

【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5年4月3日(2023.4.3)

【国際公開番号】WO2020/198654

【公表番号】特表2022-534837(P2022-534837A)

【公表日】令和4年8月4日(2022.8.4)

【年通号数】公開公報(特許)2022-142

【出願番号】特願2021-558535(P2021-558535)

【国際特許分類】

10

C 1 2 N 15/62(2006.01)

C 1 2 N 15/13(2006.01)

C 1 2 N 15/12(2006.01)

C 0 7 K 19/00(2006.01)

C 0 7 K 16/18(2006.01)

C 0 7 K 14/56(2006.01)

C 1 2 N 5/10(2006.01)

A 6 1 K 47/68(2017.01)

A 6 1 K 39/395(2006.01)

20

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 P 37/02(2006.01)

A 6 1 P 31/00(2006.01)

A 6 1 P 9/00(2006.01)

A 6 1 P 25/00(2006.01)

A 6 1 P 3/00(2006.01)

A 6 1 K 31/7088(2006.01)

A 6 1 K 48/00(2006.01)

A 6 1 K 35/12(2015.01)

A 6 1 P 35/02(2006.01)

A 6 1 K 38/16(2006.01)

30

【F I】

C 1 2 N 15/62 Z

C 1 2 N 15/13

C 1 2 N 15/12

C 0 7 K 19/00

C 0 7 K 16/18

C 0 7 K 14/56

C 1 2 N 5/10

A 6 1 K 47/68

A 6 1 K 39/395 C

40

A 6 1 K 39/395 L

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 37/02

A 6 1 P 31/00

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 3/00

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 35/12

50

A 6 1 P 35 / 02

A 6 1 K 38 / 16

【手続補正書】

【提出日】令和5年3月24日(2023.3.24)

【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】

キメラタンパク質であって、

(a) 配列番号1と少なくとも90%、または少なくとも約93%、または少なくとも約95%、または少なくとも約97%、または少なくとも約98%、または少なくとも約99%の同一性を有し且つ位置C86に変異を有するアミノ酸配列を含む、インターフェロナルファ1(IFN 1)、および

(b) 目的の抗原または受容体に特異的に結合する認識ドメインを含む、1個または複数のターゲティング部分
を含み、

前記IFN 1および前記1個または複数のターゲティング部分は、1個または複数のリンカーで連結されていてもよい、
キメラタンパク質。

【請求項2】

前記IFN 1が、配列番号1のアミノ酸配列を含み、

前記IFN 1は、ペグ化されていてもよいが、1個または複数のターゲティング部分は、ペグ化されていてもよいが、またはリンカーは、ペグ化されていてもよい、
請求項1に記載のキメラタンパク質。

【請求項3】

前記バリエーションIFN 1が、1個または複数の変異をさらに含み、

前記バリエーションIFN 1の1個または複数の変異は、インターフェロン / 受容体(IFNAR)に対する低減された親和性を付与してもよく、
前記IFN 1は、IFNAR1またはIFNAR2に対する低減された親和性を示してもよく、

前記バリエーションIFN 1の1個または複数の変異のアミノ酸位置は、L15、A19、R23、S25、L30、D32、R33、H34、Q40、D115、L118、K121、R126、E133、K134、K135、R145、A146、M149、R150、S153、L154、およびN157またはこれらの組み合わせからなる群より選択されてもよく、前記位置は、配列番号1を基準にして、L15A、A19W、R23A、S25A、L30A、L30V、D32A、R33K、R33A、R33Q、H34A、Q40A、D115R、L118A、K121A、K121E、R126A、R126E、E133A、K134A、K135A、R145A、R145D、R145E、R145G、R145H、R145I、R145K、R145L、R145N、R145Q、R145S、R145T、R145V、R145Y、A146D、A146E、A146G、A146H、A146I、A146K、A146L、A146M、A146N、A146Q、A146R、A146S、A146T、A146V、A146Y、M149A、M149V、R150A、S153A、L154A、N157A、L30A-H58Y-E59N-Q62S、R33A-H58Y-E59N-Q62S、M149A-H58Y-E59N-Q62S、L154A-H58Y-E59N-Q62S、R145A-H58Y-E59N-Q62S、D115A-R121A、L118A-R121A、L1

