

【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26年3月20日(2014.3.20)

【公表番号】特表2011-503014(P2011-503014A)

【公表日】平成23年1月27日(2011.1.27)

【年通号数】公開・登録公報2011-004

【出願番号】特願2010-532344(P2010-532344)

【国際特許分類】

C 07 K	16/28	(2006.01)
A 61 K	39/395	(2006.01)
A 61 K	45/00	(2006.01)
A 61 P	37/06	(2006.01)
A 61 P	37/04	(2006.01)
A 61 P	35/00	(2006.01)
A 61 P	35/02	(2006.01)
A 61 P	31/04	(2006.01)
A 61 P	31/10	(2006.01)
A 61 P	31/12	(2006.01)
A 61 P	33/00	(2006.01)
A 61 P	37/08	(2006.01)
A 61 P	25/00	(2006.01)
A 61 P	3/10	(2006.01)
A 61 P	19/02	(2006.01)
A 61 P	21/04	(2006.01)
A 61 P	7/06	(2006.01)
A 61 P	5/40	(2006.01)
A 61 P	17/06	(2006.01)
A 61 P	37/02	(2006.01)
A 61 P	1/04	(2006.01)
A 61 P	17/00	(2006.01)
A 61 P	9/08	(2006.01)
A 61 P	5/14	(2006.01)
A 61 K	39/00	(2006.01)
A 61 K	39/29	(2006.01)
A 61 K	39/21	(2006.01)
A 61 K	39/12	(2006.01)
A 61 P	31/18	(2006.01)
A 61 P	1/16	(2006.01)
A 61 P	31/20	(2006.01)
A 61 P	31/14	(2006.01)
A 61 P	43/00	(2006.01)
C 12 N	15/09	(2006.01)
C 12 N	1/15	(2006.01)
C 12 N	1/19	(2006.01)
C 12 N	1/21	(2006.01)
C 12 N	5/10	(2006.01)
C 07 K	16/46	(2006.01)
G 01 N	33/577	(2006.01)
G 01 N	33/532	(2006.01)

C 1 2 P 21/08 (2006.01)
 【 F I 】
 C 0 7 K 16/28 Z N A
 A 6 1 K 39/395 M
 A 6 1 K 45/00
 A 6 1 P 37/06
 A 6 1 K 39/395 D
 A 6 1 K 39/395 N
 A 6 1 P 37/04
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 35/02
 A 6 1 P 31/04
 A 6 1 P 31/10
 A 6 1 P 31/12
 A 6 1 P 33/00
 A 6 1 P 37/08
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 3/10
 A 6 1 P 19/02
 A 6 1 P 21/04
 A 6 1 P 7/06
 A 6 1 P 5/40
 A 6 1 P 17/06
 A 6 1 P 37/02
 A 6 1 P 1/04
 A 6 1 P 17/00
 A 6 1 P 9/08
 A 6 1 P 5/14
 A 6 1 K 39/00 G
 A 6 1 K 39/29
 A 6 1 K 39/21
 A 6 1 K 39/12
 A 6 1 P 31/18
 A 6 1 P 1/16
 A 6 1 P 31/20
 A 6 1 P 31/14
 A 6 1 P 43/00 1 0 5
 C 1 2 N 15/00 A
 C 1 2 N 1/15
 C 1 2 N 1/19
 C 1 2 N 1/21
 C 1 2 N 5/00 1 0 1
 C 0 7 K 16/46
 G 0 1 N 33/577 B
 G 0 1 N 33/532 A
 C 1 2 P 21/08

【誤訳訂正書】

【提出日】平成26年1月28日(2014.1.28)

【誤訳訂正 1】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0006

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0006】

発明の概要

本発明は、ヒトDEC-205に結合して特定の性質を示す単離抗体（例えば、ヒト抗体）を提供する。本発明はまた、かかる抗体を含むワクチンコンジュゲート、二重特異性分子、および治療組成物を提供する。したがって、本発明の抗体および組成物を種々の樹状細胞ターゲティング療法で使用して、例えば、抗原提示を増強し、そして/または種々の標的細胞または病原体に対するT細胞応答（細胞傷害性T細胞（CTL）応答など）を誘導するか、抗原提示細胞（APC）媒介疾患を治療することができる。

