

【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 A 1 3 - 1 4、A 1 4 - 1 5 及び A 1 9 - 2 0 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 B 2 - 3、B 6 - 7、B 9 - 1 0、B 1 0 - 1 1、B 1 3 - 1 4、B 1 4 - 1 5、B 1 6 - 1 7、B 2 2 - 2 3、B 2 4 - 2 5 及び B 2 5 - 2 6 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ンアナログであって、一又は複数の付加的な変異をさらに含んでもよいインスリンアナログ。

【請求項 2】

該 A 鎖の少なくとも 1 の変異が A 1 3 - 1 4 及び A 1 4 - 1 5 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 B 9 - 1 0、B 1 0 - 1 1、B 1 3 - 1 4、B 1 4 - 1 5、B 2 4 - 2 5 及び B 2 5 - 2 6 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 に記載のインスリンアナログ。

【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 に記載のインスリンアナログ。

【請求項 4】

親インスリンに対して増加した溶解度を得られる請求項 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】

A 1 2 位のアミノ酸が G l u 又は A s p であり、及び / 又は A 1 3 位のアミノ酸が H i s、A s n、G l u 又は A s p であり、及び / 又は A 1 4 位のアミノ酸が A s n、G l n、G l u、A r g、A s p、G l y 又は H i s であり、及び / 又は A 1 5 位のアミノ酸が G l u 又は A s p であり；

B 2 4 位のアミノ酸が H i s であり、及び / 又は B 2 5 位のアミノ酸が H i s であり、及び / 又は B 2 6 位のアミノ酸が H i s、G l y、A s p 又は T h r であり、及び / 又は B 2 7 位のアミノ酸が H i s、G l u、L y s、G l y 又は A r g であり、及び / 又は B 2 8 位のアミノ酸が H i s、G l y 又は A s p 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】

A 1 4 位のアミノ酸が G l u、A s p 又は H i s であり、B 2 5 位のアミノ酸が H i s 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】

A 1 4 位のアミノ酸が G l u、A s p 又は H i s であり、B 2 5 位のアミノ酸が H i s であり、B 3 0 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】

A 1 4 位のアミノ酸が G l u、A s p 又は H i s であり、B 2 5 位のアミノ酸が H i s 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 d e s B 3 0 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】

A 1 4 が G l u 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：

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

式(1)(配列番号 1)

の A 鎖アミノ酸配列、及び次の式 2：

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

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 G l y であり；

Xaa_{A(-1)} は存在しないか又は P r o であり；

Xaa_{A0} は存在しないか又は P r o であり；

Xaa_{A8} は独立して、T h r 及び H i s から選択され；

Xaa_{A12} は独立して、S e r、A s p 及び G l u から選択され；

Xaa_{A13} は独立して、L e u、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 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鎖アミノ酸配列及びB鎖アミノ酸配列が、A鎖の7位にあるシステインとB
 鎖の7位にあるシステインとの間、及びA鎖の20位にあるシステインとB鎖の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鎖の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鎖アミノ酸配列の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鎖アミノ酸配列のC末端に結合して、単鎖インスリン分子を形成してよく、
 場合によってはB鎖の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<sub>B 2
 9</sub>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12】

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13】

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 1 0 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、エラスターゼ、カルボキシペプチダーゼ、カテプシン 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、エラスターゼ、カルボキシペプチダーゼ、カテプシン 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む製薬用組成物。

【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列举である：

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のいずれかのインスリンアナログ。