

(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.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 N 15/09 (2006.01)	C 1 2 N 15/00 Z N A A	4 B O 2 4
A 6 1 K 48/00 (2006.01)	A 6 1 K 48/00	4 B O 6 4
A 6 1 K 38/00 (2006.01)	A 6 1 K 37/02	4 B O 6 5
A 6 1 K 47/48 (2006.01)	A 6 1 K 47/48	4 C O 7 6
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 C	4 C O 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
(86) (22) 出願日	平成16年9月29日 (2004.9.29)		セントカー・インコーポレーテッド
(85) 翻訳文提出日	平成18年5月25日 (2006.5.25)		アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 3 5
(86) 国際出願番号	PCT/US2004/031858		5 マルバーン・グレートバレイパークウェイ 2 0 0
(87) 国際公開番号	W02005/081687	(74) 代理人	100060782
(87) 国際公開日	平成17年9月9日 (2005.9.9)		弁理士 小田島 平吉
(31) 優先権主張番号	60/507, 231	(72) 発明者	ヒーブナー, ジョージ・エイ
(32) 優先日	平成15年9月30日 (2003.9.30)		アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 3 5
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(72) 発明者	5 マルバーン・オークグレンドライブ 6
			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 1 9 3 1
			2 バーウィン・ホワイトホースロード 2 4
			3 0
		最終頁に続く	

(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エーション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エーション、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エーション、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

30

もしくは 2 ~ 10 の間の整数であることができる]

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。

40

【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、HEK 293、BHK 21、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、嚢内、軟骨内、腔内(*intracavitary*)、腔内(*intracellular*)、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、嚢内、軟骨内、腔内 (intracavitary)、腔内 (intracellular)、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、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。

10

【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、嚢内、軟骨内、腔内 (intracavitary)、腔内 (intracellular)、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、腔、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。

20

【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。

30

【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 mimetibody)、特定の部分およびバ
リアント、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。

40

【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な、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

50

セプト (e n t e r a c e p t) 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もしくは F c 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 F c ドメインを用いて構築されてもいる。

【 0 0 0 3 】

従って、当該技術分野において既知であるこれらの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がある。

【 本 発 明 の 開 示 】

【 0 0 0 4 】

10

[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エーションを包含する、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。

【 0 0 0 5 】

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エーションも提供する。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 C H 2 領域と直接連結している少なくとも 1 つの C H 3 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 I g G C H 3 - C H 2 - 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 C y s - C y s ジスルフィド結合もしくは少なくとも 1 つの C H 4 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、I g G 1、I g G 2、I g G 3、I g G 4、I g A、I g M、I g D、I g E 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) :

20

30

$$((V (m) - P (n) - L (o) - H (p) - C H 2 (q) - C H 3 (r)) (s)$$

[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、C H 2 は免疫グロブリン C H 2 定常領域の少なくとも 1 つの部分であり、C H 3 は免疫グロブリン C H 3 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。

40

【 0 0 0 6 】

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 i n s i t u 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 つの部分の模倣する。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。

【 0 0 0 7 】

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エーションは、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。

【0008】

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エーションも提供し、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エーションは、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。

10

【0009】

1つの態様として、本発明は、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。

【0010】

20

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：1～979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。

【0011】

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(ii)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。

30

【0012】

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、部分もしくはバリエーションを含んでなる、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エーション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。

40

【0013】

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、COS-1、COS-7、HEK293、BHK21、CHO、BSC-1、HepG2、653、SP2/0、293、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*

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エーションコード核酸および/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くわしく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包含される。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、霊長類などのようなくわしく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、部分もしくはバリエーションを含んでなる、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しそして/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エーション、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

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エーション、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エーションを提供する。

10

【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エーションを提供する。

20

【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エーション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。

30

【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。

40

【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

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、嚢内、軟骨内、腔内(intracavitary)、腔内(intracellular)、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、ポラス、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、嚢内、軟骨内、腔内(intracavitary)、腔内(intracellular)、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、ポラス、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、嚢内、軟骨内、腔内(intracavitary)、腔内(intracellular)、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、ポラス、腔、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ポ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ポ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ポディである。

【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ポディまたは特定の部分もしくはバリエーション、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ポ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ポディまたは特定の部分もしくはバリエーションは、特定のヒンジコアミメティポディ配列、ドメイン、フラグメントおよびその特定のバリエーションを含んでなる。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ポディまたは特定の部分もしくはバリエーション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ポディまたは特定の部分もしくはバリエーションも提供する。ヒンジコアミメティポディは、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ポディは、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)：

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

[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はミメティポ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ポディは、治療ペプチドおよびその生来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ポ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ポディ」、「ヒンジコアミメティポディ部分」もしくは「ヒンジコアミメティポディフラグメント」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エーション」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、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エーションは、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エーションはまた、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（CH1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HAMAs、HACAsもしくはHAAAs応答をもたらすそして/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、Elliot 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

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エーション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。

30

【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エーション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。

10

【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、合成分子を包含する）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。

20

【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ーションは、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。不死化タンパク質産生細胞は、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ーションは、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。

30

【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に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、サザンブロッティング、ノーザンブロッティング）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増幅（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ーション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。

40

【0048】

50

本発明のミメティボディ、特定の部分およびバリエーションはまた、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エーション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エーション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エーションはさらに、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エーション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エーション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エーションはまた、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

【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

例えば、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、バリエーション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エーション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であることができ、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であることができる。

【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エーション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エーションをコードするそのような縮重核酸バリエーション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エーションは本発明に包含される。

30

40

【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エーション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ダニル化シグナルを包含するmRNAプロセッシング（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

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エーション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エーション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、その特定のバリエーションもしくは部分を含む、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ェ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ェンシー条件は、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。低いストリンジェンシー条件は、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エーション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エーション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

RNA、cDNA、ゲノムDNA、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、適当なストリンジェンシー条件下で、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、cDNAもしくはゲノムDNAライブラリーにおける所望の配列を同定するために用いられる。RNAの単離、ならびにcDNAおよびゲノムライブラリーの構築は、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DNAポリメラーゼでの重合により二本鎖DNAに転化することができる。DNA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ができることを当業者は認識する。

【0064】

組み換え発現カセット

20

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カセットを提供する。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エーションをコードするcDNA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カセットを構築するために用いることができる。組み換え発現カセットは、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】

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、下流もしくはイントロン中）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。

30

40

【0066】

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エーションの生産にも関する。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】

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

50

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。

10

【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。

20

【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エーションは、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エーションの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エーション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18.1~18.7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。

30

40

【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エーション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

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細胞などが包含され、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、骨髓腫およびリンパ腫細胞のようなリンパ系起源の細胞が包含される。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ポリ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エーションの精製

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エーションは、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、アフィニティー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包含さ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エーションには、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エーション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、Sambrook, 上記、17.37~17.42節; Ausubel, 上記、10、12、13、16、18および20章、Colligan, Protein Science, 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/もしくはバリエーション

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エーション、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エーションを含んでなる。

【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エーションは、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当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)	顎下腺、ブルナー腺	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包含される。	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経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;trkA(trackA)、trkB、trkC。
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α(TGF-α)	トランスフォーミング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

【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 γ (TGF- β)	腫瘍細胞、活性化TH ₁ 細胞(Tヘルパー)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)に関与するマンノース-6-リン酸受容体と同一である。

10

20

30

【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。

40

【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

50

, 995号; 米国特許第6,143,289号; Sallusto et al., 18 Annu. Rev. Immunol. 593 (2000) Kunkel et al., 59 J. Leukocyto 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)、ヒト絨毛性ゴナドトロピン(HCG、HCG、HCG)、uFSH(尿性卵胞性刺激ホルモン)、ゴナドトロピン放出ホルモン(GRH)、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 10
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。 20

【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	クローンT細胞増殖に關与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 20 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。 30
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細胞活性化を包含する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 40

【表 4】

		る。
IL-7	胸腺および骨髄間質細胞	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- γ 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 ガンマ誘導因子
IL-21	活性化T細胞	IL21は、骨髄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-ガンマ生産および増殖を刺激する。	
腫瘍壊死因子 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。	10
(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。	20
インターフェロン IFN-aおよび-b	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。	30
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。	40
単球走化性タンパク質-1(MCP1)	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		成人における骨髄の特定の多能性幹細胞の増殖を刺激する。	

【表 6】

F)		
顆粒球－C SF(G－CSF)		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>); アンジオジェニン(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; Sallusto et al., 18 Annu. Rev. Immunol 593 (2000) Kunkel 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)); 腫瘍壊死因子ファミリー(Cosman, 7 Blood Cell (1996); Gruss et al., 85 Blood 3378 (1995); Beutler et al., 7 Annu. Re

20

30

40

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分である。

10

【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である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もできる。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. RE V. 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. ACADE. SCI. USA 4846(1987)も参照。
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 ENZYMOLOGY. 228(1981); Bajaj et al. , 256 J. BIOL. CHEM. 253(1981); Williams et al. , 264 J. BIOL. CHEM. 7536(1989); Kisiel et al. , 22 THROMBOSIS RES. 375(1981); Seligsohn et al. , 64 J. CLIN. INVEST. 1056(1979); Lawson et al. , 268 J. BIOL. CHEM. 767(1993)を参照。
第IX因子	チモーゲン第IX因子、一本鎖ビ	Thompson, 67 BLOOD, 56

10

20

30

40

【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XI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IXaβに転化される。第IXaβ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. Coleman, 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>
第X因子	<p>ビタミンK依存性タンパク質チモゲン、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>
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 a</p>

10

20

30

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レインをカリクレインに活性化する。XIaの主要なインヒビターは、α_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>l. , 25 BIOCHEM. 2417(1986);Kurachi et al. , 19 BIOCHEM. 1330(1980);Scott et al. , 69 J. CLIN. INVEST. 844(1982)</p>
第XII因子 (ハーゲマン因子)	<p>糖タンパク質チモーゲン。カリクレイ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。カリクレインによるα-XIIaの二次切断はβ-XIIaをもたらし、そしてカリクレイン、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 HEMOSTASIS & THROMBOSIS (Colman et al. , eds. , J. B. Lippincott Co. , Philadelphia, 1987)。</p>
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 HEMOSTASIS & THROMBOSIS (Colman et al. , eds. , J. B. Lippincott Co. , Philadelphia, 1987);Folk et al. , 113 METHODS ENZYMOL. 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>

10

20

30

40

【表 1 0】

	<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、フィブリンのαおよびγ鎖を架橋することによりフィブリン塊を安定させる。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・ビルブラント因子(Mosher et al. , 64 J. CLIN. INVEST. 781(1979))およびトロンボスポンジン(Bale et al. , 260 J. BIOL. CHEM. 7502(1985); Bohn, 20 MOL. CELL BIOCHEM. 67(1978))が含まれる。</p>	10
フィブリノーゲン	<p>血漿フィブリノーゲン、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, (Haberli, 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>	30

