

【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31年3月14日(2019.3.14)

【公開番号】特開2019-13232(P2019-13232A)

【公開日】平成31年1月31日(2019.1.31)

【年通号数】公開・登録公報2019-004

【出願番号】特願2018-171408(P2018-171408)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/62 (2006.01)
 A 6 1 K 38/02 (2006.01)
 A 6 1 K 39/395 (2006.01)
 A 6 1 K 47/42 (2017.01)
 A 6 1 K 47/68 (2017.01)
 A 6 1 P 1/04 (2006.01)
 A 6 1 P 3/10 (2006.01)
 A 6 1 P 5/14 (2006.01)
 A 6 1 P 11/06 (2006.01)
 A 6 1 P 17/00 (2006.01)
 A 6 1 P 17/06 (2006.01)
 A 6 1 P 19/02 (2006.01)
 A 6 1 P 25/00 (2006.01)
 A 6 1 P 27/02 (2006.01)
 A 6 1 P 29/00 (2006.01)
 A 6 1 P 31/04 (2006.01)
 A 6 1 P 31/18 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 P 35/02 (2006.01)
 A 6 1 P 37/02 (2006.01)
 A 6 1 P 37/06 (2006.01)
 C 1 2 N 15/13 (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 P 21/08 (2006.01)
 C 0 7 K 19/00 (2006.01)
 C 0 7 K 16/00 (2006.01)
 C 0 7 K 14/245 (2006.01)
 C 1 2 N 15/31 (2006.01)
 C 1 2 N 15/63 (2006.01)
 G 0 1 N 33/53 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/62 Z N A Z
 A 6 1 K 38/02
 A 6 1 K 39/395 C
 A 6 1 K 39/395 L
 A 6 1 K 47/42
 A 6 1 K 47/68
 A 6 1 P 1/04

A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	5/14	
A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	31/18	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	37/06	
C 1 2 N	15/13	
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 P	21/08	
C 0 7 K	19/00	
C 0 7 K	16/00	
C 0 7 K	14/245	
C 1 2 N	15/31	
C 1 2 N	15/63	Z
G 0 1 N	33/53	Y

【手続補正書】

【提出日】平成31年2月1日(2019.2.1)

【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】

2つ又は3つ以上の成分を含む多価CD20結合分子であって、
各々の成分が、

a) CD20の細胞外部分に特異的に結合することができるCD20結合領域と、

b) (i) 配列番号1、配列番号2、若しくは配列番号3のアミノ酸75～251、

(ii) 配列番号1、配列番号2、若しくは配列番号3のアミノ酸1～241、

(iii) 配列番号1、配列番号2、若しくは配列番号3のアミノ酸1～251、及

び/又は

(iv) 配列番号1、配列番号2、若しくは配列番号3のアミノ酸1～261

から選択されるアミノ酸配列と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含む志賀毒素
エフェクターポリペプチドと

を含み、

前記志賀毒素エフェクターポリペプチドが、少なくとも1つの志賀毒素機能を示すこと
ができ、

前記多価CD20結合分子が、免疫グロブリンFc領域を含まず、前記2つ又は3つ以上の成分が、1つ又は2つ以上のジスルフィド結合によって会合している、前記多価CD20結合分子。

【請求項2】

2つ又は3つ以上の成分の各々が同一である、請求項1に記載の多価CD20結合分子。

【請求項3】

ホモ二量体である、請求項2に記載の多価CD20結合分子。

【請求項4】

CD20結合領域が、一本鎖可変断片(scfv)を含む、請求項1～3のいずれかに記載の多価CD20結合分子。

【請求項5】

scfvが、V_HとV_Lの間に、長さが12アミノ酸長未満、例えば5～10アミノ酸残基又はそれ未満のリンカーを含む、請求項4に記載の多価CD20結合分子。

【請求項6】

scfvが、配列番号11で示されるHCDR1、配列番号12で示されるHCDR2、及び/又は配列番号13で示されるHCDR3を含む重鎖可変ドメイン(V_H)ポリペプチドと、配列番号14で示されるLCDR1、配列番号15で示されるLCDR2、及び/又は配列番号16で示されるLCDR3を含む軽鎖可変ドメイン(V_L)ポリペプチドとを含む、請求項4又は5に記載の多価CD20結合分子。

