

【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9月22日(2011.9.22)

【公表番号】特表2010-535032(P2010-535032A)

【公表日】平成22年11月18日(2010.11.18)

【年通号数】公開・登録公報2010-046

【出願番号】特願2010-520165(P2010-520165)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/09	(2006.01)
C 0 7 K	16/18	(2006.01)
C 0 7 K	14/47	(2006.01)
C 1 2 N	1/15	(2006.01)
C 1 2 N	1/21	(2006.01)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)
C 1 2 N	1/19	(2006.01)
A 6 1 K	38/00	(2006.01)
A 6 1 K	9/08	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	35/04	(2006.01)
A 6 1 P	37/06	(2006.01)
G 0 1 N	33/53	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/00	A
C 0 7 K	16/18	Z N A
C 0 7 K	14/47	
C 1 2 N	1/15	
C 1 2 N	1/21	
C 1 2 N	5/00	1 0 1
C 1 2 N	1/19	
A 6 1 K	37/02	
A 6 1 K	9/08	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	35/04	
A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	29/00	
G 0 1 N	33/53	D

【手続補正書】

【提出日】平成23年7月29日(2011.7.29)

【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】**

第1および第2ポリペプチド鎖を含んでなる単離された多重特異性エピトープ結合性タンパク質であって、該第1および／または第2鎖が少なくとも3つのエピトープ結合性ドメイン(EBD)およびFc領域を含む、タンパク質。

【請求項 2】

第1および第2ポリペプチド鎖を含んでなる単離された多重特異性エピトープ結合性タンパク質であって、該第1および／または第2鎖が少なくとも2つのエピトープ結合性ドメイン(EBD)およびCH1ドメインを含み、かつ他方の鎖がCカッパ／ラムダドメインを含む、タンパク質。

【請求項 3】

少なくとも1つのEBDが、scFv、一本鎖ダイアボディ、抗体模倣体(mimetic)および抗体可変ドメインよりなる群から選ばれる、請求項1または2記載のタンパク質。

【請求項 4】

該抗体模倣体が、ミニボディ(minibody)、マキシボディ(maxybody)、アビマー(avimer)、Fn3に基づくタンパク質スカフォールド、アンクリンリピート、VASPポリペプチド、鳥類臍ポリペプチド(aPP)、テトラネクチン(Tetranectin)、アフィリリン(affililin)、ノッチン(knottin)、SH3、PDZドメイン、プロテインAドメイン、リポカルリン(lipocalin)、トランスフェリンおよびクニツ(kunitz)ドメインよりなる群から選ばれる、請求項3記載のタンパク質。

【請求項 5】

該多重特異性エピトープ結合性タンパク質がホモダイマーであり、

該第1および第2ポリペプチド鎖が、N末端からC末端へと、scFv-scFv-Fc領域-scFv、として配置された3つのscFvおよびFc領域を含むか、または

該第1および第2ポリペプチド鎖が、N末端からC末端へと、scFv-Fc領域-scFv-scFv、として配置された3つのscFvおよびFc領域を含むか、または

該第1および第2ポリペプチド鎖が、N末端からC末端へと、scFv-scFv-scFv-Fc領域、として配置された3つのscFvおよびFc領域を含むか、または

該第1および第2ポリペプチド鎖が、N末端からC末端へと、Fc領域-scFv-scFv-scFv、として配置された3つのscFvおよびFc領域を含むか、または

該第1および第2ポリペプチド鎖が、N末端からC末端へと、scFv-scFv-Fc領域-scFv-scFv、として配置された4つのscFvおよびFc領域を含むか、または

該第1および第2ポリペプチド鎖が、N末端からC末端へと、scFv-Fc領域-scFv-scFv-scFv、として配置された4つのscFvおよびFc領域を含むか、または

該第1および第2ポリペプチド鎖が、N末端からC末端へと、Fc領域-scFv-scFv-scFv-scFv、として配置された4つのscFvおよびFc領域を含むか、または

該第1および第2ポリペプチド鎖が、N末端からC末端へと、scFv-scFv-scFv-scFv-Fc領域、として配置された4つのscFvおよびFc領域を含む、

請求項1または3記載のタンパク質。

【請求項 6】

請求項2または3記載のタンパク質であって、

a. 該第1鎖が、N末端からC末端へと、抗体可変領域-CH1領域-Fc領域-scFv-scFv、として配置された抗体可変領域、CH1領域、Fc領域および2つのscFvを含み、かつ該第2鎖が、N末端からC末端へと、抗体可変領域-CまたはC、として配置された抗体可変領域およびCカッパ／ラムダ領域を含むか、または

b. 該第1鎖が、N末端からC末端へと、抗体可変領域-CH1領域-Fc領域-scFv、として配置された抗体可変領域、CH1領域、Fc領域およびscFvを含み、かつ該第2鎖が、N末端からC末端へと、scFv-抗体可変領域-CまたはC、として配置されたscFv、抗体可変領域およびCカッパ／ラムダ領域を含むか、または

c. 該第1鎖が、N末端からC末端へと、scFv-抗体可変領域-CH1領域-Fc領域、として配置されたscFv、抗体可変領域、CH1領域、およびFc領域を含み、かつ該第2鎖が、N末端からC末端へと、scFv-抗体可変領域-CまたはC、として配置されたscFv、抗体可変領域およびCカッパ/ラムダ領域を含む、

請求項2または3記載のタンパク質。

【請求項7】

第1鎖のC末端に連結したscFvをさらに含む、請求項1~5のいずれか1項記載のタンパク質。

【請求項8】

抗体重鎖および抗体軽鎖を含む、請求項1、2、3、6、7および8のいずれか1項に記載のタンパク質。

【請求項9】

少なくとも2つのEBDが、同一エピトープに特異的である、請求項1~8のいずれか1項記載のタンパク質。

【請求項10】

少なくとも2つのEBDが、異なるエピトープに特異的である、請求項4~6のいずれか1項記載のタンパク質。

【請求項11】

少なくとも2つの異なるエピトープが同一抗原上に位置する、請求項10記載のタンパク質。

【請求項12】

各エピトープが、異なる抗原上に位置する、請求項10記載のタンパク質。

【請求項13】

該多重特異性エピトープ結合性タンパク質が、異なる細胞表面受容体に特異的に結合し、該細胞表面受容体を阻害しおよび/または中和する、請求項1~12のいずれか1項記載のタンパク質。

【請求項14】

該多重特異性エピトープ結合性タンパク質が、異なる可溶性リガンドに特異的に結合し、該リガンドを阻害しおよび/または中和する、請求項1~12のいずれか1項記載のタンパク質。

【請求項15】

該多重特異性エピトープ結合性タンパク質が、異なる標的タンパク質に特異的に結合し、該標的タンパク質を阻害しおよび/または中和する、請求項1~12のいずれか1項記載のタンパク質。

【請求項16】

該多重特異性エピトープ結合性タンパク質が、以下：

- a. 細胞の集団を枯渇させる機能活性
- b. 細胞の増殖を阻害または低減させる機能活性
- c. 細胞からの炎症伝達物質の分泌を阻害または低減させる機能活性
- d. 細胞における活性化刺激に対する応答を阻害または低減させる機能活性
- e. 細胞からの細胞質顆粒の分泌を阻害または低減させる機能活性

からなる群より選択される少なくとも1つの機能活性を有し、ここで該細胞は、T細胞、B細胞、マスト細胞、好酸球、好塩基球、好中球、樹状細胞、単球、マクロファージおよび腫瘍細胞よりなる群から選ばれる、請求項1~15のいずれか1項に記載のタンパク質。

【請求項17】

該多重特異性エピトープ結合性タンパク質が、哺乳動物に投与された場合またはin vitroにおいて、エフェクター機能を有し、ここで該エフェクター機能は抗体依存性細胞傷害または補体依存性細胞傷害である、請求項1~16のいずれか1項記載のタンパク質。

【請求項18】

請求項1~17のいずれか1項記載のタンパク質をコードする単離された核酸分子。

【請求項 19】

請求項18記載の核酸分子を含んでなる発現ベクター。

【請求項 20】

請求項19記載の発現ベクターを含んでなる宿主細胞。

【請求項 21】

請求項1～17のいずれか1項記載のタンパク質の製造方法であって、該製造方法が該タンパク質の規模拡張可能な製造プロセスを含んでなり、そのような規模拡張可能な製造プロセスが約10mg/L～約300mg/Lの該タンパク質の製造効率をもたらし、該タンパク質が少なくとも1つの機能活性を保持する、方法。

【請求項 22】

該製造プロセスから製造されたタンパク質が、HPSECまたはrCGEによる測定で5重量%以下のタンパク質の凝集レベルを示す、請求項21記載の方法。

【請求項 23】

製薬上許容される賦形剤中に請求項1～17のいずれか1項記載のタンパク質を含んでなる無菌製剤。

【手続補正2】

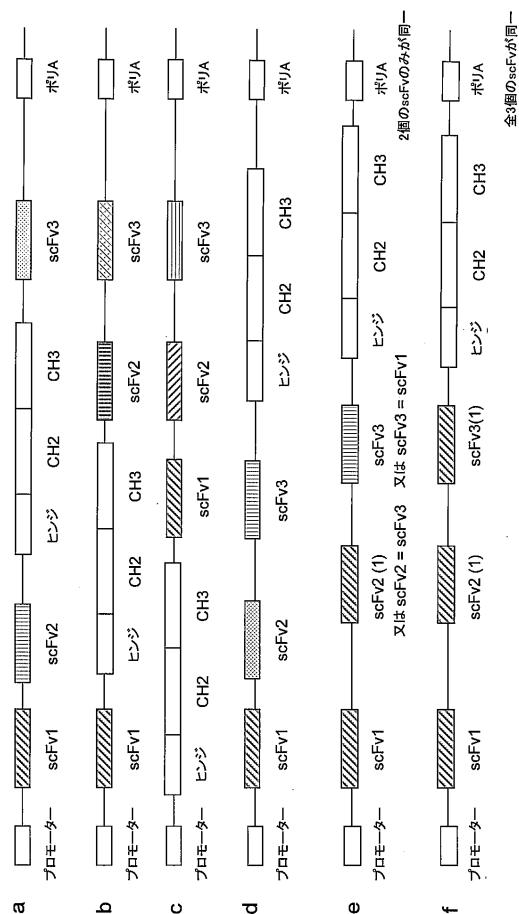
【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】全図

