

【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28年2月12日 (2016.2.12)

【公表番号】特表2013-503200(P2013-503200A)

【公表日】平成25年1月31日 (2013.1.31)

【年通号数】公開・登録公報2013-005

【出願番号】特願2012-527065(P2012-527065)

【国際特許分類】

C 0 7 K 19/00 (2006.01)

C 0 7 K 14/00 (2006.01)

C 0 7 K 14/47 (2006.01)

C 0 7 K 16/18 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 7/04 (2006.01)

A 6 1 P 25/14 (2006.01)

A 6 1 P 21/02 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 17/02 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 7/06 (2006.01)

A 6 1 P 17/06 (2006.01)

A 6 1 P 21/04 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 K 19/00 Z N A

C 0 7 K 14/00

C 0 7 K 14/47

C 0 7 K 16/18

A 6 1 K 39/395 L

A 6 1 K 39/395 C

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 37/02

A 6 1 P 37/06

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 7/04

A 6 1 P 25/14

A 6 1 P 21/02

A 6 1 P 13/12

A 6 1 P 29/00 1 0 1

A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	7/06	
A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	21/04	
C 1 2 N	15/00	A

【誤訳訂正書】

【提出日】平成27年12月16日(2015.12.16)

【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】

D N L (ドックアンドロック) 構築体であって、

a) 各々がタンパク質キナーゼ A (P K A) 由来の D D D (二量体化及びドッキングドメイン) 部分に結合された毒素の 4 つのコピーと、

b) A K A P タンパク質由来の A D (アンカードメイン) 部分に結合され、前記 A D 部分の 2 つのコピーを含む、抗体又は抗原結合性抗体断片とを含み、

前記 D D D 部分が、ヒト R I 、 R I 、 R I I 、又は R I I に由来するアミノ酸配列を有し、

前記抗体又は抗原結合性抗体断片が抗 T r o p - 2、抗 C D 2 0、抗 C D 2 2 又は抗 H L A - D R であり、

前記 D D D 部分の 2 つのコピーが二量体を形成し、前記 A D 部分に結合して、前記 D N L 構築体を形成し、

前記毒素がランピルナーゼである、構築体。

【請求項 2】

前記 A D 部分が、前記抗体又は抗体断片の重鎖の C 末端に結合されている、請求項 1 に記載の D N L 構築体。

【請求項 3】

前記毒素及び前記抗体又は抗体断片が、融合タンパク質であり、各融合タンパク質が A D 又は D D D 部分を含む、請求項 1 に記載の D N L 構築体。

【請求項 4】

前記 D D D 部分が、配列番号 1 3、配列番号 1 4、配列番号 1 7、配列番号 1 8、配列番号 2 0 の最初の 4 4 個アミノ酸、配列番号 2 1 の最初の 4 4 個アミノ酸、配列番号 2 2、又は配列番号 5 9 のアミノ酸配列を有する、請求項 1 に記載の D N L 構築体。

【請求項 5】

前記 A D 部分が、配列番号 1 5、配列番号 1 6、配列番号 1 9、配列番号 2 3、配列番号 2 4、配列番号 2 5、配列番号 2 6、配列番号 2 7、配列番号 2 8、配列番号 2 9、配列番号 3 0、配列番号 3 1、配列番号 3 2、配列番号 3 3、配列番号 3 4、配列番号 3 5、配列番号 3 6、配列番号 3 7、配列番号 3 8、配列番号 3 9、配列番号 4 0、配列番号 4 1、配列番号 4 2、配列番号 4 3、配列番号 4 4、配列番号 4 5、配列番号 4 6、配列番号 4 7、配列番号 4 8、M 配列番号 4 9、配列番号 5 0、配列番号 5 1、配列番号 5 2

、配列番号 53、配列番号 54、配列番号 55、配列番号 56、配列番号 57、又は配列番号 58 のアミノ酸配列を有する、請求項 1 に記載の DNL 構築体。

【請求項 6】

前記抗体又は抗体断片が、IgG、F(ab')₂、F(ab)₂、Fab'、Fab、Fv、sFv、scFv、及び dAb からなる群から選択される、請求項 1 に記載の DNL 構築体。

