

【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3年9月16日(2021.9.16)

【公表番号】特表2020-534253(P2020-534253A)

【公表日】令和2年11月26日(2020.11.26)

【年通号数】公開・登録公報2020-048

【出願番号】特願2020-506776(P2020-506776)

【国際特許分類】

C 0 7 H	21/04	(2006.01)
C 1 2 N	15/11	(2006.01)
C 1 2 N	15/12	(2006.01)
A 6 1 P	21/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
A 6 1 P	25/16	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/712	(2006.01)
A 6 1 K	31/7125	(2006.01)
A 6 1 K	31/7115	(2006.01)

【F I】

C 0 7 H	21/04	Z
C 1 2 N	15/11	Z N A Z
C 1 2 N	15/12	
A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 K	31/712	
A 6 1 K	31/7125	
A 6 1 K	31/7115	

【手続補正書】

【提出日】令和3年8月4日(2021.8.4)

【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】

オリゴヌクレオチドを含む組成物において、前記オリゴヌクレオチドは、糖、塩基又はヌクレオチド間結合の少なくとも1つの修飾を含み、及び前記オリゴヌクレオチドの塩基配列は、C 9 o r f 7 2 遺伝子又はその転写物の塩基配列と同一であるか又はそれに相補的である少なくとも15隣接塩基の塩基配列を含むことを特徴とする組成物。

【請求項2】

請求項1に記載の組成物において、前記オリゴヌクレオチドは、リピート伸長含有C 9 o r f 7 2 転写物のレベルを、前記C 9 o r f 7 2 転写物を含む系に投与されたときに低減することを特徴とする組成物。

**【請求項 3】**

請求項 2 に記載の組成物において、前記リピート伸長含有 C 9 o r f 7 2 転写物は、少なくとも 30、50、100、150、200、300、400、500、600、700、800、900 又は 1000 個の G G G G C C リピートを含むことを特徴とする組成物。

**【請求項 4】**

請求項 4 に記載の組成物において、パーセンテージによって測定されるときの前記リピート伸長含有 C 9 o r f 7 2 転写物のレベルの低減は、パーセンテージによって測定されるときの非リピート伸長含有 C 9 o r f 7 2 転写物のレベルの低減の少なくとも 1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.2.5、3.4、5.6、7.8、9 又は 10 倍であることを特徴とする組成物。

**【請求項 5】**

請求項 1 に記載の組成物において、前記オリゴヌクレオチドは、C 9 o r f 7 2 エクソン 1 a、イントロン 1、エクソン 1 b 又はエクソン 2 における部位にハイブリダイズすることを特徴とする組成物。

**【請求項 6】**

請求項 1 乃至 5 の何れか 1 項に記載の組成物において、前記オリゴヌクレオチドは、結合リンが S<sub>p</sub> 配置である少なくとも 1 つのヌクレオチド間結合を含むことを特徴とする組成物。

**【請求項 7】**

請求項 6 に記載の組成物において、前記オリゴヌクレオチドは、コアと少なくとも 2 つのウイングとを含むことを特徴とする組成物。

**【請求項 8】**

請求項 7 に記載の組成物において、前記第 1 のウイングの糖修飾のパターンは、前記第 2 のウイングの糖修飾のパターンと異なることを特徴とする組成物。

**【請求項 9】**

請求項 8 に記載の組成物において、前記第 1 のウイングは、2' - O M e を含み、及び前記第 2 のウイングは、含まないことを特徴とする組成物。

**【請求項 10】**

請求項 8 に記載の組成物において、前記第 2 のウイングは、2' - M O E を含み、及び前記第 1 のウイングは、含まないことを特徴とする組成物。

**【請求項 11】**

請求項 8 に記載の組成物において、前記第 1 のウイングは、2' - O M e を含み、及び前記第 2 のウイングは、含まず、前記第 2 のウイングは、2' - M O E を含み、及び前記第 1 のウイングは、含まないことを特徴とする組成物。

**【請求項 12】**

- a ) 共通の塩基配列、
- b ) 共通の骨格結合のパターン、
- c ) 共通の骨格キラル中心のパターン

によって特徴付けられる特定のオリゴヌクレオチドタイプのオリゴヌクレオチドを含む組成物において、

同じ共通の塩基配列を有するオリゴヌクレオチドの実質的にラセミ体の製剤と比べて、前記組成物が前記特定のオリゴヌクレオチドタイプのオリゴヌクレオチドについて集積されていることにおいてキラル制御されており、

