

【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 07 K	14/745	(2006.01)
G 01 N	33/15	(2006.01)
G 01 N	33/50	(2006.01)
G 01 N	33/86	(2006.01)
A 61 K	38/00	(2006.01)
A 61 P	7/04	(2006.01)

【F I】

C 07 K	14/745	Z N A
G 01 N	33/15	Z
G 01 N	33/50	Z
G 01 N	33/86	
A 61 K	37/02	
A 61 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】

トロンビンに結合すると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90%、さらに好ましくは少なくとも95%、最も好ましくは少なくとも98%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227から462)、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307から462)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333から462)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376(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、Tr、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0.2nM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 TM_{EM388L} 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 TM_{EM388L} 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

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11】

前記患者が抗第VII因子抗体を有する、請求項7～10のいずれかに記載の組成物。

【請求項12】

前記患者が、第VII因子、好ましくは組換え第VII因子または組換えBドメイン欠失第VII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7～11のいずれかに記載の組成物。

【請求項13】

前記トロンボモジュリン類似体が、第VII因子、好ましくは組換え第VII因子、組換えBドメイン欠失第VII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14】

前記患者が、第VII因子、好ましくは組換え第VII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7～13のいずれかに記載の組成物。

【請求項15】

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7～14のいずれかに記載の組成物。

【請求項16】

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7～15のいずれかに記載の組成物。

【請求項17】

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7～16のいずれかに記載の組成物。

【請求項18】

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7～17のいずれかに記載の組成物。

【請求項19】

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7～18のいずれかに記載の組成物。

【請求項20】

前記トロンボモジュリン類似体が、可溶性TM類似体である、上記請求項7～19のいずれかに記載の組成物。

【請求項21】

前記トロンボモジュリン類似体が、ヒト可溶性TM類似体である、請求項20に記載の組成物。

【請求項22】

前記トロンボモジュリン類似体が、EGF3、EGF4、EGF5、EGF6を含有する、好ましくはフラグメントEGF3～EGF6を含む、およびさらに好ましくはEGF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7～21のいずれかに記載の組成物。

【請求項23】

前記トロンボモジュリン類似体が、EGFドメインEGF1からEGF6からなる、およびさらに好ましくはEGFドメインEGF3からEGF6からなる、請求項7～22のいずれかに記載の組成物。

【請求項24】

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】

前記トロンボモジュリン類似体が、配列番号 2 と少なくとも 85%、または少なくとも 90% もしくは 95% 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】

前記トロンボ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 ~ 25 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 27】

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 ~ 26 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 28】

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 ~ 27 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 29】

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 ~ 28 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 30】

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 29 に記載の組成物。

【請求項 31】

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 20 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 20
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 kgあたり 0.75 μg と 140 μg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 kgあたり 0.75 μg と 140 μg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 20 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。