

【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8月19日(2021.8.19)

【公表番号】特表2020-526493(P2020-526493A)

【公表日】令和2年8月31日(2020.8.31)

【年通号数】公開・登録公報2020-035

【出願番号】特願2019-572023(P2019-572023)

【国際特許分類】

C 0 7 K	14/00	(2006.01)
A 6 1 K	47/65	(2017.01)
A 6 1 K	38/16	(2006.01)
A 6 1 P	3/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)

【F I】

C 0 7 K	14/00	Z N A
A 6 1 K	47/65	
A 6 1 K	38/16	
A 6 1 P	3/00	
A 6 1 P	43/00	1 1 1

【手続補正書】

【提出日】令和3年7月8日(2021.7.8)

【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】

少なくとも1つのペプチド(複数可)を含むバイオコンジュゲートであって、前記ペプチド(複数可)が、化学的に硫酸化されたグリカンに共有結合により結合しているコラーゲン結合単位を含む、バイオコンジュゲート。

【請求項2】

前記化学的に硫酸化されたグリカンが、約0.5～約4の硫酸化度に化学的に硫酸化されている、請求項1に記載のバイオコンジュゲート。

【請求項3】

前記化学的に硫酸化されたグリカンが、二糖1個当たり約0.5～約2.5個のサルフェート部分を含む、請求項1に記載のバイオコンジュゲート。

【請求項4】

前記化学的に硫酸化されたグリカンが、二糖1個当たり約2～約3個のサルフェート部分を含む、請求項1に記載のバイオコンジュゲート。

【請求項5】

前記化学的に硫酸化されたグリカンが、単糖1個当たり約0.25～約0.75個のサルフェート部分を含む、請求項1に記載のバイオコンジュゲート。

【請求項6】

前記化学的に硫酸化されたグリカンが、約5～約1000kDaの分子量を有する、請求項1に記載のバイオコンジュゲート。

【請求項7】

前記化学的に硫酸化されたグリカンが、約25kDaを超える分子量を有する、請求項

1に記載のバイオコンジュゲート。

【請求項8】

前記化学的に硫酸化されたグリカンが、150kDaを超える分子量を有する、請求項1に記載のバイオコンジュゲート。

【請求項9】

前記化学的に硫酸化されたグリカンが、約150～約750kDaの分子量を有する、請求項1に記載のバイオコンジュゲート。

【請求項10】

前記化学的に硫酸化されたグリカンが、約150～約350kDaの分子量を有する、請求項1に記載のバイオコンジュゲート。

【請求項11】

前記化学的に硫酸化されたグリカンが、約200～約400kDaの分子量を有する、請求項1に記載のバイオコンジュゲート。

【請求項12】

前記化学的に硫酸化されたグリカンが、化学的に硫酸化されたアルギネート、化学的に硫酸化されたコンドロイチン、化学的に硫酸化されたコンドロイチン硫酸、化学的に硫酸化されたデルマタン、化学的に硫酸化されたヘパラン、化学的に硫酸化されたヘパロサン、化学的に硫酸化されたヘパラン硫酸、化学的に硫酸化されたヘパリン、化学的に硫酸化されたデキストラン、化学的に硫酸化されたデキストラン硫酸、化学的に硫酸化されたヒアルロン酸、またはその誘導体である、請求項1に記載のバイオコンジュゲート。

【請求項13】

前記化学的に硫酸化されたグリカンが、カルボキシメチル誘導体である、請求項1に記載のバイオコンジュゲート。

【請求項14】

前記化学的に硫酸化されたグリカンが、化学的に硫酸化されたカルボキシメチルアルギネート、化学的に硫酸化されたカルボキシメチルコンドロイチン、化学的に硫酸化されたカルボキシメチルコンドロイチン硫酸、化学的に硫酸化されたカルボキシメチルデルマタン、化学的に硫酸化されたカルボキシメチルヘパラン、化学的に硫酸化されたカルボキシメチルヘパロサン、化学的に硫酸化されたカルボキシメチルヘパラン硫酸、化学的に硫酸化されたカルボキシメチルヘパリン、化学的に硫酸化されたカルボキシメチルデキストラン、化学的に硫酸化されたカルボキシメチルデキストラン硫酸、化学的に硫酸化されたカルボキシメチルヒアルロン酸、またはその誘導体である、請求項1に記載のバイオコンジュゲート。

