

【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29年4月6日(2017.4.6)

【公表番号】特表2016-513697(P2016-513697A)

【公表日】平成28年5月16日(2016.5.16)

【年通号数】公開・登録公報2016-029

【出願番号】特願2016-502439(P2016-502439)

【国際特許分類】

C 0 7 K	14/755	(2006.01)
C 1 2 N	15/09	(2006.01)
C 1 2 N	15/00	(2006.01)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)
C 1 2 P	21/02	(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)
A 6 1 K	38/43	(2006.01)
A 6 1 P	7/04	(2006.01)

【F I】

C 0 7 K	14/755	
C 1 2 N	15/00	A
C 1 2 N	15/00	Z N A
C 1 2 N	5/10	
C 1 2 P	21/02	C
C 1 2 N	1/15	
C 1 2 N	1/19	
C 1 2 N	1/21	
A 6 1 K	37/465	
A 6 1 P	7/04	

【手続補正書】

【提出日】平成29年3月1日(2017.3.1)

【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】

アミノ酸370-375位のトロンビン切断部位およびアミノ酸558-565位の活性化ループを含む、機能的第VIII因子である第VIII因子ポリペプチドの変異体であって、ここで、該アミノ酸位置の番号付けは配列番号1に記載のアミノ酸配列に基づくものであり、該変異体は該トロンビン切断部位内の1以上の残基におけるアミノ酸置換および該活性化ループ内の1以上の残基におけるアミノ酸置換を含む、第VIII因子ポリペプチドの変異体。

【請求項2】

該トロンビン切断部位内の置換がアミノ酸372位の置換を含まない、請求項1記載の変異体。

【請求項3】

該第V I I I I 因子ポリペプチドが更に、アミノ酸残基 E 2 7 2 および D 5 1 9 を含む A 1 - A 2 ドメイン界面ならびにアミノ酸残基 E 6 6 5 および E 1 9 8 4 を含む A 2 - A 3 ドメイン界面を含み、ここで、該アミノ酸位置の番号付けは配列番号 1 に記載のアミノ酸配列に基づくものであり、該変異体は更に、A 1 - A 2 ドメイン界面のアミノ酸残基の 1 以上における置換ならびに A 2 - A 3 ドメイン界面のアミノ酸残基の 1 以上における置換を含む、請求項 1 または 2 記載の変異体。

【請求項 4】

該トロンビン切断部位内の置換が、3 7 0 、 3 7 1 および 3 7 4 位からなる群から選択される 1 以上の位置における置換を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項記載の変異体。

【請求項 5】

該トロンビン切断部位内の置換が、3 7 0 、 3 7 1 および 3 7 4 位からなる群から選択される 2 以上の位置における置換を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項記載の変異体。

【請求項 6】

該活性化ループ内の置換が、5 5 9 、 5 6 2 および 5 6 5 位からなる群から選択される 1 以上の位置における置換を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項記載の変異体。

【請求項 7】

該活性化ループ内の置換が、5 5 9 、 5 6 2 および 5 6 5 位からなる群から選択される 2 以上の位置における置換を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項記載の変異体。

【請求項 8】

A 1 - A 2 ドメイン界面の置換が、E 2 7 2 A 、 E 2 7 2 V 、 D 5 1 9 A および D 5 1 9 V からなる群から選択される 1 以上の置換を含む、請求項 3 ~ 7 のいずれか 1 項記載の変異体。

【請求項 9】

A 2 - A 3 ドメイン界面の置換が、E 6 6 5 A 、 E 6 6 5 V 、 E 1 9 8 4 A および E 1 9 8 4 V からなる群から選択される 1 以上の置換を含む、請求項 3 ~ 8 のいずれか 1 項記載の変異体。

【請求項 10】

A 1 - A 2 ドメイン界面の置換が D 5 1 9 V を含み、A 2 - A 3 ドメイン界面の置換が E 6 6 5 V を含む、請求項 3 ~ 7 のいずれか 1 項記載の変異体。

