

【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5年12月15日(2023.12.15)

【国際公開番号】WO2020/198706
【公表番号】特表2022-525429(P2022-525429A)
【公表日】令和4年5月13日(2022.5.13)
【年通号数】公開公報(特許)2022-084
【出願番号】特願2021-557650(P2021-557650)
【国際特許分類]

10

A 6 1 K 31/57(2006.01)
A 6 1 P 43/00(2006.01)
A 6 1 P 25/02(2006.01)
A 6 1 P 9/00(2006.01)
A 6 1 K 31/573(2006.01)
A 6 1 K 48/00(2006.01)
A 6 1 K 31/167(2006.01)
A 6 1 K 45/00(2006.01)
A 6 1 K 31/135(2006.01)
A 6 1 K 31/341(2006.01)
A 6 1 P 29/00(2006.01)
A 6 1 P 1/08(2006.01)
A 6 1 P 7/00(2006.01)
A 6 1 K 47/54(2017.01)
A 6 1 K 47/44(2017.01)
C 1 2 N 15/09(2006.01)
C 1 2 N 15/63(2006.01)
C 1 2 N 15/88(2006.01)

20

【F I】

A 6 1 K 31/57
A 6 1 P 43/00 1 2 1
A 6 1 P 25/02
A 6 1 P 9/00
A 6 1 K 31/573
A 6 1 K 48/00
A 6 1 K 31/167
A 6 1 K 45/00
A 6 1 K 31/135
A 6 1 K 31/341
A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 1/08
A 6 1 P 7/00
A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 43/00 1 0 5
A 6 1 K 47/54
A 6 1 K 47/44
C 1 2 N 15/09 1 1 0
C 1 2 N 15/63 Z Z N A
C 1 2 N 15/88 Z

30

40

50

【手続補正書】

【提出日】令和5年12月5日(2023.12.5)

【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】

(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と、

(ii) ガイドRNAであって、

a. 配列番号23、5～22および24～82から選択されるガイド配列、

b. 配列番号23、5～22および24～82から選択される配列の少なくとも17、18、19、もしくは20個の連続ヌクレオチド、または

c. 配列番号23、5～22および24～82から選択される配列と少なくとも99%、98%、97%、96%、95%、94%、93%、92%、91%、もしくは90%同一であるガイド配列を含む、ガイドRNAと、を含む組成物であって、TTRに関連するアミロイドーシス(ATTR)を治療するためにコルチコステロイドと組み合わせて使用するための、前記組成物。

【請求項2】

(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と、(ii) ガイドRNAであって、

a. 配列番号23、5～22および24～82から選択されるガイド配列、

b. 配列番号23、5～22および24～82から選択される配列の少なくとも17、18、19、もしくは20個の連続ヌクレオチド、または

c. 配列番号23、5～22および24～82から選択される配列と少なくとも99%、98%、97%、96%、95%、94%、93%、92%、91%、もしくは90%同一であるガイド配列を含む、ガイドRNAと、を含む組成物であって、TTR血清濃度を低減するためにコルチコステロイドと組み合わせて使用するための、前記組成物。

【請求項3】

(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と、(ii) ガイドRNAであって、

a. 配列番号23、5～22および24～82から選択されるガイド配列、

b. 配列番号23、5～22および24～82から選択される配列の少なくとも17、18、19、もしくは20個の連続ヌクレオチド、または

c. 配列番号23、5～22および24～82から選択される配列と少なくとも99%、98%、97%、96%、95%、94%、93%、92%、91%、もしくは90%同一であるガイド配列を含む、ガイドRNAと、を含む組成物であって、アミロイドもしくはアミロイド原線維の蓄積を低減するためにコルチコステロイドと組み合わせて使用するための、前記組成物。

【請求項4】

ガイドRNAまたはガイド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23、5～22および24～82から選択されるガイド配列、

b. 配列番号23、5～22および24～82から選択される配列の少なくとも17、18、19、もしくは20個の連続ヌクレオチド、または

c. 配列番号23、5～22および24～82から選択される配列と少なくとも99%、98%、97%、96%、95%、94%、93%、92%、91%、もしくは90%同一であるガイド配列を含み、

