

【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24年12月6日(2012.12.6)

【公表番号】特表2012-505248(P2012-505248A)

【公表日】平成24年3月1日(2012.3.1)

【年通号数】公開・登録公報2012-009

【出願番号】特願2011-531223(P2011-531223)

【国際特許分類】

A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	38/00	(2006.01)
A 6 1 K	9/14	(2006.01)
A 6 1 K	47/48	(2006.01)
A 6 1 K	38/21	(2006.01)
A 6 1 K	39/39	(2006.01)
A 6 1 K	39/00	(2006.01)
A 6 1 K	39/08	(2006.01)
A 6 1 K	39/05	(2006.01)
A 6 1 K	31/70	(2006.01)
A 6 1 K	39/12	(2006.01)
A 6 1 K	39/002	(2006.01)
A 6 1 P	31/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/00	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	37/06	(2006.01)
A 6 1 K	45/06	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	37/02	
A 6 1 K	9/14	
A 6 1 K	47/48	
A 6 1 K	37/66	G
A 6 1 K	39/39	
A 6 1 K	39/00	H
A 6 1 K	39/08	
A 6 1 K	39/05	
A 6 1 K	39/00	Z
A 6 1 K	31/70	
A 6 1 K	39/12	
A 6 1 K	39/00	K
A 6 1 K	39/002	
A 6 1 P	31/00	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	37/00	
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	37/06	
A 6 1 K	45/06	

【手続補正書】

【提出日】平成23年10月24日(2011.10.24)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0006

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0006】

本発明は、免疫系を調整するための合成ナノキャリアを提供する。合成ナノキャリアは、1つまたは複数の表面を含む。いくつかの実施形態では、表面の少なくとも1つは、免疫特徴表面(*immuno feature surface*)を含む。任意選択で、本発明の合成ナノキャリアは、1つまたは複数の免疫調節作用物質、免疫刺激作用物質、およびターゲティング作用物質(本明細書において「ターゲティング成分(*targeting moiety*)」とも呼ばれる)を含有する。免疫調節作用物質は、B細胞および/またはT細胞において免疫応答を誘導する。免疫刺激作用物質は、免疫系を刺激するのを助ける(免疫応答を最終的に、増強する、抑制する、指示する、または再指示することができる方法で)。免疫特徴表面(*immuno feature surface*)は、抗原提示細胞と関連する1つまたは複数の標的を認識する。任意選択のターゲティング作用物質は、特定の器官、組織、細胞、および/または細胞下の場所と関連する1つまたは複数の標的を認識する。いくつかの実施形態では、合成ナノキャリアは、成分に対して体液性応答をもたらすのに有効な量で複数のその成分を含む表面を含む。例えば、合成ナノキャリアが患者に投与される場合、体液性応答が得られる。ナノキャリアは、免疫系調節による治療に感受性である疾患、障害、または状態の予防および/または治療のための薬学的調製物およびキットにおいて有用である。そのような状態は、免疫応答を特異的にもしくは非特異的に増強すること、免疫応答を特異的にもしくは非特異的に抑制すること、または免疫応答を特異的にもしくは非特異的に指示する/再指示することによって改変される疾患、障害、または状態を含む。

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

(項目1)

(1) 少なくとも1つの表面を有する合成ナノキャリアであって、その第1の表面が免疫特徴表面を含む合成ナノキャリア、

(2) 免疫刺激作用物質、

(3) MHCクラスI提示可能ポリペプチド、MHCクラスII提示可能ポリペプチド、またはCD1提示可能ポリペプチド、および

(4) 薬学的に許容される賦形剤  
を含む組成物。

(項目2)

前記免疫刺激作用物質は、(i)前記免疫特徴表面と結合している、(ii)前記ナノキャリアの第2の表面と結合している、または(iii)前記ナノキャリア内に封入されている、項目1に記載の組成物。

(項目3)

前記MHCクラスI提示可能ポリペプチド、MHCクラスII提示可能ポリペプチド、またはCD-1提示可能ポリペプチドは、(i)前記免疫特徴表面と結合している、(ii)前記ナノキャリアの第2の表面と結合している、または(iii)前記ナノキャリアのコア領域内に封入されている、項目1に記載の組成物。

