

【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10日(2024.5.10)

【国際公開番号】WO2021/222801

【公表番号】特表2023-524071(P2023-524071A)

【公表日】令和5年6月8日(2023.6.8)

【年通号数】公開公報(特許)2023-106

【出願番号】特願2022-566343(P2022-566343)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/61(2006.01)

C 1 2 N 15/88(2006.01)

C 1 2 N 15/12(2006.01)

A 6 1 K 9/51(2006.01)

A 6 1 K 9/127(2006.01)

A 6 1 K 47/28(2006.01)

A 6 1 K 47/34(2017.01)

A 6 1 K 47/24(2006.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

A 6 1 K 47/20(2006.01)

A 6 1 K 31/7115(2006.01)

A 6 1 K 31/712(2006.01)

A 6 1 K 31/7125(2006.01)

A 6 1 K 48/00(2006.01)

A 6 1 K 9/72(2006.01)

A 6 1 K 47/18(2017.01)

【F I】

C 1 2 N 15/61 Z N A

C 1 2 N 15/88 Z

C 1 2 N 15/12

A 6 1 K 9/51

A 6 1 K 9/127

A 6 1 K 47/28

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 47/24

A 6 1 P 43/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 K 47/20

A 6 1 K 31/7115

A 6 1 K 31/712

A 6 1 K 31/7125

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 9/72

A 6 1 K 47/18

【手続補正書】

【提出日】令和6年4月26日(2024.4.26)

【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

10

20

30

40

50

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

囊胞性線維症膜コンダクタンス制御因子 (CFTR) タンパク質をコードする mRNA であって、前記 mRNA が、配列番号 101、105 及び 102 ~ 104 のうちの 1 つと少なくとも約 80 % の配列同一性を有するオープンリーディングフレーム (ORF) を含む、前記 mRNA。

【請求項 2】

前記 ORF が、配列番号 100 ~ 105 のうちの 1 つと、少なくとも約 85 %、少なくとも約 90 %、少なくとも約 91 %、少なくとも約 92 %、少なくとも約 93 %、少なくとも約 94 %、少なくとも約 95 %、少なくとも約 96 %、少なくとも約 97 %、少なくとも約 98 %、または少なくとも約 99 % の配列同一性を有する、請求項 1 に記載の mRNA。 10

【請求項 3】

前記 ORF が、配列番号 100 ~ 105 からなる群から選択される配列を有する、請求項 1 に記載の mRNA。

【請求項 4】

(a) 5' 非翻訳領域 (5' UTR) または

(b) 配列番号 106 ~ 125 から選択される配列を含む 5' UTR; または 20

(c) 配列番号 106 の配列を含む 5' UTR、

をさらに含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の mRNA。

【請求項 5】

(a) 3' 非翻訳領域 (3' UTR) または

(b) 配列番号 126 ~ 145 からなる群から選択される配列を含む 3' UTR; または

(c) 配列番号 126 の配列を含む 3' UTR、

をさらに含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の mRNA。

【請求項 6】

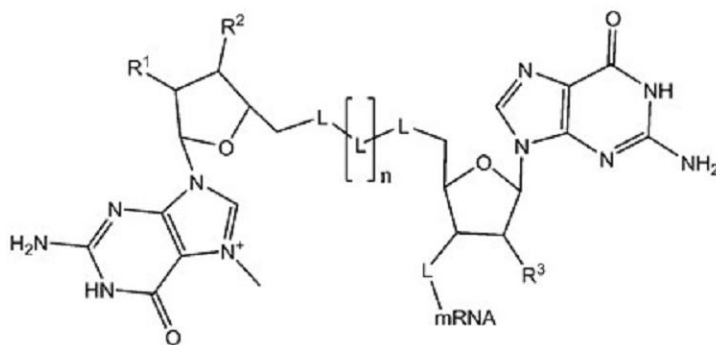
(a) 3' ポリアデノシン (ポリ A) テール または

(b) 約 50 ~ 約 120 個のアデノシンモノマーを含む 3' ポリ A テール; または 30

(c) 5' キャップ; または

(d) 式キャップ IV の構造を有する m⁷-G p p p G m である 5' キャップ

【化 1】

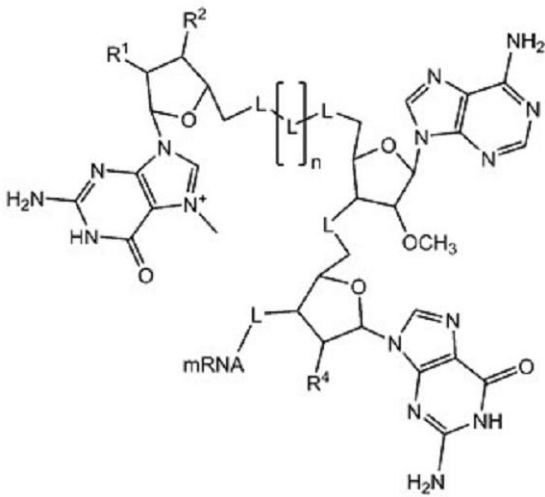


(キャップ IV)

[式中、R¹ 及び R² はそれぞれ OH であり、R³ は OCH₃ であり、各 L は、ジエステル結合により結合したホスフェートであり、mRNA は、その 5' 末端で結合した、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の mRNA であり、n は 1 である。] ; または

(e) 式キャップ V の構造を有する m⁷-G p p p A m p G である 5' キャップ

【化 2】



10

20

30

40

50

[式中、 R^1 、 R^2 、及び R^4 はそれぞれOHであり、 n は1であり、各Lは、ジエステル結合により結合したホスフェートであり、mRNAは、その5'末端で結合した、請求

項1～5のいずれか1項に記載のmRNAである。]；または
 (f) (a)～(d)のいずれかの組み合わせ；または
 (g) (a)～(c)及び(e)のいずれかの組み合わせ、
 をさらに含む、請求項1～5のいずれか1項に記載のmRNA。

