

【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29年6月15日 (2017.6.15)

【公開番号】特開2017-31205(P2017-31205A)

【公開日】平成29年2月9日 (2017.2.9)

【年通号数】公開・登録公報2017-006

【出願番号】特願2016-201676(P2016-201676)

【国際特許分類】

C 0 7 K 14/435 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 47/50 (2017.01)

A 6 1 K 47/34 (2017.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 37/04 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 K 14/435 Z N A

A 6 1 K 37/02

A 6 1 K 47/48

A 6 1 K 47/34

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 27/02

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 29/00 1 0 1

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 37/04

【手続補正書】

【提出日】平成29年4月25日 (2017.4.25)

【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】

コンジュゲートするための部位として利用可能な単一のリジンを有するクロロトキシンポリペプチドであって、配列番号 17 に従うアミノ酸配列を含む、クロロトキシンポリペプチド。

【請求項 2】

少なくとも 1 つの治療的部分を伴う少なくとも 1 つのクロロトキシンポリペプチドを含むコンジュゲートであって、前記クロロトキシンポリペプチドが、単一のリジンを含み、前記クロロトキシンポリペプチドが、配列番号 17 に従うアミノ酸配列を含み、そして、前

記治療的部分が、前記クロロトキシンポリペプチドと、前記クロロトキシンポリペプチドの単一のリジンを介してまたはN末端を介して共有結合的に付着している、コンジュゲート。

【請求項3】

前記クロロトキシンポリペプチドと前記治療的部分とが直接的に共有結合的に付着している、請求項2に記載のコンジュゲート。

【請求項4】

前記クロロトキシンポリペプチドと前記治療的部分とがリンカーを介して共有結合的に付着している、請求項2に記載のコンジュゲート。

【請求項5】

前記治療的部分が抗癌剤を含む、請求項2～4のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項6】

前記抗癌剤が、

B C N U、シスプラチン、ゲムシタビン、ヒドロキシウレア、パクリタキセル、テモゾロミド、トポテカン、フルオロウラシル、ビンクリスチン、ビンブラスチン、プロカルバジン、デカルバジン、アルトレタミン、メトトレキサート、メルカプトプリン、チオグアニン、リン酸フルダラビン、クラドリビン、ペントスタチン、シタラビン、アザシチジン、エトポシド、テニポシド、イリノテカン、ドセタキセル、ドキシソルビシン、ダウノルビシン、ダクチノマイシン、イダルビシン、プリカマイシン、マイトマイシン、ブレオマイシン (bleomycin)、タモキシフェン、フルタミド、ロイプロリド、ゴセレリン、アミノグルチミド (aminoglutethimide)、アナストロゾール、アムサクリン、アスパラギナーゼ、ミトキサントロン、ミトタンおよびアミホスチンからなる群より選択される、請求項5に記載のコンジュゲート。

【請求項7】

前記抗癌剤が、癌細胞に対する選択性/特異性が乏しい抗癌剤；癌細胞による取り込みが乏しい抗癌剤；癌細胞における保持が乏しい抗癌剤；難水溶性を示す抗癌剤；癌細胞において時期尚早な不活性化を受ける抗癌剤；癌細胞において活性化不全が生じる抗癌剤；大規模な細胞性分解を受ける抗癌剤；および薬物耐性を伴う抗癌剤からなる群のメンバーである、請求項5に記載のコンジュゲート。

【請求項8】

前記抗癌剤が難水溶性を示す、請求項7に記載のコンジュゲート。

【請求項9】

前記抗癌剤がタキサンである、請求項5に記載のコンジュゲート。

【請求項10】

前記タキサンが、パクリタキセル、ドセタキセル、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項9に記載のコンジュゲート。

【請求項11】

前記治療的部分が、放射性同位元素、酵素、プロドラッグ活性化酵素、放射線増感剤、核酸分子、干渉RNA、スーパー抗原、抗血管新生薬、アルキル化剤、プリンアンタゴニスト、ピリミジンアンタゴニスト、植物アルカロイド、インターカレーティング抗生物質、アロマターゼ阻害剤、代謝拮抗薬、有糸分裂阻害剤、増殖因子阻害剤、細胞周期阻害剤、酵素、トポイソメラーゼ阻害剤、生物学的反応修飾物質、抗ホルモン薬および抗アンドロゲン薬からなる群のメンバーである、請求項2に記載のコンジュゲート。

【請求項12】

前記核酸分子が、DNA、酵素的RNA、RNA:DNAハイブリッド、三重鎖DNA、ssRNA、dsRNA、tRNA、mRNA、rRNA、またはそれらの任意の組み合わせを含む、請求項11に記載のコンジュゲート。

