

【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4年5月30日(2022.5.30)

【公開番号】特開2022-50400(P2022-50400A)

【公開日】令和4年3月30日(2022.3.30)

【年通号数】公開公報(特許)2022-056

【出願番号】特願2021-199878(P2021-199878)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/12(2006.01)

10

C 0 7 K 14/725(2006.01)

C 1 2 N 15/63(2006.01)

C 1 2 N 5/10(2006.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 P 1/04(2006.01)

A 6 1 P 1/18(2006.01)

A 6 1 P 11/00(2006.01)

A 6 1 P 13/08(2006.01)

A 6 1 P 15/00(2006.01)

A 6 1 K 35/12(2015.01)

20

A 6 1 K 35/17(2015.01)

A 6 1 K 48/00(2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/12 Z N A

C 0 7 K 14/725

C 1 2 N 15/63 Z

C 1 2 N 5/10

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 1/18

30

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 13/08

A 6 1 P 15/00

A 6 1 K 35/12

A 6 1 K 35/17

A 6 1 K 48/00

【手続補正書】

【提出日】令和4年5月18日(2022.5.18)

【手続補正1】

40

【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】

変更されたヒト細胞集団を製造する方法であって、組換え発現ベクターをヒト細胞集団に導入することを含み、組換え発現ベクターが：

(a) 配列番号9の鎖相補性決定領域(CDR)1アミノ酸配列、配列番号10の鎖
CDR2アミノ酸配列、配列番号11の鎖CDR3アミノ酸配列、配列番号12の鎖

50

C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 1 3 の 鎖 C D R 2 アミノ酸配列、及び配列番号 1 4 の 鎖 C D R 3 アミノ酸配列；

(b) 配列番号 1 7 の 鎖 C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 1 8 の 鎖 C D R 2 アミノ酸配列、配列番号 1 9 の 鎖 C D R 3 アミノ酸配列、配列番号 2 0 の 鎖 C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 2 1 の 鎖 C D R 2 アミノ酸配列、及び配列番号 2 2 の 鎖 C D R 3 アミノ酸配列；

(c) 配列番号 2 5 の 鎖 C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 2 6 の 鎖 C D R 2 アミノ酸配列、配列番号 2 7 の 鎖 C D R 3 アミノ酸配列、配列番号 2 8 の 鎖 C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 2 9 の 鎖 C D R 2 アミノ酸配列、及び配列番号 3 0 の 鎖 C D R 3 アミノ酸配列；又は

(d) 配列番号 3 3 の 鎖 C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 3 4 の 鎖 C D R 2 アミノ酸配列、配列番号 3 5 の 鎖 C D R 3 アミノ酸配列、配列番号 3 6 の 鎖 C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 3 7 の 鎖 C D R 2 アミノ酸配列、及び配列番号 3 8 の 鎖 C D R 3 アミノ酸配列

を含む T 細胞受容体 (T C R) をコードするヌクレオチド配列を含む、方法。

【請求項 2】

組換え発現ベクターが：

(i) 配列番号 1 5 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % 同一のアミノ酸配列及び配列番号 1 6 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % 同一のアミノ酸配列；

(i i) 配列番号 2 3 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % 同一のアミノ酸配列及び配列番号 2 4 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % 同一のアミノ酸配列；

(i i i) 配列番号 3 1 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % 同一のアミノ酸配列及び配列番号 3 2 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % 同一のアミノ酸配列；

(i v) 配列番号 3 9 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % 同一のアミノ酸配列及び配列番号 4 0 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % 同一のアミノ酸配列；

(v) 配列番号 1 5 のアミノ酸 2 0 ~ 1 2 9 に対して少なくとも 9 5 % 同一のアミノ酸配列及び配列番号 1 6 のアミノ酸 2 2 ~ 1 3 3 に対して少なくとも 9 5 % 同一のアミノ酸配列；