【誤訳訂正2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0021

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0021】

本発明はまた、抗原（フラグメント、エピトープ、および抗原決定基が含まれる）（病原体成分、腫瘍抗原、または自己抗原など）に連結した本発明の抗体を含む分子コンジュゲートを提供する。例えば、抗原には、腫瘍抗原（βhCG、gp100またはPmel17、CEA、gp100、TRP-2、NY-BR-1、NY-CO-58、MN(gp250)、イディオタイプ、チロシナーゼ、テロメラゼ、SSX2、MUC-1、MAGE-A3、および高分子量黒色腫関連抗原（HMW-MAA）MART1、メラン-A、NY-ESO-1、MAGE-1、MAGE-3、WT1、Her2、メソセリン、または高分子量黒色腫関連抗原（HMW-MAA）など）が含まれ得る。

【誤訳訂正3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0026

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0026】

本明細書中に記載の抗体、分子コンジュゲート、または二重特異性分子および薬学的に有効なキャリアを含む組成物も提供する。組成物は、治療薬（例えば、免疫抑制薬または本発明の抗体と異なる抗体）をさらに含むことができる。

【誤訳訂正4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0029

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0029】

本発明の抗体および他の組成物を使用して、被験体における抗原に対する免疫応答（例えば、T細胞媒介性免疫応答）を誘導または増強することもできる。したがって、1つの実施形態では、本発明は、抗原と抗原提示細胞上の受容体（例えば、ヒトDEC-205）に結合する抗体とのコンジュゲートの形成による、抗原に対するCTL応答を誘導または増強する方法を提供する。次いで、抗原に対するCTL応答（例えば、CD8⁺細胞傷害性T細胞によって媒介される応答）を誘導または増強する様式で抗原を内在化し、プロセッシングし、T細胞に提示するように、コンジュゲートをヒトDEC-205を発現する細胞と*in vivo*または*ex vivo*のいずれかで接触させる。別の実施形態では、これは、抗原に対するヘルパーT細胞応答（例えば、CD4⁺ヘルパーT細胞によって

媒介される応答)を誘導するのにも役立つ。したがって、免疫応答を、MHCクラスI経路およびMHCクラスII経路の両方を介して誘導することができる。DEC-205を発現する細胞を、アジュバント、樹状細胞の増殖を刺激するサイトカイン、および/または免疫応答をさらに増強するための免疫賦活薬と接触させることもできる。

【誤訳訂正5】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0031

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0031】

本発明の組成物(例えば、抗体、分子コンジュゲート、多重特異性分子、および二重特異性分子)および、任意選択的に、使用説明書を含むキットも本発明の範囲内である。キットは、少なくとも1つのさらなる試薬(サイトカインまたは補体など)または1つまたは複数の本発明のさらなるヒト抗体(例えば、第1のヒト抗体と異なる樹状細胞上のエピトープに結合する補体活性を有するヒト抗体)をさらに含むことができる。

【誤訳訂正6】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0033

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0033】

【図1】図1A~1Iは、LSR(商標)装置(BD Biosciences、NJ、USA)を使用した蛍光分析によるヒトDEC-205を発現するCHO-S細胞へのヒト抗DEC-205抗体(3D6-2F4、3D6-4C8、3G9-2D2、5A8-1F1、2D3-1F5-2A9、3C7-3A3、5D12-5G1、1G6-1G6、および3A4-1C10)の結合を示すグラフを含む。

【図2】図2A~2Iは、フローサイトメトリーによるヒト樹状細胞上のDEC-205へのヒト抗DEC-205抗体(3D6-2F4、3D6-4C8、3G9-2D2、5A8-1F1、2D3-1F5-2A9、3C7-3A3、5D12-5G1、1G6-1G6、および3A4-1C10)の結合を示すグラフを含む。

【図3】図3は、ELISAを使用してDEC-205へのヒト抗DEC-205抗体(3D6-2F4、3D6-4C8、3G9-2D2、5A8-1F1、2D3-1F5-2A9、3C7-3A3、5D12-5G1、1G6-1G6、および3A4-1C10)の結合を示したグラフである。

【図4】図4A~4Cは、共焦点顕微鏡法を使用してコントロール(FITC-ヒトIgG1)と比較したFITC標識HuMab(FITC-3G9-2D2)の樹状細胞への内在化を示す。

