

【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】平成28年8月25日(2016.8.25)

【公表番号】特表2015-524387(P2015-524387A)

【公表日】平成27年8月24日(2015.8.24)

【年通号数】公開・登録公報2015-053

【出願番号】特願2015-519244(P2015-519244)

【国際特許分類】

C 07 K	16/46	(2006.01)
A 61 K	38/00	(2006.01)
A 61 P	31/04	(2006.01)
A 61 P	31/12	(2006.01)
A 61 P	37/06	(2006.01)
A 61 P	35/00	(2006.01)
A 61 P	29/00	(2006.01)
A 61 P	33/00	(2006.01)
A 61 K	39/395	(2006.01)
A 61 P	7/00	(2006.01)
A 61 K	51/00	(2006.01)
A 61 K	49/00	(2006.01)
G 01 N	33/53	(2006.01)
G 01 N	33/532	(2006.01)
C 12 N	15/09	(2006.01)

【F I】

C 07 K	16/46	Z N A
A 61 K	37/02	
A 61 P	31/04	
A 61 P	31/12	
A 61 P	37/06	
A 61 P	35/00	
A 61 P	29/00	
A 61 P	33/00	
A 61 K	39/395	D
A 61 K	39/395	N
A 61 P	7/00	
A 61 K	49/02	A
A 61 K	43/00	
A 61 K	49/00	A
G 01 N	33/53	D
G 01 N	33/532	A
C 12 N	15/00	A

【手続補正書】

【提出日】平成28年7月4日(2016.7.4)

【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】**

第1および第2のポリペプチドを含む二量体タンパク質であって、各ポリペプチドが免疫グロブリン重鎖の少なくともC_H2領域およびC_H3領域を含み、該第1および/または第2のポリペプチドにおいて、

ヒトIgG1重鎖におけるE345およびE430に対応する位置におけるアミノ酸がEではなく、かつ

S440、Y436、D/E356、T359、E382、N434、Q438、I253およびS254からなる群より選択される少なくとも1つの位置におけるアミノ酸が、各位置についてそれぞれ、Y、K、RまたはWである；Yではない；DでもEでもない；Tではない；Eではない；Nではない；Qではない；Iではない；およびSではない、

前記二量体タンパク質。

【請求項 2】

一方または両方のポリペプチドに関して、

(a) E345に対応する位置にあるアミノ酸が、R、K、Q、N、Y、A、C、D、F、G、H、I、L、M、P、S、T、VおよびWからなる群より選択され、例えばR、K、Q、NおよびYからなる群より選択される、ならびに/または

(b) E430に対応する位置にあるアミノ酸が、G、S、T、F、H、A、C、D、I、K、L、M、N、P、Q、R、V、WおよびYからなる群より選択され、例えばG、S、T、FおよびHからなる群より選択される、ならびに/または

(c) S440に対応する位置にあるアミノ酸が、YもしくはWである

請求項1に記載の二量体タンパク質。

【請求項 3】

一方または両方のポリペプチドにおいて、Y436、D/E356、T359、E382、N434、Q438、I253およびS254からなる群より選択される位置におけるアミノ酸が、各位置についてそれぞれ、

(a) I、N、Q、S、T、R、A、E、F、H、K、L、MまたはV、例えばI、N、Q、またはS；

(b) R、G、T、I、L、M、K、H、S、V、Y、Q、N、W、F、A、またはC；

(c) R；

(d) V、L、M、D、Q、K、R、N、H、S、T、W、またはY、例えばV、L、またはM；

(e) W、H、K、Q、R、D、E、S、T、またはY、例えばW、H、K、Q、またはR；

(f) N、S、T、A、E、G、H、K、Q、R、W、またはY、例えばN、S、またはT；

(g) V、L、N、Q、E、S、またはT、例えばV、L、N、またはQ；

(h) L、G、IまたはV

である、前記請求項のいずれか一項に記載の二量体タンパク質。

【請求項 4】

一方または両方のポリペプチドにおいて、E345、E430およびS440に対応する位置におけるアミノ酸がそれぞれR、GおよびYであるか；または代替的にそれぞれK、GおよびYであるか；または代替的にそれぞれR、SおよびYであるか；または代替的にそれぞれR、GおよびWであるか；または代替的にそれぞれR、GおよびKであるか；または代替的に、E345、E430およびY436に対応する位置におけるアミノ酸がそれぞれR、GおよびIである、前記請求項のいずれか一項に記載の二量体タンパク質。

【請求項 5】

免疫グロブリン重鎖のアイソタイプが、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、IgA2、IgD、IgEおよびIgMからなる群より選択される、前記請求項のいずれか一項に記載の二量体タンパク質。

【請求項 6】

前記ポリペプチドの少なくとも一方が、標的、任意で同じ標的と特異的に結合する結合領域を含み、任意で該標的が、細胞、細菌またはビリオン上に存在する分子である、前記請求項のいずれか一項に記載の二量体タンパク質。

【請求項 7】

抗体である、前記請求項のいずれか一項に記載の二量体タンパク質。

【請求項 8】

前記第1および第2のポリペプチドのそれぞれが、同じ抗原と結合してもよい第1および第2の抗原結合領域を形成する、軽鎖可変領域および定常領域を含む免疫グロブリン軽鎖配列と会合している免疫グロブリン重鎖可変領域を含む、請求項7に記載の二量体タンパク質。