(v i) 配列番号 2 3 のアミノ酸 2 0 ~ 1 2 9 に対して少なくとも 9 5 % 同一のアミノ酸配列及び配列番号 2 4 のアミノ酸 2 2 ~ 1 3 3 に対して少なくとも 9 5 % 同一のアミノ酸配列；

(v i i) 配列番号 3 1 のアミノ酸 2 0 ~ 1 2 9 に対して少なくとも 9 5 % 同一のアミノ酸配列及び配列番号 3 2 のアミノ酸 2 2 ~ 1 3 3 に対して少なくとも 9 5 % 同一のアミノ酸配列；又は

(v i i i) 配列番号 3 9 のアミノ酸 2 1 ~ 1 3 2 に対して少なくとも 9 5 % 同一のアミノ酸配列及び配列番号 4 0 のアミノ酸 2 2 ~ 1 3 0 に対して少なくとも 9 5 % 同一のアミノ酸配列

をコードするヌクレオチド配列を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

組換え発現ベクターが：

(i) 配列番号 1 5 及び 1 6 のアミノ酸配列；

(i i) 配列番号 2 3 及び 2 4 のアミノ酸配列；

(i i i) 配列番号 3 1 及び 3 2 のアミノ酸配列；

(i v) 配列番号 3 9 及び 4 0 のアミノ酸配列；

(v) 配列番号 1 5 のアミノ酸 2 0 ~ 1 2 9 及び配列番号 1 6 のアミノ酸 2 2 ~ 1 3 3 ；

(v i) 配列番号 2 3 のアミノ酸 2 0 ~ 1 2 9 及び配列番号 2 4 のアミノ酸 2 2 ~ 1 3 3 ；

(v i i) 配列番号 3 1 のアミノ酸 2 0 ~ 1 2 9 及び配列番号 3 2 のアミノ酸 2 2 ~ 1 3 3 ；又は

(v i i i) 配列番号 3 9 のアミノ酸 2 1 ~ 1 3 2 及び配列番号 4 0 のアミノ酸 2 2 ~ 1

10

20

30

40

50

30

をコードするヌクレオチド配列を含む、請求項1又は2に記載の方法。

【請求項4】

組換え発現ベクターが：

(A) 配列番号46のアミノ酸配列に対して少なくとも95%同一のアミノ酸配列であって：

(i) 配列番号46の48位のXがThr又はCysであり；

(ii) 配列番号46の112位のXがSer、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met又はTrpであり；

(iii) 配列番号46の114位のXがMet、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe又はTrpであり；及び

(iv) 配列番号46の115位のXがGly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met又はTrpである配列；

並びに

(B) 配列番号47のアミノ酸配列に対して少なくとも95%同一のアミノ酸配列であって、配列番号47の57位のXがSer又はCysである配列

をコードするヌクレオチド配列を含む、請求項1～3のいずれか一項に記載の方法。

【請求項5】

組換え発現ベクターが：

(A) 配列番号46のアミノ酸配列であって：

(i) 配列番号46の48位のXがThr又はCysであり；

(ii) 配列番号46の112位のXがSer、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met又はTrpであり；

(iii) 配列番号46の114位のXがMet、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe又はTrpであり；及び

(iv) 配列番号46の115位のXがGly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met又はTrpである配列；

