

【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】令和3年12月16日(2021.12.16)

【公表番号】特表2019-500026(P2019-500026A)

【公表日】平成31年1月10日(2019.1.10)

【年通号数】公開・登録公報2019-001

【出願番号】特願2018-526167(P2018-526167)

【国際特許分類】

C 12 N	1/21	(2006.01)
A 61 K	35/74	(2015.01)
A 61 P	35/00	(2006.01)
A 61 K	45/08	(2006.01)
C 12 N	15/74	(2006.01)
C 12 N	15/70	(2006.01)

【F I】

C 12 N	1/21	Z N A
A 61 K	35/74	A
A 61 P	35/00	
A 61 K	45/08	
C 12 N	15/74	Z
C 12 N	15/70	Z

【誤訳訂正書】

【提出日】令和3年11月4日(2021.11.4)

【誤訳訂正1】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0204

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0204】

細菌投与後14日目までのインビボでの腫瘍特異的増殖の検証

遺伝子修飾Y.エンテロコリティカによる腫瘍定着実験を同系マウス同種移植モデル(4T1乳がんモデル)において繰り返し、細菌の定着を2週間にわたって追跡した。このとき、マウスを 1×10^6 コロニー形成単位(CFU)のY.エンテロコリティカ yopH、O、P、E、M、Tに感染させた。感染後まだ間もない頃にB16F10モデルと同様の結果を得たが、本発明者らは、腫瘍定着が、感染後8日目に、そして14日目まで一貫して認められることをさらに明らかにすることことができた(図39)。さらに、この定着は非常に特異的であり、評価した他の全ての臓器においてほんの少数の細菌しか検出されなかつた(図40)。これらの研究結果は、Y.エンテロコリティカ yopH、O、P、E、M、Tが、腫瘍の持続的定着を確立することによって、免疫系によるクリアランスを防止することができることを示す。

【誤訳訂正2】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

対象における悪性固形腫瘍の治療のための医薬であつて、

5'から3'方向に、

プロモーター、

前記プロモーターに動作可能に連結されている、細菌エフェクタータンパク質からの送達シグナルをコードする第1のDNA配列、

前記第1のDNA配列の3'末端とインフレームで融合している、異種タンパク質をコードする第2のDNA配列

を含むベクターで形質転換されている、組換え弱毒化グラム陰性菌株を含み、

組換え弱毒化グラム陰性菌株は、グラム陰性菌株により通常は生産される又は生産されることもあるシデロホアを欠いており、そのため前記株はシデロホアを產生せず、且つ悪性固形腫瘍内に蓄積する、Y.エンテロコリティカ (Y.enterocolitica) HOPEMTであり、前記治療がシデロホアと前記組換え弱毒化グラム陰性菌株の対象への共投与を含み、組換え弱毒化グラム陰性菌株が、対象を治療するために十分である量で投与される、医薬。

【請求項2】

細菌エフェクタータンパク質からの送達シグナルが、細菌T3SSエフェクタータンパク質からの送達シグナルであり、細菌T3SSエフェクタータンパク質からの送達シグナルがY.エンテロコリティカ YopEエフェクタータンパク質のN末端138アミノ酸を含む、請求項1に記載の医薬。

【請求項3】

異種タンパク質が、アポトーシス又はアポトーシス調節に関与するタンパク質、細胞周期制御因子、アンキリンリピートタンパク質、細胞シグナル伝達タンパク質、レポータータンパク質、転写因子、プロテアーゼ、低分子量GTPase、GPCR関連タンパク質、ナノボディ融合構築物及びナノボディ、細菌T3SSエフェクター、細菌T4SSエフェクター並びにウイルスタンパク質からなる群から選択される、請求項1又は2に記載の医薬。

【請求項4】

組換え弱毒化グラム陰性菌株を含む、対象における悪性固形腫瘍の治療のための医薬であって、

弱毒化グラム陰性菌株は、グラム陰性菌株により通常は生産される又は生産されることもあるシデロホアを欠いており、そのため前記株はシデロホアを產生しない、Y.エンテロコリティカ (Y.enterocolitica) HOPEMTであり、

組換え弱毒化グラム陰性菌株が悪性固形腫瘍内に蓄積し、前記治療が前記組換え弱毒化グラム陰性菌株を対象へシデロホアと共に投与することを含み、組換え弱毒化グラム陰性菌株が、対象を治療するために十分である量で投与される、医薬。

【請求項5】

組換え弱毒化グラム陰性菌株は、プロドラッグ変換酵素を発現する、請求項4に記載の医薬。

【請求項6】

組換え弱毒化グラム陰性菌株の細菌約10⁵ - 約10⁹個が対象に投与される、請求項1から5の何れか一項に記載の医薬。

【請求項7】

組換え弱毒化グラム陰性菌株は、約20 - 60日の期間内の2 - 20日毎の单一投与からなる投薬レジメンに従って対象に投与される、請求項1から6の何れか一項に記載の医薬。

【請求項8】

悪性固形腫瘍が存在しない臓器内の組換え弱毒化グラム陰性菌株の細菌数が、対象への組換え弱毒化グラム陰性菌株の最終投与の少なくとも4日後に検出限界未満である、請求項1から7の何れか一項に記載の医薬。

【請求項9】

対象における悪性固形腫瘍を治療する方法における使用のための、請求項1から8の何

れか一項に記載の医薬と薬学的に許容される担体とを含む薬学的組成物であって、組換え弱毒化グラム陰性菌株が悪性固形腫瘍内に蓄積し、方法が前記薬学的組成物を対象へシデロホアと共に投与することを含み、薬学的組成物が、対象を治療するために十分である量で投与される、薬学的組成物。

【請求項 10】

対象における悪性固形腫瘍の治療のための医薬であって、
シデロホアと、
5'から3'方向に、
プロモーター、
前記プロモーターに動作可能に連結されている、細菌エフェクタータンパク質からの送達シグナルをコードする第1のDNA配列、
前記第1のDNA配列の3'末端とインフレームで融合している、異種タンパク質をコードする第2のDNA配列
を含むベクターで形質転換されている組換え弱毒化グラム陰性菌株と、を含み、
組換え弱毒化グラム陰性菌株は、グラム陰性菌株により通常は生産される又は生産されることもあるシデロホアを欠いており、そのため前記株はシデロホアを產生せず、且つ悪性固形腫瘍内に蓄積する、Y.エンテロコリティカ (Y.enterocolitica) HOPEMT
であり、
組換え弱毒化グラム陰性菌株が、対象を治療するために十分である量で投与される、医薬。

【請求項 11】

対象における悪性固形腫瘍の治療のための医薬であって、シデロホアと組換え弱毒化グラム陰性菌株とを含み、
弱毒化グラム陰性菌株は、グラム陰性菌株により通常は生産される又は生産されることもあるシデロホアを欠いており、そのため前記株はシデロホアを產生しない、Y.エンテロコリティカ (Y.enterocolitica) HOPEMTであり、
組換え弱毒化グラム陰性菌株は、真核細胞に対して毒性である少なくとも1の細菌エフェクタータンパク質の產生が不十分であるか、又は分泌系機構の一部である少なくとも1の細菌タンパク質の產生が不十分であり、
組換え弱毒化グラム陰性菌株が悪性固形腫瘍内に蓄積し、
組換え弱毒化グラム陰性菌株が、対象を治療するために十分である量で投与される、医薬。