【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6年9月2日(2024.9.2)

【国際公開番号】WO2022/093374
【公表番号】特表2023-547889(P2023-547889A)
【公表日】令和5年11月14日(2023.11.14)
【年通号数】公開公報(特許)2023-214
【出願番号】特願2023-525023(P2023-525023)
【国際特許分類】
Ａ６１Ｋ 38/29(2006.01)
Ａ６１Ｋ 47/64(2017.01)
Ａ６１Ｋ 49/00(2006.01)
Ａ６１Ｐ 19/08(2006.01)
Ａ６１Ｐ 5/18(2006.01)
Ａ６１Ｋ 45/00(2006.01)
Ｃ０７Ｋ 9/00(2006.01)
Ｃ０７Ｋ 14/635(2006.01)
【ＦＩ】
Ａ６１Ｋ 38/29
Ａ６１Ｋ 47/64
Ａ６１Ｋ 49/00
Ａ６１Ｐ 19/08
Ａ６１Ｐ 5/18
Ａ６１Ｋ 45/00
Ｃ０７Ｋ 9/00 ＺＮＡ
Ｃ０７Ｋ 14/635

【手続補正書】
【提出日】令和6年8月23日(2024.8.23)
【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】
患者の脊椎融合の治療において用いるための化合物またはその薬学的に許容される塩であって、前記化合物が、
式（Ｉ）：
Ｘ－Ｙ－Ｚ 式（Ｉ）
の構造を有し、
式中：
Ｘは骨同化剤であり；
Ｙは不在であるかもしくはリンカーであり；
Ｚは骨指向性リガンドである、
化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項２】
Ｙは放出可能なリンカーまたは放出不能なリンカーである、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項３】
Ｘは、アバロパラチド、プレプチン、インテグリン５ベータ１（ＩＴＧＡ）、ダサチニブ、副甲状腺ホルモン（ＰＴＨ）、副甲状腺ホルモン関連タンパク質（ＰＴＨｒＰ）、または骨同化活性を有する前述のもののいずれかの誘導体もしくはフラグメントである、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項４】
Ｘはアバロパラチドである、請求項１から３のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項５】
Ｚは酸性オリゴペプチド（ＡＯＰ）または別のヒドロキシアパタイト結合分子であり、例えば、任意に、ＡＯＰまたは別のヒドロキシアパタイト結合分子は、ＤまたはＬキラリティーのいずれかを有する少なくとも４個のアミノ酸残基を含む分子であるか、および／または、
Ｚは１０個の反復Ｄ－グルタミン酸アミノ酸残基（ＤＥ１０）または２０個の反復Ｄ－グルタミン酸アミノ酸残基（ＤＥ２０）；４～２０個のアミノ酸残基を含むＡＯＰ；アミノ酸残基の線状鎖；または少なくとも４個のグルタミン酸アミノ酸残基または４個のアスパラギン酸アミノ酸残基を含むＡＯＰである、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項６】
Ｚは、少なくとも４個のグルタミン酸アミノ酸残基、少なくとも４個のアスパラギン酸アミノ酸残基、または少なくとも４個のグルタミン酸アミノ酸残基および少なくとも４個のアスパラギン酸アミノ酸残基を含み、例えば、任意に、４～２０個のＤ－グルタミン酸アミノ酸残基および／または４～２０個のＤ－アスパラギン酸アミノ酸残基を含む、請求項１から３、および５のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項７】
Ｚは、グルタミン酸アミノ酸残基およびアスパラギン酸アミノ酸残基の混合物を含む、請求項１から３、および５のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項８】
Ｚは、少なくとも１０個の反復Ｄ－グルタミン酸アミノ酸残基（ＤＥ１０）を含む、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項９】
Ｚは、少なくとも１５個の反復Ｄ－グルタミン酸アミノ酸残基（ＤＥ１５）または少なくとも２０個の反復Ｄ－グルタミン酸アミノ酸残基（ＤＥ２０）を含む、請求項１から３、および５のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１０】
ＺはＤＥ１０またはＤＥ２０である、請求項１から３、および５のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１１】
Ｙは、少なくとも１つの炭素－炭素結合、少なくとも１つのアミド結合、または少なくとも１つの炭素－炭素結合および少なくとも１つのアミド結合を含有する放出不能なリンカーである、請求項１から３、および５のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１２】
Ｙは、少なくとも１つのジスルフィド結合、少なくとも１つのエステル、少なくとも１つのプロテアーゼ特異的アミド結合、または前述のものの組み合わせを含有する放出可能なリンカーである、請求項１から３、および５のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１３】
Ｘは、アバロパラチド、ＩＴＧＡ、ダサチニブ、ＰＴＨ、ＰＴＨｒＰ、または骨同化活

