

【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6月23日 (2016.6.23)

【公表番号】特表2015-522525(P2015-522525A)

【公表日】平成27年8月6日 (2015.8.6)

【年通号数】公開・登録公報2015-050

【出願番号】特願2015-510588(P2015-510588)

【国際特許分類】

C 0 7 K 16/46 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

C 0 7 K 16/24 (2006.01)

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 0 7 K 16/44 (2006.01)

C 1 2 P 21/08 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 K 16/46 Z N A

C 1 2 N 5/00 1 0 2

C 0 7 K 16/24

C 0 7 K 16/28

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 37/02

A 6 1 P 43/00 1 2 1

C 0 7 K 16/44

C 1 2 P 21/08

【手続補正書】

【提出日】平成28年5月2日 (2016.5.2)

【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 つの単一ドメイン抗原結合構築物およびヘテロ二量体 F c 領域を含む単離ヘテロ多量体であって、前記ヘテロ二量体 F c 領域が第 1 の単量体 F c ポリペプチドおよび第 2 の単量体 F c ポリペプチドを含み、

第 1 および第 2 の単量体 F c ポリペプチドがそれぞれ独立に、ホモ二量体 F c 領域と比較して前記ヘテロ二量体 F c 領域の形成を促進するアミノ酸突然変異を含み、前記アミノ酸突然変異が、

(a) T 3 6 6、T 3 9 4、F 4 0 5、および Y 4 0 7 の位置の突然変異、または

(b) T 3 6 6、Y 4 0 7、および K 4 0 9 の位置の突然変異を含み；

前記単一ドメイン抗原結合構築物が第 1 および第 2 の単量体 F c ポリペプチドの一方に結合しており；

前記単離ヘテロ多量体が免疫グロブリン軽鎖を欠いており；かつ

アミノ酸残基の番号付けが、K a b a t により記載された E U インデックスに従っている、単離ヘテロ多量体。

【請求項 2】

前記単一ドメイン抗原結合構築物が、重鎖抗体構築物であるか、または S H 3 誘導性フィノマーもしくはフィブロネクチン誘導性結合ドメインから誘導される、請求項 1 に記載の単離ヘテロ多量体。

【請求項 3】

前記ヘテロ二量体 F c 領域が、9 0 % 以上の純度および 7 0 以上の融解温度 (T m) を有する、請求項 1 または 2 に記載の単離ヘテロ多量体。

【請求項 4】

免疫グロブリンの第 1 の定常 (C H 1) 領域も欠いている、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の単離ヘテロ多量体。

【請求項 5】

前記アミノ酸突然変異が、T 3 6 6、T 3 9 4、F 4 0 5、および Y 4 0 7 の位置の突然変異を含み、T 3 6 6 の位置のアミノ酸突然変異が T 3 6 6 I、T 3 6 6 L、T 3 6 6 M、または T 3 6 6 V であり、T 3 9 4 の位置のアミノ酸突然変異が T 3 9 4 W であり、F 4 0 5 の位置のアミノ酸突然変異が F 4 0 5 A、F 4 0 5 T、F 4 0 5 S、または F 4 0 5 V であり、かつ Y 4 0 7 の位置のアミノ酸突然変異が Y 4 0 7 V、Y 4 0 7 A、Y 4 0 7 L、または Y 4 0 7 I である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の単離ヘテロ多量体。

【請求項 6】

第 1 の単量体 F c ポリペプチドが F 4 0 5 および Y 4 0 7 の位置のアミノ酸突然変異を含み、かつ第 2 の単量体 F c ポリペプチドが T 3 6 6 および T 3 9 4 の位置のアミノ酸突然変異を含む、請求項 5 に記載の単離ヘテロ多量体。

【請求項 7】

第 1 の F c ポリペプチド、第 2 の F c ポリペプチド、または第 1 および第 2 の F c ポリペプチドの両方がアミノ酸突然変異 T 3 5 0 X をさらに含み、X が、バリン、イソロイシン、ロイシン、メチオニン、およびその誘導体または変種から選択される天然または非天然のアミノ酸である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の単離ヘテロ多量体。

【請求項 8】

前記アミノ酸突然変異 T 3 5 0 X が T 3 5 0 V である、請求項 7 に記載の単離ヘテロ多量体。

【請求項 9】

第 1 および第 2 の単量体 F c ポリペプチドの両方がアミノ酸突然変異 T 3 5 0 V を含む、請求項 8 に記載の単離ヘテロ多量体。

【請求項 10】

前記アミノ酸突然変異が、L 3 5 1 の位置のアミノ酸突然変異および / または K 3 9 2 の位置のアミノ酸突然変異をさらに含み、L 3 5 1 の位置のアミノ酸突然変異が L 3 5 1 Y、L 3 5 1 I、または L 3 5 1 F であり、かつ K 3 9 2 の位置のアミノ酸突然変異が K 3 9 2 L、K 3 9 2 M、K 3 9 2 V、または K 3 9 2 F である、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の単離ヘテロ多量体。

【請求項 11】

第 1 の単量体 F c ポリペプチドがアミノ酸突然変異 F 4 0 5 A および Y 4 0 7 V を含む、かつ第 2 の単量体 F c ポリペプチドが、アミノ酸突然変異 T 3 6 6 L または T 3 6 6 I のうちの 1 つとアミノ酸突然変異 T 3 9 4 W とを含む、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に

記載の単離ヘテロ多量体。

【請求項 1 2】

(a) 第 1 の単量体 F c ポリペプチドがアミノ酸突然変異 L 3 5 1 Y をさらに含むか、または

(b) 第 2 の単量体 F c ポリペプチドがアミノ酸突然変異 K 3 9 2 M もしくは K 3 9 2 L のうちの 1 つをさらに含むか、または

(c) 第 1 の単量体 F c ポリペプチドがアミノ酸突然変異 L 3 5 1 Y をさらに含み、かつ第 2 の単量体 F c ポリペプチドがアミノ酸突然変異 K 3 9 2 L もしくは K 3 9 2 M のうちの 1 つをさらに含む、

