

【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11月5日(2020.11.5)

【公表番号】特表2020-501508(P2020-501508A)

【公表日】令和2年1月23日(2020.1.23)

【年通号数】公開・登録公報2020-003

【出願番号】特願2019-513820(P2019-513820)

【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	14/725	(2006.01)
C 0 7 K	14/62	(2006.01)
C 0 7 K	14/575	(2006.01)
C 1 2 N	15/13	(2006.01)
C 1 2 N	15/12	(2006.01)
C 1 2 N	1/15	(2006.01)
C 1 2 N	1/19	(2006.01)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)
C 1 2 P	21/08	(2006.01)
C 1 2 P	21/02	(2006.01)
A 6 1 K	38/02	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	8/64	(2006.01)
A 6 1 P	37/06	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/02	(2006.01)
A 6 1 P	17/06	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
C 1 2 N	15/16	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/62	Z N A Z
C 0 7 K	19/00	
C 0 7 K	16/00	
C 0 7 K	14/725	
C 0 7 K	14/62	
C 0 7 K	14/575	
C 1 2 N	15/13	
C 1 2 N	15/12	
C 1 2 N	1/15	
C 1 2 N	1/19	
C 1 2 N	5/10	
C 1 2 P	21/08	
C 1 2 P	21/02	C
A 6 1 K	38/02	
A 6 1 K	39/395	N

A 6 1 K	8/64
A 6 1 P	37/06
A 6 1 P	19/02
A 6 1 P	29/00
	1 0 1
A 6 1 P	37/02
A 6 1 P	17/06
A 6 1 P	1/04
A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	3/10
C 1 2 N	15/16

**【手続補正書】**

【提出日】令和2年9月15日(2020.9.15)

**【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】**

エフェクタードメインの少なくとも第1、第2、第3および第4のコピーを含むタンパク質多量体であって、前記多量体が、会合して一緒になる第1、第2、第3および第4の自己会合性四量体化ドメイン(TD)によって多量体化しており、各四量体化ドメインが、前記エフェクタードメインの1つまたは複数のコピーを含む各々の操作されたポリペプチドによって構成されており、

(i) 各TDはp53 TDまたはそのホモログもしくはオルソログであり、

(ii) 前記エフェクタードメインは抗体可変ドメインであり、および

(iii) 前記多量体は真核細胞からの細胞外分泌によって得られ、前記多量体は真核細胞のグリコシル化を含む、多量体。

**【請求項2】**

前記真核細胞が哺乳動物細胞であり、場合により、CHO、HEK293またはCos細胞である、請求項1に記載の多量体。

**【請求項3】**

(i) 前記多量体が前記可変ドメインの四量体または八量体を含み、かつ/または

(ii) 前記可変ドメインが抗体単一可変ドメインである、請求項1~2のいずれか1項に記載の多量体。

**【請求項4】**

前記多量体が、前記可変ドメインの第1および第2のコピーを含む、操作されたポリペプチドの第1、第2、第3および第4の同一のコピーを含み、前記ポリペプチドが、N末端からC末端の方向に、(i)前記第1のコピー-TD-前記第2のコピー；(ii)TD-ならびに前記第1および第2のコピー；または(iii)前記第1および第2のコピー-TDを含む、請求項1~3のいずれか1項に記載の多量体。

**【請求項5】**

前記多量体が、

(i) 4つの、但し、4つより多くないTDおよび4、8、12または16の、但し、それぞれ前記の4、8、12または16より多くないコピーの前記可変ドメインを含み、場合により、前記TDが同一であり、

(ii) 前記操作されたポリペプチドの第1、第2、第3および第4の同一のコピーを含み、前記ポリペプチドが、前記TD、および、1つの、但し、1つより多くない、2つの、但し、2つより多くない、またはそれより多くのコピーの前記可変ドメインを含み、

(i i i) たった 1 種の前記操作されたポリペプチドを含み、前記多量体が 90 % より高い純度で得ることができ、

(i v) 前記操作されたポリペプチドのコピーからなる、または

(v) 抗原結合について二特異的である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の多量体。

#### 【請求項 6】

前記操作されたポリペプチドが、第 2 の種類のタンパク質ドメインの 1 つまたは複数のコピーを含み、前記第 2 の種類のタンパク質ドメインが前記可変ドメインとは異なり、前記第 2 のドメインが免疫グロブリンスーパーファミリードメインである、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の多量体。

#### 【請求項 7】

前記 T D が配列番号 10 もしくは 126 に同一またはそれに対して少なくとも 80 % 同一のアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の多量体。