【表 1 1】

	<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preturbance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>	
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 6571(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>

10

20

30

40

【表 1 2】

	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)
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ル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 & Enjyo 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。
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 BIOCHEM. 6483(1989); Tracy et al. , 29 INT' L J. BIOCHEM. 653(1988); Romberg et al. , 25 BIOCHEM. 1176

10

20

30

40

【表 1 3】

	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本の鎖をもたらし。	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。

10

20

30

40

【表 1 4】

	されるバージョン、ウロキナーゼーPAと異なり、この活性にはフィブリンを必要とする。	
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 α_2 -抗プラスミンおよびより少ない程度で α_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。
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 BIOCHEM. BIOPHYS. RES. COMMUN. 130(1982);Capitanio et al. , 839 BIOCHEM. BIOPHYS. ACTA 161(1985)。
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 SEMIN. In THROMB. & HEMOSTAS. 109(1984);Griffen

10

20

30

40

【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)を参照。</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。触媒トリアドを保有しない。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を集める。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。トロンビンによる単一切断は、glad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ン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>

10

20

30

40

【表 1 6】

	<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

【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. BIOPHYS. ACTA 284(1980); Niewiarowski et al., 55 BLOOD 453(1980);Varma et al., 701 BIOCHIM. BIOPHYS. ACTA 7(1982);Senior et al., 96 J. CELL. BIOL. 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 NATURE 533-58(1995)
トロンボスポンジン	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、プラスミノゲン、プラスミノゲンアクチベーター、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. 6840(1986);Asch et al., 79 J. CLIN. CHEM. 1054(1987);Jaffe et al., 295 NATURE 246(1982);Wright et al., 33 J. HISTOCHEM. CYTOCHEM. 295(1985);Dixit et al., 259 J. BIOL. CHEM. 10100(1984);Mumby et al., 98 J. CELL. BIOL. 646(1984);Lahav et al., 145 EUR. J. BIOCHEM.

10

20

30

40

【表 18】

		151(1984);Silverstein et al, 260 J. BIOL. CHEM. 10346(1985);Cleazardin 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(1981);Ruggeri & Zimmerman 65 J. CLIN. INVEST. 1318(1980);Hoyer & Shainoff 55 BLOOD 1056(1980);Meyer et al., 95 J. LAB. CLIN. INVEST. 590(1980);Santoro 21 THROMB. RES. 689(1981);Santoro, & Cowan 2 COLLAGEN RELAT. RES. 31(1982);Morton et al., 32 THROMB. RES. 545(1983);Tuddenham et al., 52 BRIT. J. HAEMATOL. 259(1982)。

10

20

【0105】

30

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、アポリポタンパク質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）、クレアチンキナーゼ、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、デスモコリン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、ピンキュリン、トランスフェリン受容体、プレアルブミン、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、プレアルブミン、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

40

50

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）場合にシナプスに放出されそして次にシナ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す、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るさせる可能性が高く、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. NYC, 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、 γ -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-オピオメランコルチン（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。

10

20

【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し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 SCIENCE 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 SCIENCE 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-SEYLER'S 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-1ra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. B IOL. CHEM. 30517-23(1996);Wiekzorek et al. , 49 POL. J. PHARMACO L. 107-17(1997);Yanof

10

20

30

40

【表 2 0】

		sky, 93 PNAS 7381-7386(1996)
胸腺因子(Facteur thyrique)(線状)	リンパ球の刺激(FTS模倣物)	Inagaki-Ohara et al., 171 CELLULAR IMMUNOL. 30-40(1996); Yoshida, 6 J. IMMUNOPHARMACOL 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 NATURE BIOTECH. 267-70(1998)
TNF-a受容体(環外)	TNF-aアンタゴニスト	Takasaki et al., 15 NATURE 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. IMM., 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 IMMUNOL. 884-91(1996); Morikis et al., 7 PROTEIN SCI. 619-27(1998)
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 BIOCHEM. J. 523-8(1997)
C4結合タンパク質(C413P)(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., 91 PNAS 7129-33(1994); 1997年10月2日に公開された、国際特許出願WO 97/35969
Mdm2、Hdm2(線状)	Mdm2もしくはhdm2によ	Picksley et al., 9 ONC

10

20

30

40

【表 2 1】

	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)
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)
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 933-945(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)
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 BIOCHEM. 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
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 EMBO J. 5598-5604(1994); Sparks et al. , 269 J. BIOL. CHEM. 238536(199

10

20

30

40

【表 2 2】

		4); Sparks et al., 93 PNAS 1540-44(1996)	
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, 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	10
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 & Kay, 169 GENE 133-34 (1996)	20
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)	30
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、国際特許出願WO 98/09985	40
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、睡眠もしくは	1999年4月28日に公開された、欧州特許出願EP 0 911 393	

【表 2 3】

	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 BIOCHEM. 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 BIOCHEM. 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

【表 2 4】

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 Mal. , 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 15:1261-5; 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	G-CSF模倣物	Batnagar et al. (1996),	

【表 2 5】

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. Imm., 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	

【表 2 6】

イド結合)	免疫疾患(C3bアンタゴニスト)	unol. 157:884-91;Mori kis et al. (1998), Protei n 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), Bio chem. 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. C hem. 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;19 97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(「M dm/hdmアンタゴニス ト」)	Picksley et al. (1994), Oncogene 9:2523-9;Bo ttger et al. (1997)J. Mo l. Biol. 269:744-56;Bot tger et al. (1996), Onco gene 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), Cur r. 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), Cel l 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), T rends Genel 10:44-48; Rodriguez et al. (199 4), Nature 370:527-53 2
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), Cu rr. Biol. 3:434-432, Yu et al. (1994), Cell 76:9 33-945
p16 ^{INK4} (線状)	p16の活性を模倣するこ と;例えば、サイクリンD-	Fahraeus et al. (1996), Curr. Biol. 6:84-91

10

20

30

40

【表 2 7】

	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
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), E MBO J. 13:5598-5604; Sparks et al. (1994), J. Biol. Chem. 269:238536; Sparks et al. (1996), PNAS 93:1540-44
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 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. (1995), Molec. Divemily 1:25965; Dedman et al. (1993), J. Biol. Chem. 268:23025-30; Adey & Kay(1996), Gene 169:133-34
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	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、

10

20

30

40

【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
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
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0 911 3 93
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、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)

10

20

30

40

【表 2 9】

	ヒビターJ)	
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), PNAS 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

【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、レプチン、CTLA4、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包含する、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できる。

30

【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 et 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 $-NH_2$ 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 Δ で示し、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(Z_5 、 Z_6 、... Z_{40})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)において定義されたとおりである。EPO模倣物配列(表5)について、置換基 $X_2 \sim X_{11}$ 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)において定義されたとおりである。置換基「 Δ 」、「 Δ' 」および「 Δ'' 」は、Sparkes 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)において定義されたとおりである。 X_4 、 X_5 、 X_6 および X_7 は、インテグリン結合ペプチドについて、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 および X_8 (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)において定義されたとおりであり；そしてVIP模倣物ペプチド(表13)について、 X_1 、 X_1' 、 X_1'' 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 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)において定義されたとおりであることを除いて、米国特許第5,773,569号(これは引用することにより全部が本明細書に組み込まれる)において定義されたとおりである。以下の X_{aa} および Y_{aa} 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)において定義されたとおりである。 AA_1 、 AA_2 、 AB_1 、 AB_2 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)において定義されたとおりである。表18のみにおける X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 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において定義されたとおりである。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ないことを意味する。

【0122】

10

20

30

40

【表 3 0】

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

YXCXXGPXTWXCXP-A-YXCXXGPXTWXCXP

3

10

【 0 1 2 3 】

【表 3 1】

YXCXXGPXTWXCXP-Δ-ε-アミン)

4

\

K

/

YXCXXGPXTWXCXP-Δ-(α-アミン)

4

10

GGTYSCHFGPLTWVCKPQGG

5

GGDYHCRMGPLTWVCKPLGG

6

GGVYACRMGPITWVCSPLGG

7

VGNYMCHFGPITWVCRPGGG

8

20

GGLYLCRFGPVTWDCGYKGG

9

GGTYSCHFGPLTWVCKPQGG-

10

GGTYSCHFGPLTWVCKPQGG -Δ-GGTYSCHFGPLTWVCKPQGG

11

GGTYSCHFGPLTWVCKPQGGSSK

12

30

GGTYSCHFGPLTWVCKPQGGSSK

13

GGTYSCHFGPLTWVCKPQGGSSK

14

GGTYSCHFGPLTWVCKPQGGSSK-Δ-GGTYSCHFGPLTWVCKPQGGSSK

GGTYSCHFGPLTWVCKPQGGSS -Δ-ε-アミン)

\

K

/

40

GGTYSCHFGPLTWVCKPQGGSS-Δ-(α-アミン)

15

【表 3 2】

GGTYSCHFGPLTWVCKPQGGSSK(-Δ-ビオチン)

