

【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24年8月16日(2012.8.16)

【公表番号】特表2011-526794(P2011-526794A)

【公表日】平成23年10月20日(2011.10.20)

【年通号数】公開・登録公報2011-042

【出願番号】特願2011-516891(P2011-516891)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/09	(2006.01)
A 6 1 K	38/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
C 0 7 K	19/00	(2006.01)
C 0 7 K	16/00	(2006.01)
C 0 7 K	14/705	(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)

【F I】

C 1 2 N	15/00	Z N A A
A 6 1 K	37/02	
A 6 1 P	35/00	
C 0 7 K	19/00	
C 0 7 K	16/00	
C 0 7 K	14/705	
C 1 2 N	1/15	
C 1 2 N	1/19	
C 1 2 N	1/21	
C 1 2 N	5/00	1 0 1

【手続補正書】

【提出日】平成24年6月29日(2012.6.29)

【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】

多重特異性融合タンパク質であって、該多重特異性融合タンパク質は、介在ドメインにより異種結合ドメインに連結されたTGF-アンタゴニストドメインを含み；
ここで、該異種結合ドメインは、異種標的に結合し、そして、以下：

TNFアンタゴニスト、IL6アンタゴニスト、IL10アンタゴニスト、VEGFアンタゴニスト、HGFアンタゴニスト、IGFアンタゴニスト、およびGITRアゴニストからなる群から選択される、多重特異性融合タンパク質。

【請求項2】

前記TGF-アンタゴニストドメインが、前記多重特異性融合タンパク質のN末端に存在する、請求項1に記載の多重特異性融合タンパク質。

【請求項3】

前記 T G F - アンタゴニストドメインが、前記多重特異性融合タンパク質の C 末端に存在する、請求項 1 に記載の多重特異性融合タンパク質。

【請求項 4】

T N F R 外部ドメインまたはそのサブドメインが、前記多重特異性融合タンパク質の N 末端に存在する、請求項 3 に記載の多重特異性融合タンパク質。

【請求項 5】

前記 T G F - アンタゴニストドメインが、T G F R 2 外部ドメイン、もしくはそのサブドメイン、または T G F - 特異的結合ドメインである、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の多重特異性融合タンパク質。

【請求項 6】

前記 T G F - 特異的結合ドメインが、T G F - に対して特異的な、F a b、s c F v、ドメイン抗体、および重鎖のみの抗体からなる群から選択される、請求項 5 に記載の多重特異性融合タンパク質。

【請求項 7】

前記異種結合ドメインが、前記異種標的に特異的な、外部ドメインもしくはそのサブドメイン、または結合ドメインである、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の多重特異性融合タンパク質。

【請求項 8】

前記異種標的に特異的な前記結合ドメインが、F a b、s c F v、ドメイン抗体、および重鎖のみの抗体からなる群から選択される、請求項 7 に記載の多重特異性融合タンパク質。

【請求項 9】

前記介在ドメインが、N 末端から C 末端までに、免疫グロブリンヒンジ領域リンカー；I g G 1 C H 2 ドメイン；および I g G 1 C H 3 ドメインを含む、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の多重特異性融合タンパク質。

【請求項 10】

前記免疫グロブリンヒンジ領域リンカーが、第一のシステインを異なるアミノ酸で置換することにより変異される、請求項 9 に記載の多重特異性融合タンパク質。

【請求項 11】

前記介在ドメインが、N 末端から C 末端までに、第一のリンカー；I g G 1 C H 2 ドメイン；I g G 1 C H 3 ドメイン；および第二のリンカーを含み、前記第一のリンカーと第二のリンカーとは同じであるかまたは異なるものである、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の多重特異性融合タンパク質。

【請求項 12】

前記 I g G 1 C H 2 ドメインおよび I g G 1 C H 3 ドメインが、F c R n 結合性を保持しながら、F c R I - I I I 結合性が除かれるように変異される、請求項 9 または 11 に記載の多重特異性融合タンパク質。

【請求項 13】

前記第 1 のリンカーおよび前記第 2 のリンカーが、配列番号 4 9 7 ~ 6 0 4 および配列番号 1 2 2 3 ~ 1 2 2 8 からなる群から独立して選択される、請求項 11 に記載の多重特異性融合タンパク質。

【請求項 14】

前記第 1 のリンカーが、配列番号 5 7 6 であり、前記第 2 のリンカーが、配列番号 1 2 2 3 である、請求項 11 または 13 に記載の多重特異性融合タンパク質。

【請求項 15】

配列番号 7 3 5 のアミノ酸 2 3 ~ 6 9 3、配列番号 7 3 6 のアミノ酸 2 3 ~ 6 6 8、配列番号 7 3 7 のアミノ酸 2 3 ~ 6 9 3、配列番号 7 3 8 のアミノ酸 2 3 ~ 6 6 8、および配列番号 1 2 3 6 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 に記載の多重特異性融合タンパク質。

【請求項 16】

請求項 1 から 1 5 のいずれかに記載の多重特異性融合タンパク質、および薬学的に許容される担体、希釈剤または賦形剤を含む組成物。

【請求項 1 7】

前記多重特異性融合タンパク質が、前記組成物中に二量体または多量体として存在する、請求項 1 6 に記載の組成物。

【請求項 1 8】

請求項 1 から 1 5 のいずれか一項に記載の多重特異性融合タンパク質をコードするポリヌクレオチド。

【請求項 1 9】

発現制御配列に作動可能に連結している、請求項 1 8 に記載のポリヌクレオチドを含む発現ベクター。

【請求項 2 0】

請求項 1 9 に記載の発現ベクターを含む宿主細胞。

【請求項 2 1】

多重特異性融合タンパク質を產生する方法であって、培地中で請求項 2 0 に記載の宿主細胞を培養する工程、および前記タンパク質を発現する工程を含む、方法。

【請求項 2 2】

被験体において、悪性の状態を治療するための組成物であって、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の多重特異性融合タンパク質、請求項 1 6 ~ 1 7 のいずれか一項に記載の組成物、請求項 1 8 に記載のポリヌクレオチド、請求項 1 9 に記載のベクター、または請求項 2 0 に記載の宿主細胞を含む、組成物。

