

【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3年3月18日(2021.3.18)

【公表番号】特表2020-506727(P2020-506727A)

【公表日】令和2年3月5日(2020.3.5)

【年通号数】公開・登録公報2020-009

【出願番号】特願2019-563679(P2019-563679)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/62	(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)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	31/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/02	(2006.01)
A 6 1 P	37/06	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	17/02	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	3/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 P	1/16	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	38/02	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 K	47/64	(2017.01)

【F I】

C 1 2 N	15/62	Z N A Z
C 1 2 N	1/15	
C 1 2 N	1/19	
C 1 2 N	1/21	
C 1 2 N	5/10	
C 0 7 K	19/00	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	31/00	
A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	3/00	
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	1/16	
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 K	39/395	D

A 6 1 K 38/02  
A 6 1 K 48/00  
A 6 1 K 47/64

【手続補正書】

【提出日】令和3年2月2日(2021.2.2)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0509

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0509】

本明細書において使用される場合、全ての見出しあは單に編成のためであり、本発明を限定することを一切意図してはいない。いずれの段落の内容も全ての段落に同等に適用可能であり得る。

本発明の態様は以下を含む。

[付記1]

(a) SIRP1 を認識して結合する認識ドメインを含む標的化部分、及び  
(b) 野生型シグナル伝達物質と比べて改善された安全性をもたらす1つ又は複数の変異を野生型シグナル伝達物質と比較すると有している改変型シグナル伝達物質、  
を含み、前記標的化部分及び、改変型シグナル伝達物質が1つ又は複数のリンカーにより連結されていてもよい、キメラタンパク質。

[付記2]

1つ又は複数の追加標的化部分をさらに含む、付記1に記載のキメラタンパク質。

[付記3]

前記1つ又は複数の追加標的化部分が腫瘍細胞上の抗原又は受容体を認識して結合する認識ドメインを含む、付記2に記載のキメラタンパク質。

[付記4]

前記1つ又は複数の追加標的化部分が免疫細胞上の抗原又は受容体を認識して結合する認識ドメインを含む、付記2に記載のキメラタンパク質。

[付記5]

前記免疫細胞がマクロファージ、単球、及び樹状細胞から選択される、付記4に記載のキメラタンパク質。

[付記6]

前記1つ又は複数の追加標的化部分が、PD-L1、PD-L2、PD-1、及びCD1cのうちの1つ又は複数を認識する、付記2～付記5のいずれか一項に記載のキメラタンパク質。

[付記7]

前記認識ドメインが、全長抗体、單一ドメイン抗体、組換え重鎖抗体(VHH)、一本鎖抗体(scFv)、サメ重鎖抗体(VNAR)、マイクロプロテイン(例えばシスティンノットタンパク質、ノッチン)、DARPin、アンチカリン、アドネクチン、アブタマー、Fv、Fab、Fab'、F(ab')2、ペプチド模倣分子、受容体の天然リガンド、又は合成分子を含む、付記1～付記6のいずれか一項に記載のキメラタンパク質。

[付記8]

前記認識ドメインが目的の抗原又は受容体を機能的に調整する、付記1～付記7のいずれか一項に記載のキメラタンパク質。

[付記9]

前記認識ドメインが目的の抗原又は受容体を認識して結合するがその機能を調整しない、付記1～付記8のいずれか一項に記載のキメラタンパク質。

[付記10]

前記改変型シグナル伝達物質が、受容体における、シグナル伝達物質の親和性又は活性を野生型シグナル伝達物質と比べて低下させる1つ又は複数の変異を含む、付記1～付記9のいずれか一項に記載のキメラタンパク質。

[付記11]

前記改変型シグナル伝達物質が、受容体に対する親和性又は活性を野生型シグナル伝達物質と比べて実質的に低下させるか又は除去する1つ又は複数の変異を含む、付記1～付記10のいずれか一項に記載のキメラタンパク質。

[付記12]