並びに

(B) 配列番号47のアミノ酸配列であって、配列番号47の57位のXがSer又はCysである配列

をコードするヌクレオチド配列を含む、請求項1～3のいずれか一項に記載の方法。

【請求項6】

組換え発現ベクターが：

(1) 配列番号50のアミノ酸配列に対して少なくとも95%同一のアミノ酸配列及び配列番号51のアミノ酸配列に対して少なくとも95%同一のアミノ酸配列；

(2) 配列番号52のアミノ酸配列に対して少なくとも95%同一のアミノ酸配列及び配列番号53のアミノ酸配列に対して少なくとも95%同一のアミノ酸配列；

(3) 配列番号54のアミノ酸配列に対して少なくとも95%同一のアミノ酸配列及び配列番号55のアミノ酸配列に対して少なくとも95%同一のアミノ酸配列；

(4) 配列番号56のアミノ酸配列に対して少なくとも95%同一のアミノ酸配列及び配列番号57のアミノ酸配列に対して少なくとも95%同一のアミノ酸配列；

(5) 配列番号50のアミノ酸20～266に対して少なくとも95%同一のアミノ酸配列及び配列番号51のアミノ酸22～306に対して少なくとも95%同一のアミノ酸配列；

(6) 配列番号52のアミノ酸20～266に対して少なくとも95%同一のアミノ酸配列及び配列番号53のアミノ酸22～306に対して少なくとも95%同一のアミノ酸配列；

(7) 配列番号54のアミノ酸20～266に対して少なくとも95%同一のアミノ酸配列及び配列番号55のアミノ酸22～306に対して少なくとも95%同一のアミノ酸配列；又は

10

20

30

40

50

(8) 配列番号 5 6 のアミノ酸 2 1 ~ 2 6 9 に対して少なくとも 9 5 % 同一のアミノ酸配列及び配列番号 5 7 のアミノ酸 2 2 ~ 3 0 3 に対して少なくとも 9 5 % 同一のアミノ酸配列

をコードするヌクレオチド配列を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

組換え発現ベクターが：

(1) 配列番号 5 0 及び 5 1 のアミノ酸配列；

(2) 配列番号 5 2 及び 5 3 のアミノ酸配列；

(3) 配列番号 5 4 及び 5 5 のアミノ酸配列；

(4) 配列番号 5 6 及び 5 7 のアミノ酸配列；

(5) 配列番号 5 0 のアミノ酸 2 0 ~ 2 6 6 及び配列番号 5 1 のアミノ酸 2 2 ~ 3 0 6 ；

(6) 配列番号 5 2 のアミノ酸 2 0 ~ 2 6 6 及び配列番号 5 3 のアミノ酸 2 2 ~ 3 0 6 ；

(7) 配列番号 5 4 のアミノ酸 2 0 ~ 2 6 6 及び配列番号 5 5 のアミノ酸 2 2 ~ 3 0 6 ；

又は

(8) 配列番号 5 6 のアミノ酸 2 1 ~ 2 6 9 及び配列番号 5 7 のアミノ酸 2 2 ~ 3 0 3

をコードするヌクレオチド配列を含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

改変されたヒト細胞集団を製造する方法であって、組換え発現ベクターをヒト細胞集団に導入することを含み、組換え発現ベクターが、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に定義された T C R の機能的部分を含むポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含み、機能的部分が：

(a) 配列番号 9 の 鎖 C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 1 0 の 鎖 C D R 2 アミノ酸配列、配列番号 1 1 の 鎖 C D R 3 アミノ酸配列、配列番号 1 2 の 鎖 C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 1 3 の 鎖 C D R 2 アミノ酸配列、及び配列番号 1 4 の 鎖 C D R 3 アミノ酸配列；

(b) 配列番号 1 7 の 鎖 C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 1 8 の 鎖 C D R 2 アミノ酸配列、配列番号 1 9 の 鎖 C D R 3 アミノ酸配列、配列番号 2 0 の 鎖 C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 2 1 の 鎖 C D R 2 アミノ酸配列、及び配列番号 2 2 の 鎖 C D R 3 アミノ酸配列；

(c) 配列番号 2 5 の 鎖 C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 2 6 の 鎖 C D R 2 アミノ酸配列、配列番号 2 7 の 鎖 C D R 3 アミノ酸配列、配列番号 2 8 の 鎖 C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 2 9 の 鎖 C D R 2 アミノ酸配列、及び配列番号 3 0 の 鎖 C D R 3 アミノ酸配列；又は

