

【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1部門第1区分
 【発行日】令和3年7月26日(2021.7.26)

【公表番号】特表2020-520640(P2020-520640A)
 【公表日】令和2年7月16日(2020.7.16)
 【年通号数】公開・登録公報2020-028
 【出願番号】特願2019-563454(P2019-563454)
 【国際特許分類】

C 1 2 N 15/24 (2006.01)
 A 6 1 K 47/65 (2017.01)
 A 6 1 K 47/54 (2017.01)
 A 6 1 K 31/7088 (2006.01)
 A 6 1 K 48/00 (2006.01)
 A 6 1 K 31/7105 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 K 9/51 (2006.01)
 A 6 1 K 39/395 (2006.01)
 C 1 2 N 15/12 (2006.01)
 C 1 2 N 15/62 (2006.01)
 C 0 7 K 19/00 (2006.01)
 C 0 7 K 16/28 (2006.01)
 C 0 7 K 16/24 (2006.01)
 C 0 7 K 14/54 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/24 Z N A
 A 6 1 K 47/65
 A 6 1 K 47/54
 A 6 1 K 31/7088
 A 6 1 K 48/00
 A 6 1 K 31/7105
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 K 9/51
 A 6 1 K 39/395 N
 C 1 2 N 15/12
 C 1 2 N 15/62 Z
 C 0 7 K 19/00
 C 0 7 K 16/28
 C 0 7 K 16/24
 C 0 7 K 14/54

【手続補正書】
 【提出日】令和3年5月7日(2021.5.7)
 【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】

任意選択でリンカーを介して膜ドメインに作動可能に連結されたヒトインターロイキン - 12 (IL - 12) 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) を含むポリヌクレオチドであって、前記ヒトIL - 12 ポリペプチドが、IL - 12 p35 サブユニット (IL - 12A) ポリペプチドに作動可能に連結されたIL - 12 p40 サブユニット (IL - 12B) ポリペプチドを含み、前記膜ドメインが、膜貫通ドメインを含み、前記ポリヌクレオチドが、5' 非翻訳領域 (UTR)、前記ORF、及び3' UTRを含むmRNAである、前記ポリヌクレオチド。

【請求項2】

前記膜貫通ドメインが、I型内在性膜タンパク質に由来する膜貫通ドメインを含み、必要に応じて、前記膜貫通ドメインが、分化群8 (CD8) 膜貫通ドメイン、血小板由来増殖因子受容体 (PDGFR) 膜貫通ドメイン、及び分化群80 (CD80) 膜貫通ドメインからなる群から選択される、
請求項1に記載のポリヌクレオチド。

【請求項3】

前記膜ドメインが細胞内ドメインを含む、請求項1または2に記載のポリヌクレオチド。

【請求項4】

前記膜ドメインがペプチドリinkerによって前記IL - 12Aポリペプチドに作動可能に連結されているか、または
前記膜ドメインがペプチドリinkerによって前記IL - 12Bポリペプチドに作動可能に連結された、
請求項1～3のいずれか1項に記載のポリヌクレオチド。

【請求項5】

前記IL - 12Bポリペプチドがペプチドリinkerによって前記IL - 12Aポリペプチドに作動可能に連結され、
必要に応じて、前記IL - 12Bポリペプチドが前記IL - 12Aポリペプチドの5'末端、または前記ペプチドリinkerの5'末端に位置し、または
必要に応じて、前記IL - 12Aポリペプチドが前記IL - 12Bポリペプチドの5'末端、または前記ペプチドリinkerの5'末端に位置した、
請求項1～4のいずれか1項に記載のポリヌクレオチド。

【請求項6】

5' UTR、オープンリーディングフレーム (ORF)、及び3' UTRを含むmRNAであって、前記ORFが、5' から3' までをコードするヌクレオチド配列：

5' - [IL - 12B] - [L1] - [IL - 12A] - [L2] - [MD] - 3' を含み、ここで

IL - 12BはヒトIL - 12 p40サブユニットポリペプチドであり、

L1は第1のペプチドリinkerであり、

IL - 12AはヒトIL - 12 p35サブユニットポリペプチドであり、

L2は第2のペプチドリinkerであり、

MDはI型内在性膜タンパク質由来の膜貫通ドメインを含む膜ドメインであり、

必要に応じて、I型内在性膜タンパク質由来の前記膜貫通ドメインが、分化群8 (CD8) 膜貫通ドメイン、血小板由来増殖因子受容体 (PDGFR) 膜貫通ドメイン、及び分化群80 (CD80) 膜貫通ドメインからなる群から選択される、

前記mRNA。

【請求項7】

前記膜ドメインが細胞内ドメインを含む、請求項6に記載のmRNA。

【請求項8】

配列番号273もしくは配列番号274に記載の配列、または配列番号273もしくは配列番号274に記載の配列に対して、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一であるヌクレオチド配列を

含むか、または

配列番号 275 ~ 279 のいずれか 1 つに記載の配列、または配列番号 275 ~ 279 のいずれか 1 つに記載の配列に対して、少なくとも 90%、少なくとも 95%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、もしくは少なくとも 99% 同一であるヌクレオチド配列を含むか、または

