

【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26年4月10日(2014.4.10)

【公表番号】特表2013-520176(P2013-520176A)

【公表日】平成25年6月6日(2013.6.6)

【年通号数】公開・登録公報2013-028

【出願番号】特願2012-554096(P2012-554096)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/09	(2006.01)
C 0 7 K	14/47	(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)
A 6 1 K	38/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/02	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 P	17/02	(2006.01)
A 6 1 P	37/06	(2006.01)
A 6 1 P	13/12	(2006.01)
A 6 1 P	17/06	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/00	A
C 0 7 K	14/47	Z N A
C 1 2 N	1/15	
C 1 2 N	1/19	
C 1 2 N	1/21	
C 1 2 N	5/00	1 0 1
C 1 2 P	21/08	
A 6 1 K	37/02	
A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 K	39/395	D
A 6 1 K	39/395	N

【手続補正書】

【提出日】平成26年2月18日(2014.2.18)

【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】

配列番号6との比較での変異体CTLA4を含む第1のドメインと、IgG Fc領域を含む第2のドメインとを含む免疫アドヘシンであって、前記CTL A4変異体は、T51N、A29H、M53Y、L61E、およびK93Qからなる群から選択されるアミノ酸修飾を含み、前記変異体は、B7-1またはB7-2に対する増強された結合を提供し、前記変異体は、T51N/L61E/K93Q、A29H/T51N/L61E/K93Q、A29H/T51N、T51N/M53Y、およびT51N/M53Y/L61Eからなる群から選択される置換の組み合わせを含む、免疫アドヘシン。

【請求項2】

前記変異体は、T51N/L61E/K93Q/M428L/N434SおよびA29H/T51N/L61E/K93Q/M428L/N434Sからなる群から選択される置換の組み合わせを含み、延長された生体内半減期を示す、請求項1に記載の免疫アドヘシン。

【請求項3】

前記変異体 CTLA4タンパク質は、配列番号3_1または配列番号3_2に対応するアミノ酸配列を有する、請求項1に記載の免疫アドヘシン。

【請求項4】

前記免疫アドヘシンは、配列番号3_3、配列番号3_4、配列番号3_7、または配列番号3_8に対応するアミノ酸配列を有する、請求項1に記載の免疫アドヘシン。

【請求項5】

請求項1～4のいずれか1項に記載の免疫アドヘシンをコードする核酸。

【請求項6】

請求項5に記載の核酸を含む宿主細胞。

【請求項7】

T細胞活性化を阻害するための医薬組成物であって、免疫アドヘシンを含み、前記免疫アドヘシンが、配列番号6との比較での変異体CTL A4を含む第1のドメインと、IgG Fc領域を含む第2のドメインとを含み、

前記CTL A4変異体は、T51N、A29H、M53Y、L61E、およびK93Qからなる群から選択されるアミノ酸修飾を含み、

前記CTL A4変異体は、B7-1またはB7-2に対する増強された結合を提供し、B7-1(CD80)および/またはB7-2(CD86)に対する前記CTL A4変異体の結合が配列番号6と比較して増強されており、

前記CTL A4変異体は、T51N/L61E/K93Q、A29H/T51N、T51N/M53Y、およびT51N/M53Y/L61Eからなる群から選択される置換の組み合わせを含む、医薬組成物。

【請求項8】

前記変異体が、T51N/L61E/K93Q/M428L/N434SおよびA29H/T51N/L61E/K93Q/M428L/N434Sからなる群から選択される置換の組み合わせを含み、延長された生体内半減期を示す、請求項7に記載の医薬組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0012

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0012】

追加的態様において、本発明は、変異体ヒトCTLA4を含む第1のドメインと、IgG Fc領域を含む第2のドメインとを含む免疫アドヘシンを提供し、前記第1のドメインは、式：F_x(1～28)-V_b(29)-F_x(30～50)-V_b(51)-F_x(52)-V_b(53)-F_x(54～60)-V_b(61)-F_x(62～92)-V_b(93)-F_x(94～124) [配列番号1] (式中、F_x(1～28)は、配列MHVAQPAVVLASSRGIASFVCYEYASPGK (配列番号1の位置1～28)であり；V_b(29)は、AおよびHからなる群から選択され；F_x(30～50)は、配列TEVRVTVLRLQADSQLVTEVCAA (配列番号1の位置30～50)であり；V_b(51)は、TおよびNからなる群から選択され；F_x(52)は、Yであり；V_b(53)は、MおよびYからなる群から選択され；F_x(54～60)は、配列MGNELT (配列番号1の位置54～60)であり；V_b(61)は、LおよびEからなる群から選択され；F_x(62～92)は、配列DDSICCTGTSMSGNQVNLTIQGLRAMDTGLYIC (配列番号1の位置62～92)であり；V_b(93)は、KおよびQからなる群から選択され；F_x(94～124)は、配列VELMYPPYYYLGIIGNGTQIYVIDPEPCPDSD (配列番号1の位置94～124)である)を有し、前記変異体は、配列番号6と比較して少なくとも1つのアミノ酸修飾を含み、前記変異体は、B7-1、B7-2またはB7-1およびB7-2の両方に対する増加した結合を示す。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0015

