

【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3部門第2区分  
 【発行日】令和6年1月9日(2024.1.9)

【国際公開番号】WO2021/136296  
 【公表番号】特表2023-510219(P2023-510219A)  
 【公表日】令和5年3月13日(2023.3.13)  
 【年通号数】公開公報(特許)2023-047  
 【出願番号】特願2022-540871(P2022-540871)  
 【国際特許分類】

10

C 0 7 K 1 4 / 6 2 ( 2 0 0 6 . 0 1 )  
 C 1 2 P 2 1 / 0 2 ( 2 0 0 6 . 0 1 )  
 A 6 1 K 3 8 / 2 8 ( 2 0 0 6 . 0 1 )  
 A 6 1 K 4 7 / 5 4 ( 2 0 1 7 . 0 1 )  
 A 6 1 K 4 7 / 1 0 ( 2 0 1 7 . 0 1 )  
 A 6 1 K 4 7 / 0 2 ( 2 0 0 6 . 0 1 )  
 A 6 1 P 3 / 1 0 ( 2 0 0 6 . 0 1 )  
 A 6 1 K 3 8 / 2 2 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

【 F I 】

C 0 7 K 1 4 / 6 2                    Z N A  
 C 1 2 P 2 1 / 0 2                    E  
 A 6 1 K 3 8 / 2 8  
 A 6 1 K 4 7 / 5 4  
 A 6 1 K 4 7 / 1 0  
 A 6 1 K 4 7 / 0 2  
 A 6 1 P 3 / 1 0  
 A 6 1 K 3 8 / 2 2

20

【手続補正書】

【提出日】令和5年12月25日(2023.12.25)

30

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0190

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0190】

図9は、2%のHSAの存在下(生理的条件をシミュレートした)で、0%のHSAの場合に対する化合物17及び対照化合物2の受容体結合能力の状況を示している。図9から分かるように、2%のHSAの存在下で、化合物17は、対照化合物2に対して顕著に向上した受容体結合能力を有し、本発明のインスリン誘導体化合物17の受容体結合能力へのアルブミンの影響は、対照化合物2よりも顕著に低下している。

40

【手続補正2】

【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】

インスリン母体、アルブミン結合残基及び連結基Linを含み、前記インスリン母体は、天然に存在するインスリン又はインスリン類似体であり、前記アルブミン結合残基は連

50

結基 L i n を介して前記インスリン母体に連結されるインスリン誘導体であって、前記連結基 L i n は、少なくとも 20 個、好ましくは少なくとも 30 個、好ましくは少なくとも 40 個、好ましくは少なくとも 50 個、好ましくは少なくとも 65 個、好ましくは 20 ~ 200 個、好ましくは 30 ~ 180 個、好ましくは 61 ~ 180 個、好ましくは 66 ~ 180 個、好ましくは 72 ~ 120 個の炭素原子を有する親水性連結基であり、又は、前記連結基 L i n は、少なくとも 11 個の中性で、アルキレングリコールを含むアミノ酸残基を含み、好ましくは、前記連結基 L i n は、少なくとも 12 個の中性で、アルキレングリコールを含むアミノ酸残基を含み、好ましくは、前記連結基 L i n は、12 ~ 20 個の中性で、アルキレングリコールを含むアミノ酸残基を含み、又は、前記連結基 L i n は、少なくとも 20 個、好ましくは少なくとも 30 個、好ましくは少なくとも 42 個、好ましくは 15 ~ 120 個、好ましくは 30 ~ 100 個、好ましくは 42 ~ 80 個の炭素原子を有するアルキレングリコールを含み、及び

前記アルブミン結合残基は、20 ~ 40 個の炭素原子を含み、好ましくは前記アルブミン結合残基は、20 ~ 40 個の炭素原子を有する線形又は分岐の親油性基を含み、好ましくは前記アルブミン結合残基は、20 ~ 26 個の炭素原子を含む脂肪酸又は脂肪族二酸（より好ましくは、20 ~ 24 個の炭素原子を含む脂肪酸又は脂肪族二酸）であり、ただし、形態上で、ヒドロキシ基は、既に前記脂肪酸のカルボキシ基及び前記脂肪族二酸のカルボキシ基のうちの一つから除去されている、

インスリン誘導体。

10

20

30

40

50

【請求項 2】

前記インスリン母体は、少なくとも 1 つのリジン残基を含み、前記アルブミン結合残基は前記連結基 L i n を介して前記インスリン母体のリジン残基又は N 末端アミノ酸残基のアミノ基に連結される、請求項 1 に記載のインスリン誘導体。

【請求項 3】

1 つ又は複数の連結基 I I をさらに含み、前記連結基 I I は酸性アミノ酸残基であり、前記連結基 I I は前記アルブミン結合残基と前記連結基 L i n との間に連結され、及び / 又は前記連結基 L i n と前記インスリン母体との間に連結され、好ましくは、前記連結基 I I は前記アルブミン結合残基と前記連結基 L i n との間に連結される、請求項 1 又は 2 に記載のインスリン誘導体。

【請求項 4】

アシル化インスリンであるインスリン誘導体であって、前記アシル化インスリンのインスリン母体は天然に存在するインスリン又はインスリン類似体であり、且つ少なくとも 1 つのリジン残基を含み、前記アシル化インスリンのアシル基部分は前記インスリン母体のリジン残基又は N 末端アミノ酸残基のアミノ基に連結され、前記アシル基部分は式 ( A )、すなわち、

$I I I - ( I I )_m - ( I )_n - ( A )$  で示され、

ただし、

m は 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 又は 10 であり、n は 11 以上の整数であり、好ましくは、n は 11 ~ 30 の整数であり、

I は中性で、アルキレングリコールを含むアミノ酸残基であり、

I I は酸性アミノ酸残基であり、

I I I は 20 ~ 26 個（好ましくは 20 ~ 24 個）の炭素原子を含む脂肪酸又は脂肪族二酸であり、ただし、形態上で、ヒドロキシ基は、既に前記脂肪族二酸のカルボキシ基のうちの一つから除去されており、