(d) 配列番号 3 3 の 鎖 C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 3 4 の 鎖 C D R 2 アミノ酸配列、配列番号 3 5 の 鎖 C D R 3 アミノ酸配列、配列番号 3 6 の 鎖 C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 3 7 の 鎖 C D R 2 アミノ酸配列、及び配列番号 3 8 の 鎖 C D R 3 アミノ酸配列

を含む、方法。

【請求項 9】

ポリペプチドが：

(i) 配列番号 1 5 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % 同一のアミノ酸配列及び配列番号 1 6 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % 同一のアミノ酸配列；

(i i) 配列番号 2 3 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % 同一のアミノ酸配列及び配列番号 2 4 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % 同一のアミノ酸配列；

(i i i) 配列番号 3 1 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % 同一のアミノ酸配列及び配列番号 3 2 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % 同一のアミノ酸配列；

(i v) 配列番号 3 9 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % 同一のアミノ酸配列及び配列番号 4 0 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % 同一のアミノ酸配列；

(v) 配列番号 1 5 のアミノ酸 2 0 ~ 1 2 9 に対して少なくとも 9 5 % 同一のアミノ酸配列及び配列番号 1 6 のアミノ酸 2 2 ~ 1 3 3 に対して少なくとも 9 5 % 同一のアミノ酸配

10

20

30

40

50

列；

(v i) 配列番号 2 3 のアミノ酸 2 0 ~ 1 2 9 に対して少なくとも 9 5 % 同一のアミノ酸配列及び配列番号 2 4 のアミノ酸 2 2 ~ 1 3 3 に対して少なくとも 9 5 % 同一のアミノ酸配列；

(v i i) 配列番号 3 1 のアミノ酸 2 0 ~ 1 2 9 に対して少なくとも 9 5 % 同一のアミノ酸配列及び配列番号 3 2 のアミノ酸 2 2 ~ 1 3 3 に対して少なくとも 9 5 % 同一のアミノ酸配列；又は

(v i i i) 配列番号 3 9 のアミノ酸 2 1 ~ 1 3 2 に対して少なくとも 9 5 % 同一のアミノ酸配列及び配列番号 4 0 のアミノ酸 2 2 ~ 1 3 0 に対して少なくとも 9 5 % 同一のアミノ酸配列

を含む、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 1 0】

ポリペプチドが；

(i) 配列番号 1 5 及び 1 6 のアミノ酸配列；

(i i) 配列番号 2 3 及び 2 4 のアミノ酸配列；

(i i i) 配列番号 3 1 及び 3 2 のアミノ酸配列；

(i v) 配列番号 3 9 及び 4 0 のアミノ酸配列；

(v) 配列番号 1 5 のアミノ酸 2 0 ~ 1 2 9 及び配列番号 1 6 のアミノ酸 2 2 ~ 1 3 3 ；

(v i) 配列番号 2 3 のアミノ酸 2 0 ~ 1 2 9 及び配列番号 2 4 のアミノ酸 2 2 ~ 1 3 3

；

(v i i) 配列番号 3 1 のアミノ酸 2 0 ~ 1 2 9 及び配列番号 3 2 のアミノ酸 2 2 ~ 1 3 3 ；又は

(v i i i) 配列番号 3 9 のアミノ酸 2 1 ~ 1 3 2 及び配列番号 4 0 のアミノ酸 2 2 ~ 1 3 0

を含む、請求項 8 又は 9 に記載の方法。

【請求項 1 1】

ポリペプチドが；

(A) 配列番号 4 6 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % 同一のアミノ酸配列であって；

(i) 配列番号 4 6 の 4 8 位の X が T h r 又は C y s であり；

(i i) 配列番号 4 6 の 1 1 2 位の X が S e r 、 A l a 、 V a l 、 L e u 、 I l e 、 P r o 、 P h e 、 M e t 又は T r p であり；

