

【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5年6月5日(2023.6.5)

【国際公開番号】WO2020/242268  
 【公表番号】特表2022-535685(P2022-535685A)  
 【公表日】令和4年8月10日(2022.8.10)  
 【年通号数】公開公報(特許)2022-146  
 【出願番号】特願2021-568005(P2021-568005)  
 【国際特許分類】

10

A 6 1 K 47/64(2017.01)  
 A 6 1 K 47/54(2017.01)  
 A 6 1 K 45/00(2006.01)  
 A 6 1 K 38/17(2006.01)  
 A 6 1 K 38/26(2006.01)  
 A 6 1 P 3/10(2006.01)  
 A 6 1 K 38/22(2006.01)  
 A 6 1 K 38/37(2006.01)  
 A 6 1 K 38/36(2006.01)  
 A 6 1 K 38/28(2006.01)  
 A 6 1 K 39/395(2006.01)  
 A 6 1 K 31/4045(2006.01)  
 A 6 1 K 39/00(2006.01)

20

## 【F I】

A 6 1 K 47/64  
 A 6 1 K 47/54  
 A 6 1 K 45/00  
 A 6 1 K 38/17  
 A 6 1 K 38/26  
 A 6 1 P 3/10  
 A 6 1 K 38/22  
 A 6 1 K 38/37  
 A 6 1 K 38/36  
 A 6 1 K 38/28  
 A 6 1 K 39/395 D  
 A 6 1 K 31/4045  
 A 6 1 K 39/00 G

30

## 【手続補正書】

【提出日】令和5年5月26日(2023.5.26)

40

## 【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】

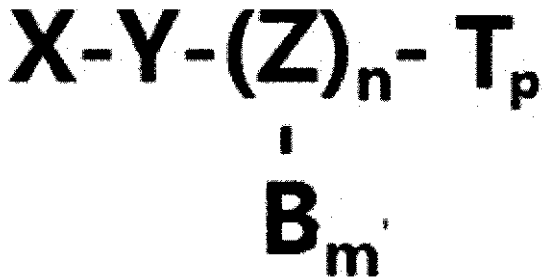
バイオチン部分に結合した生理活性物質であって、前記バイオチン部分が、前記生理活性物質の不活性領域に結合しており、

前記生理活性物質が、露出した-SH基、露出した-NH<sub>3</sub><sup>+</sup>基または-NH<sub>2</sub>基を含

50

むポリペプチドまたは非ペプチドポリマーであり、  
前記ビオチン部分が、下記の一般式 A によって表され、  
[一般式 A]

【化 19】



10

X が、マレイミド、スクシンイミド、N-ヒドロキシスクシンイミド、コハク酸スクシンイミジル、グルタミン酸スクシンイミジル、スクシンイミジルメチルエステル、スクシンイミジルペンチルエステル、炭酸スクシンイミジル、p-ニトロフェニルカーボネート、アルデヒド、アミン、チオール、オキシアミン、ヨードアセトアミド、アミノキシル、ヒドラジド、ヒドロキシ、プロピオネート、ピリジル、ハロゲン化アルキル、ビニルスルホン、カルボキシル、ヒドラジド、ハロゲンアセトアミド、C<sub>2</sub>-5アルキニル、C<sub>6</sub>-20アリールジスルフィド、C<sub>5</sub>-20ヘテロアリールジスルフィド、イソシアネート、チオエステル、イミノエステルからなる群から選択される、前記生理活性物質に結合できる官能基であり、

20

Y が、存在しないか、置換もしくは非置換の直鎖もしくは分岐鎖 C<sub>1</sub>-50アルキレン、置換もしくは非置換の直鎖もしくは分岐鎖 C<sub>1</sub>-50ヘテロアルキレンであり、置換されている場合には、=O、-C(O)NH<sub>2</sub>、-OH、-COOH、-SH、=NH及び-NH<sub>2</sub>からなる群から選択した少なくとも1つを含む、

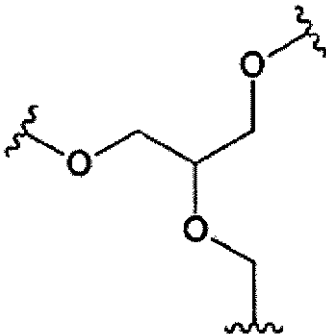
Z が、下記から独立して選択されるいずれか1つであり、

(i) Y が存在しない場合に X と一体になって、または X とは別に、リシン、アルギニン、ヒスチジン、グルタミン酸、グルタミン、アスパラギン、アスパラギン酸、トレオニン、システインもしくはセリンを形成する、および

30

(ii)

【化 22】



40

を含み、式中、

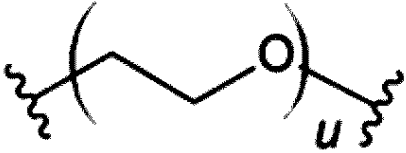
【化 23】



が、結合部位を表し、1つ以上の

50

【化 2 4】



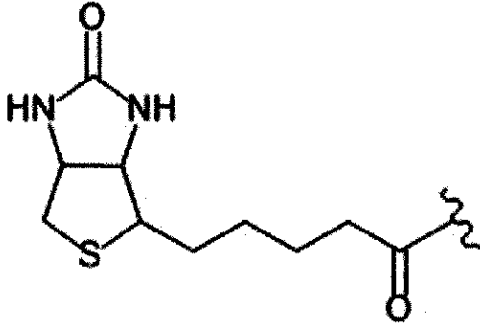
が、前記結合部位に結合しており、式中、 $u$ が、 $1 \sim 20$ の整数である、

$B$ が、下記の化学式 A - 1 によって表され、

[化学式 A - 1]

【化 2 0】

10



20

前記  $Z$  が、前記化学式 A - 1 の

【化 2 1】



に連結しており、

$T$ が、アミン、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ アルケニル、ハロ、ヒドロキシ、チオール、スルホン酸、カルボキシル、フェニル、ベンジル、アルデヒド、アジド、シアネート、イソシアネート、チオシアネート、イソチオシアネート、ニトリル及びホスホン酸からなる群から選択される末端基であり、

$m$ が、 $1 \sim 10$ の整数であり、

30

$n$ が、 $0$ または $1 \sim 10$ の整数であり、 $n = 0$ のときには、 $Y$ が、 $B$ または $B$ と $T$ との両方に直接結合しているかのいずれかであり、

$p$ が、 $0 \sim 1$ の整数である、前記生理活性物質。

【請求項 2】

前記ビオチン部分が、ポリペプチドに結合している、請求項 1 に記載の、ビオチン部分に結合した生理活性物質。

【請求項 3】

前記生理活性物質が、露出した  $-SH$  基を含むポリペプチドまたは非ペプチドポリマーであり、前記ビオチン部分が、前記  $-SH$  基に結合している、請求項 1 に記載の、ビオチン部分に結合した生理活性物質。

40

【請求項 4】

前記生理活性物質が、露出した  $-NH_3^+$  基または  $-NH_2$  基を含むポリペプチドまたは非ペプチドポリマーであり、前記ビオチン部分が、前記  $-NH_3^+$  基または前記  $-NH_2$  基に結合している、請求項 1 に記載の、ビオチン部分に結合した生理活性物質。

【請求項 5】

前記生理活性物質が、 $N$  末端における露出した  $-NH_2$  基を含むポリペプチドであり、前記ビオチン部分が、前記  $N$  末端に結合している、請求項 1 に記載の、ビオチン部分に結合した生理活性物質。

【請求項 6】

前記生理活性物質が、グルカゴン、 $GLP-1$  (グルカゴン様ペプチド - 1)、 $GLP$

50

- 2 (グルカゴン様ペプチド - 2)、GIP (グルコース依存性インスリン分泌ポリペプチド)、エキセンジン g - 4、インスリン、副甲状腺ホルモン、インターフェロン、エリスロポエチン、カルシトニン、セロトニン、リツキシマブ、トラスツズマブ、ウリカーゼ、組織プラスミノゲンアクチベーター、サイモグロブリン、ワクチン、ヘパリン、アンチトロンビン III、フィルグラスチム、酢酸プラムリンチド、エキセナチド、エプチフィバチド、抗蛇毒素、IgG、IgM、HGH、サイロキシン、凝固第VII因子、凝固第VII因子、モノクローナル抗体、及び糖脂質からなる群から選択されている、請求項1に記載の、ビオチン部分に結合した生理活性物質。

【請求項7】

前記生理活性物質が、配列番号1～配列番号7によって表されるアミノ酸配列からなる群から選択したポリペプチドである、請求項1に記載の、ビオチン部分に結合した生理活性物質。

10

【請求項8】

前記生理活性物質が、それぞれ配列番号15及び配列番号16によって表される2つのアミノ酸鎖から構成されるポリペプチドである、請求項1に記載の、ビオチン部分に結合した生理活性物質。

【請求項9】

前記生理活性物質が、それぞれ配列番号15及び配列番号16によって表され、配列番号15の6位のシステインと11位のシステインの間、配列番号15の7位のシステインと配列番号16の7位のシステインの間、及び配列番号15の20位のシステインと配列番号16の19位のシステインの間のジスルフィド結合を介して結合している、2つのアミノ酸鎖から構成されたポリペプチドである、請求項1に記載の、ビオチン部分に結合した生理活性物質。

20

【請求項10】

前記生理活性物質が、それぞれ配列番号17及び配列番号16によって表される2つのアミノ酸鎖から構成されるポリペプチドである、請求項1に記載の、ビオチン部分に結合した生理活性物質。

【請求項11】

前記生理活性物質が、それぞれ配列番号17及び配列番号16によって表され、配列番号17の6位のシステインと11位のシステインの間、配列番号17の7位のシステインと配列番号16の7位のシステインの間、及び配列番号17の20位のシステインと配列番号16の19位のシステインの間のジスルフィド結合を介して結合している、2つのアミノ酸鎖から構成されたポリペプチドである、請求項1に記載の、ビオチン部分に結合した生理活性物質。

30

【請求項12】

前記ビオチン部分が、前記ポリペプチドのリシンアミノ酸の $-NH_3^+$ 基、 $-NH_2$ 基に結合している、請求項4または請求項5に記載の、ビオチン部分に結合した生理活性物質。

【請求項13】

前記生理活性物質が、ポリペプチドであり、前記ポリペプチドにおいて、配列番号1～7によって表されるアミノ酸配列からなる群から選択したポリペプチドの不活性領域のアミノ酸のうちのいずれかの少なくとも1つが、システインアミノ酸によって置換されているか、またはシステインアミノ酸が、前記少なくとも1つの位置に挿入されており、前記ビオチン部分が、前記システインアミノ酸の $-SH$ 基に結合している、請求項1に記載の、ビオチン部分に結合した生理活性物質。

40

【請求項14】

前記生理活性物質が、配列番号8～14によって表されるアミノ酸配列からなる群から選択したポリペプチドである、請求項1に記載の、ビオチン部分に結合した生理活性物質。

【請求項15】

50

前記 X が、マレイミド、N - ヒドロキシスクシンイミド、アルデヒドまたはアミンである、請求項 1 に記載の、ビオチン部分に結合した生理活性物質。

【請求項 16】

前記 Z が、 $\text{---NH---}$  を介して B に連結している、請求項 1 に記載の、ビオチン部分に結合した生理活性物質。

【請求項 17】

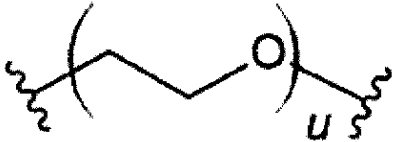
前記 Z が、少なくとも 1 つのグリセロール及び少なくとも 1 つのポリエチレングリコールを含む、請求項 1 に記載の、ビオチン部分に結合した生理活性物質。

【請求項 18】

-  $(\text{CH}_2)_3\text{NH---}$  が、前記

10

【化 25】



にさらに結合している、請求項 1 に記載の、ビオチン部分に結合した生理活性物質。

【請求項 19】

前記 T が、アミンである、請求項 1 に記載の、ビオチン部分に結合した生理活性物質。

【請求項 20】

20

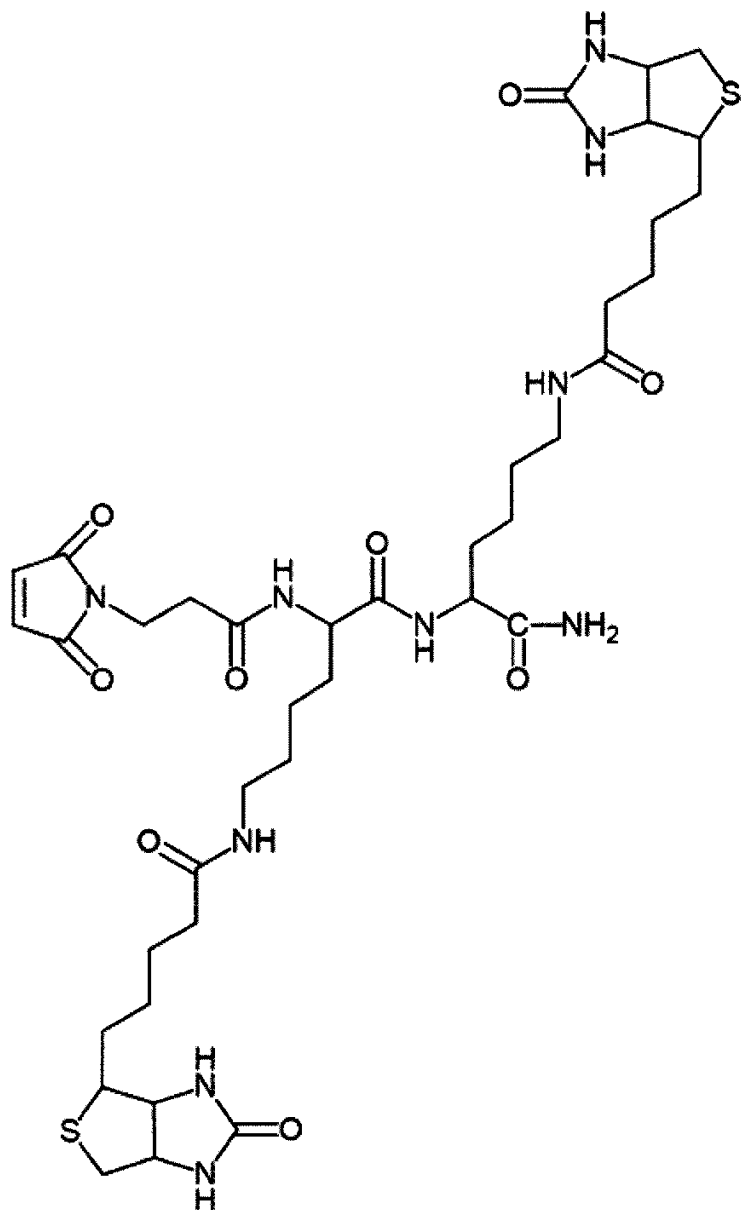
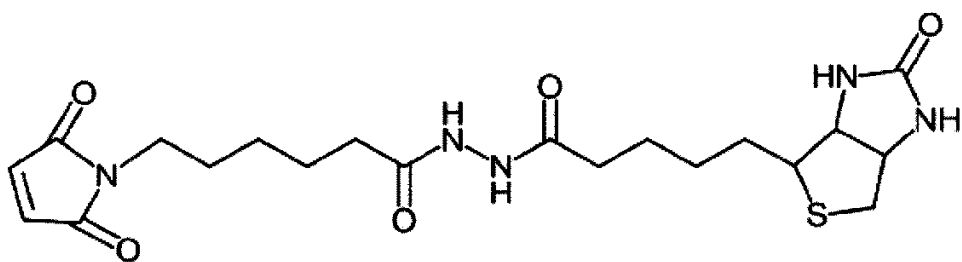
前記ビオチン部分が、

