

【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】令和3年4月30日(2021.4.30)

【公表番号】特表2020-515545(P2020-515545A)

【公表日】令和2年5月28日(2020.5.28)

【年通号数】公開・登録公報2020-021

【出願番号】特願2019-552587(P2019-552587)

【国際特許分類】

A 6 1 K	47/61	(2017.01)
A 6 1 K	9/06	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 P	27/02	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 K	38/16	(2006.01)
A 6 1 K	31/7088	(2006.01)
A 6 1 K	31/517	(2006.01)
A 6 1 K	31/502	(2006.01)
A 6 1 K	31/404	(2006.01)
A 6 1 K	31/58	(2006.01)
A 6 1 K	39/00	(2006.01)
C 0 7 D	401/12	(2006.01)
C 0 7 D	403/12	(2006.01)
C 0 7 D	401/06	(2006.01)
C 0 7 J	71/00	(2006.01)
C 0 7 K	16/22	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	47/61	Z N A
A 6 1 K	9/06	
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 P	27/02	
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	38/16	
A 6 1 K	31/7088	
A 6 1 K	31/517	
A 6 1 K	31/502	
A 6 1 K	31/404	
A 6 1 K	31/58	
A 6 1 K	39/00	H
C 0 7 D	401/12	
C 0 7 D	403/12	
C 0 7 D	401/06	
C 0 7 J	71/00	
C 0 7 K	16/22	

【手続補正書】

【提出日】令和3年3月22日(2021.3.22)

【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

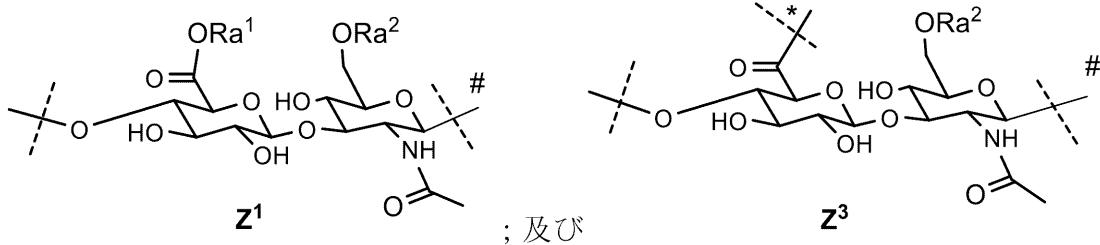
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

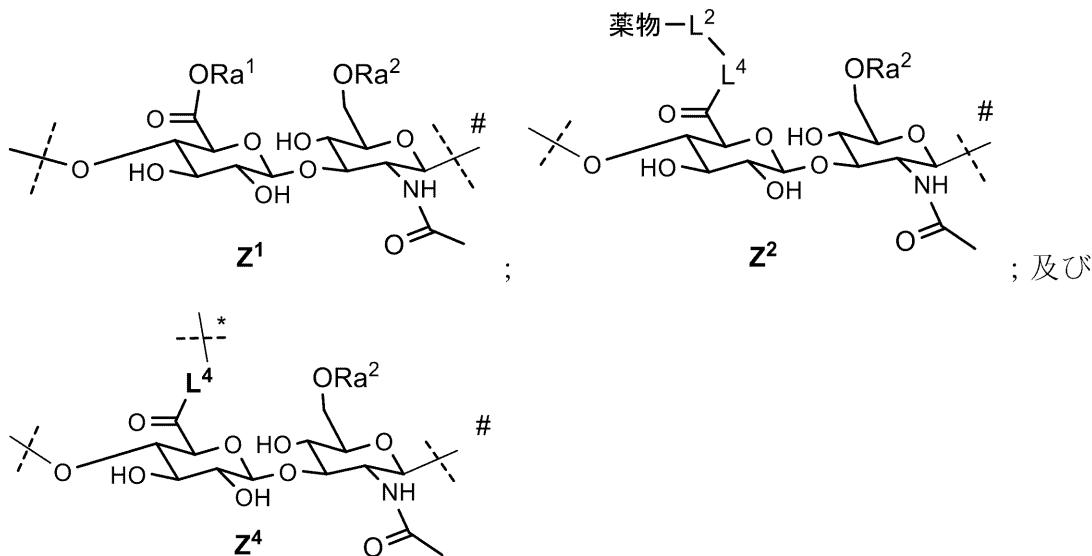
複数のヒアルロン酸ポリマー2A及び複数のヒアルロン酸ポリマー2Bを含む架橋HA薬物コンジュゲートであって：

各2Aは、本質的に：



からなる複数の線形に接続する単位を含み；

各2Bは、本質的に：



からなる複数の線形に接続する単位を含み；

上式中、

印のない破線は、隣接する単位の#で印した破線の位置への、又は水素への結合点を示し、

#で印した破線は、隣接する単位の印のない破線の位置への、又はヒドロキシルへの結合点を示し；

\*で印した破線は、少なくとも一つの2Aが少なくとも一つの2Bに架橋するような2Aの単位 $Z^3$ と2Bの単位 $Z^4$ の間の架橋結合点を示し；

薬物は治療剤であり；

$Ra^1$ 及び $Ra^2$ は、各々が独立して、水素； $C_{1-4}$ アルキル；アルカリ金属イオン、アンモニウムイオン、又はアルカリ土類金属イオンであり；

$L^2$ は可逆的プロドラッグリンカーであり；

$L^4$ は、生分解性であってよいスペーサーであり、 $Z^2$ と $Z^4$ で同じでも異なってもよく；

2Aは、合計 $s$ の単位を含み、 $s$ は25から2500であり、ここで；

2A中の $Z^1$ 単位の数は約0.8sから約0.99sであり、且つ

$Z^3$  単位の数は約 0.1 s から約 0.01 s であり；

2 B は合計 t の単位を含み、t は 25 から 2500 であり、ここで；

2 B 中の  $Z^1$  単位の数は約 0.75 t から約 0.94 t であり；

$Z^2$  単位と  $Z^4$  単位を組み合わせた数は約 0.14 t から約 0.06 t であり；

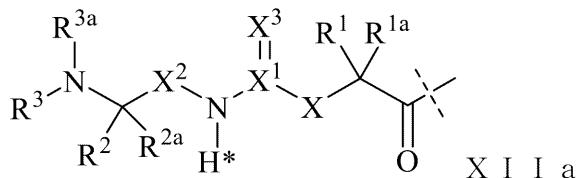
$Z^2$  単位の数は少なくとも 0.01 t であり；

$Z^4$  単位の数は少なくとも 0.01 t である、

架橋 H A 薬物コンジュゲート。

【請求項 2】

薬物をスペーサー L<sup>4</sup> に結合させる可逆的プロドラッグリンカー L<sup>2</sup> が、式 X I I a



のものであり、式中：

破線は、アミド結合を形成することによる薬物化合物（示さない）の窒素への結合を示し、；

- X - は、- C (R<sup>4</sup> R<sup>4a</sup>) - ; - N (R<sup>4</sup>) - ; - O - ; - C (R<sup>4</sup> R<sup>4a</sup>) - C (R<sup>5</sup> R<sup>5a</sup>) - ; - C (R<sup>5</sup> R<sup>5a</sup>) - C (R<sup>4</sup> R<sup>4a</sup>) - ; - C (R<sup>4</sup> R<sup>4a</sup>) - N (R<sup>6</sup>) - ; - N (R<sup>6</sup>) - C (R<sup>4</sup> R<sup>4a</sup>) - ; - C (R<sup>4</sup> R<sup>4a</sup>) - O - ; - O - C (R<sup>4</sup> R<sup>4a</sup>) - ; 又は - C (R<sup>7</sup> R<sup>7a</sup>) - であり；

X<sup>1</sup> は C；又は S (O) であり；

- X<sup>2</sup> - は、- C (R<sup>8</sup> R<sup>8a</sup>) - ; 又は - C (R<sup>8</sup> R<sup>8a</sup>) - C (R<sup>9</sup> R<sup>9a</sup>) - であり；

= X<sup>3</sup> は = O；= S；又は = N - CN であり；

- R<sup>1</sup>、- R<sup>1a</sup>、- R<sup>2</sup>、- R<sup>2a</sup>、- R<sup>4</sup>、- R<sup>4a</sup>、- R<sup>5</sup>、- R<sup>5a</sup>、- R<sup>6</sup>、- R<sup>8</sup>、- R<sup>8a</sup>、- R<sup>9</sup>、- R<sup>9a</sup> は、独立して、- H；及び C<sub>1-6</sub> アルキルからなる群より選択され；

- R<sup>3</sup>、- R<sup>3a</sup> は、独立して、- H；及び C<sub>1-6</sub> アルキルからなる群より選択され、但し - R<sup>3</sup>、- R<sup>3a</sup> のうちの一つ又はそれら両方が - H 以外である場合、それらは SP<sup>3</sup> 混成炭素原子を通してそれらが結合する N に接続し；

- R<sup>7</sup> は - N (R<sup>10</sup> R<sup>10a</sup>)；又は - NR<sup>10</sup> - (C=O) - R<sup>11</sup> であり；

- R<sup>7a</sup>、- R<sup>10</sup>、- R<sup>10a</sup>、- R<sup>11</sup> は、互いに独立して、- H；又は C<sub>1-10</sub> アルキルであり；

対 - R<sup>1a</sup> / - R<sup>4a</sup>、- R<sup>1a</sup> / - R<sup>5a</sup>、- R<sup>1a</sup> / - R<sup>7a</sup>、- R<sup>4a</sup> / - R<sup>5a</sup>、- R<sup>8a</sup> / - R<sup>9a</sup> のうちの一つ又は複数は化学結合を形成してもよく；

対 - R<sup>1</sup> / - R<sup>1a</sup>、- R<sup>2</sup> / - R<sup>2a</sup>、- R<sup>4</sup> / - R<sup>4a</sup>、- R<sup>5</sup> / - R<sup>5a</sup>、- R<sup>8</sup> / - R<sup>8a</sup>、- R<sup>9</sup> / - R<sup>9a</sup> のうちの一つ又は複数は、それらが結合する原子と結合して C<sub>3-10</sub> シクロアルキル；又は 3 から 10 員のヘテロシクリルを形成してもよく；

対 - R<sup>1</sup> / - R<sup>4</sup>、- R<sup>1</sup> / - R<sup>5</sup>、- R<sup>1</sup> / - R<sup>6</sup>、- R<sup>1</sup> / - R<sup>7a</sup>、- R<sup>4</sup> / - R<sup>5</sup>、- R<sup>4</sup> / - R<sup>6</sup>、- R<sup>8</sup> / - R<sup>9</sup>、- R<sup>2</sup> / - R<sup>3</sup> のうちの一つ又は複数は、それらが結合する原子と結合して環 A を形成してもよく；

R<sup>3</sup> / R<sup>3a</sup> は、それらが結合する窒素原子と結合して 3 から 10 員の複素環を形成してもよく；

環 A は、フェニル；ナフチル；インデニル；インダニル；テトラリニル；C<sub>3-10</sub> シクロアルキル；3 から 10 員のヘテロシクリル；及び 8 から 11 員のヘテロビシクリルからなる群より選択され；

式 (X I I a) 中アスタリスクで印された水素が - L<sup>4</sup> 又はその他置換基で置き換えられない場合は式 X I I a の基は - L<sup>4</sup> で置換され；

- L<sup>4</sup> - は単一の化学結合であるか、又はここで定義されるスペーサー部分である、請求項 1 に記載のヒドロゲルコンジュゲート。

**【請求項 3】**

X<sup>3</sup> が = O であり；

- R<sup>1</sup> 及び - R<sup>1a</sup> が水素であり；

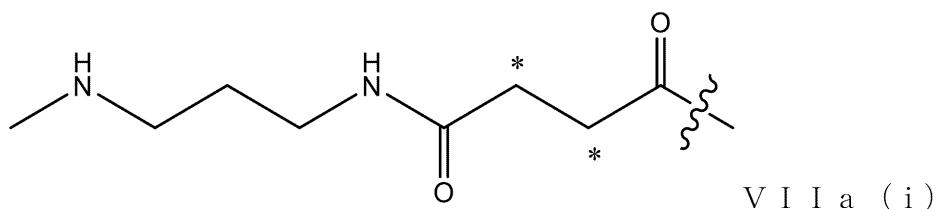
- R<sup>3</sup> がメチルであり、R<sup>3a</sup> が水素であり；

X が - C (R<sup>7</sup> R<sup>7a</sup>) であり - ；ここで R<sup>7</sup> は N R<sup>10</sup> - (C = O) - R<sup>11</sup> である

、請求項 2 に記載のヒドロゲルコンジュゲート。

**【請求項 4】**

可逆的プロドラッグリンカー L<sup>2</sup> が式 V I I a (i) :

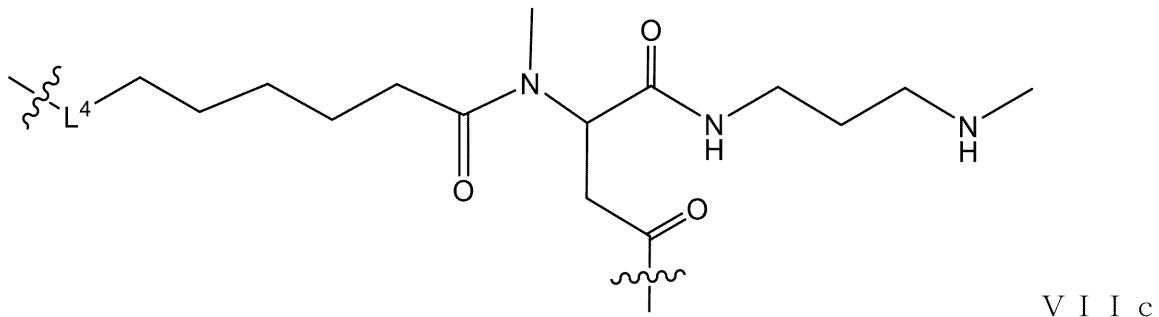


のものであり、式中：

各アスタリスクはスペーサー L<sup>4</sup>への独立した結合部位を表している、  
請求項 1 又は 2 に記載のヒドロゲルコンジュゲート。

**【請求項 5】**

可逆的プロドラッグリンカー L<sup>2</sup> がスペーサー L<sup>4</sup> と共に式 V I I c :



のものであり、式中：

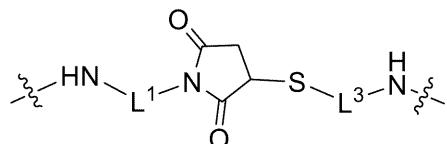
一番右の波線は、薬物の窒素原子への結合点を表し；

一番左の波線は、ヒアルロン酸 2 B の単位 Z<sup>2</sup>への結合点を表している、

請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載のヒドロゲルコンジュゲート。

**【請求項 6】**

ヒアルロン酸ポリマー 2 A をヒアルロン酸ポリマー 2 B に接続するスペーサー L<sup>4</sup> が、式：

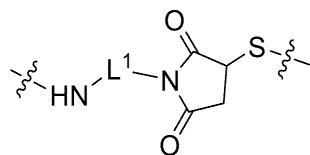


のものであり、式中：

一番右の波線は、ヒアルロン酸ポリマー 2 A 上の単位 Z<sup>3</sup>への結合点を表し；

一番左の波線はヒアルロン酸ポリマー 2 B 上の単位 Z<sup>4</sup>への結合点を表し；

可逆的プロドラッグリンカー L<sup>2</sup> をヒアルロン酸ポリマー 2 B に接合するスペーサー L<sup>4</sup> が、式



のものであり、式中：

一番右の波線は  $L^2$  への結合点を表し；

一番左の波線はヒアルロン酸ポリマー-2B 上の単位  $Z^2$  への結合点を表し；

式中：

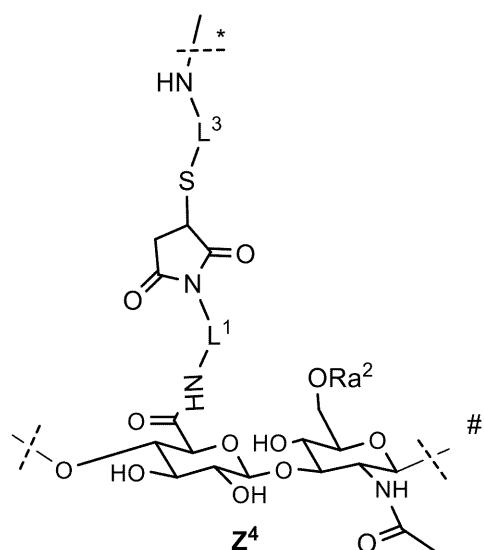
$L^1$  はスペーサーであり；

$L^3$  は生分解性スペーサーである、

請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載のヒドロゲルコンジュゲート。

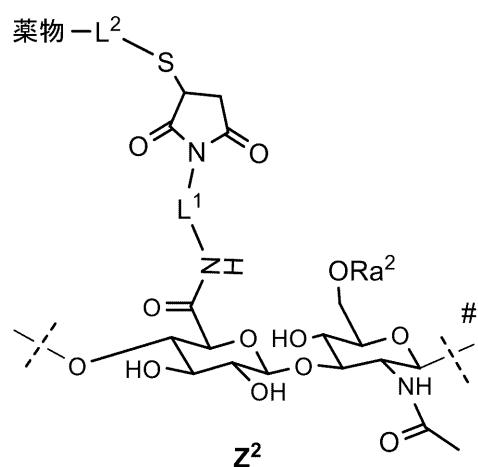
【請求項 7】

単位  $Z^4$  が



であり；

単位  $Z^2$  が



であり；

式中：

$L^1$  はスペーサーであり；

$L^3$  は生分解性スペーサーであり；

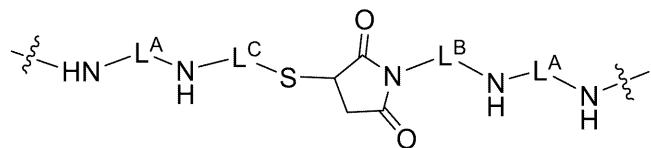
$R^a_1$ 、 $R^a_2$ 、 $R^a_3$ 、 $R^a_4$ 、 $L_2$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$  及び  $Z$

