

【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27年6月25日(2015.6.25)

【公表番号】特表2014-515921(P2014-515921A)

【公表日】平成26年7月7日(2014.7.7)

【年通号数】公開・登録公報2014-036

【出願番号】特願2014-509467(P2014-509467)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/09	(2006.01)
C 0 7 K	19/00	(2006.01)
C 0 7 K	16/30	(2006.01)
C 0 7 K	16/28	(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	39/395	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
C 0 7 K	14/21	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/00	A
C 0 7 K	19/00	Z N A
C 0 7 K	16/30	
C 0 7 K	16/28	
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	39/395	D
A 6 1 P	35/00	
C 0 7 K	14/21	

【手続補正書】

【提出日】平成27年5月1日(2015.5.1)

【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M-L1-FCS-FL-機能的PEドメインIIIを有する融合ポリペプチドを含むキメラ分子であって、ここで、

Mが、メソテリンと特異的に結合する抗体、またはメソテリンと特異的に結合するその断片であり、

L1が、1～10個の連続したアミノ酸残基からなり、

FCSが、フューリンによって切断できる連続したアミノ酸残基からなるフューリン切断部位であり、

FLが、グリシンおよびセリンから独立して選択される3～8個の連続したアミノ酸残

基からなり、

機能的 P E ドメイン I I I が、配列番号 1 の位置 3 9 5 ~ 6 1 3 と配列が同一である連続したアミノ酸残基からなり、任意選択で ( i ) 配列番号 1 の 6 0 9 ~ 6 1 3 に対応する 1 つもしくは複数の残基における置換、( i i ) グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、もしくはイソロイシンによる、配列番号 1 の位置 4 9 0 に対応する位置のアルギニンの置換、( i i i ) 配列番号 1 の残基に対応する 1 つもしくは複数の残基の置換であって、配列番号 1 の残基が P E ドメイン I I I のエピトープもしくはサブエピトープの免疫原性を維持する置換、または ( i v ) ( i ) ~ ( i i i ) のうちの任意のものの組合せを含む、キメラ分子。

【請求項 2】

抗体が、ミニボディー、ダイアボディー、トリアボディー、F a b ' 断片、F ( a b ) ' <sub>2</sub> 断片、単鎖 F v タンパク質（「 s c F v 」）、またはジスルフィドで安定化された F v タンパク質（「 d s F v 」）断片である、請求項 1 に記載の分子。

【請求項 3】

抗体断片が、重鎖と L 1 との連結によって分子の残りの部分と融合している、ジスルフィドで安定化された軽鎖免疫グロブリン可変領域および重鎖免疫グロブリン可変領域を含む、請求項 1 に記載の分子。

【請求項 4】

抗体が、

G Y T M N ( 配列番号 5 1 ) の C D R 1 アミノ酸配列、L I T P Y N G A S S Y N Q K F R G ( 配列番号 5 2 ) の C D R 2 アミノ酸配列、および G G Y D G R G F D Y ( 配列番号 5 3 ) の C D R 3 アミノ酸配列を含む V <sub>H</sub> 鎖と、

S A S S S V S Y M H ( 配列番号 5 4 ) の C D R 1 アミノ酸配列、D T S K L A S ( 配列番号 5 5 ) の C D R 2 アミノ酸配列、ならびに Q Q W S G Y P L T ( 配列番号 5 6 ) 、Q Q W S K H P L T ( 配列番号 5 7 ) 、Q Q W S G H P L T ( 配列番号 5 8 ) 、Q Q W S A H P L T ( 配列番号 5 9 ) 、Q Q W S Q I P L T ( 配列番号 6 0 ) 、Q Q W G F N P L T ( 配列番号 6 1 ) 、Q Q W G T N P L T ( 配列番号 6 2 ) 、Q Q W G S H P L T ( 配列番号 6 3 ) 、Q Q W G D F P L T ( 配列番号 6 4 ) 、Q Q W G D H P L T ( 配列番号 6 5 ) 、Q Q W S A H P L T ( 配列番号 6 6 ) 、および Q Q W S G Y P T T ( 配列番号 6 7 ) からなる群から選択される C D R 3 アミノ酸配列を含む V <sub>L</sub> 鎖と

