

【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25年2月28日(2013.2.28)

【公表番号】特表2010-504087(P2010-504087A)

【公表日】平成22年2月12日(2010.2.12)

【年通号数】公開・登録公報2010-006

【出願番号】特願2009-528727(P2009-528727)

【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	3/04	(2006.01)
A 6 1 P	3/06	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/00	A
C 0 7 K	14/62	Z N A
A 6 1 K	37/26	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	3/06	
A 6 1 P	43/00	1 0 5

【誤訳訂正書】

【提出日】平成25年1月10日(2013.1.10)

【誤訳訂正1】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】特許請求の範囲

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

親インスリンに対し、少なくとも2の疎水性アミノ酸が親水性アミノ酸で置換されており、A鎖が少なくとも1の変異を含み、B鎖が少なくとも1の変異を含み、該A鎖の少なくとも1の変異はA13-14、A14-15及びA19-20から選択される一又は複数の切断部位中にあり、該B鎖の少なくとも1の変異はB2-3、B6-7、B9-10、B10-11、B13-14、B14-15、B16-17、B22-23、B24-25及びB25-26から選択される一又は複数の切断部位中にあるインスリニアナログであって、一又は複数の付加的な変異をさらに含んでいてもよいインスリニアナログ。

【請求項2】

該A鎖の少なくとも1の変異がA13-14及びA14-15から選択される一又は複数の切断部位中にあり、該B鎖の少なくとも1の変異がB9-10、B10-11、B13-14、B14-15、B24-25及びB25-26から選択される一又は複数の切断部位中にある請求項1に記載のインスリニアナログ。

【請求項3】

親タンパク質に対して、一又は複数のプロテアーゼ酵素への増加した安定性を示す請求項1又は2に記載のインスリニアナログ。

【請求項4】

親インスリンに対して増加した溶解度が得られる請求項1から3のいずれか1項に記載のインスリンアナログ。

【請求項5】

A12位のアミノ酸がGlu又はAspであり、及び/又はA13位のアミノ酸がHis、Asn、Glu又はAspであり、及び/又はA14位のアミノ酸がAsn、Gln、Glu、Arg、Asp、Gly又はHisであり、及び/又はA15位のアミノ酸がGlu又はAspであり；

B24位のアミノ酸がHisであり、及び/又はB25位のアミノ酸がHisであり、及び/又はB26位のアミノ酸がHis、Gly、Asp又はThrであり、及び/又はB27位のアミノ酸がHis、Glu、Lys、Gly又はArgであり、及び/又はB28位のアミノ酸がHis、Gly又はAspであり；

場合によっては、一又は複数の付加的な変異をさらに含む請求項1から4のいずれか1項に記載のインスリンアナログ。

【請求項6】

A14位のアミノ酸がGlu、Asp又はHisであり、B25位のアミノ酸がHisであり、場合によっては、一又は複数の付加的な変異をさらに含む請求項1から4のいずれか1項に記載のインスリンアナログ。

【請求項7】

A14位のアミノ酸がGlu、Asp又はHisであり、B25位のアミノ酸がHisであり、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1項に記載のインスリンアナログ。

【請求項8】

A14位のアミノ酸がGlu、Asp又はHisであり、B25位のアミノ酸がHisである請求項1から4のいずれか1項に記載のインスリンアナログ。

【請求項9】

付加的な変異がdesB30である請求項1から8のいずれか1項に記載のインスリンアナログ。

【請求項10】

A14がGluである請求項1から9のいずれか1項に記載のインスリンアナログ。

【請求項11】

式1：

Xaa_{A(-2)}-Xaa_{A(-1)}-Xaa_{A0}-Gly-Ile-Val-Glu-Gln-Cys-Cys-Xaa_{A8}-Ser-Ile-Cys-Xaa_{A12}-Xaa_{A13}-Xaa_{A14}-Xaa_{A15}-Leu-Glu-Xaa_{A18}-Tyr-Cys-Xaa_{A21}-Xaa_{A22}

式(1)(配列番号1)

のA鎖アミノ酸配列、及び次の式2：

Xaa_{B(-2)}-Xaa_{B(-1)}-Xaa_{B0}-Xaa_{B1}-Xaa_{B2}-Xaa_{B3}-Xaa_{B4}-His-Leu-Cys-Gly-Ser-Xaa_{B10}-Leu-Val-Glu-Ala-Leu-Xaa_{B16}-Leu-Val-Cys-Gly-Glu-Arg-Gly-Xaa_{B24}-Xaa_{B25}-Xaa_{B26}-Xaa_{B27}-Xaa_{B28}-Xaa_{B29}-Xaa_{B30}-Xaa_{B31}-Xaa_{B32}

式(2)(配列番号2)

