

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2014-507116

(P2014-507116A)

(43) 公表日 平成26年3月27日(2014.3.27)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 N 15/09 (2006.01)	C 1 2 N 15/00 A	4 B 0 2 4
C 0 7 K 16/22 (2006.01)	C 0 7 K 16/22	4 B 0 6 4
C 1 2 N 1/15 (2006.01)	C 1 2 N 1/15	4 B 0 6 5
C 1 2 N 1/19 (2006.01)	C 1 2 N 1/19	4 C 0 7 6
C 1 2 N 1/21 (2006.01)	C 1 2 N 1/21	4 C 0 8 4
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 246 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2013-542189 (P2013-542189)	(71) 出願人	512127224
(86) (22) 出願日	平成23年12月1日 (2011.12.1)		アルダーバイオ ホールディングス エル
(85) 翻訳文提出日	平成25年7月31日 (2013.7.31)		エルシー
(86) 国際出願番号	PCT/US2011/062963		アメリカ合衆国 8 9 1 0 9 ネバダ、ラ
(87) 国際公開番号	W02012/075340		スベガス、 コンベンション センター
(87) 国際公開日	平成24年6月7日 (2012.6.7)		ドライブ 1 0 1、スイート 8 5 0
(31) 優先権主張番号	61/418,832	(74) 代理人	110000855
(32) 優先日	平成22年12月1日 (2010.12.1)		特許業務法人浅村特許事務所
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(72) 発明者	ダッツァー、ベンジャミン エイチ.
			アメリカ合衆国、ワシントン、シアトル、
			イー、フランクリン アヴェニュー 3 1
			2 4 エイ.

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗NGF組成物およびその使用

(57) 【要約】

本発明は、NGFに対する結合特異性を有する抗体およびそのフラグメント、特に、NGFとTrkAおよび／またはp75あるいはp75および／またはTrkAとの相互作用を阻害する抗体およびそのフラグメントに関する。本発明の別の実施形態は、本明細書に記載のVH、VLおよびCDRポリペプチドの配列を含む本明細書に記載の抗体およびその結合フラグメント、ならびにそれをコードするポリヌクレオチドに関する。また本発明は、1つ以上の機能的部分または検出可能な部分とコンジュゲートした、抗NGF抗体およびその結合フラグメントのコンジュゲートも企図する。また本発明は、前記抗NGF抗体およびその結合フラグメントを作製する方法も企図する。また本発明の実施形態は、NGFに関連する疾患および障害の診断、評価および治療での抗NGF抗体およびその結合フラグメントの使用にも関する。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

A b 1、A b 2、A b 3、A b 4、A b 5、A b 6、A b 7、A b 8、A b 9、A b 10、A b 11、A b 12、A b 13、A b 14、A b 15、A b 16、A b 17、A b 18、A b 19、A b 20 または A b 21 から選択される抗ヒト N G F 抗体と、無傷 N G F 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 N G F 抗体または抗体フラグメント。

【請求項 2】

A b 3、A b 4、A b 15 または A b 16 と、無傷ヒト N G F 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請求項 1 記載の抗ヒト N G F 抗体または断片。

10

【請求項 3】

A b 1、A b 2、A b 5、A b 6、A b 7、A b 8、A b 9、A b 10、A b 11、A b 12、A b 13、A b 14、A b 17、A b 18、A b 19、A b 20 または A b 21 から選択される抗ヒト N G F 抗体と、無傷ヒト N G F 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請求項 1 記載の抗ヒト N G F 抗体または断片。

【請求項 4】

前記断片が F a b 断片、F a b ' 断片または F (a b ') 2 断片から選択される請求項 1 記載の抗体フラグメント。

20

【請求項 5】

前記断片が F a b 断片である請求項 4 記載の抗体フラグメント。

【請求項 6】

前記断片が、配列番号 3、13、23、33、43、53、63、73、83、93、103、113、123、133、143、153、163、173、183、193 または 402 におけるポリペプチド配列から選択されるものと少なくとも 90% 同一である V_H ポリペプチド、および／または配列番号 1、11、21、31、41、51、61、71、81、91、101、111、121、131、141、151、161、171、181、191 または 401 から選択されるものと少なくとも 90% 同一である V_L ポリペプチド配列を含む F a b 断片である請求項 1 または 2 記載の抗ヒト N G F 抗体または断片。

30

【請求項 7】

前記断片が、配列番号 3、13、23、53、63、73、83、93、103、113、123、133、163、173、183、193 または 402 におけるポリペプチド配列から選択されるものと少なくとも 95% 同一である V_H ポリペプチド、および／または配列番号 1、11、21、51、61、71、81、91、101、111、121、131、161、171、181、191 または 401 から選択されるものと少なくとも 95% 同一である V_L ポリペプチド配列を含む F a b 断片である請求項 6 記載の抗ヒト N G F 抗体または断片。

40

【請求項 8】

前記断片が、配列番号 3、13、23、53、63、73、83、93、103、113、123、133、163、173、183、193 または 402 におけるポリペプチド配列から選択されるものと同一である V_H ポリペプチド、および／または配列番号 1、11、21、51、61、71、81、91、101、111、121、131、161、171、181、191 または 401 から選択されるものと同一である V_L ポリペプチド配列を含む F a b 断片である請求項 6 記載の抗ヒト N G F 抗体または断片。

【請求項 9】

配列番号 55 の C D R 1 配列、配列番号 56 の C D R 2 配列および配列番号 57 の C D

50

R 3 配列を含む可変軽鎖、および／または配列番号 58 の C D R 1 配列、配列番号 59 の C D R 2 配列および配列番号 60 の C D R 3 配列を含む可変重鎖を含む請求項 5 記載の F a b 断片。

【請求項 10】

A b 1、A b 2、A b 3、A b 4、A b 5、A b 6、A b 7、A b 8、A b 9、A b 10、A b 11、A b 12、A b 13、A b 14、A b 15、A b 16、A b 17、A b 18、A b 19、A b 20 または A b 21 から選択される抗ヒト N G F 抗体中に含有されるものと同一である可変軽鎖および可変重鎖領域の各々における少なくとも 2 つの相補性決定領域 (C D R) を含む請求項 1 記載の抗ヒト N G F 抗体。

【請求項 11】

A b 3、A b 4、A b 15 または A b 16 中に含有されるものと同一である可変軽鎖および可変重鎖領域の各々における少なくとも 2 つの相補性決定領域 (C D R) を含む請求項 2 記載の抗ヒト N G F 抗体。

【請求項 12】

C D R のすべてが、A b 1、A b 2、A b 3、A b 4、A b 5、A b 6、A b 7、A b 8、A b 9、A b 10、A b 11、A b 12、A b 13、A b 14、A b 15、A b 16、A b 17、A b 18、A b 19、A b 20 または A b 21 から選択される抗ヒト N G F 抗体中に含有される C D R と同一であるか、あるいは同一でない場合には、C D R のうちの 1 つ以上と多くても 1 または 2 つのアミノ酸残基が前記抗体中のそれぞれの C D R と異なる請求項 1 または 2 記載の抗ヒト N G F 抗体。

【請求項 13】

配列番号 3、13、23、53、63、73、83、93、103、113、123、133、143、153、163、173、183、193 または 402 から選択される V H ポリペプチド配列中に含有される C D R のうちの 1 つ以上、および／または配列番号 1、11、21、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 ポリペプチド配列中に含有される C D R のうちの 1 つ以上を含む請求項 1 または 2 記載の抗ヒト N G F 抗体または抗体フラグメント。

【請求項 14】

非グリコシル化される請求項 1 または 2 記載の抗ヒト N G F 抗体または断片。

【請求項 15】

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 領域を含有する請求項 1 または 2 記載の抗ヒト N G F 抗体。

【請求項 16】

ヒト、ヒト化、一本鎖またはキメラ抗体である請求項 1 または 2 記載の抗ヒト N G F 抗体または断片。

【請求項 17】

N G F 発現ヒト細胞と、および／または循環可溶性 N G F 分子と in vivo で特異的に結合する請求項 1 または 2 記載の抗ヒト N G F 抗体または断片。

【請求項 18】

N G F を結合する細胞に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 N G F と特異的に結合する請求項 17 記載の抗ヒト N G F 抗体または断片。

【請求項 19】

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

10

20

30

40

50

神経痛または片頭痛である請求項 18 記載の抗ヒト N G F 抗体または断片。

【請求項 20】

前記疾患が癌疼痛または神経障害性疼痛から選択される請求項 19 記載の抗ヒト N G F 抗体または断片。

【請求項 21】

前記疾患が癌疼痛である請求項 19 記載の抗ヒト N G F 抗体または断片。

【請求項 22】

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請求項 1 または 2 記載の抗ヒト N G F 抗体または断片。

【請求項 23】

請求項 1 または 2 記載の抗ヒト N G F 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。

【請求項 24】

酵母またはヒト選択コドンで構成される請求項 23 記載の単数または複数の核酸。

【請求項 25】

請求項 23 または 24 記載の単数または複数の核酸配列を含むベクター。

【請求項 26】

プラスミドまたは組換えウイルスベクターである請求項 25 記載のベクター。

【請求項 27】

請求項 1 または 2 記載の抗体または抗体フラグメントを発現する組換え細胞。

【請求項 28】

哺乳類、酵母、細菌、真菌、植物または昆虫細胞から選択される請求項 27 記載の細胞。

【請求項 29】

酵母細胞である請求項 28 記載の細胞。

【請求項 30】

二倍体酵母細胞である請求項 29 記載の細胞。

【請求項 31】

ピキア属酵母である請求項 30 記載の酵母細胞。

【請求項 32】

治療的有効量の請求項 1 または 2 記載の少なくとも 1 つの抗ヒト N G F 抗体または断片を N G F 発現細胞に関連した疾患または症状を有する患者に投与することを包含する処置方法。

【請求項 33】

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から選択される請求項 32 記載の方法。

【請求項 34】

前記疾患または症状が癌疼痛または神経障害性疼痛である請求項 33 記載の方法。

【請求項 35】

前記処置が、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請求項 33 記載の方法。

【請求項 36】

N G F を発現する細胞の存在を検出する in vivo 画像処理の方法であって、診断的有効量の請求項 1 記載の少なくとも 1 つの抗ヒト N G F 抗体を投与することを包含する方法。

【請求項 37】

10

20

30

40

50

前記投与が、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請求項 3 6 記載の方法。

【請求項 3 8】

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請求項 3 6 記載の方法。

【請求項 3 9】

配列番号 3、1 3、2 3、3 3、4 3、5 3、6 3、7 3、8 3、9 3、1 0 3、1 1 3、1 2 3、1 3 3、1 4 3、1 5 3、1 6 3、1 7 3、1 8 3 または 1 9 3 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 1、1 1、2 1、3 1、4 1、5 1、6 1、7 1、8 1、9 1、1 0 1、1 1 1、1 2 1、1 3 1、1 4 1、1 5 1、1 6 1、1 7 1、1 8 1 または 1 9 1 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む単離抗 N G F 抗体であって、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 抗体を生じる単離抗 N G F 抗体。

10

【請求項 4 0】

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 つ以上が置換される請求項 3 9 記載の単離抗体。

20

【請求項 4 1】

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請求項 3 9 記載の単離抗体。

【請求項 4 2】

前記 V_H および／または V_L ポリペプチドまたはその変異体のうちの 1 つを含有する請求項 3 9 記載の単離抗体であって、キメラである抗体。

【請求項 4 3】

前記 V_H および／または V_L ポリペプチドまたはその変異体のうちの 1 つを含有する請求項 3 9 記載の単離抗体であって、一本鎖抗体を含む抗体。

30

【請求項 4 4】

前記キメラ抗体がヒト F_c を含む請求項 4 2 記載の単離キメラ抗体。

【請求項 4 5】

その中に含有されるヒト F_c が、I g G 1、I g G 2、I g G 3、I g G 4、I g G 5、I g G 6、I g G 7、I g G 8、I g G 9、I g G 1 0、I g G 1 1、I g G 1 2、I g G 1 3、I g G 1 4、I g G 1 5、I g G 1 6、I g G 1 7、I g G 1 8 または I g G 1 9 に由来する請求項 4 4 記載の単離キメラ抗体。

【請求項 4 6】

前記抗体が 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抑制する請求項 3 9 ～ 4 5 のいずれか一項に記載の単離抗体。

40

【請求項 4 7】

請求項 3 9 記載のポリペプチド配列のいずれか 1 つと少なくとも 9 0 % またはそれ以上の相同性を有するポリペプチド配列を含む単離抗 N G F 抗体。

【請求項 4 8】

請求項 3 9 記載のポリペプチド配列のいずれか 1 つと少なくとも 9 5 % またはそれ以上の相同性を有するポリペプチド配列を含む単離抗 N G F 抗体。

【請求項 4 9】

10^{-4} S^{-1} 、 $5 \times 10^{-5} \text{ S}^{-1}$ 、 10^{-5} S^{-1} 、 $5 \times 10^{-6} \text{ S}^{-1}$ 、 10^{-6} S^{-1} 、 $5 \times 10^{-7} \text{ S}^{-1}$ または 10^{-7} S^{-1} 以下のオフレート（K_{off}）で N G F と結合する請求項 4 5 記載の単離抗体。

50

【請求項 50】

前記抗体が N G F と T r k A および／またはその多量体との会合を抑制する請求項 39～45 のいずれか一項に記載の単離抗体。

【請求項 51】

F a b 断片、F a b ' 断片または F (a b ') 2 断片から選択される請求項 39～50 のいずれか一項に記載の抗体の断片。

【請求項 52】

エフェクター部分をさらに含む請求項 39～51 のいずれか一項に記載の単離抗体。

【請求項 53】

前記エフェクター部分が検出可能部分または機能性部分である請求項 52 記載の単離抗体。

【請求項 54】

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る請求項 53 記載の単離抗体。

【請求項 55】

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請求項 53 記載の単離抗体。

【請求項 56】

N G F に関連した疾患または障害の徴候を改善するかまたは低減する方法であって、N G F に関連した疾患または障害の徴候を示す患者に治療的有効量の請求項 39～45 のいずれか一項に記載の抗体を投与することを包含する方法。

【請求項 57】

N G F に関連した前記疾患または障害が、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請求項 56 記載の方法。

【請求項 58】

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 39～55 のいずれか一項に記載の抗体の製造方法。

【請求項 59】

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請求項 58 記載の方法。

【請求項 60】

前記宿主細胞が、前記抗体を安定的に発現し、少なくとも 10～25 mg / 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：

(i) 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；

(i i) 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；

(i i i) 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

(i v) 培地中に、少なくとも 10～25 mg / 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
を包含する方法。

【請求項 61】

前記酵母が以下の属から選択される請求項 6 0 記載の方法：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 (Debaryomyces)；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)。

【請求項 6 2】

10

前記酵母属がピキアである請求項 6 1 記載の方法。

【請求項 6 3】

ピキアの種が、ピキア・パストリス (Pichia pastoris)、ピキア・メタノリカ (Pichia methanolica) またはハンセンラ・ポリモルファ (Hansenula polymorpha (Pichia angusta))、から選択される請求項 6 2 記載の方法。

【請求項 6 4】

配列番号 3、1 3、2 3、3 3、4 3、5 3、6 3、7 3、8 3、9 3、1 0 3、1 1 3、1 2 3、1 3 3、1 4 3、1 5 3、1 6 3、1 7 3、1 8 3 または 1 9 3 から選択される抗 N G F V_H 抗体アミノ酸配列、あるいは配列番号 4 0 2 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 (F R 残基) が、ウサギ抗 N G F 抗体 V_H 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。

20

【請求項 6 5】

請求項 6 4 記載の単離ポリヌクレオチド配列を含むベクター。

【請求項 6 6】

請求項 6 5 記載のベクターを含む宿主細胞。

【請求項 6 7】

前記宿主細胞がピキア属に属する酵母細胞である請求項 6 6 記載の宿主細胞。

【請求項 6 8】

30

前記異種ポリヌクレオチドが、配列番号 1、1 1、2 1、3 1、4 1、5 1、6 1、7 1、8 1、9 1、1 0 1、1 1 1、1 2 1、1 3 1、1 4 1、1 5 1、1 6 1、1 7 1、1 8 1 または 1 9 1 から選択される抗 N G F V_L アミノ酸配列、または配列番号 4 0 1 での無傷軽鎖をコードするか、あるいは前記のいずれかのその変異体をコードするポリヌクレオチド配列を含む請求項 5 8 の方法であって、少なくとも 1 つのフレームワーク残基 (F R 残基) が、ウサギ抗 N G F 抗体 V_L 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方法。

【請求項 6 9】

配列番号 1、1 1、2 1、3 1、4 1、5 1、6 1、7 1、8 1、9 1、1 0 1、1 1 1、1 2 1、1 3 1、1 4 1、1 5 1、1 6 1、1 7 1、1 8 1 または 1 9 1 から選択される抗 N G F V_L アミノ酸配列、または配列番号 4 0 1 に含有される無傷軽鎖ポリペプチドをコードするか、あるいはその変異体をコードするポリヌクレオチド配列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 (F R 残基) が、ウサギ抗 N G F 抗体 V_L 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単離ポリヌクレオチド。

40

【請求項 7 0】

請求項 6 0 記載のポリヌクレオチド配列を含むベクター。

【請求項 7 1】

請求項 7 0 記載のベクターを含む宿主細胞。

【請求項 7 2】

50

前記宿主細胞がピキア属に属する酵母細胞である請求項 7 1 記載の宿主細胞。

【請求項 7 3】

前記異種ポリヌクレオチドが、配列番号 1 および配列番号 3；配列番号 1 1 および配列番号 1 3；配列番号 2 1 および配列番号 2 3；配列番号 3 1 および配列番号 3 3；配列番号 4 1 および配列番号 4 3；配列番号 5 1 および配列番号 5 3、配列番号 6 1 および配列番号 6 3；配列番号 7 1 および配列番号 7 3；配列番号 8 1 および配列番号 8 3；配列番号 9 1 および配列番号 9 3；配列番号 1 0 1 および配列番号 1 0 3；配列番号 1 1 1 および配列番号 1 1 3；配列番号 1 2 1 および配列番号 1 2 3；配列番号 1 3 1 および配列番号 1 3 3；配列番号 1 4 1 および配列番号 1 4 3；配列番号 1 5 1 および配列番号 1 5 3；配列番号 1 6 1 および配列番号 1 6 3；配列番号 1 7 1 および配列番号 1 7 3；配列番号 1 8 1 および配列番号 1 8 3；配列番号 1 9 1 および配列番号 1 9 3；または配列番号 4 0 1 および配列番号 4 0 2 中に含有されるポリペプチドをコードする配列を含む請求項 5 8 記載の方法。

10

【請求項 7 4】

請求項 7 3 記載のポリヌクレオチド配列のうちの 1 つによりコードされる抗体または抗体フラグメントと同一のまたは重複する NGF エピトープと結合するか、および／またはそれらのような NGF との結合に関して抗 NGF 抗体と競合する抗 NGF 抗体。

【請求項 7 5】

A b 1、A b 2、A b 3、A b 4、A b 5、A b 6、A b 7、A b 8、A b 9、A b 1 0、A b 1 1、A b 1 2、A b 1 3、A b 1 4、A b 1 5、A b 1 6、A b 1 7、A b 1 8、A b 1 9、A b 2 0 または A b 2 1 から選択される抗 NGF 抗体と同一のまたは重複する NGF エピトープと結合する請求項 7 0 記載の抗 NGF 抗体。

20

【請求項 7 6】

配列番号 3、1 3、2 3、3 3、4 3、5 3、6 3、7 3、8 3、9 3、1 0 3、1 1 3、1 2 3、1 3 3、1 4 3、1 5 3、1 6 3、1 7 3、1 8 3 または 1 9 3 から選択される V_H ポリペプチド配列中に含有される C D R のうちの 1 つ以上、または配列番号 4 0 2 での無傷重鎖および／または配列番号 1、1 1、2 1、3 1、4 1、5 1、6 1、7 1、8 1、9 1、1 0 1、1 1 1、1 2 1、1 3 1、1 4 1、1 5 1、1 6 1、1 7 1、1 8 1 または 1 9 1 から選択される V_L ポリペプチド配列中に含有される C D R のうちの 1 つ以上、または配列番号 4 0 1 での無傷軽鎖を含む単離抗 NGF 抗体または抗体フラグメント。

30

【請求項 7 7】

ヒト化される請求項 7 4、7 5 または 7 6 記載の単離抗体。

【請求項 7 8】

キメラである請求項 7 4、7 5 または 7 6 記載の単離抗体。

【請求項 7 9】

前記キメラ抗体がヒト F_c を含む請求項 7 8 記載の単離抗体。

【請求項 8 0】

一本鎖抗体を含む請求項 7 4、7 5 または 7 6 記載の単離抗体。

【請求項 8 1】

前記ヒト F_c が、ヒト I g G 1、I g G 2、I g G 3、I g G 4、I g G 5、I g G 6、I g G 7、I g G 8、I g G 9、I g G 1 0、I g G 1 1、I g G 1 2、I g G 1 3、I g G 1 4、I g G 1 5、I g G 1 6、I g G 1 7、I g G 1 8 または I g G 1 9 に由来する請求項 7 9 記載の単離抗体。

40

【請求項 8 2】

前記抗体が線状または立体配座 NGF エピトープと結合する請求項 7 4～8 1 記載の単離抗体。

【請求項 8 3】

V_L または V_H ポリペプチド、あるいは無傷軽鎖または重鎖、あるいは請求項 7 6 記載のポリペプチド配列のいずれか 1 つと少なくとも 9 0 % またはそれ以上の相同性を有する

50

無傷重鎖または軽鎖を含む単離抗 N G F 抗体。

【請求項 8 4】

10^{-4} S^{-1} 、 $5 \times 10^{-5} \text{ S}^{-1}$ 、 10^{-5} S^{-1} 、 $5 \times 10^{-6} \text{ S}^{-1}$ 、 10^{-6} S^{-1} 、 $5 \times 10^{-7} \text{ S}^{-1}$ または 10^{-7} S^{-1} 以下のオフレート (K_{off}) で N G F と結合する請求項 8 3 記載の抗体。

【請求項 8 5】

N G F と T r k A および／またはその多量体との会合を抑制する請求項 7 4 ～ 8 3 のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項 8 6】

前記断片が、F a b 断片、F a b ' 断片または F (a b ') 2 断片から選択される請求項 7 4 ～ 8 3 のいずれか一項に記載の抗体の断片。

【請求項 8 7】

前記抗体が、エフェクター部分をさらに含む請求項 7 4 ～ 8 6 のいずれか一項に記載の抗体または断片。

【請求項 8 8】

前記エフェクター部分が検出可能部分または機能性部分である請求項 8 7 記載の抗体。

【請求項 8 9】

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る請求項 8 8 記載の抗体。

【請求項 9 0】

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請求項 8 9 記載の抗体。

【請求項 9 1】

N G F に関連した疾患または障害の徴候を改善するかまたは低減する方法であって、N G F に関連した疾患または障害の徴候を示す患者に治療的有効量の請求項 7 4 ～ 9 0 のいずれか一項に記載の抗体を投与することを包含する方法。

【請求項 9 2】

N G F に関連した前記疾患または障害が、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請求項 9 1 記載の方法。

【請求項 9 3】

安定的に発現し、少なくとも $10 \sim 25 \text{ mg} / \text{リットル}$ の抗体を培地中に分泌する多倍数体酵母培養における請求項 7 4 ～ 9 0 のいずれか一項に記載の抗体の製造方法であって、以下の：

(i) 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；

(i i) 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／または第二の一倍数体酵母細胞から多倍数体酵母を産生すること；

(i i i) 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

(i v) 培地中に、少なくとも $10 \sim 25 \text{ mg} / \text{リットル}$ 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
を包含する方法。

【請求項 9 4】

前記酵母が以下の属から選択される請求項 9 3 記載の方法：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

10

20

30

40

50

リオミセス (Debaryomyces) ; 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) ; クルイベロミセス (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) 。

【請求項 9 5】

前記酵母属がピキアである請求項 9 4 記載の方法。

【請求項 9 6】

ピキアの種が、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)) 、から選択される請求項 9 5 記載の方法。

【請求項 9 7】

抗 N G F 抗体由来の少なくとも 1 つの C D R 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 N G F を特異的に結合するか、または抗 N G F 固体由来の少なくとも 1 つの C D R 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、N G F を特異的に結合し、前記少なくとも 1 つの C D R が、配列番号 1、3、11、13、21、23、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_L または V_H 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。

【請求項 9 8】

請求項 9 7 記載のポリヌクレオチド配列のうちの少なくとも 1 つを含むベクター。

【請求項 9 9】

請求項 9 8 記載のベクターを含む宿主細胞。

【請求項 100】

前記宿主細胞がピキア属に属する酵母細胞である請求項 9 9 記載の宿主細胞。

【請求項 101】

前記異種ポリヌクレオチドが、配列番号 1、3、11、13、21、23、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_L または V_H 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 402 および配列番号 401 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 つ以上を含む請求項 9 3 の方法。

【請求項 102】

請求項 1、2 または 74～90 のうちの一項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 103】

少なくとも 1 つの安定化剤をさらに含む請求項 102 記載の薬学的または診断用組成物。

【請求項 104】

凍結乾燥される請求項 103 記載の薬学的または診断用組成物。

【請求項 105】

A b 1、A b 2、A b 3、A b 4、A b 5、A b 6、A b 7、A b 8、A b 9、A b 10、A b 11、A b 12、A b 13、A b 14、A b 15、A b 16、A b 17、A b 1

10

20

30

40

50

8、A b 1 9、A b 2 0 または A b 2 1 から選択される 1 つ以上の抗 N G F 抗体、あるいはそれに由来するキメラまたはヒト化抗体または断片を含む請求項 1 0 2 記載の薬学的または診断用組成物。

【請求項 1 0 6】

治療的有効量の請求項 1 0 2 ～ 1 0 5 のうちの一項に記載の薬学的組成物を投与することを包含する N G F 関連疾患の処置方法。

【請求項 1 0 7】

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から選択される請求項 1 0 6 記載の方法。

【請求項 1 0 8】

前記疾患が癌疼痛または神経障害性疼痛である請求項 1 0 7 記載の方法。

【請求項 1 0 9】

N G F を発現する細胞の存在を検出する in vivo 画像処理の方法であって、治療的有効量の請求項 1 0 2 ～ 1 0 5 のいずれか一項に記載の診断用組成物を投与することを包含する方法。

【請求項 1 1 0】

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る請求項 1 0 9 記載の方法。

【請求項 1 1 1】

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 つ以上を包含する請求項 1 1 0 記載の方法。

【請求項 1 1 2】

前記抗体が、請求項 1、2 または 7 2 ～ 8 0 のうちの 1 項に記載の抗 N G F 抗体または断片を含む請求項 1 1 1 記載の方法。

【請求項 1 1 3】

前記一本鎖抗体が 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請求項 8 0 記載の抗体。

【請求項 1 1 4】

N G F に関する結合特異性を有し、そして以下から選択される可変軽鎖 C D R 1、C D R 2 および C D R 3 ポリペプチド配列、ならびに可変重鎖 C D R 1、C D R 2 および C D R 3 ポリペプチド配列を含む抗 N G F 抗体または抗体フラグメント：

10

20

30

40

【表 1】

	V _L CDR1	V _L CDR2	V _L CDR3	V _H CDR1	V _H CDR2	V _H CDR3
A	配列番号 5	配列番号 6	配列番号 7	配列番号 8	配列番号 9	配列番号 10
B	配列番号 15	配列番号 16	配列番号 17	配列番号 18	配列番号 19	配列番号 20
C	配列番号 25	配列番号 26	配列番号 27	配列番号 28	配列番号 29	配列番号 30
D	配列番号 35	配列番号 36	配列番号 37	配列番号 38	配列番号 39	配列番号 40
E	配列番号 45	配列番号 46	配列番号 47	配列番号 48	配列番号 49	配列番号 50
F	配列番号 55	配列番号 56	配列番号 57	配列番号 58	配列番号 59	配列番号 60
G	配列番号 65	配列番号 66	配列番号 67	配列番号 68	配列番号 69	配列番号 70
H	配列番号 75	配列番号 76	配列番号 77	配列番号 78	配列番号 79	配列番号 80
I	配列番号 85	配列番号 86	配列番号 87	配列番号 88	配列番号 89	配列番号 90
J	配列番号 95	配列番号 96	配列番号 97	配列番号 98	配列番号 99	配列番号 100
K	配列番号 105	配列番号 106	配列番号 107	配列番号 108	配列番号 109	配列番号 110
L	配列番号 115	配列番号 116	配列番号 117	配列番号 118	配列番号 119	配列番号 120
M	配列番号 125	配列番号 126	配列番号 127	配列番号 128	配列番号 129	配列番号 130
N	配列番号 135	配列番号 136	配列番号 137	配列番号 138	配列番号 139	配列番号 140
O	配列番号 145	配列番号 146	配列番号 147	配列番号 148	配列番号 149	配列番号 150
P	配列番号 155	配列番号 156	配列番号 157	配列番号 158	配列番号 159	配列番号 160
Q	配列番号 165	配列番号 166	配列番号 167	配列番号 168	配列番号 169	配列番号 170
R	配列番号 175	配列番号 176	配列番号 177	配列番号 178	配列番号 179	配列番号 180
S	配列番号 185	配列番号 186	配列番号 187	配列番号 188	配列番号 189	配列番号 190
T	配列番号 195	配列番号 196	配列番号 197	配列番号 198	配列番号 199	配列番号 200

10

20

【請求項 1 1 5】

前記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 断片である請求項 1 1 4 記載の抗 N G F 抗体フラグメント。

【請求項 1 1 6】

前記抗体フラグメントが F a b 断片である請求項 1 1 4 記載の抗 N G F 抗体フラグメント。

30

【請求項 1 1 7】

F a b 1 または F a b 2 から選択される請求項 1 1 6 記載の F a b 抗体フラグメント。

【請求項 1 1 8】

以下から選択される可変軽鎖ポリペプチド配列および可変重鎖ポリペプチド配列を含む請求項 1 1 4 記載の抗 N G F 抗体または抗体フラグメント：

【表 2】

	可変軽鎖	可変重鎖
A	配列番号1	配列番号3
B	配列番号11	配列番号13
C	配列番号21	配列番号23
D	配列番号31	配列番号33
E	配列番号41	配列番号43
F	配列番号51	配列番号53
G	配列番号61	配列番号63
H	配列番号71	配列番号73
I	配列番号81	配列番号83
J	配列番号91	配列番号93
K	配列番号101	配列番号103
L	配列番号111	配列番号113
M	配列番号121	配列番号123
N	配列番号131	配列番号133
O	配列番号141	配列番号143
P	配列番号151	配列番号153
Q	配列番号161	配列番号163
R	配列番号171	配列番号173
S	配列番号181	配列番号183
T	配列番号191	配列番号193

10

20

【請求項 1 1 9】

以下から選択される軽鎖ポリペプチド配列および重鎖ポリペプチド配列を含む請求項 1 1 4 記載の抗 N G F 抗体または抗体フラグメント：

【表 3】

	軽鎖	重鎖
Ab1	配列番号2	配列番号4
Ab2	配列番号12	配列番号14
Ab3	配列番号22	配列番号24
Ab4	配列番号32	配列番号34
Ab5	配列番号42	配列番号44
Ab6	配列番号52	配列番号54
Ab7	配列番号62	配列番号64
Ab8	配列番号72	配列番号74
Ab9	配列番号82	配列番号84
Ab10	配列番号92	配列番号94
Ab11	配列番号102	配列番号104
Ab12	配列番号112	配列番号114
Ab13	配列番号122	配列番号124
Ab14	配列番号132	配列番号134
Ab15	配列番号142	配列番号144
Ab16	配列番号152	配列番号154
Ab17	配列番号162	配列番号164
Ab18	配列番号172	配列番号174
Ab19	配列番号182	配列番号184
Ab20	配列番号192	配列番号194
Ab21	配列番号401	配列番号402

10

20

【請求項 1 2 0】

前記可変軽鎖および可変重鎖ポリペプチド配列が各々、それぞれ配列番号 1、11、21、31、41、51、61、71、81、91、101、111、121、131、141、151、161、171、181 および 191 の可変軽鎖ポリペプチド配列のうちの 1 つ、ならびに配列番号 3、13、23、33、43、53、63、73、83、93、103、113、123、133、143、153、163、173、183 および 193 の可変重鎖ポリペプチド配列のうちの 1 つと少なくとも 90% 同一である請求項 1 1 0 記載の抗 N G F 抗体または抗体フラグメント。

30

【請求項 1 2 1】

キメラ、ヒト化またはヒトである請求項 1 1 4 ～ 1 1 9 のいずれか一項に記載の抗 N G F 抗体または抗体フラグメント。

【請求項 1 2 2】

非グリコシル化される請求項 1 1 0 ～ 1 1 5 のいずれか一項に記載の抗 N G F 抗体または抗体フラグメント。

【請求項 1 2 3】

ヒト定常ドメインを含む請求項 1 1 4 ～ 1 1 9 のいずれか一項に記載の抗 N G F 抗体または抗体フラグメント。

40

【請求項 1 2 4】

I g G 1、I g G 2、I g G 3 または I g G 4 抗体である請求項 1 2 3 記載の抗 N G F 抗体または抗体フラグメント。

【請求項 1 2 5】

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のうちの少なくとも 1 つを変更するよう修飾されている F c 領域を含有する請求項 1 1 4 ～ 1 1 9 のいずれか一項に記載の抗 N G F 抗体または抗体フラグメント。

【請求項 1 2 6】

50

Fc領域が、グリコシル化を変更するかまたは排除する突然変異を含有する請求項125記載の抗NGF抗体または抗体フラグメント。

【請求項127】

検出可能な標識または治療薬と直接的または間接的に結合される請求項114～119のいずれか一項に記載の抗NGF抗体または抗体フラグメント。

【請求項128】

エフェクター部分をさらに含む請求項114～119のいずれか一項に記載の抗NGF抗体または抗体フラグメント。

【請求項129】

前記エフェクター部分が検出可能部分または機能性部分である請求項128記載の抗NGF抗体または抗体フラグメント。

【請求項130】

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る請求項129記載の抗NGF抗体および抗体フラグメント。

【請求項131】

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請求項129記載の抗NGF抗体または抗体フラグメント。

【請求項132】

前記可変軽鎖および可変重鎖ポリペプチド配列が各々、それぞれ配列番号1、11、21、31、41、51、61、71、81、91、101、111、121、131、141、151、161、171、181または191の可変軽鎖ポリペプチド配列のうちの1つ、ならびに配列番号3、13、23、33、43、53、63、73、83、93、103、113、123、133、143、153、163、173、183または193の可変重鎖ポリペプチド配列のうちの1つと少なくとも95%同一である請求項114または118記載の抗NGF抗体または抗体フラグメント。

【請求項133】

前記可変軽鎖および可変重鎖ポリペプチド配列が各々、それぞれ配列番号1、11、21、31、41、51、61、71、81、91、101、111、121、131、141、151、161、171、181または191の可変軽鎖ポリペプチド配列のうちの1つ、ならびに配列番号3、13、23、33、43、53、63、73、83、93、103、113、123、133、143、153、163、173、183または193の可変重鎖ポリペプチド配列のうちの1つと少なくとも98%同一である請求項114または118記載の抗NGF抗体または抗体フラグメント。

【請求項134】

前記可変軽鎖および可変重鎖ポリペプチド配列が各々、それぞれ配列番号1、11、21、31、41、51、61、71、81、91、101、111、121、131、141、151、161、171、181または191の可変軽鎖ポリペプチド配列のうちの1つ、ならびに配列番号3、13、23、33、43、53、63、73、83、93、103、113、123、133、143、153、163、173、183または193の可変重鎖ポリペプチド配列のうちの1つと少なくとも99%同一である請求項118記載の抗NGF抗体または抗体フラグメント。

【請求項135】

請求項114～134のいずれか一項に記載の抗NGF抗体または抗体フラグメントを含有する組成物。

【請求項136】

治療的または診断的使用に適している請求項135記載の組成物。

【請求項137】

少なくとも1つの安定化剤をさらに含む請求項135記載の組成物。

【請求項138】

凍結乾燥される請求項131記載の組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 1 3 9】

静脈内または皮下投与に適している請求項 1 3 5、1 3 6、1 3 7 または 1 3 8 記載の組成物。

【請求項 1 4 0】

有効量の抗 N G F F a b 抗体フラグメントを投与することを包含する患者における疼痛の処置方法。

【請求項 1 4 1】

前記 F a b 抗体フラグメントが、抗体 A b 1、A b 2、A b 3、A b 4、A b 5、A b 6、A b 7、A b 8、A b 9、A b 1 0、A b 1 1、A b 1 2、A b 1 3、A b 1 4、A b 1 5、A b 1 6、A b 1 7、A b 1 8、A b 1 9、A b 2 0 または A b 2 1 のうちのいずれか 1 つに由来する請求項 1 4 0 記載の方法。

10

【請求項 1 4 2】

前記 F a b 抗体フラグメントが、抗体 A b 1、A b 2、A b 3、A b 4、A b 5、A b 6、A b 7、A b 8、A b 9、A b 1 0、A b 1 1、A b 1 2、A b 1 3、A b 1 4、A b 1 5、A b 1 6、A b 1 7、A b 1 8、A b 1 9、A b 2 0 または A b 2 1 のうちのいずれか 1 つのパパイン消化により得られる請求項 1 4 1 記載の方法。

【請求項 1 4 3】

前記異種ポリヌクレオチドが、配列番号 3、1 3、2 3、3 3、4 3、5 3、6 3、7 3、8 3、9 3、1 0 3、1 1 3、1 2 3、1 3 3、1 4 3、1 5 3、1 6 3、1 7 3、1 8 3 または 1 9 3 から選択される抗 N G F V_H アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチド、あるいはその変異体をコードするポリヌクレオチドを含む請求項 5 8 の方法であって、少なくとも 1 つのフレームワーク残基（F R 残基）が、ウサギ抗 N G F 抗体 V_L ポリペプチドにおける対応する位置に存在するアミノ酸で、あるいは保存的アミノ酸置換で置換されている方法。

20

【請求項 1 4 4】

前記抗体または断片が皮下または静脈内投与される請求項 1 4 0～1 4 2 のいずれかに記載の方法。

【請求項 1 4 5】

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方法であって、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有効量の N G F アンタゴニストを投与することを包含する方法。

30

【請求項 1 4 6】

前記 N G F アンタゴニストが、ポリペプチド、N G F の断片、T r k A、アンチセンスまたは s i R N A、あるいは抗 N G F または抗 T r k A 抗体または抗体フラグメントである請求項 1 4 5 記載の方法。

【請求項 1 4 7】

前記 N G F アンタゴニストが、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抗ヒト N G F 抗体またはその断片である請求項 1 4 5 記載の方法。

【請求項 1 4 8】

前記抗体フラグメントが、F a b、F a b'、F v、s c F v 断片、S M I P（小分子免疫製剤）、キャメルボディ、ナノボディ、I g N A R、M e t M a b と類似の一価抗体分子、あるいはその 1 つ以上の組合せから選択される一価抗体である請求項 1 4 7 記載の方法。

40

【請求項 1 4 9】

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する請求項 1 4 5 記載の方法。

【請求項 1 5 0】

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る請求項 1 4 5 記載の方法。

50

【請求項 1 5 1】

術後疼痛が安静時疼痛および機械的誘導性疼痛を含み、そして前記安静時疼痛および機械的誘導性疼痛が改善される請求項 1 4 9 記載の方法。

【請求項 1 5 2】

前記術後疼痛が熱誘導性疼痛を含み、そして前記熱誘導性疼痛が改善される請求項 1 4 9 記載の方法。

【請求項 1 5 3】

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る請求項 1 4 9 記載の方法。

10

【請求項 1 5 4】

創傷治癒が有意に抑制されない請求項 1 4 9 記載の方法。

【請求項 1 5 5】

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請求項 1 4 5 記載の方法。

【請求項 1 5 6】

前記処置が急性疼痛または慢性疼痛の処置を含む請求項 1 4 5 記載の方法。

【請求項 1 5 7】

前記疼痛が頭蓋顔面痛または頭痛である請求項 1 4 5 記載の方法。

【請求項 1 5 8】

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請求項 1 5 7 記載の方法。

20

【請求項 1 5 9】

処置される疼痛が、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

30

【請求項 1 6 0】

前記投与が、頭蓋顔面粘膜投与を介して実行され、鼻内投与、頬投与、舌下投与または結膜投与を含む請求項 1 4 5 記載の方法。

40

【請求項 1 6 1】

少なくとも 1 つの N S A I D の投与をさらに包含する請求項 1 4 5 記載の方法。

【請求項 1 6 2】

前記 N S A I D が、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、D U P - 6 9 7、フロスリド、メロキシカム、6 - メトキシ - 2 - ナフチル酢酸、M K - 9 6 6、ナブメトン、ニメスリド、N S - 3 9 8、S C - 5 7 6 6、S C - 5 8 2 1 5 および T - 6 1 4 からなる群から選択される請求項 1 6 1 記載の方法。

【請求項 1 6 3】

50

骨癌疼痛を処置するために用いられる請求項 1 4 5 記載の方法。

【請求項 1 6 4】

前記骨癌疼痛が骨で生じる癌からである請求項 1 6 3 記載の方法。

【請求項 1 6 5】

前記骨癌疼痛が骨肉腫からである請求項 1 6 3 記載の方法。

【請求項 1 6 6】

前記骨癌疼痛が骨に転移される癌からである請求項 1 6 3 記載の方法。

【請求項 1 6 7】

前記骨癌疼痛が骨に転移される前立腺癌からである請求項 1 6 3 記載の方法。

【請求項 1 6 8】

前記骨癌疼痛が骨に転移される乳癌からである請求項 1 6 3 記載の方法。

【請求項 1 6 9】

前記骨癌疼痛が骨に転移される肺癌からである請求項 1 6 3 記載の方法。

【請求項 1 7 0】

前記骨癌疼痛が骨に転移される肉腫からである請求項 1 6 3 記載の方法。

【請求項 1 7 1】

前記骨癌疼痛が骨に転移される腎臓癌からである請求項 1 6 3 記載の方法。

【請求項 1 7 2】

前記骨癌疼痛が未確定組織から骨に転移される癌からである請求項 1 6 3 記載の方法。

【請求項 1 7 3】

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る請求項 1 4 5 記載の方法であって、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方法。

【請求項 1 7 4】

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る請求項 1 4 5 記載の方法。

【請求項 1 7 5】

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請求項 1 7 4 記載の方法。

【請求項 1 7 6】

前記抗体が A b 3、A b 4、A b 1 5 または A b 1 6 あるいはその断片である請求項 1 4 7 記載の方法。

【請求項 1 7 7】

前記抗体が、A b 3、A b 4、A b 1 5 または A b 1 6 から選択される抗ヒト N G F 抗体と同一のまたは重複するエピトープを特異的に結合し、および／または A b 3、A b 4、A b 1 5 または A b 1 6 から選択される抗ヒト N G F 抗体と、無傷 N G F 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との結合に関して競合する請求項 1 4 7 記載の方法。

【請求項 1 7 8】

前記抗体フラグメントが F a b 断片、F a b ' 断片または F (a b ') 2 断片から選択される請求項 1 4 7 記載の方法。

【請求項 1 7 9】

前記断片が F a b 断片である請求項 1 7 8 記載の方法。

【請求項 1 8 0】

前記抗ヒト N G F 抗体が、A b 3、A b 4、A b 1 5 または A b 1 6 に含有される可変軽鎖領域のうちの 1 つにおいて少なくとも 2 つの相補性決定領域（C D R）を含み、そし

10

20

30

40

50

てA b 3、A b 4、A b 1 5またはA b 1 6に含有される可変重鎖領域のうちの1つにおいて少なくとも2つの相補性決定領域(CDR)を含む請求項1 4 7記載の方法であって、前記可変重鎖ポリペプチドが配列番号3 3、4 3、1 4 3または1 5 3から選択される配列から選択され、そして前記可変軽鎖ポリペプチドが配列番号3 1、4 1、1 4 1または1 5 1から選択される方法。

【請求項1 8 1】

CDRのすべてが、A b 3、A b 4、A b 1 5またはA b 1 6から選択される抗ヒトN G F抗体中に含有されるCDRと同一であるか、あるいは同一でない場合、CDRのうちの1つ以上が前記抗体中のそれぞれのCDRと多くて1つまたは2つのアミノ酸残基で異なる請求項1 8 0記載の方法。

10

【請求項1 8 2】

前記抗ヒトN G F抗体または抗体フラグメントが、配列番号3 3、4 3、1 4 3または1 5 3から選択されるV_Hポリペプチド配列中に含有されるCDRのうちの1つ以上、および／または配列番号3 1、4 1、1 4 1または1 5 1から選択されるV_Lポリペプチド配列中に含有されるCDRの1つ以上を含む請求項1 4 7記載の方法。

【請求項1 8 3】

前記抗ヒトN G F抗体またはその断片が非グリコシル化される請求項1 8 0～1 8 2のいずれか一項に記載の方法。

【請求項1 8 4】

前記抗体が、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Fc領域を含有する請求項1 8 0～1 8 2のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項1 8 5】

前記抗ヒトN G F抗体が、ヒト、ヒト化、一本鎖またはキメラ抗体である請求項1 7 8～1 8 3のいずれか一項に記載の方法。

【請求項1 8 6】

前記抗ヒトN G F抗体またはその断片が、列挙されたポリペプチド配列のうちのいずれか1つと少なくとも90%以上の相同性を有するV_LまたはV_Hポリペプチド配列を含む請求項1 8 2記載の方法。

【請求項1 8 7】

前記抗ヒトN G F抗体またはその断片が、N G F発現ヒト細胞と、および／または循環可溶性N G F分子とin vivoで特異的に結合する請求項1 4 7記載の方法。

30

【請求項1 8 8】

前記抗ヒトN G F抗体またはその断片が、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か、あるいは半減期を増大する部分と結合される請求項1 4 7記載の方法。

【請求項1 8 9】

前記抗ヒトN G F抗体またはその断片がエフェクター部分または水溶性ポリマーをさらに含む請求項1 4 7記載の方法。

【請求項1 9 0】

前記エフェクター部分が検出可能部分または機能性部分である請求項1 8 9記載の方法。

40

【請求項1 9 1】

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る請求項1 9 0記載の方法。

【請求項1 9 2】

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請求項1 9 0記載の方法。

【請求項1 9 3】

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

50

投与をさらに包含する請求項 1 4 5 または 1 4 7 記載の方法。

【請求項 1 9 4】

前記 N G F アンタゴニストまたは抗ヒト N G F 抗体またはその断片が、製薬上許容可能な担体を含む薬学的または診断用組成物中に含有される請求項 1 4 5 ～ 1 9 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 9 5】

前記薬学的または診断用組成物が少なくとも 1 つの安定化剤をさらに含む請求項 1 9 4 記載の方法。

【請求項 1 9 6】

前記薬学的または診断用組成物が凍結乾燥される請求項 1 9 5 記載の方法。

10

【請求項 1 9 7】

前記薬学的または診断用組成物が、A b 3、A b 4、A b 1 5 または A b 1 6 から選択される 1 つ以上の抗ヒト N G F 抗体を含む請求項 1 9 4 記載の方法。

【請求項 1 9 8】

前記薬学的または診断用組成物が皮下または静脈内投与可能である請求項 1 9 4 記載の方法。

【請求項 1 9 9】

別の抗ヒト N G F 抗体またはその断片を投与することをさらに包含する請求項 1 4 7 記載の方法であって、前記別の抗体が、N G F と T r k A との会合および N G F と p 7 5 との会合を抑制し、前記抗体が、A b 1、A b 2、A b 5、A b 6、A b 7、A b 8、A b 9、A b 1 0、A b 1 1、A b 1 2、A b 1 3、A b 1 4、A b 1 7、A b 1 8、A b 1 9、A b 2 0 または A b 2 1 である方法。

20

【請求項 2 0 0】

前記抗体が、断片 A b 1、A b 2、A b 5、A b 6、A b 7、A b 8、A b 9、A b 1 0、A b 1 1、A b 1 2、A b 1 3、A b 1 4、A b 1 7、A b 1 8、A b 1 9、A b 2 0 または A b 2 1 である請求項 1 9 4 または 1 9 9 記載の方法。

【請求項 2 0 1】

術前または術後関連疼痛、あるいは筋肉骨格系への外傷または損傷に関連する疼痛を処置するかまたは防止するために、あるいは慢性内臓痛の防止または処置に用いられる請求項 1 9 9 記載の方法。

30

【請求項 2 0 2】

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る請求項 2 0 1 記載の方法。

【請求項 2 0 3】

前記術後疼痛が安静時疼痛および機械的誘導性疼痛を含み、そして前記安静時疼痛および機械的誘導性疼痛が改善される請求項 2 0 1 記載の方法。

【請求項 2 0 4】

前記術後疼痛が熱誘導性疼痛を含み、そして前記熱誘導性疼痛が改善される請求項 2 0 1 記載の方法。

【請求項 2 0 5】

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る請求項 2 0 1 記載の方法。

40

【請求項 2 0 6】

創傷治癒が有意に抑制されない請求項 2 0 1 記載の方法。

【請求項 2 0 7】

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疼痛を処置する請求項 1 9 4 または 1 9 9 記載の方法。

【請求項 2 0 8】

前記処置が急性疼痛または慢性疼痛の処置を含む請求項 1 9 4 または 1 9 9 記載の方法

50

。

【請求項 2 0 9】

前記処置される疼痛が頭蓋顔面痛または頭痛である請求項 1 9 4 または 1 9 9 記載の方法。

【請求項 2 1 0】

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請求項 2 0 9 記載の方法。

【請求項 2 1 1】

処置される疼痛が、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前記請求項のいずれかに記載の方法。

【請求項 2 1 2】

前記投与が、頭蓋顔面粘膜投与を介して実行され、鼻内投与、頬投与、舌下投与または結膜投与を含むか、あるいは皮下または静脈内投与を介して実行される前記請求項のいずれかに記載の方法。

【請求項 2 1 3】

少なくとも 1 つの N S A I D の投与をさらに包含する前記請求項のいずれかに記載の方法。

【請求項 2 1 4】

前記 N S A I D が、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、D U P - 6 9 7、フロスリド、メロキシカム、6 - メトキシ - 2 - ナフチル酢酸、M K - 9 6 6、ナブメトン、ニメスリド、N S - 3 9 8、S C - 5 7 6 6、S C - 5 8 2 1 5 および T - 6 1 4 からなる群から選択される請求項 2 1 3 記載の方法。

【請求項 2 1 5】

骨癌疼痛を処置するために用いられる請求項 2 1 3 記載の方法。

【請求項 2 1 6】

前記骨癌疼痛が骨で生じる癌からである請求項 2 1 5 記載の方法。

【請求項 2 1 7】

前記骨癌疼痛が骨肉腫からである請求項 2 1 5 記載の方法。

【請求項 2 1 8】

前記骨癌疼痛が骨に転移される癌からである請求項 2 1 5 記載の方法。

【請求項 2 1 9】

前記骨癌疼痛が骨に転移される前立腺癌からである請求項 2 1 5 記載の方法。

【請求項 2 2 0】

前記骨癌疼痛が骨に転移される乳癌からである請求項 2 1 5 記載の方法。

【請求項 2 2 1】

前記骨癌疼痛が骨に転移される肺癌からである請求項 2 1 5 記載の方法。

【請求項 2 2 2】

前記骨癌疼痛が骨に転移される肉腫から、または未確定起源から骨に転移された癌からである請求項 2 1 5 記載の方法。

【請求項 2 2 3】

前記骨癌疼痛が骨に転移される腎臓癌からである請求項 2 1 5 記載の方法。

【請求項 2 2 4】

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る前記請求項 1 4 5～2 2 3 のいずれかに記載の方法であって、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方法。

10

【請求項 2 2 5】

前記抗体が、鼻内、静脈内または皮下投与により投与される前記請求項 1 4 5～2 2 4 のいずれかに記載の方法。

【請求項 2 2 6】

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る前記請求項 1 4 5～2 2 4 のいずれかに記載の方法。

【請求項 2 2 7】

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請求項 2 2 6 記載の方法。

20

【請求項 2 2 8】

前記抗体が、A b 1、A b 2、A b 5、A b 6、A b 7、A b 8、A b 9、A b 10、A b 11、A b 12、A b 13、A b 14、A b 17、A b 18、A b 19、A b 20 または A b 21 から選択される抗ヒト N G F 抗体と、無傷 N G F ポリペプチドまたはその断片上の、同一の線状または立体配座エピトープと特異的に結合するか、および／または同一の線状または立体配座エピトープとの結合に関して競合する前記請求項 1 4 5～2 2 4 のいずれかに記載の方法。

【請求項 2 2 9】

前記断片が F a b 断片、F a b ' 断片または F (a b ') 2 断片から選択される請求項 2 2 8 記載の方法。

30

【請求項 2 3 0】

前記断片が F a b 断片である請求項 2 2 9 記載の方法。

【請求項 2 3 1】

前記抗ヒト N G F 抗体が、A b 1、A b 2、A b 5、A b 6、A b 7、A b 8、A b 9、A b 10、A b 11、A b 12、A b 13、A b 14、A b 17、A b 18、A b 19、A b 20 または A b 21 に含有されるものと同一である可変軽鎖領域および可変重鎖領域の各々において少なくとも 2 つの相補性決定領域（C D R）を含む請求項 5 4 記載の方法。

40

【請求項 2 3 2】

C D R のすべてが、A b 1、A b 2、A b 5、A b 6、A b 7、A b 8、A b 9、A b 10、A b 11、A b 12、A b 13、A b 14、A b 17、A b 18、A b 19、A b 20 または A b 21 から選択される抗ヒト N G F 抗体中に含有される C D R と同一であるか、あるいは同一でない場合、C D R のうちの 1 つ以上が前記抗体中のそれぞれの C D R と多くて 1 つまたは 2 つのアミノ酸残基で異なる請求項 2 3 1 記載の方法。

【請求項 2 3 3】

前記抗ヒト N G F 抗体または抗体フラグメントが、配列番号 3、1 3、2 3、5 3、6 3、7 3、8 3、9 3、1 0 3、1 1 3、1 2 3、1 3 3、1 6 3、1 7 3、1 8 3、1 9 3 または 4 0 2 から選択される V_H ポリペプチド配列中に含有される C D R のうちの 1

50

つ以上、および／または配列番号 1、11、21、51、61、71、81、91、101、111、121、131、161、171、181、191 または 401 から選択される V_L ポリペプチド配列中に含有される CDR の 1 つ以上を含む請求項 231 記載の方法。

【請求項 234】

前記抗ヒト NGF 抗体またはその断片が非グリコシル化される請求項 230～233 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 235】

前記抗体が、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 Fc 領域を含有する請求項 230～234 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 236】

前記抗ヒト NGF 抗体が、ヒト、ヒト化、一本鎖またはキメラ抗体である請求項 230～235 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 237】

前記抗ヒト NGF 抗体またはその断片が、列挙されたポリペプチド配列のうちのいずれか 1 つと少なくとも 90% 以上の相同性を有する V_L または V_H ポリペプチド配列を含む請求項 230～236 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 238】

前記抗ヒト NGF 抗体またはその断片が、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請求項 230～236 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 239】

前記抗ヒト NGF 抗体またはその断片が、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請求項 230～238 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 240】

前記抗ヒト NGF 抗体またはその断片がエフェクター部分をさらに含む請求項 230～239 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 241】

前記エフェクター部分が検出可能部分または機能性部分である請求項 240 記載の方法。

30

【請求項 242】

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る請求項 241 記載の方法。

【請求項 243】

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請求項 241 記載の方法。

【請求項 244】

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請求項 145～243 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 245】

前記抗ヒト NGF 抗体またはその断片が、製薬上許容可能な担体を含む薬学的または診断用組成物中に含有される請求項 199～244 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 246】

前記薬学的または診断用組成物が少なくとも 1 つの安定化剤をさらに含む請求項 245 記載の方法。

【請求項 247】

前記薬学的または診断用組成物が凍結乾燥される請求項 246 記載の方法。

【請求項 248】

前記薬学的または診断用組成物が、Ab1、Ab2、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8

50

、A b 9、A b 10、A b 11、A b 12、A b 13、A b 14、A b 17、A b 18、A b 19、A b 20またはA b 21から選択される1つ以上の抗ヒトNGF抗体を含む請求項246または247記載の方法。

【請求項249】

疼痛を処置するための医薬品の製造のための治療的有効量のNGFアンタゴニストの使用であって、前記NGFアンタゴニストが、NGFとp75との会合を容易に感知可能なほど抑制することなく、NGFとTrkAとの会合を抑制する使用。

【請求項250】

前記NGFアンタゴニストが、ポリペプチド、小分子、NGFの断片、TrkA、アンチセンスまたはsiRNA、あるいは抗NGFまたは抗TrkA抗体または抗体フラグメントである請求項249記載の使用。

10

【請求項251】

前記NGFアンタゴニストが、NGFとp75との会合を容易に感知できるほど抑制することなく、NGFとTrkAとの会合を抑制する抗ヒトNGF抗体またはその断片である請求項249記載の使用。

【請求項252】

前記抗体が、A b 3、A b 4、A b 15またはA b 16である請求項251記載の使用。

【請求項253】

A b 3、A b 4、A b 15またはA b 16から選択される抗ヒトNGF抗体と、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との結合に関して競合する請求項152記載の使用。

20

【請求項254】

前記断片がFab断片、Fab'断片またはF(ab')₂断片から選択される請求項253記載の使用。

【請求項255】

前記断片がFab断片またはMetMab類似一価抗体である請求項254記載の使用。

【請求項256】

前記抗ヒトNGF抗体が、A b 3、A b 4、A b 15またはA b 16に含有されるものと同一である可変軽鎖および可変重鎖(V_H)領域の各々において少なくとも2つの相補性決定領域(CDR)を含む請求項253記載の使用であって、そこに含有されるV_Hポリペプチド配列が配列番号33、43、143または153から選択され、そしてそこに含有されるV_Lポリペプチド配列が配列番号31、41、141または151から選択される使用。

30

【請求項257】

CDRのすべてが、A b 3、A b 4、A b 15またはA b 16から選択される抗ヒトNGF抗体中に含有されるCDRと同一であるか、あるいは同一でない場合、CDRのうちの1つ以上が前記抗体中のそれぞれのCDRと多くて1つまたは2つのアミノ酸残基で異なる請求項256記載の使用。

40

【請求項258】

前記抗ヒトNGF抗体または抗体フラグメントが、配列番号33、43、143または153から選択されるV_Hポリペプチド配列中に含有されるCDRのうちの1つ以上、および／または配列番号31、41、141または151から選択されるV_Lポリペプチド配列中に含有されるCDRの1つ以上を含む請求項256記載の使用。

【請求項259】

前記抗ヒトNGF抗体またはその断片が非グリコシル化される請求項249～258のいずれか一項に記載の使用。

【請求項260】

50

前記抗体が、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Fc領域を含有する請求項249～259のいずれか一項に記載の使用。

【請求項261】

前記抗ヒトNGF抗体が、ヒト、ヒト化、一本鎖またはキメラ抗体である請求項249～260のいずれか一項に記載の使用。

【請求項262】

前記NGFアンタゴニストが抗ヒトNGF抗体またはその断片であり、請求項258に列挙されたポリペプチド配列のうちのいずれか1つと少なくとも90%以上の相同性を有するV_LまたはV_Hポリペプチド配列を含む請求項249～260のいずれか一項に記載の使用。

10

【請求項263】

前記NGFアンタゴニストまたは抗ヒトNGF抗体またはその断片が、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請求項249～262のいずれか一項に記載の使用。

【請求項264】

前記抗ヒトNGF抗体またはその断片が、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請求項263記載の使用。

【請求項265】

前記抗ヒトNGF抗体またはその断片がエフェクター部分をさらに含む請求項263記載の使用。

20

【請求項266】

前記エフェクター部分が検出可能部分または機能性部分である請求項265記載の使用。

【請求項267】

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る請求項266記載の使用。

【請求項268】

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請求項266記載の使用。

30

【請求項269】

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請求項249～268のいずれか一項に記載の使用。

【請求項270】

前記抗ヒトNGF抗体またはその断片が、製薬上許容可能な担体を含む薬学的または診断用組成物中に含有される請求項249～269のいずれか一項に記載の使用。

【請求項271】

前記薬学的または診断用組成物が少なくとも1つの安定化剤をさらに含む請求項270記載の使用。

【請求項272】

前記薬学的または診断用組成物が凍結乾燥される請求項270記載の使用。

40

【請求項273】

前記薬学的または診断用組成物が、Ab3、Ab4、Ab15またはAb16から選択される1つ以上の抗ヒトNGF抗体を含む請求項270記載の使用。

【請求項274】

NGFとTrkAとの会合を抑制することによる疼痛を処置するための医薬品の製造のためのNGF抗体または断片以外の治療的有効量のNGFアンタゴニストの使用であって、NGFとp75との会合に容易に感知可能なほど影響を及ぼさない使用。

【請求項275】

NGFとTrkAとの会合およびNGFとp75との会合を抑制することにより疼痛を

50

処置するための医薬品の製造のための治療的有効量の抗ヒトNGF抗体またはその断片の使用。

【請求項 276】

前記抗体が、Ab1、Ab2、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11、Ab12、Ab13、Ab14、Ab17、Ab18、Ab19、Ab20またはAb21である請求項275記載の使用。

【請求項 277】

前記抗体が、Ab1、Ab2、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11、Ab12、Ab13、Ab14、Ab17、Ab18、Ab19、Ab20またはAb21から選択される抗ヒトNGF抗体と、無傷NGFポリペプチドまたはその断片上の、同一の線状または立体配座エピトープと特異的に結合するか、および／または同一の線状または立体配座エピトープとの結合に関して競合する前記請求項276記載の使用。

10

【請求項 278】

前記断片がFab断片、Fab'断片またはF(ab')₂断片から選択される請求項277記載の使用。

【請求項 279】

前記断片がFab断片またはMetMab類似一価抗体である請求項278記載の使用。

【請求項 280】

前記抗ヒトNGF抗体が、Ab1、Ab2、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11、Ab12、Ab13、Ab14、Ab17、Ab18、Ab19、Ab20またはAb21に含有されるものと同一である可変軽鎖および可変重鎖領域の各々において少なくとも2つの相補性決定領域(CDR)を含む請求項277記載の使用。

20

【請求項 281】

CDRのすべてが、Ab1、Ab2、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11、Ab12、Ab13、Ab14、Ab17、Ab18、Ab19、Ab20またはAb21から選択される抗ヒトNGF抗体中に含有されるCDRと同一であるか、あるいは同一でない場合、CDRのうちの1つ以上が前記抗体中のそれぞれのCDRと多くて1つまたは2つのアミノ酸残基で異なる請求項277記載の使用。

30

【請求項 282】

前記抗ヒトNGF抗体または抗体フラグメントが、配列番号3、13、23、53、63、73、83、93、103、113、123、133、163、173、183、193または402から選択されるV_Hポリペプチド配列中に含有されるCDRのうちの1つ以上、および／または配列番号1、11、21、51、61、71、81、91、101、111、121、131、161、171、181、191または401から選択されるV_Lポリペプチド配列中に含有されるCDRの1つ以上を含む請求項280記載の使用。

【請求項 283】

前記抗ヒトNGF抗体またはその断片が非グリコシル化される請求項249～283のいずれか一項に記載の使用。

40

【請求項 284】

前記抗体が、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Fc領域を含有する請求項249～283のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 285】

前記抗ヒトNGF抗体が、ヒト、ヒト化、一本鎖またはキメラ抗体である請求項249～284のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 286】

50

前記抗ヒトNGF抗体またはその断片が、列挙されたポリペプチド配列のうちのいずれか1つと少なくとも90%以上の相同性を有するV_LまたはV_Hポリペプチド配列を含む請求項282記載の使用。

【請求項287】

前記抗ヒトNGF抗体またはその断片が、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請求項286記載の使用。

【請求項288】

前記抗ヒトNGF抗体またはその断片が、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請求項286記載の使用。

【請求項289】

前記抗ヒトNGF抗体またはその断片がエフェクター部分をさらに含む請求項286記載の使用。

【請求項290】

前記エフェクター部分が検出可能部分または機能性部分である請求項289記載の使用。

【請求項291】

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る請求項289記載の使用。

【請求項292】

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請求項145記載の使用。

【請求項293】

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請求項274記載の使用。

【請求項294】

前記抗ヒトNGF抗体またはその断片が、製薬上許容可能な担体を含む薬学的または診断用組成物中に含有される請求項249～294のいずれか一項に記載の使用。

【請求項295】

前記薬学的または診断用組成物が少なくとも1つの安定化剤をさらに含む請求項294記載の使用。

【請求項296】

前記薬学的または診断用組成物が凍結乾燥される請求項294記載の使用。

【請求項297】

前記薬学的または診断用組成物が、Ab1、Ab2、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11、Ab12、Ab13、Ab14、Ab17、Ab18、Ab19、Ab20またはAb21から選択される1つ以上の抗ヒトNGF抗体を含む請求項294記載の使用。

【請求項298】

NGFアンタゴニストが、 5×10^{-7} M、 10^{-7} M、 5×10^{-8} M、 10^{-8} M、 5×10^{-9} M、 10^{-9} M、 5×10^{-10} M、 10^{-10} M、 5×10^{-11} M、 10^{-11} M、 5×10^{-12} M、 10^{-12} M、 5×10^{-13} Mまたは 10^{-13} M以下の解離定数(K_D)でNGFと結合する前記請求項のいずれかに記載の方法または使用。

【請求項299】

前記NGFアンタゴニストが、 5×10^{-10} M以下の解離定数でNGFと結合する前記請求項のいずれかに記載の方法または使用。

【請求項300】

前記NGFアンタゴニストがNGF抗体または断片である請求項299記載の方法。

【請求項301】

個体における疼痛の処置方法であって、前記抗ヒトNGF一価作因の投与後に患者の炎

10

20

30

40

50

症性応答を実質的に増大しないNGFに関して結合特異性を有する治療的有効量の前記一価作因を投与することを包含する方法。

【請求項302】

前記一価作因が、Fab、Fab'、Fv、scFv断片、SMIP（小分子免疫製剤）、キャメルボディ、ナノボディ、IgNAR、MetMabと類似の一価抗体分子、あるいはその1つ以上の組合せである請求項301記載の方法。

【請求項303】

前記一価作因が、配列番号55のCDR1配列、配列番号56のCDR2配列および配列番号57のCDR3配列を含む可変軽鎖、および／または配列番号58のCDR1配列、配列番号59のCDR2配列および配列番号60のCDR3配列を含む可変重鎖を含むFab抗体フラグメントである請求項301記載の方法。

10

【請求項304】

前記一価作因が、抗体Ab1、Ab2、Ab3、Ab4、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11、Ab12、Ab13、Ab14、Ab15、Ab16、Ab17、Ab18、Ab19、Ab20またはAb21のいずれか1つに含有されるCDRのうちの1つ、2つ、3つ、4つ、5つまたは6つすべてに由来するかまたはそれらを含有するFab抗体フラグメント、またはFab'、Fv、scFv断片、SMIP（小分子免疫製剤）、キャメルボディ、ナノボディ、IgNAR、MetMabと類似の一価抗体分子である請求項301記載の方法。

【請求項305】

前記Fab抗体フラグメントが、抗体Ab1、Ab2、Ab3、Ab4、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11、Ab12、Ab13、Ab14、Ab15、Ab16、Ab17、Ab18、Ab19、Ab20またはAb21のうちのいずれか1つのパプイン消化により得られる請求項304記載の方法。

20

【請求項306】

抗ヒトNGF一価作因が、Ab1、Ab2、Ab3、Ab4、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11、Ab12、Ab13、Ab14、Ab15、Ab16、Ab17、Ab18、Ab19、Ab20またはAb21から選択される抗ヒト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との結合に関して競合する請求項301記載の方法。

30

【請求項307】

前記抗ヒトNGF一価作因が、Ab1、Ab2、Ab3、Ab4、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11、Ab12、Ab13、Ab14、Ab15、Ab16、Ab17、Ab18、Ab19、Ab20またはAb21中に含有されるものと同一である可変軽鎖および可変重鎖領域の各々における少なくとも2つの相補性決定領域（CDR）を含む請求項301記載の方法。

【請求項308】

前記CDRのすべてが、Ab1、Ab2、Ab3、Ab4、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11、Ab12、Ab13、Ab14、Ab15、Ab16、Ab17、Ab18、Ab19、Ab20またはAb21から選択される抗ヒトNGF抗体中に含有されるCDRと同一であるか、あるいは同一でない場合には、CDRのうちの1つ以上が多くても1または2つのアミノ酸残基で前記抗体中のそれぞれのCDRと異なる請求項307記載の方法。

40

【請求項309】

前記抗ヒトNGF一価作因が、配列番号3、13、23、33、43、53、63、73、83、93、103、113、123、133、143、153、163、173、183、193または402から選択されるV_Hポリペプチド配列中に含有されるCDRのうちの1つ以上、および／または配列番号1、11、21、31、41、51、61、71、81、91、101、111、121、131、141、151、161、171

50

、181、191または401から選択されるV_Lポリペプチド配列中に含有されるCDRのうちの1つ以上を含む請求項301記載の方法。

【請求項310】

前記抗ヒトNGF一価作因が非グリコシル化される請求項306～309のいずれか一項に記載の方法。

【請求項311】

前記抗ヒトNGF抗体が、請求項8記載のポリペプチド配列のうちのいずれか1つと少なくとも90%以上の相同性を有するV_LまたはV_Hポリペプチド配列を含む請求項309記載の方法。

【請求項312】

前記抗ヒトNGF一価作因が、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請求項301記載の方法。

【請求項313】

前記抗ヒトNGF一価作因が、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請求項301記載の方法。

【請求項314】

前記抗ヒトNGF一価作因がエフェクター部分をさらに含む請求項301記載の方法。

【請求項315】

前記エフェクター部分が検出可能部分または機能性部分である請求項314記載の方法。

【請求項316】

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る請求項315記載の方法。

【請求項317】

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請求項315記載の方法。

【請求項318】

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請求項301記載の方法。

【請求項319】

前記抗ヒトNGF一価作因が、製薬上許容可能な担体を含む薬学的または診断用組成物中に含有される請求項301～309のいずれか一項に記載の方法。

【請求項320】

前記薬学的または診断用組成物が少なくとも1つの安定化剤をさらに含む請求項319記載の方法。

【請求項321】

前記薬学的または診断用組成物が凍結乾燥される請求項319記載の方法。

【請求項322】

前記疼痛が、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請求項301～321のいずれか一項に記載の方法。

【請求項323】

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する請求項301～321のいずれか一項に記載の方法。

【請求項324】

10

20

30

40

50

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る請求項 3 2 3 記載の方法。

【請求項 3 2 5】

術後疼痛が安静時疼痛および機械的誘導性疼痛を含み、そして前記安静時疼痛および機械的誘導性疼痛が改善される請求項 3 2 3 記載の方法。

【請求項 3 2 6】

前記術後疼痛が熱誘導性疼痛を含み、そして前記熱誘導性疼痛が改善される請求項 3 2 3 記載の方法。

【請求項 3 2 7】

前記術後疼痛が安静時疼痛、機械的誘導性疼痛および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熱誘導性疼痛が改善される請求項 3 2 3 記載の方法。

10

【請求項 3 2 8】

創傷治癒が有意に抑制されない請求項 3 2 7 記載の方法。

【請求項 3 2 9】

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請求項 3 0 1 ～ 3 2 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 3 0】

前記処置が、急性疼痛または慢性疼痛の処置を包含する請求項 3 0 1 ～ 3 2 1 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 3 3 1】

前記疼痛が頭蓋顔面痛または頭痛である請求項 3 0 1 ～ 3 2 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 3 2】

前記頭蓋顔面痛または頭痛が、顎関節障害（TMJ）、片頭痛または三叉神経痛により引き起こされる請求項 3 3 1 記載の方法。

【請求項 3 3 3】

処置される疼痛が、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（「AIDS」）、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請求項 3 0 1 記載の方法。

30

40

【請求項 3 3 4】

前記投与が、頭蓋顔面粘膜投与、鼻内投与、頬投与、舌下投与または結膜投与を介して実行される請求項 1 記載の方法。

【請求項 3 3 5】

前記一価作因が、in vivo半減期を増強するために修飾される請求項 3 0 1 ～ 3 3 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 3 6】

前記修飾が、少なくとも 1 つの水溶性ポリマーの付加またはグリコシル化の変更を包含する請求項 3 3 5 記載の方法。

50

【請求項 3 3 7】

前記修飾が、一価作因への少なくとも 1 つのポリエチレングリコールの付加を包含する請求項 3 3 5 記載の方法。

【請求項 3 3 8】

投与後の固体の炎症性応答を実質的に増大しない個体における疼痛を処置するための医薬品の製造のための N G F に関する結合特異性を有する治療的有效量の抗ヒト N G F 一価作因の使用。

【請求項 3 3 9】

前記一価作因が、F a b、F a b'、F v、s c F v 断片、S M I P（小分子免疫製剤）、M e t M a b 様一価薬剤、キャメルボディ、ナノボディ、I g N A R、あるいはその 1 つ以上の組合せである請求項 3 3 8 記載の使用。

【請求項 3 4 0】

前記一価作因が、配列番号 5 5 の C D R 1 配列、配列番号 5 6 の C D R 2 配列および配列番号 5 7 の C D R 3 配列を含む可変軽鎖、および／または配列番号 5 8 の C D R 1 配列、配列番号 5 9 の C D R 2 配列および配列番号 6 0 の C D R 3 配列を含む可変重鎖を含む F a b 抗体フラグメントである請求項 3 3 8 記載の使用。

【請求項 3 4 1】

前記一価作因が、抗体 A b 1、A b 2、A b 3、A b 4、A b 5、A b 6、A b 7、A b 8、A b 9、A b 10、A b 11、A b 12、A b 13、A b 14、A b 15、A b 16、A b 17、A b 18、A b 19、A b 20 または A b 21 のいずれか 1 つに含有される C D R のうちの 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つまたは 6 つすべてに由来するかまたはそれらを含む F a b 抗体フラグメント、または F a b'、F v、s c F v 断片、S M I P（小分子免疫製剤）、キャメルボディ、ナノボディ、I g N A R、M e t M a b と類似の一価抗体分子である請求項 3 3 8 記載の使用。

【請求項 3 4 2】

前記 F a b 抗体フラグメントが、抗体 A b 1、A b 2、A b 3、A b 4、A b 5、A b 6、A b 7、A b 8、A b 9、A b 10、A b 11、A b 12、A b 13、A b 14、A b 15、A b 16、A b 17、A b 18、A b 19、A b 20 または A b 21 のうちのいずれか 1 つのパパイン消化により得られる請求項 3 4 1 記載の使用。

【請求項 3 4 3】

抗ヒト N G F 一価作因が、A b 1、A b 2、A b 3、A b 4、A b 5、A b 6、A b 7、A b 8、A b 9、A b 10、A b 11、A b 12、A b 13、A b 14、A b 15、A b 16、A b 17、A b 18、A b 19、A b 20 または A b 21 から選択される抗ヒト N G F 抗体と、無傷 N G F 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と特異的に結合するか、および／または同一のまたは立体配座エピトープとの結合に関して競合する請求項 3 3 8 記載の使用。

【請求項 3 4 4】

前記抗ヒト N G F 一価作因が、A b 1、A b 2、A b 3、A b 4、A b 5、A b 6、A b 7、A b 8、A b 9、A b 10、A b 11、A b 12、A b 13、A b 14、A b 15、A b 16、A b 17、A b 18、A b 19、A b 20 または A b 21 中に含有されるものと同一である可変軽鎖および可変重鎖領域の各々における少なくとも 2 つの相補性決定領域（C D R）を含む請求項 3 4 3 記載の使用。

【請求項 3 4 5】

前記 C D R のすべてが、A b 1、A b 2、A b 3、A b 4、A b 5、A b 6、A b 7、A b 8、A b 9、A b 10、A b 11、A b 12、A b 13、A b 14、A b 15、A b 16、A b 17、A b 18、A b 19、A b 20 または A b 21 から選択される抗ヒト N G F 抗体中に含有される C D R と同一であるか、あるいは同一でない場合には、C D R のうちの 1 つ以上が多くても 1 または 2 つのアミノ酸残基で前記抗体中のそれぞれの C D R と異なる請求項 3 4 4 記載の使用。

【請求項 3 4 6】

前記抗ヒトNGF一価作因が、配列番号3、13、23、33、43、53、63、73、83、93、103、113、123、133、143、153、163、173、183、193または402から選択されるV_Hポリペプチド配列中に含有されるCDRのうちの1つ以上、および／または配列番号1、11、21、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ポリペプチド配列中に含有されるCDRのうちの1つ以上を含む請求項338記載の使用。

【請求項347】

前記抗ヒトNGF一価作因が非グリコシル化される請求項338～346のいずれか一項に記載の使用。

10

【請求項348】

前記抗ヒトNGF抗体が、請求項8記載のポリペプチド配列のうちのいずれか1つと少なくとも90%以上の相同性を有するV_LまたはV_Hポリペプチド配列を含む請求項338記載の使用。

【請求項349】

前記抗ヒトNGF一価作因が、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請求項338記載の使用。

【請求項350】

前記抗ヒトNGF一価作因が、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請求項338記載の使用。

20

【請求項351】

前記抗ヒトNGF一価作因がエフェクター部分をさらに含む請求項338記載の使用。

【請求項352】

前記エフェクター部分が検出可能部分または機能性部分である請求項351記載の使用。

【請求項353】

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る請求項352記載の使用。

【請求項354】

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請求項352記載の使用。

30

【請求項355】

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請求項338記載の使用。

【請求項356】

前記抗ヒトNGF一価作因が、製薬上許容可能な担体を含む薬学的または診断用組成物中に含有される請求項338～355のいずれか一項に記載の使用。

【請求項357】

前記薬学的または診断用組成物が少なくとも1つの安定化剤をさらに含む請求項356記載の使用。

40

【請求項358】

前記薬学的または診断用組成物が凍結乾燥される請求項356記載の使用。

【請求項359】

前記一価作因が、in vivo半減期を増強するために修飾される請求項338～358のいずれか一項に記載の使用。

【請求項360】

前記修飾が、少なくとも1つの水溶性ポリマーの付加またはグリコシル化の変更を包含する請求項359記載の使用。

【請求項361】

前記修飾が、一価作因への少なくとも1つのポリエチレングリコールの付加を包含する

50

請求項 60 記載の使用。

【請求項 362】

前記薬学的または診断用組成物が、静脈内または皮下または鼻内または経皮投与に適している請求項 356 記載の使用。

【請求項 363】

NGF に関する結合特異性を有する前記抗ヒト NGF 一価作因が、NGF と Trk A および／または p75 との相互作用を遮断するかまたは抑制する請求項 301 記載の方法。

【請求項 364】

NGF に関する結合特異性を有する前記抗ヒト NGF 一価作因が、NGF と Trk A および／または p75 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請求項 301 記載の方法。

【請求項 365】

NGF に関する結合特異性を有する前記抗ヒト NGF 一価作因が、NGF と Trk A および／または p75 との相互作用を遮断するかまたは抑制する請求項 338 記載の使用。

【請求項 366】

NGF に関する結合特異性を有する前記抗ヒト NGF 一価作因が、NGF と Trk A および／または p75 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請求項 338 記載の使用。

【請求項 367】

個体における疼痛を処置するかまたは鎮痛作用を引き出す方法であって、有効量の少なくとも 1 つの抗ヒト NGF 抗体またはその断片を投与することを包含する方法であり、前記抗 NGF 抗体が、Ab1、Ab2、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11、Ab12、Ab13、Ab14、Ab17、Ab18、Ab19、Ab20 または Ab21、あるいは前記抗体のいずれかと競合する抗体または抗体フラグメント、および／または前記抗体のいずれかと同一のまたは重複するエピトープと結合する抗体または抗体フラグメントから選択される方法。

【請求項 368】

前記抗体または抗体フラグメントが、NGF と Trk A との会合および NGF と p75 との会合を抑制する請求項 367 記載の疼痛を処置するかまたは鎮痛作用を引き出す方法。

【請求項 369】

請求項 368 記載の疼痛を処置するかまたは鎮痛作用を引き出す方法であって、前記投与される抗体または抗体フラグメントが、NGF と Trk A との会合および NGF と p75 との会合を抑制し、そしてさらに NGF / Trk A 複合体および／または NGF / p75 複合体と結合する抗 NGF 抗体または抗体フラグメントである方法。

【請求項 370】

前記抗体フラグメントが二価または一価の抗体フラグメントまたは作因である請求項 367 記載の方法。

【請求項 371】

前記一価作因が、Fab、Fab'、Fv、scFv 断片、SMIP（小分子免疫製剤）、キャメルボディ、ナノボディ、IgNAR、MetMab と類似の一価抗体分子、あるいはその 1 つ以上の組合せから選択される請求項 370 記載の方法。

【請求項 372】

前記抗体フラグメントまたは一価作因が、循環時間に影響を及ぼすよう修飾される請求項 367～371 記載の方法。

【請求項 373】

前記修飾が、水溶性ポリマー、例えばポリエチレングリコールの付加を包含する請求項 372 記載の方法。

【請求項 374】

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

10

20

30

40

50

るいは慢性内臓痛の防止または処置と関連する請求項 3 6 7 記載の方法。

【請求項 3 7 5】

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る請求項 3 7 4 記載の方法。

【請求項 3 7 6】

術後疼痛が安静時疼痛および機械的誘導性疼痛を含み、そして前記安静時疼痛および機械的誘導性疼痛が改善される請求項 3 7 4 記載の方法。

【請求項 3 7 7】

前記術後疼痛が熱誘導性疼痛を含み、そして前記熱誘導性疼痛が改善される請求項 3 7 4 記載の方法。

10

【請求項 3 7 8】

前記術後疼痛が安静時疼痛、機械的誘導性疼痛および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熱誘導性疼痛が改善される請求項 3 7 4 記載の方法。

【請求項 3 7 9】

創傷治癒が有意に抑制されない請求項 3 7 4 記載の方法。

【請求項 3 8 0】

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請求項 3 6 7 記載の方法。

【請求項 3 8 1】

前記処置が急性疼痛または慢性疼痛の処置を含む請求項 3 6 7 ～ 3 8 0 のいずれかに記載の方法。

20

【請求項 3 8 1】

前記疼痛が頭蓋顔面痛または頭痛である請求項 3 6 7 ～ 3 8 0 のいずれかに記載の方法。

【請求項 3 8 2】

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請求項 3 8 1 記載の方法。

【請求項 3 8 3】

処置される疼痛が、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請求項 3 6 7 ～ 3 8 0 のいずれかに記載の方法。

30

40

【請求項 3 8 4】

前記投与が、頭蓋顔面粘膜投与、鼻内投与、頬投与、舌下投与、結膜投与、静脈内投与、経皮投与または皮膚投与または皮下投与を介して実行される請求項 3 6 7 ～ 3 8 3 のいずれかに記載の方法。

【請求項 3 8 5】

少なくとも 1 つの N S A I D の投与をさらに包含する請求項 3 6 7 ～ 3 8 4 のいずれか一項に記載の方法。

50

【請求項 386】

前記 NSAID が、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請求項 385 記載の方法。

【請求項 387】

骨癌疼痛を処置するために用いられる請求項 367～386 のいずれかに記載の方法。

【請求項 388】

前記骨癌疼痛が骨で生じる癌からであるか、あるいは前記骨癌疼痛が未確定組織から骨に転移される癌からである請求項 387 記載の方法。

【請求項 389】

前記骨癌疼痛が骨肉腫からである請求項 387 記載の方法。

【請求項 390】

前記骨癌疼痛が骨に転移される癌からである請求項 387 記載の方法。

【請求項 391】

前記骨癌疼痛が骨に転移される前立腺癌からである請求項 387 記載の方法。

【請求項 392】

前記骨癌疼痛が骨に転移される乳癌からである請求項 387 記載の方法。

【請求項 393】

前記骨癌疼痛が骨に転移される肺癌からである請求項 387 記載の方法。

【請求項 394】

前記骨癌疼痛が骨に転移される肉腫からである請求項 387 記載の方法。

【請求項 395】

前記骨癌疼痛が骨に転移される腎臓癌からである請求項 387 記載の方法。

【請求項 396】

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る請求項 367～395 のいずれか一項に記載の方法であって、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方法。

【請求項 397】

前記抗体が、静脈内、皮下または鼻内投与により投与される請求項 367～395 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 398】

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る請求項 367～395 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 399】

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請求項 398 記載の方法。

【請求項 400】

前記抗体が、Ab1、Ab2、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11、Ab12、Ab13、Ab14、Ab17、Ab18、Ab19、Ab20 または Ab21 から選択される抗ヒトNGF抗体と、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と特異的に結合する請求項 367～399 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 401】

10

20

30

40

50

前記断片が F a b 断片、F a b ' 断片または F (a b ')₂ 断片から選択される請求項 3 6 7 ~ 4 0 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 0 2】

前記断片が、配列番号 3、1 3、2 3、5 3、6 3、7 3、8 3、9 3、1 0 3、1 1 3、1 2 3、1 3 3、1 6 3、1 7 3、1 8 3、1 9 3 または 4 0 2 におけるポリペプチド配列から選択されるものと少なくとも 9 0 % 同一である V_H ポリペプチド、および／または配列番号 1、1 1、2 1、5 1、6 1、7 1、8 1、9 1、1 0 1、1 1 1、1 2 1、1 3 1、1 6 1、1 7 1、1 8 1、1 9 1 または 4 0 1 から選択されるものと少なくとも 9 0 % 同一である V_L ポリペプチド配列を含む F a b 断片である請求項 4 0 1 記載の方法。

10

【請求項 4 0 3】

前記断片が、配列番号 3、1 3、2 3、5 3、6 3、7 3、8 3、9 3、1 0 3、1 1 3、1 2 3、1 3 3、1 6 3、1 7 3、1 8 3、1 9 3 または 4 0 2 におけるポリペプチドから選択されるものと少なくとも 9 5 % 同一である V_H ポリペプチド、および／または配列番号 1、1 1、2 1、5 1、6 1、7 1、8 1、9 1、1 0 1、1 1 1、1 2 1、1 3 1、1 6 1、1 7 1、1 8 1、1 9 1 または 4 0 1 から選択されるものと少なくとも 9 5 % 同一である V_L ポリペプチド配列を含む F a b 断片である請求項 4 0 1 記載の方法。

【請求項 4 0 4】

前記断片が、配列番号 3、1 3、2 3、5 3、6 3、7 3、8 3、9 3、1 0 3、1 1 3、1 2 3、1 3 3、1 6 3、1 7 3、1 8 3、1 9 3 または 4 0 2 におけるポリペプチドから選択されるものと同一である V_H ポリペプチド、および／または配列番号 1、1 1、2 1、5 1、6 1、7 1、8 1、9 1、1 0 1、1 1 1、1 2 1、1 3 1、1 6 1、1 7 1、1 8 1、1 9 1 または 4 0 1 から選択されるものと同一である V_L ポリペプチド配列を含む F a b 断片である請求項 4 0 1 記載の方法。

20

【請求項 4 0 5】

前記抗ヒト N G F 抗体が、A b 1、A b 2、A b 5、A b 6、A b 7、A b 8、A b 9、A b 1 0、A b 1 1、A b 1 2、A b 1 3、A b 1 4、A b 1 7、A b 1 8、A b 1 9、A b 2 0 または A b 2 1 に含有されるものと同一である可変軽鎖および可変重鎖領域の各々において少なくとも 2 つの相補性決定領域 (C D R) を含む請求項 3 6 7 ~ 4 0 4 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 4 0 6】

前記断片の C D R のすべてが、A b 1、A b 2、A b 5、A b 6、A b 7、A b 8、A b 9、A b 1 0、A b 1 1、A b 1 2、A b 1 3、A b 1 4、A b 1 7、A b 1 8、A b 1 9、A b 2 0 または A b 2 1 から選択される抗ヒト N G F 抗体中に含有される C D R と同一であるか、あるいは同一でない場合、C D R のうちの 1 つ以上が前記抗体中のそれぞれの C D R と多くて 1 つまたは 2 つのアミノ酸残基で異なる請求項 4 0 0 または 4 0 5 記載の方法。

【請求項 4 0 7】

C D R のすべてが、A b 1、A b 2、A b 5、A b 6、A b 7、A b 8、A b 9、A b 1 0、A b 1 1、A b 1 2、A b 1 3、A b 1 4、A b 1 7、A b 1 8、A b 1 9、A b 2 0 または A b 2 1 から選択される抗ヒト N G F 抗体中に含有される C D R と同一である請求項 4 0 0 または 4 0 5 記載の方法。

40

【請求項 4 0 8】

前記抗ヒト N G F 抗体または抗体フラグメントが、配列番号 3、1 3、2 3、5 3、6 3、7 3、8 3、9 3、1 0 3、1 1 3、1 2 3、1 3 3、1 6 3、1 7 3、1 8 3、1 9 3 または 4 0 2 から選択される V_H ポリペプチド配列中に含有される C D R のうちの 1 つ以上、および／または配列番号 1、1 1、2 1、5 1、6 1、7 1、8 1、9 1、1 0 1、1 1 1、1 2 1、1 3 1、1 6 1、1 7 1、1 8 1、1 9 1 または 4 0 1 から選択される V_L ポリペプチド配列中に含有される C D R の 1 つ以上を含む請求項 4 0 0 または 4 0 5 記載の方法。

50

【請求項 409】

前記抗ヒトNGF抗体またはその断片が非グリコシル化される請求項367～408のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 410】

前記抗体が、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Fc領域を含有する請求項367～409のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 411】

前記抗ヒトNGF抗体が、ヒト、ヒト化、一本鎖またはキメラ抗体である請求項367～410のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 412】

前記抗NGF抗体が、Fab、Fab'、Fv、scFv断片、SMIP（小分子免疫製剤）、キャメルボディ、ナノボディ、IgNAR、MetMabと類似の一価抗体分子、あるいはその1つ以上の組合せから選択される一価作因である請求項367～410のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 413】

前記抗ヒトNGF抗体またはその断片が、列挙されたポリペプチド配列のうちのいずれか1つと少なくとも90%以上の相同性を有するV_LまたはV_Hポリペプチド配列を含む請求項367～412のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 414】

前記抗ヒトNGF抗体またはその断片が、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請求項367記載の方法。

20

【請求項 415】

前記抗ヒトNGF抗体または抗体フラグメントが、配列番号1および／または3；配列番号11および／または13；配列番号21および／または23；配列番号31および／または33；配列番号41および／または43；配列番号51および／または53、配列番号61および／または63；配列番号71および／または73；配列番号81および／または83；配列番号91および／または93；配列番号101および／または103；配列番号111および／または113；配列番号121および／または123；配列番号131および／または133；配列番号141および／または143；配列番号151および／または153；配列番号161および／または163；配列番号171および／または173；配列番号181および／または183；配列番号191および／または193；配列番号51および／または53；配列番号405および／または406；ならびに配列番号407および／または408における配列を含むFabである請求項367記載の方法。

30

【請求項 416】

前記抗ヒトNGF抗体またはその断片が、検出可能な標識または治療薬と直接的または間接的に結合される請求項367記載の方法。

【請求項 417】

前記抗ヒトNGF抗体またはその断片がエフェクター部分をさらに含む請求項367記載の方法。

40

【請求項 418】

前記エフェクター部分が検出可能部分または機能性部分である請求項417記載の方法。

【請求項 419】

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る請求項418記載の方法。

【請求項 420】

前記機能性部分が、スト렙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請求項417記載の方法。

50

【請求項 4 2 1】

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請求項 3 6 7 記載の方法。

【請求項 4 2 2】

前記抗ヒト N G F 抗体またはその断片が、製薬上許容可能な担体を含む薬学的または診断用組成物中に含有される請求項 3 6 7 ～ 4 2 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 2 3】

前記薬学的または診断用組成物が少なくとも 1 つの安定化剤をさらに含む請求項 4 2 2 記載の方法。

【請求項 4 2 4】

前記薬学的または診断用組成物が凍結乾燥される請求項 4 2 2 記載の方法。

【請求項 4 2 5】

前記薬学的または診断用組成物が、A b 1、A b 2、A b 5、A b 6、A b 7、A b 8、A b 9、A b 10、A b 11、A b 12、A b 13、A b 14、A b 17、A b 18、A b 19、A b 20 または A b 21 から選択される 1 つ以上の抗ヒト N G F 抗体、あるいはそのヒト化またはキメラ変異体または断片を含む請求項 4 2 2 記載の方法。

【請求項 4 2 6】

前記抗ヒト N G F 抗体またはその断片が、N G F と T r k A との会合および N G F と p 7 5 との会合を抑制する抗体または断片からなる請求項 3 6 7 記載の方法。

【請求項 4 2 7】

前記抗体が A b 1、A b 2、A b 5、A b 6、A b 7、A b 8、A b 9、A b 10、A b 11、A b 12、A b 13、A b 14、A b 17、A b 18、A b 19、A b 20 または A b 21 の断片である請求項 4 2 5 記載の方法。

【請求項 4 2 8】

前記疼痛が、外科手術の前または後、または術後疼痛、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する請求項 4 2 5、4 2 6 または 4 2 7 記載の方法。

【請求項 4 2 9】

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る請求項 4 2 8 記載の方法。

【請求項 4 3 0】

前記術後疼痛が安静時疼痛および機械的誘導性疼痛を含み、そして前記安静時疼痛および機械的誘導性疼痛が改善される請求項 4 2 8 記載の方法。

【請求項 4 3 1】

前記術後疼痛が熱誘導性疼痛を含み、そして前記熱誘導性疼痛が改善される請求項 4 2 8 記載の方法。

【請求項 4 3 2】

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る請求項 4 2 8 記載の方法。

【請求項 4 3 3】

創傷治癒が有意に抑制されない請求項 4 2 8 記載の方法。

【請求項 4 3 4】

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請求項 4 2 8 記載の方法。

【請求項 4 3 5】

前記処置が急性疼痛または慢性疼痛の処置を含む請求項 4 2 8 記載の方法。

【請求項 4 3 6】

前記疼痛が頭蓋顔面痛または頭痛である請求項 4 3 4 または 4 3 5 記載の方法。

【請求項 4 3 7】

10

20

30

40

50

前記頭蓋顔面痛または頭痛が、顎関節障害（TMJ）、片頭痛または三叉神経痛により引き起こされる請求項436記載の方法。

【請求項438】

処置される疼痛が、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（「AIDS」）、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請求項367～437のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項439】

前記投与が、頭蓋顔面粘膜投与、鼻内投与、頬投与、舌下投与、結膜投与、静脈内投与、皮下投与または経皮投与により実行される請求項438記載の方法。

20

【請求項440】

少なくとも1つのNSAIDの投与をさらに包含する請求項438記載の方法。

【請求項441】

前記NSAIDが、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請求項440記載の方法。

【請求項442】

骨癌疼痛を処置するために用いられる請求項435記載の方法。

30

【請求項443】

前記骨癌疼痛が骨で生じる癌からである請求項442記載の方法。

【請求項444】

前記骨癌疼痛が骨肉腫からである請求項442記載の方法。

【請求項445】

前記骨癌疼痛が骨に転移される癌からである請求項442記載の方法。

【請求項446】

前記骨癌疼痛が骨に転移される前立腺癌からである請求項442記載の方法。

【請求項447】

前記骨癌疼痛が骨に転移される乳癌からである請求項442記載の方法。

40

【請求項448】

前記骨癌疼痛が骨に転移される肺癌からである請求項442記載の方法。

【請求項449】

前記骨癌疼痛が骨に転移される肉腫からである請求項442記載の方法。

【請求項450】

前記骨癌疼痛が骨に転移される腎臓癌からである請求項442記載の方法。

【請求項451】

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る請求項425～428のいずれかに記載の方法であって、椎間円板（ここで、椎間

50

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方法。

【請求項 4 5 2】

前記抗体が鼻内投与により投与される請求項 4 2 5～4 2 8 のいずれかに記載の方法。

【請求項 4 5 3】

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る請求項 4 2 5～4 2 8 のいずれかに記載の方法。

【請求項 4 5 4】

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請求項 4 5 3 記載の方法。

【請求項 4 5 5】

前記抗体が、A b 1、A b 2、A b 5、A b 6、A b 7、A b 8、A b 9、A b 10、A b 11、A b 12、A b 13、A b 14、A b 17、A b 18、A b 19、A b 20 または A b 21 から選択される抗ヒト N G F 抗体と、無傷 N G F ポリペプチドまたはその断片上の、同一のエピトープ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との結合に関して競合する請求項 3 6 7～4 5 4 のいずれかに記載の方法。

【請求項 4 5 6】

前記断片が F a b 断片、F a b ' 断片または F (a b ')₂ 断片から選択される請求項 4 5 5 記載の方法。

【請求項 4 5 7】

前記断片が F a b 断片である請求項 4 5 6 記載の方法。

【請求項 4 5 8】

前記 F a b が、配列番号 1 および／または 3；配列番号 1 1 および／または 1 3；配列番号 2 1 および／または 2 3；配列番号 3 1 および／または 3 3；配列番号 4 1 および／または 4 3；配列番号 5 1 および／または 5 3、配列番号 6 1 および／または 6 3；配列番号 7 1 および／または 7 3；配列番号 8 1 および／または 8 3；配列番号 9 1 および／または 9 3；配列番号 1 0 1 および／または 1 0 3；配列番号 1 1 1 および／または 1 1 3；配列番号 1 2 1 および／または 1 2 3；配列番号 1 3 1 および／または 1 3 3；配列番号 1 4 1 および／または 1 4 3；配列番号 1 5 1 および／または 1 5 3；配列番号 1 6 1 および／または 1 6 3；配列番号 1 7 1 および／または 1 7 3；配列番号 1 8 1 および／または 1 8 3；配列番号 1 9 1 および／または 1 9 3；配列番号 5 1 および／または 5 3；配列番号 4 0 5 および／または 4 0 6；ならびに配列番号 4 0 7 および／または 4 0 8 における配列を含む F a b であるか、あるいは前記可変ポリペプチドのいずれかの C D R を含有するものである請求項 4 5 7 記載の方法。

【請求項 4 5 9】

前記抗体が、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 領域を含有する請求項 3 6 7～4 5 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 6 0】

前記抗ヒト N G F 抗体が、ヒト、ヒト化、一本鎖またはキメラ抗体である請求項 3 6 7～4 5 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 6 1】

疼痛を処置するための医薬品の製造のための治療的有効量の少なくとも 1 つの抗ヒト N G F 抗体またはその断片の使用、あるいは in vitro または in vivo で N G F を検出するための診断用組成物の調製のための治療的有効量の少なくとも 1 つの抗ヒト N G F 抗体またはその断片の使用であって、少なくとも 1 つの抗体が、A b 1、A b 2、A b 5、A b 6、A b 7、A b 8、A b 9、A b 10、A b 11、A b 12、A b 13、A b 14、A b

10

20

30

40

50

17、Ab18、Ab19、Ab20またはAb21から選択される少なくとも1つの抗ヒトNGF抗体またはその断片、あるいは前記抗体のいずれかと競合するか、および／または前記抗体のいずれかと同一のまたは重複するエピトープと結合する抗体または抗体フラグメントを含む使用。

【請求項462】

前記抗体が、Ab1、Ab2、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11、Ab12、Ab13、Ab14、Ab17、Ab18、Ab19、Ab20またはAb21、あるいはそのキメラまたはヒト化変異体または断片である請求項461記載の使用。

【請求項463】

前記抗体が、Ab1、Ab2、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11、Ab12、Ab13、Ab14、Ab17、Ab18、Ab19、Ab20またはAb21から選択される抗ヒト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との結合に関して競合する請求項461記載の使用。

【請求項464】

前記断片がFab断片、Fab'断片またはF(ab')₂断片から選択される請求項461記載の使用。

【請求項465】

前記断片が、配列番号1および／または3；配列番号11および／または13；配列番号21および／または23；配列番号31および／または33；配列番号41および／または43；配列番号51および／または53、配列番号61および／または63；配列番号71および／または73；配列番号81および／または83；配列番号91および／または93；配列番号101および／または103；配列番号111および／または113；配列番号121および／または123；配列番号131および／または133；配列番号141および／または143；配列番号151および／または153；配列番号161および／または163；配列番号171および／または173；配列番号181および／または183；配列番号191および／または193；配列番号51および／または53；配列番号405および／または406；ならびに配列番号407および／または408における配列を含むFab断片である請求項464記載の使用。

【請求項466】

前記抗ヒトNGF抗体が、Ab1、Ab2、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11、Ab12、Ab13、Ab14、Ab17、Ab18、Ab19、Ab20またはAb21に含有されるものと同一である可変軽鎖および可変重鎖領域の各々において少なくとも2つの相補性決定領域(CDR)を含む請求項461記載の使用。

【請求項467】

前記断片のCDRのすべてが、Ab1、Ab2、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11、Ab12、Ab13、Ab14、Ab17、Ab18、Ab19、Ab20またはAb21から選択される抗ヒトNGF抗体中に含有されるCDRと同一であるか、あるいは同一でない場合、CDRのうちの1つ以上が前記抗体中のそれぞれのCDRと多くて1つまたは2つのアミノ酸残基で異なる請求項461記載の使用。

【請求項468】

前記抗ヒトNGF抗体または抗体フラグメントが、配列番号3、13、23、53、63、73、83、93、103、113、123、133、163、173、183、193または402から選択されるV_Hポリペプチド配列中に含有されるCDRのうちの1つ以上、および／または配列番号1、11、21、51、61、71、81、91、101、111、121、131、161、171、181、191または401から選択されるV_Lポリペプチド配列中に含有されるCDRの1つ以上を含む請求項461記載の使用。

10

20

30

40

50

【請求項 4 6 9】

前記抗ヒト N G F 抗体またはその断片が非グリコシル化されるか、および／または前記抗体が、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 領域を含有する請求項 4 6 1 4 6 8 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 4 7 0 1】

前記抗ヒト N G F 抗体が、ヒト、ヒト化、一本鎖またはキメラ抗体である請求項 4 6 1 ~ 4 6 8 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 4 7 1】

前記抗ヒト N G F 抗体またはその断片が、列挙されたポリペプチド配列のうちのいずれか 1 つと少なくとも 9 0 % 以上の相同性を有する V_L または V_H ポリペプチド配列を含む請求項 4 6 8 記載の使用。

10

【請求項 4 7 2】

前記抗ヒト N G F 抗体またはその断片が、N G F 発現ヒト細胞と、および／または循環可溶性 N G F 分子と in vivo で特異的に結合する請求項 4 6 8 記載の使用。

【請求項 4 7 3】

前記抗ヒト N G F 抗体またはその断片が、検出可能な標識または治療薬と直接的または間接的に結合される請求項 4 7 5 記載の使用。

【請求項 4 7 4】

前記抗ヒト N G F 抗体またはその断片がエフェクター部分をさらに含む請求項 4 6 7 記載の使用。

20

【請求項 4 7 5】

前記エフェクター部分が検出可能部分または機能性部分である請求項 4 7 4 記載の使用。

【請求項 4 7 6】

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る請求項 4 7 5 記載の使用。

【請求項 4 7 7】

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請求項 4 7 5 記載の使用。

30

【請求項 4 7 8】

前記抗ヒト N G F 抗体またはその断片が、製薬上許容可能な担体を含む薬学的組成物中に含有される請求項 4 6 1 ~ 4 7 7 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 4 7 9】

前記抗体または断片が、少なくとも 1 つの安定化剤をさらに含む薬学的組成物中である請求項 4 6 1 ~ 4 7 8 記載の使用。

【請求項 4 8 0】

前記薬学的組成物が凍結乾燥される請求項 4 7 9 記載の使用。

【請求項 4 8 1】

前記薬学的または診断用組成物が、A b 1、A b 2、A b 5、A b 6、A b 7、A b 8、A b 9、A b 10、A b 11、A b 12、A b 13、A b 14、A b 17、A b 18、A b 19、A b 20 または A b 21 から選択される 1 つ以上の抗ヒト N G F 抗体を含む請求項 4 7 8 記載の使用。

40

【請求項 4 7 3】

前記組成物が静脈内または皮下投与に適している請求項 4 5 2 記載の使用。

【請求項 4 8 2】

個体における疼痛を処置するかまたは鎮痛作用を引き出す方法であって、有効量の少なくとも 1 つの抗ヒト N G F 抗体またはその断片を投与することを包含する方法であり、前記抗 N G F 抗体が、A b 1、A b 2、A b 5、A b 6、A b 7、A b 8、A b 9、A b 10、A b 11、A b 12、A b 13、A b 14、A b 17、A b 18、A b 19、A b 2

