

【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 3 部門第 2 区分

【発行日】平成29年4月13日 (2017.4.13)

【公表番号】特表2016-515121 (P2016-515121A)

【公表日】平成28年5月26日 (2016.5.26)

【年通号数】公開・登録公報2016-032

【出願番号】特願2016-502196 (P2016-502196)

【国際特許分類】

C 0 7 K 14/47 (2006.01)

A 6 1 K 47/50 (2017.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 49/00 (2006.01)

A 6 1 K 51/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 25/14 (2006.01)

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 25/02 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 21/04 (2006.01)

A 6 1 P 33/00 (2006.01)

A 6 1 P 21/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

A 6 1 P 31/12 (2006.01)

C 0 7 K 7/00 (2006.01)

C 0 7 K 19/00 (2006.01)

C 1 2 N 15/115 (2010.01)

C 1 2 N 9/99 (2006.01)

C 0 7 K 16/30 (2006.01)

C 0 7 K 16/40 (2006.01)

C 0 7 K 16/24 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 K 14/47

A 6 1 K 47/48

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 39/395 C

A 6 1 K 39/395 E

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 49/00 A

A 6 1 K 49/02 A

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 37/06

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	25/02	
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	21/04	
A 6 1 P	33/00	
A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	31/12	
C 0 7 K	7/00	Z N A
C 0 7 K	19/00	
C 1 2 N	15/00	H
C 1 2 N	9/99	
C 0 7 K	16/30	
C 0 7 K	16/40	
C 0 7 K	16/24	

## 【手続補正書】

【提出日】平成29年3月6日(2017.3.6)

## 【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】

100アミノ酸長までのp97ポリペプチドを含む結合体であって、前記p97ポリペプチドが、DSSHAFTLDELR（配列番号13）に対して少なくとも70%同一のアミノ酸配列を含み、そして、前記p97ポリペプチドが、治療薬、診断薬、または検出薬と共有結合的または作動可能に連結されてp97-薬剤結合体を形成している、結合体

【請求項 2】

前記p97ポリペプチドがDSSHAFTLDELR（配列番号13）を含む、請求項1に記載の結合体。

【請求項 3】

前記p97ポリペプチドが式 $[X]_n$ （式中、XはDSSHAFTLDELR（配列番号13）であり、nは2、3、4、または5である）を含む、請求項1または2に記載の結合体。

【請求項 4】

前記p97ポリペプチドは、約50アミノ酸長までである、請求項1～3のいずれか1項に記載の結合体。

【請求項 5】

前記p97ポリペプチドは、約20アミノ酸長までである、請求項1～3のいずれか1項に記載の結合体。

【請求項 6】

前記p97ポリペプチドが、DSSHAFTLDELR（配列番号13）から本質的になる、請求項5に記載の結合体。

【請求項 7】

前記p97ポリペプチドが、1つ以上の末端システインおよび/またはチロシンを有す

る、請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の結合体。

【請求項 8】

前記薬剤が、小分子、ポリペプチド、ペプチド模倣物、ペプチド、アプタマー、または検出可能な実体である、請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の結合体。

【請求項 9】

前記小分子が、アルキル化剤、代謝拮抗物質、アントラサイクリン、抗腫瘍抗生物質、白金、タイプ I トポイソメラーゼインヒビター、タイプ II トポイソメラーゼインヒビター、ピンカアルカロイド、およびタキサンの中の 1 つ以上から選択される細胞毒性薬、化学療法薬、または抗血管新生薬である、請求項 8 に記載の結合体。

【請求項 10】

前記小分子が、それらの薬学的に許容され得る塩および酸を含めた、クロラムブシル、シクロホスファミド、シレンジタイド、ロムスチン (CCNU)、メルファラン、プロカルバジン、チオテパ、カルムスチン (BCNU)、エンザスタウリン、ブスルファン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、ゲフィチニブ、エルロチニブイダルビシン、テモゾロミド、エピルビシン、ミトキサントロン、プレオマイシン、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、カンプトセシン、イリノテカン、トポテカン、アムサクリン、エトポシド、エトポシドホスファート、テニポシド、テムシロリムス、エベロリムス、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビノレルビン、ビンデシン、CT52923、パクリタキセル、イマチニブ、ダサチニブ、ソラフェニブ、バゾパニブ、スニチニブ (sunitinib)、パタラニブ、ゲフィチニブ (gefitinib)、エルロチニブ、AEE-788、ジクロロアセタート (dichloroacetate)、タモキシフェン、ファスジル、SB-681323、セマキサニブ、ドネペジル (donepezil)、ガラントミン、メマンチン、リバスチグミン、タクリン、ラサギリン (rasagiline)、ナルトレキソン、ルビプロストン、サフィナミド、イストラデフィリン、ピマバンセリン、ピトリサント、イスラジピン、プリドピジン (ACR16)、テトラベナジン、ベキサロテン、グラチラマー酢酸塩、フィンゴリモド、およびミトキサントロンのうちの 1 つ以上から選択される、請求項 8 に記載の結合体。

