

【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】平成30年2月8日(2018.2.8)

【公開番号】特開2017-222668(P2017-222668A)

【公開日】平成29年12月21日(2017.12.21)

【年通号数】公開・登録公報2017-049

【出願番号】特願2017-129024(P2017-129024)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/00 (2006.01)

A 6 1 K 47/59 (2017.01)

A 6 1 K 47/34 (2017.01)

A 6 1 K 47/10 (2006.01)

A 6 1 K 31/436 (2006.01)

A 6 1 K 9/10 (2006.01)

A 6 1 K 9/14 (2006.01)

A 6 1 K 9/72 (2006.01)

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/08 (2006.01)

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

A 6 1 K 9/107 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 45/00 Z N A

A 6 1 K 39/00 H

A 6 1 K 47/59

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 47/10

A 6 1 K 31/436

A 6 1 K 9/10

A 6 1 K 9/14

A 6 1 K 9/72

A 6 1 P 37/02

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 37/08

A 6 1 P 37/06

A 6 1 K 9/107

【手続補正書】

【提出日】平成29年12月21日(2017.12.21)

【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 ) 免疫抑制剤が結合された合成ナノキャリア、および ( i i ) A P C 提示可能抗原を含む組成物であって；

前記合成ナノキャリアが、以下の関係：

重量％（１時間）が、０．０１～６０％であり、および

重量％（２４時間）が、２５～１００％である、

に従って、前記免疫抑制剤を放出するように構成され；

重量％（１時間）が、重量パーセントとして表され、前記合成ナノキャリア全体を平均した、１時間にわたるあるｐＨの３７のインビトロ水性環境への前記合成ナノキャリアの曝露の際に放出される免疫抑制剤の重量を、１時間にわたる前記ｐＨの３７のインビトロ水性環境への前記合成ナノキャリアの曝露の際に放出される免疫抑制剤の重量と、１時間にわたる前記ｐＨの３７のインビトロ水性環境への前記合成ナノキャリアの曝露の際に前記合成ナノキャリア中に保持される免疫抑制剤の重量との和によって除算した重量であり；

重量％（２４時間）が、重量パーセントとして表され、前記合成ナノキャリア全体を平均した、２４時間にわたる前記ｐＨの３７のインビトロ水性環境への前記合成ナノキャリアの曝露の際に放出される免疫抑制剤の重量を、２４時間にわたる前記ｐＨの３７のインビトロ水性環境への前記合成ナノキャリアの曝露の際に放出される免疫抑制剤の重量と、２４時間にわたる前記ｐＨの３７のインビトロ水性環境への前記合成ナノキャリアの曝露の際に前記合成ナノキャリア中に保持される免疫抑制剤の重量との和で除算した重量であり；

前記ｐＨが、４．５～６．５の範囲であり；

任意に、薬学的に許容できる賦形剤を更に含む、前記組成物。

【請求項２】

（Ａ）重量％（１時間）が、（ａ）１０～６０％；（ｂ）１５～５０％；（ｃ）２０～４５％；または（ｄ）２０～３５％である；および／または（Ｂ）重量％（２４時間）が、（ａ）２０～９０％；（ｂ）２０～４０％；（ｃ）７０～９０％；または（ｄ）８０～９０％である、請求項１に記載の組成物。

【請求項３】

前記水性環境が、（ａ）１００ｍＭのｐＨ４．５のクエン酸ナトリウム緩衝液中；または（ｂ）１００ｍＭのｐＨ６．５のクエン酸ナトリウム緩衝液中０．５％ｗｔ／ｖのデシル硫酸ナトリウムである、請求項１または２に記載の組成物。

【請求項４】

前記合成ナノキャリアが、（ａ）少なくとも１０ｋＤａ；（ｂ）少なくとも１５ｋＤａ；（ｃ）少なくとも２０ｋＤａ；（ｄ）少なくとも２５ｋＤａ；（ｅ）少なくとも３０ｋＤａ；（ｆ）１３０ｋＤａ未満；（ｇ）１２０ｋＤａ未満；（ｈ）１１０ｋＤａ未満；（ｉ）２０ｋＤａ；（ｊ）２５ｋＤａ；（ｋ）７０ｋＤａ；または（ｌ）１００ｋＤａの重量平均分子量を有するポリマーを含む、請求項１～３のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項５】

前記合成ナノキャリアが、

（Ａ）ラクチドおよびグリコリドを含むポリマーを含み、任意に前記ポリマーのラクチド：グリコリド比が、（ａ）少なくとも０．５；または（ｂ）少なくとも０．７５である；

または

（Ｂ）ラクチドを含み、かつグリコリドを含まない；および／または

（Ｃ）非メトキシ末端プルロニックポリマーであるポリマーを含む、

請求項１～４のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項６】

前記免疫抑制剤が、

（ａ）スタチン、例えばラパマイシンなどのｍＴＯＲ阻害剤、ＴＧＦ-シグナル伝達剤、コルチコステロイド、ミトコンドリア機能の阻害剤、Ｐ３８阻害剤、ＮＦ-阻害剤、アデノシン受容体アゴニスト、プロスタグランジンＥ２アゴニスト、ホスホジエステラーゼ４阻害剤、ＨＤＡＣ阻害剤またはプロテアソーム阻害剤を含む；および／または

