

【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24年10月18日 (2012.10.18)

【公表番号】特表2010-536370(P2010-536370A)

【公表日】平成22年12月2日 (2010.12.2)

【年通号数】公開・登録公報2010-048

【出願番号】特願2010-521883(P2010-521883)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 0 7 K 14/00 (2006.01)

C 1 2 Q 1/37 (2006.01)

C 1 2 P 21/02 (2006.01)

C 0 7 K 14/515 (2006.01)

C 0 7 K 14/47 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 47/42 (2006.01)

A 6 1 K 47/48 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

G 0 1 N 33/58 (2006.01)

G 0 1 N 33/68 (2006.01)

C 1 2 N 9/50 (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 0 7 K 16/24 (2006.01)

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

C 1 2 N 7/00 (2006.01)

C 1 2 N 5/00 (2006.01)

C 1 2 N 1/20 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

C 0 7 K 14/00

C 1 2 Q 1/37

C 1 2 P 21/02 C

C 0 7 K 14/515

C 0 7 K 14/47

A 6 1 P 43/00 1 2 3

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 37/02

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 K 47/42

A 6 1 K 47/48

A 6 1 P 35/00

G 0 1 N 33/58 Z

G 0 1 N 33/68

C 1 2 N 9/50

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N	1/21	
C 1 2 N	5/00	1 0 2
C 0 7 K	16/24	
C 0 7 K	16/28	
C 1 2 N	7/00	
C 1 2 N	5/00	
C 1 2 N	1/20	A

【手続補正書】

【提出日】平成24年8月16日(2012.8.16)

【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】

活性化可能な結合ポリペプチド (A B P) であって、その N 末端から C 末端に向けて又は C 末端から N 末端に向けて、マスキング部分 (M M)、切断可能部分 (C M) 及び標的結合部分 (T B M) を備え、

前記 M M は前記 T B M の標的への結合を阻害することができ、当該 M M は前記 T B M の天然に生じる結合相手のアミノ酸配列を有さず、

前記 T B M は抗体あるいは標的に特異的に結合できる抗原結合ドメイン (A B D) を含む抗体断片を含み、

前記 A B P が切断された状態では、前記 T B M が標的と結合可能であり、前記 A B P が未切断状態では、前記 A B D の前記 M M への結合により、前記 T B M の標的への結合が阻害され、

前記 M M は、切断状態での前記 T B M の標的へ結合を実質的に又は有意に妨害しない又は競合しない、活性化可能な結合ポリペプチド。

【請求項 2】

前記抗体断片が F a b、s c F v 又は s c A b である、請求項 1 に記載の活性化可能なポリペプチド。

【請求項 3】

前記標的が細胞表面レセプターである、請求項 1 に記載の活性化可能なポリペプチド。

【請求項 4】

前記標的が、

a) C D 4 4、N O T C H 1、I G F - 1 R、I L 6、D L L 4、E G F R、V C A M - 1、T N F、C T L A - 4、V E G F、I L - 2、H E R 2 / n e u からなる標的群、又は、

b) 表 1 に列挙した標的群、

から選択される、請求項 1 に記載の活性化可能なポリペプチド。

【請求項 5】

前記標的が C T L A - 4 である、請求項 1 に記載の活性化可能なポリペプチド。

【請求項 6】

前記標的が成長因又は成長因子受容体である、請求項 1 に記載の活性化可能なポリペプチド。

【請求項 7】

前記標的が E G F R である、請求項 6 に記載の活性化可能なポリペプチド。

【請求項 8】

前記標的が V E G F である、請求項 6 に記載の活性化可能なポリペプチド。

【請求項 9】

前記 A B D が、表 2 に列挙した抗体の 1 つに由来する、請求項 1 又は 2 に記載の活性化可能なポリペプチド。

【請求項 10】

前記 A B D が、セツキシマブ、ベバシズマブ、ラニビズマブ、イビリムマブ、トレメリムマブ、パニツムマブ、インフリキシマブ、アダリムマブ、及びエファリズマブからなる群から選択される抗体に由来する、請求項 1 又は 2 に記載の活性化可能なポリペプチド。

【請求項 11】

前記 C M が、

a) プラスミン基質、カスパーゼ基質、P S A 基質、P S M A 基質、カテプシン基質、又はマトリクスメタロプロテアーゼ (M M P) 基質；

b) P Q G L L G、P L G L A G、V L V P M A M M A S、及び V H M P L G F L G P からなる群から選択されるアミノ酸配列；又は

c) システイン - システインジスルフィド結合、を含む、請求項 1 に記載の活性化可能なポリペプチド。

【請求項 12】

前記 M M が、

a) 以下の式：

X_{15} 、 $X_4 C X_7 C X_4$ 、 $X_{12} C X_3$ 、 $C X_6 G$ 、 $X_5 G$ 、及び $X C X_3$ (ただし、X は任意のアミノ酸である)

