

【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6日(2022.6.6)

【国際公開番号】WO2019/232103  
 【公表番号】特表2021-525725(P2021-525725A)  
 【公表日】令和3年9月27日(2021.9.27)  
 【出願番号】特願2020-566618(P2020-566618)  
 【国際特許分類】

A 6 1 K 39/00(2006.01)

10

A 6 1 P 37/04(2006.01)

A 6 1 K 48/00(2006.01)

A 6 1 K 9/127(2006.01)

A 6 1 K 31/7088(2006.01)

【F I】

A 6 1 K 39/00 G

A 6 1 P 37/04

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 9/127

A 6 1 K 31/7088 Z N A

20

【手続補正書】

【提出日】令和4年5月27日(2022.5.27)

【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】

30

インビボで免疫応答を誘導するための組成物であって、  
 脂質ナノ粒子に封入された、抗原をコードするメッセンジャーRNA(mRNA)を含み、  
前記組成物が、抗原特異的T細胞応答および/または抗原特異的抗体応答を誘導するの  
に十分な投薬レジメンで投与される、組成物。

【請求項2】

前記組成物が皮下投与される、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

前記組成物が皮内投与される、請求項1に記載の組成物。

【請求項4】

前記組成物が筋肉内投与される、請求項1に記載の組成物。

40

【請求項5】

前記組成物が静脈内投与されない、請求項1に記載の組成物。

【請求項6】

前記組成物がワクチン組成物である、請求項1～5のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項7】

インビボでワクチンを送達するためのワクチン組成物であって、  
 脂質ナノ粒子に封入された、抗原をコードするメッセンジャーRNA(mRNA)を含み、  
前記ワクチン組成物が筋肉内または皮下投与される、ワクチン組成物。

【請求項8】

前記ワクチン組成物が、抗原特異的T細胞応答、および/または抗原特異的抗体応答を誘

50

導するのに十分な投薬レジメンで投与される、請求項 7 に記載のワクチン組成物。

【請求項 9】

前記抗原がタンパク質である、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 10】

前記抗原がペプチドである、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 11】

前記組成物が一つ以上のポリペプチドをコードする一つ以上の mRNA を含む、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 12】

前記投薬レジメンが単一用量を注射することを含む、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の組成物。 10

【請求項 13】

前記投薬レジメンが複数用量を定期的に注射することを含む、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 14】

前記単一用量または前記複数用量が、 $0.1 \mu\text{g} \sim 100 \text{mg}$  の範囲の mRNA である、請求項 12 または 13 に記載の組成物。

【請求項 15】

前記単一用量または前記複数用量が、 $0.1 \mu\text{g} \sim 50 \text{mg}$ 、 $0.1 \mu\text{g} \sim 25 \text{mg}$ 、 $0.1 \mu\text{g} \sim 10 \text{mg}$ 、 $1 \mu\text{g} \sim 1 \text{mg}$ 、または  $1 \mu\text{g} \sim 100 \mu\text{g}$  の範囲の mRNA である、請求項 12 または 13 に記載の組成物。 20

【請求項 16】

前記単一用量または前記複数用量が、 $0.1 \mu\text{g}$ 、 $0.3 \mu\text{g}$ 、 $0.5 \mu\text{g}$ 、 $1 \mu\text{g}$ 、 $5 \mu\text{g}$ 、 $10 \mu\text{g}$ 、 $25 \mu\text{g}$ 、 $50 \mu\text{g}$ 、または  $100 \mu\text{g}$  から選択される、請求項 12 または 13 に記載の組成物。

【請求項 17】

前記単一用量または前記複数用量が、 $0.01 \mu\text{g} / \text{kg} \sim 10 \text{mg} / \text{kg}$  (mRNA / 体重) の範囲である、請求項 12 または 13 に記載の組成物。

