

【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21年7月2日(2009.7.2)

【公表番号】特表2009-517337(P2009-517337A)

【公表日】平成21年4月30日(2009.4.30)

【年通号数】公開・登録公報2009-017

【出願番号】特願2008-536564(P2008-536564)

【国際特許分類】

|         |        |           |
|---------|--------|-----------|
| A 6 1 K | 39/395 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 35/00  | (2006.01) |
| A 6 1 P | 31/00  | (2006.01) |
| A 6 1 P | 25/28  | (2006.01) |
| A 6 1 P | 37/00  | (2006.01) |
| A 6 1 P | 27/02  | (2006.01) |
| A 6 1 P | 3/10   | (2006.01) |
| A 6 1 P | 1/04   | (2006.01) |
| A 6 1 P | 19/02  | (2006.01) |
| A 6 1 P | 11/06  | (2006.01) |
| A 6 1 P | 9/12   | (2006.01) |
| A 6 1 P | 27/06  | (2006.01) |
| A 6 1 P | 7/00   | (2006.01) |
| A 6 1 P | 37/06  | (2006.01) |
| A 6 1 P | 7/02   | (2006.01) |
| A 6 1 P | 11/00  | (2006.01) |
| A 6 1 P | 21/04  | (2006.01) |
| A 6 1 P | 13/12  | (2006.01) |
| A 6 1 P | 25/00  | (2006.01) |
| A 6 1 P | 1/06   | (2006.01) |
| A 6 1 P | 5/00   | (2006.01) |
| A 6 1 P | 17/00  | (2006.01) |
| A 6 1 P | 21/00  | (2006.01) |
| A 6 1 P | 19/00  | (2006.01) |
| A 6 1 P | 7/06   | (2006.01) |
| A 6 1 P | 17/06  | (2006.01) |
| A 6 1 K | 45/00  | (2006.01) |
| A 6 1 K | 45/06  | (2006.01) |
| C 0 7 K | 7/06   | (2006.01) |
| C 0 7 K | 7/08   | (2006.01) |

【F I】

|         |        |   |
|---------|--------|---|
| A 6 1 K | 39/395 | L |
| A 6 1 P | 35/00  |   |
| A 6 1 P | 31/00  |   |
| A 6 1 P | 25/28  |   |
| A 6 1 P | 37/00  |   |
| A 6 1 P | 27/02  |   |
| A 6 1 P | 3/10   |   |
| A 6 1 P | 1/04   |   |
| A 6 1 P | 19/02  |   |
| A 6 1 P | 11/06  |   |

A 6 1 P 9/12  
A 6 1 P 27/06  
A 6 1 P 7/00  
A 6 1 P 37/06  
A 6 1 P 7/02  
A 6 1 P 11/00  
A 6 1 P 21/04  
A 6 1 P 13/12  
A 6 1 P 25/00  
A 6 1 P 1/06  
A 6 1 P 5/00  
A 6 1 P 17/00  
A 6 1 P 21/00  
A 6 1 P 19/00  
A 6 1 P 7/06  
A 6 1 P 17/06  
A 6 1 K 45/00  
A 6 1 K 45/06  
C 0 7 K 7/06 Z N A  
C 0 7 K 7/08

**【手続補正書】**

【提出日】平成21年5月14日(2009.5.14)

**【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 ) 1つ以上のアダプターモジュールと；

b ) 該1つ以上のアダプターモジュールに結合した1つ以上のアンカードメイン(AD)、および／または二量体化ドッキングドメイン(DDD)を含み；

該各アンカードメインが、それぞれ2つの二量体化およびドッキングドメインに結合している、生理活性アセンブリー。

**【請求項2】**

前記アダプターモジュールが、タイプa(Ma)(図2)、タイプb(Mb)(図3)、タイプc(Mc)(図4)またはタイプd(Md)(図5)のアダプターモジュールである、請求項1記載のアセンブリー。