30

40

50

【化 2 6 - 1】



10

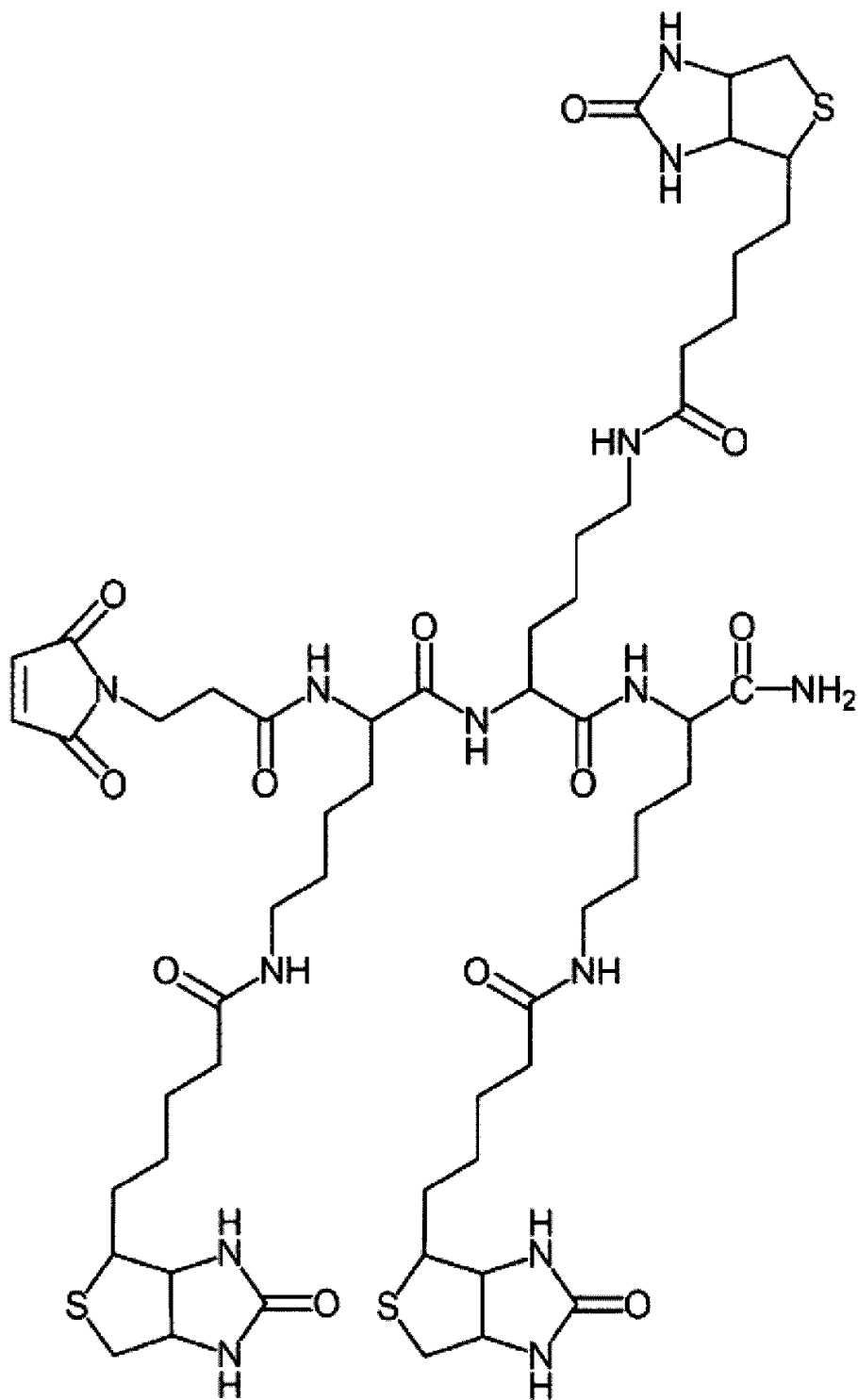
20

30

40

50

【化 2 6 - 2】



10

20

30

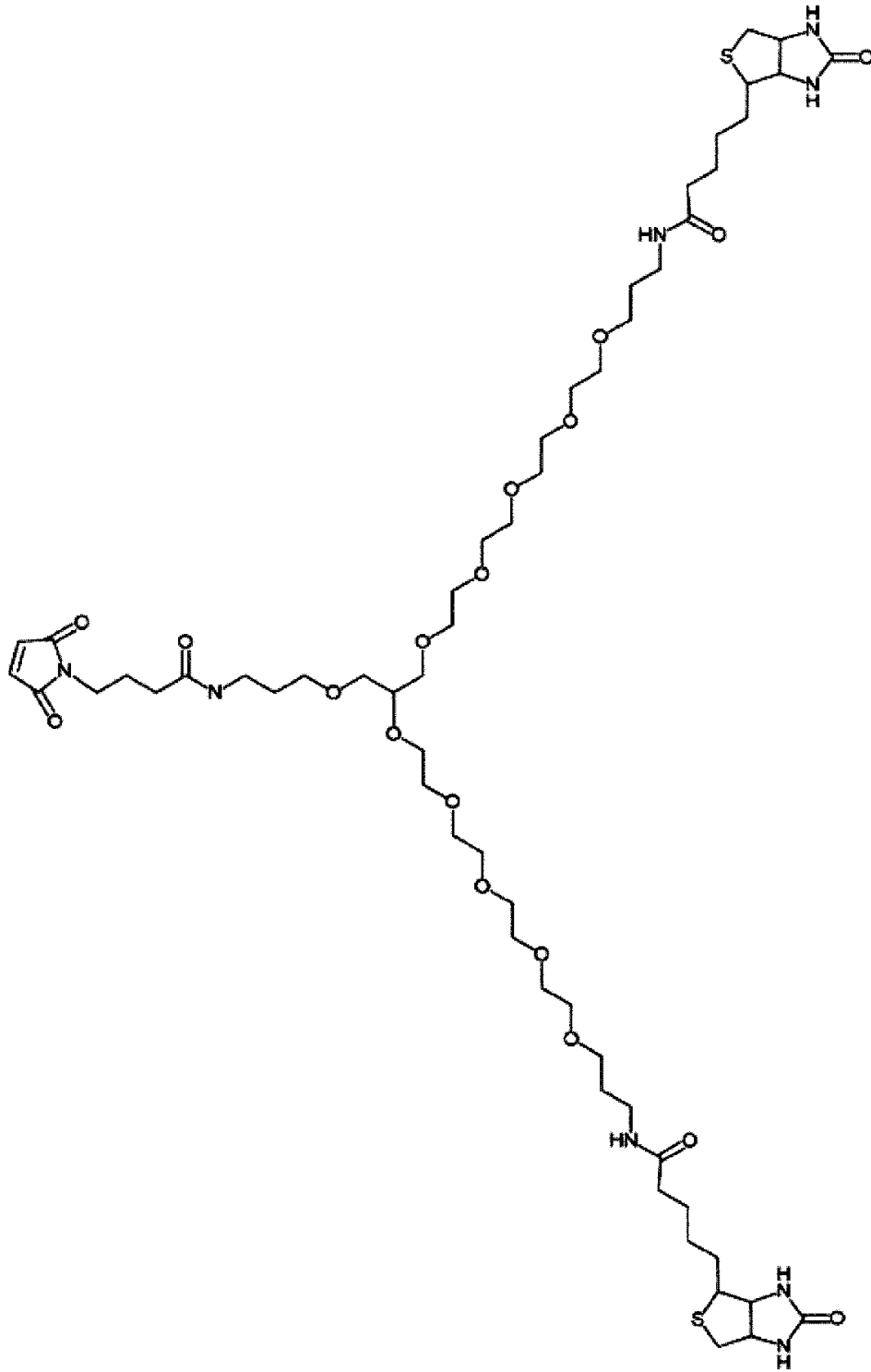
40

50





【化 2 6 - 5】



10

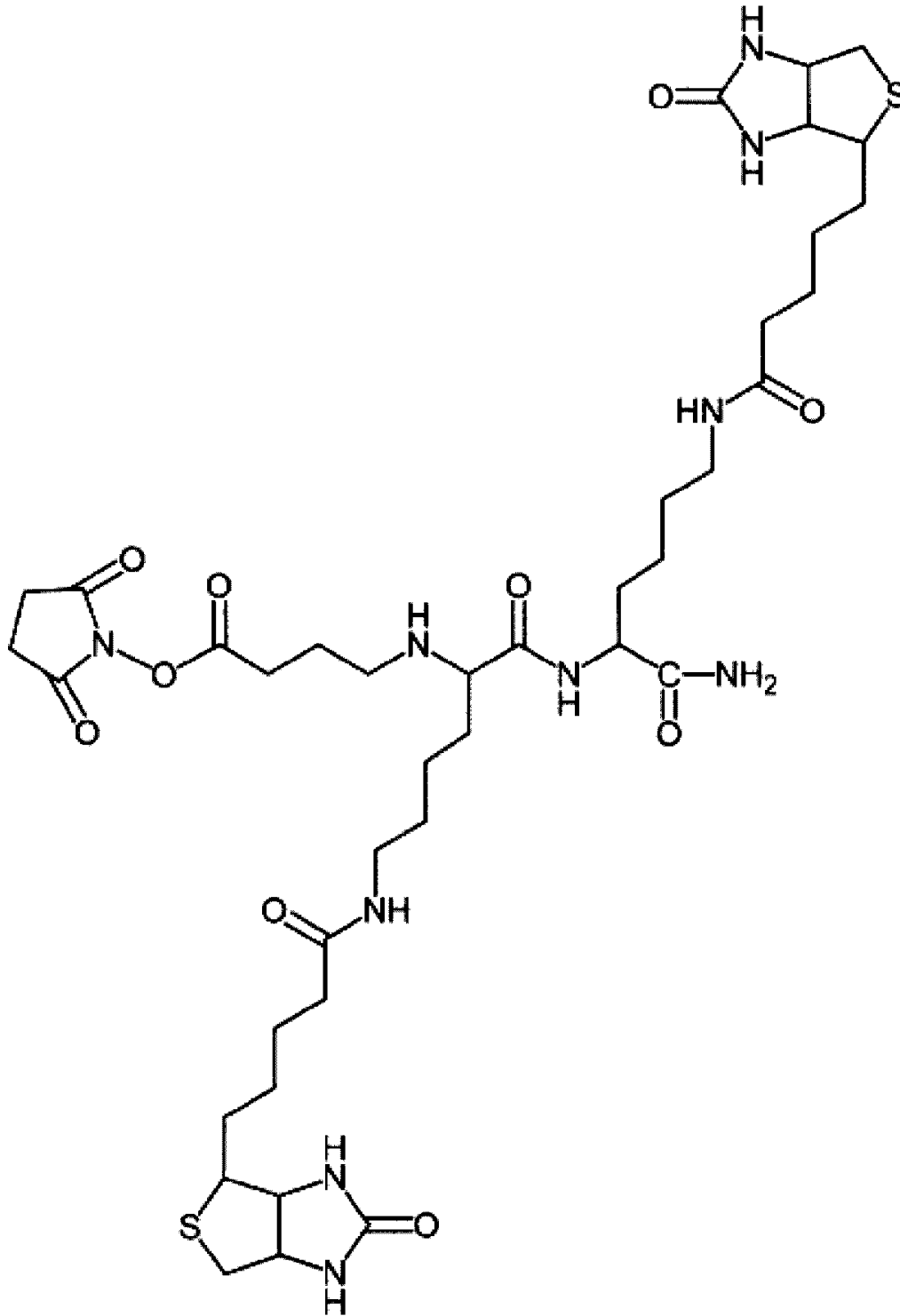
20

30

40

50

【化 2 6 - 6】



10

20

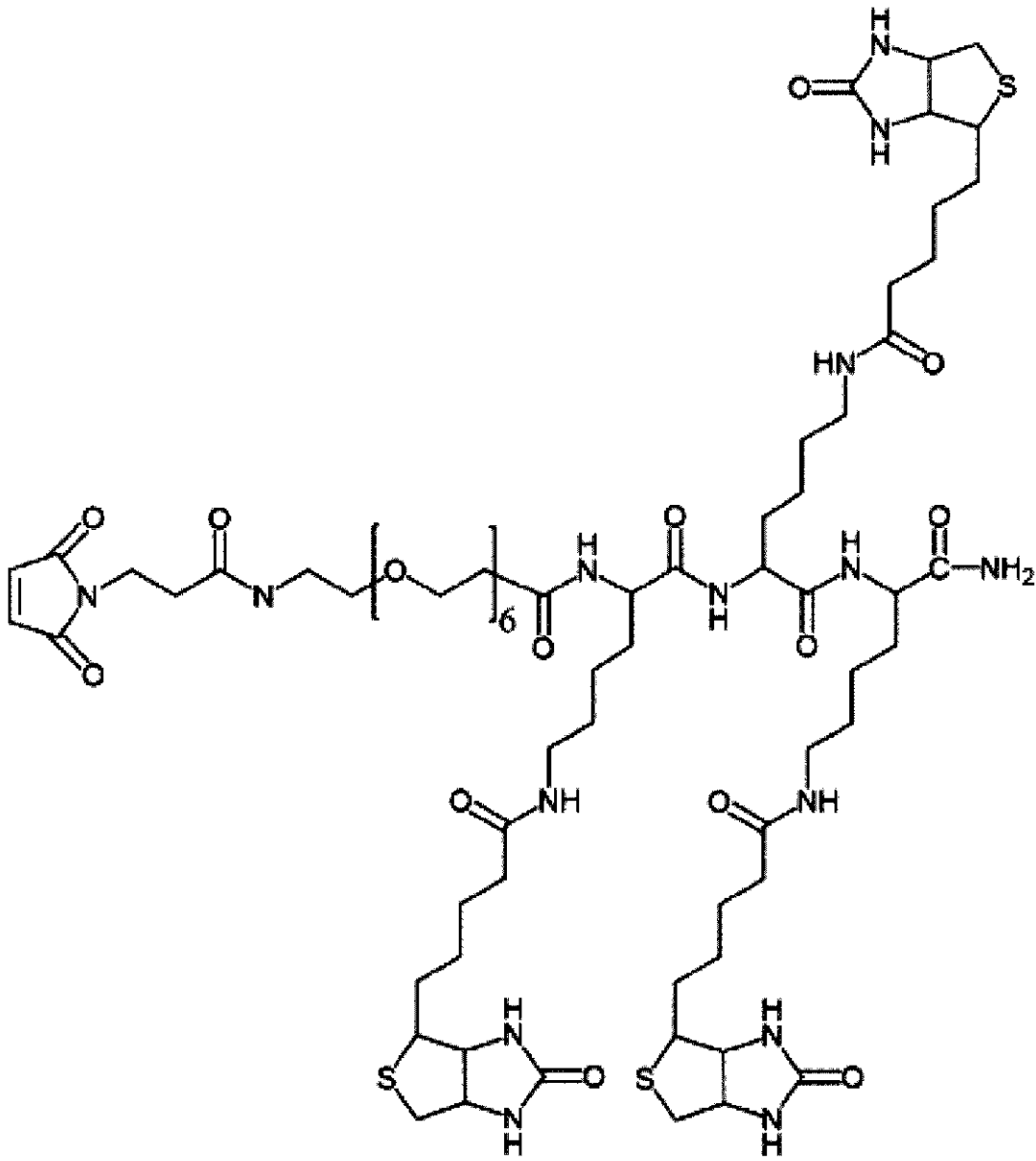
30

40

50



【化 2 6 - 8】



10

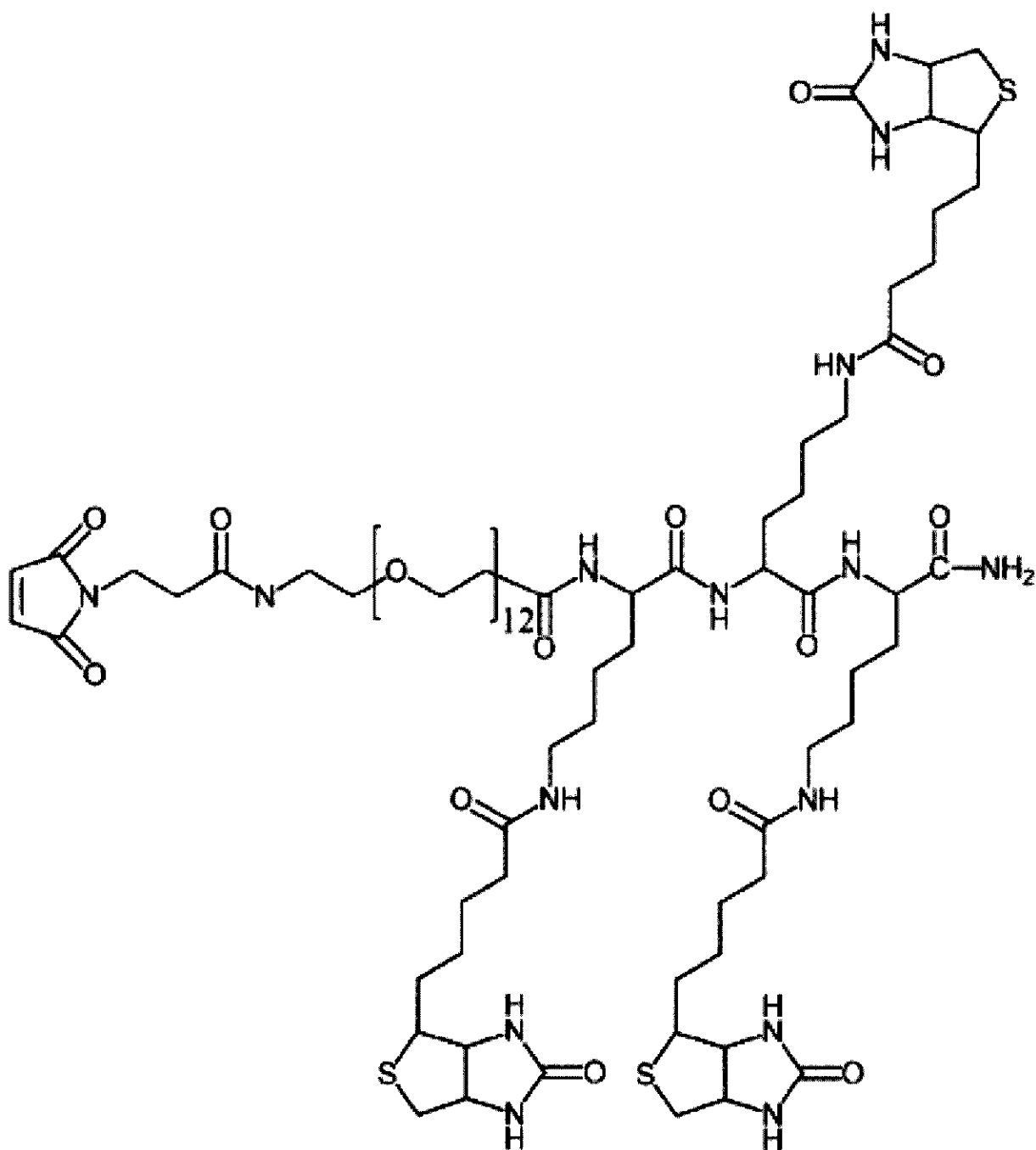
20

30

40

50

【化 2 6 - 9】



10

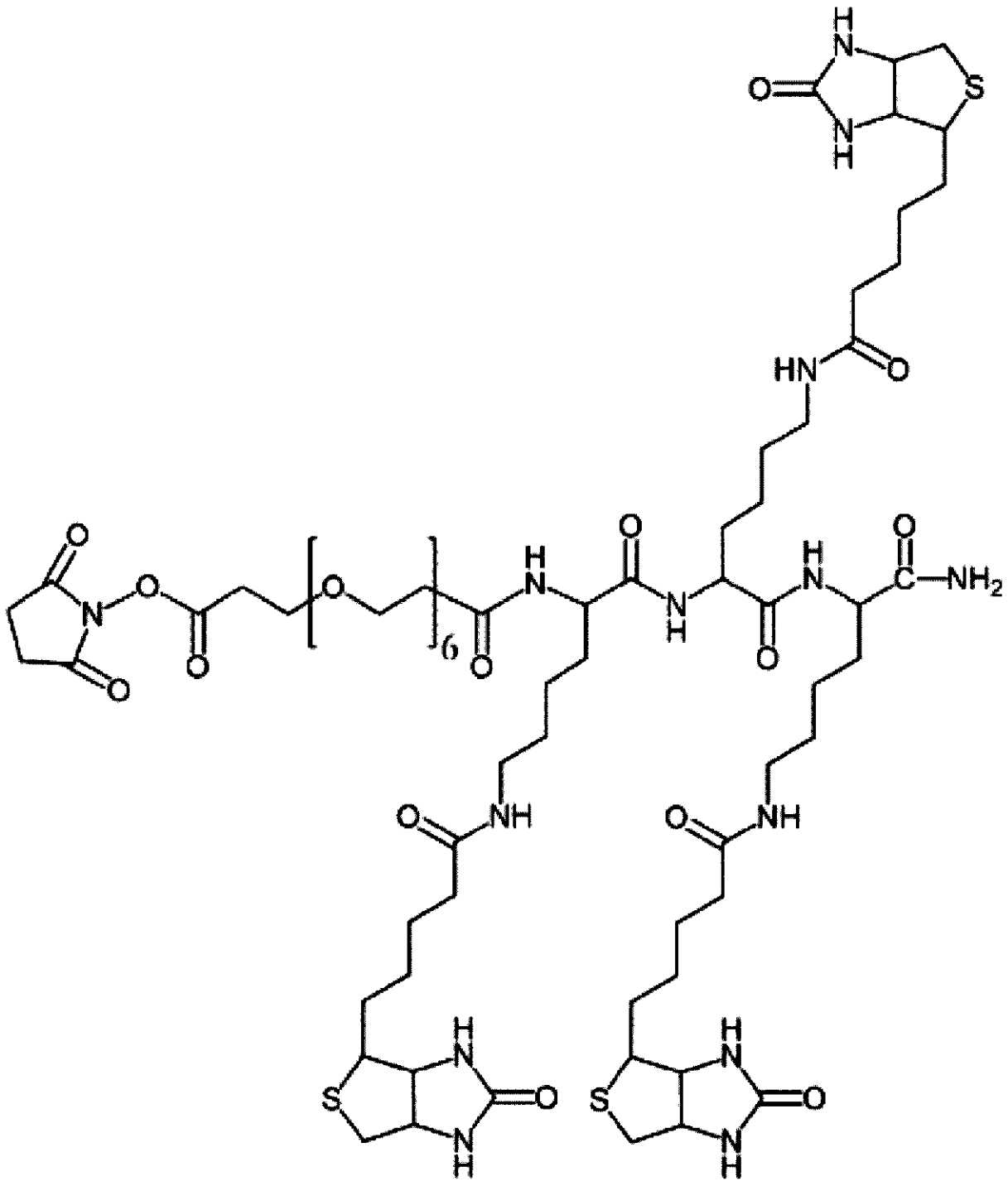
20

30

40

50

【化 2 6 - 1 0】



10

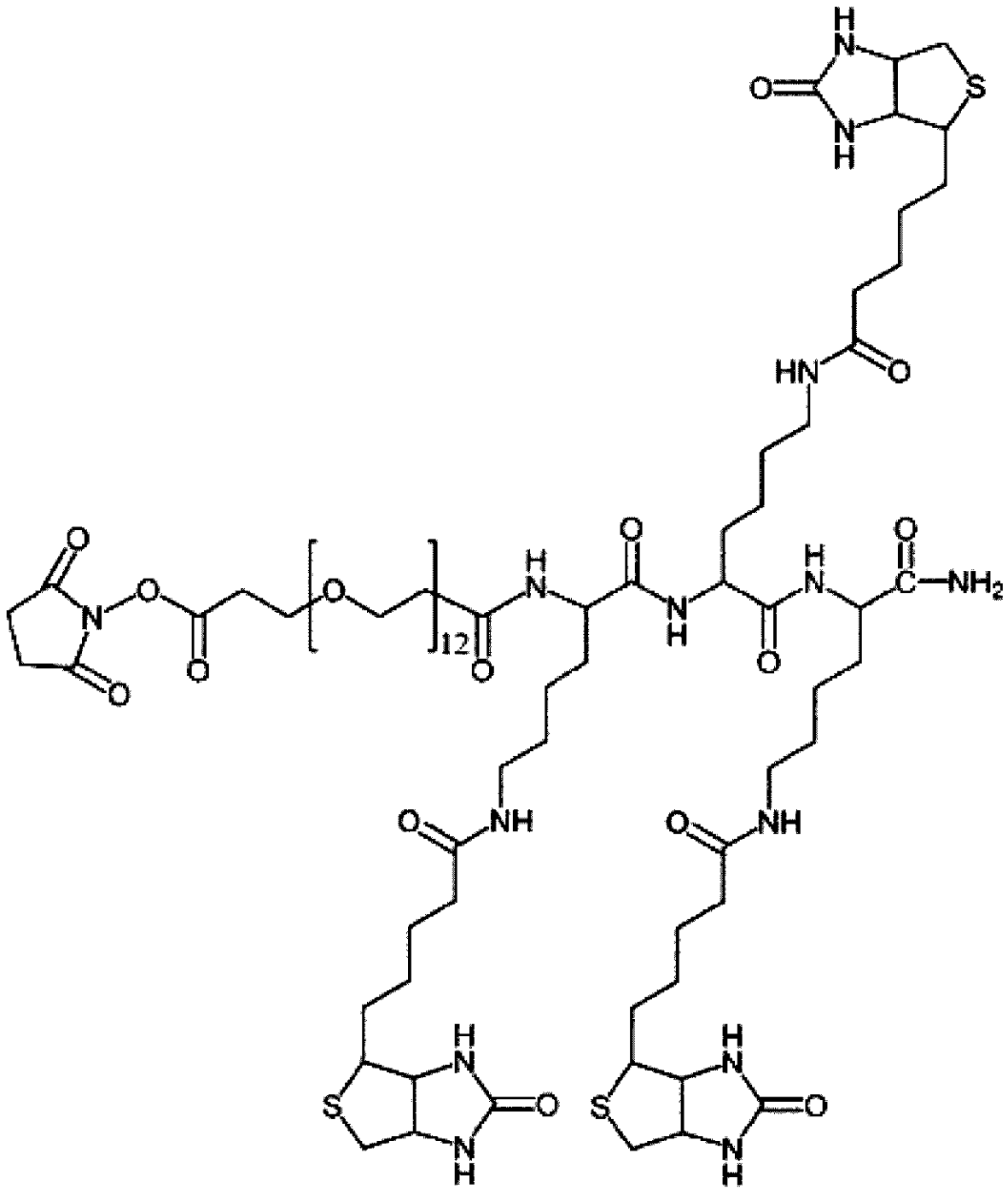
20

30

40

50

【化 2 6 - 1 1】



及び

10

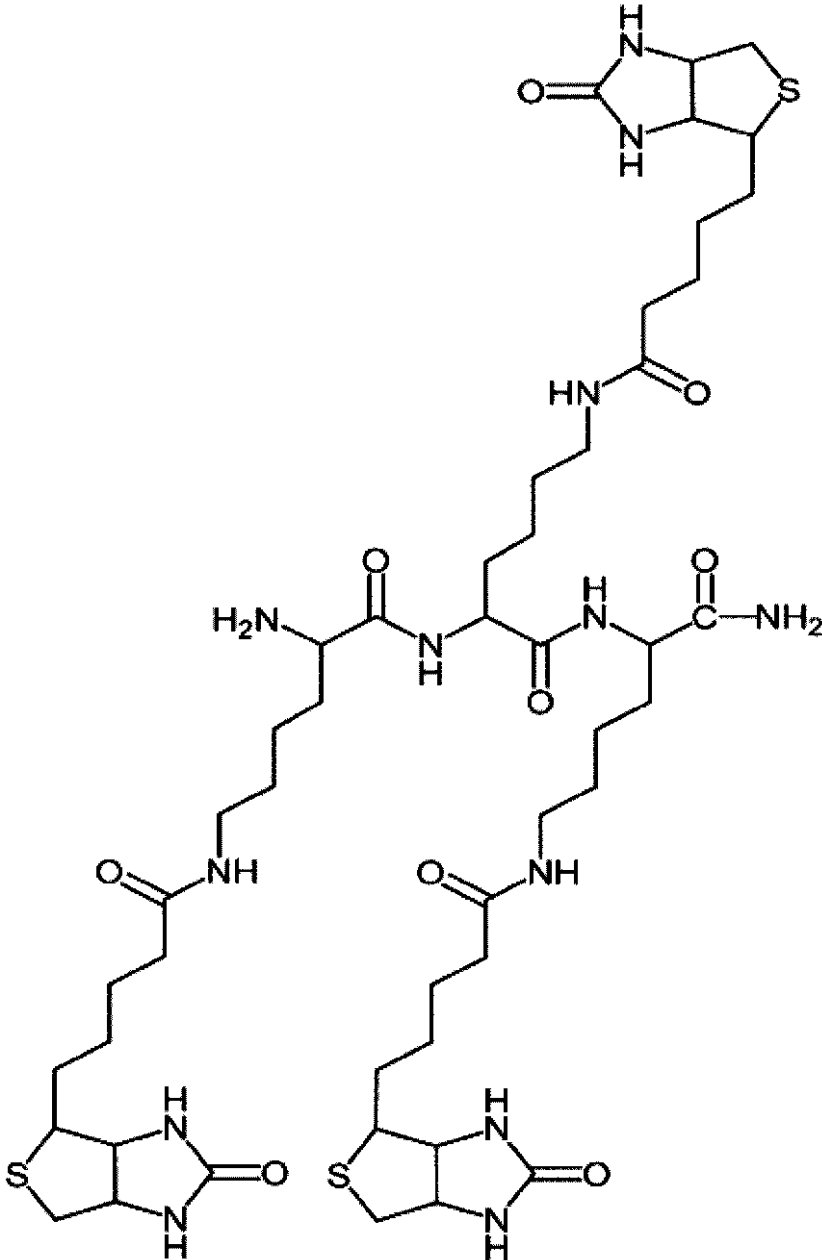
20

30

40

50

【化 2 6 - 1 2】



10

20

30

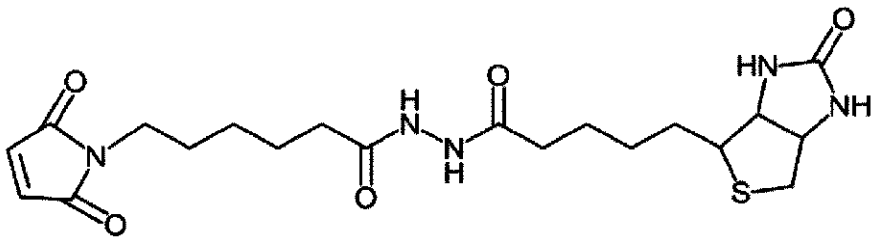
からなる群から選択されている、請求項 1 に記載の、ビオチン部分に結合した生理活性物質。

【請求項 2 1】

前記ビオチン部分が、

【化 3 5】

40



であり、前記生理活性物質が、配列番号 1 2 のアミノ酸配列を有するポリペプチドであり

前記ビオチン部分が、配列番号 1 2 の 1 4 位で、システインアミノ酸のチオール基また

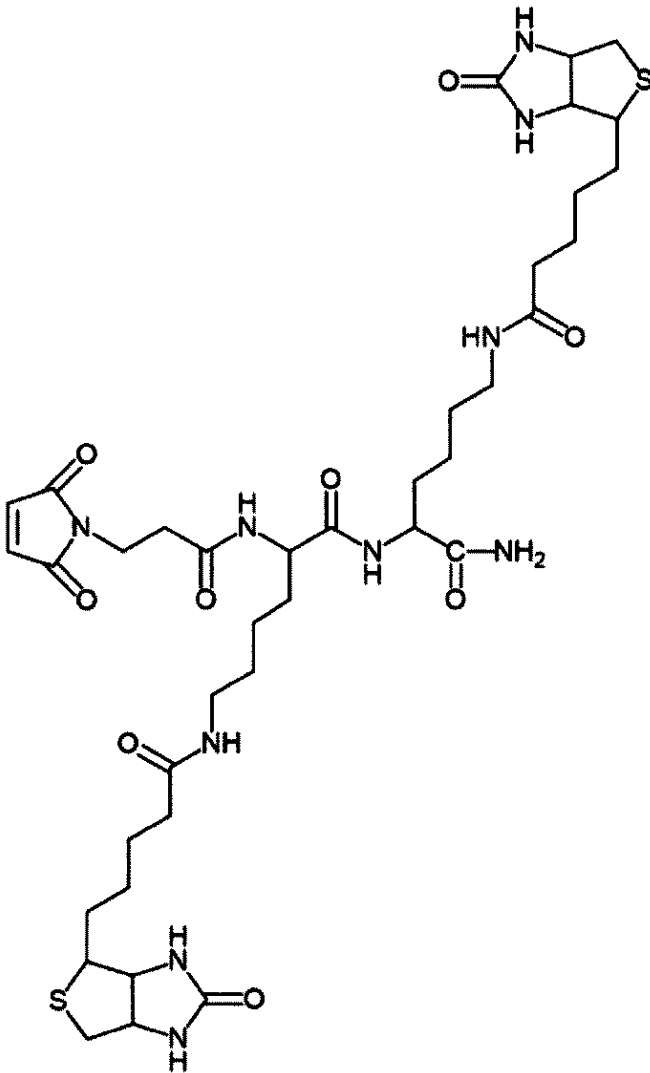
50

はN末端に結合している、請求項1に記載の、ビオチン部分に結合した生理活性物質。

【請求項22】

前記ビオチン部分が、

【化36】



10

20

30

であり、前記生理活性物質が、配列番号12のアミノ酸配列を有するポリペプチドであり

前記ビオチン部分が、配列番号12の14位で、システインアミノ酸のチオール基またはN末端に結合している、請求項1に記載の、ビオチン部分に結合した生理活性物質。

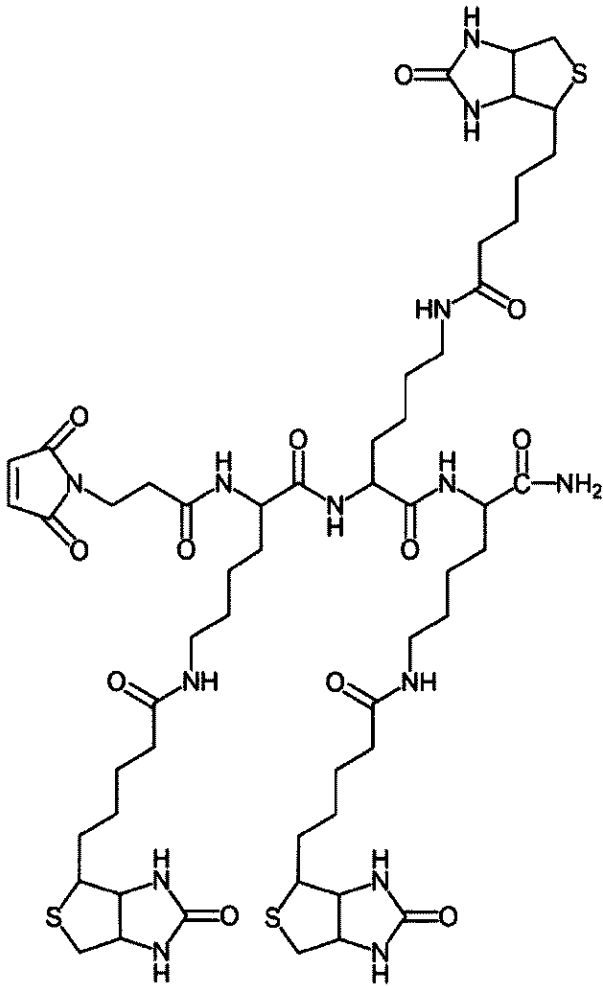
【請求項23】

前記ビオチン部分が、

40

50

【化 3 7】



10

20

であり、前記生理活性物質が、配列番号 1 2 のアミノ酸配列を有するポリペプチドであり

30

前記ビオチン部分が、配列番号 1 2 の 1 4 位で、システインアミノ酸のチオール基または N 末端に結合している、請求項 1 に記載の、ビオチン部分に結合した生理活性物質。

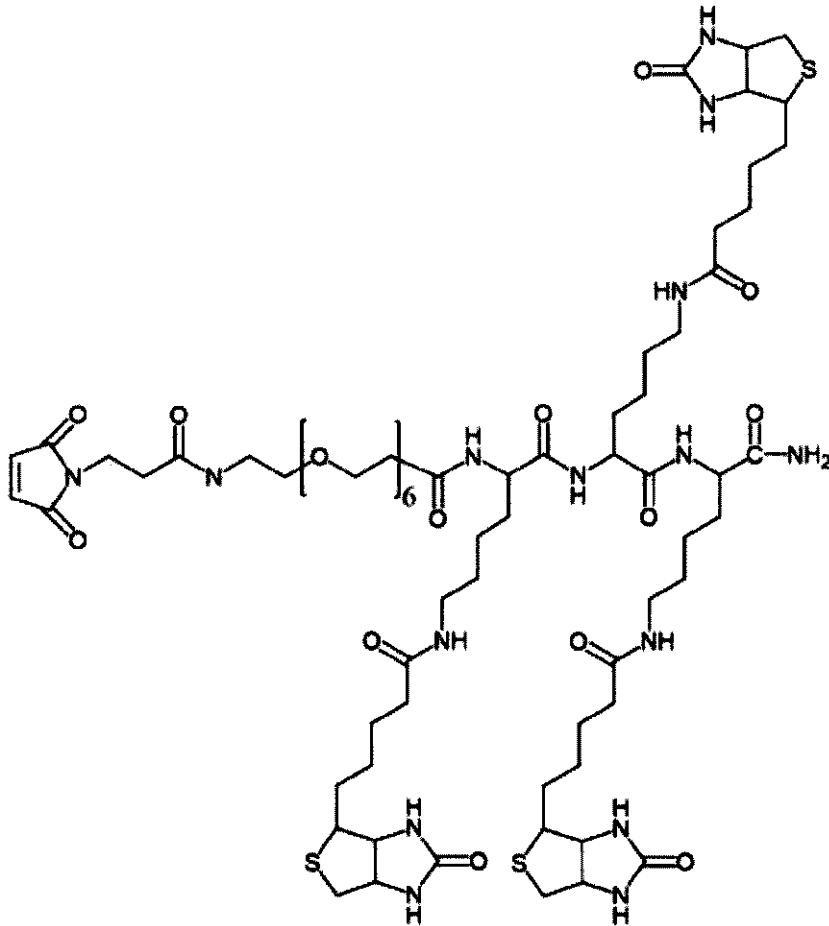
【請求項 2 4】

前記ビオチン部分が、

40

50

【化 3 8】



10

20

であり、前記生理活性物質が、配列番号 1 2 のアミノ酸配列を有するポリペプチドであり

前記ビオチン部分が、配列番号 1 2 の 1 4 位で、システインアミノ酸のチオール基または N 末端に結合している、請求項 1 に記載の、ビオチン部分に結合した生理活性物質。

30

【請求項 2 5】

哺乳動物において経口投与可能な組成物であって、請求項 1 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の、ビオチン部分に結合した生理活性物質と、1 つ以上の賦形剤とを含む前記組成物。

【請求項 2 6】

a) 請求項 1 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の、ビオチン部分に結合した生理活性物質と

b) 前記生理活性物質をヒトに投与するための説明と、  
を含むキット。

【請求項 2 7】

ヒトにおける疾患を治療するための、請求項 1 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の、ビオチン部分に結合した生理活性物質を含む組成物。

40

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 8 8

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 8 8】

産業上の利用可能性

本発明は、ビオチン部分に結合した生理活性物質であって、経口服用時の体内吸収性に優れる生理活性物質、その生理活性物質を含む経口投与用組成物であり、ビオチン部分に

50