I I I、I I 及び I の間にはアミド結合で連結され、及び

I I 及び I の式 ( A ) における出現順番は独立的に交換可能であり、

又は、

前記アシル基部分は式 ( A ' )、すなわち、

$I I I - ( I I )_m - ( I ' )_n - ( A ' )$  で示され、

ただし、

mは0、1、2、3、4、5、6、7、8、9又は10であり、n'は整数であり、  
 I'は中性で、アルキレングリコールを含むアミノ酸残基であり、  
 IIは酸性アミノ酸残基であり、  
 IIIは20～26個(好ましくは20～24個)の炭素原子を含む脂肪酸又は脂肪族二酸であり、ただし、形態上で、ヒドロキシ基は、既に前記脂肪酸のカルボキシ基及び前記脂肪族二酸のカルボキシ基のうちの一つから除去されており、  
 III、II及びI'の間はアミド結合で連結され、  
 II及びI'の式(A')における出現順番は独立的に交換可能であり、及び  
 (I')<sub>n</sub>の全炭素原子数は20～200個、好ましくは30～180個、好ましくは42～180個、好ましくは61～180個、好ましくは66～180個、好ましくは72～120個である、  
 インスリン誘導体。

10

【請求項5】

アシル化インスリンであるインスリン誘導体であって、前記アシル化インスリンのインスリン母体は天然に存在するインスリン又はインスリン類似体であり、且つ少なくとも1つのリジン残基を含み、前記アシル化インスリンのアシル基部分は前記インスリン母体のリジン残基又はN末端アミノ酸残基のアミノ基に連結され、前記アシル基部分は式(A)、すなわち、

III - (II)<sub>m</sub> - (I)<sub>n</sub> - (A)で示され、

ただし、

mは0、1、2、3、4、5、6、7、8、9又は10であり、nは11、12、13、14、15、16、17、18、19又は20の整数であり、

Iは中性で、アルキレングリコールを含むアミノ酸残基であり、

IIは酸性アミノ酸残基であり、

IIIは20～26個(好ましくは20～24個)の炭素原子を含む脂肪族二酸であり、ただし、形態上で、ヒドロキシ基は、既に前記脂肪族二酸のカルボキシ基のうちの一つから除去されており、

III、II及びIの間はアミド結合で連結され、及び

II及びIの式(A)における出現順番は独立的に交換可能であり、

又は、

前記アシル基部分は式(A')、すなわち、

III - (II)<sub>m</sub> - (I')<sub>n</sub> - (A')で示され、

ただし、

mは0、1、2、3、4、5、6、7、8、9又は10であり、n'は整数であり、

I'は中性で、アルキレングリコールを含むアミノ酸残基であり、

IIは酸性アミノ酸残基であり、

IIIは20～26個(好ましくは20～24個)の炭素原子を含む脂肪族二酸であり、ただし、形態上で、ヒドロキシ基は、既に前記脂肪族二酸のカルボキシ基のうちの一つから除去されており、

III、II及びI'の間はアミド結合で連結され、

II及びI'の式(A')における出現順番は独立的に交換可能であり、及び

(I')<sub>n</sub>の全炭素原子数は42～180個、好ましくは61～180個、好ましくは66～180個、好ましくは72～120個である、

インスリン誘導体。

【請求項6】

nは11、12、13、14、15、16、17又は18であり、好ましくは、nは11、12、13、14、15又は16であり、好ましくは、nは11、12、13、14又は15であり、及び/又は

mは1～6の整数であり、好ましくは、mは1、2、3又は4であり、好ましくは、mは1又は2であり、好ましくは、mは1であり、及び/又は

50



前記インスリン母体のリジン残基はB 2 9 位に位置する、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載のインスリン誘導体。

【請求項 1 1】

前記インスリン母体は、des B 3 0 ヒトインスリン、A 1 4 E、B 1 6 H、B 2 5 H、des B 3 0 ヒトインスリン、A 1 4 E、B 1 6 E、B 2 5 H、des B 3 0 ヒトインスリン、ヒトインスリン、A 2 1 G ヒトインスリン、A 2 1 G、des B 3 0 ヒトインスリン、又はB 2 8 D ヒトインスリン、というインスリン又はインスリン類似体から選ばれ、好ましくは、前記インスリン母体はdes B 3 0 ヒトインスリン、A 1 4 E、B 1 6 H、B 2 5 H、des B 3 0 ヒトインスリン、又はA 1 4 E、B 1 6 E、B 2 5 H、des B 3 0 ヒトインスリンである、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載のインスリン誘導体

