

【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】令和 2 年 2 月 20 日 (2020.2.20)

【公表番号】特表 2019-511201 (P2019-511201A)

【公表日】平成 31 年 4 月 25 日 (2019.4.25)

【年通号数】公開・登録公報 2019-016

【出願番号】特願 2018-537519 (P2018-537519)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/13 (2006.01)

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

C 0 7 K 16/46 (2006.01)

C 1 2 P 21/08 (2006.01)

C 1 2 N 15/62 (2006.01)

C 1 2 Q 1/04 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (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)

A 6 1 K 51/10 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 47/68 (2017.01)

A 6 1 K 49/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/05 (2006.01)

A 6 1 P 13/08 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

G 0 1 N 33/574 (2006.01)

G 0 1 N 33/48 (2006.01)

C 1 2 N 5/09 (2010.01)

C 1 2 N 15/70 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/13 Z N A

C 0 7 K 16/28

C 0 7 K 16/46

C 1 2 P 21/08

C 1 2 N 15/62 Z

C 1 2 Q 1/04

C 1 2 N 5/10

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

A 6 1 K 51/10 2 0 0

A 6 1 K 39/395 C

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 39/395 E

A 6 1 K 39/395 L

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 K 47/68

A 6 1 K	49/00	
A 6 1 K	38/05	
A 6 1 P	13/08	
A 6 1 P	35/00	
G 0 1 N	33/53	Y
G 0 1 N	33/574	A
G 0 1 N	33/48	M
C 1 2 N	5/09	
C 1 2 N	15/70	Z

【手続補正書】

【提出日】令和2年1月10日(2020.1.10)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0599

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0599】

【表40】

表 36 IC₅₀ 値 PSMA-DU145 細胞傷害性アッセイ (72 時間)

形式	V _H	名称	DAR	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (毒素) (nM)	平均最大 細胞 死滅率%
一価	HEL4	HiPEG™ HEL4-His val-cit-PAB-MMAE	1	>100	>100	
二重 ハートアップ性	1.1-6GS-2.1	HiPEG™ 1.1-6GS- 2.1-His val-cit- PAB-MMAE	1	0.27	0.27	86
二重 ハートアップ性- HLE	1.1-6GS- 2.1-6GS- 半減期延長	HiPEG™ 1.1-6GS- 2.1-6GS- 半減期延長 -His val-	1	0.82	0.82	82
		cit-PAB-MMAE				
一価 -HLE	HEL4-6GS- 半減期延長	HiPEG™ HEL4- 6GS- 半減期延長 -His val- cit-PAB-MMAE	1	>100	>100	
mAb	Control PSMA mAb-MMAE	Pro_006-mc-val- cit-PAB-MMAE	3.5	0.061	0.2135	89

また、本発明によれば以下の発明が提供される。

(1) ヒト P S M A と結合し得る第 1 の単一ヒト重鎖可変免疫グロブリン (V_H) ドメイン抗体と、ヒト P S M A と結合し得る第 2 の単一 V_H ドメイン抗体とを含んでなる、結合分子。

(2) 前記第 1 の V_H ドメインおよび前記第 2 の V_H ドメインがヒト P S M A 上の同じエピトープと結合する、(1) に記載の結合分子。

(3) 前記第 1 の単一 V_H ドメイン抗体が P S M A 上の第 1 のエピトープと結合し、前記第 2 の単一 V_H ドメイン抗体が P S M A 上の第 2 のエピトープと結合し、前記第 1 のエピトープと前記第 2 のエピトープが同一でない、(1) に記載の結合分子。

(4) 前記第 1 または第 2 の単一 V_H ドメイン抗体が、配列番号 3 またはそれと少なくとも 70 %、少なくとも 80 %、少なくとも 90 % もしくは少なくとも 95 % の同一性を有する配列を含んでなる C D R 3 配列を含んでなる、(1) ~ (3) のいずれかに記載の結合分子。

(5) 前記第 1 または第 2 の単一 V_H ドメイン抗体が C D R 1 および C D R 2 配列を含んでなり、前記 C D R 1 配列が、配列番号 1 またはそれと少なくとも 70 %、少なくとも 80 %、少なくとも 90 % もしくは少なくとも 95 % の同一性を有する配列を含んでなり、かつ前記 C D R 2 配列が、配列番号 2 またはそれと少なくとも 70 %、少なくとも 80 %、少なくとも 90 % もしくは少なくとも 95 % の同一性を有する配列を含んでなる、(4) に記載の結合分子。

(6) 前記第 1 または第 2 の単一 V_H ドメイン抗体が、配列番号 4 またはそれと少なくとも 70 %、75 %、80 %、90 % もしくは 95 % の同一性を有する配列を含んでなる、またはからなる、(4) または (5) に記載の結合分子。

(7) 前記第 1 または第 2 の単一 V_H ドメイン抗体が、配列番号 8 3 またはそれと少なくとも 70 %、少なくとも 80 %、少なくとも 90 % もしくは少なくとも 95 % の同一性を有する配列を含んでなる C D R 3 配列を含んでなる、(1) ~ (3) のいずれかに記載の結合分子。

(8) 前記第 1 または第 2 の単一 V_H ドメイン抗体が C D R 1 および C D R 2 配列を含んでなり、前記 C D R 1 配列が、配列番号 8 1 またはそれと少なくとも 60 %、少なくとも 70 %、少なくとも 80 %、少なくとも 90 % もしくは少なくとも 95 % の同一性を有する配列を含んでなり、かつ C D R 2 配列が、配列番号 8 2 またはそれと少なくとも 70 %、少なくとも 80 %、少なくとも 90 % もしくは少なくとも 95 % の同一性を有する配列を有する、(7) に記載の結合分子。

(9) 前記第 1 または第 2 の V_H ドメインが、配列番号 8 4 またはそれと少なくとも 70 %、75 %、80 %、90 % もしくは 95 % の同一性を有する配列を含んでなる、またはからなる、(7) または (8) に記載の結合分子。

(10) 前記第 1 または第 2 の V_H ドメインが、配列番号 1 8 3 またはそれと少なくとも 70 %、少なくとも 80 %、少なくとも 90 % もしくは少なくとも 95 % の同一性を有する配列を含んでなる C D R 3 配列を含んでなる、(1) ~ (3) のいずれかに記載の結合分子。

