

【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】令和2年11月12日(2020.11.12)

【公表番号】特表2019-532996(P2019-532996A)
 【公表日】令和1年11月14日(2019.11.14)
 【年通号数】公開・登録公報2019-046
 【出願番号】特願2019-523626(P2019-523626)
 【国際特許分類】

A 6 1 K 47/68 (2017.01)
 A 6 1 K 38/20 (2006.01)
 A 6 1 P 37/06 (2006.01)
 A 6 1 P 37/02 (2006.01)
 A 6 1 P 1/04 (2006.01)
 A 6 1 P 17/06 (2006.01)
 A 6 1 P 17/00 (2006.01)
 A 6 1 P 17/14 (2006.01)
 A 6 1 P 27/02 (2006.01)
 A 6 1 P 21/00 (2006.01)
 A 6 1 P 25/00 (2006.01)
 A 6 1 K 39/395 (2006.01)
 C 1 2 N 15/26 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 47/68
 A 6 1 K 38/20
 A 6 1 P 37/06
 A 6 1 P 37/02
 A 6 1 P 1/04
 A 6 1 P 17/06
 A 6 1 P 17/00
 A 6 1 P 17/14
 A 6 1 P 27/02
 A 6 1 P 21/00
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 K 39/395 Y
 C 1 2 N 15/26 Z N A

【手続補正書】

【提出日】令和2年9月30日(2020.9.30)

【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】

治療有効量の融合タンパク質を含む、自己免疫疾患を処置する方法において使用するための医薬組成物であって、前記方法は、必要とする対象に、前記医薬組成物を少なくとも2用量投与するステップを含み、前記組成物は、毎週1回から毎月1回の投薬頻度で対象に投与されるものであり、且つ、前記融合タンパク質は、

- a. 配列番号2のアミノ酸配列と比較してD20H、N88I、N88G、N88R、Q126L、及びQ126Fから成る群から選択される置換を含むヒトIL-2変異体タンパク質ドメイン、
- b. ペプチドリカードメイン、並びに
- c. IgG Fcタンパク質ドメイン

を含み、各ドメインが、アミノ末端(N末端)及びカルボキシ末端(C末端)を有し、且つ、前記融合タンパク質が、ヒトIL-2変異体タンパク質ドメインのC末端が、ペプチド結合を介してペプチドリカードメインのN末端に融合し、且つ、IgG Fcタンパク質ドメインのN末端が、ペプチド結合を介してペプチドリカードメインのC末端に融合するように構成されたものである、
前記医薬組成物。

【請求項2】

対象への医薬組成物の投与が、制御性T細胞(Treg)と従来のT細胞(Tconv)との比を少なくとも0.2に増加させる、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項3】

医薬組成物が対象に投与されてから5日後に、Treg/Tconv比が少なくとも0.2である、請求項2記載の医薬組成物。

【請求項4】

治療有効量の融合タンパク質を含む、必要とする対象において制御性T細胞の増殖及び/又は活性を増加させる方法において使用するための医薬組成物であって、前記方法は、対象に、前記医薬組成物を少なくとも2用量投与するステップを含み、前記組成物は、毎週1回から毎月1回の投薬頻度で対象に投与されるものであり、且つ、前記融合タンパク質は、

- a. 配列番号2のアミノ酸配列と比較してD20H、N88I、N88G、N88R、Q126L、及びQ126Fからなる群から選択される置換を含むヒトIL-2変異体タンパク質ドメイン、
- b. ペプチドリカードメイン、並びに
- c. IgG Fcタンパク質ドメイン

を含み、各ドメインが、アミノ末端(N末端)及びカルボキシ末端(C末端)を有し、且つ、前記融合タンパク質が、ヒトIL-2変異体タンパク質ドメインのC末端が、ペプチド結合を介してペプチドリカードメインのN末端に融合し、且つ、IgG Fcタンパク質ドメインのN末端が、ペプチド結合を介してペプチドリカードメインのC末端に融合するように構成されたものである、
前記医薬組成物。

