

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第1区分

【発行日】平成30年10月25日(2018.10.25)

【公表番号】特表2017-533694(P2017-533694A)

【公表日】平成29年11月16日(2017.11.16)

【年通号数】公開・登録公報2017-044

【出願番号】特願2017-514533(P2017-514533)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)
 C 0 7 K 16/28 (2006.01)
 C 0 7 K 16/46 (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)
 A 6 1 P 29/00 (2006.01)
 A 6 1 P 25/06 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 C 1 2 P 21/08 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/00 A
 C 0 7 K 16/28 Z N A
 C 0 7 K 16/46
 C 1 2 N 1/15
 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 P 29/00
 A 6 1 P 25/06
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 C 1 2 P 21/08

【手続補正書】

【提出日】平成30年9月13日(2018.9.13)

【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】

ヒトCGRP受容体に特異的に結合する第1の結合ドメインと、ヒトPAC1受容体に特異的に結合する第2の結合ドメインとを含む、二重特異性抗原結合タンパク質であって、前記第1の結合ドメインが第1の軽鎖免疫グロブリン可変領域(VL1)及び第1の重鎖免疫グロブリン可変領域(VH1)を含み、前記第2の結合ドメインが第2の軽鎖免疫グロブリン可変領域(VL2)及び第2の重鎖免疫グロブリン可変領域(VH2)を含み、ヒトCGRP受容体およびヒトPAC1受容体の活性化を阻害する、二重特異性抗原結

合タンパク質。

【請求項 2】

前記第 1 の結合ドメイン及び前記第 2 の結合ドメインがヒト化またはヒト免疫グロブリン可変領域を含む、請求項 1 に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

【請求項 3】

前記第 1 の結合ドメイン及び/または前記第 2 の結合ドメインが、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv、一本鎖可変断片(scFv)またはナノボディを含む、請求項 1 または 2 に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

【請求項 4】

前記結合タンパク質が、IgG1、IgG2、IgG3またはIgG4免疫グロブリンに由来する定常領域を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

【請求項 5】

前記定常領域が、ヒトIgG1またはIgG2免疫グロブリンのCH2及びCH3ドメインを含む、請求項 4 に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

【請求項 6】

EU 番号付けシステムにしたがって N297G 変異を伴う、ヒト IgG1 免疫グロブリン由来の定常領域を含む、請求項 4 に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

【請求項 7】

前記定常領域が、EU 番号付けシステムにしたがって R292C および V302C 変異をさらに含む、請求項 6 に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

【請求項 8】

前記結合タンパク質が抗体であり、前記抗体が、ヒト CGRP 受容体に特異的に結合する第 1 の抗体に由来する第 1 の軽鎖(LC1)及び第 1 の重鎖(HC1)と、ヒト PAC1 受容体に特異的に結合する第 2 の抗体に由来する第 2 の軽鎖(LC2)及び第 2 の重鎖(HC2)とを含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

【請求項 9】

HC1 または HC2 が、EU 番号付けシステムにしたがう位置 370、392 及び/または 409 のリジンを負に荷電したアミノ酸に置き換えるための少なくとも 1 つのアミノ酸置換を含む、請求項 8 に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

【請求項 10】

HC1 または HC2 が、
(a) EU 番号付けシステムにしたがう位置 356 及び/または 399 のアスパラギン酸を正に荷電したアミノ酸に置き換えるための、または
(b) EU 番号付けシステムにしたがう位置 356 及び/または 357 のグルタミン酸を正に荷電したアミノ酸に置き換えるための
少なくとも 1 つのアミノ酸置換を含む、請求項 8 に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

【請求項 11】

HC1 が、荷電アミノ酸を導入するための、位置 44 (Kabab 番号付けシステム) 及び/または位置 183 (EU 番号付けシステム) における少なくとも 1 つのアミノ酸置換を含み、LC1 が、荷電アミノ酸を導入するための、位置 100 及び/または位置 176 (Kabab 番号付けシステム) における少なくとも 1 つのアミノ酸置換を含み、HC1 に導入された前記荷電アミノ酸が、LC1 に導入された前記アミノ酸と反対の電荷を有する、請求項 8 ~ 10 のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

【請求項 12】

HC1 中の前記アミノ酸置換が G44E 及び/または S183E であり、LC1 中の前記アミノ酸置換が G100K 及び/または S176K である、請求項 11 に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

【請求項 13】

H C 2 が、荷電アミノ酸を導入するための、位置 4 4 (K a b a t 番号付けシステム) 及び/または位置 1 8 3 (E U 番号付けシステム)における少なくとも1つのアミノ酸置換を含み、L C 2 が、荷電アミノ酸を導入するための、位置 1 0 0及び/または位置 1 7 6 (K a b a t 番号付けシステム)における少なくとも1つのアミノ酸置換を含み、H C 2 に導入された前記荷電アミノ酸が、L C 2 に導入された前記アミノ酸と反対の電荷を有する、請求項 8 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

【請求項 14】

H C 2 中の前記アミノ酸置換が G 4 4 K 及び/または S 1 8 3 K であり、L C 1 中の前記アミノ酸置換が G 1 0 0 E 及び/または S 1 7 6 E である、請求項 1 3 に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

【請求項 15】

前記結合タンパク質が、

(i) 第 1 の軽鎖免疫グロブリン可変領域 (V L 1) 及び第 1 の重鎖免疫グロブリン可変領域 (V H 1) を含む、ヒト C G R P 受容体に特異的に結合する第 1 の結合ドメインと、

(i i) 第 2 の軽鎖免疫グロブリン可変領域 (V L 2) 及び第 2 の重鎖免疫グロブリン可変領域 (V H 2) を含む、ヒト P A C 1 受容体に特異的に結合する第 2 の結合ドメインと、

