

【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 3 月 29 日(2023.3.29)

【公開番号】特開 2023-25151(P2023-25151A)

【公開日】令和 5 年 2 月 21 日(2023.2.21)

【年通号数】公開公報(特許)2023-034

【出願番号】特願 2022-192575(P2022-192575)

【国際特許分類】

A 6 1 K 47/54(2017.01)

10

A 6 1 K 38/12(2006.01)

A 6 1 K 45/00(2006.01)

A 6 1 K 47/65(2017.01)

A 6 1 P 3/00(2006.01)

A 6 1 P 3/04(2006.01)

A 6 1 P 3/06(2006.01)

A 6 1 P 3/10(2006.01)

A 6 1 P 9/00(2006.01)

A 6 1 P 9/04(2006.01)

A 6 1 P 9/06(2006.01)

20

A 6 1 P 9/10(2006.01)

A 6 1 P 17/00(2006.01)

A 6 1 P 17/02(2006.01)

A 6 1 P 19/02(2006.01)

A 6 1 P 19/06(2006.01)

A 6 1 P 21/00(2006.01)

A 6 1 P 25/00(2006.01)

A 6 1 P 25/08(2006.01)

A 6 1 P 25/14(2006.01)

A 6 1 P 25/16(2006.01)

30

A 6 1 P 25/28(2006.01)

A 6 1 P 29/00(2006.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 P 37/02(2006.01)

A 6 1 P 37/06(2006.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

A 6 1 P 35/02(2006.01)

C 0 7 K 9/00(2006.01)

A 6 1 P 9/12(2006.01)

A 6 1 K 38/08(2019.01)

40

【F I】

A 6 1 K 47/54

A 6 1 K 38/12 Z N A

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 47/65

A 6 1 P 3/00

A 6 1 P 3/04

A 6 1 P 3/06

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 9/00

50

A 6 1 P	9 / 0 4	
A 6 1 P	9 / 0 6	
A 6 1 P	9 / 1 0	
A 6 1 P	1 7 / 0 0	
A 6 1 P	1 7 / 0 2	
A 6 1 P	1 9 / 0 2	
A 6 1 P	1 9 / 0 6	
A 6 1 P	2 1 / 0 0	
A 6 1 P	2 5 / 0 0	
A 6 1 P	2 5 / 0 8	10
A 6 1 P	2 5 / 1 4	
A 6 1 P	2 5 / 1 6	
A 6 1 P	2 5 / 2 8	
A 6 1 P	2 9 / 0 0	1 0 1
A 6 1 P	3 5 / 0 0	
A 6 1 P	3 7 / 0 2	
A 6 1 P	3 7 / 0 6	
A 6 1 P	4 3 / 0 0	1 2 1
A 6 1 P	3 5 / 0 2	
C 0 7 K	9 / 0 0	20
A 6 1 P	9 / 1 2	
A 6 1 K	3 8 / 0 8	

**【手続補正書】****【提出日】** 令和5年3月20日(2023.3.20)**【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】**

1種のペイロード及び2種以上の細胞相互作用分子を含み、前記ペイロードは前記細胞相互作用分子のうちの少なくとも1種に結合され、

前記2種以上の細胞相互作用分子は、第一の細胞相互作用分子及び第二の細胞相互作用分子を含み、

前記第一の細胞相互作用分子は、葉酸塩受容体に特異的に結合することができるリガンドであり、

前記第二の細胞相互作用分子は、第二の細胞表面受容体に特異的に結合することができる第二のリガンドであって、葉酸塩受容体又はインテグリンに特異的に結合することができるリガンドではなく、

前記ペイロードは、小分子化合物、ヌクレオチド、ペプチド及びタンパク質からなる群から選択される、

複合体化合物またはその医薬的に許容される塩。

**【請求項2】**

前記ペイロードは前記細胞相互作用分子のうちの少なくとも1種にリンカーを介して結合されている、請求項1に記載の複合体化合物またはその医薬的に許容される塩。

**【請求項3】**

前記ペイロードは前記第二の細胞相互作用分子に結合され、

前記第二の細胞相互作用分子は前記第一の細胞相互作用分子に結合されている、

請求項 1 に記載の複合体化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 4】

前記第二の細胞相互作用分子は前記第一の細胞相互作用分子にスペーサーを介して結合されている、請求項 3 に記載の複合体化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 5】

前記スペーサーは、配列番号 1 - 14 のアミノ酸配列、Arg - Arg、Ala - Ser - Asn、Ala - Ala - Ala、Ser - Ser - Arg、Pro - Arg、及び Pro - Leu - Gly からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 4 に記載の複合体化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 6】

