

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局

(43) 国際公開日  
2017年10月5日(05.10.2017)



(10) 国際公開番号  
WO 2017/170845 A1

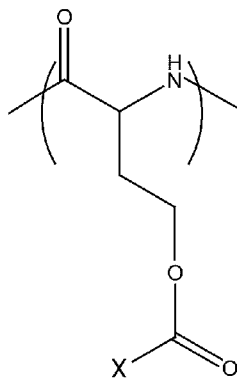
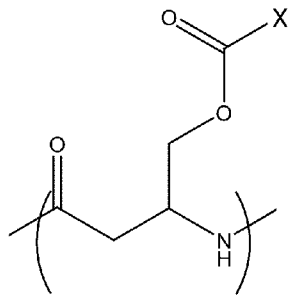
- (51) 国際特許分類:  

<i>A61K 47/60</i> (2017.01)	<i>A61K 47/34</i> (2017.01)
<i>A61K 9/107</i> (2006.01)	<i>C08G 69/40</i> (2006.01)
<i>A61K 31/445</i> (2006.01)	<i>C08G 81/00</i> (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2017/013201
- (22) 国際出願日: 2017年3月30日(30.03.2017)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願 2016-067064 2016年3月30日(30.03.2016) JP
- (71) 出願人: ナノキャリア株式会社(NANOCARRIER CO., LTD.) [JP/JP]; 〒2770871 千葉県柏市若柴2-2-6番地39 中央1-4-4街区15 Chiba (JP).
- (72) 発明者: 齋藤 宏之(SAITO Hiroyuki); 〒2770871 千葉県柏市若柴2-2-6番地39 中央1-4-4街区15 ナノキャリア株式会社内 Chiba (JP). 井上 義(INOUE Tadashi); 〒2770871 千葉県柏市若柴2-2-6番地39 中央1-4-4街区15 ナノキャリア株式会社内 Chiba (JP).
- (74) 代理人: 靱井 孝文(MOMII Takafumi); 〒5300004 大阪府大阪市北区堂島浜1丁目4番4号 アクア堂島東館7階 Osaka (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): 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, 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, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユー

[続葉有]

(54) Title: DRUG-CONJUGATED BLOCK COPOLYMER, BLOCK COPOLYMER, AND METHOD FOR PRODUCING DRUG-CONJUGATED BLOCK COPOLYMER

(54) 発明の名称: 薬物複合化ブロック共重合体、ブロック共重合体、および薬物複合化ブロック共重合体の製造方法



(57) Abstract: The present invention provides a polymer DDS which enables the controlled release of a drug having a carboxyl group. A drug-conjugated block copolymer according to the present invention is represented by the general formula: A-B. In the general formula, A represents a polyethylene glycol chain segment; and B represents a copolyamino acid chain segment containing a repeating unit represented by general formula (i) and/or (ii), wherein X in each of formulae (i) and (ii) represents a residue of the drug and the residue may have a linking group.

(57) 要約: 本発明は、カルボキシル基を有する薬物の放出制御を可能にするポリマーDDSを提供する。本発明の薬物複合化ブロック共重合体は、一般式A-Bで表される。Aは、ポリエチレングリコール鎖セグメントを表し、Bは、下記一般式(i)および/または(ii)で表される繰り返し単位を含むコーポリアミノ酸鎖セグメントを表し、式(i)および(ii)中のXは、連結基を有していてもよい薬物の残基を表す。

WO 2017/170845 A1

ロシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨー  
ロッパ (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), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,  
GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG). 添付公開書類:  
— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

## 明 細 書

発明の名称：

薬物複合化ブロック共重合体、ブロック共重合体、および薬物複合化ブロック共重合体の製造方法

### 技術分野

[0001] 本発明は、薬物複合化ブロック共重合体、ブロック共重合体、および薬物複合化ブロック共重合体の製造方法に関する。

### 背景技術

[0002] ポリエチレングリコール鎖セグメントと、酸性アミノ酸残基を含むコーポリアミノ酸鎖セグメントとを有するブロック共重合体を利用したドラッグデリバリーシステム（DDS）に関する技術として、次のような文献がある。

### 先行技術文献

### 特許文献

[0003] 特許文献1：国際公開第2009/142326号パンフレット

### 発明の概要

### 発明が解決しようとする課題

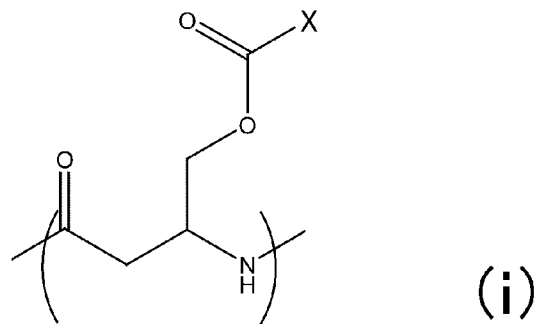
[0004] 特許文献1に記載されるような従来型のポリマーDDSは、水酸基を有する薬物を、当該水酸基を利用したエステル結合を介してポリアミノ酸セグメントの酸性アミノ酸残基に結合させた状態で搭載しており、当該酸性アミノ酸残基の構造変化を伴った加水分解反応によって薬物を放出するメカニズムを有している。従来型のポリマーDDSの技術分野では、こうした薬物放出メカニズムの利用は、酸性アミノ酸残基と水酸基を有する薬物との組合せに制限されるとの既成概念があった。

[0005] 本発明の主目的は、カルボキシル基を有する薬物の放出制御を可能にするポリマーDDSの提供にある。

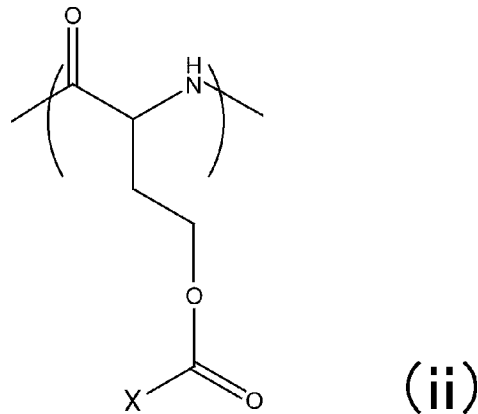
### 課題を解決するための手段

[0006] 本発明によれば、一般式：A-Bで表される薬物複合化ブロック共重合体が提供される。Aは、ポリエチレングリコール鎖セグメントを表し、Bは、下記一般式（i）で表される繰り返し単位、および／または、下記一般式（ii）で表される繰り返し単位を含むコーポリアミノ酸鎖セグメントを表し、下記一般式（i）および下記一般式（ii）中、Xは、連結基を有していてもよい薬物の残基を表す。

[化1]

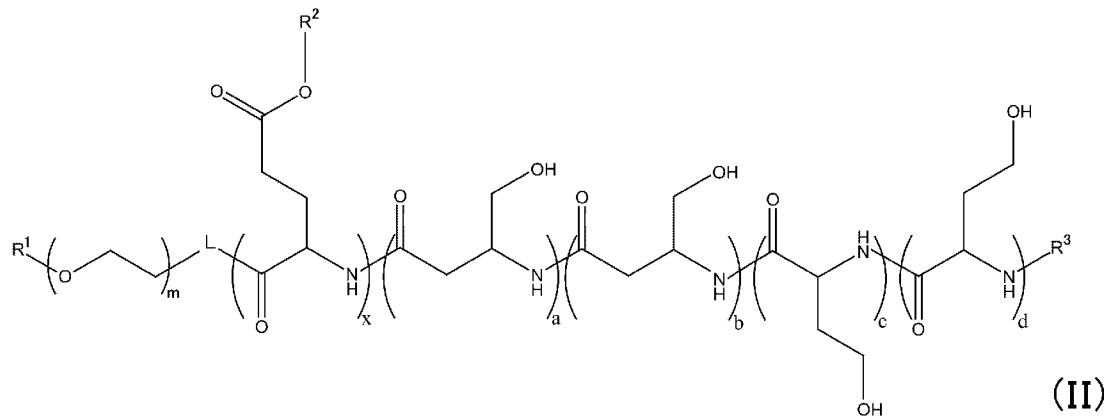


[化2]



