

【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6月20日(2019.6.20)

【公表番号】特表2018-521011(P2018-521011A)

【公表日】平成30年8月2日(2018.8.2)

【年通号数】公開・登録公報2018-029

【出願番号】特願2017-561677(P2017-561677)

【国際特許分類】

A 6 1 K	31/7125	(2006.01)
C 1 2 N	15/113	(2010.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/04	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/04	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/675	(2006.01)
A 6 1 K	31/704	(2006.01)
A 6 1 K	31/475	(2006.01)
A 6 1 K	31/407	(2006.01)
A 6 1 K	33/24	(2019.01)
A 6 1 K	31/7048	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	39/00	(2006.01)
A 6 1 K	9/72	(2006.01)
A 6 1 K	9/08	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	31/7125	Z N A
C 1 2 N	15/113	1 4 0 Z
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	35/04	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 P	37/04	
A 6 1 P	43/00	1 1 7
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	31/675	
A 6 1 K	31/704	
A 6 1 K	31/475	
A 6 1 K	31/407	
A 6 1 K	33/24	
A 6 1 K	31/7048	
A 6 1 K	39/395	E
A 6 1 K	39/395	T
A 6 1 K	39/00	H
A 6 1 K	9/72	
A 6 1 K	9/08	

【手続補正書】

【提出日】令和1年5月15日(2019.5.15)

【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】

有効量のポリヌクレオチドを含む、肺のがんの処置を必要とする哺乳動物対象における肺のがんを処置するための組成物であって、前記組成物は、肺内送達により投与されるこ
とを特徴とし、前記ポリヌクレオチドが、

【化3】

5'-TCGTAACGTTCGAACGTTGANx-3' (配列番号 2)

[配列中、xは、0、1、または2であり、各Nは、A、C、またはTであり、少なくとも1つのヌクレオチド間連結は、ホスホロチオエート連結である]
の配列からなる、組成物。

【請求項2】

前記ポリヌクレオチドが、配列番号7、配列番号8、または配列番号9からなる、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

前記ポリヌクレオチドが、二本鎖である、請求項1または請求項2に記載の組成物。

【請求項4】

前記ヌクレオチド間連結の全てが、ホスホロチオエート連結である、請求項1から3のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項5】

前記対象が、原発性肺がんおよび肺外がんからなる群から選択される原発がんを有する、請求項1から4のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項6】

前記肺のがんが、原発性肺がんである、請求項1から5のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項7】

前記原発性肺がんが、非小細胞肺癌(NSCLC)または小細胞肺癌(SCLC)である、請求項6に記載の組成物。

【請求項8】

前記肺のがんが、肺への転移がんである、請求項1から5のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項9】

前記転移がんが、膀胱がん、乳がん、結腸直腸がん、頭頸部がん、腎臓がん、黒色腫、肺がん、前立腺がん、および卵巣がんからなる群から選択される原発がんの転移である、請求項8に記載の組成物。

【請求項10】

前記哺乳動物対象が、ヒトである、請求項1から9のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項11】

有効量の第2の治療剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項1から10のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項12】

前記第2の治療剤が、アクチノマイシン、アファチニブ、アレクチニブ、アスパラギナーゼ、アザシチジン、アザチオプリン、ビカルタミド、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、

カンプトテシン、カルボプラチン、カペシタビン、セルチニブ、시스プラチン、クロランプシル、クリゾチニブ、シクロホスファミド、シタラビン、ダウノルビシン、ドセタキセル、ドキシフルリジン、ドキソルビシン、エルロチニブ、エピルビシン、エポチロン、エトポシド、フルダラビン、フルタミン、フルオロウラシル、ゲフィチニブ、ゲムシタビン、ヒドロキシウレア、イダルビシン、イホスファミド、イマチニブ、イリノテカン、ラパチニブ、レトロゾール、メクロレタミン、メルカプトプリン、メトトレキサート、マイトイマイシン、ミトキサントロン、オクトレオチド、オキサリプラチン、パクリタキセル、ペメトレキセド、ラルチトレキセド、ソラフェニブ、スニチニブ、タモキシフェン、テモゾロミド、テニポシド、チオグアニン、トポテカン、バルルビシン、ピンプラスチン、ピンクリスチン、ピンデシン、ビノレルビン、およびこれらの組合せからなる群から選択される化学療法剤を含む、請求項11に記載の組成物。

