

【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】令和 2 年 8 月 20 日 (2020.8.20)

【公表番号】特表 2019-527053 (P2019-527053A)

【公表日】令和 1 年 9 月 26 日 (2019.9.26)

【年通号数】公開・登録公報 2019-039

【出願番号】特願 2019-500261 (P2019-500261)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/63 (2006.01)

C 1 2 N 15/12 (2006.01)

C 0 7 K 14/71 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

C 1 2 P 21/02 (2006.01)

A 6 1 K 38/17 (2006.01)

A 6 1 P 19/00 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/63 Z N A Z

C 1 2 N 15/12

C 0 7 K 14/71

C 1 2 N 5/10

C 1 2 P 21/02 C

A 6 1 K 38/17

A 6 1 P 19/00

【手続補正書】

【提出日】令和 2 年 7 月 7 日 (2020.7.7)

【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】

配列番号 33 のアミノ酸配列と少なくとも 90 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む可溶性線維芽細胞成長因子受容体 3 (s F G F R 3) ポリペプチド。

【請求項 2】

配列番号 33 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載の s F G F R 3 ポリペプチド。

【請求項 3】

線維芽細胞成長因子 1 (F G F 1)、線維芽細胞成長因子 2 (F G F 2)、線維芽細胞成長因子 9 (F G F 9)、線維芽細胞成長因子 18 (F G F 18)、線維芽細胞成長因子 19 (F G F 19) または線維芽細胞成長因子 21 (F G F 21) の少なくとも 1 つに結合する、請求項 1 または 2 に記載の s F G F R 3 ポリペプチド。

【請求項 4】

線維芽細胞成長因子 1 (F G F 1)、線維芽細胞成長因子 2 (F G F 2)、線維芽細胞成長因子 9 (F G F 9) および線維芽細胞成長因子 18 (F G F 18) に結合する、請求項 1 または 2 に記載の s F G F R 3 ポリペプチド。

【請求項 5】

前記結合が、約 0.2 nM ~ 約 20 nM の平衡解離定数 (K_d) により特徴付けられる、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の s F G F R 3 ポリペプチド。

【請求項 6】

前記結合が、約 1 nM ~ 約 10 nM の K_d により特徴付けられる、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の sFGFR3 ポリペプチド。

【請求項 7】

sFGFR3 ポリペプチドが、配列番号 21 の核酸 52 ~ 1098 によりコードされる、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の sFGFR3 ポリペプチド。

【請求項 8】

請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の sFGFR3 ポリペプチドを含む、医薬組成物。

【請求項 9】

sFGFR3 ポリペプチドの 2% 未満の凝集が存在する、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

治療に用いるための、請求項 8 または 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

対象における FGFR3 関連骨格成長遅滞障害の治療に用いるための、請求項 8 または 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

前記 FGFR3 関連骨格成長遅滞障害が、軟骨無形成症、タナトフォリック骨異形成症 I 型 (TDI)、タナトフォリック骨異形成症 II 型 (TDII)、発育遅延および黒色表皮症を伴う重度の軟骨無形成症 (SADDEN)、軟骨低形成症、頭蓋骨縫合早期癒合症候群、または屈指・高身長・難聴症候群 (CATSHL) である、請求項 11 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

前記 FGFR3 関連骨格成長遅滞障害が、軟骨無形成症である、請求項 12 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

前記 sFGFR3 ポリペプチドまたは組成物が、対象における 1 つ以上の症状を改善する、請求項 10 から 13 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

前記 sFGFR3 ポリペプチドが、対象に約 0.0002 mg/kg ~ 約 30 mg/kg の用量で投与される、請求項 10 から 14 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

前記 sFGFR3 ポリペプチドまたは組成物の投与が、
a) 対象の生存率を増加させる；
b) 対象の口コモーションを改善する；
c) 対象における腹式呼吸を改善する；
d) 対象の体長および / または骨長を増加させる；または、
e) 対象における頭蓋比を改善し、および / または大後頭孔形状を回復させる、
請求項 10 から 15 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

前記 sFGFR3 または組成物が皮下投与される、請求項 10 から 15 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

前記 sFGFR3 または組成物が静脈内投与される、請求項 10 から 15 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

配列番号 33 のアミノ酸配列を含む可溶性線維芽細胞成長因子受容体 3 (sFGFR3) ポリペプチドおよび薬学的に許容可能な賦形剤を含む、ヒト対象における軟骨無形成症の治療に用いるための、医薬組成物。

