

【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5年11月22日(2023.11.22)

【国際公開番号】WO2021/097376

【公表番号】特表2023-503258(P2023-503258A)

【公表日】令和5年1月27日(2023.1.27)

【年通号数】公開公報(特許)2023-017

【出願番号】特願2022-527993(P2022-527993)

【国際特許分類】

10

A 6 1 K 38/19(2006.01)

C 0 7 K 19/00(2006.01)

C 0 7 K 14/54(2006.01)

C 0 7 K 14/56(2006.01)

C 0 7 K 14/565(2006.01)

C 0 7 K 14/57(2006.01)

C 0 7 K 14/55(2006.01)

C 0 7 K 14/495(2006.01)

C 0 7 K 14/52(2006.01)

C 0 7 K 14/765(2006.01)

20

C 0 7 K 14/79(2006.01)

C 0 7 K 16/24(2006.01)

C 1 2 N 15/12(2006.01)

C 1 2 N 15/13(2006.01)

C 1 2 N 15/14(2006.01)

C 1 2 N 15/19(2006.01)

C 1 2 N 15/21(2006.01)

C 1 2 N 15/22(2006.01)

C 1 2 N 15/23(2006.01)

C 1 2 N 15/24(2006.01)

30

C 1 2 N 15/26(2006.01)

C 1 2 N 15/28(2006.01)

C 0 7 K 14/525(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)

C 1 2 P 21/02(2006.01)

40

A 6 1 K 45/00(2006.01)

A 6 1 K 38/20(2006.01)

A 6 1 K 38/21(2006.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

A 6 1 P 31/12(2006.01)

A 6 1 K 47/64(2017.01)

A 6 1 K 47/68(2017.01)

A 6 1 K 47/65(2017.01)

A 6 1 K 39/395(2006.01)

50

【 F I 】

A 6 1 K 38/19		
C 0 7 K 19/00	Z N A	
C 0 7 K 14/54		
C 0 7 K 14/56		
C 0 7 K 14/565		
C 0 7 K 14/57		
C 0 7 K 14/55		
C 0 7 K 14/495		
C 0 7 K 14/52		
C 0 7 K 14/765		10
C 0 7 K 14/79		
C 0 7 K 16/24		
C 1 2 N 15/12		
C 1 2 N 15/13		
C 1 2 N 15/14		
C 1 2 N 15/19		
C 1 2 N 15/21		
C 1 2 N 15/22		
C 1 2 N 15/23		
C 1 2 N 15/24		20
C 1 2 N 15/26		
C 1 2 N 15/28		
C 0 7 K 14/525		
C 1 2 N 15/62	Z	
C 1 2 N 15/63	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 1 2 P 21/02	C	
A 6 1 K 45/00		30
A 6 1 K 38/20		
A 6 1 K 38/21		
A 6 1 P 35/00		
A 6 1 P 43/00	1 2 1	
A 6 1 P 31/12		
A 6 1 K 47/64		
A 6 1 K 47/68		
A 6 1 K 47/65		
A 6 1 K 39/395	Y	

【 手続補正書 】

【 提出日 】 令和5年11月13日(2023.11.13)

【 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 】

第 2 ポリペプチドに共有結合または非共有結合で結合している融合ポリペプチドを含む

医薬組成物であって、

前記融合ポリペプチドが、サイトカインポリペプチド [ A ]、阻止部分 [ D ]、半減期延長部分 [ H ] 及びプロテアーゼ切断可能ポリペプチドリinkerを含み；

前記第 2 ポリペプチドと前記融合ポリペプチドの前記阻止部分とは相補的であり、一緒になって、前記サイトカインについての、抗体の F a b 断片である機能性結合部位を形成し；

前記サイトカインポリペプチドが、I L - 2 ポリペプチドであり；

前記阻止部分が、V H - C H 1 であり、前記第 2 ポリペプチドが、相補的 V L - C L を含むか、または前記阻止部分が V L - C L であり、前記第 2 ポリペプチドが相補的な V H - C H 1 を含む；

前記半減期延長部分が、血清アルブミンまたは血清アルブミン結合ドメイン、例えば、ヒト血清アルブミンまたはヒト血清アルブミンに結合する抗原結合ポリペプチドであり；

前記サイトカインポリペプチド、前記阻止部分及び半減期延長部分が、前記プロテアーゼ切断可能ポリペプチドリinkerによって機能可能に連結されており、前記融合ポリペプチドが、弱化した I L - 2 - 受容体賦活作用を有し、前記融合ポリペプチドの前記 I L - 2 - 受容体賦活作用は、前記プロテアーゼ切断可能ポリペプチドリinkerの切断によって生成した I L - 2 ポリペプチドを含有するポリペプチドの I L - 2 - 受容体賦活作用に比べて約 1 0 分の 1 以下である、前記医薬組成物。

【請求項 2】

前記融合ポリペプチドが、式：

[ A ] - [ L 1 ] - [ H ] - [ L 2 ] - [ D ]、

[ D ] - [ L 2 ] - [ H ] - [ L 1 ] - [ A ]、

[ A ] - [ L 1 ] - [ D ] - [ L 2 ] - [ H ]、

[ H ] - [ L 2 ] - [ D ] - [ L 1 ] - [ A ]、

[ H ] - [ L 1 ] - [ A ] - [ L 2 ' ] - [ D ]、または

[ D ] - [ L 1 ] - [ A ] - [ L 2 ' ] - [ H ]

を有し；

[ A ] は、前記 I L - 2 ポリペプチドであり、[ D ] は、前記阻止部分であり、[ H ] は、前記半減期延長部分であり、[ L 1 ] は、プロテアーゼ切断可能ポリペプチドリinkerであり、[ L 2 ] は、任意選択的にプロテアーゼ切断可能であるポリペプチドリinkerであり、[ L 2 ' ] は、プロテアーゼ切断可能ポリペプチドリinkerである、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

前記融合ポリペプチドが、式：[ A ] - [ L 1 ] - [ H ] - [ L 2 ] - [ D ] を有する、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記融合ポリペプチドが、V H - C H 1 を含む、前記第 2 ポリペプチドが V L - C L を含む、先行請求項のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記融合ポリペプチドが、V L - C L を含む、前記第 2 ポリペプチドが、V H - C H 1 を含む、先行請求項のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記プロテアーゼ切断可能リンカーが、配列番号 6 0 9 のアミノ酸配列を含む、先行請求項のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記プロテアーゼ切断可能ポリペプチドリinkerの切断によって生成された前記 I L - 2 ポリペプチドが、前記半減期延長部分も前記 I L - 2 阻止部分も含有しない、先行請求項のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記第 2 ポリペプチドが、配列番号 2 6 3、配列番号 2 6 4 または配列番号 3 3 3 から

10

20

30

40

50

なる群から選択されるアミノ酸配列を含む、先行請求項のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項9】

(i) 前記融合ポリペプチドが、配列番号286、325、362、363、579、581もしくは582からなる群から選択されるアミノ酸配列、または配列番号286、325、362、363、579、581もしくは582との少なくとも80%同一性を有するアミノ酸配列を含む；及び

(ii) 前記第2ポリペプチドが、配列番号263、配列番号264もしくは配列番号333からなる群から選択されるアミノ酸配列、または配列番号263、配列番号264もしくは配列番号333との少なくとも80%同一性を有するアミノ酸配列を含む、先行請求項のいずれか1項に記載の医薬組成物。

10

【請求項10】

医薬組成物であって、

(i) サイトカインポリペプチド[A]、阻止部分[D]、任意選択の半減期延長部分[H]、及びプロテアーゼ切断可能ポリペプチドリンカーを含む、融合ポリペプチド；ならびに

(ii) 第2治療剤

を含み、前記サイトカインポリペプチドと、前記阻止部分と、存在する場合の前記任意選択の半減期延長要素とが前記プロテアーゼ切断可能ポリペプチドリンカーによって機能可能に連結されており、前記融合ポリペプチドが、弱化したサイトカイン受容体賦活作用を有し、前記融合ポリペプチドの前記サイトカイン受容体賦活作用が、

20

前記プロテアーゼ切断可能リンカーの切断によって生成した前記サイトカインポリペプチドを含有するポリペプチドのサイトカイン受容体賦活作用に比べて約10分の1以下である、前記医薬組成物。

