

【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25年11月21日(2013.11.21)

【公表番号】特表2013-507926(P2013-507926A)
 【公表日】平成25年3月7日(2013.3.7)
 【年通号数】公開・登録公報2013-012
 【出願番号】特願2012-534364(P2012-534364)
 【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)
 C 0 7 K 19/00 (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 K 47/48 (2006.01)
 A 6 1 K 47/42 (2006.01)
 A 6 1 K 39/395 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 K 45/00 (2006.01)
 A 6 1 P 35/04 (2006.01)
 A 6 1 P 35/02 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/00 Z N A A
 C 0 7 K 19/00
 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
 A 6 1 K 47/48
 A 6 1 K 47/42
 A 6 1 K 39/395 Y
 A 6 1 K 39/395 E
 A 6 1 K 39/395 T
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 K 45/00
 A 6 1 P 35/04
 A 6 1 P 35/02

【手続補正書】

【提出日】平成25年10月4日(2013.10.4)

【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】

I G F - 1 R 標的部分、リンカー部分、及び E r b B 3 標的部分を含む二重特異的結合剤タンパク質であって、該 I G F - 1 R 標的部分が、I G F - 1 R と特異的に結合し、該

E r b B 3 標的部分が、E r b B 3 と特異的に結合し、該標的部分が各々、該リンカー部分に連結されている、前記二重特異的結合剤タンパク質。

【請求項 2】

標的部分の各々が、リンカー部分にペプチド結合により共有結合で連結されて、単一のポリペプチドを形成しており、該リンカー部分が、2 ~ 5、6 ~ 10、11 ~ 25、26 ~ 50、51 ~ 100、101 ~ 250、251 ~ 500、又は501 ~ 1000個のアミノ酸の長さである、請求項 1 に記載の二重特異的結合剤。

【請求項 3】

リンカー部分が、化学的に及び生物学的に不活性である、請求項 1 に記載の二重特異的結合剤。

【請求項 4】

リンカー部分が、1つ又は複数のタンパク質ドメインで構成されている、請求項 1 に記載の二重特異的結合剤。

【請求項 5】

リンカー部分が、F c 受容体、新生児型 F c 受容体、腫瘍壊死因子ファミリー受容体を含む1つ又は複数の受容体、ヒト免疫グロブリン、又はヒト血清アルブミンと結合する、請求項 1 に記載の二重特異的結合剤。

【請求項 6】

リンカー部分が、ヒト血清アルブミンである、請求項 4 に記載の二重特異的結合剤。

【請求項 7】

リンカー部分が、免疫グロブリン又は免疫グロブリン断片である、請求項 4 に記載の二重特異的結合剤。

【請求項 8】

リンカー部分が、腫瘍壊死因子相同ドメイン、又は腫瘍壊死因子相同ドメインの断片である、請求項 4 に記載の二重特異的結合剤。

【請求項 9】

リンカー部分が、単量体を形成する、請求項 1 に記載の二重特異的結合剤。

【請求項 10】

リンカー部分が、ホモ二量体又はヘテロ二量体を形成する、請求項 1 に記載の二重特異的結合剤。

【請求項 11】

リンカー部分が、ホモ三量体又はヘテロ三量体を形成する、請求項 1 に記載の二重特異的結合剤。

【請求項 12】

リンカー部分が、グリコシル化又は無グリコシル化されている、請求項 1 に記載の二重特異的結合剤。

【請求項 13】

リンカー部分が、突然変異型のヒト血清アルブミンである、請求項 6 に記載の二重特異的結合剤。

【請求項 14】

リンカーが、I g G 1、I g G 2、I g G 3、又はI g G 4 アイソタイプのヒト免疫グロブリンの C H 2 及び / 又は C H 3 ドメインを含有している、請求項 7 に記載の二重特異的結合剤。

【請求項 15】

リンカー部分が、ヒト T R A I L、ヒト L I G H T、ヒト C D 4 0 L、ヒト T N F、ヒト C D 9 5、ヒト B A F F、ヒト T W E A K、ヒト O X 4 0、又はヒト T N F の断片であり、該断片が、構成的に又は誘導可能に二量体化又は三量体化することが可能である、請求項 8 に記載の二重特異的結合剤。

【請求項 16】

E r b B 3 標的部分が、リンカー部分のアミノ末端に連結されており、I G F - 1 R 標

的部分が、該リンカー部分のカルボキシ末端に連結されている、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の二重特異的結合剤。

