

【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23年5月19日 (2011.5.19)

【公開番号】特開2010-143941 (P2010-143941A)

【公開日】平成22年7月1日 (2010.7.1)

【年通号数】公開・登録公報2010-026

【出願番号】特願2010-19796 (P2010-19796)

【国際特許分類】

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 47/48 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 49/04 (2006.01)

A 6 1 K 51/00 (2006.01)

A 6 1 K 49/00 (2006.01)

C 0 7 K 16/18 (2006.01)

C 1 2 N 15/02 (2006.01)

C 1 2 P 21/08 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 39/395 Z N A Y

A 6 1 K 39/395 C

A 6 1 K 39/395 L

A 6 1 K 37/02

A 6 1 K 47/48

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 49/04 A

A 6 1 K 49/02 A

A 6 1 K 49/00 C

C 0 7 K 16/18

C 1 2 N 15/00 C

C 1 2 P 21/08

【手続補正書】

【提出日】平成23年4月4日 (2011.4.4)

【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】

血管化腫瘍の血管の管腔表面上のアミノリン脂質に結合する標的化剤に作動可能に付着された治療剤を含む結合リガンドであって、ここで該結合リガンドは、腫瘍血管内皮細胞を殺傷するか、腫瘍の血管系における凝固を誘導するか、または、血管化腫瘍の血管系を破壊することによって腫瘍壊死および / または腫瘍後退を誘導する、結合リガンド。

【請求項 2】

前記標的化剤が、血管化腫瘍の血管の管腔表面上のアミノリン脂質に結合する抗アミノリ

ン脂質抗体またはそれらの抗原結合フラグメントを含む、請求項 1 に記載の結合リガンド。

【請求項 3】

前記抗体が、モノクローナル抗アミノリン脂質抗体、二重特異的抗アミノリン脂質抗体、キメラ抗アミノリン脂質抗体、組換え抗アミノリン脂質抗体、操作された抗アミノリン脂質抗体、ヒト抗アミノリン脂質抗体、ヒト化抗アミノリン脂質抗体または部分ヒトキメラ抗アミノリン脂質抗体、あるいはそれらの s c F v 抗原結合フラグメント、F v 抗原結合フラグメント、F a b ' 抗原結合フラグメント、F a b 抗原結合フラグメント、または F ( a b ' )<sub>2</sub> 抗原結合フラグメントである、請求項 2 に記載の結合リガンド。

【請求項 4】

前記標的化剤が、血管化腫瘍の血管の管腔表面上のアミノリン脂質に結合するアミノリン脂質結合タンパク質またはそれらのアミノリン脂質結合フラグメントを含む、請求項 1 に記載の結合リガンド。

【請求項 5】

前記アミノリン脂質結合タンパク質は、アネキシンまたはキニノーゲン、またはそのアミノリン脂質結合フラグメントである、請求項 4 に記載の結合リガンド。

【請求項 6】

前記標的化剤が、血管化腫瘍の血管の管腔表面上のホスファチジルエタノールアミンに結合する、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の結合リガンド。

【請求項 7】

前記標的化剤が、血管化腫瘍の血管の管腔表面上のホスファチジルセリンに結合する、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の結合リガンド。

【請求項 8】

前記標的化剤が、血管化腫瘍の血管の管腔表面上のアミノリン脂質 - タンパク質複合体に結合する、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の結合リガンド。

【請求項 9】

前記標的化剤が、血管化腫瘍の血管の管腔表面上のホスファチジルセリンおよび<sub>2</sub> - 糖タンパク質 I の複合体に結合する、請求項 8 に記載の結合リガンド。

【請求項 10】

前記付着された治療剤が抗細胞性薬剤または細胞傷害性薬剤である、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の結合リガンド。

【請求項 11】

前記付着された治療剤が、ステロイド、サイトカイン、代謝拮抗物質、アントラサイクリン、ピンカルカロイド、抗生物質、アルキル化薬剤、エピボドフィロトキシン、DNA 合成インヒビター、ダウノルピシン、ドキソルピシン、アドリアマイシン、または植物由来毒素、真菌由来毒素または細菌由来毒素である、請求項 10 に記載の結合リガンド。

