

【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9月25日(2014.9.25)

【公開番号】特開2014-113157(P2014-113157A)

【公開日】平成26年6月26日(2014.6.26)

【年通号数】公開・登録公報2014-033

【出願番号】特願2014-2379(P2014-2379)

【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	14/745	(2006.01)
A 6 1 K	38/00	(2006.01)
A 6 1 P	7/04	(2006.01)
A 6 1 K	9/19	(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	14/745	
A 6 1 K	37/02	
A 6 1 P	7/04	
A 6 1 K	9/19	

【手続補正書】

【提出日】平成26年8月11日(2014.8.11)

【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】

改变第VII因子(FVII)ポリペプチドであって、

a) 該FVIIポリペプチドは：

配列番号1～3および18～74のいずれかに示されるアミノ酸の配列を含む非改变FVIIポリペプチドと比較して、1、2、3、4、5、6または7つのみのアミノ酸交換、または

配列番号1～3および18～74のいずれかに示されるアミノ酸の配列を含む非改变FVIIポリペプチドと比較して、1、2、3、4、5、6または7つのみのアミノ酸交換、およびG1aドメインのすべてまたは一部分の交換を有し；

b) 1つのアミノ酸交換が、配列番号3に示されるアミノ酸の配列を有するFVIIポリペプチドにおける位置286に対応する位置にあり；かつ

c) 位置286での交換が、位置286に改变を有していないFVIIポリペプチドと比較して増加した血液凝固活性を示す改变FVIIポリペプチドをもたらす、アルギニン

(A r g、R)との交換である、

改変第V I I 因子(F V I I)ポリペプチド。

【請求項2】

活性化F V I I aポリペプチドである、請求項1に記載の改変F V I Iポリペプチド。

【請求項3】

位置298での交換を含む、請求項1または2に記載の改変F V I Iポリペプチド。

【請求項4】

非改変F V I Iポリペプチドが、配列番号3に示されるアミノ酸の配列を含む、請求項1または2に記載の改変F V I Iポリペプチド。

【請求項5】

非改変F V I Iポリペプチドが、配列番号3に示されるアミノ酸の配列からなる、請求項1または2に記載の改変F V I Iポリペプチド。

【請求項6】

アミノ酸交換Q 2 8 6 Rを含む、請求項1に記載の改変F V I Iポリペプチド。

【請求項7】

2 8 6 Rに対応する交換に加えて、アミノ酸交換が、 5 1、5 2、5 4、6 0、6 6、6 8、1 0 9、1 1 9、1 2 2、1 2 4、1 3 0、1 3 2、1 5 8、1 6 1、1 7 5、1 9 6、1 9 7、1 9 9、2 0 2、2 1 6、2 2 2、2 3 7、2 3 9、2 5 7、2 8 6、2 8 7、2 9 0、2 9 2、2 9 4、2 9 6、2 9 8、3 0 5、3 1 4、3 1 8、3 2 1、3 3 7、3 4 1、3 6 6、3 7 3、3 7 4、3 9 4、3 9 5および3 9 6から選択される位置に対応する位置にある、請求項1および4～6のいずれかに記載の改変F V I Iポリペプチド。

