

【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27年2月5日(2015.2.5)

【公開番号】特開2014-129355(P2014-129355A)

【公開日】平成26年7月10日(2014.7.10)

【年通号数】公開・登録公報2014-037

【出願番号】特願2014-11829(P2014-11829)

【国際特許分類】

C 0 7 K	14/62	(2006.01)
C 1 2 N	15/09	(2006.01)
A 6 1 K	38/28	(2006.01)
A 6 1 P	3/04	(2006.01)
A 6 1 P	3/06	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)

【F I】

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

【手続補正書】

【提出日】平成26年12月12日(2014.12.12)

【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】

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、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、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ンアナログ。

【請求項2】

親タンパク質に対して、増加した溶解性の得られた請求項1に記載のインスリンアナログ。

【請求項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んでいる請求項1又は2に記載のインスリンアナログ。

【請求項4】

インスリンアナログが、最初に修飾されたインスリンアナログのプロテアーゼ部位において少なくとも一つのアミノ酸置換をさらに含み、前記少なくとも一つのアミノ酸置換が少なくとも一つの疎水性アミノ酸が少なくとも一つの親水性アミノ酸により置換されているものである、請求項1から3の何れか一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；及び
- ・ 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 の何れか一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 5 の何れか一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 6 の何れか一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 6 の何れか一項に記載のインスリンアナログ。

## 【請求項 9】

一又は複数の付加的な変異が、 A ( - 3 ) G l y 、 A ( - 2 ) G l y 、 A ( - 1 ) P r o 、 A ( 0 ) P r o 、 A 8 H i s 、 A 1 8 G l n 、 A 1 8 G l n 、 A 2 1 G l n 、 A 2 1 G l y 、 B ( - 3 ) G l y 、 B ( - 2 ) G l y 、 B ( - 1 ) P r o 、 B ( 0 ) P r o 、 B 1 G l u 、 B 1 G l n 、 r o 、 B 1 G l u 、 B 1 G l n 、 B 3 G l n 、 B 1 0 P r o 、 B 1 4 T h r 、 B 1 6 G l u 、 B 1 7 S e r 、 B 2 6 A s p 、 D e s B 2 6 、 D e s B 2 7 、 B 2 7 G l u 、 B 2 7 G l u 、 B 2 8 A s p 、 d e s B 2 8 、 d e s B 2 9 、 d e s B 3 0 、 B 3 1 L e u 、 B 3 2 G l u からなる群から選択される請求項 1 から 6 の何れか一項に記載のインスリンアナログ。

## 【請求項 10】

付加的な変異が d e s B 3 0 である請求項 1 から 6 又は 9 の何れか一項に記載のインスリンアナログ。

## 【請求項 11】

A 1 4 が G l u である請求項 1 から 1 0 の何れか一項に記載のインスリンアナログ。

## 【請求項 12】

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 から 1 1 の何れか一項に記載のインスリンアナログ。

## 【請求項 13】

親タンパク質に対して、2 以上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 1 2 の何れか一項に記載のインスリンアナログ。

## 【請求項 14】

親インスリンが、  
ヒトイインスリン；  
・ B 2 8 位のアミノ酸残基が P r o 、 A s p 、 L y s 、 L e u 、 V a l 又は A l a であり、B 2 9 位のアミノ酸残基が L y s 又は P r o であり、場合によっては B 3 0 位のアミノ酸残基が欠失しているヒトイインスリンのインスリンアナログ；  
・ d e s ( B 2 6 - B 3 0 ) ヒトイインスリン、 d e s ( B 2 7 - B 3 0 ) ヒトイインスリン、 d e s ( B 2 8 - B 3 0 ) ヒトイインスリン、 d e s ( B 2 9 - B 3 0 ) ヒトイインスリン、 d e s ( B

