

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2019-534285
(P2019-534285A)

(43) 公表日 令和1年11月28日(2019.11.28)

(51) Int.Cl.

C07K 2/00 (2006.01)
A61K 38/02 (2006.01)
A61K 49/04 (2006.01)
A61K 41/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

F 1

C07K 2/00
A61K 38/02
A61K 49/04
A61K 41/00
A61P 35/00

テーマコード(参考)

4C084
4C085
4H045

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全7頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2019-522653 (P2019-522653)
(86) (22) 出願日 平成29年10月25日 (2017.10.25)
(85) 翻訳文提出日 令和1年5月13日 (2019.5.13)
(86) 國際出願番号 PCT/US2017/058269
(87) 國際公開番号 WO2018/081256
(87) 國際公開日 平成30年5月3日 (2018.5.3)
(31) 優先権主張番号 62/412,945
(32) 優先日 平成28年10月26日 (2016.10.26)
(33) 優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(71) 出願人 508299485
カオ グループ、インク。
アメリカ合衆国、84084 ユタ州、ウ
エスト ジョーダン、4628 ウエスト
スカイホーク ドライブ
(74) 代理人 100104411
弁理士 矢口 太郎
(72) 発明者 ジエンセン、スティーブン、ディー。
アメリカ合衆国、84095 ユタ州、サ
ウス ジョーダン、1190 ウエスト
チャベズ ドライブ
F ターム(参考) 4C084 AA02 AA07 AA11 BA03 BA44
DA27 NA14 ZB26
4C085 HH05 KA29 KB18 KB19 KB82
LL18

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】放射エネルギーによる崩壊の標的とされる癌結合性放射線不透過性ペプチド

(57) 【要約】

【解決手段】 化合物はX線等のような放射線写真によって容易に識別可能な放射線不透過性部分を有しても良い。前記化合物は癌細胞に結合し、かつ正常な組織内での堆積を最小にするように構成されることができる。前記化合物は光の波長を容易に吸収し、前記光は、前記波長で、またはその付近で光を放射する放射エネルギー源に適合する。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

化合物であつて、

放射線不透過性部分を有し、

前記化合物は、癌細胞に結合し、かつ正常な組織内での堆積を最小にするように構成され、

前記化合物は光の波長を容易に吸収し、前記光は、前記波長で、またはその付近で光を放射する放射エネルギー源に適合する、化合物。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0 0 0 1】**

本発明は、放射エネルギーによる崩壊の標的とされる癌結合性放射線不透過性ペプチドおよび関連する方法を開示する。

【0 0 0 2】

関連出願の相互参照

本出願は、2016年10月26日付け出願の米国仮出願第62/412,945号の利益を主張し、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【発明の概要】**【課題を解決するための手段】****【0 0 0 3】**

本発明の一実施形態は、放射エネルギーによる崩壊の標的とされる癌結合性放射線不透過性ペプチドおよび関連する方法を提供する。

【発明を実施するための形態】**【0 0 0 4】**

癌細胞を標的とし、かつ結合する生物学的に活性な化合物の発見は、腫瘍性病変をより良く検出し、かつ同定するための新しい手段を提供した。生物学的宿主において癌が同定されると、ほとんどの場合、医療専門家がそれを除去するための手術を行う。腫瘍部位またはその近くで切除すると癌細胞が取り外される危険性があるため、腫瘍性病変の外科的除去は危険である。取り外された癌細胞は、ほとんどの場合、癌が体中に広がり続けるリンパ節内に集まる。化学療法の主な機能の1つは、手術後に取り外された細胞によって引き起こされる癌の拡大を管理することである。腫瘍を除去するために腫瘍の外科的切除を必要としない装置および方法が必要とされている。

【0 0 0 5】

外科医が癌性病変を除去すると、腫瘍自体を切断することを回避するために、腫瘍を取り囲む正常組織のかなりの部分を除去することが最も多く、これは事実上、過剰な量の癌細胞を取り除くためである。現代の外科的方法は、癌性病変を除去する際に広い領域の正常な生物学的組織を意図的に除去する。正常な細胞および組織をほぼ無傷のまま残しながら癌細胞を特異的に標的とする装置および方法が必要とされている。