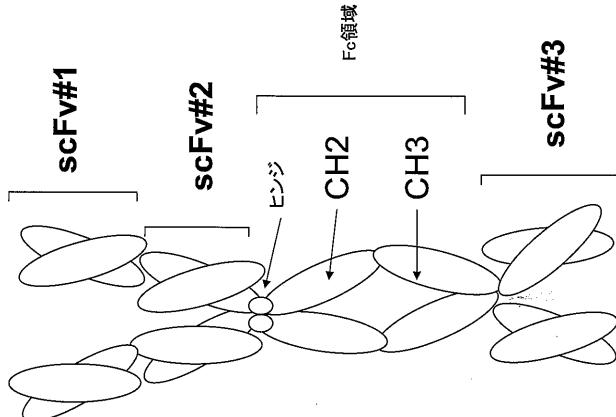
【補正方法】変更

【補正の内容】

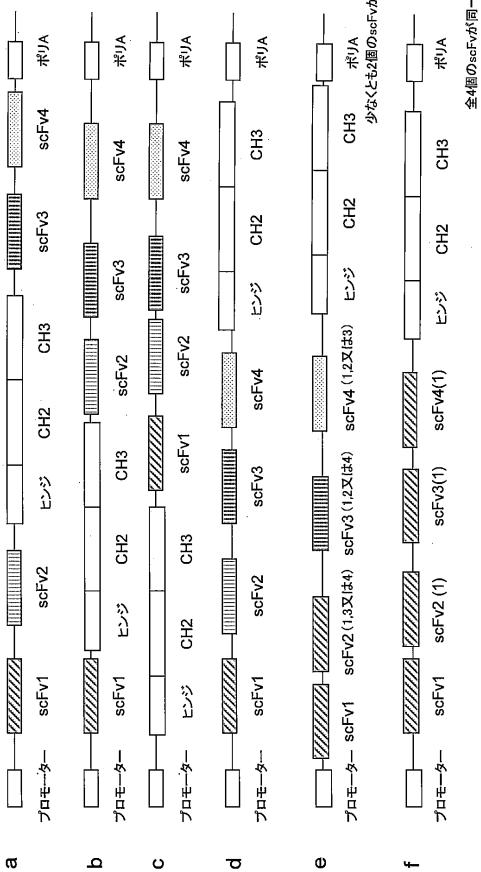
【図 1 - A】



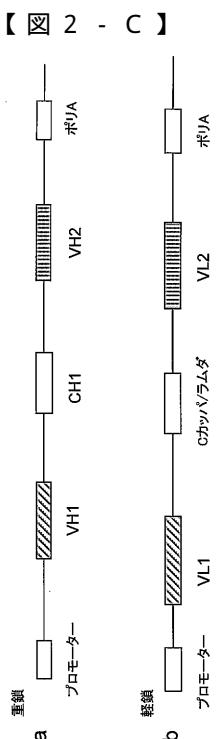
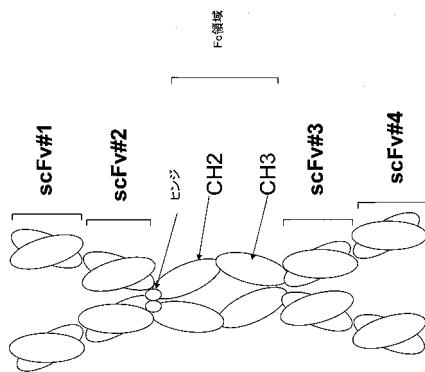
【図 1 - B】



