

【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】平成25年7月25日 (2013.7.25)

【公表番号】特表2013-522291 (P2013-522291A)

【公表日】平成25年6月13日 (2013.6.13)

【年通号数】公開・登録公報2013-030

【出願番号】特願2013-500053 (P2013-500053)

【国際特許分類】

C 0 7 K 7/08 (2006.01)

C 1 2 Q 1/02 (2006.01)

C 0 7 K 7/02 (2006.01)

C 1 2 Q 1/37 (2006.01)

A 6 1 K 47/34 (2006.01)

A 6 1 K 47/48 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 47/42 (2006.01)

A 6 1 K 47/36 (2006.01)

A 6 1 K 47/12 (2006.01)

A 6 1 P 7/02 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 K 7/08 Z N A

C 1 2 Q 1/02

C 0 7 K 7/02

C 1 2 Q 1/37

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 47/48

A 6 1 K 37/02

A 6 1 K 47/42

A 6 1 K 47/36

A 6 1 K 47/12

A 6 1 P 7/02

A 6 1 K 45/00

G 0 1 N 33/53 S

【手続補正書】

【提出日】平成25年4月25日 (2013.4.25)

【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】

T F P I に結合するペプチドであって、式 (X I) :

X 4 0 0 1 - Q - X 4 0 0 3 - X 4 0 0 4 - X 4 0 0 5 - X 4 0 0 6 - X 4 0 0 7 - X 4
0 0 8 - X 4 0 0 9 - X 4 0 1 0 - X 4 0 1 1 - X 4 0 1 2 - X 4 0 1 3 - X 4 0 1 4 -
R - X 4 0 1 6 - X 4 0 1 7 - X 4 0 1 8 - X 4 0 1 9 - X 4 0 2 0 (X I)

の構造を含み、式中、

X 4 0 0 1 は、F、L、M、Y、1 N i、T h i、B t a、および D o p a からなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 4 0 0 3 は、C、D、E、M、Q、R、S、T、E d e (O)、および C m c からなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 4 0 0 4 は、A i b、E、G、I、K、L、M、P、R、W、および Y からなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 4 0 0 5 は、a、A、A i b、C、D、d、E、G、H、K、k、M、N、N m g、p、Q、R、N p r o p y l G、a z e、p i p、t i c、o i c、h y p、n m a、N c g、A b g、A p g、t h z、および d t c からなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 4 0 0 6 は、A、C、C (N E M)、D、E、G、H、K、M、N、Q、R、S、V、C i t、C (A c m)、N l e、I、E d e (O)、C m c、E c l、E e a、E e c、E e f、N i f、および E e w からなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 4 0 0 7 は、I、V、T、C h g、P h g、および T l e からなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 4 0 0 8 は、F、H、1 N i、2 N i、P m y、および Y からなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 4 0 0 9 は、A i b、V、C h g、P h g、A b u、C p g、T l e、および L - 2 - アミノ - 4 , 4 , 4 - トリフルオロ酪酸からなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 4 0 1 0 は、A、C、D、d、E、F、H、K、M、N、P、Q、R、S、T、V、W、Y、N m d、および C (N E M) からなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 4 0 1 1 は、A、a、G、p、S a r、c、および h c y からなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 4 0 1 2 は、Y、T y m、P t y、D o p a、および P m y からなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 4 0 1 3 は、C、F、1 N i、T h i、および B t a からなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 4 0 1 4 は、A、A i b、C、C (N E M)、D、E、K、L、M、N、Q、R、T、V、および H c y からなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 4 0 1 6 は、L、H c y、H l e、および A m l からなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 4 0 1 7 は、A、a、A i b、C、c、C h a、D a b、E a g、E e w、H、H a r、H c i、H l e、I、K、L、M、N l e、N v a、O p a、O r n、R、S、D e g、E b c、E c a、E g z、A i c、A p c、および E g t からなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 4 0 1 8 は、A、A i b、H c y、h c y、C、c、L、N l e、M、N、および R からなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 4 0 1 9 は、K、R、および H a r からなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 4 0 2 0 は、K、L、H c y、および A m l からなる群から選択されるアミノ酸であり、

前記ペプチドは、以下の式 (X I I) : X 5 0 0 1 - Q - X 5 0 0 3 - X 5 0 0 4 - X 5 0 0 5 - X 5 0 0 6 - I / V - X 5 0 0 8 - A i b / V - X 5 0 1 0 - G - Y - X 5 0 1 3 - X 5 0 1 4 -

R - L - X 5 0 1 7 - X 5 0 1 8 - K - K / L (X I I)

の構造を含まず、式中、

X 5 0 0 1 は、F、L、M、および Y からなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 5 0 0 3 は、C、D、E、M、Q、R、S、および T からなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 5 0 0 4 は、E、G、I、K、L、M、P、R、W、および Y からなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 5 0 0 5 は、a、A、A i b、C、D、d、E、G、H、K、k、M、N、N m g、Q、R、および p からなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 5 0 0 6 は、A、C、D、E、G、H、K、M、N、Q、R、S、および V からなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 5 0 0 8 は、F、H、および Y からなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 5 0 1 0 は、A、C、D、E、F、H、D、M、N、P、Q、R、S、T、V、W、および Y からなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 5 0 1 3 は、A i b、C、および F からなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 5 0 1 4 は、A、A i b、C、D、E、K、L、M、N、Q、R、T、および V からなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 5 0 1 7 は、A、A i b、C、C h a、D a b、E a g、E e w、H、H a r、H c i、H l e、I、K、L、M、N l e、N v e、O p a、O r n、R、および S からなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 5 0 1 8 は、A、C、L、M、N、および R からなる群から選択されるアミノ酸である、ペプチド。

【請求項 2】

配列番号 4 0 2 4、4 0 3 6 ~ 4 0 4 2、4 0 4 4 ~ 4 0 4 7、4 0 5 5 ~ 4 0 6 0、4 0 6 2 ~ 4 0 6 6、4 0 6 9 ~ 4 0 7 5、4 0 7 8、4 0 8 6 ~ 4 0 9 2、4 0 9 5 ~ 4 0 9 7、4 1 0 0 ~ 4 1 0 2、4 1 0 4、4 1 0 5、4 1 0 7 ~ 4 1 2 7、4 1 2 9 ~ 4 1 3 8、4 1 4 0 ~ 4 1 4 2、4 1 4 4、4 1 4 5、4 1 4 8 ~ 4 1 5 4、4 1 5 6 ~ 4 1 6 0、4 1 6 2、4 1 6 5 ~ 4 1 7 0、4 1 7 3 ~ 4 1 9 5、4 2 0 0 ~ 4 2 0 4、4 2 0 6、4 2 0 8 ~ 4 2 1 4、4 2 1 7 ~ 4 2 2 5、4 2 2 8、4 2 3 0、4 2 3 1 および 4 2 3 8 からなる群から選択されるアミノ酸配列からなる、請求項 1 に記載のペプチド。

