

【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25年10月24日(2013.10.24)

【公表番号】特表2013-504328(P2013-504328A)

【公表日】平成25年2月7日(2013.2.7)

【年通号数】公開・登録公報2013-007

【出願番号】特願2012-528940(P2012-528940)

【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	14/21	(2006.01)
C 0 7 K	14/52	(2006.01)
C 0 7 K	14/475	(2006.01)
C 0 7 K	16/00	(2006.01)
A 6 1 K	38/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/00	Z N A A
C 0 7 K	19/00	
C 0 7 K	14/21	
C 0 7 K	14/52	
C 0 7 K	14/475	
C 0 7 K	16/00	
A 6 1 K	37/02	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 K	39/395	L
A 6 1 K	39/395	C

【手続補正書】

【提出日】平成25年9月3日(2013.9.3)

【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】

SEQ ID NO:1に規定されるアミノ酸残基1位～273位および285位～394位が除去され、かつSEQ ID NO:1に規定されるアミノ酸残基D406、R432、R467、R490、R513、E548、K590およびQ592が独立にアラニン、グリシンまたはセリンで置換されていることを除き、シードモナス(*Pseudomonas*)外毒素A(「PE」)アミノ酸配列を含む、単離されたPEであって、任意で、SEQ ID NO:1に規定されるアミノ酸残基D403、R412、R427、E431、R458、D461、R505、E522、R538、R551、R576およびL597の1つまたは複数が独立にアラニン、グリシンまたはセリンで置換されている、単離されたPE。

【請求項2】

SEQ ID NO:1に規定されるアミノ酸残基D403、R412、R427、E431、R458、D461、R505、E

522、R538、R551、R576およびL597の1つまたは複数が独立にアラニン、グリシンまたはセリンで置換されている、請求項1記載のPE。

【請求項3】

SEQ ID NO:2を含む、請求項1記載のPE。

【請求項4】

SEQ ID NO:3を含む、請求項1または請求項3記載のPE。

【請求項5】

(b) SEQ ID NO:1に規定されるアミノ酸残基1位～273位および285位～394位が除去され、かつSEQ ID NO:1に規定されるアミノ酸残基D406、R432、R467、R490、R513、E548、K590およびQ592がアラニン、グリシンまたはセリンで置換されることを除き、シュードモノヌクレオチドA（「PE」）アミノ酸配列を含む、PEであって、任意で、SEQ ID NO:1に規定されるアミノ酸残基D403、R412、R427、E431、R458、D461、R505、E522、R538、R551、R576およびL597の1つまたは複数が独立にアラニン、グリシンまたはセリンで置換されているPE

に結合または融合された(a)標的化部分を含む、キメラ分子。

【請求項6】

SEQ ID NO:1に規定されるアミノ酸残基D403、R412、R427、E431、R458、D461、R505、E522、R538、R551、R576およびL597の1つまたは複数が独立にアラニン、グリシンまたはセリンで置換されている、請求項5記載のキメラ分子。

【請求項7】

前記PEがSEQ ID NO:2を含む、請求項5記載のキメラ分子。

【請求項8】

前記PEがSEQ ID NO:3を含む、請求項5記載のキメラ分子。

【請求項9】

前記標的化部分が抗体である、請求項5～8のいずれか一項記載のキメラ分子。

【請求項10】

前記抗体が、scFv、dsFv、Fab、単一ドメイン抗体およびF(ab')<sub>2</sub>からなる群より選択される、請求項9記載のキメラ分子。

【請求項11】

前記抗体が、CD19、CD21、CD22、CD25、CD30、CD33、CD79b、トランスフェリン受容体、EGF受容体、メソテリン、カドヘリンおよびルイスYからなる群より選択される細胞表面抗原に特異的に結合する、請求項9記載のキメラ分子。

【請求項12】

前記抗体が、B3、RFB4、SS1、MN、HN1、HN2およびHB21からなる群より選択される、請求項9記載のキメラ分子。

【請求項13】

前記抗体が、3つの相補性決定領域(CDR)を含む可変軽(VL)鎖、および3つのCDRを含む可変重(VH)鎖を含み、ここで

(i) 該VLのCDR1がQDIXXY(SEQ ID NO:4～8)を含み、XXが、SN、HG、GR、RGおよびARから選択され；

(ii) 該VLのCDR2がYTSを含み；

(iii) 該VLのCDR3がQQGNTLPWT(SEQ ID NO:9)を含み；

(iv) 該VHのCDR1がGFAFSIYD(SEQ ID NO:10)を含み；

(v) 該VHのCDR2がLSSGGGTT(SEQ ID NO:11)を含み；および

(vi) 該VHのCDR3がARHSGYGXXXGVLFAY(SEQ ID NO:12～16)を含み、XXXが、SSY、THW、YNW、TTWおよびSTYから選択される、

