

【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】平成25年4月18日(2013.4.18)

【公表番号】特表2012-527440(P2012-527440A)

【公表日】平成24年11月8日(2012.11.8)

【年通号数】公開・登録公報2012-046

【出願番号】特願2012-511336(P2012-511336)

【国際特許分類】

C 07 K	14/755	(2006.01)
C 07 K	7/08	(2006.01)
C 07 K	4/00	(2006.01)
A 61 P	43/00	(2006.01)
A 61 P	7/04	(2006.01)
A 61 K	38/00	(2006.01)

【F I】

C 07 K	14/755	Z N A
C 07 K	7/08	
C 07 K	4/00	
A 61 P	43/00	1 1 1
A 61 P	7/04	
A 61 K	37/02	

【手続補正書】

【提出日】平成25年2月27日(2013.2.27)

【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】

以下のF V I I I 由来配列：

【化12】

GTLMVFFGNVDSSGI
TQTLHKFILLFAVFD
SLYISQFIIMYSLDG
PPIIARYIRLHPTHY
PPLLTRYLRIHPQSW
MHTVNGYVNRSLPGL
LGQFLLFCHISSHQH
DTLLIIFKNQASRPY
PRCLTRYYSSFVNME
TENIQRFLPNPAGVQ
DNIMVTFRNQASRPY
RYLRIHPQSWVHQIA

のうちの一つを含むペプチドであって、以下の改変：

( i ) 1つまたはそれより多くの疎水性アミノ酸(複数可)の除去；

( i i ) 1つまたはそれより多くの疎水性アミノ酸(複数可)を荷電した親水性アミノ酸(複数可)と置き換えること；および

( i i i ) 1つまたは両方の末端(複数可)での荷電したアミノ酸の挿入のうちの一つ以上を有し、改変された該ペプチドは、更なる抗原プロセシングを受けることなくMHCクラスII分子に結合し、第VIII因子特異的T細胞により認識され得る、ペプチド。

#### 【請求項2】

配列

X ( a a )<sub>n</sub> - コア配列 - ( a a )<sub>m</sub>

を含むペプチドであって、

ここで、Xは、荷電した親水性残基であり；

a aは、アミノ酸であり；

nは、0と5との間の整数であり；

mは、0と5との間の整数であり；そして

該「コア配列」は以下のFVIII由来ペプチドの群：

#### 【化13】

LYISQFIIM

FIIMYSLDG

IARYIRLHP

LIIIFKNQAS

LTRYYSSFV

MVTFRNQAS

LRIHPQSWV

から選択され、

該ペプチドは、更なる抗原プロセシングを受けることなくMHCクラスII分子に結合し、第VIII因子特異的T細胞により認識され得る、ペプチド。

#### 【請求項3】

配列：

X D N I M V T F R N Q A S

を含む、請求項1に記載のペプチド。

#### 【請求項4】

配列：

Y ( a a )<sub>n</sub> - コア配列 - ( a a )<sub>m</sub> Z

を含むペプチドであって、

ここで、YおよびZは、反対の極性を有する荷電したアミノ酸であり；

a aは、アミノ酸であり；

nは、0と5との間の整数であり；

mは、0と5との間の整数であり；そして

該「コア配列」は以下のFVIII由来ペプチドの群：

#### 【化14】

LYISQFIIM

FIIMYSLDG

IARYIRLHP

LIIIFKNQAS

LTRYYSSFV

MVTFRNQAS

LRIHPQSWV

から選択され、

該ペプチドは、更なる抗原プロセシングを受けることなくMHCクラスII分子に結合し、第VIII因子特異的T細胞により認識され得る、ペプチド。

**【請求項 5】**

配列：

Y D N I M V T F R N Q A S Z

を含む、請求項 4 に記載のペプチド。

**【請求項 6】**

Y が、正に荷電したアミノ酸であり、Z が、負に荷電したアミノ酸である、請求項 4 または 5 に記載のペプチド。

**【請求項 7】**

Z が、K または R である、請求項 4、5、または 6 に記載のペプチド。

**【請求項 8】**

X または Y が、D または E である、請求項 2 ~ 7 のいずれかに記載のペプチド。

**【請求項 9】**

配列 E D N I M V T F R N Q A S R を含む、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載のペプチド。

**【請求項 10】**

配列 E D N I M V T F R N Q A S R からなる、請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載のペプチド。

**【請求項 11】**

請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載の 1 つまたはそれより多くのペプチド（複数可）を含む、複数のペプチドを含む組成物。

**【請求項 12】**

インビボにおいて第 V I I I 因子インヒビター抗体の産生を抑制または阻止するための医薬品の製造における、請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載のペプチドまたは請求項 11 に記載の組成物の使用。

**【請求項 13】**

被験体において第 V I I I 因子インヒビター抗体の産生を抑制または阻止するための組成物であって、請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載のペプチドまたは請求項 11 に記載の組成物を含む、組成物。

**【請求項 14】**

被験体において血友病を処置するための組成物であって、請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載のペプチドまたは請求項 11 に記載の組成物を含む、組成物。

