

【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6月28日 (2018.6.28)

【公表番号】特表2017-505114(P2017-505114A)

【公表日】平成29年2月16日 (2017.2.16)

【年通号数】公開・登録公報2017-007

【出願番号】特願2016-538525(P2016-538525)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 0 7 K 14/81 (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)

A 6 1 P 7/04 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/55 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 K 35/12 (2015.01)

A 6 1 K 35/76 (2015.01)

【F I】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

C 0 7 K 14/81

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 5/10

A 6 1 P 7/04

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 K 37/64

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 35/12

A 6 1 K 35/76

【手続補正書】

【提出日】平成30年5月15日 (2018.5.15)

【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】

改変セルピンであって、その反応中心ループ (RCL) の残基 P 1' 及び残基 P 2 と、任意に残基 P 1 及び / 又は残基 P 4 とに変異を有し、

残基 P 1' が Q、H、K 又は R に変異されており、且つ残基 P 2 が H、K 又は R に変異されており、且つ

前記変異が、トロンピン、f V I I a、f X a、f I X a 及び f X I a から選択される 1 又は複数の凝固原プロテアーゼの阻害に関する活性化プロテイン C 及びトロンピン：ト

ロンボモデュリン複合体から選択される 1 又は複数の抗凝固性プロテアーゼの阻害を増大する、

改変セルピン。

【請求項 2】

前記 P 1 ' 残基が K、又は Q に変異されている、請求項 1 に記載の改変セルピン。

【請求項 3】

前記 P 2 残基が K に変異されている、請求項 1 又は 2 に記載の改変セルピン。

【請求項 4】

前記改変セルピンにおける前記 P 2 残基及び前記 P 1 ' 残基がそれぞれ、K K、R K、R H、K H、R Q 又は K Q である、請求項 1 に記載の改変セルピン。

【請求項 5】

前記改変セルピンが P 4 に変異を含み、

任意に、前記 P 4 残基が F、S、R、V、C、W、K、G、L、H、T、Q 又は A に変異されている、

請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の改変セルピン。

【請求項 6】

前記改変セルピンが P 1 に変異を含み、

任意に、前記 P 1 残基が R に変異されている、

請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の改変セルピン。

【請求項 7】

前記改変セルピンが P 1 位に R 残基を有する、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の改変セルピン。

【請求項 8】

前記改変セルピンの前記 R C L における前記変異が P 1 ' 及び P 2 の位置；P 1 '、P 2 及び P 1 の位置；P 1 '、P 2 及び P 4 の位置；又は P 1 '、P 2、P 4 及び P 1 の位置における変異からなる、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の改変セルピン。

【請求項 9】

前記改変セルピンの前記 R C L における前記 P 4 残基が A であり、前記 P 2 残基が K であり、前記 P 1 ' 残基が K である；

前記改変セルピンの前記 R C L における前記 P 4 残基が A であり、前記 P 2 残基が R であり、前記 P 1 ' 残基が H である；

前記改変セルピンの前記 R C L における前記 P 4 残基が A であり、前記 P 2 残基が K であり、前記 P 1 ' 残基が H である；

前記改変セルピンの前記 R C L における前記 P 4 残基が A であり、前記 P 2 残基が R であり、前記 P 1 ' 残基が Q である；

前記改変セルピンの前記 R C L における前記 P 4 残基が A であり、前記 P 2 残基が K であり、前記 P 1 ' 残基が Q である；

前記改変セルピンの前記 R C L における前記 P 4 残基が A であり、前記 P 2 残基が K であり、前記 P 1 残基が R であり、前記 P 1 ' 残基が K である；

前記改変セルピンの前記 R C L における前記 P 4 残基が A であり、前記 P 2 残基が K であり、前記 P 1 残基が R であり、前記 P 1 ' 残基が Q である；

前記改変セルピンの前記 R C L における前記 P 4 残基が A であり、前記 P 2 残基が R であり、前記 P 1 残基が R であり、前記 P 1 ' 残基が Q である；

前記改変セルピンの前記 R C L における前記 P 4 残基が K であり、前記 P 2 残基が R であり、前記 P 1 ' 残基が H である；

前記改変セルピンの前記 R C L における前記 P 4 残基が F であり、前記 P 2 残基が K であり、前記 P 1 ' 残基が K である；

前記改変セルピンの前記 R C L における前記 P 4 残基が F であり、前記 P 2 残基が R であり、前記 P 1 ' 残基が K である；又は

前記改変セルピンの前記 R C L における前記 P 4 残基が S であり、前記 P 2 残基が H で

あり、前記 P 1 ' 残基が R である、

請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の改変セルピン。

【請求項 10】

野生型セルピンの配列に対して少なくとも 70 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の改変セルピン。

【請求項 11】

前記野生型セルピンが、₁ - 抗キモトリプシン (SERPINA3)、C1 - エステラーゼインヒビター、₂ - 抗プラスミン (SERPINF2)、抗トロンビン (ATII) (SERPINC1)、ヘパリン補因子 II (HCII) (SERPIND1)、プロテイン C インヒビター (PCI) (SERPINA5) 又は ₁ - 抗トリプシン (₁AT) (SERPINA1)、カリスタチン (SERPINA4)、プラスミノーゲン活性化因子インヒビター (SERPINE1)、プロテアーゼネキシン 1 (SERPINE2) 及びプロテイン Z 依存性プロテアーゼインヒビター (SERPINA10) からなる群から選択される、請求項 10 に記載の改変セルピン。

【請求項 12】

配列番号 12 の残基 25 ~ 418 に対して少なくとも 70 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、前記改変セルピンの前記 RCL における前記 P4 残基が A であり、前記 P2 残基が K であり、P1 残基が R であり、前記 P1' 残基が K である、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の改変セルピン。

【請求項 13】

(i) 配列番号 12 の残基 25 ~ 418 の前記アミノ酸配列を含む；

(ii) 配列番号 12 の残基 25 ~ 418 の前記アミノ酸配列を、残基 256 における C から S への変異と共に含む；

(iii) 配列番号 12 の残基 25 ~ 418 の前記アミノ酸配列を、残基 25 における E から S への変異と共に含む；又は

(iv) 配列番号 12 の残基 25 ~ 418 の前記アミノ酸配列を、残基 25 における E から S への変異、及び残基 256 における C から S への変異と共に含む

、請求項 12 に記載の改変セルピン。

【請求項 14】

請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の改変セルピンをコードする核酸。

【請求項 15】

請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の改変セルピンをコードする核酸を含むベクター。

【請求項 16】

請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の改変セルピンを発現するベクターを含む組換え細胞。

【請求項 17】

請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の改変セルピン、及び薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 18】

ヒト又は動物の身体の治療用である、請求項 17 に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

個体における出血の治療用若しくは予防用、又は止血の促進用である、請求項 17 に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

前記個体が出血性障害を有する、請求項 19 に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

前記出血性障害が血友病である、請求項 20 に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

前記個体が外傷患者である、請求項 19 に記載の医薬組成物。

