

【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 17 年 12 月 22 日 (2005.12.22)

【公表番号】特表 2005-515963(P2005-515963A)

【公表日】平成 17 年 6 月 2 日 (2005.6.2)

【年通号数】公開・登録公報 2005-021

【出願番号】特願 2003-500202(P2003-500202)

【国際特許分類第 7 版】

C 0 7 K 16/28  
 A 6 1 K 39/395  
 A 6 1 K 45/00  
 A 6 1 P 1/00  
 A 6 1 P 1/18  
 A 6 1 P 11/00  
 A 6 1 P 15/00  
 A 6 1 P 17/00  
 A 6 1 P 25/00  
 A 6 1 P 31/18  
 A 6 1 P 35/00  
 A 6 1 P 37/06  
 C 1 2 N 1/15  
 C 1 2 N 1/19  
 C 1 2 N 1/21  
 C 1 2 N 5/10  
 G 0 1 N 33/53  
 G 0 1 N 33/574

【F I】

C 0 7 K	16/28	Z N A
A 6 1 K	39/395	D
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	1/00	
A 6 1 P	1/18	
A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	31/18	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	37/06	
C 1 2 N	1/15	
C 1 2 N	1/19	
C 1 2 N	1/21	
G 0 1 N	33/53	D
G 0 1 N	33/574	Z
C 1 2 N	5/00	A

【手続補正書】

【提出日】平成 17 年 4 月 15 日 (2005.4.15)

## 【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】

抗体またはそのフラグメントであって、以下：

(a) 配列番号４２～５３のうちのいずれか１つのうちのV H C D R １、V H C D R ２、またはV H C D R ３のアミノ酸配列、あるいはA T C C 受託番号P T A - ３５７１、P T A - ３５７０、またはP T A - ３６７５のうちのいずれか１つのハイブリドーマによって発現されるV H C D R １、V H C D R ２、またはV H C D R ３のアミノ酸配列；および

(b) 配列番号４２～５３のうちのいずれか１つのうちのV L C D R １、V L C D R ２、またはV L C D R ３のアミノ酸配列、あるいはA T C C 受託番号P T A - ３５７１、P T A - ３５７０、またはP T A - ３６７５のうちのいずれか１つのハイブリドーマによって発現されるV L C D R １、V L C D R ２、またはV L C D R ３のアミノ酸配列；

からなる群より選択される、第２のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％同一である、第１のアミノ酸配列を含み、ここで、該抗体またはそのフラグメントが免疫特異的にT R ４に結合する、抗体またはそのフラグメント。

【請求項２】

前記第２のアミノ酸配列が、配列番号４２～５３のいずれか１つのうちのV H C D R ３のアミノ酸配列からなる、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】

T R １、T R ５、T R ７、およびT R １０に結合するその能力に比べ、T R ４に優先的に結合する、請求項１に記載の抗体またはそのフラグメント。

【請求項４】

細胞の表面で発現するT R ４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。

【請求項５】

抗体またはそのフラグメントであって、以下：

(a) 配列番号４２～５３のうちのいずれか１つのV H ドメインのアミノ酸配列、あるいはA T C C 受託番号P T A - ３５７１、P T A - ３５７０、またはP T A - ３６７５のうちのいずれか１つのハイブリドーマによって発現されるV H ドメインのアミノ酸配列に対して少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列；

(b) 配列番号４２～５３のうちのいずれか１つのV L ドメインのアミノ酸配列、あるいはA T C C 受託番号P T A - ３５７１、P T A - ３５７０、またはP T A - ３６７５のうちのいずれか１つのハイブリドーマによって発現されるV L ドメインのアミノ酸配列に対して少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列；または

(c) (a) および(b) の両方；

を含み、ここで、該抗体またはそのフラグメントが免疫特異的にT R ４に結合する、抗体またはそのフラグメント。

【請求項６】

請求項５に記載の抗体またはそのフラグメントであって、ここで、前記V H ドメインは配列番号４２に記載のV H ドメインのアミノ酸配列を有し、そして、前記V L ドメインは配列番号４２に記載のV L ドメインのアミノ酸配列を有する、抗体またはそのフラグメント。

