

【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】平成30年6月21日(2018.6.21)

【公表番号】特表2017-521090(P2017-521090A)

【公表日】平成29年8月3日(2017.8.3)

【年通号数】公開・登録公報2017-029

【出願番号】特願2017-512466(P2017-512466)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/09	(2006.01)
A 6 1 K	31/713	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 K	47/50	(2017.01)
A 6 1 K	35/17	(2015.01)
A 6 1 K	35/15	(2015.01)
C 0 7 K	7/00	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/00	Z N A A
A 6 1 K	31/713	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 K	47/48	
A 6 1 K	35/17	Z
A 6 1 K	35/15	Z
C 0 7 K	7/00	

【手続補正書】

【提出日】平成30年5月11日(2018.5.11)

【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】

2本鎖RNA(dsRNA)とポリマー抱合体とのポリプレックスであって、前記ポリマー抱合体が、1つ以上のポリエチレンギリコール(PEG)部分に共有結合された直鎖ポリエチレンイミン(LPEI)からなり、各PEG部分が、癌抗原に結合することができる標的部位にリンカーを介して抱合されているが、但し、前記標的部位が、マウスEGFまたは配列YHWYGYTPQNVI(GE11)(配列番号1)のペプチドでないことを条件とする、ポリプレックス。

【請求項2】

前記dsRNAが、ポリイノシン-ポリシチジル酸の2本鎖RNA(ポリI:C)であり、前記ポリマー抱合体が、1つのPEG部分(LPEI-PEG1:1)または3つのPEG部分(LPEI-PEG1:3)に共有結合されたLPEIからなり、前記癌抗原が、上皮成長因子受容体(EGFR)、ヒト上皮成長因子受容体2(HER2)、または前立腺表面膜抗原(PSMA)である、請求項1に記載のポリプレックス。

【請求項3】

前記1つ以上のPEG部分が各々独立して、前記LPEIと-NH-CO-結合、および前記リンカーと、-NH-CO-、-CO-NH-、-S-C-、-S-S-、-O-CO-、または-CO-O-から選択される結合を形成する、請求項1に記載のポリプレ

ックス。

**【請求項 4】**

前記 1 つ以上の PEG 部分の 1 つ 1 つが、前記 LPEI および前記リンカーと - NH - CO - 結合を形成する、請求項 3 に記載のポリプレックス。

**【請求項 5】**

前記リンカーが、前記標的部と - S - S - 、 NH - CO - 、 - CO - NH - 、 - S - C - 、 O - CO - 、 - CO - O - 、または尿素 (- NH - CO - NH ) 結合を形成する、請求項 1 から請求項 4 のいずれか一項に記載のポリプレックス。

**【請求項 6】**

前記リンカーが、 - CO - R<sub>2</sub> - R<sub>x</sub> - R<sub>3</sub> 、または 3 ~ 7 個のアミノ酸残基からなるペプチド部分から選択され、

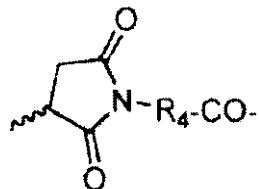
式中、

R<sub>2</sub> が、 (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) アルキレン、 (C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>) アルケニレン、 (C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>) アルキニレン、 (C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) アリーレン - ジイル、またはヘテロアリーレンジイルから選択され、

R<sub>x</sub> が、不在であるか、または - S - であり、

R<sub>3</sub> が、不在であるか、または式

**【化 1】**



のものであり、

R<sub>4</sub> が、 (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) アルキレン、 (C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>) アルケニレン、 (C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>) アルキニレン、 (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) アルキレン - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキレン、 (C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>) アルケニレン - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキレン、 (C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>) アルキニレン - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキレン、 (C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) アリーレン - ジイル、ヘテロアリーレンジイル、 (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) アルキレン - (C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) アリーレン - ジイル、または (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) アルキレン - ヘテロアリーレンジイルから選択され、

