

【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26年11月6日(2014.11.6)

【公表番号】特表2013-531651(P2013-531651A)

【公表日】平成25年8月8日(2013.8.8)

【年通号数】公開・登録公報2013-042

【出願番号】特願2013-514555(P2013-514555)

【国際特許分類】

C 0 7 K 14/745 (2006.01)

G 0 1 N 33/15 (2006.01)

G 0 1 N 33/50 (2006.01)

G 0 1 N 33/86 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 P 7/04 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 K 14/745 Z N A

G 0 1 N 33/15 Z

G 0 1 N 33/50 Z

G 0 1 N 33/86

A 6 1 K 37/02

A 6 1 P 7/04

【手続補正書】

【提出日】平成26年9月16日(2014.9.16)

【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】

トロンピンに結合すると T M_E M 3 3 8 L と比較して低減された補因子活性を有するトロ
ンボモジュリン類似体であって、

a .) 配列番号 2 に記載のアミノ酸配列、または

b) 配列番号 3 に記載のアミノ酸配列、または

c) 配列番号 4 に記載のアミノ酸配列、または

d) 配列番号 2、配列番号 3 もしくは配列番号 4 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9
0 %、さらに好ましくは少なくとも 9 5 %、最も好ましくは少なくとも 9 8 % の同一性を
有するアミノ酸配列、または

e) 配列番号 2、配列番号 3 もしくは配列番号 4 の 6 個の E G F 様リピートドメイン (配
列番号 1 において番号付けした場合のアミノ酸位置 2 2 7 から 4 6 2)、配列番号 2、
配列番号 3 もしくは配列番号 4 の E G F 様リピートドメイン 3 から E G F 様リピートドメ
イン 6 (配列番号 1 において番号付けした場合のアミノ酸位置 3 0 7 から 4 6 2) または
配列番号 2、配列番号 3 もしくは配列番号 4 の E G F 様リピートドメイン 3 の c ループか
ら E G F 様リピートドメイン 6 (配列番号 1 において番号付けした場合のアミノ酸位置 3
3 3 から 4 6 2) から本質的になるトロンボモジュリンフラグメント

を有するが、

位置 3 7 6 (配列番号 1 に従って番号付けした場合) におけるフェニルアラニンが欠失さ
れているか、グリシン、アラニン、ロイシン、またはイソロイシンによって置換されてい

る、

トロンボモジュリン類似体。

【請求項 2】

位置 387 (配列番号 1 において番号付けした場合) におけるグルタミン残基の欠失または置換をさらに含むが、該置換が、好ましくは、Met、Thr、Ala、Glu、His、Arg、Ser、Val、Lys、Gly、Ile、Trp、Tyr、Leu、Asn、Phe、Asp、またはCys で置換されている、請求項 1 に記載のトロンボモジュリン類似体。

【請求項 3】

位置 388 (配列番号 1 において番号付けした場合) におけるメチオニン残基の欠失または置換をさらに含むが、該メチオニン残基が、好ましくは、Gln、Tyr、Ile、Phe、His、Arg、Pro、Val、Thr、Ser、Ala、Trp、Asn、Lys、Gly、Glu、Asp、またはCys で置換されている、請求項 1 または 2 に記載のトロンボモジュリン類似体。

【請求項 4】

位置 389 (配列番号 1 において番号付けした場合) におけるフェニルアラニン残基の欠失または置換をさらに含むが、該フェニルアラニンが、好ましくは、Val、Glu、Thr、Ala、His、Trp、Asp、Gln、Leu、Ile、Asn、Ser、Arg、Lys、Met、Tyr、Gly、Cys、またはPro で置換されている、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載のトロンボモジュリン類似体。

【請求項 5】

表 4 に示すような 1 つ以上の第一および第二のアミノ酸の改変を含む、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載のトロンボモジュリン類似体。

【請求項 6】

表 5 に示すような 1 つ以上の第一、第二および第三のアミノ酸の改変を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載のトロンボモジュリン類似体。

【請求項 7】

線溶亢進を伴う凝固障害の処置を必要とする患者における線溶亢進を伴う凝固障害の処置のための組成物であって、該組成物は、トロンボモジュリン類似体 (TM) を含み、

a) 該 TM 類似体が、請求項 1 ~ 6 のうちの一項に記載のとおり定義される、または

b) 該 TM 類似体が、治療有効投薬量で抗線溶効果を呈示することを特徴とする、

組成物。

【請求項 8】

前記トロンボモジュリン類似体が、以下の特徴：

(i) ウサギ肺トロンボモジュリンと比較して減少される、トロンビンへの結合親和性、および/もしくは 0.2 nM より大きい K_D 値を有するトロンビンへの結合親和性、ならびに/または

(ii) TM 類似体 TME M 388 L の補因子活性と比較して低減された補因子活性、

(iii) TM 類似体 TME M 388 L と比較して増加された、TAFI 活性化活性の補因子活性に対する比、

のうちの 1 つ以上を呈示する、請求項 7 に記載の組成物。

【請求項 9】

前記線溶亢進を伴う凝固障害が、次のとおりの疾患の群：血友病 A、血友病 B、血友病 C、フォン・ヴィレブランド病 (vWD)、後天性フォン・ヴィレブランド病、第 X 因子欠乏症、パラ血友病、第 I、II、V または VII クロットティング因子の遺伝性障害、循環抗凝血素による出血性障害または後天性凝固不全、から選択される、請求項 7 または 8 に記載の組成物。

