

(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2007-508011
(P2007-508011A)

(43) 公表日 平成19年4月5日(2007.4.5)

(51) Int.C1.	F 1	テーマコード (参考)
C 12 N 15/09 (2006.01)	C 12 N 15/00	Z N A A 4 B 0 2 4
A 61 K 48/00 (2006.01)	A 61 K 48/00	4 B 0 6 4
A 61 K 38/00 (2006.01)	A 61 K 37/02	4 B 0 6 5
A 61 K 47/48 (2006.01)	A 61 K 47/48	4 C 0 7 6
A 61 K 39/395 (2006.01)	A 61 K 39/395	C 4 C 0 8 4
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求		(全 166 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2006-534031 (P2006-534031)	(71) 出願人	503054122 セントカー・インコーポレーテッド アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1935 5 マルバーン・グレートバレイパークウェ イ 200
(86) (22) 出願日	平成16年9月29日 (2004.9.29)	(74) 代理人	100060782 弁理士 小田島 平吉
(85) 翻訳文提出日	平成18年5月25日 (2006.5.25)	(72) 発明者	ヒーブナー, ジョージ・エイ アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1935 5 マルバーン・オークグレンドライブ 6
(86) 國際出願番号	PCT/US2004/031858	(72) 発明者	ナイト, デイビッド・エム アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1931 2 パーウイン・ホワイトホースロード 24 30
(87) 國際公開番号	W02005/081687		
(87) 國際公開日	平成17年9月9日 (2005.9.9)		
(31) 優先権主張番号	60/507, 231		
(32) 優先日	平成15年9月30日 (2003.9.30)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

(54) 【発明の名称】ヒトヒンジコアミメティボディ、組成物、方法および用途

(57) 【要約】

本発明は、少なくとも1つのヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアントをコードする単離された核酸、ヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアント、ベクター、宿主細胞、トランスジェニック動物もしくは植物を包含する、少なくとも1つの新規なヒトヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアント、ならびに治療組成物、方法および装置を包含する、その製造および使用方法に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

$$((V(m) - P(n) - L(o) - H(p) - CH_2(q) - CH_3(r))(s)$$

[式中、Vは免疫グロブリン可変領域のN末端の少なくとも1つの部分であり、Pは少なくとも1つの生物活性ペプチドであり、Lはリンカー配列であり、Hは免疫グロブリン可変ヒンジ領域の少なくとも1つの部分であり、CH₂は免疫グロブリンCH₂定常領域の少なくとも1つの部分であり、CH₃は免疫グロブリンCH₃定常領域の少なくとも1つの部分であり、そしてm、n、o、p、q、rおよびsは独立して0、1もしくは2～10の間の任意の整数であることができる]

10 のポリペプチドをコードする少なくとも1つのポリヌクレオチドを含んでなる少なくとも1つのヒンジコアミメティボディ核酸。

【請求項 2】

式 (I) :

$$((V(m) - P(n) - L(o) - H(p) - CH_2(q) - CH_3(r))(s)$$

[式中、Vは免疫グロブリン可変領域のN末端の少なくとも1つの部分であり、Pは配列番号：43～518から選択される少なくとも1つの生物活性ペプチドであり、Lはリンカー配列であり、Hは免疫グロブリン可変ヒンジ領域の少なくとも1つの部分であり、CH₂は免疫グロブリンCH₂定常領域の少なくとも1つの部分であり、CH₃は免疫グロブリンCH₃定常領域の少なくとも1つの部分であり、nおよびmは独立して0、1もしくは2～10の間の整数であることができる]

20 のポリペプチドを含んでなる少なくとも1つのヒンジコアミメティボディポリペプチド。

【請求項 3】

式 (I) :

$$((V(m) - P(n) - L(o) - H(p) - CH_2(q) - CH_3(r))(s)$$

[式中、Vは免疫グロブリン可変領域のN末端の少なくとも1つの部分であり、Pは配列番号：519～979から選択される少なくとも1つの生物活性ペプチドであり、Lはリンカー配列であり、Hは免疫グロブリン可変ヒンジ領域の少なくとも1つの部分であり、CH₂は免疫グロブリンCH₂定常領域の少なくとも1つの部分であり、CH₃は免疫グロブリンCH₃定常領域の少なくとも1つの部分であり、nおよびmは独立して0、1もしくは2～10の間の整数であることができる]

30 のポリペプチドを含んでなる少なくとも1つのヒンジコアミメティボディポリペプチド。

【請求項 4】

該ポリペプチドが少なくとも1つのPポリペプチドの少なくとも1つの活性を有する請求項1に記載のヒンジコアミメティボディ核酸もしくはヒンジコアミメティボディポリペプチド。

【請求項 5】

請求項1に記載の少なくとも1つのヒンジコアミメティボディポリペプチドに特異的に結合する、モノクローナルもしくはポリクローナル抗体、融合タンパク質、またはそのフラグメントを含んでなるヒンジコアミメティボディ抗体。

【請求項 6】

請求項1に記載の少なくとも1つのヒンジコアミメティボディポリペプチドもしくはヒンジコアミメティボディ抗体をコードするヒンジコアミメティボディ核酸。

【請求項 7】

請求項6に記載の少なくとも1つの単離された核酸を含んでなるヒンジコアミメティボディベクター。

【請求項 8】

請求項7に記載の単離された核酸を含んでなるヒンジコアミメティボディ宿主細胞。

【請求項 9】

該宿主細胞がCOS-1、COS-7、HEK293、BHK21、CHO、BSC-50

1、Hep G2、653、SP2/0、293、NSO、DG44 CHO、CHO K1、HeLa、骨髓腫もしくはリンパ腫細胞、またはその任意の誘導体、不死化もしくはトランスフォーム細胞から選択される少なくとも1つである、請求項8に記載のヒンジコアミメティボディ宿主細胞。

【請求項10】

ヒンジコアミメティボディもしくは抗体が検出可能なもしくは回収可能な量で発現されるように、インビトロ、インビボもしくはin situにおける条件下で請求項6に記載の核酸を翻訳することを含んでなる、少なくとも1つのヒンジコアミメティボディポリペプチドもしくはヒンジコアミメティボディ抗体を製造する方法。

【請求項11】

請求項1に記載の少なくとも1つのヒンジコアミメティボディ核酸、ヒンジコアミメティボディポリペプチドもしくはヒンジコアミメティボディ抗体を含んでなる組成物。

【請求項12】

該組成物が少なくとも1つの製薬学的に許容しうる担体もしくは希釈剤をさらに含んでなる請求項11に記載の組成物。

【請求項13】

検出可能な標識もしくはレポーター、TNFアンタゴニスト、抗感染症薬、心臓血管(CV)系薬、中枢神経系(CNS)薬、自律神経系(ANS)薬、気道薬、胃腸(GI)管薬、ホルモン薬、体液もしくは電解質平衡薬、血液製剤、抗腫瘍薬、免疫調節薬、点眼薬、点耳薬もしくは点鼻薬、局所用薬剤、栄養薬剤、サイトカインまたはサイトカインアンタゴニストの少なくとも1つから選択される少なくとも1つの化合物、組成物もしくはポリペプチドの治療的に有効な量を含んでなる少なくとも1つの組成物をさらに含んでなる請求項11に記載の組成物。

【請求項14】

液体、気体、もしくは乾式の、溶液、混合物、懸濁液、エマルジョンもしくはコロイド、凍結乾燥標品、または粉末から選択される少なくとも1つの形態の請求項11に記載の組成物。

【請求項15】

(a) 請求項1に記載の少なくとも1つのヒンジコアミメティボディ核酸、ポリペプチドもしくは抗体の有効量を含んでなる組成物を当該細胞、組織、臓器もしくは動物と接触させるかもしくはそれに投与すること

を含んでなる細胞、組織、臓器もしくは動物におけるヒンジコアミメティボディリガンド関連症状を診断するかもしくは処置する方法。

【請求項16】

該有効量が該細胞、組織、臓器もしくは動物のキログラム当たり0.001~50mgのヒンジコアミメティボディ抗体；0.000001~500mgの該ヒンジコアミメティボディ；もしくは0.0001~100μgの該ヒンジコアミメティボディ核酸である請求項15に記載の方法。

【請求項17】

該接触させることもしくは該投与することが、非経口、皮下、筋肉内、静脈内、関節内、気管支内、腹内、囊内、軟骨内、腔内(intracavitory)、腔内(intracelial)、小脳(intracerebellar)内、脳室内、結腸内、頸内、胃内、肝臓内、心筋内、骨内、骨盤内、心膜内、腹腔内、胸膜腔内、前立腺内、肺内、直腸内、腎臓内、網膜内、脊椎内、滑液包内、胸内、子宮内、膀胱内、病巣内、ボーラス、腔、直腸、口腔、舌下、鼻腔内もしくは経皮から選択される少なくとも1つの形態によってである請求項15に記載の方法。

【請求項18】

該(a)接触させることもしくは投与することの前に、同時にもしくは後に、検出可能な標識もしくはレポーター、TNFアンタゴニスト、抗感染症薬、心臓血管(CV)系薬、中枢神経系(CNS)薬、自律神経系(ANS)薬、気道薬、胃腸(GI)管薬、ホル

10

20

30

40

50

モン薬、体液もしくは電解質平衡薬、血液製剤、抗腫瘍薬、免疫調節薬、点眼薬、点耳薬もしくは点鼻薬、局所用薬剤、栄養薬剤、サイトカインまたはサイトカインアンタゴニストの少なくとも1つから選択される少なくとも1つの化合物もしくはポリペプチドの有効量を含んでなる少なくとも1つの組成物を投与することをさらに含んでなる請求項15に記載の方法。

【請求項19】

非経口、皮下、筋肉内、静脈内、関節内、気管支内、腹内、囊内、軟骨内、腔内(*intracavitory*)、腔内(*intracelial*)、小脳内、脳室内、結腸内、頸内、胃内、肝臓内、心筋内、骨内、骨盤内、心膜内、腹腔内、胸膜腔内、前立腺内、肺内、直腸内、腎臓内、網膜内、脊椎内、滑液包内、胸内、子宮内、膀胱内、病巣内、ボーラス、膣、直腸、口腔、舌下、鼻腔内もしくは経皮から選択される少なくとも1つの形態により、該少なくとも1つの該ヒンジコアミメティボディポリペプチド、抗体もしくは核酸を接触させることもしくは投与することに適当である、請求項1に記載の少なくとも1つの単離されたヒンジコアミメティボディポリペプチド、抗体もしくは核酸を含んでなる装置。

【請求項20】

包装材料および請求項1に記載の少なくとも1つの単離されたヒンジコアミメティボディポリペプチド、抗体もしくは核酸を含んでなる容器を含んでなる、ヒト製薬学的もしくは診断用途のための製品。

【請求項21】

該容器が非経口、皮下、筋肉内、静脈内、関節内、気管支内、腹内、囊内、軟骨内、腔内(*intracavitory*)、腔内(*intracelial*)、小脳内、脳室内、結腸内、頸内、胃内、肝臓内、心筋内、骨内、骨盤内、心膜内、腹腔内、胸膜腔内、前立腺内、肺内、直腸内、腎臓内、網膜内、脊椎内、滑液包内、胸内、子宮内、膀胱内、病巣内、ボーラス、膣、直腸、口腔、舌下、鼻腔内もしくは経皮送達装置もしくは系の成分である請求項20の製品。

【請求項22】

該ポリペプチド、抗体もしくは核酸を検出可能なもしくは回収可能な量で発現することができる少なくとも1つの宿主細胞、トランスジェニック動物、トランスジェニック植物、植物細胞を提供することを含んでなる、請求項1に記載の少なくとも1つの単離されたヒンジコアミメティボディポリペプチド、抗体もしくは核酸を製造する方法。

【請求項23】

請求項22に記載の方法により製造される少なくとも1つのヒンジコアミメティボディポリペプチド、抗体もしくは核酸。

【請求項24】

本明細書に提示される開示に基づく任意の発明。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、生物活性タンパク質、フラグメントもしくはリガンドに特異的なヒンジコアミメティボディ(*hinge core mimetic body*)、特定の部分およびバリエント、ヒンジコアミメティボディコードおよび相補的核酸、宿主細胞、ならびに治療製剤、投与および装置を包含する、その製造および使用方法に関する。

【背景技術】

【0002】

組み換えタンパク質は、治療薬の新興分野である。そのような組み換え治療法は、タンパク質製剤および化学的改変の進歩を生み出している。そのような改変は、半減期を増加すること(例えば、タンパク質分解酵素へのそれらの暴露を阻止することにより)、生物活性を高めること、もしくは望ましくない副作用を減らすことによるよう、治療タンパク質の治療的有用性を潜在的に高めることができる。1つのそのような改変は、エンテラ

10

20

30

40

50

セプト (center accept) のような、受容体タンパク質に融合した免疫グロブリンフラグメントの使用である。治療タンパク質はまた、より長い半減期を与えようともしくは Fc 受容体結合、プロテイン A 結合および補体結合のような機能を導入しようと試みるために Fc ドメインを用いて構築されてもいる。

【0003】

従って、当該技術分野において既知であるこれらおよび他の問題のもう 1 つを克服する、治療タンパク質の改善されたそして／もしくは改変されたバージョンを提供する必要性がある。

【本発明の開示】

【0004】

【発明の要約】

本発明は、当該技術分野において既知であるものと組み合わせて、本明細書において記述されそして／もしくは可能にされるような、改変された免疫グロブリン、切断生成物ならびにその他の特定の部分およびバリアントを包含する、単離されたヒトヒンジコアミメティボディ、ならびにヒンジコアミメティボディ組成物、コードもしくは相補的核酸、ベクター、宿主細胞、組成物、製剤、装置、トランスジェニック動物、トランスジェニック植物、ならびにその製造および使用方法を提供する。

【0005】

本発明はまた、本明細書において記述されるようなそして／もしくは当該技術分野において既知であるような少なくとも 1 つのヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアントも提供する。ヒンジコアミメティボディは、場合により少なくとも 1 つの可変抗体配列の少なくとも 1 つの部分 (V) とさらに直接連結している、少なくとも 1 つの治療ペプチド (P) に直接連結している、任意のリンカー配列 (L) と直接連結している切断されたヒンジ領域もしくはそのフラグメントの少なくとも 1 つの部分 (H) と直接連結している少なくとも 1 つの CH2 領域と直接連結している少なくとも 1 つの CH3 領域を場合により含んでなることができる。任意の N 末端可変配列を有する 1 対の IgG CH3 - CH2 - 部分的ヒンジ (H) - リンカー (L) - 治療ペプチド (P) の好ましい態様として、該対は、場合により、少なくとも 1 つの CyS - CyS ジスルフィド結合もしくは少なくとも 1 つの CH4 もしくは他の免疫グロブリン配列のようなしかしこれらに限定されるものではない、会合もしくは共有結合により連結している。1 つの態様として、ヒンジコアミメティボディは、異なるタイプの免疫グロブリン分子、例えば、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、IgM、IgD、IgE など (しかしこれらに限定されるものではない)、もしくはその任意のサブクラス、またはその任意の組み合わせを模倣する、式 (I) :

$$((V(m) - P(n) - L(o) - H(p) - CH2(q) - CH3(r))(s))$$

[式中、V は免疫グロブリン可変領域の N 末端の少なくとも 1 つの部分であり、P は少なくとも 1 つの生物活性ペプチドであり、L は少なくとも一つのリンカーポリペプチドであり、H は少なくとも一つの免疫グロブリンヒンジ領域の少なくとも 1 つの部分であり、CH2 は免疫グロブリン CH2 定常領域の少なくとも 1 つの部分であり、CH3 は免疫グロブリン CH3 定常領域の少なくとも 1 つの部分であり、m、n、o、p、q、r および s は独立して 0、1 もしくは 2 ~ 10 の間の整数である]

を含んでなる。

【0006】

従って、本発明のヒンジコアミメティボディは、治療ペプチドおよびその生来のもしくは獲得したインビトロ、インビボもしくは in situ 特性もしくは活性を提供しながら、その生来の特性および機能を有する抗体もしくは免疫グロブリン構造もしくは機能の少なくとも 1 つの部分を模倣する。本発明の少なくとも 1 つのヒンジコアミメティボディの抗体の様々な部分および治療ペプチド部分は、当該技術分野において既知であるものと組み合わせて本明細書に記述されるように異なることができる。

【0007】

10

20

30

40

50

本発明の少なくとも 1 つのヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアントは、少なくとも 1 つのリガンドへのミメティボディの P 部分の結合を模倣するか、または少なくとも 1 つのタンパク質、サブユニット、フラグメント、部分もしくはその任意の組み合わせの少なくとも 1 つの生物活性を有する。

【 0 0 0 8 】

本発明はまた、本明細書に記述されるようなそして / もしくは当該技術分野において既知であるような少なくとも 1 つの単離されたヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアントも提供し、ここで、ヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアントは、式 I の P 部分に対応する少なくとも 1 つの生物活性ペプチドもしくはポリペプチドの既知の生物活性のようなしかしこれに限定されるものではない少なくとも 1 つの活性を有する。従って、ヒンジコアミメティボディは、タンパク質もしくはそのフラグメントへの少なくとも 1 つの中和活性のような、既知の方法に従って対応する活性についてスクリーニングすることができる。

【 0 0 0 9 】

1 つの態様として、本発明は、配列番号 : 1 ~ 9 7 9 の少なくとも 1 つの少なくとも 1 つの生物活性部分を含んでなる少なくとも 1 つの P (n) 領域を含んでなる、または場合により本明細書に記述されるようなそして / もしくは当該技術分野において既知であるような 1 つもしくはそれ以上の置換、欠失もしくは挿入を有する少なくとも 1 つの単離されたヒンジコアミメティボディを提供する。

【 0 0 1 0 】

別の態様として、本発明は、ヒンジコアミメティボディが少なくとも 1 つのリガンドもしくは結合領域（そのリガンドは、配列番号 : 1 ~ 9 7 9 の少なくとも 1 つの少なくとも 1 つの部分に結合する）の少なくとも 1 ~ 3 個 ~ 全アミノ酸配列を含んでなる少なくとも 1 つのエピトープに特異的に結合する、または場合により本明細書に記述されるようなもしくは当該技術分野において既知であるような 1 つもしくはそれ以上の置換、欠失もしくは挿入を有する少なくとも 1 つの単離されたヒンジコアミメティボディを提供する。

【 0 0 1 1 】

少なくとも 1 つのヒンジコアミメティボディは、場合により、(i) 少なくとも 10^{-9} M、少なくとも 10^{-10} M、少なくとも 10^{-11} M もしくは少なくとも 10^{-12} M の親和性で少なくとも 1 つのタンパク質に結合する；および / または (i i) 少なくとも 1 つのタンパク質もしくはその一部の少なくとも 1 つの活性を実質的に中和するから選択される少なくとも 1 つの特性をさらに含んでなることができる。

【 0 0 1 2 】

本発明は、1 つの態様として、その少なくとも 1 つの特定の配列、ドメイン、部分もしくはバリアントを含んでなる、特定のミメティボディまたはその特定の部分もしくはバリアントをコードするポリヌクレオチドを含んでなるか、それに相補的であるか、それに有意な同一性を有するかもしくはハイブリダイズする単離された核酸分子を提供する。本発明はさらに、該単離されたヒンジコアミメティボディ核酸分子の少なくとも 1 つを含んでなる組み換えベクター、そのような核酸および / もしくは組み換えベクターを含有する宿主細胞、ならびにそのようなヒンジコアミメティボディ核酸、ベクターおよび / もしくは宿主細胞を製造しそして / もしくは使用する方法を提供する。

【 0 0 1 3 】

また提供されるのは、少なくとも 1 つの単離されたヒンジコアミメティボディをコードする単離された核酸；単離された核酸を含んでなる単離された核酸ベクター、および / または単離された核酸を含んでなる原核もしくは真核宿主細胞である。宿主細胞は、場合により、C O S - 1、C O S - 7、H E K 2 9 3、B H K 2 1、C H O、B S C - 1、H e p G 2、6 5 3、S P 2 / 0、2 9 3、H e L a、骨髄腫もしくはリンパ腫細胞、またはその任意の誘導体、不死化もしくはトランスフォーム細胞から選択される少なくとも 1 つであることができる。また提供されるのは、ヒンジコアミメティボディが検出可能なもしくは回収可能な量で発現されるように、インビトロ、インビボもしくは *in situ*

10

20

30

40

50

における条件下でヒンジコアミメティボディコード核酸を翻訳することを含んでなる、少なくとも1つのヒンジコアミメティボディを製造する方法である。

【0014】

本発明はまた、(a)本明細書に記述されるような単離されたヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアントコード核酸および/もしくはヒンジコアミメティボディ；ならびに(b)適当な担体もしくは希釈剤を含んでなる少なくとも1つの組成物も提供する。担体もしくは希釈剤は、場合により、既知の方法に従って、製薬学的に許容しうることができる。組成物は、場合により、少なくとも1つの追加化合物、タンパク質もしくは組成物をさらに含んでなることができる。

【0015】

また提供されるのは、少なくとも1つの単離されたヒンジコアミメティボディおよび少なくとも1つの製薬学的に許容しうる担体もしくは希釈剤を含んでなる組成物である。組成物は、場合により、検出可能な標識もしくはレポーター、抗感染症薬、心臓血管(CV)系薬、中枢神経系(CNS)薬、自律神経系(ANS)薬、気道薬、胃腸(GI)管薬、ホルモン薬、体液もしくは電解質平衡薬、血液製剤、抗腫瘍薬、免疫調節薬、点眼薬、点耳薬もしくは点鼻薬、局所用薬剤、栄養薬剤、TNFアンタゴニスト、抗リウマチ剤、筋肉弛緩剤、麻酔薬、非ステロイド性抗炎症薬(NTHE)、鎮痛剤、麻酔薬、鎮静薬、局所麻酔薬、神経筋遮断薬、抗菌剤、乾癬治療薬、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、免疫グロブリン、免疫抑制薬、成長ホルモン、ホルモン補充薬、放射性薬品、抗鬱剤、抗精神病薬、興奮剤、喘息薬、ベータアゴニスト、吸入用ステロイド薬、エピネフリンもしくはアナログ、サイトカイン、またはサイトカインアンタゴニストの少なくとも1つから選択される少なくとも1つの化合物もしくはタンパク質の有効量をさらに含んでなることができる。

【0016】

本発明はさらに、本発明の少なくとも1つのヒンジコアミメティボディに対する少なくとも1つの抗イディオタイプ抗体を提供する。抗イディオタイプ抗体には、本発明のヒンジコアミメティボディに導入することができる、重鎖もしくは軽鎖の少なくとも1つの相補性決定領域(CDR)もしくはそのリガンド結合部分、重鎖もしくは軽鎖可変領域、重鎖もしくは軽鎖定常領域、フレームワーク領域、またはその任意の部分のようなしかしこれらに限定されるものではない、免疫グロブリン分子の少なくとも1つの部分を含んでなる分子を含有する任意のタンパク質もしくはペプチドが含まれる。本発明のヒンジコアミメティボディは、ヒト、マウス、ウサギ、ラット、げっ歯類、靈長類などのようなしかしこれらに限定されるものではない、任意の哺乳類を包含するかもしくはそれに由来することができる。

【0017】

本発明はさらに、本発明の少なくとも1つのヒンジコアミメティボディに特異的に結合する抗イディオタイプ抗体もしくはフラグメントを提供する。

【0018】

本発明は、1つの態様として、その少なくとも1つの特定の配列、ドメイン、部分もしくはバリアントを含んでなる、少なくとも1つのヒンジコアミメティボディ抗イディオタイプ抗体をコードするポリヌクレオチドを含んでなるか、それに相補的であるかもしくはハイブリダイズする単離された核酸分子を提供する。本発明はさらに、該ヒンジコアミメティボディ抗イディオタイプ抗体コード核酸分子を含んでなる組み換えベクター、そのような核酸および/もしくは組み換えベクターを含有する宿主細胞、ならびにそのような抗イディオタイプ抗体核酸、ベクターおよび/もしくは宿主細胞を製造そして/もしくは使用する方法を提供する。

【0019】

本発明はまた、少なくとも1つのヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアント、あるいは抗イディオタイプ抗体が検出可能なそして/もしくは回収可能な量で発現される条件下で本明細書に記述されるようなそして/もしくは当該技術分野において

10

20

30

40

50

て既知であるような宿主細胞を培養することを含んでなる、宿主細胞において、少なくとも1つのヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアント、あるいはヒンジコアミメティボディ抗イディオタイプ抗体を発現する少なくとも1つの方法も提供する。

【0020】

本発明はさらに、当該技術分野において既知であるように、関連疾患もしくは処置症状の前に、後に、もしくは間にのようなしかしこれらに限定されるものではない多くの異なる条件において必要に応じて、治療的に有効な量で投与する場合に、骨および関節疾患、心臓血管疾患、歯科もしくは口腔疾患、皮膚科疾患、耳鼻咽喉科疾患、内分泌もしくは代謝障害、胃腸疾患、婦人科疾患、肝臓もしくは胆道疾患、産科疾患、血液疾患、免疫もしくはアレルギー性疾患、感染症、筋骨格疾患、腫瘍疾患、神経疾患、栄養障害、眼科疾患、小児科疾患、中毒障害、精神障害、腎障害、肺疾患もしくは任意の他の既知の疾患（例えば、引用することにより本明細書に全部が組み込まれる、The Merck Manual, 17th ed., Merck Research Laboratories, Merck and Co., Whitehouse Station, NJ (1999)を参照）の少なくとも1つの症状を調節するか、処置するかもしくは減少するための方法もしくは組成物における少なくとも1つのヒンジコアミメティボディ、特定の部分もしくはバリアントを提供する。

【0021】

本発明はさらに、当該技術分野において既知であるようにそして／もしくは本明細書に記述されるように、細胞、組織、臓器、動物もしくは患者においてそして／または関連疾患もしくは処置症状の前に、後に、もしくは間にのようなしかしこれらに限定されるものではない多くの異なる条件において必要に応じて、治療的に有効な量で投与する場合に、少なくとも1つの免疫疾患、心臓血管疾患、感染症、悪性疾患および／もしくは神経疾患の症状を調節するか、処置するかもしくは減少するための方法もしくは組成物における少なくとも1つのヒンジコアミメティボディ、特定の部分もしくはバリアントを提供する。

【0022】

本発明はまた、本発明に従って、少なくとも1つのヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアントの治療的にもしくは予防的に有効な量の少なくとも1つの組成物、装置および／もしくは送達の方法も提供する。

【0023】

本発明はまた、(a)本明細書に記述されるような単離されたヒンジコアミメティボディコード核酸および／もしくはヒンジコアミメティボディ；ならびに(b)適当な担体もしくは希釈剤を含んでなる少なくとも1つの組成物も提供する。担体もしくは希釈剤は、場合により、既知の担体もしくは希釈剤に従って、製薬学的に許容しうることができる。組成物は、場合により少なくとも1つの追加化合物、タンパク質もしくは組成物をさらに含んでなることができる。

【0024】

本発明はさらに、当該技術分野において既知であるようにそして／もしくは本明細書に記述されるように、細胞、組織、臓器、動物もしくは患者においてそして／または関連症状の前に、後にもしくは間に少なくとも1つのタンパク質関連症状を調節するかもしくは処置するために治療的に有効な量を投与するための少なくとも1つのヒンジコアミメティボディ方法もしくは組成物を提供する。

【0025】

本発明はまた、本発明に従って、少なくとも1つのヒンジコアミメティボディの治療的にもしくは予防的に有効な量の少なくとも1つの組成物、装置および／もしくは送達の方法も提供する。

【0026】

本発明はさらに、当該技術分野において既知であるようにそして／もしくは本明細書に記述されるように、細胞、組織、臓器、動物もしくは患者においてそして／または関連症

10

20

30

40

50

状の前に、後にもしくは間に少なくとも1つのタンパク質関連症状を診断するための少なくとも1つのヒンジコアミメティボディ方法もしくは組成物を提供する。

【0027】

本発明はまた、本発明に従って、少なくとも1つのヒンジコアミメティボディの診断のための少なくとも1つの組成物、装置および／もしくは送達の方法も提供する。

【0028】

また提供されるのは、(a) 本発明の少なくとも1つの単離されたヒンジコアミメティボディの有効量を含んでなる組成物を細胞、組織、臓器もしくは動物と接触させることもしくはそれに投与することを含んでなる、細胞、組織、臓器もしくは動物における疾患症状を診断するかもしくは処置する方法である。該方法は、場合により細胞、組織、臓器もしくは動物のキログラム当たり0.001～50mgの有効量を用いることをさらに含んでなることができる。該方法は、場合により、非経口、皮下、筋肉内、静脈内、関節内、気管支内、腹内、囊内、軟骨内、腔内(*intracavitory*)、腔内(*intracelial*)、小脳内、脳室内、結腸内、頸内、胃内、肝臓内、心筋内、骨内、骨盤内、心膜内、腹腔内、胸膜腔内、前立腺内、肺内、直腸内、腎臓内、網膜内、脊椎内、滑液包内、胸内、子宫内、膀胱内、ボーラス、膣、直腸、口腔、舌下、鼻腔内もしくは経皮から選択される少なくとも1つの形態により接触させることもしくは投与することを用いることをさらに含んでなることができる。該方法は、場合により(a)接触させることもしくは投与することの前に、同時にもしくは後に、検出可能な標識もしくはレポーター、抗感染症薬、心臓血管(CV)系薬、中枢神経系(CNS)薬、自律神経系(ANS)薬、気道薬、胃腸(GI)管薬、ホルモン薬、体液もしくは電解質平衡薬、血液製剤、抗腫瘍薬、免疫調節薬、点眼薬、点耳薬もしくは点鼻薬、局所用薬剤、栄養薬剤、TNFアンタゴニスト、抗リウマチ剤、筋肉弛緩剤、麻酔薬、非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)、鎮痛剤、麻酔薬、鎮静薬、局所麻酔薬、神経筋遮断薬、抗菌剤、乾癬治療薬、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、免疫グロブリン、免疫抑制薬、成長ホルモン、ホルモン補充薬、放射性薬品、抗鬱剤、抗精神病薬、興奮剤、喘息薬、ベータアゴニスト、吸入用ステロイド薬、エピネフリンもしくはアナログ、サイトカイン、またはサイトカインアンタゴニストの少なくとも1つから選択される少なくとも1つの化合物もしくはタンパク質の有効量を含んでなる少なくとも1つの組成物を投与することをさらに含んでなることができる。

【0029】

また提供されるのは、本発明の少なくとも1つの単離されたヒンジコアミメティボディを含んでなる医療装置であり、ここで、該装置は非経口、皮下、筋肉内、静脈内、関節内、気管支内、腹内、囊内、軟骨内、腔内(*intracavitory*)、腔内(*intracelial*)、小脳内、脳室内、結腸内、頸内、胃内、肝臓内、心筋内、骨内、骨盤内、心膜内、腹腔内、胸膜腔内、前立腺内、肺内、直腸内、腎臓内、網膜内、脊椎内、滑液包内、胸内、子宫内、膀胱内、ボーラス、膣、直腸、口腔、舌下、鼻腔内もしくは経皮から選択される少なくとも1つの形態により少なくとも1つのヒンジコアミメティボディを接触させることもしくは投与することに適当である。

【0030】

また提供されるのは、包装材料および本発明の少なくとも1つの単離されたヒンジコアミメティボディの溶液もしくは凍結乾燥形態を含んでなる容器を含んでなる、ヒト製薬学的もしくは診断用途のための製品である。該製品は、場合により非経口、皮下、筋肉内、静脈内、関節内、気管支内、腹内、囊内、軟骨内、腔内(*intracavitory*)、腔内(*intracelial*)、小脳内、脳室内、結腸内、頸内、胃内、肝臓内、心筋内、骨内、骨盤内、心膜内、腹腔内、胸膜腔内、前立腺内、肺内、直腸内、腎臓内、網膜内、脊椎内、滑液包内、胸内、子宫内、膀胱内、ボーラス、膣、直腸、口腔、舌下、鼻腔内もしくは経皮送達装置もしくは系の成分として該容器を有することを含んでなることができる。

【0031】

10

20

30

40

50

また、提供されるのは、ヒンジコアミメティボディを回収可能な量で発現することができる宿主細胞もしくはトランスジェニック動物もしくはトランスジェニック植物もしくは植物細胞を提供することを含んでなる、本発明の少なくとも1つの単離されたヒンジコアミメティボディを製造する方法である。本発明においてさらに提供されるのは、上記の方法により製造される少なくとも1つのヒンジコアミメティボディである。

【0032】

本発明はさらに、本明細書に記述される任意の発明を提供する。

【0033】

[発明の記述]

本発明は、単離された、組み換えおよび／もしくは合成のミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアント、ならびに組成物および少なくとも1つのヒンジコアミメティボディをコードする少なくとも1つのポリヌクレオチドを含んでなるコード核酸分子を提供する。本発明のそのようなミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアントは、特定のヒンジコアミメティボディ配列、ドメイン、フラグメントおよびその特定のバリアントを含んでなる。本発明はまた、治療組成物、方法および装置を包含する、該核酸およびミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアントを製造しそして使用する方法も提供する。

【0034】

本発明はまた、本明細書に記述されるようなそして／もしくは当該技術分野において既知であるような少なくとも1つの単離されたヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアントも提供する。ヒンジコアミメティボディは、場合により少なくとも1つの可変(V)抗体配列の少なくとも1つの部分とさらに直接連結されている、少なくとも一つの治療ペプチド(P)に直接連結されている、少なくとも1つの任意のリンカー配列(L)と直接連結されている少なくとも1つのヒンジ領域もしくはそのフラグメント(H)と直接連結されている少なくとも1つのCH2領域と直接連結されている少なくとも1つのCH3領域を場合により含んでなることができる。

【0035】

好ましい態様として、ヒンジコアミメティボディは、異なるタイプの免疫グロブリン分子、例えば、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、IgM、IgD、IgEなど(しかしこれらに限定されるものではない)、もしくはその組み合わせを模倣する、式(I):

((V(m)-P(n)-L(o)-H(p)-CH2(q)-CH3(r))(s))

[式中、Vは免疫グロブリン可変領域のN末端の少なくとも1つの部分であり、Pは少なくとも1つの生物活性ペプチドであり、Lはミメティボディが別の方向および結合特性を有することを可能にすることにより構造的柔軟性を与えるポリペプチドであり、Hは免疫グロブリン可変ヒンジ領域の少なくとも1つの部分であり、CH2は免疫グロブリンCH2定常領域の少なくとも1つの部分であり、CH3は免疫グロブリンCH3定常領域の少なくとも1つの部分であり、そしてm、n、o、p、q、rおよびsは独立して0、1もしくは2~10の間の整数であることができる]

を含んでなる。m=1の場合のモノマーは、Cys-Cysジスルフィド結合もしくは他の免疫グロブリン配列のようなしかしこれらに限定されるものではない、会合もしくは共有結合により他のモノマーに連結されることができる。従って、本発明のヒンジコアミメティボディは、治療ペプチドおよびその生来のもしくは獲得したインビトロ、インビボもしくはin situ特性もしくは活性を提供しながら、その生来の特性および機能を有する抗体構造を模倣する。本発明の少なくとも1つのヒンジコアミメティボディの抗体の様々な部分および治療ペプチド部分は、当該技術分野において既知であるものと組み合わせて本明細書に記述されるように異なることができる。

【0036】

本明細書において用いる場合、「ヒンジコアミメティボディ」、「ヒンジコアミメティボディ部分」もしくは「ヒンジコアミメティボディフラグメント」および／または「ヒン

10

20

30

40

50

ジコアミメティボディバリアント」などは、インピトロ、in situ および／もしくは好ましくはインピボで、配列番号：1～979の少なくとも1つの少なくとも1つの生物活性部分のようなしかしこれに限定されるものではない、少なくとも1つのタンパク質の少なくとも1つのリガンド結合もしくは少なくとも1つの生物活性を模倣するか、有するかもしくはシミュレートする。例えば、本発明の適当なヒンジコアミメティボディ、特定の部分もしくはバリアントは、少なくとも1つのタンパク質リガンドに結合することができ、そして少なくとも1つのタンパク質リガンド、受容体、可溶性受容体などを包含する。適当なヒンジコアミメティボディ、特定の部分もしくはバリアントはまた、少なくとも1つのタンパク質受容体シグナル伝達または他の測定可能なもしくは検出可能な活性を調節し、増加し、改変し、活性化することもできる。

10

【0037】

本発明の方法および組成物において有用なミメティボディは、タンパク質リガンドもしくは受容体への適当な親和性結合および場合によりそして好ましくは低い毒性を有することを特徴とする。特に、可変領域、定常領域（C H 1部分のない）およびフレームワークの部分のような個々の成分、もしくはその任意の部分（例えば、可変重鎖もしくは軽鎖のJ、DもしくはV領域の部分；少なくとも1つのヒンジ領域、定常重鎖もしくは軽鎖の少なくとも1つの部分など）が個々にそして／もしくは集合的に場合によりそして好ましくは低い免疫原性を保有するヒンジコアミメティボディは、本発明において有用である。本発明において用いることができるミメティボディは、場合により、症状の良好ないし極めて優れた緩和および低い毒性を有して長期間にわたって患者を処置するそれらの能力を特徴とする。低い免疫原性および／もしくは高い親和性、ならびに他の定義されていない特性は、得られる治療結果に寄与し得る。「低い免疫原性」は、処置する患者の約75%未満、好ましくは約50、45、40、35、30、35、20、15、10、9、8、7、6、5、4、3、2および／もしくは1%未満において有意なHAMA、HACAもしくはHABA応答をもたらしそして／または処置する患者において低い力価（二重抗原酵素免疫アッセイで測定される約300未満、好ましくは約100未満）（例えば、Elliott et al. , Lancet 344: 1125-1127 (1994)を参照）をもたらすことと本明細書において定義される。

20

【0038】

有用性

30

本発明の単離された核酸は、少なくとも1つのヒンジコアミメティボディ、フラグメントもしくはその特定のバリアントの製造に用いることができ、それは細胞、組織、臓器もしくは動物（哺乳類およびヒトを包含する）において、免疫障害もしくは疾患、心臓血管障害もしくは疾患、感染性、悪性および／もしくは神経障害もしくは疾患、貧血；免疫／自己免疫；ならびに／または癌性／感染性ならびに他の既知のもしくは特定のタンパク質関連症状の少なくとも1つから選択されるがこれらに限定されるものではない、少なくとも1つのタンパク質関連症状を調節するか、処置するか、緩和するか、その発生を防ぐのに役立つか、もしくはその症状を減らすことをもたらすために用いることができる。

【0039】

そのような方法は、少なくとも1つのヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアントを含んでなる組成物もしくは製薬学的組成物の有効量を症状、効果もしくは機序のそのような調節、処置、緩和、予防もしくは減少を必要とする細胞、組織、臓器、動物もしくは患者に投与することを含んでなることができる。有効量は、本明細書に記述されるかもしくは関連技術分野において既知であるように、既知の方法を用いて行われそして決定される場合に、単回もしくは複数回投与当たり約0.0001～500mg/kgの、あるいは単回もしくは複数回投与当たり0.0001～5000μg/mlの血清濃度の血清濃度を達成するための量、またはその中の任意の有効な範囲もしくは値を含んでなることができる。

40

【0040】

引用

50

本明細書に引用する全ての公開もしくは特許は、それらが本発明の時点での最新技術を示すようにそして／もしくは本発明の説明および実施可能性を提供するために引用することにより本明細書に全部が組み込まれる。公開は、任意の科学的もしくは特許公開、または全ての記録、電子もしくは印刷形式を包含する任意のメディア形式で利用可能な任意の他の情報をさす。以下の参考文献は、引用することにより本明細書に全部が組み込まれる：Ausubel, et al., ed., *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, Inc., NY, NY (1987-2003); Sambrook, et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 2nd Edition, Cold Spring Harbor, NY (1989); Harlow and Lane, *Antibodies, a Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor, NY (1989); Colligan, et al., eds., *Current Protocols in Immunology*, John Wiley & Sons, Inc., NY (1994-2003); Colligan et al., *Current Protocols in Protein Science*, John Wiley & Sons, NY, NY, (1997-2003)。 10

【0041】

本発明のミメティボディ

ヒンジコアミメティボディは、場合により少なくとも1つの可変抗体配列の少なくとも一部（V）とさらに直接連結している、少なくとも1つの治療ペプチド（P）に直接連結している、任意のリンカー配列（L）と直接連結している、少なくとも1つのコアヒンジ領域を含んでなるような、少なくとも1つのヒンジ領域フラグメントの少なくとも一部（H）と直接連結している少なくとも1つのCH2領域と直接連結している少なくとも1つのCH3領域を場合により含んでなることができる。1対のCH3-CH2-H-L-Vの好ましい態様として、該対は会合もしくは共有結合により連結されることができる。従って、本発明のヒンジコアミメティボディは、治療ペプチドおよびその生来のもしくは獲得したインビトロ、インビボもしくはin situ特性もしくは活性を提供しながら、その生来の特性および機能を有する抗体構造を模倣する。本発明の少なくとも1つのヒンジコアミメティボディの抗体の様々な部分および治療ペプチド部分は、当該技術分野において既知であるものと組み合わせて本明細書に記述されるように異なることができる。 20 30

【0042】

従って、本発明のミメティボディは、増加した半減期、増加した活性、より特異的な活性、増加したアビディティ、増加したもしくは減少したオフレート（off rate）、活性の選択されたもしくはより適当なサブセット、より低い免疫原性、少なくとも1つの所望の治療効果の増加した質もしくは期間、より少ない副作用などの少なくとも1つのようなしかしこれらに限定されるものではない、既知のタンパク質と比較した場合に少なくとも1つの適当な特性を提供する。

【0043】

そのようなフラグメントは、当該技術分野において既知であるようにそして／もしくは本明細書に記述されるように、酵素切断、合成もしくは組み換え技術により製造することができる。例えば、パパインもしくはペプシン切断は、それぞれ、ヒンジコアミメティボディFabもしくはF(ab')₂フラグメントを生成せしめることができる。必要な基質特異性を有する他のプロテアーゼもまた、FabもしくはF(ab')₂フラグメントもしくはその一部を生成せしめるために用いることができる。ミメティボディはまた、1つもしくはそれ以上の停止コドンが天然の停止部位の上流に導入されている抗体遺伝子を用いて様々な切断型で製造されることもできる。例えば、F(ab')₂重鎖部分をコードするキメラ遺伝子は、重鎖のCH1ドメインおよび／もしくはヒンジ領域をコードするDNA配列を含むように設計することができる。ミメティボディの様々な部分は、通常の技術により化学的に一緒に連結することができ、もしくは遺伝子工学技術を用いて連続す 40 50

るタンパク質として製造することができる。例えば、本発明のミメティボディにおいて使用する連続するタンパク質を製造するためにヒト抗体鎖の可変および定常領域をコードする核酸を発現することができる。例えば、一本鎖抗体に関しては、Ladner et al. , 米国特許第4,946,778号およびBird, R. E. et al. , Science, 242: 423-426 (1988) を参照。

【0044】

本明細書において用いる場合、「ヒトミメティボディ」という用語は、タンパク質の実質的にあらゆる部分（例えば、治療ペプチド、フレームワーク、C_L、C_Hドメイン（例えば、C_H2、C_H3）、ヒンジ（V_L、V_H））が、ほんのわずかな配列変化もしくはバリエーションを有して、実質的に非免疫原性であると予想される抗体をさす。そのような変化もしくはバリエーションは、場合によりそして好ましくは、未改変のヒト抗体、もしくは本発明のミメティボディに対してヒトにおける免疫原性を保持するかもしくは減少する。従って、本発明のヒト抗体および対応するヒンジコアミメティボディは、キメラもしくはヒト化抗体と異なる。ヒト抗体およびヒンジコアミメティボディは、ヒト免疫グロブリン（例えば、重鎖および／もしくは軽鎖）遺伝子、およびヒンジコアミメティボディのを発現することができる非ヒト動物もしくは細胞により製造できることが指摘される。

【0045】

少なくとも1つのタンパク質リガンドもしくはその受容体に特異的であるヒトミメティボディは、単離されたおよび／もしくはタンパク質受容体もしくはリガンド、またはその一部（合成ペプチドのような、合成功子を包含する）のような、適切なリガンドに対して設計することができる。そのようなミメティボディの製造は、少なくとも1つのタンパク質もしくはその一部のリガンド結合領域もしくは配列を同定しそして特性化するための既知の技術を用いて行われる。

【0046】

好ましい態様として、本発明の少なくとも1つのヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリエントは、少なくとも1つの細胞系、混合細胞系、不死化細胞または不死化および／もしくは培養細胞のクローン集団により製造される。不死化タンパク質產生細胞は、適当な方法を用いて製造することができる。好ましくは、少なくとも1つのヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリエントは、当該技術分野において既知であるように、機能的に再構成されるか、もしくは機能的再構成を受けることができ、そして本明細書に記述されるようなミメティボディ構造、例えば式（I）（ここで、既知の部分：CおよびN末端可変領域をVに、ヒンジ領域をHに、C_H2をC_H2に、そしてC_H3をC_H3に用いることができる）、しかしこれに限定されるものではない、をさらに含んでなる、少なくとも1つのヒト免疫グロブリン遺伝子座由来のもしくはそれと実質的に同様の配列を有するDNAを含んでなる核酸もしくはベクターを提供することにより作製される。

【0047】

「機能的に再構成された」という用語は、本明細書において用いる場合、V(D)J組み換えを受けており、それにより免疫グロブリン鎖（例えば、重鎖、軽鎖）もしくはその任意の部分をコードする免疫グロブリン遺伝子を生成する、免疫グロブリン遺伝子座からの核酸のセグメントをさす。機能的に再構成された免疫グロブリン遺伝子は、例えば、ヌクレオチドシーケンシング、遺伝子セグメント間のコーディング連結部にアニーリングすることができるプローブを用いるハイブリダイゼーション（例えば、サザンプロットティング、ノーザンプロットティング）もしくは遺伝子セグメントの間のコーディング連結部にアニーリングすることができるプライマーでの免疫グロブリン遺伝子の酵素增幅（例えば、ポリメラーゼ連鎖反応）のような、適当な方法を用いて直接的にもしくは間接的に同定することができる。細胞が特定の可変領域もしくは特定の配列（例えば、少なくとも1つのP配列）を含んでなる可変領域を含んでなるヒンジコアミメティボディまたは部分もしくはバリエントを生産するかどうかもまた、適当な方法を用いて決定することができる。

【0048】

10

20

30

40

50

本発明のミメティボディ、特定の部分およびバリアントはまた、そのようなミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアントをそれらの乳において生産する、ヤギ、ウシ、ウマ、ヒツジなどのようなトランスジェニック動物もしくは哺乳類を提供するように少なくとも1つのヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアントコード核酸を用いて製造することもできる。そのような動物は、抗体コード配列に適用されるような既知の方法を用いて提供することができる。例えば、米国特許第5,827,690号；第5,849,992号；第4,873,316号；第5,849,992号；第5,994,616号；第5,565,362号；第5,304,489号など（しかしこれらに限定されるものではない）を参照、これらの各々は、引用することにより本明細書に全部が組み込まれる）。

10

【0049】

本発明のミメティボディ、特定の部分およびバリアントはさらに、植物部位においてもしくはそれから培養した細胞においてそのようなミメティボディ、特定の部分もしくはバリアントを生産するトランスジェニック植物および培養植物細胞（例えば、タバコおよびトウモロコシ、しかしこれらに限定されるものではない）を提供するように少なくとも1つのヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアントコード核酸を用いて製造することができる。限定されない例として、組み換えタンパク質を発現するトランスジェニックタバコ葉は、例えば、誘導性プロモーターを用いて、大量の組み換えタンパク質を提供するために成功して用いられている。例えば、Cramer et al., Curr. Top. Microbiol. Immunol. 240: 95-118 (1999) およびその中に引用される参考文献を参照。また、トランスジェニックトウモロコシは、他の組み換え系において生産されるかもしくは天然源から精製されるものと同等の生物活性を有して、商業生産レベルで哺乳類タンパク質を発現するために用いられている。例えば、Hood et al., Adv. Exp. Med. Biol. 464: 127-147 (1999) およびその中に引用される参考文献を参照。抗体はまた、タバコ種子およびジャガイモ塊茎を包含する、一本鎖ミメティボディ（scFv'）のような、抗体フラグメントを含むトランスジェニック植物種子からも大量に生産されている。例えば、Conrad et al., Plant Mol. Biol. 38: 101-109 (1998) およびその中に引用される参考文献を参照。従って、本発明のミメティボディ、特定の部分およびバリアントはまた、既知の方法に従って、トランスジェニック植物を用いて製造することもできる。また、例えば、Fischer et al., Biotechnol. Appl. Biochem. 30: 99-108 (Oct., 1999)、Ma et al., Trends Biotechnol. 13: 522-7 (1995)；Ma et al., Plant Physiol. 109: 341-6 (1995)；Whitelam et al., Biochem. Soc. Trans. 22: 940-944 (1994)；およびその中に引用される参考文献も参照。上記の参考文献は、引用することにより本明細書に全部が組み込まれる。

