

【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26年8月7日(2014.8.7)

【公表番号】特表2013-532970(P2013-532970A)

【公表日】平成25年8月22日(2013.8.22)

【年通号数】公開・登録公報2013-045

【出願番号】特願2013-515850(P2013-515850)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 0 7 K 14/62 (2006.01)

A 6 1 K 38/28 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 3/08 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/00 A

C 0 7 K 14/62

A 6 1 K 37/26

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 3/08

【手続補正書】

【提出日】平成26年6月20日(2014.6.20)

【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】

2つ以上のシステイン置換を有するヒトインスリン類似体であって、ヒトインスリンの3つのジスルフィド結合が保持されており、かつ、システイン置換の部位は、導入されたシステイン残基が、折り畳まれたインスリン類似体の三次元構造内に位置し、ヒトインスリンには存在しない1つまたは複数の追加のジスルフィド結合の形成を可能にするように選ばれる、ヒトインスリン類似体。

【請求項2】

システイン置換の部位は、

(1) 導入されたシステイン残基が、折り畳まれたインスリン類似体の三次元構造内に位置し、ヒトインスリンには存在しない1つまたは複数の追加のジスルフィド結合の形成を可能にし、かつ、

(2) 前記ヒトインスリン類似体がヒトインスリンに付随する所望の生物活性を保持するように選ばれる、請求項1に記載のヒトインスリン類似体。

【請求項3】

システイン置換の部位は、

(1) 導入されたシステイン残基が、折り畳まれたインスリン類似体の三次元構造内に位置し、ヒトインスリンには存在しない1つまたは複数の追加のジスルフィド結合の形成を可能にし、

(2) 前記ヒトインスリン類似体が、ヒトインスリンに付随する所望の生物活性を保持し、かつ、

(3) 前記ヒトインスリン類似体が、ヒトインスリンおよび/または親インスリンと比べて

増加した物理的安定性を有する

ように選ばれる、請求項1または2に記載のヒトインスリン類似体。

【請求項4】

システイン置換の部位は、

(1)導入されたシステイン残基が、折り畳まれたインスリン類似体の三次元構造内に位置し、ヒトインスリンには存在しない1つまたは複数の追加のジスルフィド結合の形成を可能にし、

(2)前記ヒトインスリン類似体が、ヒトインスリンに付随する所望の生物活性を保持し、かつ、

(3)前記ヒトインスリン類似体が、タンパク質分解に対して安定化されるように選ばれる、請求項1から3のいずれか一項に記載のヒトインスリン類似体。

【請求項5】

A鎖のA9、A10、A11およびA12からなる群から選択される位置における少なくとも1つのアミノ酸残基がシステインで置換されており、B鎖のB1、B2、B3、B4、B5およびB6からなる群から選択される位置における少なくとも1つのアミノ酸残基がシステインで置換されており、かつ、場合によりB30位のアミノ酸が欠失している、請求項1から4のいずれか一項に記載のヒトインスリン類似体。

【請求項6】

A鎖のA10位におけるアミノ酸残基がシステインで置換されており、B鎖のB1、B2、B3およびB4からなる群から選択される位置におけるアミノ酸残基がシステインで置換されており、かつ、場合によりB30位のアミノ酸が欠失している、請求項1から5のいずれか一項に記載のヒトインスリン類似体。

【請求項7】

A鎖のA10位におけるアミノ酸残基がシステインで置換されており、B鎖のB3およびB4からなる群から選択される位置におけるアミノ酸残基がシステインで置換されており、かつ、場合によりB30位のアミノ酸が欠失している、請求項1から6のいずれか一項に記載のヒトインスリン類似体。

【請求項8】

A鎖のA10位におけるアミノ酸残基がシステインで置換されており、B鎖のB3位におけるアミノ酸がシステインで置換されており、かつ、場合によりB30位のアミノ酸が欠失している、請求項1から7のいずれか一項に記載のヒトインスリン類似体。

【請求項9】

A鎖のA10位におけるアミノ酸残基がシステインで置換されており、B鎖のB4位におけるアミノ酸がシステインで置換されており、かつ、場合によりB30位のアミノ酸が欠失している、請求項1から8のいずれか一項に記載のヒトインスリン類似体。

【請求項10】

A鎖のA21位におけるアミノ酸残基がシステインで置換されており、B鎖のB25およびB26からなる群から選択される位置におけるアミノ酸残基がシステインで置換されており、かつ、場合によりB30位のアミノ酸が欠失している、請求項1から9のいずれか一項に記載のヒトインスリン類似体。

【請求項11】

1つまたは複数の追加のジスルフィド結合がA鎖とB鎖の間で得られる、請求項1から10のいずれか一項に記載のヒトインスリン類似体。

【請求項12】

インスリン受容体への受容体結合が、インスリン受容体へのヒトインスリンの受容体結合の少なくとも1%である、請求項1から11のいずれか一項に記載のヒトインスリン類似体

。

【請求項13】

親インスリンと比べて改善された物理的安定性を有する、請求項1から12のいずれか一項に記載のヒトインスリン類似体。

## 【請求項 14】

B30位のアミノ酸が欠失している、請求項1から13のいずれか一項に記載のヒトインスリン類似体。

## 【請求項 15】

少なくとも1つの追加のジスルフィド結合が、A鎖において2つのシステインを接続している、またはB鎖において2つのシステインを接続している、請求項1から14のいずれか一項に記載のヒトインスリン類似体。