<sup>4</sup> は、請求項 1 に記載されている通りである、

請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載のヒドロゲルコンジュゲート。

**【請求項 8】**

ヒアルロン酸ポリマー 2 A をヒアルロン酸ポリマー 2 B に接続するスペーサー L<sup>4</sup> が式 :

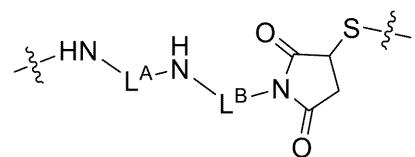


のものであり、式中：

一番右の波線は、ヒアルロン酸ポリマー 2 B 上の単位 Z<sup>3</sup>への結合点を表し；

一番左の波線は、ヒアルロン酸ポリマー 2 A 上の単位 Z<sup>4</sup>への結合点を表し；

可逆的プロドラッグリンカー L<sup>2</sup> をヒアルロン酸ポリマー 2 A に接合するスペーサー L<sup>4</sup> が式



のものであり、式中：

一番右の波線は L<sup>2</sup>への結合点を表し；

一番左の波線はヒアルロン酸ポリマー 2 B 上の単位 Z<sup>2</sup>への結合点を表し；

式中：

L<sup>A</sup> はスペーサーであり；

L<sup>B</sup> はスペーサーであり；

L<sup>C</sup> は生分解性スペーサーである、

請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載のヒドロゲルコンジュゲート。

**【請求項 9】**

L<sup>A</sup> が、置換されていてもよい及び / 又は中断されていてもよい C<sub>1 - 10</sub> アルキレンである、請求項 8 に記載のヒドロゲルコンジュゲート。

**【請求項 10】**

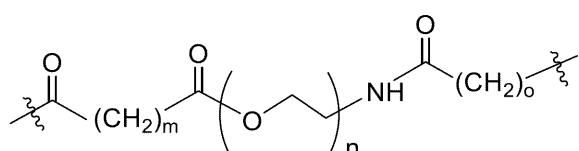
L<sup>A</sup> が直鎖 C<sub>2 - 4</sub> アルキレンである、請求項 8 又は 9 に記載のヒドロゲルコンジュゲート。

**【請求項 11】**

L<sup>B</sup> が直鎖 - (O) - C<sub>1 - 5</sub> アルキレンである、請求項 8 から 10 のいずれか一項に記載のヒドロゲルコンジュゲート。

**【請求項 12】**

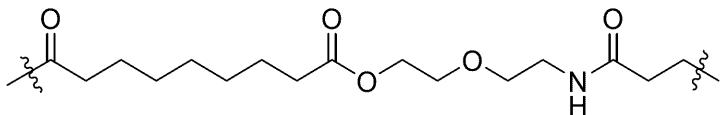
L<sup>C</sup> が：



であり、式中、m は 0 から 10 であり、n は 1 から 4 であり、o は 1 から 4 である、請求項 8 から 11 のいずれか一項に記載のヒドロゲルコンジュゲート。

**【請求項 13】**

L<sup>C</sup> が：



である、請求項 8 から 11 のいずれか一項に記載のヒドロゲルコンジュゲート。

**【請求項 14】**

薬物が抗体である、請求項 8 から 13 のいずれか一項に記載のヒドロゲルコンジュゲート。

**【請求項 15】**

抗体が VEGF アンタゴニストである、請求項 14 に記載のヒドロゲルコンジュゲート。

**【請求項 16】**

抗体が抗 VEGF 抗体断片である、請求項 15 に記載のヒドロゲルコンジュゲート。

**【請求項 17】**

抗体断片が F(ab) 抗体断片である、請求項 16 に記載のヒドロゲルコンジュゲート。

**【請求項 18】**

F(ab) 抗体断片がラニビズマブである、請求項 17 に記載のヒドロゲルコンジュゲート。

**【請求項 19】**

抗体が以下の 6 個の超可変領域 (HVR) :

(g) DYWIH (配列番号 1) のアミノ酸配列を含む HVR - H1 ;

(h) GX<sub>1</sub>TPX<sub>2</sub>GGX<sub>3</sub>X<sub>4</sub>X<sub>5</sub>YX<sub>6</sub>DSVX<sub>7</sub>X<sub>8</sub> (配列番号 2) のアミノ酸配列を含む HVR - H2 であって、X<sub>1</sub> が Ile 又は His であり、X<sub>2</sub> が Ala 又は Arg であり、X<sub>3</sub> が Tyr 又は Lys であり、X<sub>4</sub> が Thr 又は Glu であり、X<sub>5</sub> が Arg、Tyr、Gln、又は Glu であり、X<sub>6</sub> が Ala 又は Glu であり、X<sub>7</sub> が Lys 又は Glu であり、X<sub>8</sub> が Gly 又は Glu である、HVR - H2 ;

(i) FVFFLPYAMDY (配列番号 3) のアミノ酸配列を含む HVR - H3 ;

(j) RASQX<sub>1</sub>VSTAVVA (配列番号 4) のアミノ酸配列を含む HVR - L1 であって、X<sub>1</sub> が Asp 又は Arg である、HVR - L1 ;

(k) X<sub>1</sub>ASFLYS (配列番号 5) のアミノ酸配列を含む HVR - L2 であって、X<sub>1</sub> が Ser 又は Met である HVR - L2 ; 及び

(l) X<sub>1</sub>QGYGX<sub>2</sub>PFT (配列番号 6) のアミノ酸配列を含む HVR - L3 であって、X<sub>1</sub> が Gln、Asn、又は Thr であり、X<sub>2</sub> が Ala、Asn、Gln、又は Arg である HVR - L3

を含む、請求項 15 に記載のヒドロゲルコンジュゲート。

**【請求項 20】**

抗体が以下の 6 個の HVR :

(g) DYWIH (配列番号 1) のアミノ酸配列を含む HVR - H1 ;

(h) GITPAGGYTRYADSVKG (配列番号 7)、GITPAGGYEYYADSVKG (配列番号 21)、又は GITPAGGYEYYADSVEG (配列番号 22) のアミノ酸配列を含む HVR - H2 ;

(i) FVFFLPYAMDY (配列番号 3) のアミノ酸配列を含む HVR - H3 ;

(j) RASQDVSTAVVA (配列番号 8) のアミノ酸配列を含む HVR - L1 ;

(k) SASFLYS (配列番号 9) のアミノ酸配列を含む HVR - L2 ; 及び

(l) QQGYGAPFT (配列番号 10) 又は QQGYGNPFT (配列番号 23) のアミノ酸配列を含む HVR - L3

を含む、請求項 19 に記載のヒドロゲルコンジュゲート。

**【請求項 21】**

抗体が以下の 6 個の HVR :

(g) DYWIH (配列番号 1) のアミノ酸配列を含む HVR - H1 ;

( h ) G I T P A G G Y T R Y A D S V K G (配列番号 7) のアミノ酸配列を含む H V R - H 2 ;

( i ) F V F F L P Y A M D Y (配列番号 3) のアミノ酸配列を含む H V R - H 3 ;

( j ) R A S Q D V S T A V A (配列番号 8) のアミノ酸配列を含む H V R - L 1 ;

( k ) S A S F L Y S (配列番号 9) のアミノ酸配列を含む H V R - L 2 ; 及び

( l ) Q Q G Y G A P F T (配列番号 10) のアミノ酸配列を含む H V R - L 3

を含む、請求項 19 又は 20 に記載のヒドロゲルコンジュゲート。

#### 【請求項 22】

抗体が、以下の重鎖可変 (V H) ドメインのフレ - ムワ - ク領域 (F R) :

( e ) E V Q L V E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T I S (配列番号 13) のアミノ酸配列を含む F R - H 1 ;

( f ) W V R Q A P G K G L E W V A (配列番号 14) のアミノ酸配列を含む F R - H 2 ;

( g ) R F T I S A D T S K N T A Y L Q M R S L R A E D T A V Y Y C A R (配列番号 15) のアミノ酸配列を含む F R - H 3 ; 及び

( h ) W G Q G T L V T V S S (配列番号 16) のアミノ酸配列を含む F R - H 4 をさらに含む、請求項 19 から 21 のいずれか一項に記載のヒドロゲルコンジュゲート。

#### 【請求項 23】

抗体が、以下の軽鎖可変 (V L) ドメインの F R :

( e ) D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C (配列番号 17) のアミノ酸配列を含む F R - L 1 ;

( f ) W Y Q Q K P G K A P K L L I Y (配列番号 18) のアミノ酸配列を含む F R - L 2 ;

( g ) G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P E D A A T Y Y C (配列番号 19) のアミノ酸配列を含む F R - L 3 ; 及び

( h ) F G Q G T K V E I K (配列番号 20) のアミノ酸配列を含む F R - L 4 をさらに含む、請求項 19 から 22 のいずれか一項に記載のヒドロゲルコンジュゲート。

#### 【請求項 24】

抗体が以下の 6 個の H V R :

( g ) D Y W I H (配列番号 1) のアミノ酸配列を含む H V R - H 1 ;

( h ) G I T P A G G Y E Y Y A D S V E G (配列番号 22) のアミノ酸配列を含む H V R - H 2 ;

( i ) F V F F L P Y A M D Y (配列番号 3) のアミノ酸配列を含む H V R - H 3 ;

( j ) R A S Q D V S T A V A (配列番号 8) のアミノ酸配列を含む H V R - L 1 ;

( k ) S A S F L Y S (配列番号 9) のアミノ酸配列を含む H V R - L 2 ; 及び

( l ) Q Q G Y G N P F T (配列番号 23) のアミノ酸配列を含む H V R - L 3

を含む、請求項 19 又は 20 に記載のヒドロゲルコンジュゲート。

#### 【請求項 25】

抗体が、以下の V L ドメインの F R :

( e ) D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C (配列番号 17) のアミノ酸配列を含む F R - L 1 ;

( f ) W Y Q Q K P G K A P K L L I Y (配列番号 18) のアミノ酸配列を含む F R - L 2 ;

( g ) G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C (配列番号 24) のアミノ酸配列を含む F R - L 3 ; 及び

( h ) F G Q G T K V E I K (配列番号 20) のアミノ酸配列を含む F R - L 4 をさらに含む、請求項 24 に記載のヒドロゲルコンジュゲート。

#### 【請求項 26】

抗体が以下の 6 個の H V R :

( g ) D Y W I H (配列番号 1) のアミノ酸配列を含む H V R - H 1 ;

( h ) G I T P A G G Y E Y Y A D S V E G ( 配列番号 22 ) のアミノ酸配列を含む H V R - H 2 ;

( i ) F V F F L P Y A M D Y ( 配列番号 3 ) のアミノ酸配列を含む H V R - H 3 ;

( j ) R A S Q D V S T A V A ( 配列番号 8 ) のアミノ酸配列を含む H V R - L 1 ;

( k ) S A S F L Y S ( 配列番号 9 ) のアミノ酸配列を含む H V R - L 2 ; 及び

( l ) Q Q G Y G A P F T ( 配列番号 10 ) のアミノ酸配列を含む H V R - L 3

を含む、請求項 19 又は 20 に記載のヒドロゲルコンジュゲート。

#### 【請求項 27】

抗体が、以下の V L ドメインの F R :

( e ) D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C ( 配列番号 17 ) 、 D I Q M T Q S P E S L S A S V G D E V T I T C ( 配列番号 25 ) 、又は D I Q M T Q S P S S L S A S V G D E V T I T C ( 配列番号 26 ) のアミノ酸配列を含む F R - L 1 ;

( f ) W Y Q Q K P G K A P K L L I Y ( 配列番号 18 ) 又は W Y Q Q K P G E A P K L L I Y ( 配列番号 27 ) のアミノ酸配列を含む F R - L 2 ;

( g ) G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P E D A A T Y Y C ( 配列番号 19 ) 又は G V P S R F S G S G S G T D F T L T I E S L Q P E D A A T Y Y C ( 配列番号 28 ) のアミノ酸配列を含む F R - L 3 ; 及び

( h ) F G Q G T K V E I K ( 配列番号 20 ) のアミノ酸配列を含む F R - L 4 をさらに含む、請求項 26 に記載のヒドロゲルコンジュゲート。

#### 【請求項 28】

抗体が、以下の V H ドメインの F R :

( i ) E E Q L V E E G G G L V Q P G E S L E L S C A A S G F E I S ( 配列番号 29 ) 又は E E Q L V E E G G G L V Q P G E S L R L S C A A S G F E I S ( 配列番号 52 ) のアミノ酸配列を含む F R - H 1 ;

( j ) W V R Q E P G E G L E W V A ( 配列番号 30 ) のアミノ酸配列を含む F R - H 2 ;

( k ) R F T I S A D T S E N T A Y L Q M N E L R A E D T A V Y Y C A R ( 配列番号 31 ) のアミノ酸配列を含む F R - H 3 ; 及び

( l ) W G Q G E L V T V S S ( 配列番号 32 ) のアミノ酸配列を含む F R - H 4 をさらに含む、請求項 24 から 27 のいずれか一項に記載のヒドロゲルコンジュゲート。

#### 【請求項 29】

抗体が、( a ) 配列番号 11 、 40 、又は 42 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H ドメイン ; ( b ) 配列番号 12 、 41 、又は 46 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L ドメイン ; 又は ( c ) ( a ) の V H ドメインと ( b ) の V L ドメインを含む、請求項 15 に記載のヒドロゲルコンジュゲート。

#### 【請求項 30】

抗体が、( a ) 配列番号 11 、 40 、又は 42 のアミノ酸配列を含む V H ドメイン ; ( b ) 配列番号 12 、 41 、又は 46 のアミノ酸配列を含む V L ドメイン ; 又は ( c ) ( a ) の V H ドメインと ( b ) の V L ドメインを含む、請求項 16 に記載のヒドロゲルコンジュゲート。

#### 【請求項 31】

抗体が、配列番号 11 のアミノ酸配列を含む V H ドメインと配列番号 12 のアミノ酸配列を含む V L ドメインを含む、請求項 17 に記載のヒドロゲルコンジュゲート。

#### 【請求項 32】

抗体が、配列番号 48 のアミノ酸配列を含む重鎖と配列番号 50 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項 18 に記載のヒドロゲルコンジュゲート。

#### 【請求項 33】

抗体が、配列番号 49 のアミノ酸配列を含む重鎖と配列番号 50 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項 18 に記載のヒドロゲルコンジュゲート。

**【請求項 3 4】**

抗体 - ヒドロゲルコンジュゲートが、ヒドロゲルに共有結合していない参照抗体と比較して延長された眼の有効半減期を有する、請求項 1 から 3 3 のいずれか一項に記載のヒドロゲルコンジュゲート。

**【請求項 3 5】**

眼の有効半減期が、参照抗体と比較して少なくとも約 2 倍延長される、請求項 3 4 に記載のヒドロゲルコンジュゲート。

**【請求項 3 6】**

眼の有効半減期が、参照抗体と比較して少なくとも約 2 . 5 倍延長される、請求項 3 5 に記載のヒドロゲルコンジュゲート。

**【請求項 3 7】**

眼の有効半減期が、参照抗体と比較して少なくとも約 3 倍延長される、請求項 3 6 に記載のヒドロゲルコンジュゲート。

**【請求項 3 8】**

眼の有効半減期が、参照抗体と比較して少なくとも約 3 . 5 倍延長される、請求項 3 7 に記載のヒドロゲルコンジュゲート。

**【請求項 3 9】**

眼の有効半減期が、参照抗体と比較して少なくとも約 4 倍延長される、請求項 3 8 に記載のヒドロゲルコンジュゲート。

**【請求項 4 0】**

眼の有効半減期が、参照抗体と比較して少なくとも約 5 倍延長される、請求項 3 9 に記載のヒドロゲルコンジュゲート。

**【請求項 4 1】**

眼の有効半減期が、参照抗体と比較して少なくとも約 6 倍延長される、請求項 4 0 に記載のヒドロゲルコンジュゲート。

**【請求項 4 2】**

眼の有効半減期が、硝子体の有効半減期である、請求項 3 4 から 4 1 のいずれか一項に記載のヒドロゲルコンジュゲート。

**【請求項 4 3】**

参照抗体がヒドロゲルコンジュゲートの抗体と同一である、請求項 3 4 から 4 2 のいずれか一項に記載のヒドロゲルコンジュゲート。

**【請求項 4 4】**

請求項 1 から 4 3 のいずれか一項に記載のヒドロゲルコンジュゲートと、薬学的に許容される担体、添加物、又は希釈剤を含む薬学的組成物。

**【請求項 4 5】**

抗体、抗血管新生剤、サイトカイン、サイトカインアンタゴニスト、コルチコステロイド、鎮痛剤、及び第 2 の生体分子に結合する化合物からなる群より選択される第 2 の薬剤をさらに含む、請求項 4 4 に記載の薬学的組成物。

