

【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 3 年 2 月 12 日 (2021.2.12)

【公表番号】特表 2020-505330 (P2020-505330A)

【公表日】令和 2 年 2 月 20 日 (2020.2.20)

【年通号数】公開・登録公報 2020-007

【出願番号】特願 2019-536091 (P2019-536091)

【国際特許分類】

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 21/04 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/7088 (2006.01)

A 6 1 K 31/7115 (2006.01)

A 6 1 K 31/7125 (2006.01)

A 6 1 K 31/712 (2006.01)

A 6 1 K 47/54 (2017.01)

A 6 1 K 47/60 (2017.01)

A 6 1 K 47/68 (2017.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 9/14 (2006.01)

C 1 2 N 15/10 (2006.01)

C 1 2 N 15/113 (2010.01)

【 F I 】

A 6 1 K 48/00 Z N A

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 21/04

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 K 31/7115

A 6 1 K 31/7125

A 6 1 K 31/712

A 6 1 K 47/54

A 6 1 K 47/60

A 6 1 K 47/68

A 6 1 K 39/395 L

A 6 1 K 9/14

C 1 2 N 15/10 Z

C 1 2 N 15/113 Z

【手続補正書】

【提出日】令和 2 年 12 月 22 日 (2020.12.22)

【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】

疾患または障害を処置するための薬剤の製造におけるポリ核酸分子抱合体の使用であって、

ここで、前記ポリ核酸分子抱合体は、抗体またはその結合フラグメント、および、標的とされた mRNA 前駆体特異的スプライス調節ポリ核酸部分とを含み、

ここで、前記抗体またはその結合フラグメントは、筋細胞上の細胞表面タンパク質を認識し、および、前記標的とされた mRNA 前駆体特異的スプライス調節ポリ核酸部分が、mRNA 転写産物を生成するために、前記標的とされた mRNA 前駆体の転写産物においてスプライシング事象を誘発するべく、標的とされた細胞中の標的とされた mRNA 前駆体の転写産物の挿入、欠失、重複、あるいは改質を誘発し、および、前記 mRNA 転写産物は、未処理の標的細胞中の同じタンパク質と比較して、修飾されるタンパク質をコードし、それによって、被験体の前記疾患または障害を処置する、使用。

## 【請求項 2】

前記スプライシング事象がエクソンスキッピングまたはエクソンインクルージョンである、請求項 1 に記載の使用。

## 【請求項 3】

前記疾患または障害はさらに、前記 mRNA 前駆体中の 1 つ以上の突然変異を特徴とするか、あるいは、神経筋疾患、遺伝病、癌、遺伝性疾患、心血管疾患、筋ジストロフィー、もしくはデュシェンヌ型筋ジストロフィーを含む、請求項 1 または 2 に記載の使用。

## 【請求項 4】

前記スプライシング事象は、DMD 遺伝子のエクソン 44、45、50、51、52、53、55、8、23、35、あるいは 43 のものであるか、または PAH、MSTN、あるいは K-Ras 遺伝子のエクソンのものである、請求項 1 - 3 のいずれか 1 つに記載の使用。

## 【請求項 5】

前記ポリ核酸分子抱合体は、式 (I) の構造を含み、  
A - X - B

式 I

式中、

A は前記抗体またはその結合フラグメントを含み、

B はポリヌクレオチドからなり、および、

X は単結合または第 1 のリンカーからなる、

請求項 1 - 4 のいずれか 1 つに記載の使用。

## 【請求項 6】

前記ポリ核酸分子抱合体は随意に、少なくとも 1 つの 2' 修飾ヌクレオチド、少なくとも 1 つの修飾されたヌクレオチド間結合、あるいは少なくとも 1 つの逆脱塩基部分を含む、請求項 1 - 5 のいずれか 1 つに記載の使用。

## 【請求項 7】

前記少なくとも 1 つの 2' 修飾ヌクレオチドは、モルホリノ、2' - O - メチル、2' - O - メトキシエチル (2' - O - MOE)、2' - O - アミノプロピル、2' - デオキシ、2' - デオキシ - 2' - フルオロ、2' - O - アミノプロピル (2' - O - AP)、2' - O - ジメチルアミノエチル (2' - O - DMAOE)、2' - O - ジメチルアミノプロピル (2' - O - DMAP)、2' - O - ジメチルアミノエチルオキシエチル (2' - O - DMAEOE)、2' - O - N - メチルアセトアミド (2' - O - NMA) 修飾ヌクレオチド、ロックド核酸 (LNA)、エチレン核酸 (ENA)、またはペプチド核酸 (PNA) を含む、請求項 6 に記載の使用。

