

【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 18 年 2 月 9 日 (2006.2.9)

【公表番号】特表 2005-516958 (P2005-516958A)

【公表日】平成 17 年 6 月 9 日 (2005.6.9)

【年通号数】公開・登録公報 2005-022

【出願番号】特願 2003-554917 (P2003-554917)

【国際特許分類】

**C 0 7 K 16/28 (2006.01)**

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

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

**A 6 1 P 35/02 (2006.01)**

**A 6 1 P 43/00 (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)**

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

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

**C 1 2 P 21/08 (2006.01)**

【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 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 43/00 1 0 5

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 1 2 N 15/00 A

C 1 2 P 21/08

【手続補正書】

【提出日】平成 17 年 12 月 14 日 (2005.12.14)

【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】

以下：

(a) 配列番号 42 ~ 56 のいずれか 1 つの V H C D R 1、V H C D R 2、または V K C D R 3 のいずれかのアミノ酸配列；および

(b) 配列番号 42 ~ 56 のいずれか 1 つの V L C D R 1、V L C D R 2、または V L C D R 3 のいずれかのアミノ酸配列；

からなる群より選択される第 2 のアミノ酸配列に少なくとも 95 % 同一な第 1 のアミノ酸配列を含む、単離された抗体またはそのフラグメントであって、T R 7 に免疫特異的に結

合する、単離された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 ~ 56 のいずれか 1 つの 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 4 および T R 10 に結合する能力に対して、T R 7 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】

細胞の表面上に発現された T R 7 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】

単離された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 ~ 56 のいずれか 1 つの V H ドメインに少なくとも 90 % 同一なアミノ酸配列；

( b ) 配列番号 42 ~ 56 のいずれか 1 つの V L ドメインに少なくとも 90 % 同一なアミノ酸配列；または

( c ) ( a ) および ( b ) の両方；

を含み、T R 7 に免疫特異的に結合する、抗体またはそのフラグメント。

【請求項 6】

前記 V H ドメインが、配列番号 42 の V H ドメインのアミノ酸配列を有し、かつ前記 V L ドメインが、配列番号 42 の V L ドメインのアミノ酸配列を有する、請求項 5 に記載の抗体またはそのフラグメント。

【請求項 7】

前記 V H ドメインが、配列番号 50 の V H ドメインのアミノ酸配列を有し、かつ前記 V L ドメインが、配列番号 50 の V L ドメインのアミノ酸配列を有する、請求項 5 に記載の抗体またはそのフラグメント。

【請求項 8】

前記 V H ドメインが、配列番号 56 の V H ドメインのアミノ酸配列を有し、かつ前記 V L ドメインが、配列番号 56 の V L ドメインのアミノ酸配列を有する、請求項 5 に記載の抗体またはそのフラグメント。

【請求項 9】

T R 1、T R 5、T R 4 および T R 10 に結合する能力に対して、T R 7 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】

細胞の表面上に発現された T R 7 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 ~ 56 のいずれか 1 つの V H ドメインのアミノ酸配列；

( b ) 配列番号 42 ~ 56 のいずれか 1 つの 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、T R 7 に免疫特異的に結合する、抗体またはそのフラグメント。

【請求項 12】

前記 V H ドメインが、配列番号 42 の V H ドメインのアミノ酸配列を有し、かつ前記 V L ドメインが、配列番号 42 の V L ドメインのアミノ酸配列を有する、請求項 11 に記載の抗体またはそのフラグメント。

【請求項 13】

前記 V H ドメインが、配列番号 50 の V H ドメインのアミノ酸配列を有し、かつ前記 V L ドメインが、配列番号 50 の V L ドメインのアミノ酸配列を有する、請求項 11 に記載の抗体またはそのフラグメント。

**【請求項 14】**

前記 V H ドメインが、配列番号 56 の V H ドメインのアミノ酸配列を有し、かつ前記 V L ドメインが、配列番号 56 の V L ドメインのアミノ酸配列を有する、請求項 11 に記載の抗体またはそのフラグメント。

**【請求項 15】**

T R 1、T R 4、T R 5 および T R 10 に結合する能力に対して、T R 7 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】**

細胞の表面上に発現された T R 7 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、該抗体またはそのフラグメントは、以下：

- (a) 全免疫グロブリン分子；
- (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 F v 、

からなる群より選択される、抗体またはフラグメント。

**【請求項 18】**

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) ヒト I g M 定常ドメイン；
- (b) ヒト I g G 1 定常ドメイン
- (c) ヒト I g G 2 定常ドメイン
- (d) ヒト I g G 3 定常ドメイン
- (e) ヒト I g G 4 定常ドメインおよび
- (f) ヒト I g A 定常ドメイン、

