

【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25年7月11日 (2013.7.11)

【公表番号】特表2012-525441 (P2012-525441A)

【公表日】平成24年10月22日 (2012.10.22)

【年通号数】公開・登録公報2012-043

【出願番号】特願2012-508795 (P2012-508795)

【国際特許分類】

C 0 7 K 16/46 (2006.01)

C 1 2 P 21/08 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

G 0 1 N 33/569 (2006.01)

C 0 7 K 16/10 (2006.01)

C 0 7 K 16/24 (2006.01)

C 0 7 K 16/26 (2006.01)

C 0 7 K 16/18 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 K 16/46 Z N A

C 1 2 P 21/08

G 0 1 N 33/53 D

G 0 1 N 33/53 B

G 0 1 N 33/569 H

C 0 7 K 16/10

C 0 7 K 16/24

C 0 7 K 16/26

C 0 7 K 16/18

C 1 2 N 15/00 A

A 6 1 K 39/395 N

【手続補正書】

【提出日】平成25年5月21日 (2013.5.21)

【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】

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、各ポリペプチド鎖は、独立して、 $VD1 - (X1)_n - VD2 - C - (X2)_n$ を含み、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、

ここで、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、

前記結合タンパク質は：

(a) NGALおよびNGALに結合することが可能であり、ここで、各機能的標的結合部位を形成する可変ドメインは、独立して、

配列番号31からのCDR1-3および配列番号32からのCDR1-3、または配列番号33からのCDR1-3および配列番号34からのCDR1-3

を含む；

(b) HIVおよびHIVに結合することが可能であり、ここで、各機能的標的結合部位を形成する可変ドメインは、独立して、

配列番号29からのCDR1-3および配列番号30からのCDR1-3、配列番号35からのCDR1-3および配列番号36からのCDR1-3、配列番号37からのCDR1-3および配列番号38からのCDR1-3、または配列番号39からのCDR1-3および配列番号40からのCDR1-3

を含む；

(c) NGALおよびIL-18に結合することが可能であり、ここで、

(1) NGALについて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31からのCDR1-3および配列番号32からのCDR1-3、または配列番号33からのCDR1-3および配列番号34からのCDR1-3

を含み、および

(2) IL-18について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41からのCDR1-3および配列番号42からのCDR1-3

を含む；

(d) BNPおよびBNPに結合することが可能であり、ここで、

各機能的標的結合部位を形成する可変ドメインは、独立して、

配列番号43からのCDR1-3および配列番号44からのCDR1-3、配列番号45からのCDR1-3および配列番号46からのCDR1-3、または配列番号47からのCDR1-3および配列番号48からのCDR1-3

を含む；

或いは

(e) TNIおよびTNIに結合することが可能であり、ここで、

TNIについて各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49からのCDR1-3および配列番号50からのCDR1-3

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、各ポリペプチド鎖は、独立して、VD1-(X1)_n-VD2-C-(X2)_nを含み、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、

ここで、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、

前記結合タンパク質は：

(a) NGALおよびNGALに結合することが可能であり、ここで、各機能的標的結合部位を形成する可変ドメインは、独立して、配列番号31、32、33、および34から

なる群から選択されるアミノ酸配列を含む；

(b) HIVおよびHIVに結合することが可能であり、ここで、各機能的標的結合部位を形成する可変ドメインは、独立して、配列番号29、30、35、36、37、38、39、および40からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む；

(c) NGALおよびIL-18に結合することが可能であり、ここで、

(1) NGALについて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31、32、33、および34からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み、および

(2) IL-18について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41および/または配列番号42のアミノ酸配列を含む；

(d) BNPおよびBNPに結合することが可能であり、ここで、各機能的標的結合部位を形成する可変ドメインは、独立して、配列番号43、44、45、46、47、および48からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む；

或いは

(e) TNIおよびTNIに結合することが可能であり、ここで、各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49および/または配列番号50のアミノ酸配列を含む、

結合タンパク質。

【請求項3】

請求項1または2に記載の結合タンパク質であって、
前記結合タンパク質は；

(a) NGALおよびNGALに結合することが可能であり、ここで、各機能的標的結合部位を形成する可変ドメインは、独立して、

配列番号31および配列番号32、または

配列番号33および配列番号34

を含む；

(b) HIVおよびHIVに結合することが可能であり、ここで、各機能的標的結合部位を形成する可変ドメインは、独立して、

配列番号29および配列番号30、

配列番号35および配列番号36、

配列番号37および配列番号38、または

配列番号39および配列番号40

を含む；

(c) NGALおよびIL-18に結合することが可能であり、ここで、

(1) NGALについて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30および配列番号31、または

配列番号33および配列番号34

を含み、および

(2) IL-18について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41および配列番号42を含む；

