

【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 19 年 2 月 22 日 (2007.2.22)

【公表番号】特表 2002-527404 (P2002-527404A)

【公表日】平成 14 年 8 月 27 日 (2002.8.27)

【出願番号】特願 2000-575533 (P2000-575533)

【国際特許分類】

**A 6 1 K 45/00 (2006.01)**

**A 6 1 K 49/00 (2006.01)**

**A 6 1 P 35/00 (2006.01)**

【F I】

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 49/00 A

A 6 1 P 35/00

【手続補正書】

【提出日】平成 18 年 12 月 26 日 (2006.12.26)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

F l t 4 リガンドタンパク質と哺乳類生物の血管内皮細胞で発現される F l t 4 との結合を阻害し、それにより F l t 4 によって媒介される該血管内皮細胞の増殖を阻害するのに有効な化合物を含んでなる、悪性腫瘍に隣接する血管の内皮細胞における F l t 4 受容体チロシンキナーゼの発現によって特徴づけられる腫瘍性疾患の治療に用いられる医薬組成物であって、該化合物が、

( a ) 抗 F l t 4 抗体、その抗原結合断片、または抗 F l t 4 抗体の抗原結合断片を含んでなるポリペプチド；

( b ) 可溶性 F l t 4 断片を含んでなるポリペプチド（この断片およびポリペプチドは F l t 4 リガンドと結合し得る）；

( c ) 脊椎動物血管内皮増殖因子 C ( V E G F - C ) 前駆ポリペプチドの断片を含んでなるポリペプチド（このポリペプチドおよび断片は天然の宿主細胞で発現される F l t 4 と結合するが、これを刺激することはできない）；

( d ) 脊椎動物血管内皮増殖因子 D ( V E G F - D ) 前駆ポリペプチドの断片を含んでなるポリペプチド（このポリペプチドおよび断片は天然の宿主細胞で発現される F l t 4 と結合するが、これを刺激することはできない）；

( e ) その抗原結合断片を含んでなる抗 V E G F - C 抗体またはポリペプチド；

( f ) その抗原結合断片を含んでなる抗 V E G F - D 抗体またはポリペプチド；

( g ) 抗腫瘍薬と複合化したヒトプレプロ V E G F - C またはヒトプレプロ V E G F - D の F l t 4 結合断片を含んでなる、ポリペプチド；および

( h ) F l t 4 と特異的に結合する抗原結合ドメインと、リンパ系内皮には実質的に存在しない血管内皮マーカー抗原と特異的に結合する抗原結合ドメインとを含む、二重特異性抗体またはその断片

からなる群から選択される構成要素を含んでなる、医薬組成物。

【請求項 2】

腫瘍性疾患が、癌腫、扁平上皮癌、リンパ腫、黒色腫および肉腫からなる群から選択さ

れる、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

腫瘍性疾患が、扁平上皮癌である、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

腫瘍性疾患が、血管内皮細胞における F l t 4 の発現によって特徴づけられる乳癌である、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

哺乳類生物が、ヒトである、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

化合物が、二重特異性抗体またはその断片を含んでなり、該抗体または断片が、F l t 4 と特異的に結合する抗原結合ドメインと、リンパ系内皮には実質的に存在しない血管内皮マーカー抗原と特異的に結合する抗原結合ドメインとを含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

血管内皮マーカー抗原が、P A L - E、V E G F R - 1、V E G F R - 2、T i e、エンドグリン、およびフォン・ビルブランド因子からなる群から選択される、請求項 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

化合物が、可溶性 F l t 4 断片を含んでなるポリペプチド（この断片およびポリペプチドは F l t 4 リガンドと結合し得る）を含んでなる、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

化合物が、抗 F l t 4 抗体、その抗原結合断片、または抗 F l t 4 抗体の抗原結合断片を含んでなるポリペプチドを含んでなる、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

抗 F l t 4 抗体またはその断片が、ヒト化抗体またはその断片である、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

化合物が、複合化した抗腫瘍薬をさらに含んでなる、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

化合物が、検出可能な標識をさらに含んでなる、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

組成物が、医薬上許容される希釈剤、アジュバントまたは担体媒質をさらに含んでなる、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