[0007] 本発明の別の局面によれば、下記一般式（I）で表される、ブロック共重合体が提供される。

[化3]



上記式中、

$R^1$ は、水素原子、非置換もしくは置換された炭素数1～12の直鎖または分枝状のアルキル基、あるいは標的結合部位を有する基を表し、

$R^2$ は、疎水性基を表し、

$R^3$ は、水素原子、飽和もしくは不飽和の非置換もしくは置換された炭素数1～30の直鎖または分枝状の脂肪族カルボニル基またはアリアルカルボニル基、あるいは炭素数1～12の非置換もしくは置換された直鎖または分枝状のアルキル基を表し、

Lは、リンカーを表し、

mは、30～20、000の整数であり、

xは、5～100の整数であり、

aは、0～100の整数であり、

bは、0～100の整数であり、

cは、0～100の整数であり、

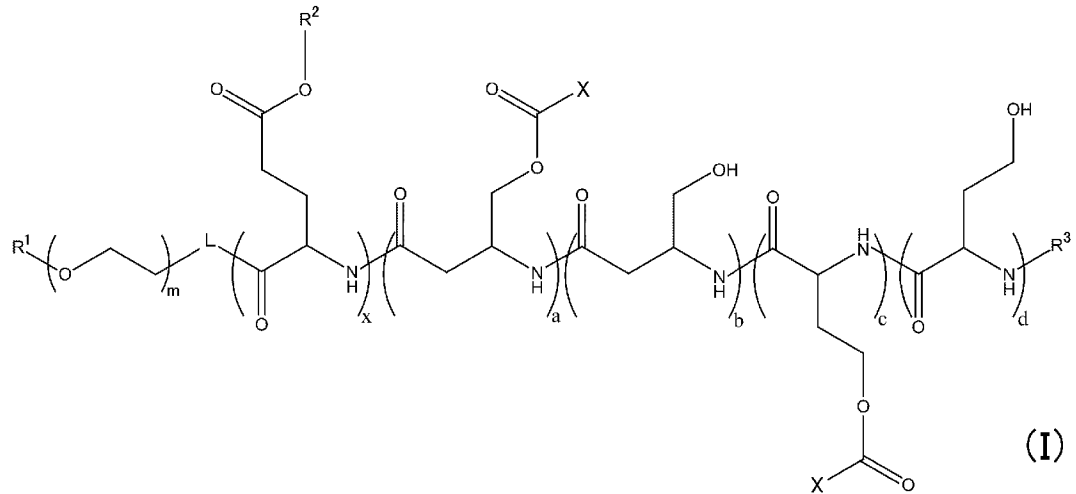
dは、0～100の整数であり、

aとcとの和は、1～200であり、

前記コーポリアミノ酸鎖セグメントにおける各反復単位の結合順は任意である。

[0008] 本発明のさらに別の局面によれば、下記一般式(1)で表される薬物複合化ブロック共重合体の製造方法が提供される。

[化4]



上記製造方法は、上記一般式 (I) で表されるブロック共重合体のコーポリアミノ酸鎖セグメントの側鎖の水酸基の全部または一部と、カルボキシル基を有し、連結基を有していてもよい薬物の該カルボキシル基とを反応させてエステル結合を形成させる工程、を含む。

### 発明の効果

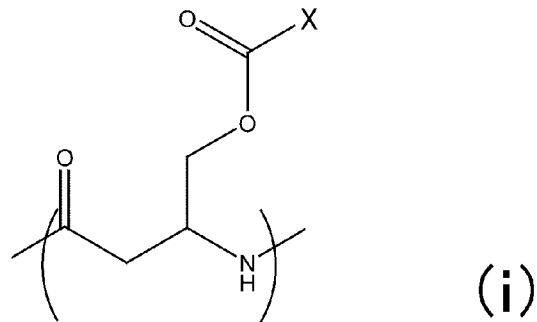
[0009] 本発明によれば、カルボキシル基を有する薬物の放出制御を可能にする薬物複合化ブロック共重合体が提供される。

### 発明を実施するための形態

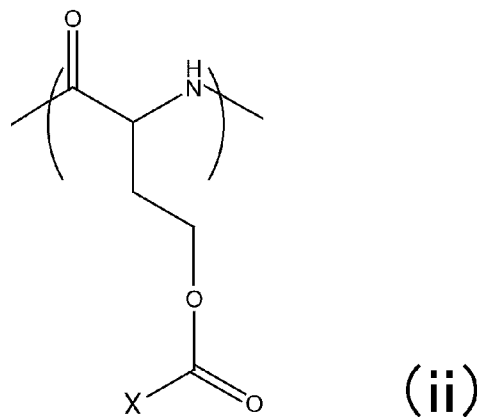
[0010] [1. 薬物複合化ブロック共重合体]

本発明の1つの実施形態による薬物複合化ブロック共重合体について以下に述べる。上記薬物複合化ブロック共重合体は一般式：A-Bで表される。Aは、ポリエチレングリコール鎖セグメントを表す。Bは、下記一般式 (i) で表される繰り返し単位、および/または、下記一般式 (ii) で表される繰り返し単位を含むコーポリアミノ酸鎖セグメントを表す。下記一般式 (i) および下記一般式 (ii) 中、Xは、連結基を有していてもよい薬物の残基を表す。

[化5]



[化6]



[0011] 上記ポリエチレングリコール鎖セグメントの分子量は、例えば500以上、さらには2,000以上であってよく、また例えば50,000以下、さらには20,000以下であってよい。

[0012] 上記コーポリアミノ酸鎖セグメントは、代表的には、側鎖に疎水性基を有するアミノ酸残基をさらに含む。上記アミノ酸残基としては、任意の適切なアミノ酸残基を採用し得る。上記アミノ酸残基は、好ましくは側鎖に疎水性基が導入されたグルタミン酸残基である。上記疎水性基としては、任意の適切な疎水性基を採用し得る。上記疎水性基としては、例えば、疎水性有機基が挙げられる。上記疎水性有機基としては、例えば、C<sub>4</sub>~C<sub>16</sub>の直鎖、分岐鎖または環状構造を有するアルキル基、C<sub>6</sub>~C<sub>20</sub>のアリール基、およびC<sub>7</sub>~C<sub>20</sub>のアラルキル基またはステロール残基が挙げられる。上記C<sub>6</sub>~C<sub>20</sub>のアリール基およびC<sub>7</sub>~C<sub>20</sub>のアラルキル基としては、好ましくはフェニル基

、ナフチル基、トリル基、キシリル基、ベンジル基、およびフェネチル基、さらに好ましくはベンジル基が挙げられる。また、上記ステロール残基が由来するステロールは、好ましくはコレステロール、コレスタノール、およびジヒドロキシコレステロールであり、より好ましくはコレステロールである。

[0013] 上記コーポリアミノ酸鎖セグメントは、代表的には、側鎖に親水性基を有するアミノ酸残基をさらに含む。上記アミノ酸残基としては、任意の適切なアミノ酸残基を採用し得る。上記アミノ酸残基は、好ましくは任意に側鎖のカルボキシル基が他の親水性基に変換されたアスパラギン酸残基である。上記親水性基としては、任意の適切な親水性基を採用し得る。上記親水性基としては、例えば、水酸基が挙げられる。

