

【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30年12月20日 (2018.12.20)

【公表番号】特表2018-508213(P2018-508213A)

【公表日】平成30年3月29日 (2018.3.29)

【年通号数】公開・登録公報2018-012

【出願番号】特願2017-545877(P2017-545877)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 0 7 K 14/78 (2006.01)

C 0 7 K 16/00 (2006.01)

C 0 7 K 14/765 (2006.01)

C 0 7 K 14/79 (2006.01)

C 0 7 K 19/00 (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)

C 1 2 Q 1/04 (2006.01)

A 6 1 K 51/08 (2006.01)

G 0 1 T 1/161 (2006.01)

A 6 1 K 101/02 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

C 0 7 K 14/78

C 0 7 K 16/00

C 0 7 K 14/765

C 0 7 K 14/79

C 0 7 K 19/00

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 5/10

C 1 2 Q 1/04

A 6 1 K 51/08

G 0 1 T 1/161 A

A 6 1 K 101:02

【手続補正書】

【提出日】平成30年11月12日 (2018.11.12)

【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】

フィブロネクチン I I I 型第 10 ドメイン ($^{10}Fn3$) を含むポリペプチドであって、
ここで、

(a) 該¹⁰F n 3ドメインは、A B、B C、C D、D E、E FおよびF Gループを含んでおり、

(b) 該B C、D EおよびF Gループは、下記のアミノ酸配列：

(a) 配列番号：6、7および8の各々；

(b) 配列番号：21、22および23の各々；

(c) 配列番号：36、37および38の各々；

(d) 配列番号：51、52および53の各々；

(e) 配列番号：66、67および68の各々；

(f) 配列番号：81、82および83の各々；または

(g) 配列番号：97、98および99の各々、

を含んでおり、

(c) 該ポリペプチドは、10 n M以下のK_DにてP D-L 1に特異的に結合する、ポリペプチド。

【請求項2】

該¹⁰F n 3ドメインが、配列番号：5、20、35、50、65、80および96からなる群から選択されるアミノ酸配列の非B C、D EおよびF Gループ領域と、少なくとも90%、95%、98%、99%または100%同一のアミノ酸配列を含む、請求項1に記載のポリペプチド。

【請求項3】

該¹⁰F n 3ドメインが、配列番号：9-15、24-30、39-45、54-60、69-75、84-91および100-107からなる群から選択されるアミノ酸配列の非B C、D EおよびF Gループ領域と、少なくとも90%、95%、98%、99%または100%同一のアミノ酸配列を含む、請求項2に記載のポリペプチド。

【請求項4】

該ポリペプチドが、ポリエチレングリコール、シアル酸、F c、F cフラグメント、トランスフェリン、血清アルブミン、血清アルブミン結合タンパク質および血清イムノグロブリン結合タンパク質からなる群から選択される1以上の薬物動態的(P K)部分を含む、請求項1～3のいずれか1項に記載のポリペプチド。

【請求項5】

請求項1～4のいずれか1項記載のポリペプチドをコードする、核酸。

【請求項6】

該核酸が、配列番号：16-19、31-34、46-49、61-64、76-79、92-95および108-111からなる群から選択されるヌクレオチド配列を含む、請求項5記載の核酸。

【請求項7】

請求項5または6記載の核酸を含む、ベクター。

【請求項8】

請求項5または6記載の核酸を含む、細胞。

【請求項9】

請求項1～4のいずれか1項記載のポリペプチドおよび検出可能な標識を含む、イメージング剤。

【請求項10】

検出可能な標識が⁶⁴Cu、¹²⁴I、⁷⁶Br、⁷⁷Br、⁸⁶Y、⁸⁹Zr、⁶⁸Ga、¹⁸F、¹¹C、¹²⁵I、¹²⁴I、¹³¹I、¹²³I、³²Cl、³³Cl、⁴Cl、⁶⁸Ga、⁷⁴Br、⁷⁵Br、⁷⁶Br、⁷⁷Br、⁷⁸Br、⁸⁹Zr、¹⁸⁶Re、¹⁸⁸Re、⁹⁰Y、¹⁷⁷Lu、⁹⁹Tcまたは¹⁵³Smからなる群から選択される放射性核種である、請求項9記載のイメージング剤。

【請求項11】

検出可能な標識がDFO、DOTA、CB-DO2A、3p-C-DEPA、TCMC、DBCO、DIBO、BARAC、DIMAC、Oxo-DO3A、TE2A、CB-

TE2A、CB-TE1A1P、CB-TE2P、MM-TE2A、DM-TE2A、diamsar、NODASA、NODAGA、NOTA、NETA、TACN-TM、DTPA、1B4M-DTPA、CHX-A'-DTPA、TRAP、NOPO、AAZTA、DATA、H₂dedpa、H₄octapa、H₂azapa、H₅decapa、H₆phospa、HBED、SHBED、BPCA、CP256、PCTA、HEHA、PEPA、EDTA、TETAおよびTRITAからなる群から選択されるコンジュゲート部分により前記ポリペプチドとコンジュゲートされる、請求項9または10記載のイメージング剤。

