

【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 4 年 5 月 27 日(2022.5.27)

【国際公開番号】WO2018/129384

【公表番号】特表 2020-505330(P2020-505330A)

【公表日】令和 2 年 2 月 20 日(2020.2.20)

【出願番号】特願 2019-536091(P2019-536091)

【国際特許分類】

A 6 1 K 48/00(2006.01)

10

A 6 1 P 9/00(2006.01)

A 6 1 P 21/04(2006.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

A 6 1 K 31/7088(2006.01)

A 6 1 K 31/7115(2006.01)

A 6 1 K 31/7125(2006.01)

A 6 1 K 31/712(2006.01)

A 6 1 K 47/54(2017.01)

A 6 1 K 47/60(2017.01)

20

A 6 1 K 47/68(2017.01)

A 6 1 K 39/395(2006.01)

A 6 1 K 9/14(2006.01)

C 1 2 N 15/10(2006.01)

C 1 2 N 15/113(2010.01)

【F I】

A 6 1 K 48/00 Z N A

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 21/04

A 6 1 P 35/00

30

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 K 31/7115

A 6 1 K 31/7125

A 6 1 K 31/712

A 6 1 K 47/54

A 6 1 K 47/60

A 6 1 K 47/68

A 6 1 K 39/395 L

A 6 1 K 9/14

40

C 1 2 N 15/10 Z

C 1 2 N 15/113 Z

【誤訳訂正書】

【提出日】令和 4 年 4 月 8 日(2022.4.8)

【誤訳訂正 1】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 3 4 9

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

50

## 【 0 3 4 9 】

使用された抗マウストランスフェリン受容体抗体 すなわち 抗 C D 7 1 m A b は、マウス C D 7 1 すなわち マウストランスフェリン受容体 1 ( m T f R 1 ) に結合するラット I g G 2 a サブクラスモノクローナル抗体であった。抗体は B i o X c e l l によって產生され、市販で入手可能である ( カタログ # B E 0 1 7 5 ) 。

## 【 誤 訳 訂 正 2 】

【 訂 正 対 象 書 類 名 】 明 細 書

【 訂 正 対 象 項 目 名 】 0 4 1 5

【 訂 正 方 法 】 変 更

【 訂 正 の 内 容 】

10

【 0 4 1 5 】

20

30

40

50

【表 18 - 5】

DMD	H51D(+16-07)	CUCAUACCUUCUGCUUGAUGAUC	237
DMD	H51A(+111+134)	UUCUGUCCAAGCCCGGUUGAAAUC	238
DMD	H51A(+61+90)	ACAUCAAGGAAGAUGGCAUUUCUAGUUUGG	239
DMD	H51A(+66+90)	ACAUCAAGGAAGAUGGCAUUUCUAG	240
DMD	H51A(+66+95)	CUCCAACAUCAAGGAAGAUGGCAUUUCUAG	241
DMD	H51D(+08-17)	AUCAUUUUUCUCAUACCUUCUGCU	242
DMD	H51A/D(+08-17) &(-15+)	AUCAUUUUUCUCAUACCUUCUGCUAG GAGCUAAAA	243
DMD	H51A(+175+195)	CACCCACCAUCACCCUCUGUG	245
DMD	H51A(+199+220)	AUCAUCUCGUUGAUUAUCCUCA	246
DMD	H52A(-07+14)	UCCUGCAUUGUUGCCUGUAAG	247
DMD	H52A(+12+41)	UCCAACUGGGGACGCCUCUGUCCAAAUC	248
DMD	H52A(+17+37)	ACUGGGGACGCCUCUGUCCA	249
DMD	H52A(+93+112)	CCGUAAUGAUUGUUCUAGCC	250
DMD	H52D(+05-15)	UGUUAAAAACUUACUUCGA	251
DMD	H53A(+45+69)	CAUUCAACUGUUGCCUCCGGUUCUG	252
DMD	H53A(+39+62)	CUGUUGCCUCCGGUUCUGAAGGUG	253
DMD	H53A(+39+69)	CAUUCAACUGUUGCCUCCGGUUCUGAAGGUG	254
DMD	H53D(+14-07)	UACUAACCUUGGUUUCUGUGA	255
DMD	H53A(+23+47)	CUGAAGGUGUUCUUGUACUUAUCC	256
DMD	H53A(+150+176)	UGUAUAGGGACCCUCCUCCAUGACUC	257
DMD	H53D(+20-05)	CUAACCUUGGUUUCUGUGAUUUUCU	258
DMD	H53D(+09-18)	GGUAUCUUUGAUACUAACCUUGGUUUC	259
DMD	H53A(-12+10)	AUUCUUUCAACUAGAAUAAAAG	260
DMD	H53A(-07+18)	GAUUCUGAAUUCUUUUAACUAGAAU	261
DMD	H53A(+07+26)	AUCCCACUGAUUCUGAAUUC	262
DMD	H53A(+124+145)	UUGGCUCUGGCCUGUCCUAAGA	263
DMD	H46A(+86+115)	CUCUUUUCAGGUUCAAGUGGGAUACUAGC	264
DMD	H46A(+107+137)	CAAGCUUUUCUUUUAGUUGCUGCUCUUUUC	265
DMD	H46A(-10+20)	UAUUCUUUUGUUCUUCUAGCCUGGAGAAAG	266
DMD	H46A(+50+77)	CUGCUUCCUCCAACCAUAAAACAAAUUC	267
DMD	H45A(-06+20)	CCAAUGCCAUCUGGAGUUCUGUAA	268
DMD	H45A(+91+110)	UCCUGUAGAAUACUGGCAUC	269
DMD	H45A(+125+151)	UGCAGACCUCUGCCACCGCAGAUUCA	270
DMD	H45D(+16-04)	CUACCUCUUUUUCUGUCUG	271
DMD	H45A(+71+90)	UGUUUUUGAGGAUUGCUGAA	272

