

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第1区分

【発行日】令和1年12月19日(2019.12.19)

【公表番号】特表2019-504617(P2019-504617A)

【公表日】平成31年2月21日(2019.2.21)

【年通号数】公開・登録公報2019-007

【出願番号】特願2018-523010(P2018-523010)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/13	(2006.01)
C 0 7 K	16/46	(2006.01)
C 1 2 N	15/63	(2006.01)
C 1 2 N	1/15	(2006.01)
C 1 2 N	1/19	(2006.01)
C 1 2 N	1/21	(2006.01)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)
C 1 2 P	21/08	(2006.01)
C 4 0 B	40/10	(2006.01)
C 4 0 B	40/08	(2006.01)
C 1 2 N	15/06	(2006.01)
A 6 1 K	47/68	(2017.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 P	15/00	(2006.01)
A 6 1 P	3/00	(2006.01)
A 6 1 P	3/04	(2006.01)
A 6 1 P	1/16	(2006.01)
A 6 1 P	9/12	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
A 6 1 P	25/16	(2006.01)
A 6 1 P	21/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/02	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 K	47/55	(2017.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
G 0 1 N	33/53	(2006.01)
B 0 1 J	20/281	(2006.01)
C 4 0 B	30/04	(2006.01)
G 0 1 N	33/50	(2006.01)
G 0 1 N	33/15	(2006.01)
C 0 7 K	16/28	(2006.01)
C 1 2 N	5/20	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/13	Z N A
C 0 7 K	16/46	
C 1 2 N	15/63	Z
C 1 2 N	1/15	
C 1 2 N	1/19	
C 1 2 N	1/21	
C 1 2 N	5/10	

C 1 2 P	21/08	
C 4 0 B	40/10	
C 4 0 B	40/08	
C 1 2 N	15/06	1 0 0
A 6 1 K	47/68	
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	3/00	
A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	25/02	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	43/00	
A 6 1 K	47/55	
A 6 1 K	39/395	D
A 6 1 K	39/395	N
G 0 1 N	33/53	D
B 0 1 J	20/281	R
C 4 0 B	30/04	
G 0 1 N	33/50	Z
G 0 1 N	33/15	Z
C 0 7 K	16/28	
C 1 2 N	5/20	

【手続補正書】

【提出日】令和1年11月8日(2019.11.8)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

(i) 第1の抗原結合ポリペプチドであって、前記第1の抗原結合ポリペプチドが、VL-リンカー-VH-CH1-CH2-CH3の順序でN末端からC末端への方向に位置付けられる、VLドメイン、リンカー、VHドメイン、CH1ドメイン、CH2ドメイン、及びCH3ドメインを含む第1の抗原結合ポリペプチド；及び

(ii) 第2の抗原結合ポリペプチドであって、前記第2の抗原結合ポリペプチドが、VL-リンカー-VH-CH1-CH2-CH3の順序でN末端からC末端への方向に位置付けられる、VLドメイン、リンカー、VHドメイン、CH1ドメイン、CH2ドメイン、及びCH3ドメインを含む、第2の抗原結合ポリペプチド

を含み、

前記第1及び第2の抗原結合ポリペプチドが、2つの異なる抗原に結合する、又は前記第1及び第2の抗原結合ポリペプチドが、同じ抗原の2つの異なるエピトープに結合する

単離された多重特異性抗体。

【請求項 2】

2つのC Lドメインを含み、

(i) 2つのC Lドメインが同じであってもよい；及び／又は

(i i) 2つのC Lドメインのうちの一方が、1つ以上のジスルフィド架橋によって第1の抗原結合ポリペプチドに連結し、2つのC Lドメインのうちの2つ目が、1つ以上のジスルフィド架橋によって第2の抗原結合ポリペプチドに連結してもよく、ここで、前記ジスルフィド架橋は、前記C Lドメインを前記第1の抗原結合ポリペプチド及び前記第2の抗原結合ポリペプチドの前記C H 1ドメインと連結してもよい、

請求項1に記載の多重特異性抗体。

【請求項 3】

前記リンカーが、

(i) 1つ以上のグリシン(G)及びセリン(S)残基を含む；

(i i) 約1～約50アミノ酸長を有する；

(i i i) 約20アミノ酸長である；

(i v) G<sub>4</sub>S反復を含む；

(v) 配列番号68のアミノ酸配列を含む；及び／又は

(v i) 切断可能である、

請求項1又は2に記載の多重特異性抗体。

【請求項 4】

前記第1の抗原結合ポリペプチドの前記C H 3ドメインと前記第2の抗原結合ポリペプチドの前記C H 3ドメインとが、多重特異性抗体の形成を促進するように改変されている界面で会合し、

(a) 前記第1の抗原結合ポリペプチドの前記C H 3ドメインの1つ以上のアミノ酸残基が、より大きい側鎖体積を有する1つ以上のアミノ酸残基で代置されて、前記第2の抗原結合ポリペプチドの前記C H 3ドメインと相互作用する前記第1の抗原結合ポリペプチドの前記C H 3ドメインの表面に突起を発生させてもよく、

(b) 前記第2の抗原結合ポリペプチドの前記C H 3ドメインの1つ以上のアミノ酸残基が、より小さい側鎖体積を有する1つ以上のアミノ酸残基で代置されて、前記第1の抗原結合ポリペプチドの前記C H 3ドメインと相互作用する前記第2の抗原結合ポリペプチドのC H 3ドメインの表面上に空洞を発生させてもよく、

ここで、前記より大きい側鎖体積を有するアミノ酸残基が、アルギニン(R)、フェニルアラニン(F)、チロシン(Y)、及びトリプトファン(W)からなる群から選択されてもよく、及び／又は、前記より小さい側鎖体積を有するアミノ酸残基が、アラニン(A)、セリン(S)、トレオニン(T)、及びバリン(V)からなる群から選択されてもよい、

請求項1～3のいずれか1項に記載の多重特異性抗体。

【請求項 5】

前記抗体が、IgG、IgA、またはIgEアイソタイプであり、特にIgGアイソタイプであり、とりわけIgG<sub>1</sub>、IgG<sub>2</sub>、またはIgG<sub>4</sub>アイソタイプである、請求項1～4のいずれか1項に記載の多重特異性抗体。

【請求項 6】

前記多重特異性抗体が、アゴニスト多重特異性抗体またはアンタゴニスト多重特異性抗体である、請求項1～5のいずれか1項に記載の多重特異性抗体。

【請求項 7】

前記多重特異性抗体が二重特異性抗体である、請求項1～6のいずれか1項に記載の多重特異性抗体。

【請求項 8】

前記二重特異性抗体がアゴニスト性バイエピトープ性抗体である、請求項7に記載の多重特異性抗体。

**【請求項 9】**

請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の多重特異性抗体をコードする配列を含む、単離された核酸。

**【請求項 10】**

請求項 9 に記載の核酸を含む、ベクター。

**【請求項 11】**

請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の多重特異性抗体を発現する、及び / 又は請求項 9 に記載の核酸若しくは請求項 10 に記載のベクターを含む、宿主細胞。