結合した生理活性物質は、SPSSのような方法を用いてビオチン部分を調製し、そのビオチン部分を生理活性物質と混合することによって調製できる。さらに、本発明には、ビオチン部分の結合により、生理活性物質の分解を防ぎ、最終的には、生理活性物質の腸膜透過と、腸内吸収を促すことができるという利点がある。

特定の実施形態では、例えば以下の項目が提供される。

(項目1)

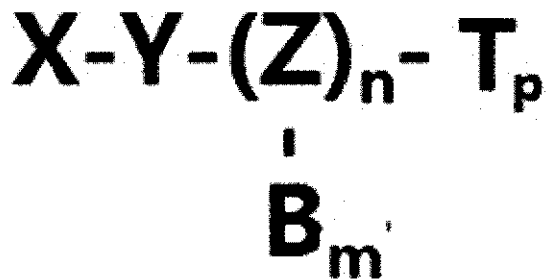
ビオチン部分に結合した生理活性物質であって、前記ビオチン部分が、前記生理活性物質の不活性領域に結合している、前記生理活性物質。

(項目2)

前記ビオチン部分が、下記の一般式Aによって表され、

[一般式A]

【化19】



前記一般式Aにおいて、

Xが、前記生理活性物質に結合できる官能基であり、

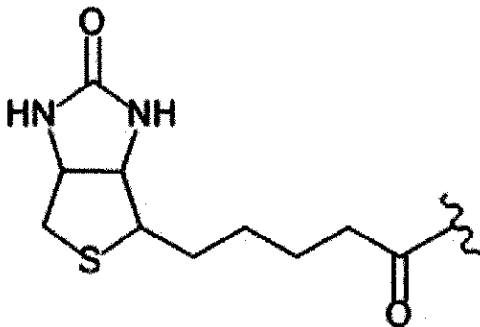
Yが、スペーサーであり、

Zが、結合ユニットであり、

Bが、下記の化学式A-1によって表すことができ、

[化学式A-1]

【化20】



前記Zが、前記化学式A-1の

【化21】



に連結しており、

Tが、末端基であり、

mが、1~10の整数であり、

nが、0または1~10の整数であり、n=0のときには、前記Yが、前記Bまたは前記Tに直接結合しており、

pが、0~1の整数である、項目1に記載の、ビオチン部分に結合した生理活性物質。

(項目3)

前記ビオチン部分が、ポリペプチド、タンパク質及び多糖からなる群から選択した前記

10

20

30

40

50

生理活性物質に結合している、項目 1 に記載の、ビオチン部分に結合した生理活性物質。  
(項目 4)

前記生理活性物質が、露出した - S H 基を含み、前記ビオチン部分が、前記 - S H 基に結合している、項目 1 に記載の、ビオチン部分に結合した生理活性物質。

(項目 5)

前記生理活性物質が、露出した - N H<sub>3</sub><sup>+</sup>基または - N H<sub>2</sub> 基を含み、前記ビオチン部分が、前記 - N H<sub>3</sub><sup>+</sup>基または前記 - N H<sub>2</sub> 基に結合している、項目 1 に記載の、ビオチン部分に結合した生理活性物質。

(項目 6)

前記生理活性物質が、N 末端を含み、前記ビオチン部分が、前記 N 末端に結合している、項目 1 に記載の、ビオチン部分に結合した生理活性物質。

10

(項目 7)

前記生理活性物質が、グルカゴン、G L P - 1 (グルカゴン様ペプチド - 1)、G L P - 2 (グルカゴン様ペプチド - 2)、G I P (グルコース依存性インスリン分泌ポリペプチド)、エキセンジン g - 4、インスリン、副甲状腺ホルモン、インターフェロン、エリスロポエチン、カルシトニン、セロトニン、リツキシマブ、トラスツズマブ、ウリカーゼ、組織プラスミノゲンアクチベーター、サイモグロブリン、ワクチン、ヘパリンまたはヘパリン類似物質、アンチトロンピン I I I、フィルグラスチム、酢酸プラムリンチド、エキセナチド、エプチフィパチド、抗蛇毒素、I g G、I g M、H G H、サイロキシン、凝固第 V I I 因子、凝固第 V I I I 因子、モノクローナル抗体、治療剤として作用する糖脂質、及びこれらの誘導体からなる群から選択されている、項目 1 に記載の、ビオチン部分に結合した生理活性物質。

20

(項目 8)

前記生理活性物質が、配列番号 1 ~ 配列番号 7 によって表されるアミノ酸配列からなる群から選択したポリペプチド、配列番号 1 5 及び配列番号 1 6 によって表されるアミノ酸配列からなるタンパク質、または配列番号 1 7 及び配列番号 1 6 によって表されるアミノ酸配列からなるタンパク質である、項目 1 に記載の、ビオチン部分に結合した生理活性物質。

(項目 9)

前記配列番号 1 5 及び前記配列番号 1 6、または前記配列番号 1 7 及び前記配列番号 1 6 のアミノ酸配列を有する前記タンパク質が、前記配列番号 1 5 または前記配列番号 1 7 の 6 位のシステインと 1 1 位のシステインの間、前記配列番号 1 5 または前記配列番号 1 7 の 7 位のシステインと、前記配列番号 1 6 の 7 位のシステインの間、及び前記配列番号 1 5 または前記配列番号 1 7 の 2 0 位のシステインと、前記配列番号 1 6 の 1 9 位のシステインの間のジスルフィド結合を介して結合しているタンパク質である、項目 8 に記載の、ビオチン部分に結合した生理活性物質。

30

(項目 1 0)

前記ビオチン部分が、ポリペプチドのリシンアミノ酸の - N H<sub>3</sub><sup>+</sup>基、- N H<sub>2</sub> 基または N 末端に結合している、項目 5 または項目 6 に記載の、ビオチン部分に結合した生理活性物質。

