

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 1 部門第 1 区分

【発行日】平成25年1月24日 (2013.1.24)

【公表番号】特表2012-510821(P2012-510821A)

【公表日】平成24年5月17日 (2012.5.17)

【年通号数】公開・登録公報2012-019

【出願番号】特願2011-539744(P2011-539744)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 0 7 K 16/46 (2006.01)

C 1 2 N 1/15 (2006.01)

C 1 2 N 1/19 (2006.01)

C 1 2 N 1/21 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/06 (2006.01)

A 6 1 P 37/08 (2006.01)

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 P 17/06 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 P 25/14 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/14 (2006.01)

A 6 1 P 31/20 (2006.01)

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

A 6 1 P 37/04 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 47/48 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

C 0 7 K 16/46

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 5/00 1 0 2

C 1 2 N 5/00 1 0 1

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	1/00	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	31/14	
A 6 1 P	31/20	
A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	37/04	
A 6 1 P	27/02	
A 6 1 K	39/395	T
A 6 1 K	39/395	D
A 6 1 K	39/395	E
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 K	47/48	

【手続補正書】

【提出日】平成24年12月3日(2012.12.3)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

第一および第二のポリペプチド鎖を含む結合タンパク質であって、前記第一および第二ポリペプチド鎖は、独立に $VD1 - (X1)_n - VD2 - C - (X2)_n$ を含み、ここで

$VD1$ は第一の可変ドメインであり；

$VD2$ は第二の可変ドメインであり；

C は定常ドメインであり；

$X1$ はリンカーであり（但し、 $CH1$ ではない）；

$X2$ は Fc 領域であり；

n は 0 または 1 であり、

ここで、第一および第二ポリペプチド鎖上の $VD1$ ドメインは、第一の機能的標的結合部位を形成し、第一および第二ポリペプチド鎖上の $VD2$ ドメインは、第二の機能的標的結合部位を形成し、並びに

ここで、結合タンパク質は、

(a) $NRP1$ および $VEGF$ を結合することができる；

ここで、 $NRP1$ に関する機能的標的結合部位を形成する可変ドメインは、配列番号 6

6 からの 3 つの C D R および配列番号 6 7 からの 3 つの C D R を含み、V E G F に関する機能的標的結合部位を形成する可変ドメインは、配列番号 6 4 からの 3 つの C D R および配列番号 6 5 からの 3 つの C D R を含む、

(b) S O S T および T N F を結合することができる；

ここで、S O S T に関する機能的標的結合部位を形成する可変ドメインは、配列番号 7 0 からの 3 つの C D R および配列番号 7 1 からの 3 つの C D R を含み、T N F に関する機能的標的結合部位を形成する可変ドメインは、

(i) 配列番号 6 8 からの 3 つの C D R および配列番号 6 9 からの 3 つの C D R 、

(i i) 配列番号 7 2 からの 3 つの C D R および配列番号 7 3 からの 3 つの C D R 、
または

(i i i) 配列番号 7 4 からの 3 つの C D R および配列番号 7 5 からの 3 つの C D R
を含む、

前記結合タンパク質。

【請求項 2】

2 組の第一および第二のポリペプチド鎖を含む結合タンパク質であって、前記第一および第二ポリペプチド鎖は、独立に V D 1 - (X 1) n - V D 2 - C - (X 2) n を含み、
ここで

V D 1 は第一の可変ドメインであり；

V D 2 は第二の可変ドメインであり；

C は定常ドメインであり；

X 1 はリンカーであり（但し、C H 1 ではない）；

X 2 は F c 領域であり；

n は 0 または 1 であり、

ここで、第一および第二ポリペプチド鎖の各セット上の V D 1 ドメインは、第一の機能的標的結合部位を形成し、第一および第二ポリペプチド鎖の各セット上の V D 2 ドメインは、第二の機能的標的結合部位を形成し、合計で 4 つの機能的標的結合部位となり、並びに

ここで、結合タンパク質は、

(a) N R P 1 および V E G F を結合することができる；

ここで、N R P 1 に関する機能的標的結合部位を形成する可変ドメインは、配列番号 6 6 からの 3 つの C D R および配列番号 6 7 からの 3 つの C D R を含み、V E G F に関する機能的標的結合部位を形成する可変ドメインは、配列番号 6 4 からの 3 つの C D R および配列番号 6 5 からの 3 つの C D R を含む、

(b) S O S T および T N F を結合することができる；

ここで、S O S T に関する機能的標的結合部位を形成する可変ドメインは、配列番号 7 0 からの 3 つの C D R および配列番号 7 1 からの 3 つの C D R を含み、T N F に関する機能的標的結合部位を形成する可変ドメインは、

