

【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】平成25年1月24日(2013.1.24)

【公表番号】特表2012-510282(P2012-510282A)

【公表日】平成24年5月10日(2012.5.10)

【年通号数】公開・登録公報2012-018

【出願番号】特願2011-539023(P2011-539023)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/09	(2006.01)
C 0 7 K	16/00	(2006.01)
C 1 2 P	21/08	(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 0 7 K	16/18	(2006.01)
C 0 7 K	16/46	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/02	(2006.01)
G 0 1 N	33/531	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/00	Z N A A
C 0 7 K	16/00	
C 1 2 P	21/08	
C 1 2 N	1/15	
C 1 2 N	1/19	
C 1 2 N	1/21	
C 1 2 N	5/00	1 0 1
C 0 7 K	16/18	
C 0 7 K	16/46	
A 6 1 K	39/395	L
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 K	39/395	T
A 6 1 K	39/395	U
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	37/02	
G 0 1 N	33/531	A

【手続補正書】

【提出日】平成24年11月30日(2012.11.30)

【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】

重鎖および軽鎖を含み、該重鎖がSEQ ID NO:2に記載の配列を有するヒトIgG4定常領域を含み、250位のLys (K)がGln (Q)またはGlu (E)に置き換えられ、かつ抗体がSEQ ID NO:2に記載の定常領域の中に一つまたは複数のさらなる置換、欠失および/または挿入を任意で含む、医薬として使用するための安定化IgG4抗体。

【請求項2】

Cys-Pro-Pro-Cys配列をヒンジ領域の中に含まない、請求項1記載の安定化IgG4抗体。

【請求項3】

抗体のCH3領域がヒトIgG1の、ヒトIgG2のまたはヒトIgG3のCH3領域に置き換えられている、請求項1または2記載の安定化IgG4抗体。

【請求項4】

115位に対応する位置でのLeu (L)残基のGlu (E)による置換を含まない、請求項1~3のいずれか一項記載の安定化IgG4抗体。

【請求項5】

115位に対応する位置でのLeu (L)残基のGlu (E)による置換を含む、請求項1~3のいずれか一項記載の安定化IgG4抗体。

【請求項6】

114位のAla (A)、116位のAla (A)、117位のAla (A)、177位のAla (A)、198位のAla (A)またはVal (V)、200位のAla (A)、202位のAla (A)またはGln (Q)の置換の一つまたは複数を含む、請求項1~5のいずれか一項記載の安定化IgG4抗体。

【請求項7】

XがPro (P)を除く任意のアミノ酸であり得るCXPCまたはCPXC配列をヒンジ領域の中に含む、請求項1~6のいずれか一項記載の安定化IgG4抗体。

【請求項8】

伸長されたIgG3様ヒンジ領域を含まない、請求項1~7のいずれか一項記載の安定化IgG4抗体。

【請求項9】

CPSC配列をヒンジ領域の中に含む、請求項1~8のいずれか一項記載の安定化IgG4抗体。

【請求項10】

SEQ ID NO:2に記載の定常領域の中に25個未満、例えば10個未満、例えば9、8、7、6、5、4、3、または2個未満の、置換、欠失および/または挿入を有する、請求項1~9のいずれか一項記載の安定化IgG4抗体。

【請求項11】

同じ可変領域を持った対応するIgG1またはIgG3抗体よりもCDCおよび/またはADCCの媒介効率が低い、請求項1~10のいずれか一項記載の安定化IgG4抗体。

【請求項12】

二価抗体である、請求項1~11のいずれか一項記載の安定化IgG4抗体。

【請求項13】

完全長の抗体である、請求項1~12のいずれか一項記載の安定化IgG4抗体。

【請求項14】

細胞毒性薬；放射性同位元素；プロドラッグまたは薬物、例えばタキサン；サイトカイン；およびケモカインからなる群より選択される化合物に連結される、請求項1~13のいずれか一項記載の安定化IgG4抗体。

【請求項15】

(i) 選択された抗原特異的抗体の可変領域または該領域の抗原結合部分、ならびに
(ii) 免疫グロブリンのCH領域またはCH2およびCH3領域を含むその断片であって、ヒンジ領域に対応する領域、および免疫グロブリンがIgG4サブタイプでない場合にはCH領域の他の領域、例えばCH3領域が、ポリクローナルヒトIgGの存在下で、同一のCH領域とのジスルフィド結合または同一のCH領域との他の共有結合性もしくは安定な非共有結合性の重鎖間結合を形成する能力のあるアミノ酸残基を全く含まないように改変されている、CH領域またはその断片

を含む、一価抗体であって、

ここで該抗体はIgG4タイプのものであり、かつ重鎖の定常領域は、以下のアミノ酸置換の一つもしくは複数がSEQ ID NO:4に記載の配列に対してなされているように改変されている：217位のTyr (Y)がArg (R)に置き換えられている、219位のLeu (L)がAsn (N)もしくはGln (Q)に置き換えられている、225位のGlu (E)がThr (T)、Val (V)もしくはIle (I)に置き換えられている、232位のSer (S)がArg (R)もしくはLys (K)に置き換えられている、234位のThr (T)がArg (R)、Lys (K)もしくはAsn (N)に置き換えられている、236位のLeu (L)がSer (S)もしくはThr (T)に置き換えられている、238位のLys (K)がArg (R)に置き換えられている、267位のAsp (D)がThr (T)もしくはSer (S)に置き換えられている、273位のPhe (F)がArg (R)、Gln (Q)、Lys (K)もしくはTyr (Y)に置き換えられている、275位のTyr (Y)がGln (Q)、Lys (K)もしくはPhe (F)に置き換えられている、277位のArg (R)がGlu (E)に置き換えられている、279位のThr (T)がAsp (D)、Val (V)およびAsn (N)に置き換えられている。

または該抗体は別のIgGタイプのものであり、かつ重鎖の定常領域は、IgG4について前述した位置に対応する位置で同じアミノ酸置換の一つもしくは複数がなされているよう改変されている、

