

【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27年11月26日 (2015.11.26)

【公表番号】特表2014-531910(P2014-531910A)

【公表日】平成26年12月4日 (2014.12.4)

【年通号数】公開・登録公報2014-066

【出願番号】特願2014-536237(P2014-536237)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 0 7 K 14/755 (2006.01)

A 6 1 P 7/04 (2006.01)

A 6 1 K 38/43 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

C 0 7 K 14/755

A 6 1 P 7/04

A 6 1 K 37/465

【手続補正書】

【提出日】平成27年10月5日 (2015.10.5)

【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】

精製、凍結乾燥及び再構成の後の第 V I I I 因子分子の安定性を増大させるための方法であって、第 V I I I 因子分子の製造全体を通して、本質的に A 1 ドメイン及び A 2 ドメインを含む第一のフラグメント並びに本質的に A 3 ドメイン、C 1 ドメイン及び C 2 ドメインを含む第二のフラグメントへの第 V I I I 因子分子のタンパク質分解切断を防止することを含む、上記方法。

【請求項 2】

A r g 1 6 4 8 と G l u 1 6 4 9 との間のタンパク質分解切断部位、及び F V I I I 分子中に存在する場合は A r g 1 3 1 3 と A l a 1 3 1 4 との間のタンパク質分解切断部位を不活化することを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

不活化工程が、少なくとも A r g 1 6 4 8 を第 V I I I 因子配列から除去することを含む、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

不活化工程が、少なくとも A r g 1 3 1 3 ~ A r g 1 6 4 8 のアミノ酸配列を第 V I I I 因子配列から除去することを含む、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

第 V I I I 因子配列の位置 7 4 1 ~ 1 6 4 7 におけるアミノ酸から選択される第一のアミノ酸が、第 V I I I 因子配列の位置 1 6 4 9 ~ 1 6 9 0 におけるアミノ酸から選択される第二のアミノ酸と融合され、それにより A r g 1 6 4 8 と G l u 1 6 4 9 との間のタンパク質分解切断部位、及び F V I I I 分子中に存在する場合は A r g 1 3 1 3 と A l a 1 3 1 4 との間のタンパク質分解切断部位が不活化される、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6】

請求項 5 に記載の方法であって、ここで

- アミノ酸 7 4 0 がアミノ酸 1 6 5 0 に融合され、それによりアミノ酸 7 4 1 ~ 1 6 4 9 が除去される；
 - アミノ酸 7 4 0 がアミノ酸 1 6 9 0 に融合され、それによりアミノ酸 7 4 1 ~ 1 6 8 9 が除去される；
 - アミノ酸 7 4 0 がアミノ酸 1 6 6 9 に融合され、それによりアミノ酸 7 4 1 ~ 1 6 6 8 が除去される；
 - アミノ酸 7 4 3 がアミノ酸 1 6 5 0 に融合され、それによりアミノ酸 7 4 4 ~ 1 6 4 9 が除去される；
 - アミノ酸 7 6 4 がアミノ酸 1 6 5 0 に融合され、それによりアミノ酸 7 6 5 ~ 1 6 4 9 が除去される；
 - アミノ酸 7 6 4 がアミノ酸 1 6 5 3 に融合され、それによりアミノ酸 7 6 5 ~ 1 6 5 2 が除去される；
 - アミノ酸 7 6 4 がアミノ酸 1 6 5 6 に融合され、それによりアミノ酸 7 6 5 ~ 1 6 5 5 が除去される；
 - アミノ酸 7 4 5 がアミノ酸 1 6 5 0 に融合され、それによりアミノ酸 7 4 6 ~ 1 6 4 9 が除去される；
 - アミノ酸 7 4 5 がアミノ酸 1 6 5 3 に融合され、それによりアミノ酸 7 4 6 ~ 1 6 5 2 が除去される；
 - アミノ酸 7 4 5 がアミノ酸 1 6 5 6 に融合され、それによりアミノ酸 7 4 6 ~ 1 6 5 5 が除去される；
 - アミノ酸 7 5 7 がアミノ酸 1 6 5 0 に融合され、それによりアミノ酸 7 5 8 ~ 1 6 4 9 が除去される；
 - アミノ酸 7 5 7 がアミノ酸 1 6 5 3 に融合され、それによりアミノ酸 7 5 8 ~ 1 6 5 2 が除去される；
 - アミノ酸 7 5 7 がアミノ酸 1 6 5 6 に融合され、それによりアミノ酸 7 5 8 ~ 1 6 5 5 が除去される；
 - アミノ酸 7 9 3 がアミノ酸 1 6 4 9 に融合され、それによりアミノ酸 7 9 4 ~ 1 6 4 8 が除去される；
 - アミノ酸 7 9 3 がアミノ酸 1 6 9 0 に融合され、それによりアミノ酸 7 9 4 ~ 1 6 8 9 が除去される；
 - アミノ酸 7 4 7 がアミノ酸 1 6 4 9 に融合され、それによりアミノ酸 7 4 8 ~ 1 6 4 8 が除去される；
 - アミノ酸 7 5 1 がアミノ酸 1 6 4 9 に融合され、それによりアミノ酸 7 5 2 ~ 1 6 4 8 が除去される；
 - アミノ酸 7 7 6 がアミノ酸 1 6 4 9 に融合され、それによりアミノ酸 7 7 7 ~ 1 6 4 8 が除去される；又は
 - アミノ酸 7 7 0 がアミノ酸 1 6 6 7 に融合され、それによりアミノ酸 7 7 1 ~ 1 6 6 6 が除去される、
- 上記方法。