配列番号 281 に記載の配列、または配列番号 280 に記載の配列に対して、少なくとも 90%、少なくとも 95%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、もしくは少なくとも 99% 同一であるヌクレオチド配列を含むか、または

配列番号 282 に記載の配列、または配列番号 282 に記載の配列に対して、少なくとも 90%、少なくとも 95%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、もしくは少なくとも 99% 同一であるヌクレオチド配列を含む、

請求項 6 に記載の mRNA。

【請求項 9】

前記 3' UTR がマイクロ RNA 結合部位を含み、

必要に応じて、前記マイクロ RNA 結合部位が miR-122 結合部位であり、

必要に応じて、前記 miR-122 結合部位が miR-122-3p または miR-122-5p 結合部位である、

請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載のポリヌクレオチドまたは請求項 6 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の mRNA。

【請求項 10】

前記ポリヌクレオチドが 5' 末端キャップ構造を含む、請求項 1 ~ 5 もしくは 9 のいずれか 1 項に記載のポリヌクレオチドまたは請求項 6 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の mRNA。

【請求項 11】

前記 mRNA が少なくとも 1 つの化学的修飾を含み、

必要に応じて、前記化学的修飾が、シュードウリジン、N1-メチルシュードウリジン、2-チオウリジン、4'-チオウリジン、5-メチルシトシン、2-チオ-1-メチル-1-デアザ-シュードウリジン、2-チオ-1-メチル-シュードウリジン、2-チオ-5-アザ-ウリジン、2-チオ-ジヒドロシュードウリジン、2-チオ-ジヒドロウリジン、2-チオ-シュードウリジン、4-メトキシ-2-チオ-シュードウリジン、4-メトキシ-シュードウリジン、4-チオ-1-メチル-シュードウリジン、4-チオ-シュードウリジン、5-アザ-ウリジン、ジヒドロシュードウリジン、5-メチルウリジン、5-メチルウリジン、5-メトキシウリジン、及び 2'-O-メチルウリジンからなる群から選択されるか、または

必要に応じて、前記化学的修飾が、シュードウリジンまたはシュードウリジン類似体からなる群から選択されるか、または

必要に応じて、前記化学的修飾が N1-メチルシュードウリジンであるか、または

必要に応じて、前記 mRNA が、N1-メチルシュードウリジンによって完全に修飾された、

請求項 1 ~ 5 もしくは 9 ~ 10 のいずれか 1 項に記載のポリヌクレオチドまたは請求項 6 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の mRNA。

【請求項 12】

請求項 1 ~ 5 もしくは 9 ~ 11 のいずれか 1 項に記載のポリヌクレオチドまたは請求項 6 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の mRNA、及び薬学的に許容可能な担体を含む組成物。

【請求項 13】

請求項 1 ~ 5 もしくは 9 ~ 11 のいずれか 1 項に記載のポリヌクレオチドまたは請求項 6 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の mRNA を含む脂質ナノ粒子。

【請求項 14】

前記脂質ナノ粒子が、約 20 ~ 60% のイオン化可能アミノ脂質、5 ~ 25% のリン脂質、25 ~ 55% のステロール、及び 0.5 ~ 15% の PEG 修飾脂質のモル比を含み、

必要に応じて、前記イオン化可能アミノ脂質が、例えば、2,2-ジリノレイル-4-ジメチルアミノエチル-[1,3]-ジオキソラン(DLin-KC2-DMA)、ジリノレイル-メチル-4-ジメチルアミノブチレート(DLin-MC3-DMA)、及びジ((Z)-ノン-2-エン-1-イル)9-(4-(ジメチルアミノ)ブタノイル)オキシ)へプタデカンジオエート(L319)からなる群から選択され、

必要に応じて、前記イオン化可能アミノ脂質が式(I)の化合物を含み、

必要に応じて、前記式(I)の化合物が化合物18である、
請求項13に記載の脂質ナノ粒子。

【請求項15】

請求項13~14のいずれか1項に記載の脂質ナノ粒子、及び薬学的に許容可能な担体を含む薬学的組成物であって、必要に応じて、前記薬学的に許容可能な担体が緩衝液を含む、薬学的組成物。

【請求項16】

個体におけるがんの処置またはその進行を遅延する方法において使用するための、請求項1~5もしくは9~11のいずれか1項に記載のポリヌクレオチドまたは請求項6~11のいずれか1項に記載のmRNA、及び任意選択の薬学的に許容可能な担体、ならびに前記ポリヌクレオチドまたはmRNAの投与に関する指示書を含む添付文書、を含む容器を含むキット。

【請求項17】

腫瘍のサイズの縮小、または腫瘍の成長の阻害を、それを必要とする対象において行う方法において使用するため、または抗腫瘍応答の誘導を、それを必要とする対象において行う方法において使用するための、請求項1~5もしくは9~11のいずれか1項に記載のポリヌクレオチドまたは請求項6~11のいずれか1項に記載のmRNAを含む組成物であって、必要に応じて、前記組成物が腫瘍内注射により投与される、組成物。

【請求項18】

前記使用が、第2の組成物と組み合わせて前記組成物を投与することを含み、前記第2の組成物は抗がん剤を含み、必要に応じて、前記抗がん剤はmRNAである、請求項17に記載の組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0134

