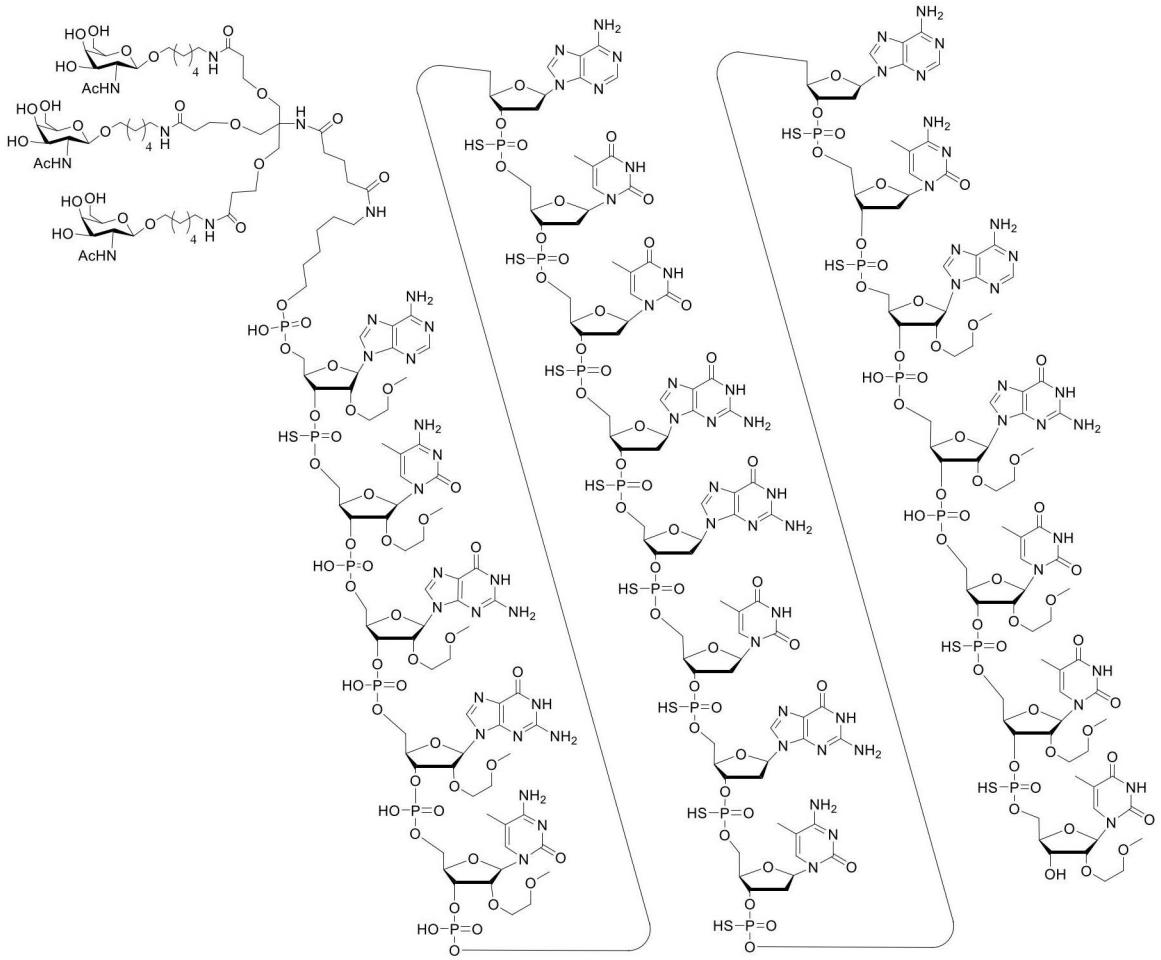
【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第１部門第１区分
【発行日】令和4年5月17日(2022.5.17)