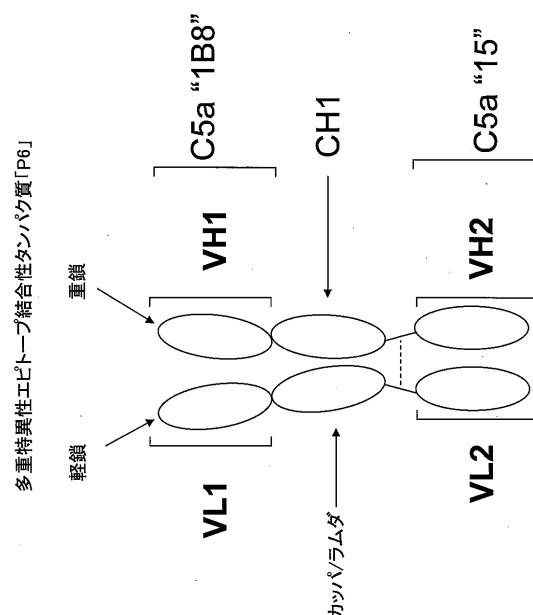
【図 2 - A】



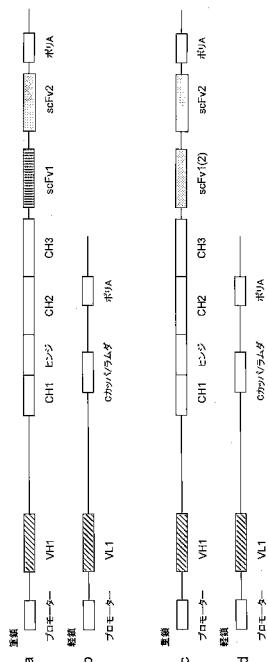
【図 2 - B】



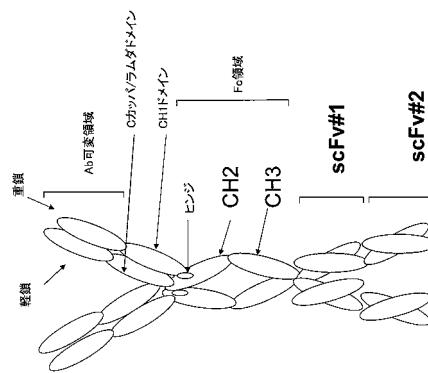
【図 2 - D】



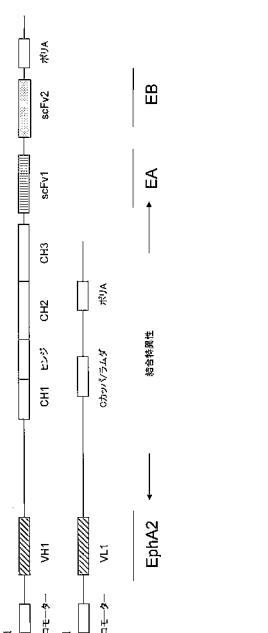
【図3-A】



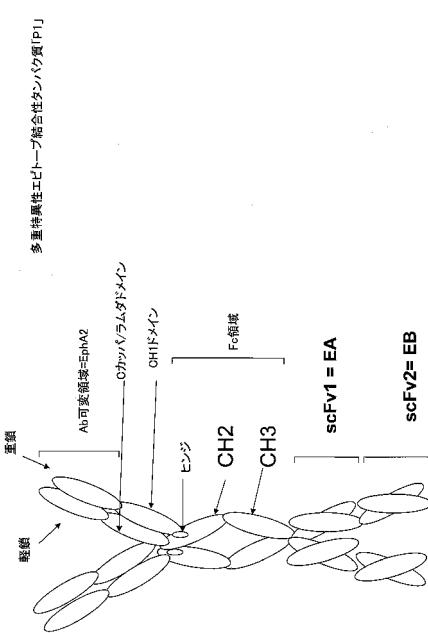
【図3-B】



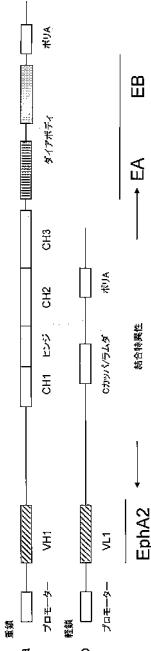
【図3-C】



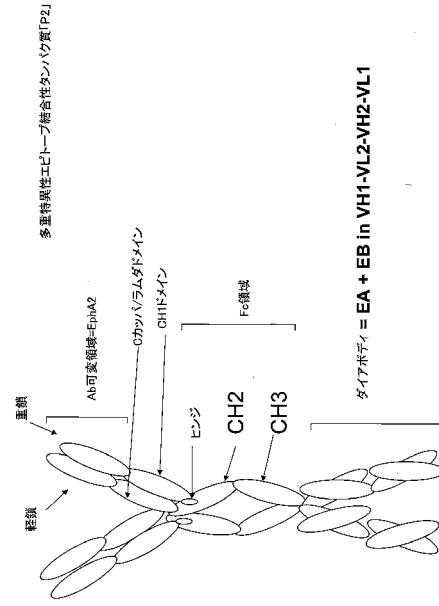
【図3-D】



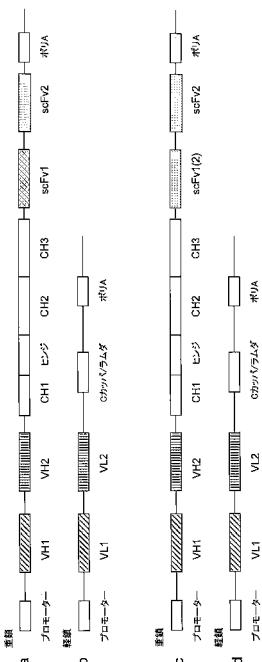
【図 3 - E】



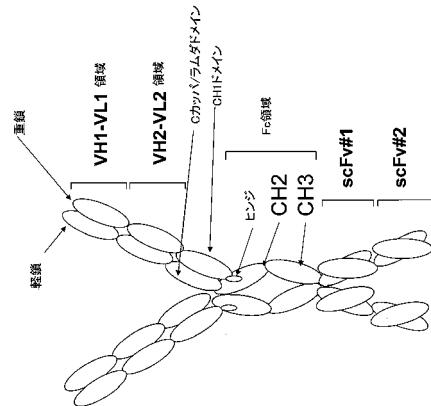
【図 3 - F】



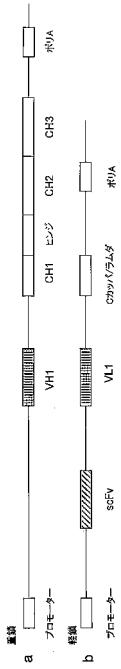
【図 4 - A】



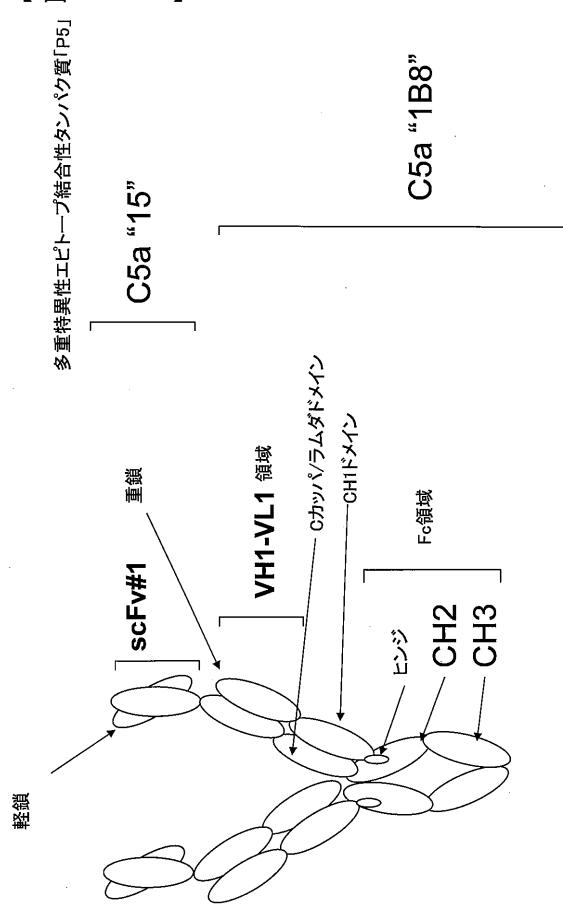
【図 4 - B】



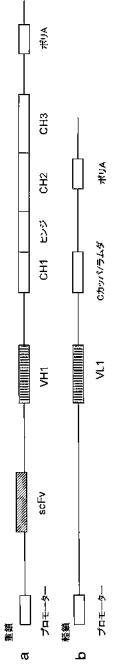