50

0 または A b 2 1、あるいは前記抗体のいずれかと競合する抗体または抗体フラグメント、および／または前記抗体のいずれかと同一のまたは重複するエピトープと結合する抗体または抗体フラグメントから選択される方法。

【請求項 4 8 3】

前記抗体または抗体フラグメントが、N G F と T r k A との会合および N G F と p 7 5 との会合を抑制する請求項 4 8 2 記載の疼痛を処置するかまたは鎮痛作用を引き出す方法。

【請求項 4 8 4】

請求項 4 8 2 記載の疼痛を処置するかまたは鎮痛作用を引き出す方法であって、前記投与される抗体または抗体フラグメントが、N G F と T r k A との会合および N G F と p 7 5 との会合を抑制し、そしてさらに N G F / T r k A 複合体および／または N G F / p 7 5 複合体と結合する抗 N G F 抗体または抗体フラグメントである方法。

【請求項 4 8 5】

前記抗体フラグメントが二価または一価の抗体フラグメントである請求項 4 8 2 記載の方法。

【請求項 4 8 6】

前記一価作因が、F a b、F a b'、F v、s c F v 断片、S M I P（小分子免疫製剤）、キャメルボディ、ナノボディ、I g N A R、M e t M a b と類似の一価抗体分子、あるいはその 1 つ以上の組合せから選択される請求項 4 8 5 記載の方法。

【請求項 4 8 7】

前記抗体フラグメントまたは一価作因が、循環時間に影響を及ぼすよう修飾される請求項 4 8 4 ～ 4 8 6 記載の方法。

【請求項 4 8 8】

前記修飾が、水溶性ポリマー、例えばポリエチレングリコールの付加を包含する請求項 4 8 7 記載の方法。

【請求項 4 8 9】

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する請求項 4 8 4 記載の方法。

【請求項 4 9 0】

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る請求項 4 8 9 記載の方法。

【請求項 4 9 1】

術後疼痛が安静時疼痛および機械的誘導性疼痛を含み、そして前記安静時疼痛および機械的誘導性疼痛が改善される請求項 4 8 9 記載の方法。

【請求項 4 9 2】

前記術後疼痛が熱誘導性疼痛を含み、そして前記熱誘導性疼痛が改善される請求項 4 8 9 記載の方法。

【請求項 4 9 3】

前記術後疼痛が安静時疼痛、機械的誘導性疼痛および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熱誘導性疼痛が改善される請求項 4 8 9 記載の方法。

【請求項 4 9 4】

創傷治癒が有意に抑制されない請求項 4 8 9 記載の方法。

【請求項 4 9 5】

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請求項 4 9 2 記載の方法。

【請求項 4 9 6】

前記処置が急性疼痛または慢性疼痛の処置を含む請求項 4 9 2 記載の方法。

【請求項 4 9 7】

前記疼痛が頭蓋顔面痛または頭痛である請求項 4 9 2 記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 498】

前記頭蓋顔面痛または頭痛が、顎関節障害（TMJ）、片頭痛または三叉神経痛により引き起こされる請求項 497 記載の方法。

【請求項 499】

処置される疼痛が、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（「AIDS」）、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請求項 492 記載の方法。

10

【請求項 500】

前記投与が、頭蓋顔面粘膜投与により実行され、鼻内投与、頬投与、舌下投与または結膜投与を含む請求項 492 記載の方法。

20

【請求項 501】

少なくとも 1 つの NSAID の投与をさらに包含する請求項 492 記載の方法。

【請求項 502】

前記 NSAID が、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請求項 501 記載の方法。

30

【請求項 503】

骨癌疼痛を処置するために用いられる請求項 482 記載の方法。

【請求項 504】

前記骨癌疼痛が骨で生じる癌からであるか、あるいは前記骨癌疼痛が未確定組織から骨に転移される癌からである請求項 503 記載の方法。

【請求項 505】

前記骨癌疼痛が骨肉腫からである請求項 503 記載の方法。

【請求項 506】

前記骨癌疼痛が骨に転移される癌からである請求項 503 記載の方法。

【請求項 507】

前記骨癌疼痛が骨に転移される前立腺癌からである請求項 503 記載の方法。

40

【請求項 508】

前記骨癌疼痛が骨に転移される乳癌からである請求項 503 記載の方法。

【請求項 509】

前記骨癌疼痛が骨に転移される肺癌からである請求項 503 記載の方法。

【請求項 510】

前記骨癌疼痛が骨に転移される肉腫からである請求項 503 記載の方法。

【請求項 511】

前記骨癌疼痛が骨に転移される腎臓癌からである請求項 503 記載の方法。

【請求項 512】

50

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る請求項 4 8 2 記載の方法であって、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方法。

【請求項 5 1 3】

前記抗体が、静脈内、皮下または鼻内投与により投与される請求項 4 8 2 記載の方法。

【請求項 5 1 4】

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る請求項 4 8 2 記載の方法。

10

【請求項 5 1 5】

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請求項 5 1 4 記載の方法。

【請求項 5 1 6】

前記抗体が、A b 1、A b 2、A b 5、A b 6、A b 7、A b 8、A b 9、A b 10、A b 11、A b 12、A b 13、A b 14、A b 17、A b 18、A b 19、A b 20 または A b 21 から選択される抗ヒト N G F 抗体と、無傷ヒト N G F 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を特異的に結合する請求項 4 8 2 記載の方法。

20

【請求項 5 1 7】

前記断片が F a b 断片、F a b ' 断片または F (a b ')₂ 断片から選択される請求項 4 8 2 記載の方法。

【請求項 5 1 8】

前記断片が、配列番号 3、13、23、53、63、73、83、93、103、113、123、133、163、173、183、193 または 402 におけるポリペプチド配列から選択されるものと少なくとも 90% 同一である V_H ポリペプチド、および／または配列番号 1、11、21、51、61、71、81、91、101、111、121、131、161、171、181、191 または 401 から選択されるものと少なくとも 90% 同一である V_L ポリペプチド配列を含む F a b 断片である請求項 5 1 7 記載の方法。

30

【請求項 5 1 9】

前記断片が、配列番号 3、13、23、53、63、73、83、93、103、113、123、133、163、173、183、193 または 402 におけるポリペプチドから選択されるものと少なくとも 95% 同一である V_H ポリペプチド、および／または配列番号 1、11、21、51、61、71、81、91、101、111、121、131、161、171、181、191 または 401 から選択されるものと少なくとも 95% 同一である V_L ポリペプチド配列を含む F a b 断片である請求項 5 1 7 記載の方法。

【請求項 5 2 0】

前記断片が、配列番号 3、13、23、53、63、73、83、93、103、113、123、133、163、173、183、193 または 402 におけるポリペプチドから選択されるものと同一である V_H ポリペプチド、および／または配列番号 1、11、21、51、61、71、81、91、101、111、121、131、161、171、181、191 または 401 から選択されるものと同一である V_L ポリペプチド配列を含む F a b 断片である請求項 5 1 7 記載の方法。

40

【請求項 5 2 1】

前記抗ヒト N G F 抗体が、A b 1、A b 2、A b 5、A b 6、A b 7、A b 8、A b 9、A b 10、A b 11、A b 12、A b 13、A b 14、A b 17、A b 18、A b 19、A b 20 または A b 21 に含有されるものと同一である可変軽鎖および可変重鎖領域の

50

各々において少なくとも2つの相補性決定領域（CDR）を含む請求項482記載の方法。

【請求項522】

前記断片のCDRのすべてが、Ab1、Ab2、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11、Ab12、Ab13、Ab14、Ab17、Ab18、Ab19、Ab20またはAb21から選択される抗ヒトNGF抗体中に含有されるCDRと同一であるか、あるいは同一でない場合、CDRのうちの1つ以上が前記抗体中のそれぞれのCDRと多くて1つまたは2つのアミノ酸残基で異なる請求項521記載の方法。

【請求項523】

CDRのすべてが、Ab1、Ab2、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11、Ab12、Ab13、Ab14、Ab17、Ab18、Ab19、Ab20またはAb21から選択される抗ヒトNGF抗体中に含有されるCDRと同一である請求項521記載の方法。

【請求項524】

前記抗ヒトNGF抗体または抗体フラグメントが、配列番号3、13、23、53、63、73、83、93、103、113、123、133、163、173、183、193または402から選択されるV_Hポリペプチド配列中に含有されるCDRのうちの1つ以上、および／または配列番号1、11、21、51、61、71、81、91、101、111、121、131、161、171、181、191または401から選択されるV_Lポリペプチド配列中に含有されるCDRの1つ以上を含む請求項521記載の方法。

【請求項525】

前記抗ヒトNGF抗体またはその断片が非グリコシル化される請求項482～524のいずれか一項に記載の方法。

【請求項526】

前記抗体が、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Fc領域を含有する請求項482～525のいずれか一項に記載の方法。

【請求項527】

前記抗ヒトNGF抗体が、ヒト、ヒト化、一本鎖またはキメラ抗体である請求項4824～525のいずれか一項に記載の方法。

【請求項528】

前記抗NGF抗体が、Fab、Fab'、Fv、scFv断片、SMIP（小分子免疫製剤）、キャメルボディ、ナノボディ、IgNAR、MetMabと類似の一価抗体分子、あるいはその1つ以上の組合せから選択される一価作因である請求項527記載の方法。

【請求項529】

前記抗ヒトNGF抗体またはその断片が、列挙されたポリペプチド配列のうちのいずれか1つと少なくとも90%以上の相同性を有するV_LまたはV_Hポリペプチド配列を含む請求項524記載の方法。

【請求項530】

前記抗ヒトNGF抗体またはその断片が、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請求項482記載の方法。

【請求項531】

前記抗ヒトNGF抗体または抗体フラグメントが、配列番号1および／または3；配列番号11および／または13；配列番号21および／または23；配列番号31および／または33；配列番号41および／または43；配列番号51および／または53、配列番号61および／または63；配列番号71および／または73；配列番号81および／または83；配列番号91および／または93；配列番号101および／または103；配列番号111および／または113；配列番号121および／または123；配列番号

1 3 1 および／または 1 3 3 ; 配列番号 1 4 1 および／または 1 4 3 ; 配列番号 1 5 1 および／または 1 5 3 ; 配列番号 1 6 1 および／または 1 6 3 ; 配列番号 1 7 1 および／または 1 7 3 ; 配列番号 1 8 1 および／または 1 8 3 ; 配列番号 1 9 1 および／または 1 9 3 ; 配列番号 5 1 および／または 5 3 ; 配列番号 4 0 5 および／または 4 0 6 ; ならびに配列番号 4 0 7 および／または 4 0 8 における配列を含む F a b である請求項 4 8 2 記載の方法。

【請求項 5 3 2】

前記抗ヒト N G F 抗体またはその断片が、検出可能な標識または治療薬と直接的または間接的に結合される請求項 4 8 2 記載の方法。

【請求項 5 3 3】

前記抗ヒト N G F 抗体またはその断片がエフェクター部分をさらに含む請求項 4 8 2 記載の方法。

【請求項 5 3 4】

前記エフェクター部分が検出可能部分または機能性部分である請求項 5 3 3 記載の方法。

【請求項 5 3 5】

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る請求項 5 3 4 記載の方法。

【請求項 5 3 6】

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請求項 5 3 4 記載の方法。

【請求項 5 3 7】

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請求項 4 8 2 記載の方法。

【請求項 5 3 8】

前記抗ヒト N G F 抗体またはその断片が、製薬上許容可能な担体を含む薬学的または診断用組成物中に含有される請求項 4 8 2 ～ 5 3 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 3 9】

前記薬学的または診断用組成物が少なくとも 1 つの安定化剤をさらに含む請求項 5 3 8 記載の方法。

【請求項 5 4 0】

前記薬学的または診断用組成物が凍結乾燥される請求項 5 3 9 記載の方法。

【請求項 5 4 1】

前記薬学的または診断用組成物が、A b 1、A b 2、A b 5、A b 6、A b 7、A b 8、A b 9、A b 10、A b 11、A b 12、A b 13、A b 14、A b 17、A b 18、A b 19、A b 20 または A b 21 から選択される 1 つ以上の抗ヒト N G F 抗体、あるいはそのヒト化またはキメラ変異体または断片を含む請求項 5 3 9 記載の方法。

【請求項 5 4 2】

前記抗ヒト N G F 抗体またはその断片が、N G F と T r k A との会合および N G F と p 7 5 との会合を抑制する抗体または断片からなる請求項 4 8 2 記載の方法。

【請求項 5 4 3】

前記抗体が A b 1、A b 2、A b 5、A b 6、A b 7、A b 8、A b 9、A b 10、A b 11、A b 12、A b 13、A b 14、A b 17、A b 18、A b 19、A b 20 または A b 21 の断片である請求項 5 4 2 記載の方法。

【請求項 5 4 4】

前記疼痛が、外科手術の前または後、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する請求項 5 4 2 記載の方法。

【請求項 5 4 5】

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る請求項 5 4 4 記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 5 4 6】

前記術後疼痛が安静時疼痛および機械的誘導性疼痛を含み、そして前記安静時疼痛および機械的誘導性疼痛が改善される請求項 5 4 4 記載の方法。

【請求項 5 4 7】

前記術後疼痛が熱誘導性疼痛を含み、そして前記熱誘導性疼痛が改善される請求項 5 4 4 記載の方法。

【請求項 5 4 8】

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る請求項 5 4 2 記載の方法。

10

【請求項 5 4 9】

創傷治癒が有意に抑制されない請求項 5 4 4 記載の方法。

【請求項 5 5 0】

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請求項 4 8 2 記載の方法。

【請求項 5 5 1】

前記処置が急性疼痛または慢性疼痛の処置を含む請求項 5 4 4 記載の方法。

【請求項 5 5 2】

前記疼痛が頭蓋顔面痛または頭痛である請求項 5 4 4 記載の方法。

【請求項 5 5 3】

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請求項 5 5 2 記載の方法。

20

【請求項 5 5 4】

処置される疼痛が、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

30

【請求項 5 5 5】

前記投与が、頭蓋顔面粘膜投与、鼻内投与、頬投与、舌下投与、皮下投与、静脈内投与または結膜投与により実行される請求項 4 8 2 記載の方法。

40

【請求項 5 5 6】

少なくとも 1 つの N S A I D の投与をさらに包含する前記請求項のいずれかに記載の方法。

【請求項 5 5 7】

前記 N S A I D が、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、D U P - 6 9 7、フロスリド、メロキシカム、6 - メトキシ - 2 - ナフチル酢酸、M K - 9 6 6、ナブメトン、ニメスリド、N S - 3 9 8、S C - 5 7 6 6、S C - 5 8 2 1 5 および T - 6 1 4 からなる群から選択される請求項 5 5 6 記載の方法。

50

【請求項 5 5 8】

骨癌疼痛を処置するために用いられる前記請求項のいずれかに記載の方法。

【請求項 5 5 9】

前記骨癌疼痛が骨で生じる癌からである請求項 5 5 8 記載の方法。

【請求項 5 6 0】

前記骨癌疼痛が骨肉腫からである請求項 5 5 9 記載の方法。

【請求項 5 6 1】

前記骨癌疼痛が骨に転移される癌からである請求項 5 5 8 記載の方法。

【請求項 5 6 2】

前記骨癌疼痛が骨に転移される前立腺癌からである請求項 5 5 8 記載の方法。

10

【請求項 5 6 3】

前記骨癌疼痛が骨に転移される乳癌からである請求項 5 5 8 記載の方法。

【請求項 5 6 4】

前記骨癌疼痛が骨に転移される肺癌からである請求項 5 5 8 記載の方法。

【請求項 5 6 5】

前記骨癌疼痛が骨に転移される肉腫からである請求項 5 5 8 記載の方法。

【請求項 5 6 6】

前記骨癌疼痛が骨に転移される腎臓癌からである請求項 5 5 8 記載の方法。

【請求項 5 6 7】

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る前記請求項のいずれかに記載の方法であって、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方法。

20

【請求項 5 6 8】

前記抗体が鼻内投与により投与される前記請求項のいずれかに記載の方法。

【請求項 5 6 9】

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る前記請求項のいずれかに記載の方法。

【請求項 5 7 0】

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請求項 5 6 9 記載の方法。

30

【請求項 5 7 1】

前記抗体が、A b 1、A b 2、A b 5、A b 6、A b 7、A b 8、A b 9、A b 10、A b 11、A b 12、A b 13、A b 14、A b 17、A b 18、A b 19、A b 20 または A b 21 から選択される抗ヒト N G F 抗体と、無傷 N G F ポリペプチドまたはその断片上の、同一のエピトープ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との結合に関して競合する前記請求項のいずれかに記載の方法。

40

【請求項 5 7 2】

前記断片が F a b 断片、F a b ' 断片または F (a b ')₂ 断片から選択される請求項 5 7 1 記載の方法。

【請求項 5 7 3】

前記断片が F a b 断片である請求項 5 7 2 記載の方法。

【請求項 5 7 4】

前記 F a b が、配列番号 1 および／または 3；配列番号 11 および／または 13；配列番号 21 および／または 23；配列番号 31 および／または 33；配列番号 41 および／または 43；配列番号 51 および／または 53、配列番号 61 および／または 63；配列番号 71 および／または 73；配列番号 81 および／または 83；配列番号 91 および／

50

または 9 3 ; 配列番号 1 0 1 および / または 1 0 3 ; 配列番号 1 1 1 および / または 1 1 3 ; 配列番号 1 2 1 および / または 1 2 3 ; 配列番号 1 3 1 および / または 1 3 3 ; 配列番号 1 4 1 および / または 1 4 3 ; 配列番号 1 5 1 および / または 1 5 3 ; 配列番号 1 6 1 および / または 1 6 3 ; 配列番号 1 7 1 および / または 1 7 3 ; 配列番号 1 8 1 および / または 1 8 3 ; 配列番号 1 9 1 および / または 1 9 3 ; 配列番号 5 1 および / または 5 3 ; 配列番号 4 0 5 および / または 4 0 6 ; ならびに配列番号 4 0 7 および / または 4 0 8 における配列を含む F a b である請求項 5 7 3 記載の方法。

【請求項 5 7 5】

前記抗体が、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 領域を含有する前記請求項のいずれかに記載の方法。

10

【請求項 5 7 6】

前記抗ヒト N G F 抗体が、ヒト、ヒト化、一本鎖またはキメラ抗体である前記請求項のいずれかに記載の方法。

【請求項 5 7 7】

疼痛を処置するための医薬品の製造のための治療的有効量の少なくとも 1 つの抗ヒト N G F 抗体またはその断片の使用であって、少なくとも 1 つの抗体が、A b 1、A b 2、A b 5、A b 6、A b 7、A b 8、A b 9、A b 1 0、A b 1 1、A b 1 2、A b 1 3、A b 1 4、A b 1 7、A b 1 8、A b 1 9、A b 2 0 または A b 2 1 から選択される少なくとも 1 つの抗ヒト N G F 抗体またはその断片、あるいは前記抗体のいずれかと競合するか、および / または前記抗体のいずれかと同一のまたは重複するエピトープと結合する抗体または抗体フラグメントを含む使用。

20

【請求項 5 7 8】

前記抗体が、A b 1、A b 2、A b 5、A b 6、A b 7、A b 8、A b 9、A b 1 0、A b 1 1、A b 1 2、A b 1 3、A b 1 4、A b 1 7、A b 1 8、A b 1 9、A b 2 0 または A b 2 1、あるいはそのキメラまたはヒト化変異体または断片である請求項 5 7 7 記載の使用。

【請求項 5 7 9】

前記抗体が、A b 1、A b 2、A b 5、A b 6、A b 7、A b 8、A b 9、A b 1 0、A b 1 1、A b 1 2、A b 1 3、A b 1 4、A b 1 7、A b 1 8、A b 1 9、A b 2 0 または A b 2 1 から選択される抗ヒト N G F 抗体と、無傷 N G F 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との結合に関して競合する請求項 5 7 7 記載の使用。

30

【請求項 5 8 0】

前記断片が F a b 断片、F a b ' 断片または F (a b ')₂ 断片から選択される請求項 5 7 7 記載の使用。

【請求項 5 8 1】

前記断片が、配列番号 1 および / または 3 ; 配列番号 1 1 および / または 1 3 ; 配列番号 2 1 および / または 2 3 ; 配列番号 3 1 および / または 3 3 ; 配列番号 4 1 および / または 4 3 ; 配列番号 5 1 および / または 5 3、配列番号 6 1 および / または 6 3 ; 配列番号 7 1 および / または 7 3 ; 配列番号 8 1 および / または 8 3 ; 配列番号 9 1 および / または 9 3 ; 配列番号 1 0 1 および / または 1 0 3 ; 配列番号 1 1 1 および / または 1 1 3 ; 配列番号 1 2 1 および / または 1 2 3 ; 配列番号 1 3 1 および / または 1 3 3 ; 配列番号 1 4 1 および / または 1 4 3 ; 配列番号 1 5 1 および / または 1 5 3 ; 配列番号 1 6 1 および / または 1 6 3 ; 配列番号 1 7 1 および / または 1 7 3 ; 配列番号 1 8 1 および / または 1 8 3 ; 配列番号 1 9 1 および / または 1 9 3 ; 配列番号 5 1 および / または 5 3 ; 配列番号 4 0 5 および / または 4 0 6 ; ならびに配列番号 4 0 7 および / または 4 0 8 における配列を含む F a b 断片である請求項 5 8 0 2 記載の使用。

40

【請求項 5 8 2】

前記抗ヒト N G F 抗体が、A b 1、A b 2、A b 5、A b 6、A b 7、A b 8、A b 9、A b 1 0、A b 1 1、A b 1 2、A b 1 3、A b 1 4、A b 1 7、A b 1 8、A b 1 9

50

、A b 2 0 または A b 2 1 に含有されるものと同一である可変軽鎖および可変重鎖領域の各々において少なくとも 2 つの相補性決定領域 (C D R) を含む請求項 5 7 7 記載の使用。

【請求項 5 8 3】

前記断片の C D R のすべてが、A b 1、A b 2、A b 5、A b 6、A b 7、A b 8、A b 9、A b 10、A b 11、A b 12、A b 13、A b 14、A b 17、A b 18、A b 19、A b 20 または A b 21 から選択される抗ヒト N G F 抗体中に含有される C D R と同一であるか、あるいは同一でない場合、C D R のうちの 1 つ以上が前記抗体中のそれぞれの C D R と多くて 1 つまたは 2 つのアミノ酸残基で異なる請求項 5 8 2 記載の使用。

【請求項 5 8 4】

前記抗ヒト N G F 抗体または抗体フラグメントが、配列番号 3、13、23、53、63、73、83、93、103、113、123、133、163、173、183、193 または 402 から選択される V_H ポリペプチド配列中に含有される C D R のうちの 1 つ以上、および／または配列番号 1、11、21、51、61、71、81、91、101、111、121、131、161、171、181、191 または 401 から選択される V_L ポリペプチド配列中に含有される C D R の 1 つ以上を含む請求項 5 8 2 記載の使用。

【請求項 5 8 5】

前記抗ヒト N G F 抗体またはその断片が非グリコシル化されるか、および／または前記抗体が、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 領域を含有する請求項 5 8 2 ～ 5 8 4 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 5 8 6】

前記抗ヒト N G F 抗体が、ヒト、ヒト化、一本鎖またはキメラ抗体である請求項 5 8 2 ～ 5 9 5 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 5 8 7】

前記抗ヒト N G F 抗体またはその断片が、列挙されたポリペプチド配列のうちのいずれか 1 つと少なくとも 90 % 以上の相同性を有する V_L または V_H ポリペプチド配列を含む請求項 5 8 6 記載の使用。

【請求項 5 8 8】

前記抗ヒト N G F 抗体またはその断片が、N G F 発現ヒト細胞と、および／または循環可溶性 N G F 分子と in vivo で特異的に結合する請求項 5 8 6 記載の使用。

【請求項 5 8 9】

前記抗ヒト N G F 抗体またはその断片が、検出可能な標識または治療薬と直接的または間接的に結合される請求項 5 8 8 記載の使用。

【請求項 5 9 0】

前記抗ヒト N G F 抗体またはその断片がエフェクター部分をさらに含む請求項 5 7 7 記載の使用。

【請求項 5 9 1】

前記エフェクター部分が検出可能部分または機能性部分である請求項 5 9 0 記載の使用。

【請求項 5 9 2】

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る請求項 5 9 1 記載の使用。

【請求項 5 9 3】

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請求項 5 9 1 記載の使用。

【請求項 5 9 4】

前記抗ヒト N G F 抗体またはその断片が、製薬上許容可能な担体を含む薬学的組成物中に含有される請求項 5 7 7 ～ 5 9 3 のいずれか一項に記載の使用。

10

20

30

40

50

【請求項 595】

前記薬学的組成物が、少なくとも1つの安定化剤をさらに含む請求項594記載の使用。

【請求項 596】

前記薬学的組成物が凍結乾燥される請求項594記載の使用。

【請求項 597】

前記薬学的または診断用組成物が、Ab1、Ab2、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11、Ab12、Ab13、Ab14、Ab17、Ab18、Ab19、Ab20またはAb21から選択される1つ以上の抗ヒトNGF抗体を含む請求項577記載の使用。

【請求項 598】

前記組成物が静脈内または皮下投与に適している請求項597記載の使用。

【請求項 599】

前記NGF抗体または断片が皮下投与されるかまたは静脈内投与される請求項482～598のいずれかに記載の方法または使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願)

本出願では、2010年12月1日に出願された米国特許仮出願第61/418,832号に対する優先権の利益を主張し、上記出願の内容は、その全体が参照により本明細書に組み込まれるものとする。さらに本出願は、代理人整理番号67858-740003(割り当てられる見込みの通し番号)、題名「METHODS OF PREVENTING OR TREATING PAIN USING ANTI-NGF ANTIBODIES THAT SELECTIVELY INHIBIT THE ASSOCIATION OF NGF WITH TRKA, WITHOUT AFFECTING THE ASSOCIATION OF NGF WITH P75」;整理番号67858-740004(割り当てられる見込みの通し番号)、題名「METHODS OF PREVENTING INFLAMMATION AND TREATING PAIN USING ANTI-NGF COMPOSITIONS」;整理番号67858-740005(割り当てられる見込みの通し番号)、題名「METHODS OF PREVENTING OR TREATING PAIN USING ANTI-NGF ANTIBODIES」、および整理番号67858-740006(割り当てられる見込みの通し番号)、題名「NGF ANTIBODIES AND USE THEREOF」に関するものであり、上記出願はすべて、Alder Biopharmaceuticals社に割り当てられ、また2011年12月1日に出願されたものであり、その内容全体が参照により組み込まれるものとする。

【0002】

(発明の背景)

(発明の分野)

本発明は、ヒト神経成長因子(以下「NGF」)に対して結合特異性を有する抗体およびそのフラグメント(Fabフラグメントを含む)に関する。また本発明は、前記抗体またはそのフラグメントを投与することにより、NGFに関連する疾患および障害をスクリーニングする方法、ならびにNGFに関連する疾患および障害を予防または治療する方法にも関する。

【0003】

また本発明は、ヒト神経成長因子(以下「NGF」)に対して結合特異性を有する一価薬剤(Fabフラグメントおよび以下で確認されるその他の一価のNGF結合剤を含む)および患者の疼痛の治療方法における1つ以上の前記一価薬剤の使用方法にも関し、この方法では、1つ以上の一価薬剤投与後の患者に炎症性応答の実質的な増加がみられない。

上記一価薬剤は任意に、その循環半減期を延長するために、ポリエチレングリコール（PEG）その他の水溶性ポリマーなどの付加などにより修飾されていてもよい。

【0004】

本発明は、NGFとp75との結合を大幅に阻害することなくNGFとTrkAとの結合を選択的に阻害するNGFアンタゴニスト化合物を少なくとも1つ含み、好ましくは上記NGFアンタゴニスト化合物が、ヒト神経成長因子（以下「NGF」）に対して結合特異性を有する抗体またはそのフラグメント（Fabフラグメントおよび以下で確認されるその他の一価薬剤）を含む抗疼痛薬、ならびに患者の疼痛を治療するために1つ以上の前記NGFアンタゴニスト化合物、例えば抗体およびそのフラグメントを使用する方法に関する。抗体およびフラグメントを例示するが、適当な結合アッセイおよび／または機能アッセイを用いて、同様のアンタゴニスト特性を有する他のNGFアンタゴニスト、例えば、NGFとp75との結合を大幅に阻害することなくNGFとTrkAとの結合を選択的に阻害するNGFまたはTrkAのポリペプチドフラグメント、小分子、アンチセンスRNAおよびサイレンシングRNAなども選択され得ることが予想される。上記化合物、例えば抗体および抗体フラグメントは、それを必要とする対象の様々な種類の疼痛を治療または予防するために、単独で投与する単独療法として使用してもよく、また他の活性作用物質、例えばNSAIDもしくはオピオイド鎮痛剤と併用してもよい。さらに具体的には、本発明は、NGFとp75との結合を大幅に阻害することなくNGFとTrkAとの結合を阻害する抗ヒトNGF抗体またはそのフラグメントを含む、一価薬剤に関する。上記抗体およびフラグメント、例えば一価薬剤は、循環半減期に影響を及ぼすために、例えばPEGその他のポリマーの付加、または検出可能な薬剤もしくは機能性薬剤のような他の部分の付加などにより修飾されていてもよい。上記一価薬剤の例としては、Fab、Fab'、Fv、scFvの各フラグメント、SMIPs（小分子免疫薬剤（small molecule immunopharmaceuticals）、キャメルボディ（camel body）、ナノボディ（nanobody）、IgNAR、MetMabに類似した一価抗体分子またはその1つ以上の組合せが挙げられる。

【0005】

さらにそれに関連して、本発明は、患者において疼痛を治療するまたは鎮痛作用を誘発する新規な方法に関するものであり、この方法は、NGFとp75との結合を大幅に阻害することなくNGFとTrkAとの結合を選択的に阻害する任意のNGFアンタゴニスト化合物を投与することを含む。好ましくは上記アンタゴニストは、NGFとp75との結合を大幅に阻害することなくNGFとTrkAとの結合を阻害する、抗ヒトNGF抗体またはそのフラグメントを含む。さらに本発明は、NGFとp75との結合を阻害し、加えてNGFとTrkAとの結合を阻害し得る、第二の抗NGF抗体またはフラグメントの投与をさらに含む、疼痛の治療方法を任意に含む。

【背景技術】

【0006】

（関連技術の説明）

神経成長因子（NGF）（ベータ神経成長因子（ベータBeta-NGF）としても知られる）は、18アミノ酸のシグナルペプチド切断後に長さが222アミノ酸の成熟タンパク質として産生される。NGFをコードする遺伝子は染色体1p13.1上にある。生物学的に活性な形態のNGFは、ホモ二量体化して、さらに大きな複合体に組み込まれる分泌タンパク質である。NGFは、構造的に関連したタンパク質のグループであるニューロトロフィン（NT）のメンバーであり、ほかにも脳由来神経栄養因子（BDNF）、NT-3およびNT-4/5がニューロトロフィンに含まれる（Wymanら、Gene Therapy（1999），6：1648-1660）。NTは特定の種類のニューロンおよび神経伝達物質系の生存を支え、支配ニューロンの標的細胞により産生される（同上）。前脳基底部、黒質、脳幹、皮質および脊髄が、NGFに応答することが示されている神経系領域である（同上）。

【0007】

NTはすべて、p75として特定される低親和性受容体と結合する (Sarchielliら, Expert Rev. Neurotherapeutics (2004), 4 (1): 115-127)。NGFは高親和性ニューロトロフィン受容体TrkAと選択的に結合し、この受容体に対する高い親和性を示す (同上)。最近、in vivoでは、NGFが筋原性分化および筋肉修復に必要な発生的に制御されるシグナル伝達経路において、その低親和性受容体p75を介して作用するということが示されている (Depontiら, Mol. Biol. Cell (2009), 20: 3620-3627)。

【0008】

またNGFは、成体動物において疼痛シグナル伝達系と相互作用することも示されており、多くの種では局所または全身投与すると痛覚過敏の原因となる (Sarchielliら, Expert Rev. Neurotherapeutics (2004), 4 (1): 115-127)。NGFは、ラットのCSF内に注入すると疼痛様反応を誘発することが示されており、また慢性疼痛を維持することが示されている。さらにNGFは、8~12時間後にみられる機械的異痛症の発症および二次疼痛反応の一因となることが示されている (同上)。

【0009】

疼痛には、特定の麻薬または非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) を投与して対処することが多い。しかし、このような治療薬の投与は特定の負の結果をもたらすことがある。NSAIDsは腎不全、腸出血および肝機能障害を引き起こす可能性がある。麻薬は嘔気、嘔吐、精神機能障害および中毒を引き起こす可能性がある。したがって、上記のような負の結果を避けるために疼痛の別の治療法を特定することが望ましい。

【0010】

NGFは、特に限定されないが広範な疾患および障害に関連する疼痛、例えば癌関連の疼痛、神経障害性疼痛および神経原性疼痛などを含めた数多くの疾患および障害に関与すると考えられている。NGFが広範な疼痛関連の疾患および障害関与すると考えられていることから、NGFに関連した疾患および障害、特に疼痛に関連した疾患および障害の予防または治療に有用な組成物および方法が当該技術分野において必要とされている。特に好適な抗NGF組成物は、患者に投与した際に炎症などの有害反応が最小である、またはそれを最小限にする組成物である。疼痛などのNGFに関連した疾患または障害を軽減または抑制する組成物または方法は、それを必要とする患者に有用である。

【発明の概要】

【0011】

(発明の概要)

本発明は、NGFに対する結合特異性を有する特異的抗体およびそのフラグメント、特に所望のエピトープ特異性、高い親和性もしくはアビディティおよび／または機能特性を有する抗体に関する。本発明の別の実施形態は、本明細書に記載のV_H、V_LおよびCDRポリペプチドの配列を含む本明細書に記載の抗体、ならびにそれをコードするポリヌクレオチドに関する。

【0012】

本発明の好適な実施形態は、NGFと結合することができ、かつ／またはNGFがp75受容体およびTrkA受容体の両方と結合することにより仲介される生物活性を阻害することができる、キメラ抗体またはヒト化抗体およびそのフラグメント (Fabフラグメントを含む) に関する。本発明の別の好適な実施形態は、NGFと結合することができ、かつNGFとp75受容体との結合により仲介される生物活性を大幅に阻害することなく、NGFとTrkA受容体との結合により仲介される生物活性を選択的に阻害することができる、キメラ抗体またはヒト化抗体およびそのフラグメントに関する。

【0013】

本発明の別の好適な実施形態では、完全長抗体およびそのFabフラグメントが、歩行分析により測定されるように、マウスモデルにおいて疼痛をin vivoで有意に軽減することができる (本明細書の実施例に記載されている)。本発明の特に好適な実施形態

は、疼痛を緩和または治療する方法における F a b 抗体フラグメントの使用に関する。本発明の別の好適な実施形態では、N G F に対する結合特異性を有する一価薬剤（本明細書に記載の完全長抗体の F a b フラグメントなど）が、マウスモデルにおいて歩行分析後に i n v i v o で示されるように、同じ濃度で投与した完全長抗体と比べて実質的に炎症を増大させることなく患者の疼痛を緩和または治療するのに有用である。

【0014】

本発明の別の実施形態では、キメラ抗体またはヒト化抗体およびそのフラグメント（F a b フラグメントを含む）が、N G F と結合して T F 1 細胞の増殖を阻害することができる。本発明の別の実施形態では、キメラ抗体またはヒト化抗体およびそのフラグメント（F a b フラグメントを含む）が、N G F と結合して P C - 1 2 の神経突起伸長を阻害することができる。

10

【0015】

本発明の別の実施形態では、上記の抗体およびヒト化型抗体は、ウサギ免疫細胞（B リンパ球）に由来し、またヒト生殖系列配列に対するその相同性（配列同一性）に基づいて選択され得る。上記抗体は、必要な配列修飾が最小限であるか、または配列修飾が不要であるため、ヒト化後の機能特性の保持が容易であり得る。本発明のさらなる実施形態は、例えばウサギ免疫細胞由来の V_H、V_L および C D R ポリペプチドを含む抗 N G F 抗体に由来するフラグメントならびにそれをコードするポリヌクレオチド、ならびに N G F、および／または N G F / p 7 5 複合体および N G F / T r k A 複合体と結合することができる新規な抗体およびポリペプチド組成物の作出における、上記抗体フラグメントおよびそれをコードするポリヌクレオチドの使用に関する。

20

【0016】

また本発明は、1つ以上の機能的部分または検出可能な部分とコンジュゲートした抗 N G F 抗体およびその結合フラグメントのコンジュゲートも企図する。また本発明は、前記キメラまたはヒト化抗 N G F 抗体、抗 N G F / p 7 5 複合体抗体または抗 N G F / T r k A 複合体抗体およびその結合フラグメントを作製する方法も企図する。一実施形態では、結合フラグメントとしては、特に限定されないが、F a b、F a b'、F (a b')₂、F v、s c F v の各フラグメント、S M I P s（小分子免疫薬剤（small molecule immunopharmaceuticals）、キャメルボディ（camel body）、ナノボディ（nanobody）および I g N A R が挙げられる。

30

【0017】

本発明の実施形態は、N G F またはその異常発現に関連した疾患および障害の診断、評価および治療での抗 N G F 抗体およびその結合フラグメントの使用に関する。また本発明は、N G F またはその異常発現に関連した疾患および障害の診断、評価および治療での抗 N G F 抗体のフラグメントの使用も企図する。本発明の他の実施形態は、組換え宿主細胞、例えば、C H O、N S O もしくは H E K 2 9 3 細胞などの哺乳動物細胞、植物細胞、または酵母細胞（例えば、二倍体ピキア属（P i c h i a）のような二倍体酵母）その他の酵母菌株などでの抗 N G F 抗体またはそのフラグメントの生成に関する。

【0018】

また本発明は、患者の炎症性応答を実質的に増大させることなく疼痛を治療する方法にも関する。本発明の別の実施形態は、特異的抗体およびそのフラグメントに由来し、N G F に対する結合特異性を有する抗ヒト N G F 一価薬剤、特に所望のエピトープ特異性、高い親和性もしくはアビディティおよび／または機能特性を有する一価薬剤を企図する。本発明の別の実施形態は、本明細書に記載の抗体に由来し、N G F に対する結合特異性を有する抗ヒト N G F 一価薬剤であって、本明細書に記載の V_H、V_L および C D R ポリペプチドの配列を含む一価薬剤、ならびにそれをコードするポリヌクレオチドに関する。このような一価薬剤の例としては、N G F と結合する F a b、F a b'、F v、s c F v の各フラグメント、S M I P s（小分子免疫薬剤（small molecule immunopharmaceuticals）、キャメルボディ（camel body）、ナノボディ（nanobody）、I g N A R、M e t M a b に類似した一価抗体分子また

40

50

はその1つ以上の組合せが挙げられる。

【0019】

いくつかの実施形態では、上記一価薬剤は、NGFとTrkAおよび／またはp75との相互作用を遮断または阻害する。他の実施形態では、上記一価薬剤は、循環半減期を修正するために、PEG化または他の水溶性ポリマーの付加などにより化学修飾されていてもよい。

【0020】

本発明の好適な実施形態では、本明細書に記載の抗体Fabフラグメントのような抗ヒトNGF一価薬剤は、歩行分析により測定されるように、マウスモデルにおいて疼痛をin vivoで有意に軽減することができる（本明細書の実施例に記載されている）。本発明の特に好適な実施形態は、疼痛を緩和または治療する方法における抗ヒトNGFの一価Fab、Fab'、Fv、scFvの各フラグメント、SMIPs（小分子免疫薬剤（small molecule immunopharmaceuticals）、キャメルボディ（camel body）、ナノボディ（nanobody）、IgNAR、MetMabに類似した一価抗体分子またはその1つ以上の組合せの使用に関する。本発明の別の好適な実施形態では、NGFに対する結合特異性を有する一価薬剤（完全長本明細書に記載の抗体のFabフラグメントなど）、あるいはNGFに対する結合特異性を有するFab'、Fv、scFvの各フラグメント、SMIPs（小分子免疫薬剤（small molecule immunopharmaceuticals）、キャメルボディ（camel body）、ナノボディ（nanobody）、IgNAR、MetMabに類似した一価抗体分子またはその1つ以上の組合せは、マウスモデルにおいて歩行分析後にin vivoで示されるように、同じ濃度で投与した完全長抗体と比べて実質的に炎症を増大させることなく患者の疼痛を緩和または治療するのに有用である。

【0021】

本発明の別の実施形態では、上記一価薬剤は、ウサギ免疫細胞（Bリンパ球）由来の親抗体およびヒト化型抗体に由来し、任意にヒト生殖系列配列に対するその相同性（配列同一性）に基づいて選択され得る。上記親抗体は、一価薬剤の入手源として使用する前に、必要な配列修飾が最小限であるか、または配列修飾が不要であるため、ヒト化後の機能特性の保持が容易であり得る。本発明のさらなる実施形態は、例えばウサギ免疫細胞由来のV_H、V_LおよびCDRポリペプチドを含む抗ヒトNGF抗体に由来する抗ヒトNGF一価薬剤ならびにそれをコードするポリヌクレオチド、ならびに実質的に患者の炎症性応答を増大させることなく、NGFと結合し、前記患者の疼痛を軽減することができる前記一価薬剤を含む新規な一価薬剤および組成物の作出における、上記抗体およびそのフラグメントおよびそれをコードするポリヌクレオチドの使用に関する。上述のように、いくつかの実施形態では、上記一価薬剤は、NGFとTrkAおよび／またはp75との相互作用を遮断または阻害する。上記一価薬剤の例としては、NGFに対する結合特異性を有するFab、Fab'、Fv、scFvの各フラグメント、SMIPs（小分子免疫薬剤（small molecule immunopharmaceuticals）、キャメルボディ（camel body）、ナノボディ（nanobody）、IgNAR、MetMabに類似した一価抗体分子またはその1つ以上の組合せが挙げられる。好ましくは上記のものは、本明細書に例示される抗体および／またはこれと同じエピトープ特異性を有する抗体のCDRを含んでいる。

【0022】

また本発明は、1つ以上の機能的部分または検出可能な部分、例えば、半減期に影響を及ぼす部分または一価薬剤の他の治療特性に影響を及ぼす薬剤とコンジュゲートした一価薬剤のコンジュゲートも企図する。また本発明は、前記キメラまたはヒト化抗NGF一価薬剤を作製する方法も企図する。一実施形態では、一価薬剤としては、特に限定されないが、Fab、Fab'、Fv、scFvの各フラグメント、SMIPs（小分子免疫薬剤（small molecule immunopharmaceuticals）、MetMab様抗体分子、キャメルボディ（camel body）、ナノボディ（nano

b o d y) および I g N A R が挙げられる。本発明の実施形態は、N G F またはその異常発現に関連した疾患および障害診断、評価および治療での抗 N G F 一価薬剤の使用に関する。上述のように、いくつかの実施形態では、上記一価薬剤は、N G F と T r k A および／または p 7 5 との相互作用を遮断または阻害する。

【0023】

また本発明は、N G F またはその異常発現に関連した疾患および障害の診断、評価および治療での一価薬剤の使用も企図する。

【0024】

また本発明は、疼痛を治療する方法、ならびにその方法で使用する、N G F に対する結合特異性を有する抗体およびそのフラグメント、特に疼痛の治療において所望のエピトープ特異性、高い親和性もしくはアビディティーおよび／または機能特性を有する抗体を含む組成物にも関する。さらに具体的には、本発明は、N G F アンタゴニスト、例えば、小分子、ポリペプチド、核酸、好ましくは抗ヒト N G F 抗体または N G F と p 7 5 との結合を大幅に阻害することなく N G F と T r k A との結合を阻害する一価および二価抗体フラグメントを含めたそのフラグメントに関する。上記抗体およびフラグメント、例えば一価薬剤は、循環半減期に影響を及ぼすために、例えば P E G その他のポリマーの付加、または検出可能な薬剤もしくは機能性薬剤のような他の部分の付加などにより修飾されていてもよい。上記一価薬剤の例としては、F a b、F a b'、F v、s c F v の各フラグメント、S M I P s (小分子免疫薬剤 (small molecule immunopharmaceuticals)、キャメルボディ (camel body)、ナノボディ (nanobody)、I g N A R、M e t M a b に類似した一価抗体分子またはその1つ以上の組合せが挙げられる。

【0025】

また本発明は、疼痛を治療する方法、ならびにその方法で使用する、N G F に対する結合特異性を有する抗体およびそのフラグメント、特に疼痛の治療において所望のエピトープ特異性、高い親和性もしくはアビディティーおよび／または機能特性を有する抗体を含む組成物にも関する。さらに具体的には、本発明は、N G F アンタゴニスト、例えば、小分子、ポリペプチド、核酸、好ましくは抗ヒト N G F 抗体または N G F と p 7 5 との結合を大幅に阻害することなく N G F と T r k A との結合を阻害する一価および二価抗体フラグメントを含めたそのフラグメントに関する。さらに本発明は、疼痛を治療する方法、ならびにその方法で使用する、抗ヒト N G F 抗体または N G F と T r k A との結合および N G F と p 7 5 との結合を阻害する一価および二価抗体フラグメントを含めたそのフラグメントを含む組成物にも関する。上記抗体およびフラグメント、例えば一価薬剤は、循環半減期に影響を及ぼすために、例えば P E G その他のポリマーの付加、または検出可能な薬剤もしくは機能性薬剤のような他の部分の付加などにより修飾されていてもよい。上記一価薬剤の例としては、F a b、F a b'、F v、s c F v の各フラグメント、S M I P s (小分子免疫薬剤 (small molecule immunopharmaceuticals)、キャメルボディ (camel body)、ナノボディ (nanobody)、I g N A R、M e t M a b に類似した一価抗体分子またはその1つ以上の組合せが挙げられる。

【0026】

本発明は特に、M e t M a b 分子に類似した N G F と結合する一価抗体分子を含む。M e t M a b とは、M e t に特異的な一価抗体のことである (M e t とは、P a r k ら、P r o c. N a t l. A c a d. S c i. 84, 7479-- (1987) に記載されているヌクレオチド配列によりコードされるタンパク質またはそのフラグメント、ならびに特に限定されないが、対立遺伝子変異体、スプライス変異体、誘導変異体、置換変異体、欠失変異体および／または挿入変異体、融合ポリペプチドおよび種間のホモログを含む関連ポリペプチドのことである)。M e t M a b 抗体は、O A-5 d 5 (G e n e n t e c h) を含めた様々な名称で知られている一価抗体であり、ほかに、特に片腕 5 d 5、5 d 5、M e t M a b、P R O 1 4 3 9 6 6 と呼ばれている)。抗体 O A-5 d 5 とその構造

および特性、ならびにその作製方法および使用方法が米国特許出願公開第2007/0092520号に記載されている。一実施形態では、本発明による抗NGF抗体は、Fc領域と連結した単一のFab領域を含み得る。このような実施形態では、本発明の抗体は、本明細書に記載の軽鎖および重鎖の可変ドメインを含み得る。このような実施形態では、抗体は一価であり、インタクトなFc領域を含み得る。別のこのような実施形態では、例えば国際公開第2005/063816号に記載されているように、Fc領域は少なくとも1つの突出部分（ノブ）と少なくとも1つのくぼみ部分（ホール）とを含み、突出部分とくぼみ部分が存在することにより、突出部分を含むFcポリペプチドと、くぼみ部分を含むFcポリペプチドとの間での複合体の形成が増強される。一実施形態では、本発明の抗体のFc領域は、第一のFcポリペプチドと第二のFcポリペプチドとを含んでよく、第一および第二のポリペプチドはそれぞれ、野生型ヒトFcに対して1つ以上の変異を含む。一実施形態では、くぼみ部分の変異がT366S、L368Aおよび／またはY407Vである。別の実施形態では、突出部分の変異がT366Wである。特定の実施形態では、本発明による一価抗体は、国際公開第2005/063816号に記載されているように合成された片腕抗体を含み得る。このような実施形態では、片腕抗体は、国際公開第2005/063816号に記載されているように「ノブ」および「ホール」を構成するFcの変異を含み得る。例えば、ホールの変異がFcポリペプチドのT366A、L368Aおよび／またはY407Vのうちの1つ以上であり、くぼみ部分の変異がT366Wであり得る。

10

【0027】

20

また本発明は、特に限定されないが、Ab1、Ab2、Ab3、Ab4、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11、Ab12、Ab13、Ab14、Ab15、Ab16、Ab17、Ab18、Ab19、Ab20またはAb21から選択される抗NGF抗体を含めた、本明細書に開示される抗体または抗体フラグメントと同じNGFエピトープと結合し、かつ／またはNGFとの結合に関して抗NGF抗体と競合する抗ヒトNGF一価薬剤にも関する。

【0028】

さらにそれに関連して、本発明は、患者において疼痛を治療するまたは鎮痛作用を誘発する新規な方法に関するものであり、この方法は、有効量のNGFアンタゴニスト、例えば、NGFとp75との結合を大幅に阻害することなくNGFとTrkAとの結合を阻害する抗ヒトNGF抗体またはそのフラグメントを投与することを含む。本発明は、NGFとp75との結合を大幅に阻害することなくNGFとTrkAとの結合を阻害する新規な抗ヒトNGF抗体およびそのフラグメントを複数提供する。上記抗体およびフラグメントは、単独療法として使用してもよく、また他の鎮痛剤を含めた他の活性作用物質ならびにNGFとp75との相互作用を阻害するものを含めた他の抗NGF抗体および抗体フラグメントと併用してもよい。

30

【0029】

さらに本発明は、NGFとp75との結合を大幅に阻害することなくNGFとTrkAとの結合を阻害する、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv、scFvの各フラグメント、SMIPs（小分子免疫薬剤（small molecule immunopharmaceuticals））、キャメルボディ（camel body）、ナノボディ（nanobody）およびIgNARなどの二価および一価フラグメントを含めた他の抗ヒトNGF抗体またはそのフラグメントを生成、同定および単離する方法も提供する。本発明の別の実施形態は、本明細書に記載のV_H、V_LおよびCDRポリペプチドの配列を含む本明細書に記載の抗体およびそれをコードするポリヌクレオチドを使用して、NGFとTrkAとの結合を選択的に阻害し、かつNGFとp75との結合を阻害しないことにより疼痛を治療または予防する方法に関する。本発明は、疼痛の管理に治療上有用である新規なヒトモノクローナル抗体ならびにそのフラグメントおよびコンジュゲートを提供する。

40

【0030】

50

本発明は特に、2種類の新規な抗体および抗体フラグメントを提供し、第一の種類は神経成長因子（NGF）と結合して、NGFとp75との結合を大幅に阻害することなくNGFとTrkAとの結合を阻害するものであり、第二の種類は神経成長因子（NGF）と結合して、NGFとTrkAとの結合を阻害し、さらにNGFとp75との結合を阻害する。2種類の抗体および抗体フラグメントはともに、疼痛、例えば、癌関連の疼痛、片頭痛、術前または術後関連の疼痛および他の疼痛関連の状態を治療または予防するのに有用である。好ましくは、モノクローナル抗体またはフラグメントは、NGFの生物活性を中和し、NGF仲介による疼痛反応、すなわち、TrkA経路を有する疼痛反応の影響を緩和するのに有用なヒトモノクローナル抗体もしくはヒト化モノクローナル抗体またはそのフラグメントもしくはコンジュゲートである。

10

【0031】

一態様では、本発明は、神経成長因子（NGF）と結合して、NGFとp75との結合を大幅に阻害することなくNGFとTrkAとの結合を阻害する、本発明によるNGF特異的抗体もしくは抗体フラグメントまたは他のNGFアンタゴニストを投与することにより、術後疼痛（互換的に「切開後疼痛」また「外傷後疼痛」とも称する）を予防または治療する方法を特徴するものであり、また別の態様では、神経成長因子（NGF）と結合して、NGFとTrkAとの結合およびNGFとp75との結合を阻害するNGFアンタゴニスト（本発明による抗NGF抗体またはフラグメント）を用いた、同様の方法が提供される。外科手術または切開創傷もしくは外傷性創傷により生じる疼痛を含めた、術後疼痛により生じる疼痛の抑制または遮断がこれに含まれる。さらに本発明は、前記疼痛適応症の治療または予防、好ましくはヒト治療での使用に適した医薬組成物を提供し、この医薬組成物は、神経成長因子（NGF）と結合して、NGFとp75との結合を大幅に阻害することなくNGFとTrkAとの結合を阻害する、少なくとも1つの本発明によるNGF特異的抗体もしくは抗体フラグメントの有効量、または神経成長因子（NGF）と結合して、NGFとTrkAとの結合およびNGFとp75との結合をともに阻害する、少なくとも1つの本発明によるNGF特異的抗体もしくは抗体フラグメントの有効量を含む。以下で述べるように、上記組成物は、様々な経路および投与計画で投与可能なものであり得る。

20

【0032】

別の態様では、本発明は、患者の術後疼痛の発症率を低減する、術後疼痛を緩和する、術後疼痛を軽減するおよび／または術後疼痛の発症もしくは進行を遅らせる方法を提供し、前記方法は、有効量の本発明によるNGFアンタゴニスト、例えば、神経成長因子（NGF）と結合して、NGFとp75との結合を大幅に阻害することなくNGFとTrkAとの結合を阻害する、本発明による抗NGF抗体もしくは抗体フラグメント、または神経成長因子（NGF）と結合して、NGFとTrkAとの結合およびNGFとp75との結合をともに阻害する、本発明による少なくとも1つのNGF特異的抗体もしくは抗体フラグメントを投与することを含む。さらに本発明は、前記疼痛適応症の治療または予防、好ましくはヒト治療での使用に適した医薬組成物を提供し、この医薬組成物は、神経成長因子（NGF）と結合して、NGFとp75との結合を大幅に阻害することなくNGFとTrkAとの結合を阻害する、少なくとも1つの本発明によるNGF特異的抗体もしくは抗体フラグメントの有効量を含むか、または神経成長因子（NGF）と結合して、NGFとTrkAとの結合およびNGFとp75との結合をともに阻害する、少なくとも1つの本発明によるNGF特異的抗体もしくは抗体フラグメントを含有する。上記抗体およびフラグメント、例えば一価薬剤は、循環半減期に影響を及ぼすために、例えばPEGその他のポリマーの付加、または検出可能な薬剤もしくは機能性薬剤のような他の部分の付加などにより修飾されていてもよい。上記一価薬剤の例としては、Fab、Fab'、Fv、scFvの各フラグメント、SMIPs（小分子免疫薬剤（small molecule immunopharmaceuticals））、キャメルボディ（camel body）、ナノボディ（nanobody）、IgNAR、MetMabに類似した一価抗体分子またはその1つ以上の組合せが挙げられる。以下で述べるように、上記組成物は、様

30

40

50

々な経路および投与計画で投与可能なものであり得る。

【0033】

別の態様では、本発明は、患者の疼痛閾値を上昇させる方法を提供し、この方法は、有効量のNGFアンタゴニスト、例えば、神経成長因子（NGF）と結合して、NGFとp75との結合を大幅に阻害することなくNGFとTrkAとの結合を阻害する、本発明による抗NGF抗体もしくは抗体フラグメント、または神経成長因子（NGF）と結合して、NGFとTrkAとの結合およびNGFとp75との結合をとともに阻害する、少なくとも1つの本発明によるNGF特異的抗体もしくは抗体フラグメントを投与することを含む。さらに本発明は、前記疼痛適応症の治療または予防、好ましくはヒト治療での使用に適した医薬組成物を提供し、この医薬組成物は、神経成長因子（NGF）と結合して、NGFとp75との結合を大幅に阻害することなくNGFとTrkAとの結合を阻害する、少なくとも1つの本発明によるNGF特異的抗体もしくは抗体フラグメント、または神経成長因子（NGF）と結合して、NGFとTrkAとの結合およびNGFとp75との結合をとともに阻害する、少なくとも1つの本発明によるNGF特異的抗体もしくは抗体フラグメントの有効量を含む。以下で述べるように、上記組成物は、様々な経路および投与計画で、好ましくは皮下に、静脈内に、鼻腔内にまたは経皮的に投与可能なものであり得る。

【0034】

別の態様では、本発明は、患者の外科手術および／または傷害による外傷性創傷からの回復を増強する方法を提供し、この方法は、有効量のNGFアンタゴニスト、例えば、神経成長因子（NGF）と結合して、NGFとp75との結合を大幅に阻害することなくNGFとTrkAとの結合を阻害する、本発明による抗NGF抗体もしくは抗体フラグメント、または神経成長因子（NGF）と結合して、NGFとTrkAとの結合およびNGFとp75との結合をとともに阻害する、少なくとも1つの本発明によるNGF特異的抗体もしくは抗体フラグメントを投与することを含む。いくつかの実施形態では、安静時疼痛が抑制、緩和および／または予防され、いくつかの実施形態では、機械的疼痛（運動により生じる疼痛を含む）が抑制、緩和および／または予防され、いくつかの実施形態では、熱性疼痛が抑制、緩和および／または予防される。いくつかの実施形態では、神経成長因子（NGF）と結合して、NGFとp75との結合を大幅に阻害することなくNGFとTrkAとの結合を阻害する、本発明による抗NGF抗体もしくは抗体フラグメント、または神経成長因子（NGF）と結合して、NGFとTrkAとの結合およびNGFとp75との結合をとともに阻害する、少なくとも1つの本発明によるNGF特異的抗体もしくは抗体フラグメントを投与することにより、機械的疼痛が抑制、緩和および／または予防される。いくつかの実施形態では、本発明によるNGFアンタゴニスト、例えば、神経成長因子（NGF）と結合して、NGFとp75との結合を大幅に阻害することなくNGFとTrkAとの結合を阻害する、本発明による抗NGF抗体もしくは抗体フラグメント、または神経成長因子（NGF）と結合して、NGFとTrkAとの結合およびNGFとp75との結合をとともに阻害する、少なくとも1つの本発明によるNGF特異的抗体もしくは抗体フラグメントを投与することにより、安静時疼痛が抑制、緩和および／または予防される。いくつかの実施形態では、本発明によるNGFアンタゴニスト、例えば、神経成長因子（NGF）と結合して、NGFとp75との結合を大幅に阻害することなくNGFとTrkAとの結合を阻害する本発明による抗NGF抗体もしくは抗体フラグメント、または神経成長因子（NGF）と結合して、NGFとTrkAとの結合およびNGFとp75との結合をとともに阻害する、少なくとも1つの本発明によるNGF特異的抗体もしくは抗体フラグメントを投与することにより、熱性疼痛が抑制、緩和および／または予防される。いくつかの実施形態では、異痛症（すなわち、通常は非侵害性の刺激に対する反応の増大（すなわち、侵害感覚の増大））が抑制、緩和および／または予防され、かつ／または痛覚過敏（すなわち、通常は侵害性または不快である刺激に対する反応の増大）が抑制、緩和および／または予防される。さらに別の実施形態では、異痛症および／または痛覚過敏は、本来熱性もしくは機械的（触覚的）なものであるか、または安静時疼痛である。いくつかの実施形態では、疼痛は慢性疼痛である。他の実施形態では、疼痛は、切開、創傷もしくは外傷部位

に関連するものである、かつ／または切開、創傷および／もしくは外傷部位に近接するか、その部位に存在するか、その部位の付近に存在するものである。さらに本発明は、前記疼痛適応症の治療または予防、好ましくはヒト治療での使用に適した医薬組成物を提供し、この医薬組成物は、有効量の少なくとも1つの本発明によるNGFアンタゴニスト、例えば、神経成長因子（NGF）と結合して、NGFとp75との結合を大幅に阻害することなくNGFとTrkAとの結合を阻害する、本発明によるNGF特異的抗体もしくは抗体フラグメント、または神経成長因子（NGF）と結合して、NGFとTrkAとの結合およびNGFとp75との結合をともに阻害する、少なくとも1つの本発明によるNGF特異的抗体もしくは抗体フラグメントを含む。以下で述べるように、上記組成物は、様々な経路および投与計画で投与可能なものであり得る。

10

【0035】

本発明の別の態様は、本発明によるNGFアンタゴニストの能力、例えば、神経成長因子（NGF）、またNGFのフラグメントもしくはTrkAなどの別のポリペプチド、または核酸と結合して、NGFとp75との結合を大幅に阻害することなくNGFとTrkAとの結合を選択的に阻害する、本発明による抗体または抗体フラグメントの能力を用いることにより、あるいは神経成長因子（NGF）と結合して、NGFとTrkAとの結合およびNGFとp75との結合をともに阻害する、少なくとも1つの本発明によるNGF特異的抗体もしくは抗体フラグメントを用いることにより、慢性内臓痛の患者に軽減をもたらすことにある。対象となる本発明によるNGFアンタゴニスト、例えば抗体または抗体フラグメントは、慢性疼痛の場合、内臓機能障害の病態生理にみられる内臓過敏を抑制または遮断することができる。本明細書では、慢性内臓機能障害という語句は、例として、内臓痛の名称でも知られる、神経が原因の内臓感度の障害を包含するものであると理解される。内臓には、消化器、呼吸器、泌尿生殖器、内分泌系のほか、脾臓、心臓および大血管がある。医学的には、慢性内臓痛は、外部からの機械的刺激に反応する際に、疼痛に対する感度の閾値が正常な閾値に比べて低いことを特徴とする。さらに慢性内臓痛は、機能障害に併発する炎症状態がみられないことを特徴とする。さらに具体的に述べれば、慢性内臓痛には以下のような慢性障害がある：他の疾患または障害の兆候であり得る検出可能な器官病変の非存在下でみられる消化機能障害である慢性消化不良；月経に関連した疼痛と特徴とする慢性月経困難症；体重の急激な減少、衰弱、脾臓位置の疼痛、膀胱拡張を伴う黄疸および脾機能不全による消化障害を特徴とし、腹部で再発する痛みを伴う発作により小児期から発症し、成人では脾臓の機能不全の兆候および石灰化を特徴とする常染色体優性遺伝する疾患である遺伝性慢性脾炎を含めた、慢性脾炎；酸性の胃内容物が食道内に戻ることにより、一般的には食後に、時には胃酸を伴って、胸骨後部を灼熱感が上昇することを特徴とする慢性胃食道逆流症；生化学的および組織学的変化が検出されず、腹痛および下痢および／または便秘を特徴とする非炎症性慢性疾患のIBS（過敏性腸症候群）。さらに本発明は、前記疼痛適応症の治療または予防、好ましくはヒト治療での使用に適した医薬組成物を提供し、この医薬組成物は、神経成長因子（NGF）と結合して、NGFとp75との結合を大幅に阻害することなくNGFとTrkAとの結合を阻害する、少なくとも1つの本発明によるNGF特異的抗体もしくは抗体フラグメントの有効量を含むか、または神経成長因子（NGF）と結合して、NGFとTrkAとの結合およびNGFとp75との結合をともに阻害する、少なくとも1つの本発明によるNGF特異的抗体もしくは抗体フラグメントを含有する。以下で述べるように、上記組成物は、様々な経路および投与計画で投与可能なものであり得る。

20

30

40

【0036】

慢性内臓痛、特に胃腸痛は、患者または動物における様々な外部刺激の知覚の異常を特徴とする。この外部刺激の知覚の異常は、これらの外部刺激に対する患者または動物の感度閾値が対照被験者に比べて低下することと定義され得る。正常な状態では痛みとして感じない刺激が痛みとして知覚され、感度閾値の低下に対応する、この生理病理学的状態は、異痛症と呼ばれる。本発明による抗体または抗体フラグメントを慢性内臓痛の対象に投与することにより、この対象の外部刺激に対する感度閾値の低下を除去し、感度閾値を健

50

常対照被験者ものと同程度にまで戻すことができた。対象とする本発明による抗体またはフラグメントは、慢性内臓痛の予防または治療のための薬物の製造に使用することができる。

【0037】

別の実施形態では、本発明は、オピオイド鎮痛剤による疼痛治療を増強する方法を提供し、この方法は、有効量のオピオイド鎮痛剤を有効量の本発明によるNGFアンタゴニスト、例えば、神経成長因子（NGF）と結合して、NGFとp75との結合を大幅に阻害することなくNGFとTrkAとの結合を阻害する、本発明による抗NGF抗体もしくは抗体フラグメントと、または神経成長因子（NGF）と結合して、NGFとTrkAとの結合およびNGFとp75との結合をともに阻害する、少なくとも1つの本発明によるNGF特異的抗体もしくは抗体フラグメントと併用投与することを含む。本明細書で使用される併用投与は、同時投与および／または異なる時間での投与を含む。また併用投与は、共製剤（すなわち、本発明によるNGF抗体またはフラグメントとオピオイド鎮痛剤が同じ組成物中に存在する（組み合わせられている））としての投与および／または別個の組成物としての投与も包含する。

10

【0038】

本明細書で使用される「併用投与」は、本発明によるNGFアンタゴニスト、例えば、神経成長因子（NGF）と結合して、NGFとp75との結合を大幅に阻害することなくNGFとTrkAとの結合を阻害する、本発明によるNGF抗体もしくはフラグメント、または神経成長因子（NGF）と結合して、NGFとTrkAとの結合およびNGFとp75との結合をともに阻害する、少なくとも1つの本発明によるNGF特異的抗体もしくは抗体フラグメントと、別の活性作用物質、例えば別の鎮痛剤または生物製剤とが、有効量で患者に投与される、任意の状況を包含するものとする。さらに本発明は、前記疼痛適応症の治療または予防、好ましくはヒト治療での使用に適した医薬組成物を提供し、この医薬組成物は、神経成長因子（NGF）と結合して、NGFとp75との結合を大幅に阻害することなくNGFとTrkAとの結合を阻害する、少なくとも1つの本発明によるNGF特異的抗体もしくは抗体フラグメント、または神経成長因子（NGF）と結合して、NGFとTrkAとの結合およびNGFとp75との結合をともに阻害する、少なくとも1つの本発明によるNGF特異的抗体もしくは抗体フラグメントの有効量を含む。以下で述べるように、上記組成物は、様々な経路および投与計画で投与可能なものであり得る。

20

30

【0039】

本発明の別の実施形態では、NGFと結合することができ、NGFとp75との結合を大幅に阻害することなくNGFとTrkAとの結合を阻害する、キメラ抗体またはヒト化抗体およびそのフラグメント（Fabフラグメントを含む）、あるいは神経成長因子（NGF）と結合して、NGFとTrkAとの結合およびNGFとp75との結合をともに阻害し、さらにTF1細胞の増殖を阻害する、少なくとも1つの本発明によるNGF特異的抗体もしくは抗体フラグメントが提供される。

【0040】

本発明の別の実施形態では、NGFと結合することができ、NGFとp75との結合を大幅に阻害することなくNGFとTrkAとの結合を阻害し、かつPC12の神経突起伸長を阻害する、キメラ抗体またはヒト化抗体およびそのフラグメント（Fabフラグメントを含む）が提供される。さらに本発明は、前記疼痛適応症の治療または予防、好ましくはヒト治療での使用に適した医薬組成物を提供し、この医薬組成物は、NGFと結合することができ、NGFとp75との結合を大幅に阻害することなくNGFとTrkAとの結合を阻害する、前記キメラ抗体またはヒト化抗体およびそのフラグメント（Fabフラグメントを含む）、または神経成長因子（NGF）と結合して、NGFとTrkAとの結合およびNGFとp75との結合をともに阻害し、さらにTF1細胞の増殖を阻害する、少なくとも1つの本発明によるNGF特異的抗体もしくは抗体フラグメントの有効量を含む。以下で述べるように、上記組成物は、様々な経路および投与計画で投与可能なものであり得る。

40

50

【0041】

本発明の別の実施形態では、上記抗体およびヒト化型抗体は、ウサギ免疫細胞（Bリンパ球）に由来し、またヒト生殖系列配列に対するその相同性（配列同一性）に基づいて選択され得る。上記抗体は、必要な配列修飾が最小限であるか、または配列修飾が不要であるため、ヒト化後の機能特性の保持が容易であり得る。本発明のさらなる実施形態は、例えばウサギ免疫細胞由来のV_H、V_LおよびCDRポリペプチドを含む抗NGF抗体に由来するフラグメント、ならびにそれをコードするポリヌクレオチド、ならびにNGF、および／またはNGF／p75およびNGF／TrkA複合体と結合することができる新規な抗体およびポリペプチド組成物の作出において、上記抗体フラグメントおよびそれをコードするポリヌクレオチドを使用する方法に関する。

10

【0042】

また本発明は、1つ以上の機能的部分または検出可能な部分とコンジュゲートした、本発明によるNGFアンタゴニスト、例えば、神経成長因子と結合して、NGFとp75との結合を大幅に阻害することなくNGFとTrkAとの結合を阻害する抗NGF抗体およびその結合フラグメントのコンジュゲートも企図する。さらに、上記化合物は、in vivo半減期に影響を及ぼす（増加させるまたは抑制する）部分、または所望の細胞への標的化を促進する部分と結合していてもよい。また本発明は、前記キメラまたはヒト化抗NGF抗体、抗NGF／p75複合体抗体または抗NGF／TrkA複合体抗体およびその結合フラグメントを作製する方法も企図する。一実施形態では、結合フラグメントとしては、特に限定されないが、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv、scFvの各フラグメント、SMIPs（小分子免疫薬剤（small molecule immunopharmaceuticals）、キャメルボディ（camel body）、ナノボディ（nanobody）、MetMab様一価抗体フラグメントおよびIgNARが挙げられる。さらに本発明は、前記疼痛適応症の治療または予防、好ましくはヒト治療での使用に適した医薬組成物を提供し、この医薬組成物は、1つ以上の機能的部分または検出可能な部分とコンジュゲートした、神経成長因子と結合して、NGFとp75との結合を大幅に阻害することなくNGFとTrkAとの結合を阻害する抗NGF抗体およびその結合フラグメント、または神経成長因子（NGF）と結合して、NGFとTrkAとの結合およびNGFとp75との結合をともに阻害する、少なくとも1つの本発明によるNGF特異的抗体もしくは抗体フラグメントの前記コンジュゲートの有効量を含む。

20

30

【0043】

本発明の実施形態は、NGFまたはその異常発現に関連した疾患および障害、特に疼痛に関連した疾患の診断、評価および治療における、本発明によるNGFアンタゴニスト、例えば、NGFとp75との結合を大幅に阻害することなくNGFとTrkAとの結合を阻害する抗NGF抗体およびその結合フラグメントの使用に関する。また本発明は、NGFまたはその異常発現に関連した疾患および障害の診断、評価および治療における、NGFとp75との結合を大幅に阻害することなくNGFとTrkAとの結合を阻害する抗NGF抗体のフラグメントの使用も企図する。本発明の他の実施形態は、抗NGF抗体またはそのフラグメントおよび前記抗体またはフラグメントをコードする核酸の生成に関するものであり、上記抗体またはフラグメントは、NGFとp75との結合を大幅に阻害することなくNGFとTrkAとの結合を阻害し、上記生成は、組換え宿主細胞、例えば、CHO、NSOもしくはHEK293細胞などの哺乳動物細胞、または酵母細胞（例えば、二倍体ピキア属（Pichia）のような二倍体酵母）その他の酵母菌株での上記核酸の発現によるものである。さらに本発明は、前記方法で使用する薬学的に許容される組成物を提供する。

40

【0044】

本明細書で詳細に述べるように、本発明によるNGFアンタゴニスト、例えば抗NGF抗体またはフラグメントと他の活性作用物質、例えばオピオイド鎮痛剤を、異なる投与頻度および／または間隔で投与し得ることが理解される。例えば、本発明による抗NGF抗体またはフラグメントを週1回投与し、オピオイド鎮痛剤をこれよりも高い頻度で投与す

50

ることができる。N G F抗体またはフラグメントとオピオイド鎮痛剤を、同じ投与経路または異なる投与経路を用いて投与してもよく、また投与（1つまたは複数）期間中に様々な投与計画を変更してもよい。疼痛発症前に投与を実施してもよい。

【0045】

別の態様では、本発明は、患者の疼痛の発症率を低減する、疼痛を緩和する、疼痛を軽減するおよび／または疼痛の発症もしくは進行を遅らせる方法を提供し、前記方法は、有効量のオピオイド鎮痛剤を、有効量の本発明によるN G Fアンタゴニスト、例えば、神経成長因子（N G F）と結合して、N G Fとp 7 5との結合を大幅に阻害することなくN G FとT r k Aとの結合を阻害する、本発明によるN G F抗体もしくはフラグメントと、または神経成長因子（N G F）と結合して、N G FとT r k Aとの結合およびN G Fとp 7 5との結合をともに阻害する、少なくとも1つの本発明によるN G F特異的抗体もしくは抗体フラグメントと併用投与することを含む。本発明の方法は、オピオイド鎮痛剤の使用が一般に指示される疼痛、例えば、肺炎、腎臓結石、頭痛、月経困難症、筋骨格疼痛（例えば、腰痛）、捻挫、内臓痛、卵巢嚢胞、前立腺炎、膀胱炎、化学外傷もしくは熱傷、または癌（骨に転移した前立腺癌、骨に転移した乳癌、骨に転移した肺癌、膵臓癌など）を含めた任意の病因の任意の疼痛を治療または予防するのに適している。さらに本発明は、前記疼痛適応症の治療または予防、好ましくはヒト治療での使用に適した医薬組成物を提供し、この医薬組成物は、神経成長因子（N G F）と結合して、N G Fとp 7 5との結合を大幅に阻害することなくN G FとT r k Aとの結合を阻害する、少なくとも1つの本発明によるN G F特異的抗体もしくは抗体フラグメントの有効量を含む。以下で述べるように、上記組成物は、様々な経路および投与計画で投与可能なものであり得る。

【0046】

別の態様では、本発明は、疼痛を治療する（または他の実施形態では予防する）方法の特徴とし、この方法は、効果的な疼痛軽減をもたらすために、ある量の本発明によるN G Fアンタゴニスト、例えば、本発明による抗N G F抗体もしくはフラグメントを他の活性作用物質、例えば、N S A I Dとともに投与することを含む。さらに本発明は、前記疼痛適応症の治療または予防、好ましくはヒト治療での使用に適した医薬組成物を提供し、この医薬組成物は、神経成長因子（N G F）と結合して、N G Fとp 7 5との結合を大幅に阻害することなくN G FとT r k Aとの結合を阻害する、少なくとも1つの本発明によるN G F特異的抗体もしくは抗体フラグメント、または神経成長因子（N G F）と結合して、N G FとT r k Aとの結合およびN G Fとp 7 5との結合をともに阻害する、少なくとも1つの本発明によるN G F特異的抗体もしくは抗体フラグメントの有効量を含む。以下で述べるように、上記組成物は、様々な経路および投与計画で投与可能なものであり得る。

【0047】

別の態様では、本発明は、N S A I Dによる疼痛治療を増強する方法を提供し、この方法は、有効量のN S A I Dを、有効量の本発明によるN G Fアンタゴニスト、例えば、神経成長因子（N G F）と結合して、N G Fとp 7 5との結合を大幅に阻害することなくN G FとT r k Aとの結合を阻害する、本発明による抗N G F抗体もしくは抗体フラグメントと、または神経成長因子（N G F）と結合して、N G FとT r k Aとの結合およびN G Fとp 7 5との結合をともに阻害する、少なくとも1つの本発明によるN G F特異的抗体もしくは抗体フラグメントと、または神経成長因子（N G F）と結合して、N G FとT r k Aとの結合およびN G Fとp 7 5との結合をともに阻害する、少なくとも1つの本発明によるN G F特異的抗体もしくは抗体フラグメントと併用投与することを含む。本明細書で使用される併用投与は、同時投与および／または異なる時間での投与を含む。また併用投与は、共製剤（すなわち、本発明によるN G F抗体とN S A I Dが同じ組成物中に存在する（組み合わせられている））としての投与および／または別個の組成物としての投与も包含する。本明細書で使用される「併用投与」は、N S A I Dと抗N G F抗体が有効量で患者に投与される任意の状況を包含するものとする。本明細書で詳細に述べるように、N G F抗体またはフラグメントとN S A I Dを異なる投与頻度および／または間隔で投与

し得ることが理解される。例えば、本発明によるNGFアンタゴニスト、例えば抗NGF抗体を週1回投与し、NSAIDをこれよりも高い頻度で投与することができる。NGF抗体とNSAIDを同じ投与経路または異なる投与経路を用いて投与してもよく、また投与（1つまたは複数）期間中に様々な投与計画を変更してもよいことが理解される。疼痛発症前に投与を実施してもよい。さらに本発明は、前記疼痛適応症の治療または予防、好ましくはヒト治療での使用に適した医薬組成物を提供し、この医薬組成物は、有効量の少なくとも1つの本発明によるNGFアンタゴニスト、例えば、神経成長因子（NGF）と結合して、NGFとp75との結合を大幅に阻害することなくNGFとTrkAとの結合を阻害する、本発明によるNGF特異的抗体もしくは抗体フラグメント、または神経成長因子（NGF）と結合して、NGFとTrkAとの結合およびNGFとp75との結合をともに阻害する、少なくとも1つの本発明によるNGF特異的抗体もしくは抗体フラグメントを含む。以下で述べるように、上記組成物は、様々な経路および投与計画で投与可能なものであり得る。

10

【0048】

別の態様では、本発明は、疼痛の発症率を低減する、疼痛を緩和する、疼痛を軽減するおよび／または患者の疼痛の発症もしくは進行を遅らせる方法を提供し、前記方法は、有効量の本発明によるNGFアンタゴニスト、例えば、神経成長因子（NGF）と結合して、NGFとp75との結合を大幅に阻害することなくNGFとTrkAとの結合を阻害する、本発明によるNGF抗体もしくは抗体フラグメントを、または神経成長因子（NGF）と結合して、NGFとTrkAとの結合およびNGFとp75との結合をともに阻害する少なくとも1つの本発明によるNGF特異的抗体もしくは抗体フラグメントを、有効量のNSAIDと併用投与することを含む。本発明の方法は、NSAIDの使用が一般に指示される疼痛を含めた任意の病因の任意の疼痛を治療または予防するのに適している。いくつかの実施形態では、疼痛は術後疼痛である。いくつかの実施形態では、疼痛は熱傷に関連する疼痛である。他の実施形態では、疼痛は関節リウマチに関連する疼痛である。他の実施形態では、疼痛は変形性関節症に関連する疼痛である。

20

【0049】

さらに本発明は、前記疼痛適応症の治療または予防、好ましくはヒト治療での使用に適した医薬組成物を提供し、この医薬組成物は、有効量の少なくとも1つの本発明によるNGFアンタゴニスト、例えば、神経成長因子（NGF）と結合して、NGFとp75との結合を大幅に阻害することなくNGFとTrkAとの結合を阻害する、本発明によるNGF特異的抗体もしくは抗体フラグメント、または神経成長因子（NGF）と結合して、NGFとTrkAとの結合およびNGFとp75との結合をともに阻害する、少なくとも1つの本発明によるNGF特異的抗体もしくは抗体フラグメントを含む。以下で述べるように、上記組成物は、様々な経路および投与計画で投与可能なものであり得る。

30

【0050】

別の態様では、本発明は、本発明によるNGFアンタゴニスト、例えば、神経成長因子（NGF）と結合して、NGFとp75との結合を大幅に阻害することなくNGFとTrkAとの結合を阻害する、本発明による抗NGF抗体もしくは抗体フラグメント、または神経成長因子（NGF）と結合して、NGFとTrkAとの結合およびNGFとp75との結合をともに阻害する、少なくとも1つの本発明によるNGF特異的抗体もしくは抗体フラグメントを投与することにより、骨転移に関連する癌性疼痛（「骨転移疼痛」とも呼ばれる）を含めた骨癌疼痛を予防または治療する方法を特徴とする。いくつかの実施形態では、本発明によるNGFアンタゴニスト、例えば、NGF抗体またはフラグメントをオピオイド鎮痛剤と共投与する。いくつかの実施形態では、本発明によるNGF抗体または抗体フラグメントをNSAIDと共投与する。いくつかの実施形態では、NGFアンタゴニストをオピオイド鎮痛剤およびNSAIDと共投与する。いくつかの実施形態では、NGFアンタゴニストをオピオイド鎮痛剤と共投与しない。いくつかの実施形態では、NGFアンタゴニストをNSAIDと共投与しない。さらに本発明は、前記疼痛適応症の治療または予防、好ましくはヒト治療での使用に適した医薬組成物を提供し、この医薬組成物

40

50

は、神経成長因子（NGF）と結合して、NGFとp75との結合を大幅に阻害することなくNGFとTrkAとの結合を阻害する、少なくとも1つの本発明によるNGF特異的抗体もしくは抗体フラグメント、神経成長因子（NGF）と結合して、NGFとTrkAとの結合およびNGFとp75との結合をともに阻害する、または少なくとも1つの本発明によるNGF特異的抗体もしくは抗体フラグメントの有効量を含む。以下で述べるように、上記組成物は、様々な経路および投与計画で投与可能なものであり得る。

【0051】

別の態様では、本発明は、患者の骨転移に関連する癌性疼痛を含めた骨癌疼痛の発症率を低減する、骨転移に関連する癌性疼痛を含めた骨癌疼痛を緩和する、骨転移に関連する癌性疼痛を含めた骨癌疼痛を軽減するおよび／または骨転移に関連する癌性疼痛を含めた骨癌疼痛の発症もしくは進行を遅らせる方法を提供し、前記方法は、有効量の本発明によるNGFアンタゴニスト、例えば、神経成長因子（NGF）と結合して、NGFとp75との結合を大幅に阻害することなくNGFとTrkAとの結合を阻害する、本発明によるNGF抗体もしくはフラグメント、または神経成長因子（NGF）と結合して、NGFとTrkAとの結合およびNGFとp75との結合をともに阻害する、少なくとも1つの本発明によるNGF特異的抗体もしくは抗体フラグメントを投与することを含む。いくつかの実施形態では、本発明によるNGFアンタゴニスト、例えばNGF抗体またはフラグメントをオピオイド鎮痛剤と共投与する。いくつかの実施形態では、NGF抗体またはフラグメントをNSAIDと共投与する。いくつかの実施形態では、本発明によるNGFアンタゴニスト、例えばNGF抗体またはフラグメントをオピオイド鎮痛剤およびNSAIDと共投与する。いくつかの実施形態では、本発明によるNGFアンタゴニスト、例えばNGF抗体またはフラグメントをオピオイド鎮痛剤と共投与しない。いくつかの実施形態では、本発明によるNGFアンタゴニスト、例えばNGF抗体またはフラグメントをNSAIDと共投与しない。さらに本発明は、前記疼痛適応症の治療または予防、好ましくはヒト治療での使用に適した医薬組成物を提供し、この医薬組成物は、神経成長因子（NGF）と結合して、NGFとp75との結合を大幅に阻害することなくNGFとTrkAとの結合を阻害する、少なくとも1つの本発明によるNGF特異的抗体もしくは抗体フラグメントを含む。以下で述べるように、上記組成物は、様々な経路および投与計画で投与可能なものであり得る。

【0052】

また上記NGF抗体およびフラグメントをコードする核酸を含むベクター、ならびに上記核酸を発現し、最も好ましくは本発明のモノクローナル抗体およびフラグメントを細胞培地中に分泌する、細菌、酵母、哺乳動物、昆虫または鳥類などの細胞を含めた細胞も本発明により提供される。本発明の抗体および抗体フラグメントその他のNGFアンタゴニストは、疼痛の治療および管理に使用されることに加えて、NGFアンタゴニスト、例えば、神経成長因子（NGF）と結合して、NGFとp75との結合を大幅に阻害することなくNGFとTrkAとの結合を阻害する、抗体もしくは抗体フラグメントその他の化合物、または神経成長因子（NGF）と結合して、NGFとTrkAとの結合を阻害し、さらにNGFとp75との結合を阻害する抗体を使用する、神経障害性疼痛および炎症性疼痛関連の反応の治療に有用である。

【0053】

それに関連して本出願には、神経成長因子（NGF）と結合して、NGFとTrkAとの結合、さらにはNGFとp75との結合も阻害するモノクローナル抗体およびフラグメント、および／またはNGFとTrkAとの結合を阻害し、またNGFとp75との結合も阻害するNGF特異的抗体もしくは抗体フラグメントが記載されており、上記抗体およびフラグメントは、疼痛性障害および炎症などの他の障害の治療または予防にも有用である。上記抗体およびフラグメント、例えば一価または二価の薬剤は、循環半減期に影響を及ぼすために、例えばPEGその他のポリマーの付加、または検出可能な薬剤もしくは機能性薬剤のような他の部分の付加などにより修飾されていてもよい。上記一価薬剤の例としては、Fab、Fab'、Fv、scFvの各フラグメント、SMIPs（小分子免疫

薬剤 (small molecule immunopharmaceuticals)、キャメルボディ (camelbody)、ナノボディ (nanobody)、IgNA R、MetMabに類似した一価抗体分子またはその1つ以上の組合せが挙げられる。

【図面の簡単な説明】

【0054】

【図1】完全長抗体Ab1に対応するポリヌクレオチドとポリペプチドの配列を示す図である。

【図2】完全長抗体Ab2に対応するポリヌクレオチドとポリペプチドの配列を示す図である。

【図3】完全長抗体Ab3に対応するポリヌクレオチドとポリペプチドの配列を示す図である。

【図4】完全長抗体Ab4に対応するポリヌクレオチドとポリペプチドの配列を示す図である。

【図5】完全長抗体Ab5に対応するポリヌクレオチドとポリペプチドの配列を示す図である。

【図6】完全長抗体Ab6に対応するポリヌクレオチドとポリペプチドの配列を示す図である。

【図7】完全長抗体Ab7に対応するポリヌクレオチドとポリペプチドの配列を示す図である。

【図8】完全長抗体Ab8に対応するポリヌクレオチドとポリペプチドの配列を示す図である。

【図9】完全長抗体Ab9に対応するポリヌクレオチドとポリペプチドの配列を示す図である。

【図10】完全長抗体Ab10に対応するポリヌクレオチドとポリペプチドの配列を示す図である。

【図11】完全長抗体Ab11に対応するポリヌクレオチドとポリペプチドの配列を示す図である。

【図12】完全長抗体Ab12に対応するポリヌクレオチドとポリペプチドの配列を示す図である。

【図13】完全長抗体Ab13に対応するポリヌクレオチドとポリペプチドの配列を示す図である。

【図14】完全長抗体Ab14に対応するポリヌクレオチドとポリペプチドの配列を示す図である。

【図15】完全長抗体Ab15に対応するポリヌクレオチドとポリペプチドの配列を示す図である。

【図16】完全長抗体Ab16に対応するポリヌクレオチドとポリペプチドの配列を示す図である。

【図17】完全長抗体Ab17に対応するポリヌクレオチドとポリペプチドの配列を示す図である。

【図18】完全長抗体Ab18に対応するポリヌクレオチドとポリペプチドの配列を示す図である。

【図19】完全長抗体Ab19に対応するポリヌクレオチドとポリペプチドの配列を示す図である。

【図20】完全長抗体Ab20に対応するポリヌクレオチドとポリペプチドの配列を示す図である。

【図21】ピキア・パストリス (Pichia pastoris) での発現により生成された完全長抗体Ab21に対応するポリヌクレオチドとポリペプチドの配列を示す図である。

【図22】Fab1の重鎖と軽鎖のポリペプチド配列を示す図である。

【図23】Fab2の重鎖と軽鎖のポリペプチド配列を示す図である。

10

20

30

40

50

【図 2 4】以下に記載されているプロトコルに従って得られた、抗体 A b 1 および A b 2 の N G F との E L I S A 結合に関するデータを示す図である。

【図 2 5】以下に記載されているプロトコルに従って得られた、抗体 A b 3 の N G F との E L I S A 結合に関するデータを示す図である。

【図 2 6】以下に記載されているプロトコルに従って得られた、抗体 A b 4 の N G F との E L I S A 結合に関するデータを示す図である。

【図 2 7】以下に記載されているプロトコルに従って得られた、抗体 A b 5 および A b 6 の N G F との E L I S A 結合に関するデータを示す図である。

【図 2 8】以下に記載されているプロトコルに従って得られた、F a b 1 の N G F との E L I S A 結合に関するデータを示す図である。

【図 2 9】以下に記載されているプロトコルに従って得られた、F a b 2 の N G F との E L I S A 結合に関するデータを示す図である。

【図 3 0】以下に記載されているプロトコルに従って得られた、抗体 A b 7 および A b 8 の N G F との E L I S A 結合に関するデータを示す図である。

【図 3 1】以下に記載されているプロトコルに従って得られた、抗体 A b 9 および A b 1 0 の N G F との E L I S A 結合に関するデータを示す図である。

【図 3 2】以下に記載されているプロトコルに従って得られた、抗体 A b 1 1 の N G F との E L I S A 結合に関するデータを示す図である。

【図 3 3】以下に記載されているプロトコルに従って得られた、抗体 A b 1 2 の N G F との E L I S A 結合に関するデータを示す図である。

【図 3 4】以下に記載されているプロトコルに従って得られた、抗体 A b 1 3 の N G F との E L I S A 結合に関するデータを示す図である。

【図 3 5】以下に記載されているプロトコルに従って得られた、抗体 A b 1 4 の N G F との E L I S A 結合に関するデータを示す図である。

【図 3 6】以下に記載されているプロトコルに従って得られた、抗体 A b 1 5 の N G F との E L I S A 結合に関するデータを示す図である。

【図 3 7】以下に記載されているプロトコルに従って得られた、抗体 A b 1 6 の N G F との E L I S A 結合に関するデータを示す図である。

【図 3 8】以下に記載されているプロトコルに従って得られた、抗体 A b 1 7 および A b 1 8 の N G F との E L I S A 結合に関するデータを示す図である。

【図 3 9】以下に記載されているプロトコルに従って得られた、抗体 A b 1 9 の N G F との E L I S A 結合に関するデータを示す図である。

【図 4 0】以下に記載されているプロトコルに従って得られた、抗体 A b 2 0 の N G F との E L I S A 結合に関するデータを示す図である。

【図 4 1】実施例 1 に従って得られた、抗体 A b 1 および A b 2 の T F 1 細胞増殖に関するデータを示す図である。

【図 4 2】実施例 1 に従って得られた、抗体 A b 3 および A b 4 の T F 1 細胞増殖に関するデータを示す図である。

【図 4 3】実施例 1 に従って得られた、抗体 A b 5 および A b 6 の T F 1 細胞増殖に関するデータを示す図である。

【図 4 4】実施例 1 に従って得られた、F a b 1 および F a b 2 抗体フラグメントの T F 1 細胞増殖に関するデータを示す図である。

【図 4 5】実施例 1 に従って得られた、抗体 A b 7 および A b 8 の T F 1 細胞増殖に関するデータを示す図である。

【図 4 6】実施例 1 に従って得られた、抗体 A b 9 および A b 1 0 の T F 1 細胞増殖に関するデータを示す図である。

【図 4 7】実施例 1 に従って得られた、抗体 A b 1 1 および A b 1 2 の T F 1 細胞増殖に関するデータを示す図である。

【図 4 8】実施例 1 に従って得られた、抗体 A b 1 3 および A b 1 4 の T F 1 細胞増殖に関するデータを示す図である。

10

20

30

40

50

【図 4 9】実施例 1 に従って得られた、抗体 A b 1 5 の T F 1 細胞増殖に関するデータを示す図である。

【図 5 0】実施例 1 に従って得られた、抗体 A b 1 6 の T F 1 細胞増殖に関するデータを示す図である。

【図 5 1】実施例 1 に従って得られた、抗体 A b 1 7 および A b 1 8 の T F 1 細胞増殖に関するデータを示す図である。

【図 5 2】実施例 1 に従って得られた、抗体 A b 1 9 および A b 2 0 の T F 1 細胞増殖に関するデータを示す図である。

【図 5 3】実施例 5 に従って得られた、N G F - p 7 5 相互作用の阻害に関する抗体 A b 3 および A b 4 のデータを示す図である。抗体 A b 3 および A b 4 は N G F と p 7 5 の相互作用を阻害する能力を示さない。

10

【図 5 4】実施例 5 に従って得られた、N G F - p 7 5 相互作用の阻害に関する抗体 A b 1 5 および A b 1 6 のデータを示す図である。抗体 A b 1 5 および A b 1 6 は N G F と p 7 5 の相互作用を阻害する能力を示さない。

【図 5 5】実施例 5 に従って得られた、N G F - p 7 5 相互作用の阻害に関する抗体 A b 5 のデータを示す図である。抗体 A b 5 は N G F と p 7 5 の相互作用を阻害する能力を示す。

【図 5 6】実施例 6 に従って得られた、濃度を漸増させた抗体 A b 1 の存在下での P C - 1 2 神経突起伸長の阻害を示す図である。

【図 5 7】実施例 6 に従って得られた、濃度を漸増させた抗体 A b 2 の存在下での P C - 1 2 神経突起伸長の阻害を示す図である。

20

【図 5 8】実施例 6 に従って得られた、濃度を漸増させた抗体 A b 3 の存在下での P C - 1 2 神経突起伸長の阻害を示す図である。またこの結果は、同じ濃度の抗体による P C - 1 2 神経突起伸長の阻害が、異なる N G F 結合選択性を示す抗 N G F 抗体（すなわち、N G F と T r k A および p 7 5 両方との相互作用を阻害する抗 N G F 抗体）でみられるものよりも少ないことも示している。

【図 5 9】実施例 6 に従って得られた、濃度を漸増させた抗体 A b 5 の存在下での P C - 1 2 神経突起伸長の阻害を示す図である。

【図 6 0】実施例 6 に従って得られた、濃度を漸増させた抗体 A b 6 の存在下での P C - 1 2 神経突起伸長の阻害を示す図である。

30

【図 6 1】実施例 6 に従って得られた、濃度を漸増させた抗体 A b 7 の存在下での P C - 1 2 神経突起伸長の阻害を示す図である。

【図 6 2】実施例 6 に従って得られた、濃度を漸増させた抗体 A b 8 の存在下での P C - 1 2 神経突起伸長の阻害を示す図である。

【図 6 3】実施例 6 に従って得られた、濃度を漸増させた抗体 A b 9 の存在下での P C - 1 2 神経突起伸長の阻害を示す図である。

【図 6 4】実施例 6 に従って得られた、濃度を漸増させた抗体 A b 1 0 の存在下での P C - 1 2 神経突起伸長の阻害を示す図である。

【図 6 5】実施例 6 に従って得られた、濃度を漸増させた抗体 A b 1 1 の存在下での P C - 1 2 神経突起伸長の阻害を示す図である。

40

【図 6 6】実施例 6 に従って得られた、濃度を漸増させた抗体 A b 1 3 の存在下での P C - 1 2 神経突起伸長の阻害を示す図である。

【図 6 7】実施例 6 に従って得られた、濃度を漸増させた抗体 A b 1 7 の存在下での P C - 1 2 神経突起伸長の阻害を示す図である。

【図 6 8】実施例 6 に従って得られた、濃度を漸増させた抗体 A b 1 8 の存在下での P C - 1 2 神経突起伸長の阻害を示す図である。

【図 6 9】実施例 6 に従って得られた、濃度を漸増させた抗体 A b 1 9 の存在下での P C - 1 2 神経突起伸長の阻害を示す図である。

【図 7 0】実施例 7 に従って抗体 A b 2、A b 6 および A b 8 の投与後に実施した歩行分析による評価で、疼痛が対照での結果に比べて統計的に有意に減少したことを示す図であ

50

る。

【図 7 1】実施例 7 に従って抗体 A b 6 および F a b 1 の投与後に実施した歩行分析による評価で、疼痛が対照での結果に比べて統計的に有意に減少したことを示す図である。

【図 7 2】実施例 7 に従って抗体 A b 3 の投与後に実施した歩行分析による評価で、疼痛が対照での結果に比べて統計的に有意に減少したことを示す図である。

【図 7 3】実施例 7 に従って抗体 A b 6 および抗体 A b 2 1 の投与後に実施した歩行分析による評価で、疼痛が対照での結果に比べて統計的に有意に減少したことを示す図である。

【図 7 4】実施例 8 に従って抗体 A b 2、A b 6 および A b 8 をそれぞれ投与した後、炎症が対照での炎症の結果に比べて増加したことを示す図である。

【図 7 5】F a b 1 抗体フラグメントの投与後、対照での炎症の結果に比べて炎症の有意な増加がみられなかったことを示す図である。これに対し、実施例 8 に従って抗体 A b 6 を投与したところ、炎症が対照での炎症の結果に比べて増加した。

【図 7 6】実施例 8 に従って抗体 A b 3 を投与した後、炎症が対照での炎症の結果に比べて増加したことを示す図である。

【図 7 7】同様に、実施例 8 に従って抗体 A b 6 および抗体 A b 2 1 を投与した後、炎症が対照での炎症の結果に比べて増加したことを示す図である。

【図 7 8】実施例 6 に従って得られた、濃度を漸増させた抗体 A b 1 6 の存在下での P C - 1 2 神経突起伸長の阻害を示す図である。またこの結果は、同じ濃度の抗体による P C - 1 2 神経突起伸長の阻害が、異なる N G F 結合選択性を示す抗 N G F 抗体（すなわち、N G F と T r k A および p 7 5 両方との相互作用を阻害する抗 N G F 抗体）でみられるものよりも少ないことも示している。

【図 7 9】実施例 6 に従って得られた、濃度を漸増させた抗体 A b 1 5 の存在下での P C - 1 2 神経突起伸長の阻害を示す図である。またこの結果は、同じ濃度の抗体による P C - 1 2 神経突起伸長の阻害が、異なる N G F 結合選択性を示す抗 N G F 抗体（すなわち、N G F と T r k A および p 7 5 両方との相互作用を阻害する抗 N G F 抗体）でみられるものよりも少ないことも示している。

【発明を実施するための形態】

【0055】

（好適な実施形態の詳細な説明）

定義

本発明は、記載されている特定の方法論、プロトコル、動物の種や属および試薬に限定されず、変化し得るものであることが理解されるべきである。また本明細書で使用される用語は、単に特定の実施形態を説明するためのものであって、添付の特許請求の範囲によってのみ限定される本発明の範囲を限定することを意図するものではないということも理解されるべきである。本明細書で使用される単数形「a」、「and」および「the」は、文脈的にそうでないこと明らかでない限り、複数形の指示対象を包含するものとする。したがって、例えば、「細胞（a cell）」を指す場合、それは複数の上記細胞を包含する、また「タンパク質（the protein）」を指す場合、それは1つ以上のタンパク質および当業者に公知のその同等物を包含するなどである。本明細書で使用される技術用語および科学用語は、そうでないこと明らかでない限り、本発明が属する分野の当業者により一般に理解されているものと同義である。

【0056】

神経成長因子（N G F）：本明細書で使用される N G F（ベータ-N G F、H S A N 5 および N G F B と呼ばれる）は、R & D Systems 社（M i n n e a p o l i s、M N）から入手可能な次のような成熟アミノ酸配列ヒト（H o m o s a p i e n s）ベータ-神経成長因子（ β -N G F）：

S S S H P I F H R G E F S V C D S V S V W V G D K T T A T D I K G K E V M V L G
E V N I N N S V F K Q Y F F E T K C R D P N P V D S G C R G I D S K H W N S Y C
T T T H T F V K A L T M D G K Q A A W R F I R I D T A C V C V L S R K A V R R A

(配列番号 411) だけでなく、任意のプロ型、成熟型、可溶型および／または膜結合型の上記 NGF アミノ酸配列、ならびに上記配列の突然変異体 (ムテイン)、スプライス変異体、アイソフォーム、オルソログ、ホモログおよび各種変異体も包含する。

【0057】

「神経増殖因子アンタゴニスト」とは、NGF により誘発される少なくとも 1 つの生物活性、好ましくは NGF と Trk A および／または p75 との相互作用を含む活性に拮抗する、またはこれを阻害する分子のことである。このようなアンタゴニストとしては、Trk A、p75 もしくは NGF のフラグメントのようなポリペプチド、NGF、Trk A もしくは p75 と結合する核酸または抗体が挙げられる。例示される実施形態では、NGF アンタゴニストは、神経成長因子 (NGF) と結合して、NGF と Trk A との結合阻害する、かつ／または NGF と p75 との結合を阻害する、少なくとも 1 つの NGF 特異的抗体または抗体フラグメントである。

10

【0058】

本明細書の「組換え宿主」または「宿主細胞」は一般に、本発明による NGF アンタゴニスト、例えば、本発明による NGF 抗体、NGF 抗体フラグメントその他の NGF アンタゴニストを産生するように遺伝子操作された細胞または非ヒト生物体を指す。このような宿主および宿主細胞としては、哺乳動物細胞、細菌、酵母、昆虫細胞、植物細胞およびトランスジェニックのげっ歯類、植物およびウシのような植物または動物が挙げられる。通常、抗体または抗体フラグメントは哺乳動物、細菌および酵母細胞で発現される。好適な実施形態では、対象となる抗体または抗体フラグメントを、抗体発現用の二倍体ピキア属 (*Pichia*) 酵母の培養物を利用した、特許により保護されている分泌発現系で発現させる。この発現系は、2011 年 4 月 19 日に発行された、Cregg の米国特許第 7,927,863 号に開示されており、上記明細書の内容は参照により本明細書に組み込まれる。例示される実施形態では、NGF アンタゴニスト、例えば抗ヒト NGF 抗体および抗体フラグメントは、酵母、好ましくは接合型酵母である。

20

【0059】

接合型酵母種：本発明では、この用語は、培養による増殖が可能な任意の二倍体または四倍体酵母を広く包含するものとする。このような酵母の種は、一倍体、二倍体その他の倍数体の形態で存在し得る。所与の倍数性の細胞は、適当な条件下では、その形態で無限の世代数にわたって増殖し得る。また二倍体細胞が孢子を形成して一倍体細胞を形成することもある。接合が連続すれば、二倍体株がさらに接合または融合することにより四倍体株が生じることもある。本発明は、一倍体酵母だけでなく、例えば接合またはスフェロプラスト融合により生じた、二倍体その他の倍数体の酵母細胞も使用することを企図する。このような酵母にはサッカロミセス科 (*Saccharomycetaceae*) の仲間があり、この科にはアルキシオジマ属 (*Arxiozyma*)、アスコボトリオジマ属 (*Ascobotryozyma*)、シテロミセス属 (*Citeromyces*)、デバリオミセス属 (*Debaryomyces*)、デッケラ属 (*Dekkera*)、エレモテシウム属 (*Eremothecium*)、イサトチェンキア属 (*Issatchenkia*)、カザクスタニア属 (*Kazachstania*)、クリベロミセス属 (*Kluyveromyces*)、コダマエ属 (*Kodamaea*)、ロデロミセス属 (*Lodderomyces*)、パキソレン属 (*Pachysolen*)、ピキア属 (*Pichia*)、サッカロミセス属 (*Saccharomyces*)、サツルニスポラ属 (*Saturnispora*)、テトラピシスポラ属 (*Tetrapisispora*)、トルラスポラ属 (*Torulaspora*)、ウィリオプシス属 (*Williopsis*) およびチゴサッカロミセス属 (*Zygosaccharomyces*) が含まれる。本発明において潜在的に有用な他の種類の酵母としては、ヤロウィア属 (*Yarrowia*)、ロドスポリジウム属 (*Rhodospiridium*)、カンジダ属 (*Candida*)、ハンゼヌラ属 (*Hansenula*)、フィロバシウム属 (*Filobasium*)、スポリジオボルス属 (*Sporidiobolus*)、ブレラ属 (*Bullera*)、ロイコスポリジウム属 (*Leucosporidium*) およびフィロバシデラ属 (*Filobasid*

30

40

50

e l l a) が挙げられる。

【0060】

本発明の好適な実施形態では、接合型酵母はピキア属 (*P i c h i a*) の仲間である。本発明のさらに好適な実施形態では、ピキア属 (*P i c h i a*) の接合型酵母は、ピキア・パストリス (*P i c h i a p a s t o r i s*) 種、ピキア・メタノリカ (*P i c h i a m e t h a n o l i c a*) 種およびハンゼヌラ・ポリモルファ (*H a n s e n u l a p o l y m o r p h a*) (ピキア・アングスタ (*P i c h i a a n g u s t a*)) 種のうちの1つである。本発明の特に好適な実施形態では、ピキア属 (*P i c h i a*) の接合型酵母はピキア・パストリス (*P i c h i a p a s t o r i s*) 種である。

