

【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】令和 3 年 10 月 28 日 (2021.10.28)

【公表番号】特表 2020-533273 (P2020-533273A)

【公表日】令和 2 年 11 月 19 日 (2020.11.19)

【年通号数】公開・登録公報 2020-047

【出願番号】特願 2020-503686 (P2020-503686)

【国際特許分類】

C 0 7 K 14/74 (2006.01)

C 0 7 K 19/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/16 (2006.01)

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/7088 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

C 1 2 N 15/12 (2006.01)

C 1 2 N 15/62 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 K 14/74 Z N A

C 0 7 K 19/00

A 6 1 K 38/16

A 6 1 P 37/02

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 31/7088

G 0 1 N 33/53 D

C 1 2 N 15/12

C 1 2 N 15/62 Z

【手続補正書】

【提出日】令和 3 年 9 月 1 日 (2021.9.1)

【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】

少なくとも 1 つのヘテロ二量体を含む、T 細胞調節多量体ポリペプチド (T M M P) であって、

前記少なくとも 1 つのヘテロ二量体が、

(a)

(i) ペプチドエピトープであって、ペプチドは、約 4 アミノ酸 ~ 約 20 アミノ酸の長さを有する、ペプチドエピトープ；および

(i i) 2 ミクログロブリン (2) ポリペプチドである第 1 のクラス I 主要組織適合遺伝子複合体 (M H C) ポリペプチドを含む第 1 のポリペプチド、

(b)

クラス I M H C 重鎖ポリペプチドである第 2 のクラス I M H C ポリペプチドを含む第 2 のポリペプチド、ならびに

(c) 2 つの免疫調節ポリペプチド
を含み、

前記第 1 のポリペプチドおよび / または第 2 のポリペプチドが、前記 2 つの免疫調節ポリペプチドを含み、

前記 2 つの免疫調節ポリペプチドが、それぞれ S E Q I D N O : 1 5 に記載のアミノ酸配列に対して少なくとも 8 5 % のアミノ酸配列同一性を有しかつ S E Q I D N O : 1 5 に記載のアミノ酸配列に対して 1 つまたは複数のアミノ酸置換を有するアミノ酸配列を含む変異インターロイキン 2 (I L - 2) ポリペプチドを含み、

前記変異 I L - 2 ポリペプチドが、I L - 2 受容体 (I L - 2 R) に結合し、バイオレイヤー干渉法 (B L I) アッセイにおいて同一の条件下でアッセイした場合に、S E Q I D N O : 1 5 に記載のアミノ酸配列を含む対照 I L - 2 ポリペプチドの I L - 2 R ポリペプチドに対する結合親和性と比較して、ヒト野生型 I L - 2 R に対する低下した結合親和性を示し、かつ

前記ペプチドエピトープが、W T - 1 ポリペプチド、N Y - E S O - 1 ポリペプチド、サバイピンポリペプチド、変異 p 5 3 ポリペプチド、R a s ポリペプチド、M A G E - A 3 ポリペプチド、M A R T 1 ポリペプチド、サイクリン B 1 ポリペプチド、N - m y c がん原遺伝子 (M Y C N) ポリペプチド、R a s ホモログ遺伝子ファミリーメンバー C (R h o C) ポリペプチド、チロシナーゼ関連タンパク質 - 2 (T R P - 2) 、E T V 6 - A M L ポリペプチド、および前立腺特異的抗原 (P S A) ポリペプチドからなる群より選択されるポリペプチドのエピトープを提示し、

