

【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】平成18年7月13日(2006.7.13)

【公表番号】特表2006-507803(P2006-507803A)

【公表日】平成18年3月9日(2006.3.9)

【年通号数】公開・登録公報2006-010

【出願番号】特願2004-513328(P2004-513328)

【国際特許分類】

**C 1 2 N 15/09 (2006.01)**

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

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

**C 0 7 K 16/32 (2006.01)**

**C 0 7 K 16/46 (2006.01)**

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

**C 1 2 N 1/15 (2006.01)**

**C 1 2 N 1/19 (2006.01)**

**C 1 2 N 1/21 (2006.01)**

**G 0 1 N 21/78 (2006.01)**

**G 0 1 N 33/574 (2006.01)**

**G 0 1 N 33/577 (2006.01)**

**C 1 2 N 5/10 (2006.01)**

【F I】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

A 6 1 K 39/395 L

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 P 35/00

C 0 7 K 16/32

C 0 7 K 16/46

C 0 7 K 19/00

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

G 0 1 N 21/78 C

G 0 1 N 33/574 A

G 0 1 N 33/577 B

C 1 2 N 5/00 A

【手続補正書】

【提出日】平成18年5月25日(2006.5.25)

【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】

MUC1のアミノ末端とリピートドメインの開始部との間に位置するドメインに結合し、ムチンを用いた感作および/または選択により誘導される、抗体またはそのフラグメント。

## 【請求項 2】

膵臓癌のムチンに対して惹起される、請求項 1 に記載の抗体またはそのフラグメント。

## 【請求項 3】

PAM4 抗体またはそのフラグメントである、請求項 1 に記載の抗体またはそのフラグメント。

## 【請求項 4】

キメラ化されている、請求項 3 に記載の抗体またはそのフラグメント。

## 【請求項 5】

マウス PAM4 MA b の相補性決定領域 (CDR) およびフレームワーク領域 (FR) と、非マウス抗体の軽鎖および重鎖可変領域を含んでなる、請求項 3 のキメラ抗体またはそのフラグメントであって、

そのキメラ PAM4 MA b の軽鎖可変領域の CDR が、アミノ酸配列 S A S S S V S S S Y L Y を含んでなる CDR 1、アミノ酸配列 S T S N L A S を含んでなる CDR 2、およびアミノ酸配列 H Q W N R Y P Y T を含んでなる CDR 3 を含んでなり、かつ、

そのキメラ抗 PAM4 MA b の重鎖可変領域の CDR が、アミノ酸配列 S Y V L H を含んでなる CDR 1、アミノ酸配列 Y I N P Y N D G T Q Y N E K F K G を含んでなる CDR 2、およびアミノ酸配列 G F G G S Y G F A Y を含んでなる CDR 3 を含んでなる、請求項 3 のキメラ抗体またはそのフラグメント。

## 【請求項 6】

抗体またはそのフラグメントが図 1 A の PAM4 V<sub>K</sub> ヌクレオチド配列 および / または図 1 B の PAM4 V<sub>H</sub> ヌクレオチド配列 によりコードされるアミノ配列の少なくとも一つを含んでなる、請求項 4 に記載の抗体またはそのフラグメント。

## 【請求項 7】

細胞に結合する請求項 1 に記載の抗体またはそのフラグメントを含んでなる抗体成分を含んでなり、該抗体成分が少なくとも一種の診断 / 検出薬および / または少なくとも一種の治療薬に結合されている、癌細胞をターゲティングする診断または治療複合体。

## 【請求項 8】

診断 / 検出薬が、放射性核種、造影剤、および光活性診断 / 検出薬からなる群から選択される、請求項 7 に記載の診断複合体。

## 【請求項 9】

造影剤が常磁性イオンである、請求項 8 に記載の診断複合体。

## 【請求項 10】

造影剤が超音波増強剤である、請求項 8 に記載の診断複合体。

## 【請求項 11】

超音波増強剤が、キメラ PAM4 抗体またはそのフラグメントを含んでなるリポソームである、請求項 10 に記載の診断複合体。

## 【請求項 12】

造影剤が、ヨウ素化合物、バリウム化合物、ガリウム化合物およびタリウム化合物からなる群から選択される放射線不透過性物質である、請求項 8 に記載の診断複合体。

## 【請求項 13】

診断 / 検出薬が、光活性診断 / 検出薬である、請求項 8 に記載の診断複合体。

## 【請求項 14】

複合体が、手術中腫瘍診断、内視鏡的腫瘍診断、または血管内腫瘍診断に用いられる、請求項 8 に記載の診断複合体。

## 【請求項 15】

治療薬が、放射性核種、免疫調節剤、ホルモン、ホルモンアンタゴニスト、酵素、酵素阻害剤、オリゴヌクレオチド、光活性治療薬、細胞傷害剤、抗体、脈管形成阻害剤、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 7 に記載の治療複合体。

## 【請求項 16】

オリゴヌクレオチドがアンチセンスオリゴヌクレオチドである、請求項 15 に記載の治

療複合体。

【請求項 17】

治療薬が細胞傷害剤である、請求項 15 に記載の治療複合体。

【請求項 18】

細胞傷害剤が薬物または毒素である、請求項 17 に記載の治療複合体。

【請求項 19】

治療薬が免疫調節剤である、請求項 15 に記載の治療複合体。

【請求項 20】

免疫調節剤が、サイトカイン、幹細胞増殖因子、リンホトキシン、造血因子、コロニー刺激因子 (CSF)、インターフェロン (IFN)、幹細胞増殖因子、エリスロポエチン、トロンボポエチン、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 19 に記載の治療複合体。