【0061】

選択マーカー：選択マーカーとは、例えば形質転換事象を介して遺伝子または遺伝子フラグメントを受け取った細胞に増殖表現型（物理的成長特性）を付与する、その遺伝子または遺伝子フラグメントのことである。上記のような細胞は選択マーカーにより、選択増殖培地中、選択マーカー遺伝子を受け取らなかった細胞が増殖できない条件下で、生存し増殖することができる。一般に選択マーカー遺伝子はいくつかの種類に分類され、ポジティブ選択マーカー遺伝子、例えば、抗生物質その他の薬剤に対する耐性、温度に対する耐性（2種類の t s 変異体を交配するか、または1種類の t s 変異体を形質転換した場合）をそれぞれ細胞に付与する遺伝子など、ネガティブ選択マーカー遺伝子、例えば、その生合成遺伝子をもたないあらゆる細胞が必要とする特定の栄養素を含まない培地で増殖する能力を細胞に付与する生合成遺伝子、または野生型遺伝子をもたない細胞により細胞を増殖不能にする、突然変異を誘発した生合成遺伝子などの種類がある。適当なマーカーとしては、特に限定されないが、Z E O、G 4 1 8、L Y S 3、M E T 1、M E T 3 a、A D E 1、A D E 3、U R A 3などが挙げられる。

【0062】

発現ベクター：このDNAベクターは、標的宿主細胞内で外来タンパク質を発現させる操作を容易にするエレメントを含んでいる。多くの場合、最初に細菌宿主、例えば大腸菌 (*E. c o l i*) において形質転換のための配列操作およびDNA作製を行い、またベクターは通常、細菌の複製起点および適当な細菌選択マーカーを含めた、上記操作を容易にする配列を含んでいる。選択マーカーは、選択培地で増殖させる形質転換された宿主細胞の生存または増殖に必要なタンパク質をコードする。選択遺伝子を含むベクターで形質転換されなかった宿主細胞は、培地では生存できない。典型的な選択遺伝子は、a) 抗生物質その他の毒素に対する耐性を付与するタンパク質、(b) 栄養要求性の欠損を補完するタンパク質、または(c) 複合培地から得られない重要な栄養素を補充するタンパク質をコードするものである。酵母の形質転換のためのベクターおよび方法の例は、例えば、B u r k e , D . , D a w s o n , D . , & S t e a r n s , T . (2 0 0 0) . M e t h o d s i n y e a s t g e n e t i c s : a C o l d S p r i n g H a r b o r L a b o r a t o r y c o u r s e m a n u a l . P l a i n v i e w , N . Y . : C o l d S p r i n g H a r b o r L a b o r a t o r y P r e s s に記載されている。

【0063】

本発明の方法で使用する発現ベクターは、形質転換された宿主細胞または宿主菌株を特定するための選択用の栄養要求性マーカーまたは薬剤マーカーを含めた、宿主細胞に特異的な配列をさらに含む。さらに、薬剤マーカーを用いて、宿主細胞またはトランスジェニック動物内のベクターのコピー数を増幅させてもよい。

【0064】

目的とするポリペプチドコード配列は、宿主細胞またはトランスジェニック動物内でのポリペプチドの発現をもたらす転写制御配列および翻訳制御配列と作動可能に連結されている。このようなベクター成分には、特に限定されないが、エンハンサーエレメント、プロモーターおよび転写終止配列のうちの1つ以上が含まれる。ポリペプチド分泌のための配列、例えばシグナル配列なども含まれ得る。発現ベクターが宿主細胞ゲノム内に組み込

まれることが多いため、宿主細胞の複製起点の有無は任意選択である。本発明の一実施形態では、目的とするポリペプチドは、宿主細胞、例えば酵母二倍体細胞からのポリペプチドの最適化された分泌が生じる配列と作動可能に連結されているか、または融合している。

【0065】

核酸が別の核酸配列と機能的な関係に置かれているとき、それは「作動可能に連結されている」ことになる。例えば、シグナル配列のDNAがポリペプチドの分泌に関与するプレタンパク質として発現される場合、それはポリペプチドのDNAと作動可能に連結されていることになり、またプロモーターまたはエンハンサーがコード配列の転写に影響を及ぼす場合、それはコード配列と作動可能に連結されていることになる。一般に「作動可能に連結されている」とは、連結されているDNA配列が隣接している、また分泌リーダーの場合はそれらが連結し、かつリーディングフレーム内にあるという意味である。しかし、エンハンサーは隣接している必要はない。連結は、好都合な制限部位でのライゲーションによって、あるいは当業者に公知のPCR／組換え法によって行われる（Gateway（登録商標）Technology；Invitrogen、Carlsbad California）。このような部位が存在しない場合、常法に従って、合成されたオリゴヌクレオチドアダプターまたはリンカーを使用する。

【0066】

プロモーターとは構造遺伝子の開始子ドンの上流（5'）（一般的には約100～1000bp以内）に位置する翻訳されない配列のことであり、それが作動可能に連結されている特定の核酸配列の転写および翻訳を制御するものである。このようなプロモーターはいくつかのクラス、すなわち、誘導性プロモーター、構成的プロモーターおよび抑制プロモーター（リプレッサーの不在に応答して転写レベルを増加させる）に分類される。誘導性プロモーターは、培養条件、例えば栄養素の有無の変化、または温度の変化に応答して、その制御下でDNAからの高レベルの転写を開始させ得る。

【0067】

またプロモーターフラグメントは、相同組換えの部位および酵母ゲノム内の同じ部位への発現ベクターの組み込みの部位としても働き得るが、別の方法では、相同組換えの部位として選択マーカーを用いる。ピキア属（*Pichia*）の形質転換がCreggら（1985）Mol. Cell. Biol. 5：3376－3385に記載されている。

【0068】

ピキア属（*Pichia*）由来の適当なプロモーターの例としては、AOX1およびプロモーター（Creggら（1989）Mol. Cell. Biol. 9：1316－1323）；ICL1プロモーター（Menendezら（2003）Yeast 20（13）：1097－108）；グリセルアルデヒド－3－リン酸デヒドロゲナーゼプロモーター（GAP）（Waterhamら（1997）Gene 186（1）：37－44）；ならびにFLD1プロモーター（Shenら（1998）Gene 216（1）：93－102）が挙げられる。GAPプロモーターは強力な構成的プロモーターであり、AOXプロモーターおよびFLD1プロモーターは誘導性である。

【0069】

他の酵母プロモーターとしては、ADH1、アルコールデヒドロゲナーゼII、GAL4、PHO3、PHO5、Pykの各プロモーターおよびそれに由来するキメラプロモーターが挙げられる。さらに本発明では、酵母以外のプロモーター、例えば哺乳動物、昆虫、植物、爬虫類、植物、両生類、ウイルスおよび鳥類などのプロモーターを使用してもよい。最も一般的には、プロモーターは、哺乳動物プロモーター（発現遺伝子に内在することもある）を含むか、または酵母系での効率的な転写をもたらす酵母プロモーターもしくはウイルスプロモーターを含む。

【0070】

目的とするポリペプチドは、組換えにより直接作製するだけでなく、異種ポリペプチド、例えば、成熟タンパク質またポリペプチドのN-末端に特異的切断部位を有するシグナ

10

20

30

40

50

ル配列その他のポリペプチドとの融合ポリペプチドとして作製してもよい。一般にシグナル配列は、ベクターの構成要素であっても、ベクター内に挿入されるポリペプチドコード配列の一部分であってもよい。選択される異種シグナル配列は、宿主細胞内で利用される標準的な経路の1つで認識されプロセッシングを受けるものであることが好ましい。サッカロミセス・セレビシエ (*S. cerevisiae*) α 因子プレプロシグナルは、ピキア・パストリス (*P. pastoris*) からの各種組換えタンパク質の分泌に有効であることが明らかにされている。他の酵母シグナル配列としては、 α 接合因子シグナル配列、インベルターゼシグナル配列および他の分泌型酵母ポリペプチド由来のシグナル配列が挙げられる。さらに、選択した発現系での分泌を増強するように上記シグナルペプチド配列を操作してもよい。このほか、目的とする分泌シグナルとしては哺乳動物シグナル配列が挙げられ、その配列は、分泌されるタンパク質に対して異種性のものであっても、分泌されるタンパク質に天然のものであってもよい。シグナル配列はプレペプチド配列を含み、場合によりプロペプチド配列を含み得る。このようなシグナル配列の多くが当該技術分野で公知であり、免疫グロブリン鎖にみられるシグナル配列、例えば、K28プレプロ毒素配列、PHA-E、FACE、ヒトMCP-1、ヒト血清アルブミンシグナル配列、ヒトIg重鎖、ヒトIg軽鎖などがこれに含まれる。例えば、Hashimotoら, *Protein Eng* 11(2)75(1998)およびKobayashiら, *Therapeutic Apheresis* 2(4)257(1998)を参照されたい。

【0071】

ベクター内に転写活性化因子配列を挿入することにより転写を増加させてもよい。転写活性化因子は、通常は約10~300bpのDNAのシス作用エレメントであり、プロモーターに作用してDNAの転写を増加させる。転写エンハンサーは方向および位置に比較的依存せず、イントロンおよびコード配列自体の中の転写単位の5'および3'にみられる。エンハンサーはコード配列の5'または3'の位置でベクター内に挿入されていてもよいが、プロモーターから5'の部位に位置することが好ましい。

【0072】

また真核宿主細胞で使用する発現ベクターは、転写の終了およびmRNAの安定化に必要な配列を含んでいてもよい。このような配列は一般に、真核もしくはウイルスDNAまたはcDNAの非翻訳領域の翻訳終止コドンの3'から入手可能である。この領域は、mRNAの翻訳されない部分にポリアデニル化フラグメントとして転写されるヌクレオチドセグメントを含んでいる。

【0073】

上に挙げた構成要素を1つ以上含む適当なベクターの構築では、標準的なライゲーション技術またはPCR/組換え法を用いる。単離されたプラスミドまたはDNAフラグメントを切断し、目的に合わせて組み立て、所望の形態に再び連結するか、または組換え法を用いて、必要なプラスミドを作製する。構築されたプラスミド内での正しい配列を確認する解析を行うために、ライゲーション混合物を用いて宿主細胞を形質転換し、必要に応じて抗生物質耐性（例えば、アンピシリンまたはZeoцин）により、形質転換が成功した形質転換細胞を選択する。形質転換細胞由来のプラスミドを調製し、制限酵素的消化による解析および/または配列決定を行う。

【0074】

フラグメントの制限酵素による切断およびライゲーションとは別の方法として、att部位と組換え酵素に基づく組換え法を用いて、DNA配列をベクター内に挿入してもよい。このような方法は、例えばLandy(1989), *Ann. Rev. Biochem.* 58:913-949により記載されており、当業者に公知である。この方法では、ラムダおよび大腸菌 (*E. coli*) によりコードされる組換えタンパク質の混合物により仲介される、分子間でのDNA組換えを利用する。相互作用するDNA分子の特定の付着 (att) 部位の間で組換えが起こる。att部位に関する記載は、WeisbergおよびLandy(1983), *Site-Specific Recombination in Phage Lambda, in Lambda II*, Weisberg編

10

20

30

40

50

(Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Press), pp. 211-250を参照されたい。組換え後にa t t部位が、各親ベクターから与えられた配列で構成されるハイブリッド配列になるように、組換え部位に隣接するDNAセグメントを入れ替える。組換えは任意のトポロジーのDNA間で生じ得る。

【0075】

目的とする配列を適当なベクター内に連結する、特異的プライマーを使用してa t t B部位を含むPCR産物を生成する、a t t部位を含む適当なベクター内にクローン化されたcDNAライブラリーを作製することなどにより、目的とする配列内にa t t部位を導入してもよい。

10

【0076】

本明細書で使用されるフォールディングは、ポリペプチドおよびタンパク質の三次元構造を指し、アミノ酸残基間の相互作用がその構造の安定化に働く。構造の決定には非共有結合による相互作用が重要であるが、目的とするタンパク質は通常、2個のシステイン残基により形成される、分子内および／または分子間の共有結合によるジスルフィド結合を有する。天然のタンパク質およびポリペプチドまたその誘導体および変異体では、適切なフォールディングは通常、最適な生物活性を生じる配置になっており、活性、例えばリガンド結合、酵素活性などをアッセイすることにより好都合にモニターすることができる。

【0077】

場合により、例えば、所望の生成物が合成によるものである場合には、生物活性に基づくアッセイがあまり意味のないものとなる。このような分子の適切なフォールディングは、物理的特性、エネルギー的考察、モデル実験などに基づいて決定することができる。

20

【0078】

フォールディングおよびジスルフィド結合形成を促進する酵素、すなわちフォールダーゼ、シャペロンなどを1つ以上コードする配列の導入により、発現宿主をさらに改変してもよい。このような配列は、当該技術分野で公知のように、ベクター、マーカーなどを用いて、酵母宿主細胞内で構成的に発現させても、誘導により発現させてもよい。好ましくは、所望の発現パターンに十分な転写調節エレメントを含む配列を、標的化法により宿主細胞ゲノム内に安定に組み込む。

【0079】

例えば、真核PDIは、タンパク質システインの酸化およびジスルフィド結合の異性化の有効な触媒であるばかりでなく、シャペロン活性も示す。PDIの同時発現により、複数のジスルフィド結合を有する活性なタンパク質の産生が促進され得る。このほか、BIP（免疫グロブリン重鎖結合タンパク質）やシクロフィリンなどの発現も対象となる。本発明の一実施形態では、各一倍体の親菌株は異なるフォールディング酵素を発現し、例えば、例えば一方の菌株がBIPを発現し、他方の菌株がPDIまたは両者の組合せを発現する。

30

【0080】

「所望のタンパク質」または「所望の抗体」という用語は互換的に使用され、一般には標的、すなわちNGFに特異的な親抗体、あるいは本明細書に記載のキメラもしくはヒト化抗体またはそれに由来する結合部分を指す。「抗体」という用語は、エピトープに適合しこれを認識する特異的な形状を有するポリペプチド鎖を含有する任意の分子構造を包含し、この場合、1つ以上の非共有結合による相互作用が、この分子構造とエピトープとの間の複合体を安定化させる。原型となる抗体分子は免疫グロブリンであり、あらゆる入手源、例えば、ヒト、げっ歯類、ウサギ、ウシ、ヒツジ、ブタ、イヌその他の哺乳動物、ニワトリその他の鳥類などに由来するIgG、IgM、IgA、IgE、IgDなどのあらゆる種類の免疫グロブリンは「抗体」と見なされる。本発明による発物質として有用な抗体作製の好適な入手源はウサギである。数多くの抗体コード配列が記載されており、また当該技術分野で公知の方法により作製してもよい。その例としては、キメラ抗体、ヒト抗体および他の非ヒト哺乳動物抗体、ヒト化抗体、一本鎖抗体（scFvなど）、キャメ

40

50

ルボディ (camel body)、ナノボディ (nanobody)、IgNAR (サメ由来の一本鎖抗体)、小モジュール分子免疫薬剤 (small-modular immunopharmaceuticals) (SMIPs) および Fab、Fab'、F(ab')₂ などのような抗体フラグメントが挙げられる。Streltsov VA ら, Structure of a shark IgNAR antibody variable domain and modeling of an early-developmental isotype, Protein Sci. 2005 Nov; 14 (11): 2901-9. Epub 2005 Sep 30; Greenberg AS ら, A new antigen receptor gene family that undergoes rearrangement and extensive somatic diversification in sharks, Nature. 1995 Mar 9; 374 (6518): 168-73; Nuttall SD ら, Isolation of the new antigen receptor from wobbegong sharks, and use as a scaffold for the display of protein loop libraries, Mol Immunol. 2001 Aug; 38 (4): 313-26; Hamers-Casterman C ら, Naturally occurring antibodies devoid of light chains, Nature. 1993 Jun 3; 363 (6428): 446-8; Gill DS ら, Biopharmaceutical drug discovery using novel protein scaffolds, Curr Opin Biotechnol. 2006 Dec; 17 (6): 653-8. Epub 2006 Oct 19 を参照されたい。

【0081】

例えば、遺伝子工学により抗体または抗原結合フラグメントを作製してもよい。この技術では、他の方法と同様に抗体産生細胞を所望の抗原または免疫原に対して感作させる。抗体産生細胞から単離したメッセンジャー RNA を鋳型として利用し、PCR 増幅を用いて cDNA を作製する。増幅された免疫グロブリン cDNA の適当なセクションを発現ベクター内に挿入することにより、それぞれが最初の抗原特異性を保持した 1 種類の重鎖遺伝子と 1 種類の軽鎖遺伝子を含むベクターのライブラリーを作製する。重鎖遺伝子ライブラリーと軽鎖遺伝子ライブラリーを組み合わせ、コンビナトリアルライブラリーを構築する。これにより、重鎖と軽鎖 (抗体分子の Fab フラグメントまたは抗原結合フラグメントと類似している) を同時発現するクローンのライブラリーが得られる。これらの遺伝子を有するベクターを宿主細胞内に同時形質移入する。形質移入された宿主内で抗体遺伝子の合成が誘導されると、重鎖と軽鎖のタンパク質が自己集合して、抗原または免疫原によるスクリーニングで検出することができる活性な抗体が生じる。

【0082】

目的とする抗体コード配列には、天然の配列によりコードされるものだけでなく、遺伝暗号の縮重により本開示の核酸と配列が一致しない核酸およびその変異体によりコードされるものも含まれる。変異体ポリペプチドはアミノ酸 (aa) の置換、付加および欠失を含み得る。アミノ酸置換は、保存的アミノ酸置換であっても、グリコシル化部位を改変するため、または機能上不要な 1 つ以上のシステイン残基の置換もしくは欠失によりミスフォールディングを最小化するために非必須アミノ酸を除去する置換であってもよい。タンパク質の特定の領域 (例えば、機能ドメイン、触媒アミノ酸残基など) の増強された生物活性を保持するまたは有するように変異体を設計してもよい。変異体はほかにも、本明細書に開示されるポリペプチドのフラグメント、特に生物学的に活性なフラグメントおよび/または機能ドメインに対応するフラグメントを含む。クローン化遺伝子の in vitro 変異誘発の技術は公知である。また、タンパク質分解に対する耐性を向上させるため、または溶解度特性を最適化するため、または治療剤としての適性を高めるために通常の方法生物学的技術を用いて改変されたポリペプチドも本発明に含まれる。

【0083】

本明細書のキメラ抗体は、少なくとも2つの異なる抗体の一部を1つ以上組み合わせることにより得られる任意の抗体を包含し、組み合わせる抗体は同じ種のものであっても、ことなる種のものであってもよい。キメラ抗体は一般に、ヒト抗体に由来する部分と非ヒト抗体に由来する部分とを含んでいる。本明細書では、キメラ抗体はヒト化抗体を含むが、これはヒト化抗体がヒト抗体由来の部分と非ヒト抗体由来の部分とを含んでいる、すなわち、ヒト化抗体は通常、ヒトフレームワーク残基と非ヒト抗体CDRとを含むからである。したがって、本出願では、キメラ抗体とヒト化抗体が互換的に記載されることがある。

【0084】

キメラ抗体は、1種の抗体産生細胞から得られた軽鎖および重鎖の可変領域（ V_L および V_H ）と、別の種に由来する軽鎖および重鎖の定常領域とを組み合わせ、組換え手段により作製され得る。しかし、本明細書に記載されているように、「キメラ抗体またはキメラ抗体フラグメント」は、少なくとも2つの異なる抗体から生じるまたはこれに由来するアミノ酸残基を含む、任意の抗体または抗体フラグメントを広く包含するものとし、上記少なくとも2つの異なる抗体は同じ種のものであっても、異なる種のものであってもよい。本明細書では通常、キメラ抗体は、大部分がヒトドメインである抗体を作製するために、げっ歯類またウサギの可変領域とヒト定常領域を組み合わせたものである。このようなキメラ抗体の作製は当該技術分野で公知であり、標準的な手段（例えば、内容全体が参照により本明細書に組み込まれる米国特許第5,624,659号記載されている）により行うことができる。さらに、本発明のキメラ抗体のヒト定常領域は、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgG5、IgG6、IgG7、IgG8、IgG9、IgG10、IgG11、IgG12、IgG13、IgG14、IgG15、IgG16、IgG17、IgG18またはIgG19の定常領域から選択され得ることが考慮される。

【0085】

本発明によるヒト化抗体は通常、さらに多くのヒト様免疫グロブリンドメインを含むように設計され、動物由来の抗体の相補性決定領域だけ（全部またはほとんど）を組み込み得るが、動物由来の抗体のフレームワーク残基が1つ以上存在していてもよい。免疫原性を回避するためにこれを最小限にするのが好ましい。このことは、モノクローナル抗体可変領域の超可変ループ配列を慎重に検討してからヒト抗体鎖の構造に適合させることにより達成される。この工程は表面的には複雑であるが、実際には単純である。例えば、全体が参照により本明細書に組み込まれる米国特許第6,187,287号を参照されたい。場合により、例えば、置換された残基がヒト抗体の同じ位置で頻繁にみられるものであれば、および／または改変が抗原結合に悪影響を及ぼさないものであれば、ヒト化抗体内の動物由来抗体の1つ以上のCDR残基を改変してもよい。

【0086】

完全な免疫グロブリン（またはその組換えによる対応物）、エピトープ結合部位を含む免疫グロブリンフラグメント（例えば、Fab'、 $(Fab')_2$ その他のフラグメント）を合成してもよい。組換え免疫グロブリン技術を用いて「フラグメント」または最小限の免疫グロブリンを設計してもよい。例えば、融合軽鎖可変領域と重鎖可変領域を合成することにより、本発明で使用する「Fv」免疫グロブリンを作製してもよい。また抗体を組み合わせたもの、例えば、2つの異なるFv特異性を有する二特異性抗体も対象となる。本発明の別の実施形態では、SMIPs（小分子免疫薬剤（small molecule immunopharmaceuticals））、キャメルボディ（camel body）、ナノボディ（nanobody）およびIgNARが免疫グロブリンフラグメントに包含される。

【0087】

免疫グロブリンおよびそのフラグメントを翻訳後に修飾して、例えば、化学的リンカーのようなエフェクター部分、検出可能な部分、例えば蛍光色素、酵素、毒素、基質、生物発光物質、放射性物質、化学発光部分などを付加してもよく、あるいは本発明の方法およ

10

20

30

40

50

び組成物にストレプトアビジン、アビジンまたはビオチンなどのような特異的結合部分を使用してもよい。追加のエフェクター分子の例は後に記載する。

【0088】

遺伝暗号に従ったポリヌクレオチド配列の翻訳によりポリペプチド配列が生じる場合、そのポリヌクレオチド配列は生じたポリペプチド配列に「対応する」（すなわち、そのポリヌクレオチド配列は生じたポリペプチド配列を「コードする」）ことになり、2つの配列が同じポリペプチド配列をコードする場合、1つのポリヌクレオチド配列がもう1つのポリヌクレオチド配列に「対応する」ことになる。

【0089】

DNA構築物の「異種」領域またはドメインとは、より大きなDNA分子内にあり、天然ではその大きな分子と関連してみられない、識別可能なDNAのセグメントのことである。したがって、異種領域が哺乳動物遺伝子をコードしている場合、その遺伝子には通常、入手源の生物体のゲノム内ではその哺乳動物ゲノムDNAに隣接していないDNAが隣接している。異種領域のもう1つの例は、コード配列自体が天然にみられない構築物である（例えば、ゲノムコード配列が、イントロンを含んでいるか、または天然の遺伝子とは異なるコドンを含む合成配列を含んでいるcDNA）。対立遺伝子変異または天然の突然変異事象によって本明細書に記載のようなDNAの異種領域が生じることはない。

【0090】

「コード配列」とは、（遺伝暗号の点から）タンパク質またはペプチドの配列に対応する、またはこれをコードするコドンのインフレーム配列のことである。2つのコード配列またはその相補的な配列が同じアミノ酸配列をコードしている場合、両コード配列は互いに対応していることになる。適当な制御配列と結合したコード配列が転写および翻訳されて、ポリペプチドが生じ得る。ポリアデニル化シグナル／転写終止配列は通常、コード配列の3'側に位置する。「プロモーター配列」とは、細胞内のRNAポリメラーゼと結合して、下流（3'方向）のコード配列の転写を開始させることができるDNA制御領域のことである。プロモーター配列は通常、コード配列の転写に影響を及ぼす制御分子（例えば、転写因子）と結合するための部位をさらに含んでいる。RNAポリメラーゼが細胞内のプロモーター配列と結合してコード配列をmRNAに転写し、次いでそのmRNAが、コード配列によりコードされるタンパク質に翻訳される場合、そのコード配列は、プロモーター配列の「制御下にある」、またはプロモーターと「作動可能に連結されている」ことになる。

【0091】

ベクターは、DNA、RNAまたはタンパク質のような外来物質を生物体または宿主細胞内に導入するために使用されるものである。典型的なベクターには組換えウイルス（ポリヌクレオチド用）およびリボソーム（ポリペプチド用）がある。「DNAベクター」とは、別のポリヌクレオチドセグメントを結合させて、その結合したセグメントの複製を生じさせるプラスミド、ファージまたはコスミドのようなレプリコンのことである。「発現ベクター」とは、適当な宿主細胞によるポリペプチド合成を指令する制御配列を含むDNAベクターのことである。これは通常、RNAポリメラーゼと結合してmRNAの転写を開始するプロモーターだけでなく、リボソーム結合部位およびmRNAのポリペプチド（1つまたは複数）への翻訳を指令する開始シグナルも意味する。発現ベクターの的確なリーディングフレーム内の適切な部位にポリヌクレオチド配列を組み込み、そのベクターによって適当な宿主細胞が形質転換されれば、前記ポリヌクレオチド配列にコードされるポリペプチドの産生が可能になる。

【0092】

ポリヌクレオチド配列の「増幅」とは、特定の核酸配列の複数コピーを*in vitro*で生成することである。増幅された配列は通常、DNAの形態である。このような増幅を行うための各種技術がVan Bruntによる総説（1990, Bio/Technology, 8（4）：291-294）に記載されている。ポリメラーゼ連鎖反応すなわちPCRは核酸増幅の原型であり、本明細書におけるPCRの使用は他の適当な増幅技術の

例と見なされるべきである。

【0093】

脊椎動物の抗体の一般的な構造は、現在ではよく理解されている (Edelman, G. M., Ann. N. Y. Acad. Sci., 190:5 (1971))。抗体は分子量約23,000ダルトンの同一の軽ポリペプチド鎖(「軽鎖」)2本と、分子量53,000~70,000の同一の重ポリペプチド鎖(「重鎖」)2本とで構成されている。この4本の鎖がジスルフィド結合で結合して「Y字型」構造を形成し、この構造の中で、軽鎖は「Y字型」構造の口の部分から始まる腕木として重鎖を支える形になっている。「Y字型」構造の「枝」の部分はF_ab領域と呼ばれ、「Y字型」構造の幹の部分はF_c領域と呼ばれる。アミノ酸配列の方向は、「Y字型」構造上端をN-末端、各鎖下端をC末端とするものである。N-末端は抗原により生じた抗原に対する特異性を有する可変領域をもち、長さが約100アミノ酸であり、軽鎖と重鎖の間および抗体間でわずかな違いがみられる。

【0094】

各鎖の可変領域は、各鎖の残りの長さにはわたる定常領域と連結しており、特定のクラスの抗体内ではその抗体の特異性(すなわち、特異性を生じさせる抗原)に違いはみられない。免疫グロブリン分子のクラスを決定する定常領域は主に5種類が知られている(IgG、IgM、IgA、IgDおよびIgEはγ、μ、α、δおよびε(ガンマ、ミュー、アルファ、デルタおよびイプシロン)重鎖定常領域に対応する)。定常領域またはクラスは、後に生じる補体活性化(Kabat, E. A., Structural Concepts in Immunology and Immunochemistry, 第2版, p. 413-436, Holt, Rinehart, Winston (1976))およびその他の細胞応答(Andrews, D. W. ら, Clinical Immunobiology, pp 1-18, W. B. Sanders (1980); Kohl, S. ら, Immunology, 48:187 (1983))を含めた抗体のエフェクター機能を決定し、可変領域は、自身が反応する抗原を決定する。軽鎖はκ(カッパ)とλ(ラムダ)に分類される。各重鎖クラスはカッパ軽鎖またはラムダ軽鎖を用いて調製することができる。免疫グロブリンがハイブリドーマまたはB細胞により生成されると、軽鎖と重鎖が共有結合により互いに結合し、2本の重鎖の「尾」の部分が共有結合のジスルフィド結合により互いに結合している。

【0095】

「可変領域」または「VR」という語句は、抗体の軽鎖と重鎖の対それぞれにあって、抗体と抗原の結合に直接関与するドメインを指す。各重鎖は一端が可変ドメイン(V_H)で、これに数個の定常ドメインが続いている。各軽鎖は一端が可変ドメイン(V_L)、他端が定常ドメインであり、軽鎖の定常ドメインは重鎖の最初の定常ドメインと並び、軽鎖可変ドメインは重鎖の可変ドメインと並んでいる。

【0096】

「相補性決定領域」、「超可変領域」または「CDR」という語句は、抗体の軽鎖または重鎖の可変領域内にある1つ以上の超可変領域または相補性決定領域(CDR)を指す(Kabat, E. A. ら, Sequences of Proteins of Immunological Interest, National Institutes of Health, Bethesda, Md., (1987)を参照されたい)。上記語句には、Kabatらにより定義される超可変領域(“Sequences of Proteins of Immunological Interest,” Kabat E. ら, US Dept. of Health and Human Services, 1983)または抗体の三次元構造の超可変ループ(ChothiaおよびLesk, J. Mol. Biol. 196 901-917 (1987))が含まれる。各鎖のCDRはフレームワーク領域によって互いに近接して取り囲まれており、他の鎖のCDRとともに抗原結合部位の形成に関与する。CDR内には、抗体-抗原相互作用でCDRにより利用される重要な接触残基となる選択性決定領域(SDR)と呼ばれる選択アミノ

酸が存在する (Kashmiri, S., Methods, 36:25-34 (2005))。

【0097】

「フレームワーク領域」または「FR」という語句は、抗体の軽鎖と重鎖の可変領域内にある1つ以上のフレームワーク領域を指す (Kabata, E. A. ら, Sequences of Proteins of Immunological Interest, National Institutes of Health, Bethesda, Md., (1987)を参照されたい)。上記語句には、抗体の軽鎖と重鎖の可変領域内にあるCDRの間に位置するアミノ酸配列の領域が含まれる。

【0098】

NGFに対して結合活性を有するAnti-NGF抗体およびその結合フラグメント
抗体Ab1

1つの例示的实施形態では、本発明は、抗体Ab1もしくはそのフラグメント、またはAb1と同じもしくは重複するエピトープと結合する抗体もしくは抗体フラグメント、および疼痛または無痛覚症の治療または予防における、単独でのその使用または別の活性作用物質、例えば、NSAIDもしくはオピオイド鎮痛剤または別の生物製剤とのその併用を提供し、前記抗体または抗体フラグメントは、NGFとTrkAとの結合およびNGFとp75との結合を阻害し、かつ／または疼痛を抑制もしくは予防する。一実施形態では、本発明は、NGFに対する結合特異性を有し、かつ次に記載する配列を含む可変軽鎖配列を有する、キメラ抗体を含む：

ALVMTQTPSSVSAAVGGTVTINCQASQNIYSNLAWYQQRPGQRPKLLIYGASNLDAGVPSRFRGSGSGTEYTLTISDLECD DVGTYYCQSAFDS DSTENTFGGGTEVVVKR (配列番号1)。

【0099】

また本発明は、NGFに対する結合特異性を有し、かつ次に記載する配列を含む軽鎖配列を有する、キメラ抗体も含む：

ALVMTQTPSSVSAAVGGTVTINCQASQNIYSNLAWYQQRPGQRPKLLIYGASNLDAGVPSRFRGSGSGTEYTLTISDLECD DVGTYYCQSAFDS DSTENTFGGGTEVVVKRTVAAPSVFI
FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG
NSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSSPVTKSFNRGEC (配列番号2)。

【0100】

さらに本発明は、NGFに対する結合特異性を有し、かつ次に記載する配列を含む可変重鎖配列を有する、キメラ抗体も含む：

QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSSYAMSWVRQAPGKGLEWIGVITSIGSTVYASWAKGRFTISKSTSTTVDLKIT
SPTTEDTATYFCARGYDDYDEMTYFNIWGQGTLLVTVSS (配列番号3)。

【0101】

また本発明は、NGFに対する結合特異性を有し、かつ次に記載する配列を含む重鎖配列を有する、キメラ抗体も含む：

QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSSYAMSWVRQAPGKGLEWIGVITSIGSTVYASWAKGRFTISKSTSTTVDLKIT
SPTTEDTATYFCARGYDDYDEMTYFNIWGQGTLLVTVSSAS
TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSSVVTVPSSSLGTQTYI
CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV
DGVVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY

10

20

30

40

50

KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号4)。

【0102】

さらに本発明は、配列番号1の可変軽鎖配列もしくは配列番号2の軽鎖配列の相補性決定領域(CDRもしくは超可変領域)に対応する配列番号5、配列番号6および配列番号7のポリペプチド配列を1つ以上、ならびに／または配列番号3の可変重鎖配列もしくは配列番号4の重鎖配列の相補性決定領域(CDRもしくは超可変領域)に対応する配列番号8、配列番号9および配列番号10のポリペプチド配列を1つ以上、または上記ポリペプチド配列の組合せを含む、抗体を企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体またはそのフラグメントは、上記すべてを含めた、上記CDR、可変重鎖および可変軽鎖配列ならびに重鎖および軽鎖配列の1つ以上の組合せを含むか、あるいはこれよりなる。

10

【0103】

また本発明は、NGFに対する結合特異性を有する抗体のフラグメントも企図する。本発明の一実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号1または配列番号2のポリペプチド配列を含むか、あるいはこれよりなる。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号3または配列番号4のポリペプチド配列を含むか、あるいはこれよりなる。

【0104】

本発明のさらなる実施形態では、NGFに対する結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号1の可変軽鎖配列または配列番号2の軽鎖配列の相補性決定領域(CDRまたは超可変領域)に対応する配列番号5、配列番号6および配列番号7のポリペプチド配列1つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

20

【0105】

本発明のさらなる実施形態では、NGFに対する結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号3の可変重鎖配列または配列番号4の重鎖配列の相補性決定領域(CDRまたは超可変領域)に対応する配列番号8、配列番号9および配列番号10のポリペプチド配列を1つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【0106】

また本発明は、本明細書に記載の抗体フラグメントを1つ以上含む抗体フラグメントも企図する。本発明の一実施形態では、NGFに対する結合特異性を有する抗体のフラグメントは、次に挙げる抗体フラグメントを、そのすべても含め、1つ、2つ、3つまたはそれ以上含むか、あるいはこれよりなる：配列番号1の可変軽鎖領域；配列番号3の可変重鎖領域；配列番号1の可変軽鎖領域の相補性決定領域(配列番号5、配列番号6および配列番号7)；および配列番号3の可変重鎖領域の相補性決定領域(配列番号8、配列番号9および配列番号10)。

30

【0107】

本発明の特に好適な実施形態では、キメラ抗NGF抗体は、配列番号2および配列番号4を含むか、あるいはこれよりなり、かつ本明細書に記載の生物活性を少なくとも1つ有する、Ab1である。

40

【0108】

本発明の特に好適なさらなる実施形態では、抗体フラグメントは、本明細書に記載のNGFに対する結合特異性を有するFab(抗原結合)フラグメントまたはMetMab様一価薬剤を含むか、あるいはこれよりなる。抗体Ab1に関して、Fabフラグメントは、配列番号1の可変軽鎖配列と配列番号3の可変重鎖配列とを含む。本発明のこの実施形態は、NGFに対する結合特異性を保持した状態での前記Fab内の配列番号1および／または配列番号3に対する付加、欠失および変異をさらに企図する。

【0109】

本明細書に記載の本発明の一実施形態(下記)では、Ab1の酵素的消化(例えば、パ

50

パイン)によりFabフラグメントを作製してもよい。本発明の別の実施形態では、CHO、NSOもしくはHEK293細胞などの哺乳動物細胞、真菌、昆虫、植物、動物、または細菌細胞もしくは酵母細胞(例えば、二倍体ピキア属(Pichia)のような二倍体酵母)その他の酵母菌株などの微生物系での発現により、Ab1またはそのFabフラグメントのような抗NGF抗体を作製してもよい。適当なピキア(Pichia)種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス(Pichia pastoris)が挙げられる。

【0110】

抗体Ab2

1つの例示的实施形態では、本発明は、抗体Ab2もしくはそのフラグメント、またはAb2と同じもしくは重複するエピトープと結合する抗体もしくは抗体フラグメント、および疼痛または無痛覚症の治療または予防における、単独でのその使用または別の活性作用物質、例えば、NSAIDもしくはオピオイド鎮痛剤または別の生物製剤とのその併用を提供し、前記抗体または抗体フラグメントは、NGFとTrkAとの結合およびNGFとp75との結合を阻害し、かつ/または疼痛を抑制もしくは予防する。一実施形態では、本発明は、NGFに対する結合特異性を有し、かつ次に記載する配列を含む可変軽鎖配列を有する、キメラ抗体またはヒト化抗体を含む：

DIQMTQSPSTLSASVGDRTITTCQASQNIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYGASNLDAGVPSRFSGSGSGTEYTLTISSSLQPD

DDFATYYCQSAFDSSTENTFGGGTKVEIKR(配列番号11)。

【0111】

また本発明は、NGFに対する結合特異性を有し、かつ次に記載する配列を含む軽鎖配列を有する、キメラ抗体またはヒト化抗体も含む：

DIQMTQSPSTLSASVGDRTITTCQASQNIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYGASNLDAGVPSRFSGSGSGTEYTLTISSSLQPD

DDFATYYCQSAFDSSTENTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(配列番号12)。

【0112】

さらに本発明は、NGFに対する結合特異性を有し、かつ次に記載する配列を含む可変重鎖配列を有する、キメラ抗体またはヒト化抗体も含む：

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSSYAMSWVRQAPGKGLEWVGVIITSIGSTVYASSAKGRFTISRDN SKNTLYLQMN

SLRAEDTAVYYCARGYDDYDEMTYFNIWGQGTLVTVSS(配列番号13)。

【0113】

また本発明は、NGFに対する結合特異性を有し、かつ次に記載する配列を含む重鎖配列を有する、キメラ抗体またはヒト化抗体も含む：

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSSYAMSWVRQAPGKGLEWVGVIITSIGSTVYASSAKGRFTISRDN SKNTLYLQMN

SLRAEDTAVYYCARGYDDYDEMTYFNIWGQGTLVTVSSASTKGP

SVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSSVVTVPPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV

EPKSCDKTHTCPPCPAPEL

LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI

SKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDG

SFFFLYSKLTVDKSRWQQGNV

FSCSVMHEALHNHY

T Q K S L S L S P G K（配列番号 1 4）。

【0 1 1 4】

さらに本発明は、配列番号 1 1 の可変軽鎖配列もしくは配列番号 1 2 の軽鎖配列の相補性決定領域（C D Rもしくは超可変領域）に対応する配列番号 1 5、配列番号 1 6および配列番号 1 7のポリペプチド配列を1つ以上、ならびに／または配列番号 1 3の可変重鎖配列もしくは配列番号 1 4の重鎖配列の相補性決定領域（C D Rもしくは超可変領域）に対応する配列番号 1 8、配列番号 1 9および配列番号 2 0のポリペプチド配列を1つ以上、または上記ポリペプチド配列の組合せを含む、抗体を企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体またはそのフラグメントは、上記すべてを含めた、上記 C D R、可変重鎖および可変軽鎖配列ならびに重鎖および軽鎖配列の1つ以上の組合せを含むか、あるいはこれよりなる。

10

【0 1 1 5】

また本発明は、N G Fに対する結合特異性を有する抗体のフラグメントも企図する。本発明の一実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号 1 1または配列番号 1 2のポリペプチド配列を含むか、あるいはこれよりなる。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号 1 3または配列番号 1 4のポリペプチド配列を含むか、あるいはこれよりなる。

【0 1 1 6】

本発明のさらなる実施形態では、N G Fに対する結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号 1 1の可変軽鎖配列または配列番号 1 2の軽鎖配列の相補性決定領域（C D Rまたは超可変領域）に対応する配列番号 1 5、配列番号 1 6および配列番号 1 7のポリペプチド配列を1つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

20

【0 1 1 7】

本発明のさらなる実施形態では、N G Fに対する結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号 1 3の可変重鎖配列または配列番号 1 4の重鎖配列の相補性決定領域（C D Rまたは超可変領域）に対応する配列番号 1 8、配列番号 1 9および配列番号 2 0のポリペプチド配列を1つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【0 1 1 8】

また本発明は、本明細書に記載の抗体フラグメントを1つ以上含む抗体フラグメントも企図する。本発明の一実施形態では、N G Fに対する結合特異性を有する抗体のフラグメントは、次に挙げる抗体フラグメントを、そのすべても含め、1つ、2つ、3つまたはそれ以上含むか、あるいはこれよりなる：配列番号 1 1の可変軽鎖領域；配列番号 1 3の可変重鎖領域；配列番号 1 1の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号 1 5、配列番号 1 6および配列番号 1 7）；および配列番号 1 3の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号 1 8、配列番号 1 9および配列番号 2 0）。

30

【0 1 1 9】

本発明の特に好適な実施形態では、ヒト化抗 N G F抗体は、配列番号 1 2および配列番号 1 4を含むか、あるいはこれよりなり、かつ本明細書に記載の生物活性を少なくとも1つ含む、A b 2である。

【0 1 2 0】

本発明の特に好適なさらなる実施形態では、抗体フラグメントは、本明細書に記載の N G Fに対する結合特異性を有する F a b（抗原結合）フラグメントまたは M e t M a b 様一価薬剤を含むか、あるいはこれよりなる。抗体 A b 2に関して、F a bフラグメントは、配列番号 1 1の可変軽鎖配列と配列番号 1 3の可変重鎖配列とを含む。本発明のこの実施形態は、N G Fに対する結合特異性を保持した状態での前記 F a b内の配列番号 1 1および／または配列番号 1 3に対する付加、欠失および変異をさらに企図する。

40

【0 1 2 1】

本発明の別の実施形態では、C H O、N S OもしくはH E K 2 9 3細胞などの哺乳動物細胞、真菌、昆虫、植物、動物、または細菌細胞もしくは酵母細胞（例えば、二倍体ピキア属（P i c h i a）のような二倍体酵母）その他の酵母菌株などの微生物系での発現に

50

より、A b 2 またはその F a b フラグメントのような抗 N G F 抗体を作製してもよい。適当なピキア (P i c h i a) 種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス (P i c h i a p a s t o r i s) が挙げられる。

【0122】

抗体 A b 3

1つの例示的实施形態では、本発明は、抗体 A b 3 もしくはそのフラグメント、または A b 3 と同じもしくは重複するエピトープと結合する抗体もしくは抗体フラグメント、および疼痛または無痛覚症の治療または予防における、単独でのその使用または別の活性作用物質、例えば、N S A I D もしくはオピオイド鎮痛剤または別の生物製剤とのその併用を提供し、前記抗体または抗体フラグメントは、N G F と p 7 5 との結合に大幅に影響を及ぼすことなく N G F と T r k A との結合を阻害し、かつ／または疼痛を抑制もしくは予防する。一実施形態では、本発明は、N G F に対する結合特異性を有し、かつ次に記載する配列を含む可変軽鎖配列を有する、キメラ抗体を含む：

A V L T Q T P S P V S A A M G D T V T I K C Q S S Q S V Y K N N Y L S W Y Q Q K
P G Q P P R L L I Y D A S N L P S G V P S R F S G S G S G T Q F T L T I S G V Q
C D D A A T Y Y C L G D Y D D D A D N A F G G G T E V V V K R (配列番号 2 1)。

【0123】

また本発明は、N G F に対する結合特異性を有し、かつ次に記載する配列を含む軽鎖配列を有する、キメラ抗体も含む：

A V L T Q T P S P V S A A M G D T V T I K C Q S S Q S V Y K N N Y L S W Y Q Q K
P G Q P P R L L I Y D A S N L P S G V P S R F S G S G S G T Q F T L T I S G V Q
C D D A A T Y Y C L G D Y D D D A D N A F G G G T E V V V K R T V A A P S V F I
F P P S D E Q L K S G T A S V V C L L N N F Y P R E A K V Q W K V D N A L Q S G
N S Q E S V T E Q D S K D S T Y S L S S T L T L S K A D Y E K H K V Y A C E V T
H Q G L S S P V T K S F N R G E C (配列番号 2 2)。

【0124】

さらに本発明は、N G F に対する結合特異性を有し、かつ次に記載する配列を含む可変重鎖配列を有する、キメラ抗体を含む：

Q S V E E S G G R L V T P G T P L T L T C T V S G F S L S S Y V M I W V R Q A P
G K G L E Y I G I T W S A G T Y Y A S W A K G R F T I S K T S S T T V D L K I T
S P T T E D T A T Y F C A G G G G S I Y D I W G P G T L V T V S S (配列番号 2 3)。

【0125】

また本発明は、N G F に対する結合特異性を有し、かつ次に記載する配列を含む重鎖配列を有する、キメラ抗体も含む：

Q S V E E S G G R L V T P G T P L T L T C T V S G F S L S S Y V M I W V R Q A P
G K G L E Y I G I T W S A G T Y Y A S W A K G R F T I S K T S S T T V D L K I T
S P T T E D T A T Y F C A G G G G S I Y D I W G P G T L V T V S S A S T K G P S
V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V K D Y F P E P V T V S W N S G A L T
S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S S L G T Q T Y I C N V N H
K P S N T K V D K R V E P K S C D K T H T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P
P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V
H N A K T K P R E E Q Y A S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S
N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R E E M T K N Q V S
L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F
F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S
P G K (配列番号 2 4)。

【0126】

さらに本発明は、配列番号 2 1 の可変軽鎖配列もしくは配列番号 2 2 の軽鎖配列の相補性決定領域 (C D R もしくは超可変領域) に対応する配列番号 2 5、配列番号 2 6 および

配列番号 27 のポリペプチド配列を 1 つ以上、ならびに／または配列番号 23 の可変重鎖配列もしくは配列番号 24 の重鎖配列の相補性決定領域（CDR もしくは超可変領域）に対応する配列番号 28、配列番号 29 および配列番号 30 のポリペプチド配列を 1 つ以上、または上記ポリペプチド配列の組合せを含む抗体を企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体またはそのフラグメントは、上記すべてを含めた、上記 CDR、可変重鎖および可変軽鎖配列ならびに重鎖および軽鎖配列の 1 つ以上の組合せを含むか、あるいはこれよりなる。

【0127】

また本発明は、NGF に対する結合特異性を有する抗体のフラグメントも企図する。本発明の一実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号 21 または配列番号 22 のポリペプチド配列を含むか、あるいはこれよりなる。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号 23 または配列番号 24 のポリペプチド配列を含むか、あるいはこれよりなる。

【0128】

本発明のさらなる実施形態では、NGF に対する結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号 21 の可変軽鎖配列または配列番号 22 の軽鎖配列の相補性決定領域（CDR または超可変領域）に対応する配列番号 25、配列番号 26 および配列番号 27 のポリペプチド配列を 1 つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【0129】

本発明のさらなる実施形態では、NGF に対する結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号 23 の可変重鎖配列または配列番号 24 の重鎖配列の相補性決定領域（CDR または超可変領域）に対応する配列番号 28、配列番号 29 および配列番号 30 のポリペプチド配列を 1 つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【0130】

また本発明は、本明細書に記載の抗体フラグメントを 1 つ以上含む抗体フラグメントも企図する。本発明の一実施形態では、NGF に対する結合特異性を有する抗体のフラグメントは、次に挙げる抗体フラグメントを、そのすべても含め、1 つ、2 つ、3 つまたはそれ以上含むか、あるいはこれよりなる：配列番号 21 の可変軽鎖領域；配列番号 23 の可変重鎖領域；配列番号 21 の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号 25、配列番号 26 および配列番号 27）；および配列番号 23 の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号 28、配列番号 29 および配列番号 30）。

【0131】

本発明の特に好ましい一実施形態では、キメラ抗 NGF 抗体は、配列番号 22 および配列番号 24 を含むか、代替的にはそれらで構成され、そして本明細書中に記述される生物学的活性のうちの少なくとも 1 つを有する Ab3 である。

【0132】

本発明のさらなる特に好ましい一実施形態では、抗体フラグメントは、NGF に関する結合特異性を有する Fab（フラグメント抗原結合）フラグメント、または本明細書中に記載される Met Mab 様一価薬剤を含むか、代替的にはそれらで構成される。抗体 Ab3 に関しては、Fab フラグメントは、配列番号 21 の可変軽鎖配列、ならびに配列番号 23 の可変重鎖配列を包含する。本発明のこの実施形態は、NGF に関する結合特異性を保持しながら、上記 Fab における配列番号 21 および／または配列番号 23 の付加、欠失および変異をさらに企図する。

【0133】

本明細書中に記載される（下記）本発明の一実施形態では、Fab フラグメントは、Ab3 の酵素的消化（例えばパペイン）により産生され得る。本発明の別の実施形態では、抗 NGF 抗体、例えば Ab3 またはその Fab フラグメントは、CHO、NSO または HEK293 細胞のような哺乳類細胞、真菌、昆虫、植物、動物または微生物系、例えば細菌または酵母細胞（例えば、二倍体酵母、例えば二倍体ピキア属）および他の酵母系統における発現により産生され得る。適切なピキア種としてはピキア・パストリス（Pich

10

20

30

40

50

i a p a s t o r i s) が挙げられるが、これに限定されない。

抗体 A b 4

【0134】

例示的一実施形態では、本発明は、抗体 A b 4 またはそのフラグメント、あるいは A b 4 と同一のまたは重複するエピトープと結合する抗体または抗体フラグメントを、そして、単独で、または別の活性作用物質、例えば N S A I D またはオピオイド鎮痛薬または別の生物製剤と連携して、疼痛または無痛覚症を処置するかまたは防止する場合におけるその使用を提供するが、この場合、上記の抗体または抗体フラグメントは、N G F と T r k A との会合を抑制し、そして N G F と p 7 5 との会合に対して容易に感知できるほど影響を及ぼさないし、および／または疼痛を抑制するかまたは防止する。一実施形態では、本発明は、N G F との結合特異性を有し、そして下記の配列を含む可変軽鎖配列を保有するキメラまたはヒト化抗体を包含する：

【化 1】

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQSSQSVYKNNYLSWYQQKPGKAPKLLIYDASNL
PSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCLGDYDDDADNAFGGGGTKVEIKR

(配列番号 3 1)。

【0135】

本発明は、N G F との結合特異性を有し、そして下記の配列を含む軽鎖配列を保有するキメラまたはヒト化抗体も包含する：

【化 2】

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQSSQSVYKNNYLSWYQQKPGKAPKLLIYDASNL
PSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCLGDYDDDADNAFGGGGTKVEIKRT
VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT
EQDSKIDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

(配列番号 3 2)。

【0136】

本発明はさらに、N G F との結合特異性を有し、そして下記の配列を含む可変重鎖配列を保有するキメラまたはヒト化抗体を包含する：

【化 3】

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSYVMIWVRQAPGKGLEYYIGITWSAG
TYYASSAKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAGGGGSIYDIWGQGTL
VTVSS (配列番号 3 3)。

【0137】

本発明は、N G F との結合特異性を有し、そして下記の配列を含む重鎖配列を保有するキメラまたはヒト化抗体も包含する：

【化 4】

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSYVMIWVRQAPGKGGLEYIGITWSAG
TYYASSAKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAGGGGSIYDIWGQGTL
VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH
TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH
TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK
TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN
YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
GK (配列番号34)。

10

【0138】

本発明はさらに、配列番号31の可変軽鎖配列の相補性決定領域(CDRまたは超可変領域)に対応する配列番号35、配列番号36および配列番号37のポリペプチド配列、または配列番号32の軽鎖配列のうちの1つ以上、および/または配列番号33の可変重鎖配列の相補性決定領域(CDRまたは超可変領域)に対応する配列番号38、配列番号39および配列番号40のポリペプチド配列、または配列番号34の重鎖配列のうちの1つ以上、あるいはこれらのポリペプチド配列の組合せを含む抗体を意図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体またはそのフラグメントは、上記のCDR、可変重鎖および可変軽鎖配列、ならびに重鎖および軽鎖配列のうちの(それらのすべてを含めて)1つ以上の組合せを含み、代替的にはそれらで構成される。

20

【0139】

本発明は、NGFとの結合特性を有する抗体のフラグメントも意図する。本発明の一実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号31または配列番号32のポリペプチド配列を含むか、代替的にはそれらで構成される。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号33または配列番号34のポリペプチド配列を含むか、代替的にはそれらで構成される。

30

【0140】

本発明のさらなる一実施形態では、NGFとの結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号31の可変軽鎖配列の相補性決定領域(CDRまたは超可変領域)に対応する配列番号35、配列番号36および配列番号37のポリペプチド配列、または配列番号32の軽鎖配列のうちの1つ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される。

【0141】

本発明のさらなる一実施形態では、NGFとの結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号33の可変重鎖配列の相補性決定領域(CDRまたは超可変領域)に対応する配列番号38、配列番号39および配列番号40のポリペプチド配列、または配列番号34の重鎖配列のうちの1つ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される。

40

【0142】

本発明は、本明細書中に記載される抗体フラグメントのうちの1つ以上を包含する抗体フラグメントも意図する。本発明の一実施形態では、NGFとの結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントのすべてを含めて、1、2、3またはそれ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される：配列番号31の可変軽鎖領域；配列番号33の可変重鎖領域；配列番号31の可変軽鎖領域の相補性決定領域(配列番号35、配列番号36、および配列番号37)；ならびに配列番号33の可変重鎖領域の相補性決定領域(配列番号38、配列番号39、および配列番号40)。

【0143】

50

本発明の特に好ましい一実施形態では、キメラまたはヒト化抗NGF抗体は、配列番号32および配列番号34を含むか、代替的にはそれらで構成され、そして本明細書中に記述される生物学的活性のうちの少なくとも1つを有するAb4である。

【0144】

本発明のさらなる特に好ましい一実施形態では、抗体フラグメントは、NGFに関する結合特異性を有するFab（フラグメント抗原結合）フラグメント、または本明細書中に記載されるMet Mab様一価薬剤を含むか、代替的にはそれらで構成される。抗体Ab4に関しては、Fabフラグメントは、配列番号31の可変軽鎖配列、ならびに配列番号33の可変重鎖配列を包含する。本発明のこの実施形態は、NGFに関する結合特異性を保持しながら、上記Fabにおける配列番号31および／または配列番号33の付加、欠失および変異をさらに企図する。

10

【0145】

本明細書中に記載される（下記）本発明の一実施形態では、Fabフラグメントは、Ab4の酵素的消化（例えばパバイン）により産生され得る。本発明の別の実施形態では、抗NGF抗体、例えばAb4またはそのFabフラグメントは、CHO、NSOまたはHEK293細胞のような哺乳類細胞、真菌、昆虫、植物、動物または微生物系、例えば細菌または酵母細胞（例えば、二倍体酵母、例えば二倍体ピキア属）および他の酵母系統における発現により産生され得る。適切なピキア種としてはピキア・パストリス（*Pichia pastoris*）が挙げられるが、これに限定されない。

抗体Ab5

20

【0146】

例示的一実施形態では、本発明は、抗体Ab5またはそのフラグメント、あるいはAb5と同一のまたは重複するエピトープと結合する抗体または抗体フラグメントを、そして、単独で、または別の活性作用物質、例えばNSAIDまたはオピオイド鎮痛薬または別の生物製剤と連携して、疼痛または無痛覚症を処置するかまたは防止する場合におけるその使用を提供するが、この場合、上記の抗体または抗体フラグメントは、NGFとTrkAとの会合、およびNGFとp75との会合を抑制し、および／または疼痛を抑制するかまたは防止する。一実施形態では、本発明は、NGFとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む可変軽鎖配列を保有するキメラ抗体を包含する：

【化5】

30

AYDMTQTPASVEVAVGGTVTIKCQASQSIYSNLAWYQQRPGQPPKLLIYDASTLES
GVPSRFKSGSGTEYTLTISGVECADEAASYCQQGFTVSDIDNAFGGGTEVVVKR

（配列番号41）。

【0147】

本発明は、NGFとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む軽鎖配列を保有するキメラ抗体も包含する：

【化6】

40

AYDMTQTPASVEVAVGGTVTIKCQASQSIYSNLAWYQQRPGQPPKLLIYDASTLES
GVPSRFKSGSGTEYTLTISGVECADEAASYCQQGFTVSDIDNAFGGGTEVVVKRT
VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT
EQDSKDSSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

（配列番号42）。

【0148】

本発明はさらに、NGFとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む可変重鎖配列を保有するキメラ抗体を包含する：

50

【化 7】

QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSNYAVGWVRQAPGKGLEWIGHGRNGNT
WYASWARGRFTISKSTSTTVDLKITSPTSEDTATYFCARGYGRSVAYYVFNIWGPQT
LTVVSS (配列番号 4 3)。

【0 1 4 9】

本発明は、NGFとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む重鎖配列を保有するキメラ抗体も包含する：

【化 8】

QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSNYAVGWVRQAPGKGLEWIGHGRNGNT
WYASWARGRFTISKSTSTTVDLKITSPTSEDTATYFCARGYGRSVAYYVFNIWGPQT
LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT
HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE
KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN
NYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLS
PGK (配列番号 4 4)。

【0 1 5 0】

本発明はさらに、配列番号 4 1 の可変軽鎖配列の相補性決定領域 (CDR または超可変領域) に対応する配列番号 4 5、配列番号 4 6、および配列番号 4 7 のポリペプチド配列、または配列番号 4 2 の軽鎖配列のうちの 1 つ以上、および／または配列番号 4 3 の可変重鎖配列の相補性決定領域 (CDR または超可変領域) に対応する配列番号 4 8、配列番号 4 9、および配列番号 5 0 のポリペプチド配列、または配列番号 4 4 の重鎖配列のうちの 1 つ以上、あるいはこれらのポリペプチド配列の組合せを含む抗体を意図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体またはそのフラグメントは、上記の CDR、可変重鎖および可変軽鎖配列、ならびに重鎖および軽鎖配列のうちの (それらのすべてを含めて) 1 つ以上の組合せを含み、代替的にはそれらで構成される。

【0 1 5 1】

本発明は、NGFとの結合特性を有する抗体のフラグメントも意図する。本発明の一実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号 4 1 または配列番号 4 2 のポリペプチド配列を含むか、代替的にはそれらで構成される。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号 4 3 または配列番号 4 4 のポリペプチド配列を含むか、代替的にはそれらで構成される。

【0 1 5 2】

本発明のさらなる一実施形態では、NGFとの結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号 4 1 の可変軽鎖配列の相補性決定領域 (CDR または超可変領域) に対応する配列番号 4 5、配列番号 4 6、および配列番号 4 7 のポリペプチド配列、または配列番号 4 2 の軽鎖配列のうちの 1 つ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される。

【0 1 5 3】

本発明のさらなる一実施形態では、NGFとの結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号 4 3 の可変重鎖配列の相補性決定領域 (CDR または超可変領域) に対応する配列番号 4 8、配列番号 4 9、および配列番号 5 0 のポリペプチド配列、または配列番

号 4 4 の重鎖配列のうちの 1 つ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される。

【0154】

本発明は、本明細書中に記載される抗体フラグメントのうちの 1 つ以上を包含する抗体フラグメントも意図する。本発明の一実施形態では、NGF との結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントのすべてを含めて、1、2、3 またはそれ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される：配列番号 4 1 の可変軽鎖領域；配列番号 4 3 の可変重鎖領域；配列番号 4 1 の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号 4 5、配列番号 4 6、および配列番号 4 7）；ならびに配列番号 4 3 の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号 4 8、配列番号 4 9、および配列番号 5 0）。

【0155】

本発明の特に好ましい一実施形態では、キメラ抗 NGF 抗体は、配列番号 4 2 および配列番号 4 4 を含むか、代替的にはそれらで構成され、そして本明細書中に記述される生物学的活性のうちの少なくとも 1 つを有する Ab 5 である。

【0156】

本発明のさらなる特に好ましい一実施形態では、抗体フラグメントは、NGF に関する結合特異性を有する Fab（フラグメント抗原結合）フラグメント、または本明細書中に記載される Met Mab 様一価薬剤を含むか、代替的にはそれらで構成される。抗体 Ab 5 に関しては、Fab フラグメントは、配列番号 4 1 の可変軽鎖配列、ならびに配列番号 4 3 の可変重鎖配列を包含する。本発明のこの実施形態は、NGF に関する結合特異性を保持しながら、上記 Fab における配列番号 4 1 および／または配列番号 4 3 の付加、欠失および変異をさらに企図する。

【0157】

本明細書中に記載される（下記）本発明の一実施形態では、Fab フラグメントは、Ab 5 の酵素的消化（例えばパパイン）により產生され得る。本発明の別の実施形態では、抗 NGF 抗体、例えば Ab 5 またはその Fab フラグメントは、CHO、NSO または HEK 293 細胞のような哺乳類細胞、真菌、昆虫、植物、動物または微生物系、例えば酵母細胞（例えば、二倍体酵母、例えば二倍体ピキア属）および他の酵母系統における発現により產生され得る。適切なピキア種としてはピキア・パストリス（*Pichia pastoris*）が挙げられるが、これに限定されない。

抗体 Ab 6

【0158】

例示的一実施形態では、本発明は、抗体 Ab 6 またはそのフラグメント、あるいは Ab 6 と同一のまたは重複するエピトープと結合する抗体または抗体フラグメントを、そして、単独で、または別の活性作用物質、例えば NSAID またはオピオイド鎮痛薬または別の生物製剤と連携して、疼痛または無痛覚症を処置するかまたは防止する場合におけるその使用を提供するが、この場合、上記の抗体または抗体フラグメントは、NGF と Trk A との会合を、ならびに NGF と p 75 との会合を抑制し、および／または疼痛を抑制するかまたは防止する。一実施形態では、本発明は、NGF との結合特異性を有し、そして下記の配列を含む可変軽鎖配列を保有するキメラまたはヒト化抗体を包含する：

【化 9】

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQSIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYDASTLESG
VPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQPDDFATYYCQQGFTVSDIDNAFGGGGTKVEIKR
(配列番号 5 1)。

【0159】

本発明は、NGF との結合特異性を有し、そして下記の配列を含む軽鎖配列を保有するキメラまたはヒト化抗体も包含する：

10

20

30

40

【化 1 0】

DIQMTQSPSTLSASVGDRVITITCQASQSIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYDASTLESG
VPSRFGSGSGGTEYTLTISSLQPDFFATYYCQQGFTVSDIDNAFGGGTKVEIKRTVA
APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ
DSKDYSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
(配列番号 5 2)。

【0 1 6 0】

10

本発明はさらに、N G Fとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む可変重鎖配列を保有するキメラまたはヒト化抗体を包含する：

【化 1 1】

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSNYAVGWVRQAPGKGLEWVGIIGRN
GNTWYASSARGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGYGRSVAYYVF
NIWGPGTLVTVSS (配列番号 5 3)。

【0 1 6 1】

20

本発明は、N G Fとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む重鎖配列を保有するキメラまたはヒト化抗体も包含する：

【化 1 2】

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSNYAVGWVRQAPGKGLEWVGIIGRN
GNTWYASSARGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGYGRSVAYYVF
NIWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS
GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVE
PKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK
ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES
NGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSV MHEALHNHYT
QKSLSLSPGK (配列番号 5 4)。

30

【0 1 6 2】

40

本発明はさらに、配列番号 5 1 の可変軽鎖配列の相補性決定領域 (C D R または超可変領域) に対応する配列番号 5 5、配列番号 5 6 および配列番号 5 7 のポリペプチド配列、または配列番号 5 2 の軽鎖配列のうちの 1 つ以上、および／または配列番号 5 3 の可変重鎖配列の相補性決定領域 (C D R または超可変領域) に対応する配列番号 5 8、配列番号 5 9、および配列番号 6 0 のポリペプチド配列、または配列番号 5 4 の重鎖配列のうちの 1 つ以上、あるいはこれらのポリペプチド配列の組合せを含む抗体を意図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体またはそのフラグメントは、上記の C D R、可変重鎖および可変軽鎖配列、ならびに重鎖および軽鎖配列のうちの (それらのすべてを含めて) 1 つ以上の組合せを含み、代替的にはそれらで構成される。

【0 1 6 3】

本発明は、N G Fとの結合特性を有する抗体のフラグメントも意図する。本発明の一実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号 5 1 または配列番号 5 2 のポリペプチド配列を含むか、代替的にはそれらで構成される。本発明の別の実施形態では、本発明

50

の抗体フラグメントは、配列番号 5 3 または配列番号 5 4 のポリペプチド配列を含むか、代替的にはそれらで構成される。

【0164】

本発明のさらなる一実施形態では、NGF との結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号 5 1 の可変軽鎖配列の相補性決定領域（CDR または超可変領域）に対応する配列番号 5 5、配列番号 5 6 および配列番号 5 7 のポリペプチド配列、または配列番号 5 2 の軽鎖配列のうちの 1 つ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される。

【0165】

本発明のさらなる一実施形態では、NGF との結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号 5 3 の可変重鎖配列の相補性決定領域（CDR または超可変領域）に対応する配列番号 5 8、配列番号 5 9 および配列番号 6 0 のポリペプチド配列、または配列番号 5 4 の重鎖配列のうちの 1 つ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される。

【0166】

本発明は、本明細書中に記載される抗体フラグメントのうちの 1 つ以上を包含する抗体フラグメントも意図する。本発明の一実施形態では、NGF との結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントのすべてを含めて、1、2、3 またはそれ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される：配列番号 5 1 の可変軽鎖領域；配列番号 5 3 の可変重鎖領域；配列番号 5 1 の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号 5 5、配列番号 5 6 および配列番号 5 7）；ならびに配列番号 5 3 の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号 5 8、配列番号 5 9 および配列番号 6 0）。

【0167】

本発明の特に好ましい一実施形態では、キメラまたはヒト化抗 NGF 抗体は、配列番号 5 2 および配列番号 5 4 を含むか、代替的にはそれらで構成され、そして本明細書中に記述される生物学的活性のうちの少なくとも 1 つを有する Ab 6 である。

【0168】

本発明のさらなる特に好ましい一実施形態では、抗体フラグメントは、NGF に関する結合特異性を有する Fab（フラグメント抗原結合）フラグメント、または本明細書中に記載される Met Mab 様一価薬剤を含むか、代替的にはそれらで構成される。抗体 Ab 6 に関しては、Fab フラグメントは、配列番号 5 1 の可変軽鎖配列、ならびに配列番号 5 3 の可変重鎖配列を包含する。本発明のこの実施形態は、NGF に関する結合特異性を保持しながら、上記 Fab における配列番号 5 1 および／または配列番号 5 3 の付加、欠失および変異をさらに企図する。

【0169】

本明細書中に記載される（下記）本発明の一実施形態では、Fab フラグメントは、Ab 6 の酵素的消化（例えばパイン）により産生され得る。本発明の別の実施形態では、抗 NGF 抗体、例えば Ab 6 またはその Fab フラグメントは、CHO、NSO または HEK 293 細胞のような哺乳類細胞、真菌、昆虫、植物、動物または微生物系、例えば細菌または酵母細胞（例えば、二倍体酵母、例えば二倍体ピキア属）および他の酵母系統における発現により産生され得る。適切なピキア種としてはピキア・パストリス（*Pichia pastoris*）が挙げられるが、これに限定されない。

抗体 Ab 7

【0170】

例示的一実施形態では、本発明は、抗体 Ab 7 またはそのフラグメント、あるいは Ab 7 と同一のまたは重複するエピトープと結合する抗体または抗体フラグメントを、そして、単独で、または別の活性作用物質、例えば NSAID またはオピオイド鎮痛薬または別の生物製剤と連携して、疼痛または無痛覚症を処置するかまたは防止する場合におけるその使用を提供するが、この場合、上記の抗体または抗体フラグメントは、NGF と Trk A との会合を、ならびに NGF と p 75 との会合を抑制し、および／または疼痛を抑制するかまたは防止する。一実施形態では、本発明は、NGF との結合特異性を有し、そして下記の配列を含む可変軽鎖配列を保有するキメラ抗体を包含する：

【化 1 3】

ADVVMQTQTPASVSQPVGGTVTIKCQASEDIYNLLAWYQQKPGQPPKLLIYSASTL
ASGVPSRFRKSGSGTEYTLTISGLECADAATYYCQNNYLVTITYGVAFGGGTEVVV
KR (配列番号 6 1)。

【0 1 7 1】

本発明は、N G Fとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む軽鎖配列を保有するキメラ抗体も包含する：

【化 1 4】

ADVVMQTQTPASVSQPVGGTVTIKCQASEDIYNLLAWYQQKPGQPPKLLIYSASTL
ASGVPSRFRKSGSGTEYTLTISGLECADAATYYCQNNYLVTITYGVAFGGGTEVVV
KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDSITYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
(配列番号 6 2)。

【0 1 7 2】

本発明はさらに、N G Fとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む可変重鎖配列を保有するキメラ抗体を包含する：

【化 1 5】

QEQLKESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSSYAMIWVRQAPGKGLEYIGYIDTDTS
AYYASWVKGRFTISRTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARSYAAYGGYPATFDPWGP
GTLVTVSS (配列番号 6 3)。

【0 1 7 3】

本発明は、N G Fとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む重鎖配列を保有するキメラ抗体も包含する：

【化 1 6】

QEQLKESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSSYAMIWVRQAPGKGLEYIGYIDTDTS
AYYASWVKGRFTISRTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARSYAAYGGYPATFDPWGP
GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS
GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD
KTHHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPGK (配列番号 6 4)。

【0 1 7 4】

本発明はさらに、配列番号 6 1 の可変軽鎖配列の相補性決定領域 (C D R または超可変領域) に対応する配列番号 6 5、配列番号 6 6 および配列番号 6 7 のポリペプチド配列、または配列番号 6 2 の軽鎖配列のうちの 1 つ以上、および / または配列番号 6 3 の可変重鎖配列の相補性決定領域 (C D R または超可変領域) に対応する配列番号 6 8、配列番号 6 9、および配列番号 7 0 のポリペプチド配列、または配列番号 6 4 の重鎖配列のうちの

1つ以上、あるいはこれらのポリペプチド配列の組合せを含む抗体を意図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体またはそのフラグメントは、上記のCDR、可変重鎖および可変軽鎖配列、ならびに重鎖および軽鎖配列のうちの（それらのすべてを含めて）1つ以上の組合せを含み、代替的にはそれらで構成される。

【0175】

本発明は、NGFとの結合特性を有する抗体のフラグメントも意図する。本発明の一実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号61または配列番号62のポリペプチド配列を含むか、代替的にはそれらで構成される。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号63または配列番号64のポリペプチド配列を含むか、代替的にはそれらで構成される。

10

【0176】

本発明のさらなる一実施形態では、NGFとの結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号61の可変軽鎖配列の相補性決定領域（CDRまたは超可変領域）に対応する配列番号65、配列番号66および配列番号67のポリペプチド配列、または配列番号62の軽鎖配列のうちの1つ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される。

【0177】

本発明のさらなる一実施形態では、NGFとの結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号63の可変重鎖配列の相補性決定領域（CDRまたは超可変領域）に対応する配列番号68、配列番号69および配列番号70のポリペプチド配列、または配列番号64の重鎖配列のうちの1つ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される。

20

【0178】

本発明は、本明細書中に記載される抗体フラグメントのうちの1つ以上を包含する抗体フラグメントも意図する。本発明の一実施形態では、NGFとの結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントのすべてを含めて、1、2、3またはそれ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される：配列番号61の可変軽鎖領域；配列番号63の可変重鎖領域；配列番号61の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号65、配列番号66および配列番号67）；ならびに配列番号63の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号68、配列番号69および配列番号70）。

【0179】

本発明の特に好ましい一実施形態では、キメラ抗NGF抗体は、配列番号62および配列番号64を含むか、代替的にはそれらで構成され、そして本明細書中に記述される生物学的活性のうちの少なくとも1つを有するAb7である。

30

【0180】

本発明のさらなる特に好ましい一実施形態では、抗体フラグメントは、NGFに関する結合特異性を有するFab（フラグメント抗原結合）フラグメント、または本明細書中に記載されるMetMab様一価薬剤を含むか、代替的にはそれらで構成される。抗体Ab7に関しては、Fabフラグメントは、配列番号61の可変軽鎖配列、ならびに配列番号63の可変重鎖配列を包含する。本発明のこの実施形態は、NGFに関する結合特異性を保持しながら、上記Fabにおける配列番号61および／または配列番号63の付加、欠失および変異をさらに企図する。

40

【0181】

本明細書中に記載される（下記）本発明の一実施形態では、Fabフラグメントは、Ab7の酵素的消化（例えばパパイン）により産生され得る。本発明の別の実施形態では、抗NGF抗体、例えばAb7またはそのFabフラグメントは、CHO、NSOまたはHEK293細胞のような哺乳類細胞、真菌、昆虫、植物、動物または微生物系、例えば酵母細胞（例えば、二倍体酵母、例えば二倍体ピキア属）および他の酵母系統における発現により産生され得る。適切なピキア種としてはピキア・パストリス（*Pichia pastoris*）が挙げられるが、これに限定されない。

抗体Ab8

【0182】

50

例示的一実施形態では、本発明は、抗体A b 8またはそのフラグメント、あるいはA b 8と同一のまたは重複するエピトープと結合する抗体または抗体フラグメントを、そして、単独で、または別の活性作用物質、例えばN S A I Dまたはオピオイド鎮痛薬または別の生物製剤と連携して、疼痛または無痛覚症を処置するかまたは防止する場合におけるその使用を提供するが、この場合、上記の抗体または抗体フラグメントは、N G FとT r k Aとの会合を、ならびにN G Fとp 7 5との会合を抑制し、および／または疼痛を抑制するかまたは防止する。一実施形態では、本発明は、N G Fとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む可変軽鎖配列を保有するキメラまたはヒト化抗体を包含する：

【化17】

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNLLAWYQQKPGKVPKLLIYSASTLASG
VPSRFGSGSGTDYTLTISSLQPEDVATYYCQNNYLVTTYGVAFGGGGTKVEIKR

(配列番号71)。

10

【0183】

本発明は、N G Fとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む軽鎖配列を保有するキメラまたはヒト化抗体も包含する：

【化18】

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNLLAWYQQKPGKVPKLLIYSASTLASG
VPSRFGSGSGTDYTLTISSLQPEDVATYYCQNNYLVTTYGVAFGGGGTKVEIKRTV
AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE
QDSKDYSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

(配列番号72)。

20

【0184】

本発明はさらに、N G Fとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む可変重鎖配列を保有するキメラまたはヒト化抗体を包含する：

【化19】

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMIWVRQAPGKGGLEYIGYIDTDT
S
AAYASSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCARSYAAYGGYPATFDP
WGQGTLLVTVSS (配列番号73)。

30

【0185】

本発明は、N G Fとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む重鎖配列を保有するキメラまたはヒト化抗体も包含する：

【化 20】

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTSSYAMIWVRQAPGKGLYIGYIDTDT
S
A
Y
Y
A
S
S
V
K
G
R
F
T
I
S
R
D
N
S
K
N
T
L
Y
L
Q
M
S
S
L
R
A
E
D
T
A
V
Y
Y
C
A
R
S
Y
A
A
Y
G
G
Y
P
A
T
F
D
P
W
G
Q
G
T
L
V
T
V
S
S
A
S
T
K
G
P
S
V
F
L
A
P
S
S
K
S
T
S
G
G
T
A
A
L
G
C
L
V
K
D
Y
F
P
E
P
V
T
V
S
W
N
S
G
A
L
T
S
G
V
H
T
F
P
A
V
L
Q
S
S
G
L
Y
S
L
S
S
V
V
T
V
P
S
S
S
L
G
T
Q
T
Y
I
C
N
V
N
H
K
P
S
N
T
K
V
D
K
R
V
E
P
K
S
C
D
K
T
H
T
C
P
P
C
A
P
E
L
L
G
G
P
S
V
F
L
F
P
P
K
P
K
D
T
L
M
I
S
R
T
P
E
V
T
C
V
V
V
D
V
S
H
E
D
P
E
V
K
F
N
W
Y
V
D
G
V
E
V
H
N
A
K
T
K
P
R
E
E
Q
Y
A
S
T
Y
R
V
V
S
V
L
T
V
L
H
Q
D
W
L
N
G
K
E
Y
K
C
K
V
S
N
K
A
L
P
A
I
E
K
T
I
S
K
A
K
G
Q
P
R
E
P
Q
V
Y
T
L
P
P
S
R
E
E
M
T
K
N
Q
V
S
L
T
C
L
V
K
G
F
Y
P
S
D
I
A
V
E
W
E
S
N
G
Q
P
E
N
N
Y
K
T
T
P
P
V
L
D
S
D
G
S
F
F
L
Y
S
K
L
T
V
D
K
S
R
W
Q
Q
G
N
V
F
S
C
S
V
M
H
E
A
L
H
N
H
Y
T
Q
K
S
L
S
L
S
P
G
K

10

20

30

40

50

【0186】

本発明はさらに、配列番号71の可変軽鎖配列の相補性決定領域（CDRまたは超可変領域）に対応する配列番号75、配列番号76および配列番号77のポリペプチド配列、または配列番号72の軽鎖配列のうちの1つ以上、および／または配列番号73の可変重鎖配列の相補性決定領域（CDRまたは超可変領域）に対応する配列番号78、配列番号79および配列番号80のポリペプチド配列、または配列番号74の重鎖配列のうちの1つ以上、あるいはこれらのポリペプチド配列の組合せを含む抗体を意図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体またはそのフラグメントは、上記のCDR、可変重鎖および可変軽鎖配列、ならびに重鎖および軽鎖配列のうちの（それらのすべてを含めて）1つ以上の組合せを含み、代替的にはそれらで構成される。

【0187】

本発明は、NGFとの結合特性を有する抗体のフラグメントも意図する。本発明の一実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号71または配列番号72のポリペプチド配列を含むか、代替的にはそれらで構成される。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号73または配列番号74のポリペプチド配列を含むか、代替的にはそれらで構成される。

【0188】

本発明のさらなる一実施形態では、NGFとの結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号71の可変軽鎖配列の相補性決定領域（CDRまたは超可変領域）に対応する配列番号75、配列番号76および配列番号77のポリペプチド配列、または配列番号72の軽鎖配列のうちの1つ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される。

【0189】

本発明のさらなる一実施形態では、NGFとの結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号73の可変重鎖配列の相補性決定領域（CDRまたは超可変領域）に対応する配列番号78、配列番号79および配列番号80のポリペプチド配列、または配列番号74の重鎖配列のうちの1つ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される。

【0190】

本発明は、本明細書中に記載される抗体フラグメントのうちの1つ以上を包含する抗体フラグメントも意図する。本発明の一実施形態では、NGFとの結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントのすべてを含めて、1、2、3またはそれ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される：配列番号71の可変軽鎖領域；配列番号73の可変重鎖領域；配列番号71の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号75、配列番号76および配列番号77）；ならびに配列番号73の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号78、配列番号79および配列番号80）。

【0191】

本発明の特に好ましい一実施形態では、キメラまたはヒト化抗NGF抗体は、配列番号

72および配列番号74を含むか、代替的にはそれらで構成され、そして本明細書中に記述される生物学的活性のうちの少なくとも1つを有するAb8である。

【0192】

本発明のさらなる特に好ましい一実施形態では、抗体フラグメントは、NGFに関する結合特異性を有するFab（フラグメント抗原結合）フラグメント、または本明細書中に記載されるMetMab様一価薬剤を含むか、代替的にはそれらで構成される。抗体Ab8に関しては、Fabフラグメントは、配列番号71の可変軽鎖配列、ならびに配列番号73の可変重鎖配列を包含する。本発明のこの実施形態は、NGFに関する結合特異性を保持しながら、上記Fabにおける配列番号71および／または配列番号73の付加、欠失および変異をさらに企図する。

10

【0193】

本明細書中に記載される（下記）本発明の一実施形態では、Fabフラグメントは、Ab8の酵素的消化（例えばパペイン）により産生され得る。本発明の別の実施形態では、抗NGF抗体、例えばAb8またはそのFabフラグメントは、CHO、NSOまたはHEK293細胞のような哺乳類細胞、真菌、昆虫、植物、動物または微生物系、例えば細菌または酵母細胞（例えば、二倍体酵母、例えば二倍体ピキア属）および他の酵母系統における発現により産生され得る。適切なピキア種としてはピキア・パストリス（*Pichia pastoris*）が挙げられるが、これに限定されない。

抗体Ab9

【0194】

例示的一実施形態では、本発明は、抗体Ab9またはそのフラグメント、あるいはAb9と同一のまたは重複するエピトープと結合する抗体または抗体フラグメントを、そして、単独で、または別の活性作用物質、例えばNSAIDまたはオピオイド鎮痛薬または別の生物製剤と連携して、疼痛または無痛覚症を処置するかまたは防止する場合におけるその使用を提供するが、この場合、上記の抗体または抗体フラグメントは、NGFとTrkAとの会合を、ならびにNGFとp75との会合を抑制し、および／または疼痛を抑制するかまたは防止する。一実施形態では、本発明は、NGFとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む可変軽鎖配列を保有するキメラ抗体を包含する：

20

【化21】

AYDMTQTPASVSAAVGGTVTIKCQASENIGSYLAWYQQKPGQPPELLIYRASTLAS
GVPSRFKSGSGTQFTLTISGVECADEAATYYCQQGYNSENLDNAFGGGTEVVVKR
(配列番号81)。

30

【0195】

本発明は、NGFとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む軽鎖配列を保有するキメラまたはヒト化抗体も包含する：

【化22】

AYDMTQTPASVSAAVGGTVTIKCQASENIGSYLAWYQQKPGQPPELLIYRASTLAS
GVPSRFKSGSGTQFTLTISGVECADEAATYYCQQGYNSENLDNAFGGGTEVVVKR
TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV
TEQDSKDSSTYSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
(配列番号82)。

40

【0196】

本発明はさらに、NGFとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む可変重鎖配列を保有するキメラ抗体を包含する：

【化 2 3】

QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLSMYSMGWVRQAPGKGLEIYIGWISYGGT
AYYASWAKGRFTISKSTTTVELKITSPTIEDTATYFCARETPVNYYLDIWGQGTLVT
VSS (配列番号 8 3)。

【0 1 9 7】

本発明は、N G Fとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む重鎖配列を保有するキメラ抗体も包含する：

【化 2 4】

QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLSMYSMGWVRQAPGKGLEIYIGWISYGGT
AYYASWAKGRFTISKSTTTVELKITSPTIEDTATYFCARETPVNYYLDIWGQGTLVT
VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC
PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
(配列番号 8 4)。

【0 1 9 8】

本発明はさらに、配列番号 8 1 の可変軽鎖配列の相補性決定領域 (C D R または超可変領域) に対応する配列番号 8 5、配列番号 8 6 および配列番号 8 7 のポリペプチド配列、または配列番号 8 2 の軽鎖配列のうちの 1 つ以上、および／または配列番号 8 3 の可変重鎖配列の相補性決定領域 (C D R または超可変領域) に対応する配列番号 8 8、配列番号 8 9 および配列番号 9 0 のポリペプチド配列、または配列番号 8 4 の重鎖配列のうちの 1 つ以上、あるいはこれらのポリペプチド配列の組合せを含む抗体を意図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体またはそのフラグメントは、上記の C D R、可変重鎖および可変軽鎖配列、ならびに重鎖および軽鎖配列のうちの (それらのすべてを含めて) 1 つ以上の組合せを含み、代替的にはそれらで構成される。

【0 1 9 9】

本発明は、N G Fとの結合特性を有する抗体のフラグメントも意図する。本発明の一実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号 8 1 または配列番号 8 2 のポリペプチド配列を含むか、代替的にはそれらで構成される。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号 8 3 または配列番号 8 4 のポリペプチド配列を含むか、代替的にはそれらで構成される。

【0 2 0 0】

本発明のさらなる一実施形態では、N G Fとの結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号 8 1 の可変軽鎖配列の相補性決定領域 (C D R または超可変領域) に対応する配列番号 8 5、配列番号 8 6 および配列番号 8 7 のポリペプチド配列、または配列番号 8 2 の軽鎖配列のうちの 1 つ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される。

【0 2 0 1】

本発明のさらなる一実施形態では、N G Fとの結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号 8 3 の可変重鎖配列の相補性決定領域 (C D R または超可変領域) に対応する配列番号 8 8、配列番号 8 9 および配列番号 9 0 のポリペプチド配列、または配列番号 8 4 の重鎖配列のうちの 1 つ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される。

【0 2 0 2】

本発明は、本明細書中に記載される抗体フラグメントのうちの1つ以上を包含する抗体フラグメントも意図する。本発明の一実施形態では、NGFとの結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントのすべてを含めて、1、2、3またはそれ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される：配列番号81の可変軽鎖領域；配列番号83の可変重鎖領域；配列番号81の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号85、配列番号86および配列番号87）；ならびに配列番号83の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号88、配列番号89および配列番号90）。

【0203】

本発明の特に好ましい一実施形態では、キメラ抗NGF抗体は、配列番号82および配列番号84を含むか、代替的にはそれらで構成され、そして本明細書中に記述される生物学的活性のうちの少なくとも1つを有するAb9である。

【0204】

本発明のさらなる特に好ましい一実施形態では、抗体フラグメントは、NGFに関する結合特異性を有するFab（フラグメント抗原結合）フラグメント、または本明細書中に記載されるMetMab様一価薬剤を含むか、代替的にはそれらで構成される。抗体Ab9に関しては、Fabフラグメントは、配列番号81の可変軽鎖配列、ならびに配列番号83の可変重鎖配列を包含する。本発明のこの実施形態は、NGFに関する結合特異性を保持しながら、上記Fabにおける配列番号81および／または配列番号83の付加、欠失および変異をさらに企図する。

【0205】

本明細書中に記載される（下記）本発明の一実施形態では、Fabフラグメントは、Ab9の酵素的消化（例えばパパイン）により産生され得る。本発明の別の実施形態では、抗NGF抗体、例えばAb9またはそのFabフラグメントは、CHO、NSOまたはHEK293細胞のような哺乳類細胞、真菌、昆虫、植物、動物または微生物系、例えば細菌または酵母細胞（例えば、二倍体酵母、例えば二倍体ピキア属）および他の酵母系統における発現により産生され得る。適切なピキア種としてはピキア・パストリス（*Pichia pastoris*）が挙げられるが、これに限定されない。

抗体Ab10

【0206】

例示的一実施形態では、本発明は、抗体Ab10またはそのフラグメント、あるいはAb10と同一のまたは重複するエピトープと結合する抗体または抗体フラグメントを、そして、単独で、または別の活性作用物質、例えばNSAIDまたはオピオイド鎮痛薬または別の生物製剤と連携して、疼痛または無痛覚症を処置するかまたは防止する場合におけるその使用を提供するが、この場合、上記の抗体または抗体フラグメントは、NGFとTrkAとの会合を、ならびにNGFとp75との会合を抑制し、および／または疼痛を抑制するかまたは防止する。一実施形態では、本発明は、NGFとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む可変軽鎖配列を保有するキメラまたはヒト化抗体を包含する：

【化25】

AYDMTQSPSSLSASVGDRVITTCQASENIGSYLAWYQQKPGKVPKLLIYRASTLAS
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQQGYNSENLDNAFGGGTKVEIKR
(配列番号91)。

【0207】

本発明は、NGFとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む軽鎖配列を保有するキメラまたはヒト化抗体も包含する：

10

20

30

40

【化 2 6】

AYDMTQSPSSLSASVGDRVITITCQASENIGSYLAWYQQKPGKVPKLLIYRASTLAS
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQQGYNSENLDNAFGGGGTKVEIKRT
VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT
EQDSKDSSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

(配列番号 9 2)。

【0 2 0 8】

10

本発明はさらに、N G Fとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む可変重鎖配列を保有するキメラまたはヒト化抗体を包含する：

【化 2 7】

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSMYSMGWVRQAPGKGLEYIGWISYG
GTAYYASSAKGRFTISRDN SKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCARETPVNYLDIWG
QGTLVTVSS (配列番号 9 3)。

【0 2 0 9】

20

本発明は、N G Fとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む重鎖配列を保有するキメラまたはヒト化抗体も包含する：

【化 2 8】

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSMYSMGWVRQAPGKGLEYIGWISYG
GTAYYASSAKGRFTISRDN SKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCARETPVNYLDIWG
QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT
SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP
APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK
SLSLSPGK (配列番号 9 4)。

30

【0 2 1 0】

40

本発明はさらに、配列番号 9 1 の可変軽鎖配列の相補性決定領域 (C D R または超可変領域) に対応する配列番号 9 5、配列番号 9 6 および配列番号 9 7 のポリペプチド配列、または配列番号 9 2 の軽鎖配列のうちの 1 つ以上、および／または配列番号 9 3 の可変重鎖配列の相補性決定領域 (C D R または超可変領域) に対応する配列番号 9 8、配列番号 9 9 および配列番号 1 0 0 のポリペプチド配列、または配列番号 9 4 の重鎖配列のうちの 1 つ以上、あるいはこれらのポリペプチド配列の組合せを含む抗体を意図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体またはそのフラグメントは、上記の C D R、可変重鎖および可変軽鎖配列、ならびに重鎖および軽鎖配列のうちの (それらのすべてを含めて) 1 つ以上の組合せを含み、代替的にはそれらで構成される。

【0 2 1 1】

本発明は、N G Fとの結合特性を有する抗体のフラグメントも意図する。本発明の一実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号 9 1 または配列番号 9 2 のポリペプチド配列を含むか、代替的にはそれらで構成される。本発明の別の実施形態では、本発明

50

の抗体フラグメントは、配列番号 9 3 または配列番号 9 4 のポリペプチド配列を含むか、代替的にはそれらで構成される。

【0 2 1 2】

本発明のさらなる一実施形態では、NGF との結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号 9 1 の可変軽鎖配列の相補性決定領域（CDR または超可変領域）に対応する配列番号 9 5、配列番号 9 6 および配列番号 9 7 のポリペプチド配列、または配列番号 9 2 の軽鎖配列のうちの 1 つ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される。

【0 2 1 3】

本発明のさらなる一実施形態では、NGF との結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号 9 3 の可変重鎖配列の相補性決定領域（CDR または超可変領域）に対応する配列番号 9 8、配列番号 9 9 および配列番号 1 0 0 のポリペプチド配列、または配列番号 9 4 の重鎖配列のうちの 1 つ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される。

【0 2 1 4】

本発明は、本明細書中に記載される抗体フラグメントのうちの 1 つ以上を包含する抗体フラグメントも意図する。本発明の一実施形態では、NGF との結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントのすべてを含めて、1、2、3 またはそれ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される：配列番号 9 1 の可変軽鎖領域；配列番号 9 3 の可変重鎖領域；配列番号 9 1 の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号 9 5、配列番号 9 6 および配列番号 9 7）；ならびに配列番号 9 3 の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号 9 8、配列番号 9 9 および配列番号 1 0 0）。

【0 2 1 5】

本発明の特に好ましい一実施形態では、キメラまたはヒト化抗 NGF 抗体は、配列番号 9 2 および配列番号 9 4 を含むか、代替的にはそれらで構成され、そして本明細書中に記述される生物学的活性のうちの少なくとも 1 つを有する Ab 1 0 である。

【0 2 1 6】

本発明のさらなる特に好ましい一実施形態では、抗体フラグメントは、NGF に関する結合特異性を有する Fab（フラグメント抗原結合）フラグメント、または本明細書中に記載される Met Mab 様一価薬剤を含むか、代替的にはそれらで構成される。抗体 Ab 1 0 に関しては、Fab フラグメントは、配列番号 9 1 の可変軽鎖配列、ならびに配列番号 9 3 の可変重鎖配列を包含する。本発明のこの実施形態は、NGF に関する結合特異性を保持しながら、上記 Fab における配列番号 9 1 および／または配列番号 9 3 の付加、欠失および変異をさらに企図する。

【0 2 1 7】

本明細書中に記載される（下記）本発明の一実施形態では、Fab フラグメントは、Ab 1 0 の酵素的消化（例えばパパイン）により産生され得る。本発明の別の実施形態では、抗 NGF 抗体、例えば Ab 1 0 またはその Fab フラグメントは、CHO、NSO または HEK 2 9 3 細胞のような哺乳類細胞、真菌、昆虫、植物、動物または微生物系、例えば細菌または酵母細胞（例えば、二倍体酵母、例えば二倍体ピキア属）および他の酵母系統における発現により産生され得る。適切なピキア種としてはピキア・パストリス（*Pichia pastoris*）が挙げられるが、これに限定されない。

抗体 Ab 1 1

【0 2 1 8】

例示的一実施形態では、本発明は、抗体 Ab 1 1 またはそのフラグメント、あるいは Ab 1 1 と同一のまたは重複するエピトープと結合する抗体または抗体フラグメントを、そして、単独で、または別の活性作用物質、例えば NSAID またはオピオイド鎮痛薬または別の生物製剤と連携して、疼痛または無痛覚症を処置するかまたは防止する場合におけるその使用を提供するが、この場合、上記の抗体または抗体フラグメントは、NGF と Trk A との会合を、ならびに NGF と p 7 5 との会合を抑制し、および／または疼痛を抑制するかまたは防止する。一実施形態では、本発明は、NGF との結合特異性を有し、そして下記の配列を含む可変軽鎖配列を保有するキメラ抗体を包含する：

【化 2 9】

AFELTQTPSSVEAAVGGTVTIKCQASQNIVTNLAWYQQKPGQPPKLLIYGASTLAS
GVSSRFKGS GSGTQFTLTISDLECADAAATYFCQSYDGFNSAGFGGGTEVVVKR

(配列番号 1 0 1)。

【 0 2 1 9】

本発明は、N G Fとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む軽鎖配列を保有するキメラ抗体も包含する：

【化 3 0】

10

AFELTQTPSSVEAAVGGTVTIKCQASQNIVTNLAWYQQKPGQPPKLLIYGASTLAS
GVSSRFKGS GSGTQFTLTISDLECADAAATYFCQSYDGFNSAGFGGGTEVVVKRTV
AAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYFPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE
QDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

(配列番号 1 0 2)。

【 0 2 2 0】

本発明はさらに、N G Fとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む可変重鎖配列を保有するキメラ抗体を包含する：

20

【化 3 1】

QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLSGYDMSWVRQAPGK GLEYIGLISYDGNT
YYATWAKGRFTISK TSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARSLYAGPNAGIGPFNIWGQ
GTLVTVSS (配列番号 1 0 3)。

【 0 2 2 1】

本発明は、N G Fとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む重鎖配列を保有するキメラ抗体も包含する：

30

【化 3 2】

QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLSGYDMSWVRQAPGK GLEYIGLISYDGNT
YYATWAKGRFTISK TSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARSLYAGPNAGIGPFNIWGQ
GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS
GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD
KTHHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYKTTTPVLDSGDSFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPGK (配列番号 1 0 4)。

40

【 0 2 2 2】

本発明はさらに、配列番号 1 0 1 の可変軽鎖配列の相補性決定領域 (C D Rまたは超可変領域) に対応する配列番号 1 0 5、配列番号 1 0 6 および配列番号 1 0 7 のポリペプチド配列、または配列番号 1 0 2 の軽鎖配列のうちの 1 つ以上、および／または配列番号 1 0 3 の可変重鎖配列の相補性決定領域 (C D Rまたは超可変領域) に対応する配列番号 1

50

08、配列番号109および配列番号110のポリペプチド配列、または配列番号104の重鎖配列のうちの1つ以上、あるいはこれらのポリペプチド配列の組合せを含む抗体を意図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体またはそのフラグメントは、上記のCDR、可変重鎖および可変軽鎖配列、ならびに重鎖および軽鎖配列のうちの（それらのすべてを含めて）1つ以上の組合せを含み、代替的にはそれらで構成される。

【0223】

本発明は、NGFとの結合特性を有する抗体のフラグメントも意図する。本発明の一実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号101または配列番号102のポリペプチド配列を含むか、代替的にはそれらで構成される。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号103または配列番号104のポリペプチド配列を含むか、代替的にはそれらで構成される。

10

【0224】

本発明のさらなる一実施形態では、NGFとの結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号101の可変軽鎖配列の相補性決定領域（CDRまたは超可変領域）に対応する配列番号105、配列番号106および配列番号107のポリペプチド配列、または配列番号102の軽鎖配列のうちの1つ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される。

【0225】

本発明のさらなる一実施形態では、NGFとの結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号103の可変重鎖配列の相補性決定領域（CDRまたは超可変領域）に対応する配列番号108、配列番号109および配列番号110のポリペプチド配列、または配列番号104の重鎖配列のうちの1つ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される。

20

【0226】

本発明は、本明細書中に記載される抗体フラグメントのうちの1つ以上を包含する抗体フラグメントも意図する。本発明の一実施形態では、NGFとの結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントのすべてを含めて、1、2、3またはそれ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される：配列番号101の可変軽鎖領域；配列番号103の可変重鎖領域；配列番号101の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号105、配列番号106および配列番号107）；ならびに配列番号103の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号108、配列番号109および配列番号110）。

【0227】

本発明の特に好ましい一実施形態では、キメラ抗NGF抗体は、配列番号102および配列番号104を含むか、代替的にはそれらで構成され、そして本明細書中に記述される生物学的活性のうちの少なくとも1つを有するAb11である。

30

【0228】

本発明のさらなる特に好ましい一実施形態では、抗体フラグメントは、NGFに関する結合特異性を有するFab（フラグメント抗原結合）フラグメント、または本明細書中に記載されるMetMab様一価薬剤を含むか、代替的にはそれらで構成される。抗体Ab11に関しては、Fabフラグメントは、配列番号101の可変軽鎖配列、ならびに配列番号103の可変重鎖配列を包含する。本発明のこの実施形態は、NGFに関する結合特異性を保持しながら、上記Fabにおける配列番号101および／または配列番号103の付加、欠失および変異をさらに企図する。

40

【0229】

本明細書中に記載される（下記）本発明の一実施形態では、Fabフラグメントは、Ab11の酵素的消化（例えばパイン）により産生され得る。本発明の別の実施形態では、抗NGF抗体、例えばAb11またはそのFabフラグメントは、CHO、NSOまたはHEK293細胞のような哺乳類細胞、真菌、昆虫、植物、動物または微生物系、例えば酵母細胞（例えば、二倍体酵母、例えば二倍体ピキア属）および他の酵母系統における発現により産生され得る。適切なピキア種としてはピキア・パストリス（*Pichia pastoris*）が挙げられるが、これに限定されない。

抗体Ab12

50

【0230】

例示的一実施形態では、本発明は、抗体Ab12またはそのフラグメント、あるいはAb12と同一のまたは重複するエピトープと結合する抗体または抗体フラグメントを、そして、単独で、または別の活性作用物質、例えばNSAIDまたはオピオイド鎮痛薬または別の生物製剤と連携して、疼痛または無痛覚症を処置するかまたは防止する場合におけるその使用を提供するが、この場合、上記の抗体または抗体フラグメントは、NGFとTrkAとの会合を、ならびにNGFとp75との会合を抑制し、および／または疼痛を抑制するかまたは防止する。一実施形態では、本発明は、NGFとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む可変軽鎖配列を保有するキメラまたはヒト化抗体を包含する：

【化33】

AFQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQNIVTNLAWYQQKPGKVPKLLIYGASTLAS
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDVATYYCQSYDGFNSAGFGGGGTKVEIKR

(配列番111)。

10

【0231】

本発明は、NGFとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む軽鎖配列を保有するキメラまたはヒト化抗体も包含する：

【化34】

AFQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQNIVTNLAWYQQKPGKVPKLLIYGASTLAS
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDVATYYCQSYDGFNSAGFGGGGTKVEIKRTVA
APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ
DSKDYSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

(配列番号112)。

20

【0232】

本発明はさらに、NGFとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む可変重鎖配列を保有するキメラまたはヒト化抗体を包含する：

【化35】

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSLSGYDMSWVRQAPGKGLEWVGLISYD
GNTYYATSAKGRFTISRDN SKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCARS LYAGPNAGIGP
FNIWGQGTLVTVSS (配列番号113)。

30

【0233】

本発明は、NGFとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む重鎖配列を保有するキメラまたはヒト化抗体も包含する：

【化 3 6】

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSLSGYDMSWVRQAPGKGLEWVGLISYD
GNTYYATSAKGRFTISRDN SKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCARSLYAGPNAGIGP
FNIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV
EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPE
VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMSHEALHNHY
TQKSLSLSPGK (配列番号 1 1 4)。

10

【0 2 3 4】

本発明はさらに、配列番号 1 1 1 の可変軽鎖配列の相補性決定領域 (C D R または超可変領域) に対応する配列番号 1 1 5、配列番号 1 1 6 および配列番号 1 1 7 のポリペプチド配列、または配列番号 1 1 2 の軽鎖配列のうちの 1 つ以上、および / または配列番号 1 1 3 の可変重鎖配列の相補性決定領域 (C D R または超可変領域) に対応する配列番号 1 1 8、配列番号 1 1 9 および配列番号 1 2 0 のポリペプチド配列、または配列番号 1 1 4 の重鎖配列のうちの 1 つ以上、あるいはこれらのポリペプチド配列の組合せを含む抗体を意図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体またはそのフラグメントは、上記の C D R、可変重鎖および可変軽鎖配列、ならびに重鎖および軽鎖配列のうちの (それらのすべてを含めて) 1 つ以上の組合せを含み、代替的にはそれらで構成される。

20

【0 2 3 5】

本発明は、N G F との結合特性を有する抗体のフラグメントも意図する。本発明の一実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号 1 1 1 または配列番号 1 1 2 のポリペプチド配列を含むか、代替的にはそれらで構成される。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号 1 1 3 または配列番号 1 1 4 のポリペプチド配列を含むか、代替的にはそれらで構成される。

30

【0 2 3 6】

本発明のさらなる一実施形態では、N G F との結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号 1 1 1 の可変軽鎖配列の相補性決定領域 (C D R または超可変領域) に対応する配列番号 1 1 5、配列番号 1 1 6 および配列番号 1 1 7 のポリペプチド配列、または配列番号 1 1 2 の軽鎖配列のうちの 1 つ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される。

【0 2 3 7】

本発明のさらなる一実施形態では、N G F との結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号 1 1 3 の可変重鎖配列の相補性決定領域 (C D R または超可変領域) に対応する配列番号 1 1 8、配列番号 1 1 9 および配列番号 1 2 0 のポリペプチド配列、または配列番号 1 1 4 の重鎖配列のうちの 1 つ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される。

40

【0 2 3 8】

本発明は、本明細書中に記載される抗体フラグメントのうちの 1 つ以上を包含する抗体フラグメントも意図する。本発明の一実施形態では、N G F との結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントのすべてを含めて、1、2、3 またはそれ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される：配列番号 1 1 1 の可変軽鎖領域；配列番号 1 1 3 の可変重鎖領域；配列番号 1 1 1 の可変軽鎖領域の相補性決定領域 (配列番号 1 1 5、配列番号 1 1 6 および配列番号 1 1 7)；ならびに配列番号 1 1 3 の可変重鎖領域の相補性決定領域 (配列番号 1 1 8、配列番号 1 1 9 および配列番号 1 2 0)。

【0 2 3 9】

50

本発明の特に好ましい一実施形態では、キメラまたはヒト化抗NGF抗体は、配列番号112および配列番号114を含むか、代替的にはそれらで構成され、そして本明細書中に記述される生物学的活性のうちの少なくとも1つを有するAb12である。

【0240】

本発明のさらなる特に好ましい一実施形態では、抗体フラグメントは、NGFに関する結合特異性を有するFab（フラグメント抗原結合）フラグメント、または本明細書中に記載されるMetMab様一価薬剤を含むか、代替的にはそれらで構成される。抗体Ab12に関しては、Fabフラグメントは、配列番号111の可変軽鎖配列、ならびに配列番号113の可変重鎖配列を包含する。本発明のこの実施形態は、NGFに関する結合特異性を保持しながら、上記Fabにおける配列番号111および／または配列番号113の付加、欠失および変異をさらに企図する。

10

【0241】

本明細書中に記載される（下記）本発明の一実施形態では、Fabフラグメントは、Ab12の酵素的消化（例えばパバイン）により産生され得る。本発明の別の実施形態では、抗NGF抗体、例えばAb12またはそのFabフラグメントは、CHO、NSOまたはHEK293細胞のような哺乳類細胞、真菌、昆虫、植物、動物または微生物系、例えば細菌または酵母細胞（例えば、二倍体酵母、例えば二倍体ピキア属）および他の酵母系統における発現により産生され得る。適切なピキア種としてはピキア・パストリス（*Pichia pastoris*）が挙げられるが、これに限定されない。

