

【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 18 年 10 月 5 日 (2006.10.5)

【公表番号】特表 2002-522512 (P2002-522512A)

【公表日】平成 14 年 7 月 23 日 (2002.7.23)

【出願番号】特願 2000-564666 (P2000-564666)

【国際特許分類】

**C 0 7 K 17/10 (2006.01)**

**A 6 1 K 47/48 (2006.01)**

**A 6 1 P 3/04 (2006.01)**

**A 6 1 P 3/06 (2006.01)**

**A 6 1 P 3/10 (2006.01)**

**C 0 7 K 14/575 (2006.01)**

**A 6 1 K 38/00 (2006.01)**

【F I】

C 0 7 K 17/10

A 6 1 K 47/48

A 6 1 P 3/04

A 6 1 P 3/06

A 6 1 P 3/10

C 0 7 K 14/575

A 6 1 K 37/02

【手続補正書】

【提出日】平成 18 年 8 月 7 日 (2006.8.7)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 1 以上のレブチン部分に結合した 1 以上の低分子量デキストラン部分を有し、該デキストラン部分が約 1 k D ~ 約 2 0 k D の分子量を有するデキストラン - レブチン結合体。

【請求項 2】 前記デキストラン部分が約 1 k D ~ 約 1 0 k D の分子量を有する請求項 1 に記載のデキストラン - レブチン結合体。

【請求項 3】 前記デキストラン部分が約 1 k D ~ 約 7 k D の分子量を有する請求項 2 に記載のデキストラン - レブチン結合体。

【請求項 4】 前記デキストラン部分が約 6 k D の分子量を有する請求項 1 に記載のデキストラン - レブチン結合体。

【請求項 5】 1 個のデキストラン部分が 1 以上のレブチン部分に結合している請求項 1 に記載のデキストラン - レブチン結合体。

【請求項 6】 2 個以上のデキストラン部分が 1 以上のレブチン部分に結合している請求項 1 に記載のデキストラン - レブチン結合体。

【請求項 7】 複数のデキストラン部分が 1 個のレブチン部分に結合している請求項 1 に記載のデキストラン - レブチン結合体。

【請求項 8】 前記レブチン部分が（配列番号 1 のアミノ酸配列に従って）、

（a）位置 28 のグルタミル残基がなくても良く、さらには N 末端にメチオニル残基

を有していても良い配列番号 1 のアミノ酸配列；

(b) 位置 4、8、32、33、35、48、50、53、60、64、66、67、68、71、74、77、78、89、97、100、102、105、106、107、108、111、112、118、136、138、142 および 145 の 1 以上で置換された異なるアミノ酸を有する小項目 (a) のアミノ酸配列；

(c) 位置 100 および 138 のアミノ酸が Gln で置換された小項目 (b) のアミノ酸配列；

(d)

(i) アミノ酸 98 ~ 146；

(ii) アミノ酸 1 ~ 99 および 112 ~ 146；

(iii) アミノ酸 1 ~ 99 および 112 ~ 146 で 1 以上のアミノ酸 100 ~ 111 がアミノ酸 99 とアミノ酸 112 の間で順番通りに置き換わっているもの；

(iv) 1 以上のアミノ酸 100、102、105、106、107、108、111、112、118、136、138、142 および 145 が別のアミノ酸によって置換されている小項目 (i) の切断レプチン類縁体；

(v) 1 以上のアミノ酸 4、8、32、33、35、48、50、53、60、64、66、67、68、71、74、77、78、89、97、112、118、136、138、142 および 145 が別のアミノ酸に置き換わっている小項目 (iii) の切断レプチン類縁体；

(vi) 1 以上のアミノ酸 4、8、32、33、35、48、50、53、60、64、66、67、68、71、74、77、78、89、97、100、102、105、106、107、108、111、112、118、136、138、142 および 145 が別のアミノ酸に置き換わっている小項目 (iv) の切断レプチン類縁体；