【請求項 20】

(i) 請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の s F G F R 3 ポリペプチドの発現に好適な条件下で培養培地中で前記ポリペプチドをコードする核酸を含む宿主細胞を培養し、
 (ii) 前記培養培地から前記 s F G F R 3 ポリペプチドを回収することを含む、
 請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の s F G F R 3 ポリペプチドの産生方法。

【請求項 21】

(iii) イオン交換クロマトグラフィーまたはサイズ排除クロマトグラフィーにより前記 s F G F R 3 ポリペプチドを精製する工程をさらに含む、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 22】

前記宿主細胞が H E K 2 9 3 細胞である、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 23】

前記宿主細胞が C H O 細胞である、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 24】

前記 s F G F R 3 ポリペプチドの 2 % 未満が凝集している、請求項 20 から 23 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 25】

前記 s F G F R 3 ポリペプチドが約 0 . 9 ~ 約 1 . 1 g / L の濃度で回収される、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 26】

請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の s F G F R 3 ポリペプチドをコードする核酸。

【請求項 27】

請求項 26 に記載の核酸を含むベクター。

【請求項 28】

プラスミド、人工染色体、ウイルスベクターまたはファージベクターである、請求項 27 に記載のベクター。

【請求項 29】

請求項 26 に記載の核酸または請求項 27 もしくは 28 に記載のベクターを含む、宿主細胞。

【請求項 30】

配列番号 2 のアミノ酸配列と少なくとも 90 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む可溶性線維芽細胞成長因子受容体 3 (s F G F R 3) 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】0169

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0169】

本発明の実施形態を、以下、さらに記載する：

[項 1]

配列番号 32 のアミノ酸残基 23 ~ 357 と少なくとも 90 % のアミノ酸配列同一性を有するポリペプチド配列を含む可溶性線維芽細胞成長因子受容体 3 (s F G F R 3) ポリペプチドであって、F G F R 3 のシグナルペプチドおよび膜貫通ドメインを欠き、(i) 500 アミノ酸長未満であるか；(ii) 200 以下の連続アミノ酸の F G F R 3 の細胞内ドメインを含むか；または(iii) F G F R 3 のチロシンキナーゼドメインを欠く、ポリペプチド。

[項 2]

475、450、425、400、375、または350アミノ酸長未満である、上記項 1 に記載のポリペプチド。

[項 3]

175、150、125、100、75、50、40、30、20、15 以下の連続ア

ミノ酸の F G F R 3 の細胞内ドメインを含む、上記項 1 に記載のポリペプチド。

[項 4]

配列番号 3 2 のアミノ酸残基 4 2 3 ~ 4 3 5 と少なくとも 9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 % または 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列をさらに含む、上記項 1 から 3 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

[項 5]

配列番号 3 2 のアミノ酸残基 4 2 3 ~ 4 3 5 をさらに含む、上記項 1 から 3 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

[項 6]

配列番号 3 2 のアミノ酸残基 2 3 ~ 3 5 7 と少なくとも 9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 % または 1 0 0 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、上記項 1 から 5 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

[項 7]

配列番号 3 3 と少なくとも 9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 % または 1 0 0 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、上記項 1 から 5 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

[項 8]

配列番号 3 3 を含む、またはそれからなる、上記項 1 から 5 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

[項 9]

配列番号 1 のアミノ酸配列と少なくとも 8 5 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可溶性線維芽細胞成長因子受容体 3 (s F G F R 3) ポリペプチドであって、配列番号 1 の 2 5 3 位におけるシステイン残基を除去するアミノ酸置換をさらに含む、ポリペプチド。

[項 1 0]

前記 2 5 3 位におけるシステイン残基が、セリン残基により置換されている、上記項 9 に記載のポリペプチド。

[項 1 1]

アミノ酸配列と少なくとも 8 7 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 % または 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、上記項 9 または 1 0 に記載のポリペプチド。

[項 1 2]

配列番号 2 のアミノ酸配列を含む、またはそれからなる、上記項 9 から 1 1 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

[項 1 3]

単離 s F G F R 3 ポリペプチドである、上記項 1 から 1 2 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

[項 1 4]

線維芽細胞成長因子 1 (F G F 1)、線維芽細胞成長因子 2 (F G F 2)、線維芽細胞成長因子 9 (F G F 9)、線維芽細胞成長因子 1 8 (F G F 1 8)、線維芽細胞成長因子 1 9 (F G F 1 9) または線維芽細胞成長因子 2 1 (F G F 2 1) に結合する、上記項 1 から 1 3 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