10

20

30

40

50

対象において T T R 遺伝子内の二本鎖切断 (D S B) を誘導し、細胞もしくは対象において前記 T T R 遺伝子を修飾し、対象において T T R に関連するアミロイドーシス (A T T R) を治療し、対象において T T R 血清濃度を低減し、かつ／または対象においてアミロイドもしくはアミロイド原線維の蓄積を低減もしくは予防する方法においてコルチコステロイドと組み合わせて使用するための、前記組成物。

【請求項 5】

組成物であって、

(i) ガイド RNA またはガイド RNA をコードするベクターであって、

a . 配列番号 23、5 ～ 22 および 24 ～ 82 から選択されるガイド配列、

b . 配列番号 23、5 ～ 22 および 24 ～ 82 から選択される配列の少なくとも 17、18、19、もしくは 20 個の連続ヌクレオチド、または

c . 配列番号 23、5 ～ 22 および 24 ～ 82 から選択される配列と少なくとも 99 %、98 %、97 %、96 %、95 %、94 %、93 %、92 %、91 %、もしくは 90 % 同一であるガイド配列を含む、ガイド RNA と、

(i i) RNA ガイド DNA 結合剤をコードする mRNA であって、

a . オープンリーディングフレームが、配列番号 311 と少なくとも 95 % の同一性を有する配列を含み、

b . 前記オープンリーディングフレームが、少なくともその最初の 30、50、70、100、150、200、250、もしくは 300 個のヌクレオチドにわたって配列番号 311 と少なくとも 95 % の同一性を有し、

c . 前記オープンリーディングフレームが、コドンの少なくとも 75 % が表 4 に列挙されるコドンである、コドンのセットからなり、

d . 前記オープンリーディングフレームは、アデニン含有量が、その最小アデニン含有量～その最小アデニン含有量の 150 % の範囲であり、かつ／あるいは

e . 前記オープンリーディングフレームは、アデニンジヌクレオチド含有量が、その最小アデニンジヌクレオチド含有量～その最小アデニンジヌクレオチド含有量の 150 % の範囲である、mRNA と、を含み、

対象において T T R 遺伝子内の二本鎖切断 (D S B) を誘導し、細胞もしくは対象において前記 T T R 遺伝子を修飾し、対象において T T R に関連するアミロイドーシス (A T T R) を治療し、対象において T T R 血清濃度を低減し、かつ／または対象においてアミロイドもしくはアミロイド原線維の蓄積を低減もしくは予防する方法においてコルチコステロイドと組み合わせて使用するための、前記組成物。

【請求項 6】

前記組成物が、30 分間より長い、任意選択で、約 60 分間、約 90 分間、約 120 分間、約 150 分間、約 180 分間、または約 9240 分間の、注入によって投与されるように製剤化される、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 7】

前記ガイド RNA が、配列番号 23、5 ～ 22、24 ～ 72、74 ～ 78、および 80 ～ 82 から選択されるガイド配列を含む、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 8】

前記ガイド RNA が、配列番号 23、5、6、7、8、9、12、13、14、15、16、17、22、27、29、30、35、36、37、38、55、61、63、65、66、68、または 69 から選択されるガイド配列を含む、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 9】

前記コルチコステロイドが、デキサメタゾン、ベタメタゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、コルチゾン、ヒドロコルチゾン、トリアムシノロン、またはエタメタゾネブである、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 10】

前記コルチコステロイドが、デキサメタゾンである、請求項 1 ～ 9 のいずれか一項に記

10

20

30

40

50

載の組成物。

【請求項 1 1】

前記コルチコステロイドが、前記組成物の前に投与される、請求項 1 ～ 1 0 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 2】

前記コルチコステロイドが、前記組成物の後に投与される、請求項 1 ～ 1 1 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 3】

前記コルチコステロイドが、前記組成物と同時に投与される、請求項 1 ～ 1 2 のいずれか一項に記載の組成物。

10

【請求項 1 4】

少なくとも 2 回用量の前記コルチコステロイドが、前記組成物の投与の前または後に投与される、請求項 1 ～ 1 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 5】

少なくとも 2 回用量の前記コルチコステロイドおよび少なくとも 2 回用量の前記組成物が投与される、請求項 1 ～ 1 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 6】

