

【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28年2月18日(2016.2.18)

【公表番号】特表2015-503349(P2015-503349A)

【公表日】平成27年2月2日(2015.2.2)

【年通号数】公開・登録公報2015-007

【出願番号】特願2014-550453(P2014-550453)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/09	(2006.01)
C 0 7 K	19/00	(2006.01)
C 1 2 N	9/00	(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)
C 1 2 P	21/08	(2006.01)
C 0 7 K	16/18	(2006.01)
A 6 1 K	38/00	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 K	39/00	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/00	Z N A A
C 0 7 K	19/00	
C 1 2 N	9/00	
C 1 2 N	1/15	
C 1 2 N	1/19	
C 1 2 N	1/21	
C 1 2 N	5/00	1 0 1
C 1 2 P	21/02	C
C 1 2 P	21/08	
C 0 7 K	16/18	
A 6 1 K	37/02	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 K	39/00	Z

【手続補正書】

【提出日】平成27年12月24日(2015.12.24)

【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】

医薬組成物であって、薬学的に許容され得るキャリヤまたは賦形剤、およびアスパルチル t R N A シンテターゼ (D R S) 融合ポリペプチドを含み、該 D R S ポリペプチドが、配列番号 1 8 5、1、3 ~ 2 4、2 9、3 1、1 5 4 ~ 1 8 4 または 1 8 6 ~ 1 9 7 のいずれかに対して、少なくとも 80 % 同一なアミノ酸配列、および前記 D R S ポリペプチドの C - 末端、N - 末端、またはその両方に対して融合された少なくとも 1 つの F c 領域を含むか、または前記 D R S 融合ポリペプチドが、配列番号 3 6 もしくは 3 7 に対して少なくとも 80 % 同一なアミノ酸配列を含む、医薬組成物。

【請求項 2】

前記 D R S ポリペプチドが、約 1 3 0 ~ 3 0 0 アミノ酸長であり、配列番号 1 のアミノ酸残基 1 3 ~ 1 4 6、1 ~ 1 5 4、1 1 ~ 1 4 6、2 3 ~ 1 5 4、1 ~ 1 7 1、もしくは 1 ~ 1 7 4、1 ~ 1 8 2、1 ~ 1 8 4、1 ~ 2 2 4、もしくは 1 ~ 2 7 4、または配列番号 1 の残基 1 ~ 1 5 4、2 3 ~ 1 5 4、1 ~ 1 7 1、もしくは 1 ~ 1 7 4、1 ~ 1 8 2、1 ~ 1 8 4、1 ~ 2 2 4、もしくは 1 ~ 2 7 4 に対して、少なくとも 90 % 同一なアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

前記 D R S ポリペプチドが、約 1 3 0 ~ 1 7 5 アミノ酸長であり、配列番号 1 のアミノ酸残基 1 3 ~ 1 4 6 または 1 ~ 1 5 4 を含む、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記 D R S ポリペプチドが、C y s 7 6、C y s 1 3 0、C y s 2 0 3、C y s 2 5 9、C y s 3 3 4、および C y s 3 4 9 から選択されるシステイン残基に少なくとも 1 つの変異を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記 F c 領域および前記 D R S ポリペプチドが、ペプチドリンカーによって分離されている、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記 F c 領域が、配列番号 3 8 ~ 6 4 またはその変異体もしくはフラグメントもしくは組み合わせのいずれか 1 つを含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記 D R S 融合ポリペプチドが、対応する D R S ポリペプチドに比べて、改変された薬物動態を有し、前記改変された薬物動態が、血清半減期の増加、生物学的利用率の増加、および / またはクリアランスの減少である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記 D R S 融合ポリペプチドが、対応する D R S ポリペプチドに比べて、改変された免疫エフェクター活性を有し、前記免疫エフェクター活性が、補体活性化、補体依存性細胞傷害 (C D C)、抗体依存性細胞媒介性細胞傷害 (A D C C)、または抗体依存性細胞媒介性食作用 (A D C P) のうちの 1 つ以上である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記 F c 領域が、野生型 F c 領域に比べて、変異 F c 領域を含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記変異 F c 領域が、配列番号 3 8 ~ 6 4 のいずれか 1 つに対して、少なくとも 90 % 同一な配列または前記配列の組み合わせを含む、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

