

【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 16 年 12 月 9 日 (2004.12.9)

【公表番号】特表 2002-513378 (P2002-513378A)

【公表日】平成 14 年 5 月 8 日 (2002.5.8)

【出願番号】特願平 10-506995

【国際特許分類第 7 版】

A 6 1 K 39/395

A 6 1 K 38/00

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 35/00

C 0 7 K 16/28

C 1 2 P 21/08

C 1 2 Q 1/02

G 0 1 N 33/53

G 0 1 N 33/574

// C 1 2 N 15/09

(C 1 2 P 21/08

C 1 2 R 1:91)

【 F I 】

A 6 1 K 39/395 E

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 35/00

C 0 7 K 16/28

C 1 2 P 21/08

C 1 2 Q 1/02

G 0 1 N 33/53 Y

G 0 1 N 33/574 D

A 6 1 K 37/02

C 1 2 N 15/00 Z N A A

C 1 2 P 21/08

C 1 2 R 1:91

【手続補正書】

【提出日】平成 16 年 4 月 13 日 (2004.4.13)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正の内容】

手 続 補 正 書

平成16年 4月13日

特許庁長官 殿

1. 事件の表示

平成10年 特許願 第506995号

2. 補正をする者

名 称 コーネル・リサーチ・ファンデーション・
インコーポレイテッド

3. 代 理 人

住 所 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区
ユアサハラ法律特許事務所

電 話 3270-6641~6

氏 名 (8970) 弁理士 社 本 一 夫

住 所 同 所

担当者 氏 名 (~~10608~~) 弁理士 山 口 晶 子

A608

4. 補正により増加する請求項の数 3

5. 補正対象書類名

請求の範囲

6. 補正対象項目名

請求の範囲

7. 補正の内容

別紙の通り



請求の範囲

1. 抗体またはその抗原結合部分が I g G である、前立腺特異的膜抗原 (P S M A) の細胞外ドメインに結合する、単離された抗体またはその抗原結合部分。
2. 前立腺特異的膜抗原 (P S M A) の細胞外ドメインに結合する単離された抗体またはその抗原結合部分であって、インターナライズされて細胞内活性な細胞障害剤を P S M A - 発現細胞中に送達するために用いられることができるような、前記抗体またはその抗原結合部分。
3. 生細胞に結合する、請求項 1 または 2 の単離された抗体またはその抗原結合部分。
4. 抗体またはその抗原結合部分が I g G である、請求項 2 の単離された抗体またはその抗原結合部分。
5. 抗体またはその抗原結合部分が生細胞に結合し、かつ I g G である、請求項 2 の単離された抗体またはその抗原結合部分。
6. 抗体がモノクローナル抗体またはポリクローナル抗体である、請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分。
7. P S M A の細胞外ドメインの結合に関して、E 9 9、J 5 3 3 および J 5 9 1 モノクローナル抗体からなる群から選択される抗体と競合する、請求項 6 に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分。
8. P S M A の細胞外ドメインの結合に関して、J 5 9 1 モノクローナル抗体と競合する、請求項 7 に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分。

9. E99、J533およびJ591モノクローナル抗体からなる群から選択される抗体によっても認識されるPSMAの細胞外エピトープに結合する、請求項6に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分。

10. J591モノクローナル抗体によっても認識されるPSMAの細胞外エピトープに結合する、請求項9に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分。

11. PSMAの細胞外ドメインの結合に関して、J415モノクローナル抗体と競合する、請求項6に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分。

12. J415モノクローナル抗体によっても認識されるPSMAの細胞外エピトープに結合する、請求項6に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分。

13. 抗体がE99、J533、J415およびJ591モノクローナル抗体からなる群から選択される、請求項1～6のいずれか1項に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分。

14. 抗体がJ591モノクローナル抗体である、請求項1～6のいずれか1項に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分。

15. 抗体がJ415モノクローナル抗体である、請求項1～6のいずれか1項に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分。

16. 抗体がHB-12101、HB-12109、HB-12127およびHB-12126からなる群から選択されるATCC受託番号を有するハイブリドーマによって生産される、請求項1～6のいずれか1項に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分。

