

【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7年5月13日(2025.5.13)

【国際公開番号】WO2022/240760

【公表番号】特表2024-518476(P2024-518476A)

【公表日】令和6年5月1日(2024.5.1)

【年通号数】公開公報(特許)2024-080

【出願番号】特願2023-569638(P2023-569638)

【国際特許分類】

10

C 1 2 N 15/113(2010.01)

C 0 7 K 7/64(2006.01)

C 0 7 K 7/00(2006.01)

C 1 2 N 5/07(2010.01)

C 1 2 Q 1/02(2006.01)

C 1 2 Q 1/68(2018.01)

A 6 1 K 31/7088(2006.01)

A 6 1 K 48/00(2006.01)

A 6 1 P 3/00(2006.01)

A 6 1 P 25/08(2006.01)

20

A 6 1 P 21/00(2006.01)

A 6 1 P 13/12(2006.01)

A 6 1 P 1/16(2006.01)

A 6 1 P 3/08(2006.01)

A 6 1 K 47/64(2017.01)

A 6 1 K 47/65(2017.01)

A 6 1 K 47/60(2017.01)

【F I】

C 1 2 N 15/113 Z Z N A

C 0 7 K 7/64

30

C 0 7 K 7/00

C 1 2 N 5/07

C 1 2 Q 1/02

C 1 2 Q 1/68

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 K 48/00

A 6 1 P 3/00

A 6 1 P 25/08

A 6 1 P 21/00

A 6 1 P 13/12

40

A 6 1 P 1/16

A 6 1 P 3/08

A 6 1 K 47/64

A 6 1 K 47/65

A 6 1 K 47/60

【手続補正書】

【提出日】令和7年5月1日(2025.5.1)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

50

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

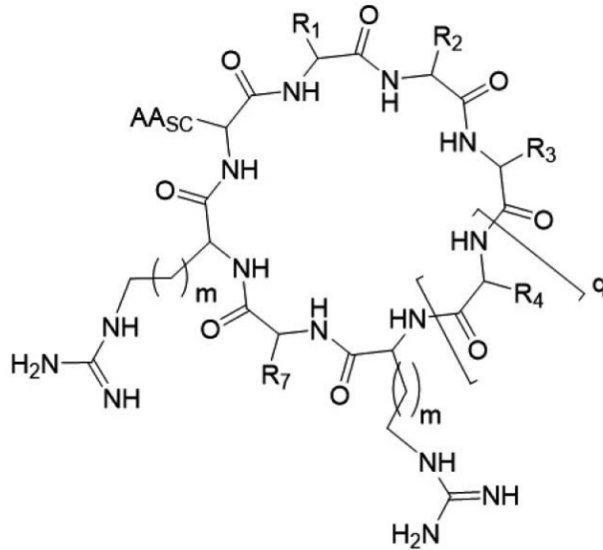
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(a) 式：

【化 1】



10

20

の環状細胞透過性ペプチド (cyclic Cell Penetrating Peptide)、またはそのプロトン化形態もしくは塩であって、ここで：

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、およびR<sub>3</sub>はそれぞれ独立してH、またはアミノ酸の芳香族もしくは複素芳香族側鎖であり；

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、およびR<sub>3</sub>のうち少なくとも2つはフェニルアラニンの側鎖であり；

