

【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1年12月26日(2019.12.26)

【公表番号】特表2018-533956(P2018-533956A)

【公表日】平成30年11月22日(2018.11.22)

【年通号数】公開・登録公報2018-045

【出願番号】特願2018-524721(P2018-524721)

【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 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	27/02	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/113	1 4 0 Z
C 1 2 N	15/113	Z N A
A 6 1 K	31/7105	
A 6 1 K	31/712	
A 6 1 K	31/7125	
A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	27/02	

【手続補正書】

【提出日】令和1年11月15日(2019.11.15)

【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】

MyD88 mRNA配列に対する配列相補性を有する少なくとも19ヌクレオチド(nt)長のアンチセンス鎖及び前記アンチセンス鎖に対する配列相補性を有する15~17nt長のセンス鎖を含むRNA複合体であって、前記アンチセンス鎖及び前記センス鎖が、前記アンチセンス鎖の5'末端と前記センス鎖の3'末端が平滑末端を形成している複合体を形成する、RNA複合体。

【請求項2】

前記アンチセンス鎖が24~121nt長であるか、又は場合により31nt長である、請求項1記載のRNA複合体。

【請求項3】

前記センス鎖が16又は17nt長である、請求項1記載のRNA複合体。

【請求項4】

前記アンチセンス鎖が、配列番号54又は配列番号56の配列を有し、

前記センス鎖が、配列番号53又は配列番号55の配列を有する、

請求項1に記載のRNA複合体。

【請求項5】

前記アンチセンス鎖が配列番号54の配列を有し、かつ前記センス鎖が配列番号53の配列を有するか、又は

前記アンチセンス鎖が配列番号56の配列を有し、かつ前記センス鎖が配列番号55の配列

を有する、

請求項1に記載のRNA複合体。

**【請求項6】**

前記RNA複合体が細胞によるMyD88発現を抑制することができる、請求項1~5のいずれか1項記載のRNA複合体。

**【請求項7】**

前記RNA複合体が化学修飾を含み、前記化学修飾は場合により2'-0-メチル化ヌクレオシド、ホスホロチオエート結合又はコレステロール部分を含み、前記コレステロール部分は場合により前記センス鎖の3'末端に結合している、請求項1~6のいずれか1項記載のRNA複合体。

**【請求項8】**

1つ以上の2'-0-メチル化ヌクレオシドが前記センス鎖の3'末端に位置する、及び/又は前記センス鎖の3'末端領域が複数の2'-0-メチル化ヌクレオシドを含む、及び/又は前記1つ以上の2'-0-メチル化ヌクレオシドが前記アンチセンス鎖の3'末端に位置する、及び/又は

前記アンチセンス鎖の3'末端領域が複数の2'-0-メチル化ヌクレオシドを含む、及び/又は

2'-0-メチル化ヌクレオシドが前記センス鎖の3'末端及び前記アンチセンス鎖の3'末端に位置する、及び/又は

前記センス鎖の3'末端領域が複数の2'-0-メチル化ヌクレオシドを含み、前記アンチセンス鎖の3'末端領域が複数の2'-0-メチル化ヌクレオシドを含む、

請求項7記載のRNA複合体。

**【請求項9】**

前記RNA複合体がホスホロチオエート結合を含み、さらに場合により：

前記RNA複合体の前記センス鎖内のリボヌクレオチド間の結合の少なくとも25%がホスホロチオエート結合である、及び/又は

前記RNA複合体の前記センス鎖内のリボヌクレオチド間の結合の少なくとも50%がホスホロチオエート結合である、及び/又は

前記RNA複合体の前記センス鎖内のリボヌクレオチド間の結合の少なくとも75%がホスホロチオエート結合である、及び/又は

前記RNA複合体の前記センス鎖内のリボヌクレオチド間の結合の全てがホスホロチオエート結合である、及び/又は

前記RNA複合体の前記アンチセンス鎖内のリボヌクレオチド間の結合の少なくとも25%がホスホロチオエート結合である、及び/又は

前記RNA複合体の前記センス鎖内のリボヌクレオチド間の結合の少なくとも50%がホスホロチオエート結合である、及び/又は

前記RNA複合体の前記センス鎖内のリボヌクレオチド間の結合の少なくとも75%がホスホロチオエート結合である、及び/又は

前記RNA複合体の前記センス鎖内のリボヌクレオチド間の結合の全てがホスホロチオエート結合である、

請求項7又は8記載のRNA複合体。

**【請求項10】**

前記RNA複合体が送達ビヒクルの非存在下で細胞の細胞膜を透過できる、請求項1記載のRNA複合体。

**【請求項11】**

請求項1~10のいずれか1項記載のRNA複合体を含む医薬であって、前記RNA複合体と細胞を接触させることを含む前記細胞によるMyD88発現を抑制する方法に用いるための、医薬。