【請求項5】

対象への医薬組成物の投与が、等モル量のアルデスロイキンを含む組成物と比較して、制御性T細胞の増殖及び/又は活性のより大きな増加をもたらす、請求項4記載の医薬組成物。

【請求項6】

対象への医薬組成物の投与が、医薬組成物による処置前の対象における制御性T細胞のレベルと比較して、制御性T細胞のレベルを少なくとも2倍増加させる、請求項4記載の医薬組成物。

【請求項7】

対象への医薬組成物の投与が、従来のT細胞又はCD8+T細胞の増殖を増加させない、請求項4記載の医薬組成物。

【請求項8】

対象への医薬組成物の投与が、制御性T細胞におけるCD25、FOXP3、CTLA-4、ICOS、及びCD39から成る群から選択されるバイオマーカーのレベルを増加させる、請求項4記載の医薬組成物。

【請求項9】

治療有効量の融合タンパク質を含む、自己免疫疾患の処置を必要とする対象において、自己免疫疾患の処置に十分なレベルで、制御性T細胞(Treg)と従来のT細胞(Tconv)との比

を維持する方法において使用するための医薬組成物であって、前記方法は、対象に、前記医薬組成物を少なくとも2用量投与するステップを含み、前記組成物は、毎週1回から毎月1回の投薬頻度で対象に投与されるものであり、且つ、前記融合タンパク質は、

- a. 配列番号2のアミノ酸配列と比較してD20H、N88I、N88G、N88R、Q126L、及びQ126Fからなる群から選択される置換を含むヒトIL-2変異体タンパク質ドメイン、
- b. ペプチドリンカードメイン、並びに
- c. IgG Fcタンパク質ドメイン

を含み、各ドメインが、アミノ末端(N末端)及びカルボキシ末端(C末端)を有し、且つ、前記融合タンパク質が、ヒトIL-2変異体タンパク質ドメインのC末端が、ペプチド結合を介してペプチドリンカードメインのN末端に融合し、且つ、IgG Fcタンパク質ドメインのN末端が、ペプチド結合を介してペプチドリンカードメインのC末端に融合するように構成されたものである、

前記医薬組成物。

【請求項10】

医薬組成物が対象に投与されてから5日後に、Treg/Tconv比が少なくとも0.2である、請求項9記載の医薬組成物。

【請求項11】

治療有効量の融合タンパク質を含む、自己免疫疾患を処置する方法において使用するための医薬組成物であって、前記方法は、

(i)必要とする対象に、前記医薬組成物の第1の用量を投与するステップ、

(ii)第1の用量を対象に投与した後に対象から得られたサンプル中のバイオマーカーの発現を測定して、バイオマーカーのピークレベルを決定するステップであって、前記バイオマーカーが、CD25、FOXP3、CTLA-4、ICOS、及びCD39から成る群から選択される、前記ステップ、並びに

(iii)少なくとも1つの前記バイオマーカーのレベルが該バイオマーカーのピークレベルと比較して少なくとも10%低下したときに、治療有効量の前記医薬組成物の第2の用量を対象に投与するステップ

を含み、

前記融合タンパク質は、

- a. 配列番号2のアミノ酸配列と比較してD20H、N88I、N88G、N88R、Q126L、及びQ126Fからなる群から選択される置換を含むヒトIL-2変異体タンパク質ドメイン、
- b. ペプチドリンカードメイン、並びに
- c. IgG Fcタンパク質ドメイン

を含み、各ドメインが、アミノ末端(N末端)及びカルボキシ末端(C末端)を有し、且つ、前記融合タンパク質が、ヒトIL-2変異体タンパク質ドメインのC末端が、ペプチド結合を介してペプチドリンカードメインのN末端に融合し、且つIgG Fcタンパク質ドメインのN末端が、ペプチド結合を介してペプチドリンカードメインのC末端に融合するように構成されたものである、

