

【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27年1月22日 (2015.1.22)

【公表番号】特表2014-507116(P2014-507116A)

【公表日】平成26年3月27日 (2014.3.27)

【年通号数】公開・登録公報2014-016

【出願番号】特願2013-542189(P2013-542189)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 0 7 K 16/22 (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 16/46 (2006.01)

C 1 2 P 21/08 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 25/04 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 25/06 (2006.01)

A 6 1 K 49/00 (2006.01)

A 6 1 K 51/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 9/19 (2006.01)

A 6 1 K 31/40 (2006.01)

A 6 1 K 31/616 (2006.01)

A 6 1 K 31/5415 (2006.01)

A 6 1 K 31/196 (2006.01)

A 6 1 K 31/192 (2006.01)

A 6 1 K 31/603 (2006.01)

A 6 1 K 31/63 (2006.01)

A 6 1 K 31/121 (2006.01)

A 6 1 K 31/18 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/4188 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/00 A

C 0 7 K 16/22

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 5/00 1 0 1

C 0 7 K 16/46

C 1 2 P 21/08

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	25/06	
A 6 1 K	49/00	A
A 6 1 K	49/02	A
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	9/19	
A 6 1 K	31/40	
A 6 1 K	31/616	
A 6 1 K	31/5415	
A 6 1 K	31/196	
A 6 1 K	31/192	
A 6 1 K	31/603	
A 6 1 K	31/63	
A 6 1 K	31/121	
A 6 1 K	31/18	
A 6 1 K	37/02	
A 6 1 K	31/4188	
A 6 1 K	39/395	C
A 6 1 K	39/395	L
G 0 1 N	33/53	Y

## 【手続補正書】

【提出日】平成26年12月1日(2014.12.1)

## 【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】

下記：

- (a) 配列番号23、3、13、33、43、53、63、73、83、93、103、113、123、133、143、153、163、173、183、193、および402から選択される可変重( $V_H$ )鎖ポリペプチド、および配列番号21、1、11、31、41、51、61、71、81、91、101、111、121、131、141、151、161、171、181、191、および401から選択される可変軽( $V_L$ )鎖ポリペプチド配列；または  
 (b) 配列番号23、3、13、53、63、73、83、93、103、113、123、133、143、153、163、173、183、193、および402から選択される $V_H$ 鎖ポリペプチド配列に含まれる1つ以上の相補決定領域(CDR)、および配列番号21、1、11、31、41、51、61、71、81、91、101、111、121、131、141、151、161、171、181、191、または401から選択される $V_L$ 鎖ポリペプチド配列に含まれる1つ以上のCDR

を含む抗ヒトNGF抗体と、無傷NGFポリペプチドまたはその断片上の、同一のまたは重複するエピトープ（単数または複数）と特異的に結合するか、および/または同一のまたは重複するエピトープ（単数または複数）との結合に関して競合する抗ヒトNGF抗体または抗体フラグメント。

【請求項 2】

請求項 1 記載の抗ヒトNGF抗体または断片であって、

## (i) 下記：

配列番号21のV<sub>L</sub>鎖ポリペプチドおよび配列番号 23のV<sub>H</sub>鎖ポリペプチド；  
配列番号32のV<sub>L</sub>鎖ポリペプチドおよび配列番号 33のV<sub>H</sub>鎖ポリペプチド；  
配列番号142のV<sub>L</sub>鎖ポリペプチドおよび配列番号 144のV<sub>H</sub>鎖ポリペプチド；または  
配列番号152のV<sub>L</sub>鎖ポリペプチドおよび配列番号 154のV<sub>H</sub>鎖ポリペプチド；  
を含む抗ヒトNGF抗体と、無傷NGFポリペプチドまたはその断片上の、同一のまたは重複するエピトープ（単数または複数）と特異的に結合するか、および／または同一のまたは重複するエピトープ（単数または複数）との結合に関して競合する

