

【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 4 年 12 月 9 日(2022.12.9)

【公開番号】特開 2022-106727(P2022-106727A)

【公開日】令和 4 年 7 月 20 日(2022.7.20)

【年通号数】公開公報(特許)2022-131

【出願番号】特願 2022-62264(P2022-62264)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/113(2010.01)

C 1 2 N 5/071(2010.01)

A 6 1 K 31/7088(2006.01)

A 6 1 K 47/54(2017.01)

A 6 1 K 48/00(2006.01)

A 6 1 P 3/06(2006.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

A 6 1 P 1/16(2006.01)

10

【F I】

C 1 2 N 15/113 1 3 0 Z

C 1 2 N 5/071 Z N A

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 K 47/54

A 6 1 K 48/00

A 6 1 P 3/06

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 P 1/16

20

【手続補正書】

【提出日】令和 4 年 12 月 1 日(2022.12.1)

【手続補正 1】

30

【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】

配列番号 1 4 1 5、1 6 ~ 1 4 1 4、1 4 1 6 ~ 1 4 2 2 及び 1 4 2 6 ~ 4 6 7 9 の核酸塩基配列のいずれかのうちの少なくとも 8 個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する長さ 8 ~ 8 0 個の結合されたヌクレオシドの修飾オリゴヌクレオチドを含む、化合物。

40

【請求項 2】

(a) 配列番号 1 6 ~ 1 4 2 2 及び 1 4 2 6 ~ 4 6 7 9 の核酸塩基配列のいずれかのうちの少なくとも 9 個の連続した核酸塩基；

(b) 配列番号 1 6 ~ 1 4 2 2 及び 1 4 2 6 ~ 4 6 7 9 の核酸塩基配列のいずれかのうちの少なくとも 1 0 個の連続した核酸塩基；

(c) 配列番号 1 6 ~ 1 4 2 2 及び 1 4 2 6 ~ 4 6 7 9 の核酸塩基配列のいずれかのうちの少なくとも 1 1 個の連続した核酸塩基；及び / 又は

(d) 配列番号 1 6 ~ 1 4 2 2 及び 1 4 2 6 ~ 4 6 7 9 の核酸塩基配列のいずれかのうちの少なくとも 1 2 個の連続した核酸塩基；

を含む核酸塩基配列を有する長さ 8 ~ 8 0 個の結合されたヌクレオシドの修飾オリゴヌク

50

レオチドを含む、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

(a) 配列番号 16 ~ 1422 及び 1426 ~ 4679 のうちのいずれか 1 つの核酸塩基配列を含む核酸塩基配列を有する長さ 8 ~ 80 個の結合されたヌクレオシドの修飾オリゴヌクレオチド；及び / 又は

(b) 配列番号 16 ~ 1422 及び 1426 ~ 4679 のうちのいずれか 1 つからなる核酸塩基配列を有する修飾オリゴヌクレオチド；

を含む、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

配列番号 1371、1415、1849、2959、3292、4198 及び 4373
10
のうちのいずれか 1 つを含む核酸塩基配列を有する長さ 8 ~ 80 個の結合されたヌクレオシドの修飾オリゴヌクレオチドを含み、該修飾オリゴヌクレオチドは、
複数の結合されたデオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、
複数の結合されたヌクレオシドからなる 5' ウイングセグメントと、
複数の結合されたヌクレオシドからなる 3' ウイングセグメントとを含み、
該ギャップセグメントは該 5' ウイングセグメントと該 3' ウイングセグメントとの間に配置され、各ウイングセグメントの各ヌクレオシドは修飾糖を含み、場合により、

(a) 前記化合物は、配列番号 1371、1415、1849、2959 及び 3292
に示される配列のうちのいずれか 1 つからなる核酸塩基配列を有する長さ 20 個の結合されたヌクレオシドの修飾オリゴヌクレオチドを含み、該修飾オリゴヌクレオチドは、
20
10 個の結合されたデオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、
5 個の結合されたヌクレオシドからなる 5' ウイングセグメントと、
5 個の結合されたヌクレオシドからなる 3' ウイングセグメントとを含み、
該ギャップセグメントは該 5' ウイングセグメントと該 3' ウイングセグメントとの間に配置され、各ウイングセグメントの各ヌクレオシドは 2' - O - メトキシエチル糖を含み、
各ヌクレオシド間結合はホスホロチオエート結合を含み、各シトシンは 5 - メチルシトシンである；又は