【請求項11】

前記サイトカインポリペプチドが、

IL-2、IL-7、IL-12、IL-15、IL-18、IL-21、IL-23、TGF、インターフェロンアルファ、インターフェロンベータ、インターフェロンガンマ、TNF、TGFベータ、CXCL10、CCL19、CCL20、CCL21、または上記のいずれかのムテイン、多様体、活性断片もしくはサブユニット

30

からなる群から選択される、請求項10に記載の医薬組成物。

【請求項12】

前記サイトカインポリペプチドが、IL-2、IL-12、インターフェロンアルファ、インターフェロンベータ、または上記のいずれかのムテイン、多様体、活性断片もしくはサブユニットである、請求項11に記載の医薬組成物。

【請求項13】

前記融合ポリペプチドが、式：

[A] - [L1] - [H] - [L2] - [D]

[D] - [L2] - [H] - [L1] - [A]

[A] - [L1] - [D] - [L2] - [H]

[H] - [L2] - [D] - [L1] - [A]

[H] - [L1] - [A] - [L2'] - [D]

[D] - [L1] - [A] - [L2'] - [H]

40

〔式中、[A]はサイトカインポリペプチドであり、[D]は阻止部分であり、[H]は半減期延長部分であり、[L1]はプロテアーゼ切断可能ポリペプチドリンカーであり、[L2]は、任意選択的にプロテアーゼ切断可能であるポリペプチドリンカーであり、[L2']はプロテアーゼ切断可能ポリペプチドリンカーである〕

を有する、請求項10～12のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項14】

前記第2治療剤が、

50

第2サイトカインポリペプチド〔A〕、阻止部分〔D〕、任意選択の半減期延長要素〔H〕、及びプロテアーゼ切断可能ポリペプチドリンカー〔L〕の各々を少なくとも1つずつ含む第2融合ポリペプチドであり、前記サイトカインポリペプチドと、前記サイトカイン阻止部分と、存在する場合の前記任意選択の半減期延長要素とが前記プロテアーゼ切断可能ポリペプチドリンカーによって機能可能に連結されており、前記融合ポリペプチドが、弱化したサイトカイン受容体賦活作用を有し、前記融合ポリペプチドの前記サイトカイン受容体賦活作用が、

前記プロテアーゼ切断可能リンカーの切断によって生成した前記サイトカインポリペプチドを含有するポリペプチドのサイトカイン受容体賦活作用に比べて約10分の1以下である、請求項10～13のいずれか1項に記載の医薬組成物

10

【請求項15】

前記第2サイトカインポリペプチドが、IL-2、IL-7、IL-12、IL-15、IL-18、IL-21、IL-23、TGF、インターフェロナルファ、インターフェロンベータ、インターフェロンガンマ、TNF、TGFベータ、CXCL10、CCL19、CCL20、CCL21、そのムテイン及びその活性断片

からなる群から選択される、請求項13に記載の医薬組成物。

【請求項16】

前記第2サイトカインポリペプチドが、IL-2、IL-12、インターフェロナルファ、インターフェロンベータ、または上記のいずれかのムテインもしくは活性断片である、請求項14に記載の医薬組成物。

20

【請求項17】

前記第2融合ポリペプチドが、式：

〔A〕-〔L1〕-〔H〕-〔L2〕-〔D〕

〔D〕-〔L2〕-〔H〕-〔L1〕-〔A〕

〔A〕-〔L1〕-〔D〕-〔L2〕-〔H〕

〔H〕-〔L2〕-〔D〕-〔L1〕-〔A〕

〔H〕-〔L1〕-〔A〕-〔L2'〕-〔D〕

〔D〕-〔L1〕-〔A〕-〔L2'〕-〔H〕

30

〔式中、〔A〕はサイトカインポリペプチドであり、〔D〕は阻止部分であり、〔H〕は半減期延長部分であり、〔L1〕はプロテアーゼ切断可能ポリペプチドリンカーであり、〔L2〕は、任意選択的にプロテアーゼ切断可能であるポリペプチドリンカーであり、〔L2'〕はプロテアーゼ切断可能ポリペプチドリンカーである〕

を有する、請求項13～16のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項18】

前記第1融合ポリペプチドがIL-2ポリペプチドを含み、前記第2融合ポリペプチドが、異なるIL-2ポリペプチド、IL-12ポリペプチド、インターフェロナルファポリペプチド、インターフェロンベータポリペプチド、または上記のいずれかのムテインもしくは活性断片を含む、請求項10～17のいずれか1項に記載の医薬組成物。

40

【請求項19】

前記第1融合ポリペプチドがIL-12ポリペプチドを含み、前記第2融合ポリペプチドが、異なるIL-12ポリペプチド、IL-2ポリペプチド、インターフェロナルファポリペプチド、インターフェロンベータポリペプチド、または上記のいずれかのムテインもしくは活性断片を含む、請求項10～18のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項20】

前記第1融合ポリペプチドがインターフェロナルファポリペプチドまたはインターフェロンベータポリペプチドを含み、前記第2融合ポリペプチドが、異なるインターフェロナルファポリペプチド、異なるインターフェロンベータポリペプチド、IL-2ポリペプチド、IL-12ポリペプチド、または上記のいずれかのムテインもしくは活性断片を

50

含む、請求項 10 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

付加的な第 3 治療剤をさらに含む、請求項 10 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

前記第 2 治療剤が、がんを治療するための薬剤である、請求項 10 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 23】

前記第 2 治療剤が免疫調節剤である、請求項 10 ~ 22 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 24】

前記第 2 治療剤が、化学療法剤、放射線療法、免疫療法剤、T細胞アゴニストサイトカイン、CAR-T、抗体-薬物複合体、または腫瘍溶解性ウイルス療法である、請求項 10 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 25】

各プロテアーゼ切断可能ポリペプチドリンカーが独立して、カリクレイン、トロンビン、キマーゼ、カルボキシペプチダーゼ A、カテプシン G、カテプシン L、エラスターゼ、PR-3、グランザイム M、カルパイン、マトリックスメタロプロテアーゼ (MMP)、ADAM、FAP、カテプシン L、プラスミノゲン活性化因子、カテプシン、カスパーゼ、トリプターゼ及び腫瘍細胞表面プロテアーゼからなる群から選択されるプロテアーゼによって切断されることができる配列を含む、請求項 10 ~ 24 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 26】

前記半減期延長要素が、血清アルブミン結合ドメイン、血清アルブミン、トランスフェリンもしくは免疫グロブリン Fc、またはその断片を含む、請求項 10 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 27】

前記阻止要素が、前記サイトカインポリペプチドに結合する抗体または抗体の抗原結合性断片を含む、請求項 10 ~ 26 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 28】

前記融合ポリペプチドが、配列番号 257 ~ 300、302 ~ 317、325 ~ 353、355 ~ 365、366、372 ~ 381、383 ~ 385、388 ~ 420、579 ~ 608、636 ~ 646、368 ~ 371、434 ~ 440、453 ~ 519、523 ~ 538、421 ~ 430 及び 539 ~ 578 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 10 ~ 27 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 29】

前記第 2 治療剤が、配列番号 257 ~ 300、302 ~ 317、325 ~ 353、355 ~ 365、366、372 ~ 381、383 ~ 385、388 ~ 420、579 ~ 608、636 ~ 646、368 ~ 371、434 ~ 440、453 ~ 519、523 ~ 538、421 ~ 430 及び 539 ~ 578 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む第 2 融合タンパク質であり、前記第 2 融合タンパク質が同じでない、請求項 10 ~ 28 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 30】

前記融合ポリペプチドが第 2 ポリペプチドに共有結合または非共有結合で結合している、請求項 10 ~ 29 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 31】

前記第 2 ポリペプチド鎖と前記融合ポリペプチドの前記阻止部分とが相補的であり、一

10

20

30

40

50

緒になって機能性結合部位を形成する、請求項 3.0 に記載の医薬組成物。

【請求項 3.2】

前記機能性結合部位が、前記融合ポリペプチド中に含有される前記サイトカインポリペプチドに対する特異性を有する、請求項 3.1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3.3】

前記機能性結合部位が抗体の Fab 断片である、請求項 3.0 ~ 3.2 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 3.4】

