

【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11月2日(2006.11.2)

【公表番号】特表2006-521286(P2006-521286A)

【公表日】平成18年9月21日(2006.9.21)

【年通号数】公開・登録公報2006-037

【出願番号】特願2005-501118(P2005-501118)

【国際特許分類】

**A 6 1 K 39/395 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/282 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/4164 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/475 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/513 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/519 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/675 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/704 (2006.01)**

**A 6 1 K 41/00 (2006.01)**

**A 6 1 K 45/00 (2006.01)**

**A 6 1 P 35/00 (2006.01)**

**C 0 7 K 14/535 (2006.01)**

**C 0 7 K 14/54 (2006.01)**

**C 0 7 K 14/555 (2006.01)**

**C 0 7 K 16/30 (2006.01)**

**C 0 7 K 19/00 (2006.01)**

**A 6 1 K 38/00 (2006.01)**

**A 6 1 K 38/21 (2006.01)**

**A 6 1 K 51/00 (2006.01)**

**A 6 1 K 38/22 (2006.01)**

【F I】

A 6 1 K 39/395 Z N A T

A 6 1 K 31/282

A 6 1 K 31/4164

A 6 1 K 31/475

A 6 1 K 31/513

A 6 1 K 31/519

A 6 1 K 31/675

A 6 1 K 31/704

A 6 1 K 41/00

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 35/00

C 0 7 K 14/535

C 0 7 K 14/54

C 0 7 K 14/555

C 0 7 K 16/30

C 0 7 K 19/00

A 6 1 K 37/02

A 6 1 K 37/66 G

A 6 1 K 43/00

A 6 1 K 37/24

## 【手続補正書】

【提出日】平成18年8月30日(2006.8.30)

## 【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】

少なくとも1種類の裸の抗癌胎児性抗原(抗CEA)モノクローナル抗体(MAb)またはその断片と、少なくとも1種類の治療薬とを含んでなる組成物であって、

(i) 前記抗CEA MAbが、通常の交差反応性抗原(NCA)および胎便抗原(MA)とは反応せず、IgG<sub>1</sub>ヒト定常領域を有する裸のヒト化またはヒト抗体であり、かつ

(ii) 前記裸のヒト化またはヒト抗CEA MAbおよび治療薬が、同時にまたは逐次に投与される、組成物。

## 【請求項 2】

前記抗CEA MAbまたはその断片が完全ヒトMAbであり、該完全ヒトMAbが、ネズミ抗CEA MAbの抗CEA結合特異性を実質的に保持している、請求項1に記載の組成物。

## 【請求項 3】

前記抗CEAモノクローナル抗体またはその断片がMN-14抗体またはその断片である、請求項1に記載の組成物。

## 【請求項 4】

前記MN-14モノクローナル抗体またはその断片が、ネズミMN-14モノクローナル抗体の相補性決定領域(CDR)を含んでなり、(1) 該MN-14抗体の軽鎖可変領域のCDRがアミノ酸配列KASQDVGTSSVAを含んでなるCDR1、アミノ酸配列WTSTRHTを含んでなるCDR2、およびアミノ酸配列QQYSLYRSを含んでなるCDR3を含んでなり、(2) 前記MN-14抗体の重鎖可変領域のCDRがTYWMSを含んでなるCDR1、EIHPDSSTINYAPSLKDを含んでなるCDR2、およびLYFGFPWFAYを含んでなるCDR3を含んでなるか、または前記MN-14抗体が(1)および(2)の両方のCDRを含んでなる、請求項3に記載の組成物。

## 【請求項 5】

前記ヒト化MN-14抗体またはその断片の軽および重鎖可変領域の枠組構造領域(FR)が、ネズミMN-14モノクローナル抗体の相当するFRから置換された少なくとも1種類のアミノ酸を含んでなる、請求項4に記載の組成物。

## 【請求項 6】

前記ヒト化MN-14抗体またはその断片が、ネズミの重鎖可変領域(KLHuVhAIGA)のアミノ酸残基24、28、30、48、49、74および94からなる群から選択される、前記ネズミMN-14抗体の相当するFR由来の少なくとも1種類のアミノ酸を含んでなる、請求項5に記載の組成物。

## 【請求項 7】

前記ヒト化MN-14抗体またはその断片が、図13Aまたは図15Aまたは図16Aに示される軽鎖可変領域と、KLHuVhAIGAと称される図14A-Cまたは図15B(hMN-14)または図16Bに示される重鎖可変領域とを含んでなる、請求項4に記載の組成物。

