

【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2年9月10日(2020.9.10)

【公表番号】特表2019-531705(P2019-531705A)

【公表日】令和1年11月7日(2019.11.7)

【年通号数】公開・登録公報2019-045

【出願番号】特願2019-505188(P2019-505188)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/13	(2006.01)
C 0 7 K	16/18	(2006.01)
C 0 7 K	19/00	(2006.01)
C 0 7 K	16/46	(2006.01)
C 1 2 N	15/62	(2006.01)
C 1 2 N	15/63	(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 1 2 P	21/02	(2006.01)
C 1 2 P	21/08	(2006.01)
C 1 2 M	1/26	(2006.01)
C 0 7 K	1/14	(2006.01)
A 6 1 K	38/16	(2006.01)
A 6 1 P	37/02	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
G 0 1 N	33/53	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/13	Z N A
C 0 7 K	16/18	
C 0 7 K	19/00	
C 0 7 K	16/46	
C 1 2 N	15/62	
C 1 2 N	15/63	Z
C 1 2 N	1/15	
C 1 2 N	1/19	
C 1 2 N	1/21	
C 1 2 N	5/10	
C 1 2 P	21/02	C
C 1 2 P	21/08	
C 1 2 M	1/26	
C 0 7 K	1/14	
A 6 1 K	38/16	
A 6 1 P	37/02	
A 6 1 K	39/395	A
A 6 1 K	39/395	H
G 0 1 N	33/53	D

【手続補正書】

【提出日】令和2年7月31日(2020.7.31)

【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】

F_c 領域を含むポリペプチドであって、前記 F_c 領域が変異を含み、前記ポリペプチドが、以下の特性：

- a) 参照ポリペプチドと比較して、6 . 0 から 6 . 5 の間の pH における新生児型 F_c 受容体 ($F_c R_n$) に対する、増加した結合アフィニティーを有する；
 - b) 7 . 0 から 7 . 4 の間の pH における結合アフィニティーより、6 . 0 から 6 . 5 の間の pH における、 $F_c R_n$ に対する、より高い結合アフィニティーを有する；
 - c) 6 . 0 から 6 . 5 の間の pH において $F_c R_n$ に、300 nM もしくはそれ未満の解離定数 (K_d) で結合する；
 - d) 7 . 0 から 7 . 4 の間の pH において $F_c R_n$ に、50 nM もしくはそれより大きい K_d で結合する；
 - e) 参照ポリペプチドと比較して、 F_c 受容体に対する同じ、実質的に同じ、もしくは増加した結合アフィニティーを有する；
 - f) 参照ポリペプチドと比較して、同じ、もしくは実質的に同じ熱安定性を有する；
 - g) 参照ポリペプチドと比較して、 $C_1 q$ に対する同じ、実質的に同じ、もしくは増加した結合アフィニティーを有する；
 - h) 参照ポリペプチドと比較して、TRIM21 に対する同じ、実質的に同じ、もしくは増加した結合アフィニティーを有する；
 - i) 参照ポリペプチドと比較して、同じであるか、実質的に同じであるか、もしくは増加しているエフェクター機能を有する；
 - j) 参照ポリペプチドと比較して、増加した $in vivo$ での半減期を有する；
 - k) 参照ポリペプチドと比較して、同じであるか、実質的に同じであるか、もしくは増加している、 $in vitro$ 、 $ex vivo$ 、もしくは $in vivo$ での生物学的機能を有する；
 - l) 参照ポリペプチドと比較して、同じであるか、もしくは実質的に同じである開発可能性特徴を有する；
 - m) 参照ポリペプチドと比較して、エピトープに対する、同じ、実質的に同じ、もしくは増加した結合アフィニティー、特異性、もしくはその両方を有する；または
 - n) 参照ポリペプチドと比較して、粘膜取込みを増加させる；
- のうちの 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 個、または全部を有し、ならびに、前記ポリペプチドが、少なくとも特性 a)、b) と、特性 e)、f)、g)、h)、または i) のうちの 1、2、3、4 個、または全部とを有し、
必要に応じて、前記参照ポリペプチドは、野生型 F_c 領域、

P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W
Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K
E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E
L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V
L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T
Q K S L S L S P G K (配列番号 1 のアミノ酸 121 ~ 330 または F_c ナンバリングに
従うアミノ酸 238 ~ 447) のアミノ酸配列、あるいはそれと少なくとも約 85%、90%、95%、99%、もしくはこれを超えて同一な、または 1、2、5、10、もしくは 15 個以下のアミノ酸残基だけ異なるアミノ酸配列を含む F_c 領域を含む、かつ / または

必要に応じて、前記ポリペプチドは、単離されたポリペプチドである、かつ / または合成

ポリペプチドである、

ポリペプチド。

【請求項 2】

以下の特性 (a) または (b) :

(a) 少なくとも特性 a)、 b)、 c)、 d)、 および特性 e)、 f)、 g)、 h)、 または i) のうちの 1、 2、 3、 4 個、 または全部、 あるいは

(b) 少なくとも特性 a)、 b) と、 特性 e)、 f)、 g)、 h)、 または i) のうちの 1、 2、 3、 4 個、 または全部と、 特性 c)、 d)、 j)、 k)、 l)、 m)、 または n) のうちの 1、 2、 3、 4、 5、 6 個、 または全部と、

の両方のうち一方を有する、 請求項 1 に記載のポリペプチド。

【請求項 3】

以下の特性 (a) ~ (n) :

(a) o c t e t に基づいたアッセイまたは細胞に基づいたアッセイにより決定される場合、 参照ポリペプチドと比較して、 pH 6.0 における FcRn に対する結合アフィニティーが、 少なくとも 1.5、 2、 3、 4、 5、 6、 7、 8、 9、 10、 15、 20、 30、 40、 または 50 倍増加している、

