

【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2年1月30日(2020.1.30)

【公表番号】特表2019-507589(P2019-507589A)

【公表日】平成31年3月22日(2019.3.22)

【年通号数】公開・登録公報2019-011

【出願番号】特願2018-538769(P2018-538769)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/62 (2006.01)  
 C 0 7 K 19/00 (2006.01)  
 C 0 7 K 16/00 (2006.01)  
 C 0 7 K 14/55 (2006.01)  
 C 1 2 N 15/13 (2006.01)  
 C 1 2 N 15/26 (2006.01)  
 C 1 2 Q 1/06 (2006.01)  
 A 6 1 K 38/20 (2006.01)  
 A 6 1 K 47/68 (2017.01)  
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 37/06 (2006.01)  
 A 6 1 P 3/10 (2006.01)  
 A 6 1 K 39/395 (2006.01)  
 G 0 1 N 33/53 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/62 Z  
 C 0 7 K 19/00 Z N A  
 C 0 7 K 16/00  
 C 0 7 K 14/55  
 C 1 2 N 15/13  
 C 1 2 N 15/26  
 C 1 2 Q 1/06  
 A 6 1 K 38/20  
 A 6 1 K 47/68  
 A 6 1 P 43/00 1 0 7  
 A 6 1 P 37/06  
 A 6 1 P 3/10  
 A 6 1 K 39/395 Y  
 G 0 1 N 33/53 Y

【手続補正書】

【提出日】令和1年12月16日(2019.12.16)

【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】

ヒトIL-2バリエーションタンパク質ドメイン、6~35アミノ酸のペプチドリンカードメイン、およびIgG Fcドメインを含む融合タンパク質であって、各ドメインはアミノ末端(N末

端)およびカルボキシ末端(C末端)を有し;該融合タンパク質は、ヒトIL-2バリエーションタンパク質ドメインのC末端がペプチド結合によりペプチドリンカードメインのN末端と融合し、IgG FcドメインのN末端がペプチド結合によりペプチドリンカードメインのC末端と融合するように構成されている、前記融合タンパク質。

【請求項2】

ヒトIL-2バリエーションタンパク質ドメインが、配列番号1のアミノ酸配列に対してN88R、N88G、D20H、Q126LおよびQ126Fからなる群より選択される置換を有するヒトIL-2を含む、請求項1に記載の融合タンパク質。

【請求項3】

ヒトIL-2バリエーションタンパク質ドメインが置換C125Sを有するヒトIL-2を含む、請求項1または2に記載の融合タンパク質。

【請求項4】

ヒトIL-2バリエーションタンパク質ドメインが配列番号1のアミノ酸配列を含む、請求項1に記載の融合タンパク質。

【請求項5】

ペプチドリンカードメインがグリシンおよびセリン残基を含み、かつ10~30アミノ酸である、請求項1に記載の融合タンパク質。

【請求項6】

IgG Fcドメインが、IgG Fcドメインのエフェクター機能を低減する1つ以上のアミノ酸置換を含有する、請求項1に記載の融合タンパク質。

【請求項7】

- a. 配列番号1のアミノ酸配列に対してアミノ酸置換N88RおよびC125Sを有するIL-2バリエーションタンパク質、
- b. 配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、または配列番号19に記載のリンカーペプチド、ならびに
- c. 配列番号2または配列番号3に記載のヒトIgG Fcタンパク質を含む融合タンパク質。

【請求項8】

請求項1の融合タンパク質および薬学的に許容可能な担体を含む、医薬組成物。

【請求項9】

請求項1~7のいずれか1項に記載の融合タンパク質を含む、ヒト制御性T細胞を選択的に活性化するための医薬組成物。

【請求項10】

ヒト血液細胞を0.01nM~1nMの濃度の請求項1に記載の融合タンパク質と接触させ、次にフローサイトメトリーによって該タンパク質に結合する細胞を検出することによって、ヒト血液試料中のTreg細胞の数を測定する方法。

