

【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4年6月28日(2022.6.28)

【公開番号】特開2022-50550(P2022-50550A)

【公開日】令和4年3月30日(2022.3.30)

【年通号数】公開公報(特許)2022-056

【出願番号】特願2022-1374(P2022-1374)

【国際特許分類】

A 61K 47/61(2017.01)  
 A 61K 39/00(2006.01)  
 A 61K 39/395(2006.01)  
 A 61K 39/39(2006.01)  
 A 61K 31/7088(2006.01)  
 A 61K 48/00(2006.01)  
 A 61K 49/00(2006.01)  
 A 61K 38/02(2006.01)  
 A 61K 31/715(2006.01)  
 A 61P 37/04(2006.01)  
 A 61P 35/00(2006.01)  
 A 61P 35/02(2006.01)  
 A 61P 35/04(2006.01)  
 A 61K 45/00(2006.01)  
 C 07K 17/02(2006.01)  
 C 12N 15/09(2006.01)

10

20

30

40

【F I】

A 61K 47/61 Z N A  
 A 61K 39/00 A  
 A 61K 39/395 D  
 A 61K 39/395 N  
 A 61K 39/39  
 A 61K 31/7088  
 A 61K 48/00  
 A 61K 49/00  
 A 61K 38/02  
 A 61K 31/715  
 A 61K 39/395 Y  
 A 61P 37/04  
 A 61P 35/00  
 A 61P 35/02  
 A 61P 35/04  
 A 61K 45/00  
 C 07K 17/02  
 C 12N 15/09 Z

【手続補正書】

【提出日】令和4年6月17日(2022.6.17)

【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

50

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

第 1 及び第 2 のオリゴヌクレオチド；

ここで、前記第 1 及び第 2 のオリゴヌクレオチドそれぞれの中央部分は互いに相補的であり、25～35のヌクレオチドを有する二本鎖領域を形成し、

前記第 1 のオリゴヌクレオチドの 2 つの末端部分は、前記第 2 のオリゴヌクレオチドの 2 つの末端部分と相補的ではなく、4 つの一本鎖アームを形成し、4 つの一本鎖アームのそれぞれは 25～50 のヌクレオチドを有し、ならびに