性を有する前述のもののいずれかの誘導体もしくはフラグメントであり、
Ｙは放出不能なオリゴペプチドリンカーであり、
ＺはＤＥ２０である、
請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１４】
Ｘは、アバロパラチドまたはその誘導体もしくはフラグメントであり、Ｙは、少なくとも１つのプロテアーゼ特異的アミド結合を含む放出可能なオリゴペプチドリンカーであり、ＺはＤＥ２０である、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１５】
前記化合物は、
配列番号１と少なくとも７５％以上の配列同一性、少なくとも８５％以上の配列同一性、少なくとも９０％以上の配列同一性、または少なくとも９５％以上の配列同一性を有するか、または
配列番号２と少なくとも７５％以上の配列同一性、少なくとも８５％以上の配列同一性、少なくとも９０％以上の配列同一性、または少なくとも９５％以上の配列同一性を有する、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１６】
（ａ）式（Ｉ）：
Ｘ－Ｙ－Ｚ　式（Ｉ）
の構造を有する化合物であって、
式中：
Ｘは、患者における脊椎融合を治療するための治療剤、もしくは診断剤であり、
Ｙは不在であるかもしくはリンカーであり、
Ｚは骨指向性リガンドである、
化合物、またはその薬学的に許容される塩；および
（ｂ）コラーゲンスポンジ、石灰化コラーゲン、または骨移植片
を含む、それを必要とする患者における脊椎融合を治療し、かつ／または前記患者における脊椎融合に治療剤もしくは診断剤を標的化するためのキット。
【請求項１７】
Ｘは骨同化剤を含み、前記患者への式（Ｉ）の構造を有する前記化合物またはその薬学的に許容される塩の治療有効量の投与は、前記脊椎融合を治療するか；または
Ｘは、アバロパラチド、インテグリン５ベータ１（ＩＴＧＡ）、ダサチニブ、副甲状腺ホルモン（ＰＴＨ）、副甲状腺ホルモン関連タンパク質（ＰＴＨｒＰ）、および骨同化活性を有する前述のもののいずれかの誘導体またはフラグメントからなる群から選択される治療剤であるか；または
Ｘは診断剤を含み、前記患者への式（Ｉ）の構造を有する化合物またはその薬学的に許容される塩の治療有効量の投与は、存在する場合には脊椎融合を特定し；および／または
Ｙは放出可能なリンカーまたは放出不能なリンカーであり、
前記放出不能なリンカーは、少なくとも１つの炭素－炭素結合、少なくとも１つのアミド結合、または少なくとも１つの炭素－炭素結合および少なくとも１つのアミド結合を含有する、請求項１６に記載のキット。
【請求項１８】
Ｚは酸性オリゴペプチド（ＡＯＰ）であり、例えば、任意に、少なくとも４個のアミノ酸残基を含むＡＯＰ；または４～２０個のアミノ酸残基を含むＡＯＰである、請求項１６に記載のキット。
【請求項１９】
式（Ｉ）：
Ｘ－Ｙ－Ｚ　式（Ｉ）
の構造を有する化合物であって、
式中：

