

【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 2 年 6 月 18 日 (2020.6.18)

【公表番号】特表 2019-514985 (P2019-514985A)

【公表日】令和 1 年 6 月 6 日 (2019.6.6)

【年通号数】公開・登録公報 2019-021

【出願番号】特願 2018-558352 (P2018-558352)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/7088 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 47/34 (2017.01)

A 6 1 K 9/127 (2006.01)

A 6 1 K 47/24 (2006.01)

A 6 1 K 9/50 (2006.01)

A 6 1 K 47/02 (2006.01)

A 6 1 K 47/30 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 47/32 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

C 1 2 N 15/11 (2006.01)

C 0 7 K 16/30 (2006.01)

C 1 2 N 5/0783 (2010.01)

【 F I 】

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 9/127

A 6 1 K 47/24

A 6 1 K 9/50

A 6 1 K 47/02

A 6 1 K 47/30

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 47/32

A 6 1 P 35/00

C 1 2 N 15/11 Z N A

C 0 7 K 16/30

C 1 2 N 5/0783

【手続補正書】

【提出日】令和 2 年 5 月 7 日 (2020.5.7)

【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】

免疫刺激性球状核酸 (IS-SNA) を含む癌を処置するための医薬組成物であって、組成物は、腫瘍内または皮下注射によって、癌を有する対象に癌を処置するための有効量で投与され、IS-SNAは、コアとコアの外面上に位置する免疫刺激性オリゴヌクレオチドから構成されるオリゴヌクレオチドシェルとを含み、

組成物が対象に少なくとも4回投与され、各投与が少なくとも3日離れており、

任意に、免疫刺激性オリゴヌクレオチドがCpGオリゴヌクレオチドであり、

任意に、コアが中実または中空コアであり、

任意に、コアが、(a)リボソーム系コアであり、任意に、リボソーム系コアが脂質の1つの型から構成される、または、2-10個の異なる脂質から構成され、(b)中実のポリマー系コアであり、ポリマー系コアが、両親媒性ブロックコポリマー、ポリスチレン、ポリ(乳酸)、ポリ(乳酸-co-グリコール酸)、ポリ(グリコール酸)、ポリ(カプロラクトン)を包含する疎水性ポリマー、および他の生体適合性ポリマーから構成される、または、(c)金および銀を包含する貴金属、鉄およびコバルトを包含する遷移金属、シリカを包含する金属酸化物、ポリマー、またはその組み合わせから構成される中実コアである、前記組成物。

【請求項2】

リボソーム系コアが、スフィンゴ脂質、セラミド、リン脂質、およびステロールからなる群より選択される1つ以上の脂質から構成される、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

リボソーム系コアが、スフィンゴシン、スフィンゴシンリン酸、メチル化スフィンゴシンおよびスフィンガニン、セラミドリン酸、1-Oアシルセラミド、ジヒドロセラミド、2-ヒドロキシセラミド、スフィンゴミエリン、グリコシル化スフィンゴ脂質、スルファチド、ガングリオシド、スフィンゴリン脂質、およびフィトスフィンゴシン、ホスファチジルコリン、リゾホスファチジルコリン、ホスファチジン酸、リゾホスファチジン酸、環式LPA、ホスファチジルエタノールアミン、リゾホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、リゾホスファチジルグリセロール、ホスファチジルセリン、リゾホスファチジルセリン、ホスファチジルイノシトール、イノシトールリン酸、LPI、カルジオリピン、リゾカルジオリピン、ビス(モノアシルグリセロ)リン酸、(ジアシルグリセロ)リン酸、エーテル脂質、ジフィタニルエーテル脂質、およびブラズマローゲン、コレステロール、デスモステロール、ステイグマステロール、ラノステロール、ラトステロール、ジオスゲニン、シトステロール、チモステロール、チモステノール、14-デメチル-ラノステロール、コレステロール硫酸、DHEA、硫酸DHEA、14-デメチル-14-デヒドロ(dehydr)ラノステロール、シトスタノール、カンベステロール、アニオン性エーテル脂質、カチオン性エーテル脂質、ランタニドキレート脂質、A環置換オキシステロール、B環置換オキシステロール、D環置換オキシステロール、側鎖置換オキシステロール、二重置換オキシステロール、コレスタン酸誘導体、フッ素化ステロール、蛍光ステロール、スルホン酸化ステロール、リン酸化ステロール、および多価不飽和ステロールからなる群より選択される1つ以上の脂質から構成される、請求項1に記載の組成物。

