

【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8月10日(2006.8.10)

【公表番号】特表2006-513695(P2006-513695A)

【公表日】平成18年4月27日(2006.4.27)

【年通号数】公開・登録公報2006-017

【出願番号】特願2004-513326(P2004-513326)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/09	(2006.01)
C 0 7 K	16/32	(2006.01)
C 0 7 K	19/00	(2006.01)
C 0 7 K	14/47	(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)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)
C 0 7 K	14/82	(2006.01)
G 0 1 N	33/577	(2006.01)
G 0 1 N	33/574	(2006.01)
G 0 1 N	21/78	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	51/00	(2006.01)
A 6 1 K	49/00	(2006.01)
A 6 1 K	49/04	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/00	Z N A A
C 0 7 K	16/32	
C 0 7 K	19/00	
C 0 7 K	14/47	
C 1 2 N	1/15	
C 1 2 N	1/19	
C 1 2 N	1/21	
C 1 2 N	5/00	A
C 0 7 K	14/82	
G 0 1 N	33/577	B
G 0 1 N	33/574	E
G 0 1 N	21/78	C
A 6 1 K	39/395	L
A 6 1 K	39/395	T
A 6 1 K	49/02	A
A 6 1 K	49/00	A
A 6 1 K	49/00	C
A 6 1 K	49/04	A
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 K	45/00	1 0 1

A 6 1 P 35/00  
A 6 1 P 43/00 1 1 1  
A 6 1 P 43/00 1 2 1

【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】

M U C 1 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、ヒト化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または選択される、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】

P A M 4 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】

完全ヒト抗体またはそのフラグメントである、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P A M 4 M A b の相補性決定領域(C D R)と、ヒト抗体の軽鎖および重鎖可変領域およびヒト抗体の軽鎖および重鎖定常領域のフレームワーク(F R)領域とを含んでなる、ヒト化抗体またはそのフラグメントであって、

ヒト化P A M 4 M A b の軽鎖可変領域のC D R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C D R 1、アミノ酸配列S T S N L A S を含んでなるC D R 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C D R 3を含んでなり、かつ、

ヒト化P A M 4 M A b の重鎖可変領域のC D Rが、アミノ酸配列S Y V L H を含んでなるC D R 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C D R 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C D R 3を含んでなる、ヒト化抗体またはそのフラグメント。

【請求項6】

ヒト化抗体またはそのフラグメントの軽鎖および重鎖可変領域のF Rが、対応するマウスP A M 4 M A b のF Rから置換されている少なくとも一つのアミノ酸を含んでなる、請求項4に記載のヒト化抗体またはそのフラグメント。

【請求項7】

マウスP A M 4 M A b 由来の置換されているアミノ酸が、図1Bのマウス重鎖可変領域、P A M 4 V H アミノ酸配列のアミノ酸残基5、27、30、38、48、66、67、および69からなる群から選択される少なくとも一つのアミノ酸である、請求項6に記載のヒト化抗体またはそのフラグメント。

【請求項8】

マウスM A b 由来の置換されているアミノ酸が、図1Aのマウス軽鎖可変領域、P A M 4 V K 配列のアミノ酸残基21、47、59、60、85、87、および100からなる群から選択される少なくとも一つのアミノ酸である、請求項6に記載のヒト化抗体またはそのフラグメント。

**【請求項 9】**

抗体またはそのフラグメントが、図 1 A の P A M 4 V<sub>K</sub> ヌクレオチド配列および図 1 B の P A M 4 V<sub>H</sub> ヌクレオチド配列によりコードされるアミノ酸配列の少なくとも一つを含んでなる、請求項 3 に記載の抗体またはそのフラグメント。

**【請求項 10】**

図 4 A の h P A M 4 V<sub>H</sub> アミノ酸配列および図 4 B の h P A M 4 V<sub>K</sub> アミノ酸配列を含んでなる、請求項 4 に記載の抗体またはそのフラグメント。

**【請求項 11】**

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薬および／または治療薬に結合されている、癌細胞をターゲッティングする診断または治療複合体。