任意で、前記 T M M P が、免疫グロブリン (I g) F c ポリペプチドまたは非 I g スキヤフォールドを含む、

前記 T 細胞調節多量体ポリペプチド (T M M P) 。

【請求項 2】

(a 1) 第 1 のポリペプチドが、N 末端から C 末端の順に、

(i) ペプチドエピトープ、

(i i) 任意のリンカー、および

(i i i) 2 ポリペプチド

を含み、かつ

(b 1) 第 2 のポリペプチドが、N 末端から C 末端の順に、

(i) 第 1 の低親和性 I L - 2 変異ポリペプチド、

(i i) 任意のリンカー、

(i i i) 第 2 の低親和性 I L - 2 変異ポリペプチド、

(i v) 任意のリンカー、

(v) M H C 重鎖ポリペプチド、

(v i) 任意のリンカー、および

(v i i) 変異 I g F c ポリペプチド

を含む、

請求項 1 に記載の T M M P 。

【請求項 3】

(a 1) 第 1 のポリペプチドが、N 末端から C 末端の順に、

(i) ペプチドエピトープ、

(i i) 任意のリンカー、および

(i i i) 2 ポリペプチド

を含み、かつ

(b 1) 第 2 のポリペプチドが、N 末端から C 末端の順に、

(i) M H C 重鎖ポリペプチド、

(i i) 任意のリンカー、

(i i i) 変異 I g F c ポリペプチド、

(i v) 任意のリンカー、

(v) 第 1 の低親和性 I L - 2 変異ポリペプチド、
 (v i) 任意のリンカー、および
 (v i i) 第 2 の低親和性 I L - 2 変異ポリペプチド
 を含む、
請求項 1 に記載の T M M P。

【請求項 4】

M H C クラス I 重鎖ポリペプチドが、H L A - A 重鎖アミノ酸配列、任意で、S E Q I D N O : 5 3 に記載の H L A - A 重鎖配列に対して少なくとも 8 5 % のアミノ酸配列を有する H L A - A 重鎖アミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の T M M P。

【請求項 5】

少なくとも 1 つの低親和性 I L - 2 変異ポリペプチドが、1 ~ 1 0 のアミノ酸置換を有する S E Q I D N O : 1 5 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の T M M P。

【請求項 6】

少なくとも 1 つの低親和性 I L - 2 変異ポリペプチドが、X 1 が H i s 以外の任意のアミノ酸であり、かつ X 2 が P h e 以外の任意のアミノ酸であり、任意で、X 1 が A l a であるか、X 2 が A l a であるか、または X 1 が A l a でありかつ X 2 が A l a である、S E Q I D N O : 2 5 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の T M M P。

【請求項 7】

少なくとも 1 つの低親和性 I L - 2 変異ポリペプチドが、残基 1 6 および残基 4 2 に A l a を含む、請求項 6 に記載の T M M P。

【請求項 8】

2 ポリペプチド中の C y s 残基と、M H C クラス I 重鎖ポリペプチド中の C y s 残基との間にジスルフィド結合を含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の T M M P。

【請求項 9】

2 ポリペプチド中の 1 2 位における C y s 残基と、M H C クラス I 重鎖ポリペプチド中の 2 3 6 位における C y s 残基との間にジスルフィド結合を含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の T M M P。

【請求項 1 0】

第 1 のポリペプチドが、エピトープと 2 ポリペプチドとの間に C y s 含有リンカーを含み、T M M P が、C y s 含有リンカー中の C y s と M H C 重鎖中の C y s との間にジスルフィド結合を含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の T M M P。

【請求項 1 1】

I g F c ポリペプチドが、図 2 - 1 ~ 図 2 - 4 の A ~ G のいずれか 1 つに記載されたヒト I g G 1 F c ポリペプチドに対して少なくとも約 8 5 % のアミノ酸配列同一性を含む、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の T M M P。

【請求項 1 2】

I g F c ポリペプチドが、ヒト I g G 1 F c ポリペプチドの変異体、任意で、図 2 - 1 ~ 図 2 - 4 の A ~ G のいずれか 1 つに記載されたヒト I g G 1 F c ポリペプチドに対して少なくとも約 9 5 % のアミノ酸配列同一性を含むヒト I g G 1 F c ポリペプチドの変異体を含み、任意で、I g F c ポリペプチドが図 2 - 4 の G のアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の T M M P。