(i i i) 配列番号 4 6 の 1 1 4 位の X が M e t 、 A l a 、 V a l 、 L e u 、 I l e 、 P r o 、 P h e 又は T r p であり；及び

(i v) 配列番号 4 6 の 1 1 5 位の X が G l y 、 A l a 、 V a l 、 L e u 、 I l e 、 P r o 、 P h e 、 M e t 又は T r p である配列；

並びに

(B) 配列番号 4 7 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % 同一のアミノ酸配列であって、配列番号 4 7 の 5 7 位の X が S e r 又は C y s である配列

を更に含む、請求項 8 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 2】

ポリペプチドが；

(A) 配列番号 4 6 のアミノ酸配列であって；

(i) 配列番号 4 6 の 4 8 位の X が T h r 又は C y s であり；

(i i) 配列番号 4 6 の 1 1 2 位の X が S e r 、 A l a 、 V a l 、 L e u 、 I l e 、 P r o 、 P h e 、 M e t 又は T r p であり；

(i i i) 配列番号 4 6 の 1 1 4 位の X が M e t 、 A l a 、 V a l 、 L e u 、 I l e 、 P r o 、 P h e 又は T r p であり；及び

(i v) 配列番号 4 6 の 1 1 5 位の X が G l y 、 A l a 、 V a l 、 L e u 、 I l e 、 P r o 、 P h e 、 M e t 又は T r p である配列；

10

20

30

40

50

並びに

(B) 配列番号 4 7 のアミノ酸配列であって、配列番号 4 7 の 5 7 位の X が S e r 又は C y s である配列

を更に含む、請求項 8 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 3】

ポリペプチドが：

(1) 配列番号 5 0 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % 同一のアミノ酸配列及び配列番号 5 1 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % 同一のアミノ酸配列；

(2) 配列番号 5 2 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % 同一のアミノ酸配列及び配列番号 5 3 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % 同一のアミノ酸配列；

(3) 配列番号 5 4 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % 同一のアミノ酸配列及び配列番号 5 5 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % 同一のアミノ酸配列；

(4) 配列番号 5 6 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % 同一のアミノ酸配列及び配列番号 5 7 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % 同一のアミノ酸配列；

(5) 配列番号 5 0 のアミノ酸 2 0 ~ 2 6 6 に対して少なくとも 9 5 % 同一のアミノ酸配列及び配列番号 5 1 のアミノ酸 2 2 ~ 3 0 6 に対して少なくとも 9 5 % 同一のアミノ酸配列；

(6) 配列番号 5 2 のアミノ酸 2 0 ~ 2 6 6 に対して少なくとも 9 5 % 同一のアミノ酸配列及び配列番号 5 3 のアミノ酸 2 2 ~ 3 0 6 に対して少なくとも 9 5 % 同一のアミノ酸配列；

(7) 配列番号 5 4 のアミノ酸 2 0 ~ 2 6 6 に対して少なくとも 9 5 % 同一のアミノ酸配列及び配列番号 5 5 のアミノ酸 2 2 ~ 3 0 6 に対して少なくとも 9 5 % 同一のアミノ酸配列；又は

(8) 配列番号 5 6 のアミノ酸 2 1 ~ 2 6 9 に対して少なくとも 9 5 % 同一のアミノ酸配列及び配列番号 5 7 のアミノ酸 2 2 ~ 3 0 3 に対して少なくとも 9 5 % 同一のアミノ酸配列