27)ヒトインスリン、又はdes(B30)ヒトインスリン；

・B3位のアミノ酸残基がLysであり、B29位のアミノ酸残基がGlu又はAspであるヒトインスリンのインスリンアナログ；

・A21位のアミノ酸残基がGlyであり、2つのArg残基でC末端がさらに伸長しているヒトインスリンのインスリンアナログ；

・B30位のアミノ酸残基がスレオニンメチルエステルで置換されているインスリン誘導体；

・des(B30)ヒトインスリンのB29位にあるリジンのN位にテトラデカノイル鎖が結合したインスリン誘導体；

からなる群から選択される請求項1から13の何れか一項に記載のインスリンアナログ。

【請求項15】

—又は複数の付加的な変異が、インスリンの化学的安定性を高めるように選択される請求項1から6、9又は11から14の何れか一項に記載のインスリンアナログ。

【請求項16】

—又は複数の付加的な変異が、A18Gln、A21Gln、A21Gly及びB3Glnからなる群から選択される請求項15に記載のインスリンアナログ。

【請求項17】

式1：

Xaa<sub>A(-2)</sub>-Xaa<sub>A(-1)</sub>-Xaa<sub>A0</sub>-Gly-Ile-Val-Glu-Gln-Cys-Cys-Xaa<sub>A8</sub>-Ser-Ile-Cys-Xaa<sub>A12</sub>-Xaa<sub>A13</sub>-Xaa<sub>A14</sub>-Xaa<sub>A15</sub>-Leu-Glu-Xaa<sub>A18</sub>-Tyr-Cys-Xaa<sub>A21</sub>-Xaa<sub>A22</sub>

式(1)(配列番号1)

のA鎖アミノ酸配列、及び次の式2：

Xaa<sub>B(-2)</sub>-Xaa<sub>B(-1)</sub>-Xaa<sub>B0</sub>-Xaa<sub>B1</sub>-Xaa<sub>B2</sub>-Xaa<sub>B3</sub>-Xaa<sub>B4</sub>-His-Leu-Cys-Gly-Ser-Xaa<sub>B10</sub>-Leu-Val-Glu-Ala-Leu-Xaa<sub>B16</sub>-Leu-Val-Cys-Gly-Glu-Arg-Gly-Xaa<sub>B24</sub>-Xaa<sub>B25</sub>-Xaa<sub>B26</sub>-Xaa<sub>B27</sub>-Xaa<sub>B28</sub>-Xaa<sub>B29</sub>-Xaa<sub>B30</sub>-Xaa<sub>B31</sub>-Xaa<sub>B32</sub>

式(2)(配列番号2)