【請求項 9】

前記第1および / または第2のポリペプチドにおいて、K439に対応する位置におけるアミノ酸がKではない、例えればEまたはDである、前記請求項のいずれか一項に記載の二量体タンパク質。

【請求項 10】

一方または両方のポリペプチド、例えば各ポリペプチドにおいて、E345、E430、K439に対応する位置におけるアミノ酸がそれぞれR、G、Eであり、S440がY、KまたはRである、請求項9に記載の二量体タンパク質。

【請求項 11】

一方または両方のポリペプチド、例えば各ポリペプチドにおいて、E345、E430、Y436およびS440に対応する位置におけるアミノ酸がR、G、IおよびKである、請求項8に記載の二量体タンパク質。

【請求項 12】

前記第1および / または第2のポリペプチドにおいて、K447に対応する位置におけるアミノ酸残基がDもしくはEであり、かつ / またはQ386に対応する位置におけるアミノ酸がKである、前記請求項のいずれか一項に記載の二量体タンパク質。

【請求項 13】

前記第1および / または第2のポリペプチドにおいて、K447に対応する位置におけるアミノ酸残基がK、RまたはHであり、かつ、該ポリペプチドが、

(a) Pである、位置448におけるアミノ酸残基；または

(b) K、RもしくはHである、位置448におけるアミノ酸残基、および、Pである、位置449におけるアミノ酸残基

を含む、請求項1～12のいずれか一項に記載の二量体タンパク質。

【請求項 14】

ヒトIgG1重鎖におけるL234、L235、G236、G237、S239、P238、T250、M252、I253、S254、R255、T256、D265、S267、H268、D270、E272、N286、K288、N297、V303、V305、T307、V308、L309、H310、Q311、D312、K317、K322、S324、P329、P331、I332、K340、D356、K360、Q362、D376、A378、E380、E382、G385、Q386、P387、E388、N389、S400、D413、S415、S424、M428、H433、N434、H435、Y436、K439またはK447に対応する少なくとも1つの位置におけるアミノ酸が、それぞれ、Lではない；Lではない；Gではない；Gではない；Sではない；Pではない；Tではない；Mではない；Iではない；Sではない；Rではない；Tではない；Dではない；Sではない；Hではない；Dではない；Eではない；Nではない；Kではない；Nではない；Vではない；Vではない；Tではない；Vではない；Lではない；Hではない；Qではない；Dではない；Kではない；Kではない；Sではない；Pではない；Pではない；Iではない；Kではない；Dではない；Kではない；Qではない；Dではない；Aではない；Eではない；Eではない；Gではない；Qではない；Pではない；Eではない；Nではない；Sではない；Dではない；Sではない；Sではない；Mではない；Hではない；Nではない；Hではない；Yではない；およびKではない、前記請求項のいずれか一項に記載の二量体タンパク質。

【請求項 15】

前記ポリペプチドの少なくとも一方とリンカーを介して結合体化されていてよい、薬物、毒素、放射性標識、放射線不透性物質、常磁性物質、蛍光性物質、リン光性物質、超音波用増強剤またはポリエチレングリコール(PEG)を含む、前記請求項のいずれか一項

に記載の二量体タンパク質。

【請求項 16】

ホモ二量体またはヘテロ二量体である、前記請求項のいずれか一項に記載の二量体タンパク質。

【請求項 17】

前記第1および第2のポリペプチドがそれぞれ、免疫グロブリン重鎖のCH2領域、CH3領域およびヒンジ領域を含み、かつ

該第1のポリペプチドにおいて、K409、T366、L368、K370、D399、F405およびY407から選択される位置におけるアミノ酸が、それぞれK、T、L、K、D、FおよびYではなく、例えばK409がRであり、かつ

該第2のポリペプチドにおいて、F405、T366、L368、K370、D399、Y407およびK409から選択される位置におけるアミノ酸が、それぞれF、T、L、K、D、YおよびKではない、例えばF405がLである、

請求項16に記載の二量体タンパク質。

【請求項 18】

pHが約6.8のリン酸緩衝液中で、主としてオリゴマー形態、例えば六量体形態にあり、6.0未満、例えば約5.0のpHで、主として単量体形態にある、前記請求項のいずれか一項に記載の二量体タンパク質。

【請求項 19】

それぞれが請求項1～18のいずれか一項に記載の二量体タンパク質である非共有結合的に会合した6つの二量体タンパク質を含む、六量体。

【請求項 20】

非共有結合的に会合した6つの分子を含む六量体であって、該分子のうち少なくとも1つが請求項1～18のいずれか一項に記載の二量体タンパク質であり、かつ、該分子のうち少なくとも1つが少なくともCH2領域、CH3領域およびヒンジ領域を含むFcドメインを含む抗体であり、該抗体がモノクローナル抗体またはポリクローナル抗体である、前記六量体。

【請求項 21】

請求項1～18のいずれか一項に記載の二量体タンパク質および／または請求項19～20のいずれか一項に記載の六量体、ならびに薬学的に許容される担体を含む、組成物。

【請求項 22】

請求項1～18のいずれか一項に記載の第1の二量体タンパク質、請求項1～18のいずれか一項に記載の第2の二量体タンパク質、および任意で薬学的に許容される担体を含む、組成物。