**【請求項 4 6】**

抗血管新生剤が V E G F アンタゴニストである、請求項 4 5 に記載の薬学的組成物。

**【請求項 4 7】**

V E G F アンタゴニストが、抗 V E G F 抗体、抗 V E G F 受容体抗体、可溶型 V E G F 受容体融合タンパク質、アブタマ - 、抗 V E G F D A R P i n (登録商標)、又は V E G F R チロシンキナ - ゼ阻害剤である、請求項 4 6 に記載の薬学的組成物。

**【請求項 4 8】**

抗 V E G F 抗体がラニビズマブ (L U C E N T I S (登録商標))、R T H - 2 5 8、又は二重特異性抗 V E G F 抗体である、請求項 4 7 に記載の薬学的組成物。

**【請求項 4 9】**

二重特異性抗 V E G F 抗体が抗 V E G F / 抗 A n g 2 抗体である、請求項 4 8 に記載の薬学的組成物。

**【請求項 5 0】**

抗 V E G F / 抗 Ang 2 抗体が R G - 7 7 1 6 である、請求項 4 9 に記載の薬学的組成物。

**【請求項 5 1】**

可溶型 V E G F 受容体融合タンパク質が、アフリベルセプト ( E Y L E A ( 登録商標 ) ) である、請求項 4 7 に記載の薬学的組成物。

**【請求項 5 2】**

アブタマ - ガペガブタニブ ( M A C U G E N ( 登録商標 ) ) である、請求項 4 7 に記載の薬学的組成物。

**【請求項 5 3】**

抗 V E G F D A R P i n ( 登録商標 ) がアビシバルペゴル ( a b i c i p a r p e g o l ) である、請求項 4 7 に記載の薬学的組成物。

**【請求項 5 4】**

V E G F R チロシンキナ - ゼ阻害剤が、4 - ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロアニリノ ) - 6 - メトキシ - 7 - ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イルメトキシ ) キナゾリン ( Z D 6 4 7 4 ) 、4 - ( 4 - フルオロ - 2 - メチルインド - ル - 5 - イルオキシ ) - 6 - メトキシ - 7 - ( 3 - ピロリジン - 1 - イルプロポキシ ) キナゾリン ( A Z D 2 1 7 1 ) 、バタラニブ ( P T K 7 8 7 ) 、セマクサミニブ ( s e m a x a m i n i b ) ( S U 5 4 1 6 ) 、及び S U T E N T ( 登録商標 ) ( スニチニブ ) からなる群より選択される、請求項 4 7 に記載の薬学的組成物。

**【請求項 5 5】**

第 2 の生体分子が、I L - 1 ; I L - 6 ; I L - 6 R ; I L - 1 3 ; I L - 1 3 R ; P D G F ; アンジオポエチン ; アンジオポエチン 2 ; T i e 2 ; S 1 P ; インテグリン v 3 、v 5 、及び v 1 ; ベ - タセルリン ; アペリン / A P J ; エリスロポエチン ; 補体因子 D ; T N F ; H t r A 1 ; V E G F 受容体 ; S T - 2 受容体 ; 並びに A M D リスクに遺伝的にリンクするタンパク質からなる群より選択される、請求項 4 5 に記載の薬学的組成物。

**【請求項 5 6】**

V E G F 受容体が、V E G F R 1 、V E G F R 2 、V E G F R 3 、m b V E G F R 、又は s V E G F R である、請求項 5 5 に記載の薬学的組成物。

**【請求項 5 7】**

A M D リスクに遺伝的にリンクするタンパク質が、補体経路成分 C 2 、B 因子、H 因子、C F H R 3 、C 3 b 、C 5 、C 5 a 、及び C 3 a ; H t r A 1 ; A R M S 2 ; T I M P 3 ; H L A ; I L - 8 ; C X 3 C R 1 ; T L R 3 ; T L R 4 ; C E T P ; L I P C 、C O L 1 0 A 1 ; 並びに T N F R S F 1 0 A からなる群より選択される、請求項 5 5 に記載の薬学的組成物。

**【請求項 5 8】**

第 2 の生体分子に結合する化合物が、抗体又はその抗原結合断片である、請求項 4 5 及び 5 5 から 5 7 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

**【請求項 5 9】**

抗原結合抗体断片が、F a b 、F a b - C 、F a b ' - S H 、F v 、s c F v 、及び ( F a b ' ) 2 断片からなる群より選択される、請求項 5 8 に記載の薬学的組成物。

**【請求項 6 0】**

医薬としての使用のための、請求項 4 4 から 5 9 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

**【請求項 6 1】**

対象における病的血管新生を伴う障害を治療するための医薬の製造における使用のための、請求項 4 4 から 5 9 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

**【請求項 6 2】**

病的血管新生を伴う障害を有する対象における血管新生の低減又は阻害における使用の

ための、請求項 4 4 から 5 9 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 6 3】

対象における病的血管新生を伴う障害の治療における使用のための、請求項 4 4 から 5 9 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 6 4】

病的血管新生を伴う障害が眼の障害である、請求項 4 4 から 5 9 のいずれか一項に記載の、使用のための薬学的組成物。

【請求項 6 5】

眼の障害が、加齢黄斑変性（A M D）、黄斑変性、黄斑浮腫、糖尿病黄斑浮腫（D M E）（極限性の、中心窩を含まないD M E、及びびまん性の、中心窩を含むD M Eを含む）、網膜症、糖尿病網膜症（D R）（増殖性D R（P D R）、非増殖性D R（N P D R）、及び高高度D Rを含む）、その他虚血関連網膜症、未熟児網膜症（R O P）、網膜静脈閉塞症（R V O）（中心（C R V O）及び分岐（B R V O）形態を含む）、C N V（近視性C N Vを含む）、角膜血管新生、角膜血管新生関連疾患、網膜血管新生、網膜／脈絡膜血管新生関連疾患、病的近視、ファンヒッペル・リンダウ病、目のヒストプラスマ症、家族性滲出性硝子体網膜症（F E V R）、コート病、ノリ工病、骨粗鬆症・偽神経膠腫症候群（O P P G）、結膜下出血、皮膚潮紅、眼の血管新生の疾患、血管新生縁内障、網膜色素変性症（R P）、高血圧網膜症、網膜の血管腫の増殖、黄斑毛細血管拡張症、虹彩血管新生、眼内血管新生、網膜変性、類囊胞黄斑浮腫（C M E）、脈管炎、乳頭水腫、網膜炎、結膜炎（伝染性結膜炎及び非伝染性（例えば、アレルギー性）結膜炎を含む）、レーバー先天黒内障、ブドウ膜炎（伝染性及び非伝染性ブドウ膜炎を含む）、脈絡膜炎、眼ヒストプラスマ症、眼瞼炎、ドライアイ、外傷性の目の損傷、及びシェーグレン症候群からなる群より選択される、請求項 6 4 に記載の使用のための薬学的組成物。

【請求項 6 6】

眼の障害が、A M D、D M E、D R、又はR V Oである、請求項 6 5 に記載の使用のための薬学的組成物。

【請求項 6 7】

眼の障害がA M Dである、請求項 6 5 又は 6 6 に記載の使用のための薬学的組成物。

【請求項 6 8】

A M D が湿潤性A M Dである、請求項 6 5 から 6 7 のいずれか一項に記載の使用のための薬学的組成物。

【請求項 6 9】

治療量の請求項 4 4 から 6 8 のいずれか一項に記載の組成物の溶液を含む、眼適応症を治療するための医薬であって、組成物は、そのような治療を必要とする対象に対し、投与される、医薬。

【請求項 7 0】

投与が眼内投与である、請求項 6 9 に記載の医薬。

【請求項 7 1】

組成物が対象の硝子体中に注射される、請求項 6 9 に記載の医薬。

【請求項 7 2】

組成物が、2 0、2 1、2 2、2 3、2 4、2 5、2 6、2 7、2 8、2 9、3 0、3 1、又は3 2 のゲージを有する針を用いて注射される、請求項 7 1 に記載の医薬。

【請求項 7 3】

眼適応症が、加齢黄斑変性（A M D）、黄斑変性、黄斑浮腫、糖尿病黄斑浮腫（D M E）（極限性の、中心窓を含まないD M E、及びびまん性の、中心窓を含むD M Eを含む）、網膜症、糖尿病網膜症（D R）（増殖性D R（P D R）、非増殖性D R（N P D R）、及び高高度D Rを含む）、その他虚血関連網膜症、未熟児網膜症（R O P）、網膜静脈閉塞症（R V O）（中心（C R V O）及び分岐（B R V O）形態を含む）、C N V（近視性C N Vを含む）、角膜血管新生、角膜血管新生関連疾患、網膜血管新生、網膜／脈絡膜血管新生関連疾患、病的近視、ファンヒッペル・リンダウ病、目のヒストプラスマ症、家族

性滲出性硝子体網膜症（F E V R）、コート病、ノリ工病、骨粗鬆症・偽神経膠腫症候群（O P P G）、結膜下出血、皮膚潮紅、眼の血管新生の疾患、血管新生線内障、網膜色素変性症（R P）、高血圧網膜症、網膜の血管腫の増殖、黄斑毛細血管拡張症、虹彩血管新生、眼内血管新生、網膜変性、類囊胞黄斑浮腫（C M E）、脈管炎、乳頭水腫、網膜炎、結膜炎（伝染性結膜炎及び非伝染性（例えば、アレルギー性）結膜炎を含む）、レーバー先天黒内障、ブドウ膜炎（伝染性及び非伝染性ブドウ膜炎を含む）、脈絡膜炎、眼ヒストラスマ症、眼瞼炎、ドライアイ、外傷性の目の損傷、及びシェーグレン症候群より選択される、請求項 6 9 に記載の医薬。

【請求項 7 4】

眼適応症がA M D、D M E、D R、又はR V Oである、請求項 7 3 に記載の医薬。

【請求項 7 5】

眼適応症がA M Dである、請求項 7 4 に記載の医薬。

【請求項 7 6】

A M D が湿潤性A M Dである、請求項 7 5 に記載の医薬。

【請求項 7 7】

ヒドロゲル薬物コンジュゲートを生成するための方法であって：

( a ) 上に少なくとも三つの第 1 の反応性基を有する、第 1 のヒアルロン酸又はその誘導体を提供すること；

( b ) 上に少なくとも二つの第 2 の反応性基を有する第 2 のヒアルロン酸又はその誘導体を提供することであって、第 1 の反応性基と第 2 の反応性基が互いに反応して共有結合を形成することができる、第 2 のヒアルロン酸又はその誘導体を提供すること；

( c ) 少なくとも一つの薬物を第 1 の反応性基のうちの一つに結合させること；及び

( d ) 第 1 の反応性基と第 2 の反応性基を反応させて架橋剤を形成することにより、第 1 のヒアルロン酸と第 2 のヒアルロン酸を架橋させて、ヒドロゲルコンジュゲートを形成すること

を含み、工程 ( b ) と ( c ) は任意選択的に交換可能である、方法。

【請求項 7 8】

薬物が、可逆的プロドラッグリンカーを介して第 1 のヒアルロン酸に結合する、請求項 7 7 に記載の方法。

【請求項 7 9】

薬物が、第 1 のヒアルロン酸と結合する前に、可逆的プロドラッグリンカーと結合し、精製されて、精製済み薬物 - 可逆的プロドラッグリンカーコンジュゲートを形成し、この薬物 - 可逆的プロドラッグリンカーコンジュゲートは：

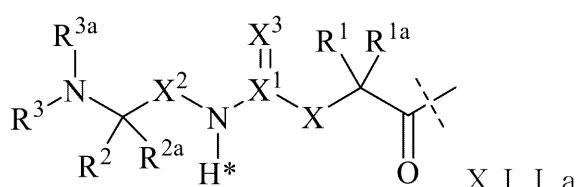
( a ) 薬物 - 可逆的プロドラッグリンカーコンジュゲートに精製タグをタグ付けしてタグ化薬物 - 可逆的プロドラッグリンカーコンジュゲート混合物を形成すること；

( b ) クロマトグラフ分離法により混合物からタグ付き薬物 - 可逆的プロドラッグリンカーモノコンジュゲートを精製すること；及び

( c ) タグ付き薬物 - 可逆的プロドラッグリンカーモノコンジュゲートから精製タグを除去して精製済み薬物 - 可逆的プロドラッグリンカーコンジュゲートを形成することにより精製される、請求項 7 8 に記載の方法。

【請求項 8 0】

薬物を第 1 のヒアルロン酸に結合する可逆的プロドラッグリンカーが、式 X I I a



のものであり、式中：

破線は、アミド結合を形成することによる薬物化合物（示さない）の窒素への結合を示

し、；

- X - は、- C ( R <sup>4</sup> R <sup>4</sup> <sup>a</sup> ) - ; - N ( R <sup>4</sup> ) - ; - O - ; - C ( R <sup>4</sup> R <sup>4</sup> <sup>a</sup> ) - C ( R <sup>5</sup> R <sup>5</sup> <sup>a</sup> ) - ; - C ( R <sup>5</sup> R <sup>5</sup> <sup>a</sup> ) - C ( R <sup>4</sup> R <sup>4</sup> <sup>a</sup> ) - ; - C ( R <sup>4</sup> R <sup>4</sup> <sup>a</sup> ) - N ( R <sup>6</sup> ) - ; - N ( R <sup>6</sup> ) - C ( R <sup>4</sup> R <sup>4</sup> <sup>a</sup> ) - ; - C ( R <sup>4</sup> R <sup>4</sup> <sup>a</sup> ) - O - ; - O - C ( R <sup>4</sup> R <sup>4</sup> <sup>a</sup> ) - ; 又は - C ( R <sup>7</sup> R <sup>7</sup> <sup>a</sup> ) - であり；

X <sup>1</sup> は、C；又はS(O)であり；

- X <sup>2</sup> - は、- C ( R <sup>8</sup> R <sup>8</sup> <sup>a</sup> ) - ; 又は - C ( R <sup>8</sup> R <sup>8</sup> <sup>a</sup> ) - C ( R <sup>9</sup> R <sup>9</sup> <sup>a</sup> ) - で  
あり；

= X <sup>3</sup> は、= O；= S；又は= N - CN であり；

- R <sup>1</sup>、- R <sup>1</sup> <sup>a</sup>、- R <sup>2</sup>、- R <sup>2</sup> <sup>a</sup>、- R <sup>4</sup>、- R <sup>4</sup> <sup>a</sup>、- R <sup>5</sup>、- R <sup>5</sup> <sup>a</sup>、- R <sup>6</sup>  
、- R <sup>8</sup>、- R <sup>8</sup> <sup>a</sup>、- R <sup>9</sup>、- R <sup>9</sup> <sup>a</sup> は、独立して、- H；及びC<sub>1</sub> - 6 アルキルから  
なる群より選択され；

- R <sup>3</sup>、- R <sup>3</sup> <sup>a</sup> は、独立して、- H；及びC<sub>1</sub> - 6 アルキルからなる群より選択され  
、但し - R <sup>3</sup>、- R <sup>3</sup> <sup>a</sup> のうちの一つ又はそれら両方が - H 以外である場合、それらは S  
P <sup>3</sup> 混成炭素原子を通してそれらが結合するNに接続し；

- R <sup>7</sup> は - N ( R <sup>1</sup> <sup>0</sup> R <sup>1</sup> <sup>0</sup> <sup>a</sup> ) ; 又は - NR <sup>1</sup> <sup>0</sup> - ( C = O ) - R <sup>1</sup> <sup>1</sup> であり；

- R <sup>7</sup> <sup>a</sup>、- R <sup>1</sup> <sup>0</sup>、- R <sup>1</sup> <sup>0</sup> <sup>a</sup>、- R <sup>1</sup> <sup>1</sup> は、互いに独立して、- H；又はC<sub>1</sub> - 1  
0 アルキルであり；

対 - R <sup>1</sup> <sup>a</sup> / - R <sup>4</sup> <sup>a</sup>、- R <sup>1</sup> <sup>a</sup> / - R <sup>5</sup> <sup>a</sup>、- R <sup>1</sup> <sup>a</sup> / - R <sup>7</sup> <sup>a</sup>、- R <sup>4</sup> <sup>a</sup> / - R <sup>5</sup>  
<sup>a</sup>、- R <sup>8</sup> <sup>a</sup> / - R <sup>9</sup> <sup>a</sup> のうちの一つ又は複数は化学結合を形成してもよく；

対 - R <sup>1</sup> / - R <sup>1</sup> <sup>a</sup>、- R <sup>2</sup> / - R <sup>2</sup> <sup>a</sup>、- R <sup>4</sup> / - R <sup>4</sup> <sup>a</sup>、- R <sup>5</sup> / - R <sup>5</sup> <sup>a</sup>、- R  
8 / - R <sup>8</sup> <sup>a</sup>；- R <sup>9</sup> / - R <sup>9</sup> <sup>a</sup> のうちの一つ又は複数は、それらが結合する原子と結合  
してC<sub>3</sub> - 10 シクロアルキル；又は3から10員のヘテロシクリルを形成してもよく；

対 - R <sup>1</sup> / - R <sup>4</sup>、- R <sup>1</sup> / - R <sup>5</sup>、- R <sup>1</sup> / - R <sup>6</sup>、- R <sup>1</sup> / - R <sup>7</sup> <sup>a</sup>、- R <sup>4</sup> / -  
R <sup>5</sup>、- R <sup>4</sup> / - R <sup>6</sup>、- R <sup>8</sup> / - R <sup>9</sup>、- R <sup>2</sup> / - R <sup>3</sup> のうちの一つ又は複数は、それ  
らが結合する原子と結合して環Aを形成してもよく；