**【請求項 12】**

多重特異性抗体の產生方法であって、請求項 11 に記載の宿主細胞を、前記多重特異性抗体の產生に十分な条件下で培養することを含み、

前記多重特異性抗体を培養物から回収することを更に含んでもよい、方法。

**【請求項 13】**

請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の多重特異性抗体、及び薬学的に許容される担体を含む、薬学的組成物であって、

第 2 の治療剤を更に含んでもよい、薬学的組成物。

**【請求項 14】**

請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の多重特異性抗体を複数含む、又は請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の多重特異性抗体を複数コードするポリヌクレオチドを複数含む、ライプラリ。

**【請求項 15】**

多重特異性抗体のスクリーニング方法であって、

( a ) 複数の多重特異性抗体を請求項 14 に記載のライプラリから得ることと、

( b ) 前記複数の多重特異性抗体と第 1 及び第 2 の抗原または同じ抗原の第 1 及び第 2 のエピトープとの結合についてアッセイすることと、

( c ) 前記第 1 及び第 2 の抗原または同じ抗原の前記第 1 及び第 2 のエピトープに結合する多重特異性抗体を識別することと、を含む、前記方法。

**【請求項 16】**

多重特異性抗体の識別方法であって、

( a ) 請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の多重特異性抗体を細胞中で発現させることと、

( b ) 前記ステップ ( a ) の多重特異性抗体を第 1 の抗原及び第 2 の抗原または同じ抗原の第 1 のエピトープ及び第 2 のエピトープと接触させることと、

( c ) 前記第 1 の抗原及び前記第 2 の抗原または同じ抗原の前記第 1 のエピトープ及び前記第 2 のエピトープに結合する多重特異性抗体を識別することと、を含む、前記方法。

**【請求項 17】**

( c ) 同じ抗原の前記第 1 及び前記第 2 のエピトープに結合する多重特異性抗体を識別して、バイエピトープ性抗体を得ることと、

( d ) 前記バイエピトープ性抗体がアゴニスト活性を呈するかどうかを決定して、バイエピトープ性アゴニスト抗体を得ることとを含み、

( e ) 前記バイエピトープ性アゴニスト抗体の前記アゴニスト活性を、前記バイエピトープ性アゴニスト抗体が由來した单一特異性抗体と比較することとを含んでもよい、請求項 15 または 16 に記載の方法。

**【請求項 18】**

( i ) 前記多重特異性抗体を発現させることが、前記多重特異性抗体をコードする 1 つ以上の核酸を前記細胞に導入することを含む；

( i i ) 前記多重特異性抗体が、前記第 1 及び第 2 の抗原または同じ抗原の前記第 1 及び第 2 のエピトープと、ステップ ( b ) において同時に接触する；

( i i i ) ステップ ( b ) の多重特異性抗体が、任意選択で、タンパク質 A クロマトグラフィーによって、前記多重特異性抗体を前記第 1 及び第 2 の抗原または同じ抗原の前記第

1及び第2のエピトープに接触させる前に精製される；及び／又は  
(i v) 前記多重特異性抗体と前記第1及び／もしくは第2の抗原または第1及び／もしくは第2のエピトープとの結合が、ELISAによって分析される；  
請求項15～17のいずれか1項に記載の方法。

【請求項19】

前記抗原が生物複合体中にある、請求項15～18のいずれか1項に記載の方法。

【請求項20】

細胞が原核細胞であり、特に、原核細胞がEscherichia coli細胞である、請求項15～19のいずれか1項に記載の方法。

【請求項21】

細胞が真核細胞であり、特に、前記真核細胞が酵母細胞または哺乳動物細胞であり、特に、前記哺乳動物細胞がチャイニーズハムスター卵巣細胞である、請求項15～19のいずれか1項に記載の方法。

【請求項22】

請求項15～20のいずれか1項に記載の方法を使用して識別及び／または產生された、単離されたバイエピトープ性アゴニスト抗体。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0319

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0319】

開示される主題の趣旨または範囲から逸脱することなく、様々な修正及び変形を開示される主題の組成物及び方法に行い得ることが、当業者には明らかとなる。よって、開示される主題は、添付の特許請求の範囲及びそれらの等価物の範囲内である修正及び変形を含むことが意図される。様々な出版物、特許、及び特許出願が本明細書で引用されており、それらの内容は全体が参照により本明細書に組み込まれる。

<さらなる実施態様>

【実施態様1】第1の抗原結合ポリペプチドを含む単離された多重特異性抗体であって、前記第1の抗原結合ポリペプチドが、VL-リンカー-VH-CH1-CH2-CH3の順序でN末端からC末端への方向に位置付けられる、VLドメイン、リンカー、VHドメイン、CH1ドメイン、CH2ドメイン、及びCH3ドメインを含む、前記多重特異性抗体。

【実施態様2】前記多重特異性抗体がCLドメインを含まない、実施態様1に記載の多重特異性抗体。

【実施態様3】CLドメインを更に含む、実施態様1に記載の多重特異性抗体。

【実施態様4】前記CLドメインが、1つ以上のジスルフィド架橋によって前記第1の抗原結合ポリペプチドに連結する、実施態様3に記載の多重特異性抗体。

【実施態様5】前記ジスルフィド架橋が、前記CLドメインを前記第1の抗原結合ポリペプチドの前記CH1ドメインと連結させる、実施態様4に記載の多重特異性抗体。

【実施態様6】第2の抗原結合ポリペプチドを更に含み、前記第2の抗原結合ポリペプチドが、VL-リンカー-VH-CH1-CH2-CH3の順序でN末端からC末端への方向に位置付けられる、VLドメイン、リンカー、VHドメイン、CH1ドメイン、CH2ドメイン、及びCH3ドメインを含む、実施態様1～5のいずれか1項に記載の多重特異性抗体。

【実施態様7】前記第2の抗原結合ポリペプチドがCLドメインを含まない、実施態様6に記載の多重特異性抗体。

【実施態様8】前記多重特異性抗体が2つのCLドメインを含む、実施態様6に記載の多重特異性抗体。

【実施態様9】前記2つのCLドメインが同じである、実施態様8に記載の多重特異性抗

体。

[実施態様 10] 前記 2 つの C L ドメインのうちの一方が、1 つ以上のジスルフィド架橋によって前記第 1 の抗原結合ポリペプチドに連結し、前記 2 つの C L ドメインのうちの 2 つ目が、1 つ以上のジスルフィド架橋によって前記第 2 の抗原結合ポリペプチドに連結する、実施態様 8 または 9 に記載の多重特異性抗体。

[実施態様 11] 前記ジスルフィド架橋が、前記 C L ドメインを前記第 1 の抗原結合ポリペプチド及び前記第 2 の抗原結合ポリペプチドの前記 C H 1 ドメインと連結させる、実施態様 10 に記載の多重特異性抗体。

[実施態様 12] 前記第 1 及び第 2 の抗原結合ポリペプチドが、同じ抗原の 2 つの異なるエピトープに結合する、実施態様 6 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の多重特異性抗体。

[実施態様 13] 前記第 1 及び第 2 の抗原結合ポリペプチドが、2 つの異なる抗原に結合する、実施態様 6 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の多重特異性抗体。

[実施態様 14] 前記リンカーが、1 つ以上のグリシン (G) 及びセリン (S) 残基を含む、実施態様 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の多重特異性抗体。