【請求項8】

D 1 9 6 K、D 1 9 6 R、D 1 9 6 A、D 1 9 6 Y、D 1 9 6 F、D 1 9 6 W、D 1 9 6 L、D 1 9 6 I、K 1 9 7 Y、K 1 9 7 A、K 1 9 7 E、K 1 9 7 D、K 1 9 7 L、K 1 9 7 M、K 1 9 7 I、K 1 9 7 V、K 1 9 7 F、K 1 9 7 W、K 1 9 9 A、K 1 9 9 D、K 1 9 9 E、G 2 3 7 W、G 2 3 7 T、G 2 3 7 I、G 2 3 7 V、T 2 3 9 A、R 2 9 0 A、R 2 9 0 E、R 2 9 0 D、R 2 9 0 N、R 2 9 0 Q、R 2 9 0 K、R 2 9 0 M、R 2 9 0 V、K 3 4 1 E、K 3 4 1 R、K 3 4 1 Q、K 3 4 1 N、K 3 4 1 M、K 3 4 1 D、T 2 3 9 S、T 2 3 9 N、T 2 3 9 Q、T 2 3 9 V、T 2 3 9 L、T 2 3 9 H、T 2 3 9 I、L 2 8 7 T、M 2 9 8 Q、P 3 2 1 K、P 3 2 1 E、P 3 2 1 Y、P 3 2 1 S、Q 3 6 6 D、Q 3 6 6 E、Q 3 6 6 N、Q 3 6 6 T、Q 3 6 6 S、Q 3 6 6 V、Q 3 6 6 I、Q 3 6 6 L、Q 3 6 6 M、H 3 7 3 D、H 3 7 3 E、H 3 7 3 S、H 3 7 3 L、H 3 7 3 I、H 3 7 3 F、H 3 7 3 A、K 1 6 1 S、K 1 6 1 A、K 1 6 1 V、H 2 1 6 S、H 2 1 6 A、H 2 1 6 K、H 2 1 6 R、S 2 2 2 A、S 2 2 2 K、S 2 2 2 V、S 2 2 2 N、S 2 2 2 E、S 2 2 2 D、H 2 5 7 A、H 2 5 7 S、G 1 a Swap FIX、{G 1 a Swap FIX / E 4 0 L}、{G 1 a Swap FIX / K 4 3 I}、{G 1 a Swap FIX / Q 4 4 S}、{G 1 a Swap FIX / M 1 9 K}、{G 1 a Swap FIX / M 1 9 K / E 4 0 L / K 4 3 I / Q 4 4 S}、G 1 a Swap FX、G 1 a Swap Prot C、G 1 a Swap Prot S、G 1 a Swap トロンビン、S 5 2 A、S 6 0 A、E 3 9 4 N、P 3 9 5 A、R 3 9 6 S、R 2 0 2 S、A 2 9 2 N、A 2 9 4 S、G 3 1 8 N、A 1 7 5 S、K 1 0 9 N、A 1 2 2 N、G 1 2 4 S、A 5 1 N、T 1 3 0 N、E 1 3 2 S、S 5 2 N、P 5 4 S、S 1 1 9 N、L 1 2 1 S、T 1 2 8 N、P 1 2 9 A、Q 6 6 N、Y 6 8 S、V 1 5 8 T、V 1 5 8 D、L 2 8 7 TおよびE 2 9 6 Vから選択されるアミノ酸交換を含む、請求項1～7のいずれかに記載の改変F V I Iポリペプチド。

【請求項9】

Q 2 8 6 R、Q 2 8 6 R / H 2 5 7 A、Q 2 8 6 R / S 2 2 2 A、Q 2 8 6 R / S 2 2 2 A / H 2 5 7 A、Q 2 8 6 R / S 2 2 2 A / G 1 a Swap FIX、Q 2 8 6 R / H 2 5 7 A / G 1 a Swap FIX、Q 2 8 6 R / S 2 2 2 A / H 2 5 7 A / G 1 a