【請求項 12】

前記付着された治療剤が凝固因子である、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の結合リガンド。

【請求項 13】

前記付着された治療剤が組織因子、二量体組織因子、三量体組織因子、多量体組織因子、変異体組織因子、短縮型組織因子、または組織因子誘導体である、請求項 12 に記載の結合リガンド。

【請求項 14】

リボソーム処方物または薬学的に受容可能な処方物として処方される、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の結合リガンド。

【請求項 15】

血管化腫瘍を有する動物への投与の際の癌の処置において使用するための、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の結合リガンド。

【請求項 16】

腫瘍血管内皮細胞を殺傷するか、腫瘍の血管系における凝固を誘導するか、または、血管化腫瘍の血管系を破壊することによって腫瘍壊死および／または腫瘍後退を誘導するための医薬品の製造における、請求項 1 ～ 15 のいずれか一項に記載の結合リガンドの治療的に有効な量の使用。

【請求項 17】

血管化腫瘍の血管の管腔表面上のアミノリン脂質に結合する標的化剤に作動可能に付着された治療剤を含む結合リガンドの有効量の、該血管化腫瘍の腫瘍血管内皮細胞におけるアミノリン脂質へ結合するこちによって該血管化腫瘍の血管系を造影するための医薬の製造における使用。

【請求項 18】

請求項 1 ～ 15 のいずれか一項に記載の結合リガンドの治療的に有効な量を含む、腫瘍血管内皮細胞を殺傷するか、腫瘍の血管系における凝固を誘導するか、または、血管化腫瘍の血管系を破壊することによって腫瘍壊死および／または腫瘍後退を誘導するための組成物。

【請求項 19】

血管化腫瘍の血管の管腔表面上のアミノリン脂質に結合する標的化剤に作動可能に付着された治療剤を含む結合リガンドの有効量の、該血管化腫瘍の腫瘍血管内皮細胞におけるアミノリン脂質へ結合するこちによって該血管化腫瘍の血管系を造影するための組成物。

【請求項 20】

前記標的化剤が、血管化腫瘍の血管の管腔表面上のアミノリン脂質に結合する抗アミノリン脂質抗体またはそれらの抗原結合フラグメントを含む、請求項 19 に記載の組成物。

【請求項 21】

前記抗体が、モノクローナル抗アミノリン脂質抗体、二重特異的抗アミノリン脂質抗体、キメラ抗アミノリン脂質抗体、組換え抗アミノリン脂質抗体、操作された抗アミノリン脂質抗体、ヒト抗アミノリン脂質抗体、ヒト化抗アミノリン脂質抗体または部分ヒトキメラ抗アミノリン脂質抗体、あるいはそれらの s c F v 抗原結合フラグメント、F v 抗原結合フラグメント、F a b ' 抗原結合フラグメント、F a b 抗原結合フラグメント、または F ( a b ' )<sub>2</sub> 抗原結合フラグメントである、請求項 20 に記載の組成物。

【請求項 22】

前記標的化剤が、血管化腫瘍の血管の管腔表面上のアミノリン脂質に結合するアミノリン脂質結合タンパク質またはそれらのアミノリン脂質結合フラグメントを含む、請求項 19 に記載の組成物。

【請求項 23】

前記アミノリン脂質結合タンパク質は、アネキシンまたはキニノーゲン、またはそのアミノリン脂質結合フラグメントである、請求項 22 に記載の組成物。

【請求項 24】

前記標的化剤が、血管化腫瘍の血管の管腔表面上のホスファチジルエタノールアミンに結合する、請求項 19 ～ 23 に記載の組成物。

【請求項 25】

前記標的化剤が、血管化腫瘍の血管の管腔表面上のホスファチジルセリンに結合する、請求項 19 ～ 24 に記載の組成物。

【請求項 26】

前記標的化剤が、血管化腫瘍の血管の管腔表面上のアミノリン脂質 - タンパク質複合体に結合する、請求項 19 ～ 25 に記載の組成物。

【請求項 27】

前記標的化剤が、血管化腫瘍の血管の管腔表面上のホスファチジルセリンおよび<sub>2</sub> - 糖タンパク質 I の複合体に結合する、請求項 26 に記載の組成物。

