

【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 7 月 3 日(2024.7.3)

【公開番号】特開 2024-28749(P2024-28749A)

【公開日】令和 6 年 3 月 5 日(2024.3.5)

【年通号数】公開公報(特許)2024-041

【出願番号】特願 2023-199064(P2023-199064)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/113(2010.01)
A 6 1 K 31/7105(2006.01)
A 6 1 K 31/712(2006.01)
A 6 1 K 31/7125(2006.01)
A 6 1 K 47/04(2006.01)
A 6 1 K 47/12(2006.01)
A 6 1 K 47/42(2017.01)
A 6 1 K 9/08(2006.01)
A 6 1 K 48/00(2006.01)
A 6 1 P 25/00(2006.01)
A 6 1 P 43/00(2006.01)
A 6 1 P 21/00(2006.01)
A 6 1 P 9/00(2006.01)
A 6 1 P 7/00(2006.01)
C 1 2 N 15/63(2006.01)
C 1 2 N 5/10(2006.01)

10

20

【F I】

C 1 2 N 15/113 Z
A 6 1 K 31/7105 Z N A
A 6 1 K 31/712
A 6 1 K 31/7125
A 6 1 K 47/04
A 6 1 K 47/12
A 6 1 K 47/42
A 6 1 K 9/08
A 6 1 K 48/00
A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 43/00
A 6 1 P 21/00
A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 7/00
C 1 2 N 15/63 Z
C 1 2 N 5/10

30

40

【手続補正書】

【提出日】令和 6 年 6 月 21 日(2024.6.21)

【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】

50

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

細胞内でのトランスサイレチン（TTR）の発現を阻害するための二本鎖リボ核酸（RNAi）剤の塩であって、二本鎖領域を形成するセンス鎖およびアンチセンス鎖を含み、ここで前記センス鎖および前記アンチセンス鎖のそれぞれが 21 - 25ヌクレオチド長であり、

前記センス鎖は、配列番号 10 のヌクレオチド配列 5' - u s g s g g a u U f u C f A f U f g u a a c c a a g a - 3' を含み、かつ前記アンチセンス鎖は、配列番号 7 のヌクレオチド配列 5' - u s C f s u u g G f u u A f c a u g A f a A f u c c c a s u s c - 3' を含み、

10

a、c、g、および u がそれぞれ 2' - O - メチル（2' - OMe）A、C、G、および U であり；A f、C f、G f、および U f がそれぞれ 2' - フルオロ A、C、G、および U であり；かつ s がホスホロチオエート結合であり、かつ

二本鎖 RNAi 剤の前記センス鎖がリガンドに結合される、RNAi 剤の塩。

【請求項 2】

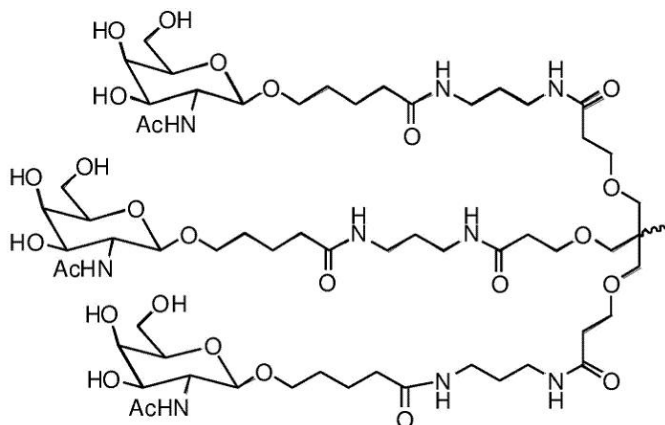
前記リガンドが、二価または三価分岐リンカーを介して結合された 1 つ以上の GalNAc 誘導体である、請求項 1 に記載の二本鎖 RNAi 剤の塩。