## (ii) 下記：

配列番号1のV<sub>L</sub>鎖ポリペプチドおよび配列番号 3のV<sub>H</sub>鎖ポリペプチド；  
配列番号11のV<sub>L</sub>鎖ポリペプチドおよび配列番号13のV<sub>H</sub>鎖ポリペプチド；  
配列番号41のV<sub>L</sub>鎖ポリペプチドおよび配列番号43のV<sub>H</sub>鎖ポリペプチド；  
配列番号51のV<sub>L</sub>鎖ポリペプチドおよび配列番号53のV<sub>H</sub>鎖ポリペプチド；  
配列番号61のV<sub>L</sub>鎖ポリペプチドおよび配列番号63のV<sub>H</sub>鎖ポリペプチド；  
配列番号71のV<sub>L</sub>鎖ポリペプチドおよび配列番号 73のV<sub>H</sub>鎖ポリペプチド；  
配列番号81のV<sub>L</sub>鎖ポリペプチドおよび配列番号83のV<sub>H</sub>鎖ポリペプチド；  
配列番号91のV<sub>L</sub>鎖ポリペプチドおよび配列番号93のV<sub>H</sub>鎖ポリペプチド；  
配列番号101のV<sub>L</sub>鎖ポリペプチドおよび配列番号103のV<sub>H</sub>鎖ポリペプチド；  
配列番号111のV<sub>L</sub>鎖ポリペプチドおよび配列番号113のV<sub>H</sub>鎖ポリペプチド；  
配列番号121のV<sub>L</sub>鎖ポリペプチドおよび配列番号123のV<sub>H</sub>鎖ポリペプチド；  
配列番号131のV<sub>L</sub>鎖ポリペプチドおよび配列番号133のV<sub>H</sub>鎖ポリペプチド；  
配列番号161のV<sub>L</sub>鎖ポリペプチドおよび配列番号163のV<sub>H</sub>鎖ポリペプチド；  
配列番号171のV<sub>L</sub>鎖ポリペプチドおよび配列番号173のV<sub>H</sub>鎖ポリペプチド；  
配列番号181のV<sub>L</sub>鎖ポリペプチドおよび配列番号183のV<sub>H</sub>鎖ポリペプチド；  
配列番号191のV<sub>L</sub>鎖ポリペプチドおよび配列番号193のV<sub>H</sub>鎖ポリペプチド；または  
配列番号401の軽鎖ポリペプチドおよび配列番号402の重鎖ポリペプチド；  
と、無傷ヒトNGFポリペプチドまたはその断片上の、同一のまたは重複するエピトープ（単数または複数）と特異的に結合する、および／または同一のまたは重複するエピトープ（単数または複数）との結合に関して競合する

(iii) 抗体フラグメントが s c F v、キャメルボディ、ナノボディ、M e t M a b 類似一価作用物質、I g N A R（サメ由来の一本鎖抗体）、F a b、F a b' または F（a b'）2断片である；

(iv) 配列番号55を含むCDR1、配列番号56を含むCDR2、および配列番号57を含むCDR3を含むV<sub>L</sub>鎖ポリペプチド、および／または

配列番号58を含むCDR1、配列番号59を含むCDR2、および配列番号60を含むCDR3を含むV<sub>H</sub>鎖ポリペプチド

を含む；

(v) 非グリコシル化される；

(vi) エフェクター機能、半減期、タンパク質分解および／またはグリコシル化を変更するよう修飾されているF c領域を含有する；

(vii) ヒト、ヒト化、一本鎖またはキメラ抗体である；

(viii) NGF発現ヒト細胞と、および／または循環可溶性NGF分子とin vivoで特異的に結合する；

(ix) NGFを結合する細胞と関連した疾患を有する患者におけるヒト細胞で発現されるかまたはヒト細胞により発現されるNGFと特異的に結合し、前記疾患が、炎症性疼痛、切開手術後疼痛、複合性局所疼痛症候群、癌疼痛、原発性または転移性骨癌疼痛、骨折痛、骨粗鬆症性骨折痛、熱傷に起因する疼痛、骨粗鬆症、痛風関節痛、鎌状赤血球症発症に関連した疼痛およびその他の侵害受容性疼痛、ならびに肝細胞癌、乳癌、肝硬変、神経原性疼痛、神経障害性疼痛、侵害受容性疼痛、三叉神経痛、ヘルペス感染後神経痛、幻肢痛、繊維筋痛、月経痛、卵巣痛、反射性交感神経性ジストロフィー、神経原性疼痛、骨関節炎

