

【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19年2月8日(2007.2.8)

【公表番号】特表2006-524986(P2006-524986A)

【公表日】平成18年11月9日(2006.11.9)

【年通号数】公開・登録公報2006-044

【出願番号】特願2004-563348(P2004-563348)

【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 K | 39/395 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 1/04   | (2006.01) |
| A 6 1 P | 7/02   | (2006.01) |
| A 6 1 P | 11/00  | (2006.01) |
| A 6 1 P | 13/12  | (2006.01) |
| A 6 1 P | 17/06  | (2006.01) |
| A 6 1 P | 19/02  | (2006.01) |
| A 6 1 P | 25/00  | (2006.01) |
| A 6 1 P | 25/28  | (2006.01) |
| A 6 1 P | 29/00  | (2006.01) |
| A 6 1 P | 31/04  | (2006.01) |
| A 6 1 P | 35/00  | (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   | A       |
| A 6 1 K | 39/395 | Y       |
| A 6 1 P | 1/04   |         |
| A 6 1 P | 7/02   |         |
| A 6 1 P | 11/00  |         |
| A 6 1 P | 13/12  |         |
| A 6 1 P | 17/06  |         |
| A 6 1 P | 19/02  |         |
| A 6 1 P | 25/00  |         |
| A 6 1 P | 25/28  |         |
| A 6 1 P | 29/00  |         |
| A 6 1 P | 29/00  | 1 0 1   |
| A 6 1 P | 31/04  |         |
| A 6 1 P | 35/00  |         |

【手続補正書】

【提出日】平成18年12月12日(2006.12.12)

**【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】

以下の工程：

(a) エピトープ結合特異性を有する抗体单一可変ドメインを選択すること、及び、  
(b) 工程(a)の單一ドメインをエフェクター基と連結すること、  
を含み、前記抗体单一可変ドメインが軽鎖可変ドメインである、*in vivo*での使用に適した單一ドメイン-エフェクター基(dAb-エフェクター基)を合成する方法。

【請求項2】

上記軽鎖可変ドメインがドメインのVサブグループの構成メンバーである、請求項1記載の方法。

【請求項3】

上記軽鎖可変ドメインがドメインのVサブグループの構成メンバーである、請求項1記載の方法。

【請求項4】

上記エフェクター基が、抗体軽鎖定常領域(C<sub>L</sub>)、抗体CH1重鎖ドメイン、抗体CH2重鎖ドメイン、抗体CH3重鎖ドメイン、抗体のFc領域及び抗体分子のヒンジ領域から成る群より選択されるいづれか1以上の基を含む、請求項1～3のいづれか1項記載の方法。

【請求項5】

上記エフェクター基が抗体のFc領域を構成する、請求項1～4のいづれか1項記載の方法。

【請求項6】

上記エフェクター基がCH2及びCH3ドメインから成る、請求項5記載の方法。

【請求項7】

上記エフェクター基がCH2ドメイン、CH3ドメイン及び抗体分子のヒンジ領域から成る、請求項5記載の方法。

【請求項8】

上記抗体单一可変ドメインがラクダ科の動物以外(non-Camelid)の可変ドメインである、請求項1～7のいづれか1項記載の方法。

【請求項9】

上記抗体单一可変ドメインがヒト可変ドメインである、請求項1～8のいづれか1項記載の方法。

【請求項10】

上記抗体单一可変ドメインが1以上のヒトフレームワーク領域を含む、請求項1～9のいづれか1項記載の方法。

【請求項11】

上記抗体单一可変ドメインがカバット(Kabat)により定義されるヒト由来の4つのフレームワーク領域を含む、請求項1～10のいづれか1項記載の方法。

【請求項12】

カバット(Kabat)により定義される1以上のヒトフレームワーク領域が、ヒト生殖細胞系列抗体遺伝子によってコードされるものとアミノ酸レベルで同一である、請求項10又は11記載の方法。

