

【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2年1月16日(2020.1.16)

【公表番号】特表2019-504822(P2019-504822A)

【公表日】平成31年2月21日(2019.2.21)

【年通号数】公開・登録公報2019-007

【出願番号】特願2018-527745(P2018-527745)

【国際特許分類】

|         |        |           |
|---------|--------|-----------|
| C 0 7 K | 16/18  | (2006.01) |
| C 1 2 N | 15/13  | (2006.01) |
| C 0 7 K | 16/46  | (2006.01) |
| A 6 1 K | 39/395 | (2006.01) |
| 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 | 11/06  | (2006.01) |
| A 6 1 P | 7/04   | (2006.01) |
| A 6 1 P | 13/12  | (2006.01) |
| A 6 1 P | 29/00  | (2006.01) |
| A 6 1 P | 19/02  | (2006.01) |
| A 6 1 P | 37/08  | (2006.01) |
| A 6 1 P | 37/06  | (2006.01) |
| A 6 1 P | 9/10   | (2006.01) |
| A 6 1 P | 25/00  | (2006.01) |
| A 6 1 P | 21/04  | (2006.01) |
| A 6 1 P | 17/06  | (2006.01) |
| C 1 2 P | 21/08  | (2006.01) |

【F I】

|         |        |       |
|---------|--------|-------|
| C 0 7 K | 16/18  | Z N A |
| C 1 2 N | 15/13  |       |
| C 0 7 K | 16/46  |       |
| A 6 1 K | 39/395 | Y     |
| A 6 1 K | 47/68  |       |
| A 6 1 P | 1/04   |       |
| A 6 1 P | 3/10   |       |
| A 6 1 P | 11/06  |       |
| A 6 1 P | 7/04   |       |
| A 6 1 P | 13/12  |       |
| A 6 1 P | 29/00  | 1 0 1 |
| A 6 1 P | 19/02  |       |
| A 6 1 P | 37/08  |       |
| A 6 1 P | 37/06  |       |
| A 6 1 P | 9/10   | 1 0 1 |
| A 6 1 P | 9/10   | 1 0 3 |
| A 6 1 P | 25/00  |       |
| A 6 1 P | 21/04  |       |
| A 6 1 P | 17/06  |       |
| C 1 2 P | 21/08  |       |

**【手続補正書】**

【提出日】令和1年11月27日(2019.11.27)

**【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】**

C D 4 0 Lへの結合がC D 4 0 Lの活性を調節する、

C D 4 0 Lに特異的に結合する少なくとも1つの免疫グロブリン単一可変ドメイン(I S V D)を含み、および任意に血清アルブミンに結合するI S V Dおよび/またはC末端延長を含むポリペプチド。

**【請求項2】**

C D 4 0 Lに特異的に結合するI S V Dが、本質的に4つのフレームワーク領域(それぞれF R 1からF R 4)と3つの相補性決定領域(それぞれC D R 1からC D R 3)とかなり、

( i ) C D R 1が、

配列番号3 3、6 1、4 0、および6 8；ならびに

1、2、または3個のアミノ酸の違いを配列番号3 3、6 1、4 0、または6 8に対して有するアミノ酸配列、

からなる群から選ばれ；

( i i ) C D R 2が、

配列番号3 5、6 3、4 2、および7 0；ならびに

1、2、または3個のアミノ酸の違いを配列番号3 5、6 3、4 2、または7 0に対して有するアミノ酸配列、

からなる群から選ばれ；

( i i i ) C D R 3が、

配列番号3 7、6 5、4 4、および7 2；ならびに

1、2、3、または4個のアミノ酸の違いを配列番号3 7、6 5、4 4、または7 2に対して有するアミノ酸配列、

からなる群から選ばれる、

請求項1に記載のポリペプチド。

**【請求項3】**

C D R 1が、

( a ) 配列番号6 1、ならびに

( b ) 1、2、または3個のアミノ酸の違いを配列番号6 1に対して有し、

- 位置1においてはGがEもしくはRに変化しており；
- 位置2においてはRがHもしくはGに変化しており；
- 位置3においてはTがI、A、S、もしくはPに変化しており；
- 位置4においてはPがSに変化しており；
- 位置5においてはLがPに変化しており；
- 位置6においてはNがS、D、もしくはIに変化しており；
- 位置7においてはYがHに変化しており；
- 位置8においてはHがNに変化しており；
- 位置9においてはMがK、T、もしくはVに変化しており；および/または
- 位置10においてはAがG、S、もしくはTに変化している、

