

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和4年6月1日(2022.6.1)

【公開番号】特開2022-51553(P2022-51553A)

【公開日】令和4年3月31日(2022.3.31)

【年通号数】公開公報(特許)2022-057

【出願番号】特願2021-151709(P2021-151709)

【国際特許分類】

C 0 7 K 16/46(2006.01)

10

C 0 7 K 16/28(2006.01)

C 0 7 K 16/16(2006.01)

C 1 2 N 15/13(2006.01)

C 1 2 P 21/08(2006.01)

C 1 2 N 15/63(2006.01)

C 1 2 N 1/15(2006.01)

C 1 2 N 1/19(2006.01)

C 1 2 N 1/21(2006.01)

C 1 2 N 5/10(2006.01)

A 6 1 K 39/395(2006.01)

20

A 6 1 P 37/02(2006.01)

A 6 1 P 1/00(2006.01)

【F I】

C 0 7 K 16/46 Z N A

C 0 7 K 16/28

C 0 7 K 16/16

C 1 2 N 15/13

C 1 2 P 21/08

C 1 2 N 15/63 Z

C 1 2 N 1/15

30

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 5/10

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 P 37/02

A 6 1 P 1/00

【手続補正書】

【提出日】令和4年5月24日(2022.5.24)

40

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

第1および第2の抗体可変領域を含む第1の抗原結合部分ならびに第3および第4の抗体可変領域を含む第2の抗原結合部分を含む多重特異性抗原結合分子であって、以下の(1)～(14)のいずれか1つを含む、多重特異性抗原結合分子：

50

(9) 配列番号：164の相補性決定領域（CDR）1、配列番号：165のCDR 2、配列番号：166のCDR 3を含む第1の抗体可変領域；配列番号：167のCDR 1、配列番号：168

50

のCDR 2、配列番号：169のCDR 3を含む第2の抗体可変領域；配列番号：135の相補性決定領域（CDR）1、配列番号：136のCDR 2、配列番号：137のCDR 3を含む第3の抗体可変領域；および配列番号：141のCDR 1、配列番号：142のCDR 2、配列番号：143のCDR 3を含む第4の抗体可変領域；

(10) 配列番号：164の相補性決定領域（CDR）1、配列番号：165のCDR 2、配列番号：166のCDR 3を含む第1の抗体可変領域；配列番号：167のCDR 1、配列番号：168のCDR 2、配列番号：169のCDR 3を含む第2の抗体可変領域；配列番号：144の相補性決定領域（CDR）1、配列番号：145のCDR 2、配列番号：146のCDR 3を含む第3の抗体可変領域；および配列番号：141のCDR 1、配列番号：142のCDR 2、配列番号：143のCDR 3を含む第4の抗体可変領域；

10

(11) 配列番号：164の相補性決定領域（CDR）1、配列番号：165のCDR 2、配列番号：166のCDR 3を含む第1の抗体可変領域；配列番号：167のCDR 1、配列番号：168のCDR 2、配列番号：169のCDR 3を含む第2の抗体可変領域；配列番号：147の相補性決定領域（CDR）1、配列番号：148のCDR 2、配列番号：149のCDR 3を含む第3の抗体可変領域；および配列番号：150のCDR 1、配列番号：151のCDR 2、配列番号：152のCDR 3を含む第4の抗体可変領域；

(12) 配列番号：164の相補性決定領域（CDR）1、配列番号：165のCDR 2、配列番号：166のCDR 3を含む第1の抗体可変領域；配列番号：167のCDR 1、配列番号：168のCDR 2、配列番号：169のCDR 3を含む第2の抗体可変領域；配列番号：153の相補性決定領域（CDR）1、配列番号：154のCDR 2、配列番号：155のCDR 3を含む第3の抗体可変領域；および配列番号：150のCDR 1、配列番号：151のCDR 2、配列番号：152のCDR 3を含む第4の抗体可変領域；

20

(13) 配列番号：164の相補性決定領域（CDR）1、配列番号：165のCDR 2、配列番号：166のCDR 3を含む第1の抗体可変領域；配列番号：167のCDR 1、配列番号：168のCDR 2、配列番号：169のCDR 3を含む第2の抗体可変領域；配列番号：156の相補性決定領域（CDR）1、配列番号：157のCDR 2、配列番号：158のCDR 3を含む第3の抗体可変領域；および配列番号：150のCDR 1、配列番号：151のCDR 2、配列番号：152のCDR 3を含む第4の抗体可変領域；ならびに

(14) 配列番号：164の相補性決定領域（CDR）1、配列番号：165のCDR 2、配列番号：166のCDR 3を含む第1の抗体可変領域；配列番号：167のCDR 1、配列番号：168のCDR 2、配列番号：169のCDR 3を含む第2の抗体可変領域；配列番号：159の相補性決定領域（CDR）1、配列番号：160のCDR 2、配列番号：161のCDR 3を含む第3の抗体可変領域；および配列番号：141のCDR 1、配列番号：142のCDR 2、配列番号：143のCDR 3を含む第4の抗体可変領域。

30

【請求項2】

第1および第2の抗体可変領域を含む第1の抗原結合部分ならびに第3および第4の抗体可変領域を含む第2の抗原結合部分を含む多重特異性抗原結合分子であって、以下の(1)～(14)のいずれか1つを含む、多重特異性抗原結合分子：

(1) 配列番号：88のアミノ酸配列を含む第1の抗体可変領域；配列番号：90のアミノ酸配列を含む第2の抗体可変領域；配列番号：95のアミノ酸配列を含む第3の抗体可変領域；および配列番号：100のアミノ酸配列を含む第4の抗体可変領域；

40

(2) 配列番号：88のアミノ酸配列を含む第1の抗体可変領域；配列番号：90のアミノ酸配列を含む第2の抗体可変領域；配列番号：92のアミノ酸配列を含む第3の抗体可変領域；および配列番号：98のアミノ酸配列を含む第4の抗体可変領域；

(3) 配列番号：88のアミノ酸配列を含む第1の抗体可変領域；および配列番号：90のアミノ酸配列を含む第2の抗体可変領域；配列番号：92のアミノ酸配列を含む第3の抗体可変領域；および配列番号：99のアミノ酸配列を含む第4の抗体可変領域；

(4) 配列番号：88のアミノ酸配列を含む第1の抗体可変領域；配列番号：90のアミノ酸配列を含む第2の抗体可変領域；配列番号：93のアミノ酸配列を含む第3の抗体可変領域；および配列番号：99のアミノ酸配列を含む第4の抗体可変領域；

50

- (5) 配列番号：88のアミノ酸配列を含む第1の抗体可変領域；配列番号：90のアミノ酸配列を含む第2の抗体可変領域；配列番号：94のアミノ酸配列を含む第3の抗体可変領域；および配列番号：100のアミノ酸配列を含む第4の抗体可変領域；
- (6) 配列番号：88のアミノ酸配列を含む第1の抗体可変領域；配列番号：90のアミノ酸配列を含む第2の抗体可変領域；配列番号：96のアミノ酸配列を含む第3の抗体可変領域；配列番号：100のアミノ酸配列を含む第4の抗体可変領域；
- (7) 配列番号：88のアミノ酸配列を含む第1の抗体可変領域；配列番号：90のアミノ酸配列を含む第2の抗体可変領域；配列番号：97のアミノ酸配列を含む第3の抗体可変領域；および配列番号：99のアミノ酸配列を含む第4の抗体可変領域；
- (8) 配列番号：89のアミノ酸配列を含む第1の抗体可変領域；配列番号：91のアミノ酸配列を含む第2の抗体可変領域；配列番号：92のアミノ酸配列を含む第3の抗体可変領域；および配列番号：98のアミノ酸配列を含む第4の抗体可変領域；
- (9) 配列番号：89のアミノ酸配列を含む第1の抗体可変領域；および配列番号：91のアミノ酸配列を含む第2の抗体可変領域；配列番号：92のアミノ酸配列を含む第3の抗体可変領域；および配列番号：99のアミノ酸配列を含む第4の抗体可変領域；
- (10) 配列番号：89のアミノ酸配列を含む第1の抗体可変領域；配列番号：91のアミノ酸配列を含む第2の抗体可変領域；配列番号：93のアミノ酸配列を含む第3の抗体可変領域；および配列番号：99のアミノ酸配列を含む第4の抗体可変領域；
- (11) 配列番号：89のアミノ酸配列を含む第1の抗体可変領域；配列番号：91のアミノ酸配列を含む第2の抗体可変領域；配列番号：94のアミノ酸配列を含む第3の抗体可変領域；および配列番号：100のアミノ酸配列を含む第4の抗体可変領域；
- (12) 配列番号：89のアミノ酸配列を含む第1の抗体可変領域；配列番号：91のアミノ酸配列を含む第2の抗体可変領域；配列番号：95のアミノ酸配列を含む第3の抗体可変領域；および配列番号：100のアミノ酸配列を含む第4の抗体可変領域；
- (13) 配列番号：89のアミノ酸配列を含む第1の抗体可変領域；配列番号：91のアミノ酸配列を含む第2の抗体可変領域；配列番号：96のアミノ酸配列を含む第3の抗体可変領域；および配列番号：100のアミノ酸配列を含む第4の抗体可変領域；ならびに
- (14) 配列番号：89のアミノ酸配列を含む第1の抗体可変領域；配列番号：91のアミノ酸配列を含む第2の抗体可変領域；配列番号：97のアミノ酸配列を含む第3の抗体可変領域；および配列番号：99のアミノ酸配列を含む第4の抗体可変領域。――

10

20

30

【請求項3】

以下の(1)～(14)からなる群より選択される4本のポリペプチド鎖の組み合わせを含む、多重特異性抗原結合分子：

- (1) 配列番号：42のアミノ酸配列を含む第1の重鎖および配列番号：43のアミノ酸配列を含む第1の軽鎖、ならびに配列番号：63のアミノ酸配列を含む第2の重鎖および配列番号：61のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；
- (2) 配列番号：42のアミノ酸配列を含む第1の重鎖および配列番号：43のアミノ酸配列を含む第1の軽鎖、ならびに配列番号：54のアミノ酸配列を含む第2の重鎖および配列番号：55のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；
- (3) 配列番号：42のアミノ酸配列を含む第1の重鎖および配列番号：43のアミノ酸配列を含む第1の軽鎖、ならびに配列番号：54のアミノ酸配列を含む第2の重鎖および配列番号：56のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；
- (4) 配列番号：42のアミノ酸配列を含む第1の重鎖および配列番号：43のアミノ酸配列を含む第1の軽鎖、ならびに配列番号：58のアミノ酸配列を含む第2の重鎖および配列番号：56のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；
- (5) 配列番号：42のアミノ酸配列を含む第1の重鎖および配列番号：43のアミノ酸配列を含む第1の軽鎖、ならびに配列番号：60のアミノ酸配列を含む第2の重鎖および配列番号：61のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；
- (6) 配列番号：45のアミノ酸配列を含む第1の重鎖および配列番号：46のアミノ酸配列を含む第1の軽鎖、ならびに配列番号：54のアミノ酸配列を含む第2の重鎖および配列番号：55のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；

40

50

号：55のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；

(7) 配列番号：45のアミノ酸配列を含む第1の重鎖および配列番号：46のアミノ酸配列を含む第1の軽鎖、ならびに配列番号：65のアミノ酸配列を含む第2の重鎖および配列番号：61のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；

(8) 配列番号：45のアミノ酸配列を含む第1の重鎖および配列番号：46のアミノ酸配列を含む第1の軽鎖、ならびに配列番号：54のアミノ酸配列を含む第2の重鎖および配列番号：56のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；

(9) 配列番号：45のアミノ酸配列を含む第1の重鎖および配列番号：46のアミノ酸配列を含む第1の軽鎖、ならびに配列番号：58のアミノ酸配列を含む第2の重鎖および配列番号：56のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；

10

(10) 配列番号：45のアミノ酸配列を含む第1の重鎖および配列番号：46のアミノ酸配列を含む第1の軽鎖、ならびに配列番号：67のアミノ酸配列を含む第2の重鎖および配列番号：56のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；

(11) 配列番号：42のアミノ酸配列を含む第1の重鎖および配列番号：43のアミノ酸配列を含む第1の軽鎖、ならびに配列番号：65のアミノ酸配列を含む第2の重鎖および配列番号：61のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；

(12) 配列番号：42のアミノ酸配列を含む第1の重鎖および配列番号：43のアミノ酸配列を含む第1の軽鎖、ならびに配列番号：67のアミノ酸配列を含む第2の重鎖および配列番号：56のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；

(13) 配列番号：45のアミノ酸配列を含む第1の重鎖および配列番号：46のアミノ酸配列を含む第1の軽鎖、ならびに配列番号：63のアミノ酸配列を含む第2の重鎖および配列番号：61のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；ならびに

20

(14) 配列番号：45のアミノ酸配列を含む第1の重鎖および配列番号：46のアミノ酸配列を含む第1の軽鎖、ならびに配列番号：60のアミノ酸配列を含む第2の重鎖および配列番号：61のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖。。