(i i i) ヒト免疫グロブリン F c 領域とを含み、前記結合ドメインの一方が、前記 F c 領域のアミノ末端に配置されており、もう一方の結合ドメインが前記 F c 領域のカルボキシル末端に配置されている、

請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

【請求項 16】

前記カルボキシル末端結合ドメインが s c F v または F a b であり、ペプチドリンカーを介して、前記 F c 領域のカルボキシル末端に融合した、請求項 1 5 に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

【請求項 17】

前記アミノ末端結合ドメインが F a b であり、免疫グロブリンヒンジ領域を介して、前記 F c 領域のアミノ末端に融合した、請求項 1 5 または 1 6 に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

【請求項 18】

請求項 1 ~ 1 7 のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合タンパク質と、薬学的に許容される希釈剤、賦形剤または担体とを含む、医薬組成物。

【請求項 19】

頭痛の治療を必要とする患者において治療を行うための、請求項 1 ~ 1 7 のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合タンパク質を含む、医薬組成物。

【請求項 20】

前記頭痛が群発頭痛である、請求項 1 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

前記頭痛が片頭痛である、請求項 1 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

前記片頭痛が反復性片頭痛である、請求項 2 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 23】

前記片頭痛が慢性片頭痛である、請求項 2 1 に記載の医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0024

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0024】

本発明はまた、CGRP受容体及び/またはPAC1受容体に関連する状態の治療または予防を必要とする患者におけるその薬剤の調製における二重特異性抗原結合タンパク質の使用も含む。当該状態には、頭痛（例えば、片頭痛または群発頭痛）及び慢性疼痛を挙げることができる。

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

(項目1)

ヒトCGRP受容体に特異的に結合する第1の結合ドメインと、ヒトPAC1受容体に特異的に結合する第2の結合ドメインとを含む、二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目2)

前記第1の結合ドメインが第1の軽鎖免疫グロブリン可変領域(VL1)及び第1の重鎖免疫グロブリン可変領域(VH1)を含み、前記第2の結合ドメインが第2の軽鎖免疫グロブリン可変領域(VL2)及び第2の重鎖免疫グロブリン可変領域(VH2)を含む、項目1に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目3)

前記第1の結合ドメイン及び/または前記第2の結合ドメインがヒト化またはヒト免疫グロブリン可変領域を含む、項目2に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目4)

VL1が(i)配列番号109~119から選択されるCDRL1と、(ii)配列番号14、17、18及び120~126から選択されるCDRL2と、(iii)配列番号127~135から選択されるCDRL3とを含む、項目2または3に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目5)

VH1が(i)配列番号159~166から選択されるCDRH1と、(ii)配列番号167~178から選択されるCDRH2と、(iii)配列番号179~189から選択されるCDRH3とを含む、項目2~4のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目6)

VL1がCDRL1、CDRL2及びCDRL3を含み、VH1がCDRH1、CDRH2及びCDRH3を含み、かつ、

(a) CDRL1、CDRL2及びCDRL3が、それぞれ配列番号109、120及び127の配列を有し、CDRH1、CDRH2及びCDRH3が、それぞれ配列番号159、167及び179の配列を有するか、

(b) CDRL1、CDRL2及びCDRL3が、それぞれ配列番号109、120及び127の配列を有し、CDRH1、CDRH2及びCDRH3が、それぞれ配列番号159、168及び179の配列を有するか、

(c) CDRL1、CDRL2及びCDRL3が、それぞれ配列番号110、121及び128の配列を有し、CDRH1、CDRH2及びCDRH3が、それぞれ配列番号160、169及び180の配列を有するか、

(d) CDRL1、CDRL2及びCDRL3が、それぞれ配列番号110、121及び128の配列を有し、CDRH1、CDRH2及びCDRH3が、それぞれ配列番号160、169及び181の配列を有するか、

(e) CDRL1、CDRL2及びCDRL3が、それぞれ配列番号111、17及び129の配列を有し、CDRH1、CDRH2及びCDRH3が、それぞれ配列番号161、170及び182の配列を有するか、または

(f) CDRL1、CDRL2及びCDRL3が、それぞれ配列番号111、17及び129の配列を有し、CDRH1、CDRH2及びCDRH3が、それぞれ配列番号161、171及び182の配列を有する、

項目2~5のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目7)

V L 1 が、配列番号 1 3 6 ~ 1 5 8 から選択されるアミノ酸配列に少なくとも 9 0 % 同一である配列を含む、項目 2 ~ 5 のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目8)

V H 1 が、配列番号 1 9 0 ~ 2 1 0 から選択されるアミノ酸配列に少なくとも 9 0 % 同一である配列を含む、項目 2 ~ 5 のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目9)

(a) V L 1 が配列番号 1 3 6 の配列を含み、V H 1 が配列番号 1 9 0 の配列を含むか

(b) V L 1 が配列番号 1 3 8 の配列を含み、V H 1 が配列番号 1 9 2 の配列を含むか

(c) V L 1 が配列番号 1 4 0 の配列を含み、V H 1 が配列番号 1 9 4 の配列を含むか

(d) V L 1 が配列番号 1 4 0 の配列を含み、V H 1 が配列番号 1 9 6 の配列を含むか

(e) V L 1 が配列番号 1 4 2 の配列を含み、V H 1 が配列番号 1 9 4 の配列を含むか

(f) V L 1 が配列番号 1 4 2 の配列を含み、V H 1 が配列番号 1 9 6 の配列を含むか

(g) V L 1 が配列番号 1 4 4 の配列を含み、V H 1 が配列番号 1 9 4 の配列を含むか

(h) V L 1 が配列番号 1 4 6 の配列を含み、V H 1 が配列番号 1 9 8 の配列を含むか、または

(i) V L 1 が配列番号 1 4 6 の配列を含み、V H 1 が配列番号 2 0 0 の配列を含む、項目 2 ~ 8 のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目10)