R <sup>3</sup> / R <sup>3</sup> <sup>a</sup> は、それらが結合する窒素原子と結合して3から10員の複素環を形成し  
てもよく；

環Aは、フェニル；ナフチル；インデニル；インダニル；テトラリニル；C<sub>3</sub> - 10 シ  
クロアルキル；3から10員のヘテロシクリル；及び8から11員のヘテロビシクリルから  
なる群より選択され；

式(XIIa)中アスタリスクで印された水素が - L <sup>4</sup> 又はその他置換基で置き換えら  
れていらない場合は式(XIIa)の基は - L <sup>4</sup> で置換され；

- L <sup>4</sup> - は単一の化学結合であるか、又はここで定義されるスペーサー部分である、  
請求項78に記載の方法。

#### 【請求項81】

X <sup>3</sup> が = O であり；

- R <sup>1</sup> 及び - R <sup>1</sup> <sup>a</sup> が水素であり；

- R <sup>3</sup> がメチルであり、R <sup>3</sup> <sup>a</sup> が水素であり；

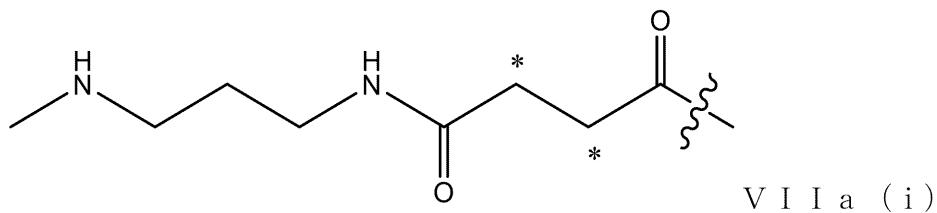
Xが - C ( R <sup>7</sup> R <sup>7</sup> <sup>a</sup> ) であり - ; ここで R <sup>7</sup> は NR <sup>1</sup> <sup>0</sup> - ( C = O ) - R <sup>1</sup> <sup>1</sup> である

、

請求項80に記載の方法。

#### 【請求項82】

可逆的プロドラッグリンカーが、式VIIa(i)：



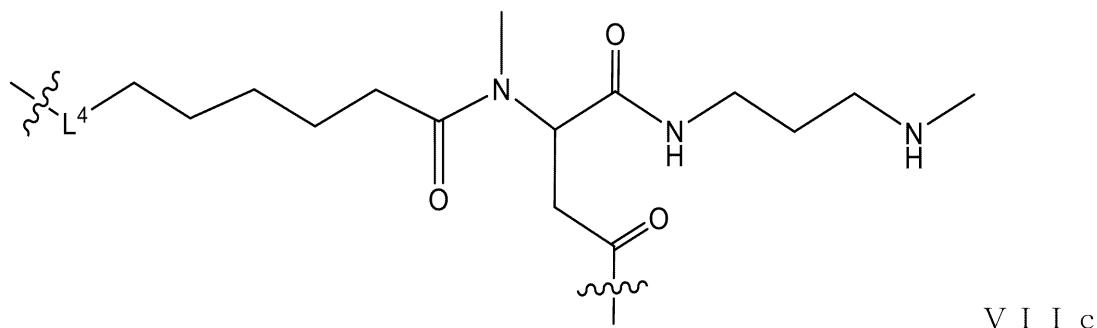
のものであり、式中：

各アスタリスクはスペーサー  $L^4$  による第1のヒアルロン酸への独立した結合部位を表している。

請求項78に記載の方法。

**【請求項83】**

可逆的プロドラッグリンカーが、任意選択的なスペーサー  $L^4$  と共に、式VIIc：



のものであり、式中：

一番右の波線は、薬物の窒素原子への結合点を表し；

一番左の波線は、第1のヒアルロン酸への結合点を表し；

$L^4$  は任意選択的な生分解性スペーサーである、

請求項78に記載の方法。

**【請求項84】**

架橋剤が生分解性スペーサー部分を含む、請求項77に記載の方法。

**【請求項85】**

架橋剤がアゼライン酸エステル部分を含む、請求項84に記載の方法。

**【請求項86】**

薬物が抗体である、請求項77に記載の方法。

**【請求項87】**

抗体がVEGFアンタゴニストである、請求項86に記載の方法。

**【請求項88】**

抗体が抗VEGF抗体断片である、請求項87に記載の方法。

**【請求項89】**

抗体断片がFab抗体断片である、請求項88に記載の方法。

**【請求項90】**

Fab抗体断片がラニビズマブである、請求項89に記載の方法。

**【請求項91】**

抗体が、以下の6個の超可変領域(HVR)：

(m) DYWIH(配列番号1)のアミノ酸配列を含むHVR-H1；

(n) GX<sub>1</sub>TPX<sub>2</sub>GGX<sub>3</sub>X<sub>4</sub>X<sub>5</sub>YX<sub>6</sub>DGX<sub>7</sub>X<sub>8</sub>(配列番号2)のアミノ酸配列を含むHVR-H2であって、X<sub>1</sub>がIle又はHisであり、X<sub>2</sub>がAla又はArgであり、X<sub>3</sub>がTyr又はLysであり、X<sub>4</sub>がThr又はGluであり、X<sub>5</sub>がArg、Tyr、Gln、又はGluであり、X<sub>6</sub>がAla又はGluであり、X<sub>7</sub>がLys又はGluであり、X<sub>8</sub>がGly又はGluである、HVR-H2；

(o) F V F F L P Y A M D Y (配列番号3) のアミノ酸配列を含む H V R - H 3 ;  
 (p) R A S Q X<sub>1</sub> V S T A V A (配列番号4) のアミノ酸配列を含む H V R - L 1 であって、X<sub>1</sub> が A s p 又は A r g である、 H V R - L 1 ;  
 (q) X<sub>1</sub> A S F L Y S (配列番号5) のアミノ酸配列を含む H V R - L 2 であって、X<sub>1</sub> が S e r 又は M e t である H V R - L 2 ; 及び  
 (r) X<sub>1</sub> Q G Y G X<sub>2</sub> P F T (配列番号6) のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 であって、X<sub>1</sub> が G l n 、 A s n 、又は T h r であり、X<sub>2</sub> が A l a 、 A s n 、 G l n 、又は A r g である H V R - L 3  
 を含む、請求項87に記載の方法。

## 【請求項92】

抗体が以下の6個のHVR :

(m) D Y W I H (配列番号1) のアミノ酸配列を含む H V R - H 1 ;  
 (n) G I T P A G G Y T R Y A D S V K G (配列番号7) 、 G I T P A G G Y E Y Y A D S V K G (配列番号21) 、又は G I T P A G G Y E Y Y A D S V E G (配列番号22) のアミノ酸配列を含む H V R - H 2 ;  
 (o) F V F F L P Y A M D Y (配列番号3) のアミノ酸配列を含む H V R - H 3 ;  
 (p) R A S Q D V S T A V A (配列番号8) のアミノ酸配列を含む H V R - L 1 ;  
 (q) S A S F L Y S (配列番号9) のアミノ酸配列を含む H V R - L 2 ; 及び  
 (r) Q Q G Y G A P F T (配列番号10) 又は Q Q G Y G N P F T (配列番号23) のアミノ酸配列を含む H V R - L 3

を含む、請求項91に記載の方法。

## 【請求項93】

抗体が以下の6個のHVR :

(m) D Y W I H (配列番号1) のアミノ酸配列を含む H V R - H 1 ;  
 (n) G I T P A G G Y T R Y A D S V K G (配列番号7) のアミノ酸配列を含む H V R - H 2 ;  
 (o) F V F F L P Y A M D Y (配列番号3) のアミノ酸配列を含む H V R - H 3 ;  
 (p) R A S Q D V S T A V A (配列番号8) のアミノ酸配列を含む H V R - L 1 ;  
 (q) S A S F L Y S (配列番号9) のアミノ酸配列を含む H V R - L 2 ; 及び  
 (r) Q Q G Y G A P F T (配列番号10) のアミノ酸配列を含む H V R - L 3

を含む、請求項91又は92に記載の方法。

## 【請求項94】

抗体が、以下の重鎖可変(VH)ドメインのフレ-ムワ-ク領域(FR) :

(i) E V Q L V E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T I S (配列番号13) のアミノ酸配列を含む F R - H 1 ;  
 (j) W V R Q A P G K G L E W V A (配列番号14) のアミノ酸配列を含む F R - H 2 ;  
 (k) R F T I S A D T S K N T A Y L Q M R S L R A E D T A V Y Y C A R (配列番号15) のアミノ酸配列を含む F R - H 3 ; 及び  
 (l) W G Q G T L V T V S S (配列番号16) のアミノ酸配列を含む F R - H 4  
 をさらに含む、請求項91から93のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項95】

抗体が、以下の軽鎖可変(VL)ドメインのFR :

(i) D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C (配列番号17) のアミノ酸配列を含む F R - L 1 ;  
 (j) W Y Q Q K P G K A P K L L I Y (配列番号18) のアミノ酸配列を含む F R - L 2 ;  
 (k) G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P E D A A T Y Y C (配列番号19) のアミノ酸配列を含む F R - L 3 ; 及び  
 (l) F G Q G T K V E I K (配列番号20) のアミノ酸配列を含む F R - L 4

をさらに含む、請求項 9 1 から 9 4 のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 9 6】**

抗体が以下の 6 個の HVR :

- (m) D Y W I H (配列番号 1 ) のアミノ酸配列を含む HVR - H 1 ;
- (n) G I T P A G G Y E Y Y A D S V E G (配列番号 22 ) のアミノ酸配列を含む HVR - H 2 ;
- (o) F V F F L P Y A M D Y (配列番号 3 ) のアミノ酸配列を含む HVR - H 3 ;
- (p) R A S Q D V S T A V A (配列番号 8 ) のアミノ酸配列を含む HVR - L 1 ;
- (q) S A S F L Y S (配列番号 9 ) のアミノ酸配列を含む HVR - L 2 ; 及び
- (r) Q Q G Y G N P F T (配列番号 23 ) のアミノ酸配列を含む HVR - L 3

を含む、請求項 9 1 又は 9 2 に記載の方法。

**【請求項 9 7】**

抗体が、以下の VL ドメインの FR :

- (i) D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C (配列番号 17 ) のアミノ酸配列を含む FR - L 1 ;
  - (j) W Y Q Q K P G K A P K L L I Y (配列番号 18 ) のアミノ酸配列を含む FR - L 2 ;
  - (k) G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C (配列番号 24 ) のアミノ酸配列を含む FR - L 3 ; 及び
  - (l) F G Q G T K V E I K (配列番号 20 ) のアミノ酸配列を含む FR - L 4
- をさらに含む、請求項 9 6 に記載の方法。

**【請求項 9 8】**

抗体が以下の 6 個の HVR :

- (m) D Y W I H (配列番号 1 ) のアミノ酸配列を含む HVR - H 1 ;
- (n) G I T P A G G Y E Y Y A D S V E G (配列番号 22 ) のアミノ酸配列を含む HVR - H 2 ;
- (o) F V F F L P Y A M D Y (配列番号 3 ) のアミノ酸配列を含む HVR - H 3 ;
- (p) R A S Q D V S T A V A (配列番号 8 ) のアミノ酸配列を含む HVR - L 1 ;
- (q) S A S F L Y S (配列番号 9 ) のアミノ酸配列を含む HVR - L 2 ; 及び
- (r) Q Q G Y G A P F T (配列番号 10 ) のアミノ酸配列を含む HVR - L 3

を含む、請求項 9 1 又は 9 2 に記載の方法。

**【請求項 9 9】**

抗体が、以下の VL ドメインの FR :

- (i) D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C (配列番号 17 ) 、 D I Q M T Q S P E S L S A S V G D E V T I T C (配列番号 25 ) 、 又は D I Q M T Q S P S S L S A S V G D E V T I T C (配列番号 26 ) のアミノ酸配列を含む FR - L 1 ;
  - (j) W Y Q Q K P G K A P K L L I Y (配列番号 18 ) 又は W Y Q Q K P G E A P K L L I Y (配列番号 27 ) のアミノ酸配列を含む FR - L 2 ;
  - (k) G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P E D A A T Y Y C (配列番号 19 ) 又は G V P S R F S G S G S G T D F T L T I E S L Q P E D A A T Y Y C (配列番号 28 ) のアミノ酸配列を含む FR - L 3 ; 及び
  - (l) F G Q G T K V E I K (配列番号 20 ) のアミノ酸配列を含む FR - L 4
- をさらに含む、請求項 9 8 に記載の方法。

**【請求項 100】**

抗体が、以下の VH ドメインの FR :

- (m) E E Q L V E E G G G L V Q P G E S L E L S C A A S G F E I S (配列番号 29 ) 又は E E Q L V E E G G G L V Q P G E S L R L S C A A S G F E I S (配列番号 52 ) のアミノ酸配列を含む FR - H 1 ;
- (n) W V R Q E P G E G L E W V A (配列番号 30 ) のアミノ酸配列を含む FR - H 2 ;

(o) R F T I S A D T S E N T A Y L Q M N E L R A E D T A V Y Y C A R (配列番号 31) のアミノ酸配列を含む F R - H 3 ; 及び

(p) W G Q G E L V T V S S (配列番号 32) のアミノ酸配列を含む F R - H 4 をさらに含む、請求項 96 から 98 のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 101】**

抗体が、(a) 配列番号 11、40、又は 42 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H ドメイン；(b) 配列番号 12、41、又は 46 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L ドメイン；又は(c)(a) の V H ドメインと(b) の V L ドメインを含む、請求項 100 に記載の方法。

**【請求項 102】**

抗体が、(a) 配列番号 11、40、又は 42 のアミノ酸配列を含む V H ドメイン；(b) 配列番号 12、41、又は 46 のアミノ酸配列を含む V L ドメイン；又は(c)(a) の V H ドメインと(b) の V L ドメインを含む、請求項 101 に記載の方法。

**【請求項 103】**

抗体が、配列番号 11 のアミノ酸配列を含む V H ドメインと配列番号 12 のアミノ酸配列を含む V L ドメインを含む、請求項 102 に記載の方法。

**【請求項 104】**

抗体が、配列番号 48 のアミノ酸配列を含む重鎖と配列番号 50 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項 103 に記載の方法。

**【請求項 105】**

抗体が、配列番号 49 のアミノ酸配列を含む重鎖と配列番号 50 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項 86 に記載の抗体 - ヒドロゲルコンジュゲート。

**【手続補正 2】**

**【補正対象書類名】明細書**

**【補正対象項目名】0546**

**【補正方法】変更**

**【補正の内容】**

**【0546】**

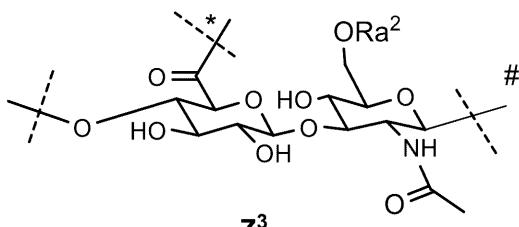
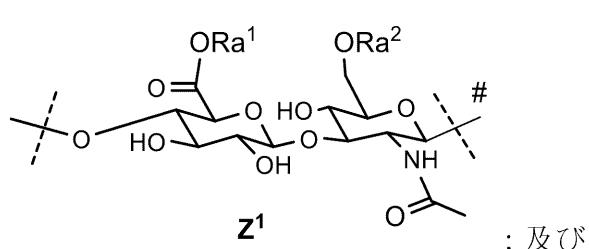
本明細書の記載では、ベストモードを含む発明を開示するため、さらには当業者が、任意の装置又はシステムを作製及び使用すること、並びに組み込まれている任意の方法を実施することを含む、本発明を実施することを可能にするために、実施例が用いられている。本発明の特許性のある範囲は、特許請求の範囲によって規定され、当業者が想起する他の実施例を含みうる。このような他の実施例は、特許請求の範囲の文字通りの記述から相違していない構造的要素を有している場合、又は特許請求の範囲の文字通りの記述から実質的に相違しない等価な構造的要素を含む場合、特許請求の範囲に含まれるものである。

**<さらなる実施態様>**

**[実施態様 1]**

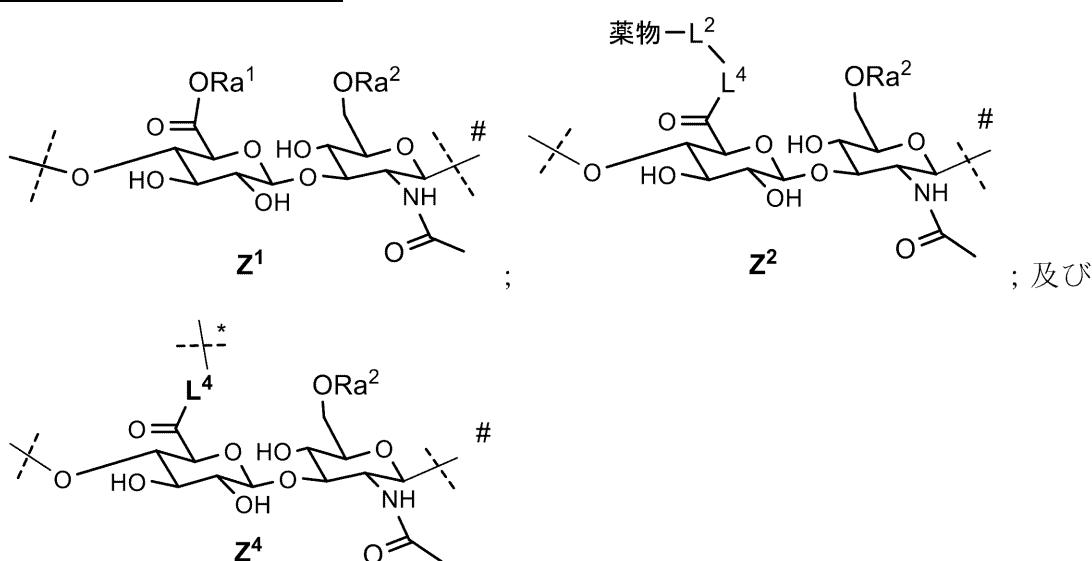
複数のヒアルロン酸ポリマー-2A 及び複数のヒアルロン酸ポリマー-2B を含む架橋 HA 薬物コンジュゲートであって：