脊椎生物由来の組織の腫瘍のイメージング方法であって、

（a）腫瘍を含むと疑いがある脊椎生物組織と、F l t 4 結合化合物を含んでなる組成物とをイン・ビトロにおいて接触させ；

（b）その組織において細胞に結合した F l t 4 結合化合物を検出し；さらに

（c）F l t 4 結合化合物が結合した血管内皮細胞を同定することにより固形腫瘍を造画し、F l t 4 を発現する血管が組織における腫瘍の存在および位置に相関している工程を含んでなり、該 F l t 4 結合化合物が、

（i）抗 F l t 4 抗体、その抗原結合断片、または抗 F l t 4 抗体の抗原結合断片を含んでなるポリペプチド；

（i i）F l t 4 と特異的に結合する抗原結合ドメインと、リンパ系内皮には実質的に存在しない血管内皮マーカー抗原と特異的に結合する抗原結合ドメインとを含んでなる、二重特異性抗体またはその断片；および

( i i i ) 可溶性 F l t 4 断片を含んでなるポリペプチド ( この断片およびポリペプチドは F l t 4 リガンドと結合し得る )

からなる群から選択される構成要素を含んでなる、方法。

【請求項 15】

化合物が、検出可能な標識を結合してさらに含んでなる、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

化合物が、二重特異性抗体であり、血管内皮マーカー抗原が P A L - E、V E G F R - 1、V E G F R - 2、T i e、エンドグリン、およびフォン・ビルブランド因子からなる群から選択される、請求項 14 または 15 に記載の方法。

【請求項 17】

腫瘍内皮細胞の変化によって特徴づけられる疾病のスクリーニングに用いられる組成物の製造のための F l t 4 受容体チロシンキナーゼと特異的に結合する化合物の使用であって、スクリーニングが、

( a ) 腫瘍内皮細胞の変化によって特徴づけられる病状にあると疑われる脊椎生物から採取した組織サンプルを、その生物の細胞によって発現された F l t 4 受容体チロシンキナーゼと特異的に結合する化合物を含んでなる組成物に曝し；

( b ) その組織サンプルを洗浄し；さらに

( c ) 組織サンプルにおいて該化合物の存在、量または分布を検出することによって疾病をスクリーニングし、血管内皮細胞における F l t 4 発現が、腫瘍内皮細胞の変化によって特徴づけられる疾病のマーカーとして同定される

工程を含んでなり、F l t 4 受容体チロシンキナーゼと特異的に結合する化合物が、

( i ) 抗 F l t 4 抗体または抗 F l t 4 抗体の抗原結合断片を含んでなるポリペプチド；

( i i ) 脊椎動物血管内皮増殖因子 C ( V E G F - C ) 前駆ポリペプチドの断片を含んでなるポリペプチド ( このポリペプチドおよび断片は天然の宿主細胞で発現される F l t 4 と結合するが、これを刺激することはできない ) ；

( i i i ) 脊椎動物血管内皮増殖因子 D ( V E G F - D ) 前駆ポリペプチドの断片を含んでなるポリペプチド ( このポリペプチドおよび断片は天然の宿主細胞で発現される F l t 4 と結合するが、これを刺激することはできない ) ；

( i v ) F l t 4 と特異的に結合する抗原結合ドメインと、リンパ系内皮には実質的に存在しない血管内皮マーカー抗原と特異的に結合する抗原結合ドメインとを含んでなる、二重特異性抗体またはその断片；および

( v ) 可溶性 F l t 4 断片を含んでなるポリペプチド ( この断片およびポリペプチドは F l t 4 リガンドと結合し得る )

からなる群から選択される構成要素を含んでなる、使用。

【請求項 18】

組成物が、血管内皮マーカーと特異的に結合する第 2 の化合物さらに含んでなり、かつ、スクリーニングが F l t 4 に結合する化合物と腫瘍内皮細胞に結合した第 2 の化合物とを検出して、F l t 4 および血管内皮マーカーの双方を発現する内皮細胞の存在、量または分布を求めることを含んでなる、請求項 17 に記載の使用。

【請求項 19】

組織が、ヒト組織を含んでなる、請求項 14 ~ 18 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 20】

哺乳類の腫瘍内皮細胞を検出に用いられる組成物の生産のための哺乳類 F l t 4 受容体チロシンキナーゼ ( F l t 4 ) と特異的に結合する化合物の使用であって、該化合物が

