

【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27日(2025.5.27)

【国際公開番号】WO2022/250155

【出願番号】特願2023-524257(P2023-524257)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/113(2010.01)

A 6 1 K 31/7115(2006.01)

A 6 1 K 31/712(2006.01)

A 6 1 K 31/7125(2006.01)

A 6 1 K 48/00(2006.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

10

【F I】

C 1 2 N 15/113 1 3 0 Z

C 1 2 N 15/113 Z N A

A 6 1 K 31/7115

A 6 1 K 31/712

A 6 1 K 31/7125

A 6 1 K 48/00

A 6 1 P 43/00 1 0 5

20

【手続補正書】

【提出日】令和7年5月19日(2025.5.19)

【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】

30

【請求項1】

ヒトWRN遺伝子の第26番又は第28番エクソンのスキップ変異に対して、機能的なヒトWRNタンパク質を発現するオリゴヌクレオチド又はその製薬学的に許容される塩であって、

前記オリゴヌクレオチドは、各ヌクレオチドがリン酸基及び/又は修飾リン酸基で結合されており、

前記オリゴヌクレオチドは、少なくとも1個の修飾糖を有する修飾核酸、を含み、

前記オリゴヌクレオチドの塩基長は、10~30merであり、

前記オリゴヌクレオチドの塩基配列は、

配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、又は配列番号6に記載の塩基配列における、前記オリゴヌクレオチドと同じ塩基長で構成された少なくとも1つの標的領域に対して相補的な塩基配列を基準として、90%以上100%以下の配列同一性を有する塩基配列、

40

前記標的領域において1若しくは数個の塩基が欠失、置換、挿入若しくは付加された塩基配列に対して、相補的な塩基配列、又は、

前記標的領域を有するオリゴヌクレオチドに対して、ストリンジェントな条件でハイブリダイズする塩基配列、である、オリゴヌクレオチド又はその製薬学的に許容される塩

。

【請求項2】

前記オリゴヌクレオチドの塩基配列は、

50

配列番号 1、配列番号 2、配列番号 3、配列番号 4、配列番号 5、又は配列番号 6 に記載の塩基配列における、前記オリゴヌクレオチドと同じ塩基長で構成された少なくとも 1 つの標的領域に対して相補的な塩基配列を基準として、95%以上100%以下の配列同一性を有する塩基配列である、請求項 1 に記載のオリゴヌクレオチド又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

前記オリゴヌクレオチドの塩基配列は、

配列番号 1、配列番号 2、配列番号 3、配列番号 4、配列番号 5、又は配列番号 6 に記載の塩基配列における、前記オリゴヌクレオチドと同じ塩基長で構成された少なくとも 1 つの標的領域に対して相補的な塩基配列である、請求項 1 に記載のオリゴヌクレオチド又はその製薬学的に許容される塩。

10

【請求項 4】

前記オリゴヌクレオチドの塩基長は、15～25merである、請求項 1～請求項 3 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

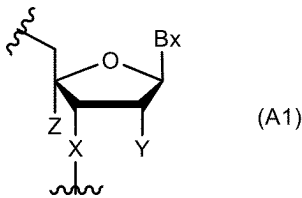
前記オリゴヌクレオチドを構成する糖が D - リボフラノースであり、糖の修飾が前記 D - リボフラノースの 2' 位の水酸基の糖修飾である、請求項 1～請求項 3 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

前記オリゴヌクレオチドを構成する糖の修飾が下記の式 (A1) で表される基である、請求項 1～請求項 3 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド又はその製薬学的に許容される塩。

20

【化 1】



(式中、Bxは核酸塩基であり、それぞれ、独立して、アデニン、グアニン、シトシン、5 - メチルシトシン、チミン又はウラシルで表される基であり、Xはリン酸結合であり、それぞれ、独立して、ホスホジエステル結合、ホスホロチオアート結合、ホスホロジチオアート結合、ホスホアミダート結合、ポラノホスフェート結合又はアルキルホスホナート結合であり、Yは、それぞれ、独立して、水素原子、水酸基、フッ素原子、置換されていてもよい炭素数 1～6 のアルコキシ基、又は置換されていてもよいアミノ基であり、Zは、それぞれ、独立して、水素原子であるか、炭素 - 酸素二重結合若しくは環状構造を有していてもよい炭素数 1～5 のアルキル基であるか、又は前記アルキル基の一部の炭素原子と Y とが一緒になって環を形成する。)

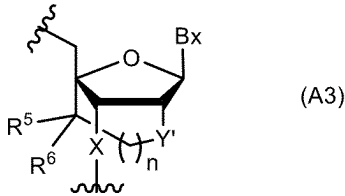
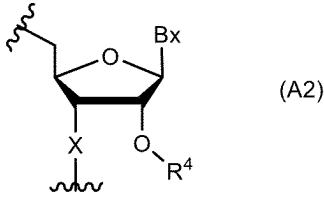
30

【請求項 7】

前記オリゴヌクレオチドを構成する糖の修飾が下記の式 (A2) 又は式 (A3) で表される基である、請求項 1～請求項 3 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド又はその製薬学的に許容される塩。

