

【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 5 年 5 月 9 日(2023.5.9)

【公開番号】特開 2023-22326(P2023-22326A)

【公開日】令和 5 年 2 月 14 日(2023.2.14)

【年通号数】公開公報(特許)2023-029

【出願番号】特願 2022-197763(P2022-197763)

【国際特許分類】

A 6 1 K 48/00(2006.01)

10

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

A 6 1 K 38/17(2006.01)

A 6 1 K 38/20(2006.01)

A 6 1 K 39/395(2006.01)

A 6 1 K 9/51(2006.01)

A 6 1 K 47/18(2017.01)

A 6 1 K 47/24(2006.01)

A 6 1 K 47/28(2006.01)

A 6 1 K 47/34(2017.01)

20

A 6 1 K 9/107(2006.01)

C 1 2 N 15/12(2006.01)

C 1 2 N 15/13(2006.01)

C 1 2 N 15/24(2006.01)

C 1 2 N 15/25(2006.01)

C 1 2 N 15/88(2006.01)

C 0 7 K 14/54(2006.01)

C 0 7 K 14/545(2006.01)

C 0 7 K 14/705(2006.01)

C 0 7 K 16/28(2006.01)

30

C 0 7 K 16/30(2006.01)

【F I】

A 6 1 K 48/00

A 6 1 P 35/00 Z N A

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 38/17

A 6 1 K 38/20

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 K 9/51

40

A 6 1 K 47/18

A 6 1 K 47/24

A 6 1 K 47/28

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 9/107

C 1 2 N 15/12

C 1 2 N 15/13

C 1 2 N 15/24

C 1 2 N 15/25

C 1 2 N 15/88 Z

50

C 0 7 K 1 4 / 5 4  
 C 0 7 K 1 4 / 5 4 5  
 C 0 7 K 1 4 / 7 0 5  
 C 0 7 K 1 6 / 2 8  
 C 0 7 K 1 6 / 3 0

【手続補正書】

【提出日】令和5年4月26日(2023.4.26)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

10

【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】

がんを治療する方法において使用するためのヒトIL-23ポリペプチドをコードするオープンリーディングフレーム(ORF)を含むmRNAを含む組成物において、前記IL-23ポリペプチドは、ヒトIL-23p19ポリペプチドへ直接的に若しくはリンカーによって融合されるヒトIL-12p40ポリペプチドを含み、前記mRNAは、脂質ナノ粒子(LNP)に封入されるべく製剤化されており、前記LNPは、イオン性アミノ脂質、リン脂質、ステロールおよびPEG修飾脂質を含む、組成物。

20

【請求項2】

ヒトIL-36-ガンマポリペプチドをコードするORFを含むmRNAをさらに含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

(i)ヒトOX40LポリペプチドをコードするORFを含むmRNA、または(ii)ヒトIL-36ガンマポリペプチドをコードするORFを含むmRNAおよびヒトOX40LポリペプチドをコードするORFを含むmRNA、をさらに含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項4】

前記IL-12p40ポリペプチドは、配列番号3のアミノ酸配列を含み、前記IL-23p19ポリペプチドは、配列番号5のアミノ酸配列を含む、請求項1～3のいずれか一項に記載の組成物。

30

【請求項5】

前記ヒトIL-12p40ポリペプチドは、リンカーを介して前記ヒトIL-23p19ポリペプチドに連結されている、請求項1～3のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項6】

前記リンカーは、Gly/Serリンカーである、請求項5に記載の組成物。

【請求項7】

前記ヒトIL-23ポリペプチドは、配列番号140のアミノ酸配列を含む、請求項1～3のいずれか一項に記載の組成物。

40

【請求項8】

前記ヒトIL-36-ガンマポリペプチドは、配列番号10のアミノ酸配列、配列番号12のアミノ酸配列および配列番号16のアミノ酸配列からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む、請求項2または請求項3に記載の組成物。

【請求項9】

前記ヒトOX40Lポリペプチドは、配列番号2のアミノ酸配列および配列番号21のアミノ酸配列からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む、請求項3に記載の組成物。

【請求項10】

前記ヒトIL-23ポリペプチドは配列番号140のアミノ酸配列を含み、前記ヒトI

50

L - 36 - ガンマポリペプチドは配列番号 16 のアミノ酸配列を含み、かつ前記ヒト OX 40 L ポリペプチドは配列番号 21 のアミノ酸配列を含む、請求項 3 に記載の組成物。

