

【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4年12月12日(2022.12.12)

【国際公開番号】WO2020/123574
 【公表番号】特表2022-511055(P2022-511055A)
 【公表日】令和4年1月28日(2022.1.28)
 【年通号数】公開公報(特許)2022-016
 【出願番号】特願2021-531988(P2021-531988)
 【国際特許分類】

10

C 1 2 N 15/113(2010.01)
 C 1 2 N 15/12(2006.01)
 C 0 7 K 7/00(2006.01)
 A 6 1 P 21/04(2006.01)
 A 6 1 P 43/00(2006.01)
 A 6 1 K 48/00(2006.01)
 A 6 1 K 31/7088(2006.01)
 A 6 1 K 47/64(2017.01)

【F I】

C 1 2 N 15/113 Z Z N A
 C 1 2 N 15/12
 C 0 7 K 7/00
 A 6 1 P 21/04
 A 6 1 P 43/00 1 0 5
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 K 48/00
 A 6 1 K 31/7088
 A 6 1 K 47/64

20

【手続補正書】

30

【提出日】令和4年12月2日(2022.12.2)

【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】

選択された標的に結合してヒトジストロフィン遺伝子においてエクソンスキッピングを誘導することができるアンチセンスオリゴマー、またはその薬学的に許容される塩であって、前記アンチセンスオリゴマーが、アニーリング部位として指定されるジストロフィンプレmRNAのエクソン50標的領域に相補的である塩基の配列を含み、前記塩基配列およびアニーリング部位が、以下から選択され、

40

【表 3 0】

アニーリング部位	標的化配列[5'から 3']	配列番号:
H50D(+04-18)	GGG ATC CAG TAT ACT TAC AGG C	配列番号:1
H50D(+07-16)	GAT CCA GTA TAC TTA CAG GCT CC	配列番号:3
H50D(+07-17)	GGA TCC AGT ATA CTT ACA GGC TCC	配列番号:4
H50A(-19+07)	ACT TCC TCT TTA ACA GAA AAG CAT AC	配列番号:5
H50D(+07-15)	ATC CAG TAT ACT TAC AGG CTC C	配列番号:6
H50A(-02+23)	GAG CTC AGA TCT TCT AAC TTC CTC T	配列番号:7
H50D(+06-18)	GGG ATC CAG TAT ACT TAC AGG CTC	配列番号:8
H50D(+07-20)	ATG GGA TCC AGT ATA CTT ACA GGC TCC	配列番号:9

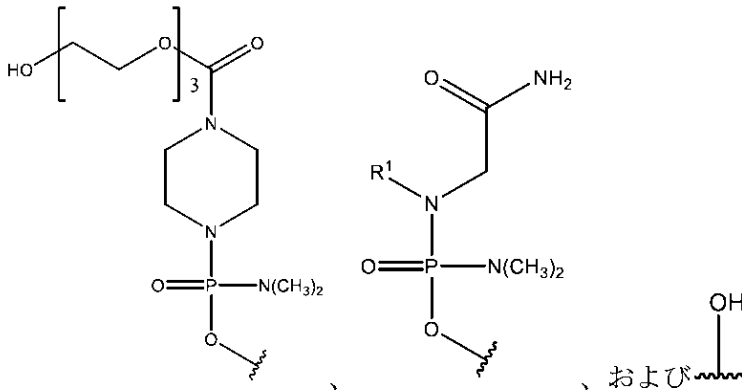
10

式中、配列番号：1～9の各々のTが、チミンまたはウラシルである、アンチセンスオリゴマー、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

前記アンチセンスオリゴマーが、前記アンチセンスオリゴマーの5'末端に結合されたT部分を含むし、前記T部分が、以下から選択され、

【化 1 4 6】



20

30

前記アンチセンスオリゴマーが、任意に細胞膜透過性ペプチドに連結され、

前記アンチセンスオリゴマーが、ヒトジストロフィン遺伝子においてエクソスキッピングを誘導する、請求項1に記載のアンチセンスオリゴマー、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

細胞膜透過性ペプチドが、前記アンチセンスオリゴマーの3'末端に結合される、請求項1～2のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー。

【請求項 4】

前記細胞膜透過性ペプチドが、アルギニンリッチペプチドである、請求項3に記載のアンチセンスオリゴマー。

40

【請求項 5】

前記アルギニンリッチペプチドが、 $-(RXR)_4-R^a$ (配列番号: 15)、 $R-(FFR)_3-R^a$ (配列番号: 16)、 $-B-X-(RXR)_4-R^a$ (配列番号: 17)、 $-B-X-R-(FFR)_3-R^a$ (配列番号: 18)、 $-GLY-R-(FFR)_3-R^a$ (配列番号: 19)、 $-GLY-R_5-R^a$ (配列番号: 20)、 $-R_5-R^a$ (配列番号: 21)、 $-GLY-R_6-R^a$ (配列番号: 11)、および $-R_6-R^a$ (配列番号: 10)からなる群から選択され、式中、 R^a が、H、アシル、ベンゾイル、およびステアロイルから選択され、Rが、アルギニンであり、Xが、6-アミノヘキサン酸であり、Bが、アラニンであり、Fが、フェニルアラニンであり、GLY(またはG)が、グリシンである、請求項4に記載のアンチセンスオリゴマー。

50

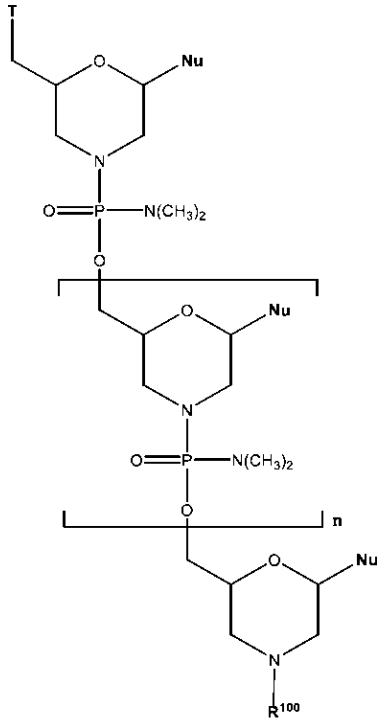
【請求項 6】

前記アンチセンスオリゴマーの核酸塩基が、モルホリノ環構造に連結される、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー。