【請求項 7】

除去されたアミノ酸が、1 ~ 50 アミノ酸長を有するペプチドスパーサーで置き換えられる、請求項 3 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8】

不活化工程が、Arg 1 6 4 8、及び第 V I I I 因子分子中に存在する場合は Arg 1 3 1 3 を異なるアミノ酸と置き換えることを含む、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 9】

水溶液での再構成及び 7 日間 25 °C での貯蔵後の、第 V I I I 因子分子の活性の損失が 1 5 % 未満である、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 10】

水溶液での再構成後の第 V I I I 因子のインビトロ安定性が、前記切断部位の不活化により増大する、請求項 2 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 11】

同じ用量及び同じ方法で投与された、ヒト野生型第 V I I I 因子と比較して、又は A s n 7 4 5 が P r o 1 6 4 0 に融合されている B ドメイン欠失ヒト第 V I I I 因子分子と比較して、第 V I I I 因子が非静脈内注射後に改善されたバイオアベイラビリティを示し；好ましくは非静脈内注射後のバイオアベイラビリティが、同じ用量及び同じ方法で投与された、ヒト野生型第 V I I I 因子と比較して、又は A s n 7 4 5 が P r o 1 6 4 0 に融合されている B ドメイン欠失ヒト第 V I I I 因子分子と比較して、少なくとも 25 % 増加する、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 12】

前記非静脈内注射が、皮下、経皮又は筋内注射である、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

(i) 第 V I I I 因子が、ヒト野生型第 V I I I 因子と比較して、静脈内投与後に改善された血漿半減期を示し；好ましくは該血漿半減期は、ヒト野生型第 V I I I 因子と比較して少なくとも 40 % 改善され、

又は

(i i) 第 V I I I 因子が、血友病 A マウスにおいて経時的にトロンビン生成アッセイにおいて決定された場合に、ヒト野生型第 V I I I 因子と比較して、トロンビンピークレベルが静脈内投与後に 50 nM を下回るまでにより長い期間を示し；好ましくは、この期間はヒト野生型第 V I I I 因子と比較して少なくとも 10 時間延長され、

又は

(i i i) 第 V I I I 因子が、一段階 F V I I I : C アッセイにより決定された場合に、ヒト血漿中で 37 °C にて 4 日間インキュベートされた後のヒト野生型第 V I I I 因子と比較して、ヒト血漿中で 37 °C にて 4 日間インキュベートされた後により高い活性を保持し；好ましくは、第 V I I I 因子の保持された活性は、ヒト血漿中で 37 °C にて 4 日間インキュベートされた後のヒト野生型第 V I I I 因子の活性と比較して少なくとも 10 % 高い、

請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 14】

(i) A r g 1 6 4 8 と G l u 1 6 4 9 との間のタンパク質分解切断部位、及び A r g 1 3 1 3 と A l a 1 3 1 4 との間のタンパク質分解切断部位が不活化されている改変第 V I I I 因子分子をコードする核酸を提供する工程、

(i i) 宿主細胞を該核酸で形質転換する工程、

(i i i) 形質転換された宿主細胞を、改変第 V I I I 因子分子が発現されるような条件下で培養する工程、

(i v) 宿主細胞から、又は細胞培養培地から、改変第 V I I I 因子分子を回収する工程

を含む、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 15】

出血性障害、好ましくは血友病 A の処置又は予防における使用のための、単鎖第 V I I I 因子分子を含む医薬製剤であって、該処置又は予防が、

(i) 非静脈内投与、[ここで

該単鎖第 V I I I 因子分子のバイオアベイラビリティは、同じ用量及び同じ方法で投与される、ヒト野生型第 V I I I 因子と比較して、又は A s n 7 4 5 が P r o 1 6 4 0 に融合されている B ドメイン欠失ヒト第 V I I I 因子分子と比較して、少なくとも 25 % 増加する]

又は

(i i) 静脈内投与、[ここで

(a) 該単鎖第ⅤⅠⅠⅠ因子分子の静脈内投与後の血漿半減期は、同じ用量及び同じ方法で投与されたヒト野生型第ⅤⅠⅠⅠ因子と比較して少なくとも40%増加するか、又は

(b) 単鎖第ⅤⅠⅠⅠ因子分子は、血友病Aマウスにおいて経時的にトロンビン生成アッセイにおいて決定されたトロンビンピークレベルが、同じ用量及び同じ方法で投与されたヒト野生型第ⅤⅠⅠⅠ因子と比較して静脈内投与後に50nMを下回るまでに、少なくとも10時間延長された期間を示す]

によるものである、上記医薬製剤。

【請求項16】

出血性障害、好ましくは血友病Aの処置又は予防における使用のための、単鎖第ⅤⅠⅠⅠ因子分子を含む医薬製剤であって、ここで単鎖第ⅤⅠⅠⅠ因子分子は、ヒト血漿中で37℃にて4日間インキュベートされた後のヒト野生型第ⅤⅠⅠⅠ因子と比較して、ヒト血漿中で37℃にて4日間インキュベートされた後に、一段階FⅤⅠⅠⅠ：Cアッセイにより決定された場合に少なくとも10%高い活性を保持する、上記医薬製剤。

【請求項17】

非静脈内投与による、出血性障害、好ましくは血友病Aの処置又は予防における使用のための、単鎖第ⅤⅠⅠⅠ因子分子を含む医薬液剤であって、ここで同じ用量及び同じ方法で投与された、Asn745がPro1640に融合されているBドメイン欠失第ⅤⅠⅠⅠ因子分子の用量と比較して、血液における同じ止血活性を達成するために、該FⅤⅠⅠⅠ分子の用量は少なくとも25%減少され得る、上記医薬液剤。