[項 1 5]

前記結合が、約 0 . 2 n M ~ 約 2 0 n M の平衡解離定数 (K_d) により特徴付けられる、上記項 1 4 に記載のポリペプチド。

[項 1 6]

前記結合が、約 1 n M ~ 約 1 0 n M の K_d により特徴付けられ、場合により、前記 K_d が、約 1 n m、約 2 n m、約 3 n m、約 4 n m、約 5 n m、約 6 n m、約 7 n m、約 8 n m、約 9 n m、または約 1 0 n m である、上記項 1 5 に記載のポリペプチド。

[項 1 7]

配列番号 2 0、2 1、3 6 または 3 7 の核酸配列と少なくとも 8 5 %、8 7 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 % または 9 9 % の配列同一性を有する核酸配列を含むポリヌクレ

オチドによりコードされる、上記項 1 から 1 6 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

[項 1 8]

前記ポリヌクレオチドが、配列番号 2 0、2 1、3 6 または 3 7 の核酸配列を含む、またはそれからなる、上記項 1 7 に記載のポリペプチド。

[項 1 9]

前記ポリヌクレオチドが単離ポリヌクレオチドである、上記項 1 7 または 1 8 に記載のポリペプチド。

[項 2 0]

上記項 1 7 から 1 9 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチドを含むベクター。

[項 2 1]

プラスミド、人工染色体、ウイルスベクター、およびファージベクターからなる群より選択される、上記項 2 0 に記載のベクター。

[項 2 2]

単離ポリヌクレオチドである、上記項 2 1 に記載のベクター。

[項 2 3]

上記項 1 7 から 1 9 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチドまたは上記項 2 0 から 2 2 のいずれか一項に記載のベクターを含む、宿主細胞。

[項 2 4]

単離宿主細胞である、上記項 2 3 に記載の宿主細胞。

[項 2 5]

H E K 2 9 3 細胞または C H O 細胞である、上記項 2 3 または 2 4 に記載の宿主細胞。

[項 2 6]

上記項 1 から 1 6 のいずれか一項に記載のポリペプチド、上記項 1 7 から 1 9 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド、上記項 2 0 から 2 2 のいずれか一項に記載のベクター、または上記項 2 3 から 2 5 のいずれか一項に記載の宿主細胞を含む、組成物。

[項 2 7]

薬学的に許容可能な賦形剤、担体または希釈剤をさらに含む、上記項 2 6 に記載の組成物。

[項 2 8]

約 0 . 0 0 2 m g / k g ~ 約 3 0 m g / k g の用量における投与のために配合される、上記項 2 6 または 2 7 に記載の組成物。

[項 2 9]

約 0 . 0 0 1 m g / k g ~ 約 1 0 m g / k g の用量における投与のために配合される、上記項 2 8 に記載の組成物。

[項 3 0]

1 日 1 回、週 1 回、または月 1 回の投与のために配合される、上記項 2 6 から 2 9 のいずれか一項に記載の組成物。

[項 3 1]

週 7 回、週 6 回、週 5 回、週 4 回、週 3 回、週 2 回、週 1 回、2 週間に 1 回、または月 1 回の投与のために配合される、上記項 2 6 から 3 0 のいずれか一項に記載の組成物。

[項 3 2]

約 2 . 5 m g / k g ~ 約 1 0 m g / k g の用量における週 1 回または週 2 回の投与のために配合される、上記項 3 1 に記載の組成物。

[項 3 3]

非経口投与、腸内投与または局所投与のために配合される、上記項 2 6 から 3 2 のいずれか一項に記載の組成物。

[項 3 4]

皮下投与、静脈内投与、筋肉内投与、動脈内投与、髄腔内投与または腹腔内投与のために配合される、上記項 3 3 に記載の組成物。

[項 3 5]

皮下投与のために配合される、上記項 3 4 に記載の組成物。

[項 3 6]

上記項 2 6 から 3 5 のいずれか一項に記載の組成物を含む、医薬品。

[項 3 7]

患者における骨格成長遅滞障害を治療する方法であって、上記項 1 から 1 6 のいずれか一項に記載のポリペプチド、上記項 1 7 から 1 9 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド、上記項 2 0 から 2 2 のいずれか一項に記載のベクター、上記項 2 3 から 2 5 のいずれか一項に記載の宿主細胞、上記項 2 6 から 3 5 のいずれか一項に記載の組成物、または上記項 3 6 に記載の医薬品を投与することを含む、方法。

