

【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28年12月15日 (2016.12.15)

【公表番号】特表2016-501839(P2016-501839A)

【公表日】平成28年1月21日 (2016.1.21)

【年通号数】公開・登録公報2016-005

【出願番号】特願2015-539954(P2015-539954)

【国際特許分類】

C 0 7 K 19/00 (2006.01)

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 0 7 K 7/04 (2006.01)

C 1 2 N 1/15 (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)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 41/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 47/48 (2006.01)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

A 6 1 P 31/10 (2006.01)

A 6 1 P 31/12 (2006.01)

A 6 1 P 33/00 (2006.01)

A 6 1 K 47/42 (2006.01)

A 6 1 K 47/06 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 K 19/00 Z N A

C 0 7 K 16/28

C 1 2 N 15/00 A

C 0 7 K 7/04

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 5/00 1 0 1

A 6 1 K 37/02

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 41/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 47/48

A 6 1 P 31/04

A 6 1 P 31/10

A 6 1 P 31/12

A 6 1 P 33/00

A 6 1 K 47/42

| | | |
|---------|--------|---|
| A 6 1 K | 47/06 | |
| A 6 1 K | 39/395 | C |
| A 6 1 K | 39/395 | L |
| A 6 1 K | 39/395 | R |
| A 6 1 K | 39/395 | S |
| A 6 1 K | 39/395 | T |
| A 6 1 K | 39/395 | Q |
| A 6 1 K | 39/395 | E |

【手続補正書】**【提出日】**平成28年10月26日(2016.10.26)**【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】**

標的に結合する抗体を備える抗体結合体であって、

前記抗体は細胞溶解性ドメインに結合され、

前記細胞溶解性ドメインはK F A K F A K K F A K F A K K , K F A K F A K K F A K F A K K F , K F A K F A K K F A K F A K K F A , K F A K F A K K F A K F A K K F A K , K F A K F A K K F A K F A K K F A K F , 及びK F A K F A K K F A K F A K K F A K F A K K F Aから選択されるペプチド、又はK F A K F A K K F A K F A K K , K F A K F A K K F A K F A K K F , K F A K F A K K F A K F A K K F A , K F A K F A K K F A K F A K K F A K , K F A K F A K K F A K F A K K F A K F , 及びK F A K F A K K F A K F A K K F A K F A K K F Aから選択されるペプチドを備えるか又はこれのみからなり、

前記ペプチドは一又は複数のK残基がF又はL残基のいずれかで置換され、一又は複数のF残基がK、A、又はL残基のいずれかで置換され、又は、一又は複数のA残基がK、F、又はL残基のいずれかで置換され、

前記細胞溶解性ドメインは前記抗体のH鎖又は前記抗体のL鎖に結合される、抗体結合体。

【請求項 2】

標的に結合する抗体のH鎖又はL鎖を備えるポリペプチド結合体であって、

前記H鎖又はL鎖は細胞溶解性ドメインに結合され、

前記細胞溶解性ドメインはK F A K F A K K F A K F A K K , K F A K F A K K F A K F A K K F , K F A K F A K K F A K F A K K F A , K F A K F A K K F A K F A K K F A K , K F A K F A K K F A K F A K K F A K F , 及びK F A K F A K K F A K F A K K F A K F A K K F Aから選択されるペプチド、又はK F A K F A K K F A K F A K K , K F A K F A K K F A K F A K K F , K F A K F A K K F A K F A K K F A , K F A K F A K K F A K F A K K F A K , K F A K F A K K F A K F A K K F A K F , 及びK F A K F A K K F A K F A K K F A K F A K K F Aから選択されるペプチドを備えるか又はこれのみからなり、

前記ペプチドは一又は複数のK残基がF又はL残基のいずれかで置換され、一又は複数のF残基がK、A、又はL残基のいずれかで置換され、一又は複数のA残基がK、F、又はL残基のいずれかで置換される、ポリペプチド結合体。

【請求項 3】

前記細胞溶解性ドメインが前記H鎖のアミノ(NH₂)末端に結合されるか又は前記H鎖のカルボキシ(C)末端に結合される、請求項1又は2に記載の結合体。

【請求項 4】

前記細胞溶解性ドメインが前記L鎖のアミノ(NH₂)末端に結合されるか又は前記L

鎖のカルボキシ (C) 末端に結合される、請求項 1 又は 2 に記載の結合体。

【請求項 5】

前記結合体は前記 H 鎖又は L 鎖に結合された細胞溶解性ドメインを複数備え、当該細胞溶解性ドメインの少なくとも 1 つは前記 H 鎖のアミノ (NH₂) 末端に結合されるか、又は前記 L 鎖のアミノ (NH₂) 末端に結合される、請求項 1 又は 2 に記載の結合体。