【請求項 11】

前記ポリペプチドが、癌関連抗原に特異的に結合する抗体またはその抗原結合フラグメントである、請求項 8 に記載の結合体。

【請求項 12】

前記癌関連抗原が、ヒト Her2/neu、Her1/EGF 受容体 (EGFR)、Her3、A33 抗原、B7H3、CD5、CD19、CD20、CD22、CD23 (IGE 受容体)、CD242 抗原、5T4、IL-6、IL-13、血管内皮成長因子 VEGF (例えば、VEGF-A) VEGFR-1、VEGFR-2、CD30、CD33、CD37、CD40、CD44、CD51、CD52、CD56、CD74、CD80、CD152、CD200、CD221、CCR4、HLA-DR、CTLA-4、NPC-1C、テネイシン、ビメンチン、インスリン様成長因子 1 受容体 (IGF-1R)、-フェトプロテイン、インスリン様成長因子 1 (IGF-1)、炭酸脱水酵素 9 (CA-IX)、癌胎児性抗原 (CEA)、インテグリン  $\alpha_v\beta_3$ 、インテグリン  $\alpha_5\beta_1$ 、葉酸受容体 1、膜貫通糖タンパク質 NMB、線維芽細胞活性化タンパク質 (FAP)、糖タンパク質 75、TAG-72、MUC1、MUC16 (または CA-125)、ホスファチジルセリン、前立腺特異的膜抗原 (PSMA)、NR-LU-13 抗原、TRAIL-R1、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー 10b (TNFRSF10B または TRAIL-R2)、SLAMファミリーメンバー 7 (SLAMF7)、EGP40 汎癌腫抗原、B 細胞活性化因子 (BAFF)、血小板由来成長因子受容体、糖タンパク質 EPCAM (17-1A)、プログラム死-1、タンパク質ジスルフィドイソメラーゼ (PDI)、再生肝ホスファターゼ 3 (PRL-3)、前立腺酸性ホスファターゼ、ルイス-Y 抗原、GD2 (神経外胚葉起源の腫瘍上に発現するジシアロガングリオシド)、グリピカン 3 (GPC3)、またはメソテリンの中の 1 つ以上である、請求項 11 に記載の結合

体。

【請求項 13】

前記ポリペプチドが、疼痛関連抗原に特異的に結合する抗体またはその抗原結合フラグメントである、請求項 8 に記載の結合体。

【請求項 14】

前記疼痛関連抗原が、神経成長因子 (NGF) またはトロポミオシン関連キナーゼ A (TrkA) のうちの 1 つ以上である、請求項 13 に記載の結合体。

【請求項 15】

前記ポリペプチドが、炎症促進性分子、任意選択的には、炎症促進性サイトカインまたはケモカインに特異的に結合する抗体またはその抗原結合フラグメントである、請求項 8 に記載の結合体。

【請求項 16】

前記炎症促進性分子が、TNF- $\alpha$ 、TNF- $\beta$ 、FasL、CD27L、CD30L、CD40L、Ox40L、4-1BBL、TRAIL、TWEAK、および Apo3L、IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-2、インターフェロン- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )、IFN- $\alpha$ 、IFN- $\beta$ 、IL-6、IL-8、IL-12、IL-15、IL-17、IL-18、IL-21、LIF、CCL5、GRO $\alpha$ 、MCP-1、MIP-1 $\alpha$ 、MIP-1 $\beta$ 、マクロファージコロニー刺激因子 (M-CSF)、または顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) のうちの 1 つ以上である、請求項 15 に記載の結合体であって、前記炎症促進性分子が TNF- $\alpha$  である場合、または前記抗体が、アダリムマブ、セルトリズマブペゴール、エタネルセプト、ゴリムマブ、インフリキシマブ、D2E7、CDP571、もしくは CDP870、またはその抗原結合フラグメントもしくは改変体である場合を含む、結合体。

【請求項 17】

前記ポリペプチドが、ヒト Her2/neu、Her1/EGFR、TNF- $\alpha$ 、B7H3 抗原、CD20、VEGF、CD52、CD33、CTLA-4、テネイシン、 $\alpha$ -4 (4) インテグリン、IL-23、アミロイド- $\beta$ 、ハンチンチン、CD25、神経成長因子 (NGF)、TrkA、または  $\alpha$ -シヌクレインのうちの 1 つ以上に特異的に結合する抗体またはその抗原結合フラグメントである、請求項 8 に記載の結合体。

【請求項 18】

前記ポリペプチドが、それらの抗原結合フラグメントを含めた、トラスツマブ、セツキシマブ、ダクリズマブ、タネズマブ、3F8、8H9、アバゴボマブ、アデカツムマブ、アフツズマブ、アレムツズマブ、アラシズマブ (ペゴール)、アマツキシマブ、アポリズマブ、バビツキシマブ、ベクツモマブ、ベリムマブ、ベバシズマブ、ビバツズマブ (メルタンシン)、ブレンツキシマブベドチン、カンツズマブ (メルタンシン)、カンツズマブ (ラブタンシン)、カプロマブ (ペンデチド)、カツマキシマブ、シタツズマブ (ボガトクス)、シクスツムマブ、クリバツズマブ (テトラキセタン)、コナツムマブ、ダセツズマブ、ダロツズマブ、デツモマブ、ドロジツマブ、エクロメキシマブ、エドレコロマブ、エロツズマブ、エナバツズマブ、エンシツキシマブ、エブラツズマブ、エルツマキシマブ、エタラシズマブ、ファーレッツズマブ、FBTA05、フィギツムマブ、フランボツマブ、ガリキシマブ、ゲムツズマブ、ガニツマブ、ゲムツズマブ (オゾガマイシン)、ギレンツキシマブ、グレムバツムマブ (ベドチン)、イブリツモマブチウキセタン、イクルクマブ、イゴボマブ、インダツキシマブラブタンシン、インテツムマブ、イノツズマブオゾガマイシン、イブリムマブ (MDX-101)、イラツムマブ、ラベツズマブ、レキサツムマブ、リンツズマブ、ロルボツズマブ (メルタンシン)、ルカツムマブ、ルミリキシマブ、マバツムマブ、マツズマブ、ミラツズマブ、ミツモマブ、モガムリズマブ、モキセツモマブ (パストクス)、ナコロマブ (タフェナトクス)、ナブツモマブ (エスタフェナトクス)、ナルナツマブ、ネシツムマブ、ニモツズマブ、ニボルマブ、ノイラジアブ (登録商標) (放射性ヨウ素を含むか含まない)、NR-LU-10、オフアツムマブ、オララツマブ、オナルツズマブ、オボルツズマブ (モナトクス)、オレゴボマブ、パニツムマ