10

少なくとも 1 つの一本鎖アームにコンジュゲートされた少なくとも 1 つの標的薬剤を含む、核酸キャリアであって、

ここで、核酸キャリアは、以下の 1 つまたは 2 つを含む、核酸キャリア：

H E R 2 に対する抗体またはその断片である第 1 の標的薬剤と、C D 6 4 に対する抗体またはその断片である第 2 の標的薬剤；

E G F R に対する抗体またはその断片である第 1 の標的薬剤と、C D 6 4 に対する抗体またはその断片である第 2 の標的薬剤；

E G F R に対する抗体またはその断片である第 1 の標的薬剤と、P D - 1 に対する抗体またはその断片である第 2 の標的薬剤；

P D - L 1 に対する抗体またはその断片である第 1 の標的薬剤と、O X 4 0 に対する抗体またはその断片である第 2 の標的薬剤；

C D 3 0 に対する抗体またはその断片である第 1 の標的薬剤と、C D 1 6 に対する抗体またはその断片である第 2 の標的薬剤；

H E R 2 に対する抗体またはその断片である第 1 の標的薬剤と、C D 3 に対する抗体またはその断片である第 2 の標的薬剤；

C D 2 0 に対する抗体またはその断片である第 1 の標的薬剤と、C D 3 に対する抗体またはその断片である第 2 の標的薬剤；

E p C A M に対する抗体またはその断片である第 1 の標的薬剤と、C D 3 に対する抗体またはその断片である第 2 の標的薬剤；

N G 2 に対する抗体またはその断片である第 1 の標的薬剤と、C D 2 8 に対する抗体またはその断片である第 2 の標的薬剤；

C D 1 9 に対する抗体またはその断片である第 1 の標的薬剤と、C D 3 に対する抗体またはその断片である第 2 の標的薬剤；

C D 1 9 に対する抗体またはその断片である第 1 の標的薬剤と、C D 1 6 に対する抗体またはその断片である第 2 の標的薬剤；

C E A に対する抗体またはその断片である第 1 の標的薬剤と、H S G に対する抗体またはその断片である第 2 の標的薬剤；

M U C - 1 に対する抗体またはその断片である第 1 の標的薬剤と、H S G に対する抗体またはその断片である第 2 の標的薬剤；

C A 1 9 - 9 に対する抗体またはその断片である第 1 の標的薬剤と、C D 3 に対する抗体またはその断片である第 2 の標的薬剤；

C E A に対する抗体またはその断片である第 1 の標的薬剤と、C D 3 に対する抗体またはその断片である第 2 の標的薬剤；

O C A A に対する抗体またはその断片である第 1 の標的薬剤と、C D 3 に対する抗体またはその断片である第 2 の標的薬剤；

M A P G に対する抗体またはその断片である第 1 の標的薬剤と、C D 2 8 に対する抗体またはその断片である第 2 の標的薬剤；

H E R 2 に対する抗体またはその断片である第 1 の標的薬剤と、C D 1 6 に対する抗体またはその断片である第 2 の標的薬剤；

神経膠腫に対する抗体またはその断片である第 1 の標的薬剤と、C D 3 に対する抗体また

50

はその断片である第2の標的薬剤；

葉酸または葉酸受容体である第1の標的薬剤と、CD3またはCD16に対する抗体またはその断片である第2の標的薬剤；及び

PDL-1に対する抗体またはその断片である第1の標的薬剤と、PDL-1またはPDL-2に対する抗体またはその断片である第2の標的薬剤。

【請求項2】

第1及び第2のオリゴヌクレオチドのそれぞれは、97ヌクレオチドを有する、請求項1に記載の核酸キャリア。

【請求項3】

第1及び第2のオリゴヌクレオチドのそれぞれは、65～75のT<sub>m</sub>を有する、請求項1に記載の核酸キャリア。 10

【請求項4】

第1及び第2のオリゴヌクレオチドのそれぞれは、T<sub>m</sub>増加型ヌクレオチドを含む、請求項1に記載の核酸キャリア。

【請求項5】

第1及び第2のオリゴヌクレオチドのそれぞれは、1つ以上の隣接するチミジン-アデニン(TpA-5'から3'方向)残基を含む、請求項1に記載の核酸キャリア。 20

【請求項6】

請求項1に記載の第1の核酸キャリア及び請求項1に記載の第2の核酸キャリアを含み、ここで、前記第1の核酸キャリアの1つの一本鎖アームが、前記第2の核酸キャリアの1つの一本鎖アームにコンジュゲートされ、6つの周辺一本鎖アームを含む2連の単量体核酸キャリアを形成する、2連の単量体核酸キャリア。

【請求項7】

中央部分、第1の末端アーム、及び第2の末端アームを有する第1のオリゴヌクレオチド；

中央部分、第1の末端アーム、及び第2の末端アームを有する第2のオリゴヌクレオチドであって、前記第2のオリゴヌクレオチドの前記第1の末端アームが、前記第1のオリゴヌクレオチドの前記第1の末端アームに相補的であり、それとハイブリダイズされ、25～35のヌクレオチドを有する二本鎖領域を形成している前記オリゴヌクレオチド；

ならびに、中央部分、第1の末端アーム、及び第2の末端アームを有する第3のオリゴヌクレオチドであって、前記第3のオリゴヌクレオチドの前記第1の末端アームが、前記第1のオリゴヌクレオチドの前記第2の末端アームに相補的であり、それとハイブリダイズされ、25～35のヌクレオチドを有する二本鎖領域を形成している前記オリゴヌクレオチド 30

を含む三量体核酸キャリアであって、

ここで、前記第2のオリゴヌクレオチドの前記第2の末端アームは、第1の標的薬剤にコンジュゲートされ、かつ、前記第3のオリゴヌクレオチドの前記第2の末端アームは、第2の標的薬剤にコンジュゲートされ、