【図5】図5は、抗DEC-205抗体(3D6-2F4、3D6-4C8、3G9-2D2、5A8-1F1、2D3-1F5-2A9、3C7-3A3、5C3-2-3F6、1E6-3D10)のVHおよびVK配列を用いたヒトVHおよびVK生殖系列配列のアラインメントである。図は、それぞれ、出現順に、配列番号92、34、46、58、93、82、22、94、10、95、4、16、103~105、76、88、96、106、および70を開示する。

【図6】図6は、ヒト抗DEC-205抗体(3D6-2F4、3D6-4C8、3G9-2D2、5A8-1F1、3C7-3A3、2D3-1F5-2A9、1E6-3D10、5C3-2-3F6、5D12-5G1)のVH CDR1、CDR2、およびCDR3配列のアラインメントを示す。

【図7】図7は、ヒト抗DEC-205抗体(3D6-2F4、3D6-4C8、3G9-2D2、5A8-1F1、3C7-3A3、5C3-2-3F6)のヒト抗DEC-205 HuMab VK CDR1、CDR2、およびCDR3配列のアラインメントを

示す。

【図 8】図 8 は、抗 D E C - 2 0 5 / 抗原融合 A P C ターゲティングしたワクチン構築物の例の略図を示す。

【図 9 A】図 9 A および B は、末梢血の単核球 (P B M C)、単球 (T H P - 1)、B リンパ芽球様細胞 (C 1 R . A 2、1 5 1 8 B - L C L)、および単球由来 D C における 3 G 9 - β h C G A P C ターゲティングしたワクチン コンジュゲート を使用した抗原特異的活性を示すグラフを含む。

【図 9 B】図 9 A および B は、末梢血の単核球 (P B M C)、単球 (T H P - 1)、B リンパ芽球様細胞 (C 1 R . A 2、1 5 1 8 B - L C L)、および単球由来 D C における 3 G 9 - β h C G A P C ターゲティングしたワクチン コンジュゲート を使用した抗原特異的活性を示すグラフを含む。

【誤訳訂正 7】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 3 4

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 3 4】

発明の詳細な説明

本発明は、ヒト D E C - 2 0 5 に結合する抗体 (例えば、ヒト抗体) を提供する。一定の実施形態では、抗体は、種々の機能的性質 (例えば、表面プラズモン共鳴によって測定したところ、少なくとも 10^8 M^{-1} の親和定数でヒト D E C - 2 0 5 に結合すること、D E C - 2 0 5 を発現するヒト樹状細胞への結合後の内在化、抗体に連結することができる抗原に対するヒト T 細胞応答 (例えば、C D 4 +、C D 8 + (C T L)、または N K T 細胞応答) (例えば、M H C クラス I およびクラス II 経路の両方によって媒介される C T L 応答) の生成および増強、樹状細胞中の抗原プロセッシング区画への局在化、末梢 C D 8 + T 細胞寛容の誘引、または非ヒト霊長類または他の種の樹状細胞上の D E C - 2 0 5 との交差反応) を示す。他の実施形態では、抗体は、特定のヒト生殖系列遺伝子を使用し、特定の構造的特徴 (特定の C D R 配列など) を含む、重鎖および軽鎖可変領域を含む。本発明は、さらに、かかる抗体、かかる抗体を含む分子 コンジュゲート および二重特異性分子抗体、ならびに抗体を含む組成物の作製方法を提供する。本発明はまた、例えば、本発明の抗 D E C - 2 0 5 抗体の使用による、*in vitro* または *in vivo* のいずれかでの抗原提示細胞 (例えば、末梢血単核球 (P B M C)、単球 (T H P - 1 など)、B リンパ芽球様細胞 (C 1 R . A 2、1 5 1 8 B - L C L など)、および単球由来 D C への抗原のターゲティング方法を提供する。本発明の方法には、被験体における抗原に対する免疫応答 (例えば、T 細胞媒介性免疫応答) を誘導および増強する方法も含まれる。かかる方法は、M H C - I コンジュゲート および / または M H C - II コンジュゲート の成分としての抗原提示細胞 (例えば、D E C - 2 0 5) 上の受容体を介した抗原提示を含む (例えば、T 細胞応答は、C D 4 + および C D 8 + T 細胞の両方または細胞傷害性 T 細胞またはヘルパー T 細胞によって媒介される)。1 つの実施形態では、ターゲティングされた細胞 (B 細胞であり得る) は、M H C クラス I 拘束性 T 細胞を刺激する。

