

【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】平成27年8月6日 (2015.8.6)

【公表番号】特表2014-519852(P2014-519852A)

【公表日】平成26年8月21日 (2014.8.21)

【年通号数】公開・登録公報2014-044

【出願番号】特願2014-517226(P2014-517226)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 1 2 N 1/15 (2006.01)

C 1 2 N 1/19 (2006.01)

C 1 2 N 1/21 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

C 0 7 K 19/00 (2006.01)

C 0 7 K 16/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/55 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

A 6 1 P 19/06 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

A 6 1 P 31/12 (2006.01)

A 6 1 P 15/10 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 39/00 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 5/00 1 0 1

C 0 7 K 19/00

C 0 7 K 16/00

A 6 1 K 37/64

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 37/06

A 6 1 P 19/06

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 31/04

A 6 1 P 31/12

A 6 1 P 15/10

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 39/00

【手続補正書】

【提出日】平成27年6月19日 (2015.6.19)

【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】**

タンパク質のアミノ末端から始まって、(i) アルファ - 1 抗トリプシンまたはそのカルボキシ末端フラグメントに存在する連続アミノ酸、(i i) ペプチドリinkerに存在する連続アミノ酸、および(i i i) 免疫フラグメントに存在する連続アミノ酸に対応する連続アミノ酸を含む融合ポリペプチドであって、前記連続アミノ酸(i) が、精製された場合、(i i i) に対して結合したままである、融合ポリペプチド。

【請求項 2】

前記免疫フラグメントが、Fcフラグメントを含む、請求項 1 に記載の融合タンパク質。

【請求項 3】

前記Fcフラグメントが、IgG2を含む、請求項 2 に記載の融合タンパク質。

【請求項 4】

アルファ - 1 抗トリプシン(A A T) またはそのフラグメントもしくはペプチド切断分子をコードする核酸、

リンカー、および

免疫フラグメントをコードする核酸を含む核酸構築物であって、前記免疫フラグメントが免疫グロブリン分子である、核酸構築物。

【請求項 5】

A A T をコードする前記核酸が、天然に存在する A A T (配列番号 1) をコードする核酸を含む、請求項 4 に記載の構築物。

【請求項 6】

前記 A A T ペプチド切断分子をコードする前記核酸が、天然に存在する A A T の 1 つまたはそれより多いカルボキシ末端フラグメントをコードする核酸を含む、請求項 4 に記載の構築物。

【請求項 7】

カルボキシ末端フラグメントが、配列番号 1 の最後の 80 アミノ酸またはその 10 またはそれより多い連続アミノ酸を含む、請求項 4 に記載の構築物。

【請求項 8】

前記カルボキシ末端フラグメントが、配列番号 34 のアミノ酸配列を含む、請求項 6 に記載の構築物。

【請求項 9】

請求項 2 に記載のポリペプチドをコードする、請求項 4 に記載の構築物。

【請求項 10】

前記免疫フラグメントが、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、またはIgDフラグメントを含む、請求項 4 に記載の構築物。

【請求項 11】

前記構築物が、前記免疫フラグメントに、A A T またはそのカルボキシ末端フラグメントを、そのN - 末端を通して連結することによって、形成される、請求項 4 に記載の構築物。

【請求項 12】

配列番号 48 のポリペプチドをコードする、請求項 4 に記載の構築物。

【請求項 13】

請求項 4 に記載の核酸構築物または請求項 1 に記載の融合ポリペプチドを含む、組換え細胞クローン。

【請求項 14】

タンパク質またはペプチドの混合物から、請求項 2 に記載の融合ポリペプチドを精製するためのプロセスであって、

a. マトリックスと結合したプロテイン A に対して、タンパク質またはペプチドの前記混合物を曝露するステップおよび

b. 構築物または融合分子の免疫フラグメントを、前記マトリックスと結合したプロテイン A と結合させるステップ、

c. 前記混合物のうちの結合していないタンパク質またはペプチドを除去するステップ、ならびに

d. 競合的結合分子を使用して、プロテイン A から前記タンパク質または前記ペプチドを溶出するステップを含む、プロセス。

【請求項 15】

前記免疫フラグメントが、前記構築物または前記融合分子から切断される、請求項 14 に記載のプロセス。

【請求項 16】

前記競合的結合分子が、Fc 受容体である、請求項 14 に記載のプロセス。

【請求項 17】

回収された前記構築物または前記融合分子が、血漿由来の AAT 調製物と比較して、少なくとも 10% 増大した抗炎症活性を有する、請求項 14 に記載のプロセス。

【請求項 18】

請求項 1 に記載の融合ポリペプチドまたはタンパク質および薬学的に許容され得る賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 19】