【請求項4】

CpGオリゴヌクレオチドがBクラスCpGオリゴヌクレオチドである、CpGオリゴヌクレオチドがCクラスCpGオリゴヌクレオチドである、CpGオリゴヌクレオチドがAクラスCpGオリゴヌクレオチドである、または、CpGオリゴヌクレオチドが、AクラスCpGオリゴヌクレオチド、BクラスCpGオリゴヌクレオチド、およびCクラスCpGオリゴヌクレオチドの混合物である、請求項1または2に記載の組成物。

【請求項5】

CpGオリゴヌクレオチドが長さ4-100ヌクレオチドである、

任意に、オリゴヌクレオチドシェルの免疫刺激性オリゴヌクレオチドが外向きに放射状に方向づけられている、

任意に、25~50個の免疫刺激性オリゴヌクレオチドがコアの外面上にある、

任意に、オリゴヌクレオチドが少なくとも1つのヌクレオシド間ホスホロチオエート連

結部を有する、または、CpGオリゴヌクレオチドのヌクレオシド間連結部のそれぞれがホスホロチオエートである、

任意に、IS-SNAがサイトカイン分泌を誘導する、IS-SNAがTH1型サイトカイン分泌を誘導する、および/または、IS-SNAの免疫刺激性オリゴヌクレオチドが、IS-SNAに結合されていない直鎖状の免疫刺激性オリゴヌクレオチドと比べて、制御性T細胞に対するエフェクターT細胞の比を増大させる、

請求項1に記載の組成物。

【請求項6】

コアの外面上に位置する免疫刺激性オリゴヌクレオチドから構成されるオリゴヌクレオチドシェルを有するコアとチェックポイント阻害剤とを含む、免疫刺激性球状核酸（IS-SNA）を含む医薬組成物であって、任意に、免疫刺激性オリゴヌクレオチドの1つ以上が、配列番号4および配列番号5からなる群から選択される配列を含み、

任意に、コアが中実または中空コアであり、

任意に、コアが、(a)リボソーム系コアであり、任意に、リボソーム系コアが脂質の1つの型から構成される、または、2-10個の異なる脂質から構成され、(b)中実のポリマー系コアであり、ポリマー系コアが、両親媒性ブロックコポリマー、ポリスチレン、ポリ（乳酸）、ポリ（乳酸-co-グリコール酸）、ポリ（グリコール酸）、ポリ（カプロラクトン）を包含する疎水性ポリマー、および他の生体適合性ポリマーから構成される、または、(c)金および銀を包含する貴金属、鉄およびコバルトを包含する遷移金属、シリカを包含する金属酸化物、ポリマー、またはその組み合わせから構成される中実コアである、前記組成物。

【請求項7】

リボソーム系コアが、スフィンゴ脂質、セラミド、リン脂質、およびステロールからなる群より選択される1つ以上の脂質から構成される、請求項6に記載の組成物。

【請求項8】

リボソーム系コアが1つ以上の脂質から構成され：スフィンゴシン、スフィンゴシンリン酸、メチル化スフィンゴシンおよびスフィンガニン、セラミドリン酸、1-Oアシルセラミド、ジヒドロセラミド、2-ヒドロキシセラミド、スフィンゴミエリン、グリコシル化スフィンゴ脂質、スルファチド、ガングリオシド、スフィンゴリン脂質、およびフィトスフィンゴシン、ホスファチジルコリン、リゾホスファチジルコリン、ホスファチジン酸、リゾホスファチジン酸、環式LPA、ホスファチジルエタノールアミン、リゾホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、リゾホスファチジルグリセロール、ホスファチジルセリン、リゾホスファチジルセリン、ホスファチジリンイノシトール、イノシトールリン酸、LPI、カルジオリピン、リゾカルジオリピン、ビス（モノアシルグリセロ）リン酸、（ジアシルグリセロ）リン酸、エーテル脂質、ジフィタニルエーテル脂質、およびプラズマローゲン、コレステロール、デスモステロール、ステイグマステロール、ラノステロール、ラトステロール、ジオスゲニン、シトステロール、チモステロール、チモステノール、14-デメチル-ラノステロール、コレステロール硫酸、DHEA、硫酸DHEA、14-デメチル-14-デヒドロ（dehydr）ラノステロール、シトスタノール、カンペステロール、アニオン性エーテル脂質、カチオン性エーテル脂質、ランタニドキレート脂質、A環置換オキシステロール、B環置換オキシステロール、D環置換オキシステロール、側鎖置換オキシステロール、二重置換オキシステロール、コレスタン酸誘導体、フッ素化ステロール、蛍光ステロール、スルホン酸化ステロール、リン酸化ステロール、および多価不飽和ステロールから選択される、