【国際公開番号】WO2019/217527
【公表番号】特表2021-522804(P2021-522804A)
【公表日】令和3年9月2日(2021.9.2)
【出願番号】特願2020-562569(P2020-562569)
【国際特許分類】
*Ｃ１２Ｎ 15/113(2010.01)*
*Ａ６１Ｋ 31/7088(2006.01)*
*Ａ６１Ｋ 47/02(2006.01)*
*Ａ６１Ｐ 7/02(2006.01)*
*Ａ６１Ｐ 13/12(2006.01)*
*Ａ６１Ｐ 9/10(2006.01)*
【ＦＩ】
Ｃ１２Ｎ 15/113 ＺＺＮＡ
Ａ６１Ｋ 31/7088
Ａ６１Ｋ 47/02
Ａ６１Ｐ 7/02
Ａ６１Ｐ 13/12
Ａ６１Ｐ 9/10

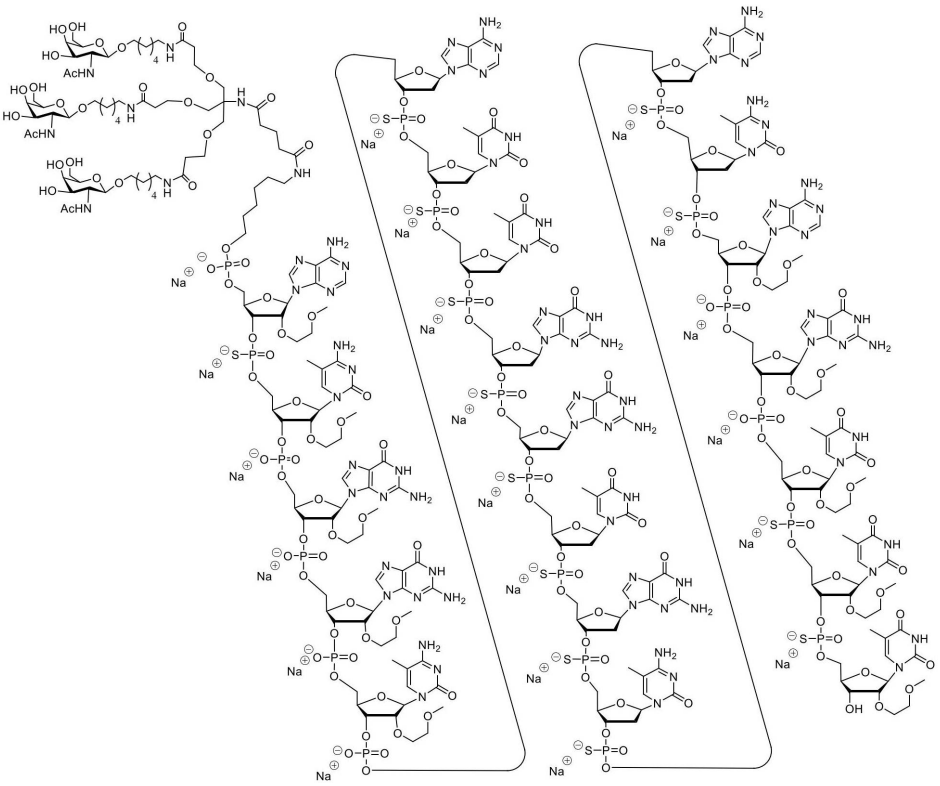
【手続補正書】
【提出日】令和4年5月9日(2022.5.9)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
以下の化学構造