一価抗体。

【請求項 1 6】

前記可変領域および前記CH領域からなる、請求項15記載の一価抗体。

【請求項 1 7】

前記可変領域がVH領域またはVL領域である、請求項15または16記載の一価抗体。

【請求項 1 8】

CL領域を含まない、請求項15または17のいずれか一項記載の一価抗体。

【請求項 1 9】

重鎖および軽鎖を含み、重鎖は

(i) 選択された抗原特異的抗体のVH領域、または該領域の抗原結合部、および
(ii) CH領域がN-結合型グリコシル化のアクセプタ部位を全く含まないように改変されているという条件で、請求項15に定義されるCH領域
を含み、かつ軽鎖は

(i) 選択された抗原特異的抗体のVL領域、または該領域の抗原結合部、および
(ii) IgG1サブタイプの場合には、ポリクローナルヒトIgGの存在下で、同一のCL領域とのジスルフィド結合、または同一のCL領域との他の共有結合を形成する能力のあるアミノ酸を全く含まないように改変されている、CL領域
を含む、

請求項15記載の一価抗体。

【請求項 2 0】

CH1領域を含む、前記請求項のいずれか一項記載の一価抗体。

【請求項 2 1】

IgG1、IgG2またはIgG4抗体のような、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgAまたはIgD抗体である、前記請求項のいずれか一項記載の一価抗体。

【請求項 2 2】

a) SEQ ID NO:7に記載のCH3領域を含むが、CH3領域は、以下のアミノ酸置換の一つまたは複数がなされているように改変されている：238位のArg (R)がGln (Q)に置き換えられ

ている；239位のAsp (D)がGlu (E)に置き換えられている；249位のThr (T)がAla (A)に置き換えられている；251位のLeu (L)がAla (A)に置き換えられている；251位のLeu (L)がVal (V)に置き換えられている；288位のPhe (F)がAla (A)に置き換えられている；288位のPhe (F)がLeu (L)に置き換えられている；290位のTyr (Y)がAla (A)に置き換えられている；292位のLys (K)がArg (R)に置き換えられている；292位のLys (K)がAla (A)に置き換えられている；302位のGln (Q)がGlu (E)に置き換えられている；および328位のPro (P)がLeu (L)に置き換えられている、または

b) SEQ ID NO:8に記載のCH3領域を含むが、CH3領域は、以下のアミノ酸置換の一つまたは複数がなされているように改変されている：234位のArg (R)がGln (Q)に置き換えられている；245位のThr (T)がAla (A)に置き換えられている；247位のLeu (L)がAla (A)に置き換えられている；247位のLeu (L)がVal (V)に置き換えられている；276位のMet (M)がVal (V)に置き換えられている；284位のPhe (F)がAla (A)に置き換えられている；284位のPhe (F)がLeu (L)に置き換えられている；286位のTyr (Y)がAla (A)に置き換えられている；288位のLys (K)がArg (R)に置き換えられている；288位のLys (K)がAla (A)に置き換えられている；298位のGln (Q)がGlu (E)に置き換えられている；および324位のPro (P)がLeu (L)に置き換えられている、または

c) SEQ ID NO:9に記載のCH3領域を含むが、CH3領域は、以下のアミノ酸置換の一つまたは複数がなされているように改変されている：285位のArg (R)がGln (Q)に置き換えられている；296位のThr (T)がAla (A)に置き換えられている；298位のLeu (L)がAla (A)に置き換えられている；298位のLeu (L)がVal (V)に置き換えられている；314位のSer (S)がAsn (N)に置き換えられている；322位のAsn (N)がLys (K)に置き換えられている；327位のMet (M)がVal (V)に置き換えられている；335位のPhe (F)がAla (A)に置き換えられている；335位のPhe (F)がLeu (L)に置き換えられている；337位のTyr (Y)がAla (A)に置き換えられている；339位のLys (K)がArg (R)に置き換えられている；339位のLys (K)がAla (A)に置き換えられている；349位のGln (Q)がGlu (E)に置き換えられている；352位のIle (I)がVal (V)に置き換えられている；365位のArg (R)がHis (H)に置き換えられている；366位のPhe (F)がTyr (Y)に置き換えられている；および375位のPro (P)がLeu (L)に置き換えられている、

ただしCH3領域はN-結合型グリコシル化のアクセプタ部位を全く含まないように改変されている、または

d) SEQ ID NO:4に記載のCH3領域を含むが、CH3領域は、以下のアミノ酸置換の一つまたは複数がなされているように改変されている：234位のThr (T)がAla (A)に置き換えられている；236位のLeu (L)がAla (A)に置き換えられている；236位のLeu (L)がVal (V)に置き換えられている；273位のPhe (F)がAla (A)に置き換えられている；273位のPhe (F)がLeu (L)に置き換えられている；275位のTyr (Y)がAla (A)に置き換えられている、
請求項15-21のいずれか一項記載の一価抗体。

【請求項23】

SEQ ID NO:7に記載のCH1および/またはCH2領域をさらに含むが、ただしCH2領域はN-結合型グリコシル化のアクセプタ部位を全く含まないように改変されている、請求項22a)記載の一価抗体。

【請求項24】

a) SEQ ID NO:6に記載のアミノ酸配列を有するカッパCL領域を含むが、該配列は106位の末端システイン残基が別のアミノ酸残基で置き換えられているかまたは欠失されているように改変されている、または

b) SEQ ID NO:5に記載のアミノ酸配列を有するラムダC₁領域を含むが、該配列は104位のシステイン残基が別のアミノ酸残基で置き換えられているかまたは欠失されているように改変されている、

請求項15、17、または19～23のいずれか一項記載の一価抗体。

【請求項25】

SEQ ID NO:7に記載のCH1領域を含むが、CH1領域は、14位のSer (S)がシステイン残基に

置き換えられているように改変されている、前記請求項15～24のいずれか一項記載の一価抗体。

【請求項 2 6】

SEQ ID NO:8に記載のCH1および/またはCH2領域をさらに含むが、ただしCH2領域はN-結合型グリコシル化のアクセプタ部位を全く含まないように改変されている、請求項22b)記載の一価抗体。

