

【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29年4月13日 (2017.4.13)

【公表番号】特表2016-513710(P2016-513710A)

【公表日】平成28年5月16日 (2016.5.16)

【年通号数】公開・登録公報2016-029

【出願番号】特願2016-502526(P2016-502526)

【国際特許分類】

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

C 1 2 P 21/08 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

A 6 1 K 31/7105 (2006.01)

A 6 1 P 37/04 (2006.01)

A 6 1 K 47/50 (2017.01)

A 6 1 K 9/127 (2006.01)

A 6 1 K 47/34 (2017.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 48/00

C 1 2 P 21/08 Z N A

C 1 2 N 15/00 A

A 6 1 K 31/7105

A 6 1 P 37/04

A 6 1 K 47/48

A 6 1 K 9/127

A 6 1 K 47/34

C 1 2 N 5/10

【手続補正書】

【提出日】平成29年3月8日 (2017.3.8)

【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】

抗体の重鎖及び軽鎖をコードする 1 つまたは複数の mRNA を含む、前記抗体の送達を必要とする対象の処置における使用のための組成物であって、前記被験体に投与され、前記抗体が前記対象内で全身的に発現されることを特徴とする、組成物。

【請求項 2】

前記 1 つまたは複数の mRNA が、( i ) 前記抗体の前記重鎖及び前記軽鎖の両方をコードする単一の mRNA、および / または ( i i ) 前記抗体の前記重鎖をコードする第 1 の mRNA と前記抗体の前記軽鎖をコードする第 2 の mRNA とを含み、場合により、前記重鎖をコードする前記第 1 の mRNA と前記軽鎖をコードする前記第 2 の mRNA とが約 10 : 1 ~ 1 : 10 の範囲の比で、例えば、約 4 : 1 ~ 1 : 4 の範囲の比で、場合により、1 より大きい比で、または約 1 : 1 の比で存在する、請求項 1 に記載の使用のための組成物。

【請求項 3】

前記抗体の前記重鎖及び前記軽鎖をコードする前記1つまたは複数のmRNAが1つまたは複数のリボソームに被包され、場合により、前記重鎖をコードする前記第1のmRNAと前記軽鎖をコードする前記第2のmRNAとが(i)別々のリボソームに被包されるか、または同じリボソームに被包される、請求項1または2に記載の使用のための組成物。

【請求項4】

前記1つまたは複数のリボソームは、カチオン性脂質、中性脂質、コレステロール系脂質、及びPEG修飾された脂質の1つまたは複数を含むか、かつ/または、前記1つまたは複数のリボソームは約150nm、100nmまたは75nm以下の大きさを有する、請求項3に記載の使用のための組成物。

【請求項5】

前記1つまたは複数のmRNAが、(i)安定性を高めるように修飾されており、場合により、前記1つまたは複数のmRNAが、修飾ヌクレオチド、キャップ構造、ポリA尾部、5'非翻訳領域、及び/または3'非翻訳領域を含むように修飾されているか、または(ii)無修飾である、請求項1~4のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

【請求項6】

前記組成物が(i)静脈内投与されるか、または(ii)腹腔内投与されることを特徴とする、請求項1~5のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

【請求項7】

前記抗体の前記全身的発現が、投与後少なくとも約6時間、12時間、24時間、36時間、48時間、72時間、96時間、または120時間で検出可能である、請求項1~6のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

【請求項8】

前記抗体が無傷免疫グロブリン、 $(Fab)_2$ 、 $(Fab')_2$ 、Fab、Fab'、またはscFvであり、場合により、前記抗体がIgGである、請求項1~7のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