のB鎖アミノ酸配列を含み、該式中、

Xaa_{A(-2)}は存在しないか又はGlyであり；

Xaa_{A(-1)}は存在しないか又はProであり；

Xaa_{A0}は存在しないか又はProであり；

Xaa_{A8}は独立して、Thr及びHisから選択され；

Xaa_{A12}は独立して、Ser、Asp及びGluから選択され；

Xaa_{A13}は独立して、Leu、Thr、Asn、Asp、Gln、His、Lys

、 G l y 、 A r g 、 P r o 、 S e r 及び G l u から選択され；
 X a a _{A 1 4} は独立して、 T y r 、 T h r 、 A s n 、 A s p 、 G l n 、 H i s 、 L y s
 、 G l y 、 A r g 、 P r o 、 S e r 及び G l u から選択され；
 X a a _{A 1 5} は独立して、 G l n 、 A s p 及び G l u から選択され；
 X a a _{A 1 8} は独立して、 A s n 、 L y s 及び G l n から選択され；
 X a a _{A 2 1} は独立して、 A s n 及び G l n から選択され；
 X a a _{A 2 2} は存在しないか又は L y s であり；
 X a a _{B (- 2)} は存在しないか又は G l y であり；
 X a a _{B (- 1)} は存在しないか又は P r o であり；
 X a a _{B 0} は存在しないか又は P r o であり；
 X a a _{B 1} は存在しないか、又は独立して P h e 及び G l u から選択され；
 X a a _{B 2} は存在しないか又は V a l であり；
 X a a _{B 3} は存在しないか、又は独立して A s n 及び G l n から選択され；
 X a a _{B 4} は独立して、 G l n 及び G l u から選択され；
 X a a _{B 1 0} は独立して、 H i s 、 A s p 、 P r o 及び G l u から選択され；
 X a a _{B 1 6} は独立して、 T y r 、 A s p 、 G l n 、 H i s 、 A r g 及び G l u から選択され；
 X a a _{B 2 4} は独立して、 P h e 及び H i s から選択され；
 X a a _{B 2 5} は独立して、 P h e 及び H i s から選択され；
 X a a _{B 2 6} は存在しないか、又は独立して T y r 、 H i s 、 T h r 、 G l y 及び A s p から選択され；
 X a a _{B 2 7} は存在しないか、又は独立して T h r 、 A s n 、 A s p 、 G l n 、 H i s 、 L y s 、 G l y 、 A r g 、 P r o 、 S e r 及び G l u から選択され；
 X a a _{B 2 8} は存在しないか、又は独立して P r o 、 H i s 、 G l y 及び A s p から選択され；
 X a a _{B 2 9} は存在しないか、又は独立して L y s 及び G l n から選択され；
 X a a _{B 3 0} は存在しないか又は T h r であり；
 X a a _{B 3 1} は存在しないか又は L e u であり；
 X a a _{B 3 2} は存在しないか又は G l u であり；

場合によっては C 末端がアミドとして誘導体化されていてもよく；

ここで、 A 鎮アミノ酸配列及び B 鎮アミノ酸配列が、 A 鎮の 7 位にあるシステインと B 鎮の 7 位にあるシステインとの間、及び A 鎮の 20 位にあるシステインと B 鎮の 19 位にあるシステインとの間でジスルフィド架橋により結合しており、 A 鎮の 6 及び 11 位にあるシステインがジスルフィド架橋により結合しており；

場合によっては A 鎮アミノ酸配列の N 末端が、 3-7 のアミノ酸を含有するアミノ酸配列により、 B 鎮アミノ酸配列の C 末端に結合して、单鎖インスリン分子を形成してよく、場合によっては B 鎮の N 末端が 1-10 のアミノ酸で伸長しており；

X a a _{A 8} が T h r であり、 X a a _{A 1 2} が S e r であり、 X a a _{A 1 3} が L e u であり、 X a a _{A 1 4} が T y r であるならば、 X a a _{A 1 5} は G l u 又は A s p であり；及び

X a a _{B 2 4} が P h e であり、 X a a _{B 2 5} が P h e であり、 X a a _{B 2 6} が T y r であり、 X a a _{B 2 7} が T h r であり、 X a a _{B 2 8} が P r o であるならば、 X a a _{B 2 9} は G l n であり、

インスリンに対して、一又は複数のプロテアーゼ酵素への増加した安定性を示す
請求項 1 から 10 のいずれか 1 項に記載のインスリンアナログ。

【請求項 1 2】

T 1 / 2 がヒトインスリンに対して増加している、請求項 1 から 11 のいずれか 1 項に記載のインスリンアナログ。

【請求項 1 3】

T 1 / 2 が親インスリンに対して増加している、請求項 1 から 12 のいずれか 1 項に記

載のインスリンアナログ。

【請求項 1 4】

T 1 / 2 が親インスリンの少なくとも 2 倍に増加している、請求項 1 から 1 2 のいずれか 1 項に記載のインスリンアナログ。

【請求項 1 5】

T 1 / 2 が親インスリンの少なくとも 3 倍に増加している、請求項 1 から 1 2 のいずれか 1 項に記載のインスリンアナログ。

【請求項 1 6】

T 1 / 2 が親インスリンの少なくとも 4 倍に増加している、請求項 1 から 1 2 のいずれか 1 項に記載のインスリンアナログ。

【請求項 1 7】

T 1 / 2 が親インスリンの少なくとも 5 倍に増加している、請求項 1 から 1 2 のいずれか 1 項に記載のインスリンアナログ。

【請求項 1 8】

T 1 / 2 が親インスリンの少なくとも 10 倍に増加している、請求項 1 から 1 2 のいずれか 1 項に記載のインスリンアナログ。

【請求項 1 9】

ヒトインスリンの一又は複数のプロテアーゼ酵素による分解に対するタンパク質分解安定性と比較して、増加した一又は複数のプロテアーゼ酵素による分解に対するタンパク質分解安定性により特徴付けられる、請求項 1 から 1 8 のいずれか 1 項に記載のインスリンアナログ。

