

【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2月20日(2014.2.20)

【公表番号】特表2013-518128(P2013-518128A)

【公表日】平成25年5月20日(2013.5.20)

【年通号数】公開・登録公報2013-025

【出願番号】特願2012-551318(P2012-551318)

【国際特許分類】

|         |         |           |
|---------|---------|-----------|
| A 6 1 K | 45/00   | (2006.01) |
| A 6 1 K | 47/48   | (2006.01) |
| A 6 1 K | 47/42   | (2006.01) |
| A 6 1 K | 31/445  | (2006.01) |
| A 6 1 K | 31/55   | (2006.01) |
| A 6 1 P | 1/16    | (2006.01) |
| A 6 1 P | 35/00   | (2006.01) |
| A 6 1 K | 31/704  | (2006.01) |
| A 6 1 K | 31/513  | (2006.01) |
| A 6 1 P | 43/00   | (2006.01) |
| C 0 7 K | 14/47   | (2006.01) |
| C 1 2 N | 9/99    | (2006.01) |
| A 6 1 K | 31/13   | (2006.01) |
| A 6 1 K | 31/675  | (2006.01) |
| A 6 1 K | 31/195  | (2006.01) |
| A 6 1 K | 31/19   | (2006.01) |
| A 6 1 K | 31/396  | (2006.01) |
| A 6 1 K | 31/17   | (2006.01) |
| A 6 1 K | 31/4164 | (2006.01) |

【F I】

|         |         |       |
|---------|---------|-------|
| A 6 1 K | 45/00   |       |
| A 6 1 K | 47/48   | Z N A |
| A 6 1 K | 47/42   |       |
| A 6 1 K | 31/445  |       |
| A 6 1 K | 31/55   |       |
| A 6 1 P | 1/16    |       |
| A 6 1 P | 35/00   |       |
| A 6 1 K | 31/704  |       |
| A 6 1 K | 31/513  |       |
| A 6 1 P | 43/00   | 1 1 1 |
| A 6 1 P | 43/00   | 1 2 1 |
| C 0 7 K | 14/47   |       |
| C 1 2 N | 9/99    |       |
| A 6 1 K | 31/13   |       |
| A 6 1 K | 31/675  |       |
| A 6 1 K | 31/195  |       |
| A 6 1 K | 31/19   |       |
| A 6 1 K | 31/396  |       |
| A 6 1 K | 31/17   |       |
| A 6 1 K | 31/4164 |       |

**【手続補正書】**

【提出日】平成25年12月24日(2013.12.24)

**【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】**

フコシダーゼ阻害剤に結合した受容体関連タンパク質(RAP)ペプチドを含むペプチド複合体であって、前記RAPペプチドは、SEQ ID NO:1のRAPのアミノ酸210~319と少なくとも80%相同意のポリペプチド配列を含む、ペプチド複合体。

**【請求項2】**

フコシダーゼ阻害剤に結合した受容体関連タンパク質(RAP)ペプチドを含むペプチド複合体であって、前記RAPペプチドは、SEQ ID NO:2に示されるRAPのアミノ酸と少なくとも80%相同意のポリペプチド配列を含む、ペプチド複合体。

**【請求項3】**

前記RAPペプチドは、SEQ ID NO:2に示されるアミノ酸配列を含む、請求項2に記載のペプチド複合体。

**【請求項4】**

前記フコシダーゼ阻害剤は、L-デオキシフコノジリマイシン(DFJ)、-1-C-メチルデオキシマンノジリマイシン、-1-C-エチルデオキシマンノジリマイシン、-1-C-フェニルデオキシマンノジリマイシンおよび(3R,4R,5S,6S)-1-ブチル-4,5,6-トリヒドロキシアゼパン-3-カルボン酸(Faz)からなる群から選択される、請求項1から3のいずれか一項に記載のペプチド複合体。