【請求項9】

前記抗体が抗CCl2、抗リシルオキシダーゼ様-2(LOXL2)、抗Flt-1、抗TNF- $\alpha$ 、抗インターロイキン-2R受容体(CD25)、抗TGF- $\beta$ 、抗B-細胞活性化因子、抗アルファ-4インテグリン、抗BAGE、抗-カテニン/m、抗Bcr-abl、抗C5、抗CA125、抗CAMEL、抗CAP-1、抗CASP-8、抗CD4、抗CD19、抗CD20、抗CD22、抗CD25、抗CDC27/m、抗CD30、抗CD33、抗CD52、抗CD56、抗CD80、抗CDK4/m、抗CEA、抗CT、抗CTL4、抗Cyp-B、抗DAM、抗EGFR、抗Erbb3、抗ELF2M、抗EMMPRIN、抗EpCam、抗ETV6-AML1、抗HER2、抗G250、抗GAGE、抗GnT-V、抗Gp100、抗HAGE、抗HER-2/neu、抗HLA-A\*0201-R170I、抗IGF-1R、抗IL-2R、抗IL-5、抗MC1R、抗ミオシン/m、抗MUC1、抗MUM-1、-2、-3、抗プロテイナーゼ-3、抗p190マイナーbcr-abl、抗Pml/RAR $\alpha$ 、抗PRAMS、抗PSA、抗PSM、抗PSMA、抗RAGE、抗RANKL、抗RU1またはRU2、抗SAGE、抗SART-1または抗SART-3、抗サバイビン、抗TEL/AML1、抗TPI/m、抗TRP-1、抗TRP-2、抗TRP-2/INT2、抗VEGF、及び抗VEGF受容体からなる群より選択される、請求項1~8のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

【請求項10】

生体外での抗体の産生方法であって、前記方法は抗体の重鎖をコードする第1のmRNAと抗体の軽鎖をコードする第2のmRNAとを細胞に投与することを含み、前記抗体が前記細胞によって産生され、場合により、前記細胞が培養哺乳動物細胞、例えば、培養ヒト細胞である、方法。

【請求項11】

前記抗体が細胞内に発現されるか、かつ／または前記細胞によって分泌される、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

前記重鎖をコードする前記第 1 の mRNA と前記軽鎖をコードする前記第 2 の mRNA とが約 10 : 1 ~ 1 : 10 の範囲の比で、例えば、約 4 : 1 ~ 1 : 4 の範囲の比で、場合により、1 より大きい比で、または約 1 : 1 の比で存在する、請求項 10 または 11 に記載の方法。

【請求項 13】

前記重鎖をコードする前記第 1 の mRNA と前記軽鎖をコードする前記第 2 の mRNA とが 1 つまたは複数のリボソームに被包され、場合により、前記第 1 の mRNA と前記第 2 の mRNA とが ( i ) 別々のリボソームに被包されるか、または ( i i ) 同じリボソームに被包され、場合により、前記 1 つまたは複数のリボソームは、カチオン性脂質、中性脂質、コレステロール系脂質、及び PEG 修飾脂質の 1 つまたは複数を含む、請求項 10 ~ 12 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 14】

抗体の重鎖をコードする第 1 の mRNA と軽鎖をコードする第 2 の mRNA とを含み、前記第 1 の mRNA と前記第 2 の mRNA とが 1 つまたは複数のリボソームに被包される、組成物。

【請求項 15】

前記重鎖をコードする前記第 1 の mRNA と前記軽鎖をコードする前記第 2 の mRNA とが約 10 : 1 ~ 1 : 10 の範囲の比で、例えば、約 4 : 1 ~ 1 : 4 の範囲の比で、場合により、1 より大きい比で、または約 1 : 1 の比で存在する、請求項 14 に記載の組成物。

【請求項 16】

前記重鎖をコードする前記第 1 の mRNA と前記軽鎖をコードする前記第 2 の mRNA とが 1 つまたは複数のリボソームに被包され、場合により、前記第 1 の mRNA と前記第 2 の mRNA とが ( i ) 別々のリボソームに被包されるか、または ( i i ) 同じリボソームに被包される、請求項 14 または 15 に記載の組成物。

【請求項 17】

前記 1 つまたは複数のリボソームは、カチオン性脂質、中性脂質、コレステロール系脂質、及び PEG 修飾脂質の 1 つまたは複数を含むか、かつ／または、約 250 nm、225 nm、200 nm、175 nm、150 nm、125 nm、100 nm、75 nm、または 50 nm 以下の大きさを有する、請求項 14 ~ 16 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】0158