[0014] 上記薬物は、カルボキシル基を有する化合物である。例えば、シプロフロキサシン、セフェピム、NMK-36、アルプロスタジル、ドリペネム、レボフロキサシン、パズフロキサシン、BILN-2061、セフォチアム、タラポルフィン、セフトリアキソン、トスフロキサシン、フロモキシセフ、プルリフロキサシン、ML-04、イミペネム、エノキサシン、PD-123177、Fenofibric Acid、エプリステリド、オフロキサシン、エナラプリル、YY-984、コール酸、バルサルタン、オザグレール、パズフロキサシン、セフトジジム、エルドステイン、チロキシシン、VX-809、ベザフィブラート、タゾバクタム、チロフィバン、ルビプロストン、フェブキソスタット、アルガトロバン、エプロサルタン、ロメフロキサシン、ペラミビル、ラミプリル、リオチロニン、メトトレキサート、エノキサシン、フルルビプロフェン、ガチフロキサシン、エプリステリド、カンデサルタン、フェノフィブリン酸、Alvogen、エトドラク、ベナゼプリル、CV11974、CV2961、CV2973、アジルサルタン、アセチルサリチル酸、アンピシリン、イブプロフェン、インドメタシン、カプトプリル、ジクロフェナク、ベンラファキシシン、ナテグリニド、ニューロタン、ブラバスタチン、ペニシリン、ミチグリニド、メチシリン、リピトール、レパグリニド、レボセチリジン、レボフロキサシン、ロキソプロフェン、オキサシリン、Ro64-0802

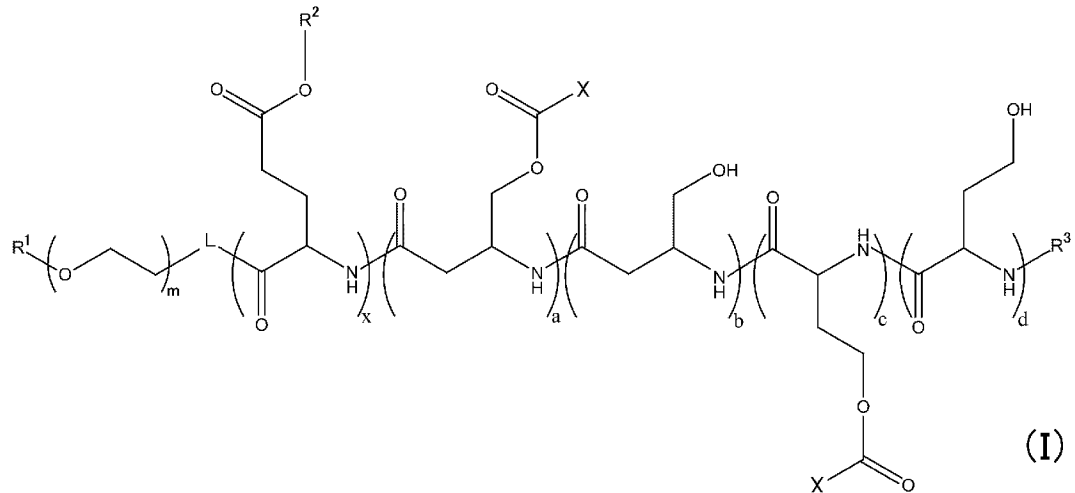


、Trifarotene、ベンダムスチン、バルプロ酸、メトトレキサート、GSK-2636771、(R)-folitixorin、メルファラン、アミノレブリン酸、リゴサチブ、technetium Tc 99m trofolastat、MLN9708、GPC-3298306、S-588410、Minerval、CPI-613、CMS-024-02、angiotensin-(1-7)、<sup>177</sup>Lu-DOTATATE、MLN8237、CMS024、DCDS4501A、indoximod、NMK-36、<sup>18</sup>F-ML-10、mipsagargin、MK-8109、エルパモチド、ネリペピムト-S、CBP-501、タミバロテン、レボチロキシ、ベキサロテン、afamelanotide、GlutaDON、テクネチウム (<sup>99m</sup>Tc) エタルフォラチド、Luminespib、salirasib、A-6、vosaroxin、TSU-68、ペレチノイン、プララトレキサート、フォリン酸、PCI-27483、エメペピムト-S、イトリグルミド、ML-04、エルトロンボパグ、フェブキソスタット、ウベニメクス、トレチノイン、インジウム<sup>111</sup>ペンテトレオチド、TLK286、SPI-1620、ペメトレキセド、ラルチトレキセド、E7974（ヘミアステリン誘導体）、およびRQ-00000008が挙げられる。

[0015] 上記カルボキシル基を有する薬物は、その活性ドメイン部分とカルボキシル基との間に連結基が配置された状態にあってもよい。このように本明細書では、薬物の活性ドメイン部分と当該カルボキシル基との間に連結基が配置された状態にある化合物についても、上記カルボキシル基を有する薬物として取り扱う。上記連結基としては、例えば、アミド結合、エステル結合、エーテル結合、および／またはヒドラジド結合を含んでいても良い炭素数0～5の2価の連結基が挙げられる。

[0016] 上記薬物複合化ブロック共重合体は、好ましくは下記一般式（I）で表される。

[化7]



上記式中、 $R^1$ は、水素原子、非置換もしくは置換された炭素数1～12の直鎖または分枝状のアルキル基、あるいは標的結合部位を有する基を表す。 $R^2$ は、疎水性基を表す。 $R^3$ は、水素原子、飽和もしくは不飽和の非置換もしくは置換された炭素数1～30の直鎖または分枝状の脂肪族カルボニル基またはアリールカルボニル基、あるいは炭素数1～12の非置換もしくは置換された直鎖または分枝状のアルキル基を表す。 $L$ は、リンカーを表す。 $m$ は、30～20,000の整数である。 $x$ は、5～100の整数である。 $a$ は、0～100の整数である。 $b$ は、0～100の整数である。 $c$ は、0～100の整数である。 $d$ は、0～100の整数である。 $a$ と $c$ との和は、1～200である。前記コーポリアミノ酸鎖セグメントにおける各反復単位の結合順は任意である。

[0017] 本明細書において、標的結合部位とは、生体およびウイルスに由来する物質に対し特異的に結合して当該物質と生物学的な結合対を形成し得る、生物学的な認識機能を有する部位を意味する。標的結合部位を有する基は、例えば、低分子化合物、糖鎖、ペプチド、抗体およびその断片等であって、生体およびウイルスに由来する物質と生物学的な結合対を形成し得る化合物を、その構造の少なくとも一部として含有した状態で構成されていてもよい。

[0018] 上記リンカーとしては、任意の適切なリンカーを採用し得る。上記リンカーとしては、例えば、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-O-Z-NH-$ 、 $-CO-$ 、 $-$

CH<sub>2</sub>-, -O-Z-S-Z-および-OCO-Z-NH- (ここで、Zは独立してC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキレン基である。) からなる群より選ばれるリンカーが挙げられる。

[0019] 上記式(1)中、mは、上述の通り30~20,000の整数である。mは、例えば50以上の整数、100以上の整数、さらには200以上の整数であってよく、また例えば5,000以下の整数、500以下の整数、さらには300以下の整数であってよい。

[0020] 上記式(1)中、xは、上述の通り5~100の整数である。xは、例えば10以上の整数、さらには15以上の整数であってよく、また例えば60以下の整数、40以下の整数、さらには25以下の整数であってよい。

[0021] 上記式(1)中、aは、上述の通り0~100の整数である。aは、例えば1以上の整数、さらには5以上の整数であってよく、また例えば60以下の整数、さらには40以下の整数であってよい。

[0022] 上記式(1)中、bは、上述の通り0~100の整数である。bは、例えば1以上の整数、さらには5以上の整数であってよく、また例えば60以下の整数、さらには40以下の整数であってよい。

[0023] 上記式(1)中、cは、上述の通り0~100の整数である。cは、例えば1以上の整数、さらには5以上の整数であってよく、また例えば60以下の整数、さらには40以下の整数であってよい。

[0024] 上記式(1)中、dは、上述の通り0~100の整数である。dは、例えば1以上の整数、さらには5以上の整数であってよく、また例えば60以下の整数、さらには40以下の整数であってよい。

[0025] 上記式(1)中、aとcとの和は、上述の通り1~200の整数である。aとcとの和は、例えば2以上の整数、3以上の整数、4以上の整数、5以上の整数、さらには6以上の整数であってよく、また例えば40以下の整数、20以下の整数、10以下の整数、さらには8以下の整数であってよい。

