

【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2月22日(2022.2.22)

【国際公開番号】WO2019/161105  
 【公表番号】特表2021-513851(P2021-513851A)  
 【公表日】令和3年6月3日(2021.6.3)  
 【出願番号】特願2020-543576(P2020-543576)  
 【国際特許分類】

C 1 2 N 15/113(2010.01)  
 C 1 2 N 5/10(2006.01)  
 A 6 1 K 31/7088(2006.01)  
 A 6 1 K 48/00(2006.01)  
 A 6 1 P 43/00(2006.01)  
 A 6 1 P 3/00(2006.01)

10

【F I】

C 1 2 N 15/113 1 4 0 Z  
 C 1 2 N 5/10 Z N A  
 A 6 1 K 31/7088  
 A 6 1 K 48/00  
 A 6 1 P 43/00 1 1 1  
 A 6 1 P 43/00 1 0 5  
 A 6 1 P 3/00

20

【手続補正書】

【提出日】令和4年2月14日(2022.2.14)

【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

30

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

エクソン6、5'-隣接イントロン、3'-隣接イントロン、またはエクソン6及び前記5'-隣接もしくは3'-隣接イントロンの組み合わせにあるATP7B標的配列と少なくとも70%相補的な核酸塩基配列を含む、アンチセンスオリゴヌクレオチド。

【請求項2】

前記ATP7B標的配列は、配列番号1の位置54672~54680、54691~54701、又は54492~54506の間に位置する少なくとも1つのヌクレオチドを含む、請求項1に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

40

【請求項3】

前記ATP7B標的配列は、配列番号1の位置54472~54516、54522~54593、及び54665~54718の間に位置する少なくとも1つのヌクレオチドを含む、請求項1に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

【請求項4】

前記核酸塩基配列は、前記5'-隣接イントロン内の配列と相補的である、請求項1に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

【請求項5】

前記ATP7B標的配列は、配列番号1の位置54517までの間の前記5'-隣接イントロン内に位置する、請求項1に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

50

## 【請求項 6】

前記核酸塩基配列は、配列番号 1 1 9、1 2 0、1 2 1、1 2 2、1 2 3、または 1 2 4 と少なくとも 7 0 % の配列同一性を有する、請求項 1 に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

## 【請求項 7】

前記 A T P 7 B 標的配列は、配列番号 1 の位置 5 4 5 2 2 から 5 4 5 8 1 の間の前記 5' - 隣接イントロン内に位置する、請求項 1 に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

## 【請求項 8】

前記核酸塩基配列は、配列番号 3、4、5、6、7、8、9、または 1 0 と少なくとも 7 0 % の配列同一性を有する、請求項 1 に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

10

## 【請求項 9】

前記 A T P 7 B 標的配列は、前記 5' - 隣接イントロン及びエクソン 6 の前記組み合わせ内に位置する、請求項 1 に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

## 【請求項 1 0】

前記 A T P 7 B 標的配列は、配列番号 1 の位置 5 4 5 6 2 から 5 4 5 9 3 の間の前記 5' - 隣接イントロン及びエクソン 6 の前記組み合わせ内に位置する、請求項 1 に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

## 【請求項 1 1】

前記核酸塩基配列は、配列番号 1 1 と少なくとも 7 0 % の配列同一性を有する、請求項 1 に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

20

## 【請求項 1 2】

前記 A T P 7 B 標的配列は、エクソン 6 または前記 3' - 隣接イントロン及びエクソン 6 の前記組み合わせ内に位置する、請求項 1 に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

## 【請求項 1 3】

前記 A T P 7 B 標的配列は、配列番号 1 の位置 5 4 6 3 1 から 5 4 6 7 7 の間に位置する、請求項 1 に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

## 【請求項 1 4】

前記核酸塩基配列は、配列番号 2 2、2 3、2 4、または 2 5 と少なくとも 7 0 % の配列同一性を有する、請求項 1 に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

## 【請求項 1 5】

前記 A T P 7 B 標的配列は、前記 3' - 隣接イントロン内に位置する、請求項 1 に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

30

## 【請求項 1 6】

前記 A T P 7 B 標的配列は、配列番号 1 の位置 5 4 6 5 5 から 5 4 7 3 8 の間に位置する、請求項 1 に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

## 【請求項 1 7】

前記オリゴヌクレオチドの前記 5' - 末端ヌクレオチドは、配列番号 1 の位置 5 4 6 9 5 または位置 5 4 6 9 6 のいずれとも相補的でない、請求項 2、1 5、又は 1 6 に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

