

【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22日(2020.10.22)

【公表番号】特表2019-531075(P2019-531075A)

【公表日】令和1年10月31日(2019.10.31)

【年通号数】公開・登録公報2019-044

【出願番号】特願2019-515862(P2019-515862)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/17 (2006.01)

C 1 2 N 15/63 (2006.01)

C 0 7 K 14/62 (2006.01)

C 1 2 N 1/15 (2006.01)

C 1 2 N 1/19 (2006.01)

C 1 2 N 1/21 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

C 1 2 P 21/02 (2006.01)

A 6 1 K 38/28 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 K 31/7088 (2006.01)

A 6 1 K 35/76 (2015.01)

A 6 1 K 35/741 (2015.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/17 Z N A

C 1 2 N 15/63 Z

C 0 7 K 14/62

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 5/10

C 1 2 P 21/02 E

A 6 1 K 38/28

A 6 1 P 3/10

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 K 35/76

A 6 1 K 35/741

A 6 1 K 48/00

【手続補正書】

【提出日】令和2年9月9日(2020.9.9)

【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】

天然型インスリンB鎖の16番目のアミノ酸、B鎖の25番目のアミノ酸、A鎖の14番目のアミノ酸及びA鎖の19番目のアミノ酸からなる群から選択される1つ以上のアミ

ノ酸の変異を含む、インスリンアナログ。

【請求項 2】

前記変異が、天然型インスリン B 鎖の 16 番目のアミノ酸であるチロシンのグルタミン酸、セリン、トレオニン、またはアスパラギン酸への変異；天然型インスリン B 鎖の 25 番目のアミノ酸であるフェニルアラニンのアスパラギン酸またはグルタミン酸への変異；天然型インスリン A 鎖の 14 番目のアミノ酸であるチロシンのヒスチジン、リジン、アラニン、またはアスパラギン酸への変異；または天然型インスリン A 鎖の 19 番目のアミノ酸であるチロシンのグルタミン酸、セリン、またはトレオニンへの変異である、請求項 1 に記載のインスリンアナログ。

【請求項 3】

前記インスリンアナログが、

下記一般式 (1) で表される配列番号：55 の A 鎖と下記一般式 (2) で表される配列番号：56 の B 鎖を含むインスリンアナログ (ただし、前記インスリンアナログのうち、その A 鎖が配列番号：53 と一致しながら、同時に、B 鎖が配列番号：54 と一致するものは除く。) :

一般式 (1)

【化 1】

X a a 1 - I l e - V a l - G l u - X a a 5 - C y s - C y s - T h r - S e
r - I l e - C y s - X a a 1 2 - L e u - X a a 1 4 - G l n - X a a 1 6 - G
l u - A s n - X a a 1 9 - C y s - X a a 2 1 (配列番号：55)

前記一般式 (1) において、

X a a 1 が、アラニン、グリシン、グルタミン、ヒスチジン、グルタミン酸またはアスパラギンであり、

X a a 5 が、アラニン、グルタミン酸、グルタミン、ヒスチジン、またはアスパラギンであり、

X a a 1 2 が、アラニン、セリン、グルタミン、グルタミン酸、ヒスチジン、またはアスパラギンであり、

X a a 1 4 が、チロシン、ヒスチジン、リジン、アラニン、またはアスパラギン酸であり、

X a a 1 6 が、アラニン、ロイシン、チロシン、ヒスチジン、グルタミン酸またはアスパラギンであり、

X a a 1 9 が、チロシン、グルタミン酸、セリン、またはトレオニンであり、

X a a 2 1 が、アスパラギン、グリシン、ヒスチジン、またはアラニンである。

一般式 (2)

【化 2】

P h e - V a l - A s n - G l n - H i s - L e u - C y s - G l y - S e r -
H i s - L e u - V a l - G l u - A l a - L e u - X a a 1 6 - L e u - V a l
- C y s - G l y - G l u - A r g - G l y - P h e - X a a 2 5 - T y r - X a
a 2 7 - X a a 2 8 - L y s - T h r (配列番号：56)