[0026] 上記式(1)中、xとaとbとcとdとの和は、例えば10以上、20以上、さらには30以上であってよく、また例えば200以下、100以下、

さらには50以下であってよい。

[0027] 上記式(1)中、 $x : (a + b + c + d)$ は、例えば90 : 10 ~ 10 : 90であり、また例えば80 : 20 ~ 20 : 80である。

[0028] 上記式(1)中、 $x : (b + d)$ は、例えば20 : 80 ~ 80 : 20であり、また例えば25 : 75 ~ 75 : 25であり、また例えば30 : 70 ~ 70 : 30である。

[0029] 上記式(1)中、 $(x + a + b + c + d)$ に対する $(a + c)$ の比率(%)は、例えば2%以上、さらには7%以上であってよく、また例えば50%以下、さらには35%以下であってよい。

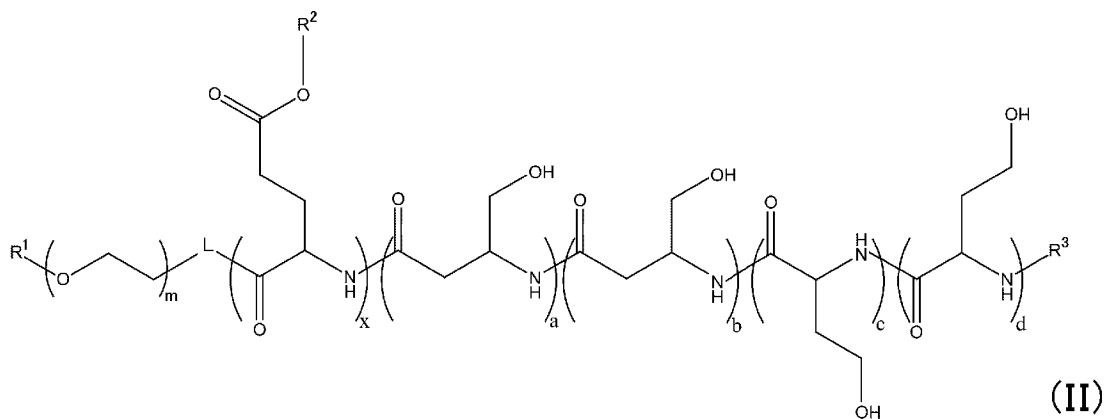
[0030] 上記式(1)中、 $(a + c) : (b + d)$ は、例えば90 : 10 ~ 30 : 70であり、また例えば80 : 20 ~ 30 : 70である。

[0031] 上記式(1)中、 $x / (a + c)$ は、例えば0.5以上、さらには1以上であってよく、また例えば15以下、さらには10以下であってよい。

[0032] [2. ブロック共重合体]

本発明の1つの実施形態によるブロック共重合体について以下に述べる。上記ブロック共重合体は下記一般式(11)で表される。

[化8]

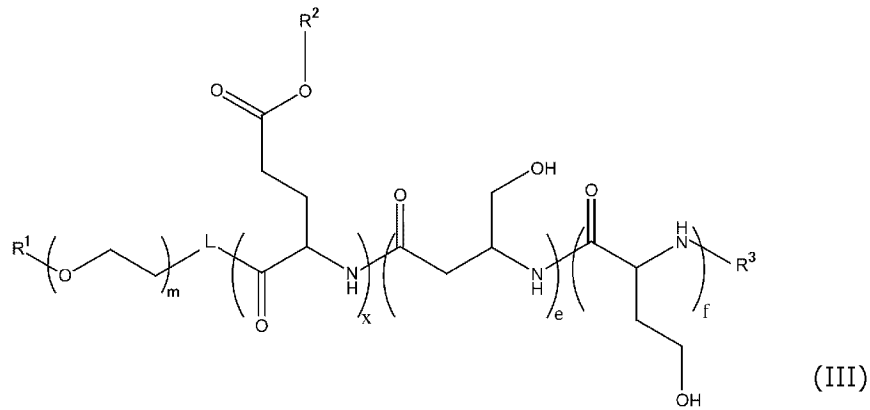


上記式(11)中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $L$ 、 $m$ 、 $x$ 、 $a$ 、 $b$ 、 $c$ 、 $d$ については、上記式(1)において説明した通りである。上記コーポリアミノ酸鎖セグメントにおける各反復単位の結合順は任意である。

[0033] 1つの実施形態において、上記式(11)で表されるブロック共重合体は

、式(111)で表わされるブロック共重合体である。

[化9]



上記式(111)中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $L$ 、 $m$ 、 $x$ については、上記式(1)において説明した通りであり、 $e$ および $f$ はそれぞれ独立して、 $0 \sim 200$ の整数であり、 $e + f$ は、 $1 \sim 200$ の整数である。また、上記コーポリアミノ酸鎖セグメントにおける各反復単位の結合順は任意である。

[0034] 上記式(111)中、 $e$ および $f$ はそれぞれ独立して、例えば0以上の整数、さらには2以上の整数、またさらには10以上の整数であってよく、また例えば200以下の整数、さらには120以下の整数、またさらには80以下の整数であってよい。

[0035] 上記式(111)中、 $e + f$ は、例えば5以上の整数、さらには10以上の整数であってよく、また例えば100以下の整数、さらには60以下の整数であってよい。

[0036] 上記式(111)中、 $(x + e + f)$ は、例えば10以上、さらには20以上であってよく、また例えば200以下、さらには100以下であってよい。

[0037] 上記式(111)中、 $x : (e + f)$ は、例えば90 : 10 ~ 10 : 90であってよく、また例えば80 : 20 ~ 20 : 80であってよい。

[0038] [3. 薬物複合化ブロック共重合体の製造方法]

本発明の1つの実施形態による薬物複合化ブロック共重合体の製造方法について以下に述べる。上記製造方法は上記一般式(1)で表される薬物複合

化ブロック共重合体の製造方法である。

[0039] 薬物複合化ブロック共重合体の製造方法の具体例を以下に説明する。

[0040] 上記製造方法は、上述のように、上記一般式 (11) で表されるブロック共重合体のコーポリアミノ酸鎖セグメントの側鎖の水酸基の全部または一部と、カルボキシル基を有し、連結基を有していてもよい薬物の該カルボキシル基とを反応させてエステル結合を形成させる工程を含む。

[0041] 上記製造方法は、さらに、ポリエチレングリコール-コーポリグルタミン酸 R<sup>2</sup> エステル-ポリアスパラギン酸 (PEG-PR<sup>2</sup>LG-pAsp) を準備する工程を有し得る。上記コーポリアミノ酸鎖セグメントにおいては、側鎖に R<sup>2</sup> がエステル結合したグルタミン酸残基とアスパラギン酸残基とが任意に配置されている。

[0042] 上記製造方法は、さらに、PEG-PR<sup>2</sup>LG-pAsp のアスパラギン酸側鎖のカルボキシル基を還元し、水酸基とする工程を有し得る。その結果、ポリエチレングリコール-コーポリアミノ酸において、側鎖に R<sup>2</sup> がエステル結合したグルタミン酸残基と還元型アスパラギン酸残基とが任意に配置されたコポリマー (PEG-PR<sup>2</sup>LG-pAsp (red)) (すなわち、一般式 (11) で表されるブロック共重合体) が得られ得る。

[0043] (エステル結合形成工程)

上記水酸基と上記カルボキシル基を有する薬物の該カルボキシル基とを反応させてエステル結合を形成させる方法としては、任意の適切な方法を採用し得る。

[0044] (PEG-PR<sup>2</sup>LG-pAsp 準備工程)

PEG-PR<sup>2</sup>LG-pAsp を準備する方法の一例として、ポリエチレングリコール (PEG) 鎖を有するポリマーとコーポリグルタミン酸 R<sup>2</sup> エステル-ポリアスパラギン酸 (PR<sup>2</sup>LG-pAsp) を有するポリマーとを、任意の適切な方法によりカップリングする方法が挙げられる。