V L 2 が (i) 配列番号 1 ~ 1 3 から選択される C D R L 1 と、(i i) 配列番号 1 4 ~ 1 9 から選択される C D R L 2 と、(i i i) 配列番号 2 0 ~ 2 7 から選択される C D R L 3 とを含む、項目 2 ~ 9 のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目11)

V H 2 が (i) 配列番号 5 5 ~ 6 5 から選択される C D R H 1 と、(i i) 配列番号 6 6 ~ 7 3 から選択される C D R H 2 と、(i i i) 配列番号 7 4 ~ 8 2 から選択される C D R H 3 とを含む、項目 2 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目12)

V L 2 が C D R L 1、C D R L 2 及び C D R L 3 を含み、V H 2 が C D R H 1、C D R H 2 及び C D R H 3 を含み、かつ、

(a) C D R L 1、C D R L 2 及び C D R L 3 が、それぞれ配列番号 1、1 4 及び 2 0 の配列を有し、C D R H 1、C D R H 2 及び C D R H 3 が、それぞれ配列番号 5 5、6 6 及び 7 4 の配列を有するか、

(b) C D R L 1、C D R L 2 及び C D R L 3 は、それぞれ配列番号 2、1 5 及び 2 1 の配列を有し、C D R H 1、C D R H 2 及び C D R H 3 は、それぞれ配列番号 5 6、6 7 及び 7 5 の配列を有するか、

(c) C D R L 1、C D R L 2 及び C D R L 3 は、それぞれ配列番号 3、1 5 及び 2 1 の配列を有し、C D R H 1、C D R H 2 及び C D R H 3 は、それぞれ配列番号 5 6、6 7 及び 7 5 の配列を有するか、または

(d) C D R L 1、C D R L 2 及び C D R L 3 は、それぞれ配列番号 4、1 6 及び 2 2 の配列を有し、C D R H 1、C D R H 2 及び C D R H 3 は、それぞれ配列番号 5 7、6 8

及び76の配列を有する、

項目2～11のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目13)

VL2が、配列番号28～54から選択されるアミノ酸配列に少なくとも90%同一である配列を含む、項目2～11のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目14)

VH2が、配列番号83～108から選択されるアミノ酸配列に少なくとも90%同一である配列を含む、項目2～11のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目15)

(a) VL2が配列番号28の配列を含み、VH2が配列番号83の配列を含むか、

(b) VL2が配列番号30の配列を含み、VH2が配列番号83の配列を含むか、

(c) VL2が配列番号31の配列を含み、VH2が配列番号85の配列を含むか、

(d) VL2が配列番号33の配列を含み、VH2が配列番号87の配列を含むか、

(e) VL2が配列番号35の配列を含み、VH2が配列番号89の配列を含むか、または

(f) VL2が配列番号37の配列を含み、VH2が配列番号91の配列を含む、項目2～14のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目16)

前記第1の結合ドメイン及び/または前記第2の結合ドメインが、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv、一本鎖可変断片(scFv)またはナノボディを含む、項目1～15のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目17)

前記結合タンパク質が、IgG1、IgG2、IgG3またはIgG4免疫グロブリンに由来する定常領域を含む、項目1～16のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目18)

前記定常領域が、ヒトIgG1またはIgG2免疫グロブリンのCH2及びCH3ドメインを含む、項目17に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目19)

前記定常領域が、1つ以上のアミノ酸置換を含み、前記1つ以上の置換を含まない前記結合タンパク質と比較して、グリコシル化及び/またはエフェクター機能が低減される、項目17または18に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目20)

前記置換のうちの少なくとも1つがN297Gである、項目19に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目21)

前記結合タンパク質が抗体である、項目1～20のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目22)

前記抗体が、ヒトCGRP受容体に特異的に結合する第1の抗体に由来する第1の軽鎖(LC1)及び第1の重鎖(HC1)と、ヒトPAC1受容体に特異的に結合する第2の抗体に由来する第2の軽鎖(LC2)及び第2の重鎖(HC2)とを含む、項目21に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目23)

LC1が、配列番号271～282から選択される配列に少なくとも90%同一である配列を含む、項目22に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目24)

HC1が、配列番号295～316から選択される配列に少なくとも90%同一である配列を含む、項目22または23に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目 2 5)