前記オリゴヌクレオチドは、C 9 o r f 7 2 を標的とすることを特徴とする組成物。

**【請求項 13】**

ウイング - コア - ウイング構造、又はウイング - コア構造、又はコア - ウイング構造の又はそれを含むオリゴヌクレオチドにおいて、前記コアは、

$$(N_p)_t [(O_p / R_p)_n (S_p)_m]_y$$

(式中、

t は、 1 ~ 5 0 であり、

n は、 1 ~ 1 0 であり、

m は、 1 ~ 5 0 であり、

y は、 1 ~ 1 0 であり、

N<sub>p</sub> は、 R<sub>p</sub> 又は S<sub>p</sub> の何れかであり、

S<sub>p</sub> は、 キラル修飾ヌクレオチド間結合のキラルな結合リンの S 配置を示し、

O<sub>p</sub> は、 天然リン酸結合のアキラルな結合リンを示し、 及び

R<sub>p</sub> は、 キラル修飾ヌクレオチド間結合のキラルな結合リンの S 配置を示し、

y は、 1 ~ 1 0 であり、

各ウイングは、 独立に 1 つ以上の核酸塩基を含む )

の骨格キラル中心 ( 結合リン ) のパターンを含み、

前記オリゴヌクレオチドの塩基配列は、 C 9 o r f 7 2 遺伝子又はその転写物の塩基配列と同一であるか又はそれに相補的である少なくとも 1 5 、 1 6 、 1 7 、 1 8 、 1 9 、 2 0 、 2 1 、 2 2 、 2 3 、 2 4 又は 2 5 隣接塩基の塩基配列を含むことを特徴とするオリゴヌクレオチド。

#### 【請求項 1 4】

請求項 1 3 に記載のオリゴヌクレオチドにおいて、 ウィング - コア - ウィング構造のものであることを特徴とするオリゴヌクレオチド。

#### 【請求項 1 5】

請求項 1 3 又は 1 4 に記載のオリゴヌクレオチドにおいて、 N<sub>p</sub> は、 S<sub>p</sub> であることを特徴とするオリゴヌクレオチド。

#### 【請求項 1 6】

請求項 1 3 又は 1 4 に記載のオリゴヌクレオチドにおいて、 前記パターンは、 少なくとも 1 つの R<sub>p</sub> を含むことを特徴とするオリゴヌクレオチド。

#### 【請求項 1 7】

請求項 1 3 乃至 1 6 の何れか 1 項に記載のオリゴヌクレオチドにおいて、 前記パターンは、 少なくとも 1 つの O<sub>p</sub> を含むことを特徴とするオリゴヌクレオチド。

#### 【請求項 1 8】

請求項 1 3 又は 1 4 に記載のオリゴヌクレオチドにおいて、 前記パターンは、 ( N<sub>p</sub> )<sub>t</sub> [ ( O<sub>p</sub> )<sub>n</sub> ( S<sub>p</sub> )<sub>m</sub> ]<sub>y</sub> であることを特徴とするオリゴヌクレオチド。

#### 【請求項 1 9】

請求項 1 3 又は 1 4 に記載のオリゴヌクレオチドにおいて、 前記パターンは、 ( N<sub>p</sub> )<sub>t</sub> [ ( R<sub>p</sub> )<sub>n</sub> ( S<sub>p</sub> )<sub>m</sub> ]<sub>y</sub> であることを特徴とするオリゴヌクレオチド。

#### 【請求項 2 0】

請求項 1 3 乃至 1 9 の何れか 1 項に記載のオリゴヌクレオチドにおいて、 少なくとも 1 つの n は、 1 であることを特徴とするオリゴヌクレオチド。