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0134】

前述の態様のいずれかでは、チェックポイント阻害剤ポリペプチドを含む第2の組成物は、ポリヌクレオチド、mRNA、組成物、脂質ナノ粒子または薬学的組成物の投与前、投与中、または投与後に投与される。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目1)

任意選択でリンカーを介して膜ドメインに作動可能に連結されたヒトインターロイキン-12(IL-12)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)を含むポリヌクレオチドであって、前記ヒトIL-12ポリペプチドが、IL-12 p35サブユニット(IL-12A)ポリペプチドに作動可能に連結されたIL-12 p40サブユニット(IL-12B)ポリペプチドを含み、前記膜ドメインが、膜貫通ドメインを含み、前記ポリヌクレオチドが、5'非翻訳領域(UTR)、前記ORF、及び3'UTRを含むmRNAである、前記ポリヌクレオチド。

(項目2)

前記膜貫通ドメインが、I型内在性膜タンパク質に由来する膜貫通ドメインを含む、項目1に記載のポリヌクレオチド。

(項目 3)

前記膜貫通ドメインが、分化群 8 (CD8) 膜貫通ドメイン、血小板由来増殖因子受容体 (PDGFR) 膜貫通ドメイン、及び分化群 80 (CD80) 膜貫通ドメインからなる群から選択される、項目 1 に記載のポリヌクレオチド。

(項目 4)

前記膜貫通ドメインが PDGFR - 膜貫通ドメインを含む PDGFR 膜貫通ドメインである、項目 3 に記載のポリヌクレオチド。

(項目 5)

前記 PDGFR - 膜貫通ドメインが配列番号 102 に記載のアミノ酸配列を含む、項目 4 に記載のポリヌクレオチド。

(項目 6)

前記膜貫通ドメインが配列番号 101 に記載のアミノ酸配列を含む CD8 膜貫通ドメインである、項目 3 に記載のポリヌクレオチド。

(項目 7)

前記膜貫通ドメインが配列番号 103 に記載のアミノ酸配列を含む CD80 膜貫通ドメインである、項目 3 に記載のポリヌクレオチド。

(項目 8)

前記膜ドメインが細胞内ドメインを含む、項目 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載のポリヌクレオチド。

(項目 9)

前記細胞内ドメインが前記膜貫通ドメインと同じポリペプチドに由来する、項目 8 に記載のポリヌクレオチド。

(項目 10)

前記細胞内ドメインが、前記膜貫通ドメインが由来するものとは異なるポリペプチドに由来する、項目 8 に記載のポリヌクレオチド。

(項目 11)

前記細胞内ドメインが、PDGFR 細胞内ドメイン、切断型 PDGFR 細胞内ドメイン、及び CD80 細胞内ドメインからなる群から選択される、項目 8 に記載のポリヌクレオチド。

(項目 12)

前記細胞内ドメインが PDGFR - 細胞内ドメインを含む PDGFR 細胞内ドメインである、項目 11 に記載のポリヌクレオチド。

(項目 13)

前記 PDGFR - 細胞内ドメインが配列番号 226 に記載のアミノ酸配列を含む、項目 12 に記載のポリヌクレオチド。

(項目 14)

前記細胞内ドメインが E570 または G739 で切断された PDGFR - 細胞内ドメインを含む切断型 PDGFR 細胞内ドメインである、項目 8 に記載のポリヌクレオチド。

(項目 15)

E570 で切断された前記切断型 PDGFR - 細胞内ドメインが配列番号 227 に記載のアミノ酸配列を含む、項目 14 に記載のポリヌクレオチド。

(項目 16)

G739 で切断された前記切断型 PDGFR - 膜貫通が配列番号 228 に記載のアミノ酸配列を含む、項目 14 に記載のポリヌクレオチド。

(項目 17)

前記細胞内ドメインが配列番号 225 に記載のアミノ酸配列を含む CD80 細胞内ドメインである、項目 8 に記載のポリヌクレオチド。

(項目 18)

前記膜ドメインが、

(i) PDGFR - 膜貫通ドメイン及び PDGFR - 細胞内ドメイン、

(i i) P D G F R - 膜貫通ドメイン、及び E 5 7 0 で切断された切断型 P D G F R - 細胞内ドメイン、

(i i i) P D G F R - 膜貫通ドメイン、及び G 7 3 9 で切断された切断型 P D G F R - 細胞内ドメイン、または

(i v) C D 8 0 膜貫通ドメイン及び C D 8 0 細胞内ドメイン、を含む、項目 8 ~ 1 7 のいずれか 1 項に記載のポリヌクレオチド。

(項目 1 9)

前記膜ドメインがペプチドリンカーによって前記 I L - 1 2 A ポリペプチドに作動可能に連結された、項目 1 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載のポリヌクレオチド。

(項目 2 0)

前記膜ドメインがペプチドリンカーによって前記 I L - 1 2 B ポリペプチドに作動可能に連結された、項目 1 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載のポリヌクレオチド。

(項目 2 1)

前記ペプチドリンカーが G l y / S e r リンカーを含む、項目 1 9 または 2 0 に記載のポリヌクレオチド。

(項目 2 2)

前記 G l y / S e r リンカーが $(G_n S)_m$ を含み、式中、n は 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、または 20 であり、m は 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、または 20 である、項目 2 1 に記載のポリヌクレオチド。

(項目 2 3)

