

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】令和 2 年 4 月 23 日 (2020.4.23)

【公表番号】特表 2019-518713 (P2019-518713A)

【公表日】令和 1 年 7 月 4 日 (2019.7.4)

【年通号数】公開・登録公報 2019-026

【出願番号】特願 2018-548878 (P2018-548878)

【国際特許分類】

C 0 7 K 19/00 (2006.01)

C 0 7 K 16/18 (2006.01)

C 0 7 K 14/525 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/16 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

C 0 7 K 7/08 (2006.01)

C 1 2 N 15/28 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 K 19/00 Z N A

C 0 7 K 16/18

C 0 7 K 14/525

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 38/16

A 6 1 P 35/02

C 0 7 K 7/08

C 1 2 N 15/28

【手続補正書】

【提出日】令和 2 年 3 月 12 日 (2020.3.12)

【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】

少なくとも 1 つの F c 間ジスルフィド結合により二量体化された 2 つのポリペプチド鎖を含む、F c - T R A I L 融合ポリペプチドの単一変異ポリペプチド鎖であって、

前記変異鎖は 1 組の 3 つのヒト T R A I L 単量体部分にペプチド結合されたヒト I g G F c 部分を含み、アミノ末端からカルボキシル末端の順で、F c 部分、T R A I L - F c リンカー、第 1 の T R A I L 単量体、T R A I L 単量体間リンカー、第 2 の T R A I L 単量体、第 2 の T R A I L 単量体間リンカー、および第 3 の T R A I L 単量体を含む単一非分枝ポリペプチドが形成され、

前記各リンカーは 15 - 20 アミノ酸から構成され、前記 2 つの T R A I L 単量体間リンカーの各々は 3 つの G<sub>4</sub> S ドメインを含み、

前記 3 つの T R A I L 単量体の少なくとも 2 つは、天然の野生型ヒト T R A I L で見出されない、少なくとも 1 つの安定化変異を含み、

前記変異ポリペプチド鎖の 2 つのコピーの二量体化により形成された前記 F c - T R A I L 融合ポリペプチドは 65 超または 65 に等しい融解温度を示す、単一変異ポリペプチド鎖。

## 【請求項 2】

前記少なくとも 1 つの安定化変異は、野生型 T R A I L ( S E Q I D N O : 2 8 ) の 2 4 7 位に対応する位置にあり、野生型 T R A I L においてこの位置に位置するイソロイシン以外のアミノ酸である、請求項 1 に記載のポリペプチド鎖。

## 【請求項 3】

前記イソロイシン以外のアミノ酸はグリシン、アラニン、バリンまたはロイシンである、請求項 2 に記載のポリペプチド鎖。

## 【請求項 4】

前記イソロイシン以外のアミノ酸はバリン ( I 2 4 7 V ) である、請求項 2 に記載のポリペプチド鎖。

## 【請求項 5】

前記少なくとも 1 つの安定化変異は R 1 2 1 I、R 1 3 0 G、Y 2 1 3 W、S 2 1 5 D、N 2 2 8 S および I 2 4 7 V から選択される、請求項 1 に記載のポリペプチド鎖。

## 【請求項 6】

前記少なくとも 1 つの安定化変異は下記 6 つの組み合わせから選択される少なくとも 2 つの安定化変異の組み合わせを含む、請求項 1 に記載のポリペプチド鎖：

- 1) R 1 2 1 I および I 2 4 7 V ;
- 2) N 2 2 8 S および I 2 4 7 V ;
- 3) R 1 3 0 G および I 2 4 7 V ;
- 4) R 1 2 1 I、R 1 3 0 G、Y 2 1 3 W、S 2 1 5 D および I 2 4 7 V ;
- 5) R 1 3 0 G、Y 2 1 3 W、S 2 1 5 D および I 2 4 7 V ; ならびに
- 6) R 1 3 0 G、Y 2 1 3 W、S 2 1 5 D、N 2 2 8 S および I 2 4 7 V 。