【請求項 11】

該変異体が、3 7 0 、 3 7 1 および 3 7 4 位からなる群から選択される 1 以上の位置におけるアミノ酸置換ならびに 5 5 9 、 5 6 2 および 5 6 5 位からなる群から選択される 1 以上の位置におけるアミノ酸置換を含む、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項記載の変異体。

【請求項 12】

該変異体が、3 7 0 、 3 7 1 および 3 7 4 位からなる群から選択される 2 以上の位置におけるアミノ酸置換ならびに 5 5 9 、 5 6 2 および 5 6 5 位からなる群から選択される 2 以上の位置におけるアミノ酸置換を含む、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項記載の変異体。

【請求項 13】

該アミノ酸置換が、Q 3 7 0 M 、 I 3 7 1 P 、 V 3 7 4 F 、 V 5 5 9 L 、 R 5 6 2 W 、 R 5 6 2 F 、 R 5 6 2 K および Q 5 6 5 E からなる群から選択される、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項記載の変異体。

【請求項 14】

該変異体が、

- (i) Q 3 7 0 M および I 3 7 1 P 、ならびに
- (i i) I 3 7 1 P および V 3 7 4 F

からなる群から選択されるトロンビン切断部位内のアミノ酸置換を含み、

- (i) V 5 5 9 L および R 5 6 2 F 、
- (i i) V 5 5 9 L および R 5 6 2 W 、
- (i i i) V 5 5 9 L および Q 5 6 5 E 、
- (i v) V 5 5 9 L 、 R 5 6 2 W および Q 5 6 5 E 、ならびに

(v) V 5 5 9 L、R 5 6 2 F および Q 5 6 5 E
からなる群から選択される活性化ループ内のアミノ酸置換を含む、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項記載の変異体。

【請求項 15】

該変異体がアミノ酸置換 I 3 7 1 P、V 3 7 4 F、V 5 5 9 L、R 5 6 2 W および Q 5 6 5 E を含む、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項記載の変異体。

【請求項 16】

該変異体がアミノ酸置換 I 3 7 1 P、V 3 7 4 F、V 5 5 9 L、R 5 6 2 W、Q 5 6 5 E、D 5 1 9 V および E 6 6 5 V を含む、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項記載の変異体。

【請求項 17】

該変異体がアミノ酸 3 3 6 位におけるアミノ酸置換を更に含む、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項記載の変異体。

【請求項 18】

アミノ酸 3 3 6 位におけるアミノ酸置換が R 3 3 6 I 置換を含む、請求項 17 記載の変異体。

【請求項 19】

該第 V I I I 因子ポリペプチドが、配列番号 1、2 または 3 の配列に対して少なくとも 90% 同一であるアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項記載の変異体。

【請求項 20】

該第 V I I I 因子ポリペプチドが配列番号 5 3 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 記載の変異体。

【請求項 21】

該変異体が、未修飾第 V I I I 因子ポリペプチドと比較して増加した比活性を有する、請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項記載の変異体。

【請求項 22】

請求項 1 ~ 21 のいずれか 1 項記載の変異体第 V I I I 因子ポリペプチドと医薬上許容される賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項 23】

請求項 1 ~ 21 のいずれか 1 項記載の変異体第 V I I I 因子ポリペプチドをコードする単離された核酸。

【請求項 24】

請求項 23 記載の核酸配列を含むベクター。

【請求項 25】

該ベクターが発現ベクターである、請求項 24 記載のベクター。

【請求項 26】

請求項 23 記載の単離された核酸または請求項 24 もしくは 25 記載のベクターを含む組換え宿主細胞。

【請求項 27】

(a) 請求項 26 記載の組換え宿主細胞を該変異体第 V I I I 因子ポリペプチドの発現に適した条件下で培養し、(b) 該変異体を単離することを含む、変異体第 V I I I 因子ポリペプチドの製造方法。

【請求項 28】

出血障害の予防または治療のための、請求項 22 記載の医薬組成物。

【請求項 29】

該出血障害が慢性出血障害である、請求項 28 記載の医薬組成物。

【請求項 30】

該出血障害が急性出血エピソードである、請求項 29 記載の医薬組成物。