【請求項7】

scfvが、配列番号11で示されるHCDR1、配列番号12で示されるHCDR2、及び配列番号13で示されるHCDR3を含む重鎖可変ドメイン(V_H)ポリペプチドと、配列番号14で示されるLCDR1、配列番号15で示されるLCDR2、及び配列番号16で示されるLCDR3を含む軽鎖可変ドメイン(V_L)ポリペプチドとを含む、請求項6に記載の多価CD20結合分子。

【請求項8】

scfvが、配列番号53～77及び182～206のいずれかのアミノ酸残基1～234、1～244、1～245、又は1～254から選択されるアミノ酸配列と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含む、又はからなる、請求項4～7のいずれかに記載の多価CD20結合分子。

【請求項9】

成分の少なくとも1つが、配列番号53～77、125～140、182～206、及び254～269のいずれかから選択されるアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む、又はからなる、請求項8に記載の多価CD20結合分子。

【請求項10】

scfvが、配列番号5で示されるHCDR1、配列番号6で示されるHCDR2、及び/又は配列番号7で示されるHCDR3を含む重鎖可変ドメイン(V_H)ポリペプチドと、配列番号8で示されるLCDR1、配列番号9で示されるLCDR2、及び/又は配列番号10で示されるLCDR3を含む軽鎖可変ドメイン(V_L)ポリペプチドとを含む、請求項4又は5に記載の多価CD20結合分子。

【請求項11】

scfvが、配列番号5で示されるHCDR1、配列番号6で示されるHCDR2、及び配列番号7で示されるHCDR3を含む重鎖可変ドメイン(V_H)ポリペプチドと、配列番号8で示されるLCDR1、配列番号9で示されるLCDR2、及び配列番号10で示されるLCDR3を含む軽鎖可変ドメイン(V_L)ポリペプチドとを含む、請求項10に記載の多価CD20結合分子。

【請求項12】

scfvが、配列番号48～52及び176～181のいずれかのアミノ酸残基1～232、1～242、又は1～252から選択されるアミノ酸配列と少なくとも90%同一

であるアミノ酸配列を含む、又はからなる、請求項 4、5、10、又は 11 に記載の多価 CD20 結合分子。

【請求項 13】

成分の少なくとも 1 つが、配列番号 48 ~ 52、170 ~ 172、176 ~ 181、及び 299 ~ 301 のいずれかから選択されるアミノ酸配列と少なくとも 95 % 同一であるアミノ酸配列を含む、又はからなる、請求項 12 のいずれかに記載の多価 CD20 結合分子。

【請求項 14】

2 つ又は 3 つ以上の成分が、志賀毒素エフェクターポリペプチドの各々におけるシステイン残基を含む 1 つ又は 2 つ以上のジスルフィド結合によって会合している、請求項 1 ~ 13 のいずれかに記載の多価 CD20 結合分子。

【請求項 15】

ジスルフィド結合が、第一の成分の志賀毒素エフェクターポリペプチドにおいて、配列番号 1 若しくは配列番号 2 で示されるポリペプチドのアミノ酸残基 242 若しくは 261、又は配列番号 3 で示されるポリペプチドのアミノ酸残基 241 若しくは 260 に位置するシステイン残基と、第二の成分の志賀毒素エフェクターポリペプチドにおいて、配列番号 1 若しくは配列番号 2 で示されるポリペプチドのアミノ酸残基 242 若しくは 261、又は配列番号 3 で示されるポリペプチドのアミノ酸残基 241 若しくは 260 に位置するシステイン残基とを含む、請求項 14 に記載の多価 CD20 結合分子。

【請求項 16】

成分の少なくとも 1 つが、配列番号 48 ~ 53、56 ~ 77、125 ~ 140、及び 170 ~ 172 のいずれかから選択されるアミノ酸配列を含む、又はからなる、請求項 15 に記載の多価 CD20 結合分子。

【請求項 17】

各々の成分において、CD20 結合領域と志賀毒素エフェクターポリペプチドが互いに関連していずれかの方向に配置される、請求項 1 ~ 16 のいずれかに記載の多価 CD20 結合分子。