前記 G l y / S e r リンカーが前記 G l y / S e r リンカーの 3' 末端にロイシン及びグルタミンをさらに含む、項目 2 1 または 2 2 に記載のポリヌクレオチド。

(項目 2 4)

前記ペプチドリンカーが配列番号 2 2 9 に記載のアミノ酸配列を含む、項目 1 9 または 2 0 に記載のポリヌクレオチド。

(項目 2 5)

前記 I L - 1 2 B ポリペプチドがペプチドリンカーによって前記 I L - 1 2 A ポリペプチドに作動可能に連結された、先行項目のいずれか 1 項に記載のポリヌクレオチド。

(項目 2 6)

前記 I L - 1 2 B ポリペプチドが前記 I L - 1 2 A ポリペプチドの 5' 末端、または前記ペプチドリンカーの 5' 末端に位置した、先行項目のいずれか 1 項に記載のポリヌクレオチド。

(項目 2 7)

前記 I L - 1 2 A ポリペプチドが前記 I L - 1 2 B ポリペプチドの 5' 末端、または前記ペプチドリンカーの 5' 末端に位置した、項目 1 ~ 2 5 のいずれか 1 項に記載のポリヌクレオチド。

(項目 2 8)

前記ペプチドリンカーが G l y / S e r リンカーを含む、項目 2 5 ~ 2 7 のいずれか 1 項に記載のポリヌクレオチド。

(項目 2 9)

前記 G l y / S e r リンカーが $(G_n S)_m$ を含み、式中、n は 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、または 20 であり、m は 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、または 20 である、項目 2 8 に記載のポリヌクレオチド。

(項目 3 0)

前記 G l y / S e r リンカーが $(G_n S)_m$ を含み、式中、n は 6 であり、m は 1 である、項目 2 9 に記載のポリヌクレオチド。

(項目 3 1)

前記 O R F がシグナルペプチドをコードする、先行項目のいずれか 1 項に記載のポリヌクレオチド。

(項目 3 2)

前記シグナルペプチドが I L - 1 2 B シグナルペプチドである、項目 3 1 に記載のポリヌクレオチド。

(項目 3 3)

前記 I L - 1 2 B ポリペプチドが配列番号 4 8 のアミノ酸 2 3 ~ 3 2 8 に記載のアミノ酸配列を含む、先行項目のいずれか 1 項に記載のポリヌクレオチド。

(項目 3 4)

前記 I L - 1 2 A ポリペプチドが配列番号 4 8 のアミノ酸 3 3 6 ~ 5 3 2 に記載のアミノ酸配列を含む、先行項目のいずれか 1 項に記載のポリヌクレオチド。

(項目 3 5)

前記 I L - 1 2 B シグナルペプチドが配列番号 4 8 のアミノ酸 1 ~ 2 2 に記載のアミノ酸配列を含む、項目 3 2 ~ 3 4 のいずれか 1 項に記載のポリヌクレオチド。

(項目 3 6)

5 ' U T R、オープンリーディングフレーム (O R F)、及び 3 ' U T R を含む m R N A であって、前記 O R F が、5 ' から 3 ' までをコードするヌクレオチド配列：

5 ' - [I L - 1 2 B] - [L 1] - [I L - 1 2 A] - [L 2] - [M D] - 3 ' を含み、ここで

I L - 1 2 B はヒト I L - 1 2 p 4 0 サブユニットポリペプチドであり、

L 1 は第 1 のペプチドリンカーであり、

I L - 1 2 A はヒト I L - 1 2 p 3 5 サブユニットポリペプチドであり、

L 2 は第 2 のペプチドリンカーであり、

M D は I 型内在性膜タンパク質由来の膜貫通ドメインを含む膜ドメインである、前記 m R N A 。

(項目 3 7)

I 型内在性膜タンパク質由来の前記膜貫通ドメインが、分化群 8 (C D 8) 膜貫通ドメイン、血小板由来増殖因子受容体 (P D G F R) 膜貫通ドメイン、及び分化群 8 0 (C D 8 0) 膜貫通ドメインからなる群から選択される、項目 3 6 に記載の m R N A 。

(項目 3 8)

前記膜ドメインが細胞内ドメインを含む、項目 3 6 または 3 7 に記載の m R N A 。

(項目 3 9)

前記細胞内ドメインが、P D G F R 細胞内ドメイン、切断型 P D G F R 細胞内ドメイン、及び C D 8 0 細胞内ドメインからなる群から選択される、項目 3 8 に記載の m R N A 。

(項目 4 0)

I 型内在性膜タンパク質由来の前記膜貫通ドメインが C D 8 0 膜貫通ドメインであり、任意選択で前記 C D 8 0 膜貫通ドメインが配列番号 1 0 3 に記載のアミノ酸配列を含む、項目 3 6 ~ 3 9 のいずれか 1 項に記載の m R N A 。

(項目 4 1)

前記細胞内ドメインが配列番号 2 2 5 に記載のアミノ酸配列を含む C D 8 0 細胞内ドメインである、項目 3 9 または 4 0 に記載の m R N A 。

(項目 4 2)

I 型内在性膜タンパク質の前記膜貫通ドメインが P D G F R 膜貫通ドメインであり、任意選択で前記 P D G F R 膜貫通ドメインが P D G F R - 膜貫通ドメインを含む、項目 3 6 ~ 3 9 のいずれか 1 項に記載の m R N A 。