Ｘは治療剤もしくは診断剤であり、
Ｙは不在であるかもしくはリンカーであり、
Ｚは骨指向性リガンドである、
化合物、またはその薬学的に許容される塩
を含む、医薬組成物。
【請求項２０】
少なくとも１種の薬学的に許容される担体または賦形剤をさらに含む、請求項１９に記載の医薬組成物。
【請求項２１】
患者への皮下投与のために製剤化される、請求項１９または２０に記載の医薬組成物。
【請求項２２】
Ｘは、骨同化剤である治療剤であり、例えば、任意に、アバロパラチド、プレプチン、インテグリン５ベータ１（ＩＴＧＡ）、ダサチニブ、または骨同化活性を有する前述のもののいずれかの誘導体もしくはフラグメントであるか；または
Ｘは、造影剤である診断剤であるか；または
Ｙは放出可能なリンカーまたは放出不能なリンカーである、請求項１９に記載の医薬組成物。
【請求項２３】
Ｚは酸性オリゴペプチド（ＡＯＰ）または別のヒドロキシアパタイト結合分子であり、例えば、任意に、少なくとも４個のアミノ酸残基を含むＡＯＰ；および／または４～２０個のアミノ酸残基を含むＡＯＰ；またはアミノ酸残基の線状鎖であるか、または
Ｚは、４～２０個のＤ－グルタミン酸アミノ酸残基および／または４～２０個のＤ－アスパラギン酸アミノ酸残基；少なくとも１５個の反復Ｄ－グルタミン酸アミノ酸残基（ＤＥ１５）または少なくとも２０個の反復Ｄ－グルタミン酸アミノ酸残基（ＤＥ２０）を含み、および／または
Ｙは、少なくとも１つの炭素－炭素結合、少なくとも１つのアミド結合、または少なくとも１つの炭素－炭素結合および少なくとも１つのアミド結合を含有する放出不能なリンカーであるか、または、
Ｙは放出可能なリンカーであり、任意に、少なくとも１つのジスルフィド結合、少なくとも１つのエステル、少なくとも１つのプロテアーゼ特異的アミド結合、または前述のものの組み合わせを含有する、請求項１９または２０に記載の医薬組成物。
【請求項２４】
患者における脊椎融合部位に治療剤または診断剤を局在化することにおいて用いるための化合物またはその薬学的に許容される塩であって、前記化合物が、
式（Ｉ）：

Ｘ－Ｙ－Ｚ
式（Ｉ）

の構造を有する化合物であって、
式中：
Ｘは、患者における脊椎融合を治療するための治療剤、もしくは診断剤であり；
Ｙは不在であるかもしくはリンカーであり；
Ｚは骨指向性リガンドである、
化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項２５】
Ｙは放出可能なリンカーまたは放出不能なリンカーである、請求項２４に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項２６】
Ｘは、蛍光色素である診断剤である、請求項２４または２５に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項２７】

Ｘは、骨同化剤である、脊椎融合を治療するための治療剤であり、例えば、任意に、アバロパラチド、インテグリン５ベータ１（ＩＴＧＡ）、ダサチニブ、副甲状腺ホルモン（ＰＴＨ）、副甲状腺ホルモン関連タンパク質（ＰＴＨｒＰ）、または骨同化活性を有する前述のもののいずれかの誘導体もしくはフラグメントである治療剤である、請求項２４に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項２８】

Ｚは酸性オリゴペプチド（ＡＯＰ）または別のヒドロキシアパタイト結合分子であり、例えば、任意に、少なくとも４個のアミノ酸残基を含むＡＯＰであるか、

Ｚはアミノ酸残基の線状鎖であるか、

Ｚは、４～２０個のＤ－グルタミン酸アミノ酸残基、４～２０個のＤ－アスパラギン酸アミノ酸残基、または４～２０個のＤ－グルタミン酸アミノ酸残基および４～２０個のＤ－アスパラギン酸アミノ酸残基を含むか、または

Ｚは、少なくとも１０個の反復Ｄ－グルタミン酸アミノ酸残基（ＤＥ１０）を含み、例えば、任意に、少なくとも１５個の反復Ｄ－グルタミン酸アミノ酸残基（ＤＥ１５）または少なくとも２０個の反復Ｄ－グルタミン酸アミノ酸残基（ＤＥ２０）を含む、請求項２４に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項２９】

Ｘは、アバロパラチドまたは骨同化活性を有するその誘導体もしくはフラグメントであり、ＺはＤＥ２０である、請求項２８に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項３０】

前記化合物は、

配列番号１と少なくとも７５％以上の配列同一性、少なくとも８５％以上の配列同一性、少なくとも９０％以上の配列同一性、または少なくとも９５％以上の配列同一性を有するか、または