【請求項 18】

a) 各々が CD20 の細胞外部分に特異的に結合することができる、タンデムに配置された 2 つ又は 3 つ以上の CD20 結合領域であって、各々の CD20 結合領域が、1 つ又は 2 つ以上のシングルドメイン抗体又はシングルドメイン抗体断片を含む、前記 2 つ又は 3 つ以上の CD20 結合領域と、

b) (i) 配列番号 1、配列番号 2、若しくは配列番号 3 のアミノ酸 75 ~ 251、

(ii) 配列番号 1、配列番号 2、若しくは配列番号 3 のアミノ酸 1 ~ 241、

(iii) 配列番号 1、配列番号 2、若しくは配列番号 3 のアミノ酸 1 ~ 251、及び / 又は

(iv) 配列番号 1、配列番号 2、若しくは配列番号 3 のアミノ酸 1 ~ 261

から選択されるアミノ酸配列と少なくとも 90 % 同一である配列を含む志賀毒素エフェクターポリペプチドと

を含む、多価単量体 CD20 結合分子であって、

前記志賀毒素エフェクターポリペプチドが、少なくとも 1 つの志賀毒素機能を示すことができる、

前記多価単量体 CD20 結合分子。

【請求項 19】

二価単量体である、請求項 18 に記載の多価 CD20 結合分子。

【請求項 20】

タンデムに配置された 2 つ又は 3 つ以上の CD20 結合領域が、V_HH、IgNAR、及び / 又は V_{NAR} 構築物から選択される、請求項 18 又は 19 に記載の多価 CD20 結合分子。

【請求項 21】

各々が、CD20の細胞外部分に特異的に結合することができる、タンデムのV_HH断片を含む、請求項20に記載の多価CD20結合分子。

【請求項22】

志賀毒素エフェクター領域が、

- a) 配列番号1、配列番号2、又は配列番号3のアミノ酸75～251、
- b) 配列番号1、配列番号2、又は配列番号3のアミノ酸1～241、
- c) 配列番号1、配列番号2、又は配列番号3のアミノ酸1～251、及び
- d) 配列番号1、配列番号2、又は配列番号3のアミノ酸1～261

からなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む、又はからなる、請求項1～21のいずれかに記載の多価CD20結合分子。

【請求項23】

志賀毒素エフェクター領域が、志賀毒素ファミリーのメンバーの天然に存在するAサブユニットと比べて前記志賀毒素エフェクター領域の酵素活性を変化させる変異を含み、前記変異が、少なくとも1つのアミノ酸残基の欠失又は置換から選択される、請求項1～22のいずれかに記載の多価CD20結合分子。

【請求項24】

変異が、志賀毒素エフェクター領域の細胞毒性を変化させる、増加させる、低減させる、若しくは除去する、又は志賀毒素エフェクター領域が脱免疫化される、請求項23に記載の多価CD20結合分子。

【請求項25】

志賀毒素エフェクター領域が、

- a) 配列番号1、配列番号2、又は配列番号3のアミノ酸75～251、
- b) 配列番号1、配列番号2、又は配列番号3のアミノ酸1～241、
- c) 配列番号1、配列番号2、又は配列番号3のアミノ酸1～251、及び
- d) 配列番号1、配列番号2、又は配列番号3のアミノ酸1～261

からなる群から選択されるポリペプチドを含む、又はからなる、請求項22に記載の多価CD20結合分子。

【請求項26】

請求項1～25のいずれかに記載の多価CD20結合分子であって、前記多価CD20結合分子を、少なくとも1つのCD20が前記多価CD20結合分子の2つ又は3つ以上のCD20結合領域と結合する細胞外部分を有するように、CD20と物理的にカップルしている細胞へ投与することが、

i) 前記細胞内部への前記多価CD20結合分子の内在化、

ii) 前記細胞のサイトゾルへの前記多価CD20結合分子の志賀毒素エフェクターポリペプチド領域の細胞内経路決定、及び

iii) 前記細胞のリボソーム機能の破壊

のうちの1つ又は2つ以上をもたらす、

前記多価CD20結合分子。

【請求項27】

37℃で5時間以内又は1時間以内、細胞内に内在化する、請求項26に記載の多価CD20結合分子。

【請求項28】

請求項26又は27に記載の多価CD20結合分子であって、前記多価CD20結合分子を、少なくとも1つのCD20が前記多価CD20結合分子の2つ又は3つ以上のCD20結合領域と結合する細胞外部分を有するように、CD20を細胞表面に発現する細胞へ投与すると、前記多価CD20結合分子が前記CD20発現細胞を死滅させることができる、