**【請求項5】**

前記フコシダーゼ阻害剤は、ペプチドリンカーを介して複合化される、請求項1から4のいずれか一項に記載のペプチド複合体。

**【請求項6】**

前記ペプチドリンカーは、リジンデンドリマーまたはK4K2Kリジンデンドリマーである、請求項5に記載のペプチド複合体。

**【請求項7】**

RAPペプチド分子当たり少なくとも4つのフコシダーゼ阻害剤が複合化しているか、またはRAPペプチド分子当たり少なくとも8つのフコシダーゼ阻害剤が複合化している、請求項1から6のいずれか一項に記載のペプチド複合体。

**【請求項8】**

それを必要とする対象における肝腫瘍を処置する際に使用するための、請求項1から7のいずれか一項に記載のペプチド複合体。

**【請求項9】**

肝腫瘍は、肝細胞癌、肝炎ウイルス感染、肝硬変、中毒性肝障害、および遺伝性ヘモクロマトーシスの結果である、請求項8に記載のペプチド複合体。

**【請求項10】**

前記処置は、前記対象における肝腫瘍サイズの減少または前記対象の血液中の-フェトプロテインレベルの処置前のレベルと比較した低減をもたらす、請求項8から9に記載のペプチド複合体。

**【請求項11】**

前記ペプチド複合体は、静脈内投与される、請求項8から10のいずれか一項に記載のペプチド複合体。

**【請求項12】**

前記ペプチド複合体は、第2の薬剤と組み合わせて投与される、請求項8から10のいず

れか一項に記載のペプチド複合体。

**【請求項 1 3】**

前記第2の薬剤は、ドキソルビシンおよび5-フルオロウラシルからなる群から選択される化学療法薬である、請求項1\_2に記載のペプチド複合体。

**【請求項 1 4】**

前記第2の薬剤は、細胞毒性薬または放射性同位体である、請求項1\_2に記載のペプチド複合体。

**【請求項 1 5】**

前記肝腫瘍は、肝炎ウイルス感染に関連し、前記第2の薬剤は、抗ウイルス薬である、請求項1\_2に記載のペプチド複合体。

**【手続補正 2】**

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 3 1

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 3 1】

本明細書に記載の上記複合体のいずれも、補助療法として、当技術分野において知られた、または本明細書に記載の、肝障害を処置するのに有用な任意の薬剤とともに同時投与され得る。他の肝臓治療薬剤とともに上記複合体のいずれかを含む組成物もまた企図される。

特定の実施形態では、例えば以下が提供される：

(項目1)

フコシダーゼ阻害剤に結合した受容体関連タンパク質(RAP)ペプチドを含むペプチド複合体であって、前記RAPペプチドは、SEQ ID NO:1のRAPのアミノ酸210~319と少なくとも80%相同意のポリペプチド配列を含む、ペプチド複合体。

(項目2)

フコシダーゼ阻害剤に結合した受容体関連タンパク質(RAP)ペプチドを含むペプチド複合体であって、前記RAPペプチドは、SEQ ID NO:2に示されるRAPのアミノ酸と少なくとも80%相同意のポリペプチド配列を含む、ペプチド複合体。

(項目3)

前記RAPペプチドは、SEQ ID NO:2に示されるアミノ酸配列を含む、項目2に記載のペプチド複合体。

(項目4)

前記フコシダーゼ阻害剤は、L-デオキシフコノジリマイシン(DFJ)、-1-C-メチルデオキシマンノジリマイシン、-1-C-エチルデオキシマンノジリマイシン、-1-C-フェニルデオキシマンノジリマイシンおよび(3R,4R,5S,6S)-1-ブチル-4,5,6-トリヒドロキシアゼパン-3-カルボン酸(Faz)からなる群から選択される、項目1から3のいずれか一項に記載のペプチド複合体。

(項目5)

前記フコシダーゼ阻害剤は、ペプチドリンカーを介して複合化される、項目1から4のいずれか一項に記載のペプチド複合体。

(項目6)

