

【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】平成23年8月11日(2011.8.11)

【公表番号】特表2010-531145(P2010-531145A)

【公表日】平成22年9月24日(2010.9.24)

【年通号数】公開・登録公報2010-038

【出願番号】特願2010-513601(P2010-513601)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/09	(2006.01)
C 0 7 K	16/00	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/00	(2006.01)
C 1 2 P	21/08	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/00	Z N A A
C 0 7 K	16/00	
A 6 1 K	39/395	Z
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	37/00	
C 1 2 P	21/08	

【手続補正書】

【提出日】平成23年6月20日(2011.6.20)

【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】

イムノバインダーであって(i) V_H フレームワーク残基を含む重鎖可変領域もしくはそのフラグメント及び/又は(ii) V_L フレームワーク残基を含む軽鎖可変領域もしくはそのフラグメントを含むイムノバインダーのエンジニアリング方法において:

A) V_H フレームワーク残基、 V_L フレームワーク残基もしくは V_H 及び V_L フレームワーク残基内で突然変異のための1もしくはそれより多くのアミノ酸位置を選択すること;及び
B) 突然変異のために選択された1もしくはそれより多くのアミノ酸位置を突然変異させること

を含み、

a) 突然変異のために選択された1もしくはそれより多くのアミノ酸位置が重鎖可変領域のものである場合に、その突然変異は、以下のもの:

(a) AHoナンバリングシステムもしくはKabatナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置1でのグルタミン酸(E)もしくはグルタミン(Q);

(b) AHoナンバリングシステムもしくはKabatナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置6でのグルタミン酸(E)もしくはグルタミン(Q);

(c) AHoナンバリングシステムもしくはKabatナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置7でのトレオニン(T)、セリン(S)もしくはアラニン(A);

(d) AHoナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置10(Kabatナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置9)でのアラニン(A)、トレオニン(T)、プロ

リン(P)、バリン(V)もしくはアスパラギン酸(D)；

(e) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 12 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 11)でのロイシン(L)もしくはバリン(V)；

(f) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 13 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 12)でのバリン(V)、アルギニン(R)、グルタミン(Q)、メチオニン(M)もしくはリジン(K)；

(g) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 14 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 13)でのアルギニン(R)、メチオニン(M)、グルタミン酸(E)、グルタミン(Q)もしくはリジン(K)；

(h) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 19 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 18)でのロイシン(L)もしくはバリン(V)；

(i) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 20 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 19)でのアルギニン(R)、トレオニン(T)、リジン(K)もしくはアスパラギン(N)；

(j) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 21 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 20)でのイソロイシン(I)、フェニルアラニン(F)、ロイシン(L)もしくはバリン(V)；

(k) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 45 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 38)でのアルギニン(R)もしくはリジン(K)；

(l) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 47 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 40)でのトレオニン(T)、プロリン(P)、バリン(V)、アラニン(A)もしくはアルギニン(R)；

(m) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 50 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 43)でのリジン(K)、グルタミン(Q)、ヒスチジン(H)もしくはグルタミン酸(E)；

(n) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 55 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 48)でのメチオニン(M)もしくはイソロイシン(I)；

(o) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 77 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 66)でのリジン(K)もしくはアルギニン(R)；

(p) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 78 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 67)でのアラニン(A)、バリン(V)、ロイシン(L)もしくはイソロイシン(I)；

(q) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 82 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 71)でのグルタミン酸(E)、アルギニン(R)、トレオニン(T)もしくはアラニン(A)；

(r) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 86 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 75)でのトレオニン(T)、セリン(S)、イソロイシン(I)もしくはロイシン(L)；

(s) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 87 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 76)でのアスパラギン酸(D)、セリン(S)、アスパラギン(N)もしくはグリシン(G)；

(t) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 89 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 78)でのアラニン(A)、バリン(V)、ロイシン(L)もしくはフェニルアラニン(F)；

(u) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 90 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 79)でのフェニルアラニン(F)、セリン(S)、ヒスチジン(H)、アスパラギン酸(D)もしくはチロシン(Y)；

(v) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 9 2 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 8 1) でのアスパラギン酸 (D) 、グルタミン (Q) もしくはグルタミン酸 (E) ;

(w) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 9 5 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 8 2 b) でのグリシン (G) 、アスパラギン (N) 、トレオニン (T) もしくはセリン (S) ;

(x) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 9 8 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 8 4) でのトレオニン (T) 、アラニン (A) 、プロリン (P) 、フェニルアラニン (F) もしくはセリン (S) ;

(y) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 0 3 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 8 9) でのアルギニン (R) 、グルタミン (Q) 、バリン (V) 、イソロイシン (I) 、ロイシン (L) 、メチオニン (M) もしくはフェニルアラニン (F) ; 及び

(z) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 0 7 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 9 3) でのアスパラギン (N) 、セリン (S) もしくはアラニン (A)

からなる群から選択される 1 もしくはそれより多くの置換を含み、並びに

b) 突然変異のために選択された 1 もしくはそれより多くのアミノ酸位置が軽鎖可変領域のものである場合に、その突然変異は、以下のもの：

(a a) A H o ナンバリングシステムもしくは K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 でのロイシン (L) 、グルタミン (Q) 、セリン (S) 、アスパラギン酸 (D) 、グルタミン酸 (E) もしくはイソロイシン (I) ;

(b b) A H o ナンバリングシステムもしくは K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 2 でのセリン (S) 、アラニン (A) 、プロリン (P) 、チロシン (Y) 、イソロイシン (I) もしくはトレオニン (T) ;

(c c) A H o ナンバリングシステムもしくは K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 3 でのグルタミン (Q) 、バリン (V) 、トレオニン (T) もしくはイソロイシン (I) ;

(d d) A H o ナンバリングシステムもしくは K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 4 でのバリン (V) 、ロイシン (L) 、イソロイシン (I) もしくはメチオニン (M) ;

(e e) A H o ナンバリングシステムもしくは K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 7 でのセリン (S) 、グルタミン酸 (E) もしくはプロリン (P) ;

(f f) A H o ナンバリングシステムもしくは K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 0 でのトレオニン (T) もしくはイソロイシン (I) ;

(g g) A H o ナンバリングシステムもしくは K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 1 でのアラニン (A) もしくはバリン (V) ;

(h h) A H o ナンバリングシステムもしくは K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 2 でのセリン (S) もしくはチロシン (Y) ;

(i i) A H o ナンバリングシステムもしくは K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 4 でのトレオニン (T) 、セリン (S) もしくはアラニン (A) ;

(j j) A H o ナンバリングシステムもしくは K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 8 でのセリン (S) もしくはアルギニン (R) ;

(k k) A H o ナンバリングシステムもしくは K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 2 0 でのトレオニン (T) もしくはアラニン (A) ;

(l l) A H o ナンバリングシステムもしくは K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 2 4 でのアルギニン (R) もしくはグルタミン (Q) ;

(m m) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 4 6 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 3 8) でのヒスチジン (H) もしくはグルタミン (Q) ;

(n n) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 4 7 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 3 9) でのリジン (K) 、アルギニン (R) もしくはイソロイシン (I) ;

(o o) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 5 0 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 4 2) でのリジン (K) 、アルギニン (R) 、グルタミン酸 (E) 、トレオニン (T) 、メチオニン (M) もしくはグルタミン (Q) ;

(p p) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 5 3 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 4 5) でのリジン (K) 、トレオニン (T) 、セリン (S) 、アスパラギン (N) 、グルタミン (Q) もしくはプロリン (P) ;