(i) 配列番号 6 8 からの 3 つの C D R および配列番号 6 9 からの 3 つの C D R 、

(i i) 配列番号 7 2 からの 3 つの C D R および配列番号 7 3 からの 3 つの C D R 、
または

(i i i) 配列番号 7 4 からの 3 つの C D R および配列番号 7 5 からの 3 つの C D R
を含む、

前記結合タンパク質。

【請求項 3】

重鎖および軽鎖の少なくとも 1 つの前記リンカーは、工作されたプロテアーゼ切断部位を含む、請求項 1 または 2 に記載の結合タンパク質。

【請求項 4】

a) 重鎖および軽鎖の少なくとも 1 つの上の X 1 は、配列番号 1 ~ 3 3 および配列番号 5 8 ~ 6 2 のいずれか一つを含む非切断性リンカーであり、および / または

b) 重鎖および軽鎖の少なくとも 1 つの上の X 1 は、配列番号 3 4 ~ 5 7 のいずれか一

つを含む切断性リンカーである、請求項 3 に記載の結合タンパク質。

【請求項 5】

前記結合タンパク質が、エンテロキナーゼ、トロンビン、プレシジョン、タバコ Et c h ウイルスプロテアーゼ (TEV)、または組織プラスミノゲン活性化因子 (tPA) + プロリンにより切断される、請求項 3 に記載の結合タンパク質。

【請求項 6】

前記結合タンパク質が、亜鉛依存性エンドペプチダーゼ、マトリックスメタロプロテイナーゼ (MMP)、セラリシン、アスタシン、アダマライシン、MMP - 1 ; MMP - 2 ; MMP - 3 ; MMP - 7 ; MMP - 8 ; MMP - 9 ; MMP - 10 ; MMP - 11 ; MMP - 12 ; MMP - 13 ; MMP - 14 ; MMP - 15 ; MMP - 16 ; MMP - 17 ; MMP - 18 ; MMP - 19 ; MMP - 20 ; MMP - 21 ; MMP - 22 ; MMP - 23 A ; MMP - 23 B ; MMP - 24 ; MMP - 25 ; MMP - 26 ; MMP - 27 ; MMP - 28 ; ディスインテグリンおよびメタロプロテイナーゼ (ADAM) ; ADAM 17 ; ADAMTS 1 ; ADAM 1 ; ADAM 10 ; ADAM 8 ; ADAMTS 4 ; ADAMTS 13 ; ADAM 12 ; ADAM 15 ; ADAM 9 ; ADAMTS 5 ; ADAM 33 ; ADAM 11 ; ADAM 2 ; ADAMTS 2 ; ADAMTS 9 ; ADAMTS 3 ; ADAMTS 7 ; ADAM 22 ; ADAM 28 ; ADAMTS 12 ; ADAM 19 ; ADAMTS 8 ; ADAM 29 ; ADAM 23 ; ADAM 3 A ; ADAM 18 ; ADAMTS 6 ; ADAM 7 ; ADAMDES 1 ; ADAM 20 ; ADAM 6 ; ADAM 21 ; ADAM 3 B ; ADAMTS L 3 ; ADAMTS L 4 ; ADAM 30 ; ADAMTS 20 ; ADAMTS L 2 ; カスパーゼ ; カスパーゼ 1 - 12、カスパーゼ 14 ; カテプシン ; カテプシン G ; カテプシン B ; カテプシン D ; カテプシン L 1 ; カテプシン C ; カテプシン K ; カテプシン S ; カテプシン H ; カテプシン A ; カテプシン E ; カテプシン L ; カテプシン Z ; カテプシン F ; カテプシン G - 様 2 ; カテプシン L - 様 1 ; カテプシン W ; カテプシン L - 様 2 ; カテプシン L - 様 3 ; カテプシン L - 様 4 ; カテプシン L - 様 5 ; カテプシン L - 様 6 ; カテプシン L - 様 7 ; またはカテプシン O ; カルパイン ; カルパイン 3 ; カルパイン 10 ; カルパイン 1 (mu / l) 大サブユニット ; カルパイン, 小サブユニット 1 ; カルパイン 2, (mu / l) ; 大サブユニット ; カルパイン 9 ; カルパイン 11 ; カルパイン 5 ; カルパイン 6 ; カルパイン 13 ; カルパイン 8 ; カルパイン, 小サブユニット 2 ; カルパイン 15 ; カルパイン 12 ; カルパイン 7 ; またはカルパイン 8 により切断される、請求項 3 に記載の結合タンパク質。

【請求項 7】

前記 V D 1 または V D 2 のうちの少なくとも 1 つが、前記 V D 1 と V D 2 の間の切断が起こるまではその標的に結合しない、請求項 3 に記載の結合タンパク質。

