

【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30年6月28日(2018.6.28)

【公開番号】特開2018-35192(P2018-35192A)
 【公開日】平成30年3月8日(2018.3.8)
 【年通号数】公開・登録公報2018-009
 【出願番号】特願2017-217408(P2017-217408)
 【国際特許分類】

C 0 7 K 14/745 (2006.01)
 A 6 1 K 45/00 (2006.01)
 A 6 1 P 7/04 (2006.01)
 A 6 1 K 38/36 (2006.01)
 A 6 1 K 38/37 (2006.01)
 A 6 1 K 47/61 (2017.01)
 C 0 7 K 14/755 (2006.01)

【F I】

C 0 7 K 14/745 Z N A
 A 6 1 K 45/00
 A 6 1 P 7/04
 A 6 1 K 38/36
 A 6 1 K 38/37
 A 6 1 K 47/61
 C 0 7 K 14/755

【手続補正書】
 【提出日】平成30年5月15日(2018.5.15)
 【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】

(a) 血液凝固タンパク質および (b) 少なくとも1つの水溶性ポリマーを含む、修飾血液凝固タンパク質であって、

該血液凝固タンパク質は、i) 第 I X 因子 (F I X) 生物学的活性を有する血液凝固タンパク質および i i) 第 V I I I 因子 (F V I I I) 生物学的活性を有する血液凝固タンパク質から成る群より選択され、

該水溶性ポリマーは、ポリシアル酸 (P S A) を含み、そしてリンカーが、該 (a) の血液凝固タンパク質に1つまたはそれ以上の酸化炭水化物部分にて結合され、

該修飾血液凝固タンパク質は、該1つまたはそれ以上の酸化炭水化物部分と該水溶性ポリマー上の該リンカーとの間にオキシム連結を有し、そして

該修飾血液凝固タンパク質は、非修飾状態における該 (a) の血液凝固タンパク質に対して少なくとも50%~150%である特異的活性を有し、そして該活性が、血液凝固因子抗原値に対する色原体活性の割合 (血液凝固因子 : C h r : 血液凝固因子 : A g) によって決定される、

修飾血液凝固タンパク質。

【請求項2】

前記血液凝固タンパク質が、F I X 生物学的活性を有する血液凝固タンパク質であり、

そして前記修飾血液凝固タンパク質が、非修飾状態における前記(a)の血液凝固タンパク質に対して少なくとも60%~150%である特異的活性を有し、そして該活性が、血液凝固因子抗原値に対する色原体活性の割合(血液凝固因子:Chr:血液凝固因子:Ag)によって決定される、請求項1に記載の修飾血液凝固タンパク質。

【請求項3】

前記血液凝固タンパク質が、FVII生物学的活性を有する血液凝固タンパク質であり、そして前記修飾血液凝固タンパク質が、非修飾状態における前記(a)の血液凝固タンパク質に対して少なくとも70%~150%である特異的活性を有し、そして該活性が、血液凝固因子抗原値に対する色原体活性の割合(血液凝固因子:Chr:血液凝固因子:Ag)によって決定される、請求項1に記載の修飾血液凝固タンパク質。

【請求項4】

前記リンカーが、1~50個のエチレングリコール単位を含む、請求項1から3のいずれか一項に記載の修飾血液凝固タンパク質。

【請求項5】

前記リンカーが、2または4個のエチレングリコール単位を有する、請求項1から4のいずれか一項に記載の修飾血液凝固タンパク質。

【請求項6】

前記PSAが、5~500個のシアル酸単位から成る、請求項1から5のいずれか一項に記載の修飾血液凝固タンパク質。

【請求項7】

前記PSAが、10~300個のシアル酸単位から成る、請求項1から6のいずれか一項に記載の修飾血液凝固タンパク質。

【請求項8】

前記PSAが、2000Da~45000Daの分子量を有する、請求項1から7のいずれか一項に記載の修飾血液凝固タンパク質。

【請求項9】

前記PSAが、3000Da~35000Daの分子量を有する、請求項1から5および8のいずれか一項に記載の修飾血液凝固タンパク質。

【請求項10】

前記PSAが、5000Da~25000Daの分子量を有する、請求項1から5、8および9のいずれか一項に記載の修飾血液凝固タンパク質。

【請求項11】

前記血液凝固タンパク質の前記酸化炭水化物部分は、該血液凝固タンパク質の活性化ペプチド内に位置している、請求項1から10のいずれか一項に記載の修飾血液凝固タンパク質。

【請求項12】

前記血液凝固タンパク質が完全長の血液凝固タンパク質である、請求項1から11のいずれか一項に記載の修飾血液凝固タンパク質。

【請求項13】

前記血液凝固タンパク質が、FVII生物学的活性を有する完全長の血液凝固タンパク質である、請求項1から11のいずれか一項に記載の修飾血液凝固タンパク質。

【請求項14】

前記リンカーが1~50個のエチレングリコール単位を含み、酸化剤が過ヨウ素酸ナトリウム(NaIO₄)である、請求項7に記載の修飾血液凝固タンパク質。

【請求項15】

前記リンカーが2または4個のエチレングリコール単位を有し、酸化剤が過ヨウ素酸ナトリウム(NaIO₄)である、請求項7に記載の修飾血液凝固タンパク質。

【請求項16】

前記水溶性ポリマーが3000Da~35000Daの分子量を有するPSAであり、前記リンカーが1~50個のエチレングリコール単位を含み、酸化剤が過ヨウ素酸ナトリ

ウム (NaIO₄) である、請求項 1 に記載の修飾血液凝固タンパク質。

【請求項 17】

前記水溶性ポリマーが 3000Da ~ 35000Da の分子量を有する P S A であり、前記リンカーが 2 または 4 個のエチレングリコール単位を有し、酸化剤が過ヨウ素酸ナトリウム (NaIO₄) である、請求項 1 に記載の修飾血液凝固タンパク質。