(b) 前記化合物は、配列番号 4198 及び 4373 に示される配列のうちのいずれか
1 つからなる核酸塩基配列を有する長さ 17 個の結合されたヌクレオシドの修飾オリゴヌクレオチドを含み、該修飾オリゴヌクレオチドは、
30
10 個の結合されたデオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、
3 個の結合されたヌクレオシドからなる 5' ウイングセグメントと、
4 個の結合されたヌクレオシドからなる 3' ウイングセグメントとを含み、
該ギャップセグメントは該 5' ウイングセグメントと該 3' ウイングセグメントとの間に配置され、各ウイングセグメントの各ヌクレオシドは 2' - O - メトキシエチル糖を含み、
各ヌクレオシド間結合はホスホロチオエート結合を含み、各シトシンは 5 - メチルシトシンである；

請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5】

オリゴヌクレオチドが、配列番号 1 又は 2 に対して、少なくとも 80 %、85 %、90
40
%、95 % 又は 100 % 相補的である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 6】

修飾オリゴヌクレオチドが、少なくとも 1 つの修飾ヌクレオシド間結合、少なくとも 1 つの修飾糖または少なくとも 1 つの修飾核酸塩基を含み、場合により、

(a) 修飾ヌクレオシド間結合がホスホロチオエートヌクレオシド間結合である；

(b) 修飾糖が、

(i) 二環式糖であり、場合により、該二環式糖が、4' - (CH₂) - O - 2' (LNA) ; 4' - (CH₂)₂ - O - 2' (ENA) ; 及び 4' - CH(CH₃) - O - 2' (cet) からなる群から選択される；又は

(ii) 2' - O - メトキシエチルである；及び / 又は

(c) 修飾核酸塩基が 5 - メチルシトシンである ;

請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7】

(a) 前記修飾オリゴヌクレオチドが、
複数の結合されたデオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、
複数の結合されたヌクレオシドからなる 5' ウイングセグメントと、
複数の結合されたヌクレオシドからなる 3' ウイングセグメントとを含み、
該ギャップセグメントは該 5' ウイングセグメントと該 3' ウイングセグメントとの間に直接隣接して配置され、各ウイングセグメントの各ヌクレオシドは修飾糖を含む ;

(b) 前記化合物が、一本鎖又は二本鎖である ; 及び / 又は

(c) 前記化合物が、リボヌクレオチド又はデオキシリボヌクレオチドを含む ;

請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

【請求項 8】

修飾オリゴヌクレオチドが、10 ~ 30 個の結合されたヌクレオシド、12 ~ 30 個の結合されたヌクレオシド、又は 15 ~ 30 個の結合されたヌクレオシドからなる、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 9】

(a) コンジュゲート基 ; 及び / 又は

(b) コンジュゲートされた GalNAc 部分 ;

を更に含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

【請求項 10】

請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物の薬学的に許容される塩からなり、場合により、該薬学的に許容される塩がナトリウム塩又はカリウム塩である、化合物。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその塩と、薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物。

【請求項 12】

請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物又は請求項 11 に記載の医薬組成物を含み、治療に使用するための医薬組成物。

【請求項 13】

個体の DGAT2 に関連する疾患を治療、予防又は改善する方法に使用するための請求項 11 に記載の医薬組成物であって、場合により、

30

(a) 該疾患が、NAFLD、NASH、リポジストロフィー又は部分型リポジストロフィーである ; 及び / 又は

(b) 該医薬組成物を投与することが、トリグリセリド合成、脂質合成、インスリン抵抗性、インスリンシグナル伝達、インスリン感受性及び心血管リスクプロファイルを減少、阻害又は改善する、
上記組成物。

【請求項 14】

細胞中の DGAT2 の発現を阻害する方法に使用するための請求項 11 に記載の医薬組成物であって、場合により、該細胞が、任意の個体の肝臓中または白色脂肪組織中にあり、場合により、該個体が、NAFLD、NASH、リポジストロフィーもしくは部分型リポジストロフィーを有するか、そのリスクのある、上記組成物。

40

【請求項 15】

DGAT2 に関連する疾患を有する個体又はそのリスクのある個体の肝臓又は白色脂肪組織におけるトリグリセリド合成、脂質合成及びインスリン抵抗性を減少又は阻害する方法に使用するための請求項 11 に記載の医薬組成物であって、場合により、

(a) 該個体が、NAFLD、NASH、リポジストロフィーもしくは部分型リポジストロフィーを有するか、そのリスクがある ; 及び / 又は

(b) 該医薬組成物が、個体に非経口的に投与される ;

50

上記組成物。

10

20

30

40

50