

【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17年12月2日(2005.12.2)

【公表番号】特表2002-505574(P2002-505574A)

【公表日】平成14年2月19日(2002.2.19)

【出願番号】特願平10-547347

【国際特許分類第7版】

C 1 2 N 15/09

A 6 1 K 39/38

A 6 1 P 35/00

C 0 7 K 14/00

C 0 7 K 16/44

C 1 2 N 1/15

C 1 2 P 21/02

//(C 1 2 N 1/15

C 1 2 R 1:84 )

【F I】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

A 6 1 K 39/38

A 6 1 P 35/00

C 0 7 K 14/00

C 0 7 K 16/44

C 1 2 N 1/15

C 1 2 P 21/02 C

C 1 2 N 1/15

C 1 2 R 1:84

【手続補正書】

【提出日】平成17年4月28日(2005.4.28)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】補正の内容のとおり

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 手続補正書

平成17年4月28日

特許庁長官 殿

## 1. 事件の表示

平成10年特許願第547347号

## 2. 補正をする者

住所 アメリカ合衆国 ニュージャージー 08854-3963,

ピスカタウェイ, キングスブリッジ ロード 20

名称 エンゾン, インコーポレイテッド

## 3. 代理人

住所 〒540-6015 大阪府大阪市中央区城見一丁目2番27号

クリスタルタワー15階

氏名 (7828) 弁理士 山本 秀策

電話(大阪) 06-6949-3910

## 4. 補正対象書類名

請求の範囲

## 5. 補正対象項目名

請求の範囲

## 6. 補正の内容

請求の範囲を別紙のとおり補正します。



## 請求の範囲

1. ポリアルキレンオキシド結合体化をし得る抗原結合単鎖ポリペプチドであって、以下：

(a) 抗体の重鎖または軽鎖の可変領域の抗原結合部分を含む第一のポリペプチド；

(b) 抗体の重鎖または軽鎖の可変領域の抗原結合部分を含む第二のポリペプチド；ならびに

(c) 該第一のポリペプチドおよび該第二のポリペプチドを連結するペプチドリンカーであって、ここで、該抗原結合単鎖ポリペプチドが、ポリアルキレンオキシド結合体化をし得る少なくとも1つのCys残基を有し、ここで、該Cys残基が以下：

(i) 該軽鎖可変領域のアミノ酸11位、12位、13位、14位、または15位；

(i i) 該軽鎖可変領域のアミノ酸77位、78位、または79位；

(i i i) 該重鎖可変領域のアミノ酸11位、12位、13位、14位、または15位；

(i v) 該重鎖可変領域のアミノ酸82B位、82C位、または83位；

(v) 該ペプチドリンカーの任意のアミノ酸位置；

(v i) 該第一のポリペプチドまたは該第二のポリペプチドのC末端の1つのアミノ酸残基内に隣接するアミノ酸位置；および

(v i i) それらの組合せ、  
からなる群から選択される位置に位置し、

ここで、該ポリアルキレンオキシドが結合体化した場合、抗原結合単鎖ポリペプチドは、ポリオキシアルキレンオキシド結合体化抗原結合単鎖ポリペプチドを形成し、該抗原結合単鎖ポリペプチドは、一価または二価である、  
ポリペプチド。

2. 前記ポリアルキレン結合体化をし得るC y s 残基が以下：

( i ' ) 前記軽鎖可変領域のアミノ酸 7 7 位；

( i i ' ) 前記重鎖可変領域のアミノ酸 8 2 B 位；

( i i i ' ) 前記第一のポリペプチドまたは該第二のポリペプチドのC末端の  
1つのアミノ酸残基内に隣接する位置；および

( i v ' ) それらの組合せ、

からなる群から選択される位置に位置する、

請求項1に記載の抗原結合単鎖ポリペプチド。

3. 前記第一のポリペプチドが抗体軽鎖の可変領域の抗原結合部分を含み、そして  
前記第二のポリペプチドが抗体重鎖の可変領域の抗原結合部分を含む、請求項  
1に記載の抗原結合単鎖ポリペプチド。

4. 少なくとも1つの請求項1に記載の抗原結合単鎖ポリペプチドにC y s 残基  
において結合体化されたポリアルキレンオキシドを含む、ポリアルキレンオキシ  
ドー抗原結合単鎖ポリペプチド。

5. ポリアルキレンオキシド結合体化をし得る抗原結合単鎖ポリペプチドであっ  
て、以下：

( a ) 抗体の重鎖または軽鎖の可変領域の抗原結合部分を含む第一のポリペプ  
チド；

( b ) 抗体の重鎖または軽鎖の可変領域の抗原結合部分を含む第二のポリペプ  
チド；ならびに

( c ) 該第一のポリペプチドおよび該第二のポリペプチドを連結するペプチド  
リンカーであって、ここで、該抗原結合単鎖ポリペプチドは、ポリアルキレンオ  
キシド結合体化をし得る少なくとも3つの連続するL y s 残基を有し、そしてこ  
こで、該連続するL y s 残基の任意の1つが以下：