## 【請求項 7】

T R A I L 融合ポリペプチドの単一変異ポリペプチド鎖であって、

前記変異鎖は 1 組の 3 つのヒト T R A I L 単量体部分にペプチド結合されたヒト血清アルブミン部分を含み、アミノ末端からカルボキシル末端の順で、F c 部分、T R A I L - F c リンカー、第 1 の T R A I L 単量体、T R A I L 単量体間リンカー、第 2 の T R A I L 単量体、第 2 の T R A I L 単量体間リンカー、および第 3 の T R A I L 単量体を含む単一非分枝ポリペプチドが形成され、

前記各リンカーは 1 5 - 2 0 アミノ酸から構成され、前記 2 つの T R A I L 単量体間リンカーの各々は 3 つの G<sub>4</sub> S ドメインを含み、

前記 3 つの T R A I L 単量体の少なくとも 2 つは、天然の野生型ヒト T R A I L で見出されない、少なくとも 1 つの安定化変異を含み、

前記変異ポリペプチド鎖の 2 つのコピーの二量体化により形成された、前記 F c - T R A I L 融合ポリペプチドは 6 5 °C 超または 6 5 °C に等しい融解温度を示す、単一変異ポリペプチド鎖。

## 【請求項 8】

前記少なくとも 1 つの安定化変異は野生型 T R A I L ( S E Q I D N O : 2 8 ) の 2 4 7 位に対応する位置にあり、野生型 T R A I L においてこの位置に位置するイソロイシン以外のアミノ酸である、請求項 7 に記載のポリペプチド鎖。

## 【請求項 9】

前記イソロイシン以外のアミノ酸はグリシン、アラニン、バリンまたはロイシンである、請求項 8 に記載のポリペプチド鎖。

## 【請求項 10】

前記イソロイシン以外のアミノ酸はバリン ( I 2 4 7 V ) である、請求項 8 に記載のポリペプチド鎖。

## 【請求項 11】

前記少なくとも 1 つの安定化変異は R 1 2 1 I、R 1 3 0 G、Y 2 1 3 W、S 2 1 5 D、N 2 2 8 S および I 2 4 7 V から選択される、請求項 7 に記載のポリペプチド鎖。

## 【請求項 12】

前記少なくとも１つの安定化変異は下記６つの組み合わせから選択される少なくとも２つの安定化変異の組み合わせを含む、請求項７に記載のポリペプチド鎖：

- １） R １ ２ １ I および I ２ ４ ７ V ；
- ２） N ２ ２ ８ S および I ２ ４ ７ V ；
- ３） R １ ３ ０ G および I ２ ４ ７ V ；
- ４） R １ ２ １ I、R １ ３ ０ G、Y ２ １ ３ W、S ２ １ ５ D および I ２ ４ ７ V ；
- ５） R １ ３ ０ G、Y ２ １ ３ W、S ２ １ ５ D および I ２ ４ ７ V ；ならびに
- ６） R １ ３ ０ G、Y ２ １ ３ W、S ２ １ ５ D、N ２ ２ ８ S および I ２ ４ ７ V。

【請求項１３】

ヒト患者において癌を治療するための組成物であって、請求項１－１２のいずれか一項に記載の変異ポリペプチド鎖の２つのコピーの二量体化により形成された F c - T R A I L 融合ポリペプチドを含む、組成物。

【請求項１４】

S E Q I D N O : ２ ８ のアミノ酸残基 ９ ５ - ２ ８ １、１ １ ４ - ２ ８ １、または １ ２ ０ - ２ ８ １ に少なくとも ９ ５ % 同一であり、１ ２ １、１ ３ ０、２ ２ ８、および ２ ４ ７ 位の １ つまたはそれより多く以上での置換を含むアミノ酸配列を含むポリペプチド。

【請求項１５】

R １ ２ １ I、R １ ３ ０ G、N ２ ２ ８ S、および I ２ ４ ７ V からなる群より選択される少なくとも１つの置換を含む、請求項１４に記載のポリペプチド。