【請求項15】

前記化学的に硫酸化されたグリカンが、化学的に硫酸化されたヘパロサン、化学的に硫酸化されたカルボキシメチルヘパロサン、化学的に硫酸化されたデキストラン、化学的に硫酸化されたカルボキシメチルデキストラン、化学的に硫酸化されたヒアルロン酸、化学的に硫酸化されたカルボキシメチルヒアルロン酸、またはその誘導体である、請求項1に記載のバイオコンジュゲート。

【請求項16】

前記化学的に硫酸化されたグリカンが、約1～約75パーセント(%)のペプチドによる機能化を含み、ペプチドによる前記機能化パーセント(%)が、ペプチドで機能化されている前記化学的に硫酸化されたグリカン上の二糖単位のパーセントによって決定される、請求項1～15のいずれかに記載のバイオコンジュゲート。

【請求項17】

前記化学的に硫酸化されたグリカンが、約5～約30パーセント(%)のペプチドによる機能化、または約10～約40パーセント(%)のペプチドによる機能化を含む、請求項1～16のいずれかに記載のバイオコンジュゲート。

【請求項18】

前記化学的に硫酸化されたグリカンが、約15パーセント(%)のペプチドによる機能

化、または約 20 パーセント(%)のペプチドによる機能化、または約 25 パーセント(%)のペプチドによる機能化、または約 30 パーセント(%)のペプチドによる機能化を含む、請求項 1～17のいずれかに記載のバイオコンジュゲート。

【請求項 19】

前記ペプチド(複数可)の前記コラーゲン結合単位が、約 1 mM 未満の解離定数(K_d)でコラーゲンに結合する、請求項 1～18のいずれかに記載のバイオコンジュゲート。

【請求項 20】

前記ペプチド(複数可)が、最大約 120 個のアミノ酸、または最大約 100 個のアミノ酸、または最大約 50 個のアミノ酸、または最大約 40 個のアミノ酸を含む、請求項 1～19のいずれかに記載のバイオコンジュゲート。

【請求項 21】

前記ペプチド(複数可)が、最大約 25 個のアミノ酸を含む、請求項 1～20のいずれかに記載のバイオコンジュゲート。

【請求項 22】

1～約 25 個のペプチド(複数可)、または約 5～約 150 個のペプチド、または約 75～約 125 個のペプチド、または約 100 個のペプチドを含む、請求項 1～21のいずれかに記載のバイオコンジュゲート。

【請求項 23】

前記化学的に硫酸化されたグリカンが、酸化的に切断されたサッカリド単位を含有していない、請求項 1～22のいずれかに記載のバイオコンジュゲート。

【請求項 24】

前記ヒドロジド基が、必要に応じてスペーサーを介して前記ペプチド(複数可)の C 末端に結合している、請求項 1～23のいずれかに記載のバイオコンジュゲート。

【請求項 25】

前記ヒドロジド基が、必要に応じてスペーサーを介して前記ペプチド(複数可)の N 末端に結合している、請求項 1～24のいずれかに記載のバイオコンジュゲート。

【請求項 26】

前記ヒドロジド基が、グリシン、アラニン、アルギニン、リシンおよびセリンからなる群から選択される 1 つまたは複数のアミノ酸を含むスペーサーを介して前記 C 末端に結合している、請求項 1～25のいずれかに記載のバイオコンジュゲート。

【請求項 27】

前記スペーサーが、配列グリシン-グリシン、セリン-グリシン、リシン-アルギニン、アルギニン-アルギニン、およびグリシン-セリン-グリシンを含む、請求項 25に記載のバイオコンジュゲート。

【請求項 28】

グリカン 1 個当たりのペプチド(複数可)の平均数が、約 50 を超える、請求項 1～27のいずれかに記載のバイオコンジュゲートを含む組成物。

【請求項 29】

グリカン 1 個当たりのペプチド(複数可)の平均数が、約 50～約 150 である、請求項 1～27のいずれか一項に記載のバイオコンジュゲートを含む組成物。

【請求項 30】

グリカン 1 個当たりのペプチド(複数可)の平均数が、約 100 である、請求項 1～27のいずれか一項に記載のバイオコンジュゲートを含む組成物。

【請求項 31】

請求項 1～27のいずれか一項に記載のバイオコンジュゲートまたは請求項 28～30のいずれか一項に記載の組成物、およびコラーゲン結合単位を含む追加のペプチドを含む組成物であって、前記追加のペプチドが、前記バイオコンジュゲートに非共有結合により結合しており、さらに、前記組成物が、前記グリカンにおける二糖単位の数に基づくと 1%～約 200% のペプチドを含む、組成物。