[実施態様 15] 前記リンカーが約 1 ~ 約 50 アミノ酸長を有する、実施態様 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の多重特異性抗体。

[実施態様 16] 前記リンカーが約 20 アミノ酸長である、実施態様 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の多重特異性抗体。

[実施態様 17] 前記リンカーが G<sub>4</sub> S 反復を含む、実施態様 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の多重特異性抗体。

[実施態様 18] 前記リンカーが配列番号 68 のアミノ酸配列を含む、実施態様 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の多重特異性抗体。

[実施態様 19] 前記リンカーが切断可能である、実施態様 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の多重特異性抗体。

[実施態様 20] 前記第 1 の抗原結合ポリペプチドの前記 C H 3 ドメインと前記第 2 の抗原結合ポリペプチドの前記 C H 3 ドメインとが、多重特異性抗体の形成を促進するよう改変されている界面で会合する、実施態様 6 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の多重特異性抗体。

[実施態様 21] (a) 前記第 1 の抗原結合ポリペプチドの前記 C H 3 ドメインの 1 つ以上のアミノ酸残基が、より大きい側鎖体積を有する 1 つ以上のアミノ酸残基で代替されて、前記第 2 の抗原結合ポリペプチドの前記 C H 3 ドメインと相互作用する前記第 1 の抗原結合ポリペプチドの前記 C H 3 ドメインの表面上に突起を発生させ、

(b) 前記第 2 の抗原結合ポリペプチドの前記 C H 3 ドメインの 1 つ以上のアミノ酸残基が、より小さい側鎖体積を有する 1 つ以上のアミノ酸残基で代替されて、前記第 1 の抗原結合ポリペプチドの前記 C H 3 ドメインと相互作用する前記第 2 の抗原結合ポリペプチドの C H 3 ドメインの表面上に空洞を発生させる、実施態様 20 に記載の多重特異性抗体。

[実施態様 22] 前記より大きい側鎖体積を有するアミノ酸残基が、アルギニン (R)、フェニルアラニン (F)、チロシン (Y)、及びトリプトファン (W) からなる群から選択される、実施態様 21 に記載の多重特異性抗体。

[実施態様 23] 前記より小さい側鎖体積を有するアミノ酸残基が、アラニン (A)、セリン (S)、トレオニン (T)、及びバリン (V) からなる群から選択される、実施態様 21 に記載の多重特異性抗体。

[実施態様 24] 前記抗体が、IgG、IgA、または IgE アイソタイプである、実施態様 1 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の多重特異性抗体。

[実施態様 25] 前記抗体が IgG アイソタイプである、実施態様 1 ~ 24 のいずれか 1 項に記載の多重特異性抗体。

[実施態様 26] 前記抗体が、IgG<sub>1</sub>、IgG<sub>2</sub>、または IgG<sub>4</sub> アイソタイプである、実施態様 25 に記載の多重特異性抗体。

[実施態様 27] 前記多重特異性抗体が、アゴニスト多重特異性抗体またはアンタゴニス

ト多重特異性抗体である、実施態様 1 ~ 2 6 のいずれか 1 項に記載の多重特異性抗体。

[実施態様 2 8] 前記多重特異性抗体が二重特異性抗体である、実施態様 1 ~ 2 7 のいずれか 1 項に記載の多重特異性抗体。

[実施態様 2 9] 前記二重特異性抗体がアゴニスト性バイエピトープ性抗体である、実施態様 2 8 に記載の多重特異性抗体。

[実施態様 3 0] 第 1 の抗原結合ポリペプチド及び第 2 の抗原結合ポリペプチドを含む単離されたバイエピトープ性アゴニスト抗体であって、前記第 1 及び第 2 の抗原結合ポリペプチドの各々が、V L - リンカー - V H - C H 1 - C H 2 - C H 3 の順序で N 末端から C 末端への方向に位置付けられる、V L ドメイン、リンカー、V H ドメイン、C H 1 ドメイン、C H 2 ドメイン、及び C H 3 ドメインを含む、前記バイエピトープ性アゴニスト抗体。

[実施態様 3 1] 前記第 1 及び第 2 の抗原結合ポリペプチドが、同じ抗原上の 2 つの異なるエピトープに結合する、実施態様 3 0 に記載のバイエピトープ性アゴニスト抗体。

[実施態様 3 2] 前記バイエピトープ性抗体が C L ドメインを含まない、実施態様 3 0 または 3 1 に記載のバイエピトープ性抗体。

[実施態様 3 3] 2 つの C L ドメインを更に含む、実施態様 3 0 または 3 1 に記載のバイエピトープ性アゴニスト抗体。

[実施態様 3 4] 前記 2 つの C L ドメインが同じである、実施態様 3 3 に記載のバイエピトープ性アゴニスト抗体。

[実施態様 3 5] 前記 2 つの C L ドメインのうちの一方が、1 つ以上のジスルフィド架橋によって前記第 1 の抗原結合ポリペプチドに連結し、前記 2 つの C L ドメインのうちの 2 つ目が、1 つ以上のジスルフィド架橋によって前記第 2 の抗原結合ポリペプチドに連結する、実施態様 3 3 または 3 4 に記載のバイエピトープ性アゴニスト抗体。

[実施態様 3 6] 前記ジスルフィド架橋が、前記 C L ドメインを前記第 1 の抗原結合ポリペプチド及び前記第 2 の抗原結合ポリペプチドの前記 C H 1 ドメインと連結させる、実施態様 3 5 に記載のバイエピトープ性アゴニスト抗体。

[実施態様 3 7] 前記リンカーが、1 つ以上のグリシン ( G ) 及びセリン ( S ) 残基を含む、実施態様 3 0 ~ 3 6 のいずれか 1 項に記載のバイエピトープ性アゴニスト抗体。

[実施態様 3 8] 前記リンカーが約 1 ~ 約 5 0 アミノ酸長を有する、実施態様 3 0 ~ 3 7 のいずれか 1 項に記載のバイエピトープ性アゴニスト抗体。

[実施態様 3 9] 前記リンカーが約 2 0 アミノ酸長である、実施態様 3 0 ~ 3 8 のいずれか 1 項に記載のバイエピトープ性アゴニスト抗体。

[実施態様 4 0] 前記リンカーが G 4 S 反復を含む、実施態様 3 0 ~ 3 9 のいずれか 1 項に記載のバイエピトープ性アゴニスト抗体。

[実施態様 4 1] 前記リンカーが配列番号 6 8 のアミノ酸配列を含む、実施態様 3 0 ~ 4 0 のいずれか 1 項に記載のバイエピトープ性アゴニスト抗体。

[実施態様 4 2] 前記リンカーが切断可能である、実施態様 3 0 ~ 3 9 のいずれか 1 項に記載のバイエピトープ性アゴニスト抗体。

[実施態様 4 3] 前記第 1 の抗原結合ポリペプチドの前記 C H 3 ドメインと前記第 2 の抗原結合ポリペプチドの前記 C H 3 ドメインとが、多重特異性抗体の形成を促進するよう改変されている界面で会合する、実施態様 3 0 ~ 4 2 のいずれか 1 項に記載のバイエピトープ性アゴニスト抗体。