## 【請求項 16】

2つのシステイン置換を有する、請求項1から15のいずれか一項に記載のヒトインスリン類似体。

## 【請求項 17】

A10C, B1C, desB30ヒトインスリン  
 A10C, B2C, desB30ヒトインスリン  
 A10C, B3C, desB30ヒトインスリン  
 A10C, B4C, desB30ヒトインスリン  
 A21C, B25C, desB30ヒトインスリン  
 A21C, B26C, desB30ヒトインスリン  
 B1C, B4C, desB30ヒトインスリン  
 A10C, B1Cヒトインスリン  
 A10C, B2Cヒトインスリン  
 A10C, B3Cヒトインスリン  
 A10C, B4Cヒトインスリン  
 A21C, B25Cヒトインスリン  
 A21C, B26Cヒトインスリン、および  
 B1C, B4Cヒトインスリン

からなる群から選択される、請求項1から4または11から16のいずれか一項に記載のヒトインスリン類似体。

## 【請求項 18】

A10C, B1C, desB30ヒトインスリン  
A10C, B2C, desB30ヒトインスリン  
A10C, B3C, desB30ヒトインスリン  
A10C, B4C, desB30ヒトインスリン  
B1C, B4C, desB30ヒトインスリン  
A10C, B1Cヒトインスリン  
A10C, B2Cヒトインスリン  
A10C, B3Cヒトインスリン  
A10C, B4Cヒトインスリン、および  
B1C, B4Cヒトインスリン

からなる群から選択される、請求項1から4または11から16のいずれか一項に記載のヒトインスリン類似体。

## 【請求項 19】

A21C, B25C, desB30ヒトインスリン  
A21C, B26C, desB30ヒトインスリン  
A21C, B25Cヒトインスリン、および  
A21C, B26Cヒトインスリン

からなる群から選択される、請求項1から4または11から16のいずれか一項に記載のヒトインスリン類似体。

## 【請求項 20】

ヒトインスリンを安定化するための方法であって、ヒトインスリンまたはdesB30ヒトインスリンの2つ以上のアミノ酸をシステイン残基で置換することを含み、

- a. ヒトインスリンの3つのジスルフィド結合が保持されており、かつ、
  - b. システイン置換の部位は、導入されたシステイン残基が、折り畳まれたインスリン類似体の三次元構造内に位置し、ヒトインスリンには存在しない1つまたは複数の追加のジスルフィド結合の形成を可能にするように選ばれ、
- それによって、ヒトインスリンには存在しない1つまたは複数の追加のジスルフィド結合を含むヒトインスリン類似体を作製する、方法。

【請求項 2 1】

請求項1から19のいずれか一項に記載のヒトインスリン類似体の生物学的活性量および薬剂的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 2 2】

薬剂的に許容される担体および/または賦形剤ならびに場合によりアジュバンドをさらに含む、請求項21に記載の医薬組成物。

【請求項 2 3】

請求項1から19のいずれか一項に記載のヒトインスリン類似体または請求項20もしくは21に記載の医薬組成物を含む、対象における真性糖尿病を治療するための医薬組成物。

【請求項 2 4】

請求項1から19のいずれか一項に記載のヒトインスリン類似体、または、請求項21もしくは22に記載の医薬組成物の治療的に活性な用量を含む、哺乳動物において血糖値を下げるための医薬組成物。

【請求項 2 5】

経口投与のための、請求項21から24のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 6】

非経口投与のための、請求項21から24のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 7】

気管内投与のための、請求項21から24のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 8】

高血糖症、2型糖尿病、耐糖能障害および1型糖尿病の治療または予防のための、請求項1から19のいずれか一項に記載のヒトインスリン類似体を含む医薬組成物。

【請求項 2 9】

2型糖尿病の疾患進行を遅延するまたは予防するための、請求項1から19のいずれか一項に記載のヒトインスリン類似体を含む医薬組成物。

【請求項 3 0】

請求項1から19のいずれか一項に記載のヒトインスリン類似体をコードする核酸配列、その誘導体、その部分的配列、その縮重した配列または厳密な条件下でそれにハイブリダイズする配列。

【請求項 3 1】

請求項1から19のいずれか一項に記載のヒトインスリン類似体の前駆体をコードする核酸配列、その誘導体、その部分的配列、その縮重した配列または厳密な条件下でそれにハイブリダイズする配列。

【請求項 3 2】

請求項30または31に記載の核酸配列を含む発現ベクター。

【請求項 3 3】

請求項32に記載の発現ベクターを含む宿主細胞。

【請求項 3 4】

請求項33に記載の宿主細胞を培養するステップを含む、ヒトインスリン類似体を産生する方法。

【請求項 3 5】

アミノ酸のシステイン置換が部位特異的変異誘発により実施される、請求項1から19のいずれか一項に記載のヒトインスリン類似体を調製する方法。

【請求項 3 6】

請求項1から19のいずれか一項に記載のヒトインスリン類似体を薬剂的に許容される物質および/または賦形剤と混合することを含む、請求項21から24のいずれか一項に記載の医薬組成物を調製するための方法。

【請求項 37】

請求項36に記載の方法により入手可能な医薬組成物。