(項目 4 3)

前記 P D G F R 膜貫通ドメインが配列番号 1 0 2 に記載のアミノ酸配列を含む P D G F R - 膜貫通ドメインを含む、項目 4 2 に記載の m R N A 。

(項目 4 4)

前記細胞内ドメインが P D G F R - 細胞内ドメインを含む P D G F R 細胞内ドメインである、項目 3 9、4 0、4 2 及び 4 3 のいずれか 1 項に記載の m R N A 。

(項目 4 5)

前記 P D G F R - 細胞内ドメインが配列番号 2 2 6 に記載のアミノ酸配列を含む、項

目 4 4 に記載の mRNA。

(項目 4 6)

前記 PDGFR 細胞内ドメインが切断型 PDGFR - 細胞内ドメインを含む、項目 4 4 に記載の mRNA。

(項目 4 7)

前記切断型 PDGFR - 細胞内ドメインが、E 5 7 0 で切断されており、配列番号 2 2 7 に記載のアミノ酸配列を含む、項目 4 6 に記載の mRNA。

(項目 4 8)

前記切断型 PDGFR - 細胞内ドメインが、G 7 3 9 で切断されており、配列番号 2 2 8 に記載のアミノ酸配列を含む、項目 4 6 に記載の mRNA。

(項目 4 9)

前記 ORF がシグナルペプチドをコードする、項目 3 6 ~ 4 8 のいずれか 1 項に記載の mRNA。

(項目 5 0)

前記シグナルペプチドが IL - 1 2 B シグナルペプチドである、項目 4 9 に記載の mRNA。

(項目 5 1)

前記 IL - 1 2 B シグナルペプチドが配列番号 4 8 のアミノ酸 1 ~ 2 2 に記載のアミノ酸配列を含む、項目 5 0 に記載の mRNA。

(項目 5 2)

前記 IL - 1 2 B ポリペプチドが配列番号 4 8 のアミノ酸 2 3 ~ 3 2 8 に記載のアミノ酸配列を含む、項目 3 6 ~ 5 1 のいずれか 1 項に記載の mRNA。

(項目 5 3)

前記 IL - 1 2 A ポリペプチドが配列番号 4 8 のアミノ酸 3 3 6 ~ 5 3 2 に記載のアミノ酸配列を含む、項目 3 6 ~ 5 2 のいずれか 1 項に記載の mRNA。

(項目 5 4)

前記第 1 のペプチドリンカー [L 1] 及び第 2 のペプチドリンカー [L 2] が、それぞれ Gly / Ser リンカーである、項目 3 6 ~ 5 3 のいずれか 1 項に記載の mRNA。

(項目 5 5)

[L 1] が配列番号 2 1 4 に記載のアミノ酸配列を含む、項目 5 4 に記載の mRNA。

(項目 5 6)

[L 2] が (G_n S)_m を含み、式中、n は 1 ~ 4 であり、m は 1 ~ 4 である、項目 5 4 または 5 5 に記載の mRNA。

(項目 5 7)

[L 2] が (G₄ S)_m を含み、式中、m は 1 ~ 4 である、項目 5 4 または 5 5 に記載の mRNA。

(項目 5 8)

[L 2] が配列番号 2 2 9 に記載のアミノ酸配列を含む、項目 5 7 に記載の mRNA。

(項目 5 9)

配列番号 2 7 3 もしくは配列番号 2 7 4 に記載の配列、または配列番号 2 7 3 もしくは配列番号 2 7 4 に記載の配列に対して、少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 7 %、少なくとも 9 8 %、もしくは少なくとも 9 9 % 同一であるヌクレオチド配列を含む、項目 3 6 に記載の mRNA。

(項目 6 0)

配列番号 2 7 5 ~ 2 7 9 のいずれか 1 つに記載の配列、または配列番号 2 7 5 ~ 2 7 9 のいずれか 1 つに記載の配列に対して、少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 7 %、少なくとも 9 8 %、もしくは少なくとも 9 9 % 同一であるヌクレオチド配列を含む、項目 3 6 に記載の mRNA。

(項目 6 1)

配列番号 2 8 1 に記載の配列、または配列番号 2 8 0 に記載の配列に対して、少なくと

も 90%、少なくとも 95%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、もしくは少なくとも 99% 同一であるヌクレオチド配列を含む、項目 36 に記載の mRNA。

(項目 62)

配列番号 282 に記載の配列、または配列番号 282 に記載の配列に対して、少なくとも 90%、少なくとも 95%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、もしくは少なくとも 99% 同一であるヌクレオチド配列を含む、項目 36 に記載の mRNA。

(項目 63)

前記 3' UTR がマイクロ RNA 結合部位を含む、先行項目のいずれか 1 項に記載のポリヌクレオチドまたは mRNA。

(項目 64)

前記マイクロ RNA 結合部位が miR-122 結合部位である、項目 63 に記載のポリヌクレオチドまたは mRNA。

(項目 65)

前記 miR-122 結合部位が miR-122-3p または miR-122-5p 結合部位である、項目 64 に記載のポリヌクレオチドまたは mRNA。

(項目 66)