抗体Ab13

20

【0242】

例示的一実施形態では、本発明は、抗体Ab13またはそのフラグメント、あるいはAb13と同一のまたは重複するエピトープと結合する抗体または抗体フラグメントを、そして、単独で、または別の活性作用物質、例えばNSAIDまたはオピオイド鎮痛薬または別の生物製剤と連携して、疼痛または無痛覚症を処置するかまたは防止する場合におけるその使用を提供するが、この場合、上記の抗体または抗体フラグメントは、NGFとTrkAとの会合を、ならびにNGFとp75との会合を抑制し、および／または疼痛を抑制するかまたは防止する。一実施形態では、本発明は、NGFとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む可変軽鎖配列を保有するキメラ抗体を包含する：

【化37】

30

AAVLTQTSPVSAAVGGTVSISCQSSQNVYKNNYLSWYQQKPGQPPKLLIYKASTL
ASGVPSRFKGGGSGTDFTLTISDVQCDAATYYCAGGYTSSSDNAFGGGTEVVK
R（配列番号121）。

【0243】

本発明は、NGFとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む軽鎖配列を保有するキメラ抗体も包含する：

【化38】

40

AAVLTQTSPVSAAVGGTVSISCQSSQNVYKNNYLSWYQQKPGQPPKLLIYKASTL
ASGVPSRFKGGGSGTDFTLTISDVQCDAATYYCAGGYTSSSDNAFGGGTEVVK
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES
VTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
（配列番号122）。

【0244】

本発明はさらに、NGFとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む可変重鎖配列を保有するキメラ抗体を包含する：

50

【化 3 9】

QSVEASGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLSSTYWMSWVRQAPGKGLEWIGDIYFSNEE
TNYASWAKGRFTISKSTTTVDLNVISPTTEDTATYFCARGSPDVIDIGIDMWGPGTL
VTVSS (配列番号 1 2 3)。

【0 2 4 5】

本発明は、N G Fとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む重鎖配列を保有するキメラ抗体も包含する：

【化 4 0】

10

QSVEASGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLSSTYWMSWVRQAPGKGLEWIGDIYFSNEE
TNYASWAKGRFTISKSTTTVDLNVISPTTEDTATYFCARGSPDVIDIGIDMWGPGTL
VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH
TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH
TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK
TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN
YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
GK (配列番号 1 2 4)。

20

【0 2 4 6】

本発明はさらに、配列番号 1 2 1 の可変軽鎖配列の相補性決定領域 (C D R または超可変領域) に対応する配列番号 1 2 5、配列番号 1 2 6 および配列番号 1 2 7 のポリペプチド配列、または配列番号 1 2 2 の軽鎖配列のうちの 1 つ以上、および／または配列番号 1 2 3 の可変重鎖配列の相補性決定領域 (C D R または超可変領域) に対応する配列番号 1 2 8、配列番号 1 2 9 および配列番号 1 3 0 のポリペプチド配列、または配列番号 1 2 4 30
の重鎖配列のうちの 1 つ以上、あるいはこれらのポリペプチド配列の組合せを含む抗体を意図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体またはそのフラグメントは、上記の C D R、可変重鎖および可変軽鎖配列、ならびに重鎖および軽鎖配列のうちの (それらのすべてを含めて) 1 つ以上の組合せを含み、代替的にはそれらで構成される。

【0 2 4 7】

本発明は、N G Fとの結合特性を有する抗体のフラグメントも意図する。本発明の一実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号 1 2 1 または配列番号 1 2 2 のポリペプチド配列を含むか、代替的にはそれらで構成される。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号 1 2 3 または配列番号 1 2 4 のポリペプチド配列を含むか、代替的にはそれらで構成される。 40

【0 2 4 8】

本発明のさらなる一実施形態では、N G Fとの結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号 1 2 1 の可変軽鎖配列の相補性決定領域 (C D R または超可変領域) に対応する配列番号 1 2 5、配列番号 1 2 6 および配列番号 1 2 7 のポリペプチド配列、または配列番号 1 2 2 の軽鎖配列のうちの 1 つ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される。

【0 2 4 9】

本発明のさらなる一実施形態では、N G Fとの結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号 1 2 3 の可変重鎖配列の相補性決定領域 (C D R または超可変領域) に対応する配列番号 1 2 8、配列番号 1 2 9 および配列番号 1 3 0 のポリペプチド配列、または配列番号 1 2 4 の重鎖配列のうちの 1 つ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される。 50

【0250】

本発明は、本明細書中に記載される抗体フラグメントのうちの1つ以上を包含する抗体フラグメントも意図する。本発明の一実施形態では、NGFとの結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントのすべてを含めて、1、2、3またはそれ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される：配列番号121の可変軽鎖領域；配列番号123の可変重鎖領域；配列番号121の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号125、配列番号126および配列番号127）；ならびに配列番号123の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号128、配列番号129および配列番号130）。

【0251】

本発明の特に好ましい一実施形態では、キメラ抗NGF抗体は、配列番号122および配列番号124を含むか、代替的にはそれらで構成され、そして本明細書中に記述される生物学的活性のうちの少なくとも1つを有するAb13である。

【0252】

本発明のさらなる特に好ましい一実施形態では、抗体フラグメントは、NGFに関する結合特異性を有するFab（フラグメント抗原結合）フラグメント、または本明細書中に記載されるMetMab様一価薬剤を含むか、代替的にはそれらで構成される。抗体Ab13に関しては、Fabフラグメントは、配列番号121の可変軽鎖配列、ならびに配列番号123の可変重鎖配列を包含する。本発明のこの実施形態は、NGFに関する結合特異性を保持しながら、上記Fabにおける配列番号121および／または配列番号123の付加、欠失および変異をさらに企図する。

【0253】

本明細書中に記載される（下記）本発明の一実施形態では、Fabフラグメントは、Ab13の酵素的消化（例えばパパイン）により産生され得る。本発明の別の実施形態では、抗NGF抗体、例えばAb13またはそのFabフラグメントは、CHO、NSOまたはHEK293細胞のような哺乳類細胞、真菌、昆虫、植物、動物または微生物系、例えば細菌または酵母細胞（例えば、二倍体酵母、例えば二倍体ピキア属）および他の酵母系統における発現により産生され得る。適切なピキア種としてはピキア・パストリス（*Pichia pastoris*）が挙げられるが、これに限定されない。

抗体Ab14

【0254】

例示的一実施形態では、本発明は、抗体Ab14またはそのフラグメント、あるいはAb14と同一のまたは重複するエピトープと結合する抗体または抗体フラグメントを、そして、単独で、または別の活性作用物質、例えばNSAIDまたはオピオイド鎮痛薬または別の生物製剤と連携して、疼痛または無痛覚症を処置するかまたは防止する場合におけるその使用を提供するが、この場合、上記の抗体または抗体フラグメントは、NGFとTrkAとの会合を、ならびにNGFとp75との会合を抑制し、および／または疼痛を抑制するかまたは防止する。一実施形態では、本発明は、NGFとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む可変軽鎖配列を保有するキメラまたはヒト化抗体を包含する：

【化41】

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQSSQNVYKNNYLSWYQQKPGKVPKLLIYKASTL
ASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCAGGYTSSSDNAFGGGTKVEIKR
（配列番号131）。

【0255】

本発明は、NGFとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む軽鎖配列を保有するキメラ抗体も包含する：

10

20

30

40

【化 4 2】

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQSSQNVYKNNYLSWYQQKPGKVPKLLIYKASTL
ASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCAGGYTSSSDNAFGGGTKVEIKRT
VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT
EQDSKDSYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

(配列番号 1 3 2)。

【 0 2 5 6】

10

本発明はさらに、N G Fとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む可変重鎖配列を保有するキメラまたはヒト化抗体を包含する：

【化 4 3】

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSTYWMSWVRQAPGKGLEWVGDIYFS
NEETNYASSAKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSPDVDIGIDM
WGPGTLVTVSS (配列番号 1 3 3)。

【 0 2 5 7】

20

本発明は、N G Fとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む重鎖配列を保有するキメラまたはヒト化抗体も包含する：

【化 4 4】

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSTYWMSWVRQAPGKGLEWVGDIYFS
NEETNYASSAKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSPDVDIGIDM
WGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA
LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS
CDKTHHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP
APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQK
SLSLSPGK (配列番号 1 3 4)。

30

【 0 2 5 8】

40

本発明はさらに、配列番号 1 3 1 の可変軽鎖配列の相補性決定領域 (C D R または超可変領域) に対応する配列番号 1 3 5、配列番号 1 3 6 および配列番号 1 3 7 のポリペプチド配列、または配列番号 1 3 2 の軽鎖配列のうちの 1 つ以上、および／または配列番号 1 3 3 の可変重鎖配列の相補性決定領域 (C D R または超可変領域) に対応する配列番号 1 3 8、配列番号 1 3 9 および配列番号 1 4 0 のポリペプチド配列、または配列番号 1 3 4 の重鎖配列のうちの 1 つ以上、あるいはこれらのポリペプチド配列の組合せを含む抗体を意図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体またはそのフラグメントは、上記の C D R、可変重鎖および可変軽鎖配列、ならびに重鎖および軽鎖配列のうちの (それらのすべてを含めて) 1 つ以上の組合せを含み、代替的にはそれらで構成される。

【 0 2 5 9】

本発明は、N G Fとの結合特性を有する抗体のフラグメントも意図する。本発明の一実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号 1 3 1 または配列番号 1 3 2 のポリペプチド配列を含むか、代替的にはそれらで構成される。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号 1 3 3 または配列番号 1 3 4 のポリペプチド配列を

50

含むか、代替的にはそれらで構成される。

【0260】

本発明のさらなる一実施形態では、NGFとの結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号131の可変軽鎖配列の相補性決定領域（CDRまたは超可変領域）に対応する配列番号135、配列番号136および配列番号137のポリペプチド配列、または配列番号132の軽鎖配列のうちの1つ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される。

【0261】

本発明のさらなる一実施形態では、NGFとの結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号133の可変重鎖配列の相補性決定領域（CDRまたは超可変領域）に対応する配列番号138、配列番号139および配列番号140のポリペプチド配列、または配列番号134の重鎖配列のうちの1つ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される。

【0262】

本発明は、本明細書中に記載される抗体フラグメントのうちの1つ以上を包含する抗体フラグメントも意図する。本発明の一実施形態では、NGFとの結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントのすべてを含めて、1、2、3またはそれ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される：配列番号131の可変軽鎖領域；配列番号133の可変重鎖領域；配列番号131の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号135、配列番号136および配列番号137）；ならびに配列番号133の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号138、配列番号139および配列番号140）。

【0263】

本発明の特に好ましい一実施形態では、キメラまたはヒト化抗NGF抗体は、配列番号132および配列番号134を含むか、代替的にはそれらで構成され、そして本明細書中に記述される生物学的活性のうちの少なくとも1つを有するAb14である。

【0264】

本発明のさらなる特に好ましい一実施形態では、抗体フラグメントは、NGFに関する結合特異性を有するFab（フラグメント抗原結合）フラグメント、または本明細書中に記載されるMetMab様一価薬剤を含むか、代替的にはそれらで構成される。抗体Ab14に関しては、Fabフラグメントは、配列番号131の可変軽鎖配列、ならびに配列番号133の可変重鎖配列を包含する。本発明のこの実施形態は、NGFに関する結合特異性を保持しながら、上記Fabにおける配列番号131および／または配列番号133の付加、欠失および変異をさらに企図する。

【0265】

本明細書中に記載される（下記）本発明の一実施形態では、Fabフラグメントは、Ab14の酵素的消化（例えばパパイン）により産生され得る。本発明の別の実施形態では、抗NGF抗体、例えばAb14またはそのFabフラグメントは、CHO、NSOまたはHEK293細胞のような哺乳類細胞、真菌、昆虫、植物、動物または微生物系、例えば細菌または酵母細胞（例えば、二倍体酵母、例えば二倍体ピキア属）および他の酵母系統における発現により産生され得る。適切なピキア種としてはピキア・パストリス（*Pichia pastoris*）が挙げられるが、これに限定されない。

抗体Ab15

【0266】

例示的一実施形態では、本発明は、抗体Ab15またはそのフラグメント、あるいはAb15と同一のまたは重複するエピトープと結合する抗体または抗体フラグメントを、単独で、または別の活性作用物質、例えばNSAIDまたはオピオイド鎮痛薬または別の生物製剤と連携して、疼痛または無痛覚症を処置するかまたは防止する場合におけるその使用を提供するが、この場合、上記の抗体または抗体フラグメントは、NGFとTrkAとの会合を抑制し、NGFとp75との会合に容易に感知可能な影響を及ぼさず、および／または疼痛を抑制するかまたは防止する。一実施形態では、本発明は、NGFとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む可変軽鎖配列を保有するキメラ抗体を包含する：

10

20

30

40

【化 4 5】

AAVLTQTPSPVSAAVGDTVTIKCQSSQSVYKNNYLSWYQQKPGQPPLLIYDASN
LPSGVPSRFSGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYCLGDYDDDDTDNGFGGGTEVVV
KR (配列番号 1 4 1)。

【0 2 6 7】

本発明は、N G Fとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む軽鎖配列を保有するキメラ抗体も包含する：

【化 4 6】

AAVLTQTPSPVSAAVGDTVTIKCQSSQSVYKNNYLSWYQQKPGQPPLLIYDASN
LPSGVPSRFSGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYCLGDYDDDDTDNGFGGGTEVVV
KRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
(配列番号 1 4 2)。

【0 2 6 8】

本発明はさらに、N G Fとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む可変重鎖配列を保有するキメラ抗体を包含する：

【化 4 7】

QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLSSYAMIWVRQAPGKGLEYIGIIWSGGTTY
ATWAKGRFTISK TSTTVDLQITSPTTEDAATYFCAAGGGSYD VWGPGLVTVSS
(配列番号 1 4 3)。

【0 2 6 9】

本発明は、N G Fとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む重鎖配列を保有するキメラ抗体も包含する：

【化 4 8】

QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLSSYAMIWVRQAPGKGLEYIGIIWSGGTTY
ATWAKGRFTISK TSTTVDLQITSPTTEDAATYFCAAGGGSYD VWGPGLVTVSSA
STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP
APPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP
VLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
(配列番号 1 4 4)。

【0 2 7 0】

本発明はさらに、配列番号 1 4 1 の可変軽鎖配列の相補性決定領域 (C D R または超可変領域) に対応する配列番号 1 4 5、配列番号 1 4 6 および配列番号 1 4 7 のポリペプチド配列、または配列番号 1 4 2 の軽鎖配列のうちの 1 つ以上、および／または配列番号 1 4 3 の可変重鎖配列の相補性決定領域 (C D R または超可変領域) に対応する配列番号 1 4 8、配列番号 1 4 9 および配列番号 1 5 0 のポリペプチド配列、または配列番号 1 4 4

10

20

30

40

50

の重鎖配列のうちの1つ以上、あるいはこれらのポリペプチド配列の組合せを含む抗体を意図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体またはそのフラグメントは、上記のCDR、可変重鎖および可変軽鎖配列、ならびに重鎖および軽鎖配列のうちの（それらのすべてを含めて）1つ以上の組合せを含み、代替的にはそれらで構成される。

【0271】

本発明は、NGFとの結合特性を有する抗体のフラグメントも意図する。本発明の一実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号141または配列番号142のポリペプチド配列を含むか、代替的にはそれらで構成される。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号143または配列番号144のポリペプチド配列を含むか、代替的にはそれらで構成される。

10

【0272】

本発明のさらなる一実施形態では、NGFとの結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号141の可変軽鎖配列の相補性決定領域（CDRまたは超可変領域）に対応する配列番号145、配列番号146および配列番号147のポリペプチド配列、または配列番号142の軽鎖配列のうちの1つ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される。

【0273】

本発明のさらなる一実施形態では、NGFとの結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号143の可変重鎖配列の相補性決定領域（CDRまたは超可変領域）に対応する配列番号148、配列番号149および配列番号150のポリペプチド配列、または配列番号144の重鎖配列のうちの1つ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される。

20

【0274】

本発明は、本明細書中に記載される抗体フラグメントのうちの1つ以上を包含する抗体フラグメントも意図する。本発明の一実施形態では、NGFとの結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントのすべてを含めて、1、2、3またはそれ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される：配列番号141の可変軽鎖領域；配列番号143の可変重鎖領域；配列番号141の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号145、配列番号146および配列番号147）；ならびに配列番号143の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号148、配列番号149および配列番号150）。

【0275】

本発明の特に好ましい一実施形態では、キメラ抗NGF抗体は、配列番号142および配列番号144を含むか、代替的にはそれらで構成され、そして本明細書中に記述される生物学的活性のうちの少なくとも1つを有するAb15である。

30

【0276】

本発明のさらなる特に好ましい一実施形態では、抗体フラグメントは、NGFに関する結合特異性を有するFab（フラグメント抗原結合）フラグメント、または本明細書中に記載されるMetMab様一価薬剤を含むか、代替的にはそれらで構成される。抗体Ab15に関しては、Fabフラグメントは、配列番号141の可変軽鎖配列、ならびに配列番号143の可変重鎖配列を包含する。本発明のこの実施形態は、NGFに関する結合特異性を保持しながら、上記Fabにおける配列番号141および／または配列番号143の付加、欠失および変異をさらに企図する。

40

【0277】

本明細書中に記載される（下記）本発明の一実施形態では、Fabフラグメントは、Ab15の酵素的消化（例えばパパイン）により産生され得る。本発明の別の実施形態では、抗NGF抗体、例えばAb15またはそのFabフラグメントは、CHO、NSOまたはHEK293細胞のような哺乳類細胞、真菌、昆虫、植物、動物または微生物系、例えば細菌または酵母細胞（例えば、二倍体酵母、例えば二倍体ピキア属）および他の酵母系統における発現により産生され得る。適切なピキア種としてはピキア・パストリス（*Pichia pastoris*）が挙げられるが、これに限定されない。

抗体Ab16

【0278】

50

例示的一実施形態では、本発明は、抗体 A b 1 6 またはそのフラグメント、あるいは A b 1 6 と同一のまたは重複するエピトープと結合する抗体または抗体フラグメントを、そして、単独で、または別の活性作用物質、例えば N S A I D またはオピオイド鎮痛薬または別の生物製剤と連携して、疼痛または無痛覚症を処置するかまたは防止する場合におけるその使用を提供するが、この場合、上記の抗体または抗体フラグメントは、N G F と T r k A との会合を抑制し、N G F と p 7 5 との会合に容易に感知可能な影響を及ぼさず、および／または疼痛を抑制するかまたは防止する。一実施形態では、本発明は、N G F との結合特異性を有し、そして下記の配列を含む可変軽鎖配列を保有するキメラまたはヒト化抗体を包含する：

【化 4 9】

10

ALVMTQTPSSTSEPVGGTVTINCQASQNIGNDLSWYQQKPGQPPELLIYSTSKLAT
GVPKRFSGSRSGTQFTLTISDLECDDAATYYCLGVYSYISDDGNAFGGGTEVVVKR
(配列番号 1 5 1)。

【 0 2 7 9】

本発明は、N G F との結合特異性を有し、そして下記の配列を含む軽鎖配列を保有するキメラまたはヒト化抗体も包含する：

【化 5 0】

20

ALVMTQTPSSTSEPVGGTVTINCQASQNIGNDLSWYQQKPGQPPELLIYSTSKLAT
GVPKRFSGSRSGTQFTLTISDLECDDAATYYCLGVYSYISDDGNAFGGGTEVVVKR
TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV
TEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
(配列番号 1 5 2)。

【 0 2 8 0】

本発明はさらに、N G F との結合特異性を有し、そして下記の配列を含む可変重鎖配列を保有するキメラまたはヒト化抗体を包含する：

30

【化 5 1】

QSVEEFGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLNNYAMTWVRQAPGKGLEWIGIIGSIGTT
YYASWAKGRFFISKSTSTTVDLKIISPTTEDTATYFCARDAGVTVDGYGYFNIWGP
GTLVTVSS (配列番号 1 5 3)。

【 0 2 8 1】

本発明は、N G F との結合特異性を有し、そして下記の配列を含む重鎖配列を保有するキメラまたはヒト化抗体も包含する：

【化 5 2】

QSVEEFGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLNNYAMTWVRQAPGKGLEWIGIIGSIGTT
YYASWAKGRFFISKSTSTTVDLKIISPTTEDTATYFCARDAGVTVDGYGYFYFNIWGP
GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS
GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVKDKRVEPKSCD
KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHEALHNHYTQKSLS
LSPGK (配列番号 1 5 4)。

10

【0 2 8 2】

本発明はさらに、配列番号 1 5 1 の可変軽鎖配列の相補性決定領域 (C D R または超可変領域) に対応する配列番号 1 5 5、配列番号 1 5 6 および配列番号 1 5 7 のポリペプチド配列、または配列番号 1 5 2 の軽鎖配列のうちの 1 つ以上、および／または配列番号 1 5 3 の可変重鎖配列の相補性決定領域 (C D R または超可変領域) に対応する配列番号 1 5 8、配列番号 1 5 9 および配列番号 1 6 0 のポリペプチド配列、または配列番号 1 5 4 の重鎖配列のうちの 1 つ以上、あるいはこれらのポリペプチド配列の組合せを含む抗体を意図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体またはそのフラグメントは、上記の C D R、可変重鎖および可変軽鎖配列、ならびに重鎖および軽鎖配列のうちの (それらのすべてを含めて) 1 つ以上の組合せを含み、代替的にはそれらで構成される。

20

【0 2 8 3】

本発明は、N G F との結合特性を有する抗体のフラグメントも意図する。本発明の一実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号 1 5 1 または配列番号 1 5 2 のポリペプチド配列を含むか、代替的にはそれらで構成される。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号 1 5 3 または配列番号 1 5 4 のポリペプチド配列を含むか、代替的にはそれらで構成される。

30

【0 2 8 4】

本発明のさらなる一実施形態では、N G F との結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号 1 5 1 の可変軽鎖配列の相補性決定領域 (C D R または超可変領域) に対応する配列番号 1 5 5、配列番号 1 5 6 および配列番号 1 5 7 のポリペプチド配列、または配列番号 1 5 2 の軽鎖配列のうちの 1 つ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される。

【0 2 8 5】

本発明のさらなる一実施形態では、N G F との結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号 1 5 3 の可変重鎖配列の相補性決定領域 (C D R または超可変領域) に対応する配列番号 1 5 8、配列番号 1 5 9 および配列番号 1 6 0 のポリペプチド配列、または配列番号 1 5 4 の重鎖配列のうちの 1 つ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される。

40

【0 2 8 6】

本発明は、本明細書中に記載される抗体フラグメントのうちの 1 つ以上を包含する抗体フラグメントも意図する。本発明の一実施形態では、N G F との結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントのすべてを含めて、1、2、3 またはそれ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される：配列番号 1 5 1 の可変軽鎖領域；配列番号 1 5 3 の可変重鎖領域；配列番号 1 5 1 の可変軽鎖領域の相補性決定領域 (配列番号 1 5 5、配列番号 1 5 6 および配列番号 1 5 7)；ならびに配列番号 1 5 3 の可変重鎖領域の相補性決定領域 (配列番号 1 5 8、配列番号 1 5 9 および配列番号 1 6 0)。

【0 2 8 7】

50

本発明の特に好ましい一実施形態では、キメラまたはヒト化抗NGF抗体は、配列番号152および配列番号154を含むか、代替的にはそれらで構成され、そして本明細書中に記述される生物学的活性のうちの少なくとも1つを有するAb16である。

【0288】

本発明のさらなる特に好ましい一実施形態では、抗体フラグメントは、NGFに関する結合特異性を有するFab（フラグメント抗原結合）フラグメント、または本明細書中に記載されるMetMab様一価薬剤を含むか、代替的にはそれらで構成される。抗体Ab16に関しては、Fabフラグメントは、配列番号151の可変軽鎖配列、ならびに配列番号153の可変重鎖配列を包含する。本発明のこの実施形態は、NGFに関する結合特異性を保持しながら、上記Fabにおける配列番号151および／または配列番号153の付加、欠失および変異をさらに企図する。

10

【0289】

本明細書中に記載される（下記）本発明の一実施形態では、Fabフラグメントは、Ab16の酵素的消化（例えばパバイン）により産生され得る。本発明の別の実施形態では、抗NGF抗体、例えばAb16またはそのFabフラグメントは、CHO、NSOまたはHEK293細胞のような哺乳類細胞、真菌、昆虫、植物、動物または微生物系、例えば細菌または酵母細胞（例えば、二倍体酵母、例えば二倍体ピキア属）および他の酵母系統における発現により産生され得る。適切なピキア種としてはピキア・パストリス（*Pichia pastoris*）が挙げられるが、これに限定されない。

抗体Ab17

20

【0290】

例示的一実施形態では、本発明は、抗体Ab17またはそのフラグメント、あるいはAb17と同一のまたは重複するエピトープと結合する抗体または抗体フラグメントを、そして、単独で、または別の活性作用物質、例えばNSAIDまたはオピオイド鎮痛薬または別の生物製剤と連携して、疼痛または無痛覚症を処置するかまたは防止する場合におけるその使用を提供するが、この場合、上記の抗体または抗体フラグメントは、NGFとTrkAとの会合、およびNGFとp75との会合を抑制し、および／または疼痛を抑制するかまたは防止する。一実施形態では、本発明は、NGFとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む可変軽鎖配列を保有するキメラ抗体を包含する：

【化53】

30

AIEMTQTPFSVSAAVGGTVTIKCQASQTISNYLAWYQQKPGQPPLLIYGASNLES
GVPSRFKSGSGTQFTLTISDLECDDAATYYCQQGYTISNVDNNVFGGGTEVVK
R（配列番号161）。

【0291】

本発明は、NGFとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む軽鎖配列を保有するキメラ抗体も包含する：

【化54】

40

AIEMTQTPFSVSAAVGGTVTIKCQASQTISNYLAWYQQKPGQPPLLIYGASNLES
GVPSRFKSGSGTQFTLTISDLECDDAATYYCQQGYTISNVDNNVFGGGTEVVK
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES
VTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
（配列番号162）。

【0292】

本発明はさらに、NGFとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む可変重鎖配列を保有するキメラ抗体を包含する：

50

【化 5 5】

QSLEESGGRLVTPGGSLTLTCAASGFSLTGYNLVWVRQAPGKGLEWIGFISYGD
TT
YYASWAKGRFTISKSTSTTVTLTITDLQPSDTGTYFCARETANTYDYGIWGP
GTLVT
VSS (配列番号 1 6 3)。

【0 2 9 3】

本発明は、N G Fとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む重鎖配列を保有するキメラ抗体も包含する：

【化 5 6】

QSLEESGGRLVTPGGSLTLTCAASGFSLTGYNLVWVRQAPGKGLEWIGFISYGD
TT
YYASWAKGRFTISKSTSTTVTLTITDLQPSDTGTYFCARETANTYDYGIWGP
GTLVT
VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC
PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFNCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
(配列番号 1 6 4)。

【0 2 9 4】

本発明はさらに、配列番号 1 6 1 の可変軽鎖配列の相補性決定領域 (C D R または超可変領域) に対応する配列番号 1 6 5、配列番号 1 6 6 および配列番号 1 6 7 のポリペプチド配列、または配列番号 1 6 2 の軽鎖配列のうちの 1 つ以上、および／または配列番号 1 6 3 の可変重鎖配列の相補性決定領域 (C D R または超可変領域) に対応する配列番号 1 6 8、配列番号 1 6 9 および配列番号 1 7 0 のポリペプチド配列、または配列番号 1 6 4 の重鎖配列のうちの 1 つ以上、あるいはこれらのポリペプチド配列の組合せを含む抗体を意図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体またはそのフラグメントは、上記の C D R、可変重鎖および可変軽鎖配列、ならびに重鎖および軽鎖配列のうちの (それらのすべてを含めて) 1 つ以上の組合せを含み、代替的にはそれらで構成される。

【0 2 9 5】

本発明は、N G Fとの結合特性を有する抗体のフラグメントも意図する。本発明の一実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号 1 6 1 または配列番号 1 6 2 のポリペプチド配列を含むか、代替的にはそれらで構成される。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号 1 6 3 または配列番号 1 6 4 のポリペプチド配列を含むか、代替的にはそれらで構成される。

【0 2 9 6】

本発明のさらなる一実施形態では、N G Fとの結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号 1 6 1 の可変軽鎖配列の相補性決定領域 (C D R または超可変領域) に対応する配列番号 1 6 5、配列番号 1 6 6 および配列番号 1 6 7 のポリペプチド配列、または配列番号 1 6 2 の軽鎖配列のうちの 1 つ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される。

【0 2 9 7】

本発明のさらなる一実施形態では、N G Fとの結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号 1 6 3 の可変重鎖配列の相補性決定領域 (C D R または超可変領域) に対応する配列番号 1 6 8、配列番号 1 6 9 および配列番号 1 7 0 のポリペプチド配列、または配列番号 1 6 4 の重鎖配列のうちの 1 つ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される。

【0 2 9 8】

本発明は、本明細書中に記載される抗体フラグメントのうちの1つ以上を包含する抗体フラグメントも意図する。本発明の一実施形態では、NGFとの結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントのすべてを含めて、1、2、3またはそれ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される：配列番号161の可変軽鎖領域；配列番号163の可変重鎖領域；配列番号161の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号165、配列番号166および配列番号167）；ならびに配列番号163の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号168、配列番号169および配列番号170）。

【0299】

本発明の特に好ましい一実施形態では、キメラ抗NGF抗体は、配列番号162および配列番号164を含むか、代替的にはそれらで構成され、そして本明細書中に記述される生物学的活性のうちの少なくとも1つを有するAb17である。

10

【0300】

本発明のさらなる特に好ましい一実施形態では、抗体フラグメントは、NGFに関する結合特異性を有するFab（フラグメント抗原結合）フラグメント、または本明細書中に記載されるMetMab様一価薬剤を含むか、代替的にはそれらで構成される。抗体Ab17に関しては、Fabフラグメントは、配列番号161の可変軽鎖配列、ならびに配列番号163の可変重鎖配列を包含する。本発明のこの実施形態は、NGFに関する結合特異性を保持しながら、上記Fabにおける配列番号161および／または配列番号163の付加、欠失および変異をさらに企図する。

【0301】

20

本明細書中に記載される（下記）本発明の一実施形態では、Fabフラグメントは、Ab17の酵素的消化（例えばパパイン）により産生され得る。本発明の別の実施形態では、抗NGF抗体、例えばAb17またはそのFabフラグメントは、CHO、NSOまたはHEK293細胞のような哺乳類細胞、真菌、昆虫、植物、動物または微生物系、例えば細菌または酵母細胞（例えば、二倍体酵母、例えば二倍体ピキア属）および他の酵母系統における発現により産生され得る。適切なピキア種としてはピキア・パストリス（*Pichia pastoris*）が挙げられるが、これに限定されない。

【0302】

抗体Ab18

1つの例示的实施形態では、本発明は、抗体Ab18もしくはそのフラグメント、またはAb18と同じもしくは重複するエピトープと結合する抗体もしくは抗体フラグメント、および疼痛または無痛覚症の治療または予防における、単独でのその使用または別の活性作用物質、例えば、NSAIDもしくはオピオイド鎮痛剤または別の生物製剤とのその併用を提供し、前記抗体または抗体フラグメントは、NGFとTrkAとの結合およびNGFとp75との結合を阻害し、かつ／または疼痛を抑制もしくは予防する。一実施形態では、本発明は、NGFに対する結合特異性を有し、かつ次に記載する配列を含む可変軽鎖配列を有する、キメラ抗体またはヒト化抗体を含む：

30

D I Q M T Q S P S T L S A S V G D R V T I T C Q A S Q T I S N Y L A W Y Q Q K P
G K A P K L L I Y G A S N L E S G V P S R F S G S G S G T E F T L T I S S L Q P
D D F A T Y Y C Q Q G Y T I S N V D N N V F G G G T K V E I K R（配列番号171）。

40

【0303】

また本発明は、NGFに対する結合特異性を有し、かつ次に記載する配列を含む軽鎖配列を有する、キメラ抗体またはヒト化抗体も含む：

D I Q M T Q S P S T L S A S V G D R V T I T C Q A S Q T I S N Y L A W Y Q Q K P
G K A P K L L I Y G A S N L E S G V P S R F S G S G S G T E F T L T I S S L Q P
D D F A T Y Y C Q Q G Y T I S N V D N N V F G G G T K V E I K R T V A A P S V F
I F P P S D E Q L K S G T A S V V C L L N N F Y P R E A K V Q W K V D N A L Q S
G N S Q E S V T E Q D S K D S T Y S L S S T L T L S K A D Y E K H K V Y A C E V
T H Q G L S S P V T K S F N R G E C（配列番号172）。

50

【0304】

さらに本発明は、NGFに対する結合特異性を有し、かつ次に記載する配列を含む可変重鎖配列を有する、キメラ抗体またはヒト化抗体を含む：

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSGYNLVWVRQA
PGKGLEWVGFI SYGDTTTYAASSAKGRFTISRDN SKNTLYL
QMNSLR AEDTAVYYCARETANTYDYG IWGQG TLT VTS S（配
列番号173）。

【0305】

また本発明は、NGFに対する結合特異性を有し、かつ次に記載する配列を含む重鎖配列を有する、キメラ抗体またはヒト化抗体も含む：

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSGYNLVWVRQA
PGKGLEWVGFI SYGDTTTYAASSAKGRFTISRDN SKNTLYL
QMNSLR AEDTAVYYCARETANTYDYG IWGQG TLT VTS S A S
TKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAA L GCLVKDYFPEPVT VSWN
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSSLGTQTYI
CNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCDKTHTCP PCPAP ELLGGPS
VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV
DGV E VHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQD WLN GKEY
KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT
KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD
SDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNV FSC SVMHEALHNHYTQK
SLSLSPGK（配列番号174）。

【0306】

さらに本発明は、配列番号の可変軽鎖配列171もしくは配列番号172の軽鎖配列の相補性決定領域（CDRもしくは超可変領域）に対応する配列番号175、配列番号176および配列番号177のポリペプチド配列を1つ以上、および／または配列番号173の可変重鎖配列もしくは配列番号174の重鎖配列の相補性決定領域（CDRもしくは超可変領域）に対応する配列番号178、配列番号179および配列番号180のポリペプチド配列を1つ以上、または上記ポリペプチド配列の組合せを含む抗体を企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体またはそのフラグメントは、上記すべてを含めた、上記CDR、可変重鎖および可変軽鎖配列ならびに重鎖および軽鎖配列の1つ以上の組合せを含むか、あるいはこれよりなる。

【0307】

また本発明は、NGFに対する結合特異性を有する抗体のフラグメントも企図する。本発明の一実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号171または配列番号172のポリペプチド配列を含むか、あるいはこれよりなる。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号173または配列番号174のポリペプチド配列を含むか、あるいはこれよりなる。

【0308】

本発明のさらなる実施形態では、NGFに対する結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号171の可変軽鎖配列または配列番号172の軽鎖配列の相補性決定領域（CDRまたは超可変領域）に対応する配列番号175、配列番号176および配列番号177のポリペプチド配列を1つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【0309】

本発明のさらなる実施形態では、NGFに対する結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号173の可変重鎖配列または配列番号174の重鎖配列の相補性決定領域（CDRまたは超可変領域）に対応する配列番号178、配列番号179および配列番号180のポリペプチド配列を1つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【0310】

また本発明は、本明細書に記載の抗体フラグメントを1つ以上含む抗体フラグメントも

企図する。本発明の一実施形態では、NGFに対する結合特異性を有する抗体のフラグメントは、次に挙げる抗体フラグメントを、そのすべりも含め、1つ、2つ、3つまたはそれ以上含むか、あるいはこれよりなる：配列番号171の可変軽鎖領域；配列番号173の可変重鎖領域；配列番号171の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号175、配列番号176および配列番号177）；および配列番号173の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号178、配列番号179および配列番号180）。

【0311】

本発明の特に好適な実施形態では、キメラ抗NGF抗体またはヒト化抗NGF抗体は、配列番号172および配列番号174を含むか、あるいはこれよりなり、かつ本明細書に記載の生物活性を少なくとも1つ含む、Ab18である。

10

【0312】

本発明の特に好適なさらなる実施形態では、抗体フラグメントは、本明細書に記載のNGFに対する結合特異性を有するFab（抗原結合）フラグメントまたはMetMab様一価薬剤を含むか、あるいはこれよりなる。抗体Ab18に関して、Fabフラグメントは、配列番号171の可変軽鎖配列と配列番号173の可変重鎖配列とを含む。本発明のこの実施形態は、NGFに対する結合特異性を保持した状態での前記Fab内の配列番号171および／または配列番号173に対する付加、欠失および変異をさらに企図する。

【0313】

本明細書に記載の本発明の一実施形態（下記）では、Ab18の酵素消化（例えば、パパイン）によりFabフラグメントを作製してもよい。本発明の別の実施形態では、CHO、NSOもしくはHEK293細胞などの哺乳動物細胞、真菌、昆虫、植物、動物、または細菌細胞もしくは酵母細胞（例えば、二倍体ピキア属（*Pichia*）のような二倍体酵母）その他の酵母菌株などの微生物系での発現により、Ab18またはそのFabフラグメントのような抗NGF抗体を作製してもよい。適当なピキア（*Pichia*）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス（*Pichia pastoris*）が挙げられる。

20

【0314】

抗体Ab19

1つの例示的实施形態では、本発明は、抗体Ab19もしくはそのフラグメント、またはAb19と同じもしくは重複するエピトープと結合する抗体もしくは抗体フラグメント、および疼痛または無痛覚症の治療または予防における、単独でのその使用または別の活性作用物質、例えば、NSAIDもしくはオピオイド鎮痛剤または別の生物製剤とのその併用を提供し、前記抗体または抗体フラグメントは、NGFとTrkAとの結合およびNGFとp75との結合を阻害し、かつ／または疼痛を抑制もしくは予防する。一実施形態では、本発明は、NGFに対する結合特異性を有し、かつ次に記載する配列を含む可変軽鎖配列を有する、キメラ抗体を含む：

30

AAVLTPSPVSAAVGGTVSISCSQSSQNVYKNNYLSWYQQ
KPGQPPKLLIYKASTLASGVPSRFKGS GSGTDFTLTITSDV
QCDA AATYYCAGGYSSSSSDNAFGGGTEVVVKR（配列番号181）。

40

【0315】

また本発明は、NGFに対する結合特異性を有し、かつ次に記載する配列を含む軽鎖配列を有する、キメラ抗体も含む：

AAVLTPSPVSAAVGGTVSISCSQSSQNVYKNNYLSWYQQ
KPGQPPKLLIYKASTLASGVPSRFKGS GSGTDFTLTITSDV
QCDA AATYYCAGGYSSSSSDNAFGGGTEVVVKRTVAAPS VF
IFPPSDEQLKSGTASVVC LLN NFYPREAKVQWKVDNALQS
GNSQESVTEQDSK DSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEV
THQGLSSPVTKSFNRGEC（配列番号182）。

【0316】

50

さらに本発明は、NGFに対する結合特異性を有し、かつ次に記載する配列を含む可変重鎖配列を有する、キメラ抗体を含む：

Q S V E A S G G R L V M P G G S L T L T C T A S G F S L S T Y W M S W V R Q A P
G K G L E W I G D I Y F S N E E T N Y A T W A K G R F T I S K T S T T V D L N V
I S P T T E D T A T Y F C A R G S P D V E I A I D M W G Q G T L V T V S S (配列
番号183)。

【0317】

また本発明は、NGFに対する結合特異性を有し、かつ次に記載する配列を含む重鎖配列を有する、キメラ抗体も含む：

Q S V E A S G G R L V M P G G S L T L T C T A S G F S L S T Y W M S W V R Q A P 10
G K G L E W I G D I Y F S N E E T N Y A T W A K G R F T I S K T S T T V D L N V
I S P T T E D T A T Y F C A R G S P D V E I A I D M W G Q G T L V T V S S A S T
K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V K D Y F P E P V T V S W N S
G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S S L G T Q T Y I C
N V N H K P S N T K V D K R V E P K S C D K T H T C P P C P A P E L L G G P S V
F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D
G V E V H N A K T K P R E E Q Y A S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K
C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R E E M T K
N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S 20
D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S
L S L S P G K (配列番号184)。

【0318】

さらに本発明は、配列番号181の可変軽鎖配列もしくは配列番号182の軽鎖配列の相補性決定領域(CDRもしくは超可変領域)に対応する配列番号185、配列番号186および配列番号187のポリペプチド配列を1つ以上、および／または配列番号183の可変重鎖配列もしくは配列番号184の重鎖配列の相補性決定領域(CDRもしくは超可変領域)に対応する配列番号188、配列番号189および配列番号190のポリペプチド配列を1つ以上、または上記ポリペプチド配列の組合せを含む抗体を企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の別の実施形態では、本発明の抗体またはそのフラグメントは、上記すべてを含めた、上記CDR、可変重鎖および可変軽鎖配列ならびに重鎖および軽鎖配列の1つ以上の組合せを含むか、あるいはこれよりなる。

【0319】

また本発明は、NGFに対する結合特異性を有する抗体のフラグメントも企図する。本発明の一実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号181または配列番号182のポリペプチド配列を含むか、あるいはこれよりなる。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号183または配列番号184のポリペプチド配列を含むか、あるいはこれよりなる。

【0320】

本発明のさらなる実施形態では、NGFに対する結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号181の可変軽鎖配列または配列番号182の軽鎖配列の相補性決定領域(CDRまたは超可変領域)に対応する配列番号185、配列番号186および配列番号187のポリペプチド配列を1つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【0321】

本発明のさらなる実施形態では、NGFに対する結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号183の可変重鎖配列または配列番号184の重鎖配列の相補性決定領域(CDRまたは超可変領域)に対応する配列番号188、配列番号189および配列番号190のポリペプチド配列を1つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【0322】

また本発明は、本明細書に記載の抗体フラグメントを1つ以上含む抗体フラグメントも企図する。本発明の一実施形態では、NGFに対する結合特異性を有する抗体のフラグメ

10

20

30

40

50

ントは、次に挙げる抗体フラグメントを、そのすべても含め、1つ、2つ、3つまたはそれ以上含むか、あるいはこれよりなる：配列番号181の可変軽鎖領域；配列番号183の可変重鎖領域；配列番号181の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号185、配列番号186および配列番号187）；および配列番号183の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号188、配列番号189および配列番号190）。

【0323】

本発明の特に好適な実施形態では、キメラ抗NGF抗体は、配列番号182および配列番号184を含むか、あるいはこれよりなり、かつ本明細書に記載の生物活性を少なくとも1つ含む、Ab19である。

【0324】

本発明の特に好適なさらなる実施形態では、抗体フラグメントは、本明細書に記載のNGFに対する結合特異性を有するFab（抗原結合）フラグメントまたはMetMab様一価薬剤を含むか、あるいはこれよりなる。抗体Ab19に関して、Fabフラグメントは、配列番号181の可変軽鎖配列と配列番号183の可変重鎖配列とを含む。本発明のこの実施形態は、NGFに対する結合特異性を保持した状態での前記Fab内の配列番号181および／または配列番号183に対する付加、欠失および変異をさらに企図する。

【0325】

本明細書に記載の本発明の一実施形態（下記）では、Ab19の酵素消化（例えば、パパイン）によりFabフラグメントを作製してもよい。本発明の別の実施形態では、CHO、NSOもしくはHEK293細胞などの哺乳動物細胞、真菌、昆虫、植物、動物、または細菌細胞もしくは酵母細胞（例えば、二倍体ピキア属（*Pichia*）のような二倍体酵母）その他の酵母菌株などの微生物系での発現により、Ab19またはそのFabフラグメントのような抗NGF抗体を作製してもよい。適当なピキア（*Pichia*）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス（*Pichia pastoris*）が挙げられる。

【0326】

抗体Ab20

1つの例示的实施形態では、本発明は、抗体Ab20もしくはそのフラグメント、またはAb20と同じもしくは重複するエピトープと結合する抗体もしくは抗体フラグメント、および疼痛または無痛覚症の治療または予防における、単独でのその使用または別の活性作用物質、例えば、NSAIDもしくはオピオイド鎮痛剤または別の生物製剤とのその併用を提供し、前記抗体または抗体フラグメントは、NGFとTrkAとの結合およびNGFとp75との結合を阻害し、かつ／または疼痛を抑制もしくは予防する。一実施形態では、本発明は、NGFに対する結合特異性を有し、かつ次に記載する配列を含む可変軽鎖配列を有する、キメラ抗体またはヒト化抗体を含む：

D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C Q S S Q N V Y K N N Y L S W Y Q Q
K P G K V P K L L I Y K A S T L A S G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L
Q P E D V A T Y Y C A G G Y T S S S D N A F G G G T K V E I K R（配列番号191）。

【0327】

また本発明は、NGFに対する結合特異性を有し、かつ次に記載する配列を含む軽鎖配列を有する、キメラ抗体またはヒト化抗体も含む：

D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C Q S S Q N V Y K N N Y L S W Y Q Q
K P G K V P K L L I Y K A S T L A S G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L
Q P E D V A T Y Y C A G G Y T S S S D N A F G G G T K V E I K R T V A A P S V F
I F P P S D E Q L K S G T A S V V C L L N N F Y P R E A K V Q W K V D N A L Q S
G N S Q E S V T E Q D S K D S T Y S L S S T L T L S K A D Y E K H K V Y A C E V
T H Q G L S S P V T K S F N R G E C（配列番号192）。

【0328】

さらに本発明は、NGFに対する結合特異性を有し、かつ次に記載する配列を含む可変

10

20

30

40

50

重鎖配列を有する、キメラ抗体またはヒト化抗体を含む：

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSTYWMSSWVRQA
PGKGLEWVGDIYFSNEETNYATSAKGRFTISRDN SKNTLY
LQMNSLRAEDTAVYYCARGSPDVEIAIDMWGQGGLVTVSS
(配列番号193)。

【0329】

また本発明は、NGFに対する結合特異性を有し、かつ次に記載する配列を含む重鎖配列を有する、キメラ抗体またはヒト化抗体も含む：

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSTYWMSSWVRQA
PGKGLEWVGDIYFSNEETNYATSAKGRFTISRDN SKNTLY
LQMNSLRAEDTAVYYCARGSPDVEIAIDMWGQGGLVTVSS
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSSVTVTPSSSLGTQT
YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSREE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPV
LDS DGS FFLY SKLTVDKSRWQQGNV FSC SVMHEALHNHYT
QKSLSLSPGK (配列番号194)。

【0330】

さらに本発明は、配列番号191の可変軽鎖配列もしくは配列番号192の軽鎖配列の相補性決定領域(CDRもしくは超可変領域)に対応する配列番号195、配列番号196および配列番号197のポリペプチド配列を1つ以上、および／または配列番号193の可変重鎖配列もしくは配列番号194の重鎖配列の相補性決定領域(CDRもしくは超可変領域)に対応する配列番号198、配列番号199および配列番号200のポリペプチド配列を1つ以上、または上記ポリペプチド配列の組合せを含む、抗体も企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体またはそのフラグメントは、上記すべてを含めた、上記CDR、可変重鎖および可変軽鎖配列ならびに重鎖および軽鎖配列の1つ以上の組合せを含むか、あるいはこれよりなる。

【0331】

また本発明は、NGFに対する結合特異性を有する抗体のフラグメントも企図する。本発明の一実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号191または配列番号192のポリペプチド配列を含むか、あるいはこれよりなる。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号193または配列番号194のポリペプチド配列を含むか、あるいはこれよりなる。

【0332】

本発明のさらなる実施形態では、NGFに対する結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号191の可変軽鎖配列または配列番号192の軽鎖配列の相補性決定領域(CDRまたは超可変領域)に対応する配列番号195、配列番号196および配列番号197のポリペプチド配列を1つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【0333】

本発明のさらなる実施形態では、NGFに対する結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号193の可変重鎖配列または配列番号194の重鎖配列の相補性決定領域(CDRもしくは超可変領域)に対応する配列番号198、配列番号199および配列番号200のポリペプチド配列を1つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【0334】

また本発明は、本明細書に記載の抗体フラグメントを1つ以上含む抗体フラグメントも企図する。本発明の一実施形態では、NGFに対する結合特異性を有する抗体のフラグメントは、次に挙げる抗体フラグメントを、そのすべても含め、1つ、2つ、3つまたはそ

れ以上含むか、あるいはこれよりなる：配列番号191の可変軽鎖領域；配列番号193の可変重鎖領域；配列番号191の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号195、配列番号196および配列番号197）；および配列番号193の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号198、配列番号199および配列番号200）。

【0335】

本発明の特に好適な実施形態では、キメラ抗NGF抗体またはヒト化抗NGF抗体は、配列番号192および配列番号194を含むか、あるいはこれよりなり、かつ本明細書に記載の生物活性を少なくとも1つ含む、Ab20である。

【0336】

本発明の特に好適なさらなる実施形態では、抗体フラグメントは、本明細書に記載のNGFに対する結合特異性を有するFab（抗原結合）フラグメントまたはMetMab様一価薬剤を含むか、あるいはこれよりなる。抗体Ab20に関して、Fabフラグメントは、配列番号191の可変軽鎖配列と配列番号193の可変重鎖配列とを含む。本発明のこの実施形態は、NGFに対する結合特異性を保持した状態での前記Fab内の配列番号191および／または配列番号193に対する付加、欠失および変異をさらに企図する。

【0337】

本明細書に記載の本発明の一実施形態（下記）では、Ab20の酵素消化（例えば、パイン）によりFabフラグメントを作製してもよい。本発明の別の実施形態では、CHO、NSOもしくはHEK293細胞などの哺乳動物細胞、真菌、昆虫、植物、動物、または細菌細胞もしくは酵母細胞（例えば、二倍体ピキア属（*Pichia*）のような二倍体酵母）その他の酵母菌株などの微生物系での発現により、Ab20またはそのFabフラグメントのような抗NGF抗体を作製してもよい。適当なピキア（*Pichia*）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス（*Pichia pastoris*）が挙げられる。

【0338】

抗体Ab21

1つの例示的实施形態では、本発明は、抗体Ab21もしくはそのフラグメント、またはAb21と同じもしくは重複するエピトープと結合する抗体もしくは抗体フラグメント、および疼痛または無痛覚症の治療または予防における、単独でのその使用または別の活性作用物質、例えば、NSAIDもしくはオピオイド鎮痛剤または別の生物製剤とのその併用を提供し、前記抗体または抗体フラグメントは、NGFとTrkAとの結合およびNGFとp75との結合を阻害し、かつ／または疼痛を抑制もしくは予防する。一実施形態では、本発明は、NGFに対する結合特異性を有し、かつ次に記載する配列を含む可変軽鎖配列を有する、キメラ抗体またはヒト化抗体を含む：

DIQMTQSPSTLSASVGDRTVITTCQASQSIIYSNLAWEYQQKPGKAPKLLIYDASTLESGVPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQPEDDFATYYCQQGFTVSDIDNAFGGGTKVEIKR（配列番号51）。

【0339】

また本発明は、NGFに対する結合特異性を有し、かつ次に記載する配列を含む軽鎖配列を有する、キメラ抗体またはヒト化抗体も含む：

DIQMTQSPSTLSASVGDRTVITTCQASQSIIYSNLAWEYQQKPGKAPKLLIYDASTLESGVPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQPEDDFATYYCQQGFTVSDIDNAFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC（配列番号401）。

【0340】

さらに本発明は、NGFに対する結合特異性を有し、かつ次に記載する配列を含む可変重鎖配列を有する、キメラ抗体またはヒト化抗体を含む：

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSNYAVGWVRQA

P G K G L E W V G I I G R N G N T W Y A S S A R G R F T I S R D N S K N T L Y L
Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R G Y G R S V A Y Y V F N I W G P G T L V T V S
S (配列番号 53)。

【0341】

また本発明は、NGFに対する結合特異性を有し、かつ次に記載する配列を含む重鎖配列を有する、キメラ抗体またはヒト化抗体も含む：

E V Q L V E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T V S N Y A V G W V R Q A
P G K G L E W V G I I G R N G N T W Y A S S A R G R F T I S R D N S K N T L Y L
Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R G Y G R S V A Y Y V F N I W G P G T L V T V S
S A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V K D Y F P E P V T V
S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S S L G T Q
T Y I C N V N H K P S N T K V D A R V E P K S C D K T H T C P P C P A P E L L G
G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N
W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y A S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G
K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R E
E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P
V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y
T Q K S L S L S P G K (配列番号 402)。

【0342】

さらに本発明は、配列番号 51 の可変軽鎖配列もしくは配列番号 401 の軽鎖配列の相補性決定領域 (CDRもしくは超可変領域) に対応する配列番号 55、配列番号 56 および配列番号 57 のポリペプチド配列を 1 つ以上、および／または配列番号 53 の可変重鎖配列もしくは配列番号 402 の重鎖配列の相補性決定領域 (CDRもしくは超可変領域) に対応する配列番号 58、配列番号 59 および配列番号 60 のポリペプチド配列を 1 つ以上、または上記ポリペプチド配列の組合せを含む、抗体を企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体またはそのフラグメントは、上記すべてを含めた、上記 CDR、可変重鎖および可変軽鎖配列ならびに重鎖および軽鎖配列の 1 つ以上の組合せを含むか、あるいはこれよりなる。

【0343】

また本発明は、NGFに対する結合特異性を有する抗体のフラグメントも企図する。本発明の一実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号 51 または配列番号 401 のポリペプチド配列を含むか、あるいはこれよりなる。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号 53 または配列番号 402 のポリペプチド配列を含むか、あるいはこれよりなる。

【0344】

本発明のさらなる実施形態では、NGFに対する結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号 51 の可変軽鎖配列または配列番号 401 の軽鎖配列の相補性決定領域 (CDRまたは超可変領域) に対応する配列番号 55、配列番号 56 および配列番号 57 のポリペプチド配列を 1 つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【0345】

本発明のさらなる実施形態では、NGFに対する結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号 53 の可変重鎖配列または配列番号 402 の重鎖配列の相補性決定領域 (CDRまたは超可変領域) に対応する配列番号 58、配列番号 59 および配列番号 60 のポリペプチド配列を 1 つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【0346】

また本発明は、本明細書に記載の抗体フラグメントを 1 つ以上含む抗体フラグメントも企図する。本発明の一実施形態では、NGFに対する結合特異性を有する抗体のフラグメントは、次に挙げる抗体フラグメントを、そのすべても含め、1 つ、2 つ、3 つまたはそれ以上含むか、あるいはこれよりなる：配列番号 51 の可変軽鎖領域；配列番号 53 の可変重鎖領域；配列番号 51 の可変軽鎖領域の相補性決定領域 (配列番号 55、配列番号 5

6 および配列番号 57) ; および配列番号 53 の可変重鎖領域の相補性決定領域 (配列番号 58、配列番号 59 および配列番号 60) 。

【0347】

本発明の特に好適な実施形態では、キメラ抗 NGF 抗体またはヒト化抗 NGF 抗体は、配列番号 401 および配列番号 402 を含むか、あるいはこれよりなり、かつ本明細書に記載の生物活性を少なくとも 1 つ含む、Ab21 である。

【0348】

本発明の特に好適なさらなる実施形態では、抗体フラグメントは、本明細書に記載の NGF に対する結合特異性を有する Fab (抗原結合) フラグメントを含むか、あるいはこれよりなる。抗体 Ab21 に関して、Fab フラグメントは、配列番号 51 の可変軽鎖配列と配列番号 53 の可変重鎖配列とを含む。本発明のこの実施形態は、NGF に対する結合特異性を保持した状態での前記 Fab 内の配列番号 51 および / または配列番号 53 に対する付加、欠失および変異をさらに企図する。

【0349】

本明細書に記載の本発明の一実施形態 (下記) では、Ab21 の酵素消化 (例えば、パイン) により Fab フラグメントを作製してもよい。本発明の別の実施形態では、CHO、NSO もしくは HEK293 細胞などの哺乳動物細胞、真菌、昆虫、植物、または酵母細胞 (例えば、二倍体ピキア属 (Pichia) のような二倍体酵母) その他の酵母菌株などの微生物系での発現により、Ab21 またはその Fab フラグメントのような抗 NGF 抗体を作製してもよい。適当なピキア (Pichia) 種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス (Pichia pastoris) が挙げられる。

【0350】

抗体フラグメント Fab1

1 つの例示的实施形態では、本発明は、Fab1 と同じまたは重複するエピトープと結合するその Fab フラグメント、および疼痛または無痛覚症の治療または予防における、単独でのその使用または別の活性作用物質、例えば、NSAID もしくはオピオイド鎮痛剤または別の生物製剤とのその併用を提供し、前記 Fab フラグメントは、NGF と TrkA との結合および NGF と p75 との結合を阻害し、かつ / または疼痛を抑制もしくはは予防する。一実施形態では、本発明は、NGF に対する結合特異性を有し、かつ次に記載する配列を含む軽鎖配列を有する、Fab 抗体フラグメントを含む：

D I Q M T Q S P S T L S A S V G D R V T I T C Q A S Q S I Y S N L A W Y Q Q K P
G K A P K L L I Y D A S T L E S G V P S R F S G S G S G T E Y T L T I S S L Q P
D D F A T Y Y C Q Q G F T V S D I D N A F G G G T K V E I K R T V A A P S V F I
F P P S D E Q L K S G T A S V V C L L N N F Y P R E A K V Q W K V D N A L Q S G
N S Q E S V T E Q D S K D S T Y S L S S T L T L S K A D Y E K H K V Y A C E V T
H Q G L S S P V T K S F N R G E C (配列番号 405) 。

【0351】

さらに本発明は、NGF に対する結合特異性を有し、かつ次に記載する配列を含む重鎖配列を有する、Fab 抗体フラグメントを含む：

E V Q L V E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T V S N Y A V G W V R Q A
P G K G L E W V G I I G R N G N T W Y A S S A R G R F T I S R D N S K N T L Y L
Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R G Y G R S V A Y Y V F N I W G P G T L V T V S
S A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V K D Y F P E P V T V
S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S S L G T Q
T Y I C N V N H K P S N T K V D A R V E P K S C D K T H (配列番号 406) 。

【0352】

さらに本発明は、配列番号 51 の可変軽鎖配列もしくは配列番号 405 の軽鎖配列の相補性決定領域 (CDR もしくは超可変領域) に対応する配列番号 55、配列番号 56 および配列番号 57 のポリペプチド配列を 1 つ以上、および / または配列番号 53 の可変重鎖配列もしくは配列番号 406 の重鎖配列の相補性決定領域 (CDR もしくは超可変領域)

に対応する配列番号 58、配列番号 59 および配列番号 60 のポリペプチド配列を 1 つ以上、または上記ポリペプチド配列の組合せを含む、抗体フラグメントも企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、上記すべてを含めた、上記 CDR、可変重鎖および可変軽鎖配列ならびに重鎖および軽鎖配列の 1 つ以上の組合せを含むか、あるいはこれよりなる。

【0353】

また本発明は、NGF に対する結合特異性を有する抗体のフラグメントも企図する。本発明の一実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号 51 または配列番号 405 のポリペプチド配列を含むか、あるいはこれよりなる。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号 53 または配列番号 406 のポリペプチド配列を含むか、あるいはこれよりなる。

10

【0354】

本発明のさらなる実施形態では、NGF に対する結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号 51 の可変軽鎖配列または配列番号 405 の軽鎖配列の相補性決定領域（CDR または超可変領域）に対応する配列番号 55、配列番号 56 および配列番号 57 のポリペプチド配列を 1 つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【0355】

本発明のさらなる実施形態では、NGF に対する結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号 53 の可変重鎖配列または配列番号 406 の重鎖配列の相補性決定領域（CDR または超可変領域）に対応する配列番号 58、配列番号 59 および配列番号 60 のポリペプチド配列を 1 つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

20

【0356】

また本発明は、本明細書に記載の抗体フラグメントを 1 つ以上含む抗体フラグメントも企図する。本発明の一実施形態では、NGF に対する結合特異性を有する抗体のフラグメントは、次に挙げる抗体フラグメントを、そのすべても含め、1 つ、2 つ、3 つまたはそれ以上含むか、あるいはこれよりなる：配列番号 51 の可変軽鎖領域；配列番号 53 の可変重鎖領域；配列番号 51 の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号 55、配列番号 56 および配列番号 57）；および配列番号 53 の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号 58、配列番号 59 および配列番号 60）。

【0357】

本発明の特に好適な実施形態では、抗 NGF 抗体フラグメントは、配列番号 405 および配列番号 406 を含み、かつ本明細書に記載の生物活性を少なくとも 1 つ含む、Fab1 である。本発明の一実施形態では、Ab21 の酵素消化（例えば、パパイン）により抗体フラグメント Fab1 を作製してもよい。

30

【0358】

抗体フラグメント Fab2

1 つの例示的实施形態では、本発明は、Fab2 と同じまたは重複するエピトープと結合する Fab フラグメント、および疼痛または無痛覚症の治療または予防における、単独でのその使用または別の活性作用物質、例えば、NSAID もしくはオピオイド鎮痛剤または別の生物製剤との併用を提供し、前記抗体または抗体フラグメントは、NGF と TrkA との結合および NGF と p75 との結合を阻害し、かつ／または疼痛を抑制もしくは予防する。一実施形態では、本発明は、NGF に対する結合特異性を有し、かつ次に記載する配列を含む軽鎖配列を有する、Fab 抗体フラグメントを含む：

40

D I Q M T Q S P S T L S A S V G D R V T I T C Q A S Q S I Y S N L A W Y Q Q K P
G K A P K L L I Y D A S T L E S G V P S R F S G S G S G T E Y T L T I S S L Q P
D D F A T Y Y C Q Q G F T V S D I D N A F G G G T K V E I K R T V A A P S V F I
F P P S D E Q L K S G T A S V V C L L N N F Y P R E A K V Q W K V D N A L Q S G
N S Q E S V T E Q D S K D S T Y S L S S T L T L S K A D Y E K H K V Y A C E V T
H Q G L S S P V T K S F N R G E C（配列番号 407）。

【0359】

50

さらに本発明は、N G Fに対する結合特異性を有し、かつ次に記載する配列を含む重鎖配列を有する、F a b抗体フラグメントを含む：

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSNYAVGWVRQA
PGKGLEWVGII GRNGNTWYASSARGRFTISRDN SKNTLYL
QMNSLR AEDTAVYYCARGYGRSVAYYVFNIWGP GTLVTVS
SASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAA L GCLVKDYFPEPVTV
SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSSLGTQ
TYICNVNHKPSNTKVDARVEPKSCDKKTH（配列番号408）。

【0360】

さらに本発明は、配列番号51の可変軽鎖配列もしくは配列番号407の軽鎖配列の相補性決定領域（CDRもしくは超可変領域）に対応する配列番号55、配列番号56および配列番号57のポリペプチド配列を1つ以上、および／または配列番号53の可変重鎖配列もしくは配列番号408の重鎖配列の相補性決定領域（CDRもしくは超可変領域）に対応する配列番号58、配列番号59および配列番号60のポリペプチド配列を1つ以上、または上記ポリペプチド配列の組合せを含む、抗体フラグメントを企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、上記すべてを含めた、上記CDR、可変重鎖および可変軽鎖配列ならびに重鎖および軽鎖配列の1つ以上の組合せを含むか、あるいはこれよりなる。

【0361】

また本発明は、N G Fに対する結合特異性を有する抗体のフラグメントも企図する。本発明の一実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号51または配列番号407のポリペプチド配列を含むか、あるいはこれよりなる。本発明の別の実施形態では、本発明の一実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号53または配列番号408のポリペプチド配列を含むか、あるいはこれよりなる。

【0362】

本発明のさらなる実施形態では、N G Fに対する結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号51の可変軽鎖配列または配列番号407の軽鎖配列の相補性決定領域（CDRまたは超可変領域）に対応する配列番号55、配列番号56および配列番号57のポリペプチド配列を1つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【0363】

本発明のさらなる実施形態では、N G Fに対する結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号53の可変重鎖配列または配列番号408の重鎖配列の相補性決定領域（CDRまたは超可変領域）に対応する配列番号58、配列番号59および配列番号60のポリペプチド配列を1つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【0364】

また本発明は、本明細書に記載の抗体フラグメントを1つ以上含む抗体フラグメントも企図する。本発明の一実施形態では、N G Fに対する結合特異性を有する抗体のフラグメントは、次に挙げる抗体フラグメントを、そのすべても含め、1つ、2つ、3つまたはそれ以上含むか、あるいはこれよりなる：配列番号51の可変軽鎖領域；配列番号53の可変重鎖領域、配列番号51の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号55、配列番号56および配列番号57）；および配列番号53の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号58、配列番号59および配列番号60）。

【0365】

本発明の特に好適な実施形態では、抗N G F抗体フラグメントは、配列番号407および配列番号408を含み、かつ本明細書に記載の生物活性を少なくとも1つ含む、F a b 1である。

【0366】

本明細書に記載されている本発明の別の実施形態（下記）では、C H O、N S OもしくはH E K 2 9 3細胞などの哺乳動物細胞、真菌、昆虫、植物、または酵母細胞（例えば、二倍体ピキア属（P i c h i a）のような二倍体酵母）その他の酵母菌株などの微生物系

10

20

30

40

50

での発現により Fab フラグメントを作製してもよい。適当なピキア (Pichia) 種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス (Pichia pastoris) が挙げられる。本発明の一実施形態では、本明細書の実施例に記載のプロトコルを用いたピキア・パストリス (Pichia pastoris) での発現により、抗体フラグメント Fab 2 を作製してもよい。

【0367】

別の実施形態では、抗体フラグメントは、次に挙げる非限定的な形態のうちの1つ以上の形態で存在し得る：Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv および一本鎖 Fv の各抗体の形態。好適な実施形態では、本明細書に記載の抗 NGF 抗体は、次に記載する配列を含むカップ定常軽鎖配列をさらに含む：

【0368】

V A A P S V F I F P P S D E Q L K S G T A S V V C L L N N F Y P R E A K V Q W
K V D N A L Q S G N S Q E S V T E Q D S K D S T Y S L S S T L T L S K A D Y E K
H K V Y A C E V T H Q G L S S P V T K S F N R G E C (配列番号 412)。

【0369】

別の好適な実施形態では、本明細書に記載の抗 NGF 抗体は、次に記載する配列を含むガンマー1定常重鎖ポリペプチド配列をさらに含む：

【0370】

A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V K D Y F P E P V T V
S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S S L G T Q
T Y I C N V N H K P S N T K V D K R V E P K S C D K T H T C P P C P A P E L L G
G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N
W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y A S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G
K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R E
E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P
V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y
T Q K S L S L S P G K (配列番号 413)。

【0371】

別の実施形態では、本発明は、配列番号 3、13、23、33、43、53、63、73、83、93、103、113、123、133、143、153、163、173、183、193 もしくは 402 またはその変異体から選択される V_H ポリペプチド配列を含み、かつ配列番号 1、11、21、31、41、51、61、71、81、91、101、111、121、131、141、151、161、171、181、191 もしくは 401 またはその変異体から選択される V_L ポリペプチド配列をさらに含む、単離抗 NGF 抗体を企図し、ここでは、前記 V_H または V_L ポリペプチドの1つ以上のフレームワーク残基 (FR 残基) が別のアミノ酸残基に置換されて、NGF と特異的に結合する抗 NGF 抗体が生じる。上記変異体は、上記可変ポリペプチドと少なくとも 90%、95%、96%、97%、98% または 99% 同一であり、かつ NGF と結合する抗体または抗体フラグメントを生じるものであることが好ましい。本発明は、ヒト化形態およびキメラ形態の上記形態を企図する。キメラ抗体は、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgG5、IgG6、IgG7、IgG8、IgG9、IgG10、IgG11、IgG12、IgG13、IgG14、IgG15、IgG16、IgG17、IgG18 または IgG19 の各定常領域に由来する Fc を含み得る。

【0372】

本発明の一実施形態では、抗体または V_H もしくは V_L ポリペプチドは、本明細書に記載のヒト化工程の開始前に1つ以上のウサギ B 細胞集団から生じるか、またはそこから選択されるものである。

【0373】

本発明の別の実施形態では、抗 NGF 抗体およびそのフラグメントは、p75 または TrkA に対する結合特異性を有さない。本発明のさらなる実施形態では、抗 NGF 抗体お

10

20

30

40

50

よびそのフラグメントは、N G Fとp 7 5および／またはT r k Aとの結合を阻害する。本発明の別の実施形態では、抗N G F抗体およびそのフラグメントは、N G FとT r k Aおよび／またはその多量体との結合を阻害し、かつ／またはその生物学的作用に拮抗する。本発明の別の実施形態では、抗N G F抗体およびそのフラグメントは、N G Fとp 7 5および／またはその多量体との結合ならびにN G FとT r k Aおよび／またはその多量体との結合を阻害し、かつp 7 5およびT r k Aの生物学的作用に拮抗する。本発明の別の実施形態では、抗N G F抗体およびそのフラグメントは、N G FとT r k Aおよび／またはその多量体との結合を阻害し、かつN G Fとp 7 5との相互作用を大幅に阻害しない。本発明の抗体および抗体フラグメントは、その結合選択性に応じて、p 7 5およびT r k Aの1つ以上の生物学的作用に拮抗することが好ましい。

10

【0374】

本明細書で述べられているように、抗体およびそのフラグメントを翻訳後に修飾して、化学的リンカーのようなエフェクター部分、検出可能な部分、例えば蛍光色素、酵素、基質、生物発光物質、放射性物質および化学発光部分など、または機能的部分、例えばストレプトアビジン、アビジン、ビオチン、細胞毒素、細胞毒性物質および放射性物質などを付加してもよい。さらに、循環時間または半減期に影響を及ぼすために、対象となる抗体および抗体フラグメントをポリエチレングリコール（P E G）のような水溶性ポリマーの直接的または間接的付加などにより修飾してもよい。

【0375】

検出可能な部分に関して、酵素のさらなる例としては、特に限定されないが、西洋ワサビペルオキシダーゼ、アセチルコリンエステラーゼ、アルカリホスファターゼ、 β -ガラクトシダーゼおよびルシフェラーゼが挙げられる。蛍光物質のさらなる例としては、特に限定されないが、ローダミン、フルオレセイン、フルオレセインイソチオシアナート、ウンベリフェロン、ジクロロトリアジニルアミン、フィコエリトリンおよびダンシルクロリドが挙げられる。化学発光部分のさらなる例としては、特に限定されないが、ルミノールが挙げられる。生物発光物質のさらなる例としては、特に限定されないが、ルシフェリンおよびエクオリンが挙げられる。放射性物質のさらなる例としては、特に限定されないが、ヨウ素 ^{125}I （ ^{125}I ）、炭素 ^{14}C （ ^{14}C ）、硫黄 ^{35}S （ ^{35}S ）、トリチウム（ ^3H ）およびリン ^{32}P （ ^{32}P ）が挙げられる。

20

【0376】

機能的部分に関して、細胞毒性物質の例としては、特に限定されないが、メトトレキサート、アミノプテリン、6-メルカプトプリン、6-チオグアニン、シタラビン、5-フルオロウラシルデカルバジン；アルキル化剤、例えばメクロレタミン、チオエパ（t h i o e p a）クロラムブシル、メルファラン、カルムスチン（B S N U）、マイトマイシンC、ロムスチン（C C N U）、1-メチルニトロソウレア、シクロホスファミド、メクロレタミン、ブスルファン、ジプロモマンニトール、ストレプトゾトシン、マイトマイシンC、シス-ジクロロジアミン白金（I I）（D D P）シスプラチンおよびカルボプラチン（パラプラチン）など；ダウノルビシン（以前はダウノマイシン）、ドキソルビシン（アドリアマイシン）、デトルビシン、カルミノマイシン、イダルビシン、エピルビシン、ミトキサントロンおよびビスアントレン含めたアントラサイクリン；ダクチノマイシン（アクチノマイシンD）、ブレオマイシン、カリケアマイシン、ミトラマイシンおよびアントラマイシン（A M C）を含めた抗生物質；ならびに抗有糸分裂物質、例えばビンカアルカロイド、ビンクリスチンおよびビンブラスチンが挙げられる。その他の細胞毒性物質としては、パクリタキセル（タキソール）、リシン、シュードモナスエキソトキシン、ゲムシタビン、サイトカラシンB、グラミシジンD、臭化エチジウム、エメチン、エトポシド、テノポシド、コロヒチン、ジヒドロキシアントラシンジオン、1-デヒドロテストステロン、グルココルチコイド、プロカイン、テトラカイン、リドカイン、プロプラノロール、ピューロマイシン、プロカルバジン、ヒドロキシウレア、アスパラギナーゼ、副腎皮質ステロイド、ミトタン（O, P'-（D D D））、インターフェロンおよび上記細胞毒性物質の混合物が挙げられる。

30

40

50

【0377】

さらなる細胞毒性物質としては、特に限定されないが、化学療法剤、例えばカルボプラチン、シスプラチン、パクリタキセル、ゲムシタビン、カリケアマイシン、ドキシソルビシン、5-フルオロウラシル、マイトマイシンC、アクチノマイシンD、シクロホスファミド、ビンクリスチンおよびブレオマイシンなどが挙げられる。リシン、ジフテリア毒素およびシュードモナス (*Pseudomonas*) 毒素のような植物および細菌由来の毒性酵素をヒト化抗体もしくはキメラ抗体またはその結合フラグメントとコンジュゲートして、細胞型特異的殺作用試薬を作製してもよい (Youleら, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 77:5483 (1980); Gillilandら, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 77:4539 (1980); Krollickら, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 77:5419 (1980))。

10

【0378】

その他の細胞毒性物質としては、Goldenbergにより米国特許第6,653,104号に記載されている細胞毒性リボヌクレアーゼが挙げられる。また本発明の実施形態は、アルファ粒子またはベータ粒子を放射する放射性核種が、錯体形成剤使用の有無に関係なく抗体またはその結合フラグメントと安定に結合している、放射性免疫複合体にも関する。このような放射性核種としては、ベータ放射体、例えばリン-32 (^{32}P)、スカンジウム-47 (^{47}Sc)、銅-67 (^{67}Cu)、ガリウム-67 (^{67}Ga)、イットリウム-88 (^{88}Y)、イットリウム-90 (^{90}Y)、ヨウ素-125 (^{125}I)、ヨウ素-131 (^{131}I)、サマリウム-153 (^{153}Sm)、ルテチウム-177 (^{177}Lu)、レニウム-186 (^{186}Re) またはレニウム-188 (^{188}Re) など、およびアルファ放射体、例えばアスタチン-211 (^{211}At)、鉛-212 (^{212}Pb)、ビスマス-212 (^{212}Bi)、ビスマス-213 (^{213}Bi) またはアクチニウム-225 (^{225}Ac) などが挙げられる。

20

【0379】

抗体またはその結合フラグメントと検出可能な部分などをコンジュゲートする方法は、当該技術分野で公知であり、例えば、Hunterら, *Nature* 144:945 (1962); Davidら, *Biochemistry* 13:1014 (1974); Painら, *J. Immunol. Meth.* 40:219 (1981); および Nygren, J., *Histochem. and Cytochem.* 30:407 (1982) により記載されている方法などがある。

30

【0380】

また、半減期または循環時間に影響を及ぼすために、抗体または抗体フラグメントをPEG化などにより修飾してもよい。また、増大したポリペプチドの溶解性、安定性および循環時間 (*in vivo* 半減期) または減少した免疫原性などのさらなる長所をもたらすために、抗体またはそのフラグメントを化学的に修飾してもよい (米国特許第4,179,337号を参照されたい)。誘導体化のための化学的部分は、水溶性ポリマー、例えばポリエチレングリコール、エチレングリコール/プロピレングリコールコポリマー、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、ポリビニルアルコールなどから選択され得る。抗体およびそのフラグメントは、分子内のランダムな位置で、または分子内の所定の位置で修飾されていてもよく、また結合した化学的部分を1つ、2つ、3つまたはそれ以上含んでもよい。

40

【0381】

ポリマーは、任意の分子量であってよく、また分岐していても分岐していなくてもよい。ポリエチレングリコールに関しては、好適な分子量は、操作および製造を容易にするために、約1kDa~約100kDa (「約」という用語は、ポリエチレングリコールの調製の際に、分子の分子量が記載の分子量よりも大きいことも小さいこともあることを意味する) である。所望の治療プロファイル (例えば、所望の徐放持続時間、もしあれば生物活性に対する作用、操作の簡便性、抗原性の程度またはその欠如、および治療用のタンパ

50

ク質またはアナログに対するポリエチレングリコールの他の既知の作用) に応じて、他の大きさのものを用いてもよい。例えば、ポリエチレングリコールの平均分子量は、約 200、500、1000、1500、2000、2500、3000、3500、4000、4500、5000、5500、6000、6500、7000、7500、8000、8500、9000、9500、10,000、10,500、11,000、11,500、12,000、12,500、13,000、13,500、14,000、14,500、15,000、15,500、16,000、16,500、17,000、17,500、18,000、18,500、19,000、19,500、20,000、25,000、30,000、35,000、40,000、50,000、55,000、60,000、65,000、70,000、75,000、80,000、85,000、90,000、95,000 または 100,000 kDa であってよい。例えば、米国特許第 5,643,575 号; Morpurgo ら、Appl. Biochem. Biotechnol. 56:59-72 (1996); Vorobjev ら、Nucleosides Nucleotides 18:2745-2750 (1999); および Caliceti ら、Bioconj. Chem. 10:638-646 (1999) (その開示は参照により本明細書に組み込まれる) には、分岐ポリエチレングリコールが記載されている。

【0382】

当業者が利用可能な結合方法が多数あり、例えば、参照により本明細書に組み込まれる欧州特許出願公開第 0401384 号 (PEG と G-CSF の結合) を参照されたい。また Malik ら、Exp. Hematol. 20:1028-1035 (1992) (トレシルクロリドを用いた GM-CSF の PEG 化を報告) も参照されたい。例えば、遊離のアミノ基またはカルボキシル基のような反応基を介して、ポリエチレングリコールをアミノ酸残基により共有結合させてもよい。反応基とは、活性化されたポリエチレングリコール分子が結合し得る基のことである。遊離アミノ基を有するアミノ酸残基としては、リジン残基および N 末端アミノ酸残基が挙げられ、遊離カルボキシル基を有するアミノ酸残基としては、アスパラギン酸残基および C 末端アミノ酸残基が挙げられる。またスルフィドリルもポリエチレングリコール分子を結合させる反応基として使用し得る。治療目的に好適なのは、アミノ基での結合、例えば N 末端またはリジン基での結合などである。

【0383】

上に示したように、いくつかあるアミノ酸残基のうち、どのアミノ酸残基と結合させても、ポリエチレングリコールをタンパク質と結合することができる。例えば、リジン、ヒスチジン、アスパラギン酸、グルタミン酸またはシステインの各残基との共有結合により、ポリエチレングリコールをポリペプチドと結合することができる。1 つ以上の反応化学を用いて、ポリエチレングリコールを特定のアミノ酸残基 (例えば、リジン、ヒスチジン、アスパラギン酸、グルタミン酸またはシステイン) または 2 種類以上のアミノ酸残基 (例えば、リジン、ヒスチジン、アスパラギン酸、グルタミン酸、システインおよびその組合せ) と結合することができる。

【0384】

あるいは、アルブミン (特に限定されないが、組換えヒト血清アルブミンまたはそのフラグメントもしくは変異体 (例えば、その内容全体が参照により本明細書に組み込まれる、1999 年 3 月 2 日に発行された米国特許第 5,876,969 号、欧州特許第 0413622 号および 1998 年 6 月 16 日に発行された米国特許第 5,766,883 号を参照されたい) を含む) またはトランスフェリンもしくはフェリチンのようなその他の循環血中タンパク質との融合により、抗体またはそのフラグメントの *in vivo* 半減期を増加させてもよい。好適な実施形態では、本発明のポリペプチドおよび/または抗体 (そのフラグメントまたは変異体を含む) を成熟型のヒト血清アルブミン (すなわち、その内容全体が参照により本明細書に組み込まれる欧州特許第 0322094 号の図 1 および 2 に示されるヒト血清アルブミンのアミノ酸 1~585) と融合する。また本発明の融合タンパク質をコードするポリヌクレオチドも本発明に包含される。

【0385】

本明細書に記載の実施形態にはさらに、本明細書に記載の抗体、抗体フラグメント、二特異性抗体、SMIP、キャメルボディ（camel body）、ナノボディ（nanobody）、IgNAR、ポリペプチド、可変領域およびCDRと実質的に相同な変異体および同等物が含まれる。上記のものは、例えば保存的置換変異（すなわち、1つ以上のアミノ酸を類似したアミノ酸で置換すること）を含み得る。例えば、保存的置換は、アミノ酸を同じ一般的クラス内の別のアミノ酸で置換すること、例えば、酸性アミノ酸を別の塩基性アミノ酸で、塩基性アミノ酸を別の酸性アミノ酸で、または中性アミノ酸を別の中性アミノ酸で置換することを指す。保存的アミノ酸置換が意味することは当該技術分野で公知である。

10

【0386】

別の実施形態では、本発明は、本明細書に記載の抗体フラグメント、可変領域およびCDRのポリペプチド配列のいずれか1つ以上と少なくとも90%以上の配列相同性を有するポリペプチド配列を企図する。より好ましくは、本発明は、本明細書に記載の抗体フラグメント、可変領域およびCDRのポリペプチド配列のいずれか1つ以上と少なくとも95%以上の配列相同性、より好ましくは少なくとも96%、97%または98%以上の配列相同性、さらにより好ましくは少なくとも99%以上の配列相同性を有するポリペプチド配列を企図する。核酸配列とアミノ酸配列の間の相同性を決定する方法は、当業者に公知である。

【0387】

別の実施形態では、本発明はさらに、抗NGF活性をさらに有する本明細書に記載の抗体フラグメント、可変領域およびCDRの上記のポリペプチドホモログを企図する。抗NGF活性の非限定的な例が本明細書に記載されている。

20

【0388】

別の実施形態では、本発明はさらに、上記配列のいずれかと結合する抗イディオタイプ抗体の作製および使用を企図する。例示的实施形態では、抗NGF抗体を投与した対象にこのような抗イディオタイプ抗体を投与して、抗NGF抗体の作用を調節、低減または中和することができる。またこのような抗イディオタイプ抗体は、抗NGF抗体の存在を特徴とする自己免疫疾患の治療に有用なこともある。このような抗イディオタイプ抗体のさらなる使用例は、本発明の抗NGF抗体を検出して、例えば、対象の血液その他の体液中に存在する抗NGF抗体のレベルをモニターするために使用することである。

30

【0389】

また本発明は、本明細書に記載の任意の他のポリヌクレオチド配列で置き換えた本明細書に記載の任意のポリペプチド配列またはポリヌクレオチド配列を含む、抗NGF抗体も企図する。例えば、特に限定されないが、本発明は、本明細書に記載の任意の可変軽鎖配列と可変重鎖配列との組み合わせを含む抗体を企図し、さらに、本明細書に記載の任意のCDR配列を本明細書に記載の任意の他のCDR配列で置き換えて得られる抗体を企図する。

【0390】

本発明のさらなる例示的实施形態

40

別の実施形態では、本発明は、インタクトなヒトNGFポリペプチドもしくはそのフラグメント上にある、Ab1、Ab2、Ab3、Ab4、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11、Ab12、Ab13、Ab14、Ab15、Ab16、Ab17、Ab18、Ab19、Ab20もしくはAb21から選択される抗ヒトNGF抗体と同じもしくは重複する直線状エピトープもしくは立体構造エピトープ（1つもしくは複数）と特異的に結合し、かつ／または上記抗ヒトNGF抗体と同じもしくは重複する直線状エピトープもしくは立体構造エピトープ（1つもしくは複数）との結合に関して競合する、1つ以上の抗ヒトNGF抗体またはその抗体フラグメントを企図する。好適な実施形態では、抗ヒトNGF抗体またはそのフラグメントは、インタクトなヒトNGFポリペプチドもしくはそのフラグメント上にある、Ab3、Ab4、Ab5、Ab6、Ab1

50

5 もしくは A b 1 6 と同じ直線状エピトープもしくは立体構造エピトープ（1 つもしくは複数）と特異的に結合し、かつ／または上記のものと同じ直線状エピトープもしくは立体構造エピトープ（1 つもしくは複数）との結合に関して競合する。

【0391】

本発明の好適な実施形態は、N G F に対する結合特異性を有し、かつ N G F と p 7 5 受容体および T r k A 受容体との結合により仲介される生物活性を阻害する、キメラ抗体またはヒト化抗体およびそのフラグメント（F a b フラグメントを含む）に関するものである。本発明の特に好適な実施形態では、キメラ抗 N G F 抗体またはヒト化抗 N G F 抗体は、A b 1, A b 2, A b 5 ~ A b 1 4 または A b 1 7 ~ A b 2 1 から選択される。

【0392】

本発明の別の好適な実施形態は、N G F と結合して、N G F と p 7 5 受容体との結合により仲介される生物活性を大幅に阻害することなく、N G F と T r k A 受容体との結合により仲介される生物活性を選択的に阻害することができる、キメラ抗体またはヒト化抗体およびそのフラグメントに関するものである。本発明の特に好適な実施形態では、キメラ抗 N G F 抗体またはヒト化抗 N G F 抗体は、A b 3、A b 4、A b 1 5 または A b 1 6、あるいは上記のいずれかの抗体と競合する、またはそれと同じもしくは重複するエピトープと結合する、抗体および抗体フラグメントから選択される。本発明のさらなる実施形態は、T r k A によってのみ仲介される生物活性に影響を及ぼし、N G F と p 7 5 との結合により仲介される生物活性は避けることにより、N G F に関連する疾患または障害を治療する方法を企図する。一実施形態では、N G F に関連する疾患または障害は疼痛である。N G F に関連する疾患または障害のさらなるリストが本明細書に記載されている。

【0393】

本発明の別の実施形態では、術前および術後に関連する疼痛ならびに外傷または筋骨格の損傷に関連する疼痛を治療する方法において、キメラ抗 N G F 抗体またはヒト化抗 N G F 抗体 A b 3、A b 4、A b 1 5 もしくは A b 1 6 またはそのフラグメント（F a b フラグメントを含む）のうちの 1 つ以上を用いる。キメラ抗 N G F 抗体またはヒト化抗 N G F 抗体 A b 3、A b 4、A b 1 5 または A b 1 6 は N G F / p 7 5 シグナル伝達経路を阻害しないと考えられるため、上記抗体（およびそのフラグメント）は、筋原性分化および筋肉修復を必要とする患者の疼痛への対処に特に有用である。

【0394】

本発明の別の好適な実施形態では、完全長抗体およびその F a b フラグメントは、歩行分析を用いた評価で、対照で得られた結果に比べ、マウスモデルにおいて i n v i v o で疼痛を有意に低減することができる（本明細書の実施例 7 に記載されている）。

【0395】

本発明の特に好適な実施形態は、本明細書に開示される F a b ポリペプチド配列その他の一価薬剤の使用を、患者の疼痛の治療に使用することを企図する。F a b ポリペプチド配列を用いて治療し得る疼痛の非限定的な種類が本開示の他の箇所に記載されている。

【0396】

別の好適な実施形態では、本発明は、完全長抗体と比べて実質的に患者の炎症を増大させない、本明細書に記載の完全長抗体の F a b フラグメントを企図する。また本発明は、同じ濃度で投与した完全長抗体と比べて実質的に患者の炎症を増大させない本明細書に記載の完全長抗体の F a b フラグメントを投与することにより、疼痛に罹患している患者を治療する方法も企図する。本発明の特に好適な実施形態では、F a b フラグメント（1 つまたは複数）は、配列番号 4 0 5 または配列番号 4 0 7 の軽鎖ポリペプチド配列と配列番号 4 0 6 または配列番号 4 0 8 の重鎖ポリペプチド配列とを含む。

【0397】

本発明の特に好適な実施形態では、実質的に患者の炎症を増大させることなく前記患者の疼痛を治療する方法において一価薬剤を用いる。一価薬剤の例としては、特に限定されないが、F a b、F a b'、F v、s c F v の各フラグメント、M e t M a b 様一価薬剤、S M I P s（小分子免疫薬剤（s m a l l m o l e c u l e i m m u n o p h a r

10

20

30

40

50

m a c e u t i c a l s)、キャメルボディ (c a m e l b o d y)、ナノボディ (n a n o b o d y)、I g N A Rまたはその1つ以上の組合せが挙げられる。

【0398】

本発明の別の実施形態では、NGFに対する結合特異性を有するキメラ抗NGF抗体またはヒト化抗NGF抗体およびそのフラグメント (F a bフラグメントを含む) は、T F 1細胞の増殖を阻害する。本発明の別の実施形態では、NGFに対する結合特異性を有するキメラ抗NGF抗体またはヒト化抗NGF抗体およびそのフラグメント (F a bフラグメントを含む) は、P C-12の神経突起伸長を阻害する。

【0399】

本発明の別の実施形態では、抗ヒトNGF抗体は、インタクトなNGFポリペプチドまたはそのフラグメント上にあって、天然のヒトNGFポリペプチド全長に及ぶ重複する直線状ペプチドフラグメントを用いたエピトープマッピングにより確認される、A b 3、A b 4、A b 15またはA b 16が特異的に結合するのと同じまたは重複する直線状エピトープまたは立体構造エピトープと特異的に結合する抗体である。

【0400】

また本発明は、A b 1、A b 2、A b 3、A b 4、A b 5、A b 6、A b 7、A b 8、A b 9、A b 10、A b 11、A b 12、A b 13、A b 14、A b 15、A b 16、A b 17、A b 18、A b 19、A b 20またはA b 21から選択される抗NGF抗体を含むがこれに限定されない、本明細書に開示される抗体または抗体フラグメントと同じまたは重複するNGFエピトープと結合し、かつ／またはNGFに関して抗NGF抗体と競合する、抗NGF抗体にも関する。

【0401】

別の実施形態では、本発明は、配列3、13、23、33、43、53、63、73、83、93、103、113、123、133、143、153、163、173、183、193もしくは402またはその変異体から選択されるV_Hポリペプチド配列に含まれるCDRを1つ以上、および／あるいは配列1、11、21、31、41、51、61、71、81、91、101、111、121、131、141、151、161、171、181、191もしくは401またはその変異体から選択されるV_Lポリペプチド配列に含まれるCDRを1つ以上含む、単離された抗NGF抗体または抗体フラグメントにも関する。

【0402】

本発明の一実施形態では、上述の抗ヒトNGF抗体は、A b 1、A b 2、A b 3、A b 4、A b 5、A b 6、A b 7、A b 8、A b 9、A b 10、A b 11、A b 12、A b 13、A b 14、A b 15、A b 16、A b 17、A b 18、A b 19、A b 20またはA b 21からなる群より選択される抗ヒトNGF抗体に含まれるものと同じ相補性決定領域 (C D R) を、各可変領域および可変重領域に少なくとも2つ含む。

【0403】

好適な実施形態では、上述の抗ヒトNGF抗体は、A b 3、A b 4、A b 5またはA b 6に含まれるものと同じ相補性決定領域 (C D R) を、各可変軽領域および可変重領域に少なくとも2つ含む。別の実施形態では、上述の抗ヒトNGF抗体のC D Rはすべて、A b 1、A b 2、A b 3、A b 4、A b 5、A b 6、A b 7、A b 8、A b 9、A b 10、A b 11、A b 12、A b 13、A b 14、A b 15、A b 16、A b 17、A b 18、A b 19、A b 20またはA b 21から選択される抗ヒトNGF抗体に含まれるC D Rと同一である。本発明の好適な実施形態では、上述の抗ヒトNGF抗体のC D Rはすべて、A b 3、A b 4、A b 5またはA b 6から選択される抗ヒトNGF抗体に含まれるC D Rと同一である。

【0404】

さらに本発明は、上述の1つ以上の抗ヒトNGF抗体が、グリコシル化されていない；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が変化するように修飾したF c領域を含む；ヒト抗体、ヒト化抗体、一本鎖抗体またはキメラ抗体である

10

20

30

40

50

；ならびにウサギ（親）抗ヒトNGF抗体に由来するヒト化抗体であることを企図する。

【0405】

さらに本発明は、1つ以上の抗ヒトNGF抗体を企図し、ここでは、前記抗体の可変軽鎖領域および可変重鎖領域のフレームワーク領域（FR）がそれぞれ、未修飾であるか、可変軽鎖領域または重鎖領域の最大2個または3個のヒトFR残基を対応する親ウサギ抗体のFR残基で置換することにより修飾されたヒトFRであり、かつ前記ヒトFRが、ヒト生殖系列抗体配列のライブラリーに含まれる他のヒト生殖系列抗体配列に比べて、対応するウサギ可変重鎖および軽鎖領域との相同性のレベルが高いことに基づき、そのライブラリーから選択されたヒト可変重鎖および軽鎖抗体配列に由来するものである。

【0406】

本発明の一実施形態では、抗ヒトNGF抗体またはフラグメントは、NGF発現ヒト細胞と、および／またはNGFを発現する細胞に関連する疾患を有する患者のヒト細胞上で発現されるか、それにより発現されるNGFを含めた、循環中の可溶性NGF分子と、*in vivo*で特異的に結合する。

【0407】

別の実施形態では、疾患は、炎症性疼痛、切開術後の疼痛、複合性局所痛症候群、癌性疼痛、原発性または転移性骨癌疼痛、骨折痛、骨粗鬆症性骨折による疼痛、熱傷、骨粗鬆症による疼痛、痛風関節痛、鎌状赤血球発作に関連する疼痛その他の侵害受容性疼痛、および肝細胞癌性、乳癌性、肝硬変性、神経原性の疼痛、神経障害性疼痛、侵害受容性疼痛、三叉神経痛、ヘルペス後神経痛、幻肢痛、線維筋痛、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、変形性関節症もしくは関節リウマチによる疼痛、腰痛、糖尿病性ニューロパシー、坐骨神経痛または片頭痛から選択される。

【0408】

さらに本発明は、検出可能な標識または治療剤と直接的または間接的に結合した抗ヒトNGF抗体またはフラグメントを企図する。

【0409】

また本発明は、上記抗ヒトNGF抗体または抗体フラグメントの発現を生じる、酵母またはヒトの好適なコドンを含むか、あるいはこれよりなる核酸配列を含めた1つ以上の核酸配列も企図する。また本発明は、前記核酸配列（1つまたは複数）を含むベクター（プラスミドまたは組換えウイルスベクターを含む）も企図する。また本発明は、上記抗体を少なくとも1つ発現する、哺乳動物、酵母、細菌、植物および昆虫の細胞を含めた宿主細胞または組換え宿主細胞も企図する。好適な実施形態では、宿主細胞は酵母細胞である。さらなる好適な実施形態では、酵母細胞は二倍体の酵母細胞である。より好適な実施形態では、酵母細胞はピキア（*Pichia*）酵母である。

【0410】

また本発明は、治療有効量の本明細書に記載の少なくとも1つの抗ヒトNGF抗体またはフラグメントを、NGF発現細胞に関連する疾患または状態を有する患者に投与することを含む治療方法も企図する。また本発明は、治療方法が、本明細書に開示される2つ以上の抗NGF抗体またはそのフラグメントを投与することを含み得ることも企図する。患者に2つ以上の抗体を投与する場合、複数の抗体を同時に投与しても、時間をずらして投与してもよい。治療され得る疾患は、非限定的なリストとして上および本明細書の他の箇所に記載されている。好適な実施形態では、疾患は癌性疼痛または神経障害性疼痛から選択される。特に好適な実施形態では、疾患は癌性疼痛である。別の実施形態では、治療は、化学療法、放射線療法、サイトカイン投与または遺伝子治療から選択される別の治療剤投与または計画の実施をさらに含む。

【0411】

本発明の非限定的な実施形態では、別の治療剤または計画としては、タキソール（パクリタキセル）またはその誘導体、カルボプラチンまたはシスプラチンのような白金化合物、ドキソルビシンのようなアントラサイクリン、シクロホスファミドのようなアルキル化剤、5-フルオロウラシルまたはエトポシドのような抗代謝産物が挙げられる。

10

20

30

40

50

【0412】

さらに本発明は、NGFを発現する細胞の存在を検出する *in vivo* イメージングの方法を企図し、この方法は、診断上有効な量の少なくとも1つの抗ヒトNGF抗体を投与することを含む。一実施形態では、前記投与は、NGFを発現している疾患部位での抗体の検出を容易にする放射性核種またはフルオロフォアの投与をさらに含む。本発明の別の実施形態では、*in vivo* イメージングの方法を用いて、NGFを発現している腫瘍もしくは転移、またはNGFと結合することができるTrkAおよび／もしくはp75を発現している腫瘍もしくは転移を検出する。さらなる実施形態では、前記 *in vivo* イメージングの方法の結果を用いて、放射線療法、化学療法またはそれらの組合せを含む治療計画を含めた適切な治療計画の設計を容易にする。

10

【0413】

抗NGF抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド

抗体Ab1

別の実施形態では、本発明はさらに、NGFとTrkAとの結合およびNGFとTrkAとの結合を阻害する抗NGF抗体およびそのフラグメントをコードするポリヌクレオチドに関する。さらに本発明は、NGFに対する結合特異性を有する抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに関する。本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号1の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

20

【0414】

G C C C T T G T G A T G A C C C A G A C T C C A T C C T C C G T G T C T G C A
G C T G T G G G A G G C A C A G T C A C C A T C A A T T G C C A G G C C A G T C
A G A A C A T T T A C A G C A A T T T A G C C T G G T A T C A A C A G A G A C C
A G G G C A G C G T C C C A A G C T C C T G A T C T A T G G T G C A T C C A A T
C T G G A T G C T G G G G T C C C A T C G C G G T T C A G A G G C A G T G G A T
C T G G G A C A G A G T A C A C T C T C A C C A T C A G C G A C C T G G A G T G
T G A C G A T G T T G G C A C T T A C T A C T G T C A A A G T G C T T T T G A T
A G T G A T A G T A C T G A A A A T A C T T T C G G C G G A G G G A C C G A G G
T G G T G G T C A A A C G T (配列番号201)。

【0415】

本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号2の軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

30

【0416】

G C C C T T G T G A T G A C C C A G A C T C C A T C C T C C G T G T C T G C A
G C T G T G G G A G G C A C A G T C A C C A T C A A T T G C C A G G C C A G T C
A G A A C A T T T A C A G C A A T T T A G C C T G G T A T C A A C A G A G A C C
A G G G C A G C G T C C C A A G C T C C T G A T C T A T G G T G C A T C C A A T
C T G G A T G C T G G G G T C C C A T C G C G G T T C A G A G G C A G T G G A T
C T G G G A C A G A G T A C A C T C T C A C C A T C A G C G A C C T G G A G T G
T G A C G A T G T T G G C A C T T A C T A C T G T C A A A G T G C T T T T G A T
A G T G A T A G T A C T G A A A A T A C T T T C G G C G G A G G G A C C G A G G
T G G T G G T C A A A C G T A C G G T A G C G G C C C C A T C T G T C T T C A T
C T T C C C G C C A T C T G A T G A G C A G T T G A A A T C T G G A A C T G C C
T C T G T T G T G T G C C T G C T G A A T A A C T T C T A T C C C A G A G A G G
C C A A A G T A C A G T G G A A G G T G G A T A A C G C C C T C C A A T C G G G
T A A C T C C C A G G A G A G T G T C A C A G A G C A G G A C A G C A A G G A C
A G C A C C T A C A G C C T C A G C A G C A C C C T G A C G C T G A G C A A A G
C A G A C T A C G A G A A A C A C A A A G T C T A C G C C T G C G A A G T C A C
C C A T C A G G G C C T G A G C T C G C C C G T C A C A A A G A G C T T C A A C
A G G G G A G A G T G T T A G (配列番号202)。

40

50

【0417】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号3の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【0418】

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGGTCCGCTGGTCAACGCCCT
GGGACACCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGCTTCT
CCCTCAGTAGCTATGCAATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCC
AGGGAAGGGGGCTGGAATGGATCGGAGTCAATTACTAGTATT
GGTAGCACAGTCTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCCGATTCA
CCATCTCCAAACCTCGACCAACGGTGGATCTGAAAATCAC
CAGTCCGACAAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCC
AGAGGCTACGATGACTATGATGAGATGACCTACTTTAAACA
TCTGGGGGCCAGGGGACCCCTCGTCAACCGTCTTCGAGC（配列番号
203）。

10

【0419】

本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号4の重鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGGTCCGCTGGTCAACGCCCTG
GGACACCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGCTTCTCTC
CCTCAGTAGCTATGCAATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCCA
GGGAAGGGGGCTGGAATGGATCGGAGTCAATTACTAGTATTG
GTAGCACAGTCTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCCGATTCAAC
CATCTCTCAAACCTCGACCAACGGTGGATCTGAAAATCACCC
AGTCCGACAAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCA
GAGGCTACGATGACTATGATGAGATGACCTACTTTAAACAT
CTGGGGGCCAGGGGACCCCTCGTCAACCGTCTTCGAGCGCCTCC
ACCAAGGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGGCACCCCTCCTCCA
AGAGCACCTCTGGGGGGCACAGCGGCCCTGGGGCTGCCCTGGT
CAAGGACTACTTCCCCGAAACCGGTGACGGTGTCGTGGAAC
TCAGGCGGCCCTGACCAAGCGGCGTGCAACACCTTCCCGGGCTG
TCCTACAGTCCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGT
GACCGGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCAACCCAGACCTACATC
TGCAACGCTGAATCACAAAGCCCAAGCAACACCAAGGTGGACA
AGAGAGTTGAGCCCAAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATG
CCCACCGTGCCTCAGCACCTGAACCTCCTGGGGGGGACCGTCA
GTCTTCTCTTCCCCCCCAAACCCAAAGGACACCCCTCATGA
TCTCCTCCGGACCCCTGAGGTCAACATGCGTGGTGGTGGACGT
GAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTTCAACTGGTACGTG
GACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGG
AGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAAGCGTCCCT
CACCGTCCCTGCACCAAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC
AAGTGCAAAGGTCTTCCAAACAAAGCCCTCCCAAGCCCCCATCG
AGAAAACCATCTTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAAACC
ACAGGTGTACACCCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACC
AAGAACCAAGGTCAAGCCTGACCTGCCCTGGTCAAAGGCTTCT
ATCCCAAGCGACATCGCCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA
GCCGGAGAAACAACCTACAAAGACCAACGCCCTCCCGTGTGGAC
TCCGACGGGCTCCTTCTTCTCTCTACAGCAAGCTCACCGGTGG
ACAAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTC

20

30

40

50

C G T G A T G C A T G A G G C T C T G C A C A A C C A C T A C A C G C A G A A G
A G C C T C T C C C T G T C T C C G G G T A A A T G A (配列番号 204)。

【0420】

本発明のさらなる実施形態では、NGFに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号1の軽鎖可変配列または配列番号2の軽鎖配列の相補性決定領域(CDRまたは超可変領域)をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号205、配列番号206および配列番号207のポリヌクレオチド配列を1つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【0421】

本発明のさらなる実施形態では、NGFに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号3の重鎖可変配列または配列番号4の重鎖配列の相補性決定領域(CDRまたは超可変領域)をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号208、配列番号209および配列番号210のポリヌクレオチド配列を1つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【0422】

また本発明は、本明細書に記載の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド配列を1つ以上含むポリヌクレオチド配列も企図する。本発明の一実施形態では、NGFに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、抗体フラグメントをコードする次のようなポリヌクレオチドを、そのすべても含め、1つ、2つ、3つまたはそれ以上含むか、あるいはこれよりなる：配列番号1の軽鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列番号201；配列番号2の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号202；配列番号3の重鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列番号203；配列番号4の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号204；配列番号1の軽鎖可変配列または配列番号2の軽鎖配列の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド(配列番号205、配列番号206および配列番号207)；および配列番号3の重鎖可変配列または配列番号4の重鎖配列の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド(配列番号208、配列番号209および配列番号210)。

【0423】

本発明の好適な実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、NGFに対する結合特異性を有するFab(抗原結合フラグメント)フラグメントをコードするポリヌクレオチドを含むか、あるいはこれよりなる。抗体Ab1に関して、完全長Ab1抗体をコードするポリヌクレオチドは、配列番号2の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号202および配列番号4の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号204を含むか、あるいはこれよりなる。

