

【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5年8月28日(2023.8.28)

【国際公開番号】WO2020/138487

【出願番号】特願2020-562545(P2020-562545)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/13(2006.01)

C 1 2 N 15/62(2006.01)

C 0 7 K 16/46(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 0 7 K 16/30(2006.01)

C 1 2 P 21/02(2006.01)

A 6 1 K 39/395(2006.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 K 47/64(2017.01)

10

20

【F I】

C 1 2 N 15/13 Z N A

C 1 2 N 15/62 Z

C 0 7 K 16/46

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 0 7 K 16/30

C 1 2 P 21/02 C

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 K 47/64

30

【手続補正書】

【提出日】令和5年8月18日(2023.8.18)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

40

【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】

Transferrin Receptor (TfR) に結合する IgG 部分、および細胞表面抗原に結合する N 末端側ポリペプチドを含むバイスペシフィック抗体または該バイスペシフィック抗体断片であって、該 N 末端側ポリペプチドが該 IgG 部分の重鎖の N 末端に直接またはリンカーを介して結合する、TfR および細胞表面抗原に結合するバイスペシフィック抗体または該バイスペシフィック抗体断片。

50

【請求項 2】

T f R および細胞表面抗原にそれぞれ 2 価で結合する、請求項 1 に記載のバイスペシフィック抗体または該バイスペシフィック抗体断片。

【請求項 3】

前記 I g G 部分が、

配列番号 3 2 で表されるアミノ酸配列もしくは配列番号 3 2 で表されるアミノ酸配列から、2 番目のチロシンのアラニンもしくはフェニルアラニンへの置換および 3 番目のスレオニンのアラニンもしくはグリシンへの置換から選ばれる少なくとも 1 つの置換により改変されたアミノ酸配列を含む相補性決定領域 (c o m p l e m e n t a r i t y d e t e r m i n i n g r e g i o n ; C D R) 1、

配列番号 3 3 で表されるアミノ酸配列もしくは配列番号 3 3 で表されるアミノ酸配列から、1 番目のバリンのアラニンへの置換、2 番目のイソロイシンのアラニンもしくはロイシンへの置換、7 番目のバリンのグルタミン酸への置換、10 番目のアスパラギン酸のアラニンへの置換および 13 番目のアスパラギン酸のプロリンへの置換から選ばれる少なくとも一つの置換により改変されたアミノ酸配列を含む C D R 2 および

配列番号 3 4 で表されるアミノ酸配列もしくは配列番号 3 4 で表されるアミノ酸配列から、3 番目のグルタミンのアラニンもしくはアスパラギン酸への置換、4 番目のプロリンの任意の天然アミノ酸への置換、5 番目のトリプトファンのアラニン、フェニルアラニン、ヒスチジンもしくはチロシンへの置換、7 番目のチロシンのアラニンもしくはフェニルアラニンへの置換および 13 番目のバリンのロイシンへの置換から選ばれる少なくとも一つの置換により改変されたアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む重鎖可変領域 (V H)、ならびに

それぞれ配列番号 1 7 ~ 1 9 で表されるアミノ酸配列を含む C D R 1 ~ 3 を含む軽鎖可変領域 (V L) を含む、請求項 1 または 2 に記載のバイスペシフィック抗体または該バイスペシフィック抗体断片。

【請求項 4】

前記 I g G 部分が、以下の (a i) ~ (c i) から選ばれる 1 の V H、およびそれぞれ配列番号 1 7 ~ 1 9 で表されるアミノ酸配列を含む C D R 1 ~ 3 を含む V L を含む、請求項 1 または 2 に記載のバイスペシフィック抗体または該バイスペシフィック抗体断片。

(a i) それぞれ配列番号 3 2 ~ 3 4 で表されるアミノ酸配列を含む C D R 1 ~ 3 を含む V H

(b i) それぞれ配列番号 4 2 ~ 4 4 で表されるアミノ酸配列を含む C D R 1 ~ 3 を含む V H

(c i) それぞれ配列番号 4 7 ~ 4 9 で表されるアミノ酸配列を含む C D R 1 ~ 3 を含む V H

【請求項 5】

前記 I g G 部分が、配列番号 2 6、3 1、3 6、4 1、および 4 6 のいずれか 1 つで表されるアミノ酸配列を含む V H、および配列番号 1 6 で表されるアミノ酸配列を含む V L を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載のバイスペシフィック抗体または該バイスペシフィック抗体断片。