【請求項 32】

前記追加のペプチドが、前記バイオコンジュゲートにイオン結合している、請求項 3 1 に記載の組成物。

【請求項 3 3】

バイオコンジュゲートを作製するための方法であって、化学的に硫酸化されたグリカンを、必要に応じて活性化剤の存在下、カップリング反応条件下で、コラーゲン結合単位を含む少なくとも 1 つのペプチド（複数可）と接触させて前記バイオコンジュゲートを提供することを含む方法。

【請求項 3 4】

最初にグリカンを、前記化学的に硫酸化されたグリカンを提供するのに十分な反応条件下で硫酸化剤と接触させることによって、前記化学的に硫酸化されたグリカンを提供することを含む、請求項 3 3 に記載の方法。

【請求項 3 5】

前記ペプチドが、ヒドラジド基を含む、請求項 3 3 に記載の方法。

【請求項 3 6】

前記ペプチド（複数可）が、前記ペプチド上の末端ヒドラジド基と、前記化学的に硫酸化されたグリカン上のカルボニル基との間のヒドラジド - カルボニル連結を介して、前記化学的に硫酸化されたグリカンに結合している、請求項 3 3 に記載の方法。

【請求項 3 7】

前記活性化剤が、カルボジイミド試薬である、請求項 3 3 に記載の方法。

【請求項 3 8】

前記活性化剤が、N, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド、N, N' - ジイソプロピルカルボジイミド、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミドおよびO - (N - スクシンイミジル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレートからなる群から選択される、請求項 3 3 に記載の方法。

【請求項 3 9】

前記カップリング反応条件が、有効量の反応性求核試薬、例えばN - ヒドロキシスクシンイミド（NHS）、ヒドロキシベンゾトリアゾール（HOBT）、1 - ヒドロキシ - 1, 2, 3 - ベンゾトリアゾール、HOBT / CuCl₂、7 - アザ - 1 - ヒドロキシ - 1, 2, 3 - ベンゾトリアゾール（HOAt）、3, 4 - ジヒドロ - 3 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 1, 2, 3 - ベンゾトリアゾール（HOOBt）、および / または 3 - スルホ - 1 - ヒドロキシスクシンイミド（S - NHS）、またはその誘導体を含む、請求項 3 3 に記載の方法。

【請求項 4 0】

線維症を処置することを必要とする患者の線維症を処置するための、請求項 1 ~ 2 7 のいずれか一項に記載のバイオコンジュゲートを含む組成物または請求項 2 8 ~ 3 0 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 4 1】

前記線維症が、線維性疾患の結果である、請求項 4 0 に記載の組成物。

【請求項 4 2】

前記線維性疾患が、肺線維症、囊胞性線維症、特発性肺線維症、腎線維症、肝線維症、肝硬変、心臓線維症、心房線維症、心内膜心筋線維症、心筋梗塞、神経膠癰痕、関節線維症、クローン病、デュピュイトラン拘縮、ケロイド、縦隔線維症、骨髄線維症、ペロニー病、腎性全身性線維症、進行性塊状線維症、後腹膜線維症、強皮症、全身性硬化症および癰着性関節包炎からなる群から選択される、請求項 4 1 に記載の組成物。

【請求項 4 3】

前記線維性疾患が、特発性肺線維症、腎線維症、または心臓線維症である、請求項 4 2 に記載の組成物。

【請求項 4 4】

前記線維性疾患が、肝線維症である、請求項 4 1 に記載の組成物。

【請求項 4 5】

前記肝線維症が、慢性アルコール曝露、B型肝炎ウイルス（HBV）感染、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、C型肝炎ウイルス（HCV）感染、ウィルソン病、アルファ-1-アンチトリプシン欠乏、ヘモクロマトーシス、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、または自己免疫性肝炎の結果である、請求項44に記載の組成物。

【請求項46】

前記線維性疾患が、ファブリ病、ゴーシェ病、ニーマン・ピック病、またはハンター症候群（ムコ多糖症）である、請求項41に記載の組成物。

【請求項47】

縦内障および多発性硬化症を含む神経変性疾患を処置することを必要とする患者の縦内障および多発性硬化症を含む神経変性疾患を処置するための、請求項1～27のいずれか一項に記載のバイオコンジュゲートを含む組成物または請求項28～30のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項48】

