

【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】令和5年8月7日(2023.8.7)

【国際公開番号】WO2020/252421

【公表番号】特表2022-536347(P2022-536347A)

【公表日】令和4年8月15日(2022.8.15)

【年通号数】公開公報(特許)2022-148

【出願番号】特願2021-573426(P2021-573426)

【国際特許分類】

10

C 1 2 N 15/62(2006.01)

C 0 7 K 19/00(2006.01)

C 0 7 K 14/55(2006.01)

C 0 7 K 14/705(2006.01)

C 0 7 K 14/54(2006.01)

C 0 7 K 14/525(2006.01)

C 1 2 N 15/26(2006.01)

C 1 2 N 15/13(2006.01)

C 1 2 N 15/12(2006.01)

C 1 2 N 15/24(2006.01)

20

C 1 2 N 15/28(2006.01)

C 0 7 K 16/28(2006.01)

C 1 2 N 15/63(2006.01)

C 1 2 P 21/02(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)

A 6 1 P 37/06(2006.01)

A 6 1 P 29/00(2006.01)

30

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 K 38/20(2006.01)

A 6 1 K 39/395(2006.01)

A 6 1 K 47/68(2017.01)

【F I】

C 1 2 N 15/62 Z

C 0 7 K 19/00 Z N A

C 0 7 K 14/55

C 0 7 K 14/705

C 0 7 K 14/54

40

C 0 7 K 14/525

C 1 2 N 15/26

C 1 2 N 15/13

C 1 2 N 15/12

C 1 2 N 15/24

C 1 2 N 15/28

C 0 7 K 16/28

C 1 2 N 15/63 Z

C 1 2 P 21/02 K

C 1 2 N 1/15

50

C 1 2 N 1 / 19
 C 1 2 N 1 / 21
 C 1 2 N 5 / 10
 C 1 2 P 21 / 02 C
 A 6 1 P 37 / 06
 A 6 1 P 29 / 00
 A 6 1 P 35 / 00
 A 6 1 K 38 / 20
 A 6 1 K 39 / 395 N
 A 6 1 K 39 / 395 Y
 A 6 1 K 47 / 68

10

【手続補正書】

【提出日】令和5年7月28日(2023.7.28)

【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】

20

【請求項1】

1) IL-2バリエーションポリペプチドおよび2)異種タンパク質を含む単離された融合タンパク質であって、前記IL-2バリエーションポリペプチドが、配列番号3で表されるポリペプチドと比較して、IL-2R受容体複合体に結合して活性化する能力の低下を示すか、または結合して活性化することができないが、IL-2受容体複合体を活性化する能力を保持し、前記異種タンパク質が、標的組織に濃縮された分子を標的とする標的/二重機能性部分を含む、単離された融合タンパク質。

【請求項2】

前記IL-2バリエーションポリペプチドが、1つまたは複数のアミノ酸残基の位置L19、D20、L21、Q22、R38、F42、N88、S125またはQ126が別のアミノ酸で置換された配列番号3のアミノ酸配列を含む、請求項1に記載の単離された融合タンパク質。

30

【請求項3】

前記アミノ酸置換が、配列番号3の19位におけるL19D、L19H、L19N、L19P、L19Q、L19R、L19S、およびL19Yの置換、20位におけるD20E、D20I、D20N、D20Q、D20S、D20TおよびD20Yの置換、21位におけるL21S、L21RおよびL21Nの置換、22位におけるQ22N、Q22H、Q22K、Q22Y、Q22Iの置換、88位におけるN88E、N88G、N88T、N88M、N88Q、N88R、およびN88Iの置換、125位におけるS125E、S125K、S125H、S125WおよびS125Iの置換、ならびに126位にお

けるQ126D、Q126E、Q126H、Q126K、Q126L、Q126M、Q126N、Q126Y、Q126R、Q126S、およびQ126Tの置換、ならびにN末端における5、6、7、8、9、10または11個のアミノ酸の欠失変異体ならびにこれらの置換および欠失変異体の任意の組み合わせからなる群より選択される、請求項1~2のいずれか一項に記載の単離された融合タンパク質。