【請求項 6】

前記 I g G 部分が、それぞれ配列番号 1 7 ~ 1 9 で表されるアミノ酸配列を含む C D R 1 ~ 3 を含む V L、および、以下の (a) ~ (m) から選ばれる 1 の V H を含む、請求項 1 または 2 に記載のバイスペシフィック抗体または該バイスペシフィック抗体断片。

(a) それぞれ配列番号 3 3 および 3 4 で表されるアミノ酸配列を含む C D R 2 および 3、ならびに、配列番号 3 2 で表されるアミノ酸配列から、2 番目のチロシンのアラニンまたはフェニルアラニンへの置換により改変されたアミノ酸配列を含む C D R 1 を含む V H

(b) それぞれ配列番号 3 3 および 3 4 で表されるアミノ酸配列を含む C D R 2 および 3、ならびに、配列番号 3 2 で表されるアミノ酸配列から、3 番目のスレオニンのアラニンまたはグリシンへの置換により改変されたアミノ酸配列を含む C D R 1 を含む V H

10

20

30

40

50

(c) それぞれ配列番号 3 2 および 3 4 で表されるアミノ酸配列を含む C D R 1 および 3、ならびに、配列番号 3 3 で表されるアミノ酸配列から、1 番目のバリンのアラニンへの置換により改変されたアミノ酸配列を含む C D R 2 を含む V H

(d) それぞれ配列番号 3 2 および 3 4 で表されるアミノ酸配列を含む C D R 1 および 3、ならびに、配列番号 3 3 で表されるアミノ酸配列から、2 番目のイソロイシンのアラニンまたはロイシンへの置換により改変されたアミノ酸配列を含む C D R 2 を含む V H

(e) それぞれ配列番号 3 2 および 3 4 で表されるアミノ酸配列を含む C D R 1 および 3、ならびに、配列番号 3 3 で表されるアミノ酸配列から、7 番目のバリンのグルタミン酸への置換により改変されたアミノ酸配列を含む C D R 2 を含む V H

(f) それぞれ配列番号 3 2 および 3 4 で表されるアミノ酸配列を含む C D R 1 および 3、ならびに、配列番号 3 3 で表されるアミノ酸配列から、10 番目のアスパラギン酸のアラニンへの置換により改変されたアミノ酸配列を含む C D R 2 を含む V H

(g) それぞれ配列番号 3 2 および 3 4 で表されるアミノ酸配列を含む C D R 1 および 3、ならびに、配列番号 3 3 で表されるアミノ酸配列から、13 番目のアスパラギン酸のプロリンへの置換により改変されたアミノ酸配列を含む C D R 2 を含む V H

(h) それぞれ配列番号 3 2 および 3 3 で表されるアミノ酸配列を含む C D R 1 および 2、ならびに、配列番号 3 4 で表されるアミノ酸配列から、3 番目のグルタミンのアラニンまたはアスパラギン酸への置換により改変されたアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む V H

(i) それぞれ配列番号 3 2 および 3 3 で表されるアミノ酸配列を含む C D R 1 および 2、ならびに、配列番号 3 4 で表されるアミノ酸配列から、4 番目のプロリンの任意の天然アミノ酸への置換により改変されたアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む V H

(j) それぞれ配列番号 3 2 および 3 3 で表されるアミノ酸配列を含む C D R 1 および 2、ならびに、配列番号 3 4 で表されるアミノ酸配列から、4 番目のプロリンのアラニン、チロシン、セリン、アスパラギン酸、グルタミン、グルタミン酸、スレオニン、アルギニン、グリシン、リジン、メチオニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、トリプトファン、フェニルアラニンもしくはヒスチジンへの置換により改変されたアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む V H

