

【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 07K 16/18 (2006.01)

C 12N 15/13 (2006.01)

C 07K 16/46 (2006.01)

A 61K 39/395 (2006.01)

A 61K 47/68 (2017.01)

A 61P 1/04 (2006.01)

A 61P 3/10 (2006.01)

A 61P 11/06 (2006.01)

A 61P 7/04 (2006.01)

A 61P 13/12 (2006.01)

A 61P 29/00 (2006.01)

A 61P 19/02 (2006.01)

A 61P 37/08 (2006.01)

A 61P 37/06 (2006.01)

A 61P 9/10 (2006.01)

A 61P 25/00 (2006.01)

A 61P 21/04 (2006.01)

A 61P 17/06 (2006.01)

C 12P 21/08 (2006.01)

【F I】

C 07K 16/18 Z N A

C 12N 15/13

C 07K 16/46

A 61K 39/395 Y

A 61K 47/68

A 61P 1/04

A 61P 3/10

A 61P 11/06

A 61P 7/04

A 61P 13/12

A 61P 29/00 1 0 1

A 61P 19/02

A 61P 37/08

A 61P 37/06

A 61P 9/10 1 0 1

A 61P 9/10 1 0 3

A 61P 25/00

A 61P 21/04

A 61P 17/06

C 12P 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) とからなり、

(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 1 0 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 63 ; 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 63 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 65 ; 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 65 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 33 であり、C D R 2 が配列番号 35 であり、C D R 3 が配列番号 37 であるか ; または

C D R 1 が配列番号 61 であり、C D R 2 が配列番号 63 であり、C D R 3 が配列番号 65 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 40 ; 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 40 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 42；ならびに

1、2、または 3 個のアミノ酸の違いを配列番号 42 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 44；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 44 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 40 であり、C D R 2 が配列番号 42 であり、C D R 3 が配列番号 44 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 40 L に結合し、1 E - 07 M および 1 E - 13 M の間の、例えば 1 E - 08 M および 1 E - 12 M の間の、好ましくは多くても 1 E - 07 M、好ましくは 1 E - 08 M もしくは 1 E - 09 M よりも低い、またはさらには 1 E - 10 M よりも低い、例えば 5 E - 11 M、4 E - 11 M、3 E - 11 M、2 E - 11 M、1 . 7 E - 11 M、1 E - 11、またはさらには 5 E - 12 M、4 E - 12 M、3 E - 12 M、1 E - 12 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 o f f - r a t e 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 の結合をブ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に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。