(11) 前記第 1 または第 2 の V_H ドメインが C D R 1 および 2 配列を含んでなり、前記 C D R 1 配列が、配列番号 1 8 1 またはそれと少なくとも 40 %、少なくとも 50 %、少なくとも 60 %、少なくとも 70 %、少なくとも 80 %、少なくとも 90 % もしくは少なくとも 95 % の同一性を有する配列を含んでなり、かつ前記 C D R 2 配列が、配列番号 1 8 2 またはそれと少なくとも 70 %、少なくとも 80 %、少なくとも 90 % もしくは少なくとも 95 % の同一性を有する配列を含んでなる、(10) に記載の結合分子。

(12) 前記第 1 または第 2 の V_H ドメインが、配列番号 1 8 4 またはそれと少なくとも 70 %、75 %、80 %、90 % もしくは 95 % の同一性を有する配列を含んでなる、またはからなる、(10) または (11) に記載の結合分子。

(13) 前記第 1 または第 2 の V_H ドメインが、配列番号 2 7 9 またはそれと少なくとも 70 %、少なくとも 80 %、少なくとも 90 % もしくは少なくとも 95 % の同一性を有する

る配列を含んでなるC D R 3配列を含んでなる、(1)～(3)のいずれかに記載の結合分子。

(14) 前記第1または第2のV_Hドメインが、配列番号277またはそれと少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%もしくは少なくとも95%の同一性を有する配列を有するC D R 1配列と、配列番号278またはそれと少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%もしくは少なくとも95%の同一性を有する配列を有するC D R 2配列とを含んでなる、(13)に記載の結合分子。

(15) 前記第1または第2のV_Hドメインが、配列番号280またはそれと少なくとも70%、75%、80%、90%もしくは95%の同一性を有する配列を含んでなる、またはからなる、(13)または(14)に記載の結合分子。

(16) 前記第1または第2のV_Hドメインが、配列番号295またはそれと少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%もしくは少なくとも95%の同一性を有する配列を含んでなるC D R 3配列を含んでなる、(1)～(3)のいずれかに記載の結合分子。

(17) 前記第1または第2のV_Hドメインが、配列番号293またはそれと少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%もしくは少なくとも95%の同一性を有する配列を有するC D R 1配列と、配列番号294またはそれと少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%もしくは少なくとも95%の同一性を有する配列C D R 2配列とを含んでなる、(16)に記載の結合分子。

(18) 前記第1または第2のV_Hドメインが、配列番号296またはそれと少なくとも70%、75%、80%、90%もしくは95%の同一性を有する配列を含んでなる、またはからなる、(16)または(17)に記載の結合分子。

(19) 前記第1または第2のV_Hドメインが、配列番号303またはそれと少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%もしくは少なくとも95%の同一性を有する配列を含んでなるC D R 3配列を含んでなる、(1)～(3)のいずれかに記載の結合分子。

(20) 前記第1または第2のV_Hドメインが、配列番号301またはそれと少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%もしくは少なくとも95%の同一性を有する配列を有するC D R 1配列と、配列番号302またはそれと少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%もしくは少なくとも95%の同一性を有する配列を有するC D R 2配列とを含んでなる、(19)に記載の結合分子。

(21) 前記第1または第2のV_Hドメインが、配列番号304またはそれと少なくとも70%、75%、80%、90%もしくは95%の同一性を有する配列を含んでなる、またはからなる、(19)または(20)に記載の結合分子。

(22) 前記第1または第2のV_Hドメインが、配列番号331またはそれと少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%もしくは少なくとも95%の同一性を有する配列を含んでなるC D R 3配列を含んでなる、(1)～(3)のいずれかに記載の結合分子。

(23) 前記第1または第2のV_Hドメインが、配列番号329またはそれと少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%もしくは少なくとも95%の同一性を有する配列を有するC D R 1配列と、配列番号330またはそれと少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%もしくは少なくとも95%の同一性を有する配列を有するC D R 2配列とを含んでなる、(22)に記載の結合分子。

(24) 前記第1または第2のV_Hドメインが、配列番号332またはそれと少なくとも70%、75%、80%、90%もしくは95%の同一性を有する配列を含んでなる、またはからなる、(22)または(23)に記載の結合分子。

(25) 前記第1または第2のV_Hドメインが、配列番号363またはそれと少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%もしくは少なくとも95%の同一性を有する配列を含んでなるC D R 3配列を含んでなる、(1)～(3)のいずれかに記載の結合分子。

(26) 前記第1または第2のV_Hドメインが、配列番号361またはそれと少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%もしくは少なくとも95%の同一性を有する配列を有するCDR1配列と、配列番号362またはそれと少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%もしくは少なくとも95%の同一性を有する配列を有するCDR2配列とを含んでなる、(25)に記載の結合分子。

(27) 前記第1または第2のV_Hドメインが、配列番号364またはそれと少なくとも70%、75%、80%、90%もしくは95%の同一性を有する配列を含んでなる、またはからなる、(25)または(26)に記載の結合分子。

(28) 前記第1または第2のV_Hドメインが、配列番号367またはそれと少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%もしくは少なくとも95%の同一性を有する配列を含んでなるCDR3配列を含んでなる、(1)～(3)のいずれかに記載の結合分子。

(29) 前記第1または第2のV_Hドメインが、配列番号365またはそれと少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%もしくは少なくとも95%の同一性を有する配列を有するCDR1配列と、配列番号366またはそれと少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%もしくは少なくとも95%の同一性を有する配列を有するCDR2配列とを含んでなる、(28)に記載の結合分子。

(30) 前記第1または第2のV_Hドメインが、配列番号368またはそれと少なくとも70%、75%、80%、90%もしくは95%の同一性を有する配列を含んでなる、またはからなる、(28)または(29)に記載の結合分子。

(31) 前記第1および／または第2のV_Hドメインが、配列番号371またはそれと少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%もしくは少なくとも95%の同一性を有する配列を含んでなるCDR3配列を含んでなる、(1)～(3)のいずれかに記載の結合分子。

(32) 前記第1または第2のV_Hドメインが、配列番号369またはそれと少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%もしくは少なくとも95%の同一性を有する配列を有するCDR1配列と、配列番号370またはそれと少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%もしくは少なくとも95%の同一性を有する配列を有するCDR2配列とを含んでなる、(31)に記載の結合分子。

