

【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12月5日(2013.12.5)

【公表番号】特表2013-507969(P2013-507969A)

【公表日】平成25年3月7日(2013.3.7)

【年通号数】公開・登録公報2013-012

【出願番号】特願2012-535410(P2012-535410)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/09	(2006.01)
C 1 2 N	15/02	(2006.01)
C 0 7 K	16/18	(2006.01)
C 0 7 K	1/14	(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 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	51/00	(2006.01)
A 6 1 K	49/00	(2006.01)
A 6 1 K	38/00	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	17/06	(2006.01)
A 6 1 P	37/02	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	5/14	(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	37/06	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	7/02	(2006.01)
A 6 1 P	13/12	(2006.01)
A 6 1 P	1/16	(2006.01)
A 6 1 P	27/02	(2006.01)
A 6 1 P	31/04	(2006.01)
A 6 1 P	33/00	(2006.01)
A 6 1 P	31/18	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/14	(2006.01)
A 6 1 P	25/16	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	7/06	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	9/04	(2006.01)

A 6 1 P 17/14 (2006.01)
 A 6 1 P 19/00 (2006.01)
 A 6 1 P 17/04 (2006.01)
 A 6 1 P 31/10 (2006.01)
 A 6 1 P 31/14 (2006.01)
 A 6 1 P 31/20 (2006.01)
 A 6 1 P 15/08 (2006.01)
 A 6 1 P 11/00 (2006.01)
 A 6 1 P 21/00 (2006.01)
 A 6 1 P 7/00 (2006.01)
 A 6 1 P 25/18 (2006.01)
 A 6 1 P 25/24 (2006.01)
 A 6 1 P 25/04 (2006.01)
 A 6 1 P 35/02 (2006.01)
 A 6 1 P 1/18 (2006.01)
 A 6 1 P 11/02 (2006.01)
 A 6 1 P 9/12 (2006.01)
 A 6 1 P 9/06 (2006.01)
 A 6 1 P 17/02 (2006.01)
 A 6 1 P 25/32 (2006.01)
 A 6 1 P 25/30 (2006.01)
 A 6 1 P 33/06 (2006.01)
 A 6 1 P 25/06 (2006.01)
 A 6 1 P 19/10 (2006.01)
 A 6 1 P 19/08 (2006.01)
 A 6 1 P 39/00 (2006.01)
 A 6 1 P 31/12 (2006.01)
 A 6 1 P 21/04 (2006.01)
 A 6 1 P 25/02 (2006.01)
 A 6 1 K 31/519 (2006.01)
 A 6 1 K 31/436 (2006.01)
 A 6 1 K 31/706 (2006.01)
 A 6 1 K 31/137 (2006.01)
 C 1 2 P 21/08 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N	15/00	Z N A A
C 1 2 N	15/00	C
C 0 7 K	16/18	
C 0 7 K	1/14	
C 1 2 N	1/15	
C 1 2 N	1/19	
C 1 2 N	1/21	
C 1 2 N	5/00	1 0 1
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 K	39/395	L
A 6 1 K	49/02	A
A 6 1 K	49/00	A
A 6 1 K	49/00	C
A 6 1 K	49/02	B
A 6 1 K	49/02	C

A 6 1 K	37/02	
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	5/14	
A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	7/02	
A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	33/00	
A 6 1 P	31/18	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	7/06	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	9/04	
A 6 1 P	9/10	1 0 3
A 6 1 P	17/14	
A 6 1 P	19/00	
A 6 1 P	17/04	
A 6 1 P	31/10	
A 6 1 P	31/14	
A 6 1 P	31/20	
A 6 1 P	15/08	
A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	25/18	
A 6 1 P	25/24	
A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	1/18	
A 6 1 P	11/02	
A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	9/06	

A 6 1 P 17/02
 A 6 1 P 25/32
 A 6 1 P 25/30
 A 6 1 P 33/06
 A 6 1 P 25/06
 A 6 1 P 19/10
 A 6 1 P 19/08
 A 6 1 P 39/00
 A 6 1 P 31/12
 A 6 1 P 21/04
 A 6 1 P 25/02 1 0 1
 A 6 1 K 31/519
 A 6 1 K 31/436
 A 6 1 K 31/706
 A 6 1 K 31/137
 C 1 2 P 21/08

【手続補正書】

【提出日】平成25年10月15日(2013.10.15)

【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、各々のポリペプチド鎖が、独立して、 $VD1 - (X1)_n - VD2 - C - (X2)_n$ 〔式中、

$VD1$ 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、

$X2$ はFc領域であり、および

n は0または1である〕を含み；

第一および第二の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、第一および第二の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する；並びに