16

CX₄X₅GPX₆TWX₇C

17

GGTYSCHGPLTWVCKPQGG

18

VGNYMAHMGPIWVCRPGG

10

19

GGPHHVYACRMGPLTWIC

20

GGTYSCHFGPLTWVCKPQ

21

GGLYACHMGPMWVCQPLRG

22

TIAQYICYMGPETWECRPSKA

20

23

YSCHFGPLTWVCK

24

YCHFGPLTWVC

25

X₃X₄X₅GPX₆TWX₇X₈

26

YX₂X₃X₄X₅GPX₆TWX₇X₈

30

27

X₁YX₂X₃X₄X₅GPX₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁

28

X₁YX₂CX₄X₅GPX₆TWX₇CX₉X₁₀X₁₁

29

GGLYLCRFGPVTWDCGYKGG

30

40

GGTYSCHFGPLTWVCKPQGG

31

GGDYHCRMGPLTWVCKPLGG

32

【表 3 3】

VGNYMCHFGPITWVCRPGG

33

GGVYACRMGPITWVCSPLGG

34

VGNYMAHMGPITWVCRPGG

35

GGTYSCHFGPLTWVCKPQ

36

GGLYACHMGPMTWVCQPLRG

37

TIAQYICYMGPETWECPSPKA

38

YSCHFGPLTWVCK

39

YCHFGPLTWVC

40

SCHFGPLTWVCK

41

(AX₂)_nX₃X₄X₅GPX₆TWX₇X₈

42

表6ーIL-1 アンタゴニストペプチド配列

配列／構造

配列番号：

Z₁₁Z₇Z₈ZQZ₅YZ₆Z₉Z₁₀

43

XXQZ₅YZ₆XX

44

Z₇XQZ₅YZ₆XX

45

Z₇Z₈QZ₅YZ₆Z₉Z₁₀

46

Z₁₁Z₇Z₈QZ₅YZ₆Z₉Z₁₀

47

10

20

30

40

【表 3 4】

 $Z_{12}Z_{13}Z_{14}Z_{15}Z_{16}Z_{17}Z_{18}Z_{19}Z_{20}Z_{21}Z_{22}Z_{11}Z_7Z_8QZ_5YZ_6Z_9Z_{10}L$

48

 $Z_{23}NZ_{24}Z_{39}Z_{25}Z_{26}Z_{27}Z_{28}Z_{29}Z_{30}Z_{40}$

49

TANVSSFEWTPYYWQPYPALPL

50

SWTDYGYWQPYPALPISGL

51

ETPFTWEESNAYYWQPYPALPL

52

ENTYSPNWADSMYWQPYPALPL

53

SVGEDHNFWTSEYWQPYPALPL

54

DGYDRWRQSGERYWQPYPALPL

55

FEWTPGYWQPYP

56

FEWTPGYWQHYP

57

FEWTPGWYQJY

58

AcFEWTPGWYQJY

59

FEVffPGWpYQJY

60

FAWTPGYWQJY

61

FEWAPGYWQJY

62

FEWVPGYWQJY

63

FEWTPGYWQJY

64

10

20

30

40

【0 1 2 7】

【表 3 5】

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

【0 1 2 8】

【表 3 6】

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

【表 3 7】

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

【0 1 3 0】

【表 3 8】

SVVFWQPYSVQT

116

TFVYWQPYALPL

117

TLVYWQPYSIQR

118

RLVYWQPYSVQR

119

SPVFWQPYSIQI

120

WIEWWQPYSVQS

121

SLIYWQPYSLQM

122

TRLYWQPYSVQR

123

RCDYWQPYSVQT

124

MRVFWQPYSVQN

125

KIVYWQPYSVQT

126

RHLYWQPYSVQR

127

ALVWWQPYSEI

128

SRVWFQPYSLQS

129

WEQPYALPLE

130

QLVWWQPYSVQR

131

DLRYWQPYSVQV

132

10

20

30

40

【表 3 9】

ELVWWQPYSLQL	
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 4 0】

GRVWFQPYSVQR

150

ARTWYQPYSVQR

151

ARVWWQPYSVQM

152

RLMFYQPYSVQR

153

ESMWYQPYSVQR

154

HFGWWQPYSVHM

155

ARFWWQPYSVQR

156

RLVYWQPYAPIY

157

RLVYWQPYSYQT

158

RLVYWQPYSLPI

159

RLVYWQPYSVQA

160

SRVWYQPYAKGL

161

SRVWYQPYAQGL

162

SRVWYQPYAMPL

163

SRVWYQPYSVQA

164

SRVWYQPYSLGL

165

SRVWYQPYAREL

166

10

20

30

40

【0 1 3 3】

【表 4 1】

SRVWYQPYSRQP

167

SRVWYQPYFVQP

168

EYEWYQPYALPL

169

IPEYWQPYALPL

170

SRIWWQPYALPL

171

DPLFWQPYALPL

172

SRQWVQPYALPL

173

IRSWWQPYALPL

174

RGYWQPYALPL

175

RLLWVQPYALPL

176

EYRWFQPYALPL

177

DAYWVQPYALPL

178

WSGYFQPYALPL

179

NIEFWQPYALPL

180

TRDWVQPYALPL

181

DSSWYQPYALPL

182

IGNWYQPYALPL

183

10

20

30

40

【 0 1 3 4 】

【表 4 2】

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	

【表 4 3】

TFVYWQPYAVGLPAAETACN

201

TFVYWQPYSVQMTITGKVTM

202

TFVYWQPYSSHXXVPXGFPL

203

TFVYWQPYYGNPQWAIHVRH

204

TFVYWQPYVLELPEGAVRA

205

TFVYWQPYVDYVWPIPIAQV

206

GWYQPYVDGWR

207

RWEQPYVKDGWS

208

EWYQPYALGWAR

209

GWWQPYARGL

210

LFEQPYAKALGL

211

GWEQPYARGLAG

212

AWVQPYATPLDE

213

MWYQPYSSQPAE

214

GWTQPYSQQGEV

215

DWFQPYSIQSDE

216

PWIQPYARGFG

217

10

20

30

40

【0 1 3 6】

【表 4 4】

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

【0 1 3 7】

【表 4 5】

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

【0 1 3 8】

【表 4 6】

VWYWEQPYALPL

253

ASEWWQPYALPL

254

FYEWQPYALPL

255

EGWWVQPYALPL

256

WGEWLQPYALPL

257

DYVWEQPYALPL

258

AHTWWQPYALPL

259

FIEWFQPYALPL

260

WLAWEQPYALPL

261

VMEWWQPYALPL

262

ERMWQPYALPL

263

NXXWXXPYALPL

264

WGNWYQPYALPL

265

TLYWEQPYALPL

266

VWRWEQPYALPL

267

LLWTQPYALPL

268

SRIWXX PYALPL

269

10

20

30

40

【 0 1 3 9 】

【表 4 7】

SDIWYQPYALPL	
270	
WGYXX PYALPL	
271	
TSGWYQPYALPL	
272	
VHPYXXPYALPL	10
273	
EHSYFQPYALPL	
274	
XXIWYQPYALPL	
275	
AQLHSQPYALPL	
276	20
WANWFQPYALPL	
277	
SRLYSQPYALPL	
278	
GVTFSQPYALPL	
279	
SIVWSQPYALPL	
280	30
SRDLVQPYALPL	
281	
HWGHVYWQPYSVQDDL	
282	
SWHSVYWQPYSVQSVPE	
283	
WRDSVYWQPYSVQPESA	
284	40
TWDAVYWQPYSVQKWLD	
285	
TPPWVYWQPYSVQSLDP	
286	

【表 4 8】

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

【表 4 9】

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

10

20

30

40

【 0 1 4 2 】

【表 5 0】

TTTLTWEESNAYYWQPYALPL

321

ESPLTWEESALYWQPYALPL

322

ETPLTWEESNAYYWQPYALPL

323

EATFTWAESNAYYWQPYALPL

10

324

EALFTWKESTAYYWQPYALPL

325

STP-TWEESNAYYWQPYALPL

326

ETPFTWEESNAYYWQPYALPL

327

KAPFTWEESQAYYWQPYALPL

20

328

STSFTWEESNAYYWQPYALPL

329

DSTFTWEESNAYYWQPYALPL

330

YIPFTWEESNAYYWQPYALPL

331

30

QTAFTWEESNAYYWQPYALPL

332

ETLFTWEESNAT YWQPYALPL

333

VSSFTWEESNAYYWQPYALPL

334

QPYALPL

335

40

Py-1-NapPYQJYALPL

336

TANVSSFEWTPG YWQPYALPL

337

【0 1 4 3】

【表 5 1】

FEWTPGYWQPYALPL

338

FEWTPGYWQJYALPL

339

FEWTPGYYQJYALPL

340

ETPFTWEESNAYYWQPYALPL

10

341

FTWEESNAYYWQJYALPL

342

ADVLYWQPYAPVTLWV

343

GDVAEYWQPYALPLTSL

344

SWTDYGYWQPYALPISGL

20

345

FEWTPGYWQPYALPL

346

FEWTPGYWQJYALPL

347

FEWTPGWYQPYALPL

348

30

FEWTPGWYQJYALPL

349

FEWTPGYYQPYALPL

350

FEWTPGYYQJYALPL

351

TANVSSFEWTPGYWQPYALPL

352

40

SWTDYGYWQPYALPISGL

353

ETPFTWEESNAWAIQPYALPL

354

【 0 1 4 4 】

【表 5 2】

ENTYSPNWADSMYWQPYALPL

355

SVGEDHNFWTSEYWQPYALPL

356

DGYDRWRQSGERYWQPYALPL

357

FEWTPGYWQPYALPL

10

358

FEWTPGYWQPY

359

FEWTPGYWQJY

360

EWTPGYWQPY

361

FEWTPGWYQJY

20

362

AEWTPGYWQJY

363

FAWTPGYWQJY

364

FEATPGYWQJY

365

FEWAPGYWQJY

30

366

FEWTAGYWQJY

367

FEWTPAYWQJY

368

FEWTPGAWQJY

369

FEWTPGYAQJY

40

370

FEWTPGYWQJA

371

【0 1 4 5】

【表 5 3】

FEWTGGYWQJY

372

FEWTPGYWQJY

373

FEWTJGYWQJY

374

FEVffPecGYWQJY

375

FEWTPAibYWQJY

376

FEWTPSarWYQJY

377

FEWTSarGYWQJY

378

FEWTPNYWQJY

379

FEWTPVYWQJY

380

FEWTVPYWQJY

381

AcFEWTPGVVYQJY

382

AcFEVffPGYWQJY

383

INap-EVffPGYYQJY

384

YEWTPGYYQJY

385

FEWVPGYYQJY

386

FEVffPGYYQJY

387

FEVffPsYYQJY

388

10

20

30

40

【0 1 4 6】

【表 5 4】

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	
TFVYWQJYALPL	20
396	
FEWTPGYYQJ-Bpa	
397	
XaaFEWTPGYYQJ-Bpa	
398	
FEWTPGY-Bpa-QJY	
399	30
AeFEWTPGY-Bpa-QJY	
400	
FEWTPG-Bpa-YQJY	
401	
AcFEWTPG-Bpa-YQJY	
402	
AcFE-Bpa-TPGYYQJY	
403	40
AcFE-Bpa-TPGYYQJY	
404	
Bpa-EWTPGYYQJY	
405	

【0 1 4 7】

【表 5 5】

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
TSEYDNTTWYEFKFLASQ	
417	
SQIPDNTAWYQSFLHGH	
418	
SPFIDNTAWYENFLLTY	
419	
EQIYDNTAWYDHFLLSY	
420	40
TPFIDNTAWYENFLLTY	
421	
TYTYDNTAWYERFLMSY	
422	

