

【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】

TFPIに結合するペプチドであって、式(XI)：

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 (XI)

の構造を含み、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、Ed e (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、Ed e (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 - 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、Nm d、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、Hcy、Hle、およびAm1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、Aib、C、c、Cha、Dab、Eag、Eew、H、Har、Hci、Hle、I、K、L、M、Nle、Nva、Opa、Orn、R、S、Deg、Ebc、Eca、Egz、Aic、Ap c、およびEgt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、Aib、Hcy、hcy、C、c、L、Nle、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Har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、Hcy、およびAm1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(XII)： 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 - Aib / 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 (XII)

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 1 1 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 1 2 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1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1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、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、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 3 1】

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 7 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】0 1 1 8

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 1 8】

項 9 3 . 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 9 1 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、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 1 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、

以下の式 (X II) : 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 II)

の構造を有さず、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。

(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、 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、 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、 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、 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 10)

(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 11)

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12)

前記ペプチドのIC₅₀は、1000nM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13)

前記ペプチドのIC₅₀は、250nM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14)

前記ペプチドのIC₅₀は、50nM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15)

前記ペプチドのIC₅₀は、10nM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16)

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17)

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18)

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19)

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、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21)

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22)

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23)

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24)

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25)

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24に記載のペプチド。

(項目26)

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、アブタマー、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43)

前記疾患は、血液凝固障害である、項目42に記載の方法。

(項目44)

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41に記載の方法。

(項目45)

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44に記載の方法。

(項目46)

前記疾患は、血液凝固障害である、項目41に記載の方法。

(項目47)

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、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、

(b) 前記検出可能部分を検出することと、を含む、方法。

(項目48)

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47に記載の方法。

(項目49)

前記疾患は、血液凝固障害である、項目47に記載の方法。

(項目50)

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、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、

(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51)

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50に記載の方法。

(項目52)

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50に記載の方法。

(項目53)

前記疾患は、血液凝固障害である、項目50に記載の方法。

(項目54)

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、16、または17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55)

前記ペプチドは、支持体に固定される、項目54に記載の方法。

(項目56)

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55に記載の方法。

(項目57)

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56に記載の方法。

(項目58)

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 Kunitzドメイン1(KD1)を含むペプチドを、項目1~5、16、または17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、

(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、

(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、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59)

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58に記載の方法。

(項目60)

ステップ(a)は、

(a1) 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、

(a2) ステップ(a1)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、を含む、項目58または項目59に記載の方法。

(項目61)

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 Kunitzドメイン1(KD1)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Phe28、Lys29、Ala30、Asp32、Ile46、Phe47、およびIle55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、を含む方法。

(項目62)

前記結合部位は、ヒトT F P I 残基Ala27、Phe28、Lys29、Ala30、Asp31、Asp32、Lys36、Ile38、Ile46、Phe47、およびIle55に対応するアミノ酸残基により画定される、項目61に記載の方法。

(項目63)

前記結合部位は、ヒトT F P I 残基Ala27、Phe28、Lys29、Ala30、Asp31、Asp32、Lys36、Ala37、Ile38、Phe44、Ile46、Phe47、およびIle55に対応するアミノ酸残基により画定される、項目62に記載の方法。

(項目64)

ステップ(b)は、前記T F P I 結合部位内の核磁気共鳴(NMR)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 61～63 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 65)

ステップ(a)は、FVIIaに対するKD1の結合を可能にする条件下、試験化合物の存在下で、TFPI KD1を含む前記ペプチドを、FVIIa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KD1-FVIIa結合を、前記試験化合物の非存在下でのKD1-FVIIa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KD1-FVIIa結合と比較した、前記試験化合物の存在下でのKD1-FVIIa結合の低減は、前記試験化合物がTFPI結合性化合物であることを示す、項目 61～63 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 66)

前記TFPI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 65 に記載の方法。

(項目 67)

ステップ(a)は、FXaに対するKD1の結合を可能にする条件下、試験化合物の存在下で、TFPI KD1を含む前記ペプチドを、FXa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KD1-FXa結合を、前記試験化合物の非存在下でのKD1-FXa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KD1-FXa結合と比較した、前記試験化合物の存在下でのKD1-FXa結合の低減は、前記試験化合物がTFPI結合性化合物であることを示す、項目 61～63 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 68)