40

(項目 1 1)

前記生理活性物質が、ポリペプチドであり、前記ポリペプチドにおいて、配列番号 1 ~ 7 によって表されるアミノ酸配列からなる群から選択したポリペプチドの不活性領域のアミノ酸配列のうちいずれかの少なくとも 1 つが、システインアミノ酸によって置換されているか、またはシステインアミノ酸が、前記少なくとも 1 つの位置に挿入されており、前記ビオチン部分が、前記システインアミノ酸の - S H 基に結合している、項目 1 に記載の、ビオチン部分に結合した生理活性物質。

(項目 1 2)

前記生理活性物質が、配列番号 8 ~ 1 4 によって表されるアミノ酸配列からなる群から選択したポリペプチドである、項目 1 0 に記載の、ビオチン部分に結合した生理活性物質

50

—

(項目 1 3)

前記 X が、マレイミド、スクシンイミド、N - ヒドロキシスクシンイミド、コハク酸スクシンイミジル、グルタミン酸スクシンイミジル、スクシンイミジルメチルエステル、スクシンイミジルペンチルエステル、炭酸スクシンイミジル、p - ニトロフェニルカーボネート、アルデヒド、アミン、チオール、オキシアミン、ヨードアセトアミド、アミノキシル、ヒドラジド、ヒドロキシ、プロピオネート、ピリジル、ハロゲン化アルキル、ビニルスルホン、カルボキシル、ヒドラジド、ハロゲンアセトアミド、 $C_{2-5}$ アルキニル、 $C_{6-20}$ アリールジスルフィド、 $C_{5-20}$ ヘテロアリールジスルフィド、イソシアネート、チオエステル、イミノエステル及びこれらの誘導体からなる群から選択されている、項目 2 に記載の、ビオチン部分に結合した生理活性物質。

10

(項目 1 4)

前記 X が、マレイミド、N - ヒドロキシスクシンイミド、アルデヒドまたはアミンである、項目 2 に記載の、ビオチン部分に結合した生理活性物質。

(項目 1 5)

前記 Y が、存在しないか、置換もしくは非置換の直鎖もしくは分岐鎖  $C_{1-50}$  アルキレン、置換もしくは非置換の直鎖もしくは分岐鎖  $C_{1-50}$  ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換の  $C_{6-50}$  アリーレン、または置換もしくは非置換の  $C_{6-50}$  ヘテロアリーレンであり、

置換されている場合には、 $=O$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $-SH$ 、 $=NH$  及び  $-NH_2$  からなる群から選択した少なくとも 1 つを含む、項目 2 に記載の、ビオチン部分に結合した生理活性物質。

20

(項目 1 6)

前記 Y が、置換された直鎖または分岐鎖  $C_{1-50}$  ヘテロアルキレンであり、 $-C(O)-$  を少なくとも 1 つ含む、項目 2 に記載の、ビオチン部分に結合した生理活性物質。

(項目 1 7)

前記 Y が、 $-(C(O))_q-(CH_2)_r-(C(O)NH)_s-(CH_2)_r-(OCH_2CH_2)_t-(C(O))_q-$  であり、

前記式中、 $q$ 、 $r$ 、 $s$  及び  $t$  が、独立して選択されており、

前記  $q$  及び前記  $s$  が、0 または 1 であり、

前記  $r$  が、1 ~ 20 の整数であり、

前記  $t$  が、0 ~ 20 の整数である、項目 2 に記載の、ビオチン部分に結合した生理活性物質。

30

(項目 1 8)

前記 Y が、 $-(CH_2)_rC(O)NHNH-$  であり、前記  $r$  が、1 ~ 20 の整数である、項目 2 に記載の、ビオチン部分に結合した生理活性物質。

(項目 1 9)

前記 Y が、 $-C(O)-$  を含む、項目 2 に記載の、ビオチン部分に結合した生理活性物質。

(項目 2 0)

前記 Y が、 $-C(O)NH-$  を含む、項目 2 に記載の、ビオチン部分に結合した生理活性物質。

40

(項目 2 1)

前記 Z が、下記のうちのいずれか 1 つであり、それぞれ、独立して選択されていてよい、項目 2 に記載の、ビオチン部分に結合した生理活性物質。

A) X と一体になって、もしくは X とは別に、アミノ酸もしくは誘導体を形成するか、または

B) 置換もしくは非置換の直鎖もしくは非直鎖  $C_{1-50}$  ヘテロアルキレンであり、置換されている場合には、 $=O$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $-SH$ 、 $=NH$  及び  $-NH_2$  からなる群から選択した少なくとも 1 つを含む。

50

(項目 2 2)

前記 Z が、前記 B 及び - NH - を介して連結している、項目 2 に記載の、ビオチン部分に結合した生理活性物質。

(項目 2 3)

前記 Z が、親水性アミノ酸またはその誘導体である、項目 2 に記載の、ビオチン部分に結合した生理活性物質。

(項目 2 4)

前記 Z が、リシン、アルギニン、ヒスチジン、グルタミン、アスパラギン、トレオニン、システイン、セリン及びこれらの誘導体からなる群から選択されている、項目 2 に記載の、ビオチン部分に結合した生理活性物質。

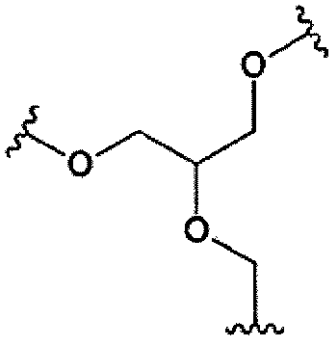
(項目 2 5)

前記 Z が、少なくとも 1 つのグリセロール及び少なくとも 1 つのポリエチレングリコール、またはその結合を含む、項目 2 に記載の、ビオチン部分に結合した生理活性物質。

(項目 2 6)

前記 Z が、

【化 2 2】



を含み、

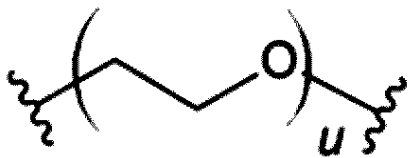
【化 2 3】



が、結合部位を表し、

少なくとも 1 つの

【化 2 4】



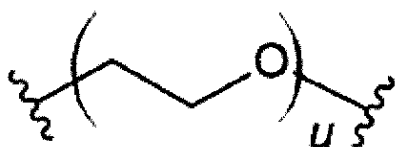
が、前記結合部位に結合しており、

前記式中、u が、1 ~ 20 の整数である、項目 2 に記載の、ビオチン部分に結合した生理活性物質。

(項目 2 7)

- (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NH - が、前記

【化 2 5】



にさらに結合している、項目 2 6 に記載の、ビオチン部分に結合した生理活性物質。

10

20

30

40

50

(項目 28)

前記 T が、アミン、C<sub>1</sub>-8アルキル、C<sub>1</sub>-8アルケニル、ハロ、ヒドロキシ、チオール、スルホン酸、カルボキシル、フェニル、ベンジル、アルデヒド、アジド、シアネート、イソシアネート、チオシアネート、イソチオシアネート、ニトリル及びホスホン酸からなる群から選択されている、項目 2 に記載の、ビオチン部分に結合した生理活性物質。

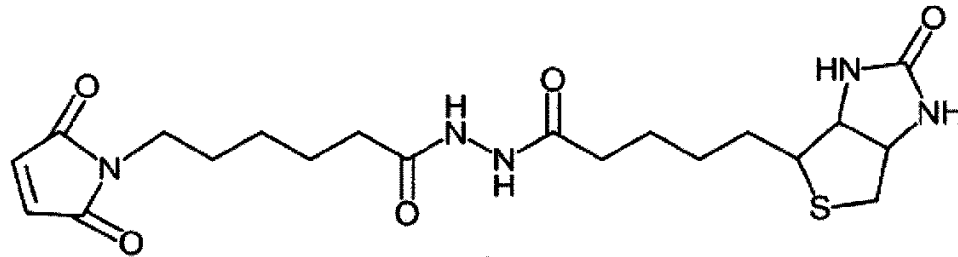
(項目 29)

前記 T が、アミンである、項目 2 に記載の、ビオチン部分に結合した生理活性物質。

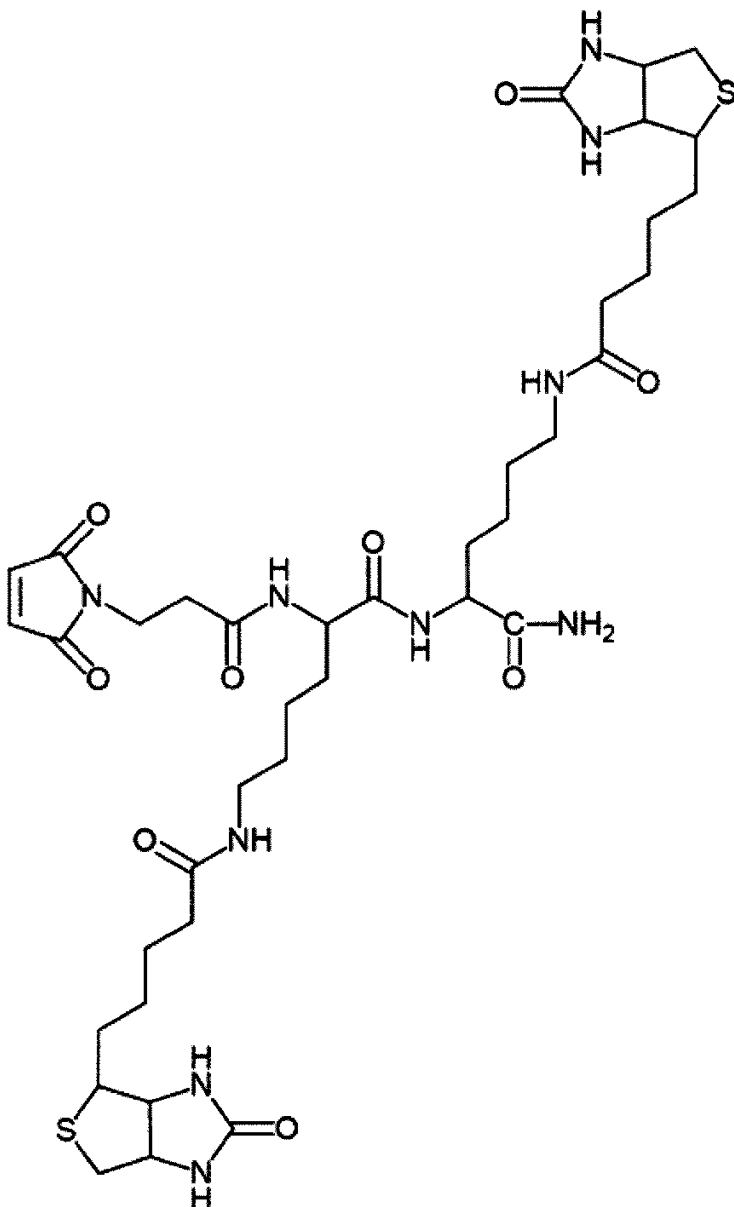
(項目 30)