アミノ酸配列、

および/または

C D R 2が、

( a ) 配列番号 6 3 ; ならびに

( b ) 1、2、または3個のアミノ酸の違いを配列番号 6 3 に対して有し、

- 位置 1においては A が G に変化しており；
- 位置 2においては I が V に変化しており；
- 位置 4においては S が N、R、もしくは G に変化しており；
- 位置 6においては L が I に変化しており；
- 位置 7においては G が S もしくは D に変化しており；
- 位置 8においては S が G、I、もしくは F に変化しており；および / または
- 位置 9においては T が P もしくは S に変化している、

アミノ酸配列、

および / または

C D R 3 が、

( a ) 配列番号 6 5 ; ならびに

( b ) 1、2、3、または4個のアミノ酸の違いを配列番号 6 5 に対して有し、

- 位置 1においては R が Q もしくは L に変化しており；
- 位置 2においては E が D もしくは K に変化しており；
- 位置 3においては T が S、M、A、もしくは K に変化しており；
- 位置 4においては T が I、S、A、もしくは R に変化しており；
- 位置 5においては H が Y もしくは N に変化しており；
- 位置 6においては Y が I、H、もしくは N に変化しており；
- 位置 7においては S が T、G、N、もしくは I に変化しており；
- 位置 8においては T が I もしくは A に変化しており；
- 位置 9においては S が N もしくは R に変化しており；
- 位置 10においては D が A に変化しており；
- 位置 11においては R が S もしくは G に変化しており；
- 位置 13においては N が D、Y、もしくは S に変化しており；
- 位置 14においては E が V、A、D、もしくは N に変化しており；
- 位置 15においては M が I、V、K、もしくは T に変化しており；
- 位置 16においては R が K、S、W、M、G、もしくは T に変化しており；
- 位置 17においては H が N、L、Q、R、もしくは D に変化しており；
- 位置 19においては D が N に変化しており；および / または
- 位置 20においては Y が H、F、もしくは N に変化している、

アミノ酸配列、

からなる群から選ばれる、

請求項 2 に記載のポリペプチド。

#### 【請求項 4】

C D R 1 が配列番号 3 3 であり、C D R 2 が配列番号 3 5 であり、C D R 3 が配列番号 3 7 であるか；または

C D R 1 が配列番号 6 1 であり、C D R 2 が配列番号 6 3 であり、C D R 3 が配列番号 6 5 である、

請求項 2 または 3 に記載のポリペプチド。

#### 【請求項 5】

I S V D が配列番号 8 または配列番号 6 である、

請求項 2 ~ 4 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

#### 【請求項 6】

C D R 1 が、

( a ) 配列番号 4 0 ; ならびに

( b ) 1、2、または3個のアミノ酸の違いを配列番号 4 0 に対して有し、

- 位置 3においては T が S、N、A、もしくは I に変化しており；
- 位置 4においては L が Q、S、M、もしくは G に変化しており；

- 位置 8においては A が N もしくは V に変化しており；
- 位置 9においては I が L もしくは V に変化しており；および / または
- 位置 10においては G が A に変化している、

アミノ酸配列、

および / または

C D R 2 が、

配列番号 4 2 ; ならびに

1、2、または 3 個のアミノ酸の違いを配列番号 4 2 に対して有し、

- 位置 2においては I が V に変化しており；
- 位置 3においては S が G に変化しており；
- 位置 5においては E が G に変化しており；
- 位置 6においては G が S に変化しており；
- 位置 7においては S が G、N、T、もしくは I に変化しており；
- 位置 8においては T が A、P、I、もしくは S に変化しており；および / または
- 位置 9においては S が I、R、もしくは G に変化している、

アミノ酸配列、

および / または

C D R 3 が、

( a ) 配列番号 4 4 ; ならびに

( b ) 1、2、3、または 4 個のアミノ酸の違いを配列番号 4 4 に対して有し、

- 位置 4においては R が S に変化しており；
- 位置 7においては L が F、M、もしくは W に変化しており；
- 位置 8においては G が D、A、もしくは S に変化しており；
- 位置 9においては S が G、N、もしくは R に変化しており；
- 位置 10においては S が G、N、T、もしくは R に変化しており；
- 位置 12においては D が G、N、E、もしくは V に変化しており；
- 位置 13においては T が N もしくは A に変化しており；
- 位置 14においては Q が H、K、L、もしくは R に変化しており；
- 位置 15においては S が P もしくは T に変化しており；
- 位置 16においては H が N もしくは Y に変化しており；
- 位置 17においては Q が L、R、もしくは H に変化しており；
- 位置 18においては Y が F に変化しており；
- 位置 19においては D が G に変化しており；および / または
- 位置 20においては Y が F もしくは N に変化している、

