組成物が局所投与用に製剤化される、請求項2 4に記載の医薬組成物。

**【手続補正2】**

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 9 0

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【 0 1 9 0 】

## 均等物

当業者は、本明細書に記載されている本発明の特定の実施形態に対する多数の均等物を認識し、または通常の実験のみを行ってそれらを確認しうるであろう。そのような均等物も以下の特許請求の範囲に含まれると意図される。

本発明は以下の実施形態を包含する。

[ 1 ] IL4R mRNA配列に対する配列相補性を有する少なくとも19ヌクレオチド(nt)長のアンチセンス鎖及び前記アンチセンス鎖に対する配列相補性を有する15~17nt長のセンス鎖を含むRNA複合体であって、前記アンチセンス鎖及び前記センス鎖が、前記アンチセンス鎖の5'末端と前記センス鎖の3'末端とが平滑末端を形成している複合体を形成する、RNA複合体。

[ 2 ] TRPA1 mRNA配列に対する配列相補性を有する少なくとも19ヌクレオチド(nt)長のアンチセンス鎖及び前記アンチセンス鎖に対する配列相補性を有する15~17nt長のセンス鎖を含むRNA複合体であって、前記アンチセンス鎖及び前記センス鎖が、前記アンチセンス鎖の5'末端と前記センス鎖の3'末端とが平滑末端を形成している複合体を形成する、RNA複合体。

[ 3 ] F2RL1 mRNA配列に対する配列相補性を有する少なくとも19ヌクレオチド(nt)長のアンチセンス鎖及び前記アンチセンス鎖に対する配列相補性を有する15~17nt長のセンス鎖を含むRNA複合体であって、前記アンチセンス鎖及び前記センス鎖が、前記アンチセンス鎖の5'末端と前記センス鎖の3'末端とが平滑末端を形成している複合体を形成する、RNA複合体。

[ 4 ] 前記アンチセンス鎖が19~21nt長である、実施形態1~3のいずれかに記載のRNA複合体。

[ 5 ] 前記アンチセンス鎖が19nt長である、実施形態1~3のいずれかに記載のRNA複合体。

[ 6 ] 前記アンチセンス鎖が20nt長である、実施形態1~3のいずれかに記載のRNA複合体。

[ 7 ] 前記アンチセンス鎖が21nt長である、実施形態1~3のいずれかに記載のRNA複合体。

[ 8 ] 前記アンチセンス鎖が少なくとも24nt長である、実施形態1~3のいずれかに記載のRNA複合体。

[ 9 ] 前記センス鎖が15nt長である、実施形態1~8のいずれかに記載のRNA複合体。

[ 1 0 ] 前記センス鎖が16nt長である、実施形態1~8のいずれかに記載のRNA複合体。

[ 1 1 ] 前記センス鎖が17nt長である、実施形態1~8のいずれかに記載のRNA複合体。

[ 1 2 ] 前記センス鎖が、表1、表2、表3、表4、表5、表6、表7、表8、表9及び表10に列挙されているアンチセンス鎖配列から選択される配列を有する、実施形態1~11のいずれかに記載のRNA複合体。

[ 1 3 ] 前記アンチセンス鎖が、表1、表2、表3、表4、表5、表6、表7、表8、表9及び表10に列挙されているアンチセンス鎖配列から選択される配列を有する、実施形態1~11のいずれかに記載のRNA複合体。