肝臓がんを含む悪性腫瘍を処置することを必要とする患者の肝臓がんを含む悪性腫瘍を処置するための、請求項1～27のいずれか一項に記載のバイオコンジュゲートを含む組成物または請求項28～30のいずれか一項に記載の組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0297

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0297】

図19は、肝星細胞（HSC）増殖に対する、化合物1、主鎖（化学的誘導体化なし、すなわち硫酸化なし）、および主鎖（0のペプチド修飾、「sHA-OPM」）の効果を実証する用量範囲研究を示す。化学修飾なしの主鎖は、化合物1と同様にHSC増殖を阻害する。HA主鎖を硫酸化すると、HSC増殖を阻害するその能力が低下する。ペプチドを硫酸化主鎖に付加すると（例えば、化合物1）、生物活性の喪失が回復する。したがって、HA主鎖のペプチド負荷および硫酸化度の両方は、HSC増殖の阻害に相乗的な役割を果たす。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目1)

少なくとも1つのペプチド（複数可）を含むバイオコンジュゲートであって、前記ペプチド（複数可）が、化学的に硫酸化されたグリカンに共有結合により結合しているコラーゲン結合単位を含む、バイオコンジュゲート。

(項目2)

前記化学的に硫酸化されたグリカンが、約0.5～約4の硫酸化度に化学的に硫酸化されている、項目1に記載のバイオコンジュゲート。

(項目3)

前記化学的に硫酸化されたグリカンが、二糖1個当たり約0.5～約2.5個のサルフェート部分を含む、項目1に記載のバイオコンジュゲート。

(項目4)

前記化学的に硫酸化されたグリカンが、二糖1個当たり約2～約3個のサルフェート部分を含む、項目1に記載のバイオコンジュゲート。

(項目5)

前記化学的に硫酸化されたグリカンが、単糖1個当たり約0.25～約0.75個のサルフェート部分を含む、項目1に記載のバイオコンジュゲート。

(項目6)

前記化学的に硫酸化されたグリカンが、約5～約1000kDaの分子量を有する、項

目 1 に記載のバイオコンジュゲート。(項目 7)

前記化学的に硫酸化されたグリカンが、約 25 kDa を超える分子量を有する、項目 1 に記載のバイオコンジュゲート。

(項目 8)

前記化学的に硫酸化されたグリカンが、150 kDa を超える分子量を有する、項目 1 に記載のバイオコンジュゲート。

(項目 9)

前記化学的に硫酸化されたグリカンが、約 150 ~ 約 750 kDa の分子量を有する、項目 1 に記載のバイオコンジュゲート。

(項目 10)

前記化学的に硫酸化されたグリカンが、約 150 ~ 約 350 kDa の分子量を有する、項目 1 に記載のバイオコンジュゲート。

(項目 11)

前記化学的に硫酸化されたグリカンが、約 200 ~ 約 400 kDa の分子量を有する、項目 1 に記載のバイオコンジュゲート。

(項目 12)

前記化学的に硫酸化されたグリカンが、化学的に硫酸化されたアルギネート、化学的に硫酸化されたコンドロイチン、化学的に硫酸化されたコンドロイチン硫酸、化学的に硫酸化されたデルマタン、化学的に硫酸化されたヘパラン、化学的に硫酸化されたヘパロサン、化学的に硫酸化されたヘパラン硫酸、化学的に硫酸化されたヘパリン、化学的に硫酸化されたデキストラン、化学的に硫酸化されたデキストラン硫酸、化学的に硫酸化されたヒアルロン酸、またはその誘導体である、項目 1 に記載のバイオコンジュゲート。

(項目 13)

前記化学的に硫酸化されたグリカンが、カルボキシメチル誘導体である、項目 1 に記載のバイオコンジュゲート。

(項目 14)