【誤訳訂正 8】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 8 6

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 8 6】

用語「抗原提示」は、A P C が抗原を捕捉し、例えば、M H C - I コンジュゲート および / または M H C - II コンジュゲート の成分として T 細胞によって認識することができる過程をいう。

【誤訳訂正 9】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0138

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0138】

II. 分子コンジュゲート / 免疫毒素

本発明は、APC上の受容体に結合する抗体（例えば、DEC-205に結合する抗体）に連結した抗原（腫瘍抗原またはウイルス抗原など）を含む種々の治療分子コンジュゲート（例えば、ワクチンコンジュゲート）を提供する。これにより、APC（DEC-205を発現する細胞など（例えば、樹状細胞およびB細胞））に抗原をターゲティングして、抗原に対するプロセッシング、提示、および最終的な免疫応答（例えば、CTL応答）を増強することができる。かかるコンジュゲートの略図を図8に示す。示した例では、抗原を、実質的に完全な抗DEC-205抗体の各重鎖のCH3ドメインに遺伝的に融合する。しかし、以下でさらに考察されるように、抗原をかかる抗体またはそのフラグメントの他の部分に代替的に連結することができ、抱合（化学的抱合など）の他の形態も使用することができることが認識されるであろう。

【誤訳訂正10】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0140

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0140】

他の適切な抗原には、ウイルス疾患の防止または治療のためのウイルス抗原が含まれる。ウイルス抗原の例には、HIV-1gag、HIV-1env、HIV-1nef、HBV（表面抗原またはコア抗原）、HPV、FAS、HSV-1、HSV-2、p17、ORF2、およびORF3抗原が含まれるが、これらに限定されない。細菌抗原の例には、Toxoplasma gondiiまたはTreponema pallidumが含まれるが、これらに限定されない。本発明の抗体-細菌抗原コンジュゲートを、炭疽病、ボツリヌス中毒、破傷風、クラミジア、コレラ、ジフテリア、ライム病、梅毒、および結核などの種々の細菌疾患の治療または防止で 사용할 ことができる。

【誤訳訂正11】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0146

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0146】

さらに、ワクチンコンジュゲートは、抗原に対する免疫応答も増強する1つまたは複数の免疫賦活薬を含むことができる。本発明の抗体-抗原ワクチンコンジュゲートを、遺伝的または化学的に作製することができる。いずれかの場合、コンジュゲートの抗体部分は、全抗体または抗体の一部（Fabフラグメントまたは単鎖Fvなど）からなり得る。さらに、1つを超える抗原および/または免疫賦活薬をコンジュゲート中に含めることができる。

【誤訳訂正12】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0147

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0147】

化学的に構築された抗体-抗原コンジュゲートを、種々の周知且つ容易に利用可能な架橋試薬を使用して作製することができる。これらの架橋試薬は、同種機能性化合物または

異種機能性化合物（N - スクシンイミジル - 3 - （2 - ピリジルジチオ）プロピオナート（SPDP）、N - スクシンイミジル - S - アセチル - チオアセタート（SATA）、スルホスクシンイミジル 4 - （N - マレイミドメチル）シクロヘキサン - 1 - カルボキシレート（スルホ - SMCC）、5, 5' - ジチオビス（2 - ニトロ安息香酸）（DTNB）など）であり得、これらは抗樹状細胞抗体および選択された抗原上の異なる反応性アミノ酸または炭水化物の側鎖と共有結合を形成する。他のカップリング剤および架橋剤を使用して、共有結合を生成することもできる（プロテインA、カルボジイミド、およびo - フェニレンジマレイミド（oPDM）など）（例えば、Karpovskiyら（1984）J. Exp. Med. 160: 1686; Liu, MAら（1985）Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82: 8648を参照のこと）。他の方法には、Paulus（Behring Ins. Mitt.（1985）No. 78, 118 - 132）; Brennanら（Science（1985）229: 81 - 83）, およびGlennieら（J. Immunol.（1987）139: 2367 - 2375）に記載の方法が含まれる。好ましい抱合剤は、SATAおよびスルホ - SMCC（共にPierce Chemical Co.（Rockford, IL）から利用可能）である。免疫賦活薬を、上記と同一の連結方法を使用して本発明の分子コンジュゲートに化学的に連結することもできる。