Swap FIX, Q286R / Q366V, Q286R / A292N / A294S /
 Q366V, A175S / Q286R / Q366V, S222A / Q286R / Q366
 V, H257S / Q286R, H257S / Q286R / Q366V, S222A / H2
 57A / Q286R / Q366V, Q286R / H373A, S222A / H257A /
 Q286R / M298Q, Q286R / K341D, Q286R / Q366D, Q286
 R / Q366N, Q286R / H373F, T128N / P129A / Q286R, T1
 28N / P129A / Q286R / H373F, S52A / S60A / Q286R, S5
 2A / S60A / Q286R / H373F, T239V / Q286R, T239V / Q2
 86R / H373F, T239I / Q286R / H373F, T128N / P129A /
 A175S / Q286R, A122N / G124S / A175S / Q286R, Q286
 R / M298Q / K341Q, Q286R / M298Q / K199E, Q286R / M2
 98Q / G1a Swap FIX, Q286R / M298Q / Q366D, Q286R
 / M298Q / Q366N, Q286R / M298Q / H373F, {G1a Swap
 FIX / E40L} / Q286R / M298Q, {G1a Swap FIX / K43
 I} / Q286R / M298Q, {G1a Swap FIX / Q44S} / Q286R
 / M298Q, {G1a Swap FIX / M19K} / Q286R / M298Q, {
 G1a Swap FIX / M19K / E40L / K43I / Q44S} / Q286R /
 M298Q, T128N / P129A / Q286R / M298Q, V158D / Q286
 R / E296V / M298Q, G1a Swap FIX / T128N / P129A / Q
 286R / M298Q, T128N / P129A / S222A / H257A / Q286R
 / M298Q, T128N / P129A / Q286R / M298Q / H373F, S52
 A / S60A / Q286R / M298Q, G1a Swap FIX / M19K / E40L
 / K43I / Q44S} / Q286R / M298Q, T128N / P129A / Q286R
 / M298Q, T128N / P129A / Q286R / M298Q / H373F, S52
 A / S60A / Q286R / M298Q, G1a Swap FIX / S52A / S60
 A / Q286R / M298Q, S52A / S60A / S222A / H257A / Q286
 R / M298Q, S52A / S60A / Q286R / M298Q / H373F, T239
 V / Q286R / M298Q, S222A / T239V / H257A / Q286R / M2
 98Q, G1a Swap FIX / T239V / Q286R / M298Q, T239V
 / Q286R / M298Q / H373F, T239I / Q286R / M298Q / S22
 2A / T239I / H257A / Q286R / M298Q, G1a Swap FIX /
 T239I / Q286R / M298Q, T239I / Q286R / M298Q / H373
 F, G1a Swap FIX / S222A / Q286R / M298Q, G1a Swap
 FIX / S222A / Q286R / M298Q / H373F, V158D / Q286
 R / E296V / M298Q / H373F, H257A / Q286R / M298Q, H2
 57S / Q286R / M298Q, S222A / H257S / Q286R / M298Q,
 H257S / Q286R / M298Q / H373F, S222A / Q286R / M298
 Q / H373F, S222A / Q286R / M298Q, T128N / P129A / A1
 75S / Q286R / M298Q, A122N / G124S / A175S / Q286R /
 M298Q, T128N / P129A / A175S / S222A / H257A / Q286
 R / M298Q, A122N / G124S / A175S / S222A / H257A / Q2
 86R / M298Q, T128N / P129A / A175S / Q286R / M298Q /
 H373F, A122N / G124S / A175S / Q286R / M298Q / H373
 F, {G1a Swap FIX / K43I} / T128N / P129A / Q286R /
 M298Q, T128N / P129A / Q286R / M298Q / Q366N, {G1a
 Swap FIX / K43I} / Q286R / M298Q / Q366N, {G1a S
 wap FIX / K43I} / T128N / P129A / Q286R / M298Q / Q3
 66N, V158D / Q286R / E296V / M298Q, T128N / P129A /
 Q286R / M298Q / Q366N / H373F, T239V / Q286R / M298
 Q / Q366N, T239I / Q286R / M298Q / Q366N, T128N / P1
 29A / T239V / Q286R / M298Q, T128N / P129A / S222A /
 T239V / H257A / Q286R / M298Q, T128N / P129A / T239
 V / Q286R / M298Q / H373F, T128N / P129A / T239I / Q2

8 6 R / M 2 9 8 Q および T 1 2 8 N / P 1 2 9 A / T 2 3 9 I / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q / H 3 7 3 F から選択されるアミノ酸交換を含む、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の改変 F V I I ポリペプチド。