#### 【請求項 2 1】

請求項 1 3 乃至 1 9 の何れか 1 項に記載のオリゴヌクレオチドにおいて、 各 n は、 1 であることを特徴とするオリゴヌクレオチド。

#### 【請求項 2 2】

請求項 1 3 乃至 2 1 の何れか 1 項に記載のオリゴヌクレオチドにおいて、 y は、 1 であることを特徴とするオリゴヌクレオチド。

#### 【請求項 2 3】

請求項 1 3 乃至 2 1 の何れか 1 項に記載のオリゴヌクレオチドにおいて、 y は、 2 であることを特徴とするオリゴヌクレオチド。

#### 【請求項 2 4】

請求項 1 3 乃至 2 3 の何れか 1 項に記載のオリゴヌクレオチドにおいて、 t は、 2 ~ 2 0 であることを特徴とするオリゴヌクレオチド。

#### 【請求項 2 5】

請求項 1 3 乃至 2 4 の何れか 1 項に記載のオリゴヌクレオチドにおいて、 少なくとも 1

つのmは、2～20であることを特徴とするオリゴヌクレオチド。

【請求項26】

請求項13乃至24の何れか1項に記載のオリゴヌクレオチドにおいて、少なくとも1つのmは、3、4、5、6、7、8、9又は10であることを特徴とするオリゴヌクレオチド。

【請求項27】

請求項13乃至26の何れか1項に記載のオリゴヌクレオチドにおいて、各mは、独立に2～20であることを特徴とするオリゴヌクレオチド。

【請求項28】

請求項13乃至27の何れか1項に記載のオリゴヌクレオチドにおいて、前記2つの環は、異なる糖修飾を含むことを特徴とするオリゴヌクレオチド。

【請求項29】

請求項13乃至27の何れか1項に記載のオリゴヌクレオチドにおいて、一方のウイングは、他方のウイングにない糖修飾を含むことを特徴とするオリゴヌクレオチド。

【請求項30】

請求項13乃至29の何れか1項に記載のオリゴヌクレオチドにおいて、前記コアのヌクレオシド単位は、2' - 置換を含まない(2'位に2つの-Hを含む)ことを特徴とするオリゴヌクレオチド。

【請求項31】

請求項13乃至30の何れか1項に記載のオリゴヌクレオチドにおいて、前記コアのヌクレオシド単位は、糖修飾を含まないことを特徴とするオリゴヌクレオチド。

【請求項32】

請求項13乃至31の何れか1項に記載のオリゴヌクレオチドにおいて、各ウイングヌクレオシド単位は、独立に糖修飾を含むことを特徴とするオリゴヌクレオチド。

【請求項33】

請求項13乃至32の何れか1項に記載のオリゴヌクレオチドにおいて、前記オリゴヌクレオチドの前記塩基配列は、何れのリピートとも同一又は相補的でない配列を含むことを特徴とするオリゴヌクレオチド。

【請求項34】

請求項13乃至32の何れか1項に記載のオリゴヌクレオチドにおいて、前記オリゴヌクレオチドの前記塩基配列は、前記GGGGCCリピートと同一又は相補的でない配列を含むことを特徴とするオリゴヌクレオチド。

【請求項35】

請求項13乃至32の何れか1項に記載のオリゴヌクレオチドにおいて、前記オリゴヌクレオチドの前記塩基配列は、前記GGGGCCリピートと同一又は相補的でないことを特徴とするオリゴヌクレオチド。

【請求項36】

請求項13乃至35の何れか1項に記載のオリゴヌクレオチドにおいて、前記オリゴヌクレオチドの前記塩基配列は、C9orf72イントロン配列を標的とする配列を含むことを特徴とするオリゴヌクレオチド。

【請求項37】

請求項36に記載のオリゴヌクレオチドにおいて、疾患関連C9orf72産物のレベルを優先的に低減することを特徴とするオリゴヌクレオチド。

【請求項38】

請求項37に記載のオリゴヌクレオチドにおいて、前記産物は、伸長GGGGGCCリピートを含む転写物であることを特徴とするオリゴヌクレオチド。

【請求項39】

請求項37に記載のオリゴヌクレオチドにおいて、前記産物は、少なくとも30、50、100、200、300、400又は500個のGGGGGCCリピートを含む転写物であることを特徴とするオリゴヌクレオチド。

**【請求項 4 0】**

請求項 3 7 に記載のオリゴヌクレオチドにおいて、前記産物は、伸長 G G G G C C リピートを含むアンチセンス転写物であることを特徴とするオリゴヌクレオチド。

**【請求項 4 1】**

請求項 3 7 に記載のオリゴヌクレオチドにおいて、前記産物は、ジペプチドリピートタンパク質であることを特徴とするオリゴヌクレオチド。

**【請求項 4 2】**

請求項 1 3 乃至 4 1 の何れか 1 項に記載のオリゴヌクレオチドにおいて、少なくとも 5 0 %、6 0 %、7 0 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 % 又は 9 9 % のジアステレオマー純度を有することを特徴とするオリゴヌクレオチド。

