

【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6年10月11日(2024.10.11)

【公開番号】特開2024-37841(P2024-37841A)

【公開日】令和6年3月19日(2024.3.19)

【年通号数】公開公報(特許)2024-051

【出願番号】特願2023-208705(P2023-208705)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/7088(2006.01)

10

A 6 1 K 47/62(2017.01)

A 6 1 K 48/00(2006.01)

C 12 N 15/113(2010.01)

【F I】

A 6 1 K 31/7088 Z N A

A 6 1 K 47/62

A 6 1 K 48/00

C 12 N 15/113 Z

【手続補正書】

20

【提出日】令和6年10月2日(2024.10.2)

【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】

s i R N A を受けているとして同定された対象における s i R N A の活性を阻害するための修飾オリゴヌクレオチドを含む医薬であって、

30

s i R N A がセンス鎖とアンチセンス鎖を含み、

センス鎖とアンチセンス鎖がハイブリダイズして 14 ~ 30 ヌクレオチド長の二重螺旋構造を形成し、

アンチセンス鎖が標的配列の少なくとも一部と相補的であり、

修飾オリゴヌクレオチドが 6 ~ 25 個の連結ヌクレオチドから構成され、 s i R N A のアンチセンス鎖の 5' 末端から数えて 2 ~ 10 位に実質的に相補的な核酸塩基配列を有し、そして

修飾オリゴヌクレオチドがアンチセンス鎖より少なくとも 4 ヌクレオチド短いものである

、

医薬。

40

【請求項2】

細胞における s i R N A の活性を阻害するための修飾オリゴヌクレオチドを含む医薬であって、

s i R N A がセンス鎖とアンチセンス鎖を含み、

センス鎖とアンチセンス鎖がハイブリダイズして 14 ~ 30 ヌクレオチド長の二重螺旋構造を形成し、

アンチセンス鎖が標的配列の少なくとも一部と相補的であり、

修飾オリゴヌクレオチドが 6 ~ 25 個の連結ヌクレオチドから構成され、 s i R N A のアンチセンス鎖の 5' 末端から数えて 2 ~ 10 位に実質的に相補的な核酸塩基配列を有し、そして

50

修飾オリゴヌクレオチドがアンチセンス鎖より少なくとも 4 ヌクレオチド短いものである
、
医薬。

【請求項 3】

細胞が *i n v i v o* である、請求項 2 の医薬。

【請求項 4】

細胞が哺乳動物におけるものであり、所望により哺乳動物がヒトである、請求項 3 の医薬。

【請求項 5】

s i R N A 治療の副作用を阻害するための修飾オリゴヌクレオチドを含む医薬であって 10

、
細胞と *s i R N A* を接触させ；

副作用を検出し；

細胞と修飾オリゴヌクレオチドを接触させ；そして
それにより *s i R N A* の副作用を阻害する
ことを含む方法において使用されることを特徴とし、
s i R N A がセンス鎖とアンチセンス鎖を含み、

センス鎖とアンチセンス鎖がハイブリダイズして 14 ~ 30 ヌクレオチド長の二重螺旋構造を形成し、

アンチセンス鎖が標的配列の少なくとも一部と相補的であり、

修飾オリゴヌクレオチドが 6 ~ 25 個の連結ヌクレオチドから構成され、*s i R N A* のアンチセンス鎖の 5' 末端から数えて 2 ~ 10 位に実質的に相補的な核酸塩基配列を有し、そして