【図 4 - C】



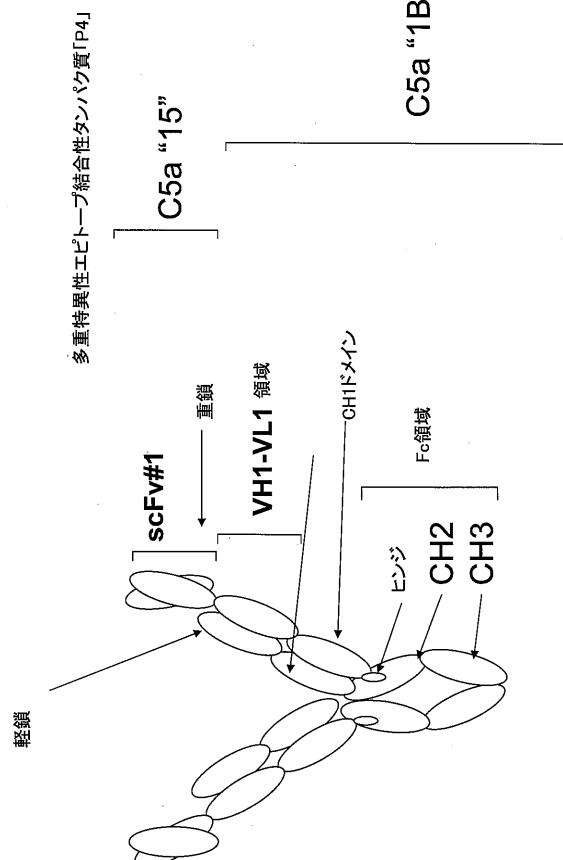
【図 4 - D】



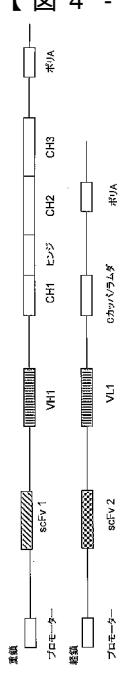
【図 4 - E】



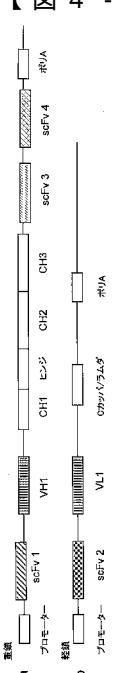
【図 4 - F】



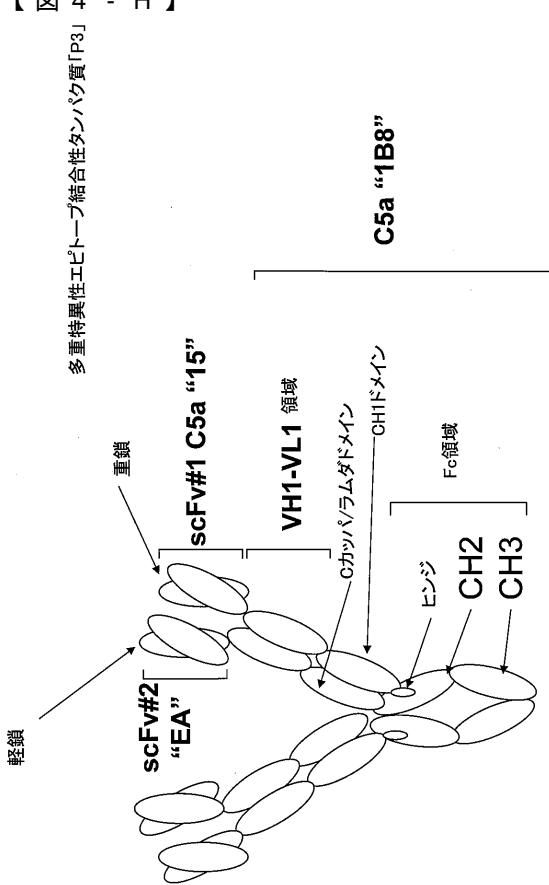
【図4-G】



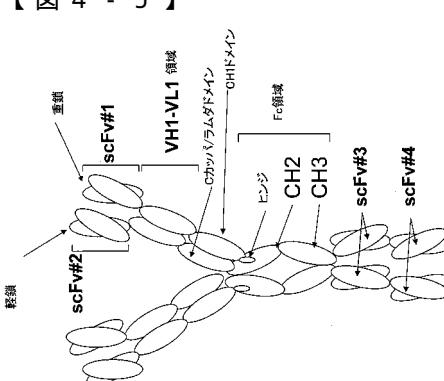
【図4-I】



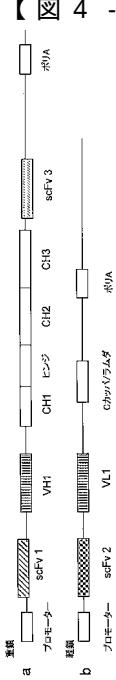
【図4-H】



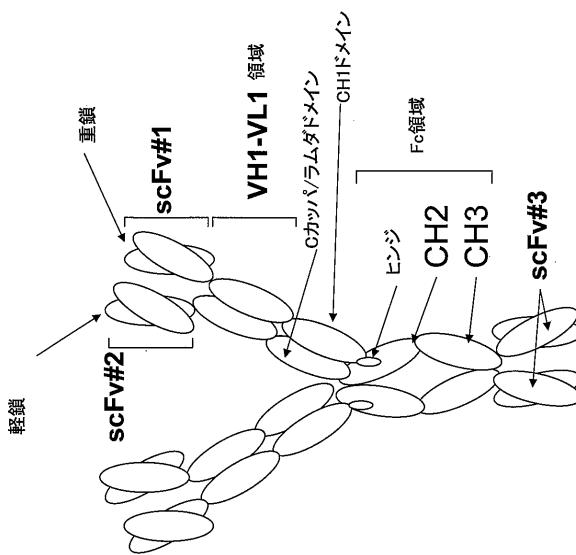
【図4-J】



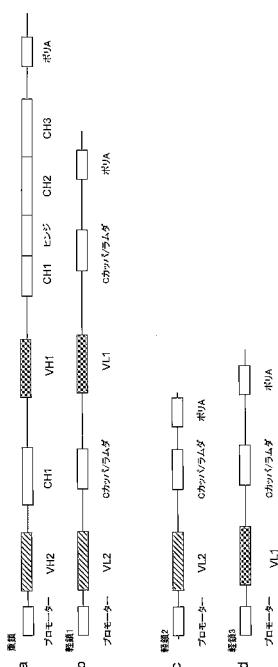
【図4-K】



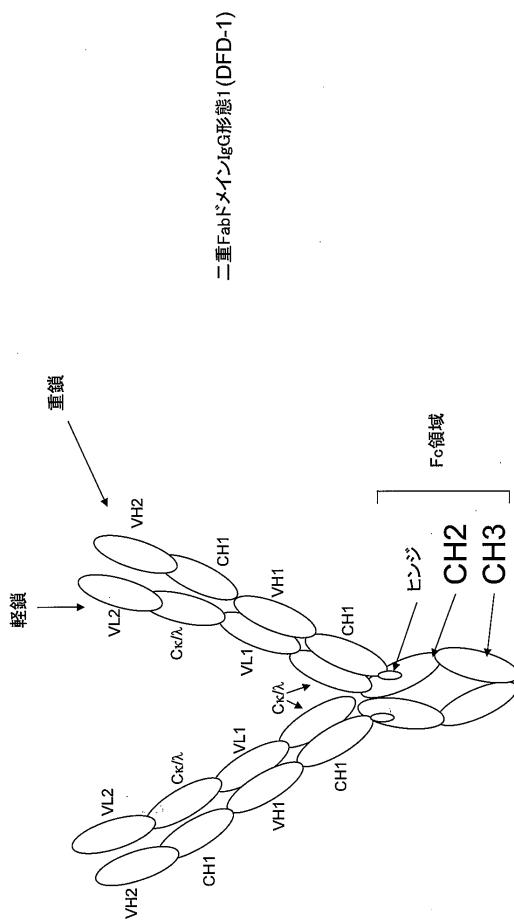
【図4-L】



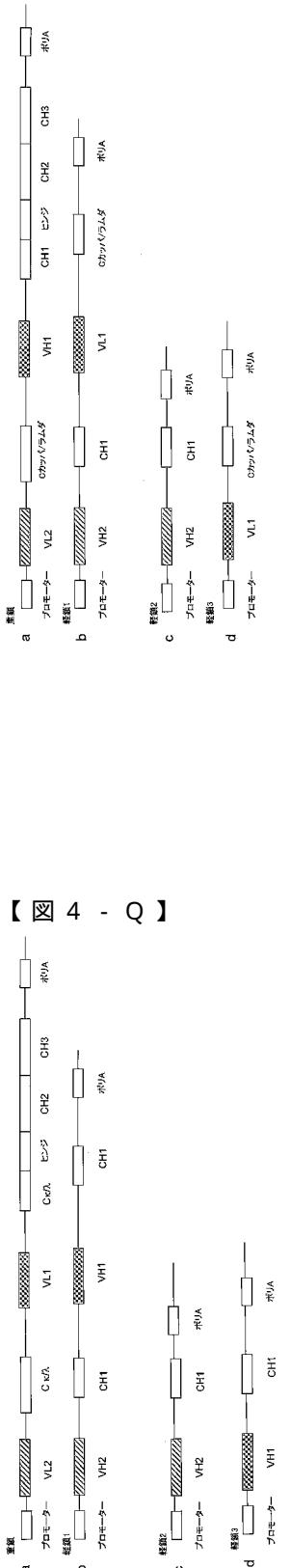
【図4-M】



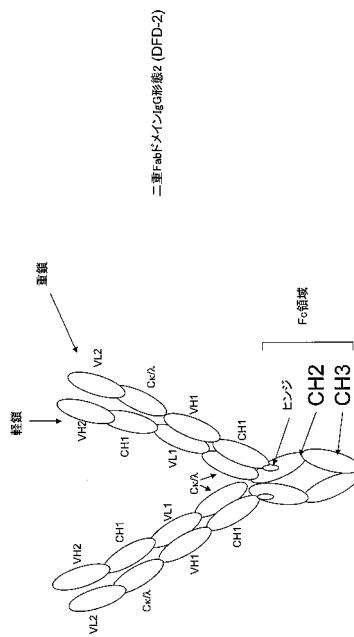
【図4-N】



