

【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17年12月22日(2005.12.22)

【公表番号】特表2005-511038(P2005-511038A)

【公表日】平成17年4月28日(2005.4.28)

【年通号数】公開・登録公報2005-017

【出願番号】特願2003-548768(P2003-548768)

【国際特許分類第7版】

C 1 2 N 15/09

A 6 1 K 38/00

A 6 1 P 7/04

C 0 7 K 14/755

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 5/10

【F I】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

A 6 1 P 7/04

C 0 7 K 14/755

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 5/00 A

A 6 1 K 37/02

【手続補正書】

【提出日】平成16年6月11日(2004.6.11)

【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】

C2ドメイン内に少なくとも1のアミノ酸置換を含む改変されたヒト第VIII因子であって、ここで、上記置換は、配列番号2に対応する2215、2313、2220、2320、2195、2196及び2290位から成る群から選ばれる少なくとも1の位置に限定される、第VIII因子。

【請求項2】

Bドメインを欠いている、請求項1に記載の改変されたヒト第VIII因子。

【請求項3】

前記置換の中の 하나가、配列番号2に対応する2215位に存在する、請求項1に記載の改変されたヒト第VIII因子。

【請求項4】

前記置換が、配列番号2に対応する2215位のアルギニンがアラニン又はリジンに換わる置換である、請求項3に記載の改変されたヒト第VIII因子。

【請求項5】

前記置換の中の 하나가、配列番号2に対応する2220位に存在する、請求項1に記載の改変されたヒト第VIII因子。

【請求項 6】

前記置換が、配列番号2に対応する2220位のアルギニンがアラニン又はリジンに換わる置換である、請求項5に記載の改変されたヒト第VIII因子。

【請求項 7】

前記置換の中の 하나가、配列番号2に対応する2196位に存在する、請求項1に記載の改変されたヒト第VIII因子。

【請求項 8】

前記置換が、配列番号2に対応する2196位のフェニルアラニンがロイシン又はアラニンに換わる置換である、請求項7に記載の改変されたヒト第VIII因子。

【請求項 9】

前記置換の中の 하나가、配列番号2に対応する2313位のトリプトファンがフェニルアラニンに換わる置換である、請求項1に記載の改変されたヒト第VIII因子。

【請求項 10】

前記置換の中の 하나가、配列番号2に対応する2320位のアルギニンがアラニンに換わる置換である、請求項1に記載の改変されたヒト第VIII因子。

【請求項 11】

前記置換の中の 하나가、配列番号2に対応する2290位のフェニルアラニンがアラニン又はセリンに換わる置換である、請求項1に記載の改変されたヒト第VIII因子。

【請求項 12】

前記置換の中の 하나가、配列番号2に対応する2195位のチロシンがヒスチジン又はアラニンに換わる置換である、請求項1に記載の改変されたヒト第VIII因子。

【請求項 13】

対応のヒト第VIII因子タンパク質と比較して減少された抗原性を有する、請求項1に記載の改変されたヒト第VIII因子。

【請求項 14】

対応のヒト第VIII因子タンパク質と比較して減少された免疫原性を有する、請求項1に記載の改変されたヒト第VIII因子。

【請求項 15】

対応のヒト第VIII因子タンパク質と比較して減少された免疫原性及び減少された抗原性を有する、請求項1に記載の改変されたヒト第VIII因子。

【請求項 16】

約2,000ユニット/ミリグラムより高い比活性を有する、請求項1に記載の改変されたヒト第VIII因子。

【請求項 17】

約3,000ユニット/ミリグラムより高い比活性を有する、請求項16に記載の改変されたヒト第VIII因子。

【請求項 18】

約5,000ユニット/ミリグラムより高い比活性を有する、請求項17に記載の改変されたヒト第VIII因子。

【請求項 19】

約10,000ユニット/ミリグラムより高い比活性を有する、請求項18に記載の改変されたヒト第VIII因子。

【請求項 20】

シングル・ミュータントである、請求項1に記載の改変されたヒト第VIII因子。

【請求項 21】

ダブル・ミュータントである、請求項1に記載の改変されたヒト第VIII因子。

【請求項 22】

トリプル・ミュータントである、請求項1に記載の改変されたヒト第VIII因子。

【請求項 23】

4重・ミュータントである、請求項1に記載の改変されたヒト第VIII因子。

【請求項 24】

改変された第VIII因子がそれに由来するところの対応のヒト第VIII因子、又は当該対応のヒト第VIII因子のアミノ酸配列を含む組換え第VIII因子と比較して、少なくとも1のC2-特異的阻害抗体に対してより低い抗原性を有する、請求項1に記載の改変されたヒト第VIII因子。