R<sub>4</sub>およびR<sub>7</sub>はそれぞれ独立してHまたはアミノ酸側鎖であり；

各mは独立して0～3の整数であり；

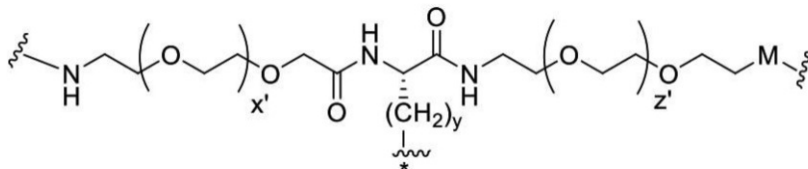
AA<sub>SC</sub>はアミノ酸側鎖である；および

qは1、2、3、または4である、環状細胞透過ペプチド、またはそのプロトン化形態もしくは塩；

(b) 2～10個のアミノ酸残基を含み、ここで残基のうち2、3、または4個はリジン残基である、環外ペプチド；

(c) 式：

【化 2】



40

のリンカーであって、ここで：

x' は1～23の整数である；

y は1～5の整数である；

z は1～23の整数である；

\* は環状ペプチドのAA<sub>SC</sub>への結合点である；および

M は結合基である、リンカー；

50

(d) 標的遺伝子の標的転写物の標的ヌクレオチド配列に相補的なヌクレオチド配列を含むアンチセンス化合物(AC)であって、ここでACは、標的ヌクレオチド配列に特異的にハイブリダイズし、標的転写物のスプライシングを調節して、標的転写物から発現されるタンパク質の発現または活性を下方制御し、ここでACは長さ約10~50ヌクレオチドを含む、アンチセンス化合物；

を含む化合物。

【請求項2】

前記環外ペプチドは、疎水性側鎖を有する少なくとも2つのアミノ酸残基を含む、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

