

【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16年12月9日(2004.12.9)

【公表番号】特表2000-509994(P2000-509994A)

【公表日】平成12年8月8日(2000.8.8)

【出願番号】特願平9-540800

【国際特許分類第7版】

C 1 2 N 15/09

A 6 1 P 7/04

A 6 1 K 38/43

C 0 7 K 14/755

C 1 2 N 5/10

C 1 2 N 9/50

C 1 2 P 21/02

【F I】

C 1 2 N 15/00 A

A 6 1 K 31/00 6 0 7 B

C 0 7 K 14/755

C 1 2 N 9/50

C 1 2 P 21/02 C

C 1 2 N 5/00 B

A 6 1 K 37/465

【手続補正書】

【提出日】平成16年4月2日(2004.4.2)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正の内容】

手 続 補 正 書

平成16年4月2日



特許庁長官 殿

1. 事件の表示 平成9年特許願第540800号

2. 補正をする者

名 称 バイオビトラム・アクティエボラーグ

3. 代 理 人 東京都新宿区新宿1丁目1番11号 友泉新宿御苑ビル
(郵便番号 160-0022) 電話 (03)3354-8623
(6200) 弁理士 川 口 義 雄



4. 補正命令の日付 自 発

5. 補正により増加する請求項の数 なし

6. 補正対象書類名 請求の範囲

7. 補正対象項目名 請求の範囲



8. 補正の内容

(1) 請求の範囲を別紙の通り補正する。



[別 紙]

請 求 の 範 囲

1. 生物活性組換えヒトポリペプチドの発現と分泌を可能とする、細胞培養培地での該ポリペプチドの製造方法であって、ホスホルアミデート、ヒドロキサメート及びカルボキシレートからなる群から選択される金属依存性プロテアーゼの阻害物質、又は α -(2-イミノヘキサヒドロ-4(S)-ピリミジル)-S-グリシンを含むキモトリプシンの阻害物質、あるいはそれらの組合せを細胞培養培地に加えることを特徴とする該方法。
2. 金属依存性プロテアーゼ又はキモトリプシンの阻害物質は、芳香族基、複素環芳香族基又は別のかさの大きい側鎖基を含むことを特徴とする請求項1に記載の方法。
3. 金属依存性プロテアーゼはメタロプロテアーゼであることを特徴とする請求項1又は2に記載の方法。
4. 金属依存性プロテアーゼの活性に必要な金属イオンは、 Zn^{2+} 、 Cu^{2+} 、 Fe^{2+} 、 Fe^{3+} 、 Mn^{2+} 、 Co^{2+} 、及び Cd^{2+} からなる群から選択されることを特徴とする請求項1～3のいずれかに記載の方法。
5. 金属依存性プロテアーゼの阻害物質はP-ロイシントリプトファン残基を含む化合物であることを特徴とする請求項1～4のいずれかに記載の方法。
6. P-ロイシントリプトファン残基を含む化合物はホスホラミドンであることを特徴とする請求項5に記載の方法。
7. 金属依存性プロテアーゼの阻害物質の濃度は、約5 nM～約5 mMの範囲、好ましくは1 μ M～1 mMの範囲であることを特徴とする請求項5又は6に記載の方法。
8. キモトリプシンの阻害物質は、キモスタチンA、キモスタチンB、キモスタチンC、又はそれらの任意の混合物からなる群から選択されることを特徴とする請求項1～7のいずれかに記載の方法。
9. キモトリプシンの阻害物質の濃度は、約0.001 μ g/L～約100 mg/Lの範囲、好ましくは0.1 μ g/L～100 μ g/Lの範囲であることを

特徴とする請求項 1、2、又は 8 に記載の方法。

10. 細胞は、哺乳動物細胞、細菌細胞又は昆虫細胞であることを特徴とする請求項 1～9 のいずれかに記載の方法。

11. 細胞は哺乳動物細胞であることを特徴とする請求項 10 に記載の方法。

12. 哺乳動物細胞は、チャイニーズハムスター卵巢 (CHO) 細胞、ベビーハムスター腎 (BHK) 細胞、COS 細胞及びハイブリドーマ細胞からなる群から選択されることを特徴とする請求項 11 に記載の方法。

