

【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】平成26年9月4日(2014.9.4)

【公表番号】特表2013-532976(P2013-532976A)

【公表日】平成25年8月22日(2013.8.22)

【年通号数】公開・登録公報2013-045

【出願番号】特願2013-516795(P2013-516795)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/115 (2010.01)

A 6 1 K 39/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/7088 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/04 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/00 Z N A H

A 6 1 K 39/00 H

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 K 48/00

A 6 1 P 37/04

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 43/00 1 0 7

A 6 1 P 43/00 1 2 1

【手続補正書】

【提出日】平成26年7月11日(2014.7.11)

【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】

i) 構造：5' - ドメインA-ドメインB-3' を有する第 1 オリゴリボヌクレオチド、および

ii) 構造：5' - ドメインC-ドメインD-3' を有する第 2 オリゴリボヌクレオチドを含む合成TLR3アゴニストであって、

ドメインAが第 1 相補的ドメインであり、ドメインBがポリリボイノシンドメインであり、ドメインCが第 2 相補的ドメインであり、ドメインDがポリリボシチジンドメインであり；ドメインAおよびドメインCが互いに相補的であり、

該第 1 相補的ドメインおよび該第 2 相補的ドメインは長さが 10 ~ 20 ヌクレオチドであり、

該第 1 オリゴリボヌクレオチドおよび該第 2 オリゴリボヌクレオチドが

(i) 遊離ポリリボイノシンドメインおよび遊離ポリリボシチジンドメインを脱離する該相補的ドメイン間、または

(ii) 遊離第 1 相補的ドメインおよび遊離第 2 相補的ドメインを脱離するポリリボイノシンドメインとポリリボシチジンドメイン間、の分子間水素結合を介して互いに結合し、

さらなる第 1 オリゴリボヌクレオチドおよび/または第 2 オリゴリボヌクレオチドは、遊離相補的ドメインおよび/またはポリリボイノシンドメインまたはポリリボシチジンド

メインと結合してオリゴリボヌクレオチドの鎖を生成することができる、合成TLR3アゴニスト。

【請求項 2】

i) 構造：5'-ドメインB-ドメインA-3'を有する第1オリゴリボヌクレオチド；および  
ii) 構造：5'-ドメインD-ドメインC-3'を有する第2オリゴリボヌクレオチドを含む合成TLR3アゴニストであって、

ドメインAが第1相補的ドメインであり、ドメインBがポリリボイノシンドメインであり、ドメインCが第2相補的ドメインであり、ドメインDがポリリボシチジンドメインであり、

ドメインAとドメインCが互いに相補的であり、

該第1相補的ドメインおよび該第2相補的ドメインは長さが10～20ヌクレオチドであり、

該第1オリゴリボヌクレオチドおよび該第2オリゴリボヌクレオチドが

(i) 遊離ポリリボイノシンドメインおよび遊離ポリリボシチジンドメインを脱離する該相補的ドメイン間、または

(ii) 遊離第1相補的ドメインおよび遊離第2相補的ドメインを脱離するポリリボイノシンドメインとポリリボシチジンドメイン間、の分子間水素結合を介して互いに結合し、

さらなる第1オリゴリボヌクレオチドおよび/または第2オリゴリボヌクレオチドが、遊離相補的ドメインおよび/またはポリリボイノシンドメインまたはポリリボシチジンドメインと結合し、オリゴリボヌクレオチドの鎖を生成することができる、合成TLR3アゴニスト。

【請求項 3】

該ポリリボイノシンドメインが1またはそれ以上の強制的結合部位を含む請求項1または2記載のTLR3アゴニスト。

【請求項 4】

第1オリゴリボヌクレオチドおよび/または第2オリゴリボヌクレオチドの1またはそれ以上の水素原子が水素-重水素置換により重水素原子に置換される請求項1～3のいずれかに記載のTLR3アゴニスト。