修飾オリゴヌクレオチドがアンチセンス鎖より少なくとも 4 ヌクレオチド短いものである

、

医薬。

【請求項 6】

対象を治療するための修飾オリゴヌクレオチドを含む医薬であって、
対象に *s i R N A* を投与し；

s i R N A 活性を対象でモニターし；

s i R N A 活性が所望より高いならば、対象に修飾オリゴヌクレオチドを投与することを含む方法において使用されることを特徴とし、

s i R N A がセンス鎖とアンチセンス鎖を含み、

センス鎖とアンチセンス鎖がハイブリダイズして 14 ~ 30 ヌクレオチド長の二重螺旋構造を形成し、

アンチセンス鎖が標的配列の少なくとも一部と相補的であり、

修飾オリゴヌクレオチドが 6 ~ 25 個の連結ヌクレオチドから構成され、*s i R N A* のアンチセンス鎖の 5' 末端から数えて 2 ~ 10 位に実質的に相補的な核酸塩基配列を有し、そして

修飾オリゴヌクレオチドがアンチセンス鎖より少なくとも 4 ヌクレオチド短いものである

、

医薬。

【請求項 7】

対象を治療するための修飾オリゴヌクレオチドを含む医薬であって、
対象に *s i R N A* を投与し；

1 個以上の副作用について対象でモニターし；

1 個以上の副作用が望ましくないレベルに到達したら、対象に修飾オリゴヌクレオチドを投与する

ことを含む方法において使用されることを特徴とし、
s i R N A がセンス鎖とアンチセンス鎖を含み、

20

30

40

50

センス鎖とアンチセンス鎖がハイブリダイズして 14 ~ 30 ヌクレオチド長の二重螺旋構造を形成し、

アンチセンス鎖が標的配列の少なくとも一部と相補的であり、

修飾オリゴヌクレオチドが 6 ~ 25 個の連結ヌクレオチドから構成され、 s i R N A のアンチセンス鎖の 5' 末端から数えて 2 ~ 10 位に実質的に相補的な核酸塩基配列を有し、そして

修飾オリゴヌクレオチドがアンチセンス鎖より少なくとも 4 ヌクレオチド短いものである
、
医薬。

【請求項 8】

対象が哺乳動物であり、所望により対象がヒトである、請求項 1、6 または 7 の何れかの医薬。

【請求項 9】

(a) 修飾オリゴヌクレオチドが脂質製剤に封入されている；および / または

(b) 修飾オリゴヌクレオチドを静脈内投与(I V)又は皮下投与(S C)より投与する；および / または

(c) 修飾オリゴヌクレオチドをリガンドと共に役する；および / または

(d) s i R N A をリガンドと共に役する

請求項 6 ~ 8 の何れかの医薬。

【請求項 10】

修飾オリゴヌクレオチドが少なくとも 2 個のロックド核酸(L N A)修飾を含み、修飾オリゴヌクレオチドにおける L N A 修飾の 2 個が(i) 3' 末端から数えて 2 位および 5' 末端から数えて 1 位；又は(i i) 3' 末端から数えて 2 位および 5' 末端から数えて 2 位にある、請求項 1 ~ 9 の何れかの医薬。

【請求項 11】

修飾オリゴヌクレオチドが 2' - デオキシヌクレオチドを 1 個のみ含み、該 2' - デオキシヌクレオチドが 3' 末端から数えて 1 位である、請求項 1 ~ 10 の何れかの医薬。

【請求項 12】

修飾オリゴヌクレオチドがアンチセンス鎖より少なくとも 8 ヌクレオチド短い、請求項 1 ~ 11 の何れかの医薬。

【請求項 13】

6 ~ 20 連結ヌクレオチドからなり、 s i R N A のアンチセンス鎖の 5' 末端から数えて 2 ~ 10 位と実質的に相補的な核酸塩基配列を有する修飾オリゴヌクレオチドであって、 s i R N A がセンス鎖とアンチセンス鎖を含み、センス鎖とアンチセンス鎖がハイブリダイズして 14 ~ 30 塩基対の二重螺旋構造を形成し、アンチセンス鎖が標的配列の少なくとも一部と相補的であり、修飾オリゴヌクレオチドがアンチセンス鎖より少なくとも 4 ヌクレオチド短いものである、修飾オリゴヌクレオチド。