【請求項4】

二重特異性抗体である、請求項1～3のいずれか一項記載の多重特異性抗原結合分子。

【請求項5】

請求項1～4のいずれか一項記載の多重特異性抗原結合分子をコードする、核酸。

【請求項6】

30

請求項5記載の核酸を含む、ベクター。

【請求項7】

請求項5記載の核酸または請求項6記載のベクターを含む、細胞。

【請求項8】

前記多重特異性抗原結合分子が産生されるように請求項7記載の細胞を培養する工程を含む、多重特異性抗原結合分子を産生する方法。

【請求項9】

前記細胞の培養物から前記多重特異性抗原結合分子を回収する工程をさらに含む、請求項8記載の方法。

【請求項10】

40

請求項1～4のいずれか一項記載の多重特異性抗原結合分子、および薬学的に許容される担体を含む、薬学的組成物。

【請求項11】

セリアック病の治療および/または予防における使用のための薬学的組成物である、請求項10記載の組成物。

【請求項12】

医薬品の製造における、請求項1～4のいずれか一項記載の多重特異性抗原結合分子の使用。

【請求項13】

前記医薬品が、セリアック病の治療および/または予防のための医薬品である、請求項1

50

2記載の使用。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0006

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0006】

より具体的には、本発明は以下を提供する。

[1] (i) グルテンペプチドとの複合体の形態にあるHLA-DQ2.5に対して結合活性を有する第1の抗原結合部分；および

10

(ii) グルテンペプチドとの複合体の形態にあるHLA-DQ2.5に対して結合活性を有する第2の抗原結合部分

を含む多重特異性抗原結合分子であって、

該抗原結合分子が、HLA-DQ2.5とグルテンペプチドとの2つ以上の複合体に結合し、第1の抗原結合部分が結合する複合体中のグルテンペプチドの少なくとも1つが、第2の抗原結合部分が結合する複合体中のグルテンペプチドの少なくとも1つとは異なり；ならびに

該抗原結合分子が、HLA-DQ2.5陽性PBMC B細胞およびHLA-DQ2.5を発現するBa/F3細胞のいずれかまたは両方に対して結合活性を実質的に有せず、

該抗原結合分子が、ヒト化されており、かつ

20

該多重特異性抗原結合分子における第1の抗原結合部分および/または第2の抗原結合部分の重鎖および/または軽鎖中の1つまたは複数のアミノ酸が、改変されている、多重特異性抗原結合分子。

[1a] 前記抗原結合分子が、HLA-DQ2.2を発現するBa/F3細胞に対して結合活性を実質的に有しない、[1]の多重特異性抗原結合分子。

[1-1] 多重特異性抗原結合分子における第1の抗原結合部分および/または第2の抗原結合部分の重鎖および/または軽鎖中の1つまたは複数のアミノ酸が、置換されている、[1]または[1a]の多重特異性抗原結合分子。

[1-2] 重鎖の可変領域における少なくとも1つのアミノ酸置換；重鎖の定常領域における少なくとも1つのアミノ酸置換；軽鎖の可変領域における少なくとも1つのアミノ酸置換；および軽鎖の定常領域における少なくとも1つのアミノ酸置換を含む、[1-1]の多重特異性抗原結合分子。

30

[2] グルテンペプチドが、セリアック病に関連する免疫優性ペプチドである、[1]~[1-2]のいずれか1つの多重特異性抗原結合分子。

[3] グルテンペプチドが、33merグリアジンペプチド、1グリアジンペプチド、2グリアジンペプチド、1グリアジンペプチド、2グリアジンペプチド、BCホルデインペプチド、3グリアジンペプチド、1bグリアジンペプチド、4aグリアジンペプチド、4bグリアジンペプチド、アベニン1ペプチド、アベニン2ペプチド、アベニン3ペプチド、ホルデイン1ペプチド、ホルデイン2ペプチド、セカリン1ペプチド、セカリン2ペプチド、および26merグリアジンペプチドからなる群より選択される、[1]~[2]のいずれか1つの多重特異性抗原結合分子。

40

[3-1] グルテンペプチドが、33merグリアジンペプチド、1グリアジンペプチド、2グリアジンペプチド、1グリアジンペプチド、2グリアジンペプチド、1グリアジンペプチド、2グリアジンペプチド、BCホルデインペプチド、3グリアジンペプチド、1bグリアジンペプチド、4aグリアジンペプチド、4bグリアジンペプチド、アベニン1ペプチド、アベニン2ペプチド、アベニン3ペプチド、ホルデイン1ペプチド、ホルデイン2ペプチド、セカリン1ペプチド、セカリン2ペプチド、および26merグリアジンペプチドのうちの1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19個、または全てである、[1]~[2]のいずれか1つの多重特異性抗原結合

50

分子。

[3-2] グルテンペプチドが、33merグリアジンペプチド、1グリアジンペプチド、2グリアジンペプチド、1グリアジンペプチド、1グリアジンペプチド、2グリアジンペプチド、BCホルデインペプチド、3グリアジンペプチド、1bグリアジンペプチド、4aグリアジンペプチド、4bグリアジンペプチド、アベニン1ペプチド、アベニン2ペプチド、アベニン3ペプチド、ホルデイン1ペプチド、ホルデイン2ペプチド、セカリン1ペプチド、セカリン2ペプチド、および26merグリアジンペプチドからなる群より選択される、[1]~[2]のいずれか1つの多重特異性抗原結合分子。

[3-3] グルテンペプチドが、33merグリアジンペプチド、1グリアジンペプチド、2グリアジンペプチド、1グリアジンペプチド、1グリアジンペプチド、2グリアジンペプチド、BCホルデインペプチド、3グリアジンペプチド、1bグリアジンペプチド、4aグリアジンペプチド、4bグリアジンペプチド、アベニン1ペプチド、アベニン2ペプチド、アベニン3ペプチド、ホルデイン1ペプチド、ホルデイン2ペプチド、セカリン1ペプチド、セカリン2ペプチド、および26merグリアジンペプチドのうちの1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18個、または全てである、[1]~[2]のいずれか1つの多重特異性抗原結合分子。

[4] 無関係なペプチドとの複合体の形態にあるHLA-DQ2.5に対して結合活性を実質的に有せず、該無関係なペプチドが、CLIPペプチド、B型肝炎ウイルス1ペプチド、サルモネラペプチド、マイコバクテリウム・ボビス (Mycobacterium bovis) ペプチド、およびチロペルオキシダーゼペプチドからなる群より選択される少なくとも1つのペプチドである、[1]~[3-3]のいずれか1つの多重特異性抗原結合分子。

[4-1] 無関係なペプチドとの複合体の形態にあるHLA-DQ2.5に対して結合活性を実質的に有せず、該無関係なペプチドが、CLIPペプチド、B型肝炎ウイルス1ペプチド、サルモネラペプチド、マイコバクテリウム・ボビスペプチド、およびチロペルオキシダーゼペプチドの全てである、[1]~[3-3]のいずれか1つの多重特異性抗原結合分子。

[5] HLA-DP、HLA-DR、HLA-DQ5.1、HLA-DQ6.3、HLA-DQ7.3、HLA-DQ7.5、およびHLA-DQ8に対して結合活性を実質的に有しない、[1]~[4-1]のいずれか1つの多重特異性抗原結合分子。

[6] (i) HLA-DQ2.5/グルテンペプチド複合体とHLA-DQ2.5/グルテンペプチド拘束性CD4+ T細胞との間の相互作用、および/または、(ii) HLA-DQ2.2/グルテンペプチド複合体とHLA-DQ2.2/グルテンペプチド拘束性CD4+ T細胞との間の相互作用をブロックする、[1]~[5]のいずれか1つの多重特異性抗原結合分子。

[6-2] グルテンペプチドが、1グリアジンペプチド、1bグリアジンペプチド、2グリアジンペプチド、1グリアジンペプチド、2グリアジンペプチド、1グリアジンペプチド、2グリアジンペプチド、3グリアジンペプチド、4aグリアジンペプチド、4dグリアジンペプチド、およびBCホルデインペプチドからなる群より選択される、[6]の多重特異性抗原結合分子。

[7] 前記ヒト化および改変の前と比較して、前記抗原結合分子が、HLA-DQ2.5とグルテンペプチドとによって形成された複合体に対して増強された結合活性を有する、[1]~[6-2]のいずれか1つの多重特異性抗原結合分子。

[8] 前記ヒト化および改変の前と比較して、前記抗原結合分子が、グルテンペプチドに対して増強された交差反応性を有する、[1]~[7]のいずれか1つの多重特異性抗原結合分子。

[8-1] グルテンペプチドが、2グリアジンペプチド、BCホルデインペプチド、1グリアジンペプチド、2グリアジンペプチド、4aグリアジンペプチド、および4dグリアジンペプチドである、[8]の多重特異性抗原結合分子。

[9] 抗原結合分子の重鎖および軽鎖における以下の(a)~(d)に示されるアミノ酸残基セットからなる群より選択される1つ、2つ、3つ、または全てのアミノ酸残基セットが、互いに静電的に反発するアミノ酸残基である、[1]~[8-1]のいずれか1つの多重特異性抗原結合分子；

10

20

30

40

50

(a) EUナンバリングに従って175位である、重鎖定常領域 (CH1) 中のアミノ酸残基、
ならびにKabatナンバリングに従って131位である、軽鎖定常領域 (CL) 中のアミノ酸
残基、

(b) EUナンバリングに従って175位である、CH1中のアミノ酸残基、ならびにKabatナ
ンバリングに従って160位である、CL中のアミノ酸残基、

(c) EUナンバリングに従って175位である、CH1中のアミノ酸残基、ならびにKabatナ
ンバリングに従って131位および160位である、CL中のアミノ酸残基、

(d) EUナンバリングに従って147位および175位である、CH1中のアミノ酸残基、なら
びにKabatナンバリングに従って131位および160位である、CL中のアミノ酸残基。

[10] さらに、重鎖可変領域と軽鎖可変領域との間の境界面を形成する2つ以上のアミノ
酸残基が、互いに静電的に反発するアミノ酸残基である、[9]の多重特異性抗原結合分子。

10

[11] 互いに静電的に反発するアミノ酸残基が、以下の(a)および(b)のアミノ酸残基セ
ットからなる群より選択される1つまたは2つのアミノ酸残基セットである、[10]の多重
特異性抗原結合分子：

(a) Kabatナンバリングに従って39位である、重鎖可変領域中のアミノ酸残基、および
Kabatナンバリングに従って38位である、軽鎖可変領域中のアミノ酸残基、

(b) Kabatナンバリングに従って45位である、重鎖可変領域中のアミノ酸残基、および
Kabatナンバリングに従って44位である、軽鎖可変領域中のアミノ酸残基。

[12] 互いに静電的に反発するアミノ酸残基が、以下の(X)または(Y)のいずれかのセ
ットに含まれるアミノ酸残基から選択される、[9]~[11]のいずれか1つの多重特異性抗
原結合分子：

20

(X) グルタミン酸 (E)、アスパラギン酸 (D)、

(Y) リジン (K)、アルギニン (R)、ヒスチジン (H)。

[13] 天然型ヒトIgG1 Fcドメインと比較して、ヒトFc 受容体に対して低下した結合
アフィニティを示すFcドメインをさらに含む、[9]~[12]のいずれか1つの多重特異性抗
原結合分子。

[14] Fcドメインが、235位のArgおよび236位のArgを含み、アミノ酸位置が、EUナ
ンバリングに従って番号付けされている、[13]の多重特異性抗原結合分子。

[15] Fcドメインが、安定な会合が可能な第1のFc領域サブユニットと第2のFc領域サブ
ユニットから構成される、[13]または[14]の多重特異性抗原結合分子。

30

[16] Fcドメインが、以下の(e1)または(e2)を含み、アミノ酸位置が、EUナンバリング
に従って番号付けされている、[15]の多重特異性抗原結合分子：

(e1) 349位のCys、366位のSer、368位のAla、および407位のValを含む第1のFc
領域サブユニット、ならびに354位のCysおよび366位のTrpを含む第2のFc領域；

(e2) 439位のGluを含む第1のFc領域サブユニット、ならびに356位のLysを含む第2
のFc領域。

[17] Fcドメインが、天然型ヒトIgG1 Fcドメインと比較して、ヒトFcRnに対してより
強いFcRn結合アフィニティを示す、[13]~[16]のいずれか1つの多重特異性抗原
結合分子。

40

[18] 第1のおよび/または第2のFc領域サブユニットが、428位のLeu、434位のAla
、438位のArg、および440位のGluを含み、アミノ酸位置が、EUナンバリングに従っ
て番号付けされている、[16]の多重特異性抗原結合分子。

[19] 以下の(i)~(xii)のアミノ酸残基の1つまたは複数を含む、[1]~[8]のいずれか1
つの多重特異性抗原結合分子：

(i) 重鎖定常領域中の175位 (EUナンバリング) のグルタミン酸またはリジン；

(ii) 重鎖定常領域中の147位 (EUナンバリング) のグルタミン酸；

(iii) 軽鎖定常領域中の131位 (Kabatナンバリング) のグルタミン酸またはリジン；

(iv) 軽鎖定常領域中の160位 (Kabatナンバリング) のグルタミン酸またはリジン；

(v) 重鎖定常領域中の235位 (EUナンバリング) のアルギニン；

50

- (vi) 重鎖定常領域中の236位 (EUナンバリング) のアルギニン ;
- (vii) 重鎖定常領域中の356位 (EUナンバリング) のリジン ;
- (viii) 重鎖定常領域中の428位 (EUナンバリング) のロイシン ;
- (ix) 重鎖定常領域中の434位 (EUナンバリング) のアラニン ;
- (x) 重鎖定常領域中の438位 (EUナンバリング) のアルギニン ;
- (xi) 重鎖定常領域中の439位 (EUナンバリング) のグルタミン酸 ;
- (xii) 重鎖定常領域中の440位 (EUナンバリング) のグルタミン酸。

[19-1] 以下を含む二重特異性抗体である、[19]の多重特異性抗原結合分子 :

175位 (EUナンバリング) のリジン、235位 (EUナンバリング) のアルギニン、236位 (EUナンバリング) のアルギニン、428位 (EUナンバリング) のロイシン、434位 (EUナンバリング) のアラニン、438位 (EUナンバリング) のアルギニン、439位 (EUナンバリング) のグルタミン酸、および440位 (EUナンバリング) のグルタミン酸を含む第1の重鎖 ;

131位 (Kabatナンバリング) のグルタミン酸および160位 (Kabatナンバリング) のグルタミン酸を含む第1の軽鎖 ;

147位 (EUナンバリング) のグルタミン酸、175位 (EUナンバリング) のグルタミン酸、235位 (EUナンバリング) のアルギニン、236位 (EUナンバリング) のアルギニン、356位 (EUナンバリング) のリジン、428位 (EUナンバリング) のロイシン、434位 (EUナンバリング) のアラニン、438位 (EUナンバリング) のアルギニン、および440位 (EUナンバリング) のグルタミン酸を含む第2の重鎖 ;

ならびに131位 (Kabatナンバリング) のリジンおよび160位 (Kabatナンバリング) のリジンを含む第2の軽鎖。

[19-2] 第1の重鎖が、419位 (EUナンバリング) のグルタミン酸および445位 (EUナンバリング) のプロリン、ならびに446位および447位 (EUナンバリング) でのアミノ酸欠失をさらに含み ;

かつ第2の重鎖が、196位 (EUナンバリング) のリジン、445位 (EUナンバリング) のプロリン、ならびに446位および447位 (EUナンバリング) でのアミノ酸欠失をさらに含む、

[19-1]の多重特異性抗原結合分子。

[19-3] 第1の重鎖が、16位 (Kabatナンバリング) のグリシン、32位 (Kabatナンバリング) のアラニン、61位 (Kabatナンバリング) のリジン、35a位 (Kabatナンバリング) のバリン、50位 (Kabatナンバリング) のアラニン、64位 (Kabatナンバリング) のグルタミン酸、73位 (Kabatナンバリング) のスレオニン、95位 (Kabatナンバリング) のグルタミン酸、および102位 (Kabatナンバリング) のバリンをさらに含み ;

第1の軽鎖が、28位 (Kabatナンバリング) のグルタミン酸、55位 (Kabatナンバリング) のチロシン、56位 (Kabatナンバリング) のグルタミン酸またはチロシン、92位 (Kabatナンバリング) のグルタミン酸、94位 (Kabatナンバリング) のバリン、および95a位 (Kabatナンバリング) のアラニンをさらに含み ;

第2の重鎖が、28位 (Kabatナンバリング) のグルタミン酸、30位 (Kabatナンバリング) のアラニンまたはグルタミン酸、31位 (Kabatナンバリング) のグルタミン酸、32位 (Kabatナンバリング) のトリプトファン、34位 (Kabatナンバリング) のフェニルアラニン、35位 (Kabatナンバリング) のメチオニン、35a位 (Kabatナンバリング) のセリン、50位 (Kabatナンバリング) のセリン、61位 (Kabatナンバリング) のグルタミン酸またはグリシン、64位 (Kabatナンバリング) のグルタミン酸、および65位 (Kabatナンバリング) のグルタミン酸をさらに含み ;

かつ第2の軽鎖が、25位 (Kabatナンバリング) のスレオニン、54位 (Kabatナンバリング) のリジン、56位 (Kabatナンバリング) のグルタミン酸、67位 (Kabatナンバリング) のロイシン、79位 (Kabatナンバリング) のグルタミン、および94位 (Kabatナンバリング) のリジンをさらに含む、

[19-1]または[19-2]の多重特異性抗原結合分子。

[19a] グルテンペプチドそれ自体に対しては結合活性を実質的に有しない、[1]～[19-3]のいずれか1つの多重特異性抗原結合分子。

[20] 第1の抗原結合部分および第2の抗原結合部分を含む多重特異性抗原結合分子であって、

第1の抗原結合部分が、以下の(a1)～(a3)のいずれか1つを含む、多重特異性抗原結合分子：

(a1) 配列番号：129の相補性決定領域(CDR)1、配列番号：130のCDR 2、配列番号：131のCDR 3を含む第1の抗体可変領域、および配列番号：132のCDR 1、配列番号：133のCDR 2、配列番号：134のCDR 3を含む第2の抗体可変領域；

(a2) 配列番号：164の相補性決定領域(CDR)1、配列番号：165のCDR 2、配列番号：166のCDR 3を含む第1の抗体可変領域、および配列番号：167のCDR 1、配列番号：168のCDR 2、配列番号：169のCDR 3を含む第2の抗体可変領域；ならびに

(a3) (a1)または(a2)に記述される第1の抗体可変領域に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%の配列同一性を有する第1のアミノ酸配列、および(a1)または(a2)に記述される第2の抗体可変領域に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%の配列同一性を有する第2のアミノ酸配列。

[21] 第2の抗原結合部分が、以下の(b1)～(b8)のいずれか1つを含む、[20]の多重特異性抗原結合分子：

(b1) 配列番号：135の相補性決定領域(CDR)1、配列番号：136のCDR 2、配列番号：137のCDR 3を含む第3の抗体可変領域、および配列番号：138のCDR 1、配列番号：139のCDR 2、配列番号：140のCDR 3を含む第4の抗体可変領域；

(b2) 配列番号：135の相補性決定領域(CDR)1、配列番号：136のCDR 2、配列番号：137のCDR 3を含む第3の抗体可変領域、および配列番号：141のCDR 1、配列番号：142のCDR 2、配列番号：143のCDR 3を含む第4の抗体可変領域；

(b3) 配列番号：144の相補性決定領域(CDR)1、配列番号：145のCDR 2、配列番号：146のCDR 3を含む第3の抗体可変領域、および配列番号：141のCDR 1、配列番号：142のCDR 2、配列番号：143のCDR 3を含む第4の抗体可変領域；

(b4) 配列番号：147の相補性決定領域(CDR)1、配列番号：148のCDR 2、配列番号：149のCDR 3を含む第3の抗体可変領域、および配列番号：150のCDR 1、配列番号：151のCDR 2、配列番号：152のCDR 3を含む第4の抗体可変領域；

(b5) 配列番号：153の相補性決定領域(CDR)1、配列番号：154のCDR 2、配列番号：155のCDR 3を含む第3の抗体可変領域、および配列番号：150のCDR 1、配列番号：151のCDR 2、配列番号：152のCDR 3を含む第4の抗体可変領域；

(b6) 配列番号：156の相補性決定領域(CDR)1、配列番号：157のCDR 2、配列番号：158のCDR 3を含む第3の抗体可変領域、および配列番号：150のCDR 1、配列番号：151のCDR 2、配列番号：152のCDR 3を含む第4の抗体可変領域；

(b7) 配列番号：159の相補性決定領域(CDR)1、配列番号：160のCDR 2、配列番号：161のCDR 3を含む第3の抗体可変領域、および配列番号：141のCDR 1、配列番号：142のCDR 2、配列番号：143のCDR 3を含む第4の抗体可変領域；ならびに

(b8) (b1)～(b7)のいずれか1つに記述される第3の抗体可変領域に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%の配列同一性を有する第3のアミノ酸配列、および(b1)～(b7)のいずれか1つに記述される第4の抗体可変領域に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%の配列同一性を有する第4のアミノ酸配列。

[21-2] 第1の抗原結合部分および第2の抗原結合部分を含む多重特異性抗原結合分子であって、

第2の抗原結合部分が、以下の(b1)～(b8)のいずれか1つを含む、多重特異性抗原結合分子：

(b1) 配列番号：135の相補性決定領域(CDR)1、配列番号：136のCDR 2、配列番号：137のCDR 3を含む第1の抗体可変領域、および配列番号：138のCDR 1、配列番号

10

20

30

40

50

: 139のCDR 2、配列番号: 140のCDR 3を含む第2の抗体可変領域;

(b2) 配列番号: 135の相補性決定領域(CDR) 1、配列番号: 136のCDR 2、配列番号: 137のCDR 3を含む第1の抗体可変領域、および配列番号: 141のCDR 1、配列番号: 142のCDR 2、配列番号: 143のCDR 3を含む第2の抗体可変領域;

(b3) 配列番号: 144の相補性決定領域(CDR) 1、配列番号: 145のCDR 2、配列番号: 146のCDR 3を含む第1の抗体可変領域、および配列番号: 141のCDR 1、配列番号: 142のCDR 2、配列番号: 143のCDR 3を含む第2の抗体可変領域;

(b4) 配列番号: 147の相補性決定領域(CDR) 1、配列番号: 148のCDR 2、配列番号: 149のCDR 3を含む第1の抗体可変領域、および配列番号: 150のCDR 1、配列番号: 151のCDR 2、配列番号: 152のCDR 3を含む第2の抗体可変領域;

(b5) 配列番号: 153の相補性決定領域(CDR) 1、配列番号: 154のCDR 2、配列番号: 155のCDR 3を含む第1の抗体可変領域、および配列番号: 150のCDR 1、配列番号: 151のCDR 2、配列番号: 152のCDR 3を含む第2の抗体可変領域;

(b6) 配列番号: 156の相補性決定領域(CDR) 1、配列番号: 157のCDR 2、配列番号: 158のCDR 3を含む第1の抗体可変領域、および配列番号: 150のCDR 1、配列番号: 151のCDR 2、配列番号: 152のCDR 3を含む第2の抗体可変領域;

(b7) 配列番号: 159の相補性決定領域(CDR) 1、配列番号: 160のCDR 2、配列番号: 161のCDR 3を含む第1の抗体可変領域、および配列番号: 141のCDR 1、配列番号: 142のCDR 2、配列番号: 143のCDR 3を含む第2の抗体可変領域; ならびに

(b8) (b1)~(b7)のいずれか1つに記述される第1の抗体可変領域に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%の配列同一性を有する第1のアミノ酸配列、および(b1)~(b7)のいずれか1つに記述される第2の抗体可変領域に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%の配列同一性を有する第2のアミノ酸配列。

[22] 第1の抗原結合部分および第2の抗原結合部分を含む多重特異性抗原結合分子であって、

第1の抗原結合部分が、以下の(c1)~(c3):

(c1) 配列番号: 129の相補性決定領域(CDR) 1、配列番号: 130のCDR 2、配列番号: 131のCDR 3を含む第1の抗体可変領域、および配列番号: 132のCDR 1、配列番号: 133のCDR 2、配列番号: 134のCDR 3を含む第2の抗体可変領域;

(c2) 配列番号: 164の相補性決定領域(CDR) 1、配列番号: 165のCDR 2、配列番号: 166のCDR 3を含む第1の抗体可変領域、および配列番号: 167のCDR 1、配列番号: 168のCDR 2、配列番号: 169のCDR 3を含む第2の抗体可変領域; ならびに

(c3) (c1)または(c2)に記述される第1の抗体可変領域に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%の配列同一性を有する第1のアミノ酸配列、および(c1)または(c2)に記述される第2の抗体可変領域に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%の配列同一性を有する第2のアミノ酸配列

のいずれか1つを含み、

第2の抗原結合部分が、以下の(d1)~(d8):

(d1) 配列番号: 135の相補性決定領域(CDR) 1、配列番号: 136のCDR 2、配列番号: 137のCDR 3を含む第3の抗体可変領域、および配列番号: 138のCDR 1、配列番号: 139のCDR 2、配列番号: 140のCDR 3を含む第4の抗体可変領域;

(d2) 配列番号: 135の相補性決定領域(CDR) 1、配列番号: 136のCDR 2、配列番号: 137のCDR 3を含む第3の抗体可変領域、および配列番号: 141のCDR 1、配列番号: 142のCDR 2、配列番号: 143のCDR 3を含む第4の抗体可変領域;