[実施態様 4 4] ( a ) 前記第 1 の抗原結合ポリペプチドの前記 C H 3 ドメインの 1 つ以上のアミノ酸残基が、より大きい側鎖体積を有する 1 つ以上のアミノ酸残基で代置されて、前記第 2 の抗原結合ポリペプチドの前記 C H 3 ドメインと相互作用する前記第 1 の抗原結合ポリペプチドの前記 C H 3 ドメインの表面上に突起を発生させ、

( b ) 前記第 2 の抗原結合ポリペプチドの前記 C H 3 ドメインの 1 つ以上のアミノ酸残基が、より小さい側鎖体積を有する 1 つ以上のアミノ酸残基で代置されて、前記第 1 の抗原結合ポリペプチドの前記 C H 3 ドメインと相互作用する前記第 2 の抗原結合ポリペプチドの C H 3 ドメインの表面上に空洞を発生させる、実施態様 3 0 ~ 4 3 のいずれか 1 項に

記載のバイエピトープ性アゴニスト抗体。

[実施態様45] 前記より大きい側鎖体積を有するアミノ酸残基が、アルギニン(R)、フェニルアラニン(F)、チロシン(Y)、及びトリプトファン(W)からなる群から選択される、実施態様44に記載のバイエピトープ性アゴニスト抗体。

[実施態様46] 前記より小さい側鎖体積を有するアミノ酸残基が、アラニン(A)、セリン(S)、トレオニン(T)、及びバリン(V)からなる群から選択される、実施態様44に記載のバイエピトープ性アゴニスト抗体。

[実施態様47] 前記抗体が、IgG、IgA、またはIgEアイソタイプである、実施態様30～46のいずれか1項に記載のバイエピトープ性アゴニスト抗体。

[実施態様48] 前記抗体がIgGアイソタイプである、実施態様30～47のいずれか1項に記載のバイエピトープ性アゴニスト抗体。

[実施態様49] 前記抗体が、IgG<sub>1</sub>、IgG<sub>2</sub>、またはIgG<sub>4</sub>アイソタイプである、実施態様30～48に記載のバイエピトープ性アゴニスト抗体。

[実施態様50] 実施態様1～29のいずれか1項に記載の多重特異性抗体または実施態様30～49のいずれか1項に記載のバイエピトープ性アゴニスト抗体をコードする配列を含む、単離された核酸。

[実施態様51] 実施態様50に記載の核酸を含む、ベクター。

[実施態様52] 実施態様1～29のいずれか1項に記載の多重特異性抗体または実施態様30～49のいずれか1項に記載のバイエピトープ性アゴニスト抗体を発現する、宿主細胞。

[実施態様53] 実施態様50に記載の核酸または実施態様51に記載のベクターを含む、宿主細胞。

[実施態様54] CLドメインをコードする核酸を更に含む、実施態様53に記載の宿主細胞。

[実施態様55] 多重特異性抗体の產生方法であって、実施態様52、53、または54に記載の宿主細胞を、前記多重特異性抗体の產生に十分な条件下で培養することを含む、前記方法。

[実施態様56] バイエピトープ性アゴニスト抗体の產生方法であって、実施態様52、53、または54に記載の宿主細胞を、前記多重特異性抗体または前記バイエピトープ性アゴニスト抗体の產生に十分な条件下で培養することを含む、前記方法。

[実施態様57] 前記多重特異性抗体または前記バイエピトープ性アゴニスト抗体を前記培養から回収することを更に含む、実施態様55に記載の方法。

[実施態様58] 前記多重特異性抗体または前記バイエピトープ性アゴニスト抗体を前記培養から回収することを更に含む、実施態様56に記載の方法。

[実施態様59] 実施態様56または57に記載の方法によって產生される、バイエピトープ性アゴニスト抗体。

[実施態様60] 実施態様1～29もしくは58のいずれか1項に記載の多重特異性抗体または実施態様30～49または59のいずれか1項に記載のバイエピトープ性アゴニスト抗体、及び薬学的に許容される担体を含む、薬学的組成物。

[実施態様61] 第2の治療剤を更に含む、実施態様60に記載の組成物。

[実施態様62] 実施態様1～29のいずれか1項に記載の多重特異性抗体または実施態様30～49のいずれか1項に記載のバイエピトープ性アゴニスト抗体を含む、キット。

[実施態様63] 実施態様1～29のいずれか1項に記載の多重特異性抗体を複数含む、ライプラリ。

[実施態様64] 実施態様1～29のいずれか1項に記載の多重特異性抗体を複数コードするポリヌクレオチドを複数含む、ライプラリ。

[実施態様65] 多重特異性抗体のスクリーニング方法であって、

(a) 複数の多重特異性抗体を実施態様63または64に記載のライプラリから得ること、

(b) 前記複数の多重特異性抗体と第1及び第2の抗原または同じ抗原の第1及び第2

のエピトープとの結合についてアッセイすることと、

(c) 前記第1及び第2の抗原または同じ抗原の前記第1及び第2のエピトープに結合する多重特異性抗体を識別することと、を含む、前記方法。

[実施態様66] 多重特異性抗体の識別方法であって、

(a) 実施態様1～29のいずれか1項に記載の多重特異性抗体を細胞中で発現させることと、

(b) 前記ステップ(a)の多重特異性抗体を第1の抗原及び第2の抗原または同じ抗原の第1のエピトープ及び第2のエピトープと接触させることと、

(c) 前記第1の抗原及び前記第2の抗原または同じ抗原の前記第1のエピトープ及び前記第2のエピトープに結合する多重特異性抗体を識別することと、を含む、前記方法。

[実施態様67] バイエピトープ性アゴニスト抗体のスクリーニング方法であって、

(a) 複数の多重特異性抗体を実施態様63または64に記載のライブラリから得ることと、

(b) 前記複数の多重特異性抗体と、同じ抗原の第1及び第2のエピトープとの結合についてアッセイすることと、

(c) 1つ以上のバイエピトープ性アゴニスト抗体を、同じ抗原の前記第1及び第2のエピトープに結合する前記複数の多重特異性抗体から識別することと、

(d) 前記バイエピトープ性抗体を、アゴニスト活性を呈する前記1つ以上のバイエピトープ性アゴニスト抗体から識別して、バイエピトープ性アゴニスト抗体を得ることと、を含む、前記方法。

[実施態様68] バイエピトープ性アゴニスト抗体のスクリーニング方法であって、

(a) 実施態様1～29のいずれか1項に記載の多重特異性抗体を細胞中で発現させることと、

(b) 前記ステップ(a)の多重特異性抗体を同じ抗原の第1のエピトープ及び第2のエピトープと接触させることと、

(c) 同じ抗原の前記第1のエピトープ及び前記第2のエピトープに結合する多重特異性抗体を識別して、バイエピトープ性抗体を得ることと、

(d) 前記バイエピトープ性抗体がアゴニスト活性を呈するかどうかを決定して、バイエピトープ性アゴニスト抗体を得ることと、を含む前記方法。

[実施態様69] 前記バイエピトープ性アゴニスト抗体の前記アゴニスト活性を、前記バイエピトープ性アゴニスト抗体が由來した単一特異性抗体と比較することを更に含む、実施態様67または68に記載の方法。