【0424】

本発明の別の実施形態は、CHO、NSO、HEK-293などの哺乳動物細胞で、または真菌、昆虫、植物で、または酵母ピキア(Pichia)のような酵母細胞などの微生物系で発現させるために発現ベクター内に組み込んだ、上記ポリヌクレオチドを企図する。適当なピキア(Pichia)種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス(Pichia pastoris)が挙げられる。本明細書に記載の本発明の一実施形態(下記)では、適当な宿主内で完全長ポリヌクレオチドを発現させた後に、Ab1の酵素消化(例えば、パパイン)によりFabフラグメントを作製してもよい。本発明の別の実施形態では、CHO、NSOもしくはHEK293細胞などの哺乳動物細胞、真菌、昆虫、植物、または酵母細胞(例えば、二倍体ピキア属(Pichia)のような二倍体酵母)その他の酵母菌株などの微生物系でのAb1ポリヌクレオチドの発現により、Ab1またはそのFabフラグメントのような抗NGF抗体を作製してもよい。適当なピキア(Pichia)種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス(Pichia pastoris)が挙げられる。

【0425】

抗体Ab2

別の実施形態では、さらに本発明は、NGFとTrkAとの結合およびNGFとTrkAとの結合を阻害する抗NGF抗体およびそのフラグメントをコードするポリヌクレオチドに関する。さらに本発明は、NGFに対する結合特異性を有する抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに関する。本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号11の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【0426】

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCCTGTCTGCA
TCTGTAGGAGACAGAGTCAACCATCACTTTGCCAGGCCAGTCT
AGAACATTTTACAGCAAACTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACC
AGGAAAAGCCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCCAAAT
CTGGATGCTGGAGTCCCATCAAGGTTCTCTGGCAGTGGAT
CTGGGACAGAGTACACTCTCACCATCAGCAGCCCTGCAGCC
TGATGATTTTTCGCAAACTTACTACTGCCAAAGTGCTTTTGTAT
AGTGATAGTACTGAAAACACTTTTCGGCGGAGGAAACCAAGG
TGGAAATCAAAACGT（配列番号211）。

10

【0427】

本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号12の軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

20

【0428】

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCCTGTCTGCA
TCTGTAGGAGACAGAGTCAACCATCACTTTGCCAGGCCAGTCT
AGAACATTTTACAGCAAACTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACC
AGGAAAAGCCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCCAAAT
CTGGATGCTGGAGTCCCATCAAGGTTCTCTGGCAGTGGAT
CTGGGACAGAGTACACTCTCACCATCAGCAGCCCTGCAGCC
TGATGATTTTTCGCAAACTTACTACTGCCAAAGTGCTTTTGTAT
AGTGATAGTACTGAAAACACTTTTCGGCGGAGGAAACCAAGG
TGGAAATCAAAACGTACGGTAGCGGCCCCCATCTGTCTTTCAT
CTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAAATCTGGAACTGCCC
TCTGTTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGG
CCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCCAATCGGG
TAACCTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGAC
AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAAG
CAGACTACGAGAAAACAAAAGTCTACGCCCTGCGAAGTCAAC
CCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCAAAAAGAGCTTCAAC
AGGGGAGAGTGTTAG（配列番号212）。

30

【0429】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号13の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

40

【0430】

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTTGGTCCAG
CCTGGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTCAGCCCTCTGGAT
TCACCGGTCAGTAGCTATGCAATGAGCTGGGTCCGTCAGGC
TCCAGGGAAGGGGGCTGGAGTGGGTCTGGAGTCAATTAAGT
ATTGGTAGCACAGTCTACGCGAGCAGCGCGAAAGGCCCGAT
TCACCATCTCCAGAGACAAATTCCAAAGAACCCCTGTATCT
TCAAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACAACTGCTGTGTAT

50

T A C T G T G C T A G A G G C T A C G A T G A C T A T G A T G A G A T G A C C T
A C T T T A A C A T C T G G G G C C A A G G G A C C C T C G T C A C C G T C T C
G A G C (配列番号 2 1 3)。

【0431】

本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号 1 4 の重鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

G A G G T G C A G C T G G T G G A G T C T G G G G G A G G C T T G G T C C A G C
C T G G G G G G T C C C T G A G A C T C T C C T G T G C A G C C T C T G G A T T
C A C C G T C A G T A G C T A T G C A A T G A G C T G G G T C C G T C A G G C T 10
C C A G G G A A G G G G C T G G A G T G G G T C G G A G T C A T T A C T A G T A
T T G G T A G C A C A G T C T A C G C G A G C A G C G C G A A A G G C C G A T T
C A C C A T C T C C A G A G A C A A T T C C A A G A A C A C C C T G T A T C T T
C A A A T G A A C A G C C T G A G A G C T G A G G A C A C T G C T G T G T A T T
A C T G T G C T A G A G G C T A C G A T G A C T A T G A T G A G A T G A C C T A
C T T T A A C A T C T G G G G C C A A G G G A C C C T C G T C A C C G T C T C G
A G C G C C T C C A C C A A G G G C C C A T C G G T C T T C C C C C T G G C A C
C C T C C T C C A A G A G C A C C T C T G G G G G C A C A G C G G C C C T G G G
C T G C C T G G T C A A G G A C T A C T T C C C C G A A C C G G T G A C G G T G
T C G T G G A A C T C A G G C G C C C T G A C C A G C G G C G T G C A C A C C T 20
T C C C G G C T G T C C T A C A G T C C T C A G G A C T C T A C T C C C T C A G
C A G C G T G G T G A C C G T G C C C T C C A G C A G C T T G G G C A C C C A G
A C C T A C A T C T G C A A C G T G A A T C A C A A G C C C A G C A A C A C C A
A G G T G G A C A A G A G A G T T G A G C C C A A A T C T T G T G A C A A A A C
T C A C A C A T G C C C A C C G T G C C C A G C A C C T G A A C T C C T G G G G
G G A C C G T C A G T C T T C C T C T T C C C C C C A A A A C C C A A G G A C A
C C C T C A T G A T C T C C C G G A C C C C T G A G G T C A C A T G C G T G G T
G G T G G A C G T G A G C C A C G A A G A C C C T G A G G T C A A G T T C A A C
T G G T A C G T G G A C G G C G T G G A G G T G C A T A A T G C C A A G A C A A
A G C C G C G G G A G G A G C A G T A C G C C A G C A C G T A C C G T G T G G T 30
C A G C G T C C T C A C C G T C C T G C A C C A G G A C T G G C T G A A T G G C
A A G G A G T A C A A G T G C A A G G T C T C C A A C A A A G C C C T C C C A G
C C C C C A T C G A G A A A A C C A T C T C C A A A G C C A A A G G G C A G C C
C C G A G A A C C A C A G G T G T A C A C C C T G C C C C C A T C C C G G G A G
G A G A T G A C C A A G A A C C A G G T C A G C C T G A C C T G C C T G G T C A
A A G G C T T C T A T C C C A G C G A C A T C G C C G T G G A G T G G G A G A G
C A A T G G G C A G C C G G A G A A C A A C T A C A A G A C C A C G C C T C C C
G T G C T G G A C T C C G A C G G C T C C T T C T T C T C T A C A G C A A G C
T C A C C G T G G A C A A G A G C A G G T G G C A G C A G G G G A A C G T C T T
C T C A T G C T C C G T G A T G C A T G A G G C T C T G C A C A A C C A C T A C 40
A C G C A G A A G A G C C T C T C C C T G T C T C C G G G T A A A T G A (配列番
号 2 1 4)。

【0432】

本発明のさらなる実施形態では、NGF に対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号 1 1 の軽鎖可変配列または配列番号 1 2 の軽鎖配列の相補性決定領域 (CDR または超可変領域) をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号 2 1 5、配列番号 2 1 6 および配列番号 2 1 7 のポリヌクレオチド配列を 1 つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【0433】

本発明のさらなる実施形態では、NGF に対する結合特異性を有する抗体フラグメント

をコードするポリヌクレオチドは、配列番号 1 3 の重鎖可変配列または配列番号 1 4 の重鎖配列の相補性決定領域（C D Rまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号 2 1 8、配列番号 2 1 9および配列番号 2 2 0のポリヌクレオチド配列を 1 つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【0 4 3 4】

また本発明は、本明細書に記載の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド配列を 1 つ以上含むポリヌクレオチド配列も企図する。本発明の一実施形態では、N G Fに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、抗体フラグメントをコードする次のようなポリヌクレオチドを、そのすべても含め、1 つ、2 つ、3 つまたはそれ以上含むか、あるいはこれよりなる：配列番号 1 1 の軽鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列番号 2 1 1；配列番号 1 2 の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号 2 1 2；配列番号 1 3 の重鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列番号 2 1 3；配列番号 1 4 の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号 2 1 4、配列番号 1 1 の軽鎖可変配列または配列番号 1 2 の軽鎖配列の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号 2 1 5、配列番号 2 1 6および配列番号 2 1 7）；および配列番号 1 3 の重鎖可変配列または配列番号 1 4 の重鎖配列の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号 2 1 8、配列番号 2 1 9および配列番号 2 2 0）。

【0 4 3 5】

本発明の好適な実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、N G Fに対する結合特異性を有するF a b（抗原結合フラグメント）フラグメントをコードするポリヌクレオチドを含むか、あるいはこれよりなる。抗体A b 2に関して、完全長A b 2抗体をコードするポリヌクレオチドは、配列番号 1 2 の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号 2 1 2および配列番号 1 4 の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号 2 1 4を含むか、あるいはこれよりなる。

【0 4 3 6】

本発明の別の実施形態は、C H O、N S O、H E K - 2 9 3などの哺乳動物細胞で、または真菌、昆虫、植物で、または酵母ピキア（P i c h i a）のような酵母細胞などの微生物系で発現させるために発現ベクター内に組み込んだ、上記ポリヌクレオチドを企図する。適当なピキア（P i c h i a）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス（P i c h i a p a s t o r i s）が挙げられる。本明細書に記載の本発明の一実施形態（下記）では、適当な宿主内で完全長ポリヌクレオチドを発現させた後に、A b 2の酵素消化（例えば、パパイン）によりF a bフラグメントを作製してもよい。本発明の別の実施形態では、C H O、N S OもしくはH E K 2 9 3細胞などの哺乳動物細胞、真菌、昆虫、植物、または酵母細胞（例えば、二倍体ピキア属（P i c h i a）のような二倍体酵母）その他の酵母菌株などの微生物系でのA b 2ポリヌクレオチドの発現により、A b 2またはそのF a bフラグメントのような抗N G F抗体を作製してもよい。適当なピキア（P i c h i a）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス（P i c h i a p a s t o r i s）が挙げられる。

【0 4 3 7】

抗体A b 3

別の実施形態では、さらに本発明は、N G FとT r k Aとの結合を阻害し、かつN G FとT r k Aとの結合に大幅な影響を及ぼさない抗N G F抗体およびそのフラグメントをコードするポリヌクレオチドに関する。さらに本発明は、N G Fに対する結合特異性を有する抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに関する。本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号 2 1 の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【0 4 3 8】

G C A G C C G T G C T G A C C C A G A C A C C A T C G C C C G T G T C T G C A
G C T A T G G G A G A C A C A G T C A C C A T C A A G T G C C A G T C C A G T C
A G A G T G T T T A T A A G A A C A A C T A C T T A T C C T G G T A T C A G C A

G A A A C C A G G G C A G C C T C C C A G G C T C C T G A T C T A T G A T G C A
T C C A A T C T G C C A T C T G G G G T C C C A T C A C G G T T C A G C G G C A
G T G G A T C T G G G A C A C A G T T C A C T C T C A C C A T C A G C G G C G T
G C A G T G T G A C G A T G C T G C C A C T T A C T A C T G T C T A G G C G A T
T A T G A T G A T G A T G C T G A T A A T G C T T T C G G C G G A G G G A C C G
A G G T G G T G G T C A A A C G T (配列番号 2 2 1)。

【0439】

本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号 2 2 の軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【0440】

G C A G C C G T G C T G A C C C A G A C A C C A T C G C C C G T G T C T G C A
G C T A T G G G A G A C A C A G T C A C C A T C A A G T G C C A G T C C A G T C
A G A G T G T T T A T A A G A A C A A C T A C T T A T C C T G G T A T C A G C A
G A A A C C A G G G C A G C C T C C C A G G C T C C T G A T C T A T G A T G C A
T C C A A T C T G C C A T C T G G G G T C C C A T C A C G G T T C A G C G G C A
G T G G A T C T G G G A C A C A G T T C A C T C T C A C C A T C A G C G G C G T
G C A G T G T G A C G A T G C T G C C A C T T A C T A C T G T C T A G G C G A T
T A T G A T G A T G A T G C T G A T A A T G C T T T C G G C G G A G G G A C C G
A G G T G G T G G T C A A A C G T A C G G T A G C G G C C C C A T C T G T C T T
C A T C T T C C C G C C A T C T G A T G A G C A G T T G A A A T C T G G A A C T
G C C T C T G T T G T G T G C C T G C T G A A T A A C T T C T A T C C C A G A G
A G G C C A A A G T A C A G T G G A A G G T G G A T A A C G C C C T C C A A T C
G G G T A A C T C C C A G G A G A G T G T C A C A G A G C A G G A C A G C A A G
G A C A G C A C C T A C A G C C T C A G C A G C A C C C T G A C G C T G A G C A
A A G C A G A C T A C G A G A A A C A C A A A G T C T A C G C C T G C G A A G T
C A C C C A T C A G G G C C T G A G C T C G C C C G T C A C A A A G A G C T T C
A A C A G G G G A G A G T G T T A G (配列番号 2 2 2)。

【0441】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号 2 3 の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【0442】

C A G T C G G T G G A G G A G T C C G G G G G T C G C C T G G T C A C G C C T
G G G A C A C C C C T G A C A C T C A C C T G C A C A G T C T C T G G A T T C T
C C C T C A G T A G C T A T G T A A T G A T C T G G G T C C G C C A G G C T C C
A G G G A A G G G G C T G G A A T A C A T C G G A A T C A C T T G G A G T G C T
G G T A C A T A C T A C G C G A G C T G G G C G A A A G G C C G A T T C A C C A
T C T C C A A A A C C T C G T C G A C C A C G G T G G A T C T G A A A A T C A C
C A G T C C G A C A A C C G A G G A C A C G G C C A C C T A T T T C T G T G C C
G G A G G T G G T G G T A G T A T T T A T G A T A T T T G G G G C C C G G G C A
C C C T G G T C A C C G T C T C G A G C (配列番号 2 2 3)。

【0443】

【0483】 本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号 2 4 の重鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

C A G T C G G T G G A G G A G T C C G G G G G T C G C C T G G T C A C G C C T G
G G A C A C C C C T G A C A C T C A C C T G C A C A G T C T C T G G A T T C T C
C C T C A G T A G C T A T G T A A T G A T C T G G G T C C G C C A G G C T C C A
G G G A A G G G G C T G G A A T A C A T C G G A A T C A C T T G G A G T G C T G

G T A C A T A C T A C G C G A G C T G G G C G A A A G G C C G A T T C A C C A T
C T C C A A A A C C T C G T C G A C C A C G G T G G A T C T G A A A A T C A C C
A G T C C G A C A A C C G A G G A C A C G G C C A C C T A T T T C T G T G C C G
G A G G T G G T G G T A G T A T T T A T G A T A T T T G G G G C C C G G G C A C
C C T G G T C A C C G T C T C G A G C G C C T C C A C C A A G G G C C C A T C G
G T C T T C C C C C T G G C A C C C T C C T C C A A G A G C A C C T C T G G G G
G C A C A G C G G C C C T G G G C T G C C T G G T C A A G G A C T A C T T C C C
C G A A C C G G T G A C G G T G T C G T G G A A C T C A G G C G C C C T G A C C
A G C G G C G T G C A C A C C T T C C C G G C T G T C C T A C A G T C C T C A G
G A C T C T A C T C C C T C A G C A G C G T G G T G A C C G T G C C C T C C A G 10
C A G C T T G G G C A C C C A G A C C T A C A T C T G C A A C G T G A A T C A C
A A G C C C A G C A A C A C C A A G G T G G A C A A G A G A G T T G A G C C C A
A A T C T T G T G A C A A A A C T C A C A C A T G C C C A C C G T G C C C A G C
A C C T G A A C T C C T G G G G G A C C G T C A G T C T T C C T C T T C C C C
C C A A A A C C C A A G G A C A C C C T C A T G A T C T C C C G G A C C C C T G
A G G T C A C A T G C G T G G T G G T G G A C G T G A G C C A C G A A G A C C C
T G A G G T C A A G T T C A A C T G G T A C G T G G A C G G C G T G G A G G T G
C A T A A T G C C A A G A C A A A G C C G C G G G A G G A G C A G T A C G C C A
G C A C G T A C C G T G T G G T C A G C G T C C T C A C C G T C C T G C A C C A
G G A C T G G C T G A A T G G C A A G G A G T A C A A G T G C A A G G T C T C C 20
A A C A A A G C C C T C C C A G C C C C C A T C G A G A A A A C C A T C T C C A
A A G C C A A A G G G C A G C C C C G A G A A C C A C A G G T G T A C A C C C T
G C C C C C A T C C C G G G A G G A G A T G A C C A A G A A C C A G G T C A G C
C T G A C C T G C C T G G T C A A A G G C T T C T A T C C C A G C G A C A T C G
C C G T G G A G T G G G A G A G C A A T G G G C A G C C G G A G A A C A A C T A
C A A G A C C A C G C C T C C C G T G C T G G A C T C C G A C G G C T C C T T C
T T C C T C T A C A G C A A G C T C A C C G T G G A C A A G A G C A G G T G G C
A G C A G G G G A A C G T C T T C T C A T G C T C C G T G A T G C A T G A G G C
T C T G C A C A A C C A C T A C A C G C A G A A G A G C C T C T C C C T G T C T
C C G G G T A A A T G A (配列番号 2 2 4)。

【0444】

本発明のさらなる実施形態では、NGFに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号21の軽鎖可変配列または配列番号22の軽鎖配列の相補性決定領域(CDRまたは超可変領域)をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号225、配列番号226および配列番号227のポリヌクレオチド配列を1つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【0445】

本発明のさらなる実施形態では、NGFに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号23の重鎖可変配列または配列番号24の重鎖配列の相補性決定領域(CDRまたは超可変領域)をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号228、配列番号229および配列番号230のポリヌクレオチド配列を1つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【0446】

また本発明は、本明細書に記載の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド配列を1つ以上含むポリヌクレオチド配列も企図する。本発明の一実施形態では、NGFに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、抗体フラグメントをコードする次のようなポリヌクレオチドを、そのすべても含め、1つ、2つ、3つまたはそれ以上含むか、あるいはこれよりなる：配列番号21の軽鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列番号221；配列番号22の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号222；配列番号23の重鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列

番号 2 2 3 ; 配列番号 2 4 の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号 2 2 4、配列番号 2 1 の軽鎖可変配列または配列番号 2 2 の軽鎖配列の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド (配列番号 2 2 5、配列番号 2 2 6 および配列番号 2 2 7) ; および配列番号 2 3 の重鎖可変配列または配列番号 2 4 の重鎖配列の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド (配列番号 2 2 8、配列番号 2 2 9 および配列番号 2 3 0) 。

【0447】

本発明の好適な実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、NGF に対する結合特異性を有する Fab (抗原結合フラグメント) フラグメントをコードするポリヌクレオチドを含むか、あるいはこれよりなる。抗体 Ab 3 に関して、完全長 Ab 3 抗体をコードするポリヌクレオチドは、配列番号 2 2 の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号 2 2 2 および配列番号 2 4 の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号 2 2 4 を含むか、あるいはこれよりなる。

【0448】

本発明の別の実施形態は、CHO、NSO、HEK-293 などの哺乳動物細胞で、または真菌、昆虫、植物、動物で、または細菌細胞もしくは酵母ピキア (Pichia) のような酵母細胞などの微生物系で発現させるために発現ベクター内に組み込んだ、上記ポリヌクレオチドを企図する。適当なピキア (Pichia) 種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス (Pichia pastoris) が挙げられる。本明細書に記載の本発明の一実施形態 (下記) では、適当な宿主内で完全長ポリヌクレオチドを発現させた後に、Ab 3 の酵素消化 (例えば、パパイン) により Fab フラグメントを作製してもよい。本発明の別の実施形態では、CHO、NSO もしくは HEK 293 細胞などの哺乳動物細胞、真菌、昆虫、植物、または酵母細胞 (例えば、二倍体ピキア属 (Pichia) のような二倍体酵母) その他の酵母菌株などの微生物系での Ab 3 ポリヌクレオチドの発現により、Ab 3 またはその Fab フラグメントのような抗 NGF 抗体を作製してもよい。適当なピキア (Pichia) 種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス (Pichia pastoris) が挙げられる。

【0449】

抗体 Ab 4

別の実施形態では、さらに本発明は、NGF と Trk A との結合を阻害する、および NGF と Trk A との結合に大幅な影響を及ぼさない抗 NGF 抗体およびそのフラグメントをコードするポリヌクレオチドに関する。さらに本発明は、NGF に対する結合特異性を有する抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに関する。本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号 3 1 の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【0450】

G A C A T C C A G A T G A C C C A G T C T C C T T T C C A C C C T G T C T G C A
T C T G T A G G A G A C A G A G T C A C C A T C A C T T G C C A G T C C A G T C
A G A G T G T C T A T A A G A A C A A C T A C T T A T C C T G G T A T C A G C A
G A A A C C A G G A A A A G C C C C T A A G C T C C T G A T C T A T G A T G C A
T C C A A T C T G C C A T C T G G A G T C C C A T C A A G G T T C A G C G G C A
G T G G A T C T G G A A C A G A A T T C A C T C T C A C C A T C A G C A G C C T
G C A G C C T G A T G A T T T T G C A A C T T A T T A C T G C C T A G G C G A T
T A T G A T G A T G A T G C T G A T A A T G C T T T C G G C G G A G G A A C C A
A G G T G G A A A T C A A A C G T (配列番号 2 3 1) 。

【0451】

本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号 3 2 の軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【0452】

G A C A T C C A G A T G A C C C A G T C T C C T T T C C A C C C T G T C T G C A

TCTGTAGGAGACAGAGTCAACCATCACTTGCCAGTCCAGTCA
AGAGTGTCTATAAGAAACAACCTACTTATCCTGGTATCAGCA
GAAACCAGGAAAAAGCCCCCTAAGCTCCTGATCTATGATGCA
TCCAATCTTGCCATCTGGAGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCA
GTGGATCTGGAAACAGAAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCT
GCAGCCTGATGATTTTGCACCTTATTACTGCTTAGGCGAT
TATGATGATGATGCTGATAATGCTTTTCGGCGGAGGAACCA
AGGTGGAAATCAAACGTACGGTAGCGGCCCCATCTGTCTT
CATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTTGGAACT
GCCTCTGTGTGTGTGCTGCTGAATAAATTTCTATCCCAGAG
AGGCCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAATC
GGGTAACTCCCCAGGAGAGTGTCAACAGAGCAGGACAGCAAG
GACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCA
AAGCAGACTACGAGAAACAACAAGTCTACGCCCTGCGAAGT
CACCCATCAGGGGCTGAGCTCGGCCCGTCACAAAGAGCTTC
AACAGGGGAGAGTGTTAG（配列番号232）。

10

【0453】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号33の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

20

【0454】

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGGTCCAG
CCTGGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTCAGCCTCTGGAT
TCACCGTTCAGTAGCTATGTAAATGATCTGGGTCCGTCAGGC
TCCAGGGAAGGGGCTGGAGTACATCGGAATCACTTTGGAGT
GCTGGTACATACTACGCGAGCAGTGCGAAGGCGGATTTCA
CCATCTCCAGAGACAATTTCCAAGAACACCCCTGTATCTTTCA
AATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTAC
TGTGCTGGAGGTGGTGGTAGTATCTATGATATTTTGGGGCC
AAGGGACCCCTCGTTCACCGTCTCGAGC（配列番号233）。

30

【0455】

本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号34の重鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGGTCCAGC
CTGGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTCAGCCTCTGGAT
CACCGTTCAGTAGCTATGTAAATGATCTGGGTCCGTCAGGCT
CCAGGGAAGGGGCTGGAGTACATCGGAATCACTTTGGAGTG
CTGGTACATACTACGCGAGCAGTGCGAAGGCGGATTTCA
CATCTCCAGAGACAATTTCCAAGAACACCCCTGTATCTTTCAA
ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTACT
GTGCTGGAGGTGGTGGTAGTATCTATGATATTTTGGGGCCA
AGGGACCCCTCGTTCACCGTCTCGAGCGCCCTCCACCAAGGGC
CCATCGGTCTTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCT
CTGGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCTTGGTCAAGGACTA
CTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTTGGAACCTCAGGCGCC
CTGACCAAGCGGCGTGCACACCTTTCCCGGCTGTCTTACAGT
CCTCAGGACTCTACTCTCCCTCAGCAGCGTGGTGAACCGTGC
CTCCAGCAGCTTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTG
AATCACCAAGCCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAAGAGAGTTG

40

50

AGCCCAAAATCTTTGTGACAAAACCTCACACCATGCCCCACCGTGC
CCCAAGCACCTTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAAGTCTTCTCTC
TTCCCCC CAAAACCCAAAGGACACCCCTCATGATCTTCCCGGA
CCCCCTGAGGTTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGA
AGACCCCTGAGGTTCAAAGTTTCAACCTGGTACGTGGACGGCGTGTG
GAGGTGCAATAATGCCAAGACAAAAGCCGCGGGAGGAGCAGT
ACGCCAGCACGTACCGTGTGGTTCAGCGTCTCTCACCGTCTCT
GCACCCAGGACTGGCTGAAATGGCAAGGAGTACAAAGTGC AAAG
GTCTCCAACAAGGCCCTCCCAAGCCCCCATTCGAGAAA AACCA
TCTCCAAGGCCAAGGGCAGCCCGAGAAACCAACAGGTGTATA
CACCCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAAACCAAG
GTCAGCCTTGACCTGCTTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCG
ACATCGCCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAAGCCGGAGAA
CAACTACAAAGACCAACGCCCTCCCGTGTGCTGGACTCCGACGGC
TCTCTTCTTCTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAAGAGCA
GGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCA
TGAGGCTCTTGCAACAACCACTACACGCAGAAAGAGCCTCTCC
CTGTCTCCGGGTAAATGA（配列番号234）。

10

【0456】

本発明のさらなる実施形態では、NGFに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号31の軽鎖可変配列または配列番号32の軽鎖配列の相補性決定領域（CDRまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号235、配列番号236および配列番号237のポリヌクレオチド配列を1つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

20

【0457】

本発明のさらなる実施形態では、NGFに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号33の重鎖可変配列または配列番号34の重鎖配列の相補性決定領域（CDRまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号238、配列番号239および配列番号240のポリヌクレオチド配列を1つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

30

【0458】

また本発明は、本明細書に記載の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド配列を1つ以上含むポリヌクレオチド配列も企図する。本発明の一実施形態では、NGFに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、抗体フラグメントをコードする次のようなポリヌクレオチドを、そのすべても含め、1つ、2つ、3つまたはそれ以上含むか、あるいはこれよりなる：配列番号31の軽鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列番号231；配列番号32の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号232；配列番号33の重鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列番号233；配列番号34の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号234、配列番号31の軽鎖可変配列または配列番号32の軽鎖配列の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号235、配列番号236および配列番号237）；および配列番号33の重鎖可変配列または配列番号34の重鎖配列相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号238、配列番号239および配列番号240）。

40

【0459】

本発明の好適な実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、NGFに対する結合特異性を有するFab（抗原結合フラグメント）フラグメントをコードするポリヌクレオチドを含むか、あるいはこれよりなる。抗体Ab4に関して、完全長Ab4抗体をコードするポリヌクレオチドは、配列番号32の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号232および配列番号34の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号234を含むか、あるいはこれよりなる。

50

【0460】

本発明の別の実施形態は、CHO、NSO、HEK-293などの哺乳動物細胞で、または真菌、昆虫、植物、動物で、または細菌細胞もしくは酵母ピキア（*Pichia*）のような酵母細胞などの微生物系で発現させるために発現ベクター内に組み込んだ、上記ポリヌクレオチドを企図する。適当なピキア（*Pichia*）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス（*Pichia pastoris*）が挙げられる。本明細書に記載の本発明の一実施形態（下記）では、適当な宿主内で完全長ポリヌクレオチドを発現させた後に、Ab4の酵素消化（例えば、パパイン）によりFabフラグメントを作製してもよい。本発明の別の実施形態では、CHO、NSOもしくはHEK293細胞などの哺乳動物細胞、真菌、昆虫、植物、または酵母細胞（例えば、二倍体ピキア属（*Pichia*）のような二倍体酵母）その他の酵母菌株などの微生物系でのAb4ポリヌクレオチドの発現により、Ab4またはそのFabフラグメントのような抗NGF抗体を作製してもよい。適当なピキア（*Pichia*）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス（*Pichia pastoris*）が挙げられる。

10

【0461】

抗体Ab5

別の実施形態では、さらに本発明は、NGFとTrkAとの結合およびNGFとTrkAとの結合を阻害する抗NGF抗体およびそのフラグメントをコードするポリヌクレオチドに関する。さらに本発明は、NGFに対する結合特異性を有する抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに関する。本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号41の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

20

【0462】

G C C T A T G A T A T G A C C C A G A C T C C A G C C T C T G T G G A G G T A
G C T G T G G G A G G C A C A G T C A C C A T C A A G T G C C A G G C C A G T C
A G A G C A T T T A C A G C A A T T T A G C C T G G T A T C A G C A G A G A C C
A G G G C A G C C T C C C A A G C T C C T G A T C T A T G A T G C A T C C A C T
C T G G A A T C T G G G G T C C C A T C G C G G T T C A A A G G C A G T G G A T
C T G G G A C A G A G T A C A C T C T C A C C A T C A G C G G C G T G G A G T G
T G C C G A T G C T G C C T C T T A C T A C T G T C A A C A G G G T T T T A C T
G T T A G T G A T A T T G A T A A T G C T T T C G G C G G A G G G A C C G A G G
T G G T G G T C A A A C G T（配列番号241）。

30

【0463】

本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号42の軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【0464】

G C C T A T G A T A T G A C C C A G A C T C C A G C C T C T G T G G A G G T A
G C T G T G G G A G G C A C A G T C A C C A T C A A G T G C C A G G C C A G T C
A G A G C A T T T A C A G C A A T T T A G C C T G G T A T C A G C A G A G A C C
A G G G C A G C C T C C C A A G C T C C T G A T C T A T G A T G C A T C C A C T
C T G G A A T C T G G G G T C C C A T C G C G G T T C A A A G G C A G T G G A T
C T G G G A C A G A G T A C A C T C T C A C C A T C A G C G G C G T G G A G T G
T G C C G A T G C T G C C T C T T A C T A C T G T C A A C A G G G T T T T A C T
G T T A G T G A T A T T G A T A A T G C T T T C G G C G G A G G G A C C G A G G
T G G T G G T C A A A C G T A C G G T A G C G G C C C C A T C T G T C T T C A T
C T T C C C G C C A T C T G A T G A G C A G T T G A A A T C T G G A A C T G C C
T C T G T T G T G T G C C T G C T G A A T A A C T T C T A T C C C A G A G A G G
C C A A A G T A C A G T G G A A G G T G G A T A A C G C C C T C C A A T C G G G
T A A C T C C C A G G A G A G T G T C A C A G A G C A G G A C A G C A A G G A C

40

50

AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAG
CAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCCTGCGAAGTCAAC
CCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCCGTCAACAAAGAGCTTCAAC
AGGGGAGAGTTGTTAG（配列番号242）。

【0465】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号43の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【0466】

CAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGGTCCGCCCTGGTCAACGCCCT
GGGACACCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGATTCTT
CCCTCAGTAACCTATGCAGTGGGCTGGGTCCGCCAGGCTCC
AGGGAAGGGGGCTGGAAATGGATCGGAAATCATTTGGTTCGTAAT
GGTAACACATGGTACGCGGAGCTGGGCAAGAGGCGCGATTCA
CCATCTCCAAACCTCGACCAACGGTGGATCTGAAAAATCAC
CAGTCCGACAAAGCGAGGACACGGCCACATATTTCTGTGCC
AGAGGATATGGCCCGTAGTGTGTGCTTATTACGTCCTTTAAACA
TCTGGGGGCCCAAGGCACCCCTCGTCAACCGTCTCGAGC（配列番号
243）。

【0467】

本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号44の重鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

CAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGGTCCGCCCTGGTCAACGCCCTG
GGACACCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGATTCTTC
CCTCAGTAACCTATGCAGTGGGCTGGGTCCGCCAGGCTCCA
GGGAAGGGGGCTGGAAATGGATCGGAAATCATTTGGTTCGTAATG
GTAACACATGGTACGCGGAGCTGGGCAAGAGGCGCGATTCAAC
CATCTCCAAACCTCGACCAACGGTGGATCTGAAAAATCACCC
AGTCCGACAAAGCGAGGACACGGCCACATATTTCTGTGCCA
GAGGATATGGCCCGTAGTGTGTGCTTATTACGTCCTTTAAACAT
CTGGGGGCCCAAGGCACCCCTCGTCAACCGTCTCGAGCGCCCTCC
ACCAAGGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGGCACCCCTCCTCCA
AGAGCACCTCTGGGGGGCACAGCGGCCCTGGGGCTGCCCTGGT
CAAGGACTACTTCCCCGAAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAC
TCAGGCGGCCCTGACCAAGCGGGCTGCACACCTTCCCGGCTG
TCCTACAGTCCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGT
GACCGTGCCTCTCCAGCAGCTTTGGGCACCCAGACCTACATC
TGCAACGTTGAATCACAAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACA
AGAGAGTTGAGCCCAAAATCTTGTGACAAAACTCACACATG
CCCACCGTGCCTCAGCACCTGAACCTCCTGGGGGGGACCGTCA
GTCTTCTCTTCCCCCCCAAAACCCCAAGGACACCCCTCATGA
TCTTCCCGGACCCCTGAGGTCAACATGCGTGGTGGTGGACGT
GAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTTCAACTGGTACGTG
GACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGG
AGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAAGCGTCCCT
CACCGTCCCTGCACCAAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC
AAGTGCAAAGGTCTCCAAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCG
AGAAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCC
ACAGGTGTACACCCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACC

A A G A A C C A G G T C A G C C T G A C C T G C C T G G T C A A A G G C T T C T
A T C C C A G C G A C A T C G C C G T G G A G T G G G A G A G C A A T G G G C A
G C C G G A G A A C A A C T A C A A G A C C A C G C C T C C C G T G C T G G A C
T C C G A C G G C T C C T T C T T C C T C T A C A G C A A G C T C A C C G T G G
A C A A G A G C A G G T G G C A G C A G G G A A C G T C T T C T C A T G C T C
C G T G A T G C A T G A G G C T C T G C A C A A C C A C T A C A C G C A G A A G
A G C C T C T C C C T G T C T C C G G G T A A A T G A (配列番号 2 4 4)。

【0468】

本発明のさらなる実施形態では、NGFに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号 4 1 の軽鎖可変配列または配列番号 4 2 の軽鎖配列の相補性決定領域 (CDR または超可変領域) をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号 2 4 5、配列番号 2 4 6 および配列番号 2 4 7 のポリヌクレオチド配列を 1 つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【0469】

本発明のさらなる実施形態では、NGFに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号 4 3 の重鎖可変配列または配列番号 4 4 の重鎖配列の相補性決定領域 (CDR または超可変領域) をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号 2 4 8、配列番号 2 4 9 および配列番号 2 5 0 のポリヌクレオチド配列を 1 つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【0470】

また本発明は、本明細書に記載の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド配列を 1 つ以上含むポリヌクレオチド配列も企図する。本発明の一実施形態では、NGF に対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、抗体フラグメントをコードする次のようなポリヌクレオチドを、そのすべても含め、1 つ、2 つ、3 つまたはそれ以上含むか、あるいはこれよりなる：配列番号 4 1 の軽鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列番号 2 4 1；配列番号 4 2 の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号 2 4 2；配列番号 4 3 の重鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列番号 2 4 3；配列番号 4 4 の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号 2 4 4；配列番号 4 1 の軽鎖可変配列または配列番号 4 2 の軽鎖配列の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド (配列番号 2 4 5、配列番号 2 4 6 および配列番号 2 4 7)；および配列番号 4 3 の重鎖可変配列または配列番号 4 4 の重鎖配列の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド (配列番号 2 4 8、配列番号 2 4 9 および配列番号 2 5 0)。

【0471】

本発明の好適な実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、NGF に対する結合特異性を有する Fab (抗原結合フラグメント) フラグメントをコードするポリヌクレオチドを含むか、あるいはこれよりなる。抗体 Ab 5 に関して、完全長 Ab 5 抗体をコードするポリヌクレオチドは、配列番号 4 2 の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号 2 4 2 および配列番号 4 4 の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号 2 4 4 を含むか、あるいはこれよりなる。

【0472】

本発明の別の実施形態は、CHO、NSO、HEK-293 などの哺乳動物細胞で、または真菌、昆虫、植物で、または酵母ピキア (Pichia) のような酵母細胞などの微生物系で発現させるために発現ベクター内に組み込んだ、上記ポリヌクレオチドを企図する。適当なピキア (Pichia) 種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス (Pichia pastoris) が挙げられる。本明細書に記載の本発明の一実施形態 (下記) では、適当な宿主内で完全長ポリヌクレオチドを発現させた後に、Ab 5 の酵素消化 (例えば、パパイン) により Fab フラグメントを作製してもよい。本発明の別の実施形態では、CHO、NSO もしくは HEK 293 細胞などの哺乳動物細胞、真菌、昆虫、植物、動物、または細菌細胞もしくは酵母細胞 (例えば、二倍体ピキア属 (Pichia) のような二倍体酵母) その他の酵母菌株などの微生物系での Ab 5 ポリヌクレオ

チドの発現により、Ab5またはそのFabフラグメントのような抗NGF抗体を作製してもよい。適当なピキア（*Pichia*）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス（*Pichia pastoris*）が挙げられる。

【0473】

抗体Ab6

別の実施形態では、さらに本発明は、NGFとTrkAとの結合およびNGFとTrkAとの結合を阻害する抗NGF抗体およびそのフラグメントをコードするポリヌクレオチドに関する。さらに本発明は、NGFに対する結合特異性を有する抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに関する。本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号51の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

10

【0474】

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCCTGTCTGCA
TCTGTAGGAGACAGAGTCAACCATCACTTTGCCAGGCCAGTCA
AGAGCATTTTACAGCAATCTTTGCCCTGGTATCAGCAGAAACC
AGGAAAAGCCCCCTAAGCTCCTGATCTATGATGCATCCACT
CTGGAATCTGGAGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGAT
CTGGGACAGAGTACACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCC
TGATGATTTTTCACAACCTTACTACTGCCAAACAGGGTTTTTACT
GTTAGTGATATTTGATAAATGCTTTTCGGCGGAGGAACCAAGG
TGGAATAACAACGCT（配列番号251）。

20

【0475】

本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号52の軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【0476】

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCCTGTCTGCA
TCTGTAGGAGACAGAGTCAACCATCACTTTGCCAGGCCAGTCA
AGAGCATTTTACAGCAATCTTTGCCCTGGTATCAGCAGAAACC
AGGAAAAGCCCCCTAAGCTCCTGATCTATGATGCATCCACT
CTGGAATCTGGAGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGAT
CTGGGACAGAGTACACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCC
TGATGATTTTTCACAACCTTACTACTGCCAAACAGGGTTTTTACT
GTTAGTGATATTTGATAAATGCTTTTCGGCGGAGGAACCAAGG
TGGAATAACAACGTAACGGTAGCGGCCCCCATCTGTCTTTCAT
CTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTTGAAAATCTGGAACTGCCC
TCTGTTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTATCCAGAGAGG
CCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCCAATCGGG
TAACCTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGAC
AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAAG
CAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCCTGCGAAGTCAAC
CCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTTCAAAC
AGGGGAGAGTGTTAG（配列番号252）。

30

40

【0477】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号53の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【0478】

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGGTCCAG
CCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTCAGCCTCTGGAT

50

TCACCGTCAGTAACCTATGCAAGTGGGCTGGGTCCGTCAGGC
TCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGCGAATCATTTGGTCGT
AATGGTAACACATGGTACGCGAGCTCTGCAAGAGGCCGAT
TCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCCTGTATCT
TCAAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTAT
TACTGTGCTAGAGGATATGGCCGCTAGTGTGTGCTTATTACG
TCTTTTAACATCTGGGGGCCCAGGGACCCCTCGTCAACCGTCTC
GAGC（配列番号253）。

【0479】

本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号54の重鎖ポリペ
チド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる
：

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTTGGTCCAGC
CTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTCAGCCCTCTGGATT
CACCGTCAGTAACCTATGCAAGTGGGCTGGGTCCGTCAGGCT
CCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGCGAATCATTTGGTCGT
AATGGTAACACATGGTACGCGAGCTCTGCAAGAGGCCGATT
CACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCCTGTATCTT
CAAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTAT
ACTGTGCTAGAGGATATGGCCGCTAGTGTGTGCTTATTACG
CTTTTAACATCTGGGGGCCCAGGGACCCCTCGTCAACCGTCTC
AGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCAC
CCTCCTCCAAAGAGCACCTCTGGGGGACAGCGGCCCTGGG
CTGCCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGGAACCGGTGACGGTG
TCGTGGAACCTCAGGCGGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCT
TCCCGGCTGTCTCTACAGTCTCTCAGGACTCTACTCCCTCAG
CAGCGTGGTGACCGGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCAACCCAG
ACCTACATCTGCAACGCTGAATCACCAAGCCCAAGCAACACCA
AGGTGGACAAGAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTTGTGACAAAA
TCACACATGCCCAACCGTGGCCAGCACCTGAACCTCTGGGG
GGACCGTCAAGTCTTCTCTCTTCCCCCAAAACCCAAAGGACA
CCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCAACATGCGTGGT
GGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTTCAAC
TGGTACGTGGACGGCGGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAA
AGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGT
CAGCGTCTCTACCGTCTCTGCACCAAGGACTGGCTGAATGGC
AAGGAGTACAAGTGCAAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAG
CCCCCATCGAGAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCC
CCGAGAACCAACAGGTGTACACCCCTGCCCCCATCCCGGGAG
GAGATGACCAAGAACCAAGGTCAAGCCTGACCTGCCCTGGTCA
AAGGCTTCTATCTCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAG
CAATGGGCAAGCCGGAGAACAACTACAAAGACCAACGCCCTCC
GTGCTGGACTCCGACGGCTCTCTTCTCTCTCTACAGCAAGC
TCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTT
CTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAACAAACCACTAC
ACGCAGAAAGAGCCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA（配列番
号254）。

【0480】

本発明のさらなる実施形態では、NGFに対する結合特異性を有する抗体フラグメント
をコードするポリヌクレオチドは、配列番号51の軽鎖可変配列または配列番号52の軽

10

20

30

40

50

鎖配列の相補性決定領域（C D Rまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号255、配列番号256および配列番号257のポリヌクレオチド配列を1つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【0481】

本発明のさらなる実施形態では、NGFに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号53の重鎖可変配列または配列番号54の重鎖配列の相補性決定領域（C D Rまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号258、配列番号259および配列番号260のポリヌクレオチド配列を1つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【0482】

また本発明は、本明細書に記載の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド配列を1つ以上含むポリヌクレオチド配列も企図する。本発明の一実施形態では、NGFに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、抗体フラグメントをコードする次のようなポリヌクレオチドを、そのすべても含め、1つ、2つ、3つまたはそれ以上含むか、あるいはこれよりなる：配列番号51の軽鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列番号251；配列番号52の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号252；配列番号53の重鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列番号253；配列番号54の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号254；配列番号51の軽鎖可変配列または配列番号52の軽鎖配列の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号255、配列番号256および配列番号257）；および配列番号53の重鎖可変配列または配列番号54の重鎖配列の相補性決定領域（配列番号258、配列番号259および配列番号260）をコードするポリヌクレオチド。

【0483】

本発明の好適な実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、NGFに対する結合特異性を有するFab（抗原結合フラグメント）フラグメントをコードするポリヌクレオチドを含むか、あるいはこれよりなる。抗体Ab6に関して、完全長Ab6抗体をコードするポリヌクレオチドは、配列番号52の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号252および配列番号54の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号254を含むか、あるいはこれよりなる。

【0484】

本発明の別の実施形態は、CHO、NSO、HEK-293などの哺乳動物細胞で、または真菌、昆虫、植物、動物で、または細菌細胞もしくは酵母ピキア（*Pichia*）のような酵母細胞などの微生物系で発現させるために発現ベクター内に組み込んだ、上記ポリヌクレオチドを企図する。適当なピキア（*Pichia*）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス（*Pichia pastoris*）が挙げられる。本明細書に記載の本発明の一実施形態（下記）では、適当な宿主内で完全長ポリヌクレオチドを発現させた後に、Ab6の酵素消化（例えば、パペイン）によりFabフラグメントを作製してもよい。本発明の別の実施形態では、CHO、NSOもしくはHEK293細胞などの哺乳動物細胞、真菌、昆虫、植物、または酵母細胞（例えば、二倍体ピキア属（*Pichia*）のような二倍体酵母）その他の酵母菌株などの微生物系でのAb6ポリヌクレオチドの発現により、Ab6またはそのFabフラグメントのような抗NGF抗体を作製してもよい。適当なピキア（*Pichia*）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス（*Pichia pastoris*）が挙げられる。

【0485】

抗体Ab7

別の実施形態では、さらに本発明は、NGFとTrkAとの結合およびNGFとTrkAとの結合を阻害する抗NGF抗体およびそのフラグメントをコードするポリヌクレオチドに関する。さらに本発明は、NGFに対する結合特異性を有する抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに関する。本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号61の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチ

ド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【0486】

G C C G A T G T T G T G A T G A C C C A G A C T C C A G C C T C C G T G T C T
C A A C C T G T G G G A G G C A C A G T C A C C A T C A A G T G C C A G G C C A
G T G A G G A C A T T T A T A A C T T A T T G G C C T G G T A T C A G C A G A A
A C C A G G G C A G C C T C C C A A G C T C C T G A T C T A T T C T G C A T C C
A C T C T G G C A T C T G G G G T C C C A T C G C G G T T C A A A G G C A G T G
G A T C T G G G A C A G A G T A C A C T C T C A C C A T C A G C G G C C T G G A
G T G T G C C G A T G C T G C C A C T T A C T A C T G T C A A A A C A A T T A T
C T T G T T A C T A C T T A T G G T G T T G C T T T C G G C G G A G G G A C C G
A G G T G G T G G T C A A A C G T (配列番号261)。

10

【0487】

本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号62の軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【0488】

G C C G A T G T T G T G A T G A C C C A G A C T C C A G C C T C C G T G T C T
C A A C C T G T G G G A G G C A C A G T C A C C A T C A A G T G C C A G G C C A
G T G A G G A C A T T T A T A A C T T A T T G G C C T G G T A T C A G C A G A A
A C C A G G G C A G C C T C C C A A G C T C C T G A T C T A T T C T G C A T C C
A C T C T G G C A T C T G G G G T C C C A T C G C G G T T C A A A G G C A G T G
G A T C T G G G A C A G A G T A C A C T C T C A C C A T C A G C G G C C T G G A
G T G T G C C G A T G C T G C C A C T T A C T A C T G T C A A A A C A A T T A T
C T T G T T A C T A C T T A T G G T G T T G C T T T C G G C G G A G G G A C C G
A G G T G G T G G T C A A A C G T A C G G T A G C G G C C C C A T C T G T C T T
C A T C T T C C C G C C A T C T G A T G A G C A G T T G A A A T C T G G A A C T
G C C T C T G T T G T G T G C C T G C T G A A T A A C T T C T A T C C C A G A G
A G G C C A A A G T A C A G T G G A A G G T G G A T A A C G C C C T C C A A T C
G G G T A A C T C C C A G G A G A G T G T C A C A G A G C A G G A C A G C A A G
G A C A G C A C C T A C A G C C T C A G C A G C A C C C T G A C G C T G A G C A
A A G C A G A C T A C G A G A A A C A C A A A G T C T A C G C C T G C G A A G T
C A C C C A T C A G G G C C T G A G C T C G C C C G T C A C A A A G A G C T T C
A A C A G G G G A G A G T G T T A G (配列番号262)。

20

30

【0489】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号63の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【0490】

C A G G A G C A G C T G A A G G A G T C C G G G G G T C G C C T G G T C A C G
C C T G G G A C A C C C C T G A C A C T C A C C T G T A C A G T C T C T G G A T
T C T C C C T C A G T A G C T A T G C A A T G A T C T G G G T C C G C C A G G C
T C C A G G G A A G G G G C T G G A A T A C A T C G G A T A C A T T G A T A C T
G A T A C T A G C G C A T A C T A C G C G A G C T G G G T G A A A G G C C G A T
T C A C C A T C T C C A G A A C C T C G A C C A C G G T G G A T C T C A A A A T
C A C T A G T C C G A C A A C C G A G G A C A C G G C C A C C T A T T T C T G T
G C C A G A T C T T A T G C T G C T T A T G G T G G T T A T C C T G C T A C T T
T T G A T C C C T G G G G C C C A G G C A C C C T G G T C A C C G T C T C G A G
C (配列番号263)。

40

【0491】

本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号64の重鎖ポリペ

50

チド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

C A G G A G C A G C T G A A G G A G T C C G G G G G T C G C C T G G T C A C G C
 C T G G G A C A C C C C T G A C A C T C A C C T G T A C A G T C T C T G G A T T
 C T C C C T C A G T A G C T A T G C A A T G A T C T G G G T C C G C C A G G C T
 C C A G G G A A G G G G C T G G A A T A C A T C G G A T A C A T T G A T A C T G
 A T A C T A G C G C A T A C T A C G C G A G C T G G G T G A A A G G C C G A T T
 C A C C A T C T C C A G A A C C T C G A C C A C G G T G G A T C T C A A A A T C
 A C T A G T C C G A C A A C C G A G G A C A C G G C C A C C T A T T T C T G T G
 C C A G A T C T T A T G C T G C T T A T G G T G G T T A T C C T G C T A C T T T
 T G A T C C C T G G G G C C C A G G C A C C C T G G T C A C C G T C T C G A G C
 G C C T C C A C C A A G G G C C C A T C G G T C T T C C C C C T G G C A C C C T
 C C T C C A A G A G C A C C T C T G G G G G C A C A G C G G C C C T G G G C T G
 C C T G G T C A A G G A C T A C T T C C C C G A A C C G G T G A C G G T G T C G
 T G G A A C T C A G G C G C C C T G A C C A G C G G C G T G C A C A C C T T C C
 C G G C T G T C C T A C A G T C C T C A G G A C T C T A C T C C C T C A G C A G
 C G T G G T G A C C G T G C C C T C C A G C A G C T T G G G C A C C C A G A C C
 T A C A T C T G C A A C G T G A A T C A C A A G C C C A G C A A C A C C A A G G
 T G G A C A A G A G A G T T G A G C C C A A A T C T T G T G A C A A A A C T C A
 C A C A T G C C C A C C G T G C C C A G C A C C T G A A C T C C T G G G G G G A
 C C G T C A G T C T T C C T C T T C C C C C C A A A A C C C A A G G A C A C C C
 T C A T G A T C T C C C G G A C C C C T G A G G T C A C A T G C G T G G T G G T
 G G A C G T G A G C C A C G A A G A C C C T G A G G T C A A G T T C A A C T G G
 T A C G T G G A C G G C G T G G A G G T G C A T A A T G C C A A G A C A A A G C
 C G C G G G A G G A G C A G T A C G C C A G C A C G T A C C G T G T G G T C A G
 C G T C C T C A C C G T C C T G C A C C A G G A C T G G C T G A A T G G C A A G
 G A G T A C A A G T G C A A G G T C T C C A A C A A A G C C C T C C C A G C C C
 C C A T C G A G A A A A C C A T C T C C A A A G C C A A A G G G C A G C C C C G
 A G A A C C A C A G G T G T A C A C C C T G C C C C C A T C C C G G G A G G A G
 A T G A C C A A G A A C C A G G T C A G C C T G A C C T G C C T G G T C A A A G
 G C T T C T A T C C C A G C G A C A T C G C C G T G G A G T G G G A G A G C A A
 T G G G C A G C C G G A G A A C A A C T A C A A G A C C A C G C C T C C C G T G
 C T G G A C T C C G A C G G C T C C T T C T T C C T C T A C A G C A A G C T C A
 C C G T G G A C A A G A G C A G G T G G C A G C A G G G G A A C G T C T T C T C
 A T G C T C C G T G A T G C A T G A G G C T C T G C A C A A C C A C T A C A C G
 C A G A A G A G C C T C T C C C T G T C T C C G G G T A A A T G A (配列番号 264)。

【0492】

本発明のさらなる実施形態では、NGFに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号61の軽鎖可変配列または配列番号62の軽鎖配列の相補性決定領域(CDRまたは超可変領域)をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号265、配列番号266および配列番号267のポリヌクレオチド配列を1つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【0493】

本発明のさらなる実施形態では、NGFに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号63の重鎖可変配列または配列番号64の重鎖配列の相補性決定領域(CDRまたは超可変領域)をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号268、配列番号269および配列番号270のポリヌクレオチド配列を1つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【0494】

10

20

30

40

50

また本発明は、本明細書に記載の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド配列を1つ以上含むポリヌクレオチド配列も企図する。本発明の一実施形態では、NGFに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、抗体フラグメントをコードする次のようなポリヌクレオチドを、そのすべても含め、1つ、2つ、3つまたはそれ以上含むか、あるいはこれよりなる：配列番号61の軽鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列番号261；配列番号62の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号262；配列番号63の重鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列番号263；配列番号64の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号264；配列番号61の軽鎖可変配列または配列番号62の軽鎖配列の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号265、配列番号266および配列番号267）；および配列番号63の重鎖可変配列または配列番号64の重鎖配列の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号268、配列番号269および配列番号270）。

10

【0495】

本発明の好適な実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、NGFに対する結合特異性を有するFab（抗原結合フラグメント）フラグメントをコードするポリヌクレオチドを含むか、あるいはこれよりなる。抗体Ab7に関して、完全長Ab7抗体をコードするポリヌクレオチドは、配列番号62の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号262および配列番号64の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号264を含むか、あるいはこれよりなる。

【0496】

20

本発明の別の実施形態は、CHO、NSO、HEK-293などの哺乳動物細胞で、または真菌、昆虫、植物で、または酵母ピキア（*Pichia*）のような酵母細胞などの微生物系で発現させるために発現ベクター内に組み込んだ、上記ポリヌクレオチドを企図する。適当なピキア（*Pichia*）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス（*Pichia pastoris*）が挙げられる。本明細書に記載の本発明の一実施形態（下記）では、適当な宿主内で完全長ポリヌクレオチドを発現させた後に、Ab7の酵素消化（例えば、パペイン）によりFabフラグメントを作製してもよい。本発明の別の実施形態では、CHO、NSOもしくはHEK293細胞などの哺乳動物細胞、真菌、昆虫、植物、動物、または細菌細胞もしくは酵母細胞（例えば、二倍体ピキア属（*Pichia*）のような二倍体酵母）その他の酵母菌株などの微生物系でのAb7ポリヌクレオチドの発現により、Ab7またはそのFabフラグメントのような抗NGF抗体を作製してもよい。適当なピキア（*Pichia*）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス（*Pichia pastoris*）が挙げられる。

30

【0497】

抗体Ab8

別の実施形態では、さらに本発明は、NGFとTrkAとの結合およびNGFとTrkAとの結合を阻害する抗NGF抗体およびそのフラグメントをコードするポリヌクレオチドに関する。さらに本発明は、NGFに対する結合特異性を有する抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに関する。本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号71の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

40

【0498】

G A C A T C C A G A T G A C C C A G T C T C C A T C C T C C C T G T C T G C A
T C T G T A G G A G A C A G A G T C A C C A T C A C T T G C C A G G C C A G T G
A G G A C A T T T A C A A C T T A T T G G C C T G G T A T C A G C A G A A A C C
A G G G A A A G T C C C T A A G C T C C T G A T C T A T T C T G C A T C C A C T
C T G G C A T C T G G G G T C C C A T C T C G T T T C A G T G G C A G T G G A T
C T G G G A C A G A T T A C A C T C T C A C C A T C A G C A G C C T G C A G C C
T G A A G A T G T T G C A A C T T A T T A C T G T C A A A A C A A C T A T C T T
G T T A C T A C T T A T G G T G T T G C T T T C G G C G G A G G A A C C A A G G

50

T G G A A A T C A A A C G T (配列番号 271)。

【0499】

本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号72の軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【0500】

G A C A T C C A G A T G A C C C A G T C T C C A T C C T C C C T G T C T G C A
T C T G T A G G A G A C A G A G T C A C C A T C A C T T G C C A G G C C A G T G
A G G A C A T T T A C A A C T T A T T G G C C T G G T A T C A G C A G A A A C C
A G G G A A A G T C C C T A A G C T C C T G A T C T A T T C T G C A T C C A C T 10
C T G G C A T C T G G G G T C C C A T C T C G T T T C A G T G G C A G T G G A T
C T G G G A C A G A T T A C A C T C T C A C C A T C A G C A G C C T G C A G C C
T G A A G A T G T T G C A A C T T A T T A C T G T C A A A A C A A C T A T C T T
G T T A C T A C T T A T G G T G T T G C T T T C G G C G G A G G A A C C A A G G
T G G A A A T C A A A C G T A C G G T A G C G G C C C C A T C T G T C T T C A T
C T T C C C G C C A T C T G A T G A G C A G T T G A A A T C T G G A A C T G C C
T C T G T T G T G T G C C T G C T G A A T A A C T T C T A T C C C A G A G A G G
C C A A A G T A C A G T G G A A G G T G G A T A A C G C C C T C C A A T C G G G
T A A C T C C C A G G A G A G T G T C A C A G A G C A G G A C A G C A A G G A C
A G C A C C T A C A G C C T C A G C A G C A C C C T G A C G C T G A G C A A A G 20
C A G A C T A C G A G A A A C A C A A A G T C T A C G C C T G C G A A G T C A C
C C A T C A G G G C C T G A G C T C G C C C G T C A C A A A G A G C T T C A A C
A G G G G A G A G T G T T A G (配列番号 272)。

【0501】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号73の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【0502】

C A G G T A C A G C T G G T G G A G T C T G G T G G A G G C G T G G T C C A G
C C T G G G A G G T C C C T G A G A C T C T C C T G T G C A G C T T C T G G A T 30
T C A C C T T C A G T A G C T A T G C A A T G A T C T G G G T C C G C C A G G C
T C C A G G G A A G G G G C T G G A A T A C A T C G G A T A C A T T G A T A C T
G A T A C T A G C G C A T A C T A C G C A A G C A G T G T G A A A G G C C G A T
T C A C C A T C T C C A G A G A C A A T T C C A A G A A C A C G C T G T A C C T
G C A A A T G T C T A G C C T G A G A G C C G A G G A C A C G G C T G T G T A T
T A C T G T G C T A G A T C T T A T G C T G C T T A T G G T G G T T A T C C T G
C T A C T T T T G A T C C C T G G G G C C A A G G T A C C C T C G T C A C C G T
C T C G A G C (配列番号 273)。

【0503】

本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号74の重鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

C A G G T A C A G C T G G T G G A G T C T G G T G G A G G C G T G G T C C A G C
C T G G G A G G T C C C T G A G A C T C T C C T G T G C A G C T T C T G G A T T
C A C C T T C A G T A G C T A T G C A A T G A T C T G G G T C C G C C A G G C T
C C A G G G A A G G G G C T G G A A T A C A T C G G A T A C A T T G A T A C T G
A T A C T A G C G C A T A C T A C G C A A G C A G T G T G A A A G G C C G A T T
C A C C A T C T C C A G A G A C A A T T C C A A G A A C A C G C T G T A C C T G
C A A A T G T C T A G C C T G A G A G C C G A G G A C A C G G C T G T G T A T T
A C T G T G C T A G A T C T T A T G C T G C T T A T G G T G G T T A T C C T G C 50

T A C T T T T G A T C C C T G G G G C C A A G G T A C C C T C G T C A C C G T C
T C G A G C G C C T C C A C C A A G G G C C C A T C G G T C T T C C C C C T G G
C A C C C T C C T C C A A G A G C A C C T C T G G G G G C A C A G C G G C C C T
G G G C T G C C T G G T C A A G G A C T A C T T C C C C G A A C C G G T G A C G
G T G T C G T G G A A C T C A G G C G C C C T G A C C A G C G G C G T G C A C A
C C T T C C C G G C T G T C C T A C A G T C C T C A G G A C T C T A C T C C C T
C A G C A G C G T G G T G A C C G T G C C C T C C A G C A G C T T G G G C A C C
C A G A C C T A C A T C T G C A A C G T G A A T C A C A A G C C C A G C A A C A
C C A A G G T G G A C A A G A G A G T T G A G C C C A A A T C T T G T G A C A A
A A C T C A C A C A T G C C C A C C G T G C C C A G C A C C T G A A C T C C T G
G G G G G A C C G T C A G T C T T C C T C T T C C C C C C A A A A C C C A A G G
A C A C C C T C A T G A T C T C C C G G A C C C C T G A G G T C A C A T G C G T
G G T G G T G G A C G T G A G C C A C G A A G A C C C T G A G G T C A A G T T C
A A C T G G T A C G T G G A C G G C G T G G A G G T G C A T A A T G C C A A G A
C A A A G C C G C G G G A G G A G C A G T A C G C C A G C A C G T A C C G T G T
G G T C A G C G T C C T C A C C G T C C T G C A C C A G G A C T G G C T G A A T
G G C A A G G A G T A C A A G T G C A A G G T C T C C A A C A A A G C C C T C C
C A G C C C C C A T C G A G A A A A C C A T C T C C A A A G C C A A A G G G C A
G C C C C G A G A A C C A C A G G T G T A C A C C C T G C C C C C A T C C C G G
G A G G A G A T G A C C A A G A A C C A G G T C A G C C T G A C C T G C C T G G
T C A A A G G C T T C T A T C C C A G C G A C A T C G C C G T G G A G T G G G A
G A G C A A T G G G C A G C C G G A G A A C A A C T A C A A G A C C A C G C C T
C C C G T G C T G G A C T C C G A C G G C T C C T T C T T C C T C T A C A G C A
A G C T C A C C G T G G A C A A G A G C A G G T G G C A G C A G G G G A A C G T
C T T C T C A T G C T C C G T G A T G C A T G A G G C T C T G C A C A A C C A C
T A C A C G C A G A A G A G C C T C T C C C T G T C T C C G G G T A A A T G A (

配列番号 274)。

【0504】

本発明のさらなる実施形態では、NGFに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号71の軽鎖可変配列または配列番号72の軽鎖配列の相補性決定領域(CDRまたは超可変領域)をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号275、配列番号276および配列番号277のポリヌクレオチド配列を1つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【0505】

本発明のさらなる実施形態では、NGFに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号73の重鎖可変配列または配列番号74の重鎖配列の相補性決定領域(CDRまたは超可変領域)をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号278、配列番号279および配列番号280のポリヌクレオチド配列を1つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【0506】

また本発明は、本明細書に記載の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド配列を1つ以上含むポリヌクレオチド配列も企図する。本発明の一実施形態では、NGFに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、抗体フラグメントをコードする次のようなポリヌクレオチドを、そのすべても含め、1つ、2つ、3つまたはそれ以上含むか、あるいはこれよりなる：配列番号71の軽鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列番号271；配列番号72の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号272；配列番号73の重鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列番号273；配列番号74の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号274；配列番号71の軽鎖可変配列または配列番号72の軽鎖配列の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド(配列番号275、配列番号276および配列番号277)；および配

列番号 73 の重鎖可変配列または配列番号 74 の重鎖配列の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号 278、配列番号 279 および配列番号 280）。

【0507】

本発明の好適な実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、NGF に対する結合特異性を有する Fab（抗原結合フラグメント）フラグメントをコードするポリヌクレオチドを含むか、あるいはこれよりなる。抗体 Ab8 に関して、完全長 Ab8 抗体をコードするポリヌクレオチドは、配列番号 72 の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号 272 および配列番号 74 の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号 274 を含むか、あるいはこれよりなる。

【0508】

本発明の別の実施形態は、CHO、NSO、HEK-293 などの哺乳動物細胞で、または真菌、昆虫、植物、動物で、または細菌細胞もしくは酵母ピキア（*Pichia*）のような酵母細胞などの微生物系で発現させるために発現ベクター内に組み込んだ、上記ポリヌクレオチドを企図する。適当なピキア（*Pichia*）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス（*Pichia pastoris*）が挙げられる。本明細書に記載の本発明の一実施形態（下記）では、適当な宿主内で完全長ポリヌクレオチドを発現させた後に、Ab8 の酵素消化（例えば、パパイン）により Fab フラグメントを作製してもよい。本発明の別の実施形態では、CHO、NSO もしくは HEK293 細胞などの哺乳動物細胞、真菌、昆虫、植物、または酵母細胞（例えば、二倍体ピキア属（*Pichia*）のような二倍体酵母）その他の酵母菌株などの微生物系での Ab8 ポリヌクレオチドの発現により、Ab8 またはその Fab フラグメントのような抗 NGF 抗体を作製してもよい。適当なピキア（*Pichia*）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス（*Pichia pastoris*）が挙げられる。

【0509】

抗体 Ab9

別の実施形態では、さらに本発明は、NGF と TrkA との結合および NGF と TrkA との結合を阻害する抗 NGF 抗体およびそのフラグメントをコードするポリヌクレオチドに関する。さらに本発明は、NGF に対する結合特異性を有する抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに関する。本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号 81 の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【0510】

G C C T A T G A T A T G A C C C A G A C T C C A G C C T C C G T G T C T G C A
G C T G T G G G A G G C A C A G T C A C C A T C A A G T G C C A G G C C A G T G
A G A A C A T T G G T A G C T A C T T A G C C T G G T A T C A G C A G A A A C C
A G G G C A G C C T C C C G A A C T C C T G A T C T A C A G G G C G T C C A C T
C T G G C A T C T G G G G T C C C A T C G C G G T T C A A A G G C A G T G G A T
C T G G G A C A C A G T T C A C T C T C A C C A T C A G C G G C G T G G A G T G
T G C C G A T G C T G C C A C T T A C T A C T G T C A A C A G G G T T A T A A T
A G T G A G A A T C T T G A T A A T G C T T T C G G C G G A G G G A C C G A G G
T G G T G G T C A A A C G T（配列番号 281）。

【0511】

本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号 82 の軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【0512】

G C C T A T G A T A T G A C C C A G A C T C C A G C C T C C G T G T C T G C A
G C T G T G G G A G G C A C A G T C A C C A T C A A G T G C C A G G C C A G T G
A G A A C A T T G G T A G C T A C T T A G C C T G G T A T C A G C A G A A A C C
A G G G C A G C C T C C C G A A C T C C T G A T C T A C A G G G C G T C C A C T

CTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTC AAAAGGCAGTGGAT
CTGGGACACAGTTTCACTCTCACCATCAGCGGCGTGGAAGTG
TGCCGATGCTGCCACTTACTACTGTCAAACAGGGTTATAAT
AGTGAGAAATCTTGATAATGCTTTTCGGCGGAGGGACCGAGG
TGGTGGTCAAACGTACGGTAGCGGCCCCATCTGTCTTCAAT
CTTCCC CGCCATCTGATGAGCAGTTGAAAATCTGGAAC TGCC
TCTGTTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGG
CCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAAACGCCCTCCAAATCGGG
TAACTCCCAGGAGAGGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC
AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAG
CAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCCTGCGAAGTCAAC
CCATCAGGGGCTGAGCTCGCCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC
AGGGGAGAGTGT TAG (配列番号282)。

10

【0513】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号83の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【0514】

CAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGGTCCGCTGGTCAACGCCCT
GGGACACCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGAATCG
ACCTCAGTATGTATTCAATGGGCTGGGTCCGCCAGGCTCC
AGGGAAGGGGCTGGAATACATCGGATGGATTAGTTATGGT
GGTACTGCATATTACGCGAGCTGGGCGAAGGGCCGATTCA
CCATCTCCAAAACCTCGACCAACGGTGGAGCTGAAGATCAC
CAGTCCGACAAATCGAGGACACGGGCCACCTATTTCTGTGCC
AGAGAGACTCCTGTTAATTATTATTGACATTTGGGGCC
AGGGGACCCCTCGTCAACCGTCTTCGAGC (配列番号283)。

20

【0515】

本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号84の重鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

30

CAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGGTCCGCTGGTCAACGCCCTG
GGACACCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGAATCGA
CCTCAGTATGTATTCAATGGGCTGGGTCCGCCAGGCTCCA
GGGAAGGGGCTGGAATACATCGGATGGATTAGTTATGGTG
GTACTGCATATTACGCGAGCTGGGCGAAGGGCCGATTCA
CATCTCCAAAACCTCGACCAACGGTGGAGCTGAAGATCAC
AGTCCGACAAATCGAGGACACGGGCCACCTATTTCTGTGCC
AGAGAGACTCCTGTTAATTATTATTGACATTTGGGGCCA
GGGGACCCCTCGTCAACCGTCTTCGAGCGCCCTCCACCAAGGGC
CCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCCTCCAAAGAGCACCT
CTGGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCCTGGTCAAAGGACTA
CTTCCC CGAACCGGTGACGGGTGTCTGTGGAAC TCAAGGCGCC
CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTCTACAGT
CCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCC
CTCCAGCAGCTTGGGCAACCCAGACCTACATCTGCAACGTG
AATCACAAAGCCCAAGCAACACCAAGGTGGACAAAGAGAGTTG
AGCCCAAAATCTTTGTGACAAAACTCACACATGCCCAACCGTG
CCCAGCACCTGAACCTCGGGGGGACCGTCAAGTCTTCCCTC
TTCCCCCCAAAAACCCAAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGA

40

50

CCCCCTGAGGTTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGA
AGACCCCTGAGGTCAAGTTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGG
GAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGT
ACGCCAGCACGTACCGTGTGGTTCAGCGTCCCTCACCGTCCCT
GCACCCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAAGTGC AAG
GTCTCCCAACAAAGCCCTCCCAAGCCCCCATCGAGAA AACC A
TCTCCCAAGCCCAAGGGCAGCCCCGAGAAACCACAGGTGTA
CACCCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAAACCAG
GTCAGCCCTGACCTGCCCTGGTCAAAAGGCTTCTATCCCAAGCG
ACATCGCCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCGAGCCGGAGAA
CAACTACAAAGACCAACGCCCTCCCGTGGCTGGACTCCGACGGC
TCCTTTCTTCTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAAGAGCA
GGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCA
TGAGGCTCTGCAACAACCACTACACGCAGAAAGAGCCCTCTCC
CTGTCTCCGGGTAAATGA（配列番号284）。

10

【0516】

本発明のさらなる実施形態では、NGFに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号81の軽鎖可変配列または配列番号82の軽鎖配列の相補性決定領域（CDRまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号285、配列番号286および配列番号287のポリヌクレオチド配列を1つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

20

【0517】

本発明のさらなる実施形態では、NGFに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号83の重鎖可変配列または配列番号84の重鎖配列の相補性決定領域（CDRまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号288、配列番号289および配列番号290のポリヌクレオチド配列を1つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【0518】

また本発明は、本明細書に記載の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド配列を1つ以上含むポリヌクレオチド配列も企図する。本発明の一実施形態では、NGFに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、抗体フラグメントをコードする次のようなポリヌクレオチドを、そのすべても含め、1つ、2つ、3つまたはそれ以上含むか、あるいはこれよりなる：配列番号81の軽鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列番号281；配列番号82の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号282；配列番号83の重鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列番号283；配列番号84の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号284；配列番号81の軽鎖可変配列または配列番号82の軽鎖配列の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号285、配列番号286および配列番号287）；および配列番号83の重鎖可変配列または配列番号84の重鎖配列の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号288、配列番号289および配列番号290）。

30

40

【0519】

本発明の好適な実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、NGFに対する結合特異性を有するFab（抗原結合フラグメント）フラグメントをコードするポリヌクレオチドを含むか、あるいはこれよりなる。抗体Ab9に関して、完全長Ab9抗体をコードするポリヌクレオチドは、配列番号82の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号282および配列番号84の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号284を含むか、あるいはこれよりなる。

【0520】

本発明の別の実施形態は、CHO、NSO、HEK-293などの哺乳動物細胞で、または真菌、昆虫、植物、動物で、または細菌細胞もしくは酵母ピキア（Pichia）の

50

ような酵母細胞などの微生物系で発現させるために発現ベクター内に組み込んだ、上記ポリヌクレオチドを企図する。適当なピキア（*P i c h i a*）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス（*P i c h i a p a s t o r i s*）が挙げられる。本明細書に記載の本発明の一実施形態（下記）では、適当な宿主内で完全長ポリヌクレオチドを発現させた後に、A b 9 の酵素消化（例えば、パバイン）により F a b フラグメントを作製してもよい。本発明の別の実施形態では、C H O、N S O もしくは H E K 2 9 3 細胞などの哺乳動物細胞、真菌、昆虫、植物、または酵母細胞（例えば、二倍体ピキア属（*P i c h i a*）のような二倍体酵母）その他の酵母菌株などの微生物系での A b 9 ポリヌクレオチドの発現により、A b 9 またはその F a b フラグメントのような抗 N G F 抗体を作製してもよい。適当なピキア（*P i c h i a*）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス（*P i c h i a p a s t o r i s*）が挙げられる。

【0521】

抗体 A b 1 0

別の実施形態では、さらに本発明は、N G F と T r k A との結合および N G F と T r k A との結合を阻害する抗 N G F 抗体およびそのフラグメントをコードするポリヌクレオチドに関する。さらに本発明は、N G F に対する結合特異性を有する抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに関する。本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号 9 1 の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【0522】

G C C T A T G A T A T G A C C C A G T C T C C A T C C T C C C T G T C T G C A
T C T G T A G G A G A C A G A G T C A C C A T C A C T T G C C A G G C C A G T G
A G A A C A T T G G T A G C T A C T T A G C C T G G T A T C A G C A G A A A C C
A G G G A A A G T C C C T A A G C T C C T G A T C T A T A G G G C T T C C A C T
C T G G C A T C T G G G G T C C C A T C T C G T T T C A G T G G C A G T G G A T
C T G G G A C A G A T T T C A C T C T C A C C A T C A G C A G C C T G C A G C C
T G A A G A T G T T G C A A C T T A T T A C T G T C A A C A G G G T T A C A A T
A G T G A G A A T C T T G A T A A T G C T T T C G G C G G A G G A A C C A A G G
T G G A A A T C A A A C G T （配列番号 2 9 1）。

【0523】

本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号 9 2 の軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

G C C T A T G A T A T G A C C C A G T C T C C A T C C T C C C T G T C T G C A
T C T G T A G G A G A C A G A G T C A C C A T C A C T T G C C A G G C C A G T G
A G A A C A T T G G T A G C T A C T T A G C C T G G T A T C A G C A G A A A C C
A G G G A A A G T C C C T A A G C T C C T G A T C T A T A G G G C T T C C A C T
C T G G C A T C T G G G G T C C C A T C T C G T T T C A G T G G C A G T G G A T
C T G G G A C A G A T T T C A C T C T C A C C A T C A G C A G C C T G C A G C C
T G A A G A T G T T G C A A C T T A T T A C T G T C A A C A G G G T T A C A A T
A G T G A G A A T C T T G A T A A T G C T T T C G G C G G A G G A A C C A A G G
T G G A A A T C A A A C G T A C G G T A G C G G C C C C A T C T G T C T T C A T
C T T C C C G C C A T C T G A T G A G C A G T T G A A A T C T G G A A C T G C C
T C T G T T G T G T G C C T G C T G A A T A A C T T C T A T C C C A G A G A G G
C C A A A G T A C A G T G G A A G G T G G A T A A C G C C C T C C A A T C G G G
T A A C T C C C A G G A G A G T G T C A C A G A G C A G G A C A G C A A G G A C
A G C A C C T A C A G C C T C A G C A G C A C C C T G A C G C T G A G C A A A G
C A G A C T A C G A G A A A C A C A A A G T C T A C G C C T G C G A A G T C A C
C C A T C A G G G C C T G A G C T C G C C C G T C A C A A A G A G C T T C A A C
A G G G G A G A G T G T T A G （配列番号 2 9 2）。

【0524】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号93の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【0525】

CAGGTACAGCTGGTGGAGTCTGGTGGAGGCGTGGTCCAG
CCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTCAGCTTCTGGAT
TCACCTTTCAGTATGTATTCAATGGGCTGGGTCCGCCAGGC
TCCAGGGAAGGGGGCTGGAAATACATCGGATGGATTAGTTAT
GGTGGTACTGCACTACTACGCTAGCAGCGCTAAGGGGCCGAT
TCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTACCT
GCAAAATGTCTAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTAT
TACTGTGTCTAGAGAGACTCCTGTTAATTACTACTTTGGACA
TTTGGGGGCCAAGGTACCCCTCGTCAACCGTCTTCGAGC（配列番号
293）。

10

【0526】

本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号94の重鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

CAGGTACAGCTGGTGGAGTCTGGTGGAGGCGTGGTCCAGC
CTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTCAGCTTCTGGATT
CACCTTTCAGTATGTATTCAATGGGCTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGGGCTGGAAATACATCGGATGGATTAGTTATG
GTGGTACTGCACTACTACGCTAGCAGCGCTAAGGGGCCGATT
CACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTACCTG
CAAAATGTCTAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATT
ACTGTGTCTAGAGAGACTCCTGTTAATTACTACTTTGGACA
TTTGGGGGCCAAGGTACCCCTCGTCAACCGTCTTCGAGCGCCCTCC
ACCAAGGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCA
AGAGCACCTCTGGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCCTGGT
CAAGGACTACTTCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAC
TCAGGCGGCCCTGACCAAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTG
TCCTACAGTCCCTCAGGACTCTACTCCTCAGCAGCGTGGT
GACCGTGTCCCTCCAGCAGCTTGGGGCACCCAGACCTACATC
TGCAACGTGAATCACCAAGCCCAAGCAACCAAGGTGGACA
AGAGAGTTGAGCCCAAATCTTTGTGACAAAACTCACACATG
CCCAACCGTGTCCCAAGCACCTGAACCTCCTGGGGGGACCGTCA
GTCTTCTCTCTTCCCCCAAAAACCAAGGACACCCCTCATGA
TCTCCTCCGGACCCCTGAGGTCAACATGCGTGGTGGTGGACGT
GAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTG
GACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGG
AGGAGCAGTACGCCAGCACGTAACCGTGTGGTCAAGCGTCCCT
CACCGTCTCTGCACCAAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC
AAGTGCAGAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCCCCCATCG
AGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCC
ACAGGTGTACACCCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACC
AAGAACCAAGGTCAAGCCTGACCTGCTGTGTTCAAAGGCTTCT
ATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA
GCCGGAGAACAACTACAAAGACCAAGCCCTCCCGTGTGTGGAC
TCCGACGGCTCCTTCTTCTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGG

20

30

40

50

AC AAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTC
CGTGATGCATGAGGCTCTGCAACAACCACTACACGCAGAAAG
AGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA（配列番号294）。

【0527】

本発明のさらなる実施形態では、NGFに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号91の軽鎖可変配列または配列番号92の軽鎖配列の相補性決定領域（CDRまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号295、配列番号296および配列番号297のポリヌクレオチド配列を1つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【0528】

本発明のさらなる実施形態では、NGFに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号93の重鎖可変配列または配列番号94の重鎖配列の相補性決定領域（CDRまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号298、配列番号299および配列番号300のポリヌクレオチド配列を1つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【0529】

また本発明は、本明細書に記載の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド配列を1つ以上含むポリヌクレオチド配列も企図する。本発明の一実施形態では、NGFに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、抗体フラグメントをコードする次のようなポリヌクレオチドを、そのすべても含め、1つ、2つ、3つまたはそれ以上含むか、あるいはこれよりなる：配列番号91の軽鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列番号291；配列番号92の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号292；配列番号93の重鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列番号293；配列番号94の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号294；配列番号91の軽鎖可変配列または配列番号92の軽鎖配列の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号295、配列番号296および配列番号297）；および配列番号93の重鎖可変配列または配列番号94の重鎖配列の相補性決定領域（配列番号298、配列番号299および配列番号300）をコードするポリヌクレオチド。

【0530】

本発明の好適な実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、NGFに対する結合特異性を有するFab（抗原結合フラグメント）フラグメントをコードするポリヌクレオチドを含むか、あるいはこれよりなる。抗体Ab10に関して、完全長Ab10抗体をコードするポリヌクレオチドは、配列番号92の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号292および配列番号94の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号294を含むか、あるいはこれよりなる。

【0531】

本発明の別の実施形態は、CHO、NSO、HEK-293などの哺乳動物細胞で、または真菌、昆虫、植物、動物で、または細菌細胞もしくは酵母ピキア（*Pichia*）のような酵母細胞などの微生物系で発現させるために発現ベクター内に組み込んだ、上記ポリヌクレオチドを企図する。適当なピキア（*Pichia*）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス（*Pichia pastoris*）が挙げられる。本明細書に記載の本発明の一実施形態（下記）では、適当な宿主内で完全長ポリヌクレオチドを発現させた後に、Ab10の酵素消化（例えば、パバイン）によりFabフラグメントを作製してもよい。本発明の別の実施形態では、CHO、NSOもしくはHEK293細胞などの哺乳動物細胞、真菌、昆虫、植物、または酵母細胞（例えば、二倍体ピキア属（*Pichia*）のような二倍体酵母）その他の酵母菌株などの微生物系でのAb10ポリヌクレオチドの発現により、Ab10またはそのFabフラグメントのような抗NGF抗体を作製してもよい。適当なピキア（*Pichia*）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス（*Pichia pastoris*）が挙げられる。

【0532】

抗体 A b 1 1

別の実施形態では、さらに本発明は、N G FとT r k Aとの結合およびN G FとT r k Aとの結合を阻害する抗N G F抗体およびそのフラグメントをコードするポリヌクレオチドに関する。さらに本発明は、N G Fに対する結合特異性を有する抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに関する。本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号101の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【0533】

G C A T T C G A A T T G A C C C A G A C T C C A T C C T C C G T G G A G G C A
G C T G T G G G A G G C A C A G T C A C C A T C A A A G T G C C A G G C C A G T C
A G A A C A T T G T T A C C A A T T T A G C C T G G T A T C A A C A G A A A C C
A G G G C A G C C T C C C A A G C T C C T G A T C T A T G G T G C A T C C A C T
C T G G C A T C T G G G G T C T C A T C G C G G T T C A A A G G C A G T G G A T
C T G G G A C A C A G T T C A C T C T C A C C A T C A G C G A C C T G G A G T G
T G C C G A T G C T G C C A C T T A T T T C T G T C A G A G C T A T G A T G G T
T T T A A T A G T G C T G G G T T C G G C G G A G G G A C C G A G G T G G T G G
T C A A A C G T (配列番号301)。

10

【0534】

本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号102の軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

20

【0535】

G C A T T C G A A T T G A C C C A G A C T C C A T C C T C C G T G G A G G C A
G C T G T G G G A G G C A C A G T C A C C A T C A A A G T G C C A G G C C A G T C
A G A A C A T T G T T A C C A A T T T A G C C T G G T A T C A A C A G A A A C C
A G G G C A G C C T C C C A A G C T C C T G A T C T A T G G T G C A T C C A C T
C T G G C A T C T G G G G T C T C A T C G C G G T T C A A A G G C A G T G G A T
C T G G G A C A C A G T T C A C T C T C A C C A T C A G C G A C C T G G A G T G
T G C C G A T G C T G C C A C T T A T T T C T G T C A G A G C T A T G A T G G T
T T T A A T A G T G C T G G G T T C G G C G G A G G G A C C G A G G T G G T G G
T C A A A C G T A C G G T A G C G G C C C A T C T G T C T T C A T C T T C C C
G C C A T C T G A T G A G C A G T T G A A A T C T G G A A C T G C C T C T G T T
G T G T G C C T G C T G A A T A A C T T C T A T C C C A G A G A G G C C A A A G
T A C A G T G G A A G G T G G A T A A C G C C C T C C A A T C G G G T A A C T C
C C A G G A G A G T G T C A C A G A G C A G G A C A G C A A G G A C A G C A C C
T A C A G C C T C A G C A G C A C C C T G A C G C T G A G C A A A G C A G A C T
A C G A G A A A C A C A A A G T C T A C G C C T G C G A A G T C A C C C A T C A
G G G C C T G A G C T C G C C C G T C A C A A A G A G C T T C A A C A G G G G A
G A G T G T T A G (配列番号302)。

30

【0536】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号103の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

40

【0537】

C A G T C G C T G G A G G A G T C C G G G G G T C G C C T G G T C A C G C C T
G G G A C A C C C C T G A C A C T C A C C T G C A C A G C C T C T G G A T T C T
C C C T C A G T G G C T A C G A C A T G A G C T G G G T C C G C C A G G C T C C
A G G A A A G G G G C T G G A A T A C A T C G G A C T C A T T A G T T A T G A T
G G T A A C A C A T A C T A C G C G A C C T G G G C G A A A G G C C G A T T C A
C C A T C T C C A A A A C C T C G A C C A C G G T G G A T C T G A A A A T C A C

50

C A G T C C G A C A A C C G A G G A C A C G G C C A C C T A T T T C T G T G C C
A G A A G T C T T T A T G C T G G T C C T A A T G C T G G T A T C G G A C C G T
T T A A C A T C T G G G G C C A G G G G A C C C T C G T C A C C G T C T C G A G
C (配列番号 303)。

【0538】

本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号104の重鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

C A G T C G C T G G A G G A G T C C G G G G G T C G C C T G G T C A C G C C T G
G G A C A C C C C T G A C A C T C A C C T G C A C A G C C T C T G G A T T C T C 10
C C T C A G T G G C T A C G A C A T G A G C T G G G T C C G C C A G G C T C C A
G G A A A G G G G C T G G A A T A C A T C G G A C T C A T T A G T T A T G A T G
G T A A C A C A T A C T A C G C G A C C T G G G C G A A A G G C C G A T T C A C
C A T C T C C A A A A C C T C G A C C A C G G T G G A T C T G A A A A T C A C C
A G T C C G A C A A C C G A G G A C A C G G C C A C C T A T T T C T G T G C C A
G A A G T C T T T A T G C T G G T C C T A A T G C T G G T A T C G G A C C G T T
T A A C A T C T G G G G C C A G G G G A C C C T C G T C A C C G T C T C G A G C
G C C T C C A C C A A G G G C C C A T C G G T C T T C C C C C T G G C A C C C T
C C T C C A A G A G C A C C T C T G G G G G C A C A G C G G C C C T G G G C T G 20
C C T G G T C A A G G A C T A C T T C C C C G A A C C G G T G A C G G T G T C G
T G G A A C T C A G G C G C C C T G A C C A G C G G C G T G C A C A C C T T C C
C G G C T G T C C T A C A G T C C T C A G G A C T C T A C T C C C T C A G C A G
C G T G G T G A C C G T G C C C T C C A G C A G C T T G G G C A C C C A G A C C
T A C A T C T G C A A C G T G A A T C A C A A G C C C A G C A A C A C C A A A G G
T G G A C A A G A G A G T T G A G C C C A A A T C T T G T G A C A A A A C T C A
C A C A T G C C C A C C G T G C C C A G C A C C T G A A C T C C T G G G G G A
C C G T C A G T C T T C C T C T T C C C C C C A A A A C C C A A G G A C A C C C
T C A T G A T C T C C C G G A C C C C T G A G G T C A C A T G C G T G G T G G T
G G A C G T G A G C C A C G A A G A C C C T G A G G T C A A G T T C A A C T G G 30
T A C G T G G A C G G C G T G G A G G T G C A T A A T G C C A A G A C A A A G C
C G C G G G A G G A G C A G T A C G C C A G C A C G T A C C G T G T G G T C A G
C G T C C T C A C C G T C C T G C A C C A G G A C T G G C T G A A T G G C A A G
G A G T A C A A G T G C A A G G T C T C C A A C A A A G C C C T C C C A G C C C
C C A T C G A G A A A A C C A T C T C C A A A G C C A A A G G G C A G C C C C G
A G A A C C A C A G G T G T A C A C C C T G C C C C C A T C C C G G G A G G A G
A T G A C C A A G A A C C A G G T C A G C C T G A C C T G C C T G G T C A A A G
G C T T C T A T C C C A G C G A C A T C G C C G T G G A G T G G G A G A G C A A
T G G G C A G C C G G A G A A C A A C T A C A A G A C C A C G C C T C C C G T G
C T G G A C T C C G A C G G C T C C T T C T T C C T C T A C A G C A A G C T C A 40
C C G T G G A C A A G A G C A G G T G G C A G C A G G G G A A C G T C T T C T C
A T G C T C C G T G A T G C A T G A G G C T C T G C A C A A C C A C T A C A C G
C A G A A G A G C C T C T C C C T G T C T C C G G G T A A A T G A (配列番号 304)。

【0539】

本発明のさらなる実施形態では、NGFに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号101の軽鎖可変配列または配列番号102の軽鎖配列の相補性決定領域(CDRまたは超可変領域)をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号305、配列番号306および配列番号307のポリヌクレオチド配列を1つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【0540】

本発明のさらなる実施形態では、NGFに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号103の重鎖可変配列または配列番号104の重鎖配列の相補性決定領域(CDRまたは超可変領域)をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号308、配列番号309および配列番号310のポリヌクレオチド配列を1つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【0541】

また本発明は、本明細書に記載の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド配列を1つ以上含むポリヌクレオチド配列も企図する。本発明の一実施形態では、NGFに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、抗体フラグメントをコードする次のようなポリヌクレオチドを、そのすべても含め、1つ、2つ、3つまたはそれ以上含むか、あるいはこれよりなる：配列番号101の軽鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列番号301；配列番号102の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号302；配列番号103の重鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列番号303；配列番号104の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号304；配列番号101の軽鎖可変配列または配列番号102の軽鎖配列の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド(配列番号305、配列番号306および配列番号307)；および配列番号103の重鎖可変配列または配列番号104の重鎖配列の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド(配列番号308、配列番号309および配列番号310)。

【0542】

本発明の好適な実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、NGFに対する結合特異性を有するFab(抗原結合フラグメント)フラグメントをコードするポリヌクレオチドを含むか、あるいはこれよりなる。抗体Ab11に関して、完全長Ab11抗体をコードするポリヌクレオチドは、配列番号102の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号302および配列番号104の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号304を含むか、あるいはこれよりなる。

【0543】

本発明の別の実施形態は、CHO、NSO、HEK-293などの哺乳動物細胞で、または真菌、昆虫、植物で、または酵母ピキア(Pichia)のような酵母細胞などの微生物系で発現させるために発現ベクター内に組み込んだ、上記ポリヌクレオチドを企図する。適当なピキア(Pichia)種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス(Pichia pastoris)が挙げられる。本明細書に記載の本発明の一実施形態(下記)では、適当な宿主内で完全長ポリヌクレオチドを発現させた後に、Ab11の酵素消化(例えば、パパイン)によりFabフラグメントを作製してもよい。本発明の別の実施形態では、CHO、NSOもしくはHEK293細胞などの哺乳動物細胞、真菌、昆虫、植物、または酵母細胞(例えば、二倍体ピキア属(Pichia)のような二倍体酵母)その他の酵母菌株などの微生物系でのAb11ポリヌクレオチドの発現により、Ab11またはそのFabフラグメントのような抗NGF抗体を作製してもよい。適当なピキア(Pichia)種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス(Pichia pastoris)が挙げられる。

【0544】

抗体Ab12

別の実施形態では、さらに本発明は、NGFとTrkAとの結合およびNGFとTrkAとの結合を阻害する抗NGF抗体およびそのフラグメントをコードするポリヌクレオチドに関する。さらに本発明は、NGFに対する結合特異性を有する抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに関する。本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号111の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【0545】

G C A T T C C A G A T G A C C C A G T C T C C A T C C T C C C T G T C T G C A

TCTGTAGGAGACAGAGTCAACCATCACTTGCCAGGCCAGTCA
AGAACATTGTACCAACTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACC
AGGGAAAGTCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCCACT
CTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTTCAGTGGCAGTGGAT
CTGGGACAGATTTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCC
TGAAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCAAGAGCTATGATGGT
TTCAATAGTGCTGGTTTTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAA
TCAAACGT（配列番号311）。

【0546】

本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号112の軽鎖ポリペ
プチド配列をコードするようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりな
る：

【0547】

GCATTCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCA
TCTGTAGGAGACAGAGTCAACCATCACTTGCCAGGCCAGTCA
AGAACATTGTACCAACTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACC
AGGGAAAGTCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCCACT
CTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTTCAGTGGCAGTGGAT
CTGGGACAGATTTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCC
TGAAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCAAGAGCTATGATGGT
TTCAATAGTGCTGGTTTTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAA
TCAAACGTACGGTAGCGGCCCCCATCTGTCTTTCATCTTCCC
GCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACCTGCCCTCTGTT
GTGTGCTGTGAATAAATTCTATCCAGAGAGGCCCAAAG
TACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACCTC
CCAGGAGAGTGTCAACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCC
TACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACT
ACGAGAAACACAAAGTCTACGCCCTGCGAAAGTCAACCCATCA
GGGCCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGA
GAGTGTTAG（配列番号312）。

【0548】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号113の可変重鎖
ポリペプチド配列をコードするようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれ
よりなる：

【0549】

CAGGTACAGCTGGTGGAGTCTGGTGGAGGCCGTGGTCCAG
CCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTCAGCTTCTGGAT
TCTCCCTCAGTGGCTACGACATGAGCTGGGTCCGTCAGGC
TCCAGGCCAAGGGACTGGAGTGGGTGGGACTCATTTAGTTAT
GATGGTAACACATACTACGCGACCTCCGCGAAAGGCCGAT
TCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTACCT
GCAAAATGTCTAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTAT
TACTGTGCTAGAAAGTCTTTATGCTGGTCCATAATGCTGGTA
TCGGACCGTTTAAACATCTGGGGGCCAAGGTACCCCTCGTCA
CGTCTCGAGC（配列番号313）。

【0550】

本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号114の重鎖ポリペ
プチド配列をコードするようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりな
る：

CAGGTACAGCTGGTGGAGTCTGGTGGAGGCCGTGGTCCAGC

10

20

30

40

50

CTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTGCAGCTTCTTGGATT
CTCCCTCAGTGGCTACGACATGAGCTGGGTCCGTCAAGGCT
CCAGGCAAGGGACTGGAGTGGGTGGGACTCATTAGTTATG
ATGGTAACACATACTACGCGACCTCCGCGAAAGGCCGATT
CACCATCTCCAGAGACAATTCCAGAACAACGCTGTACCTG
CAAAATGTCTAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATT
ACTGTGCTAGAAAGTCTTTATGCTGGTCCATAATGCTGGTAT
CGGACCGTTTTAACATCTGGGGGCCAAGGTACCCCTCGTCAAC
GTCTCGAGCGCCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCC
TGGCACCCCTCCTCCAGAAGCACCTCTGGGGGGCACAGCGGC
CCTGGGGCTGCTGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC
ACAGGCTGTCTGTTGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC
ACACCTTCCCGGGCTGTCTCTACAGTCCCTCAGGACTCTACTC
CCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGC
ACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACCAAGCCAGCA
ACACCAAGGTGGACAAGAGAGAGTTGAGCCCAAAATCTTGTGA
CAAAACTCACACATGCCCAACCGTGGCCAGCACCTGAACCTC
CTGGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCCTCAAAACCCA
AGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCAACATG
CGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAG
TTCAACTGTGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA
AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCG
TGTGGTCAAGCGTCCCTCACCGTCCCTGCACCAAGGACTGGCTG
AATGGCAAGGAGTACAAAGTGCAGAGGTCTCCAAACAAAGCCC
TCCCAAGCCCCCATCGAGAAACCAATCTCCAAAGCCAAAGG
GCAGCCCCGAGAACCAACAGGTGTACACCCCTGCCCCCATCC
CGGGAGGAGATGACCAAGAACCAAGGTCAAGCCTGACCTGCC
TGGTCAAAAGGCTTCTATCCCAAGCGACATCGCCCGTGGAGTG
GGAGAGCAATGGGCGAGCCGGAGAACAACTACAAAGACCAACG
CCTCCCGTGTGTGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTCTACA
GCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAA
CGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAAC
CACTACACGCGAGAAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAAT
GA（配列番号314）。

【0551】

本発明のさらなる実施形態では、NGFに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号111の軽鎖可変配列または配列番号112の軽鎖配列の相補性決定領域（CDRまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号315、配列番号316および配列番号317のポリヌクレオチド配列を1つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【0552】

本発明のさらなる実施形態では、NGFに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号113の重鎖可変配列または配列番号114の重鎖配列の相補性決定領域（CDRまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号318、配列番号319および配列番号320のポリヌクレオチド配列を1つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【0553】

また本発明は、本明細書に記載の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド配列を1つ以上含むポリヌクレオチド配列も企図する。本発明の一実施形態では、NGFに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、抗体フラグ

メントをコードする次のようなポリヌクレオチドを、そのすべても含め、1つ、2つ、3つまたはそれ以上含むか、あるいはこれよりなる：配列番号111の軽鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列番号311；配列番号112の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号312；配列番号113の重鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列番号313；配列番号114の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号314；配列番号111の軽鎖可変配列または配列番号112の軽鎖配列の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号315、配列番号316および配列番号317）；および配列番号113の重鎖可変配列または配列番号114の重鎖配列の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号318、配列番号319および配列番号320）。

10

【0554】

本発明の好適な実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、NGFに対する結合特異性を有するFab（抗原結合フラグメント）フラグメントをコードするポリヌクレオチドを含むか、あるいはこれよりなる。抗体Ab12に関して、完全長Ab12抗体をコードするポリヌクレオチドは、配列番号112の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号312および配列番号114の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号314を含むか、あるいはこれよりなる。

【0555】

本発明の別の実施形態は、CHO、NSO、HEK-293などの哺乳動物細胞で、または真菌、昆虫、植物で、または酵母ピキア（*Pichia*）のような酵母細胞などの微生物系で発現させるために発現ベクター内に組み込んだ、上記ポリヌクレオチドを企図する。適当なピキア（*Pichia*）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス（*Pichia pastoris*）が挙げられる。本明細書に記載の本発明の一実施形態（下記）では、適当な宿主内で完全長ポリヌクレオチドを発現させた後に、Ab12の酵素消化（例えば、パパイン）によりFabフラグメントを作製してもよい。本発明の別の実施形態では、CHO、NSOもしくはHEK293細胞などの哺乳動物細胞、真菌、昆虫、植物、動物、または酵母もしくは細菌細胞（例えば、二倍体ピキア属（*Pichia*）のような二倍体酵母）その他の酵母菌株などの微生物系でのAb12ポリヌクレオチドの発現によりAb12またはそのFabフラグメントのような抗NGF抗体を作製してもよい。適当なピキア（*Pichia*）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス（*Pichia pastoris*）が挙げられる。

20

30

【0556】

抗体Ab13

別の実施形態では、さらに本発明は、NGFとTrkAとの結合およびNGFとTrkAとの結合を阻害する抗NGF抗体およびそのフラグメントをコードするポリヌクレオチドに関する。さらに本発明は、NGFに対する結合特異性を有する抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに関する。本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号121の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【0557】

G C C G C C G T G C T G A C C C A G A C T C C A T C T C C C G T G T C T G C A
G C T G T G G G A G G C A C A G T C A G C A T C A G T T G C C A G T C C A G T C
A G A A T G T T T A T A A G A A C A A C T A C T T A T C C T G G T A T C A G C A
G A A A C C A G G G C A G C C T C C C A A G C T C C T G A T C T A C A A G G C A
T C C A C T C T G G C A T C T G G G G T C C C A T C G C G G T T C A A A G G C G
G T G G A T C T G G G A C A G A T T T C A C T C T C A C C A T C A G C G A C G T
G C A G T G T G A C G C T G C T G C C A C T T A C T A C T G T G C A G G C G G T
T A T A C C A G T A G T A G T G A T A A T G C T T T C G G C G G A G G G A C C G
A G G T G G T G G T C A A A C G T（配列番号321）。

40

【0558】

50

本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号 1 2 2 の軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【0559】

G C C G C C G T G C T G A C C C A G A C T C C A T C T C C C G T G T C T G C A
G C T G T G G G A G G C A C A G T C A G C A T C A G T T G C C A G T C C A G T C
A G A A T G T T T A T A A G A A C A A C T A C T T A T C C T G G T A T C A G C A
G A A A C C A G G G C A G C C T C C C A A G C T C C T G A T C T A C A A G G C A
T C C A C T C T G G C A T C T G G G G T C C C A T C G C G G T T C A A A G G C G
G T G G A T C T G G G A C A G A T T T C A C T C T C A C C A T C A G C G A C G T 10
G C A G T G T G A C G C T G C T G C C A C T T A C T A C T G T G C A G G C G G T
T A T A C C A G T A G T A G T G A T A A T G C T T T C G G C G G A G G G A C C G
A G G T G G T G G T C A A A C G T A C G G T A G C G G C C C C A T C T G T C T T
C A T C T T C C C G C C A T C T G A T G A G C A G T T G A A A T C T G G A A C T
G C C T C T G T T G T G T G C C T G C T G A A T A A C T T C T A T C C C A G A G
A G G C C A A A G T A C A G T G G A A G G T G G A T A A C G C C C T C C A A T C
G G G T A A C T C C C A G G A G A G T G T C A C A G A G C A G G A C A G C A A G
G A C A G C A C C T A C A G C C T C A G C A G C A C C C T G A C G C T G A G C A
A A G C A G A C T A C G A G A A A C A C A A A G T C T A C G C C T G C G A A G T 20
C A C C C A T C A G G G C C T G A G C T C G C C C G T C A C A A A G A G C T T C
A A C A G G G G A G A G T G T T A (配列番号 3 2 2)。

【0560】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号 1 2 3 の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【0561】

C A G T C G G T G G A G G C G T C C G G G G G T C G C C T G G T C A C G C C T
G G G A C A C C C C T G A C A C T C A C C T G C A C A G C C T C T G G A T T C T
C C C T C A G T A C C T A C T G G A T G A G C T G G G T C C G C C A G G C T C C
A G G G A A G G G G C T G G A A T G G A T C G G A G A C A T T T A T T T T A G T 30
A A T G A A G A A A C A A A C T A C G C G A G C T G G G C G A A A G G C C G A T
T T A C C A T C T C C A A A A C C T C G A C C A C G G T G G A T C T G A A T G T
C A T C A G T C C G A C A A C C G A G G A C A C G G C C A C C T A T T T C T G T
G C C A G A G G T T C T C C T G A T G T T G A T A T T G G T A T A G A T A T G T
G G G G C C C G G G C A C C C T C G T C A C C G T C T C G A G C (配列番号 3 2 3)
)。

【0562】

本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号 1 2 4 の重鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

C A G T C G G T G G A G G C G T C C G G G G G T C G C C T G G T C A C G C C T G
G G A C A C C C C T G A C A C T C A C C T G C A C A G C C T C T G G A T T C T C
C C T C A G T A C C T A C T G G A T G A G C T G G G T C C G C C A G G C T C C A
G G G A A G G G G C T G G A A T G G A T C G G A G A C A T T T A T T T T A G T A
A T G A A G A A A C A A A C T A C G C G A G C T G G G C G A A A G G C C G A T T
T A C C A T C T C C A A A A C C T C G A C C A C G G T G G A T C T G A A T G T C
A T C A G T C C G A C A A C C G A G G A C A C G G C C A C C T A T T T C T G T G
C C A G A G G T T C T C C T G A T G T T G A T A T T G G T A T A G A T A T G T G
G G G C C C G G G C A C C C T C G T C A C C G T C T C G A G C G C C T C C A C C
A A G G G C C C A T C G G T C T T C C C C C T G G C A C C C T C C T C C A A G A 40
50