【請求項13】

有効量の、請求項2～12のいずれか一項に記載の少なくとも1つのコンジュゲートまたは生理的に許容できるその塩、および、少なくとも1つの薬学的に許容される担体を含む

、医薬組成物。

【請求項 1 4】

腫瘍を有するか、または腫瘍を有する疑いがある個体を治療するための、請求項 2 ～ 1 2 のいずれか一項に記載のコンジュゲートを含む組成物であって、前記コンジュゲートが前記腫瘍に特異的に結合することを特徴とする、組成物。

【請求項 1 5】

腫瘍を有するか、または腫瘍を有する疑いがある個体を治療するための医薬の調製における、請求項 2 ～ 1 2 のいずれか一項に記載のコンジュゲートを含む組成物の使用であって、前記コンジュゲートが前記腫瘍に特異的に結合することを特徴とする、使用。

【請求項 1 6】

黄斑変性症または炎症性疾患を有するか、または有する疑いがある個体を治療するための、請求項 2 ～ 1 2 のいずれか一項に記載のコンジュゲートを含む、組成物。

【請求項 1 7】

黄斑変性症または炎症性疾患を有するか、または有する疑いがある個体を治療するための医薬の調製における、請求項 2 ～ 1 2 のいずれか一項に記載のコンジュゲートを含む組成物の使用。

【請求項 1 8】

少なくとも 1 つの検出可能な部分を伴う少なくとも 1 つのクロロトキシンポリペプチドを含むコンジュゲートであって、前記クロロトキシンポリペプチドが、単一のリジンを含み、前記クロロトキシンポリペプチドが、配列番号 1 7 に従うアミノ酸配列を含み、そして、前記検出可能な部分が、前記クロロトキシンポリペプチドと、前記クロロトキシンポリペプチドの単一のリジンを介してまたは N 末端を介して共有結合的に付着している、コンジュゲート。

【請求項 1 9】

前記クロロトキシンポリペプチドと前記検出可能な部分とが直接的に共有結合的に付着している、請求項 1 8 に記載のコンジュゲート。

【請求項 2 0】

前記クロロトキシンポリペプチドと前記検出可能な部分とがリンカーを介して共有結合的に付着している、請求項 1 8 に記載のコンジュゲート。

【請求項 2 1】

前記検出可能な部分が、蛍光標識、放射性または常磁性の同位元素またはイオン、リガンド、化学発光剤、生物発光剤、光増感剤、量子ドット、微小粒子、金属ナノ粒子、ナノクラスター、酵素、比色標識、ハプテン、分子ビーコン、アプタマービーコン、ビオチン、およびジゴキギゲニンからなる群より選択される、請求項 1 8 に記載のコンジュゲート。

【請求項 2 2】

前記検出可能な部分が、蛍光標識を含む、請求項 2 1 に記載のコンジュゲート。

【請求項 2 3】

前記検出可能な部分が、放射性同位元素を含む、請求項 2 1 に記載のコンジュゲート。

【請求項 2 4】

前記検出可能な部分が、常磁性の同位元素またはイオンを含む、請求項 2 1 に記載のコンジュゲート。

【請求項 2 5】

前記検出可能な部分が、アクリジニウムエステル、および、安定化されたジオキセタンからなる群より選択される化学発光剤を含む、請求項 2 1 に記載のコンジュゲート。

【請求項 2 6】

前記検出可能な部分が、ポルフィリン、ポルフィリン誘導体、メタロポルフィリン、メタロフタロシアニン、アンゲリシン、カルコゲナピリリウム色素、クロロフィル、フラビン、アロキサジン、フラレーン、フェオホルビド、ピロフェオホルビド、フェオフィチン、サフィリン、テキサフィリン、プルプリン、ポルフィセン、フェノチアジニウム、メチレンブルー誘導体、ナフタルイミド、ナイルブルー誘導体、キノン、ペリレンキノン、プロ

ラレン、レチノイド、チオフェン、バーディン、キサント色素、二量体ポルフィリン、オリゴマーポルフィリン、および5 - アミノレブリン酸からなる群より選択される光増感剤を含む、請求項21に記載のコンジュゲート。