前記コルチコステロイドが、前記対象に、0.75 mg ～ 20 mg の用量で、または約 0.01 ～ 0.4 mg / kg、例えば、0.1 ～ 0.35 mg / kg もしくは 0.25 ～ 0.35 mg / kg の用量で投与される、請求項 1 ～ 1 5 のいずれか一項に記載の組成物。

20

【請求項 1 7】

前記コルチコステロイドが、静脈内注射を介して前記対象に投与される、請求項 1 ～ 1 6 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 8】

前記コルチコステロイドが、前記対象に経口投与され、任意選択で、前記コルチコステロイドが、前記組成物が静脈内注射によって前記対象に投与される前に、前記対象に経口投与される、請求項 1 ～ 1 7 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 9】

前記コルチコステロイドが、デキサメタゾンであり、前記デキサメタゾンが、前記組成物が前記対象に投与される前に、20 mg の量で 6 ～ 12 時間、前記対象に経口投与されるか、または前記デキサメタゾンが、前記組成物が前記対象に投与される前に、20 mg の量で 30 分間 6 ～ 12 時間、前記対象に静脈内投与される、請求項 1 8 に記載の組成物。

30

【請求項 2 0】

前記組成物が、さらに注入予防と組み合わせて使用されるものであり、前記注入予防が、アセトアミノフェン、H1 遮断薬、または H2 遮断薬のうちの 1 つ以上を含み、任意選択で、前記アセトアミノフェン、H1 遮断薬、または H2 遮断薬のうちの 1 つ以上が、前記コルチコステロイドと同時に、かつ／または前記組成物の前に投与される、請求項 1 ～ 1 9 のいずれか一項に記載の組成物。

40

【請求項 2 1】

前記アセトアミノフェン、H1 遮断薬、または H2 遮断薬の各々が投与される、請求項 2 0 に記載の組成物。

【請求項 2 2】

H1 遮断薬が、ジフェンヒドラミンである、または、前記 H2 遮断薬が、ラニチジンである、請求項 2 0 または 2 1 に記載の組成物。

【請求項 2 3】

(a) 第 1 の用量の前記コルチコステロイドが、前記組成物が投与される約 8 ～ 24 時間前に投与され、第 2 の用量の前記コルチコステロイドが、前記組成物が投与される約 1 ～ 2 時間前に投与される；

50

(b) 第1の用量の前記コルチコステロイドが、前記組成物が投与される約8～24時間前に経口投与され、第2の用量の前記コルチコステロイドが、前記組成物が投与される約1～2時間前に静脈内投与される；

(c) 第1の用量の前記コルチコステロイドが、前記組成物が投与される約8～24時間前に経口投与され、第2の用量の前記コルチコステロイドが、前記組成物が投与される約1～2時間前に、アセトアミノフェン、H1遮断薬およびH2遮断薬の投与と同時に静脈内投与される；

(d) 前記コルチコステロイドが、デキサメタゾンであり、前記組成物が前記対象に投与される約8～24時間前に、第1の用量の前記デキサメタゾンが、約6～10mgの量で、前記対象に経口投与され、第2の用量の前記デキサメタゾンが、約8～12mgの量で、前記組成物が前記対象に投与される約1～2時間前に、アセトアミノフェンの経口投与ならびにH1遮断薬およびH2遮断薬の静脈内投与と同時に、前記対象に静脈内投与される；

10

(e) 前記コルチコステロイドが、デキサメタゾンであり、前記組成物が前記対象に投与される約8～24時間前に、第1の用量の前記デキサメタゾンが、8mgの量で、前記対象に経口投与され、第2の用量の前記デキサメタゾンが、10mgの量で、前記組成物が前記対象に投与される約1～2時間前に、アセトアミノフェンの経口投与ならびにH1遮断薬およびH2遮断薬の静脈内投与と同時に、前記対象に静脈内投与される；または

(f) 前記組成物が、3mg/kgの量で約1.5～6時間、注入によって投与され、第1の用量の前記コルチコステロイドが、前記組成物が注入される約8～24時間前に経口投与され、第2の用量の前記コルチコステロイドが、前記組成物が注入される約1～2時間前に静脈内投与される、