(q q) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 5 6 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 4 8) でのイソロイシン (I) もしくはメチオニン (M) ;

(r r) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 5 7 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 4 9) でのヒスチジン (H) 、セリン (S) 、フェニルアラニン (F) もしくはチロシン (Y) ;

(s s) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 7 4 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 5 8) でのイソロイシン (I) 、バリン (V) もしくはトレオニン (T) ;

(t t) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 8 2 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 6 6) でのアルギニン (R) 、グルタミン (Q) もしくはリジン (K) ;

(u u) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 9 1 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 7 3) でのロイシン (L) もしくはフェニルアラニン (F) ; 及び

(v v) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 9 2 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 7 4) でのグリシン (G) 、トレオニン (T) 、アスパラギン酸 (D) もしくはアラニン (A) ;

(x x) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 9 4 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 7 6) でのセリン (S) もしくはアスパラギン (N) ;

(y y) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 0 1 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 8 3) でのバリン (V) 、チロシン (Y) もしくはセリン (S) ; 及び

(z z) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 0 3 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 8 5) でのアスパラギン酸 (D) 、ヒスチジン (H) 、グルタミン酸 (E) 、フェニルアラニン (F) 、ロイシン (L) 、アラニン (A) 、トレオニン (T) 、バリン (V) 、セリン (S) 、グリシン (G) もしくはイソロイシン (I)

からなる群から選択される 1 もしくはそれより多くの置換を含む、前記方法。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の方法において、突然変異のために選択された 1 もしくはそれより多くの重鎖アミノ酸位置が V H 1 a ファミリーの重鎖可変領域のものである場合に、その突然変異は、以下のもの :

(i) A H o ナンバリングシステムもしくは K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 でのグルタミン酸 (E) もしくはグルタミン (Q) ;

(i i) A H o ナンバリングシステムもしくは K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 6 でのグルタミン酸 (E) もしくはグルタミン (Q) ;

(i i i) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 2 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 1) でのロイシン (L) もしくはバリン (V) ;

(i v) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 3 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 2) でのメチオニン (M) もしくはリジン (K) ;

(v) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 4 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 3) でのグルタミン酸 (E) 、グルタミン (Q) もしくはリジン (K) ;

(v i) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 9 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 8) でのロイシン (L) もしくはバリン (V) ;

(v i i) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 2 1 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 2 0) でのイソロイシン (I) もしくはバリン (V) ;

(v i i i) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 9 0 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 7 9) でのフェニルアラニン (F) 、セリン (S) 、ヒスチジン (H) 、アスパラギン酸 (D) もしくはチロシン (Y) ;

(i x) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 9 2 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 8 1) でのアスパラギン酸 (D) 、グルタミン (Q) もしくはグルタミン酸 (E) ;

(x) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 9 5 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 8 2 b) でのグリシン (G) 、アスパラギン (N) 、トレオニン (T) もしくはセリン (S) ; 及び

(x i) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 9 8 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 8 4) でのトレオニン (T) 、アラニン (A) 、プロリン (P) 、フェニルアラニン (F) もしくはセリン (S)

からなる群から選択される 1 もしくはそれより多くの置換を含む、前記方法。

【請求項 3】

請求項 1 に記載の方法において、突然変異のために選択された 1 もしくはそれより多くの重鎖アミノ酸位置が V H 1 b ファミリーの重鎖可変領域のものである場合に、その突然変異は、以下のもの :

(i) A H o ナンバリングシステムもしくは K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 でのグルタミン酸 (E) もしくはグルタミン (Q) ;

(i i) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 0 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 9) でのアラニン (A) 、トレオニン (T) 、プロリン (P) 、バリン (V) もしくはアスパラギン酸 (D) ;

(i i i) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 2 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 1) でのロイシン (L) もしくはバリン (V) ;

(i v) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 3 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 2) でのリジン (K) 、バリン (V) 、アルギニン (R) 、グルタミン (Q) もしくはメチオニン (M) ;

(v) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 4 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 3) でのグルタミン酸 (E) 、リジン (K) 、アルギニン (R) もしくはメチオニン (M) ;

(v i) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 2 0 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 9) でのアルギニン (R) 、トレオニン (T) 、リジン (K) もしくはアスパラギン (N) ;

(v i i) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 2 1 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 2 0) でのイソロイシン (I) 、フェニルアラニン (F) 、バリン (V) もしくはロイシン (L) ;

(v i i i) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 4 5 (K a b a t ナ

ンバーリングシステムを使用したアミノ酸位置 38)でのアルギニン(R)もしくはリジン(K);

(ix) AHoナンバーリングシステムを使用したアミノ酸位置 47(Kabatナンバーリングシステムを使用したアミノ酸位置 40)でのトレオニン(T)、プロリン(P)、バリン(V)、アラニン(A)もしくはアルギニン(R);

(x) AHoナンバーリングシステムを使用したアミノ酸位置 50(Kabatナンバーリングシステムを使用したアミノ酸位置 43)でのリジン(K)、グルタミン(Q)、ヒスチジン(H)もしくはグルタミン酸(E);

(xi) AHoナンバーリングシステムを使用したアミノ酸位置 55(Kabatナンバーリングシステムを使用したアミノ酸位置 48)でのメチオニン(M)もしくはイソロイシン(I);

(xii) AHoナンバーリングシステムを使用したアミノ酸位置 77(Kabatナンバーリングシステムを使用したアミノ酸位置 66)でのリジン(K)もしくはアルギニン(R);

(xi) AHoナンバーリングシステムを使用したアミノ酸位置 78(Kabatナンバーリングシステムを使用したアミノ酸位置 67)でのアラニン(A)、バリン(V)、ロイシン(L)もしくはイソロイシン(I);

(xiv) AHoナンバーリングシステムを使用したアミノ酸位置 82(Kabatナンバーリングシステムを使用したアミノ酸位置 71)でのグルタミン酸(E)、アルギニン(R)、トレオニン(T)もしくはアラニン(A);

(xv) AHoナンバーリングシステムを使用したアミノ酸位置 86(Kabatナンバーリングシステムを使用したアミノ酸位置 75)でのトレオニン(T)、セリン(S)、イソロイシン(I)もしくはロイシン(L);

(xvi) AHoナンバーリングシステムを使用したアミノ酸位置 87(Kabatナンバーリングシステムを使用したアミノ酸位置 76)でのアスパラギン酸(D)、セリン(S)、アスパラギン(N)もしくはグリシン(G);及び

(xvii) AHoナンバーリングシステムを使用したアミノ酸位置 107(Kabatナンバーリングシステムを使用したアミノ酸位置 93)でのアスパラギン(N)、セリン(S)もしくはアラニン(A)

からなる群から選択される1もしくはそれより多くの置換を含む、前記方法。

【請求項4】

請求項1に記載の方法において、突然変異のために選択された1もしくはそれより多くの軽鎖アミノ酸位置がV1ファミリーの軽鎖可変領域のものである場合に、その突然変異は、以下のもの:

(i) AHoナンバーリングシステムもしくはKabatナンバーリングシステムを使用したアミノ酸位置1でのアスパラギン酸(D)、グルタミン酸(E)もしくはイソロイシン(I);

(ii) AHoナンバーリングシステムもしくはKabatナンバーリングシステムを使用したアミノ酸位置3でのグルタミン(Q)、バリン(V)もしくはイソロイシン(I);

(iii) AHoナンバーリングシステムもしくはKabatナンバーリングシステムを使用したアミノ酸位置4でのバリン(V)、ロイシン(L)、イソロイシン(I)もしくはメチオニン(M);

