

【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5年4月11日(2023.4.11)

【国際公開番号】WO2020/198665  
 【公表番号】特表2022-529891(P2022-529891A)  
 【公表日】令和4年6月27日(2022.6.27)  
 【年通号数】公開公報(特許)2022-115  
 【出願番号】特願2021-558525(P2021-558525)

【国際特許分類】

10

C 1 2 N 15/13(2006.01)

C 0 7 K 16/40(2006.01)

C 0 7 K 19/00(2006.01)

C 1 2 N 15/62(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)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 P 35/02(2006.01)

A 6 1 P 37/02(2006.01)

A 6 1 P 25/00(2006.01)

A 6 1 P 3/10(2006.01)

A 6 1 P 1/04(2006.01)

A 6 1 P 17/00(2006.01)

A 6 1 P 25/08(2006.01)

A 6 1 P 29/00(2006.01)

A 6 1 P 1/16(2006.01)

A 6 1 P 37/06(2006.01)

A 6 1 P 21/04(2006.01)

A 6 1 P 25/04(2006.01)

A 6 1 P 21/00(2006.01)

A 6 1 P 3/06(2006.01)

A 6 1 K 39/395(2006.01)

A 6 1 K 45/00(2006.01)

A 6 1 K 47/68(2017.01)

A 6 1 K 31/704(2006.01)

A 6 1 K 33/24(2019.01)

C 0 7 K 14/555(2006.01)

C 0 7 K 14/54(2006.01)

C 0 7 K 14/525(2006.01)

C 1 2 N 15/19(2006.01)

C 1 2 N 15/28(2006.01)

20

30

40

【 F I 】

C 1 2 N 15/13

C 0 7 K 16/40 Z N A

C 0 7 K 19/00

C 1 2 N 15/62 Z

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

50

C 1 2 N 1 / 2 1		
C 1 2 N 5 / 1 0		
A 6 1 P 3 5 / 0 0		
A 6 1 P 3 5 / 0 2		
A 6 1 P 3 7 / 0 2		
A 6 1 P 2 5 / 0 0		
A 6 1 P 3 / 1 0		
A 6 1 P 1 / 0 4		
A 6 1 P 1 7 / 0 0		
A 6 1 P 2 5 / 0 8		10
A 6 1 P 2 9 / 0 0		
A 6 1 P 1 / 1 6		
A 6 1 P 3 7 / 0 6		
A 6 1 P 2 1 / 0 4		
A 6 1 P 2 5 / 0 4		
A 6 1 P 2 1 / 0 0		
A 6 1 P 3 / 0 6		
A 6 1 K 3 9 / 3 9 5	N	
A 6 1 K 3 9 / 3 9 5	D	
A 6 1 K 3 9 / 3 9 5	E	20
A 6 1 K 3 9 / 3 9 5	T	
A 6 1 K 3 9 / 3 9 5	C	
A 6 1 K 3 9 / 3 9 5	L	
A 6 1 K 4 5 / 0 0		
A 6 1 K 4 7 / 6 8		
A 6 1 K 3 1 / 7 0 4		
A 6 1 K 3 3 / 2 4		
C 0 7 K 1 4 / 5 5 5		
C 0 7 K 1 4 / 5 4		
C 0 7 K 1 4 / 5 2 5		30
C 1 2 N 1 5 / 1 9		
C 1 2 N 1 5 / 2 8		

【手続補正書】

【提出日】令和5年4月3日(2023.4.3)

【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】

40

【特許請求の範囲】

【請求項1】

ターゲティング部分を含む線維芽細胞活性化タンパク質(FAP)結合物質であって、ターゲティング部分が、3個の相補性決定領域(CDR1、CDR2、およびCDR3)を含み、

(a) CDR1が、

(i) 配列番号1108、1129、1093~1107、および1109~1128のいずれか1つのアミノ酸配列、

(ii) 配列番号87~115のいずれか1つのアミノ酸配列、

(iii) 配列番号851~861のいずれか1つのアミノ酸配列、

50

( i v ) ( i ) ~ ( i i i ) のアミノ酸配列のいずれか 1 つの中に 1 ~ 5 個のアミノ酸置換、欠失、または挿入を有するアミノ酸配列、  
を含み、

( b ) C D R 2 が、

( i ) 配列番号 1 2 8、1 2 6、1 1 6 ~ 1 2 5、1 2 7、および 1 2 9 ~ 1 4 4 のいずれか 1 つのアミノ酸配列、

( i i ) 配列番号 8 6 2 ~ 8 7 6 のいずれか 1 つのアミノ酸配列、

( i i i ) ( i ) ~ ( i i ) のアミノ酸配列のいずれか 1 つの中に 1 ~ 5 個のアミノ酸置換、欠失、または挿入を有するアミノ酸配列、  
を含み、かつ

( c ) C D R 3 が、

( i ) 配列番号 1 5 9、1 5 7、1 4 5 ~ 1 5 6、1 5 8、1 6 0 ~ 1 7 5 のいずれか 1 つのアミノ酸配列、

( i i ) 配列番号 8 7 7 ~ 8 7 9 のいずれか 1 つのアミノ酸配列、

( i i i ) ( i ) ~ ( i i ) のアミノ酸配列のいずれか 1 つの中に 1 ~ 5 個のアミノ酸置換、欠失、または挿入を有するアミノ酸配列、  
を含む、

線維芽細胞活性化タンパク質 ( F A P ) 結合物質。

#### 【請求項 2】

前記 F A P 結合物質が、完全長抗体、完全長抗体、単ドメイン抗体、組換え重鎖のみで構成される抗体 ( V H H )、単鎖抗体 ( s c F v )、サメ重鎖のみで構成される抗体 ( V N A R )、F v、F a b、F a b ' 、または F ( a b ' )<sub>2</sub> であり、