**【請求項3】**

さらに、前記アダプターモジュールに結合した1つ以上のエフェクターを有する、請求項2記載のアセンブリー。

**【請求項4】**

前記アンカードメインが、AD2(配列番号2)またはAD3(配列番号5)からなる群より選択される、請求項1記載のアセンブリー。

**【請求項5】**

前記二量体化およびドッキングドメインが、DDD2(配列番号1)、DDD3(配列番号3)およびDDD3C(配列番号4)からなる群より選択される、請求項1記載のアセンブリー。

**【請求項6】**

前記生理活性アセンブリーが、X<sub>2</sub> - Ma - Y<sub>2</sub>の組成を有し、式中、Xは、DDD2に結合した1つ以上のエフェクターを表し、Yは、DDD3Cに結合した1つ以上のエフェクタードメインを表し、そしてMaは、AD2及びAD3の両者を含む部分を表す、請求項3記載のアセンブリー。

【請求項7】

前記生理活性アセンブリーが、X - (Mb)<sub>2</sub> - Yの組成を有し、式中、Xは、AD2に結合した1つ以上のエフェクターを表し、Yは、AD3に結合した1つ以上のエフェクタードメインを表し、そしてMbは、DDD2及びDDD3Cの両者を含む部分を表す、請求項3記載のアセンブリー。

【請求項8】

前記生理活性アセンブリーが、X<sub>2</sub> - (Mc)<sub>2</sub> - X<sub>2</sub>の組成を有し、式中、Xは、DDD2に結合した1つ以上のエフェクターを表し、そしてMcは、AD2及びDDD3の両者を含む部分を表す、請求項3記載のアセンブリー。

【請求項9】

前記生理活性アセンブリーが、X<sub>4</sub> - (Md)<sub>2</sub> - Yの組成を有し、式中、Xは、DD2に結合した1つ以上のエフェクターを表し、Yは、AD3に結合した1つ以上のエフェクタードメインを表し、そしてMdは、AD2及びDDD3Cの両者を含む部分を表す、請求項3記載のアセンブリー。

【請求項10】

前記Mdが、DDD3C - [CH2 - CH3] - AD2を含み、CH2は配列番号7のアミノ酸配列を有し、そしてCH3は配列番号8のアミノ酸配列を有する、請求項9記載のアセンブリー。

【請求項11】

前記アダプターモジュールが、HSP70、<sub>2</sub>マクログロブリン、HSA、FcおよびhP1からなる群より選択される、請求項2記載のアセンブリー。

【請求項12】

前記アダプターモジュールが、熱ショックタンパク質、ヒトプロタミンまたはヒト抗体のFc断片である、請求項2記載のアセンブリー。

【請求項13】

前記エフェクターが、アブタマー、アビマー、オリゴヌクレオチド、抗体、抗体断片、モノクローナル抗体、モノクローナル抗体断片、キメラ抗体、キメラ抗体断片、ヒト化抗体、ヒト化抗体断片、Fd断片、Fab断片、F(ab)<sub>2</sub>断片、Fab'断片、F(ab')<sub>2</sub>断片、Fv、scFv、dsFv、sFv、ダイアボディーおよびトリアボディーからなる群より選択される、請求項3記載のアセンブリー。

【請求項14】

前記アンカードメインが、AD2(配列番号2)またはAD3(配列番号5)であり、そして前記二量体化ドメインおよびドッキングドメインがDDD2(配列番号1)、DD3(配列番号3)またはDDD3C(配列番号4)である、請求項1記載のアセンブリー。

【請求項15】

前記エフェクターが、タンパク質、ペプチド、ペプチド模倣体、ポリヌクレオチド、s<sub>i</sub>RNA、オリゴ糖、ワクチン、天然または合成高分子物質、ナノ粒子、量子ドット、有機化合物または無機化合物を含む、請求項3記載のアセンブリー。

【請求項16】

前記Fab断片が、hMN-14、L19、hA20、hLL2、L243、ヒト化CC49、7E3、hLL1、hPAM4、hRS7、hR1、L49、抗CD14、抗CD111、Humira(登録商標)、REMICADE(登録商標)、Xolair(登録商標)、Synagis(登録商標)およびhMN-15のFab断片からなる群より選択される、請求項13記載のアセンブリー。