を含む、請求項 8 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 4】

ポリペプチドが：

(1) 配列番号 5 0 及び 5 1 のアミノ酸配列；

(2) 配列番号 5 2 及び 5 3 のアミノ酸配列；

(3) 配列番号 5 4 及び 5 5 のアミノ酸配列；

(4) 配列番号 5 6 及び 5 7 のアミノ酸配列；

(5) 配列番号 5 0 のアミノ酸 2 0 ~ 2 6 6 及び配列番号 5 1 のアミノ酸 2 2 ~ 3 0 6 ；

(6) 配列番号 5 2 のアミノ酸 2 0 ~ 2 6 6 及び配列番号 5 3 のアミノ酸 2 2 ~ 3 0 6 ；

(7) 配列番号 5 4 のアミノ酸 2 0 ~ 2 6 6 及び配列番号 5 5 のアミノ酸 2 2 ~ 3 0 6 ；

又は

(8) 配列番号 5 6 のアミノ酸 2 1 ~ 2 6 9 及び配列番号 5 7 のアミノ酸 2 2 ~ 3 0 3

を含む、請求項 8 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 5】

改変されたヒト細胞集団を製造する方法であって、組換え発現ベクターをヒト細胞集団に導入することを含み、組換え発現ベクターが、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に定義された T C R の機能的部分を含むタンパク質をコードするヌクレオチド配列を含み、機能的部分が：

(a) 配列番号 9 の 鎖 C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 1 0 の 鎖 C D R 2 アミノ酸配列、配列番号 1 1 の 鎖 C D R 3 アミノ酸配列を含む第一のポリペプチド鎖並びに配列番号 1 2 の 鎖 C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 1 3 の 鎖 C D R 2 アミノ酸配列、及び配列番号 1 4 の 鎖 C D R 3 アミノ酸配列を含む第二のポリペプチド鎖；

(b) 配列番号 1 7 の 鎖 C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 1 8 の 鎖 C D R 2 アミノ酸配列、配列番号 1 9 の 鎖 C D R 3 アミノ酸配列を含む第一のポリペプチド鎖並びに配列

10

20

30

40

50

番号 20 の 鎖 C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 21 の 鎖 C D R 2 アミノ酸配列、及び配列番号 22 の 鎖 C D R 3 アミノ酸配列を含む第二のポリペプチド鎖；

(c) 配列番号 25 の 鎖 C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 26 の 鎖 C D R 2 アミノ酸配列、配列番号 27 の 鎖 C D R 3 アミノ酸配列を含む第一のポリペプチド鎖並びに配列番号 28 の 鎖 C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 29 の 鎖 C D R 2 アミノ酸配列、及び配列番号 30 の 鎖 C D R 3 アミノ酸配列を含む第二のポリペプチド鎖；又は

(d) 配列番号 33 の 鎖 C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 34 の 鎖 C D R 2 アミノ酸配列、配列番号 35 の 鎖 C D R 3 アミノ酸配列を含む第一のポリペプチド鎖並びに配列番号 36 の 鎖 C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 37 の 鎖 C D R 2 アミノ酸配列、及び配列番号 38 の 鎖 C D R 3 アミノ酸配列を含む第二のポリペプチド鎖

10

を含む、方法。

【請求項 16】

(i) 第一のポリペプチド鎖が配列番号 15 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% 同一のアミノ酸配列を含み、第二のポリペプチド鎖が配列番号 16 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% 同一のアミノ酸配列を含む；

(ii) 第一のポリペプチド鎖が配列番号 23 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% 同一のアミノ酸配列を含み、第二のポリペプチド鎖が配列番号 24 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% 同一のアミノ酸配列を含む；

(iii) 第一のポリペプチド鎖が配列番号 31 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% 同一のアミノ酸配列を含み、第二のポリペプチド鎖が配列番号 32 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% 同一のアミノ酸配列を含む；

20

(iv) 第一のポリペプチド鎖が配列番号 39 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% 同一のアミノ酸配列を含み、第二のポリペプチド鎖が配列番号 40 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% 同一のアミノ酸配列を含む；

(v) 第一のポリペプチド鎖が配列番号 15 のアミノ酸 20 ~ 129 に対して少なくとも 95% 同一のアミノ酸配列を含み、第二のポリペプチド鎖が配列番号 16 のアミノ酸 22 ~ 133 に対して少なくとも 95% 同一のアミノ酸配列を含む；