10

20

30

40

50

1 8 A - R 1 2 1 A - K 1 2 2 A、R 1 2 1 A - K 1 2 2 A、および R 1 2 1 E - K 1 2 2 E からなる群より選択されてもよく、

位置 C 8 6 における変異は、C 8 6 S、C 8 6 A、および C 8 6 Y から選択されてもよく、

前記 1 個または複数の変異は、1 個または複数のターゲティング部分への結合により、または F c ベースキメラタンパク質複合体中への包含時に、回復可能である低減された親和性を付与してもよい、

請求項 1 に記載のキメラタンパク質。

【請求項 4】

前記ターゲティング部分が、腫瘍細胞に向けられる、請求項 1 に記載のキメラタンパク質。 10

【請求項 5】

前記ターゲティング部分が、腫瘍細胞、内皮細胞、上皮細胞、間葉細胞、腫瘍間質または間質細胞、ECM および / または免疫細胞、臓器細胞、および / または組織細胞上の抗原または受容体を認識する、および / または結合する、認識ドメインを含み、

前記免疫細胞は、T 細胞、B 細胞、樹状細胞、マクロファージ、好中球、マスト細胞、単球、赤血球、骨髄細胞、骨髄由来サブレッサー細胞、NK T 細胞、および NK 細胞、またはこれらの誘導体から選択されてもよく、

前記ターゲティング部分は、単ドメイン抗体、完全長抗体またはそのフラグメント、組換えの重鎖のみの抗体 (V H H)、単鎖抗体 (s c F v)、サメの重鎖のみの抗体 (V N A R)、マイクロタンパク質、F v、F a b、F a b'、または F (a b') である認識ドメインを含んでもよく、 20

前記認識ドメインは、i) F 1 t 3 L の細胞外ドメイン、単鎖 F 1 t 3 L であってもよい、F 1 t 3 L またはその切り詰め型を含んでもよい、天然リガンドであってもよいか； i i) C D 2 0 を認識してもよいか； i i i) P D - 1 または P D - L 1 を認識してもよいか； または i v) C 1 e c 9 A を認識してもよく、

前記認識ドメインは、V_HH またはヒト化 V_HH であってもよい単ドメイン抗体 (V_HH) であってもよく、

前記認識ドメインは、前記目的の抗原または受容体を機能的に調節してもよいか、または前記認識ドメインは、前記目的の抗原または受容体を結合するが機能的に調節しなくてもよい、 30

請求項 1 に記載のキメラタンパク質。

【請求項 6】

2 個以上のターゲティング部分を含む、請求項 1 に記載のキメラタンパク質であって、1 個または複数の追加の改変シグナル伝達物質をさらに含んでもよい、キメラタンパク質。

【請求項 7】

前記改変シグナル伝達物質が、非変異シグナル伝達物質に比べて受容体に対する低減された親和性または活性を付与する 1 個または複数の変異を含み、前記 1 個または複数の変異は、活性の減弱化を可能にしてもよく、前記 1 個または複数の変異は、1 個または複数のターゲティング部分への結合により、または F c ベースキメラタンパク質複合体中への包含時に、回復可能である低減された親和性または活性を付与してもよい、請求項 6 に記載のキメラタンパク質。 40

【請求項 8】

1 個または複数の請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載のキメラタンパク質をコードする、組換え核酸組成物。

【請求項 9】

請求項 8 に記載の核酸を含む、宿主細胞。

【請求項 10】

癌、自己免疫疾患、炎症性疾患、代謝疾患、心臓血管疾患、感染性疾患、変性疾患または 50

神経変性疾患を治療するための医薬の製造における、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載のキメラタンパク質の使用。