( a ) 抗 F l t 4 抗体、その抗原結合断片、または抗 F l t 4 抗体の抗原結合断片を含んでなるポリペプチド；

( b ) 脊椎動物血管内皮増殖因子 C ( V E G F - C ) 前駆ポリペプチドの断片を含んでなるポリペプチド ( このポリペプチドおよび断片は天然の宿主細胞で発現される F l t 4 と結合するが、これを刺激することはできない ) ；

(c) 脊椎動物血管内皮増殖因子D (VEGF-D) 前駆ポリペプチドの断片を含んでなるポリペプチド(このポリペプチドおよび断片は天然の宿主細胞で発現されるFlt4と結合するが、これを刺激することはできない) ;

(d) Flt4と特異的に結合する抗原結合ドメインと、リンパ系内皮には実質的に存在しない血管内皮マーカー抗原と特異的に結合する抗原結合ドメインとを含んでなる、二重特異性抗体またはその断片 ; および

(e) 可溶性Flt4断片を含んでなるポリペプチド(この断片およびポリペプチドはFlt4リガンドと結合し得る)

からなる群から選択される構成要素を含んでなる、使用。

【請求項21】

組成物が、血管内皮マーカーと特異的に結合する第2の化合物をさらに含んでなり、かつ、検出が腫瘍内皮細胞と結合した該化合物および該第2の化合物を検出することを含んでなる、請求項20に記載の使用。

【請求項22】

血管内皮マーカー抗原が、PAL-E、VEGFR-1、VEGFR-2、Tie、エンドグリン、およびフォン・ビルブランド因子からなる群から選択される、請求項21に記載の使用。

【請求項23】

Flt4結合化合物が、抗Flt4抗体、その抗原結合断片、または抗Flt4抗体の抗原結合断片を含んでなるポリペプチドである、請求項14~22のいずれか一項に記載の使用。

【請求項24】

抗Flt4抗体またはその断片が、ヒト化抗体またはその断片である、請求項23に記載の使用。

【請求項25】

Flt4結合化合物が、二重特異性抗体またはその断片を含んでなり、該抗体または断片が、Flt4と特異的に結合する抗原結合ドメインと、リンパ系内皮には実質的に存在しない血管内皮マーカー抗原と特異的に結合する抗原結合ドメインとを含む、請求項14~22のいずれか一項に記載の使用。

【請求項26】

組成物が、リンパ系内皮には実質的に存在しない血管内皮マーカーと特異的に結合する第2の化合物をさらに含んでなり、かつ、スクリーニング、イメージング、または検出がFlt4結合化合物および第二の化合物の双方を結合した血管を同定することを含んでなり、Flt4結合化合物および第二の化合物の双方が結合した血管が、組織における腫瘍の存在および位置に相関している、請求項14~22のいずれか一項に記載の使用。

【請求項27】

血管内皮マーカー抗原が、PAL-E、VEGFR-1、VEGFR-2、Tie、エンドグリン、およびフォン・ビルブランド因子からなる群から選択される、請求項25または26に記載の使用。

【請求項28】

悪性腫瘍と隣接するFlt4発現血管によって特徴づけられる悪性腫瘍の診断スクリーニング、イメージングまたは治療のための医薬の製造における、Flt4受容体チロシンキナーゼと結合する化合物の使用であって、該化合物が、

(a) 抗Flt4抗体、その抗原結合断片、または抗Flt4抗体の抗原結合断片を含んでなるポリペプチド ;

(b) 可溶性Flt4断片を含んでなるポリペプチド(この断片およびポリペプチドはFlt4リガンドと結合し得る) ;

(c) 脊椎動物血管内皮増殖因子C (VEGF-C) 前駆ポリペプチドの断片を含んでなるポリペプチド(このポリペプチドおよび断片は天然の宿主細胞で発現されるFlt4と結合するが、これを刺激することはできない) ;

(d) 脊椎動物血管内皮増殖因子 D ( V E G F - D ) 前駆ポリペプチドの断片を含んでなるポリペプチド ( このポリペプチドおよび断片は天然の宿主細胞で発現される F l t 4 と結合するが、これを刺激することはできない ) ;

( e ) その抗原結合断片を含んでなる抗 V E G F - C 抗体またはポリペプチド ;

( f ) その抗原結合断片を含んでなる抗 V E G F - D 抗体またはポリペプチド ;

