

【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24年11月15日(2012.11.15)

【公表番号】特表2010-523084(P2010-523084A)

【公表日】平成22年7月15日(2010.7.15)

【年通号数】公開・登録公報2010-028

【出願番号】特願2010-501093(P2010-501093)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/09	(2006.01)
C 0 7 K	14/50	(2006.01)
C 1 2 P	21/02	(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 K	38/27	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	3/04	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	1/18	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	17/02	(2006.01)
A 6 1 P	37/02	(2006.01)
A 6 1 P	31/04	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/00	Z N A A
C 0 7 K	14/50	
C 1 2 P	21/02	C
C 1 2 N	1/15	
C 1 2 N	1/19	
C 1 2 N	1/21	
C 1 2 N	5/00	1 0 1
A 6 1 K	37/36	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	1/18	
A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	11/00	

【手続補正書】

【提出日】平成24年9月28日(2012.9.28)

【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】

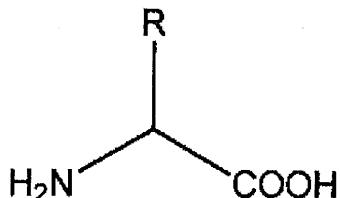
【特許請求の範囲】

【請求項1】

天然にコードされていないアミノ酸を含んでいる、修飾されているヒトFGF-21ポリペプチドであって、

天然にコードされていない上記アミノ酸は、以下の構造：

【化1】



を有しております。

R基は、通常のアミノ酸、ピロロリジンまたはセレノシステインのうちのいずれかに見られる側鎖以外の任意の置換基であり、

天然にコードされていない上記アミノ酸は、配列番号1の72位、77位、86位、87位、91位、104位、108位、110位、126位、131位および146位、または他のヒトFGF-21ポリペプチドにおける対応するアミノ酸位置からなる群から選択される位置に置換されている、修飾されているヒトFGF-21ポリペプチド。

【請求項2】

天然にコードされていないアミノ酸を含んでいる、修飾されているヒトFGF-21ポリペプチドであって、

天然にコードされていない上記アミノ酸はフェニルアラニン誘導体である、修飾されているヒトFGF-21ポリペプチド。

【請求項3】

天然にコードされていない上記アミノ酸は、カルボニル基、アミノオキシ基、ヒドラジド基、ヒドラジン基、セミカルバジド基、アジド基またはアルキン基を含んでいる、請求項1または2に記載の修飾されているヒトFGF-21ポリペプチド。

【請求項4】

天然にコードされていない上記アミノ酸はパラ-アセチルフェニルアラニンである、請求項1～3のいずれか1項に記載の修飾されているヒトFGF-21ポリペプチド。

【請求項5】

天然にコードされていない上記アミノ酸は、配列番号1の77位、91位、108位および131位、または他のヒトFGF-21ポリペプチドにおける対応するアミノ酸位置からなる群から選択される位置に置換されている、請求項1～4のいずれか1項に記載の修飾されているヒトFGF-21ポリペプチド。

【請求項6】

天然にコードされていない上記アミノ酸は、配列番号1の108位、または他のヒトFGF-21ポリペプチドにおける対応するアミノ酸位置からなる群から選択される位置に置換されている、請求項1～5のいずれか1項に記載の修飾されているヒトFGF-21ポリペプチド。

【請求項7】

天然にコードされていないアミノ酸を用いたアミノ酸の置換を含有している配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6または配列番号7を含んでいる、請求項1～6のいずれか1項に記載の修飾されているヒトFGF-21ポリペプチド。

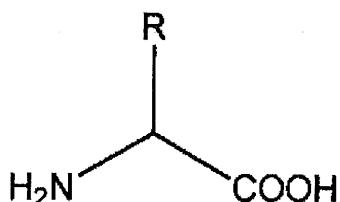
【請求項 8】

天然にコードされていないアミノ酸を用いたアミノ酸の置換を含有している配列番号1を含んでいる、請求項1～7のいずれか1項に記載の修飾されているヒトFGF-21ポリペプチド。

