

【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】平成30年9月13日 (2018.9.13)

【公表番号】特表2017-525354(P2017-525354A)

【公表日】平成29年9月7日 (2017.9.7)

【年通号数】公開・登録公報2017-034

【出願番号】特願2017-505807(P2017-505807)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (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 14/47 (2006.01)

A 6 1 K 51/08 (2006.01)

A 6 1 K 38/17 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

G 0 1 N 33/574 (2006.01)

G 0 1 N 33/566 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

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 14/47

A 6 1 K 51/08 2 0 0

A 6 1 K 38/17

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 45/00

G 0 1 N 33/574 D

G 0 1 N 33/574 A

G 0 1 N 33/566

【手続補正書】

【提出日】平成30年8月1日 (2018.8.1)

【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】

高親和性 プログラム細胞死 1 ( P D - 1 ) 模倣ポリペプチドであって、高親和性 プログラム細胞死 1 ( P D - 1 ) 模倣ポリペプチドは ヒト 野生型の P D - 1 配列の変異体であり

、

( a ) P D - 1 膜貫通ドメインを欠いており、および、

( b ) ヒト 野生型 P D - 1 ポリペプチドに対して 1 つ以上のアミノ酸変化を含み、 1 つ

以上のアミノ酸変化は、ヒト野生型 PD - 1 ポリペプチドの PD - L 1 との親和性と比較して、プログラム細胞死 1 リガンド 1 ( PD - L 1 ) への高親和性プログラム細胞死 1 ( PD - 1 ) 模倣ポリペプチドの親和性を増加させ、1つ以上のアミノ酸変化は、V 3 9、L 4 0、N 4 1、Y 4 3、R 4 4、M 4 5、S 4 8、N 4 9、Q 5 0、T 5 1、D 5 2、K 5 3、A 5 6、Q 6 3、G 6 5、Q 6 6、V 7 2、H 8 2、M 8 3、R 9 0、Y 9 6、L 9 7、A 1 0 0、S 1 0 2、L 1 0 3、A 1 0 4、P 1 0 5、K 1 0 6、および A 1 0 7 から選択されるアミノ酸位置にあり、アミノ酸位置が、SEQ ID NO: 2 に明記される PD - 1 タンパク質フラグメントに対する位置にある、高親和性プログラム細胞死 1 ( PD - 1 ) 模倣ポリペプチド。

【請求項 2】

高親和性プログラム細胞死 1 ( PD - 1 ) 模倣ポリペプチドは、PD - L 1 に対して  $1 \times 10^{-7}$  M 以下の  $K_d$  を有する、請求項 1 に記載の高親和性プログラム細胞死 1 ( PD - 1 ) 模倣ポリペプチド。

【請求項 3】

1つ以上のアミノ酸変化は PD - L 1 と接触する PD - 1 のアミノ酸位置に位置する、請求項 1 に記載の高親和性プログラム細胞死 1 ( PD - 1 ) 模倣ポリペプチド。

【請求項 4】

1つ以上のアミノ酸変化は、V 3 9、N 4 1、Y 4 3、M 4 5、S 4 8、N 4 9、Q 5 0、T 5 1、D 5 2、K 5 3、A 5 6、Q 6 3、G 6 5、Q 6 6、L 9 7、S 1 0 2、L 1 0 3、A 1 0 4、P 1 0 5、K 1 0 6、および A 1 0 7 から選択されるアミノ酸位置にあり、アミノ酸位置が、SEQ ID NO: 2 に明記される PD - 1 タンパク質フラグメントに対する位置にある、請求項 1 に記載の高親和性プログラム細胞死 1 ( PD - 1 ) 模倣ポリペプチド。