(b) o c t e t に基づいたアッセイまたは細胞に基づいたアッセイにより決定される場合、 pH 6.0 における FcRn に対する結合アフィニティーが、 pH 7.4 におけるそれより、 少なくとも 1.5、 2、 3、 4、 5、 6、 7、 8、 9、 10、 15、 20、 または 50 倍高い、

(c) o c t e t に基づいたアッセイまたは細胞に基づいたアッセイにより決定される場合、 pH 6.0 において 250 nM またはそれ未満、 200 nM またはそれ未満、 150 nM またはそれ未満、 100 nM またはそれ未満、 50 nM またはそれ未満、 25 nM またはそれ未満、 10 nM またはそれ未満、 5 nM またはそれ未満、 2 nM またはそれ未満、 1 nM またはそれ未満、 0.5 nM またはそれ未満、 0.2 nM またはそれ未満、 0.1 nM またはそれ未満、 0.05 nM またはそれ未満、 0.02 nM またはそれ未満、 0.01 nM またはそれ未満、 25 nM から 0.1 nM の間の、 20 nM から 0.5 nM の間の、 15 nM から 1 nM の間の、 10 nM から 5 nM の間の、 あるいは 20 nM から 10 nM の間の解離定数 (Kd) で FcRn に結合する、

(d) o c t e t に基づいたアッセイまたは細胞に基づいたアッセイにより決定される場合、 pH 7.4 において 60 nM またはそれより大きな、 80 nM またはそれより大きな、 100 nM またはそれより大きな、 150 nM またはそれより大きな、 200 nM またはそれより大きな、 500 nM またはそれより大きな、 50 nM から 500 nM の間の、 あるいは 100 nM から 250 nM の間の Kd で FcRn に結合する、

(e) o c t e t に基づいたアッセイまたは細胞に基づいたアッセイにより決定される場合、 参照ポリペプチドと比較して、 FcRI、 FcRIIa/b、 もしくは FcRIII のうちの 1つ、 2つ、 もしくは全部に対する結合アフィニティーを、 10%、 20%、 30%、 40%、 もしくは 50% 以下だけ、 減少させるか、 または FcRI、 FcRIIa/b、 もしくは FcRIII のうちの 1つ、 2つ、 もしくは全部に対する結合アフィニティーを、 少なくとも 1.5、 2、 3、 4、 もしくは 5 倍増加させる、

(f) s y p r o オレンジアッセイにより決定される場合、 参照ポリペプチドと比較して、 融解温度を 1、 2、 3、 4、 5、 6、 7、 8、 9、 または 10 以下だけ、 増加または減少させる、

(g) E L I S A により決定される場合、 参照ポリペプチドと比較して、 C1q に対する結合アフィニティーを、 10%、 20%、 30%、 40%、 もしくは 50% 以下だけ、 減少させるか、 または C1q に対する結合アフィニティーを、 少なくとも 1.5、 2、 3、 4、 もしくは 5 倍増加させる、

(h) E L I S A により決定される場合、 参照ポリペプチドと比較して、 T R I M 21 に対する結合アフィニティーを、 10%、 20%、 30%、 40%、 もしくは 50% 以下だけ、 減少させるか、 または T R I M 21 に対する結合アフィニティーを、 少なくとも 1

. 5、2、3、4、もしくは5倍増加させる、

(i) 参照ポリペプチドと比較して、補体依存性細胞傷害（C D C）、抗体依存性細胞媒介細胞傷害（A D C C）、抗体依存性細胞媒介食作用（A D C P）、もしくは抗体依存性細胞内中和（A D I N）のうちの1つ、2つ、3つ、または全部を、10%、20%、30%、40%、もしくは50%以下だけ、減少させるか、または補体依存性細胞傷害（C D C）、抗体依存性細胞媒介細胞傷害（A D C C）、抗体依存性細胞媒介食作用（A D C P）、もしくは抗体依存性細胞内中和（A D I N）のうちの1つ、2つ、3つ、または全部を、少なくとも1.5、2、3、4、もしくは5倍増加させる、

(j) 動物モデルにおいて決定される場合、参照ポリペプチドと比較して、i n v i v oでの半減期が、少なくとも1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、または10倍増加している、

(k) 参照ポリペプチドと比較して、i n v i t r o、e x v i v o、もしくは*n vivo*での生物学的機能を、10%、20%、30%、40%、もしくは50%以下だけ、減少させるか、または*i n v i t r o*、e x v i v o、もしくは*i n v i v o*での生物学的機能を、少なくとも1.5、2、3、4、もしくは5倍増加させる、

(l) 参照ポリペプチドと比較して、安定性、溶解度、凝集、または発現レベルのうちの1つ、2つ、3つ、または全部を、10%、20%、30%、40%、または50%以下だけ、変化させる、

(m) 参照ポリペプチドと比較して、結合アフィニティー、特異性、もしくはその両方を、10%、20%、30%、40%、もしくは50%以下だけ、減少させるか、または結合アフィニティー、特異性、もしくはその両方を、少なくとも1.5、2、3、4、もしくは5倍増加させる、あるいは

(n) トランスサイトーシスアッセイにより決定される場合、参照ポリペプチドと比較して、粘膜取込みを、少なくとも1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、または10倍増加させる、

のうち1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13個、または全部を有する、請求項1から2のいずれかに記載のポリペプチド。

