

【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 1 年 8 月 8 日 (2019.8.8)

【公表番号】特表 2018-519831 (P2018-519831A)

【公表日】平成 30 年 7 月 26 日 (2018.7.26)

【年通号数】公開・登録公報 2018-028

【出願番号】特願 2017-568143 (P2017-568143)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/113 (2010.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/711 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 17/06 (2006.01)

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

C 1 2 N 5/09 (2010.01)

【F I】

C 1 2 N 15/113 Z N A

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 37/06

A 6 1 P 35/02

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 31/711

A 6 1 K 48/00

A 6 1 P 29/00 1 0 1

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 17/06

A 6 1 P 37/02

A 6 1 P 25/00

C 1 2 N 5/09

【手続補正書】

【提出日】令和 1 年 6 月 26 日 (2019.6.26)

【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】

(i) C C A A T / エンハンサー結合タンパク質 (C / E B P)、p 2 1 または p 5 3 の低分子活性化 R N A (s a R N A)、または (i i) シグナル伝達兼転写活性化因子 (S T A T) のアンチセンスオリゴヌクレオチド (A S O) 配列にコンジュゲートされた、ホスホロチオエート化オリゴデオキシヌクレオチド (O D N) 配列を含む、単離化合

物。

【請求項 2】

前記アンチセンスオリゴヌクレオチド配列が、抗 S T A T 1 オリゴヌクレオチド配列、抗 S T A T 2 オリゴヌクレオチド配列、抗 S T A T 3 オリゴヌクレオチド配列、抗 S T A T 4 オリゴヌクレオチド配列、抗 S T A T 5 A オリゴヌクレオチド配列、抗 S T A T 5 B オリゴヌクレオチド配列、または抗 S T A T 6 オリゴヌクレオチド配列である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

さらに、前記ホスホロチオエート化 O D N 配列と、前記低分子活性化 R N A (s a R N A) または前記 A S O との間にリンカーを含む、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

前記リンカーが、置換もしくは非置換のアルキレン、または置換もしくは非置換のヘテロアルキレンである、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

前記リンカーが、置換もしくは非置換のアルキレン、置換もしくは非置換のヘテロアルキレン、置換もしくは非置換のシクロアルキレン、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキレン、置換もしくは非置換のアリレン、または置換もしくは非置換のヘテロアリレンである、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 6】

前記リンカーが、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_{40}$ のアルキレン、置換もしくは非置換の 2 から 40 員環のヘテロアルキレン、置換もしくは非置換の $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキレン、置換もしくは非置換の 3 から 8 員環のヘテロシクロアルキレン、置換もしくは非置換の $C_6 \sim C_{10}$ のアリレン、または置換もしくは非置換の 5 から 10 員環のヘテロアリレンである、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 7】

前記リンカーが、非置換の $C_1 \sim C_{40}$ のアルキレン、非置換の 2 から 40 員環のヘテロアルキレン、非置換の $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキレン、非置換の 3 から 8 員環のヘテロシクロアルキレン、非置換の $C_6 \sim C_{10}$ のアリレン、または非置換の 5 から 10 員環のヘテロアリレンである、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 8】

前記リンカーが、置換された 2 から 40 員環のヘテロアルキレンである、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 9】

前記 s a R N A または前記 A S O が、2' - O - メチル、2' - デオキシ - 2' フルオロ、2' - デオキシ、ユニバーサル塩基、5 - C - メチル、反転デオキシ脱塩基性残基の組み込み、及びロックド核酸から成る群から選択される化学的修飾を含む、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

前記修飾が、前記 s a R N A または前記 A S O の、各々の末端核酸塩基に位置する、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

前記修飾が、前記 s a R N A または前記 A S O の、各々の末端核酸塩基に位置しない、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 12】

前記修飾が、血清由来のヌクレアーゼから保護する、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 13】

薬学的に許容される賦形剤、及び請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の化合物を含む、医薬組成物。

