

【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18年1月5日(2006.1.5)

【公表番号】特表2005-515967(P2005-515967A)

【公表日】平成17年6月2日(2005.6.2)

【年通号数】公開・登録公報2005-021

【出願番号】特願2003-511865(P2003-511865)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	39/395	D
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 P	35/00	

【誤訳訂正書】

【提出日】平成17年7月12日(2005.7.12)

【誤訳訂正1】

【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】

哺乳動物の腫瘍細胞、好ましくはヒト腫瘍細胞で発現されたVEGF-1レセプター(VEGFR-1)のアンタゴニスト。

【請求項2】

下記：

- ・小分子、

- ・VEGFR-1、好ましくは細胞外VEGFR-1ドメインに結合する、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体および完全ヒト抗体、好ましくは中和抗体、

- ・好ましくはFabフラグメントまたはF(ab')2フラグメントの一方または両方を含む、抗体の機能的断片および機能的等価物、

- ・抗腫瘍剤または検出可能なシグナル生成剤に化学的に又は生合成により結合された抗体、

- ・標的またはレポーター部分が結合された抗体、

- ・好ましくはVEGFR-1活性化を阻止する、タンパク質、ペプチド、核酸分子(アンチセンスオリゴヌクレオチドを含む)のような生物学的アンタゴニスト、

- ・免疫系に対して抗体を自己のように認識させるように、表面で曝された残基を置換することによって免疫原性を少なくした抗体、

から成る群より選択される、請求項1に記載のVEGFR-1のアンタゴニスト。

【請求項3】

VEGFR-1の活性を阻止する低分子である、請求項1または2に記載のVEGFR-1のアンタゴニスト。

【請求項4】

受託番号ATCC PTA-3344としてATCCに寄託されたハイブリドーマ細胞

系により產生されたヒトモノクローナル抗体Mab6.12である、請求項1または2に記載のVEGFR-1のアンタゴニスト。

【請求項5】

請求項1～4のいずれかに記載のVEGFR-1のアンタゴニストと、内皮細胞で発現されたVEGFレセプター(VEGFR)または腫瘍血管系、好ましくはヒト内皮細胞で発現された他の増殖因子レセプターに対する第2アンタゴニストとの組合せ。

【請求項6】

前記第2アンタゴニストが、VEGFR-2、VEGFR-3、ニューロピリンおよびFLK-1のようなそれらの非ヒト相同体より選択されるVEGFRに対するものである、請求項5に記載の組合せ。

【請求項7】

前記第2アンタゴニストが、下記：

- ・小分子、

- ・VEGFR-2、VEGFR-3、ニューロピリンまたはそれらの非ヒト相同体、好ましくはそれらの細胞外ドメインに結合する、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体および完全ヒト抗体、好ましくは中和抗体、

- ・好ましくはFabフラグメントまたはF(ab')2フラグメントの一方または両方を含む、抗体の機能的断片および機能的等価物、

- ・抗腫瘍剤または検出可能なシグナル生成剤に化学的に又は生合成により結合された抗体、

- ・標的またはレポーター部分が結合された抗体、

- ・好ましくはVEGFR-2、VEGFR-3、ニューロピリンまたはそれらの非ヒト相同体の活性化を阻止する、タンパク質、ペプチド、核酸分子(アンチセンスオリゴヌクレオチドを含む)のような生物学的アンタゴニスト、

から成る群より選択される、請求項5または6に記載の組合せ。

【請求項8】

前記第2アンタゴニストが、VEGFR-2、VEGFR-3、ニューロピリンまたはそれらの非ヒト相同体の活性を阻止する小分子である、請求項5～7のいずれか一項に記載の組合せ。

【請求項9】

前記第2アンタゴニストが血管新生化を阻害する、請求項5～8のいずれか一項に記載の組合せ。

【請求項10】

前記第2アンタゴニストがVEGFR-2に対するものである、請求項5～9のいずれか一項に記載の組合せ。

【請求項11】

前記第2アンタゴニストがDC101、好ましくは受託番号ATCC HB 11534としてATCCに寄託されたハイブリドーマ細胞系により產生されたDC101である、請求項5～7, 9および10のいずれか一項に記載の組合せ。

【請求項12】

前記VEGFR-1のアンタゴニストが抗体MF-1である、請求項5～7および9のいずれか一項に記載の組合せ。

【請求項13】

- ・請求項1～4のいずれか一項に記載のアンタゴニストと、
- ・請求項5～12のいずれか一項に記載の組合せと、

抗腫瘍剤または放射性同位体との組合せ。

【請求項14】

前記抗腫瘍剤が、アントラサイクリン、メトトレキサート、ビンデシン、ネオカルチノスタチン、シス-プラチニ、クロラムブシリ、シトシンアラビノシド、イリノテカン、5-フルオロウリジン、メルファラン、リシン、カリケアマイシン、タクソール、ゲムシチ

ピン、フルオロウラシル、パクリタキセル、ドセタキセル、ロイコボリンおよびノベルピンからなる群より選択される化学療法剤である、請求項13に記載の組合せ。

【請求項15】

有効成分として請求項1～4のいずれか一項に記載のアンタゴニストまたは請求項5～14のいずれか一項に記載のアンタゴニストの組合せと、医薬として許容される担体とを含んで成る医薬組成物。