前記改変型シグナル伝達物質が、  
(a)受容体に対する親和性を野生型シグナル伝達物質と比べて実質的に低下させるか  
又は除去する1つ又は複数の変異、及び

(b)受容体に対する親和性又は活性を野生型シグナル伝達物質と比べて低下させる1  
つ又は複数の変異

の両方を含み、

前記受容体が互いに異なっている、付記1～付記11のいずれか一項に記載のキメラタ  
ンパク質。

[付記13]

前記1つ又は複数の変異によって活性が減弱している、付記10に記載のキメラタンパ  
ク質。

[付記14]

アゴニスト活性又はアンタゴニスト活性が減弱している、付記13に記載のキメラタン  
パク質。

[付記15]

前記改変型シグナル伝達物質が自身の活性をアゴニスト活性からアンタゴニスト活性へ  
変換する1つ又は複数の変異を含む、付記13又は付記14に記載のキメラタンパク質。

[付記16]

前記変異が、1つ又は複数の標的化部分への結合によって回復可能である親和性又は活  
性の低下をもたらすものである、付記10に記載のキメラタンパク質。

[付記17]

前記変異が、1つ又は複数の標的化部分への結合によって実質的に回復することがない  
親和性又は活性の実質的な低下又は除去をもたらすものである、付記11に記載のキメラ  
タンパク質。

[付記18]

前記改変型シグナル伝達物質が、インターフェロン、インターロイキン、及び腫瘍壞死  
因子のうちの1つ又は複数から選択される、付記1～付記17のいずれか一項に記載のキ  
メラタンパク質。

[付記19]

前記シグナル伝達物質がインターフェロンである、付記1～付記18のいずれか一項に  
記載のキメラタンパク質。

[付記20]

前記キメラタンパク質が、がん、感染症、免疫障害、自己免疫疾患、心血管疾患、創傷  
、虚血関連疾患、神経変性疾患、及び/又は代謝性疾患のうちの1つ又は複数を有する患  
者における使用に適している、付記1～付記19のいずれか一項に記載のキメラタンパク  
質。

[付記21]

(a)SIRP1を認識して結合する認識ドメインを含む第1の標的化部分、  
(b)PD-1を認識して結合する認識ドメインを含む第2の標的化部分、及び  
(c)シグナル伝達物質の受容体における親和性又は活性を野生型シグナル伝達物質と比  
較して低下させる1つ又は複数の変異を有し、該変異は、L153A、R149A、M1  
48A、R144X1、A145X2、R33Aから選択されてもよい、ヒトインターフ

エロン 2を含み、X 1 が A、S、T、Y、L、及び I から選択され、X 2 が G、H、Y、K、及び D から選択され、且つ前記標的化部分及び前記改変型シグナル伝達物質が 1 つ又は複数のリンカーにより連結されていてもよい、キメラタンパク質。[付記 2 2]付記 1 ~ 付記 2 1 のいずれか一項に記載のキメラタンパク質のうちの 1 つをコードする組換え核酸組成物。[付記 2 3]付記 2 2 に記載の核酸を含む宿主細胞。[付記 2 4]付記 1 ~ 付記 2 3 のいずれか一項に記載のキメラタンパク質の有効量を、該キメラタンパク質の投与を必要とする患者に投与することを含むがんの治療方法。[付記 2 5]前記がんが、基底細胞がん、胆管がん、膀胱がん、骨がん、脳及び中枢神経系のがん、乳がん、腹膜がん、子宮頸部がん、緜毛癌、大腸がん、結合組織がん、消化器がん、子宮内膜がん、食道がん、眼のがん、頭頸部がん、胃がん（胃腸がんを含む）、神経膠芽腫、肝細胞癌、肝癌、上皮内新生物、腎臓がん、喉頭がん、白血病、肝臓がん、肺がん（例えば小細胞肺がん、非小細胞肺がん、肺腺癌、及び肺扁平上皮癌）、黒色腫、骨髄腫、神経芽細胞腫、口腔がん（口唇、舌、口、及び咽頭）、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、直腸がん、呼吸器がん、唾腺癌、肉腫、皮膚がん、扁平上皮がん、胃がん、精巣がん、甲状腺がん、子宮又は子宮内膜のがん、泌尿器がん、外陰がん、ホジキンリンパ腫及び非ホジキンリンパ腫並びに B 細胞リンパ腫を含むリンパ腫（低悪性度 / 濾胞性非ホジキンリンパ腫（NHL）、小リンパ球性（SL）NHL、中悪性度 / 濾胞性 NHL、中悪性度びまん性 NHL、高悪性度免疫芽球性 NHL、高悪性度リンパ芽球性 NHL、高悪性度小型非分割細胞 NHL、巨大腫瘤病変 NHL、マントル細胞リンパ腫、AIDS 関連リンパ腫、及びワルデンストレーム型マクログロブリン血症を含む）、慢性リンパ球性白血病（CLL）、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、有毛細胞白血病、慢性骨髄芽球性白血病、並びに他のがん腫及び肉腫、及び移植後リンパ増殖性障害（PTLD）、並びに母斑症に関連する異常血管増殖、浮腫（例えば脳腫瘍に関連する浮腫）、及びメグズ症候群のうちの 1 つ又は複数から選択される、付記 2 4 に記載の方法。[付記 2 6]前記がんが Myc タンパク質を過剰発現する、付記 2 4 又は付記 2 5 に記載の方法。[付記 2 7]前記方法がマクロファージによるがん細胞の貪食を誘導及び / 又は促進する、付記 2 4 ~ 付記 2 6 のいずれか一項に記載の方法。[付記 2 8]医薬として使用される付記 1 ~ 付記 2 7 のいずれか一項に記載のキメラタンパク質。[付記 2 9]がんの治療において使用される付記 1 ~ 付記 2 8 のいずれか一項に記載のキメラタンパク質。[付記 3 0]肝炎の治療において使用される付記 1 ~ 付記 2 9 のいずれか一項に記載のキメラタンパク質。[付記 3 1]医薬の製造における付記 1 ~ 付記 3 0 のいずれか一項に記載のキメラタンパク質の使用。【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】

