

【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 11 月 21 日 (2019.11.21)

【公表番号】特表 2018-530589 (P2018-530589A)

【公表日】平成 30 年 10 月 18 日 (2018.10.18)

【年通号数】公開・登録公報 2018-040

【出願番号】特願 2018-519358 (P2018-519358)

【国際特許分類】

C 0 7 H 21/04 (2006.01)

A 6 1 K 47/61 (2017.01)

A 6 1 K 31/7125 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

A 6 1 K 9/12 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 H 21/04 B

A 6 1 K 47/61

A 6 1 K 31/7125

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 31/04

A 6 1 P 37/02

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 31/506

A 6 1 K 9/12

【手続補正書】

【提出日】令和 1 年 10 月 11 日 (2019.10.11)

【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】

抗マイクロ RNA (抗 mi R) 核酸配列に抱合されているか、またはマイクロ RNA (mi RNA) 擬態核酸配列 (mi RNA - ミミック) に抱合されているホスホロチオエート化 CpG オリゴデオキシヌレオチド (CpG - ODN) を含む、化合物。

【請求項 2】

(a) 前記抗 mi R 核酸配列が、抗 mi R 1 2 6 核酸配列、抗 mi R 1 4 2 核酸配列、

抗 *miR* 155 核酸配列、抗 *miR* 9 核酸配列、抗 *miR* 10b 核酸配列、抗 *miR* 21 核酸配列、抗 *miR* 17 核酸配列、抗 *miR* 92 核酸配列、抗 *miR* 125b 核酸配列、または抗 *miR* 146a 核酸配列である、

(b) 前記擬態核酸配列が、*miR* 126 - ミミック核酸配列、*miR* 142 - ミミック核酸配列、*miR* 155 - ミミック核酸配列、*miR* 9 - ミミック核酸配列、*miR* 10b - ミミック核酸配列、*miR* 21 - ミミック核酸配列、*miR* 17 - ミミック核酸配列、*miR* 92 - ミミック核酸配列、*miR* 125b - ミミック核酸配列、または *miR* 146a - ミミック核酸配列である、

(c) 化合物が、前記 CpG - ODN と、それぞれ抗 *miR* 核酸配列または *miRNA* - ミミック核酸配列との間に共有結合リンカーをさらに含む、

(d) 前記抗 *miR* 核酸配列または *miRNA* - ミミック核酸配列が、それぞれ、化学的に修飾されている、

(e) 前記 CpG - ODN 核酸配列が、クラス A CpG - ODN 核酸配列、クラス B CpG - ODN 核酸配列、及びクラス C CpG - ODN 核酸配列からなる群から選択される、または

(f) 前記 CpG - ODN が、ホスホロアミデート結合、ホスホロジアミデート結合、ホスホロジチオエート結合、ホスホノカルボン酸結合、ホスホノカルボキシレート結合、ホスホノ酢酸結合、ホスホノギ酸結合、メチルホスホネート結合、ホウ素ホスホネート結合、及び O - メチルホスホロアミダイト結合からなる群から選択されるホスホジエステル誘導体結合を含む、

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

化合物が、CpG - ODN と、それぞれ抗 *miR* 核酸配列または *miRNA* - ミミック核酸配列との間に共有結合リンカーを含み、さらに、

(a) 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ーレン、または置換もしくは非置換のヘテロアリーレンである、

(b) 前記リンカーが、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_{40}$ アルキレン、置換もしくは非置換の 2 ~ 40 員のヘテロアルキレン、置換もしくは非置換の $C_3 \sim C_8$ シクロアルキレン、置換もしくは非置換の 3 ~ 8 員のヘテロシクロアルキレン、置換もしくは非置換の $C_6 \sim C_{10}$ アリーレン、または置換もしくは非置換の 5 ~ 10 員のヘテロアリーレンである、

(c) 前記リンカーが、非置換の $C_1 \sim C_{40}$ アルキレン、非置換の 2 ~ 40 員のヘテロアルキレン、非置換の $C_3 \sim C_8$ シクロアルキレン、非置換の 3 ~ 8 員のヘテロシクロアルキレン、非置換の $C_6 \sim C_{10}$ アリーレン、または非置換の 5 ~ 10 員のヘテロアリーレンである、または

(d) 前記リンカーが、置換された 2 ~ 40 員のヘテロアルキレンである、

請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

前記抗 *miR* 核酸配列または *miRNA* - ミミック核酸配列が、それぞれ、化学的に修飾され、さらに、

(a) 前記抗 *miR* 核酸配列または *miRNA* - ミミック核酸配列が、それぞれ、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、逆位デオキシ脱塩基残基組み込み、及びロックド核酸からなる群から選択される化学修飾を含む、

(b) 前記修飾が、前記抗 *miR* 核酸配列または *miRNA* - ミミック核酸配列の末端核酸塩基に、それぞれ位置している、

(c) 前記修飾が、前記抗 *miR* 核酸配列または *miRNA* - ミミック核酸配列の前記末端核酸塩基には、それぞれ位置していない、または

(d) 前記修飾が、血清由来のヌクレアーゼに対して保護する、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 5】