17. 抗原結合部分がFabフラグメント、F(ab')₂フラグメントおよび

Fvフラグメントからなる群から選択される、請求項1～16のいずれか1項に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分。

18. 配列番号8（重鎖可変領域）、配列番号19（軽鎖可変領域）、ATCC 受託番号 HB-12126を有するハイブリドーマによって生産される重鎖可変領域のアミノ酸配列、およびATCC 受託番号 HB-12126を有するハイブリドーマによって生産される軽鎖可変領域のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列の抗原結合部分を含む、請求項1～6のいずれか1項に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分。

19. 配列番号8（重鎖可変領域）のアミノ酸配列または ATCC 受託番号 HB-12126を有するハイブリドーマによって生産される重鎖可変領域のアミノ酸配列の抗原結合部分、および配列番号19（軽鎖可変領域）のアミノ酸配列または ATCC 受託番号 HB-12126を有するハイブリドーマによって生産される軽鎖可変領域のアミノ酸配列の抗原結合部分を含む、請求項18に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分。

20. 配列番号8（重鎖可変領域）および配列番号19（軽鎖可変領域）からなる群から選択されるアミノ酸配列の抗原結合部分を含む、請求項1～6のいずれか1項に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分。

21. 配列番号8（重鎖可変領域）からのアミノ酸配列の抗原結合部分および配列番号19（軽鎖可変領域）からのアミノ酸配列の抗原結合部分を含む、請求項20に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分。

22. ATCC 受託番号 HB-12126を有するハイブリドーマによって生産される重鎖可変領域のアミノ酸配列および ATCC 受託番号 HB-12126を有するハイブリドーマによって生産される軽鎖可変領域のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列の抗原結合部分を含む、請求項1～6のいずれか1項

に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分。

23. ATCC 受託番号 HB-12126 を有するハイブリドーマによって生産される重鎖可変領域のアミノ酸配列の抗原結合部分および ATCC 受託番号 HB-12126 を有するハイブリドーマによって生産される軽鎖可変領域のアミノ酸配列の抗原結合部分を含む、請求項 22 に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分。

24. 配列番号 6 (重鎖可変領域)、配列番号 17 (軽鎖可変領域)、ATCC 受託番号 HB-12126 を有するハイブリドーマによって生産される重鎖可変領域をコードする核酸配列、および ATCC 受託番号 HB-12126 を有するハイブリドーマによって生産される軽鎖可変領域をコードする核酸配列からなる群から選択される核酸配列によってコードされるアミノ酸配列の抗原結合部分を含む、請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分。

25. 配列番号 6 (重鎖可変領域) の核酸配列または ATCC 受託番号 HB-12126 を有するハイブリドーマによって生産される重鎖可変領域をコードする核酸配列によってコードされる抗原結合部分、および配列番号 17 (軽鎖可変領域) の核酸配列または ATCC 受託番号 HB-12126 を有するハイブリドーマによって生産される軽鎖可変領域をコードする核酸配列によってコードされる抗原結合部分を含む、請求項 24 に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分。

26. 配列番号 6 (重鎖可変領域) および配列番号 17 (軽鎖可変領域) からなる群から選択される核酸配列によってコードされるアミノ酸配列の抗原結合部分を含む、請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分。

27. 配列番号 6 (重鎖可変領域) からの核酸配列によってコードされるアミノ酸配列の抗原結合部分および配列番号 17 (軽鎖可変領域) からの核酸配列に

よってコードされるアミノ酸配列の抗原結合部分を含む、請求項 26 に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分。

28. ATCC 受託番号 HB-12126 を有するハイブリドーマによって生産される重鎖可変領域をコードする核酸配列および ATCC 受託番号 HB-12126 を有するハイブリドーマによって生産される軽鎖可変領域をコードする核酸配列からなる群から選択される核酸配列によってコードされるアミノ酸配列の抗原結合部分を含む、請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分。

29. ATCC 受託番号 HB-12126 を有するハイブリドーマによって生産される重鎖可変領域をコードする核酸配列によってコードされるアミノ酸配列の抗原結合部分および ATCC 受託番号 HB-12126 を有するハイブリドーマによって生産される軽鎖可変領域をコードする核酸配列によってコードされるアミノ酸配列の抗原結合部分を含む、請求項 28 に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分。