【請求項 1 3】

ペプチドエピトープが、W T - 1 ポリペプチドのエピトープを提示する、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の T M M P。

【請求項 1 4】

ペプチドエピトープが、N Y - E S O - 1 ポリペプチドのエピトープを提示する、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の T M M P。

【請求項 15】

ペプチドエピトープが、サバイビンポリペプチドのエピトープを提示する、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の T M M P。

【請求項 16】

請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の第 1 および第 2 のヘテロ二量体を含む T M M P であって、第 1 および第 2 のヘテロ二量体が、同一でありかつ第 1 および第 2 のヘテロ二量体の I g F c ポリペプチド間の 1 つまたは複数のジスルフィド結合によって互いに共有結合している、前記 T M M P。

【請求項 17】

請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の T M M P を含む、薬学的組成物。

【請求項 18】

請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の第 1 および第 2 のポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む、核酸。

【請求項 19】

請求項 18 に記載の核酸を含む、発現ベクター。

【請求項 20】

請求項 18 に記載の核酸または請求項 19 に記載のベクターで形質転換された宿主細胞。

【請求項 21】

T 細胞を、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の T M M P と接触させる段階を含む、インビトロで T 細胞の活性を選択的に調節する方法。

【請求項 22】

個体における癌を治療する方法において使用するための、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の T M M P または請求項 17 に記載の薬学的組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0003

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0003】

概要

本開示は、関連共免疫調節ポリペプチドに対する低い結合親和性を示す免疫調節ポリペプチドを含む T 細胞調節多量体ポリペプチド (T M M P) を提供する。T M M P は、T 細胞の活性を調節するのに、また個体における免疫応答を調節するのに有用である。

[本発明1001]

(a) 第1のポリペプチドおよび (b) 第2のポリペプチドを含む、T 細胞調節多量体ポリペプチドであって、

(a) 第1のポリペプチドは、N 末端から C 末端の順に、(i) エピトープおよび (i i) 第1の主要組織適合遺伝子複合体 (M H C) ポリペプチドを含み、

(b) 第2のポリペプチドは、N 末端から C 末端の順に、(i) 第2の M H C ポリペプチドおよび (i i) 任意選択的に免疫グロブリン (I g) F c ポリペプチドまたは非 I g スキャフォールドを含み、

前記多量体ポリペプチドは1つまたは複数の免疫調節ドメインを含み、前記1つまたは複数の免疫調節ドメインのうちの少なくとも1つは、

(A) 前記第1のポリペプチドの C 末端にあるか、

(B) 前記第2のポリペプチドの N 末端にあるか、

(C) 前記第2のポリペプチドの C 末端にあるか、または、

(D) 前記第1のポリペプチドの C 末端および前記第2のポリペプチドの N 末端にあり

、

前記1つまたは複数の免疫調節ドメインのうちの少なくとも1つは、関連共免疫調節ポリ

ペプチドに対する対応する野生型免疫調節ポリペプチドの親和性と比較して、前記関連共免疫調節ポリペプチドに対する低い親和性を示す変異免疫調節ポリペプチドであり、

前記エピトープは、

(i) 前記 T 細胞調節多量体ポリペプチドが第2の T 細胞に結合する親和性よりも少なくとも25%高い親和性で、前記 T 細胞調節多量体ポリペプチドが第1の T 細胞に結合し、ここで、第1の T 細胞は、前記関連共免疫調節ポリペプチドと、前記エピトープに少なくとも 10^{-7} M の親和性で結合する T 細胞受容体 (T C R) とを、その表面上に発現し、ここで、第2の T 細胞は、前記関連共免疫調節ポリペプチドをその表面上に発現するが、前記エピトープに少なくとも 10^{-7} M の親和性で結合する T C R をその表面上に発現しない