【請求項 3】

配列番号 1 2 9 4 ~ 1 3 3 6、4 0 0 2、4 0 1 3、4 0 2 1、4 0 2 3、4 0 2 5 ~ 4 0 3 5、4 0 4 3、4 0 4 8 ~ 4 0 5 4、4 0 6 1、4 0 6 7、4 0 6 8、4 0 7 6、4 0 7 7、4 0 7 9 ~ 4 0 8 5、4 0 9 3、4 0 9 4、4 0 9 8、4 0 9 9、4 1 0 3、4 1 0 6、4 1 2 8、4 1 3 9、4 1 4 3、4 1 4 6、4 1 4 7、4 1 5 5、4 1 6 1、4 1 6 3、4 1 6 4、4 1 7 1、4 1 7 2、4 1 9 6 ~ 4 1 9 9、4 2 0 5、4 2 0 7、4 2 1 5、4 2 1 6、4 2 2 6、4 2 2 7、4 2 2 9、4 2 3 2、4 2 3 3 および 4 2 3 9 からなる群から選択されるアミノ酸配列からなる、ペプチド。

【請求項 4】

血液凝固障害に罹患しているかまたは血液凝固障害に罹患する危険性のある対象の治療のための組成物であって、請求項 1 に記載のペプチドを含む、組成物。

【請求項 5】

血液凝固障害に罹患しているかまたは血液凝固障害に罹患する危険性のある対象の治療のための組成物であって、請求項 3 に記載のペプチドを含む、組成物。

【請求項 6】

血液凝固障害に罹患しているかまたは血液凝固障害に罹患する危険性のある対象の治療のための組成物であって、請求項 2 に記載のペプチドを含む、組成物。

【請求項 7】

X 4 0 0 1 は、F、Y、1 N i、B t a、および D o p a からなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 4 0 0 3 は、D、E、および S からなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 4 0 0 4 は、K であり、

X 4 0 0 5 は、p、N m g、N p r o p y l G、a z e、p i p、t i c、o i c、および h y p からなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 4 0 0 6 は、C、E、K、R、S、V、C (A c m)、N l e、C (N E M)、I、および C i t からなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 4 0 0 7 は、V または T l e であり、

X 4 0 0 8 は、H、1 N i、2 N i、および P m y からなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 4 0 0 9 は、V、A b u、および T l e からなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 4 0 1 0 は、D、P、C、および T からなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 4 0 1 1 は、G、a、c、h c y、および S a r からなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 4 0 1 2 は、Y であり、

X 4 0 1 3 は、F、1 N i、および B t a からなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 4 0 1 4 は、A i b、C、E、および H c y からなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 4 0 1 6 は、L、A m l、H l e、および H c y からなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 4 0 1 7 は、A、A i b、C、c、A i c、E c a、および D e g からなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 4 0 1 8 は、A、A i b、C、c、L、および H c y からなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 4 0 1 9 は、K であり、

X 4 0 2 0 は、L、A m l、および H c y からなる群から選択されるアミノ酸である、請求項 1 に記載のペプチド。

【請求項 8】

X 4 0 0 1 に結合し、F A M - T t d s、P E、P a l m、2 - フェニルアセチル、3 - フェニルプロピオニル、2 - (ナフタ - 2 - イル) アセチル、ヘキサノイル、2 - メチルプロピオニル、3 - メチルブタノイル、2 - ナフチルスルホニル、および 1 - ナフチルスルホニルからなる群から選択される N 末端アミノ酸 (複数を含む) および / または部分をさらに含む、請求項 1 に記載のペプチド。

【請求項 9】

X 4 0 2 0 に結合した X 4 0 2 1 をさらに含み、X 4 0 2 1 は、C、c、C (N E M)、K (T t d s - マレイミドプロピオニル (E t S H))、F A 1 9 2 0 5、F A 1 9 2 0 4、F A 1 9 2 0 3、F A 0 3 2 0 2、K (T d t s - マレイミド)、K (A O A)、および C e a からなる群から選択される C 末端アミノ酸 (複数を含む) および / または部分を含む、請求項 1 に記載のペプチド。

【請求項 10】

X 4 0 2 0 に結合した X 4 0 2 1 をさらに含み、X 4 0 2 1 は、C、c、C (N E M)、K (T t d s - マレイミドプロピオニル (E t S H))、F A 1 9 2 0 5、F A 1 9 2 0 4、F A 1 9 2 0 3、F A 0 3 2 0 2、K (T d t s - マレイミド)、K (A O A)、および C e a からなる群から選択される C 末端アミノ酸 (複数を含む) および / または部分を含む、請求項 8 に記載のペプチド。

【請求項 11】

環状構造を含む、請求項 1 に記載のペプチド。

【請求項 12】

前記環状構造が、X 4 0 1 8 と X 4 0 2 1 との間に形成される、請求項 11 に記載のペプチド。

【請求項 13】

(a) X 4 0 1 8 は、C または c であり、(b) X 4 0 2 1 は、C e a である、請求項 12 に記載のペプチド。

【請求項 14】

前記環状構造が、X4011とX4014との間に形成される、請求項11に記載のペプチド。

【請求項 15】

(a) X4011は、cまたはhcyであり、(b) X4014は、CまたはHcyである、請求項14に記載のペプチド。

【請求項 16】

分子内ジスルフィド結合を含む、請求項1に記載のペプチド。

【請求項 17】

前記ペプチドのIC₅₀は、250nM未満である、請求項1に記載のペプチド。

【請求項 18】

前記ペプチドのIC₅₀は、50nM未満である、請求項1に記載のペプチド。

【請求項 19】

前記ペプチドのIC₅₀は、10nM未満である、請求項1に記載のペプチド。

【請求項 20】

TFPI活性を阻害し、10μM未満の解離定数でTFPI1-アルファに結合する、請求項1に記載のペプチド。

【請求項 21】

ポリエチレングリコール(PEG)部分に結合した、請求項1に記載のペプチド。

【請求項 22】

ポリエチレングリコール(PEG)部分、ヒト血清アルブミン(HSA)、抗体もしくはその断片、ヒドロキシエチルデンブロン、プロリン-アラニン-セリン多量体(PAS化)、C12~C18脂肪酸、またはポリシアル酸に結合した、請求項2に記載のペプチド。