配列番号２と少なくとも７５％以上の配列同一性、少なくとも８５％以上の配列同一性、少なくとも９０％以上の配列同一性、または少なくとも９５％以上の配列同一性を有する、請求項２４に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【手続補正２】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】０１９７

【補正方法】変更

【補正の内容】

【０１９７】

様々な改変が、請求される発明の範囲内で可能であることが認識される。ゆえに、本発明は、好ましい実施形態および任意選択の特質の文脈において具体的に開示されているものの、当業者であれば、本明細書に開示される概念の改変および変形を用い得ることが理解されるべきである。そのような改変および変形は、本明細書において請求される発明の範囲内にあると見なされる。

本発明は、以下の態様を含む。

＜１＞

式（Ｉ）：

Ｘ－Ｙ－Ｚ　式（Ｉ）

の構造を有する化合物であって、

式中：

Ｘは骨同化剤であり；

Ｙは不在でありもしくはリンカーであり；

Ｚは骨指向性リガンドである、

化合物、またはその薬学的に許容される塩

の治療有効量を患者に投与し、

それによって前記患者の脊椎融合を治療するステップを含む、それを必要とする患者の

脊椎融合を治療する方法。
＜２＞
Ｙは放出可能なリンカーまたは放出不能なリンカーである、＜１＞に記載の方法。
＜３＞
Ｘは、アバロパラチド、プレプチン、インテグリン５ベータ１（ＩＴＧＡ）、ダサチニブ、副甲状腺ホルモン（ＰＴＨ）、副甲状腺ホルモン関連タンパク質（ＰＴＨｒＰ）、または骨同化活性を有する前述のもののいずれかの誘導体もしくはフラグメントである、＜１＞に記載の方法。
＜４＞
Ｘはアバロパラチドである、＜１＞から＜３＞のいずれかに記載の方法。
＜５＞
Ｚは酸性オリゴペプチド（ＡＯＰ）または別のヒドロキシアパタイト結合分子である、＜１＞に記載の方法。
＜６＞
Ｚは、少なくとも４個のアミノ酸残基を含むＡＯＰである、＜１＞に記載の方法。
＜７＞
Ｚは、４～２０個のアミノ酸残基を含むＡＯＰである、＜１＞から＜３＞、＜５＞、および＜６＞のいずれかに記載の方法。
＜８＞
前記骨同化剤は、副甲状腺ホルモン（ＰＴＨ）、ＰＴＨ関連タンパク質（ＰＴＨｒＰ）、または骨同化活性を有する前述のもののいずれかの誘導体もしくはフラグメントである、＜１＞から＜３＞、＜５＞、および＜６＞のいずれかに記載の方法。
＜９＞
前記骨同化剤は、アバロパラチドまたは骨同化活性を有するその誘導体もしくはフラグメントである、＜１＞から＜３＞、＜５＞、および＜６＞のいずれかに記載の方法。
＜１０＞
Ｚはアミノ酸残基の線状鎖である、＜１＞から＜３＞、＜５＞、および＜６＞のいずれかに記載の方法。
＜１１＞
Ｚは、少なくとも４個のグルタミン酸アミノ酸残基または４個のアスパラギン酸アミノ酸残基を含むＡＯＰである、＜１＞に記載の方法。
＜１２＞
Ｚは、ＤまたはＬキラリティーのいずれかを有する少なくとも４個のアミノ酸残基を含む、＜１＞から＜３＞、＜５＞、＜６＞、および＜１１＞のいずれかに記載の方法。
＜１３＞
Ｚは、Ｄキラリティーを有する少なくとも４個のアミノ酸残基を含む、＜１＞から＜３＞、＜５＞、＜６＞、および＜１１＞のいずれかに記載の方法。
＜１４＞
Ｚは、少なくとも４個のグルタミン酸アミノ酸残基、少なくとも４個のアスパラギン酸アミノ酸残基、または少なくとも４個のグルタミン酸アミノ酸残基および少なくとも４個のアスパラギン酸アミノ酸残基を含む、＜１＞から＜３＞、＜５＞、＜６＞、および＜１１＞のいずれかに記載の方法。
＜１５＞
Ｚは、４～２０個のＤ－グルタミン酸アミノ酸残基および／または４～２０個のＤ－アスパラギン酸アミノ酸残基を含む、＜１＞から＜３＞、＜５＞、＜６＞、および＜１１＞のいずれかに記載の方法。
＜１６＞
Ｚは、グルタミン酸アミノ酸残基およびアスパラギン酸アミノ酸残基の混合物を含む、＜１＞から＜３＞、＜５＞、＜６＞、および＜１１＞のいずれかに記載の方法。
＜１７＞

