

【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 1 年 12 月 5 日 (2019.12.5)

【公表番号】特表 2017-528441 (P2017-528441A)

【公表日】平成 29 年 9 月 28 日 (2017.9.28)

【年通号数】公開・登録公報 2017-037

【出願番号】特願 2017-506382 (P2017-506382)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/7088 (2006.01)

A 6 1 K 31/7115 (2006.01)

A 6 1 K 31/712 (2006.01)

A 6 1 K 31/7125 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/04 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

C 1 2 N 15/113 (2010.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 K 31/7115

A 6 1 K 31/712

A 6 1 K 31/7125

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 9/04

A 6 1 P 9/10

C 1 2 N 15/00 G

C 1 2 N 15/00 A

【誤訳訂正書】

【提出日】令和 1 年 10 月 23 日 (2019.10.23)

【誤訳訂正 1】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

少なくとも 1 個の修飾ヌクレオチドを含有する M Y H 7 B のアンチセンスオリゴヌクレオチド阻害剤であって、前記アンチセンスオリゴヌクレオチドは、1 4 ~ 1 8 ヌクレオチドの長さを有し、前記アンチセンスオリゴヌクレオチドの配列は、配列番号 6 のヌクレオチド 5 1 1 ~ 5 3 8、ヌクレオチド 1 2 2 6 ~ 1 2 4 3、ヌクレオチド 4 2 8 0 ~ 4 3 0 0、またはヌクレオチド 4 3 0 0 ~ 4 3 3 5 からの配列に完全に相補的である、アンチセンスオリゴヌクレオチド阻害剤。

【請求項 2】

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、1 4 ヌクレオチドの長さを有し、前記アンチ

センスオリゴヌクレオチドの配列が、配列番号 6 のヌクレオチド 4 3 0 0 ~ 4 3 1 7 から  
の配列に完全に相補的である、請求項 1 に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド阻害剤  
。

【請求項 3】

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、1 4 ヌクレオチドの長さを有し、前記アンチ  
センスオリゴヌクレオチドの配列が、配列番号 6 のヌクレオチド 4 3 0 2 ~ 4 3 1 5 から  
の配列に完全に相補的である、請求項 1 に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド阻害剤  
。

【請求項 4】

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、1 4 ヌクレオチドの長さを有し、前記アンチ  
センスオリゴヌクレオチドの配列が、配列番号 6 のヌクレオチド 4 3 1 8 ~ 4 3 3 1 から  
の配列に完全に相補的である、請求項 1 に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド阻害剤  
。

【請求項 5】

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、1 4 ヌクレオチドの長さを有し、前記アンチ  
センスオリゴヌクレオチドの配列が、配列番号 6 のヌクレオチド 4 3 1 6 ~ 4 3 3 3 から  
の配列に完全に相補的である、請求項 1 に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド阻害剤  
。

【請求項 6】

前記修飾ヌクレオチドが、糖、塩基または骨格の修飾を含む、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ヌクレオチド阻害剤。

【請求項 7】

前記修飾ヌクレオチドが、ロックトヌクレオチドである、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項  
に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド阻害剤。

【請求項 8】

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、1 ~ 6 個のロックトヌクレオチドを含有する  
、請求項 1 ~ 7 に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド阻害剤。

【請求項 9】

5' 末端側の少なくとも最初の 3 個のヌクレオチドが、ロックトヌクレオチドである、  
請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド阻害剤。

【請求項 10】

3' 末端側の少なくとも最初の 3 個のヌクレオチドが、ロックトヌクレオチドである、  
請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド阻害剤。

【請求項 11】

前記少なくとも 3 個のロックトヌクレオチドが、リボヌクレオチドである、請求項 9 に  
記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド阻害剤。

【請求項 12】

前記少なくとも 3 個のロックトヌクレオチドが、リボヌクレオチドである、請求項 10  
に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド阻害剤。

【請求項 13】

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、少なくとも 1 個のデオキシリボヌクレオチド  
を含有する、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド阻  
害剤。

【請求項 14】

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、2 ~ 8 個のデオキシリボヌクレオチドを含有  
する、請求項 13 に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド阻害剤。

【請求項 15】

前記糖の修飾が、2' - O , 4' - C メチレン架橋、2' - O , 4' - C エチレン架橋  
、2' - CH<sub>2</sub> - NH - CH<sub>2</sub> - 4' 架橋、2' - デオキシ、2' - O - アルキルおよび  
2' - ハロ修飾からなる群より選択される、請求項 6 に記載のアンチセンスオリゴヌクレ

オチド阻害剤。

【請求項 16】

前記骨格の修飾が、ホスホロチオエート結合である、請求項6に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド阻害剤。

【請求項 17】

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、2個またはそれより多くのホスホロチオエート結合を含有する、請求項 16に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド阻害剤。

【請求項 18】

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、全体にわたってホスホロチオエート結合されている、請求項 16に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド阻害剤。

【請求項 19】

前記修飾ヌクレオチドが、5'-メチルシチジンである、請求項 1 ~ 18 のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド阻害剤。

【請求項 20】

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、表 1 ~ 5 から選択される配列を含む、請求項 1 に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド阻害剤。

【請求項 21】

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、5'-1 T s 1 T s 1 G s d A s d T s d C s d T s d T s d G s d G s d C s 1 C s 1 T s 1 C - 3' (配列番号 146) または 5'-1 C s 1 T s 1 G s d C s d A s d G s d C s d T s d C s d C s d T s 1 C s 1 C s 1 A - 3' (配列番号 148) の配列を含む、請求項 1 に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド阻害剤。

【請求項 22】

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、5'-1 C s 1 C s 1 A s d G s d G s d A s d G s m d C s m d C s d T s d A s 1 T s 1 T s 1 C - 3' (配列番号 494) の配列を含む、請求項 1 に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド阻害剤。

【請求項 23】

前記アンチセンスオリゴヌクレオチド阻害剤が、5'-1 G s 1 T s 1 T s m d C s d A s m d C s d T s m d C s d A s m d C s d A s 1 T s 1 C s 1 C - 3' (配列番号 188) の配列を含む、請求項 1 に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド阻害剤。

【請求項 24】

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、5'-1 A s 1 G s 1 T s d T s m d C s d A s m d C s d T s m d C s d A s m d C s 1 A s 1 T s 1 C - 3' (配列番号 190) 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阻害剤。

【請求項 25】

前記アンチセンスオリゴヌクレオチド阻害剤が、5'-1 A s 1 G s 1 T s d T s d A s d T s m d C s d A s d T s d T s m d C s 1 C s 1 T s 1 C - 3' (配列番号 370) 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阻害剤。

【請求項 26】

前記アンチセンスオリゴヌクレオチド阻害剤が、5'-1 C s 1 T s 1 T s d A s d G s m d C s d T s d G s d A s d T s m d C s 1 C s 1 T s 1 C - 3' (配列番号 568) 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阻害剤。

【請求項 27】

前記アンチセンスオリゴヌクレオチド阻害剤が、5'-1 T s 1 T s 1 G s d A s d T s d C s d T s d T s d G s d G s d C s 1 C s 1 T s 1 C - 3' (配列番号 146) 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阻害剤。

【請求項 28】

請求項 1 ~ 27 のいずれか一項に記載の MYH7B のアンチセンスオリゴヌクレオチド阻害剤と、薬学的に許容される賦形剤とを含む薬学的組成物。

【請求項 29】

前記薬学的組成物が、第2の治療剤をさらに含み、前記第2の治療剤は、miR-208a、miR-208b、miR-499、miR-15a、miR-15b、miR-16、miR-195またはこれらの混合物のアンチセンスオリゴヌクレオチド阻害剤である、請求項28に記載の薬学的組成物。

