

【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6年1月12日(2024.1.12)

【公開番号】特開2023-76828(P2023-76828A)

【公開日】令和5年6月2日(2023.6.2)

【年通号数】公開公報(特許)2023-102

【出願番号】特願2023-38522(P2023-38522)

【国際特許分類】

C 12 N 15/12(2006.01)	10
C 07 K 14/705(2006.01)	
C 07 K 19/00(2006.01)	
C 07 K 16/00(2006.01)	
C 12 N 15/13(2006.01)	
C 12 N 15/62(2006.01)	
C 12 N 15/63(2006.01)	
C 12 N 1/15(2006.01)	
C 12 N 1/19(2006.01)	
C 12 N 1/21(2006.01)	
C 12 N 5/10(2006.01)	20
C 12 P 21/02(2006.01)	
C 07 K 14/725(2006.01)	
C 07 K 16/28(2006.01)	
A 61 K 35/12(2015.01)	
A 61 K 35/768(2015.01)	
A 61 K 38/17(2006.01)	
A 61 K 39/395(2006.01)	
A 61 K 47/66(2017.01)	
A 61 K 47/69(2017.01)	
A 61 P 1/04(2006.01)	30
A 61 P 11/06(2006.01)	
A 61 P 17/06(2006.01)	
A 61 P 19/02(2006.01)	
A 61 P 25/00(2006.01)	
A 61 P 29/00(2006.01)	
A 61 P 37/06(2006.01)	

【F I】

C 12 N 15/12	Z N A	
C 07 K 14/705		
C 07 K 19/00		40
C 07 K 16/00		
C 12 N 15/13		
C 12 N 15/62	Z	
C 12 N 15/63	Z	
C 12 N 1/15		
C 12 N 1/19		
C 12 N 1/21		
C 12 N 5/10		
C 12 P 21/02	C	
C 07 K 14/725		50

C 0 7 K 16/28		
A 6 1 K 35/12		
A 6 1 K 35/768		
A 6 1 K 38/17		
A 6 1 K 39/395	T	
A 6 1 K 39/395	U	
A 6 1 K 47/66		
A 6 1 K 47/69		
A 6 1 P 1/04		
A 6 1 P 11/06		10
A 6 1 P 17/06		
A 6 1 P 19/02		
A 6 1 P 25/00		
A 6 1 P 29/00 101		
A 6 1 P 37/06		

【手続補正書】

【提出日】令和5年12月28日(2023.12.28)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

20

【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】

免疫調節Fc融合ポリペプチドであって、

(a) バリアントCTLA-4ポリペプチド；

(b) 第1のペプチドリンカー；

(c) Fc領域；

(d) 第2のペプチドリンカー；及び

30

(e) バリアントPD-L1ポリペプチドであって、前記バリアントPD-L1ポリペプチドが、N45Dアミノ酸改変を含み、前記バリアントPD-L1ポリペプチドの前記アミノ酸が、配列番号30を基準として番号付けされ、前記バリアントPD-L1ポリペプチドが、ヒトPD-1のエクトドメインへの非改変PD-L1の結合と比較して、増加した親和性でヒトPD-1のエクトドメインに特異的に結合する、バリアントPD-L1ポリペプチド

を含む、免疫調節Fc融合ポリペプチド。

【請求項2】

前記バリアントPD-L1ポリペプチドが、D43G/N45D/V58A、I20L/E27G/D43G/N45D/V58A/N78I、I20L/D43G/N45D/V58A/N78I、I20L/D43G/N45D/V58A/N78I、I20L/D43G/N45D/N78I、V11A/I20L/E27G/D43G/N45D/H51Y/S99G、I20L/K28E/D43G/N45D/V58A/Q89R/G101G-ins、I20L/I36T/N45D/A33D/D43G/N45D/V58A/S75P/K23R/D43G/N45D/D43G/N45D/L56Q/V58A/G101G-ins、I20L/K23E/D43G/N45D/V58A/N78I、I20L/K23E/D43G/N45D/V50A/N78I、N45D/N45D/K144E/N45D/P198S/N45D/P198T/N45D/R195G/N45D/R195S/N45D/S131F/N45D/V58D/N45D/I148V/R195G/N45D/K111T/R195G/N45D