【0 0 0 6】

本発明は、正常な生物学的組織に印を付けずに、X線写真により癌細胞を識別して破壊の印を付けるための手段を提供する。本発明は癌細胞に印を付けるため、それらは印を付けられていない正常な細胞および組織よりも放射エネルギーの吸収による崩壊を受けやすくなる。吸収されたエネルギーの量は、マークされた細胞を破壊するのに意図的に十分であり、その細胞は事実上燃焼し、燃焼の副産物を示す。本発明は、放射エネルギー源を治療部位に導くために腫瘍性病変を探し、かつ同定 / 規定するための手段を提供する。本発明は、放射エネルギー源を治療部位に導くために、X線写真で腫瘍性病変を探してかつ同定する手段を提供する。本発明の実施形態は、同じ化合物内に以下のすべての特徴を有する。

a) 宿主の血流に導入された際に癌細胞および癌組織に集まり、かつ結合する傾向があり、それと同時に正常な細胞および組織内での堆積を最小にする化合物。

10

20

30

40

50

b) 同じ波長またはその近くで放射する放射エネルギー源に適合する光の波長を容易に吸収する化合物。

c) X線などのような放射線写真によって容易に識別可能な放射線不透過性部分。

【0007】

本発明は、腫瘍性病変に集まる能力を有することが知られている生物学的に活性な化合物として放射線不透過性ペプチドを利用する。

【0008】

本発明は、腫瘍性病変に堆積する能力を有することが知られている生物学的に活性な化合物としてペプチド、ポリペプチド、ポリマー、バイオポリマー、およびタンパク質を利用する。ペプチド、ポリペプチド、ポリマー、バイオポリマー、およびタンパク質を有する生物学的に活性な化合物は、総称して「ペプチド」と呼ばれる。本発明の実施形態は、フィブリノーゲンおよびフィブリンに結合するペプチド、ポリペプチド、ポリマー、バイオポリマー、およびタンパク質の群を好む。フィブリノーゲンおよびフィブリンに結合する親和性を有するペプチド、ポリペプチド、ポリマー、バイオポリマー、およびタンパク質のリストは、米国特許第8,513,380号に挙げられ、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。米国特許第8,513,380号もまた、実際に適用したときの製造手段および追加のペプチドを発見するための手段を開示している。血流中に導入されると、これらのペプチドは癌細胞に結合する傾向があり、一方で正常細胞は単独で未結合のままである。

【0009】

本発明の一実施形態は、放射線不透過性ペプチドで生物をあふれさせるように設計されており、前記ペプチドは癌細胞内に集まり、事実上それらを崩壊するための印をつける。印が付けられると、癌性病変は放射エネルギーで放射され、結合したペプチドが、入ってくる放射を容易に吸収し、そのエネルギーを熱に変換する。この癌性病変は、ペプチドによって印をつけられた細胞が燃焼し、かつ燃焼の副産物を示すように十分なエネルギーで照射される。本発明の一実施形態は、前記ペプチドによって容易に吸収される波長を有する放射エネルギー源を選択し、吸収効率は20~100%である。本発明の別の実施形態は、前記ペプチドによって容易に吸収される波長を有する放射エネルギー源を選択し、吸収効率は60~100%である。

【0010】

本発明の好ましい実施形態は、正常な生物学的組織によって吸収される可能性が最も低いと同時にペプチド標的分子への吸収を最大化する放射エネルギー源を選択し、印がつけられない正常細胞は、放射エネルギー源に対する吸収性が著しく低いため、入ってくる放射線によって破壊される可能性が低く、前記放射エネルギーは、はるかに大きい散逸領域を有する正常な組織の深い柱を通して散逸する。

