

【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26年7月10日(2014.7.10)

【公表番号】特表2013-530974(P2013-530974A)

【公表日】平成25年8月1日(2013.8.1)

【年通号数】公開・登録公報2013-041

【出願番号】特願2013-515874(P2013-515874)

【国際特許分類】

C 07 K 14/62 (2006.01)

A 61 K 38/28 (2006.01)

A 61 P 3/10 (2006.01)

【F I】

C 07 K 14/62 Z N A

A 61 K 37/26

A 61 P 3/10

【手続補正書】

【提出日】平成26年5月23日(2014.5.23)

【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】

2つ以上のシスティン置換およびインスリンに結合している側鎖を有するインスリン誘導体であって、ヒトイインスリンの3つのジスルフィド結合が保持されており、システィン置換の部位は、導入されたシスティン残基が、折り畳まれたインスリン誘導体の三次元構造内に位置し、ヒトイインスリンには存在しない1つまたは複数の追加のジスルフィド結合の形成を可能にするように選ばれる、インスリン誘導体。

【請求項2】

システィン置換の部位は、

(1)導入されたシスティン残基が、折り畳まれたインスリン誘導体の三次元構造内に位置し、ヒトイインスリンには存在しない1つまたは複数の追加のジスルフィド結合の形成を可能にし、

(2)前記ヒトイインスリン誘導体がヒトイインスリンに付随する所望の生物活性を保持するように選ばれる、請求項1に記載されるインスリン誘導体。

【請求項3】

システィン置換の部位は、

(1)導入されたシスティン残基が、折り畳まれたインスリン誘導体の三次元構造内に位置し、ヒトイインスリンには存在しない1つまたは複数の追加のジスルフィド結合の形成を可能にし、

(2)前記ヒトイインスリン誘導体が、ヒトイインスリンに付随する所望の生物活性を保持し、

(3)前記ヒトイインスリン誘導体が、ヒトイインスリンおよび/または親インスリンと比べて増加した物理的安定性を有する

ように選ばれる、請求項1または2に記載されるインスリン誘導体。

【請求項4】

システィン置換の部位は、

(1)導入されたシステイン残基が、折り畳まれたインスリン誘導体の三次元構造内に位置し、ヒトインスリンには存在しない1つまたは複数の追加のジスルフィド結合の形成を可能にし、

(2)前記ヒトインスリン誘導体が、ヒトインスリンに付随する所望の生物活性を保持し、

(3)前記ヒトインスリン誘導体が、タンパク質分解に対して安定化されるように選ばれる、請求項1から3のいずれか一項に記載されるインスリン誘導体。

【請求項5】

A鎖のA9、A10、A11およびA12からなる群から選択される位置における少なくとも1つのアミノ酸残基がシステインで置換されており、B鎖のB1、B2、B3、B4、B5およびB6からなる群から選択される位置における少なくとも1つのアミノ酸残基がシステインで置換されており、場合によりB30位のアミノ酸が欠失している、請求項1から4のいずれか一項に記載されるインスリン誘導体。

【請求項6】

A鎖のA10位におけるアミノ酸残基がシステインで置換されており、B鎖のB1、B2、B3およびB4からなる群から選択される位置におけるアミノ酸残基がシステインで置換されており、場合によりB30位のアミノ酸が欠失している、請求項1から5のいずれか一項に記載されるインスリン誘導体。

【請求項7】

A鎖のA10位におけるアミノ酸残基がシステインで置換されており、B鎖のB3およびB4からなる群から選択される位置におけるアミノ酸残基がシステインで置換されており、場合によりB30位のアミノ酸が欠失している、請求項1から6のいずれか一項に記載されるインスリン誘導体。

【請求項8】

A鎖のA10位におけるアミノ酸残基がシステインで置換されており、B鎖のB3位におけるアミノ酸残基がシステインで置換されており、場合によりB30位のアミノ酸が欠失している、請求項1から7のいずれか一項に記載されるインスリン誘導体。