**【請求項 11】**

ヒト IL - 23 ポリペプチドをコードする前記 ORF は、5' から 3' の向きに、( i ) 前記 IL - 12 p 40 ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列、ペプチドリンカーをコードするヌクレオチド配列および前記 IL - 23 p 19 ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列；( i i ) 前記 IL - 12 p 40 ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列および前記 IL - 23 p 19 ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列；( i i i ) 前記 IL - 23 p 19 ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列、ペプチドリンカーをコードするヌクレオチド配列および前記 IL - 12 p 40 ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列、および( i v ) 前記 IL - 23 p 19 ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列および前記 IL - 12 p 40 ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列、から選択されるヌクレオチド配列を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の組成物。

10

**【請求項 12】**

( i ) ヒト IL - 23 ポリペプチドをコードする前記 ORF は、配列番号 141 で示されるヌクレオチド配列あるいは配列番号 141 と少なくとも 70 % 若しくは 80 % 同一であるヌクレオチド配列を含む、および/または、( i i ) ヒト IL - 23 ポリペプチドをコードする ORF を含む前記 mRNA は、配列番号 142 で示されるヌクレオチド配列あるいは配列番号 142 と少なくとも 70 % 若しくは 80 % 同一であるヌクレオチド配列を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の組成物。

20

**【請求項 13】**

( i ) ヒト IL - 36 - ガンマポリペプチドをコードする前記 ORF は、配列番号 143 で示されるヌクレオチド配列あるいは配列番号 143 と少なくとも 70 % 若しくは 80 % 同一であるヌクレオチド配列を含む、および/または、( i i ) ヒト IL - 36 - ガンマポリペプチドをコードする ORF を含む前記 mRNA は、配列番号 144 で示されるヌクレオチド配列あるいは配列番号 144 と少なくとも 70 % 若しくは 80 % 同一であるヌクレオチド配列を含む、請求項 2 または請求項 3 に記載の組成物。

**【請求項 14】**

( i ) ヒト OX 40 L ポリペプチドをコードする前記 ORF は、配列番号 145 で示されるヌクレオチド配列あるいは配列番号 145 と少なくとも 70 % 若しくは 80 % 同一であるヌクレオチド配列を含む、および/または( i i ) ヒト OX 40 L ポリペプチドをコードする ORF を含む前記 mRNA は、配列番号 146 で示されるヌクレオチド配列あるいは配列番号 146 と少なくとも 70 % 若しくは 80 % 同一であるヌクレオチド配列を含む、請求項 3 に記載の組成物。

30

**【請求項 15】**

前記 mRNA は別々の組成物に製剤化されている、請求項 2 または 3 に記載の組成物。

**【請求項 16】**

前記 mRNA は同一の LNP に製剤化されている、請求項 2 または 3 に記載の組成物。

**【請求項 17】**

ヒト IL - 23 ポリペプチドをコードする ORF を含む前記 mRNA、ヒト IL - 36 - ガンマポリペプチドをコードする ORF を含む前記 mRNA およびヒト OX 40 L ポリペプチドをコードする ORF を含む前記 mRNA は、1 : 2 : 1 の質量比で前記 LNP 中に製剤化される、請求項 3 に記載の組成物。

40

**【請求項 18】**

前記方法は、1 以上の前記 mRNA の、同時または順次の別個の投与を含む、請求項 2 または 3 に記載の組成物。

**【請求項 19】**

前記 LNP は、20 ~ 60 % のイオン性アミノ脂質、5 ~ 25 % のリン脂質、25 ~ 55 % のステロールおよび 0 . 5 ~ 15 % の PEG 修飾脂質をモル比で含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の組成物。

50

## 【請求項 20】

前記 LNP は、40～60%のイオン性アミノ脂質、8～16%のリン脂質、30～45%のステロールおよび1～5%のPEG修飾脂質をモル比で含む、請求項1～3のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 21】

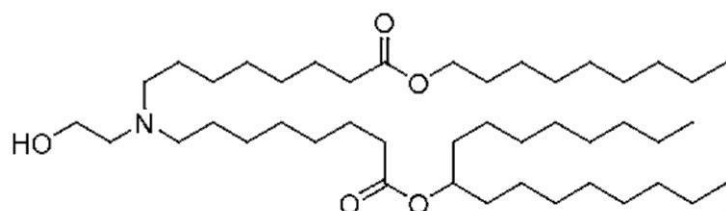
前記 LNP は、45～65%のイオン性アミノ脂質、5～10%のリン脂質、25～40%のステロールおよび0.5～5%のPEG修飾脂質をモル比で含む、請求項1～3のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 22】

