

【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10月15日(2020.10.15)

【公表番号】特表2019-530473(P2019-530473A)  
 【公表日】令和1年10月24日(2019.10.24)  
 【年通号数】公開・登録公報2019-043  
 【出願番号】特願2019-533714(P2019-533714)  
 【国際特許分類】

C 1 2 N 15/17 (2006.01)  
 C 0 7 K 14/62 (2006.01)  
 C 0 7 K 7/64 (2006.01)  
 C 1 2 P 21/06 (2006.01)  
 C 1 2 N 15/63 (2006.01)  
 C 1 2 P 21/02 (2006.01)  
 A 6 1 P 3/10 (2006.01)  
 A 6 1 K 38/28 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/17  
 C 0 7 K 14/62 Z N A  
 C 0 7 K 7/64  
 C 1 2 P 21/06  
 C 1 2 N 15/63 Z  
 C 1 2 P 21/02 C  
 A 6 1 P 3/10  
 A 6 1 K 38/28

【手続補正書】

【提出日】令和2年9月7日(2020.9.7)

【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】

式(I)：

A - C - B (I)

[式中、

Aは、インスリンのA鎖又はその機能性誘導体若しくはバリエーションであり、

Bは、インスリンのB鎖又はその機能性誘導体若しくはバリエーションであり、

Cは、式：

$(X_1)_p - (X_2)_n - (X_3)_q$

(式中、

各 $X_1$ 及び $X_3$ は、独立して塩基性アミノ酸であり、

各 $X_2$ は、独立して天然又は非天然のアミノ酸であり、

pは1又は2であり、

qは0、1又は2であり、

nは0、1、2又は3である)

のペプチドである]

のポリペプチド化合物。

【請求項 2】

各  $X_2$  が、塩基性アミノ酸、Gly、-Ala、Pro、Hyp、シュードプロリン、及び酸性又は親水性アミノ酸から独立して選択され、前記酸性又は親水性アミノ酸が、好ましくはSer、Asp、及びGluから選択される、請求項 1 に記載のポリペプチド化合物。

【請求項 3】

塩基性アミノ酸が、Lys、Arg、Orn、及びHisから選択される、請求項 1 又は 2 に記載のポリペプチド化合物。

【請求項 4】

各  $X_2$  が、Gly 及び Arg から独立して選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 5】

$X_1$  及び  $X_3$  が、共に Arg である、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載のポリペプチド化合物。

【請求項 6】

p 及び q が、共に 2 である、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載のポリペプチド化合物。

【請求項 7】

n が、1 又は 2、より好ましくは 1 である、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載のポリペプチド化合物。

【請求項 8】

請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載のポリペプチド化合物であって、A が、天然インスリン、好ましくは、ヒトインスリンの A 鎖又はそのバリエーションであり、(a) 1 又は 2 以上のアミノ酸残基が、天然に存在する又は天然に存在しないアミノ酸残基で置換されているか、(b) 2 又は 3 以上のアミノ酸残基の順序が逆転しているか、(c) 1、2 又は 3 個のアミノ酸が欠失しているか、(d) スペーサー基が、任意の 2 つのアミノ酸残基間に存在するか、(e) 1 又は 2 以上のアミノ酸残基が、ペプチドの形態であるか、(f) ペプチドの 1 又は 2 以上のアミノ酸残基の (N - C - C) 主鎖が、修飾されているか、(g) 1 又は 2 個以上の追加のアミノ酸が、N 末端及び / 又は C 末端に存在するか、又は (a) ~ (g) のいずれかの組合せであり、かつ、B が、天然インスリン、好ましくは、ヒトインスリンの B 鎖又はそのバリエーションであり、(a) 1 又は 2 以上のアミノ酸残基が、天然に存在する又は天然に存在しないアミノ酸残基で置換されているか、(b) 2 又は 3 以上のアミノ酸残基の順序が逆転しているか、(c) 1、2 又は 3 個のアミノ酸が欠失しているか、(d) スペーサー基が、任意の 2 つのアミノ酸残基間に存在するか、(e) 1 又は 2 以上のアミノ酸残基が、ペプチドの形態であるか、(f) ペプチドの 1 又は 2 以上のアミノ酸残基の (N - C - C) 主鎖が、修飾されているか、(g) 1 又は 2 個以上の追加のアミノ酸が、N 末端及び / 又は C 末端に存在するか、又は (a) ~ (g) のいずれかの組合せである、  
前記ポリペプチド化合物。