前記第 1 融合ポリペプチドが二量体化する、請求項 3.0 ~ 3.2 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 3.5】

医薬組成物であって、

(i) 配列番号 257 ~ 300、302 ~ 317、325 ~ 353、355 ~ 365、366、372 ~ 381、383 ~ 385、388 ~ 420、579 ~ 608、636 ~ 646、368 ~ 371、434 ~ 440、453 ~ 519、523 ~ 538、421 ~ 430 及び 539 ~ 578 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む第 1 融合ポリペプチド、ならびに

(ii) 配列番号 257 ~ 300、302 ~ 317、325 ~ 353、355 ~ 365、366、372 ~ 381、383 ~ 385、388 ~ 420、579 ~ 608、636 ~ 646、368 ~ 371、434 ~ 440、453 ~ 519、523 ~ 538、421 ~ 430 及び 539 ~ 578 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む第 2 融合ポリペプチド

を含み、前記第 1 融合ポリペプチドと前記第 2 融合ポリペプチドとが同じでない、前記医薬組成物。

【請求項 3.6】

医薬組成物であって、

(i)

配列番号 362、363、325、286、579、581 または 582 から選択されるアミノ酸配列を含む第 1 ポリペプチド鎖、及び

配列番号 263、264 または 333 のアミノ酸配列を含む第 2 ポリペプチド配列を含む、第 1 融合ポリペプチド、ならびに

(ii) 第 2 治療剤

を含み、前記第 2 治療剤が、

配列番号 257 ~ 300、302 ~ 317、325 ~ 353、355 ~ 365、366、372 ~ 381、383 ~ 385、388 ~ 420、579 ~ 608、636 ~ 646、368 ~ 371、434 ~ 440、453 ~ 519、523 ~ 538、421 ~ 430 及び 539 ~ 578

からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む第 2 融合ポリペプチドであり、前記第 1 融合ポリペプチドと前記第 2 融合ポリペプチドとが同じでない、前記医薬組成物。

【請求項 3.7】

配列番号 257 ~ 300、302 ~ 317、325 ~ 353、355 ~ 365、366、372 ~ 381、383 ~ 385、388 ~ 420、579 ~ 608 及び 636 ~ 646 からなる群から選択されるアミノ酸配列、または

配列番号 257 ~ 300、302 ~ 317、325 ~ 353、355 ~ 365、366、372 ~ 381、383 ~ 385、388 ~ 420、579 ~ 608 及び 636 ~ 646 との少なくとも約 80% の同一性を有するアミノ酸配列を含む、融合ポリペプチド。

【請求項 3.8】

前記融合ポリペプチドが、配列番号 272、286、362、336、348、363 または 580 から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 1.6 に記載の融合ポリペプチド

10

20

30

40

50

。

【請求項 39】

融合ポリペプチドであって、

第 2 ポリペプチドに共有結合または非共有結合で結合している第 1 ポリペプチドを含み、前記第 1 ポリペプチドが、

配列番号 362、363、325、286、579、581 もしくは 582 から選択されるアミノ酸配列、または

配列番号 362、363、325、286、579、581 もしくは 582 との少なくとも 80% の同一性を有するアミノ酸配列

を含み、前記第 2 ポリペプチド配列が、

配列番号 263、264 もしくは 333 のアミノ酸配列、または

配列番号 263、264 もしくは 333 との少なくとも 80% の同一性を有するアミノ酸配列

を含む、前記融合ポリペプチド。

10

【請求項 40】

配列番号 368 ~ 371、434 ~ 440、453 ~ 519 及び 523 ~ 538 からなる群から選択されるアミノ酸配列、または

配列番号 368 ~ 371、434 ~ 440、453 ~ 519 及び 523 ~ 538 との少なくとも約 80% の同一性を有するアミノ酸配列

を含む、融合ポリペプチド。

20

【請求項 41】

配列番号 421 ~ 430 及び 539 ~ 578 からなる群から選択されるアミノ酸配列、または

配列番号 421 ~ 430 及び 539 ~ 578 との少なくとも 80% の同一性を有するアミノ酸配列

を含む、融合ポリペプチド。

【請求項 42】

前記融合ポリペプチドが、配列番号 424、428、541、556、560、568 または 573 から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 41 に記載の融合ポリペプチド

30

【請求項 43】

がんまたはがんに関連するウイルス感染症の治療処置のための医薬の製造のための、請求項 37 ~ 42 のいずれか 1 項に記載の融合ポリペプチドまたは請求項 1 ~ 36 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物の使用。

【請求項 44】

請求項 37 ~ 42 のいずれか 1 項に記載の融合ポリペプチドをコードする核酸。

【請求項 45】

請求項 44 に記載の核酸を含むベクター。

【請求項 46】

請求項 45 に記載のベクターを含む宿主細胞。

40

【請求項 47】

請求項 46 に記載の宿主細胞を前記融合ポリペプチドの発現及び回収に適した条件で培養することを含む、医薬組成物を作る方法。

【請求項 48】

合剤であって、がんの治療を、それを必要とする対象において行うことに使用するための、

( i ) サイトカインポリペプチド [ A ]、阻止部分 [ D ]、任意選択の半減期延長部分 [ H ]、及びプロテアーゼ切断可能ポリペプチドリンカーを含む、治療的有効量の融合ポリペプチド；ならびに

( i i ) 治療的有効量の第 2 治療剤

50

を含み、前記サイトカインポリペプチドと、前記サイトカイン阻止部分と、存在する場合の前記任意選択の半減期延長要素とが前記プロテアーゼ切断可能ポリペプチドリンカーによって機能可能に連結されており、前記融合ポリペプチドが、弱化したサイトカイン受容体賦活作用を有し、前記融合ポリペプチドの前記サイトカイン受容体賦活作用が、

前記プロテアーゼ切断可能リンカーの切断によって生成した前記サイトカインポリペプチドを含有するポリペプチドのサイトカイン受容体賦活作用に比べて約10分の1以下である、前記合剤。

【請求項49】

前記サイトカインポリペプチドが、

IL-2、IL-7、IL-12、IL-15、IL-18、IL-21、IL-23、TGF、インターフェロンアルファ、インターフェロンベータ、インターフェロンガンマ、TNF、TGFベータ、CXCL10、CCL19、CCL20、CCL21、または上記のいずれかのムテインもしくは活性断片からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項48に記載の合剤。 10

【請求項50】

前記サイトカインポリペプチドが、IL-2、IL-12、インターフェロンアルファ、インターフェロンベータ、または上記のいずれかのムテイン、多様体、活性断片もしくはサブユニットである、請求項49に記載の合剤。

【請求項51】

前記サイトカインポリペプチドが、IL-2またはIL-12である、請求項49に記載の合剤。 20

【請求項52】

前記融合ポリペプチドが、式：

[A] - [L1] - [H] - [L2] - [D]  
 [D] - [L2] - [H] - [L1] - [A]  
 [A] - [L1] - [D] - [L2] - [H]  
 [H] - [L2] - [D] - [L1] - [A]  
 [H] - [L1] - [A] - [L2'] - [D]  
 [D] - [L1] - [A] - [L2'] - [H]

〔式中、Aはサイトカインポリペプチドであり、Dは阻止部分であり、Hは半減期延長部分であり、L1はプロテアーゼ切断可能ポリペプチドリンカーであり、L2は、任意選択的にプロテアーゼ切断可能であるポリペプチドリンカーであり、L2'はプロテアーゼ切断可能ポリペプチドリンカーである〕 30

を有する、請求項48～51のいずれか1項に記載の合剤。

【請求項53】

前記第2治療剤が、

サイトカインポリペプチド[A]、阻止部分[D]、任意選択の半減期延長部分[H]、及びプロテアーゼ切断可能ポリペプチドリンカーを含む、第2融合ポリペプチドであり、前記サイトカインポリペプチドと、前記サイトカイン阻止部分と、存在する場合の前記任意選択の半減期延長要素とが前記プロテアーゼ切断可能ポリペプチドリンカーによって機能可能に連結されており、前記融合ポリペプチドが、弱化したサイトカイン受容体賦活作用を有し、前記融合ポリペプチドの前記サイトカイン受容体賦活作用が、 40

前記プロテアーゼ切断可能リンカーの切断によって生成した前記サイトカインポリペプチドを含有するポリペプチドのサイトカイン受容体賦活作用に比べて約10分の1以下である、請求項48～51のいずれか1項に記載の合剤。