(a) 結合タンパク質は、 $CD3$ および $CD19$ に結合することが可能であり、ここで、

(1) $CD3$ の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96からの $CDR1 - 3$ および配列番号97からの $CDR1 - 3$ 、もしくは配列番号98からの $CDR1 - 3$ および配列番号99からの $CDR1 - 3$ を含み、および/または

(2) $CD19$ の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102からの $CDR1 - 3$ および配列番号103からの $CDR1 - 3$ 、もしくは配列番号104からの $CDR1 - 3$ および配列番号105からの $CDR1 - 3$ を含む；

或いは、

(b) 結合タンパク質は、 $mCD3$ および $mCD19$ に結合することが可能であり、ここで、

(1) $mCD3$ の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 100 からの CDR 1 - 3 および配列番号 101 からの CDR 1 - 3
を含み、および / または

(2) mCD19 の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 106 からの CDR 1 - 3 および配列番号 107 からの CDR 1 - 3
を含む、
結合タンパク質。

【請求項 2】

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、各々のポリペプチド鎖が、独立して、VD1 - (X1)n - VD2 - C - (X2)n [式中、

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、

X2 はFc領域であり、および

n は 0 または 1 である] を含み；

第一および第二の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、第一および第二の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

(a) 結合タンパク質は、CD3 および CD19 に結合することが可能であり、ここで、CD3 の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 96 - 99 からなる群から選択される配列を含み、および CD19 の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 102 - 105 からなる群から選択される配列を含む；

或いは、

(b) 結合タンパク質は、mCD3 および mCD19 に結合することが可能であり、ここで、mCD3 の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 100 および / または配列番号 101 を含み、および mCD19 の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 106 および / または配列番号 107 を含む、

結合タンパク質。

【請求項 3】

第一のポリペプチド鎖が、第一の VD1 - (X1)n - VD2 - C - (X2)n [式中、

VD1 は第一の重鎖可変ドメインであり、

VD2 は第二の重鎖可変ドメインであり、

C は重鎖定常ドメインであり、

X1 はリンカーであり、

X2 はFc領域であり、および

n は 0 または 1 である] を含み；

第二のポリペプチド鎖が、第二の VD1 - (X1)n - VD2 - C - (X2)n [式中、

VD1 は第一の軽鎖可変ドメインであり、

VD2 は第二の軽鎖可変ドメインであり、

C は軽鎖定常ドメインであり、

X1 はリンカーであり、

n は (X1)n に関して 0 または 1 であり、および

n は (X2)n に関して 0 である] を含み；

第一および第二の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、第一および第二の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する、

請求項 1 または 2 に記載の結合タンパク質。

【請求項 4】

請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の結合タンパク質であって、

(a) 結合タンパク質は、C D 3 および C D 1 9 に結合することが可能であり、ここで、

(1) C D 3 の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 9 6 および配列番号 9 7、または

配列番号 9 8 および配列番号 9 9

を含み；および

(2) C D 1 9 の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 1 0 2 および配列番号 1 0 3、または

配列番号 1 0 4 および配列番号 1 0 5

を含み、

或いは、

(b) 結合タンパク質は、m C D 3 および m C D 1 9 に結合することが可能であり、ここで、

(1) m C D 3 の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 1 0 0 および配列番号 1 0 1

を含み；および

(2) m C D 1 9 の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 1 0 6 および配列番号 1 0 7

を含む、

結合タンパク質。

【請求項 5】

2 つの第一のポリペプチド鎖および 2 つの第二のポリペプチド鎖、および 4 つの機能的結合部位を含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の結合タンパク質。

【請求項 6】

結合タンパク質が C D 3 および C D 1 9 に結合可能であり、および結合タンパク質が直接結合 E L I S A で測定して、最大約 7 . 2 9 n M の E C 5 0 で C D 1 9 に結合可能であり、および / または結合タンパク質は C D 3 を発現する細胞系の表面に結合する蛍光活性化細胞選別で測定して、少なくとも約 2 3 . 3 の幾何平均にて C D 3 に結合可能である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の結合タンパク質。

【請求項 7】

(a) X 1 が配列番号 1 ~ 2 7 のいずれか 1 つであり、

(b) X 1 が C H 1 または C L ではなく、

(c) F c 領域が可変配列 F c 領域であり、

(d) 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 由来の F c 領域であり、および / または

