

【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11月24日(2017.11.24)

【公開番号】特開2017-114904(P2017-114904A)

【公開日】平成29年6月29日(2017.6.29)

【年通号数】公開・登録公報2017-024

【出願番号】特願2017-38592(P2017-38592)

【国際特許分類】

A 6 1 K	45/06	(2006.01)
A 6 1 K	39/00	(2006.01)
A 6 1 K	47/32	(2006.01)
A 6 1 K	47/34	(2017.01)
A 6 1 P	37/06	(2006.01)
A 6 1 K	9/107	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	45/06	
A 6 1 K	39/00	H
A 6 1 K	47/32	
A 6 1 K	47/34	
A 6 1 P	37/06	
A 6 1 K	9/107	

【手続補正書】

【提出日】平成29年10月16日(2017.10.16)

【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】

(i) 免疫抑制剤に結合された合成ナノキャリアの第1の集団と、  
(ii) 治療用タンパク質APC提示可能抗原と

を含む組成物であって、任意に、前記組成物が、薬学的に許容できる賦形剤を更に含む、前記組成物。

【請求項2】

前記免疫抑制剤が、スタチン、mTOR阻害剤、TGF-シグナル伝達剤、コルチコステロイド、ミトコンドリア機能の阻害剤、P38阻害剤、NF-阻害剤、アデノシン受容体アゴニスト、プロスタグランジンE2アゴニスト、ホスホジエステラーゼ4阻害剤、HDAC阻害剤またはプロテアソーム阻害剤を含み、例えばmTOR阻害剤はラパマイシンである、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

前記治療用タンパク質APC提示可能抗原が、(a)治療用タンパク質のMHCクラスI拘束性および/またはMHCクラスII拘束性エピトープを含む、(b)治療用タンパク質のMHCクラスII拘束性エピトープを含む、(c)治療用タンパク質のB細胞エピトープを含む、(d)治療用タンパク質のB細胞エピトープを実質的に含まないで、(e)タンパク質補充療法またはタンパク質添加療法のための治療用タンパク質、またはその断片を含む、(f)不融性または注射用の治療用タンパク質(例えば、トリズマブ、アンチトリプシン、Hematein、アルブインターフェロン-2b、Rhu

i n、テサモレリン、オクレリズマブ、ベリムマブ、ペグロチカーゼ、タリグルセラーゼアルファ、アガルシダーゼアルファまたはベラグルセラーゼアルファ)、酵素(例えば、オキシドレダクターゼ、トランスフェラーゼ、ヒドロラーゼ、リアーゼ、イソメラーゼまたはリガーゼ、酵素補充療法のための酵素(例えば、リソソーム貯蔵障害、任意に、前記酵素が、イミグルセラーゼ、a - ガラクトシダーゼA(a - gal A)、アガルシダーゼベータ、酸性a - グルコシダーゼ(GAA)、アルグルコシダーゼアルファ、LUMIZYME、MYOZYME、アリールスルファターゼB、ラロニダーゼ、ALDURAZYME、イデュルスルファーゼ、ELAPRASE、アリールスルファターゼBまたはNAGLAZYME))、酵素補因子、ホルモン、血液または血液凝固因子(例えば、第I因子、第II因子、組織因子、第V因子、第VII因子、第VIII因子、第IX因子、第X因子、第Xa因子、第XII因子、第XIII因子、フォン・ヴィレブランド因子、プレカリクレイン、高分子量キニノーゲン、フィプロネクチン、抗トロンビンIII、ヘパリン補因子II、プロテインC、プロテインS、プロテインZ、プロテインZ関連プロテアーゼ阻害剤(ZPI)、プラスミノーゲン、2 - 抗プラスミン、組織プラスミノーゲン活性化因子(tPA)、ウロキナーゼ、プラスミノーゲン活性化因子阻害剤-1(PAI1)、プラスミノーゲン活性化因子阻害剤-2(PAI2)、癌由来凝血促進因子またはエポエチンアルファを含む)、サイトカイン(例えば、リンホカイン、インターロイキン、ケモカイン、1型サイトカインまたは2型サイトカインを含む)、インターフェロン、増殖因子、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体またはポンペ病に関連するタンパク質、またはその断片を含む、請求項1または2に記載の組成物。

#### 【請求項4】

前記組成物が、(a)前記治療用タンパク質APC提示可能抗原に対する寛容原性免疫応答を生成および/または(b)被験体に投与された場合に、治療用タンパク質に特異的な抗体の生成および/またはCD4+T細胞増殖および/または活性および/またはB細胞増殖および/または活性を減少させるのに有効な量である、請求項1~3のいずれか一項に記載の組成物。