または関節リウマチ疼痛、腰痛、糖尿病性神経障害、坐骨神経痛または片頭痛である；

(x) 検出可能標識または治療薬と直接的または間接的に結合される；

(xi) 配列番号 23、3、13、33、43、53、63、73、83、93、103、113、123、133、143、153、163、173、183、または193から選択される  $V_H$  ポリペプチド配列、または配列番号 4 0 2 での全長重鎖ポリペプチド、あるいはその変異体を含み；

そしてさらに、配列番号 21、1、11、31、41、51、61、71、81、91、101、111、121、131、141、151、161、171、181、または191から選択される  $V_L$  ポリペプチド配列、または配列番号 4 0 1 での全長軽鎖ポリペプチド、あるいはその変異体を含み、

前記  $V_H$  または  $V_L$  におけるフレームワークまたは C D R 残基 ( F R 残基 )、あるいは前記全長重鎖または軽鎖ポリペプチドのうちの 1 つ以上が、別のアミノ酸残基で置換されていて、N G F を特異的に結合する抗 N G F 抗体を生じ、

任意で、

( a ) その中に含有される  $V_H$  および / または  $V_L$  ポリペプチド中に含有される相補性決定領域 ( C D R ) が由来したかまたは保存的アミノ酸置換により得られた親ウサギ抗 N G F 抗体中の対応する部位に存在するアミノ酸で、前記 F R 残基のうちの 1 つ以上が置換され；

( b ) 前記単離抗体中に含有される  $V_H$  および / または  $V_L$  ポリペプチドがヒト化される；

( c ) 前記抗体中に含有される  $V_H$  および / または  $V_L$  ポリペプチドまたは抗体フラグメントが、キメラであり、任意で IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgG5、IgG6、IgG7、IgG8、IgG9、IgG10、IgG11、IgG12、IgG13、IgG14、IgG15、IgG16、IgG17、IgG18 または IgG19 に由来するヒト Fc を含む；

(xii) 一本鎖抗体であり、任意で s c F v、キャメルボディ、ナノボディ、I g N A R、S M I P、M e t M a b 類似一価作用物質、あるいはその組合せ、切頭化物または修飾物から選択される；

(xiii) N G F と p 7 5 および / または T r k A および / またはその多量体との会合を遮断または抑制する；

(xiv)  $10^{-4} S^{-1}$ 、 $5 \times 10^{-5} S^{-1}$ 、 $10^{-5} S^{-1}$ 、 $5 \times 10^{-6} S^{-1}$ 、 $10^{-6} S^{-1}$ 、 $5 \times 10^{-7} S^{-1}$ 、または  $10^{-7} S^{-1}$  以下のオフレート (  $K_{off}$  ) で N G F と結合する；

(xv) N G F と T r k A および / またはその多量体との会合を遮断または抑制する；

(xvi) N G F と T r k A および / または p 7 5 との相互作用を容易に感知できるほど遮断または抑制しない；

(xvii) 検出可能部分または機能性部分から選択されるエフェクター部分をさらに含み、

前記検出可能部分が、蛍光染料、酵素、基質、生物発光物質、放射性物質または化学発光物質であり、そして

前記機能性部分が、ストレプトアビジン、アビジン、ビオチン、細胞毒素、細胞毒性薬または放射性物質である；

(xviii) 線状または立体配座 N G F エピトープと結合する；

(xix)  $10^{-4} S^{-1}$ 、 $5 \times 10^{-5} S^{-1}$ 、 $10^{-5} S^{-1}$ 、 $5 \times 10^{-6} S^{-1}$ 、 $10^{-6} S^{-1}$ 、 $5 \times 10^{-7} S^{-1}$ 、または  $10^{-7} S^{-1}$  以下のオフレート (  $K_{off}$  ) で N G F と結合する；

