

【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1年6月6日(2019.6.6)

【公表番号】特表2018-512151(P2018-512151A)

【公表日】平成30年5月17日(2018.5.17)

【年通号数】公開・登録公報2018-018

【出願番号】特願2017-553119(P2017-553119)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)  
 C 0 7 K 14/55 (2006.01)  
 C 0 7 K 19/00 (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)  
 C 1 2 N 5/0783 (2010.01)  
 C 1 2 N 1/15 (2006.01)  
 C 1 2 N 1/19 (2006.01)  
 C 0 7 K 16/46 (2006.01)  
 C 1 2 P 21/08 (2006.01)  
 C 0 7 K 16/24 (2006.01)  
 A 6 1 K 38/20 (2006.01)  
 A 6 1 K 39/395 (2006.01)  
 A 6 1 P 29/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 37/06 (2006.01)  
 A 6 1 P 3/10 (2006.01)  
 A 6 1 P 25/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 19/02 (2006.01)  
 A 6 1 P 17/14 (2006.01)  
 A 6 1 P 9/10 (2006.01)  
 A 6 1 P 17/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 17/06 (2006.01)  
 A 6 1 P 15/06 (2006.01)  
 A 6 1 P 37/08 (2006.01)  
 A 6 1 P 11/06 (2006.01)  
 A 6 1 P 1/04 (2006.01)  
 G 0 1 N 33/68 (2006.01)  
 G 0 1 N 33/49 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/00 A  
 C 0 7 K 14/55 Z N A  
 C 0 7 K 19/00  
 C 1 2 N 1/21  
 C 1 2 N 5/10  
 C 1 2 P 21/02 C  
 C 1 2 N 5/0783  
 C 1 2 N 1/15  
 C 1 2 N 1/19  
 C 0 7 K 16/46  
 C 1 2 P 21/08

C 0 7 K	16/24	
A 6 1 K	38/20	
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	17/14	
A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	15/06	
A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	1/04	
G 0 1 N	33/68	
G 0 1 N	33/49	A
G 0 1 N	33/49	X

## 【手続補正書】

【提出日】平成31年4月26日(2019.4.26)

## 【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】

配列番号1に記載されるアミノ酸配列と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含むヒトインターロイキン-2(IL-2)変異タンパク質であって、L12G、L12K、L12Q、L12S、Q13G、E15A、E15G、E15S、H16A、H16D、H16G、H16K、H16M、H16N、H16R、H16S、H16T、H16V、H16Y、L19A、L19D、L19E、L19G、L19N、L19R、L19S、L19T、L19V、D20A、D20E、D20F、D20G、D20T、D20W、M23R、R81A、R81G、R81S、R81T、D84A、D84E、D84G、D84I、D84M、D84Q、D84R、D84S、D84T、S87R、N88A、N88D、N88E、N88F、N88G、N88M、N88R、N88S、N88V、N88W、V91D、V91E、V91G、V91S、I92K、I92R、及びE95Gから選択される少なくとも1つの変異を有し、インビトロアッセイ及びヒト化マウス(CD34+造血幹細胞で再構成されたNSGマウス)の両方において、その他のT細胞またはNK細胞と比較して制御性T細胞を優先的に刺激する、ヒトIL-2変異タンパク質。

【請求項2】

前記変異タンパク質のアミノ酸配列が、C125AならびにL12G、L12K、L12Q、L12S、Q13G、E15A、E15G、E15S、H16A、H16D、H16G、H16K、H16M、H16N、H16R、H16S、H16T、H16V、H16Y、L19A、L19D、L19E、L19G、L19N、L19R、L19S、L19T、L19V、D20A、D20E、D20F、D20G、D20T、D20W、M23R、R81A、R81G、R81S、R81T、D84A、D84E、D84G、D8

4 I、D 8 4 M、D 8 4 Q、D 8 4 R、D 8 4 S、D 8 4 T、S 8 7 R、N 8 8 A、N 8 8 D、N 8 8 E、N 8 8 F、N 8 8 G、N 8 8 M、N 8 8 R、N 8 8 S、N 8 8 V、N 8 8 W、V 9 1 D、V 9 1 E、V 9 1 G、V 9 1 S、I 9 2 K、I 9 2 R、及び E 9 5 G から選択される 1 つの位置においてのみ、配列番号 1 に記載されるアミノ酸配列とは異なる、請求項 1 に記載のヒト I L - 2 変異タンパク質。

【請求項 3】

F c 及び請求項 1 又は 2 に記載のヒト I L - 2 変異タンパク質を含む、F c 融合タンパク質。

【請求項 4】

前記 F c が、ヒト I g G 1 F c である、請求項 3 に記載の F c 融合タンパク質。

【請求項 5】

前記ヒト I g G 1 F c が、前記 F c のエフェクター機能を変化させる 1 つ以上の変異を含み、前記ヒト I g G 1 が、N 2 9 7 に置換を含む、請求項 4 に記載の F c 融合タンパク質。

【請求項 6】

前記ヒト I g G F c の C 末端リジンの置換または欠失を含む、請求項 4 又は 5 に記載の F c 融合タンパク質。

【請求項 7】

リンカーが、前記タンパク質の前記 F c とヒト I L - 2 変異タンパク質部分とを接続し、前記リンカーが、G G G G S (配列番号 5)、G G N G T (配列番号 6)、又は、Y G N G T (配列番号 7) である、請求項 3 ~ 6 のいずれかに記載の F c 融合タンパク質。

【請求項 8】

前記 I L - 2 変異タンパク質が、哺乳動物細胞中で発現される場合、前記 F c 融合タンパク質のグリコシル化を変化させるアミノ酸の付加、置換、または欠失をさらに含む、請求項 3 ~ 7 のいずれかに記載の F c 融合タンパク質。

【請求項 9】

前記 I L - 2 変異タンパク質が、T 3 置換又は S 5 変異を含む、請求項 8 に記載の F c 融合タンパク質。

【請求項 10】

前記 F c 融合タンパク質が、F c 二量体を含む、請求項 3 ~ 9 のいずれかに記載の F c 融合タンパク質。

【請求項 11】

前記 F c 融合タンパク質が、2 つの I L - 2 変異タンパク質又は単一の I L - 2 変異タンパク質を含む、請求項 10 に記載の F c 融合タンパク質。

【請求項 12】

請求項 1 又は 2 に記載のヒト I L - 2 変異タンパク質をコードする、単離核酸。

【請求項 13】

抗体の F c 部分及び請求項 1 又は 2 に記載のヒト I L - 2 変異タンパク質をコードする、単離核酸。

【請求項 14】

前記 F c が、ヒト I g G 1 F c である、請求項 13 に記載の単離核酸。

【請求項 15】

前記ヒト I g G 1 F c が、前記 F c のエフェクター機能を変化させる 1 つ以上の変異を含み、前記ヒト I g G 1 が、N 2 9 7 に置換を含む、請求項 14 に記載の単離核酸。

【請求項 16】

前記ヒト I g G F c の C 末端リジンの置換または欠失をコードする、請求項 14 又は 15 に記載の単離核酸。

【請求項 17】

抗体の前記 F c 部分と前記ヒト I L - 2 変異タンパク質とを接続するリンカーをさらにコードし、前記リンカーが、G G G G S (配列番号 5)、G G N G T (配列番号 6)、又

は Y G N G T (配列番号 7) である、請求項 13 ~ 16 のいずれかに記載の単離核酸。

【請求項 18】

前記 IL - 2 変異タンパク質が、哺乳動物細胞中で発現される場合、前記 IL - 2 変異タンパク質を含むタンパク質のグリコシル化を変化させるアミノ酸の付加、置換、または欠失をさらに含む、請求項 13 ~ 17 のいずれかに記載の単離核酸。

