【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5月15日(2014.5.15)

【公表番号】特表2013-525285(P2013-525285A)
【公表日】平成25年6月20日(2013.6.20)
【年通号数】公開・登録公報2013-032
【出願番号】特願2013-503991(P2013-503991)
【国際特許分類】
Ａ６１Ｋ　47/42　　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　35/00　　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　47/34　　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　 9/14　　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　47/02　　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　 9/127　 (2006.01)
Ａ６１Ｋ　 9/107　 (2006.01)
Ａ６１Ｋ　47/24　　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　 9/16　　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/337　 (2006.01)
Ａ６１Ｋ　49/00　　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　38/00　　(2006.01)
Ｃ０７Ｋ　 7/06　　(2006.01)
【ＦＩ】
Ａ６１Ｋ　47/42　　ＺＮＡ
Ａ６１Ｐ　35/00
Ａ６１Ｋ　47/34
Ａ６１Ｋ　 9/14
Ａ６１Ｋ　47/02
Ａ６１Ｋ　 9/127
Ａ６１Ｋ　 9/107
Ａ６１Ｋ　47/24
Ａ６１Ｋ　 9/16
Ａ６１Ｋ　31/337
Ａ６１Ｋ　49/00　　Ａ
Ａ６１Ｋ　37/02
Ｃ０７Ｋ　 7/06

【手続補正書】
【提出日】平成26年3月28日(2014.3.28)
【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】
表面分子、１種以上のホーミング分子、および複数の膜を混乱させる分子を含む組成物であって、ここで
（ｉ）該表面分子は、ナノ粒子、必要に応じて酸化鉄ナノ粒子またはアルブミンナノ粒子；ナノワーム、必要に応じて酸化鉄ナノワーム；リポソーム；ミセル；リン脂質；ポリマ

ー；マイクロ粒子；またはマイクロバブルを含み；
（ｉｉ）該ホーミング分子のうちの１種以上、必要に応じて少なくとも約１００個、１０００個、または１００００個のホーミング分子は、アミノ酸配列ＣＧＫＲＫ（配列番号１）を含み、そして腫瘍血管系に選択的にホーミングし；そして
（ｉｉｉ）該膜を混乱させる分子のうちの１種以上、必要に応じて少なくとも約１００個、１０００個、または１００００個の膜を混乱させる分子は、アミノ酸配列$_{D}$（ＫＬＡＫＬＡＫ）$_{2}$（配列番号３）、（ＫＬＡＫＬＡＫ）$_{2}$（配列番号３）、（ＫＬＡＫＫＬＡ）$_{2}$（配列番号５）、（ＫＡＡＫＫＡＡ）$_{2}$（配列番号６）、（ＫＬＧＫＫＬＧ）$_{3}$（配列番号７）、またはそれらの組み合わせを含む、組成物。
【請求項２】
前記膜を混乱させる分子のうちの１種以上は、アミノ酸配列$_{D}$（ＫＬＡＫＬＡＫ）$_{2}$（配列番号３）を含む、請求項１に記載の組成物。
【請求項３】
前記膜を混乱させる分子のうちの１種以上は、前記ホーミング分子のうちの１種以上に結合体化される、請求項１または２に記載の組成物。
【請求項４】
結合体化された前記膜を混乱させる分子およびホーミング分子のうちの１種以上は、共有結合で結合される、請求項３に記載の組成物。
【請求項５】
共有結合で結合される前記膜を混乱させる分子およびホーミング分子のうちの１種以上は、融合ペプチドを含む、請求項４に記載の組成物。
【請求項６】
前記ホーミング分子、前記膜を混乱させる分子、または両方は、前記表面分子と結合体化される、請求項１～５のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項７】
結合体化された前記ホーミング分子のうちの１種以上は、リンカーを介して前記表面分子に間接的に結合体化されるか、結合体化された前記膜を混乱させる分子のうちの１種以上は、リンカーを介して該表面分子に間接的に結合体化されるか、またはその両方であり、好ましくは、該リンカーのうちの少なくとも１種は、ポリエチレングリコールを含む、請求項１～６のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項８】
前記組成物は、１種以上の内部移行エレメントをさらに含み、好ましくは、前記ホーミング分子のうちの１種以上、および／または前記膜を混乱させる分子のうちの１種以上は、該内部移行エレメントのうちの１種以上を含む、請求項１～７のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項９】
前記表面分子は、前記ホーミング分子もしくは前記膜を混乱させる分子のいずれにも含まれない、前記内部移行エレメントのうちの１種以上を含む、請求項８に記載の組成物。
【請求項１０】
前記組成物は、１種以上の組織浸透エレメント、好ましくはＣｅｎｄＲエレメントをさらに含み、好ましくは該組織浸透エレメントのうちの１種以上は、内部移行エレメントに含まれる、請求項１～９のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項１１】
前記組成物は、腫瘍血管の内側に結合し、細胞において内部移行され、そして／または、組織に浸透する、請求項１～１０のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項１２】
前記組成物は、腫瘍増殖を低下させる、請求項１～１１のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項１３】
（ｉ）前記ホーミング分子のうちの１種以上は改変されたホーミング分子であり、そして／または前記膜を混乱させる分子のうちの１種以上は、改変された膜を混乱させる分子で

