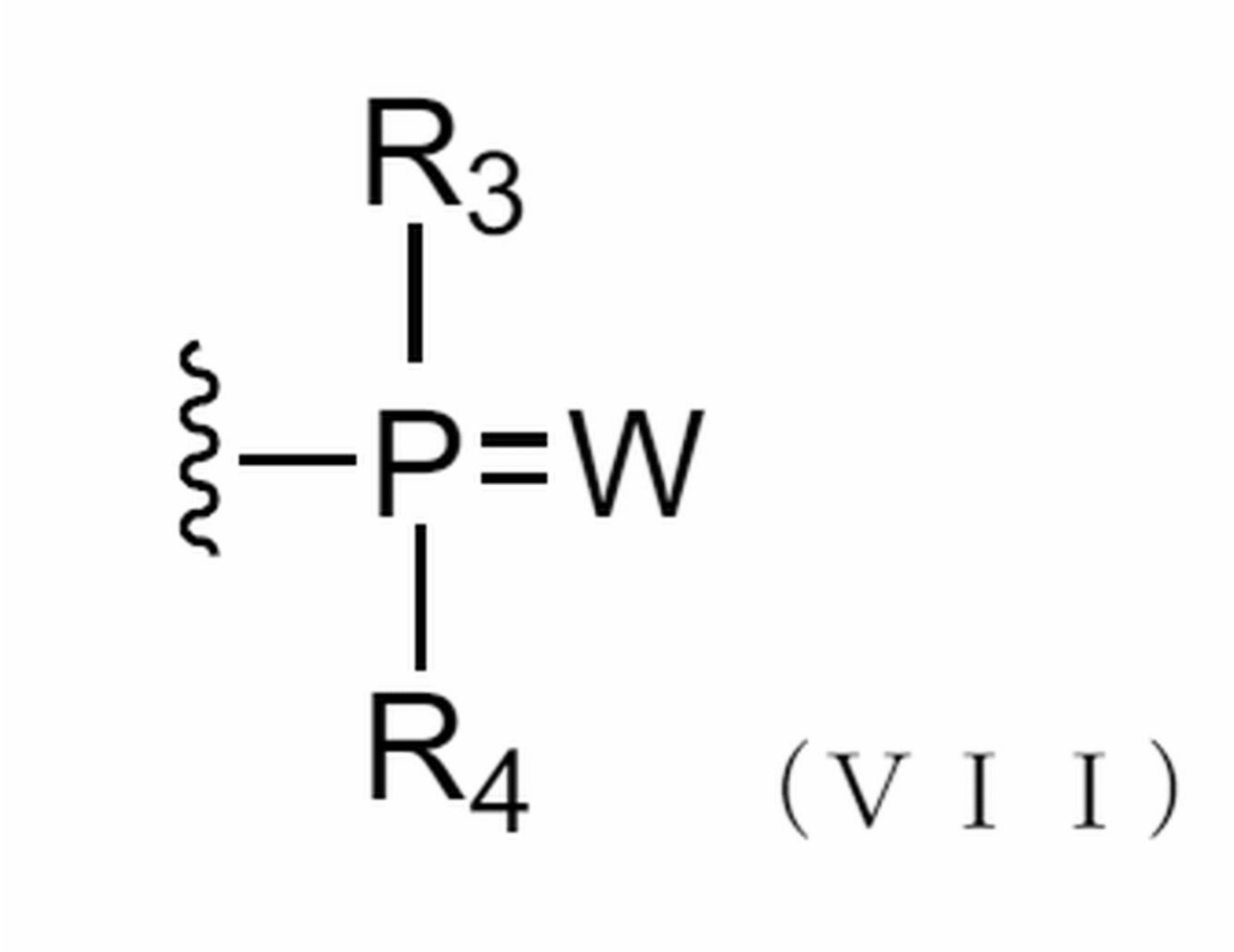
【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第１部門第１区分
【発行日】令和6年6月7日(2024.6.7)