任意選択で、前記ターゲティング部分が、任意選択で V H H またはヒト化 V H H を含む単ドメイン抗体であり、

任意選択で、前記 F A P 結合物質が、

( a ) 配列番号 1 0 8 7、1 0 9 2、1 0 8 6、1 0 8 8 ~ 1 0 9 1 のいずれか 1 つ、

( b ) 配列番号 2 ~ 4 2 のいずれか 1 つ、

( c ) 配列番号 4 6 ~ 8 6 のいずれか 1 つ、

( d ) 配列番号 8 3 7 ~ 8 5 0 のいずれか 1 つ、または

( e ) 配列番号 1 0 4 5 ~ 1 0 8 5 のいずれか 1 つ、

と少なくとも 9 0 % の配列類似性を有するアミノ酸配列を含む、

請求項 1 に記載の F A P 結合物質。

#### 【請求項 3】

前記 F A P 結合物質が、1 種または複数のシグナル伝達物質をさらに含み、任意選択で、前記ターゲティング部分および前記シグナル伝達物質が、1 個または複数のリンカーで連結され、

任意選択で、前記シグナル伝達物質が、野生型インターフェロン、野生型インターロイキン、野生型腫瘍壊死因子、またはその改変型の 1 種または複数から選択され、

任意選択で、前記シグナル伝達物質が、配列番号 1 7 6 または 1 7 7 と少なくとも 9 5 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む改変インターフェロンアルファ 2 ( I F N 2 )

であり、かつ前記改変ヒト I F N 2 が、配列番号 1 7 6 または 1 7 7 のアミノ酸配列を有する野生型 I F N 2 に比べて改善された安全性を付与する 1 個または複数の変異を有し、

任意選択で、前記 I F N 2 が、

( a ) 配列番号 1 7 6 または配列番号 1 7 7 を基準にして位置 1 4 4 ~ 1 5 4 に 1 個または複数の変異、または

( b ) 配列番号 1 7 6 または 1 7 7 を基準にして位置 R 1 4 9、L 1 5、A 1 9、R 2 2、R 2 3、L 2 6、F 2 7、L 3 0、K 3 1、D 3 2、R 3 3、H 3 4、D 3 5、Q 4 0、H 5 7、E 5 8、Q 6 1、F 6 4、N 6 5、T 6 9、L 8 0、Y 8 5、Y 8 9、T 1 0 6、D 1 1 4、L 1 1 7、R 1 2 0、R 1 2 5、K 1 3 3、K 1 3 4、R 1 4 4、A 1

10

20

30

40

50

45、M148、S152、L153、およびN156に1個または複数の変異、  
を有し、

任意選択で、前記変異が、

(a) 配列番号176または177を基準にしてR149A、L15A、A19W、R22A、R23A、L26A、F27A、L30A、L30V、K31A、D32A、R33K、R33A、R33Q、H34A、D35A、Q40A、H57Y、E58N、Q61S、F64A、N65A、T69A、L80A、Y85A、Y89A、D114R、L117A、R120A、R125A、K133A、K134A、R144A、A145G、A145M、M148A、S152A、L153A、およびN156Aである、または

(b) 配列番号176または177のアミノ酸配列を基準にしてR149A、R33A、T106X<sub>3</sub>、R120E、R144X<sub>1</sub>、A145X<sub>2</sub>、M148A、およびL153Aから選択される1個または複数の変異であって、X<sub>1</sub>が、A、S、T、Y、L、およびIから選択され、X<sub>2</sub>が、G、H、Y、K、およびDから選択され、およびX<sub>3</sub>が、AおよびEから選択される変異である、

請求項1に記載のFAP結合物質。

【請求項4】

前記シグナル伝達物質が、配列番号1042を基準にしてC86、L15、A19、R23、S25、L30、D32、R33、H34、Q40、D115、L118、K121、R126、E133、K134、K135、R145、A146、M149、R150、S153、L154、およびN157の位置に1個または複数のアミノ酸に変異を有する改変インターフェロナルファ1 (IFN<sub>1</sub>) であり、前記変異が任意選択で、配列番号1042を基準にしてC86S、C86A、L15A、A19W、R23A、S25A、L30A、L30V、D32A、R33K、R33A、R33Q、H34A、Q40A、D115R、L118A、K121A、K121E、R126A、R126E、E133A、K134A、K135A、R145A、R145D、R145E、R145G、R145H、R145I、R145K、R145L、R145N、R145Q、R145S、R145T、R145V、R145Y、A146D、A146E、A146G、A146H、A146I、A146K、A146L、A146M、A146N、A146Q、A146R、A146S、A146T、A146V、A146Y、M149A、M149V、R150A、S153A、L154A、およびN157Aから選択される、または

前記シグナル伝達物質が、配列番号178と少なくとも95%の同一性を有するアミノ酸配列を含む改変インターフェロン (IFN) であり、かつ前記改変ヒトIFNが、配列番号178のアミノ酸配列を有する野生型IFNに比べて改善された安全性を付与する1個または複数の変異を有し、任意選択で、前記改変ヒトIFNが、配列番号178の位置W22、R27、L32、R35、V148、L151、R152、およびY155に1個または複数の変異を含み、任意選択で、前記改変ヒトIFNが、配列番号178を基準にしてW22G、R27G、L32A、L32G、R35A、R35G、V148G、L151G、R152A、R152Gから選択される1個または複数の変異を含む、または

前記シグナル伝達物質が、配列番号182と少なくとも95%の同一性を有するアミノ酸配列を含む改変腫瘍壊死因子 (TNF) であり、かつ前記改変TNFが、配列番号182のアミノ酸配列を有する野生型TNFに比べて低減された受容体結合親和性を付与する1個または複数の変異を有し、任意選択で、前記改変TNFが、配列番号182を基準にして位置87、97、115、29、31、32、84、85、86、88、89、145、146および147に1個または複数の変異を有し、任意選択で、前記変異が、配列番号182を基準にしてY87Q、Y87L、Y87A、Y87F、Y87H、I97A、I97Q、I97S、Y115G、Y115A、L29S、R32G、R32W、N34G、Q67G、H73G、L75G、L75A、L75S、T77A、S86G、S86T、V91G、V91A、T105G、P106G、A109Y、P113