【請求項７】

請求項５に記載の抗体またはそのフラグメントであって、ここで、前記V H ドメインは配

列番号 43 に記載の V H ドメインのアミノ酸配列を有し、そして、前記 V L ドメインは配列番号 43 に記載の V L ドメインのアミノ酸配列を有する、抗体またはそのフラグメント。

【請求項 8】

請求項 5 に記載の抗体またはそのフラグメントであって、ここで、前記 V H ドメインは配列番号 48 に記載の V H ドメインのアミノ酸配列を有し、そして、前記 V L ドメインは配列番号 48 に記載の V L ドメインのアミノ酸配列を有する、抗体またはそのフラグメント。

【請求項 9】

T R 1、T R 5、T R 7、および T R 10 に結合するその能力に比べ、T R 4 に優先的に結合する、請求項 5 に記載の抗体またはそのフラグメント。

【請求項 10】

細胞の表面で発現する T R 4 に結合する、請求項 5 に記載の抗体またはそのフラグメント。

【請求項 11】

請求項 5 に記載の抗体またはそのフラグメントであって、以下：

(a) 配列番号 42 ~ 53 のうちのいずれか 1 つの V H ドメインのアミノ酸配列、あるいは A T C C 受託番号 P T A - 3 5 7 1、P T A - 3 5 7 0、または P T A - 3 6 7 5 のうちのいずれか 1 つのハイブリドーマによって発現される V H ドメインのアミノ酸配列；

(b) 配列番号 42 ~ 53 のうちのいずれか 1 つの V L ドメインのアミノ酸配列、あるいは A T C C 受託番号 P T A - 3 5 7 1、P T A - 3 5 7 0、または P T A - 3 6 7 5 のうちのいずれか 1 つのハイブリドーマによって発現される V L ドメインのアミノ酸配列； または

(c) (a) および (b) の両方；

を含み、ここで、該抗体またはそのフラグメントが免疫特異的に T R 4 に結合する、抗体またはそのフラグメント。

【請求項 12】

請求項 11 に記載の抗体またはそのフラグメントであって、ここで、前記 V H ドメインは配列番号 42 に記載の V H ドメインのアミノ酸配列を有し、そして、前記 V L ドメインは配列番号 42 に記載の V L ドメインのアミノ酸配列を有する、抗体またはそのフラグメント。

【請求項 13】

請求項 11 に記載の抗体またはそのフラグメントであって、ここで、前記 V H ドメインは配列番号 43 に記載の V H ドメインのアミノ酸配列を有し、そして、前記 V L ドメインは配列番号 43 に記載の V L ドメインのアミノ酸配列を有する、抗体またはそのフラグメント。

【請求項 14】

請求項 11 に記載の抗体またはそのフラグメントであって、ここで、前記 V H ドメインは配列番号 48 に記載の V H ドメインのアミノ酸配列を有し、そして、前記 V L ドメインは配列番号 48 に記載の V L ドメインのアミノ酸配列を有する、抗体またはそのフラグメント。

【請求項 15】

T R 1、T R 5、T R 7、および T R 10 に結合するその能力に比べ、T R 4 に優先的に結合する、請求項 11 に記載の抗体またはそのフラグメント。

【請求項 16】

細胞の表面で発現する T R 4 に結合する、請求項 11 に記載の抗体またはそのフラグメント。

【請求項 17】

請求項 5 に記載の抗体またはそのフラグメントであって、ここで、該抗体またはそのフラグメントは、以下：

- ( a ) 免疫グロブリン分子全体 ;
- ( b ) s c F v ;
- ( c ) モノクローナル抗体 ;
- ( d ) ヒト抗体 ;
- ( e ) キメラ抗体 ;
- ( f ) ヒト化抗体 ;
- ( g ) F a b フラグメント ;
- ( h ) F a b ' フラグメント ;
- ( i ) F ( a b ' ) 2 ;
- ( j ) F v ; および
- ( k ) ジスルフィド結合された F v

からなる群より選択される、抗体またはそのフラグメント。

【請求項 1 8】

請求項 5 に記載の抗体またはそのフラグメントであって、以下：

- ( a ) I g M 定常ドメイン ;
- ( b ) I g G 定常ドメイン ; および
- ( c ) I g A 定常ドメイン ;

