

【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】令和 1 年 5 月 23 日 (2019.5.23)

【公表番号】特表 2018-505870 (P2018-505870A)

【公表日】平成 30 年 3 月 1 日 (2018.3.1)

【年通号数】公開・登録公報 2018-008

【出願番号】特願 2017-537397 (P2017-537397)

【国際特許分類】

C 07K 16/18 (2006.01)

C 12N 5/07 (2010.01)

A 61K 39/395 (2006.01)

A 61K 47/54 (2017.01)

A 61K 47/34 (2017.01)

A 61P 43/00 (2006.01)

A 61P 37/02 (2006.01)

A 61P 29/02 (2006.01)

A 61P 3/00 (2006.01)

A 61P 25/00 (2006.01)

A 61P 9/00 (2006.01)

A 61P 1/16 (2006.01)

A 61P 1/04 (2006.01)

A 61P 31/00 (2006.01)

A 61P 5/00 (2006.01)

A 61P 35/00 (2006.01)

C 12N 15/09 (2006.01)

【F I】

C 07K 16/18

C 12N 5/07

A 61K 39/395 M

A 61K 47/54

A 61K 47/34

A 61P 43/00 1 0 5

A 61P 37/02

A 61P 29/02

A 61P 3/00

A 61P 25/00

A 61P 9/00

A 61P 1/16

A 61P 1/04

A 61P 31/00

A 61P 5/00

A 61P 35/00

C 12N 15/00 A

【手続補正書】

【提出日】平成 31 年 4 月 11 日 (2019.4.11)

【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】**

(i) 非細胞透過性タンパク質、
(i i) ホスホロチオエート核酸、及び
(i i i) 前記ホスホロチオエート核酸を前記非細胞透過性タンパク質に結合させる非共有結合リンカー
を含む細胞透過性コンジュゲートであって、

前記非共有結合リンカーが、ビオチンドメインに非共有結合しているビオチン結合ドメインを含み、

前記ホスホロチオエート核酸が、前記非細胞透過性タンパク質の細胞内送達を増強する、細胞透過性コンジュゲート。

【請求項 2】

前記ビオチン結合ドメインがアビジンドメインである、請求項 1 に記載の細胞透過性コンジュゲート。

【請求項 3】

前記ビオチン結合ドメインがストレプトアビジンドメインである、請求項 1 に記載の細胞透過性コンジュゲート。

【請求項 4】

前記ストレプトアビジンドメインが複数のビオチンドメインに結合する、請求項 3 に記載の細胞透過性コンジュゲート。

【請求項 5】

前記ストレプトアビジンドメインが約 4 つのビオチンドメインに結合する、請求項 4 に記載の細胞透過性コンジュゲート。

【請求項 6】

前記ビオチン結合ドメインが前記非細胞透過性タンパク質に共有結合している、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の細胞透過性コンジュゲート。

【請求項 7】

複数のビオチン結合ドメインが前記非細胞透過性タンパク質に結合している、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の細胞透過性コンジュゲート。

【請求項 8】

前記ビオチンドメインが前記ホスホロチオエート核酸に結合している、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の細胞透過性コンジュゲート。

【請求項 9】

前記ビオチンドメインが前記ホスホロチオエート核酸に共有結合している、請求項 8 に記載の細胞透過性コンジュゲート。

【請求項 10】

複数のホスホロチオエート核酸が前記ビオチンドメインに結合している、請求項 8 又は 9 に記載の細胞透過性コンジュゲート。

【請求項 11】

前記ホスホロチオエート核酸が約 10、20、30、40、50、60、70、80、90、100 又はそれよりも多い核酸残基長である、請求項 1 ～ 10 のいずれか一項に記載の細胞透過性コンジュゲート。