(vi) 第一のポリペプチド鎖が配列番号 23 のアミノ酸 20 ~ 129 に対して少なくとも 95% 同一のアミノ酸配列を含み、第二のポリペプチド鎖が配列番号 24 のアミノ酸 22 ~ 133 に対して少なくとも 95% 同一のアミノ酸配列を含む；

30

(vii) 第一のポリペプチド鎖が配列番号 31 のアミノ酸 20 ~ 129 に対して少なくとも 95% 同一のアミノ酸配列を含み、第二のポリペプチド鎖が配列番号 32 のアミノ酸 22 ~ 133 に対して少なくとも 95% 同一のアミノ酸配列を含む；又は

(viii) 第一のポリペプチド鎖が配列番号 39 のアミノ酸 21 ~ 132 に対して少なくとも 95% 同一のアミノ酸配列を含み、第二のポリペプチド鎖が配列番号 40 のアミノ酸 22 ~ 130 に対して少なくとも 95% 同一のアミノ酸配列を含む、

請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

(i) 第一のポリペプチド鎖が配列番号 15 のアミノ酸配列を含み、第二のポリペプチド鎖が配列番号 16 のアミノ酸配列を含む；

40

(ii) 第一のポリペプチド鎖が配列番号 23 のアミノ酸配列を含み、第二のポリペプチド鎖が配列番号 24 のアミノ酸配列を含む；

(iii) 第一のポリペプチド鎖が配列番号 31 のアミノ酸配列を含み、第二のポリペプチド鎖が配列番号 32 のアミノ酸配列を含む；又は

(iv) 第一のポリペプチド鎖が配列番号 39 のアミノ酸配列を含み、第二のポリペプチド鎖が配列番号 40 のアミノ酸配列を含む；

(v) 第一のポリペプチド鎖が配列番号 15 のアミノ酸 20 ~ 129 を含み、第二のポリペプチド鎖が配列番号 16 のアミノ酸 22 ~ 133 を含む；

(vi) 第一のポリペプチド鎖が配列番号 23 のアミノ酸 20 ~ 129 を含み、第二のポリペプチド鎖が配列番号 24 のアミノ酸 22 ~ 133 を含む；

50

(vii) 第一のポリペプチド鎖が配列番号31のアミノ酸20~129を含み、第二のポリペプチド鎖が配列番号32のアミノ酸22~133を含む；又は

(viii) 第一のポリペプチド鎖が配列番号39のアミノ酸21~132を含み、第二のポリペプチド鎖が配列番号40のアミノ酸22~130を含む、

請求項15又は16に記載の方法。

【請求項18】

(A) 第一のポリペプチド鎖が、配列番号46のアミノ酸配列に対して少なくとも95%同一のアミノ酸配列であって：

(i) 配列番号46の48位のXがThr又はCysであり；

(ii) 配列番号46の112位のXがSer、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met又はTrpであり；

(iii) 配列番号46の114位のXがMet、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe又はTrpであり；及び

(iv) 配列番号46の115位のXがGly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met又はTrpである配列を更に含み；

並びに

(B) 第二のポリペプチド鎖が、配列番号47のアミノ酸配列に対して少なくとも95%同一のアミノ酸配列であって、配列番号47の57位のXがSer又はCysである配列を更に含む、

請求項15~17のいずれか一項に記載の方法。

【請求項19】

(A) 第一のポリペプチド鎖が、配列番号46のアミノ酸配列であって：

(i) 配列番号46の48位のXがThr又はCysであり；

(ii) 配列番号46の112位のXがSer、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met又はTrpであり；

(iii) 配列番号46の114位のXがMet、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe又はTrpであり；及び

(iv) 配列番号46の115位のXがGly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met又はTrpである配列を更に含み；