【請求項 5】

該ポリリボイノシンドメインおよびポリリボシチジンドメインは長さが30～40ヌクレオチドである請求項1～4のいずれかに記載のTLR3アゴニスト。

【請求項 6】

第1相補的ドメインおよび第2相補的ドメインは長さが15ヌクレオチドであり、ポリリボイノシンおよびポリリボシチジンドメインは長さが35ヌクレオチドである請求項5記載のTLR3アゴニスト。

【請求項 7】

請求項1～6のいずれかに記載のTLR3アゴニスト、および生理学的に許容される担体を含む組成物。

【請求項 8】

TLR3活性を刺激するための請求項7記載の組成物。

【請求項 9】

哺乳動物のTLR3活性を刺激するための請求項7記載の組成物。

【請求項 10】

哺乳動物におけるTLR3介在性免疫反応を刺激するための請求項7記載の組成物。

【請求項 11】

治療がTLR3により仲介されることができる疾病または障害を有する哺乳動物を治療するための請求項7記載の組成物。

【請求項 12】

予防がTLR3により仲介されることができる疾病または障害に罹患/発現するリスクのある哺乳動物の該疾病または障害を予防するための請求項7記載の組成物。

## 【請求項 13】

さらに1またはそれ以上のワクチン、抗原、抗体、細胞毒性剤、アレルゲン、抗生物質、アンチセンスオリゴヌクレオチド、TLRアゴニスト、TLRアンタゴニスト、siRNA、miRNA、ペプチド、タンパク質、遺伝子療法ベクター、DNAワクチン、アジュバント、もしくはキナーゼ阻害剤、または共刺激分子を含む請求項7に記載の組成物。

## 【請求項 14】

請求項1～6のいずれかに記載のTLR3アゴニストおよび抗原を含むワクチン。

## 【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0080

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0080】

第1の局面において、本発明は、以下を含む合成TLR3アゴニストを提供する：構造：5'-ドメインA-ドメインB-3'を有する第1オリゴリボヌクレオチドおよび構造：5'-ドメインC-ドメインD-3'を有する第2オリゴリボヌクレオチド、ここで、ドメインAは第1相補的ドメインであり、ドメインBはポリリボイノシンドメインであり、ドメインCは第2相補的ドメインであり、ドメインDはポリリボシチジンドメインであり、ドメインAおよびドメインCは互いに相補的である。該第1オリゴリボヌクレオチドおよび該第2オリゴリボヌクレオチドは、遊離ポリリボイノシンドメインおよび遊離ポリリボシチジンドメインを脱離する相補的ドメイン間、または遊離第1相補的ドメインおよび遊離第2相補的ドメインを脱離するポリリボイノシンとポリリボシチジンドメイン間の分子間水素結合を介して互いに結合する。さらなる第1および/または第2オリゴリボヌクレオチドは、遊離相補的および/または遊離ポリリボイノシンまたはポリリボシチジンドメインと結合し、オリゴリボヌクレオチドの鎖を生成することができる。

## 【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0081

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0081】

さらに、本発明は、構造：5'-ドメインB-ドメインA-3'を有する第1オリゴリボヌクレオチドおよび構造：5'-ドメインD-ドメインC-3'を有する第2オリゴリボヌクレオチドを含む、ドメインAが第1相補的ドメインであり、ドメインBがポリリボイノシンドメインであり、ドメインCが第2相補的ドメインであり、ドメインDがポリリボシチジンドメインであり、ドメインAおよびドメインCが互いに相補的である、合成TLR3アゴニストを提供する。該第1オリゴリボヌクレオチドおよび該第2オリゴリボヌクレオチドは、遊離ポリリボイノシンドメインおよび遊離ポリリボシチジンドメインを脱離する相補的ドメイン間、または遊離第1相補的ドメインおよび遊離第2相補的ドメインを脱離するポリリボイノシンとポリリボシチジンドメイン間の分子間水素結合を介して互いに結合する。さらなる第1および/または第2オリゴリボヌクレオチドは、該遊離相補的および/またはポリリボイノシンまたはポリリボシチジンドメインと結合し、オリゴリボヌクレオチドの鎖を生成することができる。

