【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】令和2年1月23日(2020.1.23)

【公表番号】特表2019-510022(P2019-510022A)
【公表日】平成31年4月11日(2019.4.11)
【年通号数】公開・登録公報2019-014
【出願番号】特願2018-549130(P2018-549130)
【国際特許分類】
Ｃ０７Ｋ　14/755　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　 7/04　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　38/37　(2006.01)
Ｃ１２Ｎ　15/09　(2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ０７Ｋ　14/755
Ａ６１Ｐ　 7/04
Ａ６１Ｋ　38/37
Ｃ１２Ｎ　15/09　Ｚ

【手続補正書】
【提出日】令和1年12月4日(2019.12.4)
【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】
哺乳類において出血性障害を治療するための医薬の製造における、ＰＳＡ修飾ＦＶＩＩＩの使用であって、ＰＳＡ修飾ＦＶＩＩＩ及びＰＥＧ化ＦＶＩＩＩ両者の結合を同等な条件下で測定した場合、ＰＥＧ化ＦＶＩＩＩのＶＷＦまたはＬＲＰ１への結合と比較してより低い結合親和性で、ＰＳＡ修飾ＦＶＩＩＩがＶＷＦまたはＬＲＰ１に結合する、前記使用。
【請求項２】
前記ＰＥＧ及びＰＳＡが、ほぼ同じ平均分子量のものである、請求項１記載の使用。
【請求項３】
ＶＷＦまたはＬＲＰ１への結合が、ＰＥＧ化ＦＶＩＩＩのＶＷＦまたはＬＲＰ１との結合と比較して、倍率で約０．１倍、約０．２倍、約０．３倍、約０．４倍、約０．５倍、約０．６倍、約０．７倍、約０．８倍、約０．９倍、約１倍、約２倍、約３倍、約４倍、約５倍、約６倍、約７倍、約８倍、約９倍、または約１０倍低下している、請求項１記載の使用。
【請求項４】
ＰＳＡ修飾ＦＶＩＩＩ上のＰＳＡが、約５、約１０、約１５、約２０、約２５、約３０、約３５、約４０、または約５０ｋＤａである平均分子量を有する、請求項１記載の使用。
【請求項５】
前記ＰＳＡが、低多分散度を有する、請求項１記載の使用。
【請求項６】
前記ＰＳＡ修飾ＦＶＩＩＩが、ＰＳＡとＦＶＩＩＩの間にアミノオキシリンカーを含み、かつアミノオキシリンカーが、ＰＳＡ修飾ＦＶＩＩＩの酸化糖質に付加されている、請