【請求項 12】

前記ホスホロチオエート核酸が約 10 ～ 約 30 核酸残基長である、請求項 11 に記載の細胞透過性コンジュゲート。

【請求項 13】

前記ホスホロチオエート核酸が約 20 核酸残基長である、請求項 11 に記載の細胞透過性コンジュゲート。

【請求項 14】

前記非細胞透過性タンパク質が25 kD超の分子量を有する、請求項1～12のいずれか一項に記載の細胞透過性コンジュゲート。

【請求項 15】

前記非細胞透過性タンパク質が約25 kD～約750 kDの分子量を有する、請求項1～14のいずれか一項に記載の細胞透過性コンジュゲート。

【請求項 16】

前記非細胞透過性タンパク質が抗体である、請求項1～15のいずれか一項に記載の細胞透過性コンジュゲート。

【請求項 17】

前記抗体がIgG抗体である、請求項16に記載の細胞透過性コンジュゲート。

【請求項 18】

前記抗体がIgA、IgM、IgD又はIgE抗体である、請求項16に記載の細胞透過性コンジュゲート。

【請求項 19】

前記抗体がFv断片である、請求項16に記載の細胞透過性コンジュゲート。

【請求項 20】

前記抗体がヒト化抗体である、請求項16～19のいずれか一項に記載の細胞透過性コンジュゲート。

【請求項 21】

前記非細胞透過性タンパク質が細胞内標的に結合する、請求項1～20のいずれか一項に記載の細胞透過性コンジュゲート。

【請求項 22】

前記細胞内標的が、自己免疫疾患、炎症性疾患、代謝障害、発達障害、循環器疾患、肝疾患、腸疾患、感染症、内分泌疾患、神経障害、及びがんからなる群から選択される疾患の標的である、請求項21に記載の細胞透過性コンジュゲート。

【請求項 23】

前記細胞内標的が、シグナル伝達分子又は転写因子である、請求項21又は22に記載の細胞透過性コンジュゲート。

【請求項 24】

前記シグナル伝達分子がホスファターゼ又はキナーゼである、請求項23に記載の細胞透過性コンジュゲート。

【請求項 25】

前記細胞内標的が、がん標的である、請求項21に記載の細胞透過性コンジュゲート。

【請求項 26】

前記細胞内標的が、STAT3、及びSrcからなる群から選択される、請求項21に記載の細胞透過性コンジュゲート。

【請求項 27】

前記細胞内標的が、リン酸化Srcである、請求項21に記載の細胞透過性コンジュゲート。

【請求項 28】

前記非細胞透過性タンパク質が、前記タンパク質に結合している標識、小分子又は機能的核酸をさらに含む、請求項1～27のいずれか一項に記載の細胞透過性コンジュゲート。

【請求項 29】

前記細胞透過性コンジュゲートが細胞内標的に結合している、請求項1～28のいずれか一項に記載の細胞透過性コンジュゲート。

【請求項 30】

細胞透過性コンジュゲートを形成する方法であって、

非細胞透過性タンパク質をホスホロチオエート核酸に接触させるステップと、ここで、

前記非細胞透過性タンパク質はビオチン結合対の第 1 のメンバーに結合しており、前記ホスホロチオエート核酸は前記ビオチン結合対の第 2 のメンバーに結合している、

それによってビオチンドメインとビオチン結合ドメインの間に非共有結合を含む細胞透過性コンジュゲートを形成するステップとを含む、方法。

【請求項 3 1】

前記ビオチン結合対の前記第 1 のメンバーがビオチン結合ドメインである、請求項 3 0 に記載の方法。

【請求項 3 2】

前記ビオチン結合対の前記第 2 のメンバーがビオチンドメインである、請求項 3 0 に記載の方法。

【請求項 3 3】

前記ビオチン結合対の前記第 1 のメンバーがビオチンドメインである、請求項 3 0 に記載の方法。

【請求項 3 4】

前記ビオチン結合対の前記第 2 のメンバーがビオチン結合ドメインである、請求項 3 0 に記載の方法。

【請求項 3 5】

前記ホスホロチオエート核酸が共有結合反応性部分を含む、請求項 3 0 に記載の方法。

【請求項 3 6】

請求項 1 ~ 2 9 のいずれか一項に記載の細胞透過性コンジュゲートを含む細胞。

【請求項 3 7】

請求項 1 ~ 2 9 のいずれか一項に記載の細胞透過性コンジュゲート及び医薬として許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 3 8】

1 つ以上のホスホロチオエート核酸を第 2 の非細胞透過性タンパク質に結合させる第 2 の非共有結合リンカーを含む前記第 2 の非細胞透過性タンパク質をさらに含む、請求項 3 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 9】

前記非共有結合リンカーがビオチンドメインに非共有結合しているビオチン結合ドメインを含む、請求項 3 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 0】

前記第 2 の非細胞透過性タンパク質が細胞内標的に結合する、請求項 3 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 1】