【国際公開番号】WO2019/215333
【公表番号】特表2021-522862(P2021-522862A)
【公表日】令和3年9月2日(2021.9.2)
【出願番号】特願2021-513004(P2021-513004)
【国際特許分類】
Ｃ１２Ｎ 15/11(2006.01)
Ｃ１２Ｎ 15/113(2010.01)
Ａ６１Ｋ 47/54(2017.01)
Ａ６１Ｋ 47/44(2017.01)
Ａ６１Ｋ 47/12(2006.01)
Ａ６１Ｐ 21/04(2006.01)
Ａ６１Ｋ 48/00(2006.01)
Ａ６１Ｋ 9/08(2006.01)
Ａ６１Ｋ 9/20(2006.01)
Ａ６１Ｋ 9/48(2006.01)
Ａ６１Ｋ 9/06(2006.01)
Ｃ１２Ｎ 5/10(2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ１２Ｎ 15/11 ＺＺＮＡ
Ｃ１２Ｎ 15/113 Ｚ
Ａ６１Ｋ 47/54
Ａ６１Ｋ 47/44
Ａ６１Ｋ 47/12
Ａ６１Ｐ 21/04
Ａ６１Ｋ 48/00
Ａ６１Ｋ 9/08
Ａ６１Ｋ 9/20
Ａ６１Ｋ 9/48
Ａ６１Ｋ 9/06
Ｃ１２Ｎ 5/10

【誤訳訂正書】
【提出日】令和6年5月30日(2024.5.30)
【誤訳訂正１】
【訂正対象書類名】明細書
【訂正対象項目名】０１３６
【訂正方法】変更
【訂正の内容】
【０１３６】
本明細書で使用される「リン部分」という用語は、P^{III}またはP^{V}原子価状態のリン原子を含み、式（ＶＩＩ）によって表される部分を指し、

【化１０】



（ＶＩＩ）

、式中、

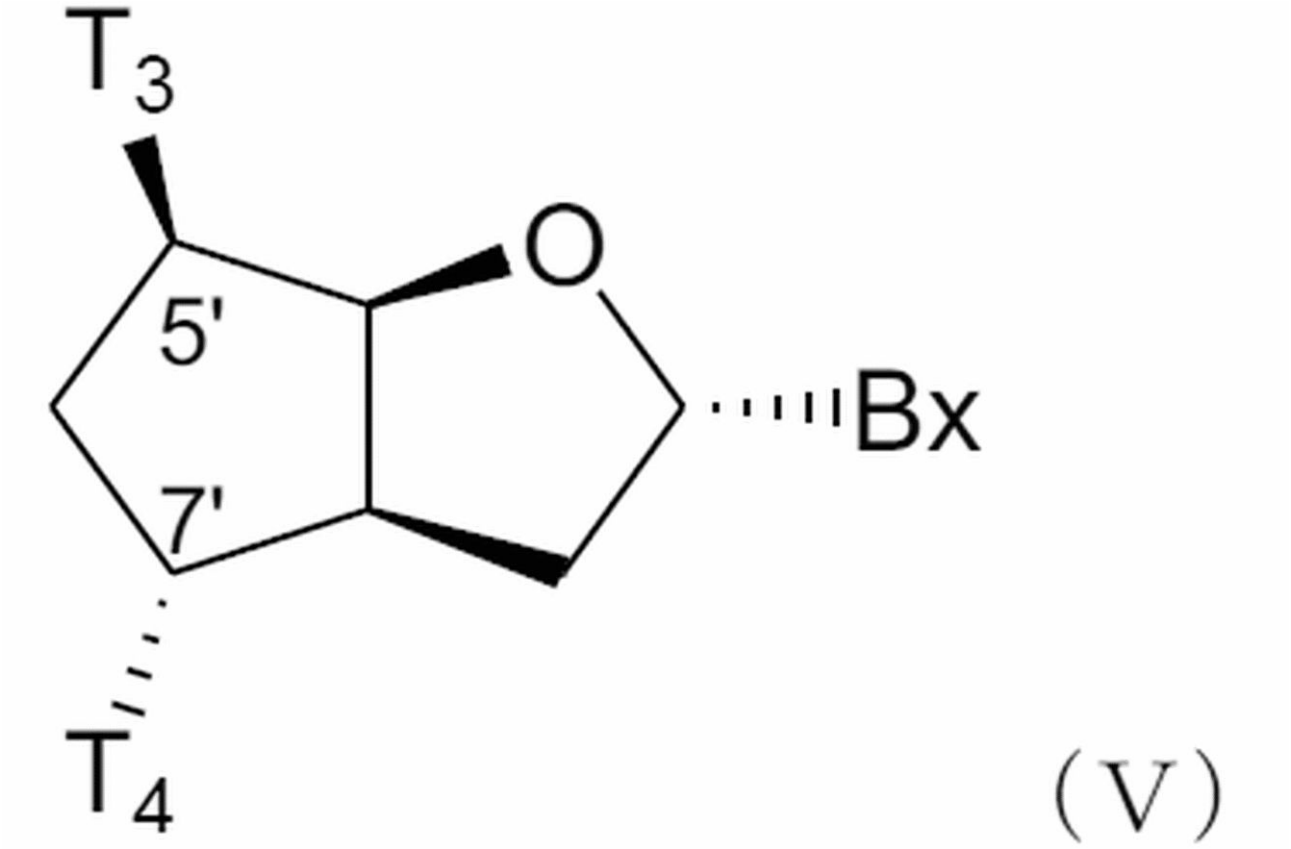
Ｗは、Ｏ、Ｓ、もしくはＳｅを表し、またはＷは、電子対を表し、またはＷは、BH_2を表し、