前記 D R S 融合ポリペプチドが、U V 円偏光二色性分析を介して決定されるように、対応する未修飾 D R S ポリペプチドと、実質的に同じ二次構造を有する、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

前記 D R S 融合ポリペプチドが、哺乳動物に対して投与された場合に、対応する未修飾

D R S ポリペプチドよりも、少なくとも 5 倍を超える、プラスマまたは血清薬物動態学的 A U C プロファイルを有する、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3】

前記組成物が、約 1 0 n M ~ 約 1 0 0 n M のアルギニンを含む、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 4】

医薬として使用するための、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

(a) 3 日間またはそれより長い投薬間隔を使用する場合に、約 0 . 3 μ g / m l ~ 約 3 μ g / m l の、被験体のプラスマにおける D R S 融合ポリペプチドの定常状態の平均濃度を維持する投薬レジメン；

(b) 被験体における炎症応答を処置すること；

(c) T L R 関連疾患を処置する必要がある被験体において T L R 関連疾患を処置すること；

(d) 癌を有する被験体を処置すること；または

(e) 被験体における抗原に対する寛容を克服すること；

に使用するための請求項 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 3 6

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 3 6】

いくつかの実施形態は、本明細書において記載される D R S - F c 融合ポリペプチドを製造するための方法であって、a) D R S - F c 融合ポリペプチドを発現させるために宿主細胞を培養するステップであって、宿主細胞が、調節エレメントに作動可能に連結された、本明細書において記載される D R S - F c 融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含むステップおよび b) 宿主細胞から D R S - F c 融合ポリペプチドを単離するステップを含む方法を含む。

特定の実施形態では、例えば以下が提供される：

(項目 1)

アスパルチル t R N A シンテターゼ (D R S) 融合ポリペプチドであって、配列番号 1 、 3 ~ 2 4 、 2 9 、 3 1 、または 1 5 4 ~ 1 9 7 のいずれかに対して、少なくとも 8 0 % 同一なアミノ酸配列、および前記 D R S ポリペプチドの C - 末端、 N - 末端、またはその両方に対して融合された少なくとも 1 つの F c 領域を含むアスパルチル t R N A シンテターゼ (D R S) 融合ポリペプチド。

(項目 2)

配列番号 1 、 3 ~ 2 4 、 2 9 、 3 1 、または 1 5 4 ~ 1 9 7 のいずれかに対して、少なくとも 9 0 % 同一なアミノ酸配列を含む、項目 1 に記載の D R S 融合ポリペプチド。

(項目 3)

配列番号 1 または 3 ~ 2 4 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む、項目 1 に記載の D R S 融合ポリペプチド。

(項目 4)

前記 D R S ポリペプチドが、約 1 3 0 ~ 3 0 0 アミノ酸長であり、配列番号 1 のアミノ酸残基 1 ~ 1 5 4 、 1 1 ~ 1 4 6 、 1 3 ~ 1 4 6 、 2 3 ~ 1 5 4 、 1 ~ 1 7 1 、もしくは 1 ~ 1 7 4 、 1 ~ 1 8 2 、 1 ~ 1 8 4 、 1 ~ 2 2 4 、もしくは 1 ~ 2 7 4 、または配列番号 1 の残基 1 ~ 1 5 4 、 2 3 ~ 1 5 4 、 1 ~ 1 7 1 、もしくは 1 ~ 1 7 4 、 1 ~ 1 8 2 、 1 ~ 1 8 4 、 1 ~ 2 2 4 、もしくは 1 ~ 2 7 4 に対して、少なくとも 9 0 % 同一なアミノ酸配列を含む、項目 1 に記載の D R S 融合ポリペプチド。

(項目 5)