前記ペプチドリンカーは、リジンデンドリマーである、項目5に記載のペプチド複合体。

(項目7)

前記ペプチドリンカーは、K4K2Kリジンデンドリマーである、項目6に記載のペプチド複合体。

(項目8)

RAPペプチド分子当たり少なくとも4つのフコシダーゼ阻害剤が複合化している、項目1から7のいずれか一項に記載のペプチド複合体。

(項目9)

R A P ペプチド分子当たり少なくとも 8 つのフコシダーゼ阻害剤が複合化している、項目 1 から 7 のいずれか一項に記載のペプチド複合体。

(項目 10)

それを必要とする対象における肝腫瘍を処置するための方法であって、治療上効果的な量の項目 1 から 9 のいずれか一項に記載のペプチド複合体を投与することを含む方法。

(項目 11)

肝腫瘍は、肝細胞癌、肝炎ウイルス感染、肝硬変、中毒性肝障害、および遺伝性ヘモクロマトーシスの結果である、項目 10 に記載の方法。

(項目 12)

前記肝腫瘍は、肝細胞癌の結果である、項目 11 に記載の方法。

(項目 13)

前記処置は、前記対象における肝腫瘍サイズの減少をもたらす、項目 10 から 12 に記載の方法。

(項目 14)

前記処置は、前記対象の血液中の - フェトプロテインレベルの処置前のレベルと比較した低減をもたらす、項目 10 から 13 に記載の方法。

(項目 15)

前記ペプチド複合体は、静脈内投与される、項目 10 から 14 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 16)

前記ペプチド複合体は、肝臓動脈から投与される、項目 15 に記載の方法。

(項目 17)

前記ペプチド複合体は、第 2 の薬剤と組み合わせて投与される、項目 10 から 14 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 18)

前記第 2 の薬剤は、化学療法薬、細胞毒性薬、放射性同位体、抗ウイルス薬、抗真菌薬、抗炎症薬および抗体からなる群から選択される、項目 17 に記載の方法。

(項目 19)

前記化学療法薬は、ドキソルビシンおよび 5 - フルオロウラシルからなる群から選択される、項目 18 に記載の方法。

(項目 20)

前記第 2 の薬剤は、細胞毒性薬である、項目 18 に記載の方法。

(項目 21)

前記細胞毒性薬は、塩酸メクロレタミン、シクロホスファミド、イホスファミド、クロランブシル、メルファラン、ブスルファン、チオテバ、カルムスチン、ロムスチン、ダカルバジンおよびストレプトゾシンからなる群から選択される、項目 20 に記載の方法。

(項目 22)

前記第 2 の薬剤は、放射性同位体である、項目 18 に記載の方法。

(項目 23)

前記同位体は、<sup>1 3 1</sup>I、<sup>1 2 5</sup>I、<sup>1 1 1</sup>In、<sup>9 0</sup>Y、<sup>6 7</sup>Cu、<sup>1 2 7</sup>Lu、<sup>2 1</sup>Bi、<sup>2 1 3</sup>Bi、<sup>2 5 5</sup>Fm、<sup>1 4 9</sup>Tb、<sup>2 2 3</sup>Rd、<sup>2 1 3</sup>Pb、<sup>2 1 2</sup>Pb、<sup>2 1 1</sup>At、<sup>8 9</sup>Sr、<sup>1 5 3</sup>Sm、<sup>1 6 6</sup>Ho、<sup>2 2 5</sup>Ac、<sup>1 8 6</sup>Re、<sup>6 7</sup>Ga、<sup>6 8</sup>Ga および <sup>9 9</sup>mTc からなる群から選択される、項目 22 に記載の方法。

(項目 24)

前記肝腫瘍は、肝炎ウイルス感染に関連し、前記第 2 の薬剤は、抗ウイルス薬である、項目 18 に記載の方法。