[0045] PEG-PR<sup>2</sup>LG-pAsp を準備する方法の別の例として、片末端が保護され、もう一方の末端がアミノ基であるポリエチレングリコールを開始剤

として、アスパラギン酸無水物 (Asp-NCA) および N-カルボキシー  $\gamma$ -R<sup>2</sup>-L-グルタミン酸無水物 (R<sup>2</sup>LG-NCA) を所望の重合度 (アミノ酸ユニット数) となるように添加し、反応させる方法が挙げられる。上記開始剤としては、任意の適切な開始剤を採用し得る。上記開始剤としては、例えば MeO-PEG-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> が挙げられる。上記反応は、好ましくは脱水された有機溶媒中で行われる。

[0046] (PEG-PR<sup>2</sup>LG-pAsp還元工程)

アスパラギン酸側鎖のカルボキシル基を還元し、水酸基とする方法としては、任意の適切な方法を採用し得る。

[0047] [4. ポリマーミセル医薬組成物]

本発明の1つの実施形態による薬物複合化ブロック共重合体 (以下、ブロックコポリマーユニット  $\alpha$  と称する場合がある。) を含むポリマーミセル医薬組成物について以下に述べる。上記ポリマーミセル医薬組成物は、標的結合部位が結合したポリエチレングリコール鎖セグメントとポリアミノ酸鎖セグメントとを有し、かつ、ブロックコポリマーユニット  $\alpha$  ではないブロックコポリマーユニット  $\beta$  をさらに含んでもよい。上記ポリマーミセル医薬組成物は、標的結合部位も薬物も含有せず、ポリエチレングリコール鎖セグメントと、ポリアミノ酸鎖セグメントとを有するブロックコポリマーユニット  $\gamma$  をさらに含んでもよい。

[0048] 代表的には、上記ポリマーミセル医薬組成物において、ブロックコポリマーユニット  $\alpha$ 、ならびに存在する場合には  $\beta$  および  $\gamma$  は、ポリエチレングリコール鎖セグメントを外側に向けた状態で放射状に配列している。本明細書において、ブロックコポリマーが放射状に配列しているとは、ポリエチレングリコール鎖セグメントを外側に向けるとともに、ポリエチレングリコール鎖セグメントと反対側のセグメント (コーポリアミノ酸鎖セグメント) が内側に向けて凝集した状態であればよい。

[0049] 上記ポリマーミセル医薬組成物の多分散指数 (PDI: Polydispersity Index) は、任意の適切な値をとり得る。上記多分散指数は、例えば 0.01

以上、さらには0.02以上であってよく、また例えば0.8以下、さらには0.5以下であってよい。

[0050] 上記ポリマーミセル医薬組成物におけるブロックコポリマーユニット $\alpha$ の含有量としては、任意の適切な値をとり得る。上記含有量としては、例えば20重量%以上であり、また例えば30重量%以上である。上記含有量が所定値以上であることにより、ポリマーミセル医薬組成物に十分量の薬物を搭載することがより容易になる。一方、上記含有量としては、例えば90重量%以下であり、また例えば80重量%以下であり、また例えば70重量%以下である。

[0051] 上記ブロックコポリマーは、上記のブロックコポリマーユニット $\alpha$ 、ならびに存在する場合には $\beta$ および $\gamma$ をそれぞれ2種類以上含んでいてもよい。

[0052] ブロックコポリマーユニット $\beta$ および $\gamma$ のポリアミノ酸鎖セグメントは、それぞれ好ましくは側鎖に疎水性基を有するアミノ酸残基を含む。上記アミノ酸残基としては、任意の適切なアミノ酸残基を採用し得る。上記アミノ酸残基としては、例えば、側鎖に疎水性基が導入されたグルタミン酸残基、およびアスパラギン酸残基が挙げられる。上記疎水性基としては、任意の適切な疎水性基を採用し得る。上記疎水性基としては、例えば、薬物複合化ブロック共重合体について述べた疎水性基が挙げられる。

[0053] ブロックコポリマーユニット $\gamma$ のポリアミノ酸鎖セグメントは、好ましくは側鎖に親水性基を有するアミノ酸残基を含む。上記アミノ酸残基としては、任意の適切なアミノ酸残基を採用し得る。上記アミノ酸残基としては、例えば、グルタミン酸残基、およびアスパラギン酸残基が挙げられる。上記親水性基としては、任意の適切な親水性基を採用し得る。上記親水性基としては、例えばカルボキシル基が挙げられる。

## 実施例

[0054] 以下、実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例には限定されない。実施例における試験および評価方法は以下のとおりである。また、特に明記しない限り、実施例における「部」および「%」は重



量基準である。

[0055] [試験例 1]

薬物としてイブプロフェンを搭載したポリマーミセルを次のようにして形成した。

[0056] (薬物複合化ブロック共重合体の調製)

上記一般式 (1) で表される薬物複合化ブロック共重合体を、次のようにして調製した。コーポリアミノ酸の片末端がアセチル化されたポリエチレングリコール-コーポリグルタミン酸ベンジルエステル-ポリ還元型アスパラギン酸 (PEG-PBLG-pAsp (red)) の還元型アスパラギン酸残基の側鎖の水酸基と、イブプロフェンのカルボキシル基とを反応させてエステル結合を形成させた。その結果、上記一般式 (1) で表される薬物複合化ブロック共重合体を得た。得られた薬物複合化ブロック共重合体 (表 1 中、「PEG-PBLG-pAsp (red)-IB」として示される) について NMR によりイブプロフェン残基数を測定した結果を表 1 に示す。表 1 において、「AA」は、上記薬物複合化ブロック共重合体のアミノ酸残基数の平均値を表し、「PEG MW」は、PEG の平均分子量 (Mw) を表す (平均分子量 (Mw) が 10,000 である PEG の重合度は、226~227 程度と算出される)。「Bn:OH 比率」は、薬物複合化前のブロック共重合体における (側鎖がベンジルエステル化されたグルタミン酸残基数の平均値) : (還元型アスパラギン酸残基の水酸基数の平均値) を表す。「IB 数」は、薬物複合化ブロック共重合体における NMR により測定されたイブプロフェン残基数の平均値を表す。

[0057] (ミセルの調製)

上記薬物複合化ブロック共重合体にメタノールまたはアセトンを添加して溶解した。その後、ロータリーエバポレーター (ビュッヒ製、Rotavapor R-205、Vac<sup>(R)</sup> V-513) で溶媒留去してポリマーのフィルムを形成し、更に一昼夜乾燥した。100 mM PBS (pH7.4) を加えてフィルムを分散させた後、ナノヴェイタ (吉田機械興業製、NM2-L200) を用いて高圧分散処理してポ

リマーミセルを得た。当該ミセル画分には、上記薬物複合化ブロック共重合体が放射状に配列したポリマーミセルが含有されている。得られたポリマーミセル（表2中、「pAsp(red)ミセル」として示される）および上記薬物複合化ブロック共重合体についてイブプロフェン含有量を測定した結果を表2に示す。表2において、「IB<sub>NMR</sub>」は、NMRにより測定された薬物複合化ブロック共重合体におけるイブプロフェン含有量（%）を表す。また、「IB<sub>HPLC</sub>」は、HPLCにより測定されたポリマーミセルにおけるイブプロフェン含有量（%）を表す。

[0058] [試験例2]

PEG-PBLG-pAsp(red)に代えて、コーポリアミノ酸の片末端がアセチル化されたポリエチレングリコール-コーポリグルタミン酸ベンジルエステル-ポリ還元型グルタミン酸(PEG-PBLG-pGlu(red))を用いた以外は、試験例1と同一の方法で薬物複合化ブロック共重合体を調製した。得られた薬物複合化ブロック共重合体（表1中、「PEG-PBLG-pGlu(red)-IB」として示される）についてNMRによりイブプロフェン残基数を測定した結果を表1に示す。また、上記薬物複合化ブロック共重合体を用いて試験例1と同一の方法でポリマーミセルを得た。得られたポリマーミセル（表2中、「pGlu(red)ミセル」として示される）および上記薬物複合化ブロック共重合体についてイブプロフェン含有量を測定した結果を表2に示す。