20

30

30

【0050】

本発明のミメティボディは、広範囲の親和性（ K_D ）でヒトタンパク質リガンドに結合することができる。好ましい態様として、本発明の少なくとも1つのヒトヒンジコアミメティボディは、場合により、高い親和性で少なくとも1つのタンパク質リガンドに結合することができる。例えば、本発明の少なくとも1つのヒンジコアミメティボディは、約 $10^{-9} M$ 以下の K_D で、あるいはより好ましくは約 $0.1 \sim 9.9$ （またはその中の任意の範囲もしくは値） $\times 10^{-10} M$ 、 10^{-11} 、 10^{-12} 、 10^{-13} またはその中の任意の範囲もしくは値以下の K_D で少なくとも1つのタンパク質リガンドに結合することができる。

40

【0051】

少なくとも1つのタンパク質リガンドに対するヒンジコアミメティボディの親和性もしくはアビディティは、例えば、抗体-抗原結合親和性もしくはアビディティを決定するために使用されるような、任意の適当な方法を用いて実験的に決定することができる。（例

50

えば、Berzofsky, et al., "Antibody-Antigen Interactions," Fundamental Immunology, Paul, W. E., Ed., Raven Press: New York, NY (1984); Kuby, Janis Immunology, W. H. Freeman and Company: New York, NY (1992); および本明細書に記述される方法を参照)。特定のヒンジコアミメティボディリガンド相互作用の測定される親和性は、異なる条件下(例えば、塩濃度、pH)で測定する場合に異なる可能性がある。従って、親和性および他のリガンド結合パラメーター(例えば、 K_D 、 K_a 、 K_d)の測定は、好ましくは、ヒンジコアミメティボディおよびリガンドの標準化溶液、ならびに本明細書に記述されるバッファーのような標準化バッファーで行われる。

10

【0052】

核酸分子

その特定のフラグメント、バリアントもしくは共通配列をさらに含んでなる、配列番号: 1 ~ 979 の少なくとも 1 つの連続するアミノ酸の少なくとも 90 ~ 100 % をコードするヌクレオチド配列ならびに抗体の少なくとも 1 つの部分(ここで、上記の配列は、本発明のヒンジコアミメティボディを提供するために式(I)の P 配列として挿入される)、またはこれらの配列の少なくとも 1 つを含んでなる寄託ベクターのような、本明細書に提供される情報を用いて、少なくとも 1 つのヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアントをコードする本発明の核酸分子を本明細書に記述されるかもしくは当該技術分野において既知であるような方法を用いて得ることができる。

20

【0053】

本発明の核酸分子は、mRNA、hnRNA、tRNA もしくは任意の他の形態のような RNA の形態、またはクローニングにより得られるかもしくは合成的に製造される cDNA およびゲノム DNA が包含されるがこれらに限定されるものではない DNA の形態、またはその任意の組み合わせであることができる。DNA は 3 本鎖、2 本鎖もしくは 1 本鎖、またはその任意の組み合わせであることができる。DNA もしくは RNA の少なくとも 1 つの鎖の任意の部分は、センス鎖としても知られているコーディング鎖ができる、またはそれはアンチセンス鎖とも呼ばれる非コーディング鎖ができる。

【0054】

本発明の単離された核酸分子には、場合により 1 個もしくはそれ以上のイントロンを有する、オープンリーディングフレーム(ORF)を含んでなる核酸分子、ヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアントのコーディング配列を含んでなる核酸分子；および上記のものと実質的に異なるヌクレオチド配列を含んでなるが、遺伝暗号の縮重のために、本明細書に記述されるようなそして／もしくは当該技術分野において既知であるような少なくとも 1 つのヒンジコアミメティボディを依然としてコードする核酸分子を包含することができる。もちろん、遺伝暗号は当該技術分野において周知である。従って、本発明の特定のヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアントをコードするそのような縮重核酸バリアントを作製することは当業者にとって日常的である。例えば、Ausubel, et al., 上記を参照、そしてそのような核酸バリアントは本発明に包含される。

30

【0055】

本明細書に示されるように、ヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアントをコードする核酸を含んでなる本発明の核酸分子は、単独で、ヒンジコアミメティボディフラグメントのアミノ酸配列をコードするもの；全ヒンジコアミメティボディもしくはその一部のコーディング配列；ヒンジコアミメティボディ、フラグメントもしくは一部のコーディング配列、ならびに転写、スプライシングおよびポリアデニル化シグナルを包含する mRNA プロセシング(例えば、リボソーム結合および mRNA の安定性)において役割を果たす転写非翻訳配列のような、少なくとも 1 つのシグナルリーダーもしくは融合ペプチド、イントロン、非コーディング 5' および 3' 配列のコーディング配列のような追加の配列；追加の機能性を与えるもののような、追加のアミノ酸をコードする追加

40

50

のコーディング配列を包含することができるが、これらに限定されるものではない。従って、ヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアントをコードする配列は、ヒンジコアミメティボディフラグメントもしくは部分を含んでなる融合したヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアントの精製を容易にするペプチドをコードする配列のような、マーカー配列に融合することができる。

【0056】

本明細書に記述されるようなポリヌクレオチドに選択的にハイブリダイズするポリヌクレオチド

本発明は、その特定のバリアントもしくは部分を包含する、本明細書に開示されるポリヌクレオチド、または本明細書に開示される他のものに選択的ハイブリダイゼーション条件下でハイブリダイズする単離された核酸を提供する。従って、この態様のポリヌクレオチドは、そのようなポリヌクレオチドを含んでなる核酸を単離すること、検出することおよび／もしくは定量することに用いることができる。

【0057】

低いもしくは中程度のストリンジエンシーのハイブリダイゼーション条件は、典型的に、相補的配列に対して減少した配列同一性を有する配列で用いられるが、これに限定されない。中程度および高いストリンジエンシー条件は、場合により、より大きい同一性の配列に用いることができる。低いストリンジエンシー条件は、約40～99%の配列同一性を有する配列の選択的ハイブリダイゼーションを可能にし、そしてオーソロガスもしくはパラロガス配列を同定するために用いることができる。

【0058】

場合により、本発明のポリヌクレオチドは、本明細書に記述されるポリヌクレオチドによりコードされるヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアントの少なくとも一部をコードする。本発明のポリヌクレオチドには、本発明のヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアントをコードするポリヌクレオチドへの選択的ハイブリダイゼーションに用いることができる核酸配列が含まれる。例えば、各々引用することにより全部が本明細書に組み込まれる、Ausubel 上記；Colligan, 上記を参照。

【0059】

核酸の構築

本発明の単離された核酸は、当該技術分野において周知であるように、(a)組み換え法、(b)合成技術、(c)精製技術、もしくはその組み合わせを用いて製造することができる。

【0060】

核酸は、本発明のポリヌクレオチドに加えて配列を都合よく含んでなることができる。例えば、ポリヌクレオチドの単離に役立つように1個もしくはそれ以上のエンドヌクレアーゼ制限部位を含んでなるマルチクローニング部位を核酸に挿入することができる。また、本発明の翻訳されたポリヌクレオチドの単離に役立つように翻訳可能な配列を挿入することができる。例えば、ヘキサヒスチジンマーカー配列は、本発明のタンパク質を精製するために都合のよい手段を提供する。本発明の核酸(コーディング配列を除く)は、場合により、本発明のポリヌクレオチドのクローニングおよび／もしくは発現用のベクター、アダプター、もしくはリンカーである。

【0061】

追加の配列は、そのようなクローニングおよび／もしくは発現配列にクローニングおよび／もしくは発現におけるそれらの機能を最適化するために、ポリヌクレオチドの単離に役立つように、または細胞へのポリヌクレオチドの導入を向上するために加えることができる。クローニングベクター、発現ベクター、アダプターおよびリンカーの使用は、当該技術分野において周知である。例えば、Ausubel, 上記；もしくはSambrook, 上記を参照。

【0062】

10

20

30

40

50

核酸を構築するための組み換え法

R N A 、 c D N A 、ゲノム D N A 、もしくはその任意の組み合わせのような、本発明の単離された核酸組成物は、当業者に既知である任意の数のクローニング方法論を用いて生物学的供給源から得ることができる。ある態様として、適当なストリンジエンシー条件下で、本発明のポリヌクレオチドに選択的にハイブリダイズするオリゴヌクレオチドプローブが、c D N A もしくはゲノム D N A ライブライバーにおける所望の配列を同定するために用いられる。R N A の単離、ならびにc D N A およびゲノムライブライバーの構築は、当業者に周知である（例えば、Ausubel, 上記；もしくはSambrook, 上記を参照）。

【0063】

10

核酸を構築するための合成方法

本発明の単離された核酸はまた、既知の方法による直接化学合成により製造することもできる（例えば、Ausubel, et al., 上記を参照）。化学合成により一般的に一本鎖オリゴヌクレオチドが生成され、それを相補的配列とのハイブリダイゼーションにより、もしくは鋳型として該一本鎖を用いて D N A ポリメラーゼでの重合により二本鎖 D N A に転化することができる。D N A の化学合成は約100塩基もしくはそれ以上の配列に限定されることができるが、より長い配列は、より短い配列の連結により得られることを当業者は認識する。

【0064】

20

組み換え発現力セット

本発明はさらに、本発明の核酸を含んでなる組み換え発現力セットを提供する。本発明の核酸配列、例えば、本発明のヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアントをコードするc D N A もしくはゲノム配列は、少なくとも1つの所望の宿主細胞に導入することができる組み換え発現力セットを構築するために用いることができる。組み換え発現力セットは、典型的に、意図する宿主細胞におけるポリヌクレオチドの転写を導く転写開始調節配列に操作可能に連結された本発明のポリヌクレオチドを含んでなる。異種および非異種（すなわち、内因性）プロモーターの両方を本発明の核酸の発現を導くために用いることができる。

【0065】

30

ある態様として、プロモーター、エンハンサーもしくは他の要素として働く単離された核酸を、本発明のポリヌクレオチドの発現をアップもしくはダウンレギュレーションするように本発明のポリヌクレオチドの非異種形態の適切な位置（上流、下流もしくはインtron中）に導入することができる。例えば、内因性プロモーターを当該技術分野において既知であるように突然変異、欠失および／もしくは置換によりインビボもしくはインビトロで改変することができる。本発明のポリヌクレオチドは、所望のようにセンスもしくはアンチセンスの方向のいずれかで発現することができる。センスもしくはアンチセンスの方向のいずれかにおける遺伝子発現の制御は、観察可能な特性に直接的な影響を有し得ることが理解される。抑制の別の方法は、センス抑制である。センスの方向に設定される核酸の導入は、それにより標的遺伝子の転写を阻止する有効な手段であることが示されている。

【0066】

40

ベクターおよび宿主細胞

本発明はまた、当該技術分野において周知であるような、本発明の単離された核酸分子を含むベクター、組み換えベクターで遺伝子操作される宿主細胞、および組み換え技術による少なくとも1つのヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアントの生産にも関する。例えば、各々引用することにより全部が本明細書に組み込まれる、Sambrook, et al., 上記；Ausubel, et al., 上記を参照。

【0067】

50

ポリヌクレオチドは、場合により、宿主における増殖の選択可能なマーカーを含有するベクターに連結することができる。一般に、プラスミドベクターは、電気穿孔などのよう

な適当な既知の方法を用いて細胞に導入され、他の既知の方法には、リン酸カルシウム沈殿のような沈殿物としての、もしくは荷電脂質との複合体におけるベクターの使用が包含される。ベクターがウイルスである場合、それを適切なパッケージング細胞系を用いてインピトロでパッケージングし、そして次に宿主細胞に形質導入することができる。

【0068】

DNAインサートは、適切なプロモーターに操作可能に連結されるべきである。発現構築物はさらに、場合により転写開始、終結の少なくとも1つのための部位および転写領域中に翻訳のためのリボソーム結合部位を含有する。構築物により発現される成熟転写産物のコーディング部分は、好ましくは、最初に翻訳開始コドンおよび翻訳されるmRNAの最後に適切に位置する終止コドン（例えば、UAA、UGAもしくはUAG）を含み、哺乳類もしくは真核細胞発現にはUAAおよびUAGが好ましい。

【0069】

発現ベクターは、好ましくはしかし場合により、少なくとも1つの選択可能なマーカーを含む。そのようなマーカーには、例えば、真核細胞培養ではメトトレキセート（MTX）、ジヒドロ葉酸還元酵素（DHFR、米国特許第4,399,216号；第4,634,665号；第4,656,134号；第4,956,288号；第5,149,636号；第5,179,017号）、アンピシリン、ネオマイシン（G418）、ミコフェノール酸もしくはグルタミン合成酵素（GS、米国特許第5,122,464号；第5,770,359号；第5,827,739号）耐性、ならびにエシェリキア・コリ（E. coli）および他の細菌もしくは原核生物における培養にはテトラサイクリンもしくはアンピシリン耐性遺伝子が包含されるが、これらに限定されるものではない（上記の特許は、引用することにより全部が本明細書に組み込まれる）。上記の宿主細胞の適切な培養培地および条件は、当該技術分野において既知である。適当なベクターは、当業者に容易に明らかである。宿主細胞へのベクター構築物の導入は、リン酸カルシウムトランスフェクション、DEAE-デキストランに媒介されるトランスフェクション、カチオン脂質に媒介されるトランスフェクション、電気穿孔、形質導入、感染もしくは他の既知の方法によりもたらすことができる。そのような方法は、Sambrook, 上記、1~4および16~18章；Ausubel, 上記、1、9、13、15、16章のような、当該技術分野において記述されている。

【0070】

本発明の少なくとも1つのヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアントは、融合タンパク質のような、改変された形態で発現することができ、そして分泌シグナルだけでなく、追加の異種の機能性領域も含むことができる。例えば、追加のアミノ酸、特に荷電したアミノ酸の領域を、精製中、もしくはその後の処理および保存中に、宿主細胞における安定性および持続性を向上するためにヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアントのN末端に付加することができる。また、ペプチド部分も、精製を容易にするために本発明のヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアントに付加することができる。そのような領域は、ヒンジコアミメティボディもしくはその少なくとも1つのフラグメントの最終調製の前に取り除くことができる。そのような方法は、Sambrook, 上記、17.29~17.42および18.1~18.74章；Ausubel, 上記、16、17および18章のような、多数の標準的な実験室マニュアルに記述されている。

【0071】

当業者は、本発明のタンパク質をコードする核酸の発現に利用可能な多数の発現系に精通している。

【0072】

ミメティボディ、その特定の部分もしくはバリアントの製造に有用な細胞培養物の実例となるのは、哺乳類細胞である。哺乳類細胞系は、哺乳類細胞懸濁液もしくはバイオリアクターもまた用いることができるが、細胞の単層の形態であることが多い。完全なグリコシル化タンパク質を発現することができる多数の適当な宿主細胞系が当該技術分野におい

10

20

30

40

50

て開発されており、そしてCOS-1（例えば、ATCC CRL 1650）、COS-7（例えば、ATCC CRL-1651）、HEK293、BHK21（例えば、ATCC CRL-10）、CHO（例えば、ATCC CRL 1610）およびBSC-1（例えば、ATCC CRL-26）細胞系、hep G2細胞、P3X63Ag8.653、SP2/0-Ag14、293細胞、HeLa細胞などが含まれ、これらは、例えばAmerican Type Culture Collection, Manassas, VAから容易に入手可能である。好ましい宿主細胞には、骨髄腫およびリンパ腫細胞のようなリンパ系起源の細胞が含まれる。特に好ましい宿主細胞は、P3X63Ag8.653細胞（ATCC受託番号CRL-1580）およびSP2/0-Ag14細胞（ATCC受託番号CRL-1851）である。特に好ましい態様として、組み換え細胞はP3X63Ab8.653もしくはSP2/0-Ag14細胞である。
10

【0073】

これらの細胞の発現ベクターは、以下の発現制御配列、例えば、複製起点；プロモーター（例えば、後期もしくは初期SV40プロモーター、CMVプロモーター（米国特許第5,168,062号；第5,385,839号）、HSV tkプロモーター、pgk（ホスホグリセリン酸キナーゼ）プロモーター、EF-1アルファプロモーター（米国特許第5,266,491号）、少なくとも1つのヒト免疫グロブリンプロモーター；エンハンサー、および／もしくはリボソーム結合部位、RNAスプライス部位、ポリアデニル化部位（例えば、SV40ラージT AgボリA付加部位）のようなプロセシング情報部位、および転写ターミネーター配列（しかしこれらに限定されるものではない）の1つもしくはそれ以上を含むことができる。例えば、Ausubel et al. , 上記；Sambrook, et al. , 上記を参照。本発明の核酸もしくはタンパク質の製造に有用な他の細胞は既知であり、そして／あるいは例えばAmerican Type Culture Collection Catalogue of Cell Lines and Hybridomas (www.atcc.org) または他の既知のもしくは商業的供給源から入手可能である。
20

【0074】

真核宿主細胞を用いる場合、ポリアデニル化もしくは転写ターミネーター配列が典型的にベクターに導入される。ターミネーター配列の例は、ウシ成長ホルモン遺伝子からのポリアデニル化配列である。転写産物の正確なスプライシングのための配列もまた含むことができる。スプライシング配列の例は、SV40からのVP1イントロンである（Sprague, et al. , J. Virol. 45: 773-781 (1983)）。さらに、当該技術分野において既知であるように、宿主細胞における複製を制御する遺伝子配列をベクターに導入することができる。
30

【0075】

ヒンジコアミメティボディまたはその特定の部分もしくはバリアントの精製

ヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアントは、プロテインA精製、硫酸アンモニウムもしくはエタノール沈殿、酸抽出、陰イオンもしくは陽イオン交換クロマトグラフィー、ホスホセルロースクロマトグラフィー、疎水性相互作用クロマトグラフィー、アフィニティクロマトグラフィー、ヒドロキシアパタイトクロマトグラフィーおよびレクチンクロマトグラフィーが含まれるがこれらに限定されるものではない周知の方法により組み換え細胞培養物から回収し、精製することができる。高速液体クロマトグラフィー（「HPLC」）もまた、精製に用いることができる。例えば、各々引用することにより全部が本明細書に組み込まれる、Colligan, Current Protocols in Immunology、もしくはCurrent Protocols in Protein Science, John Wiley & Sons, NY, NY, (1997-2001)、例えば、1、4、6、8、9、10章を参照。
40

【0076】

本発明のミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアントには、天然で精製される生成物、化学合成方法の生成物、ならびに例えば、酵母、高等植物、昆虫および哺乳類細
50

胞を包含する真核生物宿主から組み換え技術により生産される生成物が包含される。組み換え製造方法に用いる宿主により、本発明のヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアントはグリコシル化されることができ、もしくはグリコシル化されないことができ、グリコシル化されるのが好ましい。そのような方法は、全て引用することにより全部が本明細書に組み込まれる、S a m b r o o k , 上記、17.37~17.42節；A u s u b e l , 上記、10、12、13、16、18および20章、C o l l i g a n , P r o t e i n S c i e n c e , 上記、12~14章のような、多数の標準的な実験室マニュアルに記述されている。

【0077】

ミメティボディ、特定のフラグメントおよび／もしくはバリアント

10

本発明の単離されたミメティボディは、本明細書においてさらに完全に説明されるような本発明のポリヌクレオチドのいずれか1つによりコードされるヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアント、あるいは任意の単離されたもしくは製造されたヒンジコアミメティボディまたはその特定の部分もしくはバリアントを含んでなる。

【0078】

好ましくは、ヒンジコアミメティボディまたはリガンド結合部分もしくはバリアントは、少なくとも1つのタンパク質リガンドもしくは受容体に結合し、そしてそれにより対応するタンパク質もしくはそのフラグメントの少なくとも1つの生物活性を提供する。異なる治療的にもしくは診断的に重要なタンパク質は当該技術分野において周知であり、そしてそのようなタンパク質の適當なアッセイもしくは生物活性もまた当該技術分野において周知である。以下のものは、本明細書における教示に従って用いることができるタンパク質、ペプチドおよび生物学的分子の多様性の一般的な説明である。これらの記述は、本発明の範囲を限定する働きをせず、むしろ本発明の幅を説明する。

20

【0079】

従って、本発明の1つの態様は、1つもしくはそれ以上の増殖因子を標的とするか、または逆に、1つもしくはそれ以上の増殖因子から標的結合部分を得ることができる。簡潔に言えば、増殖因子は、細胞増殖および／もしくは分化を活性化するという主要な結果を有する、細胞表面上の受容体に結合するホルモンもしくはサイトカインタンパク質である。多数の増殖因子は非常に多用途であり、多数の異なる細胞タイプにおいて細胞分裂を刺激し；一方、あるものは特定の細胞タイプに特異的である。以下の表1はいくつかの因子を提示するが、包括的もしくは完全であるものではなく、それでも、より一般的に既知である因子およびそれらの主要活性のいくつかを紹介する。

30

【0080】

【表1】

表1:増殖因子

因子	主要供給源	主要活性	注釈
血小板由来増殖因子(PDGF)	血小板、内皮細胞、胎盤	結合組織、グリア細胞および平滑筋細胞の増殖を促進する。PDGF受容体は、内因性チロシンキナーゼ活性を有する。	受容体結合にはダイマーが必要とされる。2つの異なるタンパク質鎖、AおよびBは、3つの異なるダイマー形態を形成する。
上皮増殖因子(EGF)	頸下腺、ブルンナー腺	間葉細胞、グリア細胞および上皮細胞の増殖を促進する。	EGF受容体は、EGF結合に応答して活性化される、チロシンキナーゼ活性を有する。
線維芽細胞増殖因子(FGF)	広範囲の細胞;タンパク質はECMと会合している;19のファミリーメンバー。受容体は骨に幅広く分布し、いくつかの骨関連疾患に関与する。	骨格系および神経系を包含する多数の細胞の増殖を促進する;いくつかの幹細胞を阻害する;中胚葉分化を誘導する。非増殖性効果には、下垂体および卵巣細胞機能の調節が含まれる。	全てチロシンキナーゼ活性を有する、4つの異なる受容体。EGFは、マウス乳癌およびカポジ肉腫に関与する。
NGF		神経突起伸長および神經細胞生存を促進する。	いくつかの関連タンパク質は、最初に癌原遺伝子として同定された;trk A(trackA)、trkB、trk C。
エリスロポエチン(Epo)	腎臓	赤血球の増殖および分化を促進する。	「血液タンパク質」およびコロニー刺激因子とも見なされる。
トランスフォーミング増殖因子a(TGF-a)	トランスフォーム細胞において一般的、マクロファージおよびケラチ	強力なケラチノサイト増殖因子。	EGFに関連する。

10

20

30

40

【0081】

【表2】

	ノサイトにおいて見られる。		
トランスフォーミング増殖因子v(TGF-b)	腫瘍細胞、活性化TH ₁ 細胞(Tヘルペー)およびナチュラルキラー(NK)細胞。	抗炎症性(サイトカイン生産およびクラスII MHC発現を抑制する)、多数の間葉および上皮細胞タイプへの増殖効果、マクロファージおよびリンパ球増殖を阻害することができる。	アクチビン、インヒビンおよび骨形成タンパク質を包含するタンパク質の大きいファミリー。細胞表面受容体のいくつかのクラスおよびサブクラス。
インシュリン様増殖因子-I (IGF-I)	主に肝臓、GHに応答して生産され、そして次に、特に骨成長に対して、その後の細胞活性を誘導する。	多数の細胞タイプの増殖を促進する、最初に認められた骨への内分泌活性に加えて自己分泌および傍分泌活性。	IGF-IIおよびプロインシュリンに関連する、またソマトメジンCとも呼ばれる。IGF-I受容体は、インシュリン受容体のように、内因性チロシンキナーゼ活性を有する。IGF-Iは、インシュリン受容体に結合することができる。
インシュリン様増殖因子-II (IGF-II)	胚組織および新生児組織においてほぼ例外なく発現される。	主に胎児由来の多数の細胞タイプの増殖を促進する。IGF-Iおよびプロインシュリンに関連する。	IGF-II受容体は、リソソーム酵素の統合(integration)に関与するマノース-6-リン酸受容体と同一である。

【0082】

本発明に従って製造することができる追加の増殖因子には、アクチビン (Vale et al., 321 Nature 776 (1986); Ling et al., 321 Nature 779 (1986))、インヒビン (米国特許第4,737,578号; 第4,740,587号) および骨形成タンパク質 (BMP) (米国特許第5,846,931号; Wozney, Cellular & Molecular Biology of Bone 131-167 (1993)) が包含される。

【0083】

上記に説明する増殖因子に加えて、本発明は他のサイトカインを標的とするかもしくは使用することができる。主として白血球から分泌され、サイトカインは体液性および細胞性免疫応答の両方、ならびに食細胞の活性化を刺激する。リンパ球から分泌されるサイトカインはリンホカインと呼ばれ、一方、単球もしくはマクロファージにより分泌されるものはモノカインと呼ばれる。多数の一群のサイトカインは、体の様々な細胞により生産される。リンホカインの多くはまた、白血球により分泌されるだけでなく、白血球の細胞性応答に影響を及ぼすこともできるので、インターロイキン (IL) としても知られている。さらに特に、インターロイキンは、造血起源の細胞を標的とする増殖因子である。同定されたインターロイキンのリストは、絶え間なく増える。例えば、米国特許第6,174

10

20

30

40

50

, 995号；米国特許第6,143,289号；Sal lusto et al., 18
Annu. Rev. Immunol. 593 (2000) Kunkel et al.,
59 J. Leukocyte Biol. 81 (1996)を参照。

【0084】

本発明に包含される追加の増殖因子／サイトカインには、ヒト成長ホルモン (HGH)、卵胞刺激ホルモン (FSH、FSH およびFSH)、ヒト総毛性ゴナドトロピン (HCG、HCG、HCG)、uFSH (尿性卵胞性刺激ホルモン)、ゴナトロピン放出ホルモン (GTH)、成長ホルモン (GH)、黄体形成ホルモン (LH、LH、LH)、ソマトスタチン、プロラクチン、甲状腺刺激ホルモン (TSH、TSH、TSH)、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン (TRH) のような下垂体ホルモン、副甲状腺ホルモン、エストロゲン、プロゲステロン、テストステロン、またはその構造もしくは機能性アナログが包含される。これらのタンパク質およびペプチドの全ては、当該技術分野において既知である。

【0085】

サイトカインファミリーにはまた、腫瘍壊死因子、コロニー刺激因子およびインターフェロンも包含される。例えば、Cosman, 7 Blood Cell (1996) ; Gruss et al., 85 Blood 3378 (1995) ; Beutler et al., 7 Annu. Rev. Immunol. 625 (1989) ; Aggarwal et al., 260 J. Biol. Chem. 2345 (1985) ; Pennica et al., 312 Nature 724 (1984) ; R&D Systems, Cytokine Mini-Reviews, <http://www.rndsystems.com> を参照。いくつかのサイトカインを以下の表2に簡単に紹介する。

【0086】

【表3】

表2:サイトカイン

サイトカイン	主要供給源	主要活性
インターロイキン IL1-aおよび-b	主としてマクロファージ、しかし、好中球、内皮細胞、平滑筋細胞、グリア細胞、星状細胞、BおよびT細胞、線維芽細胞ならびにケラチノサイトも	APCおよびT細胞の共刺激; IL-2受容体生産およびインターフェロン- γ の発現を刺激する; 非リンパ系細胞における増殖を誘導することができる。
IL-2	CD4+Tヘルパー細胞、活性化TH ₁ 細胞、NK細胞	クローニングT細胞増殖に関する主要なインターロイキン。IL-2はまた、B細胞、マクロファージおよびナチュラルキラー(NK)細胞にも影響を及ぼす。IL-2受容体は、静止T細胞の表面上に発現されないが、NH細胞上に構成的に発現され、それはIL-2に応答してTNF- α 、IFN- γ およびGM-CSFを分泌し、それらは次にマクロファージを活性化する。
IL-3	主としてT細胞	それは造血細胞の全ての型を生成するように幹細胞を刺激するので、マルチ-CSFとしても知られている。
IL-4	TH ₂ およびマスト細胞	B細胞増殖、好酸球およびマスト細胞増殖および機能、B細胞上のIgEおよびクラスII MHC発現、モノカイン生産の阻害
IL-5	TH ₂ およびマスト細胞	好酸球増殖および機能
IL-6	マクロファージ、線維芽細胞、内皮細胞および活性化Tヘルパー細胞。サイトカイン発現を誘導しない。	IL-6は、T細胞活性化を含む多数の免疫応答においてIL-1およびTNF- α と相乗作用する; 肝臓における急性期応答の主要な誘導因子; B細胞の分化およびそれらの結果として起こる免疫グロブリンの生産を高める; グルココルチコイド合成を高め

【0087】

【表4】

		る。
IL-7	胸腺および骨髓間質細胞	TおよびBリンパ球産生
IL-8	単球、好中球、マクロファージおよびNK細胞	好中球、好塩基球およびT細胞の化学誘引物質(ケモカイン)；脱顆粒するように好中球を活性化する。
IL-9	T細胞	造血および胸腺形成(thymopoietic)効果
IL-10	活性化TH ₂ 細胞、CD8 ⁺ TおよびB細胞、マクロファージ	サイトカイン生産を阻害し、B細胞増殖および抗体生産を促進し、細胞性免疫を抑制する、マスト細胞増殖。
IL-11	間質細胞	相乗的造血および血小板産生効果
IL-12	B細胞、マクロファージ	NH細胞の増殖、INF-g生産、細胞性免疫機能を促進する。
IL-13	TH ₂ 細胞	IL-4様活性
IL-18	マクロファージ/クッパー細胞、ケラチノサイト、グルココルチコイド分泌副腎皮質細胞および骨芽細胞	強力な炎症誘発活性を有するインターフェロン- γ 誘導因子
IL-21	活性化T細胞	IL21は、骨髓からのナチュラルキラー(NK)細胞集団の増殖および成熟において、抗CD40で共刺激される成熟B細胞集団の増殖において、そして抗CD3で共刺激されるT細胞の増殖において役割を有する。
IL-23	活性化樹状細胞	p19およびIL-12のp40サブユニットの複合体。IL-23はIL-12Rベータ1に結合するが、IL-12Rベータ2に結合しない；PHA芽T細胞においてStat4を活性化する；マウス記憶T細胞の強い増殖を誘導する；PHA芽T細胞において、ならびにCD45RO

10

20

30

40

【表5】

		(記憶)T細胞においてIFN- γ シマ生産および増殖を刺激する。
腫瘍壞死因子 TNF- α	主として活性化マクロファージ	かつてカケクチンと呼ばれた;他の自己分泌増殖因子の発現を誘導し、増殖因子への細胞応答を増加する;増殖をもたらすシグナル伝達経路を誘導する;多数の核癌原遺伝子のならびにいくつかのインターロイキンの発現を誘導する。
(TNF- β)	Tリンパ球、特に細胞傷害性Tリンパ球(CTL細胞);IL-2および抗原-T細胞受容体相互作用により誘導される。	リンホトキシンとも呼ばれる;多数の異なる細胞タイプを殺し、あるものでは最終分化を誘導する;血管内皮細胞の表面上に存在するリポタンパク質リパーゼを阻害する。
インターフェロン IFN- α および- β	マクロファージ、好中球およびいくつかの体細胞	I型インターフェロンとして知られている;抗ウイルス効果;全ての体細胞上のクラスI MHCの誘導;NK細胞およびマクロファージの活性化。
インターフェロン IFN- γ	主としてCD8 $^{+}$ T細胞、活性化TH $_1$ およびNK細胞	II型インターフェロン;全ての体細胞上のクラスI MHCを誘導し、APCおよび体細胞上のクラスII MHCを誘導し、マクロファージ、好中球、NK細胞を活性化し、細胞性免疫を促進し、T細胞に抗原を提示する細胞の能力を高める;抗ウイルス効果。
単球走化性タンパク質-1(MCP-1)	末梢血 単球/マクロファージ	血管内皮細胞損傷の部位に単球を集め、アテローム性動脈硬化症に関与する。
コロニー刺激因子(CS)		成人における骨髓の特定の多能性幹細胞の増殖を刺激する。

10

20

30

40

【0089】

【表6】

F)		
顆粒球-C SF(G-CS F)		顆粒球系統の細胞への増殖効果に特異的; リンパ系細胞の両方のクラスへの増殖効果。
マクロファー ジ-CSF (M-CSF)		マクロファージ系統の細胞に特異的。
顆粒球-マ クロファージ CSF(GM -CSF)		マクロファージおよび顆粒球系統の両方の細胞への増殖効果。

10

【0090】

本明細書に記述する本発明により製造することができる興味深い他のサイトカインには、接着分子 (R & D Systems, Adhesion Molecule I (1996), <http://www.rndsystems.com>) ; アンギオジエニン (米国特許第4,721,672号; Moener et al., 226 Eur. J. Biochem. 483 (1994)) ; アネキシンV (Cookson et al., 20 Genomics 463 (1994); Grundmann et al., 85 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 3708 (1988); 米国特許第5,767,247号) ; カスパーゼ (米国特許第6,214,858号; Thornberry et al., 281 Science 1312 (1998)) ; ケモカイン (米国特許第6,174,995号; 第6,143,289号; Sallust et al., 18 Annu. Rev. Immunol. 593 (2000) Kunkele et al., 59 J. Leukocyte Biol. 81 (1996)) ; エンドセリン (米国特許第6,242,485号; 第5,294,569号; 第5,231,166号) ; エオタキシン (米国特許第6,271,347号; Ponath et al., 97 (3) J. Clin. Invest. 604-612 (1996)) ; Flt-3 (米国特許第6,190,655号) ; ヘレグリン (米国特許第6,284,535号; 第6,143,740号; 第6,136,558号; 5,859,206号; 第5,840,525号) ; レプチニン (Leroy et al., 271 (5) J. Biol. Chem. 2365 (1996); Maffei et al., 92 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 6957 (1995); Zhang Y. et al. (1994) Nature 372: 425-432) ; マクロファージ刺激タンパク質 (MSP) (米国特許第6,248,560号; 第6,030,949号; 5,315,000号) ; 神経栄養因子 (米国特許第6,005,081号; 第5,288,622号) ; プレイオトロフィン / ミッドカイン (PTN / MK) (Pedraza et al., 117 J. Biochem. 845 (1995); Tamura et al., 3 Endocrine 21 (1995) ; 米国特許第5,210,026号; Kadomatsu et al., 151 Biochem. Biophys. Res. Commun. 1312 (1988)) ; STATタンパク質 (米国特許第6,030,808号; 第6,030,780号; Darnell et al., 277 Science 1630-1635 (1997)) ; 腫瘍壞死因子ファミリー (Cosman, 7 Blood Cell (1996); Gruss et al., 85 Blood 3378 (1995); Beutler et al., 7 Annu. Re 50

v. Immunol. 625 (1989); Aggarwal et al., 260 J. Biol. Chem. 2345 (1985); Pennica et al., 312 Nature 724 (1984)) が包含される。

【0091】

また、サイトカインに関して興味深いのは、マトリックスメタロプロテイナーゼ (MMP) (米国特許第6,307,089号; Nagase, Matrix Metalloproteinases in Zinc Metalloproteinases in Health and Disease (1996)) および一酸化窒素シンターゼ (NOS) (Fukuto, 34 Adv. Pharm 1 (1995); 米国特許第5,268,465号) のような、サイトカインと相互作用するタンパク質および化学的部 10 分である。

【0092】

本発明はまた、一般に血漿中を循環しそして凝血および血栓溶解を調節するために重要な膨大な一群のタンパク質の総称である血液タンパク質に影響を及ぼすために用いること 10 できる。例えば、Haematologic Technologies, Inc., HTI CATALOG、www.haemtech.comを参照。表3は、限定されないように、本発明により意図される血液タンパク質のいくつかを紹介する。

【0093】

【表7】

表3:血液タンパク質

タンパク質	主要活性	参考文献
第V因子	凝血において、この糖タンパク質プロ補因子(pro-cofactor)は、セリンプロテアーゼ α -トロンビンによって、そしてより低い効率でそのセリンプロテアーゼ補因子Xaにより活性補因子、第Va因子に転化される。プロトロンビナーゼ複合体は、チモーゲンプロトロンビンを活性セリンプロテアーゼ、 α -トロンビンに迅速に転化する。プロトロンビナーゼ複合体のダウンレギュレーションは、活性化プロテインCによるVaの不活性化によって起こる。	Mann et al., 57 ANN. REV. BIOCHEM. 915(1988); また、Nesheim et al., 254 J. BIOL. CHEM. 508(1979);Tracy et al., 60 BLOOD 59(1982);Nesheim et al., 80 METHODS ENZY MOL. 249(1981);Jenny et al., 84 PROC. NATL. ACAD. SCI. USA 4846(1987)も参照。 10
第VII因子	その天然型において一本鎖糖タンパク質チモーゲン。タンパク質分解活性化により酵素第VIIa因子がもたらされ、それは内在性膜タンパク質組織因子に結合し、第X因子をXaにタンパク質分解的に転化する酵素複合体を形成する。また、外因性因子Xase複合体としても知られている。VIIaへのVIIの転化は、トロンビン、第IXa、Xa、XIaおよびXIIa因子を包含する多数のプロテアーゼにより触媒される。迅速な活性化はまた、VIIがCaの存在下で組織因子と組み合わさる場合にも起こり、おそらく少量の既存のVIIaにより開始される。抗トロンビンIII/ヘパリンだけにより容易に阻害されないが、組織因子が加えられる場合に阻害される。	一般的に、Broze et al., 80 METHODS ENZY MOL. 228(1981);Bajaj et al., 256 J. BIOL. CHEM. 253(1981);Williams et al., 264 J. BIOL. CHEM. 7536(1989);Kisiel et al., 22 THROM BOSIS RES. 375(1981);Seligsohn et al., 64 J. CLIN. INVEST. 1056(1979);Lawson et al., 268 J. BIO L. CHEM. 767(1993)を参考。 30
第IX因子	チモーゲン第IX因子、一本鎖ビ	Thompson, 67 BLOOD, 56

【0094】

50

【表8】

	<p>タミンK依存性糖タンパク質、肝臓において作られる。負に荷電したリン脂質表面に結合する。第X$\text{I}\alpha$因子もしくは第VIIa因子／組織因子／リン脂質複合体により活性化される。1つの部位での切断により中間体IXαがもたらされ、続いて別の部位での切断により完全に活性の形態IX$\alpha\beta$に転化される。第IX$\alpha\beta$因子は、第X因子を第Xa因子にタンパク質分解的に活性化する「内因性因子Xase複合体」(第VIIIa因子／IXa／Ca²⁺／リン脂質)の触媒成分である。</p>	<p>5(1986);Hedner et al., HEMOSTASIS AND THROMBOSIS 39-47(R. W. Colman, J. Hirsh, V. J. Marder, E. W. Salzman ed., 2nd ed. J. P. Lippincott Co., Philadelphia) 1987;Fujikawa et al., 45 METHODS IN ENZYMOLOGY 74(1974)。</p>	10
第X因子	<p>ビタミンK依存性タンパク質チモーゲン、肝臓において作られ、ジスルフィド結合により連結される2本鎖分子として血漿中を循環する。第Xa因子(活性化X)は、トロンビンへのプロトロンビンの迅速な転化に関与する、プロトロンビナーゼ複合体の酵素成分として働く。</p>	<p>Davie et al., 48 ADV. ENZYMOL 277(1979);Jackson, 49 ANN. REV. BIOCHEM. 765(1980)を参照;また、Fujikawa et al., 11 BIOCHEM. 4882(1972);Discipio et al., 16 BIOCHEM. 698(1977);Discipio et al., 18 BIOCHEM. 899(1979);Jackson et al., 7 BIOCHEM. 4506(1968);McMullen et al., 22 BIOCHEM. 2875(1983)も参照。</p>	30
第XI因子	<p>肝臓で作られる糖タンパク質ホモダイマーは、セリンプロテアーゼ活性を獲得するためにタンパク質分解活性化を必要とする、チモーゲンとして、高分子量キニノーゲンとの非共有結合複合体において、循環する。第XIa因子への第XI因子の転化は、第XIIa因子により触媒される。XIaは、分子</p>	<p>Thompson et al., 60 J. CLIN. INVEST. 1376(1977);Kurachi et al., 16 BIOCHEM. 5831(1977);Bouma et al., 252 J. BIOL. CHEM. 6432(1977);Wuepper, 31 FED. PROC. 624(1972);Saito et al., 50 BLOOD 377(1977);Fujikawa et al.</p>	40

【表9】

	<p>当たり2個の活性部位を含有するので、セリンプロテアーゼの中で独特である。第IXa因子への第IX因子の転化を触媒することにより内因系凝血経路において働く。複合体形態、第XIa因子／HMWKは、第XII因子を第XIIa因子にそしてプレカリクリエンをカリクリエンに活性化する。XIaの主要なインヒビターは、a_1－抗トリプシンおよびより少ない程度で抗トロンビン－IIIである。第XI因子凝血促進活性の欠如は、出血性疾患：血漿トロンボプラスチン前駆物質欠損症を引き起こす。</p>	<p>1. , 25 BIOCHEM. 2417(1986); Kurachi et al. , 19 BI OCHEM. 1330(1980); Scott et al. , 69 J. CLIN. INVEST. 844(1982)</p>	10
第XII因子 (ハーゲマン因子)	<p>糖タンパク質チモーゲン。カリクリエンによる活性セリンプロテアーゼ第XIIa因子へのXIIの逆活性化は、内因系凝血経路の開始の中心である。表面結合したα－XIIaは、第XI因子をXIaに活性化する。カリクリエンによるα－XIIaの二次切断はβ－XIIaをもたらし、そしてカリクリエン、第VII因子および古典的補体カスケードの溶液相活性化を触媒する。</p>	<p>Schmaier et al. , 18-38, およびDavie, 242-267 HE MOSTASIS & THROMBOSIS (Colman et al. , eds. , J. B. Lippincott Co. , Philadelphia, 1987)。</p>	30
第XIII因子	<p>グルタミニルペプチドγ－グルタミルトランスフェラーゼ第XIIIa因子のチモーゲン形態(フィブリノリガーゼ、血漿トランスグルタミナーゼ、フィブリン安定化因子)。肝臓において作られ、血漿において細胞外にそして血小板、巨核球、単球、胎盤、子宮、肝臓および前立腺組織において細胞内に見られる。2対の同一でないサブユニットのテトラマー(A_2B_2)と</p>	<p>McDonaugh, 340-357 HE MOSTASIS & THROMBOSIS (Colman et al. , eds. , J. B. Lippincott Co. , Philadelphia, 1987); Folk et al. , 113 METHODS ENZY MOL. 364(1985); Greenberg et al. , 69 BLOOD 867 (1987)を参照。止血的に重要であり得る、第XIIIaの基質であることが既知である他のタンパク</p>	40

【表10】

	<p>して循環する。活性の完全な発現は、A_2' ダイマーからのBサブユニットダイマーのCa^{2+} およびフィブリノゲン(オーゲン)依存性解離後にのみ得られる。凝血カスケードにおいて活性化されるようになるチモーゲンの最後、セリンプロテアーゼではないこの系における唯一の酵素。XIIIaは、フィブリノゲンのα およびγ鎖を架橋することによりフィブリノゲン塊を安定させる。創傷治癒における細胞増殖、組織リモデリング、アテローム性動脈硬化症および腫瘍増殖において働く。</p>	<p>質には、フィブロネクチン(Iwanga et al., 312 ANN. NY ACAD. SCI. 56(1978))、a_2 - 抗プラスミン(Sakata et al., 65 J. CLIN. INVEST. 290(1980))、コラーゲン(Mosher et al., 64 J. CLIN. INVEST. 781(1979))、第V因子(Francis et al., 261 J. BIOL. CHEM. 9787(1986))、フォン・ビルブルント因子(Mosher et al., 64 J. CLIN. INVEST. 781(1979))およびトロンボスпонジン(Bale et al., 260 J. BIOL. CHEM. 7502(1985); Bohn, 20 MOL. CELL BIOCHEM. 67(1978))が含まれる。</p>
フィブリノゲン	<p>血漿フィブリノゲン、巨大糖タンパク質、3対の同一でない鎖(Aa、Bbおよびg)でできているジスルフィド結合ダイマー、肝臓において作られる。AaはN末端ペプチド(フィブリノペプチドA(FPA)、第XIIIa因子架橋部位および2個のリン酸化部位を有する。BbはフィブリノペプチドB(FPB)、3個のN結合炭水化物部分のうちの1つおよびN末端ピログルタミン酸を有する。g鎖は他のN結合糖化部位(glycos.)および第XIIIa因子架橋部位を含有する。2つの細長いサブユニット($(AaBbg)_2$)は逆平行の形で一列に並び、6本の鎖の3結節性配置を形成する。結節は、3本の平行鎖間でジスルフィド環により形</p>	<p>FURLAN, Fibrinogen, HUMAN PROTEIN DATA, (Haeberli, ed., VCH Publishers, N. Y., 1995); Doolittle, HAEMOSTASIS & THROMBOSIS, 491-513(3rd ed., Bloom et al., eds., Churchill Livingstone, 1994); HANTGAN, et al., HAEMOSTASIS & THROMBOSIS 269-89(2d ed., Forbes et al., eds., Churchill Livingstone, 1991)。</p>

【表11】

	<p>成される。11個のジスルフィド結合によりつなぎ合わされる6本全ての鎖のN末端により形成される中央の結節(n-ジスルフィド結節、Eドメイン)は、2個のIIa感受性部位を含有する。切断によるFPAの遊離はFbnIを生成せしめ、Aa鎖上の重合部位を露出する。これらの部位は、FbnのDドメイン上の領域に結合してプロトフィブリルを生成せしめる。その後のBb鎖からのFPBのIIa切断は、追加の重合部位を露出し、Fbnネットワークの側方成長を促進する。中央の結節とC末端の結節(ドメインDおよびE)との間の2つのドメインの各々は、プロテアーゼ(プラスミン)感受性部位を有するAa、Bbおよびg鎖の平行αヘリックス領域を有する。別の主要なプラスミン感受性部位は、C末端の結節からのa鎖の親水性perturbationにある。制御されたプラスミン分解は、FbgをフラグメントDおよびEに転化する。</p>	<p>10 20 30</p>
フィブロネクチン	<p>わずかに異なる形態で血漿および細胞外マトリックスにおいて見られる高分子量、接着性、糖タンパク質。2つのジスルフィド結合により相互に連結される2本のペプチド鎖は、3つの異なるタイプの反復相同配列単位を有する。細胞表面受容体および細胞外マトリックス成分と相互作用することにより細胞接着を媒介する。血小板上のもののような、特定の細胞受容体により認識される、Arg-</p>	<p>Skorstengaard et al. , 161 Eur. J. BIOCHEM. 441(1986) ;Kornblihtt et al. , 4 EMBO J. 1755(1985) ;Odermatt et al. , 82 PNAS 65 71(1985) ;Hynes, R. O. , ANN. REV. CELL BIOL. , 1, 67(1985) ;Mosher 35 ANN. REV. MED. 561(1984) ;Rouslahti et al. , 44 CELL 517(1986) ;Hynes 48 CELL 549(1987) ;Mosher</p>