[実施態様70] 前記多重特異性抗体を発現させることが、前記多重特異性抗体をコードする1つ以上の核酸を前記細胞に導入することを含む、実施態様66または68～69のいずれか1項に記載の方法。

[実施態様71] 前記多重特異性抗体が、前記第1及び第2の抗原または同じ抗原の前記第1及び第2のエピトープと、ステップ(b)において同時に接触する、実施態様66または68～70のいずれか1項に記載の多重特異性抗体。

[実施態様72] 前記ステップ(b)の多重特異性抗体が、前記多重特異性抗体を前記第1及び第2の抗原または同じ抗原の前記第1及び第2のエピトープに接触させる前に精製される、実施態様66または68～71のいずれか1項に記載の多重特異性抗体。

[実施態様73] 前記多重特異性抗体がタンパク質Aクロマトグラフィーによって精製される、実施態様72に記載の方法。

[実施態様74] 前記抗原が生物複合体中にある、実施態様65～73のいずれか1項に記載の方法。

[実施態様75] 前記細胞が原核細胞である、実施態様66または68～74のいずれか1項に記載の方法。

[実施態様76] 前記原核細胞がEscherichia coli細胞である、実施態様75に記載の方法。

[実施態様77] 前記細胞が真核細胞である、実施態様66または68～74のいずれか

1項に記載の方法。

[実施態様 78] 前記真核細胞が酵母細胞または哺乳動物細胞である、実施態様77に記載の方法。

[実施態様 79] 前記哺乳動物細胞がチャイニーズハムスター卵巣細胞である、実施態様78に記載の方法。

[実施態様 80] 前記多重特異性抗体と前記第1及び／もしくは第2の抗原または第1及び／もしくは第2のエピトープとの結合が、ELISAによって分析される、実施態様65～79のいずれか1項に記載の方法。

[実施態様 81] 実施態様65～80のいずれかに記載の方法を使用して識別及び／または產生された、単離されたバイエピトープ性アゴニスト抗体。

[実施態様 82] KLBの2つのエピトープに結合する、単離された二重特異性抗体またはその抗原結合部分。

[実施態様 83] 重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含み、前記重鎖可変領域が、配列番号34、36、38、40、及び42からなる群から選択され、前記軽鎖可変領域が、配列番号33、35、37、39、及び41からなる群から選択される、単離された二重特異性抗体またはその抗原結合部分。

[実施態様 84] 単離された二重特異性抗KLB抗体またはその抗原結合部分であって、  
(a) 配列番号3～7及びそれらの保存的置換からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、重鎖可変領域CDR1と、

(b) 配列番号8～12及びそれらの保存的置換からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、重鎖可変領域CDR2ドメインと、

(c) 配列番号13～17及びそれらの保存的置換からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、重鎖可変領域CDR3ドメインと、

(d) 配列番号18～22及びそれらの保存的置換からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、軽鎖可変領域CDR1ドメインと、

(e) 配列番号23～27及びそれらの保存的置換からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、軽鎖可変領域CDR2ドメインと、

(f) 配列番号28～32及びそれらの保存的置換からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、軽鎖可変領域CDR3ドメインと、を含む、前記単離された二重特異性抗KLB抗体またはその抗原結合部分。

[実施態様 85] 重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む単離された二重特異性抗KLB抗体またはその抗原結合部分であって、前記重鎖可変領域及び前記軽鎖可変領域が、

(a) 配列番号34に記載の配列と少なくとも95%同一の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、及び配列番号33に記載の配列と少なくとも95%同一の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域、

(b) 配列番号36に記載の配列と少なくとも95%同一の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、及び配列番号35に記載の配列と少なくとも95%同一の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域、

(c) 配列番号38に記載の配列と少なくとも95%同一の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、及び配列番号37に記載の配列と少なくとも95%同一の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域、

(d) 配列番号40に記載の配列と少なくとも95%同一の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、及び配列番号39に記載の配列と少なくとも95%同一の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域、ならびに

(e) 配列番号42に記載の配列と少なくとも95%同一の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、及び配列番号41に記載の配列と少なくとも95%同一の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域、からなる群から選択される、前記単離された二重特異性抗KLB抗体またはその抗原結合部分。

[実施態様 86] 重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む単離された二重特異性抗KLB抗体またはその抗原結合部分であって、前記重鎖可変領域及び前記軽鎖可変領域が、

( a ) 配列番号 3 4 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、及び配列番号 3 3 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域、

( b ) 配列番号 3 6 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、及び配列番号 3 5 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域、

( c ) 配列番号 3 8 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、及び配列番号 3 7 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域、

( d ) 配列番号 4 0 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、及び配列番号 3 9 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域、ならびに

( e ) 配列番号 4 2 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、及び配列番号 4 1 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域、からなる群から選択される、前記単離された二重特異性抗 K L B 抗体またはその抗原結合部分。

[ 実施態様 8 7 ] C D R 1 、 C D R 2 、及び C D R 3 ドメインを含む重鎖可変領域と、 C D R 1 、 C D R 2 、及び C D R 3 ドメインを含む軽鎖可変領域と、を含む、単離された二重特異性抗 K L B 抗体またはその抗原結合部分。

[ 実施態様 8 8 ] 前記重鎖可変領域 C D R 1 ドメインが、配列番号 3 ~ 7 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、実施態様 8 7 に記載の二重特異性抗体。

[ 実施態様 8 9 ] 前記重鎖可変領域 C D R 2 ドメインが、配列番号 8 ~ 1 2 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、実施態様 8 7 または実施態様 8 8 に記載の二重特異性抗体。

[ 実施態様 9 0 ] 前記重鎖可変領域 C D R 3 ドメインが、配列番号 1 3 ~ 1 7 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、実施態様 8 7 ~ 8 9 のいずれか 1 項に記載の二重特異性抗体。

[ 実施態様 9 1 ] 前記軽鎖可変領域 C D R 1 ドメインが、配列番号 1 8 ~ 2 2 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、実施態様 8 7 ~ 9 0 のいずれか 1 項に記載の二重特異性抗体。

[ 実施態様 9 2 ] 前記軽鎖可変領域 C D R 2 ドメインが、配列番号 2 3 ~ 2 7 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、実施態様 8 7 ~ 9 1 のいずれか 1 項に記載の二重特異性抗体。

[ 実施態様 9 3 ] 前記軽鎖可変領域 C D R 3 ドメインが、配列番号 2 8 ~ 3 2 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、実施態様 8 7 ~ 9 2 のいずれか 1 項に記載の二重特異性抗体。

[ 実施態様 9 4 ] 単離された二重特異性抗 K L B 抗体またはその抗原結合部分であって、 C D R 1 、 C D R 2 、及び C D R 3 ドメインを含む重鎖可変領域と、 C D R 1 、 C D R 2 、及び C D R 3 ドメインを含む軽鎖可変領域と、を含み、前記重鎖可変領域及び軽鎖可変領域 C D R 1 、 C D R 2 、及び C D R 3 ドメインが、

( a ) 配列番号 3 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 1 ；配列番号 8 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 2 ；配列番号 1 3 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 3 ；配列番号 1 8 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 1 ；配列番号 2 3 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 2 ；及び配列番号 2 8 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 3 ；