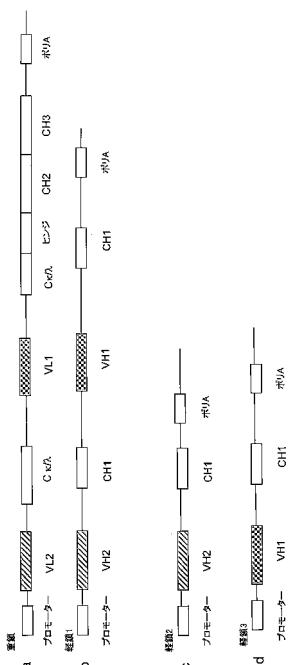
【図4-O】



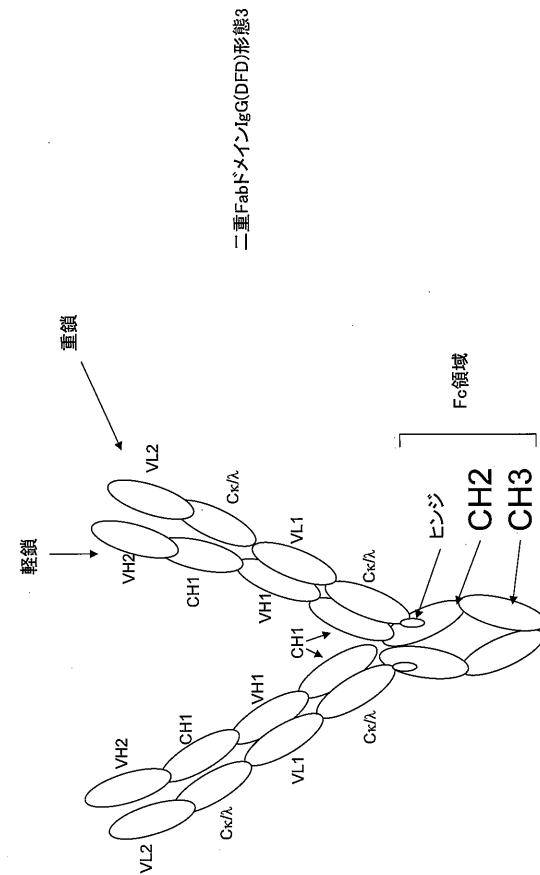
【図4-P】



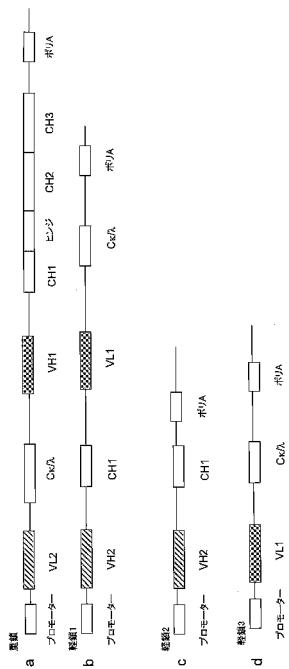
【図4-Q】



【図4-R】

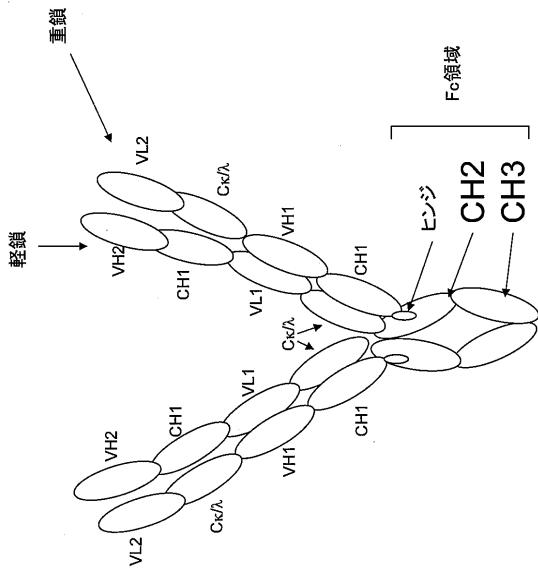


【図4-S】

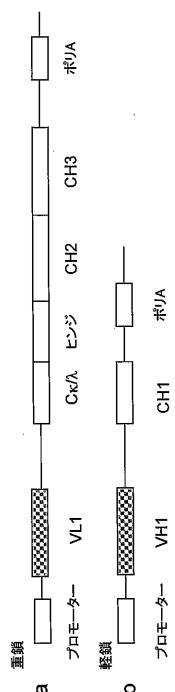


【図4-T】

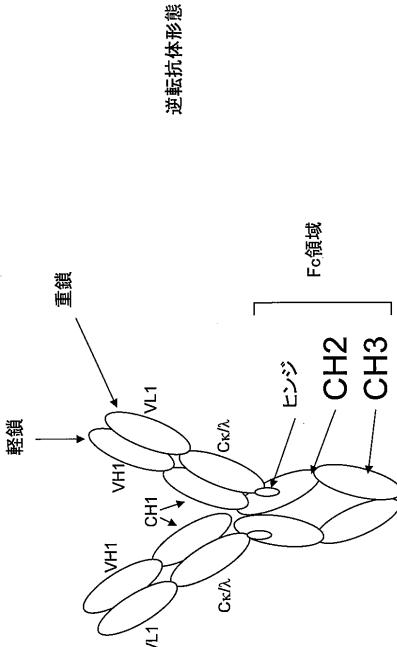
二重FabスイングGDFD形態4



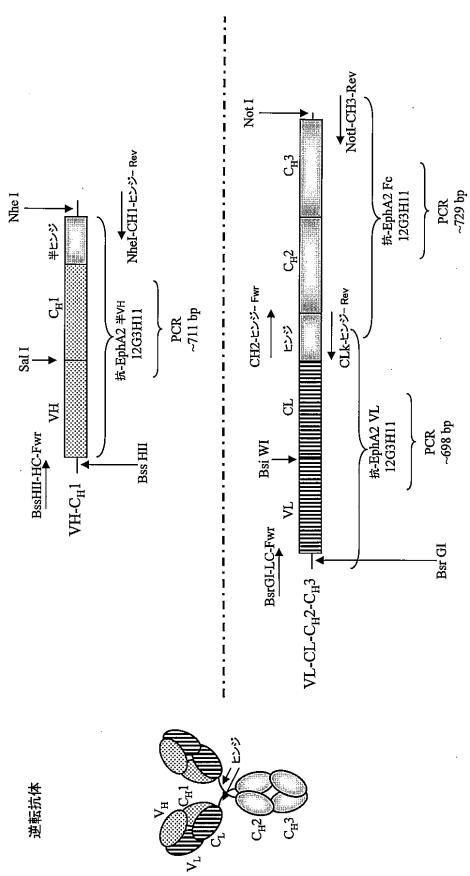
【図4-U】



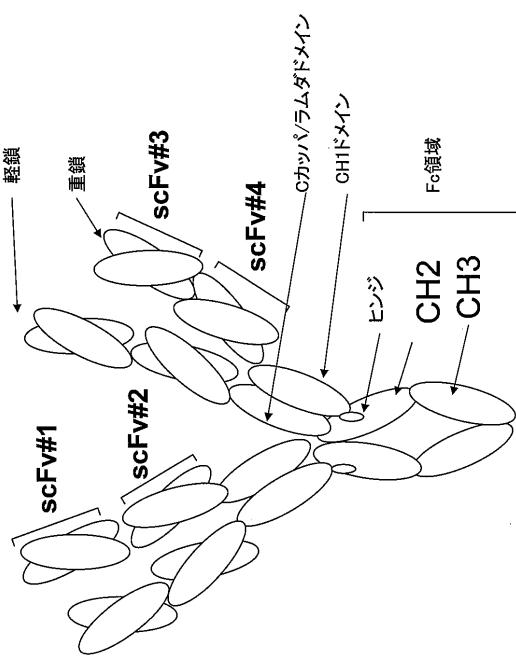
【図4-V】



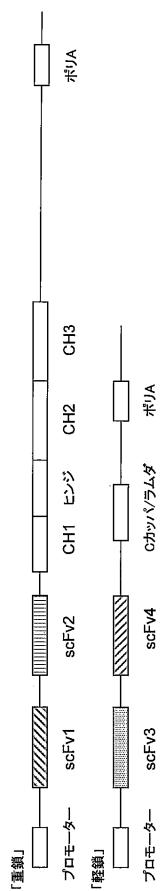
【図4-W】



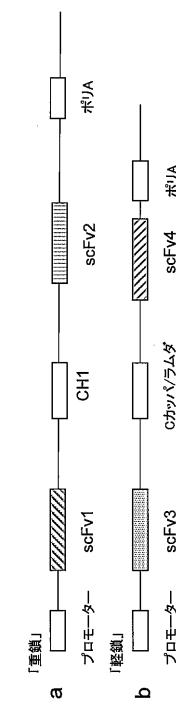
【図5-B】



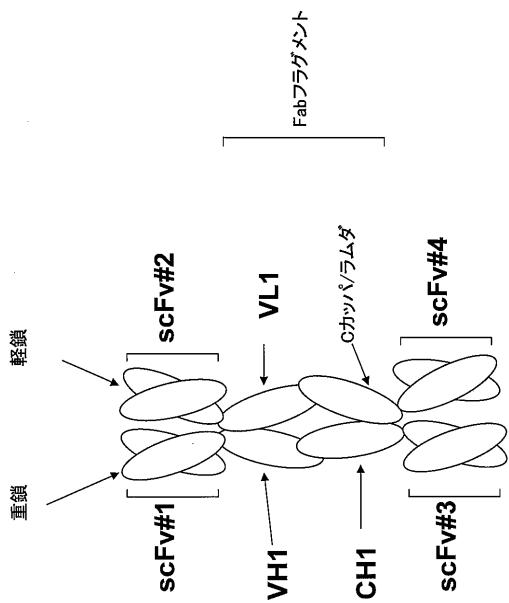
【 図 5 - A 】



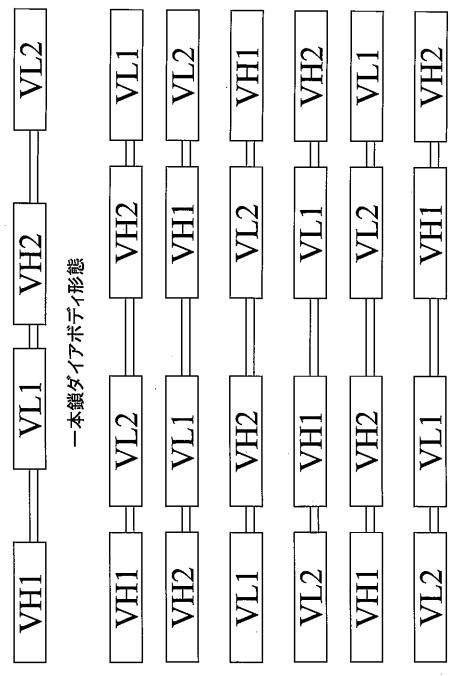
