

【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6年5月13日(2024.5.13)

【国際公開番号】WO2021/222295  
 【公表番号】特表2023-515708(P2023-515708A)  
 【公表日】令和5年4月13日(2023.4.13)  
 【年通号数】公開公報(特許)2023-069  
 【出願番号】特願2022-565546(P2022-565546)  
 【国際特許分類】

10

- A 6 1 K 35/12(2015.01)
- A 6 1 K 31/7088(2006.01)
- A 6 1 K 38/16(2006.01)
- A 6 1 K 39/395(2006.01)
- A 6 1 K 47/68(2017.01)
- A 6 1 K 47/62(2017.01)
- A 6 1 K 47/59(2017.01)
- A 6 1 K 35/30(2015.01)
- A 6 1 K 35/34(2015.01)
- A 6 1 K 35/545(2015.01)
- A 6 1 K 35/15(2015.01)
- A 6 1 K 35/13(2015.01)
- A 6 1 K 35/35(2015.01)
- A 6 1 K 31/713(2006.01)
- A 6 1 K 31/7105(2006.01)
- A 6 1 K 9/08(2006.01)
- A 6 1 K 9/72(2006.01)
- C 1 2 N 5/00(2006.01)
- C 0 7 K 16/18(2006.01)
- C 1 2 N 15/115(2010.01)
- C 1 2 N 15/11(2006.01)
- C 0 7 K 16/46(2006.01)

20

30

【F I】

- A 6 1 K 35/12
- A 6 1 K 31/7088
- A 6 1 K 38/16
- A 6 1 K 39/395           D
- A 6 1 K 39/395           N
- A 6 1 K 47/68
- A 6 1 K 47/62
- A 6 1 K 47/59
- A 6 1 K 35/30
- A 6 1 K 35/34
- A 6 1 K 35/545
- A 6 1 K 35/15
- A 6 1 K 35/13
- A 6 1 K 35/35
- A 6 1 K 31/713
- A 6 1 K 31/7105
- A 6 1 K 9/08

40

50

A 6 1 K 9 / 7 2  
 C 1 2 N 5 / 0 0 Z N A  
 C 0 7 K 1 6 / 1 8  
 C 1 2 N 1 5 / 1 1 5 Z  
 C 1 2 N 1 5 / 1 1 Z  
 C 0 7 K 1 6 / 4 6

## 【手続補正書】

【提出日】令和6年4月27日(2024.4.27)

## 【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】

脳内皮細胞によって発現されるタンパク質に特異的に結合する外因性結合剤を含む細胞外小胞(EV)。

【請求項2】

前記外因性結合剤が、血液脳関門を通過する前記EVの輸送を増強する、請求項1に記載のEV。

【請求項3】

前記EVは、1つ以上の外因性結合剤を含み、該外因性結合剤のそれぞれが、CELSR3又は表1及び/若しくは表2に示される標的タンパク質に特異的に結合し、任意で前記EVは、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10の外因性結合剤を含む、請求項1又は2に記載のEV。

【請求項4】

前記外因性結合剤が、CELSR3、ARHGEF18、ASB12、BAD、DCAF12L1、ECHS1、GORASP2、GPHA2、GRID2IP、HOXD4、KCNT2、LIPJ、MESDC2、MTHFS、OCM、OR4X2、SCLT1、SERAC1、SFT2D2、SHOC2、SPRYD3、STAG1、TMED10、TRIM67、TTLL7、VLDLR、CD74、HLA-DOA、ZP2、IFNLR1、HTR6、GPR37L1、MCHR2、CD164、B3GAT1修飾タンパク質、及びST8SIA3修飾タンパク質からなる群から選択される内皮細胞タンパク質に特異的に結合する、請求項1から3のいずれか1項に記載のEV。

【請求項5】

前記外因性結合剤が、抗体、その抗原結合部分、ポリペプチドリガンド、又はアプタマーであり、任意で前記抗体又はその抗原結合部分は、Fab、F(ab')<sub>2</sub>、scFv、タンデムscFv、ダイアボディ、ミニボディ、及びシングルドメイン抗体からなる群から選択される抗体フラグメント、ヒト化抗体若しくはその抗原結合部分、並びに/又は完全ヒト抗体若しくはその抗原結合部分である、請求項1から4のいずれか1項に記載のEV。

【請求項6】

前記EVが、次の(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、及び/又は(g)である、請求項1から5のいずれか1項に記載のEV。

