

【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】

改变セルピンであって、その反応中心ループ(RCL)の残基P1'及び残基P2と、任意に残基P1及び/又は残基P4とに変異を有し、

残基P1'がQ、H、K又はRに変異されており、且つ残基P2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、fVIIa、fXa、fIXa及びfXIa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、

改变セルピン。

【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 に記載の改变セルピン。

【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 に記載の改变セルピン。

【請求項 4】

前記改变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 に記載の改变セルピン。

【請求項 5】

前記改变セルピンが 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变セルピン。

【請求項 6】

前記改变セルピンが 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变セルピン。

【請求項 7】

前記改变セルピンが 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变セルピン。

【請求項 8】

前記改变セルピンの前記 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变セルピン。

【請求項 9】

前記改变セルピンの前記 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；

前記改变セルピンの前記 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；

前記改变セルピンの前記 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；

前記改变セルピンの前記 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；

前記改变セルピンの前記 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；

前記改变セルピンの前記 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；

前記改变セルピンの前記 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；

前記改变セルピンの前記 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；

前記改变セルピンの前記 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；

前記改变セルピンの前記 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；

前記改变セルピンの前記 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

前記改变セルピンの前記 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 1 0】

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 1 1】

前記野生型セルピンが、<sub>1</sub> - 抗キモトリプシン (S E R P I N A 3) 、 C 1 - エステラーゼインヒビター、<sub>2</sub> - 抗プラスミン (S E R P I N F 2) 、抗トロンピン (A T I I I) (S E R P I N C 1) 、ヘパリン補因子 II (H C I I) (S E R P I N D 1) 、プロテイン C インヒビター (P C I) (S E R P I N A 5) 又は<sub>1</sub> - 抗トリプシン (<sub>1</sub> A T) (S E R P I N A 1) 、カリスタチン (S E R P I N A 4) 、プラスミノーゲン活性化因子インヒビター (S E R P I N E 1) 、プロテアーゼネキシン 1 (S E R P I N E 2) 及びプロテイン Z 依存性プロテアーゼインヒビター (S E R P I N A 1 0) からなる群から選択される、請求項 1 0 に記載の改変セルピン。

【請求項 1 2】

配列番号 1 2 の残基 2 5 ~ 4 1 8 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 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、P 1 残基が R であり、前記 P 1' 残基が K である、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の改変セルピン。

【請求項 1 3】

( i ) 配列番号 1 2 の残基 2 5 ~ 4 1 8 の前記アミノ酸配列を含む；  
( i i ) 配列番号 1 2 の残基 2 5 ~ 4 1 8 の前記アミノ酸配列を、残基 2 5 6 における C から S への変異と共に含む；  
( i i i ) 配列番号 1 2 の残基 2 5 ~ 4 1 8 の前記アミノ酸配列を、残基 2 5 における E から S への変異と共に含む；又は  
( i v ) 配列番号 1 2 の残基 2 5 ~ 4 1 8 の前記アミノ酸配列を、残基 2 5 における E から S への変異、及び残基 2 5 6 における C から S への変異と共に含む  
、請求項 1 2 に記載の改変セルピン。

【請求項 1 4】

請求項 1 ~ 1 3 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 1 5】

請求項 1 ~ 1 3 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 1 6】

請求項 1 ~ 1 3 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 1 7】

請求項 1 ~ 1 3 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 1 8】

ヒト又は動物の身体の治療用である、請求項 1 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 9】

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 1 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 0】

前記個体が出血性障害を有する、請求項 1 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 1】

前記出血性障害が血友病である、請求項 2 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 2】

前記個体が外傷患者である、請求項 1 9 に記載の医薬組成物。

