

【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 7 年 5 月 22 日(2025.5.22)

【公開番号】特開 2024-160045(P2024-160045A)
【公開日】令和 6 年 11 月 11 日(2024.11.11)
【年通号数】公開公報(特許)2024-210
【出願番号】特願 2024-92815(P2024-92815)
【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00(2006.01)
A 6 1 P 43/00(2006.01)
A 6 1 K 47/68(2017.01)
A 6 1 K 47/56(2017.01)
A 6 1 P 21/04(2006.01)
C 1 2 N 15/13(2006.01)
C 0 7 K 16/28(2006.01)
C 1 2 N 15/113(2010.01)

10

【F I】

A 6 1 K 45/00
A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 K 47/68
A 6 1 K 47/56
A 6 1 P 21/04
A 6 1 K 45/00 Z N A
C 1 2 N 15/13 Z N A
C 0 7 K 16/28
C 1 2 N 15/113 Z
C 1 2 N 15/13

20

【手続補正書】

30

【提出日】令和 7 年 5 月 13 日(2025.5.13)

【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】

エキソンスキッピングオリゴヌクレオチ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抗体を含む複合体であって、

40

ここで抗トランスフェリン受容体抗体が、重鎖可変ドメインおよび軽鎖可変ドメインを含み、ここで重鎖可変領域および軽鎖可変領域が、ヒトまたはヒト化フレームワーク領域を含み；ここで抗トランスフェリン受容体抗体が、配列番号 1 で表されるとおりの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 (TfR1) の C 89 ~ F 760 の範囲において結合し、

ここでエキソンスキッピングオリゴヌクレオチドは、長さが 30 ヌクレオチドであり、および長さが 25、26、27、28、29 または 30 ヌクレオチドの相補性のある領域を含み、ここで相補性のある領域が、配列番号 195 で表される配列からなるオリゴヌクレオチドのアニールング部位に相補的であり、ここでエキソンスキッピング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 (PMO) であり；および

50

ここでエキソンスキッピングオリゴヌクレオチドが、バリン-シトルリンを含む切断可能なリンカーを介して、抗トランスフェリン受容体抗体のリシン残基に5'末端にて、共有結合的に連結されている、
前記複合体。

【請求項2】

相補性のある領域は、長さが30ヌクレオチドである、請求項1に記載の複合体。

【請求項3】

相補性のある領域の核酸塩基が、アデノシン、チミジン、グアノシンおよびシトシンから選択される、請求項1または2に記載の複合体。

【請求項4】

抗トランスフェリン受容体抗体が、Fabフラグメントの形態である、請求項1～3のいずれか一項に記載の複合体。

【請求項5】

切断可能なリンカーが、バリン-シトルリン配列に共有結合的に連結されている、およびさらに抗トランスフェリン受容体のリシン残基へ共有結合的に連結されているトリアゾールを含み、

ここでトリアゾールが、アジドとアルキンとの間のシクロ付加反応によって得られ、および

ここでシクロ付加反応の前に、アジドが、複合体のオリゴヌクレオチドの5'末端に共有結合的に連結された切断可能なリンカーのバリン-シトルリン配列に共有結合的に連結されており、およびアルキンが、ビスシクロノニン部において提供される、請求項1～4のいずれか一項に記載の複合体。

【請求項6】

抗トランスフェリン受容体抗体が、グリコシル化されていない、請求項1～5のいずれか一項に記載の複合体。

【請求項7】

請求項1～6のいずれか一項に記載の複合体および薬学的に許容し得る担体を含む、組成物。

【請求項8】

組成物が、静脈内投与のために製剤化されている、請求項7に記載の組成物。

【請求項9】

複数の複合体を含み、ここで複合体が、平均で1～3個のエキソンスキッピングオリゴヌクレオチドを含む、請求項7または8に記載の組成物。

【請求項10】

対象の筋細胞におけるDMDのpre-mRNAエキソン51のスキッピングを誘導する方法における使用のための医薬組成物であって、請求項1～6のいずれか一項に記載の複合体または請求項7～9のいずれか一項に記載の組成物を含む、前記使用のための医薬組成物。

【請求項11】

必要とする対象におけるデュシェンヌ型筋ジストロフィーを処置する方法における使用のための医薬組成物であって、医薬組成物が、エキソンスキッピングオリゴヌクレオチ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抗体を含む複合体を含み、

ここで抗トランスフェリン受容体抗体が、重鎖可変ドメインおよび軽鎖可変ドメインを含み、ここで重鎖可変領域および軽鎖可変領域は、ヒトまたはヒト化フレームワーク領域を含み；ここで抗トランスフェリン受容体抗体が、配列番号1で表されるとおりの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(TfR1)のC89～F760の範囲において結合し、

ここでエキソンスキッピングオリゴヌクレオチドは、長さが30ヌクレオチドであり、および長さが25、26、27、28、29または30ヌクレオチドの相補性のある領域を含み、ここで相補性のある領域が、配列番号195で表される配列からなるオリゴヌク

10

20

30

40

50

レオチドのアニール部位に相補的であり、ここでエキソンスキッピングオリゴヌクレオチドは、ホスホロジアミダイトモルホリノオリゴマー（PMO）であり；および

ここで各複合体について、複合体の各エキソンスキッピングオリゴヌクレオチドが、バリン-シトルリンを含む切断可能なリンカーを介して、複合体の抗トランスフェリン受容体抗体のリシン残基に5'末端にて、独立して共有結合的に連結されている、前記使用のための医薬組成物。

【請求項12】

各エキソンスキッピングオリゴヌクレオチドの相補性のある領域は、長さが30ヌクレオチドである、請求項11に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項13】

相補性のある領域の核酸塩基が、アデノシン、チミジン、グアノシンおよびシトシンから選択される、請求項11または12に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項14】

抗トランスフェリン受容体抗体が、Fabフラグメントの形態である、請求項11～13のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項15】

相補性のある領域の核酸塩基が、アデノシン、チミジン、グアノシンおよびシトシンから選択される、請求項11～14のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項16】

各複合体について、切断可能なリンカーが、バリン-シトルリン配列に共有結合的に連結されている、およびさらに抗トランスフェリン受容体のリシン残基へ共有結合的に連結されているトリアゾールを含み、

ここでトリアゾールが、アジドとアルキンとの間のシクロ付加反応によって得られ、および

ここでシクロ付加反応の前に、アジドが、エキソンスキッピングオリゴヌクレオチドの5'末端に共有結合的に連結された切断可能なリンカーのバリン-シトルリン配列に共有結合的に連結されており、およびアルキンが、ビスクロニン部において提供される、請求項11～15のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項17】

抗トランスフェリン受容体抗体が、グリコシル化されていない、請求項11～16のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項18】

医薬組成物の複合体が、平均で1～3個のエキソンスキッピングオリゴヌクレオチドを含む、請求項11～17のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項19】

エキソンスキッピングオリゴヌクレオチドが、対象の筋細胞における機能的ジストロフィンタンパク質の発現または活性を促進する、請求項11～18のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項20】

筋細胞が、骨格筋細胞、または心筋細胞である、請求項19に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項21】

対象が、ヒトである、請求項11～20のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項22】

医薬組成物が、静脈内投与のために製剤化されている、請求項11～21のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

10

20

30

40