【請求項 7】

式 (I) に従うアンチセンスオリゴマー、

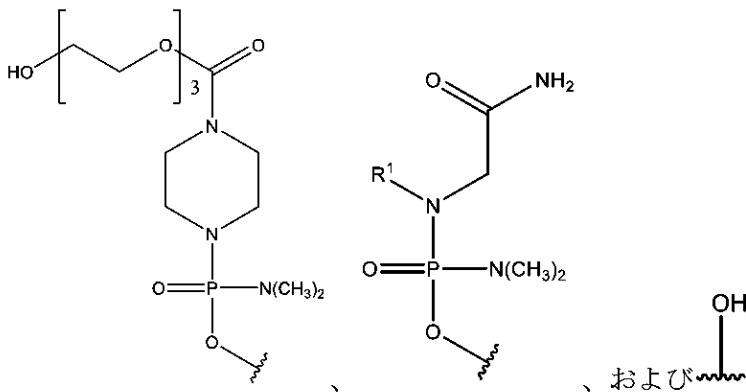
【化 1 4 7】



(I)

またはその薬学的に許容される塩であって、式中、
各 Nu が、一緒になって標的化配列を形成する核酸塩基であり、
T が、

【化 1 4 8】



から選択される部分であり、前記 T 部分の遠位 - OH または - NH₂ が、任意に細胞膜透過性ペプチドに連結され、

R¹⁰⁰ が、水素または細胞膜透過性ペプチドであり、

1 ~ n 個の各 Nu が、5' から 3' に、以下のうちの 1 つにおける前記核酸塩基に対応し

10

20

30

40

50

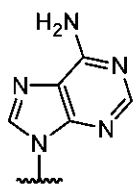
【表 3 1】

アニーリング部位	標的化配列[5'から 3']	配列番号:
H50D(+04-18)	GGG ATC CAG TAT ACT TAC AGG C	配列番号:1
H50D(+07-16)	GAT CCA GTA TAC TTA CAG GCT CC	配列番号:3
H50D(+07-17)	GGA TCC AGT ATA CTT ACA GGC TCC	配列番号:4
H50A(-19+07)	ACT TCC TCT TTA ACA GAA AAG CAT AC	配列番号:5
H50D(+07-15)	ATC CAG TAT ACT TAC AGG CTC C	配列番号:6
H50A(-02+23)	GAG CTC AGA TCT TCT AAC TTC CTC T	配列番号:7
H50D(+06-18)	GGG ATC CAG TAT ACT TAC AGG CTC	配列番号:8
H50D(+07-20)	ATG GGA TCC AGT ATA CTT ACA GGC TCC	配列番号:9

10

式中、A が、

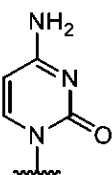
【化 1 4 9】



20

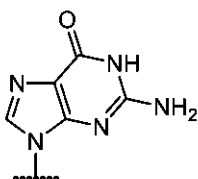
であり、C が、

【化 1 5 0】



であり、G が、

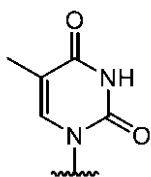
【化 1 5 1】



30

であり、T が、

【化 1 5 2】



40

である、アンチセンスオリゴマー、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

1 ~ n 個の各 Nu が、5' から 3' に、配列番号: 3 に対応する、請求項 7 に記載のアンチセンスオリゴマー。

【請求項 9】

前記アンチセンスオリゴマーが、1 個の細胞膜透過性ペプチドを含有する、請求項 7 ま

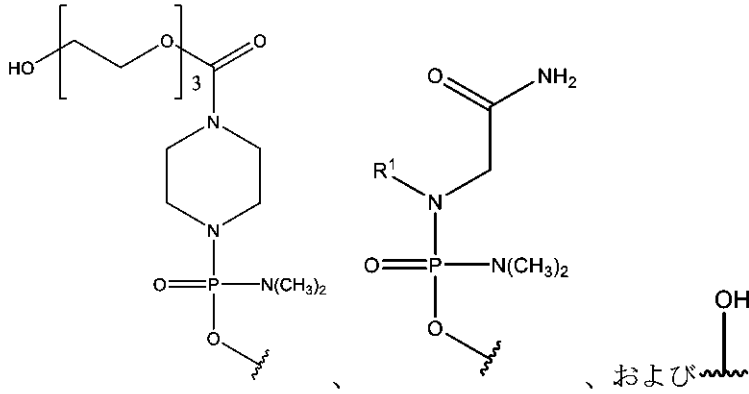
50

たは 8 に記載のアンチセンスオリゴマー。

【請求項 10】

T が、以下から選択される部分である、請求項 7 ~ 9 のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー。

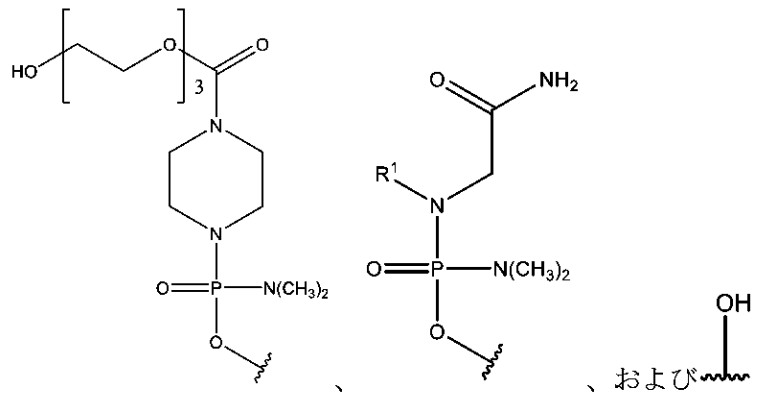
【化 153】



【請求項 11】

T が、以下から選択される部分であり、

【化 154】

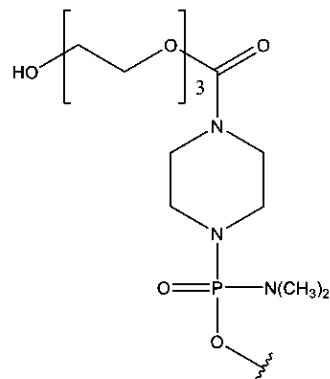


R¹⁰⁰ が、細胞膜透過性ペプチドである、請求項 7 ~ 10 のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー。