【請求項１６】

I ２ ４ ７ G、I ２ ４ ７ A、I ２ ４ ７ V、および I ２ ４ ７ L からなる群より選択される少なくとも１つの置換を含む、請求項１４に記載のポリペプチド。

【請求項１７】

２ １ ３ および ２ １ ５ 位の一方または両方での置換をさらに含む、請求項１４－１６のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項１８】

Y ２ １ ３ W および S ２ １ ５ D からなる群より選択される少なくとも１つの置換をさらに含む、請求項１４－１６のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項１９】

下記からなる群より選択される１組の置換を含む、請求項１４に記載のポリペプチド：  
 ( i ) R １ ２ １ I および I ２ ４ ７ V ； ( i i ) N ２ ２ ８ S および I ２ ４ ７ V ； ( i i i ) R １ ３ ０ G および I ２ ４ ７ V ； ( i v ) R １ ２ １ I、R １ ３ ０ G、Y ２ １ ３ W、S ２ １ ５ D および I ２ ４ ７ V ； ( v ) R １ ３ ０ G、Y ２ １ ３ W、S ２ １ ５ D および I ２ ４ ７ V ；ならびに ( v i ) R １ ３ ０ G、Y ２ １ ３ W、S ２ １ ５ D、N ２ ２ ８ S および I ２ ４ ７ V。

【請求項２０】

２つのポリペプチド鎖を含むタンパク質であって、各ポリペプチド鎖は抗体定常領域の一部および単鎖 T R A I L 三量体を含み、前記タンパク質は約 ６ ０ を超える融解温度を有する、タンパク質。

【請求項２１】

各ポリペプチド鎖は S E Q I D N O : ２ ８ のアミノ酸残基 ９ ５ - ２ ８ １、１ １ ４ - ２ ８ １、または １ ２ ０ - ２ ８ １ に少なくとも ９ ５ % 同一のアミノ酸配列を含み、１ ２ １、１ ３ ０、２ ２ ８、および ２ ４ ７ 位の １ つまたはそれより多くでの置換を含む、請求項２０に記載のタンパク質。

【請求項２２】

２つのポリペプチド鎖を含むタンパク質であって、各ポリペプチド鎖は抗体定常領域の一部および単鎖 T R A I L 三量体を含み、前記タンパク質は、９ ０ % マウス血清中、１ μ M の最終濃度で ７ 日間 ３ ７ °C でのインキュベーション後、初期活性の少なくとも １ ０ % を保持する、タンパク質。

【請求項２３】

各ポリペプチド鎖は S E Q I D N O : ２ ８ のアミノ酸残基 ９ ５ - ２ ８ １、１ １ ４ -

281、または120 - 281に少なくとも95%同一のアミノ酸配列を含み、121、130、228、および247位の1つまたはそれより多くでの置換を含む、請求項22に記載のタンパク質。

【請求項24】

2つのポリペプチド鎖を含むタンパク質であって、各ポリペプチド鎖は抗体定常領域の一部および単鎖TRAIL三量体を含み、前記タンパク質はマウス循環において10時間以上の終末相半減期を有する、タンパク質。

【請求項25】

各ポリペプチド鎖はSEQ ID NO: 28のアミノ酸残基95 - 281、114 - 281、または120 - 281に少なくとも95%同一のアミノ酸配列を含み、121、130、228、および247位の1つまたはそれより多くでの置換を含む、請求項24に記載のタンパク質。

【請求項26】

前記少なくとも1つの安定化変異は、下記からなる群より選択される安定化変異の組み合わせを含む、請求項1に記載のポリペプチド鎖：

- 1) R121I、R130G、およびI247V；
- 2) R130G、N228S、およびI247V；
- 3) R121I、R130G、N228S、およびI247V；
- 4) R121I、N228S、およびI247V；
- 5) R121IおよびR130G；
- 6) R121I、R130G、およびN228S；
- 7) R121IおよびN228S；ならびに
- 8) R130GおよびN228S。