【請求項7】

(a) 前記mRNAが、1つ以上の化学修飾ヌクレオチドを含む；または
 (b) 前記mRNAが、1つ以上の化学修飾ヌクレオチドを含み、前記1つ以上の化学修飾ヌクレオチドが、5-ヒドロキシシチジン、5-メチルシチジン、5-ヒドロキシメチルシチジン、5-カルボキシシチジン、5-ホルミルシチジン、5-メトキシシチジン、5-プロピニルシチジン、2-チオシチジン、5-ヒドロキシウリジン、5-メチルウリジン、5,6-ジヒドロ-5-メチルウリジン、2'-O-メチルウリジン、2'-O-メチル-5-メチルウリジン、2'-フルオロ-2'-デオキシウリジン、2'-アミノ-2'-デオキシウリジン、2'-アジド-2'-デオキシウリジン、4-チオウリジン、5-ヒドロキシメチルウリジン、5-カルボキシウリジン、5-カルボキシメチルエステルウリジン、5-ホルミルウリジン、5-メトキシウリジン、5-プロピニルウリジン、5-プロモウリジン、5-ヨードウリジン、5-フルオロウリジン、シュードウリジン、2'-O-メチル-シュードウリジン、 N^1 -ヒドロキシシュードウリジン、 N^1 -メチルシュードウリジン、2'-O-メチル- N^1 -メチルシュードウリジン、 N^1 -エチルシュードウリジン、 N^1 -ヒドロキシメチルシュードウリジン、アラウリジン、 N^6 -メチルアデノシン、2-アミノアデノシン、3-メチルアデノシン、7-デアザアデノシン、8-オキソアデノシン、イノシン、チエノグアノシン、7-デアザグアノシン、8-オキソグアノシン、及び、6-O-メチルグアノシンからそれぞれ独立して選択される；または

(c) 前記mRNAが、1つ以上の化学修飾ヌクレオチドを含み、前記1つ以上の化学修飾ヌクレオチドが、 N^1 -メチルシュードウリジンである；または

(d) 前記mRNAが、1つ以上の化学修飾ヌクレオチドを含み、前記1つ以上の化学修飾ヌクレオチドが、5-メトキシウリジンである；または

(e) 前記mRNAが、1つ以上の化学修飾ヌクレオチドを含み、前記1つ以上の化学修飾ヌクレオチドが、5-メチルシチジンと N^1 -メチルシュードウリジンの組み合わせである；または

(f) 前記mRNAが、1つ以上の化学修飾ヌクレオチドを含み、前記1つ以上の化学

修飾ヌクレオチドが、5 - メトキシウリジンと N¹ - メチルシュードウリジンの組み合わせである；または

(g) 前記 mRNA が、1 つ以上の化学修飾ヌクレオチドを含み、前記 1 つ以上の化学修飾ヌクレオチドが、5 - メトキシウリジンと 5 - メチルシチジンと N¹ - メチルシュードウリジンの組み合わせである；または

(h) 前記 mRNA が、1 つ以上の化学修飾ヌクレオチドを含み、前記 1 つ以上の化学修飾ヌクレオチドが、1 ~ 99 % の前記ヌクレオチドを含む；または

(i) 前記 mRNA が、1 つ以上の化学修飾ヌクレオチドを含み、前記 1 つ以上の化学修飾ヌクレオチドが、50 ~ 99 % の前記ヌクレオチドを含む、

請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の mRNA。

10

【請求項 8】

(a) 前記 ORF が、哺乳動物細胞内で翻訳されて、CFTR 活性を有するヒト CFTR タンパク質を発現可能である；または

(b) 前記 ORF が、インビボで対象内で翻訳されて、CFTR 活性を有するヒト CFTR タンパク質を発現可能である、

請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の mRNA。

【請求項 9】

前記 mRNA が、配列番号 53、72、49、66、68 及び 69 から選択される配列を含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の mRNA。

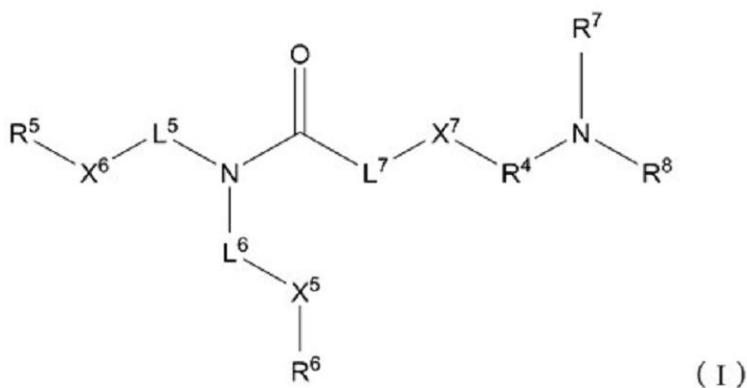
【請求項 10】

20

請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の mRNA と、

(a) 式 I の脂質または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物

【化 3】



30

[式中、R⁵ 及び R⁶ は直鎖もしくは分枝 C₁ - C₃₁ アルキル、C₂ - C₃₁ アルケニル、または、C₂ - C₃₁ アルキニル、及びコレステリルからなる群からそれぞれ独立して選択され、