【請求項 14】

修飾オリゴヌクレオチドが少なくとも 2 個のロックド核酸(L N A)修飾を含み、修飾オリゴヌクレオチドにおける L N A 修飾の 2 個が(i) 3' 末端から数えて 2 位および 5' 末端から数えて 1 位；又は(i i) 3' 末端から数えて 2 位および 5' 末端から数えて 2 位であり、所望により修飾オリゴヌクレオチドが 3' 末端から数えて 1 位に 2' - デオキシヌクレオチドを含む、請求項 13 の修飾オリゴヌクレオチド。

【請求項 15】

修飾オリゴヌクレオチドが 2' - デオキシヌクレオチドを 1 個のみ含み、該 2' - デオキシヌクレオチドが 3' 末端から数えて 1 位である、請求項 13 又は 14 の修飾オリゴヌクレオチド。

【請求項 16】

修飾オリゴヌクレオチドがアンチセンス鎖より少なくとも 8 ヌクレオチド短い、請求項 13 ~ 15 の何れかの修飾オリゴヌクレオチド。

10

20

30

40

50

【請求項 17】

- (a) 修飾オリゴヌクレオチドが 8 ~ 15 連結ヌクレオチドからなる；又は
 (b) 修飾オリゴヌクレオチドがアンチセンス鎖に少なくとも 90 % 相補性を有する一本鎖
 オリゴヌクレオチドである；又は
 (c) 修飾オリゴヌクレオチドがアンチセンス鎖のヌクレオチド 2 ~ 16 と実質的に相補性
 である、

請求項 13 ~ 16 の何れかの修飾オリゴヌクレオチド。

【請求項 18】

修飾オリゴヌクレオチドが少なくとも 1 個の修飾ヌクレオチド間結合を含む；又は
 修飾オリゴヌクレオチドが少なくとも 1 個の修飾ヌクレオチド間結合および少なくとも 1
 個の非修飾ヌクレオチド間結合を含み、所望により、修飾オリゴヌクレオチドが 3' 末端
 ヌクレオチドと最後から 2 番目のヌクレオシドの間に非修飾ヌクレオチド間結合を含む、
 請求項 13 ~ 17 の何れかの修飾オリゴヌクレオチド。

【請求項 19】

- (a) 修飾オリゴヌクレオチドが少なくとも 1 個の修飾核酸塩基を含む；又は
 (b) 修飾オリゴヌクレオチドが少なくとも 1 個の修飾糖を含み、所望により、該少なくと
 も 1 個の修飾糖は二環式糖である；又は
 (c) 修飾オリゴヌクレオチドが、少なくとも 1 個のヌクレオチドを含み、ここで、フラン
 シルの 2' 位が - [C(R1)(R2)]₁ - 、 - [C(R1)(R2)]_n - O - 、 - [C(R1)(R2)]_n - N(R1) - 、 - [C(R1)(R2)]_n - N(R1) - O - 、 - [C(R1R2)]_n - O - N
 (R1) - 、 - C(R1) = C(R2) - O - 、 - C(R1) = N - 、 - C(R1) = N - O - 、 -
 C(=N R1) - 、 - C(=N R1) - O - 、 - C(=O) - 、 - C(=O) O - 、 - C(=S) -
 、 - C(=S) O - 、 - C(=S) S - 、 - O - 、 - S i(R1)2 - 、 - S (=O)_x - および
 - N(R1) - から独立して選択されるリンカーにより 4' 位に結合しており、

式中：

x は 0、1 又は 2 であり；

n は 1、2、3 又は 4 であり；

R1 および R2 の各々は、独立して、H、保護基、ヒドロキシル、C1 ~ C12 アルキル
 、置換された C1 ~ C12 アルキル、C2 ~ C12 アルケニル、置換された C2 ~ C12
 アルケニル、C2 ~ C12 アルキニル、置換された C2 ~ C12 アルキニル、C5 ~ C2
 0 アリール、置換された C5 ~ C20 アリール、複素環式ラジカル、置換された複素環式
 ラジカル、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、C5 ~ C7 脂環式ラジカル、置
 換された C5 ~ C7 脂環式ラジカル、ハロゲン、OJ1、NJ1J2、SJ1、N3、C
 OOJ1、アシル(C(=O)-H)、置換されたアシル、CN、スルホニル(S(=O)2 -
 J1) 又はスルホキシル(S(=O)-J1) であり；