【請求項13】

前記化学療法剤が、シクロホスファミド、ドキソルビシン、およびピンクリスチンからなる群のうちの1または複数を含む、請求項12に記載の組成物。

【請求項14】

前記化学療法剤が、マイトイマイシン、ピンデシン、および시스プラチンからなる群のうちの1または複数を含む、請求項12に記載の組成物。

【請求項15】

前記化学療法剤が、시스プラチンおよびビノレルビンからなる群の一方または両方を含む、請求項12に記載の組成物。

【請求項16】

前記化学療法剤が、시스プラチン、エトポシド、およびイホスファミドからなる群のうちの1または複数を含む、請求項12に記載の組成物。

【請求項17】

前記第2の治療剤が、阻害性免疫チェックポイント分子のアンタゴニストである、請求項11に記載の組成物。

【請求項18】

前記阻害性免疫チェックポイント分子が、PD-1、PD-L1、PD-L2、CTLA-4(CD152)、LAG-3、TIM-3、TIGIT、IL-10、およびTGF-ベータからなる群から選択される、請求項17に記載の組成物。

【請求項19】

前記阻害性免疫チェックポイント分子が、インドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ(IDO)またはトリプトファン2,3-ジオキシゲナーゼ(TDO)である、請求項17に記載の組成物。

【請求項20】

前記第2の治療剤が、免疫刺激性分子のアゴニストである、請求項11に記載の組成物。

【請求項21】

前記免疫刺激性分子が、CD27、CD40、OX40(CD134)、GITR、CD137、CD28、およびICOS(CD278)からなる群から選択される、請求項20に記載の組成物。

【請求項22】

前記第2の治療剤が、抗体、その断片または誘導体を含む、請求項11、17、18、20、および21のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項23】

前記対象の原発がんが切除されている、および/または前記対象が放射線療法を受けていることを特徴とする、請求項5から22のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項24】

前記有効量の前記ポリヌクレオチドと、前記有効量の前記第2の治療剤とが合わさり、前記肺のがんに対する相乗効果を結果としてもたらす、請求項11から23のいずれか一

項に記載の組成物。

【請求項 2 5】

前記有効量の前記ポリヌクレオチドと、前記有効量の前記第 2 の治療剤とが合わさり、前記肺のがんに対する相加効果を結果としてもたらす、請求項 1 1 から 2 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 6】

前記有効量の前記ポリヌクレオチドと、前記有効量の前記第 2 の治療剤とが合わさり、前記肺のがんに対する協同効果を結果としてもたらす、請求項 1 1 から 2 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 7】

- (a) 前記対象の生存時間を増大させる；
- (b) 前記原発がんの体積を低減させる；
- (c) 前記原発がんの増殖を遅延させる；
- (d) 転移性腫瘍の数を低減させる；
- (e) 転移性腫瘍の体積を低減させる；および／または
- (f) 転移性腫瘍の増殖を遅延させる

請求項 5 から 2 6 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 8】

ケモカイン C C モチーフリガンド 2 (C C L 2)、ケモカイン C X C モチーフリガンド 1 0 (C X C L 1 0)、インターフェロン - アルファ (I F N -)、インターフェロン - ガンマ (I F N -)、インターロイキン - 1 アルファ (I L - 1)、インターロイキン - 6 (I L - 6)、インターロイキン - 1 0 (I L - 1 0)、インターロイキン - 1 2 p 7 0 (I L - 1 2 p 7 0)、顆粒球コロニー刺激因子 (G C S F)、および腫瘍壊死因子 - アルファ (T N F -)からなる群から選択される 1 または複数のサイトカインの、肺内の分泌を誘導する、請求項 1 から 2 7 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 9】

ポリヌクレオチドの反復投与が禁忌となるような重症度の、ポリヌクレオチドに誘導される肺毒性を結果としてもたらさない、請求項 1 から 2 8 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 3 0】

ポリヌクレオチドの反復投与が禁忌となるような重症度の、ポリヌクレオチドに誘導されるインフルエンザ様症状であって、発熱、頭痛、悪寒、筋肉痛、および疲労感からなる群のうちの 1 または複数を含むインフルエンザ様症状を結果としてもたらさない、請求項 1 から 2 8 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 3 1】