前記多価CD20結合分子。

【請求項29】

請求項28に記載の多価CD20結合分子であって、

前記多価CD20結合分子を、メンバーがCD20陽性である第1の細胞集団、及びメンバーがCD20陽性でない第2の細胞集団へ同じ条件で投与すると、前記第2の細胞集団のメンバーと比べて前記第1の細胞集団のメンバーに対する前記多価CD20結合分子の細胞毒性効果が少なくとも3倍大きい、
前記多価CD20結合分子。

【請求項30】

請求項1～29のいずれかに記載の多価CD20結合分子であって、
追加の外因性物質をさらに含み、
それによって、前記多価CD20結合分子を、前記多価CD20結合分子の2つ又は3つ以上のCD20結合領域と結合する細胞外部分を有するCD20を細胞表面に発現する1つ又は2つ以上の細胞へ投与すると、
前記多価CD20結合分子が、前記1つ又は2つ以上の細胞に内在化し、前記追加の外因性物質を約37で5時間、4時間、3時間、2時間、1時間又は30分以内に前記細胞の内部に送達する、
前記多価CD20結合分子。

【請求項31】

外因性物質が、細胞毒性薬剤、検出促進剤、ペプチド、タンパク質及び核酸からなる群から選択される、請求項30に記載の多価CD20結合分子。

【請求項32】

薬学的に許容される塩又は溶媒和物の形態である、請求項1～31のいずれかに記載の多価CD20結合分子。

【請求項33】

請求項1～32のいずれかに記載の多価CD20結合分子を含む組成物。

【請求項34】

請求項33に記載の組成物であって、一価単量体CD20結合分子をさらに含み、前記一価単量体CD20結合分子が、

a) CD20の細胞外部分に特異的に結合することができる1つだけのCD20結合領域と、

b) (i) 配列番号1、配列番号2、若しくは配列番号3のアミノ酸75～251、

(ii) 配列番号1、配列番号2、若しくは配列番号3のアミノ酸1～241、

(iii) 配列番号1、配列番号2、若しくは配列番号3のアミノ酸1～251、及び/又は

(iv) 配列番号1、配列番号2、若しくは配列番号3のアミノ酸1～261

から選択されるアミノ酸配列と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含む志賀毒素エフェクターポリペプチドと

からなり、

前記志賀毒素エフェクターポリペプチドが、少なくとも1つの志賀毒素機能を示すことができ、

一価CD20結合分子濃度の全CD20結合分子濃度に対する比が1:3より小さい、
前記組成物。

【請求項35】

一価CD20結合分子濃度の全CD20結合分子濃度に対する比が、1:5、1:6、1:7、1:8、1:9、1:10、又は1:11より小さい、請求項34に記載の組成物。

【請求項36】

請求項33に記載の組成物であって、前記組成物中の多価CD20結合分子が二量体CD20結合分子を含み、前記二量体CD20結合分子が1つ又は2つ以上のジスルフィド結合によって会合している2つのポリペプチドからなり、各々のポリペプチドが、

a) CD20の細胞外部分に特異的に結合することができる1つだけのCD20結合領域と、

b) (i) 配列番号 1、配列番号 2、若しくは配列番号 3 のアミノ酸 75 ~ 251、
(ii) 配列番号 1、配列番号 2、若しくは配列番号 3 のアミノ酸 1 ~ 241、
(iii) 配列番号 1、配列番号 2、若しくは配列番号 3 のアミノ酸 1 ~ 251、及び / 又
は

(iv) 配列番号 1、配列番号 2、若しくは配列番号 3 のアミノ酸 1 ~ 261
から選択される配列と少なくとも 90 % 同一である配列を含む志賀毒素エフェクターポリ
ペプチドと
を含み、

前記志賀毒素エフェクターポリペプチドが、少なくとも 1 つの志賀毒素機能を示すこと
ができ、

前記二量体 CD20 結合分子が免疫グロブリン Fc 領域を含まず、
前記二量体 CD20 結合分子濃度の全 CD20 結合分子濃度に対する比が、3 : 4 より
大きい、