40

50

/ N 1 1 3 Y / R 1 9 5 S、N 4 5 D / N 1 6 5 Y / E 1 7 0 G、N 4 5 D / Q 8 9 R / I 9 8 V、N 4 5 D / S 1 3 1 F / P 1 9 8 S、N 4 5 D / S 7 5 P / P 1 9 8 S、N 4 5 D / V 5 0 A / R 1 9 5 T、E 2 7 D / N 4 5 D / T 1 8 3 A / I 1 8 8 V、K 2 3 N / N 4 5 D / S 7 5 P / N 1 2 0 S、N 4 5 D / G 1 0 2 D / R 1 9 4 W / R 1 9 5 G、N 4 5 D / I 1 4 8 V / R 1 9 5 G / N 2 0 1 D、N 4 5 D / K 1 1 1 T / T 1 8 3 A / I 1 8 8 V、N 4 5 D / T 1 6 3 I / K 1 6 7 R / R 1 9 5 G、N 4 5 D / V 5 0 A / I 1 1 9 T / K 1 4 4 E、V 1 1 E / N 4 5 D / T 1 3 0 A / P 1 9 8 T、K 2 3 N / N 4 5 D / Q 7 3 R / T 1 6 3 I、K 2 8 R / N 4 5 D / V 1 2 9 D / T 1 6 3 N / R 1 9 5 T、M 4 1 K / D 4 3 G / N 4 5 D / R 6 4 S / R 1 9 5 G、M 4 1 K / D 4 3 G / N 4 5 D / R 6 4 S / S 9 9 G、N 4 5 D / R 6 8 L / F 1 7 3 L / D 1 9 7 G / P 1 9 8 S 10 、N 4 5 D / V 5 0 A / I 1 4 8 V / R 1 9 5 G / N 2 0 1 D、M 4 1 K / D 4 3 G / K 4 4 E / N 4 5 D / R 1 9 5 G / N 2 0 1 D、及びN 4 5 D / V 5 0 A / L 1 2 4 S / K 1 4 4 E / L 1 7 9 P / R 1 9 5 G から選択されるアミノ酸改変を含む、請求項 1 に記載の免疫調節 F c 融合ポリペプチド。

【請求項 3】

前記バリエント P D - L 1 ポリペプチドが、アミノ酸改変 I 2 0 L / D 4 3 G / N 4 5 D / N 7 8 I を含む、請求項 2 に記載の免疫調節 F c 融合ポリペプチド。

【請求項 4】

前記バリエント P D - L 1 ポリペプチドが、アミノ酸改変 D 4 3 G / N 4 5 D / L 5 6 Q / V 5 8 A / G 1 0 1 G - i n s を含む、請求項 2 に記載の免疫調節 F c 融合ポリペプチド。 20

【請求項 5】

前記バリエント P D - L 1 ポリペプチドが、アミノ酸改変 I 2 0 L / K 2 8 E / D 4 3 G / N 4 5 D / V 5 8 A / Q 8 9 R / G 1 0 1 G - i n s を含む、請求項 2 に記載の免疫調節 F c 融合ポリペプチド。

【請求項 6】

前記バリエント P D - L 1 ポリペプチドが、配列番号 2 9 2 の配列を含む、請求項 2 に記載の免疫調節 F c 融合ポリペプチド。

【請求項 7】

前記バリエント P D - L 1 ポリペプチドが、配列番号 3 0 3 の配列を含む、請求項 2 に記載の免疫調節 F c 融合ポリペプチド。 30

【請求項 8】

前記バリエント P D - L 1 ポリペプチドが、配列番号 1 7 2 7 の配列を含む、請求項 2 に記載の免疫調節 F c 融合ポリペプチド。

【請求項 9】

前記バリエント C T L A - 4 ポリペプチドが、配列番号 3 6 に対して少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含む、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の免疫調節 F c 融合ポリペプチド。

【請求項 10】

前記第 1 のペプチドリンカー及び前記第 2 のペプチドリンカーのそれぞれが、G G G G S (4 G S ; 配列番号 1 9 4 2)、G G G G S G G G G S (2 x G G G G S ; 配列番号 2 4 0)、G G G G S G G G G S G G G G S (3 x G G G G S ; 配列番号 2 3 9)、4 x G G G G S、5 x G G G G S、G S G G G G S (配列番号 1 9 4 1)、又はそれらの組合せである、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の免疫調節 F c 融合ポリペプチド。 40

【請求項 11】

前記 F c 領域が、配列番号 1 8 7 に対して少なくとも 8 5 % 同一である、請求項 1 から 1 0 のいずれか一項に記載の免疫調節 F c 融合ポリペプチド。