ように、かつ / または、

(i i) 関連共免疫調節ポリペプチドに対する、野生型免疫調節ポリペプチドを含む対照 T 細胞調節多量体ポリペプチドの結合親和性と、前記関連共免疫調節ポリペプチドに対する、前記野生型免疫調節ポリペプチドの変異体を含む前記 T 細胞調節多量体ポリペプチドの結合親和性の比率が、バイオレイヤー干渉法で測定して $1.5 : 1 \sim 10^6 : 1$ の範囲内である

ように、T 細胞上の T C R に少なくとも 10^{-7} M の親和性で結合する、
前記 T 細胞調節多量体ポリペプチド。

[本発明1002]

(a) 前記 T 細胞調節多量体ポリペプチドが、それが前記第2の T 細胞に結合する親和性よりも少なくとも50%、少なくとも2倍、少なくとも5倍、もしくは少なくとも10倍高い親和性で、前記第1の T 細胞に結合する、および / または、

(b) 前記変異免疫調節ポリペプチドが、約 10^{-4} M ~ 約 10^{-7} M、約 10^{-4} M ~ 約 10^{-6} M、約 10^{-4} M ~ 約 10^{-5} M の親和性で、前記共免疫調節ポリペプチドに結合する、および / または、

(c) 関連共免疫調節ポリペプチドに対する、野生型免疫調節ポリペプチドを含む対照 T 細胞調節多量体ポリペプチドの結合親和性と、前記関連共免疫調節ポリペプチドに対する、前記野生型免疫調節ポリペプチドの変異体を含む前記 T 細胞調節多量体ポリペプチドの結合親和性の比率が、バイオレイヤー干渉法で測定して少なくとも $10 : 1$ 、少なくとも $50 : 1$ 、少なくとも $10^2 : 1$ 、もしくは、少なくとも $10^3 : 1$ である、

本発明1001の T 細胞調節多量体ポリペプチド。

[本発明1003]

前記第2のポリペプチドが I g F c ポリペプチドを含み、任意選択的に、前記 I g F c ポリペプチド、任意選択的に、I g G1 F c ポリペプチドが、N297A、L234A、L235A、L234F、L235E、およびP331Sから選択される1つまたは複数のアミノ酸置換を含む、本発明1001または本発明1002の T 細胞調節多量体ポリペプチド。

[本発明1004]

前記第1のポリペプチドが、前記エピトープと前記第1の M H C ポリペプチドとの間にペプチドリンカーを含む、および / または、前記第1のポリペプチドが、前記変異免疫調節ポリペプチドと前記第2の M H C ポリペプチドとの間にペプチドリンカーを含む、本発明1001 ~ 1003 のいずれかの T 細胞調節多量体ポリペプチド。

[本発明1005]

前記変異免疫調節ポリペプチドの2つ以上のコピーを含む、本発明1001 ~ 1004 のいずれかの T 細胞調節多量体ポリペプチド。

[本発明1006]

前記野生型免疫調節ポリペプチドが、I L - 2、4 - 1 B B L、P D - L 1、C D 80、C D 86、I C O S - L、O X - 40 L、F a s L、J A G 1、T G F、C D 70、および I C A M からなる群から選択される、本発明1001 ~ 1005 のいずれかの T 細胞調節多量体ポリペプチド。

[本発明1007]

(a) 前記第1のM H Cポリペプチドが 2 - ミクログロブリンポリペプチドであり、前記第2のM H CポリペプチドがM H CクラスI重鎖ポリペプチドである、または、

(b) 前記第1のM H CポリペプチドがM H CクラスI I 鎖ポリペプチドであり、前記第2のM H CポリペプチドがM H CクラスI I 鎖ポリペプチドである、
本発明1001～1006のいずれかのT細胞調節多量体ポリペプチド。

[本発明1008]