あり；
（ｉｉ）該ホーミング分子のうちの１種以上はメチル化されたホーミング分子であり、そして／または該膜を混乱させる分子のうちの１種以上は、メチル化された膜を混乱させる分子であり；そして／または
（ｉｉｉ）該ホーミング分子のうちの１種以上および／または該膜を混乱させる分子のうちの１種以上は、メチル化されたアミノ酸配列を含み、ここで、該メチル化されたアミノ酸配列は、好ましくは少なくとも１つの位置においてＮメチル化されているか、もしくはＣメチル化されている、請求項１～１２のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項１４】
１種以上の部分をさらに含み、該１種以上の部分は、抗脈管形成因子、脈管形成促進因子、癌化学療法剤、細胞傷害因子、抗炎症剤、抗関節炎因子、ポリペプチド、核酸分子、低分子、画像造影剤、蛍光団、フルオレセイン、ローダミン、放射性核種、インジウム－１１１、テクネチウム－９９、炭素－１１、炭素－１３、アブラキサン、パクリタキセル、タキソール、および検出可能な因子、好ましくはＦＡＭからなる群より独立して選択される、請求項１～１３のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項１５】
前記ホーミング分子のうちの１種以上は、アミノ酸配列ＣＧＫＲＫ（配列番号１）を含み、前記膜を混乱させる分子のうちの１種以上は、アミノ酸配列$_{D}$（ＫＬＡＫＬＡＫ）$_{2}$（配列番号３）を含み、結合体化された該ホーミング分子のうちの１種以上は、リンカー、好ましくはポリエチレングリコールを含むリンカーを介して前記表面分子に間接的に結合体化され、そして結合体化された該膜を混乱させる分子のうちの１種以上は、リンカーを介して該表面分子に間接的に結合体化される、請求項１に記載の組成物。

【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００２１
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００２１】
いくつかの形態において、上記組成物は、治療効果を有し得る。いくつかの形態において、上記組成物は、腫瘍増殖を低下させ得る。いくつかの形態において、上記治療効果は、腫瘍負荷の増大における遅延もしくは腫瘍負荷の低減であり得る。いくつかの形態において、上記治療効果は、腫瘍サイズの増大の遅延もしくは腫瘍サイズの低減であり得る。いくつかの形態において、上記被験体は、１つ以上の標的化された部位を有し得、ここで上記組成物は、上記標的化された部位のうちの１つ以上にホーミングし得る。いくつかの形態において、上記被験体は、腫瘍を有し得、ここで上記組成物は、上記腫瘍に対して治療効果を有し得る。
本発明は、例えば以下の項目を提供する。
（項目１）
表面分子、１種以上のホーミング分子、および複数の膜を混乱させる分子を含む組成物であって、ここで該ホーミング分子は、腫瘍血管系に選択的にホーミングする、組成物。
（項目２）
前記ホーミング分子のうちの１種以上は、アミノ酸配列ＣＧＫＲＫ（配列番号１）もしくはその保存的誘導体、アミノ酸配列ＣＲＫＤＫＣ（配列番号２）もしくはその保存的誘導体、または組み合わせを含む、項目１に記載の組成物。
（項目３）
前記ホーミング分子のうちの１種以上は、アミノ酸配列ＣＧＫＲＫ（配列番号１）もしくはその保存的改変体を含む、項目１または２に記載の組成物。
（項目４）
前記ホーミング分子のうちの１種以上は、アミノ酸配列ＣＧＫＲＫ（配列番号１）を含む

