

【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 17 年 12 月 22 日 (2005.12.22)

【公表番号】特表 2005-530484 (P2005-530484A)

【公表日】平成 17 年 10 月 13 日 (2005.10.13)

【年通号数】公開・登録公報 2005-040

【出願番号】特願 2003-565508 (P2003-565508)

【国際特許分類第 7 版】

C 1 2 N 15/09

A 6 1 K 38/00

A 6 1 K 39/00

A 6 1 K 48/00

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 9/02

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 17/02

A 6 1 P 17/06

A 6 1 P 27/02

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 31/10

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 37/02

A 6 1 P 39/02

C 0 7 K 14/47

C 0 7 K 14/76

C 0 7 K 19/00

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 5/10

C 1 2 P 21/02

【F I】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

A 6 1 K 39/00 H

A 6 1 K 48/00

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 9/02

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 17/02

A 6 1 P 17/06

A 6 1 P 27/02

A 6 1 P 29/00 1 0 1

A 6 1 P 31/10

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 37/02

A 6 1 P 39/02

C 0 7 K 14/47

C 0 7 K 14/76

C 0 7 K 19/00

C 1 2 N	1/15	
C 1 2 N	1/19	
C 1 2 N	1/21	
C 1 2 P	21/02	C
A 6 1 K	37/02	
C 1 2 N	5/00	A

【手続補正書】

【提出日】平成16年10月13日(2004.10.13)

【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】

血管形成阻害ペプチドまたはその断片もしくは変種と、アルブミンまたはその断片もしくは変種とを含んでなり、

アルブミンまたはその断片もしくは変種が、少なくとも1つのアルブミン活性を有するものである、アルブミン融合タンパク質。

【請求項 2】

少なくとも1つのエンドスタチンまたはその断片もしくは変種を含んでなる、請求項1に記載のアルブミン融合タンパク質。

【請求項 3】

少なくとも1つのアンギオスタチンまたはその断片もしくは変種を含んでなる、請求項1に記載のアルブミン融合タンパク質。

【請求項 4】

少なくとも1つのクリングル5 (Kringles 5) またはその断片もしくは変種を含んでなる、請求項1に記載のアルブミン融合タンパク質。

【請求項 5】

アルブミン融合タンパク質が少なくとも2つの血管形成阻害ペプチドまたはその断片もしくは変種を含んでなる、請求項1に記載のアルブミン融合タンパク質。

【請求項 6】

少なくとも2つの血管形成阻害ペプチドまたはその断片もしくは変種が、異なるアミノ酸配列を有している、請求項5に記載のアルブミン融合タンパク質。

【請求項 7】

第一の血管形成阻害ペプチドまたはその断片もしくは変種と、第二の血管形成阻害ペプチドまたはその断片もしくは変種とを含んでなり、第一の血管形成阻害ペプチドまたはその断片もしくは変種が第二の血管形成阻害ペプチドまたはその断片もしくは変種と異なるものである、請求項5に記載のアルブミン融合タンパク質。

【請求項 8】

アルブミンまたはその断片もしくは変種が、非融合状態にある血管形成阻害ペプチドまたはその断片もしくは変種のインビボ半減期と比較して、血管形成阻害ペプチドまたはその断片もしくは変種のインビボ半減期を長期化しうる能力を有している、請求項1に記載のアルブミン融合タンパク質。

【請求項 9】

1以上の追加の血管形成阻害ペプチドまたはその断片もしくは変種、または1以上の追加のアルブミンまたはその断片もしくは変種を更に含んでなる、請求項1に記載のアルブミン融合タンパク質。

【請求項 10】

融合タンパク質が化学的部分を更に含んでなる、請求項 1 に記載のアルブミン融合タンパク質。

【請求項 1 1】

血管形成阻害ペプチドまたはその断片もしくは変種が、アルブミンの N 末端またはアルブミンの断片もしくは変種の N 末端へ融合されている、請求項 1 に記載のアルブミン融合タンパク質。

【請求項 1 2】

血管形成阻害ペプチドまたはその断片もしくは変種が、アルブミンの C 末端またはアルブミンの断片もしくは変種の C 末端へ融合されている、請求項 1 に記載のアルブミン融合タンパク質。

【請求項 1 3】

血管形成阻害ペプチドまたはその断片もしくは変種が、アルブミンの内部領域またはアルブミンの断片もしくは変種の内部領域へ融合されている、請求項 1 に記載のアルブミン融合タンパク質。

【請求項 1 4】

血管形成阻害ペプチドまたはその断片もしくは変種が、リンカーにより、アルブミンまたはアルブミンの断片もしくは変種から分離されている、請求項 1 に記載のアルブミン融合タンパク質。