(項目4)

前記免疫特徴表面は、抗原提示細胞(APC)結合アッセイでモノクローナル抗体(MAb)について観察される最大固定化の、少なくとも10%を得るために必要とされる密度以上の密度で存在する、複数の成分を含み、ただし、前記APC結合アッセイにおいて、前記免疫刺激作用物質についての最大半量の結合密度は、前記MAbについての最大半量の結合密度の少なくとも2倍である、項目1に記載の組成物。

(項目5)

前記免疫刺激作用物質は、A P C 結合アッセイでM A bについて観察される前記最大固定化の、少なくとも20%を得るために必要とされる密度以上の密度で存在する、項目4に記載の組成物。

(項目6)

前記免疫刺激作用物質についての前記最大半量の結合密度は、前記M A bについての前記最大半量の結合密度の少なくとも4倍である、項目4に記載の組成物。

(項目7)

前記A P C 結合アッセイは、

(a)機能成分のコーティングを一連の表面コーティング密度で有する、一連の基材を調製する工程であって、前記機能成分は樹状細胞(D C)または被膜下洞マクロファージ表面受容体に結合することができる、工程、

(b)前記一連の基材をD Cまたは被膜下洞マクロファージの単一細胞懸濁液に所定の期間、曝露する工程、

(c)前記一連の基材から非接着A P Cを除去し、前記一連の基材に接着したA P Cを固定する工程、

(d)前記一連の基材のそれぞれの基材に関し、単位表面積当たりの接着したA P Cの数を定量する工程、

(e)前記機能成分の前記コーティング密度に対して前記(d)からの結果をプロットする工程、

(f)前記一連の基材についての単位表面積当たりの接着したA P Cの最大数を決定することによって、前記最大固定化の値を得る工程、および

(g)前記最大の50%をもたらす前記表面コーティング密度を決定することによって、最大半量の結合密度の値を得る工程

を含む、項目4に記載の組成物。

(項目8)

前記M A bは、抗C D 1 c(B D C A - 1)クローンA D 5 - 8 E 7またはラット抗マウスC D 1 6 9、クローン3 D 6 . 1 1 2、アイソタイプI g G 2 aである、項目4に記載の組成物。

(項目9)

免疫刺激作用物質は、T o 1 1様受容体(T L R)アゴニストである、項目1に記載の組成物。

(項目10)

前記T L Rアゴニストは、T L R - 1アゴニスト、T L R - 2アゴニスト、T L R - 3アゴニスト、T L R - 4アゴニスト、T L R - 5アゴニスト、T L R - 6アゴニスト、T L R - 7アゴニスト、T L R - 8アゴニスト、T L R - 9アゴニスト、またはT L R - 10アゴニストである、項目1に記載の組成物。

(項目11)

前記免疫刺激作用物質は、インターロイキン、インターフェロン、サイトカイン、およびアジュバントから選択される、項目1に記載の組成物。

(項目12)

ヒト被験体においてT細胞増殖の増強をもたらすことができる、項目1に記載の組成物。

(項目13)

ヒト被験体に投与された場合、樹状細胞成熟を引き出す、項目1に記載の組成物。

(項目14)

前記ナノキャリアは、2つ以上の異なるM H C クラスI提示可能ポリペプチド、M H C クラスI I提示可能ポリペプチド、またはC D 1提示可能ポリペプチドを含む、項目1に記載の組成物。

(項目15)

2つ以上の免疫刺激作用物質を含む、項目1に記載の組成物。

(項目16)

2つ以上のToll様受容体(TLR)アゴニストを含む、項目15に記載の組成物。

(項目17)

1つのToll様受容体(TLR)アゴニストおよび1つの非TLRアゴニストを含む、項目15に記載の組成物。

(項目18)

前記非TLRアゴニストは、インフラマソーム、CD40、またはサイトカイン受容体を介してシグナル伝達を誘導する成分である、項目17に記載の組成物。

(項目19)

前記MHCクラスI提示可能ペプチドは、抗原である、SINEKEL、GP33、Core18~27、およびMAGEから選択される、項目1に記載の組成物。

(項目20)