20

請求項1～22のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項24】

前記コルチコステロイドの使用が、

(a) 前記ガイドRNAを含む前記組成物の許容性を改善する；

(b) 前記ガイドRNAを含む前記組成物に応答して、炎症、吐き気、嘔吐、血中ALT濃度の上昇、高熱症、および／または痛覚過敏のうちの1つ以上の発生率または重症度を低減する；

(c) 前記ガイドRNAを含む前記組成物に応答して、1つ以上のインターフェロンおよび／または炎症性サイトカインの産生または活性を低減または阻害する；あるいは

30

(d) 前記(a)～(c)の2つ以上の組み合わせである、

請求項1～23のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項25】

前記組成物が、血清TTRレベルを低減する、または、前記TTR遺伝子の編集を引き起こす、請求項1～24のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項26】

前記ガイドRNAが、シングルガイド(sgRNA)である、請求項1～25のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項27】

前記sgRNAが、配列番号23、5～22及び24～82のガイド配列および配列番号3のヌクレオチド21～100のうちのいずれか1つを含む、請求項26に記載の組成物。

40

【請求項28】

前記sgRNAが、配列番号87～124から選択される配列と少なくとも99%、98%、97%、96%、95%、94%、93%、92%、91%、もしくは90%同一であるガイド配列を含む、請求項26に記載の組成物。

【請求項29】

前記sgRNAが、配列番号87～124から選択される配列を含む、請求項28に記載の組成物。

50

【請求項 30】

前記ガイドRNAが、少なくとも1つの修飾を含み、前記少なくとも1つの修飾が、
(a) 2'-O-メチル(2'-O-Me)修飾ヌクレオチド、ヌクレオチド間ホスホロチ
オエート(PS)結合、または2'-フルオロ(2'-F)修飾ヌクレオチド；
(b) 最初の4個のヌクレオチド間のPS結合；
(c) 最後の4個のヌクレオチド間のPS結合；
(d) 5'末端における最初の3個のヌクレオチドにおける2'-O-Me修飾ヌクレオチ
ド；
(e) 3'末端における最後の3個のヌクレオチドにおける2'-O-Me修飾ヌクレオチ
ド；または
(f) 前記(a)～(e)の2つ以上の組み合わせ
を含む、請求項1～29のいずれか一項に記載の組成物。

10

【請求項 31】

前記ガイドRNAが、配列番号3の修飾ヌクレオチドを含む、請求項30に記載の組成
物。

【請求項 32】

前記ガイドRNAが、脂質ナノ粒子(LNP)と会合している、請求項1～31のい
ずれか一項に記載の組成物。

【請求項 33】

前記LNPが、
(i) 電離していてもよい脂質；
(ii) ヘルパー脂質；
(iii) ステルス脂質；
(iv) 中性脂質；または
(v) 前記(i)～(iv)の2つ以上の組み合わせ
を含む、請求項18に記載の組成物。

20

【請求項 34】

(i) 前記電離していてもよい脂質が、脂質Aである；
(ii) 前記ヘルパー脂質が、コレステロールである；
(iii) 前記ステルス脂質が、PEG-DMGである；
(iv) 前記中性脂質が、DSPCである；または
(v) 前記(i)～(iv)の2つ以上の組み合わせである、
請求項33に記載の組成物。

30

【請求項 35】

(i) 前記LNPが、脂質成分を含み、前記脂質成分が、約50～60mol%の電離
していてもよい脂質と、約8～10mol%の中性脂質と、約2.5～4mol%のステ
ルス脂質(例えば、PEG脂質)とを含み、前記脂質成分の残りが、ヘルパー脂質であり
、前記LNP組成物のN/P比が、約6であり、
(ii) 前記LNPが、約50～60mol%の電離していてもよい脂質と、約27～3
9.5mol%のヘルパー脂質と、約8～10mol%の中性脂質と、約2.5～4mol
%のステルス脂質(例えば、PEG脂質)とを含み、前記LNP組成物のN/P比が、
約5～7(例えば、約6)であり、
(iii) 前記LNPが、脂質成分を含み、前記脂質成分が、約50～60mol%の電
離していてもよい脂質と、約5～15mol%の中性脂質と、約2.5～4mol%のステ
ルス脂質(例えば、PEG脂質)とを含み、前記脂質成分の残りが、ヘルパー脂質であ
り、前記LNP組成物のN/P比が約3～10であり、
(iv) 前記LNPが、脂質成分を含み、前記脂質成分が、約40～60mol%の電離
していてもよい脂質と、約5～15mol%の中性脂質と、約2.5～4mol%のステ
ルス脂質(例えば、PEG脂質)とを含み、前記脂質成分の残りが、ヘルパー脂質であり
、前記LNP組成物のN/P比が、約6であり、