(xx) グリコシル化を変更するかまたは排除する突然変異を有する Fc 領域を含む；

(xxi) IgG1、IgG2、IgG3 または IgG4 抗体である；

(xxii) 下記：

( a ) それぞれ、配列番号 25、26 および 27；

( b ) それぞれ、配列番号 5、6 および 7；

( c ) それぞれ、配列番号 15、16 および 17；

( d ) それぞれ、配列番号 35、36 および 37；

( e ) それぞれ、配列番号 45、46 および 47；

( f ) それぞれ、配列番号 55、56 および 57；

( g ) それぞれ、配列番号 65、66 および 67；

- ( h ) それぞれ、配列番号75、76および77;
- ( i ) それぞれ、配列番号85、86および87;
- ( j ) それぞれ、配列番号95、96および97;
- ( k ) それぞれ、配列番号105、106および107;
- ( l ) それぞれ、配列番号115、116および117;
- ( m ) それぞれ、配列番号125、126および127;
- ( n ) それぞれ、配列番号135、136および137;
- ( o ) それぞれ、配列番号145、146および147;
- ( p ) それぞれ、配列番号155、156および157;
- ( q ) それぞれ、配列番号165、166および167;
- ( r ) それぞれ、配列番号175、176および177;
- ( s ) それぞれ、配列番号185、186および187;
- ( t ) それぞれ、配列番号195、196および197から選択されるV<sub>L</sub>鎖ポリペプチド CDR1、

CDR2、およびCDR3 ポリペプチド配列;および

下記:

- ( a ) それぞれ、配列番号28、29および30;
- ( b ) それぞれ、配列番号8、9および10;
- ( c ) それぞれ、配列番号18、19および20;
- ( d ) それぞれ、配列番号38、39および40;
- ( e ) それぞれ、配列番号48、49および50;
- ( f ) それぞれ、配列番号58、59および60;
- ( g ) それぞれ、配列番号68、69および70;
- ( h ) それぞれ、配列番号78、79および80;
- ( i ) それぞれ、配列番号88、89および90;
- ( j ) それぞれ、配列番号98、99および100;
- ( k ) それぞれ、配列番号108、109および110;
- ( l ) それぞれ、配列番号118、119および120;
- ( m ) それぞれ、配列番号128、129および130;
- ( n ) それぞれ、配列番号138、139および140;
- ( o ) それぞれ、配列番号148、149および150;
- ( p ) それぞれ、配列番号158、159および160;
- ( q ) それぞれ、配列番号168、169および170;
- ( r ) それぞれ、配列番号178、179および180;
- ( s ) それぞれ、配列番号188、189および190;
- ( t ) それぞれ、配列番号198、199および200から選択されるV<sub>H</sub>鎖ポリペプチド CDR1、

CDR2、およびCDR3 ポリペプチド配列、を含む;

(xxiii)下記:

- 配列番号21および配列番号23;
- 配列番号1および配列番号3;
- 配列番号11および配列番号13;
- 配列番号31および配列番号33;
- 配列番号41および配列番号43;
- 配列番号51および配列番号53;
- 配列番号61および配列番号63;
- 配列番号71および配列番号73;
- 配列番号81および配列番号83;
- 配列番号91および配列番号93;
- 配列番号101および配列番号103;
- 配列番号111および配列番号113;
- 配列番号121および配列番号123;

配列番号131および配列番号133;

配列番号141および配列番号143;

配列番号151および配列番号153;

配列番号161および配列番号163;

配列番号171および配列番号173;

配列番号181および配列番号183;