【請求項4】

以下：

(a) 前記変異がCH2ドメイン内の残基においてである；

(b) 前記変異がCH3ドメイン内の残基においてである；

(c) CH2ドメイン内の残基における少なくとも1個の変異、およびCH3ドメイン内の残基における少なくとも1個の変異を含む；

(d) CH2ドメインおよび/またはCH3ドメイン以外の領域内の残基における変異をさらに含む；

(e) 前記変異が、CH2ドメインとCH3ドメインとの間のリンカー領域のコンフォーメーションを変化させないか、または実質的に変化させない；あるいは

(f) 前記変異が、表面領域上に、3、4、5、6、7、8、9、10個、またはそれより多く連続した疎水性または芳香族残基を導入しない；

のうち1個または複数を有する、請求項1から3のいずれかに記載のポリペプチド。

【請求項5】

(a) 抗体分子；

(b) IgG；

(c) IgG1、IgG2、IgG3、またはIgG4；

(d) 重鎖免疫グロブリン可変領域、軽鎖免疫グロブリン可変領域、またはその両方、

(e) 2つの重鎖免疫グロブリン可変領域と2つの軽鎖免疫グロブリン可変領域の四量体；

(f) 全長抗体分子；

(g) 抗体分子の断片；

(h) キメラ抗体分子またはマウス抗体分子；

(i) ヒト抗体分子またはヒト化抗体分子；あるいは

(j) 融合タンパク質

のうち1つまたは複数を含む、請求項1から4のいずれかに記載のポリペプチド。

【請求項6】

以下：

(i) FcRnと相互作用する表面領域内の残基における変異であって、必要に応じて、
L251、I253、R255、P257、H285、N286、K288、T307、
V308、L309、Q311、L314、H310、H433、N434、H435、
もしくはY436から選択される残基においてである、変異；

(i i) Fc-FcRn界面に沿う周辺残基である残基における変異であって、必要に応じて、M252、T256、T307、L309、Q311、H433、N434、Y436、N286、もしくはK288から選択される残基においてである、変異；

(i i i) Fc-FcRn結合において非接触残基である残基における変異であって、必要に応じて、A287、V308、N315、L314、L432、H429、E430
もしくはA431から選択される残基においてである、変異；

(i v) P247、K248、D249、T250、L251、もしくはM252のうちの1、2、3、4、5個、もしくは全部を含む、ヘリックスのコンフォメーション動力学を増強する、ヘリックス接触残基である残基における変異であって、必要に応じて、P244、P245、T250、L251、P247、E380、M428、A378、D376、P257、V308、A287、L306、もしくはH427から選択される残基においてである、変異；または

(v) Fc-FcRn界面に沿ってヒスチジンのpKをモジュレートするか、もしくはFc-FcRn界面に沿ってのヒスチジンの導入である変異であって、必要に応じて、Fc-FcRn界面に沿ってのヒスチジンの導入である、変異

のうちの1、2、3、4個、または全部を含み、

必要に応じて、前記ポリペプチドが、以下：

(i) L251、I253、R255、P257、H285、N286、K288、T307、V308、L309、Q311、L314、H310、H433、N434、H435、もしくはY436から選択される残基のうちの2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16個、もしくは全部における複数の変異；

(i i) M252、T256、T307、L309、Q311、H433、N434、Y436、N286、もしくはK288から選択される残基のうちの2、3、4、5、6、7、8、9個、もしくは全部における複数の変異；

(i i i) A287、V308、N315、L314、L432、H429、E430、もしくはA431から選択される残基のうちの2、3、4、5、6、7個、もしくは全部における複数の変異；

(i v) P244、P245、T250、L251、P247、E380、M428、A378、D376、P257、V308、A287、L306、もしくはH427から選択される残基のうちの2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13個、もしくは全部における複数の変異；または

(v) 表1に記載される1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個、もしくはそれより多くの変異、あるいは1個または複数の変異の組み合わせ、

のうちの1つまたは複数を含む、請求項1から5のいずれかに記載のポリペプチド。

【請求項7】

以下の特性：

(a) 前記変異が、M252Y、S254T、T256E、L309N、T250Q、M428L、N434S、N434A、T307A、E380A、N434A、M252Y、S254T、T256E、またはそれらの組合せ以外である；

(b) 前記変異が、残基M252Y、S254T、T256E、L309N、T250、M428、N434、N434、T307、E380、N434、M252、S254

、T 2 5 6、またはそれらの組合せ以外の残基においてである；

(c) 以下の1つまたは複数の変異：

(i) M 2 5 2 Y、S 2 5 4 T、およびT 2 5 6 E；

(i i) L 3 0 9 N；

(i i i) T 2 5 0 Q およびM 4 2 8 L；

(i v) M 4 2 8 L およびN 4 3 4 A；

(v) N 4 3 4 A；

(v i) T 3 0 7 A、E 3 8 0 A、およびN 4 3 4 A；

(v i i) M 2 5 2 W；

(v i i i) V 3 0 8 F；

(i x) V 3 0 8 F およびN 4 3 4 Y；または

(x) H 4 3 5 A、

のうちの1、2、3、4、5、6、7、8、9個、または全てを有しない；あるいは

(d) M 2 5 2 Y、S 2 5 4 T、T 2 5 6 E、L 3 0 9 N、T 2 5 0 Q、M 4 2 8 L、

N 4 3 4 S、N 4 3 4 A、T 3 0 7 A、E 3 8 0 A、N 4 3 4 A、M 2 5 2 Y、S 2 5 4

T、またはT 2 5 6 E から選択される第1の変異、およびM 2 5 2 Y、S 2 5 4 T、T 2

5 6 E、L 3 0 9 N、T 2 5 0 Q、M 4 2 8 L、N 4 3 4 S、N 4 3 4 A、T 3 0 7 A、

E 3 8 0 A、N 4 3 4 A、M 2 5 2 Y、S 2 5 4 T、およびT 2 5 6 E 以外の表1中の変

異から選択される第2の変異を含む

のうちの1個または複数を有する、請求項1から6のいずれかに記載のポリペプチド。

【請求項8】

以下の特性：

(i) エフェクター機能を増加させる、前記Fc領域における変異であって、必要に応じて、S 2 3 9、A 3 3 0、I 3 3 2、F 2 4 3、G 2 3 6、またはそれらの組み合わせから選択される残基においてである、変異；