請求項9記載のキメラ分子。

【請求項14】

前記抗体が、3つの相補性決定領域(CDR)を含む可変軽(VL)鎖、および3つのCDRを含む可変重(VH)鎖を含み、ここで

- (i) 該VLのCDR1がQDIHGY(SEQ ID NO:5)を含み;
- (ii) 該VLのCDR2がYTSを含み;
- (iii) 該VLのCDR3がQQGNTLPWT(SEQ ID NO:9)を含み;
- (iv) 該VHのCDR1がGFAFSIYD(SEQ ID NO:10)を含み;
- (v) 該VHのCDR2がSSGGGTT(SEQ ID NO:11)を含み; および
- (vi) 該VHのCDR3がARHSGYGTHWGVLFAY(SEQ ID NO:13)を含む、

請求項9記載のキメラ分子。

【請求項 15】

前記標的化部分がサイトカイン、リンホカインまたは増殖因子である、請求項5~8のいづれか一項記載のキメラ分子。

【請求項 16】

(a) (ii) SEQ ID NO:1に規定されるアミノ酸残基1位~273位および285位~394位が除去され、かつSEQ ID NO:1に規定されるアミノ酸残基D406、R432、R467、R490、R513、E548、K590およびQ592が独立にアラニン、グリシンまたはセリンで置換されていることを除き、シードモナス外毒素A（「PE」）アミノ酸配列を含む、PEであって、任意で、SEQ ID NO:1に規定されるアミノ酸残基D403、R412、R427、E431、R458、D461、R505、E522、R538、R551、R576およびL597の1つまたは複数が独立にアラニン、グリシンまたはセリンで置換されている、PE

に結合または融合された(i)標的化部分を含む、キメラ分子、ならびに

(b) 薬学的に許容される担体  
を含む、組成物。

【請求項 17】

SEQ ID NO:1に規定されるアミノ酸残基D403、R412、R427、E431、R458、D461、R505、E522、R538、R551、R576およびL597の1つまたは複数が独立にアラニン、グリシンまたはセリンで置換されている、請求項16記載の組成物。

【請求項 18】

前記PEがSEQ ID NO:2を含む、請求項16記載の組成物。

【請求項 19】

前記PEがSEQ ID NO:3を含む、請求項16記載の組成物。

【請求項 20】

前記標的化部分が抗体である、請求項16~19のいづれか一項記載の組成物。

【請求項 21】

前記抗体が、scFv、dsFv、Fab、単一ドメイン抗体およびF(ab')<sub>2</sub>からなる群より選択される、請求項20記載の組成物。

【請求項 22】

前記抗体が、CD19、CD21、CD22、CD25、CD30、CD33、CD79b、トランスフェリン受容体、EGF受容体、メソテリン、カドヘリンおよびルイスYからなる群より選択される細胞表面抗原に特異的に結合する、請求項20記載の組成物。

【請求項 23】

前記抗体が、B3、RFB4、SS1、HN1、HN2、MNおよびHB21からなる群より選択される、請求項20記載の組成物。

【請求項 24】

前記抗体が、3つの相補性決定領域(CDR)を含む可変軽(VL)鎖、および3つのCDRを含む可変重(VH)鎖を含み、ここで

(i) 該VLのCDR1がQDIXXY(SEQ ID NO:4~8)を有し、XXが、SN、HG、GR、RGおよびARから選択され;

- (ii) 該VLのCDR2がYTSを含み;
- (iii) 該VLのCDR3がQQGNTLPWT(SEQ ID NO:9)を含み;
- (iv) 該VHのCDR1がGFAFSIYD(SEQ ID NO:10)を含み;
- (v) 該VHのCDR2がSSGGGTT(SEQ ID NO:11)を含み; および

(vi) 該VHのCDR3がARHSGYGXXXGVLFAY(SEQ ID NO:12～16)を含み、XXXが、SSY、THW、YNW、TTWおよびSTYから選択される、