ブ、パトリツマブ、ペムツモマブ、ペルツズマブ、ブリツムマブ、ラコツモマブ、ラドレツマブ、ラムシルマブ、リロツムマブ、リツキシマブ、ロバツムマブ、サマリズマブ、シブロツズマブ、シルツキシマブ、タバルマブ、タブリツモマブ（パプトクス）、テナツモマブ、テプロツムマブ、TGN1412、チシリムマブ、トレメリムマブ、チガツズマブ、TNX-650、トシツモマブ、TRBS07、ツコツズマブ（セルモロイキン）、ウブリツキシマブ、ウレルマブ、ペルツズマブ、ボロシキシマブ、ボツムマブ、およびザルツムマブのうちの1つ以上から選択される抗体である、請求項8に記載の結合体。

【請求項19】

前記ポリペプチドが、インターフェロン - ポリペプチド、またはその活性なフラグメントもしくは改変体であるか、または前記ポリペプチドがリソソーム蓄積症に関連する、請求項8に記載の結合体。

【請求項20】

リソソーム蓄積症に関連する前記ポリペプチドが、それらの活性なフラグメントおよび改変体を含めた、アスパルチルグルコサミニダーゼ、酸性リパーゼ、システイン輸送体、Lamp-2、 - ガラクトシダーゼA、酸性セラミダーゼ、 - L - フコシダーゼ、 - ヘキソサミニダーゼA、GM2 - ガングリオシドアクチベーター（GM2A）、 - D - マンノシダーゼ、 - D - マンノシダーゼ、アリアルスルファターゼA、サボシンB、ノイラミニダーゼ、 - N - アセチルグルコサミニダーゼホスホトランスフェラーゼ、ホスホトランスフェラーゼ - サブユニット、L - イズロニダーゼ、イズロナート - 2 - スルファターゼ、ヘパラン - N - スルファターゼ、 - N - アセチルグルコサミニダーゼ、アセチルCoA : N - アセチルトランスフェラーゼ、N - アセチルグルコサミン6 - スルファターゼ、ガラクトース6 - スルファターゼ、 - ガラクトシダーゼ、N - アセチルガラクトサミン4 - スルファターゼ、ヒアルロノグルコサミニダーゼ、スルファターゼ、パルミトイルプロテインチオエステラーゼ、トリペプチジルペプチダーゼI、酸性スフィンゴミエリナーゼ、カテプシンA、カテプシンK、 - ガラクトシダーゼB、NPC1、NPC2、シアリン、およびシアル酸輸送体のうちの1つ以上から選択される、請求項19に記載の結合体。

【請求項21】

前記薬剤が、結合体化されていない形態の心毒性薬であるか、前記心毒性薬が、アントラサイクリン/アントラキノロン、シクロホスファミド、代謝拮抗物質、抗微小管薬、チロシンキナーゼインヒビター、ベバシズマブ、またはトラスツズマブであるか、かつ/または前記心毒性薬が、シクロペンテニルシトシン、5 - フルオロウラシル、カペシタビン、パクリタキセル、ドセタキセル（docetaxel）、アドリアマイシン、ドキソルビシン（doxorubicin）、エピルビシン、エメチン、イソタミド、マイトマイシンC、エルロチニブ、ゲフィチニブ、イマチニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、シスプラチン、サリドマイド、ブスルファン、ビンブラスチン、プレオマイシン、ピンクリスチン、三酸化ヒ素、メトトレキサート、ロシグリタゾン、またはミトキサントロンである、請求項8に記載の結合体。

【請求項22】

請求項1～21のいずれか1項に記載の結合体と、薬学的に許容され得るキャリアとを含む、組成物。

【請求項23】

脳を含めた、中枢神経系（CNS）の癌を処置するための、請求項22に記載の組成物。

【請求項24】

前記癌が、CNSの原発性癌またはCNSの転移性癌である、請求項23に記載の組成物。

【請求項25】

前記癌が、神経膠腫、髄膜腫、下垂体腺腫、前庭神経鞘腫、原発性CNSリンパ腫、神経芽細胞腫、または未分化神経外胚葉性腫瘍（髄芽腫）であり、任意選択的に、前記神経

膠腫が、星状細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫、または脈絡叢乳頭腫である、請求項 2 3 に記載の組成物。

【請求項 2 6】

前記癌が、巨細胞膠芽腫 (giant cell glioblastoma) または神経膠肉腫を含めた、多形性膠芽細胞腫である、請求項 2 3 に記載の組成物。

【請求項 2 7】

リソソーム蓄積症を処置するための、請求項 2 2 に記載の組成物。

【請求項 2 8】

前記リソソーム蓄積症が、アスパルチルグルコサミン尿症、コレステロールエステル蓄積症、ウォルマン病、シスチン蓄積症、ダノン病、ファブリー病、ファバー脂肪肉芽腫症、ファバー病、フコース蓄積症、ガラクトシアリドーシスタイプ I / II、ゴーシェ病タイプ I / II / III、ゴーシェ病、グロバイド細胞白質ジストロフィ (globoid cell leucodystrophy)、クラッペ病、糖原貯蔵障害 II、ボンペ病、GM1 - ガングリオシドーシスタイプ I / II / III、GM2 - ガングリオシドーシスタイプ I、テイ・サックス病、GM2 - ガングリオシドーシスタイプ II、サンドホフ病、GM2 - ガングリオシドーシス、マンノシドーシスタイプ I / II、マンノシドーシス、異染色性白質ジストロフィ (metachromatic leucodystrophy)、ムコリピドーシスタイプ I、シアリドーシスタイプ I / II、ムコリピドーシスタイプ II / III、I - 細胞疾患、ムコリピドーシスタイプ IIIC 偽性ハーラーポリジストロフィ、ムコ多糖体沈着症タイプ I、ムコ多糖体沈着症タイプ II (ハンター症候群)、ムコ多糖体沈着症タイプ IIIA、サンフィリップ症候群、ムコ多糖体沈着症タイプ IIIB、ムコ多糖体沈着症タイプ IIIC、ムコ多糖体沈着症タイプ IID、ムコ多糖体沈着症タイプ IVA、モルキオ症候群、ムコ多糖体沈着症タイプ IVB、ムコ多糖体沈着症タイプ VI、ムコ多糖体沈着症タイプ VII、スライ症候群、ムコ多糖体沈着症タイプ IX、多発性スルファターゼ欠損症、神経セロイドリポフスチノーシス、CLN1 バッテン病、ニーマン・ピック病タイプ NB、ニーマン・ピック病、ニーマン・ピック病タイプ C1、ニーマン・ピック病タイプ C2、濃化異骨症、シンドラー病タイプ I / II、シンドラー病、およびシアル酸蓄積症のうちの 1 つ以上から選択される、請求項 2 7 に記載の組成物。

