

【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 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。

【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、TACI 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 CBE11 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 18 に記載のレセプターカップリング剤。

【請求項 21】

前記抗 T R A I L - R 2 抗体がヒト化 14 A 2 抗体に由来する、請求項 20 に記載のレセプターカップリング剤。

【請求項 22】

前記第 1 結合特異性が、ヒト化 C B E 11 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 14 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 19 に記載のレセプターカップリング剤。

【請求項 23】

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 24】

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 25】

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 26】

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 27】

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 28】

前記第 1 抗体が抗 L T R 抗体に由来する、請求項 27 に記載のレセプターカップリング剤。

【請求項 29】

前記抗 L T R 抗体がヒト化 C B E 11 抗体に由来する、請求項 28 に記載のレセプターカップリング剤。

【請求項 30】

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 28 に記載のレセプターカップリング剤。

【請求項 31】

前記抗 T R A I L - R 2 抗体がヒト化 14 A 2 抗体に由来する、請求項 30 に記載のレセプターカップリング剤。

【請求項 32】

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 33】

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、組成物。

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 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 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 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 6】

前記レセプターカップリング剤が I F N 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】

前記レセプターカップ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 T N F ファミリーレセプターを特異的に活性化し、かつ

第 1 T N F レセプターに向けられた第 1 結合特異性と第 2 T N F 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、  
レセプターカップリング剤。

【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 T N F レセプターおよびデスドメイン含有 T N F レセプター；

b) 非デスドメインを含有する 2 つの T N F レセプター；ならびに

c) デスドメインを含有する 2 つの T N F レセプター

からなる群から選択される T N F 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カップリング剤。

【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 T N F 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カップリング剤。

【請求項 4 1】

デスドメインを含有する 2 つの T N F レセプターが、L T B R / F n 1 4、L T B R / R  
A N K、F n 1 4 / T A J、L T B R / E D A R、L T B R / X E D A R、R A N K / E  
D A R、R A N K / X E D A R、T A J / E D A R および T A J / X E D A R 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カップリング剤。

【請求項 4 2】

前記非デスドメインを含有する T N F レセプターおよび前記デスドメインを含む T N F レ  
セプターが、L T B R / T R A I L - R 1、L T B R / T R A I L - R 2、L T B R / p  
7 5 N G F - R、F n 1 4 / p 7 5 N G F - R および p 7 5 N G F - R / T A J 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カップリング剤。