前記 (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) アルキレン、 (C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>) アルケニレン、または (C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>) アルキニレンの 1 つ 1 つが、任意に、ハロゲン、 - COR<sub>5</sub> 、 - COOR<sub>5</sub> 、 - OCOO R<sub>5</sub> 、 - OC CON (R<sub>5</sub>)<sub>2</sub> 、 - CN 、 - NO<sub>2</sub> 、 - SR<sub>5</sub> 、 - OR<sub>5</sub> 、 - N (R<sub>5</sub>)<sub>2</sub> 、 - CON (R<sub>5</sub>)<sub>2</sub> 、 - SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub> 、 - SO<sub>3</sub>H 、 - S (=O) R<sub>5</sub> 、 (C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) アリール、 (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキレン - (C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) アリール、ヘテロアリール、または (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキレン - ヘテロアリールから各々独立して選択される 1 つ以上の基によって置換され、更に任意に、S 、 O 、もしくは N から選択される 1 つ以上の同一もしくは異なるヘテロ原子、および / または - NH - CO - 、 - CO - NH - 、 - N (R<sub>5</sub>) - 、 - N (C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリール) - 、 (C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) アリーレン - ジイル、もしくはヘテロアリーレンジイルから各々独立して選択される少なくとも 1 つの基によって中断され、

R<sub>5</sub> が、 H または (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) アルキルである、請求項 5 に記載のポリプレックス。

**【請求項 7】**

R<sub>2</sub> が、 (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) アルキレン、好ましくは (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキレンから選択され、任意に、ハロゲン、 - COH 、 - COOH 、 - OCOOH 、 - OC CONH<sub>2</sub> 、 - CN 、 - NO<sub>2</sub> 、 - SH 、 - OH 、 - NH<sub>2</sub> 、 - CONH<sub>2</sub> 、 - SO<sub>2</sub>H 、 - SO<sub>3</sub>H 、 - S (=O) H 、 (C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) アリール、 (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキレン - (C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) アリール、ヘテロアリール、または (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキレン - ヘテロアリールから各々

独立して選択される1つ以上の基によって置換され、更に任意に、S、O、もしくはNから選択される1つ以上の同一もしくは異なるヘテロ原子、および/または-NH-CO-、-CO-NH-、-NH-、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)-、-N(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール)-、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)アリーレンジイル、もしくはヘテロアリーレンジイルから各々独立して選択される少なくとも1つの基によって中断される、請求項6に記載のポリプレックス。

**【請求項8】**

R<sub>2</sub>が、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)アルキレン、好ましくは(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキレンから選択される、請求項7に記載のポリプレックス。

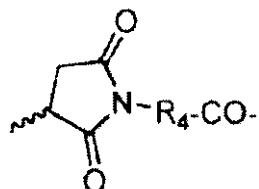
**【請求項9】**

R<sub>x</sub>が、-S-である、請求項6に記載のポリプレックス。

**【請求項10】**

R<sub>3</sub>が、不在であるか、または

**【化2】**



であり、式中、

R<sub>4</sub>が、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)アルキレン-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)シクロアルキレン、好ましくは(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキレン-(C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキレンである、請求項6に記載のポリプレックス。

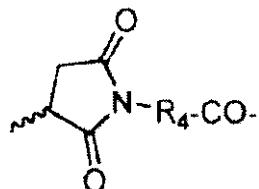
**【請求項11】**

R<sub>2</sub>が、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-であり、

R<sub>x</sub>が、-S-であり、

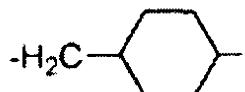
R<sub>3</sub>が、不在であるか、または

**【化3】**



であり、式中、R<sub>4</sub>が、

**【化4】**



である、請求項6から請求項10のいずれか一項に記載のポリプレックス。

**【請求項12】**

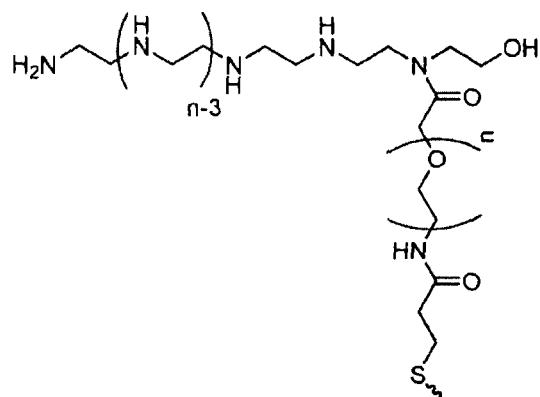
前記ペプチド部分が、そのメルカブト基を介して前記標的部分に連結される、-(NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-CO)-Phe-Gly-Trp-Trp-Gly-Cys-(配列番号2)または-(NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-CO)-Phe-Phe-(NH-CH<sub>2</sub>-CH(NH<sub>2</sub>)-CO)-Asp-Cys-(配列番号3)である、請求項6に記載のポリプレックス。