【請求項 2 9】

中枢神経系 (CNS) の変性障害または自己免疫障害を処置するための、請求項 2 2 に記載の組成物。

【請求項 3 0】

前記 CNS の変性障害または自己免疫障害が、アルツハイマー病、ハンチントン病、パーキンソン病、または多発性硬化症 (MS) である、請求項 2 9 に記載の組成物。

【請求項 3 1】

疼痛を処置するための、請求項 2 2 に記載の組成物であって、前記疼痛が、急性疼痛、慢性疼痛、神経因性疼痛、および / または中心性疼痛である場合を含む、組成物。

【請求項 3 2】

炎症状態を処置するための、請求項 2 2 に記載の組成物であって、前記炎症状態が中枢神経系の構成要素を有する場合を含む、組成物。

【請求項 3 3】

前記炎症状態が、髄膜炎、脊髄炎、脳脊髄炎 (encephalomyelitis)、くも膜炎、サルコイドーシス、肉芽腫、薬物誘導性炎症、アルツハイマー病、卒中、HIV - 認知症、脳炎、寄生虫感染、炎症性脱髄障害 (inflammatory demyelinating disorder)、CNS の CD8 + T 細胞媒介性自己免疫疾患、パーキンソン病、重症筋無力症、運動ニューロパシー、ギラン・バレー症候群、自己免疫性ニューロパシー、ランバート・イートン筋無力症候群、腫瘍随伴性神経学的疾患、腫瘍随伴性小脳萎縮、非腫瘍随伴性スティッフマン症候群、進行性小脳萎縮、ラスムッセン脳炎、筋萎縮性側索硬化症、シデナム舞踏病、ジルドラトウレット症候群、自己免

疫性多腺性内分泌症、異常免疫ニューロパシー、後天性神経性筋強直症、多発性関節拘縮、視神経炎、卒中、外傷性脳損傷（TBI）、脊柱狭窄症、急性脊髓損傷、および脊髄圧迫のうちの1つ以上である、請求項32に記載の組成物。

【請求項34】

前記炎症状態が中枢神経系の感染に関連する、請求項32に記載の組成物であって、前記感染が、B群連鎖球菌（例えば、サブタイプIII）、肺炎レンサ球菌（例えば、セロタイプ6、9、14、18、および23）、大腸菌（例えば、K1抗原保有）、リステリア・モノサイトゲネス（例えば、セロタイプIVb）、*Neisseria meningitidis*（髄膜炎菌）などのナイセリア感染、ブドウ球菌感染、*Haemophilus influenzae* タイプBなどのヘモフィルス感染、クレブシエラ（*Klebsiella*）、結核菌、梅毒トレポネーマ、またはボレリア・ブルグドルフェリのうちの1つ以上によって引き起こされる細菌感染である場合、または前記感染が、エンテロウイルス、単純ヘルペスウイルスタイプ1または2、ヒトTリンパ球向性ウイルス、水痘帯状疱疹ウイルス、ムンプスウイルス、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、またはリンパ球脈絡髄膜炎ウイルス（LCMV）のうちの1つ以上によって引き起こされるウイルス感染である場合を含む、組成物。

【請求項35】

癌を処置するための、請求項22に記載の組成物。

【請求項36】

前記癌が、乳癌、前立腺癌、消化管癌、肺癌、卵巣癌、睾丸癌、頭頸部癌、胃癌、膀胱癌、膵臓癌、肝臓癌、腎臓癌、扁平上皮癌、CNSまたは脳の癌、黒色腫、非黒色腫癌、甲状腺癌、子宮内膜癌、上皮腫瘍、骨の癌、または造血性癌のうちの1つ以上である、請求項35に記載の組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0036

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0036】

本発明のこれらおよび他の態様は、以下の詳細な説明および添付の図面を参照して明らかとなるであろう。本明細書中に開示の全ての文献は、各々が個別に援用されるかのよう

にその全体が本明細書中で参考として援用される。

例えば、本発明は以下の項目を提供する。

（項目1）

約300アミノ酸長までの単離p97ポリペプチドであって、前記ポリペプチドが、DSSHAFTLDELRL（配列番号13）または配列番号2～18のうちの任意の1つ以上に対して少なくとも70%同一のアミノ酸配列を含む、単離p97ポリペプチド。

（項目2）

前記ポリペプチドがDSSHAFTLDELRL（配列番号13）または配列番号2～18のうちの1つ以上を含み、任意選択的に配列番号1によって定義した隣接するC末端配列および/またはN末端配列を含む、項目1に記載の単離p97ポリペプチド。

（項目3）

前記ポリペプチドがDSSHAFTLDELRL（配列番号13）または配列番号2～18のうちの2、3、4、または5つを含み、任意選択的に配列番号1によって定義された任意の介在配列を含む、項目1に記載の単離p97ポリペプチド。

