

【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29年1月26日(2017.1.26)

【公表番号】特表2016-501025(P2016-501025A)

【公表日】平成28年1月18日(2016.1.18)

【年通号数】公開・登録公報2016-004

【出願番号】特願2015-547255(P2015-547255)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/09	(2006.01)
C 0 7 K	19/00	(2006.01)
C 0 7 K	14/65	(2006.01)
C 0 7 K	16/00	(2006.01)
A 6 1 K	38/22	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 P	13/12	(2006.01)
A 6 1 P	19/00	(2006.01)
A 6 1 P	17/02	(2006.01)
A 6 1 K	47/50	(2017.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/00	A
C 0 7 K	19/00	Z N A
C 0 7 K	14/65	
C 0 7 K	16/00	
A 6 1 K	37/24	
A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	19/00	
A 6 1 P	17/02	
A 6 1 K	47/48	
A 6 1 K	39/395	A

【手続補正書】

【提出日】平成28年12月5日(2016.12.5)

【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】

ヒトIGF-1タンパク質を含むポリペプチドであって、前記IGF-1タンパク質の42位におけるアミノ酸グリシンが欠失し又はセリンに変異しており、前記ヒトIGF-1タンパク質のアミノ酸の番号付けが配列番号1に対応する、ポリペプチド。

【請求項2】

ヒトIGF-1前駆タンパク質を含むポリペプチドであって、前記IGF-1タンパク質の42位におけるアミノ酸グリシンが欠失し又は変異しており、アミノ酸の番号付けが配列番号5に対応する、ポリペプチド。

【請求項3】

前記ヒトIGF-1前駆タンパク質がヒトIgGの免疫グロブリンFc領域に融合している、請求項2に記載のポリペプチド。

【請求項4】

前記42位におけるアミノ酸グリシンがセリンに変異している、請求項2又は3に記載のポリペプチド。

【請求項5】

前記ヒトIGF-1前駆タンパク質が、Eaペプチド、及び、G1、P2、E3、R36、R37、K68、S69、A70、R71、S72、R74、R77、G96、S97、A98、G99、N100、K101、N102、Y103、Q104及びM105からなる群から選択されるアミノ酸のさらなる欠失又は変異を含む、請求項2~4のいずれかに記載のポリペプチド。

【請求項6】

前記ヒトIGF-1タンパク質が、

- a. アミノ酸E3が欠失し、
- b. アミノ酸G42がセリンに変異し、かつ、
- c. アミノ酸R37がアラニンに変異している

改変を含み、前記ヒトIGF-1タンパク質のアミノ酸の番号付けが配列番号1に対応する、請求項1に記載のポリペプチド。

【請求項7】

前記ポリペプチドが、E-ペプチドを含み、

- a. アミノ酸E3、R71及びS72が欠失しており、
- b. アミノ酸G42がセリンに変異しており、かつ、
- c. アミノ酸R37がアラニンに変異しており、

前記ヒトIGF-1タンパク質のアミノ酸の番号付けが配列番号5に対応する、請求項1~6のいずれかに記載のポリペプチド。

【請求項8】

請求項1~7のいずれかに記載のポリペプチドをコードする核酸分子を含むポリヌクレオチド。

【請求項9】

治療に使用するための、請求項1~7のいずれかに記載のポリペプチドを含む医薬組成物。

【請求項10】

必要とする患者における筋障害を治療するための、請求項9に記載の医薬組成物。

【請求項11】

前記筋障害が筋萎縮である、請求項10に記載の医薬組成物。

【請求項12】

前記42位におけるアミノ酸グリシンが欠失している、請求項1~7のいずれかに記載のポリペプチド。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0264

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0264】

IGF-1Rエクソン3における野生型切断部位配列に結合するPCRプライマーを設計し、変異クローニングの効果的なスクリーニングを可能にした。IGF-1Rについてのフォワードシークエンシングプライマーと一緒にPCRを実施し、クローニングがPCR陰性であった場合、PCRが常に作用していると仮定し、野生型配列は存在せず、又はクローニングは十分に成長しなかった（ごくわずかのDNAを抽出したので、少しの細胞が成長した）

。このようにスクリーニングした389個の成長したクローンから、58個は陰性であり、配列決定した。これらのクローンの30個において、野生型配列は検出されず、22個のクローンについて変異はフレームシフトであった（クローン 22 / 7 / 野生型由来の2つの配列 22 / 7 を有する13個のクローン）。50mg / l のIGF - 1 を有する及び有さないこれらの成長を評価し、IGF - 1 を有する最適な成長クローン（また、そのうちIGF - 1 を有さない最適な成長クローン）、配列 22 / 7 (TOPOクローニングによって検証した) を有する最適な成長クローンを、配列番号8～14のタンパク質をコードするDNA構築物でのトランスフェクションのために選択した。

本発明は、以下の態様を包含し得る。

[1]

ヒトIGF - 1 タンパク質を含むポリペプチドであって、42位におけるアミノ酸グリシンが欠失し又は変異しており、前記ヒトIGF - 1 タンパク質のアミノ酸の番号付けが配列番号1に対応する、ポリペプチド。