【請求項9】

A鎖のA10位におけるアミノ酸残基がシステインで置換されており、B鎖のB4位におけるアミノ酸残基がシステインで置換されており、場合によりB30位のアミノ酸が欠失している、請求項1から8のいずれか一項に記載されるインスリン誘導体。

【請求項10】

A鎖のA21位におけるアミノ酸残基がシステインで置換されており、B鎖のB25およびB26からなる群から選択される位置におけるアミノ酸残基がシステインで置換されており、場合によりB30位のアミノ酸が欠失している、請求項1から9のいずれか一項に記載されるインスリン誘導体。

【請求項11】

A鎖のA10位におけるアミノ酸残基がシステインで置換されており、B鎖のB1、B2、B3およびB4からなる群から選択される位におけるアミノ酸残基がシステインで置換されており、場合によりB30位のアミノ酸が欠失しており、前記インスリン誘導体の排出半減期が、1つまたは複数の追加のジスルフィド結合のないインスリン誘導体と比べて延長されている、請求項1から10のいずれか一項に記載されるインスリン誘導体。

【請求項12】

A鎖のA10位におけるアミノ酸残基がシステインで置換されており、B鎖のB3およびB4からなる群から選択される位におけるアミノ酸残基がシステインで置換されており、場合によりB30位のアミノ酸が欠失しており、前記インスリン誘導体の排出半減期が、1つまたは複数の追加のジスルフィド結合のないインスリン誘導体と比べて延長されている、請求項1から11のいずれか一項に記載されるインスリン誘導体。

【請求項13】

A鎖のA10位におけるアミノ酸残基がシステインで置換されており、B鎖のB3位における

アミノ酸残基がシスティンで置換されており、場合によりB30位のアミノ酸が欠失しており、前記インスリン誘導体の排出半減期が、1つまたは複数の追加のジスルフィド結合のないインスリン誘導体と比べて延長されている、請求項1から12のいずれか一項に記載されるインスリン誘導体。

**【請求項14】**

A鎖のA10位におけるアミノ酸残基がシスティンで置換されており、B鎖のB4位におけるアミノ酸残基がシスティンで置換されており、場合によりB30位のアミノ酸が欠失しており、前記インスリン誘導体の排出半減期が、1つまたは複数の追加のジスルフィド結合のないインスリン誘導体と比べて延長されている、請求項1から13のいずれか一項に記載されるインスリン誘導体。

**【請求項15】**

A鎖のA21位におけるアミノ酸残基がシスティンで置換されており、B鎖のB25およびB26からなる群から選択される位におけるアミノ酸残基がシスティンで置換されており、場合によりB30位のアミノ酸が欠失しており、前記インスリン誘導体の排出半減期が、1つまたは複数の追加のジスルフィド結合のないインスリン誘導体と比べて延長されている、請求項1から14のいずれか一項に記載されるインスリン類似体。

**【請求項16】**

1つまたは複数の追加のジスルフィド結合がA鎖とB鎖の間で得られる、請求項1から15のいずれか一項に記載されるインスリン誘導体。

**【請求項17】**

少なくとも1つの追加のジスルフィド結合が、A鎖において2つのシスティンを接続している、またはB鎖において2つのシスティンを接続している、請求項1から16のいずれか一項に記載されるインスリン誘導体。

**【請求項18】**

インスリン受容体への受容体結合が、1つまたは複数の追加のジスルフィド結合のないインスリン誘導体の受容体結合の少なくとも1%である、請求項1から17のいずれか一項に記載されるインスリン誘導体。

**【請求項19】**

インスリン受容体への受容体結合が、1つまたは複数の追加のジスルフィド結合のないインスリン誘導体の受容体結合の少なくとも25%である、請求項1から18のいずれか一項に記載されるインスリン誘導体。

**【請求項20】**

インスリン受容体への受容体結合が、1つまたは複数の追加のジスルフィド結合のないインスリン誘導体の受容体結合の少なくとも50%である、請求項1から19のいずれか一項に記載されるインスリン誘導体。

