

【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4月28日(2016.4.28)

【公表番号】特表2015-518825(P2015-518825A)

【公表日】平成27年7月6日(2015.7.6)

【年通号数】公開・登録公報2015-043

【出願番号】特願2015-512647(P2015-512647)

【国際特許分類】

A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	47/48	(2006.01)
A 6 1 K	31/59	(2006.01)
A 6 1 K	47/34	(2006.01)
A 6 1 K	47/42	(2006.01)
A 6 1 P	3/02	(2006.01)
A 6 1 K	31/7088	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	38/22	(2006.01)
A 6 1 K	38/21	(2006.01)
A 6 1 K	38/36	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	31/04	(2006.01)
A 6 1 P	31/12	(2006.01)
A 6 1 P	31/10	(2006.01)
A 6 1 P	21/00	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	13/12	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 P	1/00	(2006.01)
A 6 1 P	7/00	(2006.01)
A 6 1 P	13/00	(2006.01)
A 6 1 P	3/00	(2006.01)
A 6 1 P	1/16	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	17/00	(2006.01)
C 07 K	14/575	(2006.01)
C 07 K	16/24	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	47/48	
A 6 1 K	31/59	
A 6 1 K	47/34	
A 6 1 K	47/42	
A 6 1 P	3/02	1 0 2
A 6 1 K	31/7088	
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 K	39/395	D

A 6 1 K	37/24	
A 6 1 K	37/66	H
A 6 1 K	37/66	G
A 6 1 K	37/46	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	31/10	
A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	1/00	
A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	13/00	
A 6 1 P	3/00	
A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	17/00	
C 0 7 K	14/575	Z N A
C 0 7 K	16/24	

**【手続補正書】****【提出日】**平成28年3月1日(2016.3.1)**【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】**

炭素1位がヒドロキシル化されていないビタミンDを含み、治療ペプチド又は治療核酸に結合される、標的化基を含む、担体-薬物コンジュゲート。

**【請求項2】**

前記標的化基が、ポリ(エチレングリコール)、ポリリジン、ポリエチレンイミン、ポリ(プロピレングリコール)、アミノ酸、核酸、グリカン、水溶性ポリマー、及び小型炭素鎖リンカーからなる群から選択されるスカフォールドを介して、前記治療ペプチド又は前記治療核酸に結合される、請求項1に記載の担体-薬物コンジュゲート。

**【請求項3】**

前記スカフォールドが、約100Da.から200,000Da.である、請求項2に記載の担体-薬物コンジュゲート。

**【請求項4】**

標的化基が、炭素1位がヒドロキシル化されていないビタミンDを含み300Da.から60,000Da.のスカフォールドを介して治療化合物に結合される、担体-薬物コンジュゲートを含む医薬組成物。

**【請求項5】**

前記担体が、循環中の前記治療化合物の吸収、バイオアベイラビリティ、又は半減期を増加させる、請求項4に記載の医薬組成物。

**【請求項 6】**

前記スカフォールドが、ポリ(エチレングリコール)、ポリリジン、ポリエチレンイミン、ポリ(プロピレングリコール)、アミノ酸、核酸、グリカン、水溶性ポリマー、及び小型炭素リンカーからなる群から選択される、請求項5に記載の医薬組成物。

**【請求項 7】**

前記治療化合物が、小分子、化学物質、核酸、核酸誘導体、ペプチド、ペプチド誘導体、天然のタンパク質、非天然のタンパク質、ペプチド核酸(PNA)、ステープルドペプチド、モルホリノ、ホスホロジアミデートモルホリノ、アンチセンス薬、RNA系サイレンシング薬、アプタマー、糖タンパク質、酵素、ホルモン、サイトカイン、インターフェロン、成長因子、血液凝固因子、抗体、抗体断片、抗体誘導体、毒素結合抗体、代謝エフェクター、鎮痛剤、解熱剤、抗炎症剤、抗生物質、抗菌剤、抗ウイルス剤、抗真菌剤、筋骨格の薬、心臓血管の薬、腎臓の薬、肺の薬、消化器疾患の薬、血液作用薬、泌尿器の薬、代謝作用薬、肝臓の薬、神経作用薬、抗糖尿病薬、抗癌剤、胃の病気を治療する薬、結腸の病気を治療する薬、皮膚病を治療する薬、及びリンパの病気を治療する薬からなる群から選択される、請求項1に記載の医薬組成物。

**【請求項 8】**

前記治療化合物が、配列番号2に少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むFGF21活性を有するタンパク質である、請求項7に記載の医薬組成物。

**【請求項 9】**

前記標的化基が、ビタミンDである、請求項8に記載の医薬組成物。

**【請求項 10】**

スカフォールドを更に含む、請求項8に記載の医薬組成物。

**【請求項 11】**

前記治療化合物が、配列番号5に少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むグレリン活性を有するタンパク質である、請求項7に記載の医薬組成物。

