

【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29年4月27日(2017.4.27)

【公表番号】特表2016-516076(P2016-516076A)

【公表日】平成28年6月2日(2016.6.2)

【年通号数】公開・登録公報2016-034

【出願番号】特願2016-503654(P2016-503654)

【国際特許分類】

C 0 7 K 14/62 (2006.01)

A 6 1 K 38/28 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

【F I】

C 0 7 K 14/62

A 6 1 K 37/26

A 6 1 P 3/10

【手続補正書】

【提出日】平成29年3月21日(2017.3.21)

【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】

糖尿病を患い、80U/投与を上回る量の送達インスリンを必要とする患者において低血糖症の危険性を低減させることにおける使用のための長時間作用型インスリン類似体を含む医薬組成物であって、前記医薬組成物は、前記患者へ、前記インスリン類似体が80U/投与を上回る量で投与されるように前記患者に投与されるものであり、且つ前記医薬組成物は100U/mlを上回る濃度で前記インスリン類似体を含み、

前記長時間作用型インスリン類似体が、親インスリンのB鎖のN末端アミノ酸残基の -アミノ基又はB鎖中に存在するLys残基の -アミノ基のいずれかに結合される側鎖を有する、天然に存在するインスリン又はインスリン類似体であり、前記側鎖が、一般式(1)：
-W-X-Y-Z

(式中、Wは、

・ 側鎖においてカルボン酸基を有する -アミノ酸残基であって、そのカルボン酸基の1個が、親インスリンのB鎖のN末端アミノ酸残基の -アミノ基と一緒に又はB鎖中に存在するLys残基の -アミノ基と一緒に、アミド基を形成する -アミノ酸残基；

・ アミド結合を介して一緒に連結される2個、3個、又は4個の -アミノ酸残基で構成される鎖であって、この鎖が、アミド結合を介して、親インスリンのB鎖のN末端アミノ酸残基の -アミノ基に又はB鎖中に存在するLys残基の -アミノ基に連結され、Wのアミノ酸残基は、Wが側鎖においてカルボン酸基を有する少なくとも1つのアミノ酸残基を有するように、中性側鎖を有するアミノ酸残基及び側鎖においてカルボン酸基を有するアミノ酸残基の群から選択される、鎖；又は

・ 親インスリンのB鎖のN末端アミノ酸残基の -アミノ基への又はB鎖中に存在するLys残基の -アミノ基への、Xからの共有結合

であり、

式中、Xは、

・ -CO-；

- $-\text{COCH}(\text{COOH})\underline{\text{CO}}-$;
- $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{COOH})\text{CH}_2\underline{\text{CO}}-$;
- $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{COOH})\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{COOH})\text{CH}_2\underline{\text{CO}}-$;
- $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH})\text{CH}_2\text{CH}_2\underline{\text{CO}}-$;
- $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH})\text{CH}_2\text{CH}_2\underline{\text{CO}}-$;
- $-\text{CONHCH}(\text{COOH})(\text{CH}_2)_4\underline{\text{NHCO}}-$;
- $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH})\text{CH}_2\underline{\text{CO}}-$; 又は
- $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{COOH})\text{CH}_2\text{CH}_2\underline{\text{CO}}-$

であり、但し、

a) Wがアミノ酸残基又はアミノ酸残基の鎖である場合には、下線を付したカルボニル炭素からの結合を介して、W中のアミノ基とアミド結合を形成し、又は

b) Wが共有結合である場合には、下線を付したカルボニル炭素からの結合を介して、親インスリンのB鎖中のN末端 -アミノ基又はB鎖中に存在するLys残基の -アミノ基とアミド結合を形成し、

式中、Yは、

- $-(\text{CH}_2)_m-$ (式中、mは、6～32の範囲の整数である)、
- 10～32の範囲の鎖中炭素原子の総数を付与するのに十分な、1個、2個、又は3個の $-\text{CH}=\text{CH}-$ 基及び複数の $-\text{CH}_2-$ 基を含む二価炭化水素鎖、
- 式 $-(\text{CH}_2)_v\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)_w-$ (式中、v及びwは、vとwの合計が6～30の範囲内であるように、整数であるか又はそれらの一方がゼロである) を有する二価炭化水素鎖