【請求項 8】

前記結合タンパク質のリンカーが、製造プロセス中に酵素により選択的に切断されている、請求項 3 に記載の結合タンパク質。

【請求項 9】

前記結合タンパク質のリンカーが、結合タンパク質が少なくとも 1 つの標的に隣接しているときに酵素により選択的に切断されている、請求項 3 に記載の結合タンパク質。

【請求項 10】

前記結合タンパク質が、結合タンパク質が少なくとも 1 つの標的に結合しているときに酵素により選択的に切断される、請求項 3 に記載の結合タンパク質。

【請求項 11】

前記 F c 領域が、バリエーション配列の F c 領域である、請求項 1 または 2 に記載の結合タンパク質。

【請求項 12】

前記 F c 領域が、I g G 1、I g G 2、I g G 3、I g G 4、I g A、I g M、I g E、または I g D から得られる F c 領域からなる群から選択される、請求項 1 または 2 に記載の結合タンパク質。

【請求項 13】

前記結合タンパク質が、結晶化された結合タンパク質である、請求項 1 または 2 に記載の結合タンパク質。

【請求項 14】

前記結合タンパク質が、DVD050（配列番号 84 および配列番号 85 を含む）；DVD278（配列番号 94 および配列番号 95 を含む）；DVD695（配列番号 86 および配列番号 87 を含む）；DVD696（配列番号 88 および配列番号 89 を含む）；DVD697（配列番号 90 および配列番号 91 を含む）；DVD698（配列番号 92 および配列番号 93 を含む）；DVD699（配列番号 96 および配列番号 97 を含む）；DVD700（配列番号 98 および配列番号 99 を含む）；DVD701（配列番号 100 および配列番号 101 を含む）；DVD702（配列番号 102 および配列番号 103 を含む）；DVD703（配列番号 104 および配列番号 105 を含む）；DVD704（配列番号 106 および配列番号 107 を含む）；DVD705（配列番号 108 および配列番号 109 を含む）；DVD706（配列番号 110 および配列番号 111 を含む）；DVD707（配列番号 112 および配列番号 113 を含む）；または DVD708（配列番号 114 および配列番号 115 を含む）を含む、請求項 1 または 2 に記載の結合タンパク質。

【請求項 15】

前記結合タンパク質が、

a) 直接結合 ELISA で測定して、NRP1 に関しては最大 0.32 nM の EC₅₀ にて、および VEGF に関しては最大 0.37 nM の EC₅₀ にて、NRP1 および VEGF を結合する；

b) 直接結合 ELISA で測定して、SOST に関しては最大 0.33 nM の EC₅₀ にて、および VEGF に関しては最大 17.76 nM の EC₅₀ にて、NRP1 および VEGF を結合する、

請求項 14 に記載の結合タンパク質。

【請求項 16】

請求項 1 または 2 に記載の結合タンパク質を含み、さらに免疫接着分子、造影剤、治療剤、または細胞毒性剤を含む、結合タンパク質連結体。

【請求項 17】

前記造影剤が、放射性標識、酵素、蛍光標識、発光標識、生物発光標識、磁気標識、またはビオチンである、請求項 16 に記載の結合タンパク質連結体。

【請求項 18】

前記放射性標識が、³H、¹⁴C、³⁵S、⁹⁰Y、⁹⁹Tc、¹¹¹In、¹²⁵I、¹³¹I、¹⁷⁷Lu、¹⁶⁶Ho、または ¹⁵³Sm である、請求項 17 に記載の結合タンパク質連結体。

【請求項 19】

前記治療剤または細胞毒性剤が、代謝拮抗物質、アルキル化剤、抗生物質、増殖因子、サイトカイン、抗血管新生剤、抗有糸分裂剤、アントラサイクリン、トキシン、またはアポトーシス剤である、請求項 18 に記載の結合タンパク質連結体。

【請求項 20】

請求項 1 または 2 に記載の結合タンパク質のアミノ酸配列をコードする、単離された核酸。

【請求項 21】

請求項 20 に記載の単離された核酸を含む、ベクター。

【請求項 22】

前記ベクターが、pcDNA、pTT、pTT3、pEFBOS、pBV、pJV、pcDNA3.1TOPO、pEF6TOPO、または pBJ である、請求項 21 に記載のベクター。