(33) 前記第1または第2のV_Hドメインが、配列番号372またはそれと少なくとも70%、75%、80%、90%もしくは95%の同一性を有する配列を含んでなる、またはからなる、(31)または(32)に記載の結合分子。

(34) 前記第1および／または第2のV_Hドメインが、配列番号375またはそれと少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%もしくは少なくとも95%の同一性を有する配列を含んでなるCDR3配列を含んでなる、(1)～(3)のいずれかに記載の結合分子。

(35) 前記第1または第2のV_Hドメインが、配列番号373またはそれと少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%もしくは少なくとも95%の同一性を有する配列を有するCDR1配列と、配列番号374またはそれと少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%もしくは少なくとも95%の同一性を有する配列を有するCDR2配列とを含んでなる、(34)に記載の結合分子。

(36) 前記第1または第2のV_Hドメインが、配列番号376またはそれと少なくとも70%、75%、80%、90%もしくは95%の同一性を有する配列を含んでなる、またはからなる、(34)または(35)に記載の結合分子。

(37) 前記第1または第2のV_Hドメインが、配列番号379またはそれと少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%もしくは少なくとも95%の同一性を有する配列を含んでなるCDR3配列を含んでなる、(1)～(3)のいずれかに記載の結合分子。

(38) 前記第1または第2のV_Hドメインが、配列番号377またはそれと少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%もしくは少なくとも95%の同一性を有する

る配列を有するCDR1配列と、配列番号378またはそれと少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%もしくは少なくとも95%の同一性を有する配列を有するCDR2配列とを含んでなる、(37)に記載の結合分子。

(39) 前記第1または第2のV_Hドメインが、配列番号380またはそれと少なくとも70%、75%、80%、90%もしくは95%の同一性を有する配列を含んでなる、またはからなる、(37)または(38)に記載の結合分子。

(40) 前記第1または第2のV_Hドメインが、配列番号383またはそれと少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%もしくは少なくとも95%の同一性を有する配列を含んでなるCDR3配列を含んでなる、(1)～(3)のいずれかに記載の結合分子。

(41) 前記第1または第2のV_Hドメインが、配列番号381またはそれと少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%もしくは少なくとも95%の同一性を有する配列を有するCDR1配列と、配列番号382またはそれと少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%もしくは少なくとも95%の同一性を有する配列を有するCDR2配列とを含んでなる、(40)に記載の結合分子。

(42) 前記第1または第2のV_Hドメインが、配列番号384またはそれと少なくとも70%、75%、80%、90%もしくは95%の同一性を有する配列を含んでなる、またはからなる、(40)または(41)に記載の結合分子。

(43) 前記第1または第2のV_Hドメインが、配列番号387またはそれと少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%もしくは少なくとも95%の同一性を有する配列を含んでなるCDR3配列を含んでなる、(1)～(3)のいずれかに記載の結合分子。

(44) 前記第1または第2のV_Hドメインが、配列番号385またはそれと少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%もしくは少なくとも95%の同一性を有する配列を有するCDR1配列と、配列番号386またはそれと少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%もしくは少なくとも95%の同一性を有する配列を有するCDR2配列とを含んでなる、(43)に記載の結合分子。

(45) 前記第1または第2のV_Hドメインが、を含んでなり、前記V_Hドメインが、配列番号388またはそれと少なくとも70%、75%、80%、90%もしくは95%の同一性を有する配列を含んでなる、またはからなる、(43)または(44)に記載の結合分子。

(46) 前記第1または第2のV_Hドメインが、配列番号391またはそれと少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%もしくは少なくとも95%の同一性を有する配列を含んでなるCDR3配列を含んでなる、(1)～(3)のいずれかに記載の結合分子。

(47) 前記第1または第2のV_Hドメインが、配列番号389またはそれと少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%もしくは少なくとも95%の同一性を有する配列を有するCDR1配列と、配列番号390またはそれと少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%もしくは少なくとも95%の同一性を有する配列を有するCDR2配列とを含んでなる、(46)に記載の結合分子。

(48) 前記第1または第2のV_Hドメインが、配列番号392またはそれと少なくとも70%、75%、80%、90%もしくは95%の同一性を有する配列を含んでなる、またはからなる、(46)または(47)に記載の結合分子。

(49) 前記第1および第2のV_Hドメインが同じV_Hドメインである、(1)、(2)および(4)～(48)のいずれかに記載の結合分子。

(50) a) 第1の単一V_Hドメイン抗体が(7)～(15)、(22)～(24)、(28)～(36)、(43)～(45)のいずれかに記載の単一V_Hドメイン抗体から選択され、かつb) 第2の単一V_Hドメイン抗体が(4)～(6)、(16)～(21)、(37)～(42)のいずれかに記載の単一V_Hドメイン抗体から選択される、(3)に記載の結合分子。

(51) a) 第1の単一V_Hドメイン抗体が(7)～(9)のいずれかに記載の単一V_Hドメイン抗体から選択され、b) 第2の単一V_Hドメイン抗体が(4)～(6)のいずれかに記載の単一V_Hドメイン抗体から選択される、(4)記載の結合分子。

(52) 第1の単一V_Hドメイン抗体がCまたはN末端に位置する、(3)または(4)に記載の結合分子。

(53) a) 第1のV_Hドメインが、PSMAとの結合に関して、配列番号4を含んでなるHumabody(商標)と競合することができ、かつ/または配列番号4を含んでなるHumabody(商標)とPSMAとの結合を交差遮断することができ、かつb) 第2のV_Hドメインが、PSMAとの結合に関して、配列番号76を含んでなるHumabody(商標)と競合することができ、かつ/または配列番号76を含んでなるHumabody(商標)とPSMAとの結合を交差遮断することができる、(3)に記載の結合分子。

(54) 前記第1および第2のV_Hドメインがペプチドによって共有結合的に連結される、(1)～(53)のいずれかに記載の結合分子。

(55) 前記ペプチドが3～50アミノ酸長の間である、(54)に記載の結合分子。

(56) リンカーがグリシンおよびセリンアミノ酸残基を含んでなる、(54)または(55)に記載の結合分子。

(57) ペプチドリリンカーが式(Gly₄Ser)_nからなり、式中、n=1～10である、(56)に記載の結合分子。

(58) 半減期延長部分を含んでなる、(1)～(57)のいずれかに記載の結合分子。

(59) 前記半減期延長部分が前記第1または第2のV_Hドメインに共有結合的に連結される、(58)に記載の結合分子。

(60) 前記半減期延長部分が、アルブミン結合部分、トランスフェリン結合部分、ポリエチレングリコール分子、組換えポリエチレングリコール分子、ヒト血清アルブミン、ヒト血清アルブミンのフラグメント、およびアルブミン結合ペプチドからなる群から選択される、(59)に記載の結合分子。