前記 D R S ポリペプチドが、約 130 ~ 200 アミノ酸長であり、配列番号 1 のアミノ酸残基 1 ~ 154、11 ~ 146、13 ~ 146、23 ~ 154、1 ~ 171、1 ~ 174、1 ~ 182、もしくは 1 ~ 184、または残基 1 ~ 154、23 ~ 154、1 ~ 171、1 ~ 174、1 ~ 182、もしくは 1 ~ 184 に対して、少なくとも 90 % 同一なアミノ酸配列を含む、項目 1 に記載の D R S 融合ポリペプチド。

(項目 6)

前記 D R S ポリペプチドが、約 130 ~ 175 アミノ酸長であり、配列番号 1 のアミノ酸残基 1 ~ 154、11 ~ 146、13 ~ 146、23 ~ 154、1 ~ 171、もしくは 1 ~ 174、または配列番号 1 の残基 1 ~ 154、23 ~ 154、1 ~ 171、もしくは 1 ~ 174 に対して、少なくとも 90 % 同一なアミノ酸配列を含む、項目 1 に記載の D R S 融合ポリペプチド。

(項目 7)

前記 D R S ポリペプチドが、配列番号 1 のアミノ酸残基 1 ~ 154、11 ~ 146、13 ~ 146、23 ~ 154、1 ~ 171、または 1 ~ 174 を含む、項目 6 に記載の D R S 融合ポリペプチド。

(項目 8)

前記 D R S ポリペプチドが、配列番号 1 のアミノ酸残基 1 ~ 154 から本質的になる、項目 7 に記載の D R S 融合ポリペプチド。

(項目 9)

前記 D R S ポリペプチドが、配列番号 1 のアミノ酸残基 13 ~ 146 から本質的になる、項目 7 に記載の D R S 融合ポリペプチド。

(項目 10)

前記 D R S ポリペプチドが、Cys 76、Cys 130、Cys 203、Cys 259、Cys 334、および Cys 349 から選択されるシステイン残基に少なくとも 1 つの変異を含む、項目 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の D R S 融合ポリペプチド。

(項目 11)

前記 Fc 領域および前記 D R S ポリペプチドが、ペプチドリンカーによって分離されている、項目 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の D R S 融合ポリペプチド。

(項目 12)

前記ペプチドリンカーが、約 1 ~ 200 アミノ酸長、1 ~ 150 アミノ酸長、1 ~ 100 アミノ酸長、1 ~ 90 アミノ酸長、1 ~ 80 アミノ酸長、1 ~ 70 アミノ酸長、1 ~ 60 アミノ酸長、1 ~ 50 アミノ酸長、1 ~ 40 アミノ酸長、1 ~ 30 アミノ酸長、1 ~ 20 アミノ酸長、1 ~ 10 アミノ酸長、または 1 ~ 5 アミノ酸長である、項目 11 に記載の D R S 融合ポリペプチド。

(項目 13)

前記ペプチドリンカーが、約 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、60、70、80、90、または 100 アミノ酸長である、項目 11 に記載の D R S 融合ポリペプチド。

(項目 14)

前記ペプチドリンカーが、Gly および / または Ser 残基から本質的になる、項目 11 ~ 13 のいずれか一項に記載の D R S 融合ポリペプチド。

(項目 15)

前記ペプチドリンカーが、生理学的に安定なリンカーである、項目 11 ~ 13 のいずれか一項に記載の D R S 融合ポリペプチド。

(項目 16)

前記ペプチドリンカーが、放出可能なリンカー、任意選択で、酵素により切断可能なりンカーである、項目 11 ~ 13 のいずれか一項に記載の D R S 融合ポリペプチド。

(項目17)

前記ペプチドリンカーが、配列番号80～139のいずれか1つの配列を含む、項目1～16のいずれか一項に記載のDRS融合ポリペプチド。

(項目18)

前記Fc領域が、前記DRSポリペプチドのC-末端に対して融合される、項目1～17のいずれか一項に記載のDRS融合ポリペプチド。

(項目19)

前記Fc領域が、前記DRSポリペプチドのN-末端に対して融合される、項目1～17のいずれか一項に記載のDRS融合ポリペプチド。

(項目20)

前記Fc領域が、哺乳動物IgA1、IgA2、IgD、IgE、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、および／またはIgM由来の、ヒンジ、CH₂、CH₃、および／またはCH₄ドメインの1つ以上を含む、項目1～19のいずれか一項に記載のDRS融合ポリペプチド。

(項目21)

前記DRS融合ポリペプチドが、免疫グロブリンのCH₁、CL、VL、およびVH領域を含まない、項目1～20のいずれか一項に記載のDRS融合ポリペプチド。

(項目22)

前記Fc領域が、配列番号38～64またはその変異体もしくはフラグメントもしくは組み合わせのいずれか1つを含む、項目1～21のいずれか一項に記載のDRS融合ポリペプチド。

(項目23)

対応するDRSポリペプチドに比べて、改変された薬物動態を有する、項目1～22のいずれか一項に記載のDRS融合ポリペプチド。

(項目24)

前記改変された薬物動態が、血清半減期の増加、生物学的利用率の増加、および／またはクリアランスの減少である、項目23に記載のDRS融合ポリペプチド。

(項目25)

対応するDRSポリペプチドに比べて、改変された免疫エフェクター活性を有する、請求項1～22のいずれか一項に記載のDRS融合ポリペプチド。

(項目26)

前記免疫エフェクター活性が、1つ以上の補体活性化、補体依存性細胞傷害(CDC)、抗体依存性細胞媒介性細胞傷害(ADCC)、または抗体依存性細胞媒介性食作用(ADCP)である、項目23に記載のDRS融合ポリペプチド。

(項目27)

前記Fc領域が、野生型Fc領域に比べて、変異Fc領域を含む、項目1～26のいずれか一項に記載のDRS融合ポリペプチド。

(項目28)

前記変異Fc領域が、配列番号38～64のいずれか1つに対して、少なくとも90%同一な配列または前記配列の組み合わせを含む、項目27に記載のDRS融合ポリペプチド。

(項目29)

前記変異Fc領域が、異なる種、異なるIgクラス、または異なるIgサブクラス由来の1つ以上のFc領域のハイブリッドを含む、項目27または28に記載のDRS融合ポリペプチド。

(項目30)

前記変異Fc領域が、異なる種、異なるIgクラス、および／または異なるIgサブクラス由来のFc領域の、CH₂、CH₃、および／またはCH₄ドメインの1つ以上のヒンジハイブリッドを含む、項目27～29のいずれか一項に記載のDRS融合ポリペプチド。

(項目31)

前記変異F c領域が、対応する野生型F c領域に比べて、修飾されたグリコフォームである、項目27～30のいずれか一項に記載のDRS融合ポリペプチド。

(項目32)

前記変異F c領域が、対応する野生型F c領域に比べて、改変された薬物動態を有する、項目27～31のいずれか一項に記載のDRS融合ポリペプチド。

(項目33)

前記改変された薬物動態が、血清半減期、生物学的利用率、および／またはクリアランスを含む、項目32に記載のDRS融合ポリペプチド。

(項目34)

前記変異F c領域が、対応する野生型F c領域に比べて、改変されたエフェクター活性を有する、項目27～33のいずれか一項に記載のDRS融合ポリペプチド。

(項目35)

前記エフェクター活性が、1つ以上の補体活性化、補体依存性細胞傷害(CDC)、抗体依存性細胞媒介性細胞傷害(ADC)、または抗体依存性細胞媒介性食作用(ADCP)である、項目34に記載のDRS融合ポリペプチド。

(項目36)

前記変異F c領域が、対応する野生型F c領域に比べて、1つ以上のF c受容体に対する改変された結合を有する、項目27～35のいずれか一項に記載のDRS融合ポリペプチド。

(項目37)

前記変異F c領域が、対応する野生型F c領域に比べて、溶解性が改変されている、項目27～36のいずれか一項に記載のDRS融合ポリペプチド。

(項目38)