【請求項 6】

前記結合体は前記 H 鎖又は L 鎖に結合された細胞溶解性ドメインを複数備え、当該細胞溶解性ドメインの少なくとも 1 つは前記 H 鎖のカルボキシ (C) 末端に結合されるか、又は前記 L 鎖のカルボキシ (C) 末端に結合される、請求項 1 又は 2 に記載の結合体。

【請求項 7】

前記結合体は前記 H 鎖又は L 鎖に結合された細胞溶解性ドメインを複数備え、当該細胞溶解性ドメインの少なくとも 1 つは前記 H 鎖のアミノ (NH₂) 末端に結合され、当該細胞溶解性ドメインの少なくとも 1 つは前記 L 鎖のアミノ (NH₂) 末端に結合される、請求項 1 又は 2 に記載の結合体。

【請求項 8】

前記結合体は前記 H 鎖又は L 鎖に結合された細胞溶解性ドメインを複数備え、当該細胞溶解性ドメインの少なくとも 1 つは前記 H 鎖のアミノ (NH₂) 末端に結合され、当該細胞溶解性ドメインの少なくとも 1 つは前記 L 鎖のアミノ (NH₂) 末端に結合され、当該細胞溶解性ドメインの少なくとも 1 つは前記 H 鎖のカルボキシ (C) 末端に結合されるか又は前記 L 鎖のカルボキシ (C) 末端に結合される、請求項 1 又は 2 に記載の結合体。

【請求項 9】

前記 H 鎖又は L 鎖に結合される 1、2、3、4、5、6、7、又は 8 個の細胞溶解性ドメインを備える請求項 1 又は 2 に記載の結合体。

【請求項 10】

前記 H 鎖又は L 鎖に結合された細胞溶解性ドメインが同一のアミノ酸配列又は異なるアミノ酸配列を有する請求項 1 又は 2 に記載の結合体。

【請求項 11】

前記細胞溶解性ドメインは最後のアミノ酸の直後で前記 H 鎖又は L 鎖のアミノ (NH₂) 末端又はカルボキシ (C) 末端において前記 H 鎖又は L 鎖と接合しており、これによって前記細胞溶解性ドメインと前記 H 鎖又は L 鎖との間に連続したアミノ酸配列を形成している、請求項 1 又は 2 に記載の結合体。

【請求項 12】

前記 H 鎖又は L 鎖と前記細胞溶解性ドメインとがペプチド配列又は非ペプチドリリンクもしくはスペーサによって接合される請求項 1 又は 2 に記載の結合体。

【請求項 13】

前記リンカ又はスペーサが線状炭素鎖を備える請求項 12 に記載の結合体。

【請求項 14】

前記細胞溶解性ドメインが、約 10 から約 15 個の L 又は D アミノ酸、約 15 から約 20 個の L 又は D アミノ酸、約 10 から約 28 個の L 又は D アミノ酸、約 10 から約 50 個の L 又は D アミノ酸、又は約 15 から約 100 個の L 又は D アミノ酸を有する配列からなる、請求項 1 又は 2 に記載の結合体。

【請求項 15】

前記細胞溶解性ドメインは陽性である、請求項 1 又は 2 に記載の結合体。

【請求項 16】

前記細胞溶解性ドメインが両親媒性のアルファヘリックス構造を形成する、請求項 1 又は 2 に記載の結合体。

【請求項 17】

前記標的は受容体又は抗原を含む、請求項 1 又は 2 に記載の結合体。

【請求項 18】

前記受容体が Her2/neu (ヒト上皮成長因子受容体 2, ErbB-2)、黄体形

成ホルモン放出ホルモン受容体 (L H R H - R)、上皮成長因子受容体 (E G F - R)、又は葉酸もしくは成長ホルモン (G H) 受容体を含む、請求項 17 に記載の結合体。