(k) それぞれ配列番号 3 2 および 3 3 で表されるアミノ酸配列を含む C D R 1 および 2、ならびに、配列番号 3 4 で表されるアミノ酸配列から、5 番目のトリプトファンのアラニン、フェニルアラニン、ヒスチジンまたはチロシンへの置換により改変されたアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む V H

(l) それぞれ配列番号 3 2 および 3 3 で表されるアミノ酸配列を含む C D R 1 および 2、ならびに、配列番号 3 4 で表されるアミノ酸配列から、7 番目のチロシンのアラニンまたはフェニルアラニンへの置換により改変されたアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む V H

(m) それぞれ配列番号 3 2 および 3 3 で表されるアミノ酸配列を含む C D R 1 および 2、ならびに、配列番号 3 4 で表されるアミノ酸配列から、バリンのロイシンへの置換により改変されたアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む V H

【請求項 7】

前記 I g G 部分が、配列番号 1 6 で表されるアミノ酸配列を含む V L、ならびに配列番号 3 1 で表されるアミノ酸配列から、K a b a t らによる E U インデックス (以下、E U インデックス) により示される Y 3 2 A、Y 3 2 F、T 3 3 A、T 3 3 G、L 4 5 A、V 4 8 A、V 5 0 A、I 5 1 A、I 5 1 L、V 5 5 E、D 5 8 A、D 6 1 P、Q 9 7 A、Q 9 7 D、W 9 9 A、W 9 9 F、W 9 9 H、W 9 9 Y、Y 1 0 0 A A、Y 1 0 0 A F、V 1 0 2 L、および P 9 8 の任意のアミノ酸への置換から選ばれる少なくとも 1 つの置換により改変されたアミノ酸配列を含む V H を含む、請求項 1 または 2 に記載のバイスペシフィック抗体または該バイスペシフィック抗体断片。

【請求項 8】

前記 I g G 部分が、配列番号 1 6 で表されるアミノ酸配列を含む V L、ならびに配列番号 3 1 で表されるアミノ酸配列から、E U インデックスにより示される Y 3 2 A、Y 3 2 F、T 3 3 A、T 3 3 G、L 4 5 A、V 4 8 A、V 5 0 A、I 5 1 A、I 5 1 L、V 5 5

10

20

30

40

50

E、D58A、D61P、Q97A、Q97D、W99A、W99F、W99H、W99Y、Y100AA、Y100AF、V102L、P98A、P98Y、P98S、P98D、P98Q、P98E、P98T、P98R、P98G、P98K、P98M、P98V、P98L、P98I、P98W、P98F、およびP98Hから選ばれるいずれか1つの置換により改変されたアミノ酸配列を含むVHを含む、請求項1または2に記載のバイスペシフィック抗体または該バイスペシフィック抗体断片。

【請求項9】

前記IgG部分が、配列番号6で表されるTfRのアミノ酸配列の352番目のAsp、355番目のSer、356番目のAsp、および358番目のLysから選ばれる少なくとも1つのアミノ酸残基、並びに、365番目のMet、366番目のVal、および369番目のGluから選ばれる少なくとも1つのアミノ酸残基を認識する、請求項1または2に記載のバイスペシフィック抗体または該バイスペシフィック抗体断片。

10

【請求項10】

前記IgG部分の重鎖定常領域が配列番号84または配列番号86で表されるアミノ酸配列を含む請求項1～9のいずれか1項に記載のバイスペシフィック抗体または該バイスペシフィック抗体断片。

【請求項11】

前記細胞表面抗原がEGFRまたはGPC3である、請求項1～10のいずれか1項に記載のバイスペシフィック抗体または該バイスペシフィック抗体断片。

【請求項12】

前記細胞表面抗原がEGFRである、請求項1～11のいずれか1項に記載のバイスペシフィック抗体または該バイスペシフィック抗体断片。

20

【請求項13】

前記N末端側ポリペプチドが前記細胞表面抗原に対する抗体のFab、Fab'、scFv、dsFvおよびVHHのいずれか1つである、請求項1～12のいずれか1項に記載のバイスペシフィック抗体または該バイスペシフィック抗体断片。

