

【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 C₁ ~ C₄ のアルキレン、置換もしくは非置換の 2 から 4 0 員環のヘテロアルキレン、置換もしくは非置換の C₃ ~ C₈ 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 C₆ ~ C₁₀ のアリレン、または置換もしくは非置換の 5 から 1 0 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 C₁ ~ C₄ のアルキレン、非置換の 2 から 4 0 員環のヘテロアルキレン、非置換の C₃ ~ C₈ 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 C₆ ~ C₁₀ のアリレン、または非置換の 5 から 1 0 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 4 0 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 ~ 1 2 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 1 3 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、ビンプラスチン、ビンクリスチン、ビノレルビン、カルボプラチニン、シスプラチニン、オキサリプラチニン、アレムツズマブ、BCG、ベバシズマブ、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、イビリムマブ、ラバチニブ、モノメチルオーリスタチンE(MMEA)、メルタンシン(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、及びトラツツズマブ、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sRNA、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STATASO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sRNA、または配列番号31~42及び110~113のSTATASO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(SEL)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STATASO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0.001mg/kgから約100mg/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saRNA、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、TH1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クスピボで、(i)CEBPAのsaRNA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saRNA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クスピボで、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 4 0】

インビトロまたはエクスピボで、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STAT転写因子の活性を低下させる方法。

【請求項 4 1】

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 4 2】

前記細胞が、急性骨髓性リンパ(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 4 3】

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 4 4】

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 4 5】

前記細胞が、エク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 4 6】

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 4 7】

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。
。