(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-520413
(P2025-520413A)
(43)公表日　令和7年7月3日(2025.7.3)

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）	
C07K	*16/00*	*(2006.01)*	C07K	16/00	ZNA	4B064	
C12N	*15/13*	*(2006.01)*	C12N	15/13		4B065	
C12N	*15/63*	*(2006.01)*	C12N	15/63	Z	4C076	
C12N	*1/15*	*(2006.01)*	C12N	1/15		4C084	
C12N	*1/19*	*(2006.01)*	C12N	1/19		4C085	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全72頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-573421(P2024-573421)
(86)(22)出願日　令和5年6月15日(2023.6.15)
(85)翻訳文提出日　令和7年2月5日(2025.2.5)
(86)国際出願番号　PCT/EP2023/066162
(87)国際公開番号　WO2023/242361
(87)国際公開日　令和5年12月21日(2023.12.21)
(31)優先権主張番号　63/352,589
(32)優先日　令和4年6月15日(2022.6.15)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV
最終頁に続く

(71)出願人　517303085
アルジェニクス ビーブイ
ベルギー ９０５２ ヘント インダストリエパーク ズウィジナアルデ ７
(74)代理人　100097456
弁理士　石川 徹
(72)発明者　ウラジミール ボブコフ
ベルギー ９０５２ ヘント ズウィジナアルデ インダストリエパーク‐ズウィジナアルデ ７ シー／オー アルジェニクス ビーブイ
(72)発明者　カレン サイレンス
ベルギー ９０５２ ヘント ズウィジナアルデ インダストリエパーク‐ズウィジナアルデ ７ シー／オー アルジェニ
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＦｃＲｎ結合分子及び使用方法

(57)【要約】
ヒト新生児Ｆｃ受容体（ＦｃＲｎ）結合分子と、ヒト抗原に特異的に結合しない部分と、を含む、結合分子が、本明細書で提供される。また、ポリヌクレオチド、ベクター、宿主細胞、及び産生方法が、本明細書で提供される。抗体媒介性障害をＦｃＲｎ結合分子又はＦｃＲｎ／抗原結合分子で治療する方法が更に提供される。
【選択図】図１

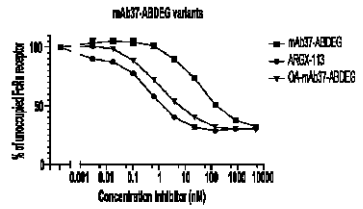


FIG. 1A

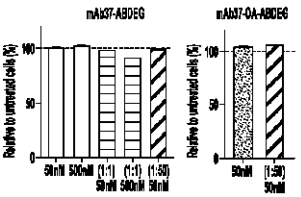


FIG. 1B

【特許請求の範囲】
【請求項１】
ヒト抗原に特異的に結合しない部分に連結されたバリアントＦｃ領域を含むＦｃＲｎ結合分子であって、前記バリアントＦｃ領域が、ＦｃＲｎに、野生型Ｆｃ領域に対して増加した親和性及び低減されたｐＨ依存性で結合し、前記ＦｃＲｎ結合分子が、約５０～約１４０キロダルトン（ｋＤａ）の分子量を有する、ＦｃＲｎ結合分子。
【請求項２】
前記部分が、ポリエチレングリコールではない、請求項１に記載のＦｃＲｎ結合分子。
【請求項３】
前記部分が、ポリペプチドである、請求項１又は２に記載のＦｃＲｎ結合分子。
【請求項４】
前記部分が、抗原に特異的に結合しない、請求項１～３のいずれか一項に記載のＦｃＲｎ結合分子。
【請求項５】
前記ポリペプチドが、抗原結合ドメインである、請求項３に記載のＦｃＲｎ結合分子。
【請求項６】
前記ＦｃＲｎ結合分子が、前記バリアントＦｃ領域と、前記バリアントＦｃ領域に連結された１つのみの抗原結合ドメインと、を含む、ＦｃＲｎ／抗原結合分子であり、前記抗原結合ドメインが、非ヒト抗原に特異的に結合する、請求項１～３又は５のいずれか一項に記載のＦｃＲｎ結合分子。
【請求項７】
前記バリアントＦｃ領域が、バリアントＩｇＧ　Ｆｃ領域であり、前記バリアントＩｇＧ　Ｆｃ領域が、二量体を形成する第１のＦｃドメイン及び第２のＦｃドメインを含むか、又はそれらからなり、前記第１のＦｃドメイン及び／又は前記第２のＦｃドメインが、アミノ酸Ｙ、Ｔ、Ｅ、Ｋ、及びＦを、それぞれ、ＥＵ位置２５２、２５４、２５６、４３３、及び４３４において含む、請求項１～６のいずれか一項に記載のＦｃＲｎ結合分子。
【請求項８】
前記ＦｃＲｎ結合分子が、約６０～約１０４キロダルトン（ｋＤａ）の分子量を有する、請求項１～７のいずれか一項に記載のＦｃＲｎ結合分子。
【請求項９】
対象への治療有効量の前記ＦｃＲｎ結合分子の投与が、前記対象における血清ＩｇＧの低減をもたらす、請求項１～８のいずれか一項に記載のＦｃＲｎ結合分子。
【請求項１０】
対象への治療有効量の前記ＦｃＲｎ結合分子の投与が、前記対象における血清ＩｇＧのベースラインレベルと比較して少なくとも約３５％、約４０％、約５０％、約５５％、又は約６０％の、前記対象における血清ＩｇＧの低減をもたらす、請求項１～９のいずれか一項に記載のＦｃＲｎ結合分子。
【請求項１１】
対象への治療有効量の前記ＦｃＲｎ結合分子の投与が、前記対象におけるＦｃＲｎレベル及び／又はアルブミンレベルを低減しない、請求項１～１０のいずれか一項に記載のＦｃＲｎ結合分子。
【請求項１２】
前記ＦｃＲｎ結合分子のクリアランスが、対象において、対象への治療有効量の前記ＦｃＲｎ結合分子の単回投与後に、約２、約１．９、約１．８、約１．７、約１．６、約１．５、約１．４、約１．３、約１．２、約１．１、約１、約０．９、約０．８、約０．７、約０．６、又は約０．５ｍＬ／時間／ｋｇ未満である、請求項１～１１のいずれか一項に記載のＦｃＲｎ結合分子。
【請求項１３】
前記ＦｃＲｎ結合分子の半減期（$t_{1/2}$）が、約３０、約３５、約４０、約４５、約５０、約５５、約６０、約６５、約７０、約７５、約８０、約８５、約９０、約９５、又

は約１００時間超である、請求項１～１２のいずれか一項に記載のＦｃＲｎ結合分子。
【請求項１４】
ＦｃＲｎに、ｐＨ５．５及び／又はｐＨ６．０で結合し、任意選択で、表面プラズモン共鳴によって測定された場合、ｐＨ５．５及び／又はｐＨ６．０でのＦｃＲｎへのエフガルチギモドの親和性よりも高い親和性で結合する、請求項１～１３のいずれか一項に記載のＦｃＲｎ結合分子。
【請求項１５】
ＦｃＲｎに、ｐＨ５．５及び／又はｐＨ６．０で結合し、任意選択で、表面プラズモン共鳴によって測定された場合、ｐＨ５．５及び／又はｐＨ６．０でのＦｃＲｎへのエフガルチギモドの親和性よりも低い親和性で結合する、請求項１～１３のいずれか一項に記載のＦｃＲｎ結合分子。
【請求項１６】
前記抗原結合ドメインが、Ｆａｂ断片、ｓｄＡｂ、ｓｃＦｖ、及び抗体模倣物から選択される、請求項６～１５のいずれか一項に記載のＦｃＲｎ結合分子。
【請求項１７】
前記抗体模倣物が、ａｎｔｉｃａｌｉｎ又はＤＡＲＰｉｎである、請求項１６に記載のＦｃＲｎ結合分子。
【請求項１８】
前記ｓｄＡｂが、ＶＨＨ断片である、請求項１６に記載のＦｃＲｎ結合分子。
【請求項１９】
前記非ヒト抗原が、ヒトにおいて見出され得る非ヒト抗原である、請求項６～１８のいずれか一項に記載のＦｃＲｎ結合分子。
【請求項２０】
前記ヒトにおいて見出され得る非ヒト抗原が、ウイルス抗原である、請求項１９に記載のＦｃＲｎ結合分子。
【請求項２１】
前記非ヒト抗原が、ヒトにおいて見出されない非ヒト抗原である、請求項６～１８のいずれか一項に記載のＦｃＲｎ結合分子。
【請求項２２】
前記ヒトにおいて見出されない非ヒト抗原が、ニワトリ卵白リゾチーム（ＨＥＬ）又はオボアルブミンから選択される、請求項２１に記載のＦｃＲｎ結合分子。
【請求項２３】
前記ヒトにおいて見出されない非ヒト抗原が、ＨＥＬであり、前記抗原結合ドメインが、Ｆａｂ断片又はｓｃＦｖであり、前記Ｆａｂ断片又は前記ｓｃＦｖが、配列番号２５のアミノ酸配列を含むＶＨのＨＣＤＲ１アミノ酸配列、ＨＣＤＲ２アミノ酸配列、及びＨＣＤＲ３アミノ酸配列を含み、配列番号２４のアミノ酸配列を含むＶＬのＬＣＤＲ１アミノ酸配列、ＬＣＤＲ２アミノ酸配列、及びＬＣＤＲ３アミノ酸配列を含む、請求項２２に記載のＦｃＲｎ結合分子。
【請求項２４】
前記ヒトにおいて見出されない非ヒト抗原が、ＨＥＬであり、前記抗原結合ドメインが、Ｆａｂ断片又はｓｃＦｖであり、前記Ｆａｂ断片又は前記ｓｃＦｖが、ＶＨ及びＶＬを含み、前記ＶＨドメイン及びＶＬドメインが、ＨＣＤＲ１（配列番号１８）、ＨＣＤＲ２（配列番号１９）、ＨＣＤＲ３（配列番号２０）、ＬＣＤＲ１（配列番号２１）、ＬＣＤＲ２（配列番号２２）、及びＬＣＤＲ３（配列番号２３）からなる群から選択されるＣＤＲ配列を含む、請求項２２又は２３に記載のＦｃＲｎ結合分子。
【請求項２５】
前記ＶＨが、前記配列番号２５のアミノ酸配列と少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、若しくは９９％同一であるアミノ酸配列を含むか、又はそれからなり、前記ＶＬが、前記配列番号２４のアミノ酸配列と少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、若

しくは９９％同一であるアミノ酸配列を含むか、又はそれからなる、請求項２３又は２４に記載のＦｃＲｎ結合分子。
【請求項２６】
前記ＶＨが、前記配列番号２５のアミノ酸配列を含むか、又はそれからなり、前記ＶＬが、前記配列番号２４のアミノ酸配列を含むか、又はそれからなる、請求項２３～２５のいずれか一項に記載のＦｃＲｎ結合分子。
【請求項２７】
前記抗原結合ドメインが、前記第１のＦｃドメイン又は前記第２のＦｃドメインのＣ末端に融合している、請求項７～２６のいずれか一項に記載のＦｃＲｎ結合分子。
【請求項２８】
前記抗原結合ドメインのＮ末端が、前記第１のＦｃドメインの前記Ｃ末端に融合している、請求項２７に記載のＦｃＲｎ結合分子。
【請求項２９】
前記抗原結合ドメインのＮ末端が、前記第２のＦｃドメインの前記Ｃ末端に融合している、請求項２７に記載のＦｃＲｎ結合分子。
【請求項３０】
前記抗原結合ドメインが、前記第１のＦｃドメイン又は前記第２のＦｃドメインのＮ末端に融合している、請求項７～２６のいずれか一項に記載のＦｃＲｎ結合分子。
【請求項３１】
前記第１のＦｃドメインの前記Ｎ末端が、前記抗原結合ドメインのＣ末端に融合している、請求項３０に記載のＦｃＲｎ結合分子。
【請求項３２】
前記第２のＦｃドメインの前記Ｎ末端が、前記抗原結合ドメインの前記Ｃ末端に融合している、請求項３０に記載のＦｃＲｎ結合分子。
【請求項３３】
前記第１のＦｃドメイン及び／又は前記第２のＦｃドメインが、ＩｇＧ１　Ｆｃドメインである、請求項７～３２のいずれか一項に記載のＦｃＲｎ結合分子。
【請求項３４】
前記第１のＦｃドメイン及び／又は前記第２のＦｃドメインが、ヒトＩｇＧ　Ｆｃドメインである、請求項７～３２のいずれか一項に記載のＦｃＲｎ結合分子。
【請求項３５】
前記第１のＦｃドメイン及び／又は前記第２のＦｃドメインが、ヒトＩｇＧ１　Ｆｃドメインである、請求項７～３４のいずれか一項に記載のＦｃＲｎ結合分子。
【請求項３６】
前記第１のＦｃドメイン及び前記第２のＦｃドメインの両方が、アミノ酸Ｙ、Ｔ、Ｅ、Ｋ、及びＦを、それぞれ、ＥＵ位置２５２、２５４、２５６、４３３、及び４３４において含む、請求項７～３５のいずれか一項に記載のＦｃＲｎ結合分子。
【請求項３７】
前記第１のＦｃドメイン及び前記第２のＦｃドメインの両方が、ＩｇＧ１　Ｆｃドメインである、請求項７～３６のいずれか一項に記載のＦｃＲｎ結合分子。
【請求項３８】
前記第１のＦｃドメイン及び前記第２のＦｃドメインの両方が、ヒトＩｇＧ　Ｆｃドメインである、請求項７～３６のいずれか一項に記載のＦｃＲｎ結合分子。
【請求項３９】
前記第１のＦｃドメイン及び前記第２のＦｃドメインの両方が、ヒトＩｇＧ１　Ｆｃドメインである、請求項７～３８のいずれか一項に記載のＦｃＲｎ結合分子。
【請求項４０】
前記抗原結合ドメインが、前記第１のＦｃドメイン又は前記第２のＦｃドメインに、リンカーを介して融合している、請求項７～３９のいずれか一項に記載のＦｃＲｎ結合分子。

【請求項４１】
前記リンカーが、切断不可能なリンカーである、請求項４０に記載のＦｃＲｎ結合分子。
【請求項４２】
前記リンカーが、ペプチドリンカーである、請求項４０又は４１に記載のＦｃＲｎ結合分子。
【請求項４３】
前記ペプチドリンカーが、ＧＳリンカーであり、任意選択で、８～４０アミノ酸長であり、任意選択で、２０アミノ酸長である、請求項４２に記載のＦｃＲｎ結合分子。
【請求項４４】
前記抗原結合ドメインが、前記第１のＦｃドメイン又は前記第２のＦｃドメインに、ＩｇＧヒンジ領域又はその部分を介して融合している、請求項７～４２のいずれか一項に記載のＦｃＲｎ結合分子。
【請求項４５】
前記第１のＦｃドメイン及び／又は前記第２のＦｃドメインが、配列番号１、２、及び３に記載のアミノ酸配列から独立して選択されるアミノ酸配列を含む、請求項７～４４のいずれか一項に記載のＦｃＲｎ結合分子。
【請求項４６】
前記第１のＦｃドメイン及び／又は前記第２のＦｃドメインが、配列番号２のアミノ酸配列を含む、請求項４５に記載のＦｃＲｎ結合分子。
【請求項４７】
前記第１のＦｃドメイン及び前記第２のＦｃドメインの両方が、配列番号１、２、及び３に記載のアミノ酸配列から独立して選択されるアミノ酸配列を含む、請求項４５に記載のＦｃＲｎ結合分子。
【請求項４８】
前記第１のＦｃドメイン及び前記第２のＦｃドメインの両方が、配列番号２のアミノ酸配列を含む、請求項４７に記載のＦｃＲｎ結合分子。
【請求項４９】
前記第１のＦｃドメイン及び前記第２のＦｃドメインの各々のアミノ酸配列が、配列番号１、２、及び３に記載のアミノ酸配列から独立して選択されるアミノ酸配列からなる、請求項７～４５のいずれか一項に記載のＦｃＲｎ結合分子。
【請求項５０】
前記第１のＦｃドメインの前記アミノ酸配列又は前記第２のＦｃドメインの前記アミノ酸配列が、配列番号２からなる、請求項４９に記載のＦｃＲｎ結合分子。
【請求項５１】
前記第１のＦｃドメイン及び前記第２のＦｃドメインの両方の前記アミノ酸配列が、配列番号２からなる、請求項５０に記載のＦｃＲｎ結合分子。
【請求項５２】
前記第１のＦｃドメインの前記アミノ酸配列が、アミノ酸Ｗを、ＥＵ位置３６６において更に含む、請求項７～４４のいずれか一項に記載のＦｃＲｎ結合分子。
【請求項５３】
前記第１のＦｃドメインの前記アミノ酸配列が、配列番号４、５、及び６に記載のアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項５２に記載のＦｃＲｎ結合分子。
【請求項５４】
前記第１のＦｃドメインの前記アミノ酸配列が、前記配列番号５のアミノ酸配列を含む、請求項５３に記載のＦｃＲｎ結合分子。
【請求項５５】
前記第１のＦｃドメインの前記アミノ酸配列が、配列番号４、５、及び６に記載のアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列からなる、請求項５３に記載のＦｃＲｎ結合分子。
【請求項５６】

前記第１のＦｃドメインの前記アミノ酸配列が、前記配列番号５のアミノ酸配列からなる、請求項５５に記載のＦｃＲｎ結合分子。
【請求項５７】
前記第２のＦｃドメインの前記アミノ酸配列が、アミノ酸Ｓ、Ａ、及びＶを、それぞれ、ＥＵ位置３６６、３６８、及び４０７において更に含む、請求項７～４４及び５２～５６のいずれか一項に記載のＦｃＲｎ結合分子。
【請求項５８】
前記第２のＦｃドメインの前記アミノ酸配列が、配列番号７、８、及び９に記載のアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項５７に記載のＦｃＲｎ結合分子。
【請求項５９】
前記第２のＦｃドメインの前記アミノ酸配列が、前記配列番号８のアミノ酸配列を含む、請求項５８に記載のＦｃＲｎ結合分子。
【請求項６０】
前記第２のＦｃドメインの前記アミノ酸配列が、配列番号７、８、及び９に記載のアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列からなる、請求項５８に記載のＦｃＲｎ結合分子。
【請求項６１】
前記第２のＦｃドメインの前記アミノ酸配列が、前記配列番号８のアミノ酸配列からなる、請求項６０に記載のＦｃＲｎ結合分子。
【請求項６２】
第１の重鎖を含むＦｃＲｎ／抗原結合分子であって、前記第１の重鎖が、配列番号３４のアミノ酸配列と少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、若しくは９９％同一であるアミノ酸配列を含むか、又はそれからなる、ＦｃＲｎ／抗原結合分子。
【請求項６３】
前記第１の重鎖が、前記配列番号３４のアミノ酸配列を含むか、又はそれからなる、請求項６２に記載のＦｃＲｎ／抗原結合分子。
【請求項６４】
前記ＦｃＲｎ／抗原結合分子が、第２の重鎖を更に含み、前記第２の重鎖が、配列番号８のアミノ酸配列と少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％同一であるアミノ酸配列からなる、請求項６２又は６３に記載のＦｃＲｎ／抗原結合分子。
【請求項６５】
前記第２の重鎖が、前記配列番号８のアミノ酸配列からなる、請求項６４に記載のＦｃＲｎ／抗原結合分子。
【請求項６６】
前記ＦｃＲｎ／抗原結合分子が、軽鎖を更に含み、前記軽鎖が、配列番号２４のアミノ酸配列と少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、若しくは９９％同一であるアミノ酸配列を含むか、又はそれからなる、請求項６２～６５のいずれか一項に記載のＦｃＲｎ／抗原結合分子。
【請求項６７】
前記軽鎖が、前記配列番号２４のアミノ酸配列を含むか、又はそれからなる、請求項６６に記載のＦｃＲｎ／抗原結合分子。
【請求項６８】
請求項１～６１のいずれか一項に記載のＦｃＲｎ結合分子又は請求項６２～６７のいずれか一項に記載のＦｃＲｎ／抗原結合分子をコードする、単離された１つ以上のポリヌクレオチド。
【請求項６９】
請求項６８に記載の単離された１つ以上のポリヌクレオチドを含む、発現ベクター。
【請求項７０】
請求項６８に記載の単離された１つ以上のポリヌクレオチド又は請求項６９に記載の発

現ベクターを含む、宿主細胞。
【請求項７１】
ＦｃＲｎ結合分子又はＦｃＲｎ／抗原結合分子を産生するための方法であって、請求項７０に記載の宿主細胞を、前記ＦｃＲｎ結合分子又は前記ＦｃＲｎ／抗原結合分子の発現を可能にする条件下で培養することを含む、方法。
【請求項７２】
請求項１～６１のいずれか一項に記載のＦｃＲｎ結合分子又は請求項６２～６７のいずれか一項に記載のＦｃＲｎ／抗原結合分子と、少なくとも１つの薬学的に許容される担体と、を含む、薬学的組成物。
【請求項７３】
医薬としての使用のための、請求項１～６１のいずれか一項に記載のＦｃＲｎ結合分子、又は請求項６２～７７のいずれか一項に記載のＦｃＲｎ／抗原結合分子、又は請求項７２に記載の薬学的組成物。
【請求項７４】
対象における血清ＩｇＧを低減する方法であって、それを必要としている患者に、治療有効量の、請求項１～６１のいずれか一項に記載のＦｃＲｎ結合分子、又は請求項６２～６７のいずれか一項に記載のＦｃＲｎ／抗原結合分子、又は請求項７２に記載の薬学的組成物を投与することを含む、方法。
【請求項７５】
対象における抗体媒介性障害を治療する方法であって、それを必要としている患者に、治療有効量の、請求項１～６１のいずれか一項に記載のＦｃＲｎ結合分子、又は請求項６２～６７のいずれか一項に記載のＦｃＲｎ／抗原結合分子、又は請求項７２に記載の薬学的組成物を投与することを含む、方法。
【請求項７６】
前記抗体媒介性障害が、ＩｇＧ媒介性障害である、請求項７５に記載の方法。
【請求項７７】
前記抗体媒介性障害が、自己免疫性疾患である、請求項７５又は７６に記載の方法。
【請求項７８】
前記自己免疫性疾患が、同種島移植片拒絶、円形脱毛症、強直性脊椎炎、抗リン脂質症候群、自己免疫性アジソン病、アルツハイマー病、抗好中球細胞質自己抗体（ＡＮＣＡ）、副腎の自己免疫性疾患、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性肝炎、自己免疫性心筋炎、自己免疫性好中球減少症、自己免疫性卵巣炎及び精巣炎、免疫性血小板減少症（ＩＴＰ若しくは特発性血小板減少性紫斑病（ｉｄｉｏｐａｔｈｉｃ　ｔｈｒｏｍｂｏｃｙｔｏｐｅｎｉｃ　ｐｕｒｐｕｒａ）、特発性血小板減少性紫斑病（ｉｄｉｏｐａｔｈｉｃ　ｔｈｒｏｍｂｏｃｙｔｏｐｅｎｉａ　ｐｕｒｐｕｒａ）、免疫媒介性血小板減少症、又は原発性免疫性血小板減少症）、自己免疫性蕁麻疹、ベーチェット病、水疱性類天疱瘡（ＢＰ）、心筋症、キャッスルマン症候群、セリアックスプルー皮膚炎、慢性疲労免疫機能不全症候群、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー（ＣＩＤＰ）、チャーグ－ストラウス症候群、瘢痕性類天疱瘡、ＣＲＥＳＴ症候群、寒冷凝集疾患、クローン病、拡張型心筋症、円板状エリテマトーデス、後天性表皮水疱症、本態性混合性クリオグロブリン血症、第ＶＩＩＩ因子欠乏症、線維筋痛症－線維筋炎、糸球体腎炎、グレーブス病、ギラン－バレー、グッドパスチャー症候群、移植片対宿主病（ＧＶＨＤ）、橋本甲状腺炎、血友病Ａ、特発性炎症性ミオパチー（ＩＩＭ）、特発性膜性ニューロパチー、特発性肺線維症、ＩｇＡニューロパチー、ＩｇＭ多発ニューロパチー、免疫媒介性壊死性ミオパチー（ＩＭＮＭ）、若年性関節炎、川崎病、扁平苔癬、硬化性苔癬、エリテマトーデス、ループス腎炎、メニエール病、混合性結合組織疾患、粘膜類天疱瘡、多発性硬化症、１型糖尿病、多巣性運動ニューロパチー（ＭＭＮ）、重症筋無力症（ＭＧ）、全身性重症筋無力症（ｇＭＧ）、筋炎、傍腫瘍性水疱性類天疱瘡、妊娠性類天疱瘡、尋常性天疱瘡（ＰＶ）、落葉状天疱瘡（ＰＦ）、悪性貧血、結節性多発動脈炎、多発性軟骨炎、多腺性症候群、リウマチ性多発筋痛症、多発性筋炎、皮膚筋炎（ＤＭ）、壊死性自己免疫性ミオパチー（ＮＡＭ）、抗シンテタ

ーゼ症候群（ＡＳｙＳ）、原発性無ガンマグロブリン血症、原発性胆汁性肝硬変、乾癬、乾癬性関節炎、再発性多発軟骨炎、レイノー現象、ライター症候群、関節リウマチ、サルコイドーシス、強皮症、シェーグレン症候群、実質臓器移植拒絶、スティフ－マン症候群、全身性エリテマトーデス、高安動脈炎、中毒性表皮壊死症（ＴＥＮ）、スティーブンス－ジョンソン症候群（ＳＪＳ）、側頭動脈炎／巨細胞動脈炎、血栓性血小板減少性紫斑病、潰瘍性大腸炎、ぶどう膜炎、疱疹状皮膚炎血管炎、抗好中球細胞質抗体関連血管炎、白斑、並びにウェゲナー肉芽腫症からなる群から選択される、請求項７７に記載の方法。

【請求項７９】

前記ＦｃＲｎ結合分子又はＦｃＲｎ／抗原結合分子が、前記対象に、追加の治療剤と同時に又は順次に投与される、請求項７４～７８のいずれか一項に記載の方法。

【請求項８０】

抗体媒介性障害の治療における使用のための、請求項１～６１のいずれか一項に記載のＦｃＲｎ結合分子、又は請求項６２～６７のいずれか一項に記載のＦｃＲｎ／抗原結合分子、又は請求項７２に記載の薬学的組成物。

【請求項８１】

抗体媒介性障害を治療するための医薬の製造のための、請求項１～６１のいずれか一項に記載のＦｃＲｎ結合分子又は請求項６２～６７のいずれか一項に記載のＦｃＲｎ／抗原結合分子。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本開示は、ヒト新生児Ｆｃ受容体（ＦｃＲｎ）結合分子及びそれらの使用方法に関する。

【背景技術】

【０００２】

免疫グロブリンガンマ（ＩｇＧ）抗体は、多くの疾患、例えば、自己免疫性疾患、炎症性疾患、及び病理がＩｇＧ抗体の過剰発現によって特徴付けられる障害の病理において重要な役割を果たす。

【０００３】

血清中のＩｇＧの半減期は、Ｆｃ受容体であるＦｃＲｎへのＩｇＧのＦｃ領域の結合に部分的に起因して、他の血漿タンパク質の血清半減期に対して延長している。ＦｃＲｎは、ＩｇＧに結合し、ＩｇＧを細胞外区画に再循環させることによって、ＩｇＧを分解性リソソームへの輸送から保護する。この再循環は、ＦｃＲｎへのＩｇＧのｐＨ依存性結合によって容易にされ、ＩｇＧ／ＦｃＲｎ相互作用は、細胞外生理学的ｐＨでよりも酸性エンドソームｐＨで強い。

【０００４】

ＩｇＧの血清濃度が、可用なＦｃＲｎ分子を超えるレベルに達したときに、非結合のＩｇＧは、リソソーム分解から保護されず、したがって、低減された血清半減期を有する。したがって、ＦｃＲｎへのＩｇＧ結合の阻害は、ＩｇＧの血清半減期を、ＩｇＧのエンドソーム再循環を防止することによって低減する。ＦｃＲｎへのＩｇＧの結合をアンタゴナイズする薬剤、例えば、ＦｃＲｎ結合分子は、抗体媒介性障害、例えば、自己免疫性疾患又は炎症性疾患を調節、治療、又は予防するために有用である。

【０００５】

エフガルチギモドは、ナノモルの親和性でヒトＦｃＲｎに結合する、修飾されたヒト免疫グロブリン（Ｉｇ）ガンマ（ＩｇＧ）１由来のｚａアロタイプのＦｃである。エフガルチギモドは、ＩｇＧ１　Ｆｃ領域を包含し、ＡＢＤＥＧ技術を使用して、生理学的及び酸性ｐＨの両方でのＦｃＲｎへのその親和性を増加させるように操作されている。酸性及び生理学的ｐＨの両方でのエフガルチギモドのＦｃＲｎに対する親和性の増加は、ＩｇＧのＦｃＲｎ媒介性再循環の遮断をもたらす。エフガルチギモドは、全身性重症筋無力症の治療における使用のための毎週の静脈内注射として、米国及び日本において認可されており

、いくつかの他の抗体媒介性障害の治療のために開発中である。
【０００６】
ＦｃＲｎはまた、血清コレステロールレベルの調節因子である血清アルブミンに結合し、それを再循環させる。エフガルチギモドは、有利には、ヒト対象における血清アルブミンレベルに影響しない。しかしながら、最近、抗ＦｃＲｎ抗体は、ヒト対象における血清アルブミンレベルにおける低減及び血清コレステロールレベルにおける付随する増加を引き起こし得ることが示されており、それらの両方は望ましくない。
【０００７】
したがって、ＩｇＧへのＦｃＲｎ結合をアンタゴナイズし、より長い半減期、より低い用量、より少ない頻度の投与、アルブミンレベルのより良好な維持、及び／又はＦｃＲｎ分解の低減若しくは排除を有する、抗体媒介性障害の治療における使用のための改善された薬剤の必要性が、当該技術分野においてある。
【発明の概要】
【０００８】
本開示は、広範には、ヒト抗原に特異的に結合しない部分に連結された新生児Ｆｃ受容体（ＦｃＲｎ）結合分子及びそれらの使用方法を対象とする。予想外に、単一の非ヒト抗原結合部分を含めることは、ＦｃＲｎ結合分子の安定性及びＦｃＲｎ占有率を増加させることが、初めて本出願に示されている。
【０００９】
一態様では、ヒト抗原に特異的に結合しない部分に連結されたＦｃＲｎ結合分子であって、部分に連結されたＦｃＲｎ結合分子の分子量が、約５０～約１４０キロダルトン（ｋＤａ）である、ＦｃＲｎ結合分子が、本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ結合分子は、ＦｃＲｎアンタゴニストである。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ結合分子は、バリアントＦｃ領域であり、バリアントＦｃ領域は、ＦｃＲｎに、野生型Ｆｃ領域に対して増加した親和性及び低減されたｐＨ依存性で結合する。いくつかの実施形態では、部分は、ポリエチレングリコールではない。いくつかの実施形態では、部分は、ポリペプチドであり、任意選択で、ヒト抗原に特異的に結合しない抗原結合ドメインである。いくつかの実施形態では、ヒト抗原に特異的に結合しない分子は、非ヒト抗原に特異的に結合する抗原結合ドメインである。
【００１０】
いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ結合分子と、ＦｃＲｎ結合分子に連結された１つのみの抗原結合ドメインと、を含む、ＦｃＲｎ／抗原結合分子が提供される。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、非ヒト抗原に特異的に結合する。
【００１１】
いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ結合分子の薬力学及び／又は薬物動態は、エフガルチギモドと比較して改善されている。
【００１２】
いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ／抗原結合分子は、５０～１４０キロダルトン（ｋＤａ）の分子量を有する。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子は、約６０ｋＤａ～約１０４ｋＤａの分子量を有する。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子は、６０ｋＤａ～１０４ｋＤａの分子量を有する。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子は、約６０ｋＤａの分子量を有する。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子は、約１０４ｋＤａの分子量を有する。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子は、６０ｋＤａの分子量を有する。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子は、１０４ｋＤａの分子量を有する。
【００１３】
いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ結合分子は、バリアントＦｃ領域であり、バリアントＦｃ領域は、二量体を形成する第１のＦｃドメイン及び第２のＦｃドメインを含み、Ｆ