（ｂ）前記ＡＰＣ提示可能抗原に対する寛容原性免疫応答を生成するのに有効な量である

、  
請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 7】

前記 A P C 提示可能抗原が、

( a ) M H C クラス I 拘束性および / または M H C クラス I I 拘束性エピトープおよび / または B 細胞エピトープを含む；

( b ) C d 1 d に結合する脂質を含む；および / または

( c ) 治療用タンパク質またはその部分、自己抗原またはアレルゲンであるか、或いは自己免疫疾患、炎症性疾患、アレルギー、臓器若しくは組織拒絶反応または移植片対宿主病と関連し、

任意に、前記抗原が、前記合成ナノキャリアおよび / または他の合成ナノキャリアに結合される、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 8】

前記免疫抑制剤および / または A P C 提示可能抗原の負荷が、前記合成ナノキャリアまたは他の合成ナノキャリア全体を平均して、( a ) 0 . 0 0 0 1 % ~ 5 0 % ( 重量 / 重量 ) ; ( b ) 0 . 1 % ~ 1 5 % ( 重量 / 重量 ) ; ( c ) 0 . 1 % ~ 1 0 % ( 重量 / 重量 ) ; ( d ) 2 % ~ 1 0 % ( 重量 / 重量 ) ; ( e ) 5 % ~ 1 0 % ( 重量 / 重量 ) ; または ( f ) 5 % ~ 1 5 % ( 重量 / 重量 ) である、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 9】

( A ) 前記合成ナノキャリアまたは他の合成ナノキャリアの動的光散乱を用いて得られる粒度分布の平均が、( a ) 1 0 0 n m ; ( b ) 1 5 0 n m ; ( c ) 2 0 0 n m ; ( d ) 2 5 0 n m ; または ( e ) 3 0 0 n m を超える直径である；および / または

( B ) 前記アスペクト比が、前記合成ナノキャリアまたは他の合成ナノキャリア全体を平均して、1 : 1、1 : 1 . 2、1 : 1 . 5、1 : 2、1 : 3、1 : 5、1 : 7 または 1 : 1 0 を超える、

請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 10】

請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の組成物を含む剤形であって、任意に前記剤形を被験体に投与する工程を含む方法における使用のためのものであり、例えば、前記被験体が、抗原特異的な寛容を必要としている、前記剤形。

【請求項 11】

( i ) 免疫抑制剤が結合された合成ナノキャリア、および ( i i ) A P C 提示可能抗原を含む組成物であって；

前記合成ナノキャリアが、以下の関係；

重量 % ( 1 時間 ) が、0 . 0 1 ~ 6 0 % であり、および

重量 % ( 2 4 時間 ) が、2 5 ~ 1 0 0 % である、

に従って、前記免疫抑制剤を放出するように構成され；

重量 % ( 1 時間 ) が、重量パーセントとして表され、前記合成ナノキャリア全体を平均した、1 時間にわたるある p H の 3 7 のインビトロ水性環境への前記合成ナノキャリアの曝露の際に放出される免疫抑制剤の重量を、1 時間にわたる前記 p H の 3 7 のインビトロ水性環境への前記合成ナノキャリアの曝露の際に放出される免疫抑制剤の重量と、1 時間にわたる前記 p H の 3 7 のインビトロ水性環境への前記合成ナノキャリアの曝露の際に前記合成ナノキャリア中に保持される免疫抑制剤の重量との和によって除算した重量であり、

重量 % ( 2 4 時間 ) が、重量パーセントとして表され、前記合成ナノキャリア全体を平均した、2 4 時間にわたる前記 p H の 3 7 のインビトロ水性環境への前記合成ナノキャリアの曝露の際に放出される免疫抑制剤の重量を、2 4 時間にわたる前記 p H の 3 7 のインビトロ水性環境への前記合成ナノキャリアの曝露の際に放出される免疫抑制剤の重量と、2 4 時間にわたる前記 p H の 3 7 のインビトロ水性環境への前記合成ナノキャリアの曝露の際に前記合成ナノキャリア中に保持される免疫抑制剤の重量との和で除算した重