前記医薬組成物。

【請求項12】

バイオマーカーがCD25である、請求項11記載の医薬組成物。

【請求項13】

投薬頻度が、毎週1回から2週間ごとに1回の範囲である、請求項1～12のいずれか1項記載の医薬組成物。

【請求項14】

対象への医薬組成物の投与が、対象において下痢を引き起こさない、請求項1～13のいずれか1項記載の医薬組成物。

【請求項15】

ヒトIL-2変異体タンパク質ドメインが、配列番号2のアミノ酸配列と比較してN88R置換を含む、請求項1～14のいずれか1項記載の医薬組成物。

【請求項 16】

ヒトIL-2変異体タンパク質ドメインが、配列番号2のアミノ酸配列と比較してT3A置換を含む、請求項1～15のいずれか1項記載の医薬組成物。

【請求項 17】

ヒトIL-2変異体タンパク質ドメインが、配列番号2のアミノ酸配列と比較してC125S置換を含む、請求項1～16のいずれか1項記載の医薬組成物。

【請求項 18】

ヒトIL-2変異体タンパク質ドメインが、配列番号2に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項1～17のいずれか1項記載の医薬組成物。

【請求項 19】

ヒトIL-2変異体タンパク質ドメインが、配列番号1又は配列番号3のアミノ酸配列を含む、請求項1～18のいずれか1項記載の医薬組成物。

【請求項 20】

ペプチドリンカードメインが、それぞれ独立してセリン又はグリシンであるアミノ酸残基の配列である、請求項1～19のいずれか1項記載の医薬組成物。

【請求項 21】

ペプチドリンカードメインが15アミノ酸残基である、請求項1～20のいずれか1項記載の医薬組成物。

【請求項 22】

ペプチドリンカードメインが、配列番号6のアミノ酸配列を含む、請求項1～21のいずれか1項記載の医薬組成物。

【請求項 23】

IgG Fcタンパク質ドメインが、IgG1 Fcタンパク質ドメインである、請求項1～22のいずれか1項記載の医薬組成物。

【請求項 24】

IgG Fcタンパク質ドメインが、配列番号7のアミノ酸配列を含む、請求項1～23のいずれか1項記載の医薬組成物。

【請求項 25】

融合タンパク質が、配列番号4又は配列番号5のアミノ酸配列を含む、請求項1～24のいずれか1項記載の医薬組成物。

【請求項 26】

治療有効量が約5 μ g/kg～約250 μ g/kgである、請求項1～25のいずれか1項記載の医薬組成物。

【請求項 27】

自己免疫疾患が、尋常性天疱瘡、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、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、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、強皮症、視神経脊髄炎から成る群から選択される、請求項1～3及び9～26のいずれか1項記載の医薬組成物。

【請求項 28】

対象がヒトである、請求項1～27のいずれか1項記載の医薬組成物。

【請求項 29】

医薬組成物が、皮下投与によって対象に投与される、請求項1～28のいずれか1項記載の医薬組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0121

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0121】

以下、本発明の実施形態を示す。

(1) 自己免疫疾患を処置する方法であって、必要とする対象に、

- a. 配列番号2のアミノ酸配列と比較してD20H、N88I、N88G、N88R、Q126L、及びQ126Fからなる群から選択される置換を含むヒトIL-2変異体タンパク質ドメイン、
- b. ペプチドリンカードメイン、並びに
- c. IgG Fcタンパク質ドメイン

を含む治療有効量の融合タンパク質を含む医薬組成物を少なくとも2用量投与するステップを含み、各ドメインが、アミノ末端(N末端)及びカルボキシ末端(C末端)を有し、融合タンパク質が、ヒトIL-2変異体タンパク質ドメインのC末端が、ペプチド結合を介してペプチドリンカードメインのN末端に融合し、IgG Fcタンパク質ドメインのN末端が、ペプチド結合を介してペプチドリンカードメインのC末端に融合するように構成され、組成物が、毎週1回から毎月1回の投薬頻度で対象に投与される、前記方法。