【請求項 1 5】

アルブミン融合タンパク質が下記式を含んでなる、請求項 1 に記載のアルブミン融合タンパク質：

$R2 - R1 ; R1 - R2 ; R2 - R1 - R2 ; R2 - L - R1 - L - R2 ; R1 - L - R2 ; R2 - L - R1 ;$ または $R1 - L - R2 - L - R1$

[式中、R1 は、断片または変種を含めた、少なくとも 1 つの治療用タンパク質、ペプチドまたはポリペプチド配列であり、必ずしも同一の治療用タンパク質ではなく、L はリンカーであり、かつ、R2 は、断片または変種を含めた、血清アルブミン配列である]。

【請求項 1 6】

アルブミン融合タンパク質のインビボ半減期が、非融合状態にある血管形成阻害ペプチドのインビボ半減期よりも長い、請求項 1 に記載のアルブミン融合タンパク質。

【請求項 1 7】

アルブミンまたはその断片もしくは変種へ融合された血管形成阻害ペプチドまたはその断片もしくは変種のインビトロ生物活性が、非融合状態にある血管形成阻害ペプチドまたはその断片もしくは変種のインビトロ生物活性よりも大きい、請求項 1 に記載のアルブミン融合タンパク質。

【請求項 1 8】

アルブミンまたはその断片もしくは変種へ融合された血管形成阻害ペプチドまたはその断片もしくは変種のインビボ生物活性が、非融合状態にある血管形成阻害ペプチドまたはその断片もしくは変種のインビボ生物活性よりも大きい、請求項 1 に記載のアルブミン融合タンパク質。

【請求項 1 9】

酵母で発現される、請求項 1 に記載のアルブミン融合タンパク質。

【請求項 2 0】

酵母がグリコシル化欠陥である、請求項 1 9 に記載のアルブミン融合タンパク質。

【請求項 2 1】

酵母がグリコシル化およびプロテアーゼ欠陥である、請求項 1 9 に記載のアルブミン融合タンパク質。

【請求項 2 2】

哺乳動物細胞により発現される、請求項 1 に記載のアルブミン融合タンパク質。

【請求項 2 3】

培養で哺乳動物細胞により発現される、請求項 1 に記載のアルブミン融合タンパク質。

【請求項 2 4】

請求項 1 ~ 2 3 のいずれか一項に記載のアルブミン融合タンパク質と、担体とを含んでなる、組成物。

【請求項 2 5】

請求項 1 ~ 2 3 のいずれか一項に記載のアルブミン融合タンパク質の有効量と、製薬上許容される担体または賦形剤とを含んでなる、医薬組成物。

【請求項 2 6】

請求項 1 に記載のアルブミン融合タンパク質の有効量を投与する工程を含んでなる、患者で血管形成関連疾患または障害を治療する方法。

【請求項 2 7】

請求項 1 に記載のアルブミン融合タンパク質の有効量を投与する工程を含んでなる、血管形成阻害ペプチドにより治療可能な固形腫瘍または血液癌の患者を治療する方法。

【請求項 2 8】

非融合状態にある血管形成阻害ペプチドまたはその断片もしくは変種のインビボ半減期と比較して、血管形成阻害ペプチドまたはその断片もしくは変種のインビボ半減期を延長させるのに十分な、アルブミンまたはアルブミンの断片もしくは変種へ、血管形成阻害ペプチドまたはその断片もしくは変種を融合させる工程を含んでなる、血管形成阻害ペプチドまたはその断片もしくは変種のインビボ半減期を延長する方法。

【請求項 2 9】

哺乳動物において血管形成阻害ペプチドの半減期を延長させるための方法であって、血管形成阻害ペプチドをアルブミンへ連結させて、アルブミン融合血管形成阻害ペプチドを形成し、
該アルブミン融合血管形成阻害ペプチドを哺乳動物へ投与し、それによって該アルブミン融合血管形成阻害ペプチドの半減期を連結アルブミンを欠く血管形成阻害ペプチドの半減期より少なくとも 2 倍延長する、
ことを含んでなる、方法。

【請求項 3 0】

請求項 1 に記載のアルブミン融合タンパク質をコードするポリヌクレオチド配列を含んでなる、核酸分子。

【請求項 3 1】

請求項 3 0 に記載の核酸分子を含んでなる、ベクター。

【請求項 3 2】

請求項 3 0 に記載の核酸分子を含有する、宿主細胞。

【請求項 3 3】

請求項 1 に記載のアルブミン融合血管形成阻害ペプチド、または有効濃度の該アルブミン融合タンパク質を発現しうる核酸、を哺乳動物へ投与することを含んでなる、血管形成阻害ペプチドでの哺乳動物の治療に伴う副作用を最少に抑えるための方法。