( i ) 該ペプチドリンカーの任意のアミノ酸位置；

( i i ) 該第二のポリペプチドのC末端に隣接するアミノ酸位置；

(i i i) 該軽鎖可変領域のアミノ酸77位、78位または79位；

(i v) 該重鎖可変領域のアミノ酸82B位、82C位、または83位；

(v) 該重鎖可変アミノ酸または該軽鎖可変アミノ酸の11位、12位、13位、14位、または15位；ならびに

(v i) それらの組合せ、

からなる群から選択されるアミノ酸位置に位置し、

ここで、該抗原結合単鎖ポリペプチドは、ポリアルキレンオキシド結合された場合、ポリアルキレンオキシド結合体化された抗原結合単鎖ポリペプチドを形成し、該抗原結合単鎖ポリペプチドは、一価または二価である、ポリペプチド。

6. 二価または三価であり、単一の多価ポリペプチドとしてコードされる、請求項1または23のいずれか1項に記載の抗原結合単鎖ポリペプチド。

7. 前記第一のポリペプチドは、抗体軽鎖の可変領域の抗原結合部分を含み、前記第二のポリペプチドは、抗体重鎖の可変領域の抗原結合部分を含む、請求項23に記載の抗原結合単鎖ポリペプチド。

8. 前記第二のポリペプチドのC末端がネイティブなC末端である、請求項1または23のいずれかに記載の抗原結合単鎖ポリペプチド。

9. 前記第二のポリペプチド(b)のC末端は、該第二のポリペプチドの残りのN末端アミノ酸残基が、前記ポリアルキレンオキシド結合体化された抗原結合単鎖ポリペプチドが抗原を結合し得るのに十分であるように、1または複数のアミノ酸残基の欠失を含む、請求項1または23のいずれかに記載の方法。

10. 前記第二のポリペプチドのC末端は、前記ポリアルキレンオキシド結合体化された抗原結合単鎖ポリペプチドが抗原を結合し得るように、1または複数のアミノ酸残基の付加を含む、請求項1または23のいずれかに記載の方法。

1 1. 少なくとも1つの請求項2 3に記載の抗原結合単鎖ポリペプチドに前記連続するL y s 残基のうちのいずれか1つにおいて結合体化されたポリアルキレンオキシドを含む、ポリアルキレンオキシドー抗原結合単鎖ポリペプチド結合体。

1 2. 前記ポリアルキレンオキシドは、約1 0, 0 0 0～約4 0, 0 0 0ダルトンサイズの範囲である、請求項8または2 9のいずれかに記載のポリアルキレンオキシドー抗原結合単鎖ポリペプチド結合体。

1 3. 前記ポリアルキレンオキシドは、少なくとも2つの抗原結合単鎖ポリペプチドに結合体化される、請求項8または2 9のいずれかに記載のポリアルキレンオキシドー抗原結合単鎖ポリペプチド結合体。

1 4. 前記抗原結合単鎖ポリペプチドのうちの少なくとも1つは、多価抗原結合単鎖ポリペプチドである、請求項1 0または2 9のいずれかに記載のポリアルキレンオキシドー抗原結合単鎖ポリペプチド結合体。

1 5. 前記結合体は、1つまたは複数のペプチド、脂質、核酸、薬物、毒素、キレート化剤、ホウ素付加物、または検出可能標識分子にさらに結合体化される、ポリアルキレンオキシドー抗原結合単鎖ポリペプチド結合体。

1 6. 前記結合体は、キャリアにさらに結合され、該キャリアは、結合体化された、1つまたは複数のペプチド、脂質、核酸、薬物、毒素、キレート化剤、ホウ素付加物、または検出可能標識分子を有する、請求項8または2 9のいずれに記載のポリアルキレンオキシドー抗原結合単鎖ポリペプチド結合体。

1 7. 請求項1または2 3のいずれか1項に記載の抗原結合単鎖ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド。

18. 請求項17に記載のポリヌクレオチドを含む、複製可能なクローニングベヒクルまたは発現ベヒクル

19. 請求項18に記載の発現ベヒクルで形質転換した、宿主細胞。

20. 部位特異的ポリアルキレンオキシド結合体化をし得る抗原結合単鎖ポリペプチドを生成する方法であって、該方法は、以下の工程：

(a) 請求項19に記載の宿主細胞を培養する工程、および

(b) 該宿主細胞によって発現される抗原結合単鎖ポリペプチドを収集する工程、  
を包含する、方法。

21. サンプル中の抗原を検出する方法であって、以下の工程：

(a) 請求項8または29に記載のポリアルキレンオキシド抗原結合単鎖ポリペプチド結合体と該サンプルとを接触させる工程；ならびに

(b) 該ポリアルキレンオキシド抗原結合単鎖ポリペプチド結合体が該抗原に結合したか否かを検出する工程、  
を包含する方法。

22. 前記ポリアルキレンオキシド抗原結合単鎖ポリペプチド結合体は、検出可能に標識されている、請求項21に記載の方法。

23. 哺乳動物における疾患または障害を診断するための組成物であって、請求項8、11～16のいずれか1項に記載のポリアルキレンオキシド抗原結合単鎖ポリペプチド結合体の有効量を含み、ここで該抗原結合単鎖ポリペプチドは、該疾患または障害を診断することに関連した抗原に結合する、組成物。