【請求項 23】

前記第1および第2の二量体タンパク質の両方が第1および第2のポリペプチドを含み、該第1および第2の二量体タンパク質の該第1および／または第2のポリペプチドにおいて、ヒトIgG1重鎖におけるE345およびE430に対応する位置にあるアミノ酸がEではなく、かつ、S440、Y436、E356、T359、E382、N434、Q438、I253およびS254からなる群より選択される少なくとも1つの位置におけるアミノ酸が、各位置についてそれぞれ、Y、K、RまたはWである；Yではない；DでもEでもない；Tではない；Eではない；Nではない；Qではない；Iではない；およびSではない、請求項22に記載の組成物。

【請求項 24】

前記第1および第2の二量体タンパク質の前記第1および第2のポリペプチドの一方または両方において、ヒトIgG1重鎖におけるE345、E430およびS440に対応する位置にあるアミノ酸がそれぞれR、GおよびYである、請求項22記載の組成物。

【請求項 25】

前記第1の二量体タンパク質が第1および第2のポリペプチドを含み、該第1および／または第2のポリペプチドにおいて、K439に対応する位置にあるアミノ酸がEもしくはDであり、かつ

前記第2の二量体タンパク質が第1および第2のポリペプチドを含み、該第1および／また

は第2のポリペプチドにおいて、S440に対応する位置にあるアミノ酸がKもしくはR、任意でKであり、かつ／または、Y436、D/E356、T359、E382、N434、Q438、I253およびS254からなる群より選択される位置における少なくとも1つのアミノ酸がそれぞれ、Yではない；DでもEでもない；Tではない；Eではない；Nではない；Qではない；Iではない；およびSではない。

請求項22に記載の組成物。

【請求項26】

前記第1の二量体タンパク質の前記第1および／または第2のポリペプチドにおいて、E345、E430、K439およびS440に対応する位置にあるアミノ酸がそれぞれR、G、EおよびYであり、かつ

前記第2の二量体タンパク質の前記第1および／または第2のポリペプチドにおいて、E345、E430、K439およびS440に対応する位置にあるアミノ酸がそれぞれR、G、KおよびKであるか；または代替的に、E345、E430、Y436およびS440に対応する位置にあるアミノ酸がそれぞれR、G、IおよびKである、

請求項25に記載の組成物。

【請求項27】

前記第1の二量体タンパク質の前記第1および／または第2のポリペプチドにおいて、K447に対応する位置にあるアミノ酸がDもしくはEであり、かつ

前記第2の二量体タンパク質の前記第1および／または第2のポリペプチドにおいて、K447に対応する位置にあるアミノ酸がK、RもしくはHであり；448に対応する位置にあるアミノ酸がP、K、RもしくはHであり；かつ／または、449に対応する位置にあるアミノ酸がPである、

請求項22～24のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項28】

前記第1および第2の二量体タンパク質の少なくとも一方が抗体である、請求項22～27のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項29】

前記第1および第2の抗体が、異なる抗原と結合するか、または同じ抗原の異なるエピトープと結合する、請求項28に記載の組成物。

【請求項30】

前記薬学的に許容される担体が水性緩衝液であり、例えば該水性緩衝液のpHが、少なくとも約6.5、例えば約6.5～約9.0、例えば約7.0～約8.0、例えば約7.4である、請求項22～29のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項31】

リン酸緩衝系を含み、例えば該水性緩衝液のpHが、pH 6.5未満、例えば約4.0～6.4、例えば約5.0～約6.0である、請求項29に記載の組成物。

【請求項32】

酢酸緩衝系、ヒスチジン緩衝系、グリシン緩衝系、クエン酸緩衝系、ニコチン酸緩衝系、乳酸緩衝系、および／またはコハク酸緩衝系を含む、請求項31に記載の組成物。

【請求項33】

それぞれが免疫グロブリン重鎖の少なくともCH2領域およびCH3領域を含む第1および第2のポリペプチドを含む二量体タンパク質の溶液中でのオリゴマー形成、および／または、例えば補体依存性細胞傷害作用(CDC)であるエフェクター機能を増大させる方法であって、該第1および／または第2のポリペプチドに、ヒトIgG1重鎖における少なくともE345、E430に対応する位置、ならびにS440、Y436、D/E356、T359、E382、N434、Q438、I253およびS254からなる群より選択される位置におけるアミノ酸置換を導入する段階を含む、前記方法。

【請求項34】

前記アミノ酸置換が、ヒトIgG1重鎖における少なくともE345、E430およびS440に対応する位置にある、請求項33に記載の方法。

【請求項 3 5】

E345、E430およびS440に対応する位置におけるアミノ酸置換が、それぞれ345R、430Gおよび440Yであるか、または代替的にそれぞれ345K、430Gおよび440Yであるか；または代替的にそれぞれ345R、430Sおよび440Yであるか；または代替的にそれぞれ345R、430Gおよび440Wであるか；または代替的にそれぞれ345R、430Gおよび440Kであるか；または代替的にE345、E430およびY436に対応する位置におけるアミノ酸置換がそれぞれ345R、430Gおよび436Iである、請求項33～34のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 6】

重鎖配列のアイソタイプが、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、IgA2、IgD、IgMおよびIgEからなる群より選択される、請求項33～35のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 7】

前記二量体タンパク質が抗体である、請求項33～36のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 8】

請求項33～37のいずれか一項に記載の方法によって調製される、変異型二量体タンパク質。

【請求項 3 9】

画像化、診断法または治療法において同時、別々または逐次的に用いるための、請求項1～18のいずれか一項に記載の第1の二量体タンパク質および請求項1～18のいずれか一項に記載の第2の二量体タンパク質を含む、キット・オブ・パーツ。