(d) BNPおよびBNPに結合することが可能であり、ここで、各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43および配列番号44、

配列番号45および配列番号46、または

配列番号47および配列番号48

を含む；

或いは

(e) TNIおよびTNIに結合することが可能であり、ここで、各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49および配列番号50

を含む、

前記結合タンパク質。

【請求項 4】

請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の結合タンパク質であって、ここで、

(a) 第一のポリペプチド鎖は、第一の $VD1 - (X1)_n - VD2 - C - (X2)_n$ を含み、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、並びに

(b) 第二のポリペプチド鎖は、第二の $VD1 - (X1)_n - VD2 - C - (X2)_n$ を含み、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 $(X1)_n$ について 1 であり；および

n は $(X2)_n$ について 0 である、

前記結合タンパク質。

【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であって、4 つの機能的標的結合部位を形成する、前記結合タンパク質。

【請求項 6】

結合タンパク質であって、

(a) $NGAL$ および $NGAL$ 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、

$DVD719$ (配列番号 65 および配列番号 66 を含む)、

$DVD720$ (配列番号 67 および配列番号 68 を含む)、

$DVD721$ (配列番号 69 および配列番号 70 を含む)、

$DVD722$ (配列番号 71 および配列番号 72 を含む)、

$DVD723$ (配列番号 73 および配列番号 74 を含む)、

$DVD724$ (配列番号 75 および配列番号 76 を含む)、

$DVD725$ (配列番号 77 および配列番号 78 を含む)、および

$DVD726$ (配列番号 79 および配列番号 80 を含む)

のいずれか 1 つを含む；

(b) HIV および HIV 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、

$DVD715$ (配列番号 51 および配列番号 52 を含む)、

$DVD716$ (配列番号 53 および配列番号 54 を含む)、

$DVD717$ (配列番号 55 および配列番号 56 を含む)、

$DVD744$ (配列番号 109 および配列番号 110 を含む)、

$DVD745$ (配列番号 111 および配列番号 112 を含む)、

$DVD746$ (配列番号 57 および配列番号 58 を含む)、

$DVD747$ (配列番号 59 および配列番号 60 を含む)、

$DVD748$ (配列番号 61 および配列番号 62 を含む)、

$DVD749$ (配列番号 63 および配列番号 64 を含む)、および

$DVD750$ (配列番号 113 および配列番号 114 を含む)

のいずれか 1 つを含む；

(c) NGAL および IL - 18 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、

DVD727 (配列番号81および配列番号82を含む)、
 DVD728 (配列番号83および配列番号84を含む)、
 DVD729 (配列番号85および配列番号86を含む)、
 DVD730 (配列番号87および配列番号88を含む)、
 DVD731 (配列番号89および配列番号90を含む)、および
 DVD732 (配列番号91および配列番号92を含む)
 のいずれか1つを含む；

(d) BNP および BNP 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、

DVD733 (配列番号93および配列番号94を含む)、
 DVD734 (配列番号95および配列番号96を含む)、
 DVD735 (配列番号97および配列番号98を含む)、
 DVD736 (配列番号99および配列番号100を含む)、
 DVD737 (配列番号101および配列番号102を含む)、
 DVD738 (配列番号103および配列番号104を含む)、
 DVD739 (配列番号105および配列番号106を含む)、および
 DVD742 (配列番号107および配列番号108を含む)
 のいずれか1つを含む；

或いは

(e) TNI および TNI 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、

DVD743 (配列番号115および配列番号116を含む)
 を含む、
 前記結合タンパク質。

【請求項7】

請求項1～6のいずれか一項に記載の結合タンパク質であって、

(a) NGAL および NGAL 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、蛍光共鳴エネルギー移動によって測定された場合に、最大約 2×10^{-10} M の解離定数 (K_D) にて NGAL に結合できる；

(b) HIV および HIV 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、蛍光共鳴エネルギー移動によって測定された場合に、最大約 4×10^{-10} M の K_D にて HIV に結合できる；

(c) NGAL および IL - 18 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、(1) 蛍光共鳴エネルギー移動によって測定された場合に、最大約 6.4 M の K_D にて NGAL に結合でき、および / または (2) 蛍光共鳴エネルギー移動によって測定された場合に、最大約 0.9 M の K_D にて IL - 18 に結合できる；

或いは

(d) BNP および BNP 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、蛍光共鳴エネルギー移動によって測定された場合に、最大約 3×10^{-11} M の K_D にて BNP に結合できる、

