

【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 3 年 12 月 23 日 (2021.12.23)

【公表番号】特表 2021-511013 (P2021-511013A)

【公表日】令和 3 年 5 月 6 日 (2021.5.6)

【年通号数】公開・登録公報 2021-021

【出願番号】特願 2020-532877 (P2020-532877)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/62 (2006.01)

C 0 7 K 19/00 (2006.01)

C 1 2 N 9/78 (2006.01)

C 0 7 K 16/30 (2006.01)

C 0 7 K 16/18 (2006.01)

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

C 1 2 N 15/12 (2006.01)

C 1 2 N 15/13 (2006.01)

C 1 2 N 15/63 (2006.01)

C 1 2 N 1/15 (2006.01)

C 1 2 N 1/19 (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 15/55 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 41/00 (2020.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/513 (2006.01)

A 6 1 K 38/43 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 47/68 (2017.01)

A 6 1 K 47/65 (2017.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/62 Z

C 0 7 K 19/00 Z N A

C 1 2 N 9/78

C 0 7 K 16/30

C 0 7 K 16/18

C 0 7 K 16/28

C 1 2 N 15/12

C 1 2 N 15/13

C 1 2 N 15/63 Z

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 5/10

C 1 2 P 21/02 C

C 1 2 N 15/55

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 P	43/00	1 2 3
A 6 1 K	41/00	
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	31/513	
A 6 1 K	38/43	
A 6 1 K	39/395	D
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 K	39/395	C
A 6 1 K	39/395	L
A 6 1 K	39/395	E
A 6 1 K	39/395	T
A 6 1 K	47/68	
A 6 1 K	47/65	

【手続補正書】

【提出日】 令和3年11月5日 (2021.11.5)

【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】

式 I 又は式 I I を含む融合タンパク質であって、

式 I は、 $N-(L)n-C$ であり、

式 I I は、 $C-(L)n-N$ であり、

前記式中、Nは、シングルドメイン抗体 (s d A b) 又はその機能的変異体であり、Lはペプチドリンカーであり、nは0～50であり、Cは、シトシンデアミナーゼ (C D) タンパク質又はその機能的変異体である融合タンパク質。

【請求項 2】

nが0、1又は2である請求項 1 に記載の融合タンパク質。

【請求項 3】

前記 s d A b 又はその機能的変異体が標的に結合し、前記標的が、腫瘍関連抗原又は腫瘍特異的抗原である請求項 1 に記載の融合タンパク質。

【請求項 4】

前記標的が、E G F R、5 T 4、A 3 3、A F P、 β -カテニン、B R C A 1、B R C A 2、C 2 4 2、C C R 4、C D 1 5 2、C D 1 9、C D 2 0、C D 2 0 0、C D 2 2、C D 2 2 1、C D 2 3、C D 3 0、C D 3、C D 3 7、C D 4 0、C D 4 4、C D 5、C D 5 1、C D 5 2、C D 5 6、C D 6 4、C D 7 4、C D 8 0、C D C P 1、c-K I T、C O X-2、c M E T、C S F 1 R、C T L A-4、E G F 2、E r b B 2、E r b B 3、F G F R 1、F G F R 2、F G F R 3、F L T 3、H E R 2、H E R 3、H I F-I a、H L A-DR、I G F-I R、m T O R、N P C-1 C、P 5 3、P D G F R α 、P D G F R β 、P L G F、P S A、R G M a、R o N、T N F、T P 5 3、T P D 5 2、V E G F R 1、V E G F R 2、V E G F R 3、C A-I X、 $\alpha v \beta 3$ 、 $\alpha 5 \beta 1$ 、F A P、糖タンパク質 7 5、T A G-7 2、M U C 1 6、N R-L U-1 3、S L A M F 7、E G P 4 0、B A F F、P R L-3、癌胎児性抗原 (C E A)、前立腺特異的膜抗原、M A R T-1、g p 1 0 0、癌精巢 (C T) 抗原 (例えば N Y-E S O-1、M A G E-A 3、M A G E-A 1)、h T E R T、メソテリン、M C C、M u m-1、E R B B 2 I P、E p C A M、T f R、インテグリン $\alpha 6 \beta 4$ 、H G F R、P T P-L A R、C D 1 4 7、C