10

20

30

40

50

G、E 1 2 7 G、N 1 3 7 G、D 1 4 3 N、A 1 4 5 G、A 1 4 5 R、A 1 4 5 T、E 1 4 6 D、E 1 4 6 K、および S 1 4 7 D の 1 個または複数であり、任意選択で、位置 Y 8 7 の変異が、Y 8 7 Q、Y 8 7 L、Y 8 7 A、および Y 8 7 F から選択される、および / または位置 I 9 7 の変異が、I 9 7 A、I 9 7 Q、および I 9 7 S から選択される、および / または位置 Y 1 1 5 の変異が、Y 1 1 5 A および Y 1 1 5 G から選択される、請求項 3 に記載の F A P 結合物質。

【請求項 5】

前記 F A P 結合物質が、1 個または複数の追加のターゲティング部分を含み、任意選択で、前記 1 個または複数の追加のターゲティング部分が、腫瘍抗原および / または免疫細胞上の抗原を認識するかまたは機能的に調節し、任意選択で、前記免疫細胞が、T 細胞、B 細胞、樹状細胞、マクロファージ、好中球、および NK 細胞から選択され、任意選択で、前記 1 個または複数の追加のターゲティング部分が、P D - 1、P D - L 1、P D - L 2、C T L A 4、O X 4 0 L、O X 4 0、C D 2 0、X C R 1、F l t 3、または C l e c 9 A を認識するまたは機能的に調節し、任意選択で、前記 F A P 結合物質が、腫瘍細胞にまたは腫瘍環境に細胞傷害性 T 細胞を動員し、任意選択で、前記 F A P 結合物質が、その活性を実質的に機能的に調節することなく F A P を認識するまたは結合する、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の F A P 結合物質。

【請求項 6】

請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の F A P 結合物質をコードする組換え核酸。

【請求項 7】

請求項 6 に記載の核酸を含む宿主細胞。

【請求項 8】

癌を治療するまたは予防するための薬剤の製造における、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の F A P 結合物質の使用。

【請求項 9】

ドキソルピシン、シスプラチン、ダウノルピシン、またはエピルピシンなどの、DNA 挿入剤である化学療法剤をさらに含み、任意選択で、前記 F A P 結合物質が、腫瘍または腫瘍微小環境に免疫細胞を直接的にまたは間接的に動員する、請求項 8 に記載の使用。

【請求項 10】

自己免疫疾患および / または神経変性疾患を治療するまたは予防するための薬剤の製造における、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の F A P 結合物質の使用であって、任意選択で、前記自己免疫疾患および / または神経変性疾患が、多発性硬化症であり、任意選択で、前記 F A P 結合物質が、患者において免疫抑制をもたらす、使用。

【請求項 11】

線維性疾患を治療するまたは予防するための薬剤の製造における、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の F A P 結合物質の使用であって、任意選択で、前記線維性疾患が、肝線維症、肺線維症、原発性硬化性胆管炎 ( P S C )、慢性肝疾患、非アルコール性脂肪性肝疾患 ( N A F L D )、非アルコール性脂肪性肝炎 ( N A S H )、C 型肝炎感染症、アルコール性肝疾患、肝損傷、肝硬変、および骨髄異形成症候群から選択される、使用。

【請求項 12】

線維芽細胞活性化タンパク質 ( F A P ) を標的とするまたは結合する少なくとも 1 個のターゲティング部分および野生型または改変シグナル伝達物質を含むキメラタンパク質であって、前記ターゲティング部分が、3 個の相補性決定領域 ( C D R 1、C D R 2、および C D R 3 ) を含み、

( a ) C D R 1 が、

( i ) 配列番号 1 1 0 8、1 1 2 9、1 0 9 3 ~ 1 1 0 7、および 1 1 0 9 ~ 1 1 2 8 のいずれか 1 つのアミノ酸配列、

10

20

30

40

50

( i i ) 配列番号 87 ~ 115 のいずれか 1 つのアミノ酸配列、  
 ( i i i ) 配列番号 851 ~ 861 のいずれか 1 つのアミノ酸配列、  
 ( i v ) 配列番号 882、915、920、923、928、931、936、939、944、947、952、955、960、963、968、971、976、979、984、987、992、995、1000、1003、1008、1011、1016、1019、1024、1027、1032、1035 のいずれか 1 つのアミノ酸配列、または

( v ) ( i ) ~ ( i v ) のアミノ酸配列のいずれか 1 つの中に 1 ~ 5 個のアミノ酸置換、欠失、または挿入を有するアミノ酸配列を含み、

( b ) C D R 2 が、

( i ) 配列番号 128、126、116 ~ 125、127、および 129 ~ 144 のいずれか 1 つのアミノ酸配列、

( i i ) 配列番号 862 ~ 876 のいずれか 1 つのアミノ酸配列、

( i i i ) 配列番号 883、916、921、924、929、932、937、940、945、948、953、956、961、964、969、972、977、980、985、988、993、996、1001、1004、1009、1012、1017、1020、1025、1028、1033、1036 のいずれか 1 つのアミノ酸配列、または

( i v ) ( i ) ~ ( i i i ) のアミノ酸配列のいずれか 1 つの中に 1 ~ 5 個のアミノ酸置換、欠失、または挿入を有するアミノ酸配列、を含み、および

( c ) C D R 3 が、

( i ) 配列番号 159、157、145 ~ 156、158、160 ~ 175 のいずれか 1 つのアミノ酸配列、

( i i ) 配列番号 877 ~ 879 のいずれか 1 つのアミノ酸配列、

( i i i ) 配列番号 884、917、922、925、930、933、938、941、946、949、954、957、962、965、970、973、978、981、986、989、994、997、1002、1005、1010、1013、1018、1021、1026、1029、1034、1037 のいずれか 1 つのアミノ酸配列、または