【請求項 9】

天然にコードされていないアミノ酸を含んでいるポリペプチドであって、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6または配列番号7と少なくとも90%同一の配列を含んでおり、かつヒトFGF-21ポリペプチドの生理活性を維持しており、

天然にコードされていないアミノ酸は、以下の構造：

【化2】

を有しており、

R基は、通常のアミノ酸、ピロロリジンまたはセレノシステインのうちのいずれかに見られる側鎖以外の任意の置換基である、ポリペプチド。

【請求項 10】

配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6または配列番号7と少なくとも95%同一の配列を含んでいる、請求項9に記載のポリペプチド。

【請求項 11】

配列番号1からなるFGF-21ポリペプチドの少なくとも5倍の血清半減期を有している、請求項9または10に記載のポリペプチド。

【請求項 12】

配列番号1の72位、77位、86位、87位、91位、104位、108位、110位、126位、131位および146位、または配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6もしくは配列番号7における対応するアミノ酸位置からなる群から選択される位置に天然にコードされない上記アミノ酸を用いたアミノ酸の置換を含んでいる、請求項9～11のいずれか1項に記載のポリペプチド。

【請求項 13】

天然にコードされない上記アミノ酸はフェニルアラニン誘導体である、請求項9～12のいずれか1項に記載のポリペプチド。

【請求項 14】

天然にコードされていない上記アミノ酸は、カルボニル基、アミノオキシ基、ヒドラジド基、ヒドラジン基、セミカルバジド基、アジド基またはアルキン基を含んでいる、請求項9～13のいずれか1項に記載のポリペプチド。

【請求項 15】

天然にコードされていない上記アミノ酸はパラ-アセチルフェニルアラニンである、請求項9～14のいずれか1項に記載のポリペプチド。

【請求項 16】

天然にコードされていない上記アミノ酸は、配列番号1の77位、91位、108位および131位、または配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6もしくは配列番号7における対応するアミノ酸位置からなる群から選択される位置に置換されている、請求項9～15のいずれか1項に記載のポリペプチド。

【請求項 17】

天然にコードされていない上記アミノ酸は、配列番号1の108位、または配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6もしくは配列番号7における対応す

るアミノ酸位置からなる群から選択される位置に置換されている、請求項 9～16 のいずれか 1 項に記載のポリペプチド。

【請求項 18】

天然にコードされていない上記アミノ酸は、リンカー、ポリマーまたは生物学的に活性な分子と連結されている、請求項 1～17 のいずれか 1 項に記載の修飾されているヒト FGF-21 ポリペプチドまたはポリペプチド。

【請求項 19】

上記ポリマーは水溶性ポリマーである、請求項 18 に記載の修飾されているヒト FGF-21 ポリペプチドまたはポリペプチド。

【請求項 20】

上記ポリマーはポリ(エチレングリコール)を含んでいる、請求項 18 または 19 に記載の修飾されているヒト FGF-21 ポリペプチドまたはポリペプチド。

【請求項 21】

上記ポリマーは約 0.1 kDa～約 100 kDa の平均分子量を有している、請求項 18～20 のいずれか 1 項に記載の修飾されているヒト FGF-21 ポリペプチドまたはポリペプチド。

【請求項 22】

上記ポリマーは分枝鎖状またはマルチアームのポリマーである、請求項 18～21 のいずれか 1 項に記載の修飾されているヒト FGF-21 ポリペプチドまたはポリペプチド。

【請求項 23】

上記ポリマーは約 1 kDa～約 100 kDa の平均分子量を有している、請求項 22 に記載の修飾されているヒト FGF-21 ポリペプチドまたはポリペプチド。

【請求項 24】

上記ポリマーは、約 30 kDa の平均分子量を有しているポリ(エチレングリコール)部分を含んでいる、請求項 18～21 のいずれか 1 項に記載の修飾されているヒト FGF-21 ポリペプチドまたはポリペプチド。

