

【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23年6月30日(2011.6.30)

【公表番号】特表2010-527607(P2010-527607A)

【公表日】平成22年8月19日(2010.8.19)

【年通号数】公開・登録公報2010-033

【出願番号】特願2010-509392(P2010-509392)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/09	(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)
A 6 1 K	47/42	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/00	Z N A A
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
C 1 2 P	21/02	C
A 6 1 K	47/42	

【手続補正書】

【提出日】平成23年5月13日(2011.5.13)

【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】

(a) ヒト起源の薬理学的に不活性なタンパク質ドメイン [前記薬理学的に不活性なタンパク質ドメインは、

(i) 約3kDa～約20kDaの質量を有し、及び

(ii) 他のタンパク質なしに、目的とする医薬として許容される製剤緩衝液中に懸濁されたときに、タンパク質の総質量の約10%未満のタンパク質凝集物を特徴的に形成する]；及び

(b) 約5～約80アミノ酸残基の長さの少なくとも1つの薬理学的に活性なタンパク質

を含む組換え融合タンパク質を含む、組成物。

【請求項2】

式：

$(F^1)_a - X^2$

を有する、請求項1に記載の組成物及びその多量体

[式中、 $F^1$ は、半減期延長部分であり、及び $a$ は0又は1であり；

$X^2$ は、 $D - (L)_c - (P^5)_d - (X^3)_e - (X^4)_f - (P^5)_d - (L)_c - D$ 又は $(X^4)_f - (P^5)_d - (L)_c - D - (L)_g - (P^6)_h - (X^3)_i$ で

あり、

c 及び g は、各々独立に、0 又は 1 であり、d 及び h は、1 であり、並びに e、f 及び i は、各々独立に、0、1、2、3、又は 4 であり；

X<sup>3</sup> は、-(L)<sub>j</sub>-(P<sup>7</sup>) であり、j は、0 又は 1 であり；

X<sup>4</sup> は、(P<sup>8</sup>)-(L)<sub>k</sub>- であり、k は、0 又は 1 であり；

D は、ヒト起源の薬理学的に不活性なタンパク質ドメインであり；

P<sup>5</sup>、P<sup>6</sup>、P<sup>7</sup> 及び P<sup>8</sup> は、各々独立に、薬理学的に活性なタンパク質であり；並びに

L は、各事例において、ペプチド性リンカーである]。

#### 【請求項 3】

薬理学的に不活性なタンパク質ドメインが、第 10 フィブロネクチン I I エドメイン、S H 3 ドメイン、S H 2 ドメイン、I g G 1 の C H 2 ドメイン、P D Z ドメイン、トロンボスponディン反復ドメイン、ユビキチンドメイン、ロイシンリッチ反復ドメイン、ビリンヘッドピース H P 3 5 ドメイン若しくはビリンヘッドピース H P 7 6 ドメイン又は生理的な pH 及び温度で生物学的に適合的な水性緩衝液中において可溶性であり、その固有の若しくは準固有の二次又若しくは三次構造を維持するこれらの何れかの断片若しくは修飾から選択される、請求項 1 又は請求項 2 に記載の組成物。

#### 【請求項 4】

薬理学的に不活性なタンパク質ドメインが、配列番号 1 ~ 8、13、50、61、86 ~ 90、94、及び 102 ~ 110 から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 1 又は請求項 2 に記載の組成物。

#### 【請求項 5】

薬理学的に活性なタンパク質が、トキシンペプチド、C G R P ペプチドアンタゴニスト、プラジキニン B 1 受容体ペプチドアンタゴニスト、P T H アゴニストペプチド、P T H アンタゴニストペプチド、a n g - 2 結合ペプチド、ミオスタチン結合ペプチド、E P O 模倣ペプチド、T P O 模倣ペプチド、N G F 結合ペプチド、B A F F アンタゴニストペプチド、G L P - 1 若しくはそのペプチド模倣物又は G L P - 2 若しくはそのペプチド模倣物である、請求項 1 又は請求項 2 に記載の組成物。