**【請求項27】**

前記検出可能な部分が、金ナノ粒子、銀ナノ粒子、銅ナノ粒子、および白金ナノ粒子からなる群より選択される金属ナノ粒子を含む、請求項21に記載のコンジュゲート。

**【請求項28】**

前記検出可能な部分が、色素、およびコロイド金からなる群より選択される比色標識を含む、請求項21に記載のコンジュゲート。

**【請求項29】**

前記検出可能な部分が、水素の同位元素、炭素の同位元素、フッ素の同位元素、亜リン酸の同位元素、銅の同位元素、ガリウムの同位元素、イットリウムの同位元素、テクネチウムの同位元素、インジウムの同位元素、ヨウ素の同位元素、レニウムの同位元素、タリウムの同位元素、ビスマスの同位元素、アスタチンの同位元素、サマリウムの同位元素、およびルテチウムの同位元素からなる群より選択される放射性または常磁性の同位元素を含む、請求項21に記載のコンジュゲート。

**【請求項30】**

前記検出可能な部分が、 $^3\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{64}\text{Cu}$ 、 $^{67}\text{Ga}$ 、 $^{90}\text{Y}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 $^{111}\text{In}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{129}\text{I}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{135}\text{I}$ 、 $^{186}\text{Re}$ 、 $^{187}\text{Re}$ 、 $^{201}\text{Tl}$ 、 $^{212}\text{Bi}$ 、 $^{211}\text{At}$ 、 $^{153}\text{Sm}$ 、および $^{177}\text{Lu}$ からなる群より選択される放射性または常磁性の同位元素またはイオンを含む、請求項21に記載のコンジュゲート。

**【請求項31】**

前記検出可能な部分が、ヨウ素131 ( $^{131}\text{I}$ )、ヨウ素125 ( $^{125}\text{I}$ )、ビスマス212 ( $^{212}\text{Bi}$ )、ビスマス213 ( $^{213}\text{Bi}$ )、アスタチン221 ( $^{221}\text{At}$ )、銅67 ( $^{67}\text{Cu}$ )、銅64 ( $^{64}\text{Cu}$ )、レニウム186 ( $^{186}\text{Re}$ )、レニウム188 ( $^{188}\text{Re}$ )、リン32 ( $^{32}\text{P}$ )、サマリウム153 ( $^{153}\text{Sm}$ )、テクネチウム99m ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ )、ガリウム67 ( $^{67}\text{Ga}$ )、およびタリウム201 ( $^{201}\text{Tl}$ ) からなる群より選択される放射性または常磁性の同位元素またはイオンを含む、請求項21に記載のコンジュゲート。

**【請求項32】**

前記検出可能な部分が、ガドリニウム (III) ( $\text{Gd}^{3+}$ )、クロム (III) ( $\text{Cr}^{3+}$ )、ジスプロシウム (III) ( $\text{Dy}^{3+}$ )、鉄 (III) ( $\text{Fe}^{3+}$ )、マンガン (II) ( $\text{Mn}^{2+}$ )、およびイッテルビウム (III) ( $\text{Yb}^{3+}$ ) からなる群より選択される放射性または常磁性の同位元素またはイオンを含む、請求項21に記載のコンジュゲート。

**【請求項33】**

前記検出可能な部分が、炭素13 ( $^{13}\text{C}$ )、およびフッ素19 ( $^{19}\text{F}$ ) からなる群より選択される放射性または常磁性の同位元素またはイオンを含む、請求項21に記載のコンジュゲート。

**【請求項34】**

前記検出可能な部分が、ルテチウム (Lu) の同位元素を含む、請求項21に記載のコンジュゲート。

**【請求項35】**

前記ルテチウム (Lu) の同位元素が、ルテチウム177 ( $^{177}\text{Lu}$ ) を含む、請求項34に記載のコンジュゲート。

**【請求項36】**

前記検出可能な部分が、インジウム (In) の同位元素を含む、請求項21に記載のコンジュゲート。

**【請求項37】**

前記インジウム ( I n ) の同位元素が、インジウム 1 1 1 ( <sup>1</sup> <sup>1</sup> <sup>1</sup> I n ) を含む、請求項 3 6 に記載のコンジュゲート。

【請求項 3 8】

前記検出可能な部分が、フルオレセイン色素、ローダミン色素、クマリン色素、シアニン色素、スチリル色素、オキソノール色素、カルボシアニン、メロシアニン、フィコエリトリン、エリスロシン、およびエオシンからなる群より選択される蛍光標識を含む、請求項 2 1 に記載のコンジュゲート。

【請求項 3 9】

前記蛍光標識が、フルオレセイン、フルオレセインイソチオシアネート、ナフトフルオレセイン、4 ' , 5 ' - ジクロロ - 2 ' , 7 ' - ジメトキシフルオレセイン、および 6 - カルボキシフルオレセインからなる群より選択されるフルオレセイン色素を含む、請求項 3 8 に記載のコンジュゲート。