【請求項 1 1】

癌、自己免疫疾患、炎症性疾患、代謝疾患、心臓血管疾患、感染性疾患、変性疾患または神経変性疾患を治療するための医薬の製造における、請求項 8 に記載の組換え核酸の使用。

【請求項 1 2】

癌、自己免疫疾患、炎症性疾患、代謝疾患、心臓血管疾患、感染性疾患、変性疾患または神経変性疾患を治療するための医薬の製造における、請求項 9 に記載の宿主細胞の使用。

【請求項 1 3】

前記癌が、基底細胞癌、胆道癌；膀胱癌；骨癌；脳および中枢神経系癌；乳癌；腹膜の癌；子宮頸癌；絨毛癌；結腸および直腸癌；結合組織癌；消化器系の癌；子宮内膜癌；食道癌；眼癌；頭頸部の癌；胃癌；胃腸癌；神経膠芽腫；肝癌；ヘパトーマ；上皮内腫瘍；腎臓癌または腎性癌；喉頭癌；白血病；肝臓癌；肺癌；小細胞肺癌、非小細胞肺癌、肺腺癌、肺扁平上皮癌；黒色腫；骨髄腫；神経芽腫；口腔癌；卵巣癌；膵臓癌；前立腺癌；網膜芽細胞腫；横紋筋肉腫；直腸癌；呼吸器系癌；唾液腺癌腫；肉腫；皮膚癌；扁平上皮細胞癌；胃癌；精巣癌；甲状腺癌；子宮または子宮内膜癌；泌尿器系の癌；外陰癌；リンパ腫、B 細胞リンパ腫、低悪性度 / 濾胞性非ホジキンリンパ腫 (NHL)；小リンパ球性 (SL) NHL；中悪性度 / 濾胞性 NHL；中悪性度びまん性 NHL；高悪性度免疫芽細胞 NHL；高悪性度リンパ芽球性 NHL；高悪性度小型非切れ込み核細胞性 NHL；巨大腫瘍病変 NHL；マントル細胞リンパ腫；エイズ関連リンパ腫；ワルデンシュトレームマクログロブリン血症；慢性リンパ性白血病 (CLL)；急性リンパ性白血病 (ALL)；毛様細胞性白血病；慢性骨髄芽球性白血病；移植後リンパ増殖性疾患 (PTLD)；浮腫；およびメグズ症候群のうちの 1 種または複数から選択される、請求項 10 に記載の使用。

【請求項 1 4】

Fc ベースキメラタンパク質複合体であって、

(a) 配列番号 1 と少なくとも 90%、または少なくとも約 93%、または少なくとも約 95%、または少なくとも約 97%、または少なくとも約 98%、または少なくとも約 99% の同一性を有し且つ位置 C 86 に変異を有するアミノ酸配列を含む、インターフェロンアルファ 1 (IFN 1)、および

(b) 目的の抗原または受容体に特異的に結合する認識ドメインを含む、1 個または複数のターゲティング部分、および

(c) Fc ドメインであって、前記 Fc ドメインの 1 種または複数のエフェクター機能を低減もしくは除去する、前記 Fc ドメイン中の Fc 鎖対形成を促進する、および / または前記 Fc ドメイン中のヒンジ領域を安定化する、1 個または複数の変異を有してもよい、Fc ドメイン、を含む、Fc ベースキメラタンパク質複合体。

【請求項 1 5】

前記 IFN 1 が、配列番号 1 のアミノ酸配列を含み、前記 IFN 1 は、ペグ化されていてもよく、1 個または複数のターゲティング部分は、ペグ化されていてもよく、および / または前記 Fc ドメインは、ペグ化されていてもよい、請求項 1 4 に記載の Fc ベースキメラタンパク質複合体。

