

【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1年11月7日(2019.11.7)

【公表番号】特表2018-529363(P2018-529363A)

【公表日】平成30年10月11日(2018.10.11)

【年通号数】公開・登録公報2018-039

【出願番号】特願2018-517183(P2018-517183)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/12	(2006.01)
C 0 7 K	14/705	(2006.01)
C 0 7 K	19/00	(2006.01)
C 0 7 K	16/18	(2006.01)
C 1 2 N	15/13	(2006.01)
C 1 2 N	15/62	(2006.01)
C 1 2 N	15/85	(2006.01)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)
C 1 2 N	7/01	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/06	(2006.01)
A 6 1 P	37/02	(2006.01)
A 6 1 K	38/02	(2006.01)
A 6 1 P	37/04	(2006.01)
A 6 1 K	47/64	(2017.01)
A 6 1 K	47/55	(2017.01)
A 6 1 K	47/65	(2017.01)
A 6 1 K	47/68	(2017.01)

【F I】

C 1 2 N	15/12	
C 0 7 K	14/705	Z N A
C 0 7 K	19/00	
C 0 7 K	16/18	
C 1 2 N	15/13	
C 1 2 N	15/62	Z
C 1 2 N	15/85	Z
C 1 2 N	5/10	
C 1 2 N	7/01	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	37/02	
A 6 1 K	38/02	
A 6 1 P	37/04	
A 6 1 K	47/64	
A 6 1 K	47/55	
A 6 1 K	47/65	
A 6 1 K	47/68	

【手続補正書】

【提出日】令和1年9月24日(2019.9.24)

【手続補正1】

前記第1のタンパク質および前記第2のタンパク質が、それぞれT M I G D 2 およびO X 4 0 L である、請求項1に記載の異種キメラタンパク質。

【請求項12】

前記第1のタンパク質および前記第2のタンパク質が、それぞれC D 1 1 5 (C S F 1 R) およびC D 4 0 L である、請求項1に記載の異種キメラタンパク質。

【請求項13】

前記ヒンジ - C H 2 - C H 3 F c ドメインを含む前記リンカーが、I g G 1 に由来し、好ましくは、ヒトI g G 1 に由来する、請求項1～12のいずれか1項に記載の異種キメラタンパク質。

【請求項14】

前記リンカーが、配列番号71または配列番号72のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む、請求項13に記載の異種キメラタンパク質。

【請求項15】

前記ヒンジ - C H 2 - C H 3 F c ドメインを含む前記リンカーが、I g G 4 に由来し、好ましくは、ヒトI g G 4 に由来する、請求項1～12のいずれか1項に記載の異種キメラタンパク質。

【請求項16】

前記リンカーが、配列番号71または配列番号72のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む、請求項15に記載の異種キメラタンパク質。

【請求項17】

前記異種キメラタンパク質が、哺乳動物宿主細胞において、分泌された完全に機能する単一ポリペプチド鎖として產生される、請求項1～12のいずれか1項に記載の異種キメラタンパク質。

