

【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1部門第1区分

【発行日】平成24年11月15日(2012.11.15)

【公開番号】特開2012-10710(P2012-10710A)

【公開日】平成24年1月19日(2012.1.19)

【年通号数】公開・登録公報2012-003

【出願番号】特願2011-191492(P2011-191492)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/09	(2006.01)
A 6 1 K	35/76	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	27/02	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	17/06	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	35/04	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/00	Z N A A
A 6 1 K	35/76	
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	35/04	

【手続補正書】

【提出日】平成24年10月1日(2012.10.1)

【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】

必要のある被験者において血管形成又は過剰の血管新生を阻害するための医薬組成物であって、前記医薬組成物が核酸構築物を含み、前記核酸構築物が、

(a)配列番号：8に記載の配列又はその相補的配列を含むシス調節因子を含む内皮細胞特異的プロモーター；及び

(b)TNFレセプター1(TNFR1)の細胞外領域とFas細胞毒性ポリペプチドの膜貫通領域及び細胞内領域を含む細胞毒性ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド配列

を含むこと、及び前記被験者が、血管形成の阻害をさらに増強することができる少なくと

も一つの追加の化学療法又は放射線療法で治療されていることを特徴とする医薬組成物。

【請求項 2】

必要のある被験者において血管形成又は過剰の血管新生を阻害するための医薬組成物であって、前記医薬組成物が核酸構築物を含み、前記核酸構築物が、

(a) 配列番号：8に記載の配列又はその相補的配列を含むシス調節因子を含む内皮細胞特異的プロモーター；及び

(b) プロドラッグを毒性化合物に変換することができる自殺遺伝子生成物をコードするポリヌクレオチド配列

を含むこと、及び前記被験者が、細胞毒性をさらに増強することができる少なくとも一つの追加の化学療法又は放射線療法で治療されていることを特徴とする医薬組成物。

【請求項 3】

前記自殺遺伝子は、単純ヘルペスウイルスのチミジンキナーゼ、水痘帯状疱疹ウイルスのチミジンキナーゼ、及び細菌のシトシンデアミナーゼからなる群から選択される、請求項2に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記プロドラッグは、ガンシクロビル、アシクロビル、1-(2-デオキシ-2-フルオロ-β-D-アラビノフラノシリル)-5-ヨードウラシリル(FIAU)、5-フルオロシトシン、及び6-メトキシプリンアラビノシドからなる群から選択される、請求項2に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記自殺遺伝子は単純ヘルペスウイルスのチミジンキナーゼであり、前記プロドラッグはガンシクロビル、アシクロビル、またはFIAUである、請求項2に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記自殺遺伝子は細菌のシトシンデアミナーゼであり、前記プロドラッグは5-フルオロシトシンである、請求項2に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記自殺遺伝子は水痘帯状疱疹ウイルスのチミジンキナーゼであり、前記プロドラッグは6-メトキシプリンアラビノシドである、請求項2に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記放射線療法が副治療放射線療法である、請求項2に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記自殺遺伝子がチミジンキナーゼであり、少なくとも一つの追加の放射線療法が放射線療法である、請求項2に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記シス調節因子が、配列番号：6に記載の配列の少なくとも一つのコピー又はその相補的配列をさらに含む請求項1～9のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 11】

前記シス調節因子が、配列番号：7に記載の配列、その断片、又はそれらの相補的配列である、請求項1～9のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 12】

前記内皮細胞特異的プロモーターがPPE-1プロモーターを含む、請求項1～9のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 13】

前記PPE-1プロモーターが、配列番号：1又はその断片を含む、請求項13に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

前記内皮細胞特異的プロモーターがPPE-1-3×プロモーターである、請求項1～9のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 15】

前記内皮細胞特異的プロモーターは、配列番号：5に記載の配列の少なくとも一つのコピーを含む低酸素応答因子を含む、請求項1～9のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項16】

前記化学療法がドキソルビシンである、請求項1～9のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項17】

前記核酸構築物は、アデノウイルス中に含まれる、請求項1～9のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項18】