(e) 結合タンパク質は、結晶化された結合タンパク質である、

請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の結合タンパク質。

【請求項 8】

結合タンパク質であって、

(a) C D 3 および C D 1 9 に結合することが可能であり、ここで前記結合タンパク質は、

D V D 8 9 9 (配列番号 8 8 4 および配列番号 8 8 5)、

D V D 9 0 0 (配列番号 8 8 6 および配列番号 8 8 7)、

D V D 9 0 3 (配列番号 8 9 2 および配列番号 8 9 3)、

D V D 9 0 4 (配列番号 8 9 4 および配列番号 8 9 5)、

D V D 9 1 7 (配列番号 9 0 4 および配列番号 9 0 5)、

D V D 9 1 8 (配列番号 9 0 6 および配列番号 9 0 7)、

D V D 9 1 9 (配列番号 9 0 8 および配列番号 9 0 9)、および

D V D 9 2 0 (配列番号 9 1 0 および配列番号 9 1 1)

のいずれか 1 つを含み、

或いは、

(b) m C D 3 および m C D 1 9 に結合することが可能であり、ここで前記結合タンパク質は、

D V D 1 0 4 4 (配列番号 9 2 2 および配列番号 9 2 3)、

D V D 1 0 4 5 (配列番号 9 2 4 および配列番号 9 2 5)、

D V D 1 0 4 6 (配列番号 9 2 6 および配列番号 9 2 7)、および

D V D 1 0 4 7 (配列番号 9 2 8 および配列番号 9 2 9)、

のいずれか 1 つを含む、

結合タンパク質。

【請求項 9】

請求項 1 ~ 8 のいずれか一項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コンジュゲートであって、

前記造影剤は場合によって、放射性標識、酵素、蛍光標識、発光標識、生物発光標識、磁気標識およびビオチンからなる群から選択され、前記放射性標識は場合によって、³H、¹⁴C、³⁵S、⁹⁰Y、⁹⁹Tc、¹¹¹In、¹²⁵I、¹³¹I、¹⁷⁷Lu、¹⁶⁶Ho および ¹⁵³Sm からなる群から選択され、または

前記治療剤または細胞毒性剤は場合によって、代謝抑制剤、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、トキシシンおよびアポトーシス剤からなる群から選択される、

結合タンパク質コンジュゲート。

【請求項 10】

請求項 1 ~ 8 のいずれか一項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 11】

請求項 10 に記載の単離された核酸を含むベクターであって、場合によって、p c D N A、p T T、p T T 3、p E F B O S、p B V、p J V、p H y b E、p c D N A 3 . 1 T O P O、p E F 6 T O P O および p B J からなる群から選択される、前記ベクター。

【請求項 12】

請求項 11 に記載のベクターを含む単離された宿主細胞であって、場合によって、原核細胞、エシェリキア・コリ (*Escherichia coli*)、真核細胞、原生動物細胞、動物細胞、植物細胞、真菌細胞、酵母細胞、S f 9 細胞、哺乳動物細胞、鳥類細胞、昆虫細胞、C H O 細胞および C O S 細胞からなる群から選択される、前記宿主細胞。

【請求項 13】

結合タンパク質を産生するのに十分な条件下で、請求項 12 に記載の宿主細胞を培地中で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 14】

請求項 1 ~ 8 のいずれか一項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 15】

少なくとも 1 つの追加の治療剤をさらに含み、

前記追加の治療剤が、場合によって、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、F K 5 0 6、検出可能な標識もしくはレポーター、T N F 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 (N S A I D)、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 14 に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

イムノアッセイによって、単離された試験サンプル中の少なくとも1つの標的またはその断片の存在、量もしくは濃度を決定するインビトロ方法であって、

イムノアッセイは、試験サンプルを少なくとも1つの結合タンパク質および少なくとも1つの検出可能な標識と接触させることを含み、

少なくとも1つの結合タンパク質は、請求項1～8のいずれか一項に記載の結合タンパク質を含む、方法。

【請求項 17】

さらに、

(a) 試験サンプルを少なくとも1つの結合タンパク質と接触させる工程（前記結合タンパク質は、標的またはその断片上のエピトープに結合し、第一の複合体を形成する）；

(b) 前記複合体を少なくとも1つの検出可能な標識と接触させる工程（前記検出可能な標識は、結合タンパク質に結合するか、又は結合タンパク質によって結合されない標的またはその断片上のエピトープに結合して、第二の複合体を形成する）；および

