

【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 4 年 8 月 9 日(2022.8.9)

【国際公開番号】WO2020/028864

【公表番号】特表 2021-533200(P2021-533200A)

【公表日】令和 3 年 12 月 2 日(2021.12.2)

【出願番号】特願 2021-529261(P2021-529261)

【国際特許分類】

A 6 1 K 47/68(2017.01)

10

C 1 2 N 5/10(2006.01)

A 6 1 P 21/04(2006.01)

A 6 1 K 39/395(2006.01)

A 6 1 K 48/00(2006.01)

A 6 1 K 31/7125(2006.01)

A 6 1 K 31/712(2006.01)

A 6 1 K 31/713(2006.01)

C 0 7 K 16/28(2006.01)

C 1 2 N 15/113(2010.01)

C 1 2 N 15/09(2006.01)

20

A 6 1 K 38/17(2006.01)

【F I】

A 6 1 K 47/68

C 1 2 N 5/10

A 6 1 P 21/04

A 6 1 K 39/395 C

A 6 1 K 39/395 L

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 31/7125

A 6 1 K 31/712

30

A 6 1 K 31/713

C 0 7 K 16/28 Z N A

C 1 2 N 15/113 Z

C 1 2 N 15/09 1 0 0

A 6 1 K 38/17

【手続補正書】

【提出日】令和 4 年 8 月 1 日(2022.8.1)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

40

【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】

D U X 4 を標的とするオリゴヌクレオチドへ共有結合的に連結された抗トランスフェリン受容体抗体を含む複合体であって、

オリゴヌクレオチドは、長さが 15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30 または 35 ヌクレオチドであり、Genbank 受託番号 NM\_001293798.1 (配列番号 15) で表される D U X 4 配列と相補性のあ

50

る領域を含み、相補性のある領域は、長さが少なくとも 12ヌクレオチドである；および抗トランスフェリン受容体抗体は、配列番号 1 で表されるアミノ酸配列を有するヒトトランスフェリン受容体タンパク質 1 ( T f R 1 ) の C 8 9 ~ F 7 6 0 の範囲に結合する；前記複合体。

【請求項 2】

抗トランスフェリン受容体抗体が：

- ( a ) S c F v、F a b フラグメント、F a b ' フラグメント、F ( a b ' )<sub>2</sub> フラグメント、または F v フラグメントの形態である；
- ( b ) 1 0 - 1 1 M ~ 1 0 - 6 M の K D でヒト T f R 1 に結合する；および / または
- ( c ) ヒト化抗体を含む；

10

請求項 1 に記載の複合体。

【請求項 3】

オリゴヌクレオチドが、D U X 4 の 5 ' または 3 ' U T R 配列に相補的な鎖を含む、請求項 1 または 2 に記載の複合体。

【請求項 4】

オリゴヌクレオチドが、1 個以上の修飾ヌクレオシドを含み、任意でここで 1 個以上の修飾ヌクレオシドが、2 ' - O - メチル、2 ' - フルオロ、2 ' - O - メトキシエチル、および 2 ' , 4 ' - 架橋ヌクレオシドからなる群から選択される 2 ' - 修飾ヌクレオシドである、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の複合体。

【請求項 5】

20

オリゴヌクレオチドが、1 以上の修飾されたヌクレオシド間連結を含み、任意にここで、オリゴヌクレオチドが、1 以上のホスホロチオアート連結を含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の複合体。

【請求項 6】

オリゴヌクレオチドが、ホスホロジアミダイトモルホリノオリゴマー ( P M O ) を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の複合体。

【請求項 7】

オリゴヌクレオチドが：

- ( a ) 配列番号 4 6 の少なくとも 15 個の連続したヌクレオチドと相補性のある領域を含む；または
- ( b ) 配列番号 4 5 の少なくとも 15 個の連続したヌクレオチドを含む；

30

請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の複合体。

【請求項 8】

抗トランスフェリン受容体抗体が、切断可能なリンカーを介してオリゴヌクレオチドへ共有結合的に連結されており、切断可能なリンカーが、バリン - シトルリン配列を含む、プロテアーゼ感受性リンカーを含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の複合体。

【請求項 9】

抗トランスフェリン受容体抗体が、抗トランスフェリン受容体抗体のリジン残基またはシステイン残基への抱合を介してオリゴヌクレオチドへ共有結合的に連結されている、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の複合体。

40

【請求項 10】

複合体が、トランスフェリン受容体に媒介されるオリゴヌクレオチドの筋細胞中への内在化を促進するように構成されている、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の複合体。

【請求項 11】

オリゴヌクレオチドが、筋細胞中の D U X 4 の発現レベルの低減をもたらす、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の複合体。

【請求項 12】

オリゴヌクレオチドが、アンチセンスオリゴヌクレオチドまたは s i R N A を含む、またはそれらからなる、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の複合体。

【請求項 13】

50

筋細胞中の D U X 4 の発現を低減させることにより改善または予防することができる疾患または疾病を処置する方法における使用のための、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の複合体であって、方法が、筋細胞と複合体とを接触させることを含む、前記複合体。

【請求項 14】

第 4 染色体中の D 4 Z 4 反復の 1 以上の欠失を有する対象における顔面・肩甲・上腕筋ジストロフィー ( F S H D ) を処置する方法における使用のための、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の複合体であって、方法が、有効量の複合体を対象に投与することを含む、前記複合体。

【請求項 15】

顔面・肩甲・上腕筋ジストロフィー ( F S H D ) を処置する方法における使用のための、 D U X 4 を標的とするオリゴヌクレオチドへ共有結合的に連結された抗トランスフェリン受容体抗体を含む複合体であって、

抗トランスフェリン受容体抗体が、配列番号 1 で表されるアミノ酸配列を有するヒトトランスフェリン受容体タンパク質 1 ( T f R 1 ) の C 8 9 ~ F 7 6 0 の範囲に結合し；

オリゴヌクレオチドは、長さが 15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30 または 35 ヌクレオチドである一本鎖オリゴヌクレオチドであり、オリゴヌクレオチドは、配列番号 46 の少なくとも 15 個の連続したヌクレオチドに相補的な配列を含み、オリゴヌクレオチドは、ホスホロジアミダイト

前記複合体。

10

20

30

40

50