40

50

(v) 前記 LNP が、脂質成分を含み、前記脂質成分が、約 50～60 mol% の電離していてもよい脂質と、約 5～15 mol% の中性脂質と、約 1.5～10 mol% のステルス脂質（例えば、PEG 脂質）とを含み、前記脂質成分の残りが、ヘルパー脂質であり、前記 LNP 組成物の N/P 比が、約 6 であり、

(v i) 前記 LNP が、脂質成分を含み、前記脂質成分が、約 40～60 mol% の電離していてもよい脂質と、約 0～10 mol% の中性脂質と、約 1.5～10 mol% のステルス脂質（例えば、PEG 脂質）とを含み、前記脂質成分の残りが、ヘルパー脂質であり、前記 LNP 組成物の N/P 比が、約 3～10 であり、

(v i i) 前記 LNP が、脂質成分を含み、前記脂質成分が、約 40～60 mol% の電離していてもよい脂質と、約 1 mol% 未満の中性脂質と、約 1.5～10 mol% のステルス脂質（例えば、PEG 脂質）とを含み、前記脂質成分の残りが、ヘルパー脂質であり、前記 LNP 組成物の N/P 比が約 3～10 であり、

(v i i i) 前記 LNP が、脂質成分を含み、前記脂質成分が、約 40～60 mol% の電離していてもよい脂質と、約 1.5～10 mol% のステルス脂質（例えば、PEG 脂質）とを含み、前記脂質成分の残りが、ヘルパー脂質であり、前記 LNP 組成物の N/P 比が約 3～10 であり、前記 LNP 組成物が、中性リン脂質を本質的に含まないか、または含まず、

(i x) 前記 LNP が、脂質成分を含み、前記脂質成分が、約 50～60 mol% の電離していてもよい脂質と、約 8～10 mol% の中性脂質と、約 2.5～4 mol% のステルス脂質（例えば、PEG 脂質）とを含み、前記脂質成分の残りが、ヘルパー脂質であり、前記 LNP 組成物の N/P 比が約 3～7 であり、

(x) 前記 LNP が、脂質成分を含み、前記脂質成分が、約 50 mol% の電離していてもよい脂質と、約 9 mol% の DSPC などの中性脂質と、約 3 mol% の PEG 脂質などのステルス脂質（例えば、PEG-DMG）とを含み、前記脂質成分の残りが、コレステロールなどのヘルパー脂質であり、前記 LNP 組成物の N/P 比が、約 6 であり、あるいは

(x i) 前記 LNP が、脂質成分を含み、前記脂質成分が、約 50 mol% の脂質 A と、約 9 mol% の DSPC と、約 3 mol% の PEG-DMG とを含み、前記脂質成分の残りが、コレステロールであり、前記 LNP 組成物の N/P 比が、約 6 である、

請求項 31～33 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 36】

前記組成物が、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ポリヌクレオチドをさらに含み、任意選択で、前記 RNA ガイド DNA 結合剤が、Cas クリパーゼである、請求項 1～35 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 37】

前記ポリヌクレオチドが、RNA ガイド DNA 結合剤をコードするオープンリーディングフレームを含み、

(a) 前記オープンリーディングフレームが、配列番号 311 の配列を含み、

(b) 前記オープンリーディングフレームが、配列番号 311 と少なくとも 95% の同一性を有する配列を含み、

(c) 前記オープンリーディングフレームが、少なくともその最初の 30、50、70、100、150、200、250、もしくは 300 個のヌクレオチドにわたって配列番号 311 と少なくとも 95% の同一性を有し、または

(d) 前記オープンリーディングフレームは、アデニン含有量が、その最小アデニン含有量～その最小アデニン含有量の 105% の範囲である、

請求項 36 に記載の組成物。

【請求項 38】

ATTR を有するヒト対象を治療するための医薬の調製のための、請求項 1～37 のいずれかに記載の組成物の使用。

10

20

30

40

50