【請求項 5】

( 1 ) V 3 9 H または V 3 9 R ; ( 2 ) L 4 0 V または L 4 0 I ; ( 3 ) N 4 1 I または N 4 1 V ; ( 4 ) Y 4 3 F または Y 4 3 H ; ( 5 ) R 4 4 Y または R 4 4 L ; ( 6 ) M 4 5 Q、M 4 5 E、M 4 5 L、または M 4 5 D ; ( 7 ) S 4 8 D、S 4 8 L、S 4 8 N、S 4 8 G、または S 4 8 V ; ( 8 ) N 4 9 C、N 4 9 G、N 4 9 Y、または N 4 9 S ; ( 9 ) Q 5 0 K、Q 5 0 E、または Q 5 0 H ; ( 10 ) T 5 1 V、T 5 1 L、または T 5 1 A ; ( 11 ) D 5 2 F、D 5 2 R、D 5 2 Y、または D 5 2 V ; ( 12 ) K 5 3 T または K 5 3 L ; ( 13 ) A 5 6 S または A 5 6 L ; ( 14 ) Q 6 3 T、Q 6 3 I、Q 6 3 E、Q 6 3 L、または Q 6 3 P ; ( 15 ) G 6 5 N、G 6 5 R、G 6 5 I、G 6 5 L、G 6 5 F、または G 6 5 V ; ( 16 ) Q 6 6 P ; ( 17 ) V 7 2 I ; ( 18 ) H 8 2 Q ; ( 19 ) M 8 3 L または M 8 3 F ; ( 20 ) R 9 0 K ; ( 21 ) Y 9 6 F ; ( 22 ) L 9 7 Y、L 9 7 V、または L 9 7 I ; ( 23 ) A 1 0 0 I または A 1 0 0 V ; ( 24 ) S 1 0 2 T または S 1 0 2 A ; ( 25 ) L 1 0 3 I、L 1 0 3 Y、または L 1 0 3 F ; ( 26 ) A 1 0 4 S、A 1 0 4 H、または A 1 0 4 D ; ( 27 ) P 1 0 5 A ; ( 28 ) K 1 0 6 G、K 1 0 6 E、K 1 0 6 I、K 1 0 6 V、K 1 0 6 R、または K 1 0 6 T ; および、( 29 ) A 1 0 7 P、A 1 0 7 I、または A 1 0 7 V から選択される 1つ以上のアミノ酸変化を含み、アミノ酸位置が、SEQ ID NO: 2 に明記される PD - 1 タンパク質フラグメントに対する位置にある、請求項 1 に記載の高親和性プログラム細胞死 1 ( PD - 1 ) 模倣ポリペプチド。

【請求項 6】

( a ) V 3 9、N 4 1、Y 4 3、M 4 5、S 4 8、N 4 9、Q 5 0、K 5 3、A 5 6、Q 6 3、G 6 5、Q 6 6、L 9 7、S 1 0 2、L 1 0 3、A 1 0 4、K 1 0 6、および A 1 0 7 ;

( b ) V 3 9、N 4 1、Y 4 3、M 4 5、S 4 8、Q 5 0、T 5 1、D 5 2 F、K 5 3、A 5 6、Q 6 3、G 6 5、Q 6 6、L 9 7、S 1 0 2、L 1 0 3、A 1 0 4、K 1 0 6、および A 1 0 7 ;

( c ) V 3 9、L 4 0、N 4 1、Y 4 3、R 4 4、M 4 5、N 4 9、K 5 3、M 8 3、

L 9 7、A 1 0 0、および A 1 0 7；

( d ) V 3 9、L 4 0、N 4 1、Y 4 3、M 4 5、N 4 9、K 5 3、Q 6 6、M 8 3、  
L 9 7、および A 1 0 7；

( e ) V 3 9、L 4 0、N 4 1、Y 4 3、M 4 5、N 4 9、K 5 3、Q 6 6、H 8 2、  
M 8 3、L 9 7、A 1 0 0、および A 1 0 7；

( f ) V 3 9、L 4 0、N 4 1、Y 4 3、M 4 5、N 4 9、K 5 3、M 8 3、L 9 7、  
A 1 0 0、および A 1 0 7；

( g ) V 3 9、L 4 0、N 4 1、Y 4 3、R 4 4、M 4 5、N 4 9、K 5 3、L 9 7、  
A 1 0 0、および A 1 0 7；ならびに、

( h ) V 3 9、L 4 0、N 4 1、Y 4 3、M 4 5、N 4 9、K 5 3、L 9 7、A 1 0 0  
、および A 1 0 7、

から選択されるアミノ酸位置にあるアミノ酸変化を含み、アミノ酸位置が、S E Q I D  
N O：2 に明記される P D - 1 タンパク質フラグメントに対する位置にある、請求項 1  
に記載の高親和性プログラム細胞死 1 ( P D - 1 ) 模倣ポリペプチド。