【請求項 18】

前記単一用量または前記複数用量が、 $0.01 \mu\text{g} / \text{kg} \sim 8 \text{mg} / \text{kg}$ 、 $0.01 \mu\text{g} / \text{kg} \sim 6 \text{mg} / \text{kg}$ 、 $0.01 \mu\text{g} / \text{kg} \sim 5 \text{mg} / \text{kg}$ 、 $0.1 \mu\text{g} / \text{kg} \sim 5 \text{mg} / \text{kg}$ 、 $0.1 \mu\text{g} / \text{kg} \sim 1 \text{mg} / \text{kg}$ 、または  $0.1 \mu\text{g} / \text{kg} \sim 0.5 \text{mg} / \text{kg}$  (mRNA / 体重) の範囲である、請求項 12 または 13 に記載の組成物。 30

【請求項 19】

前記複数用量の各々が同じ投薬量の mRNA を含む、請求項 13 ~ 18 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 20】

前記複数用量の各々が異なる投薬量の mRNA を含む、請求項 13 ~ 18 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 21】

前記複数用量の各々が 1 ~ 3 週間の間隔を空けて注射される、請求項 13 ~ 20 のいずれか一項に記載の組成物。 40

【請求項 22】

前記複数用量の各々が毎週注射される、請求項 13 ~ 20 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 23】

前記複数用量の少なくとも二つが、3 週間以内に注射される、請求項 13 ~ 20 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 24】

前記複数用量が、0 週目に用量 1、3 週目に用量 2、および 5 週目に用量 3 のスケジュール 50

ルで注射される、請求項 13 ~ 20 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 25】

前記 mRNA が一つ以上の修飾ヌクレオチドを含む、請求項 1 ~ 24 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 26】

前記 mRNA が、5' 非翻訳領域 (5' UTR) および / または 3' 非翻訳領域 (3' UTR) を含む、請求項 1 ~ 25 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 27】

前記脂質ナノ粒子が、一種以上のカチオン性脂質、一種以上のヘルパー脂質、および一種以上の PEG 脂質を含む、請求項 1 ~ 26 のいずれか一項に記載の組成物。

10

【請求項 28】

前記脂質ナノ粒子が、cKK-E12、OF-02、C12-200、MC3、DLinDMA、DLinC2DMA、ICE (イミダゾールベース)、HGT5000、HGT5001、HGT4003、DODAC、DDAB、DMRIE、DOSPA、DOGS、DODAP、DODMA および DMDMA、DODAC、DLinDMA、DMRIE、CLinDMA、CpLinDMA、DMOBA、DocarbdAP、DLinDAP、DLincarbDAP、DLinCDAP、KLin-K-DMA、DLin-K-XTC2-DMA、3-(4-(ビス(2-ヒドロキシドデシル)アミノ)ブチル)-6-(4-(2-ヒドロキシドデシル)(2-ヒドロキシウンデシル)アミノ)ブチル)-1, 4-ジオキサン-2, 5-ジオン(ターゲット23)、3-(5-(ビス(2-ヒドロキシドデシル)アミノ)ペンタン-2-イル)-6-(5-(2-ヒドロキシドデシル)(2-ヒドロキシウンデシル)アミノ)ペンタン-2-イル)-1, 4-ジオキサン-2, 5-ジオン(ターゲット24)、およびその組み合わせからなる群から選択される、少なくとも一種のカチオン性脂質を含む、請求項 1 ~ 27 のいずれか一項に記載の組成物。

20

【請求項 29】

前記少なくとも一種のカチオン性脂質が、CCBene、ICE、ML-2、C12-200、または DLin-SS-DMA から選択される、請求項 28 に記載の組成物。