(61) 前記結合分子が細胞によって内部移行され得る、(1)～(60)のいずれかに記載の結合分子。

(62) 前記結合分子が細胞傷害性部分にコンジュゲートされる、(1)～(61)のいずれかに記載の結合分子。

(63) 前記結合分子が標識にコンジュゲートされる、(1)～(62)のいずれかに記載の結合分子。

(64) 前記結合分子が軽鎖を欠く、(1)～(63)のいずれかに記載の結合分子。

(65) 前記第1および第2のV_Hドメインが、軽鎖および重鎖遺伝子座が機能的にサイレンシングされ、かつ1以上のヒト重鎖遺伝子を有する導入遺伝子を発現するノックアウトマウスから得られるライブラリーから得られる、(1)～(64)のいずれかに記載の結合分子。

(66) (1)～(65)のいずれかに記載の結合分子と、医薬担体とを含んでなる医薬組成物。

(67) (1)～(65)のいずれかに記載の結合分子または(66)に記載の医薬組成物の治療上有効な量を投与することを含んでなる、前立腺癌または前立腺障害を治療するための方法。

(68) 薬剤として使用するための、(1)～(65)のいずれかに記載の結合分子または(1)～(66)のいずれかに記載の医薬組成物。

(69) 前立腺癌または前立腺障害の治療において使用するための、(1)～(65)のいずれかに記載の結合分子または(66)に記載の医薬組成物。

(70) 前立腺癌または前立腺障害の治療のための薬剤の製造における、(1)～(65)のいずれかに記載の結合分子または(66)に記載の医薬組成物の使用。

(71) 細胞傷害性部分を腫瘍細胞に送達するための方法であって、前記細胞を(1)～(65)のいずれかに記載の結合分子または(66)に記載の医薬組成物に曝すことを含

んでなる、方法。

(72) 患者におけるイメージング法で使用するための、(1)～(65)のいずれかに記載の結合分子または(66)に記載の医薬組成物。

(73) 放射性標識化合物の調製のための、(1)～(65)のいずれかに記載の結合分子または(66)に記載の医薬組成物の使用。

(74) 1以上のPSMA腫瘍または細胞をイメージングするための方法であって、1以上の腫瘍または細胞を有効量の(1)～(65)のいずれかに記載の結合分子または(66)に記載の医薬組成物に接触させることを含んでなる、方法。

(75) 試験サンプルにおいてPSMAの存在を決定する、またはイムノアッセイによって腫瘍細胞を検出するための方法であって、前記サンプルを(1)～(65)のいずれかに記載の結合分子または(66)に記載の医薬組成物および少なくとも1種類の検出可能な標識に接触させることを含んでなる、方法。

(76) (1)～(65)のいずれかに記載の結合分子をコードするヌクレオチド配列を含んでなる、単離された核酸分子。

(77) (76)に記載の核酸分子を含んでなる構築物。

(78) (76)に記載の核酸または(77)に記載の構築物を含んでなる宿主細胞。

(79) (1)～(65)のいずれかに記載の結合分子または(66)に記載の医薬組成物を含んでなる、キット。

(80) 宿主細胞において前記結合分子をコードする核酸を発現させること、および宿主細胞培養から前記結合分子を単離することを含んでなる、(1)～(65)のいずれかに記載の結合分子を作製するための方法。

(81) 対象が癌を有するか否かを決定する方法であって、前記対象に、(1)～(65)のいずれかに記載の結合分子または(66)に記載の医薬組成物を含んでなる組成物を投与すること、および対象の画像を取得すること、それにより対象が癌を有するか否かを決定することを含んでなる、方法。

【手続補正2】

【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】

ヒトPSMAと結合し得る第1の単一ヒト重鎖可変免疫グロブリン(V_H)ドメイン抗体と、ヒトPSMAと結合し得る第2の単一 V_H ドメイン抗体とを含んでなる、結合分子。

【請求項2】

前記第1の V_H ドメインおよび前記第2の V_H ドメインがヒトPSMA上の同じエピトープと結合する、請求項1に記載の結合分子。

【請求項3】

前記第1の単一 V_H ドメイン抗体がPSMA上の第1のエピトープと結合し、前記第2の単一 V_H ドメイン抗体がPSMA上の第2のエピトープと結合し、前記第1のエピトープと前記第2のエピトープが同一でない、請求項1に記載の結合分子。

【請求項4】

a. 前記第1または第2の単一 V_H ドメイン抗体が、配列番号3またはそれと少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%もしくは少なくとも95%の相同性を有する配列を含んでなるCDR3配列を含んでなる、

b. 前記第1または第2の単一 V_H ドメイン抗体が、配列番号83またはそれと少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%もしくは少なくとも95%の相同性を有する配列を含んでなるCDR3配列を含んでなる、

c. 前記第1または第2の V_H ドメインが、配列番号183またはそれと少なくとも70

%、少なくとも８０％、少なくとも９０％もしくは少なくとも９５％の同一性を有する配列を含んでなるCDR3配列を含んでなる、

d. 前記第１または第２のV_Hドメインが、配列番号２７９またはそれと少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％もしくは少なくとも９５％の同一性を有する配列を含んでなるCDR3配列を含んでなる、

e. 前記第１または第２のV_Hドメインが、配列番号２９５またはそれと少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％もしくは少なくとも９５％の同一性を有する配列を含んでなるCDR3配列を含んでなる、

f. 前記第１または第２のV_Hドメインが、配列番号３０３またはそれと少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％もしくは少なくとも９５％の同一性を有する配列を含んでなるCDR3配列を含んでなる、

g. 前記第１または第２のV_Hドメインが、配列番号３３１またはそれと少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％もしくは少なくとも９５％の同一性を有する配列を含んでなるCDR3配列を含んでなる、

h. 前記第１または第２のV_Hドメインが、配列番号３６３またはそれと少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％もしくは少なくとも９５％の同一性を有する配列を含んでなるCDR3配列を含んでなる、