GCACCTCTGGGGGCACAGCGGCGCCTGGGCTGCGCTGGTCAA
GGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCA
GGCGCCCTGACCAAGCGGCGGTGCACACCTTCCCCGGCTGTCC
TACAGTCCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGA
CGTGGCCCTCCAGCAGCTTGGGCAACCCAGAACCTACATCTGC
AACGTGAATCACAAAGCCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGA
GAGTTGAGCCCAAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCC
ACCGTGGCCAGCACCTGAACCTCCTGGGGGGGACCGTCAAGTC
TTCCTCTTCCCCCCCAAACCCCAAGGACACCCCTCATGATCT
CCCCGGACCCCTGAGGTTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAG
CCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGAC
GGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAAGCCGGGGAGG
AGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAAGCGTCCCTCAC
CGTCCCTGCACCAAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAA
TGCAAGGTCTTCCAAACAAAGCCCCCTCCAGCCCCCATCGAGA
AAACCATCTTCCAAAGCCCAAAAGGGCAGCCCCGAGAAACCA
GGTGTACACCCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAG
AACCAAGGTCAAGCCTGACCTGCCCTGGTCAAAGGCTTCTATC
CCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCGAGCC
GGAGAAACAACCTACAAAGACCAACGCCCTCCCGTGGCTGGAC
TCCGACGGCTCCTTCTTCTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACA
AGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT
GATGCATGAGGCTCTGCACAAACCACTACACGCAGAAAGAGC
CTCTCCCTGTCTCCGGGTAATAATGA（配列番号324）。

10

20

【0563】

本発明のさらなる実施形態では、NGFに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号121の軽鎖可変配列または配列番号122の軽鎖配列の相補性決定領域（CDRまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号325、配列番号326および配列番号327のポリヌクレオチド配列を1つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

30

【0564】

本発明のさらなる実施形態では、NGFに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号123の重鎖可変配列および配列番号124の重鎖配列の相補性決定領域（CDRまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号328、配列番号329および配列番号330のポリヌクレオチド配列を1つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【0565】

また本発明は、本明細書に記載の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド配列を1つ以上含むポリヌクレオチド配列も企図する。本発明の一実施形態では、NGFに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、抗体フラグメントをコードする次のようなポリヌクレオチドを、そのすべても含め、1つ、2つ、3つまたはそれ以上含むか、あるいはこれよりなる：配列番号121の軽鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列番号321；配列番号122の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号322；配列番号123の重鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列番号323；配列番号124の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号324；配列番号121の軽鎖可変配列または配列番号122の軽鎖配列の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号325、配列番号326および配列番号327）；および配列番号123の重鎖可変配列または配列番号124の重鎖配列の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号328、配列番号329および配列番号330）。

40

50

【0566】

本発明の好適な実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、NGFに対する結合特異性を有するFab（抗原結合フラグメント）フラグメントをコードするポリヌクレオチドを含むか、あるいはこれよりなる。抗体Ab13に関して、完全長Ab13抗体をコードするポリヌクレオチドは、配列番号122の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号322および配列番号124の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号324を含むか、あるいはこれよりなる。

【0567】

本発明の別の実施形態は、CHO、NSO、HEK-293などの哺乳動物細胞で、または真菌、昆虫、植物で、または酵母ピキア（*Pichia*）のような酵母細胞などの微生物系で発現させるために発現ベクター内に組み込んだ、上記ポリヌクレオチドを企図する。適当なピキア（*Pichia*）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス（*Pichia pastoris*）が挙げられる。本明細書に記載の本発明の一実施形態（下記）では、適当な宿主内で完全長ポリヌクレオチドを発現させた後に、Ab13の酵素消化（例えば、パパイン）によりFabフラグメントを作製してもよい。本発明の別の実施形態では、CHO、NSOもしくはHEK293細胞などの哺乳動物細胞、真菌、昆虫、植物、動物、または細菌細胞もしくは酵母細胞（例えば、二倍体ピキア属（*Pichia*）のような二倍体酵母）その他の酵母菌株などの微生物系でのAb13ポリヌクレオチドの発現により、Ab13またはそのFabフラグメントのような抗NGF抗体を作製してもよい。適当なピキア（*Pichia*）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス（*Pichia pastoris*）が挙げられる。

【0568】

抗体Ab14

別の実施形態では、さらに本発明は、NGFとTrkAとの結合およびNGFとTrkAとの結合を阻害する抗NGF抗体およびそのフラグメントをコードするポリヌクレオチドに関する。さらに本発明は、NGFに対する結合特異性を有する抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに関する。本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号131の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる

【0569】

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCA
TCTGTAGGAGACAGAGTCAACCATCACTTGCCAGTCCAGTCA
AGAAATGTTTATAAGAACAACTACTTTATCCTGGTATCAGCA
GAAACCAGGGAAAGTCCCTAAGCTCCTGATCTATAAGGCA
TCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTTCAGTGGCA
GTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCT
GCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTTACTGTGTCAGGCGGT
TATACCAAGTAGTAGTGATAATGCTTTTCGGCGGAGGAACCA
AGGTGGAAATCAAAACGT（配列番号331）。

【0570】

本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号132の軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【0571】

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCA
TCTGTAGGAGACAGAGTCAACCATCACTTGCCAGTCCAGTCA
AGAAATGTTTATAAGAACAACTACTTTATCCTGGTATCAGCA
GAAACCAGGGAAAGTCCCTAAGCTCCTGATCTATAAGGCA
TCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTTCAGTGGCA
GTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCT

GCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTGCAAGGCGGT
TATACCAAGTAGTAGTGATAATGCTTTCGGCGGAGGAACCA
AGGTGGAAATCAAACGTACGGTAGCGGCCCCATCTGTCTT
CATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAC
GCCTCTGTGTTGTGTGCTGCTGAATAAATCTATCCAGAG
AGGCCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAATC
GGGTAACTCCCAAGGAGAGTGTCAACAGAGCAGGACAGCAAG
GACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCA
AAGCAGACTACGAGAAACAACAAGTCTACGCCCTGCGAAGT
CACCCATCAGGGGCTGAGCTCGGCCCGTCACAAAGAGCTTC
AACAGGGGAGAGTGTTAG（配列番号332）。

10

【0572】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号133の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【0573】

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAG
CCTGGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTCAGCCTCTGGAT
TCACCGTTCAGTACCTACTGGATGAGCTGGGTCCGTCAGGC
TCCAGGGAAGGGGGCTGGAGTGGGTTCGGAGACATTTACTTT
AGTAATGAAGAAACAACCTACGCGAGCAGCGCGAAAGGCC
GATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCCTGTAT
TCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGT
TATTACTGTGCTAGAGGTTCTCCTGATGTTTGATATTGGTAT
TAGATATGTGGGGGCCAGGGACCCCTCGTCAACCGTCTCGAG
C（配列番号333）。

20

【0574】

本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号134の重鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

30

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGC
CTGGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTCAGCCTCTGGAT
CACCGTTCAGTACCTACTGGATGAGCTGGGTCCGTCAGGCT
CCAGGGAAGGGGGCTGGAGTGGGTTCGGAGACATTTACTTTA
GTAATGAAGAAACAACCTACGCGAGCAGCGCGAAAGGCCG
ATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCCTGTAT
CTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGT
ATTACTGTGCTAGAGGTTCTCCTGATGTTTGATATTGGTAT
AGATATGTGGGGGCCAGGGACCCCTCGTCAACCGTCTCGAGC
GCCTCCACCAAGGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCT
CCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTG
CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTGCG
TGGAACCTCAGGCGGCCCTGACCAAGCGGC GTGCACACCTTCC
CGGCTGTCTCTACAGTCTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAG
CGTGGTGACCGTGCCTTCCAGCAGCTTGGGCAACCCAGACC
TACATCTGCAACGTGAATCACCAAGCCCAAGCAACCAAGG
TGGACAAGAGAGTTGAGGCCCAAAATCTTGTGACAAAACCTCA
CACATGCCCCACCGTGCCTCAGCACCTGAACCTCTGGGGGGGA
CCGTCAAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCCAAGGACACCC
TCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCAACATGCGTGGTGGT

40

50

GGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTTCAACTGG
TACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGC
CGCGGGAGGAGCAGTACGCCACGACACGTACCGTGTGGTCAAG
CGTCCCTCACCGTCCCTGCACCAAGGACTGGCTGAATGGCAAG
GAGTACAAAGTGCAAAGGTCTTCCAACAAAGCCCTCCAGCC
CCATCGAGAAACCAATCTCCAAGGCCAAAGGGCAGCCCCG
AGAACCCACAGGTGTACACCCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAG
ATGACCAAGAAACCAAGGTTCAGCCCTGACCTGGCTTCAAAG
GCTTCTATCCCAAGCGACATCGCCCGTGGAGTGGGAGAGCA
TGGGCGAGCCGGAGAAACAACCTACAAAGACCAACGCCCTCCCGT
CTGGACTCCGACGGGCTCCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCA
CCGTGGACAAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTC
ATGCTCCCGTGTATGCATGAGGCTCTGCAACAACCACTACACG
CAGAAAGAGCCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA（配列番号33
4）。

10

【0575】

本発明のさらなる実施形態では、NGFに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号131の軽鎖可変配列または配列番号132の軽鎖配列の相補性決定領域（CDRまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号335、配列番号336および配列番号337のポリヌクレオチド配列を1つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

20

【0576】

本発明のさらなる実施形態では、NGFに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号133の重鎖可変配列または配列番号134の重鎖配列の相補性決定領域（CDRまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号338、配列番号339および配列番号340のポリヌクレオチド配列を1つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【0577】

また本発明は、本明細書に記載の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド配列を1つ以上含むポリヌクレオチド配列も企図する。本発明の一実施形態では、NGFに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、抗体フラグメントをコードする次のようなポリヌクレオチドを、そのすべても含め、1つ、2つ、3つまたはそれ以上含むか、あるいはこれよりなる：配列番号131の軽鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列番号331；配列番号132の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号332；配列番号133の重鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列番号333；配列番号134の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号334；配列番号131の軽鎖可変配列または配列番号132の軽鎖配列の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号335、配列番号336および配列番号337）；および配列番号133の重鎖可変配列または配列番号134の重鎖配列の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号338、配列番号339および配列番号340）。

30

40

【0578】

本発明の好適な実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、NGFに対する結合特異性を有するFab（抗原結合フラグメント）フラグメントをコードするポリヌクレオチドを含むか、あるいはこれよりなる。抗体Ab14に関して、完全長Ab14抗体をコードするポリヌクレオチドは、配列番号132の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号332および配列番号134の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号334を含むか、あるいはこれよりなる。

【0579】

本発明の別の実施形態は、CHO、NSO、HEK-293などの哺乳動物細胞で、ま

50

たは真菌、昆虫、植物、動物で、または細菌細胞もしくは酵母ピキア（*P i c h i a*）のような酵母細胞などの微生物系で発現させるために発現ベクター内に組み込んだ、上記ポリヌクレオチドを企図する。適当なピキア（*P i c h i a*）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス（*P i c h i a p a s t o r i s*）が挙げられる。本明細書に記載の本発明の一実施形態（下記）では、適当な宿主内で完全長ポリヌクレオチドを発現させた後に、A b 1 4 の酵素消化（例えば、パパイン）によりF a b フラグメントを作製してもよい。本発明の別の実施形態では、C H O、N S O もしくはH E K 2 9 3 細胞などの哺乳動物細胞、真菌、昆虫、植物、または酵母細胞（例えば、二倍体ピキア属（*P i c h i a*）のような二倍体酵母）その他の酵母菌株などの微生物系でのA b 1 4 ポリヌクレオチドの発現により、A b 1 4 またはそのF a b フラグメントのような抗N G F 抗体を作製してもよい。適当なピキア（*P i c h i a*）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス（*P i c h i a p a s t o r i s*）が挙げられる。

10

【0580】

抗体A b 1 5

別の実施形態では、さらに本発明は、N G F とT r k A との結合を阻害し、かつN G F とT r k A との結合に大幅な影響を及ぼさない抗N G F 抗体およびそのフラグメントをコードするポリヌクレオチドに関する。さらに本発明は、N G F に対する結合特異性を有する抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに関する。本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号1 4 1 の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

20

【0581】

G C A G C C G T G C T G A C C C A G A C A C C A T C G C C C G T G T C T G C A
G C T G T G G G A G A C A C A G T C A C C A T C A A G T G C C A G T C C A G T C
A G A G T G T T T A T A A G A A C A A C T A C T T A T C C T G G T A T C A G C A
G A A A C C A G G G C A G C C T C C C A A G C T C C T G A T C T A T G A T G C A
T C C A A T C T G C C A T C T G G G G T C C C A T C A C G G T T C A G C G G C A
G T G G A T C T G G G A C A C A G T T C A C T C T C A C C A T C A G C G G C G T
G C A G T G T G A C G A T G C T G C C A C T T A C T A C T G T C T A G G C G A T
T A T G A T G A T G A T A C T G A T A A T G G T T T C G G C G G A G G G A C C G
A G G T G G T G G T C A A A C G T（配列番号3 4 1）。

30

【0582】

本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号1 4 2 の軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

G C A G C C G T G C T G A C C C A G A C A C C A T C G C C C G T G T C T G C A
G C T G T G G G A G A C A C A G T C A C C A T C A A G T G C C A G T C C A G T C
A G A G T G T T T A T A A G A A C A A C T A C T T A T C C T G G T A T C A G C A
G A A A C C A G G G C A G C C T C C C A A G C T C C T G A T C T A T G A T G C A
T C C A A T C T G C C A T C T G G G G T C C C A T C A C G G T T C A G C G G C A
G T G G A T C T G G G A C A C A G T T C A C T C T C A C C A T C A G C G G C G T
G C A G T G T G A C G A T G C T G C C A C T T A C T A C T G T C T A G G C G A T
T A T G A T G A T G A T A C T G A T A A T G G T T T C G G C G G A G G G A C C G
A G G T G G T G G T C A A A C G T A C G G T A G C G G C C C C A T C T G T C T T
C A T C T T C C C G C C A T C T G A T G A G C A G T T G A A A T C T G G A A C T
G C C T C T G T T G T G T G C C T G C T G A A T A A C T T C T A T C C C A G A G
A G G C C A A A G T A C A G T G G A A G G T G G A T A A C G C C C T C C A A T C
G G G T A A C T C C C A G G A G A G T G T C A C A G A G C A G G A C A G C A A G
G A C A G C A C C T A C A G C C T C A G C A G C A C C C T G A C G C T G A G C A
A A G C A G A C T A C G A G A A A C A C A A A G T C T A C G C C T G C G A A G T
C A C C C A T C A G G G C C T G A G C T C G C C C G T C A C A A A G A G C T T C

40

50

A A C A G G G G A G A G T G T T A G (配列番号 3 4 2)。

【0583】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号 1 4 3 の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【0584】

C A G T C G G T G G A G G A G T C C G G G G G T C G C C T G G T C A C G C C T
G G G A C A C C C C T G A C A C T C A C C T G C A C A G T C T C T G G A A T C G
A C C T C A G T A G C T A T G C A A T G A T C T G G G T C C G C C A G G C T C C
A G G G A A G G G G C T G G A A T A C A T C G G A A T C A T T T T G G A G T G G T
G G C A C C T A C T A C G C G A C C T G G G C G A A A G G C C G A T T C A C C A
T C T C C A A A A C C T C G A C C A C G G T G G A T C T G C A A A T C A C C A G
T C C G A C A A C C G A G G A C G C G G C C A C C T A T T T C T G T G C C G C A
G G T G G T G G T A G T A T T T A T G A T G T T T G G G G C C C G G G C A C C C
T G G T C A C C G T C T C G A G C (配列番号 3 4 3)。

10

【0585】

本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号 1 4 4 の重鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

C A G T C G G T G G A G G A G T C C G G G G G T C G C C T G G T C A C G C C T G
G G A C A C C C C T G A C A C T C A C C T G C A C A G T C T C T G G A A T C G A
C C T C A G T A G C T A T G C A A T G A T C T G G G T C C G C C A G G C T C C A
G G G A A G G G G C T G G A A T A C A T C G G A A T C A T T T T G G A G T G G T G
G C A C C T A C T A C G C G A C C T G G G C G A A A G G C C G A T T C A C C A T
C T C C A A A A C C T C G A C C A C G G T G G A T C T G C A A A T C A C C A G T
C C G A C A A C C G A G G A C G C G G C C A C C T A T T T C T G T G C C G C A G
G T G G T G G T A G T A T T T A T G A T G T T T G G G G C C C G G G C A C C C T
G G T C A C C G T C T C G A G C G C C T C C A C C A A G G G C C C A T C G G T C
T T C C C C C T G G C A C C C T C C T C C A A G A G C A C C T C T G G G G G C A
C A G C G G C C C T G G G C T G C C T G G T C A A G G A C T A C T T C C C C G A
A C C G G T G A C G G T G T C G T G G A A C T C A G G C G C C C T G A C C A G C
G G C G T G C A C A C C T T C C C G G C T G T C C T A C A G T C C T C A G G A C
T C T A C T C C C T C A G C A G C G T G G T G A C C G T G C C C T C C A G C A G
C T T G G G C A C C C A G A C C T A C A T C T G C A A C G T G A A T C A C A A G
C C C A G C A A C A C C A A G G T G G A C A A G A G A G T T G A G C C C A A A T
C T T G T G A C A A A A C T C A C A C A T G C C C A C C G T G C C C A G C A C C
T G A A C T C C T G G G G G G A C C G T C A G T C T T C C T C T T C C C C C C A
A A A C C C A A G G A C A C C C T C A T G A T C T C C C G G A C C C C T G A G G
T C A C A T G C G T G G T G G T G G A C G T G A G C C A C G A A G A C C C T G A
G G T C A A G T T C A A C T G G T A C G T G G A C G G C G T G G A G G T G C A T
A A T G C C A A G A C A A A G C C G C G G G A G G A G C A G T A C G C C A G C A
C G T A C C G T G T G G T C A G C G T C C T C A C C G T C C T G C A C C A G G A
C T G G C T G A A T G G C A A G G A G T A C A A G T G C A A G G T C T C C A A C
A A A G C C C T C C C A G C C C C C A T C G A G A A A A C C A T C T C C A A A G
C C A A A G G G C A G C C C C G A G A A C C A C A G G T G T A C A C C C T G C C
C C C A T C C C G G G A G G A G A T G A C C A A G A A C C A G G T C A G C C T G
A C C T G C C T G G T C A A A G G C T T C T A T C C C A G C G A C A T C G C C G
T G G A G T G G G A G A G C A A T G G G C A G C C G G A G A A C A A C T A C A A
G A C C A C G C C T C C C G T G C T G G A C T C C G A C G G C T C C T T C T T C
C T C T A C A G C A A G C T C A C C G T G G A C A A G A G C A G G T G G C A G C

20

30

40

50

A G G G G A A C G T C T T C T C A T G C T C C G T G A T G C A T G A G G C T C T
G C A C A A C C A C T A C A C G C A G A A G A G C C T C T C C C T G T C T C C G
G G T A A A T G A (配列番号 3 4 4)。

【0586】

本発明のさらなる実施形態では、NGFに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号 1 4 1 の軽鎖可変配列または配列番号 1 4 2 の軽鎖配列の相補性決定領域 (CDR または超可変領域) をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号 3 4 5、配列番号 3 4 6 および配列番号 3 4 7 のポリヌクレオチド配列を 1 つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【0587】

本発明のさらなる実施形態では、NGFに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号 1 4 3 の重鎖可変配列または配列番号 1 4 4 の重鎖配列の相補性決定領域 (CDR または超可変領域) をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号 3 4 8、配列番号 3 4 9 および配列番号 3 5 0 のポリヌクレオチド配列を 1 つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【0588】

また本発明は、本明細書に記載の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド配列を 1 つ以上含むポリヌクレオチド配列も企図する。本発明の一実施形態では、NGFに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、抗体フラグメントをコードする次のようなポリヌクレオチドを、そのすべても含め、1 つ、2 つ、3 つまたはそれ以上含むか、あるいはこれよりなる：配列番号 1 4 1 の軽鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列番号 3 4 1；配列番号 1 4 2 の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号 3 4 2；配列番号 1 4 3 の重鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列番号 3 4 3；配列番号 1 4 4 の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号 3 4 4；配列番号 1 4 1 の軽鎖可変配列または配列番号 1 4 2 の軽鎖配列の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド (配列番号 3 4 5、配列番号 3 4 6 および配列番号 3 4 7)；および配列番号 1 4 3 の重鎖可変配列または配列番号 1 4 4 の重鎖配列の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド (配列番号 3 4 8、配列番号 3 4 9 および配列番号 3 5 0)。

【0589】

本発明の好適な実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、NGFに対する結合特異性を有する Fab (抗原結合フラグメント) フラグメントをコードするポリヌクレオチドを含むか、あるいはこれよりなる。抗体 Ab 1 5 に関して、完全長 Ab 1 5 抗体をコードするポリヌクレオチドは、配列番号 1 4 2 の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号 3 4 2 および配列番号 1 4 4 の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号 3 4 4 を含むか、あるいはこれよりなる。

【0590】

本発明の別の実施形態は、CHO、NSO、HEK-293 などの哺乳動物細胞で、または真菌、昆虫、植物で、または酵母ピキア (Pichia) のような酵母細胞などの微生物系で発現させるために発現ベクター内に組み込んだ、上記ポリヌクレオチドを企図する。適当なピキア (Pichia) 種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス (Pichia pastoris) が挙げられる。本明細書に記載の本発明の一実施形態 (下記) では、適当な宿主内で完全長ポリヌクレオチドを発現させた後に、Ab 1 5 の酵素消化 (例えば、パペイン) により Fab フラグメントを作製してもよい。本発明の別の実施形態では、CHO、NSO もしくは HEK 293 細胞などの哺乳動物細胞、真菌、昆虫、植物、動物、または細菌細胞もしくは酵母細胞 (例えば、二倍体ピキア属 (Pichia) のような二倍体酵母) その他の酵母菌株などの微生物系での Ab 1 5 ポリヌクレオチドの発現により、Ab 1 5 またはその Fab フラグメントのような抗 NGF 抗体を作製してもよい。適当なピキア (Pichia) 種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス (Pichia pastoris) が挙げられる。

10

20

30

40

50

【0591】

抗体Ab16

別の実施形態では、さらに本発明は、NGFとTrkAとの結合を阻害し、かつNGFとTrkAとの結合に大幅な影響を及ぼさない抗NGF抗体およびそのフラグメントをコードするポリヌクレオチドに関する。さらに本発明は、NGFに対する結合特異性を有する抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに関する。本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号151の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【0592】

G C C C T G G T G A T G A C C C A G A C T C C A T C C T C C A C G T C T G A A
C C A G T G G G A G G C A C A G T C A C C A T C A A T T G C C A G G C T A G T C
A G A A T A T T G G T A A C G A C C T A T C C T G G T A T C A G C A G A A A C C
A G G G C A G C C T C C C G A G C T C C T A A T C T A T T C T A C A T C C A A A
C T G G C A A C T G G G G T C C C A A A G C G G T T C A G T G G C A G C A G A T
C T G G G A C A C A G T T C A C T C T C A C C A T C A G C G A C C T G G A G T G
T G A C G A T G C T G C C A C T T A C T A C T G T C T A G G T G T T T A T A G T
T A T A T T A G T G A T G A T G G T A A T G C T T T C G G C G G A G G G A C C G
A G G T G G T G G T C A A A C G T (配列番号351)。

10

【0593】

本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号152の軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

20

【0594】

G C C C T G G T G A T G A C C C A G A C T C C A T C C T C C A C G T C T G A A
C C A G T G G G A G G C A C A G T C A C C A T C A A T T G C C A G G C T A G T C
A G A A T A T T G G T A A C G A C C T A T C C T G G T A T C A G C A G A A A C C
A G G G C A G C C T C C C G A G C T C C T A A T C T A T T C T A C A T C C A A A
C T G G C A A C T G G G G T C C C A A A G C G G T T C A G T G G C A G C A G A T
C T G G G A C A C A G T T C A C T C T C A C C A T C A G C G A C C T G G A G T G
T G A C G A T G C T G C C A C T T A C T A C T G T C T A G G T G T T T A T A G T
T A T A T T A G T G A T G A T G G T A A T G C T T T C G G C G G A G G G A C C G
A G G T G G T G G T C A A A C G T A C G G T A G C G G C C C C A T C T G T C T T
C A T C T T C C C G C C A T C T G A T G A G C A G T T G A A A T C T G G A A C T
G C C T C T G T T G T G T G C C T G C T G A A T A A C T T C T A T C C C A G A G
A G G C C A A A G T A C A G T G G A A G G T G G A T A A C G C C C T C C A A T C
G G G T A A C T C C C A G G A G A G T G T C A C A G A G C A G G A C A G C A A G
G A C A G C A C C T A C A G C C T C A G C A G C A C C C T G A C G C T G A G C A
A A G C A G A C T A C G A G A A A C A C A A A G T C T A C G C C T G C G A A G T
C A C C C A T C A G G G C C T G A G C T C G C C C G T C A C A A A G A G C T T C
A A C A G G G G A G A G T G T T A G (配列番号352)。

30

40

【0595】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号153の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【0596】

C A G T C G G T G G A G G A G T T C G G G G G T C G C C T G G T C A C G C C T
G G G A C A C C C C T G A C A C T C A C C T G C A C C G T C T C T G G A T T C T
C C C T C A A T A A C T A T G C A A T G A C C T G G G T C C G C C A G G C T C C
A G G G A A G G G G C T G G A G T G G A T C G G G A T C A T T G G T A G T A T T
G G T A C C A C A T A C T A C G C G A G C T G G G C G A A A G G C C G A T T C T

50

T C A T C T C C A A A A C C T C G A C C A C T G T G G A T C T G A A A A T C A T
T A G T C C G A C A A C C G A G G A C A C G G C C A C C T A T T T C T G T G C C
A G A G A T G C T G G C G T T A C T G T T G A T G G T T A T G G C T A C T A C T
T T A A C A T C T G G G G C C C A G G C A C C C T C G T C A C C G T C T C G A G
C (配列番号 3 5 3)。

【0597】

本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号 1 5 4 の重鎖ポリペ
プチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりな
る：

【0598】

C A G T C G G T G G A G G A G T T C G G G G G T C G C C T G G T C A C G C C T
G G G A C A C C C C T G A C A C T C A C C T G C A C C G T C T C T G G A T T C T
C C C T C A A T A A C T A T G C A A T G A C C T G G G T C C G C C A G G C T C C
A G G G A A G G G G C T G G A G T G G A T C G G G A T C A T T G G T A G T A T T
G G T A C C A C A T A C T A C G C G A G C T G G G C G A A A G G C C G A T T C T
T C A T C T C C A A A A C C T C G A C C A C T G T G G A T C T G A A A A T C A T
T A G T C C G A C A A C C G A G G A C A C G G C C A C C T A T T T C T G T G C C
A G A G A T G C T G G C G T T A C T G T T G A T G G T T A T G G C T A C T A C T
T T A A C A T C T G G G G C C C A G G C A C C C T C G T C A C C G T C T C G A G
C G C C T C C A C C A A G G G C C C A T C G G T C T T C C C C C T G G C A C C C
T C C T C C A A G A G C A C C T C T G G G G G C A C A G C G G C C C T G G G C T
G C C T G G T C A A G G A C T A C T T C C C C G A A C C G G T G A C G G T G T C
G T G G A A C T C A G G C G C C C T G A C C A G C G G C G T G C A C A C C T T C
C C G G C T G T C C T A C A G T C C T C A G G A C T C T A C T C C C T C A G C A
G C G T G G T G A C C G T G C C C T C C A G C A G C T T G G G C A C C C A G A C
C T A C A T C T G C A A C G T G A A T C A C A A G C C C A G C A A C A C C A A G
G T G G A C A A G A G A G T T G A G C C C A A A T C T T G T G A C A A A A C T C
A C A C A T G C C C A C C G T G C C C A G C A C C T G A A C T C C T G G G G G G
A C C G T C A G T C T T C C T C T T C C C C C C A A A A C C C A A G G A C A C C
C T C A T G A T C T C C C G G A C C C C T G A G G T C A C A T G C G T G G T G G
T G G A C G T G A G C C A C G A A G A C C C T G A G G T C A A G T T C A A C T G
G T A C G T G G A C G G C G T G G A G G T G C A T A A T G C C A A G A C A A A G
C C G C G G G A G G A G C A G T A C G C C A G C A C G T A C C G T G T G G T C A
G C G T C C T C A C C G T C C T G C A C C A G G A C T G G C T G A A T G G C A A
G G A G T A C A A G T G C A A G G T C T C C A A C A A A G C C C T C C C A G C C
C C C A T C G A G A A A A C C A T C T C C A A A G C C A A A G G G C A G C C C C
G A G A A C C A C A G G T G T A C A C C C T G C C C C C A T C C C G G G A G G A
G A T G A C C A A G A A C C A G G T C A G C C T G A C C T G C C T G G T C A A A
G G C T T C T A T C C C A G C G A C A T C G C C G T G G A G T G G G A G A G C A
A T G G G C A G C C G G A G A A C A A C T A C A A G A C C A C G C C T C C C G T
G C T G G A C T C C G A C G G C T C C T T C T T C C T C T A C A G C A A G C T C
A C C G T G G A C A A G A G C A G G T G G C A G C A G G G G A A C G T C T T C T
C A T G C T C C G T G A T G C A T G A G G C T C T G C A C A A C C A C T A C A C
G C A G A A G A G C C T C T C C C T G T C T C C G G G T A A A T G A (配列番号 3
5 4)。

【0599】

本発明のさらなる実施形態では、NGFに対する結合特異性を有する抗体フラグメント
をコードするポリヌクレオチドは、配列番号 1 5 1 の軽鎖可変配列または配列番号 1 5 2
の軽鎖配列の相補性決定領域 (CDRまたは超可変領域) をコードするポリヌクレオチド
に対応する配列番号 3 5 5、配列番号 3 5 6 および配列番号 3 5 7 のポリヌクレオチド配

10

20

30

40

50

列を1つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【0600】

本発明のさらなる実施形態では、NGFに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号153の重鎖可変配列または配列番号154の重鎖配列の相補性決定領域（CDRまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号358、配列番号359および配列番号360のポリヌクレオチド配列を1つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【0601】

また本発明は、本明細書に記載の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド配列を1つ以上含むポリヌクレオチド配列も企図する。本発明の一実施形態では、NGFに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、抗体フラグメントをコードする次のようなポリヌクレオチドを、そのすべても含め、1つ、2つ、3つまたはそれ以上含むか、あるいはこれよりなる：配列番号151の軽鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列番号351；配列番号152の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号352；配列番号153の重鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列番号353；配列番号154の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号354；配列番号151の軽鎖可変配列または配列番号152の軽鎖配列の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号355、配列番号356および配列番号357）；および配列番号153の重鎖可変配列または配列番号154の重鎖配列の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号358、配列番号359および配列番号360）。

【0602】

本発明の好適な実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、NGFに対する結合特異性を有するFab（抗原結合フラグメント）フラグメントをコードするポリヌクレオチドを含むか、あるいはこれよりなる。抗体Ab16に関して、完全長Ab16抗体をコードするポリヌクレオチドは、配列番号152の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号352および配列番号154の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号354を含むか、あるいはこれよりなる。

【0603】

本発明の別の実施形態は、CHO、NSO、HEK-293などの哺乳動物細胞で、または真菌、昆虫、植物で、または酵母ピキア（*Pichia*）のような酵母細胞などの微生物系で発現させるために発現ベクター内に組み込んだ、上記ポリヌクレオチドを企図する。適当なピキア（*Pichia*）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス（*Pichia pastoris*）が挙げられる。本明細書に記載の本発明の一実施形態（下記）では、適当な宿主内で完全長ポリヌクレオチドを発現させた後に、Ab16の酵素消化（例えば、パパイン）によりFabフラグメントを作製してもよい。本発明の別の実施形態では、CHO、NSOもしくはHEK293細胞などの哺乳動物細胞、真菌、昆虫、植物、動物、または細菌細胞もしくは酵母細胞（例えば、二倍体ピキア属（*Pichia*）のような二倍体酵母）その他の酵母菌株などの微生物系でのAb16ポリヌクレオチドの発現により、Ab16またはそのFabフラグメントのような抗NGF抗体を作製してもよい。適当なピキア（*Pichia*）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス（*Pichia pastoris*）が挙げられる。

【0604】

抗体Ab17

別の実施形態では、さらに本発明は、NGFとTrkAとの結合およびNGFとTrkAとの結合を阻害する抗NGF抗体およびそのフラグメントをコードするポリヌクレオチドに関する。さらに本発明は、NGFに対する結合特異性を有する抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに関する。本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号161の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【0605】

GCCATCGAAATGACCCAGACTCCATTCTCCGTGTCTGCA
GCTGTGGGAGGCACAGTCAACCATCAAGTGGCCAGGCCAGTCA
AGACCATTAGCAACTACTTAGCCCTGGTATCAGCAGAAACC
AGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCCAAAT
CTGGAATCTGGGGTCCCATCGCGGGTTCAAAGGCAGTGGAT
CTGGGACACAGTTTCACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGT
TGACGATGCTGCCACTTACTACTGTCAACAGGGTTATACT
ATCAGTAATGTTGATAACAATGTTTTTCGGCGGAGGGACCG
AGGTGGTGGTCAAACGCT（配列番号361）。

10

【0606】

本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号162の軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【0607】

GCCATCGAAATGACCCAGACTCCATTCTCCGTGTCTGCA
GCTGTGGGAGGCACAGTCAACCATCAAGTGGCCAGGCCAGTCA
AGACCATTAGCAACTACTTAGCCCTGGTATCAGCAGAAACC
AGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCCAAAT
CTGGAATCTGGGGTCCCATCGCGGGTTCAAAGGCAGTGGAT
CTGGGACACAGTTTCACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGT
TGACGATGCTGCCACTTACTACTGTCAACAGGGTTATACT
ATCAGTAATGTTGATAACAATGTTTTTCGGCGGAGGGACCG
AGGTGGTGGTCAAACGTAACGGTAGCGGCCCCCATCTGTCTTT
CATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAATACTGGAACT
GCCTCTGTTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTATCCCAAGAG
AGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAAATC
GGGTAACCTCCCAAGGAGAGTGTCAACAGAGCAGGACAGCAAG
GACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCA
AAGCAGACTACGAGAAACAACAAGTCTACGCCCTGCGAAGT
CACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCAACAAGAGCTTC
AACAGGGGAGAGTGTTAG（配列番号362）。

20

30

【0608】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号163の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【0609】

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTTCGCCCTGGTCAACGCCCT
GGGGGATCCCTGACACTCACCTGCGCAGCCTCTGGATTCTT
CCCTCACTGGCTACAACCTTGGTCTGGGGTCCGCCAGGCTCC
AGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTCGGATTTCATTAGTTATGGT
GATACCACTACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCA
CCATCTCCAAAACCTCGACCAACGGTGAATCTGACGATCAC
CGATCTGCAACCTTTCAGACACGGGCACTTATTTCTGTGCC
AGAGAGACTGCTAATACTTATGATTATGGCATCTGGGGCC
CAGGCACCCCTCGTCAACCGTCTTCGAGC（配列番号363）。

40

【0610】

本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号164の重鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

50

C A G T C G C T G G A G G A G T C C G G G G G T C G C C T G G T C A C G C C T G
G G G G A T C C C T G A C A C T C A C C T G C G C A G C C T C T G G A T T C T C
C C T C A C T G G C T A C A A C T T G G T C T G G G T C C G C C A G G C T C C A
G G G A A G G G G C T G G A G T G G A T C G G A T T C A T T A G T T A T G G T G
A T A C C A C A T A C T A C G C G A G C T G G G C G A A A G G C C G A T T C A C
C A T C T C C A A A A C C T C G A C C A C G G T G A C T C T G A C G A T C A C C
G A T C T G C A A C C T T C A G A C A C G G G C A C C T A T T T C T G T G C C A
G A G A G A C T G C T A A T A C T T A T G A T T A T G G C A T C T G G G G C C C
A G G C A C C C T C G T C A C C G T C T C G A G C G C C T C C A C C A A G G G C
C C A T C G G T C T T C C C C C T G G C A C C C T C C T C C A A G A G C A C C T 10
C T G G G G G C A C A G C G G C C C T G G G C T G C C T G G T C A A G G A C T A
C T T C C C C G A A C C G G T G A C G G T G T C G T G G A A C T C A G G C G C C
C T G A C C A G C G G C G T G C A C A C C T T C C C G G C T G T C C T A C A G T
C C T C A G G A C T C T A C T C C C T C A G C A G C G T G G T G A C C G T G C C
C T C C A G C A G C T T G G G C A C C C A G A C C T A C A T C T G C A A C G T G
A A T C A C A A G C C C A G C A A C A C C A A G G T G G A C A A G A G A G T T G
A G C C C A A A T C T T G T G A C A A A A C T C A C A C A T G C C C A C C G T G
C C C A G C A C C T G A A C T C C T G G G G G G A C C G T C A G T C T T C C T C
T T C C C C C C A A A A C C C A A G G A C A C C C T C A T G A T C T C C C G G A
C C C C T G A G G T C A C A T G C G T G G T G G T G G A C G T G A G C C A C G A 20
A G A C C C T G A G G T C A A G T T C A A C T G G T A C G T G G A C G G C G T G
G A G G T G C A T A A T G C C A A G A C A A A G C C G C G G G A G G A G C A G T
A C G C C A G C A C G T A C C G T G T G G T C A G C G T C C T C A C C G T C C T
G C A C C A G G A C T G G C T G A A T G G C A A G G A G T A C A A G T G C A A G
G T C T C C A A C A A A G C C C T C C C A G C C C C C A T C G A G A A A A C C A
T C T C C A A A G C C A A A G G G C A G C C C C G A G A A C C A C A G G T G T A
C A C C C T G C C C C C A T C C C G G G A G G A G A T G A C C A A G A A C C A G
G T C A G C C T G A C C T G C C T G G T C A A A G G C T T C T A T C C C A G C G
A C A T C G C C G T G G A G T G G G A G A G C A A T G G G C A G C C G G A G A A
C A A C T A C A A G A C C A C G C C T C C C G T G C T G G A C T C C G A C G G C 30
T C C T T C T T C C T C T A C A G C A A G C T C A C C G T G G A C A A G A G C A
G G T G G C A G C A G G G A A C G T C T T C T C A T G C T C C G T G A T G C A
T G A G G C T C T G C A C A A C C A C T A C A C G C A G A A G A G C C T C T C C
C T G T C T C C G G G T A A A T G A (配列番号 364)。

【0611】

本発明のさらなる実施形態では、NGFに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号161の軽鎖可変配列または配列番号162の軽鎖配列の相補性決定領域(CDRまたは超可変領域)をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号365、配列番号366および配列番号367のポリヌクレオチド配列を1つ以上含むか、あるいはこれよりなる。 40

【0612】

本発明のさらなる実施形態では、NGFに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号163の重鎖可変配列または配列番号164の重鎖配列の相補性決定領域(CDRまたは超可変領域)をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号368、配列番号369および配列番号370のポリヌクレオチド配列を1つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【0613】

また本発明は、本明細書に記載の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド配列を1つ以上含むポリヌクレオチド配列も企図する。本発明の一実施形態では、NGFに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、抗体フラグ 50

メントをコードする次のようなポリヌクレオチドを、そのすべても含め、1つ、2つ、3つまたはそれ以上含むか、あるいはこれよりなる：配列番号161の軽鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列番号361；配列番号162の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号362；配列番号163の重鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列番号363；配列番号164の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号364；配列番号161の軽鎖可変配列または配列番号162の軽鎖配列の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号365、配列番号366および配列番号367）；および配列番号163の重鎖可変配列または配列番号164の重鎖配列の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号368、配列番号369および配列番号370）。

10

【0614】

本発明の好適な実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、NGFに対する結合特異性を有するFab（抗原結合フラグメント）フラグメントをコードするポリヌクレオチドを含むか、あるいはこれよりなる。抗体Ab17に関して、完全長Ab17抗体をコードするポリヌクレオチドは、配列番号162の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号362および配列番号164の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号364を含むか、あるいはこれよりなる。

【0615】

本発明の別の実施形態は、CHO、NSO、HEK-293などの哺乳動物細胞で、または真菌、昆虫、植物、動物で、または細菌細胞もしくは酵母ピキア（*Pichia*）のような酵母細胞などの微生物系で発現させるために発現ベクター内に組み込んだ、上記ポリヌクレオチドを企図する。適当なピキア（*Pichia*）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス（*Pichia pastoris*）が挙げられる。本明細書に記載の本発明の一実施形態（下記）では、適当な宿主内で完全長ポリヌクレオチドを発現させた後に、Ab17の酵素消化（例えば、パパイン）によりFabフラグメントを作製してもよい。本発明の別の実施形態では、CHO、NSOもしくはHEK293細胞などの哺乳動物細胞、真菌、昆虫、植物、または酵母細胞（例えば、二倍体ピキア属（*Pichia*）のような二倍体酵母）その他の酵母菌株などの微生物系でのAb17ポリヌクレオチドの発現により、Ab17またはそのFabフラグメントのような抗NGF抗体を作製してもよい。適当なピキア（*Pichia*）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス（*Pichia pastoris*）が挙げられる。

20

30

【0616】

抗体Ab18

別の実施形態では、さらに本発明は、NGFとTrkAとの結合およびNGFとTrkAとの結合を阻害する抗NGF抗体およびそのフラグメントをコードするポリヌクレオチドに関する。さらに本発明は、NGFに対する結合特異性を有する抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに関する。本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号171の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【0617】

GACATCCAGATGACCCAGTCTCTCTTCCACCCCTGTCTGCA
TCTGTAGGAGACAGAGTCAACCATCACTTGTCAAGGCTAGTCA
AGACCATTAGCAACTACTTAGCCTGGGTATCAGCAGAAACCA
AGGAAAAGCCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCCCAAT
CTGGAAATCTGGAGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGAT
CTGGAAACAGAAATTCACCTCTCACCATCAGCAGCCCTGCAGCC
TGATGATTTTGGCAACTTACTACTGTCAACAGGGTTATACT
ATCAGTAATGTTTGATAACAATGTTTTTCGGCGGAGGAACCA
AGGTGGAAATCAAAACGT（配列番号371）。

40

【0618】

50

本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号 172 の軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【0619】

G A C A T C C A G A T G A C C C A G T C T C C T T C C A C C C T G T C T G C A
T C T G T A G G A G A C A G A G T C A C C A T C A C T T G T C A G G C T A G T C
A G A C C A T T A G C A A C T A C T T A G C C T G G T A T C A G C A G A A A C C
A G G A A A A G C C C C T A A G C T C C T G A T C T A T G G T G C A T C C A A T
C T G G A A T C T G G A G T C C C A T C A A G G T T C A G C G G C A G T G G A T
C T G G A A C A G A A T T C A C T C T C A C C A T C A G C A G C C T G C A G C C
T G A T G A T T T T G C A A C T T A C T A C T G T C A A C A G G G T T A T A C T
A T C A G T A A T G T T G A T A A C A A T G T T T T C G G C G G A G G A A C C A
A G G T G G A A A T C A A A C G T A C G G T A G C G G C C C C A T C T G T C T T
C A T C T T C C C G C C A T C T G A T G A G C A G T T G A A A T C T G G A A C T
G C C T C T G T T G T G T G C C T G C T G A A T A A C T T C T A T C C C A G A G
A G G C C A A A G T A C A G T G G A A G G T G G A T A A C G C C C T C C A A T C
G G G T A A C T C C C A G G A G A G T G T C A C A G A G C A G G A C A G C A A G
G A C A G C A C C T A C A G C C T C A G C A G C A C C C T G A C G C T G A G C A
A A G C A G A C T A C G A G A A A C A C A A A G T C T A C G C C T G C G A A G T
C A C C C A T C A G G G C C T G A G C T C G C C C G T C A C A A A G A G C T T C
A A C A G G G G A G A G T G T T A G (配列番号 372)。

【0620】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号 173 の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【0621】

G A G G T G C A G C T G G T G G A G T C T G G G G G A G G C T T G G T C C A G
C C T G G G G G G T C C C T G A G A C T C T C C T G T G C A G C C T C T G G A T
T C A C C G T C A G T G G C T A C A A C T T G G T C T G G G T C C G T C A G G C
T C C A G G G A A G G G G C T G G A G T G G G T C G G A T T C A T T A G T T A T
G G T G A T A C C A C A T A C T A C G C T A G C T C T G C T A A A G G C C G A T
T C A C C A T C T C C A G A G A C A A T T C C A A G A A C A C C C T G T A T C T
T C A A A T G A A C A G C C T G A G A G C T G A G G A C A C T G C T G T G T A T
T A C T G T G C T A G A G A G A C T G C T A A T A C T T A T G A T T A T G G C A
T C T G G G G C C A A G G G A C C C T C G T C A C C G T C T C G A G C (配列番号
373)。

【0622】

本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号 174 の重鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

G A G G T G C A G C T G G T G G A G T C T G G G G G A G G C T T G G T C C A G C
C T G G G G G G T C C C T G A G A C T C T C C T G T G C A G C C T C T G G A T T
C A C C G T C A G T G G C T A C A A C T T G G T C T G G G T C C G T C A G G C T
C C A G G G A A G G G G C T G G A G T G G G T C G G A T T C A T T A G T T A T G
G T G A T A C C A C A T A C T A C G C T A G C T C T G C T A A A G G C C G A T T
C A C C A T C T C C A G A G A C A A T T C C A A G A A C A C C C T G T A T C T T
C A A A T G A A C A G C C T G A G A G C T G A G G A C A C T G C T G T G T A T T
A C T G T G C T A G A G A G A C T G C T A A T A C T T A T G A T T A T G G C A T
C T G G G G C C A A G G G A C C C T C G T C A C C G T C T C G A G C G C C T C C
A C C A A G G G C C C A T C G G T C T T C C C C C T G G C A C C C T C C T C C A

AGAGCACCTCTGGGGGACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT
CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAC
TCAGGCGCCCTGACCAAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGGCTG
TCCTACAGTCCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGT
GACCGTGCCTTCCAGCAGCTTGGGCAACCCAGAACCTACATC
TGCAACGTGAATCACCAAGCCCAAGCAACCAAGGTGGACA
AGAGAGTTGAGCCCAAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATG
CCCCACCGTGCCTCAGCACCTGAACCTCCTGGGGGGGACCGTCA
GTCTTCTCTTCCCCCCCAAACCCCAAGGACACCCCTCATGA
TCTCCCCGGACCCCTGAGGTTCACATGCGTGGTGGTGGACGT 10
GAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTTCAACTGGTACGTG
GACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAAGCCGCGGG
AGGAGCAGTACGCCAAGCACGTACCGTGTGGTCAAGCGTCCCT
CACCGTCCCTGCACCAAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC
AAGTGCAGAGGTCTCCCAAACAAAGCCCTCCCAAGCCCCCATCG
AGAAAACCATCTCCCAAAGCCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCC
ACAGGTGTACACCCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACC
AAGAACCAGGTCAAGCCTGACCTGCCCTGGTCAAAGGCTTCTT
ATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA
GCCGGAGAAACAACCTACAAAGACCAACGCCCTCCCGTGTGGAC 20
TCCGACGGCTCCTTCTTCTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGG
ACAAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTC
CGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAACCACTACACGCAGAAAG
AGCCTCTCTCCCTGTCTCTCCGGGTAAATGA（配列番号374）。

【0623】

本発明のさらなる実施形態では、NGFに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号171の軽鎖可変配列または配列番号172の軽鎖配列の相補性決定領域（CDRまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号375、配列番号376および配列番号377のポリヌクレオチド配列を1つ以上含むか、あるいはこれよりなる。 30

【0624】

本発明のさらなる実施形態では、NGFに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号173の重鎖可変配列または配列番号174の重鎖配列の相補性決定領域（CDRまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号378、配列番号379および配列番号380のポリヌクレオチド配列を1つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【0625】

また本発明は、本明細書に記載の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド配列を1つ以上含むポリヌクレオチド配列も企図する。本発明の一実施形態では、NGFに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、抗体フラグメントをコードする次のようなポリヌクレオチドを、そのすべても含め、1つ、2つ、3つまたはそれ以上含むか、あるいはこれよりなる：配列番号171の軽鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列番号371；配列番号172の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号372；配列番号173の重鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列番号373；配列番号174の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号374；配列番号171の軽鎖可変配列または配列番号172の軽鎖配列の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号375、配列番号376および配列番号377）；および配列番号173の重鎖可変配列または配列番号174の重鎖配列の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号378、配列番号379および配列番号380）。 40 50

【0626】

本発明の好適な実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、NGFに対する結合特異性を有するFab（抗原結合フラグメント）フラグメントをコードするポリヌクレオチドを含むか、あるいはこれよりなる。抗体Ab18に関して、完全長Ab18抗体をコードするポリヌクレオチドは、配列番号172の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号372および配列番号174の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号374を含むか、あるいはこれよりなる。

【0627】

本発明の別の実施形態は、CHO、NSO、HEK-293などの哺乳動物細胞で、または真菌、昆虫、植物、動物で、または細菌細胞もしくは酵母ピキア（*Pichia*）のような酵母細胞などの微生物系で発現させるために発現ベクター内に組み込んだ、上記ポリヌクレオチドを企図する。適当なピキア（*Pichia*）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス（*Pichia pastoris*）が挙げられる。本明細書に記載の本発明の一実施形態（下記）では、適当な宿主内で完全長ポリヌクレオチドを発現させた後に、Ab18の酵素消化（例えば、パパイン）によりFabフラグメントを作製してもよい。本発明の別の実施形態では、CHO、NSOもしくはHEK293細胞などの哺乳動物細胞、真菌、昆虫、植物、または酵母細胞（例えば、二倍体ピキア属（*Pichia*）のような二倍体酵母）その他の酵母菌株などの微生物系でのAb18ポリヌクレオチドの発現により、Ab18またはそのFabフラグメントのような抗NGF抗体を作製してもよい。適当なピキア（*Pichia*）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス（*Pichia pastoris*）が挙げられる。

【0628】

抗体Ab19

別の実施形態では、さらに本発明は、NGFとTrkAとの結合およびNGFとTrkAとの結合を阻害する抗NGF抗体およびそのフラグメントをコードするポリヌクレオチドに関する。さらに本発明は、NGFに対する結合特異性を有する抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに関する。本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号181の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【0629】

GCCGCCCGTGCTGACCCAGACTCCATCTCCCGTGCTGCA
GCTGTGGGAGGCACAGTCAGCATCAGTTGGCCAGTCCAGTCA
AGAAATGTTTATAAGAAACAACCTATTTATCCTGGGTATCAGCA
GAAACCCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTACAAGGCT
TCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGGTTCAAAGGCA
GTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCGACGT
GCAGTGTGACGCTGCTGCCACTTACTACTGTGTGACGGCGGT
TATAGTAGTAGTAGTAGTATAATGCTTTTCGGCGGAGGGACCG
AGGTGGTGGTCAAAACGT（配列番号381）。

【0630】

本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号182の軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【0631】

GCCGCCCGTGCTGACCCAGACTCCATCTCCCGTGCTGCA
GCTGTGGGAGGCACAGTCAGCATCAGTTGGCCAGTCCAGTCA
AGAAATGTTTATAAGAAACAACCTATTTATCCTGGGTATCAGCA
GAAACCCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTACAAGGCT
TCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGGTTCAAAGGCA
GTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCGACGT

G C A G T G T G A C G C T G C T G C C A C T T A C T A C T G T G C A G G C G G T
T A T A G T A G T A G T A G T G A T A A T G C T T T C G G C G G A G G G A C C G
A G G T G G T G G T C A A A C G T A C G G T A G C G G C C C C A T C T G T C T T
C A T C T T C C C G C C A T C T G A T G A G C A G T T G A A A T C T G G A A C T
G C C T C T G T T G T G T G C C T G C T G A A T A A C T T C T A T C C C A G A G
A G G C C A A A G T A C A G T G G A A G G T G G A T A A C G C C C T C C A A T C
G G G T A A C T C C C A G G A G A G T G T C A C A G A G C A G G A C A G C A A G
G A C A G C A C C T A C A G C C T C A G C A G C A C C C T G A C G C T G A G C A
A A G C A G A C T A C G A G A A A C A C A A A G T C T A C G C C T G C G A A G T
C A C C C A T C A G G G C C T G A G C T C G C C C G T C A C A A A G A G C T T C
A A C A G G G G A G A G T G T T A G (配列番号 382)。

10

【0632】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号183の可変重鎖
ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれ
よりなる：

【0633】

C A G T C G G T G G A G G C G T C C G G G G G T C G T C T G G T C A T G C C T
G G A G G A T C C C T G A C A C T C A C C T G C A C A G C C T C T G G A T T C T
C C C T C A G T A C C T A C T G G A T G T C C T G G G T C C G C C A G G C T C C
A G G G A A G G G G C T G G A A T G G A T C G G A G A C A T T T A T T T T A G T
A A T G A G G A A A C A A A C T A C G C G A C C T G G G C G A A A G G C C G A T
T T A C C A T C T C C A A A A C C T C G A C C A C G G T G G A T C T G A A T G T
C A T C A G T C C G A C A A C C G A G G A C A C G G C C A C C T A T T T C T G T
G C A A G A G G T T C T C C T G A T G T T G A G A T T G C T A T A G A T A T G T
G G G G C C A G G G C A C C C T C G T C A C C G T C T C G A G C (配列番号 383)
。

20

【0634】

本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号184の重鎖ポリペ
プチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりな
る：

30

C A G T C G G T G G A G G C G T C C G G G G G T C G T C T G G T C A T G C C T G
G A G G A T C C C T G A C A C T C A C C T G C A C A G C C T C T G G A T T C T C
C C T C A G T A C C T A C T G G A T G T C C T G G G T C C G C C A G G C T C C A
G G G A A G G G G C T G G A A T G G A T C G G A G A C A T T T A T T T T A G T A
A T G A G G A A A C A A A C T A C G C G A C C T G G G C G A A A G G C C G A T T
T A C C A T C T C C A A A A C C T C G A C C A C G G T G G A T C T G A A T G T C
A T C A G T C C G A C A A C C G A G G A C A C G G C C A C C T A T T T C T G T G
C A A G A G G T T C T C C T G A T G T T G A G A T T G C T A T A G A T A T G T G
G G G C C A G G G C A C C C T C G T C A C C G T C T C G A G C G C C T C C A C C
A A G G G C C C A T C G G T C T T C C C C C T G G C A C C C T C C T C C A A G A
G C A C C T C T G G G G G C A C A G C G G C C C T G G G C T G C C T G G T C A A
G G A C T A C T T C C C C G A A C C G G T G A C G G T G T C G T G G A A C T C A
G G C G C C C T G A C C A G C G G C G T G C A C A C C T T C C C G G C T G T C C
T A C A G T C C T C A G G A C T C T A C T C C C T C A G C A G C G T G G T G A C
C G T G C C C T C C A G C A G C T T G G G C A C C C A G A C C T A C A T C T G C
A A C G T G A A T C A C A A G C C C A G C A A C A C C A A G G T G G A C A A G A
G A G T T G A G C C C A A A T C T T G T G A C A A A A C T C A C A C A T G C C C
A C C G T G C C C A G C A C C T G A A C T C C T G G G G G G A C C G T C A G T C
T T C C T C T T C C C C C C A A A A C C C A A G G A C A C C C T C A T G A T C T
C C C G G A C C C C T G A G G T C A C A T G C G T G G T G G T G G A C G T G A G

40

50

CCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTTCAACTGGTACGTGGAC
GGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGG
AGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAAGCGTCTCTCAC
CGTCCCTGCACCAAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAAG
TGCAAGGTCTTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCCCCCATCGAGGA
AAACCATCTTCCAAGGCCAAAGGGCAGCCCCGAGGAACCAACA
GGTGTACACCCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAG
AACCAAGGTTCAGCCCTGACCTGCGCTGGTCAAAGGCTTCTATC
CCAGCGACATCGCCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCGAGCC
GGAGAAACAACCTACAAGACCAACGCGCTCCCGTGTGGACTCC
GACGGCTCCTTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACA
AGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT
GATGCATGAGGCTCTGCAACAACCACTACACGCAAGAAAGAGC
CTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA（配列番号384）。

【0635】

本発明のさらなる実施形態では、NGFに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号181の軽鎖可変配列または配列番号182の軽鎖配列の相補性決定領域（CDRまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号385、配列番号386および配列番号387のポリヌクレオチド配列を1つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【0636】

本発明のさらなる実施形態では、NGFに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号183の重鎖可変配列または配列番号184の重鎖配列の相補性決定領域（CDRまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号388、配列番号389および配列番号390のポリヌクレオチド配列を1つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【0637】

また本発明は、本明細書に記載の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド配列を1つ以上含むポリヌクレオチド配列も企図する。本発明の一実施形態では、NGFに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、抗体フラグメントをコードする次のようなポリヌクレオチドを、そのすべても含め、1つ、2つ、3つまたはそれ以上含むか、あるいはこれよりなる：配列番号181の軽鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列番号381；配列番号182の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号382；配列番号183の重鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列番号383；配列番号184の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号384；配列番号181の軽鎖可変配列または配列番号182の軽鎖配列の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号385、配列番号386および配列番号387）；および配列番号183の重鎖可変配列または配列番号184の重鎖配列の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号388、配列番号389および配列番号390）。

【0638】

本発明の好適な実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、NGFに対する結合特異性を有するFab（抗原結合フラグメント）フラグメントをコードするポリヌクレオチドを含むか、あるいはこれよりなる。抗体Ab19に関して、完全長Ab19抗体をコードするポリヌクレオチドは、配列番号182の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号382および配列番号184の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号384を含むか、あるいはこれよりなる。

【0639】

本発明の別の実施形態は、CHO、NSO、HEK-293などの哺乳動物細胞で、または真菌、昆虫、植物で、または酵母ピキア（*Pichia*）のような酵母細胞などの微

10

20

30

40

50

生物系で発現させるために発現ベクター内に組み込んだ、上記ポリヌクレオチドを企図する。適当なピキア（*P i c h i a*）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス（*P i c h i a p a s t o r i s*）が挙げられる。本明細書に記載の本発明の一実施形態（下記）では、適当な宿主内で完全長ポリヌクレオチドを発現させた後に、A b 1 9の酵素消化（例えば、パパイン）によりF a bフラグメントを作製してもよい。本発明の別の実施形態では、C H O、N S OもしくはH E K 2 9 3細胞などの哺乳動物細胞、真菌、昆虫、植物、動物、または細菌細胞もしくは酵母細胞（例えば、二倍体ピキア属（*P i c h i a*）のような二倍体酵母）その他の酵母菌株などの微生物系でのA b 1 9ポリヌクレオチドの発現により、A b 1 9またはそのF a bフラグメントのような抗N G F抗体を作製してもよい。適当なピキア（*P i c h i a*）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス（*P i c h i a p a s t o r i s*）が挙げられる。

10

【0640】

抗体A b 2 0

別の実施形態では、さらに本発明は、N G FとT r k Aとの結合およびN G FとT r k Aとの結合を阻害する抗N G F抗体およびそのフラグメントをコードするポリヌクレオチドに関する。さらに本発明は、N G Fに対する結合特異性を有する抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに関する本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号191の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

20

【0641】

G A C A T C C A G A T G A C C C A G T C T C C A T C C T C C C T G T C T G C A
T C T G T A G G A G A C A G A G T C A C C A T C A C T T G C C A G T C C A G T C
A G A A T G T T T A T A A G A A C A A C T A C T T A T C C T G G T A T C A G C A
G A A A C C A G G G A A A G T C C C T A A G C T C C T G A T C T A T A A G G C A
T C C A C T C T G G C A T C T G G G G T C C C A T C T C G T T T C A G T G G C A
G T G G A T C T G G G A C A G A T T T C A C T C T C A C C A T C A G C A G C C T
G C A G C C T G A A G A T G T T G C A A C T T A T T A C T G T G C A G G C G G T
T A T A C C A G T A G T A G T G A T A A T G C T T T C G G C G G A G G A A C C A
A G G T G G A A A T C A A A C G T（配列番号391）。

30

【0642】

本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号192の軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【0643】

G A C A T C C A G A T G A C C C A G T C T C C A T C C T C C C T G T C T G C A
T C T G T A G G A G A C A G A G T C A C C A T C A C T T G C C A G T C C A G T C
A G A A T G T T T A T A A G A A C A A C T A C T T A T C C T G G T A T C A G C A
G A A A C C A G G G A A A G T C C C T A A G C T C C T G A T C T A T A A G G C A
T C C A C T C T G G C A T C T G G G G T C C C A T C T C G T T T C A G T G G C A
G T G G A T C T G G G A C A G A T T T C A C T C T C A C C A T C A G C A G C C T
G C A G C C T G A A G A T G T T G C A A C T T A T T A C T G T G C A G G C G G T
T A T A C C A G T A G T A G T G A T A A T G C T T T C G G C G G A G G A A C C A
A G G T G G A A A T C A A A C G T A C G G T A G C G G C C C C A T C T G T C T T
C A T C T T C C C G C C A T C T G A T G A G C A G T T G A A A T C T G G A A C T
G C C T C T G T T G T G T G C C T G C T G A A T A A C T T C T A T C C C A G A G
A G G C C A A A G T A C A G T G G A A G G T G G A T A A C G C C C T C C A A T C
G G G T A A C T C C C A G G A G A G T G T C A C A G A G C A G G A C A G C A A G
G A C A G C A C C T A C A G C C T C A G C A G C A C C C T G A C G C T G A G C A
A A G C A G A C T A C G A G A A A C A C A A A G T C T A C G C C T G C G A A G T
C A C C C A T C A G G G C C T G A G C T C G C C C G T C A C A A A G A G C T T C

40

50

A A C A G G G G A G A G T G T T A G (配列番号 392)。

【0644】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号193の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【0645】

G A G G T G C A G C T G G T G G A G T C T G G G G G A G G C T T G G T C C A G
C C T G G G G G G T C C C T G A G A C T C T C C T G T G C A G C C T C T G G A T
T C A C C G T C A G T A C C T A C T G G A T G A G C T G G G T C C G T C A G G C
T C C A G G G A A G G G G C T G G A G T G G G T C G G A G A C A T T T A C T T T
A G T A A T G A A G A A A C A A A C T A C G C G A C C A G C G C G A A A G G C C
G A T T C A C C A T C T C C A G A G A C A A T T C C A A G A A C A C C C T G T A
T C T T C A A A T G A A C A G C C T G A G A G C T G A G G A C A C T G C T G T G
T A T T A C T G T G C T A G A G G T T C T C C T G A T G T T G A G A T T G C T A
T A G A T A T G T G G G G C C A A G G G A C C C T C G T C A C C G T C T C G A G
C (配列番号 393)。

10

【0646】

本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号194の重鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

20

G A G G T G C A G C T G G T G G A G T C T G G G G G A G G C T T G G T C C A G C
C T G G G G G G T C C C T G A G A C T C T C C T G T G C A G C C T C T G G A T T
C A C C G T C A G T A C C T A C T G G A T G A G C T G G G T C C G T C A G G C T
C C A G G G A A G G G G C T G G A G T G G G T C G G A G A C A T T T A C T T T A
G T A A T G A A G A A A C A A A C T A C G C G A C C A G C G C G A A A G G C C G
A T T C A C C A T C T C C A G A G A C A A T T C C A A G A A C A C C C T G T A T
C T T C A A A T G A A C A G C C T G A G A G C T G A G G A C A C T G C T G T G T
A T T A C T G T G C T A G A G G T T C T C C T G A T G T T G A G A T T G C T A T
A G A T A T G T G G G G C C A A G G G A C C C T C G T C A C C G T C T C G A G C
G C C T C C A C C A A G G G C C C A T C G G T C T T C C C C C T G G C A C C C T
C C T C C A A G A G C A C C T C T G G G G G C A C A G C G G C C C T G G G C T G
C C T G G T C A A G G A C T A C T T C C C C G A A C C G G T G A C G G T G T C G
T G G A A C T C A G G C G C C C T G A C C A G C G G C G T G C A C A C C T T C C
C G G C T G T C C T A C A G T C C T C A G G A C T C T A C T C C C T C A G C A G
C G T G G T G A C C G T G C C C T C C A G C A G C T T G G G C A C C C A G A C C
T A C A T C T G C A A C G T G A A T C A C A A G C C A G C A A C A C C A A G G
T G G A C A A G A G A G T T G A G C C C A A A T C T T G T G A C A A A A C T C A
C A C A T G C C C A C C G T G C C C A G C A C C T G A A C T C C T G G G G G G A
C C G T C A G T C T T C C T C T T C C C C C C A A A A C C C A A G G A C A C C C
T C A T G A T C T C C C G G A C C C C T G A G G T C A C A T G C G T G G T G G T
G G A C G T G A G C C A C G A A G A C C C T G A G G T C A A G T T C A A C T G G
T A C G T G G A C G G C G T G G A G G T G C A T A A T G C C A A G A C A A A G C
C G C G G G A G G A G C A G T A C G C C A G C A C G T A C C G T G T G G T C A G
C G T C C T C A C C G T C C T G C A C C A G G A C T G G C T G A A T G G C A A G
G A G T A C A A G T G C A A G G T C T C C A A C A A A G C C C T C C C A G C C C
C C A T C G A G A A A A C C A T C T C C A A A G C C A A A G G G C A G C C C C G
A G A A C C A C A G G T G T A C A C C C T G C C C C C A T C C C G G G A G G A G
A T G A C C A A G A A C C A G G T C A G C C T G A C C T G C C T G G T C A A A G
G C T T C T A T C C C A G C G A C A T C G C C G T G G A G T G G G A G A G C A A
T G G G C A G C C G G A G A A C A A C T A C A A G A C C A C G C C T C C C G T G

30

40

50

CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTCTACAGCAAGCTCA
CCGTGGACAAGAAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTC
ATGCTCCCGTGATGCATGAGGCTCTTGCAACAACCACTACACG
CAGAAAGAGCCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA（配列番号394）。

【0647】

本発明のさらなる実施形態では、NGFに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号191の軽鎖可変配列または配列番号192の軽鎖配列の相補性決定領域（CDRまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号395、配列番号396および配列番号397のポリヌクレオチド配列を1つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

10

【0648】

本発明のさらなる実施形態では、NGFに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号193の重鎖可変配列または配列番号194の重鎖配列の相補性決定領域（CDRまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号398、配列番号399および配列番号400のポリヌクレオチド配列を1つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【0649】

また本発明は、本明細書に記載の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド配列を1つ以上含むポリヌクレオチド配列も企図する。本発明の一実施形態では、NGFに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、抗体フラグメントをコードする次のようなポリヌクレオチドを、そのすべても含め、1つ、2つ、3つまたはそれ以上含むか、あるいはこれよりなる：配列番号191の軽鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列番号391；配列番号192の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号392；配列番号193の重鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列番号393；配列番号194の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号394；配列番号191の軽鎖可変配列または配列番号192の軽鎖配列の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号395、配列番号396および配列番号397）；および配列番号193の重鎖可変配列または配列番号194の重鎖配列の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号398、配列番号399および配列番号400）。

20

30

【0650】

本発明の好適な実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、NGFに対する結合特異性を有するFab（抗原結合フラグメント）フラグメントをコードするポリヌクレオチドを含むか、あるいはこれよりなる。抗体Ab20に関して、完全長Ab20抗体をコードするポリヌクレオチドは、配列番号192の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号392および配列番号194の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号394を含むか、あるいはこれよりなる。

【0651】

本発明の別の実施形態は、CHO、NSO、HEK-293などの哺乳動物細胞で、または真菌、昆虫、植物で、または酵母ピキア（*Pichia*）のような酵母細胞などの微生物系で発現させるために発現ベクター内に組み込んだ、上記ポリヌクレオチドを企図する。適当なピキア（*Pichia*）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス（*Pichia pastoris*）が挙げられる。本明細書に記載の本発明の一実施形態（下記）では、適当な宿主内で完全長ポリヌクレオチドを発現させた後に、Ab20の酵素消化（例えば、パペイン）によりFabフラグメントを作製してもよい。本発明の別の実施形態では、CHO、NSOもしくはHEK293細胞などの哺乳動物細胞、真菌、昆虫、植物、動物、または細菌細胞もしくは酵母細胞（例えば、二倍体ピキア属（*Pichia*）のような二倍体酵母）その他の酵母菌株などの微生物系でのAb20ポリヌクレオチドの発現により、Ab20またはそのFabフラグメントのような抗NGF抗体を

40

50

作製してもよい。適当なピキア (*P i c h i a*) 種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス (*P i c h i a p a s t o r i s*) が挙げられる。

【0652】

抗体 A b 2 1

別の実施形態では、さらに本発明は、NGFとTrkAとの結合およびNGFとTrkAとの結合を阻害する抗NGF抗体およびそのフラグメントをコードするポリヌクレオチドに関する。さらに本発明は、NGFに対する結合特異性を有する抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに関する。本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号51の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

10

【0653】

G A C A T C C A G A T G A C C C A G T C T C C T T C C A C C C T G T C T G C A
T C T G T A G G A G A C A G A G T C A C C A T C A C T T G C C A G G C C A G T C
A G A G C A T T T A C A G C A A T C T T G C C T G G T A T C A G C A G A A A C C
A G G A A A A G C C C C T A A G C T C C T G A T C T A T G A T G C A T C C A C T
C T G G A A T C T G G A G T C C C A T C A A G G T T C A G C G G C A G T G G A T
C T G G G A C A G A G T A C A C T C T C A C C A T C A G C A G C C T G C A G C C
T G A T G A T T T T G C A A C T T A C T A C T G C C A A C A G G G T T T T A C T
G T T A G T G A T A T T G A T A A T G C T T T C G G C G G A G G A A C C A A G G
T G G A A A T C A A A C G T (配列番号251)。

20

【0654】

本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号401の軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【0655】

G A C A T C C A G A T G A C C C A G T C T C C T T C C A C C C T G T C T G C A
T C T G T A G G A G A C A G A G T C A C C A T C A C T T G C C A G G C C A G T C
A G A G C A T T T A C A G C A A T C T T G C C T G G T A T C A G C A G A A A C C
A G G A A A A G C C C C T A A G C T C C T G A T C T A T G A T G C A T C C A C T
C T G G A A T C T G G A G T C C C A T C A A G G T T C A G C G G C A G T G G A T
C T G G G A C A G A G T A C A C T C T C A C C A T C A G C A G C C T G C A G C C
T G A T G A T T T T G C A A C T T A C T A C T G C C A A C A G G G T T T T A C T
G T T A G T G A T A T T G A T A A T G C T T T C G G C G G A G G A A C C A A G G
T G G A A A T C A A A C G T A C G G T A G C G G C C C C A T C T G T C T T C A T
C T T C C C G C C A T C T G A T G A G C A G T T G A A A T C T G G A A C T G C C
T C T G T T G T G T G C C T G C T G A A T A A C T T C T A T C C C A G A G A G G
C C A A A G T A C A G T G G A A G G T G G A T A A C G C C C T C C A A T C G G G
T A A C T C C C A G G A G A G T G T C A C A G A G C A G G A C A G C A A G G A C
A G C A C C T A C A G C C T C A G C A G C A C C C T G A C G C T G A G C A A A G
C A G A C T A C G A G A A A C A C A A A G T C T A C G C C T G C G A A G T C A C
C C A T C A G G G C C T G A G C T C G C C C G T C A C A A A G A G C T T C A A C
A G G G G A G A G T G T T A G (配列番号403)。

30

40

【0656】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号53の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【0657】

G A G G T G C A G C T G G T G G A G T C T G G G G G A G G C T T G G T C C A G
C C T G G G G G G T C C C T G A G A C T C T C C T G T G C A G C C T C T G G A T
T C A C C G T C A G T A A C T A T G C A G T G G G C T G G G T C C G T C A G G C

50

TCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAAATCATTTGGTCGT
AATGGTAACACATGGTACGCGAGAGCTCTGCAAGAGGCCGAT
TCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAAGAACACCCCTGTATCT
TCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTAT
TACTGTGCTAGAGGATATGGCCGCTAGTGTGTGCTTATTACG
TCTTTAAACATCTGGGGGCCAGGGACCCCTCGTCAACCGTCTC
GAGC（配列番号253）。

【0658】

本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号402の重鎖ポリペ
プチド配列をコードするようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりな
る：

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGGTCCAGC
CTGGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCCTGTGTCAGCCCTCTGGATT
CACCGTCAGTAACTATGCAGTGGGCTGGGTCCGTCAGGCT
CCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAAATCATTTGGTCGTA
ATGGTAACACATGGTACGCGAGAGCTCTGCAAGAGGCCGATT
CACCATCTCCAGAGACAATTCCAAAGAACACCCCTGTATCTT
CAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTT
ACTGTGCTAGAGGATATGGCCGCTAGTGTGTGCTTACTACGT
CTTTAAACATCTGGGGGCCAGGGACCCCTCGTCAACCGTCTCG
AGCGCCTCCACCAAGGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCAC
CCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCAACAGCGGCCCTGGG
CTGCCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGGTG
TCGTGGAACCTCAGGCGGCCCTGACCAAGCGGCCTGCACACCT
TCCCGGCTGTCTCTACAGTCTCTCAGGACTCTACTCCTCAG
CAGCGTGGTGACCGGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAG
ACCTACATCTGCAACGCTGAATCACCAAGCCCAAGCAACACA
AGGTGGACGCGAGAGGTTGAGCCCAAAATCTTTGTGACAAAA
TCACACATGCCCAACCGTGGCCAGCACCTGAACCTCCTGGGG
GGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCAAAGGACA
CCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCAACATGCGTGGT
GGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAAGTTCAAC
TGGTACGTGGACGGCGGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAA
AGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGT
CAGCGTCTCTACCGGTCTTGCACCAAGGACTGGCTGAATGGC
AAGGAGTACAAAGTGCAAAGGTCTTCCAACAAAGCCCTCCAG
CCCCCATCGAGAAACCAATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCC
CCGAGAACCAACAGGTGTACACCCCTGCCCCCATCTCCGGGAG
GAGATGACCAAGAACCAAGGTGAGCCTGACCTGCCCTGGTCA
AAGGCTTCTATCTCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAG
CAATGGGCGAGCCGGAGAACAACTACAAAGACCAAGCCTCC
GTGCTGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCTCTACAGCAAGC
TCACCGGTGGACAAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTT
CTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAACAACCACTAC
ACGCAAGAAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA（配列番
号404）。

【0659】

本発明のさらなる実施形態では、NGFに対する結合特異性を有する抗体フラグメント
をコードするポリヌクレオチドは、配列番号51の軽鎖可変配列または配列番号401の
軽鎖配列の相補性決定領域（CDRまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに

10

20

30

40

50

対応する配列番号 255、配列番号 256 および配列番号 257 のポリヌクレオチド配列を 1 つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【0660】

本発明のさらなる実施形態では、NGF に対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号 53 の重鎖可変配列または配列番号 402 の重鎖配列の相補性決定領域（CDR または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号 258、配列番号 259 および配列番号 260 のポリヌクレオチド配列を 1 つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【0661】

また本発明は、本明細書に記載の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド配列を 1 つ以上含むポリヌクレオチド配列も企図する。本発明の一実施形態では、NGF に対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、抗体フラグメントをコードする次のようなポリヌクレオチドを、そのすべても含め、1 つ、2 つ、3 つまたはそれ以上含むか、あるいはこれよりなる：配列番号 51 の軽鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列番号 251；配列番号 401 の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号 403；配列番号 53 の重鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列番号 253；配列番号 402 の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号 404；配列番号 51 の軽鎖可変配列または配列番号 401 の軽鎖配列の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号 255、配列番号 256 および配列番号 257）；および配列番号 53 の重鎖可変配列または配列番号 402 の重鎖配列の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号 258、配列番号 259 および配列番号 260）。

【0662】

本発明の好適な実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、NGF に対する結合特異性を有する Fab（抗原結合フラグメント）フラグメントをコードするポリヌクレオチドを含むか、あるいはこれよりなる。抗体 Ab21 に関して、完全長 Ab21 抗体をコードするポリヌクレオチドは、配列番号 401 の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号 403 および配列番号 402 の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号 404 を含むか、あるいはこれよりなる。

【0663】

本発明の別の実施形態は、CHO、NSO、HEK-293 などの哺乳動物細胞で、または真菌、昆虫、植物で、または酵母ピキア（*Pichia*）のような酵母細胞などの微生物系で発現させるために発現ベクター内に組み込んだ、上記ポリヌクレオチドを企図する。適当なピキア（*Pichia*）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス（*Pichia pastoris*）が挙げられる。本明細書に記載の本発明の一実施形態（下記）では、適当な宿主内で完全長ポリヌクレオチドを発現させた後に、Ab21 の酵素消化（例えば、パパイン）により Fab フラグメントを作製してもよい。本発明の別の実施形態では、CHO、NSO もしくは HEK293 細胞などの哺乳動物細胞、真菌、昆虫、植物、動物、または細菌細胞もしくは酵母細胞（例えば、二倍体ピキア属（*Pichia*）のような二倍体酵母）その他の酵母菌株などの微生物系での Ab21 ポリヌクレオチドの発現により、Ab21 またはその Fab フラグメントのような抗 NGF 抗体を作製してもよい。適当なピキア（*Pichia*）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス（*Pichia pastoris*）が挙げられる。

抗体フラグメント Fab2

【0664】

別の実施形態では、本発明はさらに、NGF と TrkA との会合、および NGF と TrkA との会合を抑制する抗 NGF Fab 断片をコードするポリヌクレオチドに関する。本発明はさらに、NGF との結合特異性を有する Fab 抗体フラグメントポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに関する。本発明の一実施形態では、本発明の Fab ポリヌクレオチドは、配列番号 407 の軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列を含むか、代替的にはそれで構成される：

【化 5 7】

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGA
GACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCCAGTCAGAGCATTACAGCAATCTTGC
CTGGTATCAGCAGAAACCAGGAAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGATGCAT
CCACTCTGGAATCTGGAGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACA
GAGTACACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTACTAC
TGCCAACAGGGTTTTACTGTTAGTGATATTGATAATGCTTTCGGCGGAGGAACC
AAGGTGGAAATCAAACGTACGGTAGCGGCCCATCTGTCTTCATCTTCCCGCC
ATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAA
CTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAAT
CGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTA
CAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAA
GTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAG
CTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (配列番号 4 0 9)。

10

20

【0 6 6 5】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号 4 0 8 の重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列を含むか、代替的にはそれで構成される：

【化 5 8】

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGG
GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCCGTCAGTAACTATGCAGT
GGGCTGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTCGGAATCATTG
GTCGTAATGGTAACACATGGTACGCGAGCTCTGCAAGAGGCCGATTACCATC
TCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGC
TGAGGACACTGCTGTGTATTACTGTGCTAGAGGATATGGCCGTAGTGTTGCTTA
CTACGTCTTTAACATCTGGGGCCCAGGGACCCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTC
CACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGG
GGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGA
CGGTGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCT
GTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCC
AGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAA
CACCAAGGTGGACGCGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACTAG
(配列番号 4 1 0)。

30

40

【0 6 6 6】

本発明のさらなる一実施形態では、N G F との結合特異性を有する F a b 抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号 5 1 の軽鎖可変配列の相補性決定領域 (C D R、または超可変領域) をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号 2 5 5、配列番号 2 5 6 および配列番号 2 5 7 のポリヌクレオチド配列、または配列番号 4 0 9 の軽鎖配列のうちの 1 つ以上を含む。

【0 6 6 7】

50

本発明のさらなる一実施形態では、NGFとの結合特異性を有するFab抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号53の重鎖可変配列の相補性決定領域（CDR、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号258、配列番号259および配列番号260のポリヌクレオチド配列、または配列番号410の重鎖配列のうちの1つ以上を含む。

【0668】

本発明は、本明細書中に記載される抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド配列のうちの1つ以上を包含するポリヌクレオチド配列も企図する。本発明の一実施形態では、NGFとの結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、抗体フラグメントをコードする以下のポリヌクレオチドのすべてを含めて、1、2、3またはそれ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される：配列番号51の軽鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列場251；配列番号407の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号409；配列番号53の重鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列場253；配列番号408の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号410；配列番号51の軽鎖可変配列の相補性決定領域（配列番号255、配列番号256、および配列番号257）または配列番号407の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド；ならびに配列番号53の重鎖可変配列の相補性決定領域（配列番号258、配列番号259、および配列番号260）、または配列番号408の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド。

【0669】

本発明の好ましい一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、NGFに関する結合特異性を有するFab（断片抗原結合）をコードするポリヌクレオチドを含むか、代替的にはそれらで構成される。抗体フラグメントFab2に関しては、Fab断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号407の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列場409、ならびに配列番号408の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号410を包含する。

【0670】

本発明の別の実施形態は、CHO、NSOまたはHEK-293のような哺乳類細胞における、または真菌、昆虫、植物、動物または微生物系、例えば細菌または酵母細胞、例えば、ピキア属酵母における発現のための発現ベクター中に組み入れられるこれらのポリヌクレオチドを企図する。適切なピキア種としてはピキア・パストリス（*Pichia pastoris*）が挙げられるが、これに限定されない。本明細書中に記載される（下記）本発明の一実施形態では、Fab断片は、CHO、NSOまたはHEK293細胞のような哺乳類細胞、真菌、昆虫、植物、動物または微生物系、例えば酵母細胞（例えば、二倍体酵母、例えば二倍体ピキア属）および他の酵母系統におけるFab2ポリヌクレオチドの発現により産生され得る。適切なピキア種としてはピキア・パストリス（*Pichia pastoris*）が挙げられるが、これに限定されない。

【0671】

一実施形態では、本発明は、配列番号3、13、23、33、43、53、63、73、83、93、103、113、123、133、143、153、163、173、183、193または402から選択される抗NGF V_H抗体アミノ酸配列をコードする、あるい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に関するが、この場合、少なくとも1つのフレームワーク残基（FR残基）は、ウサギ抗NGF抗体V_Hポリペプチドにおける対応する位置に存在するアミノ酸で置換されているか、あるいは保存的アミノ酸置換で置換されている。

【0672】

別の実施形態では、本発明は、1、11、21、31、41、51、61、71、81、91、101、111、121、131、141、151、161、171、181、191または401の抗NGF V_L抗体アミノ酸配列をコードする、あるいはその変異体をコードするポリヌクレオチド配列を含む単離ポリヌクレオチドに関するが、この場合

、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_Lポリペプチドにおける対応する位置に存在するアミノ酸で置換されているか、あるいは保守的アミノ酸置換で置換されている。

【0673】

さらに別の実施形態では、本発明は、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21および配列番号23；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403に含有されるポリペプチドをコードする配列を含む1つ以上の異種ポリヌクレオチドに関する。

【0674】

別の実施形態では、本発明は、抗NGF抗体に由来する少なくとも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に関するが、この場合、上記の発現ポリペプチドは、単独で、NGFを特異的に結合するか、または、抗NGF抗体に由来する少なくとも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別のポリヌクレオチド配列と関連して発現される場合、NGFを特異的に結合し、この場合、上記の少なくとも1つのCDRは、配列番号1、3、11、13、21、23、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、401または配列番号403のV_LまたはV_Hポリペプチド中に含有されるものから選択される。

【0675】

上記のポリヌクレオチドを含む宿主細胞およびベクターも、企図される。

【0676】

本発明はさらに、本明細書中に記述されるような可変重鎖および軽鎖ポリペプチド配列、ならびに個々の相補性決定領域（CDR、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドを含むベクター、ならびに上記ベクター配列を含む宿主細胞を企図する。本発明の一実施形態では、宿主細胞は酵母細胞である。本発明の別の実施形態では、酵母宿主細胞はピキア属に属する。

抗NGF活性

【0677】

NGFとの結合特異性を有する本発明の抗NGF抗体およびその断片の抗NGF活性も、NGFに関するそれらの結合強度またはそれらの親和性により記載され得る。本発明の一実施形態では、NGFとの結合特異性を有する本発明の抗NGF抗体およびその断片は、 5×10^{-7} M、 10^{-7} M、 5×10^{-8} M、 10^{-8} M、 5×10^{-9} M、 10^{-9} M、 5×10^{-10} M、 10^{-10} M、 5×10^{-11} M、 10^{-11} M、 5×10^{-12} M、 10^{-12} M、 5×10^{-13} Mまたは 10^{-13} Mより低いかまたは等しい解離定数（K_D）で、NGFと結合する。好ましくは、抗NGF抗体およびその断片は、 5×10^{-10} M以下の解離定数でNGFを結合する。本発明の別の実施形態では、NGFとの結合特異性を有する本発明の抗NGF抗体およびその断片は、線状または立体配座NGFエピトープと結合する。

【0678】

本発明の別の実施形態では、NGFとの結合特異性を有する本発明の抗NGF抗体およびその断片は、 10^{-4} S⁻¹、 5×10^{-5} S⁻¹、 10^{-5} S⁻¹、 5×10^{-6} S

10^{-1} 、 10^{-6} S^{-1} 、 $5 \times 10^{-7} \text{ S}^{-1}$ または 10^{-7} S^{-1} より低いかまたは等しいオフ・レートでNGFと結合する。

【0679】

本発明のさらなる一実施形態では、NGFとの結合特異性を有する本発明の抗NGF抗体およびその断片の抗NGF活性は、NGFに関連した疾患および障害の徴候を防止し、改善し、または低減するか、代替的には処置することにより、抗NGF活性を示す。NGFに関連した疾患および障害の非限定例は、以下で記述される。

B細胞スクリーニングおよび単離

【0680】

一実施形態では、本発明は、所望のNGF抗原に特異的であるNGFに対するモノクローナル抗体、またはこのような抗体に対応する核酸配列を産生するために用いられ得る少なくとも1つのNGF抗原特異的細胞を単離するために用いられ得る抗原特異的B細胞のクローン集団の調製および単離を企図する。抗原特異的B細胞の上記クローン集団を調製し、単離する方法は、例えば米国特許公開番号US2007/0269868 (Carvalho-Jensen等) (この記載内容は参照により本明細書中で援用される) に教示されている。抗原特異的B細胞の上記クローン集団を調製し、単離する方法は、本明細書中でも実施例で教示される。サイズまたは密度により細胞集団を「濃化する」方法は、当該技術分野で既知である。例えば米国特許第5,627,052号を参照されたい。これらのステップは、抗原特異性により細胞集団を濃化することに加えて、用いられ得る。

抗体のヒト化方法

【0681】

別の実施形態では、本発明は、抗体重鎖および軽鎖をヒト化するための方法を企図する。抗NGF抗体に適用され得る抗体重鎖および軽鎖をヒト化するための方法は、例えば米国特許出願公開番号2009/0022659 (Olson等) に、そして米国特許出願公開番号2009/0028784 (Garcia-Martinez等) に教示されている (これらの記載内容は各々、参照により本明細書中で援用される)。

抗体およびその断片の産生方法

【0682】

別の実施形態では、本発明は、抗NGF抗体およびその断片を産生するための方法を企図する。交配可能な酵母の多倍数体、好ましくは二倍体または四倍体株から分泌される抗NGF抗体およびその断片を産生するための方法は、例えば米国特許出願公開番号2009/0022659 (Olson等) に、そして米国特許出願公開番号2009/0028784 (Garcia-Martinez等) に教示されている (これらの記載内容は各々、参照により本明細書中で援用される)。

【0683】

抗体のその他の産生方法は、当業者に周知である。例えば、キメラ抗体の産生方法は、目下、当該技術分野で周知である (米国特許第4,816,567号 (Cabilly等) ; Morrison et al., P.N.A.S. USA, 81:8651-55 (1984) ; Neuberger, M.S. et al., Nature, 314:268-270 (1985) ; Boulianne, G.L. et al., Nature, 312:643-46 (1984)) (これらの記載内容は各々、参照により本明細書中で援用される)。

【0684】

同様に、ヒト化抗体の他の産生方法は、目下、当該技術分野で周知である (例えば、米国特許第5,530,101号、第5,585,089号、第5,693,762号および第6,180,370号 (Queen等) ; 米国特許第5,225,539号および第6,548,640号 (Winter) ; 米国特許第6,054,297号、第6,407,213号および第6,639,055号 (Carter等) ; 米国特許第6,632,927号 (Adair) ; Jones, P.T. et al, Nature, 321:522-525 (1986) ; Reichmann, L., et al, Nature, 332:323-327 (1988) ; Verhoeyen, M, et al, Science, 239:1534-36 (1988) 参照) (これらの記載内容は各々、参照により本明細書中で援用される)。

【0685】

NGF結合特異性を有する本発明の抗体ポリペプチドは、当業者に周知の慣用的技法を用いて、オペロン、ならびに抗体重鎖をコードするDNA配列を含有する発現ベクターを構築することによっても産生され得るが、この場合、抗体特異性のために必要とされるCDRをコードするDNA配列は、非ヒト細胞供給源、好ましくはウサギB細胞供給源に由来し、一方、抗体鎖の残りの部分をコードするDNA配列は、ヒト細胞供給源に由来する。

【0686】

第二の発現ベクターは、当業者に周知の同一の慣用的手段、オペロンならびに抗体軽鎖をコードするDNA配列を含有する上記発現ベクターを用いて産生されるが、この場合、抗体特異性のために必要とされるCDRをコードするDNA配列は、非ヒト細胞供給源、好ましくはウサギB細胞供給源に由来し、一方、抗体鎖の残りの部分をコードするDNA配列は、ヒト細胞供給源に由来する。

10

【0687】

発現ベクターは、当業者に周知の慣用的技法により宿主細胞中にトランスフェクトされて、トランスフェクト化宿主細胞を産生し、上記トランスフェクト化宿主細胞は、当業者に周知の慣用的技法により培養されて、上記抗体ポリペプチドを産生する。

【0688】

宿主細胞は、上記の2つの発現ベクター、すなわち、オペロンおよび軽鎖由来ポリペプチドをコードするDNAを含有する第一発現ベクターと、オペロンおよび重鎖由来ポリペプチドをコードするDNAを含有する第二ベクターで同時トランスフェクトされ得る。2つのベクターは異なる選択可能マーカを含有するが、しかし好ましくは、重鎖および軽鎖ポリペプチドの実質的に等しい発現を達成する。代替的には、重鎖および軽鎖ポリペプチドの両方をコードするDNAを含む単一ベクターが用いられ得る。重鎖および軽鎖に関するコード配列は、cDNA、ゲノムDNAまたは両方を含み得る。

20

【0689】

抗体ポリペプチドを発現するために用いられる宿主細胞は、細菌細胞、例えば大腸菌、または真核生物細胞であり得る。本発明の特に好ましい一実施形態では、この目的のために明確に定義された型の哺乳類細胞、例えば骨髓腫細胞、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞株、NSO細胞株またはHEK293細胞株が用いられ得る。

【0690】

ベクターが構築され得る一般的方法、宿主細胞を産生するために必要とされるトランスフェクション方法、ならびに上記宿主細胞から抗体ポリペプチドを産生するために必要とされる培養方法はすべて、慣用的技法を包含する。好ましくは、抗体を産生するために用いられる細胞株は哺乳類細胞株であるが、しかし任意の他の適切な細胞株、例えば細菌細胞株、例えば大腸菌由来細菌系統または酵母細胞株が代替的に用いられ得る。

30

【0691】

同様に、一旦産生されると、抗体ポリペプチドは、当該技術分野における標準手法に従って、例えばクロスフロー濾過、硫酸アンモニウム沈澱、アフィニティーカラムクロマトグラフィー等により、精製され得る。

【0692】

本明細書中に記載される抗体ポリペプチドは、本発明の抗体ポリペプチドと同一の治療用途のために有用であるペプチドまたは非ペプチド模倣物の設計および合成のためにも用いられ得る。例えば、Saragobi et al, Science, 253: 792-795 (1991)（この記載内容は参照により本明細書中で援用される）参照。

40

スクリーニング検定

【0693】

本発明は、NGF関連疾患または障害の徴候を示す患者におけるNGFと関連づけられる疾患および障害の同定を手助けするために設計されるスクリーニング検定も包含する。

【0694】

本発明の一実施形態では、本発明の抗NGF抗体またはそのNGF結合断片は、NGF

50

に関連する疾患または障害の徴候を示す患者から得られる生物学的試料中のNGFの存在を検出するために用いられる。NGFの存在、または匹敵する生物学的試料中のNGFの前疾患レベルと比較した場合のそのレベル上昇は、NGFに関連する疾患または障害を診断するのに有益であり得る。

【0695】

本発明の別の実施形態は、本明細書中で同定されるNGF関連疾患または障害の徴候を示す患者におけるNGFに関連する疾患または障害の診断を手助けするための診断またはスクリーニング検定であって、翻訳後修飾抗NGF抗体またはその結合断片を用いて上記患者からの生物学的試料におけるNGF発現のレベルを検定することを包含する検定を提供する。抗NGF抗体またはその結合断片は、本開示中で前述したような検出可能部分を包含するよう翻訳後修飾され得る。

10

【0696】

生物学的試料中のNGFレベルは、本明細書中に記述されるような修飾抗NGF抗体またはその結合断片を用いて確定されて、NGFの標準レベル（例えば、正常生物学的試料におけるレベル）に対する当該生物学的試料中のNGFのレベルを比較する。多少の変異性が正常生物学的試料間に存在し得る、と熟練臨床医は理解し、そして結果を評価する場合に考慮に入れる。本発明の一実施形態では、本発明の抗NGF抗体は、癌性発症の特定段階に伴ってNGF発現レベルを補正するために用いられ得る。癌性発症の臨床的に限定される段階に対応するNGF発現の範囲を確立するために、多数の被験体におけるNGFを、当業者は測定することができる。これらの範囲は、癌と診断される被験体におけるNGFを熟練開業医が測定できるようにして、各被験体におけるレベルを上記癌の段階に対応する範囲と関連させる。異なる間隔で患者におけるNGFを測定することにより、癌の進行が確定され得る。

20

【0697】

上記検定は疾患または障害をモニタリングするのににも有用であり得るが、この場合、上記患者におけるNGFレベルが、例えば処置レジメンに伴って変化したか否かを確証するために、NGF関連疾患または障害を有すると考えられる患者からの生物学的試料中で得られるNGFのレベルは、同一患者からの以前の生物学的試料中のNGFのレベルと比較される。

【0698】

本発明は、NGFを発現する細胞の存在を検出するin vivo画像処理方法であって、診断的有効量の診断用組成物を投与することを包含する方法に関する。上記in vivo画像処理は、例えばNGF発現腫瘍または転移の検出または画像処理のために有用であり、そして有効な癌処置プロトコルの設計のための立案レジメンの一部として有用であり得る。処置プロトコルとしては、例えば放射線照射、化学療法、サイトカイン療法、遺伝子療法および抗体療法、ならびに抗NGF抗体またはその断片のうちの1つ以上が挙げられ得る。

30

【0699】

本発明はさらに、本発明の抗NGF抗体とNGFとの結合を検出するためのキットを提供する。特に、当該キットは、本発明の抗NGF抗体またはその免疫反応性断片と特異的に反応性であるNGFの存在を検出するために用いられ得る。当該キットは、基質に結合される抗体、抗原と反応性である二次抗体、ならびに二次抗体と抗原の反応を検出するための試薬も包含し得る。このようなキットはELISAキットであり得るし、適切な場合には、基質、第一および第二抗体、そして任意の他の必要な試薬、例えば検出可能部分、例えば本明細書中に記載されるような酵素基質および着色試薬を含み得る。診断用キットは、免疫ブロットキットの形態でもあり得る。

40

【0700】

生物学的試料としては血清、血漿、尿、唾液、粘液、胸水、滑液および脊髄液が挙げられるが、これらに限定されない、と熟練臨床医は理解する。

NGFに関連する疾患および障害の徴候を改善するかまたは低減する方法、あるいはそ

50

これらの疾患および障害を処置するかまたは防止する方法

【0701】

本発明の別の実施形態では、本明細書中に記載される抗NGF抗体またはその断片は、NGFに関連する疾患および障害の徴候を改善するかまたは低減するために、あるいはこれらの疾患および障害を処置するかまたは防止するために有用である。本明細書中に記載される抗NGF抗体またはその断片ならびに組合せは、さらにまた、以下でさらに詳細に記載されるような薬学的組成物の形態で、NGFに関連する疾患および障害の処置を必要とする患者に治療的有効量で投与され得る。

【0702】

本発明の好ましい一実施形態では、Fab断片が患者における疼痛の処置のために利用される。

10

【0703】

本発明の別の実施形態では、1つ以上の抗NGF一価作因は、個体における炎症を実質的に引き起こすことなく、上記個体における疼痛の徴候を改善するかまたは低減する方法、あるいは疼痛を処置するかまたは防止する方法に有用である。疼痛の例は、以下で記述される。

【0704】

本発明の一実施形態では、本明細書中に記載される抗NGF抗体またはその断片、および／または二次作因は、以下に列挙される疾患および障害（これらに限定されない）の徴候を改善するかまたは低減するために、あるいはこれらの疾患および障害を処置するかまたは防止するために有用である：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（特に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。

20

【0705】

本発明の別の実施形態では、本明細書中に記載される抗NGF抗体またはその断片、および／または二次作因は、以下に列挙される疾患および障害（これらに限定されない）の徴候を改善するかまたは低減するために、あるいはこれらの疾患および障害を処置するかまたは防止するために有用である：神経原性、神経障害性または侵害受容性疼痛。神経障害性疼痛としては、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および神経原性疼痛が挙げられ得るが、これらに限定されない。他の好ましい実施形態では、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、片頭痛およびその他の神経障害性疼痛。

30

【0706】

本発明の別の実施形態では、炎症を引き起こさないものを含めて、抗体および断片、特に一価断片を含む対象NGFアンタゴニストは、個体における疼痛の徴候を改善するかまたは低減する、あるいは疼痛を処置するかまたは防止する方法において有用である。処置可能である疼痛症状の例は、以下で記述される。

【0707】

本発明の一実施形態では、炎症を引き起こさないものを含めて、開示NGF抗体および断片、特に二価および一価断片を含む対象NGFアンタゴニストは、単独で、および／または二次作因を伴って、疾患および障害の下記の一覧（これらに限定されない）の徴候を改善するかまたは低減する、疾患および障害を処置するかまたは防止するために有用である：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（特に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する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。

40

【0708】

本発明の別の実施形態では、炎症を引き起こさないものを含めて、開示NGF抗体および断片、特に二価および一価断片を含む対象NGFアンタゴニストは、単独で、または他

50

の活性作因を伴って、以下に列挙される疾患および障害（これらに限定されない）の徴候を改善するかまたは低減するために、あるいはそれらの疾患および障害を処置するかまたは防止するために有用である：神経原性、神経障害性または侵害受容性疼痛。神経障害性疼痛としては、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および神経原性疼痛が挙げられ得るが、これらに限定されない。他の好ましい実施形態では、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、片頭痛およびその他の神経障害性疼痛。

【0709】

概して、炎症を引き起こさないものを含めて、開示NGF抗体および断片、特に二価および一価断片を含む対象NGFアンタゴニストは、単独で、および／または第二作因を伴って、以下に列挙される疾患および障害（これらに限定されない）の徴候を改善するかまたは低減するために、あるいはそれらの疾患および障害を処置するかまたは防止するために有用であって、この場合、当該症状は、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（「AIDS」）、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、交感神経的保持性疼痛、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。

【0710】

単独で、および／または第二作因とともに、炎症を引き起こさないものを含めて、開示NGF抗体および断片、特に二価および一価断片を含む対象NGFアンタゴニストで処置可能であるかまたは防止可能である「NGF媒介性疾患」および「NGF媒介性症状」という用語は、NGFのレベル増大またはNGFに対する感受性増大と関連づけられる任意の医学的症状または障害、例えば急性疼痛、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（「AIDS」）、毒素および化学療法、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、交感神経的保持性疼痛、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、膵炎および内臓痛（これらに限定されない）を広範に包含する。

投与

【0711】

本発明の一実施形態では、本明細書中に記載される抗NGF抗体またはそのNGF結合断片ならびに上記抗体または抗体フラグメントの組合せは、約0.1～100.0mg／レシピエント被験体の体重1kgの濃度で、被験体に投与される。本発明の好ましい一実

10

20

30

40

50

施形態では、本明細書中に記載される抗NGF抗体またはそのNGF結合断片ならびに上記抗体または抗体フラグメントの組合せは、約0.4mg/レシピエント被験体の体重1kgの濃度で、被験体に投与される。本発明の好ましい一実施形態では、本明細書中に記載される抗NGF抗体またはそのNGF結合断片ならびに上記抗体または抗体フラグメントの組合せは、26週間またはそれ未満毎に1回、例えば16週間またはそれ未満毎に1回、8週間またはそれ未満毎に1回、4週間またはそれ未満毎に1回、2週間またはそれ未満毎に1回、毎週またはそれ未満で1回、1日またはそれ未満に1回の頻度で、レシピエント被験体に投与される。

【0712】

Fab断片は、2週間またはそれ未満毎に、毎週またはそれ未満で、1日またはそれ未満で1回、多数回/日、および/または数時間毎に投与され得る。本発明の一実施形態では、患者は、所望の結果を得るために有効な、1日1～6回の分割用量投与で、または徐放性形態で投与される0.01mg/kg～40mg/kg/日のFab断片を摂取する。

10

【0713】

所定の患者に投与される抗体またはFabの濃度は、上記の例示的投与濃度より高いかまたは低いことがある、と理解されるべきである。

【0714】

例えば、本明細書中の開示により、そしてGoodman, L. S., Gilman, A., Brunton, L. L., Lazo, J. S., & Parker, K. L. (2006). Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill; Howland, R. D., Mycek, M. J., Harvey, R. A., Champe, P. C., & Mycek, M. J. (2006). Pharmacology. Lippincott's illustrated reviews. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; およびGolan, D. E. (2008). Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy. Philadelphia, Pa., [etc.]: Lippincott Williams & Wilkinsにおける教示により導かれる慣例の実験を通して、有効投与量および投与頻度を当業者は決定することができる。

20

【0715】

本発明の別の実施形態では、本明細書中に記載される抗NGF抗体またはそのNGF結合断片ならびに上記抗体または抗体フラグメントの組合せは、薬学的処方物中で被験体に投与される。

30

【0716】

「薬学的組成物」は、哺乳動物への投与に適した化学的または生物学的組成物を指す。このような組成物は、具体的には、多数の経路、例えば頬、皮膚上、硬膜外、吸入、動脈内、心臓内、脳室内、皮内、筋肉内、鼻内、眼内、腹腔内、脊髄内、くも膜下腔内、静脈内、経口、非経口、浣腸または坐薬により直腸的に、皮下、真皮下、舌下、経皮および経筋肉経路のうちの1つ以上を介した投与のために処方され得る。さらに、投与は、注射、粉末、液体、ゲル、滴下により、または他の投与手段により行なわれ得る。

【0717】

本発明の一実施形態では、本明細書中に記載される抗NGF抗体またはそのNGF結合断片ならびに上記抗体または抗体フラグメントの組合せは、任意に、1つ以上の活性作用物質と組合せて投与され得る。このような活性作用物質としては、鎮痛薬、抗ヒスタミン薬、解熱薬、抗炎症薬、抗生物質、抗ウイルス薬および抗サイトカイン薬が挙げられる。活性作用物質は、TNF- α 、IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、IL-12、IL-13、IL-18、IFN- α 、IFN- γ 、BAFF、CXCL13、IP-10、VEGF、EPO、EGF、HRG、肝細胞増殖因子(HGF)、ヘプシジンのアゴニスト、アンタゴニストおよびモジュレーター、例えば前記のいずれかに対して反応性の抗体、ならびにそれらの受容体のいずれかに対して反応性の抗体を包含する。活性作用物質としては、2-アリールプロピオン酸、アセクロフェナク、アセメタシン、アセチルサリチル酸(アスピリン)、アルクロフェナク、アルミノプロフェン、アモキシプリン、アンピロン、アリールアルカン酸、アザプロバゾン、ベノリレート(Benorylate/Benoril

40

50

ate)、ベノキサプロフェン、ブロムフェナク、カルプロフェン、セレコキシブ、サリチル酸コリンマグネシウム、クロフェゾン、COX-2阻害薬、デキシブプロフェン、デクスケトプロフェン、ジクロフェナク、ジフルニサル、ドロキシカム、エテンザミド、エトドラク、エトリコキシブ、ファイスラミン、フェナム酸、フェンブフェン、フェノプロフェン、フルフェナム酸、フルノキサプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、イブプロキサム、インドメタシン、インドプロフェン、ケブゾン、ケトプロフェン、ケトロラク、ロルノキシカム、ロキソプロフェン、ルミラコキシブ、サリチル酸マグネシウム、メクロフェナム酸、メフェナム酸、メロキシカム、メタミゾール、サリチル酸メチル、モフェブタゾン、ナブメトン、ナプロキセン、N-アリアルアントラニル酸、神経成長因子(NGF)、オキサメタシン、オキサプロジン、オキシカム、オキシフェンブタゾン、パレコキシブ、フェナゾン、フェニルブタゾン、フェニルブタゾン、ピロキシカム、ピルプロフェン、プロフェン、プログルメタシン、ピラゾリジン誘導体、ロフェコキシブ、サリチルサリチル酸塩、サリチルアミド、サリチル酸塩、スルフィンピラゾン、スリンダク、スプロフェン、テノキシカム、チアプロフェン酸、トルフェナム酸、トルメチンおよびバルデコキシブも挙げられるが、これらに限定されない。