【請求項 28】

請求項 19 ～ 27 に記載の組成物であって、前記付着された治療剤が

X 線検出可能化合物であるビスマス ( I I I )、金 ( I I I )、ランタン ( I I I ) ま

たは鉛 ( I I ) ;

検出可能な放射活性イオンである銅<sup>6 7</sup>、ガリウム<sup>6 7</sup>、ガリウム<sup>6 8</sup>、インジウム<sup>1 1 1</sup>、インジウム<sup>1 1 3</sup>、ヨウ素<sup>1 2 3</sup>、ヨウ素<sup>1 2 5</sup>、ヨウ素<sup>1 3 1</sup>、水銀<sup>1 9 7</sup>、水銀<sup>2 0 3</sup>、レニウム<sup>1 8 6</sup>、レニウム<sup>1 8 8</sup>、ルビジウム<sup>9 7</sup>、ルビジウム<sup>1 0 3</sup>、テクネチウム<sup>9 9 m</sup>、またはイットリウム<sup>9 0</sup> ;

検出可能な核磁気スピン共鳴アイソトープであるコバルト ( I I )、銅 ( I I )、クロム ( I I I )、ジスプロシウム ( I I I )、エルビウム ( I I I )、ガドリニウム ( I I I )、ホルミウム ( I I I )、鉄 ( I I )、鉄 ( I I I )、マンガン ( I I )、ネオジム ( I I I )、ニッケル ( I I )、サマリウム ( I I I )、テルビウム ( I I I )、バナジウム ( I I ) またはイッテルビウム ( I I I )

である、組成物。

【請求項 2 9】

リポソーム処方物または薬学的に受容可能な処方物として処方される、請求項 1 9 ~ 2 8 のいずれか一項に記載の組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 0 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 0 7】

より近年の戦略は、固形腫瘍の血管系を標的とすることである。腫瘍細胞それ自体よりはむしろ腫瘍の血管を標的とすることは、耐性腫瘍細胞の発生を導きそうにもないこと、および標的化された細胞が容易に利用可能であることにおいて、確かな利点を有する。さらに、多くの腫瘍細胞が、それらの酸素および栄養のための単一血管に依存するため、血管の破壊は、抗腫瘍効果の増幅を導く ( D e n e k a m p、1 9 9 0 )。模範的な血管標的戦略は、米国特許第 5 , 8 5 5 , 8 6 6 号および同第 5 , 9 6 5 , 1 3 2 号に記載され、ここには、特に抗細胞剤および毒素の、腫瘍血管系のタンパク質マーカーへの標的化送達を記載する。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 0 8

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 0 8】

血管標的アプローチの別の有効なバージョンは、腫瘍血管系内で発現されるかまたは吸着されるタンパク質マーカーに対して凝固因子を標的とすることである ( H u a n g ら、1 9 9 7 ; 米国特許第 5 , 8 7 7 , 2 8 9 号、同第 6 , 0 0 4 , 5 5 5 号および同第 6 , 0 9 3 , 3 9 9 号 )。毒素よりもむしろ凝固剤の腫瘍血管系への送達は、免疫原性の減少および毒素の副作用のさらに低い危険性の利点をさらに有する。米国特許第 5 , 8 7 7 , 2 8 9 号に開示されるように、そのような腫瘍特異的トロンボゲンすなわち「コアグリガン」における使用のための好ましい凝固因子は、ヒト凝固誘導性タンパク質、組織因子 ( T F ) の短縮型バージョンである。T F は、血液凝固の主な開始因子である ( R u f f ら、1 9 9 1 ; E d g i n g t o n ら、1 9 9 1 ; R u f f および E d g i n g t o n、1 9 9 4 )。そのようなコアグリガンを用いた腫瘍保有マウスの処置は、多くの動物において有意な腫瘍壊死そしてさらに完全な腫瘍後退をもたらす ( H u a n g ら、1 9 9 7 ; 米国特許第 5 , 8 7 7 , 2 8 9 号、同第 6 , 0 0 4 , 5 5 5 号および同第 6 , 0 9 3 , 3 9 9 号 )。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 9 8