アミノ酸配列、

からなる群から選ばれる、

請求項 2 に記載のポリペプチド。

【請求項 7】

C D R 1 が配列番号 4 0 であり、C D R 2 が配列番号 4 2 であり、C D R 3 が配列番号 4 4 であり、

好ましくは

I S V D が配列番号 7 または配列番号 3 である、

請求項 2 または 6 に記載のポリペプチド。

【請求項 8】

ポリペプチドが C D 4 0 L に結合し、1 E - 0 7 M および 1 E - 1 3 M の間の、例えば 1 E - 0 8 M および 1 E - 1 2 M の間の、好ましくは多くても 1 E - 0 7 M、好ましくは 1 E - 0 8 M もしくは 1 E - 0 9 M よりも低い、またはさらには 1 E - 1 0 M よりも低い、例えば 5 E - 1 1 M、4 E - 1 1 M、3 E - 1 1 M、2 E - 1 1 M、1 . 7 E - 1 1 M、1 E - 1 1 、またはさらには 5 E - 1 2 M、4 E - 1 2 M、3 E - 1 2 M、1 E - 1 2 M という K D を有し、例えば KinExA によって決定され、

1 E - 0 7 M および 1 E - 1 2 M の間の、例えば 1 E - 0 8 M および 1 E - 1 1 M の間の I C 5 0 を有し、例えば B 細胞増殖アッセイによって決定または B 細胞シグナル伝達アッセイによって決定され、

多くても 1 E - 0 7 M、好ましくは 1 E - 0 8 M、1 E - 0 9 M、または 5 E - 1 0 M、4 E - 1 0 M、3 E - 1 0 M、2 E - 1 0 M、例えば 1 E - 1 0 M という I C 5 0 を有し、

ポリペプチドが C D 4 0 L に結合し、5 E - 0 4 ( s - 1 ) 未満の off - rate を有し、例えば S P R によって決定される、

請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 9】

C D 4 0 L が好ましくはヒト C D 4 0 L、好ましくは配列番号 1 である、

請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 10】

活性の調節が C D 4 0 L の活性に拮抗することであり、

少なくとも 2 0 %、例えば少なくとも 3 0 %、4 0 %、5 0 %、6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 %、9 5 %、またはさらにはより多くの、C D 4 0 への C D 4 0 L の結合をプロックすることであり、これが例えばリガンド競合、B 細胞活性化アッセイ、AlphaScreen、または競合的結合アッセイ、例えば競合 E L I S A もしくは競合 F A C S ) によって決定され、

C D 8 0 および C D 8 6 などの T 細胞共刺激分子ならびに / または I L 1 2 などの免疫刺激性分子の C D 4 0 によって媒介される誘導に拮抗することであり、

例えば T T - I g G アッセイによって決定される B 細胞活性化を阻害することであり、

ジャーカット T 細胞における J N K リン酸化を実質的に誘導しないことであり、

抗 C D 3 抗体によって共刺激されたジャーカット T 細胞による I F N 分泌を実質的に誘導しないことであり、

初代内皮細胞の活性化を実質的に誘導しないことであり、および / または  
ポリペプチドが、例えば血小板活性化アッセイまたは血小板凝集アッセイによって決定される血小板活性化または血小板凝集を実質的に誘導しないことである、

請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 11】

血清アルブミンに結合する I S V D が、本質的に 4 つのフレームワーク領域 ( それぞれ F 1 から F R 4 ) と 3 つの相補性決定領域 ( それぞれ C D R 1 から C D R 3 ) とからなり、

C D R 1 が配列番号 7 4 であり、C D R 2 が配列番号 7 5 であり、C D R 3 が配列番号 7 6 であり、

好ましくは

血清アルブミンに結合する I S V D が、A L B 1 3 5 ( 配列番号 1 5 )、A L B 1 2 9 ( 配列番号 1 3 )、A L B 8 ( 配列番号 1 1 )、A L B 2 3 ( 配列番号 1 2 )、および A L B 1 3 2 ( 配列番号 1 4 ) からなる群から選ばれる、