前記MHCクラスII提示可能ペプチドは、抗原である、OVA323~339、GP61、MAGE-A4 280~299、破傷風トキソイド、ジフテリアトキソイド、およびPADREペプチドから選択される、項目1に記載の組成物。

(項目21)

前記CD1提示可能ペプチドは、脂質抗原である、ミコール酸、スルホ脂質、リポホスホグリカン、ジアシルグリセロール、グリコスフィンゴ脂質(glycosphingolipid)、アルファ-ガラクトシルセラミド、イソグロボトリヘキソシルセラミド、およびガングリオシドGD3から選択される、項目1に記載の組成物。

(項目22)

B細胞抗原、T細胞抗原、タンパク質、ペプチド、炭水化物、糖タンパク質、糖ペプチド、プロテオグリカン、不活化生物および不活化ウイルス、死んだ生物および死んだウイルス、遺伝子改変生物または遺伝子改変ウイルス、真菌生物の抗原、原虫生物の抗原、および/または寄生虫生物の抗原、ならびに細胞抽出物から選択される免疫調節作用物質をさらに含む、項目1に記載の組成物。

(項目23)

項目1に記載の組成物の初回用量を被験体に投与する工程および前記初回用量の前記投与後のある期間に、項目1に記載の組成物の第1の継続用量を前記被験体に投与する工程を含む方法。

(項目24)

前記期間は、1日間から1年間の範囲の間隔である、項目23に記載の方法。

(項目25)

前記組成物の前記第1の用量は、前記被験体においてT細胞増殖を引き出す、項目23に記載の方法。

(項目26)

前記初回用量の投与の1週間後に、前記被験体における抗原特異的T細胞の血中濃度は、前記被験体が免疫学的記憶を有していない無関係の抗原を認識するT細胞の濃度よりも少なくとも10倍高くなる、項目23に記載の方法。

(項目27)

前記無関係の抗原は、ウシ血清アルブミンである、項目26に記載の方法。

(項目28)

前記第1の継続用量の投与の1週間後に、前記被験体における抗原特異的T細胞の血中濃度は、前記被験体が免疫学的記憶を有していない無関係の抗原を認識するT細胞の濃度よりも少なくとも10倍高くなる、項目23に記載の方法。

(項目29)

前記無関係の抗原は、ウシ血清アルブミンである、項目28に記載の方法。

(項目30)

(1) 少なくとも1つの表面を有する合成ナノキャリアであって、その第1の表面が複数の成分を、前記成分に体液性応答をもたらすのに有効な量で含む、合成ナノキャリア、

(2) 免疫刺激成分、

(3) MHCクラスI提示可能ポリペプチド、MHCクラスII提示可能ポリペプチド、またはCD1提示可能ポリペプチド、および

(4) 薬学的に許容される賦形剤

を含む組成物。

(項目31)

前記成分は、哺乳動物抗原提示細胞に対するアビディティベースの結合をもたらすのに有効な量で存在する、項目30に記載の組成物。

(項目32)

前記ナノキャリアの直径は、100nmを超える、項目30に記載の組成物。

(項目33)

前記薬学的に許容される賦形剤は、溶媒、分散媒、希釈剤、または他の液体ビヒクル、分散補助剤または懸濁補助剤、表面活性剤、等張剤、増粘剤または乳化剤、保存剤、固体結合剤、および滑沢剤から選択される、項目30に記載の組成物。

(項目34)

樹状細胞を標的にする、項目30に記載の組成物。

(項目35)

補体を実質的に活性化しない、項目30に記載の組成物。

## 【手続補正2】

【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】

(1) 少なくとも1つの表面を有する合成ナノキャリアであって、前記合成ナノキャリアの第1の表面が免疫特徴表面を含む合成ナノキャリア、

(2) 免疫刺激作用物質、

(3) MHCクラスI提示可能ポリペプチド、MHCクラスII提示可能ポリペプチド、またはCD1提示可能ポリペプチド、および

(4) 薬学的に許容される賦形剤

を含む組成物。

【請求項2】

前記免疫刺激作用物質は、(i)前記免疫特徴表面と結合している、(ii)前記ナノキャリアの第2の表面と結合している、または(iii)前記ナノキャリア内に封入されている、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