請求項 1 1 に記載の単離ヘテロ多量体。

【請求項 1 3】

第 1 または第 2 の単量体 F c ポリペプチドが、S 4 0 0、Q 3 4 7、K 3 6 0、または N 3 9 0 のうちの 1 つまたは複数の位置のアミノ酸突然変異をさらに含み、

S 4 0 0 の位置のアミノ酸突然変異が S 4 0 0 E、S 4 0 0 D、S 4 0 0 R、または S 4 0 0 K であり；

Q 3 4 7 の位置のアミノ酸突然変異が Q 3 4 7 R、Q 3 4 7 E、または Q 3 4 7 K であり；

K 3 6 0 の位置のアミノ酸突然変異が K 3 6 0 D、K 3 6 0 E、または K 3 6 0 R であり；かつ

N 3 9 0 の位置のアミノ酸突然変異が N 3 9 0 R、N 3 9 0 E、または N 3 9 0 D である、

請求項 1 1 または 1 2 に記載の単離ヘテロ多量体。

【請求項 1 4】

第 1 の単量体 F c ポリペプチドがアミノ酸突然変異 S 4 0 0 E または Q 3 4 7 R のうちの少なくとも 1 つを含み、かつ第 2 の単量体 F c ポリペプチドがアミノ酸突然変異 N 3 9 0 R または K 3 6 0 E のうちの少なくとも 1 つを含む、請求項 1 3 に記載の単離ヘテロ多量体。

【請求項 1 5】

(a) 第 1 の単量体 F c ポリペプチドがアミノ酸突然変異 L 3 5 1 Y、F 4 0 5 A、および Y 4 0 7 V を含み、かつ第 2 の単量体 F c ポリペプチドがアミノ酸突然変異 T 3 6 6 L、K 3 9 2 M、および T 3 9 4 W を含むか；または

(b) 第 1 の単量体 F c ポリペプチドがアミノ酸突然変異 L 3 5 1 Y、F 4 0 5 A、および Y 4 0 7 V を含み、かつ第 2 の単量体 F c ポリペプチドがアミノ酸突然変異 T 3 6 6 L、K 3 9 2 L、および T 3 9 4 W を含むか；または

(c) 第 1 の単量体 F c ポリペプチドがアミノ酸突然変異 L 3 5 1 Y、F 4 0 5 A、および Y 4 0 7 V を含み、かつ第 2 の単量体 F c ポリペプチドがアミノ酸突然変異 T 3 6 6 I、K 3 9 2 M、および T 3 9 4 W を含むか；または

(d) 第 1 の単量体 F c ポリペプチドがアミノ酸突然変異 L 3 5 1 Y、F 4 0 5 A、および Y 4 0 7 V を含み、かつ第 2 の単量体 F c ポリペプチドがアミノ酸突然変異 T 3 6 6 I、K 3 9 2 L、および T 3 9 4 W を含む、

請求項 1 2 に記載の単離ヘテロ多量体。

【請求項 1 6】

(a) 第 1 の単量体 F c ポリペプチドがアミノ酸突然変異 S 4 0 0 E をさらに含むか、または

(b) 第 2 の単量体 F c ポリペプチドがアミノ酸突然変異 N 3 9 0 R をさらに含むか、または

(c) 第 1 の単量体 F c ポリペプチドがアミノ酸突然変異 S 4 0 0 E をさらに含み、かつ第 2 の単量体 F c ポリペプチドがアミノ酸突然変異 N 3 9 0 R をさらに含む、

請求項 1 5 に記載の単離ヘテロ多量体。

【請求項 1 7】

第1の単量体Fcポリペプチドがアミノ酸突然変異L351Y、S400E、F405A、およびY407Vを含み、かつ第2の単量体Fcポリペプチドがアミノ酸突然変異T366L、N390R、K392M、およびT394Wを含む、請求項16に記載の単離ヘテロ多量体。

【請求項18】

(a) 第1の単量体Fcポリペプチドがアミノ酸突然変異F405AおよびY407Vを含み、かつ第2の単量体Fcポリペプチドがアミノ酸突然変異T366LおよびT394Wを含むか；または

(b) 第1の単量体Fcポリペプチドがアミノ酸突然変異F405AおよびY407Vを含み、かつ第2の単量体Fcポリペプチドがアミノ酸突然変異T366L、K392M、およびT394Wを含むか；または

(c) 第1の単量体Fcポリペプチドがアミノ酸突然変異T350V、F405A、およびY407Vを含み、かつ第2の単量体Fcポリペプチドがアミノ酸突然変異T350V、T366L、K392M、およびT394Wを含むか；または

(d) 第1の単量体Fcポリペプチドがアミノ酸突然変異T350V、L351Y、F405A、およびY407Vを含み、かつ第2の単量体Fcポリペプチドがアミノ酸突然変異T350V、T366L、K392M、およびT394Wを含むか；または

(e) 第1の単量体Fcポリペプチドがアミノ酸突然変異T350V、L351Y、F405A、およびY407Vを含み、かつ第2の単量体Fcポリペプチドがアミノ酸突然変異T350V、T366L、K392L、およびT394Wを含むか；または

(f) 第1の単量体Fcポリペプチドがアミノ酸突然変異T350V、L351Y、S400R、F405A、およびY407Vを含み、かつ第2の単量体Fcポリペプチドがアミノ酸突然変異T350V、T366L、K392M、およびT394Wを含むか；または

(g) 第1の単量体Fcポリペプチドがアミノ酸突然変異T350V、L351Y、S400E、F405A、およびY407Vを含み、かつ第2の単量体Fcポリペプチドがアミノ酸突然変異T350V、T366L、N390R、K392M、およびT394Wを含むか；または