【請求項 3】

前記リガンドが、

20

【化 1】



30

である、請求項 2 に記載の二本鎖 RNAi 剤の塩。

【請求項 4】

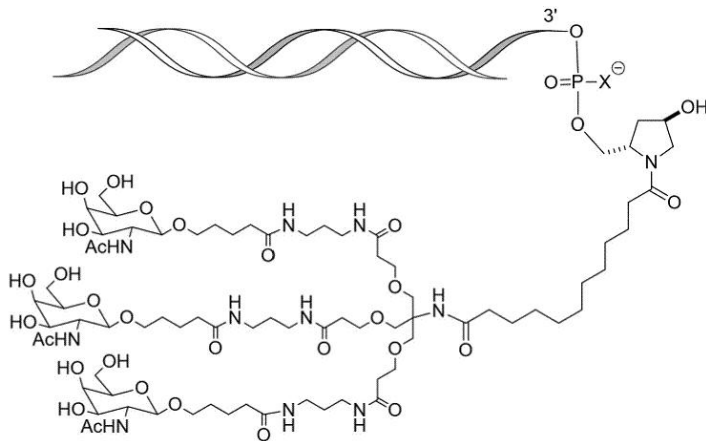
前記リガンドが、前記センス鎖の前記 3' 末端に結合される、請求項 1 に記載の二本鎖 RNAi 剤の塩。

【請求項 5】

前記 RNAi 剤が以下の模式図

40

【化 2】



10

(式中、XはOまたはSである)

で示されるようなリガンドに結合される、請求項4に記載の二本鎖RNAi剤の塩。

【請求項6】

XがOである、請求項5に記載の二本鎖RNAi剤の塩。

【請求項7】

前記塩がナトリウム塩である、請求項1に記載の二本鎖RNAi剤の塩。

20

【請求項8】

細胞内でのトランスサイレチン(TTR)の発現を阻害するための二本鎖リボ核酸(RNAi)剤の塩であって、二本鎖領域を形成するセンス鎖およびアンチセンス鎖を含み、前記センス鎖が配列番号10のヌクレオチド配列5'-usgsggaUfUCfA fUf g u a a c c a a g a - 3'からなり、かつ前記アンチセンス鎖が配列番号7のヌクレオチド配列5'-usCf s u u g G f u u A f c a u g A f a A f u c c c a s u s c - 3'からなり、

a、c、g、およびuがそれぞれ2'-O-メチル(2'-OMe)A、C、G、およびUであり；Af、Cf、Gf、およびUfがそれぞれ2'-フルオロA、C、G、およびUであり；sがホスホロチオエート結合であり；かつ

30

二本鎖RNAi剤の前記センス鎖がリガンドに結合される、二本鎖リボ核酸(RNAi)剤の塩。

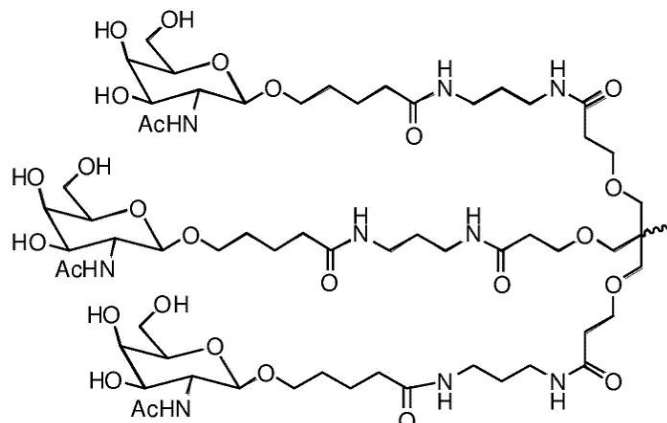
【請求項9】

前記リガンドが、二価または三価分岐リンカーを介して結合された1つ以上のGalNAc誘導体である、請求項8に記載の二本鎖RNAi剤の塩。

【請求項10】

前記リガンドが、

【化 3】



40

50

である、請求項 9 に記載の二本鎖 RNA i 剤の塩。

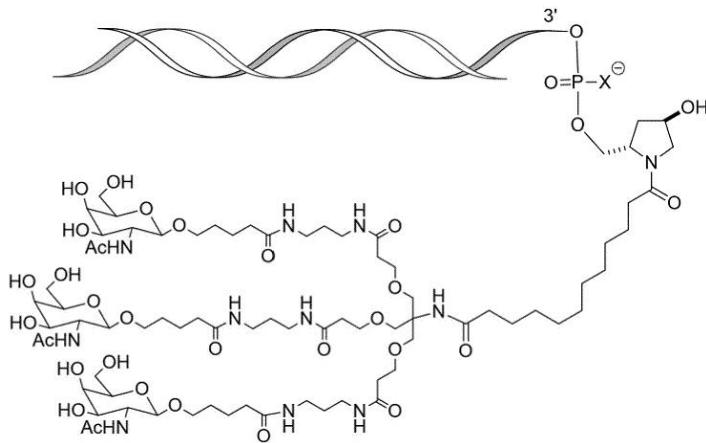
【請求項 1 1】

前記リガンドが、前記センス鎖の前記 3' 末端に結合される、請求項 8 に記載の二本鎖 RNA i 剤の塩。

【請求項 1 2】

前記 RNA i 剤が以下の模式図

【化 4】



10

20

(式中、X は O または S である)