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0098】

腫瘍標的化およびイムノトキシンでの処置のために、以下の特許および特許出願が、抗細胞性薬剤および細胞傷害性薬剤に関する本発明の教示をよりさらに補完する目的のために、参考として本明細書中で特に援用される：米国特許第5,855,866号；同第5,776,427号；同第5,863,538号；同第6,004,554号；同第5,965,132号；同第6,051,230号および同第5,660,827号；ならびに米国特許出願第07/846,349号。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0101

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0101】

コアグリガンドを用いた腫瘍標的化および処置は、以下の特許および特許出願（それぞれは、コアグリガンドおよび凝固因子に関して本発明の教示をなおさらに補充する目的のための参考として本明細書において詳細に援用される）に記載される：米国特許第5,855,866号；同第5,965,132号；同第6,036,955号；同第5,877,289号；および同第6,093,399号；ならびに米国出願番号07/846,349号。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0103

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0103】

イムノトキシンの調製は、一般に当該分野で周知である（例えば、米国特許第4,340,535号（本明細書において参考として援用される）を参照のこと）。以下の特許および特許出願のそれぞれは、イムノトキシンの生成、精製および使用に関して本発明の教示をなおさらに補充する目的のために本明細書において参考としてさらに援用される：米国特許第5,855,866号；同第5,776,427号；同第5,863,538号；同第6,004,554号；同第5,965,132号；同第6,051,230号；および同第5,660,827号；ならびに米国特許出願番号07/846,349号。

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0107

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0107】

種々の化学療法剤および他の薬理学的因子はまた、アミノリン脂質抗体または標的化リガンドに首尾良く結合体化され得る。抗体に結合体化された例示的な抗腫瘍性の薬剤としては、ドキソルビシン、ダウノマイシン、メトトレキサートおよびビンブラスチンが挙げられる。さらに、ネオカルジノスタチン、マクロマイシン、トレニモン（trenimon）およびアマニチンのような他の薬剤の付着は、記載されている（例えば、米国特許第5,855,866号；および同第5,965,132号、およびそこに援用されている参考文献を参照のこと）。

【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0114

## 【補正方法】変更

## 【補正の内容】

## 【0114】

以下の特許および特許出願は、それぞれ、コアグリガンド（二重特異性抗体コアグリガンドを含む）の調製、精製および使用に関する本発明の教示をなおさらに補足する目的のために参考として本明細書に援用される：米国特許第5,855,866号；同第5,965,132号；同第6,004,555号；6,036,955号；5,877,289号および同第6,093,399号；ならびに米国出願番号07/846,349号；同第08/273,567号；同第08/485,482号；同第08/472,631号；ならびに同第08/481,904号。

## 【手続補正9】

## 【補正対象書類名】明細書

## 【補正対象項目名】0146

## 【補正方法】変更

## 【補正の内容】

## 【0146】

固形腫瘍を処置するための新しい戦略の開発において、腫瘍細胞よりもむしろ腫瘍の血管の標的化を含む方法が明白な利点を提供する。腫瘍血管の効果的な破壊またはブロックは、腫瘍を通じる血流を停止させ、そして腫瘍細胞死の殺到を生じる。抗体 トキシンおよび抗体-凝集素構築物は、特異的な標的化および腫瘍血管の破壊にすでに有効に用いられ、腫瘍壊死を生じる（Burrowsら、1992；BurrowsおよびThorpe、1993；WO93/17715；WO96/01653；米国特許第5,855,866号；同第5,877,289号；5,965,132号；6,004,555号；および6,093,399号；それぞれ、本明細書において参考として援用される）。

## 【手続補正10】

## 【補正対象書類名】明細書

## 【補正対象項目名】0148

## 【補正方法】変更

## 【補正の内容】

## 【0148】

組換えの、短縮形態の組織因子（tTF）（これは、サイトゾルドメインおよび膜貫通ドメインを欠失する）は、ネイティブなTFよりも約5倍低い凝固誘導能力を有する可溶性タンパク質である（Stoneら、1995；Huangら、1997）。これは、TFは、IXaまたはXaを効果的に活性化するために、VIIaとの複合体についてリン脂質と会合することが必要であるためである。しかし、tTFが標的化抗体または薬剤の手段により、腫瘍血管内皮に送達される場合、それは脂質表面の近接部位に戻され、そして血液凝固活性を再獲得する（Huangら、1997；米国特許5,877,289号、同第6,004,555および同第6,093,399号）。選択的に腫瘍血管を血栓形成させるコアグリガンドは、このように作製される。

