

【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6部門第1区分

【発行日】令和1年10月3日(2019.10.3)

【公表番号】特表2018-528425(P2018-528425A)

【公表日】平成30年9月27日(2018.9.27)

【年通号数】公開・登録公報2018-037

【出願番号】特願2018-510803(P2018-510803)

【国際特許分類】

G 0 1 N	33/53	(2006.01)
G 0 1 N	33/535	(2006.01)
C 1 2 Q	1/28	(2006.01)
C 1 2 Q	1/37	(2006.01)
C 1 2 Q	1/42	(2006.01)
C 1 2 Q	1/34	(2006.01)
C 1 2 N	9/99	(2006.01)
C 0 7 K	16/28	(2006.01)
C 1 2 Q	1/44	(2006.01)
C 0 7 F	9/6558	(2006.01)
C 0 7 F	9/6509	(2006.01)
C 0 7 F	9/6503	(2006.01)

【F I】

G 0 1 N	33/53	D
G 0 1 N	33/535	
G 0 1 N	33/53	M
C 1 2 Q	1/28	
C 1 2 Q	1/37	
C 1 2 Q	1/42	
C 1 2 Q	1/34	
C 1 2 N	9/99	
C 0 7 K	16/28	
C 1 2 Q	1/44	
C 0 7 F	9/6558	
C 0 7 F	9/6509	Z
C 0 7 F	9/6503	

【手続補正書】

【提出日】令和1年8月21日(2019.8.21)

【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

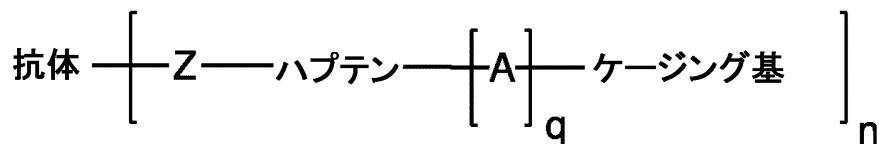
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(IV) :



(IV)

[式中、

Z は、結合であるか、又は、1から30個の炭素原子を有し、O、N、若しくはSからなる基より選択される—又は複数のヘテロ原子を有してもよい、分岐又は非分岐状で置換又は無置換の飽和又は不飽和脂肪族基を含む基であり、

A は、結合であるか、又は、1から15個の炭素原子を有し、O、N、若しくはSからなる基より選択される—又は複数のヘテロ原子を有してもよい、分岐又は非分岐状で置換又は無置換の飽和又は不飽和脂肪族基を含む基であり；

q は、0又は1であり；

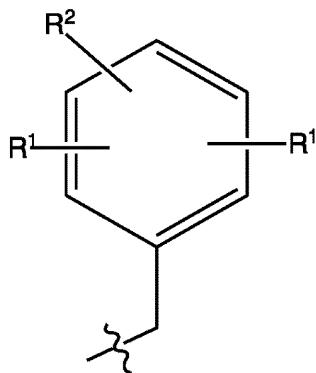
n は1から25の範囲の整数であり；かつ

ケージング基は、ハロゲン、1から4の間の炭素原子を有する-S-アルキル基；1から4の間の炭素原子を有する-O-アルキル基；1から4の間の炭素原子を有する-N(H)-アルキル基；1から6の間の炭素原子を有する-N-(アルキル)<sub>2</sub>基；及び1から4の間の炭素原子を有する分岐又は非分岐状で置換又は無置換のアルキル基からなる群より選択される部分で置換されていてもよい、5、6又は7員の芳香環又は複素環式環である。】

の構造を有する、ケージドハプテン-抗体コンジュゲート。

【請求項2】

ケージング基が、式(II)：



(II)

[式中、

R<sup>1</sup> は、H、F、Cl、Br、I、-O-メチル、-O-エチル、-O-n-プロピル、-O-イソプロピル；-O-n-ブチル、-O-sec-ブチル、又は-O-イソブチル；1から4の間の炭素原子を有する-S-アルキル基；1から4の間の炭素原子を有する-O-アルキル基；1から4の間の炭素原子を有する-N(H)-アルキル基；1から6の間の炭素原子を有する-N-(アルキル)<sub>2</sub>基；1から4の間の炭素原子を有し、N又はSで置換されていてもよいアルキル基；シアノ基；及びカルボキシル基から独立して選択され；