( i v ) ( i ) ~ ( i i i ) のアミノ酸配列のいずれか 1 つの中に 1 ~ 5 個のアミノ酸置換、欠失、または挿入を有するアミノ酸配列、を含む、キメラタンパク質。

#### 【請求項 13】

前記キメラタンパク質が、前記疾患関連線維芽細胞微小環境を直接的にまたは間接的に変化させ、および/または前記キメラタンパク質が前記疾患関連線維芽細胞を直接的にまたは間接的に分極させ、

任意選択で、前記線維芽細胞が、癌、感染症、免疫異常、自己免疫疾患、線維性疾患、および心臓血管疾患から選択される疾患に関連し、

任意選択で、前記ターゲティング部分が、F2 線維芽細胞を標的にする、  
 請求項 12 に記載のキメラタンパク質。

#### 【請求項 14】

前記ターゲティング部分が、完全長抗体、単ドメイン抗体、組換えの重鎖のみの抗体 ( V H H )、単鎖抗体 ( s c F v )、サメ重鎖のみの抗体 ( V N A R )、E v、F a b、F a b ' 、または F ( a b ' )<sub>2</sub> であり、

任意選択で、前記ターゲティング部分が、任意選択で V H H またはヒト化 V H H を含む、単ドメイン抗体であり、

任意選択で、前記ターゲティング部分が、

( a ) 配列番号 1087、1092、1086、1088 ~ 1091 のいずれか 1 つ、

10

20

30

40

50

(b) 配列番号 2 ~ 42 のいずれか 1 つ、  
 (c) 配列番号 46 ~ 86 のいずれか 1 つ、  
 (d) 配列番号 837 ~ 850 のいずれか 1 つ、  
 (e) 配列番号 1045 ~ 1085 のいずれか 1 つ、  
 (f) 配列番号 880、918、926、934、942、950、958、966、  
 974、982、990、998、1006、1014、1022、1030 の V H 鎖の  
 いずれか 1 つ、または

(g) 配列番号 881、919、927、935、943、951、959、967、  
 975、983、991、999、1007、1015、1023、1031 の V L 鎖の  
 いずれか 1 つ、

と少なくとも 90% の配列類似性を有するアミノ酸配列を含む、  
 請求項 12 に記載のキメラタンパク質。

【請求項 15】

前記シグナル伝達物質が、インターフェロン、インターロイキン、および腫瘍壊死因子  
 、ならびにそれらの改変型の 1 種または複数から選択され、任意選択で、前記ターゲティ  
 ング部分および前記シグナル伝達物質が、1 個または複数のリンカーで連結され、

任意選択で、前記シグナル伝達物質が、配列番号 176 または 177 と少なくとも 95  
 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む変異体インターフェロンアルファ 2 (IFN 2  
 ) であり、かつ前記変異体ヒト IFN 2 が、配列番号 176 または 177 のアミノ酸配  
 列を有する野生型 IFN 2 に比べて改善された安全性を付与する 1 個または複数の変異  
 を有し、

任意選択で、前記 IFN 2 が、

(a) 配列番号 176 または配列番号 177 を基準にして位置 144 ~ 154 に 1 個ま  
 たは複数の変異、または

(b) 配列番号 176 または 177 を基準にして位置 R149、L15、A19、R2  
 2、R23、L26、F27、L30、K31、D32、R33、H34、D35、Q4  
 0、H57、E58、Q61、F64、N65、T69、L80、Y85、Y89、T1  
 06、D114、L117、R120、R125、K133、K134、R144、A1  
 45、M148、S152、L153、および N156 での 1 個または複数の変異であっ  
 て、任意選択で前記変異が、配列番号 176 または 177 を基準にして R149A、L1  
 5A、A19W、R22A、R23A、L26A、F27A、L30A、L30V、K3  
 1A、D32A、R33K、R33A、R33Q、H34A、D35A、Q40A、H5  
 7Y、E58N、Q61S、F64A、N65A、T69A、L80A、Y85A、Y8  
 9A、D114R、L117A、R120A、R125A、K133A、K134A、R  
 144A、A145G、A145M、M148A、S152A、L153A、および N1  
 56A、任意選択で M148A、R149A、または L153A の 1 個または複数である  
 変異

を有する、

請求項 12 に記載のキメラタンパク質。

【請求項 16】

前記シグナル伝達物質が、配列番号 1042 を基準にして C86、L15、A19、R  
 23、S25、L30、D32、R33、H34、Q40、D115、L118、K12  
 1、R126、E133、K134、K135、R145、A146、M149、R15  
 0、S153、L154、および N157 の位置での 1 個または複数のアミノ酸に変異を  
 有する改変インターフェロンアルファ 1 (IFN 1) であり、任意選択で、前記変異が  
 、配列番号 1042 を基準にして C86S、C86A、L15A、A19W、R23A、  
 S25A、L30A、L30V、D32A、R33K、R33A、R33Q、H34A、  
 Q40A、D115R、L118A、K121A、K121E、R126A、R126E  
 、E133A、K134A、K135A、R145A、R145D、R145E、R14  
 5G、R145H、R145I、R145K、R145L、R145N、R145Q、R

10

20

30

40

50

1 4 5 S、R 1 4 5 T、R 1 4 5 V、R 1 4 5 Y、A 1 4 6 D、A 1 4 6 E、A 1 4 6 G、A 1 4 6 H、A 1 4 6 I、A 1 4 6 K、A 1 4 6 L、A 1 4 6 M、A 1 4 6 N、A 1 4 6 Q、A 1 4 6 R、A 1 4 6 S、A 1 4 6 T、A 1 4 6 V、A 1 4 6 Y、M 1 4 9 A、M 1 4 9 V、R 1 5 0 A、S 1 5 3 A、L 1 5 4 A、および N 1 5 7 A から選択される、または