## 【請求項 1 3】

前記ポリマー抱合体が、前記標的の部分（単数／複数）に連結される、式（I）～（VI）の二抱合体である、請求項1から請求項12のいずれか一項に記載のポリプレックス：

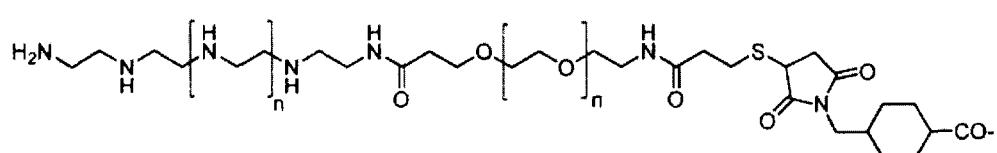
(I)

## 【化5】



(II)

## 【化6】

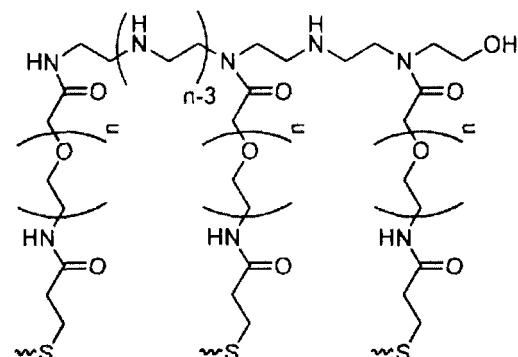


(III) - (NH - (CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub> - CO) - Phe - Phe - (NH - CH<sub>2</sub> - CH(NH<sub>2</sub>) - CO) - Asp - Cys - PEG<sub>2k</sub> - LPEI,

(IV) - (NH - (CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub> - CO) - Phe - Gly - Trp - Trp - Gly - Cys - PEG<sub>2k</sub> - LPEI,

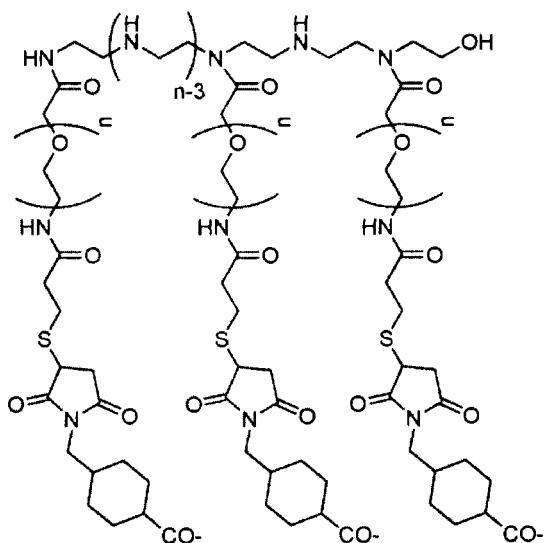
(V)

## 【化7】



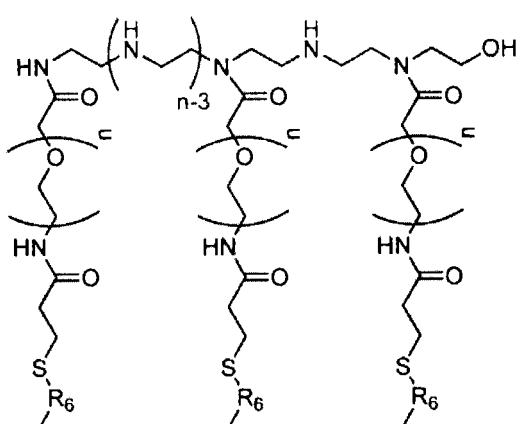
(VI)