【請求項 23】

ポリエチレングリコール(PEG)部分、ヒト血清アルブミン(HSA)、抗体もしくはその断片、ヒドロキシエチルデンブロン、プロリン-アラニン-セリン多量体(PAS化)、C12~C18脂肪酸、またはポリシアル酸に結合した、請求項3に記載のペプチド。

【請求項 24】

請求項1に記載の2つ以上のペプチドのホモ二量体またはホモ多量体を含む、TFPI結合性ペプチド。

【請求項 25】

請求項2に記載の2つ以上のペプチドのホモ二量体またはホモ多量体を含む、TFPI結合性ペプチド。

【請求項 26】

請求項3に記載の2つ以上のペプチドのホモ二量体またはホモ多量体を含む、TFPI結合性ペプチド。

【請求項 27】

請求項1に記載の2つ以上のペプチドのヘテロ二量体またはヘテロ多量体を含む、TFPI結合性ペプチド。

【請求項 28】

請求項2に記載の2つ以上のペプチドのヘテロ二量体またはヘテロ多量体を含む、TFPI結合性ペプチド。

【請求項 29】

請求項3に記載の2つ以上のペプチドのヘテロ二量体またはヘテロ多量体を含む、TFPI結合性ペプチド。

【請求項 30】

血液凝固障害に罹患しているかまたは血液凝固障害に罹患する危険性のある対象の治療のための組成物であって、請求項24に記載のペプチドを含む、組成物。

【請求項 31】

血液凝固障害に罹患しているかまたは血液凝固障害に罹患する危険性のある対象の治療のための組成物であって、請求項 27 に記載のペプチドを含む、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】0118

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0118】

項 93 . 選択されたサブセットのアミノ酸は、Ala27、Phe28、Lys29、Ala30、Asp31、Asp32、Lys36、Ala37、Ile38、Phe44、Ile46、Phe47、およびIle55を含む、項 91 に記載のコンピュータ記憶媒体。

本発明の好ましい実施形態では、例えば以下が提供される：

(項目 1)

T F P I に結合するペプチドであって、式 (X I) :

X 4 0 0 1 - Q - X 4 0 0 3 - X 4 0 0 4 - X 4 0 0 5 - X 4 0 0 6 - X 4 0 0 7 - X 4 0 0 8 - X 4 0 0 9 - X 4 0 1 0 - X 4 0 1 1 - X 4 0 1 2 - X 4 0 1 3 - X 4 0 1 4 - R - X 4 0 1 6 - X 4 0 1 7 - X 4 0 1 8 - X 4 0 1 9 - X 4 0 2 0 (X I)

の構造を有し、式中、

X 4 0 0 1 は、F、L、M、Y、1Ni、Thi、Bta、およびDopaからなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 4 0 0 3 は、C、D、E、M、Q、R、S、T、Ede(O)、およびCmcからなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 4 0 0 4 は、Aib、E、G、I、K、L、M、P、R、W、およびYからなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 4 0 0 5 は、a、A、Aib、C、D、d、E、G、H、K、k、M、N、Nm g、p、Q、R、NpropylG、aze、pip、tic、oic、hyp、nma、Ncg、Abg、Ap g、thz、およびdtcからなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 4 0 0 6 は、A、C、C(NEM)、D、E、G、H、K、M、N、Q、R、S、V、Cit、C(Acm)、Nle、I、Ede(O)、Cmc、Ecl、Eea、Eec、Eef、Nif、およびEewからなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 4 0 0 7 は、I、V、T、Chg、Phg、およびTleからなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 4 0 0 8 は、F、H、1Ni、2Ni、Pmy、およびYからなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 4 0 0 9 は、Aib、V、Chg、Phg、Abu、Cpg、Tle、およびL-2-アミノ-4,4,4-トリフルオロ酪酸からなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 4 0 1 0 は、A、C、D、d、E、F、H、K、M、N、P、Q、R、S、T、V、W、Y、Nmd、およびC(NEM)からなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 4 0 1 1 は、A、a、G、p、Sar、c、およびhcyからなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 4 0 1 2 は、Y、Tym、Pty、Dopa、およびPmyからなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 4 0 1 3 は、C、F、1Ni、Thi、およびBtaからなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 4 0 1 4 は、A、Aib、C、C(NEM)、D、E、K、L、M、N、Q、R、T、V、およびHcyからなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 4 0 1 6 は、L、H c y、H l e、およびA m l かなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 4 0 1 7 は、A、a、A i b、C、c、C h a、D a b、E a g、E e w、H、H a r、H c i、H l e、I、K、L、M、N l e、N v a、O p a、O r n、R、S、D e g、E b c、E c a、E g z、A i c、A p c、およびE g t かなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 4 0 1 8 は、A、A i b、H c y、h c y、C、c、L、N l e、M、N、およびR かなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 4 0 1 9 は、K、R、およびH a r かなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 4 0 2 0 は、K、L、H c y、およびA m l かなる群から選択されるアミノ酸であり、

以下の式 (X I I) : X 5 0 0 1 - Q - X 5 0 0 3 - X 5 0 0 4 - X 5 0 0 5 - X 5 0 0 6 - I / V - X 5 0 0 8 - A i b / V - X 5 0 1 0 - G - Y - X 5 0 1 3 - X 5 0 1 4 - R - L - X 5 0 1 7 - X 5 0 1 8 - K - K / L (X I I)

の構造を有さず、式中、

X 5 0 0 1 は、F、L、M、およびY かなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 5 0 0 3 は、C、D、E、M、Q、R、S、およびT かなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 5 0 0 4 は、E、G、I、K、L、M、P、R、W、およびY かなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 5 0 0 5 は、a、A、A i b、C、D、d、E、G、H、K、k、M、N、N m g、Q、R、およびp かなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 5 0 0 6 は、A、C、D、E、G、H、K、M、N、Q、R、S、およびV かなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 5 0 0 8 は、F、H、およびY かなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 5 0 1 0 は、A、C、D、E、F、H、D、M、N、P、Q、R、S、T、V、W、およびY かなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 5 0 1 3 は、A i b、C、およびF かなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 5 0 1 4 は、A、A i b、C、D、E、K、L、M、N、Q、R、T、およびV かなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 5 0 1 7 は、A、A i b、C、C h a、D a b、E a g、E e w、H、H a r、H c i、H l e、I、K、L、M、N l e、N v e、O p a、O r n、R、およびS かなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 5 0 1 8 は、A、C、L、M、N、およびR かなる群から選択されるアミノ酸である、ペプチド。