【請求項11】

2つの同一の鎖を含む2量体タンパク質であって、ここで各鎖は請求項1に記載の融合タンパク質を含む、前記2量体タンパク質。

【請求項12】

ヒトIL-2バリエーションタンパク質ドメインが、配列番号1のアミノ酸配列に対して置換C125Sを含む、請求項11に記載の2量体タンパク質。

【請求項13】

ペプチドリンカードメインが、グリシン残基、セリン残基、またはグリシンおよびセリン残基の混合物からなる、請求項11に記載の2量体タンパク質。

【請求項14】

ヒトIL-2バリエーションタンパク質ドメインが置換N88Rを有する、請求項11に記載の2量体タンパク質。

【請求項15】

ペプチドリンカードメインがセリンおよびグリシン残基の混合物からなり、かつ12~17

個のアミノ酸残基を含む、請求項 1 1 に記載の2量体タンパク質。

【請求項 1 6】

ペプチドリンカードメインが比率4：1のグリシン残基 対 セリン残基を含む、請求項 1 1 に記載の2量体タンパク質。

【請求項 1 7】

請求項 1 に記載の融合タンパク質をコードする核酸。

【請求項 1 8】

請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質を含む、それを必要とする対象において自己免疫疾患を治療するための医薬組成物。

【請求項 1 9】

自己免疫疾患が、1型糖尿病、全身性エリテマトーデス、移植片対宿主病、自己免疫性血管炎、尋常性天疱瘡、強皮症、潰瘍性大腸炎、クローン病、乾癬、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、円形脱毛症、ブドウ膜炎、視神経脊髄炎、およびデュシェンヌ型筋ジストロフィーからなる群から選択される、請求項 1 8 に記載の医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 0 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 0 5】

検証中の自己免疫疾患に対する1つの治療アプローチは、自家性のex vivoで増やしたTreg細胞の移植である (Tang, Q., et al, 2013, Cold Spring Harb. Perspect. Med., 3:1-15)。このアプローチは疾患の動物モデルおよびいくつかの早い段階のヒト臨床試験で見込みを示してきた一方で、それは患者自身のT細胞を用いる個別化治療を必要とし、侵襲的であり、技術的に複雑である。別のアプローチは低用量インターロイキン-2 (IL-2) を用いる治療である。Treg細胞は、恒常的に高いレベルの、高親和性IL-2受容体であるIL2R (サブユニットIL2RA (CD25)、IL2RB (CD122) およびIL2RG (CD132) から構成される) を発現するという特徴があり、Treg細胞の増殖はIL-2依存的であることが示されている (Malek, T. R., et al., 2010, Immunity, 33:153-65)。慢性移植片対宿主病 (GVHD) (Koreth, J., et al., 2011, N Engl J Med., 365:2055-66) およびHCV関連自己免疫性血管炎患者 (Saadoun, D., et al., 2011, N Engl J Med., 365:2067-77) の低用量IL-2治療の臨床試験は、Tregレベルの増加、および臨床有効性の兆候を示している。複数の他の自己免疫炎症性疾患におけるIL-2の有効性を検証する新しい臨床試験が始まっている。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 7 3

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 7 3】

前述の発明は理解を明確にする目的で説明と例示によってある程度詳細に記載されているが、添付される特許請求の範囲の趣旨または範囲から逸脱することなく、本発明に対して一定の変更や改変をなし得ることは、当業者であれば本発明の教示に基づいて容易に明らかになる。

[ 1 ] ヒトIL-2パリアントタンパク質ドメイン、6~35アミノ酸のペプチドリンカーセグメントドメイン、およびIgG Fcドメインを含む融合タンパク質であって、各ドメインはアミノ末端 (N末端) およびカルボキシ末端 (C末端) を有し；該融合タンパク質は、ヒトIL-2パリアントタンパク質ドメインのC末端がペプチド結合によりペプチドリンカーのN末端と融合し、IgG Fcタンパク質部分のN末端がペプチド結合によりペプチドリンカーのC末端と融合するように構成され；