【0098】

【表12】

	Gly-Asp-Ser(RGDS)細胞接着促進配列を含有する。フィブリン-フィブロネクチン複合体は、フィブリンa鎖へのフィブロネクチンの第XIIIa因子触媒による共有結合架橋により安定化される。	250 BIOL. CHEM. 6614(1975)	10
b ₂ -糖タンパク質I	b ₂ Iおよびアポリポタンパク質Hとも呼ばれる。肝臓において作られる高度にグリコシリ化された一本鎖タンパク質。約60アミノ酸からなる5つの反復する相互に相同的なドメインは、ジスルフィド結合して短い共通反復(SCR)もしくはSushiドメインを形成する。リポタンパク質と会合し、陰イオン性小胞、血小板、DNA、ミトコンドリアおよびヘパリンのような陰イオン性表面に結合する。結合は、血液凝固における接触活性化経路を阻害することができる。活性化血小板への結合は、血小板関連プロトロンビナーゼおよびアデニル酸シクラーゼ活性を阻害する。b ₂ Iとカルジオリピンとの間の複合体は、抗リン脂質関連免疫疾患LACおよびSLEに関与している。	例えば、Lozier et al. , 81 PNAS 2640-44(1984);Kato & Enjyoji 30 BIOCHEM. 11687-94(1997);Wurm, 16 INT'L J. BIOCHEM. 511-15(1984);Bendixen et al. , 31 BIOCHEM. 3611-17(1992);Steinkasserer et al. , 277 BIOCHEM. J. 387-91(1991);Nimpf et al. , 884 BIOCHEM. BIOPHYS. ACTA 142-49(1986);Kroll et al. 434 BIOCHEM. BIOPHYS. Acta 490-501(1986);Polz et al. , 11 INT'L J. BIOCHEM. 265-73(1976);McNeil et al. , 87 PNAS 4120-24(1990);Galli et al. , I LANCET 1544-47(1990);Matsuuna et al. , II LANCET 177-78(1990);Pengo et al. , 73 THROMBOSIS & HAEMOSTASIS 29-34(1995)を参照。	20 30 40
オステオネクチン	最初は胎仔および成体ウシ骨基質から単離された酸性、非コラーゲン性糖タンパク質(Mr=29,000)。ヒドロキシアパタイトをコラーゲンに結合することにより骨代謝	Villarreal et al. , 28 BIOC HEM. 6483(1989);Tracy et al. , 29 INT'L J. BIOCHEM. 653(1988);Romberg et al. , 25 BIOCHEM. 1176	

【表13】

	を調節することができる。ヒト胎盤SPARCと同一である。活性化中に分泌されるヒト血小板のアルファ顆粒成分。分泌されるオステオネクチンのごく一部は、活性化に依存して血小板細胞表面上に発現される。	(1986);Sage & Bornstein 266 J. BIOL. CHEM. 1483 1(1991);Kelm & Mann 4 J. BONE MIN. RES. 5245 (1989);Kelm et al., 80 BLOOD 3112(1992)。
プラスミノーゲン	24のジスルフィド架橋を有し、遊離スルフヒドリルのない、そして内部配列相同性、「クリングル」の5つの領域(各5つは、3重ループになり、3つジスルフィド結合し、そしてt-PA、u-PAおよびプロトロンビンにおけるクリングルドメインに相同である)を有する一本鎖糖タンパク質チモーゲン。フィブリンおよび α 2-抗プラスミンとプラスミノーゲンとの相互作用は、リシン結合部位により媒介される。プラスミンへのプラスミノーゲンの転化は、尿型および組織型プラスミノーゲンアクチベーター、ストレプトキナーゼ、スタヒロキナーゼ、カリクレイン、第IXaおよびXIIa因子を包含する、様々な機序により起こるが、全てArg560-Val561での加水分解をもたらし、ジスルフィド結合により共有結合したままである2本の鎖をもたらす。	Robbins, 45 METHODS IN ENZYMOLOGY 257(1976);COLLEN, 243-258 BLOOD COAG. (Zwaal et al., eds., New York, Elsevier, 1986)を参照;また、Castellino et al., 80 METHODS IN ENZYMOLOGY 365(1981);Wohl et al., 27 THROMB. RES. 523(1982);Barlow et al., 23 BIOCHEM. 2384(1984);SOTTRUP-JENSEN ET AL., 3 PROGRESS IN CHEM. FIBRINOLYSIS & THROMBOLYSIS 197-228(Davidson et al., eds., Raven Press, New York 1975)も参照。
組織プラスミノーゲンアクチベーター	t-PA、内皮細胞により合成されるセリンエンドペプチダーゼは、血栓におけるプラスミノーゲンの主要な生理的アクチベーターであり、特定のアルギニン-アラニン結合を加水分解することによりプラスミンへのプラスミノーゲンの転化を触媒する。腎臓により生産	プラスミノーゲンを参照。

【表14】

	されるバージョン、ウロキナーゼ-PAと異なり、この活性にはフィブリを必要とする。	
プラスミン	プラスミノーゲンを参照。プラスミン、セリンプロテアーゼは、フィブリンを切断し、そして凝血、キニン生成および補体系の化合物を活性化しそして／もしくは分解する。インビトロで多数の血漿プロテアーゼインヒビターにより阻害される。インビボでのプラスミンの調節は、主に a_2 -抗プラスミンおよびより少ない程度で a_2 -マクログロブリンとの相互作用によって起こる。	プラスミノーゲンを参照。 10
血小板第4因子	高分子量、プロテオグリカン、キャリアータンパク質との複合体においてホモテトラマーとしてアゴニスト活性化血小板から分泌される低分子量、ヘパリン結合性タンパク質。リシンに富んだ、COOH末端領域は、内皮細胞上に細胞表面発現されたヘパリン様グリコサミノグリカンと相互作用し、PF-4はヘパリンの抗凝血活性を中和し、凝血促進効果を示し、そして好塩基球からのヒスタミンの放出を刺激する。好中球および単球に向かう走化性活性。血小板表面上の結合部位は同定されており、そして血小板凝集に重要であり得る。	Rucinski et al., 53 BLOOD 47(1979); Kaplan et al., 53 BLOOD 604(1979); George 76 BLOOD 859(1990); Busch et al., 19 THROMB. RES. 129(1980); Rao et al., 61 BLOOD 1208(1983); Brindley, et al., 72 J. CLIN. INVEST. 1218(1983); Deuel et al., 74 PNAS 2256(1981); Osterman et al., 107 BIOC HEM. BIOPHYS. RES. COMMUN. 130(1982); Capitanio et al., 839 BIOCHEM. BIOPHYS. ACTA 161(1985). 30
プロテインC	ビタミンK依存性チモーゲン、プロテインC、一本鎖ポリペプチドとして肝臓において作られ、次にジスルフィド結合したヘテロダイマーに転化される。ヒトプロテインC	Esmon, 10 PROGRESS IN THROMB. & HEMOSTS. 25(1984); Stenflo, 10 SEM IN. In THROMB. & HEMOSTAS. 109(1984); Griffen 40

【0101】

【表15】

	<p>の重鎖を切断することは、チモーゲンをセリンプロテアーゼ、活性化プロテインCに転化する。切断は、α-トロンビンとトロンボモジュリンとの複合体により触媒される。他のビタミンK依存性凝血因子と異なり、活性化プロテインCは、第VaおよびVIIIa因子のタンパク質分解不活性化を触媒する抗凝血剤であり、そしてプラスミノーゲンアクチベーターインヒビターとの複合体形成により線維素溶解反応に寄与する。</p>	<p>et al. , 60 BLOOD 261(1982); Kisiel et al. , 80 METHODS ENZYMOL. 320(1981); Discipio et al. , 18 BIOCHEM. 899(1979)を参考。</p>
プロテインS	<p>一本鎖ビタミンK依存性タンパク質は、凝血および補体カスケードにおいて機能する。触媒トライアドを保有しない。C4b結合タンパク質(C4BP)とそして負に荷電したリン脂質と複合体を形成し、損傷後に細胞表面にC4BPを集め。結合していないSは、活性化プロテインCと抗凝血補因子タンパク質として働く。トロンビンによる單一切断は、glaドメインを除くことによりプロテインS補因子活性をなくす。</p>	<p>Walker 10 SEMIN. THROMB. HEMOSTAS. 131(1984); Dahlback et al. , 10 SEMIN. THROMB. HEMOSTAS. , 139(1984); Walker 261 J. BIOL. CHEM. 10941(1986)。</p>
プロテインZ	<p>肝臓において作られるビタミンK依存性、一本鎖タンパク質。内皮リン脂質へのトロンビンの結合のための直接的必要条件。第VII、IX、X因子およびプロテインCのような他のビタミンK依存性チモーゲンのものと同様のドメイン構造。N末端領域は、リン脂質膜結合を可能にするカルボキシグルタミ酸ドメインを含有する。C末端領域は、「典型的な」セリンプロテ</p>	<p>Sejima et al. , 171 BIOCHEM. BIOPHYSICS RES. COMM. 661(1990); Hogg et al. , 266 J. BIOL. CHEM. 10953(1991); Hogg et al. , 17 BIOCHEM. BIOPHYSICS RES. COMM. 801(1991); Han et al. , 38 BIOCHEM. 11073(1999); Kemkes-Matthes et al. , 79 THROMB. RES. 49(1995)。</p>

【表16】

	<p>アーゼ活性化部位を欠く。プロテインZ依存性プロテアーゼインヒビターと呼ばれるセルピンによる第Xa凝血因子の阻害の補因子。プロテインZ欠損症と診断される患者は、外科的事象の間および後に異常出血性素因を有する。</p>		10
プロトロンビン	<p>肝臓において作られるビタミンK依存性、一本鎖タンパク質。負に荷電したリン脂質膜に結合する。2つの「クリングル」構造を含有する。成熟タンパク質は、チモーゲンとして血漿中を循環し、そして凝血中に、強力なセリンプロテアーゼ α-トロンビンにタンパク質分解的に活性化される。</p>	<p>Mann et al. , 45 METHODS IN ENZYMOLOGY 156 (1976) ;Magnusson et al. , PROTEASES IN BIOLOGICAL CONTROL 123-149 (Reich et al. , eds. Cold Spring Harbor Labs. , New York(1975) ;Discipio et al. , 18 BIOCHEM. 899 (1979)。</p>	20
α -トロンビン	<p>プロトロンビンを参照。凝血中に、トロンビンはフィブリノーゲンを切断してフィブリンを生成せしめ(凝血における最終タンパク質分解段階)、フィブリン塊を生成せしめる。トロンビンはまた、プロ補因子VおよびVIIIのフィードバック活性化にも関与する。第XIII因子および血小板を活性化し、血管収縮タンパク質として機能する。凝血促進活性は、ヘパリン補因子IIもしくは抗トロンビンIII/ヘパリン複合体、またはトロンボモジュリンとの複合体形成により阻まれる。トロンビン/トロンボモジュリン複合体の形成は、フィブリノーゲンを切断しそして第Vおよび第VIII因子を活性化することをトロンビンができないようにする</p>	<p>45 METHODS ENZYMOLOGY 156 (1976)</p>	30 40

【0103】

【表17】

	が、抗凝血剤、プロテインCの活性化のトロンビンの効率を上げる。	
b-トロンボグロブリン	4本の同一のペプチド鎖からなる、低分子量、ヘパリン結合性、血小板由来のテトラマータンパク質。PF-4よりヘパリンに低い親和性。ヒト線維芽細胞に対する走化性活性、他の機能は未知である。	例えば、George 76 BLOOD 859(1990); Holt & Niewiarowski 632 BIOCHIM. BIO PHYS. ACTA 284(1980); Niewiarowski et al., 55 BLOOD 453(1980); Varma et al., 701 BIOCHIM. BIOPHYS. ACTA 7(1982); Sennior et al., 96 J. CELL. B IOL. 382(1983)を参照。
トロンボポエチン	ヒトTPO(トロンボポエチン、Mplリガンド、MGDF)は、インビボで、巨核球の増殖および成熟を刺激し、そして血小板の増加した循環レベルを促進する。c-Mpl受容体に結合する。	Horikawa et al., 90(10) BLOOD 4031-38(1997); de Sauvage et al., 369 NAT URE 533-58(1995)
トロンボスボンジン	3つの、同一の、ジスルフィド結合したポリペプチド鎖からなる、血小板の高分子量、ヘパリン結合性糖タンパク質成分。静止および活性化血小板の表面に結合し、血小板粘着および凝集をもたらすことができる。異なる組織における基底膜の不可欠な成分。ヘパリン、コラーゲン、フィブリノーゲンおよびフィブロネクチン、プラスミノーゲン、プラスミノーゲンアクトベーター、ならびにオステオネクチンを包含する様々な細胞外高分子と相互作用する。細胞-マトリックス相互作用を調節することができる。	Dawes et al., 29 THROMB. RES. 569(1983); Switalska et al., 106 J. LAB. CLIN. MED. 690(1985); Lawler et al. 260 J. BIOL. CHEM. 3762(1985); Wolff et al., 261 J. BIOL. CHEM. 68 40(1986); Asch et al., 79 J. CLIN. CHEM. 1054(1987); Jaffe et al., 295 NAT URE 246(1982); Wright et al., 33 J. HISTOCHEM. CYTOCHEM. 295(1985); Dixit et al., 259 J. BIOL. CHEM. 10100(1984); Munday et al., 98 J. CELL. BIOLOGY 646(1984); Lahav et al., 145 EUR. J. BIOCHEM.

【表18】

		151(1984);Silverstein et al, 260 J. BIOL. CHEM. 10 346(1985);Clezardin et al. 175 EUR. J. BIOCHEM. 275(1988);Sage & Bornstein(1991)。
フォン・ビル ブラント因子	ジスルフィド結合によりつなぎ合 わされる同一のサブユニットでで きているマルチマー血漿糖タンパ ク質。通常の止血中に、vWFの より大きいマルチマーは、内皮下 層において血小板糖タンパク質I Bと露出コラーゲンとの間で架橋 を形成することにより血小板血栓 形成をもたらす。また、血漿にお いて第VIII因子(抗血友病因 子)に結合し、輸送する。	Hoyer 58 BLOOD 1(198 1);Ruggeri & Zimmerman 65 J. CLIN. INVEST. 1318 (1980);Hoyer & Shainoff 55 BLOOD 1056(1980); Meyer et al., 95 J. LAB. CLIN. INVEST. 590(198 0);Santoro 21 THROMB. RES. 689(1981);Santoro, & Cowan 2 COLLAGEN RELAT. RES. 31(1982);M orton et al., 32 THROM B. RES. 545(1983);Tudden ham et al., 52 BRIT. J. H AEMATOL. 259(1982)。

【0105】

10

20

30

40

50

本明細書において意図される追加の血液タンパク質には、以下のヒト血清タンパク質が包含され、これらはまたタンパク質の別のカテゴリー(ホルモンもしくは抗原のような)にも分類され得る: アクチン、アクチニン、アミロイド血清P、アポリボタンパク質E、B2-ミクログロブリン、C-反応性タンパク質(CRP)、コレステリルエステル転送タンパク質(CETP)、補体C3B、セルロプラスミン(Ceruplasmin)、クレアチニナーゼ、シスタチン、サイトケラチン8、サイトケラチン14、サイトケラチン18、サイトケラチン19、サイトケラチン20、デスミン、デスマコリン3、FAS(CD95)、脂肪酸結合タンパク質、フェリチン、フィラミン、グリア線維酸性タンパク質、グリコーゲンホスホリラーゼアイソザイムBB(GPBB)、ハプトグロブリン、ヒトミオグロビン、ミエリン塩基性タンパク質、ニューロフィラメント、胎盤ラクトゲン、ヒトSHBG、ヒト甲状腺ペルオキシダーゼ、受容体関連タンパク質、ヒト心筋トロポニンC、ヒト心筋トロポニンI、ヒト心筋トロポニンT、ヒト骨格筋トロポニンI、ヒト骨格筋トロポニンT、ビメンチン、ビンキュリン、トランスフェリン受容体、ブレアルブミン、アルブミン、アルファ-1-酸性糖タンパク質、アルファ-1-抗キモトリプシン、アルファ-1-抗トリプシン、アルファ-フェトプロテイン、アルファ-1-ミクログロブリン、ベータ-2-ミクログロブリン、C-反応性タンパク質、ハプトグロブリン、ミオグロブリン、ブレアルブミン、PSA、前立腺酸性ホスファターゼ、レチノール結合タンパク質、チログロブリン、甲状腺ミクロソーム抗原、チロキシン結合グロブリン、トランスフェリン、トロポニンI、トロポニンT、前立腺酸性ホスファターゼ、レチノール結合グロブリン(RBP)。これらのタンパク質の全ておよびその供給源は、当該技術

分野において既知である。これらのタンパク質の多くは、例えば、Research Diagnostics, Inc. (Flanders, N.J.) から市販されている。

【0106】

本発明における標的はまた、神経伝達物質もしくはその機能性部分を導入するかもしくは標的とすることもできる。神経伝達物質は、ニューロンにより作られそしてそれらが神経支配する他のニューロンもしくは非ニューロン細胞（例えば、骨格筋；心筋、松果体細胞）にシグナルを伝達するためにそれらによって用いられる化学物質である。神経伝達物質は、それらの発生ニューロンが興奮する（すなわち、脱分極されるようになる）場合にシナップスに放出されそして次にシナップス後細胞の膜における受容体に結合することによりそれらの効果をもたらす。これは、その膜を横切る特定のイオンのフラックスの変化をもたらし、神経伝達物質がたまたま興奮性である場合には細胞を脱分極するようにならせる可能性が高く、もしくはそれが抑制性である場合には可能性が低い。神経伝達物質はまた、シナップス後細胞における他のシグナル伝達分子（「二次メッセンジャー」）の生産を調節することによりそれらの効果をもたらすこともできる。一般的に、COOPER, BLOOM & ROTH, THE BIOCHEMICAL BASIS OF NEUROPHARMACOLOGY (7th Ed. Oxford Univ. Press. NY, 1996) ; <http://web.indstate.edu/thcme/mwking/nerves> を参照。本発明において意図される神経伝達物質には、アセチルコリン、セロトニン、-アミノ酪酸塩 (GABA)、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩、グリシン、ヒスタミン、エピネフリン、ノルエピネフリン、ドーパミン、アデノシン、ATP、一酸化窒素、およびプレ-オピオメラノコルチン (POMC) 由来のもののようなペプチド性神経伝達物質のいずれか、ならびに前述のいずれかのアンタゴニストおよびアゴニストが包含されるがこれらに限定されるものではない。

【0107】

多数の他のタンパク質もしくはペプチドは、本明細書に記述するように標的とてもしくは標的結合部分の供給源として役立つことができる。表4は、本発明の標的として役立つか、もしくはその機能性誘導体の供給源として役立つことができるいくつかの薬理活性ペプチドの限定されないリストおよび記述を提示する。

【0108】

【表19】

表4:薬理活性ペプチド

結合相手／興味のあるタンパク質(ペプチドの形態)	薬理活性	参考文献
c-Mpl(線状)	TPO模倣物	Cwirla et al. , 276 SCI ENCE 1696-9(1997);1999年2月9日に交付された、米国特許第5, 869, 451号;1999年8月3日に交付された、米国特許第5, 932, 946号
c-Mpl(C末端架橋ダイマー)	TPO模倣物	Cwirla et al. , 276 SCI ENCE 1696-9(1997)
(ジスルフィド結合ダイマー)	造血の刺激(「G-CSF 模倣物」)	Paukovits et al. , 364 HOPPE-SEYLERS Z. P HYSIOL. CHEM. 30311 (1984);Laerurngal. , 16 EXP. HEMAT. 274-80 (1988)
アルキレン結合ダイマー)	G-CSF模倣物	Batnagar et al. , 39 J. MED. CHEM. 38149(1996);Cuthbertson et al. , 40 J. MED. CHEM. 2876-82(1997);King et al. , 19 EXP. HEMATO L. 481(1991);King et al. , 86(Supp. 1) BLOOD 309(1995)
IL-1受容体(線状)	炎症性および自己免疫疾患(「IL-1アンタゴニスト」もしくは「IL-1 ra模倣物」)	米国特許第5, 608, 035号;米国特許第5, 786, 331号;米国特許第5, 880, 096号;Yanofsky et al. , 93 PNAS 7381-6(1996);Akeson et al. , 271 J. BIO L. CHEM. 30517-23(1996);Wiekzorek et al. , 49 POL. J. PHARMACO L. 107-17(1997);Yanof

【0109】

10

20

30

40

50

【表20】

		sky, 93 PNAS 7381-73 86(1996)
胸腺因子(Facteur thy rnique)(線状)	リンパ球の刺激(FTS模 倣物)	Inagaki-Obara et al. , 1 71 CELLULAR IMMUN OL. 30-40(1996); Yoshi da, 6 J. IMMUNOPHAR MACOL 141-6(1984)
CTLA4 MAb(ペプチド 内ジスルフィド結合)	CTLA4模倣物	Fukumoto et al. , 16 N ATURE BIOTECH. 267 -70(1998)
TNF-a受容体(環外)	TNF-aアンタゴニスト	Takasaki et al. , 15 NA TURE BIOTECH. 1266 -70(1997); 1998年12月 3日に公開された、WO 98/ 53842
TNF-a受容体(線状)	TNF-aアンタゴニスト	Chirinos-Rojas, J. IM M. , 5621-26
C3b(ペプチド内ジスルフ ィド結合)	補体活性化の阻害;自己 免疫疾患(C3bアンタゴニ スト)	Sahu et al. , 157 IMM UNOL. 884-91(1996); Morikis et al. , 7 PROT EIN SCI. 619-27(199 8)
ビンキュリン(線状)	細胞接着プロセス、細胞 増殖、分化、創傷治癒、 腫瘍転移(「ビンキュリン 結合」)	Adey et al. , 324 BIOC HEM. J. 523-8(1997)
C4結合タンパク質(C41 3P)(線状)	抗血栓剤	Linse et al. 272 BIOL. CHEM. 14658-65(199 7)
ウロキナーゼ受容体(線 状)	その受容体とのウロキナ ーゼ相互作用と関連する プロセス(例えば、血管新 生、腫瘍細胞浸潤および 転移);(URKアンタゴニ スト)	Goodson et al. , 91 PN AS 7129-33(1994); 19 97年10月2日に公開された、 国際特許出願WO 97/35 969
Mdm2、Hdm2(線状)	Mdm2もしくはhdm2によ	Picksley et al. , 9 ONC

10

20

30

40

【0110】

【表21】

	り媒介されるp53の不活性化の阻害;抗腫瘍(「MdM/hdmアンタゴニスト」)	OGENE 2523-9(1994); Bottger et al. 269 J. MOL. BIOL. 744-56 (1997); Bottger et al., 13 ONCOGENE 13:214 1-7(1996)	10
p21 ^{WAF1} (線状)	p21 ^{WAF1} の活性を模倣することによる抗腫瘍	Ball et al., 7 CURR. BIOL. 71-80(1997)	
ファルネシルトランスフェラーゼ(線状)	ras癌遺伝子の活性化を防ぐことによる抗癌	Gibbs et al., 77 CELL 175-178(1994)	
Rasエフェクタードメイン(線状)	ras癌遺伝子の生物学的機能を阻害することによる抗癌	Moodie et al., 10 TRENDS GENET. 44-48(1994); Rodriguez et al., 370 NATURE 527-532 (1994)	20
SH2/SH3ドメイン(線状)	活性化チロシンキナーゼで腫瘍増殖を阻害することによる抗癌	Pawson et al., 3 CURR. BIOL. 434-432(1993); Yu et al., 76 CELL 93 3-945(1994)	
p16 ^{INK4} (線状)	p16の活性を模倣すること;例えば、サイクリンD-Cdk複合体を阻害することによる抗癌(「p16模倣物」)	Fahraeus et al., 6 CURR. BIOL. 84-91(1996)	30
Src、Lyn(線状)	マスト細胞活性化の阻害、IgE関連症状、I型過敏症(「マスト細胞アンタゴニスト」)	Stauffer et al., 36 BIO CHEM. 9388-94(1997)	
マスト細胞プロテアーゼ(線状)	トリプターゼ-6の放出により媒介される炎症性疾患の処置(「マスト細胞プロテアーゼインヒビター」)	1998年8月6日に公開された、国際特許出願WO 98/33812	40
SH3ドメイン(線状)	SH3に媒介される病状の処置(「SH3アンタゴニスト」)	Rickles et al., 13 EMB O J. 5598-5604(1994); Sparks et al., 269 J. BIOL. CHEM. 238536(1999)	

【0111】

【表22】

		4); Sparks et al., 93 P NAS 1540-44 (1996)
HBVコア抗原(HBcAg) (線状)	HBVウイルス抗原(HBc Ag)感染の処置(「抗HB V」)	Dyson & Muray, PNAS 2194-98 (1995)
セレクチン(線状)	好中球接着 炎症性疾患 (「セレクチンアンタゴニスト」)	Martens et al., 270 J. BIOL. CHEM. 21129-36 (1995); 1996年6月5日に公開された、欧州特許出願EP 0 714 912
カルモジュリン(線状、環化)	カルモジュリンアンタゴニスト	Pierce et al., 1 MOLE C. DIVEMILY 25965 (1995); Dedman et al., 267 J. BIOL. CHEM. 23025-30 (1993); Adey & Kaya, 169 GENE 133-34 (1996)
インテグリン(線状、環化)	腫瘍ホーミング; 血小板凝集、血栓症、創傷治癒、骨粗鬆症、組織修復、血管新生(例えば、癌の処置のための)および腫瘍浸潤を包含する、インテグリンに媒介される細胞事象に関連する症状の処置(「インテグリン結合」)	1995年6月1日に公開された、国際特許出願WO 95/14714; 1997年3月6日に公開された、WO 97/08203; 1998年3月19日に公開された、WO 98/10795; 1999年5月20日に公開された、WO 99/24462; Kraft et al., 274 J. BIOL. CHEM. 1979-85 (1999)
フィプロネクチンならびにT細胞およびマクロファージの細胞外マトリックス成分(環状、線状)	炎症性および自己免疫症状の処置	1998年3月12日に公開された、国際特許出願WO 98/09985
ソマトスタチンおよびコルチスタチン(線状)	ホルモン産生腫瘍、末端肥大症、巨人症、認知症、胃潰瘍、腫瘍増殖の処置もしくは予防、ホルモン分泌の抑制、睡眠もしく	1999年4月28日に公開された、欧州特許出願EP 0 911 393

10

20

30

40

【0112】

【表23】

	は神経活動の調節	
細菌性リポ多糖(線状)	抗生物質;敗血症性ショック;CAP37により調節可能な疾患	1999年3月2日に交付された、米国特許第5,877,151号
パルクラキシン(parclaxin)、メリチン(mellitin)(線状もしくは環状)	抗病原性	1997年8月28日に公開された、国際特許出願WO 97/31019
VIP(線状、環状)	不能症、神経変性疾患	1997年10月30日に公開された、国際特許出願WO 97/40070
CTL(線状)	癌	1997年5月2日に公開された、欧州特許出願EP 0 770 624
THF-ガンマ2(線状)		Burnstein, 27 BIOCHE M. 4066-71(1988)
アミリン(線状)		Cooper, 84 PNAS 8628-32(1987)
アドレノメジュリン(線状)		Kitamura, 192 BBRC 553-60(1993)
VEGF(環状、線状)	抗血管新生;癌、関節リウマチ、糖尿病性網膜症、乾癬(「VEGFアンタゴニスト」)	Fairbrother, 37 BIOCHE M. 17754-64(1998)
MMP(環状)	炎症および自己免疫疾患;腫瘍増殖(「MMPインヒビター」)	Koivunen, 17 NATURE BIOTECH. 768-74(1999)
HGHフラグメント(線状)		1999年2月9日に交付された、米国特許第5,869,452号
エキスタチン(Echistatin)	血小板凝集の阻害	Gan, 263 J. BIOL. 19827-32(1988)
SLE自己抗体(線状)	SLE	1996年10月3日に公開された、国際特許出願WO 96/30057
GD1アルファ	腫瘍転移の抑制	Ishikawa et al., 1 FEB S LETT. 20-4(1998)

10

20

30

40

【0113】

【表24】

抗リン脂質 β -2糖タンパク質-1(β 2GPI)抗体	内皮細胞活性化、抗リン脂質症候群(APS)、血栓閉塞性事象、血小板減少症および反復流産(recurrent fetal loss)	Blank M. al. , 96 PNAS 5164-8(1999)	
T細胞受容体 β 鎖(線状)	糖尿病	1996年4月18日に公開された、国際特許出願WO 96/101214	10
EPO受容体(ペプチド内ジスルフィド結合)	EPO模倣物	Wrighton et al. (1996), Science 273:458-63; Wrighton et al. に1998年6月30日に交付された、米国特許第5, 773, 569号	
EPO受容体(C末端架橋ダイマー)	EPO模倣物	Livnah et al. (1996), Science 273:464-71; Wrighton et al. (1997), Nature Biotechnology 15:1 261-5; 1996年12月19日に公開された、国際特許出願WO 96/40772	20
EPO受容体(線状)	EPO模倣物	Naranda et al. , 96 PNAS 7569-74(1999)	
c-Mpl(線状)	TPO模倣物	Cwirla et al. (1997) Science 276:1696-9; 1999年2月9日に交付された、米国特許第5, 869, 451号; 1999年8月3日に交付された、米国特許第5, 932, 946号	30
c-Mpl(C末端架橋ダイマー)	TPO模倣物	Cwirla et al. (1997) Science 276:1696-9	
(ジスルフィド結合ダイマー)	造血の刺激(「G-CSF模倣物」)	Paukovits et al. (1984), Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem. 365:30311; Laerurngal. (1988), Exp. Hemat. 16:274-80	40
(アルキレン結合ダイマー)	G-CSF模倣物	Batnagar et al. (1996),	

【0114】

【表25】

一)		linked dimer J. Med. Chem. 39:38149; Cuthbertson et al. (1997), J. Med. Chem. 40:2876-82; King et al. (1991), Exp. Hematol. 19:481; King et al. (1995), Blood 86 (Suppl. 1):309	10
IL-1受容体(線状)	炎症性および自己免疫疾患(「IL-1アンタゴニスト」もしくは「IL-1 ra模倣物」)	米国特許第5,608,035号;米国特許第5,786,331号;米国特許第5,880,096号; Yanofsky et al. (1996) PNAS 93:7381-6; Akeson et al. (1996), J. Biol. Chem. 271:30517-23; Wiekzorek et al. (1997), Pol. J. Pharmacol. 49: 107-17; Yanofsky (1996), PNAS, 93:7381-7386	20
胸腺因子(線状)	リンパ球の刺激(FTS模倣物)	Inagaki-Ohara et al. (1996), Cellular Immunol. 171:30-40; Yoshida (1984), J. Immunopharmacol. 6:141-6	30
CTLA4 MAb(ペプチド内ジスルフィド結合)	CTLA4模倣物	Fukumoto et al. (1998), Nature Biotech. 16: 267-70	
TNF-a受容体(環外)	TNF-aアンタゴニスト	Takasaki et al. (1997), Nature Biotech. 15:1266-70; 1998年12月3日に公開された、WO 98/53842	40
TNF-a受容体(線状)	TNF-aアンタゴニスト	Chirinos-Rojas, J. Immun., 5621-26	
C3b(ペプチド内ジスルフ	補体活性化の阻害;自己	Sahu et al. (1996), Imm	

【0115】

【表26】

イド結合)	免疫疾患(C3bアンタゴニスト)	unol. 157:884-91; Morikis et al. (1998), Protein Sci. 7:619-27
ビンキュリン(線状)	細胞接着プロセス、細胞増殖、分化、創傷治癒、腫瘍転移(「ビンキュリン結合」)	Adey et al. (1997), Biochem. J. 324:523-8
C4結合タンパク質(C41 3P)(線状)	抗血栓剤	Linse et al. 272 Biol. Chem. 14658-65(1997)
ウロキナーゼ受容体(線状)	その受容体とのウロキナーゼ相互作用と関連するプロセス(例えば、血管新生、腫瘍細胞浸潤および転移);(URKアンタゴニスト)	Goodson et al. (1994), 91 PNAS 7129-33; 1997年10月2日に公開された、国際出願WO 97/35969
Mdm2、Hdm2(線状)	Mdm2もしくはhdm2により媒介されるp53の不活性化の阻害;抗腫瘍(「Mdm/hdmアンタゴニスト」)	Picksley et al. (1994), Oncogene 9:2523-9; Bottger et al. (1997) J. Mol. Biol. 269:744-56; Bottger et al. (1996), Oncogene 13:2141-7
p21 ^{WAF1} (線状)	p21 ^{WAF1} の活性を模倣することによる抗腫瘍	Ball et al. (1997), Curr. Biol. 7:71-80
ファルネシルトランスフェラーゼ(線状)	ras癌遺伝子の活性化を防ぐことによる抗癌	Gibbs et al. (1994), Cell 77:175-178
Rasエフェクタードメイン(線状)	ras癌遺伝子の生物学的機能を阻害することによる抗癌	Moodie et al. (1994), Trends Genet. 10:44-48; Rodriguez et al. (1994), Nature 370:527-532
SH2/SH3ドメイン(線状)	活性化チロシンキナーゼで腫瘍増殖を阻害することによる抗癌	Pawson et al. (1993), Curr. Biol. 3:434-432, Yu et al. (1994), Cell 76:933-945
p16 ^{INK4} (線状)	p16の活性を模倣すること;例えば、サイクリンD-1	Fahraeus et al. (1996), Curr. Biol. 6:84-91

10

20

30

40

【表27】

	Cdk複合体を阻害することによる抗癌(「p16模倣物」)	
Src、Lyn(線状)	マスト細胞活性化の阻害、IgE関連症状、I型過敏症(「マスト細胞アンタゴニスト」)	Stauffer et al. (1997), Biochem. 36:9388-94 10
マスト細胞プロテアーゼ(線状)	トリプターゼ-6の放出により媒介される炎症性疾患の処置(「マスト細胞プロテアーゼインヒビター」)	1998年8月6日に公開された、国際出願WO 98/33812
SH3ドメイン(線状)	SH3に媒介される病状の処置(「SH3アンタゴニスト」)	Rickles et al. (1994), EMBO J. 13:5598-5604; Sparks et al. (1994), J. Biol. Chem. 269:238536; Sparks et al. (1996), PNAS 93:1540-44 20
HBVコア抗原(HBcAg)(線状)	HBVウイルス抗原(HBcAg)感染の処置(「抗HBV」)	Dyson & Muray(1995), Proc. Natl. Acad. Sci. 92:2194-98
セレクチン(線状)	好中球接着 炎症性疾患(「セレクチンアンタゴニスト」)	Martens et al. (1995), J. Biol. Chem. 270:21129-36; 1996年6月5日に公開された、欧州特許出願EP 0714 912 30
カルモジュリン(線状、環化)	カルモジュリンアンタゴニスト	Pierce et al. (1995), Molec. Divemily 1:25965; Dedman et al. (1993), J. Biol. Chem. 268:23025-30; Adey & Kay(1996), Gene 169:133-34 40
インテグリン(線状、環化)	腫瘍ホーミング; 血小板凝集、血栓症、創傷治癒、骨粗鬆症、組織修復、血管新生(例えは、癌の処置のための)および腫瘍	1995年6月1日に公開された、国際出願WO 95/14714; 1997年3月6日に公開された、WO 97/08203; 1998年3月19日に公開された、

【0117】

【表28】

	浸潤を包含する、インテグリンに媒介される細胞事象に関連する症状の処置（「インテグリン結合」）	WO 98/10795; 1999年5月20日に公開された、WO 99/24462; Kraft et al. (1999), J. Biol. Chem. 274:1979-85	
10	フィブロネクチンならびにT細胞およびマクロファージの細胞外マトリックス成分（環状、線状）	炎症性および自己免疫症状の処置	1998年3月12日に公開された、WO 98/09985
20	ゾマトスタチンおよびコルチスタチン（線状）	ホルモン産生腫瘍、末端肥大症、巨人症、認知症、胃潰瘍、腫瘍増殖の処置もしくは予防、ホルモン分泌の抑制、睡眠もしくは神経活動の調節	1999年4月28日に公開された、欧州特許出願O 911 3 93
30	細菌性リポ多糖（線状）	抗生物質；敗血症性ショック；CAP37により調節可能な疾患	1999年3月2日に交付された、米国特許第5, 877, 151号
40	パルクラキシン、メリチン（線状もしくは環状）	抗病原性	1997年8月28日に公開された、WO 97/31019
	VIP（線状、環状）	不能症、神経変性疾患	1997年10月30日に公開された、WO 97/40070
	CTL（線状）	癌	1997年5月2日に公開された、EP 0 770 624
	THF-ガンマ2（線状）		Burnstein(1988), Biochem., 27:4066-71
	アミリン（線状）		Cooper(1987), PNAS 84:8628-32
	アドレノメジュリン（線状）		Kitamura(1993), BBRC, 192:553-60
	VEGF（環状、線状）	抗血管新生；癌、関節リウマチ、糖尿病性網膜症、乾癬（「VEGFアンタゴニスト」）	Fairbrother(1998), Biochem., 37:17754-64
	MMP（環状）	炎症および自己免疫疾患；腫瘍増殖（「MMPイン	Koivunen 17 Nature Biotech., 768-74(1999)

【表29】

	ヒビター」)	
HGHフラグメント(線状)		米国特許第5, 869, 452号
エキスタチン	血小板凝集の阻害	Gan(1988), J. Biol. 263: 19827-32
SLE自己抗体(線状)	SLE	1996年10月3日に公開された、WO 96/30057
GD1アルファ	腫瘍転移の抑制	Ishikawa et al., 1 FEB S Lett. 20-4(1998)
抗リン脂質 β -2糖タンパク質-1(β 2GPI)抗体	内皮細胞活性化、抗リン脂質症候群(APS)、血栓閉塞性事象、血小板減少症および反復流産	Blank Mal. (1999), PNA S 96:5164-8
T細胞受容体 β 鎖(線状)	糖尿病	1996年4月18日に公開された、WO 96/101214

10

20

30

【0119】

ペプチド

任意の数のペプチドを本発明とともに用いることができる。特に興味深いのは、EPO、TPO、成長ホルモン、G-CSF、GM-CSF、IL-1ra、レプチニン、CTL A4、TRAIL、TGF- α およびTGF- β の活性を模倣するペプチドである。ペプチドアンタゴニスト、特にTNF、レプチニン、インターロイキン(IL-1~IL-23など)のいずれか、および補体活性化に関与するタンパク質(例えばC3b)の活性に拮抗するものもまた興味深い。腫瘍ホーミングペプチド、膜輸送ペプチドなどを含む、ターゲッティングペプチドもまた興味深い。ペプチドのこれらのクラスの全ては、本明細書に引用する参考文献および他の参考文献に記述されている方法により見出されることがある。

【0120】

ペプチドの特に好ましい群は、サイトカイン受容体に結合するものである。サイトカインは、最近、それらの受容体コードに従って分類されている。例えば、引用することにより本明細書に全部が組み込まれる、*Inglot (1997), Archivum Immunologiae Therapiae Experimentalis* 45:353-7を参照。

【0121】

本発明に適当なペプチドの限定されない例は、以下の表5~表21に記載される。これらのペプチドは、当該技術分野において開示されそして/もしくは既知である方法により製造することができる。一文字アミノ酸省略形を大部分の場合において用いる。これらの配列における(そして本明細書の全体にわたって、特定の場合において他に特定されない限り)Xは、20種の天然に存在するアミノ酸残基のいずれかもしくはその既知の誘導体が存在し得ること、またはその任意の既知の改変されたアミノ酸を意味する。これらのペプチドのいずれも、リンカーを有してもしくはそれなしに、タンデムに(すなわち、順次)連結されることができ、そして数個のタンデム連結例を表に提供する。リンカーは、「」として記載され、そして本明細書に記述されるリンカーのいずれかであることができる。タンデム反復およびリンカーは、明確にするためにダッシュ記号により分離して示される。システイニル残基を含有する任意のペプチドは、場合により別のCys含有ペプチ

40

50

ドと架橋されることができ、これらのいずれかもしくは両方は賦形剤に連結されることができる。数個の架橋例を表に提供する。1個より多くのCys残基を有する任意のペプチドは、同様に、ペプチド内ジスルフィド結合を形成することができる；例えば、表5におけるEPO模倣物ペプチドを参照。ペプチド内ジスルフィド結合ペプチドの数例を表に明記する。これらのペプチドのいずれも、本明細書に記述されるように誘導体化することができ、そして数個の誘導体化例を表に提供する。カルボキシル末端がアミノ基でキャッピングされることができる誘導体では、キャッピングアミノ基を-NH₂として示す。アミノ酸残基がアミノ酸残基以外の部分で置換される誘導体では、該置換を示し、それは例えばBhatnagar et al. (1996), J. Med. Chem. 39: 3814-9およびCuthbertson et al. (1997), J. Med. Chem. 40: 2876-82(これらは引用することにより全部が組み込まれる)に記述されているように、当該技術分野において既知である部分のいずれかを意味する。J置換基およびZ置換基(Z₅、Z₆、...、Z₄₀)は、米国特許第5,608,035号、第5,786,331号および第5,880,096号(これらは引用することにより全部が本明細書に組み込まれる)において定義されるとおりである。EPO模倣物配列(表5)について、置換基X₂～X₁₁および整数「n」は、WO 96/40772(これは引用することにより全部が組み込まれる)において定義されるとおりである。置換基「-」、「+」および「+」は、Sparks et al. (1996), Proc. Natl. Acad. Sci. 93: 1540-4(これは引用することにより全部が組み込まれる)において定義されるとおりである。X₄、X₅、X₆およびX₇は、インテグリン結合ペプチドについて、X₁、X₂、X₃、X₄、X₅、X₆、X₇およびX₈(表10)が、1995年6月1日に公開されたPCT出願WO 95/14714および1997年3月6日に公開されたWO 97/08203(これらもまた引用することにより全部が組み込まれる)において定義されるとおりであり；そしてVIP模倣物ペプチド(表13)について、X₁、X_{1'}、X_{1''}、X₂、X₃、X₄、X₅、X₆およびZ；ならびに整数mおよびnが、1997年10月30日に公開されたWO 97/40070(これもまた引用することにより全部が本明細書に組み込まれる)において定義されるとおりである。以下のXaaおよびYaaは、1998年3月12日に公開されたWO 98/09985(これは引用することにより本明細書に全部が組み込まれる)において定義されるとおりである。AA₁、AA₂、AB₁、AB₂およびACは、1998年12月3日に公開された国際出願WO 98/53842(これは引用することにより全部が組み込まれる)において定義されるとおりである。表18のみにおけるX¹、X²、X³およびX⁴は、引用することにより全部が本明細書に組み込まれる、1999年4月28日に公開された欧州出願EP 0 911 393において定義されるとおりである。ボールド体で記載される残基はD-アミノ酸であるが、場合によりL-アミノ酸であることができる。全てのペプチドは、他に記載されない限りペプチド結合によって連結される。略語は、本明細書の最後に記載される。「配列番号」列において、「NR」は、既定の配列に配列表が必要とされることを意味する。

【0122】

【表30】

表5—EPO模倣物ペプチド配列

配列／構造：

配列番号：

YXCXXGPXTWXCXP

1

YXCXXGPXTWXCXP-YXCXXGPXTWXCXP

2

10

YXCXXGPXTWXCXP-A-YXCXXGPXTWXCXP

3

【0 1 2 3】

【表31】

YXCXXGPXTWXCXP- Δ - ϵ -アミン)

4

\

K

/

YXCXXGPXTWXCXP- Δ - (α-アミン)

4

10

GGTYSCHFGPLTWVCKPQGG

5

GGDYHCRMGPLTWVCKPLGG

6

GGVYACRMGPITWVCSPLGG

7

VGNYMCHFGPITWVCRPGGG

20

8

GGLYLCRFGPVTWDCGYKGG

9

GGTYSCHFGPLTWVCKPQGG-

10

GGTYSCHFGPLTWVCKPQGG - Δ -GGTYSCHFGPLTWVCKPQGG

11

GGTYSCHFGPLTWVCKPQGGSSK

30

12

GGTYSCHFGPLTWVCKPQGGSSK

13

GGTYSCHFGPLTWVCKPQGGSSK

14

GGTYSCHFGPLTWVCKPQGGSSK- Δ -GGTYSCHFGPLTWVCKPQGGSSKGGTYSCHFGPLTWVCKPQGGSS - Δ - ϵ -アミン)

40

\

K

/

GGTYSCHFGPLTWVCKPQGGSS- Δ - (α-アミン)

15

【0 1 2 4】

【表32】

GGTYSCHFGPLTWVCKPQGGSSK(-Δ-ビオチン)	
16	
CX ₄ X ₅ GPX ₆ TWX ₇ C	
17	
GGTYSCHGPLTWVCKPQGG	
18	
VGNYMAHMGPITWVCRPGG	10
19	
GGPHHVYACRMGPLTWIC	
20	
GGTYSCHFGPLTWVCKPQ	
21	
GGLYACHMGPMTWVCQPLRG	
22	20
TIAQYICYMGPETWECRSPSKA	
23	
YSCHFGPLTWVCK	
24	
YCHFGPLTWVC	
25	
X ₃ X ₄ X ₅ GPX ₆ TWX ₇ X ₈	
26	30
YX ₂ X ₃ X ₄ X ₅ GPX ₆ TWX ₇ X ₈	
27	
X ₁ YX ₂ X ₃ X ₄ X ₅ GPX ₆ X ₇ X ₈ X ₉ X ₁₀ X ₁₁	
28	
X ₁ YX ₂ CX ₄ X ₅ GPX ₆ TWX ₇ CX ₉ X ₁₀ X ₁₁	
29	
GGLYLCRFGPVTWDCGYKGG	
30	40
GGTYSCHGPLTWVCKPQGG	
31	
GGDYHCRMGPLTWVCKPLGG	
32	

【0 1 2 5】

【表33】

VGNYMCHFGPITWVCRPGGG	
33	
GGVYACRMGPITWVCSPLGG	
34	
VGNYMAHMGPIWVCRPGG	
35	
GGTYSCHFGPLTWVCKPQ	10
36	
GGLYACHMGPMTWVCQPLRG	
37	
TIAQYICYMGPETWECRSPKA	
38	
YSCHFGPLTWVCK	
39	
YCHFGPLTWVC	20
40	
SCHFGPLTWVCK	
41	
(AX ₂) _n X ₃ X ₄ X ₅ GPX ₆ TWX ₇ X ₈	
42	

表6-IL-1 アンタゴニストペプチド配列

30

配列／構造 配列番号：

Z ₁₁ Z ₇ Z ₈ ZQZ ₅ YZ ₆ Z ₉ Z ₁₀	
43	
XXQZ ₅ YZ ₆ XX	
44	
Z ₇ XQZ ₅ YZ ₆ XX	40
45	
Z ₇ Z ₈ QZ ₅ YZ ₆ Z ₉ Z ₁₀	
46	
Z ₁₁ Z ₇ Z ₈ QZ ₅ YZ ₆ Z ₉ Z ₁₀	
47	

【0 1 2 6】

【表34】

Z ₁₂ Z ₁₃ Z ₁₄ Z ₁₅ Z ₁₆ Z ₁₇ Z ₁₈ Z ₁₉ Z ₂₀ Z ₂₁ Z ₂₂ Z ₁₁ Z ₇ Z ₈ QZ ₅ YZ ₆ Z ₉ Z ₁₀ L	
48	
Z ₂₃ NZ ₂₄ Z ₃₉ Z ₂₅ Z ₂₆ Z ₂₇ Z ₂₈ Z ₂₉ Z ₃₀ Z ₄₀	
49	
TANVSSFEWTPYYWQPYALPL	
50	
SWTDYGYWQPYALPISGL	10
51	
ETPFTWEESNAYYWQPYALPL	
52	
ENTYSPNWADSMYWQPYALPL	
53	
SVGEDHNFWTSEYWQPYALPL	
54	20
DGYDRWRQSGERYWQPYALPL	
55	
FEWTPGYWQPY	
56	
FEWTPGYWQHY	
57	
FEWTPGWWQJY	
58	30
AcFEWTPGWWQJY	
59	
FEVffPGWpYQJY	
60	
FAWTPGYWQJY	
61	
FEWAPGYWQJY	
62	40
FEWVPGYWQJY	
63	
FEWTPGYWQJY	
64	

【表35】

AcFEWTPGYWQJY	
65	
FEWTPaWYQJY	
66	
FEWTPSarWYQJY	
67	
FEWTPGYYQPY	10
68	
FEWTPGWWQPY	
69	
FEWTPNYWQPY	
70	
FEVff PvYWQJY	
71	
FEWTPeCGYWQJY	20
72	
FEWTPAibYWQJY	
73	
FEVffSarGYWQJY	
74	
FEWTPGYWQPY	
75	
FEWTPGYWQHY	30
76	
FEWTPGKYQJY	
77	
AcFEWTPGWYQJY	
78	
FEWTPGW-pY-QJY	
79	
FAWTPGYWQJY	40
80	
FEWAPGYWQJY	
81	

【表36】

FEWVPGYWQJY	
82	
FEWTPGYWQJY	
83	
AcFEWTPGYWQJY	
84	
FEWTPAWYQJY	10
85	
FEWTPSarWYQJY	
86	
FEWTPGYYQPY	
87	
FEWTPGWWQPY	
88	20
FEWTPNYWQPY	
89	
FEWTPVYWQJY	
90	
FEWTPeGYWQJY	
91	
FEWTPAi _b YWQJY	
92	30
FEWTSarGYWQJY	
93	
FEWTPGYWQPYALPL	
94	
NapEWTPGYYQJY	
95	
YEWTPGYYQJY	
96	40
FEWVPGYYQJY	
97	
FEWTPSYYQJY	
99	

【表37】

FEWTPNYYQJY	
99	
TKPR	
100	
RKSSK	
101	
RKQDK	10
102	
NRKQDK	
103	
RKQDKR	
104	
ENRKQDKRF	
105	
VTKFYF	20
106	
VTKFY	
107	
VTDFY	
108	
SHLYWQPYSVQ	
109	
TLVYWQPYSLQT	30
110	
RGDYWQPYSVQS	
111	
VHVYWQPYSVQT	
112	
RLVYWQPYSVQT	
113	
SRVWFQPYSLQS	40
114	
NMVYWQPYSIQT	
115	

【表38】

SVVFQWQPYSVQT	
116	
TFVYWQPYALPL	
117	
TLVYWQPYSIQR	
118	
RLVYWQPYSVQR	10
119	
SPVFWQPYSIQI	
120	
WIEWWQPYSVQS	
121	
SLIYWQPYSLQM	
122	
TRLYWQPYSVQR	20
123	
RCDYWQPYSVQT	
124	
MRVFWQPYSVQN	
125	
KIVYWQPYSVQT	
126	
RHLYWQPYSVQR	30
127	
ALVWWQPYSEQI	
128	
SRVWFQPYSLQS	
129	
WEQPYALPLE	
130	
QLVWWQPYSVQR	40
131	
DLRYWQPYSVQV	
132	

【0 1 3 1】

【表39】

ELVWWQPYSQL		
133		
DLVWWQPYSVQW		
134		
NGNYWQPYSFQV		
135		
ELVYWQPYSIQR		10
136		
ELMY)AIQPYSVQE		
137		
NLLYWQPYSMQD		
138		
GYEWYQPYSVQR		
139		
SRVWYQPYSVQR		20
140		
LSEQYQPYSVQR		
141		
GGGWWQPYSVQR		
142		
VGRWYQPYSVQR		
143		30
VHVYWQPYSVQR		
144		
QARWYQPYSVQR		
145		
VHVYWQPYSVQT		
146		
RSVYWQPYSVQR		
147		40
TRVWFQPYSVQR		
148		
GRIWFQPYSVQR		
149		

【表40】

GRVWFQPYSVQR		
150		
ARTWYQPYSVQR		
151		
ARVWWQPYSVQM		
152		
RLMFYQPYSVQR		10
153		
ESMWYQPYSVQR		
154		
HFGWWQPYSVHM		
155		
ARFWWQPYSVQR		
156		
RLVYWQPYAPIY		20
157		
RLVYWQPYSYQT		
158		
RLVYWQPYSLPI		
159		
RLVYWQPYSVQA		
160		
SRVWYQPYAKGL		30
161		
SRVWYQPYAQGL		
162		
SRVWYQPYAMPL		
163		
SRVWYQPYSVQA		
164		
SRVWYQPYSLGL		40
165		
SRVWYQPYAREL		
166		

【0 1 3 3】

【表41】

SRVWYQPYSRQP	
167	
SRVWYQPYFVQP	
168	
EYEWYQPYALPL	
169	
IPEYWQPYALPL	10
170	
SRIWWQPYALPL	
171	
DPLFWQPYALPL	
172	
SRQWVQPYALPL	
173	
IRSWWQPYALPL	20
174	
RGYWQPYALPL	
175	
RLLWVQPYALPL	
176	
EYRWFQPYALPL	
177	
DAYWVQPYALPL	30
178	
WSGYFQPYALPL	
179	
NIEFWQPYALPL	
180	
TRDWVQPYALPL	
181	
DSSWYQPYALPL	40
182	
IGNWYQPYALPL	
183	

【表42】

NLRWDQPYALPL		
184		
LPEFWQPYALPL		
185		
DSYWWQPYALPL		
186		
RSQYYQPYALPL		10
187		
ARFWLQPYALPL		
188		
NSYFWQPYALPL		
189		
RFMYWQPYSVQR		
190		20
AHLFWQPYSVQR		
191		
WWQPYALPL		
192		
YYQPYALPL		
193		
YFQPYALGL		
194		30
YWYQPYALPL		
195		
RWWQPYATPL		
196		
GWYQPYALGF		
197		
YWYQPYALGL		
198		40
IWYQPYAMPL		
199		
SNMQPYQRLS		
200		

【0 1 3 5】

【表43】

TFVYWQPYAVGLPAAETACN	
201	
TFVYWQPYSVQMTITGKVTM	
202	
TFVYWQPYSSHXXVPXGFPL	
203	
TFVYWQPYGYNPQWAIHVRH	10
204	
TFVYWQPYVLLELPEGAVRA	
205	
TFVYWQPYVDYVWPIPIAQV	
206	
GWYQPYVDGWR	
207	
RWEQPYVKDGWS	20
208	
EWYQPYALGWAR	
209	
GWWQPYARGL	
210	
LFEQPYAKALGL	
211	
GWEQPYARGLAG	30
212	
AWVQPYATPLDE	
213	
MWYQPYSSQPAE	
214	
GWTQPYSQQGEV	
215	
DWFQPYSIQSDE	40
216	
PWIQPYARGFG	
217	

【表44】

RPLYWQPYSVQV	
218	
TLIYWQPYSVQI	
219	
RFDYWQPYSQDQT	
220	
WHQFVQPYALPL	10
221	
EWDSVYWQPYSVQTLLR	
223	
WEQNVYWQPYSVQSFAD	
224	
SDVYYWQPYSVQSLEM	
225	
YYDGVYWQPYSVQVMPA	20
226	
SDIWYQPYALPL	
227	
QRIWWQPYALPL	
228	
SRIWWQPYALPL	
229	
RSLYWQPYALPL	30
230	
TIIWEQPYALPL	
231	
WETWYQPYALPL	
232	
SYDWEQPYALPL	
233	
SRIWCQPYALPL	40
234	
EIMFWQPYALPL	
235	

【表45】

DYVWQQPYALPL	
236	
MDLLVQWYQPYALPL	
237	
GSKVILWYQPYALPL	
238	
RQGANIWYQPYALPL	10
239	
GGGDEPWYQPYALPL	
240	
SQLERTWYQPYALPL	
241	
ETWVREWYQPYALPL	
242	
KKGSTQWYQPYALPL	20
243	
LQARMNWYQPYALPL	
244	
EPRSQKWYQPYALPL	
245	
VKQKWRWYQPYALPL	
246	
LRRHDVWYQPYALPL	30
247	
RSTASIWYQPYALPL	
248	
ESKEDQWYQPYALPL	
249	
EGLTMKWYQPYALPL	
250	40
EGSREGWYQPYALPL	
251	
VIEWWQPYALPL	
252	

【0 1 3 8】

【表46】

VWYWEQPYALPL	
253	
ASEWWQPYALPL	
254	
FYEWQPYALPL	
255	
EGWWQPYALPL	10
256	
WGEWLQPYALPL	
257	
DYVWEQPYALPL	
258	
AHTWWQPYALPL	
259	
FIEWFQPYALPL	20
260	
WLAWEQPYALPL	
261	
VMEWWQPYALPL	
262	
ERMWQPYALPL	
263	
NXXWXXPYALPL	30
264	
WGNWYQPYALPL	
265	
TLYWEQPYALPL	
266	
VWRWEQPYALPL	
267	
LLWTQPYALPL	40
268	
SRIWXX PYALPL	
269	

【表47】

SDIWYQPYALPL	
270	
WGYYXX PYALPL	
271	
TSGWYQPYALPL	
272	
VHPYXXPYALPL	10
273	
EHSYFQPYALPL	
274	
XXIWYQPYALPL	
275	
AQLHSQPYALPL	
276	
WANWFQPYALPL	20
277	
SRLYSQPYALPL	
278	
GVTFSQPYALPL	
279	
SIVWSQPYALPL	
280	
SRDLVQPYALPL	30
281	
HWGHVYWQPYSVQDDLG	
282	
SWHSVYWPYSVQSVPE	
283	
WRDSVYWPYSVQPESA	
284	
TWDAVYWPYSVQKWLD	40
285	
TPPWVYWPYSVQSLDP	
286	

【表48】

YWSSVYWQPYSVQSVHS	
287	
YWYQPYALGL	
288	
YWYQPYALPL	
289	
EWIQPYATGL	10
290	
NWEQPYAKPL	
291	
AFYQPYALPL	
292	
FLYQPYALPL	
293	
VCKQPYLEWC	20
294	
ETPFTWEESNAYYWQPYALPL	
295	
QGWLTWQDSVDMYWQPYALPL	
296	
FSEAGYTWPENTYWQPYALPL	
297	30
TESPGGLDWAKIYWQPYALPL	
298	
DGYDRWRQSGERYWQPYALPL	
299	
TANVSSFEWTPGYWQPYALPL	
300	
SVGEDHNFWTSE YWQPYALPL	
301	40
MNDQTSEVSTFPYWQPYALPL	
302	
SWSEAFEQPRNLYWQPYALPL	
303	

【表49】

QYAEPSALNDWGYWQPYALPL	
304	
NGDWATADWSNYYWQPYALPL	
305	
THDEHIYWQPYALPL	
306	
MLEKTYTTWTPG YWQPYALPL	10
307	
WSDPLTRDADLYWQPYALPL	
308	
SDAFTTQDSQAMYWQPYALPL	
309	
GDDAAWRTDSLTYWQPYALPL	
310	
AIIRQLYRWSEMYWQPYALPL	20
311	
ENTYSPNWADSMYWQPYALPL	
312	
MNDQTSEVSTFPYWQPYALPL	
313	
SVGEDHNFWTSEYWQPYALPL	
314	
QTPFTWEESNAYYWQPYALPL	30
315	
ENPFTWQESNAYYWQPYALPL	
316	
VTPFTWEDSNVF YWQPYALPL	
317	
QIPFTWEQSNAYYWQPYALPL	40
318	
QAPLTWQESAAYYWQPYALPL	
319	
EPTFTWEESKAT YWQPYALPL	
320	

【表50】

TTTLTWEESENAYYWQPYALPL	
321	
ESPLTWEESSALYWQPYALPL	
322	
ETPLTWEESENAYYWQPYALPL	
323	
EATFTWAESNAYYWQPYALPL	10
324	
EALFTWKESTAYYWQPYALPL	
325	
STP-TWEESENAYYWQPYALPL	
326	
ETPFTWEESENAYYWQPYALPL	
327	
KAPFTWEESQAYYWQPYALPL	20
328	
STSFTWEESENAYYWQPYALPL	
329	
DSTFTWEESENAYYWQPYALPL	
330	
YIPFTWEESENAYYWQPYALPL	
331	
QTAFTWEESENAYYWQPYALPL	30
332	
ETLFTWEESENATYWQPYALPL	
333	
VSSFTWEESENAYYWQPYALPL	
334	
QPYALPL	
335	
Py-1-NapPYQJYALPL	40
336	
TANVSSFEWTPGYWQPYALPL	
337	

【表51】

FEWTPGYWQPYALPL	
338	
FEWTPGYWQJYALPL	
339	
FEWTPGYYQJYALPL	
340	
ETPFTWEESNAYYWQPYALPL	10
341	
FTWEESNAYYWQJYALPL	
342	
ADVLYWQPYAPVTLWV	
343	
GDVAEYWQPYALPLTLSL	
344	
SWTDYGYWQPYALPISGL	20
345	
FEWTPGYWQPYALPL	
346	
FEWTPGYWQJYALPL	
347	
FEWTPGWYQPYALPL	
348	
FEWTPGWYQJYALPL	30
349	
FEWTPGYYQPYALPL	
350	
FEWTPGYYQJYALPL	
351	
TANVSSFEWTPGYWQPYALPL	
352	
SWTDYGYWQPYALPISGL	40
353	
ETPFTWEESNAWAIQPYALPL	
354	

【0 1 4 4】

【表52】

ENTYSPNWADSMYWQPYALPL	
355	
SVGEDHNFWTSEYWQPYALPL	
356	
DGYDRWRQSGERYWQPYALPL	
357	
FEWTPGYWQPYALPL	10
358	
FEWTPGYWQPY	
359	
FEWTPGYWQJY	
360	
EWTPGYWQPY	
361	
FEWTPGWWQJY	20
362	
AEWTPGYWQJY	
363	
FAWTPGYWQJY	
364	
FEATPGYWQJY	
365	
FEWAPGYWQJY	30
366	
FEWTAGYWQJY	
367	
FEWTPAYWQJY	
368	
FEWTPGAWQJY	
369	
FEWTPGYAQJY	40
370	
FEWTPGYWQJA	
371	

【表53】

FEWTGGYWQJY	
372	
FEWTPGYWQJY	
373	
FEWTJGYWQJY	
374	
FEVff PecGYWQJY	10
375	
FEWTPAibYWQJY	
376	
FEWTPSarWYQJY	
377	
FEWTSarGYWQJY	
378	
FEWTPNYWQJY	20
379	
FEWTPVYWQJY	
380	
FEWTVPYWQJY	
381	
AcFEWTPGVVYQJY	
382	30
AcFEVffPGYWQJY	
383	
INap-EVff PGYYQJY	
384	
YEWTPGYYQJY	
385	
FEWVPGYYQJY	
386	40
FEVff PGYYQJY	
387	
FEVff PsYYQJY	
388	

【表54】

FEWTPnYYQJY	
389	
SHLY-Nap-QPYSVQM	
390	
TLVY-Nap-LDPYSLQT	
391	
RGDY-Nap-QPYSVQS	10
392	
NMVY-Nap-QPYSIQT	
393	
VYWQPYSVQ	
394	
VY-Nap-QPYSVQ	
395	20
TFVYWQJYALPL	
396	
FEWTPGYQJ-Bpa	
397	
XaaFEWTPGYQJ-Bpa	
398	
FEWTPGY-Bpa-QJY	
399	30
AeFEWTPGY-Bpa-QJY	
400	
FEWTPG-Bpa-YQJY	
401	
AcFEWTPG-Bpa-YQJY	
402	
AcFE-Bpa-TPGYQJY	
403	40
AcFE-Bpa-TPGYQJY	
404	
Bpa-EWTPGYQJY	
405	

【表55】

AcBpa-EWTPGYYQJY		
406		
VYWQPYSVQ		
407		
RLVYWQPYSVQR		
408		
RLVY-Nap-QPYSVQR		10
409		
RLDYWQPYSVQR		
410		
RLVWFQPYSVQR		
411		
RLVYWQPYSIQR		
412		
DNSSWYDSFLL		20
413		
DNTAWYESFLA		
414		
DNTAWYENFLL		
415		
PAREDNTAWYDSFLIWC		
416		30
TSEYDNTTWYEKFLASQ		
417		
SQIPDNTAWYQSFLLG		
418		
SPFIDNTAWYENFLLTY		
419		
EQIYDNTAWYDHFLLSY		
420		40
TPFIDNTAWYENFLLTY		
421		
TYTYDNTAWYERFLMSY		
422		

【表56】

TMTQDNTAWYENFLLSY	
423	
TIDNTAWYANLVQTYPQ	
424	
TIDNTAWYERFLAQYPD	
425	
HIDNTAWYENFLLTYTP	10
426	
SQDNTAWYENFLLSYKA	
427	
QIDNTAWYERFLLQYNA	
428	
NQDNTAWYESFLLQYNT	
429	
TIDNTAWYENFLLNHNL	20
430	
HYDNTAWYERFLQQGWH	
431	
ETPFTWEESNAYYWQPYALPL	
432	
YIPFTWEESNAYYWQPYALPL	
433	
DGYDRWRQSGERYWQPYALPL	30
434	
pY-INap-pY-QJYALPL	
435	
TANVSSFEWTPGYWQPYALPL	
436	
FEWTPGYWQJYALPL	
437	
FEWTPGYWQPYALPLSD	40
438	
FEWTPGYYYQJYALPL	
439	

【表57】

FEWTPGYWQJY	
440	
AcFEVVTPGYWQJY	
441	
AcFEWTPGWWQJY	
442	
AcFEWTPGYYQJY	10
443	
AcFEWTPaYWQJY	
444	
AcFEWTPaWYQJY	
445	
AcFEWTPaYYQJY	
446	
FEWTPGYYQJYALPL	20
447	
FEWTPGYWQJYALPL	
448	
FEWTPGWWQJYALPL	
449	
TANVSSFEWTPGYWQPYALPL	
450	30
AcFEWTPGYWQJY	
451	
AcFEWTPGWWQJY	
452	
AcFEWTPGYYQJY	
453	
AcFEWTPAYWQJY	
454	40
AcFEWTPAWYQJY	
455	
AcFEWTPAYYQJY	
456	

【0150】

【表58】

表7-TPO模倣物ペプチド配列

配列／構造	配列番号：	
EGPTLRQWLAARA	457	
IEGPTLRQWLAAKA	458	
IEGPTLREWLAARA	459	
IEGPTLRQWLAARA-A-	460	
IEGPTLRQWLAARA		
IEGPTLRQWLAAKA-A-	461	10
IEGPTLRQWLAAKA		
IEGPTLRQCLAARA-A-	462	
IEGPTLRQCLAARA		
IEGPTLRQWLAARA-A-K(BrAc)-A-	463	
IEGPTLRQWLAARA		
IEGPTLRQWLAARA-A-K(PEG)-A-	464	
IEGPTLRQWLAARA		
IEGPTLRQCLAARA-A-	465	20
IEGPTLRQWLAARA		
IEGPTLRQCLAARA-A-	466	
IEGPTLRQCLAARA		
IEGPTLRQWLAARA-A-	467	
IEGPTLRQULA/AtIA		
VRDQIXXXL	468	
TLREWL	469	
GRVRDQVAGW	470	
GRVKDQIAQL	471	30
GVRDQVSWAL	472	
ESVREQVMKY	473	
SVRSQISASL	474	
GVRETVYRHM	475	
GVREVIVMHML	476	
GRVRDQIWAAL	477	
AGVRDQILIWL	478	
GRVRDQIMSL	479	
GRVRDQI(X)3L	480	40

【0151】

【表 5 9】

配列／構造	配列番号：
CTLRQWLQGC	481
CTLQEFLEGC	482
CTRTEWLHGC	483
CTLREWLHGGFC	484
CTLREWVFAGLC	485
CTLRQWLILLGMC	486
CTLAEFLASGVSEQC	487
CSLQEFLSHGGYVC	488
CTLREFLDPTTAVC	489
CTLKEWLVSHEVWC	490
CTLREWL(X) ₂₋₆ C	491-495
REGPTLRQWM	496
EGPTLRQWLA	497
ERGPFWAKAC	498
REGPRCVMWM	499
CGTEGPTLSTWLDC	500
CEQDGPTLLEWLKC	501
CELVGPSLMSWLTC	502
CLTGPVFTQWLYEC	503
CRAGPTLLEWLTC	504
CADGPTLREWISFC	505
C(X) _{1,2} EGPTLREWL(X) _{1,2} C	506-510
GGCTLREWLHGGFCGG	511
GGCADGPTLREWISFCGG	512
GNADGPTLRQWLLEGRRPKN	513
LAIEGPTLRQWLHGNGRDT	514
HGRVGPTLREWKTVQVATKK	515
TIKGPTLRQWLKSREHTS	516
ISDGPTLKEWLSVTRGAS	517
SIEGPTLREWLTSRTPHS	518

10

20

30

【0 1 5 2】

【表60】

表8-G-CSF 模倣物ペプチド配列

配列／構造	配列番号：
EEDCK	
519	
EED α K	10
520	
pGluED α K	
521	
PicSD α K	
522	
EEDCK- Δ -EEDCK	
523	20
EEDXK- Δ -EEDXK	
524	

表9-TNF- アンタゴニストペプチド配列

配列／構造	配列番号：
YCFTASENHCY	30
525	
YCFTNSENHCY	
526	
YCFTRSENHCY	
527	
FCASENHCY	
528	
YCASENHCY	40
529	
FCNSENHCY	
530	
FCNSENRCY	

【0 1 5 3】

【表61】

531		
FCNSVENRCY		
532		
YCSQSVSNDCF		
533		
FCVSNDRCY		
534		10
YCRKELGQVCY		
535		
YCKEPGQCY		
536		
YCRKEMGCY		
537		
FCRKEMGCY		20
538		
YCWSQNLGY		
539		
YCELSQYLCY		
540		
YCWSQNYCY		
541		
YCWSQYLCY		30
542		
DFLPHYKNTSLGHRP		
543		

表10—インテグリン結合ペプチド配列

配列／構造

配列番号：

40

RX₁ETX2WX₃

544

RX₁ETX₂WX₃

545

【0 1 5 4】

【表 6 2】

RGDGX	
546	
CRGDGXC	
547	
CX ₁ X ₂ RLDX ₃ X ₄ C	
548	
CARRLDAPC	10
549	
CPSRLDSPC	
550	
X ₁ X ₂ X ₃ RGDX ₄ X ₅ X ₆	
551	
CX ₂ CRGDCX ₅ C	
552	20
CDCRGDCFC	
553	
CDCRGDCLC	
554	
CLCRGDCIC	
555	
X ₁ X ₂ DDX ₄ X ₅ X ₇ X ₈	
556	30
X ₁ X ₂ X ₃ DDX ₄ X ₅ X ₆ X ₇ X ₈	
557	
CWDDGWL	
558	
CWDDLWWLC	
559	
CWDDGLMC	
560	40
CWDDGWMC	
561	
CSWDDGWLC	
562	

【0 1 5 5】

【表 6 3】

CPDDLWWLC		
563		
NGR		
NR		
GSL		
NR		
RGD		10
NR		
CGRECPRLCQSSC		
564		
CNGRCVSGCAGRC		
565		
CLSGSLSC		
566		
RGD		20
NR		
NGR		
NR		
GSL		
NR		
NGRAHA		
567		30
CNGRC		
568		
CDCRGDCFC		
569		
CGSLVRC		
570		
DLXXL		
571		40
RTDLDSSLRTYTL		
572		
RTDLDSSLRTY		
573		

【表64】

RTDLDSSLRT	
574	
RTDLDSSLR	
575	
GDLDLLKLRLTL	
576	
GDLHSLRQLLSR	10
577	
RDDLHMLRLQLW	
578	
SSDLHALKKRYG	
579	
RGDLKQLSELTW	
580	20
RGDLAALSAPPV	
581	

表11—セレクチンアンタゴニストペプチド配列

配列／構造	配列番号：
DITWDQLWDLMK	30
582	
DITWDELWKIMN	
583	
DYTWFELWDMMQ	
584	
QITWAQLWNMMK	
585	
DMTWHDLWTLMS	40
586	
DYSWHDLWEMMS	
587	
EITWDQLWEVMN	

【表65】

588		
HVSWEQLWDIMN		
589		
HITWDQLWRIMT		
590		
RNMSWLELWEHMK		
591		10
AEWTWDQLWHVMNPAESQ		
592		
HRAEWLALWEQMSP		
593		
KKEDWLALWRIMSV		
594		
ITWDQLWDLMK		20
595		
DITWDQLWDLMK		
596		
DITWDQLWDLMK		
597		
DITWDQLWDLMK		
598		
CQNRYTDLVAIQNKNE		30
599		
AENWADNEPNNKRNNED		
600		
RKNNKTWTWVGTKKALTNE		
601		
KKALTNEAENWAD		
602		
CQXRYTDLVAIQNKXE		40
603		
RKXNXXWTWVGTXXKXLTEE		
604		
AENWADGEPPNNKXNXED		

【表66】

605	CXXXYTXLVAIQNKXE	
606	RKXXXXWXWVGTXKXLTXE	
607	AXNWXXXEPNNXXXED	
608	XKXKTXEAXNWXX	10
609		

表12-抗病原性ペプチド配列

配列／構造 配列番号：

20	GFFALIPKIISSPLFKTLLSAVG SALSSSSGGQQ	
610	GFFALIPKIISSPLFKTLLSAVG SALSSSSGGQE	
611	GFFALIPKIISSPLFKTLLSAV	
612	GFFALIPKIISSPLFKTLLSAV	
613	KGFFALIPKIISSPLFKTLLSAV	30
614	KKGFFALIPKIISSPLFKTLLSAV	
615	KKGFFALIPKIISSPLFKTLLSAV	
616	GFFALIPKIIIS	
617	GIGAVLKVLTTGLPALISWIKRKRQQ	40
618	GIGAVLKVLTTGLPALISWIKRKRQQ	
619		

【表67】

GIGAVLKVLTTGLPALISWIKRKRQQ	
620	
GIGAVLKVLTTGLPALISWIKR	
621	
AVLKVLTTGLPALISWIKR	
622	
KLLLLLKLLLLK	10
623	
KLLLKLLLKLLK	
624	
KLLLKLKLKLLK	
625	
KKLLKLKLKLKK	
626	20
KLLLKLLLKLLK	
627	
KLLLKLKLKLLK	
628	
KLLLLK	
629	
KLLLKLLK	
630	30
KLLLKLKLKLLK	
631	
KLLLKLKLKLLK	
632	
KLLLKLKLKLLK	
633	
KAAAKAAAKAAK	
634	40
KVVVKVVVKVVK	
635	
KVVVKVKVKVVK	
636	

【表68】

KVVVKVKVKVK	
637	
KVVVKVKVKVVK	
638	
KLILKL	
639	
KVLHLL	10
640	
LKLRL	
641	
KPLHLL	
642	
KLILKLVR	
643	
KVFHLLHL	20
644	
HKFRILKL	
645	
KPFHILHL	
646	
KIIKIKIKIK	
647	30
KIIKIKIKIK	
648	
KIIKIKIKIK	
649	
KIPIKIKIKIPK	
650	
KIPIKIKIKIVK	
651	40
RIIRIRIRIIR	
652	
RIIRIRIRIIR	
653	

【表69】

RIIRIRIRIIR	
654	
RIVIRIRIRLIR	
655	
RIIVRIRLRIIR	
656	
RIGIRLVRRIIR	10
657	
KIVIRIRIRLIR	
658	
RIAVKWRLRFIK	
659	
KIGWKLVRVRIIR	
660	20
KKIGWLIIRVRR	
661	
RIVIRIRIRLIRIR	
662	
RIIVRIRLRIIRVR	
663	
RIGIRLVRRIIRRV	
664	30
KIVIRIRARLIRIRIR	
665	
RIIVKIRLRIIKKIRL	
666	
KIGIKARVRIIRVKII	
667	
RIIVHIRLRIIHHIRL	
668	40
HIGIKAHVRIIRVHII	
669	
RIYVKIHLRYIKKIRL	
670	

【表70】

KIGHKARVHIIKYKII	
671	
RIYVKPHPRYIKKIRL	
672	
KPGHKARPHIIRYKII	
673	
KIVIRIRIRLIRIRIRKIV	10
674	
RIIVKIRLRIIKKIRLIKK	
675	
KIGWKLVRVRIIRVKIGRLR	
676	
KI.VIRIRIRLIRIRIRKIVKVKRIR	
677	
RFAVKIRLRIIKKIRLIKKIRKRVIK	20
678	
KAGWKLVRVRIIRVKIGRLRKIGWKKRVRIK	
679	
RIYVKPHPRYIKKIRL	
680	
KPGHKARPHIIRYKII	
681	30
KIVIRIRIRLIRIRIRKIV	
682	
RIIVKIRLRIIKKIRLIKK	
683	
RIYVSKISIYIKKIRL	
684	
KIVIFTRIRLTSIRIRSIV	
685	40
KPIHKARPTIIRYKMI	
686	
cyclicCKGFFALIPKIISSPLFKTLLSAVC	
687	

【0163】

【表71】

CKKGFFALIPKIISSPLFKTLLSAVC	
688	
CKKGFFALIPKIISSPLFKTLLSAVC	
689	
CyclicCRIVIRIRJRLIRIRC	
690	
CyclicCKPGHKARPHIIRYKIIC	10
691	
CyclicCRFAVKIRLRIKKIRLIKIRKRVIKC	
692	
KLLLKLLL KLLKC	
693	
<u>KLLLKLLLKLLK</u>	
694	
KLLLKLKLKLLKC	20
695	
KLLLKLLLKLLK	
696	

表13—VIP 模倣物ペプチド配列

配列／構造

配列番号：

30

HSDAVFYDNYTR LRKQMAVKKYLN SILN

697

Me HSDAVFYDNYTR LRKQMAVKKYLN SILN

698

X₁ X₁' X₁'' X₂

699

X₃SX₄LN

700

40

KKYL

701

NSILN

702

【0 1 6 4】

【表72】

KKYL	
703	
KKYA	
704	
AVKKYL	
705	
NSILN	10
706	
KKYV	
707	
SILauN	
708	
KKYLNle	
709	
NSYLN	20
710	
NSIYN	
711	
KKYLPPNSILN	
712	
LauKKYL	
713	30
CapKKYL	
714	
KYL	
NR	
KKYNle	
715	
VKKYL	
716	40
LNSILN	
717	
YLNSILN	
718	

【表73】

KKYLN	
719	
KKYLNS	
720	
KKYLNSI	
721	
KKYLNSIL	10
722	
KKYL	
723	
KKYDA	
724	
AVKKYL	
725	
NSILN	20
726	
KKYV	
727	
SILauN	
728	
NSYLN	
729	
NSIYN	30
730	
KKYLNle	
731	
KKYLPPNSILN	
732	
KKYL	
733	40
KKYDA	
734	
AVKKYL	
735	

【表74】

NSILN	
736	
IKKYV	
737	
SILauN	
738	
LauKKYL	10
739	
CapKKYL	
740	
KYL	
NR	
KYL	
NR	
KKYNle	20
741	
VKKYL	
742	
LNSILN	
743	
YLNSILN	
744	
KKYLNle	30
745	
KKYLN	
746	
KKYLNS	
747	
KKYLNSI	
748	
KKYLNSIL	40
749	
KKKYLD	
750	

【表75】

cyclicCKKYLC	
751	
CKKYLK	
752	
KKYA	
753	
WWTDTGLW	10
754	
WWTDDGLW	
755	
WWDTRGLVVWTI	
756	
FWGNDGIWLESG	
757	
DWDQFGLWRGAA	20
758	
RWDDNGLVVVVL	
759	
SGMWSHYGIWMG	
760	
GGRWDQAGLWVA	
761	30
KLWSEQGIWMGE	
762	
CWSMHGLWLC	
763	
GCWDNTGIWVPC	
764	
DWDTRGLWVY	
765	40
SLWDENGAWI	
766	
KWDDRGLWMH	
767	

【表76】

QAWNERGLWT	
768	
QWDTRGLWVA	
769	
WNVHGIWQE	
770	
SWDTRGLWVE	10
771	
DWDTRGLWVA	
772	
SWGRDGLWIE	
773	
EWTDNGLWAL	
774	
SWDEKGLWSA	20
775	
SWDSSGLWMD	
776	

表14—Mdm/hdm アンタゴニストペプチド配列

配列／構造

配列番号：

30

TFSDLW	
777	
QETFSDLWKLLP	
778	
QPTFSDLWKLLP	
779	
QETFSDYWKLLP	
780	
QPTFSDYWKLLP	40
781	
MPRFMDYWEGLN	
782	

【0 1 6 9】

【表77】

VQNFIDYWTQQF	
783	
TGPAFTHYWATF	
784	
IDRAPTFRDHWFALV	
785	
PRPALVFADYWETLY	10
786	
PAFSRFWSDLSAGAH	
787	
PAFSRFWSKLSAGAH	
788	
PXFXYWXXL	
789	
QETFSDLWKLLP	20
790	
QPTFSDLWKLLP	
791	
QETFSDYWKLLP	
792	
QPTFSDYWKLLP	
793	30

表15—カルモジュリンアンタゴニストペプチド配列

配列／構造	配列番号：
SCVKWKGKEFCGS	
794	
SCWKYWGKECGS	40
795	
SCYEWGKLRCGS	
796	
SCLRWGKWSNCGS	

【0170】

【表78】

797	SCWRWGKYQICGS	
798	SCVSWGALKLCGS	
799	SCIRWGQNTFCGS	
800	SCWQWGNLKICGS	10
801	SCVRWGQLSICGS	
802	LKKFNARRKLKGAILTMLAK	
803	RRWKKNFIAVSAANRFKK	20
804	RKWQKTGHAVRAIGRLSS	
805	INLKALAALAKKIL	
806	KIWSILAPLGTTLVKLVA	
807	LKKLLKLLKKLLKL	30
808	LKWKKLLKLLKKLLKKLL	
809	AEWPSLSTEIKTLSHFSV	
810	AEWPSPTRVISTTYFGS	
811	AELAHWPPVKTVLRSFT	40
812	AEGSWLQLLNLMKQMNN	
813	AEWPSLSTEIK	

【表79】

814

表16—マスト細胞アンタゴニスト／マスト細胞プロテアーゼインヒビターペプチド配列

配列／構造	配列番号：
SGSGVLKRPLPILPVTR	10
815	
RWLSSRPLPPLPLPPRT	
816	
GSGSYDTLALPSLPLHPMSS	
817	
GSGSYDTRALPSLPLHPMSS	
818	20
GSGSSGVTMYPKLPPHWSMA	
819	
GSGSSGVRMYPKLPPHWSMA	
820	
GSGSSSMRMVPTIPGSAKHG	
821	
RNR	
NR	30
QT	
NR	
RQK	
NR	
NRQ	
NR	
RQK	
NR	40
RNRQKT	
822	
RNRQ	
823	

【0172】

【表 8 0】

RNRQK

824

NRQKT

825

RQKT

826

10

表17-SH3アンタゴニストペプチド配列

配列／構造

配列番号：

RPLPPLP

827

RELPPLP

828

20

SPLPPLP

829

GPLPPLP

830

RPLPIPP

831

RPLPIPP

832

30

RRLPPTP

834

RQLPPTP

835

RPLPSRP

836

RPLPTRP

837

40

SRLPPLP

838

RALPSPP

【0 1 7 3】

【表 8 1】

RRLPRTP	839	
RPVPPIT	840	
ILAPPVP	841	
RPLPMLP	842	10
RPLPILP	843	
RPLPSLP	844	
RPLPSLP	845	
RPLPMIP	846	20
RPLPLIP	847	
RPLPPTP	848	
RSLPPLP	849	
RPQPPP	850	30
RQLPIPP	851	
XXXRPLPPLPXP	852	
XXXRPLPIPXX	853	
XXXRPLPPLPXX	854	40
RXXRPLPPLPXP	855	

【表 8 2】

856	
RXXRPLPPLPPP	
857	
PPPYPPPPPIPXX	
858	
PPPYPPPPVPXX	
859	10
LXXRPLPXTP	
860	
ΨXXRPLPXLP	
861	
PPXΘXPPPΨP	
862	
+PPΨPXPXKPxWL	20
863	
RPXΨPΨR+SXP	
864	
PPVPPRPXXTL	
865	
ΨPΨLPΨK	
866	
+ΘDXPLPXLP	30
867	

表18—ソマトスタチンもしくはコルチスタチン模倣物ペプチド配列

配列／構造

配列番号：

X¹X²-Asn-Phe-Phe-Trp-Lys-Thr-Phe-X³-Ser-X⁴

40

868

Asp Arg Met Pro Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys Lys

869

Met Pro Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys Lys

870

【 0 1 7 5 】

【表83】

Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys Lys	
871	
Asp Arg Met Pro_Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys	
872	
Met Pro Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys	
873	
Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys	10
874	
Asp Arg Met Pro Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys	
875	
Met Pro Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys Lys	
876	
Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys Lys	
877	
Asp Arg Met Pro Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys	20
878	
Met Pro Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys	
879	
Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys	
880	
Asp Arg Met Pro Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys Lys	
881	30
Met Pro Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys Lys	
882	
Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys Lys	
883	
Asp Arg Met Pro Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys	
884	
Met Pro Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys	
885	40
Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys	
886	
Asp Arg Met Pro Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys Lys	
887	

【表84】

Met Pro Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys Lys
 889
 Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys Lys
 890
 Asp Arg Met Pro Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys
 891
 Met Pro Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys
 892
 Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys
 893

表19—UKRアンタゴニストペプチド配列

配列／構造

配列番号：

20

AEPMPHSLNFSQYLWYT
 894
 AEHTYSSLWDTYSPLAF
 895
 AELDLWMRHYPLSFSNR
 896
 AESSLWTRYAWPSMPSY
 897
 AEWHPGLSFGSYLWSKT
 898
 AEPALLNWSFFFNPGLH
 899
 AEWSFYNLHLPEPQTIF
 900
 AEPDLWSLYSLPPLAM
 901
 AEPTLWQLYQFPLRLSG
 902
 AEISFSELMWLRSTPAF

30

40

【表 8 5】

903	AELSEADLWTTWFGMGS	
904	AESSLWRIFSPSPSALMMS	
905	AESLPTLTSILWGKESV	
906	AETLFMDLWHDKHILLT	10
907	AEILNFPLWHEPLWSTE	
908	AESQTGTLNTLFWNTLR	
909	AEPVYQYELDSYLRSY	
910	AELDLSTFYDIQYLLRT	20
911	AEFFKLGPNGYVYLHSA	
912	FKLXXXGYVYL	
913	AESTYHHLSLGMYTLN	
914	YHXLXXGYMYT	30
915		

表20-マクロファージおよび／もしくはT細胞阻害ペプチド配列

配列／構造

配列番号：

40

Xaa-Yaa-Arg

NR

Arg-Yaa-Xaa

NR

【0 1 7 8】

【表 8 6】

Xaa-Arg-Yaa	NR	
Yaa-Arg-Xaa	NR	
Ala-Arg	NR	
Arg-Arg	NR	10
Asn-Arg	NR	
Asp-Arg	NR	
Cys-Arg	NR	20
GIn-Arg	NR	
Glu-Arg	NR	
Gly-Arg	NR	
His-Arg	NR	30
Ile-Arg	NR	
Leu-Arg	NR	
Lys-Arg	NR	
Met-Arg	NR	40
Phe-Arg	NR	
Ser-Arg	NR	

【表 8 7】

Thr-Arg	
NR	
Trp-Arg	
NR	
Tyr-Arg	
NR	
Val-Arg	10
NR	
Ala-Glu-Arg	
NR	
Arg-Glu-Arg	
NR	
Asn-Glu-Arg	
NR	20
Asp-Glu-Arg	
NR	
Cys-Glu-Arg	
NR	
Gln-Glu-Arg	
NR	
Glu-Glu-Arg	
NR	30
Gly-Glu-Arg	
NR	
His-Glu-Arg	
NR	
Ile-Glu-Arg	
NR	
Leu-Glu-Arg	
NR	40
Lys-Glu-Arg	
NR	
Met-Glu-Arg	
NR	

【表 8 8】

Phe-Glu-Arg	
NR	
Pro-Glu-Arg	
NR	
Ser-Glu-Arg	
NR	
Thr-Glu-Arg	10
NR	
Trp-Glu-Arg	
NR	
Tyr-Glu-Arg	
NR	
Val-Glu-Arg	
NR	20
Arg-Ala	
NR	
Arg-Asp	
NR	
Arg-Cys	
NR	
Arg-Gln	
NR	30
Arg-Glu	
NR	
Arg-Gly	
NR	
Arg-His	
NR	
Arg-Ile	
NR	40
Arg-Leu	
NR	
Arg-Lys	
NR	

【表 8 9】

Arg-Met	
NR	
Arg-Phe	
NR	
Arg-Pro	
NR	
Arg-Ser	10
NR	
Arg-Thr	
NR	
Arg-Trp	
NR	
Arg-Tyr	
NR	20
Arg-Val	
NR	
Arg-Glu-Ala	
NR	
Arg-Glu-Asn	
NR	
Arg-Glu-Asp	
NR	30
Arg-Glu-Cys	
NR	
Arg-Glu-Gln	
NR	
Arg-Glu-Glu	
NR	
Arg-Glu-Gly	
NR	40
Arg-Glu-His	
NR	
Arg-Glu-Ile	
NR	

【0 1 8 2】

【表90】

Arg-Glu-Leu	
NR	
Arg-Glu-Lys	
NR	
Arg-Glu-Met	
NR	
Arg-Glu-Phe	10
NR	
Arg-Glu-Pro	
NR	
Arg-Glu-Ser	
NR	
Arg-Glu-Thr	
NR	
Arg-Glu-Trp	20
NR	
Arg-Glu-Tyr	
NR	
Arg-Glu-Val	
NR	
Ala-Arg-Glu	
NR	30
Arg-Arg-Glu	
NR	
Asn-Arg-Glu	
NR	
Asp-Arg-Glu	
NR	
Cys-Arg-Glu	
NR	40
Gln-Arg-Glu	
NR	
Glu-Arg-Glu	
NR	

【0183】

【表 9 1】

Gly-Arg-Glu	
NR	
His-Arg-Glu	
NR	
Ile-Arg-Glu	
NR	
Leu-Arg-Glu	10
NR	
Lys-Arg-Glu	
NR	
Met-Arg-Glu	
NR	
Phe-Arg-Glu	
NR	20
Pro-Arg-Glu	
NR	
Ser-Arg-Glu	
NR	
Thr-Arg-Glu	
NR	
Trp-Arg-Glu	
NR	30
Tyr-Arg-Glu	
NR	
Val-Arg-Glu	
NR	
Glu-Arg-Ala	
NR	
Glu-Arg-Arg	
NR	40
Glu-Arg-Asn	
NR	
Glu-Arg-Asp	
NR	

【0 1 8 4】

【表92】

Glu-Arg-Cys	
NR	
Glu-Arg-Gln	
NR	
Glu-Arg-Gly	
NR	
Glu-Arg-His	10
NR	
Glu-Arg-Ile	
NR	
Glu-Arg-Leu	
NR	
Glu-Arg-Lys	
NR	
Glu-Arg-Met	20
NR	
Glu-Arg-Phe	
NR	
Glu-Arg-Pro	
NR	
Glu-Arg-Ser	
NR	30
Glu-Arg-Thr	
NR	
Glu-Arg-Trp	
NR	
Glu-Arg-Tyr	
NR	
Glu-Arg-Val	
NR	40

表21-追加の典型的な薬理活性ペプチド

配列／構造

配列番号：

活性

【0185】

【表93】

VEPNCDIHVMWEWECFERL	916	VEGFアンタゴニスト	
GERWCFDGPLTWVCGEES	917	VEGFアンタゴニスト	
RGWVEICVADDNGMCVTEAQ	918	VEGFアンタゴニスト	
GWDECDVARMWEWECFAGV	919	VEGFアンタゴニスト	
GERWCFDGPRAWVCGWEI	920	VEGFアンタゴニスト	
EELWCFDGPRAWVCGYVK	921	VEGFアンタゴニスト	
RGWVEICAADDYGRCLTEAQ	922	VEGFアンタゴニスト	10
RGWVEICESDVWGRCL	923	VEGFアンタゴニスト	
RGWVEICESDVWGRCL	924	VEGFアンタゴニスト	
GGNECDIARMWEWECFERL	925	VEGFアンタゴニスト	
RGWVEICAADDYGRCL	926	VEGFアンタゴニスト	
CTTHWGFTLC	927	MMP インヒビター	
CLRSGXGC	928	MMP インヒビター	
CXXHWGFXXC	929	MMP インヒビター	20
CXPXC	930	MMP インヒビター	
CRRHWGFEFC	931	MMP インヒビター	
STTHWGFTLS	932	MMP インヒビター	
CSLHWGFWWC	933	CTLA4模倣物	
GFVCSGIFAVGVGRC	934	CTLA4模倣物	
APGVRLGCAVLGRYC	935	CTLA4模倣物	
LLGRMK	936	抗ウイルス(HBV)	
ICVVQDWGHHRCTAGHMANLTSHASAI	937	C3b アンタゴニスト	30
ICVVQDWGHHRCT	938	C3b アンタゴニスト	
CVVQDWGHHAC	939	C3b アンタゴニスト	
STGGFDDVYDWARGVSSALTTLVATR	940	ビンキュリン結合	
STGGFDDVYDWARRVSSALTTLVATR	941	ビンキュリン結合	
SRGVNFSEWLYDMSAAMKEASNVPSSRRSR	942	ビンキュリン結合	
SSQNWDMEAGVEDLTAAMLGLLSTIHSSSR	943	ビンキュリン結合	
SSPSLYTQFLVNYESAATRIQDLLIASRPSR	944	ビンキュリン結合	
SUGMIDILLGAILQRAADATRTSIPSLQNSIR	945	ビンキュリン結合	40
DVYTKKELIECARRVSEK	946	ビンキュリン結合	
EKGSYYPGSGIAQFHIDYNNVS	947	C4BP 結合	
SGIAQFHIDYNNVSSAEGWHVN	948	C41BP 結合	

【表94】

LVTVEKGSSYPPGSGIAQFHIDYNNVSSAEGWHVN	949	4BP結合
SGIAQFHIDYNNVS	950	C4BP結合
LLGRMK	951	抗HBV
ALLGRMKG	952	抗HBV
LDPAFIR	953	抗HBV
CXXRGDC	954	血小板凝集の阻害
aggregation		10
RPLPPLP	955	Src アンタゴニスト
PPVPPR	956	Src アンタゴニスト
XFXDXWXXLXX	957	抗癌
KACRRLFGPVDSEQLSRDCD	958	p16模倣物
RERWNFDFVTETPLEGDFAW	959	p16模倣物
KRRQTSMTDFYHSKRRLIFS	960	p16模倣物
TSMTDFYHSKRRLIFSKRKP	961	p16模倣物
RRLIF	962	p16模倣物
KRRQTSATDFYHSKRRLIFSQRQIKIWFQNRRMKWKK	963	p16模倣物
KRRLIFSQRQIKIWFQNRRMKWKK	964	p16模倣物
Asn Gin Gly Arg His Phe Cys Gly Gly Ala Leu Ile His Ala Arq Phe Val Met Thr Ala		
Ala Ser Cys Phe Gln	965	CAP37模倣物/LPS結合
Arg His Phe Cys Gly Gly Ala Leu Ile His Ala Arg Phe Val Met Thr Ala Ala Ser Cys		
499 CAP37模倣物/LPS結合		
Gly Thr Arg Cys Gin Val Ala Gly Trp Gly Ser Gln Arg Ser Gly Gly Arg Leu Ser Arg		30
Phe Pro Arg Phe Val Asn Val	966	CAP37模倣物/LPS結合
WHWRHRIPLQLAAGR	967	炭水化物(GID1アルファ)模倣物
LKTPRV	968	I32GPI Ab結合
NTLKTPRV	969	I32GPI Ab結合
NTLKTPRVGGC	970	02GPI Ab結合
KDKATF	971	02GPI Ab結合
KDKATFGCHD	972	P2GPI Ab結合
KDKATFGCHDGC	973	02GPI Ab結合
TLRVYK	974	02GPI Ab結合

【表95】

ATLRVYKG	975	02GPI Ab 結合
CATLRVYKGG	976	132GPI Ab 結合
INLKALAALAKKIL	977	膜輸送
GWT	NR	膜輸送
GWTLNSAGYLLG	978	膜輸送
GWTLNSAGYLLGKINLKALAALAKKIL	979	膜輸送

10

【0188】

本発明はまた、VEGF関連症状、例えば癌（しかしこれに限定されるものではない）（ここで、ペプチドはVEGF模倣物もしくはVEGF受容体アンタゴニスト、HER2アゴニストもしくはアンタゴニスト、CD20アンタゴニストなどである）；喘息（ここで、興味深いタンパク質は、CKR3アンタゴニスト、IL-5受容体アンタゴニストなどである）；血栓症（ここで、興味深いタンパク質は、GPIIbアンタゴニスト、GPIIIaアンタゴニストなどである）；自己免疫疾患および免疫調節に関する他の症状（ここで、興味深いタンパク質は、IL-2受容体アンタゴニスト、CD40アゴニストもしくはアンタゴニスト、CD40Lアゴニストもしくはアンタゴニスト、サイモポエチン模倣物などである）の処置において活性を有するペプチドでも特に有用である。