各 2A は、本質的に：



からなる複数の線形に接続する単位を含み；

各 2 B は、本質的に：



からなる複数の線形に接続する単位を含み；

上式中、

印のない破線は、隣接する単位の # で印した破線の位置への、又は水素への結合点を示し、

# で印した破線は、隣接する単位の印のない破線の位置への、又はヒドロキシルへの結合点を示し；

\* で印した破線は、少なくとも一つの 2 A が少なくとも一つの 2 B に架橋するような 2 A の単位  $Z^3$  と 2 B の単位  $Z^4$  の間の架橋結合点を示し；

薬物は治療剤であり；

$Ra^1$  及び  $Ra^2$  は、各々が独立して、水素；  $C_{1-4}$  アルキル； アルカリ金属イオン、アンモニウムイオン、又はアルカリ土類金属イオンであり；

$L^2$  は可逆的プロドラッグリンカーであり；

$L^4$  は、生分解性であってよいスペーサーであり、 $Z^2$  と  $Z^4$  で同じでも異なってもよくな；

2 A は、合計  $s$  の単位を含み、  $s$  は 25 から 2500 であり、ここで；

2 A 中の  $Z^1$  単位の数は約 0.8 s から約 0.99 s であり、且つ

$Z^3$  単位の数は約 0.1 s から約 0.01 s であり；

2 B は合計  $t$  の単位を含み、  $t$  は 25 から 2500 であり、ここで；

2 B 中の  $Z^1$  単位の数は約 0.75 t から約 0.94 t であり；

$Z^2$  単位と  $Z^4$  単位を組み合わせた数は約 0.14 t から約 0.06 t であり；

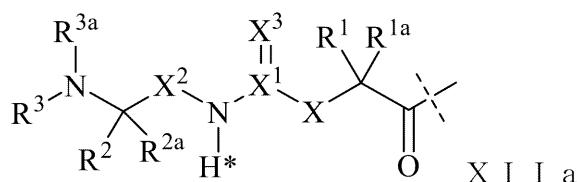
$Z^2$  単位の数は少なくとも 0.01 t であり；

$Z^4$  単位の数は少なくとも 0.01 t である、

架橋 HA 薬物コンジュゲート。

[実施態様 2 ]

薬物をスペーサー  $L^4$  に結合させる可逆的プロドラッグリンカー  $L^2$  が、式 X I I a



のものであり、式中：

破線は、アミド結合を形成することによる薬物化合物（示さない）の窒素への結合を示す

し、；

- X - は、- C ( R<sup>4</sup> R<sup>4</sup><sup>a</sup> ) - ; - N ( R<sup>4</sup> ) - ; - O - ; - C ( R<sup>4</sup> R<sup>4</sup><sup>a</sup> ) - C ( R<sup>5</sup> R<sup>5</sup><sup>a</sup> ) - ; - C ( R<sup>5</sup> R<sup>5</sup><sup>a</sup> ) - C ( R<sup>4</sup> R<sup>4</sup><sup>a</sup> ) - ; - C ( R<sup>4</sup> R<sup>4</sup><sup>a</sup> ) - N ( R<sup>6</sup> ) - ; - N ( R<sup>6</sup> ) - C ( R<sup>4</sup> R<sup>4</sup><sup>a</sup> ) - ; - C ( R<sup>4</sup> R<sup>4</sup><sup>a</sup> ) - O - ; - O - C ( R<sup>4</sup> R<sup>4</sup><sup>a</sup> ) - ; 又は - C ( R<sup>7</sup> R<sup>7</sup><sup>a</sup> ) - であり；

X<sup>1</sup> は C ; 又は S ( O ) であり；

- X<sup>2</sup> - は、- C ( R<sup>8</sup> R<sup>8</sup><sup>a</sup> ) - ; 又は - C ( R<sup>8</sup> R<sup>8</sup><sup>a</sup> ) - C ( R<sup>9</sup> R<sup>9</sup><sup>a</sup> ) - で  
あり；

= X<sup>3</sup> は = O ; = S ; 又は = N - C N であり；

- R<sup>1</sup>、- R<sup>1</sup><sup>a</sup>、- R<sup>2</sup>、- R<sup>2</sup><sup>a</sup>、- R<sup>4</sup>、- R<sup>4</sup><sup>a</sup>、- R<sup>5</sup>、- R<sup>5</sup><sup>a</sup>、- R<sup>6</sup>  
、- R<sup>8</sup>、- R<sup>8</sup><sup>a</sup>、- R<sup>9</sup>、- R<sup>9</sup><sup>a</sup> は、独立して、- H ; 及び C<sub>1</sub> - 6 アルキルから  
なる群より選択され；

- R<sup>3</sup>、- R<sup>3</sup><sup>a</sup> は、独立して、- H ; 及び C<sub>1</sub> - 6 アルキルからなる群より選択され  
、但し - R<sup>3</sup>、- R<sup>3</sup><sup>a</sup> のうちの一つ又はそれら両方が - H 以外である場合、それらは S  
P<sup>3</sup> 混成炭素原子を通してそれらが結合する N に接続し；

- R<sup>7</sup> は - N ( R<sup>1</sup><sup>0</sup> R<sup>1</sup><sup>0</sup><sup>a</sup> ) ; 又は - N R<sup>1</sup><sup>0</sup> - ( C = O ) - R<sup>1</sup><sup>1</sup> であり；  
- R<sup>7</sup><sup>a</sup>、- R<sup>1</sup><sup>0</sup>、- R<sup>1</sup><sup>0</sup><sup>a</sup>、- R<sup>1</sup><sup>1</sup> は、互いに独立して、- H ; 又は C<sub>1</sub> - 1  
0 アルキルであり；

対 - R<sup>1</sup><sup>a</sup> / - R<sup>4</sup><sup>a</sup>、- R<sup>1</sup><sup>a</sup> / - R<sup>5</sup><sup>a</sup>、- R<sup>1</sup><sup>a</sup> / - R<sup>7</sup><sup>a</sup>、- R<sup>4</sup><sup>a</sup> / - R<sup>5</sup>  
<sup>a</sup>、- R<sup>8</sup><sup>a</sup> / - R<sup>9</sup><sup>a</sup> のうちの一つ又は複数は化学結合を形成してもよく；

対 - R<sup>1</sup> / - R<sup>1</sup><sup>a</sup>、- R<sup>2</sup> / - R<sup>2</sup><sup>a</sup>、- R<sup>4</sup> / - R<sup>4</sup><sup>a</sup>、- R<sup>5</sup> / - R<sup>5</sup><sup>a</sup>、- R<sup>8</sup>  
/ - R<sup>8</sup><sup>a</sup>、- R<sup>9</sup> / - R<sup>9</sup><sup>a</sup> のうちの一つ又は複数は、それらが結合する原子と結合  
して C<sub>3</sub> - 10 シクロアルキル；又は 3 から 10 員のヘテロシクリルを形成してもよく；

対 - R<sup>1</sup> / - R<sup>4</sup>、- R<sup>1</sup> / - R<sup>5</sup>、- R<sup>1</sup> / - R<sup>6</sup>、- R<sup>1</sup> / - R<sup>7</sup><sup>a</sup>、- R<sup>4</sup> / -  
R<sup>5</sup>、- R<sup>4</sup> / - R<sup>6</sup>、- R<sup>8</sup> / - R<sup>9</sup>、- R<sup>2</sup> / - R<sup>3</sup> のうちの一つ又は複数は、それ  
らが結合する原子と結合して環 A を形成してもよく；

R<sup>3</sup> / R<sup>3</sup><sup>a</sup> は、それらが結合する窒素原子と結合して 3 から 10 員の複素環を形成し  
てもよく；

環 A は、フェニル；ナフチル；インデニル；インダニル；テトラリニル；C<sub>3</sub> - 10 シ  
クロアルキル；3 から 10 員のヘテロシクリル；及び 8 から 11 員のヘテロビシクリルか  
らなる群より選択され；

式 ( X II a ) 中アスタリスクで印された水素が - L<sup>4</sup> 又はその他置換基で置き換えら  
れていらない場合は式 X II a の基は - L<sup>4</sup> で置換され；

- L<sup>4</sup> - は単一の化学結合であるか、又はここで定義されるスペーサー部分である、  
実施態様 1 に記載のヒドロゲルコンジュゲート。

[ 実施態様 3 ]

X<sup>3</sup> が = O であり；

- R<sup>1</sup> 及び - R<sup>1</sup><sup>a</sup> が水素であり；

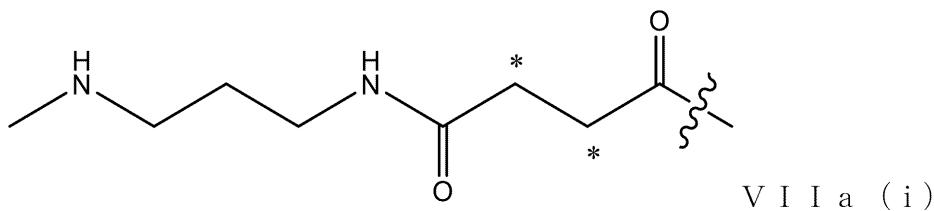
- R<sup>3</sup> がメチルであり、R<sup>3</sup><sup>a</sup> が水素であり；

X が - C ( R<sup>7</sup> R<sup>7</sup><sup>a</sup> ) であり - ; ここで R<sup>7</sup> は N R<sup>1</sup><sup>0</sup> - ( C = O ) - R<sup>1</sup><sup>1</sup> である

実施態様 2 に記載のヒドロゲルコンジュゲート。

[ 実施態様 4 ]

可逆的プロドラッグリンカー L<sup>2</sup> が式 V II a ( i ) :

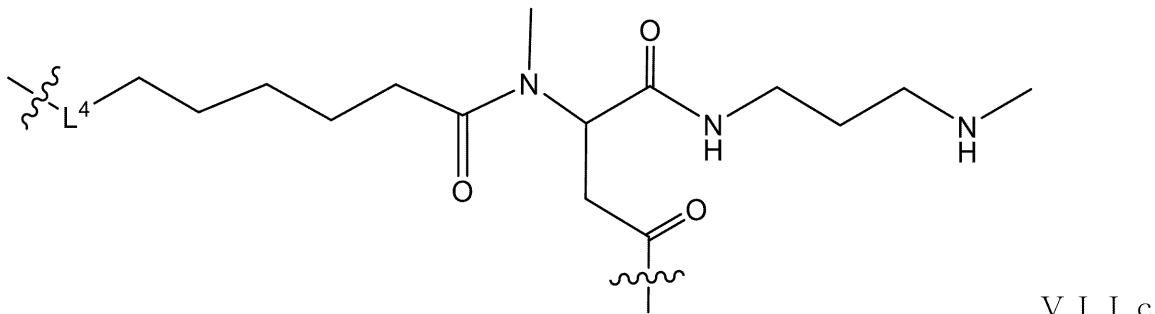


のものであり、式中：

各アスタリスクはスペーサー L<sup>4</sup>への独立した結合部位を表している、  
実施態様 1 又は 2 に記載のヒドロゲルコンジュゲート。

[実施態様 5]

可逆的プロドラッグリンカー L<sup>2</sup>がスペーサー L<sup>4</sup>と共に式 V I I c :

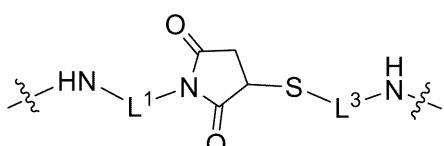


のものであり、式中：

一番右の波線は、薬物の窒素原子への結合点を表し；  
一番左の波線は、ヒアルロン酸 2 B の単位 Z<sup>2</sup>への結合点を表している、  
実施態様 1 から 4 のいずれか一項に記載のヒドロゲルコンジュゲート。

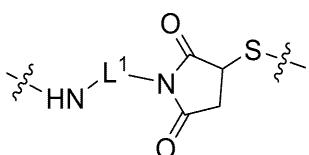
[実施態様 6]

ヒアルロン酸ポリマー 2 A をヒアルロン酸ポリマー 2 B に接続するスペーサー L<sup>4</sup>が、  
式：



のものであり、式中：

一番右の波線は、ヒアルロン酸ポリマー 2 A 上の単位 Z<sup>3</sup>への結合点を表し；  
一番左の波線はヒアルロン酸ポリマー 2 B 上の単位 Z<sup>4</sup>への結合点を表し；  
可逆的プロドラッグリンカー L<sup>2</sup>をヒアルロン酸ポリマー 2 B に接合するスペーサー L<sup>4</sup>が、式



のものであり、式中：

一番右の波線は L<sup>2</sup>への結合点を表し；  
一番左の波線はヒアルロン酸ポリマー 2 B 上の単位 Z<sup>2</sup>への結合点を表し；

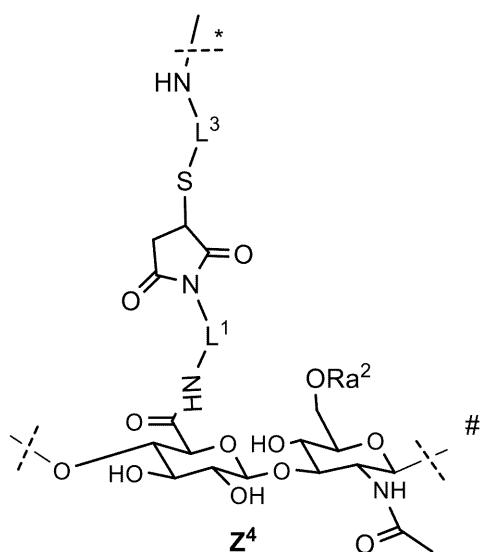
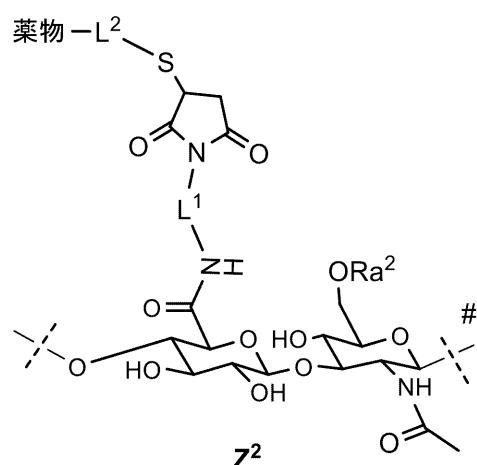
式中：

L<sup>1</sup> はスペーサーであり；

L<sup>3</sup> は生分解性スペーサーである、

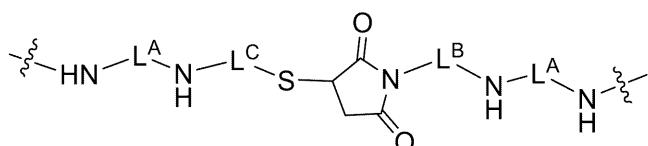
実施態様 1 から 5 のいずれか一項に記載のヒドロゲルコンジュゲート。

## [実施態様 7]

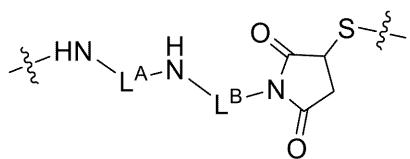
単位 Z<sup>4</sup> がであり；単位 Z<sup>2</sup> がであり；式中：L<sup>1</sup> はスペーサーであり；L<sup>3</sup> は生分解性スペーサーであり；2A、2B、薬物、R<sup>a1</sup>、R<sup>a2</sup>、R<sup>a3</sup>、R<sup>a4</sup>、L<sub>2</sub>、Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、Z<sup>3</sup> 及び Z<sup>4</sup> は、実施態様 1 に記載されている通りである、

実施態様 1 から 6 のいずれか一項に記載のヒドロゲルコンジュゲート。

## [実施態様 8]

ヒアルロン酸ポリマー 2A をヒアルロン酸ポリマー 2B に接続するスペーサー L<sup>4</sup> が式  
：のものであり、式中：一番右の波線は、ヒアルロン酸ポリマー 2B 上の単位 Z<sup>3</sup>への結合点を表し；一番左の波線は、ヒアルロン酸ポリマー 2A 上の単位 Z<sup>4</sup>への結合点を表し；