（項目4）

前記ポリペプチドが、配列番号13および/または14のうちの一方または両方を含み、任意選択的に配列番号1によって定義された介在配列を含む、項目1に記載の単離p97ポリペプチド。

( 項目 5 )

前記ポリペプチドは、約 250、200、150、100、50、20、または10アミノ酸長までである、前記項目のいずれか1項に記載の単離 p97 ポリペプチド。

( 項目 6 )

前記ポリペプチドが異種タンパク質に融合されている、前記項目のいずれか1項に記載の単離 p97 ポリペプチド。

( 項目 7 )

前記項目のいずれか1項に記載の p97 ポリペプチドを含む、結合体であって、前記 p97 ポリペプチドが薬剤と共有結合的または作動可能に連結されて p97 - 薬剤結合体を形成する、結合体。

( 項目 8 )

前記薬剤が、小分子、ポリペプチド、ペプチド模倣物、ペプチド、アプタマー、または検出可能な実体である、項目7に記載の結合体。

( 項目 9 )

前記小分子が、アルキル化剤、代謝拮抗物質、アントラサイクリン、抗腫瘍抗生物質、白金、タイプIトポイソメラーゼインヒビター、タイプIIトポイソメラーゼインヒビター、ビンカアルカロイド、およびタキサンの中の1つ以上から選択される細胞毒性薬、化学療法薬、または抗血管新生薬である、項目8に記載の結合体。

( 項目 10 )

前記小分子が、以下の薬学的に許容され得る塩および酸を含む、クロラムブシル、シクロホスファミド、シレンジタイド、ロムスチン (CCNU)、メルファラン、プロカルバジン、チオテパ、カルムスチン (BCNU)、エンザスタウリン、ブスルファン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、ゲフィチニブ、エルロチニブイダルビシン、テモゾロミド、エピルビシン、ミトキサントロン、プレオマイシン、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、カンプトセシン、イリノテカン、トポテカン、アムサクリン、エトポシド、エトポシドホスファート、テニポシド、テムシロリムス、エベロリムス、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビノレルビン、ビンデシン、CT52923、パクリタキセル、イマチニブ、ダサチニブ、ソラフェニブ、パゾパニブ、スニチニブ (sunitinib)、パタラニブ、ゲフィチニブ (gefitinib)、エルロチニブ、AEE-788、ジクロロアセタート (dichloroacetate)、タモキシフェン、ファスジル、SB-681323、セマキサニブ、ドネベジル (donepezil)、ガランタミン、メマンチン、リバスチグミン、タクリン、ラサギリン (rasagiline)、ナルトレキソン、ルビプロストン、サフィナミド、イストラデフィリン、ビマバンセリン、ピトリサント、イスラジピン、プリドピジン (ACR16)、テトラベナジン、ベキサロテン、グラチラマー酢酸塩、フィンゴリモド、およびミトキサントロンのうちの1つ以上から選択される、項目8に記載の結合体。

( 項目 11 )

前記ポリペプチドが抗体またはその抗原結合フラグメントである、項目8に記載の結合体。

( 項目 12 )

前記抗体またはその抗原結合フラグメントが癌関連抗原に特異的に結合する、項目11に記載の結合体。

( 項目 13 )

前記癌関連抗原が、ヒトHer2/neu、Her1/EGF受容体 (EGFR)、Her3、A33抗原、B7H3、CD5、CD19、CD20、CD22、CD23 (IGE受容体)、CD242抗原、5T4、IL-6、IL-13、血管内皮成長因子VEGF (例えば、VEGF-A) VEGFR-1、VEGFR-2、CD30、CD33、CD37、CD40、CD44、CD51、CD52、CD56、CD74、CD80、CD152、CD200、CD221、CCR4、HLA-DR、CTLA-4、NPC-1C、テネイシン、ビメンチン、インスリン様成長因子1受容体 (IGF-1R)、-



フェトプロテイン、インスリン様成長因子 1 ( I G F - 1 )、炭酸脱水酵素 9 ( C A - I X )、癌胎児性抗原 ( C E A )、インテグリン<sub>v</sub><sub>3</sub>、インテグリン<sub>5</sub><sub>1</sub>、葉酸受容体 1、膜貫通糖タンパク質 N M B、線維芽細胞活性化タンパク質 ( F A P )、糖タンパク質 7 5、T A G - 7 2、M U C 1、M U C 1 6 ( または C A - 1 2 5 )、ホスファチジルセリン、前立腺特異的膜抗原 ( P M S A )、N R - L U - 1 3 抗原、T R A I L - R 1、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー 1 0 b ( T N F R S F 1 0 B または T R A I L - R 2 )、S L A M ファミリーメンバー 7 ( S L A M F 7 )、E G P 4 0 汎癌腫抗原、B 細胞活性化因子 ( B A F F )、血小板由来成長因子受容体、糖タンパク質 E p C A M ( 1 7 - 1 A )、プログラム死 - 1、タンパク質ジスルフィドイソメラーゼ ( P D I )、再生肝ホスファターゼ 3 ( P R L - 3 )、前立腺酸性ホスファターゼ、ルイス - Y 抗原、G D 2 ( 神経外胚葉起源の腫瘍上に発現するジシアロガングリオシド)、グリピカン 3 ( G P C 3 )、またはメソテリンのうちの 1 つ以上である、項目 1 2 に記載の方法。

( 項目 1 4 )

前記抗体またはその抗原結合フラグメントが疼痛関連抗原に特異的に結合する、項目 1 1 に記載の結合体。

( 項目 1 5 )

前記疼痛関連抗原が、神経成長因子 ( N G F ) またはトロポミオシン関連キナーゼ A ( T r k A ) のうちの 1 つ以上である、項目 1 4 に記載の方法。

( 項目 1 6 )