[ 1 4 ] 前記RNA複合体が細胞によるIL4R発現を抑制することができる、実施形態1及び4~13のいずれかに記載のRNA複合体。

[ 1 5 ] 前記RNA複合体が細胞によるTRPA1発現を抑制することができる、実施形態2及び4~13のいずれかに記載のRNA複合体。

[ 1 6 ] 前記RNA複合体が細胞によるF2RL1発現を抑制することができる、実施形態3~13のいずれかに記載のRNA複合体。

[ 1 7 ] 前記細胞が上皮細胞である、実施形態14~16のいずれかに記載のRNA複合体。

[ 1 8 ] 前記細胞がケラチノサイト細胞である、実施形態14~16のいずれかに記載の

RNA複合体。

- [19] 前記細胞が肺胞細胞である、実施形態14～16のいずれかに記載のRNA複合体。
- [20] 前記細胞がA549細胞である、実施形態14～16のいずれかに記載のRNA複合体。
- [21] 前記RNA複合体がIL4R #5のアンチセンスおよびセンス鎖を含有する、実施形態1に記載のRNA複合体。
- [22] 前記RNA複合体がTRPA1 #81のアンチセンスおよびセンス鎖を含有する、実施形態3に記載のRNA複合体。
- [23] 前記RNA複合体がF2RL1 #22のアンチセンスおよびセンス鎖を含有する、実施形態5に記載のRNA複合体。
- [24] 前記RNA複合体が化学修飾を含む、実施形態1～23のいずれかに記載のRNA複合体。
- [25] 前記化学修飾が2'-0-メチル化ヌクレオシド、ホスホロチオエート結合又は疎水性部分である、実施形態24に記載のRNA複合体。
- [26] 前記RNA複合体が疎水性部分を有する、実施形態25に記載のRNA複合体。
- [27] 前記疎水性部分がコレステロール部分である、実施形態26記載のRNA複合体。
- [28] 前記コレステロール部分が、前記センス鎖の3'末端に結合している、実施形態27に記載のRNA複合体。
- [29] 前記RNA複合体が2'-0-メチル化ヌクレオシドを含む、実施形態24又は25に記載のRNA複合体。
- [30] 前記2'-0-メチル化ヌクレオシドが前記センス鎖の3'末端に位置する、実施形態29に記載のRNA複合体。
- [31] 前記センス鎖の3'末端領域が複数の2'-0-メチル化ヌクレオシドを含む、実施形態30に記載のRNA複合体。
- [32] 前記2'-0-メチル化ヌクレオシドが前記アンチセンス鎖の3'末端に位置する、実施形態29に記載のRNA複合体。
- [33] 前記アンチセンス鎖の3'末端領域が複数の2'-0-メチル化ヌクレオシドを含む、実施形態32に記載のRNA複合体。
- [34] 2'-0-メチル化ヌクレオシドが前記センス鎖の3'末端及び前記アンチセンス鎖の3'末端に位置する、実施形態29に記載のRNA複合体。
- [35] 前記センス鎖の3'末端領域が複数の2'-0-メチル化ヌクレオシドを含み、前記アンチセンス鎖の3'末端領域が複数の2'-0-メチル化ヌクレオシドを含む、実施形態34に記載のRNA複合体。
- [36] 前記RNA複合体がホスホロチオエート結合を含む、実施形態24～35のいずれかに記載のRNA複合体。
- [37] 前記RNA複合体の前記センス鎖内のリボヌクレオチド間の結合の少なくとも25%がホスホロチオエート結合である、実施形態36に記載のRNA複合体。
- [38] 前記RNA複合体の前記センス鎖内のリボヌクレオチド間の結合の少なくとも50%がホスホロチオエート結合である、実施形態36に記載のRNA複合体。
- [39] 前記RNA複合体の前記センス鎖内のリボヌクレオチド間の結合の少なくとも75%がホスホロチオエート結合である、実施形態36に記載のRNA複合体。
- [40] 前記RNA複合体の前記センス鎖内のリボヌクレオチド間の結合の全てがホスホロチオエート結合である、実施形態36に記載のRNA複合体。
- [41] 前記RNA複合体の前記アンチセンス鎖内のリボヌクレオチド間の結合の少なくとも25%がホスホロチオエート結合である、実施形態36～40のいずれかに記載のRNA複合体。
- [42] 前記RNA複合体の前記アンチセンス鎖内のリボヌクレオチド間の結合の少なくとも50%がホスホロチオエート結合である、実施形態36～40のいずれかに記載のRNA複合体。
- [43] 前記RNA複合体の前記アンチセンス鎖内のリボヌクレオチド間の結合の少なくと