のB鎖アミノ酸配列を含み、上記式中、

Xaa<sub>A(-2)</sub>は存在しないか又はGlyであり；

Xaa<sub>A(-1)</sub>は存在しないか又はProであり；

Xaa<sub>A0</sub>は存在しないか又はProであり；

Xaa<sub>A8</sub>は独立して、Thr及びHisから選択され；

Xaa<sub>A12</sub>は独立して、Ser、Asp及びGluから選択され；

Xaa<sub>A13</sub>は独立して、Leu、Thr、Asn、Asp、Gln、His、Lys、Gly、Arg、Pro、Ser及びGluから選択され；

Xaa<sub>A14</sub>は独立して、Tyr、Thr、Asn、Asp、Gln、His、Lys、Gly、Arg、Pro、Ser及びGluから選択され；

Xaa<sub>A15</sub>は独立して、Gln、Asp及びGluから選択され；

Xaa<sub>A18</sub>は独立して、Asn、Lys及びGlnから選択され；

Xaa<sub>A21</sub>は独立して、Asn及びGlnから選択され；

Xaa<sub>A22</sub>は存在しないか又はLysであり；

Xaa<sub>B(-2)</sub>は存在しないか又はGlyであり；

Xaa<sub>B(-1)</sub>は存在しないか又はProであり；

Xaa<sub>B0</sub>は存在しないか又はProであり；

Xaa<sub>B1</sub>は存在しないか、又は独立してPhe及びGluから選択され；

Xaa<sub>B2</sub>は存在しないか又はValであり；

Xaa<sub>B3</sub>は存在しないか、又は独立してAsn及びGlnから選択され；

$X_{aaB_4}$  は独立して、 $Gln$  及び  $Glut$  から選択され；

$X_{aaB_{10}}$  は独立して、 $His$ 、 $Asp$ 、 $Pro$  及び  $Glut$  から選択され；

$X_{aaB_{16}}$  は独立して、 $Tyr$ 、 $Asp$ 、 $Gln$ 、 $His$ 、 $Arg$  及び  $Glut$  から選択され；

$X_{aaB_{24}}$  は独立して、 $Phe$  及び  $His$  から選択され；

$X_{aaB_{25}}$  は独立して、 $Phe$  及び  $His$  から選択され；

$X_{aaB_{26}}$  は存在しないか、又は独立して  $Tyr$ 、 $His$ 、 $Thr$ 、 $Gly$  及び  $Asp$  から選択され；

$X_{aaB_{27}}$  は存在しないか、又は独立して  $Thr$ 、 $Asn$ 、 $Asp$ 、 $Gln$ 、 $His$ 、 $Lys$ 、 $Gly$ 、 $Arg$ 、 $Pro$ 、 $Ser$  及び  $Glut$  から選択され；

$X_{aaB_{28}}$  は存在しないか、又は独立して  $Pro$ 、 $His$ 、 $Gly$  及び  $Asp$  から選択され；

$X_{aaB_{29}}$  は存在しないか、又は独立して  $Lys$  及び  $Gln$  から選択され；

$X_{aaB_{30}}$  は存在しないか又は  $Thr$  であり；

$X_{aaB_{31}}$  は存在しないか又は  $Leu$  であり；

$X_{aaB_{32}}$  は存在しないか又は  $Glut$  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；

$X_{aaA_8}$  が  $Thr$  で、 $X_{aaA_{12}}$  が  $Ser$  で、 $X_{aaA_{13}}$  が  $Leu$  で、 $X_{aaA_{14}}$  が  $Tyr$  であるならば、 $X_{aaA_{15}}$  は  $Glut$  又は  $Asp$  であり；及び

$X_{aaB_{24}}$  が  $Phe$  で、 $X_{aaB_{25}}$  が  $Phe$  で、 $X_{aaB_{26}}$  が  $Tyr$  で、 $X_{aaB_{27}}$  が  $Thr$  で、 $X_{aaB_{28}}$  が  $Pro$  であるならば、 $X_{aaB_{29}}$  は  $Gln$  である、請求項1から4又は12から14の何れか一項に記載のインスリンアナログ。

#### 【請求項18】

次の式3：

$Gly - Ile - Val - Glu - Gln - Cys - Cys - X_{aaA_8} - Ser - Ile - Cys - X_{aaA_{12}} - X_{aaA_{13}} - X_{aaA_{14}} - X_{aaA_{15}} - Leu - Glu - X_{aaA_{18}} - Tyr - Cys - X_{aaA_{21}}$

式(3)(配列番号3)

のA鎖アミノ酸配列、及び次の式(4)：

$X_{aaB_1} - Val - X_{aaB_3} - X_{aaB_4} - His - Leu - Cys - Gly - Ser - X_{aaB_{10}} - Leu - Val - Glu - Ala - Leu - X_{aaB_{16}} - Leu - Val - Cys - Gly - Glu - Arg - Gly - X_{aaB_{24}} - His - X_{aaB_{26}} - X_{aaB_{27}} - X_{aaB_{28}} - X_{aaB_{29}} - X_{aaB_{30}}$

式(4)(配列番号4)

