

【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 1 2 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 1 2 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*in vivo*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】

*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 10
、

細胞と*siRNA*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*siRNA*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、

*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、 20

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*siRNA*を投与し；

*siRNA*活性を対象でモニターし； 30

*siRNA*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、

*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 40
、

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*siRNA*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、

*siRNA*がセンス鎖とアンチセンス鎖を含み、 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】

10

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役する；および/または
- (d) s i R N Aをリガンドと共役する

請求項6～8の何れかの医薬。

【請求項10】

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(ii) 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。

30

【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(ii) 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。

40

【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。

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 10
 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 番目のヌクレオチ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、フラノ
 シルの 2' 位が - [C(R1)(R2)]_n - O - 、 - [C(R1)(R2)]_n - N(R1) - O - 、 - [C(R1)(R2)]_n - N(R1) - O - N
 (R1) - 、 - C(R1) = C(R2) - O - 、 - C(R1) = N - 、 - C(R1) = N - O - 、 -
 C(=NR1) - 、 - C(=NR1) - O - 、 - C(=O) - 、 - C(=O)O - 、 - C(=S) -
 、 - C(=S)O - 、 - C(=S)S - 、 - O - 、 - Si(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；

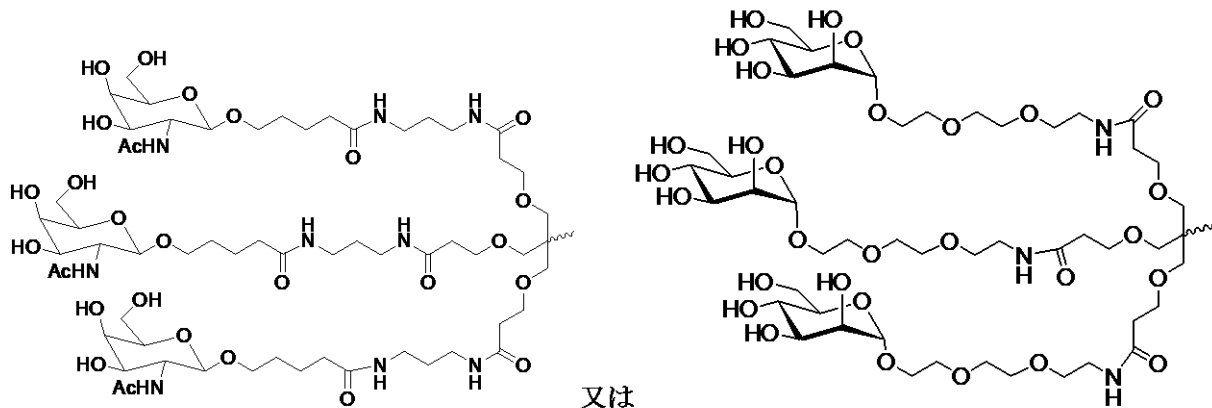
R1 および R2 の各々は、独立して、H、保護基、ヒドロキシル、C1 ~ C12 アルキル、
 置換された C1 ~ C12 アルキル、C2 ~ C12 アルケニル、置換された C2 ~ C12
 アルケニル、C2 ~ C12 アルキニル、置換された C2 ~ C12 アルキニル、C5 ~ C2
 0 アリール、置換された C5 ~ C20 アリール、複素環式ラジカル、置換された複素環式
 ラジカル、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、C5 ~ C7 脂環式ラジカル、置
 換された C5 ~ C7 脂環式ラジカル、ハロゲン、OJ1、NJ1J2、SJ1、N3、C
 O O J1、アシル(C(=O) - 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、置換された 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役する；又は
 (b) 修飾オリゴヌクレオチドが構造：



10

のリガンドと共役する；又は

(c) 修飾オリゴヌクレオチドがリガンドと共役し、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チドと結合し、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 がリガンドと共役する、

20

請求項 13 ~ 19 の何れかの修飾オリゴヌクレオチド。

【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、

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

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 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、

40

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、

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
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。

20

【請求項25】

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(ii)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】

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