前記組成物。

【請求項 37】

二量体 CD20 結合分子濃度の全 CD20 結合分子濃度に対する比が、7 : 8 又は 8 :
9 より大きい、請求項 36 に記載の組成物。

【請求項 38】

請求項 33 に記載の組成物であって、前記組成物中の多価 CD20 結合分子が、1 つ又
は 2 つ以上のジスルフィド結合によって会合している 3 つ又は 4 つ以上のポリペプチド成
分を含む、又はからなる三量体若しくはより高次の多量体 CD20 結合分子を含み、各々
のポリペプチドが、

a) CD20 の細胞外部分に特異的に結合することができる 1 つだけの CD20 結合領域
と、

b) (i) 配列番号 1、配列番号 2、若しくは配列番号 3 のアミノ酸 75 ~ 251、
(ii) 配列番号 1、配列番号 2、若しくは配列番号 3 のアミノ酸 1 ~ 241、
(iii) 配列番号 1、配列番号 2、若しくは配列番号 3 のアミノ酸 1 ~ 251、及び / 又
は

(iv) 配列番号 1、配列番号 2、若しくは配列番号 3 のアミノ酸 1 ~ 261
から選択される配列と少なくとも 90 % 同一である配列を含む志賀毒素エフェクターポリ
ペプチドと
を含み、

志賀毒素エフェクターポリペプチドが、少なくとも 1 つの志賀毒素機能を示すことが
でき、

前記多価 CD20 結合分子が免疫グロブリン Fc 領域を含まず、
前記三量体若しくはより高次の多量体 CD20 結合分子濃度の全 CD20 結合分子濃度
に対する比が、1 : 4 より小さい、

前記組成物。

【請求項 39】

三量体若しくはより高次の多量体 CD20 結合分子濃度の全 CD20 結合分子濃度に対
する比が、1 : 7、1 : 11、1 : 21、1 : 41、1 : 71、1 : 111、又は 1 : 1
61 より小さい、請求項 38 に記載の組成物。

【請求項 40】

請求項 1 ~ 32 のいずれかに記載の多価 CD20 結合分子及び / 又は請求項 33 ~ 39
のいずれかに記載の組成物と、

少なくとも 1 つの薬学的に許容される賦形剤、担体、又は媒体と
を含む、医薬組成物。

【請求項 41】

薬学的に許容される担体が、生理的に許容される溶媒、分散媒体、コーティング、抗菌
剤、等張剤、若しくは吸収遅延剤を含むか、又は薬学的に許容される担体が、水性若しく

は非水性担体、例えば水、アルコール（例えば、エタノール）、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、又はポリエチレングリコール）、及びその適した混合物；植物油；若しくは注射可能な有機エステル、例えばオレイン酸エチルを含む、請求項 4 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 2】

アジュバント、例えば保存剤、湿潤剤、乳化剤、若しくは分散剤；抗菌若しくは抗真菌剤、例えばパラベン、クロロブタノール、フェノール、若しくはソルビン酸；等張剤、例えば糖、マンニトール若しくはソルビトールなどの多価アルコール、若しくは塩化ナトリウム；吸収遅延剤、例えばモノステアリン酸アルミニウム若しくはゼラチン；安定剤；緩衝剤；コーティング、例えばレシチン；界面活性剤；及び/又は薬学的に許容される抗酸化剤をさらに含み、

任意選択で前記薬学的に許容される抗酸化剤が、水溶性抗酸化剤、例えばアスコルビン酸、システイン塩酸塩、亜硫酸水素ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、若しくは亜硫酸ナトリウム；脂溶性抗酸化剤、例えばパルミチン酸アスコルビル、ブチルヒドロキシアニソール（BHA）、ブチルヒドロキシトルエン（BHT）、レシチン、没食子酸プロピル、若しくはアルファ-トコフェロール；又は金属キレート剤、例えばクエン酸、エチレンジアミン四酢酸（EDTA）、ソルビトール、酒石酸、又はリン酸である、
請求項 4 0 又は 4 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 3】