(h) 第1の単量体Fcポリペプチドがアミノ酸突然変異T350V、L351Y、S400E、F405V、およびY407Vを含み、かつ第2の単量体Fcポリペプチドがアミノ酸突然変異T350V、T366L、N390R、K392M、およびT394Wを含むか；または

(i) 第1の単量体Fcポリペプチドがアミノ酸突然変異T350V、L351Y、S400E、F405T、およびY407Vを含み、かつ第2の単量体Fcポリペプチドがアミノ酸突然変異T350V、T366L、N390R、K392M、およびT394Wを含むか；または

(j) 第1の単量体Fcポリペプチドがアミノ酸突然変異T350V、L351Y、S400E、F405S、およびY407Vを含み、かつ第2の単量体Fcポリペプチドがアミノ酸突然変異T350V、T366L、N390R、K392M、およびT394Wを含むか；または

(k) 第1の単量体Fcポリペプチドがアミノ酸突然変異T350V、S400E、F405A、およびY407Vを含み、かつ第2の単量体Fcポリペプチドがアミノ酸突然変異T350V、T366L、N390R、K392M、およびT394Wを含むか；または

(l) 第1の単量体Fcポリペプチドがアミノ酸突然変異T350V、L351Y、S400E、F405A、およびY407Vを含み、かつ第2の単量体Fcポリペプチドがアミノ酸突然変異T350V、L351Y、T366L、N390R、K392M、およびT394Wを含むか；または

(m) 第1の単量体Fcポリペプチドがアミノ酸突然変異Q347R、T350V、L351Y、S400E、F405A、およびY407Vを含み、かつ第2の単量体Fcポリ

リペプチドがアミノ酸突然変異 T 3 5 0 V、K 3 6 0 E、T 3 6 6 L、N 3 9 0 R、K 3 9 2 M、および T 3 9 4 W を含むか；または

(n) 第 1 の単量体 F c ポリペプチドがアミノ酸突然変異 T 3 5 0 V、L 3 5 1 Y、S 4 0 0 R、F 4 0 5 A、および Y 4 0 7 V を含み、かつ第 2 の単量体 F c ポリペプチドがアミノ酸突然変異 T 3 5 0 V、T 3 6 6 L、N 3 9 0 D、K 3 9 2 M、および T 3 9 4 W を含むか；または

(o) 第 1 の単量体 F c ポリペプチドがアミノ酸突然変異 T 3 5 0 V、L 3 5 1 Y、S 4 0 0 R、F 4 0 5 A、および Y 4 0 7 V を含み、かつ第 2 の単量体 F c ポリペプチドがアミノ酸突然変異 T 3 5 0 V、T 3 6 6 L、N 3 9 0 E、K 3 9 2 M、および T 3 9 4 W を含むか；または

(p) 第 1 の単量体 F c ポリペプチドがアミノ酸突然変異 T 3 5 0 V、L 3 5 1 Y、S 4 0 0 E、F 4 0 5 A、および Y 4 0 7 V を含み、第 2 の単量体 F c ポリペプチドがアミノ酸突然変異 T 3 5 0 V、T 3 6 6 L、N 3 9 0 R、K 3 9 2 L、および T 3 9 4 W を含むか；または

(q) 第 1 の単量体 F c ポリペプチドがアミノ酸突然変異 T 3 5 0 V、L 3 5 1 Y、S 4 0 0 E、F 4 0 5 A、および Y 4 0 7 V を含み、かつ第 2 の単量体 F c ポリペプチドがアミノ酸突然変異 T 3 5 0 V、T 3 6 6 L、N 3 9 0 R、K 3 9 2 F、および T 3 9 4 W を含むか；または

(r) 第 1 の単量体 F c ポリペプチドがアミノ酸突然変異 Y 3 4 9 C、F 4 0 5 A、および Y 4 0 7 V を含み、かつ第 2 の単量体 F c ポリペプチドがアミノ酸突然変異 S 3 5 4 C、T 3 6 6 L、および T 3 9 4 W を含むか；または

(s) 第 1 の単量体 F c ポリペプチドがアミノ酸突然変異 Y 3 4 9 C、D 3 9 9 C、F 4 0 5 A、および Y 4 0 7 V を含み、かつ第 2 の単量体 F c ポリペプチドがアミノ酸突然変異 S 3 5 4 C、T 3 6 6 L、K 3 9 2 C、および T 3 9 4 W を含むか；または

(t) 第 1 の単量体 F c ポリペプチドがアミノ酸突然変異 Y 3 4 9 C、T 3 5 0 V、L 3 5 1 Y、S 4 0 0 E、F 4 0 5 A、および Y 4 0 7 V を含み、かつ第 2 の単量体 F c ポリペプチドがアミノ酸突然変異 T 3 5 0 V、S 3 5 4 C、T 3 6 6 L、N 3 9 0 R、K 3 9 2 M、および T 3 9 4 W を含むか；または

(u) 第 1 の単量体 F c ポリペプチドがアミノ酸突然変異 Y 3 4 9 C、T 3 5 0 V、S 4 0 0 E、F 4 0 5 A、および Y 4 0 7 V を含み、かつ第 2 の単量体 F c ポリペプチドがアミノ酸突然変異 T 3 5 0 V、S 3 5 4 C、T 3 6 6 L、N 3 9 0 R、K 3 9 2 M、および T 3 9 4 W を含むか；または

(v) 第 1 の単量体 F c ポリペプチドがアミノ酸突然変異 Y 3 4 9 C、T 3 5 0 V、F 4 0 5 A、および Y 4 0 7 V を含み、かつ第 2 の単量体 F c ポリペプチドがアミノ酸突然変異 T 3 5 0 V、S 3 5 4 C、T 3 6 6 L、K 3 9 2 M、および T 3 9 4 W を含む、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の単離ヘテロ多量体。