、項目１～３のいずれか１項に記載の組成物。
（項目５）
１種以上の前記ホーミング分子のうちのすべては、アミノ酸配列ＣＧＫＲＫ（配列番号１）もしくはその保存的誘導体、アミノ酸配列ＣＲＫＤＫＣ（配列番号２）もしくはその保存的誘導体、または組み合わせを含む、項目１～４のいずれか１項に記載の組成物。
（項目６）
前記膜を混乱させる分子のうちの１種以上は、アミノ酸配列$_{D}$（ＫＬＡＫＬＡＫ）$_{2}$（配列番号３）もしくはその保存的改変体、（ＫＬＡＫＬＡＫ）$_{2}$（配列番号３）もしくはその保存的改変体，（ＫＬＡＫＫＬＡ）$_{2}$（配列番号５）もしくはその保存的改変体，（ＫＡＡＫＫＡＡ）$_{2}$（配列番号６）もしくはその保存的改変体、または（ＫＬＧＫＫＬＧ）$_{3}$（配列番号７）もしくはその保存的改変体、あるいは組み合わせを含む、項目１～５のいずれか１項に記載の組成物。
（項目７）
前記膜を混乱させる分子のうちの１種以上は、アミノ酸配列$_{D}$（ＫＬＡＫＬＡＫ）$_{2}$（配列番号３）、（ＫＬＡＫＬＡＫ）$_{2}$（配列番号３）、（ＫＬＡＫＫＬＡ）$_{2}$（配列番号５）、（ＫＡＡＫＫＡＡ）$_{2}$（配列番号６）、もしくは（ＫＬＧＫＫＬＧ）$_{3}$（配列番号７）、または組み合わせを含む、項目１～６のいずれか１項に記載の組成物。
（項目８）
前記膜を混乱させる分子のうちの１種以上は、アミノ酸配列$_{D}$（ＫＬＡＫＬＡＫ）$_{2}$（配列番号３）もしくはその保存的改変体を含む、項目１～７のいずれか１項に記載の組成物。
（項目９）
前記膜を混乱させる分子のうちの１種以上は、アミノ酸配列$_{D}$（ＫＬＡＫＬＡＫ）$_{2}$（配列番号３）を含む、項目１～８のいずれか１項に記載の組成物。
（項目１０）
前記膜を混乱させる分子のうちの１種以上は、前記ホーミング分子のうちの１種以上に結合体化される、項目１～９のいずれか１項に記載の組成物。
（項目１１）
結合体化された前記膜を混乱させる分子およびホーミング分子のうちの１種以上は、共有結合で結合される、項目１０に記載の組成物。
（項目１２）
共有結合で結合される前記膜を混乱させる分子およびホーミング分子のうちの１種以上は、融合ペプチドを含む、項目１１に記載の組成物。
（項目１３）
前記ホーミング分子は、前記表面分子と結合体化される、項目１～１２のいずれか１項に記載の組成物。
（項目１４）
結合体化された前記ホーミング分子のうちの１種以上は、前記表面分子に間接的に結合体化される、項目１３に記載の組成物。
（項目１５）
結合体化された前記ホーミング分子のうちの１種以上は、前記表面分子に直接的に結合体化される、項目１３または１４に記載の組成物。
（項目１６）
前記ホーミング分子のうちの１種以上は、前記表面分子に共有結合で結合される、項目１３～１５のいずれか１項に記載の組成物。
（項目１７）
共有結合で結合された前記ホーミング分子のうちの１種以上は、前記表面分子に間接的に共有結合で結合される、項目１６に記載の組成物。
（項目１８）
共有結合で結合された前記ホーミング分子のうちの１種以上は、前記表面分子に直接的に