前記環外ペプチドがTPKKRKVを含む、請求項1または2に記載の化合物。

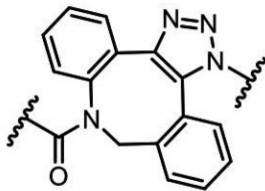
【請求項4】

z'が11、x'が1、または両方である、請求項または2に記載の化合物。

【請求項5】

前記Mが、

【化3】



である、請求項1 または2に記載の化合物。

【請求項6】

前記Mが、

【化4】



を含む、請求項1 または2に記載の化合物。

【請求項7】

前記環状細胞透過性ペプチドが

10

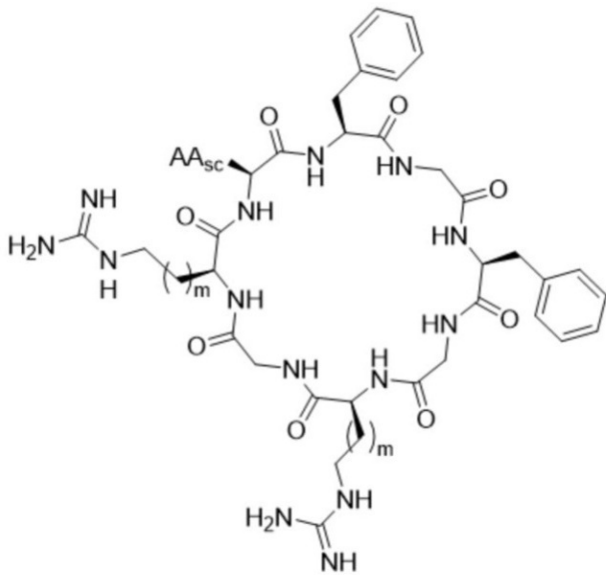
20

30

40

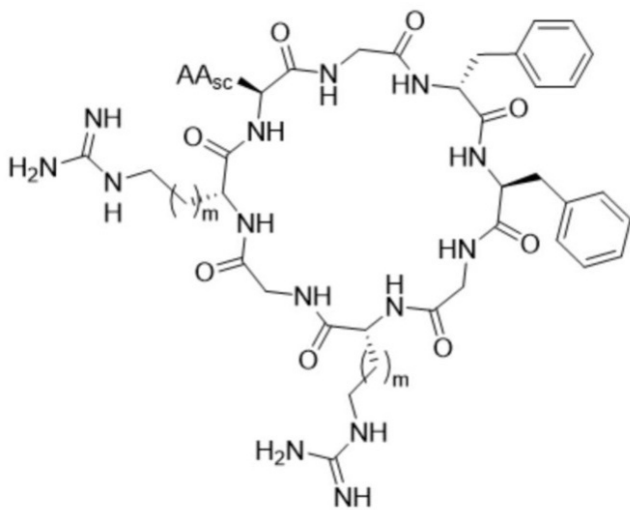
50

【化 5】



10

【化 6】



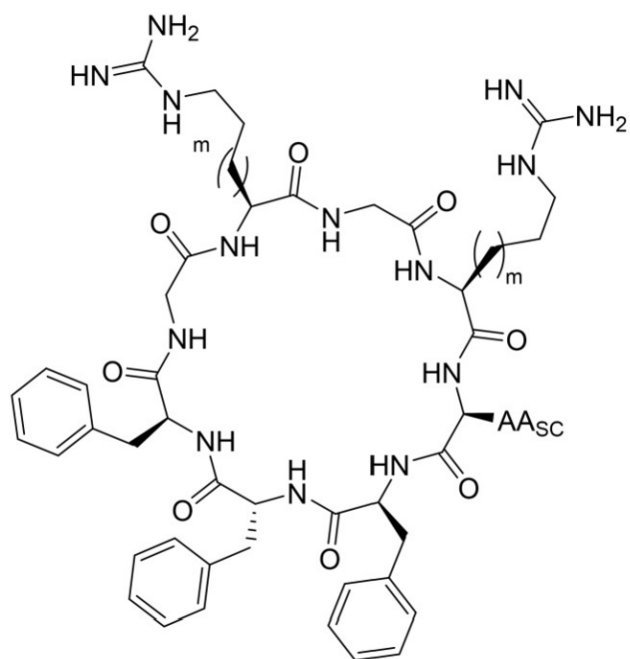
20

30

40

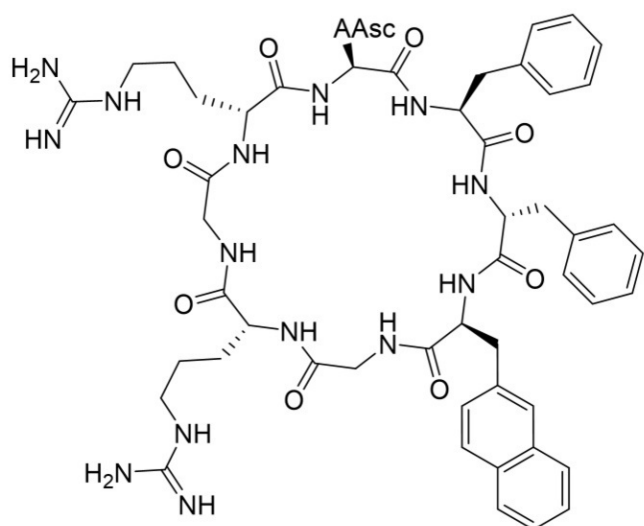
50

## 【化 7】



10

## 【化 8】



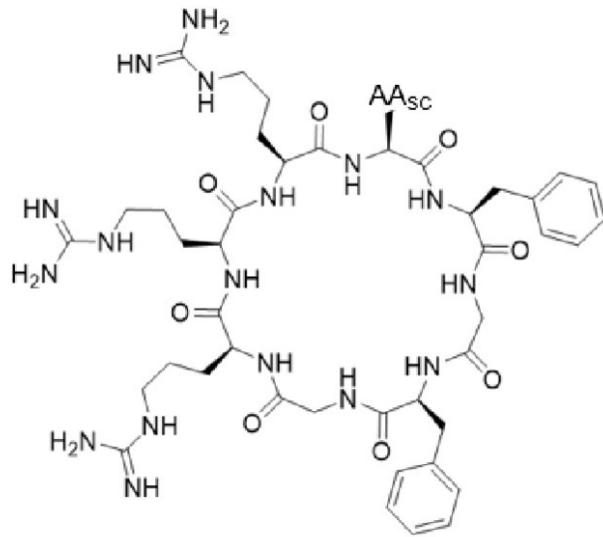