【請求項18】

請求項1～12のいずれか1項に記載の異種キメラタンパク質を含む、医薬組成物。

【請求項19】

癌を治療するため、自己免疫疾患もしくは自己免疫障害を治療するため、または患者の免疫応答を調節するための医薬の製造における、請求項18に記載の医薬組成物の使用。

【請求項20】

請求項15に記載の異種キメラタンパク質を含む、医薬組成物。

【請求項21】

癌を治療するため、自己免疫疾患もしくは自己免疫障害を治療するため、または患者の免疫応答を調節するための医薬の製造における、請求項20に記載の医薬組成物の使用。

【請求項22】

請求項16に記載の異種キメラタンパク質を含む、医薬組成物。

【請求項23】

癌を治療するため、自己免疫疾患もしくは自己免疫障害を治療するため、または患者の免疫応答を調節するための医薬の製造における、請求項22に記載の医薬組成物の使用。

【請求項24】

請求項17に記載の異種キメラタンパク質を含む、医薬組成物。

【請求項25】

癌を治療するため、自己免疫疾患もしくは自己免疫障害を治療するため、または患者の免疫応答を調節するための医薬の製造における、請求項24に記載の医薬組成物の使用。

【請求項26】

請求項1～12のいずれか1項に記載の異種キメラタンパク質をコードする核酸を含む、発現ベクターであって、好ましくは、哺乳動物の発現ベクターである、発現ベクター。

【請求項27】

請求項26に記載の発現ベクターを含む、宿主細胞。

【請求項28】

癌を治療するため、自己免疫疾患もしくは自己免疫障害を治療するため、または患者の

免疫応答を調節するための、請求項 1 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 9】

癌を治療するため、自己免疫疾患もしくは自己免疫障害を治療するため、または患者の免疫応答を調節するための、請求項 2 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 0】

癌を治療するため、自己免疫疾患もしくは自己免疫障害を治療するため、または患者の免疫応答を調節するための、請求項 2 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 1】

癌を治療するため、自己免疫疾患もしくは自己免疫障害を治療するため、または患者の免疫応答を調節するための、請求項 2 4 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 2 6 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 2 6 4】

本明細書で使用される場合、すべての見出しあは、単に構成のためのものであり、いかなる方法でも本開示を限定することを意図するものではない。任意の個々のセクションの内容は、すべてのセクションに等しく適用することができる。

本発明の実施形態の例として、以下の項目が挙げられる。

(項目 1)

(a) N末端またはその近傍に I 型膜貫通タンパク質の第 1 の細胞外ドメイン、(b) C 末端またはその近傍に II 型膜貫通タンパク質の第 2 の細胞外ドメイン、及び(c) リンカーを含み、第 1 及び第 2 の細胞外ドメインの一方が免疫抑制シグナルであり、かつ第 1 及び第 2 の細胞外ドメインの一方が免疫刺激シグナルである、異種キメラタンパク質。

(項目 2)

前記免疫抑制シグナルが、TIM-3、BTLA、PD-1、TIMGD2、TIGIT、CD172a/SIRP、VSIG8、またはその変種のうちの 1 つ以上である、項目 1 に記載の異種キメラタンパク質。

(項目 3)

前記免疫抑制シグナルが PD-1 またはその変種である、項目 1 に記載の異種キメラタンパク質。

(項目 4)

前記免疫刺激シグナルが、4-1BBリガンド、GITRリガンド、OX-40リガンド、LIGHT(CD258)、CD70、CD30リガンド、CD40リガンド、TRAIL、及びTL1A、またはその変種のうちの 1 つ以上である、項目 1 に記載の異種キメラタンパク質。

(項目 5)

前記免疫抑制シグナルが OX40リガンドまたはその変種である、項目 4 に記載の異種キメラタンパク質。

(項目 6)

前記キメラタンパク質が、(i) PD-1 の細胞外ドメインと、(ii) OX40L の細胞外ドメインとを含む、項目 1 に記載の異種キメラタンパク質。

(項目 7)

前記キメラタンパク質が、配列番号 22 と少なくとも 95 % の配列類似性を有するアミノ酸配列を含む、項目 6 に記載の異種キメラタンパク質。

(項目 8)

前記キメラタンパク質が、(i) PD-1 の細胞外ドメインと、(ii) GITRL の細胞外ドメインとを含む、項目 1 に記載の異種キメラタンパク質。

(項目9)

前記キメラタンパク質が、(i) BTLAの細胞外ドメインと、(ii) OX40Lの細胞外ドメインとを含む、項目1に記載の異種キメラタンパク質。

(項目10)

前記キメラタンパク質が、(i) GITRの細胞外ドメインと、(ii) OX40Lの細胞外ドメインとを含む、項目1に記載の異種キメラタンパク質。

(項目11)