i. 前記第１または第２のV_Hドメインが、配列番号３６７またはそれと少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％もしくは少なくとも９５％の同一性を有する配列を含んでなるCDR3配列を含んでなる、

j. 前記第１および／または第２のV_Hドメインが、配列番号３７１またはそれと少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％もしくは少なくとも９５％の同一性を有する配列を含んでなるCDR3配列を含んでなる、

k. 前記第１および／または第２のV_Hドメインが、配列番号３７５またはそれと少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％もしくは少なくとも９５％の同一性を有する配列を含んでなるCDR3配列を含んでなる、

l. 前記第１または第２のV_Hドメインが、配列番号３７９またはそれと少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％もしくは少なくとも９５％の同一性を有する配列を含んでなるCDR3配列を含んでなる、

m. 前記第１または第２のV_Hドメインが、配列番号３８３またはそれと少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％もしくは少なくとも９５％の同一性を有する配列を含んでなるCDR3配列を含んでなる、

n. 前記第１または第２のV_Hドメインが、配列番号３８７またはそれと少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％もしくは少なくとも９５％の同一性を有する配列を含んでなるCDR3配列を含んでなる、

o. 前記第１または第２のV_Hドメインが、配列番号３９１またはそれと少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％もしくは少なくとも９５％の同一性を有する配列を含んでなるCDR3配列を含んでなる、

請求項１～３のいずれか一項に記載の結合分子。

【請求項５】

前記第１または第２の単一V_Hドメイン抗体がCDR１およびCDR２配列を含んでなり、かつ

a. 前記分子が配列番号３またはそれと同一性を有するアミノ酸配列を含んでなり、前記CDR１配列が、配列番号１またはそれと少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％もしくは少なくとも９５％の同一性を有する配列を含んでなり、かつ前記CDR２配列が、配列番号２またはそれと少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％もしくは少なくとも９５％の同一性を有する配列を含んでなる、

b. 前記分子が配列番号８３またはそれと同一性を有するアミノ酸配列を含んでなり、前記CDR１配列が、配列番号８１またはそれと少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％もしくは少なくとも９５％の同一性を有する配列を含

1. 前記分子が配列番号379またはそれと相同性を有するアミノ酸配列を含んでなり

前記 C D R 1 配列が、配列番号 3 7 7 またはそれと少なくとも 7 0 %、少なくとも 8 0 %、少なくとも 9 0 % もしくは少なくとも 9 5 % の同一性を有する配列を含んでなり、かつ
前記 C D R 2 配列が、配列番号 3 7 8 またはそれと少なくとも 7 0 %、少なくとも 8 0 %、少なくとも 9 0 % もしくは少なくとも 9 5 % の同一性を有する配列を含んでなる、
m. 前記分子が配列番号 3 8 3 またはそれと同一性を有するアミノ酸配列を含んでなり、
前記 C D R 1 配列が、配列番号 3 8 1 またはそれと少なくとも 7 0 %、少なくとも 8 0 %、少なくとも 9 0 % もしくは少なくとも 9 5 % の同一性を有する配列を含んでなり、かつ
前記 C D R 2 配列が、配列番号 3 8 2 またはそれと少なくとも 7 0 %、少なくとも 8 0 %、少なくとも 9 0 % もしくは少なくとも 9 5 % の同一性を有する配列を含んでなる、
n. 前記分子が配列番号 3 8 7 またはそれと同一性を有するアミノ酸配列を含んでなり、
前記 C D R 1 配列が、配列番号 3 8 5 またはそれと少なくとも 7 0 %、少なくとも 8 0 %、少なくとも 9 0 % もしくは少なくとも 9 5 % の同一性を有する配列を含んでなり、かつ
前記 C D R 2 配列が、配列番号 3 8 6 またはそれと少なくとも 7 0 %、少なくとも 8 0 %、少なくとも 9 0 % もしくは少なくとも 9 5 % の同一性を有する配列を含んでなる、
o. 前記分子が配列番号 3 9 1 またはそれと同一性を有するアミノ酸配列を含んでなり、
前記 C D R 1 配列が、配列番号 3 8 9 またはそれと少なくとも 7 0 %、少なくとも 8 0 %、少なくとも 9 0 % もしくは少なくとも 9 5 % の同一性を有する配列を含んでなり、かつ
前記 C D R 2 配列が、配列番号 3 9 0 またはそれと少なくとも 7 0 %、少なくとも 8 0 %、少なくとも 9 0 % もしくは少なくとも 9 5 % の同一性を有する配列を含んでなる、
請求項 4 に記載の結合分子。

【請求項 6】

a. 前記第 1 または第 2 の単一 V_H ドメイン抗体が、配列番号 4 またはそれと少なくとも 7 0 %、7 5 %、8 0 %、9 0 % もしくは 9 5 % の同一性を有する配列を含んでなる、またはからなる、
b. 前記第 1 または第 2 の単一 V_H ドメインが、配列番号 8 4 またはそれと少なくとも 7 0 %、7 5 %、8 0 %、9 0 % もしくは 9 5 % の同一性を有する配列を含んでなる、またはからなる、
c. 前記第 1 または第 2 の単一 V_H ドメインが、配列番号 1 8 4 またはそれと少なくとも 7 0 %、7 5 %、8 0 %、9 0 % もしくは 9 5 % の同一性を有する配列を含んでなる、またはからなる、
d. 前記第 1 または第 2 の単一 V_H ドメインが、配列番号 2 8 0 またはそれと少なくとも 7 0 %、7 5 %、8 0 %、9 0 % もしくは 9 5 % の同一性を有する配列を含んでなる、またはからなる、
e. 前記第 1 または第 2 の単一 V_H ドメインが、配列番号 2 9 6 またはそれと少なくとも 7 0 %、7 5 %、8 0 %、9 0 % もしくは 9 5 % の同一性を有する配列を含んでなる、またはからなる、
f. 前記第 1 または第 2 の単一 V_H ドメインが、配列番号 3 0 4 またはそれと少なくとも 7 0 %、7 5 %、8 0 %、9 0 % もしくは 9 5 % の同一性を有する配列を含んでなる、またはからなる、
g. 前記第 1 または第 2 の単一 V_H ドメインが、配列番号 3 3 2 またはそれと少なくとも 7 0 %、7 5 %、8 0 %、9 0 % もしくは 9 5 % の同一性を有する配列を含んでなる、またはからなる、
h. 前記第 1 または第 2 の単一 V_H ドメインが、配列番号 3 6 4 またはそれと少なくとも 7 0 %、7 5 %、8 0 %、9 0 % もしくは 9 5 % の同一性を有する配列を含んでなる、またはからなる、
i. 前記第 1 または第 2 の単一 V_H ドメインが、配列番号 3 6 8 またはそれと少なくとも 7 0 %、7 5 %、8 0 %、9 0 % もしくは 9 5 % の同一性を有する配列を含んでなる、またはからなる、
j. 前記第 1 または第 2 の単一 V_H ドメインが、配列番号 3 7 2 またはそれと少なくとも 7 0 %、7 5 %、8 0 %、9 0 % もしくは 9 5 % の同一性を有する配列を含んでなる、ま