【請求項 17】

I G F - 1 R 標的部分が、リンカー部分のアミノ末端に連結されており、E r b B 3 標的部分が、該リンカー部分のカルボキシ末端に連結されている、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の二重特異的結合剤。

【請求項 18】

I G F - 1 R 標的部分が、1つ又は複数の抗 I G F - 1 R 抗体を含む、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の二重特異的結合剤。

【請求項 19】

抗 I G F - 1 R 抗体が、単鎖抗体である、請求項 18 に記載の二重特異的結合剤。

【請求項 20】

抗 I G F - 1 R 抗体が、単ドメイン抗体である、請求項 18 に記載の二重特異的結合剤。

【請求項 21】

E r b B 3 標的部分が、1つ又は複数の抗 E r b B 3 抗体を含む、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の二重特異的結合剤。

【請求項 22】

抗 E r b B 3 抗体が、単鎖抗体である、請求項 21 に記載の二重特異的結合剤。

【請求項 23】

抗 E r b B 3 抗体が、単ドメイン抗体である、請求項 21 に記載の二重特異的結合剤。

【請求項 24】

リンカー部分が、増強された溶解性を有するように糖鎖操作されている、請求項 1 に記載の二重特異的結合剤。

【請求項 25】

リンカー部分が、増強された安定性を有するように操作されている、請求項 1 に記載の二重特異的結合剤。

【請求項 26】

リンカー部分が、血清中半減期の延長を提供するように操作されている、請求項 1 に記載の二重特異的結合剤。

【請求項 27】

リンカー部分が、低減された不均質性を有するように操作されている、請求項 1 に記載の二重特異的結合剤。

【請求項 28】

I G F - 1 R 標的部分及び E r b B 3 標的部分のいずれか又は両方が、増強された安定性を有するように操作されている、請求項 1 に記載の二重特異的結合剤。

【請求項 29】

I G F - 1 R 標的部分及び E r b B 3 標的部分のいずれか又は両方が、低減された不均質性を有するように操作されている、請求項 1 に記載の二重特異的結合剤。

【請求項 30】

I G F - 1 R 標的部分及び E r b B 3 標的部分のいずれか又は両方が、発現の増強のために操作されている、請求項 1 に記載の二重特異的結合剤。

【請求項 31】

I G F - 1 R 標的部分が、2つの抗 I G F - 1 R 抗体を含み、E r b B 3 標的部分が、1つの抗 E r b B 3 抗体を含む、請求項 18 に記載の二重特異的結合剤。

【請求項 32】

請求項 1 ~ 31 のいずれか一項に記載の二重特異的結合剤をコードする核酸分子。

【請求項 33】

発現ベクターのプロモーターに機能的に連結された請求項 32 に記載の核酸分子を含み

、二重特異的結合剤を発現することが可能な宿主細胞。

【請求項 3 4】

二重特異的結合剤が発現される条件下で、請求項 3 3 に記載の宿主細胞を培養することを含む、二重特異的結合剤を作製する方法。

【請求項 3 5】

I G F - 1 R 及び E r b B 3 を発現する腫瘍細胞の増殖を阻害するための医薬を製造するための、請求項 1 ~ 3 1 のいずれか一項に記載の二重特異的結合剤の使用。

【請求項 3 6】

腫瘍を治療するための患者投与用の医薬を製造するための、腫瘍細胞増殖を低減するのに有効な量の請求項 1 ~ 3 1 のいずれか一項に記載の二重特異的結合剤の使用であって、該腫瘍が、該患者に存在しており、かつ I G F - 1 R 及び E r b B 3 を両方とも発現する腫瘍細胞を含む、前記使用。