(i i) エフェクター機能を減少させる、前記Fc領域における変異であって、必要に応じて、K 3 2 2、L 2 3 4、L 2 3 5、P 3 3 1、N 2 9 7、またはそれらの組み合わせから選択される残基においてである、変異；

(i i i) 前記Fc領域以外の領域における変異；あるいは

(i v) 少なくとも1個の変異が代償性または有益な変異である、複数の変異

のうちの1つまたは複数をさらに含む、請求項1から7のいずれかに記載のポリペプチド

。

【請求項9】

前記Fc領域が、以下：

(a) T 2 5 6 D / Q 3 1 1 V / A 3 7 8 V、H 2 8 5 N / T 3 0 7 Q / N 3 1 5 D、H 2 8 5 D / T 3 0 7 Q / A 3 7 8 V、T 3 0 7 Q / Q 3 1 1 V / A 3 7 8 V、T 2 5 6 D / N 2 8 6 D / T 3 0 7 R / Q 3 1 1 V / A 3 7 8 V、もしくはT 2 5 6 D / T 3 0 7 R / Q 3 1 1 V から選択される変異の組み合わせのうちの1、2、3、4、5個、もしくは全部；

(b) Fcエフェクター機能を破壊する能力がある変異もしくは変異の組み合わせ、または

(c) (a)と(b)の両方

を含む、請求項1から8のいずれかに記載のポリペプチド。

【請求項10】

(i) T 2 5 6、Q 3 1 1、およびA 3 7 8；

(i i) H 2 8 5、T 3 0 7、およびN 3 1 5；

(i i i) H 2 8 5、T 3 0 7、およびA 3 7 8；

(i v) T 3 0 7、Q 3 1 1、およびA 3 7 8；

(v) T 2 5 6、N 2 8 6、T 3 0 7、Q 3 1 1、およびA 3 7 8；または

(v i) T 2 5 6、H 2 8 5、T 3 0 7、Q 3 1 1、およびA 3 7 8

から選択される残基における変異を含み、

必要に応じて、前記ポリペプチドが、

(i) T 2 5 6 D、Q 3 1 1 V、および A 3 7 8 V；

(i i) H 2 8 5 N、T 3 0 7 Q、および N 3 1 5 D；

(i i i) H 2 8 5 D、T 3 0 7 Q、および A 3 7 8 V；

(i v) T 3 0 7 Q、Q 3 1 1 V、および A 3 7 8 V；

(v) T 2 5 6 D、N 2 8 6 D、T 3 0 7 R、Q 3 1 1 V、および A 3 7 8 V；または

(v i) T 2 5 6 D、H 2 8 5 D、T 3 0 7 R、Q 3 1 1 V、および A 3 7 8 V

から選択される変異を含む、請求項 1 から 9 のいずれかに記載のポリペプチド。

【請求項 1 1】

請求項 1 から 1 0 のいずれかに記載のポリペプチドを含み、必要に応じて、薬学的に許容される担体をさらに含む、組成物。

【請求項 1 2】

請求項 1 から 1 0 のいずれかに記載のポリペプチドをコードする核酸分子。

【請求項 1 3】

請求項 1 2 に記載の核酸分子を含むベクター。

【請求項 1 4】

請求項 1 2 に記載の核酸分子または請求項 1 3 に記載のベクターを含む細胞。

【請求項 1 5】

請求項 1 から 1 0 のいずれかに記載のポリペプチドおよび前記ポリペプチドの使用に関する指示を含むキット。

【請求項 1 6】

請求項 1 から 1 0 のいずれかに記載のポリペプチドを含む容器。

【請求項 1 7】

ポリペプチドを生成する方法であって、請求項 1 4 に記載の細胞を、ポリペプチドの生成を可能にする条件下で培養し、それにより、前記ポリペプチドを生成するステップを含み、

必要に応じて、前記方法は、前記ポリペプチドを単離または精製するステップをさらに含む、方法。

【請求項 1 8】

被験体において障害を処置することにおける使用のための、請求項 1 から 1 0 のいずれかに記載のポリペプチドまたは請求項 1 1 に記載の組成物。

【請求項 1 9】

被験体における障害の処置のための医薬の製造における、請求項 1 から 1 0 のいずれかに記載のポリペプチドまたは請求項 1 1 に記載の組成物の使用。

【請求項 2 0】

分子を検出する方法であって、被験体由来の細胞または試料を、請求項 1 から 1 0 のいずれかに記載のポリペプチドと接触させ、それにより前記分子を検出するステップを含む、方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 8 0

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 8 0】

本明細書の組成物および方法の、他の特徴、目的、および利点は、記載および図面、ならびに特許請求の範囲から明らかであろう。

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

(項目1)