前記イオン性アミノ脂質は、化合物18：

10

## 【化1】



である、請求項1～3のいずれか一項に記載の組成物。

20

## 【請求項 23】

ヒトIL-23ポリペプチドをコードするORFを含む前記mRNA、ヒトIL-36-ガンマポリペプチドをコードするORFを含む前記mRNAおよびヒトOX40LポリペプチドをコードするORFを含む前記mRNAは、化学修飾されたウリジンで完全に修飾されており、任意で化学修飾されたウリジンはN1-メチルシュードウリジンである、請求項3に記載の組成物。

## 【請求項 24】

ヒトIL-23ポリペプチドをコードするORFを含む前記mRNA、ヒトIL-36-ガンマポリペプチドをコードするORFを含む前記mRNAおよび/またはヒトOX40LポリペプチドをコードするORFを含む前記mRNAは、1つ以上のマイクロRNA(miR)結合部位を含み、任意で、(a)1つ以上の前記miR結合部位は、3'UTRに位置する、および/または(b)1つ以上の前記miR結合部位は、miR-122結合部位であり、さらに任意に、miR-122-3p結合部位、miR-122-5p結合部位、または両方である、請求項3に記載の組成物。

30

## 【請求項 25】

(i)ヒトIL-23ポリペプチドをコードするオープンリーディングフレーム(ORF)を含む第1のmRNAおよび(ii)ヒトIL-36-ガンマポリペプチドをコードするORFを含む第2のmRNA、を含む脂質ナノ粒子(LNP)であって、前記LNPは、イオン性アミノ脂質、リン脂質、ステロールおよびPEG修飾脂質を含む、LNP。

## 【請求項 26】

前記ヒトIL-23ポリペプチドは、ヒトIL-23p19ポリペプチドへ直接融合されるヒトIL-12p40ポリペプチドを含む、請求項25に記載のLNP。

40

## 【請求項 27】

前記ヒトIL-23ポリペプチドは、ヒトIL-23p19ポリペプチドへリンカーを介して連結されるヒトIL-12p40ポリペプチドを含む、請求項25に記載のLNP。

## 【請求項 28】

前記リンカーは、Gly/Serリンカーである、請求項27に記載のLNP。

## 【請求項 29】

前記IL-23ポリペプチドは、配列番号140のアミノ酸配列を含む、請求項25、

50

27および28のいずれか一項に記載のLNP。

【請求項30】

前記IL-36-ガンマポリペプチドは、配列番号10のアミノ酸配列、配列番号12のアミノ酸配列および配列番号16のアミノ酸配列からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む、請求項25～28のいずれか一項に記載のLNP。

【請求項31】

ヒトOX40LポリペプチドをコードするORFを含む第3のmRNAをさらに含む、請求項25～28のいずれか一項に記載のLNP。

【請求項32】

前記OX40Lポリペプチドは、配列番号2のアミノ酸配列および配列番号21のアミノ酸配列からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む、請求項31に記載のLNP。

10

【請求項33】

前記ヒトIL-23ポリペプチドは配列番号140のアミノ酸配列を含み、前記ヒトIL-36-ガンマポリペプチドは配列番号16のアミノ酸配列を含み、かつ前記ヒトOX40Lポリペプチドは配列番号21のアミノ酸配列を含む、請求項31に記載のLNP。

【請求項34】

ヒトIL-23ポリペプチドをコードする前記ORFは、5'から3'の方向に、(i)前記IL-12p40ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列、ペプチドリンカーをコードするヌクレオチド配列および前記IL-23p19ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列；(ii)前記IL-12p40ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列および前記IL-23p19ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列；(iii)前記IL-23p19ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列、ペプチドリンカーをコードするヌクレオチド配列および前記IL-12p40ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列、および(iv)前記IL-23p19ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列および前記IL-12p40ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列、から選択されるヌクレオチド配列を含む、請求項25に記載のLNP。

20

【請求項35】

(i)ヒトIL-23ポリペプチドをコードする前記ORFは、配列番号141で示されるヌクレオチド配列あるいは配列番号141と少なくとも70%若しくは80%同一であるヌクレオチド配列を含む、および/または、(ii)ヒトIL-23ポリペプチドをコードするORFを含む前記mRNAは、配列番号142で示されるヌクレオチド配列あるいは配列番号142と少なくとも70%若しくは80%同一であるヌクレオチド配列を含む、請求項25、27および28のいずれか一項に記載のLNP。