からなる群より選択される免疫グロブリン重鎖定常ドメインを含む、抗体またはそのフラグメント。

【請求項 1 9】

前記免疫グロブリン重鎖定常ドメインが、ヒト免疫グロブリン重鎖定常ドメインである、請求項 1 8 に記載の抗体。

【請求項 2 0】

前記ヒト免疫グロブリン重鎖定常ドメインが、I g G 1 定常ドメイン、I g G 2 定常ドメイン、I g G 3 定常ドメイン、または I g G 4 定常ドメインである、請求項 1 9 に記載の抗体。

【請求項 2 1】

請求項 5 に記載の抗体またはそのフラグメントであって、以下：

- ( a ) 定常ドメイン ; および
- ( b ) 定常ドメイン ;

からなる群より選択される免疫グロブリン軽鎖定常ドメインを含む、抗体またはそのフラグメント。

【請求項 2 2】

前記免疫グロブリン軽鎖定常ドメインが、ヒト免疫グロブリン軽鎖定常ドメインである、請求項 2 1 に記載の抗体。

【請求項 2 3】

A T C C 受託番号 P T A - 3 5 7 0 の細胞株によって発現される、抗体。

【請求項 2 4】

A T C C 受託番号 P T A - 3 5 7 1 の細胞株によって発現される、抗体。

【請求項 2 5】

A T C C 受託番号 P T A - 3 6 7 5 の細胞株によって発現される、抗体。

【請求項 2 6】

請求項 1 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の抗体またはそのフラグメントと同じ、T R 4 ポリペプチド上のエピトープと結合する、抗体またはそのフラグメント。

【請求項 2 7】

A T C C 受託番号 P T A - 3 5 7 1、P T A - 3 5 7 0、または P T A - 3 6 7 5 に含まれる細胞株によって発現される抗体の、T R 4 ポリペプチドに対する結合を競合的に阻害する、抗体またはそのフラグメント。

【請求項 2 8】

請求項 1 ~ 2 5 のいずれか 1 項に記載の抗体の少なくとも一部分をコードする核酸分子で

あって、該一部分は、以下：

(a) 配列番号 42 ~ 53 のうちのいずれか 1 つの V H ドメインのアミノ酸配列、あるいは A T C C 受託番号 P T A - 3 5 7 1、P T A - 3 5 7 0、または P T A - 3 6 7 5 のうちのいずれか 1 つのハイブリドーマによって発現される V H ドメインのアミノ酸配列に対して少なくとも 85 %、少なくとも 90 %、または少なくとも 95 % 同一であるアミノ酸配列；または

(b) 配列番号 42 ~ 53 のうちのいずれか 1 つの V L ドメインのアミノ酸配列、あるいは A T C C 受託番号 P T A - 3 5 7 1、P T A - 3 5 7 0、または P T A - 3 6 7 5 のうちのいずれか 1 つのハイブリドーマによって発現される V L ドメインのアミノ酸配列に対して少なくとも 85 %、少なくとも 90 %、または少なくとも 95 % 同一であるアミノ酸配列；