前記ビオチン部分が、

【化 26 - 1】



10



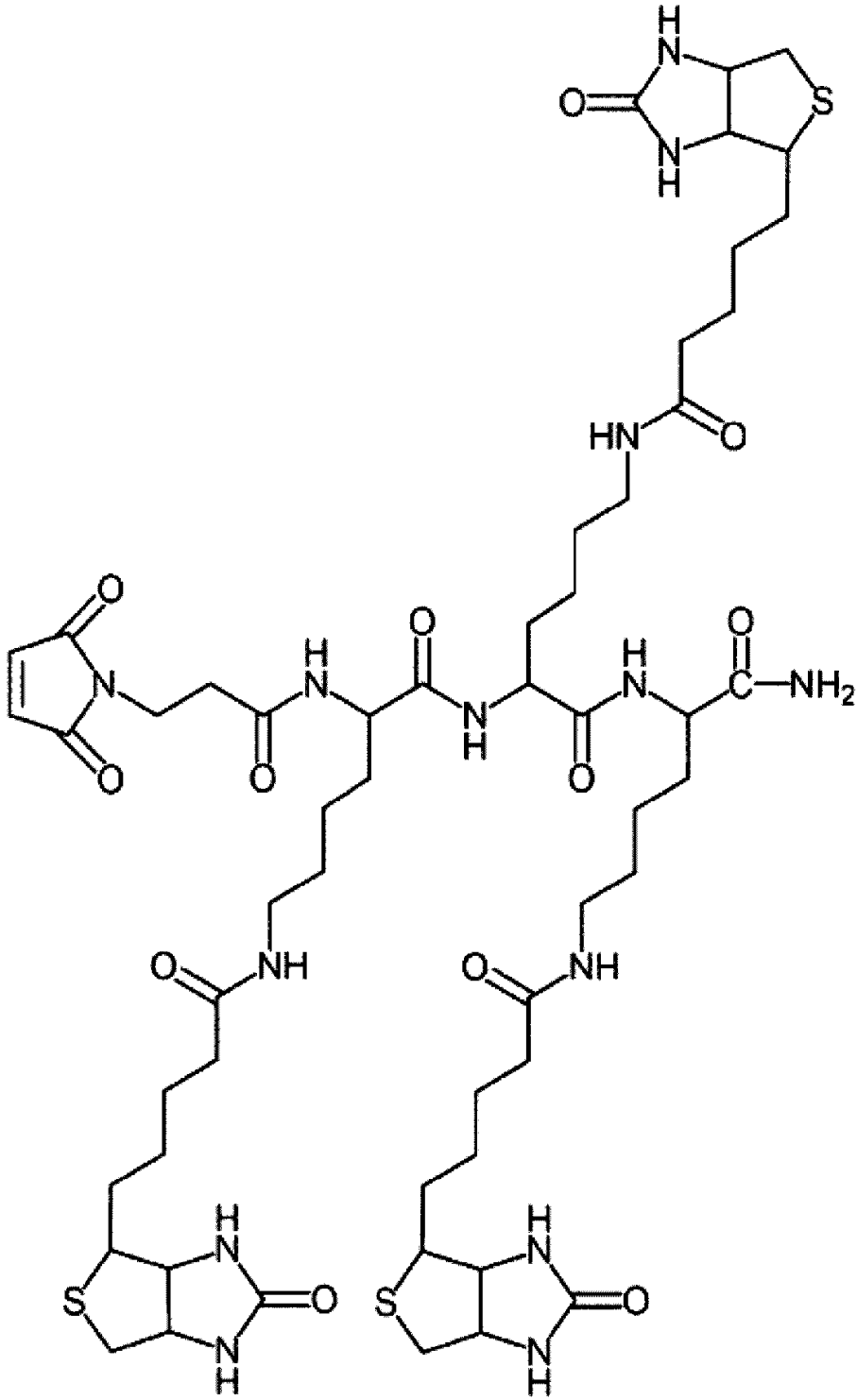
20

30

40

50

【化 2 6 - 2】



10

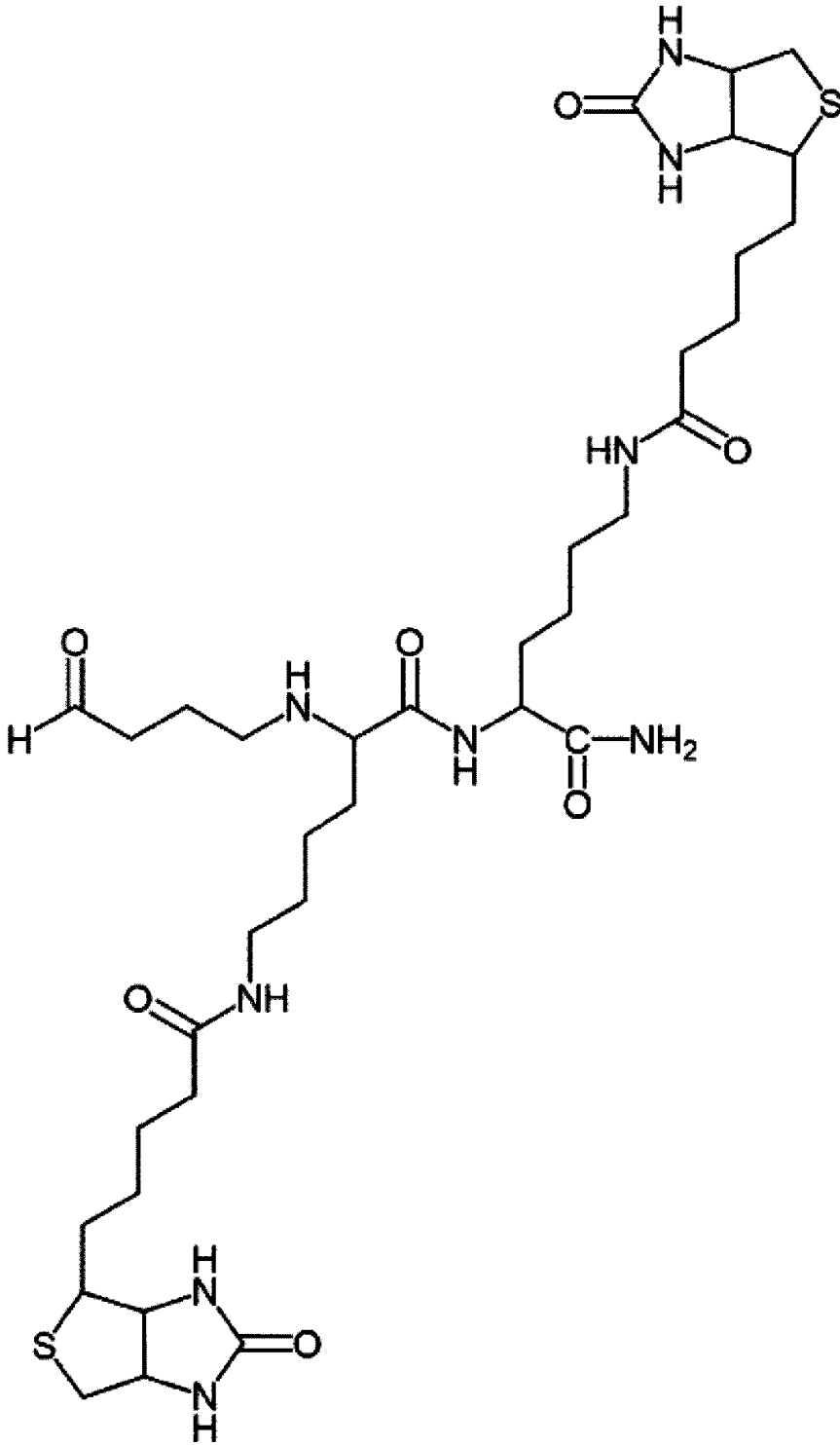
20

30

40

50

【化 2 6 - 3】



10

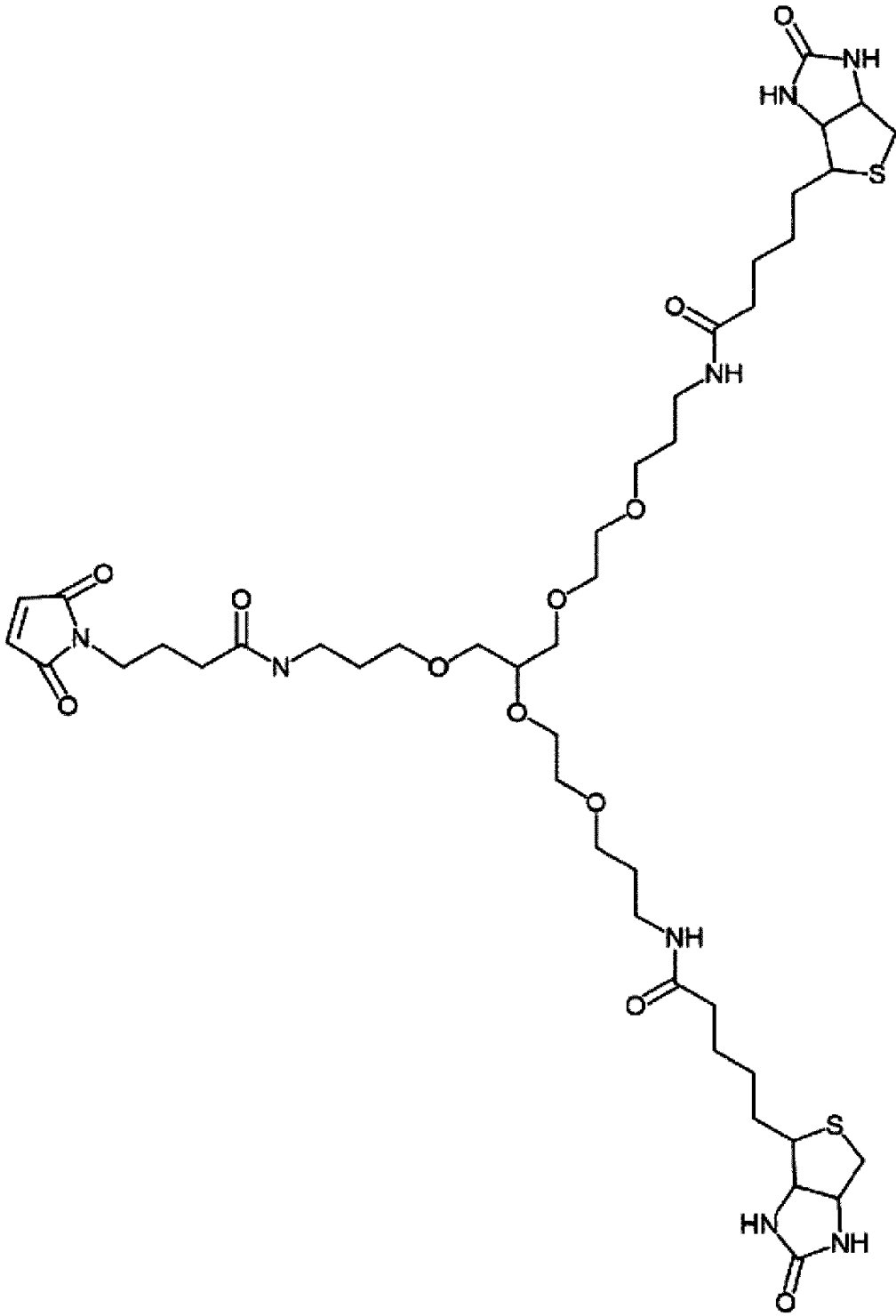
20

30

40

50

【化 2 6 - 4】



10

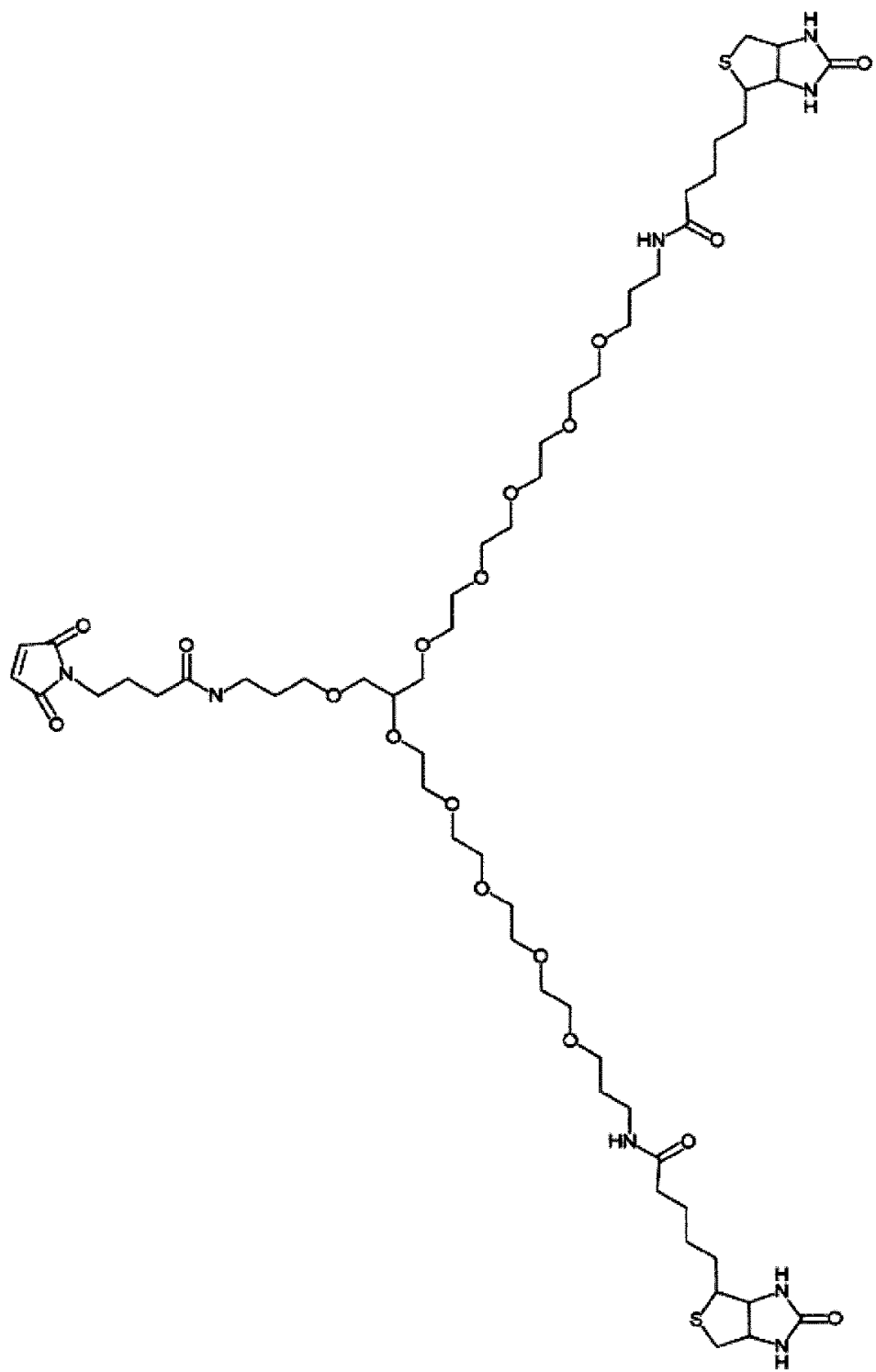
20

30

40

50

【化 2 6 - 5】



10

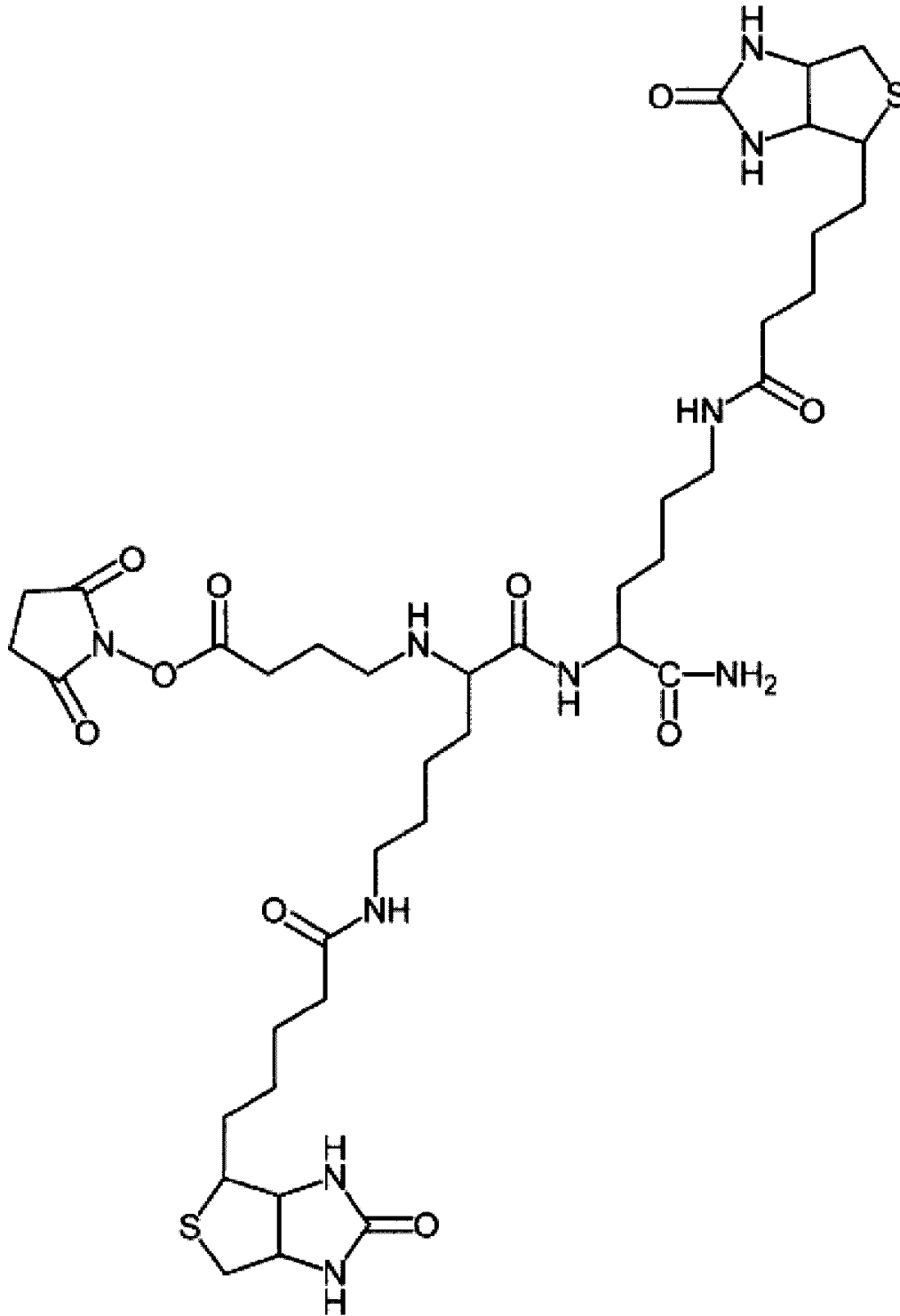
20

30

40

50

【化 2 6 - 6】



10

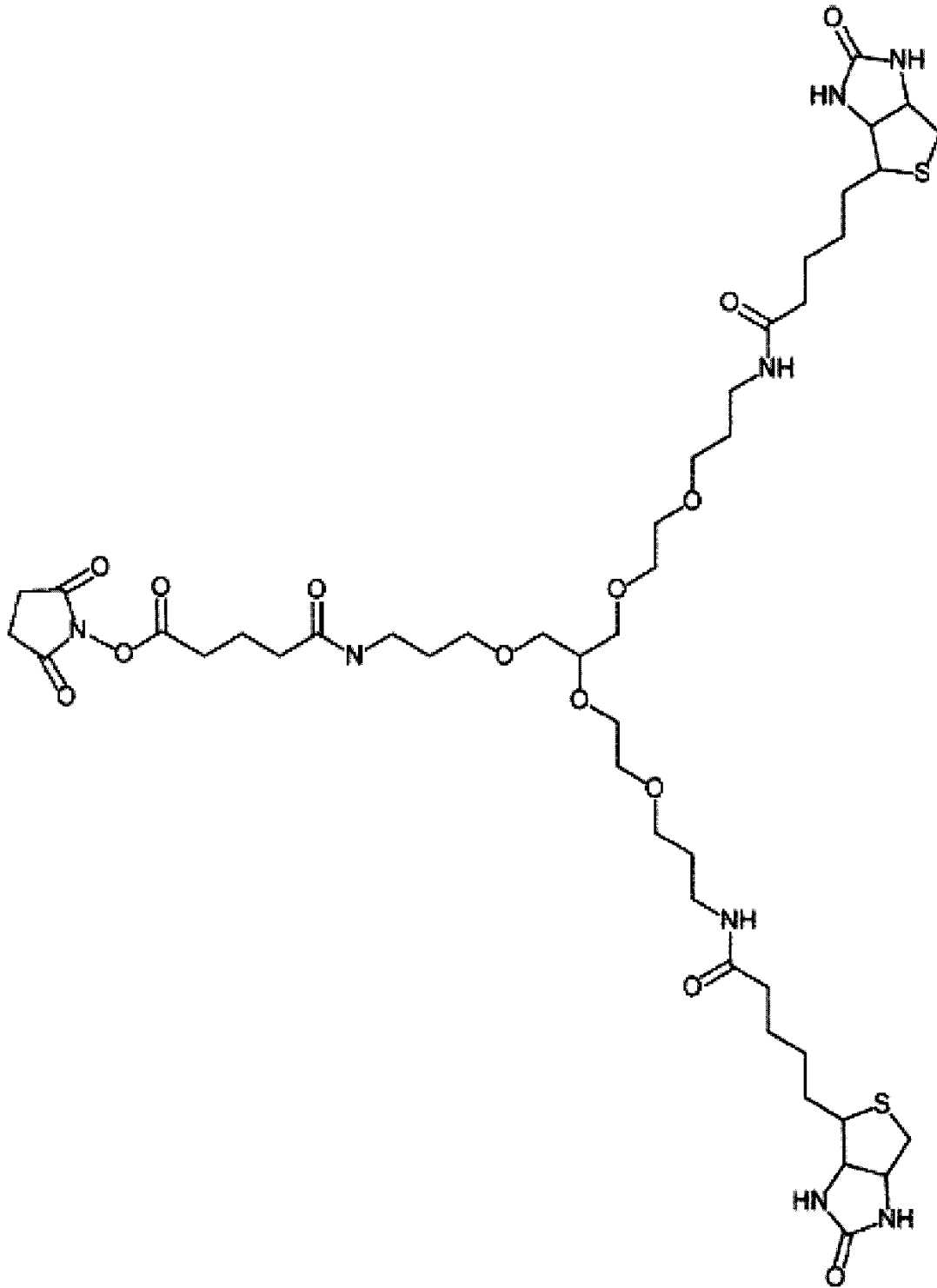
20

30

40

50

【化 2 6 - 7】



10

20

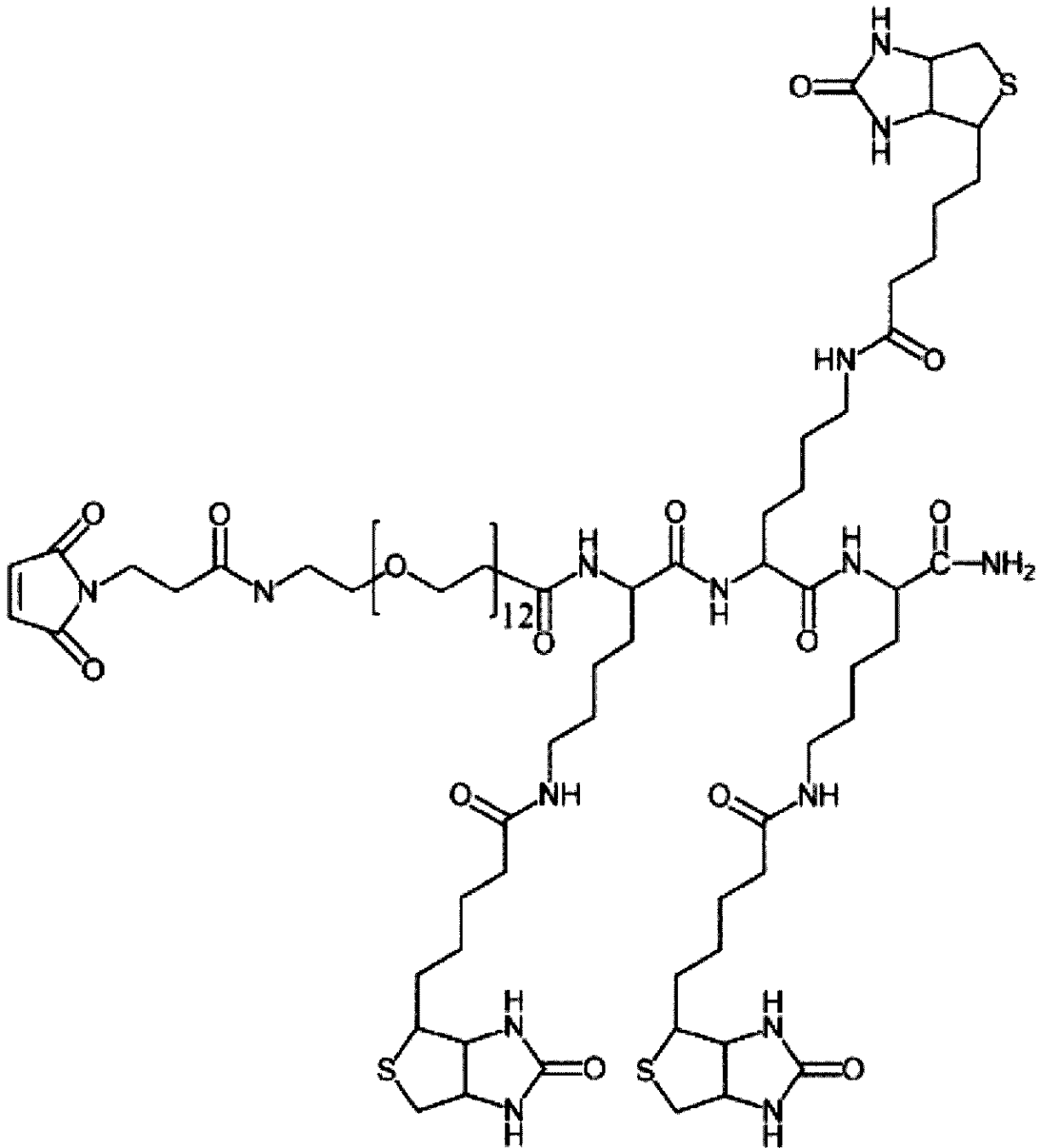
30

40

50



【化 2 6 - 9】



10

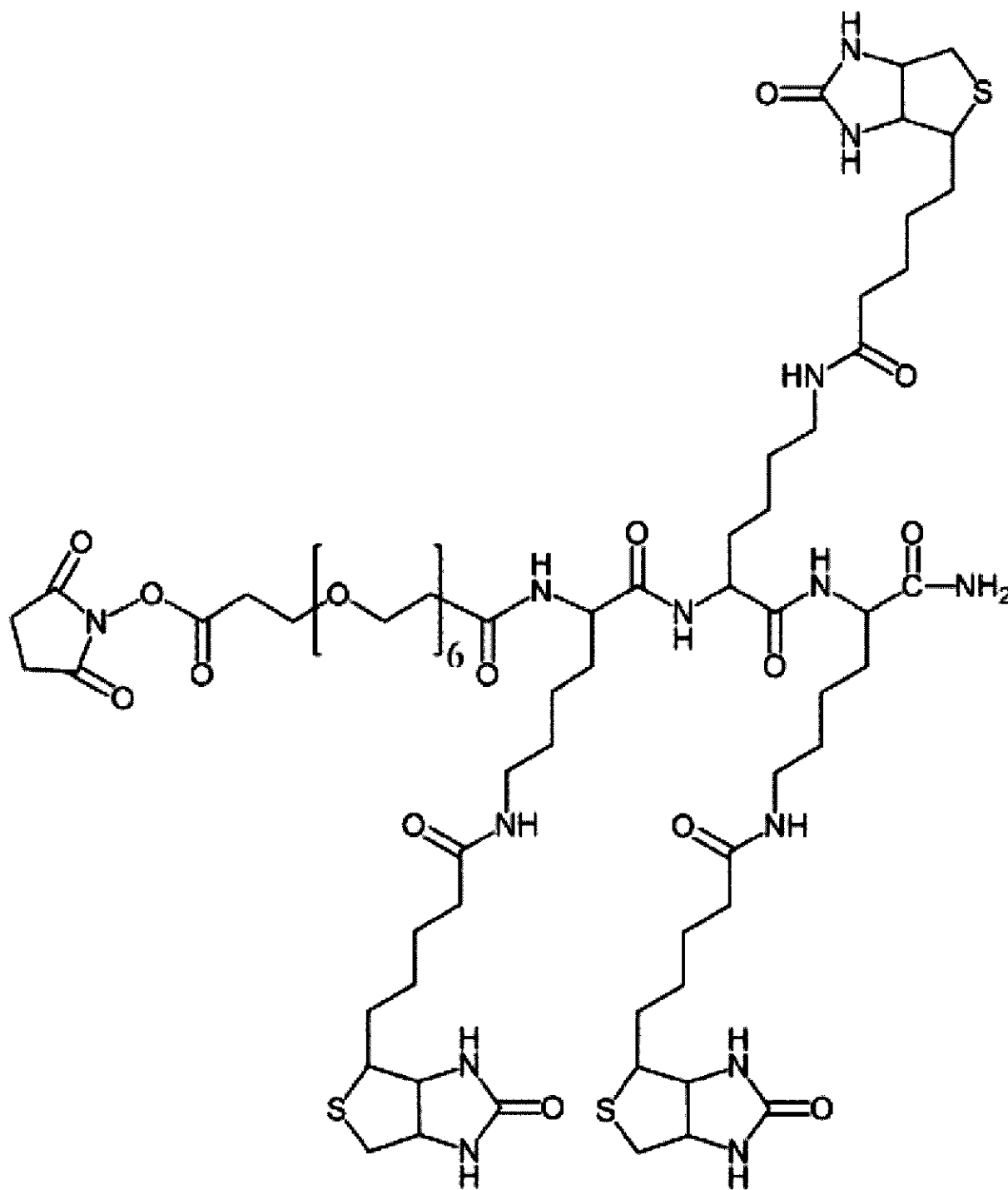
20

30

40

50

【化 2 6 - 1 0】



10

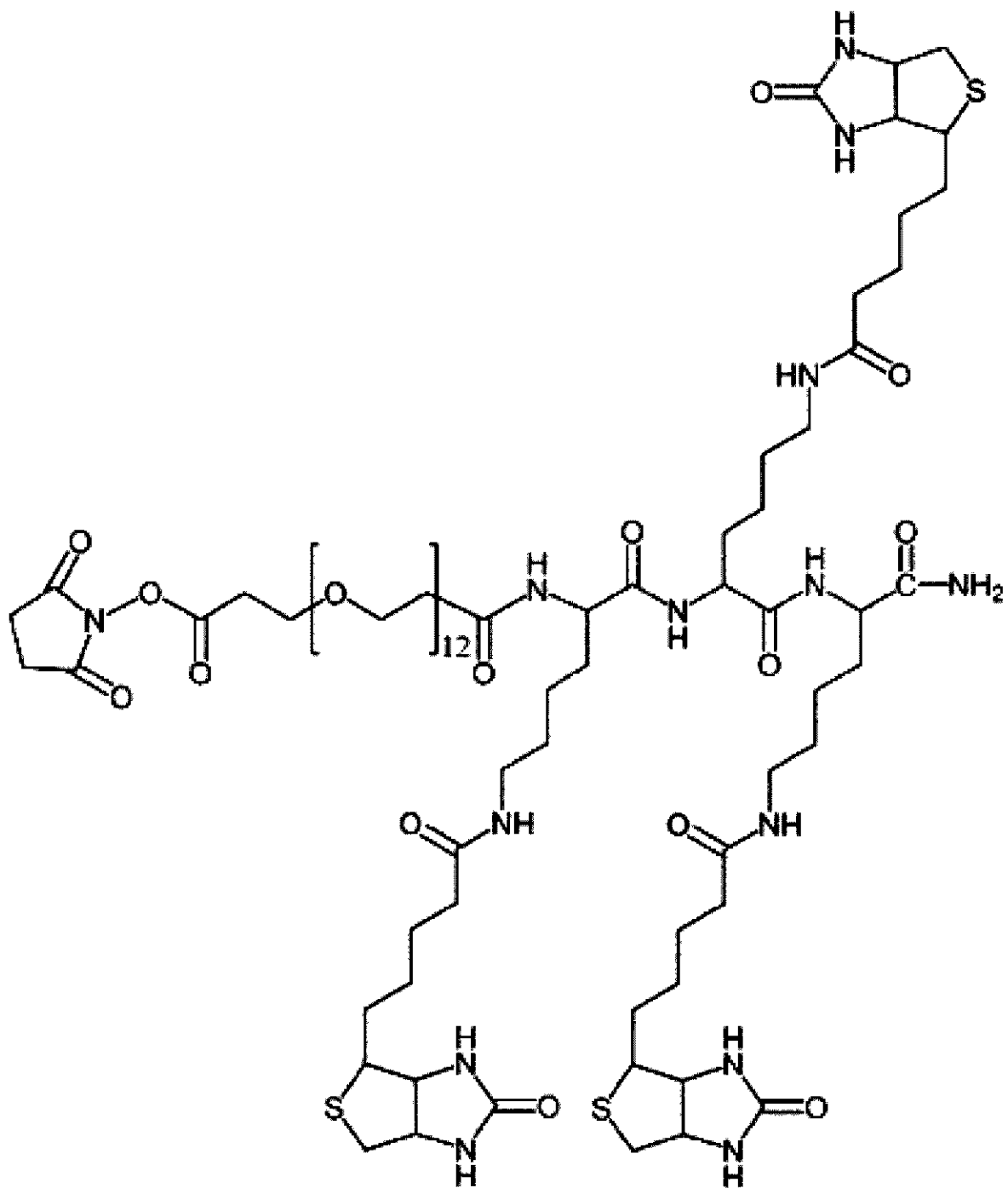
20

30

40

50

【化 2 6 - 1 1】



及び

10

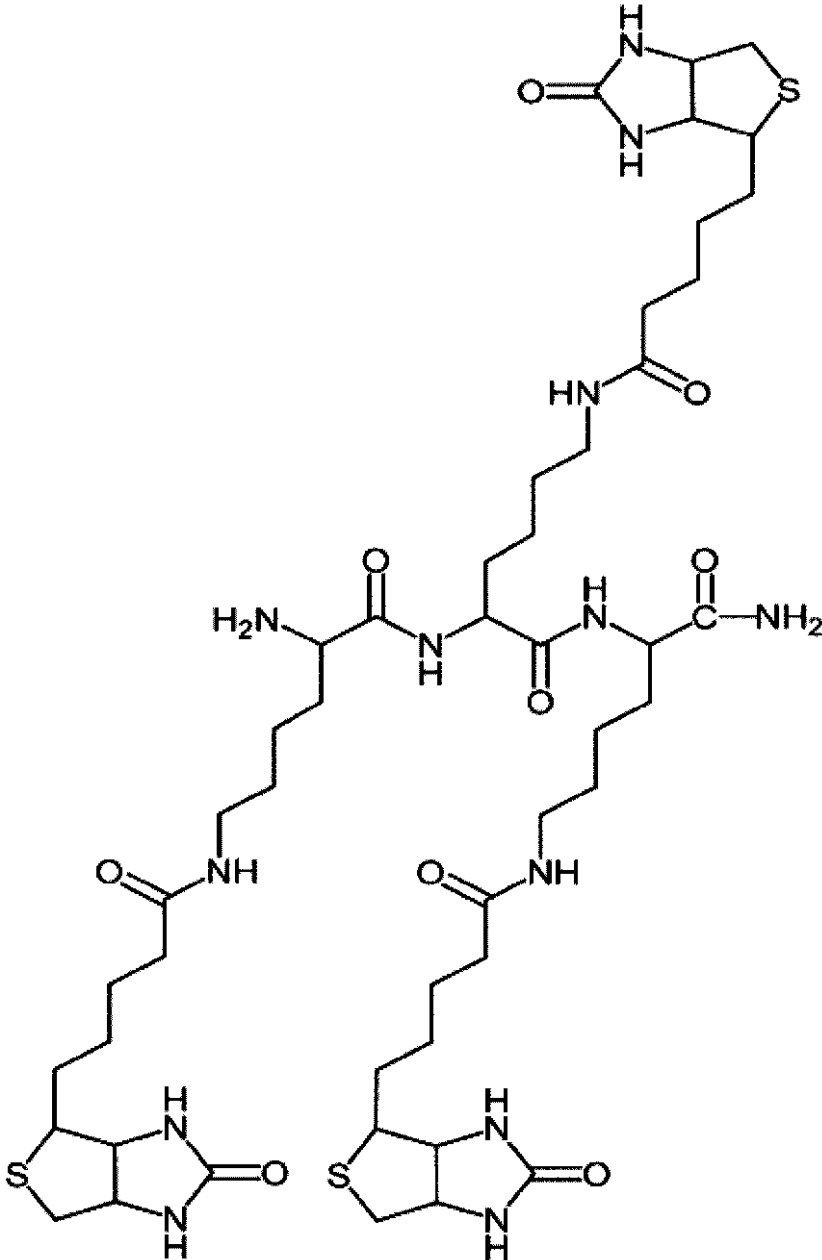
20

30

40

50

【化 2 6 - 1 2】



10

20

30

からなる群から選択されている、項目 1 に記載の、ビオチン部分に結合した生理活性物質。

(項目 3 1)

哺乳動物において経口投与可能な組成物であって、項目 1 ~ 3 0 のいずれか 1 項に記載の生理活性物質を含む前記組成物。

40

(項目 3 2)

a. 項目 1 ~ 3 0 のいずれか 1 項に記載の、ビオチン部分に結合した生理活性物質と、  
b. 前記生理活性物質をヒトに投与するための説明データと、  
を含むキット。

(項目 3 3)

ヒトにおける疾患の治療方法であって、項目 1 ~ 3 0 のいずれか 1 項に記載の、ビオチン部分に結合した生理活性物質を前記ヒトに投与することを含む前記方法。

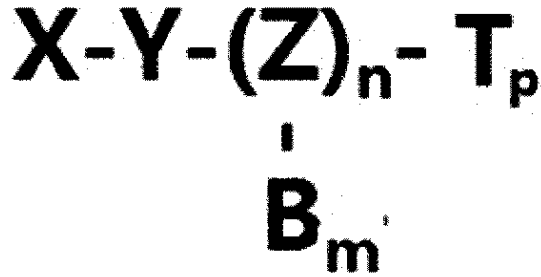
(項目 3 4)

下記的一般式 A によって表されるビオチン部分であって、

[一般式 A]

50

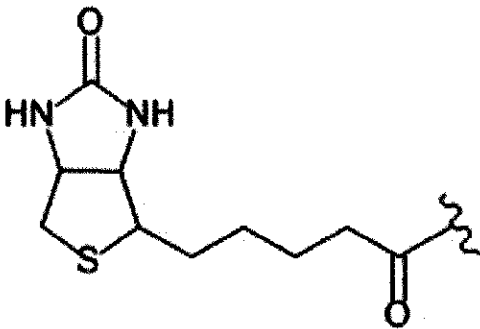
【化 2 7】



10

前記一般式 A において、  
 X が、生理活性物質に結合できる官能基であり、  
 Y が、スペーサーであり、  
 Z が、結合ユニットであり、  
 B が、下記の化学式 A - 1 によって表すことができ、  
 [ 化学式 A - 1 ]

【化 2 8】



20

前記 Z が、前記化学式 A - 1 の

【化 2 9】



30

に連結しており、  
 T が、末端基であり、  
 m が、1 ~ 10 の整数であり、  
 n が、0 または 1 ~ 10 の整数であり、n = 0 のときには、前記 Y が、前記 B または前記 T に直接結合しており、  
 p が、0 ~ 1 の整数である、前記ビオチン部分。

( 項目 3 5 )

前記 X が、マレイミド、スクシンイミド、N - ヒドロキシスクシンイミド、コハク酸スクシンイミジル、グルタミン酸スクシンイミジル、スクシンイミジルメチルエステル、スクシンイミジルペンチルエステル、炭酸スクシンイミジル、p - ニトロフェニルカーボネート、アルデヒド、アミン、チオール、オキシアミン、ヨードアセトアミド、アミノキシル、ヒドラジド、ヒドロキシ、プロピオン酸塩、ピリジル、ハロゲン化アルキル、ビニルスルホン、カルボキシル、ヒドラジド、ハロゲンアセトアミド、C<sub>2</sub> - 5 アルキニル、C<sub>6</sub> - 20 アリールジスルフィド、C<sub>5</sub> - 20 ヘテロアリールジスルフィド、イソシアネート、チオエステル、イミノエステル及びこれらの誘導体からなる群から選択されている、項目 3 4 に記載のビオチン部分。

40

( 項目 3 6 )

前記 X が、マレイミド、N - ヒドロキシスクシンイミド、アルデヒドまたはアミンである、項目 3 4 に記載のビオチン部分。

50