前記抗体またはその抗原結合フラグメントが、炎症促進性分子、任意選択的には、炎症促進性サイトカインまたはケモカインに特異的に結合する、項目 1 1 に記載の結合体。

( 項目 1 7 )

前記炎症促進性分子が、T N F - 、T N F - 、F a s L、C D 2 7 L、C D 3 0 L、C D 4 0 L、O x 4 0 L、4 - 1 B B L、T R A I L、T W E A K、および A p o 3 L、I L - 1、I L - 1、I L - 2、インターフェロン - ( I F N - )、I F N -、I F N -、I L - 6、I L - 8、I L - 1 2、I L - 1 5、I L - 1 7、I L - 1 8、I L - 2 1、L I F、C C L 5、G R O、M C P - 1、M I P - 1、M I P - 1、マクロファージコロニー刺激因子 ( M C S F )、または顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 ( G M - C S F ) のうちの 1 つ以上である、項目 1 6 に記載の結合体。

( 項目 1 8 )

前記炎症促進性分子が T N F - であり、前記抗体が、アダリムマブ、セルトリズマブ、ペゴール、エタネルセプト、ゴリムマブ、インフリキシマブ、D 2 E 7、C D P 5 7 1、もしくは C D P 8 7 0、またはその抗原結合フラグメントもしくは改変体である、項目 1 7 に記載の結合体。

( 項目 1 9 )

前記抗体またはその抗原結合フラグメントが、ヒト H e r 2 / n e u、H e r 1 / E G F R、T N F -、B 7 H 3 抗原、C D 2 0、V E G F、C D 5 2、C D 3 3、C T L A - 4、テネイシン、- 4 ( 4 ) インテグリン、I L - 2 3、アミロイド -、ハンチンチン、C D 2 5、神経成長因子 ( N G F )、T r k A、または - シヌクレインのうちの 1 つ以上に特異的に結合する、項目 1 1 に記載の結合体。

( 項目 2 0 )

前記抗体が、以下の抗原結合フラグメントを含む、トラスツマブ、セツキシマブ、ダクリズマブ、タネズマブ、3 F 8、8 H 9、アバゴボマブ、アデカツムマブ、アフツズマブ、アレムツズマブ、アラシズマブ ( ペゴール )、アマツキシマブ、アボリズマブ、バビツキシマブ、ベクツモマブ、ベリムマブ、ベバシズマブ、ビバツズマブ ( メルタンシン )、ブレンツキシマブベドチン、カンツズマブ ( メルタンシン )、カンツズマブ ( ラブタンシン )、カプロマブ ( ペンデチド )、カツマキシマブ、シタツズマブ ( ボガトクス )、シクスツムマブ、クリバツズマブ ( テトラキセタン )、コナツムマブ、ダセツズマブ、ダロツズマブ、デツモマブ、ドロジツマブ、エクロメキシマブ、エドレコロマブ、エロツズマブ、エナバツズマブ、エンシツキシマブ、エブラツズマブ、エルツマキシマブ、エタラシ

ズマブ、ファーレッズマブ、F B T A 0 5、フィギツムマブ、フランボツムマブ、ガリキシマブ、ゲムツズマブ、ガニツムマブ、ゲムツズマブ（オゾガマイシン）、ギレンツキシマブ、グレムバツムマブ（ベドチン）、イブリツモマブチウキセタン、イクルクマブ、イゴボマブ、インダツキシマブラブタンシン、インテツムマブ、イノツズマブオゾガマイシン、イブリムマブ（M D X - 1 0 1）、イラツムマブ、ラベツズマブ、レキサツムマブ、リンツズマブ、ロルボツズマブ（メルタンシン）、ルカツムマブ、ルミリキシマブ、マバツムマブ、マツズマブ、ミラツズマブ、ミツモマブ、モガムリズマブ、モキセツモマブ（バストクス）、ナコロマブ（タフェナトクス）、ナブツモマブ（エスタフェナトクス）、ナルナツムマブ、ネシツムマブ、ニモツズマブ、ニボルマブ、ノイラジアブ（登録商標）（放射性ヨウ素を含むか含まない）、N R - L U - 1 0、オフアツムマブ、オララツムマブ、オナルツズマブ、オボルツズマブ（モナトクス）、オレゴボマブ、パニツムマブ、パトリツマブ、ペムツモマブ、ベルツズマブ、ブリツムマブ、ラコツモマブ、ラドレッツマブ、ラムシルマブ、リロツムマブ、リツキシマブ、ロバツムマブ、サマリズマブ、シプロツズマブ、シルツキシマブ、タバルマブ、タブリツモマブ（バプトクス）、テナツモマブ、テプロツムマブ、T G N 1 4 1 2、チシリムマブ、トレメリムマブ、チガツズマブ、T N X - 6 5 0、トシツモマブ、T R B S 0 7、ツコツズマブ（セルモロイキン）、ウブリツキシマブ、ウレルマブ、ベルツズマブ、ボロシキシマブ、ボツムマブ、およびザルツムマブのうちの1つ以上から選択される、項目11～19のいずれか1項に記載の結合体。