【請求項27】

前記少なくとも1つの安定化変異は、下記からなる群より選択される安定化変異の組み合わせを含む、請求項7に記載のポリペプチド鎖：

- 1) R121I、R130G、およびI247V；
- 2) R130G、N228S、およびI247V；
- 3) R121I、R130G、N228S、およびI247V；
- 4) R121I、N228S、およびI247V；
- 5) R121IおよびR130G；
- 6) R121I、R130G、およびN228S；
- 7) R121IおよびN228S；ならびに
- 8) R130GおよびN228S。

【請求項28】

下記からなる群より選択される1組の置換を含む、請求項14に記載のポリペプチド：

- 1) R121I、R130G、およびI247V；
- 2) R130G、N228S、およびI247V；
- 3) R121I、R130G、N228S、およびI247V；
- 4) R121I、N228S、およびI247V；
- 5) R121IおよびR130G；
- 6) R121I、R130G、およびN228S；
- 7) R121IおよびN228S；ならびに
- 8) R130GおよびN228S。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0038

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0038】

本明細書では s c T R A I L に融合された M O C 3 1 I g G (抗 E p C A M) の重鎖を含むポリペプチドもまた提供される。1つの実施形態では、ポリペプチドは、S E Q I D N O : 2 8 のアミノ酸残基 9 5 - 2 8 1、1 1 4 - 2 8 1、または 1 2 0 - 2 8 1 に少なくとも 9 5 % 同一であるアミノ酸配列を含む。1つの実施形態では、ポリペプチドは、S E Q I D : 2 8 の 1 2 1、1 3 0、2 2 8、および 2 4 7 位の 1 つまたはそれより多くでの置換を含む。別の実施形態では、ポリペプチドは、S E Q I D N O : 2 8 の R 1 2 1 I、R 1 3 0 G、N 2 2 8 S、および I 2 4 7 V からなる群より選択される少なくとも 1 つの置換を含む。別の実施形態では、ポリペプチドは、I 2 4 7 G、I 2 4 7 A、I 2 4 7 V、および I 2 4 7 L からなる群より選択される少なくとも 1 つの置換を含む。別の実施形態では、ポリペプチドは、S E Q I D : 2 8 の 2 1 3 および 2 1 5 位の一方または両方での置換を含む。別の実施形態では、ポリペプチドは、Y 2 1 3 W および S 2 1 5 D からなる群より選択される少なくとも 1 つの置換を含む。別の実施形態では、ポリペプチドは下記からなる群より選択される 1 組の置換を含む：( i ) R 1 2 1 I および I 2 4 7 V；( i i ) N 2 2 8 S および I 2 4 7 V；( i i i ) R 1 3 0 G および I 2 4 7 V；( i v ) R 1 2 1 I、R 1 3 0 G、Y 2 1 3 W、S 2 1 5 D および I 2 4 7 V；( v ) R 1 3 0 G、Y 2 1 3 W、S 2 1 5 D および I 2 4 7 V；ならびに ( v i ) R 1 3 0 G、Y 2 1 3 W、S 2 1 5 D、N 2 2 8 S および I 2 4 7 V。別の実施形態では、ポリペプチドは下記からなる群より選択される 1 組の置換を含む：( i ) R 1 2 1 I、R 1 3 0 G、および I 2 4 7 V；( i i ) R 1 3 0 G、N 2 2 8 S、および I 2 4 7 V；( i i i ) R 1 2 1 I、R 1 3 0 G、N 2 2 8 S、および I 2 4 7 V；( i v ) R 1 2 1 I、N 2 2 8 S、および I 2 4 7 V；( v ) R 1 2 1 I および R 1 3 0 G；( v i ) R 1 2 1 I、R 1 3 0 G、および N 2 2 8 S；( v i i ) R 1 2 1 I および N 2 2 8 S；ならびに ( v i i i ) R 1 3 0 G および N 2 2 8 S。別の実施形態では、ポリペプチドは S E Q I D N O : 9 9 を含む。