【請求項 1 9】

前記アミノ酸突然変異が T 3 6 6、Y 4 0 7、および K 4 0 9 の位置の突然変異を含み、T 3 6 6 の位置のアミノ酸突然変異が T 3 6 6 A、T 3 6 6 I、T 3 6 6 L、T 3 6 6 M、T 3 6 6 S、または T 3 6 6 V であり、Y 4 0 7 の位置のアミノ酸突然変異が Y 4 0 7 A、Y 4 0 7 V、Y 4 0 7 L、または Y 4 0 7 I であり、かつ K 4 0 9 の位置のアミノ酸突然変異が K 4 0 9 F、K 4 0 9 I、K 4 0 9 M、K 4 0 9 S、または K 4 0 9 W である、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の単離ヘテロ多量体。

【請求項 2 0】

第 1 の単量体 F c ポリペプチドが Y 4 0 7 の位置のアミノ酸突然変異を含み、かつ第 2 の単量体 F c ポリペプチドが T 3 6 6 および K 4 0 9 の位置のアミノ酸突然変異を含む、請求項 1 9 に記載の単離ヘテロ多量体。

【請求項 2 1】

前記アミノ酸突然変異が、L 3 5 1 Y、L 3 5 1 I、および L 3 5 1 F から選択される L 3 5 1 の位置のアミノ酸突然変異をさらに含む、請求項 2 0 に記載の単離ヘテロ多量体

°

【請求項 2 2】

第 1 の単量体 F c ポリペプチドがアミノ酸突然変異 L 3 5 1 Y および Y 4 0 7 A を含み、かつ第 2 の単量体 F c ポリペプチドが、アミノ酸突然変異 K 4 0 9 F とアミノ酸突然変異 T 3 6 6 A、T 3 6 6 L、T 3 6 6 M、T 3 6 6 S、または T 3 6 6 V のうちの 1 つとを含む、請求項 2 1 に記載の単離ヘテロ多量体。

【請求項 2 3】

第 1 または第 2 の単量体 F c ポリペプチドが、T 4 1 1、D 3 9 9、S 4 0 0、F 4 0 5、N 3 9 0、および K 3 9 2 のうちの 1 つまたは複数の位置のアミノ酸突然変異をさらに含み、

T 4 1 1 の位置のアミノ酸突然変異が T 4 1 1 N、T 4 1 1 R、T 4 1 1 Q、T 4 1 1 K、T 4 1 1 D、T 4 1 1 E、または T 4 1 1 W であり；

D 3 9 9 の位置のアミノ酸突然変異が D 3 9 9 R、D 3 9 9 W、D 3 9 9 Y、または D 3 9 9 K であり；

S 4 0 0 の位置のアミノ酸突然変異が S 4 0 0 E、S 4 0 0 D、S 4 0 0 R、または S 4 0 0 K であり；

F 4 0 5 の位置のアミノ酸突然変異が F 4 0 5 I、F 4 0 5 M、F 4 0 5 T、F 4 0 5 S、F 4 0 5 V、または F 4 0 5 W であり；

N 3 9 0 の位置のアミノ酸突然変異が N 3 9 0 R、N 3 9 0 K、または N 3 9 0 D であり；かつ

K 3 9 2 の位置のアミノ酸突然変異が K 3 9 2 V、K 3 9 2 M、K 3 9 2 R、K 3 9 2 L、K 3 9 2 F、または K 3 9 2 E である、

請求項 1 9 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の単離ヘテロ多量体。

【請求項 2 4】

(a) 第 1 の単量体 F c ポリペプチドが、アミノ酸突然変異 D 3 9 9 R もしくは D 3 9 9 W のうちの 1 つを含み、かつ第 2 の単量体 F c ポリペプチドが、アミノ酸突然変異 K 3 9 2 E もしくは K 3 9 2 L のうちの 1 つとアミノ酸突然変異 T 4 1 1 E もしくは T 4 1 1 D のうちの 1 つとを含むか、または

(b) 第 1 の単量体 F c ポリペプチドが、アミノ酸突然変異 D 3 9 9 R もしくは D 3 9 9 W のうちの 1 つとアミノ酸突然変異 S 4 0 0 R もしくは S 4 0 0 K のうちの 1 つとを含み、かつ第 2 の単量体 F c ポリペプチドが、アミノ酸突然変異 K 3 9 2 E もしくは K 3 9 2 L のうちの 1 つとアミノ酸突然変異 T 4 1 1 E もしくは T 4 1 1 D のうちの 1 つとを含む、

請求項 2 3 に記載の単離ヘテロ多量体。

【請求項 2 5】

前記ヘテロ多量体が、1 つの単一ドメイン抗原結合構築物を含む、請求項 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の単離ヘテロ多量体。

【請求項 2 6】

前記ヘテロ多量体が、第 1 および第 2 の単量体 F c ポリペプチドの一方に結合している第 1 の単一ドメイン抗原結合構築物と、他方の単量体 F c ポリペプチドに結合している第 2 の単一ドメイン抗原結合構築物とを含む、請求項 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の単離ヘテロ多量体。

【請求項 2 7】

前記単一ドメイン抗原結合構築物の両方が同一のエピトープに結合する、請求項 2 6 に記載の単離ヘテロ多量体。

【請求項 2 8】

第 1 および第 2 の単一ドメイン抗原結合構築物が異なるエピトープに結合する、請求項 2 6 に記載の単離ヘテロ多量体。

【請求項 2 9】

前記単一ドメイン抗原結合構築物が、単一ドメイン抗体 (s d A b または V H)、ラク

ダ科動物抗体 (V_hH)、または軟骨魚類抗体フラグメント (V_{NAR}) から誘導される重鎖抗体構築物である、請求項 1 ~ 28 のいずれか一項に記載の単離ヘテロ多量体。

