

【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】平成30年3月22日 (2018.3.22)

【公表番号】特表2017-509354(P2017-509354A)

【公表日】平成29年4月6日 (2017.4.6)

【年通号数】公開・登録公報2017-014

【出願番号】特願2016-568484(P2016-568484)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/113 (2010.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 3/06 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P 3/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/04 (2006.01)

A 6 1 P 19/06 (2006.01)

A 6 1 P 9/12 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/05 (2006.01)

A 6 1 K 31/713 (2006.01)

A 6 1 K 31/7088 (2006.01)

A 6 1 K 35/76 (2015.01)

A 6 1 K 9/08 (2006.01)

A 6 1 K 47/12 (2006.01)

A 6 1 K 47/18 (2006.01)

A 6 1 K 47/02 (2006.01)

C 1 2 N 9/99 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/00 Z N A G

C 1 2 N 15/00 A

C 1 2 N 5/10

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 1/16

A 6 1 P 3/06

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 13/12

A 6 1 P 3/00

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 P 3/04

A 6 1 P 19/06

A 6 1 P 9/12

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 45/00  
A 6 1 K 31/05  
A 6 1 K 31/713  
A 6 1 K 31/7088  
A 6 1 K 35/76  
A 6 1 K 9/08  
A 6 1 K 47/12  
A 6 1 K 47/18  
A 6 1 K 47/02  
C 1 2 N 9/99

【手続補正書】

【提出日】平成30年2月8日(2018.2.8)

【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】

ケトヘキソキナーゼ ( K H K ) の発現を阻害するための二本鎖 R N A i 剤であって、二本鎖領域を形成するセンス鎖及びアンチセンス鎖を含み、前記センス鎖が、配列番号 1、配列番号 3 又は配列番号 5 のヌクレオチド配列のいずれか 1 つと 3 つ以下のヌクレオチドだけ異なる少なくとも 15 連続ヌクレオチドを含み、及び前記アンチセンス鎖が、配列番号 2、配列番号 4 又は配列番号 6 のヌクレオチド配列と 3 つ以下のヌクレオチドだけ異なる少なくとも 15 連続ヌクレオチドを含む、二本鎖 R N A i 剤。

【請求項 2】

ケトヘキソキナーゼ ( K H K ) の発現を阻害するための二本鎖 R N A i 剤であって、二本鎖領域を形成するセンス鎖及びアンチセンス鎖を含み、前記アンチセンス鎖が、表 3、4、5、6、及び 7 のいずれか 1 つに列挙されるアンチセンス配列のいずれか 1 つと 3 つ以下のヌクレオチドだけ異なる少なくとも 15 連続ヌクレオチドを含む相補性の領域を含む、二本鎖 R N A i 剤。

【請求項 3】

前記センス鎖及びアンチセンス鎖が、A D - 6 3 8 5 1、A D - 6 3 8 2 0、A D - 6 3 8 5 3、A D - 6 3 8 3 9、A D - 6 3 8 5 4、A D - 6 3 8 5 5、及び A D - 6 3 8 8 6、並びに表 3、4、5、6、及び 7 のいずれか 1 つに開示される配列のいずれか 1 つからなる群から選択される配列を含む、請求項 2 に記載の d s R N A。

【請求項 4】

少なくとも 1 つの修飾ヌクレオチドを含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の二本鎖 R N A i 剤。

【請求項 5】

前記修飾ヌクレオチドが、2' - O - メチル修飾ヌクレオチド、5' - ホスホロチオエート基を含むヌクレオチド、デオキシ - ヌクレオチド、3' 末端デオキシ - チミン ( d T ) ヌクレオチド、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、2' - デオキシ - 修飾ヌクレオチド、コレステリル誘導体又はドデカン酸ビスデシルアミド基に結合された末端ヌクレオチド、2' - デオキシ - 2' - フルオロ修飾ヌクレオチド、固定ヌクレオチド、非固定ヌクレオチド、立体配座的に制限されたヌクレオチド、拘束エチルヌクレオチド、非塩基性ヌクレオチド、2' - アミノ - 修飾ヌクレオチド、2' - O - アリル - 修飾ヌクレオチド、2' - C - アルキル - 修飾ヌクレオチド、2' - ヒドロキシル - 修飾ヌクレオチド、2' - メトキシエチル修飾ヌクレオチド、2' - O - アル