【請求項 4 0】

前記蛍光標識が、カルボキシテトラメチルローダミン、カルボキシローダミン 6 G、カルボキシ - X - ローダミン、リサミンローダミン B、ローダミン 6 G、ローダミングリーン、ローダミンレッド、およびテトラメチルローダミンからなる群より選択されるローダミン色素を含む、請求項 3 8 に記載のコンジュゲート。

【請求項 4 1】

前記蛍光標識が、クマリン、メトキシクマリン、ジアルキルアミノクマリン、ヒドロキシクマリン、およびアミノメチルクマリンからなる群より選択されるクマリン色素を含む、請求項 3 8 に記載のコンジュゲート。

【請求項 4 2】

前記検出可能な部分が、西洋ワサビペルオキシダーゼ、ベータガラクトシダーゼ、ルシフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、ベータグルクロニダーゼ、ベータ - D - グルコシダーゼ、ウレアーゼ、およびグルコースオキシダーゼからなる群より選択される酵素を含む、請求項 2 1 に記載のコンジュゲート。

【請求項 4 3】

前記検出可能な部分が、磁気共鳴画像法 ( M R I )、核磁気共鳴分光法 ( M R S )、単一光子放射型コンピュータ断層撮影法 ( S P E C T )、ガンマカメライメージング、またはポジトロン放出断層撮影法 ( P E T ) によって検出可能である、請求項 1 8 に記載のコンジュゲート。

【請求項 4 4】

前記検出可能な部分が、分光学的、光化学的、生化学的、免疫化学的、電気的、光学的、または化学的な検出またはイメージングによって検出可能である、請求項 1 8 に記載のコンジュゲート。

【請求項 4 5】

修飾された前記クロロトキシンペプチドが、ターゲティング薬剤にさらに共有結合的にカップリングされる、請求項 1 8 に記載のコンジュゲート。

【請求項 4 6】

修飾された前記クロロトキシンペプチドが、治療剤にさらに共有結合的にカップリングされる、請求項 1 8 に記載のコンジュゲート。

【請求項 4 7】

前記治療剤が、メトトレキサート、ドセタキセル、シスプラチン、エトポシド、バクリタキセル、一本鎖デオキシリボ核酸 ( s s D N A )、二本鎖デオキシリボ核酸 ( d s D N A )、低分子干渉リボ核酸 ( s i R N A )、低分子ヘアピン型リボ核酸 ( s h R N A )、およびリボ核酸干渉 ( R N A i ) を媒介するリボ核酸からなる群より選択される、請求項 4 6 に記載のコンジュゲート。

【請求項 4 8】

前記検出可能な部分が、リボフラビンを含む、請求項 1 8 に記載のコンジュゲート。

【請求項 4 9】

組織をイメージングするための、請求項 18 ~ 48 のいずれか一項に記載のコンジュゲートを含む組成物。

【請求項 50】

組織をイメージングするための医薬の製造のための、請求項 18 ~ 48 のいずれか一項に記載のコンジュゲートの使用。

【請求項 51】

被験体における癌を検出するための、請求項 18 ~ 48 のいずれか一項に記載のコンジュゲートを含む、組成物。

【請求項 52】

被験体における癌を検出するための医薬の製造のための、請求項 18 ~ 48 のいずれか一項に記載のコンジュゲートの使用。

【請求項 53】

クロロトキシンによって検出可能な癌を診断するための、請求項 18 ~ 48 のいずれか一項に記載のコンジュゲートを含む組成物。

【請求項 54】

クロロトキシンによって検出可能な癌を診断するための組成物の調製における、請求項 18 ~ 48 のいずれか一項に記載のコンジュゲートの使用。

【請求項 55】

クロロトキシンによって検出可能な癌を検出および除去するための、請求項 18 ~ 48 のいずれか一項に記載のコンジュゲートを含む組成物であって、

(a) 前記検出が、組織に前記コンジュゲートを接触させて、癌性組織を検出することを含み、そして

(b) 前記除去が、前記コンジュゲートによって検出された前記癌性組織を除去することを含む、  
組成物。

【請求項 56】

クロロトキシンによって検出可能な癌を検出および除去するための組成物の調製における、請求項 18 ~ 48 のいずれか一項に記載のコンジュゲートの使用であって、

(a) 前記検出が、組織に前記コンジュゲートを接触させて、癌性組織を検出することを含み、そして

(b) 前記除去が、前記コンジュゲートによって検出された前記癌性組織を除去することを含む、  
使用。

【請求項 57】

前記単一のリジン残基が、治療剤、診断剤、イメージング剤、またはターゲティング剤のうち一つ以上に対して共有結合的にカップリングされる、請求項 1 に記載のクロロトキシンポリペプチドを含むコンジュゲート。

【請求項 58】

明細書に記載された発明。