【請求項 12】

T が、

【化 155】



であり、

R¹⁰⁰ が、細胞膜透過性ペプチドである、請求項 11 に記載のアンチセンスオリゴマ

一。

【請求項 13】

前記細胞膜透過性ペプチドが、アルギニンリッチペプチドである、請求項 7 ~ 12 のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー。

【請求項 14】

前記アルギニンリッチペプチドが、 $-(RXR)_4-R^a$ (配列番号: 15)、 $R-(FFR)_3-R^a$ (配列番号: 16)、 $-B-X-(RXR)_4-R^a$ (配列番号: 17)、 $-B-X-R-(FFR)_3-R^a$ (配列番号: 18)、 $-GLY-R-(FFR)_3-R^a$ (配列番号: 19)、 $-GLY-R_5-R^a$ (配列番号: 20)、 $-R_5-R^a$ (配列番号: 21)、 $-GLY-R_6-R^a$ (配列番号: 11)、および $-R_6-R^a$ (配列番号: 10) からなる群から選択され、式中、 R^a が、H、アシル、ベンゾイル、およびステアロイルから選択され、R が、アルギニンであり、X が、6-アミノヘキサン酸であり、B が、 α -アラニンであり、F が、フェニルアラニンであり、GLY (または G) が、グリシンである、請求項 13 に記載のアンチセンスオリゴマー。

10

【請求項 15】

前記アンチセンスオリゴマーが、遊離塩基形態である、請求項 7 ~ 14 のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー。

【請求項 16】

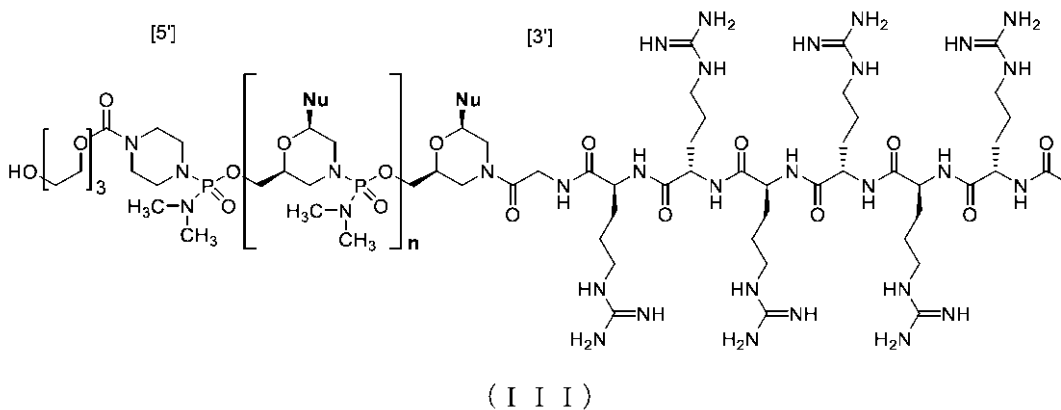
前記アンチセンスオリゴマーが、その薬学的に許容される塩である、請求項 7 ~ 14 のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー。

20

【請求項 17】

式 (III) に従うアンチセンスオリゴマー、

【化 156】



30

またはその薬学的に許容される塩であって、式中、1 ~ n 個の各 Nu が、5' から 3' に、以下のうちの 1 つにおける核酸塩基に対応し、

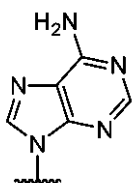
【表 32】

アニーリング部位	標的化配列[5'から3']	配列番号:
H50D(+04-18)	GGG ATC CAG TAT ACT TAC AGG C	配列番号:1
H50D(+07-18)	GGG ATC CAG TAT ACT TAC AGG CTC C	配列番号:2
H50D(+07-16)	GAT CCA GTA TAC TTA CAG GCT CC	配列番号:3
H50D(+07-17)	GGA TCC AGT ATA CTT ACA GGC TCC	配列番号:4
H50A(-19+07)	ACT TCC TCT TTA ACA GAA AAG CAT AC	配列番号:5
H50D(+07-15)	ATC CAG TAT ACT TAC AGG CTC C	配列番号:6
H50A(-02+23)	GAG CTC AGA TCT TCT AAC TTC CTC T	配列番号:7
H50D(+06-18)	GGG ATC CAG TAT ACT TAC AGG CTC	配列番号:8
H50D(+07-20)	ATG GGA TCC AGT ATA CTT ACA GGC TCC	配列番号:9

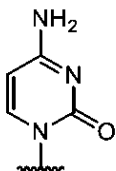
40

50

式中、Aが、
【化157】

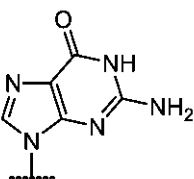


であり、Cが、
【化158】



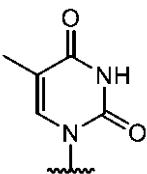
10

であり、Gが、
【化159】



20

であり、Tが、
【化160】



30

であり、式(III)の遠位-OHが、任意に細胞膜透過性ペプチドに連結される、アンチセンスオリゴマー、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項18】

式(III)の1~n個の各Nuが、5'から3'に、配列番号:3に対応する、請求項17に記載のアンチセンスオリゴマー。

【請求項19】

前記アンチセンスオリゴマーが、遊離塩基形態である、請求項17~18のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー。

40

【請求項20】

前記アンチセンスオリゴマーが、その薬学的に許容される塩である、請求項17~18のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー。