【請求項 25】

上記ポリマーはオリゴ糖である、請求項 19 に記載の修飾されているヒト FGF-21 ポリペプチドまたはポリペプチド。

【請求項 26】

配列番号 1 に示されている配列、および配列番号 1 の 108 位において置換されているパラ-アセチル-フェニルアラニンを有しており、

上記修飾されているヒト FGF-21 ポリペプチドまたはポリペプチドに存在している上記パラ-アセチル-フェニルアラニンに対して、30 kDa の平均分子量を有しているポリ(エチレングリコール)部分が連結されている、請求項 18～21 のいずれか 1 項に記載の修飾されているヒト FGF-21 ポリペプチドまたはポリペプチド。

【請求項 27】

天然にコードされていないアミノ酸を含んでいる上記修飾されているヒト FGF-21 ポリペプチドまたは上記ポリペプチドは、天然にコードされていないアミノ酸、およびリンカー、ポリマーもしくは生物学的に活性な分子なしの対応するヒト FGF-21 ポリペプチドを超えるインビオ半減期を有している、請求項 18～26 のいずれか 1 項に記載の修飾されているヒト FGF-21 ポリペプチドまたはポリペプチド。

【請求項 28】

天然にコードされていないアミノ酸を含んでいる上記修飾されているヒト FGF-21 ポリペプチドまたは上記ポリペプチドは、天然にコードされていないアミノ酸、およびリンカー、ポリマーもしくは生物学的に活性な分子なしの対応するヒト FGF-21 ポリペプチドの少なくとも 5 倍の血清半減期を有している、請求項 18～26 のいずれか 1 項に記載の修飾されているヒト FGF-21 ポリペプチドまたはポリペプチド。

【請求項 29】

天然にコードされていないアミノ酸を含んでいる上記修飾されているヒト FGF-21

ポリペプチドまたは上記ポリペプチドは、天然にコードされていないアミノ酸、およびリンカー、ポリマーもしくは生物学的に活性な分子なしの対応するヒトF G F - 2 1 ポリペプチドの約10倍～約40倍の血清半減期を有している、請求項18～26のいずれか1項に記載の修飾されているヒトF G F - 2 1 ポリペプチドまたはポリペプチド。

【請求項30】

天然にコードされていないアミノ酸を含んでいる上記修飾されているヒトF G F - 2 1 ポリペプチドまたは上記ポリペプチドは、天然にコードされていないアミノ酸、およびリンカー、ポリマーもしくは生物学的に活性な分子なしの対応するヒトF G F - 2 1 ポリペプチドの約20倍～約30倍の血清半減期を有している、請求項18～26のいずれか1項に記載の修飾されているヒトF G F - 2 1 ポリペプチドまたはポリペプチド。

【請求項31】

天然にコードされていないアミノ酸を含んでいる上記修飾されているヒトF G F - 2 1 ポリペプチドまたは上記ポリペプチドは、天然にコードされていないアミノ酸、およびリンカー、ポリマーもしくは生物学的に活性な分子なしの対応するヒトF G F - 2 1 ポリペプチドの約23倍の血清半減期を有している、請求項18～26のいずれか1項に記載の修飾されているヒトF G F - 2 1 ポリペプチドまたはポリペプチド。

【請求項32】

配列番号1の118位もしくは他のヒトF G F - 2 1 ポリペプチドにおける対応するアミノ酸位置におけるロイシン、および配列番号1の134位もしくは他のヒトF G F - 2 1 ポリペプチドにおける対応するアミノ酸位置におけるアラニンの、システインへの置換を含んでいる、請求項1～31のいずれか1項に記載の修飾されているヒトF G F - 2 1 ポリペプチドまたはポリペプチド。