【請求項54】

前記第2サイトカインポリペプチドが、

IL-2、IL-7、IL-12、IL-15、IL-18、IL-21、IL-23、TGF、IFNアルファ、IFNベータ、IFNガンマ、TNF、TGFベータ、CXCL10、CCL19、CCL20、CCL21、または上記のいずれかのムテイン、多 50

様体、活性断片もしくはサブユニット  
からなる群から選択される、請求項 5 3 に記載の合剤。

【請求項 5 5】

前記サイトカインポリペプチドが、IL - 2、IL - 12、インターフェロンアルファ、インターフェロンベータ、または上記のいずれかのムテインもしくは活性断片である、請求項 5 4 に記載の合剤。

【請求項 5 6】

前記第 2 融合ポリペプチドが、式：

[ A ] - [ L 1 ] - [ H ] - [ L 2 ] - [ D ]

[ D ] - [ L 2 ] - [ H ] - [ L 1 ] - [ A ]

[ A ] - [ L 1 ] - [ D ] - [ L 2 ] - [ H ]

[ H ] - [ L 2 ] - [ D ] - [ L 1 ] - [ A ]

[ H ] - [ L 1 ] - [ A ] - [ L 2 ' ] - [ D ]

[ D ] - [ L 1 ] - [ A ] - [ L 2 ' ] - [ H ]

〔式中、A はサイトカインポリペプチドであり、D は阻止部分であり、H は半減期延長部分であり、L 1 はプロテアーゼ切断可能ポリペプチドリンカーであり、L 2 は、任意選択的にプロテアーゼ切断可能であるポリペプチドリンカーであり、L 2 ' はプロテアーゼ切断可能ポリペプチドリンカーである〕

を有する、請求項 4 8 ~ 5 5 のいずれか 1 項に記載の合剤。

【請求項 5 7】

前記第 1 融合ポリペプチドが IL - 2 ポリペプチドを含み、前記第 2 融合ポリペプチドが、異なる IL - 2 ポリペプチド、IL - 12 ポリペプチド、インターフェロンアルファポリペプチド、インターフェロンベータポリペプチド、または上記のいずれかのムテインもしくは活性断片を含む、請求項 4 8 ~ 5 6 のいずれか 1 項に記載の合剤。

【請求項 5 8】

前記第 1 融合ポリペプチドが IL - 12 ポリペプチドを含み、前記第 2 融合ポリペプチドが、異なる IL - 12 ポリペプチド、IL - 2 ポリペプチド、IFN アルファポリペプチド、インターフェロンベータポリペプチド、または上記のいずれかのムテインもしくは活性断片を含む、請求項 4 8 ~ 5 6 のいずれか 1 項に記載の合剤。

【請求項 5 9】

前記第 1 融合ポリペプチドがインターフェロンアルファポリペプチドまたは IFN ベータポリペプチドを含み、前記第 2 融合ポリペプチドが、異なるインターフェロンアルファポリペプチド、異なるインターフェロンベータポリペプチド、IL - 2 ポリペプチド、IL - 12 ポリペプチド、または上記のいずれかのムテインもしくは活性断片を含む、請求項 3 8 ~ 5 8 のいずれか 1 項に記載の合剤。

【請求項 6 0】

付加的な第 3 治療剤をさらに含む、請求項 3 8 ~ 5 9 のいずれか 1 項に記載の合剤。

【請求項 6 1】

前記第 2 治療剤が、がんを治療するための薬剤である、請求項 4 8 ~ 6 0 のいずれか 1 項に記載の合剤。

【請求項 6 2】

前記第 2 治療剤が免疫調節剤である、請求項 4 8 ~ 6 0 のいずれか 1 項に記載の合剤。

【請求項 6 3】

前記第 2 治療剤が、化学療法剤、放射線療法、免疫療法剤、T 細胞アゴニストサイトカイン、CAR - T、抗体 - 薬物複合体、または腫瘍溶解性ウイルス療法である、請求項 4 8 ~ 6 2 のいずれか 1 項に記載の合剤。

【請求項 6 4】

各プロテアーゼ切断可能ポリペプチドリンカーが独立して、

カリクレイン、トロンピン、キマーゼ、カルボキシペプチダーゼ A、カテプシン G、カテプシン L、エラスターゼ、PR - 3、グランザイム M、カルパイン、マトリックスメタ

10

20

30

40

50

ロプロテアーゼ (MMP)、ADAM、FAP、カテプシンL、プラスミノゲン活性化因子、カテプシン、カスパーゼ、トリプターゼ及び腫瘍細胞表面プロテアーゼからなる群から選択されるプロテアーゼによって切断されることが出来る配列を含む、請求項4.8~6.3のいずれか1項に記載の合剤。

【請求項65】

前記半減期延長要素が、血清アルブミン結合ドメイン、血清アルブミン、トランスフェリンもしくは免疫グロブリンFc、またはその断片を含む、請求項4.8~6.4のいずれか1項に記載の合剤。

【請求項66】

前記サイトカイン阻止部分が、前記サイトカインポリペプチドに結合する抗体または抗体の抗原結合性断片を含む、請求項4.8~6.5のいずれか1項に記載の合剤。 10

【請求項67】

前記第1融合ポリペプチドが、  
配列番号257~300、302~317、325~353、355~365、366、372~381、383~385、388~420、579~608、636~646、368~371、434~440、453~519、523~538、421~430及び539~578  
からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項4.8~6.6のいずれか1項に記載の合剤。

【請求項68】

前記第2治療剤が、  
配列番号257~300、302~317、325~353、355~365、366、372~381、383~385、388~420、579~608、636~646、368~371、434~440、453~519、523~538、421~430及び539~578  
からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項4.8~6.6のいずれか1項に記載の合剤。 20

【請求項69】

前記第1融合ポリペプチドが、  
配列番号257~300、302~317、325~353、355~365、366、372~381、383~385、388~420、579~608、636~646、368~371、434~440、453~519、523~538、421~430及び539~578

からなる群から選択されるアミノ酸を含み、前記第2治療剤が、

配列番号257~300、302~317、325~353、355~365、366、372~381、383~385、388~420、636~646、579~608、368~371、434~440、453~519、523~538、421~430及び539~578

からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み、前記融合ポリペプチドと前記第2治療剤とが異なっている、請求項4.8~6.6のいずれか1項に記載の合剤。 40

【請求項70】

前記第1融合ポリペプチドが第2ポリペプチド鎖に共有結合または非共有結合で結合している、請求項4.8~6.9のいずれか1項に記載の合剤。

【請求項71】

前記第2ポリペプチド鎖と前記融合ポリペプチドの前記阻止部分とが相補的であり、一緒になって機能性結合部位を形成する、請求項7.0に記載の合剤。

【請求項72】

前記機能性結合部位が、前記融合ポリペプチド中に含有される前記サイトカインポリペプチドに対する特異性を有する、請求項7.1に記載の合剤。

【請求項73】

前記機能性結合部位が抗体の F a b 断片である、請求項 7 0 ~ 7 3 のいずれか 1 項に記載の合剤。

【請求項 7 4】

前記第 1 融合ポリペプチドが二量体化する、請求項 7 0 ~ 7 3 のいずれか 1 項に記載の合剤。

【請求項 7 5】

前記第 1 融合ポリペプチドが第 1 ポリペプチド及び第 2 ポリペプチドを含み、前記第 1 ポリペプチドが、配列番号 3 6 2、3 6 3、3 2 5、2 8 6、5 7 9、5 8 1 または 5 8 2 から選択されるアミノ酸配列を含み、前記第 2 ポリペプチド配列が、配列番号 2 6 3、2 6 4 または 3 3 3 のアミノ酸配列を含む、請求項 4 8 ~ 7 4 のいずれか 1 項に記載の合剤。 10

【請求項 7 6】

( i )

配列番号 3 6 2、3 6 3、3 2 5、2 8 6、5 7 9、5 8 1 または 5 8 2 から選択されるアミノ酸配列を含む第 1 ポリペプチド鎖、及び