10

【請求項 1 2】

前記アシル化インスリンは、B 2 9 K ( N ( ) - エイコサンジアシル - Glu - 1 1 x O E G )、des B 3 0 ヒトインスリン、B 2 9 K ( N ( ) - エイコサンジアシル - Glu - 1 2 x O E G )、des B 3 0 ヒトインスリン、B 2 9 K ( N ( ) - エイコサンジアシル - Glu - Glu - 1 1 x O E G )、des B 3 0 ヒトインスリン、B 2 9 K ( N ( ) - エイコサンジアシル - Glu - Glu - 1 2 x O E G )、des B 3 0 ヒトインスリン、B 2 9 K ( N ( ) - エイコサンジアシル - 1 1 x O E G - Glu )、des B 3 0 ヒトインスリン、B 2 9 K ( N ( ) - エイコサンジアシル - 1 2 x O E G - Glu )、des B 3 0 ヒトインスリン、B 2 9 K ( N ( ) - エイコサンジアシル - 1 2 x O E G - Glu - Glu )、des B 3 0 ヒトインスリン、B 2 9 K ( N ( ) - エイコサンジアシル - 1 1 x O E G - Glu - Glu )、des B 3 0 ヒトインスリン、B 2 9 K ( N ( ) - エイコサンジアシル - Asp - 1 1 x O E G )、des B 3 0 ヒトインスリン、B 2 9 K ( N ( ) - エイコサンジアシル - Asp - 1 2 x O E G )、des B 3 0 ヒトインスリン、B 2 9 K ( N ( ) - エイコサンジアシル - Glu - 1 1 x O E G )、des B 3 0 ヒトインスリン、B 2 9 K ( N ( ) - エイコサンジアシル - Glu - 1 2 x O E G )、des B 3 0 ヒトインスリン、B 2 9 K ( N ( ) - エイコサンジアシル - Glu - Glu - 1 1 x O E G )、des B 3 0 ヒトインスリン、B 2 9 K ( N ( ) - エイコサンジアシル - Glu - Glu - 1 2 x O E G )、des B 3 0 ヒトインスリン、B 2 9 K ( N ( ) - エイコサンジアシル - Asp - 1 1 x O E G )、des B 3 0 ヒトインスリン、B 2 9 K ( N ( ) - エイコサンジアシル - Asp - 1 2 x O E G )、des B 3 0 ヒトインスリン、B 2 9 K ( N ( ) - エイコサンジアシル - Glu - 1 3 x O E G )、des B 3 0 ヒトインスリン、B 2 9 K ( N ( ) - エイコサンジアシル - Glu - 1 4 x O E G )、des B 3 0 ヒトインスリン、B 2 9 K ( N ( ) - エイコサンジアシル - Glu - Glu - 1 3 x O E G )、des B 3 0 ヒトインスリン、B 2 9 K ( N ( ) - エイコサンジアシル - Glu - Glu - 1 4 x O E G )、des B 3 0 ヒトインスリン、B 2 9 K ( N ( ) - エイコサンジアシル - 1 3 x O E G - Glu )、des B 3 0 ヒトインスリン、B 2 9 K ( N ( ) - エイコサンジアシル - 1 4 x O E G - Glu )、des B 3 0 ヒトインスリン、B 2 9 K ( N ( ) - エイコサンジアシル - 1 4 x O E G - Glu - Glu )、des B 3 0 ヒトインスリン、B 2 9 K ( N ( ) - エイコサンジアシル - 1 3 x O E G - Glu - Glu )、des B 3 0 ヒトインスリン、B 2 9 K ( N ( ) - エイコサンジアシル - Asp - 1 3 x O E G )、des B 3 0 ヒトインスリン、B 2 9 K ( N ( ) - エイコサンジアシル - Asp - 1 4 x O E G )、des B 3 0 ヒトインスリン、B 2 9 K ( N ( ) - エイコサンジアシル - Glu - 1 3 x O E G )、des B 3 0 ヒトインスリン、B 2 9 K ( N ( ) - エイコサンジアシル - Glu - 1 4 x O E G )、des B 3 0 ヒトインスリン、B 2 9 K ( N ( ) - エイコサンジアシル - Glu - Glu - 1 3 x O E G )、des B 3 0 ヒトインスリン、B 2 9 K ( N ( ) - エイコサンジアシル - Asp - 1 3 x O E G )、des

20

30

40

50



11xOEG)、desB30ヒトインスリン、B29K(N( )-テトラコサンジアシル-Glu-12xOEG)、desB30ヒトインスリン、B29K(N( )-テトラコサンジアシル-Glu-13xOEG)、desB30ヒトインスリン、B29K(N( )-テトラコサンジアシル-Glu-14xOEG)、desB30ヒトインスリン、B29K(N( )-エイコサンジアシル-Glu-15xOEG)、desB30ヒトインスリン、B29K(N( )-エイコサンジアシル-Glu-16xOEG)、desB30ヒトインスリン、B29K(N( )-ドコサンジアシル-Glu-15xOEG)、desB30ヒトインスリン、又はB29K(N( )-ドコサンジアシル-Glu-16xOEG)、desB30ヒトインスリン、A14E、B16H、B25H、B29K(N( )-エイコサンジアシル-Glu-11xOEG) 10  
 )、desB30ヒトインスリン、A14E、B16H、B25H、B29K(N( )-エイコサンジアシル-Glu-12xOEG)、desB30ヒトインスリン、A14E、B16H、B25H、B29K(N( )-エイコサンジアシル-Glu-Glu-11xOEG)、desB30ヒトインスリン、A14E、B16H、B25H、B29K(N( )-エイコサンジアシル-Glu-Glu-12xOEG)、desB30ヒトインスリン、A14E、B16H、B25H、B29K(N( )-エイコサンジアシル-11xOEG-Glu) 20  
 )、desB30ヒトインスリン、A14E、B16H、B25H、B29K(N( )-エイコサンジアシル-12xOEG-Glu-Glu)、desB30ヒトインスリン、A14E、B16H、B25H、B29K(N( )-エイコサンジアシル-11xOEG-Glu-Glu) 30  
 )、desB30ヒトインスリン、A14E、B16H、B25H、B29K(N( )-エイコサンジアシル-Asp-11xOEG)、desB30ヒトインスリン、A14E、B16H、B25H、B29K(N( )-エイコサンジアシル-Asp-12xOEG)、desB30ヒトインスリン、A14E、B16H、B25H、B29K(N( )-エイコサンジアシル-Glu-11xOEG) 40  
 )、desB30ヒトインスリン、A14E、B16H、B25H、B29K(N( )-エイコサンジアシル-Glu-Glu-12xOEG)、desB30ヒトインスリン、A14E、B16H、B25H、B29K(N( )-エイコサンジアシル-Asp-11xOEG)、desB30ヒトインスリン、A14E、B16H、B25H、B29K(N( )-エイコサンジアシル-Asp-12xOEG) 50  
 )、desB30ヒトインスリン、A14E、B16H、B25H、B29K(N( )-エイコサンジアシル-Glu-13xOEG)、desB30ヒトインスリン、A14E、B16H、B25H、B29K(N( )-エイコサンジアシル-Glu-Glu-14xOEG) 40  
 )、desB30ヒトインスリン、A14E、B16H、B25H、B29K(N( )-エイコサンジアシル-Glu-Glu-13xOEG-Glu) 50  
 )、desB30ヒトインスリン、A14E、B16H、B25H、B29K(N( )-エイコサンジアシル-Glu-Glu) 50  
 )、desB30ヒトインスリン、A14E、B16H、B25H、B29K(N( )-エイコサンジアシル-13xOEG-Glu-Glu) 50  
 )、desB30ヒトインスリン、A14E、B16H、B25H、B29K(N( )-エイコサンジアシル-Asp-13xOEG) 50





