【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】平成30年12月20日(2018.12.20)

【公表番号】特表2018-513843(P2018-513843A)
【公表日】平成30年5月31日(2018.5.31)
【年通号数】公開・登録公報2018-020
【出願番号】特願2017-548008(P2017-548008)
【国際特許分類】
Ｃ０７Ｋ　14/62　(2006.01)
Ｃ１２Ｎ　15/09　(2006.01)
Ｃ１２Ｐ　21/06　(2006.01)
Ｃ１２Ｐ　21/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　 3/10　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　38/28　(2006.01)
Ｃ１２Ｎ　 1/15　(2006.01)
Ｃ１２Ｎ　 1/19　(2006.01)
Ｃ１２Ｎ　 1/21　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　35/74　(2015.01)
Ａ６１Ｋ　36/07　(2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ０７Ｋ　14/62
Ｃ１２Ｎ　15/00　ＺＮＡＡ
Ｃ１２Ｐ　21/06
Ｃ１２Ｐ　21/00　Ｅ
Ａ６１Ｐ　 3/10
Ａ６１Ｋ　38/28
Ｃ１２Ｎ　 1/15
Ｃ１２Ｎ　 1/19
Ｃ１２Ｎ　 1/21
Ａ６１Ｋ　35/74　Ｇ
Ａ６１Ｋ　36/07

【手続補正書】
【提出日】平成30年11月6日(2018.11.6)
【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】
単量体グルコース結合構造によるＡ鎖のＮ末端またはその付近の修飾と、Ｃ末端またはその付近にジオール含有修飾またはαヒドロキシカルボキシレート修飾を含む変異型Ｂ鎖とを含むインスリン類似体。
【請求項２】
請求項１記載のインスリン類似体において、前記ジオール含有修飾はチオール基を含むＤアミノ酸の側鎖、またはアミノ基を含むＤアミノ酸の側鎖を介して共役する、インスリン類似体。
【請求項３】

請求項２記載のインスリン類似体において、前記Ｄアミノ酸は、Ｄ－システイン、Ｄ－ホモシステイン、Ｄ－リジン、Ｄ－オルニチン、Ｄ－ジアミノ酪酸、またはＤ－ジアミノプロピオン酸である、インスリン類似体。
【請求項４】
請求項１～３のいずれか１つに記載のインスリン類似体において、前記単量体グルコース結合構造は、フェニルボロン酸またはハロゲン修飾フェニルボロン酸誘導体を有する、インスリン類似体。
【請求項５】
請求項１～４のいずれか１つに記載のインスリン類似体において、前記単量体グルコース結合構造は、選択的に１～１６炭素原子を有するアシル基であるスペーサー要素を介してインスリンＡ鎖に共役する、インスリン類似体。
【請求項６】
請求項１～５のいずれか１つに記載のインスリン類似体において、前記単量体グルコース結合構造は、αアミノ官能基に結合する、インスリン類似体。
【請求項７】
請求項６記載のインスリン類似体において、前記単量体グルコース結合構造は、Ａ１位で置換されたＤ－リジン、Ｄ－オルニチン、Ｄ－ジアミノ酪酸、またはＤ－ジアミノプロピオン酸の側鎖アミノ官能基、Ａ４位で置換されたＬ－リジン、Ｌ－オルニチン、Ｌ－ジアミノ酪酸、またはＬ－ジアミノプロピオン酸の側鎖アミノ官能基に結合する、インスリン類似体。
【請求項８】
請求項１～３のいずれか１つに記載のインスリン類似体において、
前記単量体グルコース結合構造は残基Ｂ１のα－アミノ官能基に同時に結合し、または
前記インスリンは残基Ｂ１の欠失を有し、かつ前記単量体グルコース結合構造は残基Ｂ２のα－アミノ官能基に同時に結合し、または
前記インスリンは残基Ｂ１およびＢ２の欠失を有し、かつ前記単量体グルコース結合構造は残基Ｂ３のα－アミノ官能基に同時に結合し、または
前記インスリンは残基Ｂ１～Ｂ３の欠失を有し、かつ前記単量体グルコース結合構造は残基Ｂ４のα－アミノ官能基に同時に結合する、インスリン類似体。
【請求項９】
請求項１記載のインスリン類似体において、Ｂ鎖は配列ＩＤ番号：７～５０のいずれか１つに一致し、Ａ鎖は配列ＩＤ番号：５１～５３のいずれか１つに一致する、インスリン類似体。
【請求項１０】
請求項１～３のいずれか１つに記載のインスリン類似体において、前記ジオール含有修飾は、単糖類、二糖類、またはオリゴ糖である、インスリン類似体。
【請求項１１】
請求項１記載のインスリン類似体において、前記ジオール含有修飾は、Ｓｅｒ、Ｔｈｒ、Ａｓｎ、Ｇｌｎ、Ｃｙｓ、またはホモシステインの側鎖に結合する、インスリン類似体。
【請求項１２】
請求項１１記載のインスリン類似体において、前記ジオール含有修飾は、前記側鎖またはThr^{B27}、Thr^{B30}、または前記Ｂ鎖の伸長２残基のアミノ酸を介して結合する、インスリン類似体。
【請求項１３】
請求項１０記載のインスリン類似体において、前記ジオール含有修飾は、グルコース－グルコース、マンノース－マンノース、グルコース－マンノース、およびマンノース－グルコースから選択される二糖類である、インスリン類似体。
【請求項１４】
薬剤として使用される、請求項１０記載のインスリン類似体。