である、核酸分子。

【請求項 29】

請求項 28 に記載の核酸分子を含む、ベクター。

【請求項 30】

請求項 29 に記載のベクターまたは請求項 28 に記載の核酸分子を含む、宿主細胞。

【請求項 31】

請求項 1 ~ 27 のいずれか 1 項に記載の抗体を発現するように操作される、細胞株。

【請求項 32】

前記細胞が、N S O 細胞または C H O 細胞である、請求項 31 に記載の細胞株。

【請求項 33】

請求項 31 または 32 に記載の細胞株からの発現によって入手可能である、抗体。

【請求項 34】

抗体を作製する方法であって、該方法は、以下：

(a) 請求項 28 に記載の核酸分子によってコードされる抗体を発現する工程；および

(b) 該抗体を回収する工程、

を包含する、方法。

【請求項 35】

請求項 34 に記載の方法によって入手可能である、抗体。

【請求項 36】

請求項 5 に記載の抗体またはそのフラグメントであって、ここで、該抗体またはそのフラグメントは、以下：

(a)  $10^{-7}$  M (この値を含む) と  $10^{-8}$  M との間の解離定数 ( $K_D$ )；および

(b)  $10^{-8}$  M (この値を含む) と  $10^{-9}$  M との間の解離定数 ( $K_D$ )；

からなる群より選択される解離定数 ( $K_D$ ) を有する、抗体またはそのフラグメント。

【請求項 37】

$10^{-9}$  M 以下の解離定数 ( $K_D$ ) を有する、請求項 5 に記載の抗体またはそのフラグメント。

【請求項 38】

$10^{-10}$  M 以下の  $K_D$  を有する、請求項 37 に記載の抗体またはそのフラグメント。

【請求項 39】

前記抗体またはそのフラグメントが標識されている、請求項 5 に記載の抗体またはそのフラグメント。

【請求項 40】

放射性標識で標識されている、請求項 39 に記載の抗体またはそのフラグメント。

【請求項 41】

前記放射性標識が、 $^{125}$ I、 $^{131}$ I、 $^{111}$ In、 $^{90}$ Y、 $^{99}$ Tc、 $^{177}$ Lu、 $^{166}$ Ho、または  $^{153}$ Sm である、請求項 40 に記載の抗体またはそのフラグメント。

【請求項 42】

酵素、蛍光標識、発光標識、または生物発光標識で標識されている、請求項 3 9 に記載の抗体またはそのフラグメント。

【請求項 4 3】

前記抗体またはそのフラグメントがビオチン化されている、請求項 5 に記載の抗体またはそのフラグメント。

【請求項 4 4】

治療剤または細胞傷害性剤に結合体化している、請求項 5 に記載の抗体またはそのフラグメント。

【請求項 4 5】

請求項 4 4 に記載の抗体またはそのフラグメントであって、前記治療剤または細胞傷害性剤が、以下：

- ( a ) 抗代謝産物；
- ( b ) アルキル化剤；
- ( c ) 抗生物質；
- ( d ) 増殖因子；
- ( e ) サイトカイン；
- ( f ) 抗脈管形成剤；
- ( g ) 抗分裂剤；
- ( h ) アントラサイクリン；
- ( i ) トキシン；および
- ( j ) アポトーシス剤

からなる群より選択される、抗体またはそのフラグメント。

【請求項 4 6】

固相支持体に結合している、請求項 5 に記載の抗体またはそのフラグメント。

【請求項 4 7】

ウェスタンブロットまたは E L I S A、あるいは両方において T R 4 に免疫特異的に結合する、請求項 5 に記載の抗体またはそのフラグメント。

【請求項 4 8】

請求項 1 1 に記載の抗体またはそのフラグメントを産生する、細胞。

【請求項 4 9】

T R 4 に結合する T R A I L の能力を阻害しない、請求項 5 に記載の抗体またはそのフラグメント。

【請求項 5 0】

T R 4 のアゴニストまたは T R 4 のアンタゴニストである、請求項 5 に記載の抗体またはそのフラグメント。

【請求項 5 1】

T R 4 発現細胞のアポトーシスを刺激する、請求項 5 に記載の抗体またはそのフラグメント。

【請求項 5 2】

前記抗体またはそのフラグメントが、以下：

- ( a ) それと同濃度の T R A I L ポリペプチドが T R 4 発現細胞のアポトーシスを刺激するよりも良好にか；
- ( b ) 抗体架橋剤の存在下またはその非存在下において、等しく良好にか；または
- ( c ) ( a ) および ( b ) の両方で、

T R 4 発現細胞のアポトーシスを刺激する、請求項 5 1 に記載の抗体またはそのフラグメント。

【請求項 5 3】

肝細胞毒素ではない、請求項 5 1 に記載の抗体またはそのフラグメント。

【請求項 5 4】

T R A I L レセプター発現をアップレギュレートするかまたはダウンレギュレートする、

請求項 5 に記載の抗体またはそのフラグメント。

【請求項 5 5】

T R A I L が T R 4 に結合するのを阻害するかまたは T R 4 発現細胞のアポトーシスを阻害するか、あるいは両方である、請求項 5 に記載の抗体またはそのフラグメント。