(iv) AHoナンバーリングシステムもしくはKabatナンバーリングシステムを使用したアミノ酸位置24でのアルギニン(R)もしくはグルタミン(Q);

(v) AHoナンバーリングシステムを使用したアミノ酸位置47(Kabatナンバーリングシステムを使用したアミノ酸位置39)でのリジン(K)、アルギニン(R)もしくはイソロイシン(I);

(vi) AHoナンバーリングシステムを使用したアミノ酸位置50(Kabatナンバーリングシステムを使用したアミノ酸位置42)でのリジン(K)、アルギニン(R)、グルタミン酸(E)、トレオニン(T)、メチオニン(M)もしくはグルタミン(Q);

(v i i) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 57 (Kabat ナンバリングシステム) を使用したアミノ酸位置 49) でのヒスチジン (H)、セリン (S)、フェニルアラニン (F) もしくはチロシン (Y)；

(v i i i) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 91 (Kabat ナンバリングシステム) を使用したアミノ酸位置 73) でのロイシン (L) もしくはフェニルアラニン (F)；及び

(i x) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 103 (Kabat ナンバリングシステム) を使用したアミノ酸位置 85) でのトレオニン (T)、バリン (V)、セリン (S)、グリシン (G) もしくはイソロイシン (I)

からなる群から選択される 1 もしくはそれより多くの置換を含む、前記方法。

【請求項 5】

請求項 1 に記載の方法において、突然変異のために選択された 1 もしくはそれより多くの軽鎖アミノ酸位置が V 3 ファミリーの軽鎖可変領域のものである場合に、その突然変異は、以下のもの：

(i) AH₀ナンバリングシステムもしくは Kabat ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 2 でのイソロイシン (I) もしくはトレオニン (T)；

(i i) AH₀ナンバリングシステムもしくは Kabat ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 3 でのバリン (V) もしくはトレオニン (T)；

(i i i) AH₀ナンバリングシステムもしくは Kabat ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 10 でのトレオニン (T) もしくはイソロイシン (I)；

(i v) AH₀ナンバリングシステムもしくは Kabat ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 12 でのセリン (S) もしくはチロシン (Y)；

(v) AH₀ナンバリングシステムもしくは Kabat ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 18 でのセリン (S) もしくはアルギニン (R)；

(v i) AH₀ナンバリングシステムもしくは Kabat ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 20 でのトレオニン (T) もしくはアラニン (A)；

(v i i) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 56 (Kabat ナンバリングシステム) を使用したアミノ酸位置 48) でのイソロイシン (I) もしくはメチオニン (M)；

(v i i i) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 74 (Kabat ナンバリングシステム) を使用したアミノ酸位置 58) でのイソロイシン (I)、バリン (V) もしくはトレオニン (T)；

(i x) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 94 (Kabat ナンバリングシステム) を使用したアミノ酸位置 76) でのセリン (S) もしくはアスパラギン (N)；

(x) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 101 (Kabat ナンバリングシステム) を使用したアミノ酸位置 83) でのフェニルアラニン (F)、チロシン (Y) もしくはセリン (S)；及び

(x i) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 103 (Kabat ナンバリングシステム) を使用したアミノ酸位置 85) でのバリン (V)、ロイシン (L) もしくはアラニン (A)

からなる群から選択される 1 もしくはそれより多くの置換を含む、前記方法。

【請求項 6】

請求項 1 に記載の方法において、突然変異のために選択された 1 もしくはそれより多くの軽鎖アミノ酸位置が V 1 ファミリーの軽鎖可変領域のものである場合に、その突然変異は、以下のもの：

(i) AH₀ナンバリングシステムもしくは Kabat ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 でのロイシン (L)、グルタミン (Q)、セリン (S) もしくはグルタミン酸 (E)；

(i i) AH₀ナンバリングシステムもしくは Kabat ナンバリングシステムを使用

したアミノ酸位置 2 でのセリン (S) 、アラニン (A) 、プロリン (P) 、イソロイシン (I) もしくはチロシン (Y) ;

(i i i) A H o ナンバリングシステムもしくは K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 4 でのバリン (V) 、メチオニン (M) もしくはロイシン (L) ;

(i v) A H o ナンバリングシステムもしくは K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 7 でのセリン (S) 、グルタミン酸 (E) もしくはプロリン (P) ;

(v) A H o ナンバリングシステムもしくは K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 11 でのアラニン (A) もしくはバリン (V) ;

(v i) A H o ナンバリングシステムもしくは K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 14 でのトレオニン (T) 、セリン (S) もしくはアラニン (A) ;

(v i i) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 46 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 38) でのヒスチジン (H) もしくはグルタミン (Q) ;

(v i i i) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 53 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 45) でのリジン (K) 、トレオニン (T) 、セリン (S) 、アスパラギン (N) 、グルタミン (Q) もしくはプロリン (P) ;

(i x) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 82 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 66) でのアルギニン (R) 、グルタミン (Q) もしくはリジン (K) ;

(x) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 92 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 74) でのグリシン (G) 、トレオニン (T) 、アスパラギン酸 (D) もしくはアラニン (A) ; 及び

(x i) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 103 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 85) でのアスパラギン酸 (D) 、バリン (V) 、トレオニン (T) 、ヒスチジン (H) もしくはグルタミン酸 (E)

からなる群から選択される 1 もしくはそれより多くの置換を含む、前記方法。

【請求項 7】

請求項 1 から 6 までのいずれか 1 項に記載の方法において、突然変異が、更に、以下のもの :

(i) A H o ナンバリングシステムもしくは K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 12 でのセリン (S) ;

(i i) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 103 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 85) でのセリン (S) ; 及び

(i i i) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 144 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 103) でのセリン (S) もしくはトレオニン (T)

からなる群から選択される 1 もしくはそれより多くの重鎖置換を含む、前記方法。

【請求項 8】

請求項 1 から 6 までのいずれか 1 項に記載の方法において、突然変異が、更に、以下の重鎖置換 :

(i) A H o ナンバリングシステムもしくは K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 12 でのセリン (S) ;

(i i) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 103 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 85) でのセリン (S) ; 及び

(i i i) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 144 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 103) でのセリン (S) もしくはトレオニン (T)

を含む、前記方法。

【請求項 9】

請求項 1 から 6 までのいずれか 1 項に記載の方法において、イムノバインダーが、 s c

Fv抗体、全長免疫グロブリン、Fabフラグメント、Dabもしくはナノボディーである前記方法。

【請求項 10】

請求項1から6までのいずれか1項に記載の方法により製造されたイムノバインダー。

【請求項 11】

請求項10に記載のイムノバインダーであって、scFv抗体、全長免疫グロブリン、Fabフラグメント、Dabもしくはナノボディーである前記イムノバインダー。

【請求項 12】

請求項10又は11に記載のイムノバインダーと、製剤学的に認容性の担体とを含む組成物。

【請求項 13】

請求項1に記載の方法において、

a) 突然変異のために選択された1もしくはそれより多くのアミノ酸位置がVH3ファミリーの重鎖可変領域のものである場合に、その突然変異は、以下のもの：

(a) AHoナンバリングシステムもしくはKabatナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置1でのグルタミン(Q)もしくはグルタミン酸(E)；

(b) AHoナンバリングシステムもしくはKabatナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置6でのグルタミン(Q)もしくはグルタミン酸(E)；

(c) AHoナンバリングシステムもしくはKabatナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置7でのトレオニン(T)もしくはアラニン(A)；