**【請求項21】**

インスリン受容体への受容体結合が、1つまたは複数の追加のジスルフィド結合のないインスリン誘導体の受容体結合の少なくとも75%である、請求項1から20のいずれか一項に記載されるインスリン誘導体。

**【請求項22】**

インスリン受容体への受容体結合が、1つまたは複数の追加のジスルフィド結合のないインスリン誘導体の受容体結合の少なくとも90%である、請求項1から21のいずれか一項に記載されるインスリン誘導体。

**【請求項23】**

親インスリンと比べて改善された物理的安定性を有する、請求項1から22のいずれか一項に記載されるインスリン誘導体。

**【請求項24】**

1つまたは複数の追加のジスルフィド結合のないインスリン誘導体よりも遅延性プロファイルを有する、請求項1から23のいずれか一項に記載されるインスリン誘導体。

**【請求項25】**

1つまたは複数の追加のジスルフィド結合のないインスリン誘導体と比べて延長された排出半減期を有する、請求項1から24のいずれか一項に記載されるインスリン誘導体。

**【請求項 2 6】**

B30位のアミノ酸が欠失している、請求項1から25のいずれか一項に記載されるインスリン誘導体。

**【請求項 2 7】**

少なくとも1つの追加のジスルフィド結合が、A鎖において2つのシステインを接続している、またはB鎖においてシステインを接続している、請求項1から26のいずれか一項に記載されるインスリン誘導体。

**【請求項 2 8】**

2つのシステイン置換を有する、請求項1から27のいずれか一項に記載されるインスリン誘導体。

**【請求項 2 9】**

インスリンが、

A10C, A14E, B1C, B16H, B25H, desB30ヒトインスリン、  
A10C, A14E, B1C, B25H, desB30ヒトインスリン、  
A10C, A14E, B2C, B16H, B25H, desB30ヒトインスリン、  
A10C, A14E, B2C, B25A, desB30ヒトインスリン、  
A10C, A14E, B2C, B25H, desB30ヒトインスリン、  
A10C, A14E, B3C, B16H, B25H, desB30ヒトインスリン、  
A10C, A14E, B3C, B25H, desB27, desB30ヒトインスリン、  
A10C, A14E, B3C, B25H, desB30ヒトインスリン、  
A10C, A14E, B3C, desB27, desB30ヒトインスリン、  
A10C, A14E, B4C, B16H, B25H, desB30ヒトインスリン、  
A10C, A14E, B4C, B25A, desB30ヒトインスリン、  
A10C, A14E, B4C, B25H, B28E, desB30ヒトインスリン、  
A10C, A14E, B4C, B25H, desB27, desB30ヒトインスリン、  
A10C, A14E, B4C, B25H, desB30ヒトインスリン、  
A10C, A14E, B4C, B25N, B27E, desB30ヒトインスリン、  
A10C, A14E, B4C, B25N, desB27, desB30ヒトインスリン、  
A10C, A14E, desB1, B4C, B25H, desB30ヒトインスリン、  
A10C, A14H, B4C, B25H, desB30ヒトインスリン、  
A10C, B3C, B25H, desB27, desB30ヒトインスリン、  
A10C, B3C, B25H, desB30ヒトインスリン、  
A10C, B4C, B25H, desB27, desB30ヒトインスリン、  
A10C, B4C, B25H, desB30ヒトインスリン、  
A10C, A14E, B1C, B16H, B25H, desB30ヒトインスリン、  
A10C, A14E, B2C, B16H, B25H, desB30ヒトインスリン、  
A10C, A14E, B3C, B16H, B25H, desB30ヒトインスリン、  
A10C, A14E, B4C, B16H, B25H, desB30ヒトインスリン

からなる群から選択され、

側鎖がインスリンのN末端またはインスリン中のリジン残基のイプシロンアミノ基に結合している、請求項1から28のいずれか一項に記載されるインスリン誘導体。

**【請求項 3 0】**

インスリンが、

A10C, A14E, B1C, B16H, B25H, desB30ヒトインスリン、  
A10C, A14E, B1C, B25H, desB30ヒトインスリン、  
A10C, A14E, B2C, B16H, B25H, desB30ヒトインスリン、  
A10C, A14E, B2C, B25A, desB30ヒトインスリン、  
A10C, A14E, B2C, B25H, desB30ヒトインスリン、

