

【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】平成22年7月1日(2010.7.1)

【公表番号】特表2009-539412(P2009-539412A)

【公表日】平成21年11月19日(2009.11.19)

【年通号数】公開・登録公報2009-046

【出願番号】特願2009-515614(P2009-515614)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 0 7 K 14/705 (2006.01)

C 0 7 K 19/00 (2006.01)

C 0 7 K 16/18 (2006.01)

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

A 6 1 K 38/55 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 K 41/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 K 31/7105 (2006.01)

A 6 1 K 31/713 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/00 A

C 0 7 K 14/705 Z N A

C 0 7 K 19/00

C 0 7 K 16/18

C 0 7 K 16/28

A 6 1 K 37/64

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 41/00

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 39/395 P

A 6 1 K 37/02

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 K 39/395 E

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 K 31/7105

A 6 1 K 31/713

【手続補正書】

【提出日】平成22年5月13日(2010.5.13)

【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】

多量体であって、以下：

a) 以下：

i) 多量体化ドメインに対し直接的もしくはリンカーを介して間接的に連結された、HER1 レセプターに由来する全長細胞外ドメイン (ECD) を含むキメラポリペプチド、または

ii) 多量体化ドメインに対し直接的もしくはリンカーを介して間接的に連結された、HER1、HER2、HER3 または HER4 レセプターに由来する細胞外ドメイン (ECD) の全長より短い部分を含むキメラポリペプチドであって、該 ECD は、少なくとも、該レセプターのリガンドに結合するために十分なサブドメイン I および／もしくは I I I の部分と、細胞表面レセプターと二量体化するのに十分なサブドメイン I I の部分を含めた ECD の十分な部分とを含み、該キメラポリペプチドにおける該 ECD が HER2 レセプターに由来するものではない場合には、該 ECD はまた、細胞表面レセプターとの二量体化を達成するために十分なサブドメイン I V のモジュール 2 ～ 5 の部分もしくは全体を含めたドメイン I V の全体もしくは一部分も含む、キメラポリペプチドのいずれかから選択される第一のキメラポリペプチドと；

b) 多量体化ドメインに対して直接的もしくはリンカーを介して間接的に連結され、かつ、少なくとも、リガンドに結合するため、および／もしくは、細胞表面レセプターと二量体化するために十分な細胞表面タンパク質の ECD の部分を含む、第二のキメラポリペプチドと

を含み、該第一のキメラポリペプチドおよび該第二のキメラポリペプチドにおける該多量体化ドメインは、相補的であるかまたは同じであり、ただし、該第一のキメラポリペプチドが全長 HER1 ECD である場合、該第二のキメラポリペプチドは、HER2 に由来する ECD を含まないか、または、含む場合には、該 HER2 ECD が全長より短くかつ、該レセプターの二量体化に十分な部分が、二量体化を達成するために十分なドメイン I V の部分を含み、それにより：

該キメラポリペプチドが多量体を形成し；そして

結果として生じる該多量体が、該第一のキメラポリペプチドもしくはそのホモ二量体と比べて追加されたリガンドに対して結合するか、そして／または、該第一のキメラポリペプチドもしくはそのホモ二量体よりも多くの細胞表面レセプターと二量体化する、多量体。

【請求項 2】

前記第一のキメラポリペプチドおよび前記第二のキメラポリペプチドの一方もしくは両方の ECD が、ハイブリッド ECD であり、該ハイブリッド ECD が、少なくとも 2 つの異なる細胞表面レセプターの ECD に由来するサブドメインを含む、請求項 1 に記載の多量体。

【請求項 3】

前記第一のキメラポリペプチドにおける ECD が、HER1 に由来し、そして前記前記第二のキメラポリペプチドにおける ECD が、HER3 に由来するものである、請求項 1 に記載の多量体。

【請求項 4】

前記第二のキメラポリペプチドの ECD ドメインが、全長 ECD を含むか；または

前記第二のキメラポリペプチドが、全長より短い ECD を含み、かつ、細胞表面レセプターと二量体化するために十分な ECD の部分を含む、請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載の多量体。

【請求項 5】

前記第二のキメラポリペプチドの E C D ドメインが、少なくとも、そのリガンドに結合するため、および、細胞表面レセプターと二量体化するために十分な、サブドメイン I、I I および I I I の部分を含むか；または

前記第二のキメラポリペプチドが、全長より短い E C D を含み、かつ、そのリガンドに結合するために十分なドメイン I および I I I の部分を含む、請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載の多量体。

【請求項 6】

前記多量体化ドメインが、免疫グロブリン定常領域 (F c)、ロイシンジッパー、相補的疎水性領域、相補的親水性領域、適合性のタンパク質-タンパク質相互作用ドメイン、2 分子間で分子間ジスルフィド結合を形成する遊離チオール、ならびに安定な多量体を形成する、腔内の隆起部および同一もしくは類似の大きさの代償性の腔、の中から選択される、請求項 1 ～ 5 のいずれかに記載の多量体。