(a) SIRP1を認識して結合する全長抗体、單一ドメイン抗体、組換え重鎖抗体(VHH)、一本鎖抗体(sCFv)、サメ重鎖抗体(VNAR)、マイクロプロテイン、DARPin、アンチカリン、アドネクチン、アプタマー、Fv、Fab、Fab'、F(ab')、ペプチド模倣分子、受容体の天然リガンド、又は合成分子を含む認識ドメインを含む標的化部分、及び

(b) 野生型シグナル伝達物質と比べて改善された安全性をもたらす1つ又は複数の変異を有している改変型シグナル伝達物質、

を含み、前記シグナル伝達物質がインターフェロンであり、且つ、前記標的化部分と改変型シグナル伝達物質が1つ又は複数のリンクマーにより連結されていてよい、キメラタンパク質。

【請求項2】

免疫細胞上の抗原又は受容体を認識して結合する認識ドメインを含む、1つ又は複数の追加標的化部分をさらに含み、前記免疫細胞がマクロファージ、単球、及び樹状細胞から選択される、請求項1に記載のキメラタンパク質。

【請求項3】

前記1つ又は複数の追加標的化部分が、PD-L1、PD-L2、PD-1、及びC1e c9Aのうちの1つ又は複数を認識する、請求項2に記載のキメラタンパク質。

【請求項4】

前記認識ドメインが目的の抗原又は受容体を機能的に調整する、請求項1に記載のキメラタンパク質。

【請求項5】

前記認識ドメインが目的の抗原又は受容体を認識して結合するがその機能を調整しない、請求項1に記載のキメラタンパク質。

【請求項6】

前記改変型シグナル伝達物質が、シグナル伝達物質の受容体における親和性又は活性を野生型シグナル伝達物質と比べて低下させる1つ又は複数の変異を含む、請求項1に記載のキメラタンパク質。

【請求項7】

前記改変型シグナル伝達物質が、受容体に対する親和性又は活性を野生型シグナル伝達物質と比べて低下させるか又は除去する1つ又は複数の変異を含む、請求項1に記載のキメラタンパク質。

