

【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】

【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】

以下の一般構造：

N 末端 - ( a ) - ( b ) - ( c ) - C 末端

を含む異種キメラタンパク質であって、

( a ) は、第 1 のタンパク質の細胞外ドメインまたはその変種を含む第 1 のドメインであり、

( b ) は、第 1 および第 2 のドメインを連結するリンカーであり、前記リンカーは、ヒンジ - C H 2 - C H 3 F c ドメインを含み、

( c ) は、第 2 のタンパク質の細胞外ドメインまたはその変種を含む第 2 のドメインであり、

前記第 1 のタンパク質および前記第 2 のタンパク質は、それぞれ：

P D - 1 および O X 4 0 L ; P D - 1 および 4 1 B B L ; P D - 1 および G I T R L ;  
P D - 1 および T L 1 A ; T I M 3 および O X 4 0 L ; S I R P ( C D 1 7 2 ) および  
O X 4 0 L ; S I R P ( C D 1 7 2 ) および C D 4 0 L ; T I G I T および O X 4 0 L  
; B T L A および O X 4 0 L ; T M I G D 2 および O X 4 0 L ; あるいは C D 1 1 5 ( C  
S F 1 R ) および C D 4 0 L

である、異種キメラタンパク質。

【請求項 2】

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 P D - 1 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 3】

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 P D - 1 および 4 1 B B 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 4】

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 P D - 1 および G I T R 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 5】

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 P D - 1 および T L 1 A である、請求項 1 に記載の異種キメラタンパク質。

【請求項 6】

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 I M 3 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 7】

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 S I R P ( C D 1 7 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 8】

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 S I R P ( C D 1 7 2 ) 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 9】

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 I G I T 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 10】

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 B T L A 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 11】

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 1 2】

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 1 3】

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 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の異種キメラタンパク質。

【請求項 1 4】

前記リンカーが、配列番号 7 1 または配列番号 7 2 のアミノ酸配列と少なくとも 9 5 % 同一であるアミノ酸配列を含む、請求項 1 3 に記載の異種キメラタンパク質。

【請求項 1 5】

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 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の異種キメラタンパク質。

【請求項 1 6】

前記リンカーが、配列番号 7 1 または配列番号 7 2 のアミノ酸配列と少なくとも 9 5 % 同一であるアミノ酸配列を含む、請求項 1 5 に記載の異種キメラタンパク質。

【請求項 1 7】

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産生される、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の異種キメラタンパク質。

【請求項 1 8】

請求項 1 ~ 1 2 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 1 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医薬の製造における、請求項 1 8 に記載の医薬組成物の使用。

【請求項 2 0】

請求項 1 5 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 2 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医薬の製造における、請求項 2 0 に記載の医薬組成物の使用。

【請求項 2 2】

請求項 1 6 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 2 3】

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 2 2 に記載の医薬組成物の使用。

【請求項 2 4】

請求項 1 7 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 2 5】

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 2 4 に記載の医薬組成物の使用。

【請求項 2 6】

請求項 1 ~ 1 2 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 2 7】

請求項 2 6 に記載の発現ベクターを含む、宿主細胞。

【請求項 2 8】

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 18 に記載の医薬組成物。

【請求項 29】

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 20 に記載の医薬組成物。

【請求項 30】

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 22 に記載の医薬組成物。

【請求項 31】

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 24 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】0264

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0264】

本明細書で使用される場合、すべての見出しは、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、TMIGD2、TIGIT、CD172a/SIRP、VSI8、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 OX-40 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) OX-40 L 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 ) B T L A の細胞外ドメインと、( i i ) O X 4 0 L 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 1 0 )

前記キメラタンパク質が、( i ) T I G I T の細胞外ドメインと、( i i ) O X 4 0 L 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 1 1 )

前記キメラタンパク質が、( i ) T I M 3 の細胞外ドメインと、( i i ) O X 4 0 L 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 1 2 )

前記キメラタンパク質が、( i ) C D 1 7 2 a の細胞外ドメインと、( i i ) C D 4 0 L 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 1 3 )

前記融合体が、( i ) C D 1 1 5 の細胞外ドメインと、( i i ) C D 4 0 L 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 1 4 )

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 1 5 )

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 1 6 )

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 1 7 )

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( i i ) 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 1 8 )

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 1 9 )

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；C D 8 <sup>+</sup> 幹細胞メモリーエフェクター細胞；T H 1 エフェクター T 細胞；T H 2 エフェクター T 細胞；T H 9 エフェクター T 細胞；T H 1 7 エフェクター T 細胞；ならびに / または I L - 2、I L - 4、及び / もしくは I F N - 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 2 0 )

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 2 1 )

前記リンカーが、可動性のアミノ酸配列、I g G 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 2 2 )

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

( 項目 2 3 )

前記リンカーが、I g G 1、場合によりヒト I g G 1 に由来するヒンジ - C H 2 - C H

3 F c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 F c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、(iii)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 73 ~ 78 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 37 に記載の異種キメラタンパク質。

( 項目 40 )

配列番号 2 のアミノ酸配列、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含む、異種キメラタンパク質。

( 項目 41 )

配列番号 5 のアミノ酸配列、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含む、異種キメラタンパク質。

( 項目 42 )

配列番号 7 のアミノ酸配列、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含む、異種キメラタンパク質。

( 項目 43 )

配列番号 9 のアミノ酸配列、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含む、異種キメラタンパク質。

( 項目 44 )

配列番号 11 のアミノ酸配列、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含む、異種キメラタンパク質。

( 項目 45 )

配列番号 13 のアミノ酸配列、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含む、異種キメラタンパク質。

( 項目 46 )

配列番号 15 のアミノ酸配列、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含む、異種キメラタンパク質。

( 項目 47 )

配列番号 22 のアミノ酸配列、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含む、異種キメラタンパク質。

( 項目 48 )

項目 37 ~ 47 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。