【請求項 10】

T 2 3 9 I / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q / Q 3 6 6 N、T 2 3 9 V / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q / Q 3 6 6 N / H 3 7 3 F、V 1 5 8 D / Q 2 8 6 R / E 2 9 6 V / M 2 9 8 Q / H 3 7 3 F、A 1 2 2 N / G 1 2 4 S / A 1 7 5 S / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q / H 3 7 3 F、A 1 2 2 N / G 1 2 4 S / A 1 7 5 S / S 2 2 2 A / H 2 5 7 A / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q、T 1 2 8 N / P 1 2 9 A / A 1 7 5 S / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q、H 2 5 7 A / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q、G 1 a Swap F I X / S 2 2 2 A / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q / H 3 7 3 F、S 2 2 2 A / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q、T 2 3 9 I / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q / H 3 7 3 F、S 2 2 2 A / H 2 5 7 S / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q、T 1 2 8 N / P 1 2 9 A / T 2 3 9 I / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q、G 1 a Swap F I X / T 2 3 9 I / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q、T 2 3 9 I / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q、T 1 2 8 N / P 1 2 9 A / S 2 2 2 A / T 2 3 9 V / H 2 5 7 A / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q、T 1 2 8 N / P 1 2 9 A / T 2 3 9 V / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q、G 1 a Swap F I X / T 2 3 9 V / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q、V 1 5 8 D / Q 2 8 6 R / E 2 9 6 V / M 2 9 8 Q、T 1 2 8 N / P 1 2 9 A / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q / H 3 7 3 F、Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q / H 3 7 3 F、{ G 1 a Swap F I X K [4 3] I } / T 1 2 8 N / P 1 2 9 A / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q / Q 3 6 6 N、{ G 1 a Swap F I X K [4 3] I } / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q / Q 3 6 6 N、Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q / Q 3 6 6 N、S 5 2 A / S 6 0 A / S 2 2 2 A / H 2 5 7 A / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q、T 1 2 8 N / P 1 2 9 A / S 2 2 2 A / H 2 5 7 A / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q、S 2 2 2 A / H 2 5 7 A / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q、{ G 1 a Swap F I X K [4 3] I } / T 1 2 8 N / P 1 2 9 A / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q、G 1 a Swap F I X / S 5 2 A / S 6 0 A / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q、S 5 2 A / S 6 0 A / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q、{ G 1 a Swap F I X / M 1 9 K } / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q、{ G 1 a Swap F I X / Q 4 4 S } / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q、{ G 1 a Swap F I X / K 4 3 I } / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q、{ G 1 a Swap F I X / E [4 0] L } / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q、および G 1 a Swap F I X / T 1 2 8 N / P 1 2 9 A / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q から選択される改変を含む、請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の改変 F V I I ポリペプチド。

【請求項 11】

配列番号 1 1 8、1 3 1 ~ 1 5 7、2 7 4 ~ 2 8 2、2 8 5 ~ 2 8 8、2 9 0、2 9 2、2 9 4 ~ 2 9 7、2 9 9、3 0 1 ~ 3 0 5、3 0 8、3 1 0 ~ 3 1 8、3 2 0 ~ 3 2 6、3 2 8、3 3 4 ~ 3 4 2、3 5 5 ~ 3 5 8、3 6 0 および 3 6 4 ~ 3 7 1 のいずれかに示すアミノ酸の配列を含む請求項 1 ~ 1 0 のいずれかに記載の改変 F V I I ポリペプチド。

【請求項 12】

配列番号 3 に示すアミノ酸の配列を有する F V I I ポリペプチドにおける位置 2 9 8 に対応する位置におけるアミノ酸交換を含み、位置 2 9 8 での交換がグルタミン (G 1 n、Q) との交換である、請求項 1 ~ 1 0 のいずれかに記載の改変 F V I I ポリペプチド。

【請求項 13】

突然変異 Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q を含む、請求項 1 ~ 1 2 のいずれかに記載の改変 F V

I I ポリペプチド。

【請求項 1 4】

グリコシル化部位を導入する、1以上のアミノ酸交換を含む請求項 1 ~ 1 3のいずれかに記載の改変 F V I I ポリペプチドであって、1以上の追加のグリコシル化部位が、S 5 2 A、S 6 0 A、E 3 9 4 N / P 3 9 5 A / R 3 9 6 S、R 2 0 2 S、A 2 9 2 N / A 2 9 4 S、G 3 1 8 N、A 1 7 5 S、K 1 0 9 N、A 1 2 2 N / G 1 2 4 S、A 5 1 N、T 1 3 0 N / E 1 3 2 S、A 1 2 2 N / G 1 2 4 S / E 3 9 4 N / P 3 9 5 A / R 3 9 6 S、A 1 2 2 N / G 1 2 4 S / E 3 9 4 N / P 3 9 5 A / R 3 9 6 S / G 3 1 8 N、S 5 2 A / S 6 0 A、S 5 2 N / P 5 4 S、S 1 1 9 N / L 1 2 1 S、T 1 2 8 N / P 1 2 9 A、Q 6 6 N / Y 6 8 S、S 5 2 N / P 5 4 S / A 1 2 2 N / G 1 2 4 S / E 3 9 4 N / P 3 9 5 A / R 3 9 6 S、K 1 0 9 N / A 2 9 2 N / A 2 9 4 S、K 1 0 9 N / A 1 7 5 S、S 1 1 9 N / L 1 2 1 S / A 1 7 5 S、T 1 2 8 N / P 1 2 9 A / A 1 7 5 S および A 1 2 2 N / G 1 2 4 S / A 1 7 5 S から選択される改変によって導入される、改変 F V I I ポリペプチド。

