

【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30年5月31日(2018.5.31)

【公表番号】特表2017-503509(P2017-503509A)

【公表日】平成29年2月2日(2017.2.2)

【年通号数】公開・登録公報2017-005

【出願番号】特願2016-545930(P2016-545930)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/09	(2006.01)
C 0 7 K	16/00	(2006.01)
C 0 7 K	19/00	(2006.01)
C 0 7 K	14/755	(2006.01)
C 0 7 K	14/745	(2006.01)
C 1 2 N	1/15	(2006.01)
C 1 2 N	1/19	(2006.01)
C 1 2 N	1/21	(2006.01)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)
C 1 2 P	21/02	(2006.01)
A 6 1 K	38/00	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 K	35/76	(2015.01)
A 6 1 K	35/12	(2015.01)
A 6 1 P	7/04	(2006.01)
A 6 1 P	19/00	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/00	A
C 0 7 K	16/00	Z N A
C 0 7 K	19/00	
C 0 7 K	14/755	
C 0 7 K	14/745	
C 1 2 N	1/15	
C 1 2 N	1/19	
C 1 2 N	1/21	
C 1 2 N	5/10	
C 1 2 P	21/02	C
A 6 1 K	37/02	
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 K	35/76	
A 6 1 K	35/12	
A 6 1 P	7/04	
A 6 1 P	19/00	

【手続補正書】

【提出日】平成30年4月16日(2018.4.16)

【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】**

キメラタンパク質であって、(i)第1の免疫グロブリン(「Ig」)定常領域またはその一部に融合された第VII因子(「FVII」)タンパク質を含む第1のポリペプチドと、(ii)中間のXTE配列によって第2のIg定常領域またはその一部に融合されたフォンウィルブランド因子(「VWF」)のD'ドメインとD3ドメインを含むVWFタンパク質を含む第2のポリペプチドとを含み、その際前記第2のポリペプチドのXTE配列が288未満のアミノ酸残基を含有し、第1のポリペプチドが第2のポリペプチドに連結されるまたは会合される、前記キメラタンパク質。

【請求項 2】

第2のポリペプチドのXTE配列が約36、約42、約72、または約144のアミノ酸を含有する請求項1に記載のキメラタンパク質。

【請求項 3】

第2のポリペプチドのXTE配列が、AE42、AE72、AE144、AG42、AG72、AG144、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号55、配列番号56、配列番号57、配列番号58、配列番号59、配列番号14、配列番号60、配列番号61、配列番号62および配列番号63から選択される請求項1または2に記載のキメラタンパク質。

【請求項 4】

第2のポリペプチドのXTE配列が、配列番号58である請求項1～3のいずれか1項に記載のキメラタンパク質。

【請求項 5】

第1のポリペプチドがさらに、FVIIタンパク質内の1以上の挿入部位で挿入される第2のXTE配列を含む請求項1～4のいずれか1項に記載のキメラタンパク質。

【請求項 6】

第2のXTE配列が、AE42、AE72、AE864、AE576、AE288、AE144、AG864、AG576、AG288、AG144、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号17、配列番号54、配列番号19、配列番号16、配列番号18、配列番号15、配列番号55、配列番号56、配列番号57、配列番号58、配列番号59、配列番号14、配列番号60、配列番号61、配列番号62および配列番号63から選択される請求項5に記載のキメラタンパク質。

【請求項 7】

第2のXTE配列が、配列番号8である請求項6に記載のキメラタンパク質。

【請求項 8】

第2のポリペプチドにおけるXTE配列が、リンカーによって第2のIg定常領域またはその一部に融合される請求項1～7のいずれか1項に記載のキメラタンパク質。

【請求項 9】

リンカーが切断可能なリンカーである請求項8に記載のキメラタンパク質。

【請求項 10】

リンカーが第IIa因子(トロンビン)によって切断可能である請求項8または9に記載のキメラタンパク質。

【請求項 11】

リンカーが、RRRR(配列番号102)、RKRRKR(配列番号103)、RRR
RS(配列番号104)、TQSFDFT(配列番号2)、SVSQTSKLT(配列番号3)、DFLAEGGGVR(配列番号4)、TTKIKPR(配列番号5)、
LVPRG(配列番号6)、ALRPR(配列番号7)、KLTRAET(配列番号121)、DFTRVVG(配列番号122)、TMTRIVGG(配列番号123)、SP
FRSTGG(配列番号124)、LQVRIVGG(配列番号125)、PLGRIV
GG(配列番号126)、IEGRTVGG(配列番号127)、LTPRSSLV(配列番号128)、LGPVSGVP(配列番号129)、VAGDSL(配列番号1

30)、G P A G L G G A (配列番号131)、G P A G L R G A (配列番号132)、A P L G L R L R (配列番号133)、P A L P L V A Q (配列番号134)、E N L Y F Q G (配列番号135)、D D D K I V G G (配列番号:136)、L E V L F Q G P (配列番号:137)、及びL P K T G S E S (配列番号138)から選択されるアミノ酸配列を含む1以上の切断部位を含む請求項9に記載のキメラタンパク質。

【請求項12】

リンカーがI E P R (配列番号200)およびI E P R S F S (配列番号194)から選択されるアミノ酸配列を含む請求項9に記載のキメラタンパク質。

【請求項13】

第1のIg定常領域またはその一部が第1のFc領域を含み、及び/または第2のIg定常領域またはその一部が第2のFc領域を含む請求項1~12のいずれか1項に記載のキメラタンパク質。