【化 8】



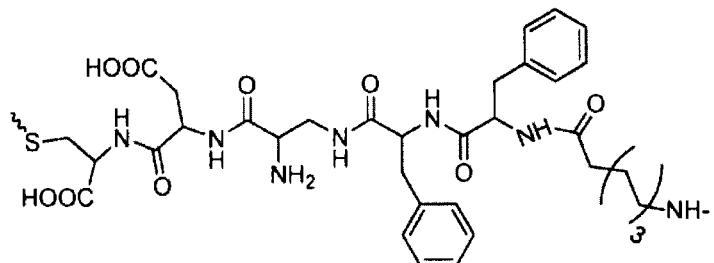
(V VIII)

【化 9】



(式中、R6が、

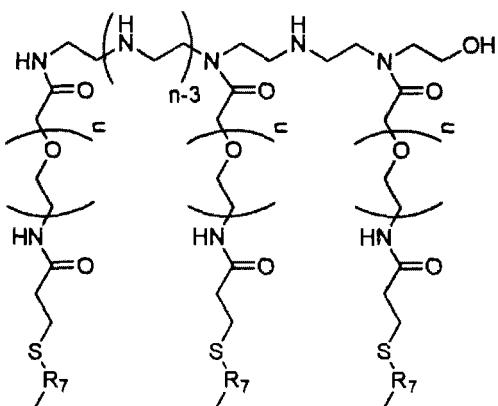
【化 10】



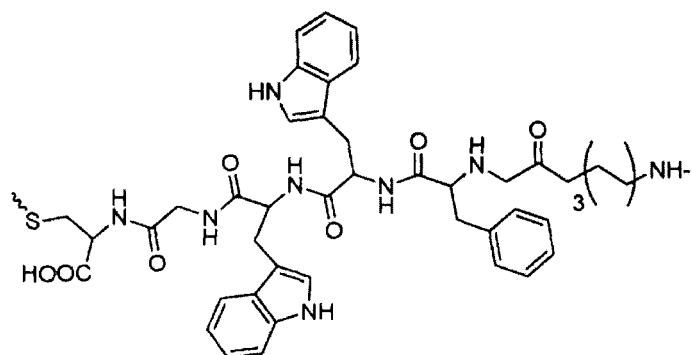
である）、または

(V III)

【化11】

(式中、R<sub>7</sub>が、

【化12】



である)。

【請求項14】

(a) 前記標的部が、HER2アフィボディであり、前記ポリマー抱合体が、前記式(I)のものであり、前記HER2アフィボディが、そのメルカプト基を介して連結される、

(b) 前記標的部が、HER2アフィボディであり、前記ポリマー抱合体が、前記式(V)のものであり、前記HER2アフィボディが、そのメルカプト基を介して連結される、

(c) 前記標的部が、EGFRアフィボディであり、前記ポリマー抱合体が、前記式(I)のものであり、前記EGFRアフィボディが、そのメルカプト基を介して連結される、

(d) 前記標的部が、EGFRアフィボディであり、前記ポリマー抱合体が、前記式(V)のものであり、前記EGFRアフィボディが、そのメルカプト基を介して連結される、

(e) 前記標的部が、hEGFであり、前記ポリマー抱合体が、前記式(II)のものであり、前記hEGFが、そのアミノ基を介して連結される、

(f) 前記標的部が、hEGFであり、前記ポリマー抱合体が、前記式(VI)のものであり、前記hEGFが、そのアミノ基を介して連結される、

(g) 前記標的部が、HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH(COOH)-NH-CO-NH-CH(COOH)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CO-(DUPA残基)であり、前記ポリマー抱合体が、前記式(III)のものである、

(h) 前記標的部が、HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH(COOH)-NH-CO-NH-CH(COOH)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CO-(DUPA残基)であり、前記ポリマー抱合体が、前記式(VII)のものである、

(i) 前記標的部が、HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH(COOH)-NH-CO-NH-CH(COOH)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CO-(DUPA残基)であり、前記ポリマー抱合