【請求項30】

病的心肥大、心筋梗塞または心不全の処置または予防を必要とする被験体における病的心肥大、心筋梗塞または心不全を処置または予防するための、請求項28または29に記載の薬学的組成物。

【請求項31】

前記病的心肥大が、肥大型心筋症である、請求項30に記載の薬学的組成物。

【請求項32】

前記被験体に、病的心肥大のリスクがある、請求項30に記載の薬学的組成物。

【請求項33】

前記被験体が、ベータミオシン重鎖遺伝子に変異を有する、請求項30に記載の薬学的組成物。

【誤訳訂正2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0023

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0023】

様々な実施形態では、MYH7Bのアンチセンスオリゴヌクレオチド阻害剤は、骨格の修飾を含むことができる。一実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチド阻害剤は、少なくとも1個のホスホロチオエート結合を含有する。別の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチド阻害剤は、2個またはそれより多くのホスホロチオエート結合を含有する。さらに他の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、全体にわたってホスホロチオエート結合されている。

【誤訳訂正3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0032

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0032】

一実施形態では、MYH7Bの核酸阻害剤は、約10～約30ヌクレオチドの二本鎖領域を含む低分子干渉RNAまたは低分子ヘアピン型RNAであり、前記二本鎖領域は、(i)ヒトMyh7b遺伝子の配列と少なくとも70%同一である配列を有する第1のRNA鎖、および(ii)第1のRNA鎖に部分的に、実質的にまたは完全に相補的である第2のRNA鎖を含む。一態様では、siRNAまたはshRNAの第1のRNA鎖は、5'-GAGGCCAAGATCA-3' (配列番号4)の配列と少なくとも70%同一である配列を有する。別の態様では、siRNAまたはshRNAの第1のRNA鎖は、5'-TGGAAGGAGCTGCAG-3' (配列番号5)の配列と少なくとも70%同一である配列を有する。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目1)

MYH7Bのアンチセンスオリゴヌクレオチド阻害剤であって、前記アンチセンスオリゴヌクレオチドは、8～18ヌクレオチドの長さを有し、前記アンチセンスオリゴヌクレ

オチドの配列は、配列番号 6 の配列に実質的に相補的である、アンチセンスオリゴヌクレオチド阻害剤。

( 項目 2 )

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドの配列が、配列番号 6 のヌクレオチド 4 3 0 0 ~ 4 3 3 5 からの配列に実質的に相補的である、項目 1 に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド阻害剤。

( 項目 3 )

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、1 2 ~ 1 8 ヌクレオチドの長さを有し、前記アンチセンスオリゴヌクレオチドの配列が、配列番号 6 のヌクレオチド 4 3 0 0 ~ 4 3 1 7 からの配列に実質的に相補的である、項目 2 に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド阻害剤。

( 項目 4 )

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、1 2 ~ 1 8 ヌクレオチドの長さを有し、前記アンチセンスオリゴヌクレオチドの配列が、配列番号 6 のヌクレオチド 4 3 1 6 ~ 4 3 3 3 からの配列に実質的に相補的である、項目 2 に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド阻害剤。

( 項目 5 )

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、1 4 ヌクレオチドの長さを有し、前記アンチセンスオリゴヌクレオチドの配列が、配列番号 6 のヌクレオチド 4 3 0 2 ~ 4 3 1 5 からの配列に実質的に相補的である、項目 3 に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド阻害剤。

( 項目 6 )

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、1 4 ヌクレオチドの長さを有し、前記アンチセンスオリゴヌクレオチドの配列が、配列番号 6 のヌクレオチド 4 3 1 8 ~ 4 3 3 1 からの配列に実質的に相補的である、項目 4 に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド阻害剤。

( 項目 7 )

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、少なくとも 1 個の修飾ヌクレオチドを含有する、項目 1 に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド阻害剤。

( 項目 8 )