Fc領域を含むポリペプチドであって、前記Fc領域が変異を含み、前記ポリペプチドが、以下の特性：

- a) 参照ポリペプチドと比較して、6.0から6.5の間のpHにおける新生児型Fc受容体(FcRn)に対する、増加した結合アフィニティーを有する；
- b) 7.0から7.4の間のpHにおける結合アフィニティーより、6.0から6.5の間のpHにおける、FcRnに対する、より高い結合アフィニティーを有する；
- c) 6.0から6.5の間のpHにおいてFcRnに、300nMもしくはそれ未満の解離定数(K_d)で結合する；
- d) 7.0から7.4の間のpHにおいてFcRnに、50nMもしくはそれより大きい K_d で結合する；
- e) 参照ポリペプチドと比較して、Fc受容体に対する同じ、実質的に同じ、もしくは増加した結合アフィニティーを有する；
- f) 参照ポリペプチドと比較して、同じ、もしくは実質的に同じ熱安定性を有する；
- g) 参照ポリペプチドと比較して、C1qに対する同じ、実質的に同じ、もしくは増加した結合アフィニティーを有する；
- h) 参照ポリペプチドと比較して、TRIM21に対する同じ、実質的に同じ、もしくは増加した結合アフィニティーを有する；
- i) 参照ポリペプチドと比較して、同じであるか、実質的に同じであるか、もしくは増加しているエフェクター機能を有する；
- j) 参照ポリペプチドと比較して、増加したin vivoでの半減期を有する；
- k) 参照ポリペプチドと比較して、同じであるか、実質的に同じであるか、もしくは増加している、in vitro、ex vivo、もしくはin vivoでの生物学的機能を有する；
- l) 参照ポリペプチドと比較して、同じであるか、もしくは実質的に同じである開発可能性特徴を有する；
- m) 参照ポリペプチドと比較して、エピトープに対する、同じ、実質的に同じ、もしくは増加した結合アフィニティー、特異性、もしくはその両方を有する；または
- n) 参照ポリペプチドと比較して、粘膜取込みを増加させる；
のうちの3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13個、または全部を有し、
ならびに、前記ポリペプチドが、少なくとも特性a)、b)と、特性e)、f)、g)、
h)、またはi)のうちの1、2、3、4個、または全部とを有する、ポリペプチド。

(項目2)

少なくとも特性a)、b)、c)、d)、および特性e)、f)、g)、h)、またはi)のうちの1、2、3、4個、または全部を有する、項目1に記載のポリペプチド。

(項目3)

少なくとも特性a)、b)と、特性e)、f)、g)、h)、またはi)のうちの1、2、3、4個、または全部と、特性c)、d)、j)、k)、l)、m)、またはn)のうちの1、2、3、4、5、6個、または全部とを有する、項目1または2に記載のポリペプチド。

(項目4)

octetに基づいたアッセイまたは細胞に基づいたアッセイにより決定される場合、
参照ポリペプチドと比較して、pH 6.0におけるFcRnに対する結合アフィニティーが、
少なくとも1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、または50倍增加している、項目1から3のいずれかに記載のポリペプチド。

(項目5)

octetに基づいたアッセイまたは細胞に基づいたアッセイにより決定される場合、
pH 6.0におけるFcRnに対する結合アフィニティーが、pH 7.4におけるそれ
より、少なくとも1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、または
50倍高い、項目1から4のいずれかに記載のポリペプチド。

(項目6)

o c t e tに基づいたアッセイまたは細胞に基づいたアッセイにより決定される場合、p H 6 . 0において2 5 0 n Mまたはそれ未満、2 0 0 n Mまたはそれ未満、1 5 0 n Mまたはそれ未満、1 0 0 n Mまたはそれ未満、5 0 n Mまたはそれ未満、2 5 n Mまたはそれ未満、1 0 n Mまたはそれ未満、5 n Mまたはそれ未満、2 n Mまたはそれ未満、1 n Mまたはそれ未満、0 . 5 n Mまたはそれ未満、0 . 2 n Mまたはそれ未満、0 . 1 n Mまたはそれ未満、0 . 0 5 n Mまたはそれ未満、0 . 0 2 n Mまたはそれ未満、0 . 0 1 n Mまたはそれ未満、2 5 n Mから0 . 1 n Mの間の、2 0 n Mから0 . 5 n Mの間の、1 5 n Mから1 n Mの間の、1 0 n Mから5 n Mの間の、あるいは2 0 n Mから1 0 n Mの間の解離定数(K_d)でFcRnに結合する、項目1から5のいずれかに記載のポリペプチド。

(項目7)

o c t e tに基づいたアッセイまたは細胞に基づいたアッセイにより決定される場合、p H 7 . 4において6 0 n Mまたはそれより大きな、8 0 n Mまたはそれより大きな、1 0 0 n Mまたはそれより大きな、1 5 0 n Mまたはそれより大きな、2 0 0 n Mまたはそれより大きな、5 0 0 n Mまたはそれより大きな、5 0 n Mから5 0 0 n Mの間の、あるいは1 0 0 n Mから2 5 0 n Mの間の K_d でFcRnに結合する、項目1から6のいずれかに記載のポリペプチド。

(項目8)

o c t e tに基づいたアッセイまたは細胞に基づいたアッセイにより決定される場合、参照ポリペプチドと比較して、FcRI、FcRIIa/b、もしくはFcRIIIのうちの1つ、2つ、もしくは全部に対する結合アフィニティーを、10%、20%、30%、40%、もしくは50%以下だけ、減少させるか、またはFcRI、FcRIIa/b、もしくはFcRIIIのうちの1つ、2つ、もしくは全部に対する結合アフィニティーを、少なくとも1.5、2、3、4、もしくは5倍、増加させる、項目1から7のいずれかに記載のポリペプチド。

(項目9)

s y p r oオレンジアッセイにより決定される場合、参照ポリペプチドと比較して、融解温度を1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10以下だけ、増加または減少させる、項目1から8のいずれかに記載のポリペプチド。

(項目10)

E L I S Aにより決定される場合、参照ポリペプチドと比較して、C1qに対する結合アフィニティーを、10%、20%、30%、40%、もしくは50%以下だけ、減少させるか、またはC1qに対する結合アフィニティーを、少なくとも1.5、2、3、4、もしくは5倍、増加させる、項目1から9のいずれかに記載のポリペプチド。