のB鎖アミノ酸配列を含み、上記式中、

$X_{aaA_8}$  は独立して、 $Thr$  及び  $His$  から選択され；

$X_{aaA_{12}}$  は独立して、 $Ser$ 、 $Asp$  及び  $Glut$  から選択され；

$X_{aaA_{13}}$  は独立して、 $Leu$ 、 $Thr$ 、 $Asn$ 、 $Asp$ 、 $Gln$ 、 $His$ 、 $Lys$ 、 $Gly$ 、 $Arg$ 、 $Pro$ 、 $Ser$  及び  $Glut$  から選択され；

$X_{aaA_{14}}$  は独立して、 $Thr$ 、 $Asn$ 、 $Asp$ 、 $Gln$ 、 $His$ 、 $Lys$ 、 $Gly$ 、 $Arg$ 、 $Pro$ 、 $Ser$  及び  $Glut$  から選択され；

$X_{aaA_{15}}$  は独立して、 $Gln$ 、 $Asp$  及び  $Glut$  から選択され；

$X_{aaA_{18}}$  は独立して、 $Asn$ 、 $Lys$  及び  $Gln$  から選択され；

$X_{aa_{A21}}$  は独立して、 $Asn$  及び  $Gln$  から選択され；  
 $X_{aa_{B1}}$  は独立して、 $Phe$  及び  $Glu$  から選択され；  
 $X_{aa_{B3}}$  は独立して、 $Asn$  及び  $Gln$  から選択され；  
 $X_{aa_{B4}}$  は独立して、 $Gln$  及び  $Glu$  から選択され；  
 $X_{aa_{B10}}$  は独立して、 $His$ 、 $Asp$ 、 $Pro$  及び  $Glu$  から選択され；  
 $X_{aa_{B16}}$  は独立して、 $Tyr$ 、 $Asp$ 、 $Gln$ 、 $His$ 、 $Arg$  及び  $Glu$  から選択され；  
 $X_{aa_{B24}}$  は独立して、 $Phe$  及び  $His$  から選択され；  
 $X_{aa_{B26}}$  は存在しないか、又は独立して  $Tyr$ 、 $His$ 、 $Thr$ 、 $Gly$  及び  $Asp$  から選択され；  
 $X_{aa_{B27}}$  は存在しないか、又は独立して  $Thr$ 、 $Asn$ 、 $Asp$ 、 $Gln$ 、 $His$ 、 $Lys$ 、 $Gly$ 、 $Arg$ 、 $Pro$ 、 $Ser$  及び  $Glu$  から選択され；  
 $X_{aa_{B28}}$  は存在しないか、又は独立して  $Pro$ 、 $His$ 、 $Gly$  及び  $Asp$  から選択され；  
 $X_{aa_{B29}}$  は存在しないか、又は独立して  $Lys$  及び  $Gln$  から選択され；  
 $X_{aa_{B30}}$  は存在しないか又は  $Thr$  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いる、請求項 1 から 4 又は 12 から 14 の何れか一項に記載のインスリンアナログ。