(d) AHoナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置10(Kabatナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置9)でのトレオニン(T)、プロリン(P)、バリン(V)もしくはアスパラギン酸(D)；

(e) AHoナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置12(Kabatナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置11)でのロイシン(L)；

(f) AHoナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置13(Kabatナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置12)でのバリン(V)、アルギニン(R)、グルタミン(Q)もしくはメチオニン(M)；

(g) AHoナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置14(Kabatナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置13)でのグルタミン酸(E)、アルギニン(R)、メチオニン(M)もしくはグルタミン(Q)；

(h) AHoナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置19(Kabatナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置18)でのロイシン(L)；

(i) AHoナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置20(Kabatナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置19)でのアルギニン(R)、トレオニン(T)もしくはアスパラギン(N)；

(j) AHoナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置21(Kabatナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置20)でのイソロイシン(I)、フェニルアラニン(F)もしくはロイシン(L)；

(k) AHoナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置45(Kabatナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置38)でのリジン(K)；

(l) AHoナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置47(Kabatナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置40)でのトレオニン(T)、プロリン(P)、バリン(V)もしくはアルギニン(R)；

(m) AHoナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置50(Kabatナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置43)でのリジン(K)、ヒスチジン(H)もしくはグルタミン酸(E)；

(n) AHoナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置55(Kabatナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置48)でのイソロイシン(I)；

(o) AHoナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置77(Kabatナンバリ

ングシステムを使用したアミノ酸位置 6 6)でのリジン (K) ;

(p) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 7 8 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 6 7)でのアラニン (A)、ロイシン (L) もしくはイソロイシン (I) ;

(q) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 8 2 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 7 1)でのグルタミン酸 (E)、トレオニン (T) もしくはアラニン (A) ;

(r) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 8 6 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 7 5)でのトレオニン (T)、セリン (S) もしくはロイシン (L) ;

(s) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 8 7 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 7 6)でのアスパラギン酸 (D)、アスパラギン (N) もしくはグリシン (G) ;

(t) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 8 9 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 7 8)でのアラニン (A)、バリン (V) もしくはフェニルアラニン (F) ; 及び

(u) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 9 0 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 7 9)でのフェニルアラニン (F)、セリン (S)、ヒスチジン (H) もしくはアスパラギン酸 (D) ;

(v) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 9 2 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 8 1)でのアスパラギン酸 (D) もしくはグルタミン (Q) ;

(w) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 9 5 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 8 2 b)でのグリシン (G)、アスパラギン (N) もしくはトレオニン (T) ;

(x) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 9 8 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 8 4)でのトレオニン (T)、アラニン (A)、プロリン (P) もしくはフェニルアラニン (F) ;

(y) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 0 3 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 8 9)でのアルギニン (R)、グルタミン (Q)、イソロイシン (I)、ロイシン (L)、メチオニン (M) もしくはフェニルアラニン (F) ; 及び

(z) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 0 7 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 9 3)でのアスパラギン (N) もしくはセリン (S)

からなる群から選択される 1 もしくはそれより多くの置換を含み、並びに

b) 突然変異のために選択された 1 もしくはそれより多くのアミノ酸位置が軽鎖可変領域のものである場合に、その突然変異は、以下のもの :

(a a) AH₀ナンバリングシステムもしくは K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 でのロイシン (L)、セリン (S)、グルタミン酸 (E) もしくはイソロイシン (I) ;

(b b) AH₀ナンバリングシステムもしくは K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 2 でのアラニン (A)、プロリン (P)、イソロイシン (I)、チロシン (Y) もしくはトレオニン (T) ;

(c c) AH₀ナンバリングシステムもしくは K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 3 でのトレオニン (T)、バリン (V) もしくはイソロイシン (I) ;

(d d) AH₀ナンバリングシステムもしくは K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 4 でのバリン (V)、メチオニン (M)、ロイシン (L) もしくはイソロイシン (I) ;

(e e) AH₀ナンバリングシステムもしくは K a b a t ナンバリングシステムを使用

したアミノ酸位置 7 でのセリン (S) もしくはグルタミン酸 (E) ;

(f f) AH_oナンバリングシステムもしくはKabatナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 10 でのイソロイシン (I) ;

(g g) AH_oナンバリングシステムもしくはKabatナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 11 でのアラニン (A) ;

(h h) AH_oナンバリングシステムもしくはKabatナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 12 でのチロシン (Y) ;

(i i) AH_oナンバリングシステムもしくはKabatナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 14 でのトレオニン (T) もしくはセリン (S) ;

(j j) AH_oナンバリングシステムもしくはKabatナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 18 でのセリン (S) ;

(k k) AH_oナンバリングシステムもしくはKabatナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 20 でのアラニン (A) ;

(l l) AH_oナンバリングシステムもしくはKabatナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 24 でのグルタミン (Q) ;

(m m) AH_oナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 46 (Kabatナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 38) でのヒスチジン (H) ;

(n n) AH_oナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 47 (Kabatナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 39) でのアルギニン (R) もしくはイソロイシン (I) ;

(o o) AH_oナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 50 (Kabatナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 42) でのリジン (K) 、グルタミン酸 (E) 、トレオニン (T) 、メチオニン (M) もしくはグルタミン (Q) ;

(p p) AH_oナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 53 (Kabatナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 45) でのトレオニン (T) 、セリン (S) 、アスパラギン (N) 、グルタミン (Q) もしくはプロリン (P) ;

(q q) AH_oナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 56 (Kabatナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 48) でのメチオニン (M) ;

(r r) AH_oナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 57 (Kabatナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 49) でのヒスチジン (H) 、セリン (S) もしくはフェニルアラニン (F) ;

(s s) AH_oナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 74 (Kabatナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 58) でのバリン (V) もしくはトレオニン (T) ;

(t t) AH_oナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 82 (Kabatナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 66) でのアルギニン (R) もしくはグルタミン (Q) ;

(v v) AH_oナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 91 (Kabatナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 73) でのフェニルアラニン (F) ;

(u u) AH_oナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 92 (Kabatナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 74) でのグリシン (G) 、トレオニン (T) もしくはアスパラギン酸 (D) ;

(v v) AH_oナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 94 (Kabatナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 76) でのアスパラギン (N) ;

(y y) AH_oナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 101 (Kabatナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 83) でのチロシン (Y) もしくはセリン (S) ; 及び

(z z) AH_oナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 103 (Kabatナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 85) でのバリン (V) 、セリン (S) 、グリシン (G) 、ロイシン (L) もしくはアラニン (A) 、トレオニン (T) 、ヒスチジン (

H)、グルタミン酸(E)もしくはイソロイシン(I)

からなる群から選択される1もしくはそれより多くの置換を含む、前記方法。

【請求項14】

請求項13に記載の方法において、突然変異のために選択された1もしくはそれより多くの重鎖アミノ酸位置がVH3ファミリーの重鎖可変領域のものである場合に、その突然変異は、以下のもの：

(i) AH₀ナンバリングシステムもしくはKabatナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置1でのグルタミン(Q)；

(ii) AH₀ナンバリングシステムもしくはKabatナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置6でのグルタミン(Q)；

(iii) AH₀ナンバリングシステムもしくはKabatナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置7でのトレオニン(T)もしくはアラニン(A)；

(iv) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置89(Kabatナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置78)でのアラニン(A)、バリン(V)もしくはフェニルアラニン(F)；及び