40

【化 2】



10

(式中、Bxは核酸塩基であり、それぞれ、独立して、アデニン、グアニン、シトシン、5-メチルシトシン、チミン又はウラシルで表される基であり、Xはリン酸結合であり、それぞれ、独立して、ホスホジエステル結合、ホスホロチオアート結合、ホスホロジチオアート結合、ホスホアミダート結合、ボラノホスフェート結合又はアルキルホスホナート結合であり、R⁴は、それぞれ、独立して、水素原子、置換されていてもよい炭素数1~6のアルキル基であり、Y'は、酸素原子又は置換されていてもよい窒素原子であり、R⁵及びR⁶は、それぞれ、独立して、水素原子、置換されていてもよい炭素数1~6のアルキル基、又は、R⁵及びR⁶が一緒になってカルボニル基又は環を形成しており、nは、0又は1である。)

20

【請求項 8】

前記オリゴヌクレオチドを構成する糖の修飾が前記式(A2)で表される基であり、前記R⁴は、それぞれ、独立して、メチル基、メトキシエチル基、又はN-メチルプロパンアミド基である、請求項7に記載のオリゴヌクレオチド又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

前記オリゴヌクレオチドを構成する糖の修飾が前記式(A3)で表される基であり、前記Y'は、酸素原子、又は水素原子、メチル基、メトキシエチル基、若しくはN-メチルプロパンアミド基で置換されていてもよい窒素原子であり、前記R⁵及びR⁶は、それぞれ、独立して、水素原子、炭素数1~2のアルキル基、又は前記R⁵及びR⁶が一緒になってカルボニル基又は炭素数3~6の環を形成しており、nは、0又は1である、請求項7に記載のオリゴヌクレオチド又はその製薬学的に許容される塩。

30

【請求項 10】

前記オリゴヌクレオチドの少なくとも1つのヌクレオチド間結合がホスホロチオエート結合である、請求項1~請求項3のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項 11】

前記オリゴヌクレオチドの少なくとも1つのヌクレオチド間結合がホスホジエステル結合である、請求項1~請求項3のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド又はその製薬学的に許容される塩。

40

【請求項 12】

前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合がホスホジエステル結合又はホスホロチオエート結合である、請求項1~請求項3のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項 13】

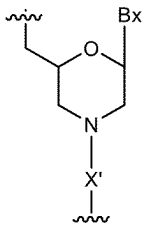
前記オリゴヌクレオチドの塩基配列は、

前記オリゴヌクレオチドが下記の式(A4)で表されるモルフォリノ核酸で構成され、

50

配列番号 1、配列番号 2、配列番号 3、配列番号 4、配列番号 5、又は配列番号 6 に記載の塩基配列における、前記オリゴヌクレオチドと同じ塩基長で構成された少なくとも 1 つの標的領域に対して相補的な塩基配列を持つモルフォリノオリゴ核酸である、請求項 1 ~ 請求項 3 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド又はその製薬学的に許容される塩。

【化 3】



(A4)

10

(式中、Bx は核酸塩基であり、それぞれ、独立して、アデニン、グアニン、シトシン、5 - メチルシトシン、チミン又はウラシルで表される基であり、X' はリン酸結合であり、それぞれ、独立して、ホスホロジアミダート結合、ホスホロジアミドチオアート結合、又はホスホロジアミドジチオアート結合である。)

【請求項 14】

前記オリゴヌクレオチドの塩基配列は、

配列番号 1 に記載の塩基配列において、5' 末端から数えて 1 番 ~ 40 番、46 番、51 番、56 番、若しくは 62 番 ~ 63 番に位置する塩基から連続した 15 ~ 25 mer で構成された標的領域、又は配列番号 2 に記載の塩基配列において、5' 末端から数えて 108873 番、108878 番 ~ 108917 番、108923 番、108928 番、108933 番、若しくは 108939 番 ~ 108940 番に位置する塩基から連続した 15 ~ 25 mer で構成された標的領域に対して相補的な塩基配列を基準として、90% 以上 100% 以下の配列同一性を有する塩基配列、

20

前記標的領域において、1 若しくは数個の塩基が欠失、置換、挿入若しくは付加された塩基配列に対して相補的な塩基配列、又は、

前記標的領域を有するオリゴヌクレオチドに対して、ストリンジェントな条件でハイブリダイズする塩基配列である、請求項 1 ~ 請求項 3 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド又はその製薬学的に許容される塩。

30

【請求項 15】

前記オリゴヌクレオチドの塩基配列は、配列番号 1 に記載の塩基配列において、5' 末端から数えて 1 番 ~ 32 番、34 番 ~ 40 番、46 番、51 番、若しくは 62 番 ~ 63 番に位置する塩基から連続した 15 ~ 25 mer で構成された標的領域、又は配列番号 2 に記載の塩基配列において、5' 末端から数えて 108878 番 ~ 108909 番、108911 番 ~ 108917 番、108923 番、108928 番、若しくは 108939 番 ~ 108940 番に位置する塩基から連続した 15 ~ 25 mer で構成された標的領域に対して相補的な塩基配列を基準として、90% 以上 100% 以下の配列同一性を有する塩基配列である、請求項 1 ~ 請求項 3 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド又はその製薬学的に許容される塩。