(項目 2)

X 4 0 0 1 は、F、Y、1 N i、B t a、およびD o p a かなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 4 0 0 3 は、D、E、およびS かなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 4 0 0 4 は、K であり、

X 4 0 0 5 は、p、N m g、N p r o p y l G、a z e、p i p、t i c、o i c、およびh y p かなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 4 0 0 6 は、C、E、K、R、S、V、C (A c m)、N l e、C (N E M)、I、およびC i t かなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 4 0 0 7 は、V またはT l e であり、

X 4 0 0 8 は、H、1 N i、2 N i、およびP m y かなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 4 0 0 9 は、V、A b u、およびT l e かなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 4 0 1 0 は、D、P、C、およびT かなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 4 0 1 1 は、G、a、c、h c y、およびS a r からの群から選択されるアミノ酸であり、

X 4 0 1 2 は、Yであり、

X 4 0 1 3 は、F、1 N i、およびB t a からの群から選択されるアミノ酸であり、

X 4 0 1 4 は、A i b、C、E、およびH c y からの群から選択されるアミノ酸であり、

X 4 0 1 6 は、L、A m l、H l e、およびH c y からの群から選択されるアミノ酸であり、

X 4 0 1 7 は、A、A i b、C、c、A i c、E c a、およびD e g からの群から選択されるアミノ酸であり、

X 4 0 1 8 は、A、A i b、C、c、L、およびH c y からの群から選択されるアミノ酸であり、

X 4 0 1 9 は、Kであり、

X 4 0 2 0 は、L、A m l、およびH c y からの群から選択されるアミノ酸である、項目 1 に記載のペプチド。

(項目 3)

X 4 0 0 1 に結合し、F A M - T t d s、P E、P a l m、2 - フェニルアセチル、3 - フェニルプロピオニル、2 - (ナフタ - 2 - イル) アセチル、ヘキサノイル、2 - メチルプロピオニル、3 - メチルブタノイル、2 - ナフチルスルホニル、および 1 - ナフチルスルホニルからの群から選択されるN末端アミノ酸(複数を含む)および/または部分をさらに含む、項目 1 に記載のペプチド。

(項目 4)

X 4 0 2 0 に結合したX 4 0 2 1をさらに含み、X 4 0 2 1は、C、c、C (N E M)、K (T t d s - マレイミドプロピオニル (E t S H))、F A 1 9 2 0 5、F A 1 9 2 0 4、F A 1 9 2 0 3、F A 0 3 2 0 2、K (T d t s - マレイミド)、K (A O A)、およびC e a からの群から選択されるC末端アミノ酸(複数を含む)および/または部分を含む、項目 1 に記載のペプチド。

(項目 5)

X 4 0 2 0 に結合したX 4 0 2 1をさらに含み、X 4 0 2 1は、C、c、C (N E M)、K (T t d s - マレイミドプロピオニル (E t S H))、F A 1 9 2 0 5、F A 1 9 2 0 4、F A 1 9 2 0 3、F A 0 3 2 0 2、K (T d t s - マレイミド)、K (A O A)、およびC e a からの群から選択されるC末端アミノ酸(複数を含む)および/または部分を含む、項目 3 に記載のペプチド。

(項目 6)

環状構造を有する、項目 1 から 5 のいずれか一項に記載のペプチド。

(項目 7)

前記環状構造が、X 4 0 1 8 とX 4 0 2 1 との間に形成される、項目 6 に記載のペプチド。

(項目 8)

(a) X 4 0 1 8 は、Cまたはcであり、(b) X 4 0 2 1 は、C e a である、項目 7 に記載のペプチド。

(項目 9)

前記環状構造が、X 4 0 1 1 とX 4 0 1 4 との間に形成される、項目 6 に記載のペプチド。

(項目 1 0)

(a) X 4 0 1 1 は、cまたはh c y であり、(b) X 4 0 1 4 は、CまたはH c y である、項目 9 に記載のペプチド。

(項目 1 1)

分子内ジスルフィド結合を含む、項目 1 から 5 のいずれか一項に記載のペプチド。

(項目 1 2)

前記ペプチドの IC_{50} は、 1000 nM 未満である、項目 1 から 5 のいずれか一項に記載のペプチド。

(項目 1 3)

前記ペプチドの IC_{50} は、 250 nM 未満である、項目 1 から 5 のいずれか一項に記載のペプチド。

(項目 1 4)

前記ペプチドの IC_{50} は、 50 nM 未満である、項目 1 から 5 のいずれか一項に記載のペプチド。

(項目 1 5)

前記ペプチドの IC_{50} は、 10 nM 未満である、項目 1 から 5 のいずれか一項に記載のペプチド。

(項目 1 6)

配列番号 4022、4024、4032、4036～4047、4049～4078、4086～4097、4100～4127、4129～4170、4173～4195、4200～4214、4217～4225、4228、4230、4231、4238、および 4239 からなる群から選択されるアミノ酸配列からなる、ペプチド。

(項目 1 7)

配列番号 1294～1336、4002、4013、4021、4023、4025～4031、4033～4035、4048、4079～4085、4098、4099、4128、4171、4172、4196～4199、4215、4216、4226、4277、4229、4232、および 4233 からなる群から選択されるアミノ酸配列からなる、ペプチド。

(項目 1 8)

項目 1～5、16、または 17 のいずれか一項に記載の 2 つ以上のペプチドのホモ二量体またはホモ多量体を含む、TFPI 結合性ペプチド。

(項目 1 9)

項目 1～5、16、または 17 のいずれか一項に記載の 2 つ以上のペプチドのヘテロ二量体またはヘテロ多量体を含む、TFPI 結合性ペプチド。

(項目 2 0)

TFPI 活性を阻害し、 $10\text{ }\mu\text{M}$ 未満の解離定数で TFPI 1 - アルファに結合する、項目 1～5、16、または 17 のいずれか一項に記載のペプチド。

(項目 2 1)

ポリエチレングリコール (PEG) 部分に結合した、項目 1～5、16、または 17 のいずれか一項に記載のペプチド。

(項目 2 2)

ヒト血清アルブミン (HSA)、抗体もしくはその断片、ヒドロキシエチルデンプン、プロリン - アラニン - セリン多量体 (PAS 化)、C12～C18 脂肪酸、またはポリシアル酸に結合した、項目 1～5、16、または 17 のいずれか一項に記載のペプチド。