R_3およびR_4は、互いに独立して、Ｈ、ハロゲン、ＯＨ、OR_5、NR_6R_7、ＳＨ、SR_8、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6ハロアルキル、C_1－C_6アルコキシ、C_1－C_6ハロアルコキシ、C_1－C_6アミノアルキルであり、R_5は、各々が互いに独立してシアノ、ニトロ、ハロゲン、－ＮＨＣ（Ｏ）C_1－C_3アルキル、－ＮＨＣ（Ｏ）C_1－C_3ハロアルキル、C_1－C_3アルキルスルホニルで任意選択により置換された、C_1－C_9アルキル、C_1－C_6アルコキシ；各々が互いに独立してシアノ、ニトロ、ハロゲン、C_1－C_4アルコキシ、C_1－C_4ハロアルキル、C_1－C_4ハロアルコキシ、ＮＨＣ（Ｏ）C_1－C_3アルキル、ＮＨＣ（Ｏ）C_1－C_3ハロアルキル、C_1－C_3アルキルスルホニルで任意選択により置換された、アリール、C_1－C_6アルキレンアリール、C_1－C_6アルキレンジアリール；アセチル；ヒドロキシル保護基であり、R_6およびR_7は、互いに独立して、水素、シアノ、ニトロ、ハロゲン、C_2－C_6アルケニル、C_3－C_6シクロアルキル、C_1－C_3アルコキシで任意選択により置換された、C_1－C_9アルキル；シアノ、ニトロ、ハロゲン、C_1－C_3アルキル、C_1－C_3アルコキシで任意選択により置換された、アリール；アミノ保護基であるか、またはそれらが結合している窒素原子と一緒に複素環を形成し、複素環は、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、およびホモピペラジンから選択され、複素環は、C_1－C_3アルキルで任意選択により置換され、R_8は、チオール保護基であり、波線は、OR_2基の酸素への結合を示している。ＷがＯ、Ｓ、またはＳｅを表す場合、リン部分内のＰ原子はP^V原子価状態である。Ｗが電子対を表す場合、リン部分内のＰ原子はP^{III}原子価である。