(v) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置103(Kabatナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置89)でのアルギニン(R)、グルタミン(Q)、イソロイシン(I)、ロイシン(L)、メチオニン(M)もしくはフェニルアラニン(F)

からなる群から選択される1もしくはそれより多くの置換を含む、前記方法。

【請求項15】

請求項13に記載の方法において、突然変異のために選択された1もしくはそれより多くの重鎖アミノ酸位置がVH1aファミリーの重鎖可変領域のものである場合に、その突然変異は、以下のもの：

(i) AH₀ナンバリングシステムもしくはKabatナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置1でのグルタミン酸(E)；

(ii) AH₀ナンバリングシステムもしくはKabatナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置6でのグルタミン酸(E)；

(iii) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置12(Kabatナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置11)でのロイシン(L)；

(iv) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置13(Kabatナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置12)でのメチオニン(M)；

(v) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置14(Kabatナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置13)でのグルタミン酸(E)もしくはグルタミン(Q)；

(vi) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置19(Kabatナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置18)でのロイシン(L)；

(vii) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置21(Kabatナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置20)でのイソロイシン(I)；

(viii) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置90(Kabatナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置79)でのフェニルアラニン(F)、セリン(S)、ヒスチジン(H)もしくはアスパラギン酸(D)；

(ix) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置92(Kabatナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置81)でのアスパラギン酸(D)もしくはグルタミン(Q)；

(x) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置95(Kabatナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置82b)でのグリシン(G)、アスパラギン(N)もしくはトレオニン(T)；及び

(xi) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置98(Kabatナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置84)でのトレオニン(T)、アラニン(A)、

プロリン (P) もしくはフェニルアラニン (F)

からなる群から選択される 1 もしくはそれより多くの置換を含む、前記方法。

【請求項 16】

請求項 13 に記載の方法において、突然変異のために選択された 1 もしくはそれより多くの重鎖アミノ酸位置が VH 1 b ファミリーの重鎖可変領域のものである場合に、その突然変異は、以下のもの：

(i) AH₀ナンバリングシステムもしくは Kabat ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 でのグルタミン酸 (E) ;

(i i) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 10 (Kabat ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 9) でのトレオニン (T) 、プロリン (P) 、バリン (V) もしくはアスパラギン酸 (D) ;

(i i i) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 12 (Kabat ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 11) でのロイシン (L) ;

(i v) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 13 (Kabat ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 12) でのバリン (V) 、アルギニン (R) 、グルタミン (Q) もしくはメチオニン (M) ;

(v) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 14 (Kabat ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 13) でのグルタミン酸 (E) 、アルギニン (R) もしくはメチオニン (M) ;

(v i) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 20 (Kabat ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 19) でのアルギニン (R) 、トレオニン (T) もしくはアスパラギン (N) ;

(v i i) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 21 (Kabat ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 20) でのイソロイシン (I) 、フェニルアラニン (F) もしくはロイシン (L) ;

(v i i i) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 45 (Kabat ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 38) でのリジン (K) ;

(i x) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 47 (Kabat ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 40) でのトレオニン (T) 、プロリン (P) 、バリン (V) もしくはアルギニン (R) ;

(x) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 50 (Kabat ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 43) でのリジン (K) 、ヒスチジン (H) もしくはグルタミン酸 (E) ;

(x i) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 55 (Kabat ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 48) でのイソロイシン (I) ;

(x i i) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 77 (Kabat ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 66) でのリジン (K) ;

(x i i i) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 78 (Kabat ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 67) でのアラニン (A) 、ロイシン (L) もしくはイソロイシン (I) ;

(x i v) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 82 (Kabat ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 71) でのグルタミン酸 (E) 、トレオニン (T) もしくはアラニン (A) ;

(x v) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 86 (Kabat ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 75) でのトレオニン (T) 、セリン (S) もしくはロイシン (L) ;

(x v i) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 87 (Kabat ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 76) でのアスパラギン酸 (D) 、アスパラギン (N) もしくはグリシン (G) ; 及び

(x v i i) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 107 (Kabat

ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 9 3) でのアスパラギン (N) もしくはセリン (S)

からなる群から選択される 1 もしくはそれより多くの置換を含む、前記方法。

【請求項 1 7】

請求項 1 3 から 1 6 までのいずれか 1 項に記載の方法において、突然変異のために選択された 1 もしくはそれより多くの軽鎖アミノ酸位置が V 1 ファミリーの軽鎖可変領域のものである場合に、その突然変異は、以下のもの：

(i) AH₀ナンバリングシステムもしくは Kabat ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 でのグルタミン酸 (E) もしくはイソロイシン (I) ;

(i i) AH₀ナンバリングシステムもしくは Kabat ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 3 でのバリン (V) もしくはイソロイシン (I) ;

(i i i) AH₀ナンバリングシステムもしくは Kabat ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 4 でのバリン (V) 、ロイシン (L) もしくはイソロイシン (I) ;

(i v) AH₀ナンバリングシステムもしくは Kabat ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 2 4 でのグルタミン (Q) ;

(v) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 4 7 (Kabat ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 3 9) でのアルギニン (R) もしくはイソロイシン (I) ;

(v i) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 5 0 (Kabat ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 4 2) でのリジン (K) 、グルタミン酸 (E) 、トレオニン (T) 、メチオニン (M) もしくはグルタミン (Q) ;

(v i i) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 5 7 (Kabat ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 4 9) でのヒスチジン (H) 、セリン (S) もしくはフェニルアラニン (F) ;

(v i i i) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 9 1 (Kabat ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 7 3) でのフェニルアラニン (F) ; 及び

(i x) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 0 3 (Kabat ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 8 5) でのバリン (V) 、セリン (S) 、グリシン (G) もしくはイソロイシン (I)

からなる群から選択される 1 もしくはそれより多くの置換を含む、前記方法。

【請求項 1 8】

請求項 1 3 から 1 6 までのいずれか 1 項に記載の方法において、突然変異のために選択された 1 もしくはそれより多くの軽鎖アミノ酸位置が V 3 ファミリーの軽鎖可変領域のものである場合に、その突然変異は、以下のもの：

(i) AH₀ナンバリングシステムもしくは Kabat ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 2 でのトレオニン (T) ;

(i i) AH₀ナンバリングシステムもしくは Kabat ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 3 でのトレオニン (T) ;

(i i i) AH₀ナンバリングシステムもしくは Kabat ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 0 でのイソロイシン (I) ;

(i v) AH₀ナンバリングシステムもしくは Kabat ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 2 でのチロシン (Y) ;

(v) AH₀ナンバリングシステムもしくは Kabat ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 8 でのセリン (S) ;

(v i) AH₀ナンバリングシステムもしくは Kabat ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 2 0 でのアラニン (A) ;

(v i i) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 5 6 (Kabat ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 4 8) でのメチオニン (M) ;

(v i i i) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 7 4 (Kabat ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 5 8) でのバリン (V) もしくはトレオニン

(T) ;

(i x) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 9 4 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 7 6) でのアスパラギン (N) ;

(x) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 0 1 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 8 3) でのチロシン (Y) もしくはセリン (S) ; 及び

(x i) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 0 3 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 8 5) でのロイシン (L) もしくはアラニン (A)

からなる群から選択される 1 もしくはそれより多くの置換を含む、前記方法。

【請求項 19】

請求項 1 3 から 1 6 までのいずれか 1 項に記載の方法において、突然変異のために選択された 1 もしくはそれより多くの軽鎖アミノ酸位置が V 1 ファミリーの軽鎖可変領域のものである場合に、その突然変異は、以下のもの：