【請求項 1 5】

異種 G 1 a ドメインまたはリン脂質結合を行うのに十分なその部分を含む、請求項 1 ~ 1 4のいずれかに記載の改変 F V I I ポリペプチド。

【請求項 1 6】

異種 G 1 a ドメインが、第 I X 因子 (F I X)、第 X 因子 (F X)、プロトロンビン、プロテイン C、プロテイン S、オステオカルシン、マトリックス G 1 a タンパク質、増殖停止特異的タンパク質 6 (G a s 6)、およびプロテイン Z における G 1 a ドメインの中から選択される、請求項 1 5 に記載の改変 F V I I ポリペプチド。

【請求項 1 7】

化学改変または翻訳後改変を含む、請求項 1 ~ 1 6のいずれかに記載の改変 F V I I ポリペプチド。

【請求項 1 8】

F V I I ポリペプチドが、グリコシル化、カルボキシル化、ヒドロキシル化、硫酸化、リン酸化、アルブミン化、またはポリエチレングリコール (P E G) 部分にコンジュゲートされる、請求項 1 5 に記載の改変 F V I I ポリペプチド。

【請求項 1 9】

二本鎖 F V I I a ポリペプチドである、請求項 1 ~ 1 8のいずれかに記載の改変 F V I I ポリペプチド。

【請求項 2 0】

活性化されている、請求項 1 ~ 1 9のいずれかに記載の改変 F V I I ポリペプチド。

【請求項 2 1】

配列番号 3 の残基 R 1 5 2 および残基 I 1 5 3 の間でのタンパク質分解による切断によって活性化されている、単一のジスルフィド結合によって連結された二本鎖プロテアーゼ (F V I I a) をもたらす、F V I I a ポリペプチドである、請求項 1 ~ 2 0 のいずれかに記載の改変 F V I I ポリペプチド。

【請求項 2 2】

一本鎖ポリペプチドである、請求項 1 ~ 1 8のいずれかに記載の改変 F V I I ポリペプチド。

【請求項 2 3】

請求項 1 ~ 2 2のいずれかに記載の改変 F V I I ポリペプチドをコードするヌクレオチドの配列を含む核酸分子。

【請求項 2 4】

請求項 2 3 に記載の核酸分子を含むベクター。

【請求項 2 5】

請求項 2 4 に記載のベクターを含む細胞。

【請求項 2 6】

薬学的に許容可能な媒体中に、治療有効濃度または治療有効量の、請求項 1 ~ 2 2 のいずれかに記載の改変 F V I I ポリペプチドを含む医薬組成物。

【請求項 2 7】

薬学的に許容可能な媒体中に、請求項 2 4 に記載のベクターを含む医薬組成物。

【請求項 2 8】

薬学的に許容可能な媒体中に、請求項 2 5 に記載の細胞を含む医薬組成物。

【請求項 2 9】

単回投与用に製剤されている、請求項 2 6 ~ 2 8 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 3 0】

経口投与、経鼻投与、経肺投与、頬側投与、経皮投与、皮下投与、十二指腸内投与、経腸投与、非経口投与、静脈内投与、または筋肉内投与用に製剤されている、請求項 2 6 ~ 2 9 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 3 1】

凍結乾燥されている、請求項 2 6 ~ 3 0 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 3 2】

処置されることとなる疾患または状態が、血液凝固障害、血液障害、出血性障害、血友病、第 V I I 因子欠乏症、出血障害、手術による出血、または外傷による出血の中から選択される、F V I I または凝固促進剤の投与によって処置される疾患または状態を処置するための、 請求項 1 ~ 2 2 のいずれかに記載の改変 F V I I ポリペプチドの使用。

【請求項 3 3】

疾患または状態が血友病であり、血友病が、血友病 A または血友病 B または血友病 C である、請求項 3 2 に記載の使用。