【請求項 9】

C が、配列番号 1、  
RRGRR [配列番号 1]  
に示される配列のペプチドである、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載のポリペプチド化合物。

【請求項 10】

A が、配列番号 2、  
<sup>1</sup>GIVEQCCTSLICSLYQLENYCG<sup>21</sup> [配列番号 2]  
(式中、各アミノ酸が、非保護であるか、又は保護されていてもよい)  
に示される配列のペプチドを含む、請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載のポリペプチド化合物。



## 【請求項 16】

インスリン A 鎖 7 位のシステイン残基及びインスリン B 鎖 7 位のシステイン残基が、それぞれ保護基、好ましくは A c m 又は T r t、より好ましくは A c m で保護されている、請求項 15 に記載の方法。

## 【請求項 17】

ポリペプチド化合物の段階的な酸化のフォールディングを含む、請求項 16 に記載の方法であって、

- (i) 請求項 16 に記載のペプチドを酸化して第 1 の中間体を形成するステップと、
  - (ii) 前記第 1 の中間体を酸化して第 2 の中間体を形成するステップと、
  - (iii) 前記第 2 の中間体を切断して C ペプチドを切り出すステップと
- を含む、前記方法。

## 【請求項 18】

ステップ (i) が、請求項 16 に記載のペプチドを D M S O で処理するステップを含む、請求項 17 に記載の方法。

## 【請求項 19】

ステップ (ii) が、第 1 の中間体を酢酸 / 水中のヨウ素で処理するステップを含む、請求項 17 又は 18 に記載の方法。

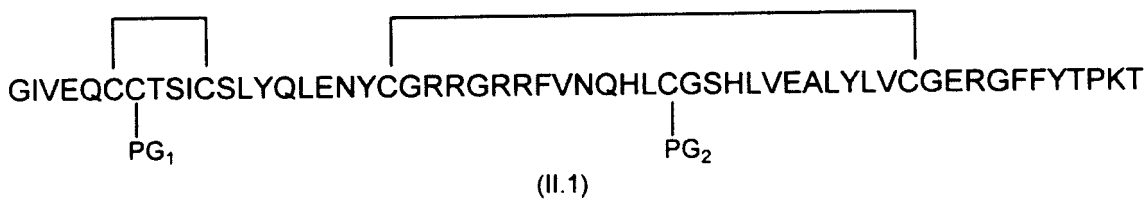
## 【請求項 20】

ステップ (iii) が、第 2 の中間体をトリプシンで処理するステップを含む、請求項 17 ~ 19 のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 21】

式 (II. 1) :

## 【化 3】

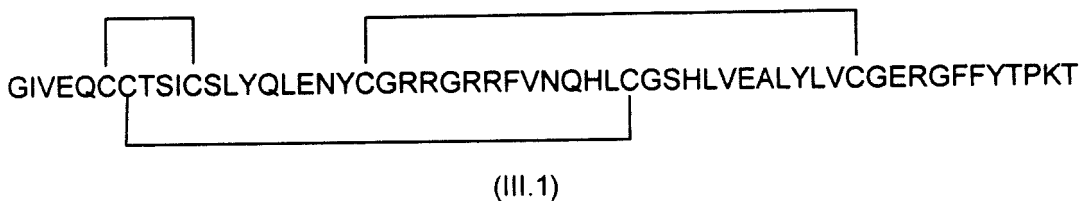


(式中、 $P G_1$  及び  $P G_2$  は、それぞれ独立してシステイン保護基である) のポリペプチド化合物。

## 【請求項 22】

式 (III. 1) :

## 【化 4】



のポリペプチド化合物。

## 【請求項 23】

インスリン又はその誘導体の調製における、請求項 1 ~ 14 のいずれかに記載のペプチド化合物の使用。

## 【請求項 24】

1 又は 2 つ以上の薬学的に許容されるその担体、賦形剤又は希釈剤と共に、有効成分と

して請求項 1 ~ 1 4、2 1、及び 2 2 のいずれかに記載のポリペプチド化合物を含む医薬製剤。

【請求項 2 5】

固相ペプチド合成を使用して、請求項 1 ~ 1 4 のいずれかに記載のポリペプチド化合物を調製する方法。

【請求項 2 6】

糖尿病の治療における使用のための、請求項 1 ~ 1 4、2 1、及び 2 2 のいずれかに記載のポリペプチド化合物。