

【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25年10月3日 (2013.10.3)

【公開番号】特開2013-163674(P2013-163674A)

【公開日】平成25年8月22日 (2013.8.22)

【年通号数】公開・登録公報2013-045

【出願番号】特願2013-36487(P2013-36487)

【国際特許分類】

A 6 1 K 47/48 (2006.01)

A 6 1 K 38/17 (2006.01)

A 6 1 K 9/50 (2006.01)

A 6 1 K 9/06 (2006.01)

A 6 1 K 9/14 (2006.01)

A 6 1 K 9/127 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 47/48

A 6 1 K 37/12

A 6 1 K 9/50

A 6 1 K 9/06

A 6 1 K 9/14

A 6 1 K 9/127

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 9/00

【手続補正書】

【提出日】平成25年3月28日 (2013.3.28)

【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】

エンドスタチン 1 分子へのポリエチレングリコール 1 分子の結合により形成される複合体であって、

前記ポリエチレングリコール分子が、エンドスタチンの N 末端 - アミノ基で、エンドスタチンに結合しており、

前記ポリエチレングリコールの平均分子量が、1 k D a から 1 0 0 k D a であり、かつ

前記複合体の生物学的活性が、対応する未修飾エンドスタチン分子よりも促進されている複合体。

【請求項 2】

前記ポリエチレングリコール分子が、線状または分岐状である、請求項 1 記載の複合体。

【請求項 3】

前記ポリエチレングリコールの平均分子量が、5 k D a から 4 0 k D a である、請求項 1 または 2 記載の複合体。

【請求項 4】

前記ポリエチレングリコールの平均分子量が、20 kDa または 40 kDa である、請求項 3 記載の複合体。

【請求項 5】

前記ポリエチレングリコールが、モノメトキシポリエチレングリコール、モノヒドロキシルポリエチレングリコール、または、それらの誘導体である、請求項 1 から 4 のいずれか一項記載の複合体。

【請求項 6】

前記モノメトキシポリエチレングリコール誘導体が、モノメトキシポリエチレングリコールブチラルド (mPEG-ButyralD) またはモノメトキシポリエチレングリコールスクシンイミジルプロピオン酸 (mPEG-SPA) である、請求項 5 記載の複合体。

【請求項 7】

前記エンドスタチンが、哺乳類由来である、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の複合体。

【請求項 8】

前記エンドスタチンが、ヒト由来またはネズミ科由来である、請求項 7 記載の複合体。

【請求項 9】

前記エンドスタチンが、配列番号 1 または配列番号 2 に示す配列を有する、請求項 7 または 8 記載の複合体。

【請求項 10】

前記エンドスタチンが、エンドスタチンの活性断片、変異体、誘導体、または異性体である、請求項 7 または 8 記載の複合体。

【請求項 11】

前記エンドスタチン断片が、配列番号 3、配列番号 4 または配列番号 5 に示す配列を有する、請求項 10 記載の複合体。

【請求項 12】

前記エンドスタチン誘導体が、配列番号 1 の N 末端または C 末端に、長さ 1 ~ 15 アミノ酸残基のペプチドが付加することにより形成された誘導体である、請求項 10 記載の複合体。

【請求項 13】

前記エンドスタチン誘導体が、配列番号 6 または配列番号 7 に示す配列を有する、請求項 12 記載の複合体。

【請求項 14】

請求項 1 から 13 のいずれか一項記載の複合体と生体適合物質とにより形成される徐放性製剤であって、

前記徐放性製剤が、マイクロカプセル、ヒドロゲル、マイクロスフェア、微小浸透圧ポンプおよびリポソームからなる群から選択された少なくとも一つの形態である徐放性製剤。

【請求項 15】

請求項 1 から 13 のいずれか一項記載の複合体および請求項 14 記載の徐放性製剤の少なくとも一方と、薬学上許容できるキャリアーとを含む医薬組成物。

【請求項 16】

前記薬学上許容できるキャリアーが、リン酸、クエン酸または他の有機酸の緩衝液を含む水溶性 pH 緩衝液；アスコルビン酸または他の抗酸化剤；低分子量のポリペプチド（10 残基以下）；血清アルブミン、グルチン、免疫グロブリンまたは他のタンパク質；ポリビニルピロリドンまたは他の親水性ポリマー；グリシン、グルタミン、アスパラギン、アルギニン、リジンまたは他のアミノ酸；単糖、二糖、グルコース、マンノース、デキストリンまたは他の炭水化物；EDTA または他のキレート剤；マンニトール、ソルビトールまたは他の糖アルコール；ナトリウムイオンまたは塩を形成する他の対イオン；Tween（登録商標）、PEG、PLURONICS（登録商標）または他の非イオン性界面活

性剤である、請求項 1 5 記載の医薬組成物。

【請求項 1 7】

癌を予防または治療するための医薬品であって、
請求項 1 から 1 3 のいずれか一項記載の複合体、請求項 1 4 記載の徐放性製剤、および
請求項 1 5 または 1 6 記載の医薬組成物からなる群から選択された少なくとも一つを含む医薬品。

【請求項 1 8】

前記癌が、肺癌、神経内分泌腫瘍、大腸癌、骨肉腫、肝癌、胃癌、膵臓癌、口腔癌、乳
癌、前立腺癌、リンパ腫、食道癌、鼻咽腔癌、子宮頸癌、肉腫、腎臓癌、胆道癌、悪性黒
色腫および他の癌からなる群から選択された少なくとも一つである、請求項 1 7 記載の医
薬品。

【請求項 1 9】

異常な血管新生により生じる組織または器官の障害によって特徴づけられる疾患を予防
または治療するための医薬品であって、
請求項 1 から 1 3 のいずれか一項記載の複合体、請求項 1 4 記載の徐放性製剤、および
請求項 1 5 または 1 6 記載の医薬組成物からなる群から選択された少なくとも一つを含
む医薬品。

【請求項 2 0】

投与経路が、静脈内注射、静脈内注入、皮下注射、筋内注射、腹腔内注射、皮下への埋
め込み、経皮吸収、肝動脈注射、経口投与、経鼻投与、口腔粘膜投与、眼内投与、直腸投
与および腔内投与からなる群から選択された少なくとも一つである、請求項 1 7 から 1 9
のいずれか一項に記載の医薬品。

【請求項 2 1】

癌を予防または治療するための医薬品の製造方法であって、
請求項 1 から 1 3 のいずれか一項記載の複合体、請求項 1 4 記載の徐放性製剤、および
請求項 1 5 または 1 6 記載の医薬組成物からなる群から選択された少なくとも一つを使
用する医薬品の製造方法。

【請求項 2 2】

異常な血管新生により生じる組織または器官の障害によって特徴づけられる疾患を予防
または治療するための医薬品の製造方法であって、
請求項 1 から 1 3 のいずれか一項記載の複合体、請求項 1 4 記載の徐放性製剤、および
請求項 1 5 または 1 6 記載の医薬組成物からなる群から選択された少なくとも一つを使
用する医薬品の製造方法。

【請求項 2 3】

エンドスタチンの生体内半減期を延長し、生物学的活性を延長する方法であって、
ポリエチレングリコール 1 分子をエンドスタチン 1 分子に結合させることにより、複合
体を形成する工程を含み、
前記エンドスタチンにおける結合部位が、エンドスタチンの N 末端 - アミノ基であり、
前記ポリエチレングリコールの平均分子量が、1 k D a から 1 0 0 k D a である方法。