(項目 2 3)

感光剤、染料、蛍光染料、放射性核種、放射性核種含有複合体、酵素、毒素、抗体またはその断片、および細胞毒性薬からなる群から選択される部分に結合した、項目 1～5、16、または 17 のいずれか一項に記載のペプチド。

(項目 2 4)

対象の治療のための方法における使用のための、項目 1～5、16、または 17 のいずれか一項に記載のペプチド。

(項目 2 5)

前記方法は、血液凝固障害の治療のための方法である、項目 2 4 に記載のペプチド。

(項目 2 6)

医薬の製造のための、項目 1～5、16、または 17 のいずれか一項に記載のペプチド

の使用。

(項目 27)

血液凝固障害の治療のための医薬の製造のための、項目 1～5、16、または17のいずれか一項に記載のペプチドの使用。

(項目 28)

項目 1～5、16、または17のいずれか一項に記載のペプチドと、薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物。

(項目 29)

薬学的に効果的な薬剤をさらに含む、項目 28 に記載の薬学的組成物。

(項目 30)

血液凝固障害を治療する方法における使用のための、項目 28 に記載の薬学的組成物。

(項目 31)

T F P I を示す細胞を標的とするための方法であって、前記細胞を、項目 1～5、16、または17のいずれか一項に記載のペプチドに接触させることを含む、方法。

(項目 32)

前記細胞は、哺乳動物内にあり、前記細胞を接触させることは、前記ペプチドを前記哺乳動物に投与することを含む、項目 31 に記載の方法。

(項目 33)

前記細胞上に示される T F P I に結合するペプチドを検出することをさらに含む、項目 31 に記載の方法。

(項目 34)

前記ペプチドに結合し、染料、蛍光染料、放射性核種、放射性核種含有複合体、酵素、毒素、抗体、および細胞毒性薬からなる群から選択される部分を検出することにより、ペプチド - T F P I 結合が検出される、項目 33 に記載の方法。

(項目 35)

前記ペプチドまたは前記ペプチドに結合した部分と複合化した相互作用パートナーを検出することにより、ペプチド - T F P I 結合が検出される、項目 33 に記載の方法。

(項目 36)

前記相互作用パートナーは、抗体またはその断片、アンチカリン、アプタマー、ストレプトアビジン、アビジン、ニュートラアビジン、およびスピーゲルマーからなる群から選択される、項目 35 に記載の方法。

(項目 37)

前記相互作用パートナーは、検出部分を含む、項目 35 に記載の方法。

(項目 38)

前記検出部分は、染料、蛍光染料、放射性核種、放射性核種含有複合体、および酵素からなる群から選択される、項目 37 に記載の方法。

(項目 39)

疾患に罹患している、または疾患に罹患する危険性のある対象を治療するための方法であって、項目 1～5、16、または17のいずれか一項に記載のペプチドを前記対象に投与することを含み、前記ペプチドは治療薬剤に結合している、方法。

(項目 40)

前記疾患は、血液凝固障害である、項目 39 に記載の方法。

(項目 41)

疾患に罹患している、または疾患に罹患する危険性のある対象を治療するための方法であって、項目 1～5、16、または17のいずれか一項に記載のペプチドを前記対象に投与することと、(a) ペプチドに結合し、かつ (b) 治療薬剤であるかまたは治療薬剤に結合している相互作用パートナーを前記対象に投与することと、を含む、方法。

(項目 42)

前記治療薬剤は、感光剤、放射性核種、放射性核種含有複合体、酵素、毒素、抗体またはその断片、および細胞毒性薬からなる群から選択される、項目 41 に記載の方法。

(項目 4 3)

前記疾患は、血液凝固障害である、項目 4 2 に記載の方法。

(項目 4 4)

前記相互作用パートナーは、抗体またはその断片、アンチカリン、アプタマー、ストレプトアビジン、アビジン、ニュートラアビジン、およびスピーゲルマーからなる群から選択される、項目 4 1 に記載の方法。

(項目 4 5)

前記治療薬剤は、感光剤、放射性核種、放射性核種含有複合体、酵素、毒素、抗体またはその断片、および細胞毒性薬からなる群から選択される、項目 4 4 に記載の方法。

(項目 4 6)

前記疾患は、血液凝固障害である、項目 4 1 に記載の方法。

(項目 4 7)

疾患に罹患している、または疾患に罹患する危険性のある対象を診断するための方法であって、

(a) 検出可能部分に結合した項目 1 ~ 5、1 6、または 1 7 のいずれか一項に記載のペプチドを前記対象に投与することと、

(b) 前記検出可能部分を検出することと、を含む、方法。

(項目 4 8)

前記検出可能部分は、染料、蛍光染料、放射性核種、放射性核種含有複合体、酵素、および抗体またはその断片からなる群から選択される、項目 4 7 に記載の方法。

(項目 4 9)

前記疾患は、血液凝固障害である、項目 4 7 に記載の方法。

(項目 5 0)

疾患に罹患している、または疾患に罹患する危険性のある対象を診断するための方法であって、

(a) 項目 1 ~ 5、1 6、または 1 7 のいずれか一項に記載のペプチドを前記対象に投与することと、

(b) 検出可能部分に結合した相互作用パートナーを前記対象に投与することと、

(c) 前記検出可能部分を検出することと、を含む、方法。

(項目 5 1)

前記相互作用パートナーは、抗体またはその断片、アンチカリン、アプタマー、ストレプトアビジン、アビジン、ニュートラアビジン、およびスピーゲルマーからなる群から選択される、項目 5 0 に記載の方法。

(項目 5 2)

前記検出可能部分は、染料、蛍光染料、放射性核種、放射性核種含有複合体、酵素、および抗体またはその断片からなる群から選択される、項目 5 0 に記載の方法。

(項目 5 3)

前記疾患は、血液凝固障害である、項目 5 0 に記載の方法。

(項目 5 4)

T F P I を精製するための方法であって、

a) T F P I と項目 1 ~ 5、1 6、または 1 7 のいずれか一項に記載のペプチドとの間で複合体を形成させるのに適切な条件下で、T F P I を含有する試料を前記ペプチドに接触させることと、

b) 前記試料から前記複合体を除去することと、随意に、

c) 前記複合体を解離して T F P I を放出することと、を含む方法。

(項目 5 5)

前記ペプチドは、支持体に固定される、項目 5 4 に記載の方法。

(項目 5 6)