【請求項 30】

前記単ドメイン抗原結合構築物がラクダ科動物抗体 (V_hH) から誘導される、請求項 29 に記載の単離ヘテロ多量体。

【請求項 31】

前記単ドメイン抗原結合構築物が腫瘍関連抗原に結合する、請求項 1 ~ 30 のいずれか一項に記載の単離ヘテロ多量体。

【請求項 32】

前記単ドメイン抗原結合構築物が EGF R または EGF R 1 突然変異変種 EGF R V I I I に結合する、請求項 31 に記載の単離ヘテロ多量体。

【請求項 33】

前記ヘテロ二量体 Fc 領域が、IgG 1、IgG 2、IgG 3、または IgG 4 に基づいている、請求項 1 ~ 32 のいずれか一項に記載の単離ヘテロ多量体。

【請求項 34】

前記ヘテロ二量体 Fc 領域が、IgG 1 に基づいている、請求項 33 に記載の単離ヘテロ多量体。

【請求項 35】

前記ヘテロ多量体が、二重特異的抗体または多特異的抗体である、請求項 1 ~ 34 のいずれか一項に記載の単離ヘテロ多量体。

【請求項 36】

前記単ドメイン抗原結合構築物が、治療抗体と結合を競合する、請求項 1 ~ 35 のいずれか一項に記載の単離ヘテロ多量体。

【請求項 37】

前記治療抗体が、アバゴボマブ、アダリムマブ、アレムツズマブ、アウログラブ、バビネオズマブ、バシリキシマブ、ベリムマブ、ベバシズマブ、ブリアキヌマブ、カナキヌマブ、カツマキソマブ、セルトリズマブペゴル、セツキシマブ、ダクリズマブ、デノスマブ、エファリズマブ、ガリキシマブ、ゲムツズマブオゾガマイシン、ゴリムマブ、イブリツモマブチウキセタン、インフリキシマブ、イピリムマブ、ルミリキシマブ、メボリズマブ、モタビズマブ、ムロモナブ、ミコグラブ、ナタリズマブ、ニモツズマブ、オクレリズマブ、オフアツムマブ、オマリズマブ、パリビズマブ、パニツムマブ、ベルツズマブ、ラニビズマブ、レスリズマブ、リツキシマブ、テプリズマブ、トシリズマブ/アトリズマブ、トシツモマブ、トラスツズマブ、Proximum (商標)、Rencarex (商標)、ウステキヌマブ、およびザルツムマブからなる群から選択される、請求項 36 に記載の単離ヘテロ多量体。

【請求項 38】

前記ヘテロ多量体が治療剤と複合体化している、請求項 1 ~ 37 のいずれか一項に記載の単離ヘテロ多量体。

【請求項 39】

請求項 1 ~ 38 のいずれか一項に記載の単離ヘテロ多量体および薬学的に許容される担体を含む、組成物。

【請求項 40】

請求項 1 ~ 37 のいずれか一項に記載の単離ヘテロ多量体をコードする 1 つまたは複数のポリヌクレオチドを含む、組成物。

【請求項 41】

請求項 1 ~ 37 のいずれか一項に記載の単離ヘテロ多量体をコードする 1 つまたは複数のポリヌクレオチドを含む、哺乳類宿主細胞。

【請求項 42】

その必要がある患者において疾患または障害を治療するための、請求項 1 ~ 38 のいずれか一項に記載の単離ヘテロ多量体を含む治療薬。

【請求項 4 3】

前記疾患または障害が癌である、請求項 4 2 に記載の治療薬。

【請求項 4 4】

前記疾患または障害が免疫障害である、請求項 4 2 に記載の治療薬。

【請求項 4 5】

少なくとも 1 つの単ドメイン抗原結合構築物およびヘテロ二量体 F c 領域を含む単離ヘテロ多量体であって、前記ヘテロ二量体 F c 領域が第 1 の単量体 F c ポリペプチドおよび第 2 の単量体 F c ポリペプチドを含み、

第 1 および第 2 の単量体 F c ポリペプチドがそれぞれ独立に、ホモ二量体 F c 領域と比較して前記ヘテロ二量体 F c 領域の形成を促進するアミノ酸突然変異を含み、

第 1 および第 2 の単量体 F c ポリペプチドの少なくとも一方がアミノ酸突然変異 T 3 5 0 V、T 3 5 0 I、T 3 5 0 L、または T 3 5 0 M をさらに含み、

前記単ドメイン抗原結合構築物が、重鎖抗体構築物であるかまたは S H 3 誘導性フィノマーもしくはフィブロネクチン誘導性結合ドメインから誘導され、かつ、第 1 および第 2 の単量体 F c ポリペプチドの一方に結合しており、

前記単離ヘテロ多量体が免疫グロブリン軽鎖を欠いており、

前記ヘテロ二量体 F c 領域が、7 4 以上の融解温度 (T m) および 9 5 % 以上の純度を有し、かつ

アミノ酸残基の番号付けが、K a b a t により記載された E U インデックスに従っている、単離ヘテロ多量体。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 6 8

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 6 8】

本明細書に記載されているヘテロ多量体がクローンされた細胞または生物体であって、当該ヘテロ多量体が、二量体 F c 領域の少なくとも 1 つの単量体に結合している少なくとも 1 つの単ドメイン抗原結合構築物を含む、細胞または生物体が、本明細書において提供される。そのような細胞または生物体は、所望の事前に選択された特異性、または対応する特定のレパートリーを有するヘテロ多量体を産生する目的に使用され得る。これらは、また、それらが発現された細胞の代謝を修飾する目的で産生され得る。一実施形態において、ヘテロ二量体の少なくとも 1 つの単量体に結合している少なくとも 1 つの単ドメイン抗原結合構築物を含むヘテロ多量体は、植物細胞、特に遺伝子導入植物において産生される。

[本発明1001]