\*最初の文字は種(例えば、H:ヒト、M:ネズミ、C:イヌ)を指定する。「#」は標的DMDエクソン番号を指定する。  
「A/D」は、エクソンの始めと終わりの受容体あるいは供与体スプライス部位をそれぞれ示す。(x y)はアニーリング  
の座標を表し、「-」あるいは「+」はそれぞれイントロン配列またはエクソン配列を示す。

## 【誤訳訂正 3】

【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】

疾患または障害を処置するための薬剤の製造におけるポリ核酸分子抱合体の使用であって

10

20

30

40

50

ここで、前記ポリ核酸分子抱合体は、抗体またはその抗原結合フラグメント、および、標的とされたmRNA前駆体特異的スプライス調節ポリ核酸部分とを含み、

ここで、前記抗体またはその抗原結合フラグメントは、筋細胞上の細胞表面タンパク質を認識し、

ここで、前記標的とされたmRNA前駆体特異的スプライス調節ポリ核酸部分は、標的とされたmRNA前駆体の転写産物の受容体スプライス部位、供与体スプライス部位、またはエクソンスプライスエンハンサー因子にハイブリダイズする、単鎖オリゴヌクレオチドであって、および

ここで、前記標的とされたmRNA前駆体特異的スプライス調節ポリ核酸部分は、mRNA転写産物を生成するために、前記標的とされたmRNA前駆体の転写産物においてスプライシング事象を誘発するべく、標的とされた細胞中の前記標的とされたmRNA前駆体の転写産物の挿入、欠失、重複、あるいは改質を誘発し、および、前記mRNA転写産物は、未処理の標的細胞中の同じタンパク質と比較して、修飾されるタンパク質をコードし、それによって、被験体の前記疾患または障害を処置する、

10

使用。

【請求項2】

前記スプライシング事象がエクソンスキッピングまたはエクソンインクルージョンである、請求項1に記載の使用。

【請求項3】

前記疾患または障害はさらに、前記mRNA前駆体中の1つ以上の突然変異を特徴とするか、あるいは、神経筋疾患、遺伝病、癌、遺伝性疾患、心血管疾患、筋ジストロフィー、もしくはデュシェンヌ型筋ジストロフィーを含む、請求項1または2に記載の使用。

20

【請求項4】

前記スプライシング事象は、DMD遺伝子のエクソン44、45、50、51、52、53、55、8、23、35、あるいは43のものであるか、またはPAH、MSTN、あるいはK-Ras遺伝子のエクソンのものである、請求項1-3のいずれか1つに記載の使用。

【請求項5】

前記ポリ核酸分子抱合体は、式(I)の構造を含み、

A - X - B

30

式I

式中、

Aは前記抗体またはその抗原結合フラグメントを含み、

Bはポリヌクレオチドからなり、および、

Xは単結合または第1のリンカーからなる、

請求項1-4のいずれか1つに記載の使用。

【請求項6】

前記ポリ核酸分子抱合体は随意に、少なくとも1つの2'修飾ヌクレオチド、少なくとも1つの修飾されたヌクレオチド間結合、あるいは少なくとも1つの逆脱塩基部分を含む、請求項1-5のいずれか1つに記載の使用。

40

【請求項7】

前記少なくとも1つの2'修飾ヌクレオチドは、モルホリノ、2'-O-メチル、2'-O-メトキシエチル(2'-O-MOE)、2'-O-アミノプロピル、2'-デオキシ、2'-デオキシ-2'-フルオロ、2'-O-アミノプロピル(2'-O-AP)、2'-O-ジメチルアミノエチル(2'-O-DMAOE)、2'-O-ジメチルアミノプロピル(2'-O-DMAP)、2'-O-ジメチルアミノエチルオキシエチル(2'-O-DMAEOE)、2'-O-N-メチルアセトアミド(2'-O-NMA)修飾ヌクレオチド、ロックド核酸(LNA)、エチレン核酸(ENA)、またはペプチド核酸(PNA)を含む、請求項6に記載の使用。