## 【請求項 8】

前記断片がF(ab')<sub>2</sub>、Fab'、Fab、FvおよびscFvからなる群から選択される、請求項1に記載の組成物。

## 【請求項 9】

前記治療薬が、裸の抗体、細胞傷害性物質、または薬剤、あるいはそれらの組合せであって、所望により薬学上許容可能なビヒクル中に処方されたものからなる群から選択される、請求項1に記載の組成物。

**【請求項 10】**

前記それらの組合せが、ビンクリスチン、ドキソルビシン、DTIC、およびシクロホスファミドを含んでなる、請求項 9 に記載の組成物。

**【請求項 11】**

前記治療薬が裸の抗体である、請求項 9 に記載の組成物。

**【請求項 12】**

前記裸の抗体が、EGP-1、EGP-2、MUC-1、MUC-2、MUC-3、MUC-4、PAM-4、KC4、TAG-72、EGFR、EGP-2、HER2/neu、BrE3、Le-Y、A3、A33、Ep-CAM、AFP、Tn、Thomson-Friedenreich 抗原、腫瘍壊死抗原、VEGF、テネイシン、フィブロネクチン、腫瘍血管新生抗原、Ga733、またはそれらの組合せと反応性であるモノクローナル抗体またはその断片からなる群から選択されるヒト化、キメラ、ヒト、またはネズミモノクローナル抗体またはその断片を含んでなる、請求項 11 に記載の組成物。

**【請求項 13】**

前記治療薬が DTIC ではない、請求項 1 に記載の組成物。

**【請求項 14】**

同一または異なる抗原に対して少なくとも 1 種類の CEA 結合部位および少なくとも 1 種類の他の結合部位を含んでなる抗体融合タンパク質であって、

前記抗 CEA MAbs が、通常の交差反応性抗原 (NCA) および胎便抗原 (MA) とは反応せず、IgG<sub>1</sub> ヒト定常領域を有する裸のヒト化またはヒト抗体である、抗体融合タンパク質。

**【請求項 15】**

前記融合タンパク質の一方のアームが CD66e をターゲティングするクラス III の抗 CEA mAb であり、前記融合タンパク質のもう一つのアームが CD66a-d をターゲティングする別の抗 CEA 交差反応性抗体由来である、請求項 14 に記載の抗体融合タンパク質。

**【請求項 16】**

NCA50/90 に結合する一つのアームと、CEA のクラス III エピトープに結合する第二のアームとを含んでなる、請求項 14 に記載の抗体融合タンパク質。

**【請求項 17】**

NCA-50/90 アームが hMN-3 抗体から得られ、CEA のクラス III エピトープに結合する第二のアームが hMN-14 から得られる、請求項 16 に記載の抗体融合タンパク質。

**【請求項 18】**

前記融合タンパク質が顆粒球からのサイトカイン放出の活性化を防止するための Fc-ドメインを欠き、または補体固定および ADCC を防止するように変更されている Fc-ドメインを有する、請求項 17 に記載の抗体融合タンパク質。

**【請求項 19】**

1 種類の hMN-15 アームと少なくとも 1 種類の hMN14 アームとを含んでなる、請求項 14 に記載の抗体融合タンパク質。

**【請求項 20】**

少なくとも 1 種類の hMN-14 アームと少なくとも 1 種類の MN-6 アームとを含んでなる、請求項 14 に記載の抗体融合タンパク質。

**【請求項 21】**

治療薬をさらに含んでなる、請求項 14 に記載の抗体融合タンパク質。

**【請求項 22】**

前記治療薬がサイトカインである、請求項 21 に記載の抗体融合タンパク質。

**【請求項 23】**

前記サイトカインが GM-CSF または G-CSF である、請求項 22 に記載の抗体融合タンパク質。

**【請求項 24】**

前記薬剤が、有糸分裂阻害剤、アルキル化剤、代謝拮抗物質、血管新生阻害因子、アポトーシス因子、アルカロイド、COX-2 阻害薬、抗生物質、およびそれらの組合せからなる群から選択される医薬特性を有する、請求項 9 に記載の組成物。

## 【請求項 25】

前記裸のヒト化MN-14抗体またはその断片を注入用量当たり100-600mgタンパク質の投薬量で投与する、請求項4に記載の組成物。

## 【請求項 26】

前記裸のヒト化MN-14抗体またはその断片を注入用量当たり300-400mgタンパク質の投薬量で投与する、請求項25に記載の組成物。

## 【請求項 27】

前記細胞傷害性物質がCPT-11、オキサリプラチンまたは5-フルオロウラシル/ロイコボリンである、請求項9に記載の組成物。