( b ) 配列番号 4 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 1 ；配列番号 9 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 2 ；配列番号 1 4 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 3 ；配列番号 1 9 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 1 ；配列番号 2 4 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 2 ；及び配列番号 2 9 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 3 ；

( c ) 配列番号 5 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 1 ；配列番号 1 0 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 2 ；配列番号 1 5 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 3 ；配列番号 2 0 に記載の配列を有す

るアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 1 ; 配列番号 2 5 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 2 ; 及び配列番号 3 0 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 3 ;

( d ) 配列番号 6 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 1 ; 配列番号 1 1 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 2 ; 配列番号 1 6 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 3 ; 配列番号 2 1 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 1 ; 配列番号 2 6 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 2 ; 及び配列番号 3 1 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 3 ; ならびに

( e ) 配列番号 7 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 1 ; 配列番号 1 2 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 2 ; 配列番号 1 7 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 3 ; 配列番号 2 2 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 1 ; 配列番号 2 7 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 2 ; 及び配列番号 3 2 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 3 、からなる群から選択される、前記単離された二重特異性抗 K L B 抗体またはその抗原結合部分。

[ 実施態様 9 5 ] 重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含み、前記重鎖可変領域が、配列番号 3 4 に記載の配列と少なくとも 9 5 % 同一の配列を有するアミノ酸及びそれらの保存的置換を含み、前記軽鎖可変領域が、配列番号 3 3 に記載の配列と少なくとも 9 5 % 同一の配列を有するアミノ酸及びそれらの保存的置換を含む、単離された二重特異性抗 K L B 抗体またはその抗原結合部分。

[ 実施態様 9 6 ] 重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含み、前記重鎖可変領域が、配列番号 3 6 に記載の配列と少なくとも 9 5 % 同一の配列を有するアミノ酸及びそれらの保存的置換を含み、前記軽鎖可変領域が、配列番号 3 5 に記載の配列と少なくとも 9 5 % 同一の配列を有するアミノ酸及びそれらの保存的置換を含む、単離された二重特異性抗 K L B 抗体またはその抗原結合部分。

[ 実施態様 9 7 ] 重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含み、前記重鎖可変領域が、配列番号 3 8 に記載の配列と少なくとも 9 5 % 同一の配列を有するアミノ酸及びそれらの保存的置換を含み、前記軽鎖可変領域が、配列番号 3 7 に記載の配列と少なくとも 9 5 % 同一の配列を有するアミノ酸及びそれらの保存的置換を含む、単離された二重特異性抗 K L B 抗体またはその抗原結合部分。

[ 実施態様 9 8 ] 重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含み、前記重鎖可変領域が、配列番号 4 0 に記載の配列と少なくとも 9 5 % 同一の配列を有するアミノ酸及びそれらの保存的置換を含み、前記軽鎖可変領域が、配列番号 3 9 に記載の配列と少なくとも 9 5 % 同一の配列を有するアミノ酸及びそれらの保存的置換を含む、単離された二重特異性抗 K L B 抗体またはその抗原結合部分。

[ 実施態様 9 9 ] 重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含み、前記重鎖可変領域が、配列番号 4 2 に記載の配列と少なくとも 9 5 % 同一の配列を有するアミノ酸及びそれらの保存的置換を含み、前記軽鎖可変領域が、配列番号 4 1 に記載の配列と少なくとも 9 5 % 同一の配列を有するアミノ酸及びそれらの保存的置換を含む、単離された二重特異性抗 K L B 抗体またはその抗原結合部分。

[ 実施態様 1 0 0 ] 配列番号 3 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 1 ; 配列番号 8 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 2 ; 配列番号 1 3 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 3 ; 配列番号 1 8 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 1 ; 配列番号 2 3 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 2 ; 及び配列番号 2 8 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 3 を含む、単離された二重特異性抗 K L B 抗体またはその抗原結合部分。

[ 実施態様 1 0 1 ] 配列番号 4 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 1 ; 配列番号 9 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 2 ; 配列番号 1

4に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域CDR3；配列番号19に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域CDR1；配列番号24に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域CDR2；及び配列番号29に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域CDR3を含む、単離された二重特異性抗KLB抗体またはその抗原結合部分。

[実施態様102]配列番号5に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域CDR1；配列番号10に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域CDR2；配列番号15に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域CDR3；配列番号20に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域CDR1；配列番号25に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域CDR2；及び配列番号30に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域CDR3を含む、単離された二重特異性抗KLB抗体またはその抗原結合部分。

[実施態様103]配列番号6に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域CDR1；配列番号11に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域CDR2；配列番号16に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域CDR3；配列番号21に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域CDR1；配列番号26に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域CDR2；及び配列番号31に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域CDR3を含む、単離された二重特異性抗KLB抗体またはその抗原結合部分。

[実施態様104]配列番号7に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域CDR1；配列番号12に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域CDR2；配列番号17に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域CDR3；配列番号22に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域CDR1；配列番号27に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域CDR2；及び配列番号32に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域CDR3を含む、単離された二重特異性抗KLB抗体またはその抗原結合部分。

[実施態様105]単離された二重特異性抗KLB抗体であって、

(a) 重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む第1の抗体またはその抗原結合部分であって、前記重鎖可変領域が、配列番号34、36、38、40、及び42、ならびにそれらの保存的置換からなる群から選択され、前記軽鎖可変領域が、配列番号33、35、37、39、及び41、ならびにそれらの保存的置換からなる群から選択される、前記第1の抗体またはその抗原結合部分と、

(b) 重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む第2の抗体またはその抗原結合部分であって、前記重鎖可変領域が、配列番号34、36、38、40、及び42、ならびにそれらの保存的置換からなる群から選択され、前記軽鎖可変領域が、配列番号33、35、37、39、及び41、ならびにそれらの保存的置換からなる群から選択される、前記第2の抗体またはその抗原結合部分と、を含み、

前記第1の抗体またはその抗原結合部分及び前記第2の抗体またはその抗原結合部分が、KLB上に存在する異なるエピトープに結合する、前記単離された二重特異性抗KLB抗体。

[実施態様106]単離された二重特異性抗KLB抗体であって、

(a) 重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む第1の抗体またはその抗原結合部分であって、前記重鎖可変領域が、配列番号34に記載の配列と少なくとも95%同一の配列を有するアミノ酸を含み、前記軽鎖可変領域が、配列番号33に記載の配列と少なくとも95%同一の配列を有するアミノ酸を含む、前記第1の抗体またはその抗原結合部分と、

(b) 重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む第2の抗体またはその抗原結合部分であって、前記重鎖可変領域が、配列番号36に記載の配列と少なくとも95%同一の配列を有するアミノ酸を含み、前記軽鎖可変領域が、配列番号35に記載の配列と少なくとも95%同一の配列を有するアミノ酸を含む、前記第2の抗体またはその抗原結合部分と、を含む、前記単離された二重特異性抗KLB抗体。



[実施態様112] 単離された二重特異性抗KLB抗体であって、

(a) 重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む第1の抗体またはその抗原結合部分であつて、前記重鎖可変領域が、配列番号40に記載の配列と少なくとも95%同一の配列を有するアミノ酸を含み、前記軽鎖可変領域が、配列番号39に記載の配列と少なくとも95%同一の配列を有するアミノ酸を含む、前記第1の抗体またはその抗原結合部分と、