前記修飾ヌクレオチドが、糖、塩基および / または骨格の修飾を含む、項目 7 に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド阻害剤。

( 項目 9 )

前記修飾ヌクレオチドが、ロックトヌクレオチドである、項目 7 に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド阻害剤。

( 項目 1 0 )

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、1 ~ 6 個のロックトヌクレオチドを含有する、項目 1 に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド阻害剤。

( 項目 1 1 )

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、5 ' 末端に少なくとも 3 個のロックトヌクレオチドを含有する、項目 1 に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド阻害剤。

( 項目 1 2 )

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、3 ' 末端に少なくとも 3 個のロックトヌクレオチドを含有する、項目 1 に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド阻害剤。

( 項目 1 3 )

5 ' 末端における前記少なくとも 3 個のロックトヌクレオチドが、リボヌクレオチドである、項目 1 1 に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド阻害剤。

( 項目 1 4 )

3 ' 末端における前記少なくとも 3 個のロックトヌクレオチドが、リボヌクレオチドである、項目 1 2 に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド阻害剤。

( 項目 1 5 )

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、少なくとも 1 個のデオキシリボヌクレオチドを含有する、項目 1 に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド阻害剤。

( 項目 1 6 )

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、2 ～ 8 個のデオキシリボヌクレオチドを含有する、項目 1 5 に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド阻害剤。

( 項目 1 7 )

前記糖の修飾が、2' - O , 4' - C メチレン架橋、2' - O , 4' - C エチレン架橋、2' - CH<sub>2</sub> - NH - CH<sub>2</sub> - 4' 架橋、2' - デオキシ、2' - O - アルキルおよび 2' - ハロ修飾からなる群より選択される、項目 8 に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド阻害剤。

( 項目 1 8 )

前記骨格の修飾が、ホスホロチオエート結合である、項目 8 に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド阻害剤。

( 項目 1 9 )

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、2 個またはそれより多くのホスホロチオエート結合を含有する、項目 1 8 に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド阻害剤。

( 項目 2 0 )

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、全体にわたってホスホロチオエート結合されている、項目 1 9 に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド阻害剤。

( 項目 2 1 )

前記修飾ヌクレオチドが、5' - メチルシチジンである、項目 7 に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド阻害剤。

( 項目 2 2 )

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、表 1 ～ 5 から選択される配列を含む、項目 1 に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド阻害剤。

( 項目 2 3 )

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、5' - 1 T s 1 T s 1 G s d A s d T s d C s d T s d T s d G s d G s d C s 1 C s 1 T s 1 C - 3' ( 配列番号 1 4 6 ) または 5' - 1 C s 1 T s 1 G s d C s d A s d G s d C s d T s d C s d C s d T s 1 C s 1 C s 1 A - 3' ( 配列番号 1 4 8 ) の配列を含む、項目 1 に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド阻害剤。

( 項目 2 4 )

項目 1 ～ 2 3 のいずれか一項に記載の M Y H 7 B のアンチセンスオリゴヌクレオチド阻害剤と、薬学的に許容される賦形剤とを含む薬学的組成物。

( 項目 2 5 )

前記薬学的組成物が、第 2 の治療剤をさらに含み、前記第 2 の治療剤は、miR - 2 0 8 a、miR - 2 0 8 b、miR - 4 9 9、miR - 1 5 a、miR - 1 5 b、miR - 1 6、miR - 1 9 5 またはこれらの混合物のアンチセンスオリゴヌクレオチド阻害剤である、項目 2 4 に記載の薬学的組成物。

( 項目 2 6 )

病的な心肥大、心筋梗塞または心不全の処置または予防を必要とする被験体における病的な心肥大、心筋梗塞または心不全を処置または予防するための方法であって、項目 1 に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド阻害剤を前記被験体に投与するステップを含む、方法。

( 項目 2 7 )

前記病的な心肥大が、肥大型心筋症である、項目 2 6 に記載の方法。

( 項目 2 8 )