（項目21）

前記ポリペプチドが、インターフェロン - ポリペプチド、またはその活性なフラグメントもしくは改変体である、項目8に記載の結合体。

（項目22）

前記ポリペプチドがリソソーム蓄積症に関連する、項目8に記載の結合体。

（項目23）

前記ポリペプチドが、以下の活性なフラグメントおよび改変体を含む、アスパルチルグルコサミニダーゼ、酸性リパーゼ、システイン輸送体、L a m p - 2、 - ガラクトシダーゼA、酸性セラミダーゼ、 - L - フコシダーゼ、 - ヘキソサミニダーゼA、G M 2 - ガングリオシドアクチベーター（G M 2 A）、 - D - マンノシダーゼ、 - D - マンノシダーゼ、アリアルスルファターゼA、サボシンB、ノイラミニダーゼ、 - N - アセチルグルコサミニダーゼホスホトランスフェラーゼ、ホスホトランスフェラーゼ - サブユニット、L - イズロニダーゼ、イズロナート - 2 - スルファターゼ、ヘバラン - N - スルファターゼ、 - N - アセチルグルコサミニダーゼ、アセチルC o A : N - アセチルトランスフェラーゼ、N - アセチルグルコサミン6 - スルファターゼ、ガラクトース6 - スルファターゼ、 - ガラクトシダーゼ、N - アセチルガラクトサミン4 - スルファターゼ、ヒアルロノグルコサミニダーゼ、スルファターゼ、パルミトイルプロテインチオエステラーゼ、トリペプチジルペプチダーゼI、酸性スフィンゴミエリナーゼ、カテプシンA、カテプシンK、 - ガラクトシダーゼB、N P C 1、N P C 2、シアリン、およびシアル酸輸送体のうちの1つ以上から選択される、項目22に記載の結合体。

（項目24）

前記検出可能な実体が、ジアトリゾ酸、放射性同位体、フルオロフォア / 蛍光色素、およびナノ粒子のうちの1つ以上から選択される、項目8に記載の結合体。

（項目25）

前記薬剤が、結合体化されていない形態の心毒性薬である、項目8に記載の結合体。

（項目26）

前記心毒性薬が、アントラサイクリン / アントラキノロン、シクロホスファミド、代謝拮抗物質、抗微小管薬、チロシンキナーゼインヒビター、ベバシズマブ、またはトラスツズマブである、項目25に記載の結合体。

（項目27）

前記心毒性薬が、シクロペンテニルシトシン、5 - フルオロウラシル、カペシタビン、パクリタキセル、ドセタキセル（d o c a t a x e l）、アドリアマイシン、ドキソルビ

シン (doxorubicin)、エピルビシン、エメチン、イソタミド、マイトマイシン C、エルロチニブ、ゲフィチニブ、イマチニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、シスプラチン、サリドマイド、ブスルファン、ビンブラスチン、プレオマイシン、ピンクリスチン、三酸化ヒ素、メトトレキサート、ロシグリタゾン、またはミトキサントロンである、項目 25 または 26 に記載の結合体。

(項目 28)

前記項目のいずれか 1 項に記載の結合体と、薬学的に許容され得るキャリアとを含む、組成物。

(項目 29)

処置を必要とする被験体の処置方法であって、項目 28 に記載の組成物を前記被験体に投与する工程を含む、方法。

(項目 30)

中枢神経系 (CNS)、任意選択的には脳の癌を処置するための、項目 29 に記載の方法。

(項目 31)

CNS、任意選択的には脳の原発性癌を処置するための、項目 29 に記載の方法。

(項目 32)

CNS、任意選択的には脳の転移性癌を処置するための、項目 29 に記載の方法。

(項目 33)

神経膠腫、髄膜腫、下垂体腺腫、前庭神経鞘腫、原発性 CNS リンパ腫、神経芽細胞腫、または未分化神経外胚葉性腫瘍 (髄芽腫) を処置するための、項目 30 ~ 32 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 34)

前記神経膠腫が、星状細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫、または脈絡叢乳頭腫である、項目 33 に記載の方法。

(項目 35)

多形性膠芽細胞腫を処置するための、項目 29 に記載の方法。

(項目 36)

前記多形性膠芽細胞腫が巨細胞膠芽腫 (giant cell glioblastoma) または神経膠肉腫である、項目 35 に記載の方法。

(項目 37)

リソソーム蓄積症を処置するための、項目 29 に記載の方法。

(項目 38)

前記リソソーム蓄積症が、アスパルチルグルコサミン尿症、コレステロールエステル蓄積症、ウォルマン病、シスチン蓄積症、ダノン病、ファブリー病、ファーバー脂肪肉芽腫症、ファーバー病、フコース蓄積症、ガラクトシアリドーシスタイプ I / II、ゴーシェ病タイプ I / II / III、ゴーシェ病、グロバイド細胞白質ジストロフィ (globoid cell leucodystrophy)、クラッペ病、糖原貯蔵障害 II、ポンペ病、GM1 - ガングリオシドーシスタイプ I / II / III、GM2 - ガングリオシドーシスタイプ I、テイ・サックス病、GM2 - ガングリオシドーシスタイプ II、サンドホフ病、GM2 - ガングリオシドーシス、 - マンノシドーシスタイプ I / II、 - マンノシドーシス、異染色性白質ジストロフィ (metachromatic leucodystrophy)、ムコリピドーシスタイプ I、シアリドーシスタイプ I / II、ムコリピドーシスタイプ II / III、I - 細胞疾患、ムコリピドーシスタイプ IIIC 偽性ハーラーポリジストロフィ、ムコ多糖体沈着症タイプ I、ムコ多糖体沈着症タイプ II (ハンター症候群)、ムコ多糖体沈着症タイプ IIIA、サンフィリップ症候群、ムコ多糖体沈着症タイプ IIIB、ムコ多糖体沈着症タイプ IIIC、ムコ多糖体沈着症タイプ IID、ムコ多糖体沈着症タイプ IVA、モルキオ症候群、ムコ多糖体沈着症タイプ IVB、ムコ多糖体沈着症タイプ VI、ムコ多糖体沈着症タイプ VII、スライ症候群、ムコ多糖体沈着症タイプ IX、多発性スルファターゼ欠損症、神経セロイドリポフスチノーシ

ス、CLN1バッテン病、ニーマン・ピック病タイプNB、ニーマン・ピック病、ニーマン・ピック病タイプC1、ニーマン・ピック病タイプC2、濃化異骨症、シンドラー病タイプI/I I、シンドラー病、およびシアル酸蓄積症のうちの1つ以上から選択される、項目38に記載の方法。