【請求項 21】

MUC1 標的抗原に対して親和性を有する一以上の抗原結合部位と、ハプテン分子に対して親和性を有する一以上のハプテン結合部位とを含んでなる、多価多重特異性抗体またはそのフラグメント。

【請求項 22】

キメラ化されている、請求項 21 に記載の抗体またはそのフラグメント。

【請求項 23】

診断薬または治療薬をさらに含んでなる、請求項 22 に記載の抗体またはそのフラグメント。

【請求項 24】

少なくとも二種のキメラ PAM4 MA b またはそのフラグメントを含んでなる、抗体融合タンパク質またはそのフラグメント。

【請求項 25】

請求項 1 に記載の少なくとも一種の第一のキメラ PAM4 MA b またはそのフラグメントと少なくとも一種の第二の MA b またはそのフラグメントとを含んでなり、該第二の MA b またはそのフラグメントが PAM4 抗体またはそのフラグメントではない、抗体融合タンパク質またはそのフラグメント。

【請求項 26】

第二の MA b が 癌腫関連抗原と結合する、請求項 25 に記載の抗体融合タンパク質またはそのフラグメント。

【請求項 27】

融合タンパク質またはそのフラグメントが少なくとも一種の診断 / 検出薬および / または治療薬を含んでなる、請求項 24 に記載の抗体融合タンパク質またはそのフラグメント。

【請求項 28】

請求項 4 に記載のキメラ PAM4 MA b またはそのフラグメント；

少なくとも二種の MA b またはそのフラグメントを含んでなる、抗体融合タンパク質またはそのフラグメント；および

請求項 4 に記載の少なくとも一種の第一のキメラ PAM4 MA b またはそのフラグメントと、癌腫関連抗原と結合する少なくとも一種の第二の MA b またはそのフラグメントとを含んでなる、抗体融合タンパク質またはそのフラグメントからなる群から選択される MA b またはそのフラグメントをコードする核酸を含んでなる、DNA 配列。

【請求項 29】

MUC1 のアミノ末端とリピートドメインの開始部との間に位置する MUC1 に結合する、キメラ PAM4 抗体またはそのフラグメントを有効成分として含んでなる、医薬であって、

MUC1 を発現する標的組織と特異的に結合する少なくとも一つのアームと、ターゲッ

ディング可能な複合体と特異的に結合する少なくとも一つの他のアームとを含んでなる、有効量の二重特異性抗体または抗体フラグメントを、被験体に投与し、次いで

(i) D O T A - Phe - Lys(HSG) - D - Tyr - Lys(HSG) - N H<sub>2</sub> ;

(ii) D O T A - Phe - Lys(HSG)-Tyr - Lys(HSG) - N H<sub>2</sub> ; および

(iii) A c - Lys(HSG) D - Tyr - Lys(HSG) - Lys(Tscg-Cys) - N H<sub>2</sub>

からなる群から選択される、ターゲティング可能な複合体を被験体に投与する

ことを含んでなる、M U C 1を発現する罹患組織を手術中に、内視鏡的にもしくは血管内にて同定および/または治療する方法において用いられる、医薬。

#### 【請求項 3 0】

二重特異性抗体 F ( a b )<sub>2</sub> またはその F ( a b ' )<sub>2</sub> フラグメント、ダイアボディー、トリアボディー、またはテトラボディー（ここで、該二重特異性抗体またはそのフラグメント、ダイアボディー、トリアボディー、またはテトラボディーは、P A M 4 抗原と特異的に結合する第一の抗体結合部位を有し、かつ、ハプテンと特異的に結合する第二の抗体結合部位を有する）を含んでなる、医薬組成物であって、

内視鏡手順、血管内カテーテル、または手術を受ける被験体に、二重特異性抗体 F ( a b )<sub>2</sub> またはその F ( a b ' )<sub>2</sub> フラグメント、ダイアボディー、トリアボディー、またはテトラボディーを注射して、この抗体フラグメントを標的部位に付着させ、

必要に応じて、この二重特異性フラグメントが注射から約 2 4 時間以内に循環からあまりクリアリングされない場合には、ガラクトシル化抗イディオタイプクリアリング剤を用いて非ターゲティング抗体フラグメントをクリアリングして、標的部位に迅速に局在し、腎臓からクリアリングする二価の標識ハプテンを注射し、

最初の注射から 4 8 時間以内に、検出手段を用いて、標的部位における付着標識の上昇レベルの近距離検出によりハプテンの存在を検出し、該手順を行う（ここで、該検出は造影剤またはサブトラクション剤を用いずに行われる）

ことを含んでなる、内視鏡手順、血管内カテーテル、または手術中に病変部を検出する方法において用いられる、医薬組成物。

#### 【請求項 3 1】

h P A M 4 免疫複合体またはそのフラグメントを含んでなる、医薬組成物であって、

手術、血管内手順、内視鏡手順に対する被験体に有効量の c P A M 4 免疫複合体またはそのフラグメントを非経口注射し、

注射から 4 8 時間以内にその手順を行い、

該標識抗体またはそのフラグメントの存在を検出するための検出手段を用いて、接近を受けた被験体内部を近距離でスキャンし、かつ

検出手段で、このような部位における該標識抗体またはそのフラグメントの上昇レベルを検出することにより、該標識抗体またはそのフラグメントの付着部位を限局化する

ことを含んでなる、手術、血管内手順、内視鏡手順中の近距離病変部検出のための方法において用いられる、医薬組成物。