Ｚは、少なくとも１０個の反復Ｄ－グルタミン酸アミノ酸残基（ＤＥ１０）を含む、＜１＞に記載の方法。
＜１８＞
Ｚは、少なくとも１５個の反復Ｄ－グルタミン酸アミノ酸残基（ＤＥ１５）または少なくとも２０個の反復Ｄ－グルタミン酸アミノ酸残基（ＤＥ２０）を含む、＜１＞から＜３＞、＜５＞、＜６＞、＜１１＞、および＜１７＞のいずれかに記載の方法。
＜１９＞
ＺはＤＥ１０またはＤＥ２０である、＜１＞から＜３＞、＜５＞、＜６＞、＜１１＞、および＜１７＞のいずれかに記載の方法。
＜２０＞
Ｘは、アバロパラチド、ＩＴＧＡ、ダサチニブ、ＰＴＨ、ＰＴＨｒＰ、または骨同化活性を有する前述のもののいずれか１種の誘導体もしくはフラグメントであり；ＺはＤＥ２０である、＜１＞から＜３＞、＜５＞、＜６＞、＜１１＞、および＜１７＞のいずれかに記載の方法。
＜２１＞
Ｚは４～７５個の酸性アミノ酸残基を含む、＜１＞から＜３＞、＜５＞、＜６＞、および＜１１＞のいずれかに記載の方法。
＜２２＞
Ｚは４～７５個のＤ－グルタミン酸アミノ酸残基を含む、＜１＞から＜３＞、＜５＞、＜６＞、および＜１１＞のいずれかに記載の方法。
＜２３＞
Ｚは８～３０個の酸性アミノ酸残基を含む、＜１＞から＜３＞、＜５＞、＜６＞、および＜１１＞のいずれかに記載の方法。
＜２４＞
Ｚは８～３０個のＤ－グルタミン酸アミノ酸残基を含む、＜１＞から＜３＞、＜５＞、＜６＞、および＜１１＞のいずれかに記載の方法。
＜２５＞
Ｙは、少なくとも１つの炭素－炭素結合、少なくとも１つのアミド結合、または少なくとも１つの炭素－炭素結合および少なくとも１つのアミド結合を含有する放出不能なリンカーである、＜１＞から＜３＞、＜５＞、＜６＞、＜１１＞、および＜１７＞のいずれかに記載の方法。
＜２６＞
Ｙは放出可能なリンカーである、＜１＞から＜３＞、＜５＞、＜６＞、＜１１＞、および＜１７＞のいずれかに記載の方法。
＜２７＞
Ｙは、少なくとも１つのジスルフィド結合、少なくとも１つのエステル、少なくとも１つのプロテアーゼ特異的アミド結合、または前述のものの組み合わせを含有する放出可能なリンカーである、＜１＞から＜３＞、＜５＞、＜６＞、＜１１＞、および＜１７＞のいずれかに記載の方法。
＜２８＞
Ｘは、アバロパラチド、ＩＴＧＡ、ダサチニブ、ＰＴＨ、ＰＴＨｒＰ、または骨同化活性を有する前述のもののいずれかの誘導体もしくはフラグメントであり；
Ｙは放出不能なオリゴペプチドリンカーであり；
ＺはＤＥ２０である、
＜１＞に記載の方法。
＜２９＞
Ｘは、アバロパラチドまたはその誘導体もしくはフラグメントであり、Ｙは、少なくとも１つのプロテアーゼ特異的アミド結合を含む放出可能なオリゴペプチドリンカーであり、ＺはＤＥ２０である、＜１＞に記載の方法。
＜３０＞

前記化合物は、配列番号１と少なくとも７５％以上の配列同一性、少なくとも８５％以上の配列同一性、少なくとも９０％以上の配列同一性、または少なくとも９５％以上の配列同一性を有する、＜１＞に記載の方法。