生理学的溶液において実質的に二量体の形態である、項目1～37のいずれか一項に記載のDRS融合ポリペプチド。

(項目39)

UV円偏光二色性分析を介して決定されるように、対応する未修飾DRSポリペプチドと、実質的に同じ二次構造を有する、項目1～38のいずれか一項に記載のDRS融合ポリペプチド。

(項目40)

哺乳動物に対して投与された場合に、対応する未修飾DRSポリペプチドよりも、少なくとも5倍を超える、プラスマまたは血清薬物動態学的AUCプロファイルを有する、項目1～39のいずれか一項に記載のDRS融合ポリペプチド。

(項目41)

配列番号36または37に対して、少なくとも80%同一なアミノ酸配列を含む、アスパルチルtRNAシンテターゼ(DRS)-Fc融合ポリペプチド。

(項目42)

3日間またはそれより長い投薬間隔を使用する場合に、約0.3μg/ml～約3μg/mlの、被験体のプラスマにおけるDRS融合ポリペプチドの定常状態の平均濃度を維持する投薬レジメンであって、治療用量の項目1～41のいずれか一項に記載のDRS融合ポリペプチドを前記患者に対して投与するステップを含む、投薬レジメン。

(項目43)

最小限の有効な治療レベルを超えるDRSポリペプチドレベルをその必要がある被験体において維持するための方法であって、治療用量の項目1～41のいずれかに記載のDRS融合ポリペプチドを前記被験体に対して投与するステップを含む、方法。

(項目44)

被験体における炎症応答を処置するための方法であって、治療用量の項目1～41のいずれかに記載のDRS融合ポリペプチドをその必要がある被験体に対して投与するステップを含む、方法。

(項目45)

T L R 関連疾患を処置する必要がある被験体においてT L R 関連疾患を処置するための方法であって、前記被験体に対して、治療用量の項目1～41のいずれかに記載のD R S 融合ポリペプチドをその必要がある被験体に対して投与するステップを含む、方法。

(項目46)

被験体におけるT L R 活性を調整するための方法についての方法であって、前記被験体に対して、治療用量の項目1～41のいずれかに記載のD R S 融合ポリペプチドをその必要がある被験体に対して投与するステップを含む、方法。

(項目47)

癌細胞を死滅させるための方法についての方法であって、項目1～41のいずれかに記載のD R S 融合ポリペプチドを含むワクチンまたは免疫原性組成物をその必要がある被験体に対して投与するステップを含む、方法。

(項目48)

癌を有する被験体を処置するか、または被験体における癌の発症を予防するための方法であって、項目1～41のいずれかに記載のD R S 融合ポリペプチドを含むワクチンまたは免疫原性組成物をその必要がある被験体に対して投与するステップを含む、方法。

(項目49)

被験体における抗原に対する寛容を克服するための方法であって、項目1～41のいずれかに記載のD R S 融合ポリペプチドを含むワクチンまたは免疫原性組成物をその必要がある被験体に対して投与するステップを含む、方法。

(項目50)

項目1～41のいずれかに記載のD R S 融合ポリペプチドおよび薬学的に許容され得るキャリヤまたは賦形剤を含む医薬組成物。

(項目51)

前記組成物が、約10nM～約100nMのアルギニンを含む、項目50に記載の医薬組成物。

(項目52)

項目1～41のいずれか一項に記載のD R S 融合ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む単離ポリヌクレオチド。

(項目53)

項目52に記載の単離ポリヌクレオチドを含むベクター。

(項目54)

項目53に記載のベクターを含む宿主細胞。

(項目55)

項目1～41のいずれかに記載のD R S 融合ポリペプチドを製造するための方法であつて、

a) D R S 融合ポリペプチドを発現させるために宿主細胞を培養するステップであつて、前記宿主細胞が、調節エレメントに作動可能に連結された項目49に記載のポリヌクレオチドを含むステップおよび

b) 前記宿主細胞から前記D R S 融合ポリペプチドを単離するステップを含む、方法。