30. ATCC 受託番号 HB-12109 を有するハイブリドーマによって生産される重鎖可変領域のアミノ酸配列、および ATCC 受託番号 HB-12109 を有するハイブリドーマによって生産される軽鎖可変領域のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列の抗原結合部分を含む、請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分。

31. ATCC 受託番号 HB-12109 を有するハイブリドーマによって生産される重鎖可変領域のアミノ酸配列の抗原結合部分、および ATCC 受託番号 HB-12109 を有するハイブリドーマによって生産される軽鎖可変領域のアミノ酸配列の抗原結合部分を含む、請求項 30 に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分。

32. ATCC 受託番号 HB-12109 を有するハイブリドーマによって生産される重鎖可変領域をコードする核酸配列および ATCC 受託番号 HB-12109 を有するハイブリドーマによって生産される軽鎖可変領域をコードする核酸配列からなる群から選択される核酸配列によってコードされるアミノ酸配列の抗原結合部分を含む、請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分。

33. ATCC 受託番号 HB-12109 を有するハイブリドーマによって生産される重鎖可変領域をコードする核酸配列によってコードされるアミノ酸配列の抗原結合部分および ATCC 受託番号 HB-12109 を有するハイブリドーマによって生産される軽鎖可変領域をコードする核酸配列によってコードされるアミノ酸配列の抗原結合部分を含む、請求項 32 に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分。

34. 抗体またはその抗原結合部分が細胞障害剤に結合される、請求項 1～33 のいずれか 1 項に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分。

35. 細胞障害剤が治療薬剤；放射化合物；植物、かび若しくは細菌源の分子；生物学的タンパク質；およびこれらの混合物からなる群から選択される請求項 34 に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分。

36. 細胞障害剤が放射化合物である請求項 34 に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分。

37. 放射化合物が α -放出体である請求項 36 に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分。

38. α -放出体が ^{212}Bi 、 ^{213}Bi および ^{211}At からなる群から選択される請求項 37 に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分。

39. 放射化合物が β -放出体である請求項36に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分。

40. β -放出体が ^{186}Re である請求項39に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分。

41. β -放出体が ^{90}Y である請求項39に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分。

42. 放射化合物が γ -放出体である請求項36に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分。

43. γ -放出体が ^{131}I である請求項42に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分。

44. 放射化合物が β -及び γ -放出体である請求項36に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分。

45. 細胞障害剤が細菌源の分子である請求項35に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分。

46. 細胞障害剤が植物源の分子である請求項35に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分。

47. 細胞障害剤がかび源の分子である請求項35に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分。

48. 細胞障害剤が生物学的タンパク質である請求項35に記載の単離された抗

体またはその抗原結合部分。

49. さらに標識を含む請求項1～48いずれか1項に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分。

50. 単離された抗体またはその抗原結合部分が正常、良性増殖性または癌性P S M A -発現細胞またはその部分に結合するときに、生物サンプルにおいて前記細胞の検出を可能にするのに有効な標識に結合される請求項49に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分。

51. 標識が蛍光標識、生物学的活性酵素標識、放射標識、核磁気共鳴活性標識、発光体標識および発光団標識からなる群から選択される請求項49に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分。

52. 放射標識が ^{32}P 、 ^{125}I 、 ^3H 、 ^{14}C 及び ^{188}Rh からなる群から選択される請求項51に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分。

53. 標識が放射標識 ^{131}I である請求項51に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分。

54. 標識が放射標識 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ である請求項51に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分。

55. 標識が放射標識 ^{111}In である請求項51に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分。

56.

a. 請求項1～55のいずれか1項に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分ならびに

b. 生理的に許容されるキャリアー、賦形剤または安定剤を含む組成物。

57.