L⁵ 及び L⁶ は、直鎖 C₁ - C₂₀ アルキル及び C₂ - C₂₀ アルケニルからなる群からそれぞれ独立して選択され、

40

X⁵ は、-C(O)O- または -OC(O)- であり、

X⁶ は、-C(O)O- または -OC(O)- であり、

X⁷ は、S または O であり、

L⁷ は、存在しないかまたは低級アルキルであり、

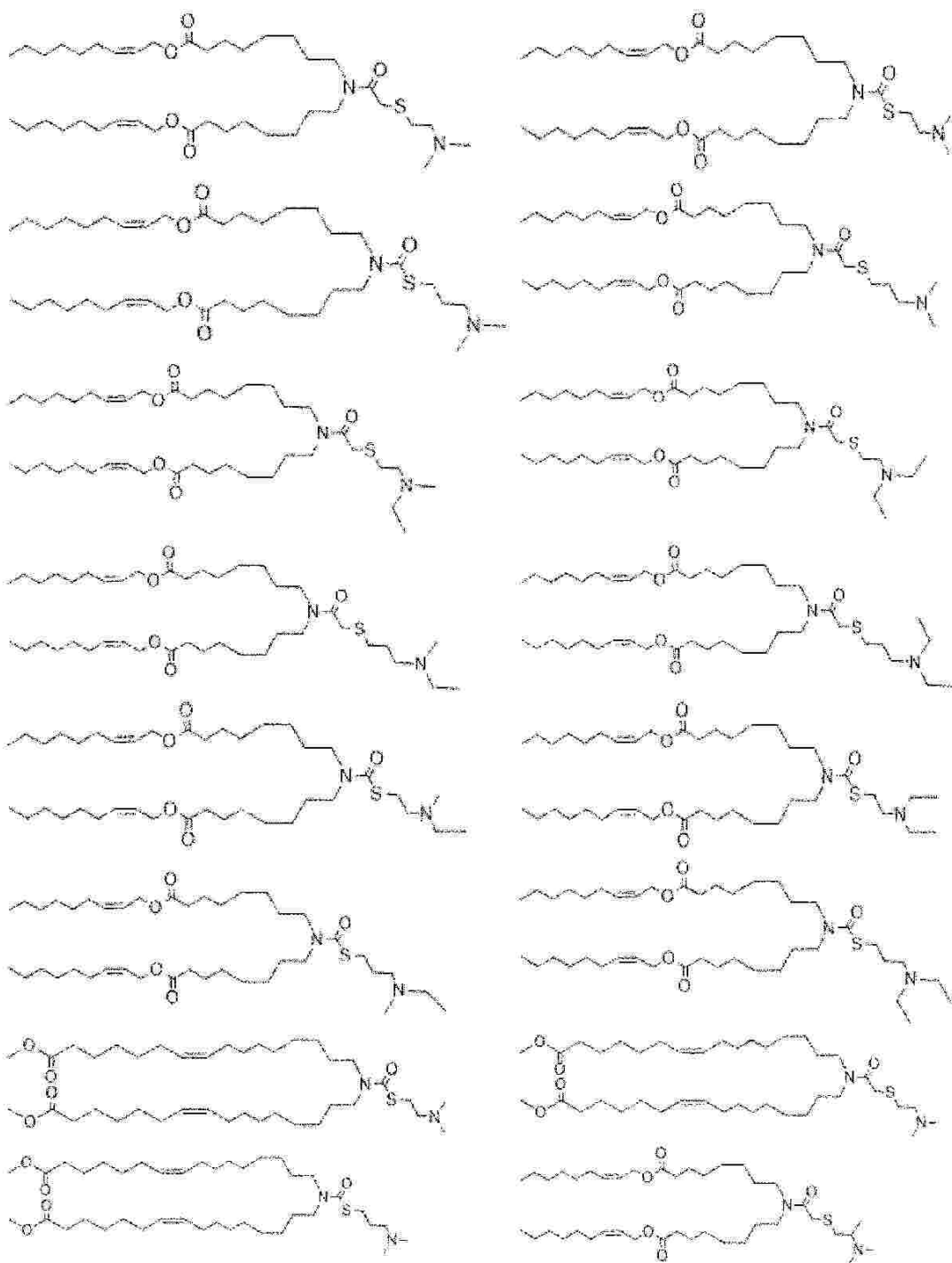
R⁴ は、直鎖または分枝 C₁ - C₆ アルキルであり、

R⁷ 及び R⁸ は、水素、及び直鎖または分枝 C₁ - C₆ アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される。] ; または

(b) 以下からなる群から選択される脂質または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物：

50

【化 4 - 1】



10

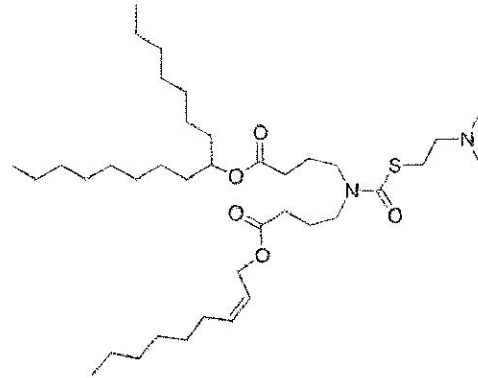
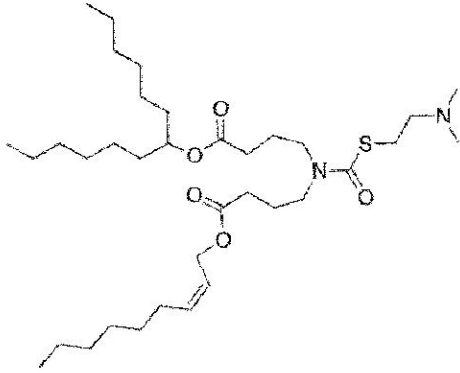
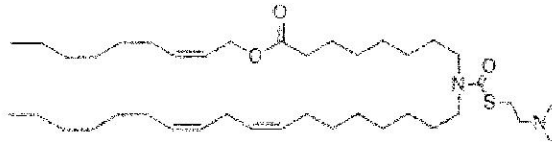
20

30

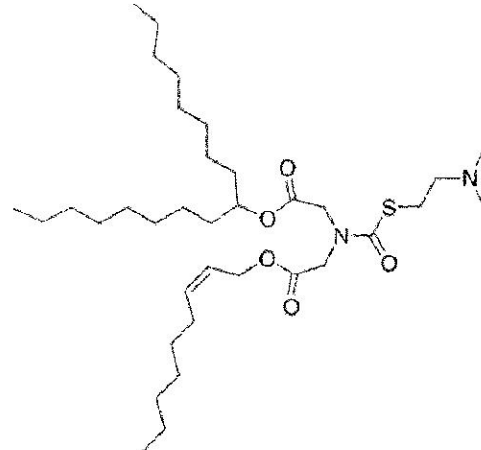
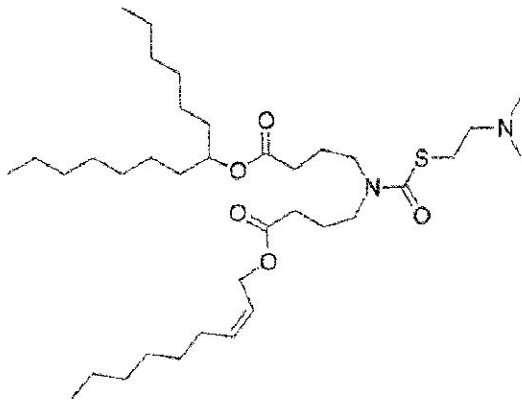
40

50

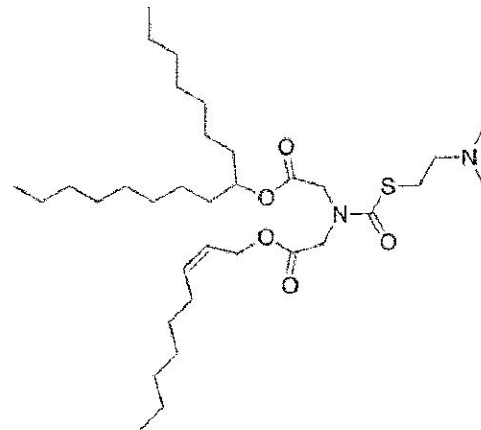
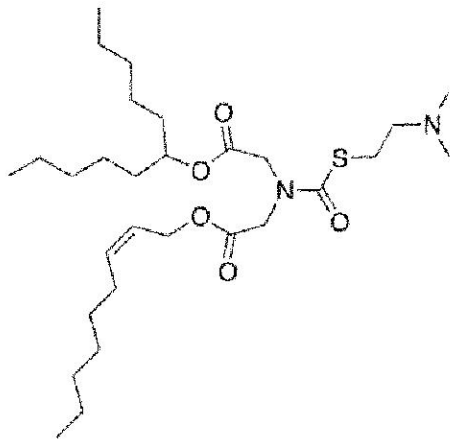
【化 4 - 3】