20

【0189】

例えば、EPO生物活性は、当該技術分野において周知である。例えば、Anagnosoustou A et al Erythropoietin has a mitogenic and positive chemotactic effect on endothelial cells. Proceedings of the National Academy of Science (USA) 87: 5978-82 (1990)；Fandrey J and Jelkman WE Interleukin 1 and tumor necrosis factor-alpha inhibit erythropoietin production in vitro. Annals of the New York Academy of Science 628: 250-5 (1991)；Geissler K et al Recombinant human erythropoietin: A multipotentia1 hemopoietic growth factor in vivo and in vitro. Contrib. Nephrol. 87: 1-10 (1990)；Gregory CJ Erythropoietin sensitivity as a differentiation marker in the hemopoietic system. Studies of three erythropoietic colony responses in culture. Journal of Cellular Physiology 89: 289-301 (1976)；Jelkman W et al Monokines inhibiting erythropoietin production in human hepatoma cultures and in isolated perfused rat kidneys. Life Sci. 50: 301-8 (1992)；Kimata H et al Human recombinant erythropoietin directly stimulates B cell immunoglobulin production and proliferation in serum-free medium. Clinical and Experimental Immunology 85; 151-6 (1991)；Kimata H et al Erythropoietin enhances immunoglobulin production and proliferation by human plas 30

40

40

50

ma cells in a serum-free medium. *Clin. Immunology Immunopathol.* 59: 495-501 (1991); *Kimata H et al Effect of recombinant human erythropoietin on human IgE production in vitro* *Clinical and Experimental Immunology* 83: 483-7 (1991); *Koury MJ and Bondurant MC Erythropoietin retards DNA breakdown and prevents programmed cell death in erythroid progenitor cells*. *Science* 248: 378-81 (1990); *Lim VS et al Effect of recombinant human erythropoietin on renal function in humans*. *Kidney International* 37: 131-6 (1990); *Mitjavila MT et al Autocrine stimulation by erythropoietin and autonomous growth of human erythroid leukemic cells in vitro*. *Journal of Clinical Investigation* 88: 789-97 (1991); *Andre M et al Performance of an immunoradiometric assay of erythropoietin and results for specimens from anemic and polycythemic patients*. *Clinical Chemistry* 38: 758-63 (1992); *Hankins WD et al Erythropoietin-dependent and erythropoietin-producing cell lines. Implications for research and for leukemia therapy*. *Annals of the New York Academy of Science* 554: 21-8 (1989); *Kendall R GT et al Storage and preparation of samples for erythropoietin radioimmunoassay*. *Clin. Lab. Haematology* 13: 189-96 (1991); *Kruwied D et al Comparison of relevant biological assays for the determination of biological active erythropoietin*. *Dev. Biol. Stand.* 69: 15-22 (1988); *Ma DD et al Assessment of an EIA for measuring human serum erythropoietin as compared with RIA and an in-vitro bioassay*. *British Journal of Haematology* 80: 431-6 (1992); *Noe G et al A sensitive sandwich ELISA for measuring erythropoietin in human serum*. *British Journal of Haematology* 80: 285-92 (1992); *Pauly JU et al Highly specific and highly sensitive enzyme immunoassays for antibodies to human interleukin 3 (IL3) and human erythropoietin (EPO) in serum*. *Behring Institut Mitteilungen* 90: 112-25 (1991); *Sakata S and Enoki Y Improved microbioassay for plasma erythropoietin based on CFU-E colony formation*. *Ann. Hematology* 64: 224-30 (1992); *Sanengen T et al Immunoreactive erythropoietin and erythropoiesis stim* 50

ulating factor(s) in plasma from hypertransfused neonatal and adult mice. Studies with a radioimmunoassay and a cell culture assay for erythropoietin. Acta Physiol. Scand. 135: 11-6 (1989); Widness JA et al A sensitive and specific erythropoietin immuno precipitation assay: application to pharmacokinetic studies. Journal of Lab. Clin. Med. 119: 285-94 (1992) を参照; さらなる情報についてはまた、個々のバイオアッセイにおいて使用される個々の細胞系も参照。上記の参考文献の各々は、引用することにより全部が本明細書に組み込まれる。EPOは、該因子に応答する、HCD57、NFS-60、TF-1およびUT-7のような細胞系を用いることによりアッセイすることができる。EPO活性はまた、骨髓細胞からCFU-Eの数を決定することによりコロニー形成アッセイにおいて評価することもできる。代わりのそして全く異なる検出方法は、サイトカインのRT-PCR定量である。

【0190】

少なくとも1つのタンパク質もしくはフラグメントの少なくとも1つの生物活性を部分的にもしくは好ましくは実質的に提供する、ヒンジコアミメティボディ、またはその特定の部分もしくはバリアントは、タンパク質もしくはフラグメントリガンドに結合し、そしてそれにより少なくとも1つのタンパク質リガンドもしくは受容体へのタンパク質の結合によってまたは他のタンパク質依存性もしくは媒介機序によってそうでなければ媒介される少なくとも1つの活性を提供することができる。本明細書において用いる場合、「ヒンジコアミメティボディ活性」という用語は、少なくとも1つのタンパク質依存性活性をアッセイにより約20~10,000%、好ましくは少なくとも約60、70、80、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、250、300、350、400、450、500、550、600、700、800、900、1000、2000、3000、4000、5000、6000、7000、8000、9000%もしくはそれ以上調節するかもしくはもたらすことができるヒンジコアミメティボディをさす。

【0191】

少なくとも1つのタンパク質依存性活性を提供するヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアントの能力は、好ましくは、本明細書に記述されるようにそして/もしくは当該技術分野において既知であるように、少なくとも1つの適当なタンパク質生物学的アッセイにより評価される。本発明のヒトヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアントは、任意のクラス(IgG、IgA、IgMなど)もしくはアイソタイプと同様であることができ、そしてカッパもしくはラムダ軽鎖の少なくとも一部分を含んでなることができる。1つの態様として、ヒトヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアントは、IgG重鎖もしくは特定のフラグメント、例えば、アイソタイプ、IgG1、IgG2、IgG3もしくはIgG4の少なくとも1つを含んでなる。別の態様として、ヒトタンパク質ヒトヒンジコアミメティボディまたはその特定の部分もしくはバリアントは、IgG1重鎖およびIgG1軽鎖を含んでなる。

【0192】

本発明の少なくとも1つのヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアントは、少なくとも1つのタンパク質、サブユニット、フラグメント、部分もしくはその任意の組み合わせに特異的な少なくとも1つの特定のリガンドに結合する。本発明の少なくとも1つのミメティボディの少なくとも1つの治療ペプチド部分(P)は、場合により、リガンドの少なくとも1つの特定のリガンドエピトープに結合することができる。結合エピトープは、受容体もしくはその一部のような、タンパク質リガンドからなる群から選択される配列の連続するアミノ酸の少なくとも1~3アミノ酸~全部の特定の部分の少な

10

20

30

40

50

くとも 1 つのアミノ酸配列の任意の組み合わせを含んでなることができる。

【 0 1 9 3 】

ヒンジコアミメティボディは、特定のアミノ酸配列を有する少なくとも 1 つの N 末端重鎖もしくは軽鎖可変領域を含んでなることができる。ヒトタンパク質リガンドもしくは受容体に結合するそして特定の重鎖もしくは軽鎖可変領域を含んでなるミメティボディは、当該技術分野において既知であるようにそして / もしくは本明細書に記述されるように、ファージディスプレイ法 (Katsube, Y., et al., Int. J. Mol. Med., 1 (5) : 863 - 868 (1998)) もしくはトランスジェニック動物を用いる方法のような、適当な方法を用いて製造することができる。ヒンジコアミメティボディ、特定の部分もしくはバリアントは、適当な宿主細胞においてコード核酸もしくはその一部を用いて発現させることができる。

【 0 1 9 4 】

本発明はまた、本明細書に記述されるアミノ酸配列と実質的に同じものである配列のアミノ酸を含んでなるミメティボディ、リガンド結合フラグメント、免疫グロブリン鎖にも関する。好ましくは、そのようなミメティボディもしくはリガンド結合フラグメントおよびそのような鎖を含んでなるミメティボディは、高い親和性 (例えば、約 10^{-9} M 以下の K_D) でヒトタンパク質リガンドに結合することができる。本明細書に記述される配列と実質的に同じものであるアミノ酸配列には、保存的アミノ酸置換、ならびにアミノ酸欠失および / もしくは挿入を含んでなる配列が含まれる。保存的アミノ酸置換は、第一のアミノ酸のものと同様である化学的および / もしくは物理的性質 (例えば、電荷、構造、極性、疎水性 / 親水性) を有する第二のアミノ酸での第一のアミノ酸の置換をさす。保存的置換には、以下の群内でのあるアミノ酸の別のものでの置換が含まれる: リシン (K)、アルギニン (R) およびヒスチジン (H) ; アスパラギン酸塩 (D) およびグルタミン酸塩 (E) ; アスパラギン (N)、グルタミン (Q)、セリン (S)、トレオニン (T)、チロシン (Y)、K、R、H、D および E ; アラニン (A)、バリン (V)、ロイシン (L)、イソロイシン (I)、プロリン (P)、フェニルアラニン (F)、トリプトファン (W)、メチオニン (M)、システイン (C) およびグリシン (G) ; F、W および Y ; C、S および T。

【 0 1 9 5 】

アミノ酸コード

本発明のミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアントを構成するアミノ酸は、略記されることが多い。アミノ酸表記は、以下の表 22 に提示するように、当該技術分野において汎用的であるような (Alberts, B., et al., Molecular Biology of The Cell, Third Ed., Garland Publishing, Inc., New York, 1994 を参照) その 1 文字コード、その 3 文字コード、名称、もしくは 3 ヌクレオチドコドン (1 つもしくは複数) でアミノ酸を指定することにより表すことができる。

【 0 1 9 6 】

10

20

30

【表96】

表22

一文字コード	3文字コード	名称	3ヌクレオチドコドン
A	Ala	アラニン	GCA, GCC, GCG, GCU
C	Cys	システイン	UGC, UGU
D	Asp	アスパラギン酸	GAC, GAU
E	Glu	グルタミン酸	GAA, GAG
F	Phe	フェニルアラニン	UUC, UUU
G	Gly	グリシン	GGA, GGC, GGG, GGU
H	His	ヒスチジン	CAC, CAU
I	Ile	イソロイシン	AUA, AUC, AUU
K	Lys	リシン	AAA, AAG
L	Leu	ロイシン	UUA, UUG, CUA, CUC, CUG, CUU
M	Met	メチオニン	AUG
N	Asn	アスパラギン	AAC, AAU
P	Pro	プロリン	CCA, CCC, CCG, CCU
Q	Gln	グルタミン	CAA, CAG
R	Arg	アルギニン	AGA, AGG, CGA, CGC, CGG, CGU
S	Ser	セリン	AGC, AGU, UCA, UCC, UCG, UCU
T	Thr	トレオニン	ACA, ACC, ACG, ACU
V	Val	バリン	GUA, GUC, GUG, GUU
W	Trp	トリプトファン	UGG
Y	Tyr	チロシン	UAC, UAU

10

20

30

40

【0197】

本発明のヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリエントは、本明細書に特定されるように、自然突然変異もしくはヒト操作からのいずれかの、1個もしくはそれ以上のアミノ酸置換、欠失もしくは付加を含むことができる。本発明において使用することができるそのようなもしくは他の配列には、対応する配列番号：31～72を有する、引用することにより本明細書に全部が組み込まれる、2004年6月17日に出願されたPCT出願第US04/19783号の図面1～41に対応する、本明細書に引用することにより全部が組み込まれる、2003年9月30日に出願された米国仮出願60/507,349の図面1～42にさらに記述されているような、表23に提示する以下の配列が包含されるがこれらに限定されるものではない。これらの参照図面1～42（配列番号：31～72）、もしくはPCT US04/19783の図面1～41は、重鎖／軽鎖可変／定常領域配列、フレームワーク／サブドメインおよび置換の例を示し、これらの一部は、本明細書に教示されるように、本発明のIg由来のタンパク質において用いることができる。

【0198】

【表97】

配列番号		AA NO	領域							
			FR1	CDR1	FR2	CDR2	FR3	CDR3	FR4	
980	重鎖 可変 領域	Vh1	125	1-31	32	33-46	47	48-79	80	81-125
981		Vh2	97	1-30	31	32-45	46	47-78	79	80-97
982		Vh3a	102	1-30	31	32-45	46	47-78	79	80-102
983		Vh3b	102	1-30	31	32-45	46	47-78	79	80-102
984		Vh3c	94	1-30	31	32-45	46	47-78	79	80-94
985		Vh4	106	1-30	31	32-45	46	47-78	79	80-106
986		Vh5	97	1-30	31	32-45	46	47-78	79	80-97
987		Vh6	91	1-30	31	32-45	46	47-78	79	80-91
988		Vh7	91	1-30	31	32-45	46	47-78	79	80-91
989	軽鎖 可変 領域	$\kappa 1-4$	73	1-23	24	25-39	40	41-72	73	
990		$\kappa 2$	73	1-23	24	25-39	40	41-72	73	
991		$\kappa 3$	73	1-23	24	25-39	40	41-72	73	
992		$\kappa 5$	73	1-23	24	25-39	40	41-72	73	
993		κ new1	67	1-17	18	19-33	34	35-66	67	
994		κ new2	65	1-15	16	17-31	32	33-64	65	
995		$\lambda 1a$	72	1-22	23	24-38	39	40-71	72	
996		$\lambda 1b$	73	1-23	24	25-39	40	41-72	73	
997		$\lambda 1c$	72	1-22	23	24-38	39	40-71	72	
998		$\lambda 3a$	72	1-22	23	24-38	39	40-71	72	
999		$\lambda 3b$	72	1-22	23	24-38	39	40-71	72	
1000		$\lambda 3c$	72	1-22	23	24-38	39	40-71	72	
1001		$\lambda 3e$	72	1-22	23	24-38	39	40-71	72	
1002		$\lambda 4a$	72	1-22	23	24-38	39	40-71	72	
1003		$\lambda 4b$	72	1-22	23	24-38	39	40-71	72	
1004		$\lambda 5$	75	1-22	23	24-39	40	41-74	75	
1005		$\lambda 6$	74	1-22	23	24-38	39	40-73	74	
1006		$\lambda 7$	72	1-22	23	24-38	39	40-71	72	
1007		$\lambda 8$	72	1-22	23	24-38	39	40-71	72	
1008		$\lambda 9$	72	1-22	23	24-38	39	40-71	72	
1009		$\lambda 10$	72	1-22	23	24-38	39	40-71	72	

【0199】

10

20

30

【表98】

配列番号		AA NO	領域						
			CH1	ヒンジ1	ヒンジ2	ヒンジ3	ヒンジ4	CH2	CH3
1010	重鎖定常領域	IgA1	354	1-102	103-122			123-222	223-354
1011		IgA2	340	1-102	103-108			109-209	210-340
1012		IgD	384	1-101	102-135	136-159		160-267	268-384
1013		IgE	497	1-103				104-210	211-318
1014		IgG1	339	1-98	99-113			114-223	224-339
1015		IgG2	326	1-98	99-110			111-219	220-326
1016		IgG3	377	1-98	99-115	116-130	131-145	146-160	161-270
1017		IgG4	327	1-98	99-110			111-220	221-327
1018		IgM	476	1-104				105-217	218-323
1019	軽鎖定常領域	Igκc	107						
1020		Igλc	107						

【0200】

もちろん、当業者が行うアミノ酸置換の数は、上記のものを包含する多数の因子により決まる。一般的に言えば、ヒンジコアミメティボディもしくはフラグメントの少なくとも1つ、例えば、少なくとも1つの可変、定常、軽鎖もしくは重鎖、またはIg（しかしこれらに限定されるものではない）のアミノ酸置換、挿入もしくは欠失の数は、本明細書に特定されるように、1～30またはその中の任意の範囲もしくは値のような、40、30、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2、1アミノ酸より多くない。

【0201】

本発明のヒンジコアミメティボディの成分の以下の記述は、異なるタイプの免疫グロブリン分子、例えば、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、IgM、IgD、IgEなど（しかしこれらに限定されるものではない）、もしくはその任意のサブクラス、またはその任意の組み合わせを模倣する、本発明の式I

((V(m)-P(n)-L(o)-H(p)-CH2(q)-CH3(r))(s))

〔式中、Vは免疫グロブリン可変領域のN末端の少なくとも1つの部分であり、Pは少なくとも1つの生物活性ペプチドであり、Lは少なくとも1つのリンカー・ポリペプチドであり、Hは少なくとも1つの免疫グロブリンヒンジ領域の少なくとも1つの部分であり、CH2は免疫グロブリンCH2定常領域の少なくとも1つの部分であり、CH3は免疫グロブリンCH3定常領域の少なくとも1つの部分であり、m、n、o、p、q、rおよびsは独立して0、1もしくは2～10の間の整数である〕の使用に基づく。

【0202】

本発明のヒンジコアミメティボディにおいて、任意のN末端V部分は、例えば図面1～9（配列番号：31～39）に提示されるような、少なくとも1つの重鎖可変フレームワーク1（FR1）領域、もしくは例えば図面10～31（配列番号：40～61）に提示されるような、少なくとも1つのLC可変領域の1～20アミノ酸を含んでなることができ、（本明細書に引用することにより全部が組み込まれる、2003年9月30日に出願された米国仮出願60/507,349のそのような図面の各々は、引用することにより全部が本明細書に組み込まれる、2004年6月17日に出願されたPCT出願第U.S.04/19783号の図面1～41に対応し、これらの図面に提示されるような置換、欠失もしくは挿入を含む）、図面5、6および8のものが好ましい。また好ましいのは、配列Q-X-Qを含んでなる可変配列である。

【0203】

Pタンパク質は、当該技術分野において既知であるような、もしくは表1～21、配列番号1～979に提示されるもののようなしかしこれらに限定されるものではない本明細書に記述されるような、もしくは当該技術分野において既知であるような少なくとも1つの任意の治療ペプチド、またはその任意の組み合わせもしくは共通配列、またはその任意の融合タンパク質を含んでなることができる。

【0204】

任意のリンカー配列は、当該技術分野において既知であるような任意の適當なペプチドリンカーであることができる。好ましい配列には、GおよびSの任意の組み合わせ、例えば、X1-X2-X3-X4-Xn（ここで、XはGもしくはSであることができ、そしてnは5～30であることができる）が包含される。限定されない例には、GS、GGG 10 S、GS GGG S、GS GGG S G Gなどが包含される。

【0205】

本発明において、CH1部分は使用されず、そして例えば引用することにより本明細書に全部が組み込まれる、2004年6月17日に出願されたPCT出願第US04/19783号の図面1～41に対応する、本明細書に引用することにより全部が組み込まれる、2003年9月30日に出願された米国仮出願60/507,349の図面1～42、および表3に参照されるように、ヒンジ領域のN末端からのアミノ酸の不定数（variable number）が取り除かれる。本発明のミメティボディのヒンジコア部分に使用するアミノ酸の不定数は、例えば、引用することにより本明細書に全部が組み込まれる、2004年6月17日に出願されたPCT出願第US04/19783号の図面1～41に対応する、本明細書に引用することにより全部が組み込まれる2003年9月30日に出願された米国仮出願60/507,349の図面32～40、もしくは上記の表3に提示されるように、少なくとも1つのヒンジ領域のN末端アミノ酸の1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、もしくは1～3、2～5、2～7、2～8、3～9、4～10、5～9、5～10、5～15、10～20、2～30、20～40、10～50、またはその中の任意の範囲もしくは値のいずれかの欠失、例えば、引用することにより本明細書に全部が組み込まれる、2004年6月17日に出願されたPCT出願第US04/19783号の図面1～41に対応する、本明細書に引用することにより全部が組み込まれる2003年9月30日に出願された米国仮出願60/507,349の図面32～40に記述される置換、挿入もしくは欠失を包含する、配列番号：62～70に対応する、引用することにより全部が本明細書に組み込まれる2004年6月17日に出願されたPCT出願第US04/19783号の図面1～41に対応する、本明細書に引用することにより全部が組み込まれる、2003年9月30日に出願された米国仮出願60/507,349の図面32～40のアミノ酸99～105、99～108、99～111、99～112、99～113、99～114、99～115、99～119、99～125、99～128、99～134、99～140、99～143、99～149、99～155および99～158のアミノ酸99～101～105～157のいずれかないし全ての欠失（しかしこれらに限定されるものではない）を含むが、これらに限定されるものではない。好ましい態様として、本発明のヒンジコア領域は、Cys残基までのしかしそれを包含しないもしくは配列Cys-Pro-Xaa-Cysまでのしかしそれを包含しない欠失を含むヒンジ領域を提供するようにヒンジ領域のN末端の欠失を含む。さらに好ましい態様として、本発明のヒンジコアミメティボディに使用するそのようなヒンジコア配列は、引用することにより全部が本明細書に組み込まれる、2004年6月17日に出願されたPCT出願第US04/19783号の図面1～41に対応する、本明細書に引用することにより全部が組み込まれる、2003年9月30日に出願された米国仮出願60/507,349の図面36（配列番号：66）（IgG1）のアミノ酸109～113もしくは112～113；図面37（配列番 20 30 40 50 60 70 80 90 100 110 120 130 140 150 160 170 180 190 200 210 220 230 240 250 260 270 280 290 300 310 320 330 340 350 360 370 380 390 400 410 420 430 440 450 460 470 480 490 500 510 520 530 540 550 560 570 580 590 600 610 620 630 640 650 660 670 680 690 700 710 720 730 740 750 760 770 780 790 800 810 820 830 840 850 860 870 880 890 900 910 920 930 940 950 960 970 980 990 1000 1010 1020 1030 1040 1050 1060 1070 1080 1090 1100 1110 1120 1130 1140 1150 1160 1170 1180 1190 1200 1210 1220 1230 1240 1250 1260 1270 1280 1290 1300 1310 1320 1330 1340 1350 1360 1370 1380 1390 1400 1410 1420 1430 1440 1450 1460 1470 1480 1490 1500 1510 1520 1530 1540 1550 1560 1570 1580 1590 1600 1610 1620 1630 1640 1650 1660 1670 1680 1690 1700 1710 1720 1730 1740 1750 1760 1770 1780 1790 1800 1810 1820 1830 1840 1850 1860 1870 1880 1890 1900 1910 1920 1930 1940 1950 1960 1970 1980 1990 2000 2010 2020 2030 2040 2050 2060 2070 2080 2090 2100 2110 2120 2130 2140 2150 2160 2170 2180 2190 2200 2210 2220 2230 2240 2250 2260 2270 2280 2290 2300 2310 2320 2330 2340 2350 2360 2370 2380 2390 2400 2410 2420 2430 2440 2450 2460 2470 2480 2490 2500 2510 2520 2530 2540 2550 2560 2570 2580 2590 2591 2592 2593 2594 2595 2596 2597 2598 2599 2600 2601 2602 2603 2604 2605 2606 2607 2608 2609 2610 2611 2612 2613 2614 2615 2616 2617 2618 2619 2620 2621 2622 2623 2624 2625 2626 2627 2628 2629 26210 26211 26212 26213 26214 26215 26216 26217 26218 26219 26220 26221 26222 26223 26224 26225 26226 26227 26228 26229 262210 262211 262212 262213 262214 262215 262216 262217 262218 262219 262220 262221 262222 262223 262224 262225 262226 262227 262228 262229 2622210 2622211 2622212 2622213 2622214 2622215 2622216 2622217 2622218 2622219 2622220 2622221 2622222 2622223 2622224 2622225 2622226 2622227 2622228 2622229 26222210 26222211 26222212 26222213 26222214 26222215 26222216 26222217 26222218 26222219 26222220 26222221 26222222 26222223 26222224 26222225 26222226 26222227 26222228 26222229 262222210 262222211 262222212 262222213 262222214 262222215 262222216 262222217 262222218 262222219 262222220 262222221 262222222 262222223 262222224 262222225 262222226 262222227 262222228 262222229 2622222210 2622222211 2622222212 2622222213 2622222214 2622222215 2622222216 2622222217 2622222218 2622222219 2622222220 2622222221 2622222222 2622222223 2622222224 2622222225 2622222226 2622222227 2622222228 2622222229 26222222210 26222222211 26222222212 26222222213 26222222214 26222222215 26222222216 26222222217 26222222218 26222222219 26222222220 26222222221 26222222222 26222222223 26222222224 26222222225 26222222226 26222222227 26222222228 26222222229 262222222210 262222222211 262222222212 262222222213 262222222214 262222222215 262222222216 262222222217 262222222218 262222222219 262222222220 262222222221 262222222222 262222222223 262222222224 262222222225 262222222226 262222222227 262222222228 262222222229 2622222222210 2622222222211 2622222222212 2622222222213 2622222222214 2622222222215 2622222222216 2622222222217 2622222222218 2622222222219 2622222222220 2622222222221 2622222222222 2622222222223 2622222222224 2622222222225 2622222222226 2622222222227 2622222222228 2622222222229 26222222222210 26222222222211 26222222222212 26222222222213 26222222222214 26222222222215 26222222222216 26222222222217 26222222222218 26222222222219 26222222222220 26222222222221 26222222222222 26222222222223 26222222222224 26222222222225 26222222222226 26222222222227 26222222222228 26222222222229 262222222222210 262222222222211 262222222222212 262222222222213 262222222222214 262222222222215 262222222222216 262222222222217 262222222222218 262222222222219 262222222222220 262222222222221 262222222222222 262222222222223 262222222222224 262222222222225 262222222222226 262222222222227 262222222222228 262222222222229 2622222222222210 2622222222222211 2622222222222212 2622222222222213 2622222222222214 2622222222222215 2622222222222216 2622222222222217 2622222222222218 2622222222222219 2622222222222220 2622222222222221 2622222222222222 2622222222222223 2622222222222224 2622222222222225 2622222222222226 2622222222222227 2622222222222228 2622222222222229 26222222222222210 26222222222222211 26222222222222212 26222222222222213 26222222222222214 26222222222222215 26222222222222216 26222222222222217 26222222222222218 26222222222222219 26222222222222220 26222222222222221 26222222222222222 26222222222222223 26222222222222224 26222222222222225 26222222222222226 26222222222222227 26222222222222228 26222222222222229 262222222222222210 262222222222222211 262222222222222212 262222222222222213 262222222222222214 262222222222222215 262222222222222216 262222222222222217 262222222222222218 262222222222222219 262222222222222220 262222222222222221 262222222222222222 262222222222222223 262222222222222224 262222222222222225 262222222222222226 262222222222222227 262222222222222228 262222222222222229 2622222222222222210 2622222222222222211 2622222222222222212 2622222222222222213 2622222222222222214 2622222222222222215 2622222222222222216 2622222222222222217 2622222222222222218 2622222222222222219 2622222222222222220 2622222222222222221 2622222222222222222 2622222222222222223 2622222222222222224 2622222222222222225 2622222222222222226 2622222222222222227 2622222222222222228 2622222222222222229 26222222222222222210 26222222222222222211 26222222222222222212 26222222222222222213 26222222222222222214 26222222222222222215 26222222222222222216 26222222222222222217 26222222222222222218 26222222222222222219 26222222222222222220 26222222222222222221 26222222222222222222 26222222222222222223 26222222222222222224 26222222222222222225 26222222222222222226 26222222222222222227 26222222222222222228 26222222222222222229 262222222222222222210 262222222222222222211 262222222222222222212 262222222222222222213 262222222222222222214 262222222222222222215 262222222222222222216 262222222222222222217 262222222222222222218 262222222222222222219 262222222222222222220 262222222222222222221 262222222222222222222 262222222222222222223 262222222222222222224 262222222222222222225 262222222222222222226 262222222222222222227 262222222222222222228 262222222222222222229 2622222222222222222210 2622222222222222222211 2622222222222222222212 2622222222222222222213 2622222222222222222214 2622222222222222222215 2622222222222222222216 2622222222222222222217 2622222222222222222218 2622222222222222222219 2622222222222222222220 2622222222222222222221 2622222222222222222222 2622222222222222222223 2622222222222222222224 2622222222222222222225 2622222222222222222226 2622222222222222222227 2622222222222222222228 2622222222222222222229 26222222222222222222210 26222222222222222222211 26222222222222222222212 26222222222222222222213 26222222222222222222214 26222222222222222222215 26222222222222222222216 26222222222222222222217 26222222222222222222218 26222222222222222222219 26222222222222222222220 26222222222222222222221 26222222222222222222222 26222222222222222222223 26222222222222222222224 26222222222222222222225 26222222222222222222226 26222222222222222222227 26222222222222222222228 26222222222222222222229 262222222222222222222210 262222222222222222222211 262222222222222222222212 262222222222222222222213 262222222222222222222214 262222222222222222222215 262222222222222222222216 262222222222222222222217 262222222222222222222218 262222222222222222222219 262222222222222222222220 262222222222222222222221 262222222222222222222222 262222222222222222222223 262222222222222222222224 262222222222222222222225 262222222222222222222226 262222222222222222222227 262222222222222222222228 262222222222222222222229 2622222222222222222222210 2622222222222222222222211 2622222222222222222222212 2622222222222222222222213 2622222222222222222222214 2622222222222222222222215 2622222222222222222222216 2622222222222222222222217 2622222222222222222222218 2622222222222222222222219 2622222222222222222222220 2622222222222222222222221 2622222222222222222222222 2622222222222222222222223 2622222222222222222222224 2622222222222222222222225 2622222222222222222222226 2622222222222222222222227 2622222222222222222222228 2622222222222222222222229 26222222222222222222222210 26222222222222222222222211 26222222222222222222222212 26222222222222222222222213 26222222222222222222222214 26222222222222222222222215 26222222222222222222222216 26222222222222222222222217 26222222222222222222222218 26222222222222222222222219 26222222222222222222222220 26222222222222222222222221 26222222222222222222222222 26222222222222222222222223 26222222222222222222222224 26222222222222222222222225 26222222222222222222222226 26222222222222222222222227 26222222222222222222222228 26222222222222222222222229 262222222222222222222222210 262222222222222222222222211 262222222222222222222222212 262222222222222222222222213 262222222222222222222222214 262222222222222222222222215 262222222222222222222222216 262222222222222222222222217 262222222222222222222222218 262222222222222222222222219 262222222222222222222222220 262222222222222222222222221 262222222222222222222222222 262222222222222222222222223 262222222222222222222222224 262222222222222222222222225 262222222222222222222222226 262222222222222222222222227 262222222222222222222222228 262222222222222222222222229 2622222222222222222222222210 2622222222222222222222222211 2622222222222222222222222212 2622222222222222222222222213 2622222222222222222222222214 2622222222222222222222222215 2622222222222222222222222216 2622222222222222222222222217

号：67）（IgG2）の105～110もしくは109～110；図面38（配列番号：68）（IgG3）の111～160、114～160、120～160、126～160、129～160、135～160、141～160、144～160、150～160、156～160および159～160；または図面39（配列番号：69）（IgG4）の106～110もしくは109～110を含む。

【0206】

CH2、CH3および任意のCH4配列は、例えば、引用することにより全部が本明細書に組み込まれる、2004年6月17日に出願されたPCT出願第US04/19783号の図面1～41に対応する、本明細書に引用することにより全部が組み込まれる、2003年9月30日に出願された米国仮出願60/507,349の図面1～41および表23に提示されるような、もしくは当該技術分野において既知であるような、任意の適当なヒトもしくはヒト適合配列、またはその任意の組み合わせもしくは共通配列、またはその任意の融合タンパク質であることができる。

【0207】

機能にとって必須である本発明のヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアントにおけるアミノ酸は、部位特異的突然変異誘発もしくはアラニンスキャニング突然変異誘発（例えば、Ausubel, 上記, 8, 15章; Cunningham and Wells, Science 244: 1081-1085 (1989)）のような、当該技術分野において既知である方法により同定することができる。後者の方法は、分子におけるあらゆる残基で単一のアラニン突然変異を導入する。次に、得られる突然変異体分子を、本明細書に特定されるようなもしくは当該技術分野において既知であるような、少なくとも1つのタンパク質関連活性のようなしかしこれに限定されるものではない、生物活性について試験する。ヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアント結合にとって重要な部位はまた、結晶化、核磁気共鳴もしくは光親和性ラベリングのような構造解析により同定することもできる（Smith, et al., J. Mol. Biol. 224: 899-904 (1992) およびde Vos, et al., Science 255: 306-312 (1992)）。

【0208】

本発明のミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアントは、式（I）のP部分として、配列番号1～979の少なくとも1つの3～全てから選択される少なくとも1つの部分、配列もしくは組み合わせを含んでなることができるが、これらに限定されるものではない。記載する活性の少なくとも1つを高めるかもしくは維持することができる限定されないバリアントには、該ヒンジコアミメティボディの適当な生物活性もしくは機能に有意に影響を及ぼさない少なくとも1つの置換、挿入もしくは欠失に対応する少なくとも1つの突然変異をさらに含んでなる、上記のポリペプチドのいずれかが含まれるがこれらに限定されるものではない。

【0209】

ヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアントは、場合により式（I）のP部分として少なくとも1つのポリペプチドの少なくとも1つの機能性部分、配列番号：1～979の90～100%の少なくとも1つをさらに含んでなることができる。ヒンジコアミメティボディは、場合により配列番号：1～979の1つもしくはそれ以上から選択される、式（I）のP部分のアミノ酸配列をさらに含んでなることができる。

【0210】

1つの態様として、免疫グロブリン鎖もしくはその一部のPアミノ酸配列は、配列番号：1～979の少なくとも1つの対応する部分の対応するアミノ酸配列に約90～100%の同一性（すなわち、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100またはその中の任意の範囲もしくは値）を有する。好ましくは、90～100%のアミノ酸同一性（すなわち、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100またはその中の任意の範囲もしくは値）は、当該技術分野において既知であるように、適当なコンピューターアルゴリズムを用いて決定される。

10

20

20

30

40

50

【0211】

本発明のミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアントは、本発明のヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアントからの連続するアミノ酸残基の任意の数を含んでなることができ、ここで、該数はヒンジコアミメティボディにおける連続する残基の数の10～100%よりなる整数の群から選択される。場合により、連続するアミノ酸のこの部分配列は、長さが少なくとも約2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250もしくはそれ以上のアミノ酸、またはその中の任意の範囲もしくは値である。さらに、そのような部分配列の数は、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20もしくはそれ以上のような、1～20よりなる群から選択される任意の整数であることができる。10

【0212】

当業者が理解するように、本発明には、本発明の少なくとも1つの生物学的に活性のヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアントが包含される。生物学的に活性のミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアントは、天然の（非合成の）、内因性のもしくは関連するそして既知の挿入もしくは融合タンパク質または特定の部分もしくはバリアントのものの少なくとも20%、30%もしくは40%、そして好ましくは少なくとも50%、60%もしくは70%、そして最も好ましくは少なくとも80%、90%もしくは95%～1000%の比活性を有する。酵素活性および基質特異性の大きさをアッセイそして定量する方法は、当業者に周知である。20

【0213】

別の態様として、本発明は、有機部分の共有結合により改変される、本明細書に記述されるような、ヒトミメティボディおよびリガンド結合フラグメントに関する。そのような改変は、改善された薬物動態学的性質（例えば、増加したインビボ血清半減期）を有するヒンジコアミメティボディもしくはリガンド結合フラグメントをもたらすことができる。有機部分は、線状もしくは分枝状の親水性ポリマー基、脂肪酸基もしくは脂肪酸エステル基であることができる。特定の態様として、親水性ポリマー基は、約800～約120,000ダルトンの分子量を有することができ、そしてポリアルカングリコール（例えば、ポリエチレングリコール（PEG）、ポリプロピレングリコール（PPG））、炭水化物ポリマー、アミノ酸ポリマーもしくはポリビニルピロリドンができる、そして脂肪酸もしくは脂肪酸エステル基は、約8～約40個の炭素原子を含んでなることができる。30

【0214】

本発明の改変されたミメティボディおよびリガンド結合フラグメントは、ヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアントに、直接的もしくは間接的に、共有結合している1つもしくはそれ以上の有機部分を含んでなることができる。本発明のヒンジコアミメティボディもしくはリガンド結合フラグメントに結合している各有機部分は、独立して、親水性ポリマー基、脂肪酸基もしくは脂肪酸エステル基であることができる。本明細書において用いる場合、「脂肪酸」という用語には、モノカルボン酸およびジカルボン酸が包含される。「親水性ポリマー基」は、該用語を本明細書において用いる場合、オクタンにおけるより水において可溶性である有機ポリマーをさす。例えば、ポリリシンは、オクタンにおけるより水において可溶性である。従って、ポリリシンの共有結合により改変されるヒンジコアミメティボディは、本発明によって包含される。本発明のミメティボディを改変するためには、適当な親水性ポリマーは、線状もしくは分枝状であることができ、そして例えば、ポリアルカングリコール（例えば、PEG、モノメトキシ-ポリエチレングリコール（mPEG）、PPGなど）、炭水化物（例えば、デキストラン、セルロース、オリゴ糖、多糖など）、親水性アミノ酸のポリマー（例えば、ポリリシン、ポリアル40

ギニン、ポリアスパルテートなど)、ポリアルカンオキシド(例えば、ポリエチレンオキシド、ポリプロピレンオキシドなど)およびポリビニルピロリドンが包含される。好ましくは、本発明のヒンジコアミメティボディを改変する親水性ポリマーは、別個の分子存在として約800～約150,000ダルトンの分子量を有する。例えば、PEG₂₅₀₀、PEG₅₀₀₀、PEG₇₅₀₀、PEG₉₀₀₀、PEG₁₀₀₀₀、PEG₁₂₅₀₀、PEG₁₅₀₀₀およびPEG_{20,000}(ここで、下付き文字は、ダルトン単位のポリマーの平均分子量である)を用いることができる。

【0215】

親水性ポリマー基は、1～約6個のアルキル、脂肪酸もしくは脂肪酸エステル基で置換することができる。脂肪酸もしくは脂肪酸エステル基で置換される親水性ポリマーは、適当な方法を用いることにより製造することができる。例えば、アミン基を含んでなるポリマーは、脂肪酸もしくは脂肪酸エステルのカルボキシレートに連結することができ、そして脂肪酸もしくは脂肪酸エステル上の活性化カルボキシレート(例えば、N,N-カルボニルジイミダゾールで活性化する)は、ポリマー上のヒドロキシル基に連結することができる。

【0216】

本発明のミメティボディを改変するために適当な脂肪酸および脂肪酸エステルは、飽和していることができ、または1つもしくはそれ以上の単位の不飽和を含有することができる。本発明のミメティボディを改変するために適当な脂肪酸には、例えば、n-ドデカノエート(C₁₂、ラウレート)、n-テトラデカノエート(C₁₄、ミリステート)、n-オクタデカノエート(C₁₈、ステアレート)、n-エイコサノエート(C₂₀、アラキデート)、n-ドコサノエート(C₂₂、ベヘネート)、n-トリアコンタノエート(C₃₀)、n-テトラコンタノエート(n-tetracontanoate)(C₄₀)、シス-9-オクタデカノエート(C₁₈、オレエート)、全てのシス-5,8,11,14-エイコサテトラエノエート(C₂₀、アラキドネート)、オクタン二酸、テトラデカン二酸、オクタデカン二酸、ドコサン二酸などが包含される。適当な脂肪酸エステルには、線状もしくは分枝状の低級アルキル基を含んでなるジカルボン酸のモノエステルが包含される。低級アルキル基は、1～約12個、好ましくは1～約6個の炭素原子を含んでなることができる。

【0217】

改変されたヒトミメティボディおよびリガンド結合フラグメントは、1つもしくはそれ以上の改変剤との反応によるような、適当な方法を用いて製造することができる。「改変剤」は、該用語を本明細書において用いる場合、活性化基を含んでなる適当な有機基(例えば、親水性ポリマー、脂肪酸、脂肪酸エステル)をさす。「活性化基」は、適切な条件下で、第二の化学基と反応し、それにより改変剤と第二の化学基との間で共有結合を形成することができる化学的部分もしくは官能基である。例えば、アミン反応性活性化基には、トシレート、メシレート、ハロ(クロロ、ブロモ、フルオロ、ヨード)、N-ヒドロキシスクシンイミジルエステル(NHS)などのような求電子基が包含される。チオールと反応することができる活性化基には、例えば、マレイミド、ヨードアセチル、アクリロリル、ビリジルジスルフィド、5-チオール-2-ニトロ安息香酸チオール(TNB-チオール)などが包含される。アルデヒド官能基は、アミンもしくはヒドラジンを含有する分子に連結することができ、そしてアジド基は3価のリン基と反応してホスホルアミド基もしくはホスホリミド結合を形成することができる。分子に活性化基を導入する適当な方法は、当該技術分野において既知である(例えば、Hermannson, G. T., Biocconjugate Techniques, Academic Press: San Diego, CA(1996)を参照)。活性化基は、有機基(例えば、親水性ポリマー、脂肪酸、脂肪酸エステル)に直接、もしくはリンカー部分、例えば2価のC₁～C₁₂基(ここで、1個もしくはそれ以上の炭素原子は、酸素、窒素もしくは硫黄のようなヘテロ原子で置換されることができる)を介して結合することができる。適当なリンカー部分には、例えば、テトラエチレングリコール、-(CH₂)₃-、-NH-(CH₂)

10

20

30

40

50

$\text{N}_6 - \text{NH} - \text{C}(\text{H}_2)_2 - \text{NH} -$ および $\text{C}(\text{H}_2) - \text{O} - \text{C}(\text{H}_2) - \text{C}(\text{H}_2) - \text{O} - \text{C}(\text{H}_2)_2$ - $\text{C}(\text{H}_2)_2 - \text{O} - \text{C}(\text{H}_2) - \text{NH} -$ が包含される。リンカー部分を含んでなる改変剤は、例えば、モノ- Boc- アルキルジアミン（例えば、モノ- Boc- エチレンジアミン、モノ- Boc- ジアミノヘキサン）を 1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド（EDC）の存在下で脂肪酸と反応させて遊離アミンと脂肪酸カルボキシレートとの間でアミド結合を生成せしめることにより製造することができる。Boc保護基をトリフルオロ酢酸（TFA）での処理により生成物から除去して第一級アミンを露出することができ、それを記述されているように別のカルボキシレートに連結することができ、もしくは無水マレイン酸と反応させそして得られる生成物を環化して脂肪酸の活性化マレイミド誘導体を生成せしめることができる（例えば、Thompson, et al., WO 92/16221を参照、この全教示は、引用することにより本明細書に組み込まれる）。

【0218】

本発明の改変されたミメティボディは、ヒトヒンジコアミメティボディもしくはリガンド結合フラグメントを改変剤と反応させることにより製造することができる。例えば、有機部分は、アミン反応性改変剤、例えばPEGのNHSエステルを用いることにより非部位特異的方法でヒンジコアミメティボディに結合することができる。改変されたヒトミメティボディもしくはリガンド結合フラグメントはまた、ヒンジコアミメティボディもしくはリガンド結合フラグメントのジスルフィド結合（例えば、鎖内ジスルフィド結合）を還元することにより製造することもできる。次に、還元されたヒンジコアミメティボディもしくはリガンド結合フラグメントをチオール反応性改変剤と反応させて本発明の改変されたヒンジコアミメティボディを生成せしめることができる。本発明のヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアントの特定の部位に結合している有機部分を含んでなる改変されたヒトミメティボディおよびリガンド結合フラグメントは、逆タンパク質分解（Fisch et al., Bioconjugate Chem., 3: 147-153 (1992); Werlen et al., Bioconjugate Chem., 5: 411-417 (1994); Kumaran et al., Protein Sci., 6 (10): 2233-2241 (1997); Itoh et al., Bioorg. Chem., 24 (1): 59-68 (1996); Capell et al., Biotechnol. Bioeng., 56 (4): 456-463 (1997)）、およびHermanson, G. T., Bioconjugate Techniques, Academic Press: San Diego, CA (1996)に記述されている方法のような、適当な方法を用いて製造することができる。

【0219】

ヒンジコアミメティボディ組成物

本発明はまた、天然に存在しない組成物、混合物もしくは形態で提供される本明細書に記述されるようなそして／もしくは当該技術分野において既知であるような、少なくとも 1 つ、少なくとも 2 つ、少なくとも 3 つ、少なくとも 4 つ、少なくとも 5 つ、少なくとも 6 つもしくはそれ以上のミメティボディまたはその特定の部分もしくはバリアントを含んでなる少なくとも 1 つのヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアント組成物も提供する。そのような組成物パーセンテージは、当該技術分野において既知であるようなもしくは本明細書に記述されるような、液体もしくは乾式の溶液、混合物、懸濁液、エマルジョンもしくはコロイドとしての重量、容量、濃度、モル濃度または重量モル濃度による。

【0220】

そのような組成物は、当該技術分野において既知であるようなもしくは本明細書に記述するような、液体、気体、もしくは乾式の溶液、混合物、懸濁液、エマルジョンもしくはコロイドとして 0.00001 ~ 99.9999 重量、容量、濃度、モル濃度もしくは重量モル濃度パーセント、または 0.00001、0.00003、0.00005、0.00009、0.0001、0.0003、0.0005、0.0009、0.001、

10

20

30

40

50

0 . 0 0 3 、 0 . 0 0 5 、 0 . 0 0 9 、 0 . 0 1 、 0 . 0 2 、 0 . 0 3 、 0 . 0 5 、 0 .
 0 9 、 0 . 1 、 0 . 2 、 0 . 3 、 0 . 4 、 0 . 5 、 0 . 6 、 0 . 7 、 0 . 8 、 0 . 9 、 1
 . 0 、 1 . 1 、 1 . 2 、 1 . 3 、 1 . 4 、 1 . 5 、 1 . 6 、 1 . 7 、 1 . 8 、 1 . 9 、 2
 . 0 、 2 . 1 、 2 . 2 、 2 . 3 、 2 . 4 、 2 . 5 、 2 . 6 、 2 . 7 、 2 . 8 、 2 . 9 、 3
 . 0 、 3 . 1 、 3 . 2 、 3 . 3 、 3 . 4 、 3 . 5 、 3 . 6 、 3 . 7 、 3 . 8 、 3 . 9 、 4
 . 0 、 4 . 3 、 4 . 5 、 4 . 6 、 4 . 7 、 4 . 8 、 4 . 9 、 5 . 6 、 7 . 8 、 9 . 1 0 、
 1 5 、 2 0 、 2 5 、 3 0 、 3 5 、 4 0 、 4 5 、 5 0 、 5 5 、 6 0 、 6 5 、 7 0 、 7 1 、 7
 2 、 7 3 、 7 4 、 7 5 、 7 6 、 7 7 、 7 8 、 7 9 、 8 0 、 8 1 、 8 2 、 8 3 、 8 4 、 8 5
 、 8 6 、 8 7 、 8 8 、 8 9 、 9 0 、 9 1 、 9 2 、 9 3 、 9 4 、 9 5 、 9 6 、 9 7 、 9 8 、
 9 9 、 9 9 . 1 、 9 9 . 2 、 9 9 . 3 、 9 9 . 4 、 9 9 . 5 、 9 9 . 6 、 9 9 . 7 、 9 9
 . 8 、 9 9 . 9 % のようなしかしこれらに限定されるものではない、その中の任意の範囲
 もしくは値を含んでなることができる。従って、本発明のそのような組成物には、0 . 0
 0 0 0 1 ~ 1 0 0 m g / m l および / もしくは 0 . 0 0 0 0 1 ~ 1 0 0 m g / g が包含さ
 れるが、これらに限定されるものではない。 10

【 0 2 2 1 】

組成物は、場合により抗感染症薬、心臓血管 (C V) 系薬、中枢神経系 (C N S) 薬、
 自律神経系 (A N S) 薬、気道薬、胃腸 (G I) 管薬、ホルモン薬、体液もしくは電解質
 平衡薬、血液製剤、抗腫瘍薬、免疫調節薬、点眼薬、点耳薬もしくは点鼻薬、局所用薬剤
 、栄養薬剤などの少なくとも 1 つから選択される少なくとも 1 つの化合物もしくはタンパク質の有効量をさらに含んでなることができる。本明細書に提示する各々の製剤、適応症
 、投薬および投与を包含する、そのような薬剤は、当該技術分野において周知である（例
 えば、各々引用することにより本明細書に全部が組み込まれる、 Nursing 200
 1 Handbook of Drugs , 21st edition , Springh
 ouse Corp . , Springhouse , PA , 2001 ; Health
 Professional ' s Drug Guide 2001 , ed . , Shannon
 , Wilson , Stang . Prentice - Hall , Inc , Upper Sa
 ddle River , NJ ; Pharmcotherapy Handbook , We
 lls et al . , ed . , Appleton & Lange , Stamford
 , CT を参照）。 20

