【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2月9日(2023.2.9)

【公開番号】特開2022-176933(P2022-176933A)
【公開日】令和4年11月30日(2022.11.30)
【年通号数】公開公報(特許)2022-220
【出願番号】特願2022-119504(P2022-119504)
【国際特許分類】
Ｃ１２Ｐ 21/02(2006.01)
Ｃ１２Ｐ 21/08(2006.01)
Ｃ０７Ｋ 19/00(2006.01)
Ｃ０７Ｋ 16/00(2006.01)
Ｃ１２Ｎ 15/62(2006.01)
Ｃ１２Ｎ 15/13(2006.01)
Ｃ１２Ｎ 15/12(2006.01)
Ａ０１Ｈ 1/00(2006.01)
Ａ６１Ｋ 47/68(2017.01)
Ａ６１Ｋ 39/395(2006.01)
Ａ６１Ｋ 38/00(2006.01)
Ａ６１Ｐ 35/00(2006.01)
Ａ０１Ｈ 5/00(2018.01)
Ａ０１Ｈ 5/12(2018.01)
Ａ０１Ｈ 6/82(2018.01)
【ＦＩ】
Ｃ１２Ｐ 21/02 Ｃ
Ｃ１２Ｐ 21/08 ＺＮＡ
Ｃ０７Ｋ 19/00
Ｃ０７Ｋ 16/00
Ｃ１２Ｎ 15/62 Ｚ
Ｃ１２Ｎ 15/13
Ｃ１２Ｎ 15/12
Ａ０１Ｈ 1/00 Ａ
Ａ６１Ｋ 47/68
Ａ６１Ｋ 39/395 Ｔ
Ａ６１Ｋ 38/00
Ａ６１Ｐ 35/00
Ａ０１Ｈ 5/00 Ａ
Ａ０１Ｈ 5/12
Ａ０１Ｈ 6/82

【手続補正書】
【提出日】令和5年2月1日(2023.2.1)
【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】

バインダー‐毒素融合タンパク質の製造方法であって、
バインダー‐毒素融合タンパク質が、少なくとも
ａ）以下からなる群から選択される１つのタンパク質バインダー、
・抗体、
・標的結合能力を保持する抗体フラグメントまたは標的結合能力を保持する誘導体、および
・抗体ミメティック、
ｂ）任意で、ペプチドリンカー、ならびに
ｃ）少なくとも１つのタンパク質毒素またはタンパク質プロトキシン
を少なくとも含み、
前記方法は、
（ｉ）植物細胞または植物全体と、少なくとも
Ａ）タンパク質バインダーをコードする少なくとも１つのポリヌクレオチド、ならびに
Ｂ１）ペプチドリンカーをコードするポリヌクレオチドおよびタンパク質毒素をコードするポリヌクレオチドか、または
Ｂ２）タンパク質プロトキシンをコードするポリヌクレオチドであって、このプロトキシンがその活性化のための切断可能なドメインを含む、ポリヌクレオチド
のいずれかを植物細胞または植物宿主内で発現させることができるように作動的結合で含む核酸構築物を接触させる工程、
（ｉｉ）構築物を植物細胞の核、または植物全体の１つ以上の細胞に統合させる工程、および
（ｉｉｉ）核酸構築物によってコードされた融合タンパク質を発現させる工程
を含む、方法。
【請求項２】
（ｉｖ） 工程（ｉｉｉ）で発現される融合タンパク質を回収する工程および／または精製する工程を更に含む、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
植物細胞または植物宿主がタバコ属に由来する、請求項１または２に記載の方法。
【請求項４】
ペプチドリンカーまたはプロトキシン中の切断可能なドメインが、哺乳類細胞により発現される酵素、または哺乳類宿主が産生する酵素によって切断可能である、請求項１から３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５】
切断可能なペプチドリンカーまたはプロトキシン中の切断可能なドメインが、
ａ）エンドソームおよび／またはリソソームプロテアーゼ切断部位、
ｂ）サイトゾルプロテアーゼ切断部位、および／または
ｃ）細胞表面プロテアーゼ切断部位
のからなる群から選択される少なくとも１つ切断部位を含む、請求項１から４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６】
ペプチドリンカーまたはプロトキシン中の切断可能なドメインが、植物細胞により発現される酵素、または植物宿主が産生する酵素によって切断可能でない、請求項１から５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７】
少なくとも１つのタンパク質毒素またはプロトキシンが酵素である、請求項１から６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８】
タンパク質毒素が、
（１）細胞死誘導タンパク質、