【請求項17】

前記エフェクターが、細菌毒素、植物毒素、リシン、アブリン、リボヌクレアーゼ（R Nase）、DNase I、ブドウ球菌エンテロトキシン-A、ヤマゴボウ抗ウイルスタンパク質、ゲロニン、ジフテリア毒素、緑膿菌外毒素（*Pseudomonas exotoxin*）、緑膿菌内毒素（*Pseudomonas endotoxin*）、ランビルナーゼ（Rap）、Rap（N69Q）、PE38、d g A、DT390、PLC、tPA、サイトカイン、成長因子、可溶性受容体成分、サーファクタントタンパク質D、IL-4、sIL-4R、sIL-13R、VEGF<sub>121</sub>、TPO、EPO、血栓溶解剤、酵素、蛍光タンパク質、STNF-Rおよびナノボディーからなる群より選択されるタンパク質を含む、請求項15記載のアセンブリー。

#### 【請求項18】

前記エフェクターが、炭酸脱水酵素IX、フェトプロテイン、A3、A33抗体特異性抗原、Ba733、BrE3抗原、CA125、CD1、CD1a、CD3、CD5、CD15、CD16、CD19、CD20、CD21、CD22、CD23、CD25、CD30、CD33、CD38、CD45、CD74、CD79a、CD80、CD138、大腸特異的抗原-p（CSAp）、CEA（CEACAM5）、CEACAM6、CSAp、EGFR、EGP-1、EGP-2、Ep-CAM、Flt-1、Flt-3、葉酸受容体、HLA-DR、ヒト絨毛性ゴナドトロビン（HCG）およびそのサブユニット、HER2/neu、低酸素誘導因子（HIF-1）、Ia、IL-2、IL-6、IL-8、インスリン成長因子-1（IGF-1）、KC4-抗原、KS-1-抗原、KS1-4、Le-Y、マクロファージ阻害因子（MIF）、MAGE、MUC1、MUC2、MUC3、MUC4、MUC16、NCA66、NCA95、NCA90、PAM4抗体特異的抗原、胎盤成長因子、p53、前立腺酸性フォスファターゼ、PSA、PSMA、RS5、S100、TAC、TAG-72、テネイシン、TRAIL受容体、Tn抗原、Thomson-Friedenreich抗原、腫瘍壊死抗原、VEGF、ED-Bフィブロネクチン、17-1A抗原、血管形成マーカー、癌遺伝子マーカーまたは癌遺伝子産物に対して、少なくとも1つの結合部位を有する、請求項13記載のアセンブリー。

#### 【請求項19】

前記エフェクターが、診断薬、治療薬、化学療法剤、放射性同位元素、イメージング剤、抗血管新生剤、サイトカイン、ケモカイン、成長因子、医薬、プロドラッグ、酵素、RNase、ワクチン、結合分子、アブタマー、細胞表面受容体に対するリガンド、キレート化剤、免疫調節剤、オリゴヌクレオチド、干渉RNA、ホルモン、光検出可能標識、色素、ペプチド、毒素、造影剤、常磁性標識、超音波標識、アポトーシス促進剤、リポソーム、ナノ粒子またはこれらの組み合わせである、請求項3記載のアセンブリー。

#### 【請求項20】

少なくとも1つのエフェクターが、担体またはハプテンに対する結合部位を有する、請求項13記載のアセンブリー。

#### 【請求項21】

前記担体またはハプテンが、少なくとも1種類の診断薬または治療薬を含む、請求項20記載のアセンブリー。

#### 【請求項22】

前記1つ以上のエフェクターが、N-A1-B1、A3-B3、抗CD2 Fab、抗CD3 Fab、抗CD16 Fab、抗CD19 Fab、抗CD20 Fab、抗CD22 Fab、抗CD64 Fab、抗CD74 Fab、抗CD89 Fab、抗CD205 Fab、抗CD209 Fab、抗hTfR Fab、抗HER2 Fab、抗HER3 Fab、抗EGFR Fab、抗IGF-1R Fab、抗VEGF Fab、抗VEGFR1 Fab、抗VEGFR2 Fab、抗VEGFR3 Fab、抗P1GF Fab、抗MUC1 Fab、BDNF、神経ペプチド、プロタミン/DNAに基づくワクチン、プロタミン/siRNA、可溶性腫瘍壊死因子受容体（STNFR）およびA12-28Pからなる群より選択される、請求項3記載のアセンブリー。

