

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2019-536015

(P2019-536015A)

(43) 公表日 令和1年12月12日(2019.12.12)

(51) Int.Cl.

G 0 1 N 33/574 (2006.01)

F I

G O 1 N 33/574

テーマコード (参考)

D

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 5 頁)

(21) 出願番号 特願2019-523046 (P2019-523046)  
 (86) (22) 出願日 平成29年10月25日 (2017.10.25)  
 (85) 翻訳文提出日 令和1年5月13日 (2019.5.13)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2017/058276  
 (87) 国際公開番号 W02018/081262  
 (87) 国際公開日 平成30年5月3日 (2018.5.3)  
 (31) 優先権主張番号 62/412, 948  
 (32) 優先日 平成28年10月26日 (2016.10.26)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
 米国 (US)

(71) 出願人 508299485  
 カオ グループ、インク、  
 アメリカ合衆国、84084 ユタ州、ウ  
 エスト ジョーダン、4628 ウェスト  
 スカイホーク ドライブ  
 (74) 代理人 100104411  
 弁理士 矢口 太郎  
 (72) 発明者 ジェンセン、スティーブン、ディー、  
 アメリカ合衆国、84095 ユタ州、サ  
 ウス ジョーダン、1190 ウェスト  
 チャベズ ドライブ

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 良性腫瘍ではなく悪性腫瘍を標的とし、かつ結合する検出可能な分子

(57) 【要約】

【解決手段】 血流中を循環したときに悪性細胞に結合し、かつ正常な組織細胞および良性腫瘍細胞への付着を最小限にする傾向がある標的分子。前記標的分子は、MRI、X線、超音波、色彩的に眼に見えるような様々な手段、および他の任意の有用な検出手段によって特定され得るように検出可能であるように設計される。

【選択図】 なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

良性腫瘍ではなく悪性腫瘍を標的とし、かつ結合する検出可能な分子。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、良性腫瘍ではなく悪性腫瘍を標的とし、かつ結合する検出可能な分子、および関連する方法を開示する。

## 【0002】

関連出願の相互参照

10

本出願は、2016年10月26日付け出願の米国仮出願第62/412,948号の利益を主張し、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

## 【発明の概要】

## 【課題を解決するための手段】

## 【0003】

本発明の実施形態は、良性腫瘍ではなく悪性腫瘍を標的とし、かつ結合する検出可能な分子、および関連する方法を提供する。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0004】

腫瘍が悪性であるか良性であるかを決定するための現代的な手段は、通常、バイオプシーとそれに続く組織学的検査である。悪性腫瘍のバイオプシーは、腫瘍を切り込み、血流を介して全身を循環することができる（転移する）癌細胞を取り除くため、危険性の高い外科手術である。悪性腫瘍のバイオプシーは、全身への癌の拡がりを増加させる手段である。

20

## 【0005】

バイオプシーをすることなく腫瘍が悪性であるか良性であるかを判定するための手段が必要とされている。本発明は、血流中を循環したときに悪性細胞に結合し、かつ正常な組織細胞および良性腫瘍細胞への付着を最小限にする傾向がある標的分子を利用する。標的分子は、MRI、X線、超音波、色彩的に眼に見えるような様々な手段、および他の任意の有用な検出手段によって特定され得るように検出可能であるように設計される。

30

## 【0006】

本発明の実施による医療専門家は、標的分子を患者の血流に導入し、かつ前記分子が循環して問題の腫瘍に結合し、または結合しないことを可能にするであろう。所定の間隔を置いた後、施術者は標的分子の検出特性に関して腫瘍部位を調べるであろう。これは、MRI、X線、超音波、色彩的に眼に見えるような様々な手段、および他の任意の有用な検出手段によって行われる。例えば、標的分子が放射線不透過性である場合、標的分子が問題の腫瘍内に蓄積したか否かを決定するためにX線写真が利用されるであろう。悪性腫瘍の検出は、その腫瘍がX線写真で異常である場合に決定されるであろう。

## 【0007】

本発明は、癌細胞内で堆積し、かつ結合することが知られている標的分子としてペプチド、ポリペプチド、ポリマー、タンパク質、バイオポリマー、およびリン脂質を利用する。本発明の実施形態は、フィブリンおよびフィブリノーゲンに結合する標的分子が好ましい。本発明の別の実施形態は、多形性細胞に結合する親和性を有する標的分子が好ましい。本発明の別の実施形態は、新生細胞に結合する親和性を有する標的分子が好ましい。本発明の別の実施形態は、悪性腫瘍と良性腫瘍の両方に結合する標的分子が好ましいが、定量化および測定することができる悪性腫瘍と良性腫瘍との間に測定可能な差異があるようにこれらの腫瘍内の細胞密度の差異を利用する。本発明の別の実施形態は、DNAに結合する標的分子が好ましい。本発明の別の実施形態は、核に結合する標的分子が好ましい。

