

【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 21 年 9 月 17 日 (2009.9.17)

【公表番号】特表 2009-505964 (P2009-505964A)

【公表日】平成 21 年 2 月 12 日 (2009.2.12)

【年通号数】公開・登録公報 2009-006

【出願番号】特願 2008-524591 (P2008-524591)

【国際特許分類】

C 0 7 K 17/06 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 P 7/04 (2006.01)

C 0 7 K 7/08 (2006.01)

G 0 1 N 33/15 (2006.01)

G 0 1 N 33/50 (2006.01)

C 1 2 Q 1/56 (2006.01)

【F I】

C 0 7 K 17/06 Z N A

A 6 1 K 37/02

A 6 1 P 7/04

C 0 7 K 7/08

G 0 1 N 33/15 Z

G 0 1 N 33/50 Z

C 1 2 Q 1/56

【手続補正書】

【提出日】平成 21 年 7 月 29 日 (2009.7.29)

【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】

不溶性キャリアに結合されたフィブリノゲン結合前駆体を含む因子であって、該フィブリノゲン結合前駆体は、創傷部位特異的因子によって、該キャリアに結合されたフィブリノゲン結合成分へと変換されることができ、該フィブリノゲン結合成分は、該フィブリノゲン結合前駆体と比較して増大したフィブリノゲンへの結合能力を有し、そして該フィブリノゲン結合前駆体は、フィブリノゲンではない、因子。

【請求項 2】

前記フィブリノゲン結合成分は、ペプチドである、請求項 1 に記載の因子。

【請求項 3】

前記フィブリノゲン結合ペプチドは、アミノ末端にアミノ酸配列 $\text{NH}_2 - \text{GPRP} -$ (配列番号 17) を含む、請求項 2 に記載の因子。

【請求項 4】

前記フィブリノゲン結合前駆体は、前記創傷部位特異的因子によって切断されて、前記キャリアに結合された前記フィブリノゲン結合成分を露出することができる、請求項 1 ~ 3 に記載の因子。

【請求項 5】

前記フィブリノゲン結合前駆体は、ブロック成分にアミノ末端にて連結されたフィブリノ

ゲン結合ペプチドを含み、該ブロック成分は、該フィブリノゲン結合ペプチドへのフィブリノゲンの結合をブロックまたは阻害することによって、前記創傷部位特異的因子による該フィブリノゲン結合前駆体の切断が、該フィブリノゲン結合ペプチドを露出させて、該フィブリノゲン結合ペプチドへのフィブリノゲンの結合を増大させることを可能にする、請求項 4 に記載の因子。

【請求項 6】

前記創傷部位特異的因子は、トロンビンであり、そして前記フィブリノゲン結合前駆体は、トロンビン切断部位を含む、請求項 4 または 5 に記載の因子。

【請求項 7】

前記フィブリノゲン結合前駆体は、アミノ末端にアミノ酸配列 $\text{NH}_2 - \text{Z Y X R} / \text{G P R P}$ (配列番号 18) を含むペプチドを含み、「/」は、前記トロンビン切断部位を示し、そして X は、任意のアミノ酸であるが、好ましくはプロリンであり、Y は、任意のアミノ酸であるが、好ましくはアスパラギン酸であり、そして Z は、好ましくはロイシンまたはプロリンである少なくとも 1 個のアミノ酸である、請求項 6 に記載の因子。

【請求項 8】

前記ペプチドは、そのアミノ末端に以下のアミノ酸配列：

【化 1】



(配列番号 19), $\text{NH}_2\text{-ADPR/GPRP}$ (配列番号 20), $\text{NH}_2\text{-LDPR/GPRP}$ (配列番号 21), または $\text{NH}_2\text{-LVPR/GPRV}$ (配列番号 22),

のうちの 1 つを含み、「/」は、前記トロンビン切断部位を示す、請求項 7 に記載の因子。

【請求項 9】

トロンビン結合部位をさらに含む、請求項 6 ~ 8 のいずれかに記載の因子。

【請求項 10】

前記フィブリノゲン結合前駆体および前記トロンビン結合部位が、別々に前記不溶性キャリアに結合された、請求項 9 に記載の因子。

【請求項 11】

前記トロンビン結合部位は、前記フィブリノゲン結合前駆体の部分であるペプチド配列である、請求項 9 に記載の因子。

【請求項 12】

前記ペプチド配列は、トロンビンが結合することができる配列であり、好ましくはトロンビンエキソサイトドメインまたはトロンビンエキソサイト I ドメインが結合することができる配列である、請求項 11 に記載の因子。

【請求項 13】

前記ペプチド配列は、

トロンビンエキソサイトドメインまたはトロンビンエキソサイト I ドメインが結合することができる、 $\text{PAR} - 1$ レセプターのペプチド配列 (例えば、 WEDEEKNES (配列番号 24))、フィブリノゲンのペプチド配列 (例えば、 $\text{VRPEHPAETEDSLYPEDDL}$ (配列番号 25))、または第 VII 因子のペプチド配列 (例えば、 EEDWD (配列番号 26)) または EDSYED (配列番号 27))、あるいは

トロンビン結合ペプチドであるヒルジン

に対応する、請求項 11 または 12 に記載の因子。

【請求項 14】

前記フィブリノゲン結合前駆体は、前記不溶性キャリアに共有結合された、カルボキシ末端残基または改変カルボキシ末端残基を有するペプチドを含む、請求項 1 ~ 13 のいずれかに記載の因子。