【0 1 4 8】

【表 5 6】

TMTQDNTAWYENFLLSY

423

TIDNTAWYANLVQTYPQ

424

TIDNTAWYERFLAQYPD

425

HIDNTAWYENFLLTYTP

426

SQDNTAWYENFLLSYKA

427

QIDNTAWYERFLLQYNA

428

NQDNTAWYESFLLQYNT

429

TIDNTAWYENFLLNHNHNL

430

HYDNTAWYERFLQQGWH

431

ETPFTWEESNAYYWQPYALPL

432

YIPFTWEESNAYYWQPYALPL

433

DGYDRWRQSGERYWQPYALPL

434

pY-INap-pY-QJYALPL

435

TANVSSFEWTPGYWQPYALPL

436

FEWTPGYWQJYALPL

437

FEWTPGYWQPYALPLSD

438

FEWTPGYYQJYALPL

439

10

20

30

40

【0 1 4 9】

【表 5 7】

FEWTPGYWQJY	
440	
AcFEVTPGYWQJY	
441	
AcFEWTPGWYQJY	
442	
AcFEWTPGYYQJY	10
443	
AcFEWTPaYWQJY	
444	
AcFEWTPaWYQJY	
445	
AcFEWTPaYYQJY	
446	20
FEWTPGYYQJYALPL	
447	
FEWTPGYWQJYALPL	
448	
FEWTPGWYQJYALPL	
449	
TANVSSFEWTPGYWQPYALPL	
450	30
AcFEWTPGYWQJY	
451	
AcFEWTPGWYQJY	
452	
AcFEWTPGYYQJY	
453	
AcFEWTPaYWQJY	
454	40
AcFEWTPaWYQJY	
455	
AcFEWTPaYYQJY	
456	

【0 1 5 0】

【表 5 8】

表7-TPO模倣物ペプチド配列

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

10

20

30

40

【 0 1 5 1 】

【表 5 9】

配列／構造	配列番号：
CTLRQWLQGC	481
CTLQEFLEGC	482
CTRTEWLHGC	483
CTLREWLHGGFC	484
CTLREWVFAGLC	485
CTLRQWLILLGMC	486
CTLAEFLASGVEQC	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
CELVGPSLSMWLTC	502
CLTGPFVTQWLYEC	503
CRAGPTLLEWLTLC	504
CADGPTLREWISFC	505
C(X) ₁₋₂ EGPTLREWL(X) ₁₋₂ C	506-510
GGCTLREWLHGGFCGG	511
GGCADGPTLREWISFCGG	512
GNADGPTLRQWLEGRRPKN	513
LAIEGPTLRQWLHGNGRDT	514
HGRVGPTLREWKTQVATKK	515
TIKGPTLRQWLKSREHTS	516
ISDGPTLKEWLSVTRGAS	517
SIEGPTLREWLTSTRTPHS	518

10

20

30

【表 6 0】

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

520

pGluED α K

521

PicSD α K

522

EEDCK- Δ -EEDCK

523

EEDXK- Δ -EEDXK

524

10

20

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

525

YCFTNSENHCY

526

YCFTRSENHCY

527

FCASENHCY

528

YCASENHCY

529

FCNSENHCY

530

FCNSENRCY

30

40

【表 6 1】

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

表10ーインテグリン結合ペプチド配列

配列／構造	配列番号：	40
RX ₁ ETX ₂ WX ₃		
544		
RX ₁ ETX ₂ WX ₃		
545		

【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	

【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
RTDLDLRTYTL	
572	
RTDLDLRTY	
573	

【0 1 5 6】

【表 6 4】

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

表11ー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 6 5】

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	
RKNNKTWTWVGTTKALTNE	
601	
KKALTNEAENWAD	
602	
CQXRYTDLVAIQNKXE	40
603	
RKXNXXWTWVGTXKXLTEE	
604	
AENWADGEPNNKXNXED	

【0 1 5 8】

【表 6 6】

605
CXXXYTXLVAIQNKXE
606
RKXXXXWXWVGTXKXLTXE
607
AXNWXXXEPNNXXXED
608
XKXKTXEAXNWXX
609

10

表12－抗病原性ペプチド配列

配列／構造

配列番号：

GFFALIPKIISSPLFKTLLSAVGSALSSSGGQQ

20

610

GFFALIPKIISSPLFKTLLSAVGSALSSSGGQE

611

GFFALIPKIISSPLFKTLLSAV

612

GFFALIPKIISSPLFKTLLSAV

613

KGFFALIPKIISSPLFKTLLSAV

30

614

KKGFFALIPKIISSPLFKTLLSAV

615

KKGFFALIPKIISSPLFKTLLSAV

616

GFFALIPKIIS

617

GIGAVLKVLTTGLPALISWIKRKRQQ

40

618

GIGAVLKVLTTGLPALISWIKRKRQQ

619

【表 6 7】

GIGAVLKVLTTGLPALISWIKRKRQQ

620

GIGAVLKVLTTGLPALISWIKR

621

AVLKVLTTGLPALISWIKR

622

KLLLLLKLLLLK

10

623

KLLKLLKLLK

624

KLLKLLKLLK

625

KKLLKLLKLLK

626

KLLKLLKLLK

20

627

KLLKLLKLLK

628

KLLLK

629

KLLKLLK

630

KLLKLLKLLK

30

631

KLLKLLKLLK

632

KLLKLLKLLK

633

KAAAKAAAKAAK

634

KVVVKVVVKVVK

40

635

KVVVKVVVKVVK

636

【表 6 8】

KVVVKVKVKVK

637

KVVVKVKVKVVK

638

KLILKL

639

KVLHLL

640

LKLRL

641

KPLHLL

642

KLILKLVR

643

KVFHLLHL

644

HKFRILKL

645

KPFHILHL

646

KIIKIKIKIK

647

KIIKIKIKIK

648

KIIKIKIKIK

649

KIPKIKIKIPK

650

KIPKIKIKIVK

651

RIIRIRIRIR

652

RIIRIRIRIR

653

10

20

30

40

【0 1 6 1】

【表 6 9】

RI[IRIRIRIIR

654

RIVIRIRIRLIR

655

RIIVRIRLRIR

656

RIGIRLRVRIIR

657

KIVIRIRIRLIR

658

RIAVKWRLRFIK

659

KIGWKLRVRIIR

660

KKIGWLIIRVRR

661

RIVIRIRIRLIRIR

662

RIIVRIRLRIRVR

663

RIGIRLRVRIIRRV

664

KIVIRIRARLIRIRIR

665

RIIVKIRLRIRKKIRL

666

KIGIKARVRIIRVKII

667

RIIVHIRLRIRHHIRL

668

HIGIKAHVRIIRVHII

669

RIYVKIHLRYIKKIRL

670

10

20

30

40

【0 1 6 2】

【表 7 0】

KIGHKARVHIIRYKII

671

RIYVKPHPRYIKKIRL

672

KPGHKARPHIIRYKII

673

KIVIRIRIRLIRIRIRKIV

10

674

RIIVKIRLRIKKIRLIKK

675

KIGWKLVRHIRVKIGRLR

676

KI.VIRIRIRLIRIRIRKIVKVKRIR

677

RFAVKIRLRIKKIRLIKKIRKRVIK

20

678

KAGWKLVRHIRVKIGRLRKIGWKKRVRIK

679

RIYVKPHPRYIKKIRL

680

KPGHKARPHIIRYKII

681

KIVIRIRIRLIRIRIRKIV

30

682

RIIVKIRLRIKKIRLIKK

683

RIYVSKISYIKKIRL

684

KIVIFTRIRLTSIRIRSIV

685

KPIHKARPTIIRYKMI

40

686

cyclicCKGFFALIPKIISSPLFKTLLSAVC

687

【 0 1 6 3 】

【表 7 1】

CKKGFFALIPKIISSPLFKTLLSAVC

688

CKKKGFFALIPKIISSPLFKTLLSAVC

689

CyclicCRIVIRIRIRLIRIRC

690

CyclicCKPGHKARPHIIRYKIIC

691

CyclicCRFAVKIRLRIRIKKIRLIKKIRKRVIKC

692

KLLKLLL KLLKC

693

KLLKLLLKLLK

694

KLLKLLKLLKC

695

KLLKLLLKLLK

696

表13ーVIP 模倣物ペプチド配列

配列／構造

配列番号：

HSDAVFYDNYTR LRKQMAVKKYLN SILN

697

Me HSDAVFYDNYTR LRKQMAVKKYLN SILN

698

 $X_1 X_1' X_1'' X_2$

699

 $X_3 SX_4 LN$

700

KKYL

701

NSILN

702

【 0 1 6 4 】

10

20

30

40

【表 7 2】

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

【表 7 3】

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

【0 1 6 6】

【表 7 4】

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

【0 1 6 7】

【表 7 5】

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

【0 1 6 8】

【表 7 6】

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：	
TFSDLW		30
777		
QETFSDLWKLLP		
778		
QPTFSDLWKLLP		
779		
QETFSDYWKLLP		
780		40
QPTFSDYWKLLP		
781		
MPRFMDYWEGLN		
782		

【表 7 7】

VQNFIDYWTQQF

783

TGPAFTHYWATF

784

IDRAPTFRDHWFALV

785

PRPALVFADYWETLY

786

PAFSRFWSDLSAGAH

787

PAFSRFWSKLSAGAH

788

PXFXYWXXL

789

QETFSDLWKLLP

790

QPTFSDLWKLLP

791

QETFSDYWKLLP

792

QPTFSDYWKLLP

793

10

20

30

表15ー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：

SCVKWGKKEFCGS

794

SCWKYWGKECGS

795

SCYEWGKLRWCGS

796

SCLRWGKWSNCGS

40

【表 7 8】

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

【表 7 9】

814

表16ー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

RWLSSRPLPPLPLPRT

816

GSGSYDTLALPSLPLHPMSS

817

GSGSYDTRALPSLPLHPMSS

818

GSGSSGVTMYPKLPPHWSMA

20

819

GSGSSGVRMYPKLPPHWSMA

820

GSGSSSMRMVPTIPGSAKHG

821

RNR

NR

30

QT

NR

RQK

NR

NRQ

NR

RQK

NR

40

RNRQKT

822

RNRQ

823

【表 8 0】

RNRQK
824
NRQKT
825
RQKT
826

10

表17ー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
SPLPPLP
829
GPLPPLP
830
RPLPIPP
831
RPLPIPP
832
RRLPPTP
834
RQLPPTP
835
RPLPSRP
836
RPLPTRP
837
SRLPPLP
838
RALPSPP

20

30

40

【表 8 1】

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

【0 1 7 4】

【表 8 2】

856	
RXXRPLPPLPPP	
857	
PPPYPPPPIPXX	
858	
PPPYPPPPVPXX	
859	10
LXXRPLPXT	
860	
ΨXXRPLPXL	
861	
PPXΘXPPPΨP	
862	
+PPΨPXKPxWL	20
863	
RPXΨPΨR+SXP	
864	
PPVPPRPXXTL	
865	
ΨPΨLPΨK	
866	
+ΘDXPLPXL	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

【表 8 3】

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	20
Asp Arg Met Pro Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys	
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 8 4】