からなる群より選択される重鎖免疫グロブリン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 19】**

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) ヒト I g 定常ドメイン；および
- (b) ヒト I g 定常ドメイン、

からなる群より選択される軽鎖免疫グロブリン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 20】**

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、該抗体またはそのフラグメントは、以下：

- (a)  $10^{-7}$  M (含める) と  $10^{-8}$  M との間の解離定数 ( $K_D$ ) ；および
- (b)  $10^{-8}$  M (含める) 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 21】**

前記抗体またはそのフラグメントが、 $10^{-9}$  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 22】**

前記抗体またはそのフラグメントが、 $10^{-9}$  M (含める) と  $10^{-10}$  M との間の  $K_D$  を有する、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】**

前記抗体またはそのフラグメントが、 $10^{-10}$  M (含める) と  $10^{-11}$  M との間の  $K_D$  を有する、請求項 21 に記載の抗体またはそのフラグメント。

**【請求項 24】**

前記抗体またはそのフラグメントが、 $10^{-11}$  M (含める) と  $10^{-12}$  M との間の  $K_D$  を有する、請求項 21 に記載の抗体またはそのフラグメント。

**【請求項 25】**

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体化される、請求項 5 に記載の抗体またはそのフラグメント。

**【請求項 26】**

前記検出可能な標識が、放射能標識である、請求項 25 に記載の抗体またはそのフラグメント。

**【請求項 27】**

前記放射能標識が、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{111}\text{In}$ 、 $^{90}\text{Y}$ 、 $^{99}\text{Tc}$ 、 $^{177}\text{Lu}$ 、 $^{166}\text{Ho}$ 、または  $^{153}\text{Sm}$  である、請求項 26 に記載の抗体またはそのフラグメント。

**【請求項 28】**

前記検出可能な標識が、酵素、蛍光標識、発光標識、または生物発光標識である、請求項 25 に記載の抗体またはそのフラグメント。

**【請求項 29】**

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 30】**

前記抗体またはそのフラグメントが、治療剤または細胞傷害剤に結合体化される、請求項 5 に記載の抗体またはそのフラグメント。

**【請求項 31】**

前記治療剤または細胞傷害剤が、以下：

- (a) 抗代謝剤；
- (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) 抗有糸分裂剤；
- (h) アントラサイクリン；
- (i) 毒素；および
- (j) アポトーシス剤、

からなる群より選択される、請求項 30 に記載の抗体またはそのフラグメント。

**【請求項 32】**

前記抗体またはそのフラグメントが、固体支持体に結合される、請求項 5 に記載の抗体またはそのフラグメント。

**【請求項 33】**

前記抗体またはそのフラグメントが、ウェスタンブロットにおいて TR7 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 34】**

前記抗体またはそのフラグメントが、ELISAにおいて TR7 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 35】

請求項 11 に記載の抗体またはそのフラグメントを産生する、単離された細胞。

## 【請求項 36】

TRAIL の TR7 に結合する能力を阻害しない、請求項 5 に記載の抗体またはそのフラグメント。

## 【請求項 37】

前記抗体またはそのフラグメントが、TR7 のアゴニストである、請求項 5 に記載の抗体またはそのフラグメント。

## 【請求項 38】

前記抗体またはそのフラグメントが、TR7 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 39】

前記抗体またはそのフラグメントが、等しい濃度の TRAIL ポリペプチドと比較して、TR7 発現細胞のアポトーシスをより良好に刺激する、請求項 38 に記載の抗体またはそのフラグメント。

## 【請求項 40】

前記抗体またはそのフラグメントが、抗体架橋試薬の存在下または非存在下において等しく十分に、TR7 発現細胞のアポトーシスを刺激する、請求項 38 に記載の抗体またはそのフラグメント。

## 【請求項 41】

前記抗体またはそのフラグメントが、肝毒性でない、請求項 38 に記載の抗体またはそのフラグメント。

## 【請求項 42】

前記抗体またはそのフラグメントが、TRAIL レセプター発現をアップレギュレートする、請求項 5 に記載の抗体またはそのフラグメント。

## 【請求項 43】

前記抗体またはそのフラグメントが、TR7 への TRAIL の結合を阻害する、請求項 5 に記載の抗体またはそのフラグメント。

## 【請求項 44】

前記抗体またはそのフラグメントが、TR7 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 45】

前記抗体またはそのフラグメントが、TR7 発現細胞のアポトーシスを阻害する、請求項 5 に記載の抗体またはそのフラグメント。

## 【請求項 46】

前記抗体またはそのフラグメントが、TRAIL レセプター発現を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 47】