- (a) L C 1 が配列番号 2 7 1 の配列を含み、 H C 1 が配列番号 2 9 5 の配列を含むか
、
- (b) L C 1 が配列番号 2 7 2 の配列を含み、 H C 1 が配列番号 2 9 6 の配列を含むか
、
- (c) L C 1 が配列番号 2 7 1 の配列を含み、 H C 1 が配列番号 2 9 7 の配列を含むか
、
- (d) L C 1 が配列番号 2 7 1 の配列を含み、 H C 1 が配列番号 2 9 8 の配列を含むか
、
- (e) L C 1 が配列番号 2 7 3 の配列を含み、 H C 1 が配列番号 2 9 9 の配列を含むか
、
- (f) L C 1 が配列番号 2 7 4 の配列を含み、 H C 1 が配列番号 3 0 0 の配列を含むか
、
- (g) L C 1 が配列番号 2 7 3 の配列を含み、 H C 1 が配列番号 3 0 1 の配列を含むか
、
- (h) L C 1 が配列番号 2 7 3 の配列を含み、 H C 1 が配列番号 3 0 2 の配列を含むか
、
- (i) L C 1 が配列番号 2 7 5 の配列を含み、 H C 1 が配列番号 3 0 3 の配列を含むか
、
- (j) L C 1 が配列番号 2 7 6 の配列を含み、 H C 1 が配列番号 3 0 4 の配列を含むか
、
- (k) L C 1 が配列番号 2 7 5 の配列を含み、 H C 1 が配列番号 3 0 5 の配列を含むか
、
- (l) L C 1 が配列番号 2 7 5 の配列を含み、 H C 1 が配列番号 3 0 6 の配列を含むか
、
- (m) L C 1 が配列番号 2 7 5 の配列を含み、 H C 1 が配列番号 3 0 7 の配列を含むか
、
- (n) L C 1 が配列番号 2 7 6 の配列を含み、 H C 1 が配列番号 3 0 8 の配列を含むか
、
- (o) L C 1 が配列番号 2 7 5 の配列を含み、 H C 1 が配列番号 3 0 9 の配列を含むか
、
- (p) L C 1 が配列番号 2 7 7 の配列を含み、 H C 1 が配列番号 3 0 3 の配列を含むか
、
- (q) L C 1 が配列番号 2 7 8 の配列を含み、 H C 1 が配列番号 3 0 4 の配列を含むか
、
- (r) L C 1 が配列番号 2 7 7 の配列を含み、 H C 1 が配列番号 3 0 5 の配列を含むか
、
- (s) L C 1 が配列番号 2 7 9 の配列を含み、 H C 1 が配列番号 3 0 3 の配列を含むか
、
- (t) L C 1 が配列番号 2 8 0 の配列を含み、 H C 1 が配列番号 3 0 4 の配列を含むか
、
- (u) L C 1 が配列番号 2 7 9 の配列を含み、 H C 1 が配列番号 3 0 5 の配列を含むか
、
- (v) L C 1 が配列番号 2 7 7 の配列を含み、 H C 1 が配列番号 3 0 7 の配列を含むか
、
- (w) L C 1 が配列番号 2 7 8 の配列を含み、 H C 1 が配列番号 3 0 8 の配列を含むか
、
- (x) L C 1 が配列番号 2 7 7 の配列を含み、 H C 1 が配列番号 3 0 9 の配列を含むか
、
- (y) L C 1 が配列番号 2 8 1 の配列を含み、 H C 1 が配列番号 3 1 0 の配列を含むか

、
(z) L C 1 が配列番号 2 8 2 の配列を含み、 H C 1 が配列番号 3 1 1 の配列を含むか

、
(a a) L C 1 が配列番号 2 8 1 の配列を含み、 H C 1 が配列番号 3 1 2 の配列を含むか、

(a b) L C 1 が配列番号 2 8 1 の配列を含み、 H C 1 が配列番号 3 1 3 の配列を含むか、

(a c) L C 1 が配列番号 2 8 1 の配列を含み、 H C 1 が配列番号 3 1 4 の配列を含むか、

(a d) L C 1 が配列番号 2 8 2 の配列を含み、 H C 1 が配列番号 3 1 5 の配列を含むか、または

(a e) L C 1 が配列番号 2 8 1 の配列を含み、 H C 1 が配列番号 3 1 6 の配列を含む

、
項目 2 2 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目 2 6)

L C 2 が、配列番号 2 1 1 ~ 2 2 1 から選択される配列に少なくとも 9 0 % 同一である配列を含む、項目 2 2 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目 2 7)

H C 2 が、配列番号 2 3 3 ~ 2 5 1 から選択される配列に少なくとも 9 0 % 同一である配列を含む、項目 2 2 ~ 2 6 のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目 2 8)

(a) L C 2 が配列番号 2 1 1 の配列を含み、 H C 2 が配列番号 2 3 3 の配列を含むか

、
(b) L C 2 が配列番号 2 1 2 の配列を含み、 H C 2 が配列番号 2 3 4 の配列を含むか

、
(c) L C 2 が配列番号 2 1 1 の配列を含み、 H C 2 が配列番号 2 3 5 の配列を含むか

、
(d) L C 2 が配列番号 2 1 1 の配列を含み、 H C 2 が配列番号 2 3 6 の配列を含むか

、
(e) L C 2 が配列番号 2 1 3 の配列を含み、 H C 2 が配列番号 2 3 3 の配列を含むか

、
(f) L C 2 が配列番号 2 1 3 の配列を含み、 H C 2 が配列番号 2 3 5 の配列を含むか

、
(g) L C 2 が配列番号 2 1 4 の配列を含み、 H C 2 が配列番号 2 3 7 の配列を含むか

、
(h) L C 2 が配列番号 2 1 5 の配列を含み、 H C 2 が配列番号 2 3 8 の配列を含むか

、
(i) L C 2 が配列番号 2 1 4 の配列を含み、 H C 2 が配列番号 2 3 9 の配列を含むか

、
(j) L C 2 が配列番号 2 1 4 の配列を含み、 H C 2 が配列番号 2 4 0 の配列を含むか

、
(k) L C 2 が配列番号 2 1 6 の配列を含み、 H C 2 が配列番号 2 4 1 の配列を含むか

、
(l) L C 2 が配列番号 2 1 7 の配列を含み、 H C 2 が配列番号 2 4 2 の配列を含むか

、
(m) L C 2 が配列番号 2 1 6 の配列を含み、 H C 2 が配列番号 2 4 3 の配列を含むか

、
(n) L C 2 が配列番号 2 1 6 の配列を含み、 H C 2 が配列番号 2 4 4 の配列を含むか

、
(o) L C 2 が配列番号 2 1 8 の配列を含み、 H C 2 が配列番号 2 4 5 の配列を含むか

、
(p) L C 2 が配列番号 2 1 9 の配列を含み、 H C 2 が配列番号 2 4 6 の配列を含むか

、
(q) L C 2 が配列番号 2 1 8 の配列を含み、 H C 2 が配列番号 2 4 7 の配列を含むか

、
(r) L C 2 が配列番号 2 1 8 の配列を含み、 H C 2 が配列番号 2 4 8 の配列を含むか

、
(s) L C 2 が配列番号 2 2 0 の配列を含み、 H C 2 が配列番号 2 4 9 の配列を含むか

、
(t) L C 2 が配列番号 2 2 1 の配列を含み、 H C 2 が配列番号 2 5 0 の配列を含むか
、または

(u) L C 2 が配列番号 2 2 0 の配列を含み、 H C 2 が配列番号 2 5 1 の配列を含む、
項目 2 2 ~ 2 7 のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目 2 9)

