

【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20年8月14日(2008.8.14)

【公表番号】特表2004-500873(P2004-500873A)

【公表日】平成16年1月15日(2004.1.15)

【年通号数】公開・登録公報2004-002

【出願番号】特願2002-504316(P2002-504316)

【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 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/02 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

C 1 2 N 15/02 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

C 1 2 P 21/08 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 48/00

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 25/02

A 6 1 P 25/28

C 0 7 K 16/28

C 1 2 N 15/00 C

C 1 2 N 5/00 B

C 1 2 P 21/08

【手続補正書】

【提出日】平成20年6月23日(2008.6.23)

【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】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 (a) t r k A又はt r k Bと顕著な交叉活性を示し；及び

(b) t r k Cのドメイン5のエピトープを認識する、アゴニスト抗-t r k Cモノクローナル抗体。

【請求項2】 t r k Cのドメイン4のエピトープをさらに認識する請求項1の抗体。

【請求項3】 ヒト及びラットt r k Cの双方に結合する請求項1の抗体。

【請求項4】 ヒト抗体である請求項1の抗体。

【請求項5】 マウス抗体である請求項1の抗体。

【請求項6】 ヒト化である請求項5の抗体。

【請求項7】 シスプラチン又はピリドキシン誘導神経障害の治療に効果的である、請求項1の抗体。

【請求項8】 糖尿病性神経障害の治療に効果的である、請求項1の抗体。

【請求項 9】 患者へ投与した際に、痛覚過敏を起こさない請求項 1 の抗体。

【請求項 10】 NT-3 と比較して増大した生体利用度を有する、請求項 1 の抗体。

【請求項 11】 NT-3 より、より高い比活性を有する請求項 1 の抗体。

【請求項 12】 次の CDR を含んでなる抗-*t r k C* 抗体重鎖：配列番号：1, 2, 3, 4 及び 5 から成る群より選択された CDR 1；配列番号：6, 7, 8, 9, 10 及び 11 から成る群より選択された CDR 2；及び配列番号：12, 13, 14, 15, 16 及び 17 から成る群より選択された CDR 3。

【請求項 13】 次の CDR を含んでなる抗-*t r k C* 抗体軽鎖：配列番号：18, 19, 20, 21, 22, 23 及び 24 から成る群より選択された CDR 1；配列番号：25, 26, 27, 28, 29 及び 30 から成る群より選択された CDR 2；及び配列番号：31, 32, 33, 34, 35 及び 36 から成る群より選択された CDR 3。

【請求項 14】 次の CDR を含んでなるマウス抗-*t r k C* 抗体重鎖：

(a) 位置 1 の X a a が F 又は Y；位置 3 の X a a が I 又は M；及び位置 4 の X a a が E 又は H である、式 X a a W X a a X a a W V K (配列番号：37) の CDR 1；

(b) 位置 3 の X a a が L 又は Y；位置 5 の X a a が G 又は S；位置 6 の X a a が S 又は N；位置 7 の X a a が D 又は G；位置 8 の X a a が N 又は R 及び位置 16 の X a a が G 又は S である、式 E I X a a P X a a X a a X a a X a a T N Y N E K F X a a (配列番号：38) の CDR 2；及び

(c) 式 K N R N Y Y G N Y V V (配列番号：12) 又は K Y Y Y G N S Y R S W Y F D V (配列番号：13) の CDR 3。

【請求項 15】 次の CDR を含んでなるヒト抗-*t r k C* 抗体重鎖：

(a) 位置 1 の X a a が S 又は I；位置 2 の X a a が G 又は S；位置 3 の X a a が G, T 又は Y, 及び位置 7 の X a a が S 又は N である、式 X a a X a a X a a Y Y W X a a (配列番号：39) の CDR 1；

(b) 位置 1 の X a a が Y 又は R；位置 3 の X a a が Y 又は F；位置 4 の X a a が Y 又は T；位置 8 の X a a が S 又は R；及び位置 10 の X a a が N 又は Y である、式 X a a I X a a X a a S G S X a a T X a a N P S L K S (配列番号：40) の CDR 2；及び