配列番号 2 6 3、2 6 4 または 3 3 3 のアミノ酸配列を含む第 2 ポリペプチド配列を含む、第 1 融合ポリペプチド、ならびに

( i i ) 第 2 治療剤

を含み、前記第 2 治療剤が、

配列番号 2 5 7 ~ 3 0 0、3 0 2 ~ 3 1 7、3 2 5 ~ 3 5 3、3 5 5 ~ 3 6 5、3 6 6 20  
、3 7 2 ~ 3 8 1、3 8 3 ~ 3 8 5、3 8 8 ~ 4 2 0、5 7 9 ~ 6 0 8、6 3 6 ~ 6 4 6  
、3 6 8 ~ 3 7 1、4 3 4 ~ 4 4 0、4 5 3 ~ 5 1 9、5 2 3 ~ 5 3 8、4 2 1 ~ 4 3 0  
及び 5 3 9 ~ 5 7 8

からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む第 2 融合ポリペプチドであり、前記第 1 融合ポリペプチドと前記第 2 融合ポリペプチドとが同じでない、請求項 4 8 ~ 7 4 のいずれか 1 項に記載の合剤。

【請求項 7 7】

前記がんが、メラノーマ、腎癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、腎臓癌、膵臓癌、脳腫瘍、膀胱癌または肺癌である、請求項 4 8 ~ 7 6 のいずれか 1 項に記載の合剤。

【請求項 7 8】

がんまたはがんに関連するウイルス感染症の治療処置のための、請求項 3 7 ~ 4 2 のいずれか 1 項に記載の融合ポリペプチドを含む組成物または請求項 1 ~ 3 6 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。 30

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 3 1 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 3 1 2】

他の実施形態

上に示される本開示は、独立した実用性を有する複数の別個な本発明を包含し得る。これらの本発明の各々はその好ましい形態（複数可）で開示されているが、本明細書において開示され例示されるその具体的な実施形態は限定の意味で解釈されるべきではない、というも、多数の変形形態が可能であるからである。本発明の主題は、本明細書に開示される様々な要素、特徴、機能及び/または特性のあらゆる新規かつ非自明な組合せ及び部分的組合せを含む。以下の特許請求の範囲は、新規かつ非自明であるとみなされる特定の組合せ及び部分的組合せを詳しく示している。特徴、機能、要素及び/または特性の他の組合せ及び部分的組合せで具現される本発明は、本出願の中、本出願から優先権を主張する出願の中、または関連出願の中で特許請求され得る。そのような請求項は、異なる発明に関するものであろうと同じ発明に関するものであろうと、範囲が元の請求項に比べてよ 40 50

り広いかより狭いか等しいかまたは異なるかを問わず、同じく本開示の本発明の主題に含まれるとみなされる。

特定の実施形態では、例えば、以下が提供される：

(項目1)

医薬組成物であって、

(i) サイトカインポリペプチド [A]、阻止部分 [D]、任意選択の半減期延長部分 [H]、及びプロテアーゼ切断可能ポリペプチドリンカーを含む、融合ポリペプチド；ならびに

(ii) 第2治療剤

を含み、前記サイトカインポリペプチドと、前記阻止部分と、存在する場合の前記任意選択の半減期延長要素とが前記プロテアーゼ切断可能ポリペプチドリンカーによって機能可能に連結されており、前記融合ポリペプチドが、弱化したサイトカイン受容体賦活作用を有し、前記融合ポリペプチドの前記サイトカイン受容体賦活作用が、

前記プロテアーゼ切断可能リンカーの切断によって生成した前記サイトカインポリペプチドを含有するポリペプチドのサイトカイン受容体賦活作用

に比べて約10分の1以下である、前記医薬組成物。

(項目2)

前記サイトカインポリペプチドが、

IL-2、IL-7、IL-12、IL-15、IL-18、IL-21、IL-23、TGF、インターフェロンアルファ、インターフェロンベータ、インターフェロンガンマ、TNF、TGFベータ、CXCL10、CCL19、CCL20、CCL21、または上記のいずれかのムテイン、多様体、活性断片もしくはサブユニット

からなる群から選択される、項目1に記載の医薬組成物。

(項目3)

前記サイトカインポリペプチドが、IL-2、IL-12、インターフェロンアルファ、インターフェロンベータ、または上記のいずれかのムテイン、多様体、活性断片もしくはサブユニットである、項目2に記載の医薬組成物。

(項目4)

前記融合ポリペプチドが、式：

[A] - [L1] - [H] - [L2] - [D]

[D] - [L2] - [H] - [L1] - [A]

[A] - [L1] - [D] - [L2] - [H]

[H] - [L2] - [D] - [L1] - [A]

[H] - [L1] - [A] - [L2'] - [D]

[D] - [L1] - [A] - [L2'] - [H]

〔式中、[A]はサイトカインポリペプチドであり、[D]は阻止部分であり、[H]は半減期延長部分であり、[L1]はプロテアーゼ切断可能ポリペプチドリンカーであり、[L2]は、任意選択的にプロテアーゼ切断可能であるポリペプチドリンカーであり、[L2']はプロテアーゼ切断可能ポリペプチドリンカーである〕

を有する、項目1～3のいずれか1項に記載の医薬組成物。

(項目5)

前記第2治療剤が、

第2サイトカインポリペプチド [A]、阻止部分 [D]、任意選択の半減期延長要素 [H]、及びプロテアーゼ切断可能ポリペプチドリンカー [L]

の各々を少なくとも1つずつ含む第2融合ポリペプチドであり、前記サイトカインポリペプチドと、前記サイトカイン阻止部分と、存在する場合の前記任意選択の半減期延長要素とが前記プロテアーゼ切断可能ポリペプチドリンカーによって機能可能に連結されており、前記融合ポリペプチドが、弱化したサイトカイン受容体賦活作用を有し、前記融合ポリペプチドの前記サイトカイン受容体賦活作用が、

前記プロテアーゼ切断可能リンカーの切断によって生成した前記サイトカインポリペ

10

20

30

40

50

チドを含有するポリペプチドのサイトカイン受容体賦活作用に比べて約10分の1以下である、先行項目のいずれか1項に記載の医薬組成物。

(項目6)

前記第2サイトカインポリペプチドが、

IL-2、IL-7、IL-12、IL-15、IL-18、IL-21、IL-23、TGF、インターフェロナルファ、インターフェロンベータ、インターフェロンガンマ、TNF、TGFベータ、CXCL10、CCL19、CCL20、CCL21、そのムテイン及びその活性断片

からなる群から選択される、項目4に記載の医薬組成物。

(項目7)

前記第2サイトカインポリペプチドが、IL-2、IL-12、インターフェロナルファ、インターフェロンベータ、または上記のいずれかのムテインもしくは活性断片である、項目5に記載の医薬組成物。

(項目8)

前記第2融合ポリペプチドが、式：

[A]-[L1]-[H]-[L2]-[D]

[D]-[L2]-[H]-[L1]-[A]

[A]-[L1]-[D]-[L2]-[H]

[H]-[L2]-[D]-[L1]-[A]

[H]-[L1]-[A]-[L2']-[D]

[D]-[L1]-[A]-[L2']-[H]

[式中、[A]はサイトカインポリペプチドであり、[D]は阻止部分であり、[H]は半減期延長部分であり、[L1]はプロテアーゼ切断可能ポリペプチドリンカーであり、[L2]は、任意選択的にプロテアーゼ切断可能であるポリペプチドリンカーであり、[L2']はプロテアーゼ切断可能ポリペプチドリンカーである]

を有する、項目4~6のいずれか1項に記載の医薬組成物。

(項目9)

前記第1融合ポリペプチドがIL-2ポリペプチドを含み、前記第2融合ポリペプチドが、異なるIL-2ポリペプチド、IL-12ポリペプチド、インターフェロナルファポリペプチド、インターフェロンベータポリペプチド、または上記のいずれかのムテインもしくは活性断片を含む、先行項目のいずれか1項に記載の医薬組成物。

(項目10)

前記第1融合ポリペプチドがIL-12ポリペプチドを含み、前記第2融合ポリペプチドが、異なるIL-12ポリペプチド、IL-2ポリペプチド、インターフェロナルファポリペプチド、インターフェロンベータポリペプチド、または上記のいずれかのムテインもしくは活性断片を含む、先行項目のいずれか1項に記載の医薬組成物。

(項目11)