## 【請求項 1 8】

前記核酸塩基配列は、配列番号 2 8、2 9、3 0、3 1、3 2、3 3、3 4、3 5、3 6、3 7、3 8、3 9、4 0、4 1、4 2、4 3、4 4、4 5、4 6、4 7、4 8、4 9、5 0、5 1、5 2、5 4、5 5、5 6、5 7、5 8、5 9、6 0、6 1、6 2、6 3、6 4、6 5、6 6、6 7、7 0、7 1、7 2、7 3、7 4、7 5、7 6、7 7、7 8、7 9、8 0、8 1、8 2、8 5、8 6、8 7、8 8、8 9、9 0、9 1、9 2、9 3、9 4、9 5、9 6、9 8、9 9、1 0 0、1 0 1、1 0 2、1 0 3、1 0 4、1 0 5、1 0 6、1 0 7、1 0 8、1 2 5、1 2 6、1 2 7、1 2 8、1 2 9、1 3 0、1 3 1、1 3 2、1 3 3、1 3 4、1 3 5、1 3 6、1 3 7、1 3 8、1 3 9、1 4 0、1 4 1、1 4 2、1 4 3、1 4 4、1 4 5、1 4 6、1 4 7、1 4 8、1 4 9、1 5 0、1 5 1、1 5 2、1 5 3、1 5 4、または 1 5 5 と少なくとも 7 0 % の配列同一性を有する、請求項 1 に記

40

50

載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

【請求項 19】

前記配列同一性は、少なくとも90%である、又は100%である、請求項6、8、11、14、又は18に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

【請求項 20】

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドは、少なくとも1つの修飾核酸塩基を含む、請求項1から19のいずれか1項に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

【請求項 21】

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドは、少なくとも1つの修飾ヌクレオシド間結合を含み、好ましくは前記修飾ヌクレオシド間結合は、ホスホロチオアート結合であり、より好ましくは前記ホスホロチオアート結合は、立体化学的に濃縮されたホスホロチオアート結合である、請求項1から20のいずれか1項に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

10

【請求項 22】

前記アンチセンスオリゴヌクレオチド中のヌクレオシド間結合の少なくとも50%が独立して前記修飾ヌクレオシド間結合であり、好ましくは前記アンチセンスオリゴヌクレオチド中のヌクレオシド間結合の少なくとも70%は、独立して前記修飾ヌクレオシド間結合であり、より好ましくは前記アンチセンスオリゴヌクレオチド中のすべてのヌクレオシド間結合は、独立して前記修飾ヌクレオシド間結合である、請求項1～21のいずれか1項に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

【請求項 23】

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドは、少なくとも1つの修飾糖ヌクレオシドを含み、好ましくは少なくとも1つの修飾糖ヌクレオシドは、(i) 2'-修飾糖ヌクレオシドであり、より好ましくは少なくとも1つの2'-修飾糖ヌクレオシドは、2'-フルオロ、2'-メトキシ、及び2'-メトキシエトキシからなる群から選択される2'-修飾を含み、さらにより好ましくは前記2'-修飾糖ヌクレオシドは、前記2'-メトキシエトキシ修飾を含み、又は(ii) 架橋型核酸であり、好ましくは前記架橋型核酸は、ロックド核酸(LNA)、エチレン架橋型核酸(ENA)、またはcEt核酸であり、又は好ましくは前記アンチセンスオリゴヌクレオチド中のすべてのヌクレオシドは、独立して前記修飾糖ヌクレオシドであり、又は前記アンチセンスオリゴヌクレオチドは、モルホリノオリゴマーである、請求項1から22のいずれか1項に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

20

30

【請求項 24】

標的化部分をさらに含み、好ましくは前記標的化部分は、前記アンチセンスオリゴヌクレオチドの前記5'末端、前記アンチセンスオリゴヌクレオチドの前記3'末端、又は前記アンチセンスオリゴヌクレオチドのヌクレオシド間結合に共有結合しており、さらにより好ましくは前記標的化部分は、リンカーにより共有結合しており、好ましくは前記リンカーは、切断可能なリンカーである、請求項1から23のいずれか1項に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

【請求項 25】

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドは、(i) 少なくとも12のヌクレオシドを含み、好ましくは前記アンチセンスオリゴヌクレオチドは、少なくとも16のヌクレオシド、又は(ii) 合計50以下のヌクレオシドを含み、より好ましくは前記アンチセンスオリゴヌクレオチドは、合計30以下のヌクレオシドを含み、さらにより好ましくは前記アンチセンスオリゴヌクレオチドは、合計20以下のヌクレオシドを含み、さらにより好ましくは前記アンチセンスオリゴヌクレオチドは、合計16から19又は20のヌクレオシドを含む、請求項1から24のいずれか1項に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

40

【請求項 26】

請求項1から25のいずれか1項に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド及び薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 27】

(a) 異常なATP7B遺伝子を発現する細胞におけるエクソン6含有ATP7B mRNA

50

NA分子のレベルの増加、又は(b)異常なATP7B遺伝子を有する対象のウィルソン病の処置、に使用するための医薬品の製造のための請求項1から25のいずれか1項に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド又は請求項26に記載の医薬組成物であり、任意に、前記異常なATP7B遺伝子は、配列番号1にg.54646T>G変異を有するATP7Bである、アンチセンスオリゴヌクレオチド又は医薬組成物。

10

20

30

40

50