前記化学的に硫酸化されたグリカンが、化学的に硫酸化されたカルボキシメチルアルギネート、化学的に硫酸化されたカルボキシメチルコンドロイチン、化学的に硫酸化されたカルボキシメチルコンドロイチン硫酸、化学的に硫酸化されたカルボキシメチルデルマタン、化学的に硫酸化されたカルボキシメチルヘパラン、化学的に硫酸化されたカルボキシメチルヘパロサン、化学的に硫酸化されたカルボキシメチルヘパラン硫酸、化学的に硫酸化されたカルボキシメチルヘパリン、化学的に硫酸化されたカルボキシメチルデキストラン、化学的に硫酸化されたカルボキシメチルデキストラン硫酸、化学的に硫酸化されたカルボキシメチルヒアルロン酸、またはその誘導体である、項目 1 に記載のバイオコンジュゲート。

(項目 15)

前記化学的に硫酸化されたグリカンが、化学的に硫酸化されたヘパロサン、化学的に硫酸化されたカルボキシメチルヘパロサン、化学的に硫酸化されたデキストラン、化学的に硫酸化されたカルボキシメチルデキストラン、化学的に硫酸化されたヒアルロン酸、化学的に硫酸化されたカルボキシメチルヒアルロン酸、またはその誘導体である、項目 1 に記載のバイオコンジュゲート。

(項目 16)

前記化学的に硫酸化されたグリカンが、約 1 ~ 約 75 パーセント(%) のペプチドによる機能化を含み、ペプチドによる前記機能化パーセント(%) が、ペプチドで機能化されている前記化学的に硫酸化されたグリカン上の二糖単位のパーセントによって決定される、先行する項目のいずれかに記載のバイオコンジュゲート。

(項目 17)

前記化学的に硫酸化されたグリカンが、約 5 ~ 約 30 パーセント(%) のペプチドによる機能化、または約 10 ~ 約 40 パーセント(%) のペプチドによる機能化を含む、先行

する項目のいずれかに記載のバイオコンジュゲート。

(項目 18)

前記化学的に硫酸化されたグリカンが、約 15 パーセント(%)のペプチドによる機能化、または約 20 パーセント(%)のペプチドによる機能化、または約 25 パーセント(%)のペプチドによる機能化、または約 30 パーセント(%)のペプチドによる機能化を含む、先行する項目のいずれかに記載のバイオコンジュゲート。

(項目 19)

前記ペプチド(複数可)の前記コラーゲン結合単位が、約 1 mM 未満の解離定数(K_d)でコラーゲンに結合する、先行する項目のいずれかに記載のバイオコンジュゲート。

(項目 20)

前記ペプチド(複数可)が、最大約 120 個のアミノ酸、または最大約 100 個のアミノ酸、または最大約 50 個のアミノ酸、または最大約 40 個のアミノ酸を含む、先行する項目のいずれかに記載のバイオコンジュゲート。

(項目 21)

前記ペプチド(複数可)が、最大約 25 個のアミノ酸を含む、先行する項目のいずれかに記載のバイオコンジュゲート。

(項目 22)

1 ~ 約 25 個のペプチド(複数可)、または約 5 ~ 約 150 個のペプチド、または約 75 ~ 約 125 個のペプチド、または約 100 個のペプチドを含む、先行する項目のいずれかに記載のバイオコンジュゲート。

(項目 23)

前記化学的に硫酸化されたグリカンが、酸化的に切断されたサッカリド単位を含有していない、先行する項目のいずれかに記載のバイオコンジュゲート。

(項目 24)

前記ヒドロジド基が、必要に応じてスペーサーを介して前記ペプチド(複数可)の C 末端に結合している、先行する項目のいずれかに記載のバイオコンジュゲート。

(項目 25)

前記ヒドロジド基が、必要に応じてスペーサーを介して前記ペプチド(複数可)の N 末端に結合している、先行する項目のいずれかに記載のバイオコンジュゲート。

(項目 26)

前記ヒドロジド基が、グリシン、アラニン、アルギニン、リシンおよびセリンからなる群から選択される 1 つまたは複数のアミノ酸を含むスペーサーを介して前記 C 末端に結合している、先行する項目のいずれかに記載のバイオコンジュゲート。

(項目 27)

前記スペーサーが、配列グリシン - グリシン、セリン - グリシン、リシン - アルギニン、アルギニン - アルギニン、およびグリシン - セリン - グリシンを含む、項目 25 に記載のバイオコンジュゲート。

(項目 28)

グリカン 1 個当たりのペプチド(複数可)の平均数が、約 50 を超える、先行する項目のいずれかに記載のバイオコンジュゲートを含む組成物。

(項目 29)