ｃドメインのうちの少なくとも一方は、アミノ酸Ｙ、Ｔ、Ｅ、Ｋ、及びＦを、それぞれ、ＥＵ位置２５２、２５４、２５６、４３３、及び４３４において含む。

【００１４】

いくつかの実施形態では、バリアントＦｃ領域は、二量体を形成する第１のＦｃドメイン及び第２のＦｃドメインからなる。

【００１５】

いくつかの実施形態では、対象への治療有効量のＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子の投与は、対象における血清ＩｇＧの低減をもたらす。いくつかの実施形態では、対象への治療有効量のＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子の投与は、対象における血清ＩｇＧのベースラインレベルと比較して少なくとも約３５％、約４０％、約５０％、約５５％、又は約６０％の、対象における血清ＩｇＧの低減をもたらす。

【００１６】

いくつかの実施形態では、対象への治療有効量のＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子の投与は、対象におけるＦｃＲｎレベル及び／又はアルブミンレベルを低減しない。

【００１７】

いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子のクリアランスは、対象において、対象への治療有効量のＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子の単回投与後に、約２、約１．９、約１．８、約１．７、約１．６、約１．５、約１．４、約１．３、約１．２、約１．１、約１、約０．９、約０．８、約０．７、約０．６、又は約０．５ｍＬ／時間／ｋｇ未満である。

【００１８】

いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子の半減期（$t_{1/2}$）は、対象において、対象への治療有効量のＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子の単回投与後に、約３０、約３５、約４０、約４５、約５０、約５５、約６０、約６５、約７０、約７５、約８０、約８５、約９０、約９５、又は約１００時間超である。

【００１９】

いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子は、ＦｃＲｎに、ｐＨ５．５及び／又はｐＨ６．０で結合し、任意選択で、表面プラズモン共鳴によって測定された場合、ｐＨ５．５及び／又はｐＨ６．０でのＦｃＲｎへのエフガルチギモドの親和性よりも高い親和性で結合する。

【００２０】

いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子は、ＦｃＲｎに、ｐＨ５．５及び／又はｐＨ６．０で結合し、任意選択で、表面プラズモン共鳴によって測定された場合、ｐＨ５．５及び／又はｐＨ６．０でのＦｃＲｎへのエフガルチギモドの親和性よりも低い親和性で結合する。

【００２１】

いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、ＦａｂドメインＳｄＡｂ、ｓｃＦｖ、及び抗体模倣物から選択される。いくつかの実施形態では、抗体模倣物は、ａｎｔｉｃａｌｉｎ又はＤＡＲＰｉｎである。いくつかの実施形態では、ｓｄＡｂは、ＶＨＨ断片である。

【００２２】

いくつかの実施形態では、非ヒト抗原は、ヒトにおいて見出され得る非ヒト抗原である。いくつかの実施形態では、ヒトにおいて見出され得る非ヒト抗原は、ウイルス抗原である。

【００２３】

いくつかの実施形態では、非ヒト抗原は、ヒトにおいて見出されない非ヒト抗原である。いくつかの実施形態では、ヒトにおいて見出されない非ヒト抗原は、ニワトリ卵白リゾチーム（ＨＥＬ）又はオボアルブミンから選択される。いくつかの実施形態では、ヒトに

おいて見出されない非ヒト抗原は、ＨＥＬであり、抗原結合ドメインは、Ｆａｂ断片又はｓｃＦｖであり、Ｆａｂ断片又はｓｃＦｖは、配列番号２５のアミノ酸配列を含むＶＨのＨＣＤＲ１アミノ酸配列、ＨＣＤＲ２アミノ酸配列、及びＨＣＤＲ３アミノ酸配列を含み、配列番号２４のアミノ酸配列を含むＶＬのＬＣＤＲ１アミノ酸配列、ＬＣＤＲ２アミノ酸配列、及びＬＣＤＲ３アミノ酸配列を含む。

【００２４】

いくつかの実施形態では、ヒトにおいて見出されない非ヒト抗原は、ＨＥＬであり、抗原結合ドメインは、Ｆａｂ又はｓｃＦｖドメインであり、Ｆａｂ又はｓｃＦｖドメインは、ＶＨ及びＶＬを含み、ＶＨドメイン及びＶＬドメインは、ＨＣＤＲ１（配列番号１８）、ＨＣＤＲ２（配列番号１９）、ＨＣＤＲ３（配列番号２０）、ＬＣＤＲ１（配列番号２１）、ＬＣＤＲ２（配列番号２２）、及びＬＣＤＲ３（配列番号２３）からなる群から選択されるＣＤＲ配列を含む。

【００２５】

いくつかの実施形態では、ＶＨは、配列番号２５のアミノ酸配列と少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、若しくは９９％同一であるアミノ酸配列を含むか、又はそれからなり、ＶＬは、配列番号２４のアミノ酸配列と少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、若しくは９９％同一であるアミノ酸配列を含むか、又はそれからなる。

【００２６】

いくつかの実施形態では、ＶＨは、配列番号２５のアミノ酸配列を含むか、又はそれからなり、ＶＬは、配列番号２４のアミノ酸配列を含むか、又はそれからなる。

【００２７】

いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、第１のＦｃドメイン又は第２のＦｃドメインのＣ末端に融合している。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインのＮ末端は、第１のＦｃドメインのＣ末端に融合している。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインのＮ末端は、第２のＦｃドメインのＣ末端に融合している。

【００２８】

いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、第１のＦｃドメイン又は第２のＦｃドメインのＮ末端に融合している。いくつかの実施形態では、第１のＦｃドメインのＮ末端は、抗原結合ドメインのＣ末端に融合している。いくつかの実施形態では、第２のＦｃドメインのＮ末端は、抗原結合ドメインのＣ末端に融合している。

【００２９】

いくつかの実施形態では、第１のＦｃドメイン及び／又は第２のＦｃドメインは、ＩｇＧ　Ｆｃドメイン、例えば、ＩｇＧ１　Ｆｃドメインである。いくつかの実施形態では、第１のＦｃドメイン及び／又は第２のＦｃドメインは、ヒトＩｇＧ　Ｆｃドメイン、例えば、ヒトＩｇＧ１　Ｆｃドメインである。

【００３０】

いくつかの実施形態では、バリアントＦｃ領域は、二量体を形成する第１のＦｃドメイン及び第２のＦｃドメインを含むか、又はそれらからなり、第１のＦｃドメイン及び／又は第２のＦｃドメインは、アミノ酸Ｙ、Ｔ、Ｅ、Ｋ、及びＦを、それぞれ、ＥＵ位置２５２、２５４、２５６、４３３、及び４３４において含む。いくつかの実施形態では、第１のＦｃドメイン及び／又は第２のＦｃドメインは、アミノ酸Ｙ、Ｔ、Ｅ、Ｋ、Ｆ、及びＹを、それぞれ、ＥＵ位置２５２、２５４、２５６、４３３、４３４、及び４３６において含む。

【００３１】

いくつかの実施形態では、第１のＦｃドメイン及び第２のＦｃドメインの両方は、アミノ酸Ｙ、Ｔ、Ｅ、Ｋ、及びＦを、それぞれ、ＥＵ位置２５２、２５４、２５６、４３３、及び４３４において含む。いくつかの実施形態では、第１のＦｃドメイン及び第２のＦｃドメインの両方は、アミノ酸Ｙ、Ｔ、Ｅ、Ｋ、Ｆ、及びＹを、それぞれ、ＥＵ位置２５２、２５４、２５６、４３３、４３４、及び４３６において含む。

【００３２】
いくつかの実施形態では、第１のＦｃドメイン及び第２のＦｃドメインの両方は、ＩｇＧ　Ｆｃドメイン、例えば、ヒトＩｇＧ　Ｆｃドメインである。いくつかの実施形態では、第１のＦｃドメイン及び第２のＦｃドメインの両方は、ＩｇＧ１　Ｆｃドメイン、例えば、ヒトＩｇＧ１　Ｆｃドメインである。
【００３３】
いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、第１のＦｃドメイン又は第２のＦｃドメインに、リンカーを介して融合している。いくつかの実施形態では、リンカーは、切断不可能なリンカーである。いくつかの実施形態では、リンカーは、ペプチドリンカーである。いくつかの実施形態では、ペプチドリンカーは、ＧＳリンカーであり、任意選択で、８～４０アミノ酸長であり、任意選択で、２０又は３０アミノ酸長である。
【００３４】
いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、第１のＦｃドメイン又は第２のＦｃドメインに、ＩｇＧヒンジ領域又はその部分を介して融合している。
【００３５】
いくつかの実施形態では、第１のＦｃドメイン及び／又は第２のＦｃドメインは、配列番号１、２、及び３に記載のアミノ酸配列から独立して選択されるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、第１のＦｃドメイン及び／又は第２のＦｃドメインは、配列番号２のアミノ酸配列を含む。
【００３６】
いくつかの実施形態では、第１のＦｃドメイン及び第２のＦｃドメインの両方は、配列番号１、２、及び３に記載のアミノ酸配列から独立して選択されるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、第１のＦｃドメイン及び第２のＦｃドメインの両方は、配列番号２のアミノ酸配列を含む。
【００３７】
いくつかの実施形態では、第１のＦｃドメイン及び第２のＦｃドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号１、２、及び３に記載のアミノ酸配列から独立して選択されるアミノ酸配列からなる。いくつかの実施形態では、第１のＦｃドメインのアミノ酸配列又は第２のＦｃドメインのアミノ酸配列は、配列番号２からなる。
【００３８】
いくつかの実施形態では、第１のＦｃドメイン及び第２のＦｃドメインの両方のアミノ酸配列は、配列番号２からなる。
【００３９】
いくつかの実施形態では、バリアントＦｃ領域は、ＦｃドメインのＣＨ３ドメインの境界面を形成するアミノ酸残基の１つ以上の変異を含む。いくつかの実施形態では、バリアントＦｃ領域は、ノブイントゥホール変異を含む。
【００４０】
いくつかの実施形態では、第１のＦｃドメインのアミノ酸配列は、アミノ酸Ｗを、ＥＵ位置３６６において更に含む。
【００４１】
いくつかの実施形態では、第１のＦｃドメインのアミノ酸配列は、配列番号４、５、及び６に記載のアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、第１のＦｃドメインのアミノ酸配列は、配列番号５のアミノ酸配列を含む。
【００４２】
いくつかの実施形態では、第１のＦｃドメインのアミノ酸配列は、配列番号４、５、及び６に記載のアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列からなる。いくつかの実施形態では、第１のＦｃドメインのアミノ酸配列は、配列番号５のアミノ酸配列からなる。
【００４３】
いくつかの実施形態では、第２のＦｃドメインのアミノ酸配列は、アミノ酸Ｓ、Ａ、及びＶを、それぞれ、ＥＵ位置３６６、３６８、及び４０７において更に含む。

【００４４】
いくつかの実施形態では、第２のＦｃドメインのアミノ酸配列は、配列番号７、８、及び９に記載のアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、第２のＦｃドメインのアミノ酸配列は、配列番号８のアミノ酸配列を含む。
【００４５】
いくつかの実施形態では、第２のＦｃドメインのアミノ酸配列は、配列番号７、８、及び９に記載のアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列からなる。いくつかの実施形態では、第２のＦｃドメインのアミノ酸配列は、配列番号８のアミノ酸配列からなる。
【００４６】
一態様では、第１の重鎖を含むＦｃＲｎ／抗原結合分子であって、第１の重鎖が、配列番号３４のアミノ酸配列と少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％同一であるアミノ酸配列を含む、ＦｃＲｎ／抗原結合分子が、本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、第１の重鎖は、配列番号３４のアミノ酸配列を含むか、又はそれからなる。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ／抗原結合分子は、第２の重鎖を更に含み、第２の重鎖は、配列番号８のアミノ酸配列と少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％同一であるアミノ酸配列からなる。いくつかの実施形態では、第２の重鎖は、配列番号８のアミノ酸配列からなる。
【００４７】
いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ／抗原結合分子は、軽鎖を更に含み、軽鎖は、配列番号２４のアミノ酸配列と少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、若しくは９９％同一であるアミノ酸配列を含むか、又はそれからなる。いくつかの実施形態では、軽鎖は、配列番号２４のアミノ酸配列を含むか、又はそれからなる。
【００４８】
また、本明細書に記載されるいずれかのＦｃＲｎ／抗原結合分子、又は本明細書に記載されるいずれかの抗原結合ドメイン、又は本明細書に記載されるいずれかのＦｃＲｎ結合分子をコードする、単離された１つ以上のポリヌクレオチドが提供される。
【００４９】
また、本明細書に記載されるいずれかの単離された１つ以上のポリヌクレオチドを含む、発現ベクターが提供される。
【００５０】
また、本明細書に記載されるいずれかの単離された１つ以上のポリヌクレオチド又はいずれかの発現ベクターを含む、宿主細胞が提供される。
【００５１】
また、ＦｃＲｎ／抗原結合分子、又は抗原結合ドメイン、又はＦｃＲｎ結合分子を産生するための方法であって、本明細書に記載される宿主細胞を、ＦｃＲｎ／抗原結合分子、又は抗原結合ドメイン、又はＦｃＲｎ結合分子の発現を可能にする条件下で培養することを含む、方法が提供される。
【００５２】
また、本明細書に記載されるＦｃＲｎ／抗原結合分子、又は本明細書に記載される抗原結合ドメイン、又は本明細書に記載されるＦｃＲｎ結合分子と、少なくとも１つの薬学的に許容される担体と、を含む、薬学的組成物が提供される。
【００５３】
また、医薬としての使用のための、本明細書に記載されるＦｃＲｎ／抗原結合分子、若しくは本明細書に記載される抗原結合ドメイン、若しくは本明細書に記載されるＦｃＲｎ結合分子、又はその薬学的組成物が提供される。
【００５４】
また、対象における血清ＩｇＧを低減する方法であって、それを必要としている対象に、治療有効量の、本明細書に記載されるＦｃＲｎ／抗原結合分子、若しくは本明細書に記

載される抗原結合ドメイン、若しくは本明細書に記載されるＦｃＲｎ結合分子、又はその薬学的組成物を投与することを含む、方法が提供される。

【００５５】

また、対象における抗体媒介性障害を治療する方法であって、それを必要としている対象に、治療有効量の、本明細書に記載されるＦｃＲｎ／抗原結合分子、若しくは本明細書に記載される抗原結合ドメイン、若しくは本明細書に記載されるＦｃＲｎ結合分子、又はその薬学的組成物を投与することを含む、方法が提供される。

【００５６】

いくつかの実施形態では、抗体媒介性障害は、ＩｇＧ媒介性障害である。いくつかの実施形態では、抗体媒介性障害は、自己免疫性疾患である。いくつかの実施形態では、自己免疫性疾患は、同種島移植片拒絶、円形脱毛症、強直性脊椎炎、抗リン脂質症候群、自己免疫性アジソン病、アルツハイマー病、抗好中球細胞質自己抗体（ＡＮＣＡ）、副腎の自己免疫性疾患、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性肝炎、自己免疫性心筋炎、自己免疫性好中球減少症、自己免疫性卵巣炎及び精巣炎、免疫性血小板減少症（ＩＴＰ若しくは特発性血小板減少性紫斑病（ｉｄｉｏｐａｔｈｉｃ ｔｈｒｏｍｂｏｃｙｔｏｐｅｎｉｃ ｐｕｒｐｕｒａ）、特発性血小板減少性紫斑病（ｉｄｉｏｐａｔｈｉｃ ｔｈｒｏｍｂｏｃｙｔｏｐｅｎｉａ ｐｕｒｐｕｒａ）、免疫媒介性血小板減少症、又は原発性免疫性血小板減少症）、自己免疫性蕁麻疹、ベーチェット病、水疱性類天疱瘡（ＢＰ）、心筋症、キャッスルマン病、セリアックスプルー皮膚炎、慢性疲労免疫機能不全症候群、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー（ＣＩＤＰ）、チャーグ－ストラウス症候群、瘢痕性類天疱瘡、ＣＲＥＳＴ症候群、寒冷凝集疾患、クローン病、拡張型心筋症、円板状エリテマトーデス、後天性表皮水疱症、本態性混合性クリオグロブリン血症、第ＶＩＩＩ因子欠乏症、線維筋痛症－線維筋炎、糸球体腎炎、グレーブス病、ギラン－バレー症候群、グッドパスチャー症候群、移植片対宿主病（ＧＶＨＤ）、橋本甲状腺炎、血友病Ａ、特発性炎症性ミオパチー（ＩＩＭ）、特発性膜性ニューロパチー、特発性肺線維症、ＩｇＡニューロパチー、ＩｇＭ多発ニューロパチー、免疫媒介性壊死性ミオパチー（ＩＭＮＭ）、若年性関節炎、川崎病、扁平苔癬、硬化性苔癬、エリテマトーデス、ループス腎炎、メニエール病、混合性結合組織疾患、粘膜類天疱瘡、多発性硬化症、１型糖尿病、多巣性運動ニューロパチー（ＭＭＮ）、重症筋無力症（ＭＧ）、全身性重症筋無力症（ｇＭＧ）、筋炎、傍腫瘍性水疱性類天疱瘡、妊娠性類天疱瘡、尋常性天疱瘡（ＰＶ）、落葉状天疱瘡（ＰＦ）、悪性貧血、結節性多発動脈炎、多発性軟骨炎、多腺性症候群、リウマチ性多発筋痛症、多発性筋炎、皮膚筋炎（ＤＭ）、壊死性自己免疫性ミオパチー（ＮＡＭ）、抗シンテターゼ症候群（ＡＳｙＳ）、原発性無ガンマグロブリン血症、原発性胆汁性肝硬変、乾癬、乾癬性関節炎、再発性多発軟骨炎、レイノー現象、ライター症候群、関節リウマチ、サルコイドーシス、強皮症、シェーグレン症候群、実質臓器移植拒絶、全身硬直症候群、全身性エリテマトーデス、高安動脈炎、中毒性表皮壊死症（ＴＥＮ）、スティーブンス－ジョンソン症候群（ＳＪＳ）、側頭動脈炎／巨細胞動脈炎、血栓性血小板減少性紫斑病、潰瘍性大腸炎、ぶどう膜炎、疱疹状皮膚炎血管炎、抗好中球細胞質抗体関連血管炎、白斑、並びにウェゲナー肉芽腫症からなる群から選択される。

【００５７】

いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ／抗原結合分子、又は抗原結合ドメイン、又はＦｃＲｎ結合分子は、対象に、追加の治療剤と同時に又は順次に投与される。

【００５８】

また、抗体媒介性障害の治療における使用のための、本明細書に記載されるＦｃＲｎ／抗原結合分子、又は本明細書に記載される抗原結合ドメイン、又は本明細書に記載されるＦｃＲｎ結合分子が提供される。

【００５９】

また、抗体媒介性障害を治療するための医薬の製造のための、本明細書に記載されるＦｃＲｎ／抗原結合分子、又は本明細書に記載される抗原結合ドメイン、又は本明細書に記載されるＦｃＲｎ結合分子の使用が提供される。

【図面の簡単な説明】
【００６０】
【図１Ａ】ｍＡｂ３７－ＡＢＤＥＧ（完全長抗体）、ｍＡｂ３７－ＯＡ－ＡＢＤＥＧ（Ｆｃ－ＡＢＤＥＧに自然ヒンジ領域を介して付着した１アーム型ＮＴ－ｍＡｂ３７　Ｆａｂ断片）、及びエフガルチギモド（ＡＲＧＸ－１１３）とのインキュベーション後のＵ９３７細胞のインビトロＦｃＲｎ占有率を示す。
【図１Ｂ】ｍＡｂ３７－ＡＢＤＥＧ（完全長抗体）、ｍＡｂ３７－ＯＡ－ＡＢＤＥＧ（Ｆｃ－ＡＢＤＥＧに自然ヒンジ領域を介して付着した１アーム型ＮＴ－ｍＡｂ３７　Ｆａｂ断片）、及びエフガルチギモド（ＡＲＧＸ－１１３）とのインキュベーション後のＵ９３７細胞のＦｃＲｎ分解（図１Ｂ）を示す。
【００６１】
【図２】Ｆｃ－ＡＢＤＥＧにＮ末端において自然ヒンジ領域を介して付着した１つのＦａｂ断片を含有する１アーム型分子である、１つの静脈内用量のＯＡ－ＨＥＬ－ＡＢＤＥＧで治療されたカニクイザルの薬物動態プロファイルを示す。サル（１群当たりｎ＝３）は、３つの用量のうちの１つを受容した：群１－１０ｍｇ／ｋｇ、群２－２０ｍｇ／ｋｇ、群３－８５ｍｇ／ｋｇ。ＯＡ－ＨＥＬ－ＡＢＤＥＧ血清濃度値が、経時的にプロットされた。データポイントは、平均±ＳＤを示す。２１及び２８日目での平均濃度は、ｎ＝１の観察に基づいた。
【発明を実施するための形態】
【００６２】
本開示は、ヒト抗原に特異的に結合しない部分に連結された操作されたＦｃＲｎ結合分子を提供する。一態様では、ＦｃＲｎ結合分子は、１つの抗原結合ドメインに連結されている（ＦｃＲｎ／抗原結合分子）。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインに、Ｃ末端、又はＮ末端、又はＣ末端若しくはＮ末端以外の位置において連結されたＦｃＲｎ結合分子を含む、ＦｃＲｎ／抗原結合分子が提供される。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、非ヒト抗原に特異的に結合する。また、そのようなＦｃＲｎ結合分子又はＦｃＲｎ／抗原結合分子をコードする核酸、ベクター、宿主細胞、製造方法、及び抗体媒介性障害の治療におけるそれらの使用のための方法が、本明細書で提供される。
【００６３】
定義
本明細書で使用される場合、「ＦｃＲｎ」という用語は、新生児Ｆｃ受容体を指す。例示的なＦｃＲｎ分子としては、ＲｅｆＳｅｑ　ＮＭ　００４１０７に示すようにＦＣＧＲＴ遺伝子によってコードされたヒトＦｃＲｎが挙げられる。対応するタンパク質のアミノ酸配列は、ＲｅｆＳｅｑ　ＮＰ＿００４０９８に示される。
【００６４】
本明細書で使用される場合、「ＦｃＲｎ結合分子」という用語は、ＦｃＲｎに特異的に結合するいずれかの薬剤を指す。本明細書で使用される場合、「ＦｃＲｎアンタゴニスト」という用語は、ＦｃＲｎに特異的に結合し、ＦｃＲｎ（例えば、ヒトＦｃＲｎ）への免疫グロブリンの結合を阻害するいずれかの薬剤を指す。一実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、Ｆｃ領域（例えば、本明細書に開示されるバリアントＦｃ領域）を含み、ＦｃＲｎにＦｃ領域を介して特異的に結合し、ＦｃＲｎへの免疫グロブリンの結合を阻害する。一実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、完全長ＩｇＧ抗体ではない。一実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、標的抗原に結合する抗原結合ドメインと、バリアントＦｃ領域と、を含む。一実施形態では、「ＦｃＲｎアンタゴニスト」という用語は、抗体又はその抗原結合断片であって、ＦｃＲｎにその抗原結合ドメイン又はそのＦｃ領域を介して特異的に結合し、ＦｃＲｎへの免疫グロブリン（例えば、ＩｇＧ自己抗体）のＦｃ領域の結合を阻害する、抗体又はその抗原結合断片を指す。本明細書で使用される場合、「ＦｃＲｎ／抗原結合分子」という用語は、ＦｃＲｎに特異的に結合し、ヒト抗原でない別のヒト抗原に特異的に結合するいずれかの薬剤を指す。いくつかの実施形態では、抗原は、ＨＥＬである。本明細書で使用される場合、「親和性」又は「結合親和性」という用

語は、２つの分子間の結合相互作用の強度を指す。本明細書で使用される場合、「平衡解離定数」又は「K_D」という用語は、２つの分子の結合複合体が２つの遊離分子に解離する傾向を指す。したがって、結合親和性が増加するにつれて、K_Dは減少する。

【００６５】

本明細書で使用される場合、「特異的に結合する」という用語は、いずれかの分子が所与の標的と優先的に結合する能力を指す。例えば、所与の標的に特異的に結合する分子は、他の分子に結合することができ、例えば、免疫アッセイ、ＢＩＡｃｏｒｅ（商標）、ＫｉｎＥｘＡ ３０００機器（Ｓａｐｉｄｙｎｅ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ、Ｂｏｉｓｅ，ＩＤ）、又は当該技術分野で既知の他のアッセイによって決定された場合、概して、より低い親和性で結合することができる。具体的な実施形態では、所与の標的に特異的に結合する分子は、分子が別の標的に非特異的に結合するときに、抗原に少なくとも２対数、２．５対数、３対数、４対数であるK_D又はK_D未満で結合する。

【００６６】

本明細書で使用される場合、「動作可能に連結された」という用語は、機能的関係にあるポリヌクレオチド配列エレメントの連結を指す。例えば、ポリヌクレオチド配列は、別のポリヌクレオチド配列と機能的関係に置かれているときに、動作可能に連結されている。いくつかの実施形態では、転写調節ポリヌクレオチド配列、例えば、プロモーター、エンハンサー、又は他の発現制御エレメントは、タンパク質をコードするポリヌクレオチド配列の転写に影響する場合、タンパク質をコードするポリヌクレオチド配列に動作可能に連結されている。作動可能に連結されたエレメントは、連続又は非連続であり得る。

【００６７】

本明細書で使用される場合、「連結された」という用語は、アミノ酸配列（例えば、異なるセグメント、領域、断片、又はドメイン）間の物理的連結（例えば、直接又は間接的に連結された）を指す。本開示のＦｃＲｎ／抗原結合分子の連結された領域、断片、ドメイン、及びセグメントは、連続又は非連続（例えば、リンカーを介して互いに連結されている）であり得る。いくつかの実施形態では、連結は、共有結合である。いくつかの実施形態では、連結は、非共有結合である。

【００６８】

本明細書で使用される場合、「共有結合的に連結された」という用語は、共有結合による２つの分子又は化学部分の連結を指す。いくつかの実施形態では、共有結合は、ペプチド結合又はジスルフィド結合である。本明細書で使用される場合、「融合した」という用語は、ペプチド結合又はペプチドリンカーによる２つのペプチドの連結を指す。いくつかの実施形態では、２つのタンパク質は、ペプチド結合によって直接連続的に一緒に融合している。いくつかの実施形態では、２つのタンパク質は、ペプチドリンカーを介して間接的に非連続的に融合している。いくつかの実施形態では、１つのタンパク質は、ペプチドリンカーに、ペプチド結合によって第１の位置において融合しており、第２のタンパク質は、ペプチドリンカーに、ペプチド結合によって第２の位置において融合している。本明細書で使用される場合、「非共有結合的に連結された」という用語は、非共有結合的相互作用又は非共有結合による２つの分子又は化学部分の連結を指す。いくつかの実施形態では、非共有結合的相互作用又は非共有結合は、水素結合、静電結合又は相互作用、ハロゲン結合、パイスタッキング、及びファンデルワールス相互作用を含む。

【００６９】

２つの配列（例えば、アミノ酸配列又は核酸配列）間の「同一性パーセント」の決定は、数学アルゴリズムを使用して達成することができる。２つの配列の比較のために使用される数学アルゴリズムの具体的な非限定的な例は、Ｋａｒｌｉｎ Ｓ ＆ Ａｌｔｓｃｈｕｌ ＳＦ，（１９９３）ＰＮＡＳ ９０：５８７３－５８７７におけるように修正されたＫａｒｌｉｎ Ｓ ＆ Ａｌｔｓｃｈｕｌ ＳＦ，（１９９０）ＰＮＡＳ ８７：２２６４－２２６８のアルゴリズムであり、その各々がその内容全体が参照により本明細書に組み込まれる。かかるアルゴリズムは、Ａｌｔｓｃｈｕｌ ＳＦ ｅｔ ａｌ．，（１９９０）Ｊ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ ２１５：４０３のＮＢＬＡＳＴ及びＸＢＬＡＳＴプログラ

ムに組み込まれ、この文献は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。ＢＬＡＳＴヌクレオチド検索は、ＮＢＬＡＳＴヌクレオチドプログラムパラメータセット、例えば、スコア＝１００、ワード長＝１２で実行されて、本明細書に記載される核酸分子と相同のヌクレオチド配列を得ることができる。ＢＬＡＳＴタンパク質検索は、ＸＢＬＡＳＴプログラムパラメータセット、例えば、スコア＝５０、ワード長＝３で実行されて、本明細書に記載されるタンパク質分子と相同のアミノ酸配列を得ることができる。ギャップドアライメントを比較目的で得るために、ギャップドＢＬＡＳＴが、Ａｌｔｓｃｈｕｌ ＳＦ ｅｔ ａｌ．，（１９９７）Ｎｕｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ ２５：３３８９－３４０２に記載されるように、Ｇａｐｐｅｄ ＢＬＡＳＴを利用することができる。代替として、ＰＳＩ ＢＬＡＳＴが、分子間の距離関係を検出する反復検索を実行するために使用され得る。同上。ＢＬＡＳＴ、ギャップドＢＬＡＳＴ、及びＰＳＩ ＢＬＡＳＴプログラムを利用する場合、それぞれのプログラムの（例えば、ＸＢＬＡＳＴ及びＮＢＬＡＳＴの）デフォルトパラメータが使用され得る（例えば、Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｃｅｎｔｅｒ ｆｏｒ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ（ＮＣＢＩ）ｏｎ ｔｈｅ ｗｏｒｌｄｗｉｄｅ ｗｅｂ、ｎｃｂｉ．ｎｌｍ．ｎｉｈ．ｇｏｖを参照されたい）。配列の比較のために使用される数学アルゴリズムの別の具体的な非限定的な例は、Ｍｙｅｒｓ ａｎｄ Ｍｉｌｌｅｒ，（１９８８）ＣＡＢＩＯＳ ４：１１－１７のアルゴリズムであり、この文献は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。そのようなアルゴリズムは、ＧＣＧ配列アライメントソフトウェアパッケージの一部であるＡＬＩＧＮプログラム（バージョン２．０）に組み込まれる。アミノ酸配列を比較するためにＡＬＩＧＮプログラムを利用する場合、ＰＡＭ１２０重み残基表、ギャップ長ペナルティ１２、及びギャップペナルティ４が使用され得る。

【００７０】

２つの配列間のパーセント同一性は、上記のものと同様の技法を使用して、ギャップを許容して又はギャップを許容することなく決定され得る。パーセント同一性の計算において、典型的には、正確な一致のみが計数される。

【００７１】

本明細書で使用される場合、「抗体（ａｎｔｉｂｏｄｙ）」及び「抗体（ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ）」という用語は、完全長抗体、完全長抗体の抗原結合断片、及び抗体ＣＤＲ、ＶＨドメイン（ＶＨ）、又はＶＬドメイン（ＶＬ）を含む分子を含む。抗体の例としては、モノクローナル抗体、組換え産生された抗体、単一特異性抗体、多特異性抗体（二重特異性抗体を含む）、ヒト抗体、ヒト化抗体、キメラ抗体、免疫グロブリン、合成抗体、２つの重鎖及び２つの軽鎖分子を含む四量体抗体、抗体軽鎖単量体、抗体重鎖単量体、抗体軽鎖二量体、抗体重鎖二量体、抗体軽鎖－抗体重鎖対、イントラボディ、ヘテロコンジュゲート抗体、抗体－薬物コンジュゲート、単一ドメイン抗体（ｓｄＡｂ）、一価抗体、単鎖抗体又は単鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ）、ラクダ類抗体、ヒト化抗体、アフィボディ分子、ＶＨＨ断片、Ｆａｂ断片、Ｆ（ａｂ’）$_2$断片、ジスルフィド連結Ｆｖ（ｓｄＦｖ）、抗イディオタイプ（抗Ｉｄ）抗体（例えば、抗抗Ｉｄ抗体を含む）、並びに上記のうちのいずれかの抗原結合断片が挙げられる。抗体は、いずれかのアイソタイプ（例えば、ＩｇＧ、ＩｇＥ、ＩｇＭ、ＩｇＤ、ＩｇＡ、又はＩｇＹ）、いずれかのサブクラス（例えば、ＩｇＧ$_1$、ＩｇＧ$_2$、ＩｇＧ$_3$、ＩｇＧ$_4$、ＩｇＡ$_1$、又はＩｇＡ$_2$）、又は種（例えば、マウスＩｇＧ$_{2a}$又はＩｇＧ$_{2b}$）の免疫グロブリン分子のものであることができる。

【００７２】

本明細書で使用される場合、「抗原結合ドメイン（ａｎｔｉｇｅｎ－ｂｉｎｄｉｎｇ ｄｏｍａｉｎ）」（又は「抗原結合ドメイン（ａｎｔｉｇｅｎ ｂｉｎｄｉｎｇ ｄｏｍａｉｎ）」）という用語は、抗原に特異的に結合するいずれかのポリペプチドを指す。抗原結合ドメインの例としては、抗体、例えば、Ｆａｂ断片、Ｆ（ａｂ’）$_2$断片、ジスルフィド連結Ｆｖ（ｓｄＦｖ）、単鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ）、ＣＤＲ、ＶＨドメイン（ＶＨ）、ＶＬドメイン（ＶＬ）、単一ドメイン抗体（ｓｄＡｂ）、ＶＨＨ断片、ラクダ類抗体、及び上記のうちのいずれかの抗原結合断片に由来するポリペプチドが挙げられる。用語はま

た、合成抗原結合タンパク質又は抗体模倣物タンパク質、例えば、ａｎｔｉｃａｌｉｎ及びＤＡＲＰｉｎを包含する。

【００７３】

いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、ＶＨＨ断片である。いくつかの実施形態では、ＶＨＨ断片は、１つ以上の追加のアミノ酸を、そのＣ末端において有する。いくつかの実施形態では、１つ以上の追加のアミノ酸は、Ａ、ＡＧ、ＧＧ、及びＰＰからなる群から選択される。

【００７４】

本明細書で使用される場合、「Ｆｃ領域」という用語は、その２つの重鎖のＦｃドメインによって形成される免疫グロブリンの部分を指す。Ｆｃ領域は、野生型Ｆｃ領域（天然Ｆｃ領域）又はバリアントＦｃ領域であり得る。天然Ｆｃ領域は、ホモ二量体である。Ｆｃ領域は、任意の天然の免疫グロブリンに由来し得る。いくつかの実施形態では、Ｆｃ領域は、ＩｇＡ、ＩｇＤ、ＩｇＥ、又はＩｇＧ重鎖定常領域から形成されている。いくつかの実施形態では、Ｆｃ領域は、ＩｇＧ重鎖定常領域から形成される。いくつかの実施形態では、ＩｇＧ重鎖は、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、又はＩｇＧ４重鎖定常領域である。いくつかの実施形態では、Ｆｃ領域は、ＩｇＧ１重鎖定常領域から形成される。いくつかの実施形態では、ＩｇＧ１重鎖定常領域は、Ｇ１ｍ１（ａ）、Ｇ１ｍ２（ｘ）、Ｇ１ｍ３（ｆ）、又はＧ１ｍ１７（ｚ）アロタイプを含む。例えば、Ｊｅｆｆｅｒｉｓ ａｎｄ Ｌｅｆｒａｎｃ（２００９）ｍＡｂｓ １（４）：３３２－３３８、及びｄｅ Ｔａｅｙｅ ｅｔ ａｌ．，（２０２０）Ｆｒｏｎｔ Ｉｍｍｕｎｏｌ．１１：７４０を参照されたく、これらの文献は、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【００７５】

本明細書で使用される場合、「バリアントＦｃ領域」という用語は、天然Ｆｃ領域に対して１つ以上の変化を有する、Ｆｃ領域のバリアントを指す。改変は、アミノ酸置換、付加及び／若しくは欠失、追加の部分の連結、並びに／又は天然グリカンの改変を含み得る。この用語は、構成Ｆｃドメインの各々が異なるヘテロ二量体Ｆｃ領域を包含する。この用語はまた、構成Ｆｃドメインがリンカー部分によって一緒に連結されている一本鎖Ｆｃ領域を包含する。

【００７６】

本明細書で使用される場合、「Ｆｃドメイン」という用語は、抗体のＣＨ２及びＣＨ３ドメインの両方を含む単一免疫グロブリン重鎖の部分を指す。いくつかの実施形態では、Ｆｃドメインは、ヒンジ（例えば、上部、中部、及び／又は下部ヒンジ領域）領域、ＣＨ２ドメイン、及びＣＨ３ドメインの少なくとも一部を含む。いくつかの実施形態では、Ｆｃドメインは、ヒンジ領域を含まない。

【００７７】

本明細書で使用される場合、「ヒンジ領域」という用語は、ＣＨ１ドメインをＣＨ２ドメインに結合する重鎖分子の部分を指す。いくつかの実施形態では、ヒンジ領域は、最大７０個のアミノ酸残基の長さである。いくつかの実施形態では、このヒンジ領域は、およそ１１～１７個のアミノ酸残基を含み、可動性であり、したがって、２つのＮ末端抗原結合領域が独立して移動することを可能にする。いくつかの実施形態では、ヒンジ領域は、１２個のアミノ酸残基の長さである。いくつかの実施形態では、ヒンジ領域は、１５個のアミノ酸残基の長さである。いくつかの実施形態では、ヒンジ領域は、６２個のアミノ酸残基の長さである。ヒンジ領域は、上部、中部、及び下部のヒンジドメインの３つの異なるドメインに細分化することができる。本開示のＦｃＲｎ／抗原結合分子は、ヒンジ領域の全て又はいずれかの部分を含むことができる。いくつかの実施形態では、ヒンジ領域は、ＩｇＧ１抗体由来である。いくつかの実施形態では、ヒンジ領域は、ＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰ（配列番号３３）のアミノ酸配列を含む。

【００７８】

本明細書で使用される場合、「ＦｃＲｎ結合断片」という用語は、ＦｃＲｎ結合を付与するのに十分である、ＦｃＲｎ結合分子の一部分、例えば、Ｆｃ領域の一部分を指す。

【００７９】
本明細書で使用される場合、「１アーム型（ｏｎｅ－ａｒｍｅｄ）」、「１アーム型（ｏｎｅ　ａｒｍｅｄ）」、「１アーム（ｏｎｅ－ａｒｍ）」、「１アーム（ｏｎｅ　ａｒｍ）」、又は「ＯＡ」という用語は、１つのみの抗原結合ドメインに連結されたＦｃＲｎ結合分子を含むＦｃＲｎ／抗原結合分子を指す。いくつかの実施形態では、「１アーム型（ｏｎｅ－ａｒｍｅｄ）」、「１アーム型（ｏｎｅ　ａｒｍｅｄ）」、「１アーム（ｏｎｅ－ａｒｍ）」、「１アーム（ｏｎｅ　ａｒｍ）」、又は「ＯＡ」とは、２つの重鎖のＦｃドメインを含むＦｃ領域を含むＦｃＲｎ／抗原結合分子であって、２つの重鎖のＦｃドメインのうちの一方が、抗原結合ドメインに連結されており、２つの重鎖の他方のＦｃドメインが、抗原結合ドメインに連結されていない、ＦｃＲｎ／抗原結合分子を指す。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、２つの重鎖のＦｃドメインのうちの一方のＣ末端に連結されている。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、２つの重鎖のＦｃドメインのうちの一方のＮ末端に連結されている。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、２つの重鎖のＦｃドメインのうちの一方のＮ末端又はＣ末端以外の位置に連結されている。連結は、共有結合又は非共有結合であることができる。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、２つの重鎖のＦｃドメインのうちの一方のＣ末端に融合している。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、２つの重鎖のＦｃドメインのうちの一方のＮ末端に融合している。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、２つの重鎖のＦｃドメインのうちの一方のＮ末端又はＣ末端以外の位置に融合している。

【００８０】
本明細書で使用される場合、「２アーム型（ｔｗｏ－ａｒｍｅｄ）」、「２アーム型（ｔｗｏ　ａｒｍｅｄ）」、「２アーム（ｔｗｏ－ａｒｍ）」、「２アーム（ｔｗｏ　ａｒｍ）」、又は「ＴＡ」という用語は、２つの抗原結合ドメインに連結されたＦｃＲｎ結合分子を含むＦｃＲｎ／抗原結合分子を指す。いくつかの実施形態では、「２アーム型（ｔｗｏ－ａｒｍｅｄ）」、「２アーム型（ｔｗｏ　ａｒｍｅｄ）」、「２アーム（ｔｗｏ－ａｒｍ）」、「２アーム（ｔｗｏ　ａｒｍ）」、又は「ＴＡ」とは、２つの重鎖のＦｃドメインを含むＦｃ領域を含むＦｃＲｎ／抗原結合分子であって、２つの重鎖のＦｃドメインの各々が、抗原結合ドメインに連結されている、ＦｃＲｎ／抗原結合分子を指す。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、２つの重鎖のＦｃドメインの各々のＣ末端に連結されている。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、２つの重鎖のＦｃドメインの各々のＮ末端に連結されている。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、２つの重鎖のＦｃドメインの各々のＮ末端又はＣ末端以外の位置に連結されている。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインのうちの一方は、２つの重鎖のＦｃドメインのうちの一方のＮ末端に連結されており、他方の抗原結合ドメインは、２つの重鎖の他方のＦｃドメインのＣ末端に連結されている。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインのうちの一方は、２つの重鎖のＦｃドメインのうちの一方のＮ末端又はＣ末端以外の位置に連結されており、他方の抗原結合ドメインは、２つの重鎖の他方のＦｃドメインのＮ末端に連結されている。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインのうちの一方は、２つの重鎖のＦｃドメインのうちの一方のＮ末端又はＣ末端以外の位置に連結されており、他方の抗原結合ドメインは、２つの重鎖の他方のＦｃドメインのＣ末端に連結されている。連結は、共有結合又は非共有結合であることができる。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、２つの重鎖のＦｃドメインの各々のＣ末端に融合している。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、２つの重鎖のＦｃドメインの各々のＮ末端に融合している。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、２つの重鎖のＦｃドメインの各々のＮ末端又はＣ末端以外の位置に融合している。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインのうちの一方は、２つの重鎖のＦｃドメインのうちの一方のＮ末端に融合しており、他方の抗原結合ドメインは、２つの重鎖の他方のＦｃドメインのＣ末端に融合している。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインのうちの一方は、２つの重鎖のＦｃドメインのうちの一方のＮ末端又はＣ末端以外の位置に融合しており、他方の抗原結合ドメインは、２つの重鎖の他方のＦｃドメインのＮ末端に融合している。いくつかの実施形態では、抗原

結合ドメインのうちの一方は、２つの重鎖のＦｃドメインのうちの一方のＮ末端又はＣ末端以外の位置に融合しており、他方の抗原結合ドメインは、２つの重鎖の他方のＦｃドメインのＣ末端に融合している。

【００８１】

本明細書で使用される場合、「ＥＵ位置」という用語は、Ｅｄｅｌｍａｎ，ＧＭ ｅｔａｌ．Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．ＵＳＡ，６３，７８－８５（１９６９）、及びＲａｂａｔ ｅｔ ａｌ．，“Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，”Ｕ．Ｓ．Ｄｅｐｔ．Ｈｅａｌｔｈ ａｎｄ Ｈｕｍａｎ Ｓｅｒｖｉｃｅｓ，５ｔｈ ｅｄｉｔｉｏｎ，１９９１に記載されているＦｃ領域についてのＥＵ番号付け表記法におけるアミノ酸位置を指す。

【００８２】

本明細書で使用される場合、「抗体媒介性障害」という用語は、障害の症状が、対象における異常レベルの１つ以上の（自己）抗体によって引き起こされる、いずれかの障害を指す。本明細書で使用される場合、「自己抗体媒介性障害」という用語は、基礎病理が、病原性ＩｇＧ自己抗体によって少なくとも部分的に引き起こされる、いずれかの疾患又は障害を指す。

【００８３】

本明細書で使用される場合、「治療する」、「治療すること」、及び「治療」という用語は、本明細書に記載される治療的措置又は予防的措置を指す。「治療」の方法は、疾患若しくは障害、又は再発性疾患若しくは障害のうちの１つ以上の症状を防ぎ、治癒し、遅延させ、その重症度を軽減し、又は改善するために、あるいはそのような治療がない場合に予想される生存期間を超えて対象の生存期間を延長させるために、疾患若しくは障害を有するか、又はそのような疾患若しくは障害にかかりやすい対象にポリペプチドを投与することを使用する。いくつかの実施形態では、「治療」の方法は、疾患若しくは障害を有するか、又はそのような疾患若しくは障害を有する素因がある対象へのポリペプチドの投与を、疾患若しくは障害、又は再発性疾患若しくは障害を予防するか、それを治癒させるか、それを遅延させるか、その重症度を低減するか、あるいはそれを寛解させるために用いる。

【００８４】

本明細書で使用される場合、療法を対象に行う文脈において、「有効量」という用語は、所望の予防効果又は治療効果を達成する療法の量を指す。

【００８５】

本明細書で使用される場合、「用量」又は「投薬」という用語は、単回投与で対象に投与される薬剤の量を指す。

【００８６】

本明細書で使用される場合、「固定用量」又は「一律用量」という用語は両方とも、対象の特徴（例えば、体重、例えば、設定された範囲内；性別；年齢、例えば、設定された範囲内など）に基づいて変化しない用量を指す。

【００８７】

本明細書で使用される場合、「等価用量」という用語は、第１及び第２の治療剤の用量であって、第１及び第２の治療剤の分子数が、ほぼ同じである、用量を指す。いくつかの実施形態では、等価用量は、等モル用量である。本明細書で使用される場合、「等モル用量」という用語は、第１及び第２の治療剤の用量であって、第１及び第２の薬剤のモル数が、同じである、用量を指す。いくつかの実施形態では、第１の薬剤は、ＦｃＲｎ／抗原結合分子であり、第２の薬剤は、エフガルチギモドである。いくつかの実施形態では、等価用量は、第１及び第２の薬剤の観察分子量を使用して計算される。いくつかの実施形態では、等価用量は、第１及び第２の薬剤の予測分子量を使用して計算される。いくつかの実施形態では、等価用量は、第１の薬剤の観察分子量及び第２の薬剤の予測分子量を使用して計算される。いくつかの実施形態では、等価用量は、第１の薬剤の予測分子量及び第２の薬剤の観察分子量を使用して計算される。

【００８８】
本明細書で使用される場合、「薬力学」及び「ＰＤ」という用語は、生物への治療剤の生物学的効果を指す。いくつかの実施形態では、生物学的効果は、治療剤を投与された生物における循環ＩｇＧの量の調節である。いくつかの実施形態では、生物学的効果は、治療剤を投与された生物における循環アルブミンの量の調節である。本明細書で使用される場合、「改善された薬力学」又は「改善されたＰＤ」という用語は、治療剤を投与された生物における所望の生物学的効果の改善を指す。いくつかの実施形態では、改善された薬力学は、対象における循環ＩｇＧの量の低減を含む。いくつかの実施形態では、改善された薬力学は、対象における循環アルブミンの量の維持を含む。いくつかの実施形態では、改善された薬力学は、対象における循環ＩｇＧの量の低減、及び対象における循環アルブミンの量の維持を含む。いくつかの実施形態では、治療剤は、ＦｃＲｎ／抗原結合分子である。

【００８９】
本明細書で使用される場合、「薬物動態」及び「ＰＫ」という用語は、生物に投与された治療剤への生物の効果を指す。いくつかの実施形態では、効果は、治療剤の代謝及び／又はクリアランスである。いくつかの実施形態では、ＰＫとは、治療剤の代謝及び／又はクリアランスの速度を指す。本明細書で使用される場合、「改善された薬物動態」又は「改善されたＰＫ」という用語は、生物に投与された治療剤への生物の所望の効果の改善を指す。いくつかの実施形態では、改善された薬物動態は、対象における治療剤の半減期（Ｔ$_{1/2}$）、クリアランス、又は曲線下面積（ＡＵＣ）の増加を含む。いくつかの実施形態では、治療剤は、ＦｃＲｎ／抗原結合分子である。

【００９０】
本明細書で使用される場合、「対象」、又は「患者」、又は「参加者」という用語は、任意のヒト又は非ヒト動物を含む。一実施形態では、対象、又は患者、又は参加者は、ヒト又は非ヒト哺乳動物である。一実施形態では、対象、又は患者、又は参加者は、ヒトである。

【００９１】
本明細書で使用される場合、「約」又は「およそ」という用語は、投薬量などの測定可能な値を指すとき、本明細書に開示される方法を実施するのに適切であるように、所与の値又は範囲の±２０％、±１５％、±１０％、±５％、±１％、又は±０．１％の変動を包含する。

【００９２】
本明細書で使用される場合、「分子量」という用語は、「予測分子量」又は「観察分子量」を指し得る。タンパク質の「予測分子量」は、タンパク質における全てのアミノ酸の分子量の合計である。特定の状況において、「予測分子量」は、分子の「観察分子量」と異なり得る。いくつかの実施形態では、これらの差は、タンパク質又は所与のタンパク質との追加のタンパク質の複合体のグリコシル化、グリカン化、ユビキチン化、リン酸化、又はタンパク質切断における変更に起因して、タンパク質において発生し得る。

【００９３】
ＦｃＲｎ結合分子
本明細書に開示されるＦｃＲｎ結合分子は、ＦｃＲｎに結合するいずれかの分子を含み、分子は、いずれかの抗ＦｃＲｎ抗体、いずれかの抗ＦｃＲｎ結合領域、又はいずれかのＦｃドメイン若しくはＦｃ領域を含むが、これらに限定されない。

【００９４】
いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるＦｃＲｎ結合分子は、ヒト抗原に特異的に結合しない部分に連結されている。いくつかの実施形態では、ヒト抗原に特異的に結合しない部分は、ＦｃＲｎ結合分子の半減期を、それ自体のいずれの生物学的効果も誘導することなく増加させる。いくつかの実施形態では、部分は、抗原に特異的に結合しない。いくつかの実施形態では、部分は、ポリペプチドである。いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、抗原結合ドメインの構造を有するが、抗原に特異的に結合しない。いくつ

かの実施形態では、ポリペプチドは、非ヒト抗原に特異的に結合する抗原結合ドメインである。非ヒト抗原に特異的に結合する抗原結合ドメインの非排他的な例が、本明細書で提供される。

【００９５】

いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ結合分子は、ＦｃＲｎに結合しそれを阻害するいずれかの分子を含むＦｃＲｎアンタゴニストであり、分子は、いずれかの抗ＦｃＲｎ抗体、いずれかの抗ＦｃＲｎ結合領域、又はいずれかのＦｃドメイン若しくはＦｃ領域を含むが、これらに限定されない。

【００９６】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるＦｃＲｎ結合分子は、２、３、又は４つのＦｃＲｎ結合領域、例えば、Ｆｃ領域を含む。

【００９７】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるＦｃＲｎ結合分子は、１つ以上のＦｃ領域又はそれらのＦｃＲｎ結合断片を、１つ以上の抗原結合ドメイン（例えば、ｓｄＡｂ、Ｆａｂ断片、ｓｃＦｖ、又は抗体模倣物）との組み合わせで含む。

【００９８】

いずれかのＦｃ領域は、本明細書に開示されるバリアントＦｃ領域を産生するように変化することができる。概して、Ｆｃ領域又はそのＦｃＲｎ結合断片は、ヒト免疫グロブリンからのものである。しかしながら、Ｆｃ領域は、例えば、ラクダ科種、げっ歯類（例えば、マウス、ラット、ウサギ、モルモット）又は非ヒト霊長類（例えば、チンパンジー、マカク）種を含む任意の他の哺乳動物種の免疫グロブリンに由来し得ることが理解される。また、Ｆｃ領域又はそのＦｃＲｎ結合部分は、ＩｇＭ、ＩｇＧ、ＩｇＤ、ＩｇＡ、及びＩｇＥを含むいずれかの免疫グロブリンクラス、並びにＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、及びＩｇＧ４を含むいずれかの免疫グロブリンアイソタイプに由来し得る。一実施形態では、Ｆｃ領域は、ＩｇＧ　Ｆｃ領域（例えば、ヒトＩｇＧ領域）である。一実施形態では、Ｆｃ領域は、ＩｇＧ１　Ｆｃ領域（例えば、ヒトＩｇＧ１領域）である。一実施形態では、Ｆｃ領域は、いくつかの異なるＦｃ領域の一部を含むキメラＦｃ領域である。キメラＦｃ領域の好適な例は、ＵＳ２０１１／０２４３９６６Ａ１に記載され、これは参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。様々なＦｃ領域遺伝子配列（例えば、ヒト定常領域遺伝子配列）は、公開されている寄託の形態で入手可能である。

【００９９】

Ｆｃ領域は、その最小のＦｃＲｎ結合断片を産生するように更に切断されてもよく、又は内部的に欠失してもよい。Ｆｃ領域断片がＦｃＲｎに結合する能力は、任意の当該技術分野で認識される結合アッセイ、例えばＥＬＩＳＡを使用して決定することができる。

【０１００】

本明細書に開示されるＦｃＲｎ結合分子及びそれらを含有するＦｃＲｎ／抗原結合分子の製造可能性を増強するために、構成物であるＦｃ領域は、いずれの非ジスルフィド結合システイン残基も含まないことが好ましい。したがって、一実施形態では、Ｆｃ領域は、遊離システイン残基を含まない。

【０１０１】

いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎに、天然Ｆｃ領域に対して増加した親和性及び低減されたｐＨ依存性で特異的に結合するいずれかのＦｃバリアント又はそのＦｃＲｎ結合断片が、本明細書で使用され得る。一実施形態では、バリアントＦｃ領域は、所望の特徴を付与するアミノ酸変化、置換、挿入、及び／又は欠失を含む。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ結合分子は、バリアントＦｃ領域又はそのＦｃＲｎ結合断片を含み、バリアントＦｃ領域又はそのＦｃＲｎ結合断片は、ＦｃＲｎに、ｐＨ５．５で、対応する野生型Ｆｃ領域と比較してより高い親和性で結合する。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ結合分子は、バリアントＦｃ領域又はそのＦｃＲｎ結合断片を含み、バリアントＦｃ領域又はそのＦｃＲｎ結合断片は、ＦｃＲｎに、ｐＨ６．０及び／又はｐＨ７．４で、対応する野生型Ｆｃ領域と比較してより高い親和性で結合する。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ結合

分子は、バリアントＦｃ領域又はそのＦｃＲｎ結合断片を含み、バリアントＦｃ領域又はそのＦｃＲｎ結合断片は、ＦｃＲｎに、酸性及び中性ｐＨの両方で、対応する野生型Ｆｃ領域と比較してより高い親和性で結合する。

【０１０２】

いくつかの実施形態では、バリアントＦｃ領域は、任意の天然免疫グロブリンのＦｃ領域由来である。いくつかの実施形態では、天然免疫グロブリンは、ヒト免疫グロブリンである。いくつかの実施形態では、免疫グロブリンは、ＩｇＡ、ＩｇＤ、ＩｇＥ、又はＩｇＧである。いくつかの実施形態では、免疫グロブリンは、ＩｇＧである。いくつかの実施形態では、免疫グロブリンは、ヒトＩｇＡ、ヒトＩｇＤ、ヒトＩｇＥ、又はヒトＩｇＧである。いくつかの実施形態では、免疫グロブリンは、ヒトＩｇＧである。いくつかの実施形態では、ＩｇＧは、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、又はＩｇＧ４である。いくつかの実施形態では、ヒトＩｇＧは、ヒトＩｇＧ１、ヒトＩｇＧ２、ヒトＩｇＧ３、又はヒトＩｇＧ４である。いくつかの実施形態では、バリアントＦｃ領域は、ヒトＩｇＧ１　Ｆｃ領域から変化する。いくつかの実施形態では、ヒトＩｇＧ１　Ｆｃ領域は、Ｇ１ｍ１（ａ）、Ｇ１ｍ２（ｘ）、Ｇ１ｍ３（ｆ）、又はＧ１ｍ１７（ｚ）アロタイプを含む。

【０１０３】

いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ結合分子は、ＦｃＲｎアンタゴニストである。

【０１０４】

本明細書に開示される組成物中で使用され得る他の既知のＦｃドメインバリアントは、Ｇｈｅｔｉｅ　ｅｔ　ａｌ，１９９７，Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈ．１５：６３７－４０、Ｄｕｎｃａｎ　ｅｔ　ａｌ，１９８８，Ｎａｔｕｒｅ　３３２：５６３－５６４、Ｌｕｎｄ　ｅｔ　ａｌ，１９９１，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ，１４７：２６５７－２６６２、Ｌｕｎｄ　ｅｔ　ａｌ，１９９２，Ｍｏｌ．Ｉｍｍｕｎｏｌ，２９：５３－５９、Ａｌｅｇｒｅ　ｅｔ　ａｌ，１９９４，Ｔｒａｎｓｐｌａｎｔａｔｉｏｎ　５７：１５３７－１５４３、Ｈｕｔｃｈｉｎｓ　ｅｔ　ａｌ，１９９５，Ｐｒｏｃ　Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ　Ｓｃｉ　ＵＳＡ，９２：１１９８０－１１９８４、Ｊｅｆｆｅｒｉｓ　ｅｔ　ａｌ，１９９５，Ｉｍｍｕｎｏｌ　Ｌｅｔｔ．，４４：１１１－１１７、Ｌｕｎｄ　ｅｔ　ａｌ，１９９５，Ｆａｓｅｂ　Ｊ．，９：１１５－１１９、Ｊｅｆｆｅｒｉｓ　ｅｔ　ａｌ，１９９６，Ｉｍｍｕｎｏｌ　Ｌｅｔｔ．，５４：１０１－１０４、Ｌｕｎｄ　ｅｔ　ａｌ，１９９６，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ，１５７：４９６３－４９６９、Ａｒｍｏｕｒ　ｅｔ　ａｌ，１９９９，Ｅｕｒ　Ｊ　Ｉｍｍｕｎｏｌ　２９：２６１３－２６２４、Ｉｄｕｓｏｇｉｅ　ｅｔ　ａｌ，２０００，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ，１６４：４１７８－４１８４、Ｒｅｄｄｙ　ｅｔ　ａｌ，２０００，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ，１６４：１９２５－１９３３、Ｘｕ　ｅｔ　ａｌ，２０００，Ｃｅｌｌ　Ｉｍｍｕｎｏｌ，２００：１６－２６、Ｉｄｕｓｏｇｉｅ　ｅｔ　ａｌ，２００１，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ，１６６：２５７１－２５７５、Ｓｈｉｅｌｄｓ　ｅｔ　ａｌ，２００１，Ｊ　Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．，２７６：６５９１－６６０４、Ｊｅｆｆｅｒｉｓ　ｅｔ　ａｌ，２００２，Ｉｍｍｕｎｏｌ　Ｌｅｔｔ．，８２：５７－６５、Ｐｒｅｓｔａ　ｅｔ　ａｌ，２００２，Ｂｉｏｃｈｅｍ　Ｓｏｃ　Ｔｒａｎｓ．，３０：４８７－４９０）、米国特許第５，６２４，８２１号、同第５，８８５，５７３号、同第５，６７７，４２５号、同第６，１６５，７４５号、同第６，２７７，３７５号、同第５，８６９，０４６号、同第６，１２１，０２２号、同第５，６２４，８２１号、同第５，６４８，２６０号、同第６，５２８，６２４号、同第６，１９４，５５１号、同第６，７３７，０５６号、同第６，８２１，５０５号、同第６，２７７，３７５号、米国特許公開第２００４／０００２５８７号、及びＰＣＴ公開第９４／２９３５１号、同第９９／５８５７２号、同第００／４２０７２号、同第０２／０６０９１９号、同第０４／０２９２０７号、同第０４／０９９２４９号、同第０４／０６３３５１号に開示されているものを含むが、これらに限定されず、これらの文献の内容は、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【０１０５】

一実施形態では、バリアントＦｃ領域又はそのＦｃＲｎ結合断片は、２つのＦｃドメイ

ンを含むか、又はそれらからなる。一実施形態では、バリアントＦｃ領域又はそのＦｃＲｎ結合断片は、少なくとも１つのＦｃドメインを含み、少なくとも１つのＦｃドメインは、アミノ酸Ｙ、Ｔ、Ｅ、Ｋ、及びＦを、それぞれ、ＥＵ位置２５２、２５４、２５６、４３３、及び４３４において含む。一実施形態では、バリアントＦｃ領域又はそのＦｃＲｎ結合断片は、少なくとも１つのＦｃドメインを含み、少なくとも１つのＦｃドメインは、アミノ酸Ｙ、Ｔ、Ｅ、Ｋ、Ｆ、及びＹを、それぞれ、ＥＵ位置２５２、２５４、２５６、４３３、４３４、及び４３６において含む。一実施形態では、バリアントＦｃ領域又はそのＦｃＲｎ結合断片は、２つのＦｃドメインからなり、それらの両方は、アミノ酸Ｙ、Ｔ、Ｅ、Ｋ、及びＦを、それぞれ、ＥＵ位置２５２、２５４、２５６、４３３、及び４３４において含む。一実施形態では、バリアントＦｃ領域又はそのＦｃＲｎ結合断片は、２つのＦｃドメインからなり、それらの両方は、アミノ酸Ｙ、Ｔ、Ｅ、Ｋ、Ｆ、及びＹを、それぞれ、ＥＵ位置２５２、２５４、２５６、４３３、４３４、及び４３６において含む。

【０１０６】

【０１０７】

一実施形態では、バリアントＦｃ領域のＦｃドメインのアミノ酸配列は、配列番号１のアミノ酸配列を含む。一実施形態では、バリアントＦｃ領域のＦｃドメインのアミノ酸配列は、配列番号１のアミノ酸配列からなる。一実施形態では、バリアントＦｃ領域のＦｃドメインのアミノ酸配列は、配列番号２のアミノ酸配列を含む。一実施形態では、バリアントＦｃ領域のＦｃドメインのアミノ酸配列は、配列番号２のアミノ酸配列からなる。一実施形態では、バリアントＦｃ領域のＦｃドメインのアミノ酸配列は、配列番号３のアミノ酸配列を含む。一実施形態では、バリアントＦｃ領域のＦｃドメインのアミノ酸配列は、配列番号３のアミノ酸配列からなる。

【０１０８】

一実施形態では、ＦｃＲｎ結合分子は、バリアントＦｃ領域を含み、バリアントＦｃ領域は、２つのＦｃドメインを含み、Ｆｃドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号１、配列番号２、及び配列番号３から独立して選択される。

【０１０９】

特定の実施形態では、バリアントＦｃ領域はヘテロ二量体であり、構成Ｆｃドメインは互いに異なる。Ｆｃヘテロ二量体を産生する方法は、当該技術分野で既知である（例えば、ＵＳ８，２１６，８０５を参照されたく、この文献は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる）。一実施形態では、ＦｃＲｎ結合分子は、バリアントＦｃ領域からなり、バリアントＦｃ領域は、ヘテロ二量体を形成する２つのＦｃドメインからなり、Ｆｃドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号１、配列番号２、及び配列番号３から独立して選択される。一実施形態では、ＦｃＲｎ結合分子は、バリアントＦｃ領域からなるか、又はそれを含み、バリアントＦｃ領域は、ヘテロ二量体を形成する２つのＦｃドメインからなるか、又はそれらを含み、第１のＦｃドメインのアミノ酸配列は、配列番号１のアミノ酸配列からなるか、又はそれを含み、第２のＦｃドメインのアミノ酸配列は、配列番号２若しくは配列番号３のアミノ酸配列からなるか、又はそれを含む。一実施形態では、ＦｃＲｎ結合分子は、バリアントＦｃ領域からなるか、又はそれを含み、バリアントＦｃ領域は、ヘテロ二量体を形成する２つのＦｃドメインからなるか、又はそれらを含み、第１のＦｃドメインのアミノ酸配列は、配列番号２のアミノ酸配列からなるか、又はそれを含み、第２のＦｃドメインのアミノ酸配列は、配列番号１若しくは配列番号３のアミノ酸配列からなるか、又はそれを含む。一実施形態では、ＦｃＲｎ結合分子は、バリアントＦｃ領域からなるか、又はそれを含み、バリアントＦｃ領域は、ヘテロ二量体を形成する２つのＦｃドメインからなるか、又はそれらを含み、第１のＦｃドメインのアミノ酸配列は、配列番号３のアミノ酸配列からなるか、又はそれを含み、第２のＦｃドメインのアミノ酸配列は、配列番号１若しくは配列番号２のアミノ酸配列からなるか、又はそれを含む。