【請求項 2 7】

SEQ ID NO:9に記載のCH1および/またはCH2領域をさらに含むが、ただしCH2領域はN-結合型グリコシル化のアクセプタ部位を全く含まないように改変されている、請求項22c)記載の一価抗体。

【請求項 2 8】

請求項15に定義の一つまたは複数のアミノ酸置換以外はSEQ ID NO:4に記載のCH3領域を含む、請求項22d)記載の一価抗体。

【請求項 2 9】

- a) 225位のGlu (E)がAla (A)に置き換えられている、および/または
- b) 234位のThr (T)がAla (A)に置き換えられている、

請求項28記載の一価抗体。

【請求項 3 0】

- 236位のLeu (L)がAla (A)に置き換えられている、または
- 236位のLeu (L)がVal (V)に置き換えられている、または
- 236位のLeu (L)がGlu (E)に置き換えられている、または
- 236位のLeu (L)がGly (G)に置き換えられている、

請求項28～29のいずれか一項記載の一価抗体。

【請求項 3 1】

- a) 238位のLys (K)がAla (A)に置き換えられている、および/または
- b) 267位のAsp (D)がAla (A)に置き換えられている、

請求項28～30のいずれか一項記載の一価抗体。

【請求項 3 2】

- a) 273位のPhe (F)がAla (A)に置き換えられている、または
- b) 273位のPhe (F)がLeu (L)に置き換えられている、または
- c) 273位のPhe (F)がAsp (D)に置き換えられ、かつ/または275位のTyr (Y)がGlu (E)に置き換えられている、または
- d) 273位のPhe (F)がThr (T)に置き換えられ、かつ/または275位のTyr (Y)がGlu (E)に置き換えられている、

請求項28～31のいずれか一項記載の一価抗体。

【請求項 3 3】

275位のTyr (Y)がAla (A)に置き換えられている、請求項28～32のいずれか一項記載の一価抗体。

【請求項 3 4】

SEQ ID NO:4に記載のCH2領域をさらに含むが、

- a) 118位のThr (T)がGln (Q)に置き換えられ、かつ/または296位のMet (M)がLeu (L)に置き換えられている、および/または

b) 以下の置換のうちの一つ、二つまたは三つ全てがなされている：120位のMet (M)がTyr (Y)に置き換えられている；122位のSer (S)がThr (T)に置き換えられている；および124位のThr (T)がGlu (E)に置き換えられている、および/または

- c) 302位のAsn (N)がAla (A)に置き換えられている、および/または
- d) 302位のAsn (N)がAla (A)に置き換えられ、かつ175位のThr (T)がAla (A)に置き換えられ、かつ248位のGlu (E)がAla (A)に置き換えられている、

請求項28～33のいずれか一項記載の一価抗体。

【請求項 3 5】

CH領域は、全てのシステイン残基が消失されまたは他のアミノ酸残基で置換されるよう
に改変されている、請求項15～34のいずれか一項記載の一価抗体。

【請求項36】

CH領域は、ヒンジ領域のシステイン残基が、非荷電極性側鎖または非極性側鎖を有する
アミノ酸残基で置換されるように改変されている、請求項35記載の一価抗体。

【請求項37】

a) SEQ ID No:2のCH配列のアミノ酸106および109に対応するアミノ酸が消失されている
、または

b) SEQ ID No:2の配列のアミノ酸残基106および109に対応するアミノ酸残基のうちの一
つがシステイン以外のアミノ酸残基によって置換され、かつSEQ ID No:2の配列のアミノ
酸残基106および109に対応するアミノ酸残基のもう一方が消失されている、または

c) 少なくともSEQ ID No:2のCH配列のアミノ酸残基106～109に対応するアミノ酸残基が
消失されている、または

d) 少なくともSEQ ID No:2の配列のアミノ酸残基99～110に対応するアミノ酸残基が欠
失されている、または

e) CH領域は、ヒンジ領域全体が消失されるように改変されている、
ヒトIgG4である、請求項15～35のいずれか一項記載の一価抗体。

【請求項38】

CH領域が、請求項15～35のいずれかに指定の任意の変異以外はSEQ ID No:4のアミノ酸
配列を含むが、ただしCH2領域はN-結合型グリコシル化のアクセプタ部位を全く含まない
ように改変されている、請求項15～35のいずれか一項記載の一価抗体。

【請求項39】

IgGタイプのものであり、かつ重鎖の定常領域は、以下の組み合わせのアミノ酸置換の
一つもしくは複数がSEQ ID NO:4に記載の配列に対してなされているように改変されてい
るか：

- 267位のAsp (D)がSer (S)に置き換えられ、かつ275位のTyr (Y)がGln (Q)もしくはLys
(K)、Arg (R)に置き換えられている、

- 267位のAsp (D)がThr (T)に置き換えられ、かつ275位のTyr (Y)がGln (Q)もしくはLys
(K)、Arg (R)に置き換えられている、

または別のIgGタイプのものであり、かつ重鎖の定常領域は、IgG4について前述した位
置に対応する位置で同じ組み合わせのアミノ酸置換がなされているように改変されてい
る、

請求項15～38のいずれか一項記載の一価抗体。

【請求項40】

抗体の配列がN-結合型グリコシル化のアクセプタ部位を全く含まないように改変されて
いる、請求項15～39のいずれか一項記載の一価抗体。

【請求項41】

CH2領域中のN-結合型グリコシル化のNSTアクセプタ部位が、GST、MST、CSE、DSE、DSP
、ESP、GSP、HSE、NSE、PSP、およびSSEからなる群より選択される配列に改変されてい
る、請求項40記載の一価抗体。

