

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成20年5月8日(2008.5.8)

【公表番号】特表2007-530588(P2007-530588A)

【公表日】平成19年11月1日(2007.11.1)

【年通号数】公開・登録公報2007-042

【出願番号】特願2007-505213(P2007-505213)

【国際特許分類】

C 0 7 K	16/28	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	38/21	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
C 1 2 N	15/09	(2006.01)

【F I】

C 0 7 K	16/28	Z N A
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	39/395	D
A 6 1 K	39/395	Y
A 6 1 K	37/66	G
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	43/00	1 1 7
A 6 1 P	43/00	1 2 1
C 1 2 N	15/00	A

【手続補正書】

【提出日】平成20年3月21日(2008.3.21)

【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】

少なくとも2つの別個のTNFファミリーレセプターを特異的に活性化し、レセプターシグナル伝達を高め、かつヘテロメリックレセプター複合体の形成を誘導する、レセプターカップリング剤。

【請求項2】

第1レセプターに対する第1結合特異性と第2レセプターに対する第2結合特異性を含む、請求項1に記載のレセプターカップリング剤。

【請求項3】

前記第1結合特異性が、抗体またはその抗原結合フラグメントにより付与される、請求項2に記載のレセプターカップリング剤。

【請求項4】

前記第2結合特異性が、抗体またはその抗原結合フラグメントにより付与される、請求項3に記載のレセプターカップリング剤。

**【請求項 5】**

前記第1結合特異性が、単鎖Fvフラグメントにより付与される、請求項3に記載のレセプターカップリング剤。

**【請求項 6】**

前記第2結合特異性が、抗体またはその抗原結合フラグメントにより付与される、請求項5に記載のレセプターカップリング剤。

**【請求項 7】**

前記第1結合特異性が、前記レセプターの天然リガンドにより付与される、請求項2に記載のレセプターカップリング剤。

**【請求項 8】**

前記第2結合特異性が、抗体またはその抗原結合フラグメントにより付与される、請求項7に記載のレセプターカップリング剤。

**【請求項 9】**

前記第2結合特異性が、前記レセプターの天然リガンドにより付与される、請求項7に記載のレセプターカップリング剤。

**【請求項 10】**

少なくとも1つのレセプターがデスドメインを包含する、請求項1に記載のレセプターカップリング剤。

**【請求項 11】**

前記レセプターが、TNFR1(DR1)、Fas(DR2)、TRAIL-R1(DR4)、TRAIL-R2(DR5)、p75NGF-RおよびDR6からなる群から選択される、請求項10に記載のレセプターカップリング剤。

**【請求項 12】**

少なくとも1つのレセプターが組織分化に関与する、請求項1に記載のレセプターカップリング剤。

**【請求項 13】**

少なくとも前記レセプターが、LTBR、RANK、EDAR1、XEDAR、Fn14、Troy/Trade、TAJおよびp75NGF-Rからなる群から選択される、請求項12に記載のレセプターカップリング剤。

**【請求項 14】**

少なくとも1つのレセプターが免疫調節に関与する、請求項1に記載のレセプターカップリング剤。

**【請求項 15】**

前記レセプターが、TNFRII、HVEM、CD27、CD30、CD40、4-1BB、OX40、GITR、TACI、BAFF-R、BCMAおよびRELTからなる群から選択される、請求項14に記載のレセプターカップリング剤。

**【請求項 16】**

少なくとも1つの前記レセプターが、腫瘍細胞上で過剰発現される、請求項1に記載のレセプターカップリング剤。

**【請求項 17】**

少なくとも1つの前記レセプターが、正常な肝臓または内皮細胞上で過剰発現されない、請求項16に記載のレセプターカップリング剤。

**【請求項 18】**

前記第1結合特異性が、抗LTレセプター(LT-R)抗体、またはその抗原結合フラグメントにより付与される、請求項2に記載のレセプターカップリング剤。

**【請求項 19】**

前記抗LT-R抗体が、ヒト化CB11抗体に由来する、請求項18に記載のレセプターカップリング剤。

**【請求項 20】**

前記第2結合特異性が、抗TRAIL-R2抗体、またはその抗原結合フラグメントによ

り付与される、請求項 1 8 に記載のレセプターカップリング剤。

【請求項 2 1】

前記抗 T R A I L - R 2 抗体がヒト化 1 4 A 2 抗体に由来する、請求項 2 0 に記載のレセプターカップリング剤。

【請求項 2 2】

前記第 1 結合特異性が、ヒト化 C B E 1 1 抗体の単鎖 F v フラグメントにより付与され、前記第 2 結合特異性がヒト化 1 4 A 2 抗体またはその抗原結合フラグメントにより付与される、請求項 1 9 に記載のレセプターカップリング剤。

【請求項 2 3】

前記第 1 結合特異性が、少なくとも 2 つの三量体リガンド - F c 構築物により付与され、かつ第 2 の結合特異性が、3 つの抗体により付与される、請求項 2 に記載のレセプターカップリング剤。

【請求項 2 4】

少なくとも 1 つの前記 T N F ファミリーレセプターが、細胞表面上のラフト環境で通常見られない、請求項 1 に記載のレセプターカップリング剤。

【請求項 2 5】

少なくとも 1 つの前記 T N F ファミリーレセプターが、細胞表面上のラフト環境で通常見られる、請求項 1 に記載のレセプターカップリング剤。

【請求項 2 6】

前記シグナル強度がレセプターにより高められる、請求項 1 に記載のレセプターカップリング剤。

【請求項 2 7】

少なくとも第 1 抗体と第 2 抗体またはその抗原結合フラグメントを含み、各抗体が別個の T N F ファミリーレセプターに結合し、それによってヘテロメリックレセプター複合体の形成を誘導する、  
レセプターカップリング剤。

【請求項 2 8】

前記第 1 抗体が抗 L T R 抗体に由来する、請求項 2 7 に記載のレセプターカップリング剤。

【請求項 2 9】

前記抗 L T R 抗体がヒト化 C B E 1 1 抗体に由来する、請求項 2 8 に記載のレセプターカップリング剤。

【請求項 3 0】

前記第 2 抗体が抗 T R A I L - R 2 抗体に由来する、請求項 2 8 に記載のレセプターカップリング剤。

【請求項 3 1】

前記抗 T R A I L - R 2 抗体がヒト化 1 4 A 2 抗体に由来する、請求項 3 0 に記載のレセプターカップリング剤。

【請求項 3 2】

細胞膜ラフトに対して T N F ファミリーレセプターを局在化するための組成物であって、該組成物は、

ラフト化 T N F ファミリーレセプターに対する第 1 結合特異性およびラフト化されていない T N F ファミリーレセプターに対する第 2 結合特異性を含む、レセプターカップリング剤

を含み、該レセプターカップリング剤の結合が、該細胞膜内のラフトに対して該ラフト化されていない T N F レセプターを局所化することを特徴とする、組成物。

【請求項 3 3】

レセプターシグナル伝達を高めるための組成物であって、該組成物は、

少なくとも 2 つの別個の T N F ファミリーレセプターを特異的に活性化し、レセプターシグナル伝達を高め、かつヘテロメリックレセプター複合体の形成を誘導する、

レセプターカップリング剤  
を含む、組成物。

【請求項 3 4】

腫瘍容積を減少するための組成物であって、該組成物は、

少なくとも 2 つの別個の TNF ファミリーレセプターを特異的に活性化し、レセプターシグナル伝達を高め、かつヘテロメリックレセプター複合体の形成を誘導する、  
レセプターcupリング剤  
を含む、組成物。

【請求項 3 5】

癌の処置組成物であって、該組成物は、

少なくとも 2 つの別個の TNF ファミリーレセプターを特異的に活性化し、レセプターシグナル伝達を高め、かつヘテロメリックレセプター複合体の形成を誘導する、  
レセプターcupリング剤  
を含む、組成物。

【請求項 3 6】

前記レセプターcupリング剤が IFN の存在下で投与されることを特徴とする、請求項 3 4 または 3 5 に記載の組成物。

【請求項 3 7】

前記レセプターcupリング剤が化学療法剤の存在下で投与されることを特徴とする、請求項 3 4 または 3 5 に記載の組成物。

【請求項 3 8】

少なくとも 2 つの別個の TNF ファミリーレセプターを特異的に活性化し、かつ第 1 TNF レセプターに向けられた第 1 結合特異性と第 2 TNF レセプターに向けられた第 2 結合特異性とを含むヘテロメリック複合体の形成を誘導する、  
レセプターcupリング剤。

【請求項 3 9】

前記第 1 および第 2 の結合特異性が、以下：

- a ) 非デスドメイン含有 TNF レセプターおよびデスドメイン含有 TNF レセプター；
- b ) 非デスドメインを含有する 2 つの TNF レセプター；ならびに
- c ) デスドメインを含有する 2 つの TNF レセプター

からなる群から選択される TNF レセプターに向けられる、

請求項 3 8 に記載のレセプターcupリング剤。

【請求項 4 0】

少なくとも 1 つの結合特異性が、組織分化に関連した非デスドメイン含有 TNF レセプターに向けられる、請求項 3 9 に記載のレセプターcupリング剤。

【請求項 4 1】

デスドメインを含有する 2 つの TNF レセプターが、LTBR / Fn14、LTBR / RANK、Fn14 / TAJ、LTBR / EDAR、LTBR / XEDAR、RANK / EDAR、RANK / XEDAR、TAJ / EDAR および TAJ / XEDAR からなる群から選択される、請求項 3 9 に記載のレセプターcupリング剤。

【請求項 4 2】

前記非デスドメインを含有する TNF レセプターおよび前記デスドメインを含む TNF レセプターが、LTBR / TRAIL-R1、LTBR / TRAIL-R2、LTBR / p75NGF-R、Fn14 / p75NGF-R および p75NGF-R / TAJ からなる群から選択される、請求項 3 9 に記載のレセプターcupリング剤。