たはからなる、

k. 前記第 1 または第 2 の単一 V_H ドメインが、配列番号 376 またはそれと少なくとも 70%、75%、80%、90% もしくは 95% の相同性を有する配列を含んでなる、またはからなる、

l. 前記第 1 または第 2 の単一 V_H ドメインが、配列番号 380 またはそれと少なくとも 70%、75%、80%、90% もしくは 95% の相同性を有する配列を含んでなる、またはからなる、

m. 前記第 1 または第 2 の単一 V_H ドメインが、配列番号 384 またはそれと少なくとも 70%、75%、80%、90% もしくは 95% の相同性を有する配列を含んでなる、またはからなる、

n. 前記第 1 または第 2 の単一 V_H ドメインが、を含んでなり、前記 V_H ドメインが、配列番号 388 またはそれと少なくとも 70%、75%、80%、90% もしくは 95% の相同性を有する配列を含んでなる、またはからなる、

o. 前記第 1 または第 2 の単一 V_H ドメインが、配列番号 392 またはそれと少なくとも 70%、75%、80%、90% もしくは 95% の相同性を有する配列を含んでなる、またはからなる、

請求項 4 または 5 に記載の結合分子。

【請求項 7】

a) 第 1 の V_H ドメインが、P S M A との結合に関して、配列番号 4 を含んでなる H u m a b o d y (商標) と競合することができ、かつ／または配列番号 4 を含んでなる H u m a b o d y (商標) と P S M A との結合を交差遮断することができ、かつ b) 第 2 の V_H ドメインが、P S M A との結合に関して、配列番号 76 を含んでなる H u m a b o d y (商標) と競合することができ、かつ／または配列番号 76 を含んでなる H u m a b o d y (商標) と P S M A との結合を交差遮断することができる、請求項 3 に記載の結合分子。

【請求項 8】

前記第 1 および第 2 の V_H ドメインがペプチドによって共有結合的に連結される、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の結合分子。

【請求項 9】

半減期延長部分を含んでなり、前記半減期延長部分が、アルブミン結合部分、トランスフェリン結合部分、ポリエチレングリコール分子、組換えポリエチレングリコール分子、ヒト血清アルブミン、ヒト血清アルブミンのフラグメント、およびアルブミン結合ペプチドからなる群から選択される、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の結合分子。

【請求項 10】

前記結合分子が細胞によって内部移行され得る、請求項 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の結合分子。

【請求項 11】

前記結合分子が細胞傷害性部分 または標識 にコンジュゲートされる、請求項 1 ～ 10 のいずれか一項に記載の結合分子。

【請求項 12】

前記第 1 および第 2 の V_H ドメインが、軽鎖および重鎖遺伝子座が機能的にサイレンシングされ、かつ 1 以上のヒト重鎖遺伝子を有する導入遺伝子を発現するノックアウトマウスから得られるライブラリーから得られる、請求項 1 ～ 11 のいずれか一項に記載の結合分子。

【請求項 13】

請求項 1 ～ 12 のいずれか一項に記載の結合分子と、医薬担体とを含んでなる医薬組成物。

【請求項 14】

薬剤として使用するための、1 ～ 12 のいずれか一項に記載の結合分子または請求項 13 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

前立腺癌または前立腺障害の治療において使用するための、請求項 1 ～ 12 のいずれか一項に記載の結合分子または請求項 13 に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

細胞傷害性部分を腫瘍細胞に送達するための方法であって、前記細胞を請求項 1 ～ 12 のいずれか一項に記載の結合分子または請求項 13 に記載の医薬組成物に曝すことを含んでなる、方法。

【請求項 17】

1 以上の P S M A 腫瘍または細胞をイメージングするための方法であって、1 以上の腫瘍または細胞を有効量の請求項 1 ～ 12 のいずれか一項に記載の結合分子または請求項 13 に記載の医薬組成物に接触させることを含んでなる、方法。

【請求項 18】

試験サンプルにおいて P S M A の存在を決定する、またはイムノアッセイによって腫瘍細胞を検出するための方法であって、前記サンプルを請求項 1 ～ 12 のいずれか一項に記載の結合分子または請求項 13 に記載の医薬組成物および少なくとも 1 種類の検出可能な標識に接触させることを含んでなる、方法。

【請求項 19】

請求項 1 ～ 12 のいずれか一項に記載の結合分子をコードするヌクレオチド配列を含んでなる、単離された核酸分子 または核酸構築物。

【請求項 20】

請求項 19 に記載の核酸または 核酸構築物 を含んでなる宿主細胞。

【請求項 21】

請求項 1 ～ 12 のいずれか一項に記載の結合分子または請求項 13 に記載の医薬組成物を含んでなる、キット。

【請求項 22】

宿主細胞において前記結合分子をコードする核酸を発現させること、および宿主細胞培養から前記結合分子を単離することを含んでなる、請求項 1 ～ 12 のいずれか一項に記載の結合分子を作製するための方法。

【請求項 23】

対象が癌を有するか否かを決定する方法であって、前記対象に、請求項 1 ～ 12 のいずれか一項に記載の結合分子または請求項 13 に記載の医薬組成物を含んでなる組成物を投与すること、および対象の画像を取得すること、それにより対象が癌を有するか否かを決定することを含んでなる、方法。