【請求項 23】

請求項 2 1 に記載のベクターを含む、宿主細胞。

【請求項 2 4】

前記宿主細胞が原核細胞である、請求項 2 3 に記載の宿主細胞。

【請求項 2 5】

前記原核細胞がエシェリヒア・コリ (*Escherichia coli*) である、請求項 2 4 に記載の宿主細胞。

【請求項 2 6】

前記宿主細胞が真核細胞である、請求項 2 3 に記載の宿主細胞。

【請求項 2 7】

前記真核細胞が、原生生物細胞、動物細胞、植物細胞、または真菌細胞である、請求項 2 6 に記載の宿主細胞。

【請求項 2 8】

前記動物細胞が、哺乳動物細胞、鳥類細胞、または昆虫細胞である、請求項 2 7 に記載の宿主細胞。

【請求項 2 9】

前記哺乳動物細胞が CHO 細胞である、請求項 2 8 に記載の宿主細胞。

【請求項 3 0】

前記哺乳動物細胞が COS 細胞である、請求項 2 8 に記載の宿主細胞。

【請求項 3 1】

前記真菌細胞が酵母細胞である、請求項 2 7 に記載の宿主細胞。

【請求項 3 2】

前記酵母細胞がサッカロミセス・セレビシア (*Saccharomyces cerevisiae*) である、請求項 3 1 に記載の宿主細胞。

【請求項 3 3】

前記昆虫細胞が Sf9 細胞である、請求項 2 8 に記載の宿主細胞。

【請求項 3 4】

結合タンパク質を産生するのに十分な条件下で、請求項 2 3 ~ 3 3 のいずれか一項に記載の宿主細胞を培地中において培養することを含む、結合タンパク質を生産する方法。

【請求項 3 5】

請求項 3 4 に記載の方法に従って生産された、タンパク質。

【請求項 3 6】

請求項 1 または 2 に記載の結合タンパク質と、医薬として許容される担体とを含む、医薬組成物。

【請求項 3 7】

少なくとも 1 つの追加の治療剤をさらに含む、請求項 3 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 8】

前記追加の治療剤が、治療剤、造影剤、細胞毒性剤、血管新生阻害剤；キナーゼ阻害剤；共刺激分子遮断剤；接着分子遮断剤；抗サイトカイン抗体またはその機能的断片；メトトレキサート；シクロスポリン；ラパマイシン；FK506；検出可能な標識またはレポーター；TNFアンタゴニスト；抗リウマチ薬；筋肉弛緩剤、麻酔薬、非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID)、鎮痛剤、麻酔、鎮静剤、局所麻酔、神経筋肉遮断剤、抗微生物剤、抗乾癬剤、コルチコステロイド、アナボリックステロイド、エリスロポエチン、免疫化、イムノグロブリン、免疫抑制剤、成長ホルモン、ホルモン置換薬、放射性医薬、抗うつ剤、抗精神病薬、刺激物質、喘息薬、アゴニスト、吸入用ステロイド、エピネフリンもしくは類似体、サイトカイン、またはサイトカインアンタゴニストである、請求項 3 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 9】

治療が達成されるように対象に結合タンパク質を投与することによって対象の疾病または疾患を治療する医薬の製造における、請求項 1 または 2 に記載の結合タンパク質の使用。