DCP1、CEACAM6、JAM1、インテグリン $\alpha 3\beta 1$ 、インテグリン $\alpha v\beta 3$ 、PD-L1、AXL、CDH6、DLL3、EDNRB、EFNA4、NEPP3、EPHA2、FOLR1、LewisY、GPNMB、GUCY2C、HAVCR1、インテグリン α 、LYPD3、MUC1、NECTIN4、NOTCH3、PTK7、SLC34A2、SLC39A6、SLC44A4、SLITRK6、STEAP1、TACSTD2、TPBG、TIM-1、GD2、及びニコチン性アセチルコリン受容体(nAChR)からなる群から選択される請求項3に記載の融合タンパク質。

【請求項5】

前記標的がVEGFR2、EGFR、CEA、HER2、又はHER3である請求項4に記載の融合タンパク質。

【請求項6】

前記s d A b又はその機能的変異体が、

(a) 配列番号28、配列番号31及び配列番号34からなる群から選択される相補性決定領域1(CDR1)、配列番号29、配列番号32及び配列番号35からなる群から選択されるCDR2、並びに配列番号30、配列番号33及び配列番号36からなる群から選択されるCDR3、又は

(b) 配列番号37及び配列番号40からなる群から選択されるCDR1、配列番号38及び配列番号41からなる群から選択されるCDR2、並びに配列番号39及び配列番号42からなる群から選択されるCDR3、又は

(c) 配列番号199、配列番号202及び配列番号205からなる群から選択されるCDR1、配列番号200、配列番号203及び配列番号206からなる群から選択されるCDR2、並びに配列番号201、配列番号204及び配列番号207からなる群から選択されるCDR3、又は

(d) 配列番号208からなる群から選択されるCDR1、配列番号209からなる群から選択されるCDR2、及び配列番号210からなる群から選択されるCDR3、又は

(e) 配列番号211及び配列番号214からなる群から選択されるCDR1、配列番号212及び配列番号215からなる群から選択されるCDR2、並びに配列番号213及び配列番号216からなる群から選択されるCDR3

を含む請求項5に記載の融合タンパク質。

【請求項7】

前記s d A b又はその機能的変異体が、配列番号23(3VGR19)、配列番号24(4VGR17)、配列番号25(4VGR38)、配列番号26(VHH122)、配列番号27(7D12)、配列番号69(2D3)配列番号70(5F7)、配列番号71(47D5)、配列番号75(BCD090-M2)、配列番号77(ABS29544.1)、又は配列番号79(NbCEA5)のアミノ酸配列を含む請求項6に記載の融合タンパク質。

【請求項8】

少なくとも1つのペプチドリンカーが、配列番号1、配列番号4、配列番号5、又は配列番号188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9】

前記CDタンパク質又はその機能的変異体が、(i)細菌性CDタンパク質若しくはその機能的変異体、又は(ii)酵母由来CD若しくはその機能的変異体である請求項1から請求項8のいずれか一項に記載の融合タンパク質。

【請求項10】

前記CDタンパク質又はその機能的変異体が、配列番号21、配列番号22、配列番号186及び配列番号187からなる群から選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも90%同一、少なくとも91%同一、少なくとも92%同一、少なくとも93%同一、少なくとも94%同一、少なくとも95%同一、少なくとも96%同一、少なくとも97%同一、少なくとも98%同一、少なくとも99%同一、又は100%同一であるアミノ酸配列を含む請求項9に記載の融合タンパク質。