特定の実施形態では、例えば、以下が提供される：

#### ( 項目 1 )

少なくとも 1 つの F c 間ジスルフィド結合により二量体化された 2 つのポリペプチド鎖を含む、F c - T R A I L 融合ポリペプチドの単一変異ポリペプチド鎖であって、

前記変異鎖は 1 組の 3 つのヒト T R A I L 単量体部分にペプチド結合されたヒト I g G F c 部分を含み、アミノ末端からカルボキシル末端の順で、F c 部分、T R A I L - F c リンカー、第 1 の T R A I L 単量体、T R A I L 単量体間リンカー、第 2 の T R A I L 単量体、第 2 の T R A I L 単量体間リンカー、および第 3 の T R A I L 単量体を含む単一非分枝ポリペプチドが形成され、

前記各リンカーは 1 5 - 2 0 アミノ酸から構成され、前記 2 つの T R A I L 単量体間リンカーの各々は 3 つの G<sub>4</sub> S ドメインを含み、

前記 3 つの T R A I L 単量体の少なくとも 2 つは、天然の野生型ヒト T R A I L で見出されない、少なくとも 1 つの安定化変異を含み、

前記変異ポリペプチド鎖の 2 つのコピーの二量体化により形成された前記 F c - T R A I L 融合ポリペプチドは 6 5 超または 6 5 に等しい融解温度を示す、単一変異ポリペプチド鎖。

#### ( 項目 2 )

前記少なくとも 1 つの安定化変異は、野生型 T R A I L ( S E Q I D N O : 2 8 ) の 2 4 7 位に対応する位置にあり、野生型 T R A I L においてこの位置に位置するイソロイシン以外のアミノ酸である、項目 1 に記載のポリペプチド鎖。

#### ( 項目 3 )

前記イソロイシン以外のアミノ酸はグリシン、アラニン、バリンまたはロイシンである、項目 2 に記載のポリペプチド鎖。

#### ( 項目 4 )

前記イソロイシン以外のアミノ酸はバリン ( I 2 4 7 V ) である、項目 2 に記載のポリペプチド鎖。

( 項目 5 )

前記少なくとも1つの安定化変異はR 1 2 1 I、R 1 3 0 G、Y 2 1 3 W、S 2 1 5 D、N 2 2 8 SおよびI 2 4 7 Vから選択される、項目1に記載のポリペプチド鎖。

( 項目 6 )

前記少なくとも1つの安定化変異は下記6つの組み合わせから選択される少なくとも2つの安定化変異の組み合わせを含む、項目1に記載のポリペプチド鎖：

- 1 ) R 1 2 1 IおよびI 2 4 7 V；
- 2 ) N 2 2 8 SおよびI 2 4 7 V；
- 3 ) R 1 3 0 GおよびI 2 4 7 V；
- 4 ) R 1 2 1 I、R 1 3 0 G、Y 2 1 3 W、S 2 1 5 DおよびI 2 4 7 V；
- 5 ) R 1 3 0 G、Y 2 1 3 W、S 2 1 5 DおよびI 2 4 7 V；ならびに
- 6 ) R 1 3 0 G、Y 2 1 3 W、S 2 1 5 D、N 2 2 8 SおよびI 2 4 7 V。

( 項目 7 )

T R A I L融合ポリペプチドの単一変異ポリペプチド鎖であって、

前記変異鎖は1組の3つのヒトT R A I L単量体部分にペプチド結合されたヒト血清アルブミン部分を含み、アミノ末端からカルボキシル末端の順で、F c部分、T R A I L - F cリンカー、第1のT R A I L単量体、T R A I L単量体間リンカー、第2のT R A I L単量体、第2のT R A I L単量体間リンカー、および第3のT R A I L単量体を含む単一非分枝ポリペプチドが形成され、

前記各リンカーは15 - 20アミノ酸から構成され、前記2つのT R A I L単量体間リンカーの各々は3つのG<sub>4</sub>Sドメインを含み、

前記3つのT R A I L単量体の少なくとも2つは、天然の野生型ヒトT R A I Lで見出されない、少なくとも1つの安定化変異を含み、

前記変異ポリペプチド鎖の2つのコピーの二量体化により形成された、前記F c - T R A I L融合ポリペプチドは65 超または65 に等しい融解温度を示す、単一変異ポリペプチド鎖。