前記ペプチドは、クロマトグラフィー固定相に固定され、ステップ (c) は、固定されたペプチドに結合した T F P I を溶出することを含む、項目 5 5 に記載の方法。

(項目 5 7)

T F P I は、親和性クロマトグラフィーにより精製される、項目 5 6 に記載の方法。

(項目 5 8)

T F P I 結合性化合物を識別するための方法であって、

(a) K D 1 - T F P I 結合性ペプチド複合体の形成を可能にする条件下で、T F P I K u n i t z ドメイン 1 (K D 1) を含むペプチドを、項目 1 ~ 5 、1 6 、または 1 7 のいずれか一項に記載の T F P I 結合性ペプチドおよび試験化合物と接触させることと、

(b) ステップ (a) において形成された K D 1 - T F P I 結合性ペプチド複合体を測定することと、

(c) 前記試験化合物の存在下で形成された K D 1 - T F P I 結合性ペプチド複合体の数を、前記試験化合物の非存在下で形成された K D 1 - T F P I 結合性ペプチド複合体の数と比較することと、を含み、

前記試験化合物の非存在下で形成された K D 1 - T F P I 結合性ペプチド複合体の数と比較した、前記試験化合物の存在下で形成された K D 1 - T F P I 結合性ペプチド複合体の数の低減は、前記試験化合物が T F P I 結合性化合物であることを示す、方法。

(項目 5 9)

前記 T F P I 結合性ペプチドは、シグナルを生成する標識を含み、ステップ (b) は、K D 1 - T F P I 結合性ペプチド複合体により生成されたシグナルを測定することを含み、ステップ (c) は、ステップ (b) において測定されたシグナルを、前記試験化合物の非存在下で形成された K D 1 - T F P I 結合性ペプチド複合体により生成されたシグナルと比較することを含み、

前記試験化合物の非存在下で形成された K D 1 - T F P I 結合性ペプチド複合体により生成されたシグナルと比較した、前記試験化合物の存在下で形成された K D 1 - T F P I 結合性ペプチド複合体により生成されたシグナルの低減は、前記試験化合物が T F P I 結合性化合物であることを示す、項目 5 8 に記載の方法。

(項目 6 0)

ステップ (a) は、

(a 1) K D 1 - ペプチド複合体の形成を可能にする条件下で、K D 1 を含む前記ペプチドを前記 T F P I 結合性ペプチドと接触させることと、

(a 2) ステップ (a 1) において形成された K D 1 - T F P I 結合性ペプチド複合体を、前記試験化合物と接触させることと、を含む、項目 5 8 または項目 5 9 に記載の方法。

(項目 6 1)

T F P I 結合性化合物を識別するための方法であって、(a) T F P I K u n i t z ドメイン 1 (K D 1) を含むペプチドを、試験化合物と接触させることと、(b) ヒト T F P I 残基 P h e 2 8 、L y s 2 9 、A l a 3 0 、A s p 3 2 、I l e 4 6 、P h e 4 7 、および I l e 5 5 に対応する K D 1 アミノ酸残基により画定される T F P I 結合部位に対する、前記試験化合物の結合を検出することと、を含む方法。

(項目 6 2)

前記結合部位は、ヒト T F P I 残基 A l a 2 7 、P h e 2 8 、L y s 2 9 、A l a 3 0 、A s p 3 1 、A s p 3 2 、L y s 3 6 、I l e 3 8 、I l e 4 6 、P h e 4 7 、および I l e 5 5 に対応するアミノ酸残基により画定される、項目 6 1 に記載の方法。

(項目 6 3)

前記結合部位は、ヒト T F P I 残基 A l a 2 7 、P h e 2 8 、L y s 2 9 、A l a 3 0 、A s p 3 1 、A s p 3 2 、L y s 3 6 、A l a 3 7 、I l e 3 8 、P h e 4 4 、I l e 4 6 、P h e 4 7 、および I l e 5 5 に対応するアミノ酸残基により画定される、項目 6 2 に記載の方法。

(項目 6 4)

ステップ (b) は、前記 T F P I 結合部位内の核磁気共鳴 (N M R) 化学シフトの存在

または非存在を決定することを含む、項目 6 1 ~ 6 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 5)

ステップ (a) は、F V I I a に対する K D 1 の結合を可能にする条件下、試験化合物の存在下で、T F P I K D 1 を含む前記ペプチドを、F V I I a と接触させることを含み、ステップ (b) は、ステップ (a) における K D 1 - F V I I a 結合を、前記試験化合物の非存在下での K D 1 - F V I I a 結合と比較することを含み、

前記試験化合物の非存在下での K D 1 - F V I I a 結合と比較した、前記試験化合物の存在下での K D 1 - F V I I a 結合の低減は、前記試験化合物が T F P I 結合性化合物であることを示す、項目 6 1 ~ 6 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 6)

前記 T F P I 結合部位に対する前記試験化合物の結合は、酵素的分析を使用して検出される、項目 6 5 に記載の方法。

(項目 6 7)

ステップ (a) は、F X a に対する K D 1 の結合を可能にする条件下、試験化合物の存在下で、T F P I K D 1 を含む前記ペプチドを、F X a と接触させることを含み、ステップ (b) は、ステップ (a) における K D 1 - F X a 結合を、前記試験化合物の非存在下での K D 1 - F X a 結合と比較することを含み、

前記試験化合物の非存在下での K D 1 - F X a 結合と比較した、前記試験化合物の存在下での K D 1 - F X a 結合の低減は、前記試験化合物が T F P I 結合性化合物であることを示す、項目 6 1 ~ 6 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 8)

前記 T F P I 結合部位に対する前記試験化合物の結合は、酵素的分析を使用して検出される、項目 6 7 に記載の方法。

(項目 6 9)

T F P I K D 1 を含む前記ペプチドは、K u n i t z ドメイン 2 (K D 2) をさらに含み、ステップ (a) は、F X a に対する K D 2 の結合を可能にする条件下、試験化合物の存在下で、T F P I K D 1 および T F P I K D 2 を含む前記ペプチドを、F X a と接触させることを含み、ステップ (b) は、ステップ (a) における K D 2 - F X a 結合を、前記試験化合物の非存在下での K D 2 - F X a 結合と比較することを含み、

前記試験化合物の非存在下での K D 2 - F X a 結合と比較した、前記試験化合物の存在下での K D 2 - F X a 結合の低減は、前記試験化合物が T F P I 結合性化合物であることを示す、項目 6 1 ~ 6 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 7 0)

