

【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 7 月 12 日(2022.7.12)

【公開番号】特開 2021-183613(P2021-183613A)

【公開日】令和 3 年 12 月 2 日(2021.12.2)

【年通号数】公開・登録公報 2021-058

【出願番号】特願 2021-121676(P2021-121676)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00(2006.01)

10

A 6 1 P 37/06(2006.01)

A 6 1 K 31/436(2006.01)

A 6 1 K 39/00(2006.01)

A 6 1 K 39/395(2006.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

A 6 1 K 38/36(2006.01)

A 6 1 K 38/43(2006.01)

A 6 1 K 38/21(2006.01)

A 6 1 K 38/19(2006.01)

A 6 1 K 38/44(2006.01)

20

A 6 1 K 38/45(2006.01)

A 6 1 K 38/46(2006.01)

A 6 1 K 38/47(2006.01)

A 6 1 K 38/37(2006.01)

A 6 1 K 38/20(2006.01)

A 6 1 K 38/02(2006.01)

A 6 1 K 9/127(2006.01)

A 6 1 K 9/14(2006.01)

A 6 1 K 47/34(2017.01)

A 6 1 K 47/59(2017.01)

30

【F I】

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 37/06

A 6 1 K 31/436

A 6 1 K 39/00 H

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 K 38/36

40

A 6 1 K 38/43

A 6 1 K 38/21

A 6 1 K 38/19

A 6 1 K 38/44

A 6 1 K 38/45

A 6 1 K 38/46

A 6 1 K 38/47

A 6 1 K 38/37

A 6 1 K 38/20

A 6 1 K 38/02

50

A 6 1 K 9 / 1 2 7

A 6 1 K 9 / 1 4

A 6 1 K 4 7 / 3 4

A 6 1 K 4 7 / 5 9

## 【 手 続 補 正 書 】

【 提 出 日 】 令 和 4 年 7 月 1 日 ( 2 0 2 2 . 7 . 1 )

## 【 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 】

免疫抑制剤に結合された合成ナノキャリアを含み、任意に、治療用タンパク質 A P C 提示可能抗原および薬学的に許容できる賦形剤を更に含む、組成物。

【 請 求 項 2 】

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 m T O R 阻害剤はラパマイシンまたはラパマイシン類似体である、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 A P C 提示可能抗原が、前記合成ナノキャリアに結合されている、請求項 1 または 2 に記載の組成物。

【 請 求 項 4 】

前記治療用タンパク質 A P C 提示可能抗原が、( a ) 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む、( b ) 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、( 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、トシリズマブ、 - 1 アンチトリプシン、H e m a t i d e、アルブインターフェロン - 2 b、R h u c i n、テサモレリン、オクレリズマブ、ベリムマブ、ベグロチカーゼ、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を含む )、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 - g a l A )、アガルシダーゼベータ、酸性 a - グルコシダーゼ ( G A A )、アルグルコシダーゼアルファ、L U M I Z Y M E、M Y O Z Y M E、アリアルスルファターゼ B、ラロニダーゼ、A L D U R A Z Y M E、イデュルスルファターゼ、E L A P R A S E、アリアルスルファターゼ B または N A G L A Z Y M E ) )、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 I I 因子、組織因子、第 V 因子、第 V I I 因子、第 V I I I 因子、第 I X 因子、第 X 因子、第 X a 因子、第 X I I 因子、第 X I I I 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、フィブロンネクチン、抗トロンビン I I I、ヘパリン補因子 I I、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 ( Z P I )、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 ( t P A )、ウロキナーゼ、プラスミノーゲン活性化因子阻害剤 - 1 ( P A I 1 )、プラスミノーゲン活性化因子阻害剤 - 2 ( P A I 2 )、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

10

20

30

40

50

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１～３のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項５】

（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１～４のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項６】

前記免疫抑制剤の負荷が、前記合成ナノキャリア全体を平均して、（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１～５のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項７】

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１～６のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項８】

前記ポリマーナノ粒子が、（ａ）非メトキシ末端プ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톤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、ポリカーボネート、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７に記載の組成物。

【請求項９】

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１～８のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項１０】

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１～９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、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請求項１～１０のいずれか一項に記載の組成物を投与する工程を含む方法における、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、任意に、（ａ）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、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ＣＤ４＋Ｔ

10

20

30

40

50

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)前記合成ナノキャリアおよび／または治療用タンパク質APC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、前記合成ナノキャリアおよび／または治療用タンパク質APC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、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請求項11に記載の剤形を投与する工程を含む方法における、請求項11に記載の剤形の使用であって、任意に、(a)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、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)前記合成ナノキャリアおよび／または治療用タンパク質APC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、前記合成ナノキャリアおよび／または治療用タンパク質APC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、免疫抑制剤に結合された合成ナノキャリアを含み、任意に、治療用タンパク質APC提示可能抗原を更に含む、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APC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APC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既に示されたプロトコルに従って前記組成物を被験体に投与する工程；

を含み、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(ii)前記方法が、前記組成物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／または活性であり、および／または(iii)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、例えば前記mTOR阻害剤はラパマイシンまたはラパマイシン類似体である、および／または(iv)前記治療用タンパク質APC提示可能抗原が、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み、例え

10

20

30

40

50

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 に規定された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、前記合成ナノキャリア全体を平均して、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 で規定されたとおり、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 に規定されたとおりであり、および / または ( x i i ) 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 1 5】

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る、請求項 1 4 に記載の使用。

#### 【請求項 1 6】

免疫抑制剤に結合された合成ナノキャリアを生成する工程を含み、任意に、治療用タンパク質 A P C 提示可能抗原を生成する工程を更に含むプロセスであって、任意に、( a ) 生成される前記合成ナノキャリア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 ~ 1 0 のいずれか一項に規定されたとおりであり、および / または ( b ) 前記方法が、生成される前記合成ナノキャリア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、前記合成ナノキャリア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、前記合成ナノキャリア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前記合成ナノキャリアを含む組成物または剤形を生成するためのものである、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る、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、任意に、治療用タンパク質抗原に対する寛容原性免疫応答を誘導する方法、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または請求項 12 ~ 15 のいずれか一項に規定されるとおりの方法における、請求項 1 ~ 10 および 18 のいずれか一項に記載の組成物または請求項 11 または 19 に記載の剤形の使用。

10

## 【請求項 21】

前記合成ナノキャリアの集団の少なくとも 80 %、少なくとも 90 %、または少なくとも 95 % が、前記合成ナノキャリアの平均直径の 5 %、10 %、または 20 % の範囲内の最小寸法または最大寸法を有する、請求項 1 ~ 10 および 18 のいずれか一項に記載の組成物または請求項 11 または 19 に記載の剤形。

20

30

40

50