**【請求項 12】**

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 1 1 に記載の診断複合体。

**【請求項 13】**

診断／検出薬が放射性核種である、請求項 1 2 に記載の診断複合体。

**【請求項 14】**

診断／検出薬が放射線造影剤である、請求項 1 2 に記載の診断複合体。

**【請求項 15】**

造影剤が常磁性イオンである、請求項 1 4 に記載の診断複合体。

**【請求項 16】**

造影剤が超音波増強剤である、請求項 1 4 に記載の診断複合体。

**【請求項 17】**

超音波増強剤がリポソームである、請求項 1 6 に記載の診断複合体。

**【請求項 18】**

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 1 4 に記載の診断複合体。

**【請求項 19】**

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 1 2 に記載の診断複合体。

**【請求項 20】**

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、オリゴヌクレオチド、酵素、酵素阻害剤、光活性治療薬、細胞傷害剤、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 1 1 に記載の治療複合体。

**【請求項 21】**

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 2 0 に記載の治療複合体。

**【請求項 22】**

治療薬が細胞傷害剤である、請求項 2 0 に記載の治療複合体。

**【請求項 23】**

細胞傷害剤が、薬物または毒素である、請求項 2 2 に記載の治療複合体。

**【請求項 24】**

治療薬が免疫調節剤である、請求項 2 0 に記載の治療複合体。

**【請求項 25】**

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（C S F）、インターフェロン（I F N）、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 2 4 に記載の治療複合体。

**【請求項 26】**

治療薬が放射性核種である、請求項 2 0 に記載の治療複合体。

**【請求項 27】**

治療薬が光活性治療薬である、請求項20に記載の治療複合体。

**【請求項 28】**

治療薬が酵素である、請求項20に記載の治療複合体。

**【請求項 29】**

PAM4標的抗原に対して親和性を有する一を超える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 30】**

ヒト化抗体またはそのフラグメントである、請求項29に記載の抗体またはそのフラグメント。

**【請求項 31】**

完全ヒト抗体またはそのフラグメントである、請求項29に記載の抗体またはそのフラグメント。

**【請求項 32】**

診断薬または治療薬をさらに含んでなる、請求項29に記載の抗体またはそのフラグメント。

**【請求項 33】**

少なくとも二種のPAM4 MAb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 34】**

少なくとも一種の第一のPAM4 MAbまたはそのフラグメントと少なくとも一種の第二のMAbまたはそのフラグメントとを含んでなり、該第二のMAbまたはそのフラグメントがPAM4 MAb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 35】**

第二のMAbが癌腫関連抗原と結合する、請求項34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 36】**

第二のMAbが、膵臓癌上の抗原と結合するか、または膵臓癌に由来する、請求項35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 37】**

融合タンパク質が少なくとも一種の診断薬または治療薬をさらに含んでなる、請求項33に記載の抗体融合タンパク質。

**【請求項 38】**

(a) PAM4抗体またはそのフラグメント；

(b) 少なくとも二種のPAM4 MAb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；

(c) 少なくとも一種の第一のPAM4 MAbまたはそのフラグメントと、少なくとも一種の第二のMAbまたはそのフラグメントとを含んでなり、該第二のMAbまたはそのフラグメントがPAM4 MAb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；および

(d) 少なくとも一種の第一のPAM4 MAbまたはそのフラグメントと少なくとも一種の第二のMAbまたはそのフラグメントとを含んでなり、該第二のMAbが癌腫関連抗原と結合する、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MAb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 39】**

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、ヒト化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

つて、

M U C 1 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、ターゲッテ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、かつ、少なくとも一種の治療薬または診断薬と複合化している、ターゲッ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 4 0】**

(a) 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)、この抗体フラグメントを標的部位に結合させ、

(b) 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標的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、

(c) 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、医薬組成物を製造するための、

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の使用。

**【請求項 4 1】**

(a) 手術、血管内手順、内視鏡手順に対する被験体に有効量の h 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、

(b) 注射から 4 8 時間以内にその手順を行い、

(c) 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

(d) 検出手手段で、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置いて用いられる、医薬組成物を製造するための、

h P A M 4 免疫複合体またはそのフラグメントの使用。