【請求項8】

50

少なくとも 1 つの逆塩基部分は少なくとも 1 つの末端である、請求項 6 または 7 に記載の使用。

【請求項 9】

前記少なくとも 1 つの修飾されたヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエート結合あるいはジチオリン酸結合を含む、請求項 6 - 8 のいずれか 1 つに記載の使用。

【請求項 10】

前記ポリ核酸分子抱合体は、約 1 : 1、2 : 1、3 : 1、または 4 : 1 の標的とされた mRNA 前駆体特異的スプライス調節ポリ核酸部分と抗体との比を有する、請求項 1 - 9 のいずれか 1 つに記載の使用。

【請求項 11】

X は単結合または C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基である、請求項 6 - 10 のいずれか 1 つに記載の使用。

【請求項 12】

前記抗体またはその抗原結合フラグメントは、抗トランスフェリン受容体 1 抗体である、請求項 1 - 11 のいずれか 1 つに記載の使用。

【請求項 13】

前記抗トランスフェリン受容体 1 抗体は、ヒト化抗体またはその結合フラグメント、キメラ抗体またはその結合フラグメント、モノクローナル抗体またはその結合フラグメント、一価 Fab'、二価 Fab<sub>2</sub>、一本鎖可変フラグメント (scFv)、ダイアボディ、ミニボディ、ナノボディ、単ドメイン抗体 (sdAb)、またはラクダ抗体、あるいはその結合フラグメントを含む、請求項 12 に記載の使用。

【請求項 14】

抗体またはその抗原結合フラグメントと、標的とされた mRNA 前駆体特異的スプライス調節ポリ核酸部分とを含む、ポリ核酸分子抱合体組成物であって、

ここで、前記抗体またはその抗原結合フラグメントは、筋細胞上の細胞表面タンパク質を認識し、

ここで、前記標的とされた mRNA 前駆体特異的スプライス調節ポリ核酸部分は、標的とされた mRNA 前駆体の転写産物の受容体スプライス部位、供与体スプライス部位、またはエクソンスプライスエンハンサー因子にハイブリダイズする、単鎖オリゴヌクレオチドであって、および配列番号 54 - 972 に対して少なくとも 60 %、65 %、70 %、75 %、80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、あるいは 100 % の配列同一性を有する配列を含む、  
ポリ核酸分子抱合体組成物。

【請求項 15】

前記ポリ核酸分子抱合体は、

a) 式 (I) の構造を含み、

A - X - B

式 I

式中、

A は抗トランスフェリン受容体 1 抗体を含む前記抗体またはその抗原結合フラグメントを含み、

B はポリヌクレオチドからなり、

および、X は単結合または第 1 のリンカーからなり、

前記ポリ核酸分子抱合体は、

b) 式 (II) の構造を含み、

A - X - B - Y - C

式 II

式中、

A は抗トランスフェリン受容体 1 抗体を含む前記抗体またはその抗原結合フラグメントを含み、

10

20

30

40

50

B はポリヌクレオチドからなり、  
C はポリマーからなり、  
X は単結合または第 1 のリンカーからなり、  
および、Y は単結合または第 2 のリンカーからなり、または、  
前記ポリ核酸分子抱合体は、  
c) 式 ( I I I ) の構造を含み、  
A - X - C - Y - B

式 I I I

式中、

A は抗トランスフェリン受容体 1 抗体を含む前記抗体またはその抗原結合フラグメントを  
含み、

10

B はポリヌクレオチドからなり、  
C はポリマーからなり、  
X は単結合または第 1 のリンカーからなり、  
および、Y は単結合または第 2 のリンカーからなる、  
請求項 1 4 に記載のポリ核酸分子抱合体組成物。

【請求項 1 6】

前記ポリ核酸分子抱合体組成物はナノ粒子製剤として製剤される、請求項 1 4 または 1 5  
に記載のポリ核酸分子抱合体組成物。

【請求項 1 7】

20

前記ポリ核酸部分は、配列番号 2 2 5 - 2 2 7、2 5 2 - 2 6 3、2 6 8 - 2 7 2、3 5  
2 - 4 2 7、7 6 8 - 8 2 7、9 3 9 - 9 7 2 から選択される配列に対して、少なくとも  
9 0 %、9 5 %、9 9 %、または 1 0 0 % の配列同一性を含む、請求項 1 - 1 3 のいずれ  
か 1 つに記載の使用。

【請求項 1 8】

前記抱合体は、m R N A 転写産物を生成するために、D M D m R N A 前駆体の転写産物の  
エクソンからスプライシングを誘発し、前記 m R N A 転写産物は切断されたタンパク質を  
コードする、請求項 1 - 1 3 のいずれか 1 つに記載の使用。

30

40

50