

【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7年3月7日(2025.3.7)

【公開番号】特開2024-105284(P2024-105284A)

【公開日】令和6年8月6日(2024.8.6)

【年通号数】公開公報(特許)2024-146

【出願番号】特願2024-65950(P2024-65950)

【国際特許分類】

C 12N 15/113(2010.01)

10

C 12N 15/85(2006.01)

【F I】

C 12N 15/113 1 3 0 Z

C 12N 15/85 Z Z N A

【手続補正書】

【提出日】令和7年2月27日(2025.2.27)

【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

20

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

センス鎖及びアンチセンス鎖を含むRNAiコンストラクトであって、前記アンチセンス鎖が、配列番号2618、2978、2986、2988、3002、3034、3118、3124、3128、3130、又は3132を含むアンチセンス配列と3ヌクレオチド以下異なる少なくとも15個の連続したヌクレオチドを有する領域を含み、且つ前記RNAiコンストラクトが、パタチン様ホスホリパーゼドメイン含有3(PNPLA3)の発現を阻害する、RNAiコンストラクト。

30

【請求項2】

前記アンチセンス鎖が、PNPLA3 mRNA配列と相補的である領域を含む、請求項1に記載のRNAiコンストラクト。

【請求項3】

前記センス鎖が、配列番号2617、2977、2985、2987、3001、3033、3117、3123、3127、3129、又は3131を含むアンチセンス配列と3ヌクレオチド以下異なる少なくとも15個の連続したヌクレオチドを有する領域を含む、請求項1に記載のRNAiコンストラクト。

【請求項4】

前記コンストラクトが、優先的にPNPLA3-rs738409マイナーアレルを阻害する、請求項1に記載のRNAiコンストラクト。

【請求項5】

前記コンストラクトが、メジャーアレルと比較して少なくとも10%高いPNPLA3-rs738409マイナーアレルの阻害を有する、請求項4に記載のRNAiコンストラクト。

【請求項6】

前記コンストラクトが、優先的にPNPLA3-rs738408マイナーアレルを阻害する、請求項1に記載のRNAiコンストラクト。

【請求項7】

前記コンストラクトが、メジャーアレルと比較して少なくとも10%高いPNPLA3

50

- r s 7 3 8 4 0 9 - r s 7 3 8 4 0 8 二重マイナーアレルの阻害を有する、請求項 6 に記載の R N A i コンストラクト。

【請求項 8】

前記センス鎖が、15～30 塩基対長の二重鎖領域を形成するために前記アンチセンス鎖の配列と十分に相補的な配列を含む、請求項 1～7 のいずれか一項に記載の R N A i コンストラクト。

【請求項 9】

前記二重鎖領域が、17～24 塩基対長である、請求項 8 に記載の R N A i コンストラクト。

【請求項 10】

前記二重鎖領域が、19～21 塩基対長である、請求項 8 に記載の R N A i コンストラクト。

【請求項 11】

前記センス鎖及び前記アンチセンス鎖が、それぞれ 15～30 ヌクレオチド長である、請求項 8 に記載の R N A i コンストラクト。

【請求項 12】

前記センス鎖及び前記アンチセンス鎖が、それぞれ 19～27 ヌクレオチド長である、請求項 11 に記載の R N A i コンストラクト。

【請求項 13】

前記センス鎖及び前記アンチセンス鎖が、それぞれ 21～25 ヌクレオチド長である、請求項 11 に記載の R N A i コンストラクト。

【請求項 14】

前記センス鎖及び前記アンチセンス鎖が、それぞれ 21～23 ヌクレオチド長である、請求項 11 に記載の R N A i コンストラクト。

【請求項 15】

少なくとも 1 つの平滑末端を含む、請求項 1 に記載の R N A i コンストラクト。

【請求項 16】

1～4 個の不対ヌクレオチドの少なくとも 1 つのヌクレオチドオーバーハングを含む、請求項 1 に記載の R N A i コンストラクト。

【請求項 17】

前記ヌクレオチドオーバーハングは、2 個の不対ヌクレオチドを有する、請求項 16 に記載の R N A i コンストラクト。

【請求項 18】

前記センス鎖の 3' 末端、前記アンチセンス鎖の 3' 末端、又は前記センス鎖及び前記アンチセンス鎖の両方の 3' 末端にヌクレオチドオーバーハングを含む、請求項 16 に記載の R N A i コンストラクト。

【請求項 19】

前記ヌクレオチドオーバーハングが、5' - U U - 3' ジヌクレオチド又は 5' - d T d T - 3' ジヌクレオチドを含む、請求項 16 に記載の R N A i コンストラクト。