(d3) 配列番号: 144の相補性決定領域(CDR) 1、配列番号: 145のCDR 2、配列番号: 146のCDR 3を含む第3の抗体可変領域、および配列番号: 141のCDR 1、配列番号: 142のCDR 2、配列番号: 143のCDR 3を含む第4の抗体可変領域;

(d4) 配列番号: 147の相補性決定領域(CDR) 1、配列番号: 148のCDR 2、配列番号: 149のCDR 3を含む第3の抗体可変領域、および配列番号: 150のCDR 1、配列番号

10

20

30

40

50

：151のCDR 2、配列番号：152のCDR 3を含む第4の抗体可変領域；

(d5) 配列番号：153の相補性決定領域（CDR）1、配列番号：154のCDR 2、配列番号：155のCDR 3を含む第3の抗体可変領域、および配列番号：150のCDR 1、配列番号：151のCDR 2、配列番号：152のCDR 3を含む第4の抗体可変領域；

(d6) 配列番号：156の相補性決定領域（CDR）1、配列番号：157のCDR 2、配列番号：158のCDR 3を含む第3の抗体可変領域、および配列番号：150のCDR 1、配列番号：151のCDR 2、配列番号：152のCDR 3を含む第4の抗体可変領域；

(d7) 配列番号：159の相補性決定領域（CDR）1、配列番号：160のCDR 2、配列番号：161のCDR 3を含む第3の抗体可変領域、および配列番号：141のCDR 1、配列番号：142のCDR 2、配列番号：143のCDR 3を含む第4の抗体可変領域；ならびに

(d8) (d1)～(d7)のいずれか1つに記述される第3の抗体可変領域に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%の配列同一性を有する第3のアミノ酸配列、および(d1)～(d7)のいずれか1つに記述される第4の抗体可変領域に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%の配列同一性を有する第4のアミノ酸配列

のいずれか1つを含む、多重特異性抗原結合分子。

[22-2] 第1および第2の抗体可変領域を含む第1の抗原結合部分ならびに第3および第4の抗体可変領域を含む第2の抗原結合部分を含む多重特異性抗原結合分子であって、以下の(1)～(15)のいずれか1つを含む、多重特異性抗原結合分子：

(1) 配列番号：129の相補性決定領域（CDR）1、配列番号：130のCDR 2、配列番号：131のCDR 3を含む第1の抗体可変領域；配列番号：132のCDR 1、配列番号：133のCDR 2、配列番号：134のCDR 3を含む第2の抗体可変領域；配列番号：135の相補性決定領域（CDR）1、配列番号：136のCDR 2、配列番号：137のCDR 3を含む第3の抗体可変領域；および配列番号：138のCDR 1、配列番号：139のCDR 2、配列番号：140のCDR 3を含む第4の抗体可変領域；

(2) 配列番号：129の相補性決定領域（CDR）1、配列番号：130のCDR 2、配列番号：131のCDR 3を含む第1の抗体可変領域；配列番号：132のCDR 1、配列番号：133のCDR 2、配列番号：134のCDR 3を含む第2の抗体可変領域；配列番号：135の相補性決定領域（CDR）1、配列番号：136のCDR 2、配列番号：137のCDR 3を含む第3の抗体可変領域；および配列番号：141のCDR 1、配列番号：142のCDR 2、配列番号：143のCDR 3を含む第4の抗体可変領域；

(3) 配列番号：129の相補性決定領域（CDR）1、配列番号：130のCDR 2、配列番号：131のCDR 3を含む第1の抗体可変領域；配列番号：132のCDR 1、配列番号：133のCDR 2、配列番号：134のCDR 3を含む第2の抗体可変領域；配列番号：144の相補性決定領域（CDR）1、配列番号：145のCDR 2、配列番号：146のCDR 3を含む第3の抗体可変領域；および配列番号：141のCDR 1、配列番号：142のCDR 2、配列番号：143のCDR 3を含む第4の抗体可変領域；

(4) 配列番号：129の相補性決定領域（CDR）1、配列番号：130のCDR 2、配列番号：131のCDR 3を含む第1の抗体可変領域；配列番号：132のCDR 1、配列番号：133のCDR 2、配列番号：134のCDR 3を含む第2の抗体可変領域；配列番号：147の相補性決定領域（CDR）1、配列番号：148のCDR 2、配列番号：149のCDR 3を含む第3の抗体可変領域；および配列番号：150のCDR 1、配列番号：151のCDR 2、配列番号：152のCDR 3を含む第4の抗体可変領域；

(5) 配列番号：129の相補性決定領域（CDR）1、配列番号：130のCDR 2、配列番号：131のCDR 3を含む第1の抗体可変領域；配列番号：132のCDR 1、配列番号：133のCDR 2、配列番号：134のCDR 3を含む第2の抗体可変領域；配列番号：153の相補性決定領域（CDR）1、配列番号：154のCDR 2、配列番号：155のCDR 3を含む第3の抗体可変領域；および配列番号：150のCDR 1、配列番号：151のCDR 2、配列番号：152のCDR 3を含む第4の抗体可変領域；

(6) 配列番号：129の相補性決定領域（CDR）1、配列番号：130のCDR 2、配列番号

10

20

30

40

50

(14) 配列番号：164の相補性決定領域（CDR）1、配列番号：165のCDR 2、配列番号：166のCDR 3を含む第1の抗体可変領域；配列番号：167のCDR 1、配列番号：168のCDR 2、配列番号：169のCDR 3を含む第2の抗体可変領域；配列番号：159の相

50

補性決定領域（CDR）1、配列番号：160のCDR 2、配列番号：161のCDR 3を含む第3の抗体可変領域；および配列番号：141のCDR 1、配列番号：142のCDR 2、配列番号：143のCDR 3を含む第4の抗体可変領域；ならびに

(15) (1)～(14)のいずれか1つに記述される第1の抗体可変領域に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%の配列同一性を有する第1のアミノ酸配列；(1)～(14)のいずれか1つに記述される第2の抗体可変領域に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%の配列同一性を有する第2のアミノ酸配列；(1)～(14)のいずれか1つに記述される第3の抗体可変領域に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%の配列同一性を有する第3のアミノ酸配列；および(1)～(14)のいずれか1つに記述される第4の抗体可変領域に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%の配列同一性を有する第4のアミノ酸配列。

10

[23] 第1の抗原結合部分および/または第2の抗原結合部分に含まれる抗体可変領域が、ヒト抗体フレームワークまたはヒト化抗体フレームワークを含む、[20]～[22-2]のいずれか1つの多重特異性抗原結合分子。

[24] 第1の抗原結合部分および第2の抗原結合部分を含む多重特異性抗原結合分子であって、

第1の抗原結合部分が、以下の(e1)～(e3)のいずれか1つを含む、多重特異性抗原結合分子：

(e1) 配列番号：88のアミノ酸配列を含む第1の抗体可変領域、および配列番号：90のアミノ酸配列を含む第2の抗体可変領域；

20

(e2) 配列番号：89のアミノ酸配列を含む第1の抗体可変領域、および配列番号：91のアミノ酸配列を含む第2の抗体可変領域；ならびに

(e3) (e1)または(e2)に記述される第1の抗体可変領域に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%の配列同一性を有する第1のアミノ酸配列、および(e1)または(e2)に記述される第2の抗体可変領域に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%の配列同一性を有する第2のアミノ酸配列。

[25] 第2の抗原結合部分が、以下の(f1)～(f8)のいずれか1つを含む、[24]の多重特異性抗原結合分子：

(f1) 配列番号：92のアミノ酸配列を含む第3の抗体可変領域、および配列番号：98のアミノ酸配列を含む第4の抗体可変領域；

30

(f2) 配列番号：92のアミノ酸配列を含む第3の抗体可変領域、および配列番号：99のアミノ酸配列を含む第4の抗体可変領域；

(f3) 配列番号：93のアミノ酸配列を含む第3の抗体可変領域、および配列番号：99のアミノ酸配列を含む第4の抗体可変領域；

(f4) 配列番号：94のアミノ酸配列を含む第3の抗体可変領域、および配列番号：100のアミノ酸配列を含む第4の抗体可変領域；

(f5) 配列番号：95のアミノ酸配列を含む第3の抗体可変領域、および配列番号：100のアミノ酸配列を含む第4の抗体可変領域；

(f6) 配列番号：96のアミノ酸配列を含む第3の抗体可変領域、および配列番号：100のアミノ酸配列を含む第4の抗体可変領域；

40

(f7) 配列番号：97のアミノ酸配列を含む第3の抗体可変領域、および配列番号：99のアミノ酸配列を含む第4の抗体可変領域；ならびに

(f8) (f1)～(f7)のいずれか1つに記述される第3の抗体可変領域に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%の配列同一性を有する第3のアミノ酸配列、および(f1)～(f7)のいずれか1つに記述される第4の抗体可変領域に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%の配列同一性を有する第4のアミノ酸配列。

[26] 第1の抗原結合部分および第2の抗原結合部分を含む多重特異性抗原結合分子であって、

第1の抗原結合部分が、以下の(e1)～(e3)：

50

- (e1) 配列番号：88のアミノ酸配列を含む第1の抗体可変領域、および配列番号：90のアミノ酸配列を含む第2の抗体可変領域；
- (e2) 配列番号：89のアミノ酸配列を含む第1の抗体可変領域、および配列番号：91のアミノ酸配列を含む第2の抗体可変領域；ならびに
- (e3) (e1)または(e2)に記述される第1の抗体可変領域に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%の配列同一性を有する第1のアミノ酸配列、および(e1)または(e2)に記述される第2の抗体可変領域に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%の配列同一性を有する第2のアミノ酸配列。

のいずれか1つを含み、かつ

第2の抗原結合部分が、以下の(f1)～(f8)：

- (f1) 配列番号：92のアミノ酸配列を含む第3の抗体可変領域、および配列番号：98のアミノ酸配列を含む第4の抗体可変領域；
- (f2) 配列番号：92のアミノ酸配列を含む第3の抗体可変領域、および配列番号：99のアミノ酸配列を含む第4の抗体可変領域；
- (f3) 配列番号：93のアミノ酸配列を含む第3の抗体可変領域、および配列番号：99のアミノ酸配列を含む第4の抗体可変領域；
- (f4) 配列番号：94のアミノ酸配列を含む第3の抗体可変領域、および配列番号：100のアミノ酸配列を含む第4の抗体可変領域；
- (f5) 配列番号：95のアミノ酸配列を含む第3の抗体可変領域、および配列番号：100のアミノ酸配列を含む第4の抗体可変領域；
- (f6) 配列番号：96のアミノ酸配列を含む第3の抗体可変領域、および配列番号：100のアミノ酸配列を含む第4の抗体可変領域；
- (f7) 配列番号：97のアミノ酸配列を含む第3の抗体可変領域、および配列番号：99のアミノ酸配列を含む第4の抗体可変領域；ならびに
- (f8) (f1)～(f7)のいずれか1つに記述される第3の抗体可変領域に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%の配列同一性を有する第3のアミノ酸配列、および(f1)～(f7)のいずれか1つに記述される第4の抗体可変領域に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%の配列同一性を有する第4のアミノ酸配列

のいずれか1つを含む、多重特異性抗原結合分子。

[26-2] 第1および第2の抗体可変領域を含む第1の抗原結合部分ならびに第3および第4の抗体可変領域を含む第2の抗原結合部分を含む多重特異性抗原結合分子であって、以下の(1)～(15)のいずれか1つを含む、多重特異性抗原結合分子：

- (1) 配列番号：88のアミノ酸配列を含む第1の抗体可変領域；配列番号：90のアミノ酸配列を含む第2の抗体可変領域；配列番号：92のアミノ酸配列を含む第3の抗体可変領域；および配列番号：98のアミノ酸配列を含む第4の抗体可変領域；
- (2) 配列番号：88のアミノ酸配列を含む第1の抗体可変領域；および配列番号：90のアミノ酸配列を含む第2の抗体可変領域；配列番号：92のアミノ酸配列を含む第3の抗体可変領域；および配列番号：99のアミノ酸配列を含む第4の抗体可変領域；
- (3) 配列番号：88のアミノ酸配列を含む第1の抗体可変領域；配列番号：90のアミノ酸配列を含む第2の抗体可変領域；配列番号：93のアミノ酸配列を含む第3の抗体可変領域；および配列番号：99のアミノ酸配列を含む第4の抗体可変領域；
- (4) 配列番号：88のアミノ酸配列を含む第1の抗体可変領域；配列番号：90のアミノ酸配列を含む第2の抗体可変領域；配列番号：94のアミノ酸配列を含む第3の抗体可変領域；および配列番号：100のアミノ酸配列を含む第4の抗体可変領域；
- (5) 配列番号：88のアミノ酸配列を含む第1の抗体可変領域；配列番号：90のアミノ酸配列を含む第2の抗体可変領域；配列番号：95のアミノ酸配列を含む第3の抗体可変領域；および配列番号：100のアミノ酸配列を含む第4の抗体可変領域；
- (6) 配列番号：88のアミノ酸配列を含む第1の抗体可変領域；配列番号：90のアミノ酸配列を含む第2の抗体可変領域；配列番号：96のアミノ酸配列を含む第3の抗体可変領域