抗マイクロ RNA (抗 mi R) 核酸配列を含む化合物であって、前記抗 mi R 核酸配列が、1 つ以上のホスホロチオエート結合と、1 つ以上の化学的に修飾されたヌクレオチドとを含む、前記化合物。

【請求項 6】

(a) 前記抗 mi R 核酸配列が、抗 mi R 1 2 6 核酸配列、抗 mi R 1 4 2 核酸配列、抗 mi R 1 5 5 核酸配列、抗 mi R 9 核酸配列、抗 mi R 1 0 b 核酸配列、抗 mi R 2 1 核酸配列、抗 mi R 1 7 核酸配列、抗 mi R 9 2 核酸配列、抗 mi R 1 2 5 b 核酸配列、または抗 mi R 1 4 6 a 核酸配列である、または

(b) 前記抗 mi R 核酸配列が、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、逆位デオキシ脱塩基残基組み込み、及びロックド核酸からなる群から選択される化学修飾を含む、

請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

薬学的に許容される賦形剤と、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の前記化合物とを含む医薬組成物。

【請求項 8】

さらに、

(a) 第 2 の治療薬、

(b) 抗腫瘍もしくは抗癌剤、細胞傷害性薬剤、細胞増殖抑制剤、抗炎症剤、鎮痛剤、抗感染症薬、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なる群から選択される、治療薬、

(c) 細胞死促進剤である抗癌剤、または

(d) 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、アレムツザマブ (A l e m t u z a m a b)、B C G、ペパシズマブ、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、モノメチルオリストアチン E (M M E A)、メルタンシン (D M 1)、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、またはこれらの任意の組み合わせ (複数可) からなる群から選択される治療薬、

を含む、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

疾患の治療を必要とする対象において、疾患の治療をする方法における、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の前記化合物または請求項 7 または 8 に記載の前記医薬組成物の使用。

【請求項 10】

(a) 前記疾患が、がん、感染性疾患、または自己免疫疾患である、

(b) 前記疾患が、造血細胞癌である、

(c) 前記疾患が、造血細胞癌ではないがんである、

(d) 前記疾患が、骨髄腫または急性骨髄性白血病である、

(e) 前記疾患が、前立腺癌、乳癌、神経膠芽腫、卵巣癌、肺癌、頭頸部癌、食道癌、皮膚癌、悪性黒色腫、脳癌、大腸癌、リンパ腫、もしくは骨髄腫、脾臓癌、慢性骨髄性白血病 (C M L)、または骨髄異形成症候群 (M D S) である、または

(f) 前記疾患が、化学療法後の再発がんであり、化学療法耐性の再発がんであってもよい、

請求項 9 に記載の使用。

【請求項 1 1】

(a) 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、エアロゾル、経口、または局所投与によって、前記対象に投与されるために製剤化される、

(b) 前記疾患の治療が、前記化合物もしくは組成物の用量に依存性である、

(c) 前記化合物は、約 0.001 mg/kg ~ 約 100 mg/kg で、前記対象に投与されるために製剤化される、

(d) 前記化合物または前記組成物が、がん幹細胞の細胞周期開始を促進し、これによって前記がんを治療する、または

(e) 前記化合物または前記組成物が、白血病幹細胞 (LSC) の細胞周期開始を促進し、前記 LSC が、CD34⁺CD38⁺コミットド前駆細胞または未分化 CD34⁺CD38⁻前駆細胞であってもよい、

請求項 9 または 10 に記載の使用。

【請求項 1 2】

細胞中のマイクロ RNA の活性を低下させる方法であって、前記細胞を請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の前記化合物の有効量と接触させることを含む、前記方法。

【請求項 1 3】

(a) 前記細胞が、がん細胞である、

(b) 前記細胞が、急性骨髄性リンパ系 (AML) 細胞、前立腺癌細胞、乳癌細胞、神経膠芽腫細胞、卵巣癌細胞、肺癌細胞、頭頸部癌細胞、食道癌細胞、皮膚癌細胞、悪性黒色腫細胞、脳癌細胞、大腸癌細胞、リンパ腫細胞、骨髄腫細胞、膵臓癌細胞、慢性骨髄性白血病 (CML) 細胞、または骨髄異形成症候群 (MDS) 細胞である、

(c) 前記細胞が、骨髄からの AML 細胞である、

(d) 前記細胞が、インビトロで培養された細胞である、

(e) 前記細胞が、ex vivo で培養された組織内にある、

(f) 前記接触させるステップが、ウイルス形質導入を含まない、

(g) 前記接触させるステップが、ウイルス形質導入を含まず、前記細胞が、前記化合物と接触される、または

(h) 前記細胞が、前記化合物の約 1 ~ 100 ナノモル濃度と接触される、

請求項 1 2 に記載の方法。