（２）タンパク質合成阻害剤、
（３）膜摂動タンパク質、および
（４）細胞分裂阻害タンパク質
からなる群から選択される少なくとも１つである、請求項１から７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９】
少なくとも１つのタンパク質毒素が哺乳類毒素であり、好ましくはグランザイムの群から選択され、より好ましくはグランザイムＢであり、または前記タンパク質毒素の毒性活性を保持するそのフラグメントである、請求項１から８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１０】
請求項１～９のいずれか一項に記載の方法で製造されたバインダー‐毒素融合タンパク質。
【請求項１１】
バインダー‐毒素融合タンパク質であって、前記バインダー‐毒素融合タンパク質が少なくとも
ａ）
・抗体、
・標的結合能力を保持する抗体フラグメントまたは標的結合能力を保持する抗体誘導体、および
・抗体ミメティック、
からなる群から選択される１つのタンパク質バインダー、
並びに
ｂ）任意にペプチドリンカー、および
ｃ）タンパク質毒素またはタンパク質プロトキシンの少なくとも一つ
を含み、
前記バインダー‐毒素融合タンパク質が、少なくとも
Ａ）タンパク質バインダーをコードする少なくとも１つのポリヌクレオチド、並びに
Ｂ１）切断可能なペプチドリンカーをコードするポリヌクレオチドおよびタンパク質毒素をコードするポリヌクレオチドか、または
Ｂ２）タンパク質プロトキシンをコードするポリヌクレオチドであって、このプロトキシンがその活性化のための切断可能なドメインを含む、ポリヌクレオチドのいずれかを植物細胞または植物宿主内で発現させることができるように作動的結合で含む核酸構築物によってコードされる、
バインダー‐毒素融合タンパク質。
【請求項１２】
タンパク質が少なくとも１つ植物特異的Ｎ－グリカンを含む、請求項１１に記載のバインダー‐毒素融合タンパク質。
【請求項１３】
タンパク質バインダーがヒトＣＤ２０に結合する、請求項１１～１２のいずれか一項に記載のバインダー‐毒素融合タンパク質。
【請求項１４】
以下の構造の１つを有する、請求項１１～１３のいずれか一項に記載のバインダー‐毒素融合タンパク質：
・（ｓｃＦｖ－Ｆｃ）－ＣＳ－毒素（二量体）、
・２つのＨＣと２つのＬＣ－ＣＳ－毒素の四量体、
・２つのＬＣと２つのＨＣ－ＣＳ－毒素の四量体、
・毒素－ＣＳ－（ｓｃＦｖ－Ｆｃ）（二量体）、
・２つのＨＣと２つの毒素－ＣＳ－ＬＣの四量体、
・２つのＬＣと２つの毒素－ＣＳ－ＨＣの四量体、

・毒素－ＣＳ－（－ＦＣ－ｓｃＦｖ）（二量体）。
【請求項１５】
・配列番号２または配列番号１７に記載のアミノ酸配列、
・配列番号４に記載の２つのアミノ酸配列（Ｃ２Ｂ８のＨＣ）および配列番号６に記載の２つのアミノ酸配列（Ｃ２Ｂ８ーＦＣＳ―グランザイムＢのＬＣ）、
・配列番号７に記載の２つのアミノ酸配列（Ｃ２Ｂ８―ＦＣＳ―グランザイムＢのＨＣ）および配列番号５に記載の２つのアミノ酸配列（Ｃ２Ｂ８のＬＣ）
の少なくとも１つを含み、ここでＣＳは切断部位であり、ＦＣＳはフーリン切断部位であり、Ｃ２Ｂ８はリツキシマブである、請求項１１～１４のいずれか一項に記載のバインダー‐毒素融合タンパク質。
【請求項１６】
少なくとも請求項１１～１５のいずれか一項に記載の融合タンパク質、および任意に１つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物。
【請求項１７】
１つ以上のさらなる治療活性化合物と併用投与される、請求項１６に記載の医薬組成物。
【請求項１８】
腫瘍性疾患を罹患しているか、発症する危険性があるか、および／または診断されているヒトまたは動物対象の治療またはそのような状態の予防に使用するための請求項１６または１７に記載の医薬組成物。
【請求項１９】
請求項１～９のいずれか一項に記載のバインダー‐毒素融合タンパク質の製造方法を実施してバインダー‐毒素融合タンパク質を得る工程、および得られたバインダー‐毒素融合タンパク質を用いて医薬品を製造する工程を含む、医薬品の製造方法。