＜３１＞

前記化合物は、配列番号２と少なくとも７５％以上の配列同一性、少なくとも８５％以上の配列同一性、少なくとも９０％以上の配列同一性、または少なくとも９５％以上の配列同一性を有する、＜１＞に記載の方法。

＜３２＞

（ａ）式（Ｉ）：

Ｘ－Ｙ－Ｚ　式（Ｉ）

の構造を有する化合物であって、

式中：

Ｘは、患者における脊椎融合を治療するための治療剤、もしくは診断剤であり、

Ｙは不在でありもしくはリンカーであり、

Ｚは骨指向性リガンドである、

化合物、またはその薬学的に許容される塩；および

（ｂ）コラーゲンスポンジ、石灰化コラーゲン、または骨移植片

を含む、それを必要とする患者における脊椎融合を治療し、かつ／または前記患者における脊椎融合に治療剤もしくは診断剤を標的化するためのキット。

＜３３＞

Ｘは骨同化剤を含み、前記患者への式（Ｉ）の構造を有する前記化合物またはその薬学的に許容される塩の治療有効量の投与は、前記脊椎融合を治療する、＜３２＞に記載のキット。

＜３４＞

Ｘは、アバロパラチド、インテグリン５ベータ１（ＩＴＧＡ）、ダサチニブ、副甲状腺ホルモン（ＰＴＨ）、副甲状腺ホルモン関連タンパク質（ＰＴＨｒＰ）、および骨同化活性を有する前述のもののいずれかの誘導体またはフラグメントからなる群から選択される治療剤である、＜３３＞に記載のキット。

＜３５＞

Ｘは診断剤を含み、前記患者への式（Ｉ）の構造を有する化合物またはその薬学的に許容される塩の治療有効量の投与は、存在する場合には脊椎融合を特定する、＜３２＞に記載のキット。

＜３６＞

Ｙは放出可能なリンカーまたは放出不能なリンカーである、＜３２＞から＜３５＞のいずれかに記載のキット。

＜３７＞

Ｙは、少なくとも１つの炭素炭素結合、少なくとも１つのアミド結合、または少なくとも１つの炭素炭素結合および少なくとも１つのアミド結合を含有する放出不能なリンカーである、＜３２＞から＜３５＞のいずれかに記載のキット。