【請求項 4 0】

細菌感染症、ウイルス感染症もしくは寄生虫感染症、自己免疫疾患、癌、炎症などの疾患の治療において用いるため、および／または細菌感染症によって引き起こされる敗血症性ショックのリスクを低下させるのに用いるための、請求項1～32、38、39および41のいずれか一項に記載の二量体タンパク質、オリゴマー、六量体、組成物またはキット・オブ・パーツ。

【請求項 4 1】

前記二量体タンパク質が、リポ多糖（LPS）、リポオリゴ糖（LOS）、デルタ内毒素、ボツリヌス毒素、ジフテリア菌（*Corynebacterium diphtheriae*）外毒素、細菌スーパー抗原、耐熱性エンテロトキシン、細胞溶解素、チャネル形成毒素、酵素活性毒素、またはマイコトキシンと特異的に結合する結合領域を含む、請求項1～32、38、39および40のいずれか一項に記載の二量体タンパク質、オリゴマー、六量体、組成物またはキット・オブ・パーツ。

【請求項 4 2】

ヒトまたは他の哺乳動物の身体の少なくとも一部の画像化において用いるための、請求項1～32、38、39および41のいずれか一項に記載の二量体タンパク質、オリゴマー、六量体、組成物またはキット・オブ・パーツ。

【請求項 4 3】

請求項1～32、38、39および41のいずれか一項に記載の二量体タンパク質、オリゴマー、六量体、組成物またはキット・オブ・パーツを投与する段階を含む、ヒトまたは他の哺乳動物の身体の少なくとも一部を画像化するための方法。

【請求項 4 4】

細菌感染症、ウイルス感染症もしくは寄生虫感染症を治療するため、ヒトもしくは他の哺乳動物の身体の少なくとも一部を画像化するため、またはヒトもしくは他の哺乳動物の身体からの標的分子のクリアランスをモジュレートするための医薬の製造における、請求項1～32、38、39および41のいずれか一項に記載の二量体タンパク質、オリゴマー、六量体、組成物またはキット・オブ・パーツの使用。

【請求項 4 5】

ヒトにおいて癌、自己免疫疾患、臓器移植拒絶反応、および液性系におけるC1q枯渇を治療するための医薬の製造における、請求項1～32、38、39および41のいずれか一項に記載の二量体タンパク質、オリゴマー、六量体、組成物、キット・オブ・パーツの使用。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0023

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0023】

別の局面において、本発明は、本発明の二量体タンパク質、オリゴマー、六量体、組成物、キット・オブ・パーツを投与する段階を含む、癌、自己免疫疾患、臓器移植拒絶反応、および液性系におけるC1q枯渇などの疾患を予防または治療するための方法に関する。

[本発明1001]

第1および第2のポリペプチドを含む二量体タンパク質であって、各ポリペプチドが免疫グロブリン重鎖の少なくともC_H2領域およびC_H3領域を含み、該第1および/または第2のポリペプチドにおいて、

ヒトIgG1重鎖におけるE345およびE430に対応する位置におけるアミノ酸がEではなく、かつ

S440、Y436、D/E356、T359、E382、N434、Q438、I253およびS254からなる群より選択される少なくとも1つの位置におけるアミノ酸が、各位置についてそれぞれ、Y、K、RまたはWである；Yではない；DでもEでもない；Tではない；Eではない；Nではない；Qではない；Iではない；およびSではない、

前記二量体タンパク質。

[本発明1002]

一方または両方のポリペプチドに関して、E345に対応する位置にあるアミノ酸が、R、K、Q、N、Y、A、C、D、F、G、H、I、L、M、P、S、T、VおよびWからなる群より選択され、例えばR、K、Q、NおよびYからなる群より選択される、本発明1001の二量体タンパク質。

[本発明1003]

一方または両方のポリペプチドに関して、E430に対応する位置にあるアミノ酸が、G、S、T、F、H、A、C、D、I、K、L、M、N、P、Q、R、V、WおよびYからなる群より選択され、例えばG、S、T、FおよびHからなる群より選択される、前記本発明のいずれかの二量体タンパク質。

[本発明1004]

一方または両方のポリペプチドに関して、S440、Y436、D/E356、T359、E382、N434、Q438、I253およびS254からなる群より選択される少なくとも1つの位置におけるアミノ酸が、各位置についてそれぞれ、YまたはWであり；Yではなく；DでもEでもなく；Tではなく；Eではなく；Nではなく；Qではなく；Iではなく；およびSではなく、特にS440に対応する位置におけるアミノ酸がYまたはWである、前記本発明のいずれかの二量体タンパク質。

[本発明1005]

一方または両方のポリペプチドにおいて、Y436、D/E356、T359、E382、N434、Q438、I253およびS254からなる群より選択される位置におけるアミノ酸が、各位置についてそれぞれ、

(a) I、N、Q、S、T、R、A、E、F、H、K、L、MまたはV、例えばI、N、Q、またはS；

(b) R、G、T、I、L、M、K、H、S、V、Y、Q、N、W、F、A、またはC；

(c) R；

(d) V、L、M、D、Q、K、R、N、H、S、T、W、またはY、例えばV、L、またはM；

(e) W、H、K、Q、R、D、E、S、T、またはY、例えばW、H、K、Q、またはR；

(f) N、S、T、A、E、G、H、K、Q、R、W、またはY、例えばN、S、またはT；

(g) V、L、N、Q、E、S、またはT、例えばV、L、N、またはQ；

(h) L、G、IまたはV

である、前記本発明のいずれかの二量体タンパク質。

[本発明1006]