(vii) N 末端メチオニル残基を有する小項目 (i) ~ (vi) のいずれかの切断レプチン類縁体

から選択される切断レプチン蛋白類縁体；

(e) 1 以上の保存アミノ酸置換を有する小項目 (a) ~ (d) のいずれかのレプチン蛋白；

からなる群から選択される請求項 1 に記載のデキストラン - レプチン結合体。

#### 【請求項 9】

(a) 1 個のデキストラン部分が 1 個のレプチン部分に結合しているデキストラン - レプチン結合体；

(b) 1 個のデキストラン部分が 2 個以上のレプチン部分に結合しているデキストラン - レプチン結合体；

(c) 2 個以上のデキストラン部分が 1 個のレプチン部分に結合しているデキストラン - レプチン結合体；ならびに

(d) 2 個以上のデキストラン部分が 2 個以上のレプチン部分に結合しているデキストラン - レプチン結合体

をいずれかの組合せで含むデキストラン - レプチン結合体混合物。

#### 【請求項 10】

(a) 1 個のデキストラン部分が 1 個のレプチン部分に結合しているデキストラン - レプチン結合体；

(b) 1 個のデキストラン部分が 2 個のレプチン部分に結合しているデキストラン - レプチン結合体；および

(c) 2 個のデキストラン部分が 2 個のレプチン部分に結合しているデキストラン - レプチン結合体であってデキストラン - レプチン結合体対が互いに結合しているもの

をいずれかの組合せで含む請求項 9 に記載のデキストラン - レプチン結合体混合物。

#### 【請求項 11】 主として

(a) 1 個のデキストラン部分が 2 個のレプチン部分に結合しているデキストラン - レプチン結合体；および

(b) 2個のデキストラン部分が2個のレプチン部分に結合しているデキストラン・レプチン結合体であってデキストラン・レプチン結合体対が互いに結合しているものからなる請求項10に記載のデキストラン・レプチン結合体混合物。

【請求項12】

(a) 約1 kD～約20 kDの分子量を有するデキストラン部分を活性化する段階；  
(b) アミノ末端アミンがまだプロトン化されず、レプチン蛋白上の他の位置のアミン基はプロトン化されるだけの酸性のpHで、還元条件下にレプチン部分に活性化デキストラン部分を結合させてアミン結合を形成する段階；  
(c) デキストラン・レプチン結合体を得る段階；および  
(d) 適宜にデキストラン・レプチン結合体を精製する段階  
を有する方法によって製造されるデキストラン・レプチン結合体。

【請求項13】 医薬的に許容される担体中に請求項1ないし8のいずれかに記載のデキストラン・レプチン結合体を含む医薬組成物。

【請求項14】 医薬的に許容される担体中に請求項9ないし11のいずれかに記載のデキストラン・レプチン結合体混合物を含む医薬組成物。

【請求項15】 肥満、糖尿病および高脂血症から選択される状態の患者の治療のための医薬組成物であって、治療上有効な量の請求項1ないし8のいずれかに記載のデキストラン・レプチン結合体を含む医薬組成物。

【請求項16】 肥満、糖尿病および高脂血症から選択される状態の患者の治療のための医薬組成物であって、治療上有効な量の請求項9ないし11のいずれかに記載のデキストラン・レプチン結合体混合物を含む医薬組成物。

【請求項17】 配列番号1のアミノ酸配列を有し、位置28のグルタミニル残基が欠落していても良く、さらにはN末端にメチオニル残基を有していても良い1以上のレプチン部分にN末端で結合した約1 kD～約20 kDの分子量を有する1以上のデキストラン部分を有するデキストラン・レプチン結合体。

【請求項18】 前記デキストラン部分が約6 kDの分子量を有する請求項17に記載のデキストラン・レプチン結合体。

【請求項19】

(a) 1個のデキストラン部分が1個のレプチン部分に結合しているデキストラン・レプチン結合体；  
(b) 1個のデキストラン部分が2個のレプチン部分に結合しているデキストラン・レプチン結合体；および  
(c) 2個のデキストラン部分が2個のレプチン部分に結合しているデキストラン・レプチン結合体であってデキストラン・レプチン結合体対が互いに結合しているものをいずれかの組合せで含むデキストラン・レプチン結合体混合物であって、  
該デキストラン・レプチン結合体の該デキストラン部分が約1 kD～約20 kDの分子量を有し、  
配列番号1のアミノ酸配列を有し、位置28のグルタミニル残基が欠落していても良く、さらにはN末端にメチオニル残基を有していても良い前記レプチン部分に、N末端で結合していることを特徴とするデキストラン・レプチン結合体混合物。

