

【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6部門第1区分
 【発行日】令和3年1月21日(2021.1.21)

【公表番号】特表2018-528389(P2018-528389A)
 【公表日】平成30年9月27日(2018.9.27)
 【年通号数】公開・登録公報2018-037
 【出願番号】特願2017-558949(P2017-558949)
 【国際特許分類】

G 0 1 N 33/531 (2006.01)
 C 0 7 K 16/46 (2006.01)
 C 1 2 M 1/34 (2006.01)
 G 0 1 N 33/536 (2006.01)
 C 1 2 N 15/09 (2006.01)

【F I】

G 0 1 N 33/531 Z
 C 0 7 K 16/46 Z N A
 C 1 2 M 1/34 Z
 G 0 1 N 33/536 Z
 C 1 2 N 15/09 Z

【誤訳訂正書】

【提出日】令和2年12月3日(2020.12.3)

【誤訳訂正1】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0010

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0010】

一実施形態では、リガンドは、サブユニットに結合する抗体である。第1のリガンドは、第1のサブユニットに結合するが第2のサブユニットには結合しない抗体であり、第2のリガンドは、第2のサブユニットに結合するが第1のサブユニットには結合しない抗体である。一実施形態では、リガンドのpI(等電点)は、各多量体のpIと異なっているかまたは異なるように改変される(例えば、より酸性であるかまたはpIが低い)。

[1]

マルチサブユニットタンパク質の第1のサブユニットに結合し、かつ前記マルチサブユニットタンパク質の第2のサブユニットには結合しない、リガンドであって、前記第1のサブユニット、前記第2のサブユニット、または前記マルチサブユニットタンパク質の等電点よりも低い等電点を有する、前記リガンド。

[2]

前記第1のサブユニット及び前記第2のサブユニットがそれぞれ免疫グロブリン重鎖を含み、前記第2のサブユニットが、IMGTエキソナンバリングシステムに従ってナンバリングされたアミノ酸置換H95R及びY96Fを含む、[1]のリガンド。

[3]

前記マルチサブユニットタンパク質が二重特異性抗体である、[1]または[2]のリガンド

。
 [4]

前記リガンドが抗体又は抗体フラグメントを含む、[1]のリガンド。

[5]

前記リガンドがビオチン分子を含む、[4]のリガンド。

[6]

前記リガンドが蛍光標識を含む、[4]または[5]のリガンド。

[7]

前記リガンドが、配列番号1、配列番号2、及び配列番号3に記載のアミノ酸配列をそれぞれ含む重鎖相補性決定領域（HC DR）1、2及び3を含む、[4]のリガンド。

[8]

前記リガンドが、配列番号4、配列番号5、及び配列番号6に記載のアミノ酸配列をそれぞれ含む軽鎖相補性決定領域（LC DR）1、2及び3を含む、[4]または[7]のリガンド。

[9]

マルチサブユニットタンパク質の第2のサブユニットに結合し、かつ前記マルチサブユニットタンパク質の第1のサブユニットには結合しない、リガンドであって、前記第1のサブユニット、前記第2のサブユニット、または前記マルチサブユニットタンパク質の等電点よりも低い等電点を有する、前記リガンド。

[10]

前記第1のサブユニット及び前記第2のサブユニットが、それぞれ免疫グロブリン重鎖を含み、前記第2のサブユニットが、IMGTエキソナンバリングシステムに従ってナンバリングされたアミノ酸置換H95R及びY96Fを含む、[9]のリガンド。

[11]

前記マルチサブユニットタンパク質が二重特異性抗体である、[9]または[10]のリガンド。

[12]

前記リガンドが抗体又は抗体フラグメントである、[9]のリガンド。

[13]

前記リガンドがビオチン分子を含有する、[12]のリガンド。

[14]

前記リガンドが蛍光標識を含む、[12]または[13]のリガンド。

[15]

前記リガンドが、配列番号7、配列番号8、及び配列番号9に記載のアミノ酸配列をそれぞれ含む重鎖相補性決定領域（HC DR）1、2及び3を含む、[12]のリガンド。

[16]

前記リガンドが、配列番号10、配列番号11、及び配列番号12に記載のアミノ酸配列をそれぞれ含む軽鎖相補性決定領域（LC DR）1、2及び3を含む、[12]または[15]のリガンド。

[17]

リガンド、第1のホモ二量体、第2のホモ二量体、ヘテロ二量体、キャピラリー、検出器、前記キャピラリーの一方の端部またはその付近にあるアノード、前記キャピラリーの他方の端部またはその付近にあるカソード、及び電源を備えたシステムであって、前記第1のホモ二量体が、少なくとも2つの同一の第1のサブユニットを含み、前記第2のホモ二量体が、少なくとも2つの同一の第2のサブユニットを含み、前記ヘテロ二量体が、1つの第1のサブユニット及び1つの第2のサブユニットを含む、前記システム。

[18]

前記検出器が、前記キャピラリーの前記カソード側の端部の付近に配置され、前記リガンド、前記第1のホモ二量体、前記第2のホモ二量体、及び前記ヘテロ二量体が、前記キャピラリーの前記アノード側の端部において前記キャピラリーにロードされる、[17]のシステム。

[19]

前記検出器が、210 nm ~ 280 nmでの吸光度またはレーザー誘起蛍光を検出する、[17]または[18]のシステム。

[20]

前記キャピラリーが、前記アノードと前記検出器との間にリガンドプラグを含有する、

[17]のシステム。

[21]