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0015】

さらなる態様において、本発明は、変異体ヒトCTLA4を含む第1のドメインと、IgG Fc領域を含む第2のドメインとを含む免疫アドヘシンを提供し、前記第1のドメインは、式：F_x(1～28)-V_b(29)-V_b(30)-V_b(31)-F_x(32)-V_b(33)-F_x(34)-V_b(35)-F_x(36～48)-V_b(49)-F_x(50)-V_b(51)-F_x(52)-V_b(53)-F_x(54～58)-V_b(59)-F_x(60)-V_b(61)-F_x(62)-V_b(63)-V_b(64)-F_x(65～92)-V_b(93)-F_x(94)-V_b(95)-F_x(96)-V_b(97)-V_b(98)-F_x(99～101)-V_b(102)-V_b(103)-V_b(104)-V_b(105)-V_b(106)-F_x(107～124) [配列番号4] (式中、F_x(1～28)は、配列MHVAQPAVVLASSRGIASFVCYEYASPGK (配列番号4の位置1～28)であり；V_b(29)は、A、E、F、H、K、N、QおよびRからなる群から選択され；V_b(30)は、T、HおよびVからなる群から選択され；V_b(31)は、E、D、I、M、TおよびVからなる群から選択され；F_x(32)は、Vであり；V_b(33)は、R、E、F、I、L、M、Q、T、WおよびYからなる群から選択され；F_x(34)は、Vであり；V_b(35)は、T、D、E、F、M、VおよびYからなる群から選択され；F_x(36～48)は、配列VLRLQADSQLVTEVC (配列番号4の位置36～48)であり；V_b(49)は、A、D、E、F、T、WおよびYからなる群から選択され；F_x(50)は、Aであり；V_b(51)は、T、D、E、H、L、N、Q、R、SおよびVからなる群から選択され；F_x(52)は、Yであり；V_b(53)は、M、E、F、H、Q、WおよびYからなる群から選択され；F_x(54～58)は、配列MGNEL (配列番号4の位置54～58)であり；V_b(59)は、T、H、I、L、N、Q、VおよびYからなる群から選択され；F_x(60)は、Fであり；V_b(61)は、L、A、D、E、F、G、H、I、K、M、N、P、Q、R、S、T、V、WおよびYからなる群から選択され；F_x(62)は、Dであり；V_b(63)は、DおよびEからなる群から選択され；V_b(64)は、S、K

、RおよびYからなる群から選択され；F_x(65～92)は、配列ICTGTSSEGNTQVNLTIQGLRAMDTGLYIC(配列番号3の位置65～92)であり；V_b(93)は、K、D、E、F、H、N、Q、R、S、T、V、WおよびYからなる群から選択され；F_x(94)は、Vであり；V_b(95)は、E、D、H、L、QおよびYからなる群から選択され；F_x(96)は、Lであり；V_b(97)は、M、D、F、I、NおよびVからなる群から選択され；V_b(98)は、Y、FおよびWからなる群から選択され；F_x(99～101)は、配列PPPであり；V_b(102)は、Y、FおよびWからなる群から選択され；V_b(103)は、Y、D、E、F、H、N、QおよびWからなる群から選択され；V_b(104)は、L、F、H、M、VおよびYからなる群から選択され；V_b(105)は、G、DおよびEからなる群から選択され；V_b(106)は、I、EおよびYからなる群から選択され；F_x(107～124)は、配列GNGBTQIYVIDPEPCPDSD(配列番号4の位置107～124)である)の式を有し、前記変異体は、配列番号6と比較して少なくとも1つのアミノ酸修飾を含み、前記変異体は、B7-1、B7-2またはB7-1およびB7-2の両方に対する増加した結合を示す。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0016

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0016】

追加的態様において、本発明は、配列番号8を含む免疫アドヘシンを提供し、前記免疫アドヘシンは、配列番号6と比較してアミノ酸修飾を含む。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0017

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0017】

さらなる態様において、本発明は、配列番号6と比較して変異体CTLA4を含む第1のドメインと、IgG Fc領域を含む第2のドメインとを含む免疫アドヘシンを提供し、前記CTLA4変異体は、T51N、A29H、M53Y、L61E、およびK93Qからなる群から選択されるアミノ酸修飾を含み、前記変異体は、B7-1、B7-2、またはB7-1およびB7-2の両方に対する増強された結合を提供する。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0018

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0018】

追加的態様において、本発明は、免疫アドヘシン配列番号6と比較して変異体CTLA4を含む第1のドメインと、IgG Fc領域を含む第2のドメインとを含む免疫アドヘシンを提供し、前記CTLA4変異体は、配列番号6の数を使用した51、53、61および93からなる群から選択される位置にアミノ酸修飾を含み、前記変異体は、B7-1、B7-2、またはB7-1およびB7-2の両方に対する増強された結合を提供する。