[項 3 8]

骨格成長遅滞障害を有する患者において組織にポリペプチドを送達する方法であって、該患者に有効量の上記項 1 から 1 6 のいずれか一項に記載のポリペプチド、上記項 1 7 から 1 9 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド、上記項 2 0 から 2 2 のいずれか一項に記載のベクター、上記項 2 3 から 2 5 のいずれか一項に記載の宿主細胞、上記項 2 6 から 3 5 のいずれか一項に記載の組成物、または上記項 3 6 に記載の医薬品を投与することを含む、方法。

[項 3 9]

前記組織が骨格組織である、上記項 3 8 に記載の方法。

[項 4 0]

前記骨格成長遅滞障害が、F G F R 3 関連骨格疾患である、上記項 3 7 から 3 9 のいずれか一項に記載の方法。

[項 4 1]

前記 F G F R 3 関連骨格疾患が、軟骨無形成症、タナトフォリック骨異形成症 I 型 (T D I)、タナトフォリック骨異形成症 I I 型 (T D I I)、発育遅延および黒色表皮症を伴う重度の軟骨無形成症 (S A D D E N)、軟骨低形成症、頭蓋骨縫合早期癒合症候群、ならびに屈指・高身長・難聴症候群 (C A T S H L) からなる群より選択される、上記項 4 0 に記載の方法。

[項 4 2]

前記骨格成長遅滞障害が、軟骨無形成症である、上記項 4 1 に記載の方法。

[項 4 3]

前記頭蓋骨縫合早期癒合症候群が、M u e n k e 症候群、クルーゾン症候群、およびクルーゾン皮膚骨格症候群からなる群より選択される、上記項 4 1 に記載の方法。

[項 4 4]

前記 F G F R 3 関連骨格疾患が、前記患者における構成的に活性な F G F R 3 の発現により引き起こされる、上記項 4 0 から 4 3 のいずれか一項に記載の方法。

[項 4 5]

前記構成的に活性な F G F R 3 が、配列番号 5 の 3 8 0 位のアミノ酸におけるアルギニン残基によるグリシン残基の置換を含む、上記項 4 4 に記載の方法。

[項 4 6]

前記患者が、骨格成長遅滞障害と診断されている、上記項 3 7 から 4 5 のいずれか一項に記載の方法。

[項 4 7]

前記患者が、四肢短縮、短い胴体、O 脚、動揺性歩行、頭蓋異形、クローバー葉頭蓋、頭蓋骨縫合早期癒合症、ウォルム骨、手の奇形、足の奇形、ヒッチハイカーの親指、および胸部奇形からなる群より選択される前記骨格成長遅滞障害の 1 つ以上の症状を呈する、上記項 3 7 から 4 6 のいずれか一項に記載の方法。

[項 4 8]

前記患者が、前記ポリペプチドの投与後に前記骨格成長遅滞障害の 1 つ以上の症状の改善を呈する、上記項 4 7 に記載の方法。

[項 4 9]

前記患者が、ポリペプチドを予め投与されていない、上記項 37 から 48 のいずれか一項に記載の方法。

[項 50]

前記患者が、幼児、小児、若年者および成人からなる群より選択される、上記項 37 から 49 のいずれか一項に記載の方法。

[項 51]

前記患者がヒトである、上記項 37 から 50 のいずれか一項に記載の方法。

[項 52]

前記ポリペプチドを、患者に約 0.002 mg/kg ~ 約 30 mg/kg の用量で投与する、上記項 37 から 51 のいずれか一項に記載の方法。

[項 53]

前記ポリペプチドを、患者に約 0.001 mg/kg ~ 約 10 mg/kg の用量で投与する、上記項 52 に記載の方法。

[項 54]

前記ポリペプチドを、患者に 1 日 1 回以上、週 1 回以上、月 1 回以上、または年 1 回以上投与する、上記項 37 から 53 のいずれか一項に記載の方法。

[項 55]

前記ポリペプチドを、患者に週 7 回、週 6 回、週 5 回、週 4 回、週 3 回、週 2 回、週 1 回、2 週間に 1 回、または月 1 回投与する、上記項 37 から 54 のいずれか一項に記載の方法。

[項 56]

前記ポリペプチドを、患者に約 0.25 mg/kg ~ 約 20 mg/kg の用量で、少なくとも約週 1 回または 2 回以上投与する、上記項 55 に記載の方法。