【請求項 1 1】

前記 C D タンパク質又はその機能的変異体が、配列番号 2 1、配列番号 2 2、配列番号 1 8 6 及び配列番号 1 8 7 からなる群から選択される開始アミノ酸配列を含み、前記開始アミノ酸配列が配列番号 2 1 又は配列番号 2 2 である場合に、前記機能的変異体が、Y 8 4 A、Y 8 4 H、T 8 5 D、T 8 6 E、M 9 2 N、M 9 2 A、M 9 2 K、M 9 2 Q、V 1 2 8 A、V 1 2 8 T、V 1 2 9 A、V 1 2 9 L、V 1 2 9 I、V 1 2 9 T、V 1 3 0 A、及び V 1 3 0 T からなる群から選択される少なくとも 1 つの変異を含み、前記開始アミノ酸配列が配列番号 1 8 6 又は配列番号 1 8 7 である場合に、前記機能的変異体が、Y 8 5 A、Y 8 5 H、T 8 6 D、T 8 7 E、M 9 3 N、M 9 3 A、M 9 3 K、M 9 3 Q、V 1 2 9 A、V 1 2 9 T、V 1 3 0 A、V 1 3 0 L、V 1 3 0 I、V 1 3 0 T、V 1 3 1 A、及び V 1 3 1 T からなる群から選択される少なくとも 1 つの変異を含む請求項 1 0 に記載の融合タンパク質。

【請求項 1 2】

抗 V E G F R 2 s d A b、抗 E G F R s d A b 又はそれらの機能的変異体と、C D タンパク質又はその機能的変異体とを含む請求項 1 から請求項 1 1 のいずれか一項に記載の融合タンパク質。

【請求項 1 3】

- (i) 配列番号 7、
- (i i) 配列番号 7 のアミノ酸 1 ～ 2 9 7、
- (i i i) 配列番号 9、
- (i v) 配列番号 9 のアミノ酸 1 ～ 2 9 7、
- (v) 配列番号 1 1、
- (v i) 配列番号 1 1 のアミノ酸 1 ～ 2 9 7、
- (v i i) 配列番号 1 3、
- (v i i i) 配列番号 1 3 のアミノ酸 1 ～ 2 9 7、
- (i x) 配列番号 1 5、
- (x) 配列番号 1 5 のアミノ酸 1 ～ 2 9 7、
- (x i) 配列番号 1 7、及び
- (x i i) 配列番号 1 9

からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む請求項 1 2 に記載の融合タンパク質。

【請求項 1 4】

前記融合タンパク質が、少なくとも 1 つの T 細胞エピトープに少なくとも 1 つの脱免疫変異を含み、前記少なくとも 1 つの T 細胞エピトープが、エピトープ 1 (配列番号 6 3)、エピトープ 2 (配列番号 6 4)、エピトープ 3 (配列番号 6 5)、エピトープ 4 (配列番号 6 6)、エピトープ 5 (配列番号 6 7)、及びエピトープ 6 (配列番号 6 8) からなる群から選択される請求項 1 から請求項 1 3 のいずれか一項に記載の融合タンパク質。

【請求項 1 5】

実質的に、配列番号 1 7、配列番号 1 9、配列番号 9 3 ～ 配列番号 1 8 5 のいずれか 1 つのアミノ酸配列、又は配列番号 9 3 ～ 配列番号 1 8 1 のいずれか 1 つのアミノ酸 1 ～ 2 9 7 からなる請求項 1 に記載の融合タンパク質。

【請求項 1 6】

実質的に、配列番号 1 9、配列番号 1 8 2、配列番号 1 8 3、配列番号 1 8 4、及び配列番号 1 8 5 からなる群から選択されるアミノ酸配列からなる請求項 1 5 に記載の融合タンパク質。

【請求項 1 7】

有効量の請求項 1 から請求項 1 6 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 種の融合タンパク質と、少なくとも 1 種の薬学的に許容できる担体又は賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項 1 8】

必要とする対象において癌を処置するための請求項 1 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 9】

請求項 1 から請求項 1 6 のいずれか一項に記載の融合タンパク質をコードする核酸配列を含む核酸分子であって、任意に、コドン最適化核酸配列を含む核酸分子。

【請求項 2 0】

請求項 1 9 に記載の核酸分子を含むベクター。

【請求項 2 1】

請求項 2 0 に記載のベクターを含む宿主細胞。

【請求項 2 2】

ジスルフィド結合形成のための細胞質内環境を提供する大腸菌株である請求項 2 1 に記載の宿主細胞。

【請求項 2 3】

融合タンパク質の製造方法であって、宿主細胞において請求項 1 9 に記載の核酸分子を発現する工程を備える方法。