【０１１０】

一実施形態では、ＦｃＲｎ結合分子は、バリアントＦｃ領域を含み、バリアントＦｃ領域は、ホモ二量体を形成する２つのＦｃドメインからなるか、又はそれらを含み、Ｆｃド

メインの各々のアミノ酸配列は、配列番号１のアミノ酸配列からなるか、又はそれを含む。

【０１１１】

一実施形態では、ＦｃＲｎ結合分子は、バリアントＦｃ領域を含み、バリアントＦｃ領域は、ホモ二量体を形成する２つのＦｃドメインからなるか、又はそれらを含み、Ｆｃドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号２のアミノ酸配列からなるか、又はそれを含む。

【０１１２】

一実施形態では、ＦｃＲｎ結合分子は、バリアントＦｃ領域を含み、バリアントＦｃ領域は、ホモ二量体を形成する２つのＦｃドメインからなるか、又はそれらを含み、Ｆｃドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号３のアミノ酸配列からなるか、又はそれを含む。

【０１１３】

一実施形態では、ＦｃＲｎ結合分子は、バリアントＦｃ領域を含み、バリアントＦｃ領域は、エフガルチギモド（ＣＡＳ　Ｒｅｇｉｓｔｒｙ　Ｎｏ．１８２１４０２－２１－４）を含むか、又はそれからなる。本明細書で使用される場合、「エフガルチギモド」という用語は、「エフガルチギモドアルファ」と互換性である。いくつかの実施形態では、エフガルチギモドは、エフガルチギモドアルファ－ｆｃａｂである。

【０１１４】

一実施形態では、バリアントＦｃ領域は、ヘテロ二量体化を促進するように修飾されている。そのような修飾は、当該技術分野で既知であり、ヘテロ二量体化を促進するためのいずれかの好適な手段が、本明細書に記載されるＦｃＲｎ／抗原結合分子を生成するために使用され得る。いくつかの実施形態では、バリアントＦｃ領域は、ＦｃドメインのＣＨ３ドメインの境界面を形成するアミノ酸残基の１つ以上の変異を含む。いくつかの実施形態では、バリアントＦｃ領域は、ノブイントゥホール変異を含む（例えば、国際公開第２００６／０２８９３６号を参照されたく、この文献は、その全体が参照により組み込まれる）。Ｉｇ重鎖の誤対合は、この技術において、ＩｇＧにおけるＣＨ３ドメインの境界面を形成する選択されたアミノ酸を変異させることによって低減される。２つの重鎖が直接相互作用する、ＣＨ３ドメイン内の位置において、小さい側鎖（ホール）を有する１つ以上のアミノ酸が、一方の重鎖の配列内に導入されており、大きい側鎖（ノブ）を有する１つ以上のアミノ酸が、他方の重鎖上の対応する相互作用残基位置（複数可）内に導入されている。Ｆｃ領域のＦｃドメインは、同じサブクラス（例えば、ＩｇＧ１又はＩｇＧ３）又は異なるサブクラス（例えば、ＩｇＧ１及びＩｇＧ３、又はＩｇＧ３及びＩｇＧ４）の免疫グロブリン鎖から構成され得る。

【０１１５】

いくつかの実施形態では、バリアントＦｃ領域は、２つのＦｃドメインを含むか、又はそれらからなり、Ｆｃドメインのうちの一方は、アミノ酸Ｗを、ＥＵ位置３６６において含む。いくつかの実施形態では、バリアントＦｃ領域は、２つのＦｃドメインを含むか、又はそれらからなり、Ｆｃドメインのうちの一方は、アミノ酸Ｓ、Ａ、及びＶを、それぞれ、ＥＵ位置３６６、３６８、及び４０７において含む。いくつかの実施形態では、バリアントＦｃ領域は、２つのＦｃドメインを含むか、又はそれらからなり、一方のＦｃドメインは、アミノ酸Ｗを、ＥＵ位置３６６において含み、他方のＦｃドメインは、アミノ酸Ｓ、Ａ、及びＶを、それぞれ、ＥＵ位置３６６、３６８、及び４０７において含む。

【０１１６】

いくつかの実施形態では、バリアントＦｃ領域は、２つのＦｃドメインを含むか、又はそれらからなり、一方のＦｃドメインは、アミノ酸Ｅ及びＤを、それぞれ、ＥＵ位置３７０及び４０９において含み、他方のＦｃドメインは、アミノ酸Ｋを、ＥＵ位置３５７及び３９９において含む。いくつかの実施形態では、バリアントＦｃ領域は、２つのＦｃドメインを含むか、又はそれらからなり、一方のＦｃドメインは、Ｈ及びＡを、それぞれ、ＥＵ位置３６４及び４０５において含み、他方のＦｃドメインは、アミノ酸Ｔ及びＦを、そ

れぞれ、ＥＵ位置３４９及び３９４において含む。いくつかの実施形態では、バリアントＦｃ領域は、２つのＦｃドメインを含むか、又はそれらからなり、一方のＦｃドメインは、アミノ酸Ｖ、Ｙ、Ａ、及びＶを、それぞれ、ＥＵ位置３５０、３５１、４０５、及び４０７において含み、他方のＦｃドメインは、アミノ酸Ｖ、Ｌ、Ｌ、及びＷを、それぞれ、ＥＵ位置３５０、３６６、３９２、及び３９４において含む。いくつかの実施形態では、バリアントＦｃ領域は、２つのＦｃドメインを含むか、又はそれらからなり、一方のＦｃドメインは、アミノ酸Ｄ、Ｍ、及びＡを、それぞれ、ＥＵ位置３６０、３９９、及び４０７において含み、他方のＦｃドメインは、アミノ酸Ｒ、Ｒ、Ｖ、及びＶを、それぞれ、ＥＵ位置３４５、３４７、３６６、及び４０９において含む。いくつかの実施形態では、バリアントＦｃ領域は、２つのＦｃドメインを含むか、又はそれらからなり、一方のＦｃドメインは、アミノ酸Ｄを、ＥＵ位置４０９及び３９２において含み、他方のＦｃドメインは、アミノ酸Ｋを、ＥＵ位置３９９及び３５６において含む。いくつかの実施形態では、バリアントＦｃ領域は、２つのＦｃドメインを含むか、又はそれらからなり、一方のＦｃドメインは、アミノ酸Ｅ、Ｗ、及びＣを、それぞれ、ＥＵ位置３６０、４０９、及び３４９において含み、他方のＦｃドメインは、アミノ酸Ｒ、Ｖ、Ｔ、及びＣを、それぞれ、ＥＵ位置３４７、３９９、４０５、及び３５４において含む。いくつかの実施形態では、バリアントＦｃ領域は、２つのＦｃドメインを含むか、又はそれらからなり、一方のＦｃドメインは、アミノ酸Ｅ及びＷを、それぞれ、ＥＵ位置３７０及び４０９において含み、他方のＦｃドメインは、アミノ酸Ｎ、Ｖ、及びＴを、それぞれ、ＥＵ位置３５７、３９９、及び４０５において含む。

【０１１７】

一実施形態では、ＦｃＲｎ結合分子は、バリアントＦｃ領域からなり、バリアントＦｃ領域は、ヘテロ二量体を形成する２つのＦｃドメインを含むか、又はそれらからなり、第１のＦｃドメインのアミノ酸配列は、配列番号４、配列番号５、及び配列番号６を含むか、若しくはそれらからなるアミノ酸配列から選択され、かつ／又は第２のＦｃドメインのアミノ酸配列は、配列番号７、配列番号８、及び配列番号９を含むか、若しくはそれらからなるアミノ酸配列から選択される。一実施形態では、ＦｃＲｎ結合分子は、バリアントＦｃ領域からなり、バリアントＦｃ領域は、ヘテロ二量体を形成する２つのＦｃドメインを含むか、又はそれらからなり、第１のＦｃドメインのアミノ酸配列は、配列番号７、配列番号８、及び配列番号９を含むか、若しくはそれらからなるアミノ酸配列から選択され、かつ／又は第２のＦｃドメインのアミノ酸配列は、配列番号４、配列番号５、及び配列番号６を含むか、若しくはそれらからなるアミノ酸配列から選択される。一実施形態では、ＦｃＲｎ結合分子は、バリアントＦｃ領域からなり、バリアントＦｃ領域は、ヘテロ二量体を形成する２つのＦｃドメインを含むか、又はそれらからなり、第１のＦｃドメインのアミノ酸配列は、配列番号４を含むか、又はそれからなり、第２のＦｃドメインのアミノ酸配列は、配列番号７を含むか、又はそれからなる。一実施形態では、ＦｃＲｎ結合分子は、バリアントＦｃ領域からなり、バリアントＦｃ領域は、ヘテロ二量体を形成する２つのＦｃドメインを含むか、又はそれらからなり、第１のＦｃドメインのアミノ酸配列は、配列番号５を含むか、又はそれからなり、第２のＦｃドメインのアミノ酸配列は、配列番号８を含むか、又はそれからなる。一実施形態では、ＦｃＲｎ結合分子は、バリアントＦｃ領域からなり、バリアントＦｃ領域は、ヘテロ二量体を形成する２つのＦｃドメインを含むか、又はそれらからなり、第１のＦｃドメインのアミノ酸配列は、配列番号６を含むか、又はそれからなり、第２のＦｃドメインのアミノ酸配列は、配列番号９を含むか、又はそれからなる。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ結合分子は、ＦｃＲｎアンタゴニストである。

表１．バリアントＦｃ領域のアミノ酸配列

【表１】

配列番号	アミノ酸配列
1	CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALKFHYTQKSLSLSPG
2	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGK
3	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPG
4	CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL**W**CLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALKFHYTQKSLSLSPG
5	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL**W**CLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPG
6	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL**W**CLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGK
7	CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL**S**C**A**VKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL**V**SKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALKFHYTQKSLSLSPG
8	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL**S**C**A**VK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL**V**SKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPG
9	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL**S**C**A**VK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL**V**SKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGK

【０１１８】

いくつかの実施形態では、バリアントＦｃ領域は、アミノ酸Ｙ、Ｔ、Ｅ、Ｋ、及びＦを、それぞれ、ＥＵ位置２５２、２５４、２５６、４３３、及び４３４において含む第１のＦｃドメインと、アミノ酸Ｋ及びＦを、それぞれ、ＥＵ位置４３３及び４３４において含む第２のＦｃドメインと、を含む。いくつかの実施形態では、第１のＦｃドメインは、配列番号１のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、第１のＦｃドメインは、配列番号２のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、第１のＦｃドメインは、配列番号３のアミノ酸配列を含む。

【０１１９】

いくつかの実施形態では、バリアントＦｃ領域は、アミノ酸Ｙ、Ｔ、Ｅ、Ｗ、Ｋ、及びＦを、それぞれ、ＥＵ位置２５２、２５４、２５６、３６６、４３３、及び４３４において含む第１のＦｃドメインと、アミノ酸Ｓ、Ａ、Ｖ、Ｋ、及びＦを、それぞれ、ＥＵ位置３６６、３６８、４０７、４３３、及び４３４において含む第２のＦｃドメインと、を含む。いくつかの実施形態では、第１のＦｃドメインは、配列番号４のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、第１のＦｃドメインは、配列番号５のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、第１のＦｃドメインは、配列番号６のアミノ酸配列を含む。

【０１２０】

いくつかの実施形態では、バリアントＦｃ領域は、アミノ酸Ｙ、Ｔ、Ｅ、Ｓ、Ａ、Ｖ、Ｋ、及びＦを、それぞれ、ＥＵ位置２５２、２５４、２５６、３６６、３６８、４０７、４３３、及び４３４において含む第１のＦｃドメインと、アミノ酸Ｗ、Ｋ、及びＦを、それぞれ、ＥＵ位置３６６、４３３、及び４３４において含む第２のＦｃドメインと、を含む。いくつかの実施形態では、第１のＦｃドメインは、配列番号７のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、第１のＦｃドメインは、配列番号８のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、第１のＦｃドメインは、配列番号９のアミノ酸配列を含む。

【０１２１】

一実施形態では、抗ＦｃＲｎ抗体は、ロザノリキシズマブ（ＵＣＢ７６６５）、ニポカリマブ（Ｍ２８１）、オリラノリマブ（ＡＬＸＮ１８３０／ＳＹＮＴ００１）、又はバトクリマブ（ＩＭＶＴ－１４０１／ＲＶＴ１４０１／ＨＢＭ９１６１）である。

【０１２２】

一実施形態では、ＦｃＲｎに特異的に結合し、ＦｃＲｎへの免疫グロブリンのＦｃ領域の結合を阻害する抗体は、Ｍ２８１としても既知のニポカリマブである。ニポカリマブは、完全長「Ｆｃデッド」ＩｇＧ１モノクローナル抗体である。ニポカリマブは、静脈内注入として、重症筋無力症（ＭＧ）及び温式抗体自己免疫性溶血性貧血（ＷＡＩＨＡ）の治療のための第２／３相臨床治験において、かつ胎児及び新生児溶血性疾患（ＨＤＦＮ）、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、関節リウマチ（ＲＡ）、並びにシェーグレン症候群（ＳＳ）の治療のための第２相臨床治験において投与されている。ニポカリマブは、以下の表２に記載の軽鎖（配列番号１０）及び重鎖（配列番号１１）配列を含む（配列番号１０のＶＬ及び配列番号１１のＶＨは、下線付きである）。

表２．ニポカリマブの重鎖及び軽鎖配列

【表２】

配列番号	アミノ酸配列
10	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIYGDSERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGSGIYVFGTGTKVTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
11	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGSQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

【０１２３】

一実施形態では、ＦｃＲｎに特異的に結合し、ＦｃＲｎへの免疫グロブリンのＦｃ領域

の結合を阻害する抗体は、ＵＣＢ　７６６５としても既知のロザノリキシズマブである。ロザノリキシズマブは、完全長ヒト化ＩｇＧ４モノクローナル抗体である。ロザノリキシズマブは、皮下注入として、ＭＧ、免疫性血小板減少症（ＩＴＰ）、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー（ＣＩＤＰ）、自己免疫性脳炎（ＡＩＥ）、及びミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質関連疾患（ＭＯＧ－ＡＤ）についての臨床治験において投与されている。ロザノリキシズマブは、以下の表３に記載の軽鎖（配列番号１２）及び重鎖（配列番号１３）配列を含む（配列番号１２のＶＬ及び配列番号１３のＶＨは、下線付きである）。

表３．ロザノリキシズマブの重鎖及び軽鎖配列

【表３】

配列番号	アミノ酸配列
12	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLVGASGKTYLYWLFQKPGKAPKRLIYLVSTLDSGIPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQGTHFPHTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
13	EVPLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFSNYGMVWVRQAPGKGLEWVAYIDSDGDNTYYRDSVKGRFTISRDNAKSSLYLQMNSLRAEDTAVYYCTTGIVRPFLYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

【０１２４】

一実施形態では、ＦｃＲｎに特異的に結合し、ＦｃＲｎへの免疫グロブリンのＦｃ領域の結合を阻害する抗体は、ＳＹＮＴ００１／ＡＬＸＮ１８３０としても既知のオリラノリマブである。オリラノリマブは、別の完全長ヒト化ＩｇＧ４モノクローナル抗体である。オリラノリマブは、静脈内注入として、ＷＡＩＨＡ及び天疱瘡の治療のための第２相臨床治験において投与されている。オリラノリマブは、以下の表４に記載の軽鎖（配列番号１４）及び重鎖（配列番号１５）配列を含む（配列番号１４のＶＬ及び配列番号１５のＶＨは、下線付きである）。

表４．オリラノリマブの重鎖及び軽鎖配列

【表４】

配列番号	アミノ酸配列
14	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASDHINNWLAWYQQKPGQAPRLLISG ATSLETGVPSRFSGSGTGKDYTLTISSLQPEDFATYYCQQYWSTPYTFGGG TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC
15	QVQLVQSGAELKKPGASVKLSCKASGYTFTSYGISWVKQATGQGLEWIG EIYPRSGNTYYNEKFKGRATLTADKSTSTAYMELRSLRSEDSAVYFCARS TTVRPPGIWGTGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTC NVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG

【０１２５】

一実施形態では、ＦｃＲｎに特異的に結合し、ＦｃＲｎへの免疫グロブリンのＦｃ領域の結合を阻害する抗体は、ＩＭＶＴ１４０１／ＲＶＴ１４０１／ＨＢＭ９１６１としても既知のバトクリマブである。バトクリマブは、別の完全長「Ｆｃデッド」ＩｇＧ１モノクローナル抗体である。バトクリマブは、皮下注射として、ＭＧ、ＩＴＰ、グレーブス眼症、甲状腺眼疾患、及び視神経脊髄炎スペクトル障害（ＮＭＯＳＤ）の治療のための第２相臨床治験において投与されている。バトクリマブは、以下の表５に記載の軽鎖（配列番号１６）及び重鎖（配列番号１７）配列を含む（配列番号１６のＶＬ及び配列番号１７のＶＨは、下線付きである）。

表５．バトクリマブの重鎖及び軽鎖配列

【表５】

配列番号	アミノ酸配列
16	SYVLTQSPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVYD DSDRPSGIPERFSASNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHVVF GGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVA WKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVT HEGSTVEKTVAPTECS
17	QLLLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSLSSSFSYWVWIRQPPGKGLEWIG TIYYSGNTYYNPSLKSRLTISVDTSKNHFSLKLSSVTAADTAVYYCARRAG ILTGYLDSWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

【０１２６】

ＦｃＲｎ／抗原結合分子

一態様では、本開示は、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はそれらの断片を提供する。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるＦｃＲｎ／抗原結合分子は、ＦｃＲｎ結合分子

と、１つのみの抗原結合ドメインと、を含む。ＦｃＲｎ結合分子は、本明細書に記載されるいずれかのＦｃＲｎ結合分子であり得る。同様に、抗原結合ドメインは、本明細書に記載されるいずれかの抗原結合ドメインであり得る。

【０１２７】

いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、ＦｃＲｎ結合分子のＣ末端に連結されている。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、ＦｃＲｎ結合分子のＮ末端に連結されている。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、ＦｃＲｎ結合分子に、Ｃ末端又はＮ末端以外の位置において連結されている。抗原結合ドメインは、ＦｃＲｎ結合分子に共有結合的に連結されてもよく、又はそれに非共有結合的に連結されてもよい。

【０１２８】

いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、ＦｃＲｎ結合分子のＣ末端に融合している。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、ＦｃＲｎ結合分子のＮ末端に融合している。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、ＦｃＲｎ結合分子に、Ｃ末端又はＮ末端以外の位置において融合している。

【０１２９】

いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ結合分子は、Ｆｃ領域、例えば、バリアントＦｃ領域である。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、バリアントＦｃ領域のＦｃドメインのうちの一方のＣ末端に連結されているか又は融合している。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、バリアントＦｃ領域のＦｃドメインのうちの一方のＮ末端に連結されているか又は融合している。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、ＦｃＲｎ結合分子に、Ｃ末端又はＮ末端以外の位置において連結されているか又は融合している。

【０１３０】

いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、ＦｃＲｎ結合分子のＮ末端若しくはＣ末端に直接連結されてもよく、又はそれに直接融合してもよい。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、ＦｃＲｎ結合分子のＮ末端又はＣ末端に、リンカーを介して連結されている。いくつかの実施形態では、リンカーは、切断不可能なリンカーである。

【０１３１】

いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、ＦｃドメインのＮ末端又はＣ末端に直接連結され得る（例えば、融合し得る）。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、ＦｃドメインのＮ末端又はＣ末端に、リンカーを介して連結されている。リンカーは、本明細書に記載されるものを含むいずれかの好適なリンカーであり得る。

【０１３２】

抗原結合ドメイン

一態様では、抗原結合ドメインが、本開示によって提供される。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるＦｃＲｎ／抗原結合分子は、１つ以上のＦｃＲｎ結合分子を、１つ以上の抗原結合ドメインとの組み合わせで含む。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるＦｃＲｎ／抗原結合分子は、１つ以上のＦｃ領域又はそれらのＦｃＲｎ結合断片を、１つ以上の抗原結合ドメインとの組み合わせで含む。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、抗体に由来するポリペプチドであり、抗体は、ｓｄＡｂ（例えば、ＶＨＨ断片）、Ｆａｂ断片、ｓｃＦｖ、ＶＨ、又はＶＬを含むが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、合成抗原結合タンパク質又は抗体模倣物タンパク質であり、合成抗原結合タンパク質又は抗体模倣物タンパク質は、ａｎｔｉｃａｌｉｎ又はＤＡＲＰｉｎを含むが、これらに限定されない。

【０１３３】

いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、そのＣ末端において付加された１つ以上のアミノ酸を更に含む。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、Ｃ末端において付加された１つ以上のアミノ酸を更に含み、１つ以上のアミノ酸は、Ａ、ＡＧ、ＧＧ、及びＰＰから選択される。

【０１３４】

抗原結合ドメインは、いずれかの抗原に結合し得る。いくつかの実施形態では、抗原は、非ヒト抗原、例えば、ヒトによって通常発現されず、ヒトにおいて通常見出されないタンパク質又はその断片である。いくつかの実施形態では、非ヒト抗原は、ヒトによって通常発現されないが、ヒトにおいて見出され得るタンパク質又はその断片である。ヒトにおいて見出され得る非ヒト抗原の例としては、病原体によって発現されるタンパク質又はそれらの断片、例えば、細菌又はウイルスタンパク質又はそれらの断片が挙げられる。これらの病原性タンパク質又はそれらの断片は、ヒトにおいて、感染及び／又は免疫化に起因して見出され得る。したがって、いくつかの実施形態では、ヒトにおいて見出され得る非ヒト抗原は、ウイルス抗原である。いくつかの実施形態では、ウイルスは、狂犬病ウイルスである。いくつかの実施形態では、狂犬病ウイルスに結合する抗原結合ドメインは、ＶＨＨ断片である。いくつかの実施形態では、狂犬病ウイルスに結合するＶＨＨ断片は、以下の表６に示される配列番号２９のアミノ酸配列を含む（ＣＤＲは、下線付きである）。いくつかの実施形態では、狂犬病ウイルスに結合するＶＨＨ断片は、ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の組み合わせを含み、ＣＤＲ１は、ＳＳＤＭＳ（配列番号２６）であり、ＣＤＲ２は、ＧＩＮＳＧＧＧＲＴＬＹＡＤＳＶＫＧ（配列番号２７）であり、ＣＤＲ３は、ＳＷＹＴＤＹ（配列番号２８）である。

表６．３Ｒａｂ　ＶＨＨ

【表６】

配列番号	アミノ酸配列
29	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGSSDMSWVRQAPGKGPEWVS GINSGGGRTLYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKSEDTAVYYCAT DLYGSSWYTDYWSQGTQVTVSS

【０１３５】

いくつかの実施形態では、非ヒト抗原は、ヒトにおいて見出されない非ヒト抗原である。ヒトにおいて見出されない非ヒト抗原の例としては、病原性でなく、ヒト対応物を有しないタンパク質又はそれらの断片、例えば、ニワトリ卵白リゾチーム（ＨＥＬ）又はオボアルブミンが挙げられる。

【０１３６】

いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、ＨＥＬに特異的に結合する。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、ＨＥＬに特異的に結合し、Ｆａｂ断片、ｓｃＦｖ、及びｓｄＡｂから選択される。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、ＨＥＬに特異的に結合し、Ｆａｂ断片又はｓｃＦｖである。

【０１３７】

いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、Ｆａｂ断片又はｓｃＦｖであり、Ｆａｂ断片又はｓｃＦｖは、配列番号２５のアミノ酸配列を含むＶＨのＨＣＤＲ１アミノ酸配列、ＨＣＤＲ２アミノ酸配列、及びＨＣＤＲ３アミノ酸配列を含み、配列番号２４のアミノ酸配列を含むＶＬのＬＣＤＲ１アミノ酸配列、ＬＣＤＲ２アミノ酸配列、及びＬＣＤＲ３アミノ酸配列を含む。

【０１３８】

いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、Ｆａｂ断片又はｓｃＦｖであり、Ｆａｂ断片又はｓｃＦｖは、ＶＨＣＤＲ１、ＶＨＣＤＲ２、ＶＨＣＤＲ３、ＶＬＣＤＲ１、ＶＬＣＤＲ２、及びＶＬＣＤＲ３の組み合わせを含み、１、２、３、４、又は５つのアミノ酸は、配列番号１８、１９、２０、２１、２２、及び２３から選択されるアミノ酸配列のうちの少なくとも１つにおいて異なる。いくつかの実施形態では、いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、Ｆａｂ断片又はｓｃＦｖであり、Ｆａｂ断片又はｓｃＦｖは、配列番号１８、１９、２０、２１、２２、及び２３から選択されるＶＨＣＤＲ１、ＶＨＣＤＲ２、ＶＨＣＤＲ３、ＶＬＣＤＲ１、ＶＬＣＤＲ２、及びＶＬＣＤＲ３の組み合わせを含む。

【０１３９】
いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、Ｆａｂ断片又はｓｃＦｖであり、Ｆａｂ断片又はｓｃＦｖは、ＶＨＣＤＲ１、ＶＨＣＤＲ２、ＶＨＣＤＲ３、ＶＬＣＤＲ１、ＶＬＣＤＲ２、及びＶＬＣＤＲ３の組み合わせからなり、１、２、３、４、又は５つのアミノ酸は、配列番号１８、１９、２０、２１、２２、及び２３から選択されるアミノ酸配列のうちの少なくとも１つにおいて異なる。いくつかの実施形態では、いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、Ｆａｂ断片又はｓｃＦｖであり、Ｆａｂ断片又はｓｃＦｖは、配列番号１８、１９、２０、２１、２２、及び２３から選択されるＶＨＣＤＲ１、ＶＨＣＤＲ２、ＶＨＣＤＲ３、ＶＬＣＤＲ１、ＶＬＣＤＲ２、及びＶＬＣＤＲ３の組み合わせからなる。

【０１４０】
いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、Ｆａｂ断片又はｓｃＦｖであり、Ｆａｂ断片又はｓｃＦｖは、ＶＨ及びＶＬを含み、ＶＨは、配列番号２５のアミノ酸配列と少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％同一であるアミノ酸配列を含み、ＶＬは、配列番号２４のアミノ酸配列と少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％同一であるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、Ｆａｂ断片又はｓｃＦｖであり、Ｆａｂ断片又はｓｃＦｖは、ＶＨ及びＶＬを含み、ＶＨは、配列番号２５のアミノ酸配列を含み、ＶＬは、配列番号２４のアミノ酸配列を含む。

【０１４１】
いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、Ｆａｂ断片又はｓｃＦｖであり、Ｆａｂ断片又はｓｃＦｖは、ＶＨ及びＶＬを含み、ＶＨは、配列番号２５から選択されるアミノ酸配列と少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％同一であるアミノ酸配列からなり、ＶＬは、配列番号２４から選択されるアミノ酸配列と少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％同一であるアミノ酸配列からなる。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、Ｆａｂ断片又はｓｃＦｖであり、Ｆａｂ断片又はｓｃＦｖは、ＶＨ及びＶＬを含み、ＶＨは、配列番号２５のアミノ酸配列からなり、ＶＬは、配列番号２４のアミノ酸配列からなる。

【０１４２】
いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、狂犬病ウイルスタンパク質、例えば、狂犬病ウイルスのエンベロープタンパク質に特異的に結合する。いくつかの実施形態では、狂犬病ウイルスタンパク質は、狂犬病Ｇタンパク質である。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、狂犬病ウイルスタンパク質に特異的に結合し、Ｆａｂ断片、ｓｃＦｖ、及びｓｄＡｂから選択される。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、狂犬病ウイルスタンパク質に特異的に結合し、ｓｄＡｂ、例えば、ＶＨＨ断片である。

【０１４３】
いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、ＶＨＨ断片であり、ＶＨＨ断片は、配列番号２９のアミノ酸配列を含むＶＨＨ断片のＣＤＲ１アミノ酸配列、ＣＤＲ２アミノ酸配列、及びＣＤＲ３アミノ酸配列を含む。

【０１４４】
いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、ＶＨＨ断片であり、ＶＨＨ断片は、ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の組み合わせを含み、１、２、３、４、又は５つのアミノ酸は、配列番号２６、２７、及び２８から選択されるアミノ酸配列のうちの少なくとも１つにおいて異なる。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、ＶＨＨ断片であり、ＶＨＨ断片は、配列番号２６、２７、及び２８から選択されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の組み合わせを含む。

【０１４５】
いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、ＶＨＨ断片であり、ＶＨＨ断片は、Ｃ

ＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の組み合わせからなり、１、２、３、４、又は５つのアミノ酸は、配列番号２６、２７、及び２８から選択されるアミノ酸配列のうちの少なくとも１つにおいて異なる。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、ＶＨＨ断片であり、ＶＨＨ断片は、配列番号２６、２７、及び２８から選択されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の組み合わせからなる。

【０１４６】

いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、ＶＨＨ断片であり、ＶＨＨ断片は、配列番号２９のアミノ酸配列と少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％同一であるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、ＶＨＨ断片であり、ＶＨＨ断片は、配列番号２９のアミノ酸配列を含む。

【０１４７】

いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、ＶＨＨ断片であり、ＶＨＨ断片は、配列番号２９のアミノ酸配列と少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％同一であるアミノ酸配列からなる。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、ＶＨＨ断片であり、ＶＨＨ断片は、配列番号２９のアミノ酸配列からなる。

【０１４８】

リンカー

抗原結合ドメインは、ＦｃＲｎ結合分子（例えば、Ｆｃドメイン）のＮ末端又はＣ末端に連結され得る。代替として、抗原結合ドメインは、ＦｃＲｎ結合分子（例えば、Ｆｃドメイン）Ｎ末端又はＣ末端以外の位置において連結され得る。

【０１４９】

いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、ＦｃＲｎ結合分子に非共有結合的に連結され得る。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、ＦｃＲｎ結合分子に共有結合的に連結され得る。

【０１５０】

いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、ＦｃＲｎ結合分子のＮ末端又はＣ末端に直接連結され得る（例えば、融合し得る）。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、ＦｃＲｎ結合分子のＮ末端又はＣ末端に、リンカーを介して連結されている。いくつかの実施形態では、リンカーは、切断不可能なリンカーである。

【０１５１】

いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、ＦｃドメインのＮ末端又はＣ末端に直接連結され得る（例えば、融合し得る）。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、ＦｃドメインのＮ末端又はＣ末端に、リンカーを介して連結されている。いくつかの実施形態では、リンカーは、切断不可能なリンカーである。本明細書で使用される場合、「切断不可能なリンカー」という用語は、所与の酵素、化学薬剤、又は光照射のうちの１つ以上によって容易に切断されないリンカーを指す。いくつかの実施形態では、酵素は、プロテアーゼである。

【０１５２】

いくつかの実施形態では、リンカーは、合成化合物リンカー、例えば、化学架橋剤などである。市販されている好適な架橋剤の非限定的な例としては、Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド（ＮＨＳ）、ジスクシンイミジルスベレート（ＤＳＳ）、ビス（スルホスクシンイミジル）スベレート（ＢＳ３）、ジチオビス（スクシンイミジルプロピオネート）（ＤＳＰ）、ジチオビス（スルホスクシンイミジルプロピオネート）（ＤＴＳＳＰ）、エチレングリコールビス（スクシンイミジルスクシネート）（ＥＧＳ）、エチレングリコールビス（スルホスクシンイミジルスクシネート）（スルホ－ＥＧＳ）、ジスクシンイミジルタータレート（ＤＳＴ）、ジスルホスクシンイミジルタータレート（スルホ－ＤＳＴ）、ビス［２－（スクシンイミドオキシカルボニルオキシ）エチル］スルホン（ＢＳＯＣＯＥＳ）、及びビス［２－（スルホスクシンイミドオキシカルボニルオキシ）エチル］スルホン（