【0718】

抗ヒスタミン薬は、ヒスタミンの作用または細胞(例えば肥満細胞)からのその放出を妨害する任意の化合物であり得る。抗ヒスタミン薬としては、アクリバスチン、アステミゾール、アザタジン、アゼラスチン、ベータタスチン、ブロムフェニラミン、ブクリジン、セチリジン、セチリジン類似体、クロルフェニラミン、クレマスチン、CS 560、シプロヘプタジン、デスロラタジン、デスクロルフェニラミン、エバスチン、エピナスチン、フェキソフェナジン、HSR 609、ヒドロキシジン、レボカバスチン、ロラチジン、メトスコポラミン、ミゾラスチン、ノルアステミゾール、フェニダミン、プロメタジン、ピリラミン、テルフェナジンおよびトラニラストが挙げられるが、これらに限定されない。

【0719】

抗生物質としては、アミカシン、アミノグリコシド、アモキシシリン、アンピシリン、アンサマイシン、アルスフェナミン、アジトロマイシン、アズロシリン、アズトレオナム、バシトラシン、カルバセフェム、カルバペネム、カルベニシリン、セファクロル、セファドロキシル、セファレキシン、セファロチン、セファロチン、セファマンドール、セファゾリン、セフジニル、セフジトレン、セフェピメ、セフィキシム、セフォペラゾン、セフォタキシム、セフォキシチン、セフポドキシム、セフプロジル、セフタジジム、セフチブテン、セフチゾキシム、セフトビプロール、セフトリアキソン、セフロキシム、セファロスポリン、クロラムフェニコール、シラスタチン、シプロフロキサシン、クラリトロマイシン、クリンダマイシン、クロキサシリン、コリスチン、コトリモキサゾール、ダルフォプリスチン、デメクロサイクリン、ジクロキサシリン、ジリトロマイシン、ドリペネム、ドキシサイクリン、エノキサシン、エラタペネム、エリスロマイシン、エタムブトール、フルクロキサシリン、フォスフォマイシン、フラゾリドン、フシジン酸、ガチフロキサシン、ゲルダナマイシン、ゲンタマイシン、グリコペプチド、ヘルビマイシン、イミペネム、イソにアジド、カナマイシン、レボフロキサシン、リンコマイシン、リネゾリド、ロメフロキサシン、ロラカルベフ、マクロライド、マフェニド、メロペネム、メチシリン、メトロニダゾール、メズロシリン、ミノサイクリン、モノバクタム、モキシフロキサシン、ムピロシン、ナフリシン、ネオマイシン、ネチルミシン、ニトロフラントイン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、オキサシリン、オキシテトラサイクリン、パロモマイシン、ペニシリン、ピペラシリン、プラテンシマイシン、ポリミキシンB、ポリペプチド、プロントジル、ピラジナミド、キノロン、キヌプリスチン、リファムピシン、リファムピン、ロキシスロマイシン、スペクチノマイシン、ストレプトマイシン、スルファセタミド、スルファメチゾール、スルファニルイミド、スルファサラジン、スルフィソキサゾール、スルホンアミド、テイコプラニン、テリスロマイシン、テトラサイクリン、テトラサイクリン、チカルシリン、チニダゾール、トブラマイシン、トリメトプリム、トリメトプリム

ースルファメトキサゾール、トロレアンドマイシン、トロバフロキサシンおよびバンコマイシンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0720】

活性作用物質としては、アルドステロン、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、コルチコステロイド、コルチゾール、酢酸コルチゾン、酢酸デオキシコルチコステロン、デキサメタゾン、酢酸フルドロコルチゾン、グルココルチコイド、ヒドロコルチコイド、メチルプレドニソロン、プレドニソロン、プレドニソン、ステロイドおよびトリアムシノロンも挙げられる。これらの活性作用物質の任意の適切な組合せも企図される。

【0721】

「薬学的賦形剤」または「製薬上許容可能な賦形剤」は、担体、通常は、活性治療薬がその中に処方される液体である。本発明の一実施形態では、活性治療薬は、本明細書中に記載されるヒト化抗体または1つ以上のその断片である。賦形剤は、一般的には、処方物に如何なる薬理学的活性も提供しないが、しかしそれは化学的および／または生物学的安定性ならびに放出特質を提供し得る。例示的処方物は、例えばRemington's Pharmaceutical Sciences, 19th Ed., Grennaro, A., Ed., 1995（この記載内容は参照により本明細書中で援用される）に見出され得る。

【0722】

本明細書中で用いる場合、「製薬上許容可能な担体」または「賦形剤」は、生理学的に適合性である任意のおよびすべての溶媒、分散媒質、コーティング、抗細菌および抗真菌剤、等張および吸収遅延剤を包含する。一実施形態では、担体は、非経口投与のために適している。代替的には、担体は、静脈内、腹腔内、筋肉内または舌下投与のために適切であり得る。製薬上許容可能な担体は、滅菌水溶液または分散液、ならびに滅菌注射用溶液または分散液の必要に応じた調製のための滅菌粉末を包含する。薬学的活性物質のためのこのような媒質および作用物質の使用は、当該技術分野で周知である。本発明の任意の慣用的媒質または作用物質が活性化合物と非適合性である限りを除いて、本発明の薬学的組成物におけるその使用が企図される。補足的活性化合物も、当該組成物中に組み入れられ得る。

【0723】

薬学的組成物は、典型的には、製造および貯蔵の条件下で、滅菌性で且つ安定でなければならない。薬学的組成物は凍結乾燥形態で存在する、ということを本発明は企図する。組成物は、溶液、マイクロエマルジョン、リボソームまたは高薬剤濃度に適したその他の秩序構造物として処方され得る。担体は、例えば水、エタノール、ポリオール（例えばグリセロール、プロピレングリコールおよび液体ポリエチレングリコール）ならびにその適切な混合物を含有する溶媒または分散媒質であり得る。本発明はさらに、薬学的組成物中の安定化剤の包含を企図する。適正な流動性は、例えばレシチンのようなコーティングの使用により、分散液の場合には必要とされる粒子サイズの保持により、ならびに界面活性剤の使用により保持され得る。

【0724】

多くの場合、等張剤、例えば糖、多価アルコール、例えばマンニトール、ソルビトールまたは塩化ナトリウムを組成物中に含むことが好ましい。注射用組成物の吸収延長は、吸収を遅延する作用物質、例えばモノステアリン酸塩およびゼラチンを組成物中に包含することによりもたらされ得る。さらに、アルカリ性ポリペプチドは、徐放性処方物中に、例えば緩徐放出ポリマーを含む組成物中に処方され得る。活性化合物は、埋込み物およびマイクロカプセル封入送達系を含めた制御放出処方物のように、急速な放出に対して化合物を防護する担体をとともに調製され得る。生分解性の生体適合性ポリマー、例えばエチレンビニルアセテート、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、ポリ乳酸およびポリ乳酸、ポリグリコール酸コポリマー（PLG）が用いられ得る。このような処方物を調製するための多数の方法が、当業者に既知である。

【0725】

列挙された実施形態の各々に関して、化合物は、種々の剤形で投与され得る。当業者に

10

20

30

40

50

既知の任意の生物学的に許容可能な剤形およびその組合せが、企図される。このような剤形の例としては、再構成可能な粉末、エリキシル、液体、溶液、懸濁液、乳濁液、粉末、顆粒、粒子、微小粒子、分散性顆粒、カシェー剤、吸入剤、エーロゾル吸入剤、パッチ、粒状吸入剤、埋込み物、デポー剤、貯留埋込物、注射剤（例えば、皮下、筋肉内、静脈内および皮内）、注入、ならびにその組合せが挙げられるが、これらに限定されない。

【0726】

本発明の種々の例証実施形態の上記説明は、本発明を開示されたまさにその形態に対して網羅的であるかまたはそれに限定するよう企図されない。本発明の具体的実施形態および例が例証のために本明細書中に記載されているが、関連業界の当業者が理解するように、本発明の範囲内で種々の等価の修正が可能である。本明細書中で提供される教示は、上記の例以外の他の目的のために適用され得る。

10

【0727】

上記の詳細な説明にかんがみて、これらのおよびその他の変更が本発明に対してなされ得る。概して、以下の特許請求の範囲においては、用いられる用語は、本明細書ならびに特許請求の範囲に開示される具体的実施形態に本発明を限定すると解釈されるべきでない。したがって、本発明は開示内容に限定されないが、しかし代わりに、本発明の範囲は、以下の特許請求の範囲により完全に決定されるべきものである。

【0728】

本発明は、前記の説明および例に特定の記載されたもの以外の点で実行され得る。本発明の多数の修正および変更は、上記の教示にかんがみて可能であり、したがって、添付の特許請求の範囲の範囲内である。

20

【0729】

抗原特異的B細胞のクローン集団を得るための方法に関連したある教示は、米国特許仮出願第60/801,412号（2006年5月19日出願）（この記載内容は参照により本明細書中で援用される）に開示された。

【0730】

ウサギ由来モノクローナル抗体のヒト化ならびに抗原結合親和性を保持するための好ましい配列修飾に関するある教示は、国際公開番号WO/2008/144757（表題：新規のウサギ抗体ヒト化方法およびヒト化ウサギ抗体（Novel Rabbit Antibody Humanization Methods and Humanized Rabbit Antibodies）（2008年5月21日出願）（この記載内容は参照により本明細書中で援用される））に対応する国際出願PCT/US2008/064421に開示された。

30

【0731】

交配可能な酵母を用いた抗体またはその断片の産生ならびに対応する方法に関するある教示は、米国特許出願第11/429,053号（2006年5月8日出願）（米国特許出願公開番号US2006/0270045）（この記載内容は参照により本明細書中で援用される）に開示された。

【0732】

あるNGF抗体ポリヌクレオチドおよびポリペプチドは、本特許出願ファイルに添付の配列表に開示されており、そして上記配列表の開示は、参照により本明細書中で援用される。

40

【0733】

本発明の「発明の背景」、「詳細な説明」および「実施例」で引用される各文書（例えば、特許、特許出願、季刊論文、要約、マニュアル、書籍またはその他の開示）の全開示内容は、参照により本明細書中で援用される。

【0734】

以下の実施例は、本発明の製造および使用方法についての完全な開示および記載を当業者に提供するために記述されるが、本発明とみなされるものの範囲を限定するものではない。用いられる数値（例えば、量、温度、濃度等）に関する精度を保証するために努力がなされてきたが、多少の実験の誤差および偏差は容認されるべきである。別記しない限り

50

、部は重量部であり、分子量は平均分子量であり、温度は摂氏であり、そして圧力はほぼ大気圧である。

実施例

【0735】

実施例1：NGFと結合する抗体の調製

本明細書に記載の抗体選択プロトコルを用いて、広範な抗体のパネルを作製することができる。

【0736】

感作ストラテジー

ウサギをhuNGF (R&D Systems, Minneapolis, MN) で感作した。感作では、最初に完全 Freund アジュバント (CFA) (Sigma) で 100 μ g の皮下 (sc) 注射を行い、次いで、2 回の追加免疫を、不完全 Freund (IFA) (Sigma) でそれぞれ 50 μ g の皮下 (sc) 注射により 2 週間間隔で行った。55 日目にウサギから採血し、ELISA (抗原認識) および T1165 細胞系を用いた非放射性増殖アッセイ (Promega) により血清力価を決定した。

【0737】

抗体選択力価の評価

ヒト NGF と結合する抗体を特定し特徴づけるために、抗体を含有する溶液を ELISA により試験した。簡潔に述べれば、ニュートラアビジンでコートしたプレート (Thermo Scientific) を室温で 1 時間、ELISA 緩衝液 (0.1 mg/mL BSA、1 $\times$ PBS pH 7.4、0.002 % Tween 20 および 0.005 % アジ化ナトリウム) でブロックした。次いで、プレートを室温で 1 時間、ビオチン化 B-NGF を 1 μ g/mL で ELISA 緩衝液に溶かした溶液でコートした。次いで、洗浄段階 (PBS + 0.05 % Tween 20 で 3 回) および 2 回目の ELISA 緩衝液によるブロックを行った。次いで、組換え抗体をプレートに加え、室温で 1 時間インキュベートした後、PBS/Tween 溶液で 3 回洗浄した。発色用に、抗ウサギ Fc-HRP (ELISA 緩衝液で 1:5000 に希釈) をウェルに加え、室温で 45 分間インキュベートした。PBS/Tween 溶液による 3 回の洗浄段階の後、TMB 基質を用いて 3 分間、プレートを発色させ、0.5 M HCl を用いて停止させ、450 nm で読み取った。

【0738】

機能力価の評価

NGF 抗体が NGF 依存性の細胞増殖を阻止する能力を試験するために、本発明者らは TF-1 細胞を用いた (Chevalier ら, Expression and functionality of the trkA proto-oncogene product/NGF receptor in undifferentiated hematopoietic cells. Blood (1994) vol. 83 (6) p. 1479-85)。簡潔に述べれば、rhugM-CSF を添加した 10 % FBS cRPMI 培地 (「完全培地」) で TF-1 細胞を維持した。アッセイ当日に、抗体を丸底 96 ウェルプレート中、完全培地で連続希釈した。同時に B-NGF (R&D systems) を加え、得られた抗体/B-NGF 混合物を 37 $^{\circ}$ C で 1 時間インキュベートした。Ab と B-NGF の混合物をインキュベートしている間に、TF-1 細胞を完全培地で 3 回洗浄して、計数し、1 ウェル当たり体積 50 μ L 中 25,000 個の細胞で平底 96 ウェルプレートに播いた。1 時間のインキュベーション後、NGF-抗体混合物を細胞に加え、プレートを加湿 5 % CO₂ インキュベーター中、37 $^{\circ}$ C で 48 時間インキュベートした。「Cell Titer」aqueous one solution cell proliferation assay (Promega) を製造者の使用説明書に従って用い、細胞増殖を測定した。GraphPad Prism プログラムを用いて、シグナルの抗体濃度依存性を解析し、IC50 値を算出した。

【0739】

組織採取

許容範囲内の力価が確認されてから、ウサギ（1つまたは複数）を屠殺した。脾臓、リンパ節および全血を採取し、以下のように処理した：

【0740】

脾臓およびリンパ節の組織を分離し、20ccシリンジのプランジャーで押しながら70 μ mの無菌ワイヤメッシュ（Fisher）に通して処理し、単細胞懸濁液にした。細胞をPBS中に収集した。細胞を遠心分離により2回洗浄した。最後の洗浄後に、細胞密度をトリパンブルーにより決定した。細胞を1500rpmで10分間遠心分離し、上清を捨てた。細胞を適当な体積の10%ジメチルスルホキシド（DMSO、Sigma）のFBS（Hyclone）溶液中に再懸濁させ、1ml/バイアルで分注した。バイアルを緩慢凍結チャンバ内で24時間、-70℃で保管してから、液体窒素中で保管した。

10

【0741】

FBSを含まない等量の上記低グルコース培地と全血を混合することにより、末梢血単核球（PBMCs）を単離した。45mlのコニカルチューブ（Corning）に入れたLympholyte Rabbit（Cedarlane）8mlに全血混合物35mlを慎重に重層し、室温、2500rpmで30分間、ブレーキなしで遠心分離した。遠心分離後、ガラスパスツールピペット（VWR）を用いてPBMC層を慎重に取り出し、これを合わせて清潔な50mlバイアルに入れた。細胞を室温、1500rpmで10分間の遠心分離により上記改変培地で2回洗浄し、トリパンブルー染色により細胞密度を決定した。最後の洗浄後に、細胞を適当な体積の10%DMSO/FBS培地中に再懸濁させ、上記の通りに凍結させた。

20

【0742】

B細胞培養

B細胞培養の開始当日に、PBMC、脾細胞またはリンパ節のバイアルを使用するために解凍した。バイアルLN2タンクから取り出し、解凍されるまで37℃の水浴中に置いた。バイアルの内容物を15mlのコニカル遠心管（Corning）に移し、この遠心管に上記改変RPMI10mlを徐々に加えた。細胞を1.5Krpmで5分間遠心分離し、上清を捨てた。細胞を新鮮な培地10ml中に再懸濁させた。細胞密度および生存率をトリパンブルーにより決定した。細胞を再び洗浄し、1E07細胞/80 μ Lで培地中に再懸濁させた。細胞懸濁液にビオチン化huNGF（BhuNGF）を加えて最終濃度3 μ g/mLとし、4℃で30分間インキュベートした。リン酸で緩衝した（PBF）：無Ca/MgPBS（Hyclone）、2mMエチレンジアミン四酢酸（EDTA）、0.5%ウシ血清アルブミン（BSA）（Sigma-biotin free）10mlで2回洗浄して、未結合のBhuNGFを除去した。2回目の洗浄の後、細胞をPBF中に1E07細胞/80 μ lで再懸濁させた。この細胞懸濁液に、1E7細胞当たり20 μ lのMACS（登録商標）ストレプトアビジンビーズ（Miltenyi）を加えた。細胞を4℃で15分間インキュベートした。細胞を1E7細胞当たり2mlのPBFで1回洗浄した。洗浄後、細胞をPBF中に1E08細胞/500 μ lで再懸濁させて用意した。MACS（登録商標）MSカラム（Miltenyi）を磁気スタンド（Miltenyi）上、PBF500mlで予備洗浄した。細胞懸濁液をプレフィルターに通してカラムに加え、未結合の画分を収集した。カラムをPBF緩衝液1.5mlで洗浄した。カラムを磁気スタンドから取り外し、清潔な無菌5mlポリプロピレンFalconチューブ上に置いた。カラム上端にPBF緩衝液1mlを加え、陽性選択された細胞を収集した。陽性細胞および陰性細胞の画分の収率および生存率をトリパンブルー染色により決定した。陽性選択の収率は、平均で開始細胞濃度の1%であった。

30

40

【0743】

予備的な細胞スクリーニングを確立して、培養の播種レベルに関する情報を得た。プレートに1ウェル当たり10個、25個、50個、100個または200個のenriched B細胞を播種した。さらに、各ウェルには、50K細胞/ウェルの放射線照射したEL-4 B5細胞（5,000Rad）および高グルコース改変RPMI培地中適当な濃度の活性化ウサギT細胞上清（米国特許出願公開第20070269868号を参

50

照されたい) (調製に応じて1~5%の範囲) が最終体積250 μ l / ウェルで含まれていた。培養物を37℃、4% CO₂ で5~7日間インキュベートした。

【0744】

選択的抗体分泌B細胞の同定

5日目~7日目の間に培養物の抗原認識および機能活性を試験した。

【0745】

抗原認識スクリーニング

ELISAフォーマットは、抗体の入手源としてB細胞培養(BCC) ウェルの上清50 μ lを用いたことを除いて上記の通りに用いる。抗原でコートしたプレートに訓化培地を移す。陽性ウェルを特定した後、上清を取り出して96ウェルマスタープレート(1つまたは複数)に移す。次いで、上清を1ウェル当たり40 μ l残してすべて除去し、FBS中16%のDMSOを1ウェル当たり60 μ l加えて元の培養プレートを凍結させた。10%DMSOを添加した後、緩慢凍結するようにプレートをペーパータオルに包み、-70℃で凍結させた。

【0746】

機能活性スクリーニング

NGF抗体がNGF依存性の細胞増殖を阻止する能力を試験するために、本発明者らはTF-1細胞を用いた(Chevalierら, Expression and functionality of the trkA proto-oncogene product/NGF receptor in undifferentiated hematopoietic cells. Blood (1994) vol. 83 (6) pp. 1479-85)。簡潔に述べれば、rhugM-CSFを添加した10% FBS cRPMI培地(「完全培地」)でTF-1細胞を維持した。アッセイ当日に、抗体を丸底96ウェルプレート中、完全培地で連続希釈した。同時にB-NGF(R&D systems)を加え、得られた抗体/B-NGF混合物を37℃で1時間インキュベートした。AbとB-NGFの混合物をインキュベートしている間に、TF-1細胞を完全培地で3回洗浄して、計数し、1ウェル当たり体積50 μ L中25,000個の細胞で平底96ウェルプレートに播いた。1時間のインキュベーション後、NGF-抗体混合物を細胞に加え、プレートを加湿5% CO₂ インキュベーター中、37℃で48時間インキュベートした。「Cell Titer」aqueous one solution cell proliferation assay (Promega)を製造者の使用説明書に従って用い、細胞増殖を測定した。GraphPad Prismプログラムを用いて、シグナルの抗体濃度依存性を解析し、IC50値を算出した。

【0747】

B細胞回収

目的とするウェルを含むプレートを-70℃から取り出し、1ウェル当たり5~200 μ lの培地で洗浄して、各ウェルの細胞を回収した。洗浄液を1.5mlの無菌遠心管にプールし、1500 rpmで2分間、細胞をペレット化した。

【0748】

チューブの上下を逆にして再び回転させ、上清を慎重に除去した。細胞を100 μ l / チューブの培地中に再懸濁させた。細胞懸濁液に、ビオチン化NGFでコートしたストレプトアビジンM280 dynabeads (Invitrogen) 100 μ lと、培地で1:100に希釈したヤギ抗ウサギH&L IgG-FITC 16 μ lとを加えた。

【0749】

細胞/ビーズ/FITC懸濁液20 μ lを取り出し、5 μ lの液滴を予めSigma cote (Sigma)で処理したガラススライド(Corning)上に35~40滴/スライドで滴下した。パラフィン油(JT Baker)の不透過性バリアを加えて液滴を浸し、スライドを暗所、4% CO₂ 中、37℃で90分間インキュベートした。

【0750】

抗体の分泌による周囲の蛍光環、ビーズと結合したビオチン化抗原の認識とそれに続く

10

20

30

40

50

蛍光-IgG検出試薬による検出によって、抗体を産生する特異的B細胞を特定することができる。目的とする細胞が特定されてから、蛍光環の中心部にある細胞をマイクロマニピュレーター（Eppendorf）で回収した。抗体を産生し排出する単一の細胞を250μlの微小遠心管に移し、ドライアイス上に置いた。目的とする細胞をすべて回収した後、細胞を長期保管のために-70℃のところへ移した。

【0751】

抗原特異的B細胞からの抗体配列の単離

組み合わせたRT-PCRに基づく方法を用いて、単一の単離B細胞、すなわちクローンB細胞集団から単離された抗原特異的B細胞から抗体配列を回収した。プライマーをウサギ免疫グロブリン配列のような標的免疫グロブリン遺伝子の保存された定常領域（重鎖および軽鎖）とアニールするように設計し、2段階の入れ子型PCRの回収段階を用いて抗体配列を得る。各ウェル由来のアンプリコンの回収および大きさの整合性を解析する。次いで、得られたフラグメントをAluIで消化し、配列のクローン性をフィンガープリントにより確認する。同一の配列は電気泳動解析で共通の断片化パターンを示す。次いで、元の重鎖および軽鎖のアンプリコンフラグメントをHindIIIとXhoIまたはHindIIIとBsiwIで制限酵素的消化し、クローン化のためのDNA断片をそれぞれ調製する。次いで、得られた消化産物を発現ベクター内に連結し、プラスミドの増殖および産生のために細菌内に形質転換する。配列の特徴付けのためにクローンを選択する。

【0752】

所望の抗原特異性および／または機能特性を有するモノクローナル抗体の組換えによる作製

単一のモノクローナル抗体を含む各ウェルの正確な完全長の抗体配列を確立し、Qiagen社の固相方法論を用いてミニプレップDNAを調製する。次いで、このDNAを用いて哺乳動物細胞に形質移入し、組換え完全長抗体を産生させる。抗体を含有する上清またはプロテインAアフィニティー精製した抗体の抗原認識および機能特性を試験し、組換え抗体タンパク質中に元の特徴がみられることを確認する。

【0753】

抗原特異的ELISA

ヒトNGFと結合する抗体およびFabフラグメントを特定し特徴付けるために、抗体を含有する溶液およびFabを含有する溶液をELISAにより試験した。簡潔に述べれば、ニュートラビジンでコートしたプレート（Thermo Scientific）を室温で1時間、ELISA緩衝液（0.1mg/mL BSA、1×PBS pH7.4、0.002% Tween 20および0.005% アジ化ナトリウム）でブロックした。次いで、プレートを室温で1時間、ビオチン化B-NGFを1μg/mLでELISA緩衝液に溶かした溶液でコートした。次いで、洗浄段階（PBS+0.05% Tween 20で3回）および2回目のELISA緩衝液によるブロックを行った。次いで、組換え抗体またはFabをプレートに加え、室温で1時間インキュベートした後、PBS/Tween溶液で3回洗浄した。発色用に、抗ヒトFc-HRPまたは抗ヒトFabフラグメントHRP（ELISA緩衝液で1:5000に希釈）をウェルに加え、室温で45分間インキュベートした。PBS/Tween溶液による3回の洗浄段階の後、TMB基質を用いて3分間、プレートを発色させ、0.5M HClを用いて停止させ、450nmで読み取った。

【0754】

結果：図24～40は、抗NGF抗体Ab1～Ab21がNGFと結合することを示している。さらに、図28および29は、Fab抗体フラグメントFab1およびFab2がNGFと結合することを示している。

【0755】

機能活性スクリーニング

NGF抗体がNGF依存性およびTrkA受容体介在性の細胞増殖活性を阻止する能力を試験するために、本発明者らはTF-1細胞を用いた（Chevalierら, Exp

10

20

30

40

50

ression and functionality of the trkA proto-oncogene product/NGF receptor in undifferentiated hematopoietic cells. Blood (1994) vol. 83 (6) pp. 1479-85)。簡潔に述べれば、rh uGM-CSFを添加した10% FBS cRPMI培地(「完全培地」)でTF-1細胞を維持した。アッセイ当日に、抗体を丸底96ウェルプレート中、完全培地で連続希釈した。同時にB-NGF(R&D systems)を加え、得られた抗体/B-NGF混合物を37℃で1時間インキュベートした。AbとB-NGFの混合物をインキュベートしている間に、TF-1細胞を完全培地で3回洗浄して、計数し、1ウェル当たり体積50μL中25,000個の細胞で平底96ウェルプレートに播いた。1時間のインキュベーション後、NGF-抗体混合物を細胞に加え、プレートを加湿5%CO₂インキュベーター中、37℃で48時間インキュベートした。「Cell Titer」aqueous one solution cell proliferation assay(Promega)を製造者の使用説明書に従って用い、細胞増殖を測定した。Graph Pad Prismプログラムを用いて、シグナルの抗体濃度依存性を解析し、IC50値を算出した。

10

【0756】

結果：図41～52は、抗NGF抗体Ab1～Ab20がTF-1細胞の増殖を阻害することを示している。さらに、図44は、Fab抗体フラグメントも同様にTF-1細胞の増殖を阻害することを示している。このFab抗体フラグメントは、1.)ピキア・パストリス(*Pichia pastoris*)でのFab2発現および2.)ピキア・パストリス(*Pichia pastoris*)で産生されたAb21の酵素的消化(Fab1)により作製されたものである。

20

【0757】

実施例2：酵素によるFabフラグメントの作製

固定化パパイン(Thermo/Pierce)を製造者の使用説明書の通りに用いて、パパイン消化を行った。簡潔に述べれば、精製抗体をシステイン/HCl含有緩衝液中、固定化パパインとともに、37℃で穏やかに揺り動かしながらインキュベートした。アリコートを採取し、SDS-PAGEを用いて重鎖の切断を解析することにより、消化をモニターした。反応を停止させるために、固定化パパインを回転により除去し、50mM トリスpH7.5で洗浄し、ろ過した。Mab Select Sure(GE)カラムを用いて未消化の完全長抗体およびFcフラグメントを除去した。

30

【0758】

実施例3：酵母細胞での発現

抗体遺伝子：キメラヒト化ウサギモノクローナル抗体の合成を指令する遺伝子をクローン化し構築した。

【0759】

方法

重鎖および軽鎖抗体のためのピキア・パストリス(*Pichia pastoris*)発現ベクターの構築

40

軽鎖および重鎖フラグメント(キメラまたはヒト化)は商業的に合成されたものであり、これをpGAP発現ベクター内にサブクローン化した。pGAP発現ベクターは、免疫グロブリン鎖および排出のためのヒト血清アルブミン(HAS)リーダー配列の発現を駆動するのにGAPプロモーターを用いるものである。さらに、このベクターは、細菌の複製起点のような通常のエレメントと、抗生物質Zeocin(商標)(フレオマイシン)に対する耐性を付与するShble遺伝子のコピーとを含んでいる。Zeocin(商標)は、ゲノム内に組み込まれた所望の発現ベクターを含む菌株の選択手段となる。

【0760】

ピキア・パストリス(*Pichia pastoris*)の一倍体met1およびlys3宿主菌株内への発現ベクターの形質転換

50

一倍体のピキア・パストリス (*P. pastoris*) 株の形質転換およびピキア・パストリス (*P. pastoris*) の生殖周期の操作に使用した方法はすべて、*Pichia Protocols (Methods in Molecular Biology Higgings, DR, and Cregg, JM編, 1998. Humana Press, Totowa, NJ)* に記載されている通りに行った。形質転換の前に、各ベクターが G A P プロモーター部位に組み込まれるように、ベクターを G A P プロモーター配列内で線状にした。エレクトロポレーションを用いて一倍体株に形質移入し、成功した形質転換体を Y P D Zeocin (商標) プレート上で選択した後、96 ウェルプレートで2日間培養した。一倍体株を交配して、栄養要求性マーカー (すなわち、Lys および Met) の非存在下で増殖する能力に関して選択した。次いで、発現をモニターするためのプロテイン A バイオセンサーを備えた ForteBio Octet システムを用いて、完全長または F a b 抗体フラグメントを発現する能力に関して二倍体株を選択した。

10

【0761】

実施例4：ピキア・パストリス (*Pichia pastoris*) での A b 2 1 および F a b 2 の発現

完全長 A b 2 1 または F a b 2 抗体フラグメントを発現する2種類のピキア (*Pichia*) 株を作製した。完全長または F a b を発現する両菌株では、一倍体株を作出し、次いで交配した。一方の一倍体株は A b 2 1 の完全長の軽鎖配列を発現し、もう一方の一倍体株は、完全長 A b 2 1 か F a b フラグメント (例えば、F a b 2) を発現するための短縮形態の重鎖のいずれかを発現した。各二倍体株を用いて研究用の細胞バンクを作製し、バイオリアクターでの発現に使用した。

20

【0762】

最初に、次に挙げる栄養素 (% w / v) で構成される培地を使用した研究用の細胞バンクを用いて、接種材料を増殖させた：酵母抽出物 3 %、無水デキストロース 4 %、Y N B 1 . 3 4 %、100 mM リン酸カリウムを含む 0 . 004 % ビオチン。培養物を振盪培養器中、30 °C、300 rpm で約24時間増殖させて、発酵槽用の接種材料を作製した。次いで、無菌増殖培地に入った L a b f o r s の稼動体積 2 . 5 L の容器に 10 % の接種材料を加えた。完全長 A b 2 1 のための増殖培地は、次に挙げる栄養素で構成されていた：硫酸カリウム 18 . 2 g / L、第一リン酸アンモニウム 36 . 4 g / L、リン酸二カリウム 12 . 8 g / L、硫酸マグネシウム七水和物 3 . 72 g / L、クエン酸ナトリウム二水和物 10 g / L、グリセロール 40 g / L、酵母抽出物 30 g / L、P T M 1 微量金属 4 . 35 mL / L および 204 消泡剤 1 . 67 mL / L。P T M 1 微量金属溶液は、次に挙げる成分で構成されていた：硫酸銅五水和物 6 g / L、ヨウ化ナトリウム 0 . 08 g / L、硫酸マンガン水和物 3 g / L、モリブデン酸ナトリウム二水和物 0 . 2 g / L、ホウ酸 0 . 02 g / L、塩化コバルト 0 . 5 g / L、塩化亜鉛 20 g / L、硫酸第一鉄七水和物 65 g / L、ビオチン 0 . 2 g / L および硫酸 5 mL / L。

30

【0763】

F a b 2 フラグメントのための増殖培地は、次に挙げる栄養素で構成されていた：硫酸カリウム 10 . 92 g / L、第一リン酸アンモニウム 21 . 84 g / L、リン酸二カリウム 7 . 68 g / L、硫酸マグネシウム七水和物 3 . 72 g / L、クエン酸ナトリウム二水和物 10 g / L、グリセロール 40 g / L、酵母抽出物 30 g / L、P T M 1 微量金属溶液 2 . 61 mL / L および 204 消泡剤 1 . 67 mL / L。P T M 1 微量金属溶液は、次に挙げる成分で構成されていた：硫酸銅五水和物 6 g / L、ヨウ化ナトリウム 0 . 08 g / L、硫酸マンガン水和物 3 g / L、モリブデン酸ナトリウム二水和物 0 . 2 g / L、ホウ酸 0 . 02 g / L、塩化コバルト 0 . 5 g / L、塩化亜鉛 20 g / L、硫酸第一鉄七水和物 65 g / L、ビオチン 0 . 2 g / L および硫酸 5 mL / L。両タンパク質ともほぼ同じ条件下で発現させた。簡潔に述べれば、バイオリアクター工程の制御パラメータを次のように設定した：攪拌を 1000 rpm、気流を1分あたり 1 . 35 標準リットル、温度を 28 °C とし、水酸化アンモニウムを用いて pH を 6 に制御した。酸素の補給は行わな

40

50

った。

【0764】

発酵培養物を約12～16時間、初期グリセロールの消費が溶存酸素の急増により示されるまで培養した。この培養物を溶存酸素の急増後に約3時間飢餓させた。この飢餓期の後、エタノールが1% (w/v) に達するまでリアクターにエタノールを大量に加えた。発酵培養物を15～30分間、平衡化させた。エタノールの大量添加の30分後に栄養分の添加を開始し、40分間、1 mL/分の一定速度に設定し、次いで、残りの実行時間はエタノールセンサーにより供給ポンプを制御して、エタノールの濃度を1%に維持した。栄養分は次に挙げる成分で構成されていた：酵母抽出物50 g/L、デキストロース500 g/L、硫酸マグネシウム七水和物3 g/LおよびPTM1微量金属12 mL/L。完全長Ab21のための発酵では、クエン酸ナトリウム二水和物(0.5 g/L)も栄養分に加えた。総培養時間は約90時間であった。

【0765】

実施例5：NGF-p75相互作用の阻害

NGFは、細胞表面の2種類の受容体TrkAおよびp75と相互作用することが報告されている。「Octet」によるバイレイヤー干渉法のアッセイを用いて、抗NGF抗体がNGF-p75相互作用を阻害することができるか否かを明らかにした。簡潔に述べれば、ストレプトアビジン(SA)センサーを1×キネティクス緩衝液(1×PBS pH7.4、0.002% Tween20、0.005% アジ化ナトリウムおよび0.1 mg/mL BSA)で予め濡らした。再び1×キネティクス緩衝液を用いてベースラインを得た後、ビオチン化抗体の結合を試験し、1×キネティクス緩衝液で別の短いベースラインを得た。次にNGF(1 μg/mL)を負荷し、次いでセンサーを1×キネティクス緩衝液に移した。NGFを抗体に負荷した後、1つのセンサーでは、ビオチン化抗体の5 μg/mLの未標識溶液を用いて、NGFのあらゆる可能性のある部位をブロックした。対照として、この2回目のブロッキング段階の間に同様のセンサーを1×キネティクス緩衝液に浸した。次いで、p75を含有する溶液(1.2 μg/mL)に両センサーを接触させた。次いで、抗体に固定化されたNGFを可溶性のp75に接触させたときのシグナル増加をモニターすることにより、抗体がNGF-p75相互作用を阻止することができるか否かを明らかにした。

【0766】

結果：図53および54は、抗NGF抗体Ab3、Ab4、Ab15およびAb16がNGFとp75との結合を阻害しないことを示しているのに対し、図55は、抗体Ab5がNGFとp75との結合を阻害することを示している。

【0767】

実施例6：神経突起PC12アッセイ

抗NGF抗体がp75受容体およびTrkA受容体により仲介されるNGFシグナル伝達を阻止する能力を、ラット副腎髄質細胞系PC12を用いて*in vitro*で測定した。PC12細胞は、細胞表面にp75受容体とTrkA受容体の両方を発現する(Urdialesら, Cell cycle phase-specific surface expression of nerve growth factor receptors TrkA and p75 (NTR). J Neurosci (1998) vol. 18 (17) pp. 6767-75); (GreeneおよびTischler, Establishment of a noradrenergic clonal line of rat adrenal pheochromocytoma cells which respond to nerve growth factor. Proc Natl Acad Sci USA (1976) vol. 73 (7) pp. 2424-8)。簡潔に述べれば、PC12細胞を15% FBS RPMIを用いた培養で維持し、プライミングの前に、コラーゲンIをコートしたフラスコで48時間培養した。次いで、細胞を分化培地(1% ウマ血清RPMI)中、100 ng/mLのNGFに曝露することにより、72時間「プライム」した。アッセイ当日に、細胞スクレーパーで

細胞を回収し、分化培地（NGFを含まない）中に再懸濁させて洗浄し、コラーゲン I をコートした 24 ウェルプレート上に播いた。アッセイでの NGF の最終濃度は 100 ng/mL であった。被検抗体を PC-12 細胞に添加する前に、抗体を分化培地中、NGF とともに様々なモル比（10 倍～0.1 倍）で 1 時間プレインキュベートした。3 日目に、培地を静かに除去して抗体-NGF 混合物と入れ換えた。10 日目に、ウェルを顕微鏡下で観察し、10 倍の拡大レンズを用いて代表的な視野をデジタル化した。

【0768】

結果：図 56～69 ならびに図 78 および 79 は、抗 NGF 抗体 Ab 1～Ab 3、Ab 5～Ab 11、Ab 13、Ab 15、Ab 16 および Ab 17～Ab 19 が、濃度の増加とともに PC-12 神経突起細胞の伸長を阻害することを示している。抗体 Ab 3、Ab 15 および Ab 16 は、他の被検抗 NGF 抗体と同じ抗体濃度でアッセイしたときに、これらよりもかなり少ない PC-12 神経突起細胞の伸長阻害を示すことがわかる。この差は、Ab 3、Ab 15 および Ab 16 がすべて、TrkA/NGF 相互作用は阻害するが、NGF/p75 相互作用は阻害しないのに対し、残りの被検抗体が NGF と TrkA および NGF と p75 の両方の相互作用を阻害することに起因すると考えられる。

【0769】

実施例 7：歩行分析により評価した疼痛の調節

抗 NGF 物質（完全長および Fab フラグメント）が疼痛を調節する能力におけるその効果を評価するために、PGPS（ペプチドグリカン多糖）誘導性の関節炎モデルを用いた。簡潔に述べれば、（一）17 日目に PGPS の溶液を雄性 Lewis ラットの足首に注射した。1 日後、PGPS 注射に対する足首の炎症性応答を評価し、不応答の個体を除外した。応答した個体を 17 日間回復させた後、PGPS の尾静脈静注により再活性化した。

【0770】

再活性化の 2 時間前または前夜に完全長抗体を 1 回投与した。Fab フラグメントを 1 日 1 回投与し、1 回目の投与は再活性化の 2 時間前に行った。歩行分析を行った。足の腹側にインクを塗り、紙の上を移動する際の体重負荷（足跡）を記録した。ラットの両後足を青色のインクに浸し、疼痛が疑われる側の肢の足背側に黒いインクを塗った。ラットを紙の上に置いて歩かせた。歩行運動を次のようにスコア化した：0 = 正常歩行、両足ともインクが均等に着色；1 = わずかな跛行、つま先部分の着色が明白で踵部分の着色も一部見られる；2 = 跛行、つま先部分の着色のみが見られる；3 = 引きずり歩行／片肢を持ち上げた歩行、足背側の黒い引きずった跡が見られる；4 = 片肢を持ち上げた歩行、疼痛側の肢の着色が見られない。

【0771】

結果：図 70 は、抗体 Ab 2、Ab 6 および Ab 8 の投与後の歩行分析による評価で、疼痛が対照で得られた結果に比べて統計的に有意に減少したことを示している。

【0772】

図 71 は、抗体 Ab 6 および Fab 1 の投与後の歩行分析による評価で、疼痛が対照で得られた結果に比べて統計的に有意に減少したことを示している。

【0773】

図 72 は、抗体 Ab 3 の投与後の歩行分析による評価で、疼痛が対照で得られた結果に比べて統計的に有意に減少したことを示している。

【0774】

図 73 は、抗体 Ab 6 および抗体 Ab 21 の投与後の歩行分析による評価で、疼痛が対照で得られた結果に比べて統計的に有意に減少したことを示している。

【0775】

実施例 8：PGPS 誘導性の関節炎における炎症

疼痛を評価するための用いた PGPS（ペプチドグリカン多糖）誘導性の関節炎モデル（実施例 7）では、関連する炎症応答もみられる。炎症を評価するために、0 日目の再活性化前、1 日目、2 日目、3 日目および 4 日目に全個体の足首のキャリパー測定を行い、

10

20

30

40

50

処置ラットに認められる抗炎症性または炎症誘発性効果を判定した。

【0776】

結果：図74は、Ab2、Ab6およびAb8の各抗体の投与後に、炎症が対照での炎症の結果に比べて増加したことを示している。

【0777】

図75は、Fab1抗体フラグメントの投与後に、対照での炎症の結果に比べて炎症の有意な増加がみられなかったことを示している。これに対し、抗体Ab6を投与したところ、炎症が対照での炎症の結果に比べて増加した。

【0778】

図76は、抗体Ab3の投与後に、炎症が対照での炎症の結果に比べて増加したことを示している。

【0779】

図77も同様に、抗体Ab6および抗体Ab21の投与後に、炎症が対照での炎症の結果に比べて増加したことを示している。

【図1-1】

Ab1

重鎖完全長タンパク質の配列。

QSLKESGGRIVTGTPLTLTCTVSGFSLSSYAMSWVRQAPGKLEWIGVITSIGSTVYAS
WAKGRFTISKSTITVDLKITSPITTEDATYPCARGYDDYDENTYFNIWQQTLVTVSSAS
TKGPSVFELAPSSKSTSGTAAALGCLVKDYPPBPVTVSNWNSGALTSGVHTFPFVLQSSGL
YSLSSVTVTVSSSLGTQTYIENVNHKPSNTWKVKVEPKSCDKHTHTCPCEPAPELLGGPS
VFLPPEKEDTLAKITPEVTVTVVDSHEDFEVKNFWYDGVVHNAKTPREBQYAST
YRVVSLVTLVHQDLNGKYEYKVKVSKALPAPTEKTSISAKQPREPQVYVLPSPREBWT
KNQVSLTCLVKGFPDIAVWESNGQFENNYKITPVLDSGGSFFLYSKLTVDKSRNQ
GNVFSCVMHEALDHHYTKSLSLSPFK (配列番号4)

可変領域重鎖タンパク質の配列。

QSLKESGGRIVTGTPLTLTCTVSGFSLSSYAMSWVRQAPGKLEWIGVITSIGSTVYAS
WAKGRFTISKSTITVDLKITSPITTEDATYPCARGYDDYDENTYFNIWQQTLVTVSS
(配列番号5)

可変領域重鎖タンパク質の配列。CDR1：太字；CDR2：下線；CDR3：イタリック体。

QSLKESGGRIVTGTPLTLTCTVSGFSLSSYAMSWVRQAPGKLEWIGVITSIGSTVYAS
WAKGRFTISKSTITVDLKITSPITTEDATYPCARGYDDYDENTYFNIWQQTLVTVSS
(それぞれ配列番号8、9、10)

可変領域重鎖DNAの配列。CDR1：太字；CDR2：下線；CDR3：イタリック体。

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGTCCGCTGGTCAGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTCC
TGCACAGTCTCTGGCTTCTCCCTCAGTACGCTTGAAGATGAGCTGGGTCGCGCAGGCTCCA
GGGAAGGGCTGGATGGATCGAGTCACTTACTAGTATTGGTAGCAGACTTCAGCGAGG
TGGGCGAAGGCGATTCAACCTTCCAAACCTCGACACGCGTGGATCGAAGATCAC
AGTCGACAAACCGAGGACACGCGACCTATTTCTGTGACAGAGGTCAGATGACTATGAT
GAGATGACCTATTAACTATCTGGGCGAGGGACCTCGTCCAGCCTCTCGAGC
(配列番号203)

重鎖完全長DNAの配列。

CASTCGCTGGAGGAGTCCGGGGTCCGCTGGTCAGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTCC
TGCACAGTCTCTGGCTTCTCCCTCAGTACGCTTGAAGATGAGCTGGGTCGCGCAGGCTCCA
GGGAAGGGCTGGATGGATCGAGTCACTTACTAGTATTGGTAGCAGACTTCAGCGAGG
TGGGCGAAGGCGATTCAACCTTCCAAACCTCGACACGCGTGGATCGAAGATCAC
AGTCGACAAACCGAGGACACGCGACCTATTTCTGTGACAGAGGTCAGATGACTATGAT
GAGATGACCTATTAACTATCTGGGCGAGGGACCTCGTCCAGCCTCTCGAGCAGCCTCC
ACGAGGGCCATCGGTCTTCCCTCGACCTCTCTCAGAGGACCTCTGGGGACAC
GCGGCCCTGGCTGCTGGTCAAGGACTACTTCCCGACAGCGGTGACGCTGTGGTGAAC
TCAGGCGCCTGACACGAGGCGTGACACCTTCCCGGCTGCTCACAGTCTCTCAGGACTC
TACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAACGCTGCCCTCAGCAGCTTGGGACCCAGCACTCATCTC
TCAGAGTGAATCAGAGGCGACAGCAAGGTGACAGAGAGTGGAGCCAAATCT
TGCAGAAATCTCAGATGCCCAGCTGCTCCAGCCTGAACTCTGGGGACACCTCA
GTCTCTCTTCCGCCCAAAACCCAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC
ACATGCGTGGTGGACGTGAGGACAGAGACCTCGAGGTCAAGTCAACTGTGATCGTG

【図1-2】

GACGGCTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACG
TACCGCTGTGGTCAGCGTCTCCACCGCTCCTGACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC
AAGTGCAGGTCTCCAAACAAAGCCCTCCAGCCCATCGAGAAACCATCTCCAAAGCC
AAAGGGCAGCCCCGAGAACCAAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGAGAGAGATGACC
AAGAACAGGTGAGCTGACCTGCTGGTCAAGGCTTCTTACCGAGCGCATCGCGCTG
GAGTGGGAGAGCAATGGGACCGGAGAACAACTACAAGACCAACGCTCCGCTGCTGAC
TCCAGCGGCTCTCTTCTCTCTCAGCAGCTCACCGTGGACAGAGCAGGTGGCAGCAG
GGGAACGCTCTCTCATGCTCCGTGATGATGAGGCTCTGCACAACTACACGACAGAG
AGCTCTCTCCCTGTCTCCGGTAAATGA (配列番号204)

軽鎖完全長タンパク質の配列。

ALVMTQTPSSVSAAVGGTVTINQASQNIYSNLAWYQRPQRPKLLIYGASNLIDAGVPS
RFRSGSGSTYTLTISDLECDVGTYYCQSAFDSSTENTPGGGTEVVVVR
FFPSDEQLKSGTASVCLLNFYPREAKVQMKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSS
TLTSLKADYFKHKVIACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (配列番号2)

可変領域軽鎖タンパク質の配列。

ALVMTQTPSSVSAAVGGTVTINQASQNIYSNLAWYQRPQRPKLLIYGASNLIDAGVPS
RFRSGSGSTYTLTISDLECDVGTYYCQSAFDSSTENTPGGGTEVVVVR
(配列番号1)

可変領域軽鎖タンパク質の配列。CDR1：太字；CDR2：下線；CDR3：イタリック体。

ALVMTQTPSSVSAAVGGTVTINQASQNIYSNLAWYQRPQRPKLLIYGASNLIDAGVPS
RFRSGSGSTYTLTISDLECDVGTYYCQSAFDSSTENTPGGGTEVVVVR
(それぞれ配列番号5、6、7)

可変領域軽鎖DNAの配列。CDR1：太字；CDR2：下線；CDR3：イタリック体。

GCCCTTGTGATGACCCAGACTCCATCCTCGGTGTCTGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCAAC
ATCAATTGCCAGGCGAGTCAAGAACTTACAGCAATTAGCTGGTATCAACAGAGACCA
GGCAGCGTCCCAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCCAATCTGGATGCTGGGCTCCCATG
CGGTTCAAGAGGAGTGGATCTGGGACAGAGTACACTCTCACCATCAGCGACTGGAATG
GACGATGTTGGCACTTACTACTGTCAAAGTGTCTTTGATAGTATGATCTGAAAAATCT
TTCCGCGGAGGACCGAGGTGGTGGTCAACGTCAGGTGGCTGACCACTCTGCTTCTCATC
(配列番号201)

軽鎖完全長DNAの配列。

GCCCTTGTGATGACCCAGACTCCATCCTCGGTGTCTGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCAAC
ATCAATTGCCAGGCGAGTCAAGAACTTACAGCAATTAGCTGGTATCAACAGAGACCA
GGCAGCGTCCCAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCCAATCTGGATGCTGGGCTCCCATG
CGGTTCAAGAGGAGTGGATCTGGGACAGAGTACACTCTCACCATCAGCGACTGGAATG
GACGATGTTGGCACTTACTACTGTCAAAGTGTCTTTGATAGTATGATCTGAAAAATCT
TTCCGCGGAGGACCGAGGTGGTGGTCAACGTCAGGTGGCTGACCACTCTGCTTCTCATC
TTCGCCCATCTGATGAGCAGTGAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGCTGCTGTAAT
AACTTCTATCCAGAGAGGCCAAGTACAGTGGAAAGTGGATACCCCTCTCCATCGGT
AACTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGACAGCACTACAGCCTCAGACG
ACCTCAGCGCTGAGCAAGCAGACTACGAGAAACAAAGTCTACGCCCTCGAAGTCAAC
CATCAGGCGCTGAGCTGCGCGTCAACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGGTCTTAG
(配列番号202)

【図 2 - 1】

Ab2

重鎖完全長タンパク質の配列。

EVQLVESGGGLVQPQGSRLRSCAASGFTVSSYAMSWVRQAPGKGLEWVQVITISIGSTVFA
SSAKGRFTISRDNKNTLYLQMSLRARDTAVYFCARGDYDDYEMTYFNIWGQTLVTVS
SASTKGPSVFLPAPSSKSTSGGTAAALGKLVDFPPEVTVSNWNGALTSVGHFTFPAVLGS
SGLTSLSSLVTVFPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKHTTCCPPELIGL
GPSVFLFPFKPDKTLIMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWVVDGVVHNAKTPREBQY
ASTYRVVSVLTVLHQDWLMSKEYICKVSNKALPAPIBKTISKAKGQPREPQVYTTLPFSRE
ENTKQIVSLCLVKGYPFSDIIVSWESWQGFENWIKTPFVPLGSDGSFFLYSKLTVDKSR
WQQGNVFSCSVMEHALHNHYTKSLSLSPGK (配列番号 1 4)

可変領域重鎖タンパク質の配列。

EVQLVESGGGLVQPQGSRLRSCAASGFTVSSYAMSWVRQAPGKLEWVQVITISIGSTVFA
SSAKGRFTISRDNKNTLYLQMSLRARDTAVYFCARGDYDDYEMTYFNIWGQTLVTVS
S (配列番号 1 3)

可変領域重鎖タンパク質の配列。CDR 1 : 太字 ; CDR 2 : 下線 ; C D
R 3 : イタリック体。

EVQLVESGGGLVQPQGSRLRSCAASGFTVSSYAMSWVRQAPGKLEWVQVITISIGSTVFA
SSAKGRFTISRDNKNTLYLQMSLRARDTAVYFCARGDYDDYEMTYFNIWGQTLVTVS
S (それぞれ配列番号 1 8、1 9、2 0)

可変領域重鎖 DNA の配列。CDR 1 : 太字 ; CDR 2 : 下線 ; CDR
3 : イタリック体。

GAGGTGCAGCTGGTGAGTCTGGGAGGCTTGCTGCAGCTGGGGGGTCCCTGAGACTC
TCCTGTGCAGCTCTGGATTACCGTCACTGAGCTATGCAATGAGCTGGTCCGTGAGCTC
CCAGGAAAGGGCTGGAATGGGTGGAGTCATTACTATGATTTGGTAGACAGCTACGGG
AGCAGCGCGAAAGCGGATTACCATCTCCAGAGACAATTCAGAGACACCTGTATCTT
CAATGAAACGCGTGAAGCTGAGGACTGAGGACTGTGTGTTACTCTGTAGAGGCTACGAT
GACTATGATGAGTAGCTACTTTAACTCTGGGGCAAGGAGCCCTCGTCAACGCTCTCG
AGC (配列番号 2 1 3)

重鎖完全長 DNA の配列。

GAGGTGCAGCTGGTGAGTCTGGGAGGCTTGCTGCAGCTGGGGGGTCCCTGAGACTC
TCCTGTGCAGCTCTGGATTACCGTCACTGAGCTATGCAATGAGCTGGTCCGTGAGCTC
CCAGGAAAGGGCTGGAATGGGTGGAGTCATTACTATGATTTGGTAGACAGCTACGGG
AGCAGCGCGAAAGCGGATTACCATCTCCAGAGACAATTCAGAGACACCTGTATCTT
CAATGAAACGCGTGAAGCTGAGGACTGCTGTGTTACTCTGTAGAGGCTACGAT
GACTATGATGAGTAGCTACTTTAACTCTGGGGCAAGGAGCCCTCGTCAACGCTCTCG
AGC (配列番号 2 1 3)

【図 3 - 1】

Ab3

重鎖完全長タンパク質の配列。

QSVESGGRLLVTPGTPLRLTCTVSQFSLSSVMWVRQAPGKLEYIGTWSAGTYIYASH
AKGRFTISKSTSSTTVDLKITSPTTEDTATYFCAGGGGSIYDIMGPTLVTVSS
VFPLAPSSKSTSGGTAAALGKLVDFPPEVTVSNWNGALTSVGHFTFPAVLGSQSLYSLS
VTVFPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKHTTCCPPELIGGPSVFLFP
PKPDKTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWVVDGVVHNAKTPREBQYASTYRVVS
VPLTVLHQDWLMSKEYICKVSNKALPAPIBKTISKAKGQPREPQVYTTLPFSREMTKQV
SLCLVKGYPFSDIIVSWESWQGFENWIKTPFVPLGSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
CSVMHEALHNHYTKSLSLSPGK (配列番号 2 4)

可変領域重鎖タンパク質の配列。

QSVESGGRLLVTPGTPLRLTCTVSQFSLSSVMWVRQAPGKLEYIGTWSAGTYIYASH
AKGRFTISKSTSSTTVDLKITSPTTEDTATYFCAGGGGSIYDIMGPTLVTVSS
(配列番号 2 3)

可変領域重鎖タンパク質の配列。CDR 1 : 太字 ; CDR 2 : 下線 ;
C D R 3 : イタリック体。

QSVESGGRLLVTPGTPLRLTCTVSQFSLSSVMWVRQAPGKLEYIGTWSAGTYIYASH
AKGRFTISKSTSSTTVDLKITSPTTEDTATYFCAGGGGSIYDIMGPTLVTVSS
(それぞれ配列番号 2 8、2 9、3 0)

可変領域重鎖 DNA の配列。CDR 1 : 太字 ; CDR 2 : 下線 ; CDR
3 : イタリック体。

CAGTCGGTGAGGAGTCCGSGGGTCCGCTGGTCAACGCTGGGACACCCCTGACACTCACC
TGACAGCTCTGGGAGTCTCCCTGAGACTATGTAAAGACTGGSTCCGACAGGCTCCA
GGAAAGGGCTGGAAATACATCGGAATCACTTGGAGTGTGTGACATCACTACCGGAGTGG
GCGAAAGGCGGATTACCATCTCCAAACACTCGTGCAGCAACGCTGGATCTGAAATCAAC
AGTCGCAACACGAGAGACAGGCCACCTATTCTGTGTGCGAGAGGTGGTGTAGTATTAT
GATATTTGGGGCCCGGGACACCTGGTCAACGCTCGAGC (配列番号 2 2 3)

重鎖完全長 DNA の配列。

CAGTCGGTGAGGAGTCCGSGGGTCCGCTGGTCAACGCTGGGACACCCCTGACACTCACC
TGACAGCTCTGGGAGTCTCCCTGAGACTATGTAAAGACTGGSTCCGACAGGCTCCA
GGAAAGGGCTGGAAATACATCGGAATCACTTGGAGTGTGTGACATCACTACCGGAGTGG
GCGAAAGGCGGATTACCATCTCCAAACACTCGTGCAGCAACGCTGGATCTGAAATCAAC
AGTCGCAACACGAGAGACAGGCCACCTATTCTGTGTGCGAGAGGTGGTGTAGTATTAT
GATATTTGGGGCCCGGGACACCTGGTCAACGCTCGAGC (配列番号 2 2 3)

【図 2 - 2】

TGGTACGTGGACGGCTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCGCGGGAGGAGCAGTAC
GCCAGACGTACCGTGTGGTGCAGGCTCCTACCGTCCCTGACACGAGACTGGCTGAATGGC
AAGAGTACAGTGCAGGCTCTCCAAAGAGCCCTCCACGCCCCCATCGAGAAACCATC
TCCAAAGCCAAAGGCGAGCCAGGCTGACACGCTGACACCTGCCCATGCCGAG
GAGATGACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCCTGGTCAAGGCTCTTACTCCAGCAGAC
ATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGAGCGGAGAACAACTACAGACCAACGCTCC
GTGCTGGAATCCGACGGCTCCTCTTCTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGAAGAGCAGG
TGGCAGCAGGGGAAAGCTCTTCTATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAACAACACTAC
ACGCAAGAGGCTCTCCCTGTCTCCGGTAAATGA (配列番号 2 1 4)

軽鎖完全長タンパク質の配列。

DIQMTQSPSTLSASVGRVITTCQASQNIYSNLAWYQKPKAPKLLIYGASNLDAVGPS
RFGSGSGSTGYTLTISLQPDFDFTATYQCSAPDSSTENTFGGCTKVEIKR
VAPSVF1
FPSPDEQLKSGTASVYCLLNFFYPREAKVQKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSLS
TLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKFNRGEC (配列番号 2 2)

可変領域軽鎖タンパク質の配列。

DIQMTQSPSTLSASVGRVITTCQASQNIYSNLAWYQKPKAPKLLIYGASNLDAVGPS
RFGSGSGSTGYTLTISLQPDFDFTATYQCSAPDSSTENTFGGCTKVEIKR
(配列番号 1 1)

可変領域軽鎖タンパク質の配列。CDR 1 : 太字 ; CDR 2 : 下線 ; C
D R 3 : イタリック体。

DIQMTQSPSTLSASVGRVITTCQASQNIYSNLAWYQKPKAPKLLIYGASNLDAVGPS
RFGSGSGSTGYTLTISLQPDFDFTATYQCSAPDSSTENTFGGCTKVEIKR
(それぞれ配列番号 1 5、1 6、1 7)

可変領域軽鎖 DNA の配列。CDR 1 : 太字 ; CDR 2 : 下線 ; CDR 3 :
イタリック体。

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTCCACCCCTGTGCTGATCTGTAGGAGACAGAGTCA
ATCACTTGCAGGCGAGTCAAGAACTTTACAGCAACTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGAAGGCCCTTAGCTTATGATCTATGTGTCATCCCAATCTGGATGCTGGAGTCCCATCA
AGGTTCTCTGGCAGTGATCTGGGAGAGTACACTCTCCACCTACAGAGGCTGAGACT
GATGATTTTGAACCTTACTACTCGCAAAGTCTTTTGAATAGTGATAGTCAAGAACT
TTCCGCGGAGGAACAAGGTGGAATCAACAGTACGCTGGCTGACCATCTGTCTTCTATC
TTCCCGCATCTGATGAGCAGTGAATCTGGAACCTGCTCTGTGTGCTGCTGTAAT
AACTTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACATGTGGAAGGTGGATTAAGCCCTCCAAATCGGT
AACTCTCCAGAGAGTGCATCAAGAGCAGGACGCAAGAGACAGCACTACAGCTTCACGAGC
ACCTGACGCTGACAAAGAGTGCATCAAGAGCAAGAGTCTGCTGACAGGAGTCACTC
CATCAGGCGCTGAGCTCGCCCTGACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTATG
(配列番号 2 1 1)

軽鎖完全長 DNA の配列。

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTCCACCCCTGTGCTGATCTGTAGGAGACAGAGTCA
ATCACTTGCAGGCGAGTCAAGAACTTTACAGCAACTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGAAGGCCCTTAGCTTATGATCTATGTGTCATCCCAATCTGGATGCTGGAGTCCCATCA
AGGTTCTCTGGCAGTGATCTGGGAGAGTACACTCTCCACCTACAGAGGCTGAGACT
GATGATTTTGAACCTTACTACTGCCAAAGTCTTTTGAATAGTGATAGTCAAGAACT
TTCCGCGGAGGAACAAGGTGGAATCAACAGTACGCTGGCTGACCATCTGTCTTCTATC
TTCCCGCATCTGATGAGCAGTGAATCTGGAACCTGCTCTGTGTGCTGCTGTAAT
AACTTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACATGTGGAAGGTGGATTAAGCCCTCCAAATCGGT
AACTCTCCAGAGAGTGCATCAAGAGCAGGACGCAAGAGACAGCACTACAGCTTCACGAGC
ACCTGACGCTGACAAAGAGTGCATCAAGAGCAAGAGTCTGCTGACAGGAGTCACTC
CATCAGGCGCTGAGCTCGCCCTGACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTATG
(配列番号 2 1 2)

【図 3 - 2】

GTCTCTACCGTCTGCACACGAGTGGCTGAATGGCAAAGGAGTCAAGTGCAAGGCTCTCC
AAACAAGCCCTCCAGAGCCCCCATGAGAAAACCATCTCAAAGGCCAAAGGGCAGCCCGGA
GAACACACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACAGGTGAGC
CTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGCTGGAGTGGGAGAGACT
GGGCAAGCGGAGAAACCACTACAGAACCAAGCTCCGUGCTGACTCGACCTCGAGGCTCTTC
TTCTCTACAGCAAGTCAACCGGACAGAGAGTGTGAGTCAAGGAGGAACTTCTTCTCA
TGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAACCACTACACGCGAGAAGGCTCTCCCTGTCTC
CCGGTAAATGA (配列番号 2 2 4)

軽鎖完全長タンパク質の配列。

AVLTQTPSPVSAAMGDTVTIKQSSQSVYKNNYLSWYQKPGQPPRLLIYDASNLP
SRFSGSGSGTQFTLTISGVQCDAAATYYCLGDYDDADNAPGGGTREVVKRTVAAPSVFI
FPSPDEQLKSGTASVYCLLNFFYPREAKVQKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSLS
TLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKFNRGEC (配列番号 2 2)

可変領域軽鎖タンパク質の配列。

AVLTQTPSPVSAAMGDTVTIKQSSQSVYKNNYLSWYQKPGQPPRLLIYDASNLP
SRFSGSGSGTQFTLTISGVQCDAAATYYCLGDYDDADNAPGGGTREVVKR
(配列番号 2 1)

可変領域軽鎖タンパク質の配列。CDR 1 : 太字 ; CDR 2 : 下線 ; C
D R 3 : イタリック体。

AVLTQTPSPVSAAMGDTVTIKQSSQSVYKNNYLSWYQKPGQPPRLLIYDASNLP
SRFSGSGSGTQFTLTISGVQCDAAATYYCLGDYDDADNAPGGGTREVVKR
(それぞれ配列番号 2 5、2 6、2 7)

可変領域軽鎖 DNA の配列。CDR 1 : 太字 ; CDR 2 : 下線 ; CDR 3 :
イタリック体。

GCAGCGGTGCTGACCCAGACACCATCGCCCGTGTCTGCAGCTATGGGAGACACAGTCA
ATCAAGTCCAGTGCAGTCAAGGTGTTTAAAGAACAATCACTTATCTGGTATCAGCAG
AAACAGGCGAGCTCCAGGCTCCTGATCTATGATGCATCCAATCTGCCATCTGGGCTC
CCATCAGGTTCAAGCGCAGTGGATCTGGGAGACAGTCTCACTCTACCATCAGCGGCTG
CAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGTCTAGGCGATTATGATGATGATGATGAAT
GCTTTCGCGGAGGAGGACGAGGTGGTGGTCAAAGTACGCTGGCTGACCATCTGTCTG
ATCTTCCGCCATCTGATGAGCAGTGAATCTGGAACCTGCTCTGTGTGCTGCTGCTG
AATAACTTCTATCCAGAGAGGCGCAAAGTACAGTGAAGGTGGATTAAGCCCTCCAAATCG
GATATCTCCAGAGAGTGTGACAGAGCAGGAGACAGAGACAGCACTACAGGCTTCAGC
AGCAACCTGACGCTGAGACAGAGCTACGAGAAACAAAGTCTACGCTGCGGAGTCA
ACCATCAGGCGCTGAGCTCGCCCTGACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTATG
(配列番号 2 2 2)

軽鎖完全長 DNA の配列。

GCAGCGGTGCTGACCCAGACACCATCGCCCGTGTCTGCAGCTATGGGAGACACAGTCA
ATCAAGTCCAGTGCAGTCAAGGTGTTTAAAGAACAATCACTTATCTGGTATCAGCAG
AAACAGGCGAGCTCCAGGCTCCTGATCTATGATGCATCCAATCTGCCATCTGGGCTC
CCATCAGGTTCAAGCGCAGTGGATCTGGGAGACAGTCTCACTCTACCATCAGCGGCTG
CAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGTCTAGGCGATTATGATGATGATGATGAAT
GCTTTCGCGGAGGAGGACGAGGTGGTGGTCAAAGTACGCTGGCTGACCATCTGTCTG
ATCTTCCGCCATCTGATGAGCAGTGAATCTGGAACCTGCTCTGTGTGCTGCTGCTG
AATAACTTCTATCCAGAGAGGCGCAAAGTACAGTGAAGGTGGATTAAGCCCTCCAAATCG
GATATCTCCAGAGAGTGTGACAGAGCAGGAGACAGAGACAGCACTACAGGCTTCAGC
AGCAACCTGACGCTGAGACAGAGCTACGAGAAACAAAGTCTACGCTGCGGAGTCA
ACCATCAGGCGCTGAGCTCGCCCTGACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTATG
(配列番号 2 2 2)

【図 8－1】

Ab8重鎖完全長タンパク質の配列。

QVQLVRSGGGVVQPGSRSLRLSCAASGFTFSSYAMIMVWRQAPGKGLLEYIGYIDTDSAYYA
SSVKGRTIISRDNSKNTLYLQMSSLRADTAVVYCARSYAAYGYPATFDWQSGTLTVTV
SSASTKGPSVFLPASPSSKTSGGTAALGLVDYFPEPVTVMNSGALTSGVHTFPAVLQ
SSGLYLSVVTVFSSSLQGTQYIICNVNHKPSNTKVDKRVFEPKSCDKHTCCPCPEPELL
GGSPVLPFPKPKDLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVVHNAIKTPREEQ
YASTYRVSVLTFLVHQDLWGKKEYIKVSNKALPAPIEKTIKSAKGQPREPQVYTLPSR
REMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVWESNQGPPENNYKTPFPVLDSDGSFPLYSKLTVDKS
RWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKLSLSPGK (配列番号 7 4)

可変領域重鎖タンパク質の配列。

QVQLVRSGGGVVQPGSRSLRLSCAASGFTFSSYAMIMVWRQAPGKGLLEYIGYIDTDSAYYA
SSVKGRTIISRDNSKNTLYLQMSSLRADTAVVYCARSYAAYGYPATFDWQSGTLTVTV
SS (配列番号 7 3)

可変領域重鎖タンパク質の配列。CDR 1：太字；CDR 2：下線；

下線；CDR 3：イタリック体。

QVQLVRSGGGVVQPGSRSLRLSCAASGFTFSSYAMIMVWRQAPGKGLLEYIGYIDTDSAYYA
SSVKGRTIISRDNSKNTLYLQMSSLRADTAVVYCARSYAAYGYPATFDWQSGTLTVTV
SS (それぞれ配列番号 7 8、7 9、8 0)

可変領域重鎖DNAの配列。CDR 1：太字；CDR 2：下線；

CDR 3：イタリック体。

CAGGTACAGCTGGTGGAGTCTGGTGGAGCGCTGGTCCAGCGCTGGAGAGTCCCTGAGACTC
TCTCTGTCAGCTCTCGATTCACTTCAGTAGTATGCAATATCTGGTCCGCGAGGCT
CCAGGGAAGGGCTGGAAATACATCGGATACATTGATATCGATTAGCGCATACATGCA
AGCAGTGTGAAAGGCCGATTCAACCATCTCCAGAGACAATTCACAGAACACGCTGTACCTG
CAAAATGTTAGCTCTGAGGCGGAGGACACGCTGTGATTATCTGTGCTAGATCTTATGCT
GCTTATGGTGGTATCTCTGCTACTCTTTGATCCCTGGGGCCAAAGTACCCCTGTCACCGCTC
TGAGC (配列番号 2 7 3)

重鎖完全長DNAの配列。

CAGGTACAGCTGGTGGAGTCTGGTGGAGCGCTGGTCCAGCGCTGGAGAGTCCCTGAGACTC
TCTCTGTCAGCTCTCGATTCACTTCAGTAGTATGCAATATCTGGTCCGCGAGGCT
CCAGGGAAGGGCTGGAAATACATCGGATACATTGATATCGATTAGCGCATACATGCA
AGCAGTGTGAAAGGCCGATTCAACCATCTCCAGAGACAATTCACAGAACACGCTGTACCTG
CAAAATGTTAGCTCTGAGGCGGAGGACACGCTGTGATTATCTGTGCTAGATCTTATGCT
GCTTATGGTGGTATCTCTGCTACTCTTTGATCCCTGGGGCCAAAGTACCCCTGTCACCGCTC
TGAGC (配列番号 2 7 3)

【図 9－1】

Ab9重鎖完全長タンパク質の配列。

QSVESSGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLSMYSMGWVRQAPGKGLLEYIGWISYGGTAYYAS
NAKGRFTISKSTTVLEKIISPTIEDTATYFCAREBTPVNYLIDWQSGTLTVTVSS
PSVFLPASPSSKTSGGTAALGLVDYFPEPVTVMNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
SSVTVFSSSLQGTQYIICNVNHKPSNTKVDKRVFEPKSCDKHTCCPCPEPELLGGSPVFL
PFPKPKDLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVVHNAIKTPREEQYASTYRV
VSVLTFLVHQDLWGKKEYIKVSNKALPAPIEKTIKSAKGQPREPQVYTLPSREMTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVWESNQGPPENNYKTPFPVLDSDGSFPLYSKLTVDKSRWQQGNV
FCSCVMHEALHNHYTQKLSLSPGK (配列番号 8 4)

可変領域重鎖タンパク質の配列。

QSVESSGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLSMYSMGWVRQAPGKGLLEYIGWISYGGTAYYAS
NAKGRFTISKSTTVLEKIISPTIEDTATYFCAREBTPVNYLIDWQSGTLTVTVSS
(配列番号 8 3)

可変領域重鎖タンパク質の配列。CDR 1：太字；CDR 2：下

線；CDR 3：イタリック体。

QSVESSGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLSMYSMGWVRQAPGKGLLEYIGWISYGGTAYYAS
NAKGRFTISKSTTVLEKIISPTIEDTATYFCAREBTPVNYLIDWQSGTLTVTVSS
(それぞれ配列番号 8 8、8 9、9 0)

可変領域重鎖DNAの配列。CDR 1：太字；CDR 2：下線；

CDR 3：イタリック体。

CAGTCCGTTGGAGAGTCCGGGGGTGCCTGGTCAAGCTCGGACACCCCTGACACTCACC
TGCAAGGCTCTCGGAATGACCTCAGATTGATTCAATGGGCTGGTCCGCGAGGCTCCA
GGGAAGGGCTGGAAATACATCGGATGGATTAGTTAAGTATGGTGGTATCGCATATTACGGAGGC
TGGGCAAGGGGCGATTACACATCTCCAAAAACCTCGACCAAGCTGGAGCTGAAGATCACC
AGTCCGACATCGAGGACAGGCGACCTATTTCTGTGCCAGAGAGACTCTGTTAATTTAT
TATTTGGACATTTGGGGCCAGGGGACCTCTGCTCAAGCTCTCGAGC
(配列番号 2 8 3)

重鎖完全長DNAの配列。

CAGTCCGTTGGAGAGTCCGGGGGTGCCTGGTCAAGCTCGGACACCCCTGACACTCACC
TGCAAGGCTCTCGGAATGACCTCAGATTGATTCAATGGGCTGGTCCGCGAGGCTCCA
GGGAAGGGCTGGAAATACATCGGATGGATTAGTTAAGTATGGTGGTATCGCATATTACGGAGGC
TGGGCAAGGGGCGATTACACATCTCCAAAAACCTCGACCAAGCTGGAGCTGAAGATCACC
AGTCCGACATCGAGGACAGGCGACCTATTTCTGTGCCAGAGAGACTCTGTTAATTTAT
TATTTGGACATTTGGGGCCAGGGGACCTCTGCTCAAGCTCTCGAGC
(配列番号 2 8 3)

【図 8－2】

AACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAGCCGGGAGGAGGACGAG
TACGCCAGCAGCTACCGTGTGGTCAAGCTCTACCGCTCTGACACGAGACATGGCTGAAT
GGCAAGAGTACAGCTCAAGGTCTCCAGCAAGCCCTCCAGCGCCCATCCGAGAAAACC
ATCTCCCAAGCCAAGGGCAGCCCGAGAACACACAGGTGTACACCTCTCCCGCATCCGCG
GAGGAGATGACCAAGAACAGGTGACGCTGACCTGCTGGTCAAAAGGCTCTTATCCACAGC
GACATCGCGTGGAGTGGAGAGCAATGGCAGCGGAGAACATCAAGACACAGCGCT
CCCGTCTGGACTCCGACGCGCTCTCTTCTCTACAGCAAGCTACCGTGACAAAGAGC
AGTGTGACAGCGGGAAGCTCTCTCATGCTCGTGATCGATGAGGCTCTGACAAACAC
TACACGACAGAGAGCTCTCTCTGTCCCGGTAAATGA (配列番号 2 7 4)

軽鎖完全長タンパク質の配列。

DIQMTQSPSSLSASVGRVITTCQASEDIYNLLAWYQQKPKVPELLIYASTLASGVPS
RFGSGSGTDYTLTISSLQPEDVATYQNNYLVTYGVAFGGGTKVRIKRTVAAPSVFI
FPSPDQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEBQDSKDTYSLSS
TLTSLKADYERKHVYACEVTHQGLSSPVTKFSNRGEC (配列番号 7 2)

可変領域軽鎖タンパク質の配列。

DIQMTQSPSSLSASVGRVITTCQASEDIYNLLAWYQQKPKVPELLIYASTLASGVPS
RFGSGSGTDYTLTISSLQPEDVATYQNNYLVTYGVAFGGGTKVRIKRTVAAPSVFI
(配列番号 7 1)

可変領域軽鎖タンパク質の配列。CDR 1：太字；CDR 2：下

線；CDR 3：イタリック体。

DIQMTQSPSSLSASVGRVITTCQASEDIYNLLAWYQQKPKVPELLIYASTLASGVPS
RFGSGSGTDYTLTISSLQPEDVATYQNNYLVTYGVAFGGGTKVRIKRTVAAPSVFI
(それぞれ配列番号 7 5、7 6、7 7)

可変領域軽鎖DNAの配列。CDR 1：太字；CDR 2：下線；

CDR 3：イタリック体。

GACATCCAGATGACACAGTCTCCATCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTCCAGGCGCTGGAGCATTTTACAACTTATTTGGCTGTGTACAGAGAAACCA
GGGAAGTCCCTAAGCTCCTGATCTATTCTGCATCCACTCTGGCACTGGGCTCCCATCT
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTACACTCTCAGCATGAGGCTCAGCGCT
GAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCAAAACCACTACTCTGTACTACTTATGTGTGTCT
TTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAATCAAACTG (配列番号 2 7 1)

軽鎖完全長DNAの配列。

GACATCCAGATGACACAGTCTCCATCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTCCAGGCGCTGGAGCATTTTACAACTTATTTGGCTGTGTACAGAGAAACCA
GGGAAGTCCCTAAGCTCCTGATCTATTCTGCATCCACTCTGGCACTGGGCTCCCATCT
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTACACTCTCAGCATGAGGCTCAGCGCT
GAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCAAAACCACTACTCTGTACTACTTATGTGTGTCT
TTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAATCAAACTGAGTGGTCTGACCACTCTGTCTTCATC
TTCCGCGCTGTGTAGAGAGTGAATCTGGAAGTGGCTGTGTGTGTGCTGCTGAAT
AACTCTTATCCAGAGAGGCGCAAAAGTGAAGTGAACCCCTCCATCGGCT
AATCCGAGGAGGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGAGGAGCACTACAGCCTCAGCAGC
ACCTGAGCGCTGAGCAAAAGCAGACTACAGAGAAACAAGGTCTACGCTCGGAAAGTCACC
CATCAGGCGCTGAGCTGCCCGCTCAAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTATG
(配列番号 2 7 2)

【図 9－2】

GAGGTGCATAATGCCAAGCAAAGCGCGGAGGAGCAGTACGCCAGCAGTACCGTGTG
GTACAGGCTCCTCACCCTGCTGCACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTCCAG
GTCTCCAAACAAGCCCTCCAGCGCCCATCGAGAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAG
CCCCGAGAACACAGGTGTACACCTGCGCCCATCCCGGAGGAGAGATGACCAAGAACACAG
GTACAGCTGACCTGCTCCGCTCAAAGACTTCTATCCAGGACAGTCCGCTGGAGGTGGAG
AGCATATGGCAGGCTGGAGACATACAGAGCAGCCCTCCGCTGTGGATCTGGAGCGC
TCTCTCTCTCTCTACAGCAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAAGCTC
TCTCATGCTCCGTGATGATCAGGCTCTGCAACACCATCAACAGGAGAGGCTCTCTCC
CTGTCTCCGGGTAAATGA (配列番号 2 8 4)

軽鎖完全長タンパク質の配列。

AYDMTQTPASVAAVGGTVTIKQASENIGSYLAWYQKPGQPPELLIYRSTLASGVPS
RFXSGSGTQFTLTIISGVECADAAATYCCQGYNSENLDNAPGGTEVVVKR
FPSPDQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEBQDSKDTYSLSS
TLTSLKADYERKHVYACEVTHQGLSSPVTKFSNRGEC (配列番号 8 2)

可変領域軽鎖タンパク質の配列。

AYDMTQTPASVAAVGGTVTIKQASENIGSYLAWYQKPGQPPELLIYRSTLASGVPS
RFXSGSGTQFTLTIISGVECADAAATYCCQGYNSENLDNAPGGTEVVVKR
(配列番号 8 1)

可変領域軽鎖タンパク質の配列。CDR 1：太字；CDR 2：下

線；CDR 3：イタリック体。

AYDMTQTPASVAAVGGTVTIKQASENIGSYLAWYQKPGQPPELLIYRSTLASGVPS
RFXSGSGTQFTLTIISGVECADAAATYCCQGYNSENLDNAPGGTEVVVKR
(それぞれ配列番号 8 5、8 6、8 7)

可変領域軽鎖DNAの配列。CDR 1：太字；CDR 2：下線；

CDR 3：イタリック体。

GCCTATGATTAGACCAGACTCCAGCTCCGTTGTCTGACGCTGTGGGAGGACAGTCAACC
ATCAGTGCACGGGAGTGAGACATGTGTAGTACTTACGCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGCAGCTCTCCGAACTCTGATCTACAGGCGTCACTCTGCATCTGGGTTCCCATCG
CGGTTCAAAGGAGTGGATCTGGGACAGTTCACCTCTACCATCAGCGGCTGGAGTGT
CGCATGCTGCCACTTACTACTGTCAACAGGGTTATAATAGTGAATCTTGATAATGCT
TTCGGCGAGGAGCCGAGGTGGTGTCAAAAGTACGGTGGCTGACCATCTGTCTTCATC
TTCGCCCATCTGTATGAGCAGTGAATCTGAGACTGCTCTGTGTGTGTGCTGTGCTGAAT
AACTCTTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAGGTGGATGAACGCTCTCAATCGGCT
AATCCGAGGAGGTGTACAGAGCAGGACAGCAGGAGCAGCACTACAGCTCAGCAGC
ACCTGAGCGCTGAGCAAGCAGACTACGAGAAACAAGGTCTACGCTCGGAAGTCACC
CATCAGGCGCTGAGCTGCCCGCTCAAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTATG
(配列番号 2 8 2)

軽鎖完全長DNAの配列。

GCCTATGATTAGACCAGACTCCAGCTCCGTTGTCTGACGCTGTGGGAGGACAGTCAACC
ATCAGTGCACGGGAGTGAGACATGTGTAGTACTTACGCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGCAGCTCTCCGAACTCTGATCTACAGGCGTCACTCTGCATCTGGGTTCCCATCG
CGGTTCAAAGGAGTGGATCTGGGACAGTTCACCTCTACCATCAGCGGCTGGAGTGT
CGCATGCTGCCACTTACTACTGTCAACAGGGTTATAATAGTGAATCTTGATAATGCT
TTCGGCGAGGAGCCGAGGTGGTGTCAAAAGTACGGTGGCTGACCATCTGTCTTCATC
TTCGCCCATCTGTATGAGCAGTGAATCTGAGACTGCTCTGTGTGTGTGCTGTGCTGAAT
AACTCTTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAGGTGGATGAACGCTCTCAATCGGCT
AATCCGAGGAGGTGTACAGAGCAGGACAGCAGGAGCAGCACTACAGCTCAGCAGC
ACCTGAGCGCTGAGCAAGCAGACTACGAGAAACAAGGTCTACGCTCGGAAGTCACC
CATCAGGCGCTGAGCTGCCCGCTCAAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTATG
(配列番号 2 8 2)

【図 1 2 - 1】

Ab12

重鎖完全長タンパク質の配列。

QVQLVSGGGVQPGRLRLSCAASGFLSLGYDSMWVRQAPGKLEWVGLISYDGNITYA
TSAGKRFPTISRDNSKNTLYLQMSSLRAEDTAVVYCARSLYAGPNAGIGPFIWGQGLVT
VSSASTKQSPVFLAPSSKSTSGGTAALGKLVQYFPFVTVSMNSGALTSQVHTFPAVL
QSSGLYSLSSVTVPSSSLGQTQYICNVNHKPSNTKVDKRVBPXCDKHTHCPPCPAPEL
LGGPSVFLFPKPKDILMSRTPEVTVGVVSHEDPEVFNWYDGVENHAKTKPREE
QYASPTVRLVQLVLDQWLNKGEYKCNVKNALPAPEKTISSAKQGRPEFQVTLTPSS
REEMTKNQVSLTCLVKIGFYPDSIDAVEWESNGQPENNYKTPFVLDSDGSFFLYSKLTVDR
SRWQQNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号 114)

可変領域重鎖タンパク質の配列。

QVQLVSGGGVQPGRLRLSCAASGFLSLGYDSMWVRQAPGKLEWVGLISYDGNITYA
TSAGKRFPTISRDNSKNTLYLQMSSLRAEDTAVVYCARSLYAGPNAGIGPFIWGQGLVT
VSS (配列番号 113)

可変領域重鎖タンパク質の配列。CDR1:太字;CDR2:下線;
下線;CDR3:イタリック体。

QVQLVSGGGVQPGRLRLSCAASGFLSLGYDSMWVRQAPGKLEWVGLISYDGNITYA
TSAGKRFPTISRDNSKNTLYLQMSSLRAEDTAVVYCARSLYAGPNAGIGPFIWGQGLVT
VSS (それぞれ配列番号 118、119、120)

可変領域重鎖DNAの配列。CDR1:太字;CDR2:下線;
CDR3:イタリック体。

CAGGTACAGCTGGTGGAGTCTGGTGGAGGGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTC
TCCTGTGCAGCTTCTGGATTCTCCCTCAGTGGCTACGACATGAGCTGGGTCCGTCAAGCTC
CCAGGCAAGGACTGGAGTGGGTGGGACTCAITTAGTATGATGGTAAACACATCACTACGCG
ACCTCCGGAAGGCCGATTCACCATCTCAGAGACAATTCAGAGAACACGCTGTACCTG
CAATCTCTAGCTCAGAGCCGATCGAGACAGCGCTGTATATCTGTGTAGAACTTTTAT
GCTGGTCTTAATGCTGGTATCGAGCCGTTTAAACATCTGGGGCCAAAGTACCTCGTCAAC
GTCTCGAGC (配列番号 313)

重鎖完全長DNAの配列。

CAGGTACAGCTGGTGGAGTCTGGTGGAGGGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTC
TCCTGTGCAGCTTCTGGATTCTCCCTCAGTGGCTACGACATGAGCTGGGTCCGTCAAGCTC
CCAGGCAAGGACTGGAGTGGGTGGGACTCAITTAGTATGATGGTAAACACATCACTACGCG
ACCTCCGGAAGGCCGATTCACCATCTCAGAGACAATTCAGAGAACACGCTGTACCTG
CAATCTCTAGCTCAGAGCCGATCGAGACAGCGCTGTATATCTGTGTAGAACTTTTAT
GCTGGTCTTAATGCTGGTATCGAGCCGTTTAAACATCTGGGGCCAAAGTACCTCGTCAAC
GTCTCGAGCCCTCAGCAAGGGCCGATCGGTCTTCCCTCGACACCTCCTCCAGAGAC
ACCTCTGGGGGACAGCGGCCCTGGGCTGCTGTCAAGGACTACTCCCCAAGCCGTS
ACGGTGTCTGTGAACTCAGGGCGCTGACAGCGCGCTGACACACCTTCCCGCTGTGCTTA
CAGTCTTCAGAACTCTGCTCCAGAGCGTGGTACAGCGCCCTCAGACAGCTTGGG
ACCCAGACTTACATCTGCAACGTTGATCAAGCCAGCAACCAAGGTGSGACAAGAGA
GTTGAGCGCAAAATCTTGTGACAAAATCTCAGCATGTCACACCGTGCAGACGATCAAGATC
CTGGGGGACCGTCACTCTCTCTTCCCCCAAAACCAAGAGACCTCATGATCTCC
CGAGCCCTCGAGGTACATGCGTGGTGGAGCGTGGAGCCAGGAACCTCGAGGTCAAG

【図 1 3 - 1】

Ab13

重鎖完全長タンパク質の配列。

QSVESGGRLVTPGTPFLTLCTASGFLSTYVMSWVRQAPGKLEWIGDIYFSNRETNYA
SWAKGRFTISKSTSTVDLNVISPTTDEDTATFCARGSPDVIDGIDMNGPGLTVTVSS
KQPSVFLAPSSKSTSGGTAALGKLVQYFPFVTVSMNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLY
SLSSVTVPSSSLGQTQYICNVNHKPSNTKVDKRVBPXCDKHTHCPPCPAPELLGGPSV
FLFPKPKDILMSKTPBVTQVVDVSHEDPEVFNWYDGVENHAKTKPREEQYASTY
RVISVTVRLVQLVLDQWLNKGEYKCNVKNALPAPEKTISSAKQGRPEFQVTLTPSS
REEMTKNQVSLTCLVKIGFYPDSIDAVEWESNGQPENNYKTPFVLDSDGSFFLYSKLTVDRSRWQQG
NVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号 124)

可変領域重鎖タンパク質の配列。

QSVESGGRLVTPGTPFLTLCTASGFLSTYVMSWVRQAPGKLEWIGDIYFSNRETNYA
SWAKGRFTISKSTSTVDLNVISPTTDEDTATFCARGSPDVIDGIDMNGPGLTVTVSS
(配列番号 123)

可変領域重鎖タンパク質の配列。CDR1:太字;CDR2:下線;CDR3:
イタリック体。

QSVESGGRLVTPGTPFLTLCTASGFLSTYVMSWVRQAPGKLEWIGDIYFSNRETNYA
SWAKGRFTISKSTSTVDLNVISPTTDEDTATFCARGSPDVIDGIDMNGPGLTVTVSS
(それぞれ配列番号 128、129、130)

可変領域重鎖DNAの配列。CDR1:太字;CDR2:下線;CDR3:イ
タリック体。

CAGTGGTGGAGGGGCTCGGGGGTGGCTGGTCAAGCTCGGAGACCCCTGACACTCAAC
TGCAAGCCTCTGGATTCTCCCTCAGTACTCTAGATGAGAGTGGGTCCGCGAGGCTCCA
GGGAAGGGCTGGAAATGAGATCGAGAGCATTTATTTAGTAAATGAAGAAACAACTAAGCG
AGCTGGGCGAAGGCCGATTTACCATCTCCAAACCTCGAACAGCGTGGATCTGAATGTC
ATCATCTCGAACACCGAGGCAAGCCGACCTATTCTGTGTGAGAGGTTCTCTGATGTT
GATATTGGTATAGATATGTGGGGCCGGGACACCTCGTCAACGCTCGAGC
(配列番号 323)

重鎖完全長DNAの配列。

CAGTGGTGGAGGGGCTCGGGGGTGGCTGGTCAAGCTCGGAGACCCCTGACACTCAAC
TGCAAGCCTCTGGATTCTCCCTCAGTACTCTAGATGAGAGTGGGTCCGCGAGGCTCCA
GGGAAGGGCTGGAAATGAGATCGAGAGCATTTATTTAGTAAATGAAGAAACAACTAAGCG
AGCTGGGCGAAGGCCGATTTACCATCTCCAAACCTCGAACAGCGTGGATCTGAATGTC
ATCATCTCGAACACCGAGGCAAGCCGACCTATTCTGTGTGAGAGGTTCTCTGATGTT
GATATTGGTATAGATATGTGGGGCCGGGACACCTCGTCAACGCTCGAGC
(配列番号 323)

【図 1 2 - 2】

TTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGAGGAG
CAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAAGCTCTTACCGTCTCTGACCAAGAGACTGAGCTG
AATGGCAAGAGTACAGGTCCAGGTCCAGAACAGCCTCCGACCCCTCAGCAAGAA
ACCATCTCCAAAGCCAAAGGCGAGCCCGAGAACACAGGTGTACACCTCGCCCATCC
CGGAGGAGATGACCAAGAACAGGTGACGCTGACCTGCTGGTCAAAAGGCTTCTATCCC
AGCAGCATCGCGTGGAGTGGAGGACAAATGGGAGCGCGAGAACACATCAAGAACACG
CCTCCGCTGTGAGACTCCAGCGGCTCTTCTTCTCTTCAAGCAAGACTCACGTGAGCAAG
AGCAGGTGGAGACAGAGAGCCTCTTCTCAAGCTCTGATCATGAGGCTGCGACAG
CCTACACCGAGAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGTAAATGA (配列番号 314)

軽鎖完全長タンパク質の配列。

AFQMTQSPSSLSASVGDRTVITCQASQIVTNLAWYQKPKGVKLLIYGASTLASGVPS
RFSGSGSGDTFTLTISLQPEDVATYYCQSYDGFNSAGFGGTKEIKRTVAAPSVFIFP
PSDEQLKSGTASVVLINMFYPREAIKQWKVDNALQSGNSQESVTEBQSDKSTYSLSSTL
TLKADYTKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (配列番号 112)

可変領域軽鎖タンパク質の配列。

AFQMTQSPSSLSASVGDRTVITCQASQIVTNLAWYQKPKGVKLLIYGASTLASGVPS
RFSGSGSGDTFTLTISLQPEDVATYYCQSYDGFNSAGFGGTKEIKR
(配列番号 111)

可変領域軽鎖タンパク質の配列。CDR1:太字;CDR2:
下線;CDR3:イタリック体。

AFQMTQSPSSLSASVGDRTVITCQASQIVTNLAWYQKPKGVKLLIYGASTLASGVPS
RFSGSGSGDTFTLTISLQPEDVATYYCQSYDGFNSAGFGGTKEIKR
(それぞれ配列番号 115、116、117)

可変領域軽鎖DNAの配列。CDR1:太字;CDR2:下線;
CDR3:イタリック体。

GCATTCCAGATGACCAAGTCTTCATCTCCCTCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAAC
ATCATCTCCAGCGCAGTGCAGAACATTTGTCACCACTTAAGCTGGTATACAGAGAACCA
GGGAAAGTCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCCACTCTGACATCTGGGTCCCATCT
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTCTCACTCTCACCATCAGCAGCTCGAGCGT
GAAGATGTTGCACTTATTACTGTGACAGCTATGATGTTTCAATAGTCTGGTGTTCGGC
GGAGGAACAGAGTGGAACTAAAGTACGCTGGCTGCACCATCTGTCTTCACTTCCCG
CATCTGATGACAGTGTGAAATCTGGAACTCGCTCTGTGTGCTGCTGAATAACTCT
TATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAGGTGGATAAAGCCCTCCCAATCGGTAATCTC
CAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAGGAGACACCTTACAGCCTCAGAGCTCAAGCCGTG
AGCTGAGCAAGCAGACTACGAGAAACCAAGTCTACGCTCGAGAGTACCCATCAG
GGCTGAGCTGGCGGTACAGAAAGTCTCAACAGAGGCTTCAACAGGGAGAGTGTAG
(配列番号 311)

軽鎖完全長DNAの配列。

GCATTCCAGATGACCAAGTCTTCATCTCCCTCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAAC
ATCATCTCCAGCGCAGTGCAGAACATTTGTCACCACTTAAGCTGGTATACAGAGAACCA
GGGAAAGTCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCCACTCTGACATCTGGGTCCCATCT
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTCTCACTCTCACCATCAGCAGCTCGAGCGT
GAAGATGTTGCACTTATTACTGTGACAGCTATGATGTTTCAATAGTCTGGTGTTCGGC
GGAGGAACAGAGTGGAACTAAAGTACGCTGGCTGCACCATCTGTCTTCACTTCCCG
CATCTGATGACAGTGTGAAATCTGGAACTCGCTCTGTGTGCTGCTGAATAACTCT
TATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAGGTGGATAAAGCCCTCCCAATCGGTAATCTC
CAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAGGAGACACCTTACAGCCTCAGAGCTCAAGCCGTG
AGCTGAGCAAGCAGACTACGAGAAACCAAGTCTACGCTCGAGAGTACCCATCAG
GGCTGAGCTGGCGGTACAGAAAGTCTCAACAGAGGCTTCAACAGGGAGAGTGTAG
(配列番号 312)

【図 1 3 - 2】

GGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGAGGAGCAGTACGCCACAGCTAC
CGTGTGGTCAAGCTCTCAACCGCTCGCACAGGACGTGGTGAATGGCAGAGGATCAAG
TGCAAGGTCTCCACAAAGCCCTCCAGCCCCCTCGAGAAACCATCTCCAGAGCCAAA
GGCAGGCCCGAGAGAACACAGGTGTACACCCCTGCCCCATCCCGGAGAGAGATGACCAAG
AACAGCGTGGCTGACGCTCCAGAGCTTCTATCCGAGGACATCGCCGCTGGAG
TGGAGAGCAATGGGACGCGGAGAACAACTACAGAACACAGCGCTCCCGTCTGACATCC
GACGGCTCCTTCTTCTCTCAAGCAGCTCACCGTGAGCAGACAGCGTGGCAGCAGGGG
AACGTCCTTCATGCTCCGATGATCATGAGGCTCTGCAACACACTACAGCGCAAGAGAC
CTTCCCTGTCTCCGGTAAATGA (配列番号 324)

軽鎖完全長タンパク質の配列。

AAVLITQTPSPVSAAVGGTVSISCGSSQNVYKNNYLSWYQKPKQPKLLIYKASTLASGV
PSRFKGGSGSDFTLTISDVQCDAAATYYCAGGYTSSSDNAPGGGTEVVYKR (SEQ ID
1) PPSDEQLKSGTASVVLINMFYPREAIKQWKVDNALQSGNSQESVTEBQSDKSTYSLS
STLTLKADYTKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (配列番号 122)

可変領域軽鎖タンパク質の配列。

AAVLITQTPSPVSAAVGGTVSISCGSSQNVYKNNYLSWYQKPKQPKLLIYKASTLASGV
PSRFKGGSGSDFTLTISDVQCDAAATYYCAGGYTSSSDNAPGGGTEVVYKR (SEQ ID
(配列番号 121)

可変領域軽鎖タンパク質の配列。CDR1:太字;CDR2:下線;CDR3:
イタリック体。

AAVLITQTPSPVSAAVGGTVSISCGSSQNVYKNNYLSWYQKPKQPKLLIYKASTLASGV
PSRFKGGSGSDFTLTISDVQCDAAATYYCAGGYTSSSDNAPGGGTEVVYKR (SEQ ID
(それぞれ配列番号 125、126、127)

可変領域軽鎖DNAの配列。CDR1:太字;CDR2:下線;CDR3:イ
タリック体。

GCAGCGGTGCTGACCCAGACTCCATCTCCGCTGTCTGACGTGTGGGAGGACAGTCAAG
ATCAGTTCAGATCCAGTGCAGAAATTTTATAGACAACTACTATCTGTATACAGAG
AAACAGAGCGAGCTCCAGAGCTCCTGATCTACAGAGCATCTCACTCTGCTGGGT
CCATCGCGGTTCAAAGGCGGTGGATCTGGGACAGATTCTCACTCTCACCATCAGCAGCGTG
CAGTGTACGCTGCTGCCACTTACTGTGACAGCGGTTATACAGTATGATGATAT
GCTTTCCGCGAGGAGCCAGAGGTGGTGTCAAAGT (配列番号 321)

軽鎖完全長DNAの配列。

GCAGCGGTGCTGACCCAGACTCCATCTCCGCTGTCTGACGTGTGGGAGGACAGTCAAG
ATCAGTTCAGATCCAGTGCAGAAATTTTATAGACAACTACTATCTGTATACAGAG
AAACAGAGCGAGCTCCAGAGCTCCTGATCTACAGAGCATCTCACTCTGCTGGGT
CCATCGCGGTTCAAAGGCGGTGGATCTGGGACAGATTCTCACTCTCACCATCAGCAGCGTG
CAGTGTACGCTGCTGCCACTTACTGTGACAGCGGTTATACAGTATGATGATAT
GCTTTCCGCGAGGAGCCAGAGGTGGTGTCAAAGTACAGTGTGCTGACCATCTGTCTTC
ATCTTCCCGCATCTGATGAGCAGTGTAAATCTGAACTGCTTGTGTGCTGCTCTG
ATATATCTTCTATCCAGAGAGCTCCAGATACAGTGTGAGGTGCTATAGCCCTCAAT
GGTACTCTCCAGAGAGGTGTACAGAGCAGGACAGCAGGAGCAGCATCTCAGCTCCAGC
AGCACTTCAAGCTGAGCAGAGAGAGCTACAGAGAACCAAGAGTCTACGCTCGGAAGTC
ACCATCAGGGCGTGAAGCTCGCCGCTCAAGAGAGCTTCAACAGGGGAGGTGTAG
(配列番号 322)

【図 16-1】

Ab16

重組完全長タンパク質の配列。

QSVBEPQGR~~L~~VT~~P~~GT~~P~~L~~L~~TCTVSGFSLNNYAMTVWRQAPGKLEWIG~~I~~IGS~~I~~GT~~T~~YYAS
WAKGR~~F~~PI~~S~~KTST~~T~~VDL~~K~~I~~I~~SP~~T~~TD~~T~~ATYPCARDAG~~V~~TV~~D~~GYGY~~F~~NIWGP~~T~~LVT~~V~~SS
ASTKSP~~F~~PLAPSSK~~T~~SG~~T~~GTAA~~L~~GL~~V~~K~~D~~YVP~~F~~RPVTVSNWSGAL~~T~~SGV~~H~~TPAV~~L~~QSS
GLYSLSSV~~V~~TV~~P~~SSSL~~G~~TQ~~T~~Y~~I~~CNVN~~H~~KPSMTVD~~R~~KVR~~B~~PKSCD~~K~~HT~~C~~PCPAP~~E~~LL~~G~~GS
PSV~~L~~FP~~P~~PK~~D~~TL~~M~~IS~~R~~TE~~P~~VT~~C~~VVDV~~S~~HED~~E~~V~~E~~V~~K~~FM~~N~~YVDGV~~E~~V~~H~~NA~~K~~TP~~R~~EB~~Q~~YA
STRV~~V~~SV~~L~~TV~~L~~HQ~~D~~ML~~N~~GE~~K~~Y~~K~~CV~~S~~NKALP~~A~~PI~~E~~K~~T~~ISK~~A~~RGQ~~P~~REP~~Q~~V~~T~~Y~~L~~TP~~S~~RES~~N~~
WTKV~~S~~VL~~T~~CLV~~K~~GP~~F~~SD~~I~~AV~~E~~WES~~N~~Q~~P~~RNNY~~K~~TP~~F~~VL~~D~~SD~~G~~SF~~L~~YS~~K~~LV~~D~~RES~~N~~
QQ~~N~~V~~F~~SCSV~~N~~HEAL~~N~~HHY~~T~~Q~~S~~LSL~~S~~SP~~G~~K (配列番号 154)

可変領域重組タンパク質の配列。

QSVBEPQGR~~L~~VT~~P~~GT~~P~~L~~L~~TCTVSGFSLNNYAMTVWRQAPGKLEWIG~~I~~IGS~~I~~GT~~T~~YYAS
WAKGR~~F~~PI~~S~~KTST~~T~~VDL~~K~~I~~I~~SP~~T~~TD~~T~~ATYPCARDAG~~V~~TV~~D~~GYGY~~F~~NIWGP~~T~~LVT~~V~~SS
(配列番号 153)

可変領域重組タンパク質の配列。CDR1：太字；CDR2：下線；CDR3：イタリック体。

QSVBEPQGR~~L~~VT~~P~~GT~~P~~L~~L~~TCTVSGFSLNNYAMTVWRQAPGKLEWIG~~I~~IGS~~I~~GT~~T~~YYAS
WAKGR~~F~~PI~~S~~KTST~~T~~VDL~~K~~I~~I~~SP~~T~~TD~~T~~ATYPCARDAG~~V~~TV~~D~~GYGY~~F~~NIWGP~~T~~LVT~~V~~SS
(それぞれ配列番号 158、159、160)

可変領域重組DNAの配列。CDR1：太字；CDR2：下線；CDR3：イタリック体。

CAGTCGCTGGAGGAGTTCGGGGTGCCTGGTCA~~C~~GCCTGGGACACCCCTGACACTCACC
TGCA~~C~~CGTCTCTGGATTCTCCCTCA~~A~~TAATGCAATGAACCTGGGTCCGCAAGCTCCA
GGAAAGGGCTGGAGTGGAATCGGGATCATTTGGTGAATGTCACATCATCGAGGC
TGGCGAAAGGCCGATTCTTCACTCC~~A~~AAACCTCGACA~~C~~CTGTGGATCTGAA~~A~~ATCAT
AGTCGACAACCGAGGACAGGCTACCTATTCTGTGCGCAGAGATGCTGGCGTTACTGTT
GATGGTTATGGCTACTACTTTAA~~C~~ATCTGGGGCCAGGACACCCCTGGTCA~~C~~CGTCTGGAGC
(配列番号 53)