(b) 重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む第2の抗体またはその抗原結合部分であつて、前記重鎖可変領域が、配列番号38に記載の配列と少なくとも95%同一の配列を有するアミノ酸を含み、前記軽鎖可変領域が、配列番号37に記載の配列と少なくとも85%同一の配列を有するアミノ酸を含む、前記第2の抗体またはその抗原結合部分と、を含む、前記単離された二重特異性抗KL抗体。

[実施態様113] 単離された二重特異性抗KLB抗体であって、

(a) 重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む第1の抗体またはその抗原結合部分であつて、前記重鎖可変領域が、配列番号42に記載の配列と少なくとも85%同一の配列を有するアミノ酸を含み、前記軽鎖可変領域が、配列番号41に記載の配列と少なくとも85%同一の配列を有するアミノ酸を含む、前記第1の抗体またはその抗原結合部分と、

(b) 重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む第2の抗体またはその抗原結合部分であつて、前記重鎖可変領域が、配列番号38に記載の配列と少なくとも85%同一の配列を有するアミノ酸を含み、前記軽鎖可変領域が、配列番号37に記載の配列と少なくとも85%同一の配列を有するアミノ酸を含む、前記第2の抗体またはその抗原結合部分と、を含む、前記単離された二重特異性抗KLB抗体。

[実施態様114] 単離された二重特異性抗KLB抗体であって、

(a) 重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む第1の抗体またはその抗原結合部分であつて、前記重鎖可変領域が、配列番号36に記載の配列と少なくとも85%同一の配列を有するアミノ酸を含み、前記軽鎖可変領域が、配列番号35に記載の配列と少なくとも85%同一の配列を有するアミノ酸を含む、前記第1の抗体またはその抗原結合部分と、

(b) 重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む第2の抗体またはその抗原結合部分であつて、前記重鎖可変領域が、配列番号40に記載の配列と少なくとも85%同一の配列を有するアミノ酸を含み、前記軽鎖可変領域が、配列番号39に記載の配列と少なくとも85%同一の配列を有するアミノ酸を含む、前記第2の抗体またはその抗原結合部分と、を含む、前記単離された二重特異性抗KL B抗体。

「実施態様115】単離された二重特異性抗KLB抗体であって、

(a) 重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む第1の抗体またはその抗原結合部分であつて、前記重鎖可変領域が、配列番号40に記載の配列と少なくとも85%同一の配列を有するアミノ酸を含み、前記軽鎖可変領域が、配列番号39に記載の配列と少なくとも85%同一の配列を有するアミノ酸を含む、前記第1の抗体またはその抗原結合部分と、

(b) 重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む第2の抗体またはその抗原結合部分であつて、前記重鎖可変領域が、配列番号42に記載の配列と少なくとも85%同一の配列を有するアミノ酸を含み、前記軽鎖可変領域が、配列番号41に記載の配列と少なくとも85%同一の配列を有するアミノ酸を含む、前記第2の抗体またはその抗原結合部分と、を含む、前記単離された二重特異性抗K+ B抗体。

「実施態様116】単離された二重特異性抗KLB抗体であって、

( a ) 配列番号 3 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 1 ; 配列番号 8 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 2 ; 配列番号 13 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 3 ; 配列番号 18 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 1 ; 配列番号 23 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 2 ; 及び配列番号 28 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 3 、を含む、第 1 の抗体またはその抗原結合部分と、

( b ) 配列番号 4 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 1 ; 配列番号 9 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 2 ; 配列番号 14 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 3 ; 配列番号 19 に記載の配列を有する



るアミノ酸を含む軽鎖可変領域CDR1；配列番号25に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域CDR2；及び配列番号30に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域CDR3、を含む、第1の抗体またはその抗原結合部分と、

(b) 配列番号4に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域CDR1；配列番号9に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域CDR2；配列番号14に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域CDR3；配列番号19に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域CDR1；配列番号24に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域CDR2；及び配列番号29に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域CDR3、を含む、第2の抗体またはその抗原結合部分と、を含む、前記単離された二重特異性抗KL抗体。

[実施態様121] 単離された二重特異性抗KLB抗体であって、

( a ) 配列番号 6 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 1 ; 配列番号 11 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 2 ; 配列番号 16 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 3 ; 配列番号 21 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 1 ; 配列番号 26 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 2 ; 及び配列番号 31 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 3 、を含む、第 1 の抗体またはその抗原結合部分と、

(b) 配列番号4に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域CDR1；配列番号9に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域CDR2；配列番号14に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域CDR3；配列番号19に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域CDR1；配列番号24に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域CDR2；及び配列番号29に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域CDR3、を含む、第2の抗体またはその抗原結合部分と、を含む、前記単離された二重特異性抗KLAb抗体。

[実施態様122] 単離された二重特異性抗KLB抗体であって、

( a ) 配列番号 7 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 1 ; 配列番号 1 2 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 2 ; 配列番号 1 7 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 3 ; 配列番号 2 2 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 1 ; 配列番号 2 7 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 2 ; 及び配列番号 3 2 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 3 、を含む、第 1 の抗体またはその抗原結合部分と、

(b) 配列番号4に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域CDR1；配列番号9に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域CDR2；配列番号14に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域CDR3；配列番号19に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域CDR1；配列番号24に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域CDR2；及び配列番号29に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域CDR3、を含む、第2の抗体またはその抗原結合部分と、を含む、前記単離された二重特異性抗KL抗体。

[実施態様123] 単離された二重特異性抗KLB抗体であって、

( a ) 配列番号 5 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 1 ; 配列番号 10 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 2 ; 配列番号 15 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 3 ; 配列番号 20 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 1 ; 配列番号 25 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 2 ; 及び配列番号 30 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 3 、を含む、第 1 の抗体またはその抗原結合部分と、

( b ) 配列番号 6 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 1 ; 配列番号 11 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 2 ; 配列番号 16 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 3 ; 配列番号 21 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 1 ; 配列番号 26 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 2 ; 及び配列番号 31 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖

可変領域 C D R 3、を含む、第 2 の抗体またはその抗原結合部分と、を含む、前記単離された二重特異性抗 K L B 抗体。

[実施様 124] 単離された二重特異性抗 K L B 抗体であって、

(a) 配列番号 5 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 1；配列番号 10 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 2；配列番号 15 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 3；配列番号 20 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 1；配列番号 25 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 2；及び配列番号 30 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 3、を含む、第 1 の抗体またはその抗原結合部分と、

(b) 配列番号 7 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 1；配列番号 12 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 2；配列番号 17 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 3；配列番号 22 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 1；配列番号 27 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 2；及び配列番号 32 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 3、を含む、第 2 の抗体またはその抗原結合部分と、を含む、前記単離された二重特異性抗 K L B 抗体。

[実施様 125] 単離された二重特異性抗 K L B 抗体であって、

(a) 配列番号 7 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 1；配列番号 12 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 2；配列番号 17 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 3；配列番号 22 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 1；配列番号 27 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 2；及び配列番号 32 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 3、を含む、第 1 の抗体またはその抗原結合部分と、

(b) 配列番号 6 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 1；配列番号 11 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 2；配列番号 16 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 3；配列番号 21 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 1；配列番号 26 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 2；及び配列番号 31 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 3、を含む、第 2 の抗体またはその抗原結合部分と、を含む、前記単離された二重特異性抗 K L B 抗体。