【請求項14】

前記N末端側ポリペプチドが、前記細胞表面抗原に対する抗体のFabである、請求項1～13のいずれか1項に記載のバイスペシフィック抗体または該バイスペシフィック抗体断片。

30

【請求項15】

前記N末端側ポリペプチドが、EGFRに対する抗体のFabであって、該抗体がそれぞれ配列番号60～62またはそれぞれ配列番号65～67で表されるアミノ酸配列を含むCDR1～3を含むVH、およびそれぞれ配列番号17～19で表されるアミノ酸配列を含むCDR1～3を含むVLを含む抗体である、請求項1～14のいずれか1項に記載のバイスペシフィック抗体または該バイスペシフィック抗体断片。

【請求項16】

前記EGFRに対する抗体が、以下の(a)～(e)から選ばれる1の抗体である、請求項15に記載のバイスペシフィック抗体または該バイスペシフィック抗体断片。

(a) 配列番号59または配列番号64で表されるアミノ酸配列を含むVH、および配列番号16で表されるアミノ酸配列を含むVLを含む抗体

40

(b) 配列番号110で表されるアミノ酸配列を含むVH、および配列番号111で表されるアミノ酸配列を含むVLを含む抗体

(c) 配列番号112で表されるアミノ酸配列を含むVH、および配列番号113で表されるアミノ酸配列を含むVLを含む抗体

(d) 配列番号114で表されるアミノ酸配列を含むVH、および配列番号115で表されるアミノ酸配列を含むVLを含む抗体

(e) 配列番号116で表されるアミノ酸配列を含むVH、および配列番号117で表されるアミノ酸配列を含むVLを含む抗体

【請求項17】

50

前記 F a b の重鎖 C 末端が前記 I g G 部分の重鎖 N 末端に直接結合する、請求項 1 4 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載のバイスペシフィック抗体または該バイスペシフィック抗体断片。

【請求項 1 8】

前記 F a b の重鎖 C 末端が I g G 部分の重鎖 N 末端にリンカーを介して結合する、請求項 1 4 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載のバイスペシフィック抗体または該バイスペシフィック抗体断片。

【請求項 1 9】

上記リンカーのアミノ酸配列が I g G のヒンジ領域のアミノ酸配列の一部または全部からなる、請求項 1 8 に記載のバイスペシフィック抗体または該バイスペシフィック抗体断片。

10

【請求項 2 0】

前記 F a b および前記 I g G 部分が同一のアミノ酸配列からなる軽鎖を含む請求項 1 4 ~ 1 9 のいずれか 1 項に記載のバイスペシフィック抗体または該バイスペシフィック抗体断片。

【請求項 2 1】

請求項 1 ~ 2 0 のいずれか 1 項に記載のバイスペシフィック抗体または該バイスペシフィック抗体断片をコードする D N A。

【請求項 2 2】

請求項 2 1 に記載の D N A を含有する組換え体ベクター。

20

【請求項 2 3】

請求項 2 2 に記載の組換え体ベクターを宿主細胞に導入して得られる形質転換株。

【請求項 2 4】

請求項 2 3 に記載の形質転換株を培地に培養し、培養物中に請求項 1 ~ 2 0 のいずれか 1 項に記載のバイスペシフィック抗体または該バイスペシフィック抗体断片を生産蓄積させ、該培養物からバイスペシフィック抗体または該バイスペシフィック抗体断片を採取することを特徴とする請求項 1 ~ 2 0 のいずれか 1 項に記載のバイスペシフィック抗体または該バイスペシフィック抗体断片の製造方法。

【請求項 2 5】

請求項 1 ~ 2 0 のいずれか 1 項に記載のバイスペシフィック抗体または該バイスペシフィック抗体断片を有効成分として含有する、ヒト T f R および細胞表面抗原の少なくとも一方が関係する疾患の治療および / または診断薬。

30

【請求項 2 6】

ヒト T f R および細胞表面抗原の少なくとも一方が関係する疾患ががんである請求項 2 5 に記載の治療薬および / または診断薬。

【請求項 2 7】

請求項 1 ~ 2 0 のいずれか 1 項に記載のバイスペシフィック抗体または該バイスペシフィック抗体断片を用いる、ヒト T f R および細胞表面抗原の少なくとも一方が関係する疾患の治療および / または診断方法。