請求項 1 ~ 3 2 のいずれかに記載の多価 CD 2 0 結合分子及び/又は請求項 3 3 ~ 3 9 のいずれかに記載の組成物と、

検出促進剤と
を含む、診断用組成物。

【請求項 4 4】

(i) 請求項 1 ~ 3 2 のいずれかに記載の多価 CD 2 0 結合分子、
(ii) 請求項 3 3 ~ 3 9 のいずれかに記載の組成物、
(iii) 請求項 4 0 ~ 4 2 のいずれかに記載の医薬組成物、又は
(iv) 請求項 4 3 に記載の診断用組成物と、

追加の試薬及び/又は薬学的送達装置と
を含むキット。

【請求項 4 5】

請求項 1 ~ 3 2 のいずれかに記載の多価 CD 2 0 結合分子、又はその相補体をコードすることができるポリヌクレオチド。

【請求項 4 6】

請求項 4 5 に記載のポリヌクレオチドを含む発現ベクター。

【請求項 4 7】

請求項 4 5 に記載のポリヌクレオチド又は請求項 4 6 に記載の発現ベクターを含む宿主細胞。

【請求項 4 8】

請求項 1 ~ 3 2 のいずれかに記載の多価 CD 2 0 結合分子を産生するインビトロでの方法であって、キチン結合相互作用を使用して多価 CD 2 0 結合分子又は多価 CD 2 0 結合分子のタンパク質成分を精製するステップを含む、前記方法。

【請求項 4 9】

細胞を殺滅するインビトロでの方法であって、請求項 1 ~ 3 2 のいずれかに記載の多価 CD 2 0 結合分子、又は請求項 3 3 ~ 3 9 のいずれかに記載の組成物と、前記細胞とを接触させるステップを含む、前記方法。

【請求項 5 0】

多価 CD 2 0 結合分子と結合する細胞表面局在 CD 2 0 の細胞内在化を誘導するインビトロでの方法であって、

請求項 1 ~ 3 2 のいずれかに記載の多価 CD 2 0 結合分子、請求項 3 3 ~ 3 9 のいずれ

かに記載の組成物、及び/又は請求項43に記載の診断用組成物を、CD20発現細胞に投与するステップを含む、前記方法。

【請求項51】

CD20発現細胞に外因性物質を送達するインビトロでの方法であって、請求項30又は31に記載の多価CD20結合分子、又は前記多価CD20結合分子を含む組成物と、前記細胞とを接触させるステップを含む、前記方法。

【請求項52】

患者の疾患、障害又は状態の治療剤であって、請求項1～32のいずれかに記載の多価CD20結合分子、請求項33～39のいずれかに記載の組成物、及び/又は請求項40～42のいずれかに記載の医薬組成物を含む、前記治療剤。

【請求項53】

疾患、障害又は状態が、がん、腫瘍及び免疫障害からなる群から選択される、請求項52に記載の治療剤。

【請求項54】

疾患、障害又は状態が、

血液がん、白血病、リンパ腫、黒色腫、骨髄腫、急性骨髄性白血病、急性非リンパ球性白血病、B細胞慢性リンパ球性白血病、B細胞リンパ腫、B細胞非ホジキンリンパ腫、前駆B細胞急性リンパ芽球性白血病、B細胞前リンパ球性白血病、パーキットリンパ腫、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、濾胞性リンパ腫、ヘアリー細胞白血病、ホジキンリンパ腫、免疫芽球性大細胞型リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、多発性骨髄腫、結節性リンパ球優位型ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、形質芽球性リンパ腫、形質細胞新生物、形質細胞性骨髄腫、前駆Bリンパ芽球性リンパ腫、小リンパ球性リンパ腫、T細胞大顆粒リンパ球性白血病、T細胞リンパ腫、T細胞前リンパ球性白血病、ワルデンストレーム高ガンマグロブリン血症、アミロイドーシス、強直性脊椎炎、喘息、クローン病、糖尿病、移植片拒絶、移植片対宿主病、グレーブス病、グレーブス眼症、橋本甲状腺炎、溶血性尿毒症症候群、HIV関連疾患、エリテマトーデス、多発性硬化症、視神経脊髄炎スペクトラム障害、N-メチル-D-アスパラギン酸受容体脳炎、眼球クローヌス・ミオクローヌス症候群、発作性夜間ヘモグロビン尿症、結節性多発動脈炎、多発性関節炎、乾癬、乾癬性関節炎、関節リウマチ、強膜炎、強皮症、敗血症性ショック、シェーグレン症候群、潰瘍性大腸炎、及び血管炎からなる群から選択される、請求項52又は53に記載の治療剤。