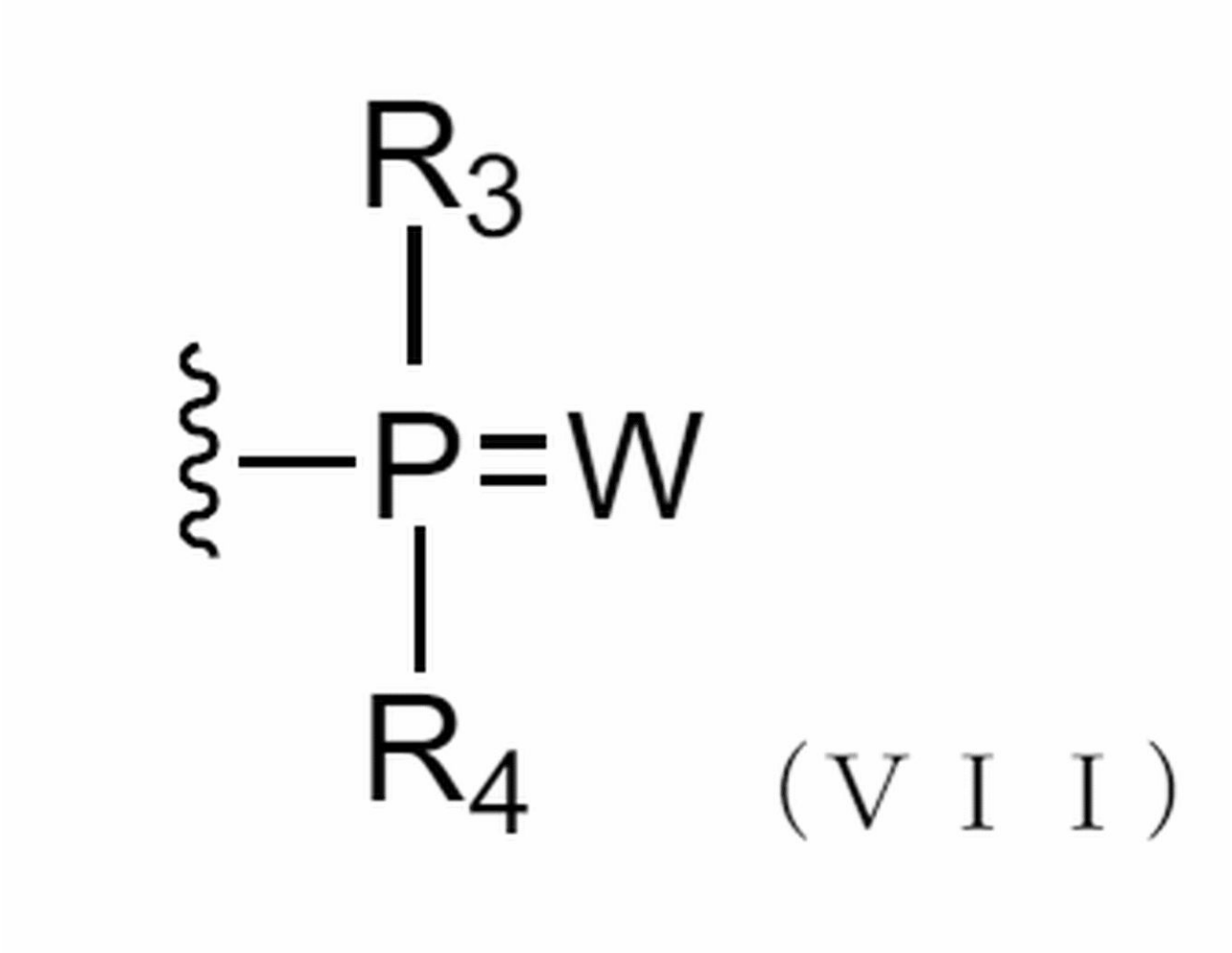
式（ＶＩＩ）の部分には、任意の可能な立体異性体が含まれる。式（ＶＩＩ）の塩が、式（ＶＩＩ）によって表される部分にさらに含まれ、該塩は、無機塩基またはアミンでの処理時に形成することができ、（互いに独立して）R_3およびR_4であるＯＨ基またはＳＨ基との反応から誘導される塩であり得る。ＯＨ基またはＳＨ基との塩形成をもたらす無機塩基またはアミンは、当該技術分野で周知であり、トリメチルアミン、ジエチルアミン、メチルアミン、または水酸化アンモニウムを含む。本発明に含まれるこれらのリン部分は、適切な場合、「O^-HB^+」とも略され、HB^+は、形成された対カチオンを指す。

【誤訳訂正２】
【訂正対象書類名】特許請求の範囲
【訂正対象項目名】全文
【訂正方法】変更
【訂正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
オリゴヌクレオチド－脂質基コンジュゲートであって、オリゴヌクレオチドが残基を含み、前記残基の少なくとも２個が、ホスホジエステル結合によって結合されたアルファアノマービシクロＤＮＡ（ａｂｃ－ＤＮＡ）残基であり、前記脂質基が、前記オリゴヌクレオチドに共有結合しており、
前記脂質基は、８～２４個の炭素原子の炭化水素鎖を有する脂肪酸由来基であり、
前記ａｂｃ－ＤＮＡ残基が、式（Ｖ）を有し、

【化１】



式中、式（Ｖ）の前記少なくとも２個のａｂｃ－ＤＮＡ残基の各々について独立して、
T_3またはT_4の一方は、ヌクレオシド結合基であり、T_3およびT_4の他方は、OR_1、OR_2、５’末端基、７’末端基、またはヌクレオシド結合基であり、
R_1は、Ｈまたはヒドロキシル保護基であり、
R_2は、式（ＶＩＩ）：