#### 【請求項23】

第1のエフェクターが、疾患または病状を伴う任意の細胞表面抗原に対して親和性を有し、第2のエフェクターが、サイトカイン、成長因子、カルボキシペプチダーゼG2、ペニシリニアミダーゼ、-ラクタマーゼ、サイトカインデアミナーゼ、ニトロレダクターゼ、-ガラクトシダーゼ、緑色蛍光タンパク質(GFP)または種々の改変アナログ、アルカリホスファターゼ、西洋ワサビペルオキシダーゼ、ストレプトアビジン、リボヌクレアーゼ、細菌毒素、植物毒素、およびサーファクタントタンパク質Dからなる群より選択される、請求項3記載のアセンブリー。

#### 【請求項24】

該病状を処置するための医薬の製造のための請求項3記載の生理活性アセンブリーの使用。

#### 【請求項25】

前記病状が、癌、感染性疾患、過形成、アミロイドーシス、アルツハイマー病、自己免疫疾患、糖尿病網膜症、若年性糖尿病、遅発性糖尿病、黄斑変性、炎症性大腸炎、クローリン病、潰瘍性大腸炎、全身性リウマチ、サルコイドーシス、ぜんそく、浮腫、肺高血圧、乾癬、角膜移植拒絶反応、血管新生線内障、遺伝性出血性毛細血管拡張症(Osler-Weber syndrome)、心筋血管新生、プラーク血管新生、再狭窄、血管障害後の内膜新生、毛細血管拡張症、血友病性関節症、血管線維腫、慢性炎症に関連する線維症、肺線維症、臓器移植拒否反応、深部静脈血栓症または創部肉芽形成である、請求項24記載の使用。

#### 【請求項26】

前記病状が癌であり、少なくとも1つのエフェクターが、炭酸脱水酵素IX、フェトプロテイン、A3、A33抗体特異性抗原、B<sub>a</sub>733、BrE3抗原、CA125、CD1、CD1a、CD3、CD5、CD15、CD16、CD19、CD20、CD21、CD22、CD23、CD25、CD30、CD33、CD38、CD45、CD74、CD79a、CD80、CD138、大腸特異的抗原-p(CSAp)、CEA(CEA CAM5)、CEACAM6、EGFR、EGP-1、EGP-2、Ep-CAM、Flt-1、Flt-3、葉酸受容体、G250抗原、HLA-DR、ヒト絨毛性ゴナドトロピン(HCG)およびそのサブユニット、HER2/neu、低酸素誘導因子(HIF-I)、Ia、IL-2、IL-6、IL-8、インスリン成長因子-1(IGF-1)、KC4-抗原、KS-I抗原、KS1-4、Le-Y、マクロファージ遊走阻害因子(MIF)、MAGE、MUC1、MUC2、MUC3、MUC4、MUC16、NCA66、NCA95、NCA90、PAM4抗体特異的抗原、胎盤成長因子、p53、前立腺酸性フォスファターゼ、PSA、PSMA、RS5、S100、TAC、TAG-72、テネイシン、TRAIL受容体、Tn抗原、Thomson-Friedenreich抗原、腫瘍壊死抗原、VEGF、ED-Bフィブロネクチン、17-1A抗原、血管形成マーカー、癌遺伝子マーカーまたは癌遺伝子産物からなる群より選択される腫瘍関連抗原に対する結合親和性を有する、請求項25記載の使用。

#### 【請求項27】

前記生理活性アセンブリーが、疾患または他の病状に関連する抗原に対して結合親和性を有する第1のエフェクターと、担体またはハプテンに対して結合親和性を有する第2のエフェクターを含む、請求項24記載の使用。