(2) 対象への医薬組成物の投与が、制御性T細胞(Treg)と従来のT細胞(Tconv)との比を少なくとも0.2に増加させる、(1)に記載の方法。

(3) 医薬組成物が対象に投与されてから5日後に、Treg/Tconv比が少なくとも0.2である、(2)に記載の方法。

(4) 必要とする対象において制御性T細胞の増殖及び/又は活性を増加させる方法であって、対象に、

- a. 配列番号2のアミノ酸配列と比較してD20H、N88I、N88G、N88R、Q126L、及びQ126Fからなる群から選択される置換を含むヒトIL-2変異体タンパク質ドメイン、
- b. ペプチドリンカードメイン、並びに
- c. IgG Fcタンパク質ドメイン

を含む治療有効量の融合タンパク質を含む医薬組成物を少なくとも2用量投与するステップを含み、各ドメインが、アミノ末端(N末端)及びカルボキシ末端(C末端)を有し、融合タンパク質が、ヒトIL-2変異体タンパク質ドメインのC末端が、ペプチド結合を介してペプチドリンカードメインのN末端に融合し、IgG Fcタンパク質ドメインのN末端が、ペプチド結合を介してペプチドリンカードメインのC末端に融合するように構成され、組成物が、毎週1回から毎月1回の投薬頻度で対象に投与される、前記方法。

(5) 対象への医薬組成物の投与が、等モル量のアルデスロイキンを含む組成物と比較して、制御性T細胞の増殖及び/又は活性のより大きな増加をもたらす、(4)に記載の方法。

(6) 対象への医薬組成物の投与が、医薬組成物による処置前の対象における制御性T細胞のレベルと比較して、制御性T細胞のレベルを少なくとも2倍増加させる、(4)に記載の方法。

(7) 対象への医薬組成物の投与が、従来のT細胞又はCD8+T細胞の増殖を増加させない、(4)に記載の方法。

(8) 対象への医薬組成物の投与が、制御性T細胞におけるCD25、FOXP3、CTLA-4、ICOS、及びCD39からなる群から選択されるバイオマーカーのレベルを増加させる、(4)に記載の方法。

(9) 自己免疫疾患の処置を必要とする対象において、自己免疫疾患の処置に十分なレベルで、制御性T細胞(Treg)と従来のT細胞(Tconv)との比を維持する方法であって、対象に

- a. 配列番号2のアミノ酸配列と比較してD20H、N88I、N88G、N88R、Q126L、及びQ126Fからなる群から選択される置換を含むヒトIL-2変異体タンパク質ドメイン、
- b. ペプチドリンカードメイン、並びに
- c. IgG Fcタンパク質ドメイン

を含む治療有効量の融合タンパク質を含む医薬組成物を少なくとも2用量投与するステップを含み、各ドメインが、アミノ末端(N末端)及びカルボキシ末端(C末端)を有し、融合タ

ンパク質が、ヒトIL-2変異体タンパク質ドメインのC末端が、ペプチド結合を介してペプチドリンカードメインのN末端に融合し、IgG Fcタンパク質ドメインのN末端が、ペプチド結合を介してペプチドリンカードメインのC末端に融合するように構成され、組成物が、毎週1回から毎月1回の投薬頻度で対象に投与される、前記方法。

(10) 医薬組成物が対象に投与されてから5日後に、Treg/Tconv比が少なくとも0.2である、(9)に記載の方法。

(11) 自己免疫疾患を処置する方法であって、

(i) 必要とする対象に、

a. 配列番号2のアミノ酸配列と比較してD20H、N88I、N88G、N88R、Q126L、及びQ126Fからなる群から選択される置換を含むヒトIL-2変異体タンパク質ドメイン、

b. ペプチドリンカードメイン、並びに

c. IgG Fcタンパク質ドメイン

を含む治療有効量の融合タンパク質を含む医薬組成物の第1の用量を投与するステップであって、各ドメインが、アミノ末端(N末端)及びカルボキシ末端(C末端)を有し、融合タンパク質が、ヒトIL-2変異体タンパク質ドメインのC末端が、ペプチド結合を介してペプチドリンカードメインのN末端に融合し、IgG Fcタンパク質ドメインのN末端が、ペプチド結合を介してペプチドリンカードメインのC末端に融合するように構成されるステップ、