40

## 【0008】

フィブリノーゲンおよびフィブリンに結合する親和性を有するペプチド、ポリペプチド

50

、ポリマー、バイオポリマー、およびタンパク質のリストは、米国特許第 8, 513, 380 号に見られ、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。米国特許第 8, 513, 380 号もまた、実際に適用したときの製造手段および追加のペプチドを発見するための手段を開示している。

【0009】

癌細胞に結合する親和性を有するリン脂質は、米国特許第 4, 935, 520 号に見られ、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。米国特許第 4, 935, 520 号もまた、実際に適用したときの製造手段および追加のペプチドを発見するための手段を開示している。

【0010】

本発明は、腫瘍内の悪性細胞と良性細胞との間の固有の相違点、例えば細胞密度、細胞の多形性および核の多形性、核対細胞質比、DNA 密度、核密度、並びに細胞とよく似た腫瘍との間の任意の他の有用な区別を標的とするように設計される。

【0011】

本発明の一実施形態は、悪性腫瘍に結合するためのより高い親和性を有し、同時に良性腫瘍および正常な組織への結合を最小限にする標的分子を選択し、これらには MRI、X 線、超音波、色彩的に眼に見えるような様々な手段、およびその他の任意の有用な検出手段によって検出することを可能にする化学的部分が付加されている。

【0012】

放射線不透過性標的分子は、ペプチド、ポリペプチド、ポリマー、タンパク質、バイオポリマー、およびリン脂質上に放射線不透過性部分を付加することによって作り出される。本発明は、ヨウ素、臭素、カルシウム、バリウム、ストロンチウム、ビスマス、タングステン、ジルコニウム、鉄、銅、ニッケル、亜鉛、銀、スズ、ガリウム、アンチモン、パラジウム、ロジウム、イットリウム、モリブデン、コバルト、クロム、チタン、バナジウム、マグネシウム、金、プラチナ、及びイリジウム、並びに任意のその他の X 線で描出できる物質のような放射線不透過性物質の供給源として重元素を利用する。これらの放射線不透過性物質は、それらの元素形態で、塩として、キレート形態で結合して、または有機金属化合物として使用することができる。癌細胞を収集してかつ結合するという得られた化合物の能力を阻害しない標的分子に結合することができる任意の放射線不透過性部分は本特許の範囲内である。

【0013】

MRI で検出可能な標的分子は、MRI 造影部分をペプチド、ポリペプチド、ポリマー、タンパク質、バイオポリマー、およびリン脂質に付加することによって作り出される。本発明は、ガドリニウム、酸化鉄、鉄白金、マンガン、および他の任意の MRI 造影剤を MRI 造影部分として利用する。これらの MRI 造影部分は、それらの元素形態で、塩として、キレート形態で結合して、または有機金属化合物として使用することができる。癌細胞を収集してかつ結合するという得られた化合物の能力を阻害しない標的分子に結合することができる任意の MRI 造影部分は本特許の範囲内である。

【0014】

有色標的分子は、有色部分をペプチド、ポリペプチド、ポリマー、タンパク質、バイオポリマー、およびリン脂質に付加することによって作り出される。本発明は、共役有機化合物、有機金属化合物、および他の任意の有用な色の化合物を利用する。癌細胞を収集してかつ結合するという得られた化合物の能力を阻害しない標的分子に結合することができる任意の有色部分は本特許の範囲内である。

【0015】

超音波によって検出可能な標的分子は、ペプチド、ポリペプチド、ポリマー、タンパク質、バイオポリマー、およびリン脂質に中空ナノ球体部分を付加することによって作り出される。

10

20

30

40

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 17/58276
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(8) - A61K 41/00, C07K 16/28, A61K 47/48 (2017.01) CPC - A61K 47/6923, A61K 47/6849, A61K 33/26, A61K 39/3955		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
See Search History Document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
See Search History Document		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
See Search History Document		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Domann Jr. et al. 'Constitutive AP-1 DNA Binding and Transactivating Ability of Malignant but not Benign Mouse Epidermal Cells', Molecular Carcinogenesis, February 1994, Vol.9, pages 61-66; Abstract, p64	1
A	US 2013/0059758 A1 (Haick et al.) 07 March 2013 (07.03.2013); entire document	1
A	US 2016/0017292 A1 (Whitehead Institute for Biomedical Research) 21 January 2016 (21.01.2016); entire document	1
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
11 December 2017		11 JAN 2018
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

---

フロントページの続き

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT