

【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4年6月2日(2022.6.2)

【国際公開番号】WO2020/262555

【出願番号】特願2021-527744(P2021-527744)

【国際特許分類】

A 6 1 K 38/08(2019.01)

A 6 1 K 38/10(2006.01)

A 6 1 K 38/16(2006.01)

A 6 1 K 31/7088(2006.01)

A 6 1 K 31/7105(2006.01)

A 6 1 K 31/711(2006.01)

A 6 1 K 31/713(2006.01)

A 6 1 K 31/7125(2006.01)

A 6 1 P 39/02(2006.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

A 6 1 K 47/10(2006.01)

C 0 7 K 5/06(2006.01)

C 0 7 K 5/08(2006.01)

C 0 7 K 5/10(2006.01)

C 0 7 K 7/06(2006.01)

C 0 7 K 7/08(2006.01)

C 0 7 K 14/00(2006.01)

C 1 2 N 15/113(2010.01)

C 1 2 N 15/11(2006.01)

10

20

【F I】

A 6 1 K 38/08 Z N A

A 6 1 K 38/10

A 6 1 K 38/16

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 K 31/7105

A 6 1 K 31/711

A 6 1 K 31/713

A 6 1 K 31/7125

A 6 1 P 39/02

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 K 47/10

C 0 7 K 5/06

C 0 7 K 5/08

C 0 7 K 5/10

C 0 7 K 7/06

C 0 7 K 7/08

C 0 7 K 14/00

C 1 2 N 15/113 Z

C 1 2 N 15/11 Z

30

40

【手続補正書】

【提出日】令和3年3月10日(2021.3.10)

【手続補正1】

50

【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】

下記式 ( I ) のアミノ酸残基が 2 個以上連続する構造である構造 W を含む 2 ~ 4 0 個のアミノ酸からなるオリゴペプチド領域を含むオリゴペプチドからなり、  
前記オリゴペプチド領域の中に構造 W が 2 つ以上存在する場合、隣接する構造 W 同士は式 ( I ) ではない 1 個のアミノ酸残基 X により連結されており、

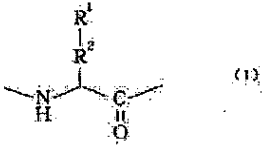
10

前記オリゴペプチド領域は、1 つの構造 W から構成されるか、又は 2 つ以上の構造 W 及びアミノ酸残基 X から構成される、核酸医薬副作用軽減剤、及び

核酸医薬

を含み、急速静注用であり、単回投与量が、核酸の量として、医薬組成物の投与を受ける対象の体重 1 k g 当たり 0 . 0 1 m g ~ 2 0 0 m g である、医薬組成物。

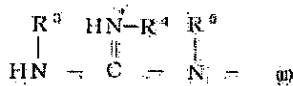
【化 1】



20

[ 式 ( I ) において、R 1 は、基 H 3 N + - C H 2 - 、又は、式 ( I I ) で示される基である。R 2 は、R 1 が基 H 3 N + - C H 2 - の場合は、存在しないか、若しくは、炭素原子数 1 ~ 3 のアルキレン基であり、R 1 が式 ( I I ) で示される基の場合は炭素原子数 1 ~ 4 のアルキレン基である。一つのオリゴペプチド領域において R 1 及び R 2 は全て同一である。]

【化 2】



30

[ 式 ( I I ) 中、R 3 、R 4 及び R 5 は、それぞれ独立に、水素原子若しくはメチル基である。]

【請求項 2】

R 1 は式 ( I I ) の基である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

式 ( I I ) の基の R 3 、R 4 及び R 5 は全て水素原子である、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

R 1 は基 H 3 N + - C H 2 - である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 5】

前記核酸医薬副作用軽減剤は一本鎖核酸を含む核酸医薬の副作用軽減に用いられる、請求項 1 ~ 4 のうちいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記一本鎖核酸が一本鎖 R N A 又は一本鎖 D N A である、請求項 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記核酸医薬副作用軽減剤は二本鎖核酸構造を含む核酸を含む核酸医薬の副作用軽減に用いられる、請求項 1 ~ 4 のうちいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記核酸は、少なくとも部分的に A 型二本鎖核酸構造を含む、請求項 7 に記載の医薬組

50

成物。

【請求項 9】

前記二本鎖核酸構造において、少なくとも一方の核酸鎖が、以下の条件 ( i ) 及び ( i i ) のうち少なくとも一方を満たす、請求項 7 又は請求項 8 に記載の医薬組成物：

( i ) 核酸鎖に含まれるリボヌクレオシド及び非天然ヌクレオシドの総数が、核酸鎖に含まれるヌクレオシドの総数の 30% 以上である

( i i ) 核酸鎖に含まれるリボヌクレオシド及び非天然ヌクレオシドの総数が 6 以上である。

【請求項 10】

前記核酸が一本鎖核酸であり、前記二本鎖核酸構造が前記一本鎖核酸の分子内ハイブリダイゼーションにより形成されている、請求項 7 ~ 9 のうちいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

【請求項 11】

前記二本鎖核酸構造が分子間ハイブリダイゼーションにより形成されている、請求項 7 ~ 9 のうちいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

前記二本鎖核酸構造は RNA - DNA 複合二本鎖核酸構造を含む、請求項 7 ~ 11 のうちいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

前記核酸は A 型二本鎖核酸である、請求項 11 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 14】

前記 A 型二本鎖核酸は二本鎖 RNA である、請求項 13 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