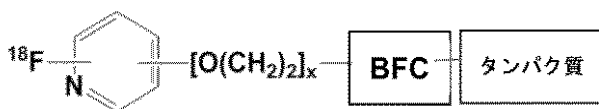
【請求項12】

該コンジュゲート部分が、NODAGAであり、該放射性核種が⁶⁴Cuである、請求項11記載のイメージング剤。

【請求項13】

ポリペプチド、¹⁸F-放射性標識された補欠分子族基および二官能性結合(BFC)基を含む、請求項10記載のイメージング剤であって、該イメージング剤が、以下の構造：

【化1】



(ここで、(a) ¹⁸Fは、N原子に対してオルト位であり、xは1～8、2～6、3～5の整数または4であり；

(b) BFC基は、(i)タンパク質上のアミン、カルボキシル、カルボニルまたはチオール官能基と共有結合を形成している反応基および(ii)ポリエチレングリコール(PEG)_yスパーサーアーム(ここで、yは1～8、2～6、または4もしくは5の整数である)を含んでいるシクロオクチンであり；

(c) タンパク質は、請求項1～4のいずれか1項記載のポリペプチドである)

またはその医薬上許容される塩を有する、イメージング剤。

【請求項14】

該シクロオクチンが、ジベンゾシクロオクチン(DIBO)、ビアリールアザシクロオクチノン(BARAC)、ジメトキシアザシクロオクチン(DIMAC)およびジベンゾシクロオクチン(DBCO)からなる群から選択される、請求項13記載のイメージング剤。

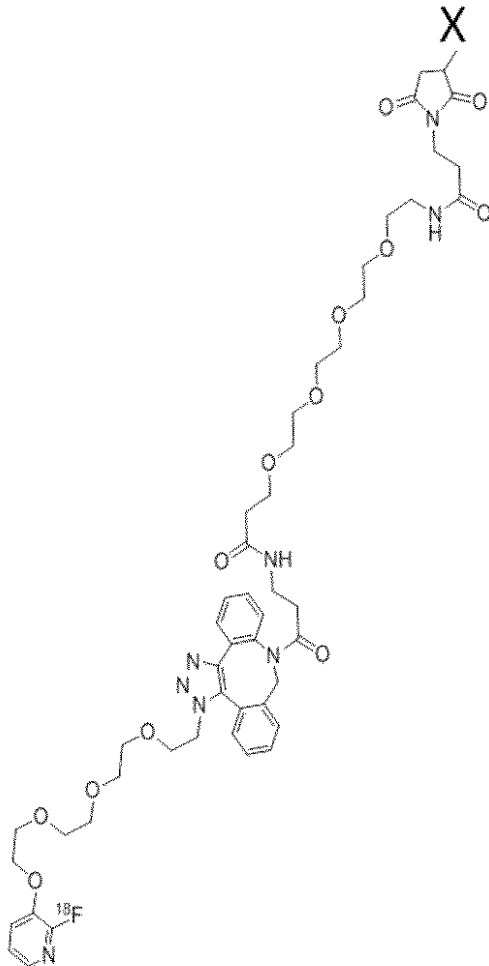
【請求項15】

該BFCが、DBCO-PEG4-NHS-エステル、DBCO-スルホ-NHS-エステル、DBCO-PEG4-酸、DBCO-PEG4-アミンまたはDBCO-PEG4-マレイミドである、請求項13記載のイメージング剤。

【請求項16】

該イメージング剤が、下記構造：

【化 2】



(ここで、Xが、配列番号：13、28、43、58、73、88および104のいずれか一つのアミノ酸配列を含んでいるポリペプチドであり、BFCのマレイミド基がポリペプチドのシステイン残基上のチオール基に共有結合している)
を有する、請求項13記載のイメージング剤。

【請求項17】

該ポリペプチドが、配列番号：88または配列番号：104に記載のアミノ酸配列を含む、請求項9～16いずれか1項に記載のイメージング剤。

【請求項18】

請求項1～4いずれか1項に記載のポリペプチドまたは請求項9～17いずれか1項に記載のイメージング剤、および許容できる担体、賦形剤または安定剤を含む医薬組成物。

【請求項19】

対象におけるPD-L1発現腫瘍の存在の検出に用いるための請求項9～17いずれか1項に記載のイメージング剤であって、検出が対象の少なくとも一部分の放射性画像における該イメージング剤の存在または非存在を検出する工程を含み、

ここで、バックグラウンドを超えるイメージング剤の存在および位置がPD-L1発現腫瘍の存在および位置の指標となる、イメージング剤。

【請求項20】

対象におけるPD-L1発現腫瘍に対する抗腫瘍治療の経過のモニタリングに用いるための請求項9～17いずれか1項に記載のイメージング剤であって、モニタリングが

(a)対象の少なくとも一部分の画像から腫瘍のサイズを検出する工程；

(b)その後、1以上の後続する時点における各時点の対象の少なくとも一部分の画像を得る工程を含み、

ここで、各時点での腫瘍の大きさおよび位置が P D - L 1 発現腫瘍に対する抗腫瘍治療の経過の指標となる、イメージング剤。