

【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アまたは賦形剤、およびアスパルチルトRNAシンテターゼ(DRS)融合ポリペプチドを含み、該DRSポリペプチドが、配列番号185、1、3～24、29、31、154～184または186～197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DRS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Fc領域を含むか、または前記DRS融合ポリペプチドが、配列番号36もしくは37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DRSポリペプチドが、約130～300アミノ酸長であり、配列番号1のアミノ酸残基13～146、1～154、11～146、23～154、1～171、もしくは1～174、1～182、1～184、1～224、もしくは1～274、または配列番号1の残基1～154、23～154、1～171、もしくは1～174、1～182、1～184、1～224、もしくは1～274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DRS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13～146または1～154を含む、請求項2に記載の医薬組成物。

【請求項4】

前記DRSポリペプチドが、Cys76、Cys130、Cys203、Cys259、Cys334、およびCys349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Fc領域および前記DRSポリペプチドが、ペプチドリinker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、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DRS融合ポリペプチドが、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DRS融合ポリペプチドが、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(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)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Fc領域が、野生型Fc領域に比べて、変異Fc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、請求項9に記載の医薬組成物。

【請求項11】

前記DRS融合ポリペプチドが、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、請求項1～10のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項12】

前記DRS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 1 3 0 ~ 2 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、1 ~ 1 7 4、1 ~ 1 8 2、もしくは 1 ~ 1 8 4、または残基 1 ~ 1 5 4、2 3 ~ 1 5 4、1 ~ 1 7 1、1 ~ 1 7 4、1 ~ 1 8 2、もしくは 1 ~ 1 8 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 6)

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 ~ 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、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 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 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 ~ 1 5 4、1 1 ~ 1 4 6、1 3 ~ 1 4 6、2 3 ~ 1 5 4、1 ~ 1 7 1、または 1 ~ 1 7 4 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 ~ 1 5 4 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 1 3 ~ 1 4 6 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、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、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 F c 領域および前記 D R S ポリペプチドが、ペプチドリinkerによって分離されている、項目 1 ~ 1 0 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inkerが、約 1 ~ 2 0 0 アミノ酸長、1 ~ 1 5 0 アミノ酸長、1 ~ 1 0 0 アミノ酸長、1 ~ 9 0 アミノ酸長、1 ~ 8 0 アミノ酸長、1 ~ 7 0 アミノ酸長、1 ~ 6 0 アミノ酸長、1 ~ 5 0 アミノ酸長、1 ~ 4 0 アミノ酸長、1 ~ 3 0 アミノ酸長、1 ~ 2 0 アミノ酸長、1 ~ 1 0 アミノ酸長、または 1 ~ 5 アミノ酸長である、項目 1 1 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inker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 1 1 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inkerが、G l y および / または S e r 残基から本質的になる、項目 1 1 ~ 1 3 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inkerが、生理学的に安定なリンカーである、項目 1 1 ~ 1 3 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inker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リンカーである、項目 1 1 ~ 1 3 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、C_L、V_L、および V_H 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 3 1)

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 2 7 ~ 3 0 のいずれか一項に記載の D R S 融合ポリペプチド。

(項目 3 2)

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 2 7 ~ 3 1 のいずれか一項に記載の D R S 融合ポリペプチド。

(項目 3 3)

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 3 2 に記載の D R S 融合ポリペプチド。

(項目 3 4)

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 2 7 ~ 3 3 のいずれか一項に記載の D R S 融合ポリペプチド。

(項目 3 5)

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 (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) である、項目 3 4 に記載の D R S 融合ポリペプチド。

(項目 3 6)

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 2 7 ~ 3 5 のいずれか一項に記載の D R S 融合ポリペプチド。

(項目 3 7)

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 2 7 ~ 3 6 のいずれか一項に記載の D R S 融合ポリペプチド。

(項目 3 8)

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 ~ 3 7 のいずれか一項に記載の D R S 融合ポリペプチド。

(項目 3 9)

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、項目 1 ~ 3 8 のいずれか一項に記載の D R S 融合ポリペプチド。

(項目 4 0)

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、項目 1 ~ 3 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 4 1)

配列番号 3 6 または 3 7 に対して、少なくとも 8 0 % 同一なアミノ酸配列を含む、アスパルチル t R N A シンテターゼ (D R S) - F c 融合ポリペプチド。

(項目 4 2)

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であって、治療用量の項目 1 ~ 4 1 のいずれか一項に記載の D R S 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 4 3)

最小限の有効な治療レベルを超える D R S 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 ~ 4 1 のいずれかに記載の D R S 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 4 4)

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 ~ 4 1 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 4 5)

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 ~ 4 1 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 4 6)

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 ~ 4 1 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 4 7)

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 ~ 4 1 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 4 8)

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 ~ 4 1 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 4 9)

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 ~ 4 1 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 5 0)

項目 1 ~ 4 1 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アまたは賦形剤を含む医薬組成物。

(項目 5 1)

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、項目 5 0 に記載の医薬組成物。

(項目 5 2)

項目 1 ~ 4 1 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 5 3)

項目 5 2 に記載の単離ポリヌクレオチドを含むベクター。

(項目 5 4)

項目 5 3 に記載のベクターを含む宿主細胞。

(項目 5 5)

項目 1 ~ 4 1 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って、

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って、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 4 9 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。