

【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 1 2 N 15/12(2006.01)

10

C 0 7 K 14/705(2006.01)

C 0 7 K 19/00(2006.01)

C 0 7 K 16/00(2006.01)

C 1 2 N 15/13(2006.01)

C 1 2 N 15/62(2006.01)

C 1 2 N 15/63(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)

20

C 1 2 P 21/02(2006.01)

C 0 7 K 14/725(2006.01)

C 0 7 K 16/28(2006.01)

A 6 1 K 35/12(2015.01)

A 6 1 K 35/768(2015.01)

A 6 1 K 38/17(2006.01)

A 6 1 K 39/395(2006.01)

A 6 1 K 47/66(2017.01)

A 6 1 K 47/69(2017.01)

A 6 1 P 1/04(2006.01)

30

A 6 1 P 11/06(2006.01)

A 6 1 P 17/06(2006.01)

A 6 1 P 19/02(2006.01)

A 6 1 P 25/00(2006.01)

A 6 1 P 29/00(2006.01)

A 6 1 P 37/06(2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/12 Z N A

C 0 7 K 14/705

C 0 7 K 19/00

40

C 0 7 K 16/00

C 1 2 N 15/13

C 1 2 N 15/62 Z

C 1 2 N 15/63 Z

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 5/10

C 1 2 P 21/02 C

C 0 7 K 14/725

50

C 0 7 K 1 6 / 2 8  
 A 6 1 K 3 5 / 1 2  
 A 6 1 K 3 5 / 7 6 8  
 A 6 1 K 3 8 / 1 7  
 A 6 1 K 3 9 / 3 9 5 T  
 A 6 1 K 3 9 / 3 9 5 U  
 A 6 1 K 4 7 / 6 6  
 A 6 1 K 4 7 / 6 9  
 A 6 1 P 1 / 0 4  
 A 6 1 P 1 1 / 0 6  
 A 6 1 P 1 7 / 0 6  
 A 6 1 P 1 9 / 0 2  
 A 6 1 P 2 5 / 0 0  
 A 6 1 P 2 9 / 0 0 1 0 1  
 A 6 1 P 3 7 / 0 6

10

## 【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) バリエーション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) バリエーションPD-L1ポリペプチドであって、前記バリエーションPD-L1ポリペプチドが、N45Dアミノ酸改変を含み、前記バリエーション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、前記バリエーション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、バリエーション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】

前記バリエーションPD-L1ポリペプチドが、D43G/N45D/V58A、I20L/E27G/D43G/N45D/V58A/N78I、I20L/D43G/N45D/V58A/N78I、I20L/A33D/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】

前記バリエーション PD - 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】

前記バリエーション PD - 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】

前記バリエーション PD - 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】

前記バリエーション PD - 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】

前記バリエーション PD - 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】

前記バリエーション PD - 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】

前記バリエーション CTLA - 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 10 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

つ以上のアミノ酸改変を含む、請求項 11 に記載の免疫調節 Fc 融合ポリペプチド。

【請求項 13】

前記 Fc 領域が、配列番号 187 を基準に番号付けされる、アミノ酸改変 C5S、L19A、L20E、G22A、E141D、M143L、及び K232 の欠失を含む、請求項 12 に記載の免疫調節 Fc 融合ポリペプチド。

【請求項 14】

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、前記バリエーション PD-L1 ポリペプチドに対して 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 Fc 融合ポリペプチド。 10

【請求項 16】

前記 N 末端から C 末端の方向が、前記バリエーション CTLA-4 ポリペプチド、前記第 1 のペプチドリンカー、前記 Fc 領域、前記第 2 のペプチドリンカー、及び前記バリエーション PD-L1 ポリペプチドである、請求項 15 に記載の免疫調節 Fc 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、GGGGSGGGGGSGGGGS (3 × GGGGS ; 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。 20

【請求項 19】

前記バリエーション CTLA-4 ポリペプチドが、配列番号 36 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 1 のペプチドリンカーが、GSGGGGS (配列番号 1941) であり、前記 Fc 領域が、配列番号 1715 の配列を含み、前記第 2 のペプチドリンカーが、GGGGSGGGGGSGGGGS (3 × GGGGS ; 配列番号 239) であり、前記バリエーション PD-L1 ポリペプチドが、配列番号 292 の配列を含む、請求項 15 から 18 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 20】

前記バリエーション CTLA-4 ポリペプチドが、配列番号 36 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 1 のペプチドリンカーが、GSGGGGS (配列番号 1941) であり、前記 Fc 領域が、配列番号 1715 の配列を含み、前記第 2 のペプチドリンカーが、GGGGSGGGGGSGGGGS (3 × GGGGS ; 配列番号 239) であり、前記バリエーション PD-L1 ポリペプチドが、配列番号 303 の配列を含む、請求項 15 から 18 のいずれか一項に記載の免疫調節 Fc 融合ポリペプチド。 30

【請求項 21】

前記バリエーション CTLA-4 ポリペプチドが、配列番号 36 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 1 のペプチドリンカーが、GSGGGGS (配列番号 1941) であり、前記 Fc 領域が、配列番号 1715 の配列を含み、前記第 2 のペプチドリンカーが、GGGGSGGGGGSGGGGS (3 × GGGGS ; 配列番号 239) であり、前記バリエーション PD-L1 ポリペプチドが、配列番号 1727 の配列を含む、請求項 15 から 18 のいずれか一項に記載の免疫調節 Fc 融合ポリペプチド。 40

【請求項 22】

前記 Fc 領域が、前記バリエーション CTLA-4 ポリペプチド及び前記バリエーション PD-L1 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 Fc 融合ポリペプチド。

【請求項 23】

前記 N 末端から C 末端の方向が、前記 Fc 領域、前記第 1 のペプチドリンカー、前記バリエーション CTLA-4 ポリペプチド、前記第 2 のペプチドリンカー、及び前記バリエーション 50

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 x 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 x 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 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 ) であり、前記バリエーション 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 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 ; 配列番号 2 3 9 ) であり、前記バリエーション 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産生方法であって、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、産生方法。

【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

20

30

40

50

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