【請求項 3 7】

腫瘍が、肺癌、肉腫、結腸直腸癌、頭頸部癌、膵臓癌、卵巣癌、又は乳癌の腫瘍である、請求項 3 6 に記載の使用。

【請求項 3 8】

肺癌腫瘍が、非小細胞肺癌である、請求項 3 6 に記載の使用。

【請求項 3 9】

肉腫が、ユーイング肉腫である、請求項 3 6 に記載の使用。

【請求項 4 0】

乳癌が、タモキシフェン抵抗性エストロゲン受容体陽性乳癌である、請求項 3 6 に記載の使用。

【請求項 4 1】

肺癌が、ゲフィチニブ抵抗性肺癌である、請求項 3 6 に記載の使用。

【請求項 4 2】

乳癌が、トラスツズマブ抵抗性転移性乳癌である、請求項 3 6 に記載の使用。

【請求項 4 3】

前記医薬が、第 2 の抗がん剤又は第 2 の抗がん治療理学療法と併用される、請求項 3 6 に記載の使用。

【請求項 4 4】

第 2 の抗がん剤が化学療法剤である、請求項 4 3 に記載の使用。

【請求項 4 5】

第 2 の抗がん治療理学療法が電離放射線である、請求項 4 3 に記載の使用。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 4 8

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 4 8】

[本発明1001]

I G F - 1 R 標的部分、リンカー部分、及び E r b B 3 標的部分を含む二重特異的結合剤タンパク質であって、該 I G F - 1 R 標的部分が、I G F - 1 R と特異的に結合し、該 E r b B 3 標的部分が、E r b B 3 と特異的に結合し、該標的部分が各々、該リンカー部分に連結されている、前記二重特異的結合剤タンパク質。

[本発明1002]

標的部分の各々が、リンカー部分にペプチド結合により共有結合で連結されて、単一のポリペプチドを形成しており、該リンカー部分が、2~5、6~10、11~25、26~50、51~100、101~250、251~500、又は501~1000個のアミノ酸の長さである、本発明1001の二重特異的結合剤。

[本発明1003]

リンカー部分が、化学的に及び生物学的に不活性である、本発明1001の二重特異的結合剤。

[本発明1004]

リンカー部分が、1つ又は複数のタンパク質ドメインで構成されている、本発明1001の二重特異的結合剤。

[本発明1005]

リンカー部分が、Fc受容体、新生児型Fc受容体、腫瘍壊死因子ファミリー受容体を含む1つ又は複数の受容体、ヒト免疫グロブリン、又はヒト血清アルブミンと結合する、本発明1001の二重特異的結合剤。

[本発明1006]

リンカー部分が、ヒト血清アルブミンである、本発明1004の二重特異的結合剤。

[本発明1007]

リンカー部分が、免疫グロブリン又は免疫グロブリン断片である、本発明1004の二重特異的結合剤。

[本発明1008]

リンカー部分が、腫瘍壊死因子相同ドメイン、又は腫瘍壊死因子相同ドメインの断片である、本発明1004の二重特異的結合剤。

[本発明1009]

リンカー部分が、単量体を形成する、本発明1001の二重特異的結合剤。

[本発明1010]

リンカー部分が、ホモ二量体又はヘテロ二量体を形成する、本発明1001の二重特異的結合剤。

[本発明1011]

リンカー部分が、ホモ三量体又はヘテロ三量体を形成する、本発明1001の二重特異的結合剤。

[本発明1012]

リンカー部分が、グリコシル化又は無グリコシル化されている、本発明1001の二重特異的結合剤。

[本発明1013]

リンカー部分が、突然変異型のヒト血清アルブミンである、本発明1006の二重特異的結合剤。

[本発明1014]

リンカー部分が、IgG1、IgG2、IgG3、又はIgG4アイソタイプのヒト免疫グロブリンのCH2及び/又はCH3ドメインを含有している、本発明1007の二重特異的結合剤。

[本発明1015]

リンカー部分が、ヒトTRAIL、ヒトLIGHT、ヒトCD40L、ヒトTNF、ヒトCD95、ヒトBAFF、ヒトTWEAK、ヒトOX40、又はヒトTNFの断片であり、該断片が、構成的に又は誘導可能に二量体化又は三量体化することが可能である、本発明1008の二重特異的結合剤。

[本発明1016]

Erbb3標的部分が、リンカー部分のアミノ末端に連結されており、IGF-1R標的部分が、該リンカー部分のカルボキシ末端に連結されている、本発明1001~1015のいずれかの二重特異的結合剤。

[本発明1017]

IGF-1R標的部分が、リンカー部分のアミノ末端に連結されており、Erbb3標的部分が、該リンカー部分のカルボキシ末端に連結されている、本発明1001~1015のいずれかの二重特異的結合剤。

[本発明1018]

IGF-1R標的部分が、1つ又は複数の抗IGF-1R抗体を含む、本発明1001~1017のいずれかの二重特異的結合剤。

[本発明1019]