【請求項 14】

第 2 治療薬をさらに含む、請求項 13 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

前記第2治療薬が、抗腫瘍または抗がん剤、細胞毒性剤、細胞増殖抑制剤、抗炎症剤、鎮痛剤、抗感染性剤、増殖阻害剤、免疫原性薬剤、免疫調節剤、及びケモカインから成る群から選択される、請求項14に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

前記抗がん剤が、細胞死促進薬である、請求項15に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

前記第2治療薬が、アクチノマイシンD/ダクチノマイシン、ブレオマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、ドキソルビシン（ペグ化リポソーム）、エピルビシン、イダルビシン、マイトマイシン、ミトキサントロン、エトポシド、ドセタキセル、イリノテカン、パクリタキセル、トポテカン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビノレルビン、カルボプラチン、シスプラチン、オキサリプラチン、アレムツズマブ、BCG、ペバシズマブ、セツキシマブ、デノスマブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、イマチニブ、インターフェロン、イピリムマブ、ラパチニブ、モノメチルオーリストアチンE（MMEA）、メルタニンシン（DM1）、リツキシマブ、スニチニブ、ソラフェニブ、テムシロリムス、及びトラスツズマブ、またはそれらの任意の組み合わせから成る群から選択される、請求項15に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

がんの治療が必要な対象において、がんを治療するための、請求項1～12のいずれか一項に記載の化合物を含む、医薬組成物。

【請求項 19】

前記がんが、前立腺がん、乳がん、膠芽細胞腫、卵巣がん、肺がん、頭頸部がん、食道がん、皮膚がん、黒色腫、脳腫瘍、大腸がん、白血病、リンパ腫、または骨髄腫である、請求項18に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

前記化合物が対象における前記がんを治療し、同時に免疫応答を刺激する、請求項18に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

前記化合物が、(i)配列番号7～18及び98～101のホスホロチオエート化オリゴデオキシヌクレオチド(ODN)の1つにコンジュゲートされた、CEBPA、p21、もしくはp53のsaRNA、または(ii)配列番号7～18及び98～101の、ホスホロチオエート化オリゴデオキシヌクレオチド(ODN)の1つにコンジュゲートされた、配列番号31～42及び110～113のSTAT ASOの1つを含む、請求項20に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

前記対象における前記がんを、同時に免疫応答を刺激することなく治療するための、請求項18に記載の医薬組成物。

【請求項 23】

前記化合物が、配列番号29～30のホスホロチオエート化オリゴデオキシヌクレオチド(ODN)の1つとコンジュゲートされた、CEBPA、p21、もしくはp53のsaRNA、または配列番号31～42及び110～113のSTAT ASOの1つを含む、請求項22に記載の医薬組成物。

【請求項 24】

自己免疫疾患の治療が必要な対象における、自己免疫疾患を治療するための、請求項1～12のいずれか一項に記載の化合物を含む、医薬組成物。

【請求項 25】

前記自己免疫疾患及び/または障害が、関節リウマチ、クローン病、潰瘍性大腸炎、多発性硬化症、乾癬、または全身性エリテマトーデス(SLE)である、請求項24に記載の医薬組成物。

【請求項 26】

前記化合物が、前記対象における前記自己免疫疾患を、同時に免疫応答を刺激することなく治療する、請求項 24 に記載の医薬組成物。

【請求項 27】

前記化合物が、配列番号 29 ~ 30 のホスホロチオエート化オリゴデオキシヌクレオチド (ODN) の 1 つにコンジュゲートされた、配列番号 31 ~ 42 及び 110 ~ 113 の STAT ASO の 1 つを含む、請求項 26 に記載の医薬組成物。

【請求項 28】

前記化合物または前記組成物が、静脈内、非経口、皮下、筋肉内、経皮、腹腔内、鼻腔内、エアゾール、経口、または局所投与により、前記対象に投与されるように製造される、請求項 18 に記載の医薬組成物。