【請求項20】 前記デキストラン部分が約6 kDの分子量を有する請求項19に記載のデキストラン・レプチン結合体混合物。

【請求項21】 医薬的に許容される担体中に請求項17又は18のいずれかに記載のデキストラン・レプチン結合体を含む医薬組成物。

【請求項22】

(a) 約1 kD～約20 kDの分子量を有するデキストラン部分を活性化する段階；  
(b) アミノ末端アミンがまだプロトン化されず、レプチン蛋白上の他の位置のアミン基はプロトン化されるだけの酸性のpHで、還元条件下にレプチン部分に活性化デキストラン部分を結合させてアミン結合を形成する段階；  
(c) デキストラン・レプチン結合体を得る段階；および

(d) 適宜にデキストラン・レプチン結合体を精製する段階

を有する方法によって製造されるデキストラン・レプチン結合体であって、

配列番号 1 のアミノ酸配列を有し、位置 28 のグルタミニル残基が欠落していても良く、さらには N 末端にメチオニル残基を有していても良い前記レプチン部分に、前記デキストラン部分が N 末端で結合しているデキストラン・レプチン結合体。

【請求項 23】 肥満、糖尿病および高脂血症から選択される状態の患者の治療のための医薬組成物であって、治療上有効な量の請求項 17 又は 18 のいずれかに記載のデキストラン・レプチン結合体を含む医薬組成物。

【請求項 24】 配列番号 1 のアミノ酸配列を有する 1 以上のレプチン部分に N 末端で結合した約 1 kD ~ 約 20 kD の分子量を有する 1 以上のデキストラン部分を有するデキストラン・レプチン結合体であって、位置 100 および 138 のアミノ酸がグルタミンで置き換わっており、位置 28 のグルタミニル残基が欠落していても良く、さらには N 末端にメチオニル残基を有していても良いデキストラン・レプチン結合体。

【請求項 25】 前記デキストラン部分が約 6 kD の分子量を有する請求項 24 に記載のデキストラン・レプチン結合体。

【請求項 26】

(a) 1 個のデキストラン部分が 1 個のレプチン部分に結合しているデキストラン・レプチン結合体；

(b) 1 個のデキストラン部分が 2 個のレプチン部分に結合しているデキストラン・レプチン結合体；および

(c) 2 個のデキストラン部分が 2 個のレプチン部分に結合しているデキストラン・レプチン結合体であってデキストラン・レプチン結合体対が互いに結合しているものをいずれかの組合せで含むデキストラン・レプチン結合体混合物であって、

前記デキストラン・レプチン結合体の前記デキストラン部分が約 1 kD ~ 約 20 kD の分子量を有し；位置 100 および 138 のアミノ酸がグルタミンで置き換わっている配列番号 1 のアミノ酸配列を有し、位置 28 のグルタミニル残基が欠落していても良く、さらには N 末端にメチオニル残基を有していても良い前記レプチン部分に N 末端で結合しているデキストラン・レプチン結合体混合物。

【請求項 27】 前記デキストラン部分が約 6 kD の分子量を有する請求項 26 に記載のデキストラン・レプチン結合体混合物。

【請求項 28】 医薬的に許容される担体中に請求項 24 ないし 25 のいずれかに記載のデキストラン・レプチン結合体を含む医薬組成物。

【請求項 29】

(a) 約 1 kD ~ 約 20 kD の分子量を有するデキストラン部分を活性化する段階；

(b) アミノ末端アミンがまだプロトン化されず、レプチン蛋白上の他の位置のアミン基はプロトン化されるだけの酸性の pH で、還元条件下にレプチン部分に活性化デキストラン部分を結合させてアミン結合を形成する段階；

(c) デキストラン・レプチン結合体を得る段階；および

(d) 適宜にデキストラン・レプチン結合体を精製する段階

を有する方法によって製造されるデキストラン・レプチン結合体であって、

位置 100 および 138 のアミノ酸がグルタミンで置き換わっている配列番号 1 のアミノ酸配列を有し、位置 28 のグルタミニル残基が欠落していても良く、さらには N 末端にメチオニル残基を有していても良い前記レプチン部分に、前記デキストラン部分が N 末端で結合しているデキストラン・レプチン結合体。

【請求項 30】 肥満、糖尿病および高脂血症から選択される状態の患者の治療のための医薬組成物であって、治療上有効な量の請求項 24 又は 25 のいずれかに記載のデキストラン・レプチン結合体を含む医薬組成物。