(項目11)

E L I S Aにより決定される場合、参照ポリペプチドと比較して、TRIM21に対する結合アフィニティーを、10%、20%、30%、40%、もしくは50%以下だけ、減少させるか、またはTRIM21に対する結合アフィニティーを、少なくとも1.5、2、3、4、もしくは5倍、増加させる、項目1から10のいずれかに記載のポリペプチド。

(項目12)

参照ポリペプチドと比較して、補体依存性細胞傷害(CDC)、抗体依存性細胞媒介細胞傷害(ADCC)、抗体依存性細胞媒介食作用(ADCP)、もしくは抗体依存性細胞内中和(ADIN)のうちの1つ、2つ、3つ、または全部を、10%、20%、30%、40%、もしくは50%以下だけ、減少させるか、または補体依存性細胞傷害(CDC)、抗体依存性細胞媒介細胞傷害(ADCC)、抗体依存性細胞媒介食作用(ADCP)、もしくは抗体依存性細胞内中和(ADIN)のうちの1つ、2つ、3つ、または全部を、少なくとも1.5、2、3、4、もしくは5倍、増加させる、項目1から11のいずれかに記載のポリペプチド。

(項目13)

動物モデルにおいて決定される場合、参照ポリペプチドと比較して、*in vivo*での半減期が、少なくとも1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、または10倍、増加している、項目1から12のいずれかに記載のポリペプチド。

(項目14)

参照ポリペプチドと比較して、*in vitro*、*ex vivo*、もしくは*in vivo*での生物学的機能を、10%、20%、30%、40%、もしくは50%以下だけ減少させるか、または*in vitro*、*ex vivo*、もしくは*in vivo*での生物学的機能を、少なくとも1.5、2、3、4、もしくは5倍、増加させる、項目1から13のいずれかに記載のポリペプチド。

(項目15)

参照ポリペプチドと比較して、安定性、溶解度、凝集、または発現レベルのうちの1つ、2つ、3つ、または全部を、10%、20%、30%、40%、または50%以下だけ変化させる、項目1から14のいずれかに記載のポリペプチド。

(項目16)

参照ポリペプチドと比較して、結合アフィニティー、特異性、もしくはその両方を、10%、20%、30%、40%、もしくは50%以下だけ、減少させるか、または結合アフィニティー、特異性、もしくはその両方を、少なくとも1.5、2、3、4、もしくは5倍、増加させる、項目1から15のいずれかに記載のポリペプチド。

(項目17)

トランスサイトーシスアッセイにより決定される場合、参照ポリペプチドと比較して、粘膜取込みを、少なくとも1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、または10倍、増加させる、項目1から16のいずれかに記載のポリペプチド。

(項目18)

前記参照ポリペプチドが、野生型Fc領域、配列番号1のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも約85%、90%、95%、99%、もしくはこれを超えて同一な、もしくは1、2、5、10、もしくは15個以下のアミノ酸残基だけ異なるアミノ酸配列を含むFc領域を含む、項目1から4、または8から17のいずれかに記載のポリペプチド。

(項目19)

前記変異がCH2ドメイン内の残基においてである、項目1から18のいずれかに記載のポリペプチド。

(項目20)

前記変異がCH3ドメイン内の残基においてである、項目1から18のいずれかに記載のポリペプチド。

(項目21)

CH2ドメイン内の残基における少なくとも1個の変異、およびCH3ドメイン内の残基における少なくとも1個の変異を含む、項目1から20のいずれかに記載のポリペプチド。

(項目22)

CH2ドメインおよび/またはCH3ドメイン以外の領域内の残基における変異をさらに含む、項目1から21のいずれかに記載のポリペプチド。

(項目23)

前記変異が、CH2ドメインとCH3ドメインとの間のリンカー領域のコンフォメーションを変化させないか、または実質的に変化させない、項目1から22のいずれかに記載のポリペプチド。

(項目24)

前記変異が、表面領域上に、3、4、5、6、7、8、9、10個、またはそれより多く連続した疎水性または芳香族残基を導入しない、項目1から23のいずれかに記載のポリペプチド。

(項目25)

抗体分子を含む、項目1から24のいずれかに記載のポリペプチド。

(項目26)

IgGを含む、項目1から25のいずれかに記載のポリペプチド。

(項目27)

IgG1、IgG2、IgG3、またはIgG4を含む、項目1から26のいずれかに記載のポリペプチド。

(項目28)

重鎖免疫グロブリン可変領域、軽鎖免疫グロブリン可変領域、またはその両方を含む、項目1から27のいずれかに記載のポリペプチド。

(項目29)

2つの重鎖免疫グロブリン可変領域と2つの軽鎖免疫グロブリン可変領域の四量体を含む、項目1から28のいずれかに記載のポリペプチド。

(項目30)

全長抗体分子を含む、項目1から29のいずれかに記載のポリペプチド。

(項目31)

抗体分子の断片を含む、項目1から30のいずれかに記載のポリペプチド。

(項目32)

キメラ抗体分子またはマウス抗体分子を含む、項目1から31のいずれかに記載のポリペプチド。

(項目33)

ヒト抗体分子またはヒト化抗体分子を含む、項目1から32のいずれかに記載のポリペプチド。

(項目34)

融合タンパク質を含む、項目1から24のいずれかに記載のポリペプチド。

(項目35)

以下：

(i) FcRnと相互作用する表面領域内の残基における変異；

(ii) Fc - FcRn界面に沿う周辺残基である残基における変異；

(iii) Fc - FcRn結合において非接触残基である残基における変異；

(iv) P247、K248、D249、T250、L251、もしくはM252のうちの1、2、3、4、5個、もしくは全部を含む、ヘリックスのコンフォメーション動力学を増強する、ヘリックス接触残基である残基における変異；または