体が、前記式(IV)のものである、あるいは

(j) 前記標的部分が、 $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{COOH})-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}(\text{COOH})-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}$ -(DUPA残基)であり、前記ポリマー抱合体が、前記式(VIII)のものである、請求項13に記載のポリプレックス。

#### 【請求項15】

前記EGFRアフィボディが、配列番号4に記載されるアミノ酸配列のものであり、前記HER2アフィボディが、配列番号5に記載されるアミノ酸配列のものである、請求項14に記載のポリプレックス。

#### 【請求項16】

薬学的に許容される担体および請求項1から請求項15のいずれか一項に記載のポリプレックスを含む、薬学的組成物。

#### 【請求項17】

EGFR過剰発現細胞を特徴とする癌、HER2過剰発現細胞を特徴とする癌、および前立腺癌から選択される癌の治療に使用するための、請求項14または請求項15に記載のポリプレックス。

#### 【請求項18】

EGFR過剰発現細胞を特徴とする癌、HER2過剰発現細胞を特徴とする癌、および前立腺癌から選択される癌の治療に使用するための、請求項16に記載の薬学的組成物。

#### 【請求項19】

前記EGFR過剰発現細胞を特徴とする癌が、非小細胞肺癌、乳癌、膠芽腫、頭頸部扁平上皮癌、結腸直腸癌、腺癌、卵巣癌、膀胱癌、または前立腺癌、およびこれらの転移癌から選択される、請求項17に記載のポリプレックス。

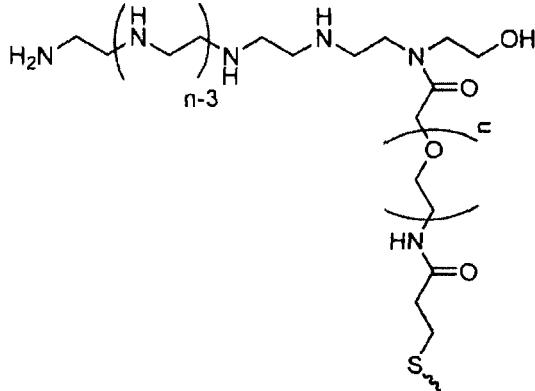
#### 【請求項20】

前記ポリプレックスが、下記(c)、(d)、(e)、または(f)において定義される通りである、請求項19に記載のポリプレックス：

(c) 前記標的部分が、EGFRアフィボディであり、前記ポリマー抱合体が、下記式(I)

#### (I)

#### 【化13】

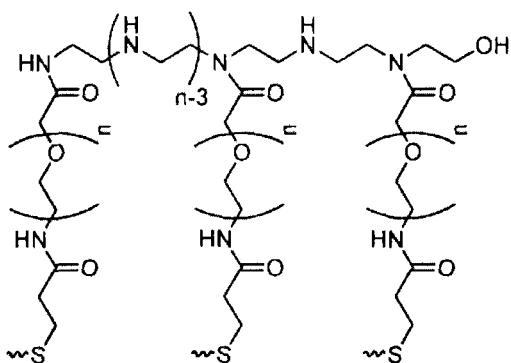


のものであり、前記EGFRアフィボディが、そのメルカプト基を介して連結される、

(d) 前記標的部分が、EGFRアフィボディであり、前記ポリマー抱合体が、下記式(V)

#### (V)

## 【化14】

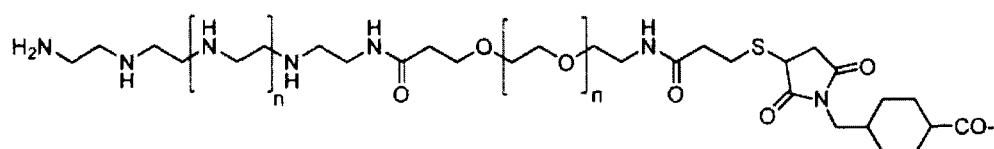


のものであり、前記 E G F R アフィボディが、そのメルカブト基を介して連結される、

(e) 前記標的的部分が、h E G F であり、前記ポリマー抱合体が、下記式 (II)

(II)