配列番号 7 、配列番号 8 、または配列番号 9 からなり、少なくとも 1 つのヌクレオチド間連結が、ホスホロチオエート連結である、単離ポリヌクレオチド。

【請求項 3 2】

前記ヌクレオチド間連結の全てが、ホスホロチオエート連結である、請求項 3 1 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 3 3】

請求項 3 1 または請求項 3 2 に記載のポリヌクレオチドと、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項 3 4】

滅菌の等張性溶液である、請求項 3 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 5】

脱水された固体である、請求項 3 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 6】

ポリペプチド抗原をさらに含む、請求項 3 3 から 3 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 37】

前記ポリペプチド抗原が、腫瘍抗原である、請求項36に記載の医薬組成物。

【請求項 38】

哺乳動物対象における免疫応答を刺激するための、請求項33から37のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 39】

哺乳動物対象におけるインターフェロン・アルファ(IFN-)を増大させるための、請求項33から38のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 40】

がんの処置を必要とする哺乳動物対象におけるがんを処置するための、請求項33から39のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 41】

前記対象へと、肺内投与により投与されることを特徴とする、請求項1から30および38から40のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 42】

前記肺内投与が、噴霧器、用量計量型吸入器、スプレイヤー、および乾燥粉末吸入デバイスからなる群から選択されるデバイスの使用を伴う、請求項41に記載の組成物。

【請求項 43】

静脈内、筋内、および皮下からなる群から選択される経路を介する注射により投与されることを特徴とする、請求項1から30および38から40のいずれか一項に記載の組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0010

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0010】

さらに、本開示は、配列番号7、配列番号8、または配列番号9からなり、少なくとも1つの又クレオチド間連結が、ホスホロチオエート連結である、単離ポリヌクレオチドを提示する。一部の好ましい実施形態では、又クレオチド間連結の全ては、ホスホロチオエート連結である。加えて、本開示は、ポリヌクレオチドと、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物を提示する。一部の実施形態では、組成物は、滅菌の等張性溶液である。他の実施形態では、組成物は、脱水された固体である。一部の実施形態では、医薬組成物は、ポリペプチド抗原をさらに含む。一部の好ましい実施形態では、ポリペプチド抗原は、腫瘍抗原である。本開示はまた、哺乳動物対象における免疫応答を刺激する方法であって、医薬組成物を、対象へと、対象における免疫応答を刺激するのに十分な量で投与するステップを含む方法も提示する。本開示は、哺乳動物対象におけるインターフェロン・アルファ(IFN-)を増大させる方法であって、医薬組成物を、対象へと、対象におけるIFN-を増大させるのに十分な量で投与するステップを含む方法をさらに提示する。さらに、本開示は、がんの処置を必要とする哺乳動物対象におけるがんを処置する方法であって、医薬組成物を、対象へと、対象におけるがんを処置するのに十分な量で投与するステップを含む方法を提示する。一部の好ましい実施形態では、医薬組成物を、対象へと、噴霧器、用量計量型吸入器、スプレイヤー、および乾燥粉末吸入デバイスからなる群から選択されるデバイスの使用を伴う肺内投与により投与する。一部の好ましい実施形態では、医薬組成物を、静脈内、筋内、および皮下からなる群から選択される経路を介する注射により投与する。

特定の実施形態では、例えば以下の項目が提供される。

(項目1)

肺のがんの処置を必要とする哺乳動物対象における肺のがんを処置する方法であって、

前記対象へと、有効量のポリヌクレオチドを、肺内送達により投与するステップを含み、前記ポリヌクレオチドが、

【化3】

5'-TCGTAACGTTCGAACGTTCGANx-3' (配列番号 2)

[配列中、x は、0、1、または2 であり、各N は、A、C、またはT であり、少なくとも1 つのヌクレオチド間連結は、ホスホロチオエート連結である]
の配列からなる方法。

(項目2)

前記ポリヌクレオチドが、配列番号7、配列番号8、または配列番号9 からなる、項目1 に記載の方法。

(項目3)

前記ポリヌクレオチドが、二本鎖である、項目1 または項目2 に記載の方法。

(項目4)

前記ヌクレオチド間連結の全てが、ホスホロチオエート連結である、項目1 から3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目5)