前記第1融合ポリペプチドがインターフェロナルファポリペプチドまたはインターフェロンベータポリペプチドを含み、前記第2融合ポリペプチドが、異なるインターフェロナルファポリペプチド、異なるインターフェロンベータポリペプチド、IL-2ポリペプチド、IL-12ポリペプチド、または上記のいずれかのムテインもしくは活性断片を含む、先行項目のいずれか1項に記載の医薬組成物。

(項目12)

付加的な第3治療剤をさらに含む、先行項目のいずれか1項に記載の医薬組成物。

(項目13)

前記第2治療剤が、がんを治療するための薬剤である、先行項目のいずれか1項に記載の医薬組成物。

(項目14)

前記第2治療剤が免疫調節剤である、先行項目のいずれか1項に記載の医薬組成物。

(項目15)

10

20

30

40

50

前記第 2 治療剤が、化学療法剤、放射線療法、免疫療法剤、T 細胞アゴニストサイトカイン、CAR-T、抗体-薬物複合体、または腫瘍溶解性ウイルス療法である、項目 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

(項目 16)

各プロテアーゼ切断可能ポリペプチドリンカーが独立して、カリクレイン、トロンピン、キマーゼ、カルボキシペプチダーゼ A、カテプシン G、カテプシン L、エラスターゼ、PR-3、グランザイム M、カルパイン、マトリックスメタロプロテアーゼ (MMP)、ADAM、FAP、カテプシン L、プラスミノゲン活性化因子、カテプシン、カスパーゼ、トリプターゼ及び腫瘍細胞表面プロテアーゼからなる群から選択されるプロテアーゼによって切断されることができる配列を含む、先行項目のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

10

(項目 17)

前記半減期延長要素が、血清アルブミン結合ドメイン、血清アルブミン、トランスフェリンもしくは免疫グロブリン Fc、またはその断片を含む、先行項目のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

(項目 18)

前記阻止要素が、前記サイトカインポリペプチドに結合する抗体または抗体の抗原結合性断片を含む、先行項目のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

(項目 19)

前記融合ポリペプチドが、配列番号 257 ~ 300、302 ~ 317、325 ~ 353、355 ~ 365、366、372 ~ 381、383 ~ 385、388 ~ 420、579 ~ 608、636 ~ 646、368 ~ 371、434 ~ 440、453 ~ 519、523 ~ 538、421 ~ 430 及び 539 ~ 578 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、先行項目のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

20

(項目 20)

前記第 2 治療剤が、配列番号 257 ~ 300、302 ~ 317、325 ~ 353、355 ~ 365、366、372 ~ 381、383 ~ 385、388 ~ 420、579 ~ 608、636 ~ 646、368 ~ 371、434 ~ 440、453 ~ 519、523 ~ 538、421 ~ 430 及び 539 ~ 578 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む第 2 融合タンパク質であり、前記第 2 融合タンパク質が同じでない、先行項目のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

30

(項目 21)

前記融合ポリペプチドが第 2 ポリペプチドに共有結合または非共有結合で結合している、先行項目のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

(項目 22)

前記第 2 ポリペプチド鎖と前記融合ポリペプチドの前記阻止部分とが相補的であり、一緒になって機能性結合部位を形成する、項目 21 に記載の医薬組成物。

40

(項目 23)

前記機能性結合部位が、前記融合ポリペプチド中に含有される前記サイトカインポリペプチドに対する特異性を有する、項目 22 に記載の医薬組成物。

(項目 24)

前記機能性結合部位が抗体の Fab 断片である、項目 21 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

(項目 25)

前記第 1 融合ポリペプチドが二量体化する、項目 21 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

(項目 26)

50

医薬組成物であって、

( i ) 配列番号 2 5 7 ~ 3 0 0、3 0 2 ~ 3 1 7、3 2 5 ~ 3 5 3、3 5 5 ~ 3 6 5、3 6 6、3 7 2 ~ 3 8 1、3 8 3 ~ 3 8 5、3 8 8 ~ 4 2 0、5 7 9 ~ 6 0 8、6 3 6 ~ 6 4 6、3 6 8 ~ 3 7 1、4 3 4 ~ 4 4 0、4 5 3 ~ 5 1 9、5 2 3 ~ 5 3 8、4 2 1 ~ 4 3 0 及び 5 3 9 ~ 5 7 8 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む第 1 融合ポリペプチド、ならびに

( i i ) 配列番号 2 5 7 ~ 3 0 0、3 0 2 ~ 3 1 7、3 2 5 ~ 3 5 3、3 5 5 ~ 3 6 5、3 6 6、3 7 2 ~ 3 8 1、3 8 3 ~ 3 8 5、3 8 8 ~ 4 2 0、5 7 9 ~ 6 0 8、6 3 6 ~ 6 4 6、3 6 8 ~ 3 7 1、4 3 4 ~ 4 4 0、4 5 3 ~ 5 1 9、5 2 3 ~ 5 3 8、4 2 1 ~ 4 3 0 及び 5 3 9 ~ 5 7 8 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む第 2 融合ポリペプチド

を含み、前記第 1 融合ポリペプチドと前記第 2 融合ポリペプチドとが同じでない、前記医薬組成物。

( 項目 2 7 )

医薬組成物であって、

( i )

配列番号 3 6 2、3 6 3、3 2 5、2 8 6、5 7 9、5 8 1 または 5 8 2 から選択されるアミノ酸配列を含む第 1 ポリペプチド鎖、及び

配列番号 2 6 3、2 6 4 または 3 3 3 のアミノ酸配列を含む第 2 ポリペプチド配列を含む、第 1 融合ポリペプチド、ならびに

( i i ) 第 2 治療剤

を含み、前記第 2 治療剤が、

配列番号 2 5 7 ~ 3 0 0、3 0 2 ~ 3 1 7、3 2 5 ~ 3 5 3、3 5 5 ~ 3 6 5、3 6 6、3 7 2 ~ 3 8 1、3 8 3 ~ 3 8 5、3 8 8 ~ 4 2 0、5 7 9 ~ 6 0 8、6 3 6 ~ 6 4 6、3 6 8 ~ 3 7 1、4 3 4 ~ 4 4 0、4 5 3 ~ 5 1 9、5 2 3 ~ 5 3 8、4 2 1 ~ 4 3 0 及び 5 3 9 ~ 5 7 8

からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む第 2 融合ポリペプチドであり、前記第 1 融合ポリペプチドと前記第 2 融合ポリペプチドとが同じでない、前記医薬組成物。

( 項目 2 8 )

配列番号 2 5 7 ~ 3 0 0、3 0 2 ~ 3 1 7、3 2 5 ~ 3 5 3、3 5 5 ~ 3 6 5、3 6 6、3 7 2 ~ 3 8 1、3 8 3 ~ 3 8 5、3 8 8 ~ 4 2 0、5 7 9 ~ 6 0 8 及び 6 3 6 ~ 6 4 6 からなる群から選択されるアミノ酸配列、または

配列番号 2 5 7 ~ 3 0 0、3 0 2 ~ 3 1 7、3 2 5 ~ 3 5 3、3 5 5 ~ 3 6 5、3 6 6、3 7 2 ~ 3 8 1、3 8 3 ~ 3 8 5、3 8 8 ~ 4 2 0、5 7 9 ~ 6 0 8 及び 6 3 6 ~ 6 4 6 との少なくとも約 8 0 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む、融合ポリペプチド。

( 項目 2 9 )

前記融合ポリペプチドが、配列番号 2 7 2、2 8 6、3 6 2、3 3 6、3 4 8、3 6 3 または 5 8 0 から選択されるアミノ酸配列を含む、項目 1 6 に記載の融合ポリペプチド。

( 項目 3 0 )

ポリペプチドであって、

第 2 ポリペプチドに共有結合または非共有結合で結合している第 1 ポリペプチドを含み、前記第 1 ポリペプチドが、

配列番号 3 6 2、3 6 3、3 2 5、2 8 6、5 7 9、5 8 1 もしくは 5 8 2 から選択されるアミノ酸配列、または

配列番号 3 6 2、3 6 3、3 2 5、2 8 6、5 7 9、5 8 1 もしくは 5 8 2 との少なくとも 8 0 % の同一性を有するアミノ酸配列を含み、前記第 2 ポリペプチド配列が、

