

【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 4 年 8 月 10 日(2022.8.10)

【国際公開番号】WO2020/028857

【公表番号】特表 2021-533198(P2021-533198A)

【公表日】令和 3 年 12 月 2 日(2021.12.2)

【出願番号】特願 2021-529259(P2021-529259)

【国際特許分類】

A 6 1 K 47/68(2017.01)

C 1 2 N 15/113(2010.01)

C 0 7 K 16/28(2006.01)

A 6 1 P 21/00(2006.01)

C 1 2 N 15/13(2006.01)

A 6 1 K 31/7088(2006.01)

A 6 1 K 38/17(2006.01)

A 6 1 K 48/00(2006.01)

10

【F I】

A 6 1 K 47/68

C 1 2 N 15/113 Z

C 0 7 K 16/28

A 6 1 P 21/00

C 1 2 N 15/13 Z N A

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 K 38/17

A 6 1 K 48/00

20

【手続補正書】

【提出日】令和 4 年 8 月 2 日(2022.8.2)

【手続補正 1】

30

【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】

筋細胞内で機能する非分泌物をコードする筋疾患遺伝子の発現または活性をモジュレートするように構成されている分子ペイロードへ共有結合的に連結された筋標的化剤を含む複合体であって、筋標的化剤は、筋細胞上の内在化する細胞表面受容体へ特異的に結合し、筋標的化剤は、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 8 9 ~ F 7 6 0 の範囲において特異的に結合する筋標的化抗体である、前記複合体。

40

【請求項 2】

分子ペイロードが、筋細胞中の筋疾患遺伝子を標的にするオリゴヌクレオチドを含むか、またはこれからなり、およびここで、オリゴヌクレオチドは、長さが 15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30 または 35 ヌクレオチドであり、および筋疾患遺伝子と相補性のある領域を含み、ここで、相補性のある領域は、長さが少なくとも 12 ヌクレオチドである、請求項 1 に記載の複合体。

【請求項 3】

50

抗トランスフェリン受容体抗体が、

(a) S c F v、F a b フラグメント、F a b ' フラグメント、F ( a b ' ) 2 フラグメント、またはF v フラグメントの形態である；

(b)  $10^{-11}$  M ~  $10^{-6}$  M の K D でヒト T f R 1 に結合する；および/または

(c) ヒト化抗体を含む、

請求項 2 に記載の複合体。

【請求項 4】

オリゴヌクレオチドが、アンチセンスオリゴヌクレオチドまたは s i R N A を含むか、またはこれからなる、請求項 2 または 3 に記載の複合体。

【請求項 5】

オリゴヌクレオチドが、1 個以上の修飾ヌクレオシドを含み、任意にここで、1 個以上の修飾ヌクレオチドは、2' - O - メチル、2' - フルオロ、2' - O - メトキシエチル、および 2' , 4' - 架橋ヌクレオシドからなる群から選択される 2' - 修飾ヌクレオシドである、請求項 2 ~ 4 のいずれか一項に記載の複合体。

【請求項 6】

オリゴヌクレオチドが、ホスホロジアミダートモルホリノオリゴマー ( P M O ) を含む、請求項 2 ~ 5 のいずれか一項に記載の複合体。

【請求項 7】

オリゴヌクレオチドが、1 個以上の修飾ヌクレオシド間連結を含み、任意にここで、オリゴヌクレオチドは、1 個以上のホスホロチオアート連結を含む、請求項 2 ~ 6 のいずれか一項に記載の複合体。

【請求項 8】

オリゴヌクレオチドが、長さが 16 ~ 30 ヌクレオチドであるか、または相補性のある領域が、長さが 15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34 または 35 ヌクレオチドである、請求項 2 ~ 7 のいずれか一項に記載の複合体。

【請求項 9】

筋細胞中の筋疾患遺伝子が、D M P K、D M D、または D U X 4 である、請求項 2 ~ 8 のいずれか一項に記載の複合体。

【請求項 10】

抗トランスフェリン受容体抗体が、切断可能なリンカーを介してオリゴヌクレオチドへ共有結合的に連結されており、ここで、切断可能なリンカーは、バリン - シトルリン配列を含むプロテアーゼ感受性リンカーを含む、請求項 2 ~ 9 のいずれか一項に記載の複合体。

【請求項 11】

抗トランスフェリン受容体抗体が、抗トランスフェリン受容体抗体のリシン残基またはシステイン残基への抱合を介してオリゴヌクレオチドへ共有結合的に連結されている、請求項 2 ~ 10 のいずれか一項に記載の複合体。

【請求項 12】

トランスフェリン受容体に媒介されるオリゴヌクレオチドの筋細胞中への内在化を促進するように構成されている、請求項 2 ~ 11 のいずれか一項に記載の複合体。

【請求項 13】

筋細胞中の筋疾患遺伝子の発現または活性をモジュレートすることによって改善または防止され得る疾患または疾病を処置する方法における使用のための、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の複合体を含む組成物であって、前記方法は、筋細胞を複合体と接触させることを含む、前記組成物。

【請求項 14】

筋疾患を有する対象を処置する方法における使用のための、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の複合体を含む組成物であって、前記方法は、有効量の複合体を対象へ投与することを含む、前記組成物。

10

20

30

40

50

## 【請求項 15】

処置の方法における使用のための、オリゴヌクレオチドへ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筋標的化複合体を含む組成物であって、前記方法は、筋標的化複合体を対象へ投与することを含み；

ここで、オリゴヌクレオチドは、リンカーを介して抗トランスフェリン受容体抗体へ共有結合的に連結されており、ここで、リンカーは、オリゴヌクレオチドの 5' 末端、3' 末端または内部へ共有結合的に連結されており、および抗トランスフェリン受容体抗体上に存在するリシン残基またはシステイン残基を通して抗トランスフェリン受容体抗体へ共有結合的に連結されており、

ここで、リンカーは、バリン - シトルリン配列を含む切断可能なプロテアーゼ感受性リンカーを含み、およびここで、リンカーは、トリアゾールを形成するアジドとアルキンとの間のシクロ付加反応によって抗トランスフェリン受容体抗体および / またはオリゴヌクレオチドへ共有結合的に連結されており、ここで、アジドまたはアルキンは、抗トランスフェリン受容体抗体、オリゴヌクレオチドまたは切断可能なリンカー上に位置付けられており、およびここで、アルキンは、ビシクロノニンまたは置換ビシクロノニンであり； 10

ここで、オリゴヌクレオチドは、i) 少なくとも 1 個の修飾ヌクレオシドおよび / または少なくとも 1 個の修飾ヌクレオシド間連結を含み、ii) 長さが 15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30 または 35 ヌクレオチドであり、および iii) 筋細胞中の筋疾患遺伝子と相補性のある領域を含み、ここで、相補性のある領域は、長さが少なくとも 12 ヌクレオチドであり； 20

ここで、抗トランスフェリン受容体抗体は、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；および

ここで、筋標的化複合体は、注入によって対象へ投与され、およびオリゴヌクレオチドは、切断可能なリンカーの切断後に筋細胞中へ放出される、前記組成物。

30

40

50