【 0 2 2 2 】

抗感染症薬は、殺アメーバ薬もしくは少なくとも 1 つの抗原虫薬、駆虫薬、抗真菌薬、
 抗マラリア薬、抗結核薬もしくは少なくとも 1 つの抗ハンセン菌薬、アミノグリコシド、
 ペニシリン、セファロスボリン、テトラサイクリン、スルホンアミド、フルオロキノロン
 、抗ウイルス薬、マクロライド系抗感染症薬、他の抗感染症薬から選択される少なく
 とも 1 つであることができる。 C V 薬は、変力薬、抗不整脈薬、抗狭心症薬、抗高血圧薬
 、抗高脂血症薬およびその他の心臓血管薬から選択される少なくとも 1 つであることが
 できる。 C N S 薬は、非麻酔性鎮痛薬もしくは解熱薬、非ステロイド性抗炎症薬、麻酔薬から
 選択される少なくとも 1 つもしくは少なくとも 1 つのオピオイド鎮痛薬、鎮静薬 - 睡眠
 薬、抗痙攣薬、抗鬱薬、抗不安薬、抗精神病薬、中枢神経系興奮剤、抗パーキンソン病薬
 、他の中枢神経系薬から選択される少なくとも 1 つであることができる。 A N S 薬は
 、コリン作動薬（副交感神経作動薬）、抗コリン作動薬、アドレナリン作動薬（交感神経
 作動薬）、アドレナリン遮断薬（交感神経遮断薬）、骨格筋弛緩薬、神経筋遮断薬から選
 択される少なくとも 1 つであることができる。気道薬は、抗ヒスタミン剤、気管支拡張薬
 、去痰薬もしくは少なくとも 1 つの鎮咳薬、他の呼吸器薬から選択される少なくとも
 1 つであることができる。 G I 管薬は、制酸剤もしくは少なくとも 1 つの吸着剤もしくは
 少なくとも 1 つの整腸剤、消化酵素もしくは少なくとも 1 つの胆石溶解剤、下痢止め薬、
 下剤、制吐剤、抗潰瘍薬から選択される少なくとも 1 つであることができる。ホルモン薬
 は、コルチコステロイド、アンドロゲンもしくは少なくとも 1 つのアナボリックステロイ
 ド、エストロゲンもしくは少なくとも 1 つのプロゲスチン、ゴナドトロピン、抗糖尿病薬
 もしくは少なくとも 1 つのグルカゴン、甲状腺ホルモン、甲状腺ホルモンアンタゴニスト 40

、下垂体ホルモン、副甲状腺様剤から選択される少なくとも1つであることができる。体液もしくは電解質平衡薬は、利尿剤、電解質もしくは少なくとも1つの置換溶液、酸性化薬もしくは少なくとも1つのアルカリ化薬から選択される少なくとも1つであることができる。血液製剤は、増血剤、抗凝血剤、血液誘導体、血栓溶解酵素から選択される少なくとも1つであることができる。抗腫瘍薬は、アルキル化剤、代謝拮抗剤、抗生物質抗腫瘍薬、ホルモン平衡を改変する抗腫瘍薬、その他の抗腫瘍薬から選択される少なくとも1つであることができる。免疫調節薬は、免疫抑制剤、ワクチンもしくは少なくとも1つのトキソイド、抗毒素もしくは少なくとも1つの抗蛇毒素、免疫血清、生物学的反応修飾物質から選択される少なくとも1つであることができる。点眼薬、点耳薬もしくは点鼻薬は、眼科用抗感染症薬、眼科用抗炎症薬、縮瞳薬、散瞳薬、眼科用血管収縮剤、その他の点眼薬、点耳薬、点鼻薬から選択される少なくとも1つであることができる。局所用薬剤は、局所用抗感染症薬、殺疥癬虫薬もしくは少なくとも1つの殺シラミ薬、局所用コルチコステロイドから選択される少なくとも1つであることができる。栄養薬剤は、ビタミン、ミネラルもしくはカロリー薬(calorics)から選択される少なくとも1つであることができる。例えば、Nursing 2001 Drug Handbook、上記の内容を参照。

【0223】

少なくとも1つの殺アメーバ薬もしくは抗原虫薬は、アトバクオン、塩酸クロロキン、リン酸クロロキン、メトロニダゾール、塩酸メトロニダゾール、ペニタミジンイソチオネートから選択される少なくとも1つであることができる。少なくとも1つの駆虫薬は、メベンダゾール、パモ酸ピランテル、チアベンダゾールから選択される少なくとも1つであることができる。少なくとも1つの抗真菌薬は、アンホテリシンB、アンホテリシンB硫酸コレステリル複合体、アンホテリシンB脂質複合体、アンホテリシンBリポソーム製剤(liposomal)、フルコナゾール、フルシトシン、グリセオフルビンミクロサイズ(microsize)、グリセオフルビンウルトラミクロサイズ(ultramicrosize)、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ナイスタチン、塩酸テルビナフィンから選択される少なくとも1つであることができる。少なくとも1つの抗マラリア薬は、塩酸クロロキン、リン酸クロロキン、ドキシサイクリン、硫酸ヒドロキシクロロキン、塩酸メフロキン、リン酸プリマキン、ピリメタミン、スルファドキシンを有するピリメタミンから選択される少なくとも1つであることができる。少なくとも1つの抗結核薬もしくは抗ハンセン菌薬は、クロファジミン、サイクロセリン、ダブソン、塩酸エタンブトール、イソニアジド、ピラジンアミド、リファブチン、リファンピン、リファンチン、硫酸ストレプトマイシンから選択される少なくとも1つであることができる。少なくとも1つのアミノグリコシドは、硫酸アミカシン、硫酸ゲンタマイシン、硫酸ネオマイシン、硫酸ストレプトマイシン、硫酸トブラマイシンから選択される少なくとも1つであることができる。少なくとも1つのペニシリンは、アモキシシリン/クラブラン酸カリウム、アモキシシリン3水和物、アンピシリン、アンピシリンナトリウム、アンピシリン3水和物、アンピシリンナトリウム/スルバクタムナトリウム、クロキサシリンナトリウム、ジクロキサシリンナトリウム、メズロシリンナトリウム、ナフシリンナトリウム、オキサシリンナトリウム、ペニシリンGベンザチン、ペニシリンGカリウム、ペニシリンGプロカイン、ペニシリンGナトリウム、ペニシリンVカリウム、ピペラシリンナトリウム、ピペラシリンナトリウム/タゾバクタムナトリウム、チカルシリン2ナトリウム、チカルシリン2ナトリウム/クラブラン酸カリウムから選択される少なくとも1つであることができる。少なくとも1つのセファロスボリンは、セファクロル、セファドロキシル、セファゾリンナトリウム、セフジニル、塩酸セフェプリム(cefepime)、セフィキシム、セフメタゾールナトリウム、セフォニシドナトリウム、セフォペラゾンナトリウム、セフォタキシムナトリウム、セフォテタン2ナトリウム、セフォキシチニナトリウム、セフポドキシムプロキセチル、セフプロジル、セフタジジム、セフチブテン、セフチゾキシムナトリウム、セフトリアキソンナトリウム、セフロキシムアキセチル、セフロキシムナトリウム、塩酸セファレキシン、セファレキシン1水和物、セフラジン、ロラカルベフから選択

10

20

30

40

50

される少なくとも 1 つであることができる。少なくとも 1 つのテトラサイクリンは、塩酸デメクロサイクリン、ドキシサイクリンカルシウム、ドキシサイクリンヒクラート (h y c l a t e)、塩酸ドキシサイクリン、ドキシサイクリン 1 水和物、塩酸ミノサイクリン、塩酸テトラサイクリンから選択される少なくとも 1 つであることができる。少なくとも 1 つのスルホンアミドは、コトリモキサゾール、スルファジアジン、スルファメトキサゾール、スルフィソキサゾール、スルフィソキサゾールアセチルから選択される少なくとも 1 つであることができる。少なくとも 1 つのフルオロキノロンは、メシル酸アラトロフロキサシン、シプロフロキサシン、エノキサシン、レボフロキサシン、塩酸ロメフロキサシン、ナリジクス酸、ノルフロキサシン、オフロキサシン、スバルフロキサシン、メシル酸トロバフロキサシンから選択される少なくとも 1 つであることができる。少なくとも 1 つの抗ウイルス薬は、硫酸アバカビル、アシクロビルナトリウム、塩酸アマンタジン、アンプレナビル、シドフォビル、メシル酸デラビルジン、ジダノシン、エファビレンズ、ファムシクロビル、フォミビルセンナトリウム、オスカルネットナトリウム、ガンシクロビル、硫酸インジナビル、ラミブジン、ラミブジン / ジドブジン、メシル酸ネルフィナビル、ネビラピン、リン酸オセルタミビル、リバビリン、塩酸リマンタジン、リトナビル、サキナビル、メシル酸サキナビル、スタブジン、塩酸バラシクロビル、ザルシタビン、ザナミビル、ジドブジンから選択される少なくとも 1 つであることができる。少なくとも 1 つのマクロライド系抗感染症薬は、アジスロマイシン、クラリスロマイシン、ジリスロマイシン、エリスロマイシン塩基、エリスロマイシンエストレート、エチルコハク酸エリスロマイシン、ラクトビオン酸エリスロマイシン、ステアリン酸エリスロマイシンから選択される少なくとも 1 つであることができる。少なくとも 1 つのその他の抗感染症薬は、アズトレオナム、バシトラシン、コハク酸クロラムフェニコールナトリウム、塩酸クリンダマイシン、塩酸パルミチン酸クリンダマイシン、リン酸クリンダマイシン、イミペネムおよびシラスタチンナトリウム、メロペネム、ニトロフラントインマクロクリスタル、ニトロフラントインミクロクリスタル、キヌプリスチン / ダルフォプリスチン、塩酸スペクチノマイシン、トリメトブリム、塩酸バンコマイシンから選択される少なくとも 1 つであることができる。（例えば、Nursing 2001 Drug Handbook の pp. 24 ~ 214 を参照。）

【0224】

少なくとも 1 つの変力薬は、乳酸アムリノン、ジゴキシン、乳酸ミルリノンから選択される少なくとも 1 つであることができる。少なくとも 1 つの抗不整脈薬は、アデノシン、塩酸アミオダロン、硫酸アトロピン、ブレチリウムトシレート、塩酸ジルチアゼム、ジソピラミド、リン酸ジソピラミド、塩酸エスマロール、酢酸フレカイニド、フマル酸イブチリド、塩酸リドカイン、塩酸メキシレチン、塩酸モリシジン、フェニトイイン、フェニトイインナトリウム、塩酸プロカインアミド、塩酸プロパフェノン、塩酸プロプラノロール、重硫酸キニジン、グルコン酸キニジン、ポリガラクツロン酸キニジン、硫酸キニジン、ソタロール、塩酸トカイニド、塩酸ベラパミルから選択される少なくとも 1 つであることができる。少なくとも 1 つの抗狭心症薬は、ベシル酸アムロジピン (amlodipine)、亜硝酸アミル、塩酸ベブリジル、塩酸ジルチアゼム、二硝酸イソソルビド、一硝酸イソソルビド、ナドロール、塩酸ニカルジピン、ニフェジピン、ニトログリセリン、塩酸プロパノロール、ベラパミル、塩酸ベラパミルから選択される少なくとも 1 つであることができる。少なくとも 1 つの抗高血圧薬は、塩酸アセブトロール、ベシル酸アムロジピン、アテノロール、塩酸ベナゼブリル、塩酸ベタキソロール、フマル酸ビソプロロール、カンデサルタンシレキセチル、カプトブリル、塩酸カルテオロール、カルベジロール、クロニジン、塩酸クロニジン、ジアゾキシド、塩酸ジルチアゼム、メシル酸ドキサゾシン、エナラブリラト、マレイン酸エナラブリル、メシル酸エプロサルタン、フェロジピン、メシル酸フェノルドバム、フォシノブリルナトリウム、酢酸グアナベンズ、硫酸グアナドレル、塩酸グアンファシン、塩酸ヒドララジン、イルベサルタン、イスラジピン、塩酸ラベタロール、リシノブリル、ロサルタンカリウム、メチルドーパ、塩酸メチルドペート、コハク酸メトプロロール、酒石酸メトプロロール、ミノキシジル、塩酸モエキシブリル、ナド

10

20

30

40

50

ロール、塩酸ニカルジピン、ニフェジピン、ニソルジピン、ニトロブルシドナトリウム、硫酸ペンプトロール、ペリンドプリルエルブミン、メシル酸フェントラミン、ピンドロール、塩酸プラゾシン、塩酸プロプラノロール、塩酸キナプリル、ラミプリル、テルミサルタン、塩酸テラゾシン、マレイン酸チモロール、トランドラブリル、バルサルタン、塩酸ベラバミルから選択される少なくとも1つであることができる。少なくとも1つの抗高脂血症薬は、アトルバスタチンカルシウム、セリバスタチンナトリウム、コレステラミン、塩酸コレステポール、フェノフィブレート(微粉化)、フルバスタチンナトリウム、ジェムフィブロジル、ロバスタチン、ナイアシン、プラバスタチンナトリウム、シンバスタチンから選択される少なくとも1つであることができる。少なくとも1つのその他のCV薬は、アブシキシマブ、アルブロスタジル、塩酸アルブタミン(arbutamine)、シロスタゾール、重硫酸クロビドグレル、ジピリダモール、エプチフィバチド、塩酸ミドドリン、ペントキシフィリン、塩酸チクロビジン、塩酸チロフィバンから選択される少なくとも1つであることができる。(例えば、*Nursing 2001 Drug Handbook*のpp. 215~336を参照。)

【0225】

少なくとも1つの非麻酔性鎮痛薬もしくは解熱薬は、アセトアミノフェン、アスピリン、トリサリチル酸コリンマグネシウム、ジフルニサル、サリチル酸マグネシウムから選択される少なくとも1つであることができる。少なくとも1つの非ステロイド性抗炎症薬は、セレコキシブ、ジクロフェナクカリウム、ジクロフェナクナトリウム、エトドラク、フェノプロフェンカルシウム、フルルビピロフェン、イブプロフェン、インドメタシン、インドメタシンナトリウム3水和物、ケトプロフェン、ケトロラクトロメタシン、ナブメトニン、ナブロキセン、ナブロキセンナトリウム、オキサプロジン、ピロキシカム、ロフェコキシブ、スリンダクから選択される少なくとも1つであることができる。少なくとも1つの麻酔薬もしくはオピオイド鎮痛薬は、塩酸アルフェンタニル、塩酸ブブレノルフィン、酒石酸ブトルファノール、リン酸コデイン、硫酸コデイン、クエン酸フェンタニル、フェンタニル経皮システム、フェンタニル経粘膜(transmucosal)、塩酸ヒドロモルホン、塩酸メペリジン、塩酸メタドン、塩酸モルヒネ、硫酸モルヒネ、酒石酸モルヒネ、塩酸ナルブフィン、塩酸オキシコドン、ペクチン酸(pectinate)オキシコドン、塩酸オキシモルホン、塩酸ペントゾシン、塩酸ペントゾシンおよび塩酸ナロキソン、乳酸ペントゾシン、塩酸プロポキシフェン、ナブシル酸プロポキシフェン、塩酸レミフェンタニル、クエン酸スフェンタニル、塩酸トラマドールから選択される少なくとも1つであることができる。少なくとも1つの鎮静薬・睡眠薬は、抱水クロラール、エスタゾラム、塩酸フルラゼパム、ペントバルビタール、ペントバルビタールナトリウム、フェノバルビタールナトリウム、セコバルビタールナトリウム、テマゼパム、トリアゾラム、ザレブロン、酒石酸ゾルピデムから選択される少なくとも1つであることができる。少なくとも1つの抗痙攣薬は、アセタゾールアミドナトリウム、カルバマゼピン、クロナゼパム、クロラゼプ酸2カリウム、ジアゼパム、ジバルプロエックスナトリウム、エトスクシミド、フォスフェニトインナトリウム、ガバペンチン、ラモトリジン、硫酸マグネシウム、フェノバルビタール、フェノバルビタールナトリウム、フェニトイイン、フェニトイインナトリウム、フェニトイインナトリウム(長期(ex tended))、ブリミドン、塩酸チアガビン、トピラメート、バルプロ酸ナトリウム、バルプロ酸から選択される少なくとも1つであることができる。少なくとも1つの抗鬱薬は、塩酸アミトリプチリン、パモ酸アミトリプチリン、アモキサピン、塩酸ブプロピオン、臭化水素酸シタロプラム、塩酸クロミブラン、塩酸デシブラン、塩酸ドキセピン、塩酸フルオキセチン、塩酸イミブラン、パモ酸イミブラン、ミルタザピン、塩酸ネファゾドン、塩酸ノルトリプチリン、塩酸パロキセチン、硫酸フェネルジン、塩酸セルトラリン、硫酸トラニルシプロミン、マレイン酸トリミブラン、塩酸ベンラファキシンから選択される少なくとも1つであることができる。少なくとも1つの抗不安薬は、アルプラゾラム、塩酸ブスピロン、クロルジアゼポキシド、塩酸クロルジアゼポキシド、クロラゼプ酸2カリウム、ジアゼパム、塩酸ドキセピン、ヒドロキシジンエンボネート(embonate)、塩酸ヒドロキシジン、パモ酸

10

20

30

40

50

ヒドロキシジン、ロラゼパム、メプロバメート (m e p h r o b a m a t e)、塩酸ミダゾラム、オキサゼパムから選択される少なくとも 1 つであることができる。少なくとも 1 つの抗精神病薬は、塩酸クロルプロマジン、クロザピン、デカン酸フルフェナジン、エナント酸フルフェナジン、塩酸フルフェナジン、ハロペリドール、デカン酸ハロペリドール、乳酸ハロペリドール、塩酸ロクサピン、コハク酸ロクサピン、ベシル酸メソリダジン、塩酸モリンドン、オランザピン、ペルフェナジン、ピモジン、プロクロルペラジン、フマル酸ケチアピン、リスペリドン、塩酸チオリダジン、チオチキセン、塩酸チオチキセン、塩酸トリフルオペラジンから選択される少なくとも 1 つであることができる。少なくとも 1 つの中枢神経形系興奮剤は、硫酸アンフェタミン、カフェイン、硫酸デキトロアンフェタミン、塩酸ドキサプラム、塩酸メタンフェタミン、塩酸メチルフェニデート、モダフィニル、ペモリン、塩酸フェンテルミンから選択される少なくとも 1 つであることができる。少なくとも 1 つの抗パーキンソン病薬は、塩酸アマンタジン、メシル酸ベンズトロピン、塩酸ビペリデン、乳酸ビペリデン、メシル酸プロモクリプチン、カルビドパ・レボドパ、エンタカポン、レボドパ、メシル酸ペルゴリド、プラミペキソール 2 塩酸塩、塩酸ロビニロール、塩酸セレギリン、トルカポン、塩酸トリヘキシフェニジルから選択される少なくとも 1 つであることができる。少なくとも 1 つのその他の中枢神経系薬は、塩酸ブプロピオン、塩酸ドネペジル、ドロペリドール、マレイン酸フルボキサミン、炭酸リチウム、クエン酸リチウム、塩酸ナラトリプタン、ニコチンポラクリレックス、ニコチン経皮システム、プロボフォール、安息香酸リザトリプタン、塩酸シブトラミン 1 水和物、コハク酸スマトリプタン、塩酸タクリン、ゾルミトリプタンから選択される少なくとも 1 つであることができる。少なくとも 1 つのアドレナリン作動薬 (交感神経作動薬) は、塩酸ドブタミン、塩酸ドーパミン、重酒石酸メタラミノール、重酒石酸ノルエピネフリン、塩酸フェニレフリン、塩酸プソイドエフェドリン、硫酸プソイドエフェドリンから選択される少なくとも 1 つであることができる。少なくとも 1 つのアドレナリン遮断薬 (交感神経遮断薬) は、メシル酸ジヒドロエルゴタミン、酒石酸エルゴタミン、マレイン酸メチセルギド、塩酸プロプラノロールから選択される少なくとも 1 つであることができる。少なくとも 1 つの骨格筋弛緩薬は、バクロフェン、カリソプロドール、クロルゾキサゾン、塩酸シクロベンザブリン、ダントロレンナトリウム、メトカルバモール、塩酸チザニジンから選択される少なくとも 1 つであることができる。少なくとも 1 つの神経筋遮断薬は、ベシル酸アラクリウム、ベシル酸シサトラクリム、塩化ドキサクリウム、塩化ミバクリウム、臭化パンクロニウム、臭化ビペクロニウム、臭化ラパクロニウム、臭化ロクロニウム、塩化スクシニルコリン、塩化ツボクラリン、臭化ベクロニウムから選択される少なくとも 1 つであることができる。(例えば、Nursing 2001 Drug Handbook の p . 337 ~ 530 を参照。)

【0226】

少なくとも 1 つのコリン作動薬 (例えば、副交感神経作動薬) は、塩化ベタネコール、塩化エドロホニウム、臭化ネオスチグミン、メチル硫酸ネオスチグミン、サリチル酸フィゾスチグミン、臭化ピリドスチグミンから選択される少なくとも 1 つであることができる。少なくとも 1 つの抗コリン作動薬は、硫酸アトロピン、塩酸ジシクロミン、グリコピロレート、ヒヨスチアミン、硫酸ヒヨスチアミン、臭化プロパンテリン、スコポラミン、ブチル臭化スコポラミン、臭化水素酸スコポラミンから選択される少なくとも 1 つであることができる。少なくとも 1 つのアドレナリン作動薬 (交感神経作動薬) は、塩酸ドブタミン、塩酸ドーパミン、重酒石酸メタラミノール、重酒石酸ノルエピネフリン、塩酸フェニレフリン、塩酸プソイドエフェドリン、硫酸プソイドエフェドリンから選択される少なくとも 1 つであることができる。少なくとも 1 つのアドレナリン遮断薬 (交感神経遮断薬) は、メシル酸ジヒドロエルゴタミン、酒石酸エルゴタミン、マレイン酸メチセルギド、塩酸プロプラノロールから選択される少なくとも 1 つであることができる。少なくとも 1 つの骨格筋弛緩薬は、バクロフェン、カリソプロドール、クロルゾキサゾン、塩酸シクロベンザブリン、ダントロレンナトリウム、メトカルバモール、塩酸チザニジンから選択される少なくとも 1 つであることができる。少なくとも 1 つの神経筋遮断薬は、ベシル酸アラクリウム、ベシル酸シサトラクリム、塩化ドキサクリウム、塩化ミバクリウム、臭化パンクロニウム、臭化ビペクロニウム、臭化ラパクロニウム、臭化ロクロニウム、塩化スクシニルコリン、塩化ツボクラリン、臭化ベクロニウムから選択される少なくとも 1 つであることができる。(例えば、Nursing 2001 Drug Handbook の p . 531 ~ 84 を参照。)

【0227】

少なくとも 1 つの抗ヒスタミン剤は、マレイン酸プロムフェニラミン、塩酸セチリジン、マレイン酸クロルフェニラミン、フマル酸クレマスチン、塩酸シプロヘプタジン、塩酸ジフェンヒドラミン、塩酸フェキソフェナジン、ロラタジン、塩酸プロメタジン、プロメタジンテオクレート、塩酸トリプロリジンから選択される少なくとも 1 つであることができる。少なくとも 1 つの気管支拡張薬は、アルブテロール、硫酸アルブテロール、アミノフィリン、硫酸アトロピン、硫酸エフェドリン、エピネフリン、重酒石酸エピネフリン、

10

20

30

40

50

塩酸エピネフリン、臭化イプラトロピウム、イソプロテレノール、塩酸イソプロテレノール、硫酸イソプロテレノール、塩酸レバルブテロール、硫酸メタプロテレノール、オクストリフィリン、酢酸ピルブテロール、キシナホ酸サルメテロール、硫酸テルブタリン、テオフィリンから選択される少なくとも1つであることができる。少なくとも1つの去痰薬もしくは鎮咳薬は、ベンゾナテート、リン酸コデイン、硫酸コデイン、臭化水素酸デキストロメトルファン(dextromethorphan)、塩酸ジフェンヒドラミン、グアイフェネシン、塩酸ヒドロモルホンから選択される少なくとも1つであることができる。少なくとも1つのその他の呼吸器薬は、アセチルシスティン、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、ベラクタント、ブデソニド、カルファクタント(calfactant)、クロモリンナトリウム、ドルナーゼアルファ、エポプロステノールナトリウム、フルニソリド、プロピオン酸フルチカゾン、モンテルカストナトリウム、ネドクロミルナトリウム、バリビズマブ、トリアムシノロンアセトニド、ザフィルルカスト、ジレウトンから選択される少なくとも1つであることができる。(例えば、Nursing 2001 Drug Handbookのpp. 585~642を参照。)

10

20

30

40

50

【0228】

少なくとも1つの制酸剤、吸着剤もしくは整腸剤は、炭酸アルミニウム、水酸化アルミニウム、炭酸カルシウム、マガルドレート、水酸化マグネシウム、酸化マグネシウム、シメチコン、重炭酸ナトリウムから選択される少なくとも1つであることができる。少なくとも1つの消化酵素もしくは胆石溶解剤は、パンクレアチン、パンクレリパーゼ、ウルソジオールから選択される少なくとも1つであることができる。少なくとも1つの下痢止め薬は、アタパルジャイト、次サリチル酸ビスマス、カルシウムポリカルボフィル、塩酸ジフェノキシレートもしくは硫酸アトロピン、ロペラミド、酢酸オクトレオチド、アヘンチンキ、アヘンチンキ(樟脑の入った)から選択される少なくとも1つであることができる。少なくとも1つの下剤は、ビソコジル(bisacodyl)、カルシウムポリカルボフィル、カスカラサグラダ、カスカラサグラダ芳香族流エキス剤、カスカラサグラダ流エキス剤、ヒマシ油、ドキュセートカルシウム、ドキュセートナトリウム、グリセリン、ラクツロース、クエン酸マグネシウム、水酸化マグネシウム、硫酸マグネシウム、メチルセルロース、鉱油、ポリエチレングリコールもしくは電解質溶液、オオバコ、センナ、リン酸ナトリウムから選択される少なくとも1つであることができる。少なくとも1つの制吐剤は、塩酸クロルプロマジン、ジメンヒドリネート、メシル酸ドラセトロン、ドロナビノール、塩酸グラニセトロン、塩酸メクリジン、塩酸メトクロプラミド(metoclopramide)、塩酸オンダンセトロン、ペルフェナジン、プロクロルペラジン、エジシル酸プロクロルペラジン、マレイン酸プロクロルペラジン、塩酸プロメタジン、スコボラミン、マレイン酸トリエチルペラジン、塩酸トリメトベンズアミドから選択される少なくとも1つであることができる。少なくとも1つの抗潰瘍薬は、シメチジン、塩酸シメチジン、ファモチジン、ランソプラゾール、ミソプロストール、ニザチジン、オメプラゾール、ラベプラゾール(rabeprazole)ナトリウム、ラニチジンクエン酸ビスマス、塩酸ラニチジン、スクラルフェートから選択される少なくとも1つであることができる。(例えば、Nursing 2001 Drug Handbookのpp. 643~95を参照。)

【0229】

少なくとも1つのコルチコステロイドは、ベタメタゾン、酢酸ベタメタゾンもしくはリン酸ベタメタゾンナトリウム、リン酸ベタメタゾンナトリウム、酢酸コルチゾン、デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、酢酸フルドロコルチゾン、ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、ヒドロコルチゾンシピオネット、リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、メチルプレドニソロン、酢酸メチルプレドニソロン、コハク酸メチルプレドニソロンナトリウム、プレドニソロン、酢酸プレドニソロン、リン酸プレドニソロンナトリウム、プレドニソロンテブテート(tebutate)、プレドニソロン、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、トリアムシノロンジアセテートから選択される少なくとも1つであることがで

きる。少なくとも 1 つのアンドロゲンもしくはアナボリックステロイドは、ダナゾール、フルオキシメステロン、メチルテストステロン、デカン酸ナンドロロン、フェンプロピオン酸ナンドロロン、テストステロン、テストステロンシピオネート、エナント酸テストステロン、プロピオン酸テストステロン、テストステロン経皮システムから選択される少なくとも 1 つであることができる。少なくとも 1 つのエストロゲンもしくはプロゲスチンは、エステル化エストロゲン、エストラジオール、エストラジオールシピオネート、エストラジオール／酢酸ノルエチンドロン経皮システム、吉草酸エストラジオール、エストロゲン（抱合）、エストロピペート、エチニルエストラジオール、エチニルエストラジオールおよびデソゲストレル、エチニルエストラジオールおよびエチノジオールジアセテート、エチニルエストラジオールおよびデソゲストレル、エチニルエストラジオールおよびエチノジオールジアセテート、エチニルエストラジオールおよびレボノルゲストレル、エチニルエストラジオールおよびノルエチンドロン、エチニルエストラジオールおよび酢酸ノレチンドロン、エチニルエストラジオールおよびノルゲスチメート、エチニルエストラジオールおよびノルゲストレル、エチニルエストラジオールおよびノルエチンドロンおよび酢酸塩およびフマル酸第一鉄、レボノルゲストレル、酢酸メドロキシプロゲステロン、メストラノールおよびノルエチンドロン、ノルエチンドロン、酢酸ノルエチンドロン、ノルゲストレル、プロゲステロンから選択される少なくとも 1 つであることができる。少なくとも 1 つのゴナドトロピンは、酢酸ガニレリクス、酢酸ゴナドレリン、酢酸ヒストレリン、メノトロピンから選択される少なくとも 1 つであることができる。少なくとも 1 つの抗糖尿病薬もしくはグルカゴンは、アカルボース、クロルプロパミド、グリメピリド、グリピジド、グルカゴン、グリブリド、インシュリン、塩酸メトフォルミン、ミグリトール、塩酸ピオグリタゾン、レバグリニド、マレイン酸ロシグリタゾン、トログリタゾンから選択される少なくとも 1 つであることができる。少なくとも 1 つの甲状腺ホルモンは、レボチロキシンナトリウム、リオチロニンナトリウム、リオトリックス、甲状腺製剤から選択される少なくとも 1 つであることができる。少なくとも 1 つの甲状腺ホルモンアンタゴニストは、メチマゾール、ヨウ化カリウム、ヨウ化カリウム（飽和溶液）、プロピルチオラシル、放射性ヨウ素（ヨウ化ナトリウム¹³¹I）、濃ヨウ素溶液から選択される少なくとも 1 つであることができる。少なくとも 1 つの下垂体ホルモンは、コルチコトロピン、コントロピン、酢酸デスマプレシン（desmopressin）、酢酸ロイプロリド、貯蔵コルチコトロピン、ソマトレム、ソマトロピン、バソプレッシンから選択される少なくとも 1 つであることができる。少なくとも 1 つの副甲状腺様剤は、カルシフェジオール、カルシトニン（ヒト）、カルシトニン（サケ）、カルシトリオール、ジヒドロタキステロール、エチドロン酸 2 ナトリウムから選択される少なくとも 1 つであることができる。（例えば、Nursing 2001 Drug Handbook の pp. 696 ~ 796 を参照。）

【0230】

少なくとも 1 つの利尿剤は、アセタゾールアミド、アセタゾールアミドナトリウム、塩酸アミロリド、ブメタニド、クロルタリドン、エタクリン酸ナトリウム、エタクリン酸、フロセミド、ヒドロクロロチアジド、インダパミド、マンニトール、メトラゾン、スピロノラクトン、トルセミド、トリアムテレン、尿素から選択される少なくとも 1 つであることができる。少なくとも 1 つの電解質または置換溶液は、酢酸カルシウム、炭酸カルシウム、塩化カルシウム、クエン酸カルシウム、カルシウムグルビオネート（glubionate）、カルシウムグルセブテート、グルコン酸カルシウム、乳酸カルシウム、リン酸カルシウム（第二）、リン酸カルシウム（第三）、デキストラン（高分子量）、デキストラン（低分子量）、ヘタスター、塩化マグネシウム、硫酸マグネシウム、酢酸カリウム、重炭酸カリウム、塩化カリウム、グルコン酸カリウム、リンガーリー、リンガーリー（乳酸加）、塩化ナトリウムから選択される少なくとも 1 つであることができる。少なくとも 1 つの酸性化薬もしくはアルカリ化薬は、重炭酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、トロメタミンから選択される少なくとも 1 つであることができる。（例えば、Nursing 2001 Drug Handbook の pp. 797 ~ 833 を参照。）

10

20

30

40

50

【0231】

少なくとも1つの増血剤は、フマル酸第一鉄、グルコン酸第一鉄、硫酸第一鉄、硫酸第一鉄（乾燥）、デキストラン鉄、ソルビトール鉄、多糖-鉄複合体、ナトリウムグルコン酸第二鉄複合体から選択される少なくとも1つであることができる。少なくとも1つの抗凝血剤は、アルデパリンナトリウム、ダルテパリンナトリウム、ダナパロイドナトリウム、エノキサパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ヘパリンナトリウム、ワーファリンナトリウムから選択される少なくとも1つであることができる。少なくとも1つの血液誘導体は、アルブミン5%、アルブミン25%、抗血友病因子、活性化プロトロンビン複合体、抗トロンビンⅢ（ヒト）、第IX因子（ヒト）、第IX因子複合体、血漿タンパク質画分から選択される少なくとも1つであることができる。少なくとも1つの血栓溶解酵素は、アルテプラーゼ、アニストレプラーゼ、レテプラーゼ（組み換え体）、ストレプトキナーゼ、ウロキナーゼから選択される少なくとも1つであることができる。（例えば、Nursing 2001 Drug Handbookのpp. 834~66を参照。）

10

20

30

40

50

【0232】

少なくとも1つのアルキル化剤は、ブスルファン、カルボプラチン、カルムスチン、クロラムブシル、シスプラチン、シクロホスファミド、イホスファミド、ロムスチン、塩酸メクロレタミン、メルファラン、塩酸メルファラン、ストレプトゾシン、テモゾロマイド、チオテパから選択される少なくとも1つであることができる。少なくとも1つの代謝拮抗剤は、カペシタビン、クラドリビン、シタラビン、フロクスウリジン、リン酸フルダラビン、フルオロウラシル、ヒドロキシウレア、メルカプトプリン、メトトレキセート、メトトレキセートナトリウム、チオグアニンから選択される少なくとも1つであることができる。少なくとも1つの抗生物質抗腫瘍薬は、硫酸ブレオマイシン、ダクチノマイシン、クエン酸ダウノルビシンリポソーム製剤、塩酸ダウノルビシン、塩酸ドキソルビシン、塩酸ドキソルビシンリポソーム製剤、塩酸エピルビシン、塩酸イダルビシン、マイトマイシン、ペントスタチン、プリカマイシン、バルルビシンから選択される少なくとも1つであることができる。ホルモン平衡を改変する少なくとも1つの抗腫瘍薬は、アナストロゾール、ビカルタミド、エストラムスチンリン酸ナトリウム、エキセメスタン、フルタミド、酢酸ゴセレリン、レトロゾール、酢酸ロイプロリド、酢酸メゲストロール、ニルタミド、クエン酸タモキシフェン、テストラクトン、クエン酸トレミフェンから選択される少なくとも1つであることができる。少なくとも1つのその他の抗腫瘍薬は、アスパラギナーゼ、バシラス・カルメット-ゲラン（BCG）（生、膀胱内）、ダカルバジン、ドセタキセル、エトポシド、リン酸エトポシド、塩酸ジェムシタビン、塩酸イリノテカン、ミトタン、塩酸ミトキサントロン、パクリタキセル、ペグアスパルガーゼ、ポルフィマーナトリウム、塩酸プロカルバジン、リツキシマブ、テニポシド、塩酸トポテカン、トラスツズマブ、トレチノイン、硫酸ビンプラスチン、硫酸ビンクリスチン、酒石酸ビノレルビンから選択される少なくとも1つであることができる。（例えば、Nursing 2001 Drug Handbookのpp. 867~963を参照。）

【0233】

少なくとも1つの免疫抑制薬は、アザチオプリン、バシリキシマブ、サイクロスボリン、ダクリズマブ、リンパ球免疫グロブリン、ムロモナブ-CD3、ミコフェノール酸モフェチル、ミコフェノール酸モフェチル塩酸塩、シロリムス、タクロリムスから選択される少なくとも1つであることができる。少なくとも1つのワクチンもしくはトキソイドは、BCGワクチン、コレラワクチン、ジフテリア破傷風トキソイド（吸着）、ジフテリア破傷風トキソイドおよび吸着無細胞百日咳ワクチン、ジフテリア破傷風トキソイドおよび全細胞百日咳ワクチン、ヘモフィルスb共役ワクチン、A型肝炎ワクチン（不活性化）、B型肝炎ワクチン（組み換え体）、インフルエンザウイルスワクチン1999-2000 3価のA&B型（精製された表面抗原）、インフルエンザウイルスワクチン1999-2000 3価のA&B型（サブビリオンもしくは精製されたサブビリオン）、インフルエンザウイルスワクチン1999-2000 3価のA&B型（全ビリオン）、日本脳炎ウ

イルスワクチン（不活性化）、ライム病ワクチン（組み換えOspA）、はしか・おたふく風邪・風疹ウイルスワクチン（生）、はしか・おたふく風邪・風疹ウイルスワクチン（生、弱毒化）、はしかウイルスワクチン（生、弱毒化）、髄膜炎菌多糖ワクチン、おたふく風邪ウイルスワクチン（生）、ペストワクチン、肺炎球菌ワクチン（多価）、ポリオウイルスワクチン（不活性化）、ポリオウイルスワクチン（生、経口、3価）、狂犬病ワクチン（吸着）、狂犬病ワクチン（ヒト2倍体細胞）、風疹・おたふく風邪ウイルスワクチン（生）、風疹ウイルスワクチン（生、弱毒化）、破傷風トキソイド（吸着）、破傷風トキソイド（液体）、腸チフスワクチン（経口）、腸チフスワクチン（非経口）、腸チフスVi多糖ワクチン、水痘ウイルスワクチン、黄熱病ワクチンから選択される少なくとも1つであることができる。少なくとも1つの抗毒素もしくは抗蛇毒素は、クロゴケゲモ抗毒素、ガラガラヘビ抗毒素（多価）、ジフテリア抗毒素（ウマ）、サンゴヘビ抗毒素から選択される少なくとも1つであることができる。少なくとも1つの免疫血清は、サイトメガロウイルス免疫グロブリン（静脈内）、B型肝炎免疫グロブリン（ヒト）、免疫グロブリン筋肉内、免疫グロブリン静脈内、狂犬病免疫グロブリン（ヒト）、呼吸器合胞体ウイルス免疫グロブリン静脈内（ヒト）、Rh₀（D）免疫グロブリン（ヒト）、Rh₀（D）免疫グロブリン静脈内（ヒト）、破傷風免疫グロブリン（ヒト）、水痘帶状疱疹免疫グロブリンから選択される少なくとも1つであることができる。少なくとも1つの生物学的反応修飾物質は、アルデスロイキン、エポエチンアルファ、フィルグラスチム、注射用酢酸グラチラマー、インターフェロンアルファコン-1、インターフェロンアルファ-2a（組み換え体）、インターフェロンアルファ-2b（組み換え体）、インターフェロンベータ-1a、インターフェロンベータ-1b（組み換え体）、インターフェロンガンマ-1b、塩酸レバミゾール、オブレルベキン、サルグラモスチムから選択される少なくとも1つであることができる。（例えば、*Nursing 2001 Drug Handbook*のpp. 964～1040を参照。）

【0234】

少なくとも1つの眼科用抗感染症薬は、バシトラシン、クロラムフェニコール、塩酸シプロフロキサシン、エリスロマイシン、硫酸ゲンタマイシン、オフロキサシン0.3%、硫酸ポリミキシンB、スルファセタミドナトリウム10%、スルファセタミドナトリウム15%、スルファセタミドナトリウム30%、トブラマイシン、ビダラビンから選択することができる。少なくとも1つの眼科用抗炎症薬は、デキサメタゾン、デキサメタゾンリソ酸ナトリウム、ジクロフェナクナトリウム0.1%、フルオロメトロン、フルルビプロフェンナトリウム、ケトロラクトロメタミン、酢酸プレドニソロン（懸濁液）、プレドニソロンリソ酸ナトリウム（溶液）から選択される少なくとも1つであることができる。少なくとも1つの縮瞳薬は、塩化アセチルコリン、カルバコール（眼球内）、カルバコール（局所）、ヨウ化エコチオフェート、ピロカルピン、塩酸ピロカルピン、硝酸ピロカルピンから選択される少なくとも1つであることができる。少なくとも1つの散瞳薬は、硫酸アトロピン、塩酸シクロペントレート、塩酸エピネフリン、ホウ酸エピネフリル、臭化水素酸ホマトロピン、塩酸フェニレフリン、臭化水素酸スコポラミン、トロピカミドから選択される少なくとも1つであることができる。少なくとも1つの眼科用血管収縮剤は、塩酸ナファゾリン、塩酸オキシメタゾリン、塩酸テトラヒドロゾリンから選択される少なくとも1つであることができる。少なくとも1つのその他の点眼薬は、塩酸アラクロニジン、塩酸ベタキソロール、酒石酸ブリモジン、塩酸カルテオロール、塩酸ジピベフリン、塩酸ドルゾラミド、ジフルマル酸エメダスチン、フルオレセインナトリウム、フルマル酸ケトチフェン、ラタノプロスト、塩酸レボブロロール、塩酸メチプラノロール、塩化ナトリウム（高張）、マレイン酸チモロールから選択される少なくとも1つであることができる。少なくとも1つの点耳薬は、ホウ酸、過酸化カルバミド、クロラムフェニコール、オレイン酸トリエタノールアミンポリペプチド濃縮液から選択される少なくとも1つであることができる。少なくとも1つの点鼻薬は、ジプロピオニ酸ベクロメタゾン、ブデソニド、硫酸エフェドリン、塩酸エピネフリン、フルニソリド、プロピオニ酸フルチカゾン、塩酸ナファゾリン、塩酸オキシメタゾリン、塩酸フェニレフリン、塩酸テトラヒドロゾリン、

10

20

30

40

50

トリアムシノロンアセトニド、塩酸キシロメタゾリンから選択される少なくとも1つであることができる。(例えば、Nursing 2001 Drug Handbookのpp. 1041~97を参照。)

【0235】

少なくとも1つの局所用抗感染症薬は、アシクロビル、アンホテリシンB、アゼライン酸クリーム、バシトラシン、硝酸ブトコナゾール、リン酸クリンダマイシン、クロトリマゾール、硝酸エコナゾール、エリスロマイシン、硫酸ゲンタマイシン、ケトコナゾール、酢酸マフェナイト、メトロニダゾール(局所)、硝酸ミコナゾール、ムピロシン、塩酸ナフチフィン、硫酸ネオマイシン、ニトロフラゾン、ニスタチン、スルファジアジン銀、塩酸テルビナフィン、テルコナゾール、塩酸テトラサイクリン、チオコナゾール、トルナフテートから選択される少なくとも1つであることができる。少なくとも1つの殺疥癬虫薬もしくは殺シラミ薬は、クロタミトン、リンデン、ペルメトリン、ピレトリンから選択される少なくとも1つであることができる。少なくとも1つの局所用コルチコステロイドは、ジプロピオン酸ベタメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、プロピオン酸クロベタゾール、デソニド、デソキシメタゾン、デキサメタゾン、デキサメタゾンリン酸ナトリウム、ジフルラゾンジアセテート、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルランドレノリド、プロピオン酸フルチカゾン、ハルシノニド(halcionide)、ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、吉草酸ヒドロコルチゾン、フロン酸モメタゾン、トリアムシノロンアセトニドから選択される少なくとも1つであることができる。(例えば、Nursing 2001 Drug Handbookのpp. 1098~1136を参照。)

少なくとも1つのビタミンもしくはミネラルは、ビタミンA、ビタミンB複合体、シアノコバラミン、葉酸、ヒドロキソコバラミン、ロイコボリンカルシウム、ナイアシン、ナイアシンアミド、塩酸ピリドキシン、リボフラビン、塩酸チアミン、ビタミンC、ビタミンD、コレカルシフェロール、エルゴカルシフェロール、ビタミンDアナログ、ドキセルカルシフェロール、パリカルシトール、ビタミンE、ビタミンKアナログ、フィトナジオン、フッ化ナトリウム、フッ化ナトリウム(局所)、微量元素、クロム、銅、ヨウ素、マンガン、セレン、亜鉛から選択される少なくとも1つであることができる。少なくとも1つのカロリー薬は、アミノ酸輸液(結晶)、デキストロースにおけるアミノ酸輸液、電解質を有するアミノ酸輸液、デキストロースにおける電解質を有するアミノ酸輸液、肝不全用アミノ酸輸液、高度代謝性侵襲用アミノ酸輸液、腎不全用アミノ酸輸液、デキストロース、脂肪乳剤、中鎖トリグリセリドから選択される少なくとも1つであることができる。(例えば、Nursing 2001 Drug Handbookのpp. 1137~63を参照。)

【0236】

本発明のヒンジコアミメティボディ抗体もしくはポリペプチド組成物は、場合により少なくとも1つのTNFアンタゴニスト(例えば、TNF化学物質もしくはタンパク質アンタゴニスト、TNFモノクローナルもしくはポリクローナル抗体もしくはフラグメント、可溶性TNF受容体(例えば、p55、p70もしくはp85)もしくはフラグメント、その融合ポリペプチド、または小分子TNFアンタゴニスト、例えば、TNF結合タンパク質IもしくはII(TBP-1もしくはTBP-II)、ネレリモンマブ(nerelimomab)、インフリキシマブ、エンテラセプト(enteracept)、CDP-571、CDP-870、アフェリモマブ(afelimomab)、レネルセプトなど、しかしこれらに限定されるものではない)、抗リウマチ剤(例えば、メトトレキセート、オーラノфин、金チオグルコース、アザチオプリン、エタネルセプト、金チオリソ酸ナトリウム、硫酸ヒドロキシクロロキン、レフルノミド、スルファサラジン)、筋肉弛緩剤、麻酔薬、非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)、鎮痛剤、麻酔剤、鎮静剤、局所麻酔剤、神経筋遮断薬、抗菌剤(例えば、アミノグリコシド、抗真菌剤、抗寄生虫剤、抗ウイルス薬、カルバペネム、セファロスボリン、フルオロキノロン(fluorouridine)、マクロライド、ペニシリン、スルホンアミド、テトラサイクリン、

10

20

30

40

50

別の抗菌剤)、乾癬治療薬、コルチコステロイド、アナボリックステロイド、糖尿病関連薬、ミネラル、栄養、甲状腺薬、ビタミン、カルシウム関連ホルモン、止痢薬、鎮咳薬、制吐薬、抗潰瘍薬、下剤、抗凝血剤、エリスロポエチン(例えば、エポエチナルファ)、フィルグラスチム(例えば、G-CSF、ニューポゲン(*Neupogen*))、サルグラモスチム(GM-CSF、リューカイン(*Leukine*))、免疫、免疫グロブリン、免疫抑制薬(例えば、バシリキシマブ、サイクロスボリン、ダクリズマブ)、成長ホルモン、ホルモン補充薬、エストロゲン受容体モジュレーター、散瞳薬、毛様筋調節薬、アルキル化剤、代謝拮抗剤、分裂抑制剤、放射性医薬品、抗鬱薬、抗躁病薬、抗精神病薬、抗不安薬、睡眠薬、交感神経作動薬、興奮剤、ドネペジル、タクリン、喘息薬、ベータアゴニスト、吸入用ステロイド、ロイコトリエンインヒビター、メチルキサンチン、クロモリン、エビネフリンもしくはアナログ、ドルナーゼアルファ(パルモザイム(*Pulmzyme*))、サイトカインまたはサイトカインアンタゴニストから選択される少なくとも1つをさらに含んでなる、そのような調節、処置もしくは治療を必要とする細胞、組織、臓器、動物もしくは患者に対する少なくとも1つのヒンジコアミメティボディタンパク質もしくは抗体を含んでなる組成物もしくは製薬学的組成物の任意の適当なそして/もしくは有効な量の少なくとも1つをさらに含んでなることができる。そのようなサイトカインの限定されない例には、IL-1~IL-23のいずれかが包含されるが、これらに限定されるものではない。適当な投薬量は、当該技術分野において周知である。例えば、*Wells et al.*, eds., *Pharmacotherapy Handbook*, 2nd Edition, Appleton and Lange, Stamford, CT (2000); *PDR Pharmacopoeia*, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, CA (2000)を参照、これらの参考文献の各々は、引用することにより全部が本明細書に組み込まれる。