の 1 つで表される配列を有するアミノ酸配列；

b) C V R V F R M G、C F F M P L Q G、G G W C R G、V V S E E G、配列番号：11、20～24、31～38、63、65、67、69 及び 71 からなる群から選択されるアミノ酸配列；又は、

c) 4～40 のアミノ酸、を含む、請求項 1 に記載の活性化可能なポリペプチド。

【請求項 13】

前記 C M が、天然に生ずる酵素基質のアミノ酸配列を有さない、請求項 1 に記載の活性化可能なポリペプチド。

【請求項 14】

前記 C M が、A B P において、切断状態で標的が存在すれば T B M が標的と結合し、未切断状態で標的が存在すると T B M が標的と結合しない位置にある、請求項 1 に記載の活性化可能なポリペプチド。

【請求項 15】

前記 A B P が、M M と C M との間及び / 又は C M と T B M との間に位置するフレキシブルリンカーを含む、請求項 1 に記載の活性化可能なポリペプチド。

【請求項 16】

前記フレキシブルリンカーが、 $(G S)_n$ 、 $(G S G G S)_n$ 、及び $(G G G S)_n$ (ただし、n は少なくとも 1 の整数である) から選択されるアミノ酸配列を有する、請求項 15 に記載の活性化可能なポリペプチド。

【請求項 17】

前記フレキシブルリンカーが、G G S G、G G S G G、G S G S G、G S G G G、G G G S G、及び G S S S G から選択されるアミノ酸配列を有する、請求項 15 に記載の活性化可能なポリペプチド。

【請求項 18】

前記 M M が、M M 及び第 2 の T B M の両方として機能するように配置される、請求項 1 から 17 のいずれか一項に記載の活性化可能なポリペプチド。

【請求項 19】

T B M 及び第 2 の T B M が異なる標的に結合するように配置され、場合によっては A B P が第 2 の C M を更に含む、請求項 18 に記載の活性化可能なポリペプチド。

【請求項 20】

前記 A B P が 1 を超えるダイナミックレンジを有する、請求項 1 に記載の活性化可能なポリペプチド。

【請求項 21】

a) 酵素活性化可能な、C D 4 4 抗体又はその断片、N O T C H 1 抗体又はその断片、I G F - 1 R 抗体又はその断片、I L 6 抗体又はその断片、D L L 4 抗体又はその断片、E G F R 抗体又はその断片、V C A M - 1 抗体又はその断片、T N F 抗体又はその断片、C T L A - 4 抗体又はその断片、V E G F 抗体又はその断片、I L - 2 抗体又はその断片、又は H E R 2 / n e u 抗体又はその断片、あるいは、

b) 酵素が、プラスミン、カスパーゼ、P S A、P S M A、カテプシン、又はマトリクスメタロプロテアーゼ (M M P) である、酵素活性化可能な抗体又はその断片、である、請求項 1 に記載の活性化可能なポリペプチド。

【請求項 22】

請求項 1 から 21 のいずれか一項に記載の活性化可能なポリペプチド (A B P) を含む、患者の治療又は診断用の組成物。

【請求項 23】

癌治療用である、請求項 22 に記載の組成物。

【請求項 24】

活性化可能な結合ポリペプチド (A B P) の製造方法であって、当該方法は、請求項 1 から 21 のいずれか一項に記載の A B P をコードする核酸コンストラクトを含む細胞を、A B P の発現を誘導する条件下で培養し、A B P を回収し、次いで、

前記 A B P について活性化可能な表現型を維持する能力を試験することを含む、方法。

【請求項 25】

活性化可能な結合ポリペプチド (A B P) の製造方法であって、当該方法は、(a) マスキング部分 (M M)、切断可能部分 (C M) 及び標的結合部分 (T B M) を提供し、前記 T B M は、抗体あるいは標的に特異的に結合できる抗原結合ドメイン (A B D) を含む抗体断片を含み、前記 M M は前記 T B M の標的への結合を阻害することができ、当該 M M は前記 T B M の天然に生じる結合相手のアミノ酸配列を有さず、

(b) 前記 M M を前記 C M に結合し、前記 T B M を前記 C M に結合し、請求項 1 から 21 のいずれか一項に記載の A B P を生成させ、次いで、前記 A B P について可溶化形態において活性化可能な表現型を維持する能力を試験することを含む、方法。

【請求項 26】

前記活性化可能な表現型が、酵素的に活性化可能な表現型である、請求項 24 又は 25 に記載の方法。