a. 請求項1～55のいずれか1項に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分ならびに

b. 製薬的に許容されるキャリアー、賦形剤または安定剤を含む組成物。

58. a. 請求項49～55のいずれか1項に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分ならびに

b. 標識を検出するための手段を含む癌を検出するためのキット。

59. a. 請求項1～48のいずれか1項に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分、

b. 標識ならびに

c. 標識を抗体またはその抗原結合部分に付着するための手段を含む癌を検出するためのキット。

60. a. 請求項49～55のいずれか1項に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分ならびに

b. 標識を検出するための手段を含むP S M A－発現細胞を検出するためのキット。

61. a. 請求項1～48のいずれか1項に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分、

b. 標識ならびに

c. 標識を抗体またはその抗原結合部分に付着するための手段

を含むP S M A－発現細胞を検出するためのキット。

6 2. 標識を検出するための手段をさらに含む、請求項5 9または6 1に記載のキット。

6 3. 単離された抗体またはその抗原結合部分が、生理的に許容されるキャリアー、賦形剤または安定剤をさらに含む組成物中に存在する、請求項5 8～6 2のいずれか1項に記載のキット。

6 4. 癌が、前立腺癌、腎癌、尿路上皮癌、結腸癌、直腸癌、肺癌、乳房癌及び肝への転移性腺癌細胞からなる群から選択される請求項5 8または5 9に記載のキット。

6 5. 生物サンプルにおいてP S M A－発現細胞の存在を *in vitro* で検出する方法であって、

- a. 請求項4 9～5 5のいずれか1項に記載の標識された抗体またはその抗原結合部分を用意すること；
- b. 生物サンプルにおいてP S M A－発現細胞またはその部分のいずれかのP S M A細胞外ドメインに抗体またはその抗原結合部分の結合を可能にするのに有効な条件下で、生物サンプルを抗体またはその抗原結合部分と接触させること；
- c. 標識の存在が生物サンプルにおいてP S M A－発現細胞またはその部分の存在を示す、標識を検出することを含む方法。

6 6. 接触が血清、尿または精液のサンプル中でおこる、請求項6 5に記載の方法。

6 7. 接触が組織生検サンプル中でおこる、請求項6 5に記載の方法。

6 8. 前立腺特異的膜抗原の細胞外ドメインに抗体またはその抗原結合部分を結

合させてかつPSMA-発現細胞を破壊するまたは殺すことを可能にするために有効な条件下で対象に投与されることができる医薬の調製または製造における、PSMAの細胞外ドメインに結合する単離された抗体またはその抗原結合部分の使用。

69. PSMA-発現細胞を破壊するまたは殺すための医薬の調製における、請求項1～55のいずれか1項に記載の抗体またはその抗原結合部分の使用。

70. 前立腺特異的膜抗原の細胞外ドメインに抗体またはその抗原結合部分を合させてかつPSMA-発現細胞を破壊するまたは殺すことを可能にするために有効な条件下で対象に投与されることができる医薬の調製または製造における、請求項1～55のいずれか1項に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分の使用。

71. 抗体またはその抗原結合部分がインターナライズされることができる、請求項68～70のいずれか1項に記載の使用。

72. PSMA-発現細胞を検出するための医薬の調製における、請求項1～33および49～55のいずれか1項に記載の抗体またはその抗原結合部分の使用。

73. PSMAの細胞外ドメインへの抗体またはその抗原結合部分の結合と、PSMA-発現細胞の検出の両方を可能にするために有効な条件下で対象に投与されることができる医薬の調製または製造における、請求項1～33および49～55のいずれか1項に記載の抗体またはその抗原結合部分の使用。

74. PSMAの細胞外ドメインへの抗体またはその抗原結合部分の結合と、PSMA-発現細胞の検出の両方を可能にするために有効な条件下で対象に投与されることができる医薬の調製または製造において、前記抗体またはその抗原結合

部分が生細胞に結合して、インターナライズされることができる、請求項1～3
3および49～55のいずれか1項に記載の抗体またはその抗原結合部分の使用。

75. 抗体またはその抗原結合部分が内因性宿主免疫機能を開始するのに効果的
である請求項68～71のいずれか1項に記載の使用。

76. 内因性宿主免疫機能が補体媒介性細胞障害である請求項75に記載の使用。

77. 内因性宿主免疫機能が抗体依存性細胞障害である請求項75に記載の使用。

78. PSMA-発現細胞が正常、良性増殖性または癌性前立腺上皮細胞である、
請求項68～74のいずれか1項に記載の使用。

79. PSMA-発現細胞が非前立腺癌性細胞である、請求項68～74のい
ずれか1項に記載の使用。

80. 非前立腺癌性細胞が、腎癌細胞、尿路上皮癌細胞、結腸癌細胞、直腸癌細
胞、肺癌細胞、乳房癌細胞及び肝への転移性腺癌細胞からなる群から選択される
請求項79に記載の使用。

