

【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3年10月21日(2021.10.21)

【公表番号】特表2020-536518(P2020-536518A)

【公表日】令和2年12月17日(2020.12.17)

【年通号数】公開・登録公報2020-051

【出願番号】特願2020-517588(P2020-517588)

【国際特許分類】

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 1 2 N	15/24	(2006.01)
C 1 2 N	15/19	(2006.01)
C 0 7 K	19/00	(2006.01)
C 0 7 K	16/00	(2006.01)
C 0 7 K	14/715	(2006.01)
C 0 7 K	14/54	(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)
C 1 2 P	21/02	(2006.01)
A 6 1 K	38/02	(2006.01)
A 6 1 K	35/76	(2015.01)
A 6 1 K	41/00	(2020.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	35/17	(2015.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	31/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/62	Z
C 1 2 N	15/13	
C 1 2 N	15/12	
C 1 2 N	15/24	
C 1 2 N	15/19	
C 0 7 K	19/00	
C 0 7 K	16/00	
C 0 7 K	14/715	
C 0 7 K	14/54	
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	A
A 6 1 K	38/02	
A 6 1 K	35/76	
A 6 1 K	41/00	
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	45/00	1 0 1
A 6 1 K	35/17	A
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	31/00	
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	39/395	Y

**【手続補正書】****【提出日】**令和3年9月7日(2021.9.7)**【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】**

(i) IL-10受容体の一部；および

(ii) アミノ酸リンカー；ならびに

(iii) サイトカイン、サイトカイン受容体または免疫調節タンパク質の細胞外ドメイン、膜貫通ドメインまたは細胞内ドメインの一部；

(iv) 免疫グロブリン(Ig)ヒンジ領域；または

(v) 免疫グロブリン(Ig)Fcドメイン

の少なくとも1つ

を含み、リンカーが、任意に、約5～約40アミノ酸残基、約5～約30アミノ酸残基、約5～約20アミノ酸残基、約5～約15アミノ酸残基、約10～約40アミノ酸残基、約10～約30アミノ酸残基、約10～約20アミノ酸残基または約10～約15アミノ酸残基を含む、単離された融合タンパク質。

**【請求項2】**

N末端～C末端の方向に、

(i) IL-10受容体の細胞外ドメインの可溶性部分；

(ii) アミノ酸リンカー；

(iii) 免疫グロブリン(Ig)ヒンジ領域；および

(iv) 免疫グロブリン(Ig)Fcドメイン

を含む、単離された融合タンパク質であって、リンカーが、約5～約40アミノ酸残基または任意に、約5～約30アミノ酸残基、約5～約20アミノ酸残基、約5～約15アミノ酸残基、約10～約40アミノ酸残基、約10～約30アミノ酸残基、約10～約20アミノ酸残基もしくは約10～約15アミノ酸残基を含む、単離された融合タンパク質。

**【請求項3】**

リンカーが、内因性のヒトタンパク質由来の配列を含み、リンカーが、任意に、サイトカイン、シグナル伝達分子、免疫調節タンパク質または免疫調節ペプチド由来の配列を含む、アルブミンおよびカゼインから選択されるヒトタンパク質由来の配列（好ましくは、配列番号：10および配列番号：11から選択されるアミノ酸配列）を含む、あるいはIgG1、

IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、IgA2、IgD、IgEおよびIgMのCH1ドメインから任意に選択される免疫グロブリン(Ig)CH1ドメインのC末端部分(好ましくは、配列番号：1、配列番号：2、配列番号：3、配列番号：4、配列番号：5、配列番号：6、配列番号：7、配列番号：8、配列番号：9、配列番号：53、配列番号：54および配列番号：57から選択されるアミノ酸配列)を含む、請求項1または2記載の単離された融合タンパク質。

【請求項4】

リンカーが、哺乳動物または植物においてタンパク質分解に安定であるアミノ酸配列あるいは切断部位を含み、切断部位が、任意に、タンパク質分解性切断部位であり、タンパク質分解性切断部位が、任意に、真核細胞の小胞体またはゴルジ体に存在するプロテアーゼにより切断され、例えば、フューリン切断部位(好ましくは、RX<sub>1</sub>X<sub>2</sub>R(配列番号：50)(式中、X<sub>1</sub>は任意のアミノ酸であり、X<sub>2</sub>はLysまたはArgである)またはRAKR(配列番号：51))である、請求項1～3いずれか記載の単離された融合タンパク質。

【請求項5】

IL-10受容体が、ヒトIL-10受容体であり、任意に、IL-10受容体の細胞外ドメインの可溶性部分が、配列番号：12のアミノ酸配列または配列番号：12のアミノ酸残基22～229を含む、請求項1～4いずれか記載の単離された融合タンパク質。