並びに

(B) 第二のポリペプチド鎖が、配列番号47のアミノ酸配列であって、配列番号47の57位のXがSer又はCysである配列を更に含む、

請求項15~17のいずれか一項に記載の方法。

【請求項20】

(1) 第一のポリペプチド鎖が配列番号50のアミノ酸配列に対して少なくとも95%同一のアミノ酸配列を含み、第二のポリペプチド鎖が配列番号51のアミノ酸配列に対して少なくとも95%同一のアミノ酸配列を含む；

(2) 第一のポリペプチド鎖が配列番号52のアミノ酸配列に対して少なくとも95%同一のアミノ酸配列を含み、第二のポリペプチド鎖が配列番号53のアミノ酸配列に対して少なくとも95%同一のアミノ酸配列を含む；

(3) 第一のポリペプチド鎖が配列番号54のアミノ酸配列に対して少なくとも95%同一のアミノ酸配列を含み、第二のポリペプチド鎖が配列番号55のアミノ酸配列に対して少なくとも95%同一のアミノ酸配列を含む；

(4) 第一のポリペプチド鎖が配列番号56のアミノ酸配列に対して少なくとも95%同一のアミノ酸配列を含み、第二のポリペプチド鎖が配列番号57のアミノ酸配列に対して少なくとも95%同一のアミノ酸配列を含む；

(5) 第一のポリペプチド鎖が配列番号50のアミノ酸20~266に対して少なくとも95%同一のアミノ酸配列を含み、第二のポリペプチド鎖が配列番号51のアミノ酸22~306に対して少なくとも95%同一のアミノ酸配列を含む；

(6) 第一のポリペプチド鎖が配列番号52のアミノ酸20~266に対して少なくとも

10

20

30

40

50

95%同一のアミノ酸配列を含み、第二のポリペプチド鎖が配列番号53のアミノ酸22～306に対して少なくとも95%同一のアミノ酸配列を含む；

(7) 第一のポリペプチド鎖が配列番号54のアミノ酸20～266に対して少なくとも95%同一のアミノ酸配列を含み、第二のポリペプチド鎖が配列番号55のアミノ酸22～306に対して少なくとも95%同一のアミノ酸配列を含む；又は

(8) 第一のポリペプチド鎖が配列番号56のアミノ酸21～269に対して少なくとも95%同一のアミノ酸配列を含み、第二のポリペプチド鎖が配列番号57のアミノ酸22～303に対して少なくとも95%同一のアミノ酸配列を含む、

請求項15～19のいずれか一項に記載の方法。

【請求項21】

(1) 第一のポリペプチド鎖が配列番号50のアミノ酸配列を含み、第二のポリペプチド鎖が配列番号51のアミノ酸配列を含む；

(2) 第一のポリペプチド鎖が配列番号52のアミノ酸配列を含み、第二のポリペプチド鎖が配列番号53のアミノ酸配列を含む；

(3) 第一のポリペプチド鎖が配列番号54のアミノ酸配列を含み、第二のポリペプチド鎖が配列番号55のアミノ酸配列を含む；

(4) 第一のポリペプチド鎖が配列番号56のアミノ酸配列を含み、第二のポリペプチド鎖が配列番号57のアミノ酸配列を含む；

(5) 第一のポリペプチド鎖が配列番号50のアミノ酸20～266を含み、第二のポリペプチド鎖が配列番号51のアミノ酸22～306を含む；

(6) 第一のポリペプチド鎖が配列番号52のアミノ酸20～266を含み、第二のポリペプチド鎖が配列番号53のアミノ酸22～306を含む；

(7) 第一のポリペプチド鎖が配列番号54のアミノ酸20～266を含み、第二のポリペプチド鎖が配列番号55のアミノ酸22～306を含む；又は

(8) 第一のポリペプチド鎖が配列番号56のアミノ酸21～269を含み、第二のポリペプチド鎖が配列番号57のアミノ酸22～303を含む、

請求項15～20のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50