【請求項8】

前記改変型シグナル伝達物質が、

(a) 受容体に対する親和性を野生型シグナル伝達物質と比べて低下させるか又は除去する1つ又は複数の変異、及び

(b) 受容体に対する親和性又は活性を野生型シグナル伝達物質と比べて低下させる1つ又は複数の変異

の両方を含み、

前記(a)における受容体と前記(b)における受容体が互いに異なっている、請求項1に記載のキメラタンパク質。

【請求項9】

前記1つ又は複数の変異によって活性が減弱している、請求項6に記載のキメラタンパク質。

【請求項10】

アゴニスト活性又はアンタゴニスト活性が減弱している、請求項9に記載のキメラタン

パク質。

【請求項 1 1】

前記変異が、1つ又は複数の標的化部分への結合によって回復可能である親和性又は活性の低下をもたらすものである、請求項6に記載のキメラタンパク質。

【請求項 1 2】

前記変異が、1つ又は複数の標的化部分への結合によって回復することができない親和性又は活性の低下又は除去をもたらすものである、請求項7に記載のキメラタンパク質。

【請求項 1 3】

前記インターフェロンが、野生型ヒトイントーフェロン 2 と比べて改善された安全性をもたらす1つ又は複数の変異を有するヒトイントーフェロン 2 である、請求項 1 に記載のキメラタンパク質。

【請求項 1 4】

前記野生型ヒトイントーフェロン 2 と比べて改善された安全性をもたらす1つ又は複数の変異が L 1 5 3 A、R 1 4 9 A、M 1 4 8 A、R 1 4 4 X<sub>1</sub>、A 1 4 5 X<sub>2</sub>、及び R 3 3 A からなる群から選択され、

X<sub>1</sub> が A、S、T、Y、L、及び I から選択され、

X<sub>2</sub> が G、H、Y、K、及び D から選択される、

請求項 1 3 に記載のキメラタンパク質。

【請求項 1 5】

(a) S I R P 1 を認識して結合する認識ドメインを含む第 1 の標的化部分、  
(b) P D - 1 を認識して結合する認識ドメインを含む第 2 の標的化部分、及び  
(c) シグナル伝達物質の受容体における親和性又は活性を野生型シグナル伝達物質と比較して低下させる1つ又は複数の変異を有し、該変異は、L 1 5 3 A、R 1 4 9 A、M 1 4 8 A、R 1 4 4 X<sub>1</sub>、A 1 4 5 X<sub>2</sub>、R 3 3 A から選択されてもよい、ヒトイントーフェロン 2 を含み、

X<sub>1</sub> が A、S、T、Y、L、及び I から選択され、

X<sub>2</sub> が G、H、Y、K、及び D から選択され、且つ

前記第 1 の標的化部分及び前記第 2 の標的化部分からなる群より選択される少なくとも1つの標的化部分と前記ヒトイントーフェロン 2 が1つ又は複数のリンカーにより連結されていてもよい、キメラタンパク質。

キメラタンパク質。

【請求項 1 6】

請求項 1 ~ 請求項 1 5 のいずれか一項に記載のキメラタンパク質を含む、がんの治療において使用するための医薬。

【請求項 1 7】

前記がんが、基底細胞がん、胆管がん、膀胱がん、骨がん、脳及び中枢神経系のがん、乳がん、腹膜がん、子宮頸部がん、緜毛癌、大腸がん、結合組織がん、消化器がん、子宮内膜がん、食道がん、眼のがん、頭頸部がん、胃腸がん、神経膠芽腫、肝癌、肝細胞癌、上皮内新生物、腎臓がん、喉頭がん、白血病、肝臓がん、肺がん、黒色腫、骨髓腫、神経芽細胞腫、口腔がん、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、直腸がん、呼吸器がん、唾液腺癌、肉腫、皮膚がん、扁平上皮がん、胃がん、精巣がん、甲状腺がん、子宮又は子宮内膜のがん、泌尿器がん、外陰がん、リンパ腫、慢性リンパ球性白血病 (C L L)、急性リンパ芽球性白血病 (A L L)、有毛細胞白血病、慢性骨髓芽球性白血病、並びに他のがん腫及び肉腫、及び移植後リンパ増殖性障害 (P T L D)、並びに母斑症に関連する異常血管増殖、及びメグズ症候群のうちの1つ又は複数から選択される、請求項 1 6 に記載の医薬。