前記二本鎖核酸構造が A 型二本鎖核酸構造を含み、前記核酸における相補鎖のうちの第 1 の核酸鎖が、デオキシリボヌクレオシドが 4 個以上連続して並んだ構造を含む核酸鎖であり、前記核酸における相補鎖のうちの第 2 の核酸鎖が前記第 1 の核酸鎖と相補的な塩基配列を有し、かつ RNA 及び PNA のうちの少なくとも 1 種を含む、請求項 11 に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

前記相補鎖の第 1 の核酸鎖は、4 個以上連続して連結されたデオキシリボヌクレオシドからなる領域の 5' 末端側及び / 又は 3' 末端側に、連続又は不連続に非天然ヌクレオシドを含む領域が設けられている複合 DNA 鎖である、請求項 15 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 17】

前記二本鎖核酸構造が A 型二本鎖核酸構造を含み、前記核酸における相補鎖のうちの第 1 の核酸鎖が、天然ヌクレオシドからなるセグメント並びに非天然ヌクレオシドからなるセグメントが交互に並んだ構造を有し、かつ 4 個以上連続するデオキシリボヌクレオシド及び 4 個以上連続するリボヌクレオシドのいずれをも有さない核酸鎖であり、前記核酸における相補鎖のうちの第 2 の核酸鎖が前記第 1 の核酸鎖と相補的な塩基配列を有し、かつ RNA 及び PNA のうちの少なくとも 1 種を含む、請求項 11 に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

前記相補鎖の第 1 の核酸鎖における前記非天然ヌクレオシドは LNA ヌクレオシドを含む、請求項 16 又は請求項 17 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 19】

前記相補鎖の第 2 の核酸鎖が RNA であって、前記相補鎖の第 1 の核酸鎖の前記非天然ヌクレオシドを含む領域に対して相補的な領域が非天然ヌクレオシドにより構成されている、請求項 16 ~ 18 のうちいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

前記 A 型二本鎖核酸構造は RNA - DNA 複合二本鎖核酸構造を含む、請求項 15 ~ 19 のうちいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

50

前記相補鎖の第2の核酸鎖における前記非天然ヌクレオシドが、2'-O-メチル化及び/又はホスホロチオエート化されたヌクレオシドである、請求項19に記載の医薬組成物。

【請求項22】

前記相補鎖の第2の核酸鎖に機能性分子が結合している、請求項15～21のうちいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項23】

前記機能性分子は、前記二本鎖核酸構造を含む核酸を標的部位に送達する活性を有する分子である、請求項22に記載の医薬組成物。

【請求項24】

前記二本鎖核酸構造を含む核酸の長さは15～25塩基長である、請求項11～23のうちいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項25】

式(I)のR<sup>2</sup>はメチレン基である、請求項8～24のうちいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項26】

前記二本鎖核酸構造はB型二本鎖核酸構造である、請求項7に記載の医薬組成物。

【請求項27】

前記二本鎖核酸構造を含む核酸は二本鎖DNAである、請求項26に記載の医薬組成物。

【請求項28】

式(I)のR<sup>2</sup>はトリメチレン基である、請求項26又は請求項27に記載の医薬組成物。

【請求項29】

前記オリゴペプチド領域の全てが式(I)のアミノ酸残基からなる、請求項1～28のうちいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項30】

前記核酸医薬副作用軽減剤は10～25塩基長の核酸を含む核酸医薬の副作用軽減に用いられ、かつ、前記オリゴペプチド領域のアミノ酸残基数が6～34である、請求項1～29のうちいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項31】

前記核酸が二本鎖核酸としてのsiRNAである、請求項30に記載の医薬組成物。

【請求項32】

前記オリゴペプチド領域を構成するアミノ酸残基のうち光学活性を伴うアミノ酸残基は、全てL型、あるいは、全てD型の光学活性を有するアミノ酸残基である、請求項1～31のうちいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項33】

核酸を標的部位に送達する活性を有するデリバリー分子が前記オリゴペプチドに結合している、請求項1～32のうちいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項34】

前記核酸医薬副作用軽減剤は核酸医薬に含まれる核酸のRNase Hによる分解を促進する、請求項1～33のうちいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項35】

前記核酸医薬が10～50塩基長の核酸を含み、前記10～50塩基長の核酸1モルに対して0.5～2.0モルの比で核酸医薬副作用軽減剤を用いる、請求項1～34のうちいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項36】

(削除)

【請求項37】

前記核酸医薬が15～25塩基長のA型二本鎖核酸を含み、前記15～25塩基長のA型二本鎖核酸1モルに対して0.8～2.5モルの比で核酸医薬副作用軽減剤を含む、請

10

20

30

40

50

求項 1 ~ 3 5 のうちいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 8】

前記核酸医薬が 1 5 ~ 2 5 塩基長の A 型二本鎖核酸を含み、前記 1 5 ~ 2 5 塩基長の A 型二本鎖核酸 1 モルに対して 1 . 0 ~ 2 . 0 モルの比で核酸医薬副作用軽減剤を含む、請求項 3 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 9】

前記核酸医薬に起因する副作用を軽減しつつ、前記核酸医薬が対象とする特定疾患を治療又は予防するために用いられる、請求項 1 ~ 3 5、請求項 3 7、及び請求項 3 8 のうちいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 4 0】

(削除)

【請求項 4 1】

(削除)

【請求項 4 2】

さらにポリエチレングリコール ( P E G ) 及びグリセロールのうち少なくとも 1 つを含む、請求項 1 ~ 3 5 及び請求項 3 7 ~ 3 9 のうちいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

20

30

40

50