

【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4年3月11日(2022.3.11)

【公開番号】特開2021-192616(P2021-192616A)

【公開日】令和3年12月23日(2021.12.23)

【年通号数】公開・登録公報2021-062

【出願番号】特願2021-132267(P2021-132267)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/113(2010.01)

C 1 2 N 15/88(2006.01)

A 6 1 K 31/7105(2006.01)

A 6 1 K 31/713(2006.01)

A 6 1 K 9/127(2006.01)

A 6 1 K 47/24(2006.01)

A 6 1 K 47/28(2006.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 P 1/16(2006.01)

A 6 1 P 3/10(2006.01)

10

20

【F I】

C 1 2 N 15/113 Z Z N A

C 1 2 N 15/88 Z

A 6 1 K 31/7105

A 6 1 K 31/713

A 6 1 K 9/127

A 6 1 K 47/24

A 6 1 K 47/28

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 1/16

A 6 1 P 3/10

30

【手続補正書】

【提出日】令和4年3月3日(2022.3.3)

【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】

40

【特許請求の範囲】

【請求項1】

C / E B P 遺伝子の発現をアップレギュレートする単離された合成 s a R N A であつて、配列番号77の領域に対して少なくとも80%相補的であり、14~30ヌクレオチドを有する、単離された合成 s a R N A。

【請求項2】

一本鎖である、請求項1に記載の s a R N A。

【請求項3】

3'オーバーハングを含む、請求項2に記載の s a R N A。

【請求項4】

50

修飾されている、請求項 2 に記載の s a R N A。

【請求項 5】

少なくとも 2 つの修飾を含む、請求項 4 に記載の s a R N A。

【請求項 6】

前記修飾が 2' - F、2' - OMe、反転デオキシリボース、またはヌクレオチド間のホスホロチオエート結合のいずれかを含む、請求項 4 に記載の s a R N A。

【請求項 7】

配列番号 35、37、39、41、43、45、47、49、93 (AW51)、および 109 (CEBPA51) から選択される配列を含む、請求項 2 に記載の s a R N A。

【請求項 8】

二本鎖であり、かつアンチセンス鎖とセンス鎖とを含む、請求項 1 に記載の s a R N A。

【請求項 9】

前記アンチセンス鎖が、配列番号 35、37、39、41、43、45、47、49、93 (AW51)、および 109 (CEBPA51) から選択される配列を含む、請求項 5 に記載の s a R N A。

【請求項 10】

前記センス鎖が、配列番号 34、36、38、40、42、44、48、94、および 110 から選択される配列を含む、請求項 6 に記載の s a R N A。

【請求項 11】

修飾されている、請求項 8 に記載の s a R N A。

【請求項 12】

少なくとも 2 つの修飾を含む、請求項 11 に記載の s a R N A。

【請求項 13】

前記修飾が 2' - F、2' - OMe、反転デオキシリボース、またはヌクレオチド間のホスホロチオエート結合のいずれかを含みうる、請求項 11 に記載の s a R N A。

【請求項 14】

前記修飾が前記センス鎖にある、請求項 11 に記載の s a R N A。

【請求項 15】

前記修飾が前記センス鎖および前記アンチセンス鎖の両方にある、請求項 11 に記載の s a R N A。

【請求項 16】

コンジュゲートされている、請求項 1 に記載の s a R N A。

【請求項 17】

炭水化物リガンドにコンジュゲートされている、請求項 16 に記載の s a R N A。

【請求項 18】

細胞において C / E B P 遺伝子をアップレギュレートするための医薬組成物であって、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の s a R N A を含む、医薬組成物。

【請求項 19】

前記細胞が増殖細胞である、請求項 18 に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

前記細胞が癌細胞である、請求項 19 に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

前記細胞が肝細胞癌 (HCC) 細胞である、請求項 20 に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

C / E B P mRNA アップレギュレーションの EC50 が 1 . 0 超である、請求項 18 に記載の医薬組成物。

【請求項 23】

C / E B P 遺伝子が少なくとも 20 % だけアップレギュレートされる、請求項 18 に記載の医薬組成物。

【請求項 24】

10

20

30

40

50

C / E B P 遺伝子が少なくとも 2 倍だけアップレギュレートされる、請求項 2 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 5】

細胞において、アラニン - グリオキシレートアミノトランスフェラーゼ (A G X T)、シトクロム P 4 5 0 3 A 4 (C Y P 3 A 4)、オルニチントランスカルバミラーゼ (O T C)、または肝細胞核因子 4 - アルファ (H N F 4 a) から選択される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、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の s a R N A を含む、医薬組成物。

【請求項 2 6】

前記細胞が過増殖細胞である、請求項 2 5 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 2 7】

前記細胞が癌細胞である、請求項 2 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 8】

前記細胞が肝細胞癌 (H C C) 細胞である、請求項 2 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 9】

前記細胞が過増殖細胞でない、請求項 2 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 0】

前記細胞が一次ヒト肝細胞である、請求項 2 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 1】

前記 C / E B P 遺伝子のコード鎖から転写されるアンチセンス R N A 転写物が切断されない、請求項 2 5 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 3 2】

前記 s a R N A が A g o 2 タンパク質に会合する、請求項 2 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 3】

前記遺伝子発現が少なくとも 2 0 % だけアップレギュレートされる、請求項 2 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 4】

前記遺伝子発現が少なくとも 2 倍だけアップレギュレートされる、請求項 2 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 5】

治療を必要とする対象の肝線維症、肝不全、または非アルコール性脂肪肝炎 (N A S H) の治療用の医薬組成物であって、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の s a R N A を含む、医薬組成物。

30

【請求項 3 6】

前記肝不全が急性肝不全である、請求項 3 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 7】

前記対象の総ビリルビン (T B I L) レベル、循環アラニンアミノトランスフェラーゼ (A L T) レベル、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (A S T) レベル、アルカリホスファターゼ (A L P) レベル、ガンマ - グルタミル - トランスペプチダーゼ (G G T) レベル、肝ヒドロキシプロリンレベル、プロトロンビン時間、アンモニア、または肝トリグリセリド (肝 T G) レベルが減少される、請求項 3 5 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 3 8】

前記対象の血清中アルブミンレベル、総タンパク質レベルが増加される、請求項 3 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 9】

前記対象の線維組織または偽小葉の形成が低減される、請求項 3 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 0】

治療を必要とする対象の I I 型糖尿病またはインスリン抵抗性の治療用の医薬組成物であって、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の s a R N A を含む、医薬組成物。

【請求項 4 1】

50

前記対象の肝コレステロールレベル、血清中ASTレベル、空腹時グルコースレベル、トリグリセリド対HDL-c比、または肝臓対生体比が減少される、請求項40に記載の医薬組成物。

【請求項42】

対象の癌の治療用の医薬組成物であって、請求項1～15のいずれか一項に記載のsaRNAを含む、医薬組成物。

【請求項43】

前記対象が肝細胞癌(HCC)を有する、請求項42に記載の医薬組成物。

【請求項44】

前記HCCが進行HCCである、請求項43に記載の医薬組成物。

10

【請求項45】

前記対象が二次肝腫瘍を有する、請求項42に記載の医薬組成物。

【請求項46】

前記医薬組成物の用量が約20～約160mg/m²である、請求項42に記載の医薬組成物。

【請求項47】

前記医薬組成物が3週間にわたり週1回、1日目、8日目、および15日目に静脈内注入により投与される、請求項42に記載の医薬組成物。

20

30

40

50