前記 T F P I 結合部位に対する前記試験化合物の結合は、酵素的分析を使用して検出される、項目 6 9 に記載の方法。

(項目 7 1)

T F P I K D 1 を含む前記ペプチドは、ヒト T F P I のアミノ酸 1 ~ 1 6 0 を含む、項目 6 1 に記載の方法。

(項目 7 2)

T F P I K D 1 を含む前記ペプチドは、全長ヒト T F P I である、項目 6 1 に記載の方法。

(項目 7 3)

T F P I 阻害剤を識別する方法であって、(a) F X a に対する K D 1 の結合を可能とする条件下、試験化合物の存在下で、本質的に T F P I K u n i t z ドメイン 1 (K D 1) からなるペプチドを、F X a と接触させることと、(b) ステップ (a) における K D 1 - F X a 結合を、前記試験化合物の非存在下での K D 1 - F X a 結合と比較することと、を含み、

前記試験化合物の非存在下での K D 1 - F X a 結合と比較した、前記試験化合物の存在下での K D 1 - F X a 結合の低減は、前記試験化合物が T F P I 阻害剤であることを示す、方法。

(項目 7 4)

項目 5 8 に記載の方法により識別される T F P I 阻害剤を含む組成物。

(項目 7 5)

医薬の製造のための、項目 5 8 に記載の方法により識別される T F P I 阻害剤の使用。

(項目 7 6)

血液凝固障害を治療するための医薬の製造のための、項目 5 8 に記載の方法により識別される T F P I 阻害剤の使用。

(項目 7 7)

項目 6 1 に記載の方法により識別される T F P I 阻害剤を含む組成物。

(項目 7 8)

医薬の製造のための、項目 6 1 に記載の方法により識別される T F P I 阻害剤の使用

。

(項目 7 9)

血液凝固障害を治療するための医薬の製造のための、項目 6 1 に記載の方法により識別される T F P I 阻害剤の使用。

(項目 8 0)

疾患に罹患している、または疾患に罹患する危険性のある対象を治療するための方法であって、項目 5 8 に記載の方法により識別される T F P I 阻害剤を前記対象に投与することを含む、方法。

(項目 8 1)

疾患に罹患している、または疾患に罹患する危険性のある対象を治療するための方法であって、項目 6 1 に記載の方法により識別される T F P I 阻害剤を前記対象に投与することを含む、方法。

(項目 8 2)

ヒト T F P I を阻害するための方法であって、ヒト T F P I を、アミノ酸残基 P h e 2 8、L y s 2 9、A l a 3 0、A s p 3 2、I l e 4 6、P h e 4 7、および I l e 5 5 により画定される結合部位でヒト T F P I と結合する阻害剤と接触させることを含む、方法。

(項目 8 3)

疾患に罹患している、または疾患に罹患する危険性のある対象を治療するための方法であって、アミノ酸残基 P h e 2 8、L y s 2 9、A l a 3 0、A s p 3 2、I l e 4 6、P h e 4 7、および I l e 5 5 により画定される結合部位でヒト T F P I に結合する阻害剤を、前記対象に投与することを含む方法。

(項目 8 4)

前記ヒト T F P I 結合部位は、アミノ酸残基 A l a 2 7、P h e 2 8、L y s 2 9、A l a 3 0、A s p 3 1、A s p 3 2、L y s 3 6、I l e 3 8、I l e 4 6、P h e 4 7、および I l e 5 5 により画定される、項目 8 2 または項目 8 3 に記載の方法。

(項目 8 5)

前記ヒト T F P I 結合部位は、アミノ酸残基 A l a 2 7、P h e 2 8、L y s 2 9、A l a 3 0、A s p 3 1、A s p 3 2、L y s 3 6、A l a 3 7、I l e 3 8、P h e 4 4、I l e 4 6、P h e 4 7、および I l e 5 5 により画定される、項目 8 4 に記載の方法

。

(項目 8 6)

F X a 活性を阻害する化合物を精製するための方法であって、

(a) 化合物 - K D 1 複合体の形成を可能にする条件下、T F P I K u n i t z ドメイン 1 (K D 1) を含むペプチドを、化合物と接触させることと、

(b) 未結合化合物を除去することと、

(c) 前記化合物 - K D 1 複合体を解離して前記化合物を放出することと、を含む、方法。

(項目 8 7)

ステップ (a) は、K D 1 を含む前記ペプチドを、化合物の集団と接触させることを含む、項目 8 6 に記載の方法。

(項目 8 8)

コンピュータのプロセッサ上で実行されると、T F P I K u n i t z ドメイン 1 (K D 1) タンパク質および試験化合物における選択された三次元 (3 D) ポイント間の相互作用をモデル化する方法を実行する、コンピュータにより実行可能な命令を有するコンピュータ記憶媒体であって、前記方法は、

前記 T F P I K D 1 タンパク質のタンパク質構造 3 D モデルを得ることと、

前記タンパク質構造における、P h e 2 8、L y s 2 9、A l a 3 0、A s p 3 2、I l e 4 6、P h e 4 7、および I l e 5 5 を含む選択されたサブセットのアミノ酸間の 3 D 関係を決定することと、

前記選択されたサブセットのアミノ酸により境界される表面をモデル化することと

、

試験化合物の試験化合物 3 D モデルを得ることと、

前記試験化合物 3 D モデルを、前記選択されたサブセットのアミノ酸により境界される前記表面に照合することと、

前記表面の前記選択されたサブセットのアミノ酸と、前記試験化合物 3 D モデルとの間の接触ポイントを識別することと、を含む、コンピュータ記憶媒体。

(項目 8 9)

前記選択されたサブセットのアミノ酸は、A l a 2 7、P h e 2 8、L y s 2 9、A l a 3 0、A s p 3 1、A s p 3 2、L y s 3 6、I l e 3 8、I l e 4 6、P h e 4 7、および I l e 5 5 を含む、項目 8 8 に記載のコンピュータ記憶媒体。

(項目 9 0)

前記選択されたサブセットのアミノ酸は、A l a 2 7、P h e 2 8、L y s 2 9、A l a 3 0、A s p 3 1、A s p 3 2、L y s 3 6、A l a 3 7、I l e 3 8、P h e 4 4、I l e 4 6、P h e 4 7、および I l e 5 5 を含む、項目 8 8 に記載のコンピュータ記憶媒体。

(項目 9 1)