**【請求項 7】**

( a ) { V 3 9 H または V 3 9 R }、{ N 4 1 I または N 4 1 V }、{ Y 4 3 F または  
Y 4 3 H }、{ M 4 5 Q、M 4 5 E、M 4 5 L、または M 4 5 D }、{ S 4 8 D、S 4 8  
L、S 4 8 N、S 4 8 G、または S 4 8 V }、{ N 4 9 C、N 4 9 G、N 4 9 Y、または  
N 4 9 S }、{ Q 5 0 K、Q 5 0 E、または Q 5 0 H }、{ K 5 3 T または K 5 3 L }、  
{ A 5 6 S または A 5 6 L }、{ Q 6 3 T、Q 6 3 I、Q 6 3 E、Q 6 3 L、または Q 6  
3 P }、{ G 6 5 N、G 6 5 R、G 6 5 I、G 6 5 L、G 6 5 F、または G 6 5 V }、{  
Q 6 6 P }、{ L 9 7 Y、L 9 7 V、または L 9 7 I }、{ S 1 0 2 T または S 1 0 2 A  
}、{ L 1 0 3 I、L 1 0 3 Y、または L 1 0 3 F }、{ A 1 0 4 S、A 1 0 4 H、また  
は A 1 0 4 D }、{ K 1 0 6 G、K 1 0 6 E、K 1 0 6 I、K 1 0 6 V、K 1 0 6 R、ま  
たは K 1 0 6 T }、および、{ A 1 0 7 P、A 1 0 7 I、または A 1 0 7 V }；

( b ) { V 3 9 H または V 3 9 R }、{ N 4 1 I または N 4 1 V }、{ Y 4 3 F または  
Y 4 3 H }、{ M 4 5 Q、M 4 5 E、M 4 5 L、または M 4 5 D }、{ S 4 8 D、S 4 8  
L、S 4 8 N、S 4 8 G、または S 4 8 V }、{ Q 5 0 K、Q 5 0 E、または Q 5 0 H }  
、{ T 5 1 V、T 5 1 L、または T 5 1 A }、{ D 5 2 F、D 5 2 R、D 5 2 Y、または  
D 5 2 V }、{ K 5 3 T または K 5 3 L }、{ A 5 6 S または A 5 6 L }、{ Q 6 3 T、  
Q 6 3 I、Q 6 3 E、Q 6 3 L、または Q 6 3 P }、{ G 6 5 N、G 6 5 R、G 6 5 I、  
G 6 5 L、G 6 5 F、または G 6 5 V }、{ Q 6 6 P }、{ L 9 7 Y、L 9 7 V、または  
L 9 7 I }、{ S 1 0 2 T または S 1 0 2 A }、{ L 1 0 3 I、L 1 0 3 Y、または L 1  
0 3 F }、{ A 1 0 4 S、A 1 0 4 H、または A 1 0 4 D }、{ K 1 0 6 G、K 1 0 6 E  
、K 1 0 6 I、K 1 0 6 V、K 1 0 6 R、または K 1 0 6 T }、および { A 1 0 7 P、A  
1 0 7 I、または A 1 0 7 V }；

( c ) { V 3 9 H または V 3 9 R }、{ L 4 0 V または L 4 0 I }、{ N 4 1 I または  
N 4 1 V }、{ Y 4 3 F または Y 4 3 H }、{ R 4 4 Y または R 4 4 L }、{ M 4 5 Q、  
M 4 5 E、M 4 5 L、または M 4 5 D }、{ N 4 9 C、N 4 9 G、N 4 9 Y、または N 4  
9 S }、{ K 5 3 T または K 5 3 L }、{ M 8 3 L または M 8 3 F }、{ L 9 7 Y、L 9  
7 V、または L 9 7 I }、{ A 1 0 0 I または A 1 0 0 V }、および { A 1 0 7 P、A 1  
0 7 I、または A 1 0 7 V }；

( d ) { V 3 9 H または V 3 9 R }、{ L 4 0 V または L 4 0 I }、{ N 4 1 I または  
N 4 1 V }、{ Y 4 3 F または Y 4 3 H }、{ M 4 5 Q、M 4 5 E、M 4 5 L、または M  
4 5 D }、{ N 4 9 C、N 4 9 G、N 4 9 Y、または N 4 9 S }、{ K 5 3 T または K 5  
3 L }、{ Q 6 6 P }、{ M 8 3 L または M 8 3 F }、{ L 9 7 Y、L 9 7 V、または L  
9 7 I }、および { A 1 0 7 P、A 1 0 7 I、または A 1 0 7 V }；

( e ) { V 3 9 H または V 3 9 R }、{ L 4 0 V または L 4 0 I }、{ N 4 1 I または  
N 4 1 V }、{ Y 4 3 F または Y 4 3 H }、{ M 4 5 Q、M 4 5 E、M 4 5 L、または M  
4 5 D }、{ N 4 9 C、N 4 9 G、N 4 9 Y、または N 4 9 S }、{ K 5 3 T または K 5