量であり；

前記 pH が、4.5 ～ 6.5 の範囲である、前記組成物。

【請求項 12】

前記方法において、

(a) 前記剤形または組成物が、前記 APC 提示可能抗原に対する寛容原性免疫応答をもたらすのに有効な量で投与される；

(b) 前記剤形または組成物が、一体以上の被験体における前記 APC 提示可能抗原に対する寛容原性免疫応答をもたらすかまたは望ましくない免疫応答を減少させることが既に示されたプロトコルに従って前記被験体に投与される；

(c) 前記被験体を提供または同定する工程が更に含まれる；

(d) 前記被験体における前記 APC 提示可能抗原に対する前記寛容原性免疫応答の生成または前記望ましくない免疫応答の減少を評価する工程が更に含まれる；

(e) 記被験体が、自己免疫疾患、炎症性疾患、アレルギー、移植片対宿主病に罹患しているか、或いは移植を行ったかまたは移植を行う予定である；

(f) 前記被験体が、望ましくない免疫応答を起こしたか、起こしているかまたは起こすことが予測される治療用タンパク質を投与されたか、投与されているか、または投与される予定である；

(g) 前記剤形または組成物が、静脈内、経粘膜、腹腔内、経口、皮下、経肺、鼻腔内、皮内、または筋肉内投与によって投与される；

(h) 前記剤形または組成物が、吸入或いは静脈内、皮下または経粘膜投与によって投与される、

請求項 10 に記載の剤形または請求項 11 に記載の組成物。

【請求項 13】

治療または予防において；例えば；

(a) 請求項 10 ～ 12 のいずれか一項に記載の方法において；

(b) 自己免疫疾患、炎症性疾患、アレルギー、または移植片対宿主病の治療または予防の方法において；

(c) 移植を行ったかまたは移植を行う予定である被験体の治療または予防の方法において；

(d) 被験体が望ましくない免疫応答を起こしたか、起こしているかまたは起こすことが予測される治療用タンパク質を投与されたか、投与されているかまたは投与される予定である被験体の治療または予防の方法において；

(e) 静脈内、経粘膜、腹腔内、経口、皮下、経肺、鼻腔内、皮内または筋肉内投与による投与を含む治療または予防の方法において；または

(f) 吸入、静脈内、皮下または経粘膜投与による投与を含む治療または予防の方法において

使用するための、請求項 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の組成物または請求項 10 に記載の剤形。

【請求項 14】

合成ナノキャリアを製造する方法であって；以下の工程；

(i) 合成ナノキャリアに結合された免疫抑制剤と、任意に、APC 提示可能抗原とを調製する工程；および

(ii) 前記合成ナノキャリアが、以下の関係；

重量% (1 時間) が、0.01 ～ 60 % であり、

重量% (24 時間) が、25 ～ 100 % である、

に従って前記免疫抑制剤を放出するか否かを判定する工程を含み；

重量% (1 時間) が、重量パーセントとして表され、前記合成ナノキャリア全体を平均した、1 時間にわたるある pH の 3.7 のインピトロ水性環境への前記合成ナノキャリアの曝露の際に放出される免疫抑制剤の重量を、1 時間にわたる前記 pH の 3.7 のインピ

トロ水性環境への前記合成ナノキャリアの曝露の際に放出される免疫抑制剤の重量と、1時間にわたる前記pHの3.7のインビトロ水性環境への前記合成ナノキャリアの曝露の際に前記合成ナノキャリア中に保持される免疫抑制剤の重量との和によって除算した重量であり；

重量%（24時間）が、重量パーセントとして表され、前記合成ナノキャリア全体を平均した、24時間にわたる前記pHの3.7のインビトロ水性環境への前記合成ナノキャリアの曝露の際に放出される免疫抑制剤の重量を、24時間にわたる前記pHの3.7のインビトロ水性環境への前記合成ナノキャリアの曝露の際に放出される免疫抑制剤の重量と、24時間にわたる前記pHの3.7のインビトロ水性環境への前記合成ナノキャリアの曝露の際に前記合成ナノキャリア中に保持される免疫抑制剤の重量との和で除算した重量であり；

前記pHが、4.5～6.5の範囲であり；

任意に、前記合成ナノキャリアが、（a）脂質ナノ粒子、ポリマーナノ粒子、金属ナノ粒子、界面活性剤ベースのエマルジョン、デンドリマー、バッキーボール、ナノワイヤ、ウイルス様粒子またはペプチド若しくはタンパク質粒子を含み；（b）請求項1～9のいずれか一項に記載されるとおりであり；（c）被験体への投与に好適な形態で提供され；（d）被験体に投与され、例えば、前記被験体が、請求項10、12（e）および12（f）のいずれかに記載されるとおりであり；および/または（e）前記被験体への前記投与が、請求項12（g）または12（h）に記載されるとおりである、前記方法。

【請求項15】

請求項14に記載の方法によって得られ、任意に：（a）治療または予防に使用するための；または（b）請求項10～13のいずれか一項に記載の方法に使用するための、合成ナノキャリア。