(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2005-514371
(P2005-514371A)
(43)公表日　平成17年5月19日(2005.5.19)

(51)Int.Cl.[7]	F I			テーマコード（参考）
A61K 39/05	A61K	39/05	ZNA	4C084
A61K 39/104	A61K	39/104		4C085
A61K 39/385	A61K	39/385		4H045
A61K 45/00	A61K	45/00		
A61P 35/00	A61K	45/00	101	

審査請求 未請求　予備審査請求 有　（全 66 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2003-546930 (P2003-546930)
(86)(22)出願日　平成14年11月27日 (2002.11.27)
(85)翻訳文提出日　平成16年5月18日 (2004.5.18)
(86)国際出願番号　PCT/EP2002/013387
(87)国際公開番号　WO2003/045429
(87)国際公開日　平成15年6月5日 (2003.6.5)
(31)優先権主張番号　0128510.5
(32)優先日　平成13年11月28日 (2001.11.28)
(33)優先権主張国　英国 (GB)

(71)出願人　597011463
ノバルティス　アクチエンゲゼルシャフト
スイス国、４０５６　バーゼル、リヒトシュトラーセ　３５
(74)代理人　100062144
弁理士　青山　葆
(74)代理人　100067035
弁理士　岩崎　光隆
(74)代理人　100064610
弁理士　中嶋　正二
(74)代理人　100072730
弁理士　小島　一晃
(72)発明者　ギュンター・エンゲル
ドイツ連邦共和国デー－７９５７６ヴァイル、イム・ハーゼンガルテン１１番
最終頁に続く

(54)【発明の名称】抗Ｔ細胞免疫毒素融合タンパク質およびその治療的使用

(57)【要約】
（a）（ｉ）ジフテリアまたはシュードモナス毒素部分および（ｉｉ）融合タンパク質をＴ細胞へターゲッティングするのに好適なターゲッティング部分を含む抗Ｔ細胞免疫毒素融合タンパク質、および（b）少なくとも一種の化学療法剤を含む組合せ。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
（a）（i）ジフテリアまたはシュードモナス毒素部分および（ii）融合タンパク質をＴ細胞へターゲッティングするのに好適なターゲッティング部分を含む抗Ｔ細胞免疫毒素融合タンパク質、および
（b）少なくとも一種の化学療法剤
を含む、組合せ剤。
【請求項２】
（a）（i）ジフテリアまたはシュードモナス毒素部分および（ii）融合タンパク質をＴ細胞へターゲッティングするのに好適なターゲッティング部分を含む抗Ｔ細胞免疫毒素融合タンパク質、および
（b）少なくとも一種の化学療法剤
を含む、医薬組成物。
【請求項３】
化学療法剤が抗腫瘍剤を含む、請求項１に記載の組合せ剤、または請求項２に記載の医薬組成物。
【請求項４】
抗腫瘍剤がアロマターゼ阻害剤、抗エストロゲン、トポイソメラーゼI阻害剤、トポイソメラーゼII阻害剤、微小管活性剤、アルキル化剤、抗腫瘍性代謝拮抗剤、プラチナ化合物、タンパク質キナーゼ活性を低下させる化合物、およびさらなる抗血管形成化合物、ゴナドレリンアゴニスト、抗アンドロゲン、ビスホスホネート、トラスツズマブ、6-チオグアニジン、ヒドロキシ尿素、プロカルバジンおよびブレオマイシンからなる群から選択される、請求項１～３のいずれか一項に記載の組合せ剤または医薬組成物。
【請求項５】
ターゲッティング部分が抗CD3抗体を含む、請求項１～４のいずれか一項に記載の組合せ剤または医薬組成物。
【請求項６】
ターゲッティング部分がIL-2またはその結合ドメインの少なくとも一部を含む、請求項１～４のいずれか一項に記載の組合せ剤または医薬組成物。
【請求項７】
抗Ｔ細胞免疫毒素融合タンパク質が配列番号１～７のいずれか一つに記載の配列を有するポリペプチドを含む、請求項１～６のいずれか一項に記載の組合せ剤または医薬組成物。
【請求項８】
悪性増殖性疾患の進行の遅延または治療のための、請求項１～７のいずれか一項に記載の組合せ剤または医薬組成物の使用。
【請求項９】
悪性増殖性疾患の進行の遅延または治療のための医薬組成物の製造を目的とした、（a）（i）ジフテリアまたはシュードモナス毒素部分および（ii）融合タンパク質をＴ細胞へターゲッティングするのに好適なターゲッティング部分を含む抗Ｔ細胞免疫毒素融合タンパク質および（b）少なくとも一種の化学療法剤の使用。
【請求項１０】
悪性増殖性疾患の進行の遅延または治療において同時、個別または逐次使用するための組合せ剤の製造を目的とした、（a）（i）ジフテリアまたはシュードモナス毒素部分および（ii）融合タンパク質をＴ細胞へターゲッティングするのに好適なターゲッティング部分を含む抗Ｔ細胞免疫毒素融合タンパク質および（b）少なくとも一種の化学療法剤の使用。
【請求項１１】
悪性増殖性疾患がリンパ腫または白血病を含む、請求項８～１０のいずれか一項に記載の使用。

【請求項１２】
悪性増殖性疾患を治療する方法であって、それを必要とする被験体において、請求項１～７のいずれか一項に記載の組合せ剤または医薬組成物を被験体に投与することを含む方法。
【発明の詳細な説明】
【０００１】
本発明は増殖性疾患、特に白血病またはリンパ腫を治療する方法に関する。本発明はまた、このような方法において有用な組合せ、組合せ製剤（combined preparation）、医薬組成物およびコマーシャルパッケージに関する。
【０００２】
固形腫瘍疾患および非固形腫瘍疾患などの悪性増殖性疾患の性質は多元的である。このことは効果的かつ安全な適した治療法を提供する上で多くの問題を呈する。特に2種以上の治療薬を組み合わせる作用を推定することが困難である。よって、悪性増殖性疾患を治療するために好適な新しい薬剤および方法が必要である。
【０００３】
本発明は、必要とする被験体において悪性増殖性疾患を治療する方法であって、（a）ジフテリアまたはシュードモナス毒素部分およびターゲッティング部分を含む抗Ｔ細胞免疫毒素融合タンパク質、および（b）少なくとも一種の化学療法剤を含む組合せ剤を被験体に投与することを含む方法；特に悪性増殖性疾患、とりわけ固形腫瘍疾患、または白血病もしくはリンパ腫のような非固形腫瘍疾患の進行の遅延または治療のために、例えば、同時、個別または逐次使用するための、上記（a）および（b）、ならびに所望により少なくとも一種の医薬上許容される担体を含む組合せ剤；このような組合せ剤を含む医薬組成物；悪性増殖性疾患の進行の遅延または治療のための薬剤の製造を目的としたこのような組合せ剤の使用；およびこのような組合せ剤を含むコマーシャルパッケージまたは製品を提供する。
【０００４】
より詳しくは、本発明は、
1.（a）（i）ジフテリアまたはシュードモナス毒素部分および（ii）融合タンパク質をＴ細胞へターゲッティングするのに好適なターゲッティング部分を含む抗Ｔ細胞免疫毒素融合タンパク質、および（b）少なくとも一種の化学療法剤を含む組合せ剤（なお、成分a）とb）は同時投与しても、個別投与しても、逐次投与してもよい。
2.（a）（i）ジフテリアまたはシュードモナス毒素部分および（ii）融合タンパク質をＴ細胞へターゲッティングするのに好適なターゲッティング部分を含む抗Ｔ細胞免疫毒素融合タンパク質、および（b）少なくとも一種の化学療法剤を含む医薬組成物。
3.（a）（i）ジフテリアまたはシュードモナス毒素部分および（ii）融合タンパク質をＴ細胞へターゲッティングするのに好適なターゲッティング部分を含む抗Ｔ細胞免疫毒素融合タンパク質、および（b）少なくとも一種の化学療法剤を、本発明の方法におけるその同時、個別または逐次使用に関する説明書とともに含むコマーシャルパッケージ、例えばキット。
4.悪性増殖性疾患の進行の遅延または治療のための、上記組合せ剤または医薬組成物の使用。
5.悪性増殖性疾患の進行の遅延または治療に用いる組合せ剤または医薬組成物の製造を目的とした、（a）（i）ジフテリアまたはシュードモナス毒素部分および（ii）融合タンパク質をＴ細胞へターゲッティングするのに好適なターゲッティング部分を含む抗Ｔ細胞免疫毒素融合タンパク質および（b）少なくとも一種の化学療法剤の使用。
6.被験体において悪性増殖性疾患の進行を遅延させる方法であって、本発明の組合せ剤を被験体に投与することを含む方法。
【０００５】
（a）（i）ジフテリアまたはシュードモナス毒素部分および（ii）融合タンパク質をＴ細胞へターゲッティングするのに好適なターゲッティング部分を含む抗Ｔ細胞免疫毒素融

合タンパク質、および（b）少なくとも一種の化学療法剤を含む組合せ剤を以下、本発明の組成物と呼ぶ。

【０００６】

実験的知見によれば、特に組合せ相手（b）として抗腫瘍剤を含む本発明の組成物のin vivo投与は例えば腫瘍形成の遅延、休止もしくは逆転、または腫瘍応答の延長の点で例えば相乗的治療作用といった有益な作用、あるいは例えば抗癌剤として知られているその他の化学療法剤に応答しない腫瘍の治療において、本発明の組合せ剤に用いられる医薬上有効な成分の一方だけを適用する単独療法に比べ、例えば低い副作用、生活の質の向上ならびに死亡率および罹患率の低下などのその他の有益な作用をもたらす。特に組合せ相手（a）と併用した場合に、腫瘍組織および腫瘍細胞における組合せ相手（b）の高い取り込みが見られ得る。

【０００７】

さらなる利点は、本発明の組合せ剤の有効成分を低用量で使用でき、例えばこの用量はしばしば少量であることが必要なだけでなく、頻度的にも適用が少ない必要があり、あるいはまた副作用の発生率を少なくするために使用できる。これは治療する患者の所望および必要に応じる。

【０００８】

本発明の組合せ剤、医薬組成物またはコマーシャルパッケージでは、成分a）およびb）は各々独立に遊離形態で存在してもよいし、医薬上許容される塩の形態で存在してもよい。

【０００９】

本明細書において「組合せ剤」とは、特に、上記の成分（a）および（b）が独立して、あるいは量の異なる組合せ相手（a）および（b）の異なる一定の組合せ剤を用いることにより、すなわち同時に、または異なる時点で投与し得るという点で「パーツキット」をさす。そしてパーツキットの成分は例えば同時にまたは逐次交互に投与することができ、すなわち、パーツキットのどの成分についてであれ、異なる時点で、また等時間間隔または異なる時間間隔であってよい。極めて好ましくは、この時間間隔はそれら成分の組合せ使用における治療する疾病に対する作用が、組合せ相手（a）および（b）のいずれか一方のみの使用により得られる作用よりも大きくなるように選択する。組合せ製剤において投与する成分（a）と成分（b）の総量の比率は、例えば治療する患者の部分集団の必要性または各患者の必要性（この種々の必要性は患者の特定の疾病、年齢、性別、体重などによるものであり得る）に見合うように変えることができる。少なくとも一つの有益な作用、例えば組合せ相手（a）および（b）の作用の相互増進、例えば相加作用を超えるもの、さらなる有利な作用、低い副作用、組合せ相手（a）および（b）の一方または双方の有効でない用量での組み合わさった治療作用があることが好ましい。