【請求項 7】

前記多量体化ドメインが、F c ドメイン、または、多量体化を達成するその改変体である、請求項 1 ～ 5 のいずれかに記載の多量体。

【請求項 8】

前記 F c ドメインが、I g G、I g M または I g E に由来する、請求項 7 に記載の多量体。

【請求項 9】

ヘテロ二量体である請求項 1 ～ 8 のいずれかに記載の多量体であって、該ヘテロ二量体は、前記構成要素であるキメラポリペプチドを背中合わせの立体配置で含み、それによって、各キメラポリペプチドにおける E C D が、細胞表面レセプターとの二量体化に利用可能である、多量体。

【請求項 10】

前記第一のキメラポリペプチドが、配列番号 1 2 (H F 1 0 0) に示される H E R 1 - 6 2 1 および配列番号 3 4 に示される H F 1 2 0 から選択される E C D を含み；そして前記第二のキメラポリペプチドが、配列番号 2 6 (H F 3 0 0) に示される H E R 3 - 6 2 1 を含む、請求項 1 ～ 9 のいずれかに記載の多量体。

【請求項 11】

ヘテロ多量体であって、以下：

H E R 1 レセプターに由来する細胞外ドメイン (E C D)；および

サブドメイン I、I I および I I I、ならびにサブドメイン I V の一部分を含むが、サブドメイン I V の全体は含まない、H E R 3 または H E R 4 レセプターに由来する E C D であって、ここでサブドメイン I V の一部が少なくともモジュール 1 を含む、E C D、を含む、ヘテロ多量体。

【請求項 12】

請求項 1 ～ 1 1 のいずれかに記載の多量体であって：

前記 E C D が、リガンド結合または他の活性を変化させるように改変されていないか；
または

前記 E C D が改変された E C D であり、ここで該改変が、非改変 E C D もしくは該非改変 E C D を含む全長レセプターと比べて、該 E C D もしくは該 E C D を含む全長レセプターのリガンド結合もしくは他の活性を変化させる、
多量体。

【請求項 13】

二量体である、請求項 1 ～ 1 2 のいずれかに記載の多量体。

【請求項 14】

H e r 1 / F c ホモ二量体または H e r 3 / F c ホモ二量体である、請求項 1 に記載の多量体。

【請求項 15】

2 以上のキメラポリペプチドを含むヘテロ多量体であって、ここで：

第一のキメラポリペプチドが、配列番号 10 に示される H E R 1 - 5 0 1、配列番号 12 に示される H E R 1 - 6 2 1、配列番号 4 1 4 のアミノ酸 2 5 ~ 6 4 5 に示される H E R 1 E C D および配列番号 3 4 に示される H F 1 2 0 から選択される E C D；または、リガンド結合および／もしくはレセプター二量体化に十分な部分、ならびにその対立遺伝子改変体および種改変体を含み；そして

第二のキメラポリペプチドが、H E R 3 - 5 0 0（配列番号 2 0）、P 8 5 H E R 3（配列番号 2 2）、H E R 3 - 5 1 9（配列番号 2 4）、H E R 3 - 6 2 1（配列番号 2 6）、H E R 4 - 4 8 5（配列番号 2 8）、H E R 4 - 5 2 2（配列番号 3 0）、H E R 4 - 6 5 0（配列番号 3 2）、H E R 3 - i n t 1 0（配列番号 1 4 6 のアミノ酸 2 0 ~ 4 0 3 に対応する）および H E R 3 - i n t 1 1（配列番号 1 4 8 のアミノ酸 2 0 ~ 4 2 5 に対応する）から選択される E C D；または、リガンド結合および／もしくはレセプター二量体化に十分な部分、ならびにその対立遺伝子改変体および種改変体を含み；そして

各々のキメラポリペプチドが、多量体化ドメインに対して直接的またはリンカーを介して間接的に連結される、

ヘテロ多量体。

【請求項 1 6】

請求項 1 ~ 1 5 のいずれかに記載の多量体をコードする核酸配列を含む核酸分子；該核酸分子を含むベクター；または該核酸分子またはベクターを含む単離細胞。

【請求項 1 7】

請求項 1 ~ 1 5 のいずれかに記載の多量体、または請求項 1 6 に記載の核酸分子もしくは細胞を含む、医薬組成物。

【請求項 1 8】

癌、炎症性疾患、新脈管形成疾患または過増殖性疾患を治療するための、請求項 1 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 9】

ヘテロ多量体とホモ多量体との混合物を含む組成物であって、該ヘテロ多量体は、H E R 1 に由来する E C D もしくはその部分と、H E R 3 に由来する別の E C D もしくはその部分とを含み、該ホモ多量体は、H E R 1 に由来する E C D もしくはその部分、または、H E R 3 に由来する E C D もしくはその部分を含む、組成物。

【請求項 2 0】

癌、炎症性疾患、新脈管形成疾患または過増殖性疾患を治療するための、請求項 1 9 に記載の組成物。