ハイブリダイズされていない末端アームのそれぞれは25～50のヌクレオチドを有し、核酸キャリアは、以下の1つまたは2つを含む、三量体核酸キャリア：

HER2に対する抗体またはその断片である第1の標的薬剤と、CD64に対する抗体またはその断片である第2の標的薬剤；

EGFRに対する抗体またはその断片である第1の標的薬剤と、CD64に対する抗体またはその断片である第2の標的薬剤；

EGFRに対する抗体またはその断片である第1の標的薬剤と、PD-1に対する抗体またはその断片である第2の標的薬剤；

PD-L1に対する抗体またはその断片である第1の標的薬剤と、OX40に対する抗体またはその断片である第2の標的薬剤；

CD30に対する抗体またはその断片である第1の標的薬剤と、CD16に対する抗体またはその断片である第2の標的薬剤；

50

30

40

50

H E R 2 に対する抗体またはその断片である第 1 の標的薬剤と、 C D 3 に対する抗体またはその断片である第 2 の標的薬剤；

C D 2 0 に対する抗体またはその断片である第 1 の標的薬剤と、 C D 3 に対する抗体またはその断片である第 2 の標的薬剤；

E p C A M に対する抗体またはその断片である第 1 の標的薬剤と、 C D 3 に対する抗体またはその断片である第 2 の標的薬剤；

N G 2 に対する抗体またはその断片である第 1 の標的薬剤と、 C D 2 8 に対する抗体またはその断片である第 2 の標的薬剤；

C D 1 9 に対する抗体またはその断片である第 1 の標的薬剤と、 C D 3 に対する抗体またはその断片である第 2 の標的薬剤；

C D 1 9 に対する抗体またはその断片である第 1 の標的薬剤と、 C D 1 6 に対する抗体またはその断片である第 2 の標的薬剤；

C E A に対する抗体またはその断片である第 1 の標的薬剤と、 H S G に対する抗体またはその断片である第 2 の標的薬剤；

M U C - 1 に対する抗体またはその断片である第 1 の標的薬剤と、 H S G に対する抗体またはその断片である第 2 の標的薬剤；

C A 1 9 - 9 に対する抗体またはその断片である第 1 の標的薬剤と、 C D 3 に対する抗体またはその断片である第 2 の標的薬剤；

C E A に対する抗体またはその断片である第 1 の標的薬剤と、 C D 3 に対する抗体またはその断片である第 2 の標的薬剤；

O C A A に対する抗体またはその断片である第 1 の標的薬剤と、 C D 3 に対する抗体またはその断片である第 2 の標的薬剤；

M A P G に対する抗体またはその断片である第 1 の標的薬剤と、 C D 2 8 に対する抗体またはその断片である第 2 の標的薬剤；

H E R 2 に対する抗体またはその断片である第 1 の標的薬剤と、 C D 1 6 に対する抗体またはその断片である第 2 の標的薬剤；

神経膠腫に対する抗体またはその断片である第 1 の標的薬剤と、 C D 3 に対する抗体またはその断片である第 2 の標的薬剤；

葉酸または葉酸受容体である第 1 の標的薬剤と、 C D 3 または C D 1 6 に対する抗体またはその断片である第 2 の標的薬剤； 及び

P D - 1 に対する抗体またはその断片である第 1 の標的薬剤と、 P D L - 1 または P D L - 2 に対する抗体またはその断片である第 2 の標的薬剤。

#### 【請求項 8】

第 1 、第 2 及び第 3 のオリゴヌクレオチドのそれぞれは、 9 7 ヌクレオチドを有する、請求項 7 に記載の三量体核酸キャリア。

#### 【請求項 9】

第 1 、第 2 及び第 3 のオリゴヌクレオチドのそれぞれは、 6 5 ~ 7 5 の T<sub>m</sub> を有する、請求項 7 に記載の三量体核酸キャリア。

#### 【請求項 10】

第 1 、第 2 及び第 3 のオリゴヌクレオチドのそれぞれは、 T<sub>m</sub> 増加型ヌクレオチドを含む、請求項 7 に記載の三量体核酸キャリア。

#### 【請求項 11】

第 1 、第 2 及び第 3 のオリゴヌクレオチドのそれぞれは、 1 つ以上の隣接するチミジン - アデニン ( T p A - 5 ' から 3 ' 方向 ) 残基を含む、請求項 7 に記載の三量体核酸キャリア。

#### 【請求項 12】

請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の核酸キャリアと、薬学的に許容されるビヒクルとを含む医薬組成物。

#### 【請求項 13】

請求項 1 に記載の核酸キャリアを作製する方法であって、

10

20

30

40

50

前記第1のオリゴヌクレオチドを前記第2のオリゴヌクレオチドにハイブリダイズさせること；及び

前記少なくとも1つの標的薬剤を前記少なくとも1つの一本鎖アームにコンジュゲートさせることを含む、前記方法。

【請求項14】

請求項6に記載の2連の単量体核酸キャリアを作製する方法であって、

前記第1のオリゴヌクレオチドを前記第2のオリゴヌクレオチドとハイブリダイズさせて第1の核酸キャリアを形成すること；

前記第3のオリゴヌクレオチドを前記第4のオリゴヌクレオチドとハイブリダイズさせて第2の核酸キャリアを形成すること；

前記第1の核酸キャリアの1つの一本鎖アームを前記第2の核酸キャリアの1つの一本鎖アームとハイブリダイズさせて6つの一本鎖アームを含む2連の単量体核酸キャリアを形成すること；及び