[実施様 126] 単離された二重特異性抗体であって、

(a) 重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む第 1 のポリペプチドであって、前記重鎖可変領域が、配列番号 34、36、38、40、及び 42、ならびにそれらの保存的置換からなる群から選択され、前記軽鎖可変領域が、配列番号 33、35、37、39、及び 41、ならびにそれらの保存的置換からなる群から選択される、前記第 1 のポリペプチドと、

(b) 重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む第 2 のポリペプチドであって、前記重鎖可変領域が、配列番号 34、36、38、40、及び 42、ならびにそれらの保存的置換からなる群から選択され、前記軽鎖可変領域が、配列番号 33、35、37、39、及び 41、ならびにそれらの保存的置換からなる群から選択される、前記第 2 のポリペプチドと、を含み、

前記第 1 及び第 2 のポリペプチドが、各々、K L B 上に存在する異なるエピトープに結合する、前記単離された二重特異性抗体。

[実施様 127] K L B 上に存在する 2 つのエピトープに結合し、前記 2 つのエピトープが前記 K L B の K L 2 ドメイン内に位置する、単離された二重特異性抗体またはその抗原結合部分。

[実施様 128] K L B 上に存在する 2 つのエピトープに結合し、前記 K L B の 2 つのエピトープが前記 K L B の K L 1 ドメイン内に位置する、単離された二重特異性抗体またはその抗原結合部分。

[実施様 129] K L B 上に存在する 2 つのエピトープに結合し、前記 K L B の 2 つの

エピトープのうちの一方が前記 K L B の K L 2 ドメイン内に位置する、単離された二重特異性抗体またはその抗原結合部分。

[実施態様 130] 前記 K L B 上に存在する 2 つのエピトープのうちの 2 つ目が前記 K L B の K L 2 ドメイン内に位置する、実施態様 129 に記載の単離された二重特異性抗体。

[実施態様 131] 配列番号 43 に記載のアミノ酸配列を含む、K L B 上のエピトープに結合する、単離された二重特異性抗体またはその抗原結合部分。

[実施態様 132] 配列番号 44 に記載のアミノ酸配列を含む、K L B 上のエピトープに結合する、単離された二重特異性抗体またはその抗原結合部分。

[実施態様 133] 配列番号 45 に記載のアミノ酸配列を含む、K L B 上のエピトープに結合する、単離された二重特異性抗体またはその抗原結合部分。

[実施態様 134] 前記抗体またはその抗原結合部分が K L B / F G F R 1 c アゴニスト活性を有する、実施態様 82 ~ 133 のいずれか 1 項に記載の単離された二重特異性抗体またはその抗原結合部分。

[実施態様 135] キメラ抗体またはその抗原結合部分である、実施態様 82 ~ 134 のいずれか 1 項に記載の単離された二重特異性抗体またはその抗原結合部分。

[実施態様 136] 前記抗体が完全長 I g G 抗体である、実施態様 82 ~ 135 のいずれか 1 項に記載の単離された二重特異性抗体またはその抗原結合部分。

[実施態様 137] ヒト化抗体またはその抗原結合部分である、実施態様 82 ~ 134 のいずれか 1 項に記載の単離された二重特異性抗体またはその抗原結合部分。

[実施態様 138] 前記抗原結合部分が F ( a b ' )<sub>2</sub> または化学結合した F ( a b ' )<sub>2</sub> である、実施態様 82 ~ 135 または 137 のいずれか 1 項に記載の単離された二重特異性抗体またはその抗原結合部分。

[実施態様 139] 前記抗体またはその抗原結合部分が K L B / F G F R 1 c 複合体を活性化する、実施態様 82 ~ 138 のいずれか 1 項に記載の単離された二重特異性抗体またはその抗原結合部分。

[実施態様 140] 前記抗体またはその抗原結合部分がインビボの血中グルコース値を低下させる、実施態様 82 ~ 139 のいずれか 1 項に記載の単離された二重特異性抗体またはその抗原結合部分。

[実施態様 141] 前記抗体またはその抗原結合部分が骨密度に著しい影響を与えない、実施態様 81 ~ 140 のいずれか 1 項に記載の単離された二重特異性抗体またはその抗原結合部分。

[実施態様 142] 前記抗体またはその抗原結合部分が、約 10<sup>-8</sup> M 以上の結合親和性で K L B に結合する、実施態様 82 ~ 141 のいずれか 1 項に記載の単離された二重特異性抗体またはその抗原結合部分。

[実施態様 143] 代謝障害治療用の薬学的組成物の製造における実施態様 82 ~ 142 のいずれか 1 項に記載の単離された二重特異性抗体の使用であって、前記代謝障害が、多囊胞性卵巣症候群、代謝症候群、肥満、非アルコール性脂肪性肝炎、非アルコール性脂肪肝疾患、脂質異常症、高血圧、2 型糖尿病、非 2 型糖尿病、1 型糖尿病、潜在性自己免疫性糖尿病、及び若年発症成人型糖尿病、ならびにアルツハイマー病、パーキンソン病、及び A L S 等の老齢疾患及び関連疾患からなる群から選択される、前記使用。

[実施態様 144] 代謝障害を有する個体の治療方法であって、治療有効量の実施態様 82 ~ 142 のいずれか 1 項に記載の単離された二重特異性抗体を前記個体に投与することを含む、前記方法。

[実施態様 145] 第 2 の治療剤を前記個体に投与することを更に含む、実施態様 144 に記載の方法。

[実施態様 146] 前記代謝障害が、多囊胞性卵巣症候群、代謝症候群、肥満、非アルコール性脂肪性肝炎、非アルコール性脂肪肝疾患、脂質異常症、高血圧、2 型糖尿病、非 2 型糖尿病、1 型糖尿病、潜在性自己免疫性糖尿病、及び若年発症成人型糖尿病、ならびにアルツハイマー病、パーキンソン病、及び A L S 等の老齢疾患及び関連疾患からなる群から選択される、実施態様 144 または 145 に記載の方法。

[実施態様 147] 前記代謝障害が糖尿病である、実施態様 144～146のいずれか1項に記載の方法。

[実施態様 148] 実施態様 82～142のいずれか1項に記載の単離された二重特異性抗体またはその抗原結合部分、及び薬学的に許容される担体を含む、薬学的組成物。

[実施態様 149] 第2の治療剤を更に含む、実施態様 148に記載の組成物。

[実施態様 150] 個体における KLB-FGFR1 受容体複合体の活性化方法であって、治療有効量の実施態様 82～142のいずれか1項に記載の単離された二重特異性抗体を前記個体に投与することを含む、前記方法。

[実施態様 151] 実施態様 82～142のいずれか1項に記載の単離された二重特異性抗体またはその抗原結合部分をコードする配列を含む、単離された核酸。

[実施態様 152] 実施態様 82～142のいずれか1項に記載の単離された二重特異性抗体またはその抗原結合部分を発現する、宿主細胞。

[実施態様 153] 実施態様 82～142のいずれか1項に記載の単離された二重特異性抗体またはその抗原結合部分を発現する、ハイブリドーマ細胞。