前記融合ポリペプチドが、治療有効量で前記組成物中に存在する、請求項 18 に記載の組成物。

【請求項 20】

請求項 4 に記載の核酸構築物を含むベクター。

【請求項 21】

請求項 20 に記載のベクターを含む形質転換細胞。

【請求項 22】

請求項 1 に記載の融合タンパク質を含む、発現された封入体の単離調製物。

【請求項 23】

被験体において、状態を治療するための組成物であって、前記組成物は、治療有効量の請求項 1 に記載の融合ポリペプチドおよび薬学的に許容され得るキャリアまたはその塩を含み、前記組成物は、前記被験体に投与されることを特徴とし、そして前記投与が、前記被験体において、前記状態を治療することを特徴とする、組成物。

【請求項 24】

前記状態が、I 型糖尿病または II 型糖尿病である、請求項 23 に記載の組成物。

【請求項 25】

前記被験体が、器官移植または非器官移植を受けており、前記治療が、前記被験体において移植拒絶反応を調整することを特徴とする、請求項 23 に記載の組成物。

【請求項 26】

前記状態が、前記被験体における AAT 欠乏症であり、前記治療が、前記被験体に対して AAT 代償療法を提供することを特徴とする、請求項 23 に記載の組成物。

【請求項 27】

前記状態が、痛風であり、前記組成物の前記投与が、前記被験体において、痛風を調整することを特徴とする、請求項 23 に記載の組成物。

【請求項 28】

前記状態が、心臓の状態であり、前記投与が、前記被験体において、前記心臓の状態を調整することを特徴とする、請求項 23 に記載の組成物。

【請求項 29】

前記被験体に対する前記組成物の投与が、前記組成物を有していないコントロール被験体と比較して、心臓のリモデリングを低下させることを特徴とする、請求項 28 に記載の

組成物。

【請求項 30】

前記状態が、感染症であり、前記投与が、前記被験体において前記感染症を調整することを特徴とする、請求項 23 に記載の組成物。

【請求項 31】

前記感染症が、ウイルス感染症または細菌性感染症である、請求項 30 に記載の組成物。

【請求項 32】

前記状態が、再建手術または形成外科手術の副作用であり、前記組成物が、前記被験体において炎症を低下させる、請求項 23 に記載の組成物。

【請求項 33】

前記状態が、前記状態に関連する過剰な炎症であり、前記組成物が、前記被験体において炎症を低下させる、請求項 23 に記載の組成物。

【請求項 34】

投与が、静脈内投与、気管内投与、皮内投与、鼻腔内投与、吸入による投与、皮下投与、局所投与、腔投与、または他の様式の投与のうちの 1 つまたはそれより多くを含むことを特徴とする、請求項 23 に記載の組成物。

【請求項 35】

前記状態が、自己免疫性の状態であり、前記組成物が、前記被験体において前記自己免疫性の状態を治療することを特徴とする、請求項 23 に記載の組成物。

【請求項 36】

前記組成物の投与が、月に 1 回、週に 1 回、週に 2 回、または 1 日 1 回であることを特徴とする、請求項 23 に記載の組成物。

【請求項 37】

被験体における移植のための器官、組織、または細胞を保存するための組成物であって、前記組成物は、請求項 1 に記載の融合ポリペプチドおよび薬学的に許容され得るキャリアまたはその塩を含み、前記器官、前記組織、または前記細胞が、前記組成物に対して曝露されることを特徴とし、そして投与される前記組成物が、融合ポリペプチドでないアルファ - 1 抗トリプシンの投与と比較して、低減され、前記組成物が、移植または保存のために、前記器官、前記組織、または前記細胞を保存するのに有効であることを特徴とする、組成物。

【請求項 38】

セリンプロテアーゼ阻害活性が、有意に低下している、反応中心ループ (RCL) に変異を有する変異体 AAT をコードする核酸、および

免疫グロブリン分子である免疫フラグメントをコードする核酸、を含む、核酸構築物。

【請求項 39】

放射線に対して曝露されたことがある被験体を治療するための組成物であって、前記組成物は、請求項 1 に記載の融合ポリペプチドおよび薬学的に許容され得るキャリアまたはその塩を含み、前記組成物は、前記被験体に投与されることを特徴とし、前記投与が、前記被験体において、放射線の副作用を低下させることを特徴とし、そして投与される前記組成物が、融合ポリペプチドでないアルファ - 1 抗トリプシンの投与と比較して、低減されることを特徴とする、組成物。