( 項目 8 )

前記少なくとも1つの安定化変異は野生型T R A I L ( S E Q I D N O : 2 8 ) の2 4 7位に対応する位置にあり、野生型T R A I Lにおいてこの位置に位置するイソロイシン以外のアミノ酸である、項目7に記載のポリペプチド鎖。

( 項目 9 )

前記イソロイシン以外のアミノ酸はグリシン、アラニン、バリンまたはロイシンである、項目8に記載のポリペプチド鎖。

( 項目 1 0 )

前記イソロイシン以外のアミノ酸はバリン ( I 2 4 7 V ) である、項目8に記載のポリペプチド鎖。

( 項目 1 1 )

前記少なくとも1つの安定化変異はR 1 2 1 I、R 1 3 0 G、Y 2 1 3 W、S 2 1 5 D、N 2 2 8 SおよびI 2 4 7 Vから選択される、項目7に記載のポリペプチド鎖。

( 項目 1 2 )

前記少なくとも1つの安定化変異は下記6つの組み合わせから選択される少なくとも2つの安定化変異の組み合わせを含む、項目7に記載のポリペプチド鎖：

- 1 ) R 1 2 1 IおよびI 2 4 7 V；
- 2 ) N 2 2 8 SおよびI 2 4 7 V；
- 3 ) R 1 3 0 GおよびI 2 4 7 V；
- 4 ) R 1 2 1 I、R 1 3 0 G、Y 2 1 3 W、S 2 1 5 DおよびI 2 4 7 V；
- 5 ) R 1 3 0 G、Y 2 1 3 W、S 2 1 5 DおよびI 2 4 7 V；ならびに
- 6 ) R 1 3 0 G、Y 2 1 3 W、S 2 1 5 D、N 2 2 8 SおよびI 2 4 7 V。

( 項目 1 3 )

ヒト患者において癌を治療する方法であって、前記患者に、有効量の、項目1 - 12の

いずれか一項に記載の変異ポリペプチド鎖の２つのコピーの二量体化により形成されたFc-TRAIL融合ポリペプチドを投与することを含む、方法。

(項目１４)

SEQ ID NO: 28のアミノ酸残基95-281、114-281、または120-281に少なくとも95%同一であり、121、130、228、および247位の1つまたはそれより多く以上での置換を含むアミノ酸配列を含むポリペプチド。

(項目１５)

R121I、R130G、N228S、およびI247Vからなる群より選択される少なくとも1つの置換を含む、項目１４に記載のポリペプチド。

(項目１６)

I247G、I247A、I247V、およびI247Lからなる群より選択される少なくとも1つの置換を含む、項目１４に記載のポリペプチド。

(項目１７)

213および215位の一方または両方での置換をさらに含む、項目１４-１６のいずれか一項に記載のポリペプチド。

(項目１８)

Y213WおよびS215Dからなる群より選択される少なくとも1つの置換をさらに含む、項目１４-１６のいずれか一項に記載のポリペプチド。

(項目１９)

下記からなる群より選択される１組の置換を含む、項目１４に記載のポリペプチド：(i) R121IおよびI247V；(ii) N228SおよびI247V；(iii) R130GおよびI247V；(iv) R121I、R130G、Y213W、S215DおよびI247V；(v) R130G、Y213W、S215DおよびI247V；ならびに(vi) R130G、Y213W、S215D、N228SおよびI247V。

(項目２０)

２つのポリペプチド鎖を含むタンパク質であって、各ポリペプチド鎖は抗体定常領域の一部および単鎖TRAIL三量体を含み、前記タンパク質は約60 を超える融解温度を有する、タンパク質。

(項目２１)

各ポリペプチド鎖はSEQ ID NO: 28のアミノ酸残基95-281、114-281、または120-281に少なくとも95%同一のアミノ酸配列を含み、121、130、228、および247位の1つまたはそれより多くでの置換を含む、項目２０に記載のタンパク質。