【化１】



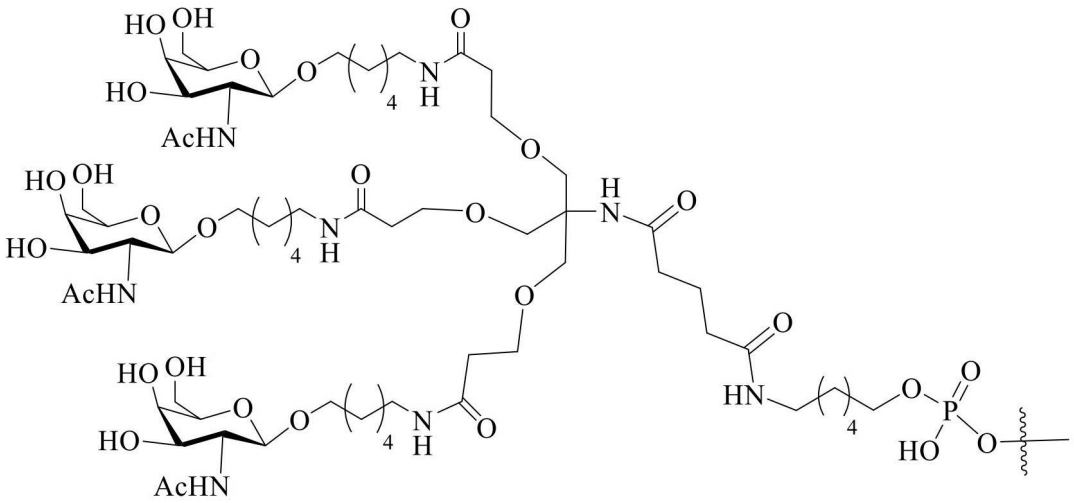
（配列番号３）
に従ったオリゴマー化合物またはその塩。
【請求項２】
以下の化学構造

【化２】



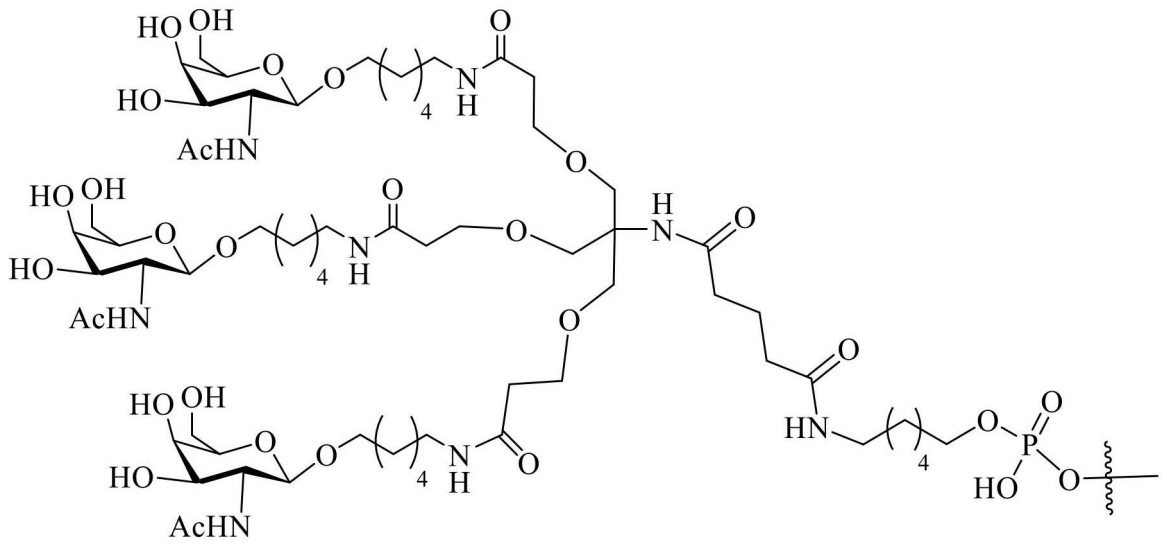
（配列番号３）
に従ったオリゴマー化合物。
【請求項３】
以下の式
（ＴＨＡ－ＧａｌＮＡｃ３）ｏ Ａｅｓ ｍＣｅｏ Ｇｅｏ Ｇｅｏ ｍＣｅｏ Ａｄｓ Ｔｄｓ Ｔｄｓ Ｇｄｓ Ｇｄｓ Ｔｄｓ Ｇｄｓ ｍＣｄｓ Ａｄｓ ｍＣｄｓ Ａｅｏ Ｇｅｏ Ｔｅｓ Ｔｅｓ Ｔｅ（配列番号３）
［式中、
Ａ＝アデニン核酸塩基、
ｍＣ＝５－メチルシトシン核酸塩基、
Ｇ＝グアニン核酸塩基、
Ｔ＝チミン核酸塩基、
ｅ＝２’－２’－ＯＣ$_2$ＨＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$リボシル糖部分
ｄ＝２’－デオキシリボシル糖部分、
ｓ＝ホスホロチオアートヌクレオシド間結合、及び
ｏ＝ホスホジエステルヌクレオシド間結合
（ＴＨＡ－ＧａｌＮＡｃ３）ｏ＝