前記キメラタンパク質が、(i) TIM3の細胞外ドメインと、(ii) OX40Lの細胞外ドメインとを含む、項目1に記載の異種キメラタンパク質。

(項目12)

前記キメラタンパク質が、(i) CD172aの細胞外ドメインと、(ii) CD40Lの細胞外ドメインとを含む、項目1に記載の異種キメラタンパク質。

(項目13)

前記融合体が、(i) CD115の細胞外ドメインと、(ii) CD40Lの細胞外ドメインとを含む、項目1に記載のキメラタンパク質。

(項目14)

前記キメラタンパク質が、組換え融合タンパク質である、項目1に記載の異種キメラタンパク質。

(項目15)

前記細胞外ドメインの1つが抑制性免疫シグナルを減少させる、遮断する、または消失させることができる、項目1に記載の異種キメラタンパク質。

(項目16)

前記細胞外ドメインの1つが、免疫刺激シグナルを増加させる、模擬する、または活性化させることができる、項目1に記載の異種キメラタンパク質。

(項目17)

前記キメラタンパク質が、(i) 免疫抑制シグナルを減少または消失させること、かつ(ii) 免疫刺激シグナルを増加または活性化させることができる、項目1に記載の異種キメラタンパク質。

(項目18)

前記キメラタンパク質が、制御性T細胞に対するエフェクターT細胞の比率を増加させることができる、項目1に記載の異種キメラタンパク質。

(項目19)

前記キメラタンパク質が、細胞傷害性T細胞の亜集団；エフェクターメモリーT細胞；セントラルメモリーT細胞；CD8⁺幹細胞メモリーエフェクター細胞；TH1エフェクターT細胞；TH2エフェクターT細胞；TH9エフェクターT細胞；TH17エフェクターT細胞；ならびに/またはIL-2、IL-4、及び/もしくはIFN- γ を分泌するエフェクターT細胞を増加させる、及び/または減少を妨げることができる、項目1に記載の異種キメラタンパク質。

(項目20)

前記キメラタンパク質がもたらす動物の末梢血におけるサイトカイン応答を前記キメラタンパク質の適切な用量を決定する手段として使用することができる、項目1に記載の異種キメラタンパク質。

(項目21)

前記リンカーが、可動性のアミノ酸配列、IgGヒンジ領域、または抗体配列から場合に応じて選択されるポリペプチドである、項目1に記載の異種キメラタンパク質。

(項目22)

前記リンカーが合成リンカー、場合によりPEGである、項目1に記載の異種キメラタンパク質。

(項目23)

前記リンカーが、IgG1、場合によりヒトIgG1に由来するヒンジ-CH2-CH

3 Fcドメインを含む、項目21に記載の異種キメラタンパク質。

(項目24)

前記リンカーが、IgG1、場合によりヒトIgG4に由来するヒンジ-CH2-CH

3 Fcドメインを含む、項目21に記載の異種キメラタンパク質。

(項目25)

前記キメラタンパク質が、哺乳動物宿主細胞において、分泌可能かつ完全に機能する単一ポリペプチド鎖として産生可能である、項目1に記載の異種キメラタンパク質。

(項目26)

先行項目のいずれかに記載の異種キメラタンパク質を含む、医薬組成物。

(項目27)

先行項目のいずれかに記載の異種キメラタンパク質をコードする核酸を含む、発現ベクター。

(項目28)

前記発現ベクターが哺乳動物の発現ベクターである、項目27に記載の発現ベクター。

(項目29)

前記発現ベクターがDNAまたはRNAを含む、項目28に記載の発現ベクター。

(項目30)

項目27～29のいずれか1項に記載の発現ベクターを含む、宿主細胞。

(項目31)

先行項目のいずれかに記載のキメラタンパク質をコードする核酸配列を含む、ウイルス。

(項目32)

項目26に記載の医薬組成物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、癌の治療方法。

(項目33)

項目26に記載の医薬組成物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、自己免疫疾患または自己免疫障害の治療方法。

