

【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28年6月16日 (2016.6.16)

【公表番号】特表2015-517458(P2015-517458A)

【公表日】平成27年6月22日 (2015.6.22)

【年通号数】公開・登録公報2015-040

【出願番号】特願2015-509430(P2015-509430)

【国際特許分類】

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 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/00 (2006.01)

C 0 7 K 14/62 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 37/26

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 3/04

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 3/00

C 0 7 K 14/62

【手続補正書】

【提出日】平成28年4月20日 (2016.4.20)

【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】

それを必要とする被験体における、前記被験体にとってインスリンの投与が有益である病態又は疾患を治療するための、少なくとも第 1 のインスリン様化合物及び第 2 のインスリン様化合物を含む組合せであって；

前記組合せが、前記被験体に対する 1 日の最大の食事での前記組合せの投与後における、前記被験体における H b A<sub>1c</sub> のレベルによって決定されるような、前記被験体における有益な血糖制御を達成する量で投与され；

前記組合せによる前記有益な血糖制御が、前記被験体に対する I G l a r の投与後における、前記被験体における H b A<sub>1c</sub> のレベルによって決定されるような、前記被験体における同等の用量の I G l a r によって達成される、いずれかの血糖制御よりも優れており、及び/又は、前記組合せによる前記有益な血糖制御が、1 日の最大の食事での前記組合せの投与後に、前記被験体における H b A<sub>1c</sub> のレベルを、7 以下まで減少させることを含み；

前記第 1 のインスリン様化合物が、前記第 2 のインスリン様化合物よりも長時間作用型であり；

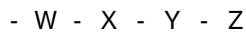
前記組合せが、前記被験体に対する 1 日の最大の食事で投与される、組合せ。

【請求項 2】

前記第 1 のインスリン様化合物が、少なくとも長時間作用型インスリンであり；

前記第1のインスリン様化合物が、天然に存在するインスリンの誘導体であり、又はインスリン類似体であり；

前記第1のインスリン様化合物が、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、又はB鎖に存在するLys残基の - アミノ基と結合した側鎖を有し、前記側鎖が、一般式(I)：



[式中、

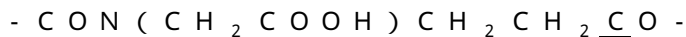
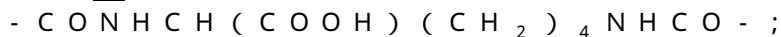
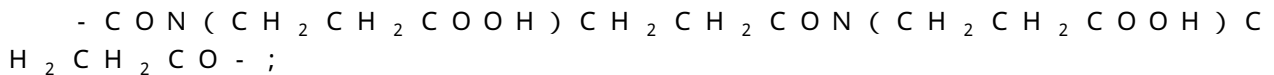
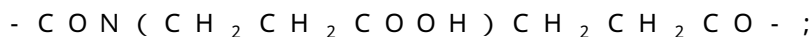
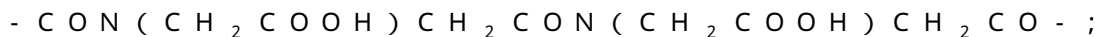
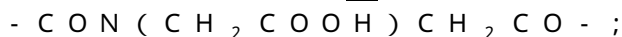
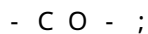
Wは、

側鎖にカルボン酸基を有する - アミノ酸残基であって、前記残基が、そのカルボン酸基のうちの1つを用いて、親インスリンのB鎖のN末端アミノ酸残基の - アミノ基とともに、又はB鎖に存在するLys残基の - アミノ基とともに、アミド基を形成する、 - アミノ酸残基；

アミド結合を介してともに連結される2、3又は4個の - アミノ酸残基から構成される鎖であって、前記鎖が、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 - アミノ基と、又はB鎖に存在するLys残基の - アミノ基と連結され、Wのアミノ酸残基が、中性側鎖を有するアミノ酸残基及び側鎖にカルボン酸基を有するアミノ酸残基の群から選択され、その結果、Wが、側鎖にカルボン酸基を有するアミノ酸残基を少なくとも1つ有する、鎖；又は