重組完全長DNAの配列。

CAGTCGCTGGAGGAGTTCGGGGTGCCTGGTCA~~C~~GCCTGGGACACCCCTGACACTCACC
TGCA~~C~~CGTCTCTAA~~T~~AACTATGCAATGAACCTGGGTCCGCAAGCTCCA
GGAAAGGGCTGGAGTGGAATCGGGATCATTTGGTGAATGTCACATCATCGAGGC
TGGCGAAAGGCCGATTCTTCACTCC~~A~~AAACCTCGACA~~C~~CTGTGGATCTGAA~~A~~ATCAT
AGTCGACAACCGAGGACAGGCTACCTATTCTGTGCGCAGAGATGCTGGCGTTACTGTT
GATGGTTATGGCTACTACTTTAA~~C~~ATCTGGGGCCAGGACACCCCTGGTCA~~C~~CGTCTGGAGC
GCCTCGACCAAGGGCCATCGGTCTCTCCCTCGGCACCTCTCCCAAGAGCACTCTGGG
GGCAGAGGCGCTGGAGTGGAATCGGGATCATTTGGTGAATGTCACATCATCGAGGC
TGGCGAAAGGCCGATTCTTCACTCC~~A~~AAACCTCGACA~~C~~CTGTGGATCTGAA~~A~~ATCAT
GGA~~C~~TCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTACGCTGCCCTCGACAGCTTGGGCA~~C~~CCAGAC
TACATCTGCAACGTGAATCA~~C~~AAAGCCAGCACA~~C~~CAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCC
AAATCTTTGTGCAAAATCA~~C~~ACA~~C~~ATGCGCCACCTGGCCAGCACTGAA~~C~~TCTCGGGGGGA
CGCTGAGCTTCTCTCTCCCCCAA~~A~~CCCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGAGCCCT
GAGGTCACTGCTGTGTGGAGCTGAGCCACGAAGCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGTG

【図 17-1】

Ab17

重組完全長タンパク質の配列。

QSLBSSGGR~~L~~VT~~P~~GGSL~~T~~LTCAASFS~~L~~TGY~~N~~LV~~W~~VRQAPGKLEWIG~~F~~ISY~~G~~DT~~T~~YYAS
WAKGR~~F~~TI~~S~~KTST~~T~~VT~~L~~IT~~D~~LQ~~S~~SD~~T~~GT~~F~~PCARE~~T~~AM~~T~~YD~~V~~IGWGP~~T~~LVT~~V~~SSAS~~T~~RG
PSV~~P~~PLAPSSK~~T~~SG~~T~~GTAA~~L~~GL~~V~~K~~D~~YVP~~F~~RPVTVSNWSGAL~~T~~SGV~~H~~TPAV~~L~~QSSGL~~Y~~SL
SSV~~V~~TV~~P~~SSSL~~G~~TQ~~T~~Y~~I~~CNVN~~H~~KPSMTVD~~R~~KVR~~B~~PKSCD~~K~~HT~~C~~PCPAP~~E~~LL~~G~~GS
FPP~~F~~PK~~D~~TL~~M~~IS~~R~~TE~~P~~VT~~C~~VVDV~~S~~HED~~E~~V~~E~~V~~K~~FM~~N~~YVDGV~~E~~V~~H~~NA~~K~~TP~~R~~EB~~Q~~YAS~~T~~YRV
VSV~~L~~TV~~L~~HQ~~D~~ML~~N~~GE~~K~~Y~~K~~CV~~S~~NKALP~~A~~PI~~E~~K~~T~~ISK~~A~~RGQ~~P~~REP~~Q~~V~~T~~Y~~L~~TP~~S~~RES~~N~~
VSL~~T~~CLV~~K~~GP~~F~~SD~~I~~AV~~E~~WES~~N~~Q~~P~~RNNY~~K~~TP~~F~~VL~~D~~SD~~G~~SF~~L~~YS~~K~~LV~~D~~KSR~~W~~QQ~~N~~V
FSCSV~~N~~HEAL~~N~~HHY~~T~~Q~~S~~LSL~~S~~SP~~G~~K (配列番号 164)

可変領域重組タンパク質の配列。

QSLBSSGGR~~L~~VT~~P~~GGSL~~T~~LTCAASFS~~L~~TGY~~N~~LV~~W~~VRQAPGKLEWIG~~F~~ISY~~G~~DT~~T~~YYAS
WAKGR~~F~~TI~~S~~KTST~~T~~VT~~L~~IT~~D~~LQ~~S~~SD~~T~~GT~~F~~PCARE~~T~~AM~~T~~YD~~V~~IGWGP~~T~~LVT~~V~~SS
(配列番号 163)

可変領域重組タンパク質の配列。CDR1：太字；CDR2：下線；CDR3：イタリック体。

QSLBSSGGR~~L~~VT~~P~~GGSL~~T~~LTCAASFS~~L~~TGY~~N~~LV~~W~~VRQAPGKLEWIG~~F~~ISY~~G~~DT~~T~~YYAS
WAKGR~~F~~TI~~S~~KTST~~T~~VT~~L~~IT~~D~~LQ~~S~~SD~~T~~GT~~F~~PCARE~~T~~AM~~T~~YD~~V~~IGWGP~~T~~LVT~~V~~SS
(それぞれ配列番号 168、169、170)

可変領域重組DNAの配列。CDR1：太字；CDR2：下線；CDR3：イタリック体。

CAGTCGCTGGAGGAGTTCGGGGTGCCTGGTCA~~C~~GCCTGGGGATCCCTGACACTCACC
TGCGCAGCCTCTGGATTCTCCCTCA~~C~~TGGTCA~~C~~AACTGGTCTGGGTCCGCGAGGCTCCA
GGGAAGGGCTGGAGTGGAATCGGATTCATTAGTTATGGTGA~~T~~ACCA~~C~~ATACATACGGAGC
TGGCGAAAGGCCGATTCA~~C~~ATCTCCAA~~A~~ACCTCGACA~~C~~CGGTGA~~C~~CTGACGATCA~~C~~CC
GATCTGCAACCTTCAGACAGGCGACCTATTCTGTGCGCAGAGATGCTGTAATCTTAT
GATTATGGCATCTGGGGCCAGGACACCTCGTCA~~C~~CGTCTGGAGC
(配列番号 63)

重組完全長DNAの配列。

CAGTCGCTGGAGGAGTTCGGGGTGCCTGGTCA~~C~~GCCTGGGGATCCCTGACACTCACC
TGCGCAGCCTCTGGATTCTCCCTCA~~C~~TGGTCA~~C~~AACTGGTCTGGGTCCGCGAGGCTCCA
GGGAAGGGCTGGAGTGGAATCGGATTCATTAGTTATGGTGA~~T~~ACCA~~C~~ATACATACGGAGC
TGGCGAAAGGCCGATTCA~~C~~ATCTCCAA~~A~~ACCTCGACA~~C~~CGGTGA~~C~~CTGACGATCA~~C~~CC
GATCTGCAACCTTCAGACAGGCGACCTATTCTGTGCGCAGAGATGCTGTAATCTTAT
GATTATGGCATCTGGGGCCAGGACACCTCGTCA~~C~~CGTCTGGAGC
CCATCGGTCTTCCCTCGGACCTCTCTCC~~A~~AGAGAC~~C~~ACTCTGGGGCA~~C~~AGCGCGCTG
GGCTGCTGGTCAAGATCACTCTCCCGAAACCGGTGA~~C~~GGTGTCTGGAACTCAGCGCC
CTGCA~~C~~AGCGGGCTGCA~~C~~ACTCTCCCGCGTGTCTCA~~C~~GTCTCTCAGGAC~~C~~CTCTACTCCCTC
AGCAGCGTGTGTGAGCTGCTCCAGCAGCTTGGGCA~~C~~CCAGACCTACATCTGCAACGTG
AATCA~~C~~AGGCCCAAGCA~~C~~CAAGGTGGA~~C~~AGAGAGTTGAGGCCAA~~A~~ATCTTGTGCA~~A~~AA
ATCA~~C~~AGCTGCGCA~~C~~CGTGGCCAGACCTGAACCTCTGGGGGACCTCA~~C~~GTCTTCTC
TTCCCCCA~~A~~AAACCAAGGACACCTCATGATCTCCCGAGCCCTGAGGTCA~~C~~ATCGCTG
GTGGTGA~~C~~GTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGTGATACGTGAGCGCGCTG

【図 16-2】

TACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATACCAAGACAAAGCGCGGGAGGAGCAGTACGCC
AGCAGCTACCGTGTGGTCA~~G~~CGTCTCCACCGCTCGCACAGGAC~~T~~GGCTGAATGGCAAG
GAGTCAAGTGCAGAGGTCTCCACAAGAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAACCATCTCC
AAAGCCAAAGGCGACCGCTCGAGACCAAGGTGACACCTCGCCCCCATCCCGAGAGG
ATGACCAAGAGCCAGGTCA~~G~~CGTGA~~C~~CTGCCTGTGTC~~A~~AAAGGCTCTATCCCAAGCA~~C~~ATC
CGCGTGAATGGGAGAGCAATGGGAGCGGAGAACCACTACAGACCA~~C~~CGCTCCGCTG
CTGGA~~C~~CTCCAGCGGTCTCCTTCTCCTCTACAGCAAGCTACAGTGGACAAGAGCAGGTGG
CAGCAGGGGAGACCTCTCTCATGCTCGTGAATGCATGAGGCTCTGCAACCACTACAG
CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGTAAATGA (配列番号 354)

重組完全長タンパク質の配列。

ALVMTQTPS~~T~~SEBPVGGTV~~T~~INQASQNI~~G~~N~~D~~LSWYQQKPG~~P~~PELLI~~S~~Y~~T~~SKLATGV~~P~~K
RFSGSRSGTQ~~F~~TL~~T~~ISDL~~E~~CD~~D~~AA~~T~~Y~~T~~Y~~C~~LGV~~V~~YSISDDGNAFGGTEV~~V~~V~~V~~KR (SEQ ID
IFPDSBQLKSGTASV~~V~~CLANN~~F~~YPREAKVQ~~W~~KV~~N~~ALQSGN~~S~~Q~~S~~EV~~T~~EQ~~S~~K~~D~~ST~~S~~YLS
STLTLSKADY~~E~~KHKY~~V~~YAC~~V~~THQGL~~S~~SPV~~T~~KSP~~N~~R~~G~~EC (配列番号 152)

可変領域重組タンパク質の配列。

ALVMTQTPS~~T~~SEBPVGGTV~~T~~INQASQNI~~G~~N~~D~~LSWYQQKPG~~P~~PELLI~~S~~Y~~T~~SKLATGV~~P~~K
RFSGSRSGTQ~~F~~TL~~T~~ISDL~~E~~CD~~D~~AA~~T~~Y~~T~~Y~~C~~LGV~~V~~YSISDDGNAFGGTEV~~V~~V~~V~~KR (SEQ ID
(配列番号 151)

可変領域重組タンパク質の配列。CDR1：太字；CDR2：下線；CDR3：イタリック体。

ALVMTQTPS~~T~~SEBPVGGTV~~T~~INQASQNI~~G~~N~~D~~LSWYQQKPG~~P~~PELLI~~S~~Y~~T~~SKLATGV~~P~~K
RFSGSRSGTQ~~F~~TL~~T~~ISDL~~E~~CD~~D~~AA~~T~~Y~~T~~Y~~C~~LGV~~V~~YSISDDGNAFGGTEV~~V~~V~~V~~KR (SEQ ID
(それぞれ配列番号 155、156、157)

可変領域重組DNAの配列。CDR1：太字；CDR2：下線；CDR3：イタリック体。

GCCTCGTGATGACCCAGACTCCATCTCCAGCTGTGAACAGTGGAGGCA~~C~~AGTCA~~C~~CC
ATCAATTGCGAGGCTAGTCAGAA~~Z~~ATTGGTAA~~C~~AGACCTATCTGGTATCAGCAGAA~~C~~CA
GGGAGCCTCCCGAGCTCCTAA~~T~~CTATTCTACATCCAA~~C~~CTGGCACTGGGCTCCCAAG
CGGTCA~~G~~TGGGCA~~C~~AGATCTGGGCA~~C~~AGTTCACTCTCACCATCAGGAGCTGGAGTGT
GAGCATGTGCGCACTACTACTGTCTAGGTTTATAGTATATTAGTAGTAGTGGTAAT
GCTTTCGGGAGGAGCCGAGGTGGTCA~~A~~ACGTTACGTTGAGTGCATCTGATCTGACATCTCTCTC
ATCTTCGCGCATCTGATGAGCAGTTGA~~A~~TTGGA~~C~~CTGGA~~C~~CTGTTGTGTGCTCTGCT
AATAACTCTTATCCGAGAGGCGCAAGTACAGTGGAGGTGGATA~~A~~CGCCCTCCATCG
GGTAACTCCCAAGAGAGTGTCA~~C~~AGAGCAGGACAGCAGGAGCAGCACTACAGCTCAGC
AGCACCTGACGCTGAGCAAGAGCAGACTACGAGAA~~C~~ACAAAGTCTACGCTCGGAAGTC
ACCCATCAGGCGCTGAGCTCGCCGTCA~~A~~AGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTAG
(配列番号 351)

重組完全長DNAの配列。

GCCTCGTGATGACCCAGACTCCATCTCCAGCTGTGAACAGTGGAGGCA~~C~~AGTCA~~C~~CC
ATCAATTGCGAGGCTAGTCAGAA~~Z~~ATTGGTAA~~C~~AGACCTATCTGGTATCAGCAGAA~~C~~CA
GGGAGCCTCCCGAGCTCCTAA~~T~~CTATTCTACATCCAA~~C~~CTGGCACTGGGCTCCCAAG
CGGTCA~~G~~TGGGCA~~C~~AGATCTGGGCA~~C~~AGTTCACTCTCACCATCAGGAGCTGGAGTGT
GAGCATGTGCGCACTACTACTGTCTAGGTTTATAGTATATTAGTAGTAGTGGTAAT
GCTTTCGGGAGGAGCCGAGGTGGTCA~~A~~ACGTTACGTTGAGTGCATCTGATCTGACATCTCTCTC
ATCTTCGCGCATCTGATGAGCAGTTGA~~A~~TTGGA~~C~~CTGGA~~C~~CTGTTGTGTGCTCTGCT
AATAACTCTTATCCGAGAGGCGCAAGTACAGTGGAGGTGGATA~~A~~CGCCCTCCATCG
GGTAACTCCCAAGAGAGTGTCA~~C~~AGAGCAGGACAGCAGGAGCAGCACTACAGCTCAGC
AGCACCTGACGCTGAGCAAGAGCAGACTACGAGAA~~C~~ACAAAGTCTACGCTCGGAAGTC
ACCCATCAGGCGCTGAGCTCGCCGTCA~~A~~AGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTAG
(配列番号 352)

【図 17-2】

GAGGTCATTAATGCCAAGACAAAGCGCGGAGGAGCAGTACGCCAGCAGTACCGTGTG
GTCA~~G~~CGTCTCCACCGCTCGCACAGGAGCTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAG
GTCTCCAAAGAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAA~~A~~CCATCTCCAAAGCAAAAGGCGAG
CCCCGAGAAACAGAGTGTACACCCCTGCCCATCCCGGAGGAGATGACAAAGAACAG
CTCAGCTCTGACCTGCTGCTGCTCAAGGCTTCTATCCAGCAGCATCGCGTGGAGTGGAG
AGCAATGGGAGCGCGGAGAACATCA~~C~~AGAGACACCGCTCCCGTGTGAGACTCCGATCTCTC
ATCTTCGCGCATCTGATGAGCAGTTGA~~A~~TTGGA~~C~~CTGGA~~C~~CTGTTGTGTGCTCTGCT
AATAACTCTTATCCGAGAGGCGCAAGTACAGTGGAGGTGGATA~~A~~CGCCCTCCATCG
GGTAACTCCCAAGAGAGTGTCA~~C~~AGAGCAGGACAGCAGGAGCAGCACTACAGCTCAGC
AGCACCTGACGCTGAGCAAGAGCAGACTACGAGAA~~C~~ACAAAGTCTACGCTCGGAAGTC
ACCCATCAGGCGCTGAGCTCGCCGTCA~~A~~AGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTAG
(配列番号 364)

重組完全長タンパク質の配列。

AIENTQTPF~~S~~VSAVGGTV~~T~~IKQASQ~~T~~ISNYLAWYQQKPG~~P~~PKLLI~~Y~~GSNL~~S~~ESGV~~P~~S
RFGSGSGTQ~~F~~TL~~T~~ISDL~~E~~CD~~D~~AA~~T~~Y~~T~~Y~~C~~QGV~~T~~ISNV~~D~~NNV~~P~~GGGT~~E~~V~~V~~V~~V~~KR (SEQ ID
IFPDSBQLKSGTASV~~V~~CLANN~~F~~YPREAKVQ~~W~~KV~~N~~ALQSGN~~S~~Q~~S~~EV~~T~~EQ~~S~~K~~D~~ST~~S~~YLS
STLTLSKADY~~E~~KHKY~~V~~YAC~~V~~THQGL~~S~~SPV~~T~~KSP~~N~~R~~G~~EC (配列番号 162)

可変領域重組タンパク質の配列。

AIENTQTPF~~S~~VSAVGGTV~~T~~IKQASQ~~T~~ISNYLAWYQQKPG~~P~~PKLLI~~Y~~GSNL~~S~~ESGV~~P~~S
RFGSGSGTQ~~F~~TL~~T~~ISDL~~E~~CD~~D~~AA~~T~~Y~~T~~Y~~C~~QGV~~T~~ISNV~~D~~NNV~~P~~GGGT~~E~~V~~V~~V~~V~~KR
(配列番号 161)

可変領域重組タンパク質の配列。CDR1：太字；CDR2：下線；CDR3：イタリック体。

AIENTQTPF~~S~~VSAVGGTV~~T~~IKQASQ~~T~~ISNYLAWYQQKPG~~P~~PKLLI~~Y~~GSNL~~S~~ESGV~~P~~S
RFGSGSGTQ~~F~~TL~~T~~ISDL~~E~~CD~~D~~AA~~T~~Y~~T~~Y~~C~~QGV~~T~~ISNV~~D~~NNV~~P~~GGGT~~E~~V~~V~~V~~V~~KR
(それぞれ配列番号 165、166、167)

可変領域重組DNAの配列。CDR1：太字；CDR2：下線；CDR3：イタリック体。

GCCATCGAAATGACCCAGACTCCATCTCCGTGTCTGCGAGCTGTGGGAGGCACAGTCA~~C~~CC
ATCAAGTGCAGGCGCTGACAGCACTAGCA~~C~~ACTACTTAGCTGGTATCAGCAGAA~~A~~CCCA
GGGAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCCAA~~T~~CTGGAATCTGGGCTCCCATCG
CGGTCA~~A~~AGGCA~~T~~GGATCTGGGACACAGTTCAC~~T~~CTCA~~C~~CATCAGCGAGCTGAGGTGT
GAGCATGCTGCCACTTACTACTGTCA~~A~~CGGGTTATATCATCAGTAATGTGTGATA~~A~~CAAT
GTTTTCGGCGAGGAGCCAGAGGTGGTGTCA~~A~~AGCT
(配列番号 361)

重組完全長DNAの配列。

GCCATCGAAATGACCCAGACTCCATCTCCGTGTCTGCGAGCTGTGGGAGGCACAGTCA~~C~~CC
ATCAAGTGCAGGCGCTGACAGCACTAGCA~~C~~ACTACTTAGCTGGTATCAGCAGAA~~A~~CCCA
GGGAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCCAA~~T~~CTGGAATCTGGGCTCCCATCG
CGGTCA~~A~~AGGCA~~T~~GGATCTGGGACACAGTTCAC~~T~~CTCA~~C~~CATCAGCGAGCTGAGGTGT
GAGCATGCTGCCACTTACTACTGTCA~~A~~CGGGTTATATCATCAGTAATGTGTGATA~~A~~CAAT
GTTTTCGGCGAGGAGCCAGAGGTGGTGTCA~~A~~AGCTGAGGTGGCTGCA~~C~~CATCTCTCTC
ATCTTCGCGCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAATGCTCCTCTGTGTGTGCTGCTG
AATAACTCTTATCCGAGAGGCGCAAGTACAGTGGAGGTGATA~~A~~CGCCCTCCATCG
GGTAACTCCCAAGAGAGTGTCA~~C~~AGAGCAGGACAGCAGGAGCAGCACTACAGCTCAGC
AGCACCTGACGCTGAGCAAGAGCAGACTACGAGAA~~C~~ACAAAGTCTACGCTCGGAAGTC
ACCCATCAGGCGCTGAGCTCGCCGTCA~~A~~AGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTAG
(配列番号 362)

【図 20-1】

Ab20

重組完全長タンパク質の配列。

EVQLVESGGGLVQPQGSRLRLSCAASGFTVSTYMSWVRQAPGKLEWVGDIFYSNBETNY
ATSAKGRFTISRDNKNTLYLQWMSLRARDTAVVYCARGPSDVEIAIDMWGGQTLVTVSS
ASTKGPSVFPFLAPSSKSTSGGTALALCLVKDYPPEFTVSYMSNGALTSGVHTFPAVLQSS
SGLYSLSSVTVFSSSLGTQTYI CNVNHKPNSTKVDARVFPKSCDKHTPCPPAPELILGS
PSVFLFPPPKDITLMSRTPVETCVVVDVSHEDPEVKFNWYDGVVEHNAKTKPREBQYA
STYRVVSVLTVLHQDLNGLNKRYCKYSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSRRE
HTKMQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRH
QQGNVFPSCVMHEALHRYTQKSLSLSPGK (配列番号 1 9 4)

可変領域重組タンパク質の配列。

EVQLVESGGGLVQPQGSRLRLSCAASGFTVSTYMSWVRQAPGKLEWVGDIFYSNBETNY
ATSAKGRFTISRDNKNTLYLQWMSLRARDTAVVYCARGPSDVEIAIDMWGGQTLVTVSS
(配列番号 1 9 3)

可変領域重組タンパク質の配列。CDR1:太字;CDR2:下線;CDR3:
イタリック体。

EVQLVESGGGLVQPQGSRLRLSCAASGFTVSTYMSWVRQAPGKLEWVGDIFYSNBETNY
ATSAKGRFTISRDNKNTLYLQWMSLRARDTAVVYCARGPSDVEIAIDMWGGQTLVTVSS
(それぞれ配列番号 1 9 8、1 9 9、2 0 0)

可変領域重組DNAの配列。CDR1:太字;CDR2:下線;CDR3:イタ
リック体。

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTC
TCTGTGCAGCCTCTGGATTACCGTCAGTACTTACGGATGAGCTGGTCCGTGAGGCT
CCAGGGAAGGGCTGGAGTGGTGGGAGCATTACTTATGTAATGAAGAAACAACTAC
GGACCGAGGGGAAAGGCGGATTCCACCATCTCAGAGACAATTCAAGAAACCCGTGTAT
CTTCAATGAACAGCCTGAGACTGAGGACTGCTGTGTATTAATGCTGAGAGGTTG
CCTGATGTGAGATTGCTATAGATATGTGGGGCCAAAGGACCCCTGTCACCGTCTCGAGC
(配列番号 3 9 3)

重組完全長DNAの配列。

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTC
TCTGTGCAGCCTCTGGATTACCGTCAGTACTTACGGATGAGCTGGTCCGTGAGGCT
CCAGGGAAGGGCTGGAGTGGTGGGAGCATTACTTATGTAATGAAGAAACAACTAC
GGACCGAGGGGAAAGGCGGATTCCACCATCTCAGAGACAATTCAAGAAACCCGTGTAT
CTTCAATGAACAGCCTGAGACTGAGGACTGCTGTGTATTAATGCTGAGAGGTTG
CCTGATGTGAGATTGCTATAGATATGTGGGGCCAAAGGACCCCTGTCACCGTCTCGAGC
GCTCCACCAAGGGCCCATCGGCTCTTCCCGCTGGCACCCCTCCCAAGAGCACCTCGGG
GGCACAGCGGGCCCTGGGCTGCTGGTCAAGGACTACTTCCCGCAACCGGTGACGGTGTGG
TGAACCTCAGGGCCCTGAGCAGGGCGGTGCACACCTTCGGCGTGTCTCTACGTCCTGAC
GAGCTTACTCTCCGACAGCTGCTGTCAGCAGCTCTCCAGCAGCTTGGCACCCAGGAC
TAATCTTGCAACGTGGAATCAACAGCCCAAGCAACCAAGAGTGGCAAGAGAGTTGAGCC
AAATCTTGTCAGCAAACTCAACACTGCCACCGTGGCCAGCAGCTGAACCTCTGGGGGGA
CCGTGAGTCTTCCTCTTCCCGGCAAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCT
GAGGTCACTGCGTGGTGGAGCGTGAGCCAGGAACCGCTGAGGTCAAGTTCAACTGG

【図 21-1】

Ab21

重組完全長タンパク質の配列。

EVQLVESGGGLVQPQGSRLRLSCAASGFTVSNYAVGWVRQAPGKLEWVGIIRNGNTWYA
SEARGRFTISRDNKNTLYLQWMSLRARDTAVVYCARGPSVAVYVFNHWPGQTLTVSS
SASTKGPSVFPFLAPSSKSTSGGTALALCLVKDYPPEFTVSYMSNGALTSGVHTFPAVLQS
SGLYSLSSVTVFSSSLGTQTYI CNVNHKPNSTKVDARVFPKSCDKHTPCPPAPELILGS
GPSVFLFPPPKDITLMSRTPVETCVVVDVSHEDPEVKFNWYDGVVEHNAKTKPREBQY
ASTYRVVSVLTVLHQDLNGLNKRYCKYSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSRRE
BHTKMQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR
HQQGNVFPSCVMHEALHRYTQKSLSLSPGK (配列番号 4 0 2)

重組完全長DNAの配列。

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTC
TCTGTGCAGCCTCTGGATTACCGTCAGTAACTATGAGTGGGCTGGTCCGTGAGGCT
CCAGGGAAGGGCTGGAGTGGTGGGAGCATTACTTATGTAATGAAGAAACCCGTGTATCTT
CAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACTGCTGTGTATTAATGCTGAGAGGATATGGC
GTGAGTGTGTCTTACTAGTCTTTAATCACTTGGGGCCAGGGACCCCTGTCACCGTCTGG
AGCGCTCCACAGCGGCTGGGCTGCTGTCAGCAGCTCTCCAGAGGACCTCTG
GGGGGCAACAGCGCCCTGGGCTGCTGTCAGGACTGCTCCCGCAACCGGAGCAAGGT
TGTGGAACTCAGGGCCCTGACAGCGGGGTGCACACCTTCCCGCTGTCTACAGTCC
TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGGTGGTGAACGTGCGCTCCAGCAGCTTGGGCAACCG
ACCTACATCTGCAACGTGAATCAACAGCCAGCAACCAAGAGTGGAGCGAGAGTTGAG
CCCAATCTTGTGCAAAACTCAACATGCCACCGTGGCCAGCAGCTGAACTCCTGGGG
GAGCTGTGAGTCTTCTCTTCCCTCAAAACCCAGAGGACACCTCATGATCTCCCGAGCC
CCTGAGCTCAGTACGTGTGGTGGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAG
TGTACGTGGACGGGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGGGAGGAGCATAC
GCCAGCACTGACGTGGTGGTCAAGCTCTCACCGTCTCCAGCAGGACTGGCTGAATGGC
AAGAGTACAGTGCAGAGTCTCCACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAACCATC
TCCAAAGCCAAAGGGCAGGCCCGAGAACACAGCTGTGACACCTTGGCCCCATCCCGGAG
GAGTGAACAGAGCTCAGCTCAGCTCACTGCTGTGTGTCAGAGCTTCTATCCAGCGAC
ATCCCGGTGAGGTGGAGCAATGGGCGAGCCAGGAGCAACTCAAGAGCAAGCGCTCC
GTGCTGAGCTCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAGCTCACCGTGGACAGAGCAGG
TGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCOGTGATGATGAGGCTCTGCACAAACCATAC
ACCGAAGAGCCCTTCCCTGTCTCCGGTAAATGA (配列番号 4 0 4)

軽組完全長タンパク質の配列。

DIQMTQSPSTLSASVGRVITTCQASQSIYNLAWYQKPKAPKLLIYDASTLESQVPS
RFSGSGSGTEYTLTISSLQPDGFATYYCQQGFTVSDIDNAPGGGTVKIRTVAAPSVPI
FPPSDGLKSGTASVYVCLLNPFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSS
TTLTSLKADYBKHKVYACEVTHQSLSSPVTKSPFRGEC (配列番号 4 0 1)

軽組完全長DNAの配列。

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTCCACCCCTGTGTCATCTGTAGGAGACAGATCAAC
ATCACTTGCCAGGCCAGTCAGAGCATTACAGCAATCTTGCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGAAAGGCCCATAGCTCCTGATCTATGATGATCACTCATCTGGATCTGAGATCCCATCA

【図 21-2】

AGGTTTCAGCGGCACTGGATCTGGGACAGAGTACACTCTACCATCAGCAGCTGCGAGCT
GATGATTTTGCAACTTACTACTGCGCAACAGGGTTTATCTGTGTAGTATATGTAATGCT
TTGGCGGAGGAACCAAGGTGGAATCAAAAGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATC
TTCGCCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAATGCTCTGTGTGTGTGCTGCTGAAT
AACTTCTATCCAGAGAGGGCCAAAGTACAGTGGAGAGGTGATAAGCGCTTCAATCGGGT
AACTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAGAGCAGCAGCTTACAGCTCTCAGCAGC
ACCTGACGCTGAGAAAGCAGACTACAGAGAACCAAAAGTCTACGCTCTGCGAGTGCAC
CATCAGGSCCTGAGCTGCCCGTCAAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTATG
(配列番号 4 0 3)

【図 20-2】

TACGTGGACGGCTGGAGTGCTAATGCCAAGACAAAGCCGGGAGGAGCAGTACGCC
AGCACGTACCGTGGTTCAGCGTCTCACCGCTCTGCACAGGACTGGCTGAATGGCAAG
GAGTACAAAGTCCAAGGTCTCCACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAACCATCTCC
AAAGCCAAAGGGCAGCCCGGAGAACCAAGGTGTACAGCCCTGCCCTTCCCGGAGGAG
ATGACACAGAACCAAGTCAAGCTGACCTGTCTCAAGAGCTTCTATCCAGCAGCATC
GCGGTGAGTGGGAGGACATGGCAGCCGAGAACCACTACAAGACCAAGCCCTCCGCTG
CTGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAGCTCAGCGTGGACAGAGCAGGTGG
CAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCOGTGATGATGAGCTCTGCACAAACCATACAGC
CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGTAAATGA (配列番号 3 9 4)

軽組完全長タンパク質の配列。

DIQMTQSPSTLSASVGRVITTCQSSQNVYKNNYLSWYQQKPKGVKLLIYKASTLASGV
PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCAGGYTSSSDNAPGGGTVKIRTVAAPSVPI
IFPPSDGLKSGTASVYVCLLNPFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSS
TTLTSLKADYBKHKVYACEVTHQSLSSPVTKSPFRGEC (配列番号 1 9 2)

可変領域軽組タンパク質の配列。

DIQMTQSPSTLSASVGRVITTCQSSQNVYKNNYLSWYQQKPKGVKLLIYKASTLASGV
PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCAGGYTSSSDNAPGGGTVKIRTVAAPSVPI
(配列番号 1 9 1)

可変領域軽組タンパク質の配列。CDR1:太字;CDR2:下線;CDR3:イ
タリック体。

DIQMTQSPSTLSASVGRVITTCQSSQNVYKNNYLSWYQQKPKGVKLLIYKASTLASGV
PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCAGGYTSSSDNAPGGGTVKIRTVAAPSVPI
(それぞれ配列番号 1 9 5、1 9 6、1 9 7)

可変領域軽組DNAの配列。CDR1:太字;CDR2:下線;CDR3:イタリ
ック体。

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTCCTCCTGTCTGATCTGTAGGAGACAGAGTCAAC
ATCACTTGCAGCTGAGTCAAGAGTGTATTAAGAACAACTACTTATCCTGPTATCAGCAG
AAACCAAGGAAAGTCCCTAAGCTCCTGATCTATAGGCATCTCACTTGCAGTCTGGGCTC
CCATCTCTGTTTACGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCTG
CAGCCTGAAGATGTGCAACTTATTACTGTGCGGCGGTATATCCAGTAGTAGTGATAAT
GCTTTCGCGGAGGAACCAAGTGGAAATCAAACGT (配列番号 3 9 1)

軽組完全長DNAの配列。

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTCCTCCTGTCTGATCTGTAGGAGACAGAGTCAAC
ATCACTTGCAGCTGAGTCAAGATGTTTATAAGAACAACTACTTATCCTGPTATCAGCAG
AAACCAAGGAAAGTCCCTAAGCTCCTGATCTATAGGCATCTCACTTGCAGTCTGGGCTC
CCATCTCTGTTTACGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCTG
CAGCCTGAAGATGTGCAACTTATTACTGTGCGGCGGTATATCCAGTAGTAGTGATAAT
GCTTTCGCGGAGGAACCAAGTGGAAATCAAACGTGAGTGGCTGACCACTCTGCTTCTC
ATCTTCCCGCATCTGATGAGCAGTGAATCTGGAACGTGCTCTGTGTGTCCTGCTG
AATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAGGTGGATAACCGCCCTCCAATCG
GGTAACTCCACAGAGAGTGTCAAGAGCAGGACAGCAGGAGCAGCAGCTTACAGCCTCAGC
AGCAGCTGACGTGAGCAGAGCAGTCAAGAGAACCAAACTTCAAGCTTCAAGCTCAGAGT
ACCATCAGGCGTGAAGTGTGCGCGTCAACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTAG
(配列番号 3 9 2)

【図 22】

Fab1 Sequences

重組Fabタンパク質の配列。

EVQLVESGGGLVQPQGSRLRLSCAASGFTVSNYAVGWVRQAPGKLEWVGIIRNGNTWYA
SEARGRFTISRDNKNTLYLQWMSLRARDTAVVYCARGPSVAVYVFNHWPGQTLTVSS
SASTKGPSVFPFLAPSSKSTSGGTALALCLVKDYPPEFTVSYMSNGALTSGVHTFPAVLQS
SGLYSLSSVTVFSSSLGTQTYI CNVNHKPNSTKVDARVFPKSCDKHT
(配列番号 4 0 6)

軽組Fabタンパク質の配列。

DIQMTQSPSTLSASVGRVITTCQASQSIYNLAWYQKPKAPKLLIYDASTLESQVPS
RFSGSGSGTEYTLTISSLQPDGFATYYCQQGFTVSDIDNAPGGGTVKIRTVAAPSVPI
FPPSDGLKSGTASVYVCLLNPFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSS
TTLTSLKADYBKHKVYACEVTHQSLSSPVTKSPFRGEC (配列番号 4 0 5)

【図 2 3】

Fab2 Sequences

重鎖 F a b タンパク質の配列。

EVQLVESGGGLVQPGSLRLSQAASGFTVSNYAVGVQRQAPGKGLNVLIGNKNWTWYA
SSARGFTIISDINSKNTLYIQMNSLRADTAVTYCARGYGRSVAYTVFNIWPGTLTVTVS
SASTKGSVPFLPASPSSKSTSGGTALRAKLVKDYFPEPVTVSNWSGALTSQVHTFPAVLQS
SGLYLSSSVTVFPSSSLGTQTYI QNVNHKPSNTKVDARVPEKSCDKTH
(配列番号 4 0 8)

重鎖 F a b DNA の配列。

GAGGTGCAGCTGCTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGCTCCCTGAGACTC
TCTGTGTCAGCCTCTGGATTTCACCGTCAGTAACTATGCACTGGGCTGGGTCGGTCAAGGCT
CCAGGGAAGGGCTGGGTTGGTGGATCAATTGGTGGTATGGTAAACAATGGTACGG
AGCTCTGCAAGAGCGCGATTCAACCATCTCCAGAGACAAATTCAGAGACACCCCTGATCTT
CAAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGTGTGTATTACTGTGCTAGAGGATATGGC
CGTAGTGTGTCTTACTAGCTCTTTAACTCTGGGGCCAGGGACCCCTGTCACCGTCTCG
AGCGCTCCCAAGGGGCCATCGGTCTTCCCGCTGGCACCCCTCCCAAGAGACCCCTCT
GGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCTGTCAGGACTACTTCCCGCAACCGGTGACGGTG
TCGTGAACTCAGCGCCCTGACACAGCGCGCTGCACACTTCCCGCTGTCTTACGTCC
TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTACCGCTGCCCTCAGCAGCTTGGGCACCCAG
ACCTACATCTGCAACGTGAATCAACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACGGGAGAGTTGAG
CCCAATCTTGTGACAAAATCACTAG (配列番号 4 1 0)

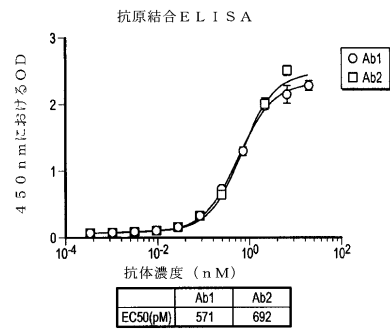
軽鎖 F a b タンパク質の配列。

DIQMTQSPSTLSASVGRVTITCQASQSIYSNLAWYQQKPKAPKLLIYDASTLSEGVPS
RFGSGSGSTYTLTISLQPDFFATYVCCQGTVDSDINAFGGGTVKVELKRTVAAPSVFI
FPSPDEQLKSTASVYCLINFIYPRAKVQNKVDNALQSGNSQSVTEQDSKIDSTYLSL
TLTLKADIEHKVYACVTHQSLSPVTKFMRGEC (配列番号 4 0 7)

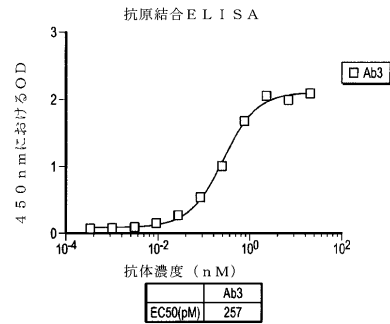
軽鎖 F a b DNA の配列。

GACATCCAGATGACCGAGTCTCTCTCCACCCCTGCTGCACTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCAGCGCCAGTCAAGCATTTACAGCAATCTTGCTGATCAAGCAAAACCA
GGAAAGGCCCTAAGCTCTGATCTATGATGACATCTCTGGAATCTGGAGTCCCATCA
AGGTTCAGCGCAGTGATCTGGGACAGAGTACACTCTCAACATCAGCAGCTGCAGCCT
GATGATTTTGCACCTTACTACTGCCAACAGGGTTTACTGTGTAGTATGATGATGATGCT
TTCCGCGGAGGAGCAAGGTGGAATCAAGCTACGGTGGCTGACCAATCTGTCTTCATC
TTCGCGCACTGTGATGAGCTGGTGAATCTGGAATGTCCTCTGTGTGTGCTGCTGAAT
AACTTCTATCCAGAGAGGCCAAGTACAGTGGAGGTGGATAACGCCCTCCAAATCGGGT
AACTCCAGAGAGGTGTACAGAGCAGGACAGAGGACAGCACTACAGCTCAGCAGC
ACCTGACGCTGAGCAAGCAGACTACGAGAAACACAAGTCTACGCTGCGAAGTCAACC
CATCAGGCGCTGAGCTGCCCGTCAACAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTGAG
(配列番号 4 0 9)

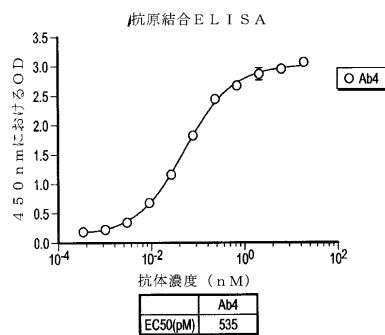
【図 2 4】



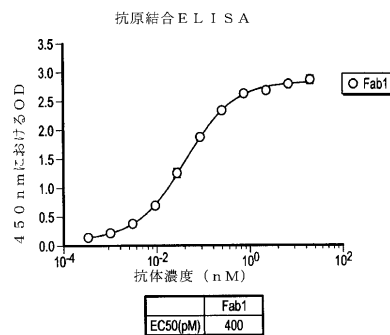
【図 2 5】



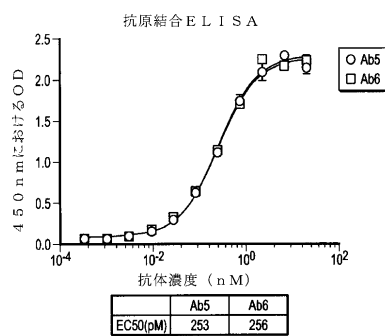
【図 2 6】



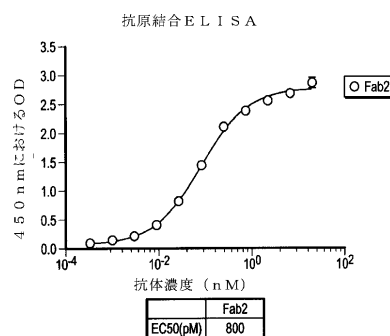
【図 2 8】



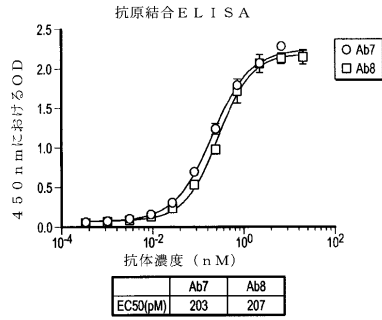
【図 2 7】



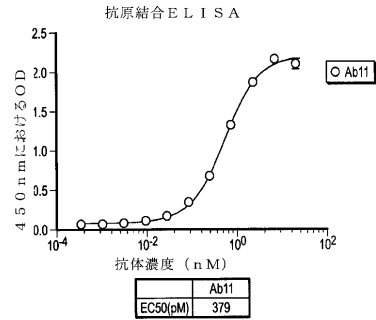
【図 2 9】



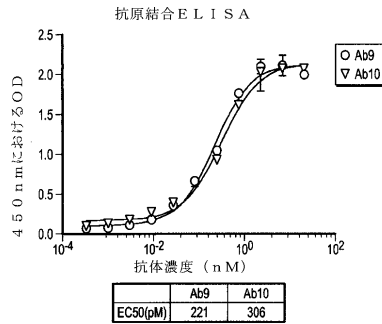
【図 3 0】



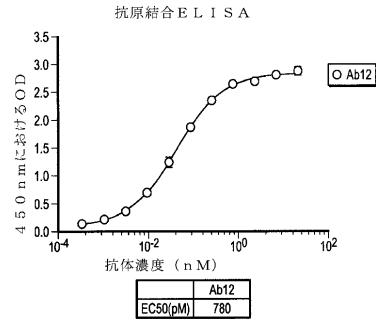
【図 3 2】



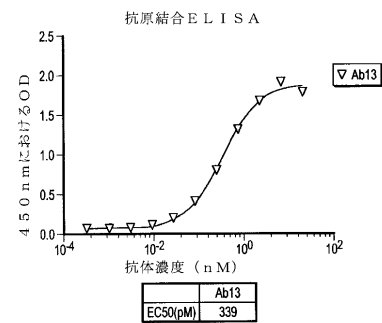
【図 3 1】



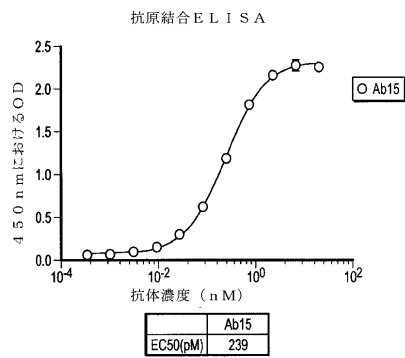
【図 3 3】



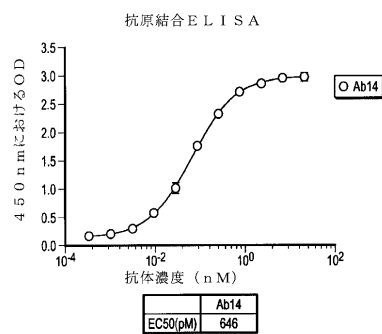
【図 3 4】



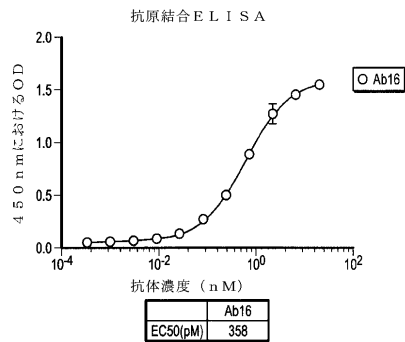
【図 3 6】



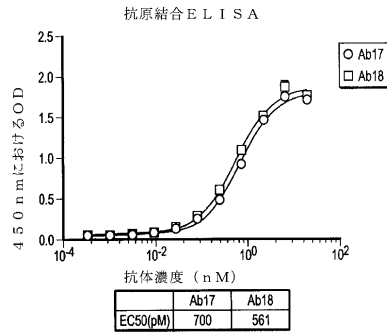
【図 3 5】



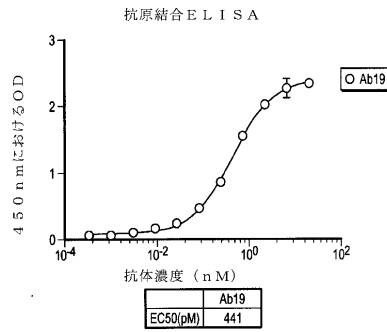
【図 3 7】



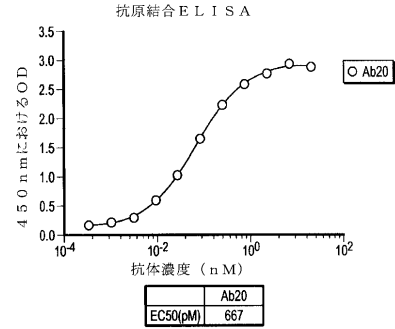
【図 38】



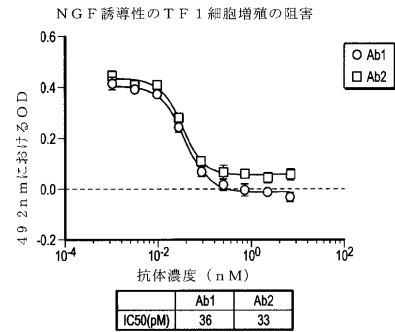
【図 39】



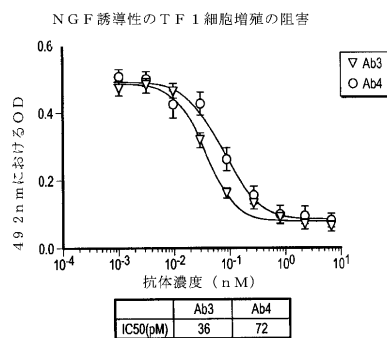
【図 40】



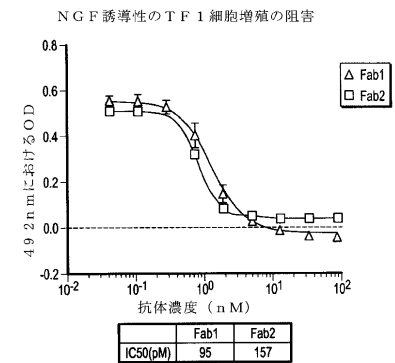
【図 41】



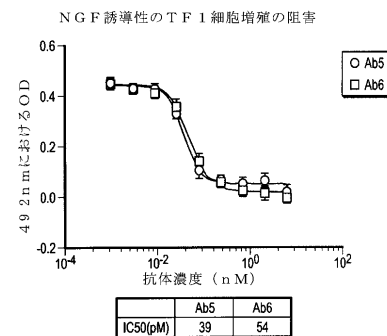
【図 42】



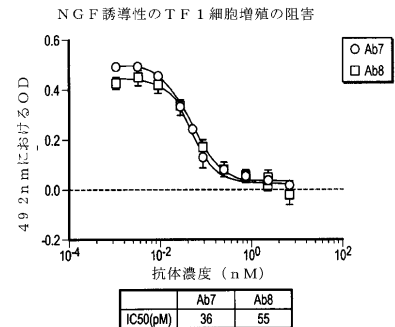
【図 44】



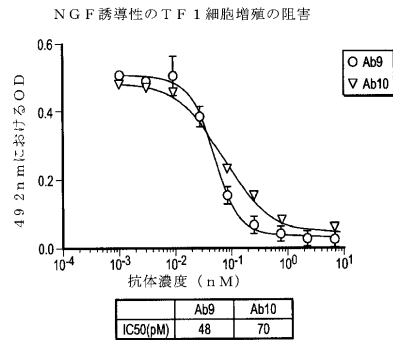
【図 43】



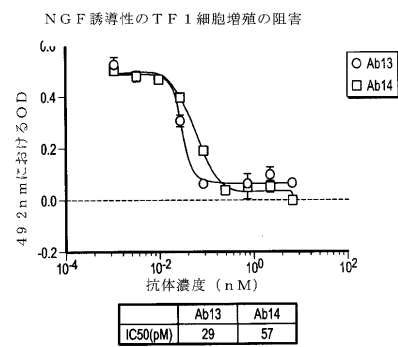
【図 45】



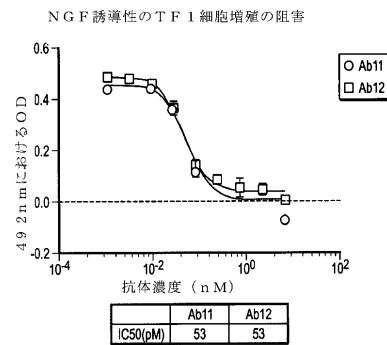
【図 4 6】



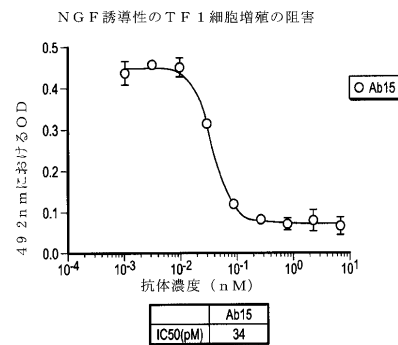
【図 4 8】



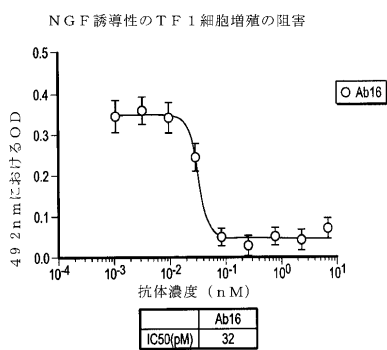
【図 4 7】



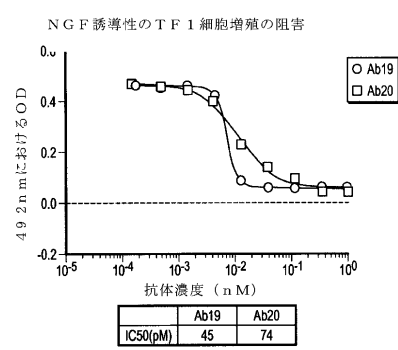
【図 4 9】



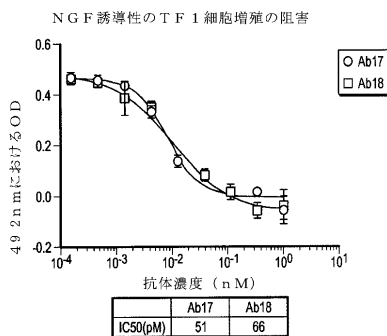
【図 5 0】



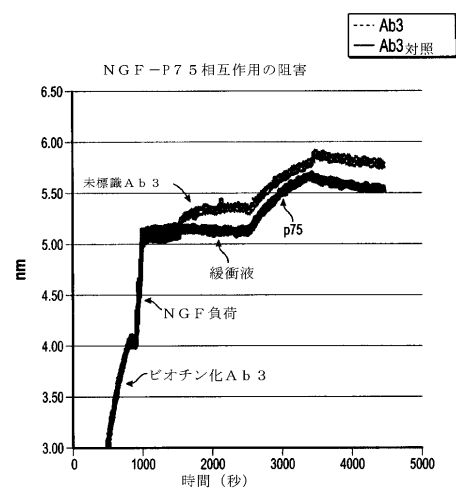
【図 5 2】



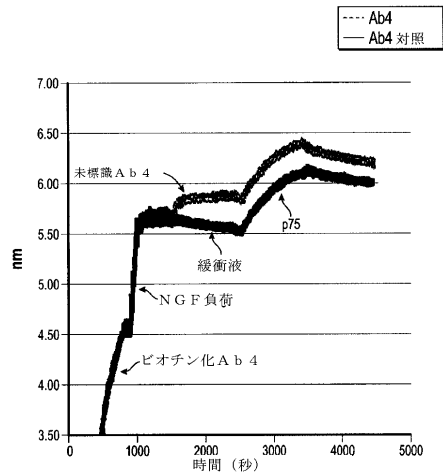
【図 5 1】



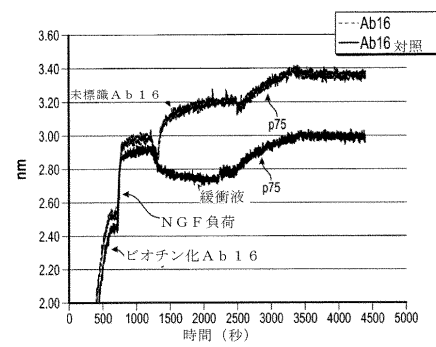
【図 5 3 A】



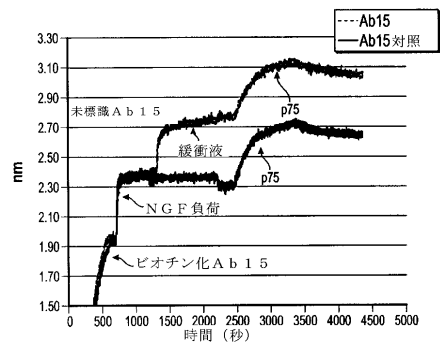
【図 5 3 B】



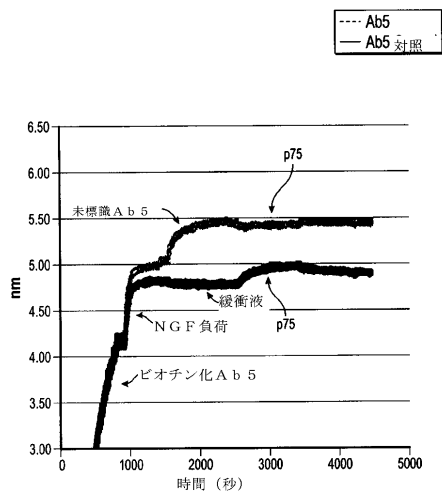
【図 5 4 B】



【図 5 4 A】

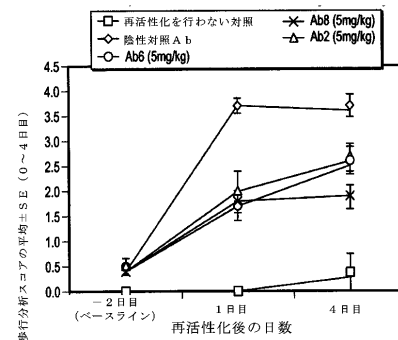


【図 5 5】



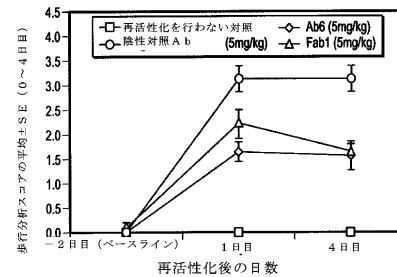
【図 7 0】

歩行分析により評価したAb6、Ab8およびAb2の疼痛における効果



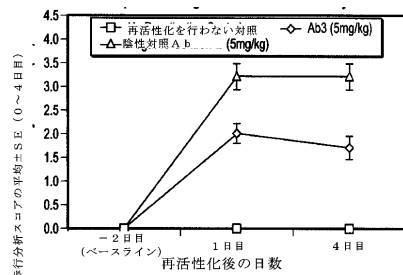
【図 7 1】

歩行分析により評価したAb6（完全長）またはFab1の疼痛における効果



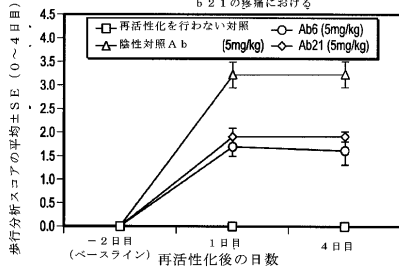
【図 7 2】

歩行分析により評価した p 7 5 を遮断しない A b 3 の疼痛における効果



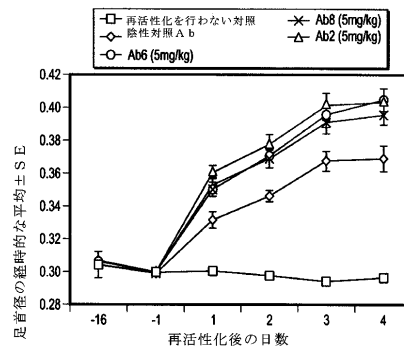
【図 7 3】

歩行分析により評価した哺乳類発現 A b 6 およびピキア (Pichia) 発現 A b 2 1 の疼痛における効果



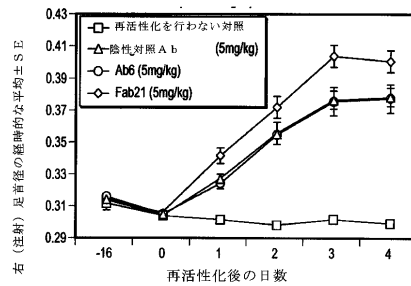
【図 7 4】

A b 6、A b 8 および A b 2 の炎症における効果



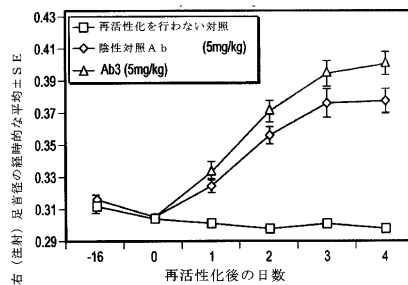
【図 7 5】

A b 6 (完全長) または F a b 1 の炎症における効果



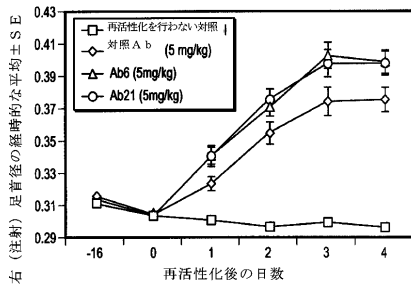
【図 7 6】

p 7 5 を遮断しない A b 3 の炎症における効果

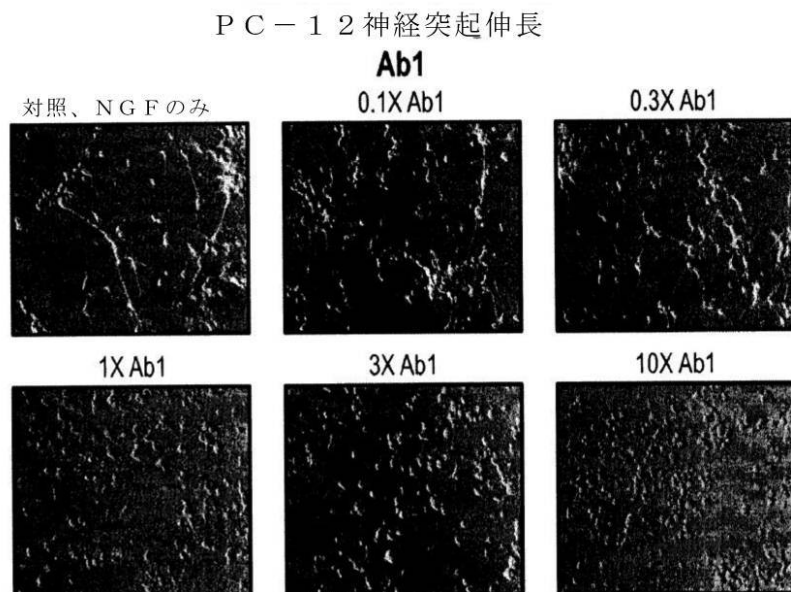


【図 7 7】

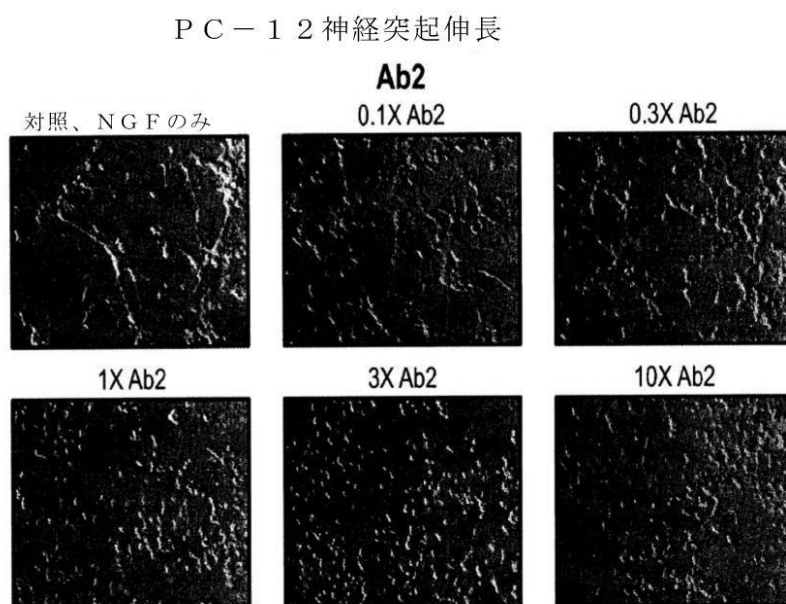
哺乳類発現 A b 6 およびピキア (Pichia) 発現 A b 2 1 の炎症における効果



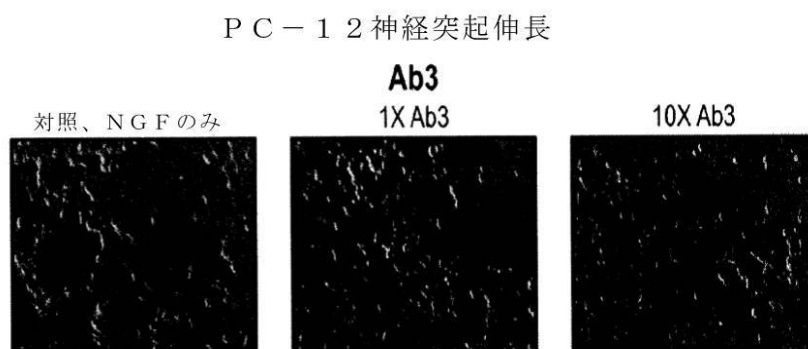
【図 5 6】



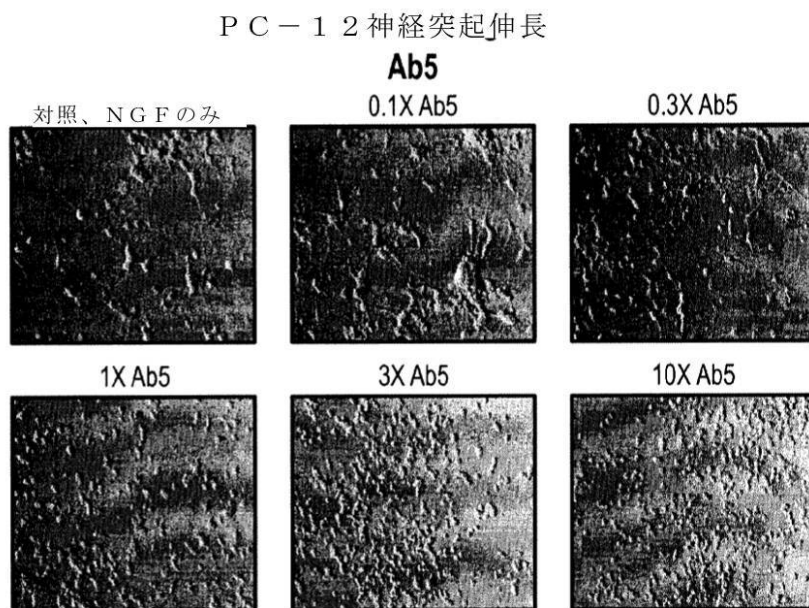
【図 5 7】



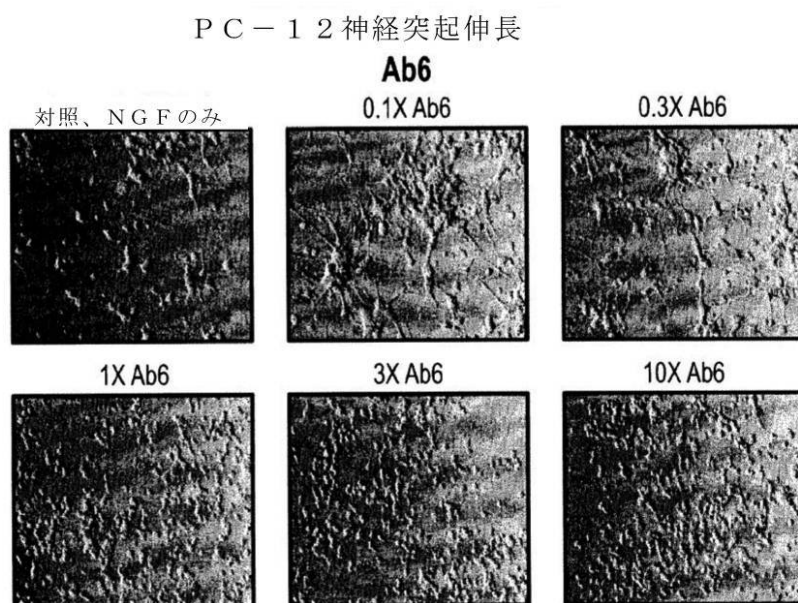
【図 5 8】



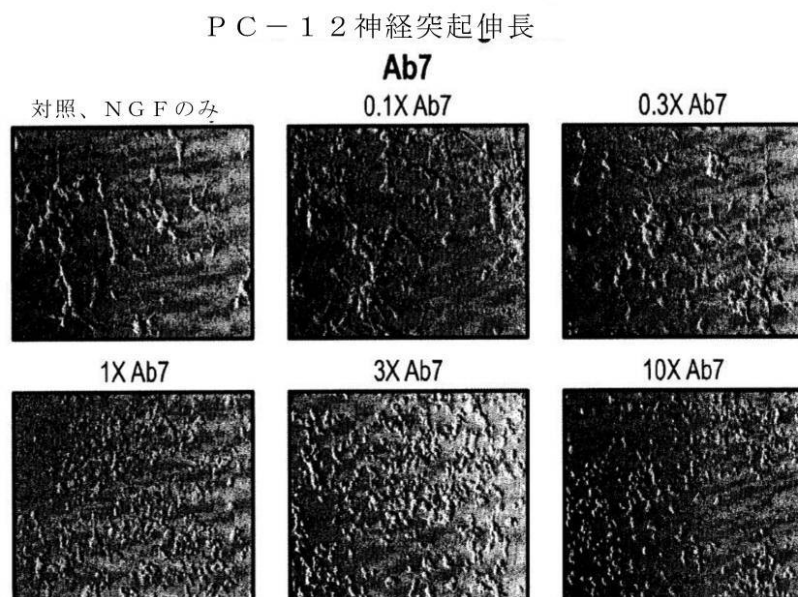
【図 59】



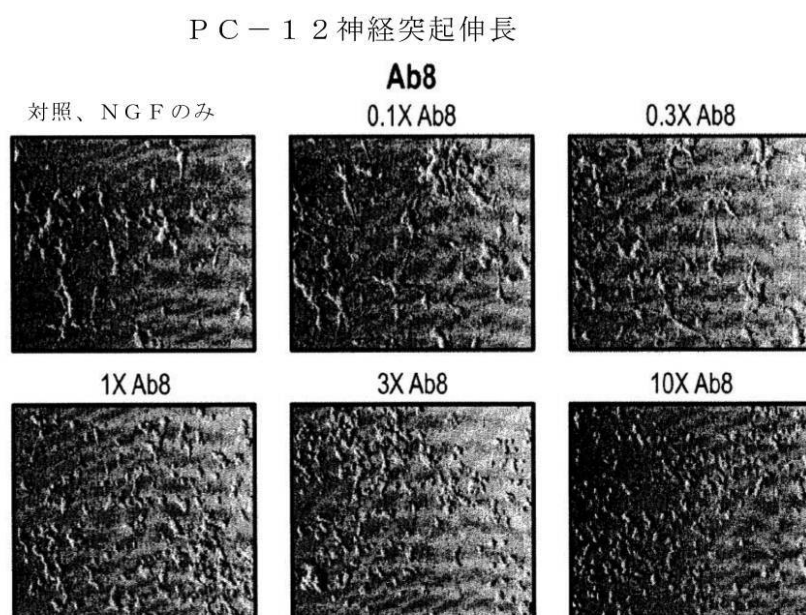
【図 60】



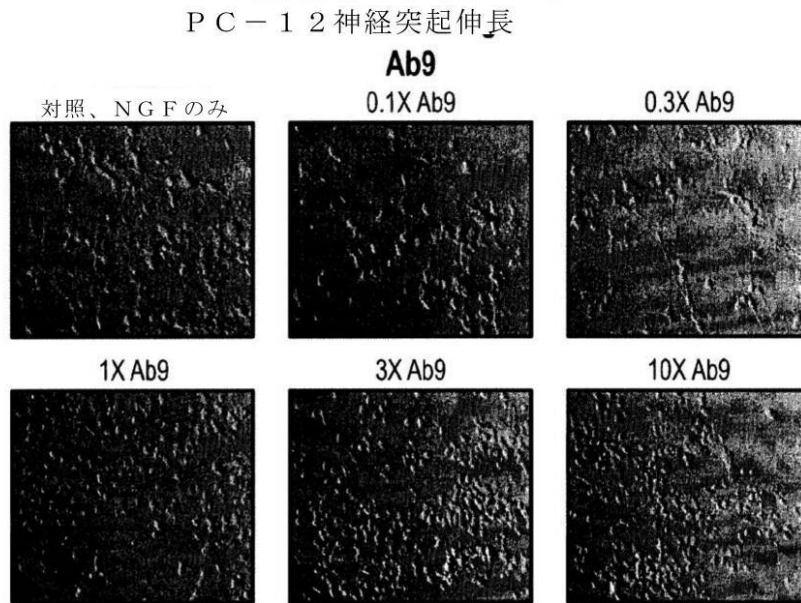
【図 6 1】



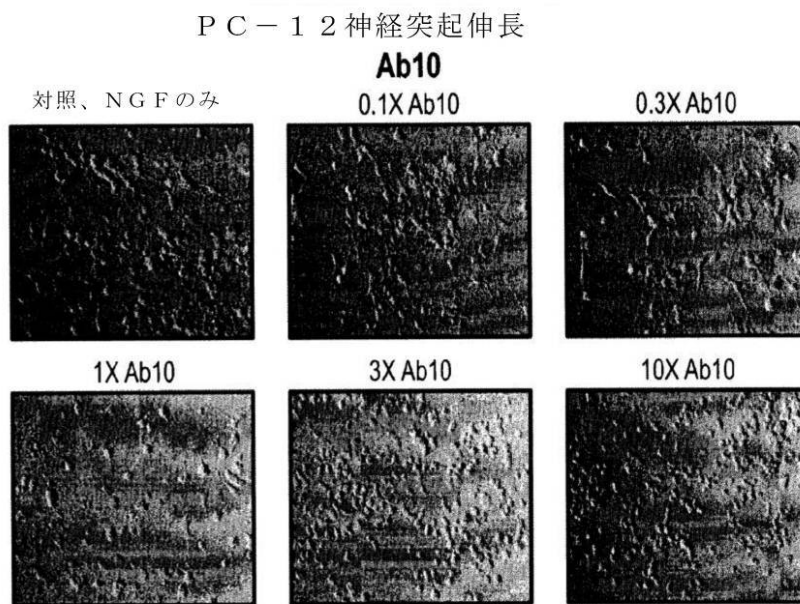
【図 6 2】



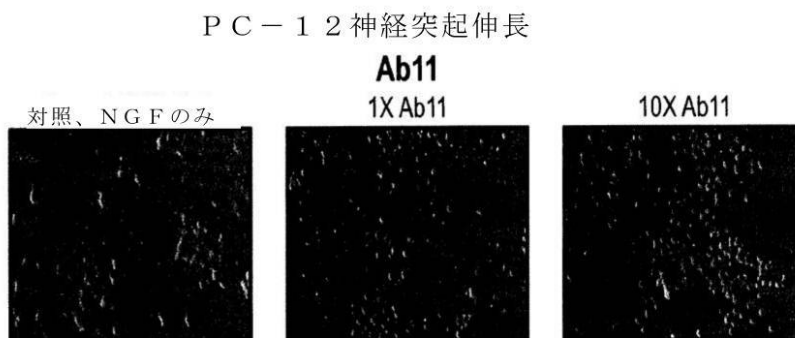
【図 6 3】



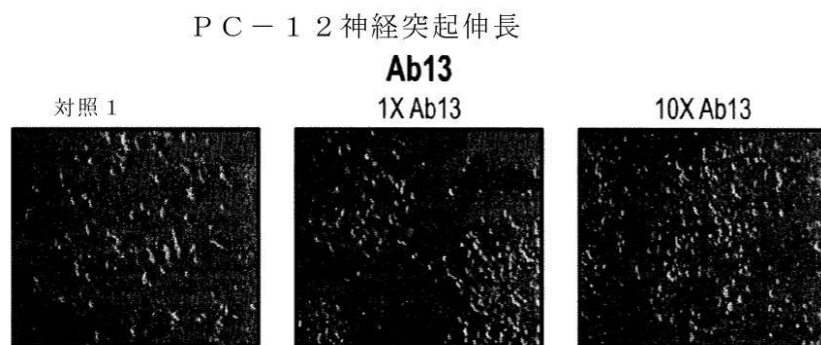
【図 6 4】



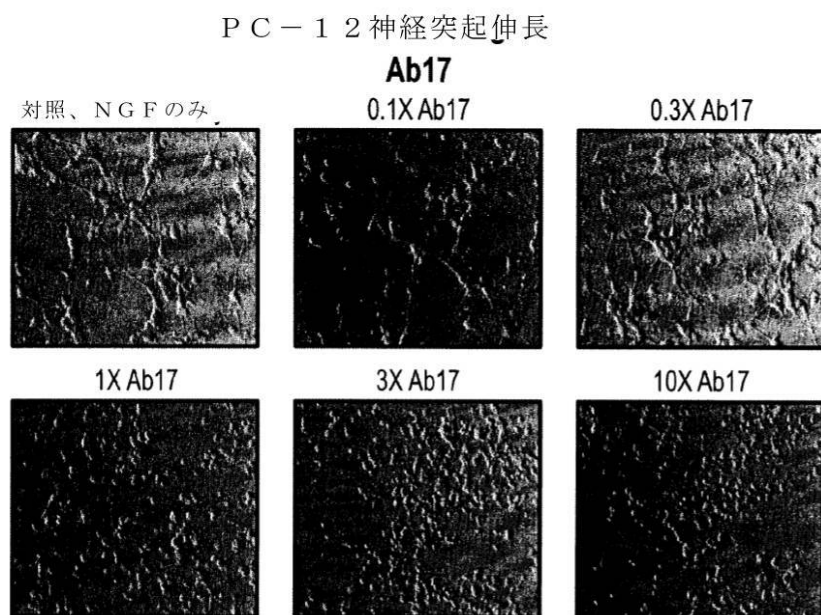
【図 6 5】



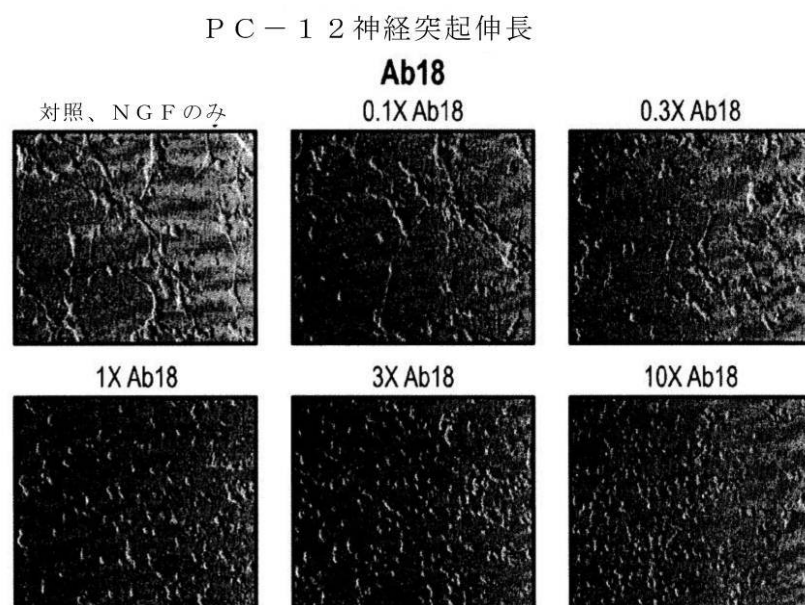
【図 6 6】



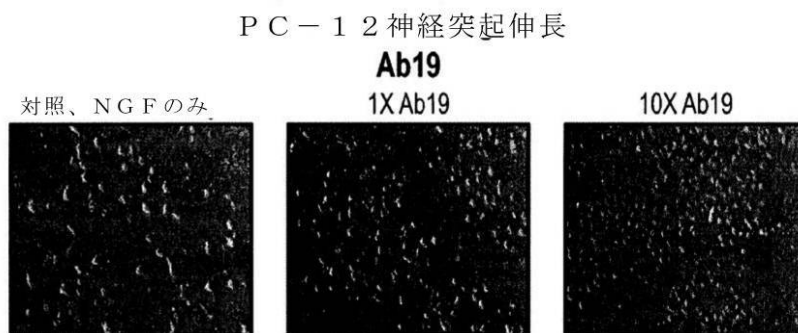
【図 6 7】



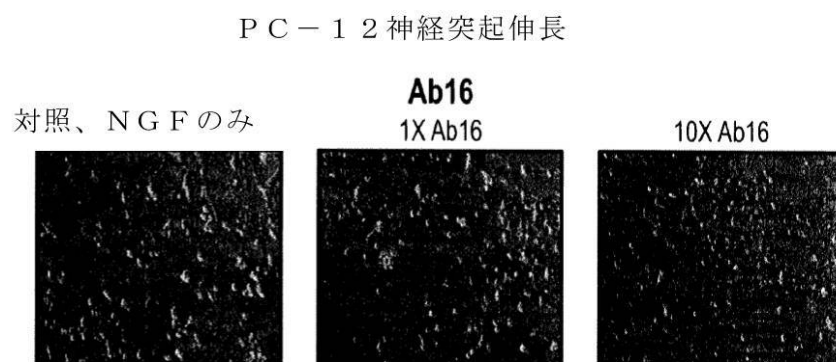
【図 6 8】



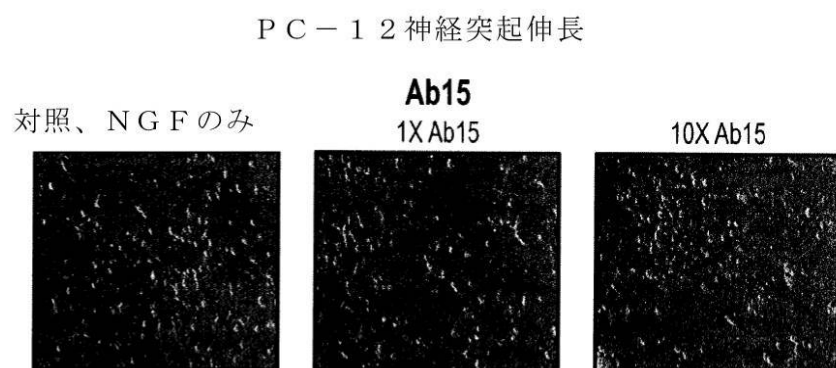
【図 6 9】



【図 7 8】



【図 7 9】



【配列表】

2014507116000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2011/062963
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
<i>C07K 16/22(2006.01)i, C12N 15/13(2006.01)i, A61K 39/395(2006.01)i, G01N 33/53(2006.01)i, A61P 35/00(2006.01)i</i>		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07K 16/22; A61K 39/395; A61K 39/40; C07K 16/18; C12N 15/13		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models Japanese utility models and applications for utility models		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS(KIPO internal) & Keywords: NGF, nerve growth factor, antibody, fragment, sequence, CDR, antagonist		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2010-0278839 A1 (POWELL, J. et al.) 04 November 2010 See abstract; claims 1-36.	1-24, 27-31, 39-50 , 64-67, 69, 76, 83, 84 , 97-100, 114-119 , 121, 123-134, 138 , 249-252, 275-282 , 286-291, 293 , 338-355, 365, 366 , 461-477, 577-585 , 590-593, 597-598 274
A		
X	US 7252822 B2 (SHELTON, D. L. et al.) 07 August 2007 See the whole document.	274
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 30 JULY 2012 (30.07.2012)		Date of mailing of the international search report 30 JULY 2012 (30.07.2012)
Name and mailing address of the ISA/KR  Korean Intellectual Property Office 189 Cheongsu-ro, Seo-gu, Daejeon Metropolitan City, 302-701, Republic of Korea Facsimile No. 82-42-472-7140		Authorized officer Kim, Hyun Ju Telephone No. 82-42-481-8734 

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2011/062963

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A		1-24, 27-31, 39-50 , 64-67, 69, 76, 83, 84 , 97-100, 114-119 , 121, 123-134, 138 , 249-252, 275-282 , 286-291, 293 , 338-355, 365, 366 , 461-477, 577-585 , 590-593, 597-598
A	US 7655232 B2 (PONS, J. et al.) 02 February 2010 See the whole document.	1-24, 27-31, 39-50 , 64-67, 69, 76, 83, 84 , 97-100, 114-119 , 121, 123-134, 138 , 249-252, 274-282 , 286-291, 293 , 338-355, 365, 366 , 461-477, 577-585 , 590-593, 597-598
A	US 7727527 B2 (SHELTON, D. L.) 01 June 2010 See the whole document.	1-24, 27-31, 39-50 , 64-67, 69, 76, 83, 84 , 97-100, 114-119 , 121, 123-134, 138 , 249-252, 274-282 , 286-291, 293 , 338-355, 365, 366 , 461-477, 577-585 , 590-593, 597-598
A	US 2008-0107658 A1 (FRANKS, R. et al.) 08 May 2008 See the whole document.	1-24, 27-31, 39-50 , 64-67, 69, 76, 83, 84 , 97-100, 114-119 , 121, 123-134, 138 , 249-252, 274-282 , 286-291, 293 , 338-355, 365, 366 , 461-477, 577-585 , 590-593, 597-598

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2011/062963

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: See extra sheet.
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
See extra sheet.
2. ☒ Claims Nos.: See extra sheet.
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
See extra sheet.
3. ☒ Claims Nos.: See extra sheet.
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2011/062963

Extra sheet of Box No. II

1. Claims Nos: 32-38, 56, 57, 91, 92, 106-112, 140-142, 144-230, 234-248, 298-333, 335-337, 363, 364, 367-460, 482-576, 599

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: Said claims pertain to methods for treatment of the human body, thus relate to a subject-matter which International Searching Authority is not required to search under PCT Art. 17(2)(a)(i) and Rule 39.1(iv).

2. Claims Nos: 26, 53-55, 59-63, 68, 70-75, 79, 81, 88-90, 92, 94-96, 101, 103-105, 107, 108, 110, 111, 113, 120, 136, 137, 143, 195-198, 210, 214-223, 227, 229-233, 241-243, 246, 247, 253, 264-268, 271-273, 283, 292, 295-297, 300, 324-328, 332, 334, 336, 337, 357, 358, 360, 361, 362, 382, 386, 388-395, 399, 402-404, 423-425, 427, 429-435, 437, 439-450, 454, 456-458, 473(1), 480, 481, 527, 528, 539-541, 557, 559-566, 570, 572-574, 587-589, 595, 596

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

Claims 26, 53-55, 59-63, 68, 70-75, 79, 81, 88-90, 92, 94-96, 101, 103-105, 107, 108, 110, 111, 113, 120, 136, 137, 143, 195-198, 210, 214-223, 227, 229-233, 241-243, 246, 247, 264-268, 271-273, 295-297, 300, 324-328, 332, 336, 337, 357, 358, 360, 361, 362, 382, 386, 388-395, 399, 402-404, 423-425, 427, 429-435, 437, 439-450, 454, 456-458, 480, 481, 473(1), 528, 539-541, 557, 559-566, 570, 572-574, 587-589, 595, 596 are unclear since they are referring to the multiple dependent claims which do not comply with PCT Rule 6.4(a).

The matters for which protection are sought of claims 231, 253, 292, 334, 361, and the second 473(1) are not clearly defined because the subject matters of said claims are not correspond with those of referred claims. Thus, their dependent claims are also unclear.

Claim 283 is not clear because it is worded in reference to claim 283, itself.

Claim 527 refers to claim 4824 which is not claimed in this application.

* Note: For the claim 473(1), the claim was renumbered by this Authority because the claim 473 was found twice.

3. Claims Nos: 25, 51, 52, 58, 77, 78, 80, 82, 85-87, 91, 93, 102, 106, 109, 112, 122, 135, 139, 185, 194, 200, 207-209, 211-213, 224-226, 228, 234-240, 244, 245, 248, 260-263, 269, 270, 283-285, 294, 298, 299, 322, 323, 329-331, 335, 356, 359, 381, 383-385, 387, 396-398, 400, 401, 405-413, 422, 428, 436, 438, 451-453, 455, 459-460, 478, 479, 525-527, 538, 556, 558, 567-569, 571, 575, 576, 586, 594, 599

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2011/062963

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2010-0278839 A1	04.11.2010	AR 076650 A AU 2010-244133 A1 CA 2761203 A1 EP 2448970 A1 TW 201043246 A UY 32608 A WO 2010-128398 A1	29.06.2011 11.11.2010 11.11.2010 09.05.2012 16.12.2010 31.12.2010 11.11.2010
US 7252822 B2	07.08.2007	US 2004-228862 A1	18.11.2004
US 7655232 B2	02.02.2010	AU 2003-299898 A1 AU 2003-299898 B2 AU 2004-213044 A1 AU 2006-235559 A1 AU 2006-235559 B2 CA 2511598 A1 CA 2516454 A1 CA 2604443 A1 CN 101014364 A CN 101014364 C0 CN 101217978 A0 CN 1871028 A CN 1871028 C0 EP 1575517 A2 EP 1575517 B1 EP 1594441 A2 EP 1594441 B1 EP 1871416 A2 EP 2191846 A1 EP 2263692 A1 EP 2270048 A2 EP 2270048 A3 EP 2305711 A2 EP 2305711 A3 JP 04-134170 B2 JP 04-336728 B2 JP 2006-525955 A JP 2006-525960 A JP 2008-148710 A JP 2008-535929 A JP 2009-159977 A JP 4336728 B2 KR 10-2005-0096101 A KR 10-2005-0111598 A KR 10-2007-0119748 A KR 10-2010-0135336 A US 2004-0237124 A1 US 2004-0253244 A1 US 2007-0212357 A1	22.07.2004 16.12.2010 02.09.2004 19.10.2006 09.07.2009 15.07.2004 02.09.2004 19.10.2006 08.08.2007 08.08.2007 09.07.2008 29.11.2006 29.11.2006 21.09.2005 11.04.2012 16.11.2005 15.12.2010 02.01.2008 02.06.2010 22.12.2010 05.01.2011 02.03.2011 06.04.2011 25.05.2011 13.08.2008 03.07.2009 16.11.2006 16.11.2006 03.07.2008 04.09.2008 23.07.2009 30.09.2009 05.10.2005 25.11.2005 20.12.2007 24.12.2010 25.11.2004 16.12.2004 13.09.2007

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2011/062963

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 7727527 B2	01.06.2010	US 2008-0182978 A1	31.07.2008
		US 2010-0111970 A1	06.05.2010
		US 2010-0143355 A1	10.06.2010
		US 2011-0033447 A1	10.02.2011
		US 7449616 B2	11.11.2008
		US 7569364 B2	04.08.2009
		US 7655231 B2	02.02.2010
		US 8034346 B2	11.10.2011
		US 8088384 B2	03.01.2012
		WO 2004-058184 A2	15.07.2004
		WO 2004-058184 A3	15.07.2004
		WO 2004-073653 A2	02.09.2004
		WO 2004-073653 A3	02.09.2004
		WO 2006-110883 A2	19.10.2006
		WO 2006-110883 A3	19.10.2006
		WO 2006-127709 A2	30.11.2006
		WO 2006-127709 A3	30.11.2006
		AT 522229 T	15.09.2011
		AU 2002-308722 B2	17.05.2007
		AU 2007-207881 A1	06.09.2007
		AU 2007-207881 B2	22.10.2009
		AU 2010-200170 A1	04.02.2010
		BR 0210231 A	14.09.2004
		CA 2448956 A1	05.12.2002
		CN 101653604 A	24.02.2010
		CN 1684708 A	19.10.2005
		CN 1684708 C0	19.10.2005
		DK 1401498T3	21.11.2011
		EP 1401498 A1	31.03.2004
		EP 1401498 A4	16.11.2005
		EP 1401498 B1	31.08.2011
		EP 2340849 A1	06.07.2011
		ES 2371748 T3	09.01.2012
		IL 158921 A	29.12.2008
		IL 158921 D0	12.05.2004
		JP 2004-536072 A	02.12.2004
		JP 2004-536072 T	02.12.2004
		JP 2010-043089 A	25.02.2010
		JP 4567944 B2	27.10.2010
		KR 10-1004353 B1	28.12.2010
		KR 10-2004-0049829 A	12.06.2004
		KR 20080103610 A	27.11.2008
		KR 20100132559 A	17.12.2010
		MX PA03010911 A	17.02.2004
		NZ 529612 A	31.03.2006
		NZ 544410 A	30.04.2008
		PT 1401498 E	24.11.2011
		US 2004-0219144 A1	04.11.2004
		US 2010-0254990 A1	07.10.2010

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2011/062963

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2008-0107658 A1	08.05.2008	US 2011-268725 A1	03.11.2011
		WO 02-096458 A1	05.12.2002
		ZA 200308999 A	19.11.2004
		AU 2006-207338 A1	27.07.2006
		AU 2006-207338 B2	08.12.2011
		BR P10606933 A2	01.12.2009
		CA 2595800 A1	27.07.2006
		CN 101107268 A	16.01.2008
		CN 101107268 G0	16.01.2008
		EP 1846451 A1	24.10.2007
		EP 2298345 A2	23.03.2011
		EP 2298345 A3	21.03.2012
		IL 183752 D0	20.09.2007
		JP 2008-527989 A	31.07.2008
		JP 2008-527989 T	31.07.2008
		KR 20070100330 A	10.10.2007
		MX 2007008722 A	15.02.2008
		NO 20074266 A	23.10.2007
		NZ 556157 A	25.09.2009
		RU 2007132020 A	27.02.2009
		RU 2406728 C2	20.12.2010
		WO 2006-077441 A1	27.07.2006
		WO 2006-077441 A8	10.04.2008
		ZA 200705754 A	25.06.2008

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I			テーマコード (参考)	
C 1 2 N	5/10	(2006.01)	C 1 2 N	5/00	1 0 1	4 C 0 8 5	
C 0 7 K	16/46	(2006.01)	C 0 7 K	16/46		4 C 0 8 6	
C 1 2 P	21/08	(2006.01)	C 1 2 P	21/08		4 C 2 0 6	
A 6 1 K	39/395	(2006.01)	A 6 1 K	39/395	D	4 H 0 4 5	
A 6 1 P	25/04	(2006.01)	A 6 1 K	39/395	N		
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/04			
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	29/00			
A 6 1 P	25/06	(2006.01)	A 6 1 P	19/02			
A 6 1 K	49/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/06			
A 6 1 K	51/00	(2006.01)	A 6 1 K	49/00	A		
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K	49/02	A		
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 K	45/00			
A 6 1 K	9/19	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1		
A 6 1 K	31/40	(2006.01)	A 6 1 K	9/19			
A 6 1 K	31/616	(2006.01)	A 6 1 K	31/40			
A 6 1 K	31/5415	(2006.01)	A 6 1 K	31/616			
A 6 1 K	31/196	(2006.01)	A 6 1 K	31/5415			
A 6 1 K	31/192	(2006.01)	A 6 1 K	31/196			
A 6 1 K	31/603	(2006.01)	A 6 1 K	31/192			
A 6 1 K	31/63	(2006.01)	A 6 1 K	31/603			
A 6 1 K	31/121	(2006.01)	A 6 1 K	31/63			
A 6 1 K	31/18	(2006.01)	A 6 1 K	31/121			
A 6 1 K	38/00	(2006.01)	A 6 1 K	31/18			
A 6 1 K	31/4188	(2006.01)	A 6 1 K	37/02			
G 0 1 N	33/53	(2006.01)	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		

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, T J, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, R O, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, H U, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI , NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN

(72)発明者 コヴァチェヴィチ、ブライアン アール。
アメリカ合衆国、ワシントン、スノーホーミシュ、エスイー、トゥーハンドレッドアンドサーティ
サード ストリート 1 3 9 1 6

(72)発明者 ミッチェル、ダニエル エム。
アメリカ合衆国、ワシントン、シアトル、エヌイー、トゥエンティフォース アヴェニュー 6 5
2 2 ビー

(72)発明者 オジャラ、イーサン ダブリュ。
アメリカ合衆国、ワシントン、スノーホーミシュ、ネヴァーズ ロード 1 4 3 1 0

(72)発明者 ファン、ペイ
アメリカ合衆国、ワシントン、ボテル、エスダブリュ、トゥーハンドレッドアンドフォーティサー

- ド ストリート 1905
- (72)発明者 スミス、ジェフリー ティー、エル、
アメリカ合衆国、ワシントン、ベルビュー、エヌイー トウェルフス ストリート 10270、
アパートメント エフ307
- (72)発明者 マクニール、パトリシア ダイアン
アメリカ合衆国、ワシントン、フェデラル ウェイ、サウス トゥーハンドレッドアンドナインテ
ィース プレイス 1333
- (72)発明者 ビルグレン、イェンス
アメリカ合衆国、ワシントン、シアトル、サンド ポイント ウェイ 7309、エヌイー ナン
バー ビー948
- (72)発明者 スチュワート、エリカ エイ、
アメリカ合衆国、ワシントン、ショアライン、エヌイー ワンハンドレッドアンドフォーティセブ
ンス ストリート 103
- (72)発明者 アカツカ、コリンヌ シー、
アメリカ合衆国、ハワイ、ヒロ、ノエラニ ループ 203
- (72)発明者 チャン、ベティー ユー ー チン
アメリカ合衆国、カリフォルニア、キューパーティノ、リンゼイ アヴェニュー 10375
- (72)発明者 レイサム、ジョン エイ、
アメリカ合衆国、ワシントン、シアトル、エヌダブリュ、テンス アヴェニュー 2409
- (72)発明者 ガルシア ー マルティネス、レオン エフ、
アメリカ合衆国、ワシントン、ウッディンヴィル、エスイー、トゥーハンドレッドアンドフォーテ
ィーンズ ストリート 4926

F ターム(参考) 4B024 AA01 AA15 BA53 BA56 CA02 DA02 DA12 EA04 GA19 HA03
4B064 AG27 CA06 CA10 CA19 CC15 CC24 DA01 DA13
4B065 AA77X AA90X AB01 AC14 AC15 BA01 BD14 CA25 CA44 CA46
4C076 BB02 BB13 BB16 BB21 BB22 BB24 BB25 BB31 CC01 CC04
CC09 EE59 GG06
4C084 AA02 AA19 AA22 BA44 CA62 DC50 MA02 MA52 MA56 MA57
MA58 MA59 MA63 MA66 NA05 NA14 ZA082 ZA962 ZB112 ZC751
4C085 EE01 EE03 KA26 KA27 KA29
4C086 AA01 AA02 BC05 BC36 BC89 BC90 CB28 DA17 GA08 GA10
MA01 MA02 MA03 MA04 MA08 MA09 MA10 MA56 MA57 MA58
MA59 MA63 MA66 NA05 NA14 ZA08 ZA96 ZB11 ZC75
4C206 AA01 AA02 CB14 DA24 FA31 FA44 JA11 KA01 MA01 MA02
MA03 MA04 MA14 MA75 MA77 MA78 MA79 MA83 NA05 NA14
ZA08 ZA96 ZB11 ZC75
4H045 AA11 BA53 BA70 BA71 CA42 DA76 EA21 EA54 FA71 FA74

专利名称(译)	抗NGF组合物及其用途		
公开(公告)号	JP2014507116A	公开(公告)日	2014-03-27
申请号	JP2013542189	申请日	2011-12-01
申请(专利权)人(译)	阿尔德生物控股有限责任公司		
[标]发明人	ダッツアーベンジャミンエイチ コヴァチェヴィチブライアンアール ミッチェルダニエルエム オジャラーサンダブリュ ファンベイ スミスジェフリーティーエル マクニールパトリシアダイアン ビルグレンイェンス スチュワートエリカエイ アカツカコリンヌシー チャンベティーユーチン レイサムジョンエイ ガルシアマルティネスレオンエフ		
发明人	ダッツアー、ベンジャミン エイチ. コヴァチェヴィチ、ブライアン アール. ミッチェル、ダニエル エム. オジャラ、イーサン ダブリュ. ファン、ベイ スミス、ジェフリー ティー.エル. マクニール、パトリシア ダイアン ビルグレン、イェンス スチュワート、エリカ エイ. アカツカ、コリンヌ シー. チャン、ベティー ユー - チン レイサム、ジョン エイ. ガルシア - マルティネス、レオン エフ.		
IPC分类号	C12N15/09 C07K16/22 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12N5/10 C07K16/46 C12P21/08 A61K39/395 A61P25/04 A61P29/00 A61P19/02 A61P25/06 A61K49/00 A61K51/00 A61K45/00 A61P43/00 A61K9 /19 A61K31/40 A61K31/616 A61K31/5415 A61K31/196 A61K31/192 A61K31/603 A61K31/63 A61K31 /121 A61K31/18 A61K38/00 A61K31/4188 G01N33/53		
CPC分类号	A61K2039/505 A61P1/00 A61P1/16 A61P1/18 A61P15/00 A61P17/00 A61P19/00 A61P19/02 A61P19 /10 A61P21/00 A61P25/00 A61P25/04 A61P25/06 A61P27/02 A61P29/00 A61P31/04 A61P35/00 A61P37/08 A61P43/00 C07K16/2875 C07K2317/24 C07K2317/55 C07K2317/76 Y02A50/466 A61K39 /3955 A61K45/06 A61K51/1021 C07K16/22 C07K2317/41 C07K2317/565 C07K2317/622 C07K2317 /92 C07K2317/94		
FI分类号	C12N15/00.A C07K16/22 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12N5/00.101 C07K16/46 C12P21/08 A61K39/395.D A61K39/395.N A61P25/04 A61P29/00 A61P19/02 A61P25/06 A61K49/00.A A61K49/02. A A61K45/00 A61P43/00.121 A61K9/19 A61K31/40 A61K31/616 A61K31/5415 A61K31/196 A61K31 /192 A61K31/603 A61K31/63 A61K31/121 A61K31/18 A61K37/02 A61K31/4188 A61K39/395.C A61K39 /395.L G01N33/53.Y		
F-TERM分类号	4B024/AA01 4B024/AA15 4B024/BA53 4B024/BA56 4B024/CA02 4B024/DA02 4B024/DA12 4B024 /EA04 4B024/GA19 4B024/HA03 4B064/AG27 4B064/CA06 4B064/CA10 4B064/CA19 4B064/CC15 4B064/CC24 4B064/DA01 4B064/DA13 4B065/AA77X 4B065/AA90X 4B065/AB01 4B065/AC14 4B065		

	/AC15 4B065/BA01 4B065/BD14 4B065/CA25 4B065/CA44 4B065/CA46 4C076/BB02 4C076/BB13 4C076/BB16 4C076/BB21 4C076/BB22 4C076/BB24 4C076/BB25 4C076/BB31 4C076/CC01 4C076/CC04 4C076/CC09 4C076/EE59 4C076/GG06 4C084/AA02 4C084/AA19 4C084/AA22 4C084/BA44 4C084/CA62 4C084/DC50 4C084/MA02 4C084/MA52 4C084/MA56 4C084/MA57 4C084/MA58 4C084/MA59 4C084/MA63 4C084/MA66 4C084/NA05 4C084/NA14 4C084/ZA082 4C084/ZA962 4C084/ZB112 4C084/ZC751 4C085/EE01 4C085/EE03 4C085/KA26 4C085/KA27 4C085/KA29 4C086/AA01 4C086/AA02 4C086/BC05 4C086/BC36 4C086/BC89 4C086/BC90 4C086/CB28 4C086/DA17 4C086/GA08 4C086/GA10 4C086/MA01 4C086/MA02 4C086/MA03 4C086/MA04 4C086/MA08 4C086/MA09 4C086/MA10 4C086/MA56 4C086/MA57 4C086/MA58 4C086/MA59 4C086/MA63 4C086/MA66 4C086/NA05 4C086/NA14 4C086/ZA08 4C086/ZA96 4C086/ZB11 4C086/ZC75 4C206/AA01 4C206/AA02 4C206/CB14 4C206/DA24 4C206/FA31 4C206/FA44 4C206/JA11 4C206/KA01 4C206/MA01 4C206/MA02 4C206/MA03 4C206/MA04 4C206/MA14 4C206/MA75 4C206/MA77 4C206/MA78 4C206/MA79 4C206/MA83 4C206/NA05 4C206/NA14 4C206/ZA08 4C206/ZA96 4C206/ZB11 4C206/ZC75 4H045/AA11 4H045/BA53 4H045/BA70 4H045/BA71 4H045/CA42 4H045/DA76 4H045/EA21 4H045/EA54 4H045/FA71 4H045/FA74
优先权	61/418832 2010-12-01 US
其他公开文献	JP2014507116A5 JP6190723B2
外部链接	Espacenet

摘要(译)

NGF拮抗剂包括对人神经生长因子（“NGF”）具有结合特异性的抗体及其抗体片段，以及治疗疼痛的方法。在个体中治疗疼痛或引发镇痛作用的方法包括给予有效量的NGF拮抗剂，抑制NGF与TrkA的结合，而不抑制NGF与p75的结合。该方法可以进一步包括施用有效量的第二抗人NGF抗体或其片段，其抑制NGF与p75的结合，其还可以抑制NGF与TrkA的结合。

	V _L CDR1	V _L CDR2	V _L CDR3	V _H CDR1	V _H CDR2	V _H CDR3
A	配列番号 5	配列番号 6	配列番号 7	配列番号 8	配列番号 9	配列番号 10
B	配列番号 15	配列番号 16	配列番号 17	配列番号 18	配列番号 19	配列番号 20
C	配列番号 25	配列番号 26	配列番号 27	配列番号 28	配列番号 29	配列番号 30
D	配列番号 35	配列番号 36	配列番号 37	配列番号 38	配列番号 39	配列番号 40
E	配列番号 45	配列番号 46	配列番号 47	配列番号 48	配列番号 49	配列番号 50
F	配列番号 55	配列番号 56	配列番号 57	配列番号 58	配列番号 59	配列番号 60
G	配列番号 65	配列番号 66	配列番号 67	配列番号 68	配列番号 69	配列番号 70
H	配列番号 75	配列番号 76	配列番号 77	配列番号 78	配列番号 79	配列番号 80
I	配列番号 85	配列番号 86	配列番号 87	配列番号 88	配列番号 89	配列番号 90
J	配列番号 95	配列番号 96	配列番号 97	配列番号 98	配列番号 99	配列番号 100
K	配列番号 105	配列番号 106	配列番号 107	配列番号 108	配列番号 109	配列番号 110
L	配列番号 115	配列番号 116	配列番号 117	配列番号 118	配列番号 119	配列番号 120
M	配列番号 125	配列番号 126	配列番号 127	配列番号 128	配列番号 129	配列番号 130
N	配列番号 135	配列番号 136	配列番号 137	配列番号 138	配列番号 139	配列番号 140
O	配列番号 145	配列番号 146	配列番号 147	配列番号 148	配列番号 149	配列番号 150
P	配列番号 155	配列番号 156	配列番号 157	配列番号 158	配列番号 159	配列番号 160
Q	配列番号 165	配列番号 166	配列番号 167	配列番号 168	配列番号 169	配列番号 170
R	配列番号 175	配列番号 176	配列番号 177	配列番号 178	配列番号 179	配列番号 180
S	配列番号 185	配列番号 186	配列番号 187	配列番号 188	配列番号 189	配列番号 190
T	配列番号 195	配列番号 196	配列番号 197	配列番号 198	配列番号 199	配列番号 200