【請求項42】

細胞毒、化学療法薬、免疫抑制剤、または放射性同位元素のような治療的部分にコンジ
ュゲートされた、請求項15～41のいずれか一項記載の一価抗体。

【請求項43】

前記請求項のいずれか一項記載の一価抗体および一つまたは複数の薬学的に許容される
賦形剤、希釈剤、または担体を含む薬学的組成物。

【請求項44】

医薬として使用するための請求項15～42のいずれか一項記載の一価抗体。

【請求項45】

がん、炎症状態、または自己免疫障害の処置において使用するための、請求項15～42の

いずれか一項記載の一価抗体。

【請求項 4 6】

望ましくない血管新生を含む障害の処置において使用するための、請求項15～42のいずれか一項記載の一価抗体。

【請求項 4 7】

請求項45～46のいずれかに定義の疾患または障害の処置のための医薬の調製における、請求項15～42のいずれか一項記載の一価抗体の使用。

【請求項 4 8】

診断薬としての、請求項15～42のいずれか一項記載の一価抗体の使用。

【請求項 4 9】

請求項15～41のいずれか一項記載の一価抗体をコードする核酸構築物。

【請求項 5 0】

請求項45～46のいずれか一項に定義の疾患または障害を処置する方法であって、このような処置を必要とする被験体に、請求項15～42のいずれか一項記載の一価抗体、請求項43記載の薬学的組成物または請求項49記載の核酸構築物の治療的有効量を投与する段階を含む、方法。

【請求項 5 1】

一価抗体が産生されるように、請求項49記載の核酸構築物を含む宿主細胞を培養する段階、および細胞培養物から該一価抗体を回収する段階を含む、請求項15～41のいずれか一項記載の一価抗体を調製する方法。

【請求項 5 2】

原核細胞、例えば大腸菌(*E. coli*)細胞、または真核細胞、例えば哺乳動物細胞、真菌細胞もしくは植物細胞である、請求項49記載の核酸を含む宿主細胞。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 2 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 2 2】

以上の通り、および以下本明細書の実施例に示した通り、250位の変異はIgG4分子を安定化し、望ましくないFab腕部交換を阻止する。

[本発明1001]

(i) 選択された抗原特異的抗体の可変領域または該領域の抗原結合部分、ならびに
(ii) 免疫グロブリンのCH領域またはCH2およびCH3領域を含むその断片であって、ヒンジ領域に対応する領域、および免疫グロブリンがIgG4サブタイプでない場合にはCH領域の他の領域、例えばCH3領域が、ポリクローナルヒトIgGの存在下で、同一のCH領域とのジスルフィド結合または同一のCH領域との他の共有結合性もしくは安定な非共有結合性の重鎖間結合を形成する能力のあるアミノ酸残基を全く含まないように改変されている、CH領域またはその断片

を含む、一価抗体であって、

ここで該抗体はIgG4タイプのものであり、かつ重鎖の定常領域は、以下のアミノ酸置換の一つもしくは複数がSEQ ID NO:4に記載の配列に対してなされているように改変されている：217位のTyr (Y)がArg (R)に置き換えられている、219位のLeu (L)がAsn (N)もしくはGln (Q)に置き換えられている、225位のGlu (E)がThr (T)、Val (V)もしくはIle (I)に置き換えられている、232位のSer (S)がArg (R)もしくはLys (K)に置き換えられている、234位のThr (T)がArg (R)、Lys (K)もしくはAsn (N)に置き換えられている、236位のLeu (L)がSer (S)もしくはThr (T)に置き換えられている、238位のLys (K)がArg (R)に置き換えられている、267位のAsp (D)がThr (T)もしくはSer (S)に置き換えられている、273位のPhe (F)がArg (R)、Gln (Q)、Lys (K)もしくはTyr (Y)に置き換えられている、275位のTyr (Y)がGln (Q)、Lys (K)もしくはPhe (F)に置き換えられている、277位のArg (R)がGln

u (E)に置き換えられている、279位のThr (T)がAsp (D)、Val (V)およびAsn (N)に置き換えられている。

または該抗体は別のIgGタイプのものであり、かつ重鎖の定常領域は、IgG4について前述した位置に対応する位置で同じアミノ酸置換の一つもしくは複数がなされているよう改変されている。

一価抗体。

[本発明1002]

前記可変領域および前記CH領域からなる、本発明1001の一価抗体。

[本発明1003]

前記可変領域がVH領域である、本発明1001または1002の一価抗体。

[本発明1004]

前記可変領域がVL領域である、本発明1001または1002の一価抗体。

[本発明1005]

CL領域を含まない、本発明1001、1003または1004のいずれかの一価抗体。

[本発明1006]

重鎖および軽鎖を含み、重鎖は

(i) 選択された抗原特異的抗体のVH領域、または該領域の抗原結合部、および

(ii) CH領域がN-結合型グリコシル化のアクセプタ部位を全く含まないように改変されているという条件で、本発明1001に定義されるCH領域

を含み、かつ軽鎖は

(i) 選択された抗原特異的抗体のVL領域、または該領域の抗原結合部、および

(ii) IgG1サブタイプの場合には、ポリクローナルヒトIgGの存在下で、同一のCL領域とのジスルフィド結合、または同一のCL領域との他の共有結合を形成する能力のあるアミノ酸を全く含まないように改変されている、CL領域

を含む、

本発明1001の一価抗体。

[本発明1007]

CH1領域を含む、前記本発明のいずれかの一価抗体。

[本発明1008]

IgG1、IgG2またはIgG4抗体のような、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgAまたはIgD抗体である、前記本発明のいずれかの一価抗体。

[本発明1009]

ヒト抗体である、前記本発明のいずれかの一価抗体。

[本発明1010]

SEQ ID NO:7に記載のCH3領域を含むが、CH3領域は、以下のアミノ酸置換の一つまたは複数がなされているように改変されている：238位のArg (R)がGln (Q)に置き換えられている；239位のAsp (D)がGlu (E)に置き換えられている；249位のThr (T)がAla (A)に置き換えられている；251位のLeu (L)がAla (A)に置き換えられている；251位のLeu (L)がVal (V)に置き換えられている；288位のPhe (F)がAla (A)に置き換えられている；288位的Ph e (F)がLeu (L)に置き換えられている；290位のTyr (Y)がAla (A)に置き換えられている；292位のLys (K)がArg (R)に置き換えられている；292位のLys (K)がAla (A)に置き換えられている；302位のGln (Q)がGlu (E)に置き換えられている；および328位のPro (P)がLeu (L)に置き換えられている、