(c) 第二の複合体中の検出可能な標識によって発生したシグナルに基づき、試験サンプル中の標的またはその断片の存在、量もしくは濃度を検出する工程

を含み、

前記標的またはその断片の存在、量もしくは濃度が、検出可能な標識によって発生したシグナルに直接的に相関する、請求項16に記載の方法。

【請求項 18】

さらに、

(a) 試験サンプルを少なくとも1つの結合タンパク質と接触させる工程（前記結合タンパク質は、標的またはその断片上のエピトープに結合し、第一の複合体を形成する）；

(b) 前記複合体を少なくとも1つの検出可能な標識と接触させる工程（前記検出可能な標識は、第二の複合体を形成するための結合タンパク質への結合に関して標的またはその断片と競合する）；および

(c) 第二の複合体中の検出可能な標識によって発生したシグナルに基づき、試験サンプル中の標的またはその断片の存在、量もしくは濃度を検出する工程

を含み、

前記標的またはその断片の存在、量もしくは濃度が、検出可能な標識によって発生したシグナルに間接的に相関する、請求項16に記載の方法。

【請求項 19】

標的またはその断片の存在、量もしくは濃度についてインビトロで試験サンプルをアッセイするためのキットであって、

(a) 標的またはその断片について試験サンプルをアッセイするための説明書、および

(b) 請求項1～8のいずれか一項に記載の結合タンパク質を含む少なくとも1つの結合タンパク質

を含む、キット。

【請求項 20】

対象の疾病または疾患を治療するための医薬の製造における、請求項1～8のいずれか一項に記載の結合タンパク質の使用であって、

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、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、卵巣機能不全、早期卵巣機能不全、線維性肺疾患、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、線維症、放射性線維症、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、Ⅰ型自己免疫性肝炎、Ⅱ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、Ⅰ型乾癬、Ⅱ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、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、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、急性疼痛、慢性疼痛、癌腫、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、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、急性肺炎、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cd3治療、抗リン脂質症候群、抗受容体過敏症反応（*anti-receptor hypersensitivity reactions*）、大動脈（*aortic*）および動脈瘤、大動脈解離、動脈性高血圧、動脈硬化症、動静脈瘤、運動失調、心房細動、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（BMT）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（*cardiac stun syndrome*）、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（CML）、慢性アルコール症、慢性炎症性病変、慢性リンパ性白血病（CLL）、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、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、嚢胞性線維症、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 (familial hematomphagocytic lymphohistiocytosis)、致死性胸腺移植組織拒絶、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、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、A 型肝炎、ヒス束不整脈、HIV 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、特発性肺線維症、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 (lipedema)、肝臓移植拒絶、リンパ浮腫 (lymphedema)、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 (meningococcemia)、代謝性 / 特発性、偏頭痛、ミトコンドリア多系疾患 (mitochondrial multisystem disorder)、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、マシャド - ジョセフ変性症、重症筋無力症、マイコバクテリウム・アビウム・イントラセルラーレ、マイコバクテリウム・チューバキュロシス、骨髄形成異常、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、okt3 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、POEMS 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、皮膚変化症候群、灌流後症候群 (post perfusion syndrome)、ポンプ後症候群 (post pump syndrome)、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 QRS 幅の狭い頻脈症 (regular narrow QRS tachycardia)、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 (specific arrhythmias)、脊髄性運動失調、脊髄小脳変性、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、III 型過敏症反応、IV 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 (vital encephalitis) / 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、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（ALPS）、自己免疫性心筋炎、自己免疫性早期卵巢不全、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（CIS）、小児発症精神障害、涙嚢炎、皮膚筋炎、糖尿病性網膜症、椎間板ヘルニア、椎間板脱出、薬物誘発免疫性溶血性貧血、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（GBS）、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、IgE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、IPF/UIP、虹彩炎、角膜炎、乾性角結膜炎、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（morbus bechterev）、運動ニューロン疾患、粘膜性類天疱瘡、多臓器不全、骨髓異形成症候群、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、卵巢癌、小関節性JRA、末梢動脈閉塞疾患（PAOD）、末梢血管疾患（PVD）、末梢動脈疾患（PAD）、静脈炎、結節性多発性動脈炎、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JRA、多内分泌欠損症候群、多発性筋炎、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、SAPHO（滑膜炎、アクネ、膿疱症、骨過形成および骨髓炎）、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、シリコーン関連結合組織病、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（SJS）、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、TRAPS（腫瘍壊死因子受容体）、I型アレルギー反応、II型糖尿病、通常型間質性肺炎（UIP）、春季結膜炎、ウイルス性網膜炎、フォークト・小柳・原田症候群（VKH症候群）、滲出型黄斑変性、創傷治癒、エルシニアおよびサルモネラ関連関節炎からなる群から選択される、使用。

【請求項21】

医薬が、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（intracavity）、腔内（intracelial）、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、腔、直腸、口内、舌下、鼻内または経皮投与用に製剤化される、請求項20に記載の使用。