任意選択で、前記シグナル伝達物質が、配列番号 1 7 8 と少なくとも 9 5 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む改変インターフェロン ( I F N ) であり、かつ前記改変ヒト I F N が、配列番号 1 7 8 のアミノ酸配列を有する野生型 I F N に比べて改善された安全性を付与する 1 個または複数の変異を有し、任意選択で、前記改変ヒト I F N が、配列番号 1 7 8 の位置 W 2 2、R 2 7、L 3 2、R 3 5、V 1 4 8、L 1 5 1、R 1 5 2、および Y 1 5 5 に 1 個または複数の変異を含み、任意選択で、前記改変ヒト I F N が、配列番号 1 7 8 を基準にして W 2 2 G、R 2 7 G、L 3 2 A、L 3 2 G、R 3 5 A、R 3 5 G、V 1 4 8 G、L 1 5 1 G、R 1 5 2 A、R 1 5 2 G から選択される 1 個または複数の変異を含む、または

前記シグナル伝達物質が、配列番号 1 8 2 と少なくとも 9 5 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む改変腫瘍壊死因子 ( T N F ) であり、かつ前記改変 T N F が、配列番号 1 8 2 のアミノ酸配列を有する野生型 T N F に比べて低減された受容体結合親和性を付与する 1 個または複数の変異を有し、任意選択で、前記改変 T N F が、配列番号 1 8 2 を基準にして位置 8 7、9 7、1 1 5、2 9、3 1、3 2、8 4、8 5、8 6、8 8、8 9、1 4 5、1 4 6 および 1 4 7 に 1 個または複数の変異を有し、任意選択で、前記変異が、配列番号 1 8 2 を基準にして Y 8 7 Q、Y 8 7 L、Y 8 7 A、Y 8 7 F、Y 8 7 H、I 9 7 A、I 9 7 Q、I 9 7 S、Y 1 1 5 G、Y 1 1 5 A、L 2 9 S、R 3 2 G、R 3 2 W、N 3 4 G、Q 6 7 G、H 7 3 G、L 7 5 G、L 7 5 A、L 7 5 S、T 7 7 A、S 8 6 G、S 8 6 T、V 9 1 G、V 9 1 A、T 1 0 5 G、P 1 0 6 G、A 1 0 9 Y、P 1 1 3 G、E 1 2 7 G、N 1 3 7 G、D 1 4 3 N、A 1 4 5 G、A 1 4 5 R、A 1 4 5 T、E 1 4 6 D、E 1 4 6 K、および S 1 4 7 D の 1 個または複数であり、任意選択で、位置 Y 8 7 での変異が、Y 8 7 Q、Y 8 7 L、Y 8 7 A、および Y 8 7 F から選択される、および / または位置 I 9 7 での変異が、I 9 7 A、I 9 7 Q、および I 9 7 S から選択される、および / または位置 Y 1 1 5 での変異が、Y 1 1 5 A および Y 1 1 5 G から選択される、請求項 1 2 に記載のキメラタンパク質。

#### 【請求項 1 7】

前記キメラタンパク質が、1 個または複数の追加のターゲティング部分を含み、任意選択で、前記 1 個または複数の追加のターゲティング部分が、腫瘍抗原を認識するかもしくは機能的に調節し、および / または前記 1 個または複数の追加のターゲティング部分が、免疫細胞上の抗原を認識するかもしくは機能的に調節し、任意選択で、前記免疫細胞が、T 細胞、B 細胞、樹状細胞、マクロファージ、好中球、および NK 細胞から選択され、任意選択で、前記 1 個または複数の追加のターゲティング部分が、P D - 1、P D - L 1、P D - L 2、C T L A 4、O X 4 0 L、O X 4 0、C D 2 0、X C R 1、F l t 3、または C l e c 9 A を認識するまたは機能的に調節し、

任意選択で、前記キメラタンパク質が、腫瘍細胞にまたは腫瘍環境に細胞傷害性 T 細胞を動員し、

任意選択で、前記キメラタンパク質が、その活性を実質的に機能的に調節することなく F A P を認識するまたは結合する、

請求項 1 2 に記載のキメラタンパク質。

#### 【請求項 1 8】

請求項 1 2 ~ 1 7 のいずれか 1 項に記載のキメラタンパク質をコードする組換え核酸。

#### 【請求項 1 9】

請求項 1 8 に記載の核酸を含む宿主細胞。

#### 【請求項 2 0】

癌を治療するまたは予防するための薬剤の製造における、請求項 1 2 ~ 1 7 のいずれか

10

20

30

40

50

1項に記載のキメラタンパク質の使用。

【請求項 2 1】

自己免疫疾患および/または神経変性疾患を治療するまたは予防するための薬剤の製造における、請求項 1 2 ~ 1 7 のいずれか 1 項に記載のキメラタンパク質の使用であって、任意選択で、前記自己免疫疾患および/または神経変性疾患が、多発性硬化症であり、任意選択で、前記キメラタンパク質が、患者において免疫抑制をもたらす、使用。

【請求項 2 2】

線維性疾患を治療するまたは予防するための薬剤の製造における、請求項 1 2 ~ 1 7 のいずれか 1 項に記載のキメラタンパク質の使用であって、任意選択で、前記線維性疾患が、肝線維症、肺線維症、原発性硬化性胆管炎 ( P S C )、慢性肝疾患、非アルコール性脂肪性肝疾患 ( N A F L D )、非アルコール性脂肪性肝炎 ( N A S H )、C 型肝炎感染症、アルコール性肝疾患、肝損傷、肝硬変、および骨髄異形成症候群から選択される、使用。

10

【請求項 2 3】

線維芽細胞活性化タンパク質 ( F A P ) を標的とし結合する少なくとも 1 個のターゲティング部分、および

F c ドメインの 1 種または複数のエフェクター機能を低減または除去する、前記 F c ドメイン中の F c 鎖対形成を促進する、および/または前記 F c ドメイン中のヒンジ領域を安定化する 1 個または複数の変異を任意選択で有する F c ドメイン、