## 【請求項 8】

少なくとも 1 つの逆塩基部分は少なくとも 1 つの末端である、請求項 6 または 7 に記載

の使用。

【請求項 9】

前記少なくとも 1 つの修飾されたヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエート結合あるいはジチオリン酸結合を含む、請求項 6 - 8 のいずれか 1 つに記載の使用。

【請求項 10】

前記ポリ核酸分子抱合体は、約 1 : 1、2 : 1、3 : 1、または 4 : 1 の標的とされた mRNA 前駆体特異的スプライス調節ポリ核酸部分と抗体との比を有する、請求項 1 - 9 のいずれか 1 つに記載の使用。

【請求項 11】

X は単結合または C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基である、請求項 6 - 10 のいずれか 1 つに記載の使用。

【請求項 12】

前記抗体またはその結合フラグメントは、抗トランスフェリン受容体抗体である、請求項 1 - 11 のいずれか 1 つに記載の使用。

【請求項 13】

前記抗トランスフェリン受容体抗体は、ヒト化抗体またはその結合フラグメント、キメラ抗体またはその結合フラグメント、モノクローナル抗体またはその結合フラグメント、一価 Fab'、二価 Fab2、一本鎖可変フラグメント (scFv)、ダイアボディ、ミニボディ、ナノボディ、単ドメイン抗体 (sdAb)、またはラクダ抗体、あるいはその結合フラグメントを含む、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 14】

標的細胞結合部分と、標的とされた mRNA 前駆体特異的スプライス調節ポリ核酸部分とを含む、ポリ核酸分子抱合体組成物であって、

ここで、抗体またはその結合フラグメントは、筋細胞上の細胞表面タンパク質を認識し、ここで、前記標的とされた mRNA 前駆体特異的スプライス調節ポリ核酸部分は、SEQ

ID NO : 54 - 972 に対して少なくとも 60 %、65 %、70 %、75 %、80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、あるいは 100 % の配列同一性を有する配列を含む、ポリ核酸分子抱合体組成物。

【請求項 15】

前記ポリ核酸分子抱合体は、

d) 式 (I) の構造を含み、

A - X - B

式 I

式中、

A は抗トランスフェリン受容体抗体を含み、

B はポリヌクレオチドからなり、

および、X は単結合または第 1 のリンカーからなり、

前記ポリ核酸分子抱合体は、

e) 式 (II) の構造を含み、

A - X - B - Y - C

式 II

式中、

A は抗トランスフェリン受容体抗体を含み、

B はポリヌクレオチドからなり、

C はポリマーからなり、

X は単結合または第 1 のリンカーからなり、

および、Y は単結合または第 2 のリンカーからなり、または、

前記ポリ核酸分子抱合体は、

f) 式 (III) の構造を含み、

A - X - C - Y - B

式 I I I

式中、

A は抗トランスフェリン受容体抗体を含み、

B はポリヌクレオチドからなり、

C はポリマーからなり、

X は単結合または第 1 のリンカーからなり、

および、Y は単結合または第 2 のリンカーからなる、

請求項 1 4 に記載のポリ核酸分子抱合体組成物。

【請求項 1 6】

前記ポリ核酸分子抱合体組成物はナノ粒子製剤として製剤される、請求項 1 4 または 1 5 のいずれか 1 つに記載のポリ核酸分子抱合体組成物。

【請求項 1 7】

ポリ核酸部分は、SEQ ID NO : 2 2 5 - 2 2 7、2 5 2 - 2 6 3、2 6 8 - 2 7 2、3 5 2 - 4 2 7、7 6 8 - 8 2 7、9 3 9 - 9 7 2 から選択される配列に対して、少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 9 %、または 1 0 0 % の配列同一性を含む、請求項 1 - 1 3 のいずれか 1 つに記載の使用。

【請求項 1 8】

前記抱合体は、mRNA 転写産物を生成するために、DMD mRNA 前駆体の転写産物のエクソンからスプライシングを誘発し、前記 mRNA 転写産物は切断されたタンパク質をコードする、請求項 1 - 1 4 のいずれか 1 つに記載の使用。