配列番号 2 6 3、2 6 4 もしくは 3 3 3 のアミノ酸配列、または

配列番号 2 6 3、2 6 4 もしくは 3 3 3 との少なくとも 8 0 % の同一性を有するアミノ

10

20

30

40

50

酸配列を含む、前記ポリペプチド。(項目31)配列番号368～371、434～440、453～519及び523～538からなる群から選択されるアミノ酸配列、または配列番号368～371、434～440、453～519及び523～538との少なくとも約80%の同一性を有するアミノ酸配列を含む、融合ポリペプチド。(項目32)配列番号421～430及び539～578からなる群から選択されるアミノ酸配列、または配列番号421～430及び539～578との少なくとも80%の同一性を有するアミノ酸配列を含む、融合ポリペプチド。(項目33)前記融合ポリペプチドが、配列番号424、428、541、556、560、568または573から選択されるアミノ酸配列を含む、項目33に記載の融合ポリペプチド。(項目34)がんまたはがんに関連するウイルス感染症を治療する方法であって、それを必要とする対象に先行項目のいずれか1項に記載の医薬組成物または1つ以上の融合ポリペプチドを投与することを含む、前記方法。(項目35)項目1～27または項目28～33のいずれか1項に記載の融合ポリペプチドをコードする核酸。(項目36)項目35に記載の核酸を含むベクター。(項目37)項目36に記載のベクターを含む宿主細胞。(項目38)項目37に記載の宿主細胞を前記融合ポリペプチドの発現及び回収に適した条件で培養することを含む、医薬組成物を作る方法。(項目39)合剤であって、がんの治療を、それを必要とする対象において行うことに使用するための、(i) サイトカインポリペプチド[A]、阻止部分[D]、任意選択の半減期延長部分[H]、及びプロテアーゼ切断可能ポリペプチドリンカーを含む、治療的有効量の融合ポリペプチド；ならびに(ii) 治療的有効量の第2治療剤を含み、前記サイトカインポリペプチドと、前記サイトカイン阻止部分と、存在する場合の前記任意選択の半減期延長要素とが前記プロテアーゼ切断可能ポリペプチドリンカーによって機能可能に連結されており、前記融合ポリペプチドが、弱化したサイトカイン受容体賦活作用を有し、前記融合ポリペプチドの前記サイトカイン受容体賦活作用が、前記プロテアーゼ切断可能リンカーの切断によって生成した前記サイトカインポリペプチドを含有するポリペプチドのサイトカイン受容体賦活作用に比べて約10分の1以下である、前記合剤。(項目40)対象においてがんを治療する方法であって、(i) サイトカインポリペプチド[A]、阻止部分[D]、任意選択の半減期延長部分[H]、及びプロテアーゼ切断可能ポリペプチドリンカーを含む、治療的有効量の融合ポリペプチド；ならびに

10

20

30

40

50

( i i ) 治療的有効量の第 2 治療剤

の投与を、それを必要とする前記対象において行うことを含み、前記サイトカインポリペプチドと、前記サイトカイン阻止部分と、存在する場合の前記任意選択の半減期延長要素とが前記プロテアーゼ切断可能ポリペプチドリンカーによって機能可能に連結されており、前記融合ポリペプチドが、弱化したサイトカイン受容体賦活作用を有し、前記融合ポリペプチドの前記サイトカイン受容体賦活作用が、

前記プロテアーゼ切断可能リンカーの切断によって生成した前記サイトカインポリペプチドを含有するポリペプチドのサイトカイン受容体賦活作用に比べて約 10 分の 1 以下である、前記方法。

( 項目 4 1 )

前記サイトカインポリペプチドが、

IL - 2、IL - 7、IL - 12、IL - 15、IL - 18、IL - 21、IL - 23、TGF、インターフェロンアルファ、インターフェロンベータ、インターフェロンガンマ、TNF、TGFベータ、CXCL10、CCL19、CCL20、CCL21、または上記のいずれかのムテインもしくは活性断片

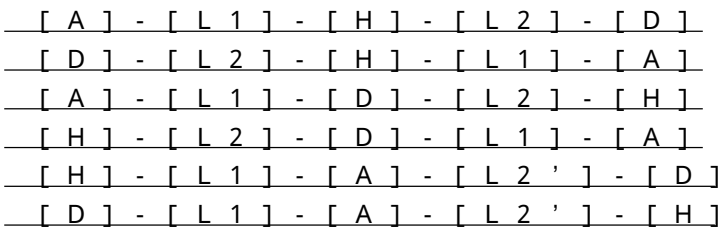
からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、項目 39 に記載の使用、項目 40 に記載の方法。

( 項目 4 2 )

前記サイトカインポリペプチドが、IL - 2、IL - 12、インターフェロンアルファ、インターフェロンベータ、または上記のいずれかのムテイン、多様体、活性断片もしくはサブユニットである、項目 41 に記載の使用または方法。

( 項目 4 3 )

前記融合ポリペプチドが、式：



〔式中、Aはサイトカインポリペプチドであり、Dは阻止部分であり、Hは半減期延長部分であり、L1はプロテアーゼ切断可能ポリペプチドリンカーであり、L2は、任意選択的にプロテアーゼ切断可能であるポリペプチドリンカーであり、L2'はプロテアーゼ切断可能ポリペプチドリンカーである〕

を有する、項目 39 ~ 42 のいずれか 1 項に記載の使用または方法。

( 項目 4 4 )

前記第 2 治療剤が、

サイトカインポリペプチド [ A ]、阻止部分 [ D ]、任意選択の半減期延長部分 [ H ]、及びプロテアーゼ切断可能ポリペプチドリンカーを含む、第 2 融合ポリペプチドであり、前記サイトカインポリペプチドと、前記サイトカイン阻止部分と、存在する場合の前記任意選択の半減期延長要素とが前記プロテアーゼ切断可能ポリペプチドリンカーによって機能可能に連結されており、前記融合ポリペプチドが、弱化したサイトカイン受容体賦活作用を有し、前記融合ポリペプチドの前記サイトカイン受容体賦活作用が、

前記プロテアーゼ切断可能リンカーの切断によって生成した前記サイトカインポリペプチドを含有するポリペプチドのサイトカイン受容体賦活作用に比べて約 10 分の 1 以下である、項目 39 ~ 43 のいずれか 1 項に記載の使用または方法。

( 項目 4 5 )

前記第 2 サイトカインポリペプチドが、

IL - 2、IL - 7、IL - 12、IL - 15、IL - 18、IL - 21、IL - 23、TGF、IFNアルファ、IFNベータ、IFNガンマ、TNF、TGFベータ、CX

10

20

30

40

50

C L 1 0、C C L 1 9、C C L 2 0、C C L 2 1、または上記のいずれかのムテイン、多様体、活性断片もしくはサブユニット

からなる群から選択される、項目 4 4 に記載の使用または方法。

(項目 4 6)

前記サイトカインポリペプチドが、I L - 2、I L - 1 2、インターフェロンアルファ、インターフェロンベータ、または上記のいずれかのムテインもしくは活性断片である、項目 4 5 に記載の使用または方法。

(項目 4 7)

前記第 2 融合ポリペプチドが、式：

[ A ] - [ L 1 ] - [ H ] - [ L 2 ] - [ D ]

[ D ] - [ L 2 ] - [ H ] - [ L 1 ] - [ A ]

[ A ] - [ L 1 ] - [ D ] - [ L 2 ] - [ H ]

[ H ] - [ L 2 ] - [ D ] - [ L 1 ] - [ A ]

[ H ] - [ L 1 ] - [ A ] - [ L 2 ' ] - [ D ]

[ D ] - [ L 1 ] - [ A ] - [ L 2 ' ] - [ H ]

〔式中、A はサイトカインポリペプチドであり、D は阻止部分であり、H は半減期延長部分であり、L 1 はプロテアーゼ切断可能ポリペプチドリンカーであり、L 2 は、任意選択的にプロテアーゼ切断可能であるポリペプチドリンカーであり、L 2 ' はプロテアーゼ切断可能ポリペプチドリンカーである〕

を有する、項目 3 9 ~ 4 6 のいずれか 1 項に記載の使用または方法。

(項目 4 8)