（ＶＩＩ）

（式中、
Ｗは、Ｏ、Ｓ、もしくはＳｅを表し、またはＷは、電子対を表し、
R_3およびR_4は、互いに独立して、Ｈ、ハロゲン、ＯＨ、OR_5、NR_6R_7、ＳＨ、SR_8、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6ハロアルキル、C_1－C_6アルコキシ、C_1－C_6ハロアルコキシ、C_1－C_6アミノアルキルであり、
R_5は、各々が互いに独立してシアノ、ニトロ、ハロゲン、－ＮＨＣ（Ｏ）C_1－C_3アルキル、－ＮＨＣ（Ｏ）C_1－C_3ハロアルキル、C_1－C_3アルキルスルホニルで任意選択により置換された、C_1－C_9アルキル；各々が互いに独立してシアノ、ニトロ、ハロゲン、C_1－C_4アルコキシ、C_1－C_4ハロアルキル、C_1－C_4ハロアルコキシ、ＮＨＣ（Ｏ）C_1－C_3アルキル、ＮＨＣ（Ｏ）C_1－C_3ハロアルキル、C_1－C_3アルキルスルホニルで任意選択により置換された、アリール、C_1－C_6アルキレンアリール、C_1－C_6アルキレンジアリール；アセチル；ヒドロキシル保護基であり、
R_6およびR_7は、互いに独立して、水素、シアノ、ニトロ、ハロゲン、C_2－C_6アルケニル、C_3－C_6シクロアルキル、C_1－C_3アルコキシで任意選択により置換された、C_1－C_9アルキル；シアノ、ニトロ、ハロゲン、C_1－C_3アルキル、C_1－C_3アルコキシで任意選択により置換された、アリール；アミノ保護基であるか、またはそれらが結合している窒素原子と一緒に複素環を形成し、複素環は、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、およびホモピペラジンから選択され、複素環は、C_1－C_3アルキルで任意選択により置換され、
R_8は、チオール保護基であり、
波線は、OR_2基の酸素への結合を示している）
のリン部分であり、

Ｂｘは、核酸塩基である、オリゴヌクレオチド－脂質基コンジュゲート。
【請求項２】
前記オリゴヌクレオチドの残基のすべてが、ａｂｃ－ＤＮＡ残基である、請求項１に記載のオリゴヌクレオチド－脂質基コンジュゲート。
【請求項３】
前記少なくとも２個のａｂｃ－ＤＮＡ残基が、ホスホジエステル結合を介して隣接する残基に結合している、請求項１又は２に記載のオリゴヌクレオチド－脂質基コンジュゲート。
【請求項４】
前記オリゴヌクレオチドの残基のすべてが、ａｂｃ－ＤＮＡ残基であり、ホスホジエステル結合を介して結合している、請求項１～３のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド－脂質基コンジュゲート。
【請求項５】
前記脂質基が、前記オリゴヌクレオチドの末端残基に共有結合している、請求項１～４のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド－脂質基コンジュゲート。
【請求項６】
前記オリゴヌクレオチドが、ホスホジエステル結合基、ホスホトリエステル結合基、ホスホロチオエート結合基、ホスホロジチオエート結合基、ホスホネート結合基、ホスホノチオエート結合基、ホスフィネート結合基、ホスホルチオアミデート結合、およびホスホルアミデート結合基からなる群から選択される、リン含有ヌクレオシド結合基を介して結合している残基を含む、請求項１～３のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド－脂質基コンジュゲート。
【請求項７】
前記脂質基が、リンカーを介してオリゴヌクレオチドに結合している、請求項１～６のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド－脂質基コンジュゲート。
【請求項８】
前記リンカーが、炭化水素リンカーまたはポリエチレングリコール（ＰＥＧ）リンカーであるか、又は
前記リンカーが、アミノ－アルキル－ホスホロチオエートリンカー、アミノ－ＰＥＧ－ホスホロチオエートリンカー、アルファ－カルボキシレート－アミノ－アルキルホスホロチオエートリンカー、およびアルファ－カルボキシレート－アミノ－ＰＥＧ－ホスホロチオエートリンカーからなる群から選択される、請求項７に記載のオリゴヌクレオチド－脂質基コンジュゲート。
【請求項９】
前記脂肪酸由来基が、カルボン酸基を含む、及び／又は前記脂肪酸が、ヘキサデカン酸である、請求項１～８のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド－脂質基コンジュゲート。
【請求項１０】
前記脂質基が、チオホスフェート基を介してオリゴヌクレオチドに結合している、請求項１～９のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド－脂質基コンジュゲート。
【請求項１１】
前記オリゴヌクレオチド－脂質基コンジュゲートが、デュシェンヌ型筋ジストロフィー（ＤＭＤ）遺伝子のエクソン５１の一部に対応するプレｍＲＮＡに結合する、請求項１～１０のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド－脂質基コンジュゲート。
【請求項１２】
前記オリゴヌクレオチド－脂質基コンジュゲートが、配列番号４、５、２２～２４、３６～３９、および５１～５５からなる群から選択される配列を含む、請求項１～１０のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド－脂質基コンジュゲート。
【請求項１３】
前記オリゴヌクレオチド－脂質基コンジュゲートが、表３に提供される配列のうちのい