【化３】



である］
に従った修飾オリゴヌクレオチド及び結合基を含むオリゴマー化合物。
【請求項４】
ナトリウム塩又はカリウム塩である、請求項１に記載のオリゴマー化合物。
【請求項５】
請求項１～４のいずれか１項に記載のオリゴマー化合物の集団であって、すべてのホスホロチオアートヌクレオシド間結合はステレオランダムである、前記集団。
【請求項６】
請求項１～４のいずれか１項に記載のオリゴマー化合物、または請求項５に記載のオリゴマー化合物の集団、及び薬理学的に許容される希釈剤を含む、医薬組成物。
【請求項７】
前記薬理学的に許容される希釈剤は、滅菌生理食塩水又は滅菌水である、請求項６に記載の医薬組成物。
【請求項８】
前記オリゴマー化合物及び滅菌生理食塩水又は滅菌水からなる、請求項６に記載の医薬組成物。
【請求項９】
前記オリゴマー化合物及び滅菌生理食塩水又は滅菌水から本質的になる、請求項６に記載の医薬組成物。
【請求項１０】
請求項１～４のいずれか１項に記載のオリゴマー化合物、または請求項５に記載のオリゴマー化合物の集団を含む、医薬組成物であって、血栓塞栓性病態を治療するための前記医薬組成物。
【請求項１１】
請求項１～４のいずれか１項に記載のオリゴマー化合物、または請求項５に記載のオリゴマー化合物の集団を含む、医薬組成物であって、前記動物は、末期腎疾患（ＥＳＲＤ）、慢性腎臓病（ＣＫＤ）、及び冠動脈疾患（ＣＡＤ）から選択される疾患を治療するための前記医薬組成物。
【請求項１２】
血栓塞栓性病態を治療するための、請求項６～９のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項１３】
末期腎疾患（ＥＳＲＤ）、慢性腎臓病（ＣＫＤ）、及び冠動脈疾患（ＣＡＤ）から選択される疾患を治療するための請求項６～９のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【手続補正２】

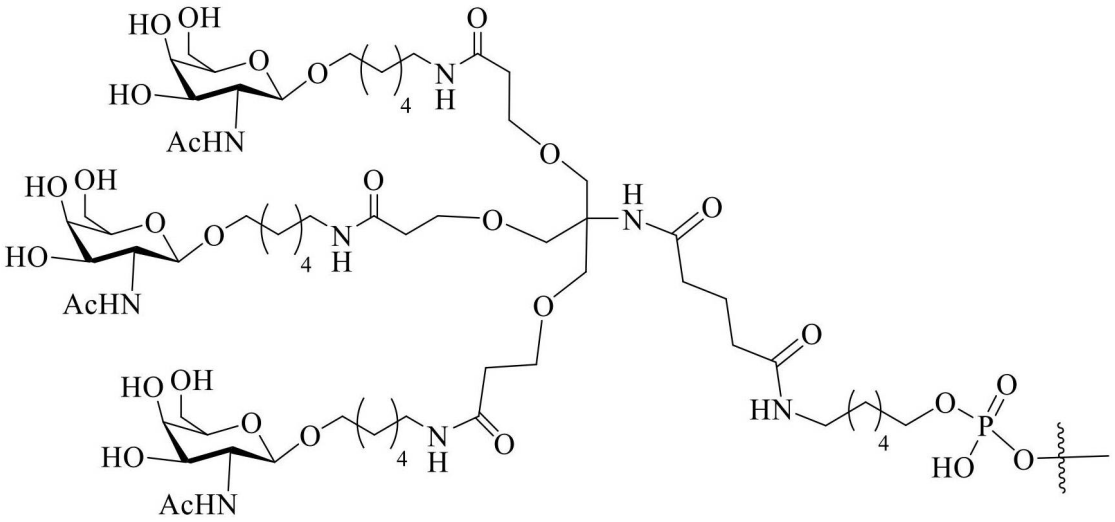
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００７１
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００７１】
実施形態４。以下の式
（ＴＨＡ－ＧａｌＮＡｃ３）ｏ Ａｅｓ ｍＣｅｏ Ｇｅｏ Ｇｅｏ ｍＣｅｏ Ａｄｓ Ｔｄｓ Ｔｄｓ Ｇｄｓ Ｇｄｓ Ｔｄｓ Ｇｄｓ ｍＣｄｓ Ａｄｓ ｍＣｄｓ Ａｅｏ Ｇｅｏ Ｔｅｓ Ｔｅｓ Ｔｅ（配列番号３）
［式中、（ＴＨＡ－ＧａｌＮＡｃ３）ｏは以下の構造
【化４】



