

【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3年11月4日(2021.11.4)

【公表番号】特表2021-500864(P2021-500864A)

【公表日】令和3年1月14日(2021.1.14)

【年通号数】公開・登録公報2021-002

【出願番号】特願2020-517500(P2020-517500)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/09	(2006.01)
C 1 2 N	9/16	(2006.01)
C 1 2 N	15/113	(2010.01)
A 6 1 P	3/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/04	(2006.01)
A 6 1 P	25/02	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	9/04	(2006.01)
A 6 1 P	1/16	(2006.01)
A 6 1 K	38/46	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 K	35/76	(2015.01)
A 6 1 K	31/7088	(2006.01)
A 6 1 K	31/7105	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/09	1 1 0
C 1 2 N	9/16	Z N A Z
C 1 2 N	15/113	Z
A 6 1 P	3/00	
A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P	25/02	1 0 1
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	9/04	
A 6 1 P	1/16	
A 6 1 K	38/46	
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 K	35/76	
A 6 1 K	31/7088	
A 6 1 K	31/7105	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 P	43/00	1 0 5

【手続補正書】

【提出日】令和3年9月24日(2021.9.24)

【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】**

対象における TTR と関連付けられるアミロイドーシス (ATTTR) の治療において使用するための組成物であって、

前記組成物が、(i) RNA ガイド DNA 結合剤または RNA ガイド DNA 結合剤をコードする核酸および (ii) ガイド RNA を含み、前記ガイド RNA が、

a. 配列番号：5～82 から選択されるガイド配列；

b. 配列番号：5～82 から選択される配列の少なくとも 17、18、19、もしくは 20 の連続するヌクレオチド；または

c. 配列番号：5～82 から選択される配列と少なくとも 90 % 同一のガイド配列を含む、

前記組成物。

**【請求項 2】**

TTR 遺伝子内の二本鎖切断 (DSB) を誘導するまたは TTR 遺伝子を改変する方法であって、組成物を細胞に送達することを含み、前記組成物が、

a. 配列番号：5～82 から選択されるガイド配列を含むガイド RNA；

b. 配列番号：5～82 から選択される配列の少なくとも 17、18、19、もしくは 20 の連続するヌクレオチドを含むガイド RNA；または

c. 配列番号：5～82 から選択される配列と少なくとも 90 % 同一のガイド配列を含むガイド RNA

を含む、

前記方法。

**【請求項 3】**

対象における TTR の血清濃度の低減において使用するための組成物であって、

前記組成物が、(i) RNA ガイド DNA 結合剤または RNA ガイド DNA 結合剤をコードする核酸および (ii) ガイド RNA を含み、前記ガイド RNA が、

a. 配列番号：5～82 から選択されるガイド配列；

b. 配列番号：5～82 から選択される配列の少なくとも 17、18、19、もしくは 20 の連続するヌクレオチド；または

c. 配列番号：5～82 から選択される配列と少なくとも 90 % 同一のガイド配列を含む、

前記組成物。

**【請求項 4】**

対象の肝臓における TTR を含むアミロイドまたはアミロイド原線維の蓄積の低減または予防において使用するための組成物であって、

前記組成物が、(i) RNA ガイド DNA 結合剤または RNA ガイド DNA 結合剤をコードする核酸および (ii) ガイド RNA を含み、前記ガイド RNA が、

a. 配列番号：5～82 から選択されるガイド配列；

b. 配列番号：5～82 から選択される配列の少なくとも 17、18、19、もしくは 20 の連続するヌクレオチド；または

c. 配列番号：5～82 から選択される配列と少なくとも 90 % 同一のガイド配列を含む、

前記組成物。

**【請求項 5】**

ガイド RNA または前記ガイド RNA をコードするベクターを含む組成物であって、前記ガイド RNA が、

a. 配列番号：5～82 から選択されるガイド配列；

b. 配列番号：5～82 から選択される配列の少なくとも 17、18、19、もしくは 20 の連続するヌクレオチド；または

c. 配列番号 : 5 ~ 8 2 から選択される配列と少なくとも 9 0 % 同一のガイド配列を含む、  
前記組成物。

【請求項 6】

細胞または対象における T T R 遺伝子内の二本鎖切断 ( D S B ) の誘導 ;  
細胞または対象における T T R 遺伝子の改変 ;  
対象における T T R と関連付けられるアミロイドーシス ( A T T R ) の治療 ;  
対象における T T R の血清濃度の低減 ; および  
対象におけるアミロイドまたはアミロイド原線維の蓄積の低減または予防のうちの少なくとも 1 つにおいて使用するための、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 7】

前記組成物が血清 T T R レベルを低減させるか、場合により、前記血清 T T R レベルが少なくとも 5 0 % 低減される、請求項 1 ~ 4 および 6 のいずれか 1 項に記載の方法または使用のための組成物。