前記対象が、原発性肺がんおよび肺外がんからなる群から選択される原発がんを有する、項目1 から4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目6)

前記肺のがんが、原発性肺がんである、項目1 から5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目7)

前記原発性肺がんが、非小細胞肺癌 (NSCLC) または小細胞肺癌 (SCLC) である、項目6 に記載の方法。

(項目8)

前記肺のがんが、肺への転移がんである、項目1 から5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目9)

前記転移がんが、膀胱がん、乳がん、結腸直腸がん、頭頸部がん、腎臓がん、黒色腫、肺臓がん、前立腺がん、および卵巣がんからなる群から選択される原発がんの転移である、項目8 に記載の方法。

(項目10)

前記哺乳動物対象が、ヒトである、項目1 から9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目11)

有効量の第2の治療剤を、前記対象へと投与するステップをさらに含む、項目1 から10 のいずれか一項に記載の方法。

(項目12)

前記第2の治療剤が、アクチノマイシン、アファチニブ、アレクチニブ、アスパラギナーゼ、アザシチジン、アザチオプリン、ビカルタミド、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、カンプトテシン、カルボプラチニン、カペシタビン、セルチニブ、シスプラチニン、クロランブシル、クリゾチニブ、シクロホスファミド、シタラビン、ダウノルビシン、ドセタキセル、ドキシフルリジン、ドキソルビシン、エルロチニブ、エビルビシン、エポチロン、エトボシド、フルダラビン、フルタミン、フルオロウラシル、ゲフィチニブ、ゲムシタビン、ヒドロキシウレア、イダルビシン、イホスファミド、イマチニブ、イリノテカン、ラパチニブ、レトロゾール、メクロレタミン、メルカブトプリン、メトトレキサート、マイトイマイシン、ミトキサンtron、オクトレオチド、オキサリプラチニン、パクリタキセル、ペメトレキセド、ラルチトレキセド、ソラフェニブ、スニチニブ、タモキシフェン、テモゾロミド、テニポシド、チオグアニン、トポテカン、バルルビシン、ビンプラスチニン、ビンクリスチニン、ビンデシニン、ビノレルビン、およびこれらの組合せからなる群から選択される化学療法剤を含む、項目11 に記載の方法。

(項目13)

前記化学療法剤が、シクロホスファミド、ドキソルビシン、およびビンクリスチンからなる群のうちの1または複数を含む、項目12に記載の方法。

(項目14)

前記化学療法剤が、マイトイシン、ビンデシン、およびシスプラチンからなる群のうちの1または複数を含む、項目12に記載の方法。

(項目15)

前記化学療法剤が、シスプラチンおよびビノレルビンからなる群の一方または両方を含む、項目12に記載の方法。

(項目16)

前記化学療法剤が、シスプラチン、エトポシド、およびイホスファミドからなる群のうちの1または複数を含む、項目12に記載の方法。

(項目17)

前記第2の治療剤が、阻害性免疫チェックポイント分子のアンタゴニストである、項目11に記載の方法。

(項目18)

前記阻害性免疫チェックポイント分子が、PD-1、PD-L1、PD-L2、CTLA-4(CD152)、LAG-3、TIM-3、TIGIT、IL-10、およびTGF-ベータからなる群から選択される、項目17に記載の方法。

(項目19)

前記阻害性免疫チェックポイント分子が、インドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ(IDO)またはトリプトファン2,3-ジオキシゲナーゼ(TDO)である、項目17に記載の方法。

(項目20)

前記第2の治療剤が、免疫刺激性分子のアゴニストである、項目11に記載の方法。

(項目21)

前記免疫刺激性分子が、CD27、CD40、OX40(CD134)、GITR、CD137、CD28、およびICOS(CD278)からなる群から選択される、項目20に記載の方法。

(項目22)

前記第2の治療剤が、抗体、その断片または誘導体を含む、項目11、17、18、20、および21のいずれか一項に記載の方法。

(項目23)

前記原発がんを切除するステップおよび放射線療法を投与するステップの一方または両方をさらに含む、項目5から22のいずれか一項に記載の方法。

(項目24)

前記有効量の前記ポリヌクレオチドと、前記有効量の前記第2の治療剤とが合わさり、前記肺のがんに対する相乗効果を結果としてもたらす、項目11から23のいずれか一項に記載の方法。