(c) 位置 8 の X a a が A 又は T 及び位置 16 の X a a が D 又は A である、D R D Y D S T G D Y Y S Y Y G M D V (配列番号：14)；D G G Y S N P F D (配列番号：15)；E R I A A A G X a a D Y Y Y N G L X a a V (配列番号：41) から成る群より選択された式の CDR 3。

【請求項 16】 軽鎖と結合している請求項 14 のマウス抗-*t r k C* 重鎖の CDR を含む重鎖を含んでなる抗-*t r k C* アゴニストモノクローナル抗体。

【請求項 17】 ヒトフレームワーク残基を含んでなる請求項 16 の抗体。

【請求項 18】 *t r k A* 又は *t r k B* と顕著な交叉活性を示さない請求項 17 の抗体。

【請求項 19】 2 つのジスルフィド結合した抗体重鎖-軽鎖対からなるホモ 4 量体構造を有する請求項 17 の抗体。

【請求項 20】 F v, F a b 及び F (a b')₂ 断片から成る群より選択された抗体断片である、請求項 17 の抗体。

【請求項 21】 ヒト抗体軽鎖と結合した請求項 15 のヒト抗-*t r k C* 抗体重鎖を含んでなる抗-*t r k C* アゴニストモノクローナル抗体。

【請求項 22】 *t r k A* 又は *t r k B* と顕著な交叉活性を示さない請求項 21 の抗体。

【請求項 23】 2 つのジスルフィド結合した抗体重鎖-軽鎖対からなるホモ 4 量体構造を有する請求項 22 の抗体。

【請求項 24】 F v, F a b 及び F (a b')₂ 断片から成る群より選択された抗体断片である、請求項 22 の抗体。

【請求項 25】 I g G である請求項 22 の抗体。

【請求項 26】 I g G-2 又は I g G-4 である請求項 25 の抗体。

【請求項 27】 抗体 2248, 2250, 2253 及び 2256 から成る群より選択されたマウス抗-t r k C アゴニスト抗体。

【請求項 28】 抗体 6. 1. 2, 6. 4. 1, 2345, 2349 及び 2344 から成る群より選択されたヒト抗-t r k C アゴニスト抗体。

【請求項 29】 抗体 6. 1. 2, 6. 4. 1, 2345 及び 2349 から成る群より選択された請求項 28 の抗体。

【請求項 30】 請求項 27 のマウス抗-t r k C アゴニスト抗体をコードする単離された核酸分子。

【請求項 31】 請求項 28 のヒト抗-t r k C アゴニスト抗体をコードする単離された核酸分子。

【請求項 32】 PTA-2136, PTA-2137 及び PTA-2138 から成る群より選択された寄託番号の下へ、2000 年 6 月 21 日に ATCC に寄託された核酸分子。

【請求項 33】 PTA-2133、PTA-2134、PTA-2135、PTA-2136、PTA-2139、PTA-2140、PTA-2141、PTA-2142 及び PTA-2143 から成る群より選択された寄託番号の下で、2000 年 6 月 21 日に ATCC に寄託された核酸分子。

【請求項 34】 請求項 30-33 の任意の核酸分子を含んでなるベクター。

【請求項 35】 請求項 30-33 の任意の核酸分子で形質転換された宿主細胞株。

【請求項 36】 請求項 30-33 の任意の核酸分子で形質転換されたハイブリドーマ細胞株。

【請求項 37】 請求項 36 のハイブリドーマ細胞株によって生産された抗体。

【請求項 38】 抗-t r k C アゴニストモノクローナルの重鎖をコードする単離された核酸分子であって、配列番号：58, 配列番号：60, 配列番号：62, 配列番号：64, 配列番号：66, 配列番号：68 及び配列番号：70 から成る群より選択された前記核酸分子。

【請求項 39】 抗-t r k C アゴニストモノクローナルの軽鎖をコードする単離された核酸分子であって、配列番号：59, 配列番号：61, 配列番号：63, 配列番号：65, 配列番号：67, 配列番号：69 及び配列番号：71 から成る群より選択された前記核酸分子。