配列番号191および配列番号193;または

配列番号401および配列番号402

からそれぞれ選択されるV<sub>L</sub>鎖ポリペプチド配列およびa V<sub>H</sub>鎖ポリペプチド配列を含む;

(xxiv) 配列番号 31、41、141、または151から選択されるV<sub>L</sub>鎖ポリペプチド 中の少なくとも 2 つのCDR、および

配列番号 33、43、143、または153から選択されるV<sub>H</sub>鎖ポリペプチド中の少なくとも 2 つのCDR を含む;

(xxv) 配列番号 33、43、143、または153から選択されるV<sub>H</sub>鎖ポリペプチド、および配列番号 31、41、141、または151から選択されるV<sub>L</sub>鎖ポリペプチド を含む抗ヒトNGF抗体中に含有されるCDRと同一であるCDRを含む;

(xxvi) 水溶性ポリマーをさらに含む; および / または

(xxvii) 少なくとも1つのポリエチレングリコールをさらに含む

上記抗ヒトNGF抗体または断片。

#### 【請求項3】

酵母またはヒト選択コドンで構成される、請求項1記載の抗ヒトNGF抗体または抗体フラグメントの発現を生じる単数または複数の核酸配列を含む単離ポリヌクレオチド。

#### 【請求項4】

下記:

(i) 配列番号 23、3、13、33、43、53、63、73、83、93、103、113、123、133、143、153、163、173、183、または193から選択される抗NGF V<sub>H</sub>抗体アミノ酸配列、あるいは配列番号402に含有される無傷重鎖をコードするか、もしくはその変異体をコードするポリヌクレオチドを含む単離ポリヌクレオチドであって、少なくとも1つのフレームワーク残基(FR残基)が、ウサギ抗NGF抗体V<sub>H</sub>ポリペプチド中の対応する部位に存在するアミノ酸で、または保存的アミノ酸置換で置換されているポリヌクレオチド;

(ii) 配列番号 21、1、11、31、41、51、61、71、81、91、101、111、121、131、141、151、161、171、181、または191から選択される抗NGF V<sub>L</sub>アミノ酸配列、または配列番号401での無傷軽鎖をコードするか、もしくはその変異体をコードするポリヌクレオチドを含む単離ポリヌクレオチドであって、少なくとも1つのフレームワーク残基(FR残基)が、ウサギ抗NGF抗体V<sub>L</sub>ポリペプチド中の対応する部位に存在するアミノ酸で、または保存的アミノ酸置換で置換されているポリヌクレオチド;

(iii) 抗NGF抗体由来の少なくとも1つのCDRポリペプチドを含有するポリペプチドを発現する単離ポリヌクレオチドであって、前記発現ポリペプチドが単独でNGFを特異的に結合するか、または抗NGF固体由来の少なくとも1つのCDRを含有するポリペプチドを発現する別のポリヌクレオチド配列と会合して発現される場合、NGFを特異的に結合し、前記少なくとも1つのCDRが、配列番号 21、23、1、3、11、13、31、33、41、43、51、53、61、63、71、73、81、83、91、93、101、103、111、113、121、123、131、133、141、143、151、153、161、163、171、173、181、183、191、または193、のV<sub>L</sub>またはV<sub>H</sub>ポリペプチド中に含有されるか、あるいは配列番号402または配列番号401における無傷重鎖および軽鎖中に含有されるものに由来する単離ポリヌクレオチド;

を含む単離ポリヌクレオチド。

#### 【請求項5】

請求項3または4に記載の単離ポリヌクレオチドを含むベクターであって、プラスミドまたは組換えウイルスベクターである、上記ベクター。

#### 【請求項6】

請求項 3 または 4 に記載の単離ポリヌクレオチドを含む組換え細胞であって、哺乳動物細胞、酵母細胞、細菌細胞、真菌細胞、植物細胞、または昆虫細胞から選択される、上記組換え細胞。