前記被験体に、病的な心肥大のリスクがある、項目 2 6 に記載の方法。

( 項目 2 9 )

リスクがある前記被験体が、ベータミオシン重鎖遺伝子に変異を有する、項目28に記載の方法。

(項目30)

前記阻害剤の投与後に、前記被験体の心細胞においてMYH7Bの発現または活性が低下する、項目26に記載の方法。

(項目31)

前記阻害剤の投与後に、前記被験体の心細胞においてベータミオシン重鎖の発現が低下する、項目26に記載の方法。

(項目32)

前記阻害剤の投与後に、前記被験体の心細胞におけるmiR-499の発現が、統計的に異なっていない、項目26に記載の方法。

(項目33)

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、5'-1T s 1T s 1G s d A s d T s d C s d T s d T s d G s d G s d C s 1C s 1T s 1C-3' (配列番号146)または5'-1C s 1T s 1G s d C s d A s d G s d C s d T s d C s d C s d T s 1C s 1C s 1A-3' (配列番号148)の配列を含む、項目26に記載の方法。

(項目34)

第2の心臓治療薬を投与するステップをさらに含む、項目26に記載の方法。

(項目35)

前記第2の心臓治療薬が、miR-208a、miR-208b、miR-499、miR-15a、miR-15b、miR-16、miR-195またはこれらの組み合わせのアンチセンスオリゴヌクレオチド阻害剤である、項目34に記載の方法。

(項目36)

前記被験体が、ヒトである、項目26に記載の方法。

(項目37)

病的心肥大、心筋梗塞または心不全の処置または予防を必要とする被験体における病的心肥大、心筋梗塞または心不全を処置または予防するための方法であって、MYH7Bの阻害剤を前記被験体に投与するステップを含む、方法。

(項目38)

前記MYH7Bの阻害剤が、アンチセンスオリゴヌクレオチド、アプタマー、リボザイム、低分子干渉RNAまたは低分子ヘアピン型RNAから選択される核酸阻害剤である、項目37に記載の方法。

(項目39)

前記核酸阻害剤が、約10～約30ヌクレオチドの二本鎖領域を含む低分子干渉RNAまたは低分子ヘアピン型RNAであり、前記二本鎖領域が、(i)ヒトMyh7b遺伝子の配列と少なくとも70%同一である配列を有する第1のRNA鎖、および(ii)前記第1のRNA鎖に部分的に、実質的にまたは完全に相補的である第2のRNA鎖を含む、項目38に記載の方法。

(項目40)

前記第1のRNA鎖が、5'-GAGGCCAAGATCA A-3' (配列番号4)の配列と少なくとも70%同一である配列を有する、項目39に記載の方法。

(項目41)

前記第1のRNA鎖が、5'-TGGAGGAGCTGCAG-3' (配列番号5)の配列と少なくとも70%同一である配列を有する、項目39に記載の方法。

【誤訳訂正4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0068

【訂正方法】変更

## 【訂正の内容】

## 【 0 0 6 8 】

一実施形態では、MYH7Bのアンチセンスオリゴヌクレオチド阻害剤は、少なくとも1個のホスホロチオエート、モルホリノまたはホスホノカルボキシレートヌクレオチド間結合等、少なくとも1個の骨格の修飾を含有する（例えば、ここに参照により本明細書にそれらの内容全体が組み込まれる米国特許第6,693,187号および同第7,067,641号を参照）。一部の実施形態では、MYH7Bのアンチセンスオリゴヌクレオチド阻害剤は、2個またはそれより多くのホスホロチオエート結合を含有する。ある特定の実施形態では、MYH7Bのアンチセンスオリゴヌクレオチド阻害剤は、全体にわたってホスホロチオエート結合されている。あるいは、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、糖-ホスフェート骨格ではなくペプチドに基づく骨格を含有するペプチド核酸（PNA）を含むことができる。