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

10

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

AEPLDLWSLYSLPPLAM

901

AEPTLWQLYQFPLRLSG

902

AEISFSELMWLRSTPAF

30

40

【表 8 5】

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

表20ー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

【表 8 6】

Xaa-Arg-Yaa	
NR	
Yaa-Arg-Xaa	
NR	
Ala-Arg	
NR	
Arg-Arg	10
NR	
Asn-Arg	
NR	
Asp-Arg	
NR	
Cys-Arg	
NR	20
Gln-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	30
NR	
Gly-Glu-Arg	
NR	
His-Glu-Arg	
NR	
Ile-Glu-Arg	
NR	
Leu-Glu-Arg	40
NR	
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	

【0 1 8 1】

【 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	

【表 9 0】

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	

【0 1 8 3】

【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	40
NR	
Glu-Arg-Asn	
NR	
Glu-Arg-Asp	
NR	

【表 9 2】

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	20
Glu-Arg-Met	
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ー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

【表 9 3】

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	
CRRHWGFEC	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	
STGGFDDVYDWARGVSSALTTTLVATR	940	ビンキュリン結合	
STGGFDDVYDWARRVSSALTTTLVATR	941	ビンキュリン結合	
SRGVNFSEWLYDMSAAMKEASNVFSPRRSR	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	
SUGMIDILLGAILQRAADATRTSIPIPSLQNSIR	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 9 4】

LVTVEKGSYYPGSGIAQFHIDYNNVSSAEGWHVN	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	
aggreption			10
RPLPPLP	955	Src アンタゴニスト	
PPVPPR	956	Src アンタゴニスト	
XFDXWXXLXX	957	抗癌	
KACRRLFGPVDSEQLSRDCD	958	p16 模倣物	
RERWNFDFTETPLEGDFAW	959	p16 模倣物	
KRRQTSMTDFYHSKRRLIFS	960	p16 模倣物	
TSMTDFYHSKRRLIFSKRKP	961	p16 模倣物	
RRLIF	962	p16 模倣物	20
KRRQTSATDFYHSKRRLIFSRQIKIWFQNRRMKWKK	963	p16 模倣物	
KRRLIFSKRQIKIWFQNRRMKWKK	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	O2GPI Ab 結合	
KDKATF	971	O2GPI Ab 結合	
KDKATFGCHD	972	P2GPI Ab 結合	
KDKATFGCHDGC	973	O2GPI Ab 結合	40
TLRVYK	974	O2GPI Ab 結合	

【表 9 5】

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、サイモボ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、Anagnostou 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 multipotent 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

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 RGT et al Storage and preparation of samples for erythropoietin radioimmunoassay. Clin. Lab. Haematology 13:189-96 (1991); Krumvieh 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); Pautly 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

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 immunoprecipitation 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。代替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。

10

20

30

40

50

【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エーションは、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エーションの能力は、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エーションは、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、そしてカップ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エーションは、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エーションは、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エーションは、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

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。

【0193】

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エーションは、適当な宿主細胞においてコード核酸もしくははその一部を用いて発現させることができる。

10

【0194】

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包含される。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包含される: 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。

20

【0195】

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エーション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。

30

【0196】

【表 9 6】

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

【0197】

本発明のヒンジコアミメティポディまたは特定の部分もしくはバリエーションは、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。

30

【0198】

40

【表 9 7】

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	κ1-4	73	1-23	24	25-39	40	41-72	73	
990		κ2	73	1-23	24	25-39	40	41-72	73	
991		κ3	73	1-23	24	25-39	40	41-72	73	
992		κ5	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		λ1a	72	1-22	23	24-38	39	40-71	72	
996		λ1b	73	1-23	24	25-39	40	41-72	73	
997		λ1c	72	1-22	23	24-38	39	40-71	72	
998		λ3a	72	1-22	23	24-38	39	40-71	72	
999		λ3b	72	1-22	23	24-38	39	40-71	72	
1000		λ3c	72	1-22	23	24-38	39	40-71	72	
1001		λ3e	72	1-22	23	24-38	39	40-71	72	
1002		λ4a	72	1-22	23	24-38	39	40-71	72	
1003		λ4b	72	1-22	23	24-38	39	40-71	72	
1004		λ5	75	1-22	23	24-39	40	41-74	75	
1005		λ6	74	1-22	23	24-38	39	40-73	74	
1006		λ7	72	1-22	23	24-38	39	40-71	72	
1007		λ8	72	1-22	23	24-38	39	40-71	72	
1008		λ9	72	1-22	23	24-38	39	40-71	72	
1009		λ10	72	1-22	23	24-38	39	40-71	72	

10

20

30

【 0 1 9 9 】

【表 9 8】

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	271-377
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							

10

【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ポ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。

20

【0201】

本発明のヒンジコアミメティポ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

30

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

[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ポディにおいて、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日出願されたPCT出願第US04/19783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包含する）、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。

40

【0203】

50

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当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、SGGGG S、SGGGG SGG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～ 20
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～ 30
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99-1 40
01～105-157のいずれかでないし全ての欠失（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 50

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。

10

【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エーション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エーション結合にとって重要である部位はまた、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))。

20

【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エーションは、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エーションには、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包含されるがこれらに限定されるものではない。

30

【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エーションは、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。

40

【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アルゴリズムを用いて決定される。

50

【0211】

本発明のミメティポディまたは特定の部分もしくはバリエーションは、本発明のヒンジコアミメティポディまたは特定の部分もしくはバリエーション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ポ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ポディまたは特定の部分もしくはバリエーションが包含される。生物学的に活性のミメティポディまたは特定の部分もしくはバリエーションは、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エーション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%～100%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し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、ヒトミメティポ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ポ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であることができ、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

30

【0214】

本発明の改変されたミメティポ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ポディまたは特定の部分もしくはバリエーションに、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、本発明のヒンジコアミメティポ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ポディは、本発明によって包含される。本発明のミメティポディを改変するために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

50

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ポ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PEG₂₀₀₀₀(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。

10

【0216】

本発明のミメティポ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。本発明のミメティポ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、ミリスレート)、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。

20

【0217】

改変されたヒトミメティポ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、プロモ、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、ピ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デートもしくはホスホルイ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、Hermanson, G.T., Bioconjugate 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)

30

40

50

$6 - \text{NH} -$ 、 $-(\text{CH}_2)_2 - \text{NH} -$ および $-\text{CH}_2 - \text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{CH} - \text{NH} -$ 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しめ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）。

10

【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エーション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); Capellas 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。

20

30

【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エーション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エーション組成物も提供する。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。

40

【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、

50

0.003、0.005、0.009、0.01、0.02、0.03、0.05、0.09、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、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、99.1、99.2、99.3、99.4、99.5、99.6、99.7、99.8、99.9%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、0.00001~100mg/mlおよび/もしくは0.00001~100mg/gが含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0221】

組成物は、場合により抗感染症薬、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 2001 Handbook of Drugs, 21st edition, Springhouse Corp., Springhouse, PA, 2001; Health Professionals' Drug Guide 2001, ed., Shannon, Wilson, Stang. Prentice-Hall, Inc, Upper Saddle River, NJ; Pharmacotherapy Handbook, Wells et al., ed., Appleton & Lange, Stamford, CTを参照)。

【0222】

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、セファロスポリン、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、その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。CV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。CNS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、その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。ANS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、その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。GI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つのプロゲステン、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

、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つのトキシイド、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。

10

【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、ペン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alaria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、ピラジニアミド、リファブチン、リファンピン、リファペンチン、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sporin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、セフォキシチンナトリウム、セフポドキシムプロキセチル、セフプロジル、セフトラジウム、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

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、スパルフロキサシン、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、硫酸アパカビル、アシクロビルナトリウム、塩酸アマンタジン、アンブレナビル、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、フォ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、塩酸リマントジン、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、ザルシタピン、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テル、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、トリメトプリム、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、N u r s i n g 2 0 0 1 D r u g H a n d b o o k の p p . 2 4 ~ 2 1 4 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、プ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、塩酸エスモロール、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、フェニトイン、フェニトインナトリウム、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、ポリガラクトロン酸キニジン、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 (a m l o d i p i d i n e)、亜硝酸アミル、塩酸ベプリジル、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、塩酸ベナゼプリル、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、カプトプリル、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、エナラプリラト、マレイン酸エナラプリル、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パム、フォシノプリルナトリウム、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、リシノプリル、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、塩酸モエキシプリル、ナド

ロール、塩酸ニカルジピン、ニフェジピン、ニソルジピン、ニトロプルシドナトリウム、硫酸ペンブトロール、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、塩酸ブラゾシン、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、トランドラプリル、バルサルタン、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、塩酸コレステロール、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C V薬は、アブシキシマブ、アルプロスタジル、塩酸アルブタミン（*arbutamine*）、シロスタゾール、重硫酸クロピドグレル、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、塩酸チクロピジン、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。）

10

【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、フルルビプロフェン、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ミン、ナブメトン、ナプロキセン、ナプ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entanil、塩酸ブプレノルフィン、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、塩酸ペンタゾシン、塩酸ペンタゾシンおよび塩酸ナロキソン、乳酸ペンタゾシン、塩酸プロボキシフェン、ナブシル酸プロボキシフェン、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、ザレプロン、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、クロラゼブ酸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、フェニトイン、フェニトインナトリウム、フェニトインナトリウム（長期（*extended*））、プリミドン、塩酸チアガピン、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、塩酸クロミプラミン、塩酸デシプラミン、塩酸ドキセピン、塩酸フルオキセチン、塩酸イミプラミン、パモ酸イミプラミン、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、マレイン酸トリミプラミン、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、クロラゼブ酸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

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、エンタカボン、レボドパ、メシル酸ベルゴリド、プラミベキソール2塩酸塩、塩酸ロピニロール、塩酸セレギリン、トルカボン、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。(例えば、Nursing 2001 Drug Handbookのpp. 337 ~ 530を参照。)

10

20

【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、塩酸シクロペンザブリン、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、ベシル酸アトラクリウム、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、臭化ピベクロニウム、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pp. 531 ~ 84を参照。)

30

40

【0227】

少なくとも1つの抗ヒスタミン剤は、マレイン酸ブロムフェニラミン、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、

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、ベンゾナレート、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 (dextramethorphan)、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、アセチルシステイン、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、パリビズマブ、トリウ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

【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гал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、アタバルジャイト、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(樟脳の入った)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、ビスコジル (bisocodyl)、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、オオパコ、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、ドロナピノール、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ndan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、スコポラミン、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。)

20

30

40

【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ート、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、トリウムシノロン、トリウムシノロンアセトニド、トリウ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