請求項20記載の組成物。

【請求項25】

前記抗体が、3つの相補性決定領域(CDR)を含む可変軽(VL)鎖、および3つのCDRを含む可変重(VH)鎖を含み、ここで

- (i) 該VLのCDR1がQDIHGTY(SEQ ID NO:5)を含み；
- (ii) 該VLのCDR2がYTSを含み；
- (iii) 該VLのCDR3がQQGNTLPWT(SEQ ID NO:9)を含み；
- (iv) 該VHのCDR1がGFAFSIYD(SEQ ID NO:10)を含み；
- (v) 該VHのCDR2がSSGGGTT(SEQ ID NO:11)を含み；および
- (vi) 該VHのCDR3がARHSGYGTHWGVLFAY(SEQ ID NO:13)を含む、

請求項20記載の組成物。

【請求項26】

前記標的化部分がサイトカイン、リンホカインまたは増殖因子である、請求項16～19のいずれか一項記載の組成物。

【請求項27】

SEQ ID NO:1に規定されるアミノ酸残基1位～273位および285位～394位が除去され、かつSEQ ID NO:1に規定されるアミノ酸残基D406、R432、R467、R490、R513、E548、K590およびQ592が独立にアラニン、グリシンまたはセリンで置換されていることを除き、シードモナス外毒素A(「PE」)アミノ酸配列を含む、改変型PEであって、任意で、SEQ ID NO:1に規定されるアミノ酸残基D403、R412、R427、E431、R458、D461、R505、E522、R528、R538、R551、R576およびL597の1つまたは複数が独立にアラニン、グリシンまたはセリンで置換されている、改変型PE

をコードする単離された核酸。

【請求項28】

SEQ ID NO:1に規定されるアミノ酸残基D403、R412、R427、E431、R458、D461、R505、E522、R528、R538、R551、R576およびL597の1つまたは複数が独立にアラニン、グリシンまたはセリンで置換されている、請求項27記載の単離された核酸。

【請求項29】

前記PEがSEQ ID NO:2を含む、請求項27記載の単離された核酸。

【請求項30】

前記PEがSEQ ID NO:3を含む、請求項27記載の単離された核酸。

【請求項31】

標的化部分をさらにコードする、請求項27～30のいずれか一項記載の単離された核酸。

【請求項32】

前記標的化部分が抗体である、請求項31記載の単離された核酸。

【請求項33】

前記抗体が、scFv、dsFv、Fab、單一ドメイン抗体およびF(ab')<sub>2</sub>からなる群より選択される、請求項32記載の単離された核酸。

【請求項34】

前記抗体が、CD19、CD21、CD22、CD25、CD30、CD33、CD79b、トランスフェリン受容体、EGF受容体、メソテリン、カドヘリンおよびルイスYからなる群より選択される細胞表面抗原に特異的に結合する、請求項32記載の単離された核酸。

【請求項35】

前記抗体が、B3、RFB4、SS1、HN1、HN2、MNおよびHB21からなる群より選択される、請求項32記載の単離された核酸。

【請求項36】

前記抗体が、3つの相補性決定領域(CDR)を含む可変軽(VL)鎖、および3つのCDRを含む可変重(VH)鎖を含み、ここで

(i) 該VLのCDR1がQDIXXY(SEQ ID NO:4～8)を含み、XXが、SN、HG、GR、RGおよびARから選択され；

(ii) 該VLのCDR2がYTSを含み；

(iii) 該VLのCDR3がQQGNTLPWT(SEQ ID NO:9)を含み；

(iv) 該VHのCDR1がGFAFSIYD(SEQ ID NO:10)を含み；

(v) 該VHのCDR2がISSGGGTT(SEQ ID NO:11)を含み；および

(vi) 該VHのCDR3がARHSGYGXXXGVLFAY(SEQ ID NO:12～16)を含み、XXXが、SSY、THW、YNW、TTWおよびSTYから選択される、