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0158】

当業者は、本明細書に記載する発明の具体的な実施形態の多くの同等事物を認識し、単に日常の実験を用いてそれを確認することができるものである。本発明の範囲は、上記明細書に限定されることを意図されておらず、より正確には次の特許請求の範囲に明記する通りである。

例えば、本発明の特定の実施形態では、以下の項目が提供される。

(項目 1)

生体内における抗体の送達方法であって、前記方法は抗体の重鎖及び軽鎖をコードする 1 つまたは複数の mRNA を、送達を必要とする対象に投与することを含み、前記抗体が前記対象内に全身的に発現される、前記方法。

(項目 2)

前記 1 つまたは複数の mRNA が、前記抗体の前記重鎖をコードする第 1 の mRNA と

前記抗体の前記軽鎖をコードする第2のmRNAとを含む、項目1に記載の方法。

(項目3)

前記重鎖をコードする前記第1のmRNAと前記軽鎖をコードする前記第2のmRNAとが約10:1~1:10の範囲の比で存在する、項目2に記載の方法。

(項目4)

前記重鎖をコードする前記第1のmRNAと前記軽鎖をコードする前記第2のmRNAとが約4:1~1:4の範囲の比で存在する、項目3に記載の方法。

(項目5)

前記重鎖をコードする前記第1のmRNAと前記軽鎖をコードする前記第2のmRNAとが約4:1の比で存在する、項目4に記載の方法。

(項目6)

前記重鎖をコードする前記第1のmRNAと前記軽鎖をコードする前記第2のmRNAとが1より大きい比で存在する、項目2~5のいずれか一項に記載の方法。

(項目7)

前記重鎖をコードする前記第1のmRNAと前記軽鎖をコードする前記第2のmRNAとが約1:1の比で存在する、項目4に記載の方法。

(項目8)

前記1つまたは複数のmRNAが、前記抗体の前記重鎖及び前記軽鎖の両方をコードする単一のmRNAを含む、項目1または2に記載の方法。

(項目9)

前記抗体の前記重鎖及び前記軽鎖をコードする前記1つまたは複数のmRNAが1つまたは複数のリボソームに被包される、項目1~8のいずれか一項に記載の方法。

(項目10)

前記重鎖をコードする前記第1のmRNAと前記軽鎖をコードする前記第2のmRNAとが別々のリボソームに被包される、項目9に記載の方法。

(項目11)

前記重鎖をコードする前記第1のmRNAと前記軽鎖をコードする前記第2のmRNAとが同じリボソームに被包される、項目10に記載の方法。

(項目12)

前記1つまたは複数のリボソームは、カチオン性脂質、中性脂質、コレステロール系脂質、及びPEG修飾された脂質の1つまたは複数を含む、項目9~11のいずれか一項に記載の方法。

(項目13)

前記1つまたは複数のリボソームは約150nm以下の大きさを有する、項目9~12のいずれか一項に記載の方法。

(項目14)

前記1つまたは複数のリボソームは約100nm以下の大きさを有する、項目9~13のいずれか一項に記載の方法。

(項目15)

前記1つまたは複数のリボソームは約75nm以下の大きさを有する、項目9~13のいずれか一項に記載の方法。

(項目16)

前記1つまたは複数のmRNAが、安定性を高めるように修飾されている、項目1~15のいずれか一項に記載の方法。

(項目17)

前記1つまたは複数のmRNAが、修飾ヌクレオチド、キャップ構造、ポリA尾部、5'非翻訳領域、及び/または3'非翻訳領域を含むように修飾されている、項目16に記載の方法。

(項目18)

前記1つまたは複数のmRNAが無修飾である、項目1~15のいずれか一項に記載の

方法。

(項目 19)

前記 1 つまたは複数の mRNA が静脈内投与される、項目 1 ~ 18 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 20)