【００１０】

本明細書において「進行の遅延」とは、腫瘍の増殖もしくは浸潤および／または転移もしくは微小転移の形成、発達、増殖および／または拡散を遅延させるために患者に該組合せ剤を投与することを意味する。患者はまた、この疾病の前段階であっても初期段階であってもよい。腫瘍のタイプおよび用いる特定の組合せ剤にもよるが、腫瘍体積の減少を得ることができる。

【００１１】

「固形腫瘍」とは、特に乳癌、結腸癌、一般に胃腸管、呼吸器系腫瘍、例えば肺癌、特に小細胞肺癌および非小細胞肺癌、頭頸部癌、脳またはその他中枢神経系腫瘍、口腔腫瘍、骨格系腫瘍、尿生殖器癌、例えば子宮頚癌、子宮癌、卵巣癌、精巣癌、前立腺癌もしくは膀胱癌；皮膚腫瘍、例えばカポジ肉腫を意味する。非固形腫瘍としては例えば血液またはリンパ系の腫瘍、例えば白血病およびリンパ腫、特にＴ細胞白血病およびＴ細胞リンパ腫、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、バーキットリンパ腫、エイズ関連リンパ腫、多発性骨髄腫、リンパ性白血病、骨髄性白血病、急性または慢性リンパ性白血病、およびその他不明のリンパ性悪性腫瘍が挙げられる。

【００１２】
「ターゲッティング部分」とは、融合タンパク質をＴ細胞へターゲッティングするのに好適な任意の部分を意味する。従ってターゲッティング部分はポリペプチド配列など、Ｔ細胞の表面に存在する分子を認識する、またはそれと結合する一群であることが好ましい。ターゲッティング部分はＴ細胞と特異的または選択的に結合することがより好ましい。このような実施形態では、ターゲッティング部分は好ましくはＴ細胞の表面で選択的に発現する分子と結合する。最も好ましくは、ターゲッティング部分は特にWO 01/87982およびWO 00/41474で開示されているような、抗CD3抗体など、CD3と選択的に結合するアフィナント（affinant）を含む。

【００１３】
本明細書において成分（a）としては、限定されるものではないが、免疫毒素、より詳しくはジフテリア毒素部分とターゲッティング部分、より詳しくは組換え生産された抗CD3抗体部分（一価、二価または多価）を含む抗Ｔ細胞免疫毒素融合タンパク質が挙げられる。成分（a）としてはまた、WO 01/87982または米国特許出願第09/573,797号に記載のような組換え生産されたジフテリア毒素またはその他の突然変異体ジフテリア毒素部分、より詳しくは抗体UCHT1抗体から組換え生産された抗CD3部分を有する上述の免疫毒素、さらに特には配列番号1、2、3、4および5を有する免疫毒素、いっそう詳しくはWO 01/87982または米国特許出願第09/573,797号（これらの開示内容は出典明示により本明細書の一部とする）に記載のように調製および投与することができるDT389-sFv（UCHT1）（配列番号6）および（Ala）dmDT390-bisFv（UCHT1*）（配列番号7）も挙げられる。

【００１４】
さらに、本明細書において成分（a）としては、限定されるものではないが、免疫毒素、より詳しくはシュードモナス毒素部分とターゲッティング部分、より詳しくは組換え生産された抗CD3抗体部分（一価、二価または多価）を含む抗Ｔ細胞免疫毒素融合タンパク質が挙げられる。組合せ相手（a）としてはまた、WO 00/41474に記載のような組換え生産されたシュードモナス毒素またはその他の突然変異体シュードモナス毒素部分、より詳しくは抗体UCHT1抗体から組換え生産された抗CD3部分を有する上述のシュードモナス免疫毒素、さらに特にはWO 00/41474（その開示内容は出典明示により本明細書の一部とする）に記載のように調製および投与することができる免疫毒素scFv（UCHT-1）-PE38も挙げられる。

【００１５】
このシュードモナス毒素部分は緑膿菌（Pseudomonas aeruginosa）により分泌されるシュードモナス外毒素-A（PE）由来のものであるのが好ましい。より好ましくは、このシュードモナス毒素部分はPE38を含み、このPE38はドメイン1a（アミノ酸残基1～250）を欠き、成熟PEポリペプチドのN末端から番号を付けてアミノ酸残基365～380も欠くPEの38kDa断片である。言い換えれば、PE38は成熟PEポリペプチドの残基251～364と残基381～613をつないだものからなる。別のシュードモナス毒素部分がWO 00/41474の12頁および米国特許第5,458,878号に記載されている（なお、これらの開示内容は出典明示により本明細書の一部とする）。

【００１６】
もう一つの実施形態では、ターゲッティング部分は、融合タンパク質がIL-2レセプターを発現するＴ細胞、好ましくは高親和性型のIL-2レセプターを発現するＴ細胞へターゲッティングされるように、インターロイキン-2（IL-2）またはその結合ドメインの少なくとも一部を含む。IL-2またはその断片を含む好適なターゲッティング部分はWO 91/13090およびEP 0517829（これらの開示内容は出典明示により本明細書の一部とする）に開示されている。好ましい実施形態では、融合タンパク質はジフテリア毒素部分およびIL-2またはその断片、例えばIL-2のアミノ酸残基2～133（EP 0517829に記載のDAB_{486}-IL-2またはDAB_{389}-IL-2など）を含む。

【００１７】
成分b）として好適な化学療法剤としては、例えば抗腫瘍剤または癌治療に佐剤として

用いられる薬剤が挙げられる。本明細書において「抗腫瘍剤」としては、限定されるものではないが、アロマターゼ阻害剤、抗エストロゲン、トポイソメラーゼI阻害剤、トポイソメラーゼII阻害剤、微小管活性剤、アルキル化剤、抗腫瘍性代謝拮抗剤、プラチナ化合物、タンパク質キナーゼ活性を低下させる化合物、特に非レセプター型チロシンキナーゼおよびさらなる抗血管形成化合物、ゴナドレリンアゴニスト、抗アンドロゲン、ビスホスホネート、トラスツズマブ、およびその他の抗癌剤、例えば6-チオグアニジン、ヒドロキシ尿素、プロカルバジンまたはブレオマイシンが挙げられる。

【００１８】

本明細書において「アロマターゼ阻害剤」とは、エストロゲン産生、すなわち基質アンドロステンジオンおよびテストステロンのそれぞれエストロンおよびエストラジオールへの変換を阻害する化合物をいう。こういったものとしては、限定されるものではないが、ステロイド類、とりわけエクセメスタンおよびフォルメスタン、ならびに、特に非ステロイド類、とりわけアミノグルテチミド、ボロゾール、ファドロゾール、アナストロゾールおよび、極めて特に、レトロゾールが挙げられる。エクセメスタンは例えば商標AROMASIN（商標）として市販されているような形態で投与することができる。フォルメスタンは例えば市販されているような形態（例えば、LENTARON（商標）として）で投与することができる。ファドロゾールは例えば市販されているような形態（例えば、AFEMA（商標）として）で投与することができる。アナストロゾールは例えば市販されているような形態（例えば、ARIMIDEX（商標）として）で投与することができる。レトロゾールは例えば市販されているような形態（例えば、FEMARA（商標）またはFEMAR（商標）として）で投与することができる。アミノグルテチミドは例えば市販されているような形態（例えばORIMETEN（商標）として）で投与することができる。

【００１９】

本明細書において「抗エストロゲン」とは、エストロゲンレセプターレベルでエストロゲンの作用に拮抗する化合物をいう。こういったものとしては、限定されるものではないが、タモキシフェン、フルヴェストラント、ラロキシフェンおよび塩酸ラロキシフェンが挙げられる。タモキシフェンは例えば市販されているような形態（例えば、NOLVADEX（商標）として）で投与することができる。塩酸ラロキシフェンは例えば市販されているような形態（例えば、EVISTA（商標）として）で投与することができる。フルヴェストラントは米国特許第4,659,516号で開示されているように調製することができ、あるいはそれを例えば市販されているような形態（例えば、FASLODEX（商標）として）で投与することができる。

【００２０】

本明細書において「トポイソメラーゼI阻害剤」としては、限定されるものではないが、トポテカン、イリノテカン、9-ニトロカンプトセシンおよび高分子カンプトセシン抱合体 PNU-166148（WO99/17804の化合物A1）が挙げられる。イリノテカンは例えば市販されているような形態（例えば、CAMPTOSAR（商標）として）で投与することができる。トポテカンは例えば市販されているような形態（例えば、HYCAMTIN（商標）として）で投与することができる。

【００２１】

本明細書において「トポイソメラーゼII阻害剤」としては、限定されるものではないが、アントラサイクリン系のドキソルビシン（リポソーム製剤、例えばCAELYX（商標）など）、エピルビシン、イダルビシンおよびネモルビシン、アントラキノン系のミトキサントロンおよびロソキサントロン、およびポドフィロトキシン系のエトポシドおよびテニポシドが挙げられる。エトポシドは例えば市販されているような形態（例えば、ETOPOPHOS（商標）として）で投与することができる。テニポシドは例えば市販されているような形態（例えば、VM 26-BRISTOL（商標）として）で投与することができる。ドキソルビシンは例えば市販されているような形態（例えば、ADRIBLASTIN（商標）として）で投与することができる。エピルビシンは例えば市販されているような形態（例えば、FARMORUBICIN（商標）として）で投与することができる。イダルビシンは例えば市販されているような形

態（例えば、ZAVEDOS（商標）として）で投与することができる。ミトキサントロンは例えば市販されているような形態（例えば、NOVANTRON（商標）として）で投与することができる。

【００２２】

「微小管活性剤」とは、微小管安定剤および微小管脱安定剤をいい、限定されるものではないが、タキサン系のパクリタキセルおよびドセタキセル、ビンカアルカロイド系、例えばビンブラスチン、とりわけ硫酸ビンブラスチン、ビンクリスチン、とりわけ硫酸ビンクリスチン、およびビノレルビン、ディスコデルモリドおよびエポシロンが挙げられる。ドセタキセルは例えば市販されているような形態（例えば、TAXOTERE（商標）として）で投与することができる。硫酸ビンブラスチンは例えば市販されているような形態（例えば、VINBLASTIN R.P.（商標）として）で投与することができる。硫酸ビンクリスチンは例えば市販されているような形態（例えば、FARMISTIN（商標）として）で投与することができる。ディスコデルモリドは、例えば米国特許第5,010,099号で開示されているように得ることができる。