## 【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0082

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0082】

さらに、本発明は、構造：5'-ドメインA-3'-3'-ドメインB-5'を有する第1オリゴ

リボヌクレオチドおよび構造：5'-ドメインC-3'-3'-ドメインD-5'を有する第2オリゴリボヌクレオチドを含む、ドメインAおよびB、およびドメインCおよびDが、該糖の3'位を介して、または修飾糖または修飾ヌクレオ塩基を介してそれらの3'末端と直接ヌクレオチド-ヌクレオチド結合を介して共有結合しており、ドメインAが第1相補的ドメインであり、ドメインBがポリリボイノシンドメインであり、ドメインCが第2相補的ドメインであり、ドメインDがポリリボシチジンドメインであり、ドメインAとドメインCが互いに相補的である、合成TLR3アゴニストを提供する。該第1オリゴリボヌクレオチドおよび該第2オリゴリボヌクレオチドは、遊離ポリリボイノシンドメインおよび遊離ポリリボシチジンドメインを脱離する相補的ドメイン間、または遊離第1相補的ドメインおよび遊離第2相補的ドメインを脱離するポリリボイノシンとポリリボシチジンドメイン間の分子間水素結合を介して互いに結合する。さらなる第1および/または第2オリゴリボヌクレオチドは、遊離相補的および/またはポリリボイノシンまたはポリリボシチジンドメインと結合し、オリゴリボヌクレオチドの鎖を生成することができる。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0083

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0083】

ある態様において、該TLR3アゴニストは、該糖の3'位、または修飾糖または修飾核酸塩基を介してその3'末端と直接ヌクレオチド-ヌクレオチド結合を介して、または該糖の3'位、または修飾糖または修飾核酸塩基を介してその3'末端と非ヌクレオチド結合を介して共有結合している、構造：5'-ドメインA-ドメインB-3'を有する少なくとも2の第1オリゴリボヌクレオチド、および構造：5'-ドメインC-ドメインD-3'を有する第2オリゴリボヌクレオチド；ここで、ドメインAが第1相補的ドメインであり、ドメインBがポリリボイノシンドメインであり、ドメインCが第2相補的ドメインであり、ドメインDがポリリボシチジンドメインであり、ドメインAおよびドメインCが互いに相補的である；を含む。さらなる態様において、該少なくとも2の第1オリゴリボヌクレオチドは、構造：5'-ドメインB-ドメインA-3'を有することができ、該第2オリゴリボヌクレオチドは、構造：5'-ドメインD-ドメインC-3'を含むことができる。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0084

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0084】

ある態様において、該TLR3アゴニストは、該糖の3'位、または修飾糖または修飾核酸塩基を介してその3'末端と直接ヌクレオチド-ヌクレオチド結合を介して、または該糖の3'位、または修飾糖または修飾核酸塩基を介してその3'末端と非ヌクレオチド結合を介して共有結合している、構造：5'-ドメインA-ドメインB-3'を有する第1オリゴリボヌクレオチドおよび構造：5'-ドメインC-ドメインD-3'を有する少なくとも2の第2オリゴリボヌクレオチド；ここで、ドメインAは第1相補的ドメインであり、ドメインBはポリリボイノシンドメインであり、ドメインCは第2相補的ドメインであり、ドメインDはポリリボシチジンドメインであり、ドメインAおよびドメインCは互いに相補的である；を含む。さらなる態様において、該第1オリゴリボヌクレオチドは、構造：5'-ドメインB-ドメインA-3'を有することができ、少なくとも2の第2オリゴリボヌクレオチドは、構造：5'-ドメインD-ドメインC-3'を有することができる。

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0106

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 1 0 6 】

ある態様において、本発明のTLR3アゴニストは、1またはそれ以上の強制的結合部位を含むことができる。強制的結合部位はポリリボイノシンドメイン中のイノシンを1またはそれ以上のグアノシンで置換することにより達成される。そのような強制的結合部位は、ポリリボイノシンとポリリボシチジンドメインのアラインメントを改善し、および/またはポリリボイノシンとポリリボシチジンドメイン間の結合強度を増加させることができる。