前記アデノウイルスは、アデノウイルス5血清型である、請求項17に記載の医薬組成物。

【請求項19】

前記被験者は、癌にかかっている、請求項1～9のいずれかに記載の使用。

【請求項20】

前記投与が、腫瘍のサイズを減少させるか、又は腫瘍のサイズを減少させるか、又は腫瘍の増殖を阻害する、請求項1～9のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項21】

被験者において血管形成又は過剰の血管新生と関連する疾患又は症状を治療するためのものである、請求項1～9のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項22】

前記核酸構築物の治療有効量は、約 $10^3$ ～約 $10^{16}$ 個のウイルス粒子である、請求項1～9のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項23】

前記核酸構築物の治療有効量は、約 $10^5$ ～約 $10^{13}$ 個のウイルス粒子である、請求項1～9のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項24】

全身投与又は直接的な局所投与のために処方される、請求項1～9のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項25】

前記血管形成が、転移性又は原発性腫瘍の腫瘍血管形成である、請求項1～9のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項26】

条件付で複製するアデノウイルスペクターを含む核酸構築物であって、前記アデノウイルスペクターが、内皮細胞特異的プロモーターに転写的に連結されたアデノウイルスE1領域を含み、前記内皮細胞特異的プロモーターが、配列番号：8に記載の配列又はその相補的配列の少なくとも一つのコピーを含むシス調節因子を含むことを特徴とする核酸構築物。

【請求項27】

前記シス調節因子が、配列番号：6に記載の配列の少なくとも一つのコピー又はその相補的配列をさらに含む請求項26に記載の核酸構築物。

【請求項28】

前記シス調節因子が、配列番号：7に記載の配列、その断片、又はそれらの相補的配列である、請求項26に記載の核酸構築物。

【請求項29】

前記内皮細胞特異的プロモーターがPPE-1プロモーターを含む、請求項26に記載の核酸構築物。

【請求項30】

前記PPE-1プロモーターが、配列番号：1又はその断片を含む、請求項29に記載の核酸構築物。

【請求項31】

前記内皮細胞特異的プロモーターがPPE-1-3×プロモーターである、請求項26

に記載の核酸構築物。

【請求項 3 2】

前記内皮細胞特異的プロモーターは、配列番号：5に記載の配列を有する少なくとも一つの低酸素応答因子を含む、請求項 2 6 に記載の核酸構築物。

【請求項 3 3】

前記核酸構築物は、細胞毒性分子をコードするポリヌクレオチド配列をさらに含む、請求項 2 6 に記載の核酸構築物。

【請求項 3 4】

前記核酸構築物は、レポーター遺伝子配列を欠いている、請求項 2 6 に記載の核酸構築物。

【請求項 3 5】

請求項 2 6 に記載の核酸構築物を含むことを特徴とするアデノウイルス。

【請求項 3 6】

前記アデノウイルスは、アデノウイルス 5 血清型である、請求項 3 5 に記載のアデノウイルス。

【請求項 3 7】

請求項 2 6 ~ 3 4 のいずれかに記載の核酸構築物で形質転換されたことを特徴とする真核細胞。

【請求項 3 8】

請求項 2 6 ~ 3 4 のいずれかに記載の核酸構築物又は請求項 3 5 もしくは 3 6 に記載のアデノウイルスの治療有効量、及び医薬的に許容可能な担体を含むことを特徴とする医薬組成物。

【請求項 3 9】

必要のある被験者において血管形成又は過剰の血管新生を阻害するためのものである、請求項 3 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 0】

被験者において血管形成又は過剰の血管新生と関連する疾患又は症状を治療するためのものである、請求項 3 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 1】

前記疾患又は症状が、糖尿病性網膜症、乾癬、関節炎、血管腫、腫瘍増殖及び転移からなる群から選択される、請求項 4 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 2】

前記アデノウイルスの治療有効量は、約  $10^3$  ~ 約  $10^{1\sim 6}$  個のウイルス粒子である、請求項 3 9 又は 4 0 医薬組成物。

【請求項 4 3】

前記アデノウイルスの治療有効量は、約  $10^5$  ~ 約  $10^{1\sim 3}$  個のウイルス粒子である、請求項 3 9 又は 4 0 に記載の医薬組成物。