【請求項 18】

(a) 血液凝固タンパク質および (b) 少なくとも 1 つの水溶性ポリマーを含む、修飾血液凝固タンパク質であって、

該血液凝固タンパク質は、第 I X 因子 (F I X)、第 V I I I 因子 (F V I I I)、第 V I I a 因子 (F V I I a)、フォンヴィレブランド因子 (V W F)、第 F V 因子 (F V)、第 X 因子 (F X)、第 X I 因子 (F X I)、第 X I I 因子 (F X I I)、トロンピン (F I I)、プロテイン C、プロテイン S、t P A、P A I - 1、組織因子 (T F)、および A D A M T S 1 3 プロテアーゼ、またはその生物学的に活性なフラグメント、誘導体、もしくは変異体から成る群より選択され、

該水溶性ポリマーは、ポリシアル酸 (P S A)、多糖類、プルラン、キトサン、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、デルマタン硫酸、デンプン、ポリオキサゾリン、ポリアクリロイルモルホリンおよびポリホスファゼンから成る群より選択され、そしてリンカーが、該 (a) の血液凝固タンパク質に 1 つまたはそれ以上の酸化炭水化物部分にて結合され、

該修飾血液凝固タンパク質は、該 1 つまたはそれ以上の酸化炭水化物部分と該水溶性ポリマー上の該リンカーとの間にオキシム連結を有する、

修飾血液凝固タンパク質。

【請求項 19】

前記修飾血液凝固タンパク質が、非修飾状態における前記 (a) の血液凝固タンパク質に対して少なくとも 50% ~ 150% である特異的活性を有し、そして該活性が、血液凝固因子抗原値に対する色原体活性の割合 (血液凝固因子 : C h r : 血液凝固因子 : A g) によって決定される、請求項 18 に記載の修飾血液凝固タンパク質。

【請求項 20】

前記血液凝固タンパク質が、F I X 生物学的活性を有する血液凝固タンパク質であり、そして前記修飾血液凝固タンパク質が、非修飾状態における前記 (a) の血液凝固タンパク質に対して少なくとも 60% ~ 150% である特異的活性を有し、そして該活性が、血液凝固因子抗原値に対する色原体活性の割合 (血液凝固因子 : C h r : 血液凝固因子 : A g) によって決定される、請求項 18 に記載の修飾血液凝固タンパク質。

【請求項 21】

前記血液凝固タンパク質が、F V I I I 生物学的活性を有する血液凝固タンパク質であり、そして前記修飾血液凝固タンパク質が、非修飾状態における前記 (a) の血液凝固タンパク質に対して少なくとも 70% ~ 150% である特異的活性を有し、そして該活性が、血液凝固因子抗原値に対する色原体活性の割合 (血液凝固因子 : C h r : 血液凝固因子 : A g) によって決定される、請求項 18 に記載の修飾血液凝固タンパク質。

【請求項 22】

前記リンカーが、1 ~ 50 個のエチレングリコール単位を含む、請求項 18 から 21 のいずれか一項に記載の修飾血液凝固タンパク質。

【請求項 23】

前記リンカーが、2 または 4 個のエチレングリコール単位を有する、請求項 18 から 22 のいずれか一項に記載の修飾血液凝固タンパク質。

【請求項 24】

前記 P S A が、5 ~ 500 個のシアル酸単位から成る、請求項 18 から 23 のいずれか一項に記載の修飾血液凝固タンパク質。

【請求項 25】

前記 P S A が、10 ~ 300 個のシアル酸単位から成る、請求項 18 から 24 のいずれ

か一項に記載の修飾血液凝固タンパク質。

【請求項 26】

前記 P S A が、2000Da ~ 45000Da の分子量を有する、請求項 18 から 22 のいずれか一項に記載の修飾血液凝固タンパク質。

【請求項 27】

前記 P S A が、3000Da ~ 35000Da の分子量を有する、請求項 18 から 22 のいずれか一項に記載の修飾血液凝固タンパク質。

【請求項 28】

前記 P S A が、5000Da ~ 25000Da の分子量を有する、請求項 18 から 22 のいずれか一項に記載の修飾血液凝固タンパク質。

【請求項 29】

前記血液凝固タンパク質の前記酸化炭水化物部分は、該血液凝固タンパク質の活性化ペプチド内に位置している、請求項 18 から 28 のいずれか一項に記載の修飾血液凝固タンパク質。

【請求項 30】

前記血液凝固タンパク質が完全長の血液凝固タンパク質である、請求項 18 から 29 のいずれか一項に記載の修飾血液凝固タンパク質。

【請求項 31】

前記血液凝固タンパク質が、F V I I I 生物学的活性を有する完全長の血液凝固タンパク質である、請求項 18 から 29 のいずれか一項に記載の修飾血液凝固タンパク質。