#### 【請求項 6】

トキシンペプチドが、S h K、S h K ペプチド類縁体、O S K 1、及び O S K 1 ペプチド類縁体から選択される、請求項 5 に記載の組成物。

#### 【請求項 7】

a が 1 であり、及び F<sup>1</sup> がポリエチレングリコール、エチレングリコールの共重合体、ポリプロピレングリコール、プロピレングリコールの共重合体、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリ - 1 , 3 - ジオキソラン、ポリ - 1 , 3 , 6 - トリオキサン、エチレン / 無水マレイン酸共重合体、ポリアミノ酸、デキストラン n - ビニルピロリドン、ポリ n - ビニルピロリドン、プロピレングリコールホモポリマー、プロピレンオキシドポリマー、エチレンオキシドポリマー、ポリオキシエチル化されたポリオール、ポリビニルアルコール、直鎖若しくは分岐のグリコシル化された鎖、ポリアセタール、長鎖脂肪酸、長鎖疎水性脂肪族基又はこれらの要素の何れかの組み合わせである、請求項 2 に記載の組成物。

#### 【請求項 8】

a が 1 であり、及び F<sup>1</sup> がポリエチレングリコールである、請求項 2 に記載の組成物。

#### 【請求項 9】

a が 1 であり、及び F<sup>1</sup> が長い半減期の血漿タンパク質に対して結合親和性を有するペプチドリガンド又は小分子リガンドから選択される、請求項 2 に記載の組成物。

#### 【請求項 10】

請求項 1 又は請求項 2 に記載の組成物と、医薬として許容される担体とを含む、医薬組成物。

#### 【請求項 11】

(a) ヒト起源の薬理学的に不活性なタンパク質ドメイン [前記薬理学的に不活性なタンパク質ドメインは、

(i) 約3kDa～約20kDaの質量を有し、及び

(ii) 他のタンパク質なしに、目的とする医薬として許容される製剤緩衝液中に懸濁されたときに、タンパク質の総質量の約10%未満のタンパク質凝集物を特徴的に形成する]；及び

(b) 約5～約80アミノ酸残基の長さの薬理学的に活性なタンパク質

を含む組換え融合タンパク質をコードするポリヌクレオチド配列を含む、核酸。

【請求項12】

薬理学的に不活性なタンパク質ドメインが、第10フィプロネクチンIIIDメイン、SH3ドメイン、SH2ドメイン、IgG1のCH2ドメイン、PDZドメイン、トロンボスponディン反復ドメイン、ユピキチンドメイン、ロイシンリッチ反復ドメイン、ビリンヘッドピースHP35ドメイン若しくはビリンヘッドピースHP76ドメイン又は生理的なpH及び温度で生物学的に適合的な水性緩衝液中において可溶性であり、その固有の若しくは準固有の二次又若しくは三次構造を維持するこれらの何れかの断片若しくは修飾から選択される、請求項11に記載の核酸。

【請求項13】

コードされる薬理学的に不活性なタンパク質ドメインが、配列番号1～8、13、50、61、86～90、94、及び102～110から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項11に記載の核酸。

【請求項14】

核酸がDNAである、請求項11に記載の核酸。

【請求項15】

請求項14に記載の核酸を含む発現ベクター。

【請求項16】

組換え融合タンパク質をコードするポリヌクレオチド配列へ作用可能に連結された分泌シグナルペプチドをコードするコード配列をさらに含む、請求項14に記載の発現ベクター。

【請求項17】

請求項15に記載の発現ベクターを含む組換え宿主細胞。

【請求項18】

宿主細胞が原核生物宿主細胞である、請求項17に記載の組換え宿主細胞。

【請求項19】

原核生物宿主細胞がエシェリヒア・コリである、請求項18に記載の組換え宿主細胞。

【請求項20】

(a) 組換え融合タンパク質が発現されるように、増殖培地中に、請求項17に記載の組換え宿主細胞を配置すること、及び

(b) 細胞又は増殖培地から融合タンパク質を単離すること、

を含む、薬理学的に活性な組換え融合タンパク質を生産する方法。