【請求項 5 6】

請求項 1 ~ 2 7、3 3、3 5 ~ 4 7 または 4 9 ~ 5 5 のいずれか 1 項に記載の抗体またはそのフラグメントを含む、薬学的組成物。

【請求項 5 7】

癌を処置、予防または改善するための薬学的組成物の調製のための請求項 1 ~ 2 7、3 3、3 5 ~ 4 7 または 4 9 ~ 5 5 のいずれか 1 項に記載の抗体またはそのフラグメントの使用であって、ここで、該組成物は、動物に投与される、使用。

【請求項 5 8】

前記動物がヒトである、請求項 5 7 に記載の使用。

【請求項 5 9】

前記癌が、結腸癌、乳癌、子宮癌、膵臓癌、肺癌、胃腸の癌またはカポージー肉腫である、請求項 5 7 に記載の使用。

【請求項 6 0】

前記癌が、中枢神経系の癌である。請求項 5 7 に記載の使用。

【請求項 6 1】

前記中枢神経系の癌が、髄芽腫、神経芽腫または膠芽腫である、請求項 6 0 に記載の使用。

【請求項 6 2】

前記抗体またはそのフラグメントが、化学療法剤とともに併用されて投与される、請求項 5 7 に記載の使用。

【請求項 6 3】

請求項 6 2 に記載の使用であって、ここで、前記化学療法剤が、以下：

( a ) イリノテカン；

( b ) パクリタキセル ( T A X O L ( 登録商標 ) ) ；および

( c ) ゲムシタビン

からなる群より選択される、使用。

【請求項 6 4】

疾患または障害を処置、予防、または改善するための薬学的組成物の調製のための請求項 1 ~ 2 7、3 3、3 5 ~ 4 7 または 4 9 ~ 5 5 のいずれか 1 項に記載の抗体またはそのフラグメントの使用であって、該疾患または障害は、以下：

( a ) 移植片対宿主疾患 ( G V H D ) ；

( b ) A I D S ；および

( c ) 神経変性障害、

からなる群より選択され、ここで、該組成物は、動物に投与される、使用。

【請求項 6 5】

前記動物がヒトである、請求項 6 4 に記載の使用。

【請求項 6 6】

T R 4 を発現する細胞の増殖を阻害するか、または T R 4 を発現する細胞を死滅させるための薬学的組成物の調製のための請求項 1 ~ 2 7、3 3、3 5 ~ 4 7 または 4 9 ~ 5 5 のいずれか 1 項に記載の抗体またはそのフラグメントの使用であって、該組成物は、このような T R 4 レセプターを発現する細胞の増殖の阻害、または T R 4 レセプターを発現する細胞の死滅が所望される動物に投与される、使用。

【請求項 6 7】

T R 4 ポリペプチドの発現を検出する方法であって、該方法は、以下：

( a ) 請求項 5 に記載の抗体またはそのフラグメントを使用して固体からの生物学的サンプルにおける T R 4 ポリペプチドの発現を発生する工程；および

(b) T R A I L レセプターポリペプチドの標準レベルと T R 4 ポリペプチドのレベルを比較する工程；

を包含する、方法。

【請求項 6 8】

癌および他の過増殖性障害を検出、診断、予後診断、またはモニターする方法であって、該方法は、以下；

(a) 請求項 5 に記載の抗体またはそのフラグメントを使用して個体からの生物学的サンプルにおける T R 4 ポリペプチドの発現をアッセイする工程；および

(b) T R 4 レセプターポリペプチドの標準レベルと T R 4 ポリペプチドのレベルを比較する工程；

を包含する、方法。

【請求項 6 9】

請求項 1 ~ 2 7、3 3、3 5 ~ 4 7 または 4 9 ~ 5 5 に記載の抗体またはそのフラグメントを備える、キット。

【請求項 7 0】

コントロール抗体を備える、請求項 6 9 に記載のキット。

【請求項 7 1】

前記抗体またはそのフラグメントが、検出可能な標識に結合しているか、またはそれに結合体化している、請求項 6 9 に記載のキット。