**【請求項 15】**

前記被験体が血友病 A を有し、第 V I I I 因子置換療法を受けているか、受けようとしている、請求項 1\_3 または 1\_4 に記載の組成物。

**【請求項 16】**

前記被験体が後天性血友病を有しているか、後天性血友病に罹患するリスクがある、請求項 1\_3 または 1\_4 に記載の組成物。

**【請求項 17】**

前記被験体が H L A - D R 2 陽性である、請求項 1\_3 ~ 1\_6 のいずれかに記載の組成物。

**【手続補正 2】**

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 4 3

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 4 3】

第 V I I I 因子インヒビターは、H L A - D R 2 を発現している個体においてより高頻度に存在する。従って、本発明の方法により処置される被験体は H L A - D R 2 陽性であるとすることができます。

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

(項目 1)

以下の F V I I I 由来配列 :

【化 1 2】

GTLMVFFGNVDSSGI
TQLHKFILLFAVFD
SLYISQFIIMYSLDG
PPIIARYIRLHPTHY
PPLLTRYLRLIHPQSW
MHTVNGYVNRSLPGL
LGQFLLFCCHSSHQH
DTLLIIFKNQASRPY
PRCLTRYYSSFVNME
TENIQRFLPNPAGVQ
DNIMVTFRNQASRPY
RYLRIHPQSWVHQIA

のうちの一つを含むペプチドであって、以下の改変 :

( i ) 1つまたはそれより多くの疎水性アミノ酸（複数可）の除去；

( i i ) 1つまたはそれより多くの疎水性アミノ酸（複数可）を荷電した親水性アミノ酸

（複数可）と置き換えること；および

( i i i ) 1つまたは両方の末端（複数可）での荷電したアミノ酸の挿入

のうちの一つ以上を有し、改変された該ペプチドは、更なる抗原プロセシングを受けるこ

となく MHC クラス II 分子に結合し、第 V I I I 因子特異的 T 細胞により認識され得る  
、ペプチド。

（項目 2）

配列

X ( a a )<sub>n</sub> - コア配列 - ( a a )<sub>m</sub>

を含むペプチドであって、

ここで、 X は、荷電した親水性残基であり；

a a は、アミノ酸であり；

n は、 0 と 5 との間の整数であり；

m は、 0 と 5 との間の整数であり；そして

該「コア配列」は以下の F V I I I 由来ペプチドの群：

【化 1 3】

LYISQFIIM

FIIMYSLDG

IARYIRLHP

LIIIFKNQAS

LTRYYSSFV

MVTFRNQAS

LRIHPQSWV

から選択され、

該ペプチドは、更なる抗原プロセシングを受けることなく MHC クラス II 分子に結合し、第 V I I I 因子特異的 T 細胞により認識され得る、ペプチド。

（項目 3）

配列：

X D N I M V T F R N Q A S

を含む、項目 1 に記載のペプチド。

（項目 4）

配列：Y ( a a )<sub>n</sub> - コア配列 - ( a a )<sub>m</sub> Zを含むペプチドであって、ここで、YおよびZは、反対の極性を有する荷電したアミノ酸であり；a aは、アミノ酸であり；nは、0と5との間の整数であり；mは、0と5との間の整数であり；そして該「コア配列」は以下のF V I I I由来ペプチドの群：【化14】

LYISQFIIM

FIIMYSLDG

IARYIRLHP

LIIFKNQAS

LTRYYSSFV

MVTFRNQAS

LRIHPQSWV

から選択され、該ペプチドは、更なる抗原プロセシングを受けることなくMHCクラスII分子に結合し、第VIII因子特異的T細胞により認識され得る、ペプチド。(項目5)配列：Y D N I M V T F R N Q A S Zを含む、項目4に記載のペプチド。(項目6)Yが、正に荷電したアミノ酸であり、Zが、負に荷電したアミノ酸である、項目4または5に記載のペプチド。(項目7)Zが、KまたはRである、項目4、5、または6に記載のペプチド。(項目8)XまたはYが、DまたはEである、項目2～7のいずれかに記載のペプチド。(項目9)配列E D N I M V T F R N Q A S Rを含む、前述の項目のいずれかに記載のペプチド。(項目10)配列E D N I M V T F R N Q A S Rからなる、前述の項目のいずれかに記載のペプチド。(項目11)前述の項目のいずれかに記載の1つまたはそれより多くのペプチド(複数可)を含む、複数のペプチドを含む組成物。(項目12)インビボにおいて第VIII因子インヒビター抗体の産生を抑制または阻止するのに使用するための項目1～10のいずれかに記載のペプチドまたは項目11に記載の組成物。(項目13)インビボにおいて第VIII因子インヒビター抗体の産生を抑制または阻止するための医薬品の製造における、項目1～10のいずれかに記載のペプチドまたは項目11に記載の組成物の使用。(項目14)被験体において第VIII因子インヒビター抗体の産生を抑制または阻止するための方法であって、該被験体に項目1～10のいずれかに記載のペプチドまたは項目11に記載の組成物を投与する工程を含む、方法。

(項目15)

被験体において血友病を処置するための方法であって、該被験体に項目1～10のいずれかに記載のペプチドまたは項目11に記載の組成物を投与する工程を含む、方法。

(項目16)

前記被験体が血友病Aを有し、第VIII因子置換療法を受けているか、受けようとしている、項目14または15に記載の方法。

(項目17)

前記被験体が後天性血友病を有しているか、後天性血友病に罹患するリスクがある、項目14または15に記載の方法。

(項目18)

前記被験体がHLA-DR2である、項目14～17のいずれかに記載の方法。