#### 【請求項5】

前記免疫抑制剤の負荷が、合成ナノキャリアの前記第1の集団全体を平均して、(a)0.0001%~50%、(b)0.1%~10%、または(c)少なくとも2%であるが25%以下(重量/重量)である、請求項1~4のいずれか一項に記載の組成物。

#### 【請求項6】

前記第1の集団の前記合成ナノキャリアが、(a)脂質ナノ粒子、ポリマーナノ粒子、金属ナノ粒子、界面活性剤ベースのエマルジョン、デンドリマー、バッキーボール、ナノワイヤ、ウイルス様粒子またはペプチド若しくはタンパク質粒子を含む、(b)脂質ナノ粒子を含む、(c)リポソームを含む、(d)金属ナノ粒子、例えば金ナノ粒子を含む、または(e)ポリマーナノ粒子を含む、請求項1~5のいずれか一項に記載の組成物。

#### 【請求項7】

前記ポリマーナノ粒子が、(a)非メトキシ末端ブルロニックポリマーであるポリマーを含み、および/または、(b)ポリエステル(例えば、ポリ(乳酸)、ポリ(グリコール酸)、ポリ(乳酸-コ-グリコール酸)またはポリカプロラクトンを含む)、ポリエーテルに結合されたポリエステル、ポリアミノ酸、ポリカーボネット、ポリアセタール、ポリケタール、多糖、ポリエチルオキサゾリンまたはポリエチレンイミンを含み、および/または、(c)ポリエステルおよびポリエーテルに結合されたポリエステルを含み、任意に、前記ポリエーテルが、ポリエチレングリコールまたはポリプロピレングリコールを含む、請求項6に記載の組成物。

#### 【請求項8】

前記第1の集団の前記合成ナノキャリアの動的光散乱を用いて得られる粒度分布の平均が、(a)100nmを超える、(b)150nmを超える、(c)200nmを超える、(d)250nmを超える、または(e)300nmを超える直径である、請求項1~7のいずれか一項に記載の組成物。

**【請求項 9】**

前記第1の集団の前記合成ナノキャリアのアスペクト比が、1：1、1：1.2、1：1.5、1：2、1：3、1：5、1：7または1：10を超える、請求項1～8のいずれか一項に記載の組成物。

**【請求項 10】**

前記治療用タンパク質A P C提示可能抗原が合成ナノキャリアに結合されていない、請求項1～8のいずれか一項に記載の組成物。

**【請求項 11】**

請求項1～10のいずれか一項に記載の組成物を含む、剤形。

**【請求項 12】**

治療または予防における請求項1～10のいずれか一項に記載の組成物の使用であって、例えば、治療用タンパク質を投与されているかまたは投与される予定である被験体に前記組成物を投与する工程を含む方法においてであり、任意に、(a)方法が、前記治療用タンパク質を前記被験体に投与する工程を更に含み、および／または(b)前記治療用タンパク質が、前記組成物の前記投与の前に、前記投与と同時にまたは前記投与の後に投与され、および／または(c)1つ以上の維持投与量の前記組成物が、前記被験体に投与され、および／または(d)前記方法が、前記組成物および／または前記治療用タンパク質の前記投与の前および／または前記投与の後に、前記被験体における望ましくない免疫応答の生成を評価する工程を更に含み、例えば、前記望ましくない免疫応答が、治療用タンパク質に特異的な抗体の生成および／またはC D 4 + T細胞増殖および／または活性および／またはB細胞増殖および／または活性であり、および／または(e)前記治療用タンパク質が、タンパク質補充療法またはタンパク質添加療法のための治療用タンパク質を含み、および／または(f)前記治療用タンパク質が、請求項3に規定されるとおりの不融性または注射用の治療用タンパク質を含み、および／または(g)合成ナノキャリアの前記第1の集団および／または治療用タンパク質の前記投与が、静脈内、腹腔内、経粘膜、経口、皮下、経肺、鼻腔内、皮内または筋肉内投与によって行われ、例えば、合成ナノキャリアの前記第1の集団および／または治療用タンパク質A P C提示可能抗原および／または治療用タンパク質の前記投与が、吸入或いは静脈内、皮下または経粘膜投与によって行われる、前記使用。

