

【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 0 7 K	16/18	(2006.01)
C 1 2 N	5/07	(2010.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	47/54	(2017.01)
A 6 1 K	47/34	(2017.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/02	(2006.01)
A 6 1 P	29/02	(2006.01)
A 6 1 P	3/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	1/16	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 P	31/00	(2006.01)
A 6 1 P	5/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
C 1 2 N	15/09	(2006.01)

【F I】

C 0 7 K	16/18	
C 1 2 N	5/07	
A 6 1 K	39/395	M
A 6 1 K	47/54	
A 6 1 K	47/34	
A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	29/02	
A 6 1 P	3/00	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	31/00	
A 6 1 P	5/00	
A 6 1 P	35/00	
C 1 2 N	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、  
(ii) ホスホロチオエート核酸、及び

(iii) 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 1 4】**

前記非細胞透過性タンパク質が25kD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 1 5】**

前記非細胞透過性タンパク質が約25kD～約750kD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 1 6】**

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 1 7】**

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 1 8】**

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 1 9】**

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 2 0】**

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 2 1】**

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 2 2】**

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 2 3】**

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 2 4】**

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 2 5】**

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 2 6】**

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 2 7】**

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 2 8】**

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 2 9】**

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 3 0】**

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31】

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30に記載の方法。

【請求項32】

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30に記載の方法。

【請求項33】

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30に記載の方法。

【請求項34】

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30に記載の方法。

【請求項35】

前記ホスホチオエート核酸が共有結合反応性部分を含む、請求項30に記載の方法。

【請求項36】

請求項1～29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37】

請求項1～29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38】

1つ以上のホスホ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37に記載の医薬組成物。

【請求項39】

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38に記載の医薬組成物。

【請求項40】

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38に記載の医薬組成物。

【請求項41】

前記第2の非細胞透過性タンパク質が、請求項21～27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40に記載の医薬組成物。

【請求項42】

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41に記載の医薬組成物。

【請求項43】

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38～42のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項44】

請求項1～29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37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45】

1つ以上のホスホ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1～29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45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1～29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45又は46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45～47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45～48のいずれか一項に記載のキット。

【請求項 5 0】

請求項1～29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45～49のいずれか一項に記載のキット。

【請求項 5 1】

請求項1～29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45～49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45～49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45～52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45～53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54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45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45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45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1～29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59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 6 0 に記載の方法。