(項目25)

前記有効量の前記ポリヌクレオチドと、前記有効量の前記第2の治療剤とが合わさり、前記肺のがんに対する相加効果を結果としてもたらす、項目11から23のいずれか一項に記載の方法。

(項目26)

前記有効量の前記ポリヌクレオチドと、前記有効量の前記第2の治療剤とが合わさり、前記肺のがんに対する協同効果を結果としてもたらす、項目11から23のいずれか一項に記載の方法。

(項目27)

肺のがんの処置が、以下：

(a) 前記対象の生存時間の増大；

- (b) 前記原発がんの体積の低減；
- (c) 前記原発がんの増殖の遅延；
- (d) 転移性腫瘍の数の低減；
- (e) 転移性腫瘍の体積の低減；および
- (f) 転移性腫瘍の増殖の遅延

のうちの1または複数を含む、項目5から26のいずれか一項に記載の方法。

(項目28)

肺のがんの処置が、ケモカインCCモチーフリガンド2(CC-L2)、ケモカインCXモチーフリガンド10(CXCL10)、インターフェロン-アルファ(IFN-)、インターフェロン-ガンマ(IFN-)、インターロイキン-1アルファ(IL-1)、インターロイキン-6(IL-6)、インターロイキン-10(IL-10)、インターロイキン-12p70(IL-12p70)、顆粒球コロニー刺激因子(GCSF)、および腫瘍壊死因子-アルファ(TNF-)からなる群から選択される1または複数のサイトカインの、肺内の分泌の誘導を含む、項目1から27のいずれか一項に記載の方法。

(項目29)

肺のがんの処置が、ポリヌクレオチドの反復投与が禁忌となるような重症度の、ポリヌクレオチドに誘導される肺毒性を結果としてもたらさない、項目1から28のいずれか一項に記載の方法。

(項目30)

肺のがんの処置が、ポリヌクレオチドの反復投与が禁忌となるような重症度の、ポリヌクレオチドに誘導されるインフルエンザ様症状であって、発熱、頭痛、悪寒、筋肉痛、および疲労感からなる群のうちの1または複数を含むインフルエンザ様症状を結果としてもたらさない、項目1から28のいずれか一項に記載の方法。

(項目31)

配列番号7、配列番号8、または配列番号9からなり、少なくとも1つのヌクレオチド間連結が、ホスホロチオエート連結である、単離ポリヌクレオチド。

(項目32)

前記ヌクレオチド間連結の全てが、ホスホロチオエート連結である、項目31に記載のポリヌクレオチド。

(項目33)

項目31または項目32に記載のポリヌクレオチドと、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物。

(項目34)

滅菌の等張性溶液である、項目33に記載の医薬組成物。

(項目35)

脱水された固体である、項目33に記載の医薬組成物。

(項目36)

ポリペプチド抗原をさらに含む、項目33から35のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目37)

前記ポリペプチド抗原が、腫瘍抗原である、項目36に記載の医薬組成物。

(項目38)

哺乳動物対象における免疫応答を刺激する方法であって、項目33から37のいずれか一項に記載の医薬組成物を、前記対象へと、前記対象における前記免疫応答を刺激するのに十分な量で投与するステップを含む方法。

(項目39)

哺乳動物対象におけるインターフェロン-アルファ(IFN-)を増大させる方法であって、項目33から38のいずれか一項に記載の医薬組成物を、前記対象へと、前記対象におけるIFN-を増大させるのに十分な量で投与するステップを含む方法。

(項目40)

がんの処置を必要とする哺乳動物対象におけるがんを処置する方法であって、項目33から39のいずれか一項に記載の医薬組成物を、前記対象へと、前記対象におけるがんを処置するのに十分な量で投与するステップを含む方法。

(項目41)

前記医薬組成物を、前記対象へと、肺内投与により投与する、項目1から30および38から40のいずれか一項に記載の方法。

(項目42)

前記肺内投与が、噴霧器、用量計量型吸入器、スプレイヤー、および乾燥粉末吸入デバイスからなる群から選択されるデバイスの使用を伴う、項目41に記載の方法。

(項目43)

前記医薬組成物が、静脈内、筋内、および皮下からなる群から選択される経路を介する注射により投与される、項目1から30および38から40のいずれか一項に記載の方法。

。