一方または両方のポリペプチドにおいて、E345、E430およびS440に対応する位置におけ

るアミノ酸がそれぞれR、GおよびYであるか；または代替的にそれぞれK、GおよびYであるか；または代替的にそれぞれR、SおよびYであるか；または代替的にそれぞれR、GおよびWであるか；または代替的にそれぞれR、GおよびKであるか；または代替的に、E345、E430およびY436に対応する位置におけるアミノ酸がそれぞれR、GおよびIである、前記本発明のいずれかの二量体タンパク質。

[本発明1007]

前記第1および／または第2のポリペプチドが、該第1および第2のポリペプチド間の共有結合を可能にする領域をさらに含む、前記本発明のいずれかの二量体タンパク質。

[本発明1008]

前記第1および／または第2のポリペプチドが、免疫グロブリン重鎖のヒンジ領域をさらに含む、前記本発明のいずれかの二量体タンパク質。

[本発明1009]

前記第1および第2のポリペプチドが、ヒンジ領域のジスルフィド結合を介して相互接続されている、本発明1007または1008のいずれかの二量体タンパク質。

[本発明1010]

免疫グロブリン重鎖のアイソタイプが、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、IgA2、IgD、IgEおよびIgMからなる群より選択される、前記本発明のいずれかの二量体タンパク質。

[本発明1011]

免疫グロブリン重鎖が、靈長動物またはネズミ科動物由来、例えばヒト由来である、前記本発明のいずれかの二量体タンパク質。

[本発明1012]

前記ポリペプチドの少なくとも一方が、標的と特異的に結合する結合領域を含む、前記本発明のいずれかの二量体タンパク質。

[本発明1013]

各ポリペプチドが、標的、任意で同じ標的と特異的に結合する結合領域を含む、本発明1012の二量体タンパク質。

[本発明1014]

前記標的が、細胞、細菌またはビリオン上に存在する分子である、本発明1013の二量体タンパク質。

[本発明1015]

前記ポリペプチドの少なくとも一方が免疫グロブリン重鎖可変領域を含む、前記本発明のいずれかの二量体タンパク質。

[本発明1016]

抗体である、前記本発明のいずれかの二量体タンパク質。

[本発明1017]

前記第1および第2のポリペプチドのそれぞれが、同じ抗原と結合してもよい第1および第2の抗原結合領域を形成する免疫グロブリン重鎖および軽鎖可変領域を含む、本発明1016の二量体タンパク質。

[本発明1018]

前記第1および第2のポリペプチドのそれぞれが、同じ抗原と結合してもよい第1および第2の抗原結合領域を形成する、軽鎖可変領域および定常領域を含む免疫グロブリン軽鎖配列と会合している免疫グロブリン重鎖可変領域を含む、本発明1016の二量体タンパク質。

[本発明1019]

一方または両方のポリペプチドが、全長重鎖定常領域、例えば全長ヒトIgG1重鎖定常領域を含む、本発明1016～1018のいずれかの二量体タンパク質。

[本発明1020]

前記第1および／または第2のポリペプチドにおいて、K439に対応する位置におけるアミノ酸がKではない、前記本発明のいずれかの二量体タンパク質。

[本発明1021]

K439に対応する位置におけるアミノ酸がEまたはD、例えばEである、本発明1020の二量体タンパク質。

[本発明1022]

一方または両方のポリペプチド、例えば各ポリペプチドにおいて、E345、E430、K439およびS440に対応する位置におけるアミノ酸がそれぞれR、G、EおよびYである、本発明1021の二量体タンパク質。

[本発明1023]

前記第1および／または第2のポリペプチドにおいて、S440に対応する位置におけるアミノ酸がKまたはRである、前記本発明のいずれかの二量体タンパク質。

[本発明1024]

一方または両方のポリペプチド、例えば各ポリペプチドにおいて、E345、E430およびS440に対応する位置におけるアミノ酸がそれぞれR、GおよびKである、本発明1023の二量体タンパク質。

[本発明1025]

前記第1および／または第2のポリペプチドにおいて、Y436、E356、T359、E382、N434、Q438、I253およびS254からなる群より選択される位置における少なくとも1つのアミノ酸が、各位置についてそれぞれ、Yではなく；DでもEでもなく；Tではなく；Eではなく；Nではなく；Qではなく；Iではなく；および、Sではなく、かつ、S440に対応する位置におけるアミノ酸がSでもYでもWでもなく、任意でS440に対応する位置におけるアミノ酸がKまたはRである、前記本発明のいずれかの二量体タンパク質。

[本発明1026]

一方または両方のポリペプチド、例えば各ポリペプチドにおいて、E345、E430、Y436およびS440に対応する位置におけるアミノ酸がR、G、IおよびKである、本発明1025の二量体タンパク質。

[本発明1027]

前記第1および／または第2のポリペプチドにおいて、K447に対応する位置におけるアミノ酸残基がDまたはEである、前記本発明のいずれかの二量体タンパク質。

[本発明1028]

前記第1および／または第2のポリペプチドにおいて、K447に対応する位置におけるアミノ酸残基がK、RまたはHであり、かつ、該ポリペプチドが、

(a) Pである、位置448におけるアミノ酸残基；または

(b) K、RもしくはHである、位置448におけるアミノ酸残基、および、Pである、位置449におけるアミノ酸残基

を含む、本発明1001～1025のいずれかの二量体タンパク質。

[本発明1029]