多量体ポリペプチドがF cポリペプチドを含み、前記I g F cポリペプチドが、I g G1 F cポリペプチド、I g G2 F cポリペプチド、I g G3 F cポリペプチド、I g G4 F cポリペプチド、I g A F cポリペプチド、またはI g M F cポリペプチドである、本発明1001～1007のいずれかのT細胞調節多量体ポリペプチド。

[本発明1009]

(a) 前記第1のポリペプチドと前記第2のポリペプチドが非共有結合している、または、

(b) 前記第1のポリペプチドと前記第2のポリペプチドが互いに共有結合しており、任意選択的に、前記共有結合はジスルフィド結合を介している、
本発明1001～1008のいずれかのT細胞調節多量体ポリペプチド。

[本発明1010]

前記エピトープががんエピトープである、本発明1001～1009のいずれかのT細胞調節多量体ポリペプチド。

[本発明1011]

前記第1のポリペプチドと前記第2のポリペプチドの一方がI g F cポリペプチドを含み、前記I g F cポリペプチドには薬物がコンジュゲートしている、本発明1001～1010のいずれかのT細胞調節多量体ポリペプチド。

[本発明1012]

結合親和性がバイオレイヤー干渉法で測定される、本発明1001～1011のいずれかのT細胞調節多量体ポリペプチド。

[本発明1013]

(A) 第1のヘテロ二量体および(B) 第2のヘテロ二量体を含む、多量体T細胞調節ポリペプチドであって、

(A) 第1のヘテロ二量体は、(a) 第1のポリペプチドおよび(b) 第2のポリペプチドを含み、

(a) 第1のポリペプチドは、(i) ペプチドエピトープおよび(i i) 第1の主要組織適合遺伝子複合体(M H C) ポリペプチドを含み、

(b) 第2のポリペプチドは、(i) 第2のM H Cポリペプチドを含み、

前記第1のヘテロ二量体は、1つまたは複数の免疫調節ポリペプチドを含み、

(B) 第2のヘテロ二量体は、(a) 第1のポリペプチドおよび(b) 第2のポリペプチドを含み、

(a) 第1のポリペプチドは、(i) ペプチドエピトープおよび(i i) 第1のM H Cポリペプチドを含み、

(b) 第2のポリペプチドは、(i) 第2のM H Cポリペプチドを含み、

前記第2のヘテロ二量体は、1つまたは複数の免疫調節ポリペプチドを含み、

前記第1のヘテロ二量体と第2のヘテロ二量体は互いに共有結合している、
前記多量体T細胞調節ポリペプチド。

[本発明1014]

前記第1のヘテロ二量体の前記免疫調節ポリペプチドと前記第2のヘテロ二量体の前記免疫調節ポリペプチドの両方が、I L - 2、4 - 1 B B L、P D - L1、C D80、C D86、I C O S - L、O X - 40 L、F a s L、J A G1、T G F、C D70、およびI C A Mからなる群から選択される、本発明1013の多量体T細胞調節ポリペプチド。

[本発明1015]

本発明1001～1014のいずれかのT細胞調節多量体ポリペプチドの前記第1および前記第2

のポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む、1種または複数種の核酸。

[本発明1016]

(a 1) 本発明1001 ~ 1014のいずれかの T 細胞調節多量体ポリペプチドと、

(b 1) 薬学的に許容される賦形剤と

を含む、または、

(a 2) 本発明1015の1種または複数種の核酸と、

(b 2) 薬学的に許容される賦形剤と

を含む、

組成物。

[本発明1017]

本発明1001 ~ 1014のいずれかの T 細胞調節多量体ポリペプチドの有効量を個体に投与する段階を含む、個体における免疫応答を調節するための方法であって、

前記投与する段階は、エピトープ特異的 T 細胞応答およびエピトープ非特異的 T 細胞応答を誘導し、

前記エピトープ特異的 T 細胞応答と前記エピトープ非特異的 T 細胞応答の比率が少なくとも2 : 1である、

前記方法。

[本発明1018]