少なくとも 1 つの単ドメイン抗原結合構築物および免疫グロブリンヘテロ二量体 F c 領域を含む単離ヘテロ多量体であって、前記免疫グロブリンヘテロ二量体 F c 領域が、2 つの単量体 F c ポリペプチドを含み、前記単ドメイン抗原結合構築物が、一方の単量体 F c ポリペプチドに結合し、

前記ヘテロ二量体 F c 領域が、未変性ホモ二量体 F c 領域に匹敵する安定性を有する前記ヘテロ二量体 F c 領域の形成を促進するアミノ酸突然変異を含む変種 C H 3 ドメインを含み、

前記単離ヘテロ多量体が、免疫グロブリン軽鎖および免疫グロブリンの第 1 の定常 (C H 1) 領域を欠いている、単離ヘテロ多量体。

[本発明1002]

一方の単量体 F c ポリペプチドに結合している 1 つの単ドメイン抗原結合構築物を含む、本発明1001の単離ヘテロ多量体。

[本発明1003]

一方の単量体 F c ポリペプチドに結合している 1 つの単ドメイン抗原結合構築物と、

他方の単量体 F c ポリペプチドに結合している第2の単ドメイン抗原結合構築物とを含む、本発明1001の単離ヘテロ多量体。

[本発明1004]

両方の単ドメイン抗原結合構築物が同じエピトープに結合する、本発明1003の単離ヘテロ多量体。

[本発明1005]

前記1つの単ドメイン抗原結合構築物が1つのエピトープに結合し、前記第2の単ドメイン抗原結合構築物が異なるエピトープに結合する、本発明1003の単離ヘテロ多量体。

[本発明1006]

前記単ドメイン抗原結合構築物が、単ドメイン抗体 (s d A b または V H)、ラクダ科動物のナノボディ (V_h H)、軟骨魚類 (V_{N A R})、S H 3誘導性フィノマー、およびフィブロネクチン誘導性結合ドメインから選択される、本発明1001~1005のいずれかの単離ヘテロ多量体。

[本発明1007]

前記単ドメイン抗原結合構築物がラクダ科動物のナノボディ (V_h H) である、本発明1001~1006のいずれかの単離ヘテロ多量体。

[本発明1008]

前記単ドメイン抗原結合構築物が、I L 2、I F N a - 2 a / b、I F N - 1 a / b、I L - 21、I L - 17 a、T N F、I L 23、V E G F、およびA N G 2から選択される1つ以上のサイトカインまたはケモカインに結合する、本発明1001~1007のいずれかの単離ヘテロ多量体。

[本発明1009]

前記単ドメイン抗原結合構築物が、E p C a m、E G F R、V E G F R、C E A、またはG P 100のような1つ以上の腫瘍関連抗原に結合する、本発明1001~1007のいずれかの単離ヘテロ多量体。

[本発明1010]

前記単ドメイン抗原結合構築物が、C D 16、C D 30、C D 137、C D 22、C D 52、C D 80、C D 23、C D 2、C D 4、C D 40、K I R、C D 32 b、C D 25、L A G 3、またはB 7 - H 3のような1つ以上の免疫調節抗原に結合する、本発明1001~1007のいずれかの単離ヘテロ多量体。

[本発明1011]

前記単ドメイン抗原結合構築物が、クロストリジウム・ディフィシル毒素 A、クロストリジウム・ディフィシル毒素 B のような1つ以上の細菌性毒素に結合する、本発明1001~1007のいずれかの単離ヘテロ多量体。

[本発明1012]

前記単ドメイン抗原結合構築物が E G F R 1 に結合する、本発明1001~1007のいずれかの単離ヘテロ多量体。

[本発明1013]

前記単ドメイン抗原結合構築物が E G F R 1 突然変異変種 E G F R v I I I に結合する、本発明1001~1007のいずれかの単離ヘテロ多量体。

[本発明1014]

ヘテロ二量体 F c 領域の少なくとも1つの単量体に結合している少なくとも1つの単ドメイン抗原結合構築物を含む単離ヘテロ多量体であって、前記ヘテロ二量体 F c 領域が、未変性ホモ二量体 F c に匹敵する安定性を有する前記ヘテロ二量体の形成を促進するアミノ酸突然変異を含む変種 C H 3 領域を含み、前記単離ヘテロ多量体が、免疫グロブリン軽鎖を欠いている、単離ヘテロ多量体。

[本発明1015]

ヘテロ二量体 F c 領域の少なくとも1つの単量体に結合している少なくとも1つの単ドメイン抗原結合構築物を含む単離ヘテロ多量体であって、前記ヘテロ二量体 F c 領域が、未変性ホモ二量体 F c に匹敵する安定性を有する前記ヘテ

ロ二量体の形成を促進するアミノ酸突然変異を含む変種定常ドメインを含み、
前記単離ヘテロ多量体が、免疫グロブリン軽鎖を欠いている、単離ヘテロ多量体。

[本発明1016]

ヘテロ二量体 F c 領域の少なくとも1つの単量体に結合している少なくとも1つの単一ド
メイン抗原結合構築物を含む単離ヘテロ多量体であって、

前記ヘテロ二量体 F c 領域が、未変性ホモ二量体 F c 領域に匹敵する安定性を有する前記
ヘテロ二量体の形成を促進するアミノ酸突然変異を含む変種定常ドメインを含み、前記単
離ヘテロ多量体が、免疫グロブリン軽鎖および免疫グロブリンの第1の定常 (C H1) 領域
を欠いている、単離ヘテロ多量体。

[本発明1017]

前記単一ドメイン抗原結合構築物が、ラクダ科動物または軟骨魚類から誘導される、本
発明1014～1016のいずれかの単離ヘテロ多量体。

[本発明1018]

前記ラクダ科動物がラマである、本発明1017の単離ヘテロ多量体。

[本発明1019]