(a) 約20nmから約250nmのサイズである、

(b) エクソソームである、

(c) 微小胞である、

(d) 初代細胞、形質転換細胞、幹細胞/前駆細胞、神経細胞、筋細胞、免疫細胞、脂肪

10

20

30

40

50

細胞、又は腫瘍細胞に由来し、任意で、

前記神経細胞が、星状膠細胞、希突起膠細胞、ニューロン、若しくはグリア細胞である、

前記免疫細胞が、ミクログリア細胞若しくは樹状細胞である、又は

前記幹細胞／前駆細胞が、胚性幹細胞、人工多能性幹細胞、神経前駆細胞、神経幹細胞、

若しくは間葉系幹細胞である、

(e) 培養された細胞株であり、任意で該培養された細胞株は、CHO細胞株、HEK293細胞株、又はVero細胞株である、

(f) 前記外因性結合剤を組み換え発現する細胞に由来する、

(g) 小分子、外因性核酸、及び／又は外因性ポリペプチドを更に含み、任意で前記外因性核酸が、siRNA、shRNA、アンチセンスRNA、miRNA、又はそれらの組み合わせである。

10

【請求項7】

請求項1から6のいずれか1項に記載のEVの治療有効量と、薬学的に許容可能な担体とを含む、医薬組成物。

【請求項8】

対象の血液脳関門を通して送達する医薬の製造におけるEVの使用であって、該使用は、請求項1から6のいずれか1項に記載のEV又は請求項7に記載の医薬組成物を含む組成物を対象に投与することを含む、使用。

【請求項9】

前記組成物が、静脈内に、動脈内に、鼻腔内に、経口で、筋肉内に、髄腔内に、眼内に、皮内に、頭蓋内に、皮下に、若しくは吸入によって投与され、更に／又は前記EVが、前記対象の脳若しくは中枢神経系に送達される、請求項8に記載の使用。

20

【請求項10】

治療剤に結合された、脳内皮細胞によって発現されるタンパク質に特異的に結合する結合剤を含むコンジュゲート。

【請求項11】

前記結合剤が、次の(a)、(b)及び／又は(c)である、請求項10に記載のコンジュゲート。

(a) 血液脳関門を通しての前記治療剤の輸送を増強する、

(b) ポリペプチドであり、任意で前記結合剤が、

(i) 脳内皮細胞によって発現されるタンパク質のポリペプチドリガンドである、又は

(ii) 脳内皮細胞によって発現されるタンパク質に特異的に結合する抗体又はその抗原結合部分であり、任意で前記結合剤が、Fab、F(ab')<sub>2</sub>、scFv、タンデムscFv、ダイアボディ、ミニボディ、及びシングルドメイン抗体からなる群から選択される抗体フラグメントである、

30

(c) 脳内皮細胞によって発現されるタンパク質に特異的に結合するアプタマーである。

【請求項12】

脳内皮細胞により発現される前記タンパク質が、CELSR3、ARHGEF18、ASB12、BAD、DCAF12L1、ECHS1、GORASP2、GPHA2、GRID2IP、HOXD4、KCNT2、LIPJ、MESDC2、MTHFS、OCM、OR4X2、SCLT1、SERAC1、SFT2D2、SHOC2、SPRYD3、STAG1、TMED10、TRIM67、TTL7及びVLDLRからなる群から選択され、又は表1若しくは表2に記載の標的タンパク質である、請求項10又は11に記載のコンジュゲート。

40

【請求項13】

前記結合剤が前記治療剤に直接結合され、又は前記結合剤がリンカーによって前記治療剤に共有結合されており、任意で前記リンカーがペプチドリンカーである、請求項10から12のいずれか1項に記載のコンジュゲート。

【請求項14】

前記治療剤が小分子、ペプチド、ポリペプチド、若しくは核酸であり、任意で前記核酸

50

が、cDNA、DNA分子、プラスミド、コスミド、siRNA、shRNA、アンチセンスRNA、miRNA、若しくはgRNAであり、及び/又は前記結合剤が、二重特異性抗体若しくはその抗原結合部分であり、任意で前記二重特異性抗体若しくはその抗原結合部分が、脳内皮細胞によって発現されるタンパク質に特異的に結合する第1の結合部位と、神経疾患抗原に特異的に結合する第2の結合部位とを含む、請求項1.0から1.3のいずれか1項に記載のコンジュゲート。

**【請求項15】**

対象の血液脳関門を通過して送達する医薬の製造におけるコンジュゲートの使用であって、該使用は、請求項1.0から1.4のいずれか1項に記載のコンジュゲートを対象に投与することを含む、使用。

10

**【請求項16】**

前記コンジュゲートが、静脈内に、鼻腔内に、動脈内に、経口で、筋肉内に、髄腔内に、眼内に、皮内に、頭蓋内に、皮下に、若しくは吸入によって投与され、更に/又は前記コンジュゲートが前記対象の脳若しくは中枢神経系に送達される、請求項1.5に記載の方法。

20

30

40

50