

【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 C T L A 4 を含む第 1 のドメインと、I g G F c 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 C T L A 4 変異体は、T 5 1 N、A 2 9 H、M 5 3 Y、L 6 1 E、および K 9 3 Q 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、B 7 - 1 または B 7 - 2 に対する増強された結合を提供し、前記変異体は、T 5 1 N / L 6 1 E / K 9 3 Q、A 2 9 H / T 5 1 N / L 6 1 E / K 9 3 Q、A 2 9 H / T 5 1 N、T 5 1 N / M 5 3 Y、および T 5 1 N / M 5 3 Y / L 6 1 E 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、T 5 1 N / L 6 1 E / K 9 3 Q / M 4 2 8 L / N 4 3 4 S および A 2 9 H / T 5 1 N / L 6 1 E / K 9 3 Q / M 4 2 8 L / N 4 3 4 S 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 C T L A 4 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 C T L A 4 を含む第 1 のドメインと、I g G F c 領域を含む第 2 のドメインとを含み、前記 C T L A 4 変異体は、T 5 1 N、A 2 9 H、M 5 3 Y、L 6 1 E、および K 9 3 Q からなる群から選択されるアミノ酸修飾を含み、前記 C T L A 4 変異体は、B 7 - 1 または B 7 - 2 に対する増強された結合を提供し、B 7 - 1 (C D 8 0) および / または B 7 - 2 (C D 8 6) に対する前記 C T L A 4 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 C T L A 4 変異体は、T 5 1 N / L 6 1 E / K 9 3 Q、A 2 9 H / T 5 1 N / L 6 1 E / K 9 3 Q、A 2 9 H / T 5 1 N、T 5 1 N / M 5 3 Y、および T 5 1 N / M 5 3 Y / L 6 1 E 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、T 5 1 N / L 6 1 E / K 9 3 Q / M 4 2 8 L / N 4 3 4 S および A 2 9 H / T 5 1 N / L 6 1 E / K 9 3 Q / M 4 2 8 L / N 4 3 4 S 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】0 0 1 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 0 1 2 】

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、IgGFc領域を含む第2のドメインとを含む免疫アドヘンシオンを提供し、前記第1のドメインは、式：Fx(1～28)-Vb(29)-Fx(30～50)-Vb(51)-Fx(52)-Vb(53)-Fx(54～60)-Vb(61)-Fx(62～92)-Vb(93)-Fx(94～124)[配列番号1](式中、Fx(1～28)は、配列MHVAQPAVVLAASSRGIASFCVCEYASPGK(配列番号1の位置1～28)であり；Vb(29)は、AおよびHからなる群から選択され；Fx(30～50)は、配列TEVRVTVLRLQADSQVTEVCA(配列番号1の位置30～50)であり；Vb(51)は、TおよびNからなる群から選択され；Fx(52)は、Yであり；Vb(53)は、MおよびYからなる群から選択され；Fx(54～60)は、配列MGNELT(配列番号1の位置54～60)であり；Vb(61)は、LおよびEからなる群から選択され；Fx(62～92)は、配列DDSICTGTSSGNQVNLTIQGLRAMDTGLYIC(配列番号1の位置62～92)であり；Vb(93)は、KおよびQからなる群から選択され；Fx(94～124)は、配列VELMYPPPYLGI GNGTQIYVIDPEPCPDSD(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 】 0 0 1 5

【 補 正 方 法 】 変 更

【 補 正 の 内 容 】

【 0 0 1 5 】

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、IgGFc領域を含む第2のドメインとを含む免疫アドヘンシオンを提供し、前記第1のドメインは、式：Fx(1～28)-Vb(29)-Vb(30)-Vb(31)-Fx(32)-Vb(33)-Fx(34)-Vb(35)-Fx(36～48)-Vb(49)-Fx(50)-Vb(51)-Fx(52)-Vb(53)-Fx(54～58)-Vb(59)-Fx(60)-Vb(61)-Fx(62)-Vb(63)-Vb(64)-Fx(65～92)-Vb(93)-Fx(94)-Vb(95)-Fx(96)-Vb(97)-Vb(98)-Fx(99～101)-Vb(102)-Vb(103)-Vb(104)-Vb(105)-Vb(106)-Fx(107～124)[配列番号4](式中、Fx(1～28)は、配列MHVAQPAVVLAASSRGIASFCVCEYASPGK(配列番号4の位置1～28)であり；Vb(29)は、A、E、F、H、K、N、QおよびRからなる群から選択され；Vb(30)は、T、HおよびVからなる群から選択され；Vb(31)は、E、D、I、M、TおよびVからなる群から選択され；Fx(32)は、Vであり；Vb(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；Fx(34)は、Vであり；Vb(35)は、T、D、E、F、M、VおよびYからなる群から選択され；Fx(36～48)は、配列VLRQADSQVTEVC(配列番号4の位置36～48)であり；Vb(49)は、A、D、E、F、T、WおよびYからなる群から選択され；Fx(50)は、Aであり；Vb(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；Fx(52)は、Yであり；Vb(53)は、M、E、F、H、Q、WおよびYからなる群から選択され；Fx(54～58)は、配列MGNEL(配列番号4の位置54～58)であり；Vb(59)は、T、H、I、L、N、Q、VおよびYからなる群から選択され；Fx(60)は、Fであり；Vb(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；Fx(62)は、Dであり；Vb(63)は、DおよびEからなる群から選択され；Vb(64)は、S、K

、RおよびYからなる群から選択され；F x (6 5 ~ 9 2) は、配列 I C T G T S S G N Q V N L T I Q G L R A M D T G L Y I C (配列番号 3 の位置 6 5 ~ 9 2) であり；V b (9 3) 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 (9 4) は、Vであり；V b (9 5) は、E、D、H、L、QおよびYからなる群から選択され；F x (9 6) は、Lであり；V b (9 7) は、M、D、F、I、NおよびVからなる群から選択され；V b (9 8) は、Y、FおよびWからなる群から選択され；F x (9 9 ~ 1 0 1) は、配列 P P P であり；V b (1 0 2) は、Y、FおよびWからなる群から選択され；V b (1 0 3) 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 (1 0 4) は、L、F、H、M、VおよびYからなる群から選択され；V b (1 0 5) は、G、DおよびEからなる群から選択され；V b (1 0 6) は、I、EおよびYからなる群から選択され；F x (1 0 7 ~ 1 2 4) は、配列 G N G T Q I Y V I D P E P C P D S D (配列番号 4 の位置 1 0 7 ~ 1 2 4) 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、B 7 - 1、B 7 - 2 または B 7 - 1 および B 7 - 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】0 0 1 6

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 1 6】

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】0 0 1 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 1 7】

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 C T L A 4 を含む第 1 のドメインと、I g G F c 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 C T L A 4 変異体は、T 5 1 N、A 2 9 H、M 5 3 Y、L 6 1 E、および K 9 3 Q 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、B 7 - 1、B 7 - 2、または B 7 - 1 および B 7 - 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】0 0 1 8

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 1 8】

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 C T L A 4 を含む第 1 のドメインと、I g G F c 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 C T L A 4 変異体は、配列番号 6 の数を使用した 5 1、5 3、6 1 および 9 3 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、B 7 - 1、B 7 - 2、または B 7 - 1 および B 7 - 2 の両方に対する増強された結合を提供する。