【請求項 20】

少なくとも 1 つの修飾ヌクレオチドを含む、請求項 1～7 又は 9～19 のいずれか一項に記載の R N A i コンストラクト。

【請求項 21】

前記修飾ヌクレオチドが、2' - 修飾ヌクレオチドである、請求項 20 に記載の R N A i コンストラクト。

【請求項 22】

前記修飾ヌクレオチドが、2' - フルオロ修飾ヌクレオチド、2' - O - メチル修飾ヌクレオチド、2' - O - メトキシエチル修飾ヌクレオチド、2' - O - アリル修飾ヌクレオチド、二環式核酸 (B N A)、グリコール核酸 (G N A)、2' メトキシイノシン (M e O - 1)、2' - デオキシ修飾ヌクレオチド、脱塩基ヌクレオチド、反転塩基又はこれらの

10

20

30

40

50

組み合わせである、請求項 20 に記載の RNAi コンストラクト。

【請求項 23】

前記修飾ヌクレオチドが、2' - O - メチル修飾ヌクレオチド、2' - O - メトキシエチル修飾ヌクレオチド、2' - フルオロ修飾ヌクレオチド、又はこれらの組み合わせである、請求項 22 に記載の RNAi コンストラクト。

【請求項 24】

前記センス鎖及び前記アンチセンス鎖中のヌクレオチドの全てが、修飾ヌクレオチドである、請求項 20 に記載の RNAi コンストラクト。

【請求項 25】

前記修飾ヌクレオチドが、2' - O - メチル修飾ヌクレオチド、2' - フルオロ修飾ヌクレオチド、又はこれらの組み合わせである、請求項 24 に記載の RNAi コンストラクト。

【請求項 26】

少なくとも 1 つのホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含む、請求項 1 に記載の RNAi コンストラクト。

【請求項 27】

前記アンチセンス鎖の 3' 末端に 2 つの連続したホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含む、請求項 26 に記載の RNAi コンストラクト。

【請求項 28】

前記アンチセンス鎖の 3' 末端及び 5' 末端の両方に 2 つの連続したホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含み、且つ前記センス鎖の 5' 末端に 2 つの連続したホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含む、請求項 26 に記載の RNAi コンストラクト。

【請求項 29】

- a . 配列番号 2618 及び配列番号 2617 (二重鎖 D - 1698)、
- b . 配列番号 2978 及び配列番号 2977 (二重鎖 D - 1878)、
- c . 配列番号 2986 及び配列番号 2985 (二重鎖 D - 1882)、
- d . 配列番号 2988 及び配列番号 2987 (二重鎖 D - 1883)、
- e . 配列番号 2982 及び配列番号 2981 (二重鎖 D - 2698)、
- f . 配列番号 3002 及び配列番号 3001 (二重鎖 D - 2708)、
- g . 配列番号 3034 及び配列番号 3033 (二重鎖 D - 2724)、
- h . 配列番号 3118 及び配列番号 3117 (二重鎖 D - 2766)、
- i . 配列番号 3124 及び配列番号 3123 (二重鎖 D - 2769)、
- j . 配列番号 3128 及び配列番号 3127 (二重鎖 D - 2771)、又は
- k . 配列番号 3132 及び配列番号 3131 (二重鎖 D - 2773)

のアンチセンス配列及びセンス配列をそれぞれ含む、請求項 1 ~ 7 、 9 ~ 22 、又は 24 ~ 28 のいずれか一項に記載の RNAi コンストラクト。

【請求項 30】

対照 RNAi コンストラクトとインキュベートされた肝臓細胞における PNP LA3 発現レベルと比較して、前記 RNAi コンストラクトとのインキュベーション後の肝臓細胞における PNP LA3 の発現レベルを低減する、請求項 1 ~ 29 のいずれか一項に記載の RNAi コンストラクト。

【請求項 31】

前記肝臓細胞が、Hep3B 細胞又は HepG2 細胞である、請求項 30 に記載の RNAi コンストラクト。

【請求項 32】

5 nM で、インビトロの Hep3B 細胞において PNP LA3 発現の少なくとも 10 % を阻害する、請求項 31 に記載の RNAi コンストラクト。

【請求項 33】

5 nM で、インビトロの HepG2 細胞において PNP LA3 発現の少なくとも 10 % を阻害する、請求項 31 に記載の RNAi コンストラクト。

【請求項 3 4】

1 nM 未満の IC50 で、Hep3B 細胞において PNP LA3 発現を阻害する、請求項 3 1 に記載の RNAi コンストラクト。

【請求項 3 5】

1 nM 未満の IC50 で、HepG2 細胞において PNP LA3 発現を阻害する、請求項 3 1 に記載の RNAi コンストラクト。

【請求項 3 6】

請求項 1 ~ 3 5 のいずれか一項に記載の RNAi コンストラクトと、薬学的に許容される担体、賦形剤又は希釈剤と、を含む医薬組成物。

【請求項 3 7】

PNP LA3 の発現の低減を必要とする患者において PNP LA3 の発現を低減するのに使用するための組成物であって、請求項 1 に記載の RNAi コンストラクトを含む、組成物。

10

20

30

40

50