20

30

40

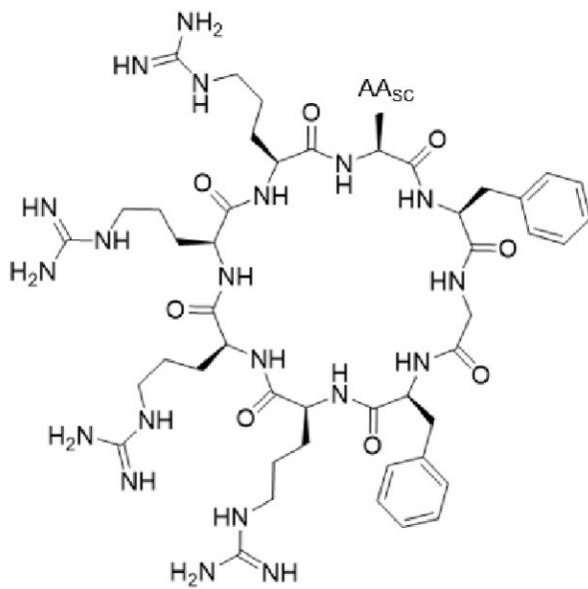
50

【化 9】



10

【化 10】



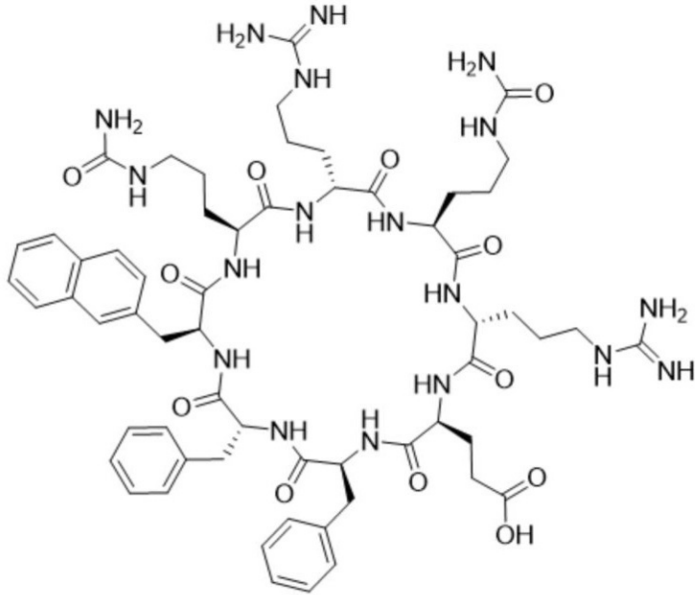
20

30

40

50

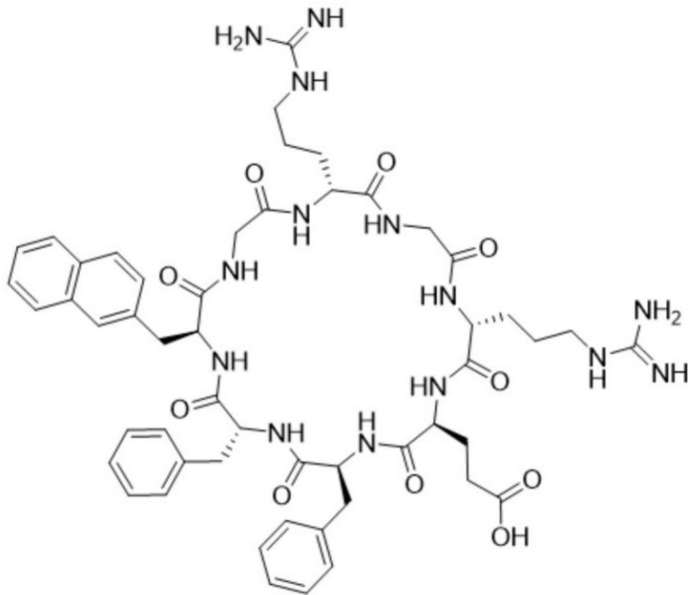
## 【化 1 1】



10

、および

## 【化 1 2】



20

30

またはそのプロトン化形態もしくは塩から選択され、ここで前記構造が A A S C を含まない場合、アミノ酸側鎖の少なくとも一つの原子がリンカーによって置換されるか、または少なくとも一つの非共有電子対がリンカーへの結合を形成する、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

40

## 【請求項 8】

Ac-PKKKRKV-PEG<sub>2</sub>-K(シクロ[Ff-Nal-Cit-r-Cit-r-Q])-PEG<sub>12</sub>-Lys(N<sub>3</sub>)-NH<sub>2</sub>;