前記本発明のいずれかの一価抗体。

[本発明1011]

292位のLys (K)がArg (R)に置き換えられている、本発明1010の一価抗体。

[本発明1012]

SEQ ID NO:7に記載のCH1および/またはCH2領域をさらに含むが、ただしCH2領域はN-結合型グリコシル化のアクセプタ部位を全く含まないように改変されている、本発明1010～1011のいずれかの一価抗体。

[本発明1013]

SEQ ID NO:6に記載のアミノ酸配列を有するカッパCL領域を含むが、該配列は106位の末端システイン残基が別のアミノ酸残基で置き換えられているかまたは欠失されているよう^に改変されている、本発明1001、1003、1004または1006～1012のいずれかの一価抗体。

[本発明1014]

SEQ ID NO:5に記載のアミノ酸配列を有するラムダC₁領域を含むが、該配列は104位のシステイン残基が別のアミノ酸残基で置き換えられているかまたは欠失されているよう^に改変されている、本発明1001、1003、1004または1006～1012のいずれかの一価抗体。

[本発明1015]

SEQ ID NO:7に記載のCH1領域を含むが、CH1領域は、14位のSer (S)がシステイン残基に置き換えられているよう^に改変されている、前記本発明のいずれかの一価抗体。

[本発明1016]

SEQ ID NO:8に記載のCH3領域を含むが、CH3領域は、以下のアミノ酸置換の一つまたは複数がなされているよう^に改変されている：234位のArg (R)がGln (Q)に置き換えられている；245位のThr (T)がAla (A)に置き換えられている；247位のLeu (L)がAla (A)に置き換えられている；247位のLeu (L)がVal (V)に置き換えられている；276位のMet (M)がVal (V)に置き換えられている；284位のPhe (F)がAla (A)に置き換えられている；284位のPhe (F)がLeu (L)に置き換えられている；286位のTyr (Y)がAla (A)に置き換えられている；288位のLys (K)がArg (R)に置き換えられている；288位のLys (K)がAla (A)に置き換えられている；298位のGln (Q)がGlu (E)に置き換えられている；および324位のPro (P)がLeu (L)に置き換えられている。

本発明1001～1009のいずれかの一価抗体。

[本発明1017]

288位のLys (K)がArg (R)に置き換えられている、本発明1016の一価抗体。

[本発明1018]

SEQ ID NO:8に記載のCH1および/またはCH2領域をさらに含むが、ただしCH2領域はN-結合型グリコシル化のアクセプタ部位を全く含まないように改変されている、本発明1016～1017のいずれかの一価抗体。

[本発明1019]

SEQ ID NO:9に記載のCH3領域を含むが、CH3領域は、以下のアミノ酸置換の一つまたは複数がなされているよう^に改変されている：285位のArg (R)がGln (Q)に置き換えられている；296位のThr (T)がAla (A)に置き換えられている；298位のLeu (L)がAla (A)に置き換えられている；298位のLeu (L)がVal (V)に置き換えられている；314位のSer (S)がAsn (N)に置き換えられている；322位のAsn (N)がLys (K)に置き換えられている；327位のMet (M)がVal (V)に置き換えられている；335位のPhe (F)がAla (A)に置き換えられている；335位のPhe (F)がLeu (L)に置き換えられている；337位のTyr (Y)がAla (A)に置き換えられている；339位のLys (K)がArg (R)に置き換えられている；339位のLys (K)がAla (A)に置き換えられている；349位のGln (Q)がGlu (E)に置き換えられている；352位のIle (I)がVal (V)に置き換えられている；365位のArg (R)がHis (H)に置き換えられている；366位のPhe (F)がTyr (Y)に置き換えられている；および375位のPro (P)がLeu (L)に置き換えられている。

ただしCH3領域はN-結合型グリコシル化のアクセプタ部位を全く含まないように改変されている。

本発明1001～1009のいずれかの一価抗体。

[本発明1020]

339位のLys (K)がArg (R)に置き換えられている、本発明1019の一価抗体。

[本発明1021]

SEQ ID NO:9に記載のCH1および/またはCH2領域をさらに含むが、ただしCH2領域はN-結合型グリコシル化のアクセプタ部位を全く含まないように改変されている、本発明1019～1020のいずれかの一価抗体。

[本発明1022]

SEQ ID NO:4に記載のCH3領域を含むが、CH3領域は、以下のアミノ酸置換の一つまたは複数がなされているように改変されている：234位のThr (T)がAla (A)に置き換えられている；236位のLeu (L)がAla (A)に置き換えられている；236位のLeu (L)がVal (V)に置き換えられている；273位のPhe (F)がAla (A)に置き換えられている；273位のPhe (F)がLeu (L)に置き換えられている；275位のTyr (Y)がAla (A)に置き換えられている。
本発明1001～1008のいずれかの一価抗体。

[本発明1023]

本発明1001に定義の一つまたは複数のアミノ酸置換以外はSEQ ID NO:4に記載のCH3領域を含む、本発明1001～1009のいずれかの一価抗体。

[本発明1024]

225位のGlu (E)がAla (A)に置き換えられている、本発明1023の一価抗体。

[本発明1025]

234位のThr (T)がAla (A)に置き換えられている、本発明1023～1024のいずれかの一価抗体。

[本発明1026]

236位のLeu (L)がAla (A)に置き換えられている、本発明1023～1025のいずれかの一価抗体。

[本発明1027]

236位のLeu (L)がVal (V)に置き換えられている、本発明1023～1025のいずれかの一価抗体。

[本発明1028]

236位のLeu (L)がGlu (E)に置き換えられている、本発明1023～1025のいずれかの一価抗体。

[本発明1029]