【請求項 25】

改変された第VIII因子がそれに由来するところの対応のヒト第VIII因子、又は対応のヒト第VIII因子のアミノ酸配列を含む組換え第VIII因子と比較して、少なくとも1の阻害抗体調製品に対して増加した又は減少したBethesdaタイターを有する、請求項1に記載の改変されたヒト第VIII因子。

【請求項 26】

阻害抗体に対する反応性が減少され、かつ凝血活性が保持されるようにヒト第VIII因子を改変する方法であって、そのC2ドメイン内にアミノ酸置換を含み、ここで、上記置換が、配列番号2に対応する2215、2313、2220、2320、2195、2196及び2290位から成る群から選ばれる少なくとも1のアミノ酸に限定される、上記方法。

【請求項 27】

前記置換の中の 하나가、配列番号2に対応する2215位に存在する、請求項26に記載の方法。

【請求項 28】

前記置換の中の 하나가、配列番号2に対応する2313位に存在する、請求項26に記載の方法。

【請求項 29】

前記置換の中の 하나가、配列番号2に対応する2220位に存在する、請求項26に記載の方法。

【請求項 30】

前記置換の中の 하나가、配列番号2に対応する2320位に存在する、請求項26に記載の方法。

【請求項 31】

前記置換の中の 하나가、配列番号2に対応する2195位に存在する、請求項26に記載の方法。

【請求項 32】

前記置換の中の 하나가、配列番号2に対応する2196位に存在する、請求項26に記載の方法。

【請求項 33】

前記置換の中の 하나가、配列番号2に対応する2290位に存在する、請求項26に記載の方法。

【請求項 34】

前記改変されたヒト第VIII因子が、シングル・ミュータントである、請求項26に記載の方法。

【請求項 35】

前記改変されたヒト第VIII因子が、ダブル・ミュータントである、請求項26に記載の方法。

【請求項 36】

前記改変されたヒト第VIII因子が、トリプル・ミュータントである、請求項26に記載の方法。

【請求項 37】

前記改変されたヒト第VIII因子が、4重・ミュータントである、請求項26に記載の方法。

【請求項 38】

抗原性が減少され、かつ凝血活性が保持されるようにヒト第VIII因子を改変する方法で

あって、そのC2ドメイン内にアミノ酸置換を含み、ここで、上記置換は、配列番号2に対応する2215、2313、2220、2320、2195、2196及び2290位から成る群から選ばれる少なくとも1のアミノ酸に限定される、上記方法。

【請求項39】

前記置換の中の 하나가、配列番号2に対応する2215位に存在する、請求項38に記載の方法。

【請求項40】

前記置換の中の 하나가、配列番号2に対応する2213位に存在する、請求項38に記載の方法。

【請求項41】

前記置換の中の 하나가、配列番号2に対応する2220位に存在する、請求項38に記載の方法。

【請求項42】

前記置換の中の 하나가、配列番号2に対応する2320位に存在する、請求項38に記載の方法。

【請求項43】

前記置換の中の 하나가、配列番号2に対応する2196位に存在する、請求項38に記載の方法。

【請求項44】

前記置換の中の 하나가、配列番号2に対応する2290位に存在する、請求項38に記載の方法。

【請求項45】

前記改変されたヒト第VIII因子がシングル・ミュータントである、請求項38に記載の方法。

【請求項46】

前記改変されたヒト第VIII因子がダブル・ミュータントである、請求項38に記載の方法。

【請求項47】

前記改変されたヒト第VIII因子がトリプル・ミュータントである、請求項38に記載の方法。

【請求項48】

前記改変されたヒト第VIII因子が4重・ミュータントである、請求項38に記載の方法。

【請求項49】

請求項1に記載の改変されたヒト第VIII因子をコードする単離された核酸分子。

【請求項50】

請求項49に記載の核酸分子を含む発現ベクター。

【請求項51】

前記改変されたヒト第VIII因子が、B-ドメインを欠く、請求項49に記載の核酸分子。

【請求項52】

請求項6に記載の改変されたヒト第VIII因子をコードする単離された核酸分子。

【請求項53】

請求項4に記載の改変されたヒト第VIII因子をコードする単離された核酸分子。

【請求項54】

請求項8に記載の改変されたヒト第VIII因子をコードする単離された核酸分子。

【請求項55】

請求項50に記載の発現ベクターを含む宿主細胞。