#### 【請求項28】

前記担体またはハプテンが、抗血管新生剤、化学療法剤、サイトカイン、医薬、プロドラッグ、毒素、干渉RNA、アプタマー、酵素、RNase、オリゴヌクレオチド、放射性同位元素、免疫調節剤、抗生物質、抗ウイルス剤、抗真菌剤、抗寄生生物剤、ワクチン、ホルモン、結合分子、脂質、ポリマー、ミセル、リポソーム、ナノ粒子、またはこれらの組み合わせからなる群より選択される薬剤に結合している、請求項27記載の使用。

#### 【請求項29】

前記病状が、急性特発性血小板減少性紫斑病、慢性特発性血小板減少性紫斑病、皮膚筋炎、シドナム舞踏病、重症筋無力症、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、リウマチ熱、多腺性症候群、水疱性類天疱瘡、若年性糖尿病、ヘノッホ・シェンライン紫斑病、溶

連菌感染後腎炎、結節性紅斑、高安動脈炎、アジソン病、慢性関節リウマチ、多発性硬化症、サルコイドーシス、潰瘍性大腸炎、多形性紅斑、IgA腎症、結節性多発性動脈炎、強直性脊椎炎、グッドパスチャーリー症候群、閉塞性血栓血管炎、シェーグレン症候群、原発性胆汁性肝硬変、橋本甲状腺炎、甲状腺中毒症（グレーブス病）、硬皮症、慢性活動性肝炎、多発性筋炎／皮膚筋炎、多発性軟骨炎、尋常性天疱瘡、ウェゲナー肉芽腫、膜性腎症、筋萎縮性側索硬化症、脊髄ろう、巨細胞性動脈炎／多発性筋痛、悪性貧血、急速進行性糸球体腎炎、乾癬、または纖維性肺胞炎からなる群より選択される自己免疫疾患である、請求項に2\_4記載の使用。

#### 【請求項30】

前記病状が心筋梗塞、虚血性心疾患、アテローム斑、移植片拒絶、アルツハイマー病、顆粒球、単核球、リンパ細胞またはマクロファージの増大に起因するアトピー性組織または炎症である、請求項に2\_4の使用。

#### 【請求項31】

前記生理活性アセンブリーが、抗CD74抗体×抗CD20抗体、抗CD74抗体×抗CD22抗体、抗CD22抗体×抗CD20抗体、抗CD20抗体×抗HLA-DR抗体、抗CD19抗体×抗CD20抗体、抗CD20抗体×抗CD80抗体、抗CD2抗体×抗CD25抗体、抗CD8抗体×抗CD25抗体、および抗CD2抗体×抗CD147抗体からなる群より選択される抗体または抗体断片の組み合わせを含む、請求項2\_4記載の使用。

#### 【請求項32】

a)少なくとも2つのADおよび／またはDDD配列と結合したアダプター モジュールを得ること；

b)前記アダプター モジュールと結合した該ADおよび／またはDDD配列と相補的なDDDおよび／またはAD配列と結合した、少なくとも1つのエフェクターを得ること；および

c)前記相補的なADおよびDDD配列を、前記生理活性アセンブリーを形成する条件下で曝露させることを含む

生理活性アセンブリーの製造方法。

#### 【請求項33】

前記相補的なDDD／AD配列が、DDD2／AD2またはDDDC3C／AD3である、請求項3\_2記載の方法。

#### 【請求項34】

前記エフェクターが、腫瘍関連抗原、癌遺伝子タンパク質、成長因子、または細胞表面受容体に結合するタンパク質である、請求項1\_5記載のアセンブリー。

#### 【請求項35】

前記ペプチドが、EGFR、VEGFR、P1GF、またはF1t-1に結合する、請求項3\_4記載のアセンブリー。

#### 【請求項36】

前記ペプチドが、B P 1 S H R Y R L A I Q L H A S D S S S C V（配列番号16）、B P 2 Q D D H L T T G R（配列番号17）、またはB P 4 R M P Y S E H S A P L G（配列番号18）である、請求項3\_5記載のアセンブリー。