

【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 7 月 11 日(2024.7.11)

【国際公開番号】WO2022/020106  
【公表番号】特表 2023-535444(P2023-535444A)  
【公表日】令和 5 年 8 月 17 日(2023.8.17)  
【年通号数】公開公報(特許)2023-154  
【出願番号】特願 2023-504622(P2023-504622)  
【国際特許分類】

10

C 0 7 K 16/28(2006.01)  
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 47/68(2017.01)  
A 6 1 K 31/713(2006.01)  
A 6 1 K 48/00(2006.01)  
A 6 1 K 31/711(2006.01)  
A 6 1 P 43/00(2006.01)  
C 1 2 N 15/113(2010.01)

20

【F I】

C 0 7 K 16/28                      Z N A  
C 1 2 N 5/10  
A 6 1 P 21/04  
A 6 1 K 39/395                      N  
A 6 1 K 47/68  
A 6 1 K 39/395                      D  
A 6 1 K 31/713  
A 6 1 K 48/00  
A 6 1 K 31/711  
A 6 1 P 43/00 1 0 5  
C 1 2 N 15/113                      Z

30

【手続補正書】  
【提出日】令和 6 年 7 月 3 日(2024.7.3)  
【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

40

【補正の内容】  
【特許請求の範囲】  
【請求項 1】

DUX4 の発現または活性を低減するように構成された分子ペイロードに共有結合的に連結された抗トランスフェリン受容体(TfR)抗体を含む複合体であって、抗体が、配列番号 76 と少なくとも 95 % 同一のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域(VH);および/または配列番号 75 と少なくとも 95 % 同一のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域(VL)を含む、前記複合体。

【請求項 2】

抗体が、配列番号 76 のアミノ酸配列を含む VH および配列番号 75 のアミノ酸配列を含む VL を含む、請求項 1 に記載の複合体。

50

## 【請求項 3】

抗体が、Fabフラグメント、Fab'フラグメント、F(ab')<sub>2</sub>フラグメント、scFv、Fv、および完全長IgGからなる群から選択される、請求項 1 または 2 に記載の複合体。

## 【請求項 4】

抗体が、Fabフラグメントである、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の複合体。

## 【請求項 5】

抗体が、Fabフラグメントであり、配列番号 101 と少なくとも 85 % 同一のアミノ酸配列を含む重鎖; および配列番号 90 と少なくとも 85 % 同一のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の複合体。

## 【請求項 6】

抗体がFabフラグメントであり、配列番号 101 のアミノ酸配列を含む重鎖; および配列番号 90 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の複合体。

## 【請求項 7】

抗体の重鎖が、N末端ピログルタミン酸を含む、請求項 5 または 6 に記載の複合体。

## 【請求項 8】

分子ペイロードがオリゴヌクレオチドを含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の複合体。

## 【請求項 9】

オリゴヌクレオチドがRNAiオリゴヌクレオチドを含む、請求項 8 に記載の複合体。

## 【請求項 10】

オリゴヌクレオチドが、15 ~ 25ヌクレオチド長、任意にオリゴヌクレオチドが、21 ~ 23ヌクレオチド長である、請求項 8 または 9 に記載の複合体。

## 【請求項 11】

オリゴヌクレオチドが、DUX4 RNAに対する相補性の領域を含むアンチセンス鎖を含み、任意に、アンチセンス鎖が、DUX4 RNAの3'UTRに対する相補性の領域を含む、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、アンチセンス鎖とハイブリダイズして二本鎖siRNAを形成するセンス鎖をさらに含む、請求項 11 に記載の複合体。

## 【請求項 13】

センス鎖とアンチセンスが、異なる長さである、請求項 12 に記載の複合体。

## 【請求項 14】

オリゴヌクレオチドが、アンチセンス鎖上に約1 ~ 約3ヌクレオチドの3'突出を含む、請求項 12 または 13 に記載の複合体。

## 【請求項 15】

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連結を含む、請求項 8 ~ 14 のいずれか一項に記載の複合体。

## 【請求項 16】

少なくとも1つの修飾ヌクレオシド間連結が、ホスホロチオアート連結である、請求項 15 に記載の複合体。

## 【請求項 17】

オリゴヌクレオチドが、1以上の修飾ヌクレオシドを含む、請求項 8 ~ 16 のいずれか一項に記載の複合体。

## 【請求項 18】

1以上の修飾ヌクレオシドが、2'修飾ヌクレオシドである、請求項 17 に記載の複合体。

## 【請求項 19】

1以上の2'修飾ヌクレオシドが、2'-O-メチル(2'-O-Me)、2'-フルオロ(2'-F)、2'-O-メトキシエチル(2'-O-MOE)、および2'-4'二環式ヌクレオシド、またはそれらの組合せからなる群から選択される、請求項 18 に記載の複合体。

10

20

30

40

50

## 【請求項 20】

1以上の2'修飾ヌクレオシドが、2'-O-メチル(2'-O-Me)、2'-フルオロ(2'-F)、またはそれらの組合せから選択される、請求項18または19に記載の複合体。

## 【請求項 21】

5'-ビニルホスホン酸修飾をさらに含む、請求項8～20のいずれか一項に記載の複合体。

## 【請求項 22】

オリゴヌクレオチドが、塩形態であり、任意に、塩が、ナトリウム、カリウム、またはマグネシウム塩である、請求項8～21のいずれか一項に記載の複合体。

## 【請求項 23】

抗体が、切断可能なリンカーを介して分子ペイロードへ共有結合的に連結される、請求項1～22のいずれか一項に記載の複合体。

## 【請求項 24】

抗体が、切断不能なリンカーを介して分子ペイロードへ共有結合的に連結される、請求項1～22のいずれか一項に記載の複合体。

## 【請求項 25】

切断可能なリンカーが、バリン-シトルリン配列を含む、請求項24に記載の複合体。

## 【請求項 26】

切断不能なリンカーが、任意に置換されていてもよいアルキル基を含む、請求項25に記載の複合体。

## 【請求項 27】

分子ペイロードが、抗体のシステイン残基との共有結合を介して抗体と共有結合的に連結される、請求項1～26のいずれか一項に記載の複合体。

## 【請求項 28】

分子ペイロードが、抗体のリジン残基との共有結合を介して抗体と共有結合的に連結される、請求項1～26のいずれか一項に記載の複合体。

## 【請求項 29】

細胞におけるDUX4発現または活性を低減する方法における使用のための請求項1～28に記載の複合体であって、方法が、細胞内の分子ペイロードの内在化を促進するのに有効な量における複合体と細胞を接触させることを含む、前記方法。

## 【請求項 30】

細胞におけるDUX4の発現または活性の低減が、DUX4のRNAおよび/またはタンパク質レベルを減少させることを含み、任意に、細胞が筋細胞である、請求項29に記載の複合体。

## 【請求項 31】

顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーに関連する4番染色体におけるD4Z4反復の1以上の欠失を有する対象を処置する方法における使用のための、請求項1～30のいずれか一項に記載の複合体であって、該方法が、有効量の複合体を対象へ投与することを含む、前記複合体。

## 【請求項 32】

対象がヒトである、請求項31に記載の複合体。

10

20

30

40

50