【請求項33】

配列番号1の172位もしくは他のヒトF G F - 2 1 ポリペプチドにおける対応するアミノ酸位置におけるグリシン、および配列番号1の172位もしくは他のヒトF G F - 2 1 ポリペプチドにおける対応するアミノ酸位置におけるセリンの、天然にコードされているアミノ酸または天然にコードされていないアミノ酸を用いた置換を含んでいる、請求項1～32のいずれか1項に記載の修飾されているヒトF G F - 2 1 ポリペプチドまたはポリペプチド。

【請求項34】

(i) 組換え宿主細胞における上記修飾されているヒトF G F - 2 1 ポリペプチドもしくはポリペプチド、またはインビトロにおいて合成されるときの上記修飾されているヒトF G F - 2 1 ポリペプチドもしくはポリペプチドの発現を増加させるか；

(ii) 上記修飾されているヒトF G F - 2 1 ポリペプチドもしくはポリペプチドの安定性を増加させるか；

(iii) 上記修飾されているヒトF G F - 2 1 ポリペプチドもしくはポリペプチドのプロテアーゼ感受性を低下させるか、または(i)～(ii)の組合せのさらなる1つ以上のアミノ酸置換、アミノ酸付加またはアミノ酸欠失を含んでいる、請求項1～33のいずれか1項に記載の修飾されているヒトF G F - 2 1 ポリペプチドまたはポリペプチド。

【請求項35】

請求項1～34のいずれか1項に記載の修飾されているヒトF G F - 2 1 ポリペプチドまたはポリペプチドを含んでいる、抱合体または複合体。

【請求項36】

請求項1～34のいずれか1項に記載の修飾されているヒトF G F - 2 1 ポリペプチドもしくはポリペプチド、または請求項35に記載の抱合体もしくは複合体、ならびに薬学的に受容可能な担体を含んでいる、組成物。

【請求項37】

他の医薬品をさらに含んでいる、請求項36に記載の組成物。

【請求項38】

上記他の医薬品は、ビグアニド、チアゾリジンジオン、スルホニル尿素、安息香酸誘導体、グルコシダーゼ阻害剤、またはこれらの混合物からなる群から選択される、請求項37に記載の組成物。

【請求項39】

請求項1～17のいずれか1項に記載の修飾されているヒトFGF-21ポリペプチドまたはポリペプチドを製造する方法であって、

天然にコードされていないアミノ酸を含んでいる修飾されているヒトFGF-21ポリペプチドまたはポリペプチドをリボソームによって合成させることを包含している、方法。

【請求項40】

請求項18～34のいずれか1項に記載の修飾されているヒトFGF-21ポリペプチドまたはポリペプチドを製造する方法であって、

請求項1～17のいずれか1項に記載の修飾されているヒトFGF-21ポリペプチドまたはポリペプチドを、リボソームによって合成すること、および

請求項1～17のいずれか1項に記載の修飾されているヒトFGF-21ポリペプチドまたはポリペプチドを、リンカー、ポリマーもしくは生物学的に活性な分子と接触させることを包含しており、

上記リンカー、ポリマーまたは生物学的に活性な分子は、天然にコードされていない上記アミノ酸と反応して請求項18～34のいずれか1項に記載の修飾されているヒトFGF-21ポリペプチドまたはポリペプチドをもたらす、方法。

【請求項41】

上記リンカー、ポリマーまたは生物学的に活性な分子は、アルキン部分、アミノオキシ部分、アジド部分、ヒドラジン部分、ヒドラジド部分またはセミカルバジド部分を含んでいる、請求項40に記載の方法。

【請求項42】

上記アルキン部分、アミノオキシ部分、アジド部分、ヒドラジン部分、ヒドラジド部分またはセミカルバジド部分は、アミド結合を介して上記リンカー、ポリマーまたは生物学的に活性な分子と結合されている、請求項41に記載の方法。

【請求項43】

FGF-21の投与によって処置可能または予防可能な障害の処置のための治療計画に使用するための薬剤の製造における請求項36～38のいずれか1項に記載の組成物の使用であって、