## (項目 37)

前記 Y が、存在しないか、置換もしくは非置換の直鎖もしくは分岐鎖  $C_{1-50}$  アルキレン、置換もしくは非置換の直鎖もしくは分岐鎖  $C_{1-50}$  ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換の  $C_{6-50}$  アリーレン、または置換もしくは非置換の  $C_{6-50}$  ヘテロアリーレンであり、

置換されている場合には、 $=O$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $-SH$ 、 $=NH$  及び  $-NH_2$  からなる群から選択した少なくとも 1 つを含む、項目 34 に記載のピオチン部分。

## (項目 38)

前記 Y が、置換された直鎖または分岐鎖  $C_{1-50}$  ヘテロアルキレンであり、 $-C(O)-$  を少なくとも 1 つ含む、項目 34 に記載のピオチン部分。

10

## (項目 39)

前記 Y が、 $-(C(O))_q-(CH_2)_r-(C(O)NH_s-(CH_2)_r-(OCH_2CH_2)_t-(C(O))_q-$  であり、

前記式中、 $q$ 、 $r$ 、 $s$  及び  $t$  が、独立して選択されており、

前記  $q$  及び前記  $s$  が、0 または 1 であり、

前記  $r$  が、1 ~ 20 の整数であり、

前記  $t$  が、0 ~ 20 の整数である、

項目 34 に記載のピオチン部分。

## (項目 40)

前記 Y が、 $-(CH_2)_rC(O)NHNH-$  であり、前記  $r$  が、1 ~ 20 の整数である、項目 34 に記載のピオチン部分。

20

## (項目 41)

前記 Y が、 $-C(O)-$  を含む、項目 34 に記載のピオチン部分。

## (項目 42)

前記 Y が、 $-C(O)NH-$  を含む、項目 34 に記載のピオチン部分。

## (項目 43)

前記 Z が、下記のうちのいずれか 1 つであり、それぞれ、独立して選択されていてよい、項目 34 に記載のピオチン部分。

A) X と一体になって、もしくは X とは別に、アミノ酸もしくは誘導体を形成するか、または

30

B) 置換もしくは非置換の直鎖または非直鎖  $C_{1-50}$  ヘテロアルキレンであり、置換されている場合には、 $=O$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $-SH$ 、 $=NH$  及び  $-NH_2$  からなる群から選択した少なくとも 1 つを含む。

## (項目 44)

前記 Z が、前記 B 及び  $-NH-$  を介して連結している、項目 34 に記載のピオチン部分。

## (項目 45)

前記 Z が、親水性アミノ酸またはその誘導体である、項目 34 に記載のピオチン部分。

## (項目 46)

前記 Z が、リシン、アルギニン、ヒスチジン、グルタミン、アスパラギン、トレオニン、システイン、セリン及びこれらの誘導体からなる群から選択されている、項目 34 に記載のピオチン部分。

40

## (項目 47)

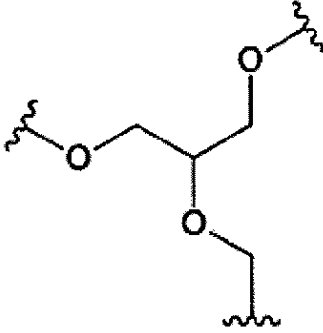
前記 Z が、少なくとも 1 つのグリセロール及び少なくとも 1 つのポリエチレングリコール、またはその結合を含む、項目 34 に記載のピオチン部分。

## (項目 48)

前記 Z が、

50

【化 3 0】



10

を含み、

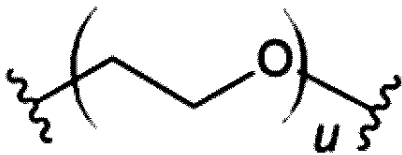
【化 3 1】



が、結合部位を表し、

少なくとも1つの

【化 3 2】



20

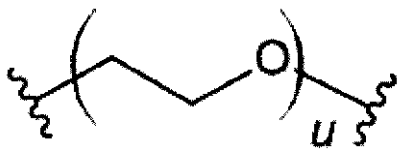
が、前記結合部位に結合しており、

前記式中、uが、1～20の整数である、項目34に記載のビオチン部分。

(項目49)

- (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NH- が、前記

【化 3 3】



30

にさらに結合している、項目34に記載のビオチン部分。

(項目50)

前記Tが、アミン、C<sub>1</sub>-8アルキル、C<sub>1</sub>-8アルケニル、ハロ、ヒドロキシ、チオール、スルホン酸、カルボキシル、フェニル、ベンジル、アルデヒド、アジド、シアネート、イソシアネート、チオシアネート、イソチオシアネート、ニトリル及びホスホン酸からなる群から選択されている、項目34に記載のビオチン部分。

40

(項目51)

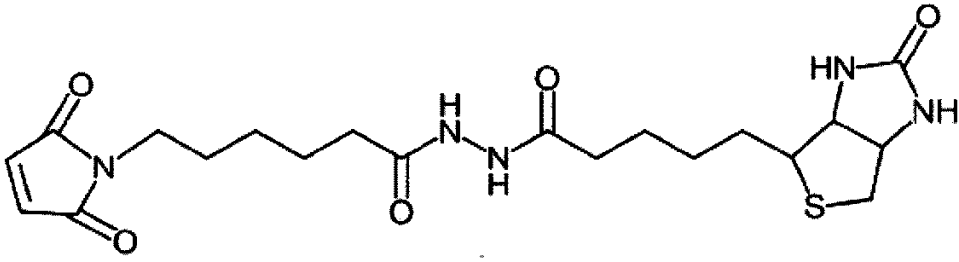
前記Tが、アミンである、項目34に記載のビオチン部分。

(項目52)