(i) AH₀ナンバリングシステムもしくは K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 でのロイシン (L) 、セリン (S) もしくはグルタミン酸 (E) ;

(i i) AH₀ナンバリングシステムもしくは K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 2 でのアラニン (A) 、プロリン (P) 、イソロイシン (I) もしくはチロシン (Y) ;

(i i i) AH₀ナンバリングシステムもしくは K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 4 でのバリン (V) もしくはメチオニン (M) ;

(i v) AH₀ナンバリングシステムもしくは K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 7 でのセリン (S) もしくはグルタミン酸 (E) ;

(v) AH₀ナンバリングシステムもしくは K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 1 でのアラニン (A) ;

(vi) AH₀ナンバリングシステムもしくは K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 4 でのトレオニン (T) もしくはセリン (S) ;

(v i i) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 4 6 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 3 8) でのヒスチジン (H) ;

(v i i i) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 5 3 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 4 5) でのトレオニン (T) 、セリン (S) 、アスパラギン (N) 、グルタミン (Q) もしくはプロリン (P) ;

(i x) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 8 2 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 6 6) でのアルギニン (R) もしくはグルタミン (Q) ;

(x) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 9 2 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 7 4) でのグリシン (G) 、トレオニン (T) もしくはアスパラギン酸 (D) ; 及び

(x i) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 0 3 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 8 5) でのバリン (V) 、トレオニン (T) 、ヒスチジン (H) もしくはグルタミン酸 (E)

からなる群から選択される 1 もしくはそれより多くの置換を含む、前記方法。

【請求項 20】

請求項 1 3 から 1 9 までのいずれか 1 項に記載の方法において、突然変異が、更に、以下のもの：

(i) AH₀ナンバリングシステムもしくは K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 2 でのセリン (S) ;

(i i) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 0 3 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 8 5) でのセリン (S) ; 及び

(i i i) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 4 4 (K a b a t ナ

ンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 103)でのセリン(S)もしくはトレオニン(T)

からなる群から選択される1もしくはそれより多くの重鎖置換を含む、前記方法。

【請求項 21】

請求項 13から19までのいずれか1項に記載の方法において、突然変異が、更に、以下の重鎖置換：

(i) AH_oナンバリングシステムもしくはKabatナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置12でのセリン(S)；

(ii) AH_oナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置103(Kabatナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置85)でのセリン(S)；及び

(iii) AH_oナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置144(Kabatナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置103)でのセリン(S)もしくはトレオニン(T)

を含む、前記方法。

【請求項 22】

請求項 13から21までのいずれか1項に記載の方法において、イムノバインダーが、scFv抗体、全長免疫グロブリン、Fabフラグメント、Dabもしくはナノボディーである前記方法。

【請求項 23】

請求項 13から21までのいずれか1項に記載の方法により製造されたイムノバインダー。

【請求項 24】

請求項 23に記載のイムノバインダーであって、scFv抗体、全長免疫グロブリン、Fabフラグメント、Dabもしくはナノボディーである前記イムノバインダー。

【請求項 25】

請求項 24に記載のイムノバインダーと、製剤学的に認容性の担体とを含む組成物。

【請求項 26】

請求項 13に記載の方法において、

a) 突然変異のために選択された1もしくはそれより多くのアミノ酸位置がVH3ファミリーの重鎖可変領域のものである場合に、その突然変異は、以下のもの：

(a) AH_oナンバリングシステムもしくはKabatナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置1でのグルタミン(Q)もしくはグルタミン酸(E)；

(b) AH_oナンバリングシステムもしくはKabatナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置6でのグルタミン(Q)もしくはグルタミン酸(E)；

(c) AH_oナンバリングシステムもしくはKabatナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置7でのトレオニン(T)；

(d) AH_oナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置10(Kabatナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置9)でのトレオニン(T)、プロリン(P)、バリン(V)もしくはアスパラギン酸(D)；

(e) AH_oナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置12(Kabatナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置11)でのロイシン(L)；

(f) AH_oナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置13(Kabatナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置12)でのバリン(V)、アルギニン(R)、グルタミン(Q)もしくはメチオニン(M)；

(g) AH_oナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置14(Kabatナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置13)でのアルギニン(R)もしくはグルタミン酸(E)；

(h) AH_oナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置19(Kabatナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置18)でのロイシン(L)；

(i) AH_oナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置20(Kabatナンバリ

ングシステムを使用したアミノ酸位置 19)でのアスパラギン(N) ;

(j) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 21(Kabat ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 20)でのイソロイシン(I)もしくはロイシン(L) ;

(k) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 45(Kabat ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 38)でのリジン(K) ;

(l) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 47(Kabat ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 40)でのアルギニン(R) ;

(m) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 50(Kabat ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 43)でのリジン(K) ;

(n) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 55(Kabat ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 48)でのイソロイシン(I) ;

(o) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 77(Kabat ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 66)でのリジン(K) ;

(p) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 78(Kabat ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 67)でのアラニン(A) ;

(q) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 82(Kabat ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 71)でのグルタミン酸(E) ;

(r) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 86(Kabat ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 75)でのトレオニン(T) ;

(s) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 87(Kabat ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 76)でのアスパラギン(N) ;

(t) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 89(Kabat ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 78)でのバリン(V) ;

(u) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 90(Kabat ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 79)でのフェニルアラニン(F)、セリン(S)、ヒスチジン(H)もしくはアスパラギン酸(D) ;

(v) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 92(Kabat ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 81)でのアスパラギン酸(D) ;

(w) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 95(Kabat ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 82b)でのグリシン(G) ;

(x) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 98(Kabat ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 84)でのフェニルアラニン(F) ;

(y) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 103(Kabat ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 89)でのロイシン(L) ; 及び

(z) AH₀ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 107(Kabat ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 93)でのアスパラギン(N) からなる群から選択される 1 もしくはそれより多くの置換を含み、並びに

b) 突然変異のために選択された 1 もしくはそれより多くのアミノ酸位置が軽鎖可変領域のものである場合に、その突然変異は、以下のもの :

(a a) AH₀ナンバリングシステムもしくは Kabat ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 でのグルタミン酸(E)もしくはロイシン(L) ;

(b b) AH₀ナンバリングシステムもしくは Kabat ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 2 でのトレオニン(T)もしくはプロリン(P) ;

(c c) AH₀ナンバリングシステムもしくは Kabat ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 3 でのバリン(V)もしくはトレオニン(T) ;

(d d) AH₀ナンバリングシステムもしくは Kabat ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 4 でのロイシン(L)もしくはバリン(V) ;

(e e) AH₀ナンバリングシステムもしくは Kabat ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 7 でのセリン(S) ;

(f f) A H o ナンバリングシステムもしくは K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 0 でのイソロイシン (I) ;

(g g) A H o ナンバリングシステムもしくは K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 1 でのアラニン (A) ;

(h h) A H o ナンバリングシステムもしくは K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 2 でのチロシン (Y) ;

(i i) A H o ナンバリングシステムもしくは K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 4 でのトレオニン (T) ;

(j j) A H o ナンバリングシステムもしくは K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 8 でのセリン (S) ;

(k k) A H o ナンバリングシステムもしくは K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 2 0 でのアラニン (A) ;

(l l) A H o ナンバリングシステムもしくは K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 2 4 でのグルタミン (Q) ;

(m m) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 4 6 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 3 8) でのヒスチジン (H) ;

(n n) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 4 7 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 3 9) でのアルギニン (R) ;