可逆的プロドラッグリンカー L<sup>2</sup> をヒアルロン酸ポリマー 2 A に接合するスペーサー L<sub>4</sub> が式



のものであり、式中：

一番右の波線は L<sup>2</sup> への結合点を表し；

一番左の波線はヒアルロン酸ポリマー 2 B 上の単位 Z<sup>2</sup> への結合点を表し；

式中：

L<sup>A</sup> はスペーサーであり；

L<sup>B</sup> はスペーサーであり；

L<sup>C</sup> は生分解性スペーサーである。

実施態様 1 から 5 のいずれか一項に記載のヒドロゲルコンジュゲート。

[実施態様 9]

L<sup>A</sup> が、置換されていてもよい及び／又は中断されていてもよい C<sub>1 - 10</sub> アルキレンである、実施態様 8 に記載のヒドロゲルコンジュゲート。

[実施態様 10]

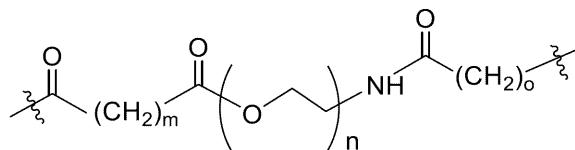
L<sup>A</sup> が直鎖 C<sub>2 - 4</sub> アルキレンである、実施態様 8 又は 9 に記載のヒドロゲルコンジュゲート。

[実施態様 11]

L<sup>B</sup> が直鎖 - (O) - C<sub>1 - 5</sub> アルキレンである、実施態様 8 から 10 のいずれか一項に記載のヒドロゲルコンジュゲート。

[実施態様 12]

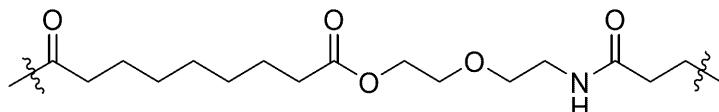
L<sup>C</sup> が：



であり、式中、m は 0 から 10 であり、n は 1 から 4 であり、o は 1 から 4 である、実施態様 8 から 11 のいずれか一項に記載のヒドロゲルコンジュゲート。

[実施態様 13]

L<sup>C</sup> が：



である、実施態様 8 から 11 のいずれか一項に記載のヒドロゲルコンジュゲート。

[実施態様 14]

薬物が抗体である、実施態様 8 から 13 のいずれか一項に記載のヒドロゲルコンジュゲート。

[実施態様 15]

抗体が VEGF アンタゴニストである、実施態様 14 に記載のヒドロゲルコンジュゲート。

[実施態様 16]

抗体が抗 VEGF 抗体断片である、実施態様 15 に記載のヒドロゲルコンジュゲート。

[実施態様 17]

抗体断片が Fab 抗体断片である、実施態様 16 に記載のヒドロゲルコンジュゲート。

[実施態様 18]

Fab抗体断片がラニビズマブである、実施態様17に記載のヒドロゲルコンジュゲート。

[実施態様 19]

抗体が以下の6個の超可変領域(HVR)：

- (g) DYWIH(配列番号1)のアミノ酸配列を含むHVR-H1；
  - (h) GX<sub>1</sub>TPX<sub>2</sub>GGX<sub>3</sub>X<sub>4</sub>X<sub>5</sub>YX<sub>6</sub>DSVX<sub>7</sub>X<sub>8</sub>(配列番号2)のアミノ酸配列を含むHVR-H2であって、X<sub>1</sub>がIle又はHisであり、X<sub>2</sub>がAla又はArgであり、X<sub>3</sub>がTyr又はLysであり、X<sub>4</sub>がThr又はGluであり、X<sub>5</sub>がArg、Tyr、Gln、Gluであり、X<sub>6</sub>がAla又はGluであり、X<sub>7</sub>がLys又はGluであり、X<sub>8</sub>がGly又はGluである、HVR-H2；
  - (i) FVFFLPYAMDY(配列番号3)のアミノ酸配列を含むHVR-H3；
  - (j) RASQX<sub>1</sub>VSTAVA(配列番号4)のアミノ酸配列を含むHVR-L1であって、X<sub>1</sub>がAsp又はArgである、HVR-L1；
  - (k) X<sub>1</sub>ASFLYS(配列番号5)のアミノ酸配列を含むHVR-L2であって、X<sub>1</sub>がSer又はMetであるHVR-L2；及び
  - (l) X<sub>1</sub>QGYGX<sub>2</sub>PFT(配列番号6)のアミノ酸配列を含むHVR-L3であって、X<sub>1</sub>がGln、Asn、又はThrであり、X<sub>2</sub>がAla、Asn、Gln、又はArgであるHVR-L3
- を含む、実施態様15に記載のヒドロゲルコンジュゲート。

[実施態様 20]

抗体が以下の6個のHVR：

- (g) DYWIH(配列番号1)のアミノ酸配列を含むHVR-H1；
  - (h) GITPAGGYTRYADSVKG(配列番号7)、GITPAGGYEYY  
ADSVKG(配列番号21)、又はGITPAGGYEYYADSVEG(配列番号22)のアミノ酸配列を含むHVR-H2；
  - (i) FVFFLPYAMDY(配列番号3)のアミノ酸配列を含むHVR-H3；
  - (j) RASQDVSTAVA(配列番号8)のアミノ酸配列を含むHVR-L1；
  - (k) SASFLYS(配列番号9)のアミノ酸配列を含むHVR-L2；及び
  - (l) QQGYGAPFT(配列番号10)又はQQGYGNPFT(配列番号23)のアミノ酸配列を含むHVR-L3
- を含む、実施態様19に記載のヒドロゲルコンジュゲート。

[実施態様 21]

抗体が以下の6個のHVR：

- (g) DYWIH(配列番号1)のアミノ酸配列を含むHVR-H1；
  - (h) GITPAGGYTRYADSVKG(配列番号7)のアミノ酸配列を含むHVR-H2；
  - (i) FVFFLPYAMDY(配列番号3)のアミノ酸配列を含むHVR-H3；
  - (j) RASQDVSTAVA(配列番号8)のアミノ酸配列を含むHVR-L1；
  - (k) SASFLYS(配列番号9)のアミノ酸配列を含むHVR-L2；及び
  - (l) QQGYGAPFT(配列番号10)のアミノ酸配列を含むHVR-L3
- を含む、実施態様19又は20に記載のヒドロゲルコンジュゲート。

[実施態様 22]

抗体が、以下の重鎖可変(VH)ドメインのフレームワーク領域(FR)：

- (e) EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTIS(配列番号13)のアミノ酸配列を含むFR-H1；
- (f) WVRQAPGKGLEWVA(配列番号14)のアミノ酸配列を含むFR-H2；
- (g) RFTISADTSKNTAYLQMRSLRRAEDTAVYYCAR(配列番号15)のアミノ酸配列を含むFR-H3；及び

( h ) W G Q G T L V T V S S ( 配列番号 16 ) のアミノ酸配列を含む F R - H 4 をさらに含む、実施態様 19 から 21 のいずれか一項に記載のヒドロゲルコンジュゲート。

[ 実施態様 23 ]

抗体が、以下の軽鎖可変 ( V L ) ドメインの F R :

( e ) D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C ( 配列番号 17 ) のアミノ酸配列を含む F R - L 1 ;

( f ) W Y Q Q K P G K A P K L L I Y ( 配列番号 18 ) のアミノ酸配列を含む F R - L 2 ;

( g ) G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P E D A A T Y Y C ( 配列番号 19 ) のアミノ酸配列を含む F R - L 3 ; 及び

( h ) F G Q G T K V E I K ( 配列番号 20 ) のアミノ酸配列を含む F R - L 4 をさらに含む、実施態様 19 から 22 のいずれか一項に記載のヒドロゲルコンジュゲート。

[ 実施態様 24 ]

抗体が以下の 6 個の H V R :

( g ) D Y W I H ( 配列番号 1 ) のアミノ酸配列を含む H V R - H 1 ;

( h ) G I T P A G G Y E Y Y A D S V E G ( 配列番号 22 ) のアミノ酸配列を含む H

V R - H 2 ;

( i ) F V F F L P Y A M D Y ( 配列番号 3 ) のアミノ酸配列を含む H V R - H 3 ;

( j ) R A S Q D V S T A V A ( 配列番号 8 ) のアミノ酸配列を含む H V R - L 1 ;

( k ) S A S F L Y S ( 配列番号 9 ) のアミノ酸配列を含む H V R - L 2 ; 及び

( l ) Q Q G Y G N P F T ( 配列番号 23 ) のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 を含む、実施態様 19 又は 20 に記載のヒドロゲルコンジュゲート。

[ 実施態様 25 ]

抗体が、以下の V L ドメインの F R :

( e ) D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C ( 配列番号 17 ) のアミノ酸配列を含む F R - L 1 ;

( f ) W Y Q Q K P G K A P K L L I Y ( 配列番号 18 ) のアミノ酸配列を含む F R - L 2 ;

( g ) G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C ( 配列番号 24 ) のアミノ酸配列を含む F R - L 3 ; 及び

( h ) F G Q G T K V E I K ( 配列番号 20 ) のアミノ酸配列を含む F R - L 4 をさらに含む、実施態様 24 に記載のヒドロゲルコンジュゲート。

[ 実施態様 26 ]

抗体が以下の 6 個の H V R :

( g ) D Y W I H ( 配列番号 1 ) のアミノ酸配列を含む H V R - H 1 ;

( h ) G I T P A G G Y E Y Y A D S V E G ( 配列番号 22 ) のアミノ酸配列を含む H

V R - H 2 ;

( i ) F V F F L P Y A M D Y ( 配列番号 3 ) のアミノ酸配列を含む H V R - H 3 ;

( j ) R A S Q D V S T A V A ( 配列番号 8 ) のアミノ酸配列を含む H V R - L 1 ;

( k ) S A S F L Y S ( 配列番号 9 ) のアミノ酸配列を含む H V R - L 2 ; 及び

( l ) Q Q G Y G A P F T ( 配列番号 10 ) のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 を含む、実施態様 19 又は 20 に記載のヒドロゲルコンジュゲート。

[ 実施態様 27 ]

抗体が、以下の V L ドメインの F R :

( e ) D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C ( 配列番号 17 ) 、 D I Q M

T Q S P E S L S A S V G D E V T I T C ( 配列番号 25 ) 、 又は D I Q M T Q S P S S

L S A S V G D E V T I T C ( 配列番号 26 ) のアミノ酸配列を含む F R - L 1 ;

( f ) W Y Q Q K P G K A P K L L I Y ( 配列番号 18 ) 又は W Y Q Q K P G E A P K

L L I Y (配列番号27)のアミノ酸配列を含むFR-L2；

(g) G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P E D A A T Y Y C (配列番号19)又はG V P S R F S G S G S G T D F T L T I E S L Q P E D A A T Y Y C (配列番号28)のアミノ酸配列を含むFR-L3；及び

(h) F G Q G T K V E I K (配列番号20)のアミノ酸配列を含むFR-L4をさらに含む、実施態様26に記載のヒドロゲルコンジュゲート。

[実施態様28]

抗体が、以下のVHドメインのFR：

(i) E E Q L V E E G G G L V Q P G E S L E L S C A A S G F E I S (配列番号29)又はE E Q L V E E G G G L V Q P G E S L R L S C A A S G F E I S (配列番号52)のアミノ酸配列を含むFR-H1；

(j) W V R Q E P G E G L E W V A (配列番号30)のアミノ酸配列を含むFR-H2；

(k) R F T I S A D T S E N T A Y L Q M N E L R A E D T A V Y Y C A R (配列番号31)のアミノ酸配列を含むFR-H3；及び

(l) W G Q G E L V T V S S (配列番号32)のアミノ酸配列を含むFR-H4をさらに含む、実施態様24から27のいずれか一項に記載のヒドロゲルコンジュゲート。

[実施態様29]

抗体が、(a)配列番号11、40、又は42のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHドメイン；(b)配列番号12、41、又は46のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLドメイン；又は(c)(a)のVHドメインと(b)のVLドメインを含む、実施態様15に記載のヒドロゲルコンジュゲート。

[実施態様30]

抗体が、(a)配列番号11、40、又は42のアミノ酸配列を含むVHドメイン；(b)配列番号12、41、又は46のアミノ酸配列を含むVLドメイン；又は(c)(a)のVHドメインと(b)のVLドメインを含む、実施態様16に記載のヒドロゲルコンジュゲート。

[実施態様31]

抗体が、配列番号11のアミノ酸配列を含むVHドメインと配列番号12のアミノ酸配列を含むVLドメインを含む、実施態様17に記載のヒドロゲルコンジュゲート。

[実施態様32]

抗体が、配列番号48のアミノ酸配列を含む重鎖と配列番号50のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、実施態様18に記載のヒドロゲルコンジュゲート。

[実施態様33]

抗体が、配列番号49のアミノ酸配列を含む重鎖と配列番号50のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、実施態様18に記載のヒドロゲルコンジュゲート。

[実施態様34]

抗体-ヒドロゲルコンジュゲートが、ヒドロゲルに共有結合していない参照抗体と比較して延長された眼の有効半減期を有する、実施態様1から33のいずれか一項に記載のヒドロゲルコンジュゲート。

[実施態様35]

眼の有効半減期が、参照抗体と比較して少なくとも約2倍延長される、実施態様34に記載のヒドロゲルコンジュゲート。

[実施態様36]

眼の有効半減期が、参照抗体と比較して少なくとも約2.5倍延長される、実施態様35に記載のヒドロゲルコンジュゲート。

[実施態様37]

眼の有効半減期が、参照抗体と比較して少なくとも約3倍延長される、実施態様36に

記載のヒドロゲルコンジュゲート。

[実施態様 3 8]

眼の有効半減期が、参照抗体と比較して少なくとも約3.5倍延長される、実施態様37に記載のヒドロゲルコンジュゲート。

[実施態様 3 9]

眼の有効半減期が、参照抗体と比較して少なくとも約4倍延長される、実施態様38に記載のヒドロゲルコンジュゲート。

[実施態様 4 0]

眼の有効半減期が、参照抗体と比較して少なくとも約5倍延長される、実施態様39に記載のヒドロゲルコンジュゲート。

[実施態様 4 1]

眼の有効半減期が、参照抗体と比較して少なくとも約6倍延長される、実施態様40に記載のヒドロゲルコンジュゲート。

[実施態様 4 2]

眼の有効半減期が、硝子体の有効半減期である、実施態様34から41のいずれか一項に記載のヒドロゲルコンジュゲート。

[実施態様 4 3]

参照抗体がヒドロゲルコンジュゲートの抗体と同一である、実施態様34から42のいずれか一項に記載のヒドロゲルコンジュゲート。

[実施態様 4 4]

実施態様1から43のいずれか一項に記載のヒドロゲルコンジュゲートと、薬学的に許容される担体、添加物、又は希釈剤を含む薬学的組成物。

[実施態様 4 5]

抗体、抗血管新生剤、サイトカイン、サイトカインアンタゴニスト、コルチコステロイド、鎮痛剤、及び第2の生体分子に結合する化合物からなる群より選択される第2の薬剤をさらに含む、実施態様44に記載の薬学的組成物。

[実施態様 4 6]

抗血管新生剤がVEGFアンタゴニストである、実施態様45に記載の薬学的組成物。

[実施態様 4 7]

VEGFアンタゴニストが、抗VEGF抗体、抗VEGF受容体抗体、可溶型VEGF受容体融合タンパク質、アブタマ - 、抗VEGFDARPin（登録商標）、又はVEGFRチロシンキナ - ゼ阻害剤である、実施態様46に記載の薬学的組成物。

[実施態様 4 8]

抗VEGF抗体がラニビズマブ（LUCENTIS（登録商標））、RTH-258、又は二重特異性抗VEGF抗体である、実施態様47に記載の薬学的組成物。

[実施態様 4 9]

二重特異性抗VEGF抗体が抗VEGF / 抗Ang2抗体である、実施態様48に記載の薬学的組成物。

[実施態様 5 0]

抗VEGF / 抗Ang2抗体がRG-7716である、実施態様49に記載の薬学的組成物。

[実施態様 5 1]

可溶型VEGF受容体融合タンパク質が、アフリベルセプト（EYLEA（登録商標））である、実施態様47に記載の薬学的組成物。

[実施態様 5 2]

アブタマ - がペガブタニブ（MACUGEN（登録商標））である、実施態様47に記載の薬学的組成物。

[実施態様 5 3]

抗VEGFDARPin（登録商標）がアビシバルペゴル（abicipar pegol）である、実施態様47に記載の薬学的組成物。

[実施態様 5 4]

V E G F R チロシンキナーゼ阻害剤が、4-(4-ブロモ-2-フルオロアニリノ)-6-メトキシ-7-(1-メチルピペリジン-4-イルメトキシ)キナゾリン(Z D 6 4 7 4)、4-(4-フルオロ-2-メチルインドール-5-イルオキシ)-6-メトキシ-7-(3-ピロリジン-1-イルプロポキシ)キナゾリン(A Z D 2 1 7 1)、バタラニブ(P T K 7 8 7)、セマクサミニブ(s e m a x a m i n i b)(S U 5 4 1 6)、及びS U T E N T(登録商標)(スニチニブ)からなる群より選択される、実施態様 4 7 に記載の薬学的組成物。

[実施態様 5 5]

第2の生体分子が、I L - 1 ; I L - 6 ; I L - 6 R ; I L - 1 3 ; I L - 1 3 R ; P D G F ; アンジオポエチン；アンジオポエチン2；T i e 2 ; S 1 P ; インテグリンv 3、v 5、及び5 1；ベータセルリン；アペリン/A P J；エリスロポエチン；補体因子D；T N F ; H t r A 1 ; V E G F 受容体；S T - 2 受容体；並びにA M Dリスクに遺伝的にリンクするタンパク質からなる群より選択される、実施態様 4 5 に記載の薬学的組成物。