(項目39)

中枢神経系(CNS)の変性障害または自己免疫障害を処置するための、項目29に記載の方法。

(項目40)

前記CNSの変性障害または自己免疫障害が、アルツハイマー病、ハンチントン病、パーキンソン病、または多発性硬化症(MS)である、項目39に記載の方法。

(項目41)

前記被験体が、他の心毒性薬での治療を受けている、前記項目のいずれか1項に記載の方法。

(項目42)

前記心毒性薬が、アントラサイクリン/アントラキノロン、シクロホスファミド、代謝拮抗物質、抗微小管薬、チロシンキナーゼインヒビター、ベパシズマブ、またはトラスツズマブである、項目41に記載の方法。

(項目43)

前記心毒性薬が、シクロペンテニルシトシン、5-フルオロウラシル、カベシタピン、パクリタキセル、ドセタキセル(docetaxel)、アドリアマイシン、ドキソルビシン(doxorubicin)、エピルビシン、エメチン、イソタミド、マイトマイシンC、エルロチニブ、ゲフィチニブ、イマチニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、シスプラチン、サリドマイド、ブスルファン、ビンブラスチン、プレオマイシン、ピンクリスチン、三酸化ヒ素、メトトレキサート、ロシグリタゾン、またはミトキサントロンである、項目42に記載の方法。

(項目44)

前記被験体が癌を有する、前記項目のいずれか1項に記載の方法。

(項目45)

前記癌が、1つ以上の乳癌、前立腺癌、消化管癌、肺癌、卵巣癌、睾丸癌、頭頸部癌、胃癌、膀胱癌、膵臓癌、肝臓癌、腎臓癌、扁平上皮癌、CNSまたは脳の癌、黒色腫、非黒色腫癌、甲状腺癌、子宮内膜癌、上皮腫瘍、骨の癌、または造血性癌である、項目44に記載の方法。

(項目46)

前記結合体の投与により、前記薬剤の結合体化されていない形態と比較して前記薬剤の心毒性が低下する、前記項目のいずれか1項に記載の方法。

(項目47)

疼痛を処置するための、項目29に記載の方法。

(項目48)

前記疼痛が、急性疼痛、慢性疼痛、神経因性疼痛、および/または中心性疼痛である、項目47に記載の方法。

(項目49)

炎症状態を処置するための、項目29に記載の方法。

(項目50)

前記炎症状態が中枢神経系の構成要素を有する、項目49に記載の方法。

(項目51)

前記炎症状態が、髄膜炎、脊髄炎、脳脊髄炎(encaphalomyelitis)、くも膜炎、サルコイドーシス、肉芽腫、薬物誘導性炎症、アルツハイマー病、卒中、HIV-認知症、脳炎、寄生虫感染、炎症性脱髄障害(inflammatory demyelinating disorder)、CNSのCD8+T細胞媒介性自己免疫疾患、パーキンソン病、重症筋無力症、運動ニューロパシー、ギラン・バレー症候群、

自己免疫性ニューロパシー、ランバート・イートン筋無力症候群、腫瘍随伴性神経学的疾患、腫瘍随伴性小脳萎縮、非腫瘍随伴性スティッフマン症候群、進行性小脳萎縮、ラスマッセン脳炎、筋萎縮性側索硬化症、シデナム舞蹈病、ジルドラトゥレット症候群、自己免疫性多腺性内分泌症、異常免疫ニューロパシー、後天性神経性筋強直症、多発性関節拘縮、視神経炎、卒中、外傷性脳損傷（TBI）、脊柱狭窄症、急性脊髄損傷、および脊髄圧迫のうちの1つ以上である、項目50に記載の方法。

（項目52）

前記炎症状態が中枢神経系の感染に関連する、項目50に記載の方法。

（項目53）

前記感染が、B群連鎖球菌（例えば、サブタイプIII）、肺炎レンサ球菌（例えば、セロタイプ6、9、14、18、および23）、大腸菌（例えば、K1抗原保有）、リステリア・モノサイトゲネス（例えば、セロタイプIVb）、Neisseria meningitidis（髄膜炎菌）などのナイセリア感染、ブドウ球菌感染、Haemophilus influenzaeタイプBなどのヘモフィルス感染、クレブシエラ（Klebsiella）、結核菌、梅毒トレポネーマ、またはボレリア・ブルグドルフェリのうちの1つ以上によって引き起こされる細菌感染である、項目52に記載の方法。

（項目54）

前記感染が、エンテロウイルス、単純ヘルペスウイルスタイプ1または2、ヒトTリンパ球向性ウイルス、水痘帯状疱疹ウイルス、ムンプスウイルス、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、またはリンパ球脈絡髄膜炎ウイルス（LCMV）のうちの1つ以上によって引き起こされるウイルス感染である、項目52に記載の方法。

（項目55）

前記炎症状態が、CNSの癌、任意選択的には悪性髄膜炎に関連する、項目50に記載の方法。

（項目56）

被験体の器官または組織の構成要素を画像化する方法であって、（a）項目1～6のいずれか1項に記載のヒトp97ポリペプチドを前記被験体に投与する工程であって、前記ポリペプチドが検出可能な実体に結合体化されている、工程と、（b）前記被験体中の前記検出可能な実体を視覚化する工程とを含む、方法。

（項目57）

前記器官または組織の構成要素が中枢神経系を含む、項目56に記載の方法。

（項目58）

前記器官または組織の構成要素が脳を含む、項目56に記載の方法。

（項目59）

前記検出可能な実体を視覚化する工程は、透視検査、射影X線撮影、X線CTスキャン、陽電子放出断層撮影（PET）、単一光子放射型コンピュータ断層撮影法（SPECT）、または磁気共鳴画像法（MRI）のうちの1つ以上を含む、項目56～58のいずれか1項に記載の方法。