A10C, A14E, B3C, B16H, B25H, desB30ヒトイ  
ンスリン、  
A10C, A14E, B3C, B25H, desB27, desB30ヒトイ  
ンスリン、  
A10C, A14E, B3C, B25H, desB30ヒトイ  
ンスリン、  
A10C, A14E, B3C, desB27, desB30ヒトイ  
ンスリン、  
A10C, A14E, B4C, B16H, B25H, desB30ヒトイ  
ンスリン、  
A10C, A14E, B4C, B25A, desB30ヒトイ  
ンスリン、  
A10C, A14E, B4C, B25H, B28E, desB30ヒトイ  
ンスリン、  
A10C, A14E, B4C, B25H, desB27, desB30ヒトイ  
ンスリン、  
A10C, A14E, B4C, B25H, desB30ヒトイ  
ンスリン、  
A10C, A14E, B4C, B25N, B27E, desB30ヒトイ  
ンスリン、  
A10C, A14E, B4C, B25N, desB27, desB30ヒトイ  
ンスリン、  
A10C, A14E, desB1, B4C, B25H, desB30ヒトイ  
ンスリン、  
A10C, A14H, B4C, B25H, desB30ヒトイ  
ンスリン、  
A10C, B3C, B25H, desB27, desB30ヒトイ  
ンスリン、  
A10C, B3C, B25H, desB30ヒトイ  
ンスリン、  
A10C, B4C, B25H, desB27, desB30ヒトイ  
ンスリン、  
A10C, B4C, B25H, desB30ヒトイ  
ンスリン、  
A10C, A14E, B1C, B16H, B25H, desB30ヒトイ  
ンスリン、  
A10C, A14E, B2C, B16H, B25H, desB30ヒトイ  
ンスリン、  
A10C, A14E, B3C, B16H, B25H, desB30ヒトイ  
ンスリン、  
A10C, A14E, B4C, B16H, B25H, desB30ヒトイ  
ンスリン

からなる群から選択され、

側鎖がインスリンのB鎖におけるリジン残基のイプシロンアミノ基に結合している、請求  
項1から29のいずれか一項に記載されるインスリン誘導体。

【請求項 3 1】

インスリンが、

A10C, A21G, B1G, B3C, B27E, desB30ヒトイ  
ンスリン、  
A10C, A21G, B1G, B3E, B4C, B27E, desB30ヒトイ  
ンスリン、  
A10C, A21G, B2C, B3E, B27E, B28K, desB29, desB30ヒトイ  
ンスリン、  
A10C, A21G, B2C, B3E, B28E, desB30ヒトイ  
ンスリン、  
A10C, A21G, B3C, B27E, B28K, desB29, desB30ヒトイ  
ンスリン、  
A10C, A21G, B3C, B28E, desB30ヒトイ  
ンスリン、  
A10C, A21G, B3E, B4C, B22E, B28E, desB30ヒトイ  
ンスリン、  
A10C, A21G, B3E, B4C, B27E, B28K, desB29, desB30ヒトイ  
ンスリン、  
A10C, A21G, B3E, B4C, B28E, desB30ヒトイ  
ンスリン、  
A10C, A21G, B3E, B4C, desB24, B28E, desB30ヒトイ  
ンスリン、  
A10C, A21G, B3K, B4C, B28E, desB30ヒトイ  
ンスリン、  
A10C, A21G, B3Q, B4C, B28D, desB30ヒトイ  
ンスリン、  
A10C, A21G, B3Q, B4C, B28E, desB30ヒトイ  
ンスリン、  
A10C, A21G, B4C, B28E, desB30ヒトイ  
ンスリン、  
A10C, A21G, B4C, desB30ヒトイ  
ンスリン、  
A10C, A21G, desB1, B2C, B3E, B27E, B28K, desB29, desB30ヒトイ  
ンスリン、  
A10C, A21G, desB1, B2C, B3E, B28E, desB30ヒトイ  
ンスリン、  
A10C, A21G, desB1, B3C, B27E, B28K, desB29, desB30ヒトイ  
ンスリン、  
A10C, A21G, desB1, B3C, B27E, desB30ヒトイ  
ンスリン、  
A10C, A21G, desB1, B3C, B28E, desB30ヒトイ  
ンスリン、  
A10C, A21G, desB1, B3E, B4C, B27E, B28K, desB29, desB30ヒトイ  
ンスリン、  
A10C, A21G, desB1, B3E, B4C, B28E, desB30ヒトイ  
ンスリン、  
A10C, A21G, desB1, B3Q, B4C, B28E, desB30ヒトイ  
ンスリン、  
A10C, A22K, B3C, desB27, desB30ヒトイ  
ンスリン、