スルホ－ＢＳＯＣＯＥＳ）が挙げられる。

【０１５３】

上記のように、本明細書に開示されるＦｃドメインは、ヒンジ領域の一部分を含み得る。したがって、抗原結合ドメインは、ＦｃドメインのＮ末端に、このヒンジ領域を介して連結され得る。いくつかの実施形態では、１つ以上のアミノ酸が、抗原結合ドメインのＣ末端とＦｃドメインのＮ末端との間に含まれる。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインのＣ末端とＦｃドメインのＮ末端との間に含まれる１つ以上のアミノ酸は、自然ヒンジ領域のアミノ酸である。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインのＣ末端は、ＦｃドメインのＮ末端に、ヒンジ領域又はその一部分を介して融合している。いくつかの実施形態では、ヒンジ領域は、及びＩｇＧヒンジ領域、例えば、ヒトＩｇＧヒンジ領域である。

【０１５４】

いくつかの実施形態では、リンカーは、ペプチドリンカーである。ペプチドリンカーの例は、周知であり、当業者は、ＦｃＲｎ結合分子、例えば、Ｆｃドメインへの抗原結合ドメインの連結における使用のための好適なペプチドリンカーを選択することができる。

【０１５５】

ペプチドリンカーは、いずれかの長さのものであり得る。いくつかの実施形態では、リンカーペプチド配列の長さ及びアミノ酸組成は、ポリペプチドドメインの互いの向き及び／又は近接を変動させて、ＦｃＲｎ／抗原結合分子の所望の活性を達成するように最適化され得る。いくつかの実施形態では、ペプチドリンカーは、約１～約１００アミノ酸長、約８～約４０アミノ酸長、又は約１５アミノ酸～約２５アミノ酸長である。いくつかの実施形態では、ペプチドリンカーは、１～１００アミノ酸長、８～４０アミノ酸長、又は１５～２５アミノ酸長である。いくつかの実施形態では、ペプチドリンカーは、約８アミノ酸長、約９アミノ酸長、約１０アミノ酸長、約１１アミノ酸長、約１２アミノ酸長、約１３アミノ酸長、約１４アミノ酸長、約１５アミノ酸長、約１６アミノ酸長、約１７アミノ酸長、約１８アミノ酸長、約１９アミノ酸長、約２０アミノ酸長、約２１アミノ酸長、約２２アミノ酸長、約２３アミノ酸長、約２４アミノ酸長、約２５アミノ酸長、約２６アミノ酸長、約２７アミノ酸長、約２８アミノ酸長、約２９アミノ酸長、約３０アミノ酸長、約３１アミノ酸長、約３２アミノ酸長、約３３アミノ酸長、約３４アミノ酸長、約３５アミノ酸長、約３６アミノ酸長、約３７アミノ酸長、約３８アミノ酸長、約３９アミノ酸長、又は約４０アミノ酸長である。いくつかの実施形態では、ペプチドリンカーは、８アミノ酸長、９アミノ酸長、１０アミノ酸長、１１アミノ酸長、１２アミノ酸長、１３アミノ酸長、１４アミノ酸長、１５アミノ酸長、１６アミノ酸長、１７アミノ酸長、１８アミノ酸長、１９アミノ酸長、２０アミノ酸長、２１アミノ酸長、２２アミノ酸長、２３アミノ酸長、２４アミノ酸長、２５アミノ酸長、２６アミノ酸長、２７アミノ酸長、２８アミノ酸長、２９アミノ酸長、３０アミノ酸長、３１アミノ酸長、３２アミノ酸長、３３アミノ酸長、３４アミノ酸長、３５アミノ酸長、３６アミノ酸長、３７アミノ酸長、３８アミノ酸長、３９アミノ酸長、又は４０アミノ酸長である。

【０１５６】

いくつかの実施形態では、ペプチドリンカーは、グリシン残基及び／又はセリン残基のみを含有する（例えば、グリシン－セリンリンカー又はＧＳリンカー）。そのようなペプチドリンカーの例としては、Ｇｌｙ（ｘ）Ｓｅｒ（ｘは、０～６である）、又はＳｅｒ Ｇｌｙ（ｘ）（ｘは、０～６である）、（Ｇｌｙ Ｇｌｙ Ｇｌｙ Ｇｌｙ Ｓｅｒ）ｎ（ｎは、１以上の整数である）、及び（Ｓｅｒ Ｇｌｙ Ｇｌｙ Ｇｌｙ Ｇｌｙ）ｎ（ｎは、１以上の整数である）が挙げられる。いくつかの実施形態では、ペプチドリンカーは、（ＧＧＧＧＳ）ｎ及び（ＳＧＧＧＧ）ｎからなる群から選択されるアミノ酸配列を含み、ｎは、１～８である。いくつかの実施形態では、リンカーペプチドは、アミノ酸配列ＧＳＧ（従来のＧｌｙ／Ｓｅｒリンカーペプチド反復の接合部に生じる）が存在しないように修飾される。例えば、いくつかの実施形態では、ペプチドリンカーは、（ＧＧＧＸＸ）ｎＧＧＧＧＳ及びＧＧＧＧＳ（ＸＧＧＧＳ）ｎ（Ｘは、配列に挿入することができ、か

つ配列ＧＳＧを含むポリペプチドをもたらさない任意のアミノ酸であり、ｎは、０～４である）からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、リンカーペプチドの配列は、（ＧＧＧＸ１Ｘ２）ｎＧＧＧＧＳであり、Ｘ１は、Ｐであり、Ｘ２は、Ｓであり、ｎは、０～４である。いくつかの他の実施形態では、リンカーペプチドの配列は、（ＧＧＧＸ１Ｘ２）ｎＧＧＧＧＳであり、Ｘ１は、Ｇであり、Ｘ２は、Ｑであり、ｎは、０～４である。いくつかの他の実施形態では、リンカーペプチドの配列は、（ＧＧＧＸ１Ｘ２）ｎＧＧＧＧＳであり、Ｘ１は、Ｇであり、Ｘ２は、Ａであり、ｎは、０～４である。更に他の実施形態では、リンカーペプチドの配列は、ＧＧＧＧＳ（ＸＧＧＧＳ）ｎであり、Ｘは、Ｐであり、ｎは、０～４である。いくつかの実施形態では、本開示のリンカーペプチドは、アミノ酸配列$(GGGGA)_2GGGGS$を含むか又はそれからなる。いくつかの実施形態では、リンカーペプチドは、アミノ酸配列$(GGGGQ)_2GGGGS$を含むか又はそれからなる。別の実施形態では、リンカーペプチドは、アミノ酸配列$(GGGPS)_2GGGGS$を含むか又はそれからなる。別の実施形態では、リンカーペプチドは、アミノ酸配列ＧＧＧＧＳ$(PGGGS)_2$を含むか又はそれからなる。更に別の実施形態では、リンカーペプチドは、アミノ酸配列ＧＳＧＧＳ又はＳＧＧＳＧＳを含むか又はそれからなる。いくつかの実施形態では、リンカーペプチドは、アミノ酸配列ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ（配列番号３０）、ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ（配列番号３１）、又はＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ（配列番号３２）を含むか、又はそれからなる。

【０１５７】

いくつかの実施形態では、ペプチドリンカーは、約２０又は約３０アミノ酸長のＧＳリンカーである。いくつかの実施形態では、ペプチドリンカーは、２０又は３０アミノ酸長のＧＳリンカーである。

【０１５８】

重鎖分子

いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ／抗原結合分子は、本明細書に記載される第１の重鎖を含むことができる。いくつかの実施形態では、第１の重鎖は、リンカーによって結合した、Ｆｃドメイン及び抗原結合ドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ／抗原結合分子は、本明細書に記載される第２の重鎖を更に含むことができる。いくつかの実施形態では、第２の重鎖は、リンカーによって結合した、Ｆｃドメイン及び抗原結合ドメインを含む。いくつかの実施形態では、第２の重鎖は、Ｆｃドメインを含む。いくつかの実施形態では、第１及び第２の重鎖は、同じである。いくつかの実施形態では、第１及び第２の重鎖は、異なる。

【０１５９】

いくつかの実施形態では、第１及び第２の重鎖は、同じＦｃドメインを有する。いくつかの実施形態では、第１及び第２の重鎖は、異なるＦｃドメインを有する。いくつかの実施形態では、第１の重鎖は、Ｆｃドメイン及び抗原結合ドメインを含み、第２の重鎖は、Ｆｃを含むが、抗原結合ドメインを含まない。いくつかの実施形態では、第１の重鎖は、Ｆｃドメイン及び抗原結合ドメインを含み、第２の重鎖は、Ｆｃドメインを含むが、抗原結合ドメイン又はリンカーを含まない。いくつかの実施形態では、第１の重鎖は、Ｆｃドメイン、抗原結合ドメイン、及びリンカーを含み、第２の重鎖は、Ｆｃドメインを含むが、抗原結合ドメイン又はリンカーを含まない。

【０１６０】

いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、ＦｃドメインのＮ末端に連結されている。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、ＦｃドメインのＣ末端に連結されている。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、ＦｃドメインのＮ末端又はＣ末端以外の位置に連結されている。

【０１６１】

いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、ＦｃドメインのＮ末端に融合している。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、ＦｃドメインのＣ末端に融合している

。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、ＦｃドメインのＮ末端又はＣ末端以外の位置に融合している。

【０１６２】

いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、ＦｃドメインのＮ末端に、リンカーによって連結されている。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、ＦｃドメインのＣ末端に、リンカーによって連結されている。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、ＦｃドメインのＮ末端又はＣ末端以外の位置に、リンカーによって連結されている。

【０１６３】

いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、ＦｃドメインのＮ末端に、ペプチドリンカーによって融合している。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、ＦｃドメインのＣ末端に、ペプチドリンカーによって融合している。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、ＦｃドメインのＮ末端又はＣ末端以外の位置に、ペプチドリンカーによって融合している。

【０１６４】

いくつかの実施形態では、Ｆｃドメインは、配列番号１～９のうちのいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％同一であるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、Ｆｃドメインは、配列番号１～９のうちのいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％同一であるアミノ酸配列からなる。

【０１６５】

いくつかの実施形態では、Ｆｃドメインは、配列番号１～９のうちのいずれか１つのアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、Ｆｃドメインは、配列番号１～９のうちのいずれか１つのアミノ酸配列からなる。

【０１６６】

いくつかの実施形態では、第１及び第２の重鎖は、同じＦｃドメインを含む。いくつかの実施形態では、第１及び第２の重鎖の両方は、配列番号１～３のうちのいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％同一であるアミノ酸配列を含むＦｃドメインを含む。いくつかの実施形態では、第１及び第２の重鎖の両方は、配列番号１～３のうちのいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％同一であるアミノ酸配列からなるＦｃドメインを含む。いくつかの実施形態では、第１及び第２の重鎖の両方は、配列番号１～３のうちのいずれか１つのアミノ酸配列を含むＦｃドメインを含む。いくつかの実施形態では、第１及び第２の重鎖の両方は、配列番号１～３のうちのいずれか１つのアミノ酸配列からなるＦｃドメインを含む。

【０１６７】

いくつかの実施形態では、第１及び第２の重鎖は、異なるＦｃドメインを含む。いくつかの実施形態では、第１の重鎖は、配列番号４～６のうちのいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％同一であるアミノ酸配列を含むＦｃドメインを含み、第２の重鎖は、配列番号７～９のうちのいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％同一であるアミノ酸配列を含むＦｃドメインを含む。いくつかの実施形態では、第１の重鎖は、配列番号４～６のうちのいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％同一であるアミノ酸配列からなるＦｃドメインを含み、第２の重鎖は、配列番号７～９のうちのいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％同一であるアミノ酸配列からなるＦｃドメインを含む。いくつかの実施形態

では、第１の重鎖は、配列番号４～６のうちのいずれか１つのアミノ酸配列を含むＦｃドメインを含み、第２の重鎖は、配列番号７～９のうちのいずれか１つのアミノ酸配列を含むＦｃドメインを含む。いくつかの実施形態では、第１の重鎖が、配列番号４のアミノ酸配列又はそのバリアントを含むＦｃドメインを含むときに、第２の重鎖は、配列番号７又はそのバリアントを含むＦｃドメインを含む。いくつかの実施形態では、第１の重鎖が、配列番号５のアミノ酸配列又はそのバリアントを含むＦｃドメインを含むときに、第２の重鎖は、配列番号８又はそのバリアントを含むＦｃドメインを含む。いくつかの実施形態では、第１の重鎖が、配列番号６のアミノ酸配列又はそのバリアントを含むＦｃドメインを含むときに、第２の重鎖は、配列番号９又はそのバリアントを含むＦｃドメインを含む。

【０１６８】

いくつかの実施形態では、第１及び第２の重鎖は、ペプチドリンカーを更に含む。いくつかの実施形態では、第１及び第２の重鎖は、同じペプチドリンカーを更に含む。いくつかの実施形態では、第１及び第２の重鎖は、異なるペプチドリンカーを更に含む。いくつかの実施形態では、第１の重鎖は、Ｆｃドメイン、ペプチドリンカー、及び抗原結合ドメインを含み、第２の重鎖は、Ｆｃドメインを含むが、ペプチドリンカー又は抗原結合ドメインを含まない。第１及び重鎖によってコードされたペプチドリンカーは、本明細書に記載されるいずれかのものであることができる。いくつかの実施形態では、リンカーは、配列番号３０、３１、又は３２のアミノ酸配列を含む。

【０１６９】

いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ／抗原結合分子は、配列番号３４のアミノ酸配列と少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、若しくは９９％同一であるアミノ酸配列を含むか、又はそれからなる。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ／抗原結合分子は、配列番号３４のアミノ酸配列を含むか、又はそれからなる。

【０１７０】

いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ／抗原結合分子は、配列番号３４のアミノ酸配列又はそのバリアントと、Ｃ末端において付加された１つ以上のアミノ酸と、を含む。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ／抗原結合分子は、配列番号３４のアミノ酸配列又はそのバリアントと、Ｃ末端において付加された１つ以上のアミノ酸と、を含み、１つ以上のアミノ酸は、Ａ、ＡＧ、ＧＧ、及びＰＰから選択される。

【０１７１】

いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ／抗原結合分子の第１の重鎖は、配列番号３４のアミノ酸配列と少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、若しくは９９％同一であるアミノ酸配列を含むか、又はそれからなり、ＦｃＲｎ／抗原結合分子の第２の重鎖は、抗原結合ドメインを含まない。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ／抗原結合分子の第２の重鎖は、Ｆｃドメインを含むが、抗原結合ドメインを含まない。任意選択で、ＦｃＲｎ／抗原結合分子の第２の重鎖は、配列番号８のアミノ酸配列と少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、若しくは９９％同一であるアミノ酸配列を含むか、又はそれからなる。

【０１７２】

いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ／抗原結合分子の第１の重鎖は、配列番号３４のアミノ酸配列を含むか、又はそれからなり、ＦｃＲｎ／抗原結合分子の第２の重鎖は、抗原結合ドメインを含まない。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ／抗原結合分子の第２の重鎖は、Ｆｃドメインを含むが、抗原結合ドメインを含まない。任意選択で、ＦｃＲｎ／抗原結合分子の第２の重鎖は、配列番号８のアミノ酸配列を含むか、又はそれからなる。

【０１７３】

ポリヌクレオチド、ベクター、及び産生方法

本開示はまた、本明細書に開示されるＦｃＲｎ／抗原結合分子又はそれらの断片をコードする、ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、

本開示の抗原結合ドメインをコードする。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、本開示のＦｃＲｎ結合分子をコードする。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、本開示のＦｃ領域をコードする。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、本開示のＦｃドメインをコードする。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、抗原結合ドメイン、ＦｃＲｎ結合分子、及びリンカーのうちの１つ以上をコードする。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、抗原結合ドメイン及びＦｃＲｎ結合分子をコードし、任意選択で、リンカーをコードする。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、抗原結合ドメイン、Ｆｃ領域、及びリンカーのうちの１つ以上をコードする。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、抗原結合ドメイン及びＦｃ領域をコードし、任意選択で、リンカーをコードする。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、１つの抗原結合ドメインと、Ｆｃ領域と、を含む、ＦｃＲｎ／抗原結合分子をコードする。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、抗原結合ドメイン、Ｆｃドメイン、及びリンカーのうちの１つ以上をコードする。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、抗原結合ドメイン及びＦｃドメインをコードし、任意選択で、リンカーをコードする。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、１つの抗原結合ドメインと、１つ以上のＦｃドメインと、を含む、ＦｃＲｎ／抗原結合分子をコードする。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、本開示の１つ以上の重鎖をコードする。

【０１７４】

本明細書で使用される場合、「単離された」ポリヌクレオチド又は核酸分子は、核酸分子の自然供給源において（例えば、マウス又はヒトにおいて）存在する他の核酸分子から分離されたものである。また、「単離された」核酸分子、例えば、ｃＤＮＡ分子は、組換え技法によって産生されたときに、他の細胞材料若しくは培養培地を実質的に含まなくてもよく、又は化学合成されたときに、化学前駆体若しくは他の化学物質を実質的に含まなくてもよく。例えば、「実質的に含まない」という表現は、ポリヌクレオチド又は核酸分子の調製物が、約１５％、１０％、５％、２％、１％、０．５％、又は０．１％未満（特に、約１０％未満）の他の材料、例えば、細胞材料、培養培地、他の核酸分子、化学前駆体、及び／又は他の化学物質を有することを含む。一実施形態では、本明細書に記載されるポリペプチドをコードする核酸分子（複数可）は、単離又は精製されている。

【０１７５】

一態様では、本明細書に記載されるＦｃＲｎ結合分子又はＦｃＲｎ／抗原結合分子をコードするヌクレオチド配列を含む、ポリヌクレオチドが、本明細書で提供される。別の態様では、本明細書に記載される抗原結合ドメインをコードするヌクレオチド配列を含む、ポリヌクレオチドが、本明細書で提供される。別の態様では、本明細書に記載されるＦｃＲｎ／抗原結合分子をコードするヌクレオチド配列を含む、ポリヌクレオチドが、本明細書で提供される。別の態様では、本明細書に記載されるＦｃＲｎ結合分子又はＦｃＲｎ／抗原結合分子をコードするヌクレオチド配列を含む、ポリヌクレオチドが、本明細書で提供される。

【０１７６】

ポリヌクレオチドは、本明細書に記載される抗原結合ドメインのＦＲ及びＣＤＲを含むｓｄＡｂ（例えば、ＶＨＨ断片）、Ｆａｂ断片、ｓｃＦｖ、ＶＨ、又はＶＬをコードするヌクレオチド配列を含むことができる。ポリヌクレオチドはまた、本明細書に記載される抗体模倣物をコードするヌクレオチド配列を含むことができる。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、本明細書に記載される抗原結合ドメインのＦＲ及びＣＤＲを含むＶＨＨ断片をコードするヌクレオチド配列を含むことができる。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、本明細書に記載される抗原結合ドメインのＶＬ　ＦＲ、及びＣＤＲを含む軽鎖をコードするヌクレオチド配列、又は本明細書に記載される抗原結合ドメイン及び／若しくは本明細書に記載されるＦｃドメインのＶＨ　ＦＲ、及びＣＤＲを含む重鎖をコードするヌクレオチド配列を含むことができる。一実施形態では、ポリヌクレオチドは、本明細書に記載される抗原結合ドメインのＶＨ、ＶＬ、重鎖、及び／又は軽鎖をコードする。一実施形態では、ポリヌクレオチドは、本明細書に記載される抗原結合ドメイ

ンの第１のＶＨ及び第１のＶＬをコードする。一実施形態では、ポリヌクレオチドは、本明細書に記載される抗原結合ドメインの第２のＶＨ及び第２のＶＬをコードする。一実施形態では、ポリヌクレオチドは、本明細書に記載される抗原結合ドメインの第１の重鎖及び第１の軽鎖をコードする。一実施形態では、ポリヌクレオチドは、本明細書に記載される抗原結合ドメインの第２の重鎖及び第２の軽鎖をコードする。一実施形態では、ポリヌクレオチドは、本明細書に記載される抗原結合ドメインのＶＨ及び／若しくはＶＬ、又は重鎖及び／若しくは軽鎖をコードする。

【０１７７】

いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、本明細書に記載される第１の重鎖をコードするヌクレオチド配列を含むことができる。いくつかの実施形態では、第１の重鎖は、リンカーによって結合した、Ｆｃドメイン及び抗原結合ドメインを含む。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、本明細書に記載される第２の重鎖をコードするヌクレオチド配列を含むことができる。いくつかの実施形態では、第２の重鎖は、リンカーによって結合した、Ｆｃドメイン及び抗原結合ドメインを含む。いくつかの実施形態では、第１及び第２の重鎖は、同じである。いくつかの実施形態では、第１及び第２の重鎖は、異なる。

【０１７８】

いくつかの実施形態では、第１及び第２の重鎖は、同じＦｃドメインを有する。いくつかの実施形態では、第１及び第２の重鎖は、異なるＦｃドメインを有する。いくつかの実施形態では、第２の重鎖は、Ｆｃドメインを含むが、抗原結合ドメインを含まず、第１の重鎖は、Ｆｃドメイン及び抗原結合ドメインを含む。いくつかの実施形態では、第２の重鎖は、Ｆｃドメインを含むが、抗原結合ドメイン又はリンカーを含まず、第１の重鎖は、Ｆｃドメイン及び抗原結合ドメインを含む。いくつかの実施形態では、第２の重鎖は、Ｆｃドメインを含むが、抗原結合ドメイン又はリンカーを含まず、第１の重鎖は、Ｆｃドメイン及び抗原結合ドメイン及びリンカーを含む。

【０１７９】

いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、配列番号１～９のうちのいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％同一であるアミノ酸配列を含むＦｃドメインをコードするヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、配列番号１～９のうちのいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％同一であるアミノ酸配列を含むＦｃドメインをコードするヌクレオチド配列からなる。

【０１８０】

いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、配列番号１～９のうちのいずれか１つのアミノ酸配列を含むＦｃドメインをコードするヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、配列番号１～９のうちのいずれか１つのアミノ酸配列からなるＦｃドメインをコードするヌクレオチド配列を含む。

【０１８１】

いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、２つ以上のＦｃドメインをコードするヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、２つのＦｃドメインをコードするヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、第１のＦｃドメインをコードする第１のヌクレオチド配列、及び第２のＦｃドメインをコードする第２のヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列及び第２のヌクレオチド配列は、異なる核酸分子内に含まれる。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列及び第２のヌクレオチド配列は、同じ核酸分子内に含まれる。

【０１８２】

いくつかの実施形態では、第１及び第２のヌクレオチド配列は、同じＦｃドメインをコードする。いくつかの実施形態では、第１及び第２のヌクレオチド配列の両方は、配列番

号１～３のうちのいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％同一であるアミノ酸配列を含むＦｃドメインをコードする。いくつかの実施形態では、第１及び第２のヌクレオチド配列の両方は、配列番号１～３のうちのいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％同一であるアミノ酸配列からなるＦｃドメインをコードする。いくつかの実施形態では、第１及び第２のヌクレオチド配列の両方は、配列番号１～３のうちのいずれか１つのアミノ酸配列を含むＦｃドメインをコードする。いくつかの実施形態では、第１及び第２のヌクレオチド配列の両方は、配列番号１～３のうちのいずれか１つのアミノ酸配列からなるＦｃドメインをコードする。

【０１８３】

いくつかの実施形態では、第１及び第２のヌクレオチド配列は、異なるＦｃドメインをコードする。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、配列番号４～６のうちのいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％同一であるアミノ酸配列を含むＦｃドメインをコードし、第２のヌクレオチド配列は、配列番号７～９のうちのいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％同一であるアミノ酸配列を含むＦｃドメインをコードする。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、配列番号４～６のうちのいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％同一であるアミノ酸配列からなるＦｃドメインをコードし、第２のヌクレオチド配列は、配列番号７～９のうちのいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％同一であるアミノ酸配列からなるＦｃドメインをコードする。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、配列番号４～６のうちのいずれか１つのアミノ酸配列を含むＦｃドメインをコードし、第２のヌクレオチド配列は、配列番号７～９のうちのいずれか１つのアミノ酸配列を含むＦｃドメインをコードする。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、配列番号４～６のうちのいずれか１つのアミノ酸配列からなるＦｃドメインをコードし、第２のヌクレオチド配列は、配列番号７～９のうちのいずれか１つのアミノ酸配列からなるＦｃドメインをコードする。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列が、配列番号４のアミノ酸配列又はそのバリアントをコードするときに、第２のヌクレオチド配列は、配列番号７又はそのバリアントをコードする。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列が、配列番号５のアミノ酸配列又はそのバリアントをコードするときに、第２のヌクレオチド配列は、配列番号８又はそのバリアントをコードする。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列が、配列番号６のアミノ酸配列又はそのバリアントをコードするときに、第２のヌクレオチド配列は、配列番号９又はそのバリアントをコードする。

【０１８４】

いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、Ｆｃドメイン及び抗原結合ドメインをコードし、第２のヌクレオチド配列は、Ｆｃドメインをコードするが、抗原結合ドメインをコードしない。第１及び／又は第２のヌクレオチド配列によってコードされた抗原結合ドメインは、本明細書に記載されるいずれかのものであることができる。

【０１８５】

いくつかの実施形態では、第１及び第２のヌクレオチド配列はまた、ペプチドリンカーをコードする。いくつかの実施形態では、第１及び第２のヌクレオチド配列は、同じペプチドリンカーをコードする。いくつかの実施形態では、第１及び第２のヌクレオチド配列は、異なるペプチドリンカーをコードする。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、Ｆｃドメイン、ペプチドリンカー、及び抗原結合ドメインをコードし、第２のヌクレオチド配列は、Ｆｃドメインをコードするが、ペプチドリンカー又は抗原結合ドメインはコードしない。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、抗原結合ド

メイン、ペプチドリンカー、及びＦｃドメインをコードし、第２のヌクレオチド配列は、Ｆｃドメインをコードするが、ペプチドリンカー又は抗原結合ドメインはコードしない。第１及び／又は第２のヌクレオチド配列によってコードされたペプチドリンカーは、本明細書に記載されるいずれかのものであることができる。いくつかの実施形態では、リンカーは、配列番号３０、３１、又は３２のアミノ酸配列を含む。

【０１８６】

いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、配列番号３４のアミノ酸配列と少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、若しくは９９％同一であるアミノ酸配列を含むか、又はそれからなるタンパク質をコードするヌクレオチド配列を含む。

【０１８７】

いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、配列番号３４のアミノ酸配列を含むか、又はそれからなるタンパク質をコードするヌクレオチド配列を含む。

【０１８８】

いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、配列番号３４のアミノ酸配列と少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、若しくは９９％同一であるアミノ酸配列を含むか、又はそれからなるタンパク質をコードし、第２のヌクレオチド配列は、Ｆｃドメインをコードするが、抗原結合ドメインをコードしない。任意選択で、第２のヌクレオチド配列は、配列番号８のアミノ酸配列と少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％同一であるアミノ酸配列を含むタンパク質をコードする。

【０１８９】

いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、配列番号３４のアミノ酸配列を含むタンパク質をコードし、第２のヌクレオチド配列は、Ｆｃドメインをコードするが、抗原結合ドメインをコードしない。任意選択で、第２のヌクレオチド配列は、配列番号８のアミノ酸配列を含むタンパク質をコードする。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、配列番号３４のアミノ酸配列からなるタンパク質をコードするヌクレオチド配列を含み、第２のヌクレオチド配列は、Ｆｃドメインをコードするが、抗原結合ドメインをコードしない。任意選択で、第２のヌクレオチド配列は、配列番号８のアミノ酸配列からなるタンパク質をコードする。

【０１９０】

いくつかの実施形態では、軽鎖をコードする、第３のヌクレオチド配列が提供される。いくつかの実施形態では、第３のヌクレオチド配列は、配列番号２４のアミノ酸配列と少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、若しくは９９％同一であるアミノ酸配列を含むか、又はそれからなるタンパク質をコードする。いくつかの実施形態では、第３のヌクレオチド配列は、配列番号２４のアミノ酸配列を含むか、又はそれからなるタンパク質をコードする。

【０１９１】

また、上記で提供されるポリペプチドをコードするポリヌクレオチドであって、例えば、コドン／ＲＮＡ最適化、異種シグナル配列での置き換え、及びｍＲＮＡ不安定性エレメントの排除によって最適化されている、ポリヌクレオチドが、本明細書で提供される。したがって、組換え発現のための最適化された核酸を、ｍＲＮＡにおけるコドン変更の導入及び／又は阻害領域の排除によって生成するための方法は、例えば、米国特許第５，９６５，７２６号、同第６，１７４，６６６号、同第６，２９１，６６４号、同第６，４１４，１３２号、及び同第６，７９４，４９８号に記載されている最適化方法を適合することによって実施され得、これらの文献の全ては、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。例えば、ＲＮＡ内の潜在的なスプライス部位及び不安定性エレメント（例えば、Ａ／Ｔ又はＡ／Ｕリッチエレメント）は、核酸配列によってコードされたアミノ酸を変化させることなく変異して、組換え発現のためのＲＮＡの安定性を増加させることができる。変化は、遺伝子コードの縮重を使用し、例えば、同一のアミノ酸についての代替のコ

ドンを使用する。一実施形態では、１つ以上のコドンを変化させて、保存的変異、例えば、本来のアミノ酸と同様の化学構造及び特性及び／又は機能を有する同様のアミノ酸をコードすることが望ましくあり得る。

【０１９２】

ポリヌクレオチドは、当該技術分野で既知のいずれかの方法によって得られ得、ポリヌクレオチドのヌクレオチド配列は、当該技術分野で既知のいずれかの方法によって決定され得る。本明細書に記載されるタンパク質をコードするヌクレオチド配列、及びこれらの抗体の修飾されたバージョンは、当該技術分野で周知の方法を使用して決定され得、すなわち、特定のアミノ酸をコードすることが既知であるヌクレオチドコドンが、タンパク質をコードする核酸を生成するようにアセンブルされる。タンパク質をコードするそのようなポリヌクレオチドは、化学合成されたオリゴヌクレオチドからアセンブルされ得（例えば、Ｋｕｔｍｅｉｅｒ　Ｇ　ｅｔ　ａｌ．，（１９９４）ＢｉｏＴｅｃｈｎｉｑｕｅｓ　１７：２４２－６に記載されており、この文献は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる）、簡潔には、これは、抗体をコードする配列の部分を含有する重複するオリゴヌクレオチドの合成、これらのオリゴヌクレオチドのアニーリング及びライゲーション、次いで、ＰＣＲによるライゲーションされたオリゴヌクレオチドの増幅を含む。

【０１９３】

代替として、本明細書に記載されるタンパク質をコードするポリヌクレオチドは、好適な供給源（例えば、ハイブリドーマ）からの核酸から、当該技術分野で周知の方法（例えば、ＰＣＲ及び他の分子クローニング方法）を使用して生成され得る。例えば、既知の配列の３’及び５’末端にハイブリダイズ可能な合成プライマーを使用するＰＣＲ増幅が、目的のポリペプチドを産生するハイブリドーマ細胞から得られたゲノムＤＮＡを使用して実行され得る。そのようなＰＣＲ増幅方法は、ポリペプチドをコードする配列を含む核酸を得るために使用され得る。増幅された核酸は、ベクター内に、宿主細胞における発現及び更なるクローニングのためにクローニングされ得る。

【０１９４】

特定のポリペプチドをコードする核酸を含有するクローンが入手可能でないが、ポリペプチドの配列が既知である場合、ポリペプチドをコードする核酸は、好適な供給源（例えば、本明細書に記載されるポリペプチドを発現するいずれかの組織若しくは細胞から生成されたｃＤＮＡライブラリ、又はそれから単離された核酸、好ましくは、ポリＡ＋ＲＮＡ）から、配列の３’及び５’末端にハイブリダイズ可能な合成プライマーを使用するＰＣＲ増幅によって、又は特定の遺伝子配列に特異的なオリゴヌクレオチドプローブを使用して、例えば、ｃＤＮＡクローンを、ポリペプチドをコードするｃＤＮＡライブラリから特定するクローニングによって、化学合成されてもよく又は得られてもよい。次いで、ＰＣＲによって生成された増幅された核酸は、複製可能なクローニングベクター内に、当該技術分野で周知のいずれかの方法を使用してクローニングされ得る。