**【請求項 13】**

治療または予防における請求項11に記載の剤形の使用であって、例えば、治療用タンパク質を投与されているかまたは投与される予定である被験体に前記剤形を投与する工程を含む方法においてであり、任意に、(a)方法が、前記治療用タンパク質を前記被験体に投与する工程を更に含み、および／または(b)前記治療用タンパク質が、前記剤形の前記投与の前に、前記投与と同時にまたは前記投与の後に投与され、および／または(c)1つ以上の維持投与量の前記剤形が、前記被験体に投与され、および／または(d)前記方法が、前記剤形および／または前記治療用タンパク質の前記投与の前および／または前記投与の後に、前記被験体における望ましくない免疫応答の生成を評価する工程を更に含み、例えば、前記望ましくない免疫応答が、治療用タンパク質に特異的な抗体の生成および／またはC D 4 + T細胞増殖および／または活性および／またはB細胞増殖および／または活性であり、および／または(e)前記治療用タンパク質が、タンパク質補充療法またはタンパク質添加療法のための治療用タンパク質を含み、および／または(f)前記治療用タンパク質が、請求項3に規定されるとおりの不融性または注射用の治療用タンパク質を含み、および／または(g)合成ナノキャリアの前記第1の集団および／または治療用タンパク質A P C提示可能抗原および／または治療用タンパク質の前記投与が、静脈内、腹腔内、経粘膜、経口、皮下、経肺、鼻腔内、皮内または筋肉内投与によって行われ、例えば、合成ナノキャリアの前記第1の集団および／または治療用タンパク質A P C提示可能抗原および／または治療用タンパク質の前記投与が、吸入或いは静脈内、皮下または経粘膜投与によって行われる、前記使用。

**【請求項 14】**

方法における使用のための、

( i ) 免疫抑制剤に結合された合成ナノキャリアの第 1 の集団と、

( i i ) 治療用タンパク質 A P C 提示可能抗原と

を含む組成物の使用であって、前記方法は、

( a ) 前記治療用タンパク質 A P C 提示可能抗原に対する望ましくない免疫応答の生成を減少させるのに有効な量で、前記組成物を被験体に投与する工程；または

( b ) 被験体における望ましくない免疫応答の生成を減少させる工程；または

( c ) 一体以上の被験体における治療用タンパク質 A P C 提示可能抗原に対する望ましくない免疫応答の生成を減少させることができ既に示されたプロトコルに従って組成物を被験体に投与する工程；

任意に、( i ) 前記方法が、前記被験体を提供または同定する工程を更に含み、および／または( i i ) 前記方法が、前記組成物の前記投与の前におよび／または前記投与の後に、前記被験体における前記望ましくない免疫応答の生成を評価する工程を更に含み、例えば、前記望ましくない免疫応答が、治療用タンパク質に特異的な抗体の生成および／またはC D 4 + T 細胞増殖および／または活性および／またはB 細胞増殖および／または活性であり、および／または( i i i ) 前記免疫抑制剤が、スタチン、m T O R 阻害剤、T G F - シグナル伝達剤、コルチコステロイド、ミトコンドリア機能の阻害剤、P 3 8 阻害剤、N F - 阻害剤、アデノシン受容体アゴニスト、プロスタグランジン E 2 アゴニスト、ホスホジエステラーゼ 4 阻害剤、H D A C 阻害剤またはプロテアソーム阻害剤を含み、例えば前記m T O R 阻害剤はラパマイシンである、および／または( i v ) 前記治療用タンパク質 A P C 提示可能抗原が、治療用タンパク質のM H C クラス I 拘束性および／またはM H C クラス I I 拘束性エピトープを含み、例えば、前記治療用タンパク質 A P C 提示可能抗原が、治療用タンパク質のM H C クラス I I 拘束性エピトープを含み、および／または( v ) 前記治療用タンパク質 A P C 提示可能抗原が、治療用タンパク質のB 細胞エピトープを含み、および／または( v i ) 前記治療用タンパク質が、タンパク質補充療法またはタンパク質添加療法のための治療用タンパク質を含み、および／または( v i i ) 前記治療用タンパク質が、不融性または注射用の治療用タンパク質、酵素、酵素補因子、ホルモン、血液または血液凝固因子、サイトカイン、インターフェロン、増殖因子、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体またはポンペ病に関連するタンパク質を含み、例えば、請求項 3 に規定されるとおりの不融性または注射用の治療用タンパク質を含み、および／または( v i i i ) 前記組成物が、治療用タンパク質に特異的な抗体の生成および／またはC D 4 + T 細胞増殖および／または活性および／またはB 細胞増殖および／または活性を減少させるのに有効な量であり、および／または( i x ) 前記免疫抑制剤の負荷が、合成ナノキャリアの前記第 1 の集団全体を平均して、0 . 0 0 0 1 % ~ 5 0 % 、0 . 1 % ~ 1 0 % 、または少なくとも 2 % であるが 2 5 % 以下（重量／重量）であり、および／または( x ) 前記第 1 の集団の前記合成ナノキャリアが、例えば、請求項 6 または 7 で規定されるとおり、脂質ナノ粒子、ポリマーナノ粒子、金属ナノ粒子、界面活性剤ベースのエマルジョン、デンドリマー、バッキーボール、ナノワイヤ、ウイルス様粒子またはペプチド若しくはタンパク質粒子を含み、および／または( x i ) 前記第 1 の集団の前記合成ナノキャリアの動的光散乱を用いて得られる粒度分布の平均が、請求項 8 に規定されるとおりであり、および／または( x i i ) 前記第 1 の集団の前記合成ナノキャリアのアスペクト比が、1 : 1 、1 : 1 . 2 、1 : 1 . 5 、1 : 2 、1 : 3 、1 : 5 、1 : 7 または1 : 1 0 を超え、および／または( x i i i ) 前記組成物が、薬学的に許容できる賦形剤を更に含み、および／または( x i v ) 前記方法が、前記治療用タンパク質を前記被験体に投与する工程を更に含み、任意に、前記治療用タンパク質が、前記組成物の前記投与の前に、前記投与と同時にまたは前記投与の後に投与され、および／または( x v ) 1 つ以上の維持投与量の前記組成物が、前記被験体に投与され、および／または( x v i ) 前記方法が、前記組成物および／または治療用タンパク質の前記投与の前におよび／または前記投与の後に、前記被験体における望ましくない免疫応答の生成を評価する工程を更に含み、例えば、前記望ましくない免疫応答が、治療用タンパク質に特異的な抗体の生成および