10



20

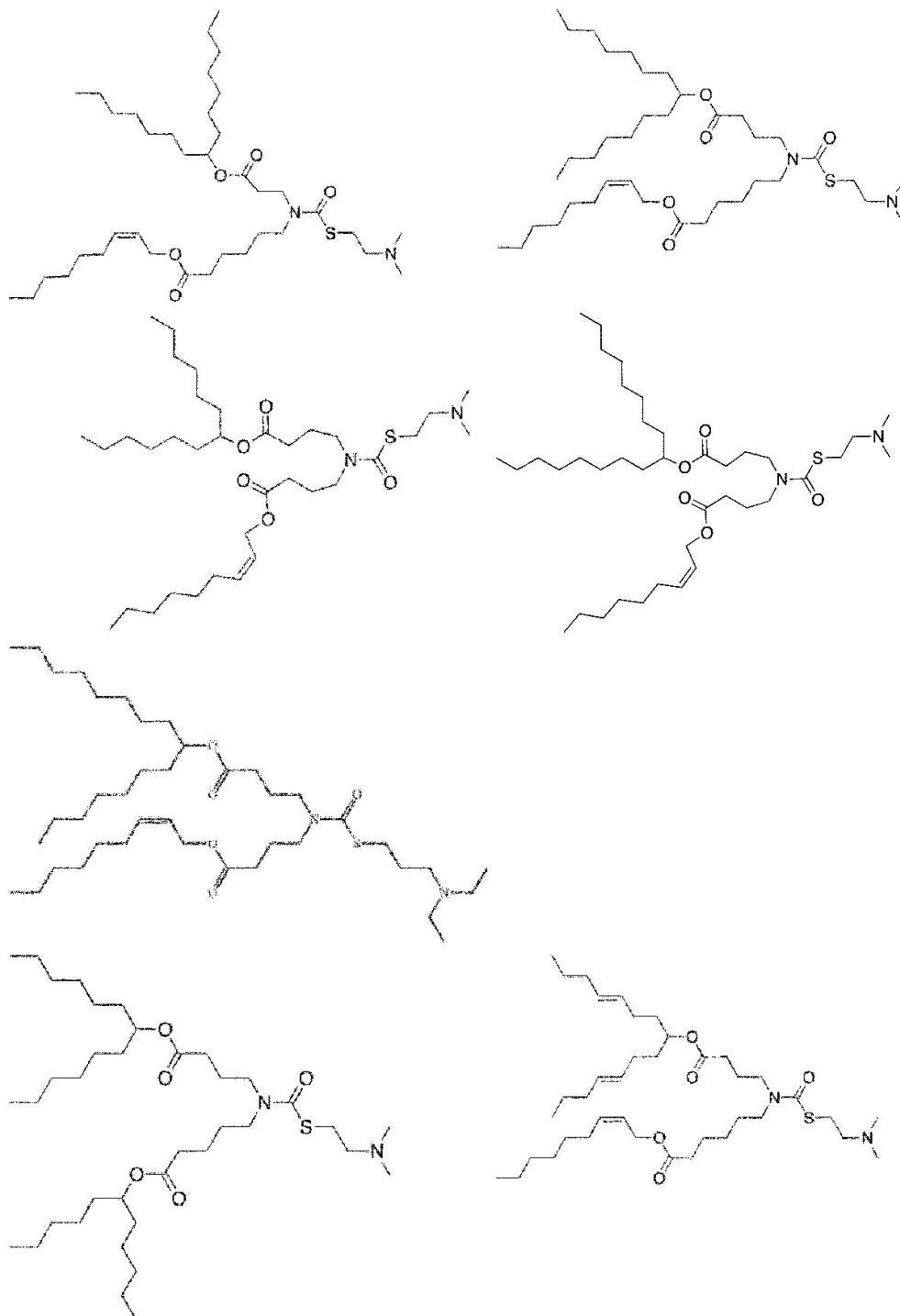


30

40

50

【化 4 - 4】



10

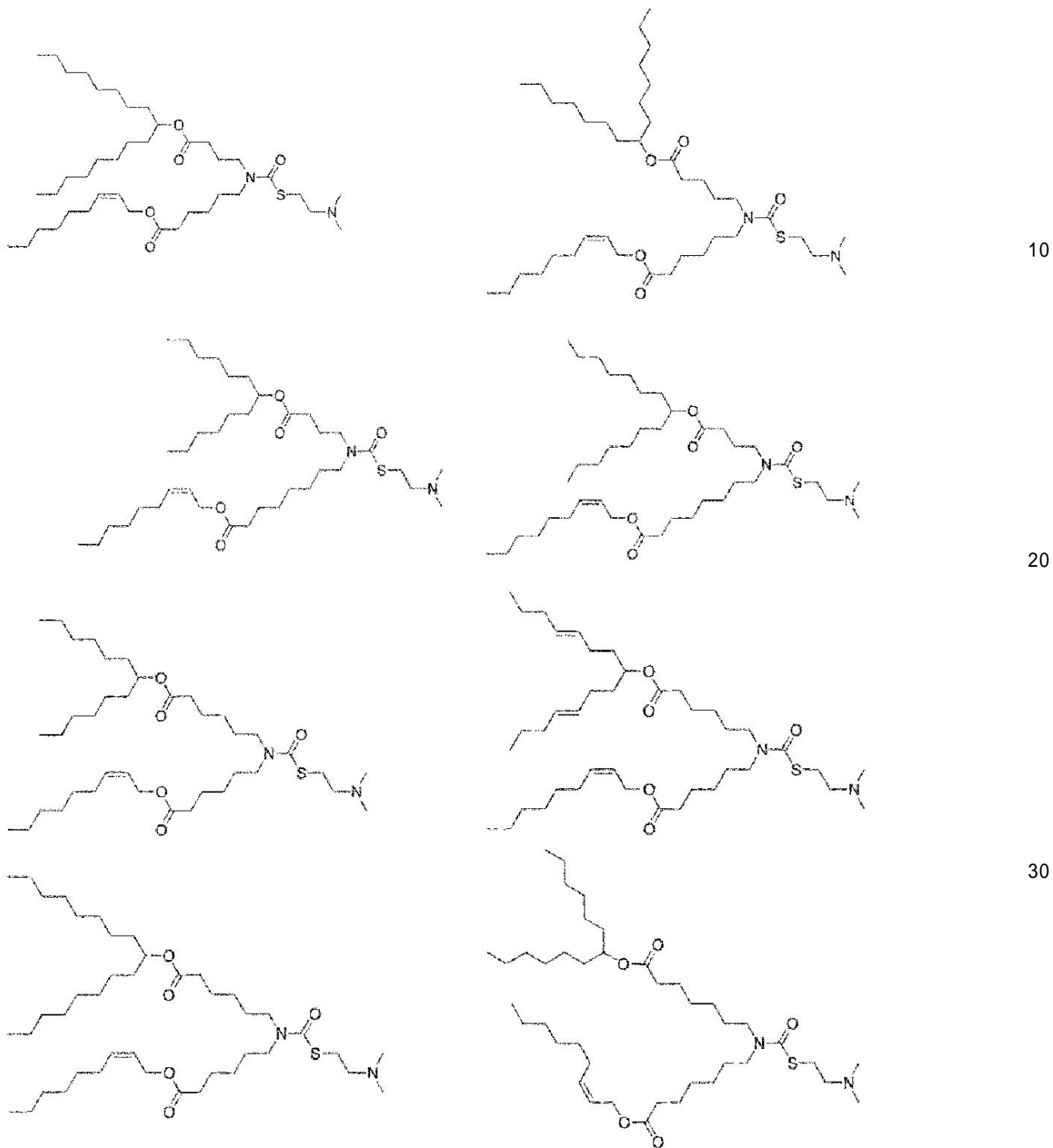
20

30

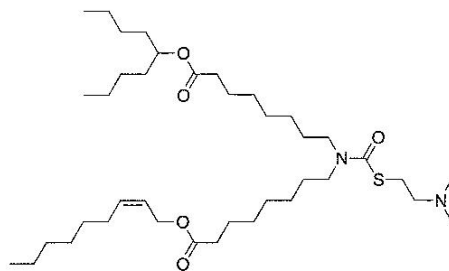
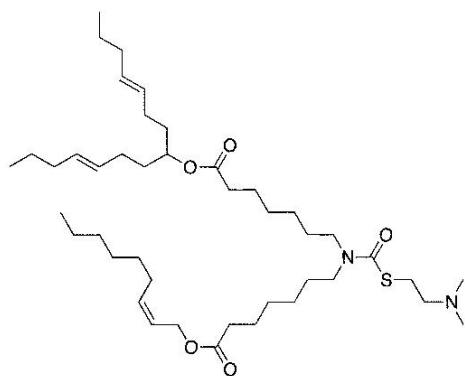
40

50

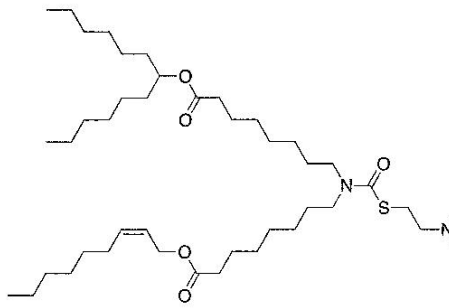