前記 miR-122-5p 結合部位が配列番号 54 に記載の配列を含む、項目 65 に記載のポリヌクレオチドまたは mRNA。

(項目 67)

前記 3' UTR が配列番号 283 に記載の配列を含む、項目 63 に記載のポリヌクレオチドまたは mRNA。

(項目 68)

前記 5' UTR が配列番号 287 に記載の配列を含む、先行項目のいずれか 1 項に記載のポリヌクレオチドまたは mRNA。

(項目 69)

前記ポリヌクレオチドが 5' 末端キャップ構造を含む、先行項目のいずれか 1 項に記載のポリヌクレオチドまたは mRNA。

(項目 70)

前記 5' 末端キャップ構造が Cap0、Cap1、ARCA、イノシン、N1-メチル-グアノシン、2'-フルオロ-グアノシン、7-デアザ-グアノシン、8-オキソ-グアノシン、2'-アミノ-グアノシン、LNA-グアノシン、2'-アジドグアノシン、Cap2、Cap4、5'メチルGキャップ、またはその類似体である、項目 69 に記載のポリヌクレオチドまたは mRNA。

(項目 71)

前記ポリヌクレオチドが 3' ポリA 尾部を含む、先行項目のいずれか 1 項に記載のポリヌクレオチドまたは mRNA。

(項目 72)

前記 mRNA が少なくとも 1 つの化学的修飾を含む、先行項目のいずれか 1 項に記載のポリヌクレオチドまたは mRNA。

(項目 73)

前記化学的修飾が、シュードウリジン、N1-メチルシュードウリジン、2-チオウリジン、4'-チオウリジン、5-メチルシトシン、2-チオ-1-メチル-1-デアザ-シュードウリジン、2-チオ-1-メチル-シュードウリジン、2-チオ-5-アザ-ウリジン、2-チオ-ジヒドロシュードウリジン、2-チオ-ジヒドロウリジン、2-チオ-シュードウリジン、4-メトキシ-2-チオ-シュードウリジン、4-メトキシ-シュードウリジン、4-チオ-1-メチル-シュードウリジン、4-チオ-シュードウリジン、5-アザ-ウリジン、ジヒドロシュードウリジン、5-メチルウリジン、5-メチルウリジン、5-メトキシウリジン、及び 2'-O-メチルウリジンからなる群から選択される、項目 72 に記載のポリヌクレオチドまたは mRNA。

(項目 74)

前記化学的修飾が、シュードウリジンまたはシュードウリジン類似体からなる群から選択される、項目72に記載のポリヌクレオチドまたはmRNA。

(項目75)

前記化学的修飾がN1-メチルシュードウリジンである、項目72に記載のポリヌクレオチドまたはmRNA。

(項目76)

前記mRNAが、N1-メチルシュードウリジンによって完全に修飾された、項目72に記載のポリヌクレオチドまたはmRNA。

(項目77)

先行項目のいずれか1項に記載のポリヌクレオチドまたはmRNA、及び薬学的に許容可能な担体を含む組成物。

(項目78)

項目1~76のいずれか1項に記載のポリヌクレオチドまたはmRNAを含む脂質ナノ粒子。

(項目79)

前記脂質ナノ粒子が、約20~60%のイオン化可能アミノ脂質、5~25%のリン脂質、25~55%のステロール、及び0.5~15%のPEG修飾脂質のモル比を含む、項目78に記載の脂質ナノ粒子。

(項目80)

前記イオン化可能アミノ脂質が、例えば、2,2-ジリノレイル-4-ジメチルアミノエチル-[1,3]-ジオキソラン(DLin-KC2-DMA)、ジリノレイル-メチル-4-ジメチルアミノブチレート(DLin-MC3-DMA)、及びジ((Z)-ノン-2-エン-1-イル)9-(4-(ジメチルアミノ)ブタノイル)オキシ)ヘプタデカンジオエート(L319)からなる群から選択される、項目79に記載の脂質ナノ粒子。

(項目81)

前記イオン化可能アミノ脂質が式(I)の化合物を含む、項目80に記載の脂質ナノ粒子。

(項目82)

前記式(I)の化合物が化合物18である、項目81に記載の脂質ナノ粒子。

(項目83)

項目78~82のいずれか1項に記載の脂質ナノ粒子、及び薬学的に許容可能な担体を含む薬学的組成物。

(項目84)

前記薬学的に許容可能な担体が緩衝液を含む、項目83に記載の薬学的組成物。

(項目85)

腫瘍内送達のために製剤化されている、項目83~84のいずれか1項に記載の薬学的組成物。

(項目86)

個体におけるがんの処置またはその進行の遅延に使用するための、項目1~76のいずれか1項に記載のポリヌクレオチドもしくはmRNA、項目77に記載の組成物、項目78~82のいずれか1項に記載の脂質ナノ粒子、または項目83~85のいずれか1項に記載の薬学的組成物であって、

前記処置が、第2の組成物と組合せた、前記ポリヌクレオチド、mRNA、組成物、脂質ナノ粒子、または薬学的組成物の投与を含み、

前記第2の組成物が、抗がん剤、またはチェックポイント阻害剤ポリペプチドなどの抗がん剤をコードするORFを含むポリヌクレオチド、及び任意選択の薬学的に許容可能な担体を含む、前記ポリヌクレオチドもしくはmRNA、組成物、脂質ナノ粒子、または薬学的組成物。

