

【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1月14日(2025.1.14)

【国際公開番号】WO2022/147207

【公表番号】特表2024-501872(P2024-501872A)

【公表日】令和6年1月16日(2024.1.16)

【年通号数】公開公報(特許)2024-008

【出願番号】特願2023-540488(P2023-540488)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/113(2010.01)

A 6 1 K 47/68(2017.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

A 6 1 P 21/04(2006.01)

A 6 1 K 39/395(2006.01)

A 6 1 K 31/7105(2006.01)

A 6 1 K 31/712(2006.01)

A 6 1 K 31/7125(2006.01)

A 6 1 K 31/713(2006.01)

C 0 7 H 21/02(2006.01)

A 6 1 K 48/00(2006.01)

C 0 7 K 16/28(2006.01)

C 1 2 N 15/13(2006.01)

10

20

【F I】

C 1 2 N 15/113 Z Z N A

A 6 1 K 47/68

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 P 21/04

A 6 1 K 39/395 C

A 6 1 K 39/395 L

A 6 1 K 31/7105

A 6 1 K 31/712

A 6 1 K 31/7125

A 6 1 K 31/713

C 0 7 H 21/02 C S P

A 6 1 K 48/00

C 0 7 K 16/28

C 1 2 N 15/13

30

【手続補正書】

【提出日】令和6年12月27日(2024.12.27)

【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】

s i R N A オリゴヌクレオチドへ共有結合的に連結されている抗トランスフェリン受容体(T f R)抗体を含む複合体であって、ここでs i R N A オリゴヌクレオチドが、長さ

40

50

が 15 ~ 25 ヌクレオチドのアンチセンス鎖を含み、および D U X 4 RNA に対する、長さが少なくとも 16 の連続したヌクレオシドである相補性の領域を含み、およびここで

：  
 ( i ) 配列番号 27 のアミノ酸配列を含む C D R - H 1、配列番号 28 のアミノ酸配列を含む C D R - H 2、配列番号 29 のアミノ酸配列を含む C D R - H 3、配列番号 30 のアミノ酸配列を含む C D R - L 1、配列番号 31 のアミノ酸配列を含む C D R - L 2、および配列番号 32 のアミノ酸配列を含む C D R - L 3；

( i i ) 配列番号 33 のアミノ酸配列を含む C D R - H 1、配列番号 34 のアミノ酸配列を含む C D R - H 2、配列番号 35 のアミノ酸配列を含む C D R - H 3、配列番号 36 のアミノ酸配列を含む C D R - L 1、配列番号 37 のアミノ酸配列を含む C D R - L 2、および配列番号 32 のアミノ酸配列を含む C D R - L 3；

10

または

( i i i ) 配列番号 38 のアミノ酸配列を含む C D R - H 1、配列番号 39 のアミノ酸配列を含む C D R - H 2、配列番号 40 のアミノ酸配列を含む C D R - H 3、配列番号 41 のアミノ酸配列を含む C D R - L 1、配列番号 31 のアミノ酸配列を含む C D R - L 2、および配列番号 42 のアミノ酸配列を含む C D R - L 3 を含む、前記複合体。

【請求項 2】

抗トランスフェリン受容体 ( T f R ) 抗体が、配列番号 76 のアミノ酸配列を含む V H および配列番号 75 のアミノ酸配列を含む V L を含む、請求項 1 に記載の複合体。

【請求項 3】

抗 T f R 抗体が、 F a b であって、ならびに配列番号 101 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 90 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項 1 または 2 に記載の複合体。

20

【請求項 4】

抗体の重鎖が、N 末端ピログルタミン酸を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の複合体。

【請求項 5】

s i R N A オリゴヌクレオチドが、アンチセンス鎖に相補的である少なくとも 18 の連続したヌクレオシドを含むセンス鎖をさらに含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の複合体。

30

【請求項 6】

アンチセンス鎖が、長さが 21 ~ 23 ヌクレオチドであり、および / または、センス鎖が、長さが 19 ~ 21 ヌクレオチドである、請求項 5 に記載の複合体。

【請求項 7】

s i R N A オリゴヌクレオチドが、アンチセンス鎖上に約 1 ~ 約 3 ヌクレオシドの 3 ' 突出を含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の複合体。

【請求項 8】

s i R N A オリゴヌクレオチドが、1 以上の修飾ヌクレオシドを含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の複合体。

