

【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6月20日(2022.6.20)

【国際公開番号】WO2019/239144
 【公表番号】特表2021-527651(P2021-527651A)
 【公表日】令和3年10月14日(2021.10.14)
 【出願番号】特願2020-570030(P2020-570030)
 【国際特許分類】

A 6 1 K 48/00(2006.01)

10

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 31/713(2006.01)

A 6 1 K 31/7105(2006.01)

A 6 1 K 39/395(2006.01)

A 6 1 K 31/44(2006.01)

A 6 1 K 31/47(2006.01)

C 1 2 N 15/113(2010.01)

C 0 7 K 16/18(2006.01)

20

【F I】

A 6 1 K 48/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 K 31/713

A 6 1 K 31/7105

A 6 1 K 39/395 U

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 K 31/44

A 6 1 K 31/47

C 1 2 N 15/113 Z Z N A

C 0 7 K 16/18

30

【手続補正書】

【提出日】令和4年6月10日(2022.6.10)

【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

40

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

単離された合成 s a R N A と少なくとも1つの追加の活性剤とからなる医薬組成物であって、前記 s a R N A が C / E B P 遺伝子の発現をアップレギュレートし、前記 s a R N A が配列番号3の領域に対して少なくとも80%相補的である鎖を含み、前記鎖が14~30ヌクレオチドを有する、医薬組成物。

【請求項2】

前記 s a R N A が二本鎖であり、アンチセンス鎖およびセンス鎖を含む、請求項1に記載の医薬組成物。

50

【請求項 3】

前記 s a R N A のアンチセンス鎖が配列番号 1 (C E B P A - 5 1) の配列を含む、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記 s a R N A のセンス鎖が配列番号 2 (C E B P A - 5 1) の配列を含む、請求項 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記追加の活性剤が F G F R 4 シグナル伝達に影響を与える、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記追加の活性剤が F G F R 4 阻害剤である、請求項 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記追加の活性剤が、低分子阻害 RNA (F G F R 4 - s i R N A)、F G F R 4 アンタゴニスト抗体、または低分子 F G F R 4 阻害剤である、請求項 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記追加の活性剤が C E B P B 発現を減少させる、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記追加の活性剤が低分子阻害 RNA (C E B P B - s i R N A) である、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記追加の活性剤がチェックポイント阻害剤または免疫チェックポイント遮断剤である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

前記追加の活性剤が C T L A 4、P D - 1 または P D - L 1 の阻害剤である、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

前記活性剤が P D - 1 抗体である、請求項 11 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

前記追加の活性剤がチロシンキナーゼ阻害剤である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

前記チロシンキナーゼ阻害剤がソラフェニブまたはレンバチニブまたはそれらの組み合わせである、請求項 13 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

前記チロシンキナーゼ阻害剤がソラフェニブである、請求項 13 に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

前記医薬組成物が、チロシンキナーゼ阻害剤およびチェックポイント阻害剤をさらに含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

前記チロシンキナーゼ阻害剤がソラフェニブであり、前記チェックポイント阻害剤が P D - 1 阻害剤である、請求項 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

細胞内の C / E B P 遺伝子の発現をアップレギュレートするための医薬組成物であって、前記医薬組成物は単離された合成 s a R N A と少なくとも 1 つの追加の活性剤とを含み、前記医薬組成物は細胞内の C / E B P 遺伝子の発現をアップレギュレートすることを必要とする対象に投与されるものであり、前記 s a R N A が前記 C / E B P 遺伝子の発現をアップレギュレートし、前記 s a R N A が配列番号 3 の領域に対して少なくとも 8 0 % 相補的である鎖を含み、前記鎖が 14 ~ 30 ヌクレオチドを有する医薬組成物。

【請求項 19】

10

20

30

40

50

前記 s a R N A が二本鎖であり、アンチセンス鎖およびセンス鎖を含む、請求項 1 8 に記載の 医薬組成物。

【請求項 2 0】

前記 s a R N A のアンチセンス鎖が配列番号 1 (C E B P A - 5 1) の配列を含む、請求項 1 9 に記載の 医薬組成物。

【請求項 2 1】

前記 s a R N A のセンス鎖が、配列番号 2 (C E B P A - 5 1) の配列を含む、請求項 2 0 に記載の 医薬組成物。

【請求項 2 2】

前記追加の活性剤が F G F R 4 レベルを低下させる、請求項 1 8 に記載の 医薬組成物。

10

【請求項 2 3】

前記追加の活性剤が F G F R 4 阻害剤である、請求項 2 2 に記載の 医薬組成物。

【請求項 2 4】

前記追加の活性剤が、低分子阻害 R N A (F G F R 4 - s i R N A)、F G F R 4 アンタゴニスト抗体、または低分子 F G F R 4 阻害剤である、請求項 2 3 に記載の 医薬組成物。