前記 1 つまたは複数の mRNA が腹腔内投与される、項目 1 ~ 18 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 21)

前記抗体の前記全身的発現が、投与後少なくとも約 6 時間、12 時間、24 時間、36 時間、48 時間、72 時間、96 時間、または 120 時間で検出可能である、項目 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 22)

前記抗体が無傷免疫グロブリン、(Fab)<sub>2</sub>、(Fab')<sub>2</sub>、Fab、Fab'、または scFv である、項目 1 ~ 21 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 23)

前記抗体が IgG である、項目 22 に記載の方法。

(項目 24)

前記抗体が抗 CCL2、抗リシロキシダーゼ様 - 2 (LOXL2)、抗 Flt - 1、抗 TNF - 、抗インターロイキン - 2R 受容体 (CD25)、抗 TGF、抗 B - 細胞活性化因子、抗アルファ - 4 インテグリン、抗 BAGE、抗 - カテニン / m、抗 Bcr - a b l、抗 C5、抗 CA125、抗 CAMEL、抗 CAP - 1、抗 CASP - 8、抗 CD4、抗 CD19、抗 CD20、抗 CD22、抗 CD25、抗 CDC27 / m、抗 CD30、抗 CD33、抗 CD52、抗 CD56、抗 CD80、抗 CDK4 / m、抗 CEA、抗 CT、抗 CTL4、抗 Cyp - B、抗 DAM、抗 EGFR、抗 ErbB3、抗 ELF2M、抗 EMMPRIN、抗 EpCam、抗 ETV6 - AML1、抗 HER2、抗 G250、抗 GAGE、抗 GnT - V、抗 Gp100、抗 HAGE、抗 HER - 2 / neu、抗 HLA - A \* 0201 - R170I、抗 IGF - 1R、抗 IL - 2R、抗 IL - 5、抗 MC1R、抗ミオシン / m、抗 MUC1、抗 MUM - 1、- 2、- 3、抗プロテイナーゼ - 3、抗 p190 マイナー bcr - a b l、抗 Pml / RAR、抗 PRAMS、抗 PSA、抗 PSM、抗 PSMA、抗 RAGE、抗 RANKL、抗 RU1 または RU2、抗 SAGE、抗 SART - 1 または抗 SART - 3、抗サバイビン、抗 TEL / AML1、抗 TPI / m、抗 TRP - 1、抗 TRP - 2、抗 TRP - 2 / INT2、抗 VEGF、及び抗 VEGF 受容体からなる群より選択される、項目 1 ~ 23 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 25)

抗体の産生方法であって、前記方法は抗体の重鎖をコードする第 1 の mRNA と抗体の軽鎖をコードする第 2 の mRNA とを細胞に投与することを含み、前記抗体が前記細胞によって産生される、前記方法。

(項目 26)

前記細胞が哺乳動物細胞である、項目 25 に記載の方法。

(項目 27)

前記細胞がヒト細胞である、項目 25 または 26 に記載の方法。

(項目 28)

前記細胞が培養細胞である、項目 25 ~ 27 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 29)

前記細胞が生体内の細胞である、項目 25 ~ 27 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 30)

前記抗体が細胞内に発現される、項目 25 ~ 29 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 31)

前記抗体が前記細胞によって分泌される、項目 25 ~ 30 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 3 2 )

前記重鎖をコードする前記第 1 の m R N A と前記軽鎖をコードする前記第 2 の m R N A とが約 1 0 : 1 ~ 1 : 1 0 の範囲の比で存在する、項目 2 5 ~ 3 1 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 3 3 )

前記重鎖をコードする前記第 1 の m R N A と前記軽鎖をコードする前記第 2 の m R N A とが約 4 : 1 ~ 1 : 4 の範囲の比で存在する、項目 3 2 に記載の方法。

( 項目 3 4 )

前記重鎖をコードする前記第 1 の m R N A と前記軽鎖をコードする前記第 2 の m R N A とが約 4 : 1 の比で存在する、項目 3 3 に記載の方法。