で表され、また、
Ａ＝アデニン核酸塩基、
ｍＣ＝５－メチルシトシン核酸塩基、
Ｇ＝グアニン核酸塩基、
Ｔ＝チミン核酸塩基、
ｅ＝２’－２’~~Ｏ~~ＣＨ２ＣＨ２ＯＣＨ３リボシル糖部分
ｄ＝２’－デオキシリボシル糖部分、
ｓ＝ホスホロチオアートヌクレオシド間結合、及び
ｏ＝ホスホジエステルヌクレオシド間結合
である］
に従った修飾オリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物またはその塩。
【手続補正３】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０２６５
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０２６５】
ＸＩＩ．特定の比較対照組成物
特定の実施形態では、参照により本明細書に組み込まれる先のＷＯ２０１０／０４５５０９に記載された化合物４１６８５８番は、（５’から３’方向に）ＡＣＧＧＣＡＴＴＧＧＴＧＣＡＣＡＧＴＴＴという配列（本明細書では配列番号３として組み込まれる）を有する５－１０－５ＭＯＥギャップマーであり、ここで、各ヌクレオシド間結合はホスホロチオアートヌクレオシド間結合であり、各シトシンは５－メチルシトシンであり、ヌクレオシ

ドの１～５及び１６～２０（５’から３’方向に）の各々は２’－ＭＯＥ修飾糖を含み、この化合物が比較対照化合物である。化合物４１６８５８番を比較対照化合物として選択した理由は、この化合物が臨床開発用に選択されて、第１相臨床試験で忍容性があることが確認されたためであり、現在は第２相臨床試験中である。例えば、ＢＥＴＨＵＮＥ，ｅｔａｌ，“Ｐｈａｒｍａｃｏｋｉｎｅｔｉｃｓ ａｎｄ Ｐｈａｒｍａｃｏｄｙｎａｍｉｃｓ ｏｆ Ｉｏｎｉｓ－ＦＸＩ$_{Ｒｘ}$，ａｎ Ａｎｔｉｓｅｎｓｅ Ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ ｏｆ Ｆａｃｔｏｒ ＸＩ，ｉｎ Ｐａｔｉｅｎｔｓ ｗｉｔｈ Ｅｎｄ－Ｓｔａｇｅ Ｒｅｎａｌ Ｄｉｓｅａｓｅ ｏｎ Ｈｅｍｏｄｉａｌｙｓｉｓ，”Ｂｌｏｏｄ（２０１７）１３０：１１１６、ＢＵＬＬＥＲ，ｅｔ ａｌ，“Ｆａｃｔｏｒ ＸＩ ａｎｔｉｓｅｎｓｅ ｏｌｉｇｏｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅ ｆｏｒ ｐｒｅｖｅｎｔｉｏｎ ｏｆ ｖｅｎｏｕｓ ｔｈｒｏｍｂｏｓｉｓ．”Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ（２０１５）３７２（３）：２３２－２４０、及びＬＩＵ，ｅｔ ａｌ，“ＩＳＩＳ－ＦＸＩ$_{Ｒｘ}$，Ａ Ｎｏｖｅｌ ａｎｄ Ｓｐｅｃｉｆｉｃ Ａｎｔｉｓｅｎｓｅ Ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ ｏｆ Ｆａｃｔｏｒ ＸＩ，Ｃａｕｓｅｄ Ｓｉｇｎｉｆｉｃａｎｔ Ｒｅｄｕｃｔｉｏｎ ｉｎ ＦＸＩ Ａｎｔｉｇｅｎ ａｎｄ Ａｃｔｉｖｉｔｙ ａｎｄ Ｉｎｃｒｅａｓｅｄ ａＰＴＴ ｗｉｔｈｏｕｔ Ｃａｕｓｉｎｇ Ｂｌｅｅｄｉｎｇ ｉｎ Ｈｅａｌｔｈｙ Ｖｏｌｕｎｔｅｅｒｓ” Ｂｌｏｏｄ（２０１１）１１８：２０９を参照のこと。