【請求項 19】

$X_{aa_{A8}}$  は独立して、 $Thr$  及び  $His$  から選択され；  
 $X_{aa_{A12}}$  は独立して、 $Ser$  及び  $Glu$  から選択され；  
 $X_{aa_{A13}}$  は独立して、 $Leu$ 、 $Thr$ 、 $Asn$ 、 $Asp$ 、 $Gln$ 、 $His$ 、 $Lys$ 、 $Gly$ 、 $Arg$ 、 $Pro$ 、 $Ser$  及び  $Glu$  から選択され；  
 $X_{aa_{A14}}$  は独立して、 $Asp$ 、 $His$  及び  $Glu$  から選択され；  
 $X_{aa_{A15}}$  は独立して、 $Gln$  及び  $Glu$  から選択され；  
 $X_{aa_{A18}}$  は独立して、 $Asn$ 、 $Lys$  及び  $Gln$  から選択され；  
 $X_{aa_{A21}}$  は独立して、 $Asn$  及び  $Gln$  から選択され；  
 $X_{aa_{B1}}$  は独立して、 $Phe$  及び  $Glu$  から選択され；  
 $X_{aa_{B3}}$  は独立して、 $Asn$  及び  $Gln$  から選択され；  
 $X_{aa_{B4}}$  は独立して、 $Gln$  及び  $Glu$  から選択され；  
 $X_{aa_{B10}}$  は独立して、 $His$ 、 $Asp$ 、 $Pro$  及び  $Glu$  から選択され；  
 $X_{aa_{B16}}$  は独立して、 $Tyr$ 、 $Asp$ 、 $Gln$ 、 $His$ 、 $Arg$  及び  $Glu$  から選択され；  
 $X_{aa_{B24}}$  は独立して、 $Phe$  及び  $His$  から選択され；  
 $X_{aa_{B26}}$  は独立して、 $Tyr$ 、 $Thr$ 、 $Gly$  及び  $Asp$  から選択され；  
 $X_{aa_{B27}}$  は独立して、 $Thr$ 、 $Asn$ 、 $Asp$ 、 $Gln$ 、 $His$ 、 $Lys$ 、 $Gly$ 、 $Arg$  及び  $Glu$  から選択され；  
 $X_{aa_{B28}}$  は独立して、 $Pro$ 、 $Gly$  及び  $Asp$  から選択され；  
 $X_{aa_{B29}}$  は独立して、 $Lys$  及び  $Gln$  から選択され；  
 $X_{aa_{B30}}$  存在しないか又は  $Thr$  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いる、請求項 18 に記載のインスリンアナログ。

## 【請求項 20】

B鎖のC末端が、3-15のアミノ酸又は3-7のアミノ酸で、A鎖のN末端に結合し、単鎖インスリン分子を形成しており、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いる請求項1から16の何れか一項に記載のインスリンアナログ。