H C 1 または H C 2 が、正に荷電したアミノ酸を負に荷電したアミノ酸に置き換えるた
めの少なくとも 1 つのアミノ酸置換を含む、項目 2 2 ~ 2 8 のいずれか一項に記載の二重
特異性抗原結合タンパク質。

(項目 3 0)

前記置換が、位置 3 7 0、3 9 2 及び / または 4 0 9 のリジンを負に荷電したアミノ酸
に置き換えるものである、項目 2 9 に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目 3 1)

H C 1 または H C 2 が、負に荷電したアミノ酸を正に荷電したアミノ酸に置き換えるた
めの少なくとも 1 つのアミノ酸置換を含む、項目 2 2 ~ 2 8 のいずれか一項に記載の二重
特異性抗原結合タンパク質。

(項目 3 2)

前記置換が、位置 3 5 6 及び / または 3 9 9 のアスパラギン酸を正に荷電したアミノ酸
に置き換えるものである、項目 3 1 に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目 3 3)

前記置換が、位置 3 5 6 及び / または 3 5 7 のグルタミン酸を正に荷電したアミノ酸に
置き換えるものである、項目 3 1 に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目 3 4)

H C 1 が、荷電アミノ酸を導入するための少なくとも 1 つのアミノ酸置換を含み、 L C
1 が、荷電アミノ酸を導入するための少なくとも 1 つのアミノ酸置換を含み、 H C 1 に導
入された前記荷電アミノ酸が、 L C 1 に導入された前記アミノ酸と反対の電荷を有する、
項目 2 2 ~ 3 3 のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目 3 5)

H C 1 中の前記アミノ酸置換が位置 4 4 及び / または 1 8 3 にあり、 L C 1 中の前記ア
ミノ酸置換が位置 1 0 0 及び / または 1 7 6 にある、項目 3 4 に記載の二重特異性抗原結
合タンパク質。

(項目 3 6)

H C 1 中の前記アミノ酸置換が G 4 4 E 及び / または S 1 8 3 E であり、 L C 1 中の前
記アミノ酸置換が G 1 0 0 K 及び / または S 1 7 6 K である、項目 3 5 に記載の二重特異
性抗原結合タンパク質。

(項目 3 7)

H C 2 が、荷電アミノ酸を導入するための少なくとも 1 つのアミノ酸置換を含み、 L C
2 が、荷電アミノ酸を導入するための少なくとも 1 つのアミノ酸置換を含み、 H C 2 に導
入された前記荷電アミノ酸が、 L C 2 に導入された前記アミノ酸と反対の電荷を有する、
項目 2 2 ~ 3 6 のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目 3 8)

H C 2 中の前記アミノ酸置換が位置 4 4 及び / または 1 8 3 にあり、 L C 2 中の前記ア

ミノ酸置換が位置 100 及び / または 176 にある、項目 37 に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目 39)

HC 2 中の前記アミノ酸置換が G 44 K 及び / または S 183 K であり、LC 1 中の前記アミノ酸置換が G 100 E 及び / または S 176 E である、項目 38 に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目 40)