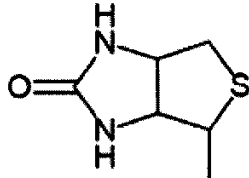
下記の化学式からなる群から選択されている、項目34に記載のビオチン部分。

50

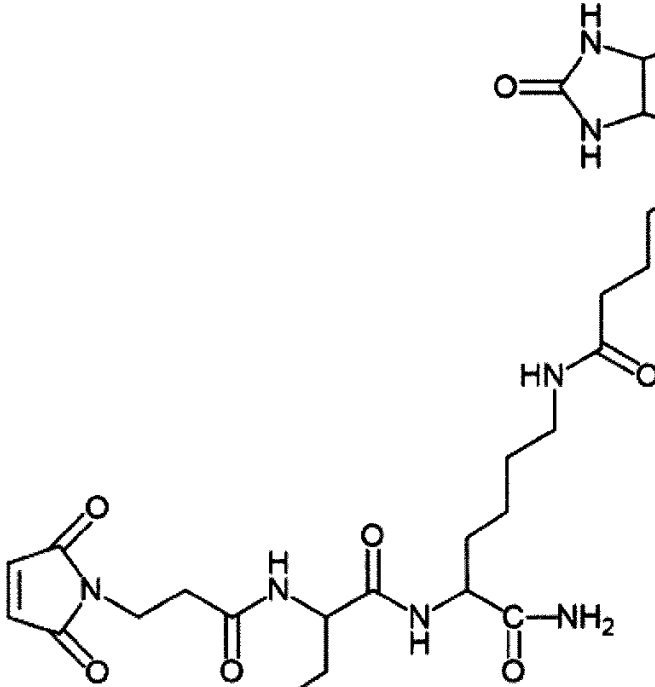
【化 3 4 - 1】



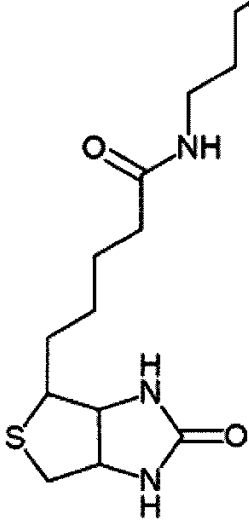
10



20



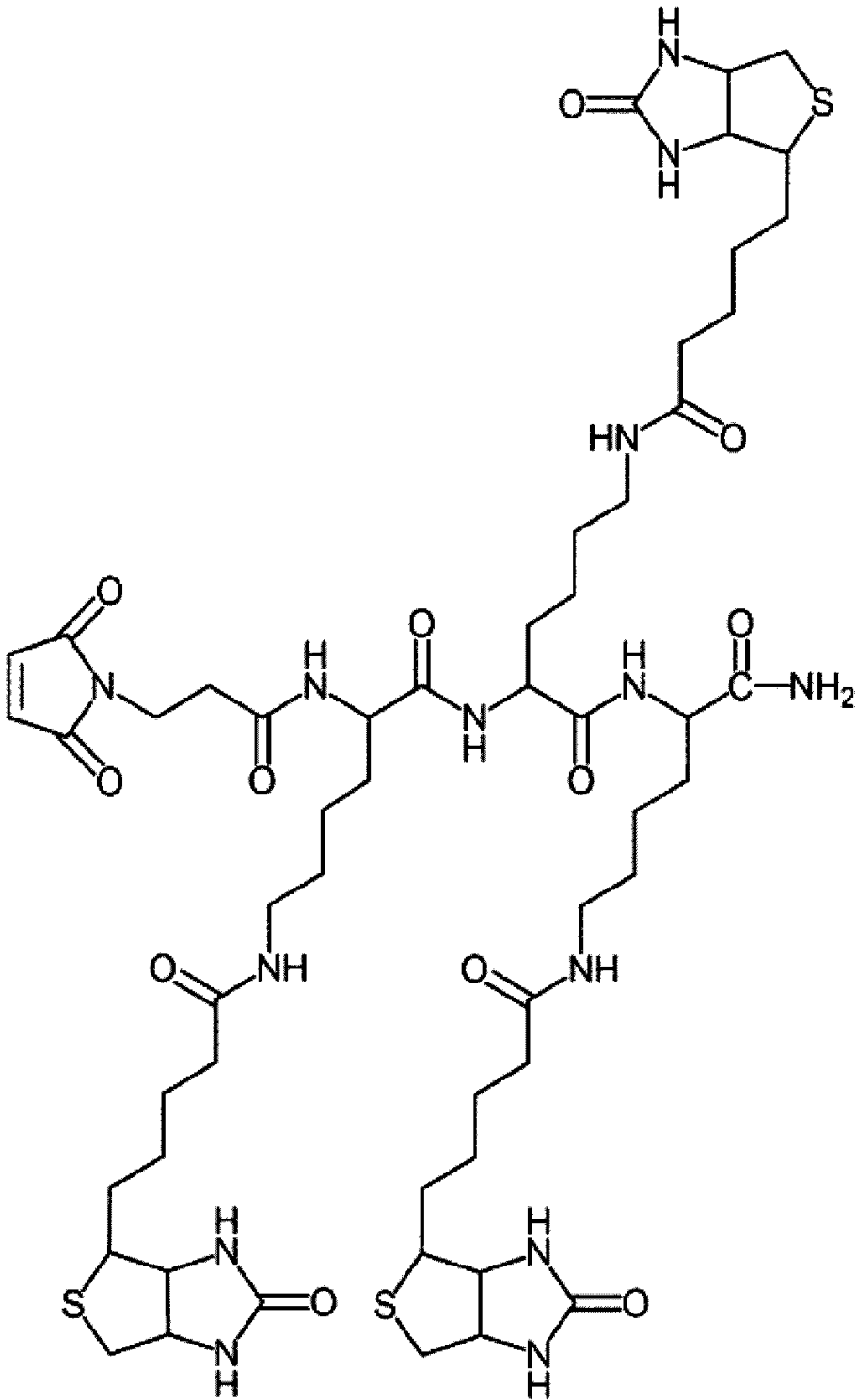
30



40

50

【化 3 4 - 2】



10

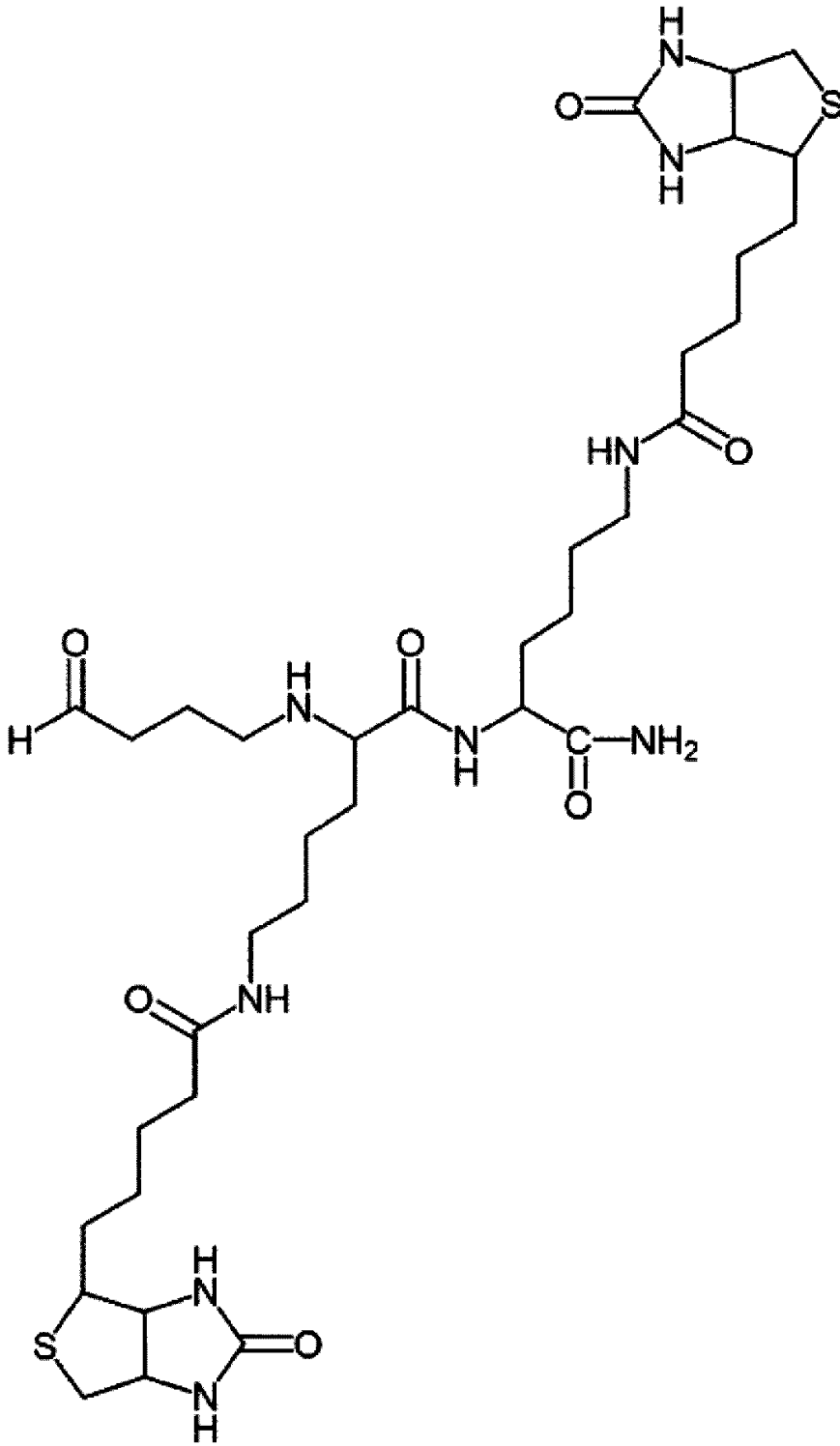
20

30

40

50

【化 3 4 - 3】



10

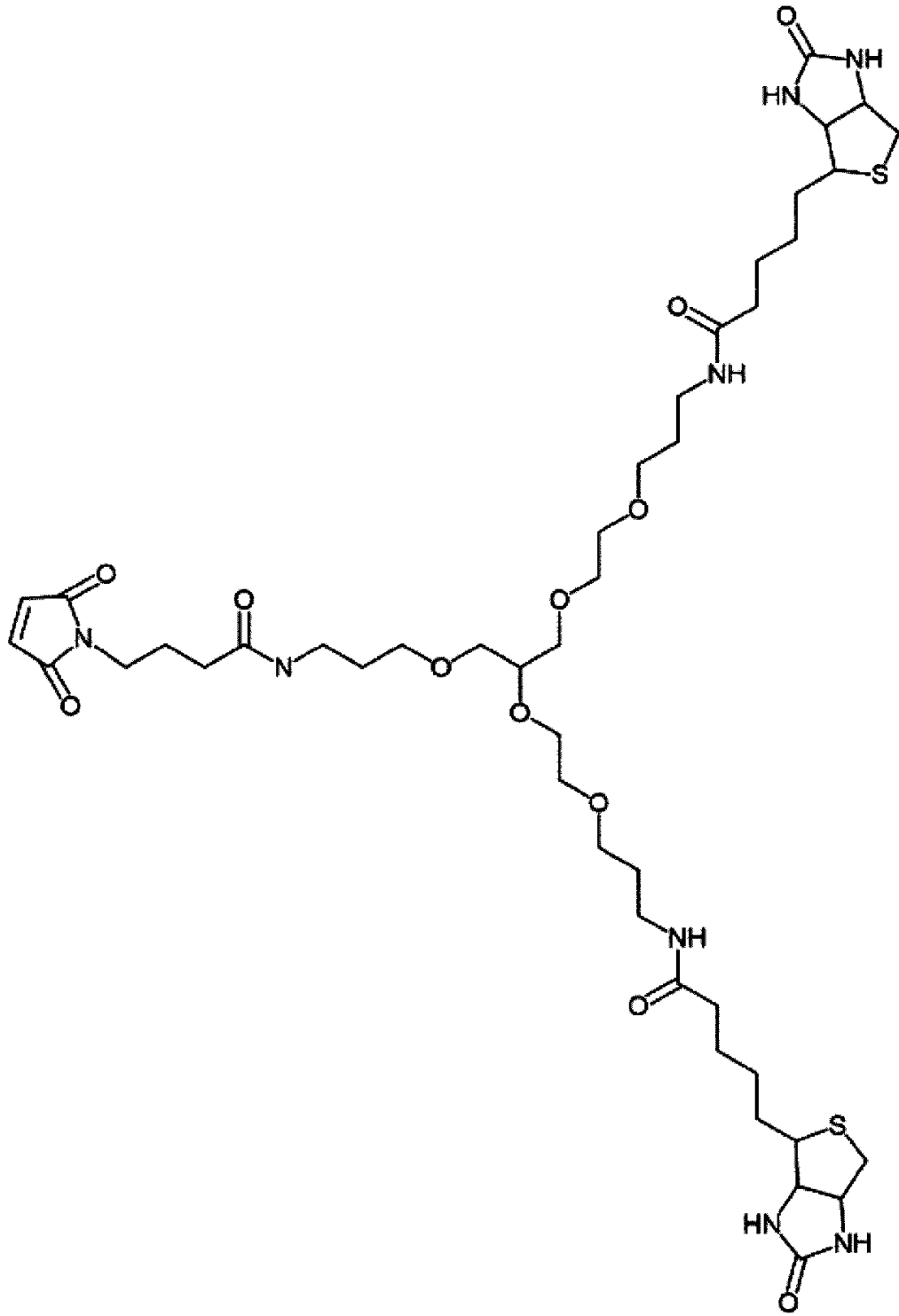
20

30

40

50

【化 3 4 - 4】



10

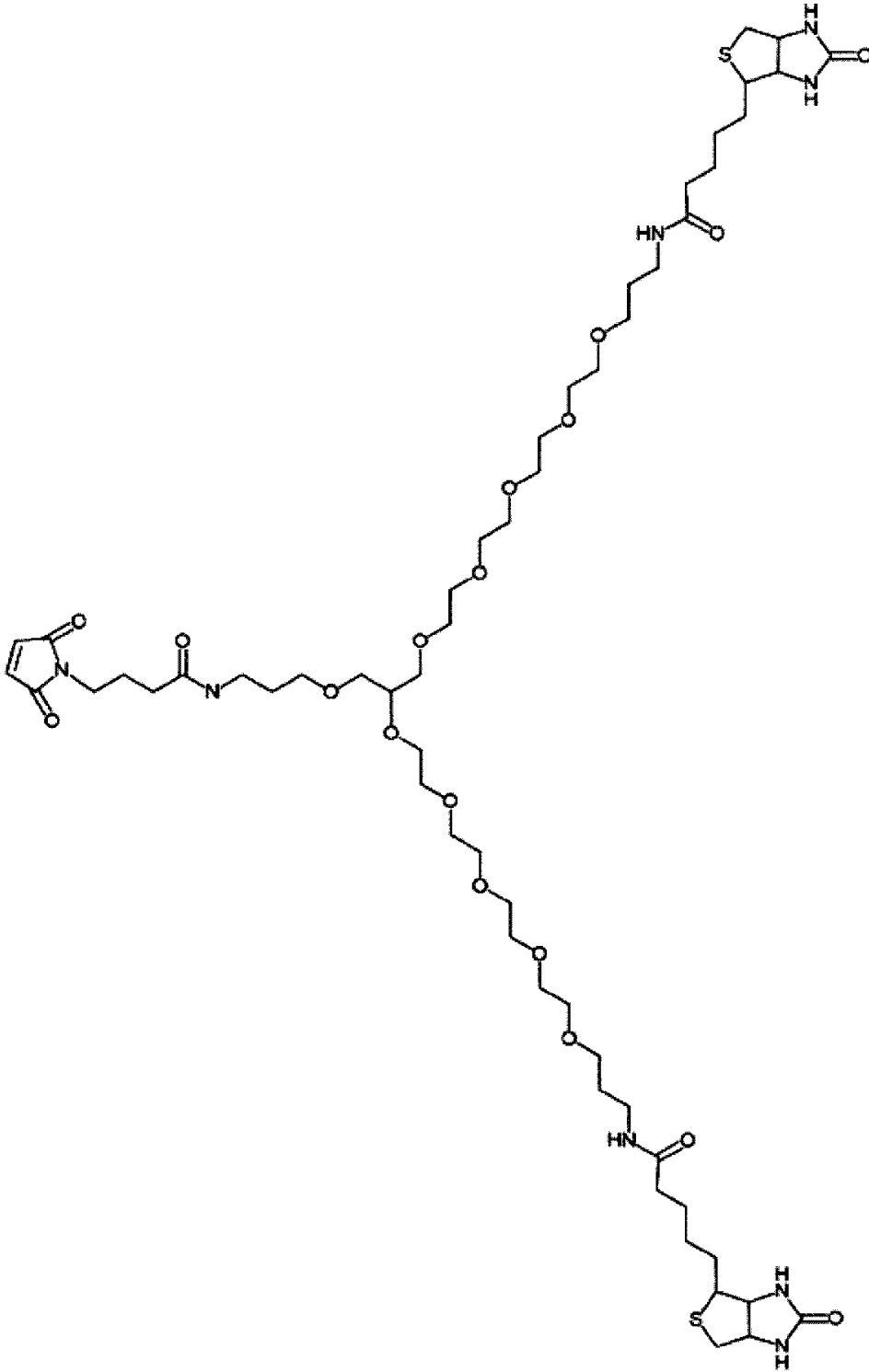
20

30

40

50

【化 3 4 - 5】



10

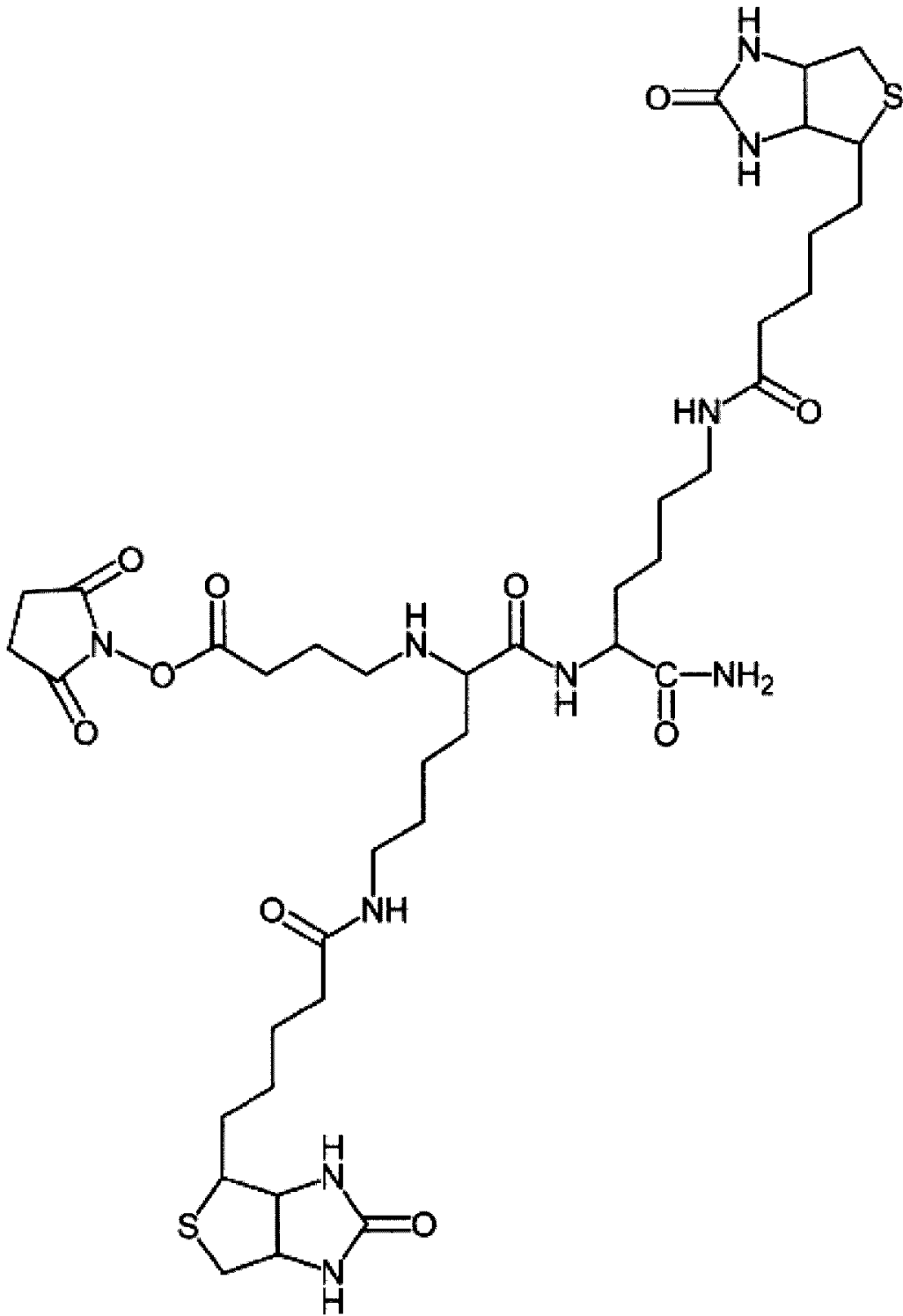
20

30

40

50

【化 3 4 - 6】