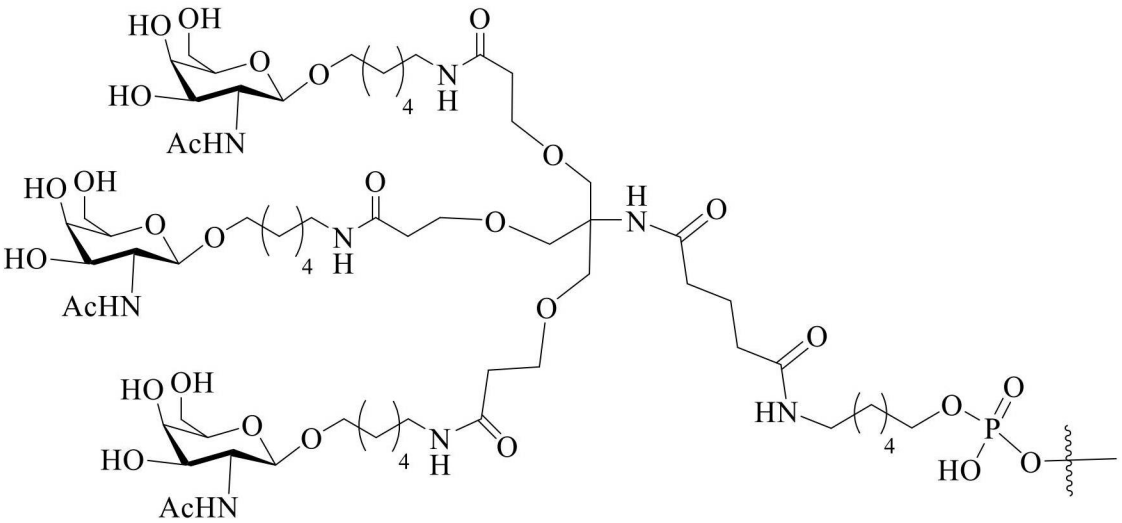
【手続補正４】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０２７２
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０２７２】
ＸＩＩＩ．特定の組成物
１．化合物９５７９４３番
特定の実施形態では、化合物９５７９４３番は、結合基及び修飾オリゴヌクレオチドからなるオリゴマー化合物として特徴付けられ、ここで、結合基は、修飾オリゴヌクレオチドの５’末端にホスホジエステル結合を介して（ＴＨＡ－ＧａｌＮＡｃ$_3$）ｏのように直接結合させたＴＨＡ－ＧａｌＮＡｃ$_3$であり、ここで、（ＴＨＡ－ＧａｌＮＡｃ$_3$）ｏは以下の構造
【化１８】



、
で表され、修飾オリゴヌクレオチドは、（５’から３’方向に）ＡＣＧＧＣＡＴＴＧＧＴＧＣＡＣＡＧＴＴＴという配列（本明細書では配列番号３として組み込まれる）を有する５