A10C, B1C, B28D, desB30ヒトイ  
ンスリン、  
A10C, B2C, B28D, desB30ヒトイ  
ンスリン、  
A10C, B2C, B3A, desB30ヒトイ  
ンスリン、  
A10C, B2C, B3D, desB30ヒトイ  
ンスリン、  
A10C, B2C, B3E, desB30ヒトイ  
ンスリン、  
A10C, B2C, B3F, desB30ヒトイ  
ンスリン、  
A10C, B4C, B28Dヒトイ  
ンスリン、  
A10C, B4C, B28D, desB30ヒトイ  
ンスリン

からなる群から選択され、

側鎖がインスリンのN末端またはインスリン中のリジン残基のイブシロンアミノ基に結合  
している、請求項1から30のいずれか一項に記載されるインスリン誘導体。

**【請求項32】**

インスリンが、

A10C, A21G, B1G, B3C, B27E, desB30ヒトイ  
ンスリン、  
A10C, A21G, B1G, B3E, B4C, B27E, desB30ヒトイ  
ンスリン、  
A10C, A21G, B2C, B3E, B27E, B28K, desB29, desB30ヒトイ  
ンスリン、  
A10C, A21G, B2C, B3E, B28E, desB30ヒトイ  
ンスリン、  
A10C, A21G, B3C, B27E, B28K, desB29, desB30ヒトイ  
ンスリン、  
A10C, A21G, B3C, B28E, desB30ヒトイ  
ンスリン、  
A10C, A21G, B3E, B4C, B22E, B28E, desB30ヒトイ  
ンスリン、  
A10C, A21G, B3E, B4C, B27E, B28K, desB29, desB30ヒトイ  
ンスリン、  
A10C, A21G, B3E, B4C, B28E, desB30ヒトイ  
ンスリン、  
A10C, A21G, B3E, B4C, desB24, B28E, desB30ヒトイ  
ンスリン、  
A10C, A21G, B3K, B4C, B28E, desB30ヒトイ  
ンスリン、  
A10C, A21G, B3Q, B4C, B28D, desB30ヒトイ  
ンスリン、  
A10C, A21G, B3Q, B4C, B28E, desB30ヒトイ  
ンスリン、  
A10C, A21G, B4C, B28E, desB30ヒトイ  
ンスリン、  
A10C, A21G, B4C, desB30ヒトイ  
ンスリン、  
A10C, A21G, desB1, B2C, B3E, B27E, B28K, desB29, desB30ヒトイ  
ンスリン、  
A10C, A21G, desB1, B2C, B3E, B28E, desB30ヒトイ  
ンスリン、  
A10C, A21G, desB1, B3C, B27E, B28K, desB29, desB30ヒトイ  
ンスリン、  
A10C, A21G, desB1, B3C, B27E, desB30ヒトイ  
ンスリン、  
A10C, A21G, desB1, B3C, B28E, desB30ヒトイ  
ンスリン、  
A10C, A21G, desB1, B3E, B4C, B27E, B28K, desB29, desB30ヒトイ  
ンスリン、  
A10C, A21G, desB1, B3E, B4C, B28E, desB30ヒトイ  
ンスリン、  
A10C, A21G, desB1, B3Q, B4C, B28E, desB30ヒトイ  
ンスリン、  
A10C, A22K, B3C, desB27, desB30ヒトイ  
ンスリン、  
A10C, B1C, B28D, desB30ヒトイ  
ンスリン、  
A10C, B2C, B28D, desB30ヒトイ  
ンスリン、  
A10C, B2C, B3A, desB30ヒトイ  
ンスリン、  
A10C, B2C, B3D, desB30ヒトイ  
ンスリン、  
A10C, B2C, B3E, desB30ヒトイ  
ンスリン、  
A10C, B2C, B3F, desB30ヒトイ  
ンスリン、  
A10C, B4C, B28Dヒトイ  
ンスリン、  
A10C, B4C, B28D, desB30ヒトイ  
ンスリン