【請求項 40】

前記被験体が、癌療法により放射線に対して曝露されることを特徴とする、請求項 39 に記載の組成物。

【請求項 41】

前記被験体が、前立腺癌を有し、前記治療が、放射線療法を受けている前記被験体において、インポテンスまたは勃起障害の発症を低減させることを特徴とする、請求項 39 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】0026

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0026】

以下の図面は、本明細書の一部を形成し、本明細書において開示される、ある実施形態をさらに実証するために含まれる。実施形態は、本明細書において示される特定の実施形態の詳細な説明と組み合わせて、1つまたはそれより多いこれらの図面に対する参照によって、より理解されてもよい。

例えば、本発明は、以下の項目を提供する：

(項目1)

タンパク質のアミノ末端から始まって、(i) アルファ - 1 抗トリプシンまたはそのカルボキシ末端フラグメントに存在する連続アミノ酸、(ii) ペプチドリinkerに存在する連続アミノ酸、および(iii) 免疫フラグメントに存在する連続アミノ酸に対応する連続アミノ酸を含む融合ポリペプチドであって、上記連続アミノ酸(i)が、精製された場合、(iii)に対して結合したままである、融合ポリペプチド。

(項目2)

上記免疫フラグメントが、Fcフラグメントを含む、項目1に記載の融合タンパク質。

(項目3)

上記Fcフラグメントが、IgG2を含む、項目2に記載の融合タンパク質。

(項目4)

アルファ - 1 抗トリプシン(AAT)またはそのフラグメントもしくはペプチド切断分子をコードする核酸、

リンカー、および

免疫フラグメントをコードする核酸を含む核酸構築物であって、上記免疫フラグメントが免疫グロブリン分子である、核酸構築物。

(項目5)

AATをコードする上記核酸が、天然に存在するAAT(配列番号1)をコードする核酸を含む、項目4に記載の構築物。

(項目6)

上記AATペプチド切断分子をコードする上記核酸が、天然に存在するAATの1つまたはそれより多いカルボキシ末端フラグメントをコードする核酸を含む、項目4に記載の構築物。

(項目7)

カルボキシ末端フラグメントが、配列番号1の最後の80アミノ酸またはその10またはそれより多い連続アミノ酸を含む、項目4に記載の構築物。

(項目8)

上記カルボキシ末端フラグメントが、配列番号34のアミノ酸配列を含む、項目6に記載の構築物。

(項目9)

項目2に記載のポリペプチドをコードする、項目4に記載の構築物。

(項目10)

上記免疫フラグメントが、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、またはIgDフラグメントを含む、項目4に記載の構築物。

(項目11)

上記構築物が、上記免疫フラグメントに、AATまたはそのカルボキシ末端フラグメントを、そのN-末端を通して連結することによって、形成される、項目4に記載の構築物

。

(項目 1 2)

配列番号 4 8 のポリペプチドをコードする、項目 4 に記載の構築物。

(項目 1 3)

項目 4 に記載の核酸構築物または項目 1 に記載の融合ポリペプチドを含む、組換え細胞クローン。

(項目 1 4)

タンパク質またはペプチドの混合物から、項目 2 に記載の融合ポリペプチドを精製するためのプロセスであって、

a . マトリックスと結合したプロテイン A に対して、タンパク質またはペプチドの上記混合物を曝露するステップおよび

b . 構築物または融合分子の免疫フラグメントを、上記マトリックスと結合したプロテイン A と結合させるステップ、

c . 上記混合物のうちの結合していないタンパク質またはペプチドを除去するステップ、ならびに

d . 競合的結合分子を使用して、プロテイン A から上記タンパク質または上記ペプチドを溶出するステップを含む、プロセス。

(項目 1 5)

上記免疫フラグメントが、上記構築物または上記融合分子から切断される、項目 1 4 に記載のプロセス。

(項目 1 6)

上記競合的結合分子が、Fc 受容体である、項目 1 4 に記載のプロセス。

(項目 1 7)

回収された上記構築物または上記融合分子が、血漿由来の AAT 調製物と比較して、少なくとも 10 % 増大した抗炎症活性を有する、項目 1 4 に記載のプロセス。

(項目 1 8)