も75%がホスホロチオエート結合である、実施形態36～40のいずれかに記載のRNA複合体。

[44] 前記RNA複合体の前記アンチセンス鎖内のリボヌクレオチド間の結合の全てがホスホロチオエート結合である、実施形態36～40のいずれかに記載のRNA複合体。

[45] 前記RNA複合体が、表2、表3、表5、表6、表8、表9又は表10に記載されている修飾RNA複合体である、実施形態44に記載のRNA複合体。

[46] 前記RNA複合体が送達ビヒクリルの非存在下で細胞の細胞膜を透過できる、実施形態36～45のいずれかに記載のRNA複合体。

[47] 前記RNA複合体が細胞毒性ではない、実施形態1～46のいずれかに記載のRNA複合体。

[48] 細胞によるIL4R、TRPA1、又はF2RL1発現を抑制する方法であって、前記細胞と、実施形態1～47のいずれかに記載のRNA複合体とを接触させることを含む方法。

[49] 前記細胞がA549、上皮細胞又はケラチノサイトである、実施形態48に記載の方法。

[50] 前記細胞がヒト対象の皮膚又は気道に存在する、実施形態48に記載の方法。

[51] 対象におけるアトピー性皮膚炎又は喘息を治療する方法であって、実施形態1～47のいずれかに記載のRNA複合体を前記対象に投与することを含む、前記方法。

[52] 前記RNA複合体を、対象の皮膚に投与することを含む、実施形態51に記載の方法。

[53] 前記RNA複合体を、対象の気道に投与することを含む、実施形態51に記載の方法。

[54] 前記RNA複合体が静脈内投与される、実施形態51に記載の方法。

[55] 前記RNA複合体が非経口投与される、実施形態51に記載の方法。

[56] 前記RNA複合体が局所投与される、実施形態51又は52に記載の方法。

[57] 前記RNA複合体が吸入により投与される、実施形態51又は53に記載の方法。

[58] 実施形態1～47のいずれかに記載のRNA複合体及び製薬上許容される担体を含む、医薬組成物。

[59] 前記医薬組成物が吸入用に製剤化される、実施形態58に記載の医薬組成物。

[60] 前記医薬組成物が吸入器用に製剤化される、実施形態58に記載の医薬組成物。

[61] 前記医薬組成物が局所投与用に製剤化される、実施形態58に記載の医薬組成物。

[62] 前記組成物がクリームまたはローションである、実施形態58に記載の医薬組成物。

[63] 実施形態58～62のいずれかに記載の医薬組成物を被験体に投与することを含む、被験体においてアトピー性皮膚炎または喘息を治療する方法。

[64] 被験体がアトピー性皮膚炎を有する、実施形態63に記載の方法。

[65] 被験体が喘息を有する、実施形態63に記載の方法。

[66] 被験体の気道に医薬組成物を投与することを含む、実施形態63～65のいずれかに記載の方法。

[67] 前記医薬組成物が吸入器に入っている、実施形態66に記載の方法。

[68] 被験体の皮膚に医薬組成物を投与することを含む、実施形態63～65のいずれかに記載の方法。

[69] 前記医薬組成物がクリームまたはローションである、実施形態68に記載の方法。

[70] 前記医薬組成物を非経口で、または静脈内に投与することを含む、実施形態63～65のいずれかに記載の方法。

[71] 前記医薬組成物を経口で投与することを含む、実施形態63～65のいずれかに記載の方法。

[72] 前記医薬組成物が被験体により自己投与される、実施形態63～71のいずれかに記載の方法。

[73] さらに、アトピー性皮膚炎治療用の第2の薬剤を投与することを含む、実施形態

6 3 ~ 7 2 のいずれかに記載の方法。

[ 7 4 ] さらに、喘息治療用の第2の薬剤を投与することを含む、実施形態 6 3 ~ 7 2 のいずれかに記載の方法。

[ 7 5 ] 前記の第2の薬剤がステロイドまたは免疫調節剤である、実施形態 7 3 または 7 4 に記載の方法。