【００２３】

本明細書において「アルキル化剤」としては、限定されるものではないが、ブスルファン、シクロホスファミド、イフォスファミドおよびメルファランが挙げられる。シクロホスファミドは例えば市販されているような形態（例えば、CYCLOSTIN（商標）として）で投与することができる。イフォスファミドは例えば市販されているような形態（例えば、HOLOXAN（商標）として）で投与することができる。

【００２４】

「抗腫瘍性代謝拮抗剤」としては、限定されるものではないが、5-フルオロウラシル、シタラビン、フルダラビン、カペシタビン、ゲムシタビン、メトトレキサートおよびエダトレキサートが挙げられる。カペシタビンは例えば市販されているような形態（例えば、XELODA（商標）として）で投与することができる。ゲムシタビンは例えば市販されているような形態（例えば、GEMZAR（商標）として）で投与することができる。

【００２５】

本明細書において「プラチナ化合物」としては、限定されるものではないが、カルボプラチン、シスプラチンおよびオキサリプラチンが挙げられる。カルボプラチンは市販されているような形態（例えば、CARBOPLAT（商標）として）で投与することができる。オキサリプラチンは例えば市販されているような形態（例えば、ELOXATIN（商標）として）で投与することができる。

【００２６】

本明細書において「タンパク質キナーゼ活性を低下させる化合物およびさらなる抗血管形成化合物」としては、限定されるものではないが、上皮細胞増殖因子（EGF）、血管内皮細胞増殖因子（VEGF）、血小板由来増殖因子（PDGF）、タンパク質キナーゼCの活性を低下させる化合物およびそれらの活性に関して別の機構を有する抗血管形成化合物および／またはシグナル伝達を阻害する化合物（例えば非レセプター型チロシンキナーゼ、特に塩形態のイマチニブ）が挙げられる。

【００２７】

VEGFの活性を低下させる化合物はとりわけVEGFレセプター型チロシンキナーゼを阻害する化合物、VEGFレセプターを阻害する化合物およびVEGFと結合する化合物であり、特にWO 98/35958、WO 00/09495、WO 00/27820、WO 00/59509、WO 98/11223、WO 00/27819およびEP 0 769 947で全般的かつ具体的に開示されている化合物、タンパク質およびモノクローナル抗体；M. Prewett et alによるCancer Research 59 （1999） 5209-5218、F. Yuan et alによるProc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 93, pp. 14765-14770, Dec. 1996、Z. Zhu et alによるCancer Res. 58, 1998, 3209-3214、およびJ. Mordenti et alによるToxicologic Pathology, Vol. 27, no. 1, pp 14-21, 1999に記載のようなもの；WO 00/37502およびWO 94/10202に記載のようなもの；M. S. O'Reilly et alによるCell 79, 1994, 315-328に記載のAngiostatin（商標）；ならびにM. S. O'Reilly et alによるCell 88, 199

7, 277-285に記載のEndostatin（商標）であり；
上皮細胞増殖因子（EGF）の活性を低下させる化合物はとりわけEGFレセプター型チロシンキナーゼを阻害する化合物、EGFレセプターを阻害する化合物およびEGFと結合する化合物であり、特にWO 97/02266、EP 0 564 409、WO 99/03854、EP 0520722、EP 0 566 226、EP 0 787 722、EP 0 837 063、米国特許第5,747,498号、WO 98/10767、WO 97/30034、WO 97/49688、WO 97/38983および、とりわけWO 96/33980で全般的かつ具体的に開示されている化合物であり：
タンパク質キナーゼCの活性を低下させる化合物はとりわけEP 0 296 110で開示されているスタウロスポリン誘導体（WO 00/48571に記載の医薬製剤）であり、これらの化合物はタンパク質キナーゼC阻害剤である。

【００２８】
さらなる抗血管形成化合物としてはサリドマイド（THALOMID）、SU5416、およびセレコキシブ（Celebrex）がある。

【００２９】
本明細書において「ゴナドレリンアゴニスト」としては、限定されるものではないが、アバレリックス、ゴセレリンおよび酢酸ゴセレリンが挙げられる。ゴセレリンは米国特許第4,100,274号で開示されており、これは例えば市販されているような形態（例えば、ZOLADEX（商標）として）で投与することができる。アバレリックスは、例えば米国特許第5,843,901号で開示されているように調製することができる。

【００３０】
本明細書において「抗アンドロゲン」としては、限定されるものではないが、ビカルタミド（CASODEX（商標））が挙げられ、これは、例えば米国特許第4,636,505号で開示されているように調製することができる。

【００３１】
本明細書において「ビスホスホネート」としては、限定されるものではないが、エトリドン酸、クロドロン酸、チルドロン酸、パミドロン酸、アレンドロン酸、イバンドロン酸、リセドロン酸およびゾレドロン酸が挙げられる。「エトリドン酸」は例えば市販されているような形態（例えば、DIDRONEL（商標）として）で投与することができる。「クロドロン酸」は例えば市販されているような形態（例えば、BONEFOS（商標）として）で投与することができる。「チルドロン酸」は例えば市販されているような形態（例えば、SKELID（商標）として）で投与することができる。「パミドロン酸」は例えば市販されているような形態（例えば、AREDIA（商標）として）で投与することができる。「アレンドロン酸」は例えば市販されているような形態（例えば、FOSAMAX（商標）として）で投与することができる。「イバンドロン酸」は例えば市販されているような形態（例えば、BONDRANAT（商標）として）で投与することができる。「リセドロン酸」は例えば市販されているような形態（例えば、ACTONEL（商標）として）で投与することができる。「ゾレドロン酸」は例えば市販されているような形態（例えば、ZOMETA（商標）として）で投与することができる。

【００３２】
「トラスツズマブ」は例えば市販されているような形態（例えば、HERCEPTIN（商標）として）で投与することができる。

【００３３】
特許出願または科学論文の引用が、特に化合物クレームおよび実施例の最終産物において示される場合はいずれも、その最終産物、医薬製剤およびクレームの主題は本明細書に出典明示することにより本願の一部とする。同様に本明細書において開示される対応するラセミ化合物、鏡像異性体、ジアステレオ異性体、互変体、ならびに対応する結晶変形物（存在する場合）、例えば水和物、溶媒和物および多形体も含まれる。本明細書に開示される組合せ剤において有効成分として用いられる化合物は引用文献に記載のように各々調製および投与することができる。

【００３４】

コード番号、一般名または商標名によって特定される有効物質の構造は現版の標準概論書「The Merck Index」またはデータベース、例えばPatents International（例えばIMS World Publications）で調べてもよい。その対応する開示内容は出典明示により本明細書の一部とする。

【００３５】

確立された試験モデルおよび特に本明細書に記載の試験モデルによって、本発明の組合せ剤が悪性増殖性疾患の進行の遅延または治療において組合せ相手の一方だけで認められる作用に比べ、より有効な結果をもたらすことを示すことができる。当業者ならば、以上および以下に記載する治療適応および有益な作用を立証するのに適切な試験モデルを十分に選択できる。本発明の組合せ剤の薬理活性は、例えば、臨床試験または以下で本質的に記載するような試験手順により立証してもよい。

【００３６】

好適な臨床試験は、例えば、進行性固形腫瘍を有する患者での非盲検非無作為化用量増加試験である。このような試験は特に本発明の組合せ剤の有効成分の相乗作用を立証する。増殖性疾患に対する有益な作用はこれらの試験の結果を通して直接または当業者にそれ自体公知の試験設計における変化によって決定することができる。このような試験は、特に、有効成分および本発明の組合せ剤を用いて単独療法の作用を比較するのに好適である。好ましくは、成分（a）を一定量で投与し、成分（b）の用量を最大耐量に達するまで増加させる。この試験のある好ましい実施形態では、各患者に成分（a）の一日用量を施す。この治療の効果はこのような試験で、例えば、6週間おきの腫瘍の放射線評価によって18または24週間後に判定することができる。

【００３７】

あるいは、二重盲検プラシーボ比較対照試験を用いて本明細書に記載の本発明の組合せ剤の利益を立証することもできる。

【００３８】

本発明の組合せ剤はまた、外科的インターベンション、穏和な長期全身温熱療法および／または放射線療法と組み合わせて適用することもできる。

【００３９】

本発明の一つの実施形態は悪性増殖性疾患、特に白血病およびリンパ腫、さらに特にはＴ細胞白血病およびＴ細胞リンパ腫の予防、進行の遅延または治療のための、またそれらの予防、進行の遅延または治療のための薬剤の製造を目的とした本発明の組合せ剤の使用に関する。Ｔ細胞白血病およびリンパ腫としては、限定されるものではないが、Ｔ細胞前リンパ球白血病、Ｔ細胞顆粒リンパ球白血病、攻撃性NK細胞白血病、有毛細胞白血病、鼻および鼻型NK/Ｔ細胞リンパ腫、菌状息肉腫およびセザリー症候群、血管免疫芽球性Ｔ細胞リンパ腫、末梢Ｔ細胞リンパ腫（詳細不明）、成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫（HTLV1+）、未分化大細胞リンパ腫、原発性皮膚CD-30陽性Ｔ細胞リンパ増殖性疾患、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、皮下脂肪織炎様Ｔ細胞リンパ腫、腸Ｔ細胞リンパ腫（+腸症）、および肝脾γ/δ型Ｔ細胞リンパ腫が挙げられる。

【００４０】

本発明の組合せ剤を含む、増殖性疾患に対して共同での治療上有効なある量を含む医薬組成物を提供することが本発明の一つの目的である。この組成物では、成分（a）および（b）を一つに組み合わせた単位投与形として、または2種類の個別単位投与形として、一緒に、逐次に、または個別に投与することができる。単位投与形はまた、一定の組合せであってもよい。

【００４１】

本発明の、成分（a）および（b）の個別投与および一定の組合せでの投与を目的とする医薬組成物、すなわち少なくとも2種類の成分（a）および（b）を含む単一生薬組成物はそれ自体公知の方法で調製することができ、ヒトをはじめとする哺乳類への経口もしくは直腸投与などの経腸投与、または非経口投与に好適な、治療上有効な量の少なくとも一種の薬理的に活性な組合せ相手を単独でまたは一種以上の医薬上許容される担体、とりわけ

経腸または非経口適用に好適なものと組み合わせて含むものである。

【００４２】

新規医薬組成物は例えば、約0.1%～約99.9%、好ましくは約20%～約60%の有効成分を含有する。経腸または非経口投与を目的とする併用療法のための医薬製剤は、例えば、糖衣錠、錠剤、カプセル剤または坐剤、さらにアンプル剤などの単位投与形のものである。特に断りのない限り、これらはそれ自体公知の方法で、例えば通常の混合、造粒、糖衣、溶解または凍結乾燥工程によって調製される。所要有効量は複数の用量単位の投与によって達成されうるので、各投与形の個々の用量に含まれる組合せ相手の単位含有量がそれ自体有効量である必要はない。