**【請求項12】**

前記細胞がヒト対象の眼に存在する、請求項11記載の医薬。

**【請求項 1 3】**

前記対象がウェット型又はドライ型AMDを有する、請求項12記載の医薬。

**【請求項 1 4】**

前記方法が、前記RNA複合体を前記対象の眼に投与することを含み、場合により前記RNA複合体は硝子体内注射によって投与される、請求項11～13のいずれか1項記載の医薬。

**【請求項 1 5】**

請求項1～10のいずれか1項記載のRNA複合体及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物であって、

前記組成物が場合により硝子体内送達用であり、及び／又は

前記医薬組成物が場合により点眼薬である、

医薬組成物。

**【手続補正 2】**

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 3 6

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 3 6】

均等物

当業者は、本明細書に記載されている本発明の特定の実施形態に対する多数の均等物を認識し、または通常の実験のみを行ってそれらを確認しうるであろう。そのような均等物も以下の特許請求の範囲に含まれると意図される。

本発明は以下の実施形態にも関する。

[ 1 ] MyD88 mRNA配列に対する配列相補性を有する少なくとも19ヌクレオチド(nt)長のアンチセンス鎖及び前記アンチセンス鎖に対する配列相補性を有する15～17nt長のセンス鎖を含むRNA複合体であって、前記アンチセンス鎖及び前記センス鎖が、前記アンチセンス鎖の5'末端と前記センス鎖の3'末端が平滑末端を形成している複合体を形成する、RNA複合体。

[ 2 ] TLR3 mRNA配列に対する配列相補性を有する少なくとも19ヌクレオチド(nt)長のアンチセンス鎖及び前記アンチセンス鎖に対する配列相補性を有する15～17nt長のセンス鎖を含むRNA複合体であって、前記アンチセンス鎖及び前記センス鎖が、前記アンチセンス鎖の5'末端と前記センス鎖の3'末端が平滑末端を形成している複合体を形成する、RNA複合体。

[ 3 ] 前記アンチセンス鎖が19～21nt長である、上記[1]又は[2]記載のRNA複合体。

[ 4 ] 前記アンチセンス鎖が19nt長である、上記[1]又は[2]記載のRNA複合体。

[ 5 ] 前記アンチセンス鎖が20nt長である、上記[1]又は[2]記載のRNA複合体。

[ 6 ] 前記アンチセンス鎖が21nt長である、上記[1]又は[2]記載のRNA複合体。

[ 7 ] 前記アンチセンス鎖が少なくとも24nt長である、上記[1]又は[2]記載のRNA複合体。

[ 8 ] 前記アンチセンス鎖が24～121nt長である、上記[6]記載のRNA複合体。

[ 9 ] 前記アンチセンス鎖が31nt長である、上記[1]又は[2]記載のRNA複合体。

[ 10 ] 前記センス鎖が15nt長である、上記[1]～[9]のいずれか記載のRNA複合体。

[ 11 ] 前記センス鎖が16nt長である、上記[1]～[9]のいずれか記載のRNA複合体。

[ 12 ] 前記センス鎖が17nt長である、上記[1]～[9]のいずれか記載のRNA複合体。

[ 13 ] 前記アンチセンス鎖が、表1、表2、表3、表4、表5、表6、表7、表8及び表10に列挙されているアンチセンス鎖配列から選択される配列を有する、上記[1]～[12]のいずれか記載のRNA複合体。

[ 14 ] 前記センス鎖が、表1、表2、表3、表4、表5、表6、表7、表8及び表10に列挙されているセンス鎖配列から選択される配列を有する、上記[1]～[13]のいずれか記載のRNA複合体。

[ 15 ] 前記RNA複合体が細胞によるMyD88発現を抑制することができる、上記[1]及び[

3] ~ [14]のいずれか記載のRNA複合体。

[ 1 6 ] 前記RNA複合体が細胞によるTLR3発現を抑制することができる、上記[2] ~ [14]のいずれか記載のRNA複合体。

[ 1 7 ] 前記RNA複合体が化学修飾を含む、上記[1] ~ [16]のいずれか記載のRNA複合体。

[ 1 8 ] 前記RNA修飾が2'-O-メチル化ヌクレオシド、ホスホロチオエート結合又はコレステロール部分である、上記[17]記載のRNA複合体。

[ 1 9 ] 前記RNA複合体がコレステロール部分を含む、上記[18]記載のRNA複合体。

[ 2 0 ] 前記コレステロール部分は、前記センス鎖の3'末端に結合している、上記[19]記載のRNA複合体。

[ 2 1 ] 前記RNA複合体が2'-O-メチル化ヌクレオシドを含む、上記[17] ~ [20]のいずれか記載のRNA複合体。

[ 2 2 ] 前記2'-O-メチル化ヌクレオシドが前記センス鎖の3'末端に位置する、上記[21]記載のRNA複合体。

[ 2 3 ] 前記センス鎖の3'末端領域が複数の2'-O-メチル化ヌクレオシドを含む、上記[21]記載のRNA複合体。

[ 2 4 ] 前記2'-O-メチル化ヌクレオシドが前記アンチセンス鎖の3'末端に位置する、上記[21]記載のRNA複合体。

[ 2 5 ] 前記アンチセンス鎖の3'末端領域が複数の2'-O-メチル化ヌクレオシドを含む、上記[21]記載のRNA複合体。

[ 2 6 ] 2'-O-メチル化ヌクレオシドが前記センス鎖の3'末端及び前記アンチセンス鎖の3'末端に位置する、上記[21]記載のRNA複合体。

[ 2 7 ] 前記センス鎖の3'末端領域が複数の2'-O-メチル化ヌクレオシドを含み、前記アンチセンス鎖の3'末端領域が複数の2'-O-メチル化ヌクレオシドを含む、上記[21]記載のRNA複合体。