13. 細胞培養培地は血清非含有培地であることを特徴とする請求項 1～12 のいずれかに記載の方法。

14. 組換えポリペプチドは凝固第 VIII 因子であることを特徴とする請求項 1～13 のいずれかに記載の方法。

15. 組換え凝固第 VIII 因子は、凝固活性を保持した完全長第 VIII 因子の欠失誘導体であることを特徴とする請求項 1～14 のいずれかに記載の方法。

16. 第 VIII 因子の欠失誘導体は欠失誘導体組換え第 VIII 因子 S Q (r-VIII S Q) であることを特徴とする請求項 15 に記載の方法。

17. 生物活性組換えヒトポリペプチドの発現分泌細胞の培養用細胞培養培地であって、ホスホルアミデート、ヒドロキサメート及びカルボキシレートからなる群から選択される金属依存性プロテアーゼの阻害物質、又は α -(2-イミノヘキサヒドロ-4(S)-ピリミジル)-S-グリシンを含むキモトリプシンの阻害物質、あるいはそれらの組合せを含むことを特徴とする該培地。

18. 金属依存性プロテアーゼもしくはキモトリプシンの阻害物質は、芳香族基、複素環芳香族基又は別のかさの大きい側鎖基を含むことを特徴とする請求項 17 に記載の培地。

19. 金属依存性プロテアーゼの阻害物質はホスホラミドンであることを特徴とする請求項 17 又は 18 のいずれかに記載の培地。

20. 金属依存性プロテアーゼの阻害物質の濃度は、約 5 nM～約 5 mM の範囲であることを特徴とする請求項 17～19 のいずれかに記載の培地。

21. キモトリプシンの阻害物質は、キモスタチン A、キモスタチン B、キモスタチン C、又はそれらの任意の混合物からなる群から選択されることを特徴と

する請求項 17～20 のいずれかに記載の培地。

22. キモトリプシンの阻害物質の濃度は、約 $0.001 \mu\text{g/L}$ ～約 100 mg/L の範囲であることを特徴とする請求項 17～21 のいずれかに記載の培地。

23. 細胞は哺乳動物細胞であることを特徴とする請求項 17～22 のいずれかに記載の培地。

24. 哺乳動物細胞は、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞、ベビーハムスター腎 (BHK) 細胞、COS 細胞及びハイブリドーマ細胞からなる群から選択されることを特徴とする請求項 23 に記載の培地。

25. 細胞培養培地は血清非含有培地であることを特徴とする請求項 17～24 のいずれかに記載の培地。

26. 組換えポリペプチドは凝固第 VIII 因子であることを特徴とする請求項 17～25 のいずれかに記載の培地。

27. 組換え凝固第 VIII 因子は凝固活性を保持した完全長第 VIII 因子の欠失誘導体であることを特徴とする請求項 17～26 のいずれかに記載の培地。

28. 第 VIII 因子の欠失誘導体は、欠失誘導体組換え第 VIII 因子 SQ (r-VIII SQ) であることを特徴とする請求項 27 に記載の方法。

29. 細胞培養培地で組換えヒトポリペプチドを発現する細胞の培養方法であって、細胞培養培地は、ホスホルアミデート、ヒドロキサメート及びカルボキシレートからなる群から選択される金属依存性プロテアーゼの阻害物質、又は α -(2-イミノヘキサヒドロ-4(S)-ピリミジル)-S-グリシンを含むキモトリプシンの阻害物質、あるいはそれらの組合せを含むことを特徴とする該方法。

30. 組換えヒトポリペプチドの製造方法であって、請求項 29 に記載の方法によってポリペプチドを発現する細胞を培養し、該ポリペプチドを回収することを特徴とする該方法。

31. 血友病 A の症状を有する患者に投与するための医薬の製造のための請求項 1～16 のいずれかに記載の方法によって製造される組換え第 VIII 因子の使用。

32. 請求項 1～16 のいずれかに記載の方法で製造された治療有効量の組換え第 VIII 因子を含む血友病 A の治療用医療組成物。