【請求項 40】

前記疾患が、関節リウマチ、骨関節炎、若年性慢性関節炎、化膿性関節炎、ライム関節炎、乾癬性関節炎、反応性関節炎、脊椎関節症、全身性紅斑性狼瘡、クローン病、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、インシュリン依存性糖尿病、甲状腺炎、喘息、アレルギー性疾患、乾癬、皮膚炎、強皮症、移植片対宿主病、臓器移植拒絶、臓器移植に関連する急性または慢性免疫疾患、サルコイドーシス、アテローム性動脈硬化症、播種性血管内凝固、川崎病、パセドウ病、ネフローゼ症候群、慢性疲労症候群、ウェゲナー肉芽腫症、ヘノッホ・シェーライン紫斑症、腎臓の顕微鏡的血管炎、慢性活動性肝炎、ブドウ膜炎、敗血症性ショック、毒素性ショック症候群、敗血症症候群、悪液質、感染性疾患、寄生性疾患、後天性免疫不全症候群、急性横断性脊髄炎、ハンチントン舞蹈病、パーキンソン病、アルツハイマー病、発作、原発性胆汁性肝硬変、溶血性貧血、悪性腫瘍、心不全、心筋梗塞、アジソン病、孤発性の、多内分泌腺機能低下症候群Ⅰ型および多内分泌腺機能低下症候群Ⅱ型、シュミット症候群、成人（急性）呼吸促迫症候群、脱毛症、円形脱毛症、血清反応陰性関節炎、関節炎、ライター病、乾癬性関節炎、潰瘍性大腸性関節炎、腸疾患性滑膜炎、クラミジア、エルシニアおよびサルモネラ関連関節炎、脊椎関節症、アテローム性疾患／アテローム性動脈硬化症、アトピー性アレルギー、自己免疫性水疱性疾患、尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、類天疱瘡、線状IgA病、自己免疫性溶血性貧血、クームス陽性溶血性貧血、後天性悪性貧血、若年性悪性貧血、筋痛性脳脊髄炎／ロイヤルフリー病、慢性粘膜皮膚カンジダ症、巨細胞性動脈炎、原発性硬化性肝炎、突発性自己免疫性肝炎、後天性免疫不全症候群、後天性免疫不全関連疾患、B型肝炎、C型肝炎、分類不能型免疫不全症（分類不能型原発性低グロブリン血症）、拡張型心筋症、女性不妊症、卵巢機能不全、早期卵巢機能不全、繊維性肺疾患、突発性間質性肺炎、炎症後間質性肺疾患、間質性肺炎、結合組織疾患関連間質性肺疾患、混合性結合組織疾患関連肺疾患、全身性硬化症関連間質性肺疾患、関節リウマチ関連間質性肺疾患、全身性紅斑性狼瘡関連肺疾患、皮膚筋炎／多発性筋炎関連肺疾患、シェーグレン病関連肺疾患、強直性脊椎炎関連肺疾患、血管炎性びまん性肺疾患（*vasculitic diffuse lung disease*）、ヘモシデローシス関連肺疾患、薬物によって誘導された間質性肺疾患、繊維症、放射性繊維症、閉塞性細気管支炎、慢性好酸球性肺炎、リンパ球浸潤性肺疾患、感染後間質性肺疾患、通風関節炎、自己免疫性肝炎、1型自己免疫性肝炎（古典的自己免疫性またはルポイド肝炎）、2型自己免疫性肝炎（抗LKM抗体肝炎）、自己免疫媒介性低血糖症、黒色表皮腫を伴うB型インシュリン抵抗性、副甲状腺機能低下症、臓器移植に関連する急性免疫疾患、臓器移植に関連する慢性免疫疾患、変形性関節症、原発性硬化性胆管炎、1型乾癬、2型乾癬、特発性白血球減少症、自己免疫性好中球減少症、腎臓病NOS、糸球体腎炎、腎臓の顕微鏡的血管炎、ライム病、円板状紅斑性狼瘡、男性不妊症特発性またはNOS、精子自己免疫、多発性硬化症（すべてのサブタイプ）、交感性眼炎、結合組織疾患に続発する肺高血圧症、グッドパスチャー症候群、結節性多発動脈炎の肺症状、急性リウマチ熱、リウマチ性脊椎炎、スチル病、全身性硬化症、シェーグレン症候群、高安病／動脈炎、自己免疫性血小板減少症、特発性血小板減少症、自己免疫性甲状腺疾患、甲状腺機能亢進症、甲状腺腫自己免疫性甲状腺機能低下症（橋本病）、萎縮性自己免疫性甲状腺機能低下症、原発性粘液水腫（*primary myxoedema*）、水晶体起因性ブドウ膜炎、原発性血管炎、白斑急性肝疾患、慢性肝疾患、アルコール性肝硬変、アルコール誘発性肝障害、胆汁うっ滞（*choleostasis*）、特異体質性肝疾患、薬物誘発性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎、アレルギーおよび喘息、B群連鎖球菌（GBS）感染、精神障害（例えば、うつ病および統合失調症）、Th2型およびTh1型によって媒介される疾病、急性および慢性疼痛（疼痛の様々な形態）、ならびに、肺癌、乳癌、胃癌、膀胱癌、大腸癌、膵臓癌、卵巣癌、前立腺癌および腎臓癌および造血性悪性病変（白血病およびリンパ腫）などの癌、無リボタンパク質血症、先端チアノーゼ、急性および慢性寄生性または感染性プロセス、急性白血病、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、急性または慢性細菌感染、急性膵炎、急性腎不全、腺癌、心房（*aerial*）異所性拍動、AIDS認知症複合、アルコール誘発性肝炎、アレルギー性