共有結合で結合される、項目１６または１７に記載の組成物。
（項目１９）
前記膜を混乱させる分子は、前記表面分子と結合体化される、項目１～１８のいずれか１項に記載の組成物。
（項目２０）
結合体化された前記膜を混乱させる分子のうちの１種以上は、前記表面分子に間接的に結合体化される、項目１９に記載の組成物。
（項目２１）
結合体化された前記膜を混乱させる分子のうちの１種以上は、前記表面分子に直接的に結合体化される、項目１９または２０に記載の組成物。
（項目２２）
前記膜を混乱させる分子のうちの１種以上は、前記表面分子に共有結合で結合される、項目１９～２１のいずれか１項に記載の組成物。
（項目２３）
共有結合で結合された前記膜を混乱させる分子のうちの１種以上は、前記表面分子に間接的に共有結合で結合される、項目２２に記載の組成物。
（項目２４）
共有結合で結合された前記膜を混乱させる分子のうちの１種以上は、前記表面分子に直接的に共有結合で結合される、項目２２または２３に記載の組成物。
（項目２５）
結合体化された前記ホーミング分子のうちの１種以上は、リンカーを介して前記表面分子に間接的に結合体化されるか、結合体化された前記膜を混乱させる分子のうちの１種以上は、リンカーを介して前記表面分子に間接的に結合体化されるか、またはその両方である、項目１～２４のいずれか１項に記載の組成物。
（項目２６）
前記組成物は、複数のリンカーをさらに含む、項目１～２５のいずれか１項に記載の組成物。
（項目２７）
前記リンカーのうちの少なくとも１種は、ポリエチレングリコールを含む、項目２５または２６に記載の組成物。
（項目２８）
前記組成物は、１種以上の内部移行エレメントをさらに含む、項目１～２７のいずれか１項に記載の組成物。
（項目２９）
前記ホーミング分子のうちの１種以上は、前記内部移行エレメントのうちの１種以上を含む、項目２８に記載の組成物。
（項目３０）
前記膜を混乱させる分子のうちの１種以上は、前記内部移行エレメントのうちの１種以上を含む、項目２８または２９に記載の組成物。
（項目３１）
前記表面分子は、前記ホーミング分子もしくは前記膜を混乱させる分子のいずれにも含まれない、前記内部移行エレメントのうちの１種以上を含む、項目２８～３０のうちのいずれか１項に記載の組成物。
（項目３２）
前記組成物は、１種以上の組織浸透エレメントをさらに含む、項目１～３１のいずれか１項に記載の組成物。
（項目３３）
前記組織浸透エレメントのうちの１種以上は、内部移行エレメントに含まれる、項目３２に記載の組成物。
（項目３４）

前記組織浸透エレメントは、ＣｅｎｄＲエレメントである、項目３２または３３に記載の組成物。
（項目３５）
前記組成物は、腫瘍血管の内側に結合する、項目１～３４のいずれか１項に記載の組成物。
（項目３６）
前記組成物は、細胞において内部移行される、項目１～３５のいずれか１項に記載の組成物。
（項目３７）
前記組成物は、組織に浸透する、項目１～３６のいずれか１項に記載の組成物。
（項目３８）
前記組成物は、腫瘍増殖を低下させる、項目１～３７のいずれか１項に記載の組成物。
（項目３９）
前記表面分子は、ナノ粒子を含む、項目１～３８のいずれか１項に記載の組成物。
（項目４０）
前記表面分子は、ナノワームを含む、項目１～３９のいずれか１項に記載の組成物。
（項目４１）
前記表面分子は、酸化鉄ナノワームを含む、項目１～４０のいずれか１項に記載の組成物。
（項目４２）
前記表面分子は、酸化鉄ナノ粒子を含む、項目１～４１のいずれか１項に記載の組成物。
（項目４３）
前記表面分子は、アルブミンナノ粒子を含む、項目１～３９のいずれか１項に記載の組成物。
（項目４４）
前記表面分子は、リポソームを含む、項目１～３９のいずれか１項に記載の組成物。
（項目４５）
前記表面分子は、ミセルを含む、項目１～３９のいずれか１項に記載の組成物。
（項目４６）
前記表面分子は、リン脂質を含む、項目１～３９のいずれか１項に記載の組成物。
（項目４７）
前記表面分子は、ポリマーを含む、項目１～３９のいずれか１項に記載の組成物。
（項目４８）
前記表面分子は、マイクロ粒子を含む、項目１～３９のいずれか１項に記載の組成物。
（項目４９）
前記表面分子は、フルオロカーボンマイクロバブルを含む、項目１～３９のいずれか１項に記載の組成物。
（項目５０）
前記組成物は、少なくとも１００個のホーミング分子を含む、項目１～４９のいずれか１項に記載の組成物。
（項目５１）
前記組成物は、少なくとも１０００個のホーミング分子を含む、項目５０に記載の組成物。
（項目５２）
前記組成物は、少なくとも１０，０００個のホーミング分子を含む、項目５１に記載の組成物。
（項目５３）
前記組成物は、少なくとも１００個の膜を混乱させる分子を含む、項目１～５２のいずれか１項に記載の組成物。
（項目５４）