【0011】

この方法により、ペプチドを患者の血流中に導入することができ、前記ペプチドは正常な細胞内ではなく癌性病変内に集まる。その後、前記ペプチドで印をつけられた腫瘍は、前記ペプチドの吸収特性を最大にするように波長が選択されている放射エネルギー源にさらされる。癌性病変は、ペプチドで印をつけられた腫瘍の一部または全部が燃焼し、かつ燃焼の副産物を示すように十分なエネルギーで照射される。その後、身体を癒し、身体の自然な生理学的プロセスによって、破壊された細胞を取り除く。腫瘍の一部のみが照射される場合、回復期間後に腫瘍が一度に一部ずつ体系的に破壊されるため、複数の治療を実施することができる。

【0012】

放射線不透過性リン脂質は、放射線不透過性部分をペプチドに付加することによって作り出される。本発明は、ヨウ素、臭素、カルシウム、バリウム、ストロンチウム、ビスマス、タンゲステン、ジルコニウム、鉄、銅、ニッケル、亜鉛、銀、スズ、ガリウム、アンチモン、パラジウム、ロジウム、イットリウム、モリブデン、コバルト、クロム、チタン、バナジウム、マグネシウム、金、プラチナ、及びイリジウム、並びに任意のその他のX

10

20

30

40

50

線で描出できる物質のような放射線不透過性物質の供給源として重元素を利用する。これらの放射線不透過性物質は、それらの元素形態で、塩として、キレート形態で結合して、または有機金属化合物として使用することができる。癌細胞を収集してかつ結合するという得られた化合物の能力を阻害しないペプチドに結合することができる任意の放射線不透過性部分は本特許の範囲内である。本発明のペプチドは、天然に有色であるペプチドおよび／または有色部分の付加によって有色にされたペプチドを利用することができる。本発明の好ましい実施形態は、同様に有色の放射線不透過性ペプチドを有する。本発明の一実施形態は、以下の構造を有する。

[(P) (L (m)) (R)]_n

【0013】

10

式中、Pはペプチド、ポリペプチド、ポリマー、バイオポリマー、またはタンパク質である。Lは、これに限定されるものではないが、特許第8,513,380号の「架橋剤」に開示されているものなどの連結部分またはポリマーである。Rは、放射線不透過性重元素、放射線不透過性有機金属化合物、放射線不透過性塩、および／またはキレート化によって結合された放射線不透過性金属を有する放射線不透過性部分である。Mは0または1である。Nは1～10,000の数である。

【0014】

20

本発明の他の実施形態は、以下の構造を有する。

(P)_n (L (m)) (R)

【0015】

Pはペプチド、ポリペプチド、ポリマー、バイオポリマー、またはタンパク質である。Lは、これに限定されるものではないが、米国特許第8,513,380号の「架橋剤」に開示されているものなどの連結部分またはポリマーである。

【0016】

30

Rは、放射線不透過性重元素、放射線不透過性有機金属化合物、放射線不透過性塩、および／またはキレート化によって結合された放射線不透過性金属を有する放射線不透過性部分である。Mは0～10,000の数である。Nは1～10,000の数である。

【0017】

放射線不透過性ペプチドは、生理食塩水または他の溶液に溶解した適切なペプチドと共に注射によって生物に送達することができ、適切な結合剤と混合した場合は錠剤またはカプセル形態で経口送達することもでき、または他の薬学的に許容される方法によって送達することもできる。

【0018】

40

本発明の放射エネルギー源は、コヒーレント放射源およびインコヒーレント放射源の両方を有する。放射エネルギー源のいくつかの実施形態は、フィラメントランプ、ハロゲンランプ、蛍光灯、プラズマランプ、および他の任意のインコヒーレント光源などのインコヒーレント光源を含むが、これらに限定されるものではない。コヒーレント光源としては、気体レーザー、化学レーザー、エキシマレーザー、固体レーザー、ダイオードレーザー、フォトニック結晶レーザー、色素レーザー、ファイバーレーザー、自由電子レーザーなどのレーザー、および他の任意のコヒーレント光源が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0019】

本発明は、放射エネルギー源を特定の放射線不透過性ペプチド化合物の吸収特性に適合させる方法を有する。まず放射線不透過性ペプチド化合物がその吸収特性に基づいて選択され、次いで前記ペプチドによって容易に吸収される波長でまたはその付近で放出する放射エネルギー源が好ましい放射線源として選択される。本発明の一実施形態は、放射エネルギー源によって必要とされる適合放射波長としてペプチドの吸収 $m_{a x}$ を利用する。