キル - 修飾ヌクレオチド、モルホリノヌクレオチド、ホスホロアミデート、非天然塩基を含むヌクレオチド、テトラヒドロピラン修飾ヌクレオチド、1, 5 - アンヒドロヘキシトール修飾ヌクレオチド、シクロヘキセニル修飾ヌクレオチド、ホスホロチオエート基を含むヌクレオチド、メチルホスホネート基を含むヌクレオチド、5' - ホスフェートを含むヌクレオチド、及び5' - ホスフェート模倣体を含むヌクレオチドからなる群から選択される、請求項4に記載のdsRNA。

【請求項6】

前記修飾ヌクレオチドの少なくとも1つが、2' - O - メチル修飾ヌクレオチド、5' - ホスホロチオエート基を含むヌクレオチド、及びコレステリル誘導体又はドデカン酸ビスデシルアミド基に結合された末端ヌクレオチドからなる群から選択される、請求項5に記載のdsRNA。

【請求項7】

リガンドを更に含む、請求項1又は2に記載の二本鎖RNAi剤。

【請求項8】

請求項1又は2に記載の二本鎖RNAi剤と脂質製剤とを含む医薬組成物。

【請求項9】

前記脂質製剤が、脂質ナノ粒子(LNP)を含む、請求項8に記載の医薬組成物。

【請求項10】

細胞内でのケトヘキソキナーゼ(KHK)の発現を阻害することが可能な二本鎖RNAi剤であって、二本鎖領域を形成するセンス鎖及びアンチセンス鎖を含み、前記アンチセンス鎖が、KHKをコードするmRNAの一部に相補的な領域を含み、各鎖が、約14～約30ヌクレオチド長であり、前記二本鎖RNAi剤が、式(III)：

$$\begin{aligned} \text{センス：} & 5' n_p - N_a - (XXX)_i - N_b - YYY - N_b - (ZZZ)_j - N_a - n_q 3' \\ \text{アンチセンス：} & 3' n_{p'} - N_{a'} - (X'X'X')_k - N_{b'} - Y'Y'Y' - N_{b'} - (Z'Z'Z')_l - N_{a'} - n_{q'} 5' \quad (III) \end{aligned}$$

(式中：

i、j、k、及びlがそれぞれ、独立して、0又は1であり；

p、p'、q、及びq'がそれぞれ、独立して、0～6であり；

各 $N_a$ 及び $N_{a'}$ が、独立して、修飾又は非修飾のいずれか又はそれらの組み合わせの0～25のヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド配列を表し、各配列が、少なくとも2つの異なる修飾のヌクレオチドを含み；

各 $N_b$ 及び $N_{b'}$ が、独立して、修飾又は非修飾のいずれか又はそれらの組み合わせの0～10ヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド配列を表し；

それぞれ存在していても又は存在していなくてもよい各 $n_p$ 、 $n_{p'}$ 、 $n_q$ 、及び $n_{q'}$ が、独立して、オーバーハングヌクレオチドを表し；

XXX、YYY、ZZZ、X'X'X'、Y'Y'Y'、及びZ'Z'Z'がそれぞれ、独立して、3連続ヌクレオチド上の3つの同一の修飾の1つのモチーフを表し；

$N_b$ 上の修飾が、Y上の修飾と異なり、且つ $N_{b'}$ 上の修飾が、Y'上の修飾と異なり；及び

前記センス鎖が、少なくとも1つのリガンドにコンジュゲートされる)によって表される、二本鎖RNAi剤。

【請求項11】

iが0であり；jが0であり；iが1であり；jが1であり；i及びjの両方が0であり；又はi及びjの両方が1である、請求項10に記載の二本鎖RNAi剤。

【請求項12】

kが0であり；lが0であり；kが1であり；lが1であり；k及びlの両方が0であり；又はk及びlの両方が1である、請求項10に記載の二本鎖RNAi剤。

【請求項13】

XXXが、X'X'X'に相補的であり、YYYが、Y'Y'Y'に相補的であり、及

び Z Z Z が、Z' Z' Z' に相補的である、請求項 1 0 に記載の二本鎖 R N A i 剤。

【請求項 1 4】

前記 Y Y Y モチーフが、前記センス鎖の切断部位又はその近傍に存在する、請求項 1 0 に記載の二本鎖 R N A i 剤。

【請求項 1 5】

前記 Y' Y' Y' モチーフが、前記 5' 末端の前記アンチセンス鎖の 1 1 位、1 2 位及び 1 3 位に存在する、請求項 1 0 に記載の二本鎖 R N A i 剤。

