

【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24年10月11日(2012.10.11)

【公開番号】特開2012-95641(P2012-95641A)

【公開日】平成24年5月24日(2012.5.24)

【年通号数】公開・登録公報2012-020

【出願番号】特願2011-160400(P2011-160400)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (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 0 7 K 14/47 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/7088 (2006.01)

A 6 1 P 17/02 (2006.01)

A 6 1 P 7/04 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/00 Z N A 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 0 7 K 14/47

A 6 1 K 37/02

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 P 17/02

A 6 1 P 7/04

【手続補正書】

【提出日】平成24年8月16日(2012.8.16)

【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】

hFVIIまたはhFVIIa(配列番号:2)と比較して、196位、237位および341位からなる群より選択される位置で少なくとも1つのアミノ酸の改変を含む、FVIIまたはFVIIaの変種。

【請求項2】

hFVIIaの変種である、請求項1記載の変種。

【請求項3】

hFVIIまたはhFVIIa(配列番号:2)と比較して、196位の位置で改変を含む、請求項1または2記載の変種。

【請求項4】

改変が置換である、請求項3記載の変種。

【請求項5】

置換がD196KまたはD196Nである、請求項4記載の変種。

【請求項6】

hFVIIまたはhFVIIa（配列番号：2）と比較して、237位の位置で改変を含む、請求項1または2記載の変種。

【請求項7】

改変が置換である、請求項6記載の変種。

【請求項8】

置換がG237Lである、請求項7記載の変種。

【請求項9】

改変が挿入である、請求項6記載の変種。

【請求項10】

挿入が、G237GXX、G237GXXXおよびG237GXXXXからなる群より選択され、Xが任意のアミノ酸残基である、請求項9記載の変種。

【請求項11】

Xが、Ala、Val、Leu、Ile、Gly、SerおよびThrからなる群より選択される、請求項10記載の変種。

【請求項12】

XがAlaである、請求項11記載の変種。

【請求項13】

挿入がG237GAAである、請求項12記載の変種。

【請求項14】

hFVIIまたはhFVIIa（配列番号：2）と比較して、341位の位置で改変を含む、請求項1または2記載の変種。

【請求項15】

改変が置換である、請求項14記載の変種。

【請求項16】

置換がK341Qである、請求項15記載の変種。

【請求項17】

1～10個のさらなるアミノ酸の改変を含む、請求項1～16のいずれか一項記載の変種。

【請求項18】

さらなる改変が置換である、請求項17記載の変種。

【請求項19】

さらなるアミノ酸の置換の少なくとも1つがGlaドメインで行われる、請求項17または18記載の変種。

【請求項20】

P10、K32、D33およびA34からなる群より選択される位置で少なくとも1つのさらなる置換、ならびにA3とF4の間への挿入を含む、請求項19記載の変種。

【請求項21】

K32の位置でさらなる置換を含む、請求項20記載の変種。

【請求項22】

さらなる置換がK32Eである、請求項21記載の変種。

【請求項23】

P10の位置でさらなる置換を含む、請求項19～22のいずれか一項記載の変種。

【請求項24】

さらなる置換がP10Qである、請求項23記載の変種。

【請求項25】

P10+K32+D33+A34でさらなる置換、およびA3とF4の間へのアミノ酸残基の挿入を含む、請求項19～24記載の変種。

【請求項 26】

A3AY+P10Q+K32E+D33F+A34Eの改変を含む、請求項25記載の変種。

【請求項 27】

改変が、6位、7位、14位、16位、19位、20位、25位、26位、29位および35位の残基で行われない、請求項19～26のいずれか一項記載の変種。

【請求項 28】

非ポリペプチド部分への結合基を含む少なくとも1つのアミノ酸残基が、導入または除去されている、請求項1～27のいずれか一項記載の変種。

【請求項 29】

非ポリペプチド部分への結合基を含む少なくとも1つのアミノ酸残基が導入されている、請求項28記載の変種。

【請求項 30】

少なくとも1つの非ポリペプチド部分が、少なくとも1つの結合基に共有結合している、請求項29記載の変種。

【請求項 31】

結合基がグリコシル化部位である、請求項30記載の変種。

【請求項 32】

非ポリペプチド部分が糖部分である、請求項31記載の変種。

【請求項 33】

導入されたグリコシル化部位がインビボグリコシル化部位である、請求項31または32記載の変種。

【請求項 34】

インビボグリコシル化部位がインビボO-グリコシル化部位である、請求項33記載の変種。

【請求項 35】

インビボグリコシル化部位がインビボN-グリコシル化部位である、請求項33記載の変種。

【請求項 36】

インビボN-グリコシル化部位が、（本明細書の実施例1に記載されるように）その側鎖の少なくとも25%が表面に露出しているアミノ酸残基を含む位置に導入される、請求項35記載の変種。

【請求項 37】

インビボN-グリコシル化部位が、（本明細書の実施例1に記載されるように）その側鎖の少なくとも50%が表面に露出しているアミノ酸残基を含む位置に導入される、請求項36記載の変種。

【請求項 38】

インビボN-グリコシル化部位が、

A51N, G58N,

T106N, K109N, G124N, K143N+N145T, A175T, I205S, I205T, V253N, T267N,

T267N+S269T, S314N+K316S, S314N+K316T, R315N+V317S, R315N+V317T,

K316N+G318S, K316N+G318T, G318NおよびD334N

からなる群より選択される少なくとも1つの置換によって導入される、請求項35～37のいずれか一項記載の変種。

【請求項 39】

インビボN-グリコシル化部位が、

A51N, G58N, T106N, K109N,
G124N, K143N+N145T, A175T, I205T, V253N, T267N+S269T, S314N+K316T,
R315N+V317T, K316N+G318T, G318N および D334N

からなる群より選択される少なくとも1つの置換によって導入される、請求項38記載の変種。

【請求項 4 0】

インビボN-グリコシル化部位が、T106N、A175T、I205T、V253NおよびT267N+S269Tからなる群より選択される少なくとも1つの置換によって導入される、請求項39記載の変種。

【請求項 4 1】

1つのインビボN-グリコシル化部位が置換により導入される、請求項35～40のいずれか一項記載の変種。

【請求項 4 2】

2つまたはそれ以上のインビボN-グリコシル化部位が置換により導入される、請求項35～40のいずれか一項記載の変種。

【請求項 4 3】

2つのインビボN-グリコシル化部位が置換により導入される、請求項42記載の変種。

【請求項 4 4】

インビボN-グリコシル化部位が、

A51N+G58N,
 A51N+T106N, A51N+K109N, A51N+G124N, A51N+K143N+N145T, A51N+A175T,
 A51N+I205T, A51N+V253N, A51N+T267N+S269T, A51N+S314N+K316T,
 A51N+R315N+V317T, A51N+K316N+G318T, A51N+G318N, A51N+D334N,
 G58N+T106N, G58N+K109N, G58N+G124N, G58N+K143N+N145T, G58N+A175T,
 G58N+I205T, G58N+V253N, G58N+T267N+S269T, G58N+S314N+K316T,
 G58N+R315N+V317T, G58N+K316N+G318T, G58N+G318N, G58N+D334N,
 T106N+K109N, T106N+G124N, T106N+K143N+N145T, T106N+A175T, T106N+I205T,
 T106N+V253N, T106N+T267N+S269T, T106N+S314N+K316T, T106N+R315N+V317T,
 T106N+K316N+G318T, T106N+G318N, T106N+D334N, K109N+G124N,
 K109N+K143N+N145T, K109N+A175T, K109N+I205T, K109N+V253N,
 K109N+T267N+S269T, K109N+S314N+K316T, K109N+R315N+V317T,
 K109N+K316N+G318T, K109N+G318N, K109N+D334N, G124N+K143N+N145T,
 G124N+A175T, G124N+I205T, G124N+V253N, G124N+T267N+S269T,
 G124N+S314N+K316T, G124N+R315N+V317T, G124N+K316N+G318T, G124N+G318N,
 G124N+D334N, K143N+N145T+A175T, K143N+N145T+I205T, K143N+N145T+V253N,
 K143N+N145T+T267N+S269T, K143N+N145T+S314N+K316T,
 K143N+N145T+R315N+V317T, K143N+N145T+K316N+G318T, K143N+N145T+G318N,
 K143N+N145T+D334N, A175T+I205T, A175T+V253N, A175T+T267N+S269T,
 A175T+S314N+K316T, A175T+R315N+V317T, A175T+K316N+G318T, A175T+G318N,
 A175T+D334N, I205T+V253N, I205T+T267N+S269T, I205T+S314N+K316T,
 I205T+R315N+V317T, I205T+K316N+G318T, I205T+G318N, I205T+D334N,
 V253N+T267N+S269T, V253N+S314N+K316T, V253N+R315N+V317T,
 V253N+K316N+G318T, V253N+G318N, V253N+D334N, T267N+S269T+S314N+K316T,
 T267N+S269T+R315N+V317T, T267N+S269T+K316N+G318T, T267N+S269T+G318N,
 T267N+S269T+D334N, S314N+K316T+R315N+V317T, S314N+K316T+G318N,
 S314N+K316T+D334N, R315N+V317T+K316N+G318T, R315N+V317T+G318N,
 R315N+V317T+D334N および G318N+D334N