請求項32記載の単離された核酸。

#### 【請求項37】

前記抗体が、3つの相補性決定領域(CDR)を含む可変軽(VL)鎖、および3つのCDRを含む可変重(VH)鎖を含み、ここで

(i) 該VLのCDR1がQDIHGY(SEQ ID NO:5)を含み；

(ii) 該VLのCDR2がYTSを含み；

(iii) 該VLのCDR3がQQGNTLPWT(SEQ ID NO:9)を含み；

(iv) 該VHのCDR1がGFAFSIYD(SEQ ID NO:10)を含み；

(v) 該VHのCDR2がISSGGGTT(SEQ ID NO:11)を含み；および

(vi) 該VHのCDR3がARHSGYGTHWGVLFAY(SEQ ID NO:13)を含む、

請求項32記載の単離された核酸。

#### 【請求項38】

前記標的化部分がサイトカイン、リンホカインまたは増殖因子である、請求項31記載の単離された核酸。

#### 【請求項39】

標的分子を持つ細胞の増殖を阻害するためのキメラ分子であって、

(a) 該標的分子に特異的に結合する、標的化部分、ならびに

(b) SEQ ID NO:1に規定されるアミノ酸残基1位～273位および285位～394位が除去され、かつSEQ ID NO:1に規定されるアミノ酸残基D406、R432、R467、R490、R513、E548、K590およびQ592が独立にアラニン、グリシンまたはセリンで置換されていることを除き、シユードモナス外毒素A（「PE」）アミノ酸配列を含む、PEであって、任意で、SEQ ID NO:1に規定されるアミノ酸残基D403、R412、R427、E431、R458、D461、R505、E522、R538、R551、R576およびL597の1つまたは複数が独立にアラニン、グリシンまたはセリンで置換されている、PE

を含む、キメラ分子。

#### 【請求項40】

SEQ ID NO:1に規定されるアミノ酸残基D403、R412、R427、E431、R458、D461、R505、E522、R538、R551、R576およびL597が独立にアラニン、グリシンまたはセリンで置換されている、請求項39記載のキメラ分子。

#### 【請求項41】

前記PEがSEQ ID NO:2を含む、請求項39記載のキメラ分子。

#### 【請求項42】

前記PEがSEQ ID NO:3を含む、請求項39記載のキメラ分子。

#### 【請求項43】

前記標的化部分が抗体である、請求項39～42のいづれか一項記載のキメラ分子。

#### 【請求項44】

前記抗体が、scFv、dsFv、Fab、單一ドメイン抗体およびF(ab')<sub>2</sub>からなる群より選択される、請求項43記載のキメラ分子。

#### 【請求項45】

前記抗体が、CD19、CD21、CD22、CD25、CD30、CD33、CD79b、トランスフェリン受容体、EGF受容体、メソテリン、カドヘリンおよびルイスYからなる群より選択される細胞表面抗原に特異的に結合する、請求項43記載のキメラ分子。

**【請求項 4 6】**

前記抗体が、B3、RFB4、SS1、HN1、HN2、MNおよびHB21からなる群より選択される、請求項43記載のキメラ分子。

**【請求項 4 7】**

前記抗体が、3つの相補性決定領域(CDR)を含む可変軽(VL)鎖、および3つのCDRを含む可変重(VH)鎖を含み、ここで

(i) 該VLのCDR1がQDIXXY(SEQ ID NO:4～8)を含み、XXが、SN、HG、GR、RGおよびARから選択され；

(ii) 該VLのCDR2がYTSを含み；

(iii) 該VLのCDR3がQQGNTLPWT(SEQ ID NO:9)を含み；

(iv) 該VHのCDR1がGFAFSIYD(SEQ ID NO:10)を含み；

(v) 該VHのCDR2がISSGGGTT(SEQ ID NO:11)を含み；および

(vi) 該VHのCDR3がARHSGYGXXXGVLFAY(SEQ ID NO:12～16)を含み、XXXが、SSY、THW、YN W、TTWおよびSTYから選択される、

請求項43記載のキメラ分子。

**【請求項 4 8】**

前記抗体が、3つの相補性決定領域(CDR)を含む可変軽(VL)鎖、および3つのCDRを含む可変重(VH)鎖を含み、ここで

(i) 該VLのCDR1がQDIHGY(SEQ ID NO:5)を含み；

(ii) 該VLのCDR2がYTSを有し；

(iii) 該VLのCDR3がQQGNTLPWT(SEQ ID NO:9)を含み；

(iv) 該VHのCDR1がGFAFSIYD(SEQ ID NO:10)を含み；

(v) 該VHのCDR2がISSGGGTT(SEQ ID NO:11)を含み；および

(vi) 該VHのCDR3がARHSGYGTHWGVLFAY(SEQ ID NO:13)を含む、

請求項43記載のキメラ分子。

**【請求項 4 9】**

前記標的化部分がサイトカイン、リンホカインまたは増殖因子である、請求項39～42のいずれか一項記載のキメラ分子。