；配列番号：100のアミノ酸配列を含む第4の抗体可変領域；

(7) 配列番号：88のアミノ酸配列を含む第1の抗体可変領域；配列番号：90のアミノ酸配列を含む第2の抗体可変領域；配列番号：97のアミノ酸配列を含む第3の抗体可変領域；および配列番号：99のアミノ酸配列を含む第4の抗体可変領域；

(8) 配列番号：89のアミノ酸配列を含む第1の抗体可変領域；配列番号：91のアミノ酸配列を含む第2の抗体可変領域；配列番号：92のアミノ酸配列を含む第3の抗体可変領域；および配列番号：98のアミノ酸配列を含む第4の抗体可変領域；

(9) 配列番号：89のアミノ酸配列を含む第1の抗体可変領域；および配列番号：91のアミノ酸配列を含む第2の抗体可変領域；配列番号：92のアミノ酸配列を含む第3の抗体可変領域；および配列番号：99のアミノ酸配列を含む第4の抗体可変領域；

10

(10) 配列番号：89のアミノ酸配列を含む第1の抗体可変領域；配列番号：91のアミノ酸配列を含む第2の抗体可変領域；配列番号：93のアミノ酸配列を含む第3の抗体可変領域；および配列番号：99のアミノ酸配列を含む第4の抗体可変領域；

(11) 配列番号：89のアミノ酸配列を含む第1の抗体可変領域；配列番号：91のアミノ酸配列を含む第2の抗体可変領域；配列番号：94のアミノ酸配列を含む第3の抗体可変領域；および配列番号：100のアミノ酸配列を含む第4の抗体可変領域；

(12) 配列番号：89のアミノ酸配列を含む第1の抗体可変領域；配列番号：91のアミノ酸配列を含む第2の抗体可変領域；配列番号：95のアミノ酸配列を含む第3の抗体可変領域；および配列番号：100のアミノ酸配列を含む第4の抗体可変領域；

(13) 配列番号：89のアミノ酸配列を含む第1の抗体可変領域；配列番号：91のアミノ酸配列を含む第2の抗体可変領域；配列番号：96のアミノ酸配列を含む第3の抗体可変領域；および配列番号：100のアミノ酸配列を含む第4の抗体可変領域；

20

(14) 配列番号：89のアミノ酸配列を含む第1の抗体可変領域；配列番号：91のアミノ酸配列を含む第2の抗体可変領域；配列番号：97のアミノ酸配列を含む第3の抗体可変領域；および配列番号：99のアミノ酸配列を含む第4の抗体可変領域；

(15) (1)~(14)のいずれか1つに記述される第1の抗体可変領域に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%の配列同一性を有する第1のアミノ酸配列；(1)~(14)のいずれか1つに記述される第2の抗体可変領域に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%の配列同一性を有する第2のアミノ酸配列；(1)~(14)のいずれか1つに記述される第3の抗体可変領域に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%の配列同一性を有する第3のアミノ酸配列；および(1)~(14)のいずれか1つに記述される第4の抗体可変領域に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%の配列同一性を有する第4のアミノ酸配列。

30

[27] 以下の(A1)~(A3)からなる群より選択される2本のポリペプチド鎖の組み合わせを含む、多重特異性抗原結合分子；

(A1) 配列番号：42のアミノ酸配列を含む第1の重鎖、および配列番号：43のアミノ酸配列を含む第1の軽鎖；

(A2) 配列番号：45のアミノ酸配列を含む第1の重鎖、および配列番号：46のアミノ酸配列を含む第1の軽鎖；ならびに

(A3) (A1)または(A2)に記述される第1の重鎖配列に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%の配列同一性を有する第1のアミノ酸配列、および(A1)または(A2)に記述される第1の軽鎖配列に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%の配列同一性を有する第2のアミノ酸配列。

40

[27-2] 以下の(A1)~(A3)からなる群より選択される2本のポリペプチド鎖の組み合わせを含む、多重特異性抗原結合分子；

(A1) 配列番号：41のアミノ酸配列を含む第1の重鎖、および配列番号：43のアミノ酸配列を含む第1の軽鎖；

(A2) 配列番号：44のアミノ酸配列を含む第1の重鎖、および配列番号：46のアミノ酸配列を含む第1の軽鎖；ならびに

(A3) (A1)または(A2)に記述される第1の重鎖配列に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%の配列同一性を有する第2のアミノ酸配列。

50

0%、85%、90%、または95%の配列同一性を有する第1のアミノ酸配列、および(A1)または(A2)に記述される第1の軽鎖配列に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%の配列同一性を有する第2のアミノ酸配列。

[28] 以下の(B1)~(B8)からなる群より選択される2本のポリペプチド鎖の組み合わせをさらに含む、[27]または[27-2]の多重特異性抗原結合分子：

(B1) 配列番号：54のアミノ酸配列を含む第2の重鎖、および配列番号：55のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；

(B2) 配列番号：54のアミノ酸配列を含む第2の重鎖、および配列番号：56のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；

(B3) 配列番号：58のアミノ酸配列を含む第2の重鎖、および配列番号：56のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；

(B4) 配列番号：60のアミノ酸配列を含む第2の重鎖、および配列番号：61のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；

(B5) 配列番号：63のアミノ酸配列を含む第2の重鎖、および配列番号：61のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；

(B6) 配列番号：65のアミノ酸配列を含む第2の重鎖、および配列番号：61のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；

(B7) 配列番号：67のアミノ酸配列を含む第2の重鎖、および配列番号：56のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；ならびに

(B8) (B1)~(B7)のいずれか1つに記述される第2の重鎖配列に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%の配列同一性を有する第3のアミノ酸配列、および(B1)~(B7)のいずれか1つに記述される第2の軽鎖配列に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%の配列同一性を有する第4のアミノ酸配列。

[28-2] 以下の(B1)~(B8)からなる群より選択される2本のポリペプチド鎖の組み合わせをさらに含む、[27]または[27-2]の多重特異性抗原結合分子：

(B1) 配列番号：53のアミノ酸配列を含む第2の重鎖、および配列番号：55のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；

(B2) 配列番号：53のアミノ酸配列を含む第2の重鎖、および配列番号：56のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；

(B3) 配列番号：57のアミノ酸配列を含む第2の重鎖、および配列番号：56のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；

(B4) 配列番号：59のアミノ酸配列を含む第2の重鎖、および配列番号：61のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；

(B5) 配列番号：62のアミノ酸配列を含む第2の重鎖、および配列番号：61のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；

(B6) 配列番号：64のアミノ酸配列を含む第2の重鎖、および配列番号：61のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；

(B7) 配列番号：66のアミノ酸配列を含む第2の重鎖、および配列番号：56のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；ならびに

(B8) (B1)~(B7)のいずれか1つに記述される第2の重鎖配列に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%の配列同一性を有する第3のアミノ酸配列、および(B1)~(B7)のいずれか1つに記述される第2の軽鎖配列に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%の配列同一性を有する第4のアミノ酸配列。

[29] 以下の(1)~(15)からなる群より選択される4本のポリペプチド鎖の組み合わせを含む、多重特異性抗原結合分子：

(1) 配列番号：42のアミノ酸配列を含む第1の重鎖および配列番号：43のアミノ酸配列を含む第1の軽鎖、ならびに配列番号：54のアミノ酸配列を含む第2の重鎖および配列番号：55のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；

(2) 配列番号：42のアミノ酸配列を含む第1の重鎖および配列番号：43のアミノ酸配列を含む第1の軽鎖、ならびに配列番号：54のアミノ酸配列を含む第2の重鎖および配列番

10

20

30

40

50

号：56のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；

(3) 配列番号：42のアミノ酸配列を含む第1の重鎖および配列番号：43のアミノ酸配列を含む第1の軽鎖、ならびに配列番号：58のアミノ酸配列を含む第2の重鎖および配列番号：56のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；

(4) 配列番号：42のアミノ酸配列を含む第1の重鎖および配列番号：43のアミノ酸配列を含む第1の軽鎖、ならびに配列番号：60のアミノ酸配列を含む第2の重鎖および配列番号：61のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；

(5) 配列番号：42のアミノ酸配列を含む第1の重鎖および配列番号：43のアミノ酸配列を含む第1の軽鎖、ならびに配列番号：63のアミノ酸配列を含む第2の重鎖および配列番号：61のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；

10

(6) 配列番号：45のアミノ酸配列を含む第1の重鎖および配列番号：46のアミノ酸配列を含む第1の軽鎖、ならびに配列番号：54のアミノ酸配列を含む第2の重鎖および配列番号：55のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；

(7) 配列番号：45のアミノ酸配列を含む第1の重鎖および配列番号：46のアミノ酸配列を含む第1の軽鎖、ならびに配列番号：65のアミノ酸配列を含む第2の重鎖および配列番号：61のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；

(8) 配列番号：45のアミノ酸配列を含む第1の重鎖および配列番号：46のアミノ酸配列を含む第1の軽鎖、ならびに配列番号：54のアミノ酸配列を含む第2の重鎖および配列番号：56のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；

(9) 配列番号：45のアミノ酸配列を含む第1の重鎖および配列番号：46のアミノ酸配列を含む第1の軽鎖、ならびに配列番号：58のアミノ酸配列を含む第2の重鎖および配列番号：56のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；

20

(10) 配列番号：45のアミノ酸配列を含む第1の重鎖および配列番号：46のアミノ酸配列を含む第1の軽鎖、ならびに配列番号：67のアミノ酸配列を含む第2の重鎖および配列番号：56のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；

(11) 配列番号：42のアミノ酸配列を含む第1の重鎖および配列番号：43のアミノ酸配列を含む第1の軽鎖、ならびに配列番号：65のアミノ酸配列を含む第2の重鎖および配列番号：61のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；

(12) 配列番号：42のアミノ酸配列を含む第1の重鎖および配列番号：43のアミノ酸配列を含む第1の軽鎖、ならびに配列番号：67のアミノ酸配列を含む第2の重鎖および配列番号：56のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；

30

(13) 配列番号：45のアミノ酸配列を含む第1の重鎖および配列番号：46のアミノ酸配列を含む第1の軽鎖、ならびに配列番号：63のアミノ酸配列を含む第2の重鎖および配列番号：61のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；

(14) 配列番号：45のアミノ酸配列を含む第1の重鎖および配列番号：46のアミノ酸配列を含む第1の軽鎖、ならびに配列番号：60のアミノ酸配列を含む第2の重鎖および配列番号：61のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；ならびに

(15) (1)～(14)のいずれか1つに記述される第1の重鎖配列に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%の配列同一性を有する第1のアミノ酸配列；(1)～(14)のいずれか1つに記述される第1の軽鎖配列に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%の配列同一性を有する第2のアミノ酸配列；(1)～(14)のいずれか1つに記述される第2の重鎖配列に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%の配列同一性を有する第3のアミノ酸配列；および(1)～(14)のいずれか1つに記述される第2の軽鎖配列に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%の配列同一性を有する第4のアミノ酸配列。

40

[29-2] 以下の(1)～(15)からなる群より選択される4本のポリペプチド鎖の組み合わせを含む、多重特異性抗原結合分子：

(1) 配列番号：41のアミノ酸配列を含む第1の重鎖および配列番号：43のアミノ酸配列を含む第1の軽鎖、ならびに配列番号：53のアミノ酸配列を含む第2の重鎖および配列番号：55のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；