各 J1 および J2 は、独立して、H、C1 ~ C12 アルキル、置換された C1 ~ C12 アルキル、C2 ~ C12 アルケニル、置換された C2 ~ C12 アルケニル、C2 ~ C12 アルキニル、置換された C2 ~ C12 アルキニル、C5 ~ C20 アリール、アシル(C(=O)-H)、置換されたアシル、複素環式ラジカル、置換された複素環式ラジカル、C1 ~ C12 アミノアルキル、置換された C1 ~ C12 アミノ
 アルキル又は保護基である、

請求項 13 ~ 18 の何れかの修飾オリゴヌクレオチド。

【請求項 20】

- (a) 修飾オリゴヌクレオチドがリガンドと共に役する；又は
 (b) 修飾オリゴヌクレオチドが構造：

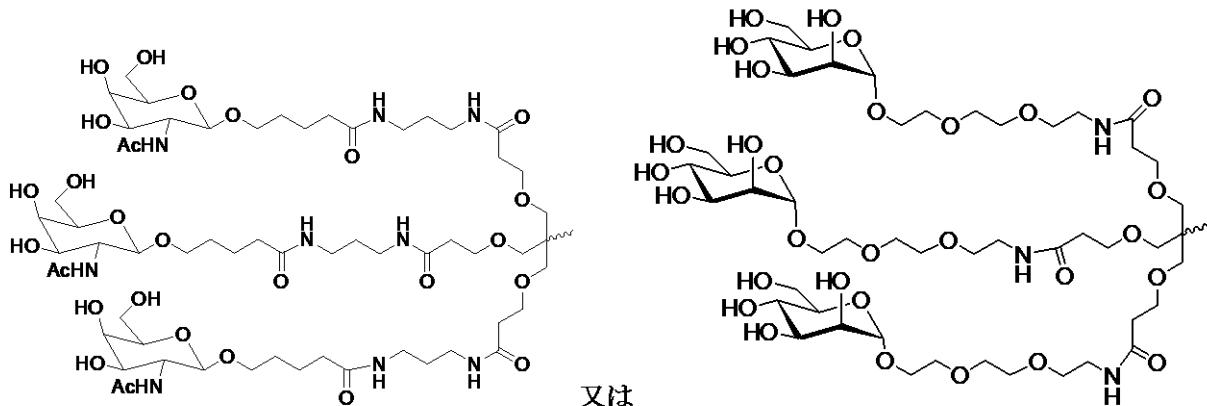
10

20

30

40

50



のリガンドと共に役する；又は

(c) 修飾オリゴヌクレオチドがリガンドと共に役し、リガンドが修飾オリゴヌクレオチドの3'末端に結合する；又は

(d) 修飾オリゴヌクレオチドがリガンドと共に役し、リガンドが修飾オリゴヌクレオチド化合物におけるデオキシ糖を有するヌクレオシドと結合し、所望により、該デオキシ糖が2'-デオキシリボースである；又は