【請求項 9】

センス鎖および / またはアンチセンス鎖が、1 以上の修飾されたヌクレオシドを含む、請求項 5 ~ 8 のいずれか一項に記載の複合体。

40

【請求項 10】

1 以上の修飾されたヌクレオシドが、2 ' 修飾ヌクレオシドである、請求項 8 または 9 に記載の複合体。

【請求項 11】

1 以上の 2 ' 修飾ヌクレオシドが、以下：2 ' - フルオロ ( 2 ' - F )、2 ' - O - メチル ( 2 ' - O - M e )、2 ' - O - メトキシエチル ( 2 ' - M O E )、2 ' - O - アミノプロピル ( 2 ' - O - A P )、2 ' - O - ジメチルアミノエチル ( 2 ' - O - D M A O E )、2 ' - O - ジメチルアミノプロピル ( 2 ' - O - D M A P )、2 ' - O - ジメチルアミノエチルオ 50

キシエチル(2'-O-DMAEOE)、2'-O-N-メチルアセトアミド(2'-O-NMA)から選択される、請求項10に記載の複合体。

【請求項12】

センス鎖およびアンチセンス鎖の各ヌクレオシドが、2'修飾ヌクレオシドである、請求項5~11のいずれか一項に記載の複合体。

【請求項13】

各2'修飾ヌクレオシドが、2'-O-メチル(2'-O-Me)修飾ヌクレオシド、または2'-フルオロ(2'-F)修飾ヌクレオシドである、請求項12に記載の複合体。

【請求項14】

オリゴヌクレオチドが、1以上の修飾ヌクレオシド間連結を含む、請求項1~13のいずれか一項に記載の複合体。 10

【請求項15】

1以上の修飾ヌクレオシド間連結が、ホスホロチオアートヌクレオシド間連結を含む、請求項14に記載の複合体。

【請求項16】

センス鎖が、少なくとも2つのヌクレオシド間のホスホロチオアートヌクレオシド間連結を含み、および/または、アンチセンス鎖が、少なくとも2つのヌクレオシド間のホスホロチオアートヌクレオシド間連結を含む、請求項5から15のいずれか一項に記載の複合体。

【請求項17】

センス鎖および/またはアンチセンス鎖が、ホスホロチオアートヌクレオシド間連結を、5'末端または3'末端の第1の、第2の、および/または第3のヌクレオシド間連結を含む、請求項15または16に記載の複合体。 20

【請求項18】

siRNAオリゴヌクレオチドが、5'-ビニルホスホナート修飾を含む、請求項1~17のいずれか一項に記載の複合体。

【請求項19】

オリゴヌクレオチドが、塩の形態である、請求項1~18のいずれか一項に記載の複合体。

【請求項20】

塩が、ナトリウム、カリウム、またはマグネシウムの塩である、請求項19に記載の複合体。 30

【請求項21】

抗TfR抗体およびsiRNAオリゴヌクレオチドが、リンカーを介して共有結合的に連結される、請求項1~20のいずれか一項に記載の複合体。

【請求項22】

リンカーが、バリン-シトルリン配列を含む、請求項21に記載の複合体。

【請求項23】

抗TfR抗体が、siRNAオリゴヌクレオチドのセンス鎖の5'末端に連結される。請求項21または22に記載の複合体。 40

【請求項24】

抗TfR抗体が、抗体のリシン残基への抱合を介して、siRNAオリゴヌクレオチドに共有結合的に連結される、請求項21-23のいずれか1つの複合体

【請求項25】

抗TfR抗体が、抗体のシステイン残基への抱合を介して、siRNAオリゴヌクレオチドに共有結合的に連結される、請求項21-23のいずれか1つの複合体

【請求項26】

細胞中のDUX4発現を低減することによって改善または防御することができる疾患または状態を処置する方法における使用のための複合体であって、前記方法が、前記細胞を、前記複合体と、前記細胞へのsiRNAオリゴヌクレオチドの内在化を促進するのに有 50

効な量で接触させることを含む、請求項 1 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の複合体。

【請求項 2 7】

細胞が筋細胞である、請求項 2 6 に記載の使用のための複合体。

【請求項 2 8】

D U X 4 発現を低減することが、D U X 4 タンパク質および/または m R N A レベルを低減することを含む、請求項 2 6 または 2 7 の使用のための複合体。

【請求項 2 9】

顔面肩甲上腕筋ジストロフィ ( F S H D ) を処置することにおける使用のための請求項 1 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の複合体であって、前記方法が、有効量の複合体を、これを必要とする対象へ投与することを含み、ここで対象が、D U X 4 タンパク質の異常な産生を有する、前記複合体。

10

20

30

40

50