

【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】

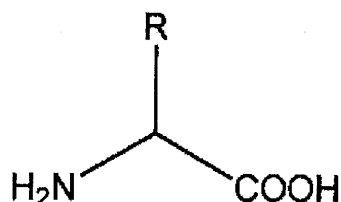
【特許請求の範囲】

【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 F G F - 2 1 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、

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 7 2 位、7 7 位、8 6 位、8 7 位、9 1 位、1 0 4 位、1 0 8 位、1 1 0 位、1 2 6 位、1 3 1 位および 1 4 6 位、または他のヒト 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 F G F - 2 1 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 F G F - 2 1 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 F G F - 2 1 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 F G F - 2 1 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 F G F - 2 1 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 7 7 位、9 1 位、1 0 8 位および 1 3 1 位、または他のヒト 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 F G F - 2 1 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 1 0 8 位、または他のヒト 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 F G F - 2 1 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 F G F - 2 1 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 - 2 1 ポリペプチド。

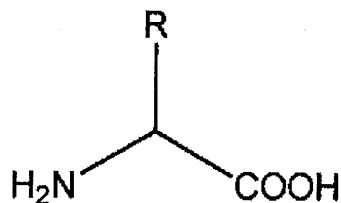
【請求項 9】

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 - 2 1 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 - 2 1 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含んでおり、

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ボ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 FGF - 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 FGF - 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 FGF - 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 FGF - 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 FGF - 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 FGF - 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 FGF - 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 FGF - 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 FGF - 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 FGF - 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 FGF - 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 FGF - 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 FGF - 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 FGF - 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 FGF - 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 FGF - 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 FGF - 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 FGF - 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)～(iii) 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 FGF - 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 FGF - 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 FGF - 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、ピグアニド、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、組み合わせるか、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、ピグアニド、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 tRNA 合成酵素、直交性の tRNA 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 ~ 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生じる、少なくとも 1 つのセクターコドンを含んでいる、核酸。

【請求項 48】

請求項 47 に記載の核酸を含んでいる細胞であって、

直交性の tRNA 合成酵素または直交性の tRNA を含んでいる、細胞。

【請求項 49】

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真核細胞において生成させる方法であって、

請求項 47 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 tRNA 合成酵素、直交性の tRNA 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 ~ 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生じる、方法。

【請求項 50】

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真核細胞において生成させる方法であって、

請求項 47 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 ~ 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 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 51】

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 50 に記載の方法。

【請求項 52】

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 51 に記載の方法。