R<sup>2</sup> は酵素基質である。】

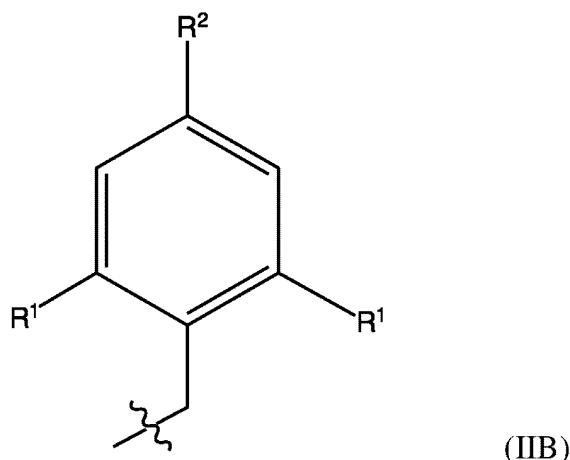
の構造を有する、請求項1に記載のケージドハプテン-抗体コンジュゲート。

【請求項3】

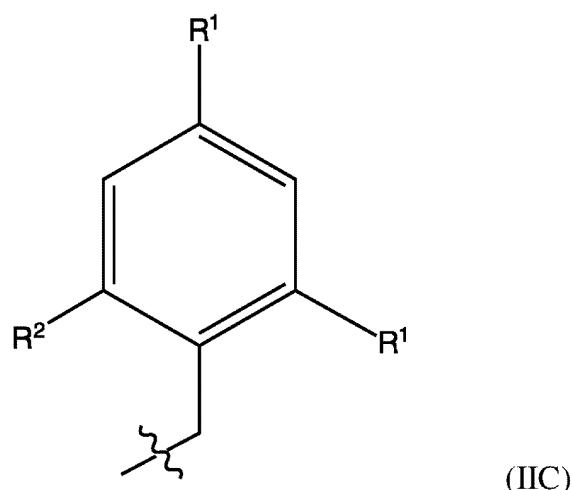
酵素基質が、リン酸基、エステル基、アミド基、硫酸基、グリコシド基、尿素基及びニトロ基からなる群より選択される、請求項2に記載のケージドハプテン-抗体コンジュゲート。

【請求項4】

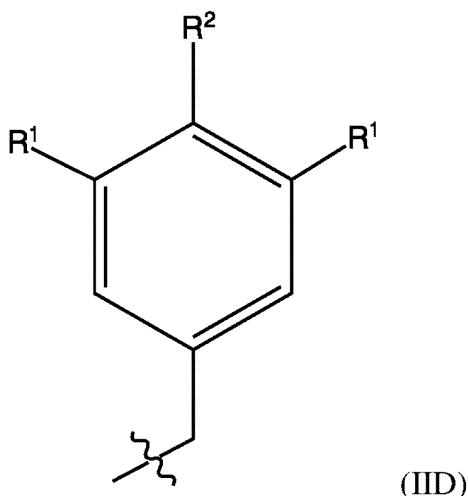
ケージング基が、  
式 ( I I B ) :



[式中、  
R<sup>2</sup> は、リン酸基、エステル基、アミド基、硫酸基、グリコシド基、尿素基及びニトロ基からなる群より選択される。]  
の構造；又は  
式 ( I I C ) :



[式中、  
R<sup>2</sup> は、リン酸基、エステル基、アミド基、硫酸基、グリコシド基、尿素基及びニトロ基からなる群より選択される。]  
の構造；又は  
式 ( I I D ) :



[式中、

R<sup>2</sup> は、リン酸基、エステル基、アミド基、硫酸基、グリコシド基、尿素基及びニトロ基からなる群より選択される。]