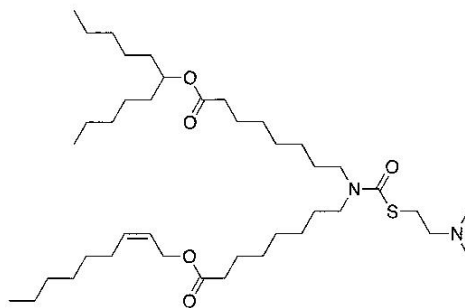
【化 4 - 5】



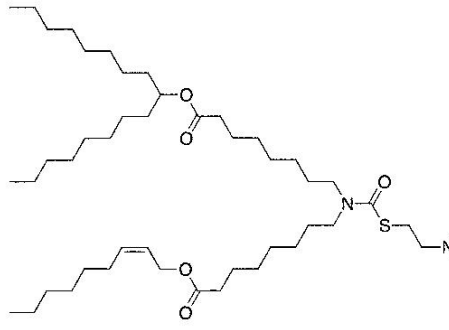
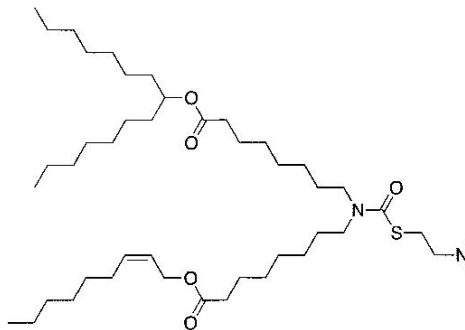
【化 4 - 6】



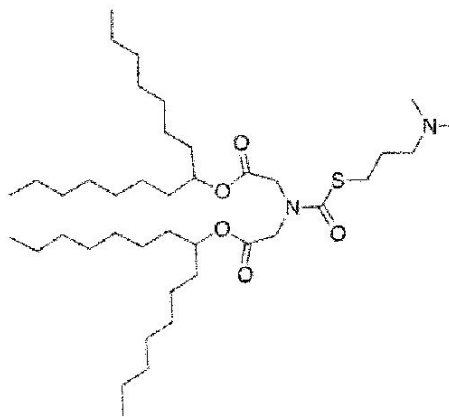
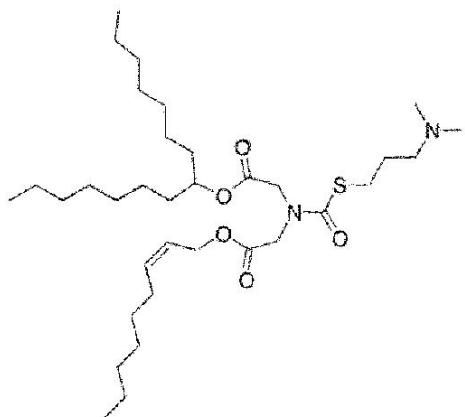
10