【請求項 2 8】

ヒト T f R および細胞表面抗原の少なくとも一方が関係する疾患ががんである請求項 2 7 に記載の方法。

40

【請求項 2 9】

ヒト T f R および細胞表面抗原の少なくとも一方が関係する疾患の治療および / または診断に使用するための、請求項 1 ~ 2 0 のいずれか 1 項に記載のバイスペシフィック抗体または該バイスペシフィック抗体断片。

【請求項 3 0】

ヒト T f R および細胞表面抗原の少なくとも一方が関係する疾患ががんである請求項 2 9 に記載のバイスペシフィック抗体または該バイスペシフィック抗体断片。

【請求項 3 1】

50

ヒト T f R および細胞表面抗原の少なくとも一方が関係する疾患の治療および/または診断剤の製造のための、請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項に記載のバイスペシフィック抗体または該バイスペシフィック抗体断片の使用。

【請求項 3 2】

ヒト T f R および細胞表面抗原の少なくとも一方が関係する疾患ががんである請求項 3 1 に記載の使用。

【請求項 3 3】

請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項に記載のバイスペシフィック抗体または該バイスペシフィック抗体断片を含む、ヒト T f R および細胞表面抗原の少なくとも一方を検出または測定するための試薬。

10

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 1 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 1 4】

【特許文献 1】米国特許出願公開第 2 0 0 7 / 0 0 7 1 6 7 5 号明細書

【特許文献 2】国際公開第 2 0 0 1 / 0 7 7 3 4 2 号

【特許文献 3】国際公開第 2 0 0 9 / 1 3 1 2 3 9 号

【特許文献 4】国際公開第 2 0 1 2 / 1 5 3 7 0 7 号

20

【特許文献 5】国際公開第 2 0 1 3 / 1 3 8 4 0 0 号

【特許文献 6】欧州特許出願公開第 2 8 0 8 0 3 5 号明細書

【特許文献 7】米国特許第 5 7 0 5 6 1 4 号明細書

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 2 3

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 2 3】

(i) それぞれ配列番号 1 7、1 8 および 1 9 で示されるアミノ酸配列を含む C D R 1、2 および 3 を含む V L ならびにそれぞれ配列番号 6 0、6 1 および 6 2 で表されるアミノ酸配列を含む C D R 1、2 および 3 を含む V H を含む、抗 E G F R 抗体の F a b ならびにそれぞれ配列番号 1 7、1 8 および 1 9 で示されるアミノ酸配列を含む C D R 1、2 および 3 を含む V L、ならびに以下の (a) ~ (f) のいずれか 1 つの V H を含む T f R に結合する I g G 部分を含むバイスペシフィック抗体であって、該 T f R に結合する I g G 部分の重鎖 N 末端に直接またはリンカーを介して該 F a b が結合するバイスペシフィック抗体。

30

(a) それぞれ配列番号 2 2、2 3 および 2 4 で示されるアミノ酸配列を含む C D R 1、2 および 3 を含む V H

(b) それぞれ配列番号 2 7、2 8 および 2 9 で示されるアミノ酸配列を含む C D R 1、2 および 3 を含む V H

40

(c) それぞれ配列番号 3 2、3 3 および 3 4 で示されるアミノ酸配列を含む C D R 1、2 および 3 を含む V H

(d) それぞれ配列番号 3 7、3 8 および 3 9 で示されるアミノ酸配列を含む C D R 1、2 および 3 を含む V H

(e) それぞれ配列番号 4 2、4 3 および 4 4 で示されるアミノ酸配列を含む C D R 1、2 および 3 を含む V H

(f) それぞれ配列番号 4 7、4 8 および 4 9 で示されるアミノ酸配列を含む C D R 1、2 および 3 を含む V H

【手続補正 4】

50

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0124

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0124】

(ii) それぞれ配列番号17、18および19で示されるアミノ酸配列を含むCDR1、2および3を含むVLならびにそれぞれ配列番号65、66および67で表されるアミノ酸配列を含むCDR1、2および3を含むVHを含む、抗EGFR抗体のFabならびにそれぞれ配列番号17、18および19で示されるアミノ酸配列を含むCDR1、2および3を含むVL、ならびに以下の(a)~(f)のいずれか1つのVHを含むTfRに結合するIgG部分を含むブイスペシフィック抗体であって、
該TfRに結合するIgG部分の重鎖N末端に直接またはリンカーを介して該Fabが結合するブイスペシフィック抗体。