( 項目 3 5 )

前記重鎖をコードする前記第 1 の m R N A と前記軽鎖をコードする前記第 2 の m R N A とが 1 より大きい比で存在する、項目 2 5 ~ 3 4 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 3 6 )

前記重鎖をコードする前記第 1 の m R N A と前記軽鎖をコードする前記第 2 の m R N A とが約 1 : 1 の比で存在する、項目 2 5 ~ 3 4 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 3 7 )

前記重鎖をコードする前記第 1 の m R N A と前記軽鎖をコードする前記第 2 の m R N A とが 1 つまたは複数のリボソームに被包される、項目 2 5 ~ 3 6 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 3 8 )

前記第 1 の m R N A と前記第 2 の m R N A とが別々のリボソームに被包される、項目 3 7 に記載の方法。

( 項目 3 9 )

前記第 1 の m R N A と前記第 2 の m R N A とが同じリボソームに被包される、項目 3 7 に記載の方法。

( 項目 4 0 )

前記 1 つまたは複数のリボソームは、カチオン性脂質、中性脂質、コレステロール系脂質、及び P E G 修飾脂質の 1 つまたは複数を含む、項目 3 7 ~ 3 9 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 4 1 )

抗体の重鎖をコードする第 1 の m R N A と軽鎖をコードする第 2 の m R N A とを含み、前記第 1 の m R N A と前記第 2 の m R N A とが 1 つまたは複数のリボソームに被包される、組成物。

( 項目 4 2 )

前記重鎖をコードする前記第 1 の m R N A と前記軽鎖をコードする前記第 2 の m R N A とが約 1 0 : 1 ~ 1 : 1 0 の範囲の比で存在する、項目 4 1 に記載の組成物。

( 項目 4 3 )

前記重鎖をコードする前記第 1 の m R N A と前記軽鎖をコードする前記第 2 の m R N A とが約 4 : 1 ~ 1 : 4 の範囲の比で存在する、項目 4 2 に記載の組成物。

( 項目 4 4 )

前記重鎖をコードする前記第 1 の m R N A と前記軽鎖をコードする前記第 2 の m R N A とが約 4 : 1 の比で存在する、項目 4 3 に記載の組成物。

( 項目 4 5 )

前記重鎖をコードする前記第 1 の m R N A と前記軽鎖をコードする前記第 2 の m R N A とが 1 より大きい比で存在する、項目 4 1 ~ 4 4 のいずれか一項に記載の組成物。

( 項目 4 6 )

前記重鎖をコードする前記第 1 の m R N A と前記軽鎖をコードする前記第 2 の m R N A とが約 1 : 1 の比で存在する、項目 4 1 ~ 4 4 のいずれか一項に記載の組成物。

( 項目 4 7 )

前記重鎖をコードする前記第 1 の m R N A と前記軽鎖をコードする前記第 2 の m R N A とが 1 つまたは複数のリボソームに被包される、項目 4 1 ~ 4 6 のいずれか一項に記載の組成物。

( 項目 4 8 )

前記第 1 の m R N A と前記第 2 の m R N A とが別々のリボソームに被包される、項目 4 7 に記載の組成物。

( 項目 4 9 )

前記第 1 の m R N A と前記第 2 の m R N A とが同じリボソームに被包される、項目 4 7 に記載の組成物。

( 項目 5 0 )

前記 1 つまたは複数のリボソームは、カチオン性脂質、中性脂質、コレステロール系脂質、及び P E G 修飾脂質の 1 つまたは複数を含む、項目 4 1 ~ 4 9 のいずれか一項に記載の組成物。

( 項目 5 1 )

前記 1 つまたは複数のリボソームが約 2 5 0 n m、2 2 5 n m、2 0 0 n m、1 7 5 n m、1 5 0 n m、1 2 5 n m、1 0 0 n m、7 5 n m、または 5 0 n m 以下の大きさを有する、項目 4 1 ~ 5 0 のいずれか一項に記載の組成物。