**【請求項 12】**

前記標的化基が、炭素1位がヒドロキシリ化されていないビタミンDである、請求項1に記載の医薬組成物。

**【請求項 13】**

前記スカフォールドが、ポリ(エチレングリコール)である、請求項10に記載の医薬組成物。

**【請求項 14】**

治療化合物を必要とする患者を治療する方法であって、請求項5に記載の有効量の医薬組成物を投与することを含む方法。

**【請求項 15】**

前記治療化合物が、小分子、化学物質、核酸、核酸誘導体、ペプチド、ペプチド誘導体、天然のタンパク質、非天然のタンパク質、ペプチド核酸(PNA)、ステープルドペプチド、モルホリノ、ホスホロジアミデートモルホリノ、アンチセンス薬、RNA系サイレンシング薬、アプタマー、糖タンパク質、酵素、ホルモン、サイトカイン、インターフェロン、成長因子、血液凝固因子、抗体、抗体断片、抗体誘導体、毒素結合抗体、代謝エフェクター、鎮痛剤、解熱剤、抗炎症剤、抗生物質、抗菌剤、抗ウイルス剤、抗真菌剤、筋骨格の薬、心臓血管の薬、腎臓の薬、肺の薬、消化器疾患の薬、血液作用薬、泌尿器の薬、代謝作用薬、肝臓の薬、神経作用薬、抗糖尿病薬、抗癌剤、胃の病気を治療する薬、結腸の病気を治療する薬、皮膚病を治療する薬、及びリンパの病気を治療する薬からなる群から選択される、請求項14に記載の方法。

**【請求項 16】**

前記治療化合物が、配列番号2に少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むFGF21活性を有するタンパク質である、請求項15に記載の方法。

**【請求項 17】**

前記治療化合物が、配列番号5に少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列

を含むグレリン活性を有するタンパク質である、請求項1\_5に記載の方法。

【請求項 1\_8】

前記標的化基が、ビタミンDである、請求項1\_4に記載の方法。

【請求項 1\_9】

前記スカフォールドが、ポリ(エチレングリコール)である、請求項1\_4に記載の方法。

。

【請求項 2\_0】

前記医薬組成物が、薬学的に許容できる製剤中にある、請求項1\_4に記載の方法。

【請求項 2\_1】

前記医薬組成物が、経皮、経口、非経口、皮下、皮内、静脈内、筋肉内、関節内、関節滑液囊内、胸骨内、髄腔内、病変内、頭蓋内注射、注入、吸入、眼、局所、直腸、鼻腔内、頸側、舌下、膣内、又は埋め込みリザーバー方式により前記患者に送達される、請求項1\_4に記載の方法。

【請求項 2\_2】

前記標的化基及び前記治療化合物をコンジュゲートすることを含み、前記コンジュゲート工程が結合基を利用する、請求項5に記載の医薬組成物を製造する方法。

【請求項 2\_3】

前記結合基が、アミン反応性基、チオール反応性基、マレイミド基、チオール基、アルデヒド基、NHS-エステル基、ハロアセチル基、ヨードアセチル基、プロモアセチル基、SMCC基、スルホSMCC基、カルボジイミド基、二官能性架橋剤、NHS-マレイミド、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項2\_2に記載の方法。

【請求項 2\_4】

前記組成物が、チオール結合、アミド結合、オキシム結合、ヒドラゾン結合、及びチアゾリジノン結合からなる群から選択される結合を含む担体-薬物化合物を含む、請求項2\_2の方法から得られる医薬組成物。

【請求項 2\_5】

前記コンジュゲート工程が、環化付加反応により達成される、請求項2\_2に記載の方法。

。

【請求項 2\_6】

前記スカフォールドが、ポリ(エチレングリコール)、ポリリジン、ポリエチレンイミン、ポリ(プロピレングリコール)、アミノ酸、核酸、グリカン、反応性リンカーを含む修飾基、水溶性ポリマー、小型炭素鎖リンカー、及び追加の治療部分からなる群から選択される、請求項2\_2に記載の方法。

【請求項 2\_7】

前記治療化合物が、抗体である、請求項7に記載の医薬組成物。

【請求項 2\_8】

前記抗体が、配列番号10に少なくとも90%の配列同一性のアミノ酸配列を有するタンパク質に特異的に結合する抗TNF抗体である、請求項2\_7に記載の医薬組成物。

【請求項 2\_9】

前記抗TNF抗体が、配列番号10のアミノ酸配列を有するタンパク質に特異的に結合する、請求項2\_8に記載の医薬組成物。

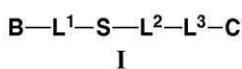
【請求項 3\_0】

前記標的化基が、炭素1位がヒドロキシル化されていないビタミンDであり、スカフォールドを更に含む、請求項2\_9に記載の医薬組成物。

【請求項 3\_1】

式I:

【化1】



(式中、

Bは、炭素1位がヒドロキシル化されていないビタミンDである標的化基であり；  
Sは、ポリ（エチレングリコール）、ポリリジン、ポリエチレンイミン、ポリ（プロピレングリコール）、アミノ酸、核酸、グリカン、反応性リンカーを含む修飾基、ポリ乳酸、水溶性ポリマー、小型炭素鎖リンカー、又は追加の治療部分を含むスカフォールドであり；

Cは、アミン反応性基、チオール反応性基、マレイミド基、チオール基、ジスルフィド基、アルデヒド基、NHS-エステル基、4-ニトロフェニルエステル、アシリイミダゾール、ハロアセチル基、ヨードアセチル基、プロモアセチル基、SMCC基、スルホSMCC基、カルボジイミド基、及びNHS-マレイミドなどの二官能性架橋剤、又はこれらの組み合わせであり：

$L^1$  及び  $L^2$  は、 $-CH_2-$ 、 $-CO-$ 、 $-HNC(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-S-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、及び  $-NH-$  から独立に選択されるリンクーであり：

<sup>3</sup> は - ( C H ) - であり;

りは、0~3の整数であり：目つ

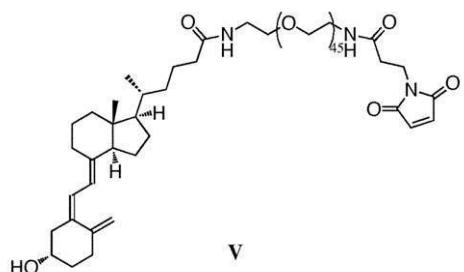
0 は、0 ~ 3 の整数である)

を含む医薬担体

### 【請求項 32】

式 V .

【化 2】

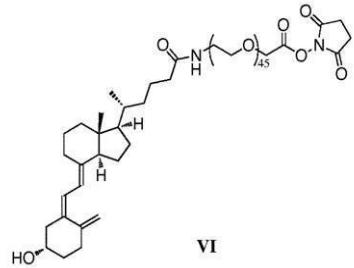


を含む請求項31に記載の医薬担体。

【請求項 3 3】

## 式 V I :

【化 3】



を含む請求項3\_1に記載の医薬担体。

【請求項 3 4】

### ( a ) 治療化合物、

( b ) 安定に結合されたスカフォールド、

(c) 炭素1位がヒドロキシル化されていないビタミンDである標的化基、

を含む医薬組成物であって、

第1対象に投与した後に、複数の時点で得られる血液試料についての機能的アッセイによって測定される前記治療化合物の半減期が、治療化合物を前記結合されたスカフォールド及び標的化基がない状態で第2対象に投与したときの、複数の時点で得られる血液試料についての機能的アッセイによって測定される半減期よりも長い、医薬組成物。

**【請求項35】**

前記第1対象及び第2対象への前記投与が、皮下投与により行われる、請求項34に記載の医薬組成物。

**【請求項36】**

前記スカフォールド及び標的化基に安定に結合した前記治療化合物が、前記スカフォールド及び標的化基に結合していない治療化合物と、前記機能的アッセイによる測定で、実質的に同様の活性を有する、請求項34に記載の医薬組成物。

**【請求項37】**

前記機能的アッセイが、ELISA分析である、請求項34に記載の医薬組成物。

**【請求項38】**

治療ペプチド又は治療核酸に結合された非ホルモン性のビタミンDの標的化基を含む、担体-薬物コンジュゲート。

**【請求項39】**

前記標的化基が、ポリ(エチレングリコール)、ポリリジン、ポリエレンイミン、ポリ(プロピレングリコール)、アミノ酸、核酸、グリカン、水溶性ポリマー、及び小型炭素鎖リンカーからなる群から選択されるスカフォールドを介して、前記治療ペプチド又は前記治療核酸に結合される、請求項38に記載の担体-薬物コンジュゲート。

**【手続補正2】**

**【補正対象書類名】**明細書

**【補正対象項目名】**0183

**【補正方法】**変更

**【補正の内容】**

**【0183】**

実施例1：マレイミド反応性基を有するビタミンD<sub>3</sub>-PEGで構成された例示的なチオール反応性担体の調製

この実施例の担体上のマレイミドを使用して、実施例2及び3でタンパク質又はペプチド上の遊離のシステインにコンジュゲートした。本発明のスカフォールド中のPEGのサイズが0.1kDaから100kDaであることが企図される。そのため、2kDaのPEGを、この実施例でスカフォールドとして選択した。この実施例で使用する出発物質は、商業的供給源から購入した：ビタミンDアナログ（化合物1、Toronto Research Chemicalsのカタログ番号B691610）、2kDaのmPEG-マレイミド（化合物4、Creative PEGworksカタログ番号PHB-940）。

**【手続補正3】**

**【補正対象書類名】**明細書

**【補正対象項目名】**配列表

**【補正方法】**変更

**【補正の内容】**

**【配列表】**

2015518825000001.app