## 【請求項 21】

A 1 4 E、B 2 5 H、d e s B 3 0 ヒトインスリン；  
A 1 4 H、B 2 5 H、d e s B 3 0 ヒトインスリン；  
A 1 4 E、B 1 E、B 2 5 H、d e s B 3 0 ヒトインスリン；  
A 1 4 E、B 1 6 E、B 2 5 H、d e s B 3 0 ヒトインスリン；  
A 1 4 E、B 2 5 H、B 2 8 D、d e s B 3 0 ヒトインスリン；  
A 1 4 E、B 2 5 H、B 2 7 E、d e s B 3 0 ヒトインスリン；  
A 1 4 E、B 1 E、B 2 5 H、B 2 7 E、d e s B 3 0 ヒトインスリン；  
A 1 4 E、B 1 E、B 1 6 E、B 2 5 H、B 2 7 E、d e s B 3 0 ヒトインスリン；  
A 8 H、A 1 4 E、B 2 5 H、d e s B 3 0 ヒトインスリン；  
A 8 H、A 1 4 E、B 2 5 H、B 2 7 E、d e s B 3 0 ヒトインスリン；  
A 8 H、A 1 4 E、B 1 E、B 2 5 H、B 2 7 E、d e s B 3 0 ヒトインスリン；  
A 8 H、A 1 4 E、B 1 E、B 1 6 E、B 2 5 H、B 2 7 E、d e s B 3 0 ヒトインスリン；  
A 8 H、A 1 4 E、B 1 6 E、B 2 5 H、d e s B 3 0 ヒトインスリン；  
A 1 4 E、B 2 5 H、B 2 6 D、d e s B 3 0 ヒトインスリン；  
A 1 4 E、B 1 E、B 2 7 E、d e s B 3 0 ヒトインスリン；  
A 1 4 E、B 2 7 E、d e s B 3 0 ヒトインスリン；  
A 1 4 E、B 2 8 D、d e s B 3 0 ヒトインスリン；  
A 1 4 D、B 2 5 H、d e s B 3 0 ヒトインスリン；  
A ( - 1 ) P、A ( 0 ) P、A 1 4 E、B 2 5 H、d e s B 3 0 ヒトインスリン；  
A 1 4 E、B ( - 1 ) P、B ( 0 ) P、B 2 5 H、d e s B 3 0 ヒトインスリン；  
A ( - 1 ) P、A ( 0 ) P、A 1 4 E、B ( - 1 ) P、B ( 0 ) P、B 2 5 H、d e s B 3 0 ヒトインスリン；  
A 1 4 E、B 2 5 H、B 3 0 T、B 3 1 L、B 3 2 E ヒトインスリン；  
A 1 4 E、B 2 5 H ヒトインスリン；  
A 1 4 E、B 1 6 H、B 2 5 H、d e s B 3 0 ヒトインスリン；  
A 1 4 E、B 1 0 P、B 2 5 H、d e s B 3 0 ヒトインスリン；  
A 1 4 E、B 1 0 E、B 2 5 H、d e s B 3 0 ヒトインスリン；  
A 1 4 E、B 4 E、B 2 5 H、d e s B 3 0 ヒトインスリン；  
A 1 4 H、B 1 6 H、B 2 5 H、d e s B 3 0 ヒトインスリン；  
A 1 4 H、B 1 0 E、B 2 5 H、d e s B 3 0 ヒトインスリン；  
A 1 4 E、B 2 5 H、d e s B 2 7、d e s B 2 8、d e s B 2 9、d e s B 3 0 ヒトインスリン；  
A 1 3 H、A 1 4 E、B 1 0 E、B 2 5 H、d e s B 3 0 ヒトインスリン；  
A 1 3 H、A 1 4 E、B 2 5 H、d e s B 3 0 ヒトインスリン；  
A 1 4 E、A 1 8 Q、B 3 Q、B 2 5 H、d e s B 3 0 ヒトインスリン；  
A 1 4 E、B 2 4 H、B 2 5 H、d e s B 3 0 ヒトインスリン；  
A 8 H、A 1 4 E、B 1 0 D、B 2 5 H、B 2 6 G、d e s B 2 7、d e s B 2 8、d e s B 2 9、d e s B 3 0 ヒトインスリン；  
A 8 H、A 1 4 E、B 1 0 D、B 2 5 H - アミド、d e s B 2 6、d e s B 2 7、d e s B 2 8、d e s B 2 9、d e s B 3 0 ヒトインスリン；  
A 1 4 E、B 2 5 H、d e s B 2 6、d e s B 2 7、d e s B 2 8、d e s B 2 9、d e s B 3 0 ヒトインスリン；  
A 1 4 E、B 2 5 H、B 2 6 G、d e s B 2 7、d e s B 2 8、d e s B 2 9、d e s B