【請求項21】

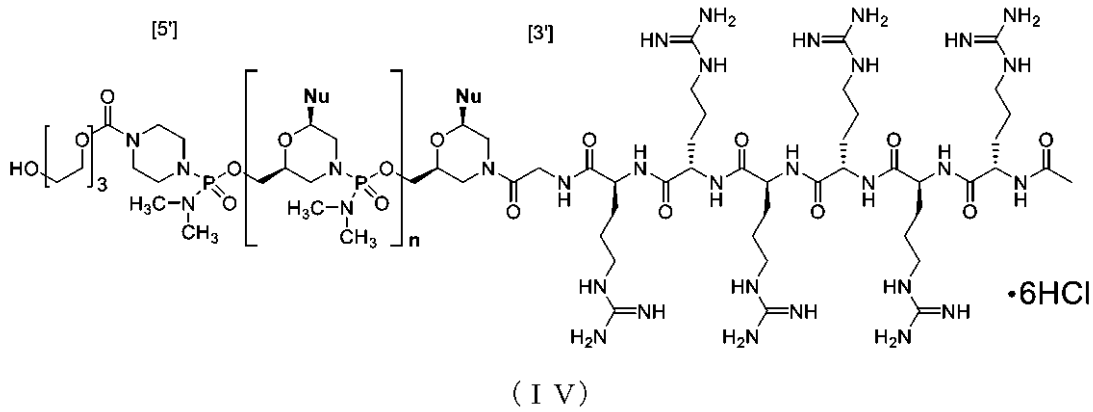
1~n個の各Nuが、5'から3'に、配列番号:3に対応する、請求項20に記載のアンチセンスオリゴマー。

【請求項22】

式(IV)に従うアンチセンスオリゴマーであって、

50

【化 1 6 1】



10

式中、1 ~ n個の各Nuが、5'から3'に、以下のうちの1つにおける核酸塩基に対応し、

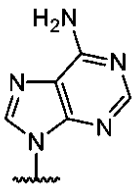
【表 3 3】

アニーリング部位	標的化配列[5'から3']	配列番号:
H50D(+04-18)	GGG ATC CAG TAT ACT TAC AGG C	配列番号:1
H50D(+07-18)	GGG ATC CAG TAT ACT TAC AGG CTC C	配列番号:2
H50D(+07-16)	GAT CCA GTA TAC TTA CAG GCT CC	配列番号:3
H50D(+07-17)	GGA TCC AGT ATA CTT ACA GGC TCC	配列番号:4
H50A(-19+07)	ACT TCC TCT TTA ACA GAA AAG CAT AC	配列番号:5
H50D(+07-15)	ATC CAG TAT ACT TAC AGG CTC C	配列番号:6
H50A(-02+23)	GAG CTC AGA TCT TCT AAC TTC CTC T	配列番号:7
H50D(+06-18)	GGG ATC CAG TAT ACT TAC AGG CTC	配列番号:8
H50D(+07-20)	ATG GGA TCC AGT ATA CTT ACA GGC TCC	配列番号:9

20

式中、Aが、

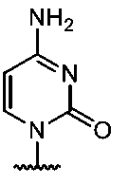
【化 1 6 2】



30

であり、Cが、

【化 1 6 3】

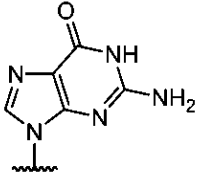


40

であり、Gが、

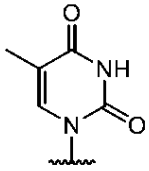
50

【化 1 6 4】



であり、Tが、

【化 1 6 5】



であり、式 (I V) の遠位 - O H が、任意に細胞膜透過性ペプチドに連結される、アンチセンスオリゴマー。

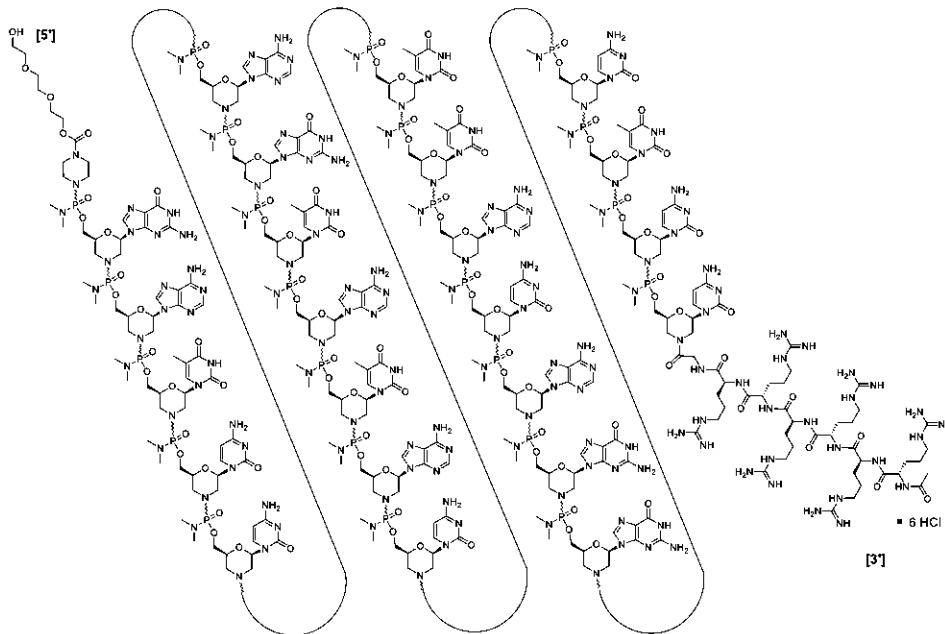
【請求項 2 3】

式 (I V) の 1 ~ n 個の各 Nu が、5' から 3' に、配列番号 : 3 に対応する、請求項 2 2 に記載のアンチセンスオリゴマー。

【請求項 2 4】

前記アンチセンスオリゴマーが、式 (I V a) の構造に従う、請求項 2 2 に記載のアンチセンスオリゴマー。

【化 1 6 6】



(I V a)

【請求項 2 5】

請求項 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマーまたはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項 2 6】

デュシェンヌ型筋ジストロフィー (D M D) の治療を必要とする対象においてそれを行うための、請求項 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマーを含む組成物

10

20

30

40

50

または請求項 2 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 7】

前記対象が、エクソン 5 0 スキッピングに適している前記ジストロフィン遺伝子の変異を有する、請求項 2 6 に記載の組成物。

【請求項 2 8】

対象においてジストロフィン産生を誘導するために mRNA リーディングフレームを修復するための、請求項 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマーを含む組成物または請求項 2 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 9】

前記対象が、エクソン 5 0 スキッピングに適している前記ジストロフィン遺伝子の変異を有する、請求項 2 8 に記載の組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 5 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 5 4】