【請求項 10】

頭蓋内または他の CNS 出血、関節、微小毛細血管、筋肉、胃腸管、呼吸器管、腹膜後腔または軟組織における出血からなる群より選択される出血事象のうちの 1 つ以上の処置の

ためのものである、請求項 7 ~ 9 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 1 1】

前記患者が抗第 V I I I 因子抗体を有する、請求項 7 ~ 1 0 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 1 2】

前記患者が、第 V I I I 因子、好ましくは組換え第 V I I I 因子または組換え B ドメイン欠失第 V I I I 因子分子、さらに好ましくはオクトコグ・アルファまたはモロクトコグ・アルファで処置されることを特徴とする、請求項 7 ~ 1 1 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 1 3】

前記トロンボモジュリン類似体が、第 V I I I 因子、好ましくは組換え第 V I I I 因子、組換え B ドメイン欠失第 V I I I 因子分子、さらに好ましくはオクトコグ・アルファまたはモロクトコグ・アルファとの組み合わせで与えられることを特徴とする、線溶亢進を伴う凝固障害の処置を必要とする患者における線溶亢進を伴う凝固障害の処置のための、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載のトロンボモジュリン類似体を含む組成物。

【請求項 1 4】

前記患者が、第 V I I I 因子、好ましくは組換え第 V I I I 因子、さらに好ましくはオクトコグ・アルファで処置されることを特徴とする、請求項 7 ~ 1 3 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 1 5】

出血エピソードの時点で投与されることを特徴とする、請求項 7 ~ 1 4 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 1 6】

出血リスク上昇（例えば外科手術または抜歯）に先立って投与されることを特徴とする、請求項 7 ~ 1 5 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 1 7】

輸血 / 血漿輸血または凝固因子補充療法に抗治性がある患者に投与されることを特徴とする、請求項 7 ~ 1 6 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 1 8】

多回投与で、好ましくは合計 1 週間未満から 4 週間の期間にわたって 1 日 1 回、2 日に 1 回、または 3 日、4 日、5 日、6 日もしくは 7 日ごとに、さらに好ましくは長期投与として、投与されることを特徴とする、請求項 7 ~ 1 7 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 1 9】

前記トロンボモジュリン類似体が、非経口適用として、好ましくは静脈内または皮下適用として与えられる、上記請求項 7 ~ 1 8 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 2 0】

前記トロンボモジュリン類似体が、可溶性 T M 類似体である、上記請求項 7 ~ 1 9 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 2 1】

前記トロンボモジュリン類似体が、ヒト可溶性 T M 類似体である、請求項 2 0 に記載の組成物。

【請求項 2 2】

前記トロンボモジュリン類似体が、E G F 3、E G F 4、E G F 5、E G F 6 を含有する、好ましくはフラグメント E G F 3 ~ E G F 6 を含む、およびさらに好ましくは E G F ドメイン 1 ~ 6 を含む、群から選択される少なくとも 1 つの構造ドメインを含む、請求項 7 ~ 2 1 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 2 3】

前記トロンボモジュリン類似体が、E G F ドメイン E G F 1 から E G F 6 からなる、およびさらに好ましくは E G F ドメイン E G F 3 から E G F 6 からなる、請求項 7 ~ 2 2 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 2 4】

前記トロンボモジュリン類似体が、成熟トロンボモジュリンのアミノ酸配列（配列番号 1

または配列番号 3 に示す) に対応するアミノ酸配列を有し、ならびに次の改変：

- a) アミノ酸 1 ~ 3 の除去
- b) M 3 8 8 L
- c) R 4 5 6 G
- d) H 4 5 7 Q
- e) S 4 7 4 A、および P 4 9 0 での終結

のうちの 1 つ以上を含む、請求項 7 ~ 2 3 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 2 5】

前記トロンプモジュリン類似体が、配列番号 2 と少なくとも 8 5 %、または少なくとも 9 0 % もしくは 9 5 % 配列同一性の配列を含むアミノ酸配列を有する、請求項 7 ~ 2 4 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 2 6】

前記トロンプモジュリン類似体が、天然配列の (配列番号 1 または配列番号 3 に従う)