上記薬剤は、予防または治療に有効な量の請求項36～38のいずれか1項に記載の組成物を含んでいる、使用。

【請求項44】

2型糖尿病、肥満症、インスリン耐性、高インスリン血症、グルコース過敏症、高血糖症、代謝症候群、グルコース代謝疾患、またはこれらの組合せの処置のための治療計画に使用するための薬剤の製造における請求項36～38のいずれか1項に記載の組成物の使用であって、

上記薬剤は、予防または治療に有効な量の請求項36～38のいずれか1項に記載の組成物を含んでいる、使用。

【請求項45】

上記治療計画は、上記薬剤を投与すること、およびさらなる医薬品を含んでいる他の薬剤を投与することを包含しており、当該投与は、組み合わせてか、または別個に実施され、いずれかの順序において実施され得る、請求項43または44に記載の使用。

【請求項46】

上記さらなる医薬品は、ビグアニド、チアゾリジンジオン、スルホニル尿素、安息香酸誘導体、グルコシダーゼ阻害剤、またはこれらの混合物からなる群から選択される、請求項45に記載の使用。

【請求項47】

直交性の t R N A 合成酵素、直交性の t R N A またはこれらの両方の存在下におけるポリペプチドの発現を許容する条件において発現されるときに、請求項 1 ~ 1 7 のいずれか 1 項に記載の修飾されているヒト F G F - 2 1 ポリペプチドまたはポリペプチドを生じる、少なくとも 1 つのセレクターコドンを含んでいる、核酸。

【請求項 4 8】

請求項 4 7 に記載の核酸を含んでいる細胞であって、

直交性の t R N A 合成酵素または直交性の t R N A を含んでいる、細胞。

【請求項 4 9】

請求項 1 ~ 1 7 のいずれか 1 項に記載の修飾されているヒト F G F - 2 1 ポリペプチドまたはポリペプチドを真核細胞において生成させる方法であって、

請求項 4 7 に記載の核酸を含んでいる真核細胞を好適な培地において増殖させることを包含しており、

上記核酸は、直交性の t R N A 合成酵素、直交性の t R N A またはこれらの両方を含んでいる真核生物において発現されるときに、請求項 1 ~ 1 7 のいずれか 1 項に記載の修飾されているヒト F G F - 2 1 ポリペプチドまたはポリペプチドを生じる、方法。

【請求項 5 0】

請求項 1 8 ~ 3 4 のいずれか 1 項に記載の修飾されているヒト F G F - 2 1 ポリペプチドまたはポリペプチドを真核細胞において生成させる方法であって、

請求項 4 7 に記載の核酸を含んでいる真核細胞を好適な培地において増殖させること、それから、請求項 1 ~ 1 7 のいずれか 1 項に記載の修飾されているヒト F G F - 2 1 ポリペプチドまたはポリペプチドを、リンカー、ポリマーまたは生物学的に活性な分子と接触させることを包含しており、

上記リンカー、ポリマーまたは生物学的に活性な分子は、天然にコードされていない上記アミノ酸と反応して、請求項 1 8 ~ 3 4 のいずれか 1 項に記載の修飾されているヒト F G F - 2 1 ポリペプチドまたはポリペプチドをもたらす、方法。

【請求項 5 1】

上記リンカー、ポリマーまたは生物学的に活性な分子は、アルキン部分、アミノオキシ部分、アジド部分、ヒドラジン部分、ヒドラジド部分またはセミカルバジド部分を含んでいる、請求項 5 0 に記載の方法。

【請求項 5 2】

上記アルキン部分、アミノオキシ部分、アジド部分、ヒドラジン部分、ヒドラジド部分またはセミカルバジド部分は、アミド結合を介して上記リンカー、ポリマーまたは生物学的に活性な分子と結合されている、請求項 5 1 に記載の方法。