＜３８＞

Ｚは酸性オリゴペプチド（ＡＯＰ）である、＜３２＞から＜３５＞のいずれかに記載のキット。

＜３９＞

Ｚは、少なくとも４個のアミノ酸残基を含むＡＯＰである、＜３２＞から＜３５＞のいずれかに記載のキット。

＜４０＞

前記ＡＯＰは４～２０個のアミノ酸残基を含む、＜３２＞から＜３５＞のいずれかに記載のキット。

＜４１＞

Ｘは、副甲状腺ホルモン（ＰＴＨ）、ＰＴＨ受容体タンパク質（ＰＴＨｒＰ）、または

骨同化活性を有する前述のもののいずれかの誘導体もしくはフラグメントである骨同化剤である、＜３２＞から＜３５＞のいずれかに記載のキット。
＜４２＞
Ｘは、アバロパラチドまたは骨同化活性を有するその誘導体もしくはフラグメントである治療剤である、＜３２＞に記載のキット。
＜４３＞
式（Ｉ）：
Ｘ－Ｙ－Ｚ　式（Ｉ）
の構造を有する化合物であって、
式中：
Ｘは治療剤もしくは診断剤であり、
Ｙは不在でありもしくはリンカーであり、
Ｚは骨指向性リガンドである、
化合物、またはその薬学的に許容される塩
を含む、医薬組成物。
＜４４＞
少なくとも１種の薬学的に許容される担体または賦形剤をさらに含む、＜４３＞に記載の医薬組成物。
＜４５＞
患者への皮下投与のために製剤化された、＜４３＞または＜４４＞に記載の医薬組成物。
＜４６＞
Ｘは、骨同化剤である治療剤である、＜４３＞に記載の医薬組成物。
＜４７＞
Ｘは、造影剤である診断剤である、＜４３＞に記載の医薬組成物。
＜４８＞
Ｙは放出可能なリンカーまたは放出不能なリンカーである、＜４３＞に記載の医薬組成物。
＜４９＞
Ｘは、アバロパラチド、プレプチン、インテグリン５ベータ１（ＩＴＧＡ）、ダサチニブ、副甲状腺ホルモン（ＰＴＨ）、副甲状腺ホルモン関連タンパク質（ＰＴＨｒＰ）、または骨同化活性を有する前述のもののいずれかの誘導体もしくはフラグメントである、＜４３＞、＜４４＞、および＜４６＞のいずれかに記載の医薬組成物。
＜５０＞
Ｚは酸性オリゴペプチド（ＡＯＰ）または別のヒドロキシアパタイト結合分子である、＜４３＞、＜４４＞、および＜４６＞のいずれかに記載の医薬組成物。
＜５１＞
Ｚは、少なくとも４個のアミノ酸残基を含むＡＯＰである、＜４３＞、＜４４＞、および＜４６＞のいずれかに記載の医薬組成物。
＜５２＞
Ｚは、４～２０個のアミノ酸残基を含むＡＯＰである、＜４３＞、＜４４＞、および＜４６＞のいずれかに記載の医薬組成物。
＜５３＞
前記骨同化剤は、アバロパラチドまたは骨同化活性を有するその誘導体もしくはフラグメントである、＜４３＞、＜４４＞、および＜４６＞のいずれかに記載の医薬組成物。
＜５４＞
Ｚはアミノ酸残基の線状鎖である、＜４３＞、＜４４＞、および＜４６＞のいずれかに記載の医薬組成物。
＜５５＞
Ｚは、４～２０個のＤ－グルタミン酸アミノ酸残基および／または４～２０個のＤ－アスパラギン酸アミノ酸残基を含む、＜４３＞、＜４４＞、および＜４６＞のいずれかに記

載の医薬組成物。
＜５６＞
Ｚは、少なくとも１０個の反復Ｄ－グルタミン酸アミノ酸残基（ＤＥ１０）を含む、＜４３＞に記載の医薬組成物。
＜５７＞
Ｚは、少なくとも１５個の反復Ｄ－グルタミン酸アミノ酸残基（ＤＥ１５）または少なくとも２０個の反復Ｄ－グルタミン酸アミノ酸残基（ＤＥ２０）を含む、＜４３＞、＜４４＞、および＜４６＞のいずれかに記載の医薬組成物。
＜５８＞
Ｘは、アバロパラチド、ＩＴＧＡ、ダサチニブ、ＰＴＨ、ＰＴＨｒＰ、または骨同化活性を有する前述のもののいずれか１種の誘導体もしくはフラグメントであり；
Ｙは放出不能なリンカーであり；
ＺはＤＥ２０である、
＜４３＞、＜４４＞、＜４６＞、および＜５６＞のいずれかに記載の医薬組成物。
＜５９＞
Ｙは、少なくとも１つの炭素－炭素結合、少なくとも１つのアミド結合、または少なくとも１つの炭素－炭素結合および少なくとも１つのアミド結合を含有する放出不能なリンカーである、＜４３＞、＜４４＞、＜４６＞、および＜５６＞のいずれかに記載の医薬組成物。
＜６０＞
Ｙは放出可能なリンカーである、＜４３＞、＜４４＞、＜４６＞、および＜５６＞のいずれかに記載の医薬組成物。
＜６１＞
Ｙは、少なくとも１つのジスルフィド結合、少なくとも１つのエステル、少なくとも１つのプロテアーゼ特異的アミド結合、または前述のものの組み合わせを含有する放出可能なリンカーである、＜４３＞、＜４４＞、＜４６＞、および＜５６＞のいずれかに記載の医薬組成物。
＜６２＞
前記化合物は、配列番号１と少なくとも７５％以上の配列同一性、少なくとも８５％以上の配列同一性、少なくとも９０％以上の配列同一性、または少なくとも９５％以上の配列同一性を有する、＜４３＞に記載の医薬組成物。
＜６３＞
前記化合物は、配列番号２と少なくとも７５％以上の配列同一性、少なくとも８５％以上の配列同一性、少なくとも９０％以上の配列同一性、または少なくとも９５％以上の配列同一性を有する、＜４３＞に記載の医薬組成物。
＜６４＞
式（Ｉ）：
Ｘ－Ｙ－Ｚ
式（Ｉ）
の構造を有する化合物であって、
式中：
Ｘは、患者における脊椎融合を治療するための治療剤、もしくは診断剤であり；
Ｙは不在でありもしくはリンカーであり；
Ｚは骨指向性リガンドである、
化合物、またはその薬学的に許容される塩
の治療有効量を患者に投与するステップを含む、患者における脊椎融合部位に治療剤または診断剤を局在化するための方法。
＜６５＞
Ｙは放出可能なリンカーまたは放出不能なリンカーである、＜６４＞に記載の方法。
＜６６＞

