

【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】WO2020/252418  
 【公表番号】特表2022-536345(P2022-536345A)  
 【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2021-573421(P2021-573421)

【国際特許分類】

10

C 1 2 N 15/12(2006.01)

C 0 7 K 14/55(2006.01)

C 0 7 K 19/00(2006.01)

C 0 7 K 16/30(2006.01)

C 1 2 N 15/62(2006.01)

C 1 2 N 15/63(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)

20

C 1 2 P 21/02(2006.01)

A 6 1 K 38/20(2006.01)

A 6 1 K 45/00(2006.01)

A 6 1 K 39/395(2006.01)

A 6 1 P 31/00(2006.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 P 37/02(2006.01)

A 6 1 P 37/04(2006.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

A 6 1 K 47/68(2017.01)

30

A 6 1 K 47/55(2017.01)

A 6 1 K 47/65(2017.01)

C 1 2 N 15/13(2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/12

C 0 7 K 14/55 Z N A

C 0 7 K 19/00

C 0 7 K 16/30

C 1 2 N 15/62 Z

C 1 2 N 15/63 Z

40

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 1 2 P 21/02 C

A 6 1 K 38/20

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 39/395 V

A 6 1 K 39/395 E

A 6 1 K 39/395 D

50

A 6 1 K 39/395 C  
 A 6 1 K 39/395 N  
 A 6 1 K 39/395 L  
 A 6 1 P 31/00  
 A 6 1 P 35/00  
 A 6 1 P 37/02  
 A 6 1 P 37/04  
 A 6 1 P 43/00 1 1 1  
 A 6 1 K 47/68  
 A 6 1 K 47/55  
 A 6 1 K 47/65  
 C 1 2 N 15/13

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】

20

【特許請求の範囲】

【請求項1】

単離されたインターロイキン-2(IL-2)バリエーションポリペプチドであって、アミノ酸残基の位置R38、T41、F42、F44、E62、P65、E68、Y107、またはS125の1つまたは複数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IL-2バリエーションポリペプチドであり、配列番号3で表されるポリペプチドと比較して、IL-2Rに結合できず、もはやTreg細胞を優先的に活性化しないが、IL-2R複合体に結合して活性化する能力を保持する、IL-2バリエーションポリペプチド。

【請求項2】

30

単離されたIL-2バリエーションポリペプチドであって、アミノ酸残基の位置R38、T41、F42、F44、E62、P65、E68、Y107、またはS125の1つまたは複数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IL-2バリエーションポリペプチドであり、配列番号3で表されるポリペプチドと比較して、より低いTreg活性を伴うIL-2Rへの結合の減少を示すが、IL-2R複合体への結合および活性化の能力を保持する、IL-2バリエーションポリペプチド。

【請求項3】

単離されたIL-2バリエーションポリペプチドであって、アミノ酸残基の位置R38、T41、F42、F44、E62、P65、E68、Y107、またはS125の1つまたは複数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IL-2バリエーションポリペプチドであり、配列番号3で表されるポリペプチドと比較して、Treg活性の増加を伴うIL-2Rへの結合の増強を示す、IL-2バリエーションポリペプチド。

40

【請求項4】

単離されたIL-2バリエーションポリペプチドであって、アミノ酸残基の位置L19、D20、S125またはQ126の1つまたは複数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IL-2バリエーションポリペプチドであり、配列番号3で表されるポリペプチドと比較して、IL-2R複合体を活性化する能力の低下を示す、IL-2バリエーションポリペプチド。

【請求項5】

単離されたIL-2バリエーションポリペプチドであって、1つのアミノ酸残基の位置S1

50

25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み、配列番号3で表されるポリペプチドと比較して、タンパク質の発現および純度の向上を示す、IL-2バリエーションポリペプチド。

【請求項6】

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、L19Yの置換、38位におけるR38A、R38F、R38Gの置換、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、62位におけるE62A、E62F、E62H、およびE62Lの置換、65位におけるP65A、P65E、P65G、P65H、P65K、P65N、P65Q、P65Rの置換、68位におけるE68E、E68F、E68H、E68L、およびE68P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、126位におけるQ126Eの置換、ならびにN末端における5、6、7、8、9、10もしくは11個のアミノ酸の欠失変異体またはこれらの置換もしくは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1～5のいずれか一項に記載のIL-2バリエーションポリペプチド。

10

【請求項7】

配列番号3のアミノ酸残基の位置P65およびS125における2つのアミノ酸置換を含む、請求項1～6のいずれか一項に記載のIL-2バリエーションポリペプチド。

【請求項8】

配列番号3のアミノ酸残基の位置L19、P65およびS125における3つのアミノ酸置換を含む、請求項1～6のいずれか一項に記載のIL-2バリエーションポリペプチド。

20

【請求項9】

配列番号31～66および配列番号111～120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、請求項1～8のいずれか一項に記載のIL-2バリエーションポリペプチド。

【請求項10】

配列番号3と少なくとも約70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、または99%同一であるアミノ酸配列を含む単離されたIL-2バリエーションポリペプチドであって、配列番号3で表されるポリペプチドと比較して、もはやTreg細胞を優先的に活性化しないが、IL-2受容体複合体を活性化する能力を保持する、IL-2バリエーションポリペプチド。