前記第1および／または第2のポリペプチドにおいて、Q386に対応する位置におけるアミノ酸がKである、前記本発明のいずれかの二量体タンパク質。

[本発明1030]

ヒトIgG1重鎖におけるL234、L235、G236、G237、S239、P238、T250、M252、I253、S254、R255、T256、D265、S267、H268、D270、E272、N286、K288、N297、V303、V305、T307、V308、L309、H310、Q311、D312、K317、K322、S324、P329、P331、I332、K340、D356、K360、Q362、D376、A378、E380、E382、G385、Q386、P387、E388、N389、S400、D413、S415、S424、M428、H433、N434、H435、Y436、K439またはK447に対応する少なくとも1つの位置におけるアミノ酸が、それぞれ、Lではない；Lではない；Gではない；Gではない；Sではない；Pではない；Tではない；Mではない；Iではない；Sではない；Rではない；Tではない；Dではない；Sではない；Hではない；Nではない；Vではない；Vではない；Tではない；Vではない；Lではない；Hではない；Qではない；Dではない；Kではない；Kではない；Sではない；Pではない；Pではない；Iではない；Kではない；Dではない；Kではない；Qではない；Dではない；Aではない；Eではない；Eではない；Gではない；Qではない；Pではない；Eではない；Nではない；Sではない

ない；Dではない；Sではない；Sではない；Mではない；Hではない；Nではない；Hではない；Yではない；およびKではない、前記本発明のいずれかの二量体タンパク質。

[本発明1031]

前記ポリペプチドの少なくとも一方とリンカーを介して結合体化されていてよい、薬物、毒素、放射性標識、放射線不透性物質、常磁性物質、蛍光性物質、リン光性物質、超音波用増強剤またはポリエチレングリコール(PEG)を含む、前記本発明のいずれかの二量体タンパク質。

[本発明1032]

ホモ二量体である、前記本発明のいずれかの二量体タンパク質。

[本発明1033]

ヘテロ二量体である、本発明1001～1031のいずれかの二量体タンパク質。

[本発明1034]

前記第1および第2のポリペプチドがそれぞれ、免疫グロブリン重鎖のCH2領域、CH3領域およびヒンジ領域を含み、かつ

該第1のポリペプチドにおいて、K409、T366、L368、K370、D399、F405およびY407から選択される位置におけるアミノ酸が、それぞれK、T、L、K、D、FおよびYではなく、かつ

該第2のポリペプチドにおいて、F405、T366、L368、K370、D399、Y407およびK409から選択される位置におけるアミノ酸が、それぞれF、T、L、K、D、YおよびKではなく、本発明1033の二量体タンパク質。

[本発明1035]

前記第1のポリペプチドにおいて位置K409におけるアミノ酸がRであり、かつ

前記第2のポリペプチドにおいて位置F405におけるアミノ酸がLである、本発明1034の二量体タンパク質。

[本発明1036]

pHが約6.8のリン酸緩衝液中で、主としてオリゴマー形態、例えば六量体形態にある、前記本発明のいずれかの二量体タンパク質。

[本発明1037]

6.0未満、例えば約5.0のpHで、主として単量体形態にある、本発明1001～1035のいずれかの二量体タンパク質。

[本発明1038]

それが前記本発明のいずれかの二量体タンパク質である非共有結合的に会合した少なくとも2つの二量体タンパク質を含む、オリゴマー。

[本発明1039]

それが本発明1001～1037のいずれかの二量体タンパク質である非共有結合的に会合した6つの二量体タンパク質を含む、六量体。

[本発明1040]

前記六量体の二量体タンパク質の少なくとも1つ、例えば、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つまたは6つが抗体である、本発明1039の六量体。

[本発明1041]

非共有結合的に会合した6つの分子を含む六量体であって、該分子のうち少なくとも1つが本発明1001～1037のいずれかの二量体タンパク質であり、かつ、該分子のうち少なくとも1つが少なくともCH2領域、CH3領域およびヒンジ領域を含むFcドメインを含む抗体である、前記六量体。

[本発明1042]

前記抗体がモノクローナル抗体またはポリクローナル抗体である、本発明1041の六量体。

[本発明1043]

本発明1001～1037のいずれかの二量体タンパク質および/または本発明1038のオリゴマーおよび/または本発明1039～1042のいずれかの六量体、ならびに薬学的に許容される担体を含む、組成物。

[本発明1044]

本発明1001～1037のいずれかの二量体タンパク質、1つまたは複数の抗体、および薬学的に許容される担体を含む、組成物。

[本発明1045]

本発明1001～1037のいずれかの第1の二量体タンパク質、本発明1001～1037のいずれかの第2の二量体タンパク質、および任意で薬学的に許容される担体を含む、組成物。

[本発明1046]

本発明1001～1037のいずれかのさらなる二量体タンパク質を少なくとも1つ含む、例えば3つもしくは6つ、または例えば4つ、5つ、7つ、8つ、9つもしくはそれより多くの二量体タンパク質を含む、本発明1045の組成物。

[本発明1047]

前記第1および第2の二量体タンパク質の両方が第1および第2のポリペプチドを含み、該第1および第2の二量体タンパク質の該第1および/または第2のポリペプチドにおいて、ヒトIgG1重鎖におけるE345およびE430に対応する位置にあるアミノ酸がEではなく、かつ、S440、Y436、E356、T359、E382、N434、Q438、I253およびS254からなる群より選択される少なくとも1つの位置におけるアミノ酸が、各位置についてそれぞれ、Y、K、RまたはWである；Yではない；DでもEでもない；Tではない；Eではない；Nではない；Qではない；Iではない；およびSではない、本発明1045および1046のいずれかの組成物。