【請求項 30】

前記少なくとも一種のカチオン性脂質が ICE である、請求項 29 に記載の組成物。

30

【請求項 31】

前記少なくとも一種のカチオン性脂質が ML-2 である、請求項 29 に記載の組成物。

【請求項 32】

前記少なくとも一種のカチオン性脂質が CCBene である、請求項 29 に記載の組成物。

【請求項 33】

前記一種以上のヘルパー脂質が、DSPC (1, 2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン)、DPPC (1, 2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン)、DOPE (1, 2-ジオレイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン)、DOPC (1, 2-ジオレイル-sn-グリセロ-3-ホスホチジルコリン) DPPE (1, 2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン)、DMPE (1, 2-ジミリストイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン)、DOPG (1, 2-ジオレイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-(1'-rac-グリセロール)) から選択される、請求項 1 ~ 32 のいずれか一項に記載の組成物。

40

【請求項 34】

前記脂質ナノ粒子が、N-オクタノイル-スフィンゴシン-1-[スクシニル(メトキシポリエチレングリコール)-2000] (C8 PEG-2000セラミド)、長さが C6 ~ C20 のアルキル鎖を有する脂質に共有結合された長さ最大 5 kDa のポリエチレングリコール鎖を有する PEG 修飾脂質、PEG 化コレステロール、および PEG-2K などの誘導体化されたセラミドから選択される一種以上の PEG 脂質を含む、請求項 1 ~ 3

50

3のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項35】

前記PEG修飾脂質が、リポソーム内の総脂質の少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、または少なくとも10%を含む、請求項1～34のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項36】

前記組成物の前記投与が、前記対象のリンパ球において、mRNAによってコードされる前記抗原の発現をもたらす、請求項1～35のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項37】

前記組成物の前記投与が抗原特異的抗体応答をもたらす、請求項1～36のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項38】

前記抗原特異的抗体応答が、血清内の抗原特異的抗体の存在によって測定される、請求項36に記載の組成物。

【請求項39】

前記組成物の前記投与が抗原特異的T細胞応答をもたらす、請求項1～38のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項40】

前記抗原特異的T細胞応答が、脾細胞内のIFN-ELISPOTによって測定される、請求項38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】0193

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0193】

均等物

当業者は、日常的な実験作業を越えない手法を使用して、本明細書に記載される本発明の特定の実施形態の多くの均等物を認識するか、または確認できるものとなる。本発明の範囲は、上記の記載に限定されることは意図されず、むしろ以下の特許請求の範囲に記述されるとおりである。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目1)

インピボで免疫応答を誘導するための方法であって、  
脂質ナノ粒子に封入された、抗原をコードするメッセンジャーRNA(mRNA)を含む組成物を、抗原特異的T細胞応答および/または抗原特異的抗体応答を誘導するのに十分な投薬レジメンで、それを必要とする対象に投与すること、を含む方法。

(項目2)

前記組成物が皮下投与される、項目1に記載の方法。

(項目3)

前記組成物が皮内投与される、項目1に記載の方法。

(項目4)

前記組成物が筋肉内投与される、項目1に記載の方法。

(項目5)

前記組成物が静脈内投与されない、項目1に記載の方法。

(項目6)

前記組成物がワクチン組成物である、項目1～5のいずれか一項に記載の方法。

(項目7)

インピボでワクチンを送達する方法であって、

10

20

30

40

50

脂質ナノ粒子に封入された、抗原をコードするメッセンジャーRNA (mRNA) を含むワクチン組成物を、それを必要とする対象に投与することを含み、前記ワクチン組成物が筋肉内または皮下投与される、方法。

(項目 8)

前記ワクチン組成物が、抗原特異的T細胞応答、および/または抗原特異的抗体応答を誘導するのに十分な投薬レジメンで投与される、項目7に記載の方法。

(項目 9)

前記抗原がタンパク質である、項目1～8のいずれか一項に記載の方法。

(項目 10)

前記抗原がペプチドである、項目1～8のいずれか一項に記載の方法。

10

(項目 11)

前記組成物が一つ以上のポリペプチドをコードする一つ以上のmRNAを含む、項目1～10のいずれか一項に記載の方法。

(項目 12)

前記投薬レジメンが単一用量を注射することを含む、項目1～11のいずれか一項に記載の方法。

(項目 13)