【請求項 1 6】

前記バリエーション IFN 1 が、1 個または複数の変異を含み、

前記バリエーション IFN 1 の 1 個または複数の変異は、インターフェロン / 受容体 (IFNAR) に対する低減された親和性を付与してもよく、

前記 IFN 1 は、IFNAR 1 または IFNAR 2 に対する低減された親和性を示してもよく、

前記バリエーション IFN 1 の 1 個または複数の変異のアミノ酸位置は、L 15、A 19

10

20

30

40

50

R 2 3、S 2 5、L 3 0、D 3 2、R 3 3、H 3 4、Q 4 0、D 1 1 5、L 1 1 8、K 1 2 1、R 1 2 6、E 1 3 3、K 1 3 4、K 1 3 5、R 1 4 5、A 1 4 6、M 1 4 9、R 1 5 0、S 1 5 3、L 1 5 4、および N 1 5 7 またはこれらの組み合わせからなる群より選択されてもよく、前記位置は、配列番号 1 を基準にして、L 1 5 A、A 1 9 W、R 2 3 A、S 2 5 A、L 3 0 A、L 3 0 V、D 3 2 A、R 3 3 K、R 3 3 A、R 3 3 Q、H 3 4 A、Q 4 0 A、D 1 1 5 R、L 1 1 8 A、K 1 2 1 A、K 1 2 1 E、R 1 2 6 A、R 1 2 6 E、E 1 3 3 A、K 1 3 4 A、K 1 3 5 A、R 1 4 5 A、R 1 4 5 D、R 1 4 5 E、R 1 4 5 G、R 1 4 5 H、R 1 4 5 I、R 1 4 5 K、R 1 4 5 L、R 1 4 5 N、R 1 4 5 Q、R 1 4 5 S、R 1 4 5 T、R 1 4 5 V、R 1 4 5 Y、A 1 4 6 D、A 1 4 6 E、A 1 4 6 G、A 1 4 6 H、A 1 4 6 I、A 1 4 6 K、A 1 4 6 L、A 1 4 6 M、A 1 4 6 N、A 1 4 6 Q、A 1 4 6 R、A 1 4 6 S、A 1 4 6 T、A 1 4 6 V、A 1 4 6 Y、M 1 4 9 A、M 1 4 9 V、R 1 5 0 A、S 1 5 3 A、L 1 5 4 A、N 1 5 7 A、L 3 0 A - H 5 8 Y - E 5 9 N - Q 6 2 S、R 3 3 A - H 5 8 Y - E 5 9 N - Q 6 2 S、M 1 4 9 A - H 5 8 Y - E 5 9 N - Q 6 2 S、L 1 5 4 A - H 5 8 Y - E 5 9 N - Q 6 2 S、R 1 4 5 A - H 5 8 Y - E 5 9 N - Q 6 2 S、D 1 1 5 A - R 1 2 1 A、L 1 1 8 A - R 1 2 1 A、L 1 1 8 A - R 1 2 1 A - K 1 2 2 A、R 1 2 1 A - K 1 2 2 A、および R 1 2 1 E - K 1 2 2 E からなる群より選択されてもよく、

10

位置 C 8 6 における変異は、C 8 6 S、C 8 6 A、および C 8 6 Y から選択されてもよく、

前記 1 個または複数の変異は、1 個または複数のターゲティング部分への結合により、または F c ベースキメラタンパク質複合体中への包含時に、回復可能である低減された親和性を付与してもよい、

20

請求項 1 4 に記載の F c ベースキメラタンパク質複合体。

【請求項 1 7】

前記ターゲティング部分が、腫瘍細胞に向けられる、請求項 1 4 に記載の F c ベースキメラタンパク質複合体。

【請求項 1 8】

前記ターゲティング部分が、免疫細胞に向けられる、請求項 1 4 に記載の F c ベースキメラタンパク質複合体であって、前記免疫細胞は、T 細胞、B 細胞、樹状細胞、マクロファージ、好中球、マスト細胞、単球、赤血球、骨髄細胞、骨髄由来サブレッサー細胞、N K T 細胞、および N K 細胞、またはこれらの誘導体から選択されてもよい、F c ベースキメラタンパク質複合体。

30

【請求項 1 9】

前記ターゲティング部分が、単ドメイン抗体、組換えの重鎖のみの抗体 (V H H)、単鎖抗体 (s c F v)、サメの重鎖のみの抗体 (V N A R)、マイクロタンパク質、F v、F a b、F a b'、または F (a b')₂ である認識ドメインを含む、請求項 1 4 に記載の F c ベースキメラタンパク質複合体であって、

前記認識ドメインは、i) F l t 3 L の細胞外ドメインであってもよい F l t 3 L またはその切り詰め型を含んでもよい天然リガンドであってもよいか；ii) C D 2 0 を認識してもよいか；iii) P D - 1 または P D - L 1 を認識してもよいか；または iv) C 1 l e c 9 A を認識してもよく、

40

前記単ドメイン抗体は、V_{H H} またはヒト化 V_{H H} であってもよく、

前記認識ドメインは、前記目的の抗原または受容体を機能的に調節してもよいか、または前記認識ドメインは、前記目的の抗原または受容体を結合するが機能的に調節しなくともよい、

F c ベースキメラタンパク質複合体。

【請求項 2 0】

2 個以上のターゲティング部分を含む、請求項 1 4 に記載の F c ベースキメラタンパク質複合体であって、1 個または複数の追加の改変シグナル伝達物質をさらに含んでもよく、

50

前記改変シグナル伝達物質は、非変異シグナル伝達物質に比べて受容体に対する低減された親和性または活性を付与する 1 個または複数の変異を含んでもよく、前記 1 個または複数の変異は、1 個または複数のターゲティング部分への結合により、または前記 F c ベースキメラタンパク質複合体中への包含時に、回復可能である低減された親和性または活性を付与してもよい、

F c ベースキメラタンパク質複合体。

【請求項 2 1】

1 個または複数の請求項 1 4 ~ 2 0 のいずれか 1 項に記載の F c ベースキメラタンパク質複合体、またはその成分のポリペプチド、をコードする、組換え核酸組成物。

【請求項 2 2】

請求項 2 1 に記載の核酸を含む、宿主細胞。

【請求項 2 3】

癌、自己免疫疾患、炎症性疾患、代謝疾患、心臓血管疾患、感染性疾患、変性疾患または神経変性疾患を治療するための医薬の製造における、請求項 1 4 ~ 2 0 のいずれか 1 項に記載の F c ベースキメラタンパク質の使用。

【請求項 2 4】

癌、自己免疫疾患、炎症性疾患、代謝疾患、心臓血管疾患、感染性疾患、変性疾患または神経変性疾患を治療するための医薬の製造における、請求項 2 1 に記載の組換え核酸の使用。

【請求項 2 5】

癌、自己免疫疾患、炎症性疾患、代謝疾患、心臓血管疾患、感染性疾患、変性疾患または神経変性疾患を治療するための医薬の製造における、請求項 2 2 に記載の宿主細胞の使用。

【請求項 2 6】

前記 F c ドメインが、I g G、I g A、I g D、I g M、または I g E 由来である、請求項 1 4 ~ 2 0 のいずれか 1 項に記載の F c ベースキメラタンパク質複合体であって、前記 I g G は、I g G 1、I g G 2、I g G 3、または I g G 4 から選択されてもよく、前記 F c ドメインは、ヒト I g G、I g A、I g D、I g M または I g E 由来であってもよい、F c ベースキメラタンパク質複合体。

【請求項 2 7】

前記 F c 鎖対形成が、イオン対形成および / または ノブインホール対形成により促進される、および / または

前記 F c ドメインに対する 1 個または複数の変異が、前記 F c ドメイン中の F c 鎖間のイオン対形成をもたらす、および / または

前記 F c ドメインに対する 1 個または複数の変異が、前記 F c ドメイン中の ノブインホール対形成をもたらす、および / または

前記 F c ドメインに対する 1 個または複数の変異が、前記 F c ドメインのエフェクター機能の低減または除去をもたらす、

請求項 2 6 に記載の F c ベースキメラタンパク質複合体。

【請求項 2 8】

前記 F c ベースキメラタンパク質複合体が、ヘテロダイマーでありかつ互いに対し、任意のターゲティング部分およびシグナル伝達物質、または互いに対し任意のターゲティング部分、または互いに対し任意のシグナル伝達物質に関して、トランス配向 / 構造を有する、請求項 1 4 に記載の F c ベースキメラタンパク質複合体。

【請求項 2 9】

前記 F c がヒト I g G 1 である、請求項 1 4 に記載の F c ベースキメラタンパク質複合体であって、L 2 3 4、L 2 3 5、K 3 2 2、D 2 6 5、P 3 2 9、および P 3 3 1 (E U ナンバリングに準拠) の 1 個または複数の変異を含んでもよく、

前記 F c ベースキメラタンパク質複合体は、図 1 A ~ F、2 A ~ H、3 A ~ H、4 A ~ D、5 A ~ F、6 A ~ J、7 A ~ D、8 A ~ F、9 A ~ J、1 0 A ~ F、1 1 A ~ L、1

10

20

30

40

50

2 A ~ L、1 3 A ~ F、1 4 A ~ L、1 5 A ~ L、1 6 A ~ J、1 7 A ~ J、1 8 A ~ F、および 1 9 A ~ F のいずれか 1 つの配向および / または構造を有してもよい、Fc ベースキメラタンパク質複合体。

【請求項 3 0】

前記 Fc ベースキメラタンパク質複合体が、配列番号 2 9 0、2 9 1、2 9 3 ~ 3 0 3 のうちのいずれか 1 つと少なくとも 9 5 %、または少なくとも 9 8 %、または少なくとも 9 9 % の同一性を有するアミノ酸配列を有するポリペプチドを含む、または

前記 Fc ベースキメラタンパク質複合体が、配列番号 2 9 0、2 9 1、2 9 3 ~ 3 0 3 から選択されるアミノ酸配列、および前記アミノ酸配列に対する 1 0 個未満または 5 個未満の変異、を有するポリペプチドを含む、または

10

前記 Fc ベースキメラタンパク質複合体が、配列番号 2 9 0 と少なくとも 9 5 %、または少なくとも 9 8 %、または少なくとも 9 9 % 同一性を有する第 1 のアミノ酸配列および配列番号 2 9 1 と少なくとも 9 5 %、または少なくとも 9 8 %、または少なくとも 9 9 % 同一性を有する第 2 のアミノ酸配列を含む、または

前記 Fc ベースキメラタンパク質複合体が、配列番号 2 9 3 と少なくとも 9 5 %、または少なくとも 9 8 %、または少なくとも 9 9 % 同一性を有する第 1 のアミノ酸配列および配列番号 2 9 4、2 9 5、2 9 6、2 9 7、2 9 8、または 2 9 9 のいずれか 1 つと少なくとも 9 5 %、または少なくとも 9 8 %、または少なくとも 9 9 % 同一性を有する第 2 のアミノ酸配列を含む、または

前記 Fc ベースキメラタンパク質複合体が、配列番号 3 0 0、3 0 1、3 0 2、3 0 3 のいずれか 1 つと少なくとも 9 5 %、または少なくとも 9 8 %、または少なくとも 9 9 % 同一性を有する第 1 のアミノ酸配列および配列番号 2 9 4 と少なくとも 9 5 %、または少なくとも 9 8 %、または少なくとも 9 9 % 同一性を有する第 2 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 4 に記載の Fc ベースキメラタンパク質複合体。

20

30

40

50