請求項6に記載の組成物。

【請求項9】

チェックポイント阻害剤がリボソーム系コアに組み込まれる、または、チェックポイント阻害剤が組成物中においてIS-SNAと合剤化される、請求項6～8のいずれか1項に記載の組成物であって、

チェックポイント阻害剤が、(a)モノクローナル抗体、ヒト化抗体、完全ヒト抗体、融

合蛋白質、もしくはその組み合わせ、または小分子からなる群から選択される、(b)CTLA-4、PDL1、PDL2、PD1、B7-H3、B7-H4、BTLA、HVEM、TIM3、GAL9、LAG3、VISTA、KIR、2B4、CD160、CGEN-15049、CHK1、CHK2、A2aR、B-7ファミリーリガンド、またはその組み合わせからなる群から選択されるチェックポイント蛋白質を阻害する、(c)抗PD-1抗体である、任意に、抗PD-1抗体がBMS-936558（ニボルマブ）またはペムブロリズマブ（ラムプロリズマブ）である、(d)抗PDL1抗体である、任意に、抗PDL1抗体がMPDL3280A（アテゾリズマブ）である、および/または、(e)抗CTLA-4抗体である、任意に、抗CTLA-4抗体がイピリムマブである、前記組成物。

【請求項 10】

リポソーム系コアの外表面の利用可能な表面積の少なくとも50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%、または100%が、免疫刺激性オリゴヌクレオチドを包含する、請求項 6～9のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 11】

免疫刺激性オリゴヌクレオチドは、さらに、免疫刺激性オリゴヌクレオチドの5'または3'末端どちらかに取り付けられる脂質アンカー基を含む、請求項 6～10のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 12】

脂質アンカー基は、ステロールである、任意に、脂質アンカー基は、コレステロールである、請求項 11に記載の組成物。

【請求項 13】

免疫刺激性オリゴヌクレオチドは、免疫刺激性オリゴヌクレオチドと脂質アンカー基との間にリンカーを有する、請求項 12に記載の組成物。

【請求項 14】

リンカーは、ヘキサエチレングリコールである、請求項 13に記載の組成物。

【請求項 15】

IS-SNAが請求項 6～14のいずれか1項に記載のIS-SNAであり、任意に、IS-SNAが対象の細胞のTLR9受容体を標的化し、任意に、対象が哺乳動物またはヒトである、請求項 1～5のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 16】

対象にチェックポイント阻害剤とともに投与される、請求項 1～5のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 17】

免疫刺激性球状核酸（IS-SNA）を含む癌を処置するための医薬組成物であって、組成物は、癌を有する対象に、癌を処置するための有効量で投与され、IS-SNAは、コア、コアの外面上に位置する免疫刺激性オリゴヌクレオチドから構成されるオリゴヌクレオチドシェル、およびチェックポイント阻害剤を含み、任意に、IS-SNAおよびチェックポイント阻害剤の組み合わせ投与が、対象の生存に対して相乗的な効果を生成する、前記組成物。

【請求項 18】

IS-SNAおよびチェックポイント阻害剤が同日に投与される、IS-SNAおよびチェックポイント阻害剤が異なる日に投与される、または、チェックポイント阻害剤がIS-SNAの前に投与される、請求項 17に記載の組成物であって、

任意に、チェックポイント阻害剤が、(a)モノクローナル抗体、ヒト化抗体、完全ヒト抗体、融合蛋白質、もしくはその組み合わせ、または小分子からなる群から選択される、(b)CTLA-4、PDL1、PDL2、PD1、B7-H3、B7-H4、BTLA、HVEM、TIM3、GAL9、LAG3、VISTA、KIR、2B4、CD160、CGEN-15049、CHK1、CHK2、A2aR、B-7ファミリーリガンド、またはその組み合わせからなる群から選択されるチェックポイント蛋白質を阻害する、(c)抗PD-1抗体である、任意に、抗PD-1抗体がBMS-936558（ニボルマブ）またはペムブロリズマブ（ラムプロリズマブ）である、(d)抗PDL1抗体である、任意に、抗PDL1抗体がMPDL3280A（アテゾリズマブ）である、および/または、(e)抗CTLA-4抗体である、任意に、抗CTLA-4抗体がイピリムマブである、前記組成物。

【請求項 19】

IS-SNAがサイトカイン分泌を誘導する、または、IS-SNAがTH1型サイトカイン分泌を誘導する、任意に、IS-SNAの免疫刺激性オリゴヌクレオチドが、IS-SNAに結合されていない直鎖状の免疫刺激性オリゴヌクレオチドと比べて、制御性T細胞に対するエフェクターT細胞の比を増大させる、請求項17または18に記載の組成物。