ジアシル - Glu - 11xOEG)、des B30ヒトインスリン、A14E、B16E、B25H、B29K(N( ) - エイコサンジアシル - Glu - 12xOEG)、  
 des B30ヒトインスリン、A14E、B16E、B25H、B29K(N( ) - エイコサンジアシル - Glu - Glu - 11xOEG)、des B30ヒトインスリン  
 、A14E、B16E、B25H、B29K(N( ) - エイコサンジアシル - Glu  
 - Glu - 12xOEG)、des B30ヒトインスリン、A14E、B16E、B25H、B29K(N( ) - エイコサンジアシル - Asp - 11xOEG)、des B  
 30ヒトインスリン、A14E、B16E、B25H、B29K(N( ) - エイコサン  
 ジアシル - Asp - 12xOEG)、des B30ヒトインスリン、A14E、B16E、B25H、B29K(N( ) - エイコサンジアシル - Glu - 13xOEG)、  
 des B30ヒトインスリン、A14E、B16E、B25H、B29K(N( ) - エイ  
 コサンジアシル - Glu - 14xOEG)、des B30ヒトインスリン、A14E  
 、B16E、B25H、B29K(N( ) - エイコサンジアシル - Glu - Glu  
 - 13xOEG)、des B30ヒトインスリン、A14E、B16E、B25H、B29K(N( ) - エイコサンジアシル - Glu - Glu - 14xOEG)、des B  
 30ヒトインスリン、A14E、B16E、B25H、B29K(N( ) - エイコサン  
 ジアシル - 13xOEG - Glu)、des B30ヒトインスリン、A14E、B16E、B25H、B29K(N( ) - エイコサンジアシル - 14xOEG - Glu)、  
 des B30ヒトインスリン、A14E、B16E、B25H、B29K(N( ) - エイ  
 コ  
 20  
 コサンジアシル - 14xOEG - Glu - Glu)、des B30ヒトインスリン、  
 A14E、B16E、B25H、B29K(N( ) - エイコサンジアシル - 13xOEG - Glu - Glu)、des B30ヒトインスリン、A14E、B16E、B25H、B29K(N( ) - エイコサンジアシル - Asp - 13xOEG)、des B30ヒトインスリン、A14E、B16E、B25H、B29K(N( ) - エイコサンジアシル - Asp - 14xOEG)、des B30ヒトインスリン、A14E、B16E、B25H、B29K(N( ) - エイコサンジアシル - Glu - 13xOEG)、des B30ヒトインスリン、A14E、B16E、B25H、B29K(N( ) - エイコサンジアシル - Glu - 14xOEG)、des B30ヒトインスリン、A14E、B16E、B25H、B29K(N( ) - エイコサンジアシル - Asp - 13xOEG)、des B30ヒトインスリン、A14E、B16E、B25H、B29K(N( ) - エイコサンジアシル - Asp - 14xOEG)、des B30ヒトインスリン、A14E、B16E、B25H、B29K(N( ) - ドコサンジアシル - Glu - 11xOEG)、des B30ヒトインスリン、A14E、B16E、B25H、B29K(N( ) - ドコサンジアシル - Glu - 12xOEG)、des B30ヒトインスリン、A14E、B16E、B25H、B29K(N( ) - ドコサンジアシル - Glu - Glu - 11xOEG)、des B30ヒトインスリン、A14E、B16E、B25H、B29K(N( ) - ドコサンジアシル - Glu - Glu - 12xOEG)、des B30ヒトインスリン、A14E、B16E、B25H、B29K(N( ) - ドコサンジアシル - 11xOEG - Glu)、des B30ヒトインスリン、A14E、B16E、B25H、B29K(N( ) - ドコサンジアシル - 12xOEG - Glu - Glu)、des B30ヒトインスリン、A14E、B16E、B25H、B29K(N( ) - ドコサンジアシル - 11xOEG - Glu - Glu)、des B30ヒトインスリン、A14E、B16E、B25H、B29K(N( ) - ドコサンジアシル - Asp - 11xOEG)、des B30ヒトインスリン、A14E、B16E、B25H、B29

10

20

30

40

50







G l u - 2 4 x O E G )、 d e s B 3 0 ヒトインスリン、というインスリンから選ばれる、請求項 4 又は 5 に記載のインスリン誘導体。