[ 2 8 ] 前記RNA複合体がホスホロチオエート結合を含む、上記[17] ~ [27]のいずれか記載のRNA複合体。

[ 2 9 ] 前記RNA複合体の前記センス鎖内のリボヌクレオチド間の結合の少なくとも25%がホスホロチオエート結合である、上記[28]記載のRNA複合体。

[ 3 0 ] 前記RNA複合体の前記センス鎖内のリボヌクレオチド間の結合の少なくとも50%がホスホロチオエート結合である、上記[28]記載のRNA複合体。

[ 3 1 ] 前記RNA複合体の前記センス鎖内のリボヌクレオチド間の結合の少なくとも75%がホスホロチオエート結合である、上記[28]記載のRNA複合体。

[ 3 2 ] 前記RNA複合体の前記センス鎖内のリボヌクレオチド間の結合の全てがホスホロチオエート結合である、上記[28]記載のRNA複合体。

[ 3 3 ] 前記RNA複合体の前記アンチセンス鎖内のリボヌクレオチド間の結合の少なくとも25%がホスホロチオエート結合である、上記[28] ~ [32]のいずれか記載のRNA複合体。

[ 3 4 ] 前記RNA複合体の前記センス鎖内のリボヌクレオチド間の結合の少なくとも50%がホスホロチオエート結合である、上記[38] ~ [32]のいずれか記載のRNA複合体。

[ 3 5 ] 前記RNA複合体の前記センス鎖内のリボヌクレオチド間の結合の少なくとも75%がホスホロチオエート結合である、上記[28] ~ [32]のいずれか記載のRNA複合体。

[ 3 6 ] 前記RNA複合体の前記センス鎖内のリボヌクレオチド間の結合の全てがホスホロチオエート結合である、上記[28] ~ [32]のいずれか記載のRNA複合体。

[ 3 7 ] 前記RNA複合体が送達ビヒクルの非存在下で細胞の細胞膜を透過できる、上記[28] ~ [36]のいずれか記載のRNA複合体。

[ 3 8 ] 前記RNA複合体が細胞毒性ではない、上記[1] ~ [37]のいずれか記載のRNA複合体。

[ 3 9 ] 細胞によるMyD88又はTLR3発現を抑制する方法であって、上記[1] ~ [38]のいずれか記載のRNA複合体と前記細胞を接触させることを含む方法。

[ 4 0 ] 前記細胞がヒト対象の眼に存在する、上記[39]記載の方法。

- [ 4 1 ] 前記対象がAMDを有する、上記[39]記載の方法。
- [ 4 2 ] 前記AMDがウェット型AMDである、上記[41]記載の方法。
- [ 4 3 ] 前記AMDがドライ型AMDである、上記[42]記載の方法。
- [ 4 4 ] 前記RNA複合体を前記対象の眼に投与することを含む、上記[40]～[43]のいずれか記載の方法。
- [ 4 5 ] 前記RNA複合体が硝子体内注射によって投与される、上記[44]記載の方法。
- [ 4 6 ] 対象におけるAMDを治療する方法であって、上記[1]～[38]のいずれか記載のRNA複合体を前記対象に投与することを含む方法。
- [ 4 7 ] 前記AMDがウェット型AMDである、上記[46]記載の方法。
- [ 4 8 ] 前記AMDがドライ型AMDである、上記[46]記載の方法。
- [ 4 9 ] 前記RNA複合体を前記対象の眼に投与することを含む、上記[46]～[48]のいずれか記載の方法。
- [ 5 0 ] 前記RNA複合体が硝子体内注射によって投与される、上記[49]記載の方法。
- [ 5 1 ] 上記[1]～[38]のいずれか記載のRNA複合体及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。
- [ 5 2 ] 前記組成物が硝子体内送達である、上記[51]記載の医薬組成物。
- [ 5 3 ] 前記医薬組成物が点眼薬である、上記[51]記載の医薬組成物。
- [ 5 4 ] 対象におけるAMDを治療する方法であって、上記[51]～[53]のいずれか記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む方法。
- [ 5 5 ] 前記AMDがウェット型AMDである、上記[54]記載の方法。
- [ 5 6 ] 前記AMDがドライ型AMDである、上記[54]記載の方法。
- [ 5 7 ] 前記医薬組成物を前記対象の眼に投与することを含む、上記[54]～[56]のいずれか記載の方法。
- [ 5 8 ] 前記医薬組成物が硝子体内注射によって投与される、上記[57]記載の方法。