別の態様において、本開示はまた、デュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）の治療を必要とする対象においてそれを行うためのキットも提供し、対象は、エクソン 5 0 スキッピングに適しているジストロフィン遺伝子の変異を有し、キットは、少なくとも、好適な容器に包装された本開示のアンチセンスオリゴマーと、その使用のための説明書と、を含む。

特定の実施形態では、例えば、以下が提供される：

（項目 1）

選択された標的に結合してヒトジストロフィン遺伝子においてエクソンスキッピングを誘導することができるアンチセンスオリゴマー、またはその薬学的に許容される塩であって、前記アンチセンスオリゴマーが、アニーリング部位として指定されるジストロフィンプレ mRNA のエクソン 5 0 標的領域に相補的である塩基の配列を含み、前記塩基配列およびアニーリング部位が、以下から選択され、

【表 3 0】

アニーリング部位	標的化配列[5'から 3']	配列番号:
H50D(+04-18)	GGG ATC CAG TAT ACT TAC AGG C	配列番号:1
H50D(+07-16)	GAT CCA GTA TAC TTA CAG GCT CC	配列番号:3
H50D(+07-17)	GGA TCC AGT ATA CTT ACA GGC TCC	配列番号:4
H50A(-19+07)	ACT TCC TCT TTA ACA GAA AAG CAT AC	配列番号:5
H50D(+07-15)	ATC CAG TAT ACT TAC AGG CTC C	配列番号:6
H50A(-02+23)	GAG CTC AGA TCT TCT AAC TTC CTC T	配列番号:7
H50D(+06-18)	GGG ATC CAG TAT ACT TAC AGG CTC	配列番号:8
H50D(+07-20)	ATG GGA TCC AGT ATA CTT ACA GGC TCC	配列番号:9

式中、配列番号：1 ~ 9 の各々の T が、チミンまたはウラシルである、アンチセンスオリゴマー、またはその薬学的に許容される塩。

（項目 2）

前記アンチセンスオリゴマーが、前記アンチセンスオリゴマーの 5 ' 末端に結合された T 部分を含有し、前記 T 部分が、以下から選択され、

10

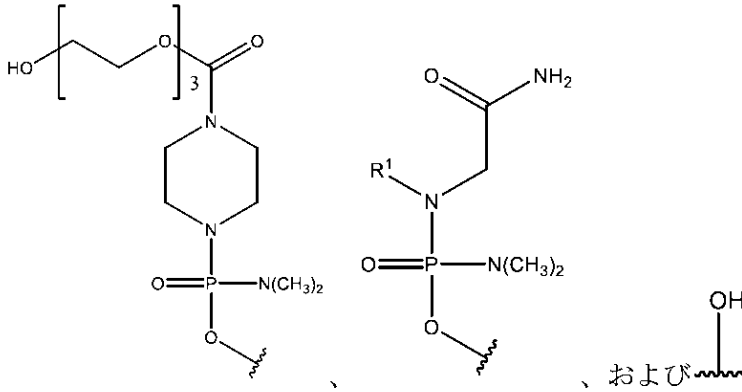
20

30

40

50

【化 1 4 6】



10

前記アンチセンスオリゴマーが、任意に細胞膜透過性ペプチドに連結され、
前記アンチセンスオリゴマーが、ヒトジストロフィン遺伝子においてエクソスキッピングを誘導する、項目 1 に記載のアンチセンスオリゴマー、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 3)

細胞膜透過性ペプチドが、前記アンチセンスオリゴマーの 3' 末端に結合される、項目 1 ~ 2 のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー。

20

(項目 4)

前記細胞膜透過性ペプチドが、アルギニンリッチペプチドである、項目 3 に記載のアンチセンスオリゴマー。

(項目 5)

前記アルギニンリッチペプチドが、 $-(RXR)_4-R^a$ (配列番号: 15)、 $R-(FFR)_3-R^a$ (配列番号: 16)、 $-B-X-(RXR)_4-R^a$ (配列番号: 17)、 $-B-X-R-(FFR)_3-R^a$ (配列番号: 18)、 $-GLY-R-(FFR)_3-R^a$ (配列番号: 19)、 $-GLY-R_5-R^a$ (配列番号: 20)、 $-R_5-R^a$ (配列番号: 21)、 $-GLY-R_6-R^a$ (配列番号: 11)、および $-R_6-R^a$ (配列番号: 10) からなる群から選択され、式中、 R^a が、H、アシル、ベンゾイル、およびステアロイルから選択され、R が、アルギニンであり、X が、6-アミノヘキサン酸であり、B が、 $-$ アラニンであり、F が、フェニルアラニンであり、GLY (または G) が、グリシンである、項目 4 に記載のアンチセンスオリゴマー。

30

(項目 6)

前記アンチセンスオリゴマーの核酸塩基が、モルホリノ環構造に連結される、項目 1 ~ 5 のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー。

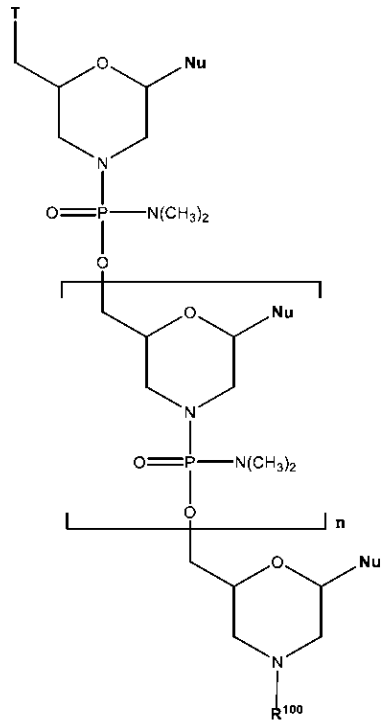
(項目 7)