【0237】

そのような組成物はまた、本発明の少なくとも1つの抗体もしくはポリペプチドと会合するか、結合するか、共調合するかもしくは共投与する毒素分子を含むこともできる。毒素は、場合により、病的細胞もしくは組織を選択的に殺すように作用することができる。病的細胞は、癌もしくは他の細胞であることができる。そのような毒素は、例えば、リシン、ジフテリア毒素、蛇毒毒素もしくは細菌毒素の少なくとも1つから選択される、毒素の少なくとも1つの機能性細胞毒性ドメインを含んでなる精製されたもしくは組み換えの毒素もしくは毒素フラグメントであることができるが、これらに限定されるものではない。毒素という用語にはまた、死をもたらすことができる、毒素ショックを包含する、ヒトおよび他の哺乳類における任意の病的状態を引き起こし得る任意の天然に存在するか、突然変異体もしくは組み換えの細菌もしくはウイルスにより生産される内毒素および外毒素の両方も含まれる。そのような毒素には、腸管毒素原性大腸菌易熱性エンテロトキシン(*LT*)、耐熱性エンテロトキシン(*ST*)、シゲラ(*Shigella*)細胞毒素、アエロモナス(*Aeromonas*)エンテロトキシン、毒素性ショック症候群毒素-1(*TSS-T-1*)、スタヒロコッカス(*Staphylococcal*)エンテロトキシンA(*SEA*)、B(*SEB*)もしくはC(*SEC*)、ストレプトコッカス(*Streptococcal*)エンテロトキシンなどを包含することができるが、これらに限定されるものではない。そのような細菌には、腸管毒素原性大腸菌(*ETEC*)、腸管出血性大腸菌(例えば、血清型O157:H7の株)の種の株、スタヒロコッカス種(例えば、スタヒロコッカス・アウレウス(*Staphylococcus aureus*)、スタヒロコッカス・ピオゲネス(*Staphylococcus pyogenes*))、シゲラ種(例えば、シゲラ・ディセンテリエ(*Shigella dysenteriae*)、シゲラ・フレックスネリ(*Shigella flexneri*)、シゲラ・ボイディ(*Shigella boydii*)およびシゲラ・ソンネイ(*Shigella sonnei*))、サルモネラ(*Salmonella*)種(例えば、サルモネラ・チフィ(*Salmonella typhi*)、サルモネラ・コレラスイス(*Salmonella* 10 20 30 40 50

cholera-suis)、サルモネラ・エンテリティディス(Salmonella enteritidis)、クロストリジウム(Clostridium)種(例えば、クロストリジウム・パーフリンジエンス(Clostridium perfringens)、クロストリジウム・ジフィシール(Clostridium difficile)、クロストリジウム・ボツリナム(Clostridium botulinum))、カンピロバクター(Campylobacter)種(例えば、カンピロバクター・ジェジュニ(Campylobacter jejuni)、カンピロバクター・フイタス(Campylobacter fetus))、ヘリコバクター(Helicobacter)種(例えば、ヘリコバクター・ピロリ(Helicobacter pylori))、アエロモナス種(例えば、アエロモナス・ソブリア(Aeromonas sobria)、アエロモナス・ヒドロフィラ(Aeromonas hydrophila)、アエロモナス・キャビエ(Aeromonas caviae))、プレイソモナス・シゲロイデス(Pleisomonas shigelloides)、エルジニア・エンテロコリチカ(Yersinia enterocolitica)、ビブリオ(Vibrios)種(例えば、ビブリオ・コレラ(Vibrios cholerae)、ビブリオ・パラヘモリチカス(Vibrios parahemolyticus))、クレブシエラ(Klebsiella)種、シュードモナス・アエルギノーザ(Pseudomonas aeruginosa)およびストレプトコッカス(Streptococci)が含まれるが、これらに限定されるものではない。例えば、Stein, ed., INTERNAL MEDICINE, 3rd ed., pp 1-13, Little, Brown and Co., Boston, (1990); Evans et al., eds., Bacterial Infections of Humans: Epidemiology and Control, 2d. Ed., pp 239-254, Plenum Medical Book Co., New York (1991); Mandell et al., Principles and Practice of Infectious Diseases, 3d. Ed., Churchill Livingstone, New York (1990); Berkow et al., eds., The Merck Manual, 16th edition, Merck and Co., Rahway, N. J., 1992; Wood et al., EMS Microbiology Immunology, 76:121-134 (1991); Marrack et al., Science, 248:705-711 (1990)を参照、これらの参考文献の内容は、引用することにより全部が本明細書に組み込まれる。

【0238】

本発明のヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアント組成物はさらに、希釈剤、結合剤、安定剤、バッファー、塩、脂肪親和性溶媒、防腐剤、添加剤などのようなしかしこれに限定されるものではない、任意の適当な助剤の少なくとも1つを含んでなることができる。製薬学的に許容しうる助剤が好ましい。そのような滅菌溶液の限定されない例および製造する方法は、当該技術分野において周知であり、例えば、Genaro, Ed., Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Co. (Easton, PA) 1990、しかしこれに限定されるものではない。当該技術分野において周知であるようなもしくは本明細書に記述されるようなヒンジコアミメティボディ組成物の投与の形態、可溶性および/もしくは安定性に適当である製薬学的に許容しうる担体は、日常的に選択することができる。

【0239】

本発明の組成物において有用な製薬学的賦形剤および添加剤には、単独でまたは1~99.99重量もしくは容量%で組み合わせてを含んでなる、単独でもしくは組み合わせて存在することができる、タンパク質、ペプチド、アミノ酸、脂質および炭水化物(例えば、单糖、二糖、三糖、四糖およびオリゴ糖を包含する糖；アルジトール、アルドン酸、エ

ステル化糖などのような誘導体化糖；ならびに多糖もしくは糖ポリマー）が包含されるが、これらに限定されるものではない。典型的なタンパク質賦形剤には、ヒト血清アルブミン（HSA）、組み換えヒトアルブミン（rHA）のような血清アルブミン、ゼラチン、カゼインなどが包含される。緩衝能力においても機能することができる代表的なアミノ酸／ヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアント成分には、アラニン、グリシン、アルギニン、ベタイン、ヒスチジン、グルタミン酸、アスパラギン酸、システイン、リシン、ロイシン、イソロイシン、バリン、メチオニン、フェニルアラニン、アスパルテームなどが包含される。1つの好ましいアミノ酸は、グリシンである。

【0240】

本発明における使用に適当な炭水化物賦形剤には、例えば、フルクトース、マルトース、ガラクトース、グルコース、D-マンノース、ソルボースなどのような单糖；ラクトース、ショ糖、トレハロース、セロビオースなどのような二糖；ラフィノース、メレジトース、マルトデキストリン、デキストラン、澱粉などのような多糖；およびマンニトール、キシリトール、マルチトール、ラクチトール、キシリトール、ソルビトール（グルシトール）、ミオイノシトールなどのようなアルジトールが包含される。本発明における使用に好ましい炭水化物賦形剤は、マンニトール、トレハロースおよびラフィノースである。

【0241】

ヒンジコアミメティボディ組成物はまた、バッファーもしくはpH調整剤を含むこともでき；典型的に、バッファーは、有機酸もしくは塩基から調製される塩である。代表的なバッファーには、クエン酸、アスコルビン酸、グルコン酸、炭酸、酒石酸、コハク酸、酢酸もしくはフタル酸の塩のような有機酸塩；トリス、トロメタミン塩酸塩もしくはリン酸バッファーが包含される。本発明の組成物における使用に好ましいバッファーは、クエン酸塩のような有機酸塩である。

【0242】

さらに、本発明のヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアント組成物は、ポリビニルピロリドン、フィコール（ポリマー糖）、デキストレート（dextrose）（例えば、2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンのようなシクロデキストリン）、ポリエチレングリコール、着香料、抗菌剤、甘味料、酸化防止剤、帯電防止剤、界面活性剤（例えば、「TWEEN 20」および「TWEEN 80」のようなポリソルベート）、脂質（例えば、リン脂質、脂肪酸）、ステロイド（例えば、コレステロール）およびキレート剤（例えば、EDTA）のようなポリマー賦形剤／添加剤を含むことができる。

【0243】

本発明のヒンジコアミメティボディ組成物における使用に適当なこれらのおよび追加の既知の製薬学的賦形剤および／もしくは添加剤は、例えば、“Remington: The Science & Practice of Pharmacy”, 19th ed., Williams & Williams, (1995) に、そして“Physician's Desk Reference”, 52nd ed., Medical Economics, Montvale, NJ (1998) (これらの開示は、引用することにより全部が本明細書に組み込まれる)に記載されているように、当該技術分野において既知である。好ましい担体もしくは賦形剤物質は、炭水化物（例えば、糖およびアルジトール）およびバッファー（例えばクエン酸塩）もしくはポリマー剤である。

【0244】

製剤

上記のように、本発明は、製薬学的に許容しうる製剤において少なくとも1つのヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアントを含んでなる、好ましくは食塩水もしくは選択した塩を有する適当なバッファーを含むことができる安定な製剤、ならびに防腐剤を含有する任意の保存溶液および製剤ならびに製薬学的もしくは獣医学的用途に適当な多目的保存製剤を提供する。保存製剤は、水性希釈剤中に少なくとも1つの既知のもしくは場合により少なくとも1つのフェノール、m-クレゾール、p-クレゾール、o-

10

20

30

40

50

- クレゾール、クロロクレゾール、ベンジルアルコール、亜硝酸フェニル水銀、フェノキシエタノール、ホルムアルデヒド、クロロブタノール、塩化マグネシウム（例えば、6水和物）、アルキルパラベン（メチル、エチル、プロピル、ブチルなど）、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、デヒドロ酢酸ナトリウムおよびチメロサール、もしくはその混合物よりなる群から選択される防腐剤を含有する。0.001～5%、またはその中の任意の範囲もしくは値、例えば、0.001、0.003、0.005、0.009、0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4.0、4.3、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、またはその中の任意の範囲もしくは値のような、しかしこれらに限定されるものではない、任意の適当な濃度もしくは混合物を当該技術分野において既知であるように用いることができる。限定されない例には、保存剤なし、0.1～2%のm-クレゾール（例えば、0.2、0.3、0.4、0.5、0.9、1.0%）、0.1～3%のベンジルアルコール（例えば、0.5、0.9、1.1、1.5、1.9、2.0、2.5%）、0.001～0.5%のチメロサール（例えば、0.005、0.01）、0.001～2.0%のフェノール（例えば、0.05、0.25、0.28、0.5、0.9、1.0%）、0.0005～1.0%のアルキルパラベン（1つもしくは複数）（例えば、0.00075、0.0009、0.001、0.02、0.05、0.075、0.09、0.1、0.2、0.3、0.5、0.75、0.9、1.0%）などが含まれる。
10

【0245】

上記のように、本発明は、包装材料ならびに場合により水性希釈剤において、所定のバッファーおよび／もしくは防腐剤を有する少なくとも1つのヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアントの溶液を含んでなる少なくとも1つのバイアルを含んでなる製品を提供し、ここで、該包装材料は、そのような溶液を1、2、3、4、5、6、9、12、18、20、24、30、36、40、48、54、60、66、72時間もしくはそれ以上の期間にわたって保持できることを示すラベルを含んでなる。本発明はさらに、包装材料、凍結乾燥した少なくとも1つのヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアントを含んでなる第一のバイアル、および所定のバッファーもしくは防腐剤の水性希釈剤を含んでなる第二のバイアルを含んでなる製品を含んでなり、ここで、該包装材料は、24時間もしくはそれ以上の期間にわたって保持することができる溶液を形成するために水性希釈剤において少なくとも1つのヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアントを再構成するように患者に指示するラベルを含んでなる。
30

【0246】

本発明に従って使用する少なくとも1つのヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアントは、本明細書に記述されるようにもしくは当該技術分野において既知であるように、哺乳類細胞もしくはトランスジェニック調製物からを包含する、組み換え手段により製造することができ、または他の生物学的供給源から精製することができる。
40

【0247】

本発明の製品における少なくとも1つのヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアントの量の範囲には、より低いおよびより高い濃度が実施可能でありそして意図される送達媒体に依存して決まり、例えば、溶液製剤は経皮パッチ、肺、経粘膜、または浸透もしくはミクロポンプ法と異なるが、再構成の際に、ウェット／ドライシステム（wet / dry system）における場合、約1.0 µg / ml～約1000 mg / mlの濃度をもたらす量が含まれる。

【0248】

好ましくは、水性希釈剤は、場合により、製薬学的に許容しうる防腐剤をさらに含んで
50

なる。好ましい防腐剤には、フェノール、m-クレゾール、p-クレゾール、o-クレゾール、クロロクレゾール、ベンジルアルコール、アルキルパラベン（メチル、エチル、プロピル、ブチルなど）、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、デヒドロ酢酸ナトリウムおよびチメロサール、もしくはその混合物よりなる群から選択されるものが含まれる。製剤において使用する防腐剤の濃度は、抗菌効果をもたらすために十分な濃度である。そのような濃度は、選択する防腐剤により決まり、そして当業者により容易に決定される。

【0249】

他の賦形剤、例えば、等張剤、バッファー、酸化防止剤、防腐剤エンハンサーを場合によりそして好ましくは希釈剤に加えることができる。グリセリンのような等張剤は、既知の濃度で一般的に用いられる。好ましくは、向上したpH制御を与るために生理的に許容されるバッファーを加える。製剤は、約pH4～約pH10のような広範囲のpH、および約pH5～約pH9の好ましい範囲、および約6.0～約8.0の最も好ましい範囲に及ぶことができる。好ましくは、本発明の製剤は約6.8～約7.8の間のpHを有する。好ましいバッファーには、リン酸バッファー、最も好ましくはリン酸ナトリウム、特にリン酸緩衝食塩水（PBS）が含まれる。

【0250】

場合により、凝集を減らすためにTween 20（ポリオキシエチレン（20）ソルビタンモノラウレート）、Tween 40（ポリオキシエチレン（20）ソルビタンモノパルミテート）、Tween 80（ポリオキシエチレン（20）ソルビタンモノオレート）、Pluronic F68（ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー）およびPEG（ポリエチレングリコール）のような製薬学的に許容しうる可溶化剤あるいはポリソルベート20もしくは80またはポロキサマー184もしくは188、Pluronic^Rポリル、他のブロックコポリマーのような非イオン性界面活性剤、ならびにEDTAおよびEGTAのようなキレート剤のような、他の添加剤を製剤もしくは組成物に加えることができる。これらの添加剤は、製剤を投与するためにポンプもしくはプラスチック容器を用いる場合に特に有用である。製薬学的に許容しうる界面活性剤の存在は、タンパク質が凝集する傾向を軽減する。

【0251】

本発明の製剤は、少なくとも1つのヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアントおよびフェノール、m-クレゾール、p-クレゾール、o-クレゾール、クロロクレゾール、ベンジルアルコール、アルキルパラベン（メチル、エチル、プロピル、ブチルなど）、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、デヒドロ酢酸ナトリウムおよびチメロサールもしくはその混合物よりなる群から選択される防腐剤を水性希釈剤において混合することを含んでなる方法により製造することができる。水性希釈剤において少なくとも1つのヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアントおよび防腐剤を混合することは、通常の溶解および混合方法を用いて実施される。適当な製剤を製造するために、例えば、緩衝溶液における少なくとも1つのヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアントの測定量を、所望の濃度のタンパク質および防腐剤を与えるために十分な量で緩衝溶液における所望の防腐剤と合わせる。この方法のバリエーションは、当業者により認識される。例えば、成分を加える順序、追加の添加剤を用いるかどうか、製剤を調製する温度およびpHは全て、使用する濃度および投与の手段に関して最適化することができる因子である。

【0252】

請求される製剤は、清澄溶液として、または水性希釈剤中に水、防腐剤および/もしくは賦形剤、好ましくはリン酸バッファーおよび/もしくは食塩水および選択した塩を含有する第二のバイアルと再構成される凍結乾燥した少なくとも1つのヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアントのバイアルを含んでなるデュアルバイアルとして患者に提供することができる。单一溶液バイアルもしくは再構成を必要とするデュアルバイアルのいずれも複数回再使用することができ、そして单一もしくは複数サイクルの患

10

20

30

40

50

者処置に十分であることができ、従って、現在利用可能なものより都合のよい処置処方計画を提供することができる。

【0253】

本発明の請求される製品は、即時～24時間もしくはそれ以上の期間にわたる投与に有用である。従って、今回請求される製品は、患者に有意な利点を与える。本発明の製剤は、場合により、約2～約40の温度で安全に保存され、そして長期間にわたってタンパク質の生物活性を保持することができ、従って、溶液を6、12、18、24、36、48、72、もしくは96時間またはそれ以上の期間にわたって保持しそして／もしくは使用できることを示す包装ラベルを可能にする。保存希釈剤を用いる場合、そのようなラベルは1～12ヶ月、半年、1年半、および／もしくは2年の少なくとも1つまでの使用を含むことができる。

【0254】

本発明における少なくとも1つのヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリエントの溶液は、少なくとも1つのヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリエントを水性希釈剤において混合することを含んでなる方法により製造することができる。混合することは、通常の溶解および混合方法を用いて実施される。適当な希釈液を調製するために、例えば、水もしくはバッファーにおける少なくとも1つのヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリエントの測定量を所望の濃度でタンパク質および場合により防腐剤もしくはバッファーを与えるために十分な量で合わせる。この方法のバリエーションは、当業者により認識される。例えば、成分を加える順序、追加の添加剤を使用するかどうか、製剤を調製する温度およびpHは全て、使用する濃度および投与の手段に関して最適化することができる因子である。

【0255】

請求される製品は、清澄溶液として、もしくは水性希釈剤を含有する第二のバイアルと再構成される凍結乾燥した少なくとも1つのヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリエントのバイアルを含んでなるデュアルバイアルとして患者に提供することができる。単一溶液バイアルもしくは再構成を必要とするデュアルバイアルのいずれも複数回再使用することができ、そして単一もしくは複数サイクルの患者処置に十分であることができ、従って、現在利用可能なものより都合のよい処置処方計画を提供する。

【0256】

請求される製品は、清澄溶液もしくは水性希釈剤を含有する第二のバイアルと再構成される凍結乾燥した少なくとも1つのヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリエントのバイアルを含んでなるデュアルバイアルを薬局、診療所もしくは他のそのような機関および施設に提供することにより患者に間接的に提供することができる。この場合の清澄溶液は、1リットルまでもしくはさらに大きいサイズであり、大きい容器を提供することができ、それから少なくとも1つのヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリエント溶液のより少ない量をより小さいバイアルに移すために1回もしくは複数回取り出し、そして薬局もしくは診療所によってそれらの顧客および／もしくは患者に提供することができる。

【0257】

これらの単一バイアル系を含んでなる認められている装置には、Humaject^R、Novopen^R、B-D^R Pen、AutoPen^R およびOptiPen^Rのような溶液の送達用のペンインジェクター装置が含まれる。デュアルバイアル系を含んでなる認められている装置には、Humatropen^Rのような再構成溶液の送達用にカートリッジにおいて凍結溶解した薬剤を再構成するペンインジェクター系が含まれる。

【0258】

今回請求される製品には、包装材料が含まれる。包装材料は、規制機関により要求される情報に加えて、製品を使用する条件を提供する。本発明の包装材料は、2バイアルのウェット／ドライ製品について少なくとも1つのヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリエントを水性希釈剤において再構成して溶液を生成せしめそして該溶液を

10

20

30

40

50

2～24時間もしくはそれ以上の期間にわたって使用するために使用説明書を患者に提供する。単一バイアルの溶液製品では、ラベルはそのような溶液を2～24時間もしくはそれ以上の期間にわたって使用できることを示す。今回請求される製品は、ヒト製薬学的製品用途に有用である。

【0259】

本発明の製剤は、少なくとも1つのヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアントおよび選択したバッファー、好ましくは食塩水もしくは選択した塩を含有するリン酸バッファーを混合することを含んでなる方法により製造することができる。少なくとも1つのヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアントおよびバッファーを水性希釈剤において混合することは、通常の溶解および混合方法を用いて実施される。適当な製剤を調製するために、例えば、水もしくはバッファーにおける少なくとも1つのヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアントの測定量を所望の濃度でタンパク質およびバッファーを与えるために十分な量で水における所望の緩衝剤と合わせる。この方法のバリエーションは、当業者により認識される。例えば、成分を加える順序、追加の添加剤を使用するかどうか、製剤を調製する温度およびpHは全て、使用する濃度および投与の手段に関して最適化することができる因子である。

【0260】

請求される安定なもしくは保存製剤は、清澄溶液として、もしくは水性希釈剤に防腐剤もしくはバッファーおよび賦形剤を含有する第二のバイアルと再構成される凍結乾燥した少なくとも1つのヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアントのバイアルを含んでなるデュアルバイアルとして患者に提供することができる。単一溶液バイアルもしくは再構成を必要とするデュアルバイアルのいずれも複数回再使用することができ、そして單一もしくは複数サイクルの患者処置に十分であることができ、従って、現在利用可能なものより都合のよい処置処方計画を提供する。

【0261】

本明細書に記述される安定なもしくは保存製剤もしくは溶液のいずれかにおける少なくとも1つのヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアントは、当該技術分野において周知であるように、SCもしくはIM注射；経皮、肺、経粘膜、埋め込み、浸透ポンプ、カートリッジ、ミクロポンプ、もしくは当業者により認識される他の手段を包含する様々な送達方法によって本発明に従って患者に投与することができる。

【0262】

治療用途

ミメティボディについての本発明はまた、任意の貧血、癌処置関連貧血、放射線療法もしくは化学療法関連貧血、ウイルスもしくは細菌感染処置関連貧血、腎性貧血、未熟児貧血、小児癌および／もしくは成人癌関連貧血、リンパ腫、骨髄腫、多発性骨髄腫と関連する貧血、エイズ関連貧血、待機手術を待っている自己献血があるもしくはない患者の同時処置、手術の術前および術後、自己献血もしくは輸血、術中管理、周期性好中球減少症もしくはコストマン症候群（先天的顆粒球減少症）、末期腎臓病、透析と関連する貧血、慢性腎不全、原発性造血疾患、例えば先天性形成不良性貧血、サラセミアメジヤー、もしくは鎌状赤血球病、鎌状赤血球病の血管閉塞性合併症の少なくとも1つが含まれるがこれらに限定されるものではない細胞、組織、臓器、動物もしくは患者における貧血を調節するかもしくは処置する方法も提供する。Furman et al., Pediatrics 1992; 90: 716-728, Goldberg Science. 1988; 242: 1412-1415; Paul et al., Exp Hematol. 1984; 12: 825-830; Erslev et al., Arch Intern Med. 1968; 122: 230-235; Ersley et al., Ann Clin Lab Sci. 1980; 10: 250-257; Jacobs et al., Nature. 1985; 313: 806-810; Lin et al., Proc Natl Acad Sci USA. 1985; 82: 7580-7584; Law et al., Proc Natl Acad Sci USA. 1986; 83: 50

: 6 9 2 0 - 6 9 2 4 ; Goldwasser et al. , J Biol Chem. 1974 ; 249 : 4202 - 4206 ; Eaves et al. , Blood. 1978 ; 52 : 1196 - 1210 ; Sawyer et al. , Blood. 1989 ; 74 : 103 - 109 ; Winearls et al. , Lancet. 1986 ; 2 : 1175 - 1178 ; Eschbach et al. , Engl J Med. 1987 ; 316 : 73 - 78 ; Eschbach et al. , Ann Intern Med. 1989 ; 111 : 992 - 1000 、各参考文献は引用することにより本明細書に全部が組み込まれる。

【 0 2 6 3 】

本発明のミメティボディはまた、例えば、慢性感染、炎症プロセス、放射線治療および細胞増殖抑制剤処置により誘導される貧血の非腎臓型に用いることもでき、そして非腎性貧血にかかっている患者における有望な結果が報告されている。例えば、各々引用することにより本明細書に組み込まれる、Abels RI and Rudnick SA Erythropoietin: evolving clinical applications. Experimental Hematology 19 : 842 - 50 (1991) ; Graber SE and Krantz SB Erythropoietin: biology and clinical use. Hematology / Oncol. Clin. North Amer. 3 : 369 - 400 (1989) ; Leikman W and Gross AJ (eds) Erythropoietin. Springer, Berlin 1989 ; Koury MJ and Bondurant MC The molecular mechanism of erythropoietin action. European Journal of Biochemistry 210 : 649 - 63 (1992) ; Krantz SB Erythropoietin. Blood 77 : 419 - 34 (1991) ; Tabbara IA Erythropoietin. Biology and clinical applications. Archives of Internal Medicine 153 : 298 - 304 (1993) を参照。

【 0 2 6 4 】

本発明はまた、細胞、組織、臓器、動物もしくは患者における貧血もしくは血液細胞関連症状を調節するかもしくは処置する方法も提供し、ここで、該貧血もしくは血液細胞関連症状は、免疫関連疾患、心臓血管疾患、感染症、悪性疾患および／もしくは神経疾患の少なくとも1つが含まれるがこれらに限定されるものではない少なくとも1つと関連する。そのような方法は、場合により、そのような調節、処置もしくは治療を必要とする細胞、組織、臓器、動物もしくは患者に少なくとも1つのヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアントを含んでなる少なくとも1つの組成物もしくは製薬学的組成物の有効量を投与することを含んでなることができる。

【 0 2 6 5 】

本発明は、急性もしくは慢性の細菌感染、細菌、ウイルスおよび真菌感染を包含する、急性および慢性の寄生もしくは感染プロセス、HIV感染 / HIV神経障害、髄膜炎、肝炎、敗血症性関節炎、腹膜炎、肺炎、喉頭蓋炎、エシェリキア・コリ O 157 : h7 、溶血性尿毒症症候群 / 血栓溶解性血小板減少性紫斑症、マラリア、デング出血熱、リーシュマニア症、ハンセン病、毒素性ショック症候群、連鎖球菌性筋炎、ガス壊疽、マイコバクテリウム・ツベルクローシス (mycobacterium tuberculosis) 、マイコバクテリウム・アビウム・イントラセルラーレ (mycobacterium avium intracellulare) 、ニューモシスティス・カリニ肺炎、骨盤内炎症性疾患、精巣炎 / 精巣上体炎、レジオネラ菌、ライム病、インフルエンザ、エブスタイン・バーウィルス、ウイルス関連血球貪食症候群、ウイルス性脳炎 / 無菌性髄膜炎など ; (i i) 白血病、急性白血病、急性リンパ芽球性白血病 (ALL) 、B細胞、T細胞もしくは FAB ALL 、急性骨髓性白血病 (AML) 、慢性骨髓性白血病 (CML) 、慢性リンパ性白血病 (CLL) 、ヘアリーセル白血病、骨髓異形成症候群 (MDS) 、

10

20

30

40

50

リンパ腫、ホジキン病、悪性リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、バーキットリンパ腫、多発性骨髓腫、カポジ肉腫、結腸直腸癌、肺膿瘍、鼻咽頭癌、悪性組織球増殖症、腫瘍隨伴症候群／悪性高カルシウム血症、充実性腫瘍、腺癌、肉腫、悪性黒色腫など；または（i i i）神経変性疾患、多発性硬化症、片頭痛、エイズ認知症症候群、多発性硬化症および急性横断性脊髄炎のような脱髓疾患；皮質脊髄系の損傷のような錐体外路および小脳疾患；基底核疾患もしくは小脳疾患；ハンチントン舞蹈病および老年舞蹈病のような多動性運動障害；C N S ドーパミン受容体を遮断する薬剤により誘導されるもののような、薬剤誘発性運動障害；パーキンソン病のような運動低下性運動障害；進行性核上麻痺；小脳の構造的損傷；脊髄性運動失調、フリートライヒ運動失調、小脳皮質変性症、多系統変性症（メンツェル、デジエリン・トーマス、シャイ・ドレーガーおよびマチャド・ジョセフ）のような脊髄小脳変性症；全身性疾患（レフサム病、無ベータリポタンパク質血症、運動失調、毛細血管拡張症およびミトコンドリア多系統障害）；多発性硬化症、急性横断性脊髄炎のような脱髓コア疾患；および神経原性筋萎縮症（筋萎縮性側索硬化症、乳児脊髄性筋萎縮症および若年性脊髄性筋萎縮症のような前角細胞変性症）のような運動単位の疾患；アルツハイマー病；中年期におけるダウン症候群；びまん性レーヴィ小体疾患；レーヴィ小体タイプの老年性認知症；ウェルニッケ・コルサコフ症候群；慢性アルコール依存症；クロイツフェルト・ヤコブ病；亜急性硬化性全汎脳炎、ハレルフォルデン・シュバッツ病；および拳闘家認知症などの少なくとも1つが含まれるがこれらに限定されるものではない、細胞、組織、臓器、動物もしくは患者における癌／感染症を調節するかもしくは処置する方法も提供する。そのような方法は、場合により、そのような調節、処置もしくは治療を必要とする細胞、組織、臓器、動物もしくは患者に少なくとも1つのTNF抗体または特定の部分もしくはバリエントを含んでなる組成物もしくは製薬学的組成物の有効量を投与することを含んでなることができる。例えば、Merck Manual, 16th Edition, Merck & Company, Rahway, NJ (1992) を参照。

【0266】

そのような方法は、場合により、そのような調節、処置もしくは治療を必要とする細胞、組織、臓器、動物もしくは患者に少なくとも1つのヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリエントを含んでなる少なくとも1つの組成物もしくは製薬学的組成物の有効量を投与することを含んでなることができる。

【0267】

本発明はまた、心臓気絶症候群（cardiac stun syndrome）、心筋梗塞、うっ血性心不全、脳卒中、虚血性脳卒中、出血、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性動脈硬化性疾患、高血圧、動脈性高血圧、腎血管性高血圧、失神、ショック、心臓血管系梅毒、心不全、肺性心、原発性肺高血圧、心不整脈、心房異所性拍動、心房粗動、心房細動（持続性もしくは発作性）、多源性（chaotic）もしくは多源性（multifocal）心房頻拍、規則的なQRS幅の狭い頻拍、特異不整脈、心室細動、ヒス束不整脈、房室ブロック、脚ブロック、心筋虚血性疾患、冠状動脈疾患、狭心症、心筋梗塞、心筋症、拡張型うっ血性心筋症、拘束型心筋症、心臓弁膜症、心内膜炎、心膜疾患、心臓腫瘍、大動脈瘤および末梢動脈瘤、大動脈解離、大動脈の炎症、腹部大動脈およびその枝の閉塞、末梢血管障害、閉塞性動脈疾患、末梢アテローム動脈硬化性疾患、閉塞性血栓血管炎、機能性末梢動脈障害、レーノー現象およびレーノー病、先端チアノーゼ、先端紅痛症、静脈疾患、静脈血栓症、静脈瘤、動静脈瘻、リンパ浮腫、脂肪性浮腫、不安定狭心症、再灌流障害、ポストポンプ症候群（post pump syndrome）、虚血再灌流障害などの少なくとも1つが含まれるがこれらに限定されるものではない、細胞、組織、臓器、動物もしくは患者における少なくとも1つの心臓血管疾患を調節するかもしくは処置する方法も提供する。そのような方法は、場合により、そのような調節、処置もしくは治療を必要とする細胞、組織、臓器、動物もしくは患者に少なくとも1つのヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリエントを含んでなる組成物もしくは製薬学的組成物の有効量を投与することを含んでなることができる。

10

20

30

40

50

【0268】

本発明の任意の方法は、少なくとも1つのヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアントを含んでなる組成物もしくは製薬学的組成物の有効量をそのような調節、処置もしくは治療を必要とする細胞、組織、臓器、動物もしくは患者に投与することを含んでなることができる。そのような方法は、場合により、そのような免疫疾患を処置するための共投与もしくは組み合わせ治療をさらに含んでなることができ、ここで、該少なくとも1つのヒンジコアミメティボディ、その特定の部分もしくはバリアントの投与は、前に、同時に、そして／もしくは後に、少なくとも1つのTNFアンタゴニスト（例えば、TNF抗体もしくはフラグメント、可溶性TNF受容体もしくはフラグメント、その融合タンパク質、または小分子TNFアンタゴニスト、しかしこれらに限定されるものではない）、抗リウマチ剤、筋肉弛緩剤、麻酔薬、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、鎮痛剤、麻酔剤、鎮静剤、局所麻酔剤、神経筋遮断薬、抗菌剤（例えば、アミノグリコシド、抗真菌剤、抗寄生虫剤、抗ウイルス薬、カルバペネム、セファロスポリン、フルオロキノロン、マクロライド、ペニシリン、スルホンアミド、テトラサイクリン、別の抗菌剤）、乾癬治療薬、コルチコステロイド、アナボリックステロイド、糖尿病関連薬、ミネラル、栄養、甲状腺薬、ビタミン、カルシウム関連ホルモン、下痢止め薬、鎮咳薬、制吐剤、抗潰瘍薬、下剤、抗凝血剤、エリスロポエチン（例えば、エポエチンアルファ）、フィルグラスチム（例えば、G-CSF、ニューポゲン）、サルグラモスチム（GM-CSF、リューカイン）、免疫、免疫グロブリン、免疫抑制薬（例えば、バシリキシマブ、サイクロスボリン、ダクリズマブ）、成長ホルモン、ホルモン補充薬、エストロゲン受容体モジュレーター、散瞳薬、毛様筋調節薬、アルキル化剤、代謝拮抗剤、分裂抑制剤、放射性医薬品、抗鬱薬、抗躁病薬、抗精神病薬、抗不安薬、睡眠薬、交感神経作動薬、興奮剤、ドネペジル、タクリン、喘息薬、ベータアゴニスト、吸入用ステロイド、ロイコトリエンインヒビター、メチルキサンチン、クロモリン、エピネフリンもしくはアナログ、ドルナーゼアルファ（パルモザイム）、サイトカインまたはサイトカインアンタゴニストから選択される少なくとも1つを投与することをさらに含んでなる。適当な投薬量は、当該技術分野において周知である。例えば、Wells et al., eds., *Pharmacotherapy Handbook*, 2nd Edition, Appleton and Lange, Stamford, CT (2000); PDR *Pharmacopoeia*, Tarascon *Pocket Pharmacopoeia* 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, CA (2000)を参照、これらの参考文献の各々は、引用することにより全部が本明細書に組み込まれる。

【0269】

ミメティボディはまた、自己骨髄培養におけるような、エクスピボで用いることもできる。簡潔に言えば、化学療法の前に患者から骨髄を取り除き、そして場合により1つもしくはそれ以上の追加のサイトカインと組み合わせて、場合によりミメティボディと組み合わせて、TPOおよび／もしくはEPOで処理する。次に、処理した骨髄を化学療法後に患者に戻して骨髄の回復を速める。さらに、TPOはまた、単独でそしてEPOミメティボディおよび／もしくはEPOと組み合わせて、骨髄もしくは末梢血前駆（PBPC）細胞のエクスピボ増殖に用いることができる。化学療法処置の前に、骨髄を幹細胞因子（SCF）もしくはG-CSFで処理して初期前駆細胞を末梢循環に放出することができる。これらの前駆細胞を場合により末梢血から集めて濃縮し、そして次に、SCF、G-CSF、IL-3、GM-CSF、IL-6もしくはIL-11が含まれるがこれらに限定されるものではない、1つもしくはそれ以上の他のサイトカインと場合により組み合わせて、TPOおよびミメティボディで培養において処理して、高密度巨核球培養物に分化させそして増殖させ、これらは場合により次に高用量化学療法後に患者に戻される。骨髄のエクスピボ処理のためのTPOの用量は、100pg/ml～10ng/ml、好ましくは500pg/ml～3ng/mlの範囲である。ミメティボディの用量は、0.1ユニット/ml～20ユニット/ml、好ましくは0.5ユニット/ml～2ユニット/ml

10

20

30

40

50

、またはその中の任意の範囲もしくは値を用いることができるEPOと活性において同等である。

【0270】

(本発明の、少なくとも1つの抗体、その特定の部分およびバリエントをさらに含んでなる)本発明の組成物、組み合わせ治療、共投与、装置および/もしくは方法に適当なTNFアンタゴニストには、抗TNF抗体、そのリガンド結合フラグメント、およびTNFに特異的に結合する受容体分子;サリドマイド、テニダップ、ホスホジエステラーゼインヒビター(例えば、ペントキシフィリンおよびロリプラム)、A2bアデノシン受容体アゴニストおよびA2bアデノシン受容体エンハンサーのような、TNF合成、TNF放出もしくは標的細胞へのその作用を妨げそして/もしくは阻害する化合物;マイトジエン活性化タンパク質(MAP)キナーゼインヒビターのような、TNF受容体シグナル伝達を妨げそして/もしくは阻害する化合物;メタロプロテイナーゼインヒビターのような、膜TNF切断を妨げそして/もしくは阻害する化合物;アンジオテンシン変換酵素(ACE)インヒビター(例えばカブトブリル)のような、TNF活性を妨げそして/もしくは阻害する化合物;ならびにMAPキナーゼインヒビターのような、TNF生産および/もしくは合成を妨げそして/もしくは阻害する化合物が含まれるがこれらに限定されるものではない。

【0271】

本明細書において用いる場合、「腫瘍壊死因子抗体」、「TNF抗体」、「TNF抗体」もしくはフラグメントなどは、インビトロ、in situおよび/もしくは好ましくはインビボでTNF活性を減少するか、阻止するか、阻害するか、取り消すかもしくは妨げる。例えば、本発明の適当なTNFヒト抗体はTNFに結合することができ、そして抗TNF抗体、その抗原結合フラグメント、およびTNFに特異的に結合するその特定の突然変異体もしくはドメインが含まれる。適当なTNF抗体もしくはフラグメントはまた、TNF RNA、DNAもしくはタンパク質合成、TNF放出、TNF受容体シグナル伝達、膜TNF切断、TNF活性、TNF生産および/もしくは合成を減少し、阻止し、取り消し、妨げ、防ぎそして/もしくは阻害することもできる。

【0272】

キメラ抗体cA2は、A2と称する高親和性中和マウス抗ヒトTNFIgG1抗体の抗原結合可変領域、およびヒトIgG1、カッパ免疫グロブリンの定常領域からなる。ヒトIgG1Fc領域は、同種抗体エフェクター機能向上し、循環血清半減期を増加し、そして抗体の免疫原性を減少する。キメラ抗体cA2のアビディティおよびエピトープ特異性は、マウス抗体A2の可変領域に由来する。特定の態様として、マウス抗体A2の可変領域をコードする核酸の好ましい供給源はA2ハイブリドーマ細胞系である。

【0273】

キメラA2(cA2)は、用量に依存して天然および組み換えヒトTNFの両方の細胞傷害効果を中和する。キメラ抗体cA2および組み換えヒトTNFの結合アッセイから、キメラ抗体cA2の親和性定数は、 $1.04 \times 10^{10} M^{-1}$ であると計算された。競合的阻害によりモノクローナル抗体特異性および親和性を決定する好ましい方法は、Harlow, et al., Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York, 1988; Colligan et al., eds., Current Protocols in Immunology, Greene Publishing Assoc. and Wiley Interscience, New York, (1992-2003); Kozbor et al., Immunol. Today, 4:72-79 (1983); Ausubel et al., eds. Current Protocols in Molecular Biology, Wiley Interscience, New York (1987-2003);およびMuller, Meth. Enzymol., 92:589-601 (1983)に見出されることができ、これらの参考文献は、引用するこ

とにより本明細書に全部が組み込まれる。

【0274】

特定の態様として、マウスモノクローナル抗体A2は、c134Aと称する細胞系により生産される。キメラ抗体cA2は、c168Aと称する細胞系により生産される。

【0275】

本発明において用いることができるモノクローナル抗TNF抗体のさらなる例は、当該技術分野において記述されている（例えば、米国特許第5,231,024号；Moller, A. et al., Cytokine 2(3):162-169(1990)；米国出願第07/943,852号（1992年9月11日出願）；Rathjen et al., 国際公開第WO 91/02078号（1991年2月21日公開）；Rubin et al., EPO特許公開第0 218 868号（1987年4月22日公開）；Yone et al., EPO特許公開第0 288 088号（1988年10月26日）；Liang, et al., Biochem. Biophys. Res. Comm. 137:847-854(1986)；Meager, et al., Hybridoma 6:305-311(1987)；Fendly et al., Hybridoma 6:359-369(1987)；Bringman, et al., Hybridoma 6:489-507(1987)；およびHirai, et al., J. Immunol. Meth. 96:57-62(1987)を参照、これらの参考文献は、引用することにより本明細書に全部が組み込まれる）。

【0276】

TNF受容体分子

本発明において有用な好ましいTNF受容体分子は、高い親和性でTNFに結合し（例えば、Feldmann et al., 国際公開第WO 92/07076号（1992年4月30日公開）；Schall et al., Cell 61:361-370(1990)；およびLoetscher et al., Cell 61:351-359(1990)を参照、これらの参考文献は、引用することにより本明細書に全部が組み込まれる）、そして場合により低い免疫原性を有するものである。特に、55kDa(p55 TNF-R)および75kDa(p75 TNF-R)TNF細胞表面受容体は、本発明において有用である。受容体の細胞外ドメイン（ECD）もしくはその機能性部分（例えば、Corcoran et al., Eur. J. Biochem. 223:831-840(1994)を参照）を含んでなる、これらの受容体の切断型もまた、本発明において有用である。ECDを含んでなる、TNF受容体の切断型は、30kDaおよび40kDa TNF阻害結合タンパク質として尿および血清において検出されている（Engelmann, H. et al., J. Biol. Chem. 265:1531-1536(1990)）。TNF受容体マルチマー分子およびTNF免疫受容体融合分子、ならびにその誘導体およびフラグメントもしくは部分は、本発明の方法および組成物において有用であるTNF受容体分子のさらなる例である。本発明において用いることができるTNF受容体分子は、症状の良好ないし極めて優れた緩和および低い毒性で長期間にわたって患者を処置するそれらの能力を特徴とする。低い免疫原性および／もしくは高い親和性、ならびに他の定義されていない特性は、得られる治療結果に寄与し得る。

【0277】

本発明において有用なTNF受容体マルチマー分子は、ポリエチレングリコール（PEG）のような、1つもしくはそれ以上のポリペプチドリンカーもしくは他の非ペプチドリンカーによって連結される2つもしくはそれ以上のTNF受容体のECDの全てもしくは機能性部分を含んでなる。マルチマー分子はさらに、マルチマー分子の発現を導くために分泌タンパク質のシグナルペプチドを含んでなることができる。これらのマルチマー分子およびそれらの製造方法は、米国出願第08/437,533号（1995年5月9日出願）に記述されており、その内容は、引用することにより本明細書に全部が組み込まれる。

【0278】

10

20

30

40

50

本発明の方法および組成物において有用なTNF免疫受容体融合分子は、1つもしくはそれ以上の免疫グロブリン分子の少なくとも1つの部分および1つもしくはそれ以上のTNF受容体の全てもしくは機能性部分を含んでなる。これらの免疫受容体融合分子は、モノマー、またはヘテロもしくはホモマルチマーとして組み立てられることができる。免疫受容体融合分子はまた、1価もしくは多価であることもできる。そのようなTNF免疫受容体融合分子の例は、TNF受容体/IgG融合タンパク質である。TNF免疫受容体融合分子およびそれらの製造方法は、当該技術分野において記述されている (Lesslauer et al., Eur. J. Immunol. 21: 2883-2886 (1991); Ashkenazi et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88: 10535-10539 (1991); Peppel et al., J. Exp. Med. 174: 1483-1489 (1991); Kolls et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91: 215-219 (1994); Butler et al., Cytokine 6 (6): 616-623 (1994); Baker et al., Eur. J. Immunol. 24: 2040-2048 (1994); Beutler et al., 米国特許第5,447,851号; および米国出願第08/442,133号 (1995年5月16日出願)、これらの参考文献の各々は、引用することにより本明細書に全部が組み込まれる)。免疫受容体融合分子を製造する方法はまた、Capon et al., 米国特許第5,116,964号; Capon et al., Nature 337: 525-531 (1989) に見出されることもでき、これらの参考文献は、引用することにより本明細書に全部が組み込まれる。

【0279】

TNF受容体分子の機能的同等物、誘導体、フラグメントもしくは領域は、本発明において用いることができるTNF受容体分子に機能的に類似する (例えば、高い親和性でTNFに結合し、そして低い免疫原性を有する) ために十分なサイズおよび配列のものである、TNF受容体分子の部分、もしくはTNF受容体分子をコードするTNF受容体分子配列の部分をさす。TNF受容体分子の機能的同等物にはまた、本発明において用いることができるTNF受容体分子に機能的に類似する (例えば、高い親和性でTNFに結合し、そして低い免疫原性を有する) 改変されたTNF受容体分子も含まれる。例えば、TNF受容体分子の機能的同等物は、「サイレント」コドンまたは1つもしくはそれ以上のアミノ酸置換、欠失もしくは付加 (例えば、別の酸性アミノ酸の代わりのある酸性アミノ酸の置換; 疎水性アミノ酸をコードする別のコドンの代わりの同じもしくは異なる疎水性アミノ酸をコードするあるコドンの置換) を含有することができる。Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing Assoc. and Wiley-Interscience, New York (1987-2003) を参照。

【0280】

サイトカインには、全ての既知のサイトカインが含まれるが、これらに限定されるものではない。例えば、CopewithCytokines.comを参照。サイトカインアンタゴニストには、任意の抗体、フラグメントもしくは模倣物、任意の可溶性受容体、フラグメントもしくは模倣物、任意の小分子アンタゴニスト、またはその任意の組み合わせが含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0281】

本発明の任意の方法は、少なくとも1つのヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアントを含んでなる組成物もしくは製薬学的組成物の有効量をそのような調節、処置もしくは治療を必要とする細胞、組織、臓器、動物もしくは患者に投与することを含んでなる、タンパク質媒介疾患を処置する方法を含んでなることができる。そのような方法は、場合により、そのような免疫疾患を処置するための共投与もしくは組み合わせ治療をさらに含んでなることができ、ここで、該少なくとも1つのヒンジコアミメティボディ、その特定の部分もしくはバリアントの投与は、前に、同時に、そして/もしくは後

に、IL-3、IL-6およびIL-11のような少なくとも1つの他のサイトカイン；幹細胞因子；G-CSFおよびGM-CSFから選択される少なくとも1つを投与することをさらに含んでなる。例えば、GM-CSFとの組み合わせ治療は、低い好中球レベルを有する患者において示唆される。

【0282】

典型的に、病的状況の処置は、組成物に含まれるものとの比活性により、平均して、用量につき患者のキログラム当たり少なくとも約0.01～500ミリグラムの少なくとも1つのヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリエント、そして好ましくは単回もしくは複数回投与につき患者のキログラム当たり少なくとも約0.1～100ミリグラムのヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリエントの範囲に合計でなくとも1つのヒンジコアミメティボディ組成物の有効量もしくは投薬量を投与することによりもたらされる。あるいはまた、有効血清濃度は、単回もしくは複数回投与につき0.1～5000μg/mlの血清濃度を含んでなることができる。適当な投薬量は医師に既知であり、そしてもちろん特定の状況、投与する組成物の比活性、および処置を受けている特定の患者により決まる。ある例として、所望の治療量を得るために、反復投与、すなわち、特定のモニターされるかもしくは測定される用量の反復個別投与を与えることが必要である可能性があり、ここで、該個別投与は、所望の1日用量もしくは効果が得られるまで繰り返される。