【請求項 15】

前記カルボキシ末端残基がシステイン残基であるか、または前記改変カルボキシ末端残基

がマレイミド改変リジン残基である、請求項 14 に記載の因子。

【請求項 16】

前記フィブリノゲン結合前駆体は、前記カルボキシ末端残基または前記改変カルボキシ末端残基と、前記フィブリノゲン結合成分との間にスペーサー配列を含む、請求項 14 または 15 に記載の因子。

【請求項 17】

前記スペーサー配列は、GGGGGG（配列番号 29）またはGGGGG（配列番号 30）である、請求項 16 に記載の因子。

【請求項 18】

創傷部位標的化成分をさらに含む、請求項 1～17 のいずれかに記載の因子。

【請求項 19】

前記創傷部位標的化成分は、前記不溶性キャリアに固定化されている、請求項 18 に記載の因子。

【請求項 20】

前記創傷部位標的化成分は、前記フィブリノゲン結合前駆体の部分である、請求項 18 に記載の因子。

【請求項 21】

前記フィブリノゲン結合前駆体が、フィブリノゲン結合ペプチドを含むペプチドであり、そして前記創傷部位標的化成分が、該フィブリノゲン結合ペプチドのアミノ末端に結合されることにより、前記創傷部位特異的因子による該フィブリノゲン結合前駆体の切断が、該創傷部位標的化成分を遊離させて該フィブリノゲン結合ペプチドを露出させる、請求項 20 に記載の因子。

【請求項 22】

前記創傷部位標的成分は、細胞表面タンパク質組織因子に結合することができる、請求項 18～21 のいずれかに記載の因子。

【請求項 23】

前記創傷部位標的化成分は、第VII因子または細胞表面タンパク質組織因子に結合することができるそのフラグメントもしくは誘導体、あるいは第VIIa因子または細胞表面タンパク質組織因子を結合することができるそのフラグメントもしくは誘導体を含む、請求項 22 に記載の因子。

【請求項 24】

請求項 1～23 のいずれかに記載の因子と、薬学的に受容可能なキャリア、賦形剤、または希釈剤とを含む、薬学的組成物。

【請求項 25】

医薬として使用するための、請求項 1～23 のいずれかに記載の因子。

【請求項 26】

血小板減少症または血小板無力症を予防、処置、または改善するための医薬の製造における、請求項 1～23 に記載の因子の使用。

【請求項 27】

血小板減少症または血小板無力症を予防、処置、または改善するための組成物であって、請求項 1～23 のいずれかに記載の因子を含む組成物。

【請求項 28】

請求項 1 に記載の因子の部分として使用するためのフィブリノゲン結合前駆体ペプチドであって、該フィブリノゲン結合前駆体ペプチドは、創傷部位特異的因子によってフィブリノゲン結合ペプチドへと変換されることができ、該フィブリノゲン結合ペプチドは、該フィブリノゲン結合前駆体ペプチドと比較して増大したフィブリノゲンへの結合能力を有し、そして該フィブリノゲン結合前駆体ペプチドは、フィブリノゲンではない、フィブリノゲン結合前駆体ペプチド。

【請求項 29】

配列番号 32 ~ 配列番号 35 または配列番号 38 ~ 配列番号 41 のうちのいずれかのアミノ酸配列を含む、請求項 28 に記載のペプチド。

【請求項 30】

請求項 1 に記載の因子の部分として使用するためのフィブリノゲン結合前駆体を同定する方法であって、以下：

i) 創傷部位特異的因子と、不溶性キャリアに結合された標識された候補フィブリノゲン結合前駆体とを、該創傷部位特異的因子による既知のフィブリノゲン結合前駆体のフィブリノゲン結合成分への変換を許容する条件下でインキュベートする工程；

ii) 該創傷部位特異的因子とのインキュベーションの前後において、該不溶性キャリア上の標識の量を決定する工程；および

iii) 該創傷部位特異的因子とのインキュベーション後における該不溶性キャリア上の標識の量が、該創傷部位特異的因子とのインキュベーション前における該不溶性キャリア上の標識の量よりも少ない場合に、該候補フィブリノゲン結合前駆体をフィブリノゲン結合前駆体として同定する工程；

を包含する、方法。

【請求項 31】

前記創傷部位特異的因子とのインキュベーション前後において、前記不溶性キャリアへのフィブリノゲンの結合を決定する工程、および

工程 (iii) において、該創傷部位特異的因子とのインキュベーション後における該不溶性キャリア上の標識の量が、該創傷部位特異的因子とのインキュベーション前における該不溶性キャリア上の標識の量よりも少なく、かつ該不溶性キャリアへのフィブリノゲンの結合が該創傷部位特異的因子とのインキュベーション後に増大する場合に、前記候補フィブリノゲン結合前駆体をフィブリノゲン結合前駆体として同定する工程

をさらに包含する、請求項 30 に記載の方法。

【請求項 32】

請求項 1 に記載の因子の部分として使用するためのフィブリノゲン結合前駆体を同定する方法であって、以下：

i) 創傷部位特異的因子と、不溶性キャリアに結合された候補フィブリノゲン結合前駆体とを、該創傷部位特異的因子によるフィブリノゲン結合前駆体のフィブリノゲン結合成分への変換を許容する条件下で接触させる工程；

ii) 該候補フィブリノゲン結合前駆体が、該創傷部位特異的因子と接触した後に、クロット形成、血小板凝集、または該不溶性キャリアの凝集を促進するか否かを決定する工程；および

iii) クロット形成が促進される場合に、該候補フィブリノゲン結合前駆体をフィブリノゲン結合前駆体として同定する工程；

を包含する、方法。