( g ) 抗腫瘍薬と複合化したヒトプレプロ V E G F - C またはヒトプレプロ V E G F - D の F l t 4 結合断片を含んでなる、ポリペプチド ; および

( h ) F l t 4 と特異的に結合する抗原結合ドメインと、リンパ系内皮には実質的に存在しない血管内皮マーカー抗原と特異的に結合する抗原結合ドメインとを含んでなる、二重特異性抗体またはその断片

からなる群から選択される構成要素を含んでなる、使用。

【請求項 29】

化合物が、抗 V E G F - C もしくは抗 V E G F - D 抗体またはその抗原結合部位を含んでなるポリペプチドを含んでなる、請求項 28 に記載の使用。

【請求項 30】

化合物が、抗腫瘍薬と複合化したヒトプレプロ V E G F - C またはヒトプレプロ V E G F - D の F l t 4 結合断片を含んでなるポリペプチドを含んでなる、請求項 28 に記載の使用。

【請求項 31】

F l t 4 およびリンパ系内皮には実質的に存在しない血管内皮マーカー抗原と結合する、二重特異性抗体またはその断片。

【請求項 32】

血管内皮マーカー抗原が、P A L - E、V E G F R - 1、V E G F R - 2、T i e、エンドグリン、およびフォン・ビルブランド因子からなる群から選択される、請求項 31 に記載の二重特異性抗体またはその断片。

【請求項 33】

血管内皮マーカー抗原が、P A L - E である、請求項 32 に記載の二重特異性抗体またはその断片。

【請求項 34】

血管内皮マーカー抗原が、V E G F R - 1 である、請求項 32 に記載の二重特異性抗体またはその断片。

【請求項 35】

血管内皮マーカー抗原が、V E G F R - 2 である、請求項 32 に記載の二重特異性抗体またはその断片。

【請求項 36】

血管内皮マーカー抗原が、T i e である、請求項 32 に記載の二重特異性抗体またはその断片。

【請求項 37】

血管内皮マーカー抗原が、エンドグリンである、請求項 32 に記載の二重特異性抗体またはその断片。

【請求項 38】

血管内皮マーカー抗原が、フォン・ビルブランド因子である、請求項 32 に記載の二重特異性抗体またはその断片。

【請求項 39】

細胞傷害性薬剤を複合化してさらに含んでなる、請求項 31 ~ 38 のいずれか一項に記載の二重特異性抗体またはその断片。

【請求項 40】

細胞傷害性薬剤が、植物毒、細菌または真菌毒、放射性同位元素、抗代謝剤、アルキル化剤、有糸分裂阻害剤、および D N A インタカレート剤からなる群から選択される、請求項 39 に記載の二重特異性抗体またはその断片。

## 【請求項 4 1】

プロドラッグを複合化してさらに含んでなる、請求項 3 1 ~ 3 8 のいずれか一項に記載の二重特異性抗体またはその断片。

## 【請求項 4 2】

プロドラッグが、ペントサン、スラミン、およびフマギリン類似体からなる群から選択される、請求項 4 1 に記載の二重特異性抗体またはその断片。

## 【請求項 4 3】

二重特異性抗体が、ヒト抗体である、請求項 3 1 ~ 4 2 のいずれか一項に記載の使用。

## 【請求項 4 4】

二重特異性抗体が、ヒト化抗体である、請求項 3 1 ~ 4 2 のいずれか一項に記載の使用。

## 【請求項 4 5】

二重特異性抗体が、F a b 断片を含んでなる、請求項 3 1 ~ 4 2 のいずれか一項に記載の二重特異性抗体またはその断片。

## 【請求項 4 6】

二重特異性抗体が、単一鎖 F v 抗体断片を含んでなる、請求項 3 1 ~ 4 2 のいずれか一項に記載の二重特異性抗体またはその断片。

## 【請求項 4 7】

二重特異性抗体が、F ( a b )<sub>2</sub> 断片を含んでなる、請求項 3 1 ~ 4 2 のいずれか一項に記載の二重特異性抗体またはその断片。

## 【請求項 4 8】

請求項 3 1 ~ 4 7 のいずれか一項に記載の二重特異性抗体またはその断片と場合によっては医薬上許容される希釈剤、アジュバントまたは担体媒質とを含んでなる、医薬組成物。