【請求項55】

がん、腫瘍又は免疫障害の治療又は予防のための医薬品の製造における、請求項1～32のいずれかに記載の多価CD20結合分子、請求項33～39のいずれかに記載の組成物、又は請求項40～42のいずれかに記載の医薬組成物の使用。

【請求項56】

疾患、障害又は状態の診断、予後予測又は特性評価のためのデータを収集する方法における、請求項1～32のいずれかに記載の多価CD20結合分子、請求項33～39のいずれかに記載の組成物、又は請求項43に記載の診断用組成物の使用。

专利名称(译)	包含志贺毒素A亚基效应区的多价CD20结合分子及其增强的组合物		
公开(公告)号	JP2019013232A5	公开(公告)日	2019-03-14
申请号	JP2018171408	申请日	2018-09-13
[标]申请(专利权)人(译)	モレキュラーテンプレートインク 分子模板公司		
申请(专利权)人(译)	分子Tenpuretsu , 油墨.		
[标]发明人	ポーマエリック ウィラートエリン キムジェイソン ヒギンスジャック リウジェンシン フローレスレフランロドニー		
发明人	ポーマ エリック ウィラート エリン キム ジェイソン ヒギンス ジャック リウ ジェンシン フローレス-レフラン ロドニー		
IPC分类号	C12N15/62 A61K38/02 A61K39/395 A61K47/42 A61K47/68 A61P1/04 A61P3/10 A61P5/14 A61P11/06 A61P17/00 A61P17/06 A61P19/02 A61P25/00 A61P27/02 A61P29/00 A61P31/04 A61P31/18 A61P35 /00 A61P35/02 A61P37/02 A61P37/06 C12N15/13 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12N5/10 C12P21 /08 C07K19/00 C07K16/00 C07K14/245 C12N15/31 C12N15/63 G01N33/53		
CPC分类号	A61P1/04 A61P11/06 A61P17/00 A61P17/06 A61P19/02 A61P25/00 A61P27/02 A61P29/00 A61P31 /04 A61P31/18 A61P35/00 A61P35/02 C07K14/25 C07K16/2887 C07K2317/35 C07K2317/622 C07K2319/55		
FI分类号	C12N15/62.ZNA.Z A61K38/02 A61K39/395.C A61K39/395.L A61K47/42 A61K47/68 A61P1/04 A61P3 /10 A61P5/14 A61P11/06 A61P17/00 A61P17/06 A61P19/02 A61P25/00 A61P27/02 A61P29/00.101 A61P31/04 A61P31/18 A61P35/00 A61P35/02 A61P37/02 A61P37/06 C12N15/13 C12N1/15 C12N1 /19 C12N1/21 C12N5/10 C12P21/08 C07K19/00 C07K16/00 C07K14/245 C12N15/31 C12N15/63.Z G01N33/53.Y		
F-TERM分类号	4B064/AG27 4B064/AG30 4B064/CA19 4B064/CC24 4B064/DA01 4B064/DA13 4B065/AA01X 4B065 /AA26Y 4B065/AA57X 4B065/AA72X 4B065/AA87X 4B065/AB01 4B065/BA02 4B065/CA24 4B065 /CA25 4B065/CA44 4B065/CA46 4C076/AA95 4C076/CC41 4C076/EE41 4C076/EE59 4C076/FF31 4C076/FF34 4C084/AA02 4C084/AA03 4C084/BA03 4C084/BA41 4C084/DA33 4C084/NA13 4C084 /NA14 4C084/ZA01 4C084/ZA33 4C084/ZA59 4C084/ZA68 4C084/ZA89 4C084/ZA96 4C084/ZB07 4C084/ZB08 4C084/ZB13 4C084/ZB15 4C084/ZB26 4C084/ZB27 4C084/ZB33 4C084/ZB35 4C084 /ZC06 4C084/ZC35 4C084/ZC55 4C085/AA21 4C085/AA27 4C085/DD62 4C085/EE01 4H045/AA11 4H045/AA20 4H045/AA30 4H045/BA10 4H045/BA41 4H045/CA11 4H045/DA76 4H045/DA83 4H045 /EA20 4H045/EA22 4H045/EA28 4H045/EA50 4H045/FA74 4H045/GA26		
代理人(译)	堀内申 马萨科·亚莫 Enmoto修一		
优先权	62/112314 2015-02-05 US 62/249193 2015-10-31 US		