ずれか１つを含む、請求項１～１０のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド－脂質基コンジュゲート。
【請求項１４】
前記オリゴヌクレオチド－脂質基コンジュゲートが、ＤＭＤ遺伝子のエクソン５３の一部に対応するプレｍＲＮＡに結合する、請求項１～１０のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド－脂質基コンジュゲート。
【請求項１５】
前記オリゴヌクレオチド－脂質基コンジュゲートが、表４に提供される配列のうちのいずれか１つを含む、請求項１～１０のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド－脂質基コンジュゲート。
【請求項１６】
前記オリゴヌクレオチド－脂質基コンジュゲートが、ＤＭＤ遺伝子のエクソン４５の一部に対応するプレｍＲＮＡに結合する、請求項１～１０のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド－脂質基コンジュゲート。
【請求項１７】
前記オリゴヌクレオチド－脂質基コンジュゲートが、表５に提供される配列のうちのいずれか１つを含む、請求項１～１０のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド－脂質基コンジュゲート。
【請求項１８】
前記オリゴヌクレオチドが１２～２４個の残基を含む、請求項１～１７のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド－脂質基コンジュゲート。
【請求項１９】
請求項１～１８のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド－脂質基コンジュゲートを好適な担体と組み合わせて含む、医薬組成物。
【請求項２０】
遺伝子から発現されたＲＮＡへのオリゴヌクレオチド－脂質基コンジュゲートのハイブリダイゼーションを可能にすることにより、前記遺伝子の発現を変化させるための医薬の製造における請求項１～１８のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド－脂質基コンジュゲートの使用であって、前記オリゴヌクレオチドは、前記ＲＮＡの一部に相補的な配列を含む、使用。
【請求項２１】
デュシェンヌ型筋ジストロフィー（ＤＭＤ）もしくはベッカー型筋ジストロフィー（ＢＭＤ）を有する対象において、または前記対象に由来する細胞において、ヒトジストロフィンプレｍＲＮＡのエクソン５１のスキッピングを誘導するための医薬の製造における請求項１～１３のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド－脂質基コンジュゲートの使用であって、前記オリゴヌクレオチド－脂質基コンジュゲートは、配列番号４、５、２２～２４、３６～３９、および５１～５５からなる群から選択される配列を含み、前記オリゴヌクレオチド－脂質基コンジュゲートは、前記対象または前記細胞において前記エクソンのスキッピングを誘導し、前記ヒトジストロフィンプレｍＲＮＡのエクソン５１のスキッピングから生成されたｍＲＮＡが、機能的ジストロフィンタンパク質またはベッカー対象のジストロフィンタンパク質をコードする、使用。
【請求項２２】
対象においてまたは前記対象に由来する細胞において、デュシェンヌ型筋ジストロフィー（ＤＭＤ）またはベッカー型筋ジストロフィー（ＢＭＤ）を処置するための医薬の製造における請求項１～１３のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド－脂質基コンジュゲートの使用であって、前記オリゴヌクレオチド－脂質基コンジュゲートは、配列番号４、５、２２～２４、３６～３９、および５１～５５からなる群から選択される配列を含み、前記オリゴヌクレオチド－脂質基コンジュゲートは、ヒトジストロフィンプレｍＲＮＡのエクソン５１のスキッピングを誘導し、前記ヒトジストロフィンプレｍＲＮＡのエクソン５１のスキッピングから生成されたｍＲＮＡが、機能的ジストロフィンタンパク質または

ベッカー対象のジストロフィンタンパク質をコードする、使用。