前記ヘテロ二量体 F c 領域が、安定性を増加したヘテロ二量体の形成を促進するアミノ
酸突然変異を含む変種 C H3ドメインを形成する第1および第2の F c ポリペプチドを含み
、前記アミノ酸突然変異が、アミノ酸突然変異を含まない C H3ドメインと比較して安定
性を増加したヘテロ二量体 F c 領域の形成を促進し、前記変種 C H3ドメインが、約70
以上の融解温度 (T m) を有する、本発明1001～1018のいずれかの単離ヘテロ多量体。

[本発明1020]

前記ヘテロ二量体 F c 領域が、野生型 F c 領域と比べて C H3ドメインに追加のジスル
フィド結合を含まない、本発明1001～1019のいずれかの単離ヘテロ多量体。

[本発明1021]

前記ヘテロ二量体 F c 領域が、野生型 F c 領域と比べて前記変種 C H3ドメインに追加
のジスルフィド結合を含むが、但し、前記 C H3ドメインの約70 を超える前記融解温度
(T m) が前記追加のジスルフィド結合の不在下のものであることを条件とする、本発明
1019または1020の単離ヘテロ多量体。

[本発明1022]

前記ヘテロ二量体 F c 領域が、約90%を超える純度を有する、本発明1019～1021のい
ずれかの単離ヘテロ多量体。

[本発明1023]

前記ヘテロ二量体 F c 領域が、約98%以上の純度を有する、本発明1019～1022のい
ずれかの単離ヘテロ多量体。

[本発明1024]

前記 T m が約74 以上である、本発明1019～1023のいずれかの単離ヘテロ多量体。

[本発明1025]

第1の C H3ドメインポリペプチドが、F 405およびY 407の位置にアミノ酸修飾を含み、
第2の C H3ドメインポリペプチドが、T 394の位置にアミノ酸修飾を含む、本発明1019～1
024のいずれかの単離ヘテロ多量体。

[本発明1026]

前記第1の F c ポリペプチドが、L 351 Y、Y 405 A、およびY 407 V から選択される1つ
以上のアミノ酸修飾を含み、前記第2の F c ポリペプチドが、T 366 L、T 366 I、K 392 L
、K 392 M、およびT 394 W から選択される1つ以上のアミノ酸修飾を含む、本発明1019～1
025のいずれかの単離ヘテロ多量体。

[本発明1027]

第1の F c ポリペプチドが、D 399およびY 407の位置にアミノ酸修飾を含み、第2の F c
ポリペプチドが、K 409およびT 411の位置にアミノ酸修飾を含む、本発明1019～1026のい
ずれかの単離ヘテロ多量体。

[本発明1028]

前記ヘテロ二量体 F c 領域が、

野生型 C H3ドメインポリペプチドと比較して少なくとも3つのアミノ酸修飾を含む第1の修飾 C H3ドメインを含む第1の単量体 F c ポリペプチド、および野生型 C H3ドメインポリペプチドと比較して少なくとも3つのアミノ酸修飾を含む第2の修飾 C H3ドメインを含む第2の単量体 F c ポリペプチド、を含み、

前記第1および第2の C H3ドメインの一方が、 K 392 J にアミノ酸修飾を含み、 J が、 L、 I、 M、または側鎖量が K の側鎖量より大幅に大きくないアミノ酸から選択され、前記第1および第2の修飾 C H3ドメインポリペプチドが、少なくとも約74 の融解温度 (T m) および少なくとも95%の純度を有するヘテロ二量体 C H3ドメインを優先的に形成し、少なくとも1つのアミノ酸修飾が、前記第1と前記第2の C H3ドメインポリペプチドの間の界面にあるアミノ酸のものではない、本発明1001~1027のいずれかの単離ヘテロ多量体。

[本発明1029]

少なくとも1つの T 350 X 修飾を含み、 X が、バリン、イソロイシン、ロイシン、メチオニン、およびその誘導体、または変種から選択される天然または非天然のアミノ酸である、本発明1019~1028のいずれかの単離ヘテロ多量体。

[本発明1030]

少なくとも1つの T 350 V 修飾を含む、本発明1019~1029のいずれかの単離ヘテロ多量体。

[本発明1031]

前記第1および第2の F c ポリペプチドが、それぞれ、 T 350 V 修飾を更に含む、本発明1019~1030のいずれかの単離ヘテロ多量体。

[本発明1032]

前記修飾 C H3ドメインが約77 以上の T m を有する、本発明1031の単離ヘテロ多量体。

[本発明1033]

少なくとも1つの単量体 F c ポリペプチドが、修飾 S 400 Z を含み、 Z が、正荷電アミノ酸および負荷電アミノ酸から選択される、本発明1019~1032のいずれかの単離ヘテロ多量体。

[本発明1034]

前記第1の F c ポリペプチドが、 S 400 E、 S 400 D、 S 400 K、および S 400 R から選択されるアミノ酸修飾を含む、本発明1033の単離ヘテロ多量体。

[本発明1035]

前記第1および第2の F c ポリペプチドの一方が、 S 400 E および S 400 R から選択される前記アミノ酸修飾を含み、他方の F c ポリペプチドが、 N 390 の位置にアミノ酸修飾を含む、本発明1034の単離ヘテロ多量体。

[本発明1036]

修飾 N 390 Z を含み、 Z が、正荷電アミノ酸および負荷電アミノ酸から選択される、本発明1035の単離ヘテロ多量体。

[本発明1037]

前記第2の F c ポリペプチドが、アミノ酸修飾 N 390 R または N 390 K を含む、本発明1035の単離ヘテロ多量体。

[本発明1038]

前記第1の F c ポリペプチドが、前記アミノ酸修飾 S 400 E を含む修飾 C H3ドメインポリペプチドであり、前記第2の F c ポリペプチドが、前記アミノ酸修飾 N 390 R を含む修飾 C H3ドメインポリペプチドである、本発明1019~1037のいずれかの単離ヘテロ多量体。