結膜炎、アレルギー性接触性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、同種移植拒絶、 - 1 - アンチトリプシン欠乏症、筋萎縮性側索硬化症、貧血、狭心症、前角細胞変性、抗 c d 3 治療、抗リン脂質症候群、抗受容体過敏症反応 (a n t i - r e c e p t o r h y p e r s e n s i t i v i t y r e a c t i o n s) 、大動脈 (a o r d i c) および動脈瘤、大動脈解離、動脈性高血圧、動脈硬化症、動静脈瘻、運動失調、心房細動 (持続的または発作性) 、心房粗動、房室ブロック、B 細胞リンパ腫、骨移植拒絶、骨髄移植 (B M T) 拒絶、脚ブロック、パーキットリンパ腫、火傷、心不整脈、心機能不全症候群 (c a r d i a c s t u n s y n d r o m e) 、心臓腫瘍、心筋症、心肺バイパス炎症反応、軟骨移植拒絶、小脳皮質変性、小脳疾患、無秩序なまたは多巣性心房頻脈、化学療法関連疾患、慢性骨髄性白血病 (C M L) 、慢性アルコール症、慢性炎症性病変、慢性リンパ性白血病 (C L L) 、慢性閉塞性肺疾患 (C O P D) 、慢性サリチル酸中毒、結腸直腸癌、うっ血性心不全、結膜炎、接触性皮膚炎、肺性心、冠動脈疾患、クロイツフェルト - ヤコブ病、培養陰性敗血症、嚢胞性繊維症、サイトカイン療法関連疾患、ボクサー脳、脱髄性疾患、デング出血熱、皮膚炎、皮膚科学的症状、糖尿病、真性糖尿病、糖尿病性動脈硬化疾患、瀰漫性レビー小体病、拡張型うっ血性心筋症、大脳基底核の疾患、中年のダウン症候群、中枢神経ドーパミン受容体を遮断する薬物によって誘発された薬物誘発性運動疾患、薬物感受性、湿疹、脳脊髄炎、心内膜炎、内分泌疾患、喉頭蓋炎、エプスタイン - バーウイルス感染、紅痛症、垂体外路および小脳疾患、家族性血球貪食性リンパ組織球症 (f a m i l i a l h e m a t o p h a g o c y t i c l y m p h o h i s t i o c y t o s i s) 、致死的胸腺移植組織拒絶、フリードライヒ失調症、機能的末梢動脈疾患、真菌性敗血症、ガス壊疽、胃潰瘍、糸球体腎炎、いずれかの臓器または組織の移植片拒絶、グラム陰性敗血症、グラム陽性敗血症、細胞内生物に起因する肉芽腫、有毛細胞白血病、ハラールホルデン・スパッツ病、橋本甲状腺炎、枯草熱、心臓移植拒絶、血色素症、血液透析、溶血性尿毒症症候群 / 血栓溶解血小板減少紫斑病、出血、肝炎 (A 型) 、ヒス束不整脈、H I V 感染 / H I V 神経障害、ホジキン病、運動過剰疾患、過敏症反応、過敏性肺炎、高血圧、運動低下疾患、視床下部 - 下垂体 - 副腎皮質系評価、特発性アジソン病、特発性肺繊維症、抗体媒介性細胞毒性、無力症、乳児脊髄性筋萎縮症、大動脈の炎症、A 型インフルエンザ、電離放射線曝露、虹彩毛様体炎 / ブドウ膜炎 / 視神経炎、虚血再灌流障害、虚血性発作、若年性関節リウマチ、若年性脊髄性筋萎縮症、カボジ肉腫、腎移植拒絶、レジオネラ、リーシュマニア症、ハンセン病、皮質脊髄系の病変、脂肪血症 (l i p e d e m a) 、肝臓移植拒絶、リンパ浮腫 (l y m p h e d e r m a) 、マラリア、悪性リンパ腫、悪性組織球増殖症、悪性黒色腫、髄膜炎、髄膜炎菌血症 (m e n i n g o c o c c e m i a) 、代謝性 / 特発性、偏頭痛、ミトコンドリア多系疾患 (m i t o c h o n d r i a l m u l t i . s y s t e m d i s o r d e r) 、混合性結合組織病、モノクローナル高ガンマグロブリン血症、多発性骨髄腫、多系統変性 (メンセル・デジェリーヌ・トーマス・シャイ - ドレーガーおよびマシャド - ジョセフ) 、重症筋無力症、マイコバクテリウム・アビウム・イントラセラーレ、マイコバクテリウム・チューバキュロシス、骨髄形成異常、心筋梗塞、真菌虚血疾患、上咽頭癌、新生児慢性肺疾患、腎炎、ネフローゼ、神経変性疾患、神経原性 I 筋萎縮、好中球減少性発熱、非ホジキンリンパ腫、腹部大動脈およびその分枝の閉塞、閉塞性動脈疾患、o k t 3 療法、精巣炎 / 精巣上体炎、精巣炎 / 精管復元術処置、臓器肥大、骨粗鬆症、脾臓移植拒絶、脾癌、腫瘍随伴性症候群 / 悪性腫瘍の高カルシウム血症、副甲状腺移植拒絶、骨盤内炎症性疾患、通年性鼻炎、心膜疾患、末梢アテローム硬化性疾患、末梢血管疾患、腹膜炎、悪性貧血、ニューモシスチス・カリニ肺炎、肺炎、P O E M S 症候群 (多発神経炎、臓器肥大、内分泌疾患、単クローン性 グロブリン血症および皮膚変化症候群 (s k i n c h a n g e s s y n d r o m e)) 、灌流後症候群 (p o s t p e r f u s i o n s y n d r o m e) 、ポンプ後症候群 (p o s t p u m p s y n d r o m e) 、心筋梗塞後開心術症候群、子癇前症、進行性核上性麻痺、原発性肺高血圧、放射線療法、レイノー現象および病、レイノー病、レフサム病、規則的な Q R S 幅の狭い頻脈症 (r e g u l a r n a r r o w Q R S t a c h y c a r d i a) 、腎血管性高血圧、再灌流障害、拘束型心筋症、肉腫、強皮症、老