【請求項14】

第1のIg定常領域またはその一部が第2のIg定常領域またはその一部に会合される請求項1~13のいずれか1項に記載のキメラタンパク質。

【請求項15】

第1のIg定常領域またはその一部が共有結合によって第2のIg定常領域またはその一部に会合される請求項14に記載のキメラタンパク質。

【請求項16】

式: F V I I I (X2) - F 1 : F 2 - L 2 - X 1 - L 1 - V;
を含み、式中、VはD'ドメイン及びD3ドメインを含むVWFタンパク質であり、XまたはX1は288未満のアミノ酸を含有するXTE N配列であり、X2は第2のXTE N配列であり、F V I I I (X2)はF V I I Iタンパク質内の1以上の挿入部位に挿入された第2のXTE N配列を有するF V I I Iタンパク質を含み、F 1は第1のIg定常領域またはその一部であり、F 2は第2のIg定常領域またはその一部であり、L 1およびL 2は任意のリンカーであり、(-)はペプチド結合であり、(:)は共有結合または非共有結合である、請求項1に記載の前記キメラタンパク質。

【請求項17】

F V I I Iタンパク質における挿入部位が、成熟F V I I Iタンパク質(配列番号65)に対応するアミノ酸745のすぐ下流に位置する請求項5に記載のキメラタンパク質。

【請求項18】

F V I I Iタンパク質がBドメインまたはその一部を含む請求項1~17のいずれか1項に記載のキメラタンパク質。

【請求項19】

F V I I Iタンパク質が成熟F V I I Iタンパク質(配列番号65)に対応するアミノ酸746~1648の欠失を含む請求項18に記載のキメラタンパク質。

【請求項20】

VWFタンパク質が、配列番号21のアミノ酸764~1240に対して少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含む請求項1~19のいずれか1項に記載のキメラタンパク質。

【請求項21】

VWFタンパク質が、配列番号21のアミノ酸764~1240を含む請求項1~20のいずれか1項に記載のキメラタンパク質。

【請求項22】

VWFタンパク質が、配列番号21の残基1099、残基1142、または残基1099と1142の双方に相当する残基にて置換されるシステイン以外のアミノ酸を含有する請求項1~21のいずれか1項に記載のキメラタンパク質。

【請求項23】

キメラタンパク質であって、

(i) 第1の免疫グロブリン('Ig')定常領域またはその一部に融合された前記F

V I I I タンパク質を含む第1のポリペプチドであって、前記F V I I I タンパク質が成熟F V I I I タンパク質（配列番号65）に対応するアミノ酸745のすぐ下流に挿入されたX T E N配列を含み、前記X T E N配列が配列番号8を含む、第1のポリペプチドと（i i）中間のX T E N配列によって第2のIg定常領域またはその一部に融合されたフォンウィルブランド因子（「VWF」）のD'ドメインとD3ドメインを含むVWFタンパク質を含む第2のポリペプチドであって、前記第2のポリペプチドにおけるX T E N配列が配列番号58を含み、配列番号88を含むリンカー配列によって前記第2のIg定常領域に連結される、第2のポリペプチドとを含み、

第1のポリペプチドが第1及び第2の定常領域を介して第2のポリペプチドに連結されるまたは会合する、前記キメラタンパク質。

【請求項24】

X T E N配列を含むF V I I I タンパク質が配列番号202を含むアミノ酸配列を含み、VWFタンパク質が配列番号201を含むアミノ酸配列を含む請求項23に記載のキメラタンパク質。

【請求項25】

請求項1～24のいずれか1項に記載のキメラタンパク質をコードするポリヌクレオチドまたはポリヌクレオチドのセット。

【請求項26】

請求項25に記載のポリヌクレオチドまたはポリヌクレオチドのセットと前記ポリヌクレオチドまたは前記ポリヌクレオチドのセットに操作可能に連結された1以上のプロモータとを含むベクターまたはベクターのセット。

【請求項27】

請求項25に記載のポリヌクレオチドもしくはポリヌクレオチドのセット、または請求項26に記載のベクターもしくはベクターのセットを含む宿主細胞。

【請求項28】

請求項1～24のいずれか1項に記載のキメラタンパク質、請求項25に記載のポリヌクレオチドもしくはポリヌクレオチドのセット、請求項26に記載のベクターもしくはベクターのセット、または請求項27に記載の宿主細胞と、薬学上許容可能なキャリアとを含む医薬組成物。

【請求項29】

出血性の疾患または状態の治療を必要とする対象にて出血性の疾患または状態を治療するための、請求項28に記載の医薬組成物。

【請求項30】

出血性の疾患または状態が、出血性凝固障害、関節血症、筋肉出血、口腔出血、出血、筋肉への出血、口腔出血、外傷、頭部外傷、消化管出血、頭蓋内出血、腹腔内出血、胸郭内出血、骨折、中枢神経系の出血、咽頭後隙における出血、後腹膜腔における出血、及び腸腰筋鞘における出血から成る群から選択される請求項29に記載の医薬組成物。

【請求項31】

対象が血友病Aを患っている請求項29または30に記載の医薬組成物。

【請求項32】

治療が予防的なものまたは要求に応じたものである請求項29～31のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項33】

局所投与、眼内投与、非経口投与、クモ膜下投与、硬膜下投与、及び経口投与から成る群から選択される経路による投与のために製剤化される請求項29～32のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項34】

非経口投与が、静脈内投与、皮下投与、筋肉内投与、及び皮内投与から成る群から選択される請求項33に記載の医薬組成物。

【請求項35】

キメラタンパク質の作製方法であって、請求項 2 5 に記載のポリヌクレオチドまたは請求項 2 6 に記載のベクターによって 1 以上の宿主細胞に形質移入することと、前記宿主細胞にて前記キメラタンパク質を発現させることとを含む、方法。

【請求項 3 6】

キメラタンパク質を単離することをさらに含む請求項 3 5 に記載の方法。