【 図 5 - C 】



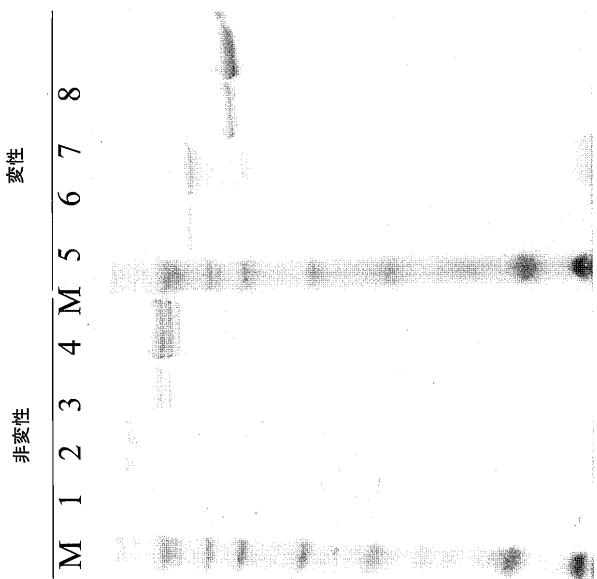
【図5-D】



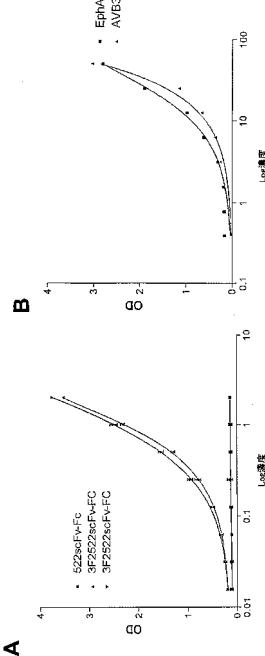
【 四 6 】



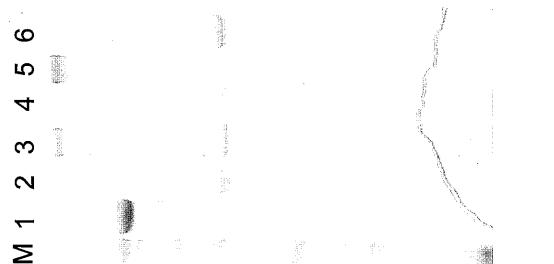
【 図 7 】



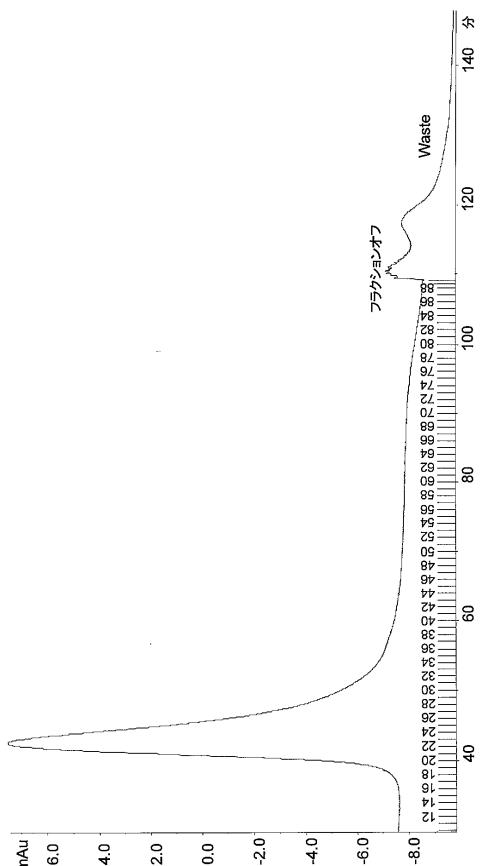
〔 四 8 〕



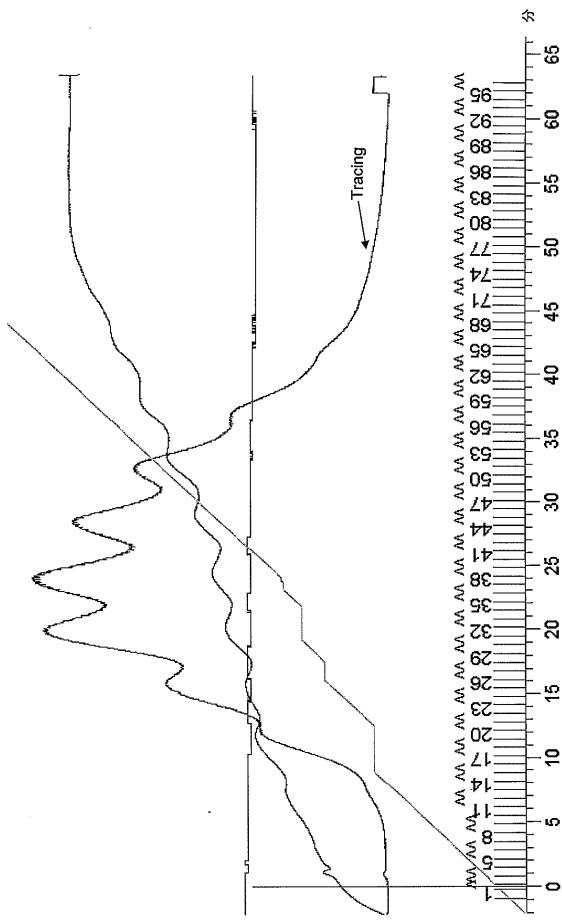
【図 9】



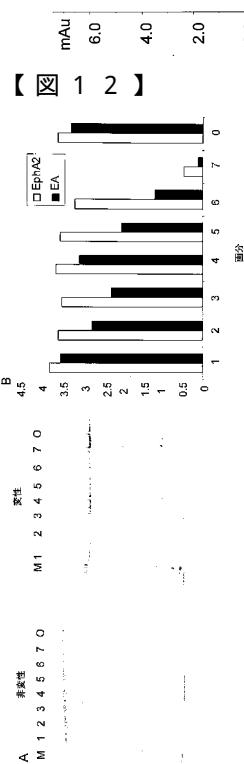
【図 10】



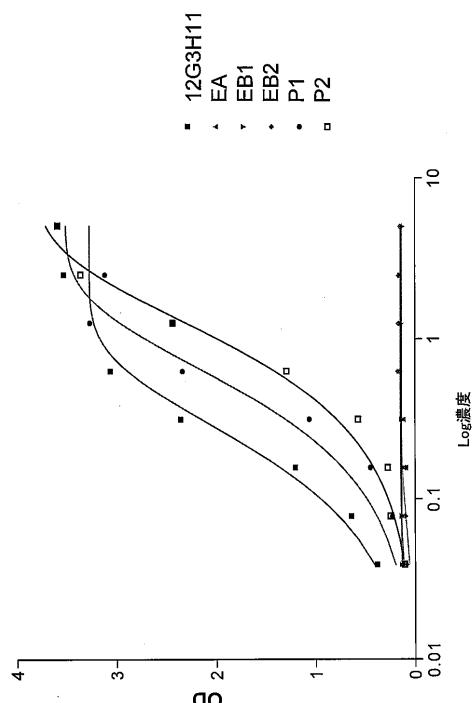
【図 11】



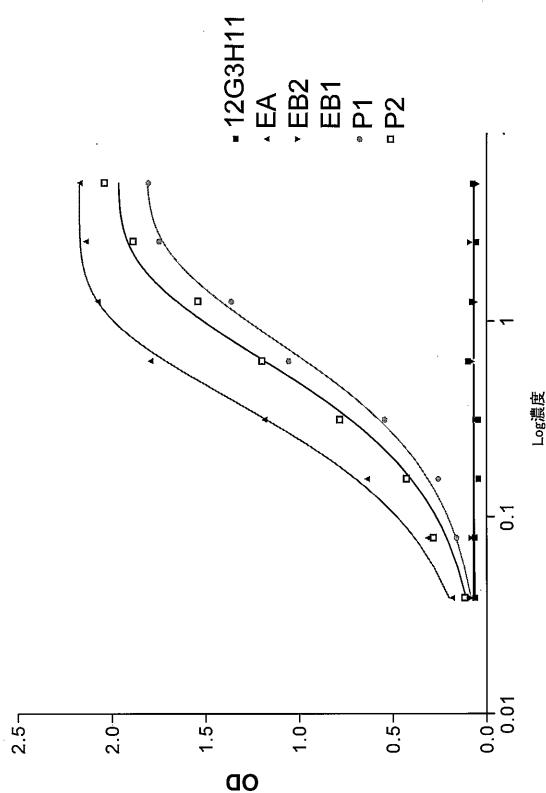
【図 12】



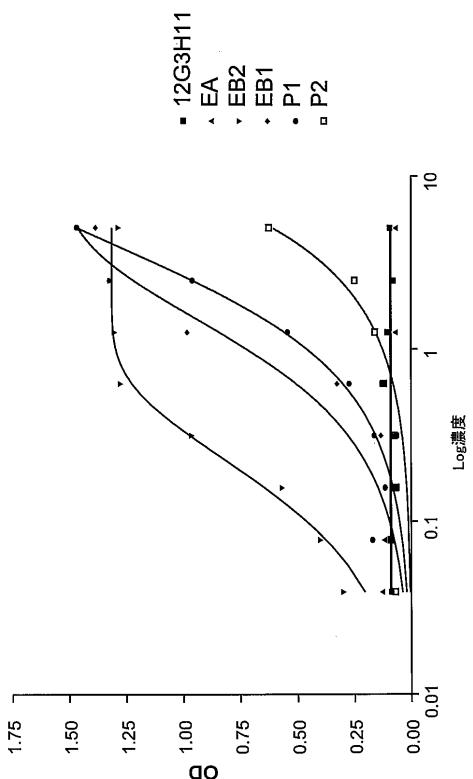
【図 1 3】



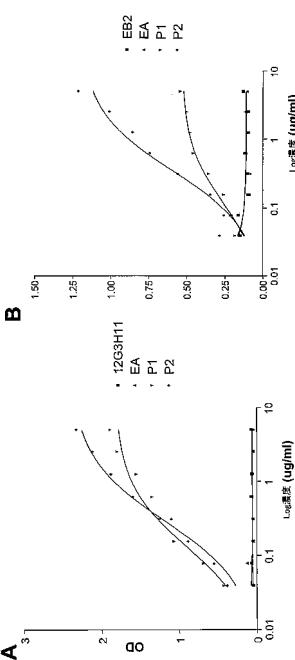
【図 1 4】



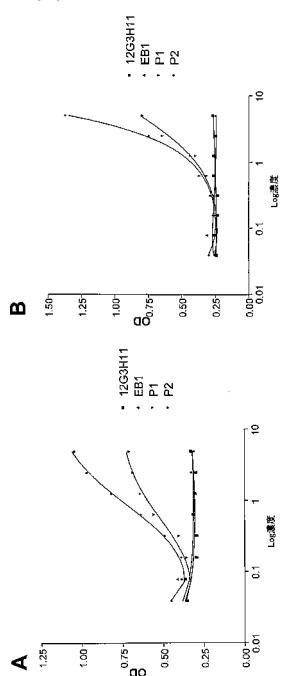
【図 1 5】