50

- (2) 配列番号：41のアミノ酸配列を含む第1の重鎖および配列番号：43のアミノ酸配列を含む第1の軽鎖、ならびに配列番号：53のアミノ酸配列を含む第2の重鎖および配列番号：56のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；
- (3) 配列番号：41のアミノ酸配列を含む第1の重鎖および配列番号：43のアミノ酸配列を含む第1の軽鎖、ならびに配列番号：57のアミノ酸配列を含む第2の重鎖および配列番号：56のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；
- (4) 配列番号：41のアミノ酸配列を含む第1の重鎖および配列番号：43のアミノ酸配列を含む第1の軽鎖、ならびに配列番号：59のアミノ酸配列を含む第2の重鎖および配列番号：61のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；
- (5) 配列番号：41のアミノ酸配列を含む第1の重鎖および配列番号：43のアミノ酸配列を含む第1の軽鎖、ならびに配列番号：62のアミノ酸配列を含む第2の重鎖および配列番号：61のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖； 10
- (6) 配列番号：44のアミノ酸配列を含む第1の重鎖および配列番号：46のアミノ酸配列を含む第1の軽鎖、ならびに配列番号：53のアミノ酸配列を含む第2の重鎖および配列番号：55のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；
- (7) 配列番号：44のアミノ酸配列を含む第1の重鎖および配列番号：46のアミノ酸配列を含む第1の軽鎖、ならびに配列番号：64のアミノ酸配列を含む第2の重鎖および配列番号：61のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；
- (8) 配列番号：44のアミノ酸配列を含む第1の重鎖および配列番号：46のアミノ酸配列を含む第1の軽鎖、ならびに配列番号：53のアミノ酸配列を含む第2の重鎖および配列番号：56のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖； 20
- (9) 配列番号：44のアミノ酸配列を含む第1の重鎖および配列番号：46のアミノ酸配列を含む第1の軽鎖、ならびに配列番号：57のアミノ酸配列を含む第2の重鎖および配列番号：56のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；
- (10) 配列番号：44のアミノ酸配列を含む第1の重鎖および配列番号：46のアミノ酸配列を含む第1の軽鎖、ならびに配列番号：66のアミノ酸配列を含む第2の重鎖および配列番号：56のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；
- (11) 配列番号：41のアミノ酸配列を含む第1の重鎖および配列番号：43のアミノ酸配列を含む第1の軽鎖、ならびに配列番号：64のアミノ酸配列を含む第2の重鎖および配列番号：61のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖； 30
- (12) 配列番号：41のアミノ酸配列を含む第1の重鎖および配列番号：43のアミノ酸配列を含む第1の軽鎖、ならびに配列番号：66のアミノ酸配列を含む第2の重鎖および配列番号：56のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；
- (13) 配列番号：44のアミノ酸配列を含む第1の重鎖および配列番号：46のアミノ酸配列を含む第1の軽鎖、ならびに配列番号：62のアミノ酸配列を含む第2の重鎖および配列番号：61のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；
- (14) 配列番号：44のアミノ酸配列を含む第1の重鎖および配列番号：46のアミノ酸配列を含む第1の軽鎖、ならびに配列番号：59のアミノ酸配列を含む第2の重鎖および配列番号：61のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；ならびに
- (15) (1)～(14)のいずれか1つに記述される第1の重鎖配列に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%の配列同一性を有する第1のアミノ酸配列；(1)～(14)のいずれか1つに記述される第1の軽鎖配列に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%の配列同一性を有する第2のアミノ酸配列；(1)～(14)のいずれか1つに記述される第2の重鎖配列に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%の配列同一性を有する第3のアミノ酸配列；および(1)～(14)のいずれか1つに記述される第2の軽鎖配列に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%の配列同一性を有する第4のアミノ酸配列。 40
- [29a] 以下の(i)～(iii)のいずれか1つの組み合わせ：
- (i) [20]の(a1)～(a3)のいずれか1つに記述される配列を含む多重特異性抗原結合分子、および[21]の(b1)～(b8)のいずれか1つに記述される配列を含む多重特異性抗原結合 50

分子；

(ii) [24]の(e1)～(e3)のいずれか1つに記述される配列を含む多重特異性抗原結合分子、および[25]の(f1)～(f8)のいずれか1つに記述される配列を含む多重特異性抗原結合分子；ならびに

(iii) [27]または[27-2]の(A1)～(A3)のいずれか1つに記述される配列を含む多重特異性抗原結合分子、および[28]または[28-2]の(B1)～(B8)のいずれか1つに記述される配列を含む多重特異性抗原結合分子。

[30] [1]～[29]のいずれか1つの多重特異性抗原結合分子をコードする、核酸。

[31] [30]の核酸を含む、ベクター。

[32] [30]の核酸または[31]のベクターを含む、細胞。

10

[33] 前記多重特異性抗原結合分子が産生されるように[32]の細胞を培養する工程を含む、多重特異性抗原結合分子を産生する方法。

[34] 前記細胞の培養物から前記多重特異性抗原結合分子を回収する工程をさらに含む、[33]の方法。

[35] [1]～[29]のいずれか1つの多重特異性抗原結合分子または[29a]の組み合わせ、および薬学的に許容される担体を含む、薬学的組成物。

[36] セリアック病の治療および/または予防における使用のための薬学的組成物である、[35]の組成物。

[37] 医薬品の製造における、[1]～[29]のいずれか1つの多重特異性抗原結合分子または[29a]の組み合わせの使用。

20

[38] 前記医薬品が、セリアック病の治療および/または予防のための医薬品である、[37]の使用。

[39] セリアック病を有する個体を治療する方法であって、[1]～[29]のいずれか1つの多重特異性抗原結合分子または[29a]の組み合わせの有効量を該個体に投与する工程を含む、方法。

[40] 少なくとも[1]～[29]のいずれか1つの多重特異性抗原結合分子または[29a]の組み合わせ、および使用説明書を含む、セリアック病の治療および/または予防における使用のためのキット。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

30

【補正対象項目名】0220

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0220】

いくつかの態様において、本開示は、天然型ヒトIgG1 Fcドメインと比較して、ヒトFc受容体に対して低下した結合アフィニティを示すFcドメインをさらに含む多重特異性抗原結合分子を提供し、該Fcドメインに含まれる第1のおよび/または第2のFc領域サブユニットは、428位のLeu、434位のAla、438位のArg、および440位のGluを含み、アミノ酸位置は、EUナンバリングに従って番号付けされている。

【手続補正4】

40

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0221

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0221】

いくつかの態様では、多重特異性抗原結合分子において、Fcドメインは、天然型ヒトIgG1 Fcドメインと比較して、ヒトFcRnに対してより強いFcRn結合アフィニティを示す。

いくつかの態様では、多重特異性抗原結合分子において、第1のおよび/または第2のFc領域サブユニットは、428位のLeu、434位のAla、438位のArg、および440位のGlu

50

を含み、アミノ酸位置は、EUナンバリングに従って番号付けされている。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0265

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0265】

いくつかの態様において、本開示は、第1の抗原結合部分および第2の抗原結合部分を含む多重特異性抗原結合分子であって、

第1の抗原結合部分が、以下の(a1)～(a3)のいずれか1つを含む、多重特異性抗原結合分子を提供する： 10

(a1) 配列番号：129の相補性決定領域(CDR)1、配列番号：130のCDR 2、配列番号：131のCDR 3を含む第1の抗体可変領域、および配列番号：132のCDR 1、配列番号：133のCDR 2、配列番号：134のCDR 3を含む第2の抗体可変領域；

(a2) 配列番号：164の相補性決定領域(CDR)1、配列番号：165のCDR 2、配列番号：166のCDR 3を含む第1の抗体可変領域、および配列番号：167のCDR 1、配列番号：168のCDR 2、配列番号：169のCDR 3を含む第2の抗体可変領域；ならびに

(a3) (a1)または(a2)に記述される第1の抗体可変領域に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%の配列同一性を有する第1のアミノ酸配列、および(a1)または(a2)に記述される第2の抗体可変領域に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%の配列同一性を有する第2のアミノ酸配列。 20

いくつかの態様において、第2の抗原結合部分を含む多重特異性抗原結合分子において、第2の抗原結合部分が、以下の(b1)～(b8)のいずれか1つを含む：

(b1) 配列番号：135の相補性決定領域(CDR)1、配列番号：136のCDR 2、配列番号：137のCDR 3を含む第3の抗体可変領域、および配列番号：138のCDR 1、配列番号：139のCDR 2、配列番号：140のCDR 3を含む第4の抗体可変領域；

(b2) 配列番号：135の相補性決定領域(CDR)1、配列番号：136のCDR 2、配列番号：137のCDR 3を含む第3の抗体可変領域、および配列番号：141のCDR 1、配列番号：142のCDR 2、配列番号：143のCDR 3を含む第4の抗体可変領域；

(b3) 配列番号：144の相補性決定領域(CDR)1、配列番号：145のCDR 2、配列番号：146のCDR 3を含む第3の抗体可変領域、および配列番号：141のCDR 1、配列番号：142のCDR 2、配列番号：143のCDR 3を含む第4の抗体可変領域； 30

(b4) 配列番号：147の相補性決定領域(CDR)1、配列番号：148のCDR 2、配列番号：149のCDR 3を含む第3の抗体可変領域、および配列番号：150のCDR 1、配列番号：151のCDR 2、配列番号：152のCDR 3を含む第4の抗体可変領域；

(b5) 配列番号：153の相補性決定領域(CDR)1、配列番号：154のCDR 2、配列番号：155のCDR 3を含む第3の抗体可変領域、および配列番号：150のCDR 1、配列番号：151のCDR 2、配列番号：152のCDR 3を含む第4の抗体可変領域；

(b6) 配列番号：156の相補性決定領域(CDR)1、配列番号：157のCDR 2、配列番号：158のCDR 3を含む第3の抗体可変領域、および配列番号：150のCDR 1、配列番号：151のCDR 2、配列番号：152のCDR 3を含む第4の抗体可変領域； 40

(b7) 配列番号：159の相補性決定領域(CDR)1、配列番号：160のCDR 2、配列番号：161のCDR 3を含む第3の抗体可変領域、および配列番号：141のCDR 1、配列番号：142のCDR 2、配列番号：143のCDR 3を含む第4の抗体可変領域；ならびに

(b8) (b1)～(b7)のいずれか1つに記述される第3の抗体可変領域に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%の配列同一性を有する第3のアミノ酸配列、および(b1)～(b7)のいずれか1つに記述される第4の抗体可変領域に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%の配列同一性を有する第4のアミノ酸配列。

いくつかの態様において、本開示は、第1の抗原結合部分および第2の抗原結合部分を含 50

む多重特異性抗原結合分子であって、

第1の抗原結合部分が、以下の(c1)～(c3)：

(c1) 配列番号：129の相補性決定領域(CDR)1、配列番号：130のCDR 2、配列番号：131のCDR 3を含む第1の抗体可変領域、および配列番号：132のCDR 1、配列番号：133のCDR 2、配列番号：134のCDR 3を含む第2の抗体可変領域；

(c2) 配列番号：164の相補性決定領域(CDR)1、配列番号：165のCDR 2、配列番号：166のCDR 3を含む第1の抗体可変領域、および配列番号：167のCDR 1、配列番号：168のCDR 2、配列番号：169のCDR 3を含む第2の抗体可変領域；ならびに

(c3) (c1)または(c2)に記述される第1の抗体可変領域に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%の配列同一性を有する第1のアミノ酸配列、および(c1)または(c2)に記述される第2の抗体可変領域に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%の配列同一性を有する第2のアミノ酸配列

10

のいずれか1つを含み、

第2の抗原結合部分が、以下の(d1)～(d8)：

(d1) 配列番号：135の相補性決定領域(CDR)1、配列番号：136のCDR 2、配列番号：137のCDR 3を含む第3の抗体可変領域、および配列番号：138のCDR 1、配列番号：139のCDR 2、配列番号：140のCDR 3を含む第4の抗体可変領域；

(d2) 配列番号：135の相補性決定領域(CDR)1、配列番号：136のCDR 2、配列番号：137のCDR 3を含む第3の抗体可変領域、および配列番号：141のCDR 1、配列番号：142のCDR 2、配列番号：143のCDR 3を含む第4の抗体可変領域；

20

(d3) 配列番号：144の相補性決定領域(CDR)1、配列番号：145のCDR 2、配列番号：146のCDR 3を含む第3の抗体可変領域、および配列番号：141のCDR 1、配列番号：142のCDR 2、配列番号：143のCDR 3を含む第4の抗体可変領域；

(d4) 配列番号：147の相補性決定領域(CDR)1、配列番号：148のCDR 2、配列番号：149のCDR 3を含む第3の抗体可変領域、および配列番号：150のCDR 1、配列番号：151のCDR 2、配列番号：152のCDR 3を含む第4の抗体可変領域；

(d5) 配列番号：153の相補性決定領域(CDR)1、配列番号：154のCDR 2、配列番号：155のCDR 3を含む第3の抗体可変領域、および配列番号：150のCDR 1、配列番号：151のCDR 2、配列番号：152のCDR 3を含む第4の抗体可変領域；

(d6) 配列番号：156の相補性決定領域(CDR)1、配列番号：157のCDR 2、配列番号：158のCDR 3を含む第3の抗体可変領域、および配列番号：150のCDR 1、配列番号：151のCDR 2、配列番号：152のCDR 3を含む第4の抗体可変領域；

30

(d7) 配列番号：159の相補性決定領域(CDR)1、配列番号：160のCDR 2、配列番号：161のCDR 3を含む第3の抗体可変領域、および配列番号：141のCDR 1、配列番号：142のCDR 2、配列番号：143のCDR 3を含む第4の抗体可変領域；ならびに

(d8) (d1)～(d7)のいずれか1つに記述される第3の抗体可変領域に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%の配列同一性を有する第3のアミノ酸配列、および(d1)～(d7)のいずれか1つに記述される第4の抗体可変領域に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%の配列同一性を有する第4のアミノ酸配列

40

のいずれか1つを含む、多重特異性抗原結合分子を提供する。

いくつかの態様において、本開示は、第1および第2の抗体可変領域を含む第1の抗原結合部分ならびに第3および第4の抗体可変領域を含む第2の抗原結合部分を含む多重特異性抗原結合分子であって、以下の(1)～(15)のいずれか1つを含む、多重特異性抗原結合分子を提供する：