を含む、請求項 1 に記載の分子。

【請求項 5】

V <sub>L</sub> C D R 3 のアミノ酸配列が Q Q W S K H P L T ( 配列番号 5 7 ) である、請求項 4 に記載の分子。

【請求項 6】

L 1 が 3 ~ 5 個のアミノ酸の長さである、請求項 1 に記載の分子。

【請求項 7】

L 1 が A S G G ( 配列番号 1 9 ) である、請求項 1 に記載の分子。

【請求項 8】

P E ドメイン I I I が、D 4 0 3 、R 4 1 2 、R 4 2 7 、E 4 3 1 、R 4 5 8 、D 4 6 1 、R 5 0 5 、E 5 2 2 、R 5 3 8 、R 5 5 1 、R 5 7 6 および L 5 9 7 からなる群から選択される配列番号 1 のアミノ酸残基に対応する少なくとも 1 つのアミノ酸残基の、アラニン、グリシンまたはセリンの置換を有する、請求項 1 に記載の分子。

【請求項 9】

P E ドメイン I I I が、D 4 0 6 、R 4 3 2 、R 4 6 7 、R 4 9 0 、R 5 1 3 、E 5 4 8 、K 5 9 0 および Q 5 9 2 からなる群から選択される配列番号 1 のアミノ酸残基に対応する少なくとも 1 つのアミノ酸残基の、アラニン、グリシンまたはセリンによる置換を有する、請求項 1 に記載の分子。

【請求項 10】

F L が、G G S 、( G G S ) <sub>2</sub> ( 配列番号 1 8 ) 、G S G G ( 配列番号 7 1 ) 、G G S

GG (配列番号 72)、GGSG (配列番号 73)、GSG、またはGGGである、請求項1に記載の分子。

【請求項11】

FLがGGSである、請求項1に記載の分子。

【請求項12】

フューリン切断配列がRH RQ PR GWEQL (配列番号17)である、請求項1に記載の分子。

【請求項13】

PE機能的ドメインIIIが、配列番号4の位置20~237または配列番号5の位置20~237のアミノ酸配列を有する、LRのPE機能的ドメインIIIである、請求項1に記載の分子。

【請求項14】

抗体が、配列番号6のジスルフィドで安定化されたSS1可変軽鎖および配列番号7の配列のSS1可変重鎖を含む、請求項1に記載の分子。

【請求項15】

配列番号6のSS1可変軽鎖および配列番号8のSS1可変重鎖-PE融合ポリペプチドを含み、可変軽鎖および可変重鎖がジスルフィドで安定化された抗体を形成する、請求項1に記載の分子。

【請求項16】

FCSが、配列番号1の位置274~284と配列が同一であるか、アミノ酸配列RHRSKRGWEQL (配列番号29)のものである、請求項1から15のいずれか一項に記載の分子。

【請求項17】

請求項1から16のいずれか一項に記載の分子と薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項18】

請求項1から16のいずれか一項に記載の分子をコードしている核酸。

【請求項19】

請求項18に記載の核酸を含むベクター。

【請求項20】

請求項18に記載の核酸を含む宿主細胞。

【請求項21】

請求項1から16のいずれか一項に記載のキメラ分子を含む、それを必要としている対象においてメソテリンを過剰発現する癌を処置するための組成物。

【請求項22】

癌が、肺腺癌、卵巣癌、中皮腫または/および類表皮癌である、請求項21に記載の組成物。

【請求項23】

式FCS-FL-PE機能的ドメインIIIを有する融合ポリペプチドであって、ここで、

FCSが、配列番号1の位置274~284と配列が同一である連続したアミノ酸残基またはアミノ酸配列RHRSKRGWEQL (配列番号17)からなり、

FLが、グリシンおよびセリンから独立して選択される3~8個の連続したアミノ酸残基からなり、

PE機能的ドメインIIIが、配列番号1の位置395~613と配列が同一である連続したアミノ酸残基からなり、任意選択で(i)配列番号1の609~613に対応する1つもしくは複数の残基における置換、(ii)グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、もしくはイソロイシンによる、配列番号1の位置490に対応する位置のアルギニンの置換、(iii)配列番号1の残基に対応する1つもしくは複数の残基の置換であって、配列番号1の残基がPEドメインIIIのエピトープもしくはサブエピトープの免疫原性

を維持する置換、または( *i v* ) ( *i* ) ~ ( *i i i* )のうちの任意のものの組合せを含む、融合ポリペプチド。

【請求項 2 4】

請求項2 3に記載のポリペプチドをコードしている核酸。