20

および野生型または改変シグナル伝達物質、

を含む F c ベースキメラタンパク質複合体であって、

前記ターゲティング部分が、3 個の相補性決定領域 ( C D R 1、C D R 2、および C D R 3 ) を含み、

( a ) C D R 1 が、

( i ) 配列番号 1 1 0 8、1 1 2 9、1 0 9 3 ~ 1 1 0 7、および 1 1 0 9 ~ 1 1 2 8 のいずれか 1 つのアミノ酸配列、

( i i ) 配列番号 8 7 ~ 1 1 5 のいずれか 1 つのアミノ酸配列、

( i i i ) 配列番号 8 5 1 ~ 8 6 1 のいずれか 1 つのアミノ酸配列、

30

( i v ) 配列番号 8 8 2、9 1 5、9 2 0、9 2 3、9 2 8、9 3 1、9 3 6、9 3 9、9 4 4、9 4 7、9 5 2、9 5 5、9 6 0、9 6 3、9 6 8、9 7 1、9 7 6、9 7 9、9 8 4、9 8 7、9 9 2、9 9 5、1 0 0 0、1 0 0 3、1 0 0 8、1 0 1 1、1 0 1 6、1 0 1 9、1 0 2 4、1 0 2 7、1 0 3 2、1 0 3 5 のいずれか 1 つのアミノ酸配列、または

( v ) ( i ) ~ ( i v ) のアミノ酸配列のいずれか 1 つの中に 1 ~ 5 個のアミノ酸置換、欠失、または挿入を有するアミノ酸配列を含み、

( b ) C D R 2 が、

( i ) 配列番号 1 2 8、1 2 6、1 1 6 ~ 1 2 5、1 2 7、および 1 2 9 ~ 1 4 4 のいずれか 1 つのアミノ酸配列、

40

( i i ) 配列番号 8 6 2 ~ 8 7 6 のいずれか 1 つのアミノ酸配列、

( i i i ) 配列番号 8 8 3、9 1 6、9 2 1、9 2 4、9 2 9、9 3 2、9 3 7、9 4 0、9 4 5、9 4 8、9 5 3、9 5 6、9 6 1、9 6 4、9 6 9、9 7 2、9 7 7、9 8 0、9 8 5、9 8 8、9 9 3、9 9 6、1 0 0 1、1 0 0 4、1 0 0 9、1 0 1 2、1 0 1 7、1 0 2 0、1 0 2 5、1 0 2 8、1 0 3 3、1 0 3 6 のいずれか 1 つのアミノ酸配列、または

( i v ) ( i ) ~ ( i i i ) のアミノ酸配列のいずれか 1 つの中に 1 ~ 5 個のアミノ酸置換、欠失、または挿入を有するアミノ酸配列、

50

を含み、および

(c) CDR3が、

(i) 配列番号 159、157、145～156、158、160～175 のいずれか1つのアミノ酸配列、

(ii) 配列番号 877～879 のいずれか1つのアミノ酸配列、

(iii) 配列番号 884、917、922、925、930、933、938、941、946、949、954、957、962、965、970、973、978、981、986、989、994、997、1002、1005、1010、1013、1018、1021、1026、1029、1034、1037 のいずれか1つのアミノ酸配列、または

(iv) (i)～(iii)のアミノ酸配列のいずれか1つの中に1～5個のアミノ酸置換、欠失、または挿入を有するアミノ酸配列、  
を含む、

Fcベースキメラタンパク質複合体。

【請求項24】

前記複合体が、前記疾患関連線維芽細胞微小環境を直接的にまたは間接的に変化させ、  
および/または前記複合体が、疾患関連線維芽細胞を直接的にまたは間接的に分極させ、  
任意選択で、前記線維芽細胞が、癌、感染症、免疫異常、自己免疫疾患、線維性疾患、  
および心臓血管疾患から選択される疾患に関連し、

任意選択で、前記ターゲティング部分が、F2線維芽細胞を標的にする、

請求項23に記載のFcベースキメラタンパク質複合体。

【請求項25】

前記ターゲティング部分が、単ドメイン抗体、組換え重鎖のみの抗体(VHH)、単鎖抗体(scFv)、サメ重鎖のみの抗体(VNAR)、Fv、Fab、Fab'、またはF(ab')<sub>2</sub>、であり、

任意選択で、前記ターゲティング部分が、VHHまたはヒト化VHHを任意選択で含む  
単ドメイン抗体であり、

任意選択で、前記ターゲティング部分が、

(a) 配列番号1087、1092、1086、1088～1091のいずれか1つ、

(b) 配列番号2～42のいずれか1つ、

(c) 配列番号46～86のいずれか1つ、

(d) 配列番号837～850のいずれか1つ、

(e) 配列番号1045～1085のいずれか1つ、

(g) 配列番号880、918、926、934、942、950、958、966、974、982、990、998、1006、1014、1022、1030のVH鎖の  
いずれか1つ、または

(h) 配列番号881、919、927、935、943、951、959、967、975、983、991、999、1007、1015、1023、1031のVL鎖の  
いずれか1つ、

と少なくとも90%の配列類似性を有するアミノ酸配列を含み、

任意選択で、前記ターゲティング部分が、免疫細胞上の抗原または受容体を認識し結合  
する認識ドメインを含み、任意選択で、前記免疫細胞が、T細胞、B細胞、樹状細胞、マ  
クロファージ、好中球、およびNK細胞から選択される、

請求項23に記載のFcベースキメラタンパク質複合体。

【請求項26】

前記シグナル伝達物質が、インターフェロン、インターロイキン、および腫瘍壊死因子、  
ならびにそれらの改変型の1種または複数から選択され、

任意選択で、前記シグナル伝達物質が、配列番号176または177と少なくとも95%  
の同一性を有するアミノ酸配列を含む変異体インターフェロンアルファ2(IFN<sub>2</sub>)

であり、かつ前記変異体ヒトIFN<sub>2</sub>が、配列番号176または177のアミノ酸配列  
を有する野生型IFN<sub>2</sub>に比べて改善された安全性を付与する1個または複数の変異を