24. 疾患の処置における請求項8、11～16のいずれか1項に記載のポリアルキレンオキシド抗原結合単鎖ポリペプチド結合体の使用。

25. 医薬品の調製における請求項8、11～16のいずれか1項に記載のポリアルキレンオキシド抗原結合単鎖ポリペプチド結合体の使用。

26. 前記ポリペプチドリンカーは、長さが2～50個のアミノ酸残基である、請求項1または23に記載の抗原結合単鎖ポリペプチド。

27. 前記ポリペプチドリンカーは、長さが0～30個のアミノ酸残基である、請求項1または23に記載の抗原結合単鎖ポリペプチド。

28. 前記ポリペプチドリンカーは、長さが0～30個のアミノ酸残基である、請求項1または23に記載の抗原結合単鎖ポリペプチド。

29. 少なくとも2つの抗原結合単鎖ポリペプチドを有する、請求項8または29に記載のポリアルキレンオキシド抗原結合単鎖ポリペプチド結合体であって、該抗原結合単鎖ポリペプチドの各々は、同じかまたは異なる、ポリアルキレンオキシド抗原結合単鎖ポリペプチド結合体。

30. 前記リンカーは、配列番号2に記載される残基95～103に由来するアミノ酸配列を含む、請求項1または5に記載のポリアルキレンオキシド抗原結合単鎖ポリペプチド結合体。

31. 前記ポリアルキレンオキシドがポリエチレングリコールである、請求項4または11に記載のポリアルキレンオキシド抗原結合単鎖ポリペプチド結合体。

32. 前記ポリアルキレンオキシドが分枝状である、請求項4または11のいずれか1項に記載のポリアルキレンオキシド抗原結合単鎖ポリペプチド結合体。

33. 前記ポリアルキレンオキシドがポリアルキレングリコールである、請求項32に記載のポリアルキレンオキシド抗原結合単鎖ポリペプチド結合体。



34. 前記C y s 残基は、軽鎖可変領域または重鎖可変領域のアミノ酸11位、12位、13位、14位または15位に位置する、請求項1に記載の抗原結合単鎖ポリペプチド。

35. 前記C y s 残基は、軽鎖可変領域のアミノ酸77位、78位または79位に位置する、請求項1に記載の抗原結合単鎖ポリペプチド。

36. 前記C y s 残基は、重鎖可変領域のアミノ酸82B位、82C位、または83位に位置する、請求項1に記載の抗原結合単鎖ポリペプチド。

37. 前記C y s 残基は、前記ペプチドリンカーの任意のアミノ酸位置に位置する、請求項1に記載の抗原結合単鎖ポリペプチド。

38. 前記C y s 残基は、前記第一のポリペプチドまたは前記第二のポリペプチドのC末端の1つのアミノ酸残基内に隣接する位置に位置する、請求項1に記載の抗原結合単鎖ポリペプチド。

39. 前記連続するL y s 残基のうちの任意の1つは、軽鎖可変領域のアミノ酸77位に位置する、請求項5に記載の抗原結合単鎖ポリペプチド。

40. 前記連続するL y s 残基のうちの任意の1つは、軽鎖可変領域のアミノ酸82B位、82C位、または83位に位置する、請求項5に記載の抗原結合単鎖ポリペプチド。

41. 前記連続するL y s 残基のうちの任意の1つは、重鎖可変領域のアミノ酸11位、12位、13位、14位または15位に位置する、請求項5に記載の抗原結合単鎖ポリペプチド。

4 2. 前記連続するL y s 残基のうちの任意の1つは、軽鎖可変領域のアミノ酸1 1位、1 2位、1 3位、1 4位または1 5位に位置する、請求項5に記載の抗原結合単鎖ポリペプチド。

4 3. 前記連続するL y s 残基のうちの任意の1つは、前記第二のポリペプチドのC末端に隣接したアミノ酸位置に位置する、請求項5に記載の抗原結合単鎖ポリペプチド。

4 4. 請求項1または5のいずれかに記載の抗原結合単鎖ポリペプチドのうちの2つ以上を含む、多価抗原結合タンパク質であって、前記抗原結合単鎖ポリペプチドの各々は同じかまたは異なる、多価抗原結合タンパク質。

4 5. 単鎖ポリペプチドとしてコードされ、かつ発現される、請求項4 4に記載の多価抗原結合タンパク質。

4 6. 請求項4 5に記載の多価抗原結合タンパク質をコードする核酸。

4 7. 前記抗原結合単鎖ポリペプチドは非共有結合されている、請求項4 4に記載の多価抗原結合タンパク質。

4 8. 前記抗原結合単鎖ポリペプチドは、ジスルフィド結合により共有結合されている、請求項4 4に記載の多価抗原結合タンパク質。