【請求項 12】

前記 F c 領域が、配列番号 1 8 7 を基準に番号付けされる、C 5 S、L 1 9 A、L 2 0 E、G 2 2 A、E 1 4 1 D、M 1 4 3 L 及び K 2 3 2 の欠失からなる群から選択される 1 50

以上述のアミノ酸改変を含む、請求項1-1に記載の免疫調節Fc融合ポリペプチド。

【請求項 1 3】

前記 F c 領域が、配列番号 1 8 7 を基準に番号付けされる、アミノ酸改变 C 5 S、L 1 9 A、L 2 0 E、G 2 2 A、E 1 4 1 D、M 1 4 3 L、及び K 2 3 2 の欠失を含む、請求項 1 2 に記載の免疫調節 F c 融合ポリペプチド。

【請求項 1 4】

前記 Fc 領域が、配列番号 1715 の配列を含む、請求項 13 に記載の免疫調節 Fc 融合ポリペプチド。

【請求項 15】

前記 Fc 領域が、前記バリエント PDL1 ポリペプチドに対して N 末端側に位置する 10
、請求項 1 から 14 のいずれか一項に記載の免疫調節 Fc 融合ポリペプチド。

【請求項 16】

前記 N 末端から C 末端の方向が、前記バリアント C T L A - 4 ポリペプチド、前記第 1 のペプチドリンカー、前記 F c 領域、前記第 2 のペプチドリンカー、及び前記バリアント P D - L 1 ポリペプチドである、請求項 15 に記載の免疫調節 F c 融合ポリペプチド。

【請求項 17】

前記第1のペプチドリンカーが、GSGGGGS（配列番号1941）である、請求項15又は16に記載の免疫調節Fc融合ポリペプチド。

【請求項18】

前記第2のペプチドリンカーが、G G G G S G G G G S G G G G S (3 x G G G G S ; 20
配列番号239)である、請求項15から17のいずれか一項に記載の免疫調節Fc融合
ポリペプチド。

【請求項 19】

前記バリアント C T L A - 4 ポリペプチドが、配列番号 3 6 に対して少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含み、前記第 1 のペプチドリンカーが、G S G G G G S (配列番号 1 9 4 1) であり、前記 F c 領域が、配列番号 1 7 1 5 の配列を含み、前記第 2 のペプチドリンカーが、G G G G S G G G G G S G G G G G S (3 × G G G G S ; 配列番号 2 3 9) であり、前記バリアント P D - L 1 ポリペプチドが、配列番号 2 9 2 の配列を含む、請求項 1 5 から 1 8 のいずれか一項に記載の免疫調節 F c 融合ポリペプチド。

【請求項 20】

前記バリエント C T L A - 4 ポリペプチドが、配列番号 3 6 に対して少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含み、前記第 1 のペプチドリンカーが、G S G G G G S (配列番号 1 9 4 1) であり、前記 F c 領域が、配列番号 1 7 1 5 の配列を含み、前記第 2 のペプチドリンカーが、G G G G S G G G G S G G G G S (3 × G G G G S ; 配列番号 2 3 9) であり、前記バリエント P D - L 1 ポリペプチドが、配列番号 3 0 3 の配列を含む、請求項 1 5 から 1 8 のいずれか一項に記載の免疫調節 F c 融合ポリペプチド。

【請求項 21】

前記バリアント C T L A - 4 ポリペプチドが、配列番号 3 6 に対して少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含み、前記第 1 のペプチドリンカーが、G S G G G G S (配列番号 1 9 4 1) であり、前記 F c 領域が、配列番号 1 7 1 5 の配列を含み、前記第 2 のペプチドリンカーが、G G G G S G G G G S G G G G G S (3 × G G G G S ; 配列番号 2 3 9) であり、前記バリアント P D - L 1 ポリペプチドが、配列番号 1 7 2 7 の配列を含む、請求項 1 5 から 1 8 のいずれか一項に記載の免疫調節 F c 融合ポリペプチド。

【請求項 22】

前記 F c 領域が、前記バリアント C T L A - 4 ポリペプチド及び前記バリアント P D - L 1 ポリペプチドの両方に対して N 末端側に位置する、請求項 1 から 14 のいずれか一項に記載の免疫調節 F c 融合ポリペプチド。

【請求項 2 3】

前記 N 末端から C 末端の方向が、前記 F c 領域、前記第 1 のペプチドリンカー、前記バリアント C T L A - 4 ポリペプチド、前記第 2 のペプチドリンカー、及び前記バリアント