前記抗体が、表 8 に記載される、i P S : 3 2 6 4 1 7、i P S : 3 2 6 6 2 6、i P S : 3 2 6 6 2 8、i P S : 3 2 6 6 3 1、i P S : 3 2 6 6 3 4、i P S : 3 2 7 8 7 0、i P S : 3 2 7 8 7 1、i P S : 3 2 6 6 4 5、i P S : 3 2 6 6 4 8、i P S : 3 2 6 6 5 1、i P S : 3 2 6 6 5 4、i P S : 3 2 8 0 0 0、i P S : 3 2 8 0 0 1、i P S : 3 2 6 6 6 1、i P S : 3 2 6 6 6 3、i P S : 3 2 6 6 6 6、i P S : 3 2 6 6 6 9、i P S : 3 2 7 0 1 7、i P S : 3 2 7 0 1 8、i P S : 3 2 7 0 1 9、i P S : 3 2 7 0 2 3、i P S : 3 2 7 0 2 4、i P S : 3 2 7 0 2 5、i P S : 3 2 7 0 2 6、i P S : 3 2 7 0 9 1、i P S : 3 2 7 0 9 2、i P S : 3 2 7 0 9 3、i P S : 3 2 7 0 9 4、i P S : 3 2 6 4 1 4、i P S : 3 2 7 1 0 2、i P S : 3 2 7 1 0 3、i P S : 3 2 7 1 0 4、i P S : 3 2 7 1 0 5、i P S : 3 2 7 1 0 6、i P S : 3 2 7 1 0 7、i P S : 3 2 7 1 0 8、i P S : 3 2 7 1 0 9、i P S : 3 2 7 1 1 0、i P S : 3 2 7 1 1 1、i P S : 3 2 7 1 1 2、i P S : 3 2 7 2 6 7、i P S : 3 2 7 2 6 8、i P S : 3 2 7 2 6 9、i P S : 3 2 7 2 7 0、i P S : 3 2 7 2 7 2、i P S : 3 2 7 2 7 3、i P S : 3 2 7 2 7 4、i P S : 3 2 7 2 7 5、i P S : 3 2 7 2 7 6、i P S : 3 2 7 2 7 7、i P S : 3 2 7 2 7 8、i P S : 3 2 7 2 7 9、i P S : 3 2 7 2 8 0、i P S : 3 2 7 2 8 1、i P S : 3 2 7 2 8 2、i P S : 3 2 7 2 8 3、i P S : 3 2 7 2 8 4、i P S : 3 2 7 2 8 5、i P S : 3 2 7 2 8 6、i P S : 3 2 7 2 8 7、i P S : 3 2 7 2 8 8、i P S : 3 2 7 2 8 9、i P S : 3 2 7 2 9 0、i P S : 3 2 7 2 9 1、i P S : 3 2 7 6 7 7、i P S : 3 2 7 6 7 8、i P S : 3 2 7 6 7 9、i P S : 3 2 7 6 8 0、i P S : 3 2 7 6 8 1、i P S : 3 2 7 6 8 2、i P S : 3 2 7 6 8 3、i P S : 3 2 7 6 8 4、i P S : 3 2 7 6 8 5、i P S : 3 2 7 6 8 6、i P S : 3 2 7 6 8 7、i P S : 3 2 7 6 8 8、i P S : 3 2 7 6 8 9、i P S : 3 2 7 6 9 0、i P S : 3 2 7 6 9 1、i P S : 3 2 7 6 9 3、i P S : 3 2 7 6 9 4、i P S : 3 2 7 6 9 6、i P S : 3 2 7 6 9 7、i P S : 3 2 7 6 9 8、i P S : 3 2 7 6 9 9、i P S : 3 2 7 7 0 0、i P S : 3 2 7 7 0 1、i P S : 3 2 7 7 0 2、i P S : 3 2 7 7 0 3、i P S : 3 2 7 7 0 4、i P S : 3 2 7 7 0 5、i P S : 3 2 7 7 0 6、i P S : 3 2 7 7 0 7、i P S : 3 2 7 7 0 8、i P S : 3 2 7 7 0 9、i P S : 3 2 7 7 1 0、i P S : 3 2 7 7 1 1、i P S : 3 2 7 7 1 2、i P S : 3 2 7 7 1 3、i P S : 3 2 7 7 1 4、i P S : 3 2 7 7 1 7、i P S : 3 2 7 7 1 8、i P S : 3 2 7 7 1 9、i P S : 3 2 7 7 2 1、i P S : 3 2 7 7 2 2、i P S : 3 2 7 7 2 4、i P S : 3 2 7 7 2 5、i P S : 3 2 7 7 2 6、i P S : 3 2 7 7 2 7、i P S : 3 2 7 7 2 8、i P S : 3 2 7 7 2 9、i P S : 3 2 7 7 3 0、i P S : 3 2 7 7 3 1、i P S : 3 2 7 7 3 2、i P S : 3 2 7 7 3 3、i P S : 3 2 7 7 3 4、i P S : 3 2 7 7 3 5、i P S : 3 2 7 7 3 6、i P S : 3 2 7 7 3 7、i P S : 3 2 7 7 3 8、i P S : 3 2 7 7 3 9、i P S : 3 2 7 7 4 0、i P S : 3 2 7 7 4 1、i P S : 3 2 7 7 4 2、i P S : 3 2 7 8 7 2、i P S : 3 2 7 8 7 4、i P S : 3 2 7 8 7 5、i P S : 3 2 7 8 7 6、i P S : 3 2 7 8 7 7、i P S : 3 2 7 8 7 8、i P S : 3 2 7 8 7 9、i P S : 3 2 7 8 8 0、i P S : 3 2 7 8 8 1、i P S : 3 2 7 8 8 2、i P S : 3 2 7 8 8 3、i P S : 3 2 7 8 8 4、i P S : 3 2 7 8 8 5、i P S : 3 2 7 8 8 6、i P S : 3 2 7 8 8 7、i P S : 3 2 7 8 8 8、i P S : 3 2 7 8 8 9、i P S : 3 2 7 8 9 0、i P S : 3 2 7 8 9 1、i P S : 3 2 7 8 9 2、i P S : 3 2 7 8 9 3、i P S : 3 2 7 8 9 4、i P S : 3 2 7 8 9 5、i P S : 3 2 7 8 9 6、i P S : 3 2 7 8 9 7、i P S : 3 2 8 0 3 1、i P S : 3 2 8 0 3 3、i P S : 3 2 8 0 3 4、i P S : 3 2 8 0 3 5、i P S : 3 2 8 0 3 6、i P S : 3 2 8 0 3 7

、i P S : 3 2 8 0 3 8、i P S : 3 2 8 0 3 9、i P S : 3 2 8 0 4 0、i P S : 3 2 8 0 4 1、i P S : 3 2 8 0 4 2、i P S : 3 2 8 0 4 3、i P S : 3 2 8 0 4 4、i P S : 3 2 8 0 4 5、i P S : 3 2 8 0 4 6、i P S : 3 2 8 0 4 7、i P S : 3 2 8 0 4 8、i P S : 3 2 8 0 4 9、i P S : 3 2 8 0 5 0、またはi P S : 3 2 8 0 5 1と称する抗体から選択される、項目21～39のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目41)

前記抗体が、表8に記載される、i P S : 3 2 7 7 3 0、i P S : 3 2 7 6 8 0、i P S : 3 2 8 0 0 1、i P S : 3 2 7 7 4 1、i P S : 3 2 6 6 4 8、i P S : 3 2 7 6 8 9、i P S : 3 2 7 1 1 1、i P S : 3 2 7 7 4 2、i P S : 3 2 7 6 9 8、i P S : 3 2 7 2 7 2、i P S : 3 2 7 7 1 7、i P S : 3 2 7 7 0 2、またはi P S : 3 2 7 2 7 0と称する抗体から選択される、項目40に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目42)