[2]

ヒトIGF - 1 前駆タンパク質を含むポリペプチドであって、42位におけるアミノ酸グリシンが欠失し又は変異しており、アミノ酸の番号付けが配列番号5に対応する、ポリペプチド。

[3]

前記ヒトIGF - 1 前駆タンパク質がヒトIgGの免疫グロブリンFc領域に融合している、上記[2]に記載のポリペプチド。

[4]

前記42位におけるアミノ酸グリシンがセリンに変異している、上記[1]～[3]のいずれかに記載のポリペプチド。

[5]

前記ヒトIGF - 1 前駆タンパク質が、Eaペプチド、及び、G1、P2、E3、R3
6、R37、K68、S69、A70、R71、S72、R74、R77、G96、S9
7、A98、G99、N100、K101、N102、Y103、Q104及びM105
からなる群から選択されるアミノ酸のさらなる欠失又は変異を含む、上記[2]～[4]
のいずれかに記載のポリペプチド。

[6]

前記IGF - 1 前駆タンパク質及びFc領域がペプチドヒンジ領域によって分離している、上記[3]～[5]のいずれかに記載のポリペプチド。

[7]

前記ペプチドヒンジ領域が、ペプチドヒンジ1（配列番号22）、ヒンジ2（配列番号23）及びヒンジ3（配列番号24）からなる群から選択される、上記[6]に記載のポリペプチド。

[8]

前記ヒトIGF - 1 タンパク質が、

a . アミノ酸E3が欠失し、

b . アミノ酸G42がセリンに変異し、かつ、

c . アミノ酸R37がアラニンに変異している

改変を含み、前記ヒトIGF - 1 タンパク質のアミノ酸の番号付けが配列番号1に対応する、上記[1]に記載のポリペプチド。

[9]

前記ポリペプチドが、E - ペプチドを含み、

a . アミノ酸E3、R71及びS72が欠失しており、

b . アミノ酸G42がセリンに変異しており、かつ、

c . アミノ酸R37がアラニンに変異しており、

前記ヒトIGF - 1 タンパク質のアミノ酸の番号付けが配列番号5に対応する、上記項目

のいずれかに記載のポリペプチド。

[1 0]

前記ポリペプチドが、E_aペプチドを含み、
a . アミノ酸 G 1 、 P 2 、 E 3 、 K 6 8 、 S 6 9 、 A 7 0 、 R 7 1 及び S 7 2 が欠失して
おり、

b . アミノ酸 G 4 2 がセリンに変異しており、かつ、

c . アミノ酸 R 3 6 、 R 7 4 、 R 7 7 及び R 1 0 4 がグルタミンに変異しており、

d . アミノ酸 R 3 7 がアラニンに変異している、

上記項目のいずれかに記載のポリペプチド。

[1 1]

前記ポリペプチドが、E_aペプチドを含み、
a . アミノ酸 G 1 、 P 2 、 E 3 、 K 6 8 、 S 6 9 、 A 7 0 、 R 7 1 及び S 7 2 が欠失して
おり、

b . アミノ酸 G 4 2 がセリンに変異しており、

c . アミノ酸 R 7 4 、 R 7 7 及び R 1 0 4 がグルタミンに変異しており、かつ、

d . アミノ酸 R 3 7 がグルタミン酸に変異している、

上記項目のいずれかに記載のポリペプチド。

[1 2]

前記ポリペプチドが、E_aペプチドを含み、
e . アミノ酸 G 1 、 P 2 、 E 3 、 K 6 8 、 S 6 9 、 A 7 0 、 R 7 1 、 S 7 2 、 G 9 6 、
S 9 7 、 A 9 8 、 G 9 9 、 N 1 0 0 、 K 1 0 1 、 N 1 0 2 、 Y 1 0 3 、 Q 1 0 4 及び / 又
は M 1 0 5 が欠失しており、

f . アミノ酸 G 4 2 がセリンに変異しており、かつ、

g . アミノ酸 R 3 6 、 R 7 4 及び R 7 7 がグルタミンに変異しており、かつ、

h . アミノ酸 R 3 7 がアラニンに変異している、

上記項目のいずれかに記載のポリペプチド。

[1 3]

前記ポリペプチドが、E_aペプチドを含み、
e . アミノ酸 G 1 、 P 2 、 E 3 、 K 6 8 、 S 6 9 、 A 7 0 、 R 7 1 、 S 7 2 、 G 9 6 、
S 9 7 、 A 9 8 、 G 9 9 、 N 1 0 0 、 K 1 0 1 、 N 1 0 2 、 Y 1 0 3 、 Q 1 0 4 及び / 又
は M 1 0 5 が欠失しており、

f . アミノ酸 G 4 2 がセリンに変異しており、

g . アミノ酸 R 7 4 及び R 7 7 がグルタミンに変異しており、かつ、

h . アミノ酸 R 3 7 がグルタミン酸に変異している、

上記項目のいずれかに記載のポリペプチド。

[1 4]