**【請求項 7】**

請求項 1 に記載の抗ヒト N G F 抗体または断片を含む薬学的組成物であって、前記組成物が、下記：

(i) N G F 発現細胞に関連した疾患または症状を治療する；

(ii) N G F 発現細胞に関連した疾患または症状の病状を改善または低減する；

(iii) N G F と p 7 5 との会合を容易に感知できるほど抑制することなく、N G F と T r k A との会合を抑制することによって、疼痛を処置するかまたは個体における鎮痛作用を引き出す

ことのために使用される、上記薬学的組成物。

**【請求項 8】**

請求項 7 に記載の薬学的組成物であって、

(i) 前記疾患または症状が、炎症性疼痛、切開手術後疼痛、複合性局所疼痛症候群、癌疼痛、原発性または転移性骨癌疼痛、骨折痛、骨粗鬆症性骨折痛、熱傷に起因する疼痛、骨粗鬆症、痛風関節痛、鎌状赤血球症発症に関連した疼痛およびその他の侵害受容性疼痛、ならびに肝細胞癌、乳癌、肝硬変、神経原性疼痛、神経障害性疼痛、侵害受容性疼痛、三叉神経痛、ヘルペス感染後神経痛、幻肢痛、繊維筋痛、月経痛、卵巣痛、反射性交感神経性ジストロフィー、神経原性疼痛、骨関節炎または関節リウマチ疼痛、腰痛、糖尿病性神経障害、坐骨神経痛または片頭痛から選択される；

(ii) 鎮痛薬、抗ヒスタミン薬、抗炎症薬または抗生物質から選択される別の治療薬またはレジメンの投与をさらに包含する；

(iii) 前記疼痛が、術前または術後、あるいは筋肉骨格系への外傷または損傷に伴う疼痛、あるいは慢性内臓痛の防止または処置と関連し、

前記慢性内臓痛が、月経困難、消化不良、逆流性食道炎、膵炎、内臓痛および過敏性腸症候群から選択される生理学的障害のためであり；

前記術後疼痛が安静時疼痛、機械的誘導性疼痛および / または熱誘導性疼痛を含み、そして前記安静時疼痛、機械的誘導性疼痛および / または熱誘導性疼痛が改善され、および創傷治癒が有意に抑制されない；

(iv) 前記疼痛が、癌に関連した疼痛、神経障害性疼痛および神経原性疼痛から選択される；

(v) 前記頭蓋顔面痛または頭痛が、顎関節障害 ( T M J )、片頭痛または三叉神経痛により引き起こされる；

(vi) 前記疼痛が、急性疼痛、歯痛、外傷による疼痛、外科的疼痛、切断または膿瘍に起因する疼痛、灼熱痛、脱髄性疾患、三叉神経痛、癌、慢性アルコール中毒、卒中、視床痛症候群、糖尿病、後天性免疫不全症候群 ( 「 A I D S 」 )、毒素、化学療法、一般的頭痛、片頭痛、群発性頭痛、混合型血管または非血管性症候群、緊張型頭痛、全身性炎症、関節炎、リウマチ性疾患、狼瘡、骨関節炎、繊維筋痛、炎症性腸障害、過敏性腸症候群、炎症性眼障害、炎症性または不安定性膀胱障害、乾癬、炎症性成分を伴う皮膚愁訴、日焼け、心臓炎、皮膚炎、筋炎、神経炎、膠原血管病、慢性炎症性症状、炎症性疼痛ならびに関連の痛覚過敏症および異痛症、神経障害性疼痛ならびに関連の痛覚過敏症または異痛症、糖尿病性神経障害性疼痛、灼熱痛、交感神経依存性疼痛、求心路遮断症候群、喘息、上皮組織傷害または機能不全、単純ヘルペス、呼吸器、泌尿生殖器、消化器または血管領域での内臓運動の攪乱、創傷、熱傷、アレルギー性皮膚反応、心因性掻痒、白斑、一般的胃腸障害、結腸炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、血管運動性またはアレルギー性鼻炎、または気管支障害、月経困難、消化不良、逆流性食道炎、膵炎または内臓痛である；