(項目87)

個体におけるがんの処置またはその進行の遅延のための医薬の製造における、項目 1 ~ 7 6 のいずれか 1 項に記載のポリヌクレオチドもしくは m R N A、項目 7 7 に記載の組成物、項目 7 8 ~ 8 2 のいずれか 1 項に記載の脂質ナノ粒子、または項目 8 3 ~ 8 5 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物、及び任意選択の薬学的に許容可能な担体の使用であって、前記医薬が、前記ポリヌクレオチド、m R N A、組成物、脂質ナノ粒子、または薬学的組成物、及び任意選択の薬学的に許容可能な担体を含み、前記処置が、抗がん剤、またはチェックポイント阻害剤ポリペプチドなどの抗がん剤をコードする O R F を含むポリヌクレオチド、及び任意選択の薬学的に許容可能な担体を含む組成物と組合せた前記医薬の投与を含む、前記使用。

(項目 8 8)

個体におけるがんの処置またはその進行の遅延のための、項目 1 ~ 7 6 のいずれか 1 項に記載のポリヌクレオチドもしくは m R N A、項目 7 7 に記載の組成物、項目 7 8 ~ 8 2 のいずれか 1 項に記載の脂質ナノ粒子、または項目 8 3 ~ 8 5 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物、及び任意選択の薬学的に許容可能な担体、ならびに前記ポリヌクレオチド、m R N A、組成物、脂質ナノ粒子もしくは薬学的組成物の投与に関する指示書を含む添付文書、を含む容器を含むキット。

(項目 8 9)

前記添付文書が、個体におけるがんの処置またはその進行の遅延のための、抗がん剤、またはチェックポイント阻害剤ポリペプチドなどの抗がん剤をコードする O R F を含むポリヌクレオチド、及び任意選択の薬学的に許容可能な担体を含む組成物と組合せた前記脂質ナノ粒子または薬学的組成物の投与に関する指示書をさらに含む、項目 8 8 に記載のキット。

(項目 9 0)

個体におけるがんの処置またはその進行の遅延のための、項目 1 ~ 7 6 のいずれか 1 項に記載のポリヌクレオチドもしくは m R N A、項目 7 7 に記載の組成物、項目 7 8 ~ 8 2 のいずれか 1 項に記載の脂質ナノ粒子、または項目 8 3 ~ 8 5 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物を含む医薬、ならびに前記医薬単独の投与に関する指示書、または抗がん剤、もしくはチェックポイント阻害剤ポリペプチドなどの抗がん剤をコードする O R F を含むポリヌクレオチド、及び任意選択の薬学的に許容可能な担体を含む組成物と組合せた投与に関する指示書を含む添付文書、を含むキット。

(項目 9 1)

前記キットが、個体におけるがんの処置またはその進行の遅延のための、前記第 2 の薬剤の投与前、投与中、または投与後に前記第 1 の薬剤を投与するための指示書を含む添付文書をさらに含む項目 9 0 に記載のキット。

(項目 9 2)

前記チェックポイント阻害剤ポリペプチドが、P D 1、P D - L 1、C T L A 4、またはこれらの組合せを阻害する、項目 1 ~ 7 6 のいずれか 1 項に記載のポリヌクレオチドもしくは m R N A、項目 7 7 に記載の組成物、項目 7 8 ~ 8 2 のいずれか 1 項に記載の脂質ナノ粒子、または項目 8 3 ~ 8 5 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物、項目 8 6 ~ 8 7 に記載の使用、または項目 8 8 ~ 9 1 のいずれか 1 項に記載のキット。

(項目 9 3)

前記チェックポイント阻害剤ポリペプチドが抗体である、項目 1 ~ 7 6 のいずれか 1 項に記載のポリヌクレオチドもしくは m R N A、項目 7 7 に記載の組成物、項目 7 8 ~ 8 2 のいずれか 1 項に記載の脂質ナノ粒子、または項目 8 3 ~ 8 5 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物、項目 8 6 ~ 8 7 に記載の使用、または項目 8 8 ~ 9 1 のいずれか 1 項に記載のキット。

(項目 9 4)

前記チェックポイント阻害剤ポリペプチドが、C T L A 4 に特異的に結合する抗 C T L A 4 抗体またはその抗原結合断片、P D 1 に特異的に結合する抗 P D 1 抗体またはその抗原結合断片、P D - L 1 に特異的に結合する抗 P D - L 1 抗体またはその抗原結合断片、

及びこれらの組合せから選択される抗体である、項目 1 ~ 7 6 のいずれか 1 項に記載のポリヌクレオチドもしくは mRNA、項目 7 7 に記載の組成物、項目 7 8 ~ 8 2 のいずれか 1 項に記載の脂質ナノ粒子、または項目 8 3 ~ 8 5 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物、項目 8 6 ~ 8 7 に記載の使用、または項目 8 8 ~ 9 1 のいずれか 1 項に記載のキット。
(項目 9 5)