【請求項 8】

前記組成物が T T R 遺伝子の編集を結果としてもたらすか、場合により、前記編集が、編集される集団のパーセンテージ ( 編集パーセント ) として算出されるか、場合により、前記編集パーセントが前記集団の 3 0 ~ 9 9 % である、請求項 1 ~ 4 および 7 のいずれか 1 項に記載の方法または使用のための組成物。

【請求項 9】

前記組成物が少なくとも 1 つの組織においてアミロイド沈着を低減させる、請求項 1 ~ 4 、 7 及び 8 のいずれか 1 項に記載の方法または使用のための組成物。

【請求項 10】

前記ガイド配列が配列番号 : 5 ~ 8 2 から選択される、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の方法または組成物。

【請求項 11】

第 2 のガイド配列をさらに含み、第 1 のガイド配列が T T R 遺伝子の正鎖中の第 1 の標的配列に相補的であり、かつ、第 2 のガイド配列が、 T T R 遺伝子の負鎖中の第 2 の標的配列に相補的である、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の方法または組成物。

【請求項 12】

前記ガイド R N A が、前記ガイド配列を含みかつ配列番号 : 1 2 6 のヌクレオチド配列をさらに含む c r R N A を含み、配列番号 : 1 2 6 の前記ヌクレオチドが前記ガイド配列にその 3 ' 末端において後続する、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の方法または組成物。

【請求項 13】

前記ガイド R N A がデュアルガイド ( d g R N A ) である、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の方法または組成物。

【請求項 14】

前記デュアルガイド R N A が、 c r R N A および t r R N A を含み、前記 c r R N A が、配列番号 : 1 2 6 のヌクレオチド配列を含み、配列番号 : 1 2 6 の前記ヌクレオチドが前記ガイド配列にその 3 ' 末端において後続する、請求項 1 3 に記載の方法または組成物。

【請求項 15】

前記ガイド R N A がシングルガイド ( s g R N A ) である、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の方法または組成物。

【請求項 16】

前記 s g R N A が、前記ガイド配列の 3 ' 末端に続く配列番号 : 1 2 5 の前記ヌクレオチドを含む、請求項 1 5 に記載の方法または組成物。

【請求項 17】

前記 s g R N A が、 5 ' 末端修飾および 3 ' 末端修飾を含む、請求項 1 5 または 1 6 に

記載の方法または組成物。**【請求項 1 8】**

前記 s g R N A が、配列番号：3 のパターンを含む、場合により、配列番号：3 における各 N が任意の天然または非天然ヌクレオチドであり、前記 N が前記ガイド配列を形成し、かつ、前記ガイド配列が C a s 9 を T T R 遺伝子に標的化する、請求項 1 5 ~ 1 7 のいずれか 1 項に記載の方法または組成物。

**【請求項 1 9】**

前記 s g R N A が、配列番号：8 7 ~ 1 2 4 から選択される配列または配列番号：8 7 ~ 1 2 4 から選択される配列と少なくとも 9 0 % 同一のガイド配列を含む、請求項 1 5 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の方法または組成物。

**【請求項 2 0】**

前記ガイド R N A が少なくとも 1 つの修飾を含む、場合により、前記少なくとも 1 つの修飾が、

- a . 2 ' - O - メチル ( 2 ' - O - M e ) 修飾ヌクレオチド；
- b . ヌクレオチド間のホスホロチオエート ( P S ) 結合；
- c . 2 ' - フルオロ ( 2 ' - F ) 修飾ヌクレオチド；
- d . 5 ' 末端における最初の 5 つのヌクレオチドの 1 つまたは複数における修飾；
- e . 3 ' 末端における最後の 5 つのヌクレオチドの 1 つまたは複数における修飾；
- f . 最初の 4 つのヌクレオチドの間の P S 結合；
- g . 最後の 4 つのヌクレオチドの間の P S 結合；
- h . 5 ' 末端における最初の 3 つのヌクレオチドにおける 2 ' - O - M e 修飾ヌクレオチド；および / または
- i . 3 ' 末端における最後の 3 つのヌクレオチドにおける 2 ' - O - M e 修飾ヌクレオチド

から選択される、

請求項 1 ~ 1 9 のいずれか 1 項に記載の方法または組成物。

**【請求項 2 1】**

前記ガイド R N A が配列番号：3 の修飾ヌクレオチドを含む、請求項 2 0 のいずれか 1 項に記載の方法または組成物。

**【請求項 2 2】**

前記ガイド R N A が脂質ナノ粒子 ( L N P ) と会合している、場合により、前記 L N P が、

- a . C C D 脂質、場合により、リピド A ；
- b . 中性脂質、場合により、D S P C ；
- c . ヘルパー脂質、場合により、コレステロール；および
- d . ステルス脂質、場合により、P E G 2 k - D M G