式 (I) に従うアンチセンスオリゴマー、

40

50

【化 1 4 7】



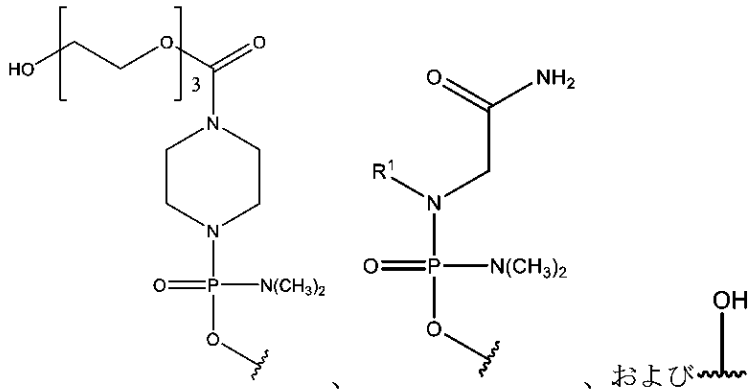
(I)

10

20

またはその薬学的に許容される塩であって、式中、
 各 Nu が、一緒になって標的化配列を形成する核酸塩基であり、
 T が、

【化 1 4 8】



30

から選択される部分であり、前記 T 部分の遠位 - OH または - NH₂ が、任意に細胞膜透
 過性ペプチドに連結され、

R¹⁰⁰ が、水素または細胞膜透過性ペプチドであり、

1 ~ n 個の各 Nu が、5' から 3' に、以下のうちの 1 つにおける前記核酸塩基に対応し、

50

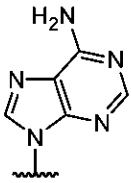
【表 3 1】

アニーリング部位	標的化配列[5'から 3']	配列番号:
H50D(+04-18)	GGG ATC CAG TAT ACT TAC AGG C	配列番号:1
H50D(+07-16)	GAT CCA GTA TAC TTA CAG GCT CC	配列番号:3
H50D(+07-17)	GGA TCC AGT ATA CTT ACA GGC TCC	配列番号:4
H50A(-19+07)	ACT TCC TCT TTA ACA GAA AAG CAT AC	配列番号:5
H50D(+07-15)	ATC CAG TAT ACT TAC AGG CTC C	配列番号:6
H50A(-02+23)	GAG CTC AGA TCT TCT AAC TTC CTC T	配列番号:7
H50D(+06-18)	GGG ATC CAG TAT ACT TAC AGG CTC	配列番号:8
H50D(+07-20)	ATG GGA TCC AGT ATA CTT ACA GGC TCC	配列番号:9

10

式中、A が、

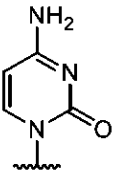
【化 1 4 9】



20

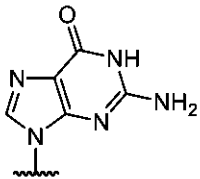
であり、C が、

【化 1 5 0】



であり、G が、

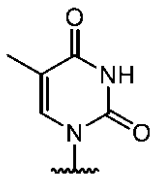
【化 1 5 1】



30

であり、T が、

【化 1 5 2】



40

である、アンチセンスオリゴマー、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 8)

1 ~ n 個の各 Nu が、5' から 3' に、配列番号 : 3 に対応する、項目 7 に記載のアンチセンスオリゴマー。

(項目 9)

前記アンチセンスオリゴマーが、1 個の細胞膜透過性ペプチドを含有する、項目 7 また

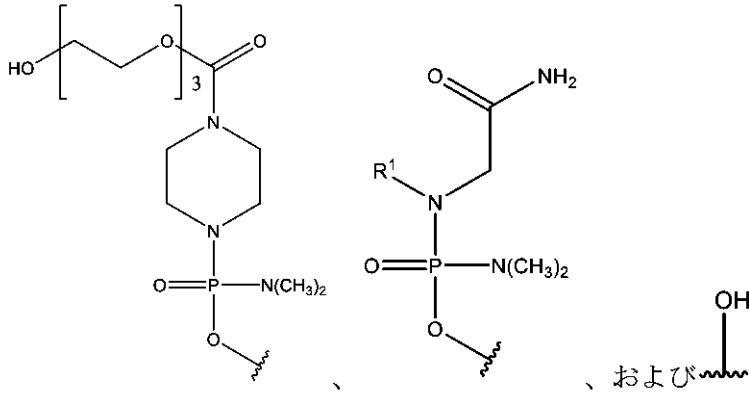
50

は 8 に記載のアンチセンスオリゴマー。

(項目 1 0)

T が、以下から選択される部分である、項目 7 ~ 9 のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー。

【化 1 5 3】

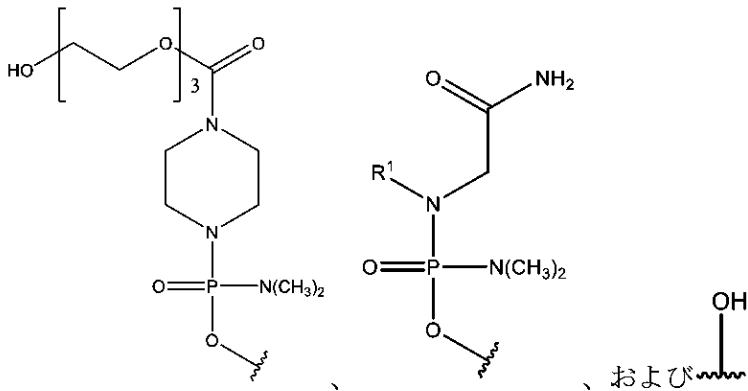


10

(項目 1 1)

T が、以下から選択される部分であり、

【化 1 5 4】



20

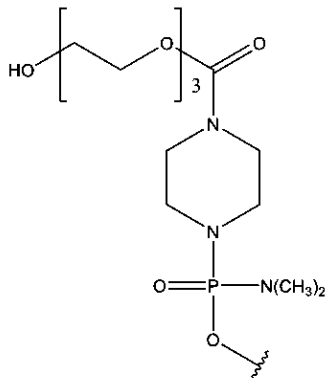
30

R¹⁰⁰ が、細胞膜透過性ペプチドである、項目 7 ~ 10 のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー。

(項目 1 2)

T が、

【化 1 5 5】



40

であり、

R¹⁰⁰ が、細胞膜透過性ペプチドである、項目 1 1 に記載のアンチセンスオリゴマー。

50

(項目 1 3)

前記細胞膜透過性ペプチドが、アルギニンリッチペプチドである、項目 7 ~ 1 2 のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー。