20

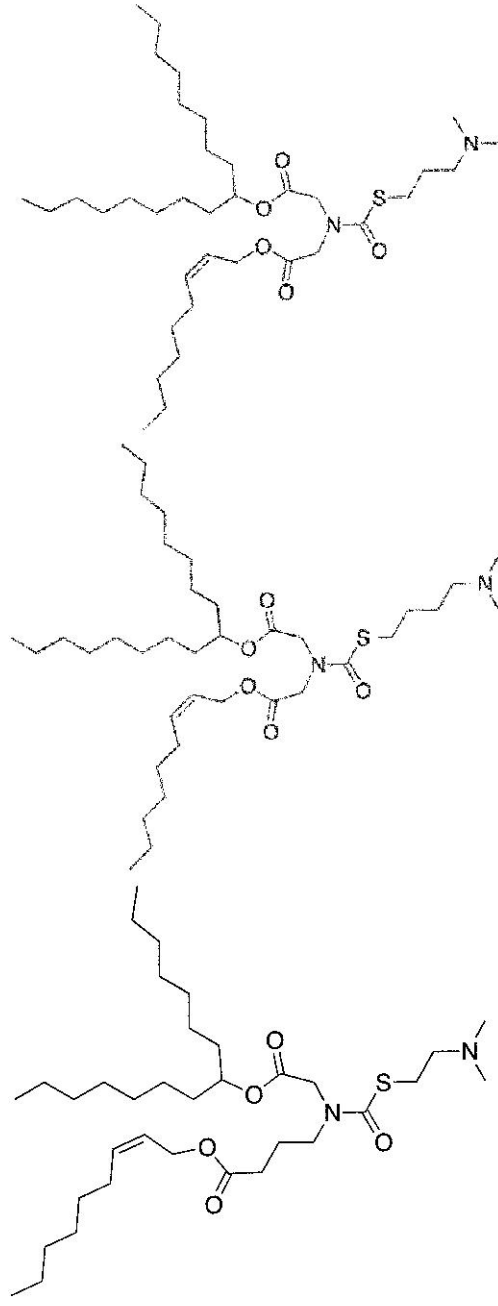
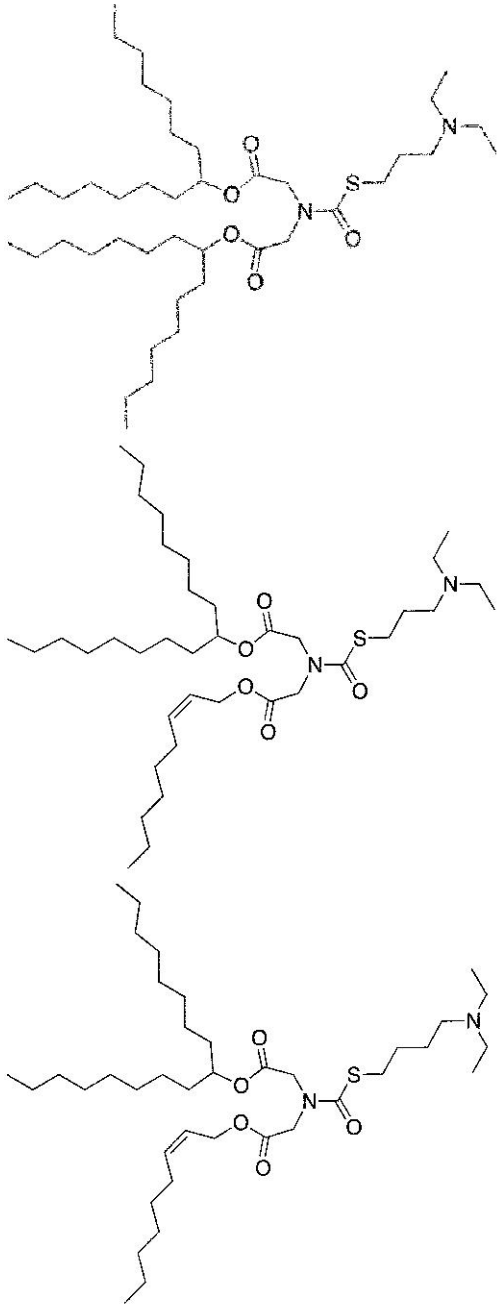


30



40

【化 4 - 7】



10

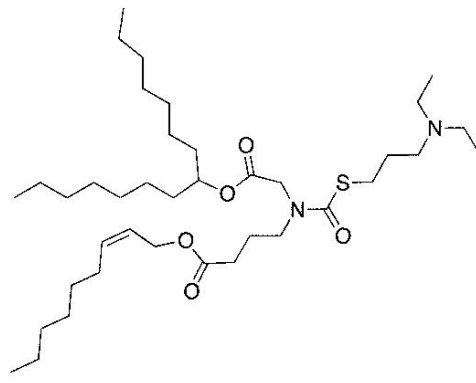
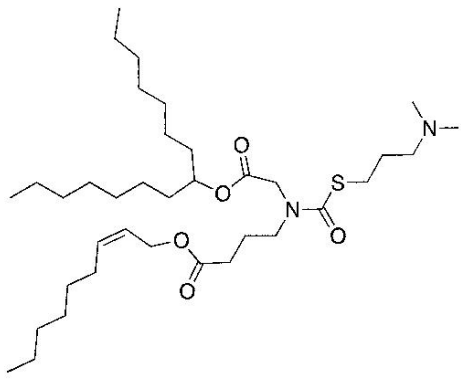
20

30

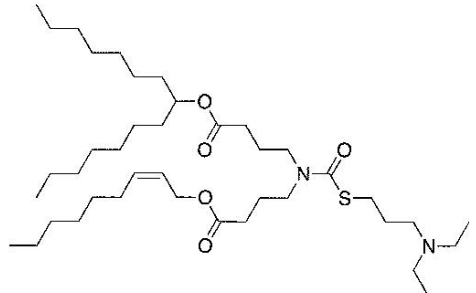
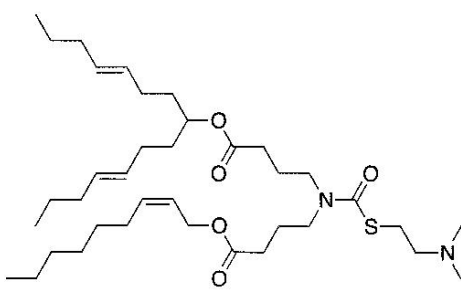
40