A 1 4 E、B 2 5 H、d e s B 2 7、d e s B 3 0 ヒトイ ns リン；  
A 1 4 E、B 2 5 H、B 2 6 D、B 2 7 E、d e s B 3 0 ヒトイ ns リン；  
E E A E A E A P K - B ( 1 - 2 9 ) - B 2 5 H - A A K - A ( 1 - 2 1 ) - A 1 4 E ヒ  
トイ ns リン；  
E E A E P K - B ( 1 - 2 9 ) - B 2 5 H - D G K - A ( 1 - 2 1 ) - A 1 4 E ヒトイ  
ns リン；  
B ( 1 - 2 9 ) - B 2 5 H - A A K - A ( 1 - 2 1 ) - A 1 4 E ヒトイ ns リン；  
B ( 1 - 2 9 ) - B 1 E、B 2 5 H - A A K - A ( 1 - 2 1 ) - A 1 4 E ヒトイ ns リン  
；  
B ( 1 - 2 9 ) - B 2 5 H、B 2 7 E - A A K - A ( 1 - 2 1 ) - A 8 H、A 1 4 E ヒ  
トイ ns リン；  
B ( 1 - 2 9 ) - B 1 E、B 2 5 H、B 2 7 E - A A K - A ( 1 - 2 1 ) . A 8 H、A 1  
4 E ヒトイ ns リン；  
E E A E A E A P K - B ( 1 - 2 9 ) - B 1 6 E、B 2 5 H - A A K - A ( 1 - 2 1 ) -  
A 8 H . A 1 4 E ヒトイ ns リン；  
B ( 1 - 2 9 ) - B 2 5 H、B 2 9 Q - T G L G G G Q - A ( 1 - 2 1 ) - A 1 4 E ヒ  
トイ ns リン；  
B ( 1 - 2 9 ) - B 2 5 H、B 2 9 Q - T G L G G G Q - A ( 1 - 2 1 ) - A 8 H、A 1  
4 E ヒトイ ns リン；  
A 1 4 E、B 2 5 H、B 2 7 R、d e s B 3 0 ヒトイ ns リン；  
A 1 4 E、B 2 5 H、B 2 7 N、d e s B 3 0 ヒトイ ns リン；  
A 1 4 E、B 2 5 H、B 2 7 D、d e s B 3 0 ヒトイ ns リン；  
A 1 4 E、B 2 5 H、B 2 7 Q、d e s B 3 0 ヒトイ ns リン；  
A 1 4 E、B 2 5 H、B 2 7 E、d e s B 3 0 ヒトイ ns リン；  
A 1 4 E、B 2 5 H、B 2 7 G、d e s B 3 0 ヒトイ ns リン；  
A 1 4 E、B 2 5 H、B 2 7 H、d e s B 3 0 ヒトイ ns リン；  
A 1 4 E、B 2 5 H、B 2 7 K、d e s B 3 0 ヒトイ ns リン；  
A 1 4 E、B 2 5 H、B 2 7 P、d e s B 3 0 ヒトイ ns リン；  
A 1 4 E、B 2 5 H、B 2 7 S、d e s B 3 0 ヒトイ ns リン；  
A 1 4 E、B 2 5 H、B 2 7 T、d e s B 3 0 ヒトイ ns リン；  
A 1 3 R、A 1 4 E、B 2 5 H、d e s B 3 0 ヒトイ ns リン；  
A 1 3 N、A 1 4 E、B 2 5 H、d e s B 3 0 ヒトイ ns リン；  
A 1 3 D、A 1 4 E、B 2 5 H、d e s B 3 0 ヒトイ ns リン；  
A 1 3 Q、A 1 4 E、B 2 5 H、d e s B 3 0 ヒトイ ns リン；  
A 1 3 E、A 1 4 E、B 2 5 H、d e s B 3 0 ヒトイ ns リン；  
A 1 3 G、A 1 4 E、B 2 5 H、d e s B 3 0 ヒトイ ns リン；  
A 1 3 H、A 1 4 E、B 2 5 H、d e s B 3 0 ヒトイ ns リン；  
A 1 3 K、A 1 4 E、B 2 5 H、d e s B 3 0 ヒトイ ns リン；  
A 1 3 P、A 1 4 E、B 2 5 H、d e s B 3 0 ヒトイ ns リン；  
A 1 3 S、A 1 4 E、B 2 5 H、d e s B 3 0 ヒトイ ns リン；  
A 1 3 T、A 1 4 E、B 2 5 H、d e s B 3 0 ヒトイ ns リン；  
A 1 4 E、B 1 6 R、B 2 5 H、d e s B 3 0 ヒトイ ns リン；  
A 1 4 E、B 1 6 D、B 2 5 H、d e s B 3 0 ヒトイ ns リン；  
A 1 4 E、B 1 6 Q、B 2 5 H、d e s B 3 0 ヒトイ ns リン；  
A 1 4 E、B 1 6 E、B 2 5 H、d e s B 3 0 ヒトイ ns リン；  
A 1 4 E、B 1 6 H、B 2 5 H、d e s B 3 0 ヒトイ ns リン；  
A 1 4 R、B 2 5 H、d e s B 3 0 ヒトイ ns リン；  
A 1 4 N、B 2 5 H、d e s B 3 0 ヒトイ ns リン；