(項目 1 4)

前記アルギニンリッチペプチドが、 $-(RXR)_4-R^a$ (配列番号: 15)、 $R-(FFR)_3-R^a$ (配列番号: 16)、 $-B-X-(RXR)_4-R^a$ (配列番号: 17)、 $-B-X-R-(FFR)_3-R^a$ (配列番号: 18)、 $-GLY-R-(FFR)_3-R^a$ (配列番号: 19)、 $-GLY-R_5-R^a$ (配列番号: 20)、 $-R_5-R^a$ (配列番号: 21)、 $-GLY-R_6-R^a$ (配列番号: 11)、および $-R_6-R^a$ (配列番号: 10) からなる群から選択され、式中、 R^a が、H、アシル、ベンゾイル、およびステアロイルから選択され、R が、アルギニンであり、X が、6-アミノヘキサン酸であり、B が、 α -アラニンであり、F が、フェニルアラニンであり、GLY (または G) が、グリシンである、項目 1 3 に記載のアンチセンスオリゴマー。

(項目 1 5)

前記アンチセンスオリゴマーが、遊離塩基形態である、項目 7 ~ 1 4 のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー。

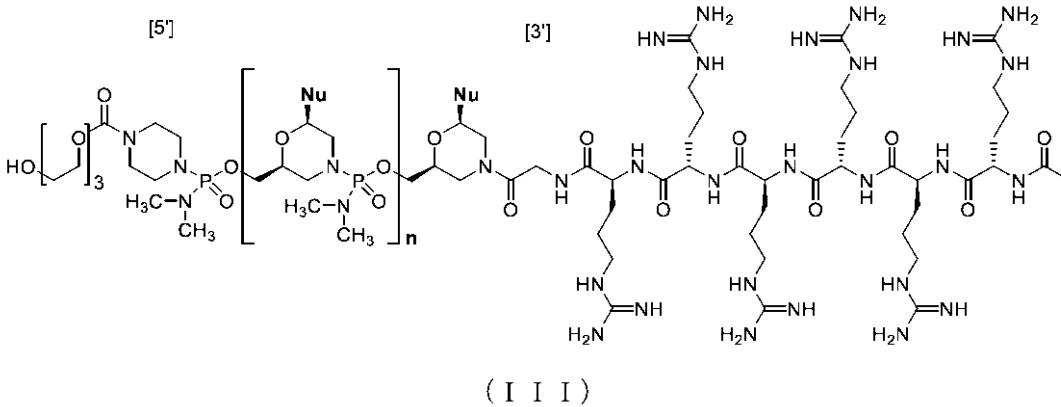
(項目 1 6)

前記アンチセンスオリゴマーが、その薬学的に許容される塩である、項目 7 ~ 1 4 のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー。

(項目 1 7)

式 (I I I) に従うアンチセンスオリゴマー、

【化 1 5 6】



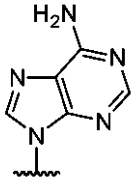
またはその薬学的に許容される塩であって、式中、1 ~ n 個の各 Nu が、5' から 3' に以下のうちの 1 つにおける核酸塩基に対応し、

【表 3 2】

アニーリング部位	標的化配列[5'から 3']	配列番号:
H50D(+04-18)	GGG ATC CAG TAT ACT TAC AGG C	配列番号:1
H50D(+07-18)	GGG ATC CAG TAT ACT TAC AGG CTC C	配列番号:2
H50D(+07-16)	GAT CCA GTA TAC TTA CAG GCT CC	配列番号:3
H50D(+07-17)	GGA TCC AGT ATA CTT ACA GGC TCC	配列番号:4
H50A(-19+07)	ACT TCC TCT TTA ACA GAA AAG CAT AC	配列番号:5
H50D(+07-15)	ATC CAG TAT ACT TAC AGG CTC C	配列番号:6
H50A(-02+23)	GAG CTC AGA TCT TCT AAC TTC CTC T	配列番号:7
H50D(+06-18)	GGG ATC CAG TAT ACT TAC AGG CTC	配列番号:8
H50D(+07-20)	ATG GGA TCC AGT ATA CTT ACA GGC TCC	配列番号:9

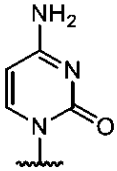
式中、A が、

【化 1 5 7】



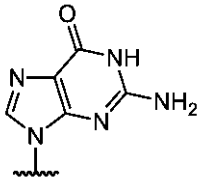
であり、Cが、

【化 1 5 8】



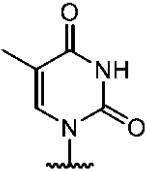
であり、Gが、

【化 1 5 9】



であり、Tが、

【化 1 6 0】



であり、式 (I I I) の遠位 - O H が、任意に細胞膜透過性ペプチドに連結される、アンチセンスオリゴマー、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 1 8)

式 (I I I) の 1 ~ n 個の各 N u が、5 ' から 3 ' に、配列番号 : 3 に対応する、項目 1 7 に記載のアンチセンスオリゴマー。

(項目 1 9)

前記アンチセンスオリゴマーが、遊離塩基形態である、項目 1 7 ~ 1 8 のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー。

(項目 2 0)

前記アンチセンスオリゴマーが、その薬学的に許容される塩である、項目 1 7 ~ 1 8 のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー。

(項目 2 1)

1 ~ n 個の各 N u が、5 ' から 3 ' に、配列番号 : 3 に対応する、項目 2 0 に記載のアンチセンスオリゴマー。

(項目 2 2)