【請求項 2 3】

前記悪性の状態が、乳癌、腎細胞癌、メラノーマ および前立腺癌からなる群から選択される、請求項 2 2 に記載の組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 0 6

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 0 6】

本開示は、多重特異性融合タンパク質を提供し、これを、本明細書では x c e p t o r 分子と呼ぶ。そのような多重特異性融合タンパク質の例示的な構造は、N - B D - I D - E D - C、N - E D - I D - B D - C、および N - E D 1 - I D - E D 2 - C [式中、N - および - C はそれぞれ、アミノ末端およびカルボキシ末端を表し、B D は、免疫グロブリン様または免疫グロブリン可変領域の結合ドメインであり、I D は、介在ドメインであり、かつ E D は、外部ドメイン（例えば、細胞外ドメイン）、例として、受容体リガンド結合ドメイン、システインに富むドメイン（A ドメイン； W 0 0 2 / 0 8 8 1 7 1 および W 0 0 4 / 0 4 4 0 1 1 を参照されたい）、セマフォリンまたはセマフォリン様のドメインなどである] を含む。いくつかの構築物中では、I D は、第 1 の結合ドメインと第 2 の結合ドメインとの間に配置された免疫グロブリンの定常領域またはそのサブ領域を含むことができる。その上さらなる構築物中では、B D および E D がそれぞれ、同じまたは異なるリンカー（例えば、1 ~ 5 0 個のアミノ酸を含むリンカー）、例として、（例えば、上部領域およびコア領域から構成される）免疫グロブリンヒンジ領域もしくはその機能性変異体、またはレクチンのドメイン間領域もしくはその機能性変異体、または分化抗原群（c l u s t e r o f d i f f e r e n t i a t i o n ）（C D ）分子の茎領域もしくはその機能性変異体を介して、I D に連結されている。

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

（項目 1）

アミノ末端からカルボキシ末端までに、以下の構造のうちの 1 つを有する多重特異性融合タンパク質：

- (a) B D - I D - E D、
(b) E D - I D - B D、または
(c) E D 1 - I D - E D 2

[式中、

E D は、 T G F アンタゴニストであり、 E D 1 と E D 2 とは、異なるアンタゴニストであり、 E D 1 または E D 2 は、 T G F アンタゴニストであり、

I D は、介在ドメインであり、そして

B D は、 T N F アンタゴニスト、 I L 6 アンタゴニスト、 I L 1 0 アンタゴニスト、 V E G F アンタゴニスト、 H G F アンタゴニスト、 I G F アンタゴニストまたは G I T R アゴニストである]。

(項目2)

前記結合ドメインが、免疫グロブリン可変結合ドメインである、項目1に記載の多重特異性融合タンパク質。

(項目3)

前記外部ドメインが、受容体リガンドドメインである、項目1または2に記載の多重特異性融合タンパク質。

(項目4)

前記介在ドメインが、以下の構造： - L 1 - C H 2 C H 3 -

[式中、

L 1 は、免疫グロブリンヒンジリンカーであって、場合により、第1システインが異なるアミノ酸で置換されている I g G 1 ヒンジであり、

- C H 2 C H 3 - は、 I g G 1 の F c ドメインの C H 2 C H 3 領域であって、場合により、突然変異させて、 F c R n の相互作用は保持されるが、 F c R I - I I I の相互作用が除かれている]

を有する、項目1から3のいずれかに記載の多重特異性融合タンパク質。

(項目5)

前記 B D が、第1のリンカーによって前記介在ドメインに接続しており、前記 E D が、第2のリンカーによって前記介在ドメインに接続しており、前記第1および前記第2のリンカーは、同じであってもまたは異なっていてもよい、項目1から4のいずれかに記載の多重特異性融合タンパク質。

(項目6)

前記第1および前記第2のリンカーが、配列番号 4 9 7 ~ 6 0 4 および 1 2 2 3 ~ 1 2 2 8 から選択され、場合により、前記第1リンカーが、配列番号 5 7 6 であり、前記第2リンカーが配列番号 1 2 2 3 である、項目5に記載の多重特異性融合タンパク質。

(項目7)

配列番号 7 3 5 ~ 7 4 2 のいずれか1つに記載のアミノ酸配列を含む、項目1から6のいずれかに記載の多重特異性融合タンパク質。

(項目8)

1つまたは複数の項目1から7のいずれかに記載の多重特異性融合タンパク質、および薬学的に許容される担体、希釈剤または賦形剤を含む組成物。

(項目9)

前記多重特異性融合タンパク質が、前記組成物において二量体または多量体として存在する、項目8に記載の組成物。

(項目10)

項目1から7のいずれか一項に記載の多重特異性融合タンパク質をコードするポリヌクレオチド。

(項目11)

発現制御配列に作動可能に連結している項目10に記載のポリヌクレオチドを含む発現ベクター。

(項目12)

項目 1 1 に記載の発現ベクターを含む宿主細胞。

(項目 1 3)

悪性の状態を有する被験体を治療するための方法であって、治療有効量の項目 1 から 9 のいずれかに記載の多重特異性融合タンパク質またはその組成物を投与する工程を含む方法。

(項目 1 4)

前記悪性の状態が、乳癌、腎細胞癌、メラノーマまたは前立腺癌である、項目 1 3 に記載の方法。