(v) Fc - FcRn界面に沿ってヒスチジンのpKをモジュレートするか、もしくはFc - FcRn界面に沿ってのヒスチジンの導入である変異

のうちの1、2、3、4個、または全部を含む、項目1から34のいずれかに記載のポリペプチド。

(項目36)

FcRnと相互作用する表面領域内の残基における変異を含む、項目1から35のいずれかに記載のポリペプチド。

(項目37)

前記変異が、L251、I253、R255、P257、H285、N286、K288、T307、V308、L309、Q311、L314、H310、H433、N434、H435、H435、またはY436から選択される残基においてである、項目36に記載のポリペプチド。

(項目38)

L251、I253、R255、P257、H285、N286、K288、T307、V308、L309、Q311、L314、H310、H433、N434、H435、またはY436から選択される残基のうちの2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16個、または全てにおける複数の変異を含む、項目1から37のいずれかに記載のポリペプチド。

(項目39)

Fc - FcRn界面に沿う周辺残基である残基における変異を含む、項目1から38のいずれかに記載のポリペプチド。

(項目40)

前記変異が、M252、T256、T307、L309、Q311、H433、N434、Y436、N286、またはK288から選択される残基においてである、項目39に記載のポリペプチド。

(項目41)

M252、T256、T307、L309、Q311、H433、N434、Y436、N286、またはK288から選択される残基のうちの2、3、4、5、6、7、8、9個、または全てにおける複数の変異を含む、項目1から40のいずれかに記載のポリペプチド。

(項目42)

Fc - FcRn結合において非接触残基である残基における変異を含む、項目1から41のいずれかに記載のポリペプチド。

(項目43)

前記変異が、A287、V308、N315、L314、L432、H429、E430、またはA431から選択される残基においてである、項目42に記載のポリペプチド。

(項目44)

A287、V308、N315、L314、L432、H429、E430、またはA431から選択される残基のうちの2、3、4、5、6、7個、または全てにおける複数の変異を含む、項目1から43のいずれかに記載のポリペプチド。

(項目45)

P247、K248、D249、T250、L251、またはM252のうちの1、2、3、4、5個、または全部を含む、ヘリックスのコンフォメーション動力学を増強するヘリックス接触残基である残基における変異を含む、項目1から44のいずれかに記載のポリペプチド。

(項目46)

前記変異は、P244、P245、T250、L251、P247、E380、M428、A378、D376、P257、V308、A287、L306、またはH427から選択される残基における変異である、項目45に記載のポリペプチド。

(項目47)

P244、P245、T250、L251、P247、E380、M428、A378、D376、P257、V308、A287、L306、またはH427から選択される残基のうちの2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13個、または全てにおける複数の変異を含む、項目1から46のいずれかに記載のポリペプチド。

(項目48)

Fc - FcRn界面に沿ってのヒスチジンの導入である変異を含む、項目1から47のいずれかに記載のポリペプチド。

(項目49)

表1に記載される1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個、またはそれより多くの変異、あるいは1個または複数の変異の組み合わせを含む、項目1から48のいずれかに記載のポリペプチド。

(項目50)

前記変異が、M252Y、S254T、T256E、L309N、T250Q、M428L、N434S、N434A、T307A、E380A、N434A、M252Y、S254T、T256E、またはそれらの組合せ以外である、項目1から49のいずれかに記載のポリペプチド。

(項目51)

前記変異が、残基M 2 5 2 Y、S 2 5 4 T、T 2 5 6 E、L 3 0 9 N、T 2 5 0、M 4 2 8、N 4 3 4、N 4 3 4、T 3 0 7、E 3 8 0、N 4 3 4、M 2 5 2、S 2 5 4、T 2 5 6、またはそれらの組合せ以外の残基においてである、項目1から50のいずれかに記載のポリペプチド。

(項目52)

以下の1つまたは複数の変異：

(i) M 2 5 2 Y、S 2 5 4 T、およびT 2 5 6 E；
 (ii) L 3 0 9 N；
 (iii) T 2 5 0 Q およびM 4 2 8 L；
 (iv) M 4 2 8 L およびN 4 3 4 A；
 (v) N 4 3 4 A；
 (vi) T 3 0 7 A、E 3 8 0 A、およびN 4 3 4 A；
 (vii) M 2 5 2 W；
 (viii) V 3 0 8 F；
 (ix) V 3 0 8 F およびN 4 3 4 Y；または

(x) H 4 3 5 A、のうちの1、2、3、4、5、6、7、8、9個、または全てを有しない、項目1から51のいずれかに記載のポリペプチド。

(項目53)

M 2 5 2 Y、S 2 5 4 T、T 2 5 6 E、L 3 0 9 N、T 2 5 0 Q、M 4 2 8 L、N 4 3 4 S、N 4 3 4 A、T 3 0 7 A、E 3 8 0 A、N 4 3 4 A、M 2 5 2 Y、S 2 5 4 T、またはT 2 5 6 E から選択される第1の変異、およびM 2 5 2 Y、S 2 5 4 T、T 2 5 6 E、L 3 0 9 N、T 2 5 0 Q、M 4 2 8 L、N 4 3 4 S、N 4 3 4 A、T 3 0 7 A、E 3 8 0 A、N 4 3 4 A、M 2 5 2 Y、S 2 5 4 T、およびT 2 5 6 E 以外の表1中の変異から選択される第2の変異を含む、項目1から52のいずれかに記載のポリペプチド。

(項目54)