【００４３】

特に、本発明の組合せ剤の治療上有効な量の各活性化合物は同時投与しても、逐次的に任意の順序で投与してもよく、これらの成分を個別投与しても、一定の組合せとして投与してもよい。例えば、本発明の方法は（i）遊離形態または医薬上許容される塩の形態の成分（a）の投与、および（ii）少なくとも一種の遊離形態または医薬上許容される塩の形態の成分（b）の、共同での治療上有効な量、好ましくは相乗的に有効な量での、例えば本明細書に記載の量に相当する一日量での、同時または任意の順序での逐次投与を含み得る。本発明の組合せ剤の個々の有効化合物は治療期間の異なる時点で個別投与することもできるし、分割形態または単一の組合せ形態で同時投与することもできる。さらに、投与するとはまた、in vivoでその成分自体へ変換するその成分のプロドラッグの使用も包含する。よって、本発明はこのような全ての同時または交互治療計画を含むものと理解され、「投与する」もそれに応じて解釈される。

【００４４】

本発明の組合せ剤に用いる各成分の有効量は用いる特定の化合物または医薬組成物、投与様式、治療する症状、治療する症状の重篤度によって変動し得る。従って、本発明の組合せ剤の投与計画は投与経路および患者の腎機能および肝機能をはじめとする種々の因子に応じて選択する。通常の技術を有する医師または臨床医ならば、症状の進行を防止、抑止または停止させるのに必要な単一の有効成分の有効量を容易に決定し、処方することができる。毒性なく効果が得られる範囲内で有効成分の濃度を達成する上で至適厳密化をはかるには、標的部位に対する有効成分のアベラビリティの動態に基づく計画が必要である。

【００４５】

ジフテリア毒素部分およびターゲッティング部分を含む抗Ｔ細胞免疫毒素融合タンパク質（例えば（Ala）dmDT390-bisFv（UCHT1*））は好ましくは約1～40μg/日、より好ましくは1～30μg/日、最も好ましくは1～20μ/日の範囲の用量でヒトに投与される。本明細書において特に断りのない限り、この化合物は好ましくは1～10日間、より好ましくは1～5日間にわたり、一日に1～4回投与する。この周期を1～4週間おき、好ましくは3週間おきに繰り返すことができる。

【００４６】

シュードモナス毒素部分およびターゲッティング部分を含む抗Ｔ細胞免疫毒素融合タンパク質（例えばscFv（UCHT-1）-PE38）は好ましくは約1～100μg/日、より好ましくは10～70μg/日、最も好ましくは30～50μ/日の範囲の用量でヒトに投与される。本明細書において特に断りのない限り、この化合物は好ましくは1～10日間、より好ましくは1～5日間にわたり、一日に1～4回投与する。この周期を1～4週間おき、好ましくは3週間おきに繰り返すことができる。

【００４７】

非レセプター型チロシンキナーゼ、特に塩形態のイマチニブは好ましくは約2.5～850mg/日の範囲の用量でヒトに投与される。本明細書において特に断りのない限り、この化合物は一日あたり1～4回投与するのが好ましい。

【００４８】

ファドロゾールは約0.5～約10mg/日、好ましくは約1～約2.5mg/日の用量範囲でヒトに

経口投与し得る。

【００４９】

エクセメスタンは経口投与としては約5～約200mg/日、好ましくは約10～約25mg/日、または非経口投与としては約50～500mg/日、好ましくは約100～約250mg/日の用量範囲でヒトに投与し得る。この薬剤を個別の医薬組成物として投与する場合には、GB 2,177,700で開示される形態で投与することができる。

【００５０】

フォルメスタンは約100～500mg/日、好ましくは約250～約300mg/日の用量範囲でヒトに非経口投与し得る。

【００５１】

アナストロゾールは約0.25～20mg/日、好ましくは約0.5～約2.5mg/日の用量範囲でヒトに経口投与し得る。

【００５２】

アミノグルテミドは約200～500mg/日の用量範囲でヒトに投与し得る。

【００５３】

クエン酸タモキシフェンは約10～40mg/日の用量範囲でヒトに投与し得る。

【００５４】

ビンブラスチンは約1.5～10mg/m^2日の用量範囲でヒトに投与し得る。

【００５５】

硫酸ビンクリスチンは約0.025～0.05mg/kg体重・週の用量範囲でヒトに非経口投与し得る。

【００５６】

ビノレルビンは約10～50mg/m^2日の用量範囲でヒトに投与し得る。

【００５７】

リン酸エトポシドは約25～115mg/m^2日、例えば56.8または113.6mg/m^2日の用量範囲でヒトに投与し得る。

【００５８】

テニポシドは約2週間おきに約75～150mgの用量範囲でヒトに投与し得る。

【００５９】

ドキソルビシンは約10～100mg/m^2日の用量範囲、例えば25または50mg/m^2日でヒトに投与し得る。

【００６０】

エピルビシンは約10～200mg/m^2日の用量範囲でヒトに投与し得る。

【００６１】

イダルビシンは約0.5～50mg/m^2日の用量範囲でヒトに投与し得る。

【００６２】

ミトキサントロンは約2.5～25mg/m^2日の用量範囲でヒトに投与し得る。

【００６３】

パクリタキセルは約50～300mg/m^2日の用量範囲でヒトに投与し得る。

【００６４】

ドセタキセルは約25～100mg/m^2日の用量範囲でヒトに投与し得る。

【００６５】

シクロホスファミドは約50～1500mg/m^2日の用量範囲でヒトに投与し得る。

【００６６】

メルファランは約0.5～10mg/m^2日の用量範囲でヒトに投与し得る。

【００６７】

5-フルオロウラシルは約50～1000mg/m^2日、例えば500mg/m^2日の用量範囲でヒトに投与し得る。

【００６８】

カペシタビンは約10～1000mg/m^2日の用量範囲でヒトに投与し得る。

【００６９】
塩酸ゲムシタビンは約1000mg/週の用量範囲でヒトに投与し得る。
【００７０】
メトトレキサートは約5～500mg/m^2日の用量範囲でヒトに投与し得る。
【００７１】
トポテカンは約1～5mg/m^2日の用量範囲でヒトに投与し得る。
【００７２】
イリノテカンは約50～350mg/m^2日の用量範囲でヒトに投与し得る。
【００７３】
カルボプラチンは約4週間おきに約200～400mg/m^2の用量範囲でヒトに投与し得る。
【００７４】
シスプラチンは約3週間おきに約25～75mg/m^2の用量範囲でヒトに投与し得る。
【００７５】
オキサリプラチンは2週間おきに約50～85mg/m^2の用量範囲でヒトに投与し得る。
【００７６】
アレンドロン酸は約5～10mg/日の用量範囲でヒトに投与し得る。
【００７７】
クロドロン酸は例えば約750～1500mg/日の用量範囲でヒトに投与し得る。
【００７８】
エトリドン酸は約200～400mg/日の用量範囲でヒトに投与し得る。
【００７９】
イバンドロン酸は3～4週間おきに約1～4mgの用量範囲でヒトに投与し得る。
【００８０】
リセドロン酸は約20～30mg/日の用量範囲でヒトに投与し得る。
【００８１】
パミドロン酸は3～4週間おきに約15～90mgの用量範囲でヒトに投与し得る。
【００８２】
チルドロン酸は約200～400mg/日の用量範囲でヒトに投与し得る。
【００８３】
トラツズマブは約1～4mg/m^2週の用量範囲でヒトに投与し得る。
【００８４】
ビカルタミドは約25～50mg/m^2日の用量範囲でヒトに投与し得る。
【００８５】
以下、実施例で上記の発明を説明するが、これらは本発明の範囲を何ら限定するものではない。本発明の組合せ剤の有益な作用は、当業者にそれ自体公知の他の試験モデルによっても調べることができる。
【実施例】
【００８６】
実施例1：皮膚Ｔ細胞リンパ腫を有する患者における（Ala）dmDT390-bisFv（UCHT1*）単独およびイマチニブ、タキソール（登録商標）、またはドキソルビシンとの組合せ
皮膚Ｔ細胞リンパ腫を有する患者を選抜する。細胞を抗CD25抗体と、Il-2レセプターのp75成分に対する抗体を用いる免疫組織化学染色によって決定されるIl-2レセプターについて組織学的に評価する（Foss FM et al., Curr Top Microbiol Immunol. 1998; 234: p. 63-81）。組織学的かつ免疫組織化学的に悪性細胞の典型である細胞のみをIl-2Rについて評価する。p55またはp75のいずれかで25%を超える腫瘍細胞が染色された場合には、（Ala）dmDT390-bisFv（UCHT1*）治療を、5日間、一日あたり5分にわたって9または18μg/kg i.v.にて開始し、間おきに最大6サイクル繰り返す。組合せ相手イマチニブは12時間おきに100mg/kg p.o.にて投与し、また組合せ相手タキソール（登録商標）は48時間おきに5回、15mg/kg i.v.にて投与し、また組合せ相手ドキソルビシンは7日おきに9mg/kg i.vにて投与する。

【００８７】
薬剤単独または組合せでのIC50を確実に含むデータポイントをCalcuSynプログラム（CalcuSyn, Biosoft, Cambridge UK）に入力する。このプログラムは非排他的な組合せ指数（CI）を算出し、この値は2種類の化合物の相互作用の指標となる（なお、CI～1はほぼ相加作用を表し、0.85～0.9はわずかな相乗作用を示し、0.85未満の値により相乗作用を示す）。
【００８８】
この試験は（Ala）dmDT390-bisFv（UCHT1*）と組合せ相手のいずれかとの併用治療には皮膚Ｔ細胞リンパ腫の予防および治療において有益な作用があることを示している。
【００８９】
実施例2：有毛細胞白血病を有する患者におけるscFv（UCHT-1）-PE38単独およびイマチニブ、タキソール（登録商標）、またはドキソルビシンとの組合せ
有毛細胞白血病を有する患者を選抜する。全ての患者はCD22を発現する循環悪性細胞を有し、十分な臓器機能を有し、scFv（UCHT-1）-PE38に対する高レベルの中和抗体が存在しない。
【００９０】
0.2～4.0mgの間のscFv（UCHT-1）-PE38を50mlの、0.9%塩化ナトリウム中0.2%アルブミンに希釈し、30分の点滴静注で一日おきに、合計3回投与する。組合せ相手イマチニブは12時間おきに100mg/kg p.o.にて投与し、また組合せ相手タキソール（登録商標）は48時間おきに5回、15mg/kg i.v.にて投与し、また組合せ相手ドキソルビシンは7日おきに9mg/kg i.v.にて投与する。処置前後に有毛細胞白血病抗原CD22を検出すべく蛍光活性化セルソーター（FACS）分析によって疾病を評価する。
【００９１】
薬剤単独または組合せでのIC50を確実に含むデータポイントをCalcuSynプログラム（CalcuSyn, Biosoft, Cambridge UK）に入力する。このプログラムは非排他的な組合せ指数（CI）を算出し、この値は2種類の化合物の相互作用の指標となる（なお、CI～1はほぼ相加作用を表し、0.85～0.9はわずかな相乗作用を示し、0.85未満の値は相乗作用を示す）。
【００９２】
この試験はscFv（UCHT-1）-PE38と組合せ相手のいずれかとの併用治療には皮膚Ｔ細胞リンパ腫の予防および治療において有益な作用があることを示している。
【配列表】