【請求項 19】

前記受容体が免疫グロブリン様受容体を含み、前記免疫グロブリン様受容体は、C D 19、C D 20、C D 23、C D 27、C D 28、C D 30、C D 33、C D 40、C D 52、C D 56、C D 70、C D 123、C D 138、又はC D 154を含む、請求項 17 に記載の結合体。

【請求項 20】

前記抗原は腫瘍関連抗原 (T A A) を含む、請求項 17 に記載の結合体。

【請求項 21】

前記抗体は前記標的と結合する抗体断片又は部分列 (s u b s e q u e n c e) を含む、請求項 1 に記載の結合体。

【請求項 22】

前記抗体又は前記 H 鎖もしくは L 鎖はモノクローナル抗体を含む、請求項 1 又は 2 に記載の結合体。

【請求項 23】

前記抗体又は前記 H 鎖もしくは L 鎖はヒト、ヒト化、霊長類化、又はキメラの抗体を含む、請求項 1 又は 2 に記載の結合体。

【請求項 24】

前記 H 鎖もしくは L 鎖又は抗体は、表 A、B、C、D、4、5、又は実施例 14、15、18、20、又は 21 に記載した何れかの H 鎖もしくは L 鎖又は抗体又は何れかの一又は複数の C D R 配列から選択される、請求項 1 又は 2 に記載の結合体。

【請求項 25】

前記結合体は表 3、4、5 又は実施例 14、15、18、20、又は 21 に記載した何れかの H 鎖結合体、いずれかの L 鎖結合体、何れかのホール抗体結合体配列を含む、請求項 1 又は 2 に記載の結合体。

【請求項 26】

前記標的は実施例 23 に記載した標的配列のすべて又は一部を含む、請求項 1 又は 2 に記載の結合体。

【請求項 27】

前記標的は細胞によって又は細胞上に発現される、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 28】

前記抗体又はポリペプチド結合体が単離又は精製される請求項 1 又は 2 に記載の結合体。

【請求項 29】

請求項 1 又は 2 の結合体を含む組成物。

【請求項 30】

製剤又は混合物を含む請求項 27 に記載の結合体。

【請求項 31】

請求項 1 又は 2 の前記抗体又はポリペプチド結合体を含む医薬組成物。

【請求項 32】

請求項 1 又は 2 の前記結合体及び抗細胞増殖又は免疫刺激薬剤を含む組成物。

【請求項 33】

請求項 1 又は 2 の前記結合体を発現する形質転換された宿主細胞。

【請求項 34】

有害な細胞増殖又は高増殖性疾患を治療するのに有効な量の請求項 1 又は 2 の前記結合体を含む単位投与量。

【請求項 35】

1) 抗体 H 鎖のアミノ (N H ₂) 末端に結合された細胞溶解性ドメイン、2) 抗体 L 鎖のアミノ (N H ₂) 末端に結合された細胞溶解性ドメイン、3) 抗体 H 鎖のカルボキシ (

C) 末端に結合された細胞溶解性ドメイン、又は4) 抗体L鎖のカルボキシ(C)末端に結合された細胞溶解性ドメイン、を含むポリペプチド。

【請求項36】

1) 抗体H鎖のアミノ(NH_2)末端に結合された細胞溶解性ドメイン、2) 抗体L鎖のアミノ(NH_2)末端に結合された細胞溶解性ドメイン、3) 抗体H鎖のカルボキシ(C)末端に結合された細胞溶解性ドメイン、又は4) 抗体L鎖のカルボキシ(C)末端に結合された細胞溶解性ドメイン、を含み、

前記H鎖もしくはL鎖又は抗体は表A、B、C、D、4、5、又は実施例14、15、18、20、又は21に記載した何れかのH鎖もしくはL鎖又は抗体又は何れかの一又は複数のCDR配列から選択される、

ポリペプチド。

【請求項37】

請求項1又は2の前記結合体又は請求項35又は36のポリペプチドを符号化した核酸分子。

【請求項38】

請求項1又は2の前記抗体又はポリペプチド結合体の、1) 抗体H鎖のアミノ(NH_2)末端に結合された細胞溶解性ドメイン、2) 抗体L鎖のアミノ(NH_2)末端に結合された細胞溶解性ドメイン、3) 抗体H鎖のカルボキシ(C)末端に結合された細胞溶解性ドメイン、又は4) 抗体L鎖のカルボキシ(C)末端に結合された細胞溶解性ドメイン、を符号化した核酸分子。