Ac-PKKKRKV-K(シクロ[Ff-Nal-GrGrQ])-PEG<sub>12</sub>-Lys(N<sub>3</sub>)-NH<sub>2</sub>;

Ac-PKKKRKV-miniPEG<sub>2</sub>-Lys(シクロ(FfFGRGRQ))-PEG<sub>2</sub>-K(N<sub>3</sub>)-NH<sub>2</sub>;;

Ac-PKKKRKV-PEG<sub>2</sub>-K(シクロ[FGFGRGRQ])-PEG<sub>2</sub>-Lys(N<sub>3</sub>)-NH<sub>2</sub>;

Ac-PKKKRKV-PEG<sub>2</sub>-K(シクロ[GfFGrGrQ])-PEG<sub>2</sub>-Lys(N<sub>3</sub>)-NH<sub>2</sub>;

Ac-PKKKRKV-PEG<sub>2</sub>-Lys(シクロ[FfFGRGRQ])-miniPEG<sub>2</sub>-K(N<sub>3</sub>)-NH<sub>2</sub>;

Ac-PKKKRKV-PEG<sub>2</sub>-K(シクロ(Ff-Nal-GrGrQ))-PEG<sub>12</sub>-OH;

Ac-PKKKRKV-PEG<sub>2</sub>-K(シクロ[FGFGRGRQ])-PEG<sub>12</sub>-OH;

50

Ac-PKKKRKV-PEG<sub>2</sub>-K(シクロ[GfFGGrGrQ])-PEG<sub>12</sub>-OH;

Ac-PKKKRKV-PEG<sub>2</sub>-K(シクロ[FGFGRRRQ])-PEG<sub>12</sub>-OH; および

Ac-PKKKRKV-PEG<sub>2</sub>-K(シクロ[FGFRRRRQ])-PEG<sub>12</sub>-OH

から選択される配列を有するエンドソーム脱出媒体に結合したオリゴヌクレオチドを含む、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

前記アンチセンス化合物がホスホロジアミデートモルホリノヌクレオチドを含む、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 10】

前記アンチセンス化合物がエクソスキッピングを誘導し、エクソスキッピングが標的転写物におけるフレームシフトを誘導するか、または標的転写物に未成熟終止コドンを導入する、請求項 1 または 2 の化合物。

10

【請求項 11】

前記標的転写物がグリコーゲンシンターゼ転写物であり、前記フレームシフトの結果、切断型 G Y S 1 タンパク質をコードする G Y S 1 転写物が生じる、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 12】

前記標的転写物が G Y S 1 であり、前記アンチセンス化合物が配列番号 1 5 1 ~ 配列番号 3 1 8 のいずれか一つを含む、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 13】

前記標的転写物がダブルホメオボックス 4 ( D U X 4 ) 転写物であり、前記アンチセンス化合物が D U X 4 - f 1 の発現を下方制御する、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

20

【請求項 14】

前記標的転写物が D U X 4 転写物であり、前記アンチセンス化合物が配列番号 3 4 4 ~ 配列番号 3 6 4 のいずれか一つを含む、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 15】

請求項 1 または 2 に記載の化合物と薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物。

【請求項 16】

患者における標的遺伝子に関連する疾患または障害を治療するための薬剤の製造における、請求項 1 または 2 に記載の化合物の使用であって、ここで前記標的遺伝子がグリコーゲンシンターゼ ( G Y S 1 ) を含み、前記疾患が I I 型糖原病、ポンペ病、アンダーセン病 ( Anderson disease )、マッカードル病、ラフォラ病 ( Lafra disease )、または垂井病 ( Tariu disease ) を含む、使用。

30

【請求項 17】

患者における標的遺伝子に関連する疾患または障害を治療するための、請求項 15 に記載の医薬組成物であって、ここで前記標的遺伝子がグリコーゲンシンターゼ ( G Y S 1 ) を含み、前記疾患が I I 型糖原病、ポンペ病、アンダーセン病 ( Anderson disease )、マッカードル病、ラフォラ病 ( Lafra disease )、または垂井病 ( Tariu disease ) を含む、医薬組成物。

40