SEQUENCE LISTING

<110> Novartis AG
Engel, Guenter

<120> New combination

<130> 4-32202A

<150> GB 0128509.7
<151> 2001-11-28

<150> GB 0128510.5
<151> 2001-11-28

<160> 7

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1

<211> 643

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<221> PEPTIDE

<222> (1)..(643)

<223> synthetic construct

<400> 1

Met Gly Ala Asp Asp Val Val Asp Ser Ser Lys Ser Phe Val Met Glu
1 5 10 15

Asn Phe Ser Ser Tyr His Gly Thr Lys Pro Gly Tyr Val Asp Ser Ile
20 25 30

Gln Lys Gly Ile Gln Lys Pro Lys Ser Gly Thr Gln Gly Asn Tyr Asp
35 40 45

Asp Asp Trp Lys Gly Phe Tyr Ser Thr Asp Asn Lys Tyr Asp Ala Ala
50 55 60

Gly Tyr Ser Val Asp Asn Glu Asn Pro Leu Ser Gly Lys Ala Gly Gly
65 70 75 80

Val Val Lys Val Thr Tyr Pro Gly Leu Thr Lys Val Leu Ala Leu Lys

85 90 95

Val Asp Asn Ala Glu Thr Ile Lys Lys Glu Leu Gly Leu Ser Leu Thr
100 105 110

Glu Pro Leu Met Glu Gln Val Gly Thr Glu Glu Phe Ile Lys Arg Phe
115 120 125

Gly Asp Gly Ala Ser Arg Val Val Leu Ser Leu Pro Phe Ala Glu Gly
130 135 140

Ser Ser Ser Val Glu Tyr Ile Asn Asn Trp Glu Gln Ala Lys Ala Leu
145 150 155 160

Ser Val Glu Leu Glu Ile Asn Phe Glu Thr Arg Gly Lys Arg Gly Gln
165 170 175

Asp Ala Met Tyr Glu Tyr Met Ala Gln Ala Cys Ala Gly Asn Arg Val
180 185 190

Arg Arg Ser Val Gly Ser Ser Leu Ser Cys Ile Asn Leu Asp Trp Asp
195 200 205

Val Ile Arg Asp Lys Thr Lys Thr Lys Ile Glu Ser Leu Lys Glu His
210 215 220

Gly Pro Ile Lys Asn Lys Met Ser Glu Ser Pro Asn Lys Thr Val Ser
225 230 235 240

Glu Glu Lys Ala Lys Gln Tyr Leu Glu Glu Phe His Gln Thr Ala Leu
245 250 255

Glu His Pro Glu Leu Ser Glu Leu Lys Thr Val Thr Gly Thr Asn Pro
260 265 270

Val Phe Ala Gly Ala Asn Tyr Ala Ala Trp Ala Val Asn Val Ala Gln
275 280 285

Val Ile Asp Ser Glu Thr Ala Asp Asn Leu Glu Lys Thr Thr Ala Ala
290 295 300

Leu Ser Ile Leu Pro Gly Ile Gly Ser Val Met Gly Ile Ala Asp Gly
305 310 315 320

Ala Val His His Asn Thr Glu Glu Ile Val Ala Gln Ser Ile Ala Leu
325 330 335

Ser Ser Leu Met Val Ala Gln Ala Ile Pro Leu Val Gly Glu Leu Val
340 345 350

Asp Ile Gly Phe Ala Ala Tyr Asn Phe Val Glu Ser Ile Ile Asn Leu
355 360 365

Phe Gln Val Val His Asn Ser Tyr Asn Arg Pro Ala Tyr Ser Pro Gly
370 375 380

His Lys Thr Gln Pro Phe Ala Ser Ala Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
385 390 395 400

Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr
405 410 415

Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr
420 425 430

Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser
435 440 445

Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Lys Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
450 455 460

Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala
465 470 475 480

Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr Phe Ala Gly
485 490 495

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
500 505 510

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser
515 520 525

Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys
530 535 540

Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Thr Met Asn Trp Val Lys Gln
545 550 555 560

Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Met Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Lys
565 570 575

Gly Val Ser Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr
580 585 590

Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Leu Ser Leu Thr
595 600 605

Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Tyr Tyr Gly
610 615 620

Asp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr
625 630 635 640

Val Ser Ser

<210> 2

<211> 896

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<221> PEPTIDE

<222> (1)..(896)

<223> synthetic construct

<400> 2

```
Met Gly Ala Asp Asp Val Val Asp Ser Ser Lys Ser Phe Val Met Glu
1               5                  10                  15

Asn Phe Ser Ser Tyr His Gly Thr Lys Pro Gly Tyr Val Asp Ser Ile
            20                  25                  30

Gln Lys Gly Ile Gln Lys Pro Lys Ser Gly Thr Gln Gly Asn Tyr Asp
        35                  40                  45

Asp Asp Trp Lys Gly Phe Tyr Ser Thr Asp Asn Lys Tyr Asp Ala Ala
    50                  55                  60

Gly Tyr Ser Val Asp Asn Glu Asn Pro Leu Ser Gly Lys Ala Gly Gly
65                  70                  75                  80
```

Val Val Lys Val Thr Tyr Pro Gly Leu Thr Lys Val Leu Ala Leu Lys
85 90 95

Val Asp Asn Ala Glu Thr Ile Lys Lys Glu Leu Gly Leu Ser Leu Thr
100 105 110

Glu Pro Leu Met Glu Gln Val Gly Thr Glu Glu Phe Ile Lys Arg Phe
115 120 125

Gly Asp Gly Ala Ser Arg Val Val Leu Ser Leu Pro Phe Ala Glu Gly
130 135 140

Ser Ser Ser Val Glu Tyr Ile Asn Asn Trp Glu Gln Ala Lys Ala Leu
145 150 155 160

Ser Val Glu Leu Glu Ile Asn Phe Glu Thr Arg Gly Lys Arg Gly Gln
165 170 175

Asp Ala Met Tyr Glu Tyr Met Ala Gln Ala Cys Ala Gly Asn Arg Val
180 185 190

Arg Arg Ser Val Gly Ser Ser Leu Ser Cys Ile Asn Leu Asp Trp Asp
195 200 205

Val Ile Arg Asp Lys Thr Lys Thr Lys Ile Glu Ser Leu Lys Glu His
210 215 220

Gly Pro Ile Lys Asn Lys Met Ser Glu Ser Pro Asn Lys Thr Val Ser
225 230 235 240

Glu Glu Lys Ala Lys Gln Tyr Leu Glu Glu Phe His Gln Thr Ala Leu
245 250 255

Glu His Pro Glu Leu Ser Glu Leu Lys Thr Val Thr Gly Thr Asn Pro
260 265 270

Val Phe Ala Gly Ala Asn Tyr Ala Ala Trp Ala Val Asn Val Ala Gln
275 280 285

Val Ile Asp Ser Glu Thr Ala Asp Asn Leu Glu Lys Thr Thr Ala Ala
290 295 300

Leu Ser Ile Leu Pro Gly Ile Gly Ser Val Met Gly Ile Ala Asp Gly
305 310 315 320

Ala Val His His Asn Thr Glu Glu Ile Val Ala Gln Ser Ile Ala Leu
325 330 335

Ser Ser Leu Met Val Ala Gln Ala Ile Pro Leu Val Gly Glu Leu Val
340 345 350

Asp Ile Gly Phe Ala Ala Tyr Asn Phe Val Glu Ser Ile Ile Asn Leu
355 360 365

Phe Gln Val Val His Asn Ser Tyr Asn Arg Pro Ala Tyr Ser Pro Gly

370 375 380

His Lys Thr Gln Pro Phe Leu Pro Trp Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr
385 390 395 400

Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys
405 410 415

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys
420 425 430

Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His
435 440 445

Ser Gly Val Pro Ser Lys Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr
450 455 460

Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe
465 470 475 480

Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr Phe Ala Gly Gly Thr Lys
485 490 495

Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
500 505 510

Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
515 520 525

Pro Gly Ala Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe
530 535 540

Thr Gly Tyr Thr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu
545 550 555 560

Glu Trp Met Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Lys Gly Val Ser Thr Tyr Asn
565 570 575

Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser
580 585 590

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Leu Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
595 600 605

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Tyr Tyr Gly Asp Ser Asp Trp Tyr Phe
610 615 620

Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
625 630 635 640

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
645 650 655

Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr
660 665 670

```
Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr
        675                 680                 685

Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser
    690                 695                 700

Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Lys Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
705                 710                 715                 720

Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala
                725                 730                 735

Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr Phe Ala Gly
            740                 745                 750

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
        755                 760                 765

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu
    770                 775                 780

Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly
785                 790                 795                 800

Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Thr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly
                805                 810                 815
```

Lys Asn Leu Glu Trp Met Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Lys Gly Val Ser
820 825 830

Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys
835 840 845

Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Leu Ser Leu Thr Ser Glu Asp
850 855 860

Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Tyr Tyr Gly Asp Ser Asp
865 870 875 880

Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Phe Ser
885 890 895

<210> 3

<211> 896

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<221> PEPTIDE

<222> (1)..(896)

<223> synthetic construct

<400> 3

```
Met Gly Ala Asp Asp Val Val Asp Ser Ser Lys Ser Phe Val Met Glu
1               5                  10                  15

Asn Phe Ser Ser Tyr His Gly Thr Lys Pro Gly Tyr Val Asp Ser Ile
            20                  25                  30

Gln Lys Gly Ile Gln Lys Pro Lys Ser Gly Thr Gln Gly Asn Tyr Asp
        35                  40                  45

Asp Asp Trp Lys Gly Phe Tyr Ser Thr Asp Asn Lys Tyr Asp Ala Ala
    50                  55                  60

Gly Tyr Ser Val Asp Asn Glu Asn Pro Leu Ser Gly Lys Ala Gly Gly
65                  70                  75                  80

Val Val Lys Val Thr Tyr Pro Gly Leu Thr Lys Val Leu Ala Leu Lys
                85                  90                  95

Val Asp Asn Ala Glu Thr Ile Lys Lys Glu Leu Gly Leu Ser Leu Thr
            100                 105                 110

Glu Pro Leu Met Glu Gln Val Gly Thr Glu Glu Phe Ile Lys Arg Phe
        115                 120                 125
```