40

【請求項4】

前記IL-2バリエーションポリペプチドが、配列番号3のアミノ酸残基の位置L19、S125およびQ126における3つのアミノ酸置換を含む、請求項1~3のいずれか一項に記載の単離された融合タンパク質。

【請求項5】

50

前記アミノ酸置換が、配列番号3の19位におけるL19D、L19H、L19N、L19Q、L19R、L19S、L19PおよびL19Yの置換、125位におけるS125E、S125K、S125H、S125WおよびS125Iの置換、ならびに126位におけるQ126D、Q126E、Q126H、Q126K、Q126L、Q126M、Q126N、Q126Y、Q126R、Q126S、およびQ126Tの置換からなる群より選択される、請求項1～4のいずれか一項に記載の単離された融合タンパク質。

【請求項6】

前記IL-2バリエーションポリペプチドが、配列番号3のアミノ酸残基の位置D20、S125およびQ126における2または3つのアミノ酸置換を含む、請求項1～3のいずれか一項に記載の単離された融合タンパク質。

10

【請求項7】

1) IL-2バリエーションポリペプチドおよび2) 異種タンパク質を含む単離された融合タンパク質であって、前記IL-2バリエーションポリペプチドが、配列番号3で表されるポリペプチドと比較して、もはや優先的にTregを活性化せず、一方でIL-2受容体複合体を活性化する能力を保持し、前記異種タンパク質が、標的組織に濃縮された分子を標的とする標的/二重機能性部分を含む、単離された融合タンパク質。

【請求項8】

前記IL-2バリエーションポリペプチドが、1つまたは複数のアミノ酸残基の位置L19、R38、T41、F42、F44、P65、Y107またはS125が別のアミノ酸で置換された配列番号3のアミノ酸配列を含む、請求項7の単離された融合タンパク質。

20

【請求項9】

前記アミノ酸置換が、配列番号3の38位におけるR38EおよびR38A、41位におけるT41A、T41G、およびT41Vの置換、42位におけるF42Aの置換、44位におけるF44GおよびF44Vの置換、65位におけるP65G、P65A、P65E、P65H、P65K、P65N、P65Q、およびP65Rの置換、107位におけるY107G、Y107H、Y107LおよびY107Vの置換、ならびに125位におけるS125Iの置換、ならびにこれらの置換の任意の組み合わせからなる群より選択される、請求項7～8のいずれか一項に記載の単離された融合タンパク質。

【請求項10】

前記アミノ酸置換が、配列番号3の19位におけるL19D、L19H、L19N、L19Q、L19R、L19S、L19PおよびL19Yの置換、125位におけるS125E、S125K、S125H、S125WおよびS125Iの置換、ならびに126位におけるQ126D、Q126E、Q126H、Q126K、Q126L、Q126M、Q126N、Q126Y、Q126K、Q126SおよびQ126Tの置換からなる群より選択される、請求項6～9のいずれか一項に記載の単離された融合タンパク質。

30

【請求項11】

前記異種タンパク質が、前記標的組織に濃縮された分子を標的とする抗体、抗体重鎖または軽鎖、抗体断片、タンパク質、およびペプチドからなる群より選択される、請求項1～10のいずれか一項に記載の単離された融合タンパク質。

【請求項12】

前記異種タンパク質が、疾患細胞または疾患微小環境への結合を示す、請求項1～10のいずれか一項に記載の単離された融合タンパク質。

40

【請求項13】

前記異種タンパク質が、炎症性組織標的および/または免疫細胞標的、PD-1、CTLA4、TIGIT、IL-6R、IL-6、CD20、TNF、インテグリン47、7、MAdCAM-1、BLYS(BAFF)、TSLP、APRIL、TACI、および自己免疫因子または炎症調節因子からなる群より選択される、請求項12に記載の単離された融合タンパク質。

