

【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6年5月27日(2024.5.27)

【国際公開番号】WO2021/232099  
 【公表番号】特表2023-526090(P2023-526090A)  
 【公表日】令和5年6月20日(2023.6.20)  
 【年通号数】公開公報(特許)2023-114  
 【出願番号】特願2022-570608(P2022-570608)

【国際特許分類】

10

C 1 2 N 15/113(2010.01)  
 C 1 2 Q 1/6811(2018.01)  
 C 1 2 N 15/117(2010.01)  
 C 1 2 N 5/10(2006.01)  
 A 6 1 K 48/00(2006.01)  
 A 6 1 K 31/7088(2006.01)  
 A 6 1 K 45/00(2006.01)  
 A 6 1 P 35/00(2006.01)  
 A 6 1 P 25/00(2006.01)  
 A 6 1 P 21/00(2006.01)  
 A 6 1 P 25/16(2006.01)  
 A 6 1 P 25/14(2006.01)  
 A 6 1 P 31/12(2006.01)  
 A 6 1 P 9/00(2006.01)  
 A 6 1 P 29/00(2006.01)  
 A 6 1 P 37/06(2006.01)  
 A 6 1 P 1/16(2006.01)

20

【F I】

C 1 2 N 15/113 Z  
 C 1 2 Q 1/6811 Z Z N A  
 C 1 2 N 15/117 Z  
 C 1 2 N 5/10  
 A 6 1 K 48/00  
 A 6 1 K 31/7088  
 A 6 1 K 45/00  
 A 6 1 P 35/00  
 A 6 1 P 25/00  
 A 6 1 P 21/00  
 A 6 1 P 25/16  
 A 6 1 P 25/14  
 A 6 1 P 31/12  
 A 6 1 P 9/00  
 A 6 1 P 29/00  
 A 6 1 P 37/06  
 A 6 1 P 1/16

30

40

【手続補正書】

【提出日】令和6年5月17日(2024.5.17)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

50

【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】

a) 長さが少なくとも 5 個の塩基である、5' 領域であって、ここで 5' 端が、末端 5' - m U m C - 3' 又は末端 5' - m C m U - 3' からなり、ここで m は、修飾された塩基であるか及び / 又は修飾された骨格を有する、前記 5' 領域、

b) 10 個の塩基のストレッチを含む、中間領域であって、ここでこれらの塩基の少なくとも 2 個は、チミジンである、前記中間領域、並びに

c) 長さが少なくとも 5 個の塩基であり、及び / 又は修飾された骨格を有する、3' 領域を含む、オリゴヌクレオチドであって、ここで該オリゴヌクレオチドは、トル様受容体 8 (TLR8) 活性を増強する、前記オリゴヌクレオチド。

【請求項 2】

i) 5' 末端に 5' - C U U G U - 3'、5' - C C U A U - 3'、5' - C A U U A - 3'、5' - C G A A U - 3'、5' - C U U A U - 3'、5' - C U U U A - 3' または 5' A C U G U - 3' ; または

ii) 3' 末端に 5' - C U U C U - 3'、5' - C A U A U - 3'、5' - A A U U - 3'、5' - A A A U U - 3'、5' - C C U U C - 3'、5' - A A U C A - 3' または 5' - C G U C U - 3'

を含む、請求項 1 に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 3】

前記オリゴヌクレオチドの中間領域に少なくとも 4 個のチミジンを含む、請求項 1 に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 4】

前記少なくとも 4 個のチミジンが連続的に伸長している、請求項 3 に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 5】

表 1 ~ 表 6 に記載の TLR8 活性増強核酸配列またはその変異体を含むか、それらからなるか、またはそれらから実質的になる、請求項 1 に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 6】

前記修飾された塩基が、2' - O - メチル、2' - O - メトキシエトキシ、2' - フルオロ、2' - アリル、2' - O - [ 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキソエチル ]、4' - チオ、4' - C H<sub>2</sub> - O - 2' - ブリッジ、4' - (C<sub>2</sub>H)<sub>2</sub> - O - 2' - ブリッジ、2' - L N A、2' - アミノ、フルオロアラビノヌクレオチド、スレオース核酸または 2' - O - (N - メチルカルバメート) を含む、請求項 1 に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 7】