Gly Asp Gly Ala Ser Arg Val Val Leu Ser Leu Pro Phe Ala Glu Gly
130 135 140

Ser Ser Ser Val Glu Tyr Ile Asn Asn Trp Glu Gln Ala Lys Ala Leu
145 150 155 160

Ser Val Glu Leu Glu Ile Asn Phe Glu Thr Arg Gly Lys Arg Gly Gln
165 170 175

Asp Ala Met Tyr Glu Tyr Met Ala Gln Ala Cys Ala Gly Asn Arg Val
180 185 190

Arg Arg Ser Val Gly Ser Ser Leu Ser Cys Ile Asn Leu Asp Trp Asp
195 200 205

Val Ile Arg Asp Lys Thr Lys Thr Lys Ile Glu Ser Leu Lys Glu His
210 215 220

Gly Pro Ile Lys Asn Lys Met Ser Glu Ser Pro Asn Lys Thr Val Ser
225 230 235 240

Glu Glu Lys Ala Lys Gln Tyr Leu Glu Glu Phe His Gln Thr Ala Leu
245 250 255

Glu His Pro Glu Leu Ser Glu Leu Lys Thr Val Thr Gly Thr Asn Pro
260 265 270

Val Phe Ala Gly Ala Asn Tyr Ala Ala Trp Ala Val Asn Val Ala Gln

275 280 285

Val Ile Asp Ser Glu Thr Ala Asp Asn Leu Glu Lys Thr Thr Ala Ala
290 295 300

Leu Ser Ile Leu Pro Gly Ile Gly Ser Val Met Gly Ile Ala Asp Gly
305 310 315 320

Ala Val His His Asn Thr Glu Glu Ile Val Ala Gln Ser Ile Ala Leu
325 330 335

Ser Ser Leu Met Val Ala Gln Ala Ile Pro Leu Val Gly Glu Leu Val
340 345 350

Asp Ile Gly Phe Ala Ala Tyr Asn Phe Val Glu Ser Ile Ile Asn Leu
355 360 365

Phe Gln Val Val His Asn Ser Tyr Asn Arg Pro Ala Tyr Ser Pro Gly
370 375 380

His Lys Thr Gln Pro Phe Leu Pro Trp Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr
385 390 395 400

Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys
405 410 415

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys
420 425 430

Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His
435 440 445

Ser Gly Val Pro Ser Lys Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr
450 455 460

Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe
465 470 475 480

Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr Phe Ala Gly Gly Thr Lys
485 490 495

Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
500 505 510

Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
515 520 525

Pro Gly Ala Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe
530 535 540

Thr Gly Tyr Thr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu
545 550 555 560

Glu Trp Met Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Lys Gly Val Ser Thr Tyr Asn
565 570 575

```
Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser
            580                 585                 590

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Leu Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
        595                 600                 605

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Tyr Tyr Gly Asp Ser Asp Trp Tyr Phe
    610                 615                 620

Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
625                 630                 635                 640

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
                645                 650                 655

Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr
            660                 665                 670

Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr
        675                 680                 685

Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser
    690                 695                 700

Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Lys Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
705                 710                 715                 720
```

Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala
725 730 735

Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr Phe Ala Gly
740 745 750

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
755 760 765

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu
770 775 780

Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly
785 790 795 800

Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Thr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly
805 810 815

Lys Asn Leu Glu Trp Met Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Lys Gly Val Ser
820 825 830

Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys
835 840 845

Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Leu Ser Leu Thr Ser Glu Asp
850 855 860

Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Tyr Tyr Gly Asp Ser Asp

865 870 875 880

Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
885 890 895

<210> 4

<211> 895

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<221> PEPTIDE

<222> (1)..(895)

<223> synthetic construct

<400> 4

Gly Ala Asp Asp Val Val Asp Ser Ser Lys Ser Phe Val Met Glu Asn
1 5 10 15

Phe Ala Ser Tyr His Gly Thr Lys Pro Gly Tyr Val Asp Ser Ile Gln
20 25 30

Lys Gly Ile Gln Lys Pro Lys Ser Gly Thr Gln Gly Asn Tyr Asp Asp
35 40 45

Asp Trp Lys Gly Phe Tyr Ser Thr Asp Asn Lys Tyr Asp Ala Ala Gly
50 55 60

Tyr Ser Val Asp Asn Glu Asn Pro Leu Ser Gly Lys Ala Gly Gly Val
65 70 75 80

Val Lys Val Thr Tyr Pro Gly Leu Thr Lys Val Leu Ala Leu Lys Val
85 90 95

Asp Asn Ala Glu Thr Ile Lys Lys Glu Leu Gly Leu Ser Leu Thr Glu
100 105 110

Pro Leu Met Glu Gln Val Gly Thr Glu Glu Phe Ile Lys Arg Phe Gly
115 120 125

Asp Gly Ala Ser Arg Val Val Leu Ser Leu Pro Phe Ala Glu Gly Ser
130 135 140

Ser Ser Val Glu Tyr Ile Asn Asn Trp Glu Gln Ala Lys Ala Leu Ser
145 150 155 160

Val Glu Leu Glu Ile Asn Phe Glu Thr Arg Gly Lys Arg Gly Gln Asp
165 170 175

Ala Met Tyr Glu Tyr Met Ala Gln Ala Cys Ala Gly Asn Arg Val Arg

180 185 190

Arg Ser Val Gly Ser Ser Leu Ser Cys Ile Asn Leu Asp Trp Asp Val
195 200 205

Ile Arg Asp Lys Thr Lys Thr Lys Ile Glu Ser Leu Lys Glu His Gly
210 215 220

Pro Ile Lys Asn Lys Met Ser Glu Ser Pro Ala Lys Thr Val Ser Glu
225 230 235 240

Glu Lys Ala Lys Gln Tyr Leu Glu Glu Phe His Gln Thr Ala Leu Glu
245 250 255

His Pro Glu Leu Ser Glu Leu Lys Thr Val Thr Gly Thr Asn Pro Val
260 265 270

Phe Ala Gly Ala Asn Tyr Ala Ala Trp Ala Val Asn Val Ala Gln Val
275 280 285

Ile Asp Ser Glu Thr Ala Asp Asn Leu Glu Lys Thr Thr Ala Ala Leu
290 295 300

Ser Ile Leu Pro Gly Ile Gly Ser Val Met Gly Ile Ala Asp Gly Ala
305 310 315 320

Val His His Asn Thr Glu Glu Ile Val Ala Gln Ser Ile Ala Leu Ser
325 330 335

Ser Leu Met Val Ala Gln Ala Ile Pro Leu Val Gly Glu Leu Val Asp
340 345 350

Ile Gly Phe Ala Ala Tyr Asn Phe Val Glu Ser Ile Ile Asn Leu Phe
355 360 365

Gln Val Val His Asn Ser Tyr Asn Arg Pro Ala Tyr Ser Pro Gly His
370 375 380

Lys Thr Gln Pro Phe Leu Pro Trp Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr
385 390 395 400

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg
405 410 415

Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
420 425 430

Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser
435 440 445

Gly Val Pro Ser Lys Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser
450 455 460

Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys
465 470 475 480

Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr Phe Ala Gly Gly Thr Lys Leu
485 490 495

Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
500 505 510

Gly Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro
515 520 525

Gly Ala Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr
530 535 540

Gly Tyr Thr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu
545 550 555 560

Trp Met Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Lys Gly Val Ser Thr Tyr Asn Gln
565 570 575

Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr
580 585 590

Ala Tyr Met Glu Leu Leu Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr
595 600 605

Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Tyr Tyr Gly Asp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp
610 615 620

Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
625 630 635 640

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr
645 650 655

Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile
660 665 670

Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln
675 680 685

Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg
690 695 700

Leu His Ser Gly Val Pro Ser Lys Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
705 710 715 720

Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr
725 730 735

Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr Phe Ala Gly Gly
740 745 750

Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
755 760 765

Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu

770 775 780

Val Lys Pro Gly Ala Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
785 790 795 800

Ser Phe Thr Gly Tyr Thr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys
805 810 815

Asn Leu Glu Trp Met Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Lys Gly Val Ser Thr
820 825 830

Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser
835 840 845

Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Leu Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser
850 855 860

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Tyr Tyr Gly Asp Ser Asp Trp
865 870 875 880

Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Phe Ser
885 890 895

<210> 5

<211> 899

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<221> PEPTIDE

<222> (1)..(899)

<223> synthetic construct

<400> 5

Tyr Val Glu Phe Gly Ala Asp Asp Val Val Asp Ser Ser Lys Ser Phe
1 5 10 15

Val Met Glu Asn Phe Ala Ser Tyr His Gly Thr Lys Pro Gly Tyr Val
20 25 30

Asp Ser Ile Gln Lys Gly Ile Gln Lys Pro Lys Ser Gly Thr Gln Gly
35 40 45

Asn Tyr Asp Asp Asp Trp Lys Gly Phe Tyr Ser Thr Asp Asn Lys Tyr
50 55 60

Asp Ala Ala Gly Tyr Ser Val Asp Asn Glu Asn Pro Leu Ser Gly Lys
65 70 75 80

Ala Gly Gly Val Val Lys Val Thr Tyr Pro Gly Leu Thr Lys Val Leu

85 90 95

Ala Leu Lys Val Asp Asn Ala Glu Thr Ile Lys Lys Glu Leu Gly Leu
100 105 110

Ser Leu Thr Glu Pro Leu Met Glu Gln Val Gly Thr Glu Glu Phe Ile
115 120 125

Lys Arg Phe Gly Asp Gly Ala Ser Arg Val Val Leu Ser Leu Pro Phe
130 135 140

Ala Glu Gly Ser Ser Ser Val Glu Tyr Ile Asn Asn Trp Glu Gln Ala
145 150 155 160

Lys Ala Leu Ser Val Glu Leu Glu Ile Asn Phe Glu Thr Arg Gly Lys
165 170 175

Arg Gly Gln Asp Ala Met Tyr Glu Tyr Met Ala Gln Ala Cys Ala Gly
180 185 190

Asn Arg Val Arg Arg Ser Val Gly Ser Ser Leu Ser Cys Ile Asn Leu
195 200 205

Asp Trp Asp Val Ile Arg Asp Lys Thr Lys Thr Lys Ile Glu Ser Leu
210 215 220

Lys Glu His Gly Pro Ile Lys Asn Lys Met Ser Glu Ser Pro Ala Lys
225 230 235 240

```
Thr Val Ser Glu Glu Lys Ala Lys Gln Tyr Leu Glu Glu Phe His Gln
                245                 250                 255

Thr Ala Leu Glu His Pro Glu Leu Ser Glu Leu Lys Thr Val Thr Gly
            260                 265                 270

Thr Asn Pro Val Phe Ala Gly Ala Asn Tyr Ala Ala Trp Ala Val Asn
        275                 280                 285

Val Ala Gln Val Ile Asp Ser Glu Thr Ala Asp Asn Leu Glu Lys Thr
    290                 295                 300

Thr Ala Ala Leu Ser Ile Leu Pro Gly Ile Gly Ser Val Met Gly Ile
305                 310                 315                 320

Ala Asp Gly Ala Val His His Asn Thr Glu Glu Ile Val Ala Gln Ser
                325                 330                 335

Ile Ala Leu Ser Ser Leu Met Val Ala Gln Ala Ile Pro Leu Val Gly
            340                 345                 350

Glu Leu Val Asp Ile Gly Phe Ala Ala Tyr Asn Phe Val Glu Ser Ile
        355                 360                 365

Ile Asn Leu Phe Gln Val Val His Asn Ser Tyr Asn Arg Pro Ala Tyr
    370                 375                 380
```

