

【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3部門第2区分  
 【発行日】平成26年7月31日(2014.7.31)

【公表番号】特表2013-532153(P2013-532153A)  
 【公表日】平成25年8月15日(2013.8.15)  
 【年通号数】公開・登録公報2013-043  
 【出願番号】特願2013-515507(P2013-515507)  
 【国際特許分類】

A 6 1 K 39/395 (2006.01)  
 A 6 1 P 31/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 31/12 (2006.01)  
 A 6 1 P 31/10 (2006.01)  
 A 6 1 P 31/04 (2006.01)  
 A 6 1 P 33/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 35/02 (2006.01)  
 A 6 1 P 37/00 (2006.01)  
 C 0 7 K 16/30 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 39/395 D  
 A 6 1 K 39/395 N  
 A 6 1 P 31/00  
 A 6 1 P 35/00  
 A 6 1 P 31/12  
 A 6 1 P 31/10  
 A 6 1 P 31/04  
 A 6 1 P 33/00  
 A 6 1 P 35/02  
 A 6 1 P 37/00  
 C 0 7 K 16/30 Z N A

【手続補正書】

【提出日】平成26年6月10日(2014.6.10)

【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】

PD-1分子と特異的に結合する少なくとも1つの結合部位、およびTIM-3分子と特異的に結合する少なくとも1つの結合部位を含む、多重特異性ポリペプチド剤。

【請求項2】

PD-1分子と特異的に結合する1つの結合部位、およびTIM-3分子と特異的に結合する1つの結合部位を含む、二重特異性ポリペプチド剤。

【請求項3】

多重特異性抗体またはその多重特異性抗体断片である、請求項1記載のポリペプチド剤

。

【請求項4】

二重特異性抗体またはその二重特異性抗体断片である、請求項2記載のポリペプチド剤。

【請求項5】

PD-1分子が、SEQ ID NO:1に示された配列を有するか、またはSEQ ID NO:1の対立遺伝子バリエーションもしくはスプライスバリエーションである、請求項1~4のいずれか一項記載のポリペプチド剤。

【請求項6】

TIM-3分子が、SEQ ID NO:2に示された配列を有するか、またはSEQ ID NO:2の対立遺伝子バリエーションもしくはスプライスバリエーションである、請求項1~5のいずれか一項記載のポリペプチド剤。

【請求項7】

PD-1分子と特異的に結合する結合部位が、PD-1のリガンド相互作用部位に指向する、請求項1~6のいずれか一項記載のポリペプチド剤。

【請求項8】

TIM-3分子と特異的に結合する結合部位が、TIM-3のリガンド相互作用部位に指向する、請求項1~7のいずれか一項記載のポリペプチド剤。

【請求項9】

PD-1のリガンド相互作用部位との特異的結合が、PD-1とPD-L1との相互作用をモジュレートする、請求項7記載のポリペプチド剤。

【請求項10】

PD-1のリガンド相互作用部位との特異的結合が、PD-1とPD-L2との相互作用をモジュレートする、請求項7記載のポリペプチド剤。

【請求項11】

PD-1のリガンド相互作用部位との特異的結合が、PD-1とPD-L1およびPD-L2との相互作用をモジュレートする、請求項7記載のポリペプチド剤。

【請求項12】

PD-1のリガンド相互作用部位が、SEQ ID NO:1のアミノ酸残基41~136を含む、請求項7または請求項9~11のいずれか一項記載のポリペプチド剤。

【請求項13】

PD-1におけるリガンド相互作用部位が、SEQ ID NO:1のアミノ酸64、66、68、73、74、75、76、78、90、122、124、126、128、130、131、132、134、および136からなる群より選択されるアミノ酸残基のいずれかを含む、請求項7または請求項9~12のいずれか一項記載のポリペプチド剤。

【請求項14】

PD-1におけるリガンド相互作用部位が、SEQ ID NO:1のアミノ酸78、126、および136からなる群より選択されるアミノ酸残基のいずれかを含む、請求項7または請求項9~13のいずれか一項記載のポリペプチド剤。

【請求項15】

TIM-3のリガンド相互作用部位との特異的結合が、TIM-3とガレクチン-9との相互作用をモジュレートする、請求項8記載のポリペプチド剤。

【請求項16】

TIM-3のリガンド相互作用部位との特異的結合が、TIM-3とホスファチジルセリンとの相互作用をモジュレートする、請求項8記載のポリペプチド剤。

【請求項17】

TIM-3のリガンド相互作用部位との特異的結合が、TIM-3とガレクチン-9およびホスファチジルセリンとの相互作用をモジュレートする、請求項8記載のポリペプチド剤。