年性舞蹈病、レビー小体型の老年性認知症、血清反応陰性関節炎、ショック、鎌形赤血球貧血症、皮膚同種異系移植拒絶、皮膚変化症候群、小腸移植拒絶、固形腫瘍、固有不整脈 (s p e c i f i c a r r y t h m i a s)、脊髓性運動失調、脊髓小脳変性、連鎖球菌性筋炎、小脳の構造的病変、亜急性硬化性全脳炎、湿疹、心血管系の梅毒、全身性アナフィラキシー、全身性炎症反応症候群、全身性発症若年性関節リウマチ、T細胞またはF A B A L L、毛細血管拡張症、閉塞性血栓血管炎、血小板減少症、毒性、移植、外傷/出血、I I I型過敏症反応、I V型過敏症、不安定狭心症、尿毒症、尿路性敗血症、じんましん、心臓弁膜症、静脈瘤、血管炎、静脈疾患、静脈血栓症、心室細動、ウイルスおよび真菌感染、ウイルス性脳炎 (v i t a l e n c e p h a l i t i s) / 無菌性髄膜炎、ウイルス関連血球貪食症候群、ウェルニッケ - コルサコフ症候群、ウィルソン病、いずれかの臓器または組織の異種移植拒絶、急性冠症候群、急性特発性多発性神経炎、急性炎症性脱髄性多発神経根神経障害、急性虚血、成人スチル病、円形脱毛症、アナフィラキシー、抗リン脂質抗体症候群、再生不良性貧血、アテローム性動脈硬化症、アトピー性湿疹、アトピー性皮膚炎、自己免疫性皮膚炎、連鎖球菌感染に伴う自己免疫異常、自己免疫性腸症、自己免疫性難聴、自己免疫性リンパ増殖症候群 (A L P S)、自己免疫性心筋炎、自己免疫性早期卵巣不全、眼瞼炎、気管支拡張症、水疱性類天疱瘡、心血管疾患、劇症型抗リン脂質症候群、セリアック病、頸部脊椎症、慢性虚血、瘢痕性類天疱瘡、多発性硬化症のリスクを有する臨床的孤発症候群 (c i s)、結膜炎、小児発症精神障害、慢性閉塞性肺疾患 (C O P D)、涙囊炎、皮膚筋炎、糖尿病性網膜症、真性糖尿病、椎間板ヘルニア、椎間板脱出、薬物誘発免疫性溶血性貧血、心内膜炎、子宮内膜症、眼内炎、上強膜炎、多形性紅斑、重症型多形性紅斑、妊娠性類天疱瘡、ギラン・バレー症候群 (G B S)、枯草熱、ヒューズ症候群、特発性パーキンソン病、特発性間質性肺炎、I g E 媒介性アレルギー、免疫性溶血性貧血、封入体筋炎、感染性眼炎症疾患、炎症性脱髄疾患、炎症性心疾患、炎症性腎疾患、I P F / U I P、虹彩炎、角膜炎、乾性角結膜炎 (k e r a t o j u n t i v i t i s s i c c a)、クスマウル病またはクスマウル - マイヤー病、ランドリー麻痺、ランゲルハンス細胞性組織球症、網状皮斑、黄斑変性、顕微鏡的多発性血管炎、モルブス・ベヒテレフ (m o r b u s b e c h t e r e v)、運動ニューロン疾患、粘膜性類天疱瘡、多臓器不全、重症筋無力症、骨髄異形成症候群、心筋炎、神経根障害、神経障害、非A非B型肝炎、視神経炎、骨溶解、卵巣癌、小関節性J R A、末梢動脈閉塞疾患 (P A O D)、末梢血管疾患 (P V D)、末梢動脈疾患 (P A D)、静脈炎、結節性多発性動脈炎 (または結節性動脈周囲炎)、多発性軟骨炎、リウマチ性多発性筋痛、白毛症、多関節性J R A、多内分泌欠損症候群、多発性筋炎、リウマチ性多発性筋痛 (P M R)、ポンプ後症候群、原発性パーキンソニズム、前立腺癌および直腸癌および造血性悪性病変 (白血病およびリンパ腫)、前立腺炎、赤芽球癆、原発性副腎不全、再発性視神経脊髄炎、再狭窄、リウマチ性心疾患、s a p h o (滑膜炎、アクネ、膿疱症、骨過形成および骨髄炎)、強皮症、続発性アミロイドーシス、ショック肺、強膜炎、坐骨神経痛、二次性副腎不全、シリコン関連結合組織病、スネドン - ウィルキンソン皮膚症、強直性脊椎炎、スティーブンス・ジョンソン症候群 (S J S)、全身性炎症反応症候群、側頭動脈炎、トキシプラズマ性網膜炎、中毒性表皮剥離症、横断性脊髄炎、T R A P S (腫瘍壊死因子受容体)、I型アレルギー反応、I I型糖尿病、じんましん、通常型間質性肺炎 (U I P)、血管炎、春季結膜炎、ウイルス性網膜炎、フォクト・小柳・原田症候群 (V K H 症候群)、滲出型黄斑変性、または創傷治癒である、請求項39に記載の使用。