【請求項 1 6】

前記 Y' が、2' - O - メチルである、請求項 1 5 に記載の二本鎖 R N A i 剤。

【請求項 1 7】

前記二本鎖領域が、1 5 ~ 3 0 ヌクレオチド対長である、請求項 1、2 又は 1 0 のいずれか一項に記載の二本鎖 R N A i 剤。

【請求項 1 8】

前記二本鎖領域が、1 7 ~ 2 3 ヌクレオチド対長である、請求項 1 7 に記載の二本鎖 R N A i 剤。

【請求項 1 9】

前記二本鎖領域が、1 9 ~ 2 3 ヌクレオチド対長である、請求項 1 7 に記載の二本鎖 R N A i 剤。

【請求項 2 0】

前記二本鎖領域が、2 1 ~ 2 3 ヌクレオチド対長である、請求項 1 7 に記載の二本鎖 R N A i 剤。

【請求項 2 1】

各鎖が、1 5 ~ 3 0 のヌクレオチドを有する、請求項 1、2 又は 1 0 のいずれか一項に記載の二本鎖 R N A i 剤。

【請求項 2 2】

各鎖が、1 9 ~ 3 0 のヌクレオチドを有する、請求項 1、2 又は 1 0 のいずれか一項に記載の二本鎖 R N A i 剤。

【請求項 2 3】

前記ヌクレオチド上の修飾が、L N A、C R N、c E T、U N A、H N A、C e N A、2' - メトキシエチル、2' - O - アルキル、2' - O - アリル、2' - C - アリル、2' - フルオロ、2' - デオキシ、2' - ヒドロキシル、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 1 0 に記載の二本鎖 R N A i 剤。

【請求項 2 4】

前記ヌクレオチド上の修飾が、2' - O - メチル又は 2' - フルオロ修飾である、請求項 2 3 に記載の二本鎖 R N A i 剤。

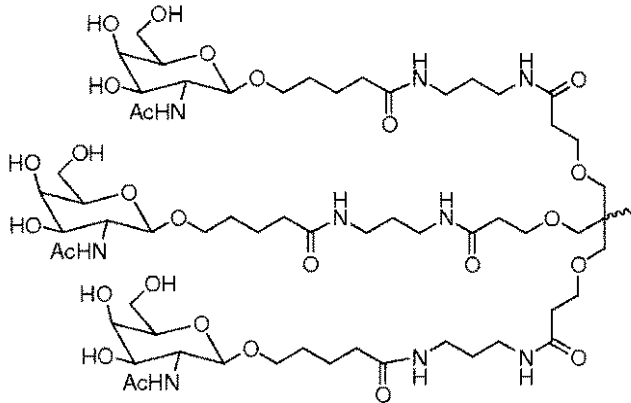
【請求項 2 5】

前記リガンドが、二価又は三価の分枝鎖状リンカーを介して結合された 1 つ又は複数の G a l N A c 誘導体である、請求項 7 又は 1 0 のいずれか一項に記載の二本鎖 R N A i 剤。