[本発明1048]

前記第1および第2の二量体タンパク質の前記第1および第2のポリペプチドの一方または両方において、ヒトIgG1重鎖におけるE345、E430およびS440に対応する位置にあるアミノ酸がそれぞれR、GおよびYである、本発明1045～1047のいずれかの組成物。

[本発明1049]

前記第1の二量体タンパク質が第1および第2のポリペプチドを含み、該第1および/または第2のポリペプチドにおいて、K439に対応する位置にあるアミノ酸がEまたはDであり、かつ

前記第2の二量体タンパク質が第1および第2のポリペプチドを含み、該第1および/または第2のポリペプチドにおいて、S440に対応する位置にあるアミノ酸がKまたはR、任意でKである、

本発明1045～1048のいずれかの組成物。

[本発明1050]

前記第1の二量体タンパク質が第1および第2のポリペプチドを含み、該第1および/または第2のポリペプチドにおいて、K439に対応する位置にあるアミノ酸がEまたはDであり、かつ

前記第2の二量体タンパク質が第1および第2のポリペプチドを含み、該第1および/または第2のポリペプチドにおいて、S440に対応する位置にあるアミノ酸がKまたはR、任意でKであり、かつ、Y436、D/E356、T359、E382、N434、Q438、I253およびS254からなる群より選択される位置における少なくとも1つのアミノ酸がそれぞれ、Yではない；DでもEでもない；Tではない；Eではない；Nではない；Qではない；Iではない；およびSではない、本発明1045～1049のいずれかの組成物。

[本発明1051]

前記第1の二量体タンパク質の前記第1および/または第2のポリペプチドにおいて、E345、E430、K439およびS440に対応する位置にあるアミノ酸がそれぞれR、G、EおよびYであり、かつ

前記第2の二量体タンパク質の前記第1および/または第2のポリペプチドにおいて、E345、E430、K439およびS440に対応する位置にあるアミノ酸がそれぞれR、G、KおよびKであるか；または代替的に、E345、E430、Y436およびS440に対応する位置にあるアミノ酸がそれぞれR、G、IおよびKである、

本発明1049の組成物。

[本発明1052]

前記第1の二量体タンパク質の前記第1および／または第2のポリペプチドにおいて、K447に対応する位置にあるアミノ酸がDまたはEであり、かつ

前記第2の二量体タンパク質の前記第1および／または第2のポリペプチドにおいて、K447に対応する位置にあるアミノ酸がK、RまたはHであり、かつ、448に対応する位置にあるアミノ酸がPである、

本発明1045～1048のいずれかの組成物。

[本発明1053]

前記第1の二量体タンパク質の前記第1および／または第2のポリペプチドにおいて、K447に対応する位置にあるアミノ酸がDまたはEであり、かつ

前記第2の二量体タンパク質の前記第1および／または第2のポリペプチドにおいて、K447に対応する位置にあるアミノ酸がK、RまたはHであり；448に対応する位置にあるアミノ酸がK、RまたはHであり；かつ、449に対応する位置にあるアミノ酸がPである、

本発明1045～1048のいずれかの組成物。

[本発明1054]

前記第1および第2の二量体タンパク質の少なくとも一方が抗体である、本発明1045～1053のいずれかの組成物。

[本発明1055]

前記第1および第2の二量体タンパク質の両方が抗体である、本発明1054の組成物。

[本発明1056]

前記第1および第2の抗体が、同じ抗原の同じエピトープと結合する、本発明1055の組成物。

[本発明1057]

前記第1および第2の抗体が、同じ重鎖可変領域および軽鎖可変領域の配列を含む、本発明1056の組成物。

[本発明1058]

前記第1および第2の抗体が、異なる抗原と結合するか、または同じ抗原の異なるエピトープと結合する、本発明1054～1055のいずれかの組成物。

[本発明1059]

前記薬学的に許容される担体が水性緩衝液である、本発明1045～1058のいずれかの組成物。

[本発明1060]

前記水性緩衝液のpHが、少なくとも約6.5、例えば約6.5～約9.0、例えば約7.0～約8.0、例えば約7.4である、本発明1059の組成物。

[本発明1061]

リン酸緩衝系を含む、本発明1060の組成物。

[本発明1062]

前記水性緩衝液のpHが、pH 6.5未満、例えば約4.0～6.4、例えば約5.0～約6.0である、本発明1059の組成物。

[本発明1063]

酢酸緩衝系、ヒスチジン緩衝系、グリシン緩衝系、クエン酸緩衝系、ニコチン酸緩衝系、乳酸緩衝系、および／またはコハク酸緩衝系を含む、本発明1062の組成物。

[本発明1064]

それぞれが免疫グロブリン重鎖の少なくともCH2領域およびCH3領域を含む第1および第2のポリペプチドを含む二量体タンパク質の溶液中のオリゴマー形成および／またはエフェクター機能を増大させる方法であって、該第1および／または第2のポリペプチドに、ヒトIgG1重鎖における少なくともE345、E430に対応する位置、ならびにS440、Y436、D/E356、T359、E382、N434、Q438、I253およびS254からなる群より選択される位置におけるアミノ酸置換を導入する段階を含む、前記方法。