10

20

30

40

50

有し、

任意選択で、前記 I F N 2 が、

( a ) 配列番号 1 7 6 または配列番号 1 7 7 を基準にして位置 1 4 4 ~ 1 5 4 に 1 個または複数の変異、または

( b ) 配列番号 1 7 6 または 1 7 7 を基準にして位置 R 1 4 9、L 1 5、A 1 9、R 2 2、R 2 3、L 2 6、F 2 7、L 3 0、K 3 1、D 3 2、R 3 3、H 3 4、D 3 5、Q 4 0、H 5 7、E 5 8、Q 6 1、F 6 4、N 6 5、T 6 9、L 8 0、Y 8 5、Y 8 9、D 1 1 4、L 1 1 7、R 1 2 0、R 1 2 5、K 1 3 3、K 1 3 4、R 1 4 4、A 1 4 5、M 1 4 8、S 1 5 2、L 1 5 3、および N 1 5 6 に 1 個または複数の変異

を有し、

任意選択で、前記変異が、配列番号 1 7 6 または 1 7 7 を基準にして R 1 4 9 A、L 1 5 A、A 1 9 W、R 2 2 A、R 2 3 A、L 2 6 A、F 2 7 A、L 3 0 A、L 3 0 V、K 3 1 A、D 3 2 A、R 3 3 K、R 3 3 A、R 3 3 Q、H 3 4 A、D 3 5 A、Q 4 0 A、H 5 7 Y、E 5 8 N、Q 6 1 S、F 6 4 A、N 6 5 A、T 6 9 A、L 8 0 A、Y 8 5 A、Y 8 9 A、D 1 1 4 R、L 1 1 7 A、R 1 2 0 A、R 1 2 5 A、K 1 3 3 A、K 1 3 4 A、R 1 4 4 A、A 1 4 5 G、A 1 4 5 M、M 1 4 8 A、S 1 5 2 A、L 1 5 3 A、および N 1 5 6 A、任意選択で M 1 4 8 A、R 1 4 9 A、または L 1 5 3 A の 1 個または複数である

請求項 2 3 に記載の F c ベースキメラタンパク質複合体。

【請求項 27】

前記改変インターフェロンが、配列番号 1 0 4 2 を基準にして C 8 6、L 1 5、A 1 9、R 2 3、S 2 5、L 3 0、D 3 2、R 3 3、H 3 4、Q 4 0、D 1 1 5、L 1 1 8、K 1 2 1、R 1 2 6、E 1 3 3、K 1 3 4、K 1 3 5、R 1 4 5、A 1 4 6、M 1 4 9、R 1 5 0、S 1 5 3、L 1 5 4、および N 1 5 7 の位置での 1 個または複数のアミノ酸に変異を有する I F N 1 であり、任意選択で、前記変異が、配列番号 1 0 4 2 を基準にして C 8 6 S、C 8 6 A、L 1 5 A、A 1 9 W、R 2 3 A、S 2 5 A、L 3 0 A、L 3 0 V、D 3 2 A、R 3 3 K、R 3 3 A、R 3 3 Q、H 3 4 A、Q 4 0 A、D 1 1 5 R、L 1 1 8 A、K 1 2 1 A、K 1 2 1 E、R 1 2 6 A、R 1 2 6 E、E 1 3 3 A、K 1 3 4 A、K 1 3 5 A、R 1 4 5 A、R 1 4 5 D、R 1 4 5 E、R 1 4 5 G、R 1 4 5 H、R 1 4 5 I、R 1 4 5 K、R 1 4 5 L、R 1 4 5 N、R 1 4 5 Q、R 1 4 5 S、R 1 4 5 T、R 1 4 5 V、R 1 4 5 Y、A 1 4 6 D、A 1 4 6 E、A 1 4 6 G、A 1 4 6 H、A 1 4 6 I、A 1 4 6 K、A 1 4 6 L、A 1 4 6 M、A 1 4 6 N、A 1 4 6 Q、A 1 4 6 R、A 1 4 6 S、A 1 4 6 T、A 1 4 6 V、A 1 4 6 Y、M 1 4 9 A、M 1 4 9 V、R 1 5 0 A、S 1 5 3 A、L 1 5 4 A、および N 1 5 7 A から選択される、または

前記前記シグナル伝達物質が、配列番号 1 7 8 と少なくとも 9 5 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む変異体インターフェロン ( I F N ) であり、かつ前記変異体ヒト I F N が、配列番号 1 7 8 のアミノ酸配列を有する野生型 I F N に比べて改善された安全性を付与する 1 個または複数の変異を有し、任意選択で、前記改変ヒト I F N が、配列番号 1 7 8 の位置 W 2 2、R 2 7、L 3 2、R 3 5、V 1 4 8、L 1 5 1、R 1 5 2、および Y 1 5 5 に 1 個または複数の変異を含み、任意選択で、前記改変ヒト I F N が、配列番号 1 7 8 の W 2 2 G、R 2 7 G、L 3 2 A、L 3 2 G、R 3 5 A、R 3 5 G、V 1 4 8 G、L 1 5 1 G、R 1 5 2 A、R 1 5 2 G から選択される 1 個または複数の変異を含む、または

前記シグナル伝達物質が、配列番号 1 8 2 と少なくとも 9 5 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む改変腫瘍壊死因子 ( T N F ) であり、かつ前記改変 T N F が、配列番号 1 8 2 のアミノ酸配列を有する野生型 T N F に比べて低減された受容体結合親和性を付与する 1 個または複数の変異を有し、任意選択で、前記改変 T N F が、配列番号 1 8 2 を基準にして位置 8 7、9 7、1 1 5、2 9、3 1、3 2、8 4、8 5、8 6、8 8、8 9、1 4 5、1 4 6 および 1 4 7 に 1 個または複数の変異を有し、任意選択で、前記変異が、配列番号 1 8 2 を基準にして Y 8 7 Q、Y 8 7 L、Y 8 7 A、Y 8 7 F、Y 8 7 H

