

【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 25 年 11 月 14 日 (2013.11.14)

【公表番号】特表 2013-505287 (P2013-505287A)

【公表日】平成 25 年 2 月 14 日 (2013.2.14)

【年通号数】公開・登録公報 2013-008

【出願番号】特願 2012-530331 (P2012-530331)

【国際特許分類】

C 0 7 K 7/02 (2006.01)

A 6 1 K 47/48 (2006.01)

A 6 1 K 38/43 (2006.01)

A 6 1 K 47/42 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 K 7/02 Z N A

A 6 1 K 47/48

A 6 1 K 37/48

A 6 1 K 47/42

A 6 1 P 43/00 1 2 3

A 6 1 P 35/00

【手続補正書】

【提出日】平成 25 年 9 月 20 日 (2013.9.20)

【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】

対象における非標的位置からの、

a . 酵素、および

b . 標的位置において特異的に結合する結合分子

のコンジュゲートのクリアランスのためのペプチドクリアリング剤であって、

酵素の活性部位に結合する第 1 のドメイン、および

前記第 1 のドメインを介して結合した前記コンジュゲートの、肝臓を介するクリアランスを促進する、肝細胞により発現されるアシアロ糖タンパク質受容体に結合する第 2 のドメイン

を含み、ここでペプチドは長さが 30 個以下のアミノ酸である、

前記ペプチドクリアリング剤。

【請求項 2】

ペプチドが、アシアロ糖タンパク質受容体を発現する肝細胞への結合による肝臓を介するクリアランスを促進するためにグリコシル化されている、請求項 1 に記載のペプチドクリアリング剤。

【請求項 3】

ペプチドが、酵素に結合すると酵素活性を妨害または阻害する、請求項 1 または 2 に記載のペプチドクリアリング剤。

【請求項 4】

ペプチドが、酵素活性により改変されない、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載のペプチドクリアリング剤。

【請求項 5】

ジペプチドのアミノ - ナフトエ酸 (A N A) - グルタミン酸 (G l u) を含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載のペプチドクリアリング剤。

【請求項 6】

アミノ酸配列セリン (S e r) - アラニン (A l a) - アミノ - ナフトエ酸 (A N A) - グルタミン酸 (G l u) (配列番号 1) を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載のペプチドクリアリング剤。

【請求項 7】

セリン残基がグリコシル化されている、請求項 6 に記載のペプチドクリアリング剤。

【請求項 8】

酵素が、標的位置における結合分子の特異的結合を介して標的位置において濃縮される、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載のペプチドクリアリング剤。

【請求項 9】

結合分子が抗体またはこの抗原結合誘導体である、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のペプチドクリアリング剤。

【請求項 10】

酵素が標的位置においてプロドラッグを活性薬物に変換するように作用する、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載のペプチドクリアリング剤。

【請求項 11】

ペプチドが、非標的位置からの酵素のクリアランスを可能にするのに十分な酵素親和性を有する、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載のペプチドクリアリング剤。

【請求項 12】

ペプチドが、標的位置において酵素活性に顕著に影響を及ぼさない程度に十分に急速な解離速度または高い解離定数を有する、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載のペプチドクリアリング剤。

【請求項 13】

ペプチドの酵素に対する親和性が、結合分子の標的位置に対する結合親和性よりも約 10 倍低い、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載のペプチドクリアリング剤。

【請求項 14】

標的位置が腫瘍細胞により発現される抗原である、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載のペプチドクリアリング剤。

【請求項 15】

グリコシル化が 1 個以上のガラクトース基のカップリングを含む、請求項 2 ~ 14 のいずれか一項に記載のペプチドクリアリング剤。

【請求項 16】

ペプチドは、長さが 10 個以下のアミノ酸である、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載のペプチドクリアリング剤。

【請求項 17】

ペプチドは、免疫原性が最少である、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載のペプチドクリアリング剤。

【請求項 18】

ペプチドが化学合成される、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載のペプチドクリアリング剤。

【請求項 19】

酵素が非ヒト起源である、請求項 1 ~ 18 のいずれか一項に記載のペプチドクリアリング剤。

【請求項 20】

酵素が、カルボキシペプチダーゼ G 2、アルカリホスファターゼ、ベータ - グルコロニ

ダーゼ、ペニシリン - V - アミダーゼ、ベータ - ラクタマーゼ、ベータ - グルコシダーゼおよびニトロレダクターゼから選択される、請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載のペプチドクリアリング剤。

【請求項 21】

酵素がカルボキシペプチダーゼ G2 (CPG2) である、請求項 20 に記載のペプチドクリアリング剤。

【請求項 22】

請求項 1 ~ 21 のいずれか一項に記載のペプチドクリアリング剤を生成する方法であって、

a. 好ましくは、酵素基質の構造アナログである出発ペプチドをベースとするペプチドのアレイを調製すること；

b. ペプチドのアレイを、酵素および標的位置において特異的に結合する結合分子のコンジュゲートに対する結合親和性についてスクリーニングし、結合親和性を有するペプチドを選択すること；

c. 工程 b における結合親和性を有するペプチドのアミノ酸配列を場合により改変し、改変されたペプチドを用いて工程 b を繰り返し、結合親和性の改善について試験すること；

d. 工程 c で見出される改変されたペプチドの各残基における置換を場合により実施して結合親和性を改善し、工程 b を繰り返して置換されたペプチドのいずれについてもさらなる改善された結合親和性を有するか否かを決定すること；

e. 工程 c または d から得られた 1 種以上のペプチドが、酵素活性を妨害または阻害する能力を有するか否かを場合により決定すること；

f. 対象からの一連の対照タンパク質を用いて試験することにより酵素に対する結合特異性を場合により確認すること；

g. 1 種以上のペプチドを、肝臓を介するクリアランスを促進するための肝細胞により発現されるアシアロ糖タンパク質受容体に結合する能力について試験すること

を含み、

ここで、工程 e および f は、実施される場合、いずれの順序でも実施され得、並びに工程 g は、方法の任意の時点で実施され得、肝細胞により発現されるアシアロ糖タンパク質受容体に結合することができる工程 a におけるペプチドのアレイを提供して、肝臓を介するクリアランスを促進することを含む、

前記方法。

【請求項 23】

工程 g が、1 種以上のペプチドをグリコシル化することを含み、従って、工程 a が、グリコシル化されたペプチドのアレイを提供することを含み得る、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 24】

工程 a が、ペプチドライブラリーを用いて実施される、請求項 22 または 23 に記載の方法。

【請求項 25】

酵素が CPG2 である、請求項 22 ~ 24 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 26】

出発ペプチドが、トリペプチドのトリプトファン - フェニルアラニン - グルタミン酸である、請求項 22 ~ 25 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 27】

請求項 22 ~ 26 のいずれか一項に記載の方法であって、さらに該方法により生成されたペプチドのアミノ酸配列をヒトアミノ酸配列データベースと比較して、該ペプチドが所望されない生物学的活性を有する可能性が低いことを確認することを含む、前記方法。

【請求項 28】

抗体指向酵素プロドラッグ治療 (ADEPT) においてクリアリング剤として使用する

ための、請求項 1 ~ 2 1 のいずれか一項に記載のペプチドクリアリング剤。

【請求項 2 9】

抗体指向酵素プロドラッグ治療（A D E P T）において使用するためのクリアリング剤の製造における、請求項 1 ~ 2 1 のいずれか一項に記載のペプチドクリアリング剤の使用。