前記結合タンパク質が、

(i) 第1の軽鎖免疫グロブリン可変領域(VL1)及び第1の重鎖免疫グロブリン可変領域(VH1)を含む、ヒトCGRP受容体に特異的に結合する第1の結合ドメインと

(ii) 第2の軽鎖免疫グロブリン可変領域(VL2)及び第2の重鎖免疫グロブリン可変領域(VH2)を含む、ヒトPAC1受容体に特異的に結合する第2の結合ドメインと、

(iii) ヒト免疫グロブリンFc領域とを含み、前記結合ドメインの一方が、前記Fc領域のアミノ末端に配置されており、もう一方の結合ドメインが前記Fc領域のカルボキシル末端に配置されている、

項目1～20のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目43)

前記カルボキシル末端結合ドメインがscFvであり、そのアミノ末端にて、ペプチドリンカーを介して、前記Fc領域のカルボキシル末端に融合した、項目42に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目44)

前記可変領域が、VH-VLまたはVL-VHの向きで、前記scFv中に配置された、項目43に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目45)

前記ペプチドリンカーが配列番号368の配列を含む、項目43または44に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目46)

前記カルボキシル末端結合ドメインがFabであり、ペプチドリンカーを介して、前記Fc領域のカルボキシル末端に融合した、項目42に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目47)

前記Fabが、前記FabのVL領域のアミノ末端を介して、前記Fc領域に融合した、項目46に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目48)

前記Fabが、前記FabのVH領域のアミノ末端を介して、前記Fc領域に融合した、項目46に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目49)

前記ペプチドリンカーが配列番号368の配列を含む、項目46～48のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目50)

前記アミノ末端結合ドメインがFabであり、免疫グロブリンヒンジ領域を介して、前記Fc領域のアミノ末端に融合した、項目42～49のいずれか一項に記載の二重特異性

抗原結合タンパク質。

(項目51)

前記アミノ末端Fabが、前記FabのCH1領域のカルボキシル末端を介して、前記Fc領域に融合した、項目50に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目52)

前記アミノ末端結合ドメインがヒトCGRP受容体に特異的に結合し、前記カルボキシル末端結合ドメインがヒトPAC1受容体に特異的に結合する、項目42～49のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目53)

前記アミノ末端結合ドメインがヒトPAC1受容体に特異的に結合し、前記カルボキシル末端結合ドメインがヒトCGRP受容体に特異的に結合する、項目42～49のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目54)

(i)第1の抗体に由来する軽鎖及び重鎖と、

(ii)第2の抗体に由来する軽鎖免疫グロブリン可変領域(VL)及び重鎖免疫グロブリン可変領域(VH)を含むscFvとを含み、前記scFvは、そのアミノ末端にて、ペプチドリンカーを介して、前記重鎖のカルボキシル末端に融合して改変重鎖を形成しており、

前記第1の抗体または前記第2の抗体は、ヒトCGRP受容体に特異的に結合し、もう一方の抗体は、ヒトPAC1受容体に特異的に結合する、
二重特異性多価抗原結合タンパク質。

(項目55)

前記可変領域が、VH-VLまたはVL-VHの向きで、前記scFv中に配置された、
項目54に記載の二重特異性多価抗原結合タンパク質。

(項目56)

前記第1の抗体がヒトCGRP受容体に特異的に結合し、前記第2の抗体がヒトPAC1受容体に特異的に結合する、項目54または55に記載の二重特異性多価抗原結合タンパク質。

(項目57)

(a)前記改変重鎖が配列番号411～416から選択される配列を含み、前記軽鎖が配列番号393の配列を含むか、

(b)前記改変重鎖が配列番号417～421から選択される配列を含み、前記軽鎖が配列番号394の配列を含むか、または

(c)前記改変重鎖が配列番号422～425から選択される配列を含み、前記軽鎖が配列番号395の配列を含む、

項目56に記載の二重特異性多価抗原結合タンパク質。

(項目58)

前記結合タンパク質が、表9に記載される、iPS:386731、iPS:386725、iPS:386717、iPS:386715、iPS:386707、iPS:386705、iPS:386723、iPS:386719、iPS:386713、iPS:386709、iPS:386727、iPS:386721、iPS:386711、iPS:386733、またはiPS:386729と称する結合タンパク質から選択される、項目57に記載の二重特異性多価抗原結合タンパク質。

(項目59)

前記第1の抗体がヒトPAC1受容体に特異的に結合し、前記第2の抗体がヒトCGRP受容体に特異的に結合する、項目54または55に記載の二重特異性多価抗原結合タンパク質。

(項目60)

前記改変重鎖が配列番号396～410から選択される配列を含み、前記軽鎖が配列番号392の配列を含む、項目59に記載の二重特異性多価抗原結合タンパク質。

(項目61)

前記結合タンパク質が、表9に記載される、iPS:386738、iPS:386764、iPS:386762、iPS:386760、iPS:386758、iPS:386756、iPS:386754、iPS:386752、iPS:386750、iPS:386748、iPS:386746、iPS:386744、iPS:386742、iPS:386740、またはiPS:386736と称する結合タンパク質から選択される、項目60に記載の二重特異性多価抗原結合タンパク質。

(項目62)

(i) 第1の抗体に由来する軽鎖と、

(ii) 前記第1の抗体に由来する重鎖であって、そのカルボキシル末端にて、ペプチドリンカーを介して、第2の抗体のVL-CLドメインまたはVH-CH1ドメインを含む第1のポリペプチドに融合して改変重鎖を形成している、重鎖と、

(iii) 前記第2の抗体のVH-CH1ドメインまたはVL-CLドメインを含む第2のポリペプチドとを含み、

前記第1の抗体または前記第2の抗体は、ヒトCGRP受容体に特異的に結合し、もう一方の抗体は、ヒトPAC1受容体に特異的に結合する、
二重特異性多価抗原結合タンパク質。