(項目34)

項目26に記載の医薬組成物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、患者の免疫応答を調節する方法。

(項目35)

前記患者のT細胞が、免疫刺激シグナルを有する前記細胞外ドメインによって活性化される、項目32～34のいずれか1項に記載の方法。

(項目36)

前記患者が腫瘍を有し、かつ1つ以上の腫瘍細胞が、免疫抑制シグナルを有する前記細胞外ドメインによって活性化される免疫抑制シグナルを伝達できない、項目32～35のいずれか1項に記載の方法。

(項目37)

(i) 配列番号39～55のうちの1つ、またはそれと少なくとも90%、もしくは93%、もしくは95%、もしくは97%、もしくは98%、もしくは99%同一であるアミノ酸配列と；

(ii) 配列番号56～69のうちの1つ、またはそれと少なくとも90%、もしくは93%、もしくは95%、もしくは97%、もしくは98%、もしくは99%同一であるアミノ酸配列とを含む、異種キメラタンパク質。

(項目38)

(iii) 配列番号70～72のうちの1つ、またはそれと少なくとも90%、もしくは93%、もしくは95%、もしくは97%、もしくは98%、もしくは99%同一であるアミノ酸配列をさらに含み、(ii)が(i)と(ii)との間に転置されている、項目37に記載の異種キメラタンパク質。

(項目39)

(i v) 配列番号 7 3 ~ 7 8 のうちの 1 つのアミノ酸配列の 1 つ以上をさらに含み、(i v) が (i i i) に隣接している、項目 3 7 に記載の異種キメラタンパク質。

(項目 4 0)

配列番号 2 のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも 9 0 %、もしくは 9 3 %、もしくは 9 5 %、もしくは 9 7 %、もしくは 9 8 %、もしくは 9 9 % 同一であるアミノ酸配列を含む、異種キメラタンパク質。

(項目 4 1)

配列番号 5 のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも 9 0 %、もしくは 9 3 %、もしくは 9 5 %、もしくは 9 7 %、もしくは 9 8 %、もしくは 9 9 % 同一であるアミノ酸配列を含む、異種キメラタンパク質。

(項目 4 2)

配列番号 7 のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも 9 0 %、もしくは 9 3 %、もしくは 9 5 %、もしくは 9 7 %、もしくは 9 8 %、もしくは 9 9 % 同一であるアミノ酸配列を含む、異種キメラタンパク質。

(項目 4 3)

配列番号 9 のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも 9 0 %、もしくは 9 3 %、もしくは 9 5 %、もしくは 9 7 %、もしくは 9 8 %、もしくは 9 9 % 同一であるアミノ酸配列を含む、異種キメラタンパク質。

(項目 4 4)

配列番号 1 1 のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも 9 0 %、もしくは 9 3 %、もしくは 9 5 %、もしくは 9 7 %、もしくは 9 8 %、もしくは 9 9 % 同一であるアミノ酸配列を含む、異種キメラタンパク質。

(項目 4 5)

配列番号 1 3 のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも 9 0 %、もしくは 9 3 %、もしくは 9 5 %、もしくは 9 7 %、もしくは 9 8 %、もしくは 9 9 % 同一であるアミノ酸配列を含む、異種キメラタンパク質。

(項目 4 6)

配列番号 1 5 のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも 9 0 %、もしくは 9 3 %、もしくは 9 5 %、もしくは 9 7 %、もしくは 9 8 %、もしくは 9 9 % 同一であるアミノ酸配列を含む、異種キメラタンパク質。

(項目 4 7)

配列番号 2 2 のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも 9 0 %、もしくは 9 3 %、もしくは 9 5 %、もしくは 9 7 %、もしくは 9 8 %、もしくは 9 9 % 同一であるアミノ酸配列を含む、異種キメラタンパク質。

(項目 4 8)

項目 3 7 ~ 4 7 のいずれか 1 項に記載の異種キメラタンパク質を含む、医薬組成物。