前記第 1 融合ポリペプチドが I L - 2 ポリペプチドを含み、前記第 2 融合ポリペプチドが、異なる I L - 2 ポリペプチド、I L - 1 2 ポリペプチド、インターフェロンアルファポリペプチド、インターフェロンベータポリペプチド、または上記のいずれかのムテインもしくは活性断片を含む、項目 3 9 ~ 4 7 のいずれか 1 項に記載の使用または方法。

(項目 4 9)

前記第 1 融合ポリペプチドが I L - 1 2 ポリペプチドを含み、前記第 2 融合ポリペプチドが、異なる I L - 1 2 ポリペプチド、I L - 2 ポリペプチド、I F N アルファポリペプチド、インターフェロンベータポリペプチド、または上記のいずれかのムテインもしくは活性断片を含む、項目 3 9 ~ 4 7 のいずれか 1 項に記載の使用または方法。

(項目 5 0)

前記第 1 融合ポリペプチドがインターフェロンアルファポリペプチドまたは I F N ベータポリペプチドを含み、前記第 2 融合ポリペプチドが、異なるインターフェロンアルファポリペプチド、異なるインターフェロンベータポリペプチド、I L - 2 ポリペプチド、I L - 1 2 ポリペプチド、または上記のいずれかのムテインもしくは活性断片を含む、項目 3 9 ~ 5 0 のいずれか 1 項に記載の使用または方法。

(項目 5 1)

付加的な第 3 治療剤をさらに含む、先行項目のいずれか 1 項に記載の使用または方法。

(項目 5 2)

前記第 2 治療剤が、がんを治療するための薬剤である、項目 3 9 ~ 5 1 のいずれか 1 項に記載の使用または方法。

(項目 5 3)

前記第 2 治療剤が免疫調節剤である、項目 3 9 ~ 5 2 のいずれか 1 項に記載の使用または方法。

(項目 5 4)

前記第 2 治療剤が、化学療法剤、放射線療法、免疫療法剤、T 細胞アゴニストサイトカイン、C A R - T、抗体 - 薬物複合体、または腫瘍溶解性ウイルス療法である、項目 3 9 ~ 5 3 のいずれか 1 項に記載の使用または方法。

(項目 5 5)

各プロテアーゼ切断可能ポリペプチドリンカーが独立して、

10

20

30

40

50

カリクレイン、トロンピン、キマーゼ、カルボキシペプチダーゼ A、カテプシン G、カテプシン L、エラスターゼ、PR-3、グランザイム M、カルパイン、マトリックスメタロプロテアーゼ (MMP)、ADAM、FAP、カテプシン L、プラスミノゲン活性化因子、カテプシン、カスパーゼ、トリプターゼ及び腫瘍細胞表面プロテアーゼ  
 からなる群から選択されるプロテアーゼによって切断されることができる配列を含む、項目 39 ~ 54 のいずれか 1 項に記載の使用または方法。

(項目 56)

前記半減期延長要素が、血清アルブミン結合ドメイン、血清アルブミン、トランスフェリンもしくは免疫グロブリン Fc、またはその断片を含む、項目 39 ~ 55 のいずれか 1 項に記載の使用または方法。

(項目 57)

前記サイトカイン阻止部分が、前記サイトカインポリペプチドに結合する抗体または抗体の抗原結合性断片を含む、項目 39 ~ 56 のいずれか 1 項に記載の使用または方法。

(項目 58)

前記第 1 融合ポリペプチドが、

配列番号 257 ~ 300、302 ~ 317、325 ~ 353、355 ~ 365、366、372 ~ 381、383 ~ 385、388 ~ 420、579 ~ 608、636 ~ 646、368 ~ 371、434 ~ 440、453 ~ 519、523 ~ 538、421 ~ 430  
及び 539 ~ 578

からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、項目 39 ~ 56 のいずれか 1 項に記載の使用または方法。

(項目 59)

前記第 2 治療剤が、

配列番号 257 ~ 300、302 ~ 317、325 ~ 353、355 ~ 365、366、372 ~ 381、383 ~ 385、388 ~ 420、579 ~ 608、636 ~ 646、368 ~ 371、434 ~ 440、453 ~ 519、523 ~ 538、421 ~ 430  
及び 539 ~ 578

からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、項目 39 ~ 57 のいずれか 1 項に記載の使用または方法。

(項目 60)

前記第 1 融合ポリペプチドが、

配列番号 257 ~ 300、302 ~ 317、325 ~ 353、355 ~ 365、366、372 ~ 381、383 ~ 385、388 ~ 420、579 ~ 608、636 ~ 646、368 ~ 371、434 ~ 440、453 ~ 519、523 ~ 538、421 ~ 430  
及び 539 ~ 578

からなる群から選択されるアミノ酸を含み、前記第 2 治療剤が、

配列番号 257 ~ 300、302 ~ 317、325 ~ 353、355 ~ 365、366、372 ~ 381、383 ~ 385、388 ~ 420、636 ~ 646、579 ~ 608、368 ~ 371、434 ~ 440、453 ~ 519、523 ~ 538、421 ~ 430  
及び 539 ~ 578

からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み、前記融合ポリペプチドと前記第 2 治療剤とが異なっている、項目 39 ~ 57 のいずれか 1 項に記載の使用または方法。

(項目 61)

前記第 1 融合ポリペプチドが第 2 ポリペプチド鎖に共有結合または非共有結合で結合している、項目 39 ~ 60 のいずれか 1 項に記載の使用または方法。

(項目 62)

前記第 2 ポリペプチド鎖と前記融合ポリペプチドの前記阻止部分とが相補的であり、一緒になって機能性結合部位を形成する、項目 61 に記載の使用または方法。

(項目 63)

前記機能性結合部位が、前記融合ポリペプチド中に含有される前記サイトカインポリペ

10

20

30

40

50

プチドに対する特異性を有する、項目 6 2 に記載の使用または方法。

( 項目 6 4 )

前記機能性結合部位が抗体の F a b 断片である、項目 6 1 ~ 6 3 のいずれか 1 項に記載の使用または方法。

( 項目 6 5 )

前記第 1 融合ポリペプチドが二量体化する、項目 6 1 ~ 6 4 のいずれか 1 項に記載の使用または方法。

( 項目 6 6 )

前記第 1 融合ポリペプチドが第 1 ポリペプチド及び第 2 ポリペプチドを含み、前記第 1 ポリペプチドが、配列番号 3 6 2、3 6 3、3 2 5、2 8 6、5 7 9、5 8 1 または 5 8 2 から選択されるアミノ酸配列を含み、前記第 2 ポリペプチド配列が、配列番号 2 6 3、2 6 4 または 3 3 3 のアミノ酸配列を含む、項目 3 9 ~ 6 5 のいずれか 1 項に記載の使用または方法。

10

( 項目 6 7 )

( i )

配列番号 3 6 2、3 6 3、3 2 5、2 8 6、5 7 9、5 8 1 または 5 8 2 から選択されるアミノ酸配列を含む第 1 ポリペプチド鎖、及び

配列番号 2 6 3、2 6 4 または 3 3 3 のアミノ酸配列を含む第 2 ポリペプチド配列を含む、第 1 融合ポリペプチド、ならびに

( i i ) 第 2 治療剤

を含み、前記第 2 治療剤が、

配列番号 2 5 7 ~ 3 0 0、3 0 2 ~ 3 1 7、3 2 5 ~ 3 5 3、3 5 5 ~ 3 6 5、3 6 6、3 7 2 ~ 3 8 1、3 8 3 ~ 3 8 5、3 8 8 ~ 4 2 0、5 7 9 ~ 6 0 8、6 3 6 ~ 6 4 6、3 6 8 ~ 3 7 1、4 3 4 ~ 4 4 0、4 5 3 ~ 5 1 9、5 2 3 ~ 5 3 8、4 2 1 ~ 4 3 0 及び 5 3 9 ~ 5 7 8

からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む第 2 融合ポリペプチドであり、前記第 1 融合ポリペプチドと前記第 2 融合ポリペプチドとが同じでない、項目 3 9 ~ 6 5 のいずれか 1 項に記載の方法または使用。

( 項目 6 8 )

前記がんが、メラノーマ、腎癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、腎臓癌、膵臓癌、脳腫瘍、膀胱癌または肺癌である、項目 3 9 ~ 6 7 のいずれか 1 項に記載の使用または方法。

20

30

40

50