抗 I G F - 1 R 抗体が、単鎖抗体である、本発明1018の二重特異的結合剤。

[本発明1020]

抗 I G F - 1 R 抗体が、単ドメイン抗体である、本発明1018の二重特異的結合剤。

[本発明1021]

E r b B 3標的部分が、1つ又は複数の抗 E r b B 3抗体を含む、本発明1001 ~ 1017のいずれかの二重特異的結合剤。

[本発明1022]

抗 E r b B 3抗体が、単鎖抗体である、本発明1021の二重特異的結合剤。

[本発明1023]

抗 E r b B 3抗体が、単ドメイン抗体である、本発明1021の二重特異的結合剤。

[本発明1024]

リンカー部分が、増強された溶解性を有するように糖鎖操作されている、本発明1001の二重特異的結合剤。

[本発明1025]

リンカー部分が、増強された安定性を有するように操作されている、本発明1001の二重特異的結合剤。

[本発明1026]

リンカー部分が、血清中半減期の延長を提供するように操作されている、本発明1001の二重特異的結合剤。

[本発明1027]

リンカー部分が、低減された不均質性を有するように操作されている、本発明1001の二重特異的結合剤。

[本発明1028]

I G F - 1 R 標的部分及び E r b B 3標的部分のいずれか又は両方が、増強された安定性を有するように操作されている、本発明1001の二重特異的結合剤。

[本発明1029]

I G F - 1 R 標的部分及び E r b B 3標的部分のいずれか又は両方が、低減された不均質性を有するように操作されている、本発明1001の二重特異的結合剤。

[本発明1030]

I G F - 1 R 標的部分及び E r b B 3標的部分のいずれか又は両方が、発現の増強のために操作されている、本発明1001の二重特異的結合剤。

[本発明1031]

I G F - 1 R 標的部分が、2つの抗 I G F - 1 R 抗体を含み、E r b B 3標的部分が、1つの抗 E r b B 3抗体を含む、本発明1018の二重特異的結合剤。

[本発明1032]

本発明1001 ~ 1031のいずれかの二重特異的結合剤をコードする核酸分子。

[本発明1033]

発現ベクターのプロモーターに機能的に連結された本発明1032の核酸分子を含み、二重特異的結合剤を発現することが可能な宿主細胞。

[本発明1034]

二重特異的結合剤が発現される条件下で、本発明1033の宿主細胞を培養することを含む、二重特異的結合剤を作製する方法。

[本発明1035]

腫瘍細胞を、該腫瘍細胞の増殖が阻害されるように、本発明1001 ~ 1031のいずれかの二重特異的結合剤と接触させることを含む、I G F - 1 R 及び E r b B 3を発現する腫瘍細胞の増殖を阻害する方法。

[本発明1036]

本発明1001 ~ 1031のいずれかの二重特異的結合剤を、腫瘍細胞増殖を低減するのに有効な量で患者に投与することを含む、腫瘍を治療する方法であって、

該腫瘍が、該患者に存在しており、かつ I G F - 1 R 及び E r b B 3 を両方とも発現する腫瘍細胞を含む、前記方法。

[本発明1037]

腫瘍が、肺癌、肉腫、結腸直腸癌、頭頸部癌、膵臓癌、卵巣癌、又は乳癌の腫瘍である、本発明1036の方法。

[本発明1038]

肺癌腫瘍が、非小細胞肺癌である、本発明1036の方法。

[本発明1039]

肉腫が、ユーイング肉腫である、本発明1036の方法。

[本発明1040]

乳癌が、タモキシフェン抵抗性エストロゲン受容体陽性乳癌である、本発明1036の方法。

[本発明1041]

肺癌が、ゲフィチニブ抵抗性肺癌である、本発明1036の方法。

[本発明1042]

乳癌が、トラスツズマブ抵抗性転移性乳癌である、本発明1036の方法。

[本発明1043]

第2の抗がん剤を患者に投与すること、又は第2の抗がん治療理学療法を患者に施すことを更に含む、本発明1036の方法。

[本発明1044]

化学療法剤である第2の抗がん剤を投与することを更に含む、本発明1043の方法。

[本発明1045]

電離放射線である第2の抗がん治療理学療法を施すことを更に含む、本発明1043の方法。

。本発明の他の特徴及び利点は、以下の詳細な説明及び特許請求の範囲から明白であろう。