前記ペイロードは前記第一の細胞相互作用分子及び前記第二の細胞相互作用分子のそれぞれと直接結合されている、請求項 1 に記載の複合体化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 7】

前記ペイロードは前記第二の細胞相互作用分子に第一のリンカーを介して結合され、前記第一の細胞相互作用分子に第二のリンカーを介して結合されている、請求項 1 に記載の複合体化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 8】

第三の細胞表面受容体に特異的に結合することができる第三のリガンドをさらに含む、請求項 1 - 7 のいずれか一項に記載の複合体化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 9】

前記第二の細胞表面受容体及び前記第三の細胞表面受容体は互いに異なる、請求項 8 に記載の複合体化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 10】

前記第二のリガンドと前記第三のリガンドが同じである、請求項 8 に記載の複合体化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 11】

1 種、2 種、3 種、または 4 種以上のペイロードを含む、請求項 1 - 10 のいずれか一項に記載の複合体化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 12】

ペイロードが小分子化合物である、請求項 1 に記載の複合体化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 13】

前記小分子化合物は、メイタンシン及びその任意の誘導体、タキシノール及びその任意の誘導体、オーリスタチン及びその任意の誘導体、エポチロン及びその任意の誘導体、ブレオマイシン及びその任意の誘導体、ダクチノマイシン及びその任意の誘導体、プリカマイシン及びその任意の誘導体、及びマイトマイシン C からなる群より選択される、請求項 12 に記載の複合体化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 14】

前記小分子化合物は、オーリスタチン及びその任意の誘導体である、請求項 13 に記載の複合体化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 15】

前記第一の細胞相互作用分子は、葉酸塩又は葉酸塩の類縁体である、請求項 1 に記載の複合体化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 16】

前記葉酸塩の類縁体は、5 - メチルテトラヒドロ葉酸塩、5 - ホルミルテトラヒドロ葉酸塩、メトトレキサート、及び 5 , 10 - メチレンテトラヒドロ葉酸塩からなる群より選択される、請求項 15 に記載の複合体化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 17】

前記第二のリガンドは、配列番号 15 , 16 , 17 , 18 のアミノ酸配列、及び、配列

10

20

30

40

50

番号 15, 16, 17, 18 のアミノ酸配列のいずれかと少なくとも 70 % のアミノ酸配列相同性を有するアミノ酸配列を有する相同体ペプチドからなる群より選択されるアミノ酸配列を含み、前記相同体ペプチドは配列番号 15 - 18 のペプチドのいずれか 1 種の機能的均等物である、請求項 1 に記載の複合体化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 18】

前記第三のリガンドは、ペプチド、葉酸塩及びその類縁体からなる群より選択される、請求項 8 に記載の複合体化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 19】

前記ペプチドは、配列番号 15, 16, 17, 18 のアミノ酸配列、及び、配列番号 15, 16, 17, 18 のアミノ酸配列のいずれかと少なくとも 70 % のアミノ酸配列相同性を有するアミノ酸配列を有する相同体ペプチドからなる群より選択されるアミノ酸配列を含み、前記相同体ペプチドは配列番号 15 - 18 のペプチドのいずれか 1 種の機能的均等物である、請求項 18 に記載の複合体化合物またはその医薬的に許容される塩。

10

【請求項 20】

前記葉酸塩の類縁体は、5 - メチルテトラヒドロ葉酸塩、5 - ホルミルテトラヒドロ葉酸塩、メトトレキサート、及び 5, 10 - メチレンテトラヒドロ葉酸塩からなる群より選択される、請求項 18 に記載の複合体化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 21】

前記リンカーは、ペプチドリinker、ジスルフィドリinker、または pH 依存リンカーである、請求項 2 に記載の複合体化合物またはその医薬的に許容される塩。

20

【請求項 22】

前記ペプチドリinkerは、プロテアーゼによる切断または還元により特定の生理学的環境下で切断可能である、請求項 21 に記載の複合体化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 23】

前記ペプチドリinkerは、バリン - シトルリン、フェニルアラニン - リシン、及びバリン - リシンからなる群より選択される、請求項 21 又は 22 に記載の複合体化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 24】

前記ジスルフィドリinkerは、DMDS、MDS、DSDM、及びNDMDSからなる群より選択される、請求項 21 に記載の複合体化合物またはその医薬的に許容される塩。

30

【請求項 25】

前記 pH 依存リンカーはシス - アコニット酸無水物である、請求項 21 に記載の複合体化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 26】