[実施態様 5 6]

V E G F 受容体が、V E G F R 1、V E G F R 2、V E G F R 3、m b V E G F R、又はs V E G F Rである、実施態様 5 5 に記載の薬学的組成物。

[実施態様 5 7]

A M Dリスクに遺伝的にリンクするタンパク質が、補体経路成分C 2、B因子、H因子、C F H R 3、C 3 b、C 5、C 5 a、及びC 3 a；H t r A 1 ; A R M S 2 ; T I M P 3 ; H L A ; I L - 8 ; C X 3 C R 1 ; T L R 3 ; T L R 4 ; C E T P ; L I P C 、C O L 1 0 A 1 ；並びにT N F R S F 1 0 Aからなる群より選択される、実施態様 5 5 に記載の薬学的組成物。

[実施態様 5 8]

第2の生体分子に結合する化合物が、抗体又はその抗原結合断片である、実施態様 4 5 及び5 5 から5 7 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

[実施態様 5 9]

抗原結合抗体断片が、F a b 、F a b - C 、F a b ' - S H 、F v 、s c F v 、及び(F a b ') 2 断片からなる群より選択される、実施態様 5 8 に記載の薬学的組成物。

[実施態様 6 0]

医薬としての使用のための、実施態様 4 4 から5 9 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

[実施態様 6 1]

対象における病的血管新生を伴う障害を治療するための医薬の製造における使用のための、実施態様 4 4 から5 9 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

[実施態様 6 2]

病的血管新生を伴う障害を有する対象における血管新生の低減又は阻害における使用のための、実施態様 4 4 から5 9 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

[実施態様 6 3]

対象における病的血管新生を伴う障害の治療における使用のための、実施態様 4 4 から5 9 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

[実施態様 6 4]

病的血管新生を伴う障害が眼の障害である、実施態様 4 4 から5 9 のいずれか一項に記載の、使用のための薬学的組成物。

[実施態様 6 5]

眼の障害が、加齢黄斑変性(A M D)、黄斑変性、黄斑浮腫、糖尿病黄斑浮腫(D M E)（極限性の、中心窓を含まないD M E、及びびまん性の、中心窓を含むD M Eを含む）、網膜症、糖尿病網膜症(D R)（増殖性D R(P D R)、非増殖性D R(N P D R)、及び高高度D Rを含む）、その他虚血関連網膜症、未熟児網膜症(R O P)、網膜静脈閉

塞症（RVO）（中心（CRVO）及び分岐（BRVO）形態を含む）、CNV（近視性CNVを含む）、角膜血管新生、角膜血管新生関連疾患、網膜血管新生、網膜／脈絡膜血管新生関連疾患、病的近視、ファンヒッペル・リンダウ病、目のヒストプラスマ症、家族性滲出性硝子体網膜症（FEVR）、コ・ト病、ノリ工病、骨粗鬆症・偽神経膠腫症候群（OPPG）、結膜下出血、皮膚潮紅、眼の血管新生の疾患、血管新生緑内障、網膜色素変性症（RP）、高血圧網膜症、網膜の血管腫の増殖、黄斑毛細血管拡張症、虹彩血管新生、眼内血管新生、網膜変性、類囊胞黄斑浮腫（CME）、脈管炎、乳頭水腫、網膜炎、結膜炎（伝染性結膜炎及び非伝染性（例えば、アレルギー性）結膜炎を含む）、レバ先天黒内障、ブドウ膜炎（伝染性及び非伝染性ブドウ膜炎を含む）、脈絡膜炎、眼ヒストプラスマ症、眼瞼炎、ドライアイ、外傷性の目の損傷、及びシェ・グレン症候群からなる群より選択される、実施態様64に記載の使用のための薬学的組成物。

[実施態様66]

眼の障害が、AMD、DME、DR、又はRVOである、実施態様65に記載の使用のための薬学的組成物。

[実施態様67]

眼の障害がAMDである、実施態様65又は66に記載の使用のための薬学的組成物。

[実施態様68]

AMDが湿潤性AMDである、実施態様65から67のいずれか一項に記載の使用のための薬学的組成物。

[実施態様69]

眼適応症を治療するための方法であって、そのような治療を必要とする対象に対し、実施態様44から68のいずれか一項に記載の組成物の溶液の治療量を投与することを含む方法。

[実施態様70]

投与が眼内投与である、実施態様69に記載の方法。

[実施態様71]

組成物が対象の硝子体中に注射される、実施態様69に記載の方法。

[実施態様72]

組成物が、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、又は32のゲージを有する針を用いて注射される、実施態様71に記載の方法。

[実施態様73]

眼適応症が、加齢黄斑変性（AMD）、黄斑変性、黄斑浮腫、糖尿病黄斑浮腫（DME）（極限性の、中心窩を含まないDME、及びびまん性の、中心窩を含むDMEを含む）、網膜症、糖尿病網膜症（DR）（増殖性DR（PDR）、非増殖性DR（NPDR）、及び高高度DRを含む）、その他虚血関連網膜症、未熟児網膜症（ROP）、網膜静脈閉塞症（RVO）（中心（CRVO）及び分岐（BRVO）形態を含む）、CNV（近視性CNVを含む）、角膜血管新生、角膜血管新生関連疾患、網膜血管新生、網膜／脈絡膜血管新生関連疾患、病的近視、ファンヒッペル・リンダウ病、目のヒストプラスマ症、家族性滲出性硝子体網膜症（FEVR）、コ・ト病、ノリ工病、骨粗鬆症・偽神経膠腫症候群（OPPG）、結膜下出血、皮膚潮紅、眼の血管新生の疾患、血管新生緑内障、網膜色素変性症（RP）、高血圧網膜症、網膜の血管腫の増殖、黄斑毛細血管拡張症、虹彩血管新生、眼内血管新生、網膜変性、類囊胞黄斑浮腫（CME）、脈管炎、乳頭水腫、網膜炎、結膜炎（伝染性結膜炎及び非伝染性（例えば、アレルギー性）結膜炎を含む）、レバ先天黒内障、ブドウ膜炎（伝染性及び非伝染性ブドウ膜炎を含む）、脈絡膜炎、眼ヒストプラスマ症、眼瞼炎、ドライアイ、外傷性の目の損傷、及びシェ・グレン症候群より選択される、実施態様69に記載の方法。

[実施態様74]

眼適応症がAMD、DME、DR、又はRVOである、実施態様73に記載の方法。

[実施態様75]

眼適応症がAMDである、実施態様74に記載の方法。

[実施態様 7 6]

A M D が湿潤性 A M D である、実施態様 7 5 に記載の方法。

[実施態様 7 7]

ヒドロゲル薬物コンジュゲートを生成するための方法であって：

(a) 上に少なくとも三つの第 1 の反応性基を有する、第 1 のヒアルロン酸又はその誘導体を提供すること；

(b) 上に少なくとも二つの第 2 の反応性基を有する第 2 のヒアルロン酸又はその誘導体を提供することであって、第 1 の反応性基と第 2 の反応性基が互いに反応して共有結合を形成することができる、第 2 のヒアルロン酸又はその誘導体を提供すること；

(c) 少なくとも一つの薬物を第 1 の反応性基のうちの一つに結合させること；及び

(d) 第 1 の反応性基と第 2 の反応性基を反応させて架橋剤を形成し、ヒドロゲルコンジュゲートを形成することにより、第 1 のヒアルロン酸と第 2 のヒアルロン酸を架橋させること

を含み、工程 (b) と (c) は任意選択的に交換可能である、方法。

[実施態様 7 8]

薬物が、可逆的プロドラッグリンカーを介して第 1 のヒアルロン酸に結合する、実施態様 7 7 に記載の方法。

[実施態様 7 9]

薬物が、第 1 のヒアルロン酸と結合する前に、可逆的プロドラッグリンカーと結合し、精製されて、精製済み薬物 - 可逆的プロドラッグリンカーコンジュゲートを形成し、この薬物 - 可逆的プロドラッグリンカーコンジュゲートは：

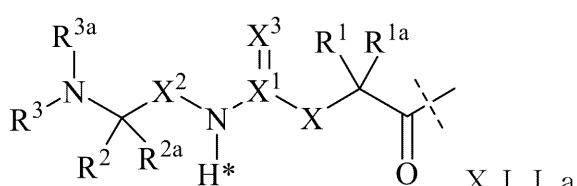
(a) 薬物 - 可逆的プロドラッグリンカーコンジュゲートに精製タグをタグ付けしてタグ化薬物 - 可逆的プロドラッグリンカーコンジュゲート混合物を形成すること；

(b) クロマトグラフ分離法により混合物からタグ付き薬物 - 可逆的プロドラッグリンカーモノコンジュゲートを精製すること；及び

(c) タグ付き薬物 - 可逆的プロドラッグリンカーモノコンジュゲートから精製タグを除去して精製済み薬物 - 可逆的プロドラッグリンカーコンジュゲートを形成することにより精製される、実施態様 7 8 に記載の方法。

[実施態様 8 0]

薬物を第 1 のヒアルロン酸に結合する可逆的プロドラッグリンカーが、式 X I I a



のものであり、式中：

破線は、アミド結合を形成することによる薬物化合物（示さない）の窒素への結合を示し、；

- X - は、- C (R<sup>4</sup> R<sup>4a</sup>) - ; - N (R<sup>4</sup>) - ; - O - ; - C (R<sup>4</sup> R<sup>4a</sup>) - C (R<sup>5</sup> R<sup>5a</sup>) - ; - C (R<sup>5</sup> R<sup>5a</sup>) - C (R<sup>4</sup> R<sup>4a</sup>) - ; - C (R<sup>4</sup> R<sup>4a</sup>) - N (R<sup>6</sup>) - ; - N (R<sup>6</sup>) - C (R<sup>4</sup> R<sup>4a</sup>) - ; - C (R<sup>4</sup> R<sup>4a</sup>) - O - ; - O - C (R<sup>4</sup> R<sup>4a</sup>) - ; 又は - C (R<sup>7</sup> R<sup>7a</sup>) - であり；

X<sup>1</sup> は、C；又はS(O)であり；

- X<sup>2</sup> - は、- C (R<sup>8</sup> R<sup>8a</sup>) - ; 又は - C (R<sup>8</sup> R<sup>8a</sup>) - C (R<sup>9</sup> R<sup>9a</sup>) - であり；

= X<sup>3</sup> は、= O；= S；又は= N - C N であり；

- R<sup>1</sup>、- R<sup>1a</sup>、- R<sup>2</sup>、- R<sup>2a</sup>、- R<sup>4</sup>、- R<sup>4a</sup>、- R<sup>5</sup>、- R<sup>5a</sup>、- R<sup>6</sup>、- R<sup>8</sup>、- R<sup>8a</sup>、- R<sup>9</sup>、- R<sup>9a</sup> は、独立して、- H；及び C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルからなる群より選択され；

- R<sup>3</sup>、- R<sup>3 a</sup>は、独立して、- H；及びC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルからなる群より選択され、但し- R<sup>3</sup>、- R<sup>3 a</sup>のうちの一つ又はそれら両方が- H以外である場合、それらはS P<sup>3</sup>混成炭素原子を通してそれらが結合するNに接続し；

- R<sup>7</sup>は- N( R<sup>1 0</sup> R<sup>1 0 a</sup>)；又は- NR<sup>1 0</sup>- ( C=O ) - R<sup>1 1</sup>であり；

- R<sup>7 a</sup>、- R<sup>1 0</sup>、- R<sup>1 0 a</sup>、- R<sup>1 1</sup>は、互いに独立して、- H；又はC<sub>1</sub>~<sub>1</sub>アルキルであり；

対- R<sup>1 a</sup>/- R<sup>4 a</sup>、- R<sup>1 a</sup>/- R<sup>5 a</sup>、- R<sup>1 a</sup>/- R<sup>7 a</sup>、- R<sup>4 a</sup>/- R<sup>5</sup>  
a、- R<sup>8 a</sup>/- R<sup>9 a</sup>のうちの一つ又は複数は化学結合を形成してもよく；

対- R<sup>1</sup>/- R<sup>1 a</sup>、- R<sup>2</sup>/- R<sup>2 a</sup>、- R<sup>4</sup>/- R<sup>4 a</sup>、- R<sup>5</sup>/- R<sup>5 a</sup>、- R<sup>8</sup>/- R<sup>8 a</sup>；- R<sup>9</sup>/- R<sup>9 a</sup>のうちの一つ又は複数は、それらが結合する原子と結合してC<sub>3</sub>~<sub>10</sub>シクロアルキル；又は3から10員のヘテロシクリルを形成してもよく；

対- R<sup>1</sup>/- R<sup>4</sup>、- R<sup>1</sup>/- R<sup>5</sup>、- R<sup>1</sup>/- R<sup>6</sup>、- R<sup>1</sup>/- R<sup>7 a</sup>、- R<sup>4</sup>/- R<sup>5</sup>、- R<sup>4</sup>/- R<sup>6</sup>、- R<sup>8</sup>/- R<sup>9</sup>、- R<sup>2</sup>/- R<sup>3</sup>のうちの一つ又は複数は、それらが結合する原子と結合して環Aを形成してもよく；

R<sup>3</sup>/R<sup>3 a</sup>は、それらが結合する窒素原子と結合して3から10員の複素環を形成してもよく；

環Aは、フェニル；ナフチル；インデニル；インダニル；テトラリニル；C<sub>3</sub>~<sub>10</sub>シクロアルキル；3から10員のヘテロシクリル；及び8から11員のヘテロビシクリルからなる群より選択され；

式(XIIa)中アスタリスクで印された水素が- L<sup>4</sup>又はその他置換基で置き換えられない場合は式(XIIa)の基は- L<sup>4</sup>で置換され；

- L<sup>4</sup>-は単一の化学結合であるか、又はここで定義されるスペーサー部分である、実施態様78に記載の方法。

#### [実施態様81]

X<sup>3</sup>が=Oであり；

- R<sup>1</sup>及び- R<sup>1 a</sup>が水素であり；

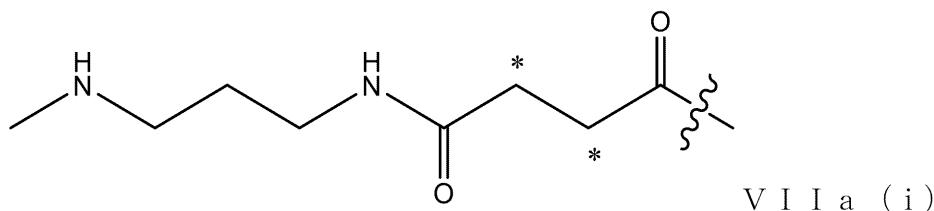
- R<sup>3</sup>がメチルであり、R<sup>3 a</sup>が水素であり；

Xが- C( R<sup>7</sup> R<sup>7 a</sup>)であり-；ここでR<sup>7</sup>はNR<sup>1 0</sup>- ( C=O ) - R<sup>1 1</sup>である

実施態様80に記載の方法。

#### [実施態様82]

可逆的プロドラッグリンカーが、式VIIa(i)：



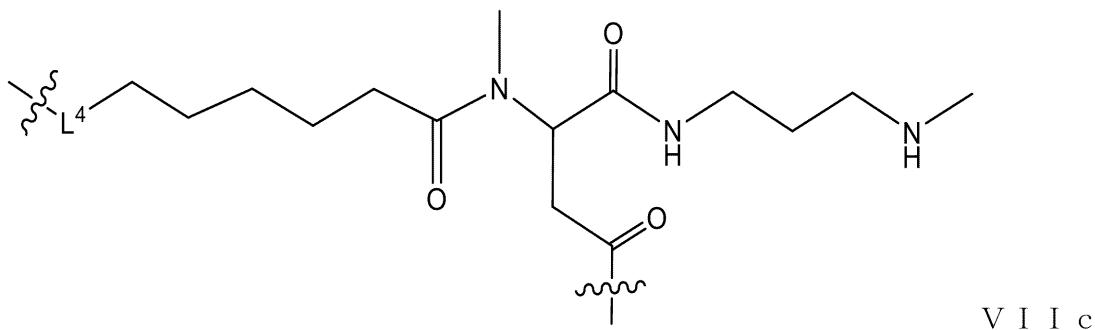
のものであり、式中：

各アスタリスクはスペーサーL<sup>4</sup>による第1のヒアルロン酸への独立した結合部位を表している、

実施態様78に記載の方法。

#### [実施態様83]

可逆的プロドラッグリンカーが、任意選択的なスペーサーL<sub>4</sub>と共に、式VIIc：



のものであり、式中：

一番右の波線は、薬物の窒素原子への結合点を表し；

一番左の波線は、第1のヒアルロン酸への結合点を表し；

$L^4$  は任意選択的な生分解性スペーサーである。

実施態様 78 に記載の方法。

[実施態様 84]

架橋剤が生分解性スペーサー部分を含む、実施態様 77 に記載の方法。

[実施態様 85]

架橋剤がアゼライン酸エステル部分を含む、実施態様 84 に記載の方法。

[実施態様 86]

薬物が抗体である、実施態様 77 に記載の方法。

[実施態様 87]

抗体が VEGF アンタゴニストである、実施態様 86 に記載の方法。

[実施態様 88]

抗体が抗 VEGF 抗体断片である、実施態様 87 に記載の方法。

[実施態様 89]