10

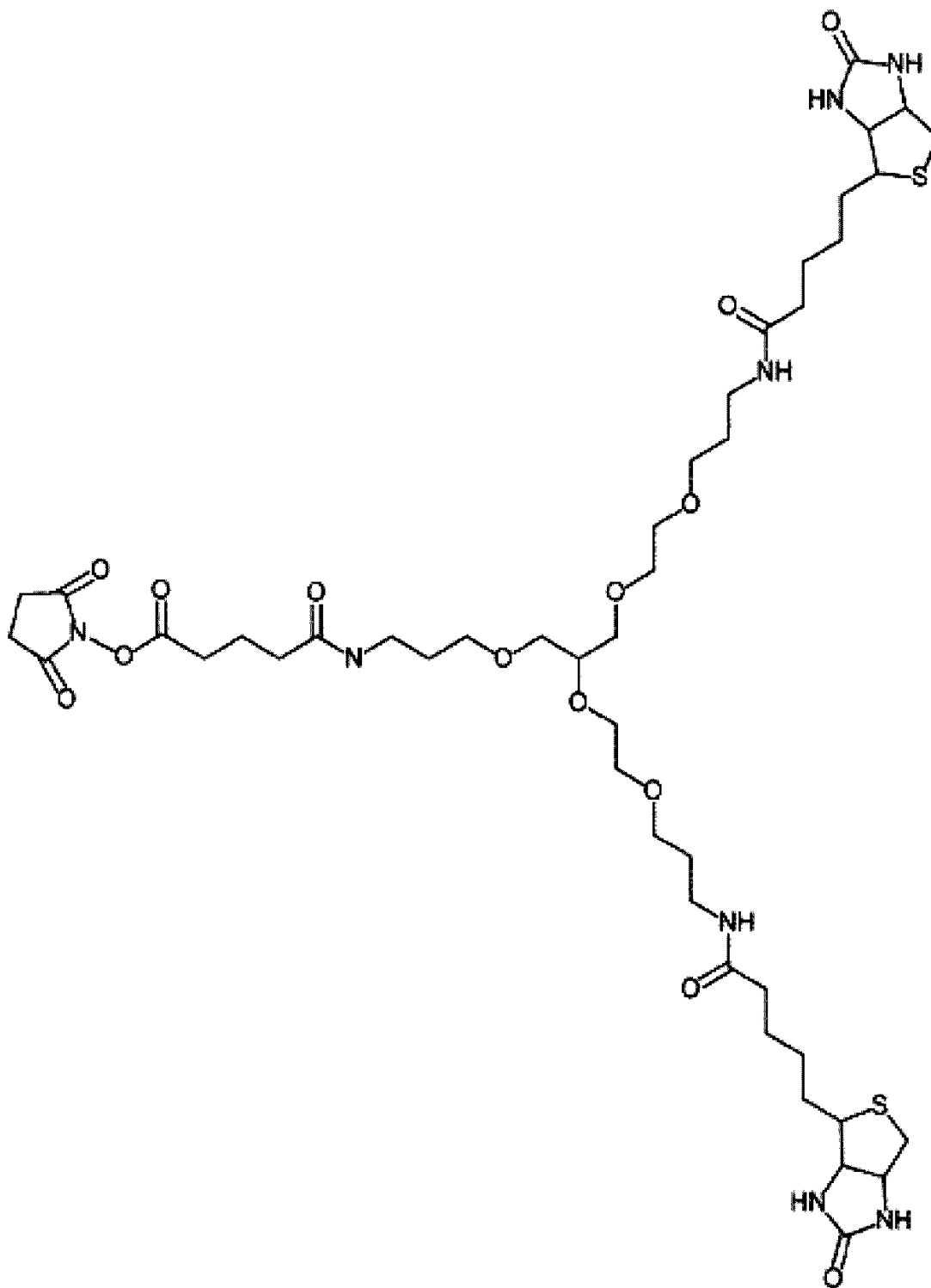
20

30

40

50

【化 3 4 - 7】



10

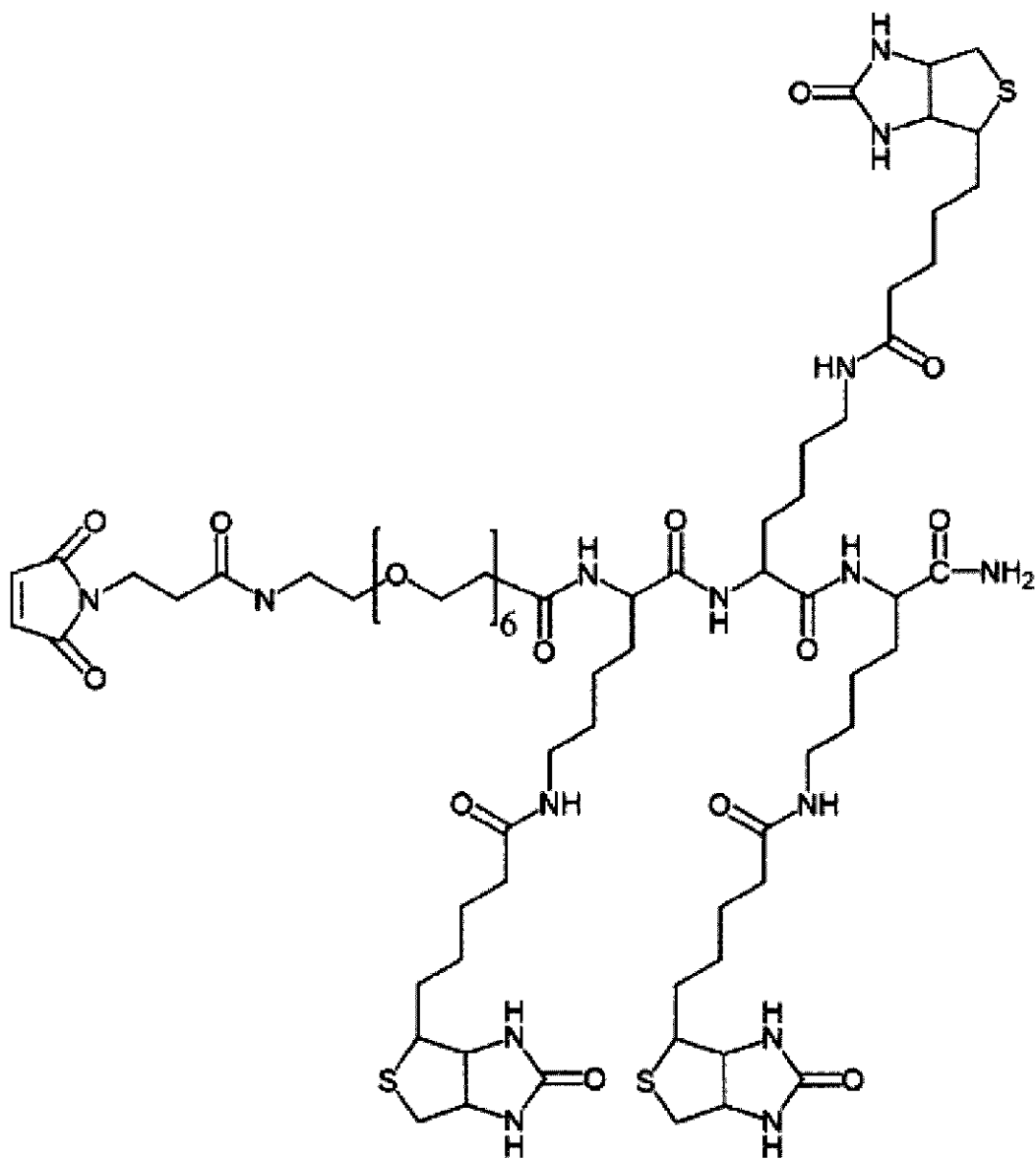
20

30

40

50

【化 3 4 - 8】



10

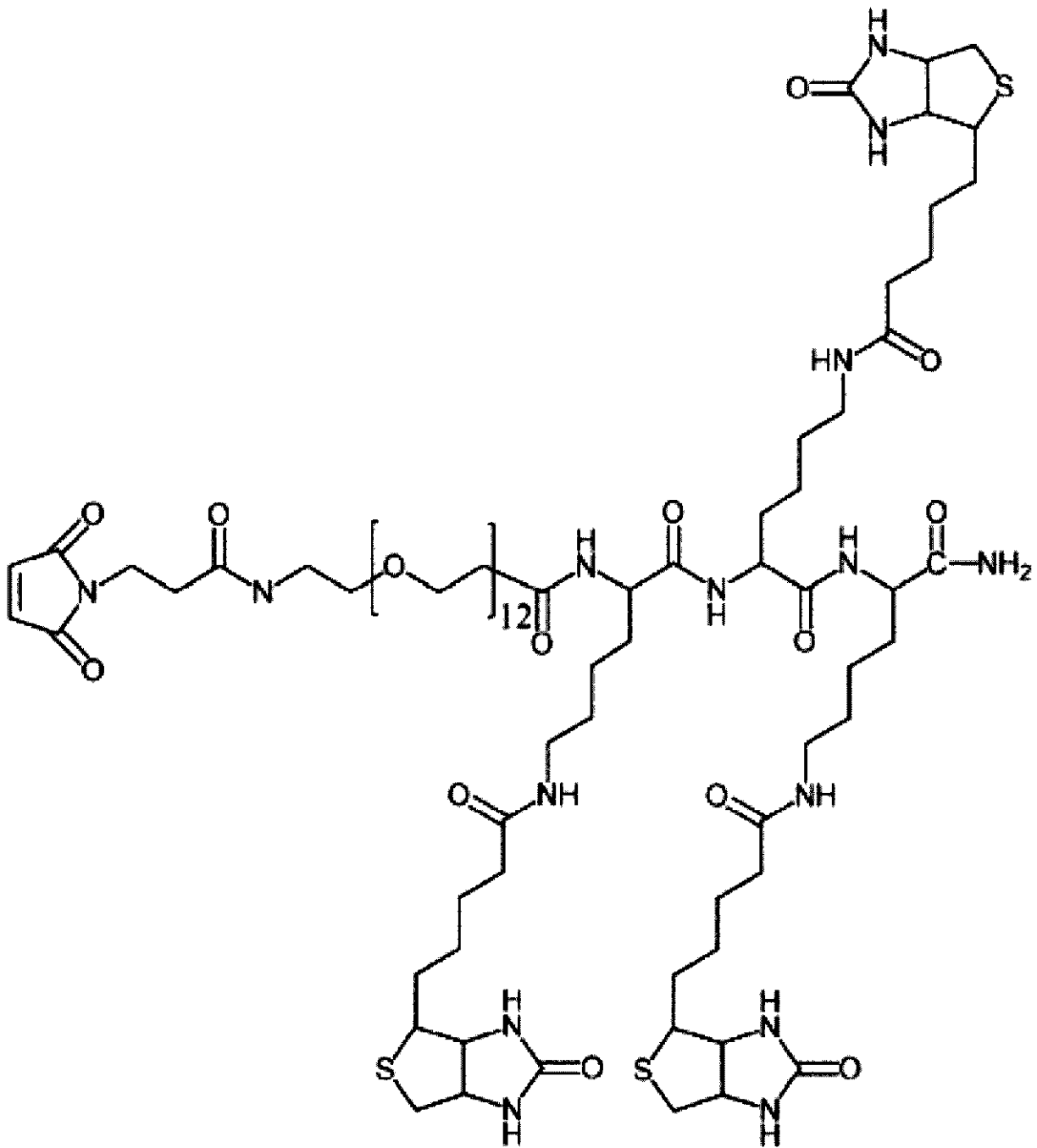
20

30

40

50

【化 3 4 - 9】



10

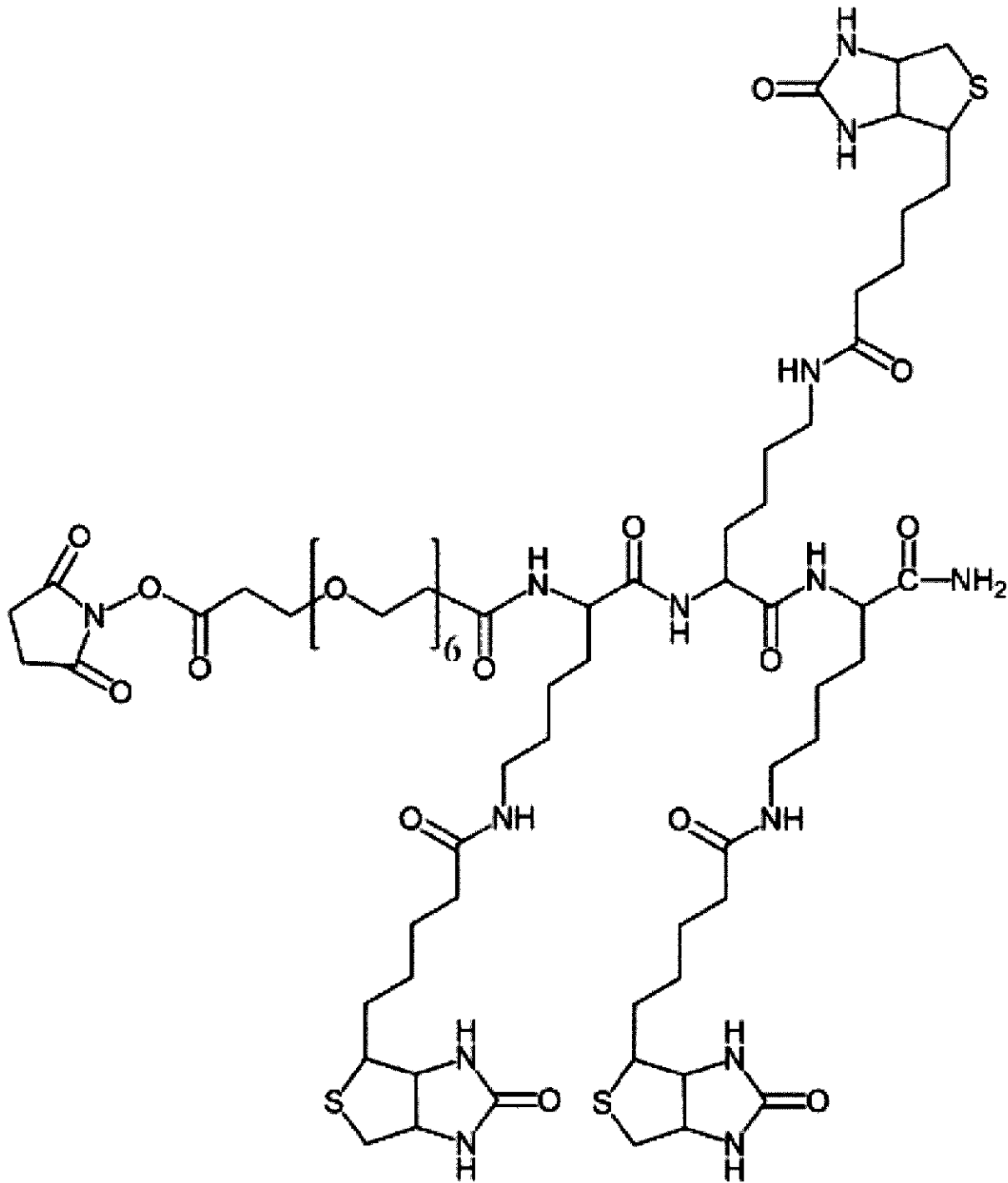
20

30

40

50

【化 3 4 - 1 0】



10

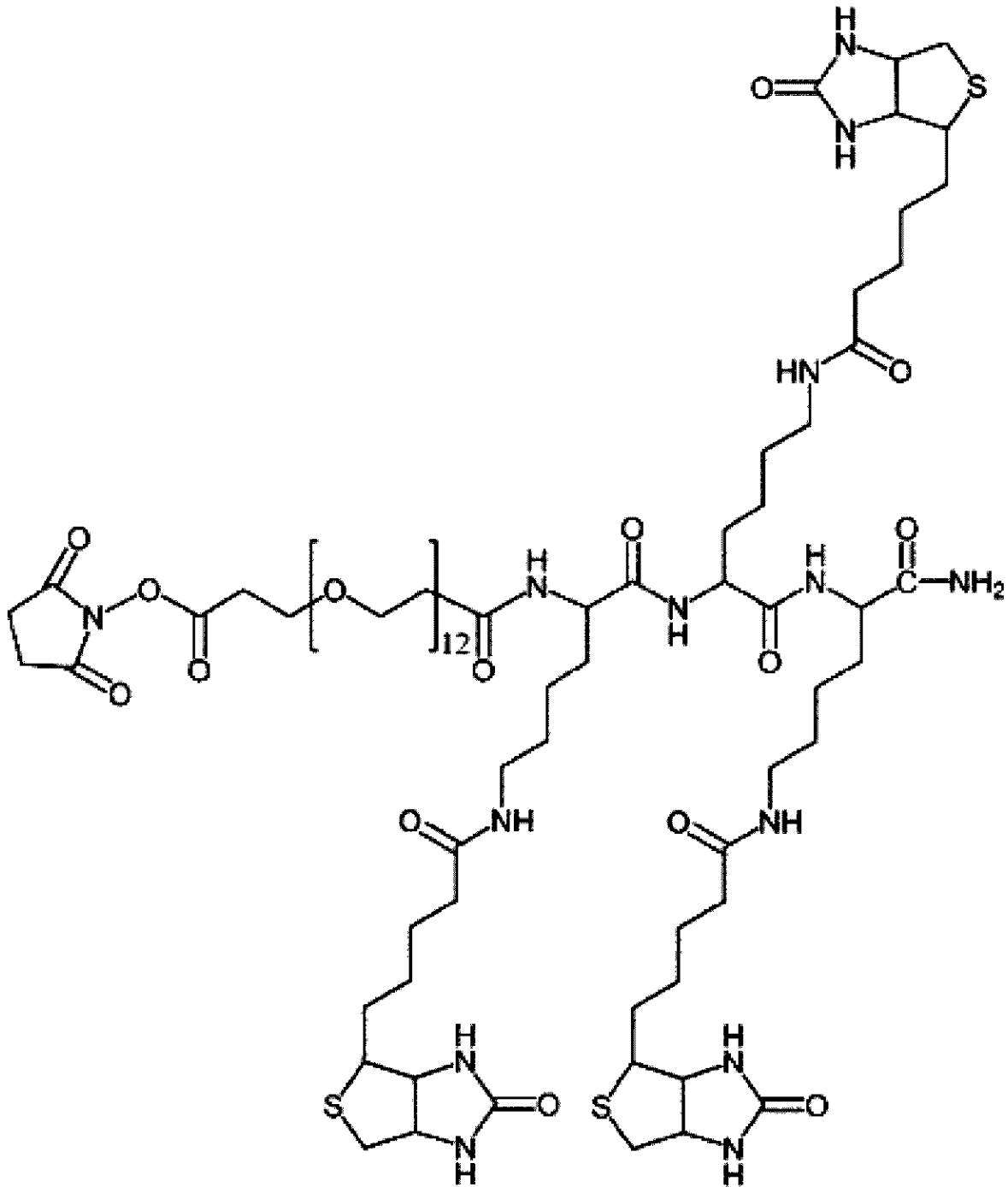
20

30

40

50

【化 3 4 - 1 1】



及び

10

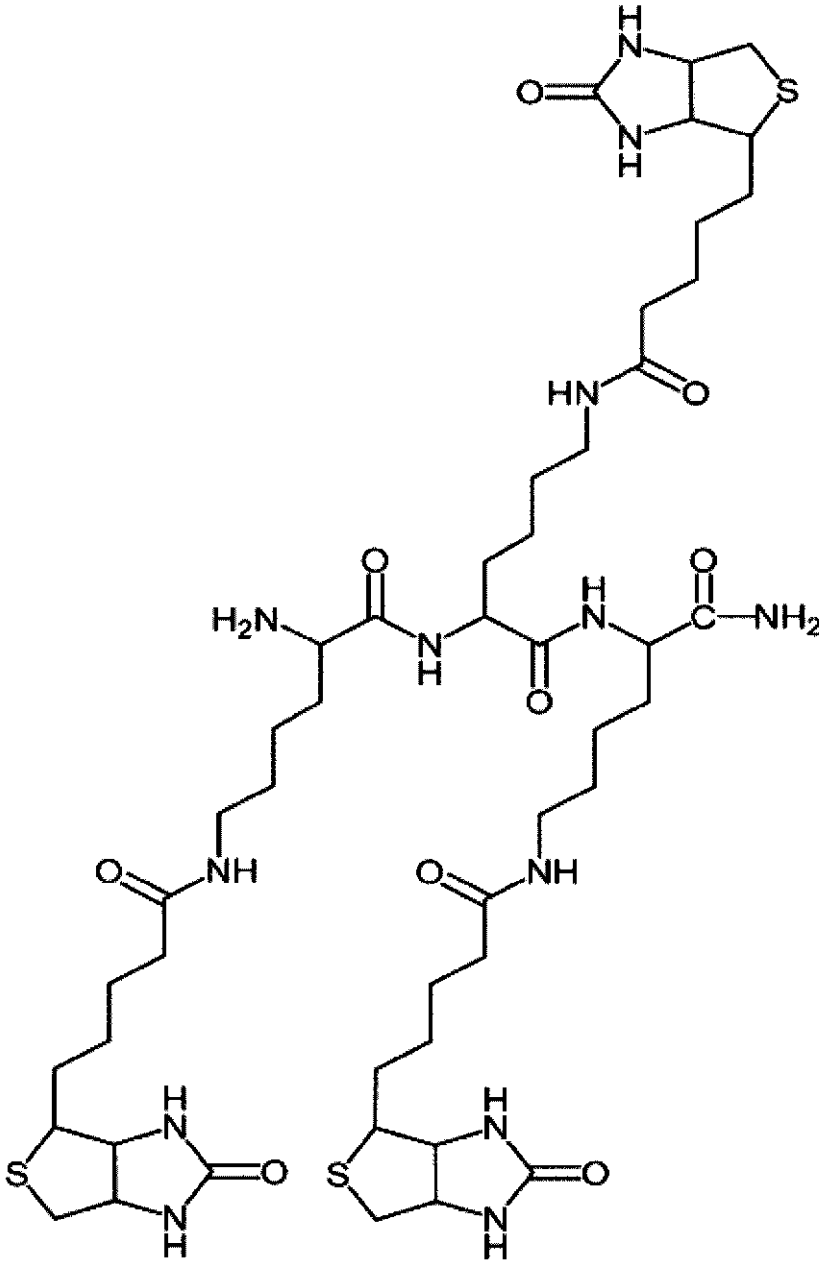
20

30

40

50

【化 3 4 - 1 2】



10

20

30

( 項目 5 3 )

哺乳動物において経口投与可能な組成物であって、項目 3 4 ~ 5 2 のいずれか 1 項に記載のビオチン部分を含む前記組成物。

40

50