A 1 4 D、B 2 5 H、d e s B 3 0 ヒトイ nsリン；  
A 1 4 Q、B 2 5 H、d e s B 3 0 ヒトイ nsリン；  
A 1 4 E、B 2 5 H、d e s B 3 0 ヒトイ nsリン；  
A 1 4 G、B 2 5 H、d e s B 3 0 ヒトイ nsリン；  
A 1 4 H、B 2 5 H、d e s B 3 0 ヒトイ nsリン；  
A 8 H、B 1 0 D、B 2 5 H ヒトイ nsリン； および  
A 8 H、A 1 4 E、B 1 0 E、B 2 5 H、d e s B 3 0 ヒトイ nsリン  
からなる群から選択される、請求項 1 から 2 0 の何れか一項に記載のインスリンアナログ  
。

【請求項 2 2】

請求項 1 から 2 1 の何れか一項に記載の生物活性量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 3】

請求項 1 から 2 1 の何れか一項に記載の 2 以上のインスリンアナログを含有し、各アナログが、他の変異体の少なくとも一つに存在しない少なくとも一の変異を有することによって定められた製薬用組成物。

【請求項 2 4】

製薬的に許容可能な担体及び／又は賦形剤と、場合によってはアジュバントをさらに含有する請求項 2 2 又は 2 3 に記載の製薬用組成物。

【請求項 2 5】

請求項 1 から 2 1 の何れか一項に記載のインスリンアナログ、又は請求項 2 2 から 2 4 の何れか一項に記載の製薬用組成物を患者に投与することを含む患者における真性糖尿病を治療する方法。

【請求項 2 6】

請求項 1 から 2 1 の何れか一項に記載のインスリンアナログ、又は請求項 2 2 から 2 4 の何れか一項に記載の製薬用組成物の治療的活性量を、かかる治療を必要とする患者に投与することを含む、哺乳動物の血糖値を低下させる方法。

【請求項 2 7】

経口投与である請求項 2 5 又は 2 6 の方法。

【請求項 2 8】

非経口投与である請求項 2 5 又は 2 6 の方法。

【請求項 2 9】

気管内投与である請求項 2 5 又は 2 6 の方法。

【請求項 3 0】

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される請求項 1 から 2 1 の何れか一項に記載のインスリンアナログ。

【請求項 3 1】

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される請求項 1 から 2 1 の何れか一項に記載のインスリンアナログ。

【請求項 3 2】

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いて医薬として使用される請求項 1 から 2 1 の何れか一項に記載のインスリンアナログ。

【請求項 3 3】

請求項 1 から 2 1 の何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配列、その誘導体、その部分配列、その変性配列、又はストリンジェントな条件下でそれにハイブリダイズする配列。

【請求項 3 4】

請求項 1 から 2 1 の何れか一項に記載のインスリンアナログの前駆体をコードする核酸

配列、その誘導体、その部分配列、その変性配列、又はストリンジェントな条件下でそれにハイブリダイズする配列。

【請求項 3 5】

請求項 3 3 又は 3 4 の核酸配列を含む発現ベクター。

【請求項 3 6】

請求項 3 5 の発現ベクターを含む宿主細胞。

【請求項 3 7】

請求項 3 6 の宿主細胞を培養する工程を含む、インスリンアナログの製造方法。

【請求項 3 8】

アミノ酸の置換を、部位特異的突然変異誘発により実施する請求項 1 から 2 1 の何れか一項に記載のインスリンアナログの製造方法。

【請求項 3 9】

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 2 1 の何れか一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 2 2 から 2 4 の何れか一項に記載の製薬用組成物の製造方法。

【請求項 4 0】

請求項 3 9 の方法により得られうる製薬用組成物。