236位のLeu (L)がGly (G)に置き換えられている、本発明1023～1025のいずれかの一価抗体。

[本発明1030]

238位のLys (K)がAla (A)に置き換えられている、本発明1023～1029のいずれかの一価抗体。

[本発明1031]

267位のAsp (D)がAla (A)に置き換えられている、本発明1023～1030のいずれかの一価抗体。

[本発明1032]

273位のPhe (F)がAla (A)に置き換えられている、本発明1023～1031のいずれかの一価抗体。

[本発明1033]

273位のPhe (F)がLeu (L)に置き換えられている、本発明1023～1031のいずれかの一価抗体。

[本発明1034]

273位のPhe (F)がAsp (D)に置き換えられ、かつ/または275位のTyr (Y)がGlu (E)に置き換えられている、本発明1023～1031のいずれかの一価抗体。

[本発明1035]

273位のPhe (F)がThr (T)に置き換えられ、かつ/または275位のTyr (Y)がGlu (E)に置き換えられている、本発明1023～1031のいずれかの一価抗体。

[本発明1036]

275位のTyr (Y)がAla (A)に置き換えられている、本発明1023～1033のいずれかの一価抗体。

[本発明1037]

SEQ ID NO:4に記載のCH2領域をさらに含むが、118位のThr (T)がGln (Q)に置き換えら

れ、かつ/または296位のMet (M)がLeu (L)に置き換えられている、本発明1023～1036のいずれかの一価抗体。

[本発明1038]

SEQ ID NO:4に記載のCH2領域をさらに含むが、以下の置換のうちの一つ、二つまたは三つ全てがなされている：120位のMet (M)がTyr (Y)に置き換えられている；122位のSer (S)がThr (T)に置き換えられている；および124位のThr (T)がGlu (E)に置き換えられている、

本発明1023～1037のいずれかの一価抗体。

[本発明1039]

SEQ ID NO:4に記載のCH2領域をさらに含むが、302位のAsn (N)がAla (A)に置き換えられている、本発明1023～1038のいずれかの一価抗体。

[本発明1040]

SEQ ID NO:4に記載のCH2領域をさらに含むが、302位のAsn (N)がAla (A)に置き換えられ、かつ175位のThr (T)がAla (A)に置き換えられ、かつ248位のGlu (E)がAla (A)に置き換えられている、本発明1023～1039のいずれかの一価抗体。

[本発明1041]

CH領域は、全てのシステイン残基が欠失されまたは他のアミノ酸残基で置換されるように改変されている、前記本発明のいずれかの一価抗体。

[本発明1042]

CH領域は、ヒンジ領域のシステイン残基が、非荷電極性側鎖または非極性側鎖を有するアミノ酸残基で置換されるように改変されている、本発明1041の一価抗体。

[本発明1043]

SEQ ID No:2のCH配列のアミノ酸106および109に対応するアミノ酸が欠失されているヒトIgG4である、本発明1001～1009または1022～1041のいずれかの一価抗体。

[本発明1044]

SEQ ID No:2の配列のアミノ酸残基106および109に対応するアミノ酸残基のうちの一つがシステイン以外のアミノ酸残基によって置換され、かつSEQ ID No:2の配列のアミノ酸残基106および109に対応するアミノ酸残基のもう一方が欠失されているヒトIgG4である、本発明1001～1009または1022～1041のいずれかの一価抗体。

[本発明1045]

少なくともSEQ ID No:2のCH配列のアミノ酸残基106～109に対応するアミノ酸残基が欠失されているヒトIgG4である、本発明1001～1009または1022～1041のいずれかの一価抗体。

。

[本発明1046]

少なくともSEQ ID No:2の配列のアミノ酸残基99～110に対応するアミノ酸残基が欠失されているヒトIgG4である、本発明1001～1009または1022～1041のいずれかの一価抗体。

[本発明1047]

CH領域が、本発明1001～1009または1022～1041のいずれかに指定の任意の変異以外はSEQ ID No:4のアミノ酸配列を含むが、ただしCH2領域はN-結合型グリコシル化のアクセプタ部位を全く含まないように改変されている、本発明1001～1009または1022～1041のいずれかの一価抗体。

[本発明1048]

CH領域は、ヒンジ領域全体が欠失されるように改変されているヒトIgG4である、本発明1001～1009または1022～1041のいずれかの一価抗体。

[本発明1049]

IgG4タイプのものであり、かつ重鎖の定常領域は、以下の組み合わせのアミノ酸置換の一つもしくは複数がSEQ ID NO:4に記載の配列に対してなされているように改変されているか：

- 267位のAsp (D)がSer (S)に置き換えられ、かつ275位のTyr (Y)がGln (Q)もしくはLys (K)、Arg (R)に置き換えられている、

- 267位のAsp (D)がThr (T)に置き換えられ、かつ275位のTyr (Y)がGln (Q)もしくはLys (K)、Arg (R)に置き換えられている。

または別のIgGタイプのものであり、かつ重鎖の定常領域は、IgG4について前述した位置に対応する位置で同じ組み合わせのアミノ酸置換がなされているように改変されている。

前記本発明のいずれかの一価抗体。

[本発明1050]

抗体の配列がN-結合型グリコシル化のアクセプタ部位を全く含まないように改変されている、前記本発明のいずれかの一価抗体。

[本発明1051]

CH2領域中のN-結合型グリコシル化のNSTアクセプタ部位が、GST、MST、CSE、DSE、DSP、ESP、GSP、HSE、NSE、PSP、およびSSEからなる群より選択される配列に改変されている、本発明1050の一価抗体。

[本発明1052]

インビボで4 mg/kgの用量でヒトまたはSCIDマウスに投与された場合に、7日間を超えて10 μg/mlを上回る血漿濃度を有する、前記本発明のいずれかの一価抗体。

[本発明1053]

実施例52に開示される方法によって決定される血漿クリアランスであって、一価抗体と同一の可変領域を有するF(ab')₂断片の血漿クリアランスより10倍超遅い血漿クリアランスを有する、前記本発明のいずれかの一価抗体。