P D - L 1 ポリペプチドである、請求項 2 2 に記載の免疫調節 F c 融合ポリペプチド。

【請求項 2 4】

前記第 1 のペプチドリンカーが、G G G G S G G G G S G G G G S (3 × G G G G S ; 配列番号 2 3 9) である、請求項 2 2 又は 2 3 に記載の免疫調節 F c 融合ポリペプチド。

【請求項 2 5】

前記第 2 のペプチドリンカーが、G G G G S G G G G S G G G G S (3 × G G G G S ; 配列番号 2 3 9) である、請求項 2 2 から 2 4 のいずれか一項に記載の免疫調節 F c 融合ポリペプチド。

【請求項 2 6】

前記 F c 領域が、配列番号 1 7 1 5 の配列を含み、前記第 1 のペプチドリンカーが、G G G G S G G G G S G G G G S (3 × G G G G S ; 配列番号 2 3 9) であり、前記バリアント C T L A - 4 ポリペプチドが、配列番号 3 6 に対して少なくとも 90 % 同一であるアミノ酸配列を含み、前記第 2 のペプチドリンカーが、G G G G S G G G G S G G G G S (3 × G G G G S ; 配列番号 2 3 9) であり、前記バリアント P D - L 1 ポリペプチドが、配列番号 2 9 2 、 3 0 3 、又は 1 7 2 7 の配列を含む、請求項 2 2 から 2 5 のいずれか一項に記載の免疫調節 F c 融合ポリペプチド。

【請求項 2 7】

多量体である、請求項 1 から 2 6 のいずれか一項に記載の免疫調節 F c 融合ポリペプチド。

【請求項 2 8】

前記多量体が、二量体である、請求項 2 7 に記載の免疫調節 F c 融合ポリペプチド。

【請求項 2 9】

ホモ二量体である、請求項 2 7 又は 2 8 に記載の免疫調節 F c 融合ポリペプチド。

【請求項 3 0】

請求項 1 から 2 6 のいずれか一項に記載の免疫調節 F c 融合ポリペプチドをコードする、核酸分子。

【請求項 3 1】

請求項 3 0 に記載の核酸分子を含む、ベクター。

【請求項 3 2】

発現ベクターである、請求項 3 1 に記載のベクター。

【請求項 3 3】

請求項 3 1 又は 3 2 に記載のベクターを含む、細胞。

【請求項 3 4】

免疫調節 F c 融合ポリペプチドの產生方法であって、請求項 3 0 に記載の核酸分子、又は請求項 3 1 若しくは 3 2 に記載のベクターを、宿主細胞に、前記細胞内で前記免疫調節 F c 融合ポリペプチドが発現する条件下で導入することを含む、產生方法。

【請求項 3 5】

前記細胞から前記免疫調節 F c 融合ポリペプチドを単離すること又は精製することをさらに含む、請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 3 6】

請求項 1 から 2 9 のいずれか一項に記載の免疫調節 F c 融合ポリペプチド、及び薬学的に許容される賦形剤を含む、薬学的組成物。

【請求項 3 7】

対象における免疫応答を調節することにおける使用のための、請求項 3 6 に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 8】

前記免疫応答を調節することが、前記免疫応答を減少させることを含む、請求項 3 7 に記載の使用のための薬学的組成物。

【請求項 3 9】

前記免疫応答を調節することが、前記対象における疾患又は状態を治療する、請求項 3 10

7 又は 3 8 に記載の使用のための薬学的組成物。

【請求項 4 0】

前記疾患又は状態が、炎症性若しくは自己免疫性疾患又は状態である、請求項 3 9 に記載の使用のための薬学的組成物。

【請求項 4 1】

前記疾患又は状態が、抗好中球細胞質抗体 (A N C A) 関連血管炎、血管炎、自己免疫性皮膚疾患、移植の拒絶反応、リウマチ性疾患、炎症性消化管疾患、炎症性眼疾患、炎症性神経疾患、炎症性肺疾患、炎症性内分泌疾患、又は自己免疫性血液疾患である、請求項 3 9 又は 4 0 に記載の使用のための薬学的組成物。

【請求項 4 2】

前記疾患又は状態が、炎症性腸疾患、移植の拒絶反応、クローン病、潰瘍性大腸炎、多発性硬化症、喘息、関節リウマチ、又は乾癬である、請求項 3 9 又は 4 0 に記載の使用のための薬学的組成物。

10

20

30

40

50