30

【請求項36】

(i)ヒトIL-36-ガンマポリペプチドをコードする前記ORFは、配列番号143で示されるヌクレオチド配列あるいは配列番号143と少なくとも70%若しくは80%同一であるヌクレオチド配列を含む、および/または、(ii)ヒトIL-36-ガンマポリペプチドをコードするORFを含む前記mRNAは、配列番号144で示されるヌクレオチド配列あるいは配列番号144と少なくとも70%若しくは80%同一であるヌクレオチド配列を含む、請求項25～28のいずれか一項に記載のLNP。

40

【請求項37】

(i)ヒトOX40Lポリペプチドをコードする前記ORFは、配列番号145で示されるヌクレオチド配列あるいは配列番号145と少なくとも70%若しくは80%同一であるヌクレオチド配列を含む、および/または(ii)ヒトOX40LポリペプチドをコードするORFを含む前記mRNAは、配列番号146で示されるヌクレオチド配列あるいは配列番号146と少なくとも70%若しくは80%同一であるヌクレオチド配列を含む、請求項31に記載のLNP。

【請求項38】

ヒトIL-23ポリペプチドをコードするORFを含む前記mRNA、ヒトIL-36-ガンマポリペプチドをコードするORFを含む前記mRNAおよびヒトOX40Lポリ

50

ペプチドをコードする O R F を含む前記 m R N A は、1 : 2 : 1 の質量比で前記 L N P 中に製剤化される、請求項 3 1 に記載の L N P。

【請求項 3 9】

2 0 ~ 6 0 % のイオン性アミノ脂質、5 ~ 2 5 % のリン脂質、2 5 ~ 5 5 % のステロールおよび 0 . 5 ~ 1 . 5 % の P E G 修飾脂質をモル比で含む、請求項 2 5 ~ 2 8 のいずれか一項に記載の L N P。

【請求項 4 0】

4 0 ~ 6 0 % のイオン性アミノ脂質、8 ~ 1 6 % のリン脂質、3 0 ~ 4 5 % のステロールおよび 1 ~ 5 % の P E G 修飾脂質をモル比で含む、請求項 2 5 ~ 2 8 のいずれか一項に記載の L N P。

10

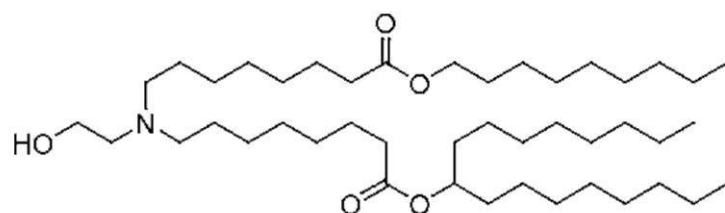
【請求項 4 1】

4 5 ~ 6 5 % のイオン性アミノ脂質、5 ~ 1 0 % のリン脂質、2 5 ~ 4 0 % のステロールおよび 0 . 5 ~ 5 % の P E G 修飾脂質をモル比で含む、請求項 2 5 ~ 2 8 のいずれか一項に記載の L N P。

【請求項 4 2】

前記イオン性アミノ脂質は、化合物 1 8 :

【化 2】



20

である、請求項 2 5 ~ 2 8 のいずれか一項に記載の L N P。

【請求項 4 3】

ヒト I L - 2 3 ポリペプチドをコードする O R F を含む前記 m R N A、ヒト I L - 3 6 - ガンマポリペプチドをコードする O R F を含む前記 m R N A およびヒト O X 4 0 L ポリペプチドをコードする O R F を含む前記 m R N A は、化学修飾されたウリジンを完全に修飾されており、任意で化学修飾されたウリジンは N 1 - メチルシュードウリジンである、請求項 3 1 に記載の L N P。

30

【請求項 4 4】

ヒト I L - 2 3 ポリペプチドをコードする O R F を含む前記 m R N A、ヒト I L - 3 6 - ガンマポリペプチドをコードする O R F を含む前記 m R N A および / またはヒト O X 4 0 L ポリペプチドをコードする O R F を含む前記 m R N A は、1 つ以上のマイクロ R N A ( m i R ) 結合部位を含み、任意で、( a ) 1 つ以上の前記 m i R 結合部位は、3 ' U T R に位置する、および / または ( b ) 1 つ以上の前記 m i R 結合部位は、m i R - 1 2 2 結合部位であり、さらに任意に、m i R - 1 2 2 - 3 p 結合部位、m i R - 1 2 2 - 5 p 結合部位、または両方である、請求項 3 1 に記載の L N P。

40

【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】変更

【補正の内容】

【配列表】

2023022326000001.xml

50