## 【手続補正11】

## 【補正対象書類名】明細書

## 【補正対象項目名】0149

## 【補正方法】変更

## 【補正の内容】

## 【0149】

短縮TFは、血管標的化コアグリガンドにおけるその使用を推奨するいくつかの利点を有する：ヒトtTFは、容易に利用可能であり、そしてヒトタンパク質は、ヒトにおいてわずかであるかまたは低い免疫原性しか有さない；ヒトtTFは、実験動物（マウスを含む）において完全に機能的であり；そして標的されたtTFは、非常に強力である。なぜなら、それは、大きく増幅された効果をもたらす凝固タンパク質のカスケードの活性化を

誘発するからである（米国特許 5, 877, 289 号、同第 6, 004, 555 および同第 6, 093, 399 号）。

【手続補正 12】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0150

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0150】

腫瘍内皮で利用可能である（しかし、正常な内皮には大きく欠乏している）適切な標的分子の範囲は、記載されている。例えば、以下のような、発現された標的が、利用され得る：エンドグリン、Eセレクトイン、Pセレクトイン、VCAM-1、ICAM-1、PSMA、TIE、LAM-1と反応性のリガンド、VEGF/VPRレセプター、FGFレセプター、 $\alpha_v\beta_3$ インテグリン、プレイトロピンまたはエンドシアリン（米国特許 5, 855, 866 号、同第 5, 877, 289 号；および同第 6, 004, 555 号；Burrowsら、1992；BurrowsおよびThorpe, 1993；Huangら、1997；Liuら、1997；Ohizumiら、1997；それぞれは、本明細書において参考として援用される）。

【手続補正 13】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0151

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0151】

吸着された標的は、VEGF、FGF、TGF、HGF、PF4、PDGF、TIMP、TIEに結合するリガンド、または腫瘍関連フィブロネクチンアイソフォームのような別の適切なグループである（米国特許 5, 877, 289、同第 5, 965, 132 号および同第 6, 004, 555 号；それぞれは、本明細書において参考として援用される）。フィブロネクチンのアイソフォームは、レセプターのインテグリンファミリーに結合するリガンドである。腫瘍関連フィブロネクチンアイソフォームは、腫瘍血管および腫瘍支質の両方の標的化可能な成分である。モノクローナル抗体 BC-1 (Carnemoll aら、1989) は、腫瘍関連フィブロネクチンアイソフォームに特異的に結合する。

【手続補正 14】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0152

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0152】

天然の腫瘍環境またはヒトによる以下の介入により誘導可能な他の標的はまた、標的可能な存在である。これは米国特許番号 5, 776, 427、同第 5, 863, 538 号、および同第 6, 036, 955 号（それぞれは本明細書に参考として援用されている）に記載されている。正常組織における事前の抑制および腫瘍血管誘導と組み合わせて用いた場合、MHCクラスII抗原はまた、標的として使用され得る（米国特許番号 5, 776, 427；同第 5, 863, 538 号；同第 6, 004, 554 および同第 6, 036, 955 号；それぞれは、本明細書において参考として援用される）。

【手続補正 15】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0153

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0153】

現在、臨床適用に好ましい標的の1つは、血管内皮接着分子-1 (VCAM-1) (米国特許5,855,866号、同第5,877,289号、同第6,004,555号および同第6,093,399号;それぞれは、本明細書において参考として援用される)。VCAM-1は、炎症性サイトカインIL-1、IL-4 (Thornhillら、1990)およびTNF (Munro, 1993)により誘導される細胞接着分子であり、そしてインビボにおけるその役割は、急性の炎症の部位に対して白血球を補充することである (Bevilacqua, 1993)。