50

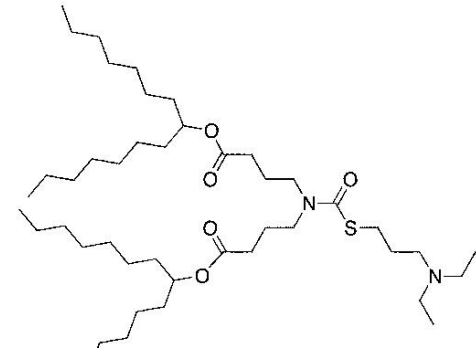
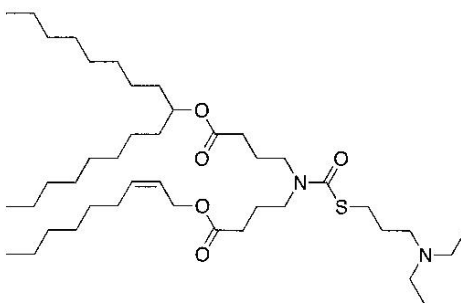
【化 4 - 8】



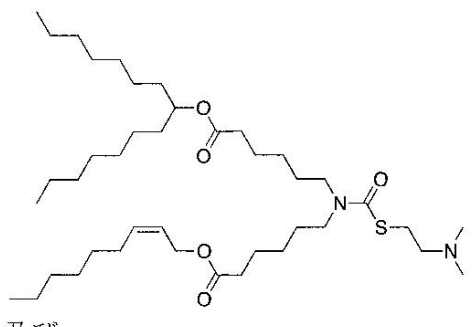
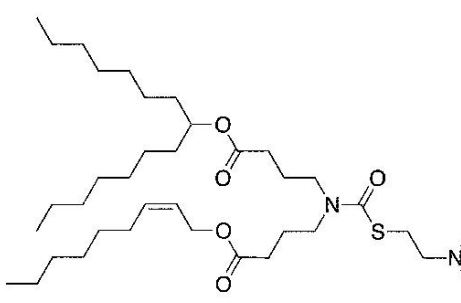
10



20



30

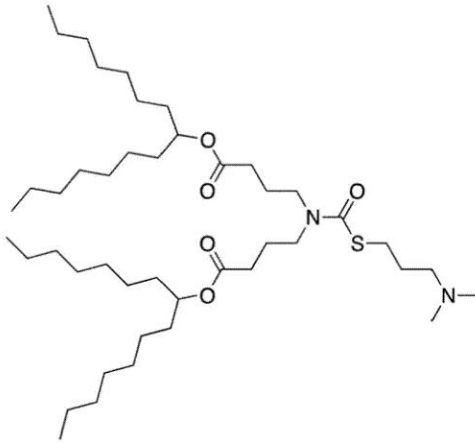


40

及び

50

【化 4 - 9】



10

; または

(c) 以下から選択される脂質または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物:

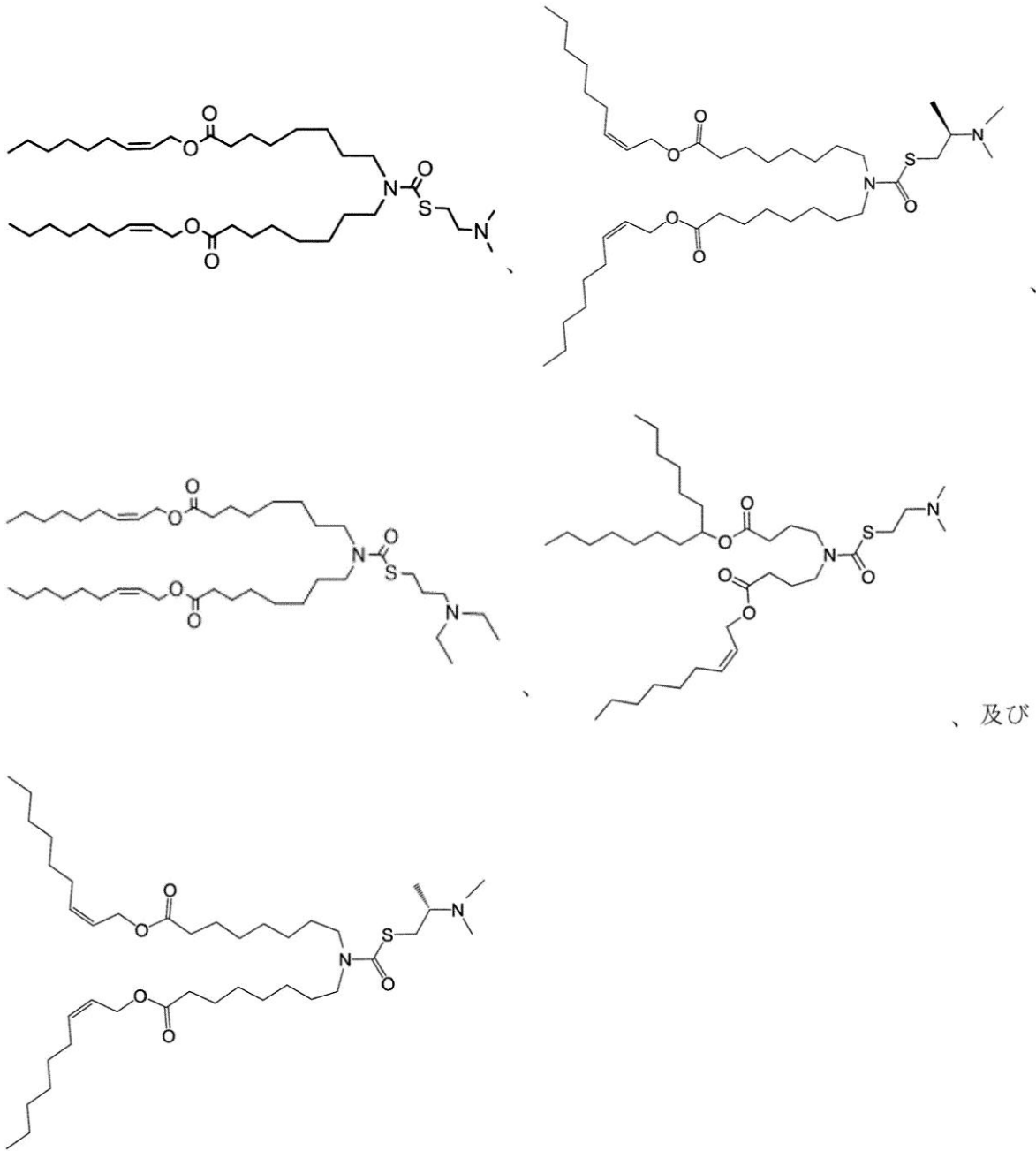
20

30

40

50

【化5】



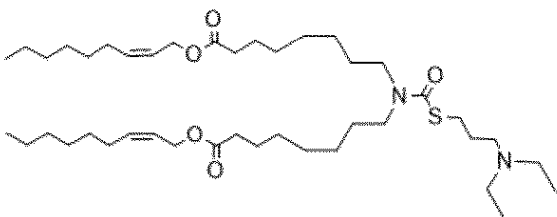
10

20

30

；または

(d) 以下の脂質または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物：



40

、とを含む、薬学的組成物。

【請求項11】

(a) 前記薬学的組成物が、薬学的に許容される担体をさらに含む；または

(b) 前記薬学的組成物が、トランスフェクション試薬、ナノ粒子、またはリポソームを含む薬学的に許容される担体をさらに含む；または

50

(c) 前記薬学的組成物が、脂質ナノ粒子を含む；または
(d) 前記薬学的組成物が、脂質ナノ粒子を含み、前記脂質ナノ粒子が、前記 m R N A
の少なくとも約 5 0 % を封入する；または
(e) そのいずれかの組み合わせである、
 請求項 1 0 に記載の薬学的組成物。

【請求項 1 2】
 前記薬学的組成物が、カチオン性脂質、ヘルパー脂質、コレステロール、及び P E G - 脂
 質複合体を含む脂質ナノ粒子を含み、任意選択で前記脂質ナノ粒子が、約 1 0 0 n m 未満
 のサイズを有するか、または約 5 0 ~ 約 8 5 n m の平均粒径を有する、請求項 1 1 に記載
 の薬学的組成物。

【請求項 1 3】
(a) 前記ヘルパー脂質が、ジオレオイルホスファチジルエタノールアミン (D O P E)
、ジミリストイルホスファチジルコリン (D M P C)、ジステアロイルホスファチジルコ
リン (D S P C)、ジミリストイルホスファチジルグリセロール (D M P G)、ジパルミ
トイルホスファチジルコリン (D P P C)、D O T A P、D O T M A、及びホスファチジ
ルコリン (P C)、または、前述のいずれかの組み合わせから選択される；または
(b) 前記ヘルパー脂質がジステアロイルホスファチジルコリン (D S P C) である；
または
(c) 前記 P E G - 脂質複合体が P E G - D M G である；または

(d) 前記 P E G - 脂質複合体が P E G 2 0 0 0 - D M G である；または
(e) そのいずれかの組み合わせである、
 請求項 1 2 に記載の薬学的組成物。

【請求項 1 4】
(i) 前記脂質ナノ粒子が、約 2 0 m o l % ~ 約 4 0 m o l % の前記カチオン性脂質；約
2 5 m o l % ~ 約 3 5 m o l % のヘルパー脂質；約 2 5 m o l % ~ 約 4 2 m o l % のコレ
ステロール；及び、約 0 . 5 m o l % ~ 約 3 m o l % の P E G 2 0 0 0 - D M G を含む；
または

(i i) 前記脂質ナノ粒子が、約 2 0 m o l % ~ 約 3 0 m o l % の前記カチオン性脂質
；約 3 0 m o l % ~ 約 4 0 m o l % のヘルパー脂質；約 3 4 m o l % ~ 約 4 2 m o l % の
コレステロール；及び、約 1 m o l % ~ 約 2 m o l % の P E G 2 0 0 0 - D M G を含む；
または

(i i i) 前記脂質ナノ粒子が、約 2 2 m o l % ~ 約 2 8 m o l % の前記カチオン性脂
質；約 3 1 m o l % ~ 約 3 9 m o l % のヘルパー脂質；約 3 5 m o l % ~ 約 4 0 m o l %
のコレステロール；及び、約 1 . 2 5 m o l % ~ 約 1 . 7 5 m o l % の P E G 2 0 0 0 -
D M G を含む、

請求項 1 2 または 1 3 に記載の薬学的組成物。

【請求項 1 5】
(a) 前記薬学的組成物が、約 8 : 1 ~ 約 4 0 : 1 の、全脂質 : m R N A の重量比を有す
る；または

(b) 前記薬学的組成物が、約 1 0 : 1 ~ 約 3 0 : 1 の、全脂質 : m R N A の重量比を
有する；または

(c) 前記薬学的組成物が、約 1 5 : 1 ~ 約 3 0 : 1 の、全脂質 : m R N A の重量比を
有する；または

(d) 前記薬学的組成物が、約 1 0 : 1 ~ 約 2 5 : 1 の、全脂質 : m R N A の重量比を
有する；または

(e) 前記薬学的組成物が、約 2 0 w / w % ~ 約 6 0 w / w % の前記カチオン性脂質を
含む、

請求項 1 2 または 1 3 に記載の薬学的組成物。

【請求項 1 6】
 医学療法で使用するための、請求項 1 0 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 17】

ヒトまたは動物の体の治療で使用するための、請求項 10 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

【請求項 18】

必要とする対象における、囊胞性線維症膜コンダクタンス制御因子 (CFTR) の活性の低下と関連する疾患または障害の緩和、予防、発症の遅延、または治療のための薬剤の製造における使用のための、請求項 10 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物であって、

任意選択で、前記疾患が、クラス 1 A、クラス 1 B、クラス 3、クラス 4、クラス 5、及びクラス 6 から選択される囊胞性線維症変異を有する囊胞性線維症である、薬学的組成物。

10

【請求項 19】

必要とする対象における、囊胞性線維症膜コンダクタンス制御因子 (CFTR) の活性の低下と関連する疾患または障害の緩和、予防、発症の遅延、または治療における使用のための、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の mRNA、または請求項 10 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物であって、

任意選択で、前記疾患が囊胞性線維症であり、任意選択で、前記 mRNA または薬学的組成物が静脈内、皮下、肺、筋肉内、腹腔内、経皮、経口または経鼻経路によって投与されるか、または吸入によって投与される、mRNA または薬学的組成物。

【請求項 20】

細胞内で CFTR タンパク質を発現させる方法であって、前記細胞を、1 つ以上の請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の mRNA、または請求項 10 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物と接触させることを含む、方法。

20

【請求項 21】

ヒト CFTR をインビボで発現させるためのキットであって、前記キットが、0.1 ~ 500 mg の用量の、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の mRNA、または、請求項 10 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物；及び、前記用量を投与するためのデバイスを含み、

任意選択で前記デバイスが、注射針、静脈内針、または吸入デバイスである、キット。

30

40

50