前記結合タンパク質。

【請求項8】

(a) X1 が、CH でも CL でもなく；

(b) X1 が、配列番号1 - 28のいずれか1つを含み；

(c) 結合タンパク質が、結晶化された結合タンパク質であり；

(d) Fc 領域が、変形物配列の Fc 領域であり；および / または

(e) Fc 領域が、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、IgM、IgE または IgD からの Fc 領域である、

請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の結合タンパク質。

【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、治療剤もしくは細胞毒性剤を含む、結合タンパク質連結体であって、

(a) 前記造影剤は必要に応じて、放射性標識、酵素、蛍光標識、発光標識、生物発光標識、磁気標識またはビオチンであり、ここで前記放射性標識は必要に応じて、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{90}Y 、 ^{99}Tc 、 ^{111}In 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{177}Lu 、 ^{166}Ho 、または ^{153}Sm である、或いは

(b) 前記治療剤または細胞毒性剤は必要に応じて、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、またはアポトーシス剤である、前記結合タンパク質連結体。

【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または請求項 9 に記載の結合タンパク質連結体と、医薬として許容される担体と、を含む医薬組成物。

【請求項 11】

さらに、少なくとも 1 種の追加の治療剤を含み、ここで、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；FK506；検出可能な標識またはレポーター；TNF 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（NTHF）、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、エピネフリンまたは類似体、サイトカイン、およびサイトカインアンタゴニストからなる群から選択される、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

対象を疾病または疾患に関して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または請求項 9 に記載の結合タンパク質連結体の使用。

【請求項 13】

前記疾病または疾患が、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、バセドウ病、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、後天性免疫不全症候群、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、血清反応陰性関節症、関節症、ライター病、乾癬性関節症、潰瘍性大腸性関節症、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症、脊椎関節症、アテローム性疾患 / 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、後天性免疫不全症関連疾患、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、繊維性肺疾患、突発性繊維化性肺炎、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、繊維症、放射性繊維症、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、1型自己免疫性肝炎(古典的自己免疫性またはルポイド肝炎)、2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、1型乾癬、2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(全てのサブタイプ)、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、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(例えば、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、急性および慢性疼痛(疼痛の様々な形態)、癌、肺癌、乳癌、胃癌、膀胱癌、大腸癌、膵臓癌、卵巣癌、前立腺癌、直腸癌、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、急性膵炎、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、大動脈および末梢動脈瘤、大動脈解離、動脈性高血圧、動脈硬化症、動静脈瘻、運動失調、心房細動(持続的または発作性)、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 stunsyndrome)、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、嚢胞性繊維症、サイトカイン療法関連疾患、ボクサー脳、脱髄性疾患、 Dengue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、中枢神経系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障害、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、錐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、致死的胸腺移植拒絶、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、糸球体腎炎、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、肝炎（A型）、ヒス束不整脈、HIV感染/HIV
 神経障害、ホジキン病、運動過剰性運動障害、過敏症反応、過敏性肺炎、高血圧、運動低
 下性運動障害、視床下部-下垂体-副腎皮質系評価、特発性アジソン病、特発性肺繊維症
 、抗体媒介性細胞傷害、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、脂肪浮腫、肝臓移植拒絶、リンパ
 浮腫、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
 、代謝性/特発性疾患、偏頭痛、ミトコンドリア多系疾患（mitochondrial
 multi-system 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・ドレーガーおよびマシャド・ジョセフ）、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、骨髄異形
 形成症候群、心筋梗塞、心筋虚血疾患、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、
 末梢性アテローム性動脈硬化疾患、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 グロブリン血症および皮膚変化症候群（skin changes syndrome））、灌流後症候群、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
 節症、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、失神、
 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FABALL、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 encephal
 itis）/無菌性髄膜炎、ウイルス（vital）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
 動脈症候群、急性突発性多発性神経炎、急性炎症性脱髄性多発性神経障害、急性虚血、成
 体スチル病、円形脱毛症、アナフィラキシー、抗リン脂質抗体症候群、再生不良貧血、動
 脈硬化症、アトピー性湿疹、アトピー性皮膚炎、自己免疫性皮膚炎、連鎖球菌感染を伴う
 自己免疫性疾患、自己免疫性腸疾患、自己免疫性難聴、自己免疫性リンパ増殖性症候群（
 ALPS）、自己免疫性心筋炎、自己免疫性早発閉経、眼瞼炎、気管支拡張症、水疱性類
 天疱瘡、心血管疾患、劇症型抗リン脂質抗体症候群、セリアック病、頸部脊椎症、慢性虚
 血、瘢痕性類天疱瘡、多発性硬化症に対するリスクを有する最初のエピソードからなる症
 候群（cis；clinically isolated syndrome）、結膜炎、
 小児発症精神疾患、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、涙嚢炎、皮膚筋炎、糖尿病性網膜
 症、真性糖尿病、椎間板ヘルニア、椎間板脱出、薬物によって誘導される免疫溶血性貧血
 、心内膜炎、子宮内膜炎、眼内炎、上強膜炎、多型性紅斑、重症型多型性紅斑、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、突発性パーキンソン
 病、突発性間質性肺炎、IgE媒介性アレルギー、免疫溶血性貧血、封入体筋炎、感染性
 眼性炎症疾患、炎症性脱髄性疾患、炎症性心臓病、炎症性腎臓病、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組織球増殖症、網状皮斑、黄斑変性、顕微鏡的多発性血管炎、ペフテルフ病、運動神経疾患、粘膜類天疱瘡、多発性臓器不全、重症筋無力症、骨髓異形成症候群、心筋炎、神経根疾患、神経障害、非 A 非 B 型肝炎、視神経炎、骨溶解、卵巣癌、少関節性 J R A、末梢動脈閉塞疾患 (P A O D)、末梢血管疾患 (P V D)、末梢動脈疾患 (P A D)、静脈炎、結節性多発性動脈炎 (または結節性動脈周囲炎)、多発性軟骨炎、リウマチ性多発性筋痛、白毛症、多関節性 J R A、多内分泌欠乏症候群、多発性筋炎、ポンプ後症候群 (p o s t - p u m p) 症候群、原発性パーキンソン病、前立腺および直腸癌および造血系の悪性腫瘍 (白血球およびリンパ腫)、前立腺炎、純赤血球形成不全、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、s a p h o (滑膜炎、ざ瘡、膿疱、骨肥大症および骨炎)、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、続発性副腎不全、シリコン関連結合組織疾患、スネドン・ウィルキンソン皮膚病、強直性脊椎炎、スティーブンス・ジョンソン症候群 (S J S)、全身性炎症性応答症候群、側頭動脈炎、トキシプラズマ網膜炎、毒性表皮剥離症、横断性脊髄炎、T R A P S (腫瘍壊死因子受容体 1 型アレルギー性反応)、I I 型糖尿病、通常型間質性肺炎 (U I P)、春季カタル、ウイルス性網膜炎、フォークト・コヤナギ・ハラダ症候群 (V K H 症候群)、滲出型黄斑変性、または創傷治癒である、請求項 1 2 に記載の使用。