10

20

30

40

50

I 9 7 A、I 9 7 Q、I 9 7 S、Y 1 1 5 G、Y 1 1 5 A、L 2 9 S、R 3 2 G、R 3 2 W、N 3 4 G、Q 6 7 G、H 7 3 G、L 7 5 G、L 7 5 A、L 7 5 S、T 7 7 A、S 8 6 G、S 8 6 T、V 9 1 G、V 9 1 A、T 1 0 5 G、P 1 0 6 G、A 1 0 9 Y、P 1 1 3 G、E 1 2 7 G、N 1 3 7 G、D 1 4 3 N、A 1 4 5 G、A 1 4 5 R、A 1 4 5 T、E 1 4 6 D、E 1 4 6 K、および S 1 4 7 D の 1 個または複数であり、任意選択で、位置 Y 8 7 での変異が、Y 8 7 Q、Y 8 7 L、Y 8 7 A、および Y 8 7 F から選択される、および / または位置 I 9 7 での変異が、I 9 7 A、I 9 7 Q、および I 9 7 S から選択される、および / または位置 Y 1 1 5 での変異が、Y 1 1 5 A および Y 1 1 5 G から選択される、請求項 2 3 に記載の F c ベースキメラタンパク質複合体。

【請求項 2 8】

1 個または複数のリンカーをさらに含み、  
前記 F c ドメインが、I g G、I g A、I g D、I g M、または I g E 由来であり、任意選択で、前記 I g G が、I g G 1、I g G 2、I g G 3、または I g G 4 から選択される、  
請求項 2 3 に記載の F c ベースキメラタンパク質複合体。

【請求項 2 9】

前記シグナル伝達物質が、改変型シグナル伝達物質でありかつ野生型シグナル伝達物質に比べて前記シグナル伝達物質の受容体に対して低減された親和性または活性を有する、および / または前記シグナル伝達物質が、改変シグナル伝達物質であり、かつ前記ターゲティング部分が、前記シグナル伝達物質の受容体に対する前記改変型シグナル伝達物質の親和性または活性を回復する、請求項 2 3 に記載の F c ベースキメラタンパク質複合体。

【請求項 3 0】

前記 F c 鎖対形成が、イオン対形成および / またはノブインホール対形成により促進される、および / または  
前記 F c ドメインに対する前記 1 個または複数の変異が、前記 F c ドメイン中の F c 鎖間のイオン対形成をもたらす、および / または  
前記 F c ドメインに対する前記 1 個または複数の変異が、前記 F c ドメイン中のノブインホール対形成をもたらす、および / または  
前記 F c ドメインに対する前記 1 個または複数の変異が、前記 F c ドメインのエフェクター機能の低減または除去をもたらす、  
請求項 2 3 に記載の F c ベースキメラタンパク質複合体。

【請求項 3 1】

前記 F c ドメインが、ホモダイマーまたはヘテロダイマーである、請求項 2 3 に記載の F c ベースキメラタンパク質複合体。

【請求項 3 2】

前記複合体が、1 個または複数の追加のターゲティング部分を含み、任意選択で、前記 1 個または複数の追加のターゲティング部分が、腫瘍抗原を認識するかまたは機能的に調節し、および / または前記 1 個または複数の追加のターゲティング部分が、免疫細胞上の抗原を認識するかまたは機能的に調節し、任意選択で、前記免疫細胞が、T 細胞、B 細胞、樹状細胞、マクロファージ、好中球、および NK 細胞から選択され、  
任意選択で、前記 1 個または複数の追加のターゲティング部分が、P D - 1、P D - L 1、P D - L 2、C T L A 4、O X 4 0 L、O X 4 0、C D 2 0、F l t 3、X C R 1 および C l e c 9 A を認識するかまたは機能的に調節する、  
請求項 2 3 に記載の F c ベースキメラタンパク質複合体。

【請求項 3 3】

前記複合体が、その活性を実質的に機能的に調節することなく F A P を認識するまたは結合する、  
請求項 2 3 に記載の F c ベースキメラタンパク質複合

【請求項 3 4】

前記 F c ベースキメラタンパク質複合体が、図 5 A ~ F、6 A ~ H、7 A ~ H、8 A ~

10

20

30

40

50

D、9 A ~ F、10 A ~ J、11 A ~ D、12 A ~ F、13 A ~ J、14 A ~ F、15 A ~ L、16 A ~ L、17 A ~ F、18 A ~ L、19 A ~ L、20 A ~ J、21 A ~ J、22 A ~ F、および23 A ~ Fのいずれか1つの配向 / 構造を有し、  
任意選択で、前記Fcが、ヒトIgG1であり、かつL234、L235、K322、D265、P329およびP331 (EUナンバリングに準拠) の1個または複数を任意選択で含む、

請求項23に記載のFcベースキメラタンパク質複合体。

【請求項35】

前記Fcベースキメラタンパク質複合体が、互いに対関連する任意のターゲティング部分およびシグナル伝達物質、または互いに関連する任意のターゲティング部分、または互いに関連する任意のシグナル伝達物質に関して、トランス配向 / 構造を有する、請求項23に記載のFcベースキメラタンパク質複合体。

10

【請求項36】

請求項23 ~ 35のいずれか1項に記載のFcベースキメラタンパク質複合体、またはその構成要素をコードする組換え核酸。

【請求項37】

請求項36に記載の核酸を含む宿主細胞。

【請求項38】

癌を治療するまたは予防するための薬剤の製造における、請求項23 ~ 35のいずれか1項に記載のFcベースキメラタンパク質複合体の使用。

20

【請求項39】

自己免疫疾患および / または神経変性疾患を治療するまたは予防するための薬剤の製造における、請求項23 ~ 35のいずれか1項に記載のFcベースキメラタンパク質複合体の使用。

【請求項40】

線維性疾患を治療するまたは予防するための薬剤の製造における、請求項23 ~ 35のいずれか1項に記載のFcベースキメラタンパク質複合体の使用。

30

40

50