【請求項 20】

IS-SNAが請求項6～14のいずれか1項に記載のIS-SNAである、請求項17～19のいずれか1項に記載の組成物であって、任意に、IS-SNAが対象の細胞のTLR9受容体を標的化する、または、対象が哺乳動物またはヒトである、前記組成物。

【請求項 21】

免疫刺激性球状核酸（IS-SNA）を含む癌を処置するための医薬組成物であって、組成物は、静脈内注射によって、癌を有する対象に癌を処置するための有効量で投与され、IS-SNAは、コアとコアの外面上に位置する免疫刺激性オリゴヌクレオチドから構成されるオリゴヌクレオチドシェルとを含み、免疫刺激性オリゴヌクレオチドがCpGオリゴヌクレオチドであり、組成物が対象に少なくとも4回投与される、前記組成物。

【請求項 22】

対象にチェックポイント阻害剤とともに投与される、請求項21に記載の組成物であって、IS-SNAおよびチェックポイント阻害剤が同日に投与される、IS-SNAおよびチェックポイント阻害剤が異なる日に投与される、または、チェックポイント阻害剤がIS-SNAの前に投与される、前記組成物。

【請求項 23】

IS-SNAがサイトカイン分泌を誘導する、または、IS-SNAがTH1型サイトカイン分泌を誘導する、請求項22に記載の組成物であって、IS-SNAの免疫刺激性オリゴヌクレオチドが、IS-SNAに連結されていない直鎖状の免疫刺激性オリゴヌクレオチドと比べて、制御性T細胞に対するエフェクターT細胞の比を増大させる、前記組成物。

【請求項 24】

IS-SNAが請求項6～14のいずれか1項に記載のIS-SNAである、請求項21～23のいずれか1項に記載の組成物であって、任意に、IS-SNAが対象の細胞のTLR9受容体を標的化する、任意に、対象が哺乳動物またはヒトである、前記組成物。

【請求項 25】

免疫刺激性球状核酸（IS-SNA）を含む障害を処置するための医薬組成物であって、組成物は、障害を有する対象に、障害を処置するための有効量で経鼻、静脈内または筋肉内投与され、IS-SNA IS-SNAは、コア、コアの外面上に位置する免疫刺激性オリゴヌクレオチドから構成されるオリゴヌクレオチドシェル、およびチェックポイント阻害剤を含み、任意に、障害が癌である、前記組成物。

【請求項 26】

癌が、胆道癌；脳の癌；乳癌；子宮頸癌；絨毛癌；結腸癌；子宮内膜癌；食道癌；胃癌；上皮内新生物；リンパ腫；肝臓癌；肺癌；小細胞肺癌；非小細胞肺癌；メラノーマ；神経芽腫；口腔癌；卵巣癌；脾臓癌；前立腺癌；直腸癌；肉腫；皮膚癌；精巣癌；甲状腺癌；腎臓癌；有毛細胞性白血病；慢性骨髄性白血病；皮膚T細胞性白血病；多発性骨髄腫；濾胞性リンパ腫；有棘細胞癌；腎細胞癌；および膀胱細胞癌からなる群から選択される、請求項1～5および15～25のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 27】

癌が、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、濾胞性リンパ腫、またはメラノーマである、請求項1～5および15～26のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 28】

IS-SNAが対象に4-12週間に渡って毎週投与される、請求項1～5および15～27のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 29】

リボソーム系コアの外表面の利用可能な表面積の少なくとも50%、60%、70%、80%、90

%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%、または100%が、免疫刺激性オリゴヌクレオチドを包含する、請求項 1 ~ 5 および 15 ~ 28 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 30】

免疫刺激性オリゴヌクレオチドの1つ以上が、配列番号4および配列番号5からなる群から選択される配列を含む、請求項 1 ~ 5 および 15 ~ 29 のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 31】

免疫刺激性オリゴヌクレオチドは、さらに、免疫刺激性オリゴヌクレオチドの5'または3'末端どちらかに取り付けられる脂質アンカー基を含む、請求項 1 ~ 5 および 15 ~ 30 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 32】

脂質アンカー基は、ステロールである、任意に、脂質アンカー基は、コレステロールである、請求項 31 に記載の組成物。

【請求項 33】

免疫刺激性オリゴヌクレオチドは、免疫刺激性オリゴヌクレオチドと脂質アンカー基との間にリンカーを有する、請求項 31 に記載の組成物。

【請求項 34】

リンカーは、ヘキサエチレングリコールである、請求項 33 に記載の組成物。