(項目63)

前記第1のポリペプチドが前記第2の抗体のVL-CLドメインを含み、前記第2のポリペプチドが前記第2の抗体のVH-CH1ドメインを含む、項目62に記載の二重特異性多価抗原結合タンパク質。

(項目64)

前記第1のポリペプチドが前記第2の抗体のVH-CH1ドメインを含み、前記第2のポリペプチドが前記第2の抗体のVL-CLドメインを含む、項目62に記載の二重特異性多価抗原結合タンパク質。

(項目65)

前記第1の抗体がヒトCGRP受容体に特異的に結合し、前記第2の抗体がヒトPAC1受容体に特異的に結合する、項目62～64のいずれか一項に記載の二重特異性多価抗原結合タンパク質。

(項目66)

前記軽鎖が配列番号275または配列番号427の配列を含み、前記改変重鎖が配列番号440～451から選択される配列を含み、前記第2のポリペプチドが配列番号460～463から選択される配列を含む、項目65に記載の二重特異性多価抗原結合タンパク質。

(項目67)

前記結合タンパク質が、表10に記載される、iPS:392524、iPS:392525、iPS:392526、iPS:392527、iPS:392532、iPS:392533、iPS:392534、またはiPS:392535と称する結合タンパク質から選択される、項目66に記載の二重特異性多価抗原結合タンパク質。

(項目68)

前記第1の抗体がヒトPAC1受容体に特異的に結合し、前記第2の抗体がヒトCGRP受容体に特異的に結合する、項目62～64のいずれか一項に記載の二重特異性多価抗原結合タンパク質。

(項目69)

前記軽鎖が配列番号214または配列番号426の配列を含み、前記改変重鎖が配列番号428～439から選択される配列を含み、前記第2のポリペプチドが配列番号452～459から選択される配列を含む、項目68に記載の二重特異性多価抗原結合タンパク質。

(項目70)

前記結合タンパク質が、表10に記載される、iPS:392513、iPS:392

514、iPS：392475、iPS：392519、iPS：392515、iPS：392516、iPS：392521、iPS：392520、iPS：392517、iPS：392518、iPS：392522、またはiPS：392523と称する結合タンパク質から選択される、項目69に記載の二重特異性多価抗原結合タンパク質。

(項目71)

前記第1の抗体及び/または前記第2の抗体がヒトIgG1またはヒトIgG2抗体である、項目54～70のいずれか一項に記載の二重特異性多価抗原結合タンパク質。

(項目72)

前記第1の抗体が、前記重鎖中にN297G変異を有するヒトIgG1抗体である、項目71に記載の二重特異性多価抗原結合タンパク質。

(項目73)

前記第1の抗体が、前記重鎖中に変異R292C及びV302Cを有するヒトIgG1抗体である、項目71または72に記載の二重特異性多価抗原結合タンパク質。

(項目74)

項目1～73のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合タンパク質をコードする1つ以上の単離核酸。

(項目75)

項目74に記載の1つ以上の単離核酸を含む、発現ベクター。

(項目76)

項目75に記載のベクターを含む、宿主細胞。

(項目77)

項目76に記載の宿主細胞を前記抗原結合タンパク質の発現を可能にする条件下で培養することと、前記培養物から前記抗原結合タンパク質を回収することを含む、二重特異性抗原結合タンパク質を調製するための方法。

(項目78)

項目1～73のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合タンパク質と、薬学的に許容される希釈剤、賦形剤または担体とを含む、医薬組成物。

(項目79)

CGRP受容体及び/またはPAC1受容体に関連する状態の治療を必要とする患者において治療を行う方法であって、項目1～73のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合タンパク質の有効量を前記患者に投与することを含む、前記方法。

(項目80)

前記状態が頭痛である、項目79に記載の方法。

(項目81)

前記頭痛が群発頭痛である、項目80に記載の方法。

(項目82)

前記頭痛が片頭痛である、項目80に記載の方法。

(項目83)

前記片頭痛が反復性片頭痛である、項目82に記載の方法。

(項目84)

前記片頭痛が慢性片頭痛である、項目82に記載の方法。

(項目85)

前記状態が慢性疼痛である、項目79に記載の方法。

(項目86)

前記治療が予防的治療を含む、項目79～85のいずれか一項に記載の方法。

(項目87)

CGRP受容体及び/またはPAC1受容体に関連する状態の治療を必要とする患者において治療を行うための薬剤の調製における項目1～73のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合タンパク質の使用。

(項目88)

前記状態が頭痛である、項目 87 に記載の使用。

(項目 89)

前記頭痛が群発頭痛である、項目 88 に記載の使用。

(項目 90)

前記頭痛が片頭痛である、項目 88 に記載の使用。

(項目 91)

前記片頭痛が反復性片頭痛である、項目 90 に記載の使用。

(項目 92)

前記片頭痛が慢性片頭痛である、項目 90 に記載の使用。

(項目 93)

前記状態が慢性疼痛である、項目 87 に記載の使用。

(項目 94)

前記治療が予防的治療を含む、項目 87 ~ 93 のいずれか一項に記載の使用。

(項目 95)

CGRP 受容体及び / または PAC1 受容体に関連する状態の治療を必要とする患者において治療を行う方法にて使用するための項目 1 ~ 73 のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目 96)

前記状態が頭痛である、項目 95 に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目 97)

前記頭痛が群発頭痛である、項目 96 に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目 98)

前記頭痛が片頭痛である、項目 96 に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目 99)

前記片頭痛が反復性片頭痛である、項目 98 に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目 100)

前記片頭痛が慢性片頭痛である、項目 98 に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目 101)

前記状態が慢性疼痛である、項目 95 に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目 102)

前記治療が予防的治療を含む、項目 95 ~ 101 のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。