[項 57]

前記ポリペプチドを、患者に約 2.5 mg/kg または約 10 mg/kg の用量で、週 1 回または 2 回投与する、上記項 56 に記載の方法。

[項 58]

前記ポリペプチドを、患者に薬学的に許容可能な賦形剤、担体または希釈剤を含む組成物中で投与する、上記項 37 から 57 のいずれか一項に記載の方法。

[項 59]

前記組成物を、患者に皮下、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内または腹腔内投与する、上記項 58 に記載の方法。

[項 60]

前記組成物を、患者に皮下注射により投与する、上記項 59 に記載の方法。

[項 61]

前記ポリペプチドが、約 2 時間 ~ 約 2.5 時間のインビボ半減期を有する、上記項 59 または 60 に記載の方法。

[項 62]

前記ポリペプチドの投与が、患者の生存率を増加させる、上記項 37 から 61 のいずれか一項に記載の方法。

[項 63]

前記ポリペプチドの投与が、患者の口コモーションを改善する、上記項 37 から 62 のいずれか一項に記載の方法。

[項 64]

前記ポリペプチドの投与が、患者における腹式呼吸を改善する、上記項 37 から 63 のいずれか一項に記載の方法。

[項 65]

前記ポリペプチドの投与が、患者の体長および / または骨長を増加させる、上記項 37 から 64 のいずれか一項に記載の方法。

[項 66]

前記ポリペプチドの投与が、患者における頭蓋比を改善し、および／または大後頭孔形状を回復させる、上記項 37 から 65 のいずれか一項に記載の方法。

[項 67]

前記ポリペプチドの発現を生じさせるために好適な条件下で培養培地中で上記項 23 から 25 のいずれか一項に記載の宿主細胞を培養し、前記培養培地から前記ポリペプチドを回収することを含む、上記項 1 から 16 のいずれか一項に記載のポリペプチドの産生方法。

[項 68]

前記回収がクロマトグラフィーを含む、上記項 67 に記載の方法。

[項 69]

前記クロマトグラフィーが、親和性クロマトグラフィーまたはサイズ排除クロマトグラフィーを含む、上記項 68 に記載の方法。

[項 70]

前記親和性クロマトグラフィーが、イオン交換クロマトグラフィーまたは抗 F L A G クロマトグラフィーを含む、上記項 69 に記載の方法。

[項 71]

前記抗 F L A G クロマトグラフィーが、免疫沈降を含む、上記項 70 に記載の方法。

[項 72]

患者における骨格成長遅滞障害を治療するための、上記項 1 から 16 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

[項 73]

前記骨格成長遅滞障害が、F G F R 3 関連骨格疾患である、上記項 72 に記載のポリペプチド。

[項 74]

前記 F G F R 3 関連骨格疾患が、軟骨無形成症、T D I、T D I I、S A D D E N、軟骨低形成症、頭蓋骨縫合早期癒合症候群および C A T S H L からなる群より選択される、上記項 73 に記載のポリペプチド。

[項 75]

前記 F G F R 3 関連骨格疾患が、軟骨無形成症である、上記項 74 に記載のポリペプチド。

[項 76]

前記頭蓋骨縫合早期癒合症候群が、M u e n k e 症候群、クルーゾン症候群およびクルーゾン皮膚骨格症候群からなる群より選択される、上記項 75 に記載のポリペプチド。

[項 77]

前記 F G F R 3 関連骨格疾患が、構成的に活性な F G F R 3 の前記患者における発現により引き起こされる、上記項 73 ~ 76 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

[項 78]

前記構成的に活性な F G F R 3 が、配列番号 5 の 380 位のアミノ酸におけるアルギニン残基によるグリシン残基の置換を含む、上記項 77 に記載のポリペプチド。

[項 79]

前記患者が、前記骨格成長遅滞障害と診断されている、上記項 72 から 78 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

[項 80]

前記患者が、四肢短縮、短い胴体、O 脚、動揺性歩行、頭蓋異形、クローバー葉頭蓋、頭蓋骨縫合早期癒合症、ウォルム骨、手の奇形、足の奇形、ヒッチハイカーの親指、および胸部奇形からなる群より選択される前記骨格成長遅滞障害の 1 つ以上の症状を呈する、上記項 72 から 79 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

[項 81]