【請求項 24】

前記第 1 の単一 V_H ドメイン抗体が

a. 配列番号 83 またはそれと少なくとも 70 %、少なくとも 80 %、少なくとも 90 % もしくは少なくとも 95 % の相同性を有する配列を含む C D R 3 配列を含んでなる単一ドメイン V_H 抗体、

b. C D R 1 および C D R 2 配列を含んでなり、前記 C D R 1 配列が、配列番号 81 またはそれと少なくとも 70 %、少なくとも 80 %、少なくとも 90 % もしくは少なくとも 95 % の相同性を有する配列を含んでなり、かつ前記 C D R 2 配列が、配列番号 82 またはそれと少なくとも 70 %、少なくとも 80 %、少なくとも 90 % もしくは少なくとも 95 % の相同性を有する配列を含んでなる単一ドメイン V_H 抗体、

c. 配列番号 84 またはそれと少なくとも 70 %、75 %、80 %、90 % もしくは 95 % の相同性を有する配列を含んでなる単一ドメイン V_H 抗体、

d. 配列番号 183 またはそれと少なくとも 70 %、少なくとも 80 %、少なくとも 90 % もしくは少なくとも 95 % の相同性を有する配列を含む C D R 3 配列を含んでなる単一ドメイン V_H 抗体、

e. C D R 1 および C D R 2 配列を含んでなり、前記 C D R 1 配列が、配列番号 181 またはそれと少なくとも 70 %、少なくとも 80 %、少なくとも 90 % もしくは少なくとも

t. C D R 1 および C D R 2 配列を含んでなり、前記 C D R 1 配列が、配列番号 3 7 3 またはそれと少なくとも 7 0 %、少なくとも 8 0 %、少なくとも 9 0 % もしくは少なくとも

95%の相同性を有する配列を含んでなり、かつ前記CDR2配列が、配列番号374またはそれと少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%もしくは少なくとも95%の相同性を有する配列を含んでなる単一ドメインV_H抗体、

u. 配列番号376またはそれと少なくとも70%、75%、80%、90%もしくは95%の相同性を有する配列を含んでなる単一ドメインV_H抗体、

v. 配列番号387またはそれと少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%もしくは少なくとも95%の相同性を有する配列を含むCDR3配列を含んでなる単一ドメインV_H抗体、

w. CDR1およびCDR2配列を含んでなり、前記CDR1配列が、配列番号385またはそれと少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%もしくは少なくとも95%の相同性を有する配列を含んでなり、かつ前記CDR2配列が、配列番号386またはそれと少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%もしくは少なくとも95%の相同性を有する配列を含んでなる単一ドメインV_H抗体、

x. 配列番号388またはそれと少なくとも70%、75%、80%、90%もしくは95%の相同性を有する配列を含んでなる単一ドメインV_H抗体から選択されるものであり、

前記第2の単一ドメインV_H抗体が

a. 配列番号3またはそれと少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%もしくは少なくとも95%の相同性を有する配列を含むCDR3配列を含んでなる単一ドメインV_H抗体、

b. CDR1およびCDR2配列を含んでなり、前記CDR1配列が、配列番号1またはそれと少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%もしくは少なくとも95%の相同性を有する配列を含んでなり、かつ前記CDR2配列が、配列番号2またはそれと少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%もしくは少なくとも95%の相同性を有する配列を含んでなる単一ドメインV_H抗体、

c. 配列番号4またはそれと少なくとも70%、75%、80%、90%もしくは95%の相同性を有する配列を含んでなる単一ドメインV_H抗体、

d. 配列番号295またはそれと少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%もしくは少なくとも95%の相同性を有する配列を含むCDR3配列を含んでなる単一ドメインV_H抗体、

e. CDR1およびCDR2配列を含んでなり、前記CDR1配列が、配列番号293またはそれと少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%もしくは少なくとも95%の相同性を有する配列を含んでなり、かつ前記CDR2配列が、配列番号294またはそれと少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%もしくは少なくとも95%の相同性を有する配列を含んでなる単一ドメインV_H抗体、

f. 配列番号296またはそれと少なくとも70%、75%、80%、90%もしくは95%の相同性を有する配列を含んでなる単一ドメインV_H抗体、

g. 配列番号303またはそれと少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%もしくは少なくとも95%の相同性を有する配列を含むCDR3配列を含んでなる単一ドメインV_H抗体、

h. CDR1およびCDR2配列を含んでなり、前記CDR1配列が、配列番号301またはそれと少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%もしくは少なくとも95%の相同性を有する配列を含んでなり、かつ前記CDR2配列が、配列番号302またはそれと少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%もしくは少なくとも95%の相同性を有する配列を含んでなる単一ドメインV_H抗体、

i. 配列番号304またはそれと少なくとも70%、75%、80%、90%もしくは95%の相同性を有する配列を含んでなる単一ドメインV_H抗体、

j. 配列番号379またはそれと少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%もしくは少なくとも95%の相同性を有する配列を含むCDR3配列を含んでなる単一ドメインV_H抗体、

- k. C D R 1 および C D R 2 配列を含んでなり、前記 C D R 1 配列が、配列番号 3 7 7 またはそれと少なくとも 7 0 %、少なくとも 8 0 %、少なくとも 9 0 % もしくは少なくとも 9 5 % の相同性を有する配列を含んでなり、かつ前記 C D R 2 配列が、配列番号 3 7 8 またはそれと少なくとも 7 0 %、少なくとも 8 0 %、少なくとも 9 0 % もしくは少なくとも 9 5 % の相同性を有する配列を含んでなる単一ドメイン V_H 抗体、
- l. 配列番号 3 8 0 またはそれと少なくとも 7 0 %、7 5 %、8 0 %、9 0 % もしくは 9 5 % の相同性を有する配列を含んでなる単一ドメイン V_H 抗体、
- m. 配列番号 3 8 3 またはそれと少なくとも 7 0 %、少なくとも 8 0 %、少なくとも 9 0 % もしくは少なくとも 9 5 % の相同性を有する配列を含む C D R 3 配列を含んでなる単一ドメイン V_H 抗体、
- n. C D R 1 および C D R 2 配列を含んでなり、前記 C D R 1 配列が、配列番号 3 8 1 またはそれと少なくとも 7 0 %、少なくとも 8 0 %、少なくとも 9 0 % もしくは少なくとも 9 5 % の相同性を有する配列を含んでなり、かつ前記 C D R 2 配列が、配列番号 3 8 2 またはそれと少なくとも 7 0 %、少なくとも 8 0 %、少なくとも 9 0 % もしくは少なくとも 9 5 % の相同性を有する配列を含んでなる単一ドメイン V_H 抗体、
- o. 配列番号 3 8 4 またはそれと少なくとも 7 0 %、7 5 %、8 0 %、9 0 % もしくは 9 5 % の相同性を有する配列を含んでなる単一ドメイン V_H 抗体
- から選択されるものである、請求項 3 に記載の結合分子。