3 L }、{ Q 6 6 P }、{ H 8 2 Q }、{ M 8 3 L または M 8 3 F }、{ L 9 7 Y、L 9 7 V、または L 9 7 I }、{ A 1 0 0 I または A 1 0 0 V }、および { A 1 0 7 P、A 1 0 7 I、または A 1 0 7 V }；

( f ) { V 3 9 H または V 3 9 R }、{ L 4 0 V または L 4 0 I }、{ N 4 1 I または N 4 1 V }、{ Y 4 3 F または Y 4 3 H }、{ M 4 5 Q、M 4 5 E、M 4 5 L、または M 4 5 D }、{ N 4 9 C、N 4 9 G、N 4 9 Y、または N 4 9 S }、{ K 5 3 T または K 5 3 L }、{ M 8 3 L または M 8 3 F }、{ L 9 7 Y、L 9 7 V、または L 9 7 I }、{ A 1 0 0 I または A 1 0 0 V }、および { A 1 0 7 P、A 1 0 7 I、または A 1 0 7 V }；

( g ) { V 3 9 H または V 3 9 R }、{ L 4 0 V または L 4 0 I }、{ N 4 1 I または N 4 1 V }、{ Y 4 3 F または Y 4 3 H }、{ R 4 4 Y または R 4 4 L }、{ M 4 5 Q、M 4 5 E、M 4 5 L、または M 4 5 D }、{ N 4 9 C、N 4 9 G、N 4 9 Y、または N 4 9 S }、{ K 5 3 T または K 5 3 L }、{ L 9 7 Y、L 9 7 V、または L 9 7 I }、{ A 1 0 0 I または A 1 0 0 V }、および { A 1 0 7 P、A 1 0 7 I、または A 1 0 7 V }；

ならびに、

( h ) { V 3 9 H または V 3 9 R }、{ L 4 0 V または L 4 0 I }、{ N 4 1 I または N 4 1 V }、{ Y 4 3 F または Y 4 3 H }、{ M 4 5 Q、M 4 5 E、M 4 5 L、または M 4 5 D }、{ N 4 9 C、N 4 9 G、N 4 9 Y、または N 4 9 S }、{ K 5 3 T または K 5 3 L }、{ L 9 7 Y、L 9 7 V、または L 9 7 I }、{ A 1 0 0 I または A 1 0 0 V }、

および { A 1 0 7 P、A 1 0 7 I、または A 1 0 7 V }、  
から選択されるアミノ酸変化を含み、アミノ酸変化が、SEQ ID NO : 2 に明記される PD - 1 タンパク質フラグメントに対するものである、請求項 1 に記載の高親和性プログラム細胞死 1 ( PD - 1 ) 模倣ポリペプチド。

#### **【請求項 8】**

( a ) V 3 9 R、N 4 1 V、Y 4 3 H、M 4 5 E、S 4 8 G、N 4 9 Y、Q 5 0 E、K 5 3 T、A 5 6 S、Q 6 3 T、G 6 5 L、Q 6 6 P、L 9 7 V、S 1 0 2 A、L 1 0 3 F、A 1 0 4 H、K 1 0 6 V、および A 1 0 7 I；

( b ) V 3 9 R、N 4 1 V、Y 4 3 H、M 4 5 E、S 4 8 N、Q 5 0 H、T 5 1 A、D 5 2 Y、K 5 3 T、A 5 6 L、Q 6 3 L、G 6 5 F、Q 6 6 P、L 9 7 I、S 1 0 2 T、L 1 0 3 F、A 1 0 4 D、K 1 0 6 R、および A 1 0 7 I；

( c ) V 3 9 H、L 4 0 V、N 4 1 V、Y 4 3 H、R 4 4 Y、M 4 5 E、N 4 9 G、K 5 3 T、M 8 3 L、L 9 7 V、A 1 0 0 I、および A 1 0 7 I；

( d ) V 3 9 H、L 4 0 V、N 4 1 V、Y 4 3 H、M 4 5 E、N 4 9 G、K 5 3 T、Q 6 6 P、M 8 3 L、L 9 7 V、および A 1 0 7 I；

( e ) V 3 9 H、L 4 0 V、N 4 1 V、Y 4 3 H、M 4 5 E、N 4 9 S、K 5 3 T、Q 6 6 P、H 8 2 Q、M 8 3 L、L 9 7 V、A 1 0 0 V、および A 1 0 7 I；

( f ) V 3 9 H、L 4 0 I、N 4 1 I、Y 4 3 H、M 4 5 E、N 4 9 G、K 5 3 T、M 8 3 L、L 9 7 V、A 1 0 0 V、および A 1 0 7 I；

( g ) V 3 9 H、L 4 0 V、N 4 1 I、Y 4 3 H、R 4 4 L、M 4 5 E、N 4 9 G、K 5 3 T、L 9 7 V、A 1 0 0 V、および A 1 0 7 I；

( h ) V 3 9 H、L 4 0 V、N 4 1 I、Y 4 3 H、M 4 5 E、N 4 9 G、K 5 3 T、L 9 7 V、A 1 0 0 V、および A 1 0 7 I； ならびに、