からなる群より選択される置換によって導入される、請求項42または43記載の変種。

【請求項 4 5】

インビボN-グリコシル化部位が、

T106N+A175T, T106N+I205T,
 T106N+V253N, T106N+T267N+S269T, A175T+I205T, A175T+V253N,
 A175T+T267N+S269T, I205T+V253N, I205T+T267N+S269T および V253N+T267N+S269T

からなる群より選択される置換によって導入される、請求項44記載の変種。

【請求項 4 6】

インビボN-グリコシル化部位が、T106N+I205T、T106N+V253NおよびI205T+T267N+S269Tからなる群より選択される置換によって導入される、請求項45記載の変種。

【請求項47】

3つまたはそれ以上のインビボN-グリコシル化部位が置換によって導入される、請求項35～40のいずれか一項記載の変種。

【請求項48】

3つのインビボN-グリコシル化部位が置換によって導入される、請求項47記載の変種。

【請求項49】

インビボN-グリコシル化部位が、I205T+V253N+T267N+S269TおよびT106N+I205T+V253Nからなる群より選択される置換によって導入される、請求項47または48記載の変種。

【請求項50】

157位、158位、296位、298位、305位、334位、336位、337位および374位からなる群より選択される位置で少なくとも1つの改変をさらに含む、前記請求項のいずれか一項記載の変種。

【請求項51】

改変が、V158D、E296D、M298Q、L305VおよびK337Aからなる群より選択される少なくとも1つの置換である、請求項50記載の変種。

【請求項52】

置換が、

V158D+E296D+M298Q+L305V+K337A,

V158D+E296D+M298Q+K337A, V158D+E296D+M298Q+L305V,

V158D+E296D+M298Q, M298Q, L305V+K337A, L305V および K337A

からなる群より選択される、請求項51記載の変種。

【請求項53】

L39E, L39Q, L39H, I42R, S43H,

S43Q, K62E, K62R, L65Q, L65S, F71D, F71Y, F71E, F71Q, F71N, E82Q, E82N, E82K および

F275H

からなる群より選択される少なくとも1つの改変をさらに含む、前記請求項のいずれか一項記載の変種。

【請求項54】

活性化型である、前記請求項のいずれか一項記載の変種。

【請求項55】

請求項1～54のいずれか一項記載の変種をコードするヌクレオチド配列。

【請求項56】

請求項55に記載のヌクレオチド配列を含む発現ベクター。

【請求項57】

請求項55記載のヌクレオチド配列、または請求項56記載の発現ベクターを含む、宿主細胞。

【請求項58】

インビボでグリコシル化を行うことができる カルボキシル化細胞である、請求項57記載の宿主細胞。

【請求項59】

請求項1～54のいずれか一項記載の変種、および少なくとも1つの薬学的に許容される担体または賦形剤を含む、組成物。

【請求項60】

薬剤として使用するための、請求項1～54のいずれか一項記載の変種。

【請求項 6 1】

凝血形成が望ましい疾患または障害の治療用の薬剤を製造するための、請求項1～54のいずれか一項記載の変種の使用。

【請求項 6 2】

疾患または障害が、脳出血を含む出血；外傷のような制御できない激しい出血；移植または切除を受ける患者の出血；静脈瘤出血；および血友病からなる群より選択される、請求項61記載の使用。

【請求項 6 3】

疾患または障害が外傷である、請求項62記載の使用。

【請求項 6 4】

疾患または障害が血友病である、請求項62記載の使用。

【請求項 6 5】

請求項1～54のいずれか一項に記載の変種、または請求項59記載の組成物の有効量を、それを必要とする哺乳類に投与する段階を含む、凝血形成が望ましい疾患または障害を有する哺乳類を治療する方法。

【請求項 6 6】

疾患または障害が、脳出血を含む出血；外傷のような制御できない激しい出血；移植または切除を受ける患者の出血；静脈瘤出血；および血友病からなる群より選択される、請求項65記載の方法。

【請求項 6 7】

疾患または障害が外傷である、請求項66記載の方法。

【請求項 6 8】

疾患または障害が血友病である、請求項66記載の方法。