30

【請求項11】

1) 請求項1～10に記載のいずれかに記載の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。

【請求項12】

前記IL-2バリエーションポリペプチドが、二量体または単量体のいずれかの形態で、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11に記載の単離された融合タンパク質。

【請求項13】

前記IL-2バリエーションポリペプチドが、二量体または単量体のいずれかの形態で、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11に記載の単離された融合タンパク質。

40

【請求項14】

前記異種タンパク質が、前記IL-2バリエーションポリペプチドの循環半減期を増加させる、請求項11～13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15】

前記異種タンパク質が、前記IL-2バリエーションポリペプチドの発現レベルおよび全体的な純度を高める、請求項11～13のいずれか一項に記載の単離された融合タンパク質。

50

## 【請求項 16】

前記異種タンパク質がマーカーまたはタグまたはターゲティング部分として機能する、請求項 11 ~ 13 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 17】

前記異種タンパク質が、ヒト IgG1 Fcドメイン、ヒト IgG2 Fcドメイン、ヒト IgG3 Fcドメイン、ヒト IgG4 Fcドメイン、IgA Fcドメイン、IgD Fcドメイン、IgE Fcドメイン、IgG Fcドメイン、および IgM Fcドメインからなる群より選択される Fcドメインである、請求項 11 ~ 16 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 18】

前記 Fcドメインが、エフェクター機能がサイレンシングされた、かつ/または、半減期を延長する機能を有する Fcドメインである、請求項 17 に記載の単離された融合タンパク質。

10

## 【請求項 19】

前記 Fcドメインが、配列番号 7 ~ 10 および配列番号 134 ~ 135 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有する Fcドメインである、請求項 17 ~ 18 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 20】

前記融合タンパク質が、配列番号 67 ~ 107 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、請求項 11 ~ 16 のいずれか一項に記載の単離された融合タンパク質。

20

## 【請求項 21】

前記異種タンパク質が、腫瘍関連抗原 (TAA) 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の形態でのターゲティング部分である、請求項 11 ~ 16 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 22】

前記抗体、または抗体断片が、PD-1 アンタゴニスト抗体、PD-L1 アンタゴニスト抗体、TIGIT アンタゴニスト抗体、CTLA-4 アンタゴニスト抗体、CD20 アンタゴニスト抗体、Her-2/neu アンタゴニスト抗体、EGFR アンタゴニスト抗体、FAP アンタゴニスト抗体、インテグリン 4 7 に対する抗炎症抗体、TNF アンタゴニスト抗体、およびアゴニスト CD40 抗体からなる群より選択される、請求項 21 に記載の単離された融合タンパク質。

30

## 【請求項 23】

前記抗体が、線維芽細胞活性化タンパク質 (FAP) アンタゴニスト抗体または抗体断片である、請求項 22 に記載の単離された融合タンパク質。

## 【請求項 24】

前記抗体が、配列番号 136 および 137 に記載の重鎖および軽鎖アミノ酸配列を含むヒト化アンタゴニスト FAP 抗体である、請求項 23 に記載の単離された融合タンパク質。

## 【請求項 25】

前記異種タンパク質が、免疫チェックポイント調節因子に対する抗体または抗体断片である、請求項 21 に記載の単離された融合タンパク質。

40

## 【請求項 26】

前記抗体が Programmed Death-1 (PD-1) アンタゴニスト抗体または抗体断片である、請求項 25 に記載の単離された融合タンパク質。

## 【請求項 27】

前記抗体が、配列番号 138 および 139 に記載の重鎖および軽鎖アミノ酸配列、配列番号 140 および 141 に記載の重鎖および軽鎖アミノ酸配列、配列番号 142 および 143 に記載の重鎖および軽鎖アミノ酸配列、配列番号 144 および 145 に記載の重鎖および軽鎖アミノ酸配列、ならびに配列番号 146 および 147 に記載の重鎖および軽鎖ア

50

ミノ酸配列を含む抗体から選択されるアンタゴニストヒト化PD-1抗体である、請求項26に記載の単離された融合タンパク質。

【請求項28】

前記IL-2バリエーションポリペプチドが、二量体または単量体のいずれかの形態で、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11～27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29】

前記IL-2バリエーションポリペプチドが、二量体または単量体のいずれかの形態で、ペプチドリンカーを通して前記異種タンパク質に融合されている、請求項28に記載の単離された融合タンパク質。

10

【請求項30】

前記ペプチドリンカーが1～40個のアミノ酸を含む、請求項29に記載の融合タンパク質。

【請求項31】

薬剂的に許容できる担体と混合して請求項1～30のいずれか一項に記載のIL-2バリエーションポリペプチドまたは単離された融合タンパク質を含む医薬組成物。

【請求項32】

対象における疾患または感染症を治療するための、請求項31に記載の医薬組成物。

【請求項33】

前記疾患ががんである、請求項32に記載の医薬組成物。

20

【請求項34】

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33に記載の医薬組成物。

【請求項35】

請求項1～30のいずれか一項に記載の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をコードする単離された核酸分子。

【請求項36】

請求項35に記載の前記核酸分子を含む発現ベクター。

【請求項37】

請求項36に記載の前記核酸分子を含む宿主細胞。

30

【請求項38】

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37に記載の前記宿主細胞を培養することおよび前記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を回収することを含む請求項1～30のいずれか一項に記載の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を作製する方法。

【請求項39】

請求項38に記載の前記方法で作製される、単離された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。

40