摘要(译)

本发明提供了多价CD20结合分子及其组合物，例如，与单价CD20结合分子相比，包含大比例多价CD20结合分子的增强组合物。摘要：本发明的特异性多价CD20结合分子是一种或多种衍生自1) 两个或多个CD20结合区，和2) 志贺毒素家族成员的亚基。志贺毒素效应多肽区本发明的特异性多价CD20结合分子及其组合物它用于选择性杀死特定细胞类型，也可用作治疗各种疾病（包括癌症，肿瘤和免疫疾病）的治疗剂。本发明的某些多价CD20结合分子及其组合物涉及CD20表达细胞的细胞内标记，诊断信息的收集和表达CD20的细胞。它用于将药物递送至表达CD20的细胞，以监测各种疾病如癌症，肿瘤和免疫疾病的治疗。【选择图表】无

各々が、CD20の細胞外部分に特異的に結合することができる、タンブムのV_Hドメインを含む、請求項20に記載の多価CD20結合分子。

【請求項22】
志賀毒素エフェクター領域が、
a) 配列番号1、配列番号2、又は配列番号3のアミノ酸75-251、
b) 配列番号1、配列番号2、又は配列番号3のアミノ酸1-241、
c) 配列番号1、配列番号2、又は配列番号3のアミノ酸1-251、及び
d) 配列番号1、配列番号2、又は配列番号3のアミノ酸1-261、
からなる群から選択されるアミノ酸配列を少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む、又はからなる、請求項1-21のいずれかに記載の多価CD20結合分子。

【請求項23】
志賀毒素エフェクター領域が、志賀毒素ファミリーのメンバーの天然に存在するAサブユニットと比べて前記志賀毒素エフェクター領域の酵素活性を変化させる変異を含み、前記変異が、少なくとも1つのアミノ酸残基の欠失又は挿入から選択される、請求項1-22のいずれかに記載の多価CD20結合分子。

【請求項24】
変異が、志賀毒素エフェクター領域の細胞毒性を変化させる、増加させる、低減させる、若しくは除去する、又は志賀毒素エフェクター領域が脱免疫化される、請求項23に記載の多価CD20結合分子。

【請求項25】
志賀毒素エフェクター領域が、
a) 配列番号1、配列番号2、又は配列番号3のアミノ酸75-251、
b) 配列番号1、配列番号2、又は配列番号3のアミノ酸1-241、
c) 配列番号1、配列番号2、又は配列番号3のアミノ酸1-251、及び
d) 配列番号1、配列番号2、又は配列番号3のアミノ酸1-261、
からなる群から選択されるポリペプチドを含む、又はからなる、請求項22に記載の多価CD20結合分子。

【請求項26】
請求項1-25のいずれかに記載の多価CD20結合分子であって、前記多価CD20結合分子を、少なくとも1つのCD20が前記多価CD20結合分子の2つ又は3つ以上のCD20結合領域と結合する細胞外部分を有する上に、CD20と物理的にカップルしている細胞へ部与することが、
i) 前記細胞内部への前記多価CD20結合分子の内化、
ii) 前記細胞のサイトソルへの前記多価CD20結合分子の志賀毒素エフェクターポリペプチド領域の細胞内経路決定、及び
iii) 前記細胞のリボソーム機能の破壊、
のうちの1つ又は2つ以上をもたらし、
前記多価CD20結合分子。

【請求項27】
37°Cで5時間以内又は1時間以内、細胞内に内化する、請求項26に記載の多価CD20結合分子。

【請求項28】
請求項26又は27に記載の多価CD20結合分子であって、前記多価CD20結合分子を、少なくとも1つのCD20が前記多価CD20結合分子の2つ又は3つ以上のCD20結合領域と結合する細胞外部分を有する上に、CD20を細胞表面に発現する細胞へ部与すると、前記多価CD20結合分子が前記CD20発現細胞を死滅させることができる、
前記多価CD20結合分子。

【請求項29】
請求項28に記載の多価CD20結合分子であって、