【請求項 7】

癌、免疫機能不全、及び自己免疫疾患からなる群から選択される疾患を治療するための医薬組成物であって、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の DNL 構築体を含む、医薬組成物。

【請求項 8】

前記癌が、非ホジキンリンパ腫、B 細胞リンパ腫、B 細胞白血病、T 細胞リンパ腫、T 細胞白血病、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、バーキットリンパ腫、ホジキンリンパ腫、ヘアリーセル白血病、急性骨髄白血病、慢性骨髄白血病、多発性骨髄腫、神経膠腫、ヴァルデンスト্রেームマクログロブリン血症、癌腫、メラノーマ、肉腫、神経膠腫、皮膚癌、口腔癌、消化器癌、結腸癌、胃癌、肺癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、子宮癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、膀胱癌、膵臓癌、骨癌、肝臓癌、胆嚢癌、腎臓癌、及び精巣癌からなる群から選択される、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記自己免疫疾患が、急性特発性血小板減少性紫斑病、慢性特発性血小板減少性紫斑病、皮膚筋炎、シドナム舞踏病、重症筋無力症、全身性エリテマトーデス、狼瘡性腎炎、リウマチ熱、多腺性症候群、水疱性類天疱瘡、真性糖尿病、ヘノーホ-シェーンライン紫斑病、連鎖球菌感染後腎炎、結節性紅斑、高安動脈炎、アジソン病、関節リウマチ、多発性硬化症、サルコイドーシス、潰瘍性大腸炎、多形性紅斑、IgA 腎症、結節性多発動脈炎、強直性脊椎炎、グッドパスチャー症候群、閉塞性血栓性血管炎、シェーグレン症候群、原発性胆汁性肝硬変症、橋本甲状腺炎、甲状腺中毒、強皮症、慢性活動性肝炎、多発性筋炎/皮膚筋炎、多発性軟骨炎、尋常性天疱瘡、ヴェーゲナー肉芽腫症、膜性腎症、筋萎縮性側索硬化症、脊髄瘍、巨細胞性動脈炎/多発性筋痛、悪性貧血、急速進行性糸球体腎炎、乾癬、又は線維化性肺肺炎からなる群から選択される、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0257

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0257】

実施例 18 . 癌腫に対する Rap - 抗 Trop - 2 IgG DNL 構築体の高い効力
 実施例 17 に記載のものと同一技術を使用して、4 つのコピーの Rap - DDD2 に結合された hRS7 - IgG - Ad2 (抗 Trop - 2) を含む E1 - Rap DNL 構築体を生成し、それは、様々な癌細胞系に対する強力な *in vitro* 増殖阻害特性を示した (非表示)。それらの全てが高レベルの Trop - 2 を発現する乳房 (MDA - MB - 468)、子宮頸部 (ME - 180)、及び膵臓 (BxPC - 3 及び Capan - 1) 腫瘍系において、E1 - Rap は非常に強力であり、ナノモル未満の範囲 (5 ~ 890 pM) の EC₅₀ を示し、それは、非標的化 Rap 又は Rap 及び hRS7 の組み合わせよりも 1,000 ~ 10,000 倍高かった。3 つの前立腺癌系 (PC - 3、DU145、及び LNCaP) 等の、わずかなレベルの Trop - 2 を発現する細胞系では、E1 - Rap は、それほど強力でなかったが、それでもナノモル範囲 (1 ~ 890 nM) の EC₅₀ を示した。これら固形癌細胞系で得られた細胞結合データは、E1 - Rap に対する細胞系の感受性が、細胞表面でのその Trop - 2 発現と相関すると考えられることを示唆する。E1 - Rap の毒性は、hRS7 に結合しない前立腺癌系、22Rv1 では観察されなかった。これらの結果は、乳癌、結腸癌、胃癌、肺癌、卵巣癌、子宮内膜癌、子宮頸

癌、膵臓癌、及び前立腺癌を含む T r o p - 2 陽性固形腫瘍の新しい治療剤としての E 1 - R a p の効能を示す。