【請求項18】

TIM-3のリガンド相互作用部位が、SEQ ID NO:2のアミノ酸残基24~131を含む、請求項8または請求項15~17のいずれか一項記載のポリペプチド剤。

【請求項19】

TIM-3のリガンド相互作用部位が、SEQ ID NO:2のアミノ酸50、62、69、112、および121からなる群より選択されるアミノ酸残基のいずれかを含む、請求項8または請求項15～18のいずれか一項記載のポリペプチド剤。

【請求項20】

TIM-3のリガンド相互作用部位が、SEQ ID NO:2のアミノ酸44、74、および100からなる群より選択されるアミノ酸残基のいずれかを含む、請求項8または請求項15～19のいずれか一項記載のポリペプチド剤。

【請求項21】

請求項1～20のいずれか一項記載のポリペプチド剤を含む、慢性免疫病を有する対象を処置するための薬学的組成物。

【請求項22】

請求項1～20のいずれか一項記載のポリペプチド剤を含む、慢性免疫病を有する対象において免疫応答を活性化するための薬学的組成物。

【請求項23】

慢性免疫病が持続感染である、請求項21または22記載の薬学的組成物。

【請求項24】

慢性免疫病が癌または腫瘍である、請求項21または22記載の薬学的組成物。

【請求項25】

慢性免疫病が、機能的に疲弊したT細胞の集団を含む、請求項21～24のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項26】

機能的に疲弊したT細胞の集団が、CD8<sup>+</sup>T細胞集団を含む、請求項25記載の薬学的組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0059

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0059】

本明細書において使用されるように、「機能的疲弊」または「非応答性」という用語は、細胞が正常な入力シグナルに应答して、通常の機能または活性を果たさない、細胞の状態をさす。そのような機能または活性には、増殖もしくは細胞分裂、細胞周期への進入、サイトカイン産生、細胞傷害、またはそれらの任意の組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。正常な入力シグナルには、受容体（例えば、T細胞受容体、B細胞受容体、同時刺激受容体）を介した刺激が含まれるが、これらに限定されない。本明細書に記載された局面の特定の態様において、機能的に疲弊した細胞は、CD8細胞表面マーカーを発現している細胞傷害性Tリンパ球（CTL）である。そのようなCTLは、正常には、T細胞受容体および/または同時刺激受容体の刺激に应答して、増殖し、標的細胞を溶解し（細胞傷害）、かつ/またはIL-2、TNF、IFN、もしくはそれらの組み合わせのようなサイトカインを産生する。従って、機能的に疲弊したまたは非応答性のCTLまたはCD8<sup>+</sup>T細胞とは、正常な入力シグナルに应答して、増殖せず、標的細胞を溶解せず（細胞傷害）、かつ/またはIL-2、TNF、IFNのようなサイトカインを産生しないものである。本明細書に記載された局面の他の態様において、機能的に疲弊した細胞は、CD4細胞表面マーカーを発現しているヘルパーTリンパ球（T<sub>H</sub>細胞）である。そのようなT<sub>H</sub>細胞は、正常には、T細胞受容体および/または同時刺激受容体の刺激に应答して、増殖し、かつ/またはIL-2、IFN、TNF、IL-4、IL-5、IL-17、IL-10、もしくはそれらの組み合わせのようなサイトカインを産生する。T<sub>H</sub>細胞により産生されたサイトカインは、一部には、B細胞およびCD8<sup>+</sup>細胞のような他の免疫細胞を活性化し、かつ/またはその他の方法でモジュレートするため、即ち、「補助する」ため、機能する。従って、機能的に疲弊したまたは非応答性のT<sub>H</sub>細胞またはCD4<sup>+</sup>T細胞とは、正常な入力シグナルに应答して、増殖せず、かつ/またはIL-2

、IFN、TNF、IL-4、IL-5、IL-17、IL-10のようなサイトカインを産生しないものである。

[本発明1001]

PD-1分子と特異的に結合する少なくとも1つの結合部位、およびTIM-3分子と特異的に結合する少なくとも1つの結合部位を含む、多重特異性ポリペプチド剤。

[本発明1002]

PD-1分子と特異的に結合する1つの結合部位、およびTIM-3分子と特異的に結合する1つの結合部位を含む、二重特異性ポリペプチド剤。

[本発明1003]

多重特異性抗体またはその多重特異性抗体断片である、本発明1001のポリペプチド剤。

[本発明1004]