[本発明1054]

インビボでヒトまたはSCIDマウスに投与された場合に、少なくとも5日間、例えば少なくとも14日間、例えば5日間から21日間までの血清中半減期を有する、前記本発明のいずれかの一価抗体。

[本発明1055]

以下から選択される標的に、10⁻⁷ Mまたはそれ以下、例えば10⁻⁸ Mまたはそれ以下の解離定数(k_d)で結合する、前記本発明のいずれかの一価抗体：エリスロポエチン、アミロイド、トロンボポエチン、インターフェロン-α(2aおよび2b)、インターフェロン-β(1b)、インターフェロン-γ、TNFR I (CD120a)、TNFR II (CD120b)、IL-1Rタイプ1 (CD121a)、IL-1Rタイプ2 (CD121b)、IL-2、IL2R (CD25)、IL-2R-α (CD123)、IL-3、IL-4、IL-3R (CD123)、IL-4R (CD124)、IL-5R (CD125)、IL-6R-α (CD126)、IL-6R-β (CD130)、IL-10、IL-11、IL-15BP、IL-15R、IL-20、IL-21、TCR可変鎖、RANK、RANK-L、CTLA4、CXCR4R、CCR5R、TGF-β1、TGF-β2、TGF-β3、G-CSF、GM-CSF、MIF-R (CD74)、M-CSF-R (CD115)、GM-CSFR (CD116)、可溶性FcRI、sFcRII、sFcRIII、FcRn、第VII因子、第VIII因子、第IX因子、VEGF、VEGFxxxb、抗精神病薬、抗うつ薬、抗パーキンソン病薬、抗発作薬、神経筋遮断薬、抗てんかん薬、副腎皮質ステロイド、インスリン、インスリンの調節に関与しているタンパク質または酵素、インクレチニン(GIPおよびGLP-1)またはエクセナチドおよびシタグリプチンのようなインクレチニン作用模倣薬、甲状腺ホルモン、成長ホルモン、ACTH、エストロゲン、テストステロン、抗利尿ホルモン、利尿剤、ヘパリンおよびEPOのような血液製剤、遮断薬、細胞毒性薬、抗ウイルス薬、抗菌薬、抗真菌薬、抗寄生虫薬、抗凝固薬、抗炎症薬、抗喘息薬、抗COPD薬、バイアグラ、アヘン製剤、モルヒネ、ビタミン(保存のためのビタミンCのような)、LHおよびFSHのような妊娠に関与するホルモン、性転換に関するホルモン、避妊薬、ならびに抗体。

[本発明1056]

VEGF、c-Met、CD20、CD38、IL-8、CD25、CD74、Fc RI、Fc RI、アセチルコリン受容体、fas、fasL、TRAIL、肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルスのエンベロープE2、組織因子、組織因子および第VII因子の複合体、EGFr、CD4、ならびにCD28から選択される標的に、10⁻⁷ Mまたはそれ以下、例えば10⁻⁸ Mまたはそれ以下の解離定数(k_d)で結合する、本発明1001～1054のいずれかの一価抗体。

[本発明1057]

細胞毒、化学療法薬、免疫抑制剤、または放射性同位元素のような治療的部分にコンジュゲートされた、前記本発明のいずれかの一価抗体。

[本発明1058]

前記本発明のいずれかの一価抗体および一つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤、希釈剤、または担体を含む薬学的組成物。

[本発明1059]

一つまたは複数のさらなる治療剤をさらに含む、本発明1058の薬学的組成物。

[本発明1060]

医薬として使用するための本発明1001～1057のいずれかの一価抗体。

[本発明1061]

がん、炎症状態、または自己免疫障害の処置において使用するための、本発明1001～1057のいずれかの一価抗体。

[本発明1062]

望ましくない血管新生を含む障害の処置において使用するための、本発明1001～1057のいずれかの一価抗体。

[本発明1063]

抗体の投与の効果を達成するためには免疫系媒介性の活性の関与が必要ないかまたは望ましくなく、かつ該抗体が抗原に特異的に結合する、特定の標的に対する抗体の投与により処置可能である疾患または障害の処置において使用するための、本発明1001～1057のいずれかの一価抗体。

[本発明1064]

可溶性抗原を遮断するかまたは阻害することによって処置可能である疾患または障害の処置において使用するための一価抗体であって、抗原の多量体化が望ましくない免疫複合体を形成し得、かつ抗体が該抗原に特異的に結合する、本発明1001～1057のいずれかの一価抗体。

[本発明1065]

細胞膜結合型受容体を遮断するかまたは阻害することによって処置可能である疾患または障害の処置において使用するための一価抗体であって、受容体が該受容体の二量体化によって活性化され得、かつ抗体が該受容体に特異的に結合する、本発明1001～1057のいずれかの一価抗体。

[本発明1066]

処置が一つまたは複数のさらなる治療剤を投与することを含む、本発明1001～1057のいずれかの一価抗体。

[本発明1067]

本発明1061～1066のいずれかに定義の疾患または障害の処置のための医薬の調製における、本発明1001～1057のいずれかの一価抗体の使用。

[本発明1068]

診断薬としての、本発明1001～1057のいずれかの一価抗体の使用。

[本発明1069]

本発明1001～1056のいずれかの一価抗体をコードする核酸構築物。

[本発明1070]

本発明1061～1066のいずれか一項に定義の疾患または障害を処置する方法であって、このような処置を必要とする被験体に、本発明1001～1057のいずれかの一価抗体、本発明1058の薬学的組成物または本発明1069の核酸構築物の治療的有効量を投与する段階を含む、方法。

[本発明1071]

処置が一つまたは複数のさらなる治療剤を投与することを含む、本発明1070の方法。

[本発明1072]

一価抗体が産生されるように、本発明1069の核酸構築物を含む宿主細胞を培養する段階、および細胞培養物から該一価抗体を回収する段階を含む、本発明1001～1056のいずれか

の一価抗体を調製する方法。

[本発明1073]