【０１９５】

本明細書に記載されるタンパク質をコードするＤＮＡは、従来の手順を使用して容易に単離及び配列決定され得る。ハイブリドーマ細胞は、そのようなＤＮＡの供給源として機能することができる。単離された際に、ＤＮＡは、発現ベクター内に配置され得、次いで、これらは、宿主細胞、例えば、Ｅ．ｃｏｌｉ細胞、サルＣＯＳ細胞、チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞（例えば、ＣＨＯ　ＧＳ　Ｓｙｓｔｅｍ（商標）（Ｌｏｎｚａ）からのＣＨＯ細胞）、又はそうでなければ本明細書に記載されるタンパク質を産生しない骨髄腫細胞内にトランスフェクトされる。

【０１９６】

また、高ストリンジェンシー、中間又は低ストリンジェンシーハイブリダイゼーション条件下で、本明細書に記載されるタンパク質をコードするポリヌクレオチドにハイブリダイズする、ポリヌクレオチドが提供される。

【０１９７】

ハイブリダイゼーション条件は、当該技術分野で記載されており、当業者に既知である

。例えば、ストリンジェントな条件下でのハイブリダイゼーションは、約４５℃での６倍の塩化ナトリウム／クエン酸ナトリウム（ＳＳＣ）中のフィルター結合ＤＮＡへのハイブリダイゼーション、続いて、約５０～６５℃での０．２倍のＳＳＣ／０．１％のＳＤＳ中の１回以上の洗浄を含むことができ、高ストリンジェントな条件下でのハイブリダイゼーションは、約４５℃での６倍のＳＳＣ中のフィルター結合核酸へのハイブリダイゼーション、続いて、約６８℃での０．１倍のＳＳＣ／０．２％のＳＤＳ中の１回以上の洗浄を含むことができる。他のストリンジェントなハイブリダイゼーション条件下でのハイブリダイゼーションは、当業者に既知であり、記載されており、例えば、Ａｕｓｕｂｅｌ ＦＭ ｅｔ ａｌ．，編集，（１９８９）Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｖｏｌ．Ｉ，Ｇｒｅｅｎ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ａｓｓｏｃｉａｔｅｓ，Ｉｎｃ．ａｎｄ Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ 第６．３．１－６．３．６及び２．１０．３頁を参照されたく、この文献は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【０１９８】

一態様では、本明細書では、本明細書に記載されるタンパク質を発現（例えば、組換え発現）する、細胞（例えば、宿主細胞）、並びに関連するポリヌクレオチド及び発現ベクターが、本明細書で提供される。本明細書に記載されるタンパク質をコードするヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドを含む、宿主細胞、好ましくは、哺乳類細胞（例えば、ＣＨＯ細胞）における組換え発現のためのベクター（例えば、発現ベクター）が、本明細書で提供される。また、そのようなベクターを含む、本明細書に記載されるタンパク質の組換え発現のための宿主細胞が、本明細書で提供される。一態様では、本明細書に記載されるタンパク質を産生するための方法であって、ポリペプチドを宿主細胞から発現させることを含む、方法が、本明細書で提供される。

【０１９９】

本明細書に記載されるタンパク質の組換え発現は、概して、ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含有する発現ベクターの構築を含む。本明細書に記載されるポリペプチドをコードするポリヌクレオチドが得られた際に、ポリペプチドの産生のためのベクターが、組換えＤＮＡ技術によって、当該技術分野で周知の技法を使用して産生され得る。したがって、タンパク質を、ヌクレオチド配列をコードするポリペプチドを含有するポリヌクレオチドを発現させることによって調製するための方法が、本明細書に記載される。当業者に周知である方法が、ポリペプチドコード配列と、適切な転写及び翻訳制御シグナルと、を含有する、発現ベクターを構築するために使用され得る。これらの方法には、例えば、インビトロで組換えＤＮＡ技法、合成技法、及びインビボ遺伝子組換えが含まれる。また、本明細書に記載されるポリペプチドをコードする含有するヌクレオチド配列を含む複製可能なベクターであって、ヌクレオチド配列が、プロモーターに動作可能に連結されている、ベクターが提供される。そのようなベクターは、例えば、本開示の第１の重鎖をコードするヌクレオチド配列を含むことができ（例えば、国際公開第８６／０５８０７号及び同第８９／０１０３６号、並びに米国特許第５，１２２，４６４号を参照されたく、これらの文献は、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる）、本開示の第２の重鎖は、そのようなベクター内に、第１の重鎖、第２の重鎖、又は第１及び第２の重鎖の両方の発現のためにクローニングされ得る。

【０２００】

一実施形態では、ベクターは、本明細書に記載されるポリペプチドのｓｄＡｂ、Ｆａｂ断片、ｓｃＦｖ、ＶＨＨ断片、ＶＨ、ＶＬ、重鎖、及び／又は軽鎖をコードするポリヌクレオチドを含む。別の実施形態では、ベクターは、本明細書に記載されるポリペプチドのＶＨ及びＶＬをコードするポリヌクレオチドを含む。別の実施形態では、ベクターは、本明細書に記載されるポリペプチドの重鎖及び軽鎖をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０２０１】

発現ベクターは、細胞（例えば、宿主細胞）に、従来の技法によって転移され得、次いで、得られた細胞は、従来の技法によって培養されて、本明細書に記載されるポリペプチ

ド又はその断片を産生することができる。したがって、本明細書に記載されるポリペプチド又はその断片、あるいはその重鎖若しくは軽鎖、又はその断片、あるいは本明細書に記載される単鎖抗体をコードする含有するポリヌクレオチドを含有する宿主細胞であって、ポリヌクレオチドが、プロモーターに、宿主細胞におけるそのような配列の発現のために動作可能に連結されている、宿主細胞が、本明細書で提供される。

【０２０２】

一実施形態では、宿主細胞は、上記の第１のヌクレオチド配列のうちの１つ及び上記の第２のヌクレオチド配列のうちの１つを含むポリヌクレオチドを含む。別の実施形態では、宿主細胞は、上記の第１のヌクレオチド配列のうちの１つを含む第１のポリヌクレオチドと、上記の第１のヌクレオチド配列のうちの１つを含む第２のポリヌクレオチドと、を含む。別の実施形態では、宿主細胞は、上記の第１のヌクレオチド配列のうちの１つ及び上記の第２のヌクレオチド配列のうちの１つを含む第１のベクターを含む。別の実施形態では、宿主細胞は、上記の第１のヌクレオチド配列のうちの１つ及び上記の第２のヌクレオチド配列のうちの１つを含む第１のベクターと、上記の第１のヌクレオチド配列のうちの１つを含む第２のポリヌクレオチドを含む第２のベクターと、を含む。

【０２０３】

いくつかの実施形態では、第１の宿主細胞によって発現されるＦｃＲｎ／抗原結合分子は、第２の宿主細胞によって発現されるＦｃＲｎ／抗原結合分子と会合して、２アーム型ＦｃＲｎ／抗原結合分子を形成する。いくつかの実施形態では、第１の宿主細胞によって発現されるＦｃＲｎ／抗原結合分子は、第２の宿主細胞によって発現されるＦｃＲｎ結合分子と会合して、１アーム型ＦｃＲｎ／抗原結合分子を形成する。いくつかの実施形態では、そのような第１の宿主細胞と、そのような第２の宿主細胞と、を含む、宿主細胞の集団が、本明細書で提供される。

【０２０４】

いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ／抗原結合分子をコードするポリヌクレオチドを含む第１のベクターと、ＦｃＲｎ／抗原結合分子をコードするポリヌクレオチドを含む第２のベクターと、を含む、ベクターの集団が、本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ／抗原結合分子をコードするポリヌクレオチドを含む第１のベクターと、ＦｃＲｎ結合分子をコードするポリヌクレオチドを含む第２のベクターと、を含む、ベクターの集団が、本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ／抗原結合分子をコードするポリヌクレオチド及びＦｃＲｎ／抗原結合分子をコードするポリヌクレオチドを含む第１のベクターを含む、ベクターの集団が、本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、２つのＦｃＲｎ／抗原結合分子をコードするポリヌクレオチドを含む第１のベクターを含む、ベクターの集団が、本明細書で提供される。

【０２０５】

様々な宿主発現ベクター系が、本明細書に記載されるポリペプチドを発現させるために使用され得る（例えば、米国特許第５，８０７，７１５号を参照されたく、この文献は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる）。そのような宿主発現系は、目的のコード配列が産生され得、その後、精製され得る媒体を表し、また、適切なヌクレオチドコード配列で形質転換又はトランスフェクトされたときに、本明細書に記載されるポリペプチドをインサイツで発現することができる細胞を表す。これらは、微生物、例えば、細菌（例えば、Ｅ．ｃｏｌｉ及びＢ．ｓｕｂｔｉｌｉｓ）、例えば、ＦｃＲｎ／抗原結合分子コード配列を含有する、組換えバクテリオファージＤＮＡ、プラスミドＤＮＡ、又はコスミドＤＮＡ発現ベクターで形質転換された細菌；酵母（例えば、Ｓａｃｃｈａｒｏｍｙｃｅｓ及びＰｉｃｈｉａ）、例えば、ＦｃＲｎ／抗原結合分子コード配列を含有する組換え酵母発現ベクターで形質転換された酵母；昆虫細胞系、例えば、ＦｃＲｎ／抗原結合分子コード配列を含有する組換えウイルス発現ベクター（例えば、バキュロウイルス）に感染した昆虫細胞系；植物細胞系（例えば、緑藻、例えば、Ｃｈｌａｍｙｄｏｍｏｎａｓ ｒｅｉｎｈａｒｄｔｉｉ）、例えば、ＦｃＲｎ／抗原結合分子コード配列を含有する組換えウイルス発現ベクター（例えば、カリフラワーモザイクウイルス、ＣａＭＶ；タバコモザイ

クウイルス、ＴＭＶ）に感染した植物細胞系、若しくは例えば、ＦｃＲｎ／抗原結合分子コード配列を含有する組換えプラスミド発現ベクター（例えば、Ｔｉプラスミド）で形質転換された植物細胞系；又は哺乳類細胞系（例えば、ＣＯＳ（例えば、ＣＯＳ１又はＣＯＳ）、ＣＨＯ、ＢＨＫ、ＭＤＣＫ、ＨＥＫ　２９３、ＮＳ０、ＰＥＲ．Ｃ６、ＶＥＲＯ、ＣＲＬ７Ｏ３Ｏ、ＨｓＳ７８Ｂｓｔ、ＨｅＬａ、ＮＩＨ　３Ｔ３、ＨＥＫ－２９３Ｔ、ＨｅｐＧ２、ＳＰ２１０、Ｒ１．１、Ｂ－Ｗ、Ｌ－Ｍ、ＢＳＣ１、ＢＳＣ４０、ＹＢ／２０、及びＢＭＴ１０細胞）、例えば、哺乳類細胞のゲノムに由来するプロモーター（例えば、メタロチオネインプロモーター）若しくは哺乳類ウイルスに由来するプロモーター（例えば、アデノウイルス後期プロモーター；ワクシニアウイルス７．５Ｋプロモーター）を含有する組換え発現構築物を保有する哺乳類細胞系を含むが、これらに限定されない。一実施形態では、本明細書に記載されるＦｃＲｎ／抗原結合分子を発現させるための細胞は、チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞、例えば、ＣＨＯ　ＧＳ　Ｓｙｓｔｅｍ（商標）（Ｌｏｎｚａ）からのＣＨＯ細胞である。一実施形態では、ＣＨＯ細胞によって産生される重鎖及び／又は軽鎖は、ピログルタミン酸によって置き換えられたＮ末端グルタミン又はグルタミン酸残基を有し得る。一実施形態では、本明細書に記載されるポリペプチドを発現させるための細胞は、ヒト細胞、例えば、ヒト細胞株である。一実施形態では、哺乳類発現ベクターは、ｐＯｐｔｉＶＥＣ（商標）又はｐｃＤＮＡ３．３である。一実施形態では、細菌細胞、例えば、Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ　ｃｏｌｉ、又は真核細胞（例えば、哺乳類細胞）は、組換えポリペプチドの発現のために使用される。例えば、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ細胞は、ベクター、例えば、ヒトサイトメガロウイルスからの主要最初期遺伝子プロモーターエレメントとともに、抗体のための有効な発現系である（Ｆｏｅｃｋｉｎｇ　ＭＫ　＆　Ｈｏｆｓｔｅｔｔｅｒ　Ｈ（１９８６）Ｇｅｎｅ　４５：１０１－５、及びＣｏｃｋｅｔｔ　ＭＩ　ｅｔ　ａｌ．，（１９９０）Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ　８（７）：６６２－７、これらの文献の各々は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる）。一実施形態では、本明細書に記載されるポリペプチドは、ＣＨＯ細胞又はＮＳ０細胞によって産生される。一実施形態では、ヒトＦｃＲｎへの２、３、又は４つの結合部位を含む本明細書に記載されるポリペプチドをコードするヌクレオチド配列の発現は、構成的プロモーター、誘導性プロモーター、又は組織特異的プロモーターによって調節される。

【０２０６】

細菌系において、いくつかの発現ベクターが、分子の発現のために意図された使用に依存して有利に選択され得る。例えば、多量のそのようなポリペプチドが、抗体分子の薬学的組成物の生成のために産生されるときに、容易に精製される高レベルの融合タンパク質産物の発現を指示するベクターが望ましくあり得る。そのようなベクターは、Ｅ．ｃｏｌｉ発現ベクターｐＵＲ２７８（Ｒｕｅｔｈｅｒ　Ｕ　＆　Ｍｕｅｌｌｅｒ－Ｈｉｌｌ　Ｂ（１９８３）ＥＭＢＯ　Ｊ　２：１７９１－１７９４）であって、コード配列が、ｌａｃＺコード領域を有する枠におけるベクター内に個々にライゲーションされ得、これにより、融合タンパク質が産生される、ｐＵＲ２７８；及びｐＩＮベクター（Ｉｎｏｕｙｅ　Ｓ　＆　Ｉｎｏｕｙｅ　Ｍ（１９８５）Ｎｕｃ　Ａｃｉｄｓ　Ｒｅｓ　１３：３１０１－３１０９、Ｖａｎ　Ｈｅｅｋｅ　Ｇ　＆　Ｓｃｈｕｓｔｅｒ　ＳＭ（１９８９）Ｊ　Ｂｉｏｌ　Ｃｈｅｍ　２４：５５０３－５５０９）などを含むが、これらに限定されず、これらの文献の全ては、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。また、例えば、ｐＧＥＸベクターが、外来ポリペプチドを、グルタチオン５－トランスフェラーゼ（ＧＳＴ）との融合タンパク質として発現させるために使用され得る。概して、そのような融合タンパク質は、可溶性であり、溶解細胞から、マトリックスグルタチオンアガロースビーズへの吸着及び結合、続いて、遊離グルタチオンの存在下での溶出によって容易に精製され得る。ｐＧＥＸベクターは、トロンビン又は第Ｘａ因子プロテアーゼ切断部位を含むように設計されており、これにより、クローニングされた標的遺伝子産物は、ＧＳＴ部分から放出され得る。

【０２０７】

昆虫系において、例えば、Ａｕｔｏｇｒａｐｈａ　ｃａｌｉｆｏｒｎｉｃａ核多角体病ウイルス（ＡｃＮＰＶ）が、ベクターとして、外来遺伝子を発現させるために使用され得る。ウイルスは、Ｓｐｏｄｏｐｔｅｒａ　ｆｒｕｇｉｐｅｒｄａ細胞において増殖する。コード配列は、ウイルスの非必須領域（例えば、ポリヘドリン遺伝子）内に個々にクローニングされ得、ＡｃＮＰＶプロモーター（例えば、ポリヘドリンプロモーター）の制御下に配置され得る。

【０２０８】

哺乳類宿主細胞において、いくつかのウイルスベースの発現系が使用され得る。アデノウイルスが発現ベクターとして使用される場合、目的のコード配列は、アデノウイルス転写／翻訳制御複合体、例えば、後期プロモーター及び三分割リーダー配列にライゲーションされ得る。次いで、このキメラ遺伝子は、アデノウイルスゲノム内に、インビトロ又はインビボ組換えによって挿入され得る。ウイルスゲノムの非必須領域（例えば、領域Ｅ１又はＥ３）内への挿入は、組換えウイルスをもたらし、組換えウイルスは、感染した宿主において、生存可能であり、分子を発現することが可能である（例えば、Ｌｏｇａｎ　Ｊ＆　Ｓｈｅｎｋ　Ｔ（１９８４）ＰＮＡＳ　８１（１２）：３６５５－９を参照されたく、この文献は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる）。また、具体的な開始シグナルが、挿入されたコード配列の効率的な翻訳のために必要とされ得る。これらのシグナルは、ＡＴＧ開始コドン及び隣接配列を含む。更に、開始コドンは、インサート全体の翻訳を確実にするために、所望のコード配列の読み枠と同相でなければならない。これらの外因性翻訳制御シグナル及び開始コドンは、自然及び合成の両方の様々な起源のものであることができる。発現の効率は、適切な転写エンハンサーエレメント、転写ターミネーターなどを含めることによって増強され得る（例えば、Ｂｉｔｔｅｒ　Ｇ　ｅｔ　ａｌ．，（１９８７）Ｍｅｔｈｏｄｓ　Ｅｎｚｙｍｏｌ．１５３：５１６－５４４を参照されたく、この文献は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる）。

【０２０９】

加えて、挿入された配列の発現を調節するか、又は遺伝子産物を所望の具体的な様式で修飾及びプロセシングする宿主細胞株が選択され得る。タンパク質産物のそのような修飾（例えば、グリコシル化）及びプロセシング（例えば、切断）は、タンパク質の機能のために重要であり得る。異なる宿主細胞は、タンパク質及び遺伝子産物の翻訳後プロセシング及び修飾のための特徴的かつ特異的な機構を有する。適切な細胞株又は宿主系が、発現される外来タンパク質の正しい修飾及びプロセシングを確実にするように選択され得る。この目的で、一次転写物の適切なプロセシング、遺伝子産物のグリコシル化及びリン酸化のための細胞機構を有する真核宿主細胞が使用され得る。そのような哺乳類宿主細胞は、ＣＨＯ、ＶＥＲＯ、ＢＨＫ、ＨｅＬａ、ＭＤＣＫ、ＨＥＫ　２９３、ＮＩＨ　３Ｔ３、Ｗ１３８、ＢＴ４８３、Ｈｓ５７８Ｔ、ＨＴＢ２、ＢＴ２０及びＴ４７Ｄ、ＮＳ０（いずれの免疫グロブリン鎖も内因的に産生しないマウス骨髄腫細胞株）、ＣＲＬ７０３０、ＣＯＳ（例えば、ＣＯＳ１又はＣＯＳ）、ＰＥＲ．Ｃ６、ＶＥＲＯ、ＨｓＳ７８Ｂｓｔ、ＨＥＫ－２９３Ｔ、ＨｅｐＧ２、ＳＰ２１０、Ｒ１．１、Ｂ－Ｗ、Ｌ－Ｍ、ＢＳＣ１、ＢＳＣ４０、ＹＢ／２０、ＢＭＴ１０、並びにＨｓＳ７８Ｂｓｔ細胞を含むが、これらに限定されない。一実施形態では、本明細書に記載されるタンパク質は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ細胞において産生される。

【０２１０】

一実施形態では、本明細書に記載されるポリペプチドは、低減されたフコース含有量を有するか、又はフコース含有量を有しない抗体の一部分を含む。そのようなタンパク質は、当業者に既知の技法を使用して産生され得る。例えば、タンパク質は、フコシル化する能力が欠損又は欠如している細胞において発現され得る。一例では、α１，６－フコシルトランスフェラーゼの両方のアレルのノックアウトを有する細胞株が、低減されたフコース含有量を有する抗体を産生するために使用され得る。Ｐｏｔｅｌｌｉｇｅｎｔ（登録商標）系（Ｌｏｎｚａ）は、低減されたフコース含有量を有する抗体を産生するために使用され得るそのような系の例である。

【０２１１】
組換えタンパク質の長期高収率産生のために、安定した発現細胞が生成され得る。例えば、本明細書に記載されるタンパク質を安定して発現する細胞株が操作され得る。一実施形態では、本明細書で提供される細胞は、抗原結合ドメイン、ＦｃＲｎ／抗原結合分子、又はＦｃＲｎ結合分子を安定して発現し、抗原結合ドメイン、ＦｃＲｎ／抗原結合分子、又はＦｃＲｎ結合分子は、会合して、本明細書に記載される１アーム型ポリペプチドを形成する。
【０２１２】
特定の態様では、ウイルス複製起点を含有する発現ベクターを使用するのではなく、宿主細胞が、適切な発現制御エレメント（例えば、プロモーター、エンハンサー、配列、転写ターミネーター、ポリアデニル化部位など）及び選択可能なマーカーによって制御されるＤＮＡで形質転換され得る。外来ＤＮＡ／ポリヌクレオチドの導入後に、操作された細胞が、富化培地中で１～２日間増殖することが可能とされ得、次いで、選択培地に取り替えられる。組換えプラスミドにおける選択可能なマーカーは、選択に対する抵抗性を付与し、細胞が、プラスミドをそれらの染色体内に安定して組み込み、増殖して、フォーカスを形成することを可能にし、次いで、フォーカスは、クローニングされ得、細胞株に増殖することができる。この方法は、有利には、本明細書に記載されるヒトＦｃＲｎ又はその断片への２、３、又は４つの結合部位を含むポリペプチドを発現する細胞株を操作するために使用され得る。そのような操作された細胞株は、ポリペプチドと直接又は間接的に相互作用する組成物のスクリーニング及び評価において特に有用であり得る。
【０２１３】
いくつかの選択系が使用され得、選択系は、それぞれ、ｔｋ、ｈｇｐｒｔ、又はａｐｒｔ細胞における単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ（Ｗｉｇｌｅｒ Ｍ ｅｔ ａｌ．，（１９７７）Ｃｅｌｌ １１（１）：２２３－３２）、ヒポキサンチングアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ（Ｓｚｙｂａｌｓｋａ ＥＨ ＆ Ｓｚｙｂａｌｓｋｉ Ｗ（１９６２）ＰＮＡＳ ４８（１２）：２０２６－２０３４）、及びアデニンホスホリボシルトランスフェラーゼ（Ｌｏｗｙ Ｉ ｅｔ ａｌ．，（１９８０）Ｃｅｌｌ ２２（３）：８１７－２３）遺伝子を含むが、これらに限定されず、これらの文献の全ては、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。また、代謝拮抗剤抵抗性が、以下の遺伝子、メトトレキサートに対する抵抗性を付与するｄｈｆｒ（Ｗｉｇｌｅｒ Ｍ ｅｔ ａｌ．，（１９８０）ＰＮＡＳ ７７（６）：３５６７－７０、Ｏ’Ｈａｒｅ Ｋ ｅｔ ａｌ．，（１９８１）ＰＮＡＳ ７８：１５２７－３１）；ミコフェノール酸に対する抵抗性を付与するｇｐｔ（Ｍｕｌｌｉｇａｎ ＲＣ ＆ Ｂｅｒｇ Ｐ（１９８１）ＰＮＡＳ ７８（４）：２０７２－６）；アミノグリコシドＧ－４１８に対する抵抗性を付与するｎｅｏ（Ｗｕ ＧＹ ＆ Ｗｕ ＣＨ（１９９１）Ｂｉｏｔｈｅｒａｐｙ ３：８７－９５、Ｔｏｌｓｔｏｓｈｅｖ Ｐ（１９９３）Ａｎｎ Ｒｅｖ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ Ｔｏｘｉｃｏｌ ３２：５７３－５９６、Ｍｕｌｌｉｇａｎ ＲＣ（１９９３）Ｓｃｉｅｎｃｅ ２６０：９２６－９３２、及びＭｏｒｇａｎ ＲＡ ＆ Ａｎｄｅｒｓｏｎ ＷＦ（１９９３）Ａｎｎ Ｒｅｖ Ｂｉｏｃｈｅｍ ６２：１９１－２１７、Ｎａｂｅｌ ＧＪ ＆ Ｆｅｌｇｎｅｒ ＰＬ（１９９３）Ｔｒｅｎｄｓ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ １１（５）：２１１－５）；及びハイグロマイシンに対する抵抗性を付与するｈｙｇｒｏ（Ｓａｎｔｅｒｒｅ ＲＦ ｅｔ ａｌ．，（１９８４）Ｇｅｎｅ ３０（１－３）：１４７－５６）についての選択の基礎として使用され得、これらの文献の全ては、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。組換えＤＮＡ技術の分野で一般的に既知の方法が、通例、適用されて、所望の組換えクローンを選択することができ、そのような方法は、例えば、Ａｕｓｕｂｅｌ ＦＭ ｅｔ ａｌ．，（編集），Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，ＮＹ（１９９３）、Ｋｒｉｅｇｌｅｒ Ｍ，Ｇｅｎｅ Ｔｒａｎｓｆｅｒ ａｎｄ Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ，Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，Ｓｔｏｃｋｔｏｎ Ｐｒｅｓｓ，ＮＹ（１９９０）、並びに第１２及び１３章，Ｄｒａｃｏｐｏｌｉ Ｎ

Ｃ ｅ ｔ ａ ｌ．，（編集），Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｈｕｍａｎ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，ＮＹ（１９９４）、Ｃｏｌｂｅｒｅ－Ｇａｒａｐｉｎ Ｆ ｅｔ ａｌ．，（１９８１）Ｊ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ １５０：１－１４に記載されており、これらの文献の全ては、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【０２１４】

ポリペプチドの発現レベルは、ベクター増幅によって増加することができる（概説について、Ｂｅｂｂｉｎｇｔｏｎ ＣＲ ＆ Ｈｅｎｔｓｃｈｅｌ ＣＣＧ，Ｔｈｅ ｕｓｅ ｏｆ ｖｅｃｔｏｒｓ ｂａｓｅｄ ｏｎ ｇｅｎｅ ａｍｐｌｉｆｉｃａｔｉｏｎ ｆｏｒ ｔｈｅ ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ ｏｆ ｃｌｏｎｅｄ ｇｅｎｅｓ ｉｎ ｍａｍｍａｌｉａｎ ｃｅｌｌｓ ｉｎ ＤＮＡ ｃｌｏｎｉｎｇ，ｐ．１６３－１８８．ＤＮＡ Ｃｌｏｎｉｎｇ，Ｖｏｌ ＩＩＩ，Ａ Ｐｒａｃｔｉｃａｌ Ａｐｐｒｏａｃｈ．Ｄ．Ｍ．Ｇｌｏｖｅｒ（編集）（Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９８７）を参照されたく、この文献は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる）。ベクター系におけるマーカーが増幅可能であるときに、宿主細胞の培養物中に存在する阻害剤のレベルにおける増加は、マーカー遺伝子のコピーの数を増加させる。また、増幅された領域は目的の遺伝子に関連するため、ポリペプチドの産生が増加する（Ｃｒｏｕｓｅ ＧＦ ｅｔ ａｌ．，（１９８３）Ｍｏｌ Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌ ３：２５７－６６、この文献は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる）。

【０２１５】

宿主細胞は、本明細書に記載される２つ以上の発現ベクターで共トランスフェクトされ得る。２つのベクターは、同一の選択可能なマーカーを含有することができ、同一の選択可能なマーカーは、ポリペプチド、例えば、第１の重鎖及び第２の重鎖ポリペプチドの等しい発現を可能にする。宿主細胞は、異なる量の２つ以上の発現ベクターで共トランスフェクトされ得る。例えば、宿主細胞を、第１の発現ベクター及び第２の発現ベクターの以下の比、約１：１、１：２、１：３、１：４、１：５、１：６、１：７、１：８、１：９、１：１０、１：１２、１：１５、１：２０、１：２５、１：３０、１：３５、１：４０、１：４５、又は１：５０のうちのいずれか１つでトランスフェクトされ得る。

【０２１６】

代替として、両方のポリペプチドをコードし、それらを発現することが可能である単一ベクターが使用され得る。コード配列は、ｃＤＮＡ又はゲノムＤＮＡを含むことができる。発現ベクターは、モノシストロン性又はマルチシストロン性であることができる。マルチシストロン性核酸構築物は、２、３、４、５、６、７、８、９つ、１０個、若しくはそれ以上の遺伝子／ヌクレオチド配列、又は２～５つ、５つ～１０個、若しくは１０～２０個の遺伝子／ヌクレオチド配列の範囲でコードすることができる。例えば、バイシストロン性核酸構築物は、以下の順序で、プロモーター、第１の遺伝子、及び第２の遺伝子を含むことができる。そのような発現ベクターにおいて、両方の遺伝子の転写は、プロモーターによって駆動され得、第１の遺伝子からのｍＲＮＡの翻訳は、キャップ依存性スキャニング機構によるものであることができ、第２の遺伝子からのｍＲＮＡの翻訳は、キャップ非依存性機構、例えば、ＩＲＥＳによるものであることができる。

【０２１７】

本明細書に記載されるポリペプチドは、組換え発現によって産生された際に、タンパク質の精製のための当該技術分野で既知のいずれかの方法、例えば、クロマトグラフィー（例えば、イオン交換、親和性、特に、プロテインＡ後の特異的抗原への親和性、及びサイジングカラムクロマトグラフィー）、遠心分離、示差溶解度、又はタンパク質の精製のためのいずれかの他の標準技法によって精製され得る。更に、本明細書に記載されるポリペプチドは、本明細書に記載される異種ポリペプチド配列、又はそうでなければ当該技術分野で既知の異種ポリペプチド配列に融合して、精製を容易にすることができる。

【０２１８】

一実施形態では、本明細書に記載されるポリペプチドは、単離又は精製されている。一

実施形態では、単離されたポリペプチドは、単離されたポリペプチドと異なる抗原特異性を有する他のポリペプチドを実質的に含まないものである。例えば、特定の実施形態では、本明細書に記載されるタンパク質の調製物は、細胞材料及び／又は化学前駆体を実質的に含まない。「細胞材料を実質的に含まない」という表現は、ポリペプチドの調製物であって、ポリペプチドが、それが単離又は組換え産生された細胞の細胞構成要素から単離されている、調製物を含む。したがって、細胞材料を実質的に含まないポリペプチドは、約３０％、２０％、１０％、５％、２％、１％、０．５％、又は０．１％（乾燥重量による）未満の異種タンパク質（「混入タンパク質」とも本明細書で称される）及び／又はポリペプチドのバリアント、例えば、異なる翻訳後修飾形態のポリペプチド又は他の異なるバージョンのポリペプチド（例えば、ポリペプチド断片）を有する、ポリペプチドの調製物を含む。また、ポリペプチドは、組換え産生されたときに、概して、培養培地を実質的に含まず、すなわち、培養培地は、タンパク質調製物の体積の約２０％、１０％、２％、１％、０．５％、又は０．１％未満を表す。ポリペプチドは、化学合成によって産生されたときに、概して、化学前駆体又は他の化学物質を実質的に含まず、すなわち、タンパク質の合成に関与する化学前駆体又は他の化学物質から分離されている。したがって、タンパク質のそのような調製物は、約３０％、２０％、１０％、又は５％（乾燥重量による）未満の、目的の分子以外の化学前駆体又は化合物を有する。一実施形態では、本明細書に記載されるポリペプチドは、単離又は精製されている。