前記投薬レジメンが複数用量を定期的に注射することを含む、項目1～11のいずれか一項に記載の方法。

(項目 14)

前記単一用量または前記複数用量が、 $0.1 \mu\text{g} \sim 100 \text{mg}$ の範囲のmRNAである、項目12または13に記載の方法。

20

(項目 15)

前記単一用量または前記複数用量が、 $0.1 \mu\text{g} \sim 50 \text{mg}$ 、 $0.1 \mu\text{g} \sim 25 \text{mg}$ 、 $0.1 \mu\text{g} \sim 10 \text{mg}$ 、 $1 \mu\text{g} \sim 1 \text{mg}$ 、または $1 \mu\text{g} \sim 100 \mu\text{g}$ の範囲のmRNAである、項目12または13に記載の方法。

(項目 16)

前記単一用量または前記複数用量が、 $0.1 \mu\text{g}$ 、 $0.3 \mu\text{g}$ 、 $0.5 \mu\text{g}$ 、 $1 \mu\text{g}$ 、 $5 \mu\text{g}$ 、 $10 \mu\text{g}$ 、 $25 \mu\text{g}$ 、 $50 \mu\text{g}$ 、または $100 \mu\text{g}$ から選択される、項目12または13に記載の方法。

30

(項目 17)

前記単一用量または前記複数用量が、 $0.01 \mu\text{g} / \text{kg} \sim 10 \text{mg} / \text{kg}$  (mRNA / 体重)の範囲である、項目12または13に記載の方法。

(項目 18)

前記単一用量または前記複数用量が、 $0.01 \mu\text{g} / \text{kg} \sim 8 \text{mg} / \text{kg}$ 、 $0.01 \mu\text{g} / \text{kg} \sim 6 \text{mg} / \text{kg}$ 、 $0.01 \mu\text{g} / \text{kg} \sim 5 \text{mg} / \text{kg}$ 、 $0.1 \mu\text{g} / \text{kg} \sim 5 \text{mg} / \text{kg}$ 、 $0.1 \mu\text{g} / \text{kg} \sim 1 \text{mg} / \text{kg}$ 、または $0.1 \mu\text{g} / \text{kg} \sim 0.5 \text{mg} / \text{kg}$  (mRNA / 体重)の範囲である、項目12または13に記載の方法。

(項目 19)

前記複数用量の各々が同じ投薬量のmRNAを含む、項目13～18のいずれか一項に記載の方法。

40

(項目 20)

前記複数用量の各々が異なる投薬量のmRNAを含む、項目13～18のいずれか一項に記載の方法。

(項目 21)

前記複数用量の各々が1～3週間の間隔を空けて注射される、項目13～20のいずれか一項に記載の方法。

(項目 22)