前記組成物は、少なくとも１０００個の膜を混乱させる分子を含む、項目５３に記載の組成物。
（項目５５）
前記組成物は、少なくとも１０，０００個の膜を混乱させる分子を含む、項目５４に記載の組成物。
（項目５６）
前記ホーミング分子のうちの１種以上は、改変されたホーミング分子である、項目１～５５のいずれか１項に記載の組成物。
（項目５７）
前記ホーミング分子のうちの１種以上は、メチル化されたホーミング分子を含む、項目５６に記載の組成物。
（項目５８）
前記メチル化されたホーミング分子のうちの１種以上は、メチル化されたアミノ酸セグメントを含む、項目５７に記載の組成物。
（項目５９）
前記膜を混乱させる分子のうちの１種以上は、改変された膜を混乱させる分子である、項目１～５８のいずれか１項に記載の方法。
（項目６０）
前記膜を混乱させる分子のうちの１種以上は、メチル化された膜を混乱させる分子を含む、項目５９に記載の組成物。
（項目６１）
前記メチル化された膜を混乱させる分子のうちの１種以上は、メチル化されたアミノ酸セグメントを含む、項目６０に記載の組成物。
（項目６２）
前記アミノ酸配列は、少なくとも１つの位置においてＮメチル化されているか、もしくはＣメチル化されている、項目５６～６１のいずれか１項に記載の組成物。
（項目６３）
１種以上の部分をさらに含む、項目１～６２のいずれか１項に記載の組成物。
（項目６４）
前記部分は、抗脈管形成因子、脈管形成促進因子、癌化学療法剤、細胞傷害因子、抗炎症剤、抗関節炎因子、ポリペプチド、核酸分子、低分子、画像造影剤、蛍光団、フルオレセイン、ローダミン、放射性核種、インジウム－１１１、テクネチウム－９９、炭素－１１、および炭素－１３からなる群より独立して選択される、項目６３に記載の組成物。
（項目６５）
前記部分のうちの少なくとも１種は、治療剤である、項目６３に記載の組成物。
（項目６６）
前記治療剤は、ｉＲＧＤである、項目６５に記載の組成物。
（項目６７）
前記治療剤は、アブラキサンである、項目６５に記載の組成物。
（項目６８）
前記治療剤は、パクリタキセルである、項目６５に記載の組成物。
（項目６９）
前記治療剤は、タキソールである、項目６５に記載の組成物。
（項目７０）
前記部分のうちの少なくとも１種は、検出可能な因子である、項目６３に記載の組成物。
（項目７１）
前記検出可能な因子は、ＦＡＭである、項目７０に記載の組成物。
（項目７２）
前記ホーミング分子のうちの１種以上は、アミノ酸配列ＣＧＫＲＫ（配列番号１）を含み、前記膜を混乱させる分子のうちの１種以上は、アミノ酸配列$_{D}$（ＫＬＡＫＬＡＫ）$_{2}$（

配列番号３）を含み、結合体化された該ホーミング分子のうちの１種以上は、リンカーを介して前記表面分子に間接的に結合体化され、そして結合体化された該膜を混乱させる分子のうちの１種以上は、リンカーを介して前記表面分子に間接的に結合体化される、項目１に記載の組成物。
（項目７３）
前記リンカーのうちの少なくとも１種は、ポリエチレングリコールを含む、項目７２に記載の組成物。
（項目７４）
項目１～７３のいずれか１項に記載の組成物を被験体に投与する工程を包含する方法であって、ここで該組成物は、該被験体における腫瘍血管系に選択的にホーミングし、該組成物は、該腫瘍血管系の部位において細胞へと内部移行される、方法。
（項目７５）
前記組成物は、治療効果を有する、項目７４に記載の方法。
（項目７６）
前記治療効果は、腫瘍負荷の増大を遅延させることもしくは腫瘍負荷の低減である、項目７５に記載の方法。
（項目７７）
前記治療効果は、腫瘍サイズの増大を遅延させることもしくは腫瘍サイズの低減である、項目７５に記載の方法。
（項目７８）
前記被験体は、標的化されるべき１つ以上の部位を有し、前記組成物は、該標的化されるべき部位のうちの１つ以上にホーミングする、項目７４～７７のいずれか１項に記載の方法。
（項目７９）
前記被験体は、腫瘍を有し、前記組成物は、該腫瘍に対して治療効果を有する、項目７４～７８のいずれか１項に記載の方法。
（項目８０）
前記組成物は、組織に浸透する、項目７４～７９のいずれか１項に記載の方法。
（項目８１）
前記組成物は、腫瘍組織に浸透する、項目７４～８０のいずれか１項に記載の方法。