(o o) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 5 0 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 4 2) でのリジン (K) 、グルタミン酸 (E) 、トレオニン (T) 、メチオニン (M) もしくはグルタミン (Q) ;

(p p) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 5 3 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 4 5) でのトレオニン (T) 、セリン (S) 、アスパラギン (N) 、グルタミン (Q) もしくはプロリン (P) ;

(q q) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 5 6 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 4 8) でのメチオニン (M) ;

(r r) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 5 7 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 4 9) でのセリン (S) ; 及び

(s s) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 7 4 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 5 8) でのトレオニン (T) ;

(t t) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 8 2 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 6 6) でのアルギニン (R) ;

(u u) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 9 1 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 7 3) でのフェニルアラニン (F) ;

(v v) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 9 2 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 7 4) でのトレオニン (T) ;

(x x) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 9 4 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 7 6) でのアスパラギン (N) ;

(y y) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 0 1 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 8 3) でのセリン (S) ; 及び

(z z) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 0 3 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 8 5) でのアラニン (A) もしくはバリン (V))

からなる群から選択される 1 もしくはそれより多くの置換を含む、前記方法。

【請求項 2 7】

請求項 2 6 に記載の方法において、突然変異のために選択された 1 もしくはそれより多くの重鎖アミノ酸位置が V H 3 ファミリーの重鎖可変領域のものである場合に、その突然変異は、以下のもの :

(i) A H o ナンバリングシステムもしくは K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 でのグルタミン (Q) ;

(i i) A H o ナンバリングシステムもしくは K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 6 でのグルタミン (Q) ;

(i i i) A H o ナンバリングシステムもしくは K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 7 でのトレオニン (T) ;

(i v) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 8 9 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 7 8) でのバリン (V) ; 及び

(v) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 0 3 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 8 9) でのロイシン (L)

からなる群から選択される 1 もしくはそれより多くの置換を含む、前記方法。

【請求項 2 8】

請求項 2 6 に記載の方法において、突然変異のために選択された 1 もしくはそれより多くの重鎖アミノ酸位置が V H 1 a ファミリーの重鎖可変領域のものである場合に、その突然変異は、以下のもの：

(i) A H o ナンバリングシステムもしくは K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 でのグルタミン酸 (E) ;

(i i) A H o ナンバリングシステムもしくは K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 6 でのグルタミン酸 (E) ;

(i i i) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 2 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 1) でのロイシン (L) ;

(i v) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 3 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 2) でのメチオニン (M) ;

(v) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 4 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 3) でのグルタミン酸 (E) ;

(v i) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 9 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 8) でのロイシン (L) ;

(v i i) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 2 1 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 2 0) でのイソロイシン (I) ;

(v i i i) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 9 0 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 7 9) でのフェニルアラニン (F) 、セリン (S) 、ヒスチジン (H) もしくはアスパラギン酸 (D) ;

(i x) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 9 2 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 8 1) でのアスパラギン酸 (D) ;

(x) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 9 5 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 8 2 b) でのグリシン (G) ; 及び

(x i) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 9 8 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 8 4) でのフェニルアラニン (F)

からなる群から選択される 1 もしくはそれより多くの置換を含む、前記方法。

【請求項 2 9】

請求項 2 6 に記載の方法において、突然変異のために選択された 1 もしくはそれより多くの重鎖アミノ酸位置が V H 1 b ファミリーの重鎖可変領域のものである場合に、その突然変異は、以下のもの：

(i) A H o ナンバリングシステムもしくは K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 でのグルタミン酸 (E) ;

(i i) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 0 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 9) でのトレオニン (T) 、プロリン (P) 、バリン (V) もしくはアスパラギン酸 (D) ;

(i i i) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 2 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 1) でのロイシン (L) ;

(i v) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 3 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 2) でのバリン (V) 、アルギニン (R) 、グ

ルタミン (Q) もしくはメチオニン (M) ;

(v) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 4 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 3) でのアルギニン (R) ;

(v i) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 2 0 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 9) でのアスパラギン (N) ;

(v i i) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 2 1 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 2 0) でのロイシン (L) ;

(v i i i) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 4 5 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 3 8) でのリジン (K) ;

(i x) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 4 7 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 4 0) でのアルギニン (R) ;

(x) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 5 0 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 4 3) でのリジン (K) ;

(x i) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 5 5 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 4 8) でのイソロイシン (I) ;

(x i i) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 7 7 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 6 6) でのリジン (K) ;

(x i i i) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 7 8 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 6 7) でのアラニン (A) ;

(x i v) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 8 2 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 7 1) でのグルタミン酸 (E) ;

(x v) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 8 6 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 7 5) でのトレオニン (T) ;

(x v i) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 8 7 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 7 6) でのアスパラギン (N) ; 及び

(x v i i) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 0 7 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 9 3) でのアスパラギン (N)

からなる群から選択される 1 もしくはそれより多くの置換を含む、前記方法。

【請求項 3 0】

請求項 2 6 から 2 9 までのいずれか 1 項に記載の方法において、突然変異のために選択された 1 もしくはそれより多くの軽鎖アミノ酸位置が V 1 ファミリーの軽鎖可変領域のものである場合に、その突然変異は、以下のもの：

(i) A H o ナンバリングシステムもしくは K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 でのグルタミン酸 (E) ;

(i i) A H o ナンバリングシステムもしくは K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 3 でのバリン (V) ;

(i i i) A H o ナンバリングシステムもしくは K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 4 でのロイシン (L) ;

(i v) A H o ナンバリングシステムもしくは K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 2 4 でのグルタミン (Q) ;

(v) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 4 7 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 3 9) でのアルギニン (R) ;

(v i) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 5 0 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 4 2) でのリジン (K) 、グルタミン酸 (E) 、トレオニン (T) 、メチオニン (M) もしくはグルタミン (Q) ;

(v i i) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 5 7 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 4 9) でのセリン (S) ; 及び

(v i i i) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 9 1 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 7 3) でのフェニルアラニン (F) ;

(i x) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 0 3 (K a b a t ナン

バーリングシステムを使用したアミノ酸位置 85)でのバリン(V)からなる群から選択される1もしくはそれより多くの置換を含む、前記方法。

【請求項31】

請求項26から29までのいずれか1項に記載の方法において、突然変異のために選択された1もしくはそれより多くの軽鎖アミノ酸位置がV3ファミリーの軽鎖可変領域のものである場合に、その突然変異は、以下のもの：

(i) AHoナンバーリングシステムもしくはKabatナンバーリングシステムを使用したアミノ酸位置2でのトレオニン(T)；

(ii) AHoナンバーリングシステムもしくはKabatナンバーリングシステムを使用したアミノ酸位置3でのトレオニン(T)；

(iii) AHoナンバーリングシステムもしくはKabatナンバーリングシステムを使用したアミノ酸位置10でのイソロイシン(I)；

(iv) AHoナンバーリングシステムもしくはKabatナンバーリングシステムを使用したアミノ酸位置12でのチロシン(Y)；

(v) AHoナンバーリングシステムもしくはKabatナンバーリングシステムを使用したアミノ酸位置18でのセリン(S)；

(vi) AHoナンバーリングシステムもしくはKabatナンバーリングシステムを使用したアミノ酸位置20でのアラニン(A)；

(vii) AHoナンバーリングシステムを使用したアミノ酸位置56(Kabatナンバーリングシステムを使用したアミノ酸位置48)でのメチオニン(M)；

(viii) AHoナンバーリングシステムを使用したアミノ酸位置74(Kabatナンバーリングシステムを使用したアミノ酸位置58)でのトレオニン(T)；

(ix) AHoナンバーリングシステムを使用したアミノ酸位置94(Kabatナンバーリングシステムを使用したアミノ酸位置76)でのアスパラギン(N)；

(x) AHoナンバーリングシステムを使用したアミノ酸位置101(Kabatナンバーリングシステムを使用したアミノ酸位置83)でのセリン(S)；及び

(xi) AHoナンバーリングシステムを使用したアミノ酸位置103(Kabatナンバーリングシステムを使用したアミノ酸位置85)でのアラニン(A)