前記チェックポイント阻害剤ポリペプチドが、アテゾリズマブ、アベルマブ、またはデュルバルマブから選択される抗 PD - L 1 抗体である、項目 1 ~ 7 6 のいずれか 1 項に記載のポリヌクレオチドもしくは mRNA、項目 7 7 に記載の組成物、項目 7 8 ~ 8 2 のいずれか 1 項に記載の脂質ナノ粒子、または項目 8 3 ~ 8 5 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物、項目 8 6 ~ 8 7 に記載の使用、または項目 8 8 ~ 9 1 のいずれか 1 項に記載のキット。

(項目 9 6)

前記チェックポイント阻害剤ポリペプチドが、トレメリムマブまたはイピリムマブから選択される抗 CTLA - 4 抗体である、項目 1 ~ 7 6 のいずれか 1 項に記載のポリヌクレオチドもしくは mRNA、項目 7 7 に記載の組成物、項目 7 8 ~ 8 2 のいずれか 1 項に記載の脂質ナノ粒子、または項目 8 3 ~ 8 5 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物、項目 8 6 ~ 8 7 に記載の使用、または項目 8 8 ~ 9 1 のいずれか 1 項に記載のキット。

(項目 9 7)

前記チェックポイント阻害剤ポリペプチドが、ニボルマブまたはペンプロリズマブから選択される抗 PD 1 抗体である、項目 1 ~ 7 6 のいずれか 1 項に記載のポリヌクレオチドもしくは mRNA、項目 7 7 に記載の組成物、項目 7 8 ~ 8 2 のいずれか 1 項に記載の脂質ナノ粒子、または項目 8 3 ~ 8 5 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物、項目 8 6 ~ 8 7 に記載の使用、または項目 8 8 ~ 9 1 のいずれか 1 項に記載のキット。

(項目 9 8)

腫瘍のサイズの縮小、または腫瘍の成長の阻害を、それを必要とする対象において行う方法であって、前記対象に、有効量の、項目 1 ~ 7 6 のいずれか 1 項に記載のポリヌクレオチドもしくは mRNA、項目 7 7 に記載の組成物、項目 7 8 ~ 8 2 のいずれか 1 項に記載の脂質ナノ粒子、または項目 8 3 ~ 8 5 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物を投与することを含む、前記方法。

(項目 9 9)

抗腫瘍応答の誘導を、それを必要とする対象において行う方法であって、前記対象に、有効量の、項目 1 ~ 7 6 のいずれか 1 項に記載のポリヌクレオチドもしくは mRNA、項目 7 7 に記載の組成物、項目 7 8 ~ 8 2 のいずれか 1 項に記載の脂質ナノ粒子、または項目 8 3 ~ 8 5 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物を投与することを含む、前記方法。

(項目 1 0 0)

前記ポリヌクレオチド、mRNA、組成物、脂質ナノ粒子脂質、または薬学的組成物が腫瘍内注射により投与される、項目 9 8 ~ 9 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 0 1)

前記抗腫瘍応答が T 細胞応答を含む、項目 9 9 ~ 1 0 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 0 2)

前記 T 細胞応答が CD 8 + T 細胞を含む、項目 1 0 1 に記載の方法。

(項目 1 0 3)

抗がん剤、または抗がん剤をコードする ORF を含むポリヌクレオチドを含む組成物の有効量を前記対象に投与することをさらに含む、項目 9 8 ~ 1 0 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 0 4)

チェックポイント阻害剤ポリペプチドまたはそれをコードするポリヌクレオチド、及び任意選択の薬学的に許容可能な担体を含む第 2 の組成物を投与することをさらに含む、項目 9 8 ~ 1 0 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 0 5)

前記チェックポイント阻害剤ポリペプチドが、PD1、PD-L1、CTLA4、またはこれらの組合せを阻害する、項目104に記載の方法。

(項目106)

前記チェックポイント阻害剤ポリペプチドが抗体である、項目105に記載の方法。

(項目107)

前記チェックポイント阻害剤ポリペプチドが、CTLA4に特異的に結合する抗CTLA4抗体またはその抗原結合断片、PD1に特異的に結合する抗PD1抗体またはその抗原結合断片、PD-L1に特異的に結合する抗PD-L1抗体またはその抗原結合断片、及びこれらの組合せから選択される抗体である、項目106に記載の方法。

(項目108)

前記チェックポイント阻害剤ポリペプチドが、アテゾリズマブ、アベルマブ、またはデュルバルマブから選択される抗PD-L1抗体である、項目107に記載の方法。

(項目109)

前記チェックポイント阻害剤ポリペプチドが、トレメリマブまたはイピリマブから選択される抗CTLA-4抗体である、項目107に記載の方法。

(項目110)

前記チェックポイント阻害剤ポリペプチドが、ニボルマブまたはペンブロリズマブから選択される抗PD1抗体である、項目107に記載の方法。

(項目111)

前記チェックポイント阻害剤ポリペプチドを含む前記組成物が静脈内注射により投与される、項目104～110のいずれか1項に記載の方法。

(項目112)

前記チェックポイント阻害剤ポリペプチドを含む前記組成物が2～3週間ごとに1回投与される、項目111に記載の方法。

(項目113)

前記チェックポイント阻害剤ポリペプチドを含む前記第2の組成物が、前記ポリヌクレオチド、mRNA、組成物、脂質ナノ粒子または薬学的組成物の投与前、投与中、または投与後に投与される、項目104～112のいずれか1項に記載の方法。