【請求項14】

前記異種タンパク質が、炎症性組織標的および/または免疫細胞可溶性受容体、可溶性

50

C T L A 4 またはそのバリエーション、可溶性 T A C I またはそのバリエーション、可溶性 T I G I T またはそのバリエーション、可溶性 T N F 受容体またはそのバリエーション、ならびに可溶性 P D - L 1 またはそのバリエーションからなる群より選択される、請求項 1 3 に記載の単離された融合タンパク質。

【請求項 1 5】

前記抗体が、アゴニスト P r o g r a m m e d D e a t h - 1 (P D - 1) 抗体または抗体断片または P D - 1 バインダー、C T L A 4 アゴニスト抗体または抗体断片または C T L A 4 バインダー、T I G I T アゴニスト抗体または抗体断片、および T I G I T バインダーからなる群より選択される、請求項 1 3 に記載の構築物。

【請求項 1 6】

前記抗体が、C D 2 0 抗体または抗体断片、I L - 6 R 抗体または抗体断片、インテグリン 4 7 抗体または抗体断片、7 抗体または抗体断片、および M A d C A M - 1 抗体または抗体断片、B l y s (B A F F) 抗体または抗体断片または B L Y S バインダーからなる群より選択される、請求項 1 3 に記載の構築物。

【請求項 1 7】

前記 I L - 2 バリエーションポリペプチドが、単量体形態または二量体形態として、任意選択でペプチドリンカーを通して、その N 末端アミノ酸において前記異種タンパク質の C 末端アミノ酸に融合している、請求項 1 ~ 1 6 のいずれか一項に記載の単離された融合タンパク質。

【請求項 1 8】

前記 I L - 2 バリエーションポリペプチドが、単量体形態または二量体形態として、任意選択でペプチドリンカーを通して、その C 末端アミノ酸において前記異種タンパク質の N 末端アミノ酸に融合している、請求項 1 7 に記載の単離された融合タンパク質。

【請求項 1 9】

前記ペプチドリンカーが 1 ~ 4 0 個のアミノ酸を含む、請求項 1 8 に記載の単離された融合タンパク質。

【請求項 2 0】

1) I L - 2 バリエーションポリペプチドおよび 2) 異種タンパク質を含む単離された融合タンパク質であって、配列番号 2 0 0 ~ 2 0 7、2 5 3 ~ 2 7 4、および 3 0 7 ~ 3 1 2 に記載のアミノ酸配列からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む、単離された融合タンパク質。

【請求項 2 1】

薬剂的に許容できる担体と混合して請求項 1 ~ 2 0 のいずれか一項に記載の単離された融合タンパク質を含む医薬組成物。

【請求項 2 2】

対象における自己免疫疾患を治療するための、請求項 2 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 3】

対象における自己免疫疾患を治療できる第二の治療薬またはモダリティーをさらに含む、請求項 2 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 4】

対象における臓器移植の拒絶反応または合併移植片対宿主病を治療するための、請求項 2 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 5】

対象における炎症性疾患を治療するための、請求項 2 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 6】

対象における炎症性疾患を治療できる第二の治療薬またはモダリティーをさらに含む、請求項 2 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 7】

対象におけるがんを治療するための、請求項 2 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 8】

10

20

30

40

50

対象におけるがんを治療できる第二の治療薬またはモダリティーをさらに含む、請求項 2.7 に記載の医薬組成物。

【請求項 29】

請求項 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の融合タンパク質をコードする単離された核酸分子。

【請求項 30】

請求項 2.9 に記載の前記核酸分子を含む発現ベクター。

【請求項 31】

請求項 2.9 に記載の前記核酸分子または請求項 3.0 に記載の前記発現ベクターを含む宿主細胞。

10

【請求項 32】

前記 IL - 2 バリエーションポリペプチドまたは融合タンパク質の発現を促進する条件下において請求項 3.1 に記載の前記宿主細胞を培養することおよび前記融合タンパク質を回収することを含む請求項 1 ~ 2.0 のいずれか一項に記載の融合タンパク質を作製する方法。

【請求項 33】

請求項 3.2 に記載の方法を使用して作製される、単離されたタンパク質。

20

30

40

50