Ｙは放出不能なリンカーである、＜６４＞に記載の方法。
＜６７＞
Ｘは、蛍光色素である診断剤である、＜６４＞または＜６５＞に記載の方法。
＜６８＞
Ｘは、骨同化剤である、脊椎融合を治療するための治療剤である、＜６４に＞記載の方法。
＜６９＞
Ｚは酸性オリゴペプチド（ＡＯＰ）または別のヒドロキシアパタイト結合分子である、＜６４＞に記載の方法。
＜７０＞
Ｚは、少なくとも４個のアミノ酸残基を含むＡＯＰである、＜６４＞に記載の方法。
＜７１＞
Ｘは、アバロパラチド、インテグリン５ベータ１（ＩＴＧＡ）、ダサチニブ、副甲状腺ホルモン（ＰＴＨ）、副甲状腺ホルモン関連タンパク質（ＰＴＨｒＰ）、または骨同化活性を有する前述のもののいずれかの誘導体もしくはフラグメントである治療剤である、＜６４＞から＜６６＞および＜６８＞から＜７０＞のいずれかに記載の方法。
＜７２＞
Ｘは、ＰＴＨ、ＰＴＨｒＰ、または骨同化活性を有する前述のもののいずれかの誘導体もしくはフラグメントである治療剤である、＜６４＞から＜６６＞および＜６８＞から＜７０＞のいずれかに記載の方法。
＜７３＞
Ｘは、アバロパラチドまたは骨同化活性を有するその誘導体もしくはフラグメントである治療剤である、＜６４＞から＜６６＞および＜６８＞から＜７０＞のいずれかに記載の方法。
＜７４＞
Ｚはアミノ酸残基の線状鎖である、＜６４＞から＜６６＞および＜６８＞から＜７０＞のいずれかに記載の方法。
＜７５＞
Ｚは、４～２０個のＤ－グルタミン酸アミノ酸残基、４～２０個のＤ－アスパラギン酸アミノ酸残基、または４～２０個のＤ－グルタミン酸アミノ酸残基および４～２０個のＤ－アスパラギン酸アミノ酸残基を含む、＜６４＞から＜６６＞および＜６８＞から＜７０＞のいずれかに記載の方法。
＜７６＞
Ｚは、少なくとも１０個の反復Ｄ－グルタミン酸アミノ酸残基（ＤＥ１０）を含む、＜６４＞に記載の方法。
＜７７＞
Ｚは、少なくとも１５個の反復Ｄ－グルタミン酸アミノ酸残基（ＤＥ１５）または少なくとも２０個の反復Ｄ－グルタミン酸アミノ酸残基（ＤＥ２０）を含む、＜６４＞から＜６６＞、＜６８＞から＜７０＞、および＜７６＞のいずれかに記載の方法。
＜７８＞
Ｘは、アバロパラチドまたは骨同化活性を有するその誘導体もしくはフラグメントであり、ＺはＤＥ２０である、＜６４＞から＜６６＞、＜６８＞から＜７０＞、および＜７６＞のいずれかに記載の方法。
＜７９＞
前記化合物は、配列番号１と少なくとも７５％以上の配列同一性、少なくとも８５％以上の配列同一性、少なくとも９０％以上の配列同一性、または少なくとも９５％以上の配列同一性を有する、＜６４＞に記載の方法。
＜８０＞
前記化合物は、配列番号２と少なくとも７５％以上の配列同一性、少なくとも８５％以上の配列同一性、少なくとも９０％以上の配列同一性、または少なくとも９５％以上の配

列同一性を有する、＜６４＞に記載の方法。