#### 【請求項 8】

前記多量体が、レオプロ（商標）；アブシキシマブ；リツキサン（商標）；リツキシマブ；ゼナパックス（商標）；ダクリズマブ；シムレクト（商標）；バシリキシマブ；シナジス（商標）；パリビズマブ；レミケード（商標）；インフリキシマブ；ハーセプチン（商標）；マイロターグ（商標）；ゲムツズマブ；キャンパス（商標）；アレムツズマブ；ゼヴァリン（商標）；イブリツモマブ；ヒュミラ（商標）；アダリムマブ；ゾレア（商標）；オマリズマブ；ベキサー（商標）；トシツモマブ；ラブティバ（商標）；エファリズマブ；アービタックス（商標）；セツキシマブ；アバスチン（商標）；ベバシズマブ；タイサブリ（商標）；ナタリズマブ；アクテムラ（商標）；トシリズマブ；ベクティビックス（商標）；パニツムマブ；ルセンティス（商標）；ラニビズマブ；ソリリス（商標）；エクリズマブ；シムジア（商標）；セルトリズマブ；シンポニー（商標）；ゴリムマブ；イラリス（商標）；カナキヌマブ；ステラーラ（商標）；ウステキヌマブ；アーゼラ（商標）；オファツムマブ；プロリア（商標）；デノスマブ；ヌマックス（商標）；モタビズマブ；アブスラックス（商標）；ラキシバクマブ；ベンリスタ（商標）；ベリムマブ；ヤーボイ（商標）；イピリムマブ；アドセトリス（商標）；ブレンツキシマブ；ベドチン（商標）；パージェタ（商標）；ペルツズマブ；カドサイラ（商標）；アド・トラスツズマブ；キイトルーダ（商標）、オプジー（商標）、ガザイバ（商標）およびオビヌツズマブからなる群から選択される抗体の抗原結合部位の四量体または八量体を含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の多量体。

#### 【請求項 9】

(a) 水溶液中で可溶性である、抗体单一可変ドメインの四量体または八量体、または、(b) H E K 2 9 3 細胞によって細胞外に発現可能である、抗体可変ドメインの四量体または八量体であって、前記四量体または八量体が請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の多量体である、抗体可変ドメインの四量体または八量体。

#### 【請求項 10】

請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の多量体、四量体もしくは八量体、ならびに、薬学的に許容される担体、希釈剤もしくは医薬品添加物、または、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の前記多量体、四量体もしくは八量体を含む化粧品、食料品、飲料、洗浄用製品、洗浄剤、を含む医薬組成物。

#### 【請求項 11】

前記操作されたポリペプチド、または、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の多量体、四量体もしくは八量体の単量体であって、場合により、N 末端から C 末端の方向に、

(a) 抗体 V 1 - 抗体 C H 1 - 場合により存在するリンカー - T D を含み、

(i) V 1 が V H であり、または

(i i) V 1 が V L であり、

または

(b) 抗体 V 1 - 場合により存在する抗体 C H 1 - 抗体 F c - 場合により存在するリンカ - - T D を含み、

( i ) V 1 が V H であり、または  
( i i ) V 1 が V L であり、

または

( c ) 抗体 V 1 - 抗体 C L - 場合により存在するリンカー - T D を含み、  
( i ) V 1 が V H であり、または  
( i i ) V 1 が V L である、

前記ポリペプチド。

**【請求項 1 2】**

核酸を含む発現ベクターであって、前記核酸が請求項 1 1 に記載の前記操作されたポリペプチドをコードしており、真核宿主細胞中で前記ポリペプチドを発現するための前記発現ベクター。

**【請求項 1 3】**

分泌された多量体を製造するためのタンパク質多量体の製造方法における請求項 1 2 に記載のベクターの使用であって、前記方法が前記ベクターを含む真核細胞から前記多量体を分泌させることを含む使用。

**【請求項 1 4】**

各多量体がたった 1 種の前記操作されたポリペプチドを含み、90 % より高い純度で前記多量体を製造するための前記使用である、請求項 1 3 に記載の使用。

**【請求項 1 5】**

( i ) 請求項 1 1 に記載の前記操作されたポリペプチドをコードする真核細胞株、および ( i i ) 請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に定義される多量体、四量体または八量体を含む混合物であって、前記細胞株が前記細胞の分泌産物を含む培地中にあり、前記分泌産物が前記多量体、四量体または八量体を含む、混合物。

**【請求項 1 6】**

医療用途のための、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の前記多量体、四量体または八量体。

**【請求項 1 7】**

請求項 1 2 に記載の前記ベクターを含む真核宿主細胞であって、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の前記多量体、四量体もしくは八量体、または、請求項 1 1 に記載の前記ポリペプチドの、分泌発現のために好適である前記細胞。