(項目２２)

２つのポリペプチド鎖を含むタンパク質であって、各ポリペプチド鎖は抗体定常領域の一部および単鎖TRAIL三量体を含み、前記タンパク質は、90%マウス血清中、1 μMの最終濃度で7日間37 でのインキュベーション後、初期活性の少なくとも10%を保持する、タンパク質。

(項目２３)

各ポリペプチド鎖はSEQ ID NO: 28のアミノ酸残基95-281、114-281、または120-281に少なくとも95%同一のアミノ酸配列を含み、121、130、228、および247位の1つまたはそれより多くでの置換を含む、項目２２に記載のタンパク質。

(項目２４)

２つのポリペプチド鎖を含むタンパク質であって、各ポリペプチド鎖は抗体定常領域の一部および単鎖TRAIL三量体を含み、前記タンパク質はマウス循環において10時間以上の終末相半減期を有する、タンパク質。

(項目２５)

各ポリペプチド鎖はSEQ ID NO: 28のアミノ酸残基95-281、114-281、または120-281に少なくとも95%同一のアミノ酸配列を含み、121、

1 3 0、2 2 8、および 2 4 7 位の 1 つまたはそれより多くでの置換を含む、項目 2 4 に記載のタンパク質。

(項目 2 6)

前記少なくとも 1 つの安定化変異は、下記からなる群より選択される安定化変異の組み合わせを含む、項目 1 に記載のポリペプチド鎖：

- 1 ) R 1 2 1 I、R 1 3 0 G、および I 2 4 7 V ；
- 2 ) R 1 3 0 G、N 2 2 8 S、および I 2 4 7 V ；
- 3 ) R 1 2 1 I、R 1 3 0 G、N 2 2 8 S、および I 2 4 7 V ；
- 4 ) R 1 2 1 I、N 2 2 8 S、および I 2 4 7 V ；
- 5 ) R 1 2 1 I および R 1 3 0 G ；
- 6 ) R 1 2 1 I、R 1 3 0 G、および N 2 2 8 S ；
- 7 ) R 1 2 1 I および N 2 2 8 S ；ならびに
- 8 ) R 1 3 0 G および N 2 2 8 S。

(項目 2 7)

前記少なくとも 1 つの安定化変異は、下記からなる群より選択される安定化変異の組み合わせを含む、項目 7 に記載のポリペプチド鎖：

- 1 ) R 1 2 1 I、R 1 3 0 G、および I 2 4 7 V ；
- 2 ) R 1 3 0 G、N 2 2 8 S、および I 2 4 7 V ；
- 3 ) R 1 2 1 I、R 1 3 0 G、N 2 2 8 S、および I 2 4 7 V ；
- 4 ) R 1 2 1 I、N 2 2 8 S、および I 2 4 7 V ；
- 5 ) R 1 2 1 I および R 1 3 0 G ；
- 6 ) R 1 2 1 I、R 1 3 0 G、および N 2 2 8 S ；
- 7 ) R 1 2 1 I および N 2 2 8 S ；ならびに
- 8 ) R 1 3 0 G および N 2 2 8 S。

(項目 2 8)

下記からなる群より選択される 1 組の置換を含む、項目 1 4 に記載のポリペプチド： 1

- ) R 1 2 1 I、R 1 3 0 G、および I 2 4 7 V ；
- 2 ) R 1 3 0 G、N 2 2 8 S、および I 2 4 7 V ；
- 3 ) R 1 2 1 I、R 1 3 0 G、N 2 2 8 S、および I 2 4 7 V ；
- 4 ) R 1 2 1 I、N 2 2 8 S、および I 2 4 7 V ；
- 5 ) R 1 2 1 I および R 1 3 0 G ；
- 6 ) R 1 2 1 I、R 1 3 0 G、および N 2 2 8 S ；
- 7 ) R 1 2 1 I および N 2 2 8 S ；ならびに
- 8 ) R 1 3 0 G および N 2 2 8 S。