Xから、親インスリンのB鎖のN末端アミノ酸残基の - アミノ基までの、又はB鎖に存在するLys残基の - アミノ基までの共有結合であり；

Xは、



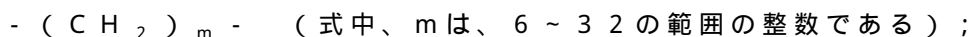
(ただし、

a) Wがアミノ酸残基又はアミノ酸残基の鎖である場合、Xは、下線が付されたカルボニル炭素からの結合を介して、Wにおけるアミノ基と、アミド結合を形成する、又は

b) Wが共有結合である場合、Xは、下線が付され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鎖におけるN末端の - アミノ基と、又はB鎖に存在するLys残基の - アミノ基と、アミド結合を形成する)

であり；

Yは、

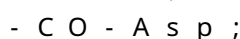


1、2又は3個の - CH = CH - 基、及び10～32の範囲の、鎖における炭素原子の総数を与えるのに十分な数の - CH<sub>2</sub> - 基を含む2価の炭化水素鎖；

式 - (CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub> - の2価の炭化水素鎖(式中、v及びwは整数であり、又はv及びwのうちの1つは0であり、その結果、v及びwの合計が6～30の範囲である)

であり；

Zは、



- CO - Glu ;
- CO - Gly ;
- CO - Sar ;
- CH (COOH)<sub>2</sub> ;
- N (CH<sub>2</sub>COOH)<sub>2</sub> ;
- SO<sub>3</sub>H ;又は
- PO<sub>3</sub>H ;

及びその任意の Zn<sup>2+</sup> 錯体

である (ただし、W が共有結合であり、X が - CO - である場合、Z は - COOH とは異なる) ]

を有する、請求項 1 に記載の血糖制御を達成するための組合せ。

【請求項 3】

前記第 2 のインスリン様化合物が、急速作用型インスリンである、請求項 1 又は 2 に記載の血糖制御を達成するための組合せ。

【請求項 4】

「最大の食事で」が、前記食事中に、並びに、前記食事の最初の食物摂取の最大で 30 分前に、及び、前記食事の最後の食物摂取の最大で 30 分後に、を含む又はそれらからなる、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の血糖制御を達成するための組合せ。

【請求項 5】

前記第 2 のインスリン様化合物が、Asp<sup>B 2 8</sup> ヒトインスリン；Lys<sup>B 2 8</sup> Pro<sup>B 2 9</sup> ヒトインスリン及びLys<sup>B 3</sup> Glu<sup>B 2 9</sup> ヒトインスリンからなる群から選択される、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の血糖制御を達成するための組合せ。

【請求項 6】

前記第 1 のインスリン様化合物が、N<sup>B 2 9</sup> - (N - (HOOC (CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub> CO) - - Glu) des (B30) ヒトインスリン；N<sup>B 2 9</sup> - (N - (HOOC (CH<sub>2</sub>)<sub>15</sub> CO) - - Glu) des (B30) ヒトインスリン；N<sup>B 2 9</sup> - (N - (HOOC (CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub> CO) - - Glu) des (B30) ヒトインスリン；N<sup>B 2 9</sup> - (N - (HOOC (CH<sub>2</sub>)<sub>17</sub> CO) - - Glu) des (B30) ヒトインスリン；N<sup>B 2 9</sup> - (N - (HOOC (CH<sub>2</sub>)<sub>18</sub> CO) - - Glu) des (B30) ヒトインスリン；N<sup>B 2 9</sup> - (N - (HOOC (CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub> CO) - - Glu - N - ( - Glu)) des (B30) ヒトインスリン；N<sup>B 2 9</sup> - (N - (Asp - OC (CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub> CO) - - Glu) des (B30) ヒトインスリン；N<sup>B 2 9</sup> - (N - (Glu - OC (CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub> CO) - - Glu) des (B30) ヒトインスリン；N<sup>B 2 9</sup> - (N - (Glu - OC (CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub> CO - ) des (B30) ヒトインスリン；N<sup>B 2 9</sup> - (N - (Asp - OC (CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub> CO - ) des (B30) ヒトインスリン；N<sup>B 2 9</sup> - (N - (HOOC (CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub> CO) - - Glu - N - ( - Asp)) des (B30) ヒトインスリン；N<sup>B 2 9</sup> - (N - (Gly - OC (CH<sub>2</sub>)<sub>13</sub> CO) - - Glu) des (B30) ヒトインスリン；N<sup>B 2 9</sup> - (N - (Sar - OC (CH<sub>2</sub>)<sub>13</sub> CO) - - Glu) des (B30) ヒトインスリン；N<sup>B 2 9</sup> - (N - (HOOC (CH<sub>2</sub>)<sub>13</sub> CO) - - Glu) des (B30) ヒトインスリン；(N<sup>B 2 9</sup> - (N - (HOOC (CH<sub>2</sub>)<sub>13</sub> CO) - - Asp) des (B30) ヒトインスリン；N<sup>B 2 9</sup> - (N - (HOOC (CH<sub>2</sub>)<sub>13</sub> CO) - - Glu) des (B30) ヒトインスリン；N<sup>B 2 9</sup> - (N - (HOOC (CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub> CO) - - D - Glu) des (B30) ヒトインスリン；N<sup>B 2 9</sup> - (N - (HOOC (CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub> CO) - - D - Asp) des (B30) ヒトインスリン；N<sup>B 2 9</sup> - (N - (HOOC (CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub> CO) - - D - Asp) des (B30) ヒトインスリン；N<sup>B 2 9</sup> - (N - HOOC (CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub> CO - - D - Asp) des (B30) ヒトインスリン；N<sup>B 2 9</sup> - (N - HOOC (CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub> CO - IDA) des (B30) ヒトインスリン；N<sup>B 2 9</sup> - [N - (HOOC (CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub> CO) - N - (カルボキシエ