前記MHCクラスI提示可能ポリペプチド、MHCクラスII提示可能ポリペプチド、またはCD-1提示可能ポリペプチドは、(i)前記免疫特徴表面と結合している、(ii)前記ナノキャリアの第2の表面と結合している、または(iii)前記ナノキャリアのコア領域内に封入されている、請求項1に記載の組成物。

【請求項4】

前記免疫特徴表面は、抗原提示細胞(APC)結合アッセイでモノクローナル抗体(MAb)について観察される最大固定化の、少なくとも10%を得るために必要とされる密度以上の密度で存在する、複数の成分を含み、ただし、前記APC結合アッセイにおいて、前記免疫刺激作用物質についての最大半量の結合密度は、前記MAbについての最大半量の結合密度の少なくとも2倍である、請求項1に記載の組成物。

**【請求項 5】**

前記免疫刺激作用物質は、A P C 結合アッセイでM A bについて観察される前記最大固定化の、少なくとも20%を得るために必要とされる密度以上の密度で存在する、請求項4に記載の組成物。

**【請求項 6】**

前記免疫刺激作用物質についての前記最大半量の結合密度は、前記M A bについての前記最大半量の結合密度の少なくとも4倍である、請求項4に記載の組成物。

**【請求項 7】**

前記A P C 結合アッセイは、

(a) 機能成分のコーティングを一連の表面コーティング密度で有する、一連の基材を調製する工程であって、前記機能成分は樹状細胞(D C)または被膜下洞マクロファージ表面受容体に結合することができる、工程、

(b) 前記一連の基材をD Cまたは被膜下洞マクロファージの単一細胞懸濁液に所定の期間、曝露する工程、

(c) 前記一連の基材から非接着A P Cを除去し、前記一連の基材に接着したA P Cを固定する工程、

(d) 前記一連の基材のそれぞれの基材に関し、単位表面積当たりの接着したA P Cの数を定量する工程、

(e) 前記機能成分の前記コーティング密度に対して前記(d)からの結果をプロットする工程、

(f) 前記一連の基材についての単位表面積当たりの接着したA P Cの最大数を決定することによって、前記最大固定化の値を得る工程、および

(g) 最大の50%をもたらす前記表面コーティング密度を決定することによって、前記最大半量の結合密度の値を得る工程を含む、請求項4に記載の組成物。

**【請求項 8】**

前記M A bは、抗C D 1 c(B D C A - 1)クローンA D 5 - 8 E 7またはラット抗マウスC D 1 6 9、クローン3 D 6 . 1 1 2、アイソタイプI g G 2 aである、請求項4に記載の組成物。

**【請求項 9】**

免疫刺激作用物質は、T o 1 1様受容体(T L R)アゴニストである、請求項1に記載の組成物。

**【請求項 10】**

前記T L Rアゴニストは、T L R - 1アゴニスト、T L R - 2アゴニスト、T L R - 3アゴニスト、T L R - 4アゴニスト、T L R - 5アゴニスト、T L R - 6アゴニスト、T L R - 7アゴニスト、T L R - 8アゴニスト、T L R - 9アゴニスト、またはT L R - 10アゴニストである、請求項9に記載の組成物。

**【請求項 11】**

前記免疫刺激作用物質は、インターロイキン、インターフェロン、サイトカイン、およびアジュバントから選択される、請求項1に記載の組成物。

**【請求項 12】**

ヒト被験体においてT細胞増殖の増強をもたらすことができる、請求項1に記載の組成物。

**【請求項 13】**

ヒト被験体に投与された場合、樹状細胞成熟を引き出す、請求項1に記載の組成物。

**【請求項 14】**

前記ナノキャリアは、2つ以上の異なるM H C クラスI提示可能ポリペプチド、M H C クラスII提示可能ポリペプチド、またはC D 1提示可能ポリペプチドを含む、請求項1に記載の組成物。