【請求項１５】
請求項１～１４のいずれか１つに記載のインスリン類似体を調整する方法であって、トリプシンを介した半合成を有し、
（ａ）Ａ鎖の修飾はインスリンまたはインスリン類似体のｄｅｓ－オクタペプチド［Ｂ２３－Ｂ３０］フラグメントに導入され、
（ｂ）相補的Ｂ鎖の修飾は、Ｎ末端残基がグリシンであり、かつ修飾されるとトリプシン開裂部位を含まない６～１０アミノ酸残基長の合成ペプチドに導入される、方法。
【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００１０
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００１０】
生物学的利用率（皮下デポーでは、グルコース制御による六量体分解速度により調節される）および／または生物学的効果（前記インスリン受容体のグルコース依存的親和性により調節される）が低血糖条件下よりも高血糖条件下で強くなる本発明のインスリン類似体は、インスリン置換療法の全体的安全性、有効性、簡潔性、および利便性を向上させるだろう。そのようなインスリン類似体製剤は（インスリンバイアル、インスリンペン、およびインスリンポンプなどの）複数の装置と適合し、当該分野で既知のインスリン分子の修飾と統合し、即効性、中間型、または持続性のインスリン作用を与えることができる。さらに、Ｂ鎖Ｃ末端とＡ鎖Ｎ末端の間に作成されたインスリン分子の本グルコース制御立体配座スイッチは、（閉ループ系またはグルコース反応性ポリマーなどの）他のグルコース反応性技術と組み合わせ、その統合された特性を最適化することができる。したがって、我々は、本発明の生成物は西洋社会および発展途上国のいずれにおいても、１型または２型糖尿病患者の利益になると考えている。
この出願の発明に関連する先行技術文献情報としては、以下のものがある（国際出願日以降国際段階で引用された文献及び他国に国内移行した際に引用された文献を含む）。
（先行技術文献）
（特許文献）
（特許文献１）　国際公開第２０１４／０９３６９６号
（特許文献２）　国際公開第２０１４／１６１８３５号
（特許文献３）　国際公開第２０１４／０１５０７８号
（特許文献４）　米国特許出願公開第２０１４／００３７６９９号明細書
（非特許文献）
（非特許文献１）　（ＣＨＯＵ，ＤＨ　ｅｔ　ａｌ．）　Ｇｌｕｃｏｓｅ－ｒｅｓｐｏｎｓｉｖｅ　Ｉｎｓｕｌｉｎ　Ａｃｔｉｖｉｔｙ　ｂｙ　Ｃｏｖａｌｅｎｔ　Ｍｏｄｉｆｉｃａｔｉｏｎ　ｗｉｔｈ　Ａｌｉｐｈａｔｉｃ　Ｐｈｅｎｙｌｂｏｒｏｎｉｃ　Ａｃｉｄ　Ｃｏｎｊｕｇａｔｅｓ．　Ｐｒｏｃｅｅｄｉｎｇｓ　ｏｆ　ｔｈｅ　Ｎａｔｉｏｎａｌ　Ａｃａｄｅｍｙ　ｏｆ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ　ｏｆ　ｔｈｅ　ＵＳＡ．　２４　Ｆｅｂｒｕａｒｙ　２０１５，　Ｖｏｌ．　１１２，　Ｎｏ．　８；　ｐａｇｅｓ　２４０１－２４０６；　ＤＯＩ：　１０．１０７３／ｐｎａｓ．１４２４６８４１１２