【請求項 1 4】

請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載のインスリン誘導体、及び 1 種又は複数種の薬学的に許容可能な賦形剤を含む、薬物組成物であって、ここで、  
 少なくとも 1 . 5 モルの亜鉛イオン / 6 モルのインスリン誘導体を含み、好ましくは少なくとも 2 . 2 モルの亜鉛イオン / 6 モルのインスリン誘導体を含み、好ましくは少なくとも 3 . 5 モルの亜鉛イオン / 6 モルのインスリン誘導体を含み、好ましくは少なくとも 4 . 5 モルの亜鉛イオン / 6 モルのインスリン誘導体を含み、好ましくは 2 . 2 ~ 1 2 モルの亜鉛イオン / 6 モルのインスリン誘導体を含み、より好ましくは 4 . 5 ~ 1 0 モルの亜鉛イオン / 6 モルのインスリン誘導体を含み、より好ましくは 4 . 5 ~ 8 モルの亜鉛イオン / 6 モルのインスリン誘導体を含み、より好ましくは 4 . 5 ~ 7 . 5 モルの亜鉛イオン / 6 モルのインスリン誘導体を含み、より好ましくは 4 . 5 ~ 7 . 0 モルの亜鉛イオン / 6 モルのインスリン誘導体を含み、より好ましくは 4 . 5 ~ 6 . 5 モルの亜鉛イオン / 6 モルのインスリン誘導体を含み、及び / 又は  
 p H は 6 . 5 ~ 8 . 5 であり、好ましくは、p H は 6 . 8 ~ 8 . 2、好ましくは、p H は 7 . 0 ~ 8 . 2、好ましくは、p H は 7 . 2 ~ 7 . 6 であり、より好ましくは、p H は 7 . 4 又は 7 . 6 であり、ここで、  
 グリセリン、フェノール、m - クレゾール、N a C l、及び / 又は N a <sub>2</sub> H P O <sub>4</sub> をさらに含み、好ましくは、グリセリン、フェノール、及び N a C l をさらに含み、好ましくは、グリセリン、フェノール、m - クレゾール、及び N a C l をさらに含み、好ましくは、グリセリン、フェノール、N a C l 及び N a <sub>2</sub> H P O <sub>4</sub> をさらに含み、より好ましくは、グリセリン、フェノール、m - クレゾール、N a C l 及び N a <sub>2</sub> H P O <sub>4</sub> をさらに含み、かつ、ここで、  
 前記グリセリンの含有量は約 2 . 5 % (重量 / 重量) を超えず、好ましくは約 2 % (重量 / 重量) を超えず、好ましくは約 0 . 3 % ~ 約 2 % (重量 / 重量) であり、好ましくは約 0 . 5 % ~ 約 1 . 8 % (重量 / 重量) であり、好ましくは約 0 . 7 % ~ 約 1 . 8 % (重量 / 重量) であり、より好ましくは約 1 % ~ 約 1 . 8 % (重量 / 重量) であり、及び / 又は前記フェノールの含有量は約 1 6 ~ 8 0 m M であり、好ましくは約 2 5 ~ 7 5 m M、好ましくは約 3 0 ~ 7 0 m M、好ましくは約 4 5 ~ 7 0 m M、好ましくは約 4 5 ~ 6 5 m M であり、好ましくは約 4 5 m M、約 4 6 m M、約 4 7 m M、約 4 8 m M、約 4 9 m M、5 0 m M、約 5 1 m M、約 5 2 m M、約 5 3 m M、約 5 4 m M、約 5 5 m M、約 5 6 m M、約 5 7 m M、約 5 8 m M、約 5 9 m M、約 6 0 m M、約 6 1 m M、約 6 2 m M、約 6 3 m M、約 6 4 m M、又は約 6 5 m M であり、及び / 又は  
 前記 m - クレゾールの含有量は約 0 ~ 3 5 m M であり、好ましくは約 0 ~ 1 9 m M、好ましくは約 0 ~ 1 5 m M であり、好ましくは約 0 m M、約 1 m M、約 2 m M、約 3 m M、約 4 m M、約 5 m M、約 6 m M、約 7 m M、約 8 m M、約 9 m M、約 1 0 m M、約 1 1 m M、約 1 2 m M、約 1 3 m M、約 1 4 m M、又は約 1 5 m M であり、及び / 又は  
 前記 N a C l の含有量は約 0 ~ 1 5 0 m M であり、好ましくは約 5 ~ 1 2 0 m M、好ましくは約 1 0 ~ 1 2 0 m M、好ましくは約 1 0 ~ 1 0 0 m M であり、より好ましくは約 1 0 ~ 7 5 m M、より好ましくは約 1 0 ~ 5 0 m M、より好ましくは約 1 0 ~ 3 0 m M であり、及び / 又は  
 前記 N a <sub>2</sub> H P O <sub>4</sub> の含有量は約 0 ~ 7 5 m M であり、好ましくは約 5 ~ 6 0 m M であり、好ましくは約 5 0 m M より低く、より好ましくは約 2 5 m M より低く、より好ましくは約 1 5 m M より低く、及び / 又は  
 アシル化インスリンの含有量は約 0 . 3 m M より高く、好ましくは約 0 . 6 m M より高く、好ましくは約 0 . 3 ~ 1 2 m M、好ましくは約 0 . 6 ~ 9 . 0 m M、好ましくは約 0 . 6 ~ 8 . 4 m M、好ましくは約 0 . 6 ~ 7 . 2 m M、好ましくは約 0 . 6 ~ 6 . 0 m M、好ましくは約 0 . 6 ~ 4 . 2 m M、好ましくは約 0 . 6 ~ 3 . 6 m M、好ましくは約 0 . 6 ~ 3 . 0 m M、好ましくは約 0 . 6 ~ 2 . 4 m M、好ましくは約 0 . 6 ~ 2 . 1 m M、

10

20

30

40

50

好ましくは約 0.6 ~ 1.2 mM である、  
薬物組成物。

【請求項 15】

約 0.6 ~ 4.2 mM の請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載のインスリン誘導体と、  
約 1% ~ 約 1.8% (重量/重量) のグリセリンと、約 45 ~ 65 mM のフェノールと、  
約 4.5 ~ 6.5 モルの亜鉛イオン / 6 モルのインスリン誘導体と、約 10 ~ 120 mM  
の塩化ナトリウムと、約 0 ~ 15 mM の m-クレゾールとを含み、pH 値が約 7.0 ~ 8  
.2 であり、好ましくは、前記インスリン誘導体は B29K(N( ) - エイコサンジア  
シル - Glu - 11xOEG)、desB30 ヒトインスリン、B29K(N( ) -  
エイコサンジアシル - Glu - 12xOEG)、desB30 ヒトインスリン、B29  
K(N( ) - ドコサンジアシル - Glu - 11xOEG)、desB30 ヒトインス  
リン、B29K(N( ) - ドコサンジアシル - Glu - 12xOEG)、desB3  
0 ヒトインスリン、A14E、B16H、B25H、B29K(N( ) - エイコサンジ  
アシル - Glu - 11xOEG)、desB30 ヒトインスリン、A14E、B16H  
、B25H、B29K(N( ) - ドコサンジアシル - Glu - 11xOEG)、de  
sB30 ヒトインスリン、A14E、B16H、B25H、B29K(N( ) - エイコ  
サンジアシル - Glu - 12xOEG)、desB30 ヒトインスリン、又は A14E  
、B16H、B25H、B29K(N( ) - ドコサンジアシル - Glu - 12xOE  
G)、desB30 ヒトインスリンであり、ここで、