/ または C D 4 + T 細胞増殖および / または活性および / または B 細胞増殖および / または活性であり、および / または ( x v i i ) 前記投与が、静脈内、腹腔内、経粘膜、経口、皮下、経肺、鼻腔内、皮内または筋肉内投与によって行われ、例えば、吸入または静脈内、皮下または経粘膜投与によって行われる、前記使用。

【請求項 15】

前記治療用タンパク質 A P C 提示可能抗原が合成ナノキャリアに結合されていない、請求項 14 に記載の使用。

【請求項 16】

( i ) 免疫抑制剤に結合された合成ナノキャリアの第 1 の集団を生成する工程と、

( i i ) 治療用タンパク質 A P C 提示可能抗原を生成する工程と

を含むプロセスであって、任意に、( a ) 生成される合成ナノキャリアの前記第 1 の集団および治療用タンパク質 A P C 提示可能抗原が、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載されるとおりであり、および / または ( b ) 前記方法が、生成される合成ナノキャリアの前記第 1 の集団および治療用タンパク質 A P C 提示可能抗原を含む組成物の剤形を生成する工程を更に含み、および / または ( c ) 前記方法が、合成ナノキャリアの前記第 1 の集団および治療用タンパク質 A P C 提示可能抗原を含む組成物または前記剤形を、被験体が投与に利用できるようにする工程を更に含み、および / または ( d ) 前記方法が、合成ナノキャリアの前記第 1 の集団および治療用タンパク質 A P C 提示可能抗原を含む組成物による、望ましくない免疫応答の減少を評価する工程を更に含み、例えば、前記望ましくない免疫応答が、治療用タンパク質に特異的な抗体の生成および / または C D 4 + T 細胞増殖および / または活性および / または B 細胞増殖および / または活性であり、および / または ( e ) 前記プロセスが、免疫抑制剤に結合された合成ナノキャリアの第 1 の集団と治療用タンパク質 A P C 提示可能抗原とを含む組成物または剤形を生成するためである、前記プロセス。

【請求項 17】

前記治療用タンパク質 A P C 提示可能抗原が合成ナノキャリアに結合されていない、請求項 16 に記載のプロセス。

【請求項 18】

請求項 16 または 17 に記載のプロセスによって得られる、組成物。

【請求項 19】

請求項 16 または 17 に記載のプロセスによって得られる剤形であって、例えば、請求項 16 または 17 に記載のプロセスによって得られる組成物を含む剤形である、前記剤形。

【請求項 20】

治療または予防における請求項 1 ~ 10 または 18 のいずれか一項に記載の組成物の使用であって、任意に、治療用タンパク質抗原、細胞に基づいた療法、タンパク質補充療法、タンパク質添加療法に対する寛容原性免疫応答を誘導する方法または請求項 12 ~ 15 のいずれか一項に記載の方法における、前記使用。

【請求項 21】

治療または予防における請求項 11 または 19 に記載の剤形の使用であって、任意に、治療用タンパク質抗原、細胞に基づいた療法、タンパク質補充療法、タンパク質添加療法に対する寛容原性免疫応答を誘導する方法または請求項 12 ~ 15 のいずれか一項に記載の方法における、前記使用。