抗体断片が Fab 抗体断片である、実施態様 88 に記載の方法。

[実施態様 90]

Fab 抗体断片がラニビズマブである、実施態様 89 に記載の方法。

[実施態様 91]

抗体が、以下の 6 個の超可変領域 (HVR) :

(m) DYWIH (配列番号 1 ) のアミノ酸配列を含む HVR - H1 ;

(n) GX<sub>1</sub>TPX<sub>2</sub>GGX<sub>3</sub>X<sub>4</sub>X<sub>5</sub>YX<sub>6</sub>D SVX<sub>7</sub>X<sub>8</sub> (配列番号 2 ) のアミノ酸配列を含む HVR - H2 であって、X<sub>1</sub> が Ile 又は His であり、X<sub>2</sub> が Ala 又は Arg であり、X<sub>3</sub> が Tyr 又は Lys であり、X<sub>4</sub> が Thr 又は Glu であり、X<sub>5</sub> が Arg 、 Tyr 、 Gln 、又は Glu であり、X<sub>6</sub> が Ala 又は Glu であり、X<sub>7</sub> が Lys 又は Glu であり、X<sub>8</sub> が Gly 又は Glu である、 HVR - H2 ;

(o) FVFFLPYAMDY (配列番号 3 ) のアミノ酸配列を含む HVR - H3 ;

(p) RASQX<sub>1</sub>VSTAVA (配列番号 4 ) のアミノ酸配列を含む HVR - L1 であって、X<sub>1</sub> が Asp 又は Arg である、 HVR - L1 ;

(q) X<sub>1</sub>ASFLYS (配列番号 5 ) のアミノ酸配列を含む HVR - L2 であって、X<sub>1</sub> が Ser 又は Met である HVR - L2 ; 及び

(r) X<sub>1</sub>QGYGX<sub>2</sub>PFT (配列番号 6 ) のアミノ酸配列を含む HVR - L3 であって、X<sub>1</sub> が Gln 、 Asn 、又は Thr であり、X<sub>2</sub> が Ala 、 Asn 、 Gln 、又は Arg である HVR - L3

を含む、実施態様 87 に記載の方法。

[実施態様 92]

抗体が以下の 6 個の HVR :

(m) DYWIH (配列番号 1 ) のアミノ酸配列を含む HVR - H1 ;

(n) GITTPAGGYTRYADSVKG (配列番号 7 ) 、 GITTPAGGYEYY

A D S V K G (配列番号 21)、又はG I T P A G G Y E Y Y A D S V E G (配列番号 22) のアミノ酸配列を含む H V R - H 2 ;

(o) F V F F L P Y A M D Y (配列番号 3) のアミノ酸配列を含む H V R - H 3 ;

(p) R A S Q D V S T A V A (配列番号 8) のアミノ酸配列を含む H V R - L 1 ;

(q) S A S F L Y S (配列番号 9) のアミノ酸配列を含む H V R - L 2 ; 及び

(r) Q Q G Y G A P F T (配列番号 10) 又は Q Q G Y G N P F T (配列番号 23) のアミノ酸配列を含む H V R - L 3

を含む、実施態様 9 1 に記載の方法。

#### [ 実施態様 9 3 ]

抗体が以下の 6 個の H V R :

(m) D Y W I H (配列番号 1) のアミノ酸配列を含む H V R - H 1 ;

(n) G I T P A G G Y T R Y A D S V K G (配列番号 7) のアミノ酸配列を含む H V R - H 2 ;

(o) F V F F L P Y A M D Y (配列番号 3) のアミノ酸配列を含む H V R - H 3 ;

(p) R A S Q D V S T A V A (配列番号 8) のアミノ酸配列を含む H V R - L 1 ;

(q) S A S F L Y S (配列番号 9) のアミノ酸配列を含む H V R - L 2 ; 及び

(r) Q Q G Y G A P F T (配列番号 10) のアミノ酸配列を含む H V R - L 3

を含む、実施態様 9 1 又は 9 2 に記載の方法。

#### [ 実施態様 9 4 ]

抗体が、以下の重鎖可変 (V H) ドメインのフレ - ムワ - ク領域 (F R) :

(i) E V Q L V E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T I S (配列番号 13) のアミノ酸配列を含む F R - H 1 ;

(j) W V R Q A P G K G L E W V A (配列番号 14) のアミノ酸配列を含む F R - H 2 ;

(k) R F T I S A D T S K N T A Y L Q M R S L R A E D T A V Y Y C A R (配列番号 15) のアミノ酸配列を含む F R - H 3 ; 及び

(l) W G Q G T L V T V S S (配列番号 16) のアミノ酸配列を含む F R - H 4 をさらに含む、実施態様 9 1 から 9 3 のいずれか一項に記載の方法。

#### [ 実施態様 9 5 ]

抗体が、以下の軽鎖可変 (V L) ドメインの F R :

(i) D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C (配列番号 17) のアミノ酸配列を含む F R - L 1 ;

(j) W Y Q Q K P G K A P K L L I Y (配列番号 18) のアミノ酸配列を含む F R - L 2 ;

(k) G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P E D A A T Y Y C (配列番号 19) のアミノ酸配列を含む F R - L 3 ; 及び

(l) F G Q G T K V E I K (配列番号 20) のアミノ酸配列を含む F R - L 4 をさらに含む、実施態様 9 1 から 9 4 のいずれか一項に記載の方法。

#### [ 実施態様 9 6 ]

抗体が以下の 6 個の H V R :

(m) D Y W I H (配列番号 1) のアミノ酸配列を含む H V R - H 1 ;

(n) G I T P A G G Y E Y Y A D S V E G (配列番号 22) のアミノ酸配列を含む H V R - H 2 ;

(o) F V F F L P Y A M D Y (配列番号 3) のアミノ酸配列を含む H V R - H 3 ;

(p) R A S Q D V S T A V A (配列番号 8) のアミノ酸配列を含む H V R - L 1 ;

(q) S A S F L Y S (配列番号 9) のアミノ酸配列を含む H V R - L 2 ; 及び

(r) Q Q G Y G N P F T (配列番号 23) のアミノ酸配列を含む H V R - L 3

を含む、実施態様 9 1 又は 9 2 に記載の方法。

#### [ 実施態様 9 7 ]

抗体が、以下の V L ドメインの F R :

( i ) D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C ( 配列番号 17 ) のアミノ酸配列を含む F R - L 1 ;

( j ) W Y Q Q K P G K A P K L L I Y ( 配列番号 18 ) のアミノ酸配列を含む F R - L 2 ;

( k ) G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C ( 配列番号 24 ) のアミノ酸配列を含む F R - L 3 ; 及び

( l ) F G Q G T K V E I K ( 配列番号 20 ) のアミノ酸配列を含む F R - L 4 をさらに含む、実施態様 9 6 に記載の方法。

[ 実施態様 9 8 ]

抗体が以下の 6 個の H V R :

( m ) D Y W I H ( 配列番号 1 ) のアミノ酸配列を含む H V R - H 1 ;

( n ) G I T P A G G Y E Y Y A D S V E G ( 配列番号 22 ) のアミノ酸配列を含む H V R - H 2 ;

( o ) F V F F L P Y A M D Y ( 配列番号 3 ) のアミノ酸配列を含む H V R - H 3 ;

( p ) R A S Q D V S T A V A ( 配列番号 8 ) のアミノ酸配列を含む H V R - L 1 ;

( q ) S A S F L Y S ( 配列番号 9 ) のアミノ酸配列を含む H V R - L 2 ; 及び

( r ) Q Q G Y G A P F T ( 配列番号 10 ) のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 を含む、実施態様 9 1 又は 9 2 に記載の方法。

[ 実施態様 9 9 ]

抗体が、以下の V L ドメインの F R :

( i ) D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C ( 配列番号 17 ) 、 D I Q M T Q S P E S L S A S V G D E V T I T C ( 配列番号 25 ) 、又は D I Q M T Q S P S S L S A S V G D E V T I T C ( 配列番号 26 ) のアミノ酸配列を含む F R - L 1 ;

( j ) W Y Q Q K P G K A P K L L I Y ( 配列番号 18 ) 又は W Y Q Q K P G E A P K L L I Y ( 配列番号 27 ) のアミノ酸配列を含む F R - L 2 ;

( k ) G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P E D A A T Y Y C ( 配列番号 19 ) 又は G V P S R F S G S G S G T D F T L T I E S L Q P E D A A T Y Y C ( 配列番号 28 ) のアミノ酸配列を含む F R - L 3 ; 及び

( l ) F G Q G T K V E I K ( 配列番号 20 ) のアミノ酸配列を含む F R - L 4 をさらに含む、実施態様 9 8 に記載の方法。

[ 実施態様 1 0 0 ]

抗体が、以下の V H ドメインの F R :

( m ) E E Q L V E E G G G L V Q P G E S L E L S C A A S G F E I S ( 配列番号 29 ) 又は E E Q L V E E G G G L V Q P G E S L R L S C A A S G F E I S ( 配列番号 52 ) のアミノ酸配列を含む F R - H 1 ;

( n ) W V R Q E P G E G L E W V A ( 配列番号 30 ) のアミノ酸配列を含む F R - H 2 ;

( o ) R F T I S A D T S E N T A Y L Q M N E L R A E D T A V Y Y C A R ( 配列番号 31 ) のアミノ酸配列を含む F R - H 3 ; 及び

( p ) W G Q G E L V T V S S ( 配列番号 32 ) のアミノ酸配列を含む F R - H 4 をさらに含む、実施態様 9 6 から 9 8 のいずれか一項に記載の方法。

[ 実施態様 1 0 1 ]

抗体が、( a ) 配列番号 11 、 4 0 、又は 4 2 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H ドメイン ; ( b ) 配列番号 12 、 4 1 、又は 4 6 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L ドメイン ; 又は ( c ) ( a ) の V H ドメインと ( b ) の V L ドメインを含む、実施態様 1 0 0 に記載の方法。

[ 実施態様 1 0 2 ]

抗体が、( a ) 配列番号 11 、 4 0 、又は 4 2 のアミノ酸配列を含む V H ドメイン ; ( b ) 配列番号 12 、 4 1 、又は 4 6 のアミノ酸配列を含む V L ドメイン ; 又は ( c ) ( a )

) の V H ドメインと ( b ) の V L ドメインを含む、実施態様 101 に記載の方法。

【実施態様 103】

抗体が、配列番号 11 のアミノ酸配列を含む V H ドメインと配列番号 12 のアミノ酸配列を含む V L ドメインを含む、実施態様 102 に記載の方法。

【実施態様 104】

抗体が、配列番号 48 のアミノ酸配列を含む重鎖と配列番号 50 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、実施態様 103 に記載の方法。

【実施態様 105】

抗体が、配列番号 49 のアミノ酸配列を含む重鎖と配列番号 50 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、実施態様 86 に記載の抗体 - ヒドロゲルコンジュゲート。

【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】

2020515545000001.app

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0538

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0538】

実施例 5 E N H P の目における有意な断片化又は粒子移動の非存在

二匹のカニクイザルに対し、下耳側象限におけるプラセボ架橋 H A ゲル - フルオレセインの単回 I T V 投与 ( 50 μL / 目 ) を、両側性に投与した。動物を、30 日間にわたり、臨床所見、体重の変化、食事量及び眼の所見 ( I O P , 生体顕微鏡 ( スリットランプ ) 並びに眼底検査試験について観察した。加えて、物質の位置及び粘着性を、ゴニオスコピ - 、ゴニオイメ - ジング、共焦点走査型レ - ザ - 検眼鏡を用いた眼底画像、及び F l u o r o t o n を用いた蛍光分析を使用して、同期間にわたって監視した。

図 13 A は、15 日目に撮られた代表的な c S L O 画像である。 T A ( 矢印 ) は下部硝子体に残り、中心窩 ( F ) 又は視神経乳頭板 ( O N ) を不明瞭にしない。図 13 B は、前上葉区及び水晶体の除去後に、コバルトブル - の光で剖検時に撮られた画像である。 T A ( 矢印 ) が粘着性のままであることに注意されたい。図示のように、プラセボ架橋 H A ゲル m 2 は、30 日後に、最小の断片化と移動を示した。

【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0539

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0539】

実施例 7 F ウサギにおける架橋 H A - R a b F a b ゲルの忍容性試験

三匹のニュ - ジ - ランドホワイト種のウサギに対し、下耳側象限における架橋 H A - R a b F a b ゲルの単回 I T V 投与 ( 50 μL / 眼 ) を、両側性に投与した。動物を、60 日間にわたり、臨床所見、体重の変化、食事量及び眼の所見 ( I O P , 生体顕微鏡 ( スリットランプ ) 並びに眼底検査試験 ) について観察した。血清試料を A D A 及び T K のために取得した。剖検では、目を取り除き、組織組織診断のために処理した。図 14 は組織学切片を示している。図示のように、架橋 H A - R a b F a b ゲルは、2カ月の試験において良好な耐容性を示した。浸潤細胞、炎症反応、及び異物反応はまったく観察されなかった ( 6 個の目 ) 。

**【手続補正6】****【補正対象書類名】明細書****【補正対象項目名】0540****【補正方法】変更****【補正の内容】****【0540】**

実施例7G カニクイザルにおける架橋HA G6.31 AARRゲルの忍容性試験

二匹のカニクイザルに対し、下耳側象限における抗VEGF Fabにコンジュゲートした架橋HAゲル、G6.31 AARR(50 μL/目; 1.92mg Fab/目)の単回ITV注射を、両側性に投与した。動物を、3ヶ月(92日間)にわたり、臨床所見、体重の変化、食事量及び眼の所見(IOP, 生体顕微鏡(スリットランプ)並びに眼底検査試験)について観察した。物質の位置及び粘着性を、ゴニオスコピ-及びゴニオイメ-ジングを用いて同期間にわたって監視した。ADA及びTKの評価のために血清試料を取得し、3か月目に病理組織検査により眼を評価した。

ヒドロゲルは、評価の期間を通して粘着性のまま下部硝子体に留まった。両方の動物に28日目までにADAが誘導されたが、有意な生存中の炎症は見られなかった。臨床所見、質的食事量、及び体重に、試験物に関連する変化はなかった。図15は、試験物を含む目の下部頭蓋冠の超下位組織切片を示している。図示のように、架橋HA-G6.31 AARRゲルは、3ヶ月の試験において良好な耐容性を示した。浸潤細胞、炎症反応、及び異物反応はまったく観察されなかった(4個の目)。

PEGに基づくラニビズマブにコンジュゲートした微粒子ヒドロゲルと比較して、架橋HA-G6.31 AARRゲルは、超安全性プロファイルを示した。下部硝子体窩に注射されたとき、架橋HA-G6.31 AARRゲルは動かずに視軸の下に留まり、したがって患者の視覚に干渉しないと思われる。逆に、PEGに基づく微粒子ヒドロゲルは硝子体窩内部で自由に移動する。

架橋HA-G6.31 AARRゲルは粘着性のままであり、有意な数の遊離微粒子様断片を形成しないので、流出が妨害される危険が制限される。PEGに基づく微粒子ヒドロゲルの画分が、カニクイザルの目の前房で観察された。

**【手続補正7】****【補正対象書類名】明細書****【補正対象項目名】0426****【補正方法】変更****【補正の内容】****【0426】**

いくつかの事例では、二重特異性抗体は、参照によりその全体が本明細書に包含される米国特許出願公開第2014/0017244号に開示された二重特異性抗VEGF/抗アンジオポエチン2(Ang2)抗体である。例えば、抗VEGF/抗Ang2二重特異性抗体は、VEGF(例えば本明細書に記載される抗VEGF抗体のいずれか)に結合する第1の結合ドメインと、(a)GYYMH(配列番号61)のアミノ酸配列を含むHVR-H1;(b)WINPNSGGTNYAQKFQG(配列番号62)のアミノ酸配列を含むHVR-H2;(c)SPNPYYYYDSSSGYYYYPGAFDI(配列番号63)のアミノ酸配列を含むHVR-H3;(d)GGNNIGSKSVH(配列番号64)のアミノ酸配列を含むHVR-L1;(e)DDSDRPS(配列番号65)のアミノ酸配列を含むHVR-L2;及び(f)QVWDSSSDHWV(配列番号66)のアミノ酸配列を含むHVR-L3、又は上記HVRのうちの一つ又は複数と、配列番号61~66のいずれか一つに対して少なくとも約80%の配列同一性(例えば、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は99%の同一性)を有する一つ又は複数のその変異体の組み合わせを含む、Ang2に結合する第2の結合ドメインとを含む。

**【手続補正 8】****【補正対象書類名】明細書****【補正対象項目名】0 4 2 7****【補正方法】変更****【補正の内容】****【0 4 2 7】**

いくつかの事例では、抗 V E G F / 抗 A n g 2 二重特異性抗体は、V E G F（例えば、本明細書に記載される抗 V E G F 抗体のいずれか）に結合する第 1 の結合ドメインと、A n g 2 に結合する第 2 の結合ドメインとを含む。いくつかの事例では、抗 V E G F / 抗 A n g 2 二重特異性抗体は、V E G F（例えば、本明細書に記載される抗 V E G F 抗体のいずれか）に結合する第 1 の結合ドメインと、A n g 2 に特異的に結合する第 2 の結合ドメインとを含み、第 2 の結合ドメインは、参照によりその全体が本明細書に包含される国際公開第 2 0 1 0 / 0 6 9 5 3 2 号に記載されるいずれかの抗体結合ドメイン、又はその変異体である。