【請求項41】

対象への前記投与が、非経口、皮下、筋肉内、静脈内、関節内、気管支内、腹腔内、嚢内、軟骨内、腔内 (i n t r a c a v i t y)、腔内 (i n t r a c e l l i a l)、小脳内、脳室内、結腸内、頸管内、胃内、肝臓内、心筋内、骨内、骨盤内、心臓周囲内、腹腔内、胸膜内、前立腺内、肺内、結腸内、腎臓内、網膜内、脊髄内、滑膜内、胸腔内、子宮内、膀胱内、ボラス、膣、直腸、口内、舌下、鼻内、または経皮による、請求項39に記載の使用。

【請求項42】

結合タンパク質を生成するための方法であって、

a) 請求項 1 または 2 に記載の結合タンパク質のポリペプチド鎖をコードする 1 種以上の核酸を得る工程；

b) 1 種以上の宿主細胞を、工程 a) で得られた核酸でトランスフェクトする工程；

c) 形質転換された宿主細胞を、ポリペプチド鎖の発現を可能にする条件下で培養する工程；および

d) 結合タンパク質を回収する工程
を含む、生成方法。

【請求項 4 3】

F c 領域が、バリエーション配列の F c 領域である、請求項 4 2 に記載の方法。

【請求項 4 4】

F c 領域が、I g G 1、I g G 2、I g G 3、I g G 4、I g A、I g M、I g E、または I g D から得られる、請求項 4 2 に記載の方法。

【請求項 4 5】

a) 第一ポリペプチド鎖の V D 1 および V D 2 が重鎖可変ドメインを含み、第二ポリペプチド鎖の V D 1 および V D 2 が軽鎖可変ドメインを含む；または

b) 第一ポリペプチド鎖の V D 1 および V D 2 が軽鎖可変ドメインを含み、第二ポリペプチド鎖の V D 1 および V D 2 が重鎖可変ドメインを含む、

請求項 1 に記載の結合タンパク質。

【請求項 4 6】

a) 各第一ポリペプチド鎖の V D 1 および V D 2 が重鎖可変ドメインを含み、各第二ポリペプチド鎖の V D 1 および V D 2 が軽鎖可変ドメインを含む；または

b) 各第一ポリペプチド鎖の V D 1 および V D 2 が軽鎖可変ドメインを含み、各第二ポリペプチド鎖の V D 1 および V D 2 が重鎖可変ドメインを含む、

請求項 2 に記載の結合タンパク質。

【請求項 4 7】

a) 第一ポリペプチド鎖の V D 1 および第二ポリペプチド鎖の V D 2 が重鎖可変ドメインを含み、第二ポリペプチド鎖の V D 1 および第一ポリペプチド鎖の V D 2 が軽鎖可変ドメインを含む；または

b) 第二ポリペプチド鎖の V D 1 および第一ポリペプチド鎖の V D 2 が重鎖可変ドメインを含み、第一ポリペプチド鎖の V D 1 および第二ポリペプチド鎖の V D 2 が軽鎖可変ドメインを含む、

請求項 1 に記載の結合タンパク質。

【請求項 4 8】

a) 各第一ポリペプチド鎖の V D 1 および各第二ポリペプチド鎖の V D 2 が重鎖可変ドメインを含み、各第二ポリペプチド鎖の V D 1 および各第一ポリペプチド鎖の V D 2 が軽鎖可変ドメインを含む；または

b) 各第二ポリペプチド鎖の V D 1 および各第一ポリペプチド鎖の V D 2 が重鎖可変ドメインを含み、各第一ポリペプチド鎖の V D 1 および各第二ポリペプチド鎖の V D 2 が軽鎖可変ドメインを含む、

請求項 2 に記載の結合タンパク質。