請求項 11 に記載の抗体またはそのフラグメントのように、TR7 ポリペプチド上の同じエピトープを結合する、抗体またはそのフラグメント。

## 【請求項 48】

請求項 12 に記載の抗体またはそのフラグメントのように、TR7 ポリペプチド上の同じエピトープを結合する、抗体またはそのフラグメント。

## 【請求項 49】

請求項 13 に記載の抗体またはそのフラグメントのように、TR7 ポリペプチド上の同じエピトープを結合する、抗体またはそのフラグメント。

## 【請求項 50】

請求項 14 に記載の抗体またはそのフラグメントのように、TR7 ポリペプチド上の同じエピトープを結合する、抗体またはそのフラグメント。

## 【請求項 51】

薬学的に受容可能なキャリア中にある、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 2】

癌を処置し、予防し、または回復するための組成物であって、該組成物は、動物に投与するために処方される請求項 5 に記載の抗体またはそのフラグメントを含む、組成物。

【請求項 5 3】

前記動物が、ヒトである、請求項 5 2 に記載の組成物。

【請求項 5 4】

前記癌が、結腸癌である、請求項 5 2 に記載の組成物。

【請求項 5 5】

前記癌が、乳癌である、請求項 5 2 に記載の組成物。

【請求項 5 6】

前記癌が、子宮癌である、請求項 5 2 に記載の組成物。

【請求項 5 7】

前記癌が、膵臓癌である、請求項 5 2 に記載の組成物。

【請求項 5 8】

前記癌が、肺癌である、請求項 5 2 に記載の組成物。

【請求項 5 9】

前記癌が、胃腸癌である、請求項 5 2 に記載の組成物。

【請求項 6 0】

前記癌が、カポジ肉腫である、請求項 5 2 に記載の組成物。

【請求項 6 1】

前記癌が、中枢神経系の癌である、請求項 5 2 に記載の組成物。

【請求項 6 2】

前記中枢神経系の癌が、髄芽細胞腫である、請求項 6 1 に記載の組成物。

【請求項 6 3】

前記中枢神経系の癌が、神経芽細胞腫である、請求項 6 1 に記載の組成物。

【請求項 6 4】

前記中枢神経系の癌が、グリア芽細胞腫である、請求項 6 1 に記載の組成物。

【請求項 6 5】

前記抗体またはそのフラグメントが、化学療法剤と組み合わせて投与するために処方される、請求項 5 2 に記載の組成物。

【請求項 6 6】

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 (TAXOL) (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、請求項 6 5 に記載の組成物。

【請求項 6 7】

疾患または障害を処置し、予防し、または回復するための組成物であって、該疾患または障害は、以下：

(a) 対宿主性移植片病 (GVHD)；

(b) AIDS；および

(c) 神経変性障害、

からなる群より選択され、該組成物は、動物への投与のために処方される請求項 5 に記載の抗体またはそのフラグメントを含む、組成物。

【請求項 6 8】

前記動物が、ヒトである、請求項 6 7 に記載の組成物。

【請求項 6 9】

TR7 発現細胞の増殖を阻害するか、または該細胞を殺傷するための組成物であって、請求項 5 に記載の抗体またはそのフラグメントを含み、該抗体またはそのフラグメントは、

ＴＲ７発現細胞の増殖を阻害するか、または該細胞を殺傷するための有効量で、該ＴＲ７発現細胞の増殖の阻害または該細胞の殺傷が所望される動物に投与するために処方される、組成物。

【請求項 7 0】

ＴＲ７ポリペプチドの発現を検出する方法であって、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用いて、個体から得られる生物学的サンプル中のＴＲ７ポリペプチドの発現をアッセイする工程；および

（b）該ＴＲ７ポリペプチドのレベルとＴＲＡＩＬレセプターポリペプチドの標準レベルとを比較する工程、  
を包含する、方法。

【請求項 7 1】

癌および他の過剰増殖性障害を検出、診断、予後判定、またはモニタリングする方法であって、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用いて、個体から得られる生物学的サンプル中のＴＲ７ポリペプチドの発現をアッセイする工程；および

（b）該ＴＲ７ポリペプチドのレベルとＴＲ７ポリペプチドの標準レベルとを比較する工程、  
を包含する、方法。

【請求項 7 2】

請求項 5 に記載の抗体またはそのフラグメントを含む、キット。

【請求項 7 3】

コントロール抗体を含む、請求項 7 2 に記載のキット。

【請求項 7 4】

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されるか、または結合体化される、請求項 7 2 に記載のキット。

【請求項 7 5】

A T C C 受託 P T A - 4 1 7 8 の細胞株によって発現される、抗体。

【請求項 7 6】

A T C C 受託 P T A - 4 5 3 9 の細胞株によって発現される、抗体。

【請求項 7 7】

A T C C 受託 P T A - 4 3 7 6 の細胞株によって発現される、抗体。

【請求項 7 8】

A T C C 受託 P T A - 4 5 4 7 の細胞株によって発現される、抗体。