( i ) V 3 9 H、L 4 0 V、N 4 1 V、Y 4 3 H、M 4 5 E、N 4 9 G、K 5 3 T、L 9 7 V、A 1 0 0 V、および A 1 0 7 I、

から選択されるアミノ酸変化を含み、アミノ酸変化が、SEQ ID NO : 2 に明記される PD - 1 タンパク質フラグメントに対するものである、請求項 1 に記載の高親和性プログラム細胞死 1 ( PD - 1 ) 模倣ポリペプチド。

#### **【請求項 9】**

高親和性プログラム細胞死 1 ( PD - 1 ) 模倣ポリペプチドは、融合パートナーを含む、請求項 1 に記載の高親和性プログラム細胞死 1 ( PD - 1 ) 模倣ポリペプチド。

#### **【請求項 10】**

融合パートナーは、ヒト免疫グロブリンポリペプチド配列のフラグメントである、請求項 9 に記載の高親和性プログラム細胞死 1 ( P D - 1 ) 模倣ポリペプチド。

**【請求項 1 1】**

フラグメントは ( a ) C H 3 ドメイン、および、 ( b ) F c 領域の一部または全体から選択される、請求項 1 0 に記載の高親和性プログラム細胞死 1 ( P D - 1 ) 模倣ポリペプチド。

**【請求項 1 2】**

融合パートナーは、多量体化ドメイン；サイトカイン；弱毒化サイトカイン；4 1 B B アゴニスト；C D 4 0 アゴニスト；B T L A および / または C D 1 6 0 の阻害剤；ならびに、T I M 3 および / または C E A C A M 1 の阻害剤から選択される、請求項 9 に記載の高親和性プログラム細胞死 1 ( P D - 1 ) 模倣ポリペプチド。

**【請求項 1 3】**

R 8 7 C、N 9 1 C、および R 1 2 2 C から選択される 1 つ以上の変異を含み、アミノ酸位置が、S E Q I D N O : 2 に明記される P D - 1 タンパク質フラグメントに対する位置にある、請求項 1 に記載の高親和性プログラム細胞死 1 ( P D - 1 ) 模倣ポリペプチド。

**【請求項 1 4】**

S E Q I D N O : 3 - 2 5 と 3 9 - 4 6 のいずれかで明記されるアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載の高親和性プログラム細胞死 1 ( P D - 1 ) 模倣ポリペプチド。

**【請求項 1 5】**

検知可能な標識をさらに含む、請求項 1 に記載の高親和性プログラム細胞死 1 ( P D - 1 ) 模倣ポリペプチド。

**【請求項 1 6】**

検知可能な標識は、陽電子放射断層撮影 ( P E T ) 画像化標識である、請求項 1 5 に記載の高親和性プログラム細胞死 1 ( P D - 1 ) 模倣ポリペプチド。

**【請求項 1 7】**

請求項 1 の高親和性プログラム細胞死 1 ( P D - 1 ) 模倣ポリペプチドを含む医薬製剤。

**【請求項 1 8】**

請求項 1 の高親和性プログラム細胞死 1 ( P D - 1 ) 模倣ポリペプチドに第 2 の細胞を接触させることによって第 1 の細胞上の P D - 1 と、第 2 の細胞上の P D - L 1 および / または P D - L 2 との相互作用を阻害するための生成物の製造における高親和性プログラム細胞死 1 ( P D - 1 ) 模倣ポリペプチドの使用。

**【請求項 1 9】**

癌または慢性感染症の処置のための薬剤の製造における請求項 1 の高親和性プログラム細胞死 1 ( P D - 1 ) 模倣ポリペプチドの使用。

**【請求項 2 0】**

高親和性プログラム細胞死 1 ( P D - 1 ) 模倣ポリペプチドが、S E Q I D N O : 4 に明記されるアミノ酸配列を含む、請求項 1 9 に記載の使用。