で示されるようなりガンドに結合される、請求項 1 1 に記載の二本鎖 RNA i 剤の塩。

【請求項 1 3】

X は O である、請求項 1 2 に記載の二本鎖 RNA i 剤の塩。

【請求項 1 4】

前記塩がナトリウム塩である、請求項 8 に記載の二本鎖 RNA i 剤の塩。

【請求項 1 5】

細胞内でのトランスサイレチン (TTR) の発現を阻害するための二本鎖リボ核酸 (RNA i) 剤の塩であって、二本鎖領域を形成するセンス鎖およびアンチセンス鎖を含み、ここで前記センス鎖および前記アンチセンス鎖のそれぞれが 21 - 25 ヌクレオチド長であり、

30

前記センス鎖は、配列番号 10 のヌクレオチド配列 5' - u s g s g g a u U f u C f A f U f g u a a c c a a g a - 3' を含み、かつ前記アンチセンス鎖は、配列番号 7 のヌクレオチド配列 5' - u s C f s u u g G f u u A f c a u g A f a A f u c c c a s u s c - 3' を含み、

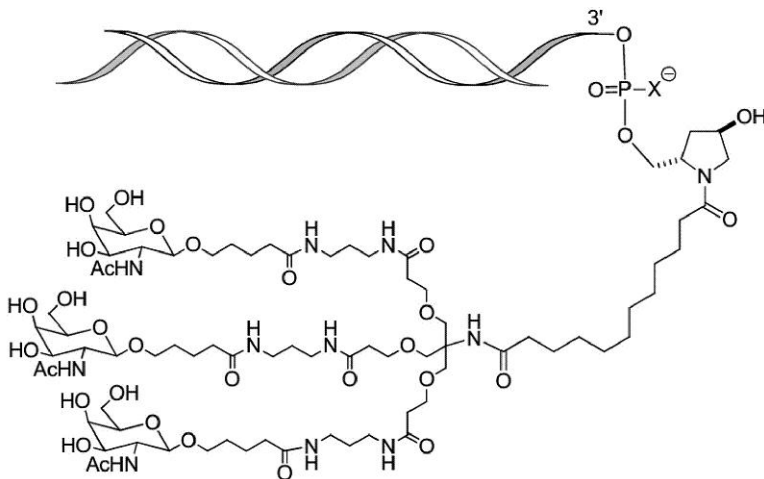
a、c、g、および u がそれぞれ 2' - O - メチル (2' - OMe) A、C、G、および U であり；A f、C f、G f、および U f がそれぞれ 2' - フルオロ A、C、G、および U であり；s がホスホロチオエート結合であり；かつ

前記 RNA i 剤の前記センス鎖の 3' 末端が以下の模式図；

40

50

【化 5】



10

(式中 X は O である)