前記 I G F - 1 前駆タンパク質及び前記 F_c 領域がヒンジ 1 ペプチド（配列番号 2 2 ）
によって分離している、上記 [1 0] に記載のポリペプチド。

[1 5]

前記 I G F - 1 前駆タンパク質及び前記 F_c 領域がヒンジ 3 ペプチド（配列番号 2 4 ）
によって分離している、上記 [1 1] に記載のポリペプチド。

[1 6]

前記 F_c 領域が F_c 受容体へのその結合を調節するように改変されている、上記項目の
いずれかに記載のポリペプチド。

[1 7]

前記 F_c 領域が、

I V . F_c 受容体に対するその親和性を低下させ、

V . A D C C 活性を低下させ、又は

V I . A D C C 活性を阻止する

ように改変されている、上記 [1 6] に記載のポリペプチド。

[1 8]

配列番号 8 を含む、上記 [1 0] に記載のポリペプチド。

[1 9]

配列番号 9 を含む、上記 [1 0] に記載のポリペプチド。

[2 0]

配列番号 1 0 を含む、上記 [1 2] に記載のポリペプチド。

[2 1]

配列番号 1 1 を含む、上記 [1 2] に記載のポリペプチド。

[2 2]

配列番号 1 2 を含む、上記 [1 1] に記載のポリペプチド。

[2 3]

配列番号 1 3 を含む、上記 [1 1] に記載のポリペプチド。

[2 4]

配列番号 1 4 を含む、上記 [1 3] に記載のポリペプチド。

[2 5]

配列番号 1 1 8 を含む、上記 [9] に記載のポリペプチド。

[2 6]

前記ポリペプチドがグリコシル化されている、上記項目のいずれかに記載のポリペプチド。

[2 7]

上記 [1] ~ [2 5] のいずれかに記載のポリペプチドをコードする核酸分子を含むポリヌクレオチド。

[2 8]

配列番号 1 5 に示されている核酸分子を含む、上記 [2 7] に記載のポリヌクレオチド。

[2 9]

配列番号 1 6 に示されている核酸分子を含む、上記 [2 7] に記載のポリヌクレオチド。

[3 0]

配列番号 1 7 に示されている核酸分子を含む、上記 [2 7] に記載のポリヌクレオチド。

[3 1]

配列番号 1 8 に示されている核酸分子を含む、上記 [2 7] に記載のポリヌクレオチド。

[3 2]

配列番号 1 9 に示されている核酸分子を含む、上記 [2 7] に記載のポリヌクレオチド。

[3 3]

配列番号 2 0 に示されている核酸分子を含む、上記 [2 7] に記載のポリヌクレオチド。

[3 4]

配列番号 2 1 に示されている核酸分子を含む、上記 [2 7] に記載のポリヌクレオチド。

[3 5]

治療に使用するための、上記 [1] ~ [2 5] のいずれかに記載のポリペプチドを含む医薬組成物。

[3 6]

必要とする患者における筋障害を治療するための、上記 [3 5] に記載の医薬組成物。

[3 7]

除脂肪体重の喪失及び / 又は筋肉疲労を患っている熱傷患者を治療するための、上記 [

35]に記載の医薬組成物。

[38]

COPD患者を治療するため、上記[35]に記載の医薬組成物。

[39]

球脊髄性筋萎縮症(SBMA又はケネディ病)患者を治療するため、上記[35]に記載の医薬組成物。

[40]

慢性腎疾患患者を治療するため、上記[35]に記載の医薬組成物。

[41]

前記筋障害が筋萎縮である、上記[36]に記載の医薬組成物。

[42]

前記筋萎縮が、肥満関連サルコペニア、サルコペニア及び糖尿病関連筋萎縮からなる群から選択される、上記[41]に記載の医薬組成物。

[43]

必要とする患者における筋障害を治療する方法であって、治療有効量の上記項目のいずれかに記載のポリペプチドを対象に投与する工程を含む、方法。

[44]

除脂肪体重の喪失及び/又は筋肉疲労を患っている熱傷患者を治療する方法であって、治療有効量の上記項目のいずれかに記載のポリペプチドを対象に投与する工程を含む、方法。

[45]

慢性閉塞性肺疾患(COPD)患者を治療する方法であって、治療有効量の上記項目のいずれかに記載のポリペプチドを対象に投与する工程を含む、方法。

[46]

球脊髄性筋萎縮症(SBMA又はケネディ病)患者を治療する方法であって、治療有効量の上記項目のいずれかに記載のポリペプチドを対象に投与する工程を含む、方法。

[47]

慢性腎疾患患者を治療する方法であって、治療有効量の上記項目のいずれかに記載のポリペプチドを対象に投与する工程を含む、方法。

[48]

前記筋障害が、肥満関連サルコペニア、サルコペニア及び糖尿病関連筋萎縮からなる群から選択される筋萎縮である、上記[43]に記載の方法。

[49]

前記42位におけるアミノ酸グリシンが欠失している、上記項目のいずれかに記載のポリペプチド。

[50]

前記ヒトIGF-1前駆タンパク質がペグ化されている、上記項目のいずれかに記載のポリペプチド。