二重特異性抗体またはその二重特異性抗体断片である、本発明1002のポリペプチド剤。

[本発明1005]

PD-1分子が、SEQ ID NO:1に示された配列を有するか、またはSEQ ID NO:1の対立遺伝子バリエーションもしくはスプライスバリエーションである、前記本発明のいずれかのポリペプチド剤。

[本発明1006]

TIM-3分子が、SEQ ID NO:2に示された配列を有するか、またはSEQ ID NO:2の対立遺伝子バリエーションもしくはスプライスバリエーションである、前記本発明のいずれかのポリペプチド剤。

[本発明1007]

PD-1分子と特異的に結合する結合部位が、PD-1のリガンド相互作用部位に指向する、前記本発明のいずれかのポリペプチド剤。

[本発明1008]

TIM-3分子と特異的に結合する結合部位が、TIM-3のリガンド相互作用部位に指向する、前記本発明のいずれかのポリペプチド剤。

[本発明1009]

PD-1のリガンド相互作用部位との特異的結合が、PD-1とPD-L1との相互作用をモジュレートする、本発明1007のポリペプチド剤。

[本発明1010]

PD-1のリガンド相互作用部位との特異的結合が、PD-1とPD-L2との相互作用をモジュレートする、本発明1007のポリペプチド剤。

[本発明1011]

PD-1のリガンド相互作用部位との特異的結合が、PD-1とPD-L1およびPD-L2との相互作用をモジュレートする、本発明1007のポリペプチド剤。

[本発明1012]

PD-1のリガンド相互作用部位が、SEQ ID NO:1のアミノ酸残基41～136を含む、本発明1007または本発明1009～1011のいずれかのポリペプチド剤。

[本発明1013]

PD-1におけるリガンド相互作用部位が、SEQ ID NO:1のアミノ酸64、66、68、73、74、75、76、78、90、122、124、126、128、130、131、132、134、および136からなる群より選択されるアミノ酸残基のいずれかを含む、本発明1007または本発明1009～1012のいずれかのポリペプチド剤。

[本発明1014]

PD-1におけるリガンド相互作用部位が、SEQ ID NO:1のアミノ酸78、126、および136からなる群より選択されるアミノ酸残基のいずれかを含む、本発明1007または本発明1009～1013のいずれかのポリペプチド剤。

[本発明1015]

TIM-3のリガンド相互作用部位との特異的結合が、TIM-3とガレクチン-9との相互作用をモジュレートする、本発明1008のポリペプチド剤。

[本発明1016]

TIM-3のリガンド相互作用部位との特異的結合が、TIM-3とホスファチジルセリンとの相互作用をモジュレートする、本発明1008のポリペプチド剤。

[本発明1017]

TIM-3のリガンド相互作用部位との特異的結合が、TIM-3とガレクチン-9およびホスファチジルセリンとの相互作用をモジュレートする、本発明1008のポリペプチド剤。

[本発明1018]

TIM-3のリガンド相互作用部位が、SEQ ID NO:2のアミノ酸残基24～131を含む、本発明1008または本発明1015～1017のいずれかのポリペプチド剤。

[本発明1019]

TIM-3のリガンド相互作用部位が、SEQ ID NO:2のアミノ酸50、62、69、112、および121からなる群より選択されるアミノ酸残基のいずれかを含む、本発明1008または本発明1015～1018のいずれかのポリペプチド剤。

[本発明1020]

TIM-3のリガンド相互作用部位が、SEQ ID NO:2のアミノ酸44、74、および100からなる群より選択されるアミノ酸残基のいずれかを含む、本発明1008または本発明1015～1019のいずれかのポリペプチド剤。

[本発明1021]

本発明1001～1020のいずれかのポリペプチド剤の有効量を、慢性免疫病を有する対象へ投与する工程を含む、慢性免疫病を有する対象を処置する方法。

[本発明1022]

本発明1001～1020のいずれかのポリペプチド剤の有効量を、慢性免疫病を有する対象へ投与する工程を含む、慢性免疫病を有する対象において免疫応答を活性化する方法。

[本発明1023]

慢性免疫病が持続感染である、本発明1021または1022の方法。

[本発明1024]

慢性免疫病が癌または腫瘍である、本発明1021または1022の方法。

[本発明1025]

慢性免疫病が、機能的に疲弊したT細胞の集団を含む、本発明1021～1024のいずれかの方法。

[本発明1026]

機能的に疲弊したT細胞の集団が、CD8<sup>+</sup>T細胞集団を含む、本発明1025の方法。