前記第二の細胞表面受容体は、独立して、トランスフェリン受容体 (TFR)、低密度リポタンパク質受容体 (LDLR)、尿酸キナーゼ受容体、腫瘍壊死因子受容体 (TNFR)、SST - 14 受容体、黄体形成ホルモン放出ホルモン (LHRH) 受容体、及び一過性受容体電位カチオンチャンネルサブファミリー V メンバー 6 (TRPV6) 受容体からなる群より選択される、請求項 1 - 25 のいずれか一項に記載の複合体化合物またはその医薬的に許容される塩。

40

【請求項 27】

前記第三の細胞表面受容体は、独立して、トランスフェリン受容体 (TFR)、低密度リポタンパク質受容体 (LDLR)、尿酸キナーゼ受容体、腫瘍壊死因子受容体 (TNFR)、SST - 14 受容体、黄体形成ホルモン放出ホルモン (LHRH) 受容体、及び一過性受容体電位カチオンチャンネルサブファミリー V メンバー 6 (TRPV6) 受容体からなる群より選択される、請求項 8 に記載の複合体化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 28】

前記複合体化合物は LDC10B、LDC10BR、LDC10BX、LDC11B、

50

LDC12B、LDC13B、LDC1013、LDC10H、LDC11H、LDC12H、及びLDC13Hではない、請求項1-27のいずれか一項に記載の複合体化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項29】

請求項1-28のいずれか一項に記載の複合体化合物またはその医薬的に許容される塩、及び医薬的に許容される担体を含む医薬品組成物。

【請求項30】

静脈内投与、皮下投与、経口投与、筋肉内投与、または心室内投与される、請求項29に記載の医薬品組成物。

【請求項31】

ペイロードの治療有効量を対象に投与することを含む、必要とする対象にペイロードを送達のための請求項1-28のいずれか一項に記載の複合体化合物またはその医薬的に許容される塩、あるいは請求項29または30に記載の医薬品組成物。

【請求項32】

ペイロードの治療有効量を対象に投与することを含む、対象の病気を治療するための請求項1-28のいずれか一項に記載の複合体化合物またはその医薬的に許容される塩、あるいは請求項29または30に記載の医薬品組成物。

【請求項33】

前記病気は、癌、免疫疾患、心臓血管疾患、代謝疾患、および神経疾患からなる群より選択される、請求項32に記載の複合体化合物またはその医薬的に許容される塩、あるいは医薬品組成物。

【請求項34】

前記癌は、乳癌、肺癌、前立腺癌、腎臓癌、白血病、卵巣癌、胃癌、子宮癌、子宮内膜上皮性悪性腫瘍、肝臓癌、大腸癌、甲状腺癌、膵臓癌、結腸直腸癌、食道癌、皮膚癌、リンパ腫、多発性骨髄腫からなる群より選択される、請求項33に記載の複合体化合物またはその医薬的に許容される塩、あるいは医薬品組成物。

【請求項35】

前記免疫疾患は、自己免疫疾患である、請求項33に記載の複合体化合物またはその医薬的に許容される塩、あるいは医薬品組成物。

【請求項36】

前記自己免疫疾患は、結合組織疾患、全身性硬化、リウマチ性関節炎、および全身性紅斑性狼瘡からなる群より選択される、請求項35に記載の複合体化合物またはその医薬的に許容される塩、あるいは医薬品組成物。

【請求項37】

前記心臓血管疾患は、狭心症、心筋梗塞、脳卒中、心臓発作、高血圧性心疾患、リウマチ性心疾患、心筋症、心臓不整脈、および先天性心疾患からなる群より選択される、請求項33に記載の複合体化合物またはその医薬的に許容される塩、あるいは医薬品組成物。

【請求項38】

前記代謝疾患は、糖尿病、痛風、肥満、低血糖症、高血糖症、および脂質異常からなる群より選択される、請求項33に記載の複合体化合物またはその医薬的に許容される塩、あるいは医薬品組成物。

【請求項39】

前記神経疾患は、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、頭部外傷、多発性硬化症、めまい、昏睡、およびてんかんからなる群より選択される、請求項33に記載の複合体化合物またはその医薬的に許容される塩、あるいは医薬品組成物。

【請求項40】

1種以上の治療薬と組み合わせて投与される、請求項32-39のいずれか一項に記載の複合体化合物またはその医薬的に許容される塩、あるいは医薬品組成物。

【請求項41】

前記治療薬は、抗癌治療標的を標的とする、癌に対する免疫応答を誘発または促進する

10

20

30

40

50

、あるいは化学療法薬である、請求項 40 に記載の複合体化合物またはその医薬的に許容される塩、あるいは医薬品組成物。

10

20

30

40

50