10

(a) それぞれ配列番号22、23および24で示されるアミノ酸配列を含むCDR1、2および3を含むVH

(b) それぞれ配列番号27、28および29で示されるアミノ酸配列を含むCDR1、2および3を含むVH

(c) それぞれ配列番号32、33および34で示されるアミノ酸配列を含むCDR1、2および3を含むVH

(d) それぞれ配列番号37、38および39で示されるアミノ酸配列を含むCDR1、2および3を含むVH

20

(e) それぞれ配列番号42、43および44で示されるアミノ酸配列を含むCDR1、2および3を含むVH

(f) それぞれ配列番号47、48および49で示されるアミノ酸配列を含むCDR1、2および3を含むVH

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0125

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0125】

(iii) それぞれ配列番号17、18および19で示されるアミノ酸配列を含むCDR1、2および3を含むVLならびにそれぞれ配列番号70、71および72で表されるアミノ酸配列を含むCDR1、2および3を含むVHを含む、抗EGFR抗体のFabならびにそれぞれ配列番号17、18および19で示されるアミノ酸配列を含むCDR1、2および3を含むVL、ならびに以下の(a)~(f)のいずれか1つのVHを含むTfRに結合するIgG部分を含むブイスペシフィック抗体であって、
該TfRに結合するIgG部分の重鎖N末端に直接またはリンカーを介して該Fabが結合するブイスペシフィック抗体。

30

(a) それぞれ配列番号22、23および24で示されるアミノ酸配列を含むCDR1、2および3を含むVH

40

(b) それぞれ配列番号27、28および29で示されるアミノ酸配列を含むCDR1、2および3を含むVH

(c) それぞれ配列番号32、33および34で示されるアミノ酸配列を含むCDR1、2および3を含むVH

(d) それぞれ配列番号37、38および39で示されるアミノ酸配列を含むCDR1、2および3を含むVH

(e) それぞれ配列番号42、43および44で示されるアミノ酸配列を含むCDR1、2および3を含むVH

(f) それぞれ配列番号47、48および49で示されるアミノ酸配列を含むCDR1

50

、 2 および 3 を含む V H

【手続補正 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0130

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0130】

本発明の一態様として、T f R に結合する I g G 部分の重鎖 N 末端に直接またはリンカーを介して N 末端側ポリペプチドが結合するバイスペシフィック抗体であり、該 T f R に結合する I g G 部分の定常領域が I g G 1、I g G 4 またはそれらの改変体であるバイスペシフィック抗体が挙げられる。本発明のさらに好ましい一態様としては、該 T f R に結合する I g G 部分の重鎖定常領域に I g G 4 P E または I g G 4 P E R 4 0 9 K を含み、該 T f R に結合する I g G 部分の重鎖 N 末端に直接またはリンカーを介して N 末端側ポリペプチドが結合するバイスペシフィック抗体が挙げられる。

10

【手続補正 7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0499

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0499】

【表 5】

20

エピトープ同定用キメラ T f R

A01	Q285K-T286N-T362S
A02	D352S-S355A-D356R-K358N
A03	D245E-K261E
A04	D245E-K261E-D356R
A05	P249S-L274F
A06	E272Q
A07	M365L-V366E-E369Q
A08	N348K-K371Q-V210-Y211D-D204Q
A09	A225P-A226T-T227E-T229S
A10	A225P-A226T-T227E
A11	D194S-A196IG-S378K
A12	G217E-S296A
A13	D204Q-K205S
A14	D204Q-K205S-E369Q
A15	S199M-I201T-L212P-N215S
A16	S199M-T376I-T227E

30

40

50