(1) 配列番号：129の相補性決定領域(CDR)1、配列番号：130のCDR 2、配列番号：131のCDR 3を含む第1の抗体可変領域、および配列番号：132のCDR 1、配列番号：133のCDR 2、配列番号：134のCDR 3を含む第2の抗体可変領域；配列番号：135の相補性決定領域(CDR)1、配列番号：136のCDR 2、配列番号：137のCDR 3を含む第3の抗体可変領域、および配列番号：138のCDR 1、配列番号：139のCDR 2、配

50

(10) 配列番号：164の相補性決定領域（CDR）1、配列番号：165のCDR 2、配列番

50

号：166のCDR 3を含む第1の抗体可変領域、および配列番号：167のCDR 1、配列番号：168のCDR 2、配列番号：169のCDR 3を含む第2の抗体可変領域；配列番号：144の相補性決定領域（CDR）1、配列番号：145のCDR 2、配列番号：146のCDR 3を含む第3の抗体可変領域、および配列番号：141のCDR 1、配列番号：142のCDR 2、配列番号：143のCDR 3を含む第4の抗体可変領域；

(11) 配列番号：164の相補性決定領域（CDR）1、配列番号：165のCDR 2、配列番号：166のCDR 3を含む第1の抗体可変領域、および配列番号：167のCDR 1、配列番号：168のCDR 2、配列番号：169のCDR 3を含む第2の抗体可変領域；配列番号：147の相補性決定領域（CDR）1、配列番号：148のCDR 2、配列番号：149のCDR 3を含む第3の抗体可変領域、および配列番号：150のCDR 1、配列番号：151のCDR 2、配列番号：152のCDR 3を含む第4の抗体可変領域；

10

(12) 配列番号：164の相補性決定領域（CDR）1、配列番号：165のCDR 2、配列番号：166のCDR 3を含む第1の抗体可変領域、および配列番号：167のCDR 1、配列番号：168のCDR 2、配列番号：169のCDR 3を含む第2の抗体可変領域；配列番号：153の相補性決定領域（CDR）1、配列番号：154のCDR 2、配列番号：155のCDR 3を含む第3の抗体可変領域、および配列番号：150のCDR 1、配列番号：151のCDR 2、配列番号：152のCDR 3を含む第4の抗体可変領域；

(13) 配列番号：164の相補性決定領域（CDR）1、配列番号：165のCDR 2、配列番号：166のCDR 3を含む第1の抗体可変領域、および配列番号：167のCDR 1、配列番号：168のCDR 2、配列番号：169のCDR 3を含む第2の抗体可変領域；配列番号：156の相補性決定領域（CDR）1、配列番号：157のCDR 2、配列番号：158のCDR 3を含む第3の抗体可変領域、および配列番号：150のCDR 1、配列番号：151のCDR 2、配列番号：152のCDR 3を含む第4の抗体可変領域；

20

(14) 配列番号：164の相補性決定領域（CDR）1、配列番号：165のCDR 2、配列番号：166のCDR 3を含む第1の抗体可変領域、および配列番号：167のCDR 1、配列番号：168のCDR 2、配列番号：169のCDR 3を含む第2の抗体可変領域；配列番号：159の相補性決定領域（CDR）1、配列番号：160のCDR 2、配列番号：161のCDR 3を含む第3の抗体可変領域、および配列番号：141のCDR 1、配列番号：142のCDR 2、配列番号：143のCDR 3を含む第4の抗体可変領域；ならびに

(15) (1)～(14)のいずれか1つに記述される第1の抗体可変領域に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%の配列同一性を有する第1のアミノ酸配列、(1)～(14)のいずれか1つに記述される第2の抗体可変領域に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%の配列同一性を有する第2のアミノ酸配列、(1)～(14)のいずれか1つに記述される第3の抗体可変領域に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%の配列同一性を有する第3のアミノ酸配列、および(1)～(14)のいずれか1つに記述される第4の抗体可変領域に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%の配列同一性を有する第4のアミノ酸配列。

30

いくつかの態様において、多重特異性抗原結合分子において、第1の抗原結合部分および/または第2の抗原結合部分に含まれる抗体可変領域が、ヒト抗体フレームワークまたはヒト化抗体フレームワークを含む。

40

いくつかの態様において、本開示は、第1の抗原結合部分および第2の抗原結合部分を含む多重特異性抗原結合分子であって、

第1の抗原結合部分が、以下の(e1)～(e3)のいずれか1つを含む、多重特異性抗原結合分子を提供する：

(e1) 配列番号：88のアミノ酸配列を含む第1の抗体可変領域、および配列番号：90のアミノ酸配列を含む第2の抗体可変領域；

(e2) 配列番号：89のアミノ酸配列を含む第1の抗体可変領域、および配列番号：91のアミノ酸配列を含む第2の抗体可変領域；ならびに

(e3) (e1)または(e2)に記述される第1の抗体可変領域に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%の配列同一性を有する第1のアミノ酸配列、および(

50

e1)または(e2)に記述される第2の抗体可変領域に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%の配列同一性を有する第2のアミノ酸配列。

いくつかの態様において、多重特異性抗原結合分子において、第2の抗原結合部分が、以下の(f1)~(f8)のいずれか1つを含む：

(f1) 配列番号：92のアミノ酸配列を含む第3の抗体可変領域、および配列番号：98のアミノ酸配列を含む第4の抗体可変領域；

(f2) 配列番号：92のアミノ酸配列を含む第3の抗体可変領域、および配列番号：99のアミノ酸配列を含む第4の抗体可変領域；

(f3) 配列番号：93のアミノ酸配列を含む第3の抗体可変領域、および配列番号：99のアミノ酸配列を含む第4の抗体可変領域；

(f4) 配列番号：94のアミノ酸配列を含む第3の抗体可変領域、および配列番号：100のアミノ酸配列を含む第4の抗体可変領域；

(f5) 配列番号：95のアミノ酸配列を含む第3の抗体可変領域、および配列番号：100のアミノ酸配列を含む第4の抗体可変領域；

(f6) 配列番号：96のアミノ酸配列を含む第3の抗体可変領域、および配列番号：100のアミノ酸配列を含む第4の抗体可変領域；

(f7) 配列番号：97のアミノ酸配列を含む第3の抗体可変領域、および配列番号：99のアミノ酸配列を含む第4の抗体可変領域；ならびに

(f8) (f1)~(f7)のいずれか1つに記述される第3の抗体可変領域に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%の配列同一性を有する第3のアミノ酸配列、および(f1)~(f7)のいずれか1つに記述される第4の抗体可変領域に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%の配列同一性を有する第4のアミノ酸配列。

いくつかの態様において、本開示は、第1の抗原結合部分および第2の抗原結合部分を含む多重特異性抗原結合分子であって、

第1の抗原結合部分が、以下の(e1)~(e3)：

(e1) 配列番号：88のアミノ酸配列を含む第1の抗体可変領域、および配列番号：90のアミノ酸配列を含む第2の抗体可変領域；

(e2) 配列番号：89のアミノ酸配列を含む第1の抗体可変領域、および配列番号：91のアミノ酸配列を含む第2の抗体可変領域；ならびに

(e3) (e1)または(e2)に記述される第1の抗体可変領域に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%の配列同一性を有する第1のアミノ酸配列、および(e1)または(e2)に記述される第2の抗体可変領域に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%の配列同一性を有する第2のアミノ酸配列。

のいずれか1つを含み、かつ

第2の抗原結合部分が、以下の(f1)~(f8)：

(f1) 配列番号：92のアミノ酸配列を含む第3の抗体可変領域、および配列番号：98のアミノ酸配列を含む第4の抗体可変領域；

(f2) 配列番号：92のアミノ酸配列を含む第3の抗体可変領域、および配列番号：99のアミノ酸配列を含む第4の抗体可変領域；

(f3) 配列番号：93のアミノ酸配列を含む第3の抗体可変領域、および配列番号：99のアミノ酸配列を含む第4の抗体可変領域；

(f4) 配列番号：94のアミノ酸配列を含む第3の抗体可変領域、および配列番号：100のアミノ酸配列を含む第4の抗体可変領域；

(f5) 配列番号：95のアミノ酸配列を含む第3の抗体可変領域、および配列番号：100のアミノ酸配列を含む第4の抗体可変領域；

(f6) 配列番号：96のアミノ酸配列を含む第3の抗体可変領域、および配列番号：100のアミノ酸配列を含む第4の抗体可変領域；

(f7) 配列番号：97のアミノ酸配列を含む第3の抗体可変領域、および配列番号：99のアミノ酸配列を含む第4の抗体可変領域；ならびに

(f8) (f1) ~ (f7)のいずれか1つに記述される第3の抗体可変領域に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%の配列同一性を有する第3のアミノ酸配列、および(f1) ~ (f7)のいずれか1つに記述される第4の抗体可変領域に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%の配列同一性を有する第4のアミノ酸配列

のいずれか1つを含む、多重特異性抗原結合分子を提供する。

いくつかの態様において、本開示は、第1および第2の抗体可変領域を含む第1の抗原結合部分ならびに第3および第4の抗体可変領域を含む第2の抗原結合部分を含む多重特異性抗原結合分子であって、以下の(1) ~ (15)のいずれか1つを含む、多重特異性抗原結合分子を提供する：

(1) 配列番号：88のアミノ酸配列を含む第1の抗体可変領域；配列番号：90のアミノ酸配列を含む第2の抗体可変領域；配列番号：92のアミノ酸配列を含む第3の抗体可変領域；および配列番号：98のアミノ酸配列を含む第4の抗体可変領域；

(2) 配列番号：88のアミノ酸配列を含む第1の抗体可変領域；および配列番号：90のアミノ酸配列を含む第2の抗体可変領域；配列番号：92のアミノ酸配列を含む第3の抗体可変領域；および配列番号：99のアミノ酸配列を含む第4の抗体可変領域；

(3) 配列番号：88のアミノ酸配列を含む第1の抗体可変領域；配列番号：90のアミノ酸配列を含む第2の抗体可変領域；配列番号：93のアミノ酸配列を含む第3の抗体可変領域；および配列番号：99のアミノ酸配列を含む第4の抗体可変領域；

(4) 配列番号：88のアミノ酸配列を含む第1の抗体可変領域；配列番号：90のアミノ酸配列を含む第2の抗体可変領域；配列番号：94のアミノ酸配列を含む第3の抗体可変領域；および配列番号：100のアミノ酸配列を含む第4の抗体可変領域；

(5) 配列番号：88のアミノ酸配列を含む第1の抗体可変領域；配列番号：90のアミノ酸配列を含む第2の抗体可変領域；配列番号：95のアミノ酸配列を含む第3の抗体可変領域；および配列番号：100のアミノ酸配列を含む第4の抗体可変領域；

(6) 配列番号：88のアミノ酸配列を含む第1の抗体可変領域；配列番号：90のアミノ酸配列を含む第2の抗体可変領域；配列番号：96のアミノ酸配列を含む第3の抗体可変領域；配列番号：100のアミノ酸配列を含む第4の抗体可変領域；

(7) 配列番号：88のアミノ酸配列を含む第1の抗体可変領域；配列番号：90のアミノ酸配列を含む第2の抗体可変領域；配列番号：97のアミノ酸配列を含む第3の抗体可変領域；および配列番号：99のアミノ酸配列を含む第4の抗体可変領域；

(8) 配列番号：89のアミノ酸配列を含む第1の抗体可変領域；配列番号：91のアミノ酸配列を含む第2の抗体可変領域；配列番号：92のアミノ酸配列を含む第3の抗体可変領域；および配列番号：98のアミノ酸配列を含む第4の抗体可変領域；

(9) 配列番号：89のアミノ酸配列を含む第1の抗体可変領域；および配列番号：91のアミノ酸配列を含む第2の抗体可変領域；配列番号：92のアミノ酸配列を含む第3の抗体可変領域；および配列番号：99のアミノ酸配列を含む第4の抗体可変領域；

(10) 配列番号：89のアミノ酸配列を含む第1の抗体可変領域；配列番号：91のアミノ酸配列を含む第2の抗体可変領域；配列番号：93のアミノ酸配列を含む第3の抗体可変領域；および配列番号：99のアミノ酸配列を含む第4の抗体可変領域；

(11) 配列番号：89のアミノ酸配列を含む第1の抗体可変領域；配列番号：91のアミノ酸配列を含む第2の抗体可変領域；配列番号：94のアミノ酸配列を含む第3の抗体可変領域；および配列番号：100のアミノ酸配列を含む第4の抗体可変領域；

(12) 配列番号：89のアミノ酸配列を含む第1の抗体可変領域；配列番号：91のアミノ酸配列を含む第2の抗体可変領域；配列番号：95のアミノ酸配列を含む第3の抗体可変領域；および配列番号：100のアミノ酸配列を含む第4の抗体可変領域；

(13) 配列番号：89のアミノ酸配列を含む第1の抗体可変領域；配列番号：91のアミノ酸配列を含む第2の抗体可変領域；配列番号：96のアミノ酸配列を含む第3の抗体可変領域；および配列番号：100のアミノ酸配列を含む第4の抗体可変領域；