前記第 2 の非細胞透過性タンパク質が、請求項 2 1 ~ 2 7 のいずれか一項に記載の前記非細胞透過性タンパク質に対して細胞内標的上の異なるエピトープに結合する、請求項 4 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 2】

前記第 2 の非細胞透過性タンパク質が第 2 の細胞内標的に結合する、請求項 4 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 3】

前記第 2 の非細胞透過性タンパク質が抗体である、請求項 3 8 ~ 4 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 4 4】

請求項 1 ~ 2 9 のいずれか一項に記載の細胞透過性コンジュゲート又は請求項 3 7 に記載の医薬組成物及び使用説明書を含むキット。

【請求項 4 5】

1 つ以上のホスホロチオエート核酸を第 2 の非細胞透過性タンパク質に結合させる第 2 の非共有結合リンカーを含む前記第 2 の非細胞透過性タンパク質をさらに含む、請求項 4

4 に記載のキット。

【請求項 4 6】

請求項 1 ～ 2 9 のいずれか一項に記載のコンジュゲート及び前記第 2 の非細胞透過性タンパク質が別々の容器にある、請求項 4 5 に記載のキット。

【請求項 4 7】

前記第 2 の非細胞透過性タンパク質が、請求項 1 ～ 2 9 のいずれか一項に記載の非細胞透過性タンパク質に対して細胞内標的上の異なるエピトープに結合する、請求項 4 5 又は 4 6 に記載のキット。

【請求項 4 8】

前記第 2 の非細胞透過性タンパク質が第 2 の細胞内標的に結合する、請求項 4 5 ～ 4 7 のいずれか一項に記載のキット。

【請求項 4 9】

前記第 2 の非細胞透過性タンパク質が、前記第 2 の非細胞透過性タンパク質及び医薬として許容される担体を含む医薬組成物として処方される、請求項 4 5 ～ 4 8 のいずれか一項に記載のキット。

【請求項 5 0】

請求項 1 ～ 2 9 のいずれか一項に記載のコンジュゲート及び前記第 2 の非細胞透過性タンパク質が同時に投与される、請求項 4 5 ～ 4 9 のいずれか一項に記載のキット。

【請求項 5 1】

請求項 1 ～ 2 9 のいずれか一項に記載のコンジュゲート及び前記第 2 の非細胞透過性タンパク質が順次に投与される、請求項 4 5 ～ 4 9 のいずれか一項に記載のキット。

【請求項 5 2】

前記第 2 の非細胞透過性タンパク質が抗体である、請求項 4 5 ～ 4 9 のいずれか一項に記載のキット。

【請求項 5 3】

第 2 の治療薬をさらに含む、請求項 4 5 ～ 5 2 のいずれか一項に記載のキット。

【請求項 5 4】

自己免疫疾患、発達障害、炎症性疾患、代謝障害、循環器疾患、肝疾患、腸疾患、感染症、内分泌疾患、神経障害、及びがんからなる群から選択される疾患を治療するために用いられる、請求項 4 5 ～ 5 3 のいずれか一項に記載のキット。

【請求項 5 5】

疾患ががんである、請求項 5 4 に記載のキット。

【請求項 5 6】

コンジュゲートの非細胞透過性タンパク質が細胞内標的に結合し、細胞内標的が S T A T 3 又は S r c である、請求項 4 5 に記載のキット。

【請求項 5 7】

コンジュゲートの非細胞透過性タンパク質が細胞内標的に結合し、細胞内標的がリン酸化 S r c である、請求項 4 5 に記載のキット。

【請求項 5 8】

コンジュゲートの非細胞透過性タンパク質が S T A T 3 に特異的に結合する抗体であり、第 2 の非細胞透過性タンパク質が S T A T 3 の別のエピトープに特異的に結合する抗体である、請求項 4 5 に記載のキット。

【請求項 5 9】

細胞（但し、ヒトの細胞を除く）を請求項 1 ～ 2 9 のいずれか一項に記載の細胞透過性コンジュゲートに接触させることを含む非細胞透過性タンパク質を細胞内に送達する方法。

【請求項 6 0】

前記非細胞透過性タンパク質が細胞質において核タンパク質に結合し、それによって非細胞透過性タンパク質 - 核タンパク質複合体を形成する、請求項 5 9 に記載の方法。

【請求項 6 1】

前記非細胞透過性タンパク質 - 核タンパク質複合体が細胞の核に入ることができない、請求項 60 に記載の方法。