－１０－５ＭＯＥギャップマーであり、ヌクレオシドの１～５及び１６～２０（５’から３’方向に）の各々は２’－ＭＯＥ修飾を含み、ヌクレオシドの６～１５の各々は２’－デオキシヌクレオシドであり、ヌクレオシドの２～３間、３～４間、４～５間、５～６間、１６～１７間、及び１７～１８間のヌクレオシド間結合はホスホジエステルヌクレオシド間結合であり、ヌクレオシドの１～２間、６～７間、７～８間、８～９間、９～１０間、１０～１１間、１１～１２間、１２～１３間、１３～１４間、１４～１５間、１５～１６間、１８～１９間、及び１９～２０間のヌクレオシド間結合はホスホロチオアートヌクレオシド間結合であり、各シトシンは５－メチルシトシンである。

【手続補正５】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０２７３
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０２７３】
特定の実施形態では、化合物９５７９４３番は以下の化学表記法：（ＴＨＡ－ＧａｌＮＡｃ３）ｏ Ａｅｓ ｍＣｅｏ Ｇｅｏ Ｇｅｏ ｍＣｅｏ Ａｄｓ Ｔｄｓ Ｔｄｓ Ｇｄｓ Ｇｄｓ Ｔｄｓ Ｇｄｓ ｍＣｄｓ Ａｄｓ ｍＣｄｓ Ａｅｏ Ｇｅｏ Ｔｅｓ Ｔｅｓ Ｔｅを特徴とし、ここで、
（ＴＨＡ－ＧａｌＮＡｃ３）ｏは以下の構造
【化１９】



で表され、また
Ａ＝アデニン核酸塩基、
ｍＣ＝５－メチルシトシン核酸塩基、
Ｇ＝グアニン核酸塩基、
Ｔ＝チミン核酸塩基、
ｅ＝２’－ＯＣＨ２ＣＨ２ＯＣＨ３リボシル糖部分、
ｄ＝２’－デオキシリボシル糖部分、
ｓ＝ホスホロチオアートヌクレオシド間結合、及び
ｏ＝ホスホジエステルヌクレオシド間結合
である。
【手続補正６】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０２７７
【補正方法】変更

【補正の内容】
【０２７７】
実施例１：化合物４１６８５８番及び化合物９５７９４３番のトランスジェニックマウスでの効力
ＷＴヒト第ＸＩ因子遺伝子全体を含有している細菌Ｐ１人工染色体（ＰＡＣ）を用いる第ＸＩ因子ＰＡＣトランスジェニックマウスモデルでオリゴマー化合物４１６８５８番及び９５７９４３番を試験した。約２４ＫｂのヒトＦＸＩ導入遺伝子全体ならびに９Ｋｂの上流域及び６Ｋｂの下流域を含有しているヒトＦＸＩ遺伝子断片からマウスモデルを作製した。遺伝子断片をマウス受精卵の前核に微量注入し、導入遺伝子がＢＡＣに完全に組み込まれたことを、ヒト特異的プライマープローブセットを使用してＰＣＲで確認した。確立された創始マウスは、ヒトＦＸＩ　ＲＮＡを肝臓で優勢発現し、ヒトＦＸＩを血漿で循環させる。
表１．ヒトＦＸＩに相補的なオリゴマー化合物
【表１】

| 化合物番号 | 5’修飾 | 化学表記(5’から3’方向) | 配列番号 |
|---|---|---|---|
| 416858 | なし | $A_{es}{}^{m}C_{es}G_{es}G_{es}{}^{m}C_{es}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{es}G_{es}T_{es}T_{es}T_{e}$ | 3 |
| 957943 | (THA－GalNAc$_3$)o | $A_{es}{}^{m}C_{eo}G_{eo}G_{eo}{}^{m}C_{eo}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{eo}G_{eo}T_{es}T_{es}T_{e}$ | 3 |

下付き文字の「ｄ」は２’－デオキシリボース糖を表し、「ｅ」は２’－ＭＯＥ修飾糖を表す。各ギャップマー全体を通してシトシン残基はすべて５－メチルシトシンであり、上付き文字「ｍ」で表される。ヌクレオシド間結合は下付き文字「ｏ」または「ｓ」で表され、ここで、「ｏ」はホスホジエステルヌクレオシド間結合を表し、「ｓ」はホスホロチオアートヌクレオシド間結合を表す。