[0059] [表1]

		AA	PEG MW	Bn:OH 比率	IB 数
試験例 1	PEG-PBLG-pAsp(red)-IB	40	10,000	20:20	11.6
試験例 2	PEG-PBLG-pGlu(red)-IB	40	10,000	20:20	13.3

[0060] (イブプロフェン放出試験)

37℃で湯浴したPBS中にイブプロフェン濃度が1μg/mLになるように試験例1および2のミセル製剤を添加して、緩やかに振とうさせた。24時間後にPBSの一部を回収して、ミセルからPBS中に放出されたイブ

プロフェンの濃度を測定した。イブプロフェンの総量に対する放出されたイブプロフェン量の比率 (%) を算出した。結果を表 2 に「薬物放出率」として示す。

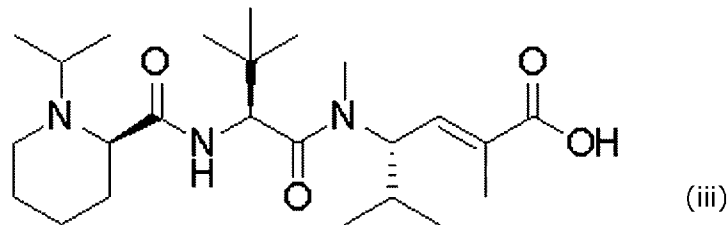
[0061] [表2]

		IB <sub>NMR</sub>	IB <sub>HPLC</sub>	薬物放出率
試験例 1	pAsp(red)ミセル	12.8%	11.3%	6.6%
試験例 2	pGlu(red)ミセル	14.3%	12.9%	検出限界以下

[0062] [試験例 3]

薬物として、下記式 (iii) で表わされるヘミアステリン誘導体である E 7 9 7 4 を搭載したポリマーミセルを次のようにして形成した。

[化10]



[0063] (薬物複合化ブロック共重合体の調製)

薬物として E 7 9 7 4 を用いたこと以外は試験例 1 と同一の方法で薬物複合化ブロック共重合体を調製した。得られた薬物複合化ブロック共重合体 (表 3 中、「PEG-PBLG-pAsp(red)-E 7 9 7 4」として示される) について E 7 9 7 4 残基数を測定した結果を表 3 に示す。表 3 において「AA」、「PEG MW」、「Bn:OH比率」は、表 1 と同様の意味である。「E 7 9 7 4 数」は、加水分解後、HPLC により測定された薬物複合化ブロック共重合体における E 7 9 7 4 残基数の平均値を表す。

[0064] (ミセルの調製)

上記薬物複合化ブロック共重合体を用いて、試験例 1 と同様の方法でポリマーミセルを得た。当該ミセル画分には、上記薬物複合化ブロック共重合体が放射状に配列したポリマーミセルが含有されている。得られたポリマーミセル (表 4 中、「pAsp(red)ミセル」として示される) について E

7974含有量を測定した結果を表4に示す。表4において、「E7974含有量(HPLC)」は、HPLCにより測定されたポリマーミセルにおけるE7974含有量(%)を表す。

[0065] [試験例4]

PEG-PBLG-pAsp(red)に代えて、コポリアミノ酸の片末端がアセチル化されたポリエチレングリコール-コポリグルタミン酸ベンジルエステル-ポリ還元型グルタミン酸(PEG-PBLG-pGlu(red))を用いた以外は、試験例3と同一の方法で薬物複合化ブロック共重合体を調製した。得られた薬物複合化ブロック共重合体(表3中、「PEG-PBLG-pGlu(red)-E7974」として示される)についてE7974残基数を測定した結果を表3に示す。また、上記薬物複合化ブロック共重合体を用いて試験例1と同一の方法でポリマーミセルを得た。得られたポリマーミセル(表4中、「pGlu(red)ミセル」として示される)についてE7974含有量を測定した結果を表4に示す。

[0066] [表3]

		AA	PEG MW	Bn:OH 比率	E7974 数
試験例 3	PEG-PBLG-pAsp(red)-E7974	40	10,000	20:20	6.81
試験例 4	PEG-PBLG-pGlu(red)-E7974	40	10,000	20:20	6.38

[0067] (E7974 放出試験)

37°Cで湯浴したPBS中にE7974濃度が1 $\mu$ g/mLになるように試験例3および4のミセル製剤を添加して、緩やかに振とうさせた。24時間後にPBSの一部を回収して、ミセルからPBS中に放出されたE7974の濃度を測定した。E7974の総量に対する放出されたE7974量の比率(%)を算出した。結果を表4に「薬物放出率」として示す。

[0068] [表4]

		E7974 含有量 (HPLC)	薬物放出率
試験例 3	pAsp(red)ミセル	15.4%	14.9%
試験例 4	pGlu(red)ミセル	14.4%	検出限界以下

[0069] 表2および表4からわかるように、ポリエチレングリコール-コポリアミノ酸共重合体を薬物複合化ブロック共重合体として用いるポリマーミセル医薬組成物において、上記コポリアミノ酸鎖セグメントの還元型アスパラギン酸側鎖に薬物が結合しているポリエチレングリコール-コポリアミノ酸共重合体を用いることにより、カルボキシル基を有する薬物の放出制御が可能となる。

#### **産業上の利用可能性**

[0070] 本発明は、抗がん剤等の医薬製剤等の分野で、好適に利用することができる。

## 請求の範囲

[請求項1] 一般式：A－Bで表される薬物複合化ブロック共重合体：

ここで、

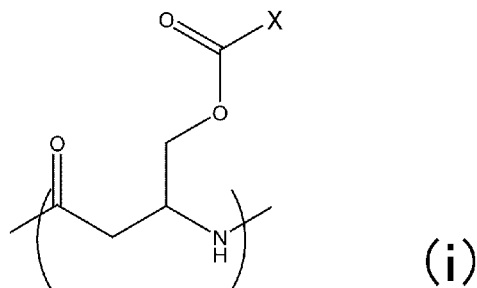
Aは、ポリエチレングリコール鎖セグメントを表し、

Bは、下記一般式（i）で表される繰り返し単位、および／または、下記一般式（ii）で表される繰り返し単位を含むコーポリアミノ酸鎖セグメントを表し、

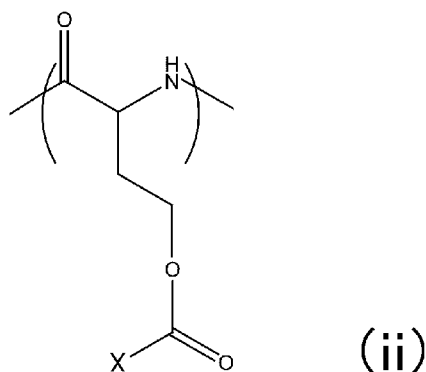
下記一般式（i）および下記一般式（ii）中、

Xは、連結基を有していてもよい薬物の残基を表す。

[化1]