【請求項 29】

前記治療が、前記化合物または組成物の用量に依存している、請求項 28 に記載の医薬組成物。

【請求項 30】

約 0.001 mg / kg から約 100 mg / kg の前記化合物が、投与されるように製造される、請求項 28 に記載の医薬組成物。

【請求項 31】

免疫応答を刺激することが必要な対象において、免疫応答を刺激するための化合物を含む医薬組成物であって、(i) CEBPA、p21、もしくは p53 の sRNA、または (ii) 配列番号の 31 ~ 42 及び 110 ~ 113 の ASO にコンジュゲートされた、配列番号 7 ~ 18 及び 98 ~ 101 のホスホロチオエート化オリゴデオキシヌクレオチド (ODN) 配列の 1 つを含む化合物を含有する医薬組成物。

【請求項 32】

前記刺激が、ナチュラルキラー細胞、T細胞、B細胞または骨髄細胞の成熟、分化、もしくは増殖を含む、請求項 31 に記載の医薬組成物。

【請求項 33】

前記刺激が、T_H1 型免疫応答の増加を含む、請求項 31 に記載の医薬組成物。

【請求項 34】

前記免疫応答の刺激が、前記対象の臓器へ、樹状細胞及び CD8 + T細胞を補充する、請求項 31 に記載の医薬組成物。

【請求項 35】

前記免疫応答の刺激が、前記対象における抗原提示細胞の集団を拡大する、請求項 31 に記載の医薬組成物。

【請求項 36】

前記免疫応答の刺激が、前記対象におけるがん細胞の増殖を抑制する、請求項 31 に記載の医薬組成物。

【請求項 37】

前記化合物または前記組成物が、静脈内、非経口、皮下、筋肉内、経皮、腹腔内、鼻腔内、エアゾール、経口、または局所投与により、前記対象に投与されるように製造された、請求項 31 に記載の医薬組成物。

【請求項 38】

細胞において、C/EBP の発現を増進する方法であって、前記細胞を、インビトロまたはエキスピボで、(i) CEBPA の sRNA とコンジュゲートされた、配列番号 7 ~ 18、29 ~ 30、及び 98 ~ 101 のホスホロチオエート化オリゴデオキシヌクレオチド (ODN) 配列の 1 つを含む化合物の有効量、または (ii) CEBPA の sRNA とコンジュゲートされた、配列番号 7 ~ 18、29 ~ 30、及び 98 ~ 101 のホスホロチオエート化オリゴデオキシヌクレオチド (ODN) 配列の 1 つを含む化合物を含有する医薬組成物と接触させることを含む、前記方法。

【請求項 39】

インビトロまたはエキスピボで、前記細胞を、請求項 1 に記載の化合物の有効量と接触

させることを含む、細胞増殖を阻害する方法。

【請求項 40】

インビトロまたはエキスピボで、細胞を、(i) 配列番号 31 ~ 42 及び 110 ~ 113 の ASO に連結された、配列番号 7 ~ 18、29 ~ 30、及び 98 ~ 101 のホスホロチオエート化オリゴデオキシヌクレオチド (ODN) 配列の 1 つを含む化合物の有効量、または (ii) 配列番号 31 ~ 42 及び 110 ~ 113 の ASO に連結された、配列番号 7 ~ 18、29 ~ 30、及び 98 ~ 101 のホスホロチオエート化オリゴデオキシヌクレオチド (ODN) 配列の 1 つを含む化合物を含有する医薬組成物と接触させることを含む、細胞において S T A T 転写因子の活性を低下させる方法。

【請求項 41】

前記細胞が、がん細胞である、請求項 38 ~ 40 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 42】

前記細胞が、急性骨髄性リンパ (AML) 細胞、または前立腺がん細胞である、請求項 41 に記載の方法。

【請求項 43】

前記 AML 細胞が、骨髄からのものである、請求項 42 に記載の方法。

【請求項 44】

前記細胞が、インビトロで培養された細胞である、請求項 38 ~ 40 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 45】

前記細胞が、エキスピボで培養された組織における細胞である、請求項 38 ~ 40 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 46】

前記接触ステップが、ウイルス性の形質導入を含まない、請求項 38 ~ 40 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 47】

細胞が、約 1 ~ 100 ナノモル濃度の前記化合物と接触する、請求項 38 に記載の方法

。