前記リガンドが、前記第1のサブユニットに結合し、かつ前記第2のサブユニットには結合しない、[17]のシステム。

[22]

前記リガンド及び前記第1のホモ二量体を含む第1の複合体と、前記リガンド及び前記ヘテロ二量体を含む第2の複合体とを含む、[21]のシステム。

[23]

前記第1の複合体及び前記第2の複合体が、前記第2のホモ二量体よりも電気泳動移動度が低い、[22]のシステム。

[24]

前記リガンドが、前記第2のサブユニットに結合し、かつ前記第1のサブユニットには結合しない、[17]のシステム。

[25]

前記リガンド及び前記第2のホモ二量体を含む第3の複合体と、前記リガンド及び前記ヘテロ二量体を含む第4の複合体とを含む、[24]のシステム。

[26]

前記第3の複合体及び前記第4の複合体が、前記第1のホモ二量体よりも電気泳動移動度が低い、[25]のシステム。

[27]

前記リガンドが、抗体またはそのフラグメントである、[21]から[26]のいずれかのシステム。

[28]

前記ヘテロ二量体が二重特異性抗体であり、前記第2のサブユニットが、I M G Tエキソナンバリングシステムに従ってナンバリングされたアミノ酸置換H95R及びY96Fを含む、[17]のシステム。

[29]

多量体の混合物中にあるホモ二量体を検出するための方法であって、(a)前記多量体の混合物及びリガンドを組み合わせる工程と、(b)工程(a)の前記組み合わせをキャピラリーにアプライする工程と、(c)前記キャピラリーに電圧を印加して前記キャピラリー内で前記ホモ二量体を移動させる工程と、(d)前記ホモ二量体を検出する工程と、を含む前記方法。

[30]

多量体の混合物中にあるホモ二量体を検出するための方法であって、(a)リガンドブラグを含有するキャピラリーに前記多量体の混合物をアプライする工程と、(b)前記キャピラリーに電圧を印加して前記キャピラリー内で前記ホモ二量体を移動させる工程と、(c)前記ホモ二量体を検出する工程と、を含む前記方法。

[31]

前記キャピラリーが、カソード側の端部、アノード側の端部、及び検出器窓を含む、[29]または[30]の方法。

[32]

前記ホモ二量体が、200nmもしくは280nmにおける吸光度またはレーザー誘起蛍光を測定する検出器によって前記検出器窓から検出される、[31]の方法。

[33]

前記検出器窓が、前記キャピラリーの前記カソード側の端部の付近にある、[31]の方法。

[34]

前記電圧が28キロボルトである、[29]または[30]の方法。

[35]

前記多量体の混合物が、(a)2つの第1のサブユニットを含む第1のホモ二量体と、(

b) 2つの第2のサブユニットを含む第2のホモ二量体と、(c) 前記第1のサブユニット及び前記第2のサブユニットを含むヘテロ二量体とを含む、[29]または[30]の方法。

[36]

前記ヘテロ二量体が二重特異性抗体であり、各ホモ二量体がモノクローナル抗体である、[35]の方法。

[37]

前記第2のサブユニットが、I M G Tエキソンナンバリングシステムに従ってナンバリングされたアミノ酸置換H95R及びY96Fを含む、[36]の方法。

[38]

前記多量体の混合物がC H O細胞培養物から得られ、前記C H O細胞培養物が、免疫グロブリン軽鎖と、H95R及びY96F置換を含む免疫グロブリン重鎖と、プロテインAに結合する免疫グロブリン重鎖とを発現するC H O細胞を含む、[37]の方法。

[39]

前記リガンドが、任意の多量体の等電点よりも低い等電点を有する、[29]または[30]の方法。

[40]

前記リガンドが抗体又は抗体フラグメントを含む、[39]の方法。

[41]

前記リガンドがビオチン分子を含む、[40]の方法。

[42]

前記リガンドが、前記第1のサブユニットに結合し、かつ前記第2のサブユニットには結合せず、検出される前記ホモ二量体が前記第2のホモ二量体である、[39]または[40]の方法。

[43]

前記リガンドが、配列番号1、配列番号2、及び配列番号3に記載のアミノ酸配列をそれぞれ含む重鎖相補性決定領域(H C D R)1、2及び3を含む、[42]の方法。

[44]

前記リガンドが、配列番号4、配列番号5、及び配列番号6に記載のアミノ酸配列をそれぞれ含む軽鎖相補性決定領域(L C D R)1、2及び3を含む、[43]の方法。

[45]

前記リガンドが、前記第2のサブユニットに結合し、かつ前記第1のサブユニットには結合せず、検出される前記ホモ二量体が前記第1のホモ二量体である、[39]または[40]の方法。

[46]

前記リガンドが、配列番号7、配列番号8、及び配列番号9に記載のアミノ酸配列をそれぞれ含む重鎖相補性決定領域(H C D R)1、2及び3を含む、[45]の方法。

[47]

前記リガンドが、配列番号10、配列番号11、及び配列番号12に記載のアミノ酸配列をそれぞれ含む軽鎖相補性決定領域(L C D R)1、2及び3を含む、[46]の方法。

[48]

第1のホモ二量体、第2のホモ二量体、及びヘテロ二量体を含有する混合物中にある前記ヘテロ二量体の量を定量化する方法であって、(a) [45]の方法に従って、前記混合物中にある第1のホモ二量体の量を決定する工程と、(b) [42]の方法に従って、前記混合物中にある第2のホモ二量体の量を決定する工程と、(c) 前記混合物中にある前記ヘテロ二量体の量を算出する工程と、を含む前記方法。