求項１記載の使用。
【請求項７】
修飾第ＶＩＩＩ因子（ＦＶＩＩＩ）であって、ＦＶＩＩＩ半減期を延長しかつ前記修飾ＦＶＩＩＩの、フォン・ヴィルブランド因子（ＶＷＦ）及び低密度リポタンパク質（ＬＤＬ）受容体関連タンパク質１（ＬＲＰ１）からなる群より選択されるリガンドへの結合を減少させる修飾を含む、前記修飾ＦＶＩＩＩ。
【請求項８】
血漿由来である、請求項７に記載の修飾ＦＶＩＩＩ。
【請求項９】
組換え体である、請求項７に記載の修飾ＦＶＩＩＩ。
【請求項１０】
全長ＦＶＩＩＩであり、かつインタクトＢドメインを含む、請求項９に記載の修飾ＦＶＩＩＩ。
【請求項１１】
非修飾ＦＶＩＩＩと比べてより低い親和性（ＫＤ）で、ＶＷＦ及びＬＲＰ１に結合する、請求項７に記載の修飾ＦＶＩＩＩ。
【請求項１２】
前記修飾が、ポリシアル酸（ＰＳＡ）を含む、請求項７に記載の修飾ＦＶＩＩＩ。
【請求項１３】
前記ＰＳＡが、約２０ｋＤａからなる群より選択される平均分子量を有する、請求項１２に記載の修飾ＦＶＩＩＩ。
【請求項１４】
前記ＰＳＡが、低い多分散度を有する、請求項１２または１３に記載の修飾ＦＶＩＩＩ。
【請求項１５】
前記ＰＳＡが、アミノオキシリンカーを含む、請求項１２～１４のいずれか一項に記載の修飾ＦＶＩＩＩ。
【請求項１６】
前記アミノオキシリンカーが、前記修飾ＦＶＩＩＩの酸化糖質に付加されている、請求項１５に記載の修飾ＦＶＩＩＩ。
【請求項１７】
請求項７～１６のいずれか一項に記載の修飾ＦＶＩＩＩと、薬学上許容される担体、希釈剤、塩、緩衝液、または賦形剤とを含む、医薬組成物。
【請求項１８】
前記半減期が、ＰＥＧ化ＦＶＩＩＩよりも長い、請求項１２～１６のいずれか一項に記載の修飾ＦＶＩＩＩ。
【請求項１９】
倍率で約１、２、または３倍、前記半減期がより長い、請求項１８に記載の修飾ＦＶＩＩＩ。
【請求項２０】
ＰＥＧ化ＦＶＩＩＩのＶＷＦまたはＬＲＰ１への結合と比べた場合に、ＶＷＦまたはＬＲＰ１への前記結合がより低下している、請求項１２～１６のいずれか一項に記載の修飾ＦＶＩＩＩ。
【請求項２１】
ＰＥＧ化ＦＶＩＩＩのＶＷＦまたはＬＲＰ１への結合と比べた場合に、倍率で０．５、ＶＷＦまたはＬＲＰ１への前記結合がより低下している、請求項２０に記載の修飾ＦＶＩＩＩ。
【請求項２２】
修飾組換えＦＶＩＩＩであって、ＦＶＩＩＩ半減期を延長しかつ前記修飾ＦＶＩＩＩの、ＶＷＦ及びＬＲＰ１からなる群より選択されるリガンドへの結合を減少させる修飾を含

み、前記修飾が、アミノオキシリンカーとともにＰＳＡを含み、前記アミノオキシリンカーが前記修飾ＦＶＩＩＩの酸化糖質と結合しており、
前記修飾組換えＦＶＩＩＩの半減期が、非修飾組換えＦＶＩＩＩ及び／またはＰＥＧ化組換えＦＶＩＩＩよりも長く、かつ
非修飾組換えＦＶＩＩＩ及び／またはＰＥＧ化組換えＦＶＩＩＩによるＶＷＦまたはＬＲＰ１への結合と比べた場合に、前記修飾組換えＦＶＩＩＩによるＶＷＦまたはＬＲＰ１への前記結合がより低下している、
前記修飾組換えＦＶＩＩＩ。
【請求項２３】
ＦＶＩＩＩ欠乏と関連する疾患または障害と診断された哺乳類に投与するための、請求項１４～１６及び１８～２２のいずれか一項に記載の修飾ＦＶＩＩＩ。
【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００１９
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００１９】
例示実施形態において、本発明は、哺乳類対象において出血性障害を治療する方法を提供する。例示方法は、上記の修飾ＦＶＩＩＩまたはその医薬組成物を、そのような治療を必要としている対象に、出血性障害の１つまたは複数の症候を減少または除去するのに有効な量で投与することを含む。例示実施形態において、医薬配合物の投与は、４日ごとに１回以下、５日ごとに１回以下、６日ごとに１回以下、７日ごとに１回以下、８日ごとに１回以下、９日ごとに１回以下、または１０日ごとに１回以下で、対象に投与した場合に、出血性障害の１つまたは複数の症候を減少または除去するのに有効な量を達成する。
[本発明1001]
修飾第ＶＩＩＩ因子（ＦＶＩＩＩ）であって、ＦＶＩＩＩ半減期を延長しかつ前記修飾ＦＶＩＩＩの、フォン・ヴィルブランド因子（ＶＷＦ）及び低密度リポタンパク質（ＬＤＬ）受容体関連タンパク質1（ＬＲＰ1）からなる群より選択されるリガンドへの結合を減少させる修飾を含む、前記修飾ＦＶＩＩＩ。
[本発明1002]
血漿由来である、本発明1001の修飾ＦＶＩＩＩ。
[本発明1003]
組換え体である、本発明1001の修飾ＦＶＩＩＩ。
[本発明1004]
全長ＦＶＩＩＩであり、かつインタクトＢドメインを含む、本発明1003の修飾ＦＶＩＩＩ。
[本発明1005]
非修飾ＦＶＩＩＩと比べてより低い親和性（ＫＤ）で、ＶＷＦ及びＬＲＰ1に結合する、本発明1001の修飾ＦＶＩＩＩ。
[本発明1006]
前記修飾が、ポリシアル酸（ＰＳＡ）を含む、本発明1001の修飾ＦＶＩＩＩ。
[本発明1007]
前記ＰＳＡが、約20ｋＤａからなる群より選択される平均分子量を有する、本発明1006の修飾ＦＶＩＩＩ。
[本発明1008]
前記ＰＳＡが、低い多分散度を有する、本発明1006または1007の修飾ＦＶＩＩＩ。
[本発明1009]
前記ＰＳＡが、アミノオキシリンカーを含む、本発明1006～1008のいずれかの修飾ＦＶＩＩＩ。
[本発明1010]