原核細胞、例えば大腸菌(*E. coli*)細胞、または真核細胞、例えば哺乳動物細胞、真菌細胞もしくは植物細胞である、本発明1069の核酸を含む宿主細胞。

[本発明1074]

重鎖および軽鎖を含み、該重鎖がSEQ ID NO:2に記載の配列を有するヒトIgG4定常領域を含み、250位のLys (K)がGln (Q)またはGlu (E)に置き換えられ、かつ抗体がSEQ ID NO:2に記載の定常領域の中に一つまたは複数のさらなる置換、欠失および/または挿入を任意で含む、医薬として使用するための安定化IgG4抗体。

[本発明1075]

Cys-Pro-Pro-Cys配列をヒンジ領域の中に含まない、本発明1074の安定化IgG4抗体。

[本発明1076]

抗体のCH3領域がヒトIgG1の、ヒトIgG2のまたはヒトIgG3のCH3領域に置き換えられている、本発明1074または1075の安定化IgG4抗体。

[本発明1077]

115位に対応する位置でのLeu (L)残基のGlu (E)による置換を含まない、本発明1074～1076のいずれかの安定化IgG4抗体。

[本発明1078]

115位に対応する位置でのLeu (L)残基のGlu (E)による置換を含む、本発明1074～1076のいずれかの安定化IgG4抗体。

[本発明1079]

114位のAla (A)、116位のAla (A)、117位のAla (A)、177位のAla (A)、198位のAla (A)またはVal (V)、200位のAla (A)、202位のAla (A)またはGln (Q)の置換の一つまたは複数を含む、本発明1074～1078のいずれかの安定化IgG4抗体。

[本発明1080]

XがPro (P)を除く任意のアミノ酸であり得るCXPCまたはCPXC配列をヒンジ領域の中に含む、本発明1074～1079のいずれかの安定化IgG4抗体。

[本発明1081]

伸長されたIgG3様ヒンジ領域を含まない、本発明1074～1080のいずれかの安定化IgG4抗体。

[本発明1082]

CPSC配列をヒンジ領域の中に含む、本発明1074～1081のいずれかの安定化IgG4抗体。

[本発明1083]

SEQ ID NO:2に記載の定常領域の中に25個未満、例えば10個未満、例えば9、8、7、6、5、4、3、または2個未満の、置換、欠失および/または挿入を有する、本発明1074～1082のいずれかの安定化IgG4抗体。

[本発明1084]

同じ可変領域を持った対応するIgG1またはIgG3抗体よりもCDCおよび/またはADCCの媒介効率が低い、本発明1074～1083のいずれかの安定化IgG4抗体。

[本発明1085]

ヒトモノクローナル抗体、ヒト化モノクローナル抗体およびキメラモノクローナル抗体からなる群より選択される、本発明1074～1084のいずれかの安定化IgG4抗体。

[本発明1086]

ヒトカッパ軽鎖を含む、本発明1074～1085のいずれかの安定化IgG4抗体。

[本発明1087]

ヒトラムダ軽鎖を含む、本発明1074～1086のいずれかの安定化IgG4抗体。

[本発明1088]

二価抗体である、本発明1074～1087のいずれかの安定化IgG4抗体。

[本発明1089]

完全長の抗体である、本発明1074～1088のいずれかの安定化IgG4抗体。

[本発明1090]

細胞毒性薬；放射性同位元素；プロドラッグまたは薬物、例えばタキサン；サイトカイン；およびケモカインからなる群より選択される化合物に連結される、本発明1074～1089のいずれかの安定化IgG4抗体。

[本発明1091]

エリスロポエチン、-アミロイド、トロンボポエチン、インターフェロン-(2aおよび2b)、インターフェロン-(1b)、インターフェロン-、TNFR I (CD120a)、TNFR II (CD120b)、IL-1R 1型(CD121a)、IL-1R 2型(CD121b)、IL-2、IL2R (CD25)、IL-2R- (CD123)、IL-3、IL-4、IL-3R (CD123)、IL-4R (CD124)、IL-5R (CD125)、IL-6R- (CD126)、-(CD130)、IL-8、IL-10、IL-11、IL-15、IL-15BP、IL-15R、IL-20、IL-21、TCR可変鎖、RA NK、RANK-L、CTLA4、CXCR4R、CCR5R、TGF-1、-2、-3、G-CSF、GM-CSF、MIF-R (CD74)、M-CSF-R (CD115)、GM-CSFR (CD116)、可溶性FcRI、sFcRII、sFcRIII、FcRn、第VII因子、第VIII因子、第IX因子、VEGF、VEGFxxxb、-4インテグリン、Cd11a、CD18、CD20、CD38、CD25、CD74、Fc RI、Fc RI、アセチルコリン受容体、fas、fasL、TRAIL、肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルスのエンベロープE2、組織因子、組織因子と第VII因子の複合体、EGFr、CD4、CD28、VLA-1、2、3、または4、LFA-1、MAC-1、I-セレクチン、PSGL-1、ICAM-1、P-セレクチン、ペリオスチン、CD33 (Siglec 3)、Siglec 8、TNF、CCL1、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL11、CCL13、CCL17、CCL18、CCL20、CCL22、CCL26、CL27、CX3CL1、LIGHT、EGF、VEGF、TGF-、HGF、PDGF、NGF、以下の補体または補体関連成分：C1q、C4、C2、C3、C5、C6、C7、C8、C9、MBL、B因子など、MMP1からMMP28のいずれかなどのマトリクスマタロプロテアーゼ、CD32b、CD200、CD200R、キラー免疫グロブリン様受容体(KIR)、NKG2Dおよび関連分子、白血球関連免疫グロブリン様受容体(LAIR)、Iy49、PD-L2、CD26、BST-2、ML-IAP (アポトーシスタンパク質の黒色腫阻害剤)、カテプシンD、CD40、CD40R、CD86、B細胞受容体、CD79、PD-1、ならびにT細胞受容体からなる群より選択される抗原に結合する、本発明1074～1090のいずれかの安定化IgG4抗体。