[本発明1039]

一方の前記 F c ポリペプチドがアミノ酸修飾 Q 347 R を含み、他方の F c ポリペプチドがアミノ酸修飾 K 360 E を含む、本発明1001~1038のいずれかの単離ヘテロ多量体。

[本発明1040]

前記 F c ポリペプチドアミノが、 T 366 V、 T 366 I、 T 366 A、 T 366 M、 T 366 L、 K 4

09 F、T 411 E、および T 411 D から選択される少なくとも1つのアミノ酸修飾を含み、前記第2の F c ポリペプチドが、L 351 Y、Y 407 A、Y 407 I、Y 407 V、D 399 R、および D 399 K から選択される少なくとも1つのアミノ酸修飾を含む、本発明1001~1039のいずれかの単離ヘテロ多量体、

[本発明1041]

前記ヘテロ二量体 F c 領域が、F c ガンマ受容体への選択的結合を促進する非対称アミノ酸修飾を含む変種 C H2ドメインを更に含む、本発明1001~1040のいずれかの単離ヘテロ多量体。

[本発明1042]

前記変種 C H2ドメインが、野生型 C H2ドメインと比較して、F c ガンマ I I I a 受容体を選択的に結合する、本発明1001~1041のいずれかの単離ヘテロ多量体。

[本発明1043]

G 型免疫グロブリン (I g G) に基づいた F c 構築物を含む、本発明1001~1042のいずれかの単離ヘテロ多量体。

[本発明1044]

前記 I g G が、I g G1、I g G2 I g G3、および I g G4のうちの1つである、本発明1043の単離ヘテロ多量体。

[本発明1045]

免疫グロブリン M (I g M)、免疫グロブリン A (I g A)、免疫グロブリン D (I g D)、または免疫グロブリン E (I g E) に基づいた F c 構築物を含む、本発明1001~1044のいずれかの単離ヘテロ多量体。

[本発明1046]

前記ヘテロ多量体が、二重特異的抗体または多特異的抗体である、本発明1001~1045のいずれかの単離ヘテロ多量体。

[本発明1047]

少なくとも1つの単一ドメイン抗原結合構築物が、E G F Rまたは E G F R v I I I に結合する、本発明1001~1046のいずれかの単離ヘテロ多量体。

[本発明1048]

前記 E G F Rまたは E G F R v I I I 結合構築物が、抗体またはそのフラグメントから誘導される、本発明1047の単離ヘテロ多量体。

[本発明1049]

前記 E G F Rまたは E G F R v I I I 結合構築物が、重鎖抗体構築物である、本発明1047の単離ヘテロ多量体。

[本発明1050]

前記重鎖抗体構築物がラクダ科動物の構築物である、本発明1049の単離ヘテロ多量体。

[本発明1051]

前記ラクダ科動物の構築物が、図44に示される配列を含む、本発明1050の単離ヘテロ多量体。

[本発明1052]

本発明1001~1051のいずれかの単離ヘテロ多量体および薬学的に許容される担体を含む、組成物。

[本発明1053]

本発明1001~1051のいずれかの単離ヘテロ多量体をコードする核酸を含む、哺乳類宿主細胞。

[本発明1054]

前記単一ドメイン抗原結合構築物が、少なくとも1つの治療抗体と結合を競合する、本発明1001~1051のいずれかの単離ヘテロ多量体。

[本発明1055]

前記少なくとも1つの治療抗体が、アバゴボマブ、アダリムマブ、アレムツズマブ、アウログラブ、パピネオズマブ、バシリキシマブ、ベリムマブ、ベバシズマブ、プリアキヌ

マブ、カナキヌマブ、カツマキソマブ、セルトリズマブペゴル、セツキシマブ、ダクリズマブ、デノスマブ、エファリズマブ、ガリキシマブ、ゲムツズマブオゾガマイシン、ゴリムマブ、イブリットマブチウキセタン、インフリキシマブ、イビリムマブ、ルミリキシマブ、メボリズマブ、モタビズマブ、ムロモナブ、ミコグラブ、ナタリズマブ、ニモツズマブ、オクレリズマブ、オフアツムマブ、オマリズマブ、バリビズマブ、パニツムマブ、ベルツズマブ、ラニビズマブ、レスリズマブ、リツキシマブ、テブリズマブ、トシリズマブ / アトリズマブ、トシツモマブ、トラスツズマブ、Proximum (商標)、Ren-carex (商標)、ウステキヌマブ、およびザルツムマブからなる群から選択される、本発明1054の単離ヘテロ多量体。

[本発明1056]

癌抗原により特徴付けられる癌を有する患者において癌を治療する方法であって、前記患者に治療有効量の本発明1001～1051のいずれかの単離ヘテロ多量体を投与することを含む、前記方法。

[本発明1057]

前記癌が、EGFRまたはEGFRvIIIの過剰発現により特徴付けられる、本発明1056の方法。

[本発明1058]

EGFRまたはEGFRvIIIを過剰発現する癌細胞を治療する方法であって、前記細胞を本発明1047～1051のうちのいずれかにおいて提供される、ある量のヘテロ多量体と接触させることを含む、方法。

[本発明1059]

前記癌細胞が、乳癌細胞、肺癌細胞、肛門癌細胞、および神経膠芽腫のうちの少なくとも1つである、本発明1058の方法。

[本発明1060]

別の治療分子に加えて、前記ヘテロ多量体を投与することを含む、本発明1056～1059のいずれかの方法。

[本発明1061]

前記治療分子がヘテロ多量体と複合体化している、本発明1060の方法。

[本発明1062]

免疫抗原により特徴付けられる免疫障害を有する患者において免疫障害を治療する方法であって、前記患者に治療有効量の本発明1001～1051のいずれかの単離ヘテロ多量体を投与することを含む、前記方法。