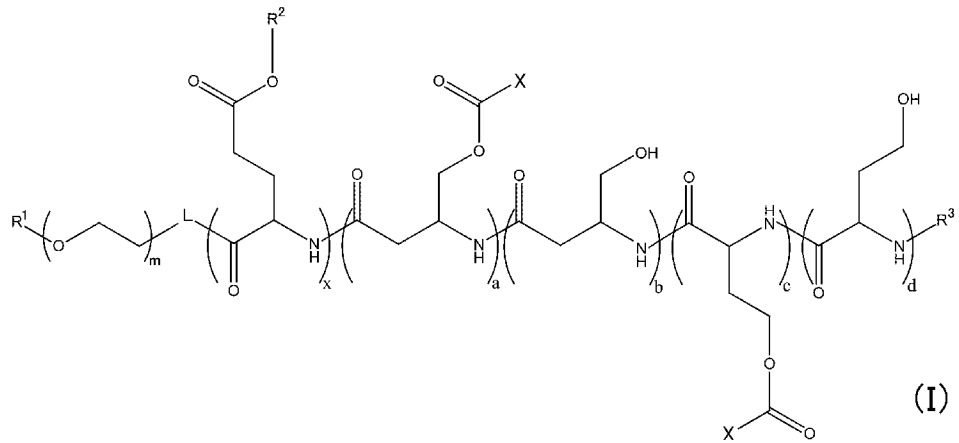
[化2]



[請求項2] 前記コーポリアミノ酸鎖セグメントが、側鎖に疎水性基が導入されたグルタミン酸残基を繰り返し単位としてさらに含む、請求項1に記載の薬物複合化ブロック共重合体。

[請求項3] 下記一般式（1）で表される、請求項1または2に記載の薬物複合化ブロック共重合体：

[化3]



上記式中、

$R^1$ は、水素原子、非置換もしくは置換された炭素数1～12の直鎖または分枝状のアルキル基、あるいは標的結合部位を有する基を表し、

$R^2$ は、疎水性基を表し、

$R^3$ は、水素原子、飽和もしくは不飽和の非置換もしくは置換された炭素数1～30の直鎖または分枝状の脂肪族カルボニル基またはアリールカルボニル基、あるいは炭素数1～12の非置換もしくは置換された直鎖または分枝状のアルキル基を表し、

Lは、リンカーを表し、

mは、30～20,000の整数であり、

xは、5～100の整数であり、

aは、0～100の整数であり、

bは、0～100の整数であり、

cは、0～100の整数であり、

dは、0～100の整数であり、

aとcとの和は、1～200であり、

前記コーポリアミノ酸鎖セグメントにおける各反復単位の結合順は任意である。

[請求項4]

前記式(I)中、xとaとbとcとdとの和が、10～200であ

る、請求項3に記載の薬物複合化ブロック共重合体。

[請求項5] 前記式(1)中、aとcとの和が、3～40である、請求項3または4に記載の薬物複合化ブロック共重合体。

[請求項6] 前記式(1)中、aとcとの和が、4～20である、請求項5に記載の薬物複合化ブロック共重合体。

[請求項7] 前記式(1)中、xが、5～60である、請求項3から6のいずれかに記載の薬物複合化ブロック共重合体。

[請求項8] 前記式(1)中、xが、10～60である、請求項7に記載の薬物複合化ブロック共重合体。

[請求項9] 前記式(1)中、x : (b + d)が、20 : 80～80 : 20である、請求項3から8のいずれかに記載の薬物複合化ブロック共重合体。

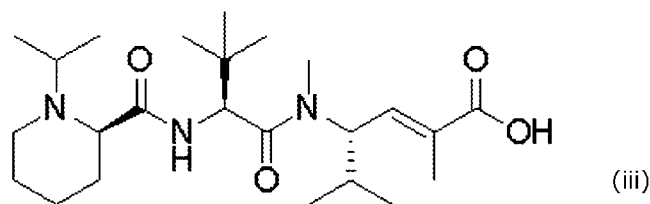
[請求項10] Xが、カルボキシル基を有する薬物の残基である、請求項1から9のいずれかに記載の薬物複合化ブロック共重合体。

[請求項11] Xが、その活性ドメイン部分とカルボキシル基との間に連結基が配置された状態にある薬物の残基である、請求項10に記載の薬物複合化ブロック共重合体。

[請求項12] 前記連結基が、アミド結合、エステル結合、エーテル結合、および／またはヒドラジド結合を含んでいてもよい炭素数0～5の2価の連結基である、請求項11に記載の薬物複合化ブロック共重合体。

[請求項13] Xが、下記式(iii)で表されるヘミアステリン誘導体の残基である、請求項1から12のいずれかに記載の薬物複合化ブロック共重合体。

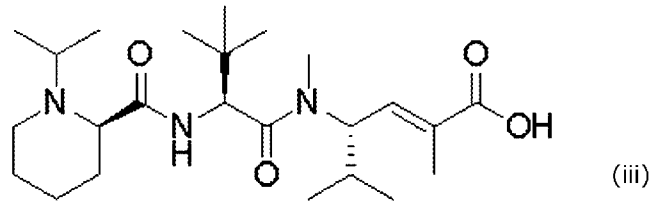
[化4]





[請求項14] Xが、下記式 (iii) で表されるヘミアステリン誘導体の残基であり、

[化5]



R<sup>1</sup>は、水素原子、非置換もしくは置換された炭素数1～12の直鎖または分枝状のアルキル基、あるいは標的結合部位を有する基であり、

R<sup>2</sup>は、C<sub>4</sub>～C<sub>16</sub>の直鎖、分岐鎖または環状構造を有するアルキル基、C<sub>6</sub>～C<sub>20</sub>のアリール基、およびC<sub>7</sub>～C<sub>20</sub>のアラルキル基またはステロール残基であり、

R<sup>3</sup>は、水素原子、飽和もしくは不飽和の非置換もしくは置換された炭素数1～30の直鎖または分枝状の脂肪族カルボニル基またはアリールカルボニル基、あるいは炭素数1～12の非置換もしくは置換された直鎖または分枝状のアルキル基であり、

Lは、-NH-、-O-、-O-Z-NH-、-CO-、-CH<sub>2</sub>-、-O-Z-S-Z-および-O-CO-Z-NH-（ここで、Zは独立してC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキレン基である。）からなる群より選ばれるリンカーであり、

mは、50～5000の整数であり、

xは、5～100の整数であり、

aとcの和は、2～40であり、

xとaとbとcとdとの和は、10～200である、

請求項3に記載の薬物複合化ブロック共重合体。

[請求項15] Xが、前記式 (iii) で表されるヘミアステリン誘導体の残基であり、

R<sup>1</sup>は、水素原子、非置換もしくは置換された炭素数1～12の直鎖または分枝状のアルキル基、あるいは標的結合部位を有する基であり、

R<sup>2</sup>は、C<sub>4</sub>～C<sub>16</sub>の直鎖、分岐鎖または環状構造を有するアルキル基、C<sub>6</sub>～C<sub>20</sub>のアリール基、およびC<sub>7</sub>～C<sub>20</sub>のアラルキル基またはステロール残基であり、

R<sup>3</sup>は、水素原子、飽和もしくは不飽和の非置換もしくは置換された炭素数1～30の直鎖または分枝状の脂肪族カルボニル基またはアリールカルボニル基、あるいは炭素数1～12の非置換もしくは置換された直鎖または分枝状のアルキル基であり、

Lは、-NH-、-O-、-O-Z-NH-、-CO-、-CH<sub>2</sub>-、-O-Z-S-Z-および-O-CO-Z-NH-（ここで、Zは独立してC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキレン基である。）からなる群より選ばれるリンカーであり、

mは、100～500の整数であり、

xは、10～60の整数であり、

aとcの和は、4～20であり、

xとaとbとcとdとの和は、20～100である、

請求項14に記載の薬物複合化ブロック共重合体。

[請求項16]