【請求項6】

Ig FcドメインおよびIgヒンジ領域が、ヒトIgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、IgA2、IgD、IgEおよびIgMのFcドメインおよびヒンジ領域から選択され、任意に、Ig FcドメインおよびIgヒンジ領域が、配列番号：13、配列番号：14、配列番号：15、配列番号：16、配列番号：17、配列番号：18、配列番号：19、配列番号：20および配列番号：21から選択されるアミノ酸配列を含む、Ig FcドメインおよびIgヒンジ領域が、ヒトIgG1 FcドメインおよびヒトIgG1ヒンジ領域である、および/またはIg FcドメインおよびIgヒンジ領域が、配列番号：13のアミノ酸配列を含む、請求項1～5いずれか記載の単離された融合タンパク質。

【請求項7】

Ig Fc、Igヒンジ領域およびIg CH1ドメインが、单一の免疫グロブリンに由来し、任意に、融合タンパク質が、配列番号：22、配列番号：23、配列番号：24、配列番号：25、配列番号：26、配列番号：27、配列番号：28、配列番号：29、配列番号：30、配列番号：31、配列番号：32、配列番号：33、配列番号：55、配列番号：56および配列番号：58から選択されるアミノ酸配列を含む、融合タンパク質が、配列番号：22、配列番号：55、配列番号：56および配列番号：58から選択されるアミノ酸配列を含む、または融合タンパク質が、配列番号：58のアミノ酸配列を含む、請求項1～6いずれか記載の単離された融合タンパク質。

【請求項8】

請求項1～7いずれか記載の2つの融合タンパク質を含むサイトカイン結合タンパク質であって、それぞれの融合タンパク質がサイトカイン受容体の細胞外ドメインを含み、2つの融合タンパク質が共有結合されて一緒になり、2つの細胞外ドメインが一緒にになってサイトカインに結合するための結合部位を画定する、サイトカイン結合タンパク質。

【請求項9】

請求項1～8いずれか記載の融合タンパク質をコードするヌクレオチド配列を含む、単離された核酸。

【請求項10】

請求項9記載の核酸を含む発現ベクター。

【請求項11】

請求項10記載の発現ベクターを含む宿主細胞。

【請求項12】

(a)融合タンパク質を発現する条件下で請求項11記載の宿主細胞を増殖させる工程；および

(b)融合タンパク質を精製する工程

を含む、融合タンパク質を作製する方法。

【請求項 13】

(i) 請求項 1 ~ 8 いずれか記載の融合タンパク質または請求項 10 記載の発現ベクター；および(ii)少なくとも1つの薬学的に許容され得る担体または希釈剤を含む、医薬組成物。

【請求項 14】

標的細胞を、請求項 10 記載の発現ベクターの有効量に暴露して、融合タンパク質を発現させる工程を含む、標的細胞において融合タンパク質を発現させる方法。

【請求項 15】

融合タンパク質が、翻訳後に2つのポリペプチド鎖に切断される、請求項 14 記載の方法。

【請求項 16】

請求項 8 記載の二量体融合タンパク質の有効量を含む、組成物であって、該組成物は、細胞を暴露する工程を含む方法において使用するためのものであり、(i)該細胞は腫瘍細胞であり、該方法は、増殖を阻害するためのものであり、該有効量は、腫瘍細胞の増殖を阻害する、または(ii)該方法は、細胞においてIL-10活性を低減するためのものであり、該有効量は、細胞においてIL-10活性を低減する、組成物。

【請求項 17】

請求項 8 記載の二量体融合タンパク質の有効量を含む、医薬組成物であって、(i)該医薬組成物は、腫瘍増殖の阻害を必要とする被験体において腫瘍増殖を阻害するためのものであり、該有効量は、被験体において腫瘍増殖を阻害する、(ii)該医薬組成物は、癌の治療を必要とする被験体において癌を治療するためのものである、または(iii)該医薬組成物は、炎症状態の治療を必要とする被験体において炎症状態を治療するためのものである、医薬組成物。

【請求項 18】

癌が、黒色腫、皮膚の扁平上皮癌、基底細胞癌、頭頸部癌、乳癌、肛門癌、子宮頸癌、非小細胞肺癌、中皮腫、小細胞肺癌、腎細胞癌、前立腺癌、胃食道癌、結腸直腸癌、精巣癌、膀胱癌、卵巣癌、肝臓癌、肝細胞癌、胆管癌、脳および中枢神経系の癌、甲状腺癌、副甲状腺癌(例えば副甲状腺癌腫)、子宮内膜癌、神経内分泌癌、リンパ腫(例えばホジキンおよび非ホジキン)、白血病、メルケル細胞癌、消化管間質腫瘍、多発性骨髓腫、子宮癌、肉腫、腎臓癌、眼の癌、膵臓癌ならびに生殖細胞癌(例えば卵巣生殖細胞癌)から、好ましくは、白血病、乳癌、肺癌、膵臓癌、子宮内膜癌、卵巣癌、前立腺癌、子宮頸癌、脳癌、皮膚癌、結腸直腸癌、胃癌、頭頸部癌および白血病から、またはより好ましくは、皮膚癌、頭頸部癌および肺癌から選択される、請求項 17 記載の医薬組成物。

【請求項 19】

被験体がヒト、任意に小児のヒト、または動物である、請求項 17 または 18 記載の医薬組成物。