(14) 配列番号：89のアミノ酸配列を含む第1の抗体可変領域；配列番号：91のアミノ

10

20

30

40

50

酸配列を含む第2の抗体可変領域；配列番号：97のアミノ酸配列を含む第3の抗体可変領域；および配列番号：99のアミノ酸配列を含む第4の抗体可変領域；

(15) (1)~(14)のいずれか1つに記述される第1の抗体可変領域に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%の配列同一性を有する第1のアミノ酸配列；(1)~(14)のいずれか1つに記述される第2の抗体可変領域に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%の配列同一性を有する第2のアミノ酸配列；(1)~(14)のいずれか1つに記述される第3の抗体可変領域に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%の配列同一性を有する第3のアミノ酸配列；および(1)~(14)のいずれか1つに記述される第4の抗体可変領域に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%の配列同一性を有する第4のアミノ酸配列。

10

いくつかの態様において、本開示は、以下の(A1)~(A3)からなる群より選択される2本のポリペプチド鎖の組み合わせを含む、多重特異性抗原結合分子を提供する：

(A1) 配列番号：42のアミノ酸配列を含む第1の重鎖、および配列番号：43のアミノ酸配列を含む第1の軽鎖；

(A2) 配列番号：45のアミノ酸配列を含む第1の重鎖、および配列番号：46のアミノ酸配列を含む第1の軽鎖；ならびに

(A3) (A1)または(A2)に記述される第1の重鎖配列に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%の配列同一性を有する第1のアミノ酸配列、および(A1)または(A2)に記述される第1の軽鎖配列に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%の配列同一性を有する第2のアミノ酸配列。

20

いくつかの態様において、多重特異性抗原結合分子は、以下の(B1)~(B8)からなる群より選択される2本のポリペプチド鎖の組み合わせをさらに含む：

(B1) 配列番号：54のアミノ酸配列を含む第2の重鎖、および配列番号：55のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；

(B2) 配列番号：54のアミノ酸配列を含む第2の重鎖、および配列番号：56のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；

(B3) 配列番号：58のアミノ酸配列を含む第2の重鎖、および配列番号：56のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；

(B4) 配列番号：60のアミノ酸配列を含む第2の重鎖、および配列番号：61のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；

30

(B5) 配列番号：63のアミノ酸配列を含む第2の重鎖、および配列番号：61のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；

(B6) 配列番号：65のアミノ酸配列を含む第2の重鎖、および配列番号：61のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；

(B7) 配列番号：67のアミノ酸配列を含む第2の重鎖、および配列番号：56のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；ならびに

(B8) (B1)~(B7)のいずれか1つに記述される第2の重鎖配列に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%の配列同一性を有する第3のアミノ酸配列、および(B1)~(B7)のいずれか1つに記述される第2の軽鎖配列に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%の配列同一性を有する第4のアミノ酸配列。

40

いくつかの態様において、多重特異性抗原結合分子は、以下の(B1)~(B8)からなる群より選択される2本のポリペプチド鎖の組み合わせをさらに含む：

(B1) 配列番号：53のアミノ酸配列を含む第2の重鎖、および配列番号：55のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；

(B2) 配列番号：53のアミノ酸配列を含む第2の重鎖、および配列番号：56のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；

(B3) 配列番号：57のアミノ酸配列を含む第2の重鎖、および配列番号：56のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；

(B4) 配列番号：59のアミノ酸配列を含む第2の重鎖、および配列番号：61のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；

50

(B5) 配列番号：62のアミノ酸配列を含む第2の重鎖、および配列番号：61のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；

(B6) 配列番号：64のアミノ酸配列を含む第2の重鎖、および配列番号：61のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；

(B7) 配列番号：66のアミノ酸配列を含む第2の重鎖、および配列番号：56のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；ならびに

(B8) (B1)～(B7)のいずれか1つに記述される第2の重鎖配列に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%の配列同一性を有する第3のアミノ酸配列、および(B1)～(B7)のいずれか1つに記述される第2の軽鎖配列に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%の配列同一性を有する第4のアミノ酸配列。いくつかの態様において、本開示は、以下の(1)～(15)からなる群より選択される4本のポリペプチド鎖の組み合わせを含む、多重特異性抗原結合分子を提供する；

10

(1) 配列番号：42のアミノ酸配列を含む第1の重鎖および配列番号：43のアミノ酸配列を含む第1の軽鎖、ならびに配列番号：54のアミノ酸配列を含む第2の重鎖および配列番号：55のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；

(2) 配列番号：42のアミノ酸配列を含む第1の重鎖および配列番号：43のアミノ酸配列を含む第1の軽鎖、ならびに配列番号：54のアミノ酸配列を含む第2の重鎖および配列番号：56のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；

(3) 配列番号：42のアミノ酸配列を含む第1の重鎖および配列番号：43のアミノ酸配列を含む第1の軽鎖、ならびに配列番号：58のアミノ酸配列を含む第2の重鎖および配列番号：56のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；

20

(4) 配列番号：42のアミノ酸配列を含む第1の重鎖および配列番号：43のアミノ酸配列を含む第1の軽鎖、ならびに配列番号：60のアミノ酸配列を含む第2の重鎖および配列番号：61のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；

(5) 配列番号：42のアミノ酸配列を含む第1の重鎖および配列番号：43のアミノ酸配列を含む第1の軽鎖、ならびに配列番号：63のアミノ酸配列を含む第2の重鎖および配列番号：61のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；

(6) 配列番号：45のアミノ酸配列を含む第1の重鎖および配列番号：46のアミノ酸配列を含む第1の軽鎖、ならびに配列番号：54のアミノ酸配列を含む第2の重鎖および配列番号：55のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；

30

(7) 配列番号：45のアミノ酸配列を含む第1の重鎖および配列番号：46のアミノ酸配列を含む第1の軽鎖、ならびに配列番号：65のアミノ酸配列を含む第2の重鎖および配列番号：61のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；

(8) 配列番号：45のアミノ酸配列を含む第1の重鎖および配列番号：46のアミノ酸配列を含む第1の軽鎖、ならびに配列番号：54のアミノ酸配列を含む第2の重鎖および配列番号：56のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；

(9) 配列番号：45のアミノ酸配列を含む第1の重鎖および配列番号：46のアミノ酸配列を含む第1の軽鎖、ならびに配列番号：58のアミノ酸配列を含む第2の重鎖および配列番号：56のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；

(10) 配列番号：45のアミノ酸配列を含む第1の重鎖および配列番号：46のアミノ酸配列を含む第1の軽鎖、ならびに配列番号：67のアミノ酸配列を含む第2の重鎖および配列番号：56のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；

40

(11) 配列番号：42のアミノ酸配列を含む第1の重鎖および配列番号：43のアミノ酸配列を含む第1の軽鎖、ならびに配列番号：65のアミノ酸配列を含む第2の重鎖および配列番号：61のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；

(12) 配列番号：42のアミノ酸配列を含む第1の重鎖および配列番号：43のアミノ酸配列を含む第1の軽鎖、ならびに配列番号：67のアミノ酸配列を含む第2の重鎖および配列番号：56のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；

(13) 配列番号：45のアミノ酸配列を含む第1の重鎖および配列番号：46のアミノ酸配列を含む第1の軽鎖、ならびに配列番号：63のアミノ酸配列を含む第2の重鎖および配列

50

番号：61のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；

(14) 配列番号：45のアミノ酸配列を含む第1の重鎖および配列番号：46のアミノ酸配列を含む第1の軽鎖、ならびに配列番号：60のアミノ酸配列を含む第2の重鎖および配列番号：61のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；ならびに

(15) (1)～(14)のいずれか1つに記述される第1の重鎖配列に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%の配列同一性を有する第1のアミノ酸配列；(1)～(14)のいずれか1つに記述される第1の軽鎖配列に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%の配列同一性を有する第2のアミノ酸配列；(1)～(14)のいずれか1つに記述される第2の重鎖配列に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%の配列同一性を有する第3のアミノ酸配列；および(1)～(14)のいずれか1つに記述される第2の軽鎖配列に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%の配列同一性を有する第4のアミノ酸配列。

10

いくつかの態様において、本開示は、以下の(1)～(15)からなる群より選択される4本のポリペプチド鎖の組み合わせを含む、多重特異性抗原結合分子を提供する：

(1) 配列番号：41のアミノ酸配列を含む第1の重鎖および配列番号：43のアミノ酸配列を含む第1の軽鎖、ならびに配列番号：53のアミノ酸配列を含む第2の重鎖および配列番号：55のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；

(2) 配列番号：41のアミノ酸配列を含む第1の重鎖および配列番号：43のアミノ酸配列を含む第1の軽鎖、ならびに配列番号：53のアミノ酸配列を含む第2の重鎖および配列番号：56のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；

20

(3) 配列番号：41のアミノ酸配列を含む第1の重鎖および配列番号：43のアミノ酸配列を含む第1の軽鎖、ならびに配列番号：57のアミノ酸配列を含む第2の重鎖および配列番号：56のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；

(4) 配列番号：41のアミノ酸配列を含む第1の重鎖および配列番号：43のアミノ酸配列を含む第1の軽鎖、ならびに配列番号：59のアミノ酸配列を含む第2の重鎖および配列番号：61のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；

(5) 配列番号：41のアミノ酸配列を含む第1の重鎖および配列番号：43のアミノ酸配列を含む第1の軽鎖、ならびに配列番号：62のアミノ酸配列を含む第2の重鎖および配列番号：61のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；

(6) 配列番号：44のアミノ酸配列を含む第1の重鎖および配列番号：46のアミノ酸配列を含む第1の軽鎖、ならびに配列番号：53のアミノ酸配列を含む第2の重鎖および配列番号：55のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；

30

(7) 配列番号：44のアミノ酸配列を含む第1の重鎖および配列番号：46のアミノ酸配列を含む第1の軽鎖、ならびに配列番号：64のアミノ酸配列を含む第2の重鎖および配列番号：61のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；

(8) 配列番号：44のアミノ酸配列を含む第1の重鎖および配列番号：46のアミノ酸配列を含む第1の軽鎖、ならびに配列番号：53のアミノ酸配列を含む第2の重鎖および配列番号：56のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；

(9) 配列番号：44のアミノ酸配列を含む第1の重鎖および配列番号：46のアミノ酸配列を含む第1の軽鎖、ならびに配列番号：57のアミノ酸配列を含む第2の重鎖および配列番号：56のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；

40

(10) 配列番号：44のアミノ酸配列を含む第1の重鎖および配列番号：46のアミノ酸配列を含む第1の軽鎖、ならびに配列番号：66のアミノ酸配列を含む第2の重鎖および配列番号：56のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；

(11) 配列番号：41のアミノ酸配列を含む第1の重鎖および配列番号：43のアミノ酸配列を含む第1の軽鎖、ならびに配列番号：64のアミノ酸配列を含む第2の重鎖および配列番号：61のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；

(12) 配列番号：41のアミノ酸配列を含む第1の重鎖および配列番号：43のアミノ酸配列を含む第1の軽鎖、ならびに配列番号：66のアミノ酸配列を含む第2の重鎖および配列番号：56のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；

50

(13) 配列番号：44のアミノ酸配列を含む第1の重鎖および配列番号：46のアミノ酸配列を含む第1の軽鎖、ならびに配列番号：62のアミノ酸配列を含む第2の重鎖および配列番号：61のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；

(14) 配列番号：44のアミノ酸配列を含む第1の重鎖および配列番号：46のアミノ酸配列を含む第1の軽鎖、ならびに配列番号：59のアミノ酸配列を含む第2の重鎖および配列番号：61のアミノ酸配列を含む第2の軽鎖；ならびに

(15) (1)～(14)のいずれか1つに記述される第1の重鎖配列に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%の配列同一性を有する第1のアミノ酸配列；(1)～(14)のいずれか1つに記述される第1の軽鎖配列に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%の配列同一性を有する第2のアミノ酸配列；(1)～(14)のいずれか1つに記述される第2の重鎖配列に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%の配列同一性を有する第3のアミノ酸配列；および(1)～(14)のいずれか1つに記述される第2の軽鎖配列に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%の配列同一性を有する第4のアミノ酸配列。

いくつかの態様において、本開示は、以下の(i)～(iii)のいずれか1つの組み合わせを提供する：

(i) 上記の(a1)～(a3)のいずれか1つに記述される配列を含む多重特異性抗原結合分子、および上記の(b1)～(b8)のいずれか1つに記述される配列を含む多重特異性抗原結合分子；

(ii) 上記の(e1)～(e3)のいずれか1つに記述される配列を含む多重特異性抗原結合分子、および上記の(f1)～(f8)のいずれか1つに記述される配列を含む多重特異性抗原結合分子；ならびに

(iii) 上記の(A1)～(A3)のいずれか1つに記述される配列を含む多重特異性抗原結合分子、および上記の(B1)～(B8)のいずれか1つに記述される配列を含む多重特異性抗原結合分子。

10

20

30

40

50