項目 1 に記載の融合ポリペプチドまたはタンパク質および薬学的に許容され得る賦形剤を含む医薬組成物。

(項目 1 9)

上記融合ポリペプチドが、治療有効量で上記組成物中に存在する、項目 1 8 に記載の組成物。

(項目 2 0)

項目 4 に記載の核酸構築物を含むベクター。

(項目 2 1)

項目 2 0 に記載のベクターを含む形質転換細胞。

(項目 2 2)

項目 1 に記載の融合タンパク質を含む、発現された封入体の単離調製物。

(項目 2 3)

被験体において、状態を治療するための方法であって、治療有効量の項目 1 に記載の融合ポリペプチドおよび薬学的に許容され得るキャリアまたはその塩の組成物を上記被験体に対して投与するステップを含み、上記投与が、上記被験体において、上記状態を治療する、方法。

(項目 2 4)

上記状態が、I 型糖尿病または II 型糖尿病である、項目 2 3 に記載の方法。

(項目 2 5)

上記被験体が、器官または非器官移植を受けており、上記治療が、上記被験体において移植拒絶反応を調整する、項目 2 3 に記載の方法。

(項目 2 6)

上記状態が、上記被験体における AAT 欠乏症であり、上記治療が、上記被験体に対して AAT 代償療法を提供する、項目 2 3 に記載の方法。

(項目 27)

上記状態が、痛風であり、上記組成物の上記投与が、上記被験体において、痛風を調整する、項目 23 に記載の方法。

(項目 28)

上記状態が、心臓の状態であり、上記投与が、上記被験体において、上記心臓の状態を調整する、項目 23 に記載の方法。

(項目 29)

上記被験体に対する上記組成物の投与が、上記組成物を有していないコントロール被験体と比較して、心臓のリモデリングを低下させる、項目 28 に記載の方法。

(項目 30)

上記状態が、感染症であり、上記投与が、上記被験体において上記感染症を調整する、項目 23 に記載の方法。

(項目 31)

上記感染症が、ウイルス感染症または細菌性感染症である、項目 30 に記載の方法。

(項目 32)

上記状態が、再建手術または形成外科手術の副作用であり、上記組成物が、上記被験体において炎症を低下させる、項目 23 に記載の方法。

(項目 33)

上記状態が、上記状態に関連する過剰な炎症であり、上記組成物が、上記被験体において炎症を低下させる、項目 23 に記載の方法。

(項目 34)

投与が、静脈内投与、気管内投与、皮内投与、鼻腔内投与、吸入による投与、皮下投与、局所投与、腔投与、または他の様式の投与のうちの 1 つまたはそれより多くを含む、項目 23 に記載の方法。

(項目 35)

上記状態が、自己免疫性の状態であり、上記組成物が、上記被験体において上記自己免疫性の状態を治療する、項目 23 に記載の方法。

(項目 36)

上記組成物の投与が、月に 1 回、週に 1 回、週に 2 回、または 1 日 1 回である、項目 23 に記載の方法。

(項目 37)

被験体における移植のための器官、組織、または細胞を保存するための方法であって、上記方法は、項目 1 に記載の融合ポリペプチドおよび薬学的に許容され得るキャリアまたはその塩の組成物に対して上記器官、上記組織、または上記細胞を曝露するステップを含み、上記投与が、融合ポリペプチドでないアルファ - 1 抗トリプシンの投与と比較して、低減され、上記組成物が、移植または保存のために、上記器官、上記組織、または上記細胞を保存するのに有効である、方法。

(項目 38)

セリンプロテアーゼ阻害活性が、有意に低下している、反応中心ループ (RCL) に変異を有する変異体 AAT をコードする核酸、および

免疫グロブリン分子である免疫フラグメントをコードする核酸、を含む、核酸構築物。

(項目 39)

放射線に対して曝露されることがある被験体を治療するための方法であって、項目 1 に記載の融合ポリペプチドおよび薬学的に許容され得るキャリアまたはその塩の組成物を上記被験体に対して投与するステップを含み、上記投与が、上記被験体において、放射線の副作用を低下させ、投与される上記組成物が、融合ポリペプチドでないアルファ - 1 抗トリプシンの投与と比較して、低減される、方法。

(項目 40)

上記被験体が、癌療法により放射線に対して曝露される、項目 39 に記載の方法。

(項目 4 1)

上記被験体が、前立腺癌を有し、上記治療が、放射線療法を受けている上記被験体において、インポテンスまたは勃起障害の発症を低減させる、項目 3 9 に記載の方法。