ここで前記IL-2融合タンパク質は高親和性IL-2受容体を選択的に活性化し、それによってヒト制御性T細胞を選択的に活性化する能力を有する、前記融合タンパク質。

[ 2 ] IL-2パリアントタンパク質が、ヒトIL2タンパク質（配列番号1）に対してN88R、N88G、D20H、Q126LおよびQ126Fからなる群より選択される置換を有するヒトIL-2を含む、上記 [ 1 ] に記載の融合タンパク質。

[ 3 ] IL-2パリアントタンパク質が置換C125Sを有するヒトIL-2を含む、上記 [ 1 ] に記載の融合タンパク質。

[ 4 ] 両方のIL-2パリアントタンパク質が配列番号1に提供されるN88Rである、上記 [ 1 ] に記載の融合タンパク質。

[ 5 ] リンカーがグリシンおよびセリン残基を含み、リンカーが10～30アミノ酸である、上記 [ 1 ] に記載の融合タンパク質。

[ 6 ] IgG Fcタンパク質が、該融合タンパク質のFc部分のエフェクター機能を低減する1つ以上のアミノ酸置換を含有する、上記 [ 1 ] に記載の融合タンパク質。

[ 7 ] a. ヒトIL-2（配列番号1）に対してアミノ酸置換N88RおよびC125Sを有するIL-2パリアントタンパク質、

b. 配列番号15に記載のリンカーペプチド、ならびに

c. 配列番号2に記載のヒトIgG1 Fcパリアントタンパク質

を含む融合タンパク質であって、高親和性IL-2受容体を選択的に活性化し、それによってヒト制御性T細胞を選択的に活性化する能力を有する、前記融合タンパク質。

[ 8 ] a. ヒトIL-2（配列番号1）に対してアミノ酸置換N88RおよびC125Sを有するIL-2パリアントタンパク質、

b. 配列番号15に記載のリンカーペプチド、ならびに

c. 配列番号3に記載のヒトIgG2 Fcタンパク質

を含む、融合タンパク質。

[ 9 ] 上記 [ 1 ] の融合タンパク質および薬学的に許容可能な担体を含む、医薬組成物。

[ 10 ] ヒト制御性T細胞を選択的に活性化する方法であって、該方法は、ヒトIL-2（配列番号1）に対してアミノ酸置換N88RおよびC125Sを有するIL-2パリアントタンパク質、配列番号15に記載のリンカーペプチド、ならびに配列番号2に記載のヒトIgG1 Fcタンパク質を含む医薬組成物を投与することを含み、ここで前記医薬組成物は、ヒト制御性T細胞の濃度が所望のレベルに到達するまで治療上有効量で投与される、前記方法。

[ 11 ] ヒト制御性T細胞を選択的に活性化する方法であって、該方法は、上記 [ 2 ] のIL-2パリアントタンパク質、ならびに

a. 配列番号2に記載のヒトIgG1 Fcタンパク質、

b. 配列番号3に記載のヒトIgG2 Fcタンパク質、および

c. 配列番号24に記載のヒトIgG4 Fcタンパク質ドメイン

からなる群より選択されるヒトIgG Fcタンパク質

を含む医薬組成物を投与することを含み、ここで前記医薬組成物は、ヒト制御性T細胞の濃度が所望のレベルに到達するまで治療上有効量で投与される、前記方法。

[ 12 ] ヒト血液細胞を0.01nM～1nMの濃度の上記 [ 1 ] 記載の融合タンパク質と接触させ、次にフローサイトメトリーによって該タンパク質に結合する細胞を検出することによって、ヒト血液試料中のTreg細胞の数を測定する方法。

[ 13 ] 2つの同一の鎖を含む2量体タンパク質であって、ここで各鎖はN末端ヒトIL-2パリアントタンパク質部分およびC末端IgG Fcタンパク質部分を含み、ここで