50

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テンは、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テメート、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、レパグリニド、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）、プロピルチオウラシル、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、コシントロピン、酢酸デスモプレシン（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、トリウムテレン、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、カルシウムグルピオネート（glubionate）、カルシウムグルセプテート、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）、ヘタスターチ、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、リンガー液、リンガー液（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。）

【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、アルテプラゼ、アニストレプラゼ、レテプラゼ（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

【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、硫酸プレオマイシン、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、ピカルタミド、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、ポリ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、硫酸ビンブラスチン、硫酸ピンクリスチン、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。）

20

30

【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、サイクロスポリン、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シイドは、BCGワクチン、コレラワクチン、ジフテリア破傷風トキシイド（吸着）、ジフテリア破傷風トキシ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シ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（サブピリオンもしくは精製されたサブピリオン）、インフルエンザウイルスワクチン1999-2000 3価のA & B型（全ピリオン）、日本脳炎ウ

40

50

イルスワクチン（不活性化）、ライム病ワクチン（組み換え O s p A）、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 V i 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、クロゴケグモ抗毒素、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）、R h₀（D）免疫グロブリン（ヒト）、R h₀（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）、水痘帯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 - 2 a（組み換え体）、インターフェロンアルファ - 2 b（組み換え体）、インターフェロンベータ - 1 a、インターフェロンベータ - 1 b（組み換え体）、インターフェロンガンマ - 1 b、塩酸レバミゾール、オプレルベキン、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、N u r s i n g 2 0 0 1 D r u g H a n d b o o k の p p . 9 6 4 ~ 1 0 4 0 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、ピダラピ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、デキサメタゾンリン酸ナトリウム、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）、プレドニソロンリン酸ナトリウム（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、塩酸アプラクロニジン、塩酸ベタキソロール、酒石酸プリモニジン、塩酸カルテオロール、塩酸ジピペフリン、塩酸ドルゾラミド、ジフマル酸エメダスチン、フルオレセインナトリウム、フマル酸ケトチフェン、ラタノプロスト、塩酸レボブノロール、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、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、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、プロピオン酸フルチカゾン、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、

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、硝酸プトコナゾール、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、酢酸マフェナイド、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、ベルメトリン、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、ジフロ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、フロニ酸モメタゾン、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、ドキシ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(nerelimonmab)、インフリキシマブ、エンテラセプト(entercept)、CDP-571、CDP-870、アフエリモマブ(afelimonmab)、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、メトトレキサート、オーラノフィン、金チオグルコース、アザチオプリン、エタネルセプト、金チオリンゴ酸ナトリウム、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、セファロスポリン、フルオロキノロン(flurorquinolone)、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、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、エポエチンアルファ)、フィルグラスチム(例えば、G-CSF、ニューボゲン(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、サイクロスポリン、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、ドネベジル、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(Pulmozyme))、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。

10

20

【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症状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包含される。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(TSST-1)、スタヒロコッカス(*Staphylococcus*)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(*Streptococcus*)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・コレラシス(*Salmonella*

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・パーフリンジェンス(*Clostridium perfringens*)、クロストリジウム・ジフィシル(*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, FEMS 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エーション組成物はさらに、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ら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%で組み合わせるを含んでなる、単独でもしくは組み合わせる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、単糖、二糖、三糖、四糖およびオリゴ糖を含む糖; 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エーション成分には、アラニン、グリシン、アルギニン、ペタイン、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単糖；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。

10

【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。

20

【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エーション組成物は、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（dextrate）（例えば、2-ヒドロキシプロピル-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、着色料、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。

30

【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。

40

【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エーションを含んでなる、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

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、0.05、0.09、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、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、0.002、0.005、0.0075、0.009、0.01、0.02、0.05、0.075、0.09、0.1、0.2、0.3、0.5、0.75、0.9、1.0%）などが包含される。

【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エーション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エーションを含んでなる第一のバイアル、および所定のバッファ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エーション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。

【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エーションは、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。

【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エーションの量の範囲には、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マイ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包含される。

【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

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包含される。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制御を与え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）が包含される。

10

【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エート）、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[®] 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。

20

【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エーションおよびフェノール、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エーション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エーションの測定量を、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。

30

40

【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む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ーション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

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。

10

【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ーションの溶液は、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ーション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ーション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。

20

【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ーション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る。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ーション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ーション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。

30

【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^RPen、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包含される。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包含される。

40

【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ーション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

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エーション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エーション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エーション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。

10

【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エーション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。

20

【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エーションは、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、マイクロポンプ、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。

30

【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（先天性顆粒球減少症）、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、サラセミアメジャー、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つが包含さ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

40

50

: 6920 - 6924; 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., N 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。

【0263】

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); Jelkman 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。

【0264】

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つが包含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エーション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。

【0265】

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O157: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、エプスタイン・バーウイルス、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; (ii) 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、急性骨髄性白血病 (AML)、慢性骨髄性白血病 (CML)、慢性リンパ性白血病 (CLL)、ヘアリーセル白血病、骨髄異形成症候群 (MDS)、

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、多発性骨髄腫、カボジ肉腫、結腸直腸癌、膵臓癌、鼻咽頭癌、悪性組織球増殖症、腫瘍随伴症候群／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髄疾患；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；CNS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、デジェリン・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髄コア疾患；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；亜急性硬化性全脳炎、ハレルフォルデン・シュパッツ病；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ーション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。

10

20

30

40

50

【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ポディまたは特定の部分もしくはバリエーション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ポディまたは特定の部分もしくはバリエーション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。

【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エーション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エーションの投与は、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sporin、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、ニューボゲン）、サルグラモスチム（GM-CSF、リユーカイン）、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sporin、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、エキ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、場合によりミメティボディと組み合わせ、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、骨髄もしくは末梢血前駆（PBPC）細胞のエキスピボ増殖に用いることもできる。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が包含さ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、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。骨髄のエキスピボ処理のためのTPOの用量は、100 pg/ml ~ 10 ng/ml、好ましくは500 pg/ml ~ 3 ng/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

、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ーションを含む)本発明の組成物、組み合わせ治療、共投与、装置および/もしくは方法に適切な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;マイトジェ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(例えばカプトプリル)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包含されるがこれらに限定されるものではない。

10

【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包含される。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。

20

【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TNF IgG1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IgG1 Fc領域は、同種抗体エフェクター機能を向上し、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。

30

【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、 $1.04 \times 10^{10} \text{ M}^{-1}$ 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

40

50

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）。 10

【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。 30 40

【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(Lessler 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); Kolis 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., 米国特許第5,225,538号; および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含む。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受容体分子も包含される。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)を含むことができる。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包含されるが、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包含されるが、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エーション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エーションの投与は、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、病的症状の処置は、組成物に含まれるものの比活性により、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ポディまたは特定の部分もしくはバリエーション、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ポディまたは特定の部分もしくはバリエーションの範囲に合計でなる少なくとも1つのヒンジコアミメティポ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0.1~5000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 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病状、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。