標的 T 細胞および非標的 T 細胞を含む T 細胞の混合集団を本発明1001 ~ 1014のいずれかの多量体ポリペプチドと接触させる段階を含む、共刺激ポリペプチドを標的 T 細胞へと選択的に送達するための方法であって、

前記標的 T 細胞は、前記多量体ポリペプチド内に存在するエピトープに特異的であり、

前記接触させる段階は、前記多量体ポリペプチド内に存在する前記共刺激ポリペプチドを前記標的 T 細胞へと送達する、

前記方法。

[本発明1019]

個体から得た T 細胞の混合集団において、目的のエピトープに結合する標的 T 細胞の存在を検出するための方法であって、

(a) T 細胞の前記混合集団を本発明1001 ~ 1014のいずれかの多量体ポリペプチドとインビトロで接触させる段階であって、前記多量体ポリペプチドは前記目的のエピトープを含む、段階と、

(b) 前記接触させる段階に応答した T 細胞の活性化および / または増殖を検出する段階であって、活性化および / または増殖 T 細胞は前記標的 T 細胞の存在を示す、段階と、を含む、前記方法。

[本発明1020]

関連共免疫調節ポリペプチドに対する対応する親野生型免疫調節ポリペプチドの親和性と比較して、前記関連共免疫調節ポリペプチドに対する低い親和性を示す1つまたは複数の変異免疫調節ポリペプチドを含む T 細胞調節多量体ポリペプチドを得るための方法であって、

前記方法は、複数のメンバーを含む T 細胞調節多量体ポリペプチドのライブラリから、前記関連共免疫調節ポリペプチドに対する低い親和性を示すメンバーを選択する段階を含み、

前記複数のメンバーは、(a) 第1のポリペプチドおよび (b) 第2のポリペプチドを含み、

(a) 第1のポリペプチドは、(i) エピトープおよび (i i) 第1の主要組織適合遺伝子複合体 (M H C) ポリペプチドを含み、

(b) 第2のポリペプチドは、(i) 第2の M H C ポリペプチドおよび (i i) 任意選択的に免疫グロブリン (I g) F c ポリペプチドまたは非 I g スキャフォールドを含み、

前記ライブラリの前記メンバーは、前記第1のポリペプチド、前記第2のポリペプチド、または、前記第1のポリペプチドと前記第2のポリペプチドの両方の内部に存在する複数の

変異免疫調節ポリペプチドを含む、
前記方法。

[本発明1021]

関連共免疫調節ポリペプチドに対する対応する親野生型免疫調節ポリペプチドの親和性
と比較して、前記関連共免疫調節ポリペプチドに対する低い親和性を示す1つまたは複数
の変異免疫調節ポリペプチドを含むT細胞調節多量体ポリペプチドを得るための方法であ
って、

(A) 複数のメンバーを含むT細胞調節多量体ポリペプチドのライブラリを提供する段
階であって、

前記複数のメンバーは、(a) 第1のポリペプチドおよび(b) 第2のポリペプチドを
含む、

(a) 第1のポリペプチドは、(i) エピトープおよび(ii) 第1の主要組織適合遺
伝子複合体(MHC) ポリペプチドを含み、

(b) 第2のポリペプチドは、(i) 第2のMHC ポリペプチドおよび(ii) 任意選
択的に免疫グロブリン(Ig)Fcポリペプチドまたは非Igスキファールドを含み、

前記ライブラリの前記メンバーは、前記第1のポリペプチド、前記第2のポリペプチド
、または、前記第1のポリペプチドと前記第2のポリペプチドの両方の内部に存在する複数
の変異免疫調節ポリペプチドを含む、

段階、および

(B) 前記関連共免疫調節ポリペプチドに対する低い親和性を示すメンバーを前記ライ
ブラリから選択する段階

を含む、前記方法。