【請求項 1 4】

医薬が、非経口、皮下、筋肉内、静脈内、関節内、気管支内、腹部内、嚢内、軟骨内、腔内 (i n t r a c a v i t a r y)、腔内 (i n t r a c e l l i a l)、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、ボーラス、膈、直腸、口内、舌下、鼻内、または経皮投与用に製剤化されている、請求項 1 2 または 1 3 に記載の使用。

【請求項 1 5】

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 1 6】

請求項 1 5 に記載の単離された核酸を含むベクターであって、必要に応じて、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 c D N A 3 . 1 T O P O、p E F 6 T O P O、p H y b E、および p B J からなる群から選択される、ベクター。

【請求項 1 7】

請求項 1 6 に記載のベクターを含む宿主細胞であって、必要に応じて、原核細胞、イー・コリ細胞、真核細胞、原生生物細胞、動物細胞、植物細胞、真菌細胞、哺乳動物細胞、酵母細胞、鳥類細胞、昆虫細胞、C H O 細胞、C O S 細胞、サッカロミセス・セレビシア細胞、および S f 9 細胞からなる群から選択される、宿主細胞。

【請求項 1 8】

結合タンパク質を産生するのに十分な条件下で、請求項 1 7 に記載の宿主細胞を、培地中で培養することを含む、結合タンパク質を産生する方法。

【請求項 1 9】

イムノアッセイによって、検査試料中の少なくとも 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ための方法であって、

ここで、前記イムノアッセイは、検査試料を、少なくとも 1 つの結合タンパク質および少なくとも 1 つの検出可能標識と接触させる工程を含み、および

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、

前記方法。

【請求項 2 0】

さらに、

(a) 検査試料を少なくとも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、前記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、また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、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り生成されたシグナルに基づき、検査試料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（前記標的またはその断片の存在、量、もしくは濃度は、前記検出可能な標識によって生成されたシグナルに直接的に相関する）

を含む、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

さらに、

(a) 検査試料を少なくとも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、前記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と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り生成されたシグナルに基づき、検査試料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（前記標的またはその断片の存在、量、もしくは濃度は、前記検出可能な標識によって生成されたシグナルに間接的に相関する）

を含む、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 22】

検査試料を、標的またはその断片の存在、量、もしくは濃度についてアッセイするためのキットであって、

検査試料を、標的またはその断片についてアッセイするための説明書と、

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、または請求項 9 に記載の結合タンパク質連結体と

を含む、前記キット。