【請求項13】

上記抗体单一可変ドメインが動物において生成されたものではない、請求項1～12記載のいづれか1項記載の方法。

【請求項14】

上記抗体单一可変ドメインがスーパー抗原プロテインLに結合する、請求項1～13のいずれか1項記載の方法。

【請求項15】

上記エフェクター基がラクダ科の動物(Camelid)又はヒト起源である、請求項1～14のいずれか1項記載の方法。

【請求項16】

上記单一可変ドメインが1以上のヒトフレームワーク領域を含み、且つ免疫グロブリンエフェクター基がヒト起源である、請求項1～15のいずれか1項記載の方法。

【請求項17】

上記单一可変ドメインが4つのヒトフレームワーク領域を含み、且つ免疫グロブリンエフェクター基がヒト起源である、請求項16記載の方法。

【請求項18】

工程(b)における单一可変ドメインのエフェクター基への連結が、融合ポリペプチドとして單一ドメイン-エフェクター基を発現することにより生じる、請求項1～17のいずれか1項記載の方法。

【請求項19】

請求項1～18のいずれか1項記載の方法を用いて取得可能な、in vivoでの使用に適したdAb-エフェクター基。

【請求項20】

dAbが軽鎖单一可変ドメインである、医薬として使用するためのdAb-エフェクター基。

【請求項21】

上記軽鎖可変ドメインがドメインのVサブグループの構成メンバーである、請求項20記載のdAb-エフェクター基。

【請求項22】

上記軽鎖可変ドメインがドメインのVサブグループの構成メンバーである、請求項20記載のdAb-エフェクター基。

【請求項23】

上記エフェクター基が、抗体軽鎖定常領域(C<sub>L</sub>)、抗体CH1重鎖ドメイン、抗体CH2重鎖ドメイン、抗体CH3重鎖ドメイン、抗体のFc領域及び抗体分子のヒンジ領域から成る群より選択されるいずれか1以上の基を含む、請求項19～22のいずれか1項記載のdAb-エフェクター基。

【請求項24】

上記エフェクター基がCH2及びCH3ドメインから成る、請求項23記載のdAb-エフェクター基。

【請求項25】

上記エフェクター基がCH2ドメイン、CH3ドメイン及び抗体分子のヒンジ領域から成る、請求項23記載のdAb-エフェクター基。

【請求項26】

上記エフェクター基が抗体のFc領域を構成する、請求項20～23のいずれか1項記載のdAb-エフェクター基。

【請求項27】

上記抗体单一可変ドメインがヒト起源である、請求項19～26のいずれか1項記載のdAb-エフェクター基。

【請求項28】

上記抗体单一可変ドメインがヒトフレームワーク領域を含む、請求項19～27のいずれか1項記載のdAb-エフェクター基。

【請求項29】

上記エフェクター基がラクダ科の動物(Camelid)又はヒト起源である、請求項19～28のいずれか1項記載のdAb-エフェクター基。

【請求項30】

上記単一可変ドメインが1以上のヒトフレームワーク領域を含み、且つ免疫グロブリンエフェクター基がヒト起源である、請求項19～29のいずれか1項記載のdAb-エフェクター基。

【請求項31】

二量体、三量体及び多量体から成る群より選択される高次構造として提供される、請求項20～30のいずれか1項記載の少なくとも1つのdAb-エフェクター基を含む2以上のdAb-エフェクター基。

【請求項32】

ヘテロダイマー又はホモダイマーとして提供される、請求項31記載の2つのdAb-エフェクター基。

【請求項33】

ホモダイマーとして提供される、請求項32記載の2つのdAb-エフェクター基。

【請求項34】

医薬として使用するためのdAb-エフェクター基を含む組成物であつて、前記dAb-エフェクター基が、

(a) 抗体分子のヒンジ領域及び/又は抗体CH1重鎖ドメイン及び/又は抗体CH2重鎖ドメイン及び/又は抗体CH3重鎖ドメインに連結した軽鎖可変ドメイン、

(b) 抗体CH3重鎖ドメインが連結する抗体CH2重鎖ドメインに連結した軽鎖可変ドメイン、

(c) 抗体CH2重鎖ドメインが連結する抗体CH1重鎖ドメインに連結した軽鎖可変ドメイン、

(d) 抗体CH3重鎖ドメインが連結する抗体CH1重鎖ドメインに連結した軽鎖可変ドメイン、

(e) 抗体軽鎖定常領域に連結した軽鎖可変ドメイン、及び

(f) 抗体CH1重鎖ドメインが連結する抗体軽鎖定常領域に連結した軽鎖可変ドメインであつて、重鎖可変ドメイン及び抗体分子のヒンジ領域の双方が前記抗体CH1重鎖ドメインに連結されている、前記軽鎖可変ドメイン、