前記表面と前記試験化合物 3 D モデルとの間の前記接触ポイントの数を決定することと

、

前記接触ポイントの数に対応する前記試験化合物 3 D モデルの親和性評価を記録することと、をさらに含む、項目 8 8 に記載のコンピュータ記憶媒体。

(項目 9 2)

前記試験化合物は、ペプチドである、項目 8 8 に記載のコンピュータ記憶媒体。

(項目 9 3)

前記表面と前記試験化合物 3 D モデルとの間の各接触ポイントの結合タイプを決定することと、

前記表面と前記試験化合物 3 D モデルとの間の各接触ポイントの結合タイプの総計に基づき、前記親和性評価を更新することと、をさらに含む、項目 9 2 に記載のコンピュータ記憶媒体。

(項目 9 4)

第 2 の試験化合物に基づく更新された試験化合物 3 D モデルを得ることと、

前記更新された試験化合物 3 D モデルを、前記選択されたサブセットのアミノ酸により境界される前記表面に照合することと、

前記表面の前記選択されたサブセットのアミノ酸と、前記更新された試験化合物 3 D モデルとの間の識別された接触ポイントを、前記コンピュータのディスプレイ上で識別することと、をさらに含む、項目 9 3 に記載のコンピュータ記憶媒体。

(項目 9 5)

前記表面と前記更新された試験化合物 3 D モデルとの間の前記接触ポイントの数を決定することと、

前記表面と前記更新された試験化合物 3 D モデルとの間の各接触ポイントの結合タイプを決定することと、

前記表面と前記更新された試験化合物 3 D モデルとの間の前記接触ポイントの数および各接触ポイントの結合タイプの総計に基づき、新たな親和性評価を記録することと、をさらに含む、項目 9 4 に記載のコンピュータ記憶媒体。

(項目 9 6)

前記更新された親和性評価を、前記新たな親和性評価と比較して、前記試験化合物または前記第 2 の試験化合物が、より高い親和性評価を有するか否かを決定することをさらに含む、項目 9 5 に記載のコンピュータ記憶媒体。

(項目 9 7)

前記第 2 の試験化合物は、前記試験化合物の変異体である、項目 9 6 に記載のコンピュータ記憶媒体。

(項目 9 8)

前記コンピュータのディスプレイ上に、前記接触ポイントを表示することをさらに含む、項目 9 2 に記載のコンピュータ記憶媒体。

(項目 9 9)

前記選択されたサブセットのアミノ酸との前記接触ポイントの数を増加させる、または前記ペプチドのアミノ酸と前記選択されたサブセットのアミノ酸との間の結合強度を増加させるように、前記ペプチドを修飾することをさらに含む、項目 9 2 に記載のコンピュータ記憶媒体。

(項目 1 0 0)

試験化合物を、T F P I K u n i t z ドメイン 1 (K D 1) タンパク質における選択された三次元ポイントと比較する方法であって、

コンピュータのメモリ内に、K D 1 タンパク質のタンパク質構造を形成することと、

コンピュータのプロセッサにおいて、前記 K D 1 タンパク質における、P h e 2 8、L y s 2 9、A l a 3 0、A s p 3 2、I l e 4 6、P h e 4 7、および I l e 5 5 を含む選択されたサブセットのアミノ酸の三次元モデルを決定することと、

前記コンピュータの前記プロセッサにおいて、試験化合物の三次元モデルを決定することと、

前記コンピュータの前記プロセッサにおいて、前記試験化合物の前記 3 D モデルを、前記選択されたサブセットのアミノ酸の前記 3 D モデルにフィッティングすることと、

前記コンピュータの前記プロセッサにおいて、前記選択されたサブセットのアミノ酸に対する、前記試験化合物と接触する前記サブセット内のアミノ酸の数、および各接触ポイントでの結合強度に基づく、前記試験化合物の親和性を生成することと、を含む、方法。

(項目 1 0 1)

前記選択されたサブセットのアミノ酸は、A l a 2 7、P h e 2 8、L y s 2 9、A l a 3 0、A s p 3 1、A s p 3 2、L y s 3 6、I l e 3 8、I l e 4 6、P h e 4 7、および I l e 5 5 を含む、項目 1 0 0 に記載の方法。

(項目 1 0 2)

前記選択されたサブセットのアミノ酸は、A l a 2 7、P h e 2 8、L y s 2 9、A l a 3 0、A s p 3 1、A s p 3 2、L y s 3 6、A l a 3 7、I l e 3 8、P h e 4 4、I l e 4 6、P h e 4 7、および I l e 5 5 を含む、項目 1 0 0 に記載の方法。

(項目 1 0 3)

前記試験化合物と前記選択されたサブセットのアミノ酸の 3 D モデルとの間のフィッティングの 3 D 表示を表示することをさらに含む、項目 1 0 0 に記載の方法。

(項目 1 0 4)

複数の試験化合物に対して、項目 1 0 0 に記載のステップを反復することと、

前記複数の試験化合物のそれぞれに対する各親和性を保存することと、をさらに含

む、項目 1 0 3 に記載の方法。

(項目 1 0 5)

コンピュータのプロセッサ上で実行されると、ペプチドを、TFPI Kunitzドメインタンパク質(KD1)における選択された三次元ポイント(3D)と比較する方法を実行する、コンピュータにより実行可能な命令を有するコンピュータ記憶媒体であって、前記方法は、

前記KD1タンパク質のタンパク質構造を形成することと、

前記KD1タンパク質における、Phe28、Lys29、Ala30、Asp32、Ile46、Phe47およびIle55を含む選択されたサブセットのアミノ酸の三次元モデルを決定することと、

ペプチドの三次元モデルを決定することと、

前記ペプチドの前記3Dモデルを、前記選択されたサブセットのアミノ酸の前記3Dモデルにフィッティングすることと、

前記選択されたサブセットのアミノ酸に対する、前記ペプチドと接触する前記サブセット内のアミノ酸の数、および各接触ポイントでの結合強度に基づく、前記ペプチドの親和性を生成することと、を含む、コンピュータ記憶媒体。

(項目 1 0 6)

前記選択されたサブセットのアミノ酸は、Ala27、Phe28、Lys29、Ala30、Asp31、Asp32、Lys36、Ile38、Ile46、Phe47、およびIle55を含む、項目105に記載のコンピュータ記憶媒体。

(項目 1 0 7)

前記選択されたサブセットのアミノ酸は、Ala27、Phe28、Lys29、Ala30、Asp31、Asp32、Lys36、Ala37、Ile38、Phe44、Ile46、Phe47、およびIle55を含む、項目105に記載のコンピュータ記憶媒体。