[本発明1065]

前記エフェクター機能が補体依存性細胞傷害作用(CDC)である、本発明1064の方法。

[本発明1066]

前記アミノ酸置換が、ヒトIgG1重鎖における少なくともE345、E430およびS440に対応する位置にある、本発明1064および1065のいずれかの方法。

[本発明1067]

E345に対応する位置におけるアミノ酸置換が、345R、345Q、345N、345K、345Y、345A、345C、345D、345F、345G、345H、345I、345L、345M、345P、345S、345T、345Vおよび345Wからなる群より、例えば345R、345Q、345N、345Kおよび345Yからなる群より選択される、本発明1064～1066のいずれかの方法。

[本発明1068]

E430に対応する位置におけるアミノ酸置換が、430G、430T、430S、430F、430H、430A、430C、430D、430I、430K、430L、430M、430N、430P、430Q、430R、430V、430Wおよび430Yからなる群より、例えば430G、430T、430S、430Fおよび430Hからなる群より選択される、本発明1064～1067のいずれかの方法。

[本発明1069]

S440に対応する位置におけるアミノ酸置換が440Yまたは440Wである、本発明1064～1068のいずれかの方法。

[本発明1070]

E345、E430およびS440に対応する位置におけるアミノ酸置換が、それぞれ345R、430Gおよび440Yであるか、または代替的にそれぞれ345K、430Gおよび440Yであるか；または代替的にそれぞれ345R、430Sおよび440Yであるか；または代替的にそれぞれ345R、430Gおよび440Wであるか；または代替的にそれぞれ345R、430Gおよび440Kであるか；または代替的にE345、E430およびY436に対応する位置におけるアミノ酸置換がそれぞれ345R、430Gおよび436Iである、本発明1064～1069のいずれかの方法。

[本発明1071]

重鎖配列のアイソタイプが、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、IgA2、IgD、IgMおよびIgEからなる群より選択される、本発明1064～1070のいずれかの方法。

[本発明1072]

重鎖が、靈長動物またはネズミ科動物由来、例えばヒト由来である、本発明1064～1071のいずれかの方法。

[本発明1073]

各ポリペプチドが、同じ抗原と結合してもよい第1および第2の抗原結合領域を形成する、軽鎖可変領域および定常領域を含む免疫グロブリン軽鎖配列と会合している免疫グロブリン重鎖可変領域を含む、本発明1064～1072のいずれかの方法。

[本発明1074]

前記二量体タンパク質の各ポリペプチドが、全長重鎖定常領域、例えば全長ヒトIgG1重鎖定常領域を含む、本発明1073の方法。

[本発明1075]

前記二量体タンパク質が抗体である、本発明1064～1074のいずれかの方法。

[本発明1076]

本発明1064～1075のいずれかの方法によって調製される、変異型二量体タンパク質。

[本発明1077]

画像化、診断法または治療法において同時、別々または逐次的に用いるため、本発明1001～1037のいずれかの第1の二量体タンパク質および本発明1001～1037のいずれかの第2の二量体タンパク質を含む、キット・オブ・パーツ。

[本発明1078]

細菌感染症、ウイルス感染症もしくは寄生虫感染症、自己免疫疾患、癌、炎症などの疾患の治療において用いるため、および/または細菌感染症によって引き起こされる敗血症性ショックのリスクを低下させるのに用いるための、本発明1001～1063、1076、1077および1079のいずれかの二量体タンパク質、オリゴマー、六量体、組成物またはキット・オブ・パーツ。

[本発明1079]

前記二量体タンパク質が、リポ多糖（LPS）、リポオリゴ糖（LOS）、デルタ内毒素、ボツリヌス毒素、ジフテリア菌（*Corynebacterium diphtheriae*）外毒素、細菌スーパー抗原、耐熱性エンテロトキシン、細胞溶解素、チャネル形成毒素、酵素活性毒素、またはマイコトキシンと特異的に結合する結合領域を含む、本発明1001～1063、1076、1077および1079のいずれかの二量体タンパク質、オリゴマー、六量体、組成物またはキット・オブ・パーツ。

[本発明1080]

ヒトまたは他の哺乳動物の身体の少なくとも一部の画像化において用いるための、本発明1001～1063、1076、1077および1079のいずれかの二量体タンパク質、オリゴマー、六量体、組成物またはキット・オブ・パーツ。

[本発明1081]

本発明1001～1063、1076、1077および1079のいずれかの二量体タンパク質、オリゴマー、六量体、組成物またはキット・オブ・パーツを投与する段階を含む、ヒトまたは他の哺乳動物の身体の少なくとも一部を画像化するための方法。

[本発明1082]

本発明1001～1063、1076、1077および1079のいずれかの二量体タンパク質、オリゴマー、六量体、組成物またはキット・オブ・パーツを投与する段階を含む、細菌感染症、ウイルス感染症もしくは寄生虫感染症を治療するため、ヒトもしくは他の哺乳動物の身体の少なくとも一部を画像化するため、またはヒトもしくは他の哺乳動物の身体からの標的分子のクリアランスをモジュレートするための方法。

[本発明1083]

本発明1001～1063、1076、1077および1079のいずれかの二量体タンパク質、オリゴマー、六量体、組成物、キット・オブ・パーツを投与する段階を含む、癌、自己免疫疾患、臓器移植拒絶反応、および液性系におけるC1q枯渇などの疾患を予防または治療するための方法。