【請求項 40】 請求項 38 又は請求項 39 の核酸分子を含んでなるベクター。

【請求項 41】 請求項 38 又は請求項 39 の核酸分子で形質転換された宿主細胞。

【請求項 42】 請求項 38 の核酸分子及び請求項 39 の核酸分子の双方で形質転換された宿主細胞。

【請求項 43】 請求項 38 又は請求項 39 の核酸分子で形質転換されたハイブリドーマ細胞株。

【請求項 44】 請求項 38 の核酸分子及び請求項 39 の核酸分子で形質転換されたハイブリドーマ細胞株。

【請求項 45】 請求項 43 のハイブリドーマ細胞株によって生産された抗体。

【請求項 46】 請求項 44 のハイブリドーマ細胞株によって生産された抗体。

【請求項 47】 請求項 38 又は 39 の核酸分子によってコードされているポリペプチド。

【請求項 48】 請求項 38 の核酸分子及び請求項 39 の核酸分子によってコードされているポリペプチド鎖を含んでなるポリペプチド。

【請求項 49】 薬学的に許容可能な担体との混合物である、請求項 1, 16, 21 の任意のアゴニスト抗-t r k C モノクローナル抗体の有効量を含んでなる薬学的組成物。

【請求項 50】 請求項 1 の抗体の有効量を含有してなる、神経障害又は神経変性疾患の治療、又は損傷した神経細胞を修復するための医薬。

【請求項 51】 末梢神経障害、糖尿病性神経障害、及び多繊維状感覚神経障害から成る群から選択された前記神経障害である、請求項 50 の医薬。

【請求項 5 2】 前記神経変性疾患が筋萎縮性側索硬化症（A L S）である、請求項 5 0 の医薬。

【請求項 5 3】 前記神経細胞が感覚ニューロン又は運動ニューロンである、請求項 5 0 の医薬。

【請求項 5 4】 前記感覚ニューロンが背根神経節からである、請求項 5 3 の医薬。

【請求項 5 5】 前記運動ニューロンが脊髄である、請求項 5 3 の医薬。

【請求項 5 6】 前記投与が静脈注射又は皮下注射である、請求項 5 0 の医薬。

【請求項 5 7】 前記投与が局所的である、請求項 5 0 の医薬。

【請求項 5 8】 請求項 1、請求項 1 6、又は請求項 2 1 の抗体の有効量と前記ニューロンを接触させることを含んでなる、末梢ニューロンの増殖、維持又は再生を向上させる方法。

【請求項 5 9】 請求項 1 の抗- t r k C 抗体をコードする核酸を含有してなる、哺乳動物被検体の細胞変性に関する疾病又は症状を治療するための医薬。

【請求項 6 0】 神経障害、神経変性疾患、及び神経細胞損傷から成る群から選択された疾患又は症状である、請求項 5 9 の医薬。

【請求項 6 1】 前記細胞が神経細胞である、請求項 5 9 の医薬。

【請求項 6 2】 前記核酸をエキソビボで前記細胞へ導入する、請求項 5 9 の医薬。

【請求項 6 3】 前記核酸をインビボで前記細胞へ導入する、請求項 5 9 の医薬。

【請求項 6 4】 血管形成を誘導するのに有効量の請求項 1 の抗- t r k C 抗体を送達することを含んでなる、アゴニスト抗- t r k C 抗体を生成する方法。

【請求項 6 5】 t r k C の天然 N T - 3 リガンドの結合部位と重なり合う部位と特異的に結合する抗体を調製することを含んでなる、アゴニスト抗- t r k C 抗体を生成する方法。

【請求項 6 6】 前記 t r k C の天然 N T - 3 リガンドと基本的に同じ部位で前記抗体が t r k C と結合する、請求項 6 5 の方法。

【請求項 6 7】 前記抗体が、 t r k C のドメイン 5 の中のエピトープと結合する、請求項 6 5 の方法。

【請求項 6 8】 前記 t r k C が天然ヒト t r k C ポリペプチドである、請求項 6 7 の方法。

【請求項 6 9】 前記エピトープが、前記天然ヒト t r k C のアミノ酸残基 L 2 8 4 , E 2 8 7 , 及び N 3 3 5 を含む、請求項 6 8 の方法。