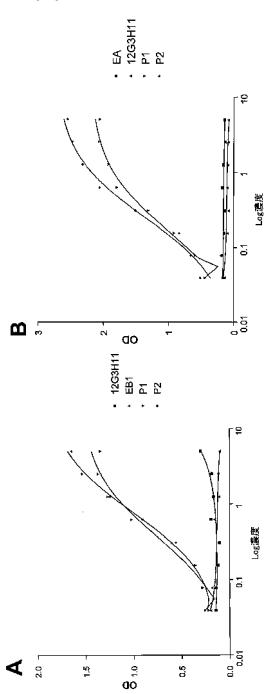
【図 1 6】



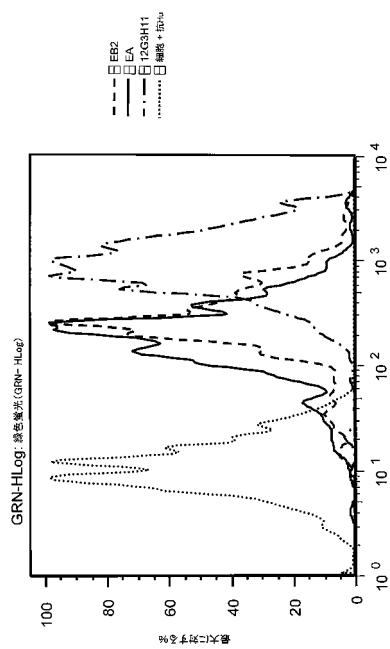
【図 1 7】



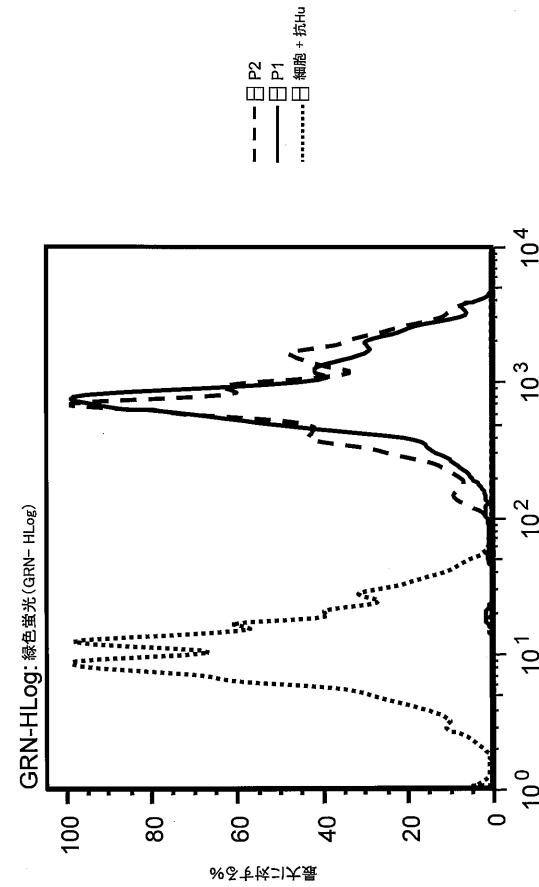
【図 1 8】



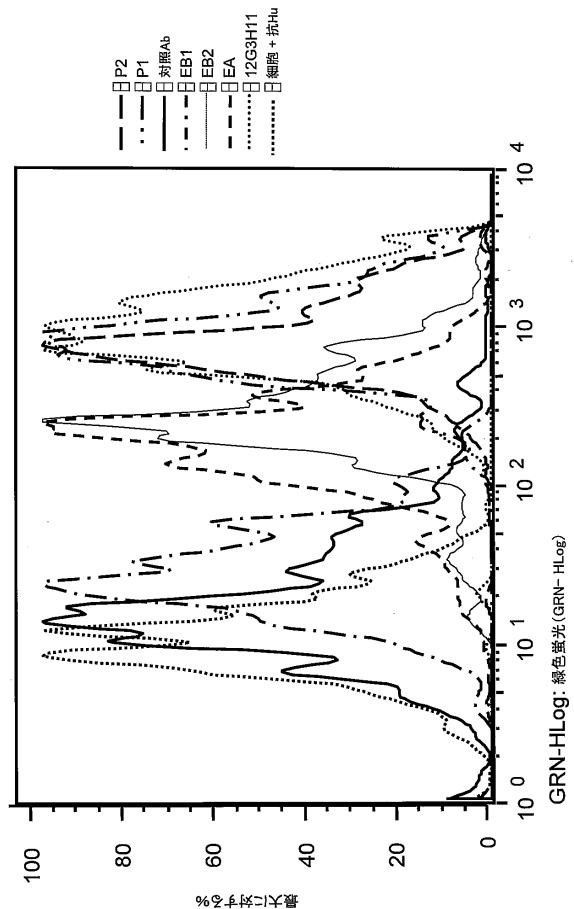
【図 1 9】



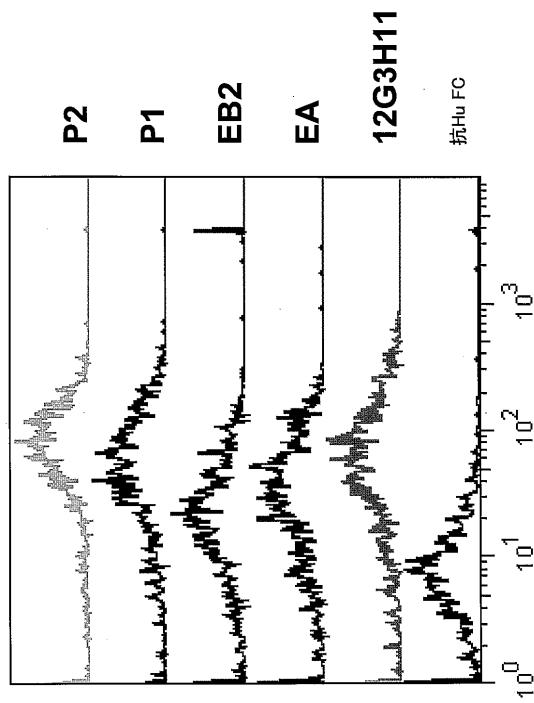
【図 2 0】



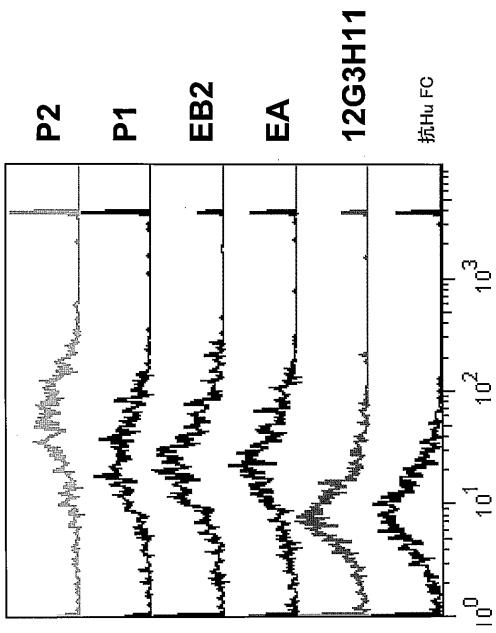
【図 2 1】



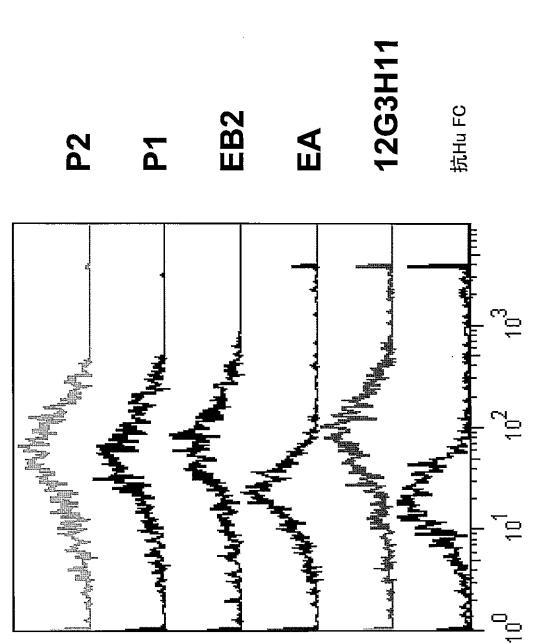
【図 2 2】



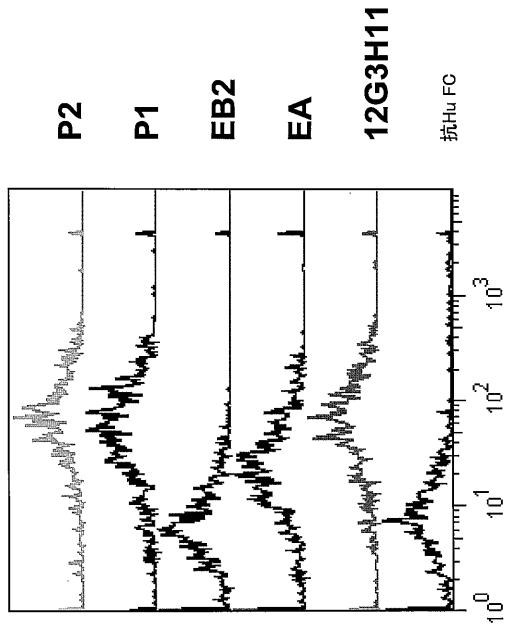
【図 2 3】



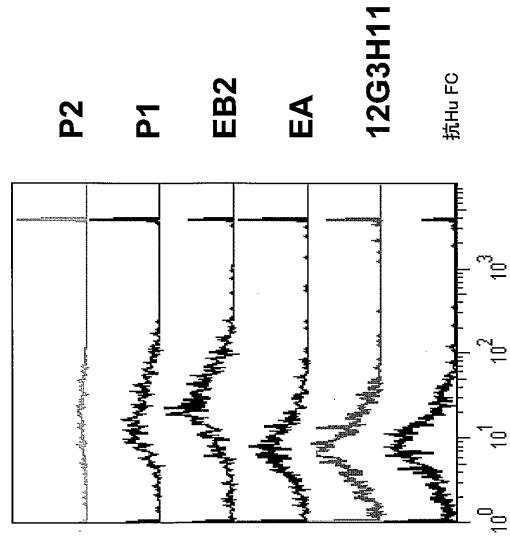
【図 2 4】



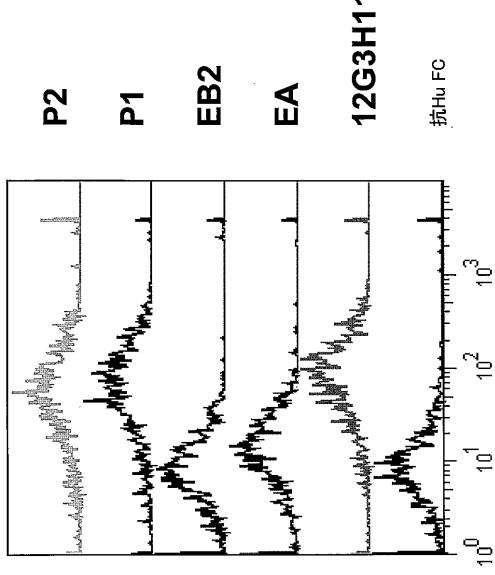
【図25】



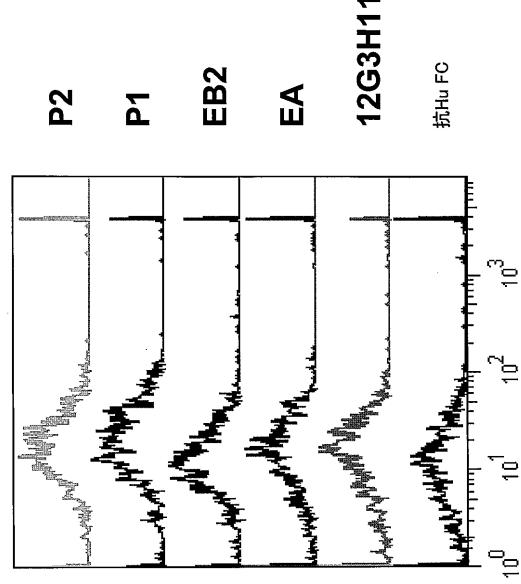
【図26】



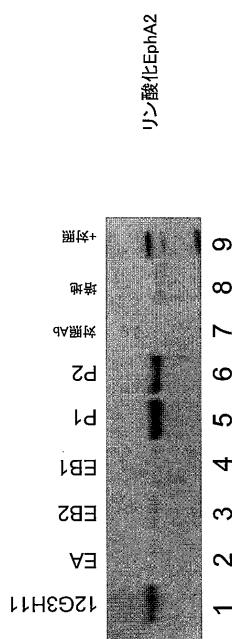
【図27】