であり、

式中、Zは、

- $-\text{COOH}$;
- $-\text{CO-Asp}$;
- $-\text{CO-Glu}$;
- $-\text{CO-Gly}$;
- $-\text{CO-Sar}$;
- $-\text{CH}(\text{COOH})_2$;
- $-\text{N}(\text{CH}_2\text{COOH})_2$;
- $-\text{SO}_3\text{H}$; 又は
- $-\text{PO}_3\text{H}$;

及びそれらのいずれかの Zn^{2+} 錯体であるが、但し、Wが共有結合であり、Xが $-\text{CO}-$ である場合には、Zは $-\text{COOH}$ とは異なる)

を有する、長時間作用型インスリン類似体である、医薬組成物。

【請求項2】

糖尿病を患い、80U/投与を上回る量の送達インスリンを必要とする患者を治療することにおける使用のための長時間作用型インスリン類似体を含む医薬組成物であって、前記医薬組成物は、長時間作用型インスリン類似体が、前記患者へ、80U/投与を上回る量で投与されるように、前記患者に投与されるものであり、且つ前記医薬組成物は100U/mlを上回る濃度で前記インスリン類似体を含み、

長時間作用型インスリン類似体が、請求項1で規定される通りである、長時間作用型インスリン類似体を含む医薬組成物。

【請求項3】

糖尿病を患い、80U/投与を上回る量の送達インスリンを必要とする患者において有益な血糖コントロールを提供することにおける使用のための長時間作用型インスリン類似体を含む医薬組成物であって、前記医薬組成物は、長時間作用型インスリン類似体が、前記患者へ、80U/投与を上回る量で投与されるように、前記患者に投与されるものであり、且つ前記医薬組成物は100U/mlを上回る濃度で前記インスリン類似体を含み、長時間作用型インスリン類似体が、請求項1で規定される通りである、長時間作用型インスリン類似体を含む医薬組成物。

【請求項 4】

200U/ml又はそれを上回る濃度で前記インスリン類似体を含む、請求項 1、2、又は3に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

1日1回投与されるように用いるための、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

長時間作用型インスリン類似体が80U/注射を上回る量で投与されるように、前記医薬組成物が、注射により投与されるものである、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記長時間作用型インスリン類似体において、側鎖-W-X-Y-Zが、B鎖の29位に存在するLys残基の -アミノ基に結合され、

Wが、-Asp、-Asp、-Glu、-Glu、-hGlu、及び -hGluからなる群から選択され、好ましくは -Gluであり、

Xが、-COであり、

Yが、式-(CH₂)_m-（式中、mは、6～32、8～20、12～20、又は12～16の範囲の整数である）を有する基であり、及び/又は

Zが、-COOHである、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記長時間作用型インスリン類似体において、B30位にあるアミノ酸残基が親インスリン類似体から欠失された、又は親インスリンがdes(30)ヒトインスリンである、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

長時間作用型インスリン類似体が、インスリンデグルデクである、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

患者が、2型糖尿病を患っている、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

低血糖症が、夜間性低血糖症である、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

低血糖症の危険性が、2回未満のエピソード/1年の薬剤曝露、1.5回未満のエピソード/1年の薬剤曝露、1回未満のエピソード/1年の薬剤曝露、又は0.5回未満のエピソード/1年の薬剤曝露の低血糖性エピソード割合に低減される、請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

長時間作用型インスリン類似体が、少なくとも24時間、インスリン作用を有する、請求項 1 から 12 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

前記長時間作用型インスリン類似体が、少なくとも30時間、少なくとも36時間、少なくとも42時間、少なくとも48時間、投与後24～48時間、投与後30～48時間、投与後36～48時間、投与後24～42時間、投与後24～36時間、投与後30～42時間、又は投与後30～36時間、インスリン作用を有する、請求項 12 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

- 糖尿病を患い、80U/投与を上回る量の送達インスリンを必要とする患者において低血糖症の危険性を低減させること、

- 糖尿病を患い、80U/投与を上回る量の送達インスリンを必要とする患者を治療すること、又は

- 糖尿病を患い、80U/投与を上回る量の送達インスリンを必要とする患者において、

有益な血糖コントロールをもたらすこと

における使用のための長時間作用型インスリン類似体を含む医薬組成物であって、

前記医薬組成物は、長時間作用型インスリン類似体が、前記患者へ、80U/投与を上回る量で投与されるように、投与されるものであり、且つ前記医薬組成物は100U/mlを上回る濃度で前記インスリン類似体を含み、

かつ、長時間作用型インスリン類似体が、請求項1で規定される通りである、医薬組成物。