10

約 0.6 mM 又は 1.2 mM の請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載のインスリン誘導体  
と、1.7% (重量/重量) のグリセリンと、約 45 mM のフェノールと、約 10 mM の  
m-クレゾールと、約 6.5 モルの亜鉛イオン / 6 モルのインスリン誘導体と、約 20 m  
M の塩化ナトリウムとを含み、pH 値が約 7.0 ~ 8.0 であり、好ましくは、前記イン  
スリン誘導体は A14E、B16H、B25H、B29K(N( ) - エイコサンジアシル  
- Glu - 12xOEG)、desB30 ヒトインスリン、B29K(N( ) - ド  
コサンジアシル - Glu - 12xOEG)、desB30 ヒトインスリン、A14E、  
B16H、B25H、B29K(N( ) - ドコサンジアシル - Glu - 18xOEG  
)、desB30 ヒトインスリン、又は A14E、B16H、B25H、B29K(N( )  
- ドコサンジアシル - Glu - 12xOEG)、desB30 ヒトインスリンであ  
り、

20

30

約 0.6 mM ~ 4.2 mM の請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載のインスリン誘導体と  
、約 1% ~ 約 2% (好ましくは約 1.5% ~ 1.7%) (重量/重量) のグリセリンと、  
約 15 mM ~ 60 mM (好ましくは約 30 mM ~ 60 mM、より好ましくは約 45 mM ~  
60 mM) のフェノールと、約 0 ~ 25 mM (好ましくは約 0 ~ 10 mM) の m-クレゾ  
ールと、約 1.5 ~ 7.0 (好ましくは約 2.2 ~ 4.5) モルの亜鉛イオン / 6 モルの  
インスリン誘導体と、約 10 ~ 120 mM (好ましくは約 20 ~ 50 mM) の塩化ナトリ  
ウムとを含み、pH 値が約 7.0 ~ 8.0 であり、好ましくは、前記インスリン誘導体は  
B29K(N( ) - エイコサンジアシル - Glu - 11xOEG)、desB30 ヒ  
トインスリン、B29K(N( ) - エイコサンジアシル - Glu - 12xOEG)、  
desB30 ヒトインスリン、B29K(N( ) - ドコサンジアシル - Glu - 11  
xOEG)、desB30 ヒトインスリン、B29K(N( ) - ドコサンジアシル -  
Glu - 12xOEG)、desB30 ヒトインスリン、A14E、B16H、B25H  
、B29K(N( ) - エイコサンジアシル - Glu - 11xOEG)、desB30  
ヒトインスリン、A14E、B16H、B25H、B29K(N( ) - ドコサンジアシル  
- Glu - 11xOEG)、desB30 ヒトインスリン、A14E、B16H、B  
25H、B29K(N( ) - エイコサンジアシル - Glu - 12xOEG)、des  
B30 ヒトインスリン、又は A14E、B16H、B25H、B29K(N( ) - ドコ  
サンジアシル - Glu - 12xOEG)、desB30 ヒトインスリンであり、

40

約 1.2 mM ~ 1.5 mM の請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載のインスリン誘導体と  
、約 1.5% ~ 1.7% (重量/重量) のグリセリンと、約 45 mM ~ 60 mM のフェノ

50

ールと、約 0 ~ 10 mM の m - クレゾールと、約 2 . 2 ~ 2 . 5 モルの亜鉛イオン / 6 モルのインスリン誘導体と、約 20 mM の塩化ナトリウムとを含み、pH 値が約 7 . 0 ~ 8 . 0 であり、好ましくは、前記インスリン誘導体は A 1 4 E、B 1 6 H、B 2 5 H、B 2 9 K ( N ( ) - エイコサンジアシル - G l u - 1 2 x O E G )、d e s B 3 0 ヒトインスリン、又は A 1 4 E、B 1 6 H、B 2 5 H、B 2 9 K ( N ( ) - ドコサンジアシル - G l u - 1 2 x O E G )、d e s B 3 0 ヒトインスリンである、薬物組成物。

【請求項 16】

インスリン分泌促進 G L P - 1 化合物をさらに含み、好ましくは、N - <sup>26</sup> - ( 1 7 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ ) - 4 ( S ) - カルボキシブチリル - [ A r g 3 4 ] G L P - 1 - ( 7 - 3 7 ) ペプチド、N - <sup>26</sup> - ( 1 7 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ ) - 4 ( S ) - カルボキシブチリル - [ G l y 8、A r g 3 4 ] G L P - 1 - ( 7 - 3 7 ) ペプチド、N - <sup>26</sup> - [ 2 - ( 2 - [ 2 - ( 2 - [ 2 - ( 2 - [ 4 - ( 1 7 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ ) - 4 ( S ) - カルボキシブチリルアミノ ] エトキシ ) エトキシ ] アセチルアミノ ) エトキシ ] エトキシ ) アセチル ] [ A i b 8、A r g 3 4 ] G L P - 1 - ( 7 - 3 7 ) ペプチド、N - <sup>26</sup> - [ 2 - ( 2 - [ 2 - ( 2 - [ 2 - ( 2 - [ 4 - ( 1 7 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ ) - 4 ( S ) - カルボキシブチリルアミノ ] エトキシ ) エトキシ ] アセチルアミノ ) エトキシ ] エトキシ ) アセチル ] [ G l y 8、A r g 3 4 ] G L P - 1 - ( 7 - 3 7 ) ペプチドから選ばれるインスリン分泌促進 G L P - 1 化合物をさらに含み、かつ、

式 ( B )、すなわち、



で示されるインスリン分泌促進 G L P - 1 化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、アミド又はエステルをさらに含み、