Ser Pro Gly His Lys Thr Gln Pro Phe Leu Pro Trp Asp Ile Gln Met
385 390 395 400

Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr
405 410 415

Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr
420 425 430

Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser
435 440 445

Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Lys Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
450 455 460

Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala
465 470 475 480

Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr Phe Ala Gly
485 490 495

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
500 505 510

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu
515 520 525

```
Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly
    530                 535                 540

Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Thr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly
545                 550                 555                 560

Lys Asn Leu Glu Trp Met Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Lys Gly Val Ser
                565                 570                 575

Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys
            580                 585                 590

Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Leu Ser Leu Thr Ser Glu Asp
        595                 600                 605

Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Tyr Tyr Gly Asp Ser Asp
    610                 615                 620

Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
625                 630                 635                 640

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp
                645                 650                 655

Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp
            660                 665                 670

Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu
```

675 680 685

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr
690 695 700

Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Lys Phe Ser Gly Ser
705 710 715 720

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln Glu
725 730 735

Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr
740 745 750

Phe Ala Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly
755 760 765

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser
770 775 780

Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys
785 790 795 800

Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Thr Met Asn Trp Val Lys Gln
805 810 815

Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Met Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Lys
820 825 830

Gly Val Ser Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr
835 840 845

Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Leu Ser Leu Thr
850 855 860

Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Tyr Tyr Gly
865 870 875 880

Asp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr
885 890 895

Val Phe Ser

<210> 6

<211> 642

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<221> PEPTIDE

<222> (1)..(642)

<223> synthetic construct

<400> 6

```
Gly Ala Asp Asp Val Val Asp Ser Ser Lys Ser Phe Val Met Glu Asn
1               5                  10                  15

Phe Ser Ser Tyr His Gly Thr Lys Pro Gly Tyr Val Asp Ser Ile Gln
            20                  25                  30

Lys Gly Ile Gln Lys Pro Lys Ser Gly Thr Gln Gly Asn Tyr Asp Asp
        35                  40                  45

Asp Trp Lys Gly Phe Tyr Ser Thr Asp Asn Lys Tyr Asp Ala Ala Gly
    50                  55                  60

Tyr Ser Val Asp Asn Glu Asn Pro Leu Ser Gly Lys Ala Gly Gly Val
65                  70                  75                  80

Val Lys Val Thr Tyr Pro Gly Leu Thr Lys Val Leu Ala Leu Lys Val
                85                  90                  95

Asp Asn Ala Glu Thr Ile Lys Lys Glu Leu Gly Leu Ser Leu Thr Glu
            100                 105                 110

Pro Leu Met Glu Gln Val Gly Thr Glu Glu Phe Ile Lys Arg Phe Gly
```

115 120 125

Asp Gly Ala Ser Arg Val Val Leu Ser Leu Pro Phe Ala Glu Gly Ser
130 135 140

Ser Ser Val Glu Tyr Ile Asn Asn Trp Glu Gln Ala Lys Ala Leu Ser
145 150 155 160

Val Glu Leu Glu Ile Asn Phe Glu Thr Arg Gly Lys Arg Gly Gln Asp
165 170 175

Ala Met Tyr Glu Tyr Met Ala Gln Ala Cys Ala Gly Asn Arg Val Arg
180 185 190

Arg Ser Val Gly Ser Ser Leu Ser Cys Ile Asn Leu Asp Trp Asp Val
195 200 205

Ile Arg Asp Lys Thr Lys Thr Lys Ile Glu Ser Leu Lys Glu His Gly
210 215 220

Pro Ile Lys Asn Lys Met Ser Glu Ser Pro Asn Lys Thr Val Ser Glu
225 230 235 240

Glu Lys Ala Lys Gln Tyr Leu Glu Glu Phe His Gln Thr Ala Leu Glu
245 250 255

His Pro Glu Leu Ser Glu Leu Lys Thr Val Thr Gly Thr Asn Pro Val
260 265 270

Phe Ala Gly Ala Asn Tyr Ala Ala Trp Ala Val Asn Val Ala Gln Val
275 280 285

Ile Asp Ser Glu Thr Ala Asp Asn Leu Glu Lys Thr Thr Ala Ala Leu
290 295 300

Ser Ile Leu Pro Gly Ile Gly Ser Val Met Gly Ile Ala Asp Gly Ala
305 310 315 320

Val His His Asn Thr Glu Glu Ile Val Ala Gln Ser Ile Ala Leu Ser
325 330 335

Ser Leu Met Val Ala Gln Ala Ile Pro Leu Val Gly Glu Leu Val Asp
340 345 350

Ile Gly Phe Ala Ala Tyr Asn Phe Val Glu Ser Ile Ile Asn Leu Phe
355 360 365

Gln Val Val His Asn Ser Tyr Asn Arg Pro Ala Tyr Ser Pro Gly His
370 375 380

Lys Thr Gln Pro Phe Ala Ser Ala Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr
385 390 395 400

Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile
405 410 415

```
Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln
            420                 425                 430

Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg
        435                 440                 445

Leu His Ser Gly Val Pro Ser Lys Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
    450                 455                 460

Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr
465                 470                 475                 480

Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr Phe Ala Gly Gly
                485                 490                 495

Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
            500                 505                 510

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly
        515                 520                 525

Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala
    530                 535                 540

Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Thr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser
545                 550                 555                 560
```

His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Met Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Lys Gly
565 570 575

Val Ser Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val
580 585 590

Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Leu Ser Leu Thr Ser
595 600 605

Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Tyr Tyr Gly Asp
610 615 620

Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val
625 630 635 640

Ser Ser

<210> 7

<211> 896

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<221> PEPTIDE

<222> (1)..(896)

<223> synthetic construct

<400> 7

```
Ala Gly Ala Asp Asp Val Val Asp Ser Ser Lys Ser Phe Val Met Glu
1               5                  10                  15

Asn Phe Ala Ser Tyr His Gly Thr Lys Pro Gly Tyr Val Asp Ser Ile
            20                  25                  30

Gln Lys Gly Ile Gln Lys Pro Lys Ser Gly Thr Gln Gly Asn Tyr Asp
        35                  40                  45

Asp Asp Trp Lys Gly Phe Tyr Ser Thr Asp Asn Lys Tyr Asp Ala Ala
    50                  55                  60

Gly Tyr Ser Val Asp Asn Glu Asn Pro Leu Ser Gly Lys Ala Gly Gly
65                  70                  75                  80

Val Val Lys Val Thr Tyr Pro Gly Leu Thr Lys Val Leu Ala Leu Lys
                85                  90                  95

Val Asp Asn Ala Glu Thr Ile Lys Lys Glu Leu Gly Leu Ser Leu Thr
            100                 105                 110
```

```
Glu Pro Leu Met Glu Gln Val Gly Thr Glu Glu Phe Ile Lys Arg Phe
        115                 120                 125

Gly Asp Gly Ala Ser Arg Val Val Leu Ser Leu Pro Phe Ala Glu Gly
    130                 135                 140

Ser Ser Ser Val Glu Tyr Ile Asn Asn Trp Glu Gln Ala Lys Ala Leu
145                 150                 155                 160

Ser Val Glu Leu Glu Ile Asn Phe Glu Thr Arg Gly Lys Arg Gly Gln
                165                 170                 175

Asp Ala Met Tyr Glu Tyr Met Ala Gln Ala Cys Ala Gly Asn Arg Val
            180                 185                 190

Arg Arg Ser Val Gly Ser Ser Leu Ser Cys Ile Asn Leu Asp Trp Asp
        195                 200                 205

Val Ile Arg Asp Lys Thr Lys Thr Lys Ile Glu Ser Leu Lys Glu His
    210                 215                 220

Gly Pro Ile Lys Asn Lys Met Ser Glu Ser Pro Ala Lys Thr Val Ser
225                 230                 235                 240

Glu Glu Lys Ala Lys Gln Tyr Leu Glu Glu Phe His Gln Thr Ala Leu
                245                 250                 255
```

```
Glu His Pro Glu Leu Ser Glu Leu Lys Thr Val Thr Gly Thr Asn Pro
            260                 265                 270

Val Phe Ala Gly Ala Asn Tyr Ala Ala Trp Ala Val Asn Val Ala Gln
        275                 280                 285

Val Ile Asp Ser Glu Thr Ala Asp Asn Leu Glu Lys Thr Thr Ala Ala
    290                 295                 300

Leu Ser Ile Leu Pro Gly Ile Gly Ser Val Met Gly Ile Ala Asp Gly
305                 310                 315                 320

Ala Val His His Asn Thr Glu Glu Ile Val Ala Gln Ser Ile Ala Leu
                325                 330                 335

Ser Ser Leu Met Val Ala Gln Ala Ile Pro Leu Val Gly Glu Leu Val
            340                 345                 350

Asp Ile Gly Phe Ala Ala Tyr Asn Phe Val Glu Ser Ile Ile Asn Leu
        355                 360                 365

Phe Gln Val Val His Asn Ser Tyr Asn Arg Pro Ala Tyr Ser Pro Gly
    370                 375                 380

His Lys Thr Gln Pro Phe Leu Pro Trp Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr
385                 390                 395                 400

Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys
```

405 410 415

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys
420 425 430

Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His
435 440 445

Ser Gly Val Pro Ser Lys Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr
450 455 460

Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe
465 470 475 480

Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr Phe Ala Gly Gly Thr Lys
485 490 495

Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
500 505 510

Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
515 520 525

Pro Gly Ala Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe
530 535 540

Thr Gly Tyr Thr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu
545 550 555 560

Glu Trp Met Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Lys Gly Val Ser Thr Tyr Asn
565 570 575

Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser
580 585 590

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Leu Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
595 600 605

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Tyr Tyr Gly Asp Ser Asp Trp Tyr Phe
610 615 620

Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
625 630 635 640

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
645 650 655

Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr
660 665 670

Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr
675 680 685

Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser
690 695 700

```
Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Lys Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
705                 710                 715                 720

Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala
                725                 730                 735

Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr Phe Ala Gly
            740                 745                 750

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
        755                 760                 765

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu
    770                 775                 780

Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly
785                 790                 795                 800

Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Thr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly
                805                 810                 815

Lys Asn Leu Glu Trp Met Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Lys Gly Val Ser
            820                 825                 830

Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys
        835                 840                 845
```

Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Leu Ser Leu Thr Ser Glu Asp
850 855 860

Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Tyr Tyr Gly Asp Ser Asp
865 870 875 880

Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Phe Ser
885 890 895

【手続補正書】
【提出日】平成16年1月21日(2004.1.21)
【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】
（a）（i）ジフテリアまたはシュードモナス毒素部分および（ii）融合タンパク質をT細胞へターゲッティングするのに好適なターゲッティング部分を含む抗T細胞免疫毒素融合タンパク質、および
（b）（i）アロマターゼ阻害剤、抗エストロゲン、トポイソメラーゼI阻害剤、トポイソメラーゼII阻害剤、微小管活性剤、ブスルファン、シクロホスファミド、イフォスファミド、メルファラン、5-フルオロウラシル、シタラビン、フルダラビン、カペシタビン、ゲムシタビン、エダトレキサート、プラチナ化合物、タンパク質キナーゼ活性を低下させる化合物、およびさらなる抗血管形成化合物、ゴナドレリンアゴニスト、抗アンドロゲン、ビスホスホネート、トラスツズマブ、6-チオグアニジン、ヒドロキシ尿素、プロカルバジンおよびブレオマイシンからなる群から選択される抗腫瘍剤；または
（ii）癌治療に佐剤として用いられる薬剤
を含む少なくとも一種の化学療法剤
を含む、組合せ剤。
【請求項２】
（a）（i）ジフテリアまたはシュードモナス毒素部分および（ii）融合タンパク質をT細胞へターゲッティングするのに好適なターゲッティング部分を含む抗T細胞免疫毒素融合タンパク質、および
（b）（i）アロマターゼ阻害剤、抗エストロゲン、トポイソメラーゼI阻害剤、トポイソメラーゼII阻害剤、微小管活性剤、ブスルファン、シクロホスファミド、イフォスファミドおよびメルファラン、5-フルオロウラシル、シタラビン、フルダラビン、カペシタビン、ゲムシタビン、エダトレキサート、プラチナ化合物、タンパク質キナーゼ活性を低下させる化合物、およびさらなる抗血管形成化合物、ゴナドレリンアゴニスト、抗アンドロゲン、ビスホスホネート、トラスツズマブ、6-チオグアニジン、ヒドロキシ尿素、プロカルバジンおよびブレオマイシンからなる群から選択される抗腫瘍剤；または
（ii）癌治療に佐剤として用いられる薬剤
を含む少なくとも一種の化学療法剤
を含む、医薬組成物。
【請求項３】

ターゲッティング部分が抗CD3抗体を含む、請求項１に記載の組合せ剤または請求項２に記載の医薬組成物。
【請求項４】
ターゲッティング部分がIL-2またはその結合ドメインの少なくとも一部を含む請求項１に記載の組合せ剤または請求項２に記載の医薬組成物。
【請求項５】
抗Ｔ細胞免疫毒素融合タンパク質が配列番号１～７のいずれか一つに記載の配列を有するポリペプチドを含む、前記請求項のいずれか一項に記載の組合せ剤または医薬組成物。
【請求項６】
悪性増殖性疾患の進行の遅延または治療のための、請求項１～５のいずれか一項に記載の組合せ剤または医薬組成物の使用。
【請求項７】
悪性増殖性疾患の進行の遅延または治療のための医薬組成物の製造のための、
（a）（i）ジフテリアまたはシュードモナス毒素部分および（ii）融合タンパク質をＴ細胞へターゲッティングするのに好適なターゲッティング部分を含む抗Ｔ細胞免疫毒素融合タンパク質、および
（b）（i）アロマターゼ阻害剤、抗エストロゲン、トポイソメラーゼI阻害剤、トポイソメラーゼII阻害剤、微小管活性剤、ブスルファン、シクロホスファミド、イフォスファミド、メルファラン、5-フルオロウラシル、シタラビン、フルダラビン、カペシタビン、ゲムシタビン、エダトレキサート、プラチナ化合物、タンパク質キナーゼ活性を低下させる化合物、およびさらなる抗血管形成化合物、ゴナドレリンアゴニスト、抗アンドロゲン、ビスホスホネート、トラスツズマブ、6-チオグアニジン、ヒドロキシ尿素、プロカルバジンおよびブレオマイシンからなる群から選択される抗腫瘍剤；または
（ii）癌治療に佐剤として用いられる薬剤
を含む少なくとも一種の化学療法剤の使用。
【請求項８】
悪性増殖性疾患の進行の遅延または治療において同時、個別または逐次使用するための組合せ剤の製造を目的とした、
（a）（i）ジフテリアまたはシュードモナス毒素部分および（ii）融合タンパク質をＴ細胞へターゲッティングするのに好適なターゲッティング部分を含む抗Ｔ細胞免疫毒素融合タンパク質、および
（b）（i）アロマターゼ阻害剤、抗エストロゲン、トポイソメラーゼI阻害剤、トポイソメラーゼII阻害剤、微小管活性剤、ブスルファン、シクロホスファミド、イフォスファミド、メルファラン、5-フルオロウラシル、シタラビン、フルダラビン、カペシタビン、ゲムシタビン、エダトレキサート、プラチナ化合物、タンパク質キナーゼ活性を低下させる化合物、およびさらなる抗血管形成化合物、ゴナドレリンアゴニスト、抗アンドロゲン、ビスホスホネート、トラスツズマブ、6-チオグアニジン、ヒドロキシ尿素、プロカルバジンおよびブレオマイシンからなる群から選択される抗腫瘍剤；または
（ii）癌治療に佐剤として用いられる薬剤
を含む少なくとも一種の化学療法剤の使用。
【請求項９】
悪性増殖性疾患がリンパ腫または白血病を含む、請求項６～８のいずれか一項に記載の使用。
【請求項１０】
悪性増殖性疾患を治療する方法であって、それを必要とする被験体において、請求項１～５のいずれか一項に記載の組合せ剤または医薬組成物を被験体に投与することを含む方法。
【手続補正書】
【提出日】平成16年5月18日(2004.5.18)
【手続補正１】

【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】配列表
【補正方法】変更
【補正の内容】
【配列表】
2005514371000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat Application No
PCT/EP 02/13387

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K39/395 A61K38/16 A61K31/00 A61P35/00 //C07K16/28, C07K14/21,C07K14/34,(A61K39/395,38:16,31:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01 87982 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH ;NOVARTIS AG (CH); MA SHENGLIN (US);) 22 November 2001 (2001-11-22) cited in the application page 57, line 15 -page 58, line 5 page 36, line 24 -page 37, line 8; claims ---	1-5,7-12
X	WO 00 41474 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH ;NOVARTIS AG (CH); LAKE PHILIP (US);) 20 July 2000 (2000-07-20) cited in the application page 4, paragraph 4; claims 1-5,9 page 27, last paragraph -page 28, paragraph 1 ---	1-5,7-12

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of box C. [X] Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
20 August 2003	01/09/2003

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Ryckebosch, A

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat Application No
PCT/EP 02/13387

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with Indication,where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	D.A. VALLERA ET AL.: "Combination immunochemotherapy of human T cell acute lymphoblastic leukemia with immunotoxin DA7 and cyclophosphamide in scid/scid mice." EXPERIMENTAL HEMATOLOGY (CHARLOTTESVILLE), vol. 22, no. 8, 1994, page 808 XP008020894 abstract 491 ---	1-12
Y	F.M. UCKUN ET AL.: "Combined ex vivo treatment with immunotoxins and mafosfamid: A novel immunotherapeutic approach for elimination of neoplastic cells from autologous marrow grafts." THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY, vol. 134, no. 5, May 1985 (1985-05), pages 3504-3515, XP002251782 BALTIMORE, US page 3505, left-hand column, paragraph 4 page 3505, left-hand column, last paragraph -right-hand column, paragraph 3 ---	1-12
Y	J.M. HEXHAM ET AL.: "Influence of relative binding affinity on efficacy in a panel of anti-CD3 scFv immunotoxins." MOLECULAR IMMUNOLOGY, vol. 38, no. 5, September 2001 (2001-09), pages 397-408, XP002251783 page 397, left-hand column, line 1 -right-hand column, last line; figure 1; table 2 ---	1-5,7-12
Y	C.F. LEMAISTRE ET AL.: "Phase I trial of a ligand fusion-protein (DAB389 IL-2) in lymphomas expressing the receptor for interleukin-2." BLOOD., vol. 91, no. 2, 15 January 1998 (1998-01-15), pages 399-405, XP002251784 W.B.SAUNDERS COMPAGNY, ORLANDO, FL., US ISSN: 0006-4971 page 399, abstract -----	1-4,6-12

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 02/13387

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 8,12 and partly claim 11 (as far as being dependent on claim 8) are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

2. [X] Claims Nos.: 1-4 and 8-12 (all partly)
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT International Application No. PCT/EP 02/13387

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1-4 and 8-12 (all partly)

Present claims 1-4 and 8-12 (all partly) relate to an extremely large number of possible combinations or pharmaceutical compositions comprising the combinations. Support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the combinations or pharmaceutical compositions claimed. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be supported and disclosed, namely those parts relating to an immunotoxin fusion protein comprising a diphteria or Pseudomonas toxin moiety and a T cell specific targeting moiety as defined in claims 5-7, in the description on page 4, last paragraph to page 5, paragraph 3 and the examples, in combination with a chemotherapeutic/antineoplastic agent as specifically mentioned at the end of claim 4 (i.e. trastuzumab, 6-thioguanidine, hydroxyurea, procarbazine and bleomycin) and those agents as specified in the examples (i.e. Imatinib, Taxol, and doxorubicin).

Moreover, claims 8-10 and 12 relate to the use of the combination/composition for delaying or treatment of a malignant proliferative disease, which covers an extemely large number of possible diseases. Support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small number of diseases claimed. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be supported and disclosed, namely those parts relating to the use of the combination/composition for delaying or treatment of diseases as specified in claim 11, and in particular those mentioned in the description on page 11, paragraph 2 and the examples.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internatic pplication No
PCT/EP 02/13387

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 0187982	A	22-11-2001	AU	6176001 A	26-11-2001
			CA	2409746 A1	22-11-2001
			EP	1287147 A2	05-03-2003
			WO	0187982 A2	22-11-2001
WO 0041474	A	20-07-2000	US	2002142000 A1	03-10-2002
			AU	2437000 A	01-08-2000
			BR	0007563 A	06-11-2001
			CA	2359365 A1	20-07-2000
			CN	1341124 T	20-03-2002
			WO	0041474 A2	20-07-2000
			EP	1141023 A2	10-10-2001
			JP	2002534441 T	15-10-2002

フロントページの続き

(51)Int.Cl.[7]	FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ 35/02	Ａ６１Ｐ	35/00	
Ａ６１Ｐ 43/00	Ａ６１Ｐ	35/02	
// Ｃ０７Ｋ 14/21	Ａ６１Ｐ	43/00 １２１	
Ｃ０７Ｋ 14/34	Ｃ０７Ｋ	14/21	
Ｃ０７Ｋ 16/28	Ｃ０７Ｋ	14/34	
Ｃ０７Ｋ 16/46	Ｃ０７Ｋ	16/28	
Ｃ０７Ｋ 19/00	Ｃ０７Ｋ	16/46	
	Ｃ０７Ｋ	19/00	

(81)指定国 EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SK,TR),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LT,LU,LV,MA,MD,MK,MN,MX,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SE,SG,SI,SK,TJ,TM,TN,TR,TT,UA,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZW

Ｆターム(参考) 4C084 AA02 AA14 AA19 AA27 MA02 MA05 NA14 ZB212 ZB261 ZB271
ZC751 ZC752
4C085 AA05 AA21 AA27 BA10 BA19 CC07 DD51 EE03
4H045 AA30 BA10 BA41 BA72 CA11 DA76 DA83 EA28 FA74