で示されるようなりガンドに結合される、二本鎖リボ核酸 (RNAi) 剤の塩。

【請求項 16】

細胞内でのトランスサイレチン (TTR) の発現を阻害する二本鎖リボ核酸 (RNAi) 剤の塩であって、二本鎖領域を形成するセンス鎖およびアンチセンス鎖を含み、

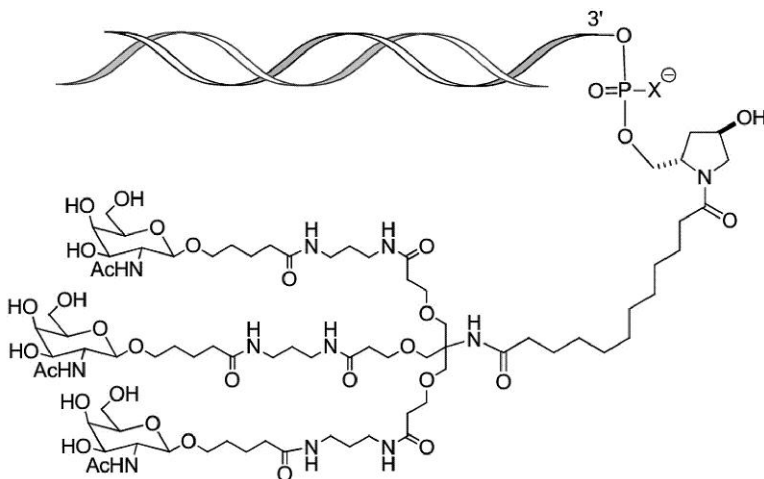
前記センス鎖が配列番号 10 のヌクレオチド配列 5' - u s g s g g a u U f u C f A f U f g u a a c c a a g a - 3' からなり、かつ前記アンチセンス鎖が配列番号 7 のヌクレオチド配列 5' - u s C f s u u g G f u u A f c a u g A f a A f u c c c a s u s c - 3' からなり、

20

a、c、g、および u がそれぞれ 2' - O - メチル (2' - OMe) A、C、G、および U であり；A f、C f、G f、および U f がそれぞれ 2' - フルオロ A、C、G、および U であり；s がホスホロチオエート結合であり；かつ

前記 RNAi 剤のセンス鎖の 3' 末端が以下の模式図：

【化 6】



30

(式中 X は O である)

で示されるようなりガンドに結合される、二本鎖リボ核酸 (RNAi) 剤の塩。

【請求項 17】

請求項 1 - 16 のいずれか一項に記載の二本鎖 RNAi 剤の塩を含む、医薬組成物。

【請求項 18】

非緩衝液を含む、請求項 17 に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

非緩衝液が生理食塩水または水である、請求項 18 に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

50

緩衝液を含む、請求項 17 に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

前記緩衝液は、酢酸塩、クエン酸塩、プロラミン、炭酸塩、もしくはリン酸塩またはそれらの任意の組み合わせを含む、請求項 20 に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

前記緩衝液は、リン酸塩を含む、請求項 20 に記載の医薬組成物。

【請求項 23】

請求項 1 - 16 のいずれか一項に記載の二本鎖 RNA i 剤の塩、または請求項 17 - 22 のいずれか一項に記載の医薬組成物を含む、TTR 関連疾患に罹患している対象を治療するための医薬組成物。

10

【請求項 24】

ニューロパチー障害スコア (NIS) または改訂 NIS (mNIS + 7) が、TTR 関連疾患に罹患している対象において減少、緩徐化、または停止する、請求項 23 に記載の医薬組成物。

【請求項 25】

6 分歩行試験 (6MWT) が TTR 関連疾患に罹患している対象において増加する、請求項 23 に記載の医薬組成物。

【請求項 26】

前記対象がヒトである、請求項 23 に記載の医薬組成物。

【請求項 27】

前記対象が TTR 関連疾患の発症に関連した TTR 遺伝子突然変異を有する、請求項 23 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 28】

前記 TTR 関連疾患が、老人性全身性アミロイドーシス (SSA)、全身性家族性アミロイドーシス、家族性アミロイド多発ニューロパチー (FAP)、家族性アミロイド性心筋症 (FAC)、軟膜 / 中枢神経系 (CNS) アミロイドーシス、および高サイロキシン血症からなる群から選択される、請求項 23 に記載の医薬組成物。

【請求項 29】

前記対象が TTR 関連アミロイドーシスを有する、請求項 23 に記載の医薬組成物。

【請求項 30】

前記対象が TTR 関連アミロイドーシスを有し、かつ前記医薬組成物が TTR 関連アミロイドーシスの多発ニューロパチーを治療する、請求項 23 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 31】

前記二本鎖 RNA i 剤の塩が、皮下、静脈内、筋肉内、気管支内、胸膜内、腹腔内、動脈内、リンパ管、脳脊髄、およびそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される投与手段により前記対象に投与される、請求項 23 に記載の医薬組成物。

【請求項 32】

前記二本鎖 RNA i 剤の塩が、皮下投与を介して前記対象に投与される、請求項 23 に記載の医薬組成物。

【請求項 33】

前記皮下投与が自己投与である、請求項 32 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 34】

前記自己投与がプレフィルドシリンジまたは自動注射器シリンジを介する、請求項 33 に記載の医薬組成物。

【請求項 35】

前記二本鎖 RNA i 剤の塩が前記対象に慢性的に投与される、請求項 23 に記載の医薬組成物。

50