10

【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30 mg/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、11.5、11.9、12、12.5、12.9、13、13.5、13.9、14、14.5、15、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、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、195、200、205、210、215、220、225、230、235、240、245、250、255、260、265、270、275、280、285、290、295、300、305、310、315、320、325、330、335、340、345、350、355、360、365、370、375、380、385、390、395、400、405、410、415、420、425、430、435、440、445、450、455、460、465、470、475、480、485、490、495、500、505、510、515、520、525、530、535、540、545、550、555、560、565、570、575、580、585、590、595、600、605、610、615、620、625、630、635、640、645、650、655、660、665、670、675、680、685、690、695、700、705、710、715、720、725、730、735、740、745、750、755、760、765、770、775、780、785、790、795、800、805、810、815、820、825、830、835、840、845、850、855、860、865、870、875、880、885、890、895、900、905、910、915、920、925、930、935、940、945、950、955、960、965、970、975、980、985、990、995、1000、1005、1010、1015、1020、1025、1030、1035、1040、1045、1050、1055、1060、1065、1070、1075、1080、1085、1090、1095、1100、1105、1110、1115、1120、1125、1130、1135、1140、1145、1150、1155、1160、1165、1170、1175、1180、1185、1190、1195、1200、1205、1210、1215、1220、1225、1230、1235、1240、1245、1250、1255、1260、1265、1270、1275、1280、1285、1290、1295、1300、1305、1310、1315、1320、1325、1330、1335、1340、1345、1350、1355、1360、1365、1370、1375、1380、1385、1390、1395、1400、1405、1410、1415、1420、1425、1430、1435、1440、1445、1450、1455、1460、1465、1470、1475、1480、1485、1490、1495、1500、1505、1510、1515、1520、1525、1530、1535、1540、1545、1550、1555、1560、1565、1570、1575、1580、1585、1590、1595、1600、1605、1610、1615、1620、1625、1630、1635、1640、1645、1650、1655、1660、1665、1670、1675、1680、1685、1690、1695、1700、1705、1710、1715、1720、1725、1730、1735、1740、1745、1750、1755、1760、1765、1770、1775、1780、1785、1790、1795、1800、1805、1810、1815、1820、1825、1830、1835、1840、1845、1850、1855、1860、1865、1870、1875、1880、1885、1890、1895、1900、1905、1910、1915、1920、1925、1930、1935、1940、1945、1950、1955、1960、1965、1970、1975、1980、1985、1990、1995、2000、2005、2010、2015、2020、2025、2030、2035、2040、2045、2050、2055、2060、2065、2070、2075、2080、2085、2090、2095、2100、2105、2110、2115、2120、2125、2130、2135、2140、2145、2150、2155、2160、2165、2170、2175、2180、2185、2190、2195、2200、2205、2210、2215、2220、2225、2230、2235、2240、2245、2250、2255、2260、2265、2270、2275、2280、2285、2290、2295、2300、2305、2310、2315、2320、2325、2330、2335、2340、2345、2350、2355、2360、2365、2370、2375、2380、2385、2390、2395、2400、2405、2410、2415、2420、2425、2430、2435、2440、2445、2450、2455、2460、2465、2470、2475、2480、2485、2490、2495、2500、2505、2510、2515、2520、2525、2530、2535、2540、2545、2550、2555、2560、2565、2570、2575、2580、2585、2590、2595、2600、2605、2610、2615、2620、2625、2630、2635、2640、2645、2650、2655、2660、2665、2670、2675、2680、2685、2690、2695、2700、2705、2710、2715、2720、2725、2730、2735、2740、2745、2750、2755、2760、2765、2770、2775、2780、2785、2790、2795、2800、2805、2810、2815、2820、2825、2830、2835、2840、2845、2850、2855、2860、2865、2870、2875、2880、2885、2890、2895、2900、2905、2910、2915、2920、2925、2930、2935、2940、2945、2950、2955、2960、2965、2970、2975、2980、2985、2990、2995、3000、3005、3010、3015、3020、3025、3030、3035、3040、3045、3050、3055、3060、3065、3070、3075、3080、3085、3090、3095、3100、3105、3110、3115、3120、3125、3130、3135、3140、3145、3150、3155、3160、3165、3170、3175、3180、3185、3190、3195、3200、3205、3210、3215、3220、3225、3230、3235、3240、3245、3250、3255、3260、3265、3270、3275、3280、3285、3290、3295、3300、3305、3310、3315、3320、3325、3330、3335、3340、3345、3350、3355、3360、3365、3370、3375、3380、3385、3390、3395、3400、3405、3410、3415、3420、3425、3430、3435、3440、3445、3450、3455、3460、3465、3470、3475、3480、3485、3490、3495、3500、3505、3510、3515、3520、3525、3530、3535、3540、3545、3550、3555、3560、3565、3570、3575、3580、3585、3590、3595、3600、3605、3610、3615、3620、3625、3630、3635、3640、3645、3650、3655、3660、3665、3670、3675、3680、3685、3690、3695、3700、3705、3710、3715、3720、3725、3730、3735、3740、3745、3750、3755、3760、3765、3770、3775、3780、3785、3790、3795、3800、3805、3810、3815、3820、3825、3830、3835、3840、3845、3850、3855、3860、3865、3870、3875、3880、3885、3890、3895、3900、3905、3910、3915、3920、3925、3930、3935、3940、3945、3950、3955、3960、3965、3970、3975、3980、3985、3990、3995、4000、4005、4010、4015、4020、4025、4030、4035、4040、4045、4050、4055、4060、4065、4070、4075、4080、4085、4090、4095、4100、4105、4110、4115、4120、4125、4130、4135、4140、4145、4150、4155、4160、4165、4170、4175、4180、4185、4190、4195、4200、4205、4210、4215、4220、4225、4230、4235、4240、4245、4250、4255、4260、4265、4270、4275、4280、4285、4290、4295、4300、4305、4310、4315、4320、4325、4330、4335、4340、4345、4350、4355、4360、4365、4370、4375、4380、4385、4390、4395、4400、4405、4410、4415、4420、4425、4430、4435、4440、4445、4450、4455、4460、4465、4470、4475、4480、4485、4490、4495、4500、4505、4510、4515、4520、4525、4530、4535、4540、4545、4550、4555、4560、4565、4570、4575、4580、4585、4590、4595、4600、4605、4610、4615、4620、4625、4630、4635、4640、4645、4650、4655、4660、4665、4670、4675、4680、4685、4690、4695、4700、4705、4710、4715、4720、4725、4730、4735、4740、4745、4750、4755、4760、4765、4770、4775、4780、4785、4790、4795、4800、4805、4810、4815、4820、4825、4830、4835、4840、4845、4850、4855、4860、4865、4870、4875、4880、4885、4890、4895、4900、4905、4910、4915、4920、4925、4930、4935、4940、4945、4950、4955、4960、4965、4970、4975、4980、4985、4990、4995、5000、5005、5010、5015、5020、5025、5030、5035、5040、5045、5050、5055、5060、5065、5070、5075、5080、5085、5090、5095、5100、5105、5110、5115、5120、5125、5130、5135、5140、5145、5150、5155、5160、5165、5170、5175、5180、5185、5190、5195、5200、5205、5210、5215、5220、5225、5230、5235、5240、5245、5250、5255、5260、5265、5270、5275、5280、5285、5290、5295、5300、5305、5310、5315、5320、5325、5330、5335、5340、5345、5350、5355、5360、5365、5370、5375、5380、5385、5390、5395、5400、5405、5410、5415、5420、5425、5430、5435、5440、5445、5450、5455、5460、5465、5470、5475、5480、5485、5490、5495、5500、5505、5510、5515、5520、5525、5530、5535、5540、5545、5550、5555、5560、5565、5570、5575、5580、5585、5590、5595、5600、5605、5610、5615、5620、5625、5630、5635、5640、5645、5650、5655、5660、5665、5670、5675、5680、5685、5690、5695、5700、5705、5710、5715、5720、5725、5730、5735、5740、5745、5750、5755、5760、5765、5770、5775、5780、5785、5790、5795、5800、5805、5810、5815、5820、5825、5830、5835、5840、5845、5850、5855、5860、5865、5870、5875、5880、5885、5890、5895、5900、5905、5910、5915、5920、5925、5930、5935、5940、5945、5950、5955、5960、5965、5970、5975、5980、5985、5990、5995、6000、6005、6010、6015、6020、6025、6030、6035、6040、6045、6050、6055、6060、6065、6070、6075、6080、6085、6090、6095、6100、6105、6110、6115、6120、6125、6130、6135、6140、6145、6150、6155、6160、6165、6170、6175、6180、6185、6190、6195、6200、6205、6210、6215、6220、6225、6230、6235、6240、6245、6250、6255、6260、6265、6270、6275、6280、6285、6290、6295、6300、6305、6310、6315、6320、6325、6330、6335、6340、6345、6350、6355、6360、6365、6370、6375、6380、6385、6390、6395、6400、6405、6410、6415、6420、6425、6430、6435、6440、6445、6450、6455、6460、6465、6470、6475、6480、6485、6490、6495、6500、6505、6510、6515、6520、6525、6530、6535、6540、6545、6550、6555、6560、6565、6570、6575、6580、6585、6590、6595、6600、6605、6610、6615、6620、6625、6630、6635、6640、6645、6650、6655、6660、6665、6670、6675、6680、6685、6690、6695、6700、6705、6710、6715、6720、6725、6730、6735、6740、6745、6750、6755、6760、6765、6770、6775、6780、6785、6790、6795、6800、6805、6810、6815、6820、6825、6830、6835、6840、6845、6850、6855、6860、6865、6870、6875、6880、6885、6890、6895、6900、6905、6910、6915、6920、6925、6930、6935、6940、6945、6950、6955、6960、6965、6970、6975、6980、6985、6990、6995、7000、7005、7010、7015、7020、7025、7030、7035、7040、7045、7050、7055、7060、7065、7070、7075、7080、7085、7090、7095、7100、7105、7110、7115、7120、7125、7130、7135、7140、7145、7150、7155、7160、7165、7170、7175、7180、7185、7190、7195、7200、7205、7210、7215、7220、7225、7230、7235、7240、7245、7250、7255、7260、7265、7270、7275、7280、7285、7290、7295、7300、7305、7310、7315、7320、7325、7330、7335、7340、7345、7350、7355、7360、7365、7370、7375、7380、7385、7390、7395、7400、7405、7410、7415、7420、7425、7430、7435、7440、7445、7450、7455、7460、7465、7470、7475、7480、7485、7490、7495、7500、7505、7510、7515、7520、7525、7530、7535、7540、7545、7550、7555、7560、7565、7570、7575、7580、7585、7590、7595、7600、7605、7610、7615、7620、7625、7630、7635、7640、7645、7650、7655、7660、7665、7670、7675、7680、7685、7690、7695、7700、7705、7710、7715、7720、7725、7730、7735、7740、7745、7750、7755、7760、7765、7770、7775、7780、7785、7790、7795、7800、7805、7810、7815、7820、7825、7830、7835、7840、7845、7850、7855、7860、7865、7870、7875、7880、7885、7890、7895、7900、7905、7910、7915、7920、7925、7930、7935、7940、7945、7950、7955、7960、7965、7970、7975、7980、7985、7990、7995、8000、8005、8010、8015、8020、8025、8030、8035、8040、8045、8050、8055、8060、8065、8070、8075、8080、8085、8090、8095、8100、8105、8110、8115、8120、8125、8130、8135、8140、8145、8150、8155、8160、8165、8170、8175、8180、8185、8190、8195、8200、8205、8210、8215、8220、8225、8230、8235、8240、8245、8250、8255、8260、8265、8270、8275、8280、8285、8290、8295、8300、8305、8310、8315、8320、8325、8330、8335、8340、8345、8350、8355、8360、8365、8370、8375、8380、8385、8390、8395、8400、8405、8410、8415、8420、8425、8430、8435、8440、8445、8450、8455、8460、8465、8470、8475、8480、8485、8490、8495、8500、8505、8510、8515、8520、8525、8530、8535、8540、8545、8550、8555、8560、8565、8570、8575、8580、8585、8590、8595、8600、8605、8610、8615、8620、8625、8630、8635、8640、8645、8650、8655、8660、8665、8670、8675、8680、8685、8690、8695、8700、8705、8710、8715、8720、8725、8730、8735、8740、8745、8750、8755、8760、8765、8770、8775、8780、8785、8790、8795、8800、8805、8810、8815、8820、8825、8830、8835、8840、8845、8850、8855、8860、8865、8870、8875、8880、8885、8890、8895、8900、8905、8910、8915、8920、8925、8930、8935、8940、8945、8950、8955、8960、8965、8970、8975、8980、8985、8990、8995、9000、9005、9010、9015、9020、9025、9030、9035、9040、9045、9050、9055、9060、9065、9070、9075、9080、9085、9090、9095、9100、9105、9110、9115、9120、9125、9130、9135、9140、9145、9150、9155、9160、9165、9170、9175、9180、9185、9190、9195、9200、9205、9210、9215、9220、9225、9230、9235、9240、9245、9250、9255、9260、9265、9270、9275、9280、9285、9290、9295、9300、9305、9310、9315、9320、9325、9330、9335、9340、9345、9350、9355、9360、9365、9370、9375、9380、9385、9390、9395、9400、9405、9410、9415、9420、9425、9430、9435、9440、9445、9450、9455、9460、9465、9470、9475、9480、9485、9490、9495、9500、9505、9510、9515、9520、9525、9530、9535、9540、9545、9550、9555、9560、9565、9570、9575、9580、9585、9590、9595、9600、9605、9610、9615、9620、9625、9630、9635、9640、9645、9650、9655、9660、9665、9670、9675、9680、9685、9690、9695、9700、9705、9710、9715、9720、9725、9730、9735、9740、9745、9750、9755、9760、9765、9770、9775、9780、9785、9790、9795、9800、9805、9810、9815、9820、9825、9830、9835、9840、9845、9850、9855、9860、9865、9870、9875、9880、9885、9890、9895、9900、9905、9910、9915、9920、9925、9930、9935、9940、9945、9950、9955、9960、9965、9970、9975、9980、9985、9990、9995、10000、10005、10010、10015、10020、10025、10030、10035、10040、10045、10050、10055、10060、10065、10070、10075、10080、10085、10090、10095、10100、10105、10110、10115、10120、10125、10130、10135、10140、10145、10150、10155、10160、10165、10170、10175、10180、10185、10190、10195、10200、10205、10210、10215、10220、10225、10230、10235、10240、10245、10250、10255、10260、10265、10270、10275、10280、10285、10290、10295、10300、10305、10310、10315、10320、10325、10330、10335、10340、10345、10350、10355、10360、10365、10370、10375、10380、10385、10390、10395、10400、10405、10410、10415、10420、10425、10430、10435、10440、10445、10450、10455、10460、10465、10470、10475、10480、10485、10490、10495、10500、10505、10510、10515、10520、10525、10530、10535、10540、10545、10550、10555、10560、10565、10570、10575、10580、10585、10590、10595、10600、10605、10610、10615、10620、10625、10630、10635、10640、10645、10650、10655、10660、10665、10670、10675、10680、10685、10690、10695、10700、10705、10710、10715、10720、10725、10730、10735、10740、10745、10750、10755、10760、10765、10770、10775、10780、10785、10790、10795、10800、10805、10810、10815、10820、10825、10830、10835、10840、10845、10850、10855、10860、10865、10870、10875、10880、10885、10890、10895、10900、10905、10910、10915、10920、10925、10930、10935、10940、10945、10950、10955、10960、10965、10970、10975、10980、10985、10990、10995、11000、11005、11010、11015、11020、11025、11030、11035、11040、11045、11050、11055、11060、11065、11070、11075、11080、11085、11090、11095、11100、11105、11110、11115、11120、11125、11130、11135、11140、11145、11150、11155、11160、11165、11170、11175、11180、11185、11190、11195、11200、1