からなる群から選択され、

側鎖がインスリンのB鎖におけるリジン残基のイブシロンアミノ基に結合している、請求  
項1から31のいずれか1つに従ったインスリン誘導体。

**【請求項33】**

側鎖がインスリンのN末端またはインスリン中のリジン残基のイブシロンアミノ基に結

合している、請求項1から32のいずれか一項に記載されるインスリン誘導体。

【請求項34】

側鎖がインスリンのB鎖におけるリジン残基のイプシロンアミノ基に結合している、請求項1から33のいずれか一項に記載されるインスリン誘導体。

【請求項35】

側鎖が一般式: Acy-AA<sub>1n</sub>-AA<sub>2m</sub>-AA<sub>3p</sub>-のアシル部分である、可能な範囲で態様1から34のいずれか一項に記載されるインスリン誘導体。

【請求項36】

実施例中に述べられるインスリン誘導体からなる群から選択される、可能な範囲で態様1から35のいずれか一項に記載されるインスリン誘導体。

【請求項37】

インスリンを安定化するための方法であって、インスリンの2つ以上のアミノ酸をシステイン残基で置換することおよび前記インスリンに側鎖を結合させることを含み、

a. ヒトインスリンの3つのジスルフィド結合が保持されており、

b. システイン置換の部位は、導入されたシステイン残基が、折り畳まれたインスリン誘導体の三次元構造内に位置し、ヒトインスリンには存在しない1つまたは複数の追加のジスルフィド結合の形成を可能にするように選ばれ、

それによって、ヒトインスリンには存在しない1つまたは複数の追加のジスルフィド結合を含むインスリン誘導体を作製する、方法。

【請求項38】

請求項1から36のいずれか一項に記載されるインスリン誘導体の生物学的活性量および薬剤的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項39】

薬剤的に許容される担体および/または賦形剤ならびに場合によりアジュバントをさらに含む、請求項38に記載される医薬組成物。

【請求項40】

対象における真性糖尿病を治療するための請求項1から36のいずれか一項に記載されるインスリン誘導体。

【請求項41】

対象における真性糖尿病を治療するための請求項38または39に記載される医薬組成物。

【請求項42】

哺乳動物において血糖値を下げるための請求項1から36のいずれか一項に記載されるインスリン誘導体。

【請求項43】

哺乳動物において血糖値を下げるための請求項38または39に記載される医薬組成物。

【請求項44】

高血糖症、2型糖尿病、耐糖能障害および1型糖尿病の治療または予防における医薬品として使用するための請求項1から36のいずれか一項に記載されるインスリン誘導体。

【請求項45】

2型糖尿病の疾患進行を遅延するまたは予防することにおける医薬品として使用するための請求項1から36のいずれか一項に記載されるインスリン誘導体。

【請求項46】

請求項1から36のいずれか1つに従ったインスリン誘導体を薬剤的に許容される物質および/または賦形剤と混合することを含む、請求項38または39に記載される医薬組成物を調製するための方法。

【請求項47】

請求項46に記載される方法により入手可能な医薬組成物。