【請求項 2 6】

前記リガンドが、

## 【化 1】



である、請求項 7 又は 10 のいずれか一項に記載の二本鎖 RNA i 剤。

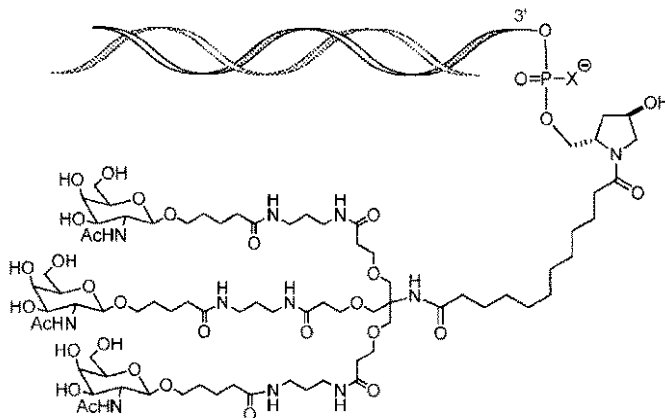
## 【請求項 27】

前記リガンドが、前記センス鎖の 3' 末端に結合される、請求項 7 又は 10 のいずれか一項に記載の二本鎖 RNA i 剤。

## 【請求項 28】

以下の概略図

## 【化 2】



に示される前記リガンドにコンジュゲートされ、式中、X が、O 又は S である、請求項 27 に記載の二本鎖 RNA i 剤。

## 【請求項 29】

表 3、4、5、6、及び 7 のいずれか 1 つに列挙される RNA i 剤の群から選択される、請求項 1、2 又は 10 のいずれか一項に記載の二本鎖 RNA i 剤。

## 【請求項 30】

前記 RNA i 剤が、AD - 63851、AD - 63820、AD - 63853、AD - 63839、AD - 63854、AD - 63855、及び AD - 63886 の群から選択される、請求項 10 に記載の二本鎖 RNA i 剤。

## 【請求項 31】

請求項 1、2 又は 10 のいずれか一項に記載の二本鎖 RNA i 剤を含む細胞。

## 【請求項 32】

請求項 1、2 又は 10 のいずれか一項に記載の二本鎖 RNA i 剤を含む医薬組成物。

## 【請求項 33】

二本鎖 RNA i 剤が、非緩衝液中で投与される、請求項 32 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 34】

前記非緩衝液が、生理食塩水又は水である、請求項 33 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 35】

前記二本鎖RNAi剤が、緩衝液とともに投与される、請求項3 2に記載の医薬組成物。

【請求項 3 6】

前記緩衝液が、酢酸塩、クエン酸塩、プロラミン、炭酸塩、若しくはリン酸塩又はそれらの任意の組み合わせを含む、請求項3 5に記載の医薬組成物。

【請求項 3 7】

前記緩衝液が、リン酸緩衝生理食塩水（PBS）である、請求項3 6に記載の医薬組成物。

【請求項 3 8】

細胞内でのケトヘキソキナーゼ（KHK）発現を阻害する方法であって、

（a）前記細胞を、請求項1、2又は1 0のいずれか一項に記載の二本鎖RNAi剤または請求項8、9又は3 2～3 7のいずれか一項に記載の医薬組成物と接触させる工程と

；  
（b）工程（a）で産生された前記細胞を、KHK遺伝子のmRNA転写物の分解を得るのに十分な時間にわたって維持し、それによって、前記細胞内での前記KHK遺伝子の発現を阻害する工程とを含む、方法。

【請求項 3 9】

ケトヘキソキナーゼ（KHK）に関連する障害に罹患している対象を処置するための医薬組成物であって、治療有効量の、請求項1、2又は1 0のいずれか一項に記載の二本鎖RNAi剤または請求項9又は3 2～3 7のいずれか一項に記載の医薬組成物を含む、医薬組成物。

【請求項 4 0】

前記対象がヒトである、請求項3 9に記載の医薬組成物。

【請求項 4 1】

前記ケトヘキソキナーゼに関連する疾病が、肝疾患、脂質異常症、血糖コントロールの異常、心血管疾患、腎臓病、メタボリックシンドローム、脂肪細胞機能障害、内臓脂肪蓄積、肥満、高尿酸血症、痛風、摂食障害、及び過剰な糖への渴望からなる群から選択される、請求項4 0に記載の医薬組成物。

【請求項 4 2】

前記肝疾患が、脂肪肝及び／又は脂肪性肝炎である、請求項4 1に記載の医薬組成物。

【請求項 4 3】

前記脂質異常症が、高脂血症、高いLDLコレステロール、低いHDLコレステロール、高トリグリセリド血症、及び食後高トリグリセリド血症からなる群から選択される、請求項4 1に記載の医薬組成物。

【請求項 4 4】

前記血糖コントロールの異常が、インスリン抵抗性及び／又は糖尿病である、請求項4 1に記載の医薬組成物。

【請求項 4 5】

前記心血管疾患が、高血圧症及び／又は内皮細胞機能障害である、請求項4 1に記載の医薬組成物。

【請求項 4 6】

前記腎臓病が、急性腎障害、尿細管機能障害、及び近位尿細管の炎症性変化からなる群から選択される、請求項4 1に記載の医薬組成物。