チル) - Gly] des (B30) ヒトインスリン; N<sup>B 2 9</sup> - [N - (HOOC (CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub> CO) - N - (カルボキシエチル) - Gly] des (B30) ヒトインスリン; 及び N<sup>B 2 9</sup> - [N - (HOOC (CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub> CO) - N - (カルボキシメチル) - Ala] des (B30) ヒトインスリンからなる群から選択される、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の血糖制御を達成するための組合せ。

【請求項 7】

前記第 1 のインスリン様化合物が、Lys B 2 9 (N - ヘキサデカンジオイル - Glu) des (B30) ヒトインスリンである、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の血糖制御を達成するための組合せ。

【請求項 8】

前記第 1 のインスリン様化合物が、Lys B 2 9 (N - ヘキサデカンジオイル - Glu) des (B30) ヒトインスリンであり、前記第 2 のインスリン様化合物が、Asp<sup>B 2 8</sup> ヒトインスリンである、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の組合せ。

【請求項 9】

前記組合せが、同等の用量の I Gl ar と比較して、前記被験体に、より少ない全低血糖を引き起こすことが可能である、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の血糖制御を達成するための組合せ。

【請求項 10】

前記組合せが、前記被験体に 1 日 1 回投与される、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の血糖制御を達成するための組合せ。

【請求項 11】

前記被験体が、真性糖尿病、又は高血糖を特徴とする他の病態、前糖尿病、耐糖能障害、メタボリック症候群、肥満症、悪液質、インビボの細胞消失 / 死、食欲過多及び炎症からなる群から選択される疾患又は病態に罹患している、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の血糖制御を達成するための組合せ。

【請求項 12】

前記被験体が、II 型糖尿病に罹患している、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の血糖制御を達成するための組合せ。

【請求項 13】

前記第 1 のインスリン様化合物が、前記第 2 のインスリン様化合物よりも大きい量で、前記組合せ中に存在する、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の血糖制御を達成するための組合せ。

【請求項 14】

前記組合せによる前記有益な血糖制御が、前記被験体に対する I Gl ar の投与後における、前記被験体における Hb A<sub>1c</sub> のレベルによって決定されるような、前記被験体における同等の用量の I Gl ar によって達成される、いずれかの血糖制御よりも優れており; 前記組合せによる前記有益な血糖制御が、1 日の最大の食事での前記組合せの投与後に、前記被験体における Hb A<sub>1c</sub> のレベルを、7 以下まで減少させることを含む、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の血糖制御を達成するための組合せ。

【請求項 15】

前記組合せによる前記有益な血糖制御が、26 週間の期間にわたる 1 日の最大の食事での前記組合せの投与後に、前記被験体における Hb A<sub>1c</sub> のレベルを、7 以下まで減少させることを含む、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の血糖制御を達成するための組合せ。