【0283】

好ましい用量には、場合により、0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29および/もしくは30mg/kg投与、またはその任意の範囲、値もしくは割合、あるいは単回もしくは複数回投与当たり0.1、0.5、0.9、1.0、1.1、1.2、1.5、1.9、2.0、2.5、2.9、3.0、3.5、3.9、4.0、4.5、4.9、5.0、5.5、5.9、6.0、6.5、6.9、7.0、7.5、7.9、8.0、8.5、8.9、9.0、9.5、9.9、10.10.5、10.9、11.1、11.5、11.9、20、12.5、12.9、13.0、13.5、13.9、14.0、14.5、4.9、5.0、5.5、5.9、6.0、6.5、6.9、7.0、7.5、7.9、8.0、8.5、8.9、9.0、9.5、9.9、10.10.5、10.9、11.1、11.5、11.9、12.0、12.5、12.9、13.0、13.5、13.9、14.0、14.5、15.0、15.5、15.9、16.16.5、16.9、17.17.5、17.9、18.18.5、18.9、19.19.5、19.9、20.20.5、20.9、21.22.23.24.25、26.27.28.29.30.35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、96、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、1500、2000、2500、3000、3500、4000、4500および/もしくは5000μg/mlの血清濃度、またはその任意の範囲、値もしくは割合の血清濃度を得ることを含むことができる。

【0284】

あるいはまた、投与する投薬量は、特定の作用因子の薬力学的特性、ならびにその投与形態および経路；レシピエントの年齢、健康および体重；状況の性質および程度、同時処置の種類、処置の頻度、ならびに所望の効果のような、既知の因子により異なることができる。通常、有効成分の投薬量は、体重のキログラム当たり約0.1～100ミリグラムであることができる。通常は、投与につきもしくは持続放出形態においてキログラム当たり0.1～50、そして好ましくは0.1～10ミリグラムが、所望の結果を得るために有効である。

【0285】

限定されない例として、ヒトもしくは動物の処置は、単一の、注入もしくは反復用量を

10

20

30

40

50

用いて、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39もしくは40日の少なくとも1つ、あるいはまた、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19もしくは20週の少なくとも1つ、またはその任意の組み合わせに、一日当たり、0.5、0.9、1.0、1.1、1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、40、45、50、60、70、80、90もしくは100mg/kgのような、0.01~100mg/kgの本発明の少なくとも1つのヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリエントの1回限りのもしくは定期的投薬量として提供することができる。
10

【0286】

内部投与に適当な投与形態物（組成物）は、一般的に、単位もしくは容器当たり約0.0001ミリグラム~約500ミリグラムの有効成分を含有する。これらの製薬学的組成物において、有効成分は、通常、組成物の総重量に基づき約0.5~95重量%の量で存在する。

【0287】

非経口投与には、ヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリエントは、製薬学的に許容しうる非経口用賦形剤と会合して、もしくは別個に提供される、溶液、懸濁液、エマルジョンもしくは凍結乾燥粉末として調合することができる。そのような賦形剤の例は、水、食塩水、リンガー溶液、デキストロース溶液および5%のヒト血清アルブミンである。リポソームおよび不揮発性油のような非水性賦形剤もまた用いることができる。賦形剤もしくは凍結乾燥粉末は、等張性（例えば、塩化ナトリウム、マンニトール）および化学的安定性（例えば、バッファーおよび防腐剤）を維持する添加剤を含有することができる。製剤は、既知のもしくは適当な技術により滅菌される。
20

【0288】

適当な製薬学的担体は、この分野の標準的な参考テキストである、Remington's Pharmaceutical Sciences, A. Osolの最新版に記述されている。

【0289】

治療投与

本発明の少なくとも1つのヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリエントの治療的に有効な量を投与するために多数の既知のそして開発される形態を本発明に従って用いることができる。肺投与が以下の記述において用いられるが、他の投与形態を適当な結果で本発明に従って用いることができる。

【0290】

本発明のヒンジコアミメティボディは、吸入または本明細書内に記述されるかもしくは当該技術分野において既知である他の形態による投与に適当な様々な装置および方法のいずれかを用いて、担体において、溶液、エマルジョン、コロイドもしくは懸濁液として、または粉末として送達することができる。
40

【0291】

非経口製剤および投与

非経口投与用の製剤は、一般的な賦形剤として滅菌水もしくは食塩水、ポリエチレングリコールのようなポリアルキレングリコール、植物由来の油、水素化ナフタレンなどを含有することができる。注入用の水性もしくは油性懸濁剤は、既知の方法に従って、適切な乳化剤もしくは加湿剤（humidifier）および沈殿防止剤を用いることにより製造することができる。注入剤は、水溶液または溶媒における滅菌した注入可能な溶液もしくは懸濁液のような無毒の非経口的に投与可能な希釈剤であることができる。使用可能な賦形剤もしくは溶媒として、水、リンガー溶液、等張食塩水などが認められ；通常の溶媒もしくは懸濁溶媒として、滅菌した不揮発性油を用いることができる。これらの目的のた
50

めに、天然もしくは合成もしくは半合成の脂肪油もしくは脂肪酸；天然もしくは合成もしくは半合成のモノ-もしくはジ-もしくはトリグリセリドを包含する、任意の種類の不揮発性油および脂肪酸を用いることができる。非経口投与は当該技術分野において既知であり、そして通常の注入手段、米国特許第5,851,198号に記述されているガス加圧無針(gas pressurized needle-less)注入装置、および引用することにより全部が本明細書に組み込まれる米国特許第5,839,446号に記述されているようなレーザー穿孔器装置が包含されるが、これらに限定されるものではない。

【0292】

別の送達

10

本発明はさらに、非経口、皮下、筋肉内、静脈内、ボーラス、膣、直腸、口腔、舌下、鼻腔内もしくは経皮手段による少なくとも1つのヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアントの投与に関する。タンパク質、ヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアント組成物は、特に液体溶液もしくは懸濁液の形態で非経口(皮下、筋肉内もしくは静脈内)投与の使用のために；クリームおよび座薬のような特に半固体形態で膣もしくは直腸投与における使用のために；特に錠剤もしくはカプセル剤の形態で口腔もしくは舌下投与のために；あるいは特に粉末、点鼻薬もしくはエアロゾルまたはある種の作用因子の形態で鼻腔内に；あるいは皮膚構造を改変するためにもしくは経皮パッチにおける薬剤濃度を増加するためにジメチルスルホキシドのような化学エンハンサーを有する(引用することにより全部が本明細書に組み込まれる、Junginger, et al. "Drug Permeation Enhancement"; Hsieh, D. S., Eds., pp. 59-90 (Marcel Dekker, Inc. New York 1994)、あるいは皮膚上へのタンパク質およびペプチドを含有する製剤の使用(WO 98/53847)、または電気穿孔のような一時的輸送経路を作り出すためのもしくはイオン導入のような皮膚を通した荷電した薬剤の移動性を増加するための電場の使用、または超音波導入のような超音波の使用(米国特許第4,309,989号および第4,767,402号)を可能にする酸化剤を有する特にゲル、軟膏、ローション、懸濁液もしくはパッチ送達系の形態で経皮的に製造することができる(上記の公開および特許は、引用することにより全部が本明細書に組み込まれる)。

20

【0293】

肺/鼻腔投与

30

肺投与では、好ましくは少なくとも1つのヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアント組成物は、肺もしくは洞の下気道に到達するために有効な粒子サイズで送達される。本発明によれば、少なくとも1つのヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアントは、吸入による治療薬の投与に当該技術分野において既知である様々な吸入もしくは点鼻装置のいずれかにより送達することができる。患者の洞腔(sinus cavity)もしくは肺胞にエアロゾル化した製剤を置くことができるこれらの装置には、定量吸入器、ネブライザー、ドライパウダー発生器、スプレーなどが含まれる。ヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアントの肺もしくは鼻腔投与を導くために適当な他の装置もまた、当該技術分野において既知である。全てのそのような装置は、エアロゾルにおけるヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアントの施薬のための投与に適当な製剤のものを用いることができる。そのようなエアロゾルは、溶液(水性および非水性の両方)もしくは固体粒子のいずれかを含んでなることができる。Ventolin^R定量吸入器のような定量吸入器は、典型的に噴射ガスを使用し、そして吸気中の作動を必要とする(例えば、WO 94/16970、WO 98/35888を参照)。TurbuhalerTM(Astra)、Rotahaler^R(Glaxo)、Diskus^R(Glaxo)、SpirosTM吸入器(Dura)、Inhale Therapeuticsにより市販される装置、およびSpinhaler^Rパウダー吸入器(Fisons)のようなドライパウダー吸入器は、混合パウダーの呼吸作動を用いる(引用することにより本明細書に全部が組み込まれる、U

40

50

S 4 6 6 8 2 1 8 A s t r a , E P 2 3 7 5 0 7 A s t r a , W O 9 7 / 2 5
 0 8 6 G l a x o , W O 9 4 / 0 8 5 5 2 D u r a , U S 5 4 5 8 1 3 5 I n
 h a l e , W O 9 4 / 0 6 4 9 8 F i s o n s) 。 A E R x ^{T M} A r a d i g m ,
 U l t r a v e n t ^R ネプライザー (M a l l i n c k r o d t) 、 お よ び A c o r n
 I I ^R ネプライザー (M a r q u e s t M e d i c a l P r o d u c t s) (U S
 5 4 0 4 8 7 1 A r a d i g m , W O 9 7 / 2 2 3 7 6) (上 記 の 参 考 文 献 は 、 引 用
 す る こ と に よ り 全 部 が 本 明 細 書 に 組 み 込 れ る) の よ う な ネ プ ラ イ ザ ー は 、 溶 液 か ら エ ア
 ロ ゾ ル を 生成 し 、 一 方 、 定 量 吸 入 器 、 ド ラ イ パ ウ ダ ー 吸 入 器 な ど は 、 小 粒 子 エ ア ロ ゾ ル を
 10 生成 す る 。 市 販 さ れ て い る 吸 入 装 置 の こ れ ら の 特 定 の 例 は 、 本 発 明 の 実 施 に 適 当 な 特 定 の
 装 置 の 代 表 で あ る も の と し 、 そ し て 本 発 明 の 範 囲 を 限 定 す る も の で は な い 。 好 ま し く は 、
 少 な く と も 1 つ の ヒンジコアミメティボディ ま た は 特 定 の 部 分 も し く は バ リ ア ン ト を 含 ん
 20 で な る 組 成 物 は 、 ド ラ イ パ ウ ダ ー 吸 入 器 も し く は ス プ レ ー に よ り 送 達 さ れ る 。 本 発 明 の 少
 な く と も 1 つ の ヒンジコアミメティボディ ま た は 特 定 の 部 分 も し く は バ リ ア ン ト を 投 与 す
 る た め の 吸 入 装 置 の い く つ か の 望 ま し い 特 徴 が あ る 。 例 え ば 、 吸 入 装 置 に よ り 送 達 は 、 都
 合 よ く 信 頼 性 が あ り 、 再 現 可 能 で あ り 、 そ し て 正 確 で あ る 。 吸 入 装 置 は 、 場 合 に よ り 、 十
 分 に 呼 吸 が 可 能 で あ る よ う に 、 例 え ば 約 1 0 μ m 未 満 、 好 ま し く は 約 1 ~ 5 μ m の 小 乾 燥
 粒 子 を 送 達 す る こ と が で き る 。

【 0 2 9 4 】

ス プ レ ー と し て の ヒンジコアミメティボディ ま た は 特 定 の 部 分 も し く は バ リ ア ン ト 組 成 物
 の 投 与

ヒンジコアミメティボディ ま た は 特 定 の 部 分 も し く は バ リ ア ン ト 組 成 物 タンパク質 を 含
 む ス プ レ ー は 、 少 な く と も 1 つ の ヒンジコアミメティボディ ま た は 特 定 の 部 分 も し く は バ
 リ ア ン ト の 懸 濁 液 も し く は 溶 液 を 壓 力 下 で ノ ズ ル を 通 し て 押 し 出 す こ と に よ り 製 造 す
 る こ と が で き る 。 ノ ズ ル の サ イ ズ お よ び 構 造 、 適 用 壓 力 、 な ら び に 液 体 供 給 速 度 は 、 所 望 の 出
 力 お よ び 粒 子 サ イ ズ を 得 る た め に 選 択 す る こ と が で き る 。 例 え ば 、 毛 細 管 も し く は ノ ズ ル
 送 り と 接 続 し た 電 場 に よ り エ レ ク ツ ロ ス プ レ ー を 生成 す る こ と が で き る 。 都 合 よ く 、 ス
 プ レ ー に よ り 送 達 さ れ る 少 な く と も 1 つ の ヒンジコアミメティボディ ま た は 特 定 の 部 分 も し
 く は バ リ ア ン ト 組 成 物 タンパク質 の 粒 子 は 、 約 1 0 μ m 未 満 、 好 ま し く は 約 1 μ m ~ 約 5
 μ m の 範 囲 、 そ し て 最 も 好 ま し く は 約 2 μ m ~ 約 3 μ m の 粒 子 サ イ ズ を 有 す る 。

【 0 2 9 5 】

ス プ レ ー で の 使 用 に 適 当 な 少 な く と も 1 つ の ヒンジコアミメティボディ ま た は 特 定 の 部
 分 も し く は バ リ ア ン ト 組 成 物 タンパク質 の 製 剤 は 、 典 型 的 に 、 溶 液 の m l 当 た り 約 1 m g
 ~ 約 2 0 m g の 少 な く と も 1 つ の ヒンジコアミメティボディ ま た は 特 定 の 部 分 も し く は バ
 リ ア ン ト 組 成 物 タンパク質 の 濃 度 で 水 溶 液 に お い て ヒンジコアミメティボディ ま た は 特 定 の 部
 分 も し く は バ リ ア ン ト 組 成 物 タンパク質 を 含 む 。 製 剤 は 、 賦 形 剤 、 バ ッ フ ア ー 、 等 張
 剤 、 防 腐 剤 、 界 面 活 性 剤 、 お よ び 好 ま し く は 亜 鉛 の よ う な 作 用 因 子 を 含 む こ と が で き る 。

40 製 剤 は ま た 、 バ ッ フ ア ー 、 還 元 剤 、 バ ル ク タンパク質 も し く は 炭 水 化 物 の よ う な 、 ヒンジ
 コアミメティボディ ま た は 特 定 の 部 分 も し く は バ リ ア ン ト 組 成 物 タンパク質 の 安 定 化 の た
 め の 賦 形 剤 も し く は 作 用 因 子 を 含 む こ と も で き る 。 ヒンジコアミメティボディ ま た は 特 定
 の 部 分 も し く は バ リ ア ン ト 組 成 物 タンパク質 を 調 合 す る こ と に お い て 有 用 な バ ル ク タンパ
 ク 質 に は 、 ア ル ブ ミ ン 、 プ ロ タ ミ ン な ど が 包 含 さ れ る 。 ヒンジコアミメティボディ ま た は
 特 定 の 部 分 も し く は バ リ ア ン ト 組 成 物 タンパク質 を 調 合 す る こ と に お い て 有 用 な 典 型 的 な
 炭 水 化 物 に は 、 シ ョ 糖 、 マンニトール 、 ラ ク ト ー ス 、 ト レ ハ ロ ー ス 、 ゲ ル コ ー ス な ど が 包
 含 さ れ る 。 ヒンジコアミメティボディ ま た は 特 定 の 部 分 も し く は バ リ ア ン ト 組 成 物 タンパ
 ク 質 製 剤 は ま た 界 面 活 性 剤 を 含 む こ と も で き 、 そ れ は エ ア ロ ゾ ル を 形 成 す る 際 に 溶 液 の 噴
 霧 化 に よ り 引 き 起 こ さ れ る ヒンジコアミメティボディ ま た は 特 定 の 部 分 も し く は バ リ ア ン
 ト 組 成 物 タンパク質 の 表 面 誘 起 凝 集 を 減 ら す か も し く は 防 ぐ こ と が で き る 。 ポ リ オ キ シ
 チ レ ン 脂 肪 酸 エ ス テ ル お よ び ア ル コ ー ル 、 な ら び に ポ リ オ キ シ エ チ レ ン ソ ル ピ ト ー ル 脂 肪
 酸 エ ス テ ル の よ う な 、 様 々 な 通 用 の 界 面 活 性 剤 を 用 い る こ と が で き る 。 量 は 、 一 般 的 に 製
 剤 の 0 . 0 0 1 ~ 1 4 重 量 % の 間 で あ る 。 本 発 明 の 目 的 の た め に 特 に 好 ま し い 界 面 活 性 剤

10

20

30

40

50

は、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート、ポリソルベート80、ポリソルベート20などである。ミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアントのようなタンパク質の調合用に当該技術分野において既知である追加の作用因子もまた、製剤に含むことができる。

【0296】

ネプライザーによるヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアント組成物の投与

ヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアント組成物タンパク質は、ジェットネプライザーもしくは超音波ネプライザーのような、ネプライザーにより投与することができる。典型的に、ジェットネプライザーでは、開口部を通して高速空気ジェットを作り出すために圧縮空気源が用いられる。気体がノズルを越えて広がるにつれて、低圧領域が生み出され、それは液体リザーバーに接続されている毛細管を通してヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアント組成物タンパク質の溶液を引き出す。毛細管からの液体の流れは、それが管から抜け出るにつれて不安定なフィラメントおよび小滴に剪断され、エアロゾルを生み出す。既定のジェットネプライザーから所望の性能特性を得るために一連の構造、流速およびバッフルタイプを用いることができる。超音波ネプライザーでは、典型的に圧電変換器を使用して、振動の、機械的エネルギーを生み出すために高周波電気エネルギーを用いる。このエネルギーは、直接もしくはカップリング流動体を通してヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアント組成物タンパク質の製剤に伝達され、ヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアント組成物タンパク質を含むエアロゾルを生み出す。都合よく、ネプライザーにより送達されるヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアント組成物タンパク質の粒子は、約10μm未満、好ましくは約1μm～約5μmの範囲、そして最も好ましくは約2μm～約3μmの粒子サイズを有する。

【0297】

ジェットもしくは超音波のいずれかのネプライザーでの使用に適当な少なくとも1つのヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアントの製剤は、典型的に、溶液のm1当たり約1mg～約20mgの少なくとも1つのヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアントタンパク質の濃度で水溶液におけるヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアント組成物タンパク質を含む。製剤は、賦形剤、バッファー、等張剤、防腐剤、界面活性剤、および好ましくは亜鉛のような作用因子を含むことができる。製剤はまた、バッファー、還元剤、バルクタンパク質もしくは炭水化物のような、少なくとも1つのヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアント組成物タンパク質の安定化のための賦形剤もしくは作用因子を含むこともできる。少なくとも1つのヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアント組成物タンパク質を調合することにおいて有用なバルクタンパク質には、アルブミン、プロタミンなどが含まれる。少なくとも1つのヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアントを調合することにおいて有用な典型的な炭水化物には、ショ糖、マンニトール、ラクトース、トレハロース、グルコースなどが含まれる。少なくとも1つのヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアント製剤はまた界面活性剤を含むこともでき、それはエアロゾルを形成する際に溶液の噴霧化により引き起こされる少なくとも1つのヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアントの表面誘起凝集を減らすかもしくは防ぐことができる。ポリオキシエチレン脂肪酸エステルおよびアルコール、ならびにポリオキシエチレンソルビトール脂肪酸エステルのような、様々な通常の界面活性剤を用いることができる。量は、一般的に製剤の0.001～4重量%の間である。本発明の目的のために特に好ましい界面活性剤は、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート、ポリソルベート80、ポリソルベート20などである。ヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアントタンパク質のようなタンパク質の調合用に当該技術分野において既知である追加の作用因子もまた、製剤に含むことができる。

【0298】

10

20

30

40

50

定量吸入器によるヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアント組成物の投与

定量吸入器（M D I）において、噴射剤、少なくとも1つのヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアント、および任意の賦形剤もしくは他の添加剤を、液化圧縮ガスを含む混合物として容器に含有する。計量弁の作動により、好ましくは、約10 μm 未満、好ましくは約1 μm ~ 約5 μm 、そして最も好ましくは約2 μm ~ 約3 μm のサイズ範囲の粒子を含有する、エアロゾルとして混合物が放出される。所望のエアロゾル粒子サイズは、ジェットミル（jet - m i l l i n g）、噴霧乾燥、臨界点凝縮などを包含する、当業者に既知である様々な方法により製造されるヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアント組成物タンパク質の製剤を用いることにより得られることができる。好ましい定量吸入器には、3MもしくはG l a x o により製造されそしてヒドロフルオロカーボン噴射剤を用いるものが含まれる。

【0299】

定量吸入器装置での使用のための少なくとも1つのヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアントの製剤には、一般に、非水性媒質における懸濁液として、例えば、界面活性剤を用いて噴射剤に懸濁した、少なくとも1つのヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアントを含有する微粉化粉末が含まれる。噴射剤は、トリクロロフルオロメタン、ジクロロジフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタノールおよび1,1,1,2-テトラフルオロエタン、H F A - 1 3 4 a（ヒドロフルオロアルカン-134a）、H F A - 2 2 7（ヒドロフルオロアルカン-227）などを包含する、クロロフルオロカーボン、ヒドロクロロフルオロカーボン、ヒドロフルオロカーボンもしくは炭水化物のような、この目的のために用いられる任意の通常の物質であることができる。好ましくは、噴射剤はヒドロフルオロカーボンである。界面活性剤は、噴射剤における懸濁液として少なくとも1つのヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアントを安定させるため、化学分解から有効成分を守るために選択することができる。適当な界面活性剤には、ソルビタントリオレエート、ダイズレシチン、オレイン酸などが含まれる。ある場合には、エタノールのような溶媒を用いる溶液エアロゾルが好ましい。タンパク質のようなタンパク質の調合用に当該技術分野において既知である追加の作用因子もまた、製剤に含むことができる。

【0300】

本発明の方法は、本明細書に記述されていない装置による少なくとも1つのヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアント組成物の肺投与により実施できることを当業者は認識する。

【0301】

粘膜製剤および投与

粘膜面を通した吸収には、少なくとも1つのヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアントを投与する組成物および方法は、エマルジョン粒子の粘膜接着を成し遂げることにより粘膜面を通した吸収を促進する、複数のサブミクロン粒子、粘膜接着性高分子、生物活性ペプチドおよび水性連続相を含んでなるエマルジョンを含む（米国特許第5,514,670号）。本発明のエマルジョンの使用に適当な粘膜面には、角膜、結膜、口腔、舌下、鼻腔内、膣、肺、胃、腸および直腸投与経路を包含することができる。膣もしくは直腸投与用の製剤、例えば座薬は、賦形剤として例えばポリアルキレンギリコール、ワセリン、ココアバターなどを含有することができる。鼻腔内投与用の製剤は固体であることができ、そして賦形剤として例えばラクトースを含有することができ、または点鼻薬の水性もしくは油性溶液であることができる。口腔投与では、賦形剤には糖、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、アルファ化（p r e g e l i n a t i n e d）澱粉などが含まれる（米国特許第5,849,695号）。

【0302】

経口製剤および投与

経口用製剤は、腸壁の透過性を人工的に増加するために添加剤（例えば、レゾルシノー

10

20

30

40

50

ルならびにポリオキシエチレンオレイルエーテルおよびn-ヘキサデシルポリエチレンエーテルのような非イオン性界面活性剤)の共投与、ならびに酵素分解を阻止するために酵素インヒビター(例えば、臍臍トリプシンインヒビター、ジイソプロピルフルオロリン酸塩(DFF)およびトラジロール)の共投与に依存する。経口投与用の固体タイプ投与形態物の有効成分化合物は、ショ糖、ラクトース、セルロース、マンニトール、トレハロース、ラフィノース、マルチトール、デキストラン、澱粉、寒天、アルギン酸塩、キチン、キトサン、ペクチン、トラガカントゴム、アラビアゴム、ゼラチン、コラーゲン、カゼイン、アルブミン、合成もしくは半合成ポリマー、およびグリセリドを包含する、少なくとも1つの添加剤と混合することができる。これらの投与形態物はまた、他のタイプ(1つもしくは複数)の添加剤、例えば、不活性希釈剤、ステアリン酸マグネシウム、パラベンのような潤滑剤、ソルビン酸、アスコルビン酸、アルファ-トコフェロールのような防腐剤、システィンのような酸化防止剤、崩壊剤、結合剤、増粘剤、緩衝剤、甘味料、着色料、香料などを含有することもできる。

10

【0303】

錠剤および丸剤は、腸溶コーティング製剤にさらに加工することができる。経口投与用の液状製剤には、医療用に許容されるエマルジョン、シロップ剤、エリキシル剤、懸濁剤および液剤製剤が包含される。これらの製剤は、該分野において通常用いられる不活性希釈剤、例えば水を含有することができる。リポソームもまた、インシュリンおよびヘパリンの薬剤送達系として記述されている(米国特許第4,239,754号)。さらに最近では、混合アミノ酸の人工ポリマーの微小球(プロテイノイド)が医薬品を送達するために用いられている(米国特許第4,925,673号)。さらに、米国特許第5,879,681号および米国特許第5,871,753号に記述されているキャリア化合物は、生物活性因子を経口的に送達するために用いられ、当該技術分野において既知である。

20

【0304】

経皮製剤および投与

経皮投与には、少なくとも1つのヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアントは、リポソームもしくはポリマーナノ粒子、微粒子、マイクロカプセル、または微小球(他に記載されない限りまとめて微粒子と称する)のような送達装置に封入される。ポリ乳酸、ポリグリコール酸およびそのコポリマーのようなポリヒドロキシ酸、ポリオルトエステル、ポリ無水物、およびポリホスファゼンのような合成ポリマー、ならびにコラーゲン、ポリアミノ酸、アルブミンおよび他のタンパク質、アルギン酸塩および他の多糖のような天然ポリマー、ならびにその組み合わせでできている微粒子を包含する、多数の適当な装置が既知である(米国特許第5,814,599号)。

30

【0305】

長期投与および製剤

本発明の化合物を被験体に長期間にわたって、例えば単回投与から1週~1年の期間にわたって送達することが望ましいことがあり得る。様々な持続放出、デポーもしくは埋め込み投与形態物を利用することができる。例えば、投与形態物は、体液において低い程度の溶解性を有する化合物の製薬学的に許容しうる無毒の塩、例えば、(a)リン酸、硫酸、クエン酸、酒石酸、タンニン酸、パモン酸、アルギン酸、ポリグルタミン酸、ナフタレンモノもしくはジスルホン酸、ポリガラクトロン酸などの多塩基酸との酸付加塩；(b)亜鉛、カルシウム、ビスマス、バリウム、マグネシウム、アルミニウム、銅、コバルト、ニッケル、カドミウムなどの多価金属陽イオンとの、または例えばN,N'-ジベンジル-エチレンジアミンもしくはエチレンジアミンから形成される有機陽イオンとの塩；あるいは(c)(a)および(b)の組み合わせ、例えばタンニン酸亜鉛塩を含有することができる。さらに、本発明の化合物もしくは好ましくは今記述したもののような比較的不溶性の塩は、ゲル、例えば、注入に適当な、例えばゴマ油を有するモノステアリン酸アルミニウムゲルにおいて調合することができる。特に好ましい塩は、亜鉛塩、タンニン酸亜鉛塩、パモン酸塩などである。注入用の持続放出デポー製剤の別のタイプは、例えば米国特許第3,773,919号に記述されているようなポリ乳酸/ポリグリコ-

40

50

ル酸ポリマーのようなゆっくり分解する無毒の非抗原性ポリマーにおける封入のために分散された化合物もしくは塩を含有する。化合物もしくは好ましくは上記のもののような比較的不溶性の塩はまた、特に動物における使用のために、コレステロールマトリックスシラスティックペレットにおいて調合することもできる。さらなる持続放出、デポーもしくは埋め込み製剤、例えば、気体もしくは液体リポソームは、文献において既知である（米国特許第5,770,222号および“Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems”, J. R. Robinson ed., Marcel Dekker, Inc., N.Y., 1978）。

【0306】

10

本発明を一般的に記述したが、それは以下の実施例を参照することによりさらに容易に理解され、それらは説明として提供され、そして限定するものではない。

【実施例】

【実施例1】

【0307】

哺乳類細胞におけるヒンジコアミメティボディのクローニングおよび発現

典型的な哺乳類発現ベクターは、mRNAの転写の開始を媒介する少なくとも1つのプロモーター要素、ヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアントコーディング配列、ならびに転写の終結および転写産物のポリアデニル化に必要なシグナルを含有する。追加の要素には、エンハンサー、コザック配列ならびにRNAスプライシングの供与および受容部位が隣接する介在配列が含まれる。非常に効率のよい転写は、SV40からの初期および後期プロモーター、レトロウイルス、例えば、RSV、HTLV-I、HIV-Iからの長い末端反復LTRならびにサイトメガロウイルス(CMV)の初期プロモーターで成し遂げることができる。しかしながら、細胞要素もまた用いることができる（例えば、ヒトアクチングロモーター）。本発明を実施することにおいて使用する適当な発現ベクターには、例えば、pIRES1neo、pRetro-Off、pRetro-On、PLXSNもしくはpLNCX(Clontech Labs, Palo Alto, CA)、pcDNA3.1(+/-)、pcDNA/Zeo(+/-)もしくはpcDNA3.1/Hygro(+/-)(Invitrogen)、PSVLおよびPMSG(Pharmacia, Uppsala, Sweden)、pRSVcat(ATCC 37152)、pSV2dhfr(ATCC 37146)およびpBC12M1(ATCC 67109)のようなベクターが含まれる。用いることができる哺乳類宿主細胞には、ヒトHeLa 293、H9およびJurkat細胞、マウスNIH3T3およびC127細胞、Cos1、Cos7およびCV1、ウズラQC1-3細胞、マウスL細胞ならびにチャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞が含まれる。

20

30

30

【0308】

40

あるいはまた、遺伝子は、染色体に組み込まれた遺伝子を含有する安定な細胞系において発現することができる。dhfr、gpt、ネオマイシンもしくはハイグロマイシンのような選択可能なマーカーとの共トランスフェクションは、トランスフェクションした細胞の同定および単離を可能にする。

【0309】

トランスフェクションした遺伝子はまた、大量のコードされるヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアントを発現するために増幅することもできる。DHFR(ジヒドロ葉酸還元酵素)マーカーは、数百もしくは数千コピーさえの興味のある遺伝子を保有する細胞系を開発するために有用である。別の有用な選択マーカーは、酵素グルタミン合成酵素(GS)である(Murphy, et al., Biochem. J. 227: 277-279 (1991); Bebbington, et al., Bio/Technology 10: 169-175 (1992))。これらのマーカーを用いて、哺乳類細胞を選択培地において培養し、そして最も高い耐性を有する細胞を選択する。これらの細胞系は、染色体に組み込まれた増幅遺伝子(1つもしくは複数)を含有する。

50

チャイニーズハムスター卵巣 (C H O) および N S O 細胞は、ヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアントの生産に使用されることが多い。

【 0 3 1 0 】

発現ベクター p C 1 および p C 4 は、ラウス肉腫ウイルスの強力なプロモーター (L T R) (C u l l e n , e t a l . , M o l e c . C e l l . B i o l . 5 : 4 3 8 - 4 4 7 (1 9 8 5)) に加えて C M V - エンハンサーのフラグメント (B o s h a r t , e t a l . , C e l l 4 1 : 5 2 1 - 5 3 0 (1 9 8 5)) を含有する。例えば、制限酵素切断部位 B a m H I 、 X b a I および A s p 7 1 8 を有する、マルチクローニング部位は、興味のある遺伝子のクローニングを容易にする。これらのベクターはさらに、ラットプレプロインシュリン遺伝子の 3' イントロン、ポリアデニル化および終結シグナルを含有する。

【 0 3 1 1 】

C H O 細胞におけるクローニングおよび発現

ヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリアントの発現にベクター p C 4 を用いる。プラスミド p C 4 は、プラスミド p S V 2 - d h f r (A T C C 受託番号 3 7 1 4 6) の誘導体である。該プラスミドは、 S V 4 0 初期プロモーターの制御下でマウス D H F R 遺伝子を含有する。これらのプラスミドでトランスフェクションするジヒドロ葉酸活性を欠いているチャイニーズハムスター卵巣細胞もしくは他の細胞は、化学療法剤メトトレキセートを補足した選択培地 (例えば、アルファマイナス M E M 、 L i f e T e c h n o l o g i e s , G a i t h e r s b u r g , M D) において細胞を培養することにより選択することができる。メトトレキセート (M T X) に耐性の細胞における D H F R 遺伝子の増幅は、十分に立証されている (例えば、 F . W . A l t , e t a l . , J . B i o l . C h e m . 2 5 3 : 1 3 5 7 - 1 3 7 0 (1 9 7 8) ; J . L . H a m l i n a n d C . M a , B i o c h e m . e t B i o p h y s . A c t a 1 0 9 7 : 1 0 7 - 1 4 3 (1 9 9 0) ; および M . J . P a g e a n d M . A . S y d e n h a m , B i o t e c h n o l o g y 9 : 6 4 - 6 8 (1 9 9 1) を参照) 。増加する濃度の M T X において培養した細胞は、 D H F R 遺伝子の増幅の結果として、標的酵素 D H F R を過剰生産することにより薬剤に対する耐性を生じる。第二の遺伝子を D H F R 遺伝子に連結する場合、それは通常共増幅され、そして過剰発現される。この方法は、 1 , 0 0 0 コピーより多くの増幅遺伝子 (1 つもしくは複数) を保有する細胞系を開発するために使用できることが当該技術分野において既知である。次に、メトトレキセートを中止すると、宿主細胞の 1 つもしくはそれ以上の染色体に組み込まれた増幅遺伝子を含有する細胞系が得られる。

【 0 3 1 2 】

プラスミド p C 4 は、興味のある遺伝子を発現するためにラウス肉腫ウイルスの長い末端反復 (L T R) の強力なプロモーター (C u l l e n , e t a l . , M o l e c . C e l l . B i o l . 5 : 4 3 8 - 4 4 7 (1 9 8 5)) に加えてヒトサイトメガロウイルス (C M V) の前初期遺伝子のエンハンサーから単離されたフラグメント (B o s h a r t , e t a l . , C e l l 4 1 : 5 2 1 - 5 3 0 (1 9 8 5)) を含有する。プロモーターの下流には、遺伝子の組込みを可能にする B a m H I 、 X b a I および A s p 7 1 8 制限酵素切断部位がある。これらのクローニング部位の後ろにプラスミドは、ラットプレプロインシュリン遺伝子の 3' イントロンおよびポリアデニル化部位を含有する。他の高い効率のプロモーター、例えば、ヒト - アクチンプロモーター、 S V 4 0 初期もしくは後期プロモーターまたは他のレトロウイルス、例えば、 H I V および H T L V I からの長い末端反復もまた発現に用いることができる。 C l o n t e c h の T e t - O f f および T e t - O n 遺伝子発現系および同様の系は、 E P O を哺乳類細胞において調節された方法で発現するために用いることができる (M . G o s s e n , a n d H . B u j a r d , P r o c . N a t l . A c a d . S c i . U S A 8 9 : 5 5 4 7 - 5 5 5 1 (1 9 9 2)) 。 m R N A のポリアデニル化には、例えばヒト成長ホルモンもしくはグロビン遺伝子からの他のシグナルを同様に用いることができる。染色体に組み込まれた興味のある

10

20

30

40

50

遺伝子を保有する安定な細胞系はまた、gpt、G418もしくはハイグロマイシンのような選択可能なマーカーと共にトランスフェクションして選択することもできる。最初は1種より多くの選択可能なマーカー、例えばG418に加えてメトトレキセートを用いることが好都合である。

【0313】

当該技術分野において既知である方法により、プラスミドpC4を制限酵素で消化し、そして次に仔ウシ腸ホスファターゼを用いて脱リン酸する。次に、ベクターを1%アガロースゲルから単離する。

【0314】

既知の方法段階に従って、本発明のヒンジコアミメティボディのHCおよびLC可変領域に対応する、完全なヒンジコアミメティボディまたは特定の部分もしくはバリエントをコードするDNA配列を用いる。適当なヒト定常領域（すなわち、HCおよびLC領域）をコードする単離された核酸もまた、この構築物において用いる。

【0315】

単離された可変および定常領域をコードするDNAおよび脱リン酸したベクターを次にT4DNAリガーゼで連結する。次に、エシェリキア・コリHB101もしくはXL-1Blue細胞を形質転換し、そして例えば制限酵素分析を用いて、プラスミドpC4に挿入されたフラグメントを含有する細菌を同定する。

【0316】

活性DHFR遺伝子を欠いているチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞をトランスフェクションに用いる。5μgの発現プラスミドpC4をリポフェクチンを用いて0.5μgのプラスミドpSV2-neoと共にトランスフェクションする。プラスミドpSV2neoは、優性の選択可能なマーカー、G418を包含する一群の抗生物質に対する耐性を与える酵素をコードするTn5からのneo遺伝子を含有する。1μg/mlのG418を補足したアルファマイナスMEMに細胞を接種する。2日後に、細胞をトリプシン処理し、そして10、25、もしくは50ng/mlのメトトレキセートに加えて1μg/mlのG418を補足したアルファマイナスMEMにおいてハイブリドーマクローニングプレート（Greiner, Germany）に接種する。約10～14日後に単一クローニングをトリプシン処理し、そして次に異なる濃度のメトトレキセート（50nM、100nM、200nM、400nM、800nM）を用いて6ウェルのペトリ皿もしくは10mlのフラスコに接種する。次に、最も高い濃度のメトトレキセートで増殖するクローニングをさらに高い濃度のメトトレキセート（1mM、2mM、5mM、10mM、20mM）を含有する新しい6ウェルプレートに移す。100～200mMの濃度で増殖するクローニングが得られるまで同じ手順を繰り返す。所望の遺伝子産物の発現は、例えば、SDS-PAGEおよびウェスタンプロットによりもしくは逆相HPLC分析により分析される。

【0317】

さらなる構築物は、望ましくない活性をなくすために单一のもしくは複数のアミノ酸変化を有して発現されることができる。これらの変化は単独で発現されることができ、もしくは複数の変化を单一の構築物において組み合わせることができ。HCとLCとの間のジスルフィド結合に通常は関与するシステインは、アラニンに突然変異させる。このシステインは、第三のジスルフィド架橋を形成することにより構築物を安定させることに関与し得るが、それは構築物内の他のシステインとジスルフィド結合を異常に形成し得ることが可能であり、もしくはそれは2つの構築物間でジスルフィド架橋を形成し得る。このシステインを取り除くことにより、適切なフォールディングおよび組み立ては高められ、そして自己会合の可能性は減少され得る。

【0318】

IGG1下方ヒンジ領域における2個のリシン（L）残基、L234およびL235のアラニン（A）への突然変異は、補体依存性細胞傷害（CDC）および抗体依存性細胞傷害（ADCC）を媒介する免疫グロブリンの能力をなくすことが示されている（Hezreh et al., 2001, J. Virol. vol. 75 (24), 12161

10

20

30

40

50

- 68)。同様の変化は、他の免疫グロブリンクラスおよびサブクラスのヒンジ領域において行われることができる。

【0319】

免疫エフェクター機能の媒介の減少をもたらす別の変化は、グリコシル化付加部位の除去である。これは、グルタミン(Q)へのアスパラギンの突然変異により成し遂げられることができる。IgG1サブクラスの無グリコシル化バージョンは、免疫エフェクター機能の弱いメディエーターであることが既知である(Jefferris et al. 1998, Immol. Rev., vol. 163, 50-76)。

【0320】

現在続行されているさらなる変化は、G1ヒンジ領域を保持しながらIgG1 CH2およびCH3領域のIgG4サブタイプの同じ領域での置換である。以前に説明されるように、免疫エフェクター機能を媒介するIgG4サブクラスの能力は、G1サブクラスのものよりもかなり低い。従って、この構築物は、潜在的免疫エフェクター機能の懸念なしに活性を保持すると予想される。

【0321】

他の想定される変化は、構築物の潜在的免疫原性を減少するものである。免疫原性の1つの重要な決定要因は、MHC分子により効率よく結合されそしてT細胞に提示されるそして細胞に基づく免疫応答もしくは抗体応答のためのT細胞介助を引き出すタンパク質由来のペプチドの能力である。MHC結合の公的に利用可能なウェブ上のアルゴリズム(SYFPEITHI, Ramensee et al., 1999, Immunogenetics, vol. 50, 213-19およびBIMAS)を用いて、ミメティボディ内の潜在的MHC結合エピトープを分析した。1つもしくはそれ以上のペプチドの予測される免疫原性を減少する突然変異は、免疫原性へのインビボ効果について評価される。

利点：上記のミメティボディ構築物は、生物活性ペプチドを提示する別の方法を提供する。さらに、提示される変化は、本発明のミメティボディの新規な特徴と組み合わせてそしてそれに加えて、それらの有用性を高めると予想される。

【0322】

本発明は、前の記述および実施例に特に記述されるのと別の方法で実施できることは明らかである。

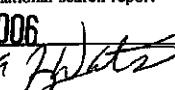
【0323】

本発明の多数の変化およびバリエーションは、上記の開示に照らせば可能であり、従って、本発明の範囲内である。

【配列表】

2007508011000001.xml

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US04/31858												
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : C12Q 1/68; C07 H 21/04; A61K 48/00, 39/395 US CL : 424/145.1; 536/023.2; 514/044; 435/006, 530/388.25 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) U.S. : 424/145.1; 536/023.2; 514/044; 435/006, 530/388.25														
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 practicable, search terms used)														
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category *</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>HEAVNER, G.A. (U.S. PGPUB 2005191301) 30 June 2003 (30.06.2003), Abstract and Brief Description of Summary, in particular.</td> <td>1-24</td> </tr> <tr> <td>---</td> <td></td> <td>-----</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>HEAVNER, G.A. (WO 2004/002424) 30 June 2003 (30.06.2003), Abstract and Brief Description of Summary, in particular.</td> <td>1-24</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	HEAVNER, G.A. (U.S. PGPUB 2005191301) 30 June 2003 (30.06.2003), Abstract and Brief Description of Summary, in particular.	1-24	---		-----	A	HEAVNER, G.A. (WO 2004/002424) 30 June 2003 (30.06.2003), Abstract and Brief Description of Summary, in particular.	1-24
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
X	HEAVNER, G.A. (U.S. PGPUB 2005191301) 30 June 2003 (30.06.2003), Abstract and Brief Description of Summary, in particular.	1-24												
---		-----												
A	HEAVNER, G.A. (WO 2004/002424) 30 June 2003 (30.06.2003), Abstract and Brief Description of Summary, in particular.	1-24												
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input type="checkbox"/> See parent family 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 application or patent 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														
Date of the actual completion of the international search 22 December 2005 (22.12.2005)		Date of mailing of the international search report 25 JAN 2006												
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner of Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201		Authorized officer  Parithosh K. Tungatirthi Telephone No. (571) 272-0600												

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 5
C 0 7 K 19/00 (2006.01)	C 0 7 K 19/00	4 H 0 4 5
C 0 7 K 16/18 (2006.01)	C 0 7 K 16/18	
C 0 7 K 16/42 (2006.01)	C 0 7 K 16/42	
C 1 2 N 5/10 (2006.01)	C 1 2 N 5/00	B
C 1 2 P 21/08 (2006.01)	C 1 2 P 21/08	
G 0 1 N 33/53 (2006.01)	G 0 1 N 33/53	Y
A 6 1 K 9/107 (2006.01)	A 6 1 K 9/107	
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K 9/08	
A 6 1 K 9/19 (2006.01)	A 6 1 K 9/19	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),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,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,M,A,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 スカラロン,バーナード・ジエイ

アメリカ合衆国ペンシルベニア州 19087 ウエイン・アウトポストサークル 730

(72)発明者 グレイブ,ジョン

アメリカ合衆国ペンシルベニア州 19335 ダウニングタウン・サマーヒルドライブ 6

(72)発明者 ネスパー,トーマス・シー

アメリカ合衆国ペンシルベニア州 19426 カレツジビル・バリービュードライブ 3

(72)発明者 ファング,シシ

アメリカ合衆国ペンシルベニア州 19312 バーウイン・ハイポイントドライブ 69

F ターム(参考) 4B024 AA01 BA43 BA53 BA58 CA03 CA04 CA11 DA02 EA04 GA11

HA15

4B064 AG01 AG27 CA10 CA19 CA20 CC24 DA01 DA13
 4B065 AA90X AB01 AC14 BA02 CA44 CA46
 4C076 AA94 AA95 EE41 EE59 FF31 FF63 FF68
 4C084 AA02 AA13 AA19 BA44 CA53 DA01 DA13 DA19 DA25 DA27
 DA30 DA41 DA58 DA59 DB01 DB53 DB65 MA55 MA56 MA57
 MA59 MA60 NA03 NA05 NA10 NA13 ZC02 ZC03
 4C085 AA25 BB31 BB41 BB42 BB43 CC22 CC23 DD62 EE01 GG01
 GG02 GG03 GG04 GG08
 4H045 AA11 AA20 AA30 BA10 BA16 BA17 BA41 CA40 DA01 DA76
 DA86 EA20 EA50 FA72 FA74

专利名称(译)	<无法获取翻译>		
公开(公告)号	JP2007508011A5	公开(公告)日	2007-11-22
申请号	JP2006534031	申请日	2004-09-29
[标]申请(专利权)人(译)	森托科尔公司		
申请(专利权)人(译)	Centocor公司，股份有限公司的Rete每次		
[标]发明人	ヒーブナージヨージエイ ナイトデイビットドエム スカロンバーナードジエイ グレイブジョン ネスパートーマスシー ¹ ファングシシ		
发明人	ヒーブナー,ジョージ·エイ ナイト,デイビット·エム スカロン,バーナード·ジエイ グレイブ,ジョン ネスパー,トーマス·シー ¹ ファング,シシ		
IPC分类号	C12N15/09 A61K48/00 A61K38/00 A61K47/48 A61K39/395 A61K45/00 C07K19/00 C07K16/18 C07K16/42 C12N5/10 C12P21/08 G01N33/53 A61K9/107 A61K9/08 A61K9/19		
CPC分类号	A61P29/00 C04B35/632 C07D235/18 C07D401/04 C07D401/12 C07D401/14 C07D403/12 C07K16/00 C07K2317/50 C07K2317/53 C07K2318/10		
FI分类号	C12N15/00.ZNA.A A61K48/00 A61K37/02 A61K47/48 A61K39/395.C A61K45/00 C07K19/00 C07K16/18 C07K16/42 C12N5/00.B C12P21/08 G01N33/53.Y A61K9/107 A61K9/08 A61K9/19		
F-TERM分类号	4B024/AA01 4B024/BA43 4B024/BA53 4B024/BA58 4B024/CA03 4B024/CA04 4B024/CA11 4B024/DA02 4B024/EA04 4B024/GA11 4B024/HA15 4B064/AG01 4B064/AG27 4B064/CA10 4B064/CA19 4B064/CA20 4B064/CC24 4B064/DA01 4B064/DA13 4B065/AA90X 4B065/AB01 4B065/AC14 4B065/BA02 4B065/CA44 4B065/CA46 4C076/AA94 4C076/AA95 4C076/EE41 4C076/EE59 4C076/FF31 4C076/FF63 4C076/FF68 4C084/AA02 4C084/AA13 4C084/AA19 4C084/BA44 4C084/CA53 4C084/DA01 4C084/DA13 4C084/DA19 4C084/DA25 4C084/DA27 4C084/DA30 4C084/DA41 4C084/DA58 4C084/DA59 4C084/DB01 4C084/DB53 4C084/DB65 4C084/MA55 4C084/MA56 4C084/MA57 4C084/MA59 4C084/MA60 4C084/NA03 4C084/NA05 4C084/NA10 4C084/NA13 4C084/ZC02 4C084/ZC03 4C085/AA25 4C085/BB31 4C085/BB41 4C085/BB42 4C085/BB43 4C085/CC22 4C085/CC23 4C085/DD62 4C085/EE01 4C085/GG01 4C085/GG02 4C085/GG03 4C085/GG04 4C085/GG08 4H045/AA11 4H045/AA20 4H045/AA30 4H045/BA10 4H045/BA16 4H045/BA17 4H045/BA41 4H045/CA40 4H045/DA01 4H045/DA76 4H045/DA86 4H045/EA20 4H045/EA50 4H045/FA72 4H045/FA74		
优先权	60/507231 2003-09-30 US		
其他公开文献	JP2007508011A		

摘要(译)

本发明提供了编码至少一个铰链核心模仿体或特定部分或变体的分离的核酸，铰链核心模仿体或特定部分或变体，载体，宿主细胞，转化体至少一种新的人铰链核心模仿体或特定部分或变体，包括治疗组合物，方法和装置，包括基因动物或植物，及其制备和使用方法。