**【請求項 4 3】**

請求項 1 乃至 1 2 の何れか 1 項に記載の組成物において、前記オリゴヌクレオチドは、請求項 1 3 乃至 4 2 の何れか 1 項に記載のオリゴヌクレオチドであることを特徴とする組成物。

**【請求項 4 4】**

医薬組成物において、( i ) 請求項 1 3 乃至 4 2 の何れか 1 項に記載のオリゴヌクレオチド又はその薬学的に許容可能な塩、及び ( ii ) 1 つ又は複数の薬学的に許容可能な担体を含むことを特徴とする医薬組成物。

**【請求項 4 5】**

- a ) 共通の塩基配列、
- b ) 共通の骨格結合のパターン、
- c ) 共通の骨格キラル中心のパターン

を有する複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物において、

前記組成物中の前記複数のオリゴヌクレオチドのレベルがランダムでないことにおいてキラル制御されており、

特定のオリゴヌクレオチドタイプの各オリゴヌクレオチドは、独立に、請求項 1 3 乃至 4 2 の何れか 1 項に記載のオリゴヌクレオチド又はその塩であることを特徴とするオリゴヌクレオチド組成物。

**【請求項 4 6】**

- a ) 共通の塩基配列、
- b ) 共通の骨格結合のパターン、
- c ) 共通の骨格キラル中心のパターン

によって特徴付けられる特定のオリゴヌクレオチドタイプのオリゴヌクレオチドを含む組成物において、

同じ共通の塩基配列を有するオリゴヌクレオチドの実質的にラセミ体の製剤と比べて、前記組成物が前記特定のオリゴヌクレオチドタイプのオリゴヌクレオチドについて集積されていることにおいてキラル制御されており、

前記特定のオリゴヌクレオチドタイプの各オリゴヌクレオチドは、独立に、請求項 1 3 乃至 4 2 の何れか 1 項に記載のオリゴヌクレオチド又はその塩であることを特徴とするオリゴヌクレオチド組成物。

**【請求項 4 7】**

請求項 4 4 に記載の医薬組成物において、当該医薬組成物が、C 9 o r f 7 2 伸長リピートに関連する病態、障害及び / 又は疾患に罹患しているか又はそれに罹り易い対象を治療するためのものであることを特徴とする医薬組成物。

**【請求項 4 8】**

請求項 4 7 に記載の医薬組成物において、前記病態、障害及び / 又は疾患は、筋萎縮性側索硬化症 (A L S) 、前頭側頭型認知症 (F T D) 、大脳皮質基底核変性症候群 (C B D) 、非定型パーキンソン症候群、オリーブ橋小脳変性症 (O P C D) 又はアルツハイマー病であることを特徴とする医薬組成物。

**【請求項 4 9】**

請求項4\_7に記載の医薬組成物において、前記病態、障害及び／又は疾患は、筋萎縮性側索硬化症（A L S）であることを特徴とする医薬組成物。

【請求項 5 0】

請求項4\_7に記載の医薬組成物において、前記病態、障害及び／又は疾患は、前頭側頭型認知症（F T D）であることを特徴とする医薬組成物。

【請求項 5 1】

細胞におけるC 9 o r f 7 2 標的遺伝子又はその遺伝子産物の活性、発現及び／又はレベルを低下させる方法において、請求項1乃至5\_0の何れか1項に記載のオリゴヌクレオチド又は組成物を前記細胞に導入することを含むことを特徴とする方法。

【請求項 5 2】

細胞において非リピート伸長含有C 9 o r f 7 2 RNA 転写物に対してリピート伸長含有C 9 o r f 7 2 RNA 転写物を優先的にノックダウンする方法において、前記リピート伸長含有C 9 o r f 7 2 RNA 転写物及び前記非リピート伸長含有C 9 o r f 7 2 RNA 転写物を含む細胞を、請求項1乃至5\_0の何れか1項に記載のオリゴヌクレオチド又は組成物に接触させることを含み、

前記オリゴヌクレオチドは、前記リピート伸長含有C 9 o r f 7 2 RNA 転写物中に存在するか又はその中の配列に相補的な配列を含み、

前記オリゴヌクレオチドは、細胞において、非リピート伸長含有C 9 o r f 7 2 RNA 転写物に対してリピート伸長含有C 9 o r f 7 2 RNA 転写物の優先的なノックダウンを導くことを特徴とする方法。