【請求項 2 5】

前記 s a R N A は、前記追加の活性剤と同時にまたは順次に投与されるものである、請求項 1 8 に記載の 医薬組成物。

【請求項 2 6】

前記追加の活性剤が C E B P B 発現を減少させる、請求項 1 8 に記載の 医薬組成物。

20

【請求項 2 7】

前記追加の活性剤が低分子阻害 R N A (C E B P B - s i R N A) である、請求項 2 6 に記載の 医薬組成物。

【請求項 2 8】

前記 C / E B P 遺伝子の発現が、少なくとも 2 0 %、5 0 %、1 0 0 %、2 倍、3 倍、3 倍、4 倍または 5 倍アップレギュレートされる、請求項 1 8 に記載の 医薬組成物。

【請求項 2 9】

それを必要とする対象の癌、肝線維症、肝不全、または非アルコール性脂肪肝炎 (N A S H) を治療するための 医薬組成物 であって、前記 医薬組成物 は、単離された合成 s a R N A と少なくとも 1 つの追加の活性剤とを含み、前記 医薬組成物 は前記対象に投与されるものであり、前記 s a R N A が C / E B P 遺伝子の発現をアップレギュレートし、前記 s a R N A が配列番号 3 の領域に対して少なくとも 8 0 % 相補的である鎖を含み、前記鎖が 1 4 ~ 3 0 ヌクレオチドを有する 医薬組成物。

30

【請求項 3 0】

前記 s a R N A が二本鎖であり、アンチセンス鎖およびセンス鎖を含む、請求項 2 9 に記載の 医薬組成物。

【請求項 3 1】

前記 s a R N A のアンチセンス鎖が配列番号 1 (C E B P A - 5 1) の配列を含む、請求項 3 0 に記載の 医薬組成物。

【請求項 3 2】

前記 s a R N A のセンス鎖が、配列番号 2 (C E B P A - 5 1) の配列を含む、請求項 3 0 に記載の 医薬組成物。

40

【請求項 3 3】

前記 s a R N A が M T L - C E B P A として投与される、請求項 2 9 に記載の 医薬組成物。

【請求項 3 4】

前記 s a R N A は、前記追加の活性剤と同時にまたは順次に投与されるものである、請求項 2 9 ~ 3 3 のいずれか一項に記載の 医薬組成物。

【請求項 3 5】

前記追加の活性剤が F G F R 4 レベルを低下させる、請求項 2 9 ~ 3 3 のいずれか一項に

50

記載の医薬組成物。

【請求項 36】

前記追加の活性剤が FGF R 4 阻害剤である、請求項 35 に記載の医薬組成物。

【請求項 37】

前記追加の活性剤が、低分子阻害 RNA (FGF R 4 - s i RNA)、FGF R 4 アンタゴニスト抗体、または低分子 FGF R 4 阻害剤である、請求項 36 に記載の医薬組成物。

【請求項 38】

前記追加の活性剤が CEBPB 発現を減少させる、請求項 29 ~ 33 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 39】

前記追加の活性剤が低分子阻害 RNA (CEBPB - s i RNA) である、請求項 38 に記載の医薬組成物。

【請求項 40】

前記追加の活性剤がチェックポイント阻害剤または免疫チェックポイント遮断剤である、請求項 29 ~ 33 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 41】

前記追加の活性剤が CTLA 4、PD - 1 または PD - L 1 の阻害剤である、請求項 40 に記載の医薬組成物。

【請求項 42】

前記追加の活性剤が PD - 1 抗体である、請求項 41 に記載の医薬組成物。

【請求項 43】

前記追加の活性剤がチロシンキナーゼ阻害剤である、請求項 29 ~ 33 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 44】

前記チロシンキナーゼ阻害剤がソラフェニブまたはレンバチニブまたはそれらの組み合わせである、請求項 43 に記載の医薬組成物。

【請求項 45】

前記チロシンキナーゼ阻害剤がソラフェニブである、請求項 43 に記載の医薬組成物。

【請求項 46】

前記ソラフェニブは、s a RNA 治療と併用して、または s a RNA 治療後に投与されるものである、請求項 45 に記載の医薬組成物。

【請求項 47】

前記対象がさらに高周波アブレーション (RFA) 治療を受ける、請求項 29 ~ 46 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 48】

前記対象が s a RNA 治療の前に RFA 治療を受ける、請求項 47 に記載の医薬組成物。

【請求項 49】

前記対象がさらにチロシンキナーゼ阻害剤の治療およびチェックポイント阻害剤の治療を受ける、請求項 29 に記載の医薬組成物。

【請求項 50】

前記チロシンキナーゼ阻害剤がソラフェニブであり、前記チェックポイント阻害剤が PD - 1 阻害剤である、請求項 49 に記載の医薬組成物。

【請求項 51】

前記対象が癌を有する、請求項 29 ~ 50 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 52】

前記癌が、肝細胞癌 (HCC)、大腸癌、胃癌、皮膚癌、膵臓癌、頭頸部癌、子宮頸癌、および前立腺癌から選択される、請求項 51 に記載の医薬組成物。

10

20

30

40

50