前記一般式 (2) において、

X a a 1 6 が、チロシン、グルタミン酸、セリン、トレオニン、またはアスパラギン酸

であり、

X a a 2 5 が、フェニルアラニン、アスパラギン酸、またはグルタミン酸であり、

X a a 2 7 が、トレオニンであるか、不存在であり、

X a a 2 8 が、プロリン、グルタミン酸、またはアスパラギン酸であるか、不存在である。

【請求項 4】

前記インスリンアナログが

前記一般式(1)で表される配列番号: 55のA鎖と配列番号: 54のB鎖を含む、請求項3に記載のインスリンアナログ。

【請求項 5】

前記インスリンアナログが、

前記配列番号: 53のA鎖と一般式(2)で表される配列番号: 56のB鎖を含む、請求項3に記載のインスリンアナログ。

【請求項 6】

前記一般式(1)において、

X a a 1 はグリシンであり、X a a 5 はグルタミンであり、X a a 1 2 はセリンであり、X a a 1 4 はチロシン、ヒスチジン、リジン、アラニン、またはアスパラギン酸であり、X a a 1 6 はロイシンであり、X a a 1 9 はチロシン、グルタミン酸、セリン、またはトレオニンであり、X a a 2 1 はアスパラギンであり、

前記一般式(2)において、

X a a 1 6 はチロシン、グルタミン酸、セリン、トレオニン、またはアスパラギン酸であり、X a a 2 5 はフェニルアラニン、アスパラギン酸、またはグルタミン酸であり、X a a 2 7 はトレオニンであり、X a a 2 8 はプロリンである、請求項3に記載のインスリンアナログ。

【請求項 7】

前記一般式(1)において、

X a a 1 はグリシンであり、X a a 5 はグルタミンであり、X a a 1 2 はセリンであり、X a a 1 4 はチロシンであり、X a a 1 6 はロイシンであり、X a a 1 9 はチロシン、グルタミン酸、またはセリンであり、X a a 2 1 はアスパラギンであり、

前記一般式(2)において、

X a a 1 6 はチロシン、グルタミン酸、セリン、またはアスパラギン酸であり、X a a 2 5 はフェニルアラニン、アスパラギン酸、またはグルタミン酸であり、X a a 2 7 はトレオニンであり、X a a 2 8 はプロリンである、請求項3に記載のインスリンアナログ。

【請求項 8】

前記インスリンアナログが、

(1)前記一般式(1)において、X a a 1 はグリシンであり、X a a 5 はグルタミンであり、X a a 1 2 はセリンであり、X a a 1 4 はヒスチジンであり、X a a 1 6 はロイシンであり、X a a 1 9 はチロシンであり、X a a 2 1 はアスパラギンであり、前記一般式(2)において、X a a 1 6 はチロシンであり、X a a 2 5 はフェニルアラニンであり、X a a 2 7 はトレオニンであり、X a a 2 8 はプロリンである、または;

(2)前記一般式(1)において、X a a 1 はグリシンであり、X a a 5 はグルタミンであり、X a a 1 2 はセリンであり、X a a 1 4 はリジンであり、X a a 1 6 はロイシンであり、X a a 1 9 はチロシンであり、X a a 2 1 はアスパラギンであり、前記一般式(2)において、X a a 1 6 はチロシンであり、X a a 2 5 はフェニルアラニンであり、X a a 2 7 はトレオニンであり、X a a 2 8 はプロリンである、または;

(3)前記一般式(1)において、X a a 1 はグリシンであり、X a a 5 はグルタミンであり、X a a 1 2 はセリンであり、X a a 1 4 はチロシンであり、X a a 1 6 はロイシンであり、X a a 1 9 はグルタミン酸であり、X a a 2 1 はアスパラギンであり、前記一般式(2)において、X a a 1 6 はチロシンであり、X a a 2 5 はフェニルアラニンで

X a a 2 7 はトレオニンであり、X a a 2 8 はプロリンである、
請求項 3 に記載のインスリンアナログ。

【請求項 9】

前記インスリンアナログは、配列番号：2 8、3 0、3 2、3 4、3 6、3 8、4 0、
4 2、4 4、4 6、4 8、5 0、及び 5 2 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、
請求項 1 に記載のインスリンアナログ。

【請求項 1 0】

前記一般式 (1) において、X a a 1 はグリシンであり、X a a 5 はグルタミンであり、
X a a 1 2 はセリンであり、X a a 1 4 はチロシンであり、X a a 1 6 はロイシンであり、
X a a 1 9 はグルタミン酸であり、X a a 2 1 はアスパラギンであり、前記一般式 (2)
において、X a a 1 6 はチロシンであり、X a a 2 5 はフェニルアラニンであり、X
a a 2 7 はトレオニンであり、X a a 2 8 はプロリンである、
請求項 3 に記載のインスリンアナログ。