40

【請求項 16】

前記オリゴヌクレオチドの塩基配列は、配列番号 1 に記載の塩基配列において、5' 末端から数えて 1 番、3 番、5 番 ~ 12 番、14 番 ~ 19 番、21 番、25 番、29 番、30 番、31 番、34 番、46 番、若しくは 51 番に位置する塩基から連続した 15 ~ 25 mer で構成された標的領域、又は配列番号 2 に記載の塩基配列において、5' 末端から数えて 108878 番、108880 番、108882 番 ~ 108889 番、108891 番 ~ 108896 番、108898 番、108902 番、108906 番 ~ 108908 番、108911 番、108923 番、若しくは 108928 番に位置する塩基から連続した 15 ~ 25 mer で構成された標的領域に対して相補的な塩基配列を基準として、90% 以上 100% 以下の配列同一性を有する塩基配列である、請求項 1 ~ 請求項 3 のい

50

ずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項 17】

前記オリゴヌクレオチドの塩基配列は、配列番号 9 ~ 14、16 ~ 26、28 ~ 39、41 ~ 42、44 ~ 50、52、55 ~ 56、69、73、80 ~ 105、107 ~ 108、110、112、114、116、118 ~ 131、133、及び 135 の塩基配列からなる群より選ばれる 1 つの塩基配列である、請求項 1 ~ 請求項 3 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項 18】

前記オリゴヌクレオチドは、表 2 - 1 から表 2 - 7 に示す配列名 6 - 20 - A、8 - 20 - A、8 - 20 - B、8 - 20 - C、9 - 20 - A、10 - 20 - A、12 - 20 - A、14 - 20 - A、16 - 20 - A、17 - 20 - A、18 - 20 - A、19 - 20 - A、15 - 25 - A、10 - 17 - A、10 - 20 - B、12 - 20 - B、14 - 20 - B、15 - 20 - B、16 - 20 - B、19 - 20 - B、31 - 20 - B、34 - 20 - B、6 - 20 - B、7 - 20 - B、8 - 20 - D、及び 9 - 20 - B からなる群より選ばれる 1 つのオリゴヌクレオチドである、請求項 1 ~ 請求項 3 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項 19】

前記オリゴヌクレオチドは、一本鎖アンチセンスオリゴヌクレオチドである、請求項 1 ~ 請求項 3 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項 20】

請求項 19 に記載のオリゴヌクレオチドと、

前記一本鎖アンチセンスオリゴヌクレオチドに対してハイブリダイズしている第二鎖オリゴヌクレオチドと、を含む二本鎖アンチセンスオリゴヌクレオチド又はその製薬学的に許容される塩であって、

前記第二鎖オリゴヌクレオチドの塩基配列は、前記一本鎖アンチセンスオリゴヌクレオチドの塩基配列に対して相補的な塩基配列を基準として、90%以上100%以下の配列同一性を有する塩基配列である、二本鎖アンチセンスオリゴヌクレオチド又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項 21】

請求項 1 ~ 請求項 3 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド若しくはその製薬学的に許容される塩と、

前記オリゴヌクレオチドに、直接又はリンカー結合を介して結合している付加物質と、を有する、オリゴヌクレオチド複合体又はその製薬学的に許容される塩であって、

前記付加物質は、ポリエチレングリコール、ペプチド、アルキル鎖、リガンド化合物、抗体、タンパク質、及び糖鎖からなる群より選ばれ、

前記リンカー結合は、それぞれ、独立してホスホジエステル結合、ホスホロチオアート結合、ホスホロジチオアート結合、ホスホアミダート結合、ボラノホスフェート結合、アルキルホスホナート結合、ホスホロジアミダート結合、ホスホロジアミドチオアート結合、又はホスホロジアミドジチオアート結合である、オリゴヌクレオチド複合体又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項 22】

請求項 20 に記載の二本鎖アンチセンスオリゴヌクレオチド若しくはその製薬学的に許容される塩と、

前記オリゴヌクレオチド又は前記第二鎖オリゴヌクレオチドに、直接又はリンカー結合を介して結合している付加物質と、を有する、オリゴヌクレオチド複合体又はその製薬学的に許容される塩であって、

前記付加物質は、ポリエチレングリコール、ペプチド、アルキル鎖、リガンド化合物、抗体、タンパク質、及び糖鎖からなる群より選ばれ、

前記リンカー結合は、それぞれ、独立してホスホジエステル結合、ホスホロチオアート結

10

20

30

40

50

合、ホスホロジチオアート結合、ホスホアミダート結合、ポラノホスフェート結合、アルキルホスホナート結合、ホスホロジアミダート結合、ホスホロジアミドチオアート結合、又はホスホロジアミドジチオアート結合である、オリゴヌクレオチド複合体又はその製薬学的に許容される塩。

10

20

30

40

50