(vii) 前記抗体または抗体フラグメントが、鼻内投与、頬投与、舌下投与または結膜投与を含む頭蓋顔面粘膜投与を介して投与され、イブプロフェン、ナプロキセン、ナプロシン、ジクロフェナク、ケトプロフェン、トルメチン、スリンダク、メフェナム酸、メクロフ

ェナム酸、ジフルニサル、フルフェニサル、ピロキシカム、スドキシカム、イソキシカム、セレコキシブ、フォフェコキシブ、DUP - 697、フロスリド、メロキシカム、6 - メトキシ - 2 - ナフチル酢酸、MK - 966、ナブメトン、ニメスリド、NS - 398、SC - 5766、SC - 58215およびT - 614からなる群から選択される少なくとも1つのNSAIDの投与を、任意でさらに包含する；

(viii)前記疼痛が、骨癌疼痛であり、

前記骨癌疼痛が、骨で生じる癌、骨肉腫、骨に転移される癌、骨に転移される前立腺癌、骨に転移される乳癌、骨に転移される肺癌、骨に転移される肉腫、骨に転移される腎臓癌、または未確定組織から骨に転移される癌からである；

(ix)前記抗体または抗体フラグメントが、神経根障害を伴う場合または伴わない場合の背部または頸部疼痛を処置するために用いられ、処置は、椎間円板（ここで、椎間円板は変性椎間円板である）を含む椎間円板領域に有効量の前記抗体または断片を提供することを包含する；

(x)前記抗体または抗体フラグメントが、被験体における慢性前立腺炎および／または慢性骨盤痛症候群に関連した疼痛および／または下部尿路症状を処置するかまたは防止するために用いられ、

慢性前立腺炎および／または慢性骨盤痛症候群に関連した疼痛が、下腹部（骨盤内）疼痛；下部胃痛；膀胱痛；恥骨上疼痛；陰茎、精巣、陰囊および会陰における疼痛；尿道痛；性交疼痛；膀胱が満たされると増大し得る疼痛、圧迫または不快感；排尿障害および射精痛からなる群から選択される、

上記薬学的組成物。

#### **【請求項9】**

前記抗体をコードする1つ以上の異種ポリヌクレオチドを含有する組換え宿主細胞または非ヒトトランスジェニック動物または植物における請求項1に記載の抗体の製造方法。

#### **【請求項10】**

請求項9に記載の方法であって、

(i)前記宿主細胞が細菌、真菌、酵母、哺乳類、鳥類または昆虫細胞である；

(ii)前記宿主細胞が、前記抗体を安定的に発現し、少なくとも10～25mg/リットルの前記抗体を培地中に分泌する多倍数体酵母培養である請求項58記載の方法であって、以下の：

（a）プロモーターおよびシグナル配列と操作可能的に連結される前記抗体をコードする1つ以上の異種ポリヌクレオチドを含有する少なくとも1つの発現ベクターを一倍体酵母細胞中に導入すること；

（b）接合またはスフェロプラスト融合により、前記第一および／または第二の一倍体酵母細胞から多倍数体酵母を産生すること；

（c）前記抗体を安定的に発現する多倍数体酵母細胞を選択すること；そして

（d）培地中に、少なくとも10～25mg/リットルの前記抗体を安定的に発現する前記多倍数体酵母細胞から安定な多倍数体酵母培養を産生すること

を包含する；

(iii)前記酵母が以下の属から選択される：アルキシオザイマ（*Arxiozyma*）；アスコボトリオザイマ（*Ascobotryozyma*）；シテロミセス（*Citeromyces*）；デバリオミセス（*Debaromyces*）；デッケラ（*Dekkera*）；エレモテシウム（*Eremothecium*）；イサチェンキア（*Issatchenkia*）；カザフスタニア（*Kazachstania*）；クルイペロミセス（*Kluyveromyces*）；コダマエア（*Kodamaea*）；ロデロミセス（*Lodderomyces*）；パキソレン（*Pachysolen*）；ピキア（*Pichia*）；サッカロミセス（*Saccharomyces*）；サツルニスボラ（*Saturnispora*）；テトラピシスボラ（*Tetrapisispora*）；トルラスボラ（*Torulaspora*）；ウィリオプシス（*Williopsis*）またはチゴサッカロミセス（*Zygosaccharomyces*）；