前記TFPI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 67 に記載の方法。

(項目 69)

TFPI KD1を含む前記ペプチドは、Kunitzドメイン2(KD2)をさらに含み、ステップ(a)は、FXaに対するKD2の結合を可能にする条件下、試験化合物の存在下で、TFPI KD1およびTFPI KD2を含む前記ペプチドを、FXa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KD2-FXa結合を、前記試験化合物の非存在下でのKD2-FXa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KD2-FXa結合と比較した、前記試験化合物の存在下でのKD2-FXa結合の低減は、前記試験化合物がTFPI結合性化合物であることを示す、項目 61～63 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 70)

前記TFPI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 69 に記載の方法。

(項目 71)

TFPI KD1を含む前記ペプチドは、ヒトTFPIのアミノ酸1～160を含む、項目 61 に記載の方法。

(項目 72)

TFPI KD1を含む前記ペプチドは、全長ヒトTFPIである、項目 61 に記載の方法。

(項目 73)

TFPI阻害剤を識別する方法であって、(a) FXaに対するKD1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TFPI Kunitzドメイン1(KD1)からなるペプチドを、FXaと接触させることと、(b)ステップ(a)におけるKD1-FXa結合を、前記試験化合物の非存在下でのKD1-FXa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KD1-FXa結合と比較した、前記試験化合物の存在下でのKD1-FXa結合の低減は、前記試験化合物がTFPI阻害剤であることを示す、方法。

(項目74)

項目58に記載の方法により識別されるTFPI阻害剤を含む組成物。

(項目75)

医薬の製造のための、項目58に記載の方法により識別されるTFPI阻害剤の使用。

(項目76)

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58に記載の方法により識別されるTFPI阻害剤の使用。

(項目77)

項目61に記載の方法により識別されるTFPI阻害剤を含む組成物。

(項目78)

医薬の製造のための、項目61に記載の方法により識別されるTFPI阻害剤の使用

。

(項目79)

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61に記載の方法により識別されるTFPI阻害剤の使用。

(項目80)

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58に記載の方法により識別されるTFPI阻害剤を前記対象に投与することを含む、方法。

(項目81)

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61に記載の方法により識別されるTFPI阻害剤を前記対象に投与することを含む、方法。

(項目82)

ヒトTFPIを阻害するための方法であって、ヒトTFPIを、アミノ酸残基Phe28、Lys29、Ala30、Asp32、Ile46、Phe47、およびIle55により画定される結合部位でヒトTFPIと結合する阻害剤と接触させることを含む、方法。

(項目83)

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Phe28、Lys29、Ala30、Asp32、Ile46、Phe47、およびIle55により画定される結合部位でヒトTFPI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84)

前記ヒトTFPI結合部位は、アミノ酸残基Ala27、Phe28、Lys29、Ala30、Asp31、Asp32、Lys36、Ile38、Ile46、Phe47、およびIle55により画定される、項目82または項目83に記載の方法。

(項目85)

前記ヒトTFPI結合部位は、アミノ酸残基Ala27、Phe28、Lys29、Ala30、Asp31、Asp32、Lys36、Ala37、Ile38、Phe44、Ile46、Phe47、およびIle55により画定される、項目84に記載の方法

。
(項目86)

F_{Xa}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-KD1複合体の形成を可能にする条件下、TFPI Kunitzドメイン1(KD1)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-KD1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87)

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3D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3D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94に記載のコンピュータ記憶媒体。

(項目96)

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95に記載のコンピュータ記憶媒体。

(項目97)

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96に記載のコンピュータ記憶媒体。

(項目98)

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92に記載のコンピュータ記憶媒体。

(項目99)

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92に記載のコンピュータ記憶媒体。

(項目100)

試験化合物を、TFPI Kunitzドメイン1(KD1)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、KD1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、

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101)

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100に記載の方法。

(項目102)

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100に記載の方法。

(項目103)

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3Dモデルとの間のフィッティングの3D表示を表示することをさらに含む、項目100に記載の方法。

(項目104)

複数の試験化合物に対して、項目100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103に記載の方法。

(項目105)

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、T F P I K u n i t z D メイン1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つて、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、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、

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106)

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105に記載のコンピュータ記憶媒体。

(項目107)

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105に記載のコンピュータ記憶媒体。