【誤訳訂正13】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0148

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0148】

別の実施形態では、本発明の抗体を、治療部分（細胞毒素、薬物、または放射性同位体など）に連結する。細胞毒素に抱合する場合、これらの抗体コンジュゲートを「免疫毒素」という。細胞毒素または細胞毒性薬には、細胞に有害な（例えば、死滅させる）任意の薬剤が含まれる。例には、タキソール、サイトカラシンB、グラミシジンD、臭化エチジウム、エメチン、マイトマイシン、エトポシド、テノポシド、ピンクリスチン、ビンブラスチン、コルヒチン、ドキソルビシン、ダウノルビシン、ジヒドロキシアントラセンジオン、ミトキサントロン、ミトラマイシン、アクチノマイシンD、1 - デヒドロテストステロン、糖質コルチコイド、プロカイン、テトラカイン、リドカイン、プロプラノロール、およびピューロマイシン、ならびにそのアナログまたはホモログが含まれる。治療薬には、代謝拮抗物質（例えば、メトトレキサート、6 - メルカプトプリン、6 - チオグアニン、シタラビン、5 - フルオロウラシルデカルバジン）、アルキル化剤（例えば、メクロレタミン、チオエパクロラムブシル、メルファラン、カルムスチン（BSNU）およびロムスチン（CCNU）、シクロホスファミド、ブスルファン、ジプロモマンニトール、ストレプトゾトシン、マイトマイシンC、およびcis - ジクロロジアミン白金（II）（DDP）シスプラチン）、アントラサイクリン（例えば、ダウノルビシン（以前はダウノマイシン）およびドキソルビシン）、抗生物質（例えば、ダクチノマイシン（以前はアクチノマイシン）、ブレオマイシン、ミトラマイシン、およびアントラマイシン（AMC））、ならびに有糸分裂阻害剤（例えば、ピンクリスチンおよびビンブラスチン）が含まれるが、これらに限定されない。本発明の抗体を放射性同位体（例えば、放射性ヨウ素）と抱合して、樹状細胞関連障害（自己免疫疾患または炎症性疾患など）または移植片対宿主疾患の治療のための細胞傷害性放射性医薬品を生成することができる。

【誤訳訂正14】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0149

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0149】

本発明の抗体コンジュゲートを使用して所与の生物学的応答を修飾することができ、薬物部分は、古典的な化学治療薬に制限されないと解釈される。例えば、薬物部分は、所望の生物学的活性を保有するタンパク質またはポリペプチドであり得る。かかるタンパク質には、例えば、酵素活性毒素またはその活性部分（アブリン、リシンA、シュードモナス外毒素、またはジフテリア毒素など）；腫瘍壊死因子またはインターフェロン- γ などのタンパク質；または生物学的応答調節物質（例えば、リンホカイン、インターロイキン-1（「IL-1」）、インターロイキン-2（「IL-2」）、インターロイキン-6（「IL-6」）、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（「GM-CSF」）、顆粒球コロニー刺激因子（「G-CSF」）、または他の成長因子など）が含まれ得る。

【誤訳訂正15】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0152

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0152】

III. 薬学的組成物

別の実施形態では、本発明は、薬学的に許容可能なキャリアと共に処方した本発明のモノクローナル抗体の1つまたは複数の組み合わせを含む組成物（例えば、薬学的組成物）を提供する。本発明の抗体を含む二重特異性分子または分子コンジュゲートを含む組成物も提供する。1つの実施形態では、組成物は、複数の（例えば、2つ以上の）本発明の単離抗体の組み合わせを含む。好ましくは、組成物の各抗体は、DEC-205の予め選択した異なるエピトープに結合する。

【誤訳訂正16】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0154

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0154】

別の実施形態では、APCによって迅速に内在化されるワクチンコンジュゲートを、樹状細胞の抗原提示細胞活性（例えば、免疫賦活性サイトカインの放出）を増強するモノクローナル抗体と組み合わせることができる。

【誤訳訂正17】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0182

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0182】

IV. 本発明の使用および方法

1つの実施形態では、本発明の抗体、二重特異性分子、および分子コンジュゲートを使用して、種々の疾患および容態を治療および/または防止（例えば、免疫化）することができる。

【誤訳訂正18】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0184

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0184】

治療で使用するために、本発明のワクチンコンジュゲートを、単独または免疫賦活薬と共に被験体に直接（すなわち、*in vivo*で）投与することができる。1つの態様では、免疫賦活薬をコンジュゲートに連結する。あるいは、最初にコンジュゲートをAPC