## 【化15】

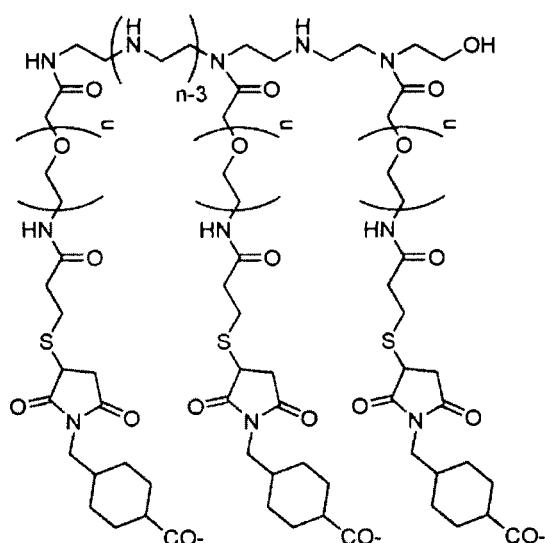


のものであり、前記 h E G F が、そのアミノ基を介して連結される、

(f) 前記標的的部分が、h E G F であり、前記ポリマー抱合体が、下記式 (VI)

(VI)

## 【化16】



のものであり、前記 h E G F が、そのアミノ基を介して連結される。

## 【請求項21】

前記 H E R 2 過剰発現細胞を特徴とする癌が、乳癌、卵巣癌、胃癌、および子宮の漿液性子宮内膜癌などの侵攻性形態の子宮癌から選択される、請求項17に記載のポリプレックス。

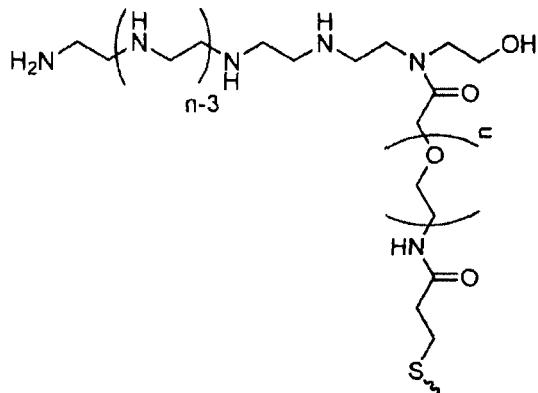
## 【請求項22】

前記 H E R 2 過剰発現細胞を特徴とする癌が、ハーセプチン／トラスツズマブ耐性癌である、請求項21に記載のポリプレックス。

## 【請求項23】

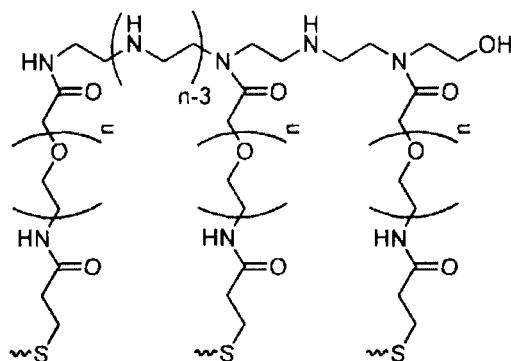
前記ポリプレックスが、下記(a)、(b)、(e)、または(f)において定義される通りである、請求項21または請求項22に記載のポリプレックス：

(a) 前記標的部分が、HER2アフィボディであり、前記ポリマー抱合体が、下記式  
(I)  
(I)  
【化17】



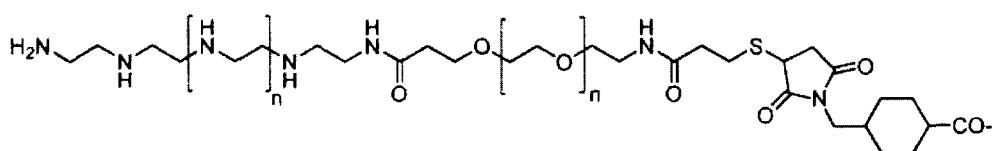
のものであり、前記HER2アフィボディが、そのメルカプト基を介して連結される、  
(b) 前記標的部分が、HER2アフィボディであり、前記ポリマー抱合体が、下記式

