

【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、全ての見出しは単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) S I R P 1 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、P D - L 1、P D - L 2、P D - 1、及び C 1 e c 9 A のうちの 1 つ又は複数を経験する、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、単ドメイン抗体、組換え重鎖抗体 (V H H)、一本鎖抗体 (s c F v)、サメ重鎖抗体 (V N A R)、マイクロプロテイン (例えばシステインノットタンパク質、ノッチン)、D A R P i n、アンチカリン、アドネクチン、アプタマー、F v、F a b、F a b'、F (a b') 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、及び腫瘍壊死因子のうちの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つ又は複数を含む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) 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

(b) 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 １、A １ ４ ５ X ２、R ３ ３ A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、絨毛癌、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、巨大腫瘍病変 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（PT
LD）、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、単ドメイン抗体、組換え重鎖抗体 (VHH)、一本鎖抗体 (scFv)、 SAME 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'、Fab')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 つ又は複数のリンカーにより連結されていてもよい、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 C1 ec9A のうちの 1 つ又は複数を経験する、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、野生型ヒトインターフェロン 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ターフェロン 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ターフェロン 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 X₁、A 1 4 5 X₂、及び R 3 3 A からなる群から選択され、

X₁ が A、S、T、Y、L、及び I から選択され、

X₂ 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 X₁、A 1 4 5 X₂、R 3 3 A から選択されてもよい、ヒトインターフェロン 2

を含み、

X₁ が A、S、T、Y、L、及び I から選択され、

X₂ 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ターフェロン 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、絨毛癌、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、骨髄腫、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 (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。