(e) siRNAがリガンドと共に役する、

請求項13～19の何れかの修飾オリゴヌクレオチド。

20

【請求項21】

請求項13～20の何れかかの修飾オリゴヌクレオチドを含むキットであって、所望によりキットはさらにsiRNAを含み、

siRNAがセンス鎖とアンチセンス鎖を含み、

センスとアンチセンス鎖がハイブリダイズして14～30ヌクレオチド長の二重螺旋構造を形成し、

アンチセンス鎖が標的配列の少なくとも一部と相補的であり、

が6～25個の連結ヌクレオチドから構成され、siRNAのアンチセンス鎖の5'末端から数えて2～10位に実質的に相補的な核酸塩基配列を有し、そして

修飾オリゴヌクレオチドがアンチセンス鎖より少なくとも4ヌクレオチド短いものである

、

キット。

【請求項22】

siRNAを受けているとして同定された細胞または対象におけるsiRNAの活性を阻害するための修飾オリゴヌクレオチドを含む医薬であって、

siRNAがセンス鎖とアンチセンス鎖を含み、

センス鎖とアンチセンス鎖がハイブリダイズして14～30ヌクレオチド長の二重螺旋構造を形成し、

アンチセンス鎖が標的配列の少なくとも一部と相補的であり、

修飾オリゴヌクレオチドが6～25個の連結ヌクレオチドから構成され、siRNAのアンチセンス鎖の5'末端から数えて2～10位に実質的に相補的な核酸塩基配列を有し、そして

修飾オリゴヌクレオチドがアンチセンス鎖より少なくとも4ヌクレオチド短いものである

、

医薬。

【請求項23】

siRNA治療の副作用を阻害するための修飾オリゴヌクレオチドを含む医薬であって

、
siRNAがセンス鎖とアンチセンス鎖を含み、

30

40

50

センス鎖とアンチセンス鎖がハイブリダイズして 14 ~ 30 ヌクレオチド長の二重螺旋構造を形成し、

アンチセンス鎖が標的配列の少なくとも一部と相補的であり、

修飾オリゴヌクレオチドが 6 ~ 25 個の連結ヌクレオチドから構成され、 s i R N A のアンチセンス鎖の 5' 末端から数えて 2 ~ 10 位に実質的に相補的な核酸塩基配列を有し、そして

修飾オリゴヌクレオチドがアンチセンス鎖より少なくとも 4 ヌクレオチド短いものである

、

医薬。

【請求項 24】

10

対象を処置するための修飾オリゴヌクレオチドを含み医薬であって、

対象は s i R N A を投与されており、 s i R N A 活性が所望より高くなるか又は s i R N A の 1 個以上の副作用が望ましくないレベルに到達しており、

s i R N A がセンス鎖とアンチセンス鎖を含み、

センス鎖とアンチセンス鎖がハイブリダイズして 14 ~ 30 ヌクレオチド長の二重螺旋構造を形成し、

アンチセンス鎖が標的配列の少なくとも一部と相補的であり、

修飾オリゴヌクレオチドが 6 ~ 25 個の連結ヌクレオチドから構成され、 s i R N A のアンチセンス鎖の 5' 末端から数えて 2 ~ 10 位に実質的に相補的な核酸塩基配列を有し、そして

20

修飾オリゴヌクレオチドがアンチセンス鎖より少なくとも 4 ヌクレオチド短いものである

、

医薬。

【請求項 25】

20

修飾オリゴヌクレオチドが少なくとも 2 個のロックド核酸(L N A)修飾を含み、修飾オリゴヌクレオチドにおける L N A 修飾の 2 個が(i) 3' 末端から数えて 2 位および 5' 末端から数えて 1 位 ; 又は(i i) 3' 末端から数えて 2 位および 5' 末端から数えて 2 位)、所望により修飾オリゴヌクレオチドが 3' 末端から数えて 1 位に 2' - デオキシヌクレオチドを含む、請求項 22 ~ 24 の何れかの医薬。

【請求項 26】

30

修飾オリゴヌクレオチドが 2' - デオキシヌクレオチドを 1 個のみ含み、該 2' - デオキシヌクレオチドが 3' 末端から数えて 1 位である、請求項 22 ~ 25 の何れかの医薬。

【請求項 27】

30

修飾オリゴヌクレオチドがアンチセンス鎖より少なくとも 8 ヌクレオチド短い、請求項 22 ~ 26 の何れかの医薬。

40

50