グリカン 1 個当たりのペプチド(複数可)の平均数が、約 50 ~ 約 150 である、項目 1 ~ 27 のいずれか一項に記載のバイオコンジュゲートを含む組成物。

(項目 30)

グリカン 1 個当たりのペプチド(複数可)の平均数が、約 100 である、項目 1 ~ 27 のいずれか一項に記載のバイオコンジュゲートを含む組成物。

(項目 31)

項目 1 ~ 27 のいずれか一項に記載のバイオコンジュゲートまたは項目 28 ~ 30 のいずれか一項に記載の組成物、およびコラーゲン結合単位を含む追加のペプチドを含む組成物であって、前記追加のペプチドが、前記バイオコンジュゲートに非共有結合により結合

しており、さらに、前記組成物が、前記グリカンにおける二糖単位の数に基づくと1%～約200%のペプチドを含む、組成物。

(項目32)

前記追加のペプチドが、前記バイオコンジュゲートにイオン結合している、項目31に記載の組成物。

(項目33)

バイオコンジュゲートを作製するための方法であって、化学的に硫酸化されたグリカンを、必要に応じて活性化剤の存在下、カップリング反応条件下で、コラーゲン結合単位を含む少なくとも1つのペプチド(複数可)と接触させて前記バイオコンジュゲートを提供することを含む方法。

(項目34)

最初にグリカンを、前記化学的に硫酸化されたグリカンを提供するのに十分な反応条件下で硫酸化剤と接触させることによって、前記化学的に硫酸化されたグリカンを提供することを含む、項目33に記載の方法。

(項目35)

前記ペプチドが、ヒドラジド基を含む、項目33に記載の方法。

(項目36)

前記ペプチド(複数可)が、前記ペプチド上の末端ヒドラジド基と、前記化学的に硫酸化されたグリカン上のカルボニル基との間のヒドラジド-カルボニル連結を介して、前記化学的に硫酸化されたグリカンに結合している、項目33に記載の方法。

(項目37)

前記活性化剤が、カルボジイミド試薬である、項目33に記載の方法。

(項目38)

前記活性化剤が、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドおよびO-(N-スクシンイミジル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレートからなる群から選択される、項目33に記載の方法。

(項目39)

前記カップリング反応条件が、有効量の反応性求核試薬、例えばN-ヒドロキシスクシンイミド(NHS)、ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)、1-ヒドロキシ-1,2,3-ベンゾトリアゾール、HOBt/CuCl₂、7-アザ-1-ヒドロキシ-1,2,3-ベンゾトリアゾール(HOAt)、3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1,2,3-ベンゾトリアゾール(HOObt)、および/または3-スルホ-1-ヒドロキシスクシンイミド(S-NHS)、またはその誘導体を含む、項目33に記載の方法。

(項目40)

線維症を処置することを必要とする患者の線維症を処置するための方法であって、前記患者に、有効量の項目1～27のいずれか一項に記載のバイオコンジュゲートまたは項目28～30のいずれか一項に記載の組成物を投与することを含む、方法。

(項目41)

前記線維症が、線維性疾患の結果である、項目40に記載の方法。

(項目42)

前記線維性疾患が、肺線維症、囊胞性線維症、特発性肺線維症、腎線維症、肝線維症、肝硬変、心臓線維症、心房線維症、心内膜心筋線維症、心筋梗塞、神経膠癰症、関節線維症、クローン病、デュピュイトラン拘縮、ケロイド、縦隔線維症、骨髄線維症、ペロニー病、腎性全身性線維症、進行性塊状線維症、後腹膜線維症、強皮症、全身性硬化症および癒着性関節包炎からなる群から選択される、項目41に記載の方法。

(項目43)

前記線維性疾患が、特発性肺線維症、腎線維症、または心臓線維症である、項目42に記載の方法。

(項目44)

前記線維性疾患が、肝線維症である、項目41に記載の方法。

(項目45)

前記肝線維症が、慢性アルコール曝露、B型肝炎ウイルス（HBV）感染、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、C型肝炎ウイルス（HCV）感染、ウィルソン病、アルファ-1-アンチトリプシン欠乏、ヘモクロマトーシス、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、または自己免疫性肝炎の結果である、項目44に記載の方法。

(項目46)

前記線維性疾患が、ファブリ病、ゴーシェ病、ニーマン・ピック病、またはハンター症候群（ムコ多糖症）である、項目41に記載の方法。