(iv)前記宿主細胞が、ピキア・パストリス（*Pichia pastoris*）、ピキア・メタノリカ（*Pichia methanolica*）またはハンセヌラ・ポリモルファ（*Hansenula polymorpha*（*Pichia angusta*））から選択される；

(v) 前記異種ポリヌクレオチドが、配列番号21および配列番号23；配列番号 1および配列番号3；配列番号 11および配列番号13；配列番号31および配列番号33；配列番号41および配列番号43；配列番号51および配列番号53、配列番号61および配列番号63；配列番号71および配列番号73；配列番号81および配列番号83；配列番号91および配列番号93；配列番号 101および配列番号 103；配列番号 111および配列番号 113；配列番号121および配列番号 123；配列番号131および配列番号 133；配列番号 141および配列番号 143；配列番号 151および配列番号 153；配列番号 161および配列番号 163；配列番号 171および配列番号 173；配列番号 181および配列番号 183；配列番号 191および配列番号 193；または配列番号401および配列番号402に含有されるポリペプチドをコードする配列を含む；

(vi) 前記異種ポリヌクレオチドが、配列番号 21、23、1、3、11、13、31、33、41、43、51、53、61、63、71、73、81、83、91、93、101、103、111、113、121、123、131、133、141、143、151、153、161、163、171、173、181、183、191、193から選択される V<sub>L</sub> または V<sub>H</sub> ポリペプチド中に含有される少なくとも1つの C D R、あるいは配列番号 4 0 2 および配列番号 4 0 1 での無傷重鎖および軽鎖ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド配列のうちの1つ以上を含む；

上記方法。

【請求項 1 1】

請求項1に記載の少なくとも1つの N G F 抗体または断片、ならびに製薬上許容可能な担体を含有する薬学的または診断用組成物。

【請求項 1 2】

少なくとも1つの安定化剤をさらに含む請求項1 1に記載の薬学的または診断用組成物。

【請求項 1 3】

治療的有効量の請求項1に記載の1つ以上の抗ヒトNGF抗体または抗体フラグメントを投与することを包含する N G F を発現する細胞の存在を検出する in vivo 画像処理の方法に使用される請求項 1 1 または 1 2 に記載の薬学的または診断用組成物。

【請求項 1 4】

前記方法が、

(i) N G F 発現疾患部位での抗体の検出を助長する放射性核種または蛍光体の投与をさらに包含する；

(ii) 前記結果が、適切な治療レジメンの設計を助長するために用いられる；

(iii) 炎症性疼痛、切開手術後疼痛、複合性局所疼痛症候群、癌疼痛、原発性または転移性骨癌疼痛、骨折痛、骨粗鬆症性骨折痛、熱傷に起因する疼痛、骨粗鬆症、痛風関節痛、鎌状赤血球症発症に関連した疼痛およびその他の侵害受容性疼痛、ならびに肝細胞癌、乳癌、肝硬変、神経原性疼痛、神経障害性疼痛、侵害受容性疼痛、三叉神経痛、ヘルペス感染後神経痛、幻肢痛、繊維筋痛、月経痛、卵巣痛、反射性交感神経性ジストロフィー、神経原性疼痛、骨関節炎または関節リウマチ疼痛、腰痛、糖尿病性神経障害、坐骨神経痛または片頭痛のための有効な治療プロトコルの設計のための立案レジメンの一部として用いられ、

前記処置プロトコルが、抗ヒスタミン薬、抗炎症薬または抗生物質のうちの1つ以上を任意で包含する；

請求項 1 3 に記載の薬学的または診断用組成物。