式 (I V) に従うアンチセンスオリゴマーであって、

10

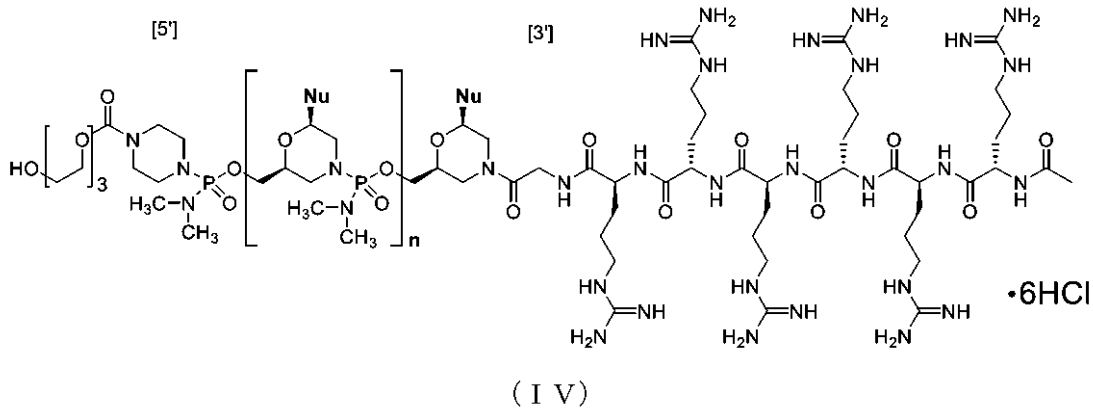
20

30

40

50

【化 1 6 1】



10

式中、1 ~ n個の各Nuが、5'から3'に、以下のうちの1つにおける核酸塩基に対応し、

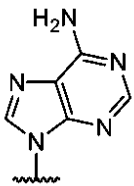
【表 3 3】

アニーリング部位	標的化配列[5'から3']	配列番号:
H50D(+04-18)	GGG ATC CAG TAT ACT TAC AGG C	配列番号:1
H50D(+07-18)	GGG ATC CAG TAT ACT TAC AGG CTC C	配列番号:2
H50D(+07-16)	GAT CCA GTA TAC TTA CAG GCT CC	配列番号:3
H50D(+07-17)	GGA TCC AGT ATA CTT ACA GGC TCC	配列番号:4
H50A(-19+07)	ACT TCC TCT TTA ACA GAA AAG CAT AC	配列番号:5
H50D(+07-15)	ATC CAG TAT ACT TAC AGG CTC C	配列番号:6
H50A(-02+23)	GAG CTC AGA TCT TCT AAC TTC CTC T	配列番号:7
H50D(+06-18)	GGG ATC CAG TAT ACT TAC AGG CTC	配列番号:8
H50D(+07-20)	ATG GGA TCC AGT ATA CTT ACA GGC TCC	配列番号:9

20

式中、Aが、

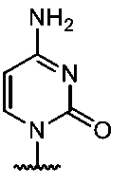
【化 1 6 2】



30

であり、Cが、

【化 1 6 3】

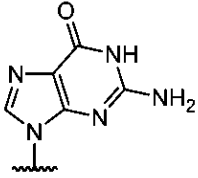


40

であり、Gが、

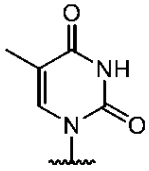
50

【化 1 6 4】



であり、Tが、

【化 1 6 5】



10

であり、式 (I V) の遠位 - O H が、任意に細胞膜透過性ペプチドに連結される、アンチセンスオリゴマー。

(項目 2 3)

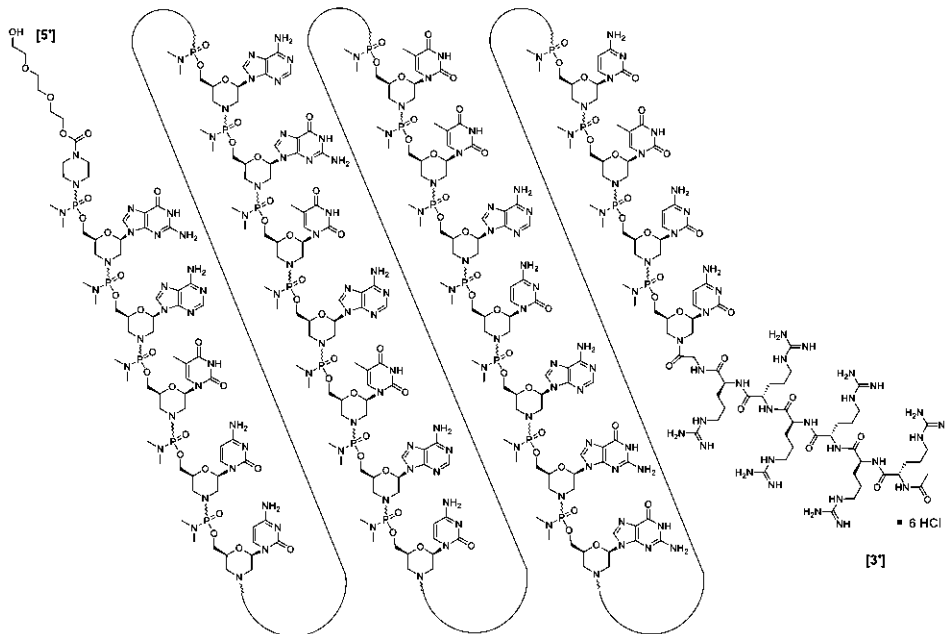
式 (I V) の 1 ~ n 個の各 N u が、5 ' から 3 ' に、配列番号 : 3 に対応する、項目 2 2 に記載のアンチセンスオリゴマー。

20

(項目 2 4)

前記アンチセンスオリゴマーが、式 (I V a) の構造に従う、項目 2 2 に記載のアンチセンスオリゴマー。

【化 1 6 6】



30

40

(I V a)

(項目 2 5)

項目 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマーまたはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

(項目 2 6)

デュシェンヌ型筋ジストロフィー (D M D) の治療を必要とする対象においてそれを行うための方法であって、前記方法が、治療有効量の項目 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の

50

アンチセンスオリゴマーまたは項目 2 5 に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを
含む、方法。

(項目 2 7)

前記対象が、エクソン 5 0 スキッピングに適している前記ジストロフィン遺伝子の変異
を有する、項目 2 6 に記載の方法。

(項目 2 8)

対象においてジストロフィン産生を誘導するために mRNA リーディングフレームを修
復する方法であって、前記方法が、治療有効量の項目 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載のア
ンチセンスオリゴマーまたは項目 2 5 に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含
む、方法。

10

(項目 2 9)

前記対象が、エクソン 5 0 スキッピングに適している前記ジストロフィン遺伝子の変異
を有する、項目 2 8 に記載の方法。

20

30

40

50