前記アミノオキシリンカーが、前記修飾ＦＶＩＩＩの酸化糖質に付加されている、本発明1009の修飾ＦＶＩＩＩ。

[本発明1011]

本発明1001～1010のいずれかの修飾ＦＶＩＩＩと、薬学上許容される担体、希釈剤、塩、緩衝液、または賦形剤とを含む、医薬組成物。

[本発明1012]

前記半減期が、ＰＥＧ化ＦＶＩＩＩよりも長い、本発明1006～1010のいずれかの修飾ＦＶＩＩＩ。

[本発明1013]

倍率で約1、2、または3倍、前記半減期がより長い、本発明1012の修飾ＦＶＩＩＩ。

[本発明1014]

ＰＥＧ化ＦＶＩＩＩのＶＷＦまたはＬＲＰ1への結合と比べた場合に、ＶＷＦまたはＬＲＰ1への前記結合がより低下している、本発明1006～1010のいずれかの修飾ＦＶＩＩＩ。

[本発明1015]

ＰＥＧ化ＦＶＩＩＩのＶＷＦまたはＬＲＰ1への結合と比べた場合に、倍率で0．5、ＶＷＦまたはＬＲＰ1への前記結合がより低下している、本発明1011の修飾ＦＶＩＩＩ。

[本発明1016]

修飾組換えＦＶＩＩＩであって、ＦＶＩＩＩ半減期を延長しかつ前記修飾ＦＶＩＩＩの、ＶＷＦ及びＬＲＰ1からなる群より選択されるリガンドへの結合を減少させる修飾を含み、前記修飾が、アミノオキシリンカーとともにＰＳＡを含み、前記アミノオキシリンカーが前記修飾ＦＶＩＩＩの酸化糖質と結合しており、

前記修飾組換えＦＶＩＩＩの半減期が、非修飾組換えＦＶＩＩＩ及び／またはＰＥＧ化組換えＦＶＩＩＩよりも長く、かつ

非修飾組換えＦＶＩＩＩ及び／またはＰＥＧ化組換えＦＶＩＩＩによるＶＷＦまたはＬＲＰ1への結合と比べた場合に、前記修飾組換えＦＶＩＩＩによるＶＷＦまたはＬＲＰ1への前記結合がより低下している、

前記修飾組換えＦＶＩＩＩ。

[本発明1017]

前記修飾ＦＶＩＩＩが、ＦＶＩＩＩ欠乏と関連する疾患または障害と診断された哺乳類に投与される、本発明1001～1010及び1012～1016のいずれかの修飾ＦＶＩＩＩ。

[本発明1018]

哺乳類における出血性障害の治療方法であって、本発明1001～1010及び1012～1016のいずれかの修飾ＦＶＩＩＩ、または本発明1011の医薬組成物を、前記出血性障害の1種または複数種の症候を減少または除去するのに有効な量で、前記哺乳類に投与するステップを含む、前記治療方法。