【請求項 1 1】

前記一般式 (1) において、X a a 1 はグリシンであり、X a a 5 はグルタミンであり、
X a a 1 2 はセリンであり、X a a 1 4 はチロシンであり、X a a 1 6 はロイシンであり、
X a a 1 9 はセリンであり、X a a 2 1 はアスパラギンであり、前記一般式 (2) にお
いて、X a a 1 6 はチロシンであり、X a a 2 5 はフェニルアラニンであり、X a a 2
7 はトレオニンであり、X a a 2 8 はプロリンである、
請求項 3 に記載のインスリンアナログ。

【請求項 1 2】

前記一般式 (1) において、X a a 1 はグリシンであり、X a a 5 はグルタミンであり、
X a a 1 2 はセリンであり、X a a 1 4 はチロシンであり、X a a 1 6 はロイシンであり、
X a a 1 9 はトレオニンであり、X a a 2 1 はアスパラギンであり、前記一般式 (2)
において、X a a 1 6 はチロシンであり、X a a 2 5 はフェニルアラニンであり、X a
a 2 7 はトレオニンであり、X a a 2 8 はプロリンである、
請求項 3 に記載のインスリンアナログ。

【請求項 1 3】

前記一般式 (1) において、X a a 1 はグリシンであり、X a a 5 はグルタミンであり、
X a a 1 2 はセリンであり、X a a 1 4 はアスパラギン酸であり、X a a 1 6 はロイシ
ンであり、X a a 1 9 はチロシンであり、X a a 2 1 はアスパラギンであり、前記一般式
(2) において、X a a 1 6 はチロシンであり、X a a 2 5 はフェニルアラニンであり、
X a a 2 7 はトレオニンであり、X a a 2 8 はプロリンである、
請求項 3 に記載のインスリンアナログ。

【請求項 1 4】

前記一般式 (1) において、X a a 1 はグリシンであり、X a a 5 はグルタミンであり、
X a a 1 2 はセリンであり、X a a 1 4 はチロシンであり、X a a 1 6 はロイシンであり、
X a a 1 9 はチロシンであり、X a a 2 1 はアスパラギンであり、前記一般式 (2)
において、X a a 1 6 はチロシンであり、X a a 2 5 はアスパラギン酸であり、X a a 2
7 はトレオニンであり、X a a 2 8 はプロリンである、
請求項 3 に記載のインスリンアナログ。

【請求項 1 5】

前記一般式 (1) において、X a a 1 はグリシンであり、X a a 5 はグルタミンであり、
X a a 1 2 はセリンであり、X a a 1 4 はチロシンであり、X a a 1 6 はロイシンであり、
X a a 1 9 はチロシンであり、X a a 2 1 はアスパラギンであり、前記一般式 (2)
において、X a a 1 6 はチロシンであり、X a a 2 5 はグルタミン酸であり、X a a 2 7
はトレオニンであり、X a a 2 8 はプロリンである、請求項 3 に記載のインスリンアナ
ログ。

【請求項 1 6】

請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載のインスリンアナログをコードする分離された核酸。

【請求項 17】

請求項 16 に記載の核酸を含む、組換え発現ベクター。

【請求項 18】

請求項 17 に記載の組換え発現ベクターを含む、形質転換体。

【請求項 19】

前記形質転換体が大腸菌である、請求項 18 に記載の形質転換体。

【請求項 20】

下記段階を含む請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載のインスリンアナログを製造する方法：

a) 請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載のインスリンアナログをコードする核酸を含む形質転換体を培養して、インスリンアナログを発現させる段階；及び

b) 発現されたインスリンアナログを分離及び精製する段階。

【請求項 21】

前記分離及び精製が、

b 1) 前記 a) 段階の培養液から形質転換体を収穫して破碎する段階；

b 2) 破碎された細胞溶解物から発現されたインスリンアナログを回収してリフォールディング (refolding) する段階；

b 3) リフォールディングされたインスリンアナログを陽イオン交換クロマトグラフィーで精製する段階；

b 4) 精製されたインスリンアナログをトリプシン及びカルボキシペプチダーゼ B で処理する段階；

b 5) 処理されたインスリンアナログを陽イオン交換クロマトグラフィー及び陰イオン交換クロマトグラフィーまたは逆相クロマトグラフィーで順次精製する段階を含む、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 22】

有効成分として請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載のインスリンアナログを含む、糖尿病治療用薬学的組成物。

【請求項 23】

有効成分として請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載のインスリンアナログを含む、組成物。