【0020】

50

治療計画は、放射線不透過性ペプチドを患者の血流中に導入して、前記ペプチドが腫瘍内の癌細胞を標的とし、かつ結合するのに十分な時間を与える。その後、腫瘍を特定して

X線撮影で定義することができる。X線の分析に基づいて、治療戦略が計画され、実行される。次に、レーザーまたは他の放射エネルギー源からの放射エネルギーを十分なエネルギーで腫瘍に集中させて、ペプチドによって印をつけられた細胞の一部または全部が燃焼して燃焼の副産物を示すようとする。その後、身体を癒し、身体の自然な生理学的プロセスが、破壊された細胞を取り除く。腫瘍の一部のみが照射される場合、回復期間後に腫瘍が一度に一部ずつ体系的に破壊されるため、複数の治療を実施することができる。

【0021】

放射エネルギーは、直接放射、集束ビーム、光ファイバーケーブル、または放射エネルギーを伝達する他の任意の手段によって治療領域に送達することができる。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 17/58269																		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - C07K 16/30, C07K 16/18, G01N 33/574 (2017.01) CPC - G01N 33/6854, G01N 33/6845, C07K 16/3069, C07K 16/005																				
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																				
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) See Search History Document Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History Document Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History Document																				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category*</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">Y</td> <td style="text-align: left; padding: 2px;">US 2016/015829 A1 (The USA, as represented by the Secretary, Department of Health and Human Services) 21 January 2016 (21.01.2016); para [0006], [0008], [0083]-[0084]</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">Y</td> <td style="text-align: left; padding: 2px;">US 2012/0269721 A1 (Weng et al.) 25 October 2012 (25.10.2012); para [0021], [0204]</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">A</td> <td style="text-align: left; padding: 2px;">US 7,541,440 B2 (Goldenberg et al.) 02 June 2009 (02.06.2009); entire document</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">A</td> <td style="text-align: left; padding: 2px;">US 2010/0183504 A1 (Chen) 22 July 2010 (22.07.2010); entire document</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">A</td> <td style="text-align: left; padding: 2px;">US 8,180,436 B2 (Boyden et al.) 15 May 2012 (15.05.2012); entire document</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	Y	US 2016/015829 A1 (The USA, as represented by the Secretary, Department of Health and Human Services) 21 January 2016 (21.01.2016); para [0006], [0008], [0083]-[0084]	1	Y	US 2012/0269721 A1 (Weng et al.) 25 October 2012 (25.10.2012); para [0021], [0204]	1	A	US 7,541,440 B2 (Goldenberg et al.) 02 June 2009 (02.06.2009); entire document	1	A	US 2010/0183504 A1 (Chen) 22 July 2010 (22.07.2010); entire document	1	A	US 8,180,436 B2 (Boyden et al.) 15 May 2012 (15.05.2012); entire document	1
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																		
Y	US 2016/015829 A1 (The USA, as represented by the Secretary, Department of Health and Human Services) 21 January 2016 (21.01.2016); para [0006], [0008], [0083]-[0084]	1																		
Y	US 2012/0269721 A1 (Weng et al.) 25 October 2012 (25.10.2012); para [0021], [0204]	1																		
A	US 7,541,440 B2 (Goldenberg et al.) 02 June 2009 (02.06.2009); entire document	1																		
A	US 2010/0183504 A1 (Chen) 22 July 2010 (22.07.2010); entire document	1																		
A	US 8,180,436 B2 (Boyden et al.) 15 May 2012 (15.05.2012); entire document	1																		
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.																				
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed																				
Date of the actual completion of the international search 14 December 2017		Date of mailing of the international search report 03 JAN 2018																		
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774																		

フロントページの続き

(51) Int.CI. F I テーマコード(参考)
A 6 1 K 51/08 (2006.01) A 6 1 K 51/08 1 0 0

(81) 指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,R0,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT

F ターム(参考) 4H045 AA10 BA52 EA20 EA50