Xが、前記式(i i i)で表されるヘミアステリン誘導体の残基であり、

R<sup>1</sup>は、メチル基であり、

R<sup>2</sup>は、ベンジル基であり、

R<sup>3</sup>は、アセチル基であり、

Lは、-NH-であり、

mは、200～300であり、

xは、15～25であり、

aとcの和は5～10であり、

xとaとbとcとdとの和は、30～50である、  
請求項14に記載された薬物複合化ブロック共重合体。

[請求項17] Xが、前記式(iii)で表されるヘミアステリン誘導体の残基であり、

R<sup>1</sup>は、メチル基であり、

R<sup>2</sup>は、ベンジル基であり、

R<sup>3</sup>は、アセチル基であり、

Lは、-NH-であり、

mは、2～6であり、

xは、2～6であり、

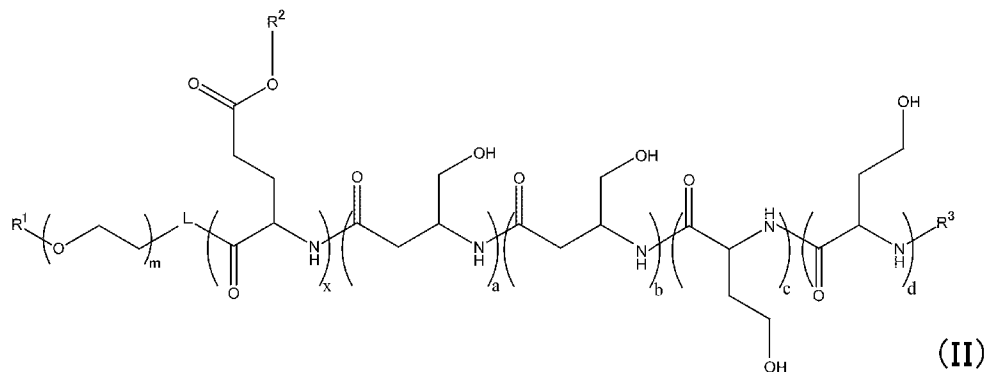
aとcの和は6～8であり、

xとaとbとcとdとの和は40である、

請求項14に記載された薬物複合化ブロック共重合体。

[請求項18] 下記一般式(II)で表される、ブロック共重合体：

[化6]



上記式中、

R<sup>1</sup>は、水素原子、非置換もしくは置換された炭素数1～12の直鎖または分枝状のアルキル基、あるいは標的結合部位を有する基を表し、

R<sup>2</sup>は、疎水性基を表し、

R<sup>3</sup>は、水素原子、飽和もしくは不飽和の非置換もしくは置換され

た炭素数 1 ~ 30 の直鎖または分枝状の脂肪族カルボニル基またはアリールカルボニル基、あるいは炭素数 1 ~ 12 の非置換もしくは置換された直鎖または分枝状のアルキル基を表し、

L は、リンカーを表し、

m は、30 ~ 20, 000 の整数であり、

x は、5 ~ 100 の整数であり、

a は、0 ~ 100 の整数であり、

b は、0 ~ 100 の整数であり、

c は、0 ~ 100 の整数であり、

d は、0 ~ 100 の整数であり、

a と c との和は、1 ~ 200 であり、

前記コーポリアミノ酸鎖セグメントにおける各反復単位の結合順は任意である。

[請求項19]

請求項 3 に記載の前記一般式 (I) で表される薬物複合化ブロック共重合体の製造方法であって、

請求項 18 に記載の前記一般式 (II) で表されるブロック共重合体のコーポリアミノ酸鎖セグメントの側鎖の水酸基の全部または一部と、

カルボキシル基を有し、連結基を有していてもよい薬物の該カルボキシル基と、を反応させてエステル結合を形成させる工程、

を含む製造方法。

[請求項20]

請求項 1 から 17 のいずれかに記載の薬物複合化ブロック共重合体を含む、ポリマーミセル医薬組成物。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/013201

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> A61K47/60(2017.01)i, A61K9/107(2006.01)i, A61K31/445(2006.01)i, A61K47/34(2017.01)i, C08G69/40(2006.01)i, C08G81/00(2006.01)i  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) A61K47/60, A61K9/107, A61K31/445, A61K47/34, C08G69/40, C08G81/00  Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2017 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2017 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2017  Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN), JSTPLUS/JMEDPLUS/JST7580 (JDreamIII)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2-300133 A (Research Development Corp. of Japan), 12 December 1990 (12.12.1990), claims 1 to 7; examples 1 to 3; page 4, upper right column, lines 1 to 7 & US 5412072 A claim 1; examples 1 to 3; column 4, lines 50 to 56 & EP 397307 A3 & KR 10-1992-0006912 B	1-20
A	WO 2008/047948 A1 (Nano Carrier Co., Ltd.), 24 April 2008 (24.04.2008), claims 1 to 22; examples 1 to 16 & US 2010/0298495 A1 claims 1 to 22; examples 1 to 16 & EP 2077293 A1 & KR 10-2009-0066302 A & CN 101528815 A	1-20
<input checked="" 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 10 May 2017 (10.05.17)		Date of mailing of the international search report 23 May 2017 (23.05.17)
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan		Authorized officer  Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/013201

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2009/142326 A1 (Nano Carrier Co., Ltd.), 26 November 2009 (26.11.2009), claims 1 to 6; examples 1 to 6 & US 2011/0136990 A1 claims 1 to 9; examples 1 to 6 & EP 2287230 A1 & CN 102037058 A & KR 10-2011-0020779 A	1-20
A	JP 2011-162569 A (Nano Carrier Co., Ltd.), 25 August 2011 (25.08.2011), claims 1 to 3; examples 1 to 4 & EP 2204398 A1 claims 1 to 3; examples 1 to 4	1-20
A	WO 2010/131675 A1 (Nippon Kayaku Co., Ltd.), 18 November 2010 (18.11.2010), claims 1 to 25; examples 1 to 18 & US 2012/0116051 A1 claims 1 to 25; examples 1 to 18 & EP 2431403 A1 & CN 102421827 A	1-20
A	JP 2008-522624 A (Eisai R & D Management Co., Ltd.), 03 July 2008 (03.07.2008), paragraphs [0100], [0101] & US 2006/0148014 A1 paragraph [0128] & WO 2006/063135 A2 & EP 1828776 A2	13-16

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K47/60(2017.01)i, A61K9/107(2006.01)i, A61K31/445(2006.01)i, A61K47/34(2017.01)i, C08G69/40(2006.01)i, C08G81/00(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K47/60, A61K9/107, A61K31/445, A61K47/34, C08G69/40, C08G81/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2017年
日本国実用新案登録公報	1996-2017年
日本国登録実用新案公報	1994-2017年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN), JSTplus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 2-300133 A (新技術開発事業団) 1990.12.12, 請求項 1-7, 実施例 1-3, 第4頁右上欄第1-7行 & US 5412072 A, Claim 1, Examples 1-3, 第4欄第50-56行 & EP 397307 A3 & KR 10-1992-0006912 B	1-20
A	WO 2008/047948 A1 (ナノキャリア株式会社) 2008.04.24, 請求項 1-22, 実施例 1-16 & US 2010/0298495 A1, Claims 1-22, Examples 1-16 & EP 2077293 A1 & KR 10-2009-0066302 A & CN 101528815 A	1-20

☑ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー	の日の後に公表された文献
「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの	「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)	「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」同一パテントファミリー文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	

国際調査を完了した日 10.05.2017	国際調査報告の発送日 23.05.2017
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 高橋 樹理 電話番号 03-3581-1101 内線 3452
	4C 4498

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2009/142326 A1 (ナノキャリア株式会社) 2009. 11. 26, 請求項 1-6, 実施例 1-6 & US 2011/0136990 A1, Claims 1-9, Examples 1-6 & EP 2287230 A1 & CN 102037058 A & KR 10-2011-0020779 A	1-20
A	JP 2011-162569 A (ナノキャリア株式会社) 2011. 08. 25, 請求項 1-3, 実施例 1-4 & EP 2204398 A1, Claims 1-3, Examples 1-4	1-20
A	WO 2010/131675 A1 (日本化薬株式会社) 2010. 11. 18, 請求項 1-25, 実施例 1-18 & US 2012/0116051 A1, Claims 1-25, Examples 1-18 & EP 2431403 A1 & CN 102421827 A	1-20
A	JP 2008-522624 A (エーザイ・アール・アンド・ディー・マネジメ ント株式会社) 2008. 07. 03, [0100], [0101] & US 2006/0148014 A1, [0128] & WO 2006/063135 A2 & EP 1828776 A2	13-16