N末端ヒトIL-2パリアントタンパク質部分は、

a. N末端およびC末端を有し；

b. N88R、N88G、D20H、Q126LおよびQ126Fからなる群より選択される少なくとも1つの置換によって配列番号1のヒトIL-2野生型と相違し；

c. 配列番号1に対して少なくとも97%の配列同一性を有し；ならびに

d. Treg細胞上のIL2R に結合することによってTreg細胞を活性化する能力を有し

i

N末端ヒトIL-2バリエーションタンパク質はそのC末端で6~30アミノ酸残基のアミノ酸リンカーのN末端と連結し、ここで該リンカーはまたC末端を有し；ならびに

該アミノ酸リンカーのC末端は、配列番号2に対して95%の配列同一性を有しシステイン残基を含む、IgG Fcタンパク質部分のN末端に連結し；ここで2つの鎖はIgG Fcタンパク質部分のシステイン残基を通して互いに連結されている、前記2量体タンパク質。

[ 1 4 ] IL-2バリエーションタンパク質が置換C125Sを有するヒトIL-2をさらに含む、上記 [ 1 3 ] に記載の2量体タンパク質。

[ 1 5 ] アミノ酸リンカーが、グリシン残基、セリン残基、ならびにグリシンおよびセリン残基の混合物の群から選択されるリンカーからなる、上記 [ 1 3 ] に記載のタンパク質。

[ 1 6 ] IL-2バリエーションタンパク質部分が置換N88Rを有する、上記 [ 1 3 ] に記載のタンパク質。

[ 1 7 ] リンカーが12~17個のセリンおよびグリシン残基の混合物を含む、上記 [ 1 3 ] に記載のタンパク質。

[ 1 8 ] リンカーが比率4:1のグリシン残基 対 セリン残基を含む、上記 [ 1 3 ] に記載の融合タンパク質。

[ 1 9 ] 上記 [ 1 ] に記載の融合タンパク質をコードする核酸。

专利名称(译)	<无法获取翻译>		
公开(公告)号	<a href="#">JP2019507589A5</a>	公开(公告)日	2020-01-30
申请号	JP2018538769	申请日	2017-01-19
发明人	グリーブ,ジェフリー		
IPC分类号	C12N15/62 C07K19/00 C07K16/00 C07K14/55 C12N15/13 C12N15/26 C12Q1/06 A61K38/20 A61K47/68 A61P43/00 A61P37/06 A61P3/10 A61K39/395 G01N33/53		
CPC分类号	A61K38/00 A61P3/10 A61P37/06 A61P43/00 C07K14/55 C07K2319/30 G01N33/505 A61K47/6813 G01N33/56966		
FI分类号	C12N15/62.Z C07K19/00.ZNA C07K16/00 C07K14/55 C12N15/13 C12N15/26 C12Q1/06 A61K38/20 A61K47/68 A61P43/00.107 A61P37/06 A61P3/10 A61K39/395.Y G01N33/53.Y		
F-TERM分类号	4B063/QA01 4B063/QQ03 4B063/QQ08 4B063/QR48 4B063/QX02 4C076/AA95 4C076/CC07 4C076/EE41 4C076/EE59 4C076/FF31 4C084/BA01 4C084/BA08 4C084/BA16 4C084/BA17 4C084/BA18 4C084/BA21 4C084/BA22 4C084/CA53 4C084/CA59 4C084/DA14 4C084/MA05 4C084/NA05 4C084/NA12 4C084/NA13 4C084/ZB02 4C084/ZB08 4C084/ZB22 4C084/ZC35 4C085/AA35 4C085/BB36 4C085/BB42 4C085/CC22 4C085/DD62 4C085/EE01 4C085/EE05 4C085/GG01 4H045/AA10 4H045/AA30 4H045/BA10 4H045/BA41 4H045/CA40 4H045/DA04 4H045/DA76 4H045/EA22 4H045/FA74		
优先权	15/002144 2016-01-20 US		
其他公开文献	JP2019507589A		

#### 摘要(译)

本发明提供使用接头的IL2 $\alpha\beta\gamma$ 选择性激动剂蛋白 ( IL2选择性激动剂 ) 和 IgG Fc蛋白的融合蛋白。 IL2-选择性激动剂部分通过选择性地激活受体的IL2 $\alpha\beta\gamma$ 形式, 从而选择性地刺激Treg而提供治疗活性。 相对于IL-2或IL2SA蛋白, Fc部分提供增加的循环半衰期。 [选择图]图2