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ーションの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】

内部投与に適切な投与形態物（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ーションは、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。リボ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、既知のもしくは適切な技術により滅菌される。

20

【0288】

適切な製薬学的担体は、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

30

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ーション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切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。これらの目的のため

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ようなガス加圧無針 (gas pressured 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

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エーションの投与に関する。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エーション組成物は、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)。

【0293】

肺 / 鼻腔投与

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エーション組成物は、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エーションは、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エーション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エーションの施薬のための投与に適当な薬剤のものを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)。Turbuhaler^{T M} (Astra)、Rotahaler^R (Glaxo)、Diskus^R (Glaxo)、Spiros^{T M} 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

10

20

30

40

50

S 4668218 Astra, EP 237507 Astra, WO 97/25086 Glaxo, WO 94/08552 Dura, US 5458135 Inhaler, WO 94/06498 Fisons). AERxTM Aradigm, Ultravent^R ネブライザー (Mallinckrodt)、および Acorn II^R ネブライザー (Marquest Medical Products) (US 5404871 Aradigm, WO 97/22376) (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まれる) のようなネブライザーは、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エーションを含む組成物は、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エーション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、吸入装置による送達は、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10 μm未満、好ましくは約1~5 μmの小乾燥粒子を送達することができる。

10

【0294】

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エーション組成物の投与

20

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ーション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エーションの懸濁液もしくは溶液を圧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、適用圧力、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ト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エーション組成物タンパク質の粒子は、約10 μm未満、好ましくは約1 μm~約5 μmの範囲、そして最も好ましくは約2 μm~約3 μmの粒子サイズを有する。

【0295】

30

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エーション組成物タンパク質の製剤は、典型的に、溶液のml当たり約1 mg~約20 mg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ーション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エーション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、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ーション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エーション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エーション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、グ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エーション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エーション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0.001~14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

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エーション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】

ネブ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エーション組成物の投与

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エーション組成物タンパク質は、ジェットネブライザーもしくは超音波ネブライザーのような、ネブライザーにより投与することができる。典型的に、ジェットネブライザーでは、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エーション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。既定のジェットネブライザーから所望の性能特性を得るために一連の構造、流速およびパッフルタイプを用いることができる。超音波ネブライザーでは、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エーション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エーション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、ネブ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エーション組成物タンパク質の粒子は、約 10 μm 未満、好ましくは約 1 μm ~ 約 5 μm の範囲、そして最も好ましくは約 2 μm ~ 約 3 μm 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ブ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エーションの製剤は、典型的に、溶液の ml 当たり約 1 mg ~ 約 20 mg 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ーション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エーション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エーション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エーション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。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ーション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、グルコースなどが包含される。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エーション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エーション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エーション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】

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エーション組成物の投与

定量吸入器 (MDI) 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エーション、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-milling)、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エーション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 Glaxo 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包含される。

10

【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エーションの製剤には、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エーションを含有する微粉化粉末が包含される。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、HFA - 134a (ヒドロフルオロアルカン - 134a)、HFA - 227 (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エーションを安定させるため、化学分解から有効成分を守るためなど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ート、ダイズレシチン、オレイン酸などが包含される。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。

20

【0300】

本発明の方法は、本明細書に記載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エーション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。

30

【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エーション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、膺、肺、胃、腸および直腸投与経路を包含することができる。膺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グリコール、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る。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 (pregelinated) 澱粉などが包含される (米国特許第 5, 849, 695 号)。

40

【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

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、膵臓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。経口投与用の固形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10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、システイ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、着香料、香料などを含有することもできる。

【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、例えば水を含むことができる。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(プロテノイド)が医薬品を送達するため20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。

【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エーションは、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30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)。

【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ような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、カドミウムなどのような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40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/ポリグリコー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エーション配列、ならびに転写の終結および転写産物のポリアダ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包含される。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、ヒトアクチンプロモーター）。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pBC12MI（ATCC 67109）のようなベクターが包含される。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）細胞が包含される。

20

30

【0308】

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。

40

【0309】

トランスフェクションした遺伝子はまた、大量のコピー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エーション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 (CHO) および NSO 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エーションの生産に使用されることが多い。

【0310】

発現ベクター pC1 および pC4 は、ラウス肉腫ウイルスの強力なプロモーター (LTR) (Cullen, et al., Molec. Cell. Biol. 5: 438 - 447 (1985)) に加えて CMV - エンハンサーのフラグメント (Boshart, et al., Cell 41: 521 - 530 (1985)) を含有する。例えば、制限酵素切断部位 BamHI、XbaI および Asp718 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。

10

【0311】

CHO 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エーションの発現にベクター pC4 を用いる。プラスミド pC4 は、プラスミド pSV2 - dhfr (ATCC 受託番号 37146) の誘導体である。該プラスミドは、SV40 初期プロモーターの制御下でマウス DHFR 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 MEM、Life Technologies, Gaithersburg, MD) 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 (MTX) に耐性の細胞における DHFR 遺伝子の増幅は、十分に立証されている (例えば、F. W. Alt, et al., J. Biol. Chem. 253: 1357 - 1370 (1978); J. L. Hamlin and C. Ma, Biochem. et Biophys. Acta 1097: 107 - 143 (1990); および M. J. Page and M. A. Sydenham, Biotechnology 9: 64 - 68 (1991) を参照)。増加する濃度の MTX において培養した細胞は、DHFR 遺伝子の増幅の結果として、標的酵素 DHFR 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 DHFR 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, 000 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。

20

30

【0312】

プラスミド pC4 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 (LTR) の強力なプロモーター (Cullen, et al., Molec. Cell. Biol. 5: 438 - 447 (1985)) に加えてヒトサイトメガロウイルス (CMV) 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 (Boshart, et al., Cell 41: 521 - 530 (1985)) 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 BamHI、XbaI および Asp718 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、SV40 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、HIV および HTLV 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。Clontech の Tet - Off および Tet - On 遺伝子発現系および同様の系は、EPO 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. Gossen, and H. Bujard, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 5547 - 5551 (1992))。mRNA 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

40

50

遺伝子を保有する安定な細胞系はまた、g p t、G 4 1 8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G 4 1 8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p C 4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H CおよびL C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ーションをコードするDNA配列を用いる。適当なヒト定常領域(すなわち、H CおよびL C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T 4 DNAリガーゼで連結する。次に、エシェリキア・コリH B 1 0 1もしくはX L - 1 B l u e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p C 4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D H F R遺伝子を欠いているチャイニーズハムスター卵巣(C H O)細胞をトランスフェクションに用いる。5 μ gの発現プラスミドp C 4をリポフェクチンを用いて0.5 μ gのプラスミドp S V 2 - n e oと共トランスフェクションする。プラスミドp S V 2 n e oは、優性の選択可能なマーカー、G 4 1 8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T n 5からのn e o遺伝子を含有する。1 μ g / m lのG 4 1 8を補足したアルファマイナスM E M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50 n g / m lのメトトレキセートに加えて1 μ g / m lのG 4 1 8を補足したアルファマイナスM E Mにおいてハイブリドーマクローニングプレート(G r e i n e r , G e r m a n y)に接種する。約10~14日後に単クローン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(50 n M、100 n M、200 n M、400 n M、800 n M)を用いて6ウェルのペトリ皿もしくは10 m l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ンをさらに高い濃度のメトトレキセート(1 m M、2 m M、5 m M、10 m M、20 m M)を含有する新しい6ウェルプレートに移す。100~200 m Mの濃度で増殖するクローン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、S D S - P A G Eおよびウェスタンブロットによりもしくは逆相H P L C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単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、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単一の構築物において組み合わせることができる。H CとL C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】

I g G 1下方ヒンジ領域における2個のリシン(L)残基、L 2 3 4およびL 2 3 5のアラニン(A)への突然変異は、補体依存性細胞傷害(C D C)および抗体依存性細胞傷害(A D C C)を媒介する免疫グロブリンの能力をなくすることが示されている(H e z e r e h e t a l . , 2 0 0 1 , J . V i r o l . v o l . 7 5 (2 4) , 1 2 1 6 1

10

20

30

40

50

- 68)。同様の变化は、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改変は、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（Jefferys et al., 1998, Immunol. Rev., vol. 163, 50-76）。

【0320】

現在続行されているさらなる改変は、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】

他の想定される改変は、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, Ramenssee 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、提示される改変は、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】

本発明の多数の改変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

10

20

30

【 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

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	1-24
---	Brief Description of Summary, in particular.	-----
A	HEAVNER, G.A. (WO 2004/002424) 30 June 2003 (30.06.2003), Abstract and Brief	1-24
	Description of Summary, in particular.	

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent 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

"T"

later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

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, Ann: ISA/US

Commissioner of Patents

P.O. Box 1450

Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. (571) 273-3201

Authorized officer

Parithosh K. Rungtaturthi

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, MA, 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 スカロン, バーナード・ジェイ

アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 0 8 7 ウェイン・アウトポストサークル 7 3 0

(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 1 9 3 3 5 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 1 9 4 2 6 カレッツジビル・バリービュードライブ 3

(72) 発明者 フアング, シシ

アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 3 1 2 バーウイン・ハイポイントドライブ 6 9

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・ジョージ・エイ グレイブ・ジョン ネスパー・トーマス・シー フアング・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・ジョージ・エイ グレイブ, ジョン ネスパー, トーマス・シー フアング, 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。