**【請求項 15】**

2つ以上の免疫刺激作用物質を含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項16】

2つ以上のToll様受容体(TLR)アゴニストを含む、請求項15に記載の組成物。  
。

【請求項17】

1つのToll様受容体(TLR)アゴニストおよび1つの非TLRアゴニストを含む、請求項15に記載の組成物。

【請求項18】

前記非TLRアゴニストは、インフラマソーム、CD40、またはサイトカイン受容体を介してシグナル伝達を誘導する成分である、請求項17に記載の組成物。

【請求項19】

前記MHCクラスI提示可能ペプチドは、抗原、SINFEKL、GP33、Core18~27、およびMAGEから選択される、請求項1に記載の組成物。

【請求項20】

前記MHCクラスII提示可能ペプチドは、抗原、OVA323~339、GP61、MAGE-A4 280~299、破傷風トキソイド、ジフテリアトキソイド、およびPADREペプチドから選択される、請求項1に記載の組成物。

【請求項21】

前記CD1提示可能ペプチドは、脂質抗原、ミコール酸、スルホ脂質、リポホスホグリカン、ジアシルグリセロール、グリコスフィンゴ脂質(glycosphingolipid)、アルファ-ガラクトシルセラミド、イソグロボトリヘキソシルセラミド、およびガングリオシドGD3から選択される、請求項1に記載の組成物。

【請求項22】

B細胞抗原、T細胞抗原、タンパク質、ペプチド、炭水化物、糖タンパク質、糖ペプチド、プロテオグリカン、不活性生物および不活性ウイルス、死んだ生物および死んだウイルス、遺伝子改変生物または遺伝子改変ウイルス、真菌生物の抗原、原虫生物の抗原、および/または寄生虫生物の抗原、ならびに細胞抽出物から選択される免疫調節作用物質をさらに含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項23】

請求項1に記載の組成物であって、前記組成物は、被験体に初回用量として投与されることを特徴とし、そして

請求項1に記載の前記組成物の第1の継続用量が、前記初回用量の投与後のある期間に投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項24】

前記期間は、1日間から1年間の範囲の間隔である、請求項23に記載の組成物。

【請求項25】

前記組成物の前記第1の用量は、前記被験体においてT細胞増殖を引き出す、請求項23に記載の組成物。

【請求項26】

前記初回用量の投与の1週間後に、前記被験体における抗原特異的T細胞の血中濃度は、前記被験体が免疫学的記憶を有していない無関係の抗原を認識するT細胞の濃度よりも少なくとも10倍高くなる、請求項23に記載の組成物。

【請求項27】

前記無関係の抗原は、ウシ血清アルブミンである、請求項26に記載の組成物。

【請求項28】

前記第1の継続用量の投与の1週間後に、前記被験体における抗原特異的T細胞の血中濃度は、前記被験体が免疫学的記憶を有していない無関係の抗原を認識するT細胞の濃度よりも少なくとも10倍高くなる、請求項23に記載の組成物。

【請求項29】

前記無関係の抗原は、ウシ血清アルブミンである、請求項28に記載の組成物。

**【請求項 3 0】**

(1) 少なくとも 1 つの表面を有する合成ナノキャリアであって、前記合成ナノキャリアの第 1 の表面が複数の成分を、前記複数の成分に体液性応答をもたらすのに有効な量で含む、合成ナノキャリア、

(2) 免疫刺激成分、

(3) MHC クラス I 提示可能ポリペプチド、MHC クラス II 提示可能ポリペプチド、または CD1 提示可能ポリペプチド、および

(4) 薬学的に許容される賦形剤  
を含む組成物。

**【請求項 3 1】**

前記複数の成分は、哺乳動物抗原提示細胞に対するアビディティベースの結合をもたらすのに有効な量で存在する、請求項 3 0 に記載の組成物。

**【請求項 3 2】**

前記ナノキャリアの直径は、100 nm を超える、請求項 3 0 に記載の組成物。

**【請求項 3 3】**

前記薬学的に許容される賦形剤は、溶媒、分散媒、希釈剤、または他の液体ビヒクル、分散補助剤または懸濁補助剤、表面活性剤、等張剤、増粘剤または乳化剤、保存剤、固体結合剤、および滑沢剤から選択される、請求項 3 0 に記載の組成物。

**【請求項 3 4】**

樹状細胞を標的にする、請求項 3 0 に記載の組成物。

**【請求項 3 5】**

補体を実質的に活性化しない、請求項 3 0 に記載の組成物。