81. 医薬が対象における癌の治療、予防または癌の発達の遅延のために有用で
ある、請求項68～71のいずれか1項に記載の使用。

82. 医薬が対象における癌を検出するために有用である、請求項72～74の
いずれか1項に記載の使用。

83. 癌が前立腺癌である請求項81または82に記載の使用。

84. 癌が、腎癌、尿路上皮癌、結腸癌、直腸癌、肺癌、乳房癌及び転移性腺癌

からなる群から選択される請求項 8 1 または 8 2 に記載の使用。

8 5. 前立腺癌が転移性である請求項 8 3 に記載の使用。

8 6. 転移性前立腺癌が骨髄またはリンパ節転移を伴う請求項 8 5 に記載の使用。

8 7. 医薬が製薬的に許容されるキャリアー、賦形剤または安定剤をさらに含む請求項 6 8～7 4 のいずれか 1 項に記載の使用。

8 8. 医薬が生理的に許容されるキャリアー、賦形剤または安定剤をさらに含む請求項 6 8～7 4 のいずれか 1 項に記載の使用。

8 9. モノクローナル抗体 E 9 9 を生産する ATCC 受託番号 HB-1 2 1 0 1 を有するハイブリドーマ細胞系。

9 0. モノクローナル抗体 J 4 1 5 を生産する ATCC 受託番号 HB-1 2 1 0 9 を有するハイブリドーマ細胞系。

9 1. モノクローナル抗体 J 5 3 3 を生産する ATCC 受託番号 HB-1 2 1 2 7 を有するハイブリドーマ細胞系。

9 2. モノクローナル抗体 J 5 9 1 を生産する ATCC 受託番号 HB-1 2 1 2 6 を有するハイブリドーマ細胞系。

9 3. 請求項 1～1 5 のいずれか 1 項に記載の抗体を生産する単離された細胞。

9 4. リンパ球細胞系である請求項 9 3 に記載の細胞。

9 5. 抗体、その抗原結合部分またはそれらの混合物が第 2 治療法と組み合わせ

て投与される、請求項 68～71 のいずれか 1 項に記載の使用。

96. 第2治療法が手術、放射線、化学療法、免疫療法及びホルモン代償からなる群から選択される、請求項 95 に記載の使用。

97. ホルモン代償がエストロゲンまたは抗アンドロゲン剤による処理を含む請求項 95 に記載の使用。

98. 抗アンドロゲン剤がテストステロンの効果をブロックまたは阻害する薬剤である請求項 95 に記載の使用。

99. 請求項 1～55 のいずれか 1 項に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分を含む医薬。

100. PSMA-発現細胞を破壊するまたは殺すために用いられる請求項 99 に記載の医薬。

101. PSMA-発現細胞を検出するために用いられる請求項 99 に記載の医薬。

102. 対象における癌の治療、予防または癌の発達の遅延のために有用である、請求項 99 または 100 に記載の医薬。

103. 対象における癌を検出するために有用である、請求項 99 または 101 に記載の医薬。

104. PSMA-発現細胞が正常、良性増殖性または癌性前立腺上皮細胞である、請求項 100 または 101 に記載の医薬。

105. PSMA-発現細胞が非前立腺癌性細胞である、請求項100または101に記載の医薬。

106. 非前立腺癌性細胞が、腎癌細胞、尿路上皮癌細胞、結腸癌細胞、直腸癌細胞、肺癌細胞、乳房癌細胞及び肝への転移性腺癌細胞からなる群から選択される請求項100または101に記載の医薬。

107. 癌が前立腺癌である請求項102または103に記載の医薬。

108. 癌が、腎癌、尿路上皮癌、結腸癌、直腸癌、肺癌、乳房癌及び転移性腺癌からなる群から選択される請求項102または103に記載の医薬。