からなる群から選択される1もしくはそれより多くの置換を含む、前記方法。

【請求項32】

請求項26から29までのいずれか1項に記載の方法において、突然変異のために選択された1もしくはそれより多くの軽鎖アミノ酸位置がV1ファミリーの軽鎖可変領域のものである場合に、その突然変異は、以下のもの：

(i) AHoナンバーリングシステムもしくはKabatナンバーリングシステムを使用したアミノ酸位置1でのロイシン(L)；

(ii) AHoナンバーリングシステムもしくはKabatナンバーリングシステムを使用したアミノ酸位置2でのプロリン(P)；

(iii) AHoナンバーリングシステムもしくはKabatナンバーリングシステムを使用したアミノ酸位置4でのバリン(V)；

(iv) AHoナンバーリングシステムもしくはKabatナンバーリングシステムを使用したアミノ酸位置7でのセリン(S)；

(v) AHoナンバーリングシステムもしくはKabatナンバーリングシステムを使用したアミノ酸位置11でのアラニン(A)；

(vi) AHoナンバーリングシステムもしくはKabatナンバーリングシステムを使用したアミノ酸位置14でのトレオニン(T)；

(vii) AHoナンバーリングシステムを使用したアミノ酸位置46(Kabatナンバーリングシステムを使用したアミノ酸位置38)でのヒスチジン(H)；

(viii) AHoナンバーリングシステムを使用したアミノ酸位置53(Kabatナンバーリングシステムを使用したアミノ酸位置45)でのトレオニン(T)、セリン(S)、アスパラギン(N)、グルタミン(Q)もしくはプロリン(P)；

(i x) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 8 2 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 6 6) でのアルギニン (R) ;

(x) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 9 2 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 7 4) でのトレオニン (T) ; 及び

(x i) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 0 3 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 8 5) でのバリン (V)

からなる群から選択される 1 もしくはそれより多くの置換を含む、前記方法。

【請求項 3 3】

請求項 2 6 から 3 2 までのいずれか 1 項に記載の方法において、突然変異が、更に、以下のもの :

(i) A H o ナンバリングシステムもしくは K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 2 でのセリン (S) ;

(i i) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 0 3 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 8 5) でのセリン (S) ; 及び

(i i i) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 4 4 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 0 3) でのセリン (S) もしくはトレオニン (T)

からなる群から選択される 1 もしくはそれより多くの重鎖置換を含む、前記方法。

【請求項 3 4】

請求項 2 6 から 3 2 までのいずれか 1 項に記載の方法において、突然変異が、更に、以下の重鎖置換 :

(i) A H o ナンバリングシステムもしくは K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 2 でのセリン (S) ;

(i i) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 0 3 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 8 5) でのセリン (S) ; 及び

(i i i) A H o ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 4 4 (K a b a t ナンバリングシステムを使用したアミノ酸位置 1 0 3) でのセリン (S) もしくはトレオニン (T)

を含む、前記方法。

【請求項 3 5】

請求項 2 6 から 3 4 までのいずれか 1 項に記載の方法において、イムノバインダーが、 s c F v 抗体、全長免疫グロブリン、 F a b フラグメント、 D a b もしくはナノボディーである前記方法。

【請求項 3 6】

請求項 2 6 から 3 4 までのいずれか 1 項に記載の方法により製造されたイムノバインダー。

【請求項 3 7】

請求項 3 6 に記載のイムノバインダーであって、 s c F v 抗体、全長免疫グロブリン、 F a b フラグメント、 D a b もしくはナノボディーである前記イムノバインダー。

【請求項 3 8】

請求項 3 6 又は 3 7 に記載のイムノバインダーと、 製剤学的に認容性の担体とを含む組成物。

【請求項 3 9】

重鎖 C D R 1 、 C D R 2 及び C D R 3 配列を含むイムノバインダーをエンジニアリングする方法において、 前記重鎖 C D R 1 、 C D R 2 及び C D R 3 配列を重鎖フレームワーク足場中に挿入することを含み、 前記重鎖フレームワーク足場が、 図 9 (配列番号 1) 、 図 1 0 (配列番号 2) 、 図 1 1 (配列番号 3) 、 配列番号 7 、 配列番号 8 もしくは配列番号 9 に示されるアミノ酸配列を含む前記方法。

【請求項 4 0】

請求項 3 9 に記載の方法において、 前記の重鎖フレームワーク足場が、 図 9 (配列番号

1)に示されるアミノ酸配列を含む前記方法。

【請求項 4 1】

請求項 3 9 に記載の方法において、前記の重鎖フレームワーク足場が、図 1 0 (配列番号 2) に示されるアミノ酸配列を含む前記方法。

【請求項 4 2】

請求項 3 9 に記載の方法において、前記の重鎖フレームワーク足場が、図 1 1 (配列番号 3) に示されるアミノ酸配列を含む前記方法。

【請求項 4 3】

軽鎖 C D R 1、C D R 2 及び C D R 3 配列を含むイムノバインダーをエンジニアリングする方法において、前記軽鎖 C D R 1、C D R 2 及び C D R 3 配列を軽鎖フレームワーク足場中に挿入することを含み、前記軽鎖フレームワーク足場が、図 1 2 (配列番号 4)、図 1 3 (配列番号 5)、図 1 4 (配列番号 6)、配列番号 1 0、配列番号 1 1 もしくは配列番号 1 2 に示されるアミノ酸配列を含む前記方法。

【請求項 4 4】

請求項 4 3 に記載の方法において、前記の軽鎖フレームワーク足場が、図 1 2 (配列番号 4) に示されるアミノ酸配列を含む前記方法。

【請求項 4 5】

請求項 4 3 に記載の方法において、前記の軽鎖フレームワーク足場が、図 1 3 (配列番号 5) に示されるアミノ酸配列を含む前記方法。

【請求項 4 6】

請求項 4 3 に記載の方法において、前記の軽鎖フレームワーク足場が、図 1 4 (配列番号 6) に示されるアミノ酸配列を含む前記方法。

【請求項 4 7】

請求項 4 3 から 4 6 までのいずれか 1 項に記載の方法において、イムノバインダーが s c F v 抗体である前記方法。

【請求項 4 8】

請求項 4 3 から 4 6 までのいずれか 1 項に記載の方法によりエンジニアリングされたイムノバインダー。

【請求項 4 9】

請求項 4 8 に記載のイムノバインダーであって、s c F v 抗体、全長免疫グロブリン、F a b フラグメント、D a b もしくはナノボディーである前記イムノバインダー。

【請求項 5 0】

図 9 (配列番号 1)、図 1 0 (配列番号 2) もしくは図 1 1 (配列番号 3) に示されるアミノ酸配列を含む単離された重鎖フレームワーク足場。

【請求項 5 1】

図 1 2 (配列番号 4)、図 1 3 (配列番号 5) もしくは図 1 4 (配列番号 6) に示されるアミノ酸配列を含む単離された軽鎖フレームワーク足場。