(ii) 第1の用量を対象に投与した後に対象から得られたサンプル中のバイオマーカーの発現を測定して、バイオマーカーのピークレベルを決定するステップであって、バイオマーカーが、CD25、FOXP3、CTLA-4、ICOS、及びCD39からなる群から選択されるステップ、並びに

(iii) 少なくとも1つのバイオマーカーのレベルがバイオマーカーのピークレベルと比較して少なくとも10%低下したときに、治療有効量の医薬組成物の第2の用量を対象に投与するステップ

を含む、前記方法。

(12) バイオマーカーがCD25である、(11)に記載の方法。

(13) 投薬頻度が、毎週1回から2週間ごとに1回の範囲である、(1)~(12)のいずれか1に記載の方法。

(14) 対象への医薬組成物の投与が、対象において下痢を引き起こさない、(1)~(13)のいずれか1に記載の方法。

(15) ヒトIL-2変異体タンパク質ドメインが、配列番号2のアミノ酸配列と比較してN88R置換を含む、(1)~(14)のいずれか1に記載の方法。

(16) ヒトIL-2変異体タンパク質ドメインが、配列番号2のアミノ酸配列と比較してT3A置換を含む、(1)~(15)のいずれか1に記載の方法。

(17) ヒトIL-2変異体タンパク質ドメインが、配列番号2のアミノ酸配列と比較してC125S置換を含む、(1)~(16)のいずれか1に記載の方法。

(18) ヒトIL-2変異体タンパク質ドメインが、配列番号2に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、(1)~(17)のいずれか1に記載の方法。

(19) ヒトIL-2変異体タンパク質ドメインが、配列番号1又は配列番号3のアミノ酸配列を含む、(1)~(18)のいずれか1に記載の方法。

(20) ペプチドリンカードメインが、それぞれ独立してセリン又はグリシンであるアミノ酸残基の配列である、(1)~(19)のいずれか1に記載の方法。

(21) ペプチドリンカードメインが15アミノ酸残基である、(1)~(20)のいずれか1に記載の方法。

(22) ペプチドリンカードメインが、配列番号6のアミノ酸配列を含む、(1)~(21)のいずれか1に記載の方法。

(23) IgG Fcタンパク質ドメインが、IgG1 Fcタンパク質ドメインである、(1)~(22)のいずれか1に記載の方法。

(24) IgG Fcタンパク質ドメインが、配列番号7のアミノ酸配列を含む、(1)~(2

3)のいずれか1に記載の方法。

(25)融合タンパク質が、配列番号4又は配列番号5のアミノ酸配列を含む、(1)~

(24)のいずれか1に記載の方法。

(26)治療有効量が約5 μ g/kg~約250 μ g/kgである、(1)~(25)のいずれか1に
記載の方法。

(27)自己免疫疾患が、尋常性天疱瘡、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、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、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、強皮症、視
神経脊髄炎からなる群から選択される、(1)~(3)及び(9)~(26)のいずれか
1に記載の方法。

(28)対象がヒトである、(1)~(27)のいずれか1に記載の方法。

(29)医薬組成物が、皮下投与によって対象に投与される、(1)~(28)のいずれ
か1に記載の方法。

以下の実施例は、本発明の様々な実施形態を例証する目的で示されており、いずれの形
式であっても本発明を限定することを意図しない。本実施例は、本明細書に記載される方
法とともに、現在好ましい実施形態の代表例であり、例示であり、本発明の範囲に対する
限定として意図されない。特許請求の範囲によって定義される本発明の精神の範囲内に包
含されるその中の変更及び他の使用は、当業者に想起される。