专利名称(译)	<无法获取翻译>		
公开(公告)号	JP2019511201A5	公开(公告)日	2020-02-20
申请号	JP2018537519	申请日	2017-01-12
发明人	エレアノラ、パロイ ノルマン、グッドウィン ブライアン、マクギネス クリス、ロザント トーマス、サンダル ロレイン、トンプソン		
IPC分类号	C12N15/13 C07K16/28 C07K16/46 C12P21/08 C12N15/62 C12Q1/04 C12N5/10 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 A61K51/10 A61K39/395 A61K47/68 A61K49/00 A61K38/05 A61P13/08 A61P35/00 G01N33 /53 G01N33/574 G01N33/48 C12N5/09 C12N15/70		
CPC分类号	C07K16/3069 A61K47/6415 A61K47/6425 A61K47/643 A61K47/644 A61K47/6811 A61K47/6869 A61K47/6889 A61P35/00 C07K2317/21 C07K2317/35 C07K2317/569 C07K2317/77 C07K2317/92 C07K2317/94 G01N33/57434		
FI分类号	C12N15/13.ZNA C07K16/28 C07K16/46 C12P21/08 C12N15/62.Z C12Q1/04 C12N5/10 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 A61K51/10.200 A61K39/395.C A61K39/395.D A61K39/395.E A61K39/395.L A61K39/395.N A61K39/395.T A61K47/68 A61K49/00 A61K38/05 A61P13/08 A61P35/00 G01N33/53.Y G01N33/574.A G01N33/48.M C12N5/09 C12N15/70.Z		
F-TERM分类号	2G045/AA26 2G045/CB02 2G045/DA36 2G045/FB03 4B063/QA18 4B063/QA19 4B063/QQ02 4B063 /QQ08 4B063/QQ79 4B063/QR48 4B063/QR72 4B063/QR77 4B063/QS07 4B063/QS33 4B063/QX01 4B064/AG27 4B064/CA19 4B064/CC24 4B064/CE02 4B064/DA05 4B064/DA14 4B065/AA26X 4B065 /AA92X 4B065/AA92Y 4B065/AA93X 4B065/AA93Y 4B065/AA98X 4B065/AB01 4B065/AC14 4B065 /BA02 4B065/BD01 4B065/CA25 4B065/CA44 4B065/CA46 4C076/AA11 4C076/AA17 4C076/AA22 4C076/AA24 4C076/AA94 4C076/AA95 4C076/BB01 4C076/BB11 4C076/BB13 4C076/BB14 4C076 /BB15 4C076/BB16 4C076/BB21 4C076/BB25 4C076/BB28 4C076/BB29 4C076/CC17 4C076/CC27 4C076/EE23 4C076/EE59 4C076/FF02 4C076/FF31 4C084/AA01 4C084/AA02 4C084/BA01 4C084 /BA08 4C084/BA23 4C084/BA32 4C084/BA41 4C084/CA59 4C084/DA27 4C084/MA13 4C084/MA16 4C084/MA22 4C084/MA23 4C084/MA52 4C084/MA56 4C084/MA59 4C084/MA60 4C084/MA66 4C084 /NA13 4C084/NA14 4C084/ZA811 4C084/ZA812 4C084/ZB261 4C084/ZB262 4C085/AA13 4C085 /AA14 4C085/AA21 4C085/BB11 4C085/BB33 4C085/BB34 4C085/BB35 4C085/BB36 4C085/BB37 4C085/BB41 4C085/BB42 4C085/BB43 4C085/CC01 4C085/CC21 4C085/DD32 4C085/DD33 4C085 /DD35 4C085/DD36 4C085/DD88 4C085/EE01 4C085/GG01 4C085/GG02 4C085/GG03 4C085/GG04 4C085/GG05 4C085/GG06 4C085/GG08 4C085/GG10 4C085/HH03 4C085/HH07 4C085/HH11 4C085 /HH20 4C085/JJ02 4C085/JJ03 4C085/JJ17 4C085/KA03 4C085/KA27 4C085/KA29 4C085/KA36 4C085/KB74 4C085/KB82 4C085/LL11 4C085/LL18 4H045/AA11 4H045/AA20 4H045/AA30 4H045 /BA41 4H045/BA71 4H045/CA40 4H045/DA76 4H045/EA28 4H045/EA51 4H045/FA74		
代理人(译)	永井裕之 中村KoTakashi 朝仓悟 浅野麻里 反町隆史博 藤井裕之		
优先权	2016000559 2016-01-12 GB 2016005770 2016-04-04 GB 2016005763 2016-04-04 GB		

摘要(译)

本公开涉及特异性结合前列腺特异性膜抗原 (PSMA) 的结合分子，特别是单个人可变重链结构域抗体以及用于治疗癌症的相关方法。

表 36 IC₅₀ 値 PSMA-DU145 細胞傷害性アッセイ (72 時間)

形式	V _H	名称	DAR	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (毒素) (nM)	平均最大 細胞 死滅率%
一価	HEL4	HiPEG™ HEL4-His val-cit-PAB-MMAE	1	>100	>100	
二重 H ⁺ 抗体性	1.1-6GS-2.1	HiPEG™ 1.1-6GS- 2.1-His val-cit- PAB-MMAE	1	0.27	0.27	86
二重 H ⁺ 抗体性- HLE	1.1-6GS- 2.1-6GS- 半減期延長	HiPEG™ 1.1-6GS- 2.1-6GS- 半減期延長 -His val-	1	0.82	0.82	82
		cit-PAB-MMAE				
一価 -HLE	HEL4-6GS- 半減期延長	HiPEG™ HEL4- 6GS- 半減期延長 -His val- cit-PAB-MMAE	1	>100	>100	
mAb	Control PSMA mAb-MMAE	Pro_006-mc-val- cit-PAB-MMAE	3.5	0.061	0.2135	89