【０２１９】

本明細書に記載されるポリペプチドは、抗体の合成のための当該技術分野で既知のいずれかの方法、例えば、化学合成又は組換え発現技法によって産生され得る。本明細書に記載される方法は、別途指示されない限り、分子生物学、微生物学、遺伝子分析、組換えＤＮＡ、有機化学、生化学、ＰＣＲ、オリゴヌクレオチド合成及び修飾、核酸ハイブリダイゼーション、並びに当該技術分野内の関連分野における従来の技法を用いる。これらの技術は、例えば、本明細書で引用される参考文献に記載されており、文献で完全に説明されている。例えば、Ｍａｎｉａｔｉｓ Ｔ ｅｔ ａｌ．，（１９８２）Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ、Ｓａｍｂｒｏｏｋ Ｊ ｅｔ ａｌ．，（１９８９），Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，Ｓｅｃｏｎｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ、Ｓａｍｂｒｏｏｋ Ｊ ｅｔ ａｌ．，（２００１）Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ，ＮＹ、Ａｕｓｕｂｅｌ ＦＭ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ（１９８７及び毎年の更新版）、Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ（１９８７及び毎年の更新版）、Ｇａｉｔ（編集）（１９８４）Ｏｌｉｇｏｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ：Ａ Ｐｒａｃｔｉｃａｌ Ａｐｐｒｏａｃｈ，ＩＲＬ Ｐｒｅｓｓ、Ｅｃｋｓｔｅｉｎ（編集）（１９９１）Ｏｌｉｇｏｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅｓ ａｎｄ Ａｎａｌｏｇｕｅｓ：Ａ Ｐｒａｃｔｉｃａｌ Ａｐｐｒｏａｃｈ，ＩＲＬ Ｐｒｅｓｓ、Ｂｉｒｒｅｎ Ｂ ｅｔ ａｌ．，（編集）（１９９９）Ｇｅｎｏｍｅ Ａｎａｌｙｓｉｓ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓを参照されたく、これらの文献の全ては、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【０２２０】

一実施形態では、本明細書に記載されるポリペプチドは、作製を含むいずれかの手段によって、例えば、例えば、ＤＮＡ配列の合成、遺伝子操作を介して調製、発現、作製、又は単離される。一実施形態では、そのようなポリペプチドは、インビボでの動物又は哺乳動物（例えば、ヒト）の抗体生殖細胞系レパートリー内に自然に存在しない配列（例えば

、ＤＮＡ配列又はアミノ酸配列）を含む。

【０２２１】

薬学的組成物

一態様では、本開示は、抗体媒介性障害（例えば、自己抗体媒介性障害）を治療する方法における使用のための、本明細書に開示されるＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子を含む、薬学的組成物を提供する。特定の実施形態では、これらの組成物は、ＦｃＲｎ結合分子及び抗原結合ドメインを含むＦｃＲｎ／抗原結合分子を含む。いくつかの実施形態では、これらの組成物は、ヒトタンパク質に特異的に結合しない分子に連結されたＦｃＲｎ結合分子を含む。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ結合分子は、ＦｃＲｎアンタゴニストである。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、ＦｃＲｎへの免疫グロブリンのＦｃ領域の結合を阻害するバリアントＦｃ領域若しくはそのＦｃＲｎ結合断片を含むか、又はそれからなる。概して、これらのＦｃＲｎアンタゴニストは、インビボでのＦｃＲｎへのＦｃ含有薬剤（例えば、抗体及びイムノアドヘシン）の結合を阻害し、これは、Ｆｃ含有薬剤の増加した分解速度をもたらし、付随して、これらの薬剤の低減された血清レベルをもたらす。

【０２２２】

本開示のＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子は、完全長ＩｇＧの分子量（約１５０ｋＤａのＭＷ）の約３分の１である約５０ｋＤａ～約１４０ｋＤａの範囲の分子量を有する。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子は、５０ｋＤａ～１４０ｋＤａの分子量を有する。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子は、約６０ｋＤａ～約１０４ｋＤａの分子量を有する。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子は、６０ｋＤａ～１０４ｋＤａの分子量を有する。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子は、約６０ｋＤａの分子量を有する。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子は、約１０４ｋＤａの分子量を有する。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子は、６０ｋＤａの分子量を有する。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子は、１０４ｋＤａの分子量を有する。

【０２２３】

いくつかの実施形態では、本開示のＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子は、完全長ＩｇＧの分子量（約１５０ｋＤａのＭＷ）の約３分の１である約５０ｋＤａ～約１４０ｋＤａの範囲の予測分子量を有する。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子は、５０ｋＤａ～１４０ｋＤａの予測分子量を有する。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子は、約６０ｋＤａ～約１０４ｋＤａの予測分子量を有する。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子は、６０ｋＤａ～１０４ｋＤａの予測分子量を有する。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子は、約６０ｋＤａの予測分子量を有する。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子は、約１０４ｋＤａの予測分子量を有する。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子は、６０ｋＤａの予測分子量を有する。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子は、１０４ｋＤａの予測分子量を有する。

【０２２４】

本明細書に開示される製剤は、単位剤形の調製に使用され得る薬学的組成物（例えば、対象又は患者への投与に好適な組成物）の製造に有用なバルク薬組成物を含む。一実施形態では、本発明の組成物は薬学的組成物である。そのような組成物は、予防又は治療有効量の、本発明の１つ以上の予防又は治療剤（例えば、ＦｃＲｎ／抗原結合分子）（又は他の予防若しくは治療剤）と、薬学的に許容される担体と、を含む。

【０２２５】

いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、対象へのいずれかの好適な投与経路を介す

る投与のために製剤化され、投与経路は、筋肉内、静脈内、皮内、腹腔内、皮下、硬膜外、鼻腔、経口、直腸、局所、吸入、頬側（例えば、舌下）、及び経皮投与を含むが、これらに限定されない。一実施形態では、薬学的組成物は、対象への静脈内投与に好適であるように製剤化されている。一実施形態では、薬学的組成物は、対象への皮下投与に好適であるように製剤化される。

【０２２６】

治療方法

本開示はまた、対象における抗体媒介性障害（例えば、自己抗体媒介性障害）を治療するための方法であって、対象に、治療有効量の、本開示によるＦｃＲｎ／抗原結合分子若しくはＦｃＲｎ結合分子、又はそれを含む薬学的組成物を投与することを含む、方法を提供する。

【０２２７】

いくつかの実施形態では、抗体媒介性障害は、自己免疫性疾患である。いくつかの実施形態では、自己免疫性疾患は、同種島移植片拒絶、円形脱毛症、強直性脊椎炎、抗リン脂質症候群、自己免疫性アジソン病、アルツハイマー病、抗好中球細胞質自己抗体（ＡＮＣＡ）、副腎の自己免疫性疾患、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性肝炎、自己免疫性心筋炎、自己免疫性好中球減少症、自己免疫性卵巣炎及び精巣炎、免疫性血小板減少症（ＩＴＰ若しくは特発性血小板減少性紫斑病（ｉｄｉｏｐａｔｈｉｃ ｔｈｒｏｍｂｏｃｙｔｏｐｅｎｉｃ ｐｕｒｐｕｒａ）、特発性血小板減少性紫斑病（ｉｄｉｏｐａｔｈｉｃ ｔｈｒｏｍｂｏｃｙｔｏｐｅｎｉａ ｐｕｒｐｕｒａ）、免疫媒介性血小板減少症、又は原発性免疫性血小板減少症）、自己免疫性蕁麻疹、ベーチェット病、水疱性類天疱瘡（ＢＰ）、心筋症、キャッスルマン病、セリアックスプルー皮膚炎、慢性疲労免疫機能不全症候群、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー（ＣＩＤＰ）、チャーグ－ストラウス症候群、瘢痕性類天疱瘡、ＣＲＥＳＴ症候群、寒冷凝集疾患、クローン病、拡張型心筋症、円板状エリテマトーデス、後天性表皮水疱症、本態性混合性クリオグロブリン血症、第ＶＩＩＩ因子欠乏症、線維筋痛症－線維筋炎、糸球体腎炎、グレーブス病、ギラン－バレー症候群、グッドパスチャー症候群、移植片対宿主病（ＧＶＨＤ）、橋本甲状腺炎、血友病Ａ、特発性炎症性ミオパチー（ＩＩＭ）、特発性膜性ニューロパチー、特発性肺線維症、ＩｇＡニューロパチー、ＩｇＭ多発ニューロパチー、免疫媒介性壊死性ミオパチー（ＩＭＮＭ）、若年性関節炎、川崎病、扁平苔癬、硬化性苔癬、エリテマトーデス、ループス腎炎、メニエール病、混合性結合組織疾患、粘膜類天疱瘡、多発性硬化症、１型糖尿病、多巣性運動ニューロパチー（ＭＭＮ）、重症筋無力症（ＭＧ）、全身性重症筋無力症（ｇＭＧ）、筋炎、傍腫瘍性水疱性類天疱瘡、妊娠性類天疱瘡、尋常性天疱瘡（ＰＶ）、落葉状天疱瘡（ＰＦ）、悪性貧血、結節性多発動脈炎、多発性軟骨炎、多腺性症候群、リウマチ性多発筋痛症、多発性筋炎、皮膚筋炎（ＤＭ）、壊死性自己免疫性ミオパチー（ＮＡＭ）、抗シンテターゼ症候群（ＡＳｙＳ）、原発性無ガンマグロブリン血症、原発性胆汁性肝硬変、乾癬、乾癬性関節炎、再発性多発軟骨炎、レイノー現象、ライター症候群、関節リウマチ、サルコイドーシス、強皮症、シェーグレン症候群、実質臓器移植拒絶、全身硬直症候群、全身性エリテマトーデス、高安動脈炎、中毒性表皮壊死症（ＴＥＮ）、スティーブンス－ジョンソン症候群（ＳＪＳ）、側頭動脈炎／巨細胞動脈炎、血栓性血小板減少性紫斑病、潰瘍性大腸炎、ぶどう膜炎、疱疹状皮膚炎血管炎、抗好中球細胞質抗体関連血管炎、白斑、並びにウェゲナー肉芽腫症からなる群から選択される。

【０２２８】

一実施形態では、ＦｃＲｎ／抗原結合分子は、抗体Ｆｃ領域へのＦｃＲｎ結合をアンタゴナイズする。一実施形態では、ＦｃＲｎ／抗原結合分子は、アルブミンへのＦｃＲｎ結合をアンタゴナイズしない。

【０２２９】

本開示は、対象における血清ＩｇＧを低減する方法であって、対象に、治療有効量の、本開示によるＦｃＲｎ／抗原結合分子若しくはＦｃＲｎ結合分子、又はそれを含む薬学的組成物を投与することを含む、方法を提供する。一実施形態では、ＩｇＧサブタイプのう

ちの少なくとも１つが、対象において、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子の投与後に低減される。いくつかの実施形態では、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、又はそれらのいずれかの組み合わせが低減される。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子の投与は、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子の単回投与（例えば、単回治療投与）である。一実施形態では、血清ＩｇＧのレベルは、対象において、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子の投与後に、血清ＩｇＧのベースラインレベルと比較して減少する。

【０２３０】

一実施形態では、ベースライン血清ＩｇＧレベルと比較して少なくとも約３５％の総血清ＩｇＧ低減が得られる。一実施形態では、ベースライン血清ＩｇＧレベルと比較して少なくとも約４５％の総血清ＩｇＧ低減が得られる。一実施形態では、ベースライン血清ＩｇＧレベルと比較して少なくとも約４０％の総血清ＩｇＧ低減が得られる。一実施形態では、ベースライン血清ＩｇＧレベルと比較して少なくとも約４５％の総血清ＩｇＧ低減が得られる。一実施形態では、ベースライン血清ＩｇＧレベルと比較して少なくとも約５０％の総血清ＩｇＧ低減が得られる。一実施形態では、ベースライン血清ＩｇＧレベルと比較して少なくとも約５５％の総血清ＩｇＧ低減が得られる。一実施形態では、ベースライン血清ＩｇＧレベルと比較して少なくとも約６０％の総血清ＩｇＧ低減が得られる。一実施形態では、ベースライン血清ＩｇＧレベルと比較して少なくとも約６５％、約７０％、約７５％、又は約８０％の総血清ＩｇＧ低減が得られる。一実施形態では、ベースライン血清ＩｇＧレベルと比較して少なくとも約６５％の総血清ＩｇＧ低減が得られる。一実施形態では、ベースライン血清ＩｇＧレベルと比較して少なくとも約７０％の総血清ＩｇＧ低減が得られる。一実施形態では、ベースライン血清ＩｇＧレベルと比較して少なくとも約７５％の総血清ＩｇＧ低減が得られる。一実施形態では、ベースライン血清ＩｇＧレベルと比較して少なくとも約８０％の総血清ＩｇＧ低減が得られる。

【０２３１】

一実施形態では、血清ＩｇＧのレベルは、対象において、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子の投与後に、血清ＩｇＧのベースラインレベルと比較して減少する。一実施形態では、ベースライン血清ＩｇＧレベルと比較して約３５％の総血清ＩｇＧ低減が得られる。一実施形態では、ベースライン血清ＩｇＧレベルと比較して約４０％の総血清ＩｇＧ低減が得られる。一実施形態では、ベースライン血清ＩｇＧレベルと比較して約４５％の総血清ＩｇＧ低減が得られる。一実施形態では、ベースライン血清ＩｇＧレベルと比較して約５０％の総血清ＩｇＧ低減が得られる。一実施形態では、ベースライン血清ＩｇＧレベルと比較して約５５％の総血清ＩｇＧ低減が得られる。一実施形態では、ベースライン血清ＩｇＧレベルと比較して約６０％の総血清ＩｇＧ低減が得られる。一実施形態では、ベースライン血清ＩｇＧレベルと比較して約６５％、約７０％、約７５％、又は約８０％の総血清ＩｇＧ低減が得られる。一実施形態では、ベースライン血清ＩｇＧレベルと比較して約６５％の総血清ＩｇＧ低減が得られる。一実施形態では、ベースライン血清ＩｇＧレベルと比較して約７０％の総血清ＩｇＧ低減が得られる。一実施形態では、ベースライン血清ＩｇＧレベルと比較して約７５％の総血清ＩｇＧ低減が得られる。一実施形態では、ベースライン血清ＩｇＧレベルと比較して約８０％の総血清ＩｇＧ低減が得られる。

【０２３２】

一実施形態では、ＦｃＲｎのレベルは、対象において、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子の投与後に、ＦｃＲｎのベースラインレベルと比較して減少しない。一実施形態では、ベースラインＦｃＲｎレベルと比較して約１％、２％、３％、４％、又は５％未満のＦｃＲｎ低減が観察される。一実施形態では、ベースラインＦｃＲｎレベルと比較して約１０％未満のＦｃＲｎ低減が観察される。

【０２３３】

一実施形態では、アルブミンレベルは、対象において、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子の投与後に、アルブミンのベースラインレベルと比較して減少しない。一

実施形態では、ベースラインアルブミンレベルと比較して約１％、２％、３％、４％、又は５％未満のアルブミン低減が観察される。一実施形態では、ベースラインアルブミンレベルと比較して約１０％未満のアルブミン低減が観察される。

【０２３４】

一実施形態では、患者の血清試料における総ＩｇＧ、ＦｃＲｎ／抗原結合分子、ＦｃＲｎ結合分子、ＦｃＲｎ、又はアルブミンは、生体分析方法を使用して分析される。一実施形態では、患者の血清試料における総ＩｇＧ、ＦｃＲｎ／抗原結合分子、ＦｃＲｎ結合分子、ＦｃＲｎ、又はアルブミンは、ＥＬＩＳＡ又は自動診断分析器（ＩＶＤ）を使用して分析される。一実施形態では、患者の血清試料における総ＩｇＧ、ＦｃＲｎ／抗原結合分子、ＦｃＲｎ結合分子、ＦｃＲｎ、又はアルブミンは、ＥＬＩＳＡを使用して分析される。一実施形態では、患者の血清試料における総ＩｇＧ、ＦｃＲｎ／抗原結合分子、ＦｃＲｎ結合分子、ＦｃＲｎ、又はアルブミンは、自動診断分析器（ＩＶＤ）を使用して分析される。一実施形態では、患者の血液試料における総ＦｃＲｎは、生体分析方法、好ましくは、フローサイトメトリー、顕微鏡法、又は免疫ブロットを使用して分析される。

【０２３５】

いくつかの実施形態では、総血清ＩｇＧの低減は、低減百分率曲線下面積（ＡＵＥＣ）によって測定される。いくつかの実施形態では、総血清ＩｇＧの低減は、総血清ＩｇＧのクリアランス（ＣＬ）によって測定される。

【０２３６】

いくつかの実施形態では、総血清ＩｇＧのクリアランスは、対象において、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子の投与後に増加する。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子の単回治療投与後の対象における総血清ＩｇＧのクリアランスは、エフガルチギモドの単回治療投与後の対象における総血清ＩｇＧのクリアランスと同等である。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子の単回治療投与後の対象における総血清ＩｇＧのクリアランスは、エフガルチギモドの単回治療投与後の対象における総血清ＩｇＧのクリアランスと同様又は同じである。いくつかの実施形態では、総血清ＩｇＧのクリアランスは、対象において、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子の単回治療投与後に、エフガルチギモドの単回治療投与後の総血清ＩｇＧのクリアランスと比較して増加する。いくつかの実施形態では、総血清ＩｇＧのクリアランスは、対象において、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子の単回治療投与後に、エフガルチギモドの単回治療投与後の総血清ＩｇＧのクリアランスと比較して少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％、少なくとも１００％、少なくとも１２５％、少なくとも１５０％、又は少なくとも２００％増加する。

【０２３７】

いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子の単回投与後の対象における総血清ＩｇＧのクリアランスは、等価量のエフガルチギモドの単回投与後の対象における総血清ＩｇＧのクリアランスと同等である。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子の単回投与後の対象における総血清ＩｇＧのクリアランスは、等価量のエフガルチギモドの単回投与後の対象における総血清ＩｇＧのクリアランスと同様又は同じである。いくつかの実施形態では、総血清ＩｇＧのクリアランスは、対象において、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子の単回投与後に、等価量のエフガルチギモドの単回投与後の総血清ＩｇＧのクリアランスと比較して増加する。いくつかの実施形態では、総血清ＩｇＧのクリアランスは、対象において、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子の単回投与後に、等価量のエフガルチギモドの単回投与後の総血清ＩｇＧのクリアランスと比較して少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％、少なくとも１００％、少なくとも１２５％、少なくとも１５０％、又

は少なくとも２００％増加する。

【０２３８】

いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子のクリアランスは、対象において、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子の単回治療投与後に、エフガルチギモドの単回治療投与後のエフガルチギモドのクリアランスと比較して減少する。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子のクリアランスは、対象において、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子の単回治療投与後に、エフガルチギモドの単回治療投与後のエフガルチギモドのクリアランスと比較して少なくとも１倍、少なくとも１．５倍、少なくとも２倍、少なくとも３倍、少なくとも４倍、少なくとも５倍、少なくとも６倍、少なくとも７倍、少なくとも８倍、少なくとも９倍、少なくとも１０倍、少なくとも１２倍、少なくとも１５倍、又は少なくとも２０倍減少する。

【０２３９】

いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子のクリアランスは、対象において、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子の単回投与後に、等価量のエフガルチギモドの単回投与後のエフガルチギモドのクリアランスと比較して減少する。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子のクリアランスは、対象において、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子の単回投与後に、等価量のエフガルチギモドの単回投与後のエフガルチギモドのクリアランスと比較して少なくとも１倍、少なくとも１．５倍、少なくとも２倍、少なくとも３倍、少なくとも４倍、少なくとも５倍、少なくとも６倍、少なくとも７倍、少なくとも８倍、少なくとも９倍、少なくとも１０倍、少なくとも１２倍、少なくとも１５倍、又は少なくとも２０倍減少する。

【０２４０】

いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子のクリアランスは、対象において、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子の単回投与後に、約０．２、約０．１９、約０．１８、約０．１７、約０．１６、約０．１５、約０．１４、約０．１３、約０．１２、約０．１１、約０．１、約０．０９、約０．０８、約０．０７、約０．０６、又は約０．０５ｌ／時間未満である。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子のクリアランスは、対象において、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子の単回投与後に、０．２、０．１９、０．１８、０．１７、０．１６、０．１５、０．１４、０．１３、０．１２、０．１１、０．１、０．０９、０．０８、０．０７、０．０６、又は０．０５ｌ／時間未満である。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子のクリアランスは、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子の単回投与後に、約０．０５～約０．２ｌ／時間の範囲である。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子のクリアランスは、対象において、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子の単回投与後に、約０．２、約０．１９、約０．１８、約０．１７、約０．１６、約０．１５、約０．１４、約０．１３、約０．１２、約０．１１、約０．１、約０．０９、約０．０８、約０．０７、約０．０６、又は約０．０５ｌ／時間である。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子のクリアランスは、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子の単回投与後に、０．０５～０．２ｌ／時間の範囲である。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子のクリアランスは、対象において、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子の単回投与後に、０．２、０．１９、０．１８、０．１７、０．１６、０．１５、０．１４、０．１３、０．１２、０．１１、０．１、０．０９、０．０８、０．０７、０．０６、又は０．０５ｌ／時間である。

【０２４１】

いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子のクリアランスは、対象において、対象への治療有効量のＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子の単回投与後に、約２．０、約１．９、約１．８、約１．７、約１．６、約１．５、約

１．４、約１．３、約１．２、約１．１、約１．０、約０．９、約０．８、約０．７、約０．６、又は約０．５ｍＬ／時間／ｋｇ未満である。

【０２４２】

いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子のクリアランスは、対象において、対象への治療有効量のＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子の単回投与後に、２．０、１．９、１．８、１．７、１．６、１．５、１．４、１．３、１．２、１．１、１．０、０．９、０．８、０．７、０．６、又は０．５ｍＬ／時間／ｋｇ未満である。

【０２４３】

いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子のクリアランスは、対象において、対象への治療有効量のＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子の単回投与後に、約２．０、約１．９、約１．８、約１．７、約１．６、約１．５、約１．４、約１．３、約１．２、約１．１、約１．０、約０．９、約０．８、約０．７、約０．６、又は約０．５ｍＬ／時間／ｋｇである。

【０２４４】

いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子のクリアランスは、対象において、対象への治療有効量のＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子の単回投与後に、２．０、１．９、１．８、１．７、１．６、１．５、１．４、１．３、１．２、１．１、１．０、０．９、０．８、０．７、０．６、又は０．５ｍＬ／時間／ｋｇである。

【０２４５】

いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子の$t_{1/2,z}$は、対象において、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子の単回治療投与後に、エフガルチギモドの単回治療投与後のエフガルチギモドの$t_{1/2,z}$と比較して増加する。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子の$t_{1/2,z}$は、対象において、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子の単回治療投与後に、エフガルチギモドの単回治療投与後のエフガルチギモドの$t_{1/2,z}$と比較して少なくとも０．５倍、少なくとも１倍、少なくとも１．５倍、少なくとも２倍、少なくとも３倍、少なくとも４倍、少なくとも５倍、少なくとも６倍、少なくとも７倍、少なくとも８倍、少なくとも９倍、少なくとも１０倍、少なくとも１２倍、少なくとも１５倍、又は少なくとも２０倍増加する。

【０２４６】

いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子の$t_{1/2,z}$は、対象において、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子の単回投与後に、等価量のエフガルチギモドの単回投与後のエフガルチギモドの$t_{1/2,z}$と比較して増加する。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子の$t_{1/2,z}$は、対象において、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子の単回投与後に、等価量のエフガルチギモドの単回投与後のエフガルチギモドの$t_{1/2,z}$と比較して少なくとも０．５倍、少なくとも１倍、少なくとも１．５倍、少なくとも２倍、少なくとも３倍、少なくとも４倍、少なくとも５倍、少なくとも６倍、少なくとも７倍、少なくとも８倍、少なくとも９倍、少なくとも１０倍、少なくとも１２倍、少なくとも１５倍、又は少なくとも２０倍増加する。

【０２４７】

いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子の$t_{1/2,z}$は、対象において、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子の単回投与後に、約３日、約３．５日、約４日、約４．５日、約５日、約５．５日、約６日、約６．５日、約７日、約７．５日、約８日、約８．５日、約９日、約９．５日、約１０日、約１０．５日、約１１日、約１１．５日、約１２日、約１２．５日、約１３日、約１３．５日、約１４日、約１４．５日、約１５日、約１５．５日、約１６日、約１６．５日、約１７日、約１７．５日、約１８日、約１８．５日、約１９日、約１９．５日、約２０日、約２０．５日

、約２１日、約２１．５日、約２２日、約２２．５日、約２３日、約２３．５日、約２４日、約２４．５日、約２５日、約２５．５日、約２６日、約２６．５日、約２７日、約２７．５日、約２８日、約２８．５日、約２９日、約２９．５日、又は約３０日超である。

【０２４８】

いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子の$t_{1/2,z}$は、対象において、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子の単回投与後に、３日、３．５日、４日、４．５日、５日、５．５日、６日、６．５日、７日、７．５日、８日、８．５日、９日、９．５日、１０日、１０．５日、１１日、１１．５日、１２日、１２．５日、１３日、１３．５日、１４日、１４．５日、１５日、１５．５日、１６日、１６．５日、１７日、１７．５日、１８日、１８．５日、１９日、１９．５日、２０日、２０．５日、２１日、２１．５日、２２日、２２．５日、２３日、２３．５日、２４日、２４．５日、２５日、２５．５日、２６日、２６．５日、２７日、２７．５日、２８日、２８．５日、２９日、２９．５日、又は３０日超である。

【０２４９】

いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子の$t_{1/2,z}$は、約３日～約３０日の範囲である。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子の$t_{1/2,z}$は、対象において、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子の単回投与後に、約３日、約３．５日、約４日、約４．５日、約５日、約５．５日、約６日、約６．５日、約７日、約７．５日、約８日、約８．５日、約９日、約９．５日、約１０日、約１０．５日、約１１日、約１１．５日、約１２日、約１２．５日、約１３日、約１３．５日、約１４日、約１４．５日、約１５日、約１５．５日、約１６日、約１６．５日、約１７日、約１７．５日、約１８日、約１８．５日、約１９日、約１９．５日、約２０日、約２０．５日、約２１日、約２１．５日、約２２日、約２２．５日、約２３日、約２３．５日、約２４日、約２４．５日、約２５日、約２５．５日、約２６日、約２６．５日、約２７日、約２７．５日、約２８日、約２８．５日、約２９日、約２９．５日、又は約３０日である。

【０２５０】

いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子の$t_{1/2,z}$は、３日～３０日の範囲である。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子の$t_{1/2,z}$は、対象において、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子の単回投与後に、３日、３．５日、４日、４．５日、５日、５．５日、６日、６．５日、７日、７．５日、８日、８．５日、９日、９．５日、１０日、１０．５日、１１日、１１．５日、１２日、１２．５日、１３日、１３．５日、１４日、１４．５日、１５日、１５．５日、１６日、１６．５日、１７日、１７．５日、１８日、１８．５日、１９日、１９．５日、２０日、２０．５日、２１日、２１．５日、２２日、２２．５日、２３日、２３．５日、２４日、２４．５日、２５日、２５．５日、２６日、２６．５日、２７日、２７．５日、２８日、２８．５日、２９日、２９．５日、又は３０日である。

【０２５１】

いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子の半減期（$t_{1/2}$）は、対象において、対象への治療有効量のＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子の単回投与後に、約３０、約３５、約４０、約４５、約５０、約５５、約６０、約６５、約７０、約７５、約８０、約８５、約９０、約９５、又は約１００時間超である。

【０２５２】

いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子の$t_{1/2}$は、対象において、対象への治療有効量のＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子の単回投与後に、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５、又は１００時間超である。

【０２５３】

いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子の半減期（t

１／２）は、対象において、対象への治療有効量のＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子の単回投与後に、約３０、約３５、約４０、約４５、約５０、約５５、約６０、約６５、約７０、約７５、約８０、約８５、約９０、約９５、又は約１００時間である。

【０２５４】

いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子の$t_{1/2}$は、対象において、対象への治療有効量のＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子の単回投与後に、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５、又は１００時間である。

【０２５５】

いくつかの実施形態では、本開示の１アーム型ＦｃＲｎ／抗原結合分子は、抗原を、２アーム型ＦｃＲｎ／抗原結合分子（例えば、完全長抗体）よりも効率的にスイープする。いくつかの実施形態では、１アーム型ＦｃＲｎ／抗原結合分子は、抗原を、対応する２アーム型ＦｃＲｎ／抗原結合分子よりも効率的にスイープする。換言すれば、いくつかの実施形態では、２アーム型ＦｃＲｎ／抗原結合分子の１つのアームの除去は、抗原を、２アーム型ＦｃＲｎ／抗原結合分子よりも効率的にスイープする分子をもたらす。

【０２５６】

本明細書で使用される場合、「スイープ」とは、抗原を血清から除去する分子の能力を指す。「スイープすること」は、ｐＨ感受性抗原結合、及び少なくとも閾値レベルの、中性又は生理学的ｐＨでのＦｃＲｎへの結合の両方を有する分子（例えば、抗体）によって実行され得る。例えば、スイープ分子は、抗原に、抗原結合ドメインを介して結合し得、ＦｃＲｎにＦｃ領域を介して結合し得、抗原／スイープ抗体複合体の細胞内部移行をもたらす。次いで、抗原は、複合体から、酸性エンドソームにおいて放出され得、分解され得る。いくつかの実施形態では、次いで、抗原にもはや結合していないスイープ分子は、細胞によって（例えば、エキソサイトーシスによって）放出され、血清中に戻され得る。

【０２５７】

一実施形態では、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子は、対象に、追加の治療剤と同時に又は順次に投与される。一実施形態では、追加の治療剤は、抗炎症剤である。一実施形態では、追加の治療剤は、コルチコステロイドである。一実施形態では、追加の治療剤は、リツキシマブ、ダクリズマブ、バシリキシマブ、ムロモナブ－ＣＤ３、インフリキシマブ、アダリムマブ、オマリズマブ、エファリズマブ、ナタリズマブ、トシリズマブ、エクリズマブ、ゴリムマブ、カナキヌマブ、ウステキヌマブ、又はベリムマブである。一実施形態では、追加の治療剤は、白血球枯渇剤である。

【０２５８】

一実施形態では、追加の治療剤は、Ｂ細胞枯渇剤である。一実施形態では、Ｂ細胞枯渇剤は、抗体である。一実施形態では、Ｂ細胞枯渇抗体は、ＣＤｌ０、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ２１、ＣＤ２２、ＣＤ２３、ＣＤ２４、ＣＤ３７、ＣＤ５３、ＣＤ７０、ＣＤ７２、ＣＤ７４、ＣＤ７５、ＣＤ７７、ＣＤ７９ａ、ＣＤ７９ｂ、ＣＤ８０、ＣＤ８１、ＣＤ８２、ＣＤ８３、ＣＤ８４、ＣＤ８５、又はＣＤ８６に特異的に結合する抗体である。

【０２５９】

いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子は、静脈内投与される。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子は、１週間に１回、２週間に１回、３週間に１回、４週間に１回、毎月１回、又は６週間に１回静脈内投与される。

【０２６０】

いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子は、皮下投与される。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ／抗原結合分子又はＦｃＲｎ結合分子は、１週間に１回、２週間に１回、３週間に１回、４週間に１回、毎月１回、又は６週間に１回皮下投与される。

【実施例】

【０２６１】

以下の実施例は、限定ではなく、例示として提供される。

【０２６２】

実施例１

ＯＡ－Ｆｃ－ＡＢＤＥＧ分子のインビトロ特徴付け

初期の研究は、ニワトリ卵白リゾチーム（ＨＥＬ）に特異的に結合する、自然ＩｇＧ１ヒンジを介してＦｃ－ＡＢＤＥＧにＮ末端において付着した１つのＦａｂ断片を含有するＯＡ－ＨＥＬ－ＡＢＤＥＧが、ＦｃＲｎ占有率における２倍の改善を示し、エフガルチギモドのＦｃＲｎ占有率と同様のレベルに達することを示した（ＴＡ－ＨＥＬ－ＡＢＤＥＧのＩＣ５０＝１４ｎＭ、ＯＡ－ＨＥＬ－ＡＢＤＥＧ＝７ｎＭ、エフガルチギモド＝６ｎＭ）。ＨＥＬ－ＡＢＤＥＧは、ヒトにおいて見出されない抗原（ニワトリ卵白リゾチーム）に特異的に結合し、したがって、この分子の抗原結合アーム（複数可）が、ヒトにおいて見出されるいずれかのタンパク質に結合することは予想されない。ＨＥＬ－ＡＢＤＥＧの１つのアームの除去の際のＦｃＲｎ占有率における改善は、立体障害における低減に少なくとも部分的に起因し得ると考えられる。