前記修飾された骨格が、ホスホロチオエート、硫黄原子を置換する非架橋酸素原子、ホスホネート、例えばメチルホスホネート、ホスホジエステル、ホスホロホルホリデート、ホスホロピペラジデート、アミド、メチレン(メチルアミノ)、フロマセタール、チオホルマセタール、ペプチド核酸、またはホスホロアミデート、例えばホルホリノホスホロジアミデート(PMO)、N<sup>3'</sup> - P<sup>5'</sup>ホスホロアミダイト、又はチオホスホロアミダイト。

【請求項 8】

修飾塩基が 2' O - メチルを含み、修飾骨格がホスホロチオエートを含む、請求項 1 に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 9】

前記オリゴヌクレオチドが、少なくとも 10、少なくとも約 18、少なくとも約 20、少なくとも約 25、約 10 と約 50 ヌクレオチドの間、約 18 と約 50 ヌクレオチドの間、約 18 と約 30 ヌクレオチドの間、約 20 と約 30 ヌクレオチドの間、約 20 と約 50、000 ヌクレオチドの間、または約 20 塩基の長さである、請求項 1 に記載のオリゴヌクレ

10

20

30

40

50

オチド。

【請求項 10】

前記オリゴヌクレオチドが、遺伝子サイレンシングのためのアンチセンスオリゴヌクレオチドまたは二本鎖オリゴヌクレオチドである、請求項 1 に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 11】

前記遺伝子サイレンシングのための二本鎖オリゴヌクレオチドが s i R N A または s h R N A である、請求項 10 に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 12】

前記オリゴヌクレオチドがギャップマーアンチセンスオリゴヌクレオチドである、請求項 1 に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 13】

前記オリゴヌクレオチドがヒト T o l l 様受容体 8 ( T L R 8 ) 活性を増強する、請求項 1 に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 14】

前記オリゴヌクレオチドが T L R 7 活性を阻害しない、請求項 1 に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 15】

請求項 1 ~ 14 のいずれか一項記載のオリゴヌクレオチド、及び医薬として許容される担体を含む、組成物。

【請求項 16】

免疫反応調節物質を更に含有する、請求項 15 に記載の組成物。

【請求項 17】

細胞における標的遺伝子の発現を低下する方法であって、細胞を、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチドと接触させることを含む、前記方法。

【請求項 18】

動物において疾患を治療又は予防するための医薬組成物であって、前記医薬組成物が、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチドを含み、ここで該オリゴヌクレオチドは、該疾患に関連した標的遺伝子の発現を低下する、前記医薬組成物。

【請求項 19】

前記動物が、免疫反応調節物質が投与されているか、又は投与されるであろう、請求項 18 に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

前記免疫反応調節物質が、トル様受容体 ( T L R ) アゴニスト、例えば塩基アナログ ( グアノシンアナログ、デアザ - アデノシンアナログ、イミダゾキノリンもしくは誘導体、ヒドロキシアデニン化合物もしくは誘導体、チアゾロキノロン化合物もしくは誘導体、ベンゾアゼピン化合物もしくは誘導体を含む )、又は R N A 分子である、請求項 19 に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

前記 T L R アゴニストが、レシキモッド ( R 8 4 8 )、ロキソリピン、イサトリピン、イミキモッド、C L 0 7 5、C L 0 9 7、C L 2 6 4、C L 3 0 7、8 5 2 A、又は T L 8 - 5 0 6 である、請求項 20 に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

T o l l 様受容体 8 ( T L R 8 ) 活性を増強するオリゴヌクレオチドを選択する方法であって、以下の：

i) 標的ポリヌクレオチドまたはその相補体を、配列 U C または C U を有する領域および少なくとも 2 つの塩基はチミジンである 10 塩基の伸長部分についてスキャンする工程；

i i) 以下の：

a) 少なくとも 5 塩基の長さの 5 ' 領域であって、5 ' 末端は末端 5 ' - m U m C - 3 ' または末端 5 ' - m C m U - 3 ' からなり、ここで m は修飾塩基であり、および / または修

10

20

30

40

50

飾骨格を有する、前記5'領域、

b) 10塩基の伸長からなる中間領域であって、塩基の少なくとも2つがチミジンである、中間領域、および

c) 少なくとも5塩基の長さであり、および/または修飾された骨格を有する、3'領域を含む1または複数の候補オリゴヌクレオチドを作製する工程

iii) 1または複数の候補オリゴヌクレオチドがTLR8活性を増強する能力を試験する工程、および

iv) TLR8活性を増強するオリゴヌクレオチドを選択するを含む、前記方法。

10

20

30

40

50