ただし、G 1 は G L P - 1 ( 7 - 3 7 ) ( 配列番号 1 5 ) に対応する位置 3 4 で A r g を有し、位置 8 で A l a 又は G l y を有する G L P - 1 類似体であり、[ A c y - ( L 1 )\_r - ( L 2 )\_q ] は前記 G L P - 1 類似体の位置 2 6 の L y s 残基の アミノ基に連結される置換基であり、ただし、

r は 1 ~ 10 の整数であり、q は 0 又は 1 ~ 10 の整数であり、

A c y は 20 ~ 24 個の炭素原子を含む脂肪族二酸であり、ただし、形態上で、ヒドロキシ基は、既に前記脂肪族二酸のカルボキシ基のうちの一つから除去されており、

L 1 は G l u、G l u、A s p、A s p、- D - G l u、- D - G l u、- D - A s p 又は - D - A s p から選ばれるアミノ酸残基であり、

L 2 は中性で、アルキレングリコールを含むアミノ酸残基であり、

A c y、L 1 及び L 2 の間はアミド結合で連結され、及び

L 1 及び L 2 の式 ( B ) における出現順番は独立的に交換可能である、

請求項 1 4 又は 1 5 に記載の薬物組成物。

【請求項 17】

G 1 は [ G l y 8、A r g 3 4 ] G L P - 1 - ( 7 - 3 7 ) ペプチド ( 配列番号 1 6 ) 又は [ A r g 3 4 ] G L P - 1 - ( 7 - 3 7 ) ペプチド ( 配列番号 1 7 ) であり、好ましくは [ G l y 8、A r g 3 4 ] G L P - 1 - ( 7 - 3 7 ) ペプチドであり、及び / 又は

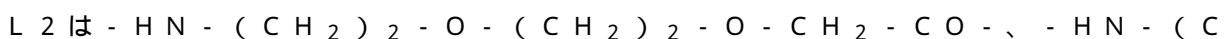
r は 1、2、3、4、5 又は 6 であり、好ましくは、r は 1、2、3 又は 4 であり、好ましくは、r は 1 又は 2 であり、好ましくは、r は 1 であり、及び / 又は

q は 0、1、2、3、4、5、6、7 又は 8 であり、好ましくは、q は 0、1、2、3 又は 4 であり、より好ましくは、q は 0、1 又は 2 であり、及び / 又は

A c y は 20 ~ 23 個の炭素原子を含む脂肪族二酸であり、好ましくは、A c y は 20、21 又は 22 個の炭素原子を含む脂肪族二酸であり、ただし、形態上で、ヒドロキシ基は、既に前記脂肪族二酸のカルボキシ基のうちの一つから除去されている、

請求項 1 6 に記載の薬物組成物。

【請求項 18】



$H_2)_{2} - O - (CH_2)_{2} - O - (CH_2)_{2} - O - (CH_2)_{2} - O - (CH_2)_{2} -$   
 $CO - 、 - HN - (CH_2)_{2} - O - (CH_2)_{2} - O - (CH_2)_{2} - O - (CH_2)_{2}$   
 $- O - (CH_2)_{2} - O - (CH_2)_{2} - O - (CH_2)_{2} - CO - 、 - HN - (CH_2)$   
 $2 - O - (CH_2)_{2} - O - (CH_2)_{2} - O - (CH_2)_{2} - O - (CH_2)_{2} - O - ($   
 $CH_2)_{2} - O - (CH_2)_{2} - O - (CH_2)_{2} - O - (CH_2)_{2} - CO - 、 - HN -$   
 $(CH_2)_{3} - O - (CH_2)_{4} - O - (CH_2)_{3} - NH - CO - 、 - HN - (CH_2)$   
 $3 - O - (CH_2)_{4} - O - (CH_2)_{3} - NH - CO - CH_2 - O - CH_2 - CO - 、$   
 $- HN - (CH_2)_{3} - O - (CH_2)_{4} - O - (CH_2)_{3} - NH - CO - (CH_2)_{2}$   
 $- CO - 、 - HN - (CH_2)_{2} - O - (CH_2)_{2} - O - CH_2 - CO - CH_2 - O -$   
 $CH_2 - CO - 、 - HN - (CH_2)_{3} - O - (CH_2)_{2} - O - (CH_2)_{2} - O - ($   
 $CH_2)_{3} - NH - CO - (CH_2)_{2} - CO - 、 - HN - (CH_2)_{3} - O - (CH_2)$   
 $2 - O - (CH_2)_{2} - O - (CH_2)_{3} - NH - CO - CH_2 - O - CH_2 - CO - 、$   
 $- HN - (CH_2)_{2} - O - (CH_2)_{2} - O - (CH_2)_{2} - NH - CO - (CH_2)_{2}$   
 $- CO - 、 - HN - (CH_2)_{2} - O - (CH_2)_{2} - O - (CH_2)_{2} - NH - CO -$   
 $CH_2 - O - CH_2 - CO - 、 - HN - (CH_2)_{3} - O - (CH_2)_{2} - O - (CH_2)$   
 $2 - O - (CH_2)_{3} - NH - CO - CH_2 - O - CH_2 - CO - 、 - HN - (CH_2)_{3}$   
 $- O - (CH_2)_{3} - O - CH_2 - CO - 、 又は - HN - (CH_2)_{4} - O - (CH_2)_{4}$   
 $- O - CH_2 - CO - であり、好ましくは、L 2 は - HN - (CH_2)_{2} - O - (CH_2)$   
 $)_{2} - O - CH_2 - CO - であり、及び/又は$

L 1 は Glu 又は Asp から選ばれ、好ましくは L 1 は Glu であり、及び/又は  
Acyl は  $HOOC - (CH_2)_{18} - CO - 、 HOOC - (CH_2)_{19} - CO - 、 HO$   
 $OC - (CH_2)_{20} - CO - 、 HOOC - (CH_2)_{21} - CO -$  又は  $HOOC - (C$   
 $H_2)_{22} - CO -$  であり、好ましくは、Acyl は  $HOOC - (CH_2)_{18} - CO - 、$   
 $HOOC - (CH_2)_{20} - CO -$  又は  $HOOC - (CH_2)_{22} - CO -$  である、  
請求項 16 又は 17 に記載の薬物組成物。