から成る群より選択される、前記組成物。

【請求項35】

請求項34記載のdAb-エフェクター基の二量体を含む組成物。

【請求項36】

請求項19～35のいずれか1項記載のdAb-エフェクター基を少なくともコードする核酸分子。

【請求項37】

発現の際に宿主細胞の細胞質からdAbとエフェクター基とを排出するためのシグナル配列をさらにコードする、請求項36記載の核酸分子。

【請求項38】

請求項36又は37記載の核酸を含むベクター。

【請求項39】

請求項38記載のベクターでトランスフェクトした宿主細胞。

【請求項40】

請求項19～35のいずれか1項記載のdAb-エフェクター基と、製薬上許容される担体、希釈剤又は賦形剤とを含む組成物。

【請求項41】

15分以上の $t^{1/2}$ を有する、請求項40記載の組成物。

【請求項42】

1～6時間の $t^{1/2}$ を有する、請求項40記載の組成物。

【請求項43】

2.5時間以上の $t^{1/2}$ を有する、請求項40～42のいずれか1項記載の組成物。

【請求項44】

1日以上の $t^{1/2}$ を有する、請求項43記載の組成物。

【請求項45】

2日以上の $t^{1/2}$ を有する、請求項43記載の組成物。

**【請求項 4 6】**

3日以上の $t^{1/2}$  を有する、請求項4 3記載の組成物。

**【請求項 4 7】**

1mg·min/ml以上 のAUCを有する、請求項4 0～4 6のいずれか1項記載の組成物。

**【請求項 4 8】**

15～150mg·min/mlのAUCを有する、請求項4 7記載の組成物。

**【請求項 4 9】**

疾患の治療及び/又は予防のための医薬の調製における請求項1 9～3 3のいずれか1項記載のdAb-エフェクター基あるいは請求項3 4又は3 5記載の組成物の使用であって、抗体単一可変ドメイン(dAb)が軽鎖可変ドメインである、前記使用。

**【請求項 5 0】**

患者の炎症性疾患の予防及び/又は治療のための医薬の調製における請求項1 9～3 3のいずれか1項記載のdAb-エフェクター基あるいは請求項3 4又は3 5記載の組成物の使用であって、抗体単一可変ドメイン(dAb)が軽鎖可変ドメインである、前記使用。

**【請求項 5 1】**

上記炎症性疾患がTNF によって介在され、且つ慢性関節リウマチ、乾癬、クローン病、炎症性腸疾患(IBD)、多発性硬化症、敗血症性ショック、アルツハイマー、冠状動脈血栓症、慢性閉塞性肺疾患(COPD)及び糸状体腎炎から成る群より選択される、請求項5 0記載の使用。

**【請求項 5 2】**

上記炎症性疾患が慢性関節リウマチである、請求項5 1記載の使用。

**【請求項 5 3】**

抗体軽鎖単一可変ドメイン(dAb)がTNF に特異的に結合する、請求項5 2記載の使用。

**【請求項 5 4】**

患者の悪液質の減少及び/又は予防及び/又は抑制のための医薬の調製における請求項1 9～3 3のいずれか1項記載のdAb-エフェクター基あるいは請求項3 4又は3 5記載の組成物の使用。

**【請求項 5 5】**

上記悪液質がヒトTNF によって介在され、且つ上記患者がヒトである、請求項5 4記載の使用。

**【請求項 5 6】**

上記dAb-エフェクター基がTAR1-5-19-エフェクター基である、請求項5 4又は5 5記載の使用。

**【請求項 5 7】**

上記エフェクター基がFcである、請求項5 6記載の使用。

**【請求項 5 8】**

上記dAb-エフェクター基が0.5～20mg/Kgの範囲の投与量で投与されるものである、請求項5 4～5 7のいずれか1項記載の使用。

**【請求項 5 9】**

上記dAb-エフェクター基が1～10mg/Kgの範囲の投与量で投与されるものである、請求項5 8記載の使用。