【請求項16】

経口、静脈内、腹膜内、脳脊髄内、皮下、くも膜下、筋肉内、吸入または局所投与のために製剤化された、請求項15に記載の医薬組成物。

【請求項17】

注射可能または不溶解性の液剤の形態で存在する、請求項15または16に記載の医薬組成物。

【請求項18】

哺乳動物、特にヒトの乳癌、卵巣癌、脳腫瘍、腎臓癌、膀胱癌、腺癌、悪性グリオームおよび白血病の治療用の医薬品の製造のための、請求項1～4のいずれか一項に記載のアンタゴニストまたは請求項5～14のいずれか一項に記載の組合せの使用。

【誤訳訂正2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0037

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0037】

ヒトを含む哺乳動物に対する投与方法としては、限定されることなく、経口、静脈、腹膜内、脳脊髄内、皮下、くも膜下、筋肉内、吸入、または局所投与が挙げられる。

【誤訳訂正3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0046

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0046】

R N A 抽出、c D N A 合成およびP C R

製造業者の指示に従い、トリゾール(Gibco BRL, Rockville, MD, USA)を用いて、全R N A を分離した。次に、製造業者のプロトコル(Amersham Pharmacia Biotech, Piscataway, New Jersey, USA)に従い、スーパースクリプトII逆転写酵素を用いて、第1鎖(first-strand)c D N A を合成した。アドバンテージ2ポリメラーゼ・ミックス(Advantage 2 polymerase mix)(Clontech Laboratories Inc., Palo Alto, California, USA)を用いて、P C Rを行った。增幅条件は次の通りである：94℃で5分間、94℃で1分間、63℃で45秒間、72℃で2分間および72℃で7分間を35サイクル。P C Rに用いたプライマーは次の通りである：V E G F R - 1(順方向：A T T T G T G A T T T G G C C T T G C配列番号：1；逆方向：C A G G C T C A T G A A C T T G A A A G C配列番号：2)；ヒトV E G F R - 2(順方向：G T G A C C A A C A T G G A G T C G T G配列番号：3；逆方向：C C A G A G A T T C C A T G C C A C T T配列番号：4)；V E G F(順方向：C G A A G T G G T G A A G T T C A T G G A T G配列番号：5；逆方向：T T C T G T A T C A G T C T T C C T G G T G A G配列番号：6)；P I G F(順方向：C G C T G G A G A G G C T G G T G G配列番号：7；逆方向：G A A C G G A T C T T T A G G A G C T G配列番号：8)および-アクチン(順方向：T C A T G T T T G A G A C C T T C A A配列番号：9；逆方向：G T C T T T G C G G A T G T C C A C G配列番号：10)。

【誤訳訂正4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】 0 0 5 0

【訂正方法】 変更

【訂正の内容】

【 0 0 5 0 】

V E G F R - 1 リン酸化アッセイ

レセプターリン酸化アッセイのために、D U 4 4 7 5 細胞を 1 2 穴プレート内に播種して (5×10^5 細胞 / 穴) RPMI 無血清培地で 1 8 時間保った。培地を取り換えた後に、その細胞を、37°で、V E G F (50 ng / ml)、P I G F (100 ng / ml) により 10 分間処理するか、又はヒト V E G F R - 1 およびヒト V E G F R - 2 に対する mAb (それぞれクローン 6 . 1 2 および I M C - 1 C 1 1) で 1 時間、そして P I G F で 10 分間、同時インキュベートした。刺激の後に、冷 R I P A 緩衝液 (50 mM Tris、5 mM EDTA、1% Triton X - 114、0.4% カコジル酸ナトリウムおよび 150 mM NaCl) 中で、プロテアーゼインヒビター (1 mg / mL アブロチニン、10 mg / mL ロイペプチド、1 mM グリセロリン酸、1 mM オルトバナジン酸ナトリウムおよび 1 mM PMSF) の存在下、4°で 30 分間、細胞を溶解させることによって全タンパク質抽出物を得た。タンパク質抽出物からの上清を、抗ホスホチロシン抗体 (PY20) およびプロテインGアガロースビーズ (Santa Cruz Biotechnology Inc., Santa Cruz, California, USA) の存在下、4°で終夜、免疫沈降して、リン酸化されたタンパク質を沈殿させた。この免疫沈降物を添加液に再懸濁させ、そして還元性条件下 (-メルカプトエタノールの存在下)、7.5% ポリアクリラミドゲルを用いた SDS-PAGE によって分画した。次に、タンパク質をニトロセルロース膜上にエレクトロプロットした。プロットを 1% B S A / P B S - 1% T W E E N - 2 0 中で室温において 1 時間ブロックし、次に第 1 抗体および第 2 抗体とともにインキュベートした。マウスモノクローナル抗体である抗 V E G F R - 1 (R&D Systems Inc., Minneapolis, Minnesota, USA) を 1 μg / mL の濃度で使用し、第 2 の抗マウス IgG - HRP (Santa Cruz Biotechnology Inc., Santa Cruz, California, USA) を 1 : 6 0 0 0 で使用した。ECL 化学ルミネッセンス検出システムおよび ECL フィルム (Amersham Pharmacia Biotech, Piscataway, New Jersey, USA) を用いて、該ニトロセルロースプロット上のタンパク質の検出を行った。