【請求項 19】

式 (B) において、Acyl、L 1 及び L 2 の間はアミド結合で順に連結され、L 2 の C 末端は前記 GLP - 1 類似体の位置 26 の Lys 残基の アミノ基に連結される、請求項 16 ~ 18 のいずれか一項に記載の薬物組成物。

【請求項 20】

前記インスリン分泌促進 GLP - 1 化合物は、

$N - ^{26} - [ 2 - ( 2 - [ 2 - ( 2 - [ 2 - ( 2 - [ 4 - ( 19 - カルボキシノナデカ$   
 $ノイルアミノ) - 4 ( S ) - カルボキシブチリルアミノ] エトキシ) エトキシ] アセチル$   
 $アミノ) エトキシ] エトキシ) アセチル] [ Gly 8、Arg 34 ] GLP - 1 - ( 7 -$   
 $37 )$  ペプチド、

$N - ^{26} - [ 2 - ( 2 - [ 2 - ( 4 - [ 19 - カルボキシノナデカノイルアミノ] - 4$   
 $( S ) - カルボキシブチリルアミノ) エトキシ] エトキシ) アセチル] [ Gly 8、Ar$   
 $g 34 ] GLP - 1 - ( 7 - 37 )$  ペプチド、

$N - ^{26} - [ 2 - ( 2 - [ 2 - ( 2 - [ 2 - ( 2 - [ 4 - ( 21 - カルボキシヘンエイ$   
 $コサノイルアミノ) - 4 ( S ) - カルボキシブチリルアミノ] エトキシ) エトキシ] アセ$   
 $チルアミノ) エトキシ] エトキシ) アセチル] [ Gly 8、Arg 34 ] GLP - 1 - ($   
 $7 - 37 )$  ペプチド、

$N - ^{26} - [ 2 - ( 2 - [ 2 - ( 4 - [ 21 - カルボキシヘンエイコサノイルアミノ]$   
 $- 4 ( S ) - カルボキシブチリルアミノ) エトキシ] エトキシ) アセチル] [ Gly 8、$   
 $Arg 34 ] GLP - 1 - ( 7 - 37 )$  ペプチド、

$N - ^{26} - [ 2 - ( 2 - [ 2 - ( 2 - [ 2 - ( 2 - [ 4 - ( 23 - カルボキシトリコサ$   
 $ノイルアミノ) - 4 ( S ) - カルボキシブチリルアミノ] エトキシ) エトキシ] アセチル$   
 $アミノ) エトキシ] エトキシ) アセチル] [ Gly 8、Arg 34 ] GLP - 1 - ( 7 -$   
 $37 )$  ペプチド、

$N - ^{26} - [ 2 - ( 2 - [ 2 - ( 4 - [ 23 - カルボキシトリコサノイルアミノ] - 4$

10

20

30

40

50



ル - [ G l y 8、 A r g 3 4 ] G L P - 1 - ( 7 - 3 7 ) ペプチド、  
 N - <sup>26</sup> - ( 2 2 - カルボキシドコサノイルアミノ ) - 4 ( S ) - カルボキシブチリル  
 - [ G l y 8、 A r g 3 4 ] G L P - 1 - ( 7 - 3 7 ) ペプチド、  
 N - <sup>26</sup> - [ 2 - ( 2 - [ 2 - ( 2 - [ 2 - ( 2 - [ 4 - ( 2 0 - カルボキシエイコサ  
 ノイルアミノ ) - 4 ( S ) - カルボキシブチリルアミノ ] エトキシ ) エトキシ ] アセチル  
 アミノ ) エトキシ ] エトキシ ) アセチル ] [ A r g 3 4 ] G L P - 1 - ( 7 - 3 7 ) ペプ  
 チド、  
 N - <sup>26</sup> - [ 2 - ( 2 - [ 2 - ( 4 - [ 2 0 - カルボキシエイコサノイルアミノ ] - 4  
 ( S ) - カルボキシブチリルアミノ ) エトキシ ] エトキシ ) アセチル ] [ A r g 3 4 ] G  
 L P - 1 - ( 7 - 3 7 ) ペプチド、  
 N - <sup>26</sup> - [ 2 - ( 2 - [ 2 - ( 2 - [ 2 - ( 2 - [ 4 - ( 2 2 - カルボキシドコサノ  
 イルアミノ ) - 4 ( S ) - カルボキシブチリルアミノ ] エトキシ ) エトキシ ] アセチルア  
 ミノ ) エトキシ ] エトキシ ) アセチル ] [ A r g 3 4 ] G L P - 1 - ( 7 - 3 7 ) ペプチ  
 ド、  
 N - <sup>26</sup> - [ 2 - ( 2 - [ 2 - ( 4 - [ 2 2 - カルボキシドコサノイルアミノ ] - 4 ( S ) - カルボキシブチリル  
 アミノ ) エトキシ ] エトキシ ) アセチル ] [ A r g 3 4 ] G L  
 P - 1 - ( 7 - 3 7 ) ペプチド、  
 N - <sup>26</sup> - ( 2 0 - カルボキシエイコサノイルアミノ ) - 4 ( S ) - カルボキシブチリ  
 ル - [ A r g 3 4 ] G L P - 1 - ( 7 - 3 7 ) ペプチド、又は  
 N - <sup>26</sup> - ( 2 2 - カルボキシドコサノイルアミノ ) - 4 ( S ) - カルボキシブチリル  
 - [ A r g 3 4 ] G L P - 1 - ( 7 - 3 7 ) ペプチド、という化合物から選ばれる、  
 請求項 1 6 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の薬物組成物。

10

20

【請求項 2 1】

糖尿病、高血糖症、及び/又は耐糖能低下の治療又は予防に使用される、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載のインスリン誘導体又は請求項 1 4 ~ 2 0 のいずれか一項に記載の薬物組成物。

30

40

50