【０２６３】

ＨＥＬ　Ｆａｂ断片のＣＤＲについてのアミノ酸配列は、以下、ＶＨＣＤＲ１－ＧＹＧＶＮ（配列番号１８）、ＶＨＣＤＲ２－ＭＩＷＧＤＧＮＴＤＹＮＳＡＬＫＳ（配列番号１９）、ＶＨＣＤＲ３－ＥＲＤＹＲＬＤＹ（配列番号２０）、ＶＬＣＤＲ１－ＲＡＳＧＮＩＨＮＹＬＡ（配列番号２１）、ＶＬＣＤＲ２－ＹＴＴＴＬＡＤ（配列番号２２）、及びＶＬＣＤＲ３－ＱＨＦＷＳＴＰＲＴ（配列番号２３）である。

【０２６４】

二価（ＴＡ）ＨＥＬ－ＡＢＤＥＧのアミノ酸配列は、以下である。

ＨＥＬ－Ｖｋ：

ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＧＮＩＨＮＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＹＴＴＴＬＡＤＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＹＴＦＴＩＳＳＬＱＰＥＤＩＡＴＹＹＣＱＨＦＷＳＴＰＲＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号２４）

ＨＥＬ－ＶＨ：

ＱＶＱＬＱＥＳＧＰＧＬＶＲＰＳＱＴＬＳＬＴＣＴＶＳＧＦＳＬＴＧＹＧＶＮＷＶＲＱＰＰＧＲＧＬＥＷＩＧＭＩＷＧＤＧＮＴＤＹＮＳＡＬＫＳＲＶＴＭＬＫＤＴＳＫＮＱＦＳＬＲＬＳＳＶＴＡＡＤＴＡＶＹＹＣＡＲＥＲＤＹＲＬＤＹＷＧＱＧＳＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＫＶＥＰＫＳＣ（配列番号２５）

ＨＥＬ－ＶＨ－ＡＢＤＥＧ：

ＱＶＱＬＱＥＳＧＰＧＬＶＲＰＳＱＴＬＳＬＴＣＴＶＳＧＦＳＬＴＧＹＧＶＮＷＶＲＱＰＰＧＲＧＬＥＷＩＧＭＩＷＧＤＧＮＴＤＹＮＳＡＬＫＳＲＶＴＭＬＫＤＴＳＫＮＱＦＳＬＲＬＳＳＶＴＡＡＤＴＡＶＹＹＣＡＲＥＲＤＹＲＬＤＹＷＧＱＧＳＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＫＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＹＩＴＲＥＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＤＥＬＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＫＦＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号３５）

【０２６５】

１アーム型（ＯＡ）ＨＥＬ－ＡＢＤＥＧについてのアミノ酸配列は、以下である。
ＨＥＬ－Ｖｋ：
ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＧＮＩＨＮＹＬＡＷＹＱＱＫＰ
ＧＫＡＰＫＬＬＩＹＹＴＴＴＬＡＤＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＹＴＦＴＩＳＳＬＱＰ
ＥＤＩＡＴＹＹＣＱＨＦＷＳＴＰＲＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰ
ＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱ
ＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧ
ＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号２４）
ＨＥＬ－ＶＨ：
ＱＶＱＬＱＥＳＧＰＧＬＶＲＰＳＱＴＬＳＬＴＣＴＶＳＧＦＳＬＴＧＹＧＶＮＷＶＲＱＰ
ＰＧＲＧＬＥＷＩＧＭＩＷＧＤＧＮＴＤＹＮＳＡＬＫＳＲＶＴＭＬＫＤＴＳＫＮＱＦＳＬ
ＲＬＳＳＶＴＡＡＤＴＡＶＹＹＣＡＲＥＲＤＹＲＬＤＹＷＧＱＧＳＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫ
ＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧ
ＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮ
ＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＫＶＥＰＫＳＣ（配列番号２５）
ＨＥＬ－ＶＨ－ＡＢＤＥＧ－ＫＮＯＢ：
ＱＶＱＬＱＥＳＧＰＧＬＶＲＰＳＱＴＬＳＬＴＣＴＶＳＧＦＳＬＴＧＹＧＶＮＷＶＲＱＰ
ＰＧＲＧＬＥＷＩＧＭＩＷＧＤＧＮＴＤＹＮＳＡＬＫＳＲＶＴＭＬＫＤＴＳＫＮＱＦＳＬ
ＲＬＳＳＶＴＡＡＤＴＡＶＹＹＣＡＲＥＲＤＹＲＬＤＹＷＧＱＧＳＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫ
ＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧ
ＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮ
ＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＫＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦ
ＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＹＩＴＲＥＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧ
ＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣ
ＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＤＥＬＴＫＮ
ＱＶＳＬＷＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤ
ＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＫＦＨＹＴＱＫＳＬ
ＳＬＳＰＧ（配列番号３４）
Ｆｃ－ホール－ＡＢＤＥＧ：
ＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＹＩＴＲＥＰＥＶＴ
ＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹ
ＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫ
ＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＤＥＬＴＫＮＱＶＳＬＳＣＡＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥ
ＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＶＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧ
ＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＫＦＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧ（配列番号８）
【０２６６】
更に、以前の研究は、抗ＩｇＥ－ＡＢＤＥＧ完全長抗体（ｍＡｂ３７）が、低いＦｃＲｎ占有率（１００ｎＭ超のＩＣ５０）を有することを示している。ｍＡｂ３７は、ＷＯ／２０２０／２０８１７７に以前に記載されており、この文献の内容は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。３つのｍＡｂ３７バリアント構築物である、（１）１つのｍＡｂ３７　Ｆａｂ断片が除去されており、これにより、１つのＦａｂ断片が、Ｆｃドメインのうちの一方のＮ末端において残存することをもたらす、１アーム型構築物（ｍＡｂ３７－ＯＡ－ＡＢＤＥＧ）、（２）各ＦｃドメインのＣ末端に２０ＧＳリンカーを介して融合した２つのｍＡｂ３７　ｓｃＦｖを有する２アーム型構築物（Ｆｃ－ＡＢＤＥＧ－ｍＡｂ３７）、及び（３）１つのＦｃドメインのＣ末端に２０ＧＳリンカーを介して融合した１つのｍＡｂ３７　ｓｃＦｖを有する１アーム型構築物（ＯＡ－Ｆｃ－ＡＢＤＥＧ－ｍＡｂ３７）を開発した。ＦｃＲｎ占有率及び分解を、インビトロアッセイを使用して、本明細書の他所に記載されるように測定した。ＦｃＲｎ占有率結果を、以下に表Ｓ１及び図１Ａに示す。ＦｃＲｎ分解結果を、図１Ｂに示す。
表Ｓ１：Ｆｃ－ＡＢＤＥＧ－ｍＡｂ３７バリアントのＦｃＲｎ占有率

【表７】

名称	IC50
mAb37-ABDEG(親)	3748
mAb37-OA-ABDEG	20
Fc-ABDEG-mAb37	6.2
OA-Fc-ABDEG-mAb37	3.9
エフガルチギモド	2.0

【０２６７】

ｍＡｂ３７のＣＤＲについてのアミノ酸配列は、以下、ＶＨＣＤＲ１－ＷＨＹＬＥ（配列番号３６）、ＶＨＣＤＲ２－ＥＩＤＰＧＴＦＴＴＮＹＮＥＫＦＫＡ（配列番号３７）、ＶＨＣＤＲ３－ＦＳＨＦＳＧＳＮＨＤＹＦＤＹ（配列番号３８）、ＶＬＣＤＲ１－ＲＡＳＱＳＩＧＴＮＩＨ（配列番号３９）、ＶＬＣＤＲ２－ＹＡＳＥＳＩＳ（配列番号４０）、及びＶＬＣＤＲ３－ＱＱＳＷＳＷＰＴＴ（配列番号４１）である。

【０２６８】

ｍＡｂ３７－ＯＡ－ＡＢＤＥＧについてのアミノ酸配列は、以下である。

ｍＡｂ３７－ＶＬ：

【化１】

EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSIGTNIHWYQQKPGQAPRLLIYYASESISGIPARF
SGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQSWSWPTTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE
QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS
KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC（配列番号４２）。

ｍＡｂ３７－ＶＨ：

【化２】

QVQLVQSGAEVMKPGSSVKVSCKASGYTFSWYHLEWVRQAPGHCLEWMGEIDPGTFT
TNYNEKFKARVTFTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARFSHFSGSNHDYFDYWGQ
GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSIGT
NIHWYQQKPGQAPRLLIYYASESISGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQSW
SWPTTFGCGTKVEIK（配列番号４３）

ｍＡｂ３７－ＶＨ－ＡＢＤＥＧ－ＫＮＯＢ：

【化３】

QVQLVQSGAEVMKPGSSVKVSCKASGYTFSWYHLEWVRQAPGHGLEWMGEIDPGTFT
TNYNEKFKARVTFTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARFSHFSGSNHDYFDYWGQ
GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT
FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC
PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK
TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ
VYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL
YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPG（配列番号４４）

Ｆｃ－Ｈｏｌｅ－ＡＢＤＥＧ：
ＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＹＩＴＲＥＰＥＶＴ
ＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹ
ＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫ
ＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＤＥＬＴＫＮＱＶＳＬＳＣＡＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥ
ＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＶＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧ
ＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＫＦＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧ（配列番号８）

【０２６９】

ＯＡ－Ｆｃ－ＡＢＤＥＧ－ｍＡｂ３７についてのアミノ酸配列は、以下である。
ノブ－ＡＢＤＥＧ－ｍＡｂ３７　ｓｃＦｖ：

【化４】

DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK
AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV
LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGG
SGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVMKPGSSVKVSCKASGYTFSWYHLEWVRQAPGHCLE
WMGEIDPGTFTTNYNEKFKARVTFTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARFSHFSGS
NHDYFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSVSPGERAT
LSCRASQSIGTNIHWYQQKPGQAPRLLIYYASESISGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDF
AVYYCQQSWSWPTTFGCGTKVEIK（配列番号４５）

Ｆｃ－Ｈｏｌｅ－ＡＢＤＥＧ：
ＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＹＩＴＲＥＰＥＶＴ
ＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹ
ＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫ
ＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＤＥＬＴＫＮＱＶＳＬＳＣＡＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥ
ＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＶＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧ
ＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＫＦＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧ（配列番号８）

【０２７０】

実施例２

カニクイザルにおけるＯＡ－ＨＥＬ－ＡＤＢＥＧの薬物動態／薬力学

この研究の目的は、カニクイザルにおける１０、２０、及び８５ｍｇ／ｋｇでの単一静脈内（ＩＶ）用量のＯＡ－ＨＥＬ－ＡＢＤＥＧ後の薬物動態（ＰＫ）及び薬力学（ＰＤ）（総ＩｇＧ）を評価することであった。単一用量投与後に、８週間の追跡期間が続いた。

【０２７１】

研究を、ＡＡＡＬＡＣ認定施設において、実験における動物使用についてのＥＵ及びフランス動物福祉規制（欧州指令２０１０／６３／ＥＵと、２０１３年２月１日のフランス法令及び命令２０１３－１１８、並びに２０２０年３月１７日のフランス法令及び命令２０２０－２７４）下で行った。簡潔には、総計９匹のナイーブ成体雄性カニクイザル（２．８５～４．２５ｋｇ）を、３つの群のうちの１つにランダムに割り当てた（１群当たりｎ＝３）。サルに、１０、２０、又は８５ｍｇ／ｋｇのＯＡ－ＨＥＬ－ＡＢＤＥＧをＩＶ投与して単回投薬した。血液試料を、治療前（投薬前）及び治療後に、ＰＫ、ＰＤ、及び免疫原性（ＡＤＡ）評価のために、表Ｓ２に記載されるスケジュールに従って収集した。

表Ｓ２：試料収集要約

【表８】

試料	時間点	使用目的
血清	投薬前 1 D-6、投薬前 2 D1、投薬の 5 分、30 分、1.5、6、24、48、72、120、168、336、504、672、1008、及び 1344 時間後	PD
血清	投薬の 5 分、30 分、1.5、6、24、48、72、120、168、336、504、672、1008、及び 1344 時間後	PK
血清	投薬前 1 D-6、並びに投薬の 168、336、672、1008、及び 1344 時間後	ADA
全血	投薬前 1 D-6、並びに投薬の 6、24、72、168、504、及び 1344 時間後	血液学:HGB、MCH、MCHC、RBC、MCV、PCV、RDW、PLAT、MPV、WBC
血漿	投薬前 1 D-6、並びに投薬の 6、24、72、168、504、及び 1344 時間後	臨床化学:ALB、ALT、AST、UREAN、CREAT、CK、LDH、BILI、アミラーゼ、TRIG、CRP、Ca

【０２７２】

薬力学を、総カニクイザルＩｇＧ血清レベルを認定されたサンドイッチＥＬＩＳＡを使用して測定することによって評価した。簡潔には、プレートを、マウス抗サルＩｇＧ抗体でコーティングした。捕捉抗体は、標準物及び試料におけるカニクイザルＩｇＧに結合する。いずれの非結合の物質のプレートも洗浄した後に、ＨＲＰ標識抗サルＩｇＧマウスモノクローナル抗体を、ウェルに添加した。次いで、プレートを洗浄し、ＴＭＢ基質溶液を、ウェルに添加した。色が、標準物又は試料ウェルにおける結合したカニクイザルＩｇＧの量と正比例して発生した。次いで、停止溶液を、ウェル上に添加し、プレートを、４５０ｎｍ（参照６２０ｎｍ）でＥＬＩＳＡプレートリーダーにおいて読み取った。

【０２７３】

サル血清中のＯＡ－ＨＥＬ－ＡＢＤＥＧの濃度を、認定されたＰＫアッセイを使用して決定した。簡潔には、抗ＨＮ　ｈＦａｂを、９６ウェルＭａｘｉｓｏｒｐプレート上に一晩コーティングした。翌日、アッセイプレートを、洗浄し、その後、１％のカゼイン遮断緩衝液で１時間遮断した。研究試料、ＱＣ試料（２つのセットのＬＱＣ、ＭＱＣ、及びＨＱＣ）、及び較正物質を、アッセイ緩衝液（ＰＢＳ＋０．１％のカゼイン）中で、１０のＭＲＤに希釈した。試料を、必要とされる場合、試料希釈液（ＰＢＳ＋０．１％のカゼイン＋１０％のプールされたカニクイザル血清）中で更に希釈した。５０μＬの研究試料、較正物質、及びＱＣ試料を、アッセイプレートに二つ組で添加し、１時間インキュベートした。アッセイプレートを洗浄し、ＨＮに対して向けられた二次抗体溶液（アッセイ緩衝液中の５００ｎｇ／ｍＬ）を、１時間添加した。アッセイプレートを洗浄した後に、５０μＬの検出溶液（ＳＡ－ＨＲＰ）を、プレートに３０分間添加した。洗浄後に、ＴＭＢ基質を添加した。発色反応を、１５分後に硫酸によって停止し、４５０ｎｍ（参照６２０）のＯＤを、好適なプレートリーダーにおいて測定した。研究試料及びＱＣ試料におけるＯＡ－ＨＥＬ－ＡＢＤＥＧの濃度を、較正曲線から、$1/Y^2$の重み付けを有する５パラメータロジスティックフィットを使用して、Ｇｒａｐｈｐａｄ　Ｐｒｉｓｍ　８ソフトウェアを使用して逆計算した。

【０２７４】

ＯＡ－ＨＥＬ－ＡＢＤＥＧに対する免疫応答の存在を、サンドイッチＥＬＩＳＡを使用して測定した。簡潔には、ＯＡ－ＨＥＬ－ＡＢＤＥＧを、ＥＬＩＳＡプレート上に一晩コーティングし、非特異的結合部位を遮断した。アッセイ緩衝液中の投薬前及び投薬後の１

：１００の希釈のカニクイザル血清を、適用し、１時間インキュベートした。プレートを洗浄し、マウス抗サルＩｇＧ－ＨＲＰを、添加し、１時間インキュベートした。プレートを、ＴＭＢ基質を添加することによって展開した。酵素反応を停止し、４５０ｎｍ（参照６２０ｎｍ）での光学密度値を記録した。

【０２７５】

１０、２０、及び８５ｍｇ／ｋｇの用量での単回ＩＶ投与後のＯＡ－ＨＥＬ－ＡＢＤＥＧの薬力学的効果を評価するために、血清試料における総循環ＩｇＧのレベルを、ベースライン時（投薬前）及び投薬後に、表Ｓ２における採血スキームに従って決定した。－６日目及び用量投与日に測定されたベースラインＩｇＧ濃度は、１２．２～２７．４ｍｇ／ｍＬの範囲であった。平均して、群１（１０ｍｇ／ｋｇ）において、ＩｇＧ濃度は、３日の中央値内に、投薬前濃度の６４％に低下し、群２（２０ｍｇ／ｋｇ）において、５日の中央値内に、投薬前濃度の５０％に低下し、群３（８５ｍｇ／ｋｇ）において、７日の中央値内に、投薬前濃度の３９％に低下し、３６％、５０％、及び６１％の平均ＩｇＧ低減を、それぞれ、群１、群２、及び群３についてもたらした。その後、ＩｇＧ濃度は、研究の終了まで、全ての群において、ベースラインの１００～２１８％に増加した。８日目後の値は、ＡＤＡによって影響された可能性があり、したがって、確実性がより少ないと考えられる。ＰＤデータの要約を、表Ｓ３で提供する。

表Ｓ３：カニクイザルにおけるＯＡ－ＨＥＬ－ＡＢＤＥＧの薬力学的パラメータの要約

【表９】

群	OA-HEL-ABDEG 用量、経路	動物 ID	IgG C_{min}、%	群平均 IgG C_{min} ±SD、%	IgG T_{min}、日数	群中央値 IgG T_{min}、日数
1	10mg/kg、IV	1-1	58.0	63.6±5.4	5	3
		1-2	63.9		3	
		1-3	68.9		3	
2	20mg/kg、IV	2-1	42.0	49.6±7.0	7	5
		2-2	50.9		5	
		2-3	55.9		5	
3	85mg/kg、IV	3-1	36.9	39.4±3.03	7	7
		3-2	38.5		7	
		3-3	42.8		7	

【０２７６】

１０、２０、及び８５ｍｇ／ｋｇの用量での単回ＩＶ投与後のＯＡ－ＨＥＬ－ＡＢＤＥＧのＰＫプロファイルを評価するために、ＯＡ－ＨＥＬ－ＡＢＤＥＧレベルを、投薬後の血清試料において、表Ｓ２における採血スキームに従って決定した。定量化可能な濃度は、ほとんどの動物において、研究１５日目まで検出され、その後、定量化の下限未満（ＬＬＯＱ未満）であった。例外は、最後の定量化可能な濃度が研究２９日目に測定された、群１における１匹の動物、定量化が研究２２日目まで可能であった、群２からの１匹の動物、及び最後の定量化可能な濃度が研究８日目に測定された、群３からの１匹の動物であった。得られたＯＡ－ＨＥＬ－ＡＢＤＥＧ血清濃度を、研究の経過中に経時的にプロットした（図２）。薬物動態プロファイルの目視検査の際に、平均血清ＯＡ－ＨＥＬ－ＡＢＤＥＧは、用量が増加したときに増加した。各用量レベルについて、個々のプロファイルは、血清曝露に関して均質であるようであり、すなわち、低い個体間変動性が観察される。注入の終了後に、ほとんどの動物において、濃度は、最初に、迅速に減少し、次いで、第２の相においてより緩徐に減少し、続いて、第３の相において、７日目後により急勾配に低下した。全ての群における全ての動物は、ＡＤＡについて陽性であることが、１４日目及びその後に試験されたため、第３の相の急勾配の低下は、抗薬物抗体（ＡＤＡ）の存在によって説明され得る。C_{max}、$AUC_{0\sim tlast}$、$t_{1/2}$、及びＣＬについての値を、表Ｓ４に要約する。

表Ｓ４：カニクイザルにおけるＯＡ－ＨＥＬ－ＡＢＤＥＧの薬物動態パラメータの要約
【表１０】

群	OA-HEL-ABDEG 用量、経路	平均 C_{max}± SD、μg/mL	平均 $AUC_{0\sim tlast}$、時間.μg/mL	平均 $t_{1/2}$、時間	平均 CL、mL/時間/kg
1	10mg/kg、IV	225.2±26.7	8892±1032	52.5±18.7	1.13±0.13
2	20mg/kg、IV	488.1±46.5	18890±4357	37.8±8.6	1.09±0.23
3	85mg/kg、IV	1977.2±286.6	42170±11220	50.8±18.2	1.98±0.42

【０２７７】
第２のＮＣＡを、７日目後に得られた血清濃度、すなわち、ＡＤＡの検出前に得られた血清濃度なしで実行した。調整された計算は、ｔ１／２が、ＡＤＡの検出後の値を含めて実行された計算（表Ｓ４）と比較して２０％超増加したことを示す。Ｃｍａｘ、ＡＵＣ０～ｔｌａｓｔ、ｔ１／２、及びＣＬについての調整された値を、表Ｓ５に要約する。
表Ｓ５：カニクイザルにおけるＯＡ－ＨＥＬ－ＡＢＤＥＧの薬物動態パラメータの調整された要約
【表１１】

群	OA-HEL-ABDEG 用量、経路	平均 C_{max}± SD、μg/mL	平均 $AUC_{0\sim tlast}$、時間.μg/mL	平均 $t_{1/2}$、時間	平均 CL、mL/時間/kg
1	10mg/kg、IV	225.2±26.7	7667±432	64.0±6.2	1.12±0.06
2	20mg/kg、IV	488.1±46.5	16760±3150	-	-
3	85mg/kg、IV	1977.2±286.6	39510±8822	66.9±6.7	1.93±0.46

【０２７８】
結論として、Ｃｍａｘは、用量が１０から８５ｍｇ／ｋｇに増加したときに用量比例的に増加した。ＡＵＣは、１０～２０ｍｇ／ｋｇの用量と比例して増加したが、２０～８５ｍｇ／ｋｇの用量比例未満であった。ＩｇＧは、全ての動物において、投薬の１週間前～５６日目まで定量化可能であった。群１（１０ｍｇ／ｋｇ）において、ＩｇＧ濃度は、３日の中央値内に、投薬前濃度の６４％に低下し、群２（２０ｍｇ／ｋｇ）において、５日の中央値内に、投薬前濃度の５０％に低下し、群３（８５ｍｇ／ｋｇ）において、７日の中央値内に、投薬前濃度の３９％に低下した。その後、ＩｇＧ濃度は、全ての群において、研究の終了まで、ベースラインの１００～２１８％に増加した。研究８日目後の値は、抗ＯＡ－ＨＥＬ－ＡＢＤＥＧ抗体（ＡＤＡ、１５日目から全ての群において検出された）によって影響された可能性があり、したがって、確実性がより少ないと考えられる。
■■■

■■

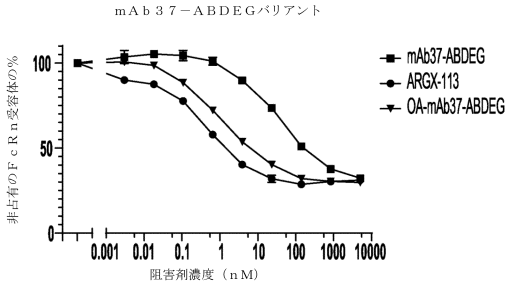
＊＊＊

【０２７９】

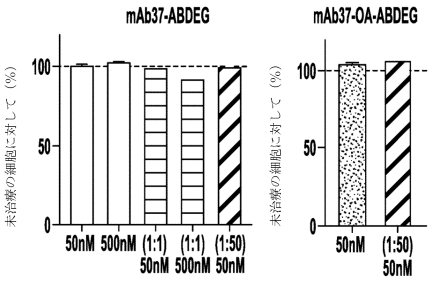
本発明は、範囲において、本明細書に記載される具体的な実施形態によって限定されない。実際に、記載されるものに加えて、本発明の様々な修正は、前述の説明及び添付の図面から当業者には明白になるであろう。そのような修正は、添付の特許請求の範囲の範囲内に収まることが意図されている。

【図面】

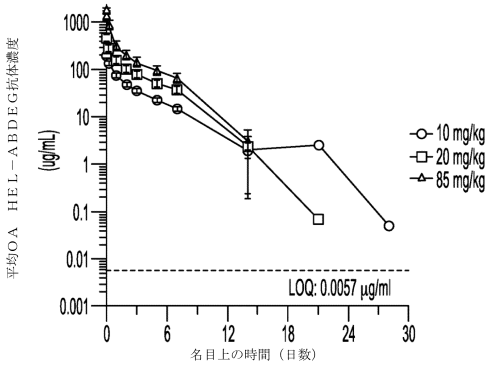
【図１Ａ】



【図１Ｂ】



【図２】



【配列表】

<u>２０２５５２０４１３０００００１．ｘｍｌ</u>

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/066162

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07K16/18
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, BIOSIS, Sequence Search, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ULRICHTS PETER ET AL: "Neonatal Fc receptor antagonist efgartigimod safely and sustainably reduces IgGs in humans", THE JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION, vol. 128, no. 10, 24 July 2018 (2018-07-24), pages 4372-4386, XP055552033, GB ISSN: 0021-9738, DOI: 10.1172/JCI97911 page 4373, right-hand column, paragraph 1 page 4383, left-hand column, paragraph 4; figure 2 -/--	1-61,63, 65,71-81

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C.
[x] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
16 August 2023	25/08/2023

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Cilensek, Zoran

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/066162

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	& Ulrichts Peter ET AL: "Supplemental data Neonatal Fc receptor antagonist efgartigimod safely and sustainably reduces IgGs in humans", The Journal of Clinical Investigation, vol. 128, no. 10, 1 October 2018 (2018-10-01), pages 4372-4386, XP093071862, GB ISSN: 0021-9738, DOI: 10.1172/JCI97911 figure SF1	
X	WO 2020/078905 A1 (MERCK PATENT GMBH [DE]) 23 April 2020 (2020-04-23) sequences 23,24	62,64, 66-70
A	CARLOS VACCARO ET AL: "Engineering the Fc region of immunoglobulin G to modulate in vivo antibody levels", NATURE BIOTECHNOLOGY, vol. 23, no. 10, 1 October 2005 (2005-10-01), pages 1283-1288, XP055049342, ISSN: 1087-0156, DOI: 10.1038/nbt1143 page 1287, left-hand column, paragraph 1 page 1287, right-hand column, paragraphs 3,4; figures 1,4	1-81
A	CHALLA DILIP K. ET AL: "Neonatal Fc receptor expression in macrophages is indispensable for IgG homeostasis", MABS, vol. 11, no. 5, 4 July 2019 (2019-07-04), pages 848-860, XP093071609, US ISSN: 1942-0862, DOI: 10.1080/19420862.2019.1602459 Retrieved from the Internet: URL:https://tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/19420862.2019.1602459> page 849, right-hand column, paragraph 2	1-81
X,P	BRINKHAUS MAXIMILIAN ET AL: "The Fab region of IgG impairs the internalization pathway of FcRn upon Fc engagement", NATURE COMMUNICATIONS, vol. 13, no. 1, 14 October 2022 (2022-10-14), XP093071491, DOI: 10.1038/s41467-022-33764-1 Retrieved from the Internet: URL:https://www.nature.com/articles/s41467-022-33764-1.pdf> page 6, left-hand column, paragraph 2	1-81

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2023/066162

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. [X] forming part of the international application as filed.

   b. [ ] furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13*ter*.1(a)).

      [ ] accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.

2. [ ] With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2023/066162

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2020078905 A1	23-04-2020	AU 2019360608 A1	03-06-2021
		CA 3116234 A1	23-04-2020
		CN 113164447 A	23-07-2021
		EP 3866785 A1	25-08-2021
		IL 282312 A	31-05-2021
		JP 2022505041 A	14-01-2022
		US 2021369705 A1	02-12-2021
		WO 2020078905 A1	23-04-2020

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C12N 1/21 (2006.01)		C12N	1/21		4H045
C12N 5/10 (2006.01)		C12N	5/10		
C12P 21/08 (2006.01)		C12P	21/08		
C07K 16/46 (2006.01)		C07K	16/46		
C12N 15/62 (2006.01)		C12N	15/62	Z	
C07K 16/18 (2006.01)		C07K	16/18		
C07K 16/40 (2006.01)		C07K	16/40		
A61P 43/00 (2006.01)		A61P	43/00	111	
A61K 47/65 (2017.01)		A61K	47/65		
A61K 47/68 (2017.01)		A61K	47/68		
A61K 39/395 (2006.01)		A61K	39/395	D	
A61K 38/16 (2006.01)		A61K	39/395	N	
A61P 37/02 (2006.01)		A61K	38/16		
A61P 37/06 (2006.01)		A61P	37/02		
A61P 17/14 (2006.01)		A61P	37/06		
A61P 29/00 (2006.01)		A61P	17/14		
A61P 25/28 (2006.01)		A61P	29/00		
A61P 1/16 (2006.01)		A61P	25/28		
A61P 7/06 (2006.01)		A61P	1/16		
A61P 9/00 (2006.01)		A61P	7/06		
A61P 15/00 (2006.01)		A61P	9/00		
A61P 17/04 (2006.01)		A61P	15/00		
A61P 7/04 (2006.01)		A61P	17/04		
A61P 1/04 (2006.01)		A61P	7/04		
A61P 25/00 (2006.01)		A61P	1/04		
A61P 21/00 (2006.01)		A61P	25/00		
A61P 13/12 (2006.01)		A61P	21/00		
A61P 5/14 (2006.01)		A61P	13/12		
A61P 19/02 (2006.01)		A61P	5/14		
A61P 21/04 (2006.01)		A61P	19/02		
A61P 1/02 (2006.01)		A61P	43/00	105	
A61P 9/14 (2006.01)		A61P	21/04		
A61P 17/06 (2006.01)		A61P	1/02		
A61P 19/04 (2006.01)		A61P	9/14		
A61K 45/00 (2006.01)		A61P	17/06		
		A61P	19/04		
		A61P	29/00	101	
		A61P	43/00	121	
		A61K	45/00		

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

クス ビーブイ

(72)発明者 ジョリエン ヴァン サントベルゲン
ベルギー ９０５２ ヘント ズウィジナアルデ インダストリエパーク‐ズウィジナアルデ ７ シー／オー アルジェニクス ビーブイ

(72)発明者 ルネ ビギリマナ
ベルギー ９０５２ ヘント ズウィジナアルデ インダストリエパーク‐ズウィジナアルデ ７ シー／オー アルジェニクス ビーブイ

(72)発明者 ジュディス バウマイスター
ベルギー ９０５２ ヘント ズウィジナアルデ インダストリエパーク‐ズウィジナアルデ ７ シ

ー／オー アルジェニクス ビーブイ
(72)発明者 ヨハネス デ ハード
ベルギー ９０５２ ヘント ズウィジナアルデ インダストリエパーク‐ズウィジナアルデ ７ シ
ー／オー アルジェニクス ビーブイ
(72)発明者 クリストフ ブランシェト
ベルギー ９０７０ ヘント デステルベーゲン

Ｆターム（参考） 4B064 AG27 CA02 CA05 CA06 CA08 CA10 CA19 CC24 DA01 DA13
4B065 AA01X AA01Y AA57X AA57Y AA72X AA72Y AA83X AA83Y AA90X AA90Y
AB01 AC14 BA02 CA44 CA46
4C076 AA95 CC05 CC07 CC41 EE41 EE59
4C084 AA02 AA03 AA19 BA44 DC50 MA02 NA05 NA14 ZA011 ZA012
ZA021 ZA022 ZA161 ZA162 ZA361 ZA362 ZA441 ZA442 ZA531 ZA532 ZA551
ZA552 ZA671 ZA672 ZA681 ZA682 ZA751 ZA752 ZA811 ZA812 ZA891 ZA892
ZA921 ZA922 ZA941 ZA942 ZA961 ZA962 ZB071 ZB072 ZB081 ZB082 ZB111
ZB112 ZB151 ZB152 ZB211 ZB212 ZC061 ZC062 ZC411 ZC412
4C085 AA13 AA14 BB41 BB42 BB44 CC22 CC23 EE01 GG02 GG04
4H045 AA10 AA20 AA30 BA09 BA41 CA40 DA76 EA20 EA50 FA74