請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 12】

C 末端延長が C 末端延長 ( X ) n であり、式中、n が 1 から 1 0 、好ましくは 1 から 5 、例えば 1 、2 、3 、4 、または 5 であり ( 好ましくは 1 または 2 、例えば 1 ) ; 各 X が独立して選ばれる ( 好ましくは天然に存在する ) アミノ酸残基であり、好ましくは、アラニン ( A ) 、グリシン ( G ) 、バリン ( V ) 、ロイシン ( L ) 、またはイソロイシン ( I ) からなる群から独立して選ばれる、

請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 13】

ポリペプチドが、少なくとも 8 0 %、9 0 %、9 5 %、または 1 0 0 % の配列同一性を C 0 1 0 0 0 3 3 1 8 ( 配列番号 9 ) または C 0 1 0 0 0 3 3 1 3 ( 配列番号 7 8 ) に対

して有する、

請求項 1 ~ 1 2 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 1 4】

例えば C D 4 0 L / C D 4 0 によって媒介される経路の不適切な活性化が関わる個体の疾患または障害の処置、防止の方法であって、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載のポリペプチドを、疾患または障害の症状を処置または防止するために有効な量で個体に投与することを含む、前記方法。

【請求項 1 5】

疾患または障害が、自己免疫疾患、全身性エリテマトーデス ( S L E ) 、ループス腎炎、免疫性血小板減少性紫斑病 ( I T P ) 、移植拒絶、クローン病、シェーグレン症候群、炎症性腸疾患 ( I B D ) 、大腸炎、喘息 / アレルギー、動脈硬化症、重症筋無力症、多発性硬化症、乾癬、関節リウマチ、強直性脊椎炎、冠動脈性心疾患、1型糖尿病、筋萎縮性側索硬化症 ( A L S ) 、および組換え医薬品、例えば血友病における第 V I I 因子に対する免疫応答からなる群から選ばれる、

請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 6】

医薬としての使用のための、

請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 1 7】

自己免疫疾患、全身性エリテマトーデス ( S L E ) 、ループス腎炎、免疫性血小板減少性紫斑病 ( I T P ) 、移植拒絶、クローン病、シェーグレン症候群、炎症性腸疾患 ( I B D ) 、大腸炎、喘息 / アレルギー、動脈硬化症、重症筋無力症、多発性硬化症、乾癬、関節リウマチ、強直性脊椎炎、冠動脈性心疾患、1型糖尿病、筋萎縮性側索硬化症 ( A L S ) 、および / または組換え医薬品、例えば血友病における第 V I I 因子に対する免疫応答の症状を処置または防止することへの使用のための、

請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 1 8】

ポリペプチドが、ポリペプチド 4 6 B 0 3 ( 配列番号 6 ) 、 2 8 B 0 2 ( 配列番号 3 ) 、 C 0 1 0 0 0 3 2 9 0 ( 配列番号 8 ) 、および C 0 1 0 0 0 3 3 1 8 ( 配列番号 9 ) の少なくとも 1 つの C D 4 0 L への結合を交差ブロックし、ならびに / またはポリペプチド 4 6 B 0 3 ( 配列番号 6 ) 、 2 8 B 0 2 ( 配列番号 3 ) 、 C 0 1 0 0 0 3 2 9 0 ( 配列番号 8 ) 、および C 0 1 0 0 0 3 3 1 8 ( 配列番号 9 ) の少なくとも 1 つによって C D 4 0 L への結合を交差ブロックされる、

請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 1 9】

ポリペプチドが、 C D 4 0 L に特異的に結合する少なくとも 1 つの V H 、 V L 、 d A b 、免疫グロブリン単一可変ドメイン ( I S V D ) を含み、

C D 4 0 L への結合が C D 4 0 L の活性を調節する、

4 6 B 0 3 ( 配列番号 6 ) 、 2 8 B 0 2 ( 配列番号 3 ) 、 C 0 1 0 0 0 3 2 9 0 ( 配列番号 8 ) 、および C 0 1 0 0 0 3 3 1 8 ( 配列番号 9 ) の少なくとも 1 つによる C D 4 0 L への結合を交差ブロックし、ならびに / または 4 6 B 0 3 ( 配列番号 6 ) 、 2 8 B 0 2 ( 配列番号 3 ) 、 C 0 1 0 0 0 3 2 9 0 ( 配列番号 8 ) 、および C 0 1 0 0 0 3 3 1 8 ( 配列番号 9 ) の少なくとも 1 つによって C D 4 0 L への結合を交差ブロックされる、ポリペプチド。