エフェクター機能を増加させる、前記Fc領域における変異をさらに含む、項目1から53のいずれかに記載のポリペプチド。

(項目55)

前記変異が、S 2 3 9、A 3 3 0、I 3 3 2、F 2 4 3、G 2 3 6、またはそれらの組み合わせから選択される残基においてである、項目54に記載のポリペプチド。

(項目56)

エフェクター機能を減少させる、前記Fc領域における変異をさらに含む、項目1から55のいずれかに記載のポリペプチド。

(項目57)

前記変異が、K 3 2 2、L 2 3 4、L 2 3 5、P 3 3 1、N 2 9 7、またはそれらの組み合わせから選択される残基においてである、項目56に記載のポリペプチド。

(項目58)

前記Fc領域が、以下：

(a) T 2 5 6 D / Q 3 1 1 V / A 3 7 8 V、H 2 8 5 N / T 3 0 7 Q / N 3 1 5 D、H 2 8 5 D / T 3 0 7 Q / A 3 7 8 V、T 3 0 7 Q / Q 3 1 1 V / A 3 7 8 V、T 2 5 6 D / N 2 8 6 D / T 3 0 7 R / Q 3 1 1 V / A 3 7 8 V、もしくはT 2 5 6 D / T 3 0 7 R / Q 3 1 1 V から選択される変異の組み合わせのうちの1、2、3、4、5個、もしくは全部；

(b) Fcエフェクター機能を破壊する能力がある変異もしくは変異の組み合わせ、または

(c) (a)と(b)の両方

を含む、項目1から57のいずれかに記載のポリペプチド。

(項目59)

(i) T 2 5 6、Q 3 1 1、およびA 3 7 8；

(i i) H 2 8 5 、 T 3 0 7 、 および N 3 1 5 ;
(i i i) H 2 8 5 、 T 3 0 7 、 および A 3 7 8 ;

(i v) T 3 0 7 、 Q 3 1 1 、 および A 3 7 8 ;
(v) T 2 5 6 、 N 2 8 6 、 T 3 0 7 、 Q 3 1 1 、 および A 3 7 8 ; または
(v i) T 2 5 6 、 H 2 8 5 、 T 3 0 7 、 Q 3 1 1 、 および A 3 7 8

から選択される残基における変異を含む、項目 1 から 5 8 のいずれかに記載のポリペプチド。

(項目 6 0)

(i) T 2 5 6 D 、 Q 3 1 1 V 、 および A 3 7 8 V ;
(i i) H 2 8 5 N 、 T 3 0 7 Q 、 および N 3 1 5 D ;
(i i i) H 2 8 5 D 、 T 3 0 7 Q 、 および A 3 7 8 V ;
(i v) T 3 0 7 Q 、 Q 3 1 1 V 、 および A 3 7 8 V ;
(v) T 2 5 6 D 、 N 2 8 6 D 、 T 3 0 7 R 、 Q 3 1 1 V 、 および A 3 7 8 V ; または
(v i) T 2 5 6 D 、 H 2 8 5 D 、 T 3 0 7 R 、 Q 3 1 1 V 、 および A 3 7 8 V

から選択される変異を含む、項目 1 から 5 9 のいずれかに記載のポリペプチド。

(項目 6 1)

前記 F c 領域以外の領域における変異をさらに含む、項目 1 から 6 0 のいずれかに記載のポリペプチド。

(項目 6 2)

複数の変異を含み、少なくとも 1 個の変異が代償性または有益な変異である、項目 1 から 6 1 のいずれかに記載のポリペプチド。

(項目 6 3)

単離されたポリペプチドである、項目 1 から 6 2 のいずれかに記載のポリペプチド。

(項目 6 4)

合成ポリペプチドである、項目 1 から 6 2 のいずれかに記載のポリペプチド。

(項目 6 5)

項目 1 から 6 4 のいずれかに記載のポリペプチドを含む組成物。

(項目 6 6)

薬学的に許容される担体をさらに含む、項目 6 5 に記載の組成物。

(項目 6 7)

項目 1 から 6 4 のいずれかに記載のポリペプチドをコードする核酸分子。

(項目 6 8)

項目 6 7 に記載の核酸分子を含むベクター。

(項目 6 9)

項目 6 7 に記載の核酸分子または項目 6 8 に記載のベクターを含む細胞。

(項目 7 0)

項目 1 から 6 4 のいずれかに記載のポリペプチドおよび前記ポリペプチドの使用に関する指示を含むキット。

(項目 7 1)

項目 1 から 6 4 のいずれかに記載のポリペプチドを含む容器。

(項目 7 2)

ポリペプチドを生成する方法であって、項目 6 9 に記載の細胞を、抗体分子の生成を可能にする条件下で培養し、それにより、前記ポリペプチドを生成するステップを含む、方法。

(項目 7 3)

前記ポリペプチドを単離または精製するステップをさらに含む、項目 7 2 に記載の方法。

(項目 7 4)

障害を処置する方法であって、それを必要としている被験体に、有効量の、項目 1 から 6 4 のいずれかに記載のポリペプチドまたは項目 6 5 もしくは 6 6 に記載の組成物を投与

し、それにより前記障害を処置するステップを含む、方法。

(項目75)

被験体において障害を処置することにおける使用のための、項目1から64のいずれかに記載のポリペプチドまたは項目65もしくは66に記載の組成物。

(項目76)

被験体における障害の処置のための医薬の製造における、項目1から64のいずれかに記載のポリペプチドまたは項目65もしくは66に記載の組成物の使用。

(項目77)

分子を検出する方法であって、被験体由来の細胞または試料を、項目1から64のいずれかに記載のポリペプチドと接触させ、それにより前記分子を検出するステップを含む、方法。