(V)  
(V)  
【化18】



のものであり、前記HER2アフィボディが、そのメルカプト基を介して連結される、  
(e) 前記標的部分が、hEGFであり、前記ポリマー抱合体が、下記式(I I)

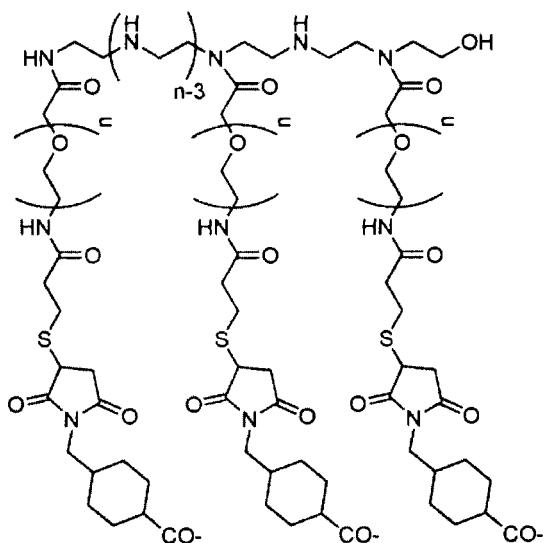
(I I)  
【化19】



のものであり、前記hEGFが、そのアミノ基を介して連結される、

(f) 前記標的部分が、hEGFであり、前記ポリマー抱合体が、下記式(V I)  
(V I)

## 【化20】



のものであり、前記 h E G F が、そのアミノ基を介して連結される。

## 【請求項24】

前記癌が、前立腺癌であり、前記ポリプレックスが、下記 (g)、(h)、(i)、または(j)において定義される通りである、請求項17に記載のポリプレックス：

(g) 前記標的部が、 $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_2 - \text{CH}(\text{COOH}) - \text{NH} - \text{CO} - \text{NH}$   
 $- \text{CH}(\text{COOH}) - (\text{CH}_2)_2 - \text{CO} - (\text{DUPA残基})$  であり、前記ポリマー抱合体が、下記式(III)

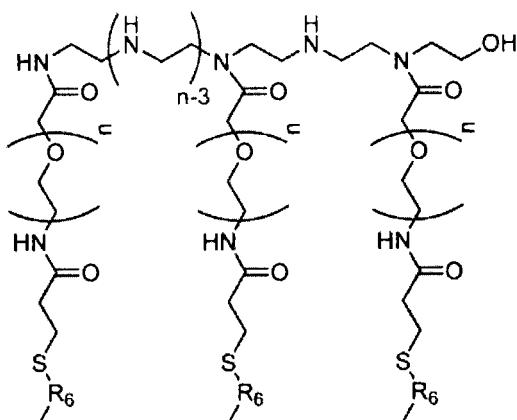
$(\text{III}) - (\text{NH} - (\text{CH}_2)_7 - \text{CO}) - \text{Phe} - \text{Phe} - (\text{NH} - \text{CH}_2 - \text{CH}$   
 $(\text{NH}_2) - \text{CO}) - \text{Asp} - \text{Cys} - \text{PEG}_{2k} - \text{LPEI}$

のものである、

(h) 前記標的部が、 $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_2 - \text{CH}(\text{COOH}) - \text{NH} - \text{CO} - \text{NH}$   
 $- \text{CH}(\text{COOH}) - (\text{CH}_2)_2 - \text{CO} - (\text{DUPA残基})$  であり、前記ポリマー抱合体が、下記式(VII)

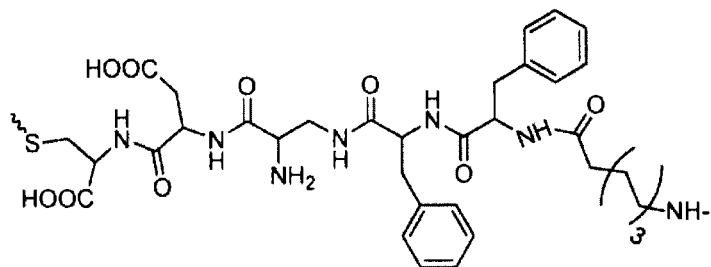
$(\text{VII})$

## 【化21】



(式中、R6が、

## 【化22】



である)のものである。

(i) 前記標的部が、 $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{COOH})-\text{NH}-\text{CO-NH}$   
 $-\text{CH}(\text{COOH})-(\text{CH}_2)_2-\text{CO-}(DUPA\text{残基})$ であり、前記ポリマー抱合  
 体が、下記式(IV)