(樹状細胞など)と接触させ(例えば、培養またはインキュベーションによる)、その後被験体に細胞を投与する(すなわち、*ex vivo*で)ことによって、コンジュゲートを被験体に直接投与することができる。投与前にコンジュゲートがAPCによってプロセッシングおよび提示されるようなコンジュゲートのAPCとの接触および送達も、抗原または細胞「負荷」という。APCへの抗原負荷技術は当該分野で周知であり、例えば、Günzer and Grabbe, Crit Rev Immunol 21(1-3): 133-45(2001)およびSteinman, Exp Hematol 24(8): 859-62(1996)が含まれる。

【誤訳訂正19】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0185

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0185】

全ての場合において、ワクチンコンジュゲートおよび免疫賦活薬を、その所望の治療効果を発揮するのに有効な量で投与する。用語「有効量」は、所望の生物学的効果を実現するのに必要であるか十分な量をいう。例えば、有効量は、腫瘍、癌、または細菌、ウイルス、もしくは真菌の感染を排除するのに必要な量であり得る。任意の特定の適用についての有効量は、治療を受ける疾患もしくは容態、投与される特定のコンジュゲート、被験体のサイズ、または疾患もしくは容態の重症度などの要因に応じて変化し得る。当業者は、過度の実験を必要とせずに特定の多重特異性分子の有効量を経験的に決定することができる。

【誤訳訂正20】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0186

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0186】

ワクチンコンジュゲートに好ましい投与経路には、例えば、注射(例えば、皮下、静脈内、非経口、腹腔内、髄腔内)が含まれる。注射は、ボラス注射または連続注入であり得る。他の投与経路には、経口投与が含まれる。

【誤訳訂正21】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0187

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0187】

本発明のワクチンコンジュゲートを、アジュバントおよび他の治療薬と同時投与することもできる。本明細書中で使用する場合、用語「投与する」には、本発明の抗体およびコンジュゲートとアジュバントおよび他の薬剤の同時投与、個別の投与、または連続投与(投与レジメンの一部としての投与が含まれる)が含まれると認識されるであろう。コンジュゲートを、典型的には、薬学的に許容可能なキャリアのみまたはかかる薬剤と組み合わせる。かかるキャリアの例には、溶液、溶媒、分散媒、遅延剤、およびエマルジョンなどが含まれる。薬学的活性物質のためのかかる媒質の使用は当該分野で周知である。分子との使用に適切な任意の他の従来のキャリアは、本発明の範囲内に含まれる。

【誤訳訂正22】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0188

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【 0 1 8 8 】

ワクチンコンジュゲートとの同時投与に適切な薬剤には、他の抗体、細胞毒素、および/または薬物が含まれる。1つの実施形態では、薬剤は、免疫応答を補助するか誘導することが公知の抗C T L A - 4抗体である。別の実施形態では、薬剤は化学療法薬である。ワクチンコンジュゲートを、照射と組み合わせて投与することもできる。

【 誤訳訂正 2 3 】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 8 9

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【 0 1 8 9 】

腫瘍の治療における本発明の抗体およびコンジュゲートとの同時投与に適切な化学療法薬には、例えば、タキソール、サイトカラシンB、グラミシジンD、臭化エチジウム、エメチン、マイトマイシン、エトポシド、テノポシド、ピンクリスチン、ピンブラスチン、コルヒチン、ドキソルビシン、ダウノルビシン、ジヒドロキシアントラセンジオン、ミトキサントロン、ミトラマイシン、アクチノマイシンD、1 - デヒドロテストステロン、糖質コルチコイド、プロカイン、テトラカイン、リドカイン、プロプラノロール、およびビュロマイシン、ならびにそのアナログまたはホモログが含まれる。さらなる薬剤には、例えば、代謝拮抗物質（例えば、メトトレキサート、6 - メルカプトプリン、6 - チオグアニン、シタラビン、5 - フルオロウラシルデカルバジン）、アルキル化剤（例えば、メクロレタミン、チオエパクロラムブシル、メルファラン、カルムスチン（B S N U）およびロムスチン（C C N U）、シクロホスファミド、ブスルファン、ジプロモマンニトール、ストレプトゾトシン、マイトマイシンC、およびシス - ジクロロジアミン白金（I I）（D D P）シスプラチン）、アントラサイクリン（例えば、ダウノルビシン（以前はダウノマイシン）およびドキソルビシン）、抗生物質（例えば、ダクチノマイシン（以前はアクチノマイシン）、ブレオマイシン、ミトラマイシン、およびアントラマイシン（A M C））、および有糸分裂阻害剤（例えば、ピンクリスチンおよびピンブラスチン）、およびテモゾロミドが含まれる。