【請求項 3 4】

請求項 1 に記載のアルブミン融合タンパク質の製造方法であって、
(a) 細胞または生物で発現しうるアルブミン融合タンパク質をコードするヌクレオチド配列を含んでなる核酸を用意し、
(b) 細胞または生物で核酸を発現させてアルブミン融合タンパク質を形成させ、かつ
(c) アルブミン融合タンパク質を精製する
ことを含んでなる、方法。

【請求項 3 5】

アルブミン融合タンパク質がグリコシル化欠陥酵母株で発現される、請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 3 6】

ペプチドアルブミン融合体がグリコシル化コンピテント酵母株で発現される、請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 37】

血管形成依存性腫瘍を有する患者へ投与されたときに、血管形成依存性腫瘍の腫瘍塊を有効に退縮させうるような量で、アルブミン融合タンパク質が供与される、請求項 1 に記載のアルブミン融合タンパク質を含んでなる組成物。

【請求項 38】

血管形成依存性腫瘍の成長を有効に阻害しうるような量で、融合タンパク質が供与される、請求項 1 に記載の融合タンパク質を含んでなる組成物。

【請求項 39】

血管形成関連疾患が血管形成依存性癌である、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 40】

血管形成関連疾患が、血管形成依存性癌；良性腫瘍；リウマチ様関節炎；乾癬；眼血管形成疾患；Osler-Webber症候群；心筋血管形成；斑血管新生；毛細血管拡張症；血友病関節；血管線維腫；創傷顆粒形成；腸癒着、アテローム性動脈硬化症、強皮症、過形成性瘢痕、ネコ引掻き病および*Helicobacter pylori*潰瘍からなる群より選択される、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 41】

腫瘍退縮を生じさせるために十分な量で、請求項 1 に記載のアルブミン融合タンパク質、または有効濃度の請求項 1 に記載のアルブミン融合タンパク質を発現しうる核酸を、治療の必要な患者へ投与することを含んでなる、血管形成依存性腫瘍の患者を治療する方法。

【請求項 42】

腫瘍血行停止を生じさせるために十分な量で、請求項 1 に記載のアルブミン融合タンパク質、または有効濃度の請求項 1 に記載のアルブミン融合タンパク質を発現しうる核酸を、治療の必要な患者へ投与することを含んでなる、血管形成依存性腫瘍の患者を治療する方法。

【請求項 43】

製薬上許容される担体と、治療有効量の請求項 1 に記載のアルブミン融合タンパク質または有効濃度の請求項 1 に記載のアルブミン融合タンパク質を発現しうる核酸とを含んでなる、血管形成依存性疾患または障害に対する免疫を哺乳動物で誘導するためのワクチン組成物。

【請求項 44】

哺乳動物がヒトである、請求項 43 に記載のワクチン組成物。

【請求項 45】

請求項 43 に記載のワクチン組成物の治療有効量を哺乳動物へ投与することを含んでなる、哺乳動物で血管形成依存性癌腫瘍に対する免疫を誘導するための方法。

【請求項 46】

哺乳動物がヒトである、請求項 45 に記載の方法。

【請求項 47】

細胞タイプ、標的臓器または特定の細胞学的もしくは解剖学的部位へアルブミン融合タンパク質を向かわせるように適合化された向標的部分を更に含んでなる、請求項 1 に記載のアルブミン融合タンパク質。

【請求項 48】

哺乳動物の抗血管形成関連疾患または障害を診断する方法であって、

(a) 請求項 1 に記載の標識融合タンパク質を投与し、

(b) 標識融合タンパク質の少なくとも一部を血管形成依存性疾患または障害の部位へ到達させ、かつ

(c) 融合タンパク質が血管形成依存性疾患または障害の部位で検出されるかどうかを調べる

ことを含んでなる、方法。

【請求項 49】

アルブミンまたはその断片もしくは変種へ抗血管形成ペプチドを融合させて融合タンパク質を作製し、哺乳動物へ融合タンパク質を投与することを含んでなる、哺乳動物で細胞の内側へまたは細胞構造に抗血管形成ペプチドを向かわせる方法。

【請求項 50】

アルブミンまたはその断片もしくは変種へ抗血管形成ペプチドを融合させて融合タンパク質を作製し、哺乳動物へ融合タンパク質を投与することを含んでなる、抗血管形成ペプチドの投与スケジュールを改善する方法でって、

(a) 個別腫瘍の具体的な成長特徴に合わせた、腫瘍の血管形成表現型に基づく用量の最適化を計画し、かつ

(b) 副作用の減少もしくは軽減または効力の改変をもたらす、長期適用時における薬物の望ましくない蓄積の制御 / 回避することを含んでなる、方法。