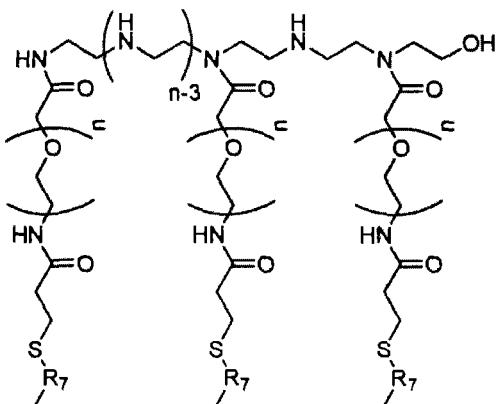
(IV) - (NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-CO)-Phe-Gly-Trp-Trp-Gly  
 $-\text{Cys-PEG}_{2k}-\text{LPEI}$

のものである。

(j) 前記標的部が、 $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{COOH})-\text{NH}-\text{CO-NH}$   
 $-\text{CH}(\text{COOH})-(\text{CH}_2)_2-\text{CO-}(DUPA\text{残基})$ であり、前記ポリマー抱合  
 体が、下記式(VIII)

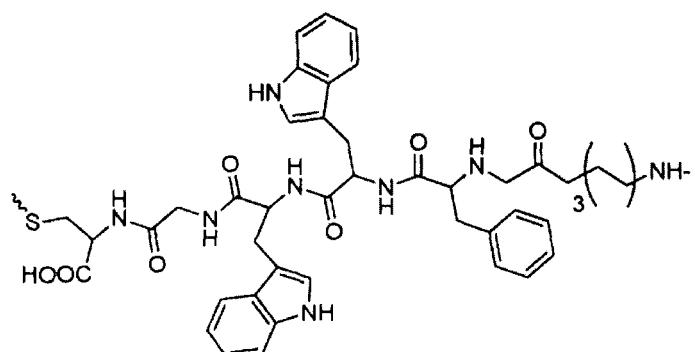
(VIII)

## 【化23】



(式中、R<sub>7</sub>が、

## 【化24】



である)のものである。

## 【請求項25】

請求項2から請求項15のいずれか一項に記載のポリプレックスであって、EGFR過剰発現細胞を特徴とする癌、HER2過剰発現細胞を特徴とする癌、および前立腺癌からなる群から選択される癌を治療するために、必要とする対象に投与される、ポリプレックス。

**【請求項 2 6】**

E G F R 過剰発現細胞を特徴とする癌、H E R 2 過剰発現細胞を特徴とする癌、および前立腺癌から選択される癌を治療するための、薬学的に許容される担体および請求項 2 から請求項 1 5 のいずれか一項に記載のポリプレックスを含む、薬学的組成物。

**【請求項 2 7】**

免疫細胞と組み合わせて使用するための、請求項 1 7 および請求項 1 9 から請求項 2 4 のいずれか一項に記載のポリプレックス。

**【請求項 2 8】**

免疫細胞と組み合わせて使用するための、請求項 2 6 に記載の薬学的組成物。

**【請求項 2 9】**

前記免疫細胞が、腫瘍浸潤T細胞（T - T I L）、腫瘍特異的遺伝子操作T細胞、または末梢血単核球（P B M C）である、請求項 2 7 に記載のポリプレックス。

**【請求項 3 0】**

前記免疫細胞が、腫瘍浸潤T細胞（T - T I L）、腫瘍特異的遺伝子操作T細胞、または末梢血単核球（P B M C）である、請求項 2 8 に記載の薬学的組成物。

**【手続補正 2】**

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】配列表

【補正方法】追加

【補正の内容】

【配列表】

2017521090000001.app