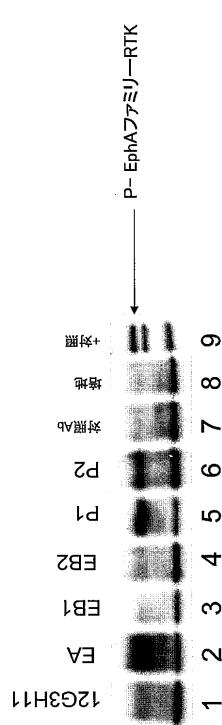
【図28】



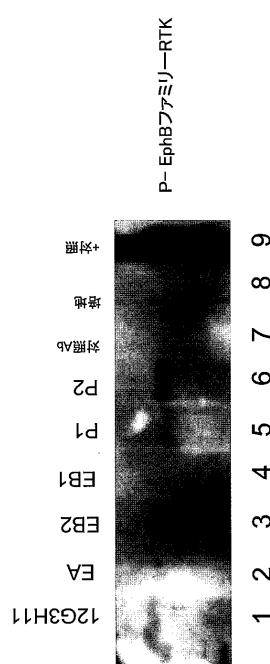
【図 29】



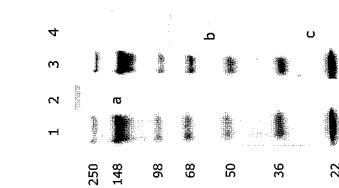
【図 30】



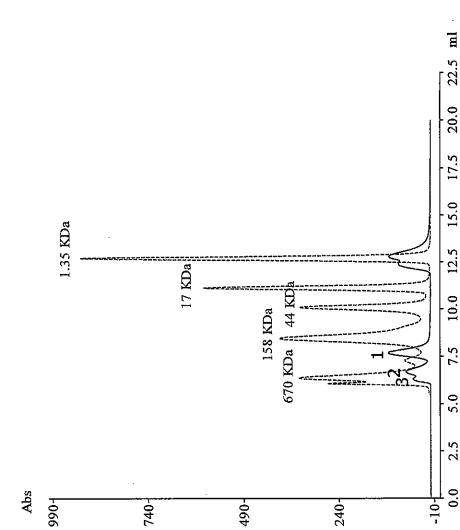
【図 31】



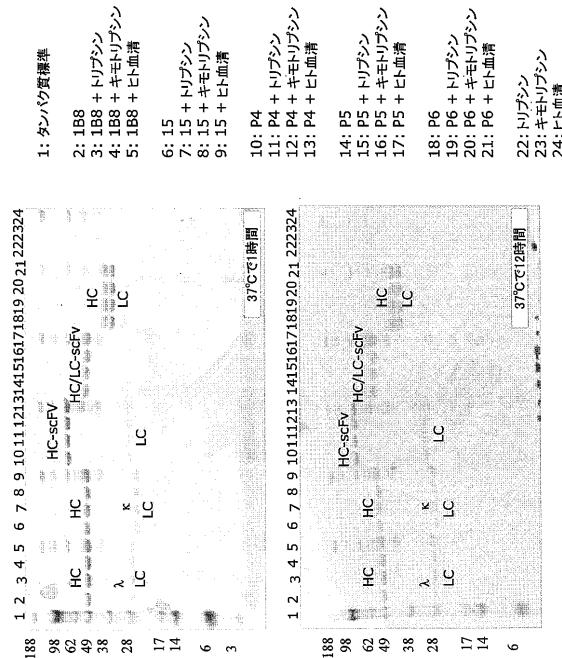
【図 32】



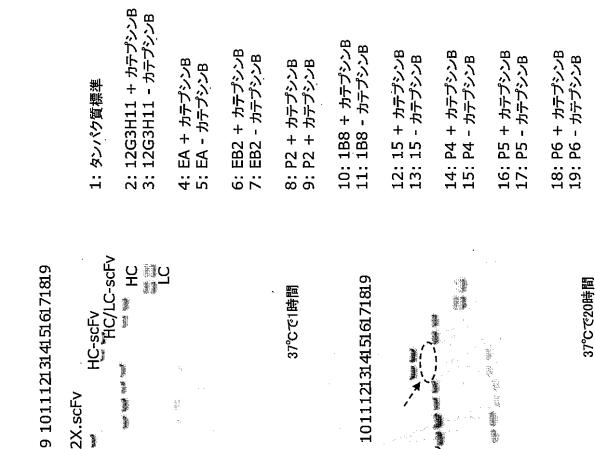
【図 33】



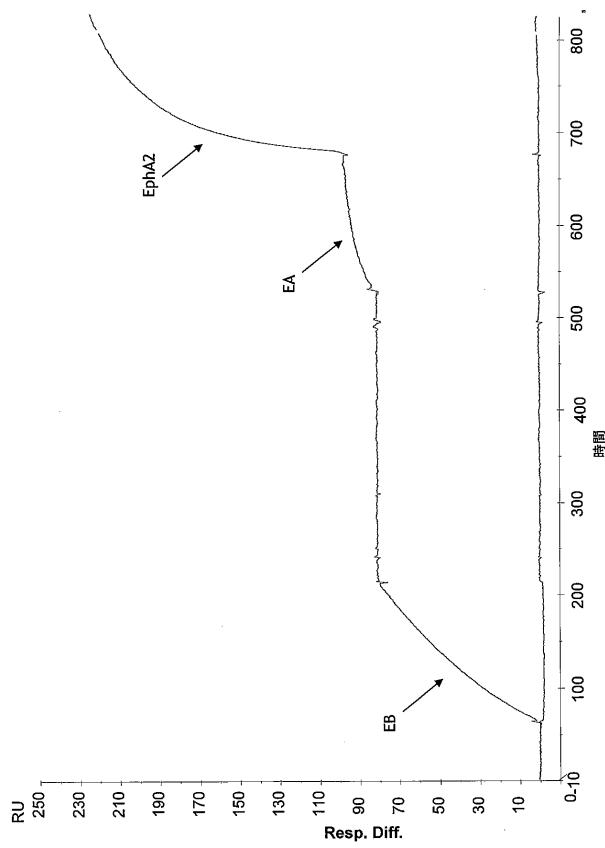
【図 3 4】



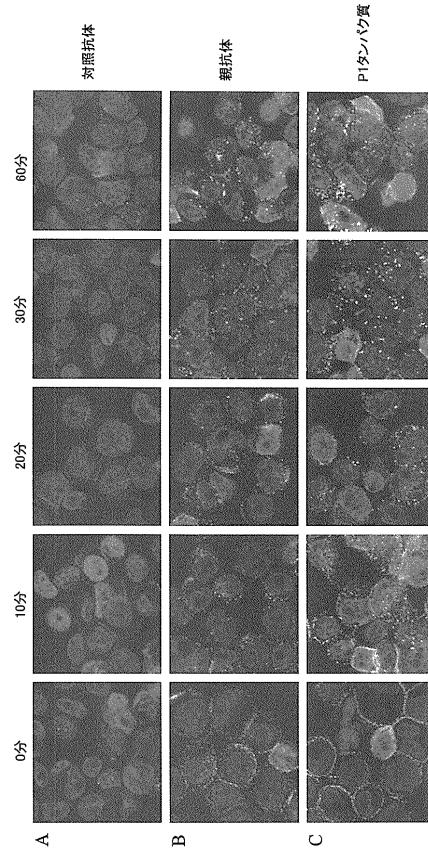
【図 3 5】



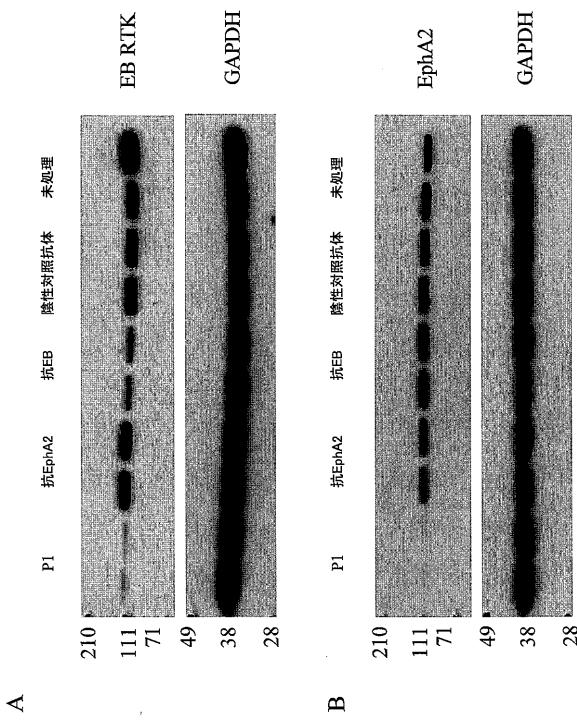
【図 3 6】



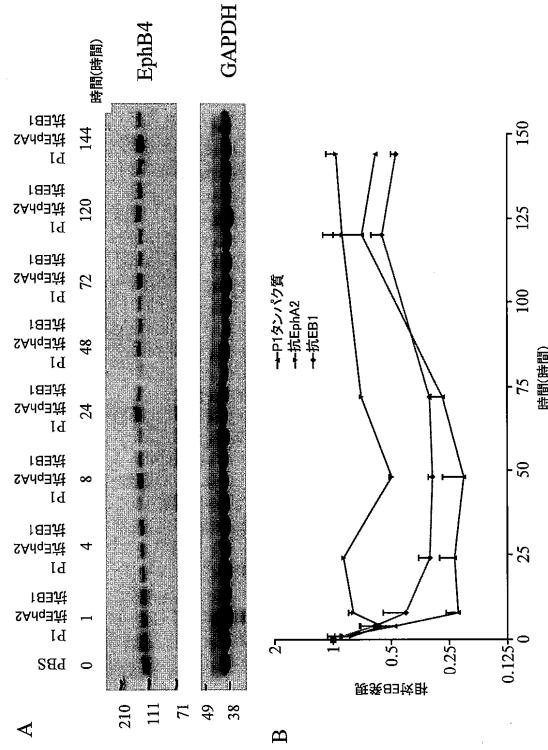
【図 3 7】



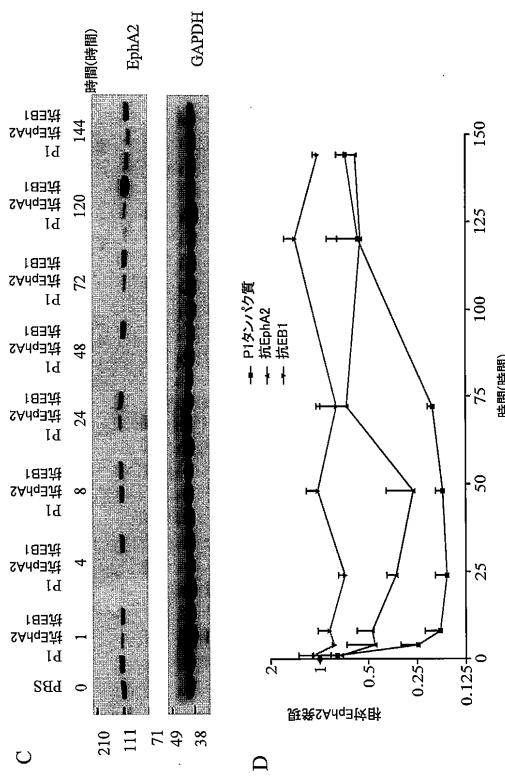
【図 3 8】



【図 3 9 - 1】



【図 3 9 - 2】



【図 4 0】