- a a) ^{3 4 9} A s p ;
- b b) ^{3 5 5} A s n ;
- a c) ^{3 5 7} G l u ;
- a d) ^{3 5 8} T y r ;
- a e) ^{3 5 9} G l n ;
- a f) ^{3 6 1} G l n ;
- a g) ^{3 6 3} L e u ;
- a h) ^{3 6 4} A s n ;
- a i) ^{3 6 8} T y r ;
- a j) ^{3 7 1} V a l ;
- a k) ^{3 7 4} G l u ;
- a l) ^{3 7 6} P h e ;
- a m) ^{3 8 4} H i s ;
- a n) ^{3 8 5} A r g ;
- b a) ^{3 8 7} G l n ;
- b b) ^{3 8 9} P h e ;
- b c) ^{3 9 8} A s p ;
- b d) ^{4 0 0} A s p ;
- b e) ^{4 0 2} A s n ;
- b f) ^{4 0 3} T h r ;
- b g) ^{4 0 8} G l u ;
- b h) ^{4 1 1} G l u ;
- b i) ^{4 1 3} T y r ;
- b j) ^{4 1 4} I l e ;
- b k) ^{4 1 5} L e u ;
- b l) ^{4 1 6} A s p ;
- b m) ^{4 1 7} A s p ;
- b n) ^{4 2 0} I l e ;
- b o) ^{4 2 3} A s p ;
- b p) ^{4 2 4} I l e ;
- b q) ^{4 2 5} A s p ;
- b r) ^{4 2 6} G l u ;
- c a) ^{4 2 8} G l u ;
- c b) ^{4 2 9} A s p ;
- c c) ^{4 3 2} P h e ;
- c d) ^{4 3 4} S e r ;
- c e) ^{4 3 6} V a l ;

c f) ^{4 3 8} H i s ;
 c g) ^{4 3 9} A s p ;
 c h) ^{4 4 0} L e u ;
 c i) ^{4 4 3} T h r ;
 c j) ^{4 4 4} P h e ;
 c k) ^{4 4 5} G l u ;
 c l) ^{4 5 6} A r g ;
 c m) ^{4 5 8} I l e ; または
 c n) ^{4 6 1} A s p

に対応する 1 つ以上の位置でのアミノ酸改変を有する、請求項 7 ~ 2 5 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 2 7】

前記トロンボモジュリン類似体が、配列番号 1 または配列番号 3 に従う位置 3 7 6 におけるフェニルアラニンの改変を有する、好ましくは脂肪族アミノ酸で置換されている、さらに好ましくはグリシン、アラニン、バリン、ロイシン、またはイソロイシンで置換されている、および最も好ましくはアラニンで置換されている、請求項 7 ~ 2 6 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 2 8】

前記トロンボモジュリン類似体が、配列番号 1 または配列番号 3 に従う以下のアミノ酸：

a) ^{3 8 7} G l n ;
 b) ^{3 8 8} M e t ;
 b) ^{3 8 9} P h e ;

のうちの 1 つ以上の改変を有し、それによって前記アミノ酸が欠失しているか、前記アミノ酸に 1 つ以上の追加のアミノ酸が挿入されているか、または好ましくは前記アミノ酸が置換されている、請求項 7 ~ 2 7 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 2 9】

前記トロンボモジュリン類似体が、その酸化形態で、好ましくはクロラミン T、過酸化水素または過ヨウ素酸ナトリウムで酸化されて、使用される、請求項 7 ~ 2 8 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 3 0】

前記 T M 類似体中のメチオニン残基のうちの 1 つ以上が酸化されている、好ましくは（配列番号 1 または配列番号 3 に従う）位置 3 8 8 におけるメチオニン残基が酸化されている、請求項 2 9 に記載の組成物。

【請求項 3 1】

線溶亢進を伴う凝固障害の処置に適するトロンボモジュリンの類似体をスクリーニングする方法であって、

該トロンボモジュリンが、以下の特徴：

- (i) トロンビンへの結合親和性低減、
- (i i) 補因子活性低減、
- (i i i) T A F I 活性化活性増加

のうちの 1 つ以上を呈示し、該方法は、

a) トロンボモジュリン配列（配列番号 1 または配列番号 3 ）の、好ましくは請求項 1 5 に記載のアミノ酸位置の、1 つ以上のアミノ酸置換を行う工程；

b) その改変された類似体と、対照分子、好ましくはウサギ肺 T M または可溶性ヒト T M 類似体、とを、以下の特性：

- b a) トロンビンへの結合親和性（K D 値）；
- b b) 補因子活性；
- b c) T A F I 活性化活性または T A F I a ポテンシャル；
- b d) T A F I 活性化活性と補因子活性の比；
- b e) タンパク質酸化の効果；

b f) インビトロアッセイにおける、時間での、クロット溶解に対する効果 ; または

b g) 凝固関連動物モデルにおける効果

のうちの 1 つ以上に関して比較する工程

を含む、方法。

【請求項 3 2】

治療有効量の、請求項 1 から 2 0 のいずれかに記載のトロンボモジュリン類似体を含む、線溶亢進を伴う凝固障害の処置のための組成物。

【請求項 3 3】

線溶亢進を伴う凝固障害の処置のための組成物であって、該組成物は、請求項 1 から 2 0 のいずれかに記載のトロンボモジュリン類似体を含み、そして該組成物は、処置すべき被験体の体重 1 k g あたり 0 . 7 5 μ g と 1 4 0 μ g との間の該トロンボモジュリン類似体の用量で投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 3 4】

処置すべき被験体の体重 1 k g あたり 0 . 7 5 μ g と 1 4 0 μ g との間の用量で線溶亢進を伴う凝固障害を処置するための、請求項 1 から 2 0 のいずれかに記載のトロンボモジュリン類似体を含む医薬組成物。