【請求項 19】

前記 IL - 2 変異タンパク質が、T3 置換又は S5 変異を含む、請求項 18 に記載の単離核酸。

【請求項 20】

プロモーターに作動可能に連結される請求項 12 ~ 19 のいずれかに記載の単離核酸を含む、発現ベクター。

【請求項 21】

請求項 12 ~ 19 のいずれかに記載の単離核酸を含む、宿主細胞。

【請求項 22】

前記単離核酸が、プロモーターに作動可能に連結される、請求項 21 に記載の宿主細胞。

【請求項 23】

ヒト IL - 2 変異タンパク質の作製方法であって、前記プロモーターが発現される条件下で請求項 22 に記載の宿主細胞を培養することと、前記培養物から前記ヒト IL - 2 変異タンパク質を採取することを含む、方法。

【請求項 24】

Fc 融合タンパク質の作製方法であって、前記プロモーターが発現される条件下で請求項 22 に記載の宿主細胞を培養することと、前記培養物から前記 Fc 融合タンパク質を採取することを含む、方法。

【請求項 25】

T 細胞集団内における非制御性 T 細胞に対する制御性 T 細胞 (Treg) の比率の増加方法であって、T 細胞集団を有効量の請求項 1 又は 2 に記載のヒト IL - 2 変異タンパク質 又は請求項 3 ~ 11 のいずれかに記載の Fc 融合タンパク質と接触させることを含む、方法。

【請求項 26】

CD3 + FoxP3 - 細胞に対する CD3 + FoxP3 + 細胞の比率が増加する、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 27】

対象の末梢血中における非制御性 T 細胞に対する制御性 T 細胞 (Treg) の比率を増加させるための 医薬組成物であって、有効量の請求項 1 又は 2 に記載のヒト IL - 2 変異タンパク質 又は請求項 3 ~ 11 のいずれかに記載の Fc 融合タンパク質を含む、医薬組成物。

【請求項 28】

CD3 + FoxP3 - 細胞に対する CD3 + FoxP3 + 細胞の比率が増加する、請求項 27 に記載の 医薬組成物。

【請求項 29】

対象の前記末梢血中におけるナチュラルキラー (NK) 細胞に対する制御性 T 細胞 (Treg) の比率を増加させるための 医薬組成物であって、有効量の請求項 1 又は 2 に記載のヒト IL - 2 変異タンパク質 又は請求項 3 ~ 11 のいずれかに記載の Fc 融合タンパク質を含む、医薬組成物。

【請求項 30】

CD56 及び / または CD16 を発現する CD3 - CD19 - リンパ球に対する CD3 + FoxP3 + 細胞の比率が増加する、請求項 29 に記載の 医薬組成物。

【請求項 31】

炎症性疾患または自己免疫疾患を有する対象 を治療するための医薬組成物であって、治

療有効量の請求項 1 又は 2 に記載の IL - 2 変異タンパク質又は請求項 3 ~ 9 のいずれかに記載の Fc 融合タンパク質を含む、医薬組成物。

【請求項 3 2】

前記炎症性疾患または自己免疫疾患が、ループス、移植片対宿主病、C 型肝炎誘発性血管炎、I 型糖尿病、II 型糖尿病、多発性硬化症、関節リウマチ、円形脱毛症、アテローム性動脈硬化症、乾癬、器官移植片拒絶、シェーグレン症候群、ベーチェット病、自然流産、アトピー性疾患、喘息、または炎症性腸疾患である、請求項 3 1 に記載の 医薬組成物。

【請求項 3 3】

Fc 融合タンパク質であって、前記 Fc 融合タンパク質のアミノ酸配列が、図 2 4 に示されるヒト IL - 2 変異タンパク質融合タンパク質のアミノ酸配列と少なくとも 90% 同一である、前記 Fc 融合タンパク質。

【請求項 3 4】

対象における炎症状態または自己免疫状態の 処置するための医薬組成物 であって、有効量の請求項 3 3 に記載の Fc 融合タンパク質を含む、医薬組成物。

【請求項 3 5】

前記炎症状態または自己免疫状態が、ループス、移植片対宿主病、C 型肝炎誘発性血管炎、I 型糖尿病、II 型糖尿病、多発性硬化症、関節リウマチ、円形脱毛症、アテローム性動脈硬化症、乾癬、器官移植片拒絶、シェーグレン症候群、ベーチェット病、自然流産、アトピー性疾患、喘息、または炎症性腸疾患である、請求項 3 4 に記載の 医薬組成物。