前記複数用量の各々が毎週注射される、項目13～20のいずれか一項に記載の方法。

50

## (項目 2 3)

前記複数用量の少なくとも二つが、3週間以内に注射される、項目13～20のいずれか一項に記載の方法。

## (項目 2 4)

前記複数用量が、0週目に用量1、3週目に用量2、および5週目に用量3のスケジュールで注射される、項目13～20のいずれか一項に記載の方法。

## (項目 2 5)

前記mRNAが一つ以上の修飾ヌクレオチドを含む、項目1～24のいずれか一項に記載の方法。

## (項目 2 6)

前記mRNAが、5'非翻訳領域(5'UTR)および/または3'非翻訳領域(3'UTR)を含む、項目1～25のいずれか一項に記載の方法。

## (項目 2 7)

前記脂質ナノ粒子が、一種以上のカチオン性脂質、一種以上のヘルパー脂質、および一種以上のPEG脂質を含む、項目1～26のいずれか一項に記載の方法。

## (項目 2 8)

前記脂質ナノ粒子が、cKK-E12、OF-02、C12-200、MC3、DLinDMA、DLinC2DMA、ICE(イミダゾールベース)、HGT5000、HGT5001、HGT4003、DODAC、DDAB、DMRIE、DOSPA、DODGS、DODAP、DODMAおよびDMDMA、DODAC、DLinDMA、DMRIE、CLinDMA、CpLinDMA、DMOBA、DocarbdAP、DLinDAP、DLincarbDAP、DLinCDAP、KLin-K-DMA、DLin-K-XTC2-DMA、3-(4-(ビス(2-ヒドロキシドデシル)アミノ)ブチル)-6-(4-(2-ヒドロキシドデシル)(2-ヒドロキシウンデシル)アミノ)ブチル)-1,4-ジオキサン-2,5-ジオン(ターゲット23)、3-(5-(ビス(2-ヒドロキシドデシル)アミノ)ペンタン-2-イル)-6-(5-(2-ヒドロキシドデシル)(2-ヒドロキシウンデシル)アミノ)ペンタン-2-イル)-1,4-ジオキサン-2,5-ジオン(ターゲット24)、およびその組み合わせからなる群から選択される、少なくとも一種のカチオン性脂質を含む、項目1～27のいずれか一項に記載の方法。

## (項目 2 9)

前記少なくとも一種のカチオン性脂質が、CCBene、ICE、ML-2、C12-200、またはDLin-SS-DMAから選択される、項目28に記載の方法。

## (項目 3 0)

前記少なくとも一種のカチオン性脂質がICEである、項目29に記載の方法。

## (項目 3 1)

前記少なくとも一種のカチオン性脂質がML-2である、項目29に記載の方法。

## (項目 3 2)

前記少なくとも一種のカチオン性脂質がCCBeneである、項目29に記載の方法。

## (項目 3 3)

前記一種以上のヘルパー脂質が、DSPC(1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン)、DPPC(1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン)、DOPE(1,2-ジオレイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン)、DOPC(1,2-ジオレイル-sn-グリセロ-3-ホスホチジルコリン)DPPPE(1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン)、DMPE(1,2-ジミリストイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン)、DOPG(1,2-ジオレイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-(1'-rac-グリセロール))から選択される、項目1～32のいずれか一項に記載の方法。

## (項目 3 4)

前記脂質ナノ粒子が、N-オクタノイル-スフィンゴシン-1-[スクシニル(メトキ

10

20

30

40

50

シボリエチレングリコール) - 2000 ] ( C 8 P E G - 2000 セラミド )、長さが C<sub>6</sub> ~ C<sub>20</sub> のアルキル鎖を有する脂質に共有結合された長さ最大 5 k D a のポリエチレングリコール鎖を有する P E G 修飾脂質、P E G 化コレステロール、および P E G - 2 K などの誘導体化されたセラミドから選択される一種以上の P E G 脂質を含む、項目 1 ~ 3 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 5)

前記 P E G 修飾脂質が、リポソーム内の総脂質の少なくとも 1 %、少なくとも 2 %、少なくとも 3 %、少なくとも 4 %、少なくとも 5 %、少なくとも 6 %、少なくとも 7 %、少なくとも 8 %、少なくとも 9 %、または少なくとも 10 % を含む、項目 1 ~ 3 4 のいずれか一項に記載の方法。

10

(項目 3 6)

前記組成物の前記投与が、前記対象のリンパ球において、m R N A によってコードされる前記抗原の発現をもたらす、項目 1 ~ 3 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 7)

前記組成物の前記投与が抗原特異的抗体応答をもたらす、項目 1 ~ 3 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 8)

前記抗原特異的抗体応答が、血清内の抗原特異的抗体の存在によって測定される、項目 3 6 に記載の方法。

(項目 3 9)

前記組成物の前記投与が抗原特異的 T 細胞応答をもたらす、項目 1 ~ 3 8 のいずれか一項に記載の方法。

20

(項目 4 0)

前記抗原特異的 T 細胞応答が、脾細胞内の I F N - E L I S P O T によって測定される、項目 3 8 に記載の方法。

30

40

50