【 誤訳訂正 2 4 】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 9 0

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【 0 1 9 0 】

例えば、免疫細胞（例えば、調節性T細胞、NK T細胞、マクロファージ、骨髄由来サプレッサー細胞、未成熟または抑制性樹状細胞）によって免疫抑制活性を欠失または阻害する薬剤または、腫瘍または腫瘍の局所微小環境中の宿主細胞によって産生される抑制因子（例えば、T G F β 、インドールアミン2, 3ジオキシゲナーゼ - I D O）を、本発明の抗体およびコンジュゲートと共に投与することもできる。かかる薬剤には、抗体および小分子薬物（1メチルトリプトファンまたは誘導体などのI D Oインヒビターなど）が含まれる。

【 誤訳訂正 2 5 】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 2 3 1

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【 0 2 3 1 】

（実施例8）

3 G 9 - β h C G A P C ターゲティングしたワクチンコンジュゲート

D E C - 2 0 5 ターゲティングしたワクチンコンジュゲートを、上記実施例 7 由来の H u M a b 3 G 9 - 2 D 2 (カニクイザル D E C - 2 0 5 との交差反応性も決定されている) への β h C G 抗原の連結によって生成した。遺伝子融合による抗体重鎖への抗原の共有結合によって連結した。

【誤訳訂正 2 6】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 2 3 2

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 2 3 2】

抗体 3 G 9 - 2 D 2 重鎖の C H 3 ドメインおよび 3 G 9 - 2 D 2 軽鎖に融合した β h C G コード配列を含む、ネオマイシンおよびジヒドロ葉酸レダクターゼ遺伝子を含むプラスミドを生成した。得られたプラスミド構築物を、標準的プロトコール (Q i a g e n I n c , V a l e n c i a , C A) を使用して C H O 細胞にトランスフェクションした。トランスフェクションした細胞を、抗生物質 G 4 1 8 を含む培地中で選択した。選択後、細胞を限界希釈によってクローニングし、安定なクローン株を使用して、さらなる研究のための細胞バンクを生成した。3 G 9 - β h C G 構築物の発現を確認するために、還元条件下および非還元条件下にて S D S - P A G E で泳動したタンパク質のウェスタンブロット分析を行った。この融合タンパク質は、推定分子量であり、且つ適切にアセンブリされていることが認められた (すなわち、重鎖融合物および軽鎖の両方を含む) 。具体的には、ワクチンコンジュゲートおよび抗体のみを、変性条件を使用した S D S - P A G E によって分析し、ウェスタンブロット分析によって検出した。次いで、ブロットを、ヤギ抗ヒト I g G および β h C G C 末端ペプチドに特異的な m A b (U S B i o l o g i c a l s) を使用して個別に探索した。結果により、融合産物の適切なサイズおよび組成によって証明されるように、形質転換した C H O 細胞が 3 G 9 - β h C G ワクチンコンジュゲートを特異的に発現したことが確認された。

【誤訳訂正 2 7】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 2 3 3

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 2 3 3】

(実施例 9)

3 G 9 - β h C G A P C ターゲティングしたワクチンコンジュゲートを使用した抗原特異的活性

抗原提示可能な細胞はヒト起源であり、末梢血単核球 (P B M C) 、単球 (T H P - 1) 、B リンパ芽球様細胞 (C 1 R . A 2 、 1 5 1 8 B - L C L) 、および単球由来 D C の多岐にわたっている。全細胞は、フローサイトメトリーによって評価した場合に D E C - 2 0 5 の細胞表面発現について陽性であった。

【誤訳訂正 2 8】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 2 3 4

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 2 3 4】

ベクター p k : 3 G 9 - h C G β を C H O 細胞にトランスフェクションした。安定なクローンを G 4 1 8 を使用して選択し、その後にサブクローニングした。上清中の細胞によって産生された融合タンパク質 (3 G 9 - β h C G ワクチンコンジュゲート ; 実施例 8) を回収し、プロテイン A カラムで精製した。