前記少なくとも1つの標的薬剤を前記少なくとも1つの一本鎖アームにコンジュゲートさせることを含む、前記方法。

10

【請求項15】

請求項7に記載の三量体核酸キャリアを作製する方法であって、

前記第2のオリゴヌクレオチドの前記第1の末端アームを前記第1のオリゴヌクレオチドの前記第1の末端アームにハイブリダイズさせること；

前記第3のオリゴヌクレオチドの前記第1の末端アームを前記第1のオリゴヌクレオチドの前記第2の末端アームにハイブリダイズさせること；

前記第1の標的薬剤を前記第2のオリゴヌクレオチドの前記第2の末端アームにコンジュゲートすること；及び

前記第2の標的薬剤を前記第3のオリゴヌクレオチドの前記第2の末端アームにコンジュゲートすることを含む、前記方法。

20

【請求項16】

哺乳動物の免疫応答を誘導する方法において使用するための、請求項12に記載の医薬組成物であって、ここで、核酸キャリアが、さらにアジュバントを含む、前記医薬組成物。

【請求項17】

がんを有する哺乳動物を治療する方法において使用するための、請求項12に記載の医薬組成物。

30

【請求項18】

前記核酸キャリアが、

前記がんが乳癌、卵巣癌、または前立腺癌である、HER2に対する抗体またはその断片である第1の標的薬剤と、CD64に対する抗体またはその断片である第2の標的薬剤；

前記がんが固形腫瘍、肺癌、または結腸癌である、EGFRに対する抗体またはその断片である第1の標的薬剤と、CD64に対する抗体またはその断片である第2の標的薬剤；

前記がんがトリプルネガティブ乳癌である、EGFRに対する抗体またはその断片である第1の標的薬剤と、PD-1に対する抗体またはその断片である第2の標的薬剤；

前記がんが乳癌である、PD-L1に対する抗体またはその断片である第1の標的薬剤と、OX-40に対する抗体またはその断片である第2の標的薬剤；

前記がんがホジキン病である、CD30に対する抗体またはその断片である第1の標的薬剤と、CD16に対する抗体またはその断片である第2の標的薬剤；

前記がんが転移性乳癌または前立腺癌である、HER2に対する抗体またはその断片である第1の標的薬剤と、CD3に対する抗体またはその断片である第2の標的薬剤；

前記がんが非ホジキンリンパ腫または多発性骨髄腫である、CD20に対する抗体またはその断片である第1の標的薬剤と、CD3に対する抗体またはその断片である第2の標的薬剤；

前記がんが、卵巣癌、胃癌、結腸癌、結腸直腸癌、乳癌、非小細胞肺癌、肺腺癌、小細胞肺癌である、EpCAMに対する抗体またはその断片である第1の標的薬剤と、CD3に

40

50

に対する抗体またはその断片である第2の標的薬剤；

前記がんが黒色腫である、NG2に対する抗体またはその断片である第1の標的薬剤と、CD28に対する抗体またはその断片である第2の標的薬剤；

前記がんが、前駆B細胞急性リンパ性白血病または非ホジキンリンパ腫である、CD19に対する抗体またはその断片である第1の標的薬剤と、CD3に対する抗体またはその断片である第2の標的薬剤；

前記がんが非ホジキンリンパ腫である、CD19に対する抗体またはその断片である第1の標的薬剤と、CD16に対する抗体またはその断片である第2の標的薬剤；

前記がんが、結腸癌、肺癌、膵臓癌、胃癌、卵巣癌、子宮癌、乳癌、または黒色腫である、CEAに対する抗体またはその断片である第1の標的薬剤と、HSGに対する抗体またはその断片である第2の標的薬剤；

10

前記がんが浸潤性膵腺癌である、MUC-1に対する抗体またはその断片である第1の標的薬剤と、HSGに対する抗体またはその断片である第2の標的薬剤；

前記がんがCA19-9陽性腫瘍である、CA19-9に対する抗体またはその断片である第1の標的薬剤と、CD3に対する抗体またはその断片である第2の標的薬剤；

前記がんが卵巣癌である、CEAに対する抗体またはその断片である第1の標的薬剤と、CD3に対する抗体またはその断片である第2の標的薬剤；

前記がんが卵巣癌である、OCA Aに対する抗体またはその断片である第1の標的薬剤と、CD3に対する抗体またはその断片である第2の標的薬剤；

前記がんが転移性黒色腫である、MAPGに対する抗体またはその断片である第1の標的薬剤と、CD28に対する抗体またはその断片である第2の標的薬剤；

20

前記がんがHER-2陽性腫瘍である、HER2に対する抗体またはその断片である第1の標的薬剤と、CD16に対する抗体またはその断片である第2の標的薬剤；

前記がんが神経膠腫である、神経膠腫に対する抗体またはその断片である第1の標的薬剤と、CD3に対する抗体またはその断片である第2の標的薬剤；及び

前記がんが、小細胞肺癌、乳癌、または卵巣癌である、葉酸または葉酸受容体である第1の標的薬剤と、CD3またはCD16に対する抗体またはその断片である第2の標的薬剤を含む、請求項17に記載の医薬組成物。

20

30

40

50