前記患者が、前記 s F G F R 3 ポリペプチドの投与後に前記骨格成長遅滞障害の 1 つ以上の症状の改善を呈する、上記項 80 に記載のポリペプチド。

[項 8 2]

前記患者が、前記ポリペプチドを予め投与されていない、上記項 7 2 から 8 1 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

[項 8 3]

前記患者が、幼児、小児、若年者および成人からなる群より選択される、上記項 7 2 から 8 2 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

[項 8 4]

前記患者がヒトである、上記項 7 2 から 8 3 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

[項 8 5]

前記患者に約 0 . 0 0 2 m g / k g ~ 約 3 0 m g / k g の用量で投与される、上記項 7 2 から 8 4 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

[項 8 6]

前記患者に約 0 . 0 0 1 m g / k g ~ 約 1 0 m g / k g の用量で投与される、上記項 8 5 に記載のポリペプチド。

[項 8 7]

前記患者に 1 日 1 回以上、週 1 回以上、月 1 回以上、または年 1 回以上投与される、上記項 7 2 から 8 6 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

[項 8 8]

前記患者に週 7 回、週 6 回、週 5 回、週 4 回、週 3 回、週 2 回、週 1 回、2 週間に 1 回、または月 1 回投与される、上記項 7 2 から 8 7 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

[項 8 9]

前記患者に約 2 . 5 m g / k g ~ 約 1 0 m g / k g の用量で、週 2 回投与される、上記項 8 8 に記載のポリペプチド。

[項 9 0]

前記患者に、薬学的に許容可能な賦形剤、担体、または希釈剤を含む組成物中で投与される、上記項 7 2 から 8 9 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

[項 9 1]

前記組成物が、前記患者に非経口、腸内、または局所投与される、上記項 9 0 に記載のポリペプチド。

[項 9 2]

前記組成物が、前記患者に皮下、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、または腹腔内投与される、上記項 9 1 に記載のポリペプチド。

[項 9 3]

前記組成物が、前記患者に皮下注射により投与される、上記項 9 2 に記載のポリペプチド。

[項 9 4]

線維芽細胞成長因子 1 (F G F 1)、線維芽細胞成長因子 2 (F G F 2)、線維芽細胞成長因子 9 (F G F 9)、線維芽細胞成長因子 1 8 (F G F 1 8)、線維芽細胞成長因子 1 9 (F G F 1 9)、または線維芽細胞成長因子 2 1 (F G F 2 1) に結合する、上記項 7 2 から 9 3 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

[項 9 5]

F G F R 3 ポリペプチドからシグナルペプチド、膜貫通ドメイン、および細胞内ドメインの一部を欠失させることを含む、上記項 1 から 8 のいずれか一項に記載のポリペプチドを製造する方法。

[項 9 6]

前記細胞内ドメインの前記一部が、配列番号 3 2 のアミノ酸残基 4 3 6 ~ 8 0 6 からなる、上記項 9 5 に記載の方法。

[項 9 7]

配列番号 1 の 2 5 3 位におけるシステイン残基を除去するアミノ酸置換を導入することを含む、上記項 9 から 1 2 のいずれか一項に記載のポリペプチドを製造する方法。

[項 9 8]

上記項 1 から 1 6 のいずれか一項に記載のポリペプチド、上記項 1 7 から 1 9 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド、上記項 2 0 から 2 2 のいずれか一項に記載のベクター、または上記項 2 3 から 2 5 のいずれか一項に記載の宿主細胞を含むキットであって、場合により、前記キットの使用説明書を含む、キット。

上記明細書に挙げられる全ての刊行物、特許、および特許出願は、それぞれの個々の刊行物、特許または特許出願が参照により全体として組み込まれることが具体的および個別に示されるのと同程度の程度に参照して本明細書に組み込まれる。本発明の記載の方法、医薬組成物、およびキットの種々の改変および変形は、本発明の範囲および主旨から逸脱せずに当業者に明らかである。本発明を具体的な実施形態と関連付けて記載してきたが、それがさらに改変され得ることおよび特許請求される本発明がそのような具体的な実施形態に過度に限定されるべきでないことが理解される。実際、当業者に明らかな記載の本発明の実施方式の種々の改変は、本発明の範囲であるものとする。本出願は、一般に、本発明の原理に従って本発明の任意の変形、使用、または適合を包含し、本開示からのそのような逸脱は、本発明が属する分野内の公知の慣習的な実務の範囲内に収まるものとし、本明細書に上記の必須の特徴部に適用することができる。