の構造

を有する、請求項 2 又は 3 に記載のケージドハプテン - 抗体コンジュゲート。

**【請求項 5】**

各 R<sup>1</sup> 基が異なる、請求項 4 に記載のケージドハプテン - 抗体コンジュゲート。

**【請求項 6】**

抗体が二次抗体または一次抗体であり、任意選択的に一次抗体が、P D - L 1 / C D 8 0 ( B 7 - 1 ) ; C T L A - 4 / C D 8 0 ( B 7 - 1 ) ; C T L A - 4 / C D 8 6 ( B 7 - 1 ) ; P D - L 2 / P D - 1 ; E r b B ファミリー ( H e r 1 ( E G F R ) 、 H e r 2 、 H e r 3 、 H e r 4 ) の任意の組合せ ; D N A 混合マッチ修復タンパク質 ( M L H 1 、 M L H 3 、 M S H 2 、 M S H 3 、 M S H 6 、 P M S 1 及び P M S 2 ) の任意の組合せ ; 翻訳後修飾 ( P T M ) - リン酸化タンパク質 ( 抗 - ホスホチロシン / ホスホセリン / ホスホスレオニン / ホスホヒスチジン抗体と標的に対して特異的な抗体との組合せ ) ; 及び P T M - ユビキチン化タンパク質からなる群より選択される標的に特異的である、請求項 1 - 5 のいずれか 1 項に記載のケージドハプテン - 抗体コンジュゲート。

**【請求項 7】**

第一の標的が第二の用的に近接しているかを決定するために試料を分析するための方法であって、

( a ) 試料を第一の標的に特異的な請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載のケージドハプテン - 抗体コンジュゲートと接触させ、第一の標的 - ケージドハプテン - 抗体コンジュゲート複合体を形成すること；

( b ) 試料を第二の標的に特異的な非マスキング酵素 - 抗体コンジュゲートと接触させ、第二の標的 - 非マスキング酵素 - 抗体コンジュゲート複合体を形成することであって、非マスキング酵素 - 抗体コンジュゲートの非マスキング酵素がケージドハプテン - 抗体コンジュゲートの酵素基質部分と反応することができるよう選択され、第一の標的 - 非マスク化ハプテン - 抗体コンジュゲート複合体を形成すること；

( c ) 試料を第一の検出試薬と接触させ、第一の標的 - 非マスク化ハプテン - 抗体コンジュゲート複合体又は第一の標的を標識すること；及び

( d ) 標識された第一の標的 - 非マスク化ハプテン - 抗体コンジュゲート複合体又は標識された第一の標的を検出すること

を含む方法。

**【請求項 8】**

ケージドハプテン - 抗体コンジュゲートのケージドハプテン部分が、D C C 、ビオチン、ニトロピラゾール、チアゾールスルホンアミド、ベンゾフラザン、及び 2 - ヒドロキシ

キノキサリンからなる群より選択されるハプテンに由来する、請求項7に記載の方法。

【請求項 9】

非マスキング酵素 - 抗体コンジュゲートの非マスキング酵素が、アルカリホスファターゼ、B - グルコシダーゼ、B - ガラクトシダーゼ、B - グルクロニダーゼ、リパーゼ、スルファターゼ、アミダーゼ、プロテアーゼ、ニトロレダクターゼ、ベータ - ラクタマーゼ & ノイラミニダーゼ、及びウレアーゼからなる群より選択される、請求項7に記載の方法。

【請求項 10】

第一の検出試薬が (i) 第一の標的 - 非マスク化ハプテン - 抗体複合体を第一の酵素で標識するように第一の酵素にコンジュゲートしている二次抗体であって、第一の標的 - 非マスク化ハプテン - 抗体複合体の非マスク化ハプテンに特異的な二次抗体；及び (ii) 第一の発色性基質又は蛍光性基質を含む、請求項7に記載の方法。

【請求項 11】

第一の酵素が非マスキング酵素とは異なる、請求項10に記載の方法。

【請求項 12】

第一の酵素がペルオキシダーゼである、請求項11に記載の方法。

【請求項 13】

第一の発色性基質が、3,3' - ジアミノベンジン (DAB)、3 - アミノ - 9 - エチルカルバゾール (AEC)、HRP - S i l v e r、及びチラミド - 色素原からなる群より選択される、請求項10に記載の方法。

【請求項 14】

試料を第二の標的 - 非マスキング酵素 - 抗体コンジュゲート複合体の非マスキング酵素に特異的な第二の発色性基質又は蛍光性基質と接触させることをさらに含み、第一の発色性基質と第二の発色性基質が異なる、請求項13に記載の方法。

【請求項 15】

第一の検出試薬が、第一の標的 - 非マスク化ハプテン - 抗体コンジュゲート複合体に導入される標識の量を増幅させるための成分を含む、請求項7に記載の方法。

【請求項 16】

第一の標的が P D - 1 又は P D - L 1 の一方であり、第二の標的が P D - 1 又は P D - L 1 のもう一方である、請求項7に記載の方法。