【請求項 2 0】

親インスリンの一又は複数のプロテアーゼ酵素による分解に対するタンパク質分解安定性と比較して、増加した一又は複数のプロテアーゼ酵素による分解に対するタンパク質分解安定性により特徴付けられる、請求項 1 から 1 9 のいずれか 1 項に記載のインスリンアナログ。

【請求項 2 1】

ラット、豚又はヒト由来の腸抽出物中に存在するペプシン、キモトリプシン、インスリン分解酵素、エラスターーゼ、カルボキシペプチダーゼ、カテーテル D 及び他の酵素からなる群から選択されるヒトインスリンの一又は複数のプロテアーゼ酵素による分解に対するタンパク質分解安定性と比較して、増加した一又は複数のプロテアーゼ酵素による分解に対するタンパク質分解安定性により特徴付けられる、請求項 1 から 2 0 のいずれか 1 項に記載のインスリンアナログ。

【請求項 2 2】

ラット、豚又はヒト由来の腸抽出物中に存在するペプシン、キモトリプシン、インスリン分解酵素、エラスターーゼ、カルボキシペプチダーゼ、カテーテル D 及び他の酵素からなる群から選択される親インスリンの一又は複数のプロテアーゼ酵素による分解に対するタンパク質分解安定性と比較して、増加した一又は複数のプロテアーゼ酵素による分解に対するタンパク質分解安定性により特徴付けられる、請求項 1 から 2 1 のいずれか 1 項に記載のインスリンアナログ。

【請求項 2 3】

生物活性量の請求項 1 から 2 2 のいずれか 1 項に記載のインスリンアナログと製薬的に許容可能な担体を含有する製薬用組成物。

【請求項 2 4】

請求項 1 から 2 2 のいずれか 1 項に記載のインスリンアナログ、又は請求項 2 3 に記載の製薬用組成物を含む、患者の高血糖症、2型糖尿病、耐糖能障害、1型糖尿病、肥満、X 症候群、又は脂質代謝異常を治療、予防又は緩和するための医薬。

【請求項 2 5】

経口投与のための、請求項 2 4 に記載の医薬。

【請求項 2 6】

高血糖症、2型糖尿病、耐糖能障害、1型糖尿病、肥満、X症候群、及び脂質代謝異常の治療又は予防における医薬として使用するための、請求項1から22のいずれか1項に記載のインスリンアナログ。

【請求項27】

2型糖尿病の疾患進行の遅延化又は予防における医薬として使用するための、請求項1から22のいずれか1項に記載のインスリンアナログ。

【請求項28】

食物摂取の低下、細胞アポトーシスの低下、細胞機能及び細胞量の増加、及び／又は細胞に対するグルコース感受性の回復における医薬として使用するための、請求項1から22のいずれか1項に記載のインスリンアナログ。

【請求項29】

請求項1から22のいずれか1項に記載のインスリンアナログをコードする核酸配列を含む核酸。

【請求項30】

製薬的に許容可能な物質及び／又は賦形剤と、請求項1から22のいずれか1項に記載のインスリンアナログとを混合することを含む、請求項23に記載の製薬用組成物の製造方法。

【誤訳訂正2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0012

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0012】

以下は、他の箇所でさらに記載される実施態様の非限定的例挙である：

実施態様1．親インスリンに対して少なくとも2の疎水性アミノ酸が親水性アミノ酸で置換されており、該置換が、親インスリンの2以上のプロテアーゼ切断部位の内部又はこれに近接して存在しているインスリンアナログであって、場合によっては一又は複数の付加的な変異をさらに含むインスリンアナログ。

実施態様2．親インスリンに対して増加した溶解度が得られる実施態様1のインスリンアナログ。

実施態様3．インスリンアナログのA鎖が少なくとも一の変異を含み、インスリンアナログのB鎖が親インスリンに対して少なくとも一の変異を含む実施態様1-2のいずれか一のインスリンアナログ。

実施態様4．インスリンアナログが、第1の修飾インスリンアナログのプロテアーゼ部位に、少なくとも一のアミノ酸置換をさらに有し、該少なくとも一のアミノ酸置換が、少なくとも一の疎水性アミノ酸が少なくとも一の親水性アミノ酸で置換されているものである実施態様1-3のいずれか一のインスリンアナログ。