

【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 6 1 K 47/61(2017.01)

10

A 6 1 K 39/00(2006.01)

A 6 1 K 39/395(2006.01)

A 6 1 K 39/39(2006.01)

A 6 1 K 31/7088(2006.01)

A 6 1 K 48/00(2006.01)

A 6 1 K 49/00(2006.01)

A 6 1 K 38/02(2006.01)

A 6 1 K 31/715(2006.01)

A 6 1 P 37/04(2006.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

20

A 6 1 P 35/02(2006.01)

A 6 1 P 35/04(2006.01)

A 6 1 K 45/00(2006.01)

C 0 7 K 17/02(2006.01)

C 1 2 N 15/09(2006.01)

【F I】

A 6 1 K 47/61 Z N A

A 6 1 K 39/00 A

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 39/395 N

30

A 6 1 K 39/39

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 49/00

A 6 1 K 38/02

A 6 1 K 31/715

A 6 1 K 39/395 Y

A 6 1 P 37/04

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

40

A 6 1 P 35/04

A 6 1 K 45/00

C 0 7 K 17/02

C 1 2 N 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；

20

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；

30

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；

40

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、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 2】

第 1 及び第 2 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 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、6 5 ~ 7 5 の  $T_m$  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、 $T_m$  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 (T p A - 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。

【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。 20

【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、2 5 ~ 3 5 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、2 5 ~ 3 5 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 2 5 ~ 5 0 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： 40

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； 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；

10

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；

20

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

30

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  $T_m$  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、 $T_m$  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。

40

#### 【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 ~ 11 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、

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。

【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。

【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。

【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

10

20

30

40

50

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、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；

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、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；

前記がんが非ホジキンリンパ腫である、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；

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  
、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；

10

前記がんが浸潤性膵腺癌である、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；

前記がんが C A 1 9 - 9 陽性腫瘍である、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；

前記がんが卵巣癌である、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；

前記がんが卵巣癌である、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；

前記がんが転移性黒色腫である、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；

20

前記がんが H E R - 2 陽性腫瘍である、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；

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、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；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、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  
を含む、請求項 1 7 に記載の医薬組成物。

30

40

50