【手続補正16】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0155

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0155】

本明細書において提示される特定のデータは、なおさらに以下に提供されるデータを補足する:米国特許5,855,855号、および同第5,877,289号、ならびに同第6,004,555号;それぞれは、本明細書において参考として援用される)。そして抗VCAM-1・tTFコアグリガン드의投与から生じる血栓および腫瘍梗塞の選択的誘導を示す。提示される結果は、L540ヒトホジキンリンパ腫を保有するマウスを用いて生成された。SCIDマウスにおいて異種移植片として増殖した場合、この腫瘍は、炎症性サイトカインの発現 (Diehlら、1985)ならびにその血管上のVCAM-1および他の内皮細胞活性化分子の存在に関して、ヒト疾患と非常に類似性を示す。

【手続補正17】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0156

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0156】

共有結合した抗VCAM-1・tTFコアグリガンド (ここでtTFは抗VCAM-1抗体に直接的に結合された)を用いて、コアグリガン드가、固体L540ホジキン腫瘍を保有するマウスにおいて、選択的に腫瘍血管に局在化し、それらの血管の血栓を誘導し、壊死を腫瘍全体に進行させ、そして腫瘍の増殖を遅延することが本明細書において示される。腫瘍は、一般的に、コアグリガン드에応答するには少なくとも約0.3cmの直径であることが必要であった。なぜなら、VCAM-1は、より小さい腫瘍には存在しないからである。おそらく、小さい腫瘍においては、腫瘍に浸潤する腫瘍細胞または宿主細胞により分泌されたサイトカインのレベルは、VCAM-1を誘導するには低すぎる。これは、米国特許5,855,866号、同第5,877,289号、同第5,776,427号、同第6,004,555号および同第6,036,955号 (ここで本発明は、より大きい固形腫瘍において最も有用であることが見出された)の研究に一致する。

【手続補正18】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0157

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0157】

VCAM-1染色は、最初に腫瘍の末梢において、より多く観察されたが、コアグリガンドは、明らかに血液輸送血管に結合し、そして閉塞させた (そこで、それは、すべての腫瘍領域において、血流を減少し得た)。さらに、本発明者らの1人は、コアグリガンドの最初の投与により生じたトロンビン生成がおそらく、中枢血管にさらなるVCAM-1導入を導き、これが、腫瘍内領域の増幅されたシグナルおよび明白な破壊を生じることを予期する (Sluiterら、1993)。さらなる標的可能マーカーのこの型の凝集素

誘導発現、およびこれによるシグナル増幅は、また、米国特許 6,036,955 号に開示される。

【手続補正 19】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0159

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0159】

本発明者らは、抗 VCAM-1 コアグリガン드가、心臓および肺における血管上に構成的に発現した VCAM-1 に対する結合能力、ならびになおこれらの血管において血栓を生じない能力の背後の機構を理解ことを追究した。この経験的な観察についての多数の科学的可能性（一般に腫瘍環境のプロトロンビンの性質と心臓および肺における任意のフィブリン溶解性の素因に関係する）が存在する。

【手続補正 20】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0413

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0413】

以下の特許および特許出願は、特に、抗アミノホスホリピド抗体の scFv、Fv、Fab'、Fab および F(ab')<sub>2</sub> フラグメントを含む抗体の機能的な抗原結合領域の調製および使用に関する本発明の教示をなおさらに補充する目的のために、本明細書中に参考として援用される：米国特許第 5,855,866 号および同第 5,877,289 号；同第 5,965,132 号；同第 6,004,555 号；ならびに同第 6,093,399 号。

【手続補正 21】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0566

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0566】

以下の特許および特許出願は、腫瘍脈管構造の発現された、吸着された、誘導された、または局在されたマーカーに対して指向されるイムノトキシンの調製および使用に関する本発明の教示をなおさらに補完する目的のために、参考として本明細書中に特に援用される：米国特許第 5,855,866 号；同第 5,776,427 号；同第 5,863,538 号；同第 5,660,827 号；同第 5,877,289 号；同第 6,004,554 号；同第 5,965,132 号；同第 6,051,230 号；および同第 6,093,399 号、ならびに米国特許出願第 07/846,349 号。

【手続補正 22】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0568

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0568】

以下の特許および特許出願は、腫瘍支質を標的化する薬剤の調製および使用に関する本発明の教示をなおさらに補完する目的のために、参考として本明細書中に特に援用される：米国特許第 5,877,289 号；同第 6,093,399 号；同第 6,004,555 号；および 6,036,955 号。