から選択される少なくとも 1 つを含む、

請求項 1 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の方法または組成物。

**【請求項 2 3】**

前記組成物が R N A ガイド D N A 結合剤または R N A ガイド D N A 結合剤をコードする m R N A をさらに含む、請求項 1 ~ 2 2 のいずれか 1 項に記載の方法または組成物。

**【請求項 2 4】**

前記 R N A ガイド D N A 結合剤が C a s クリベースである、場合により、前記 C a s クリベースが、C a s 9 クリベース；修飾されている R N A ガイド D N A 結合剤；またはニッカーゼである、請求項 2 3 に記載の方法または組成物。

**【請求項 2 5】**

前記組成物が医薬配合物であり、かつ薬学的に許容される担体または賦形剤をさらに含む、請求項 1 ~ 2 5 のいずれか 1 項に記載の方法または組成物。

**【請求項 2 6】**

前記組成物が、T T R を含むアミロイドまたはアミロイド原線維を低減させまたは予防

する、場合により、前記アミロイドまたはアミロイド原線維が、神経、心臓、または胃腸管 (gastrointestinal track) にある、請求項 1 ~ 4 および 6 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の方法または使用のための組成物。

**【請求項 27】**

非相同末端結合 (NHEJ) が、TTR 遺伝子における前記 DSB の修復の間に突然変異をもたらす、場合により、NHEJ が、TTR 遺伝子における DSB の修復の間にヌクレオチドの欠失または挿入をもたらす、場合により、ヌクレオチドの前記欠失または挿入が、TTR 遺伝子におけるフレームシフトまたはナンセンス突然変異を誘導する、請求項 1 ~ 4 および 6 ~ 26 のいずれか 1 項に記載の方法または使用のための組成物。

**【請求項 28】**

前記ガイド RNA の配列が、

- a) 配列番号 : 92 もしくは 104 ;
- b) 配列番号 : 87、89、96、もしくは 113 ;
- c) 配列番号 : 100、102、106、111、もしくは 112 ; または
- d) 配列番号 : 88、90、91、93、94、95、97、101、103、108、もしくは 109

であり、任意選択的に、前記ガイド RNA が、初代ヒト肝細胞のゲノムにおけるタンパク質コーディング領域において起こるオフターゲット部位においてインデルを生成しない、請求項 1 ~ 10 及び 15 ~ 27 のいずれか 1 項に記載の方法または組成物。

**【請求項 29】**

前記組成物が、前記対象において TTR のレベルを低減させる、場合により、TTR の前記レベルが少なくとも 50 % 低減される、請求項 1、3、4 および 6 ~ 28 のいずれか 1 項に記載の使用のための組成物。

**【請求項 30】**

前記対象がヒトである、請求項 1、3、4 および 6 ~ 29 のいずれか 1 項に記載の使用のための組成物。

**【請求項 31】**

前記対象が遺伝性 ATT R を有する、場合により、前記対象が ATT R wt または遺伝性 ATT R を有する；

前記対象が ATT R の家族歴を有する；

前記対象が家族性アミロイド多発ニューロパシーを有する；

前記対象が、ATT R の神経症状のみを有するか、または主に ATT R の神経症状を有する；

前記対象が家族性アミロイド心筋症を有する； および / または

前記対象が、ATT R の心臓症状のみを有するか、または主に ATT R の心臓症状を有する、

請求項 1、3、4 および 6 ~ 30 のいずれか 1 項に記載の使用のための組成物。

**【請求項 32】**

前記対象が、V30 突然変異を有する TTR を発現する、場合により、前記 V30 突然変異が、V30A、V30G、V30L、または V30M である；

前記前記対象が、T60 突然変異を有する TTR を発現する、場合により、前記 T60 突然変異が T60A である；

前記対象が、V122 突然変異を有する TTR を発現する、場合により、前記 V122 突然変異が、V122A、V122I、または V122( - ) である；

前記対象が野生型 TTR を発現する；

前記対象が、V30、T60、または V122 突然変異を有する TTR を発現しない、場合により、前記対象が野生型 TTR についてホモ接合である； および / または

前記対象が、病理学的突然変異を有する TTR を発現しない、

請求項 1、3、4 および 6 ~ 31 のいずれか 1 項に記載の方法または使用のための組成物。

**【請求項 3 3】**

前記組成物または医薬配合物がウイルスベクターを介して送達または投与される、請求項1～4および6～32のいずれか1項に記載の方法または使用のための組成物。

**【請求項 3 4】**

前記組成物または医薬配合物が脂質ナノ粒子を介して送達または投与される、請求項1～4および6～32のいずれか1項に記載の方法または使用のための組成物。

**【請求項 3 5】**

前記細胞が、肝細胞である、場合により、ヘパトサイト（Hepatocyte）である、請求項1～4および6～34のいずれか1項に記載の方法または使用のための組成物。