【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6年9月18日(2024.9.18)

【国際公開番号】WO2022/053658
【公表番号】特表2023-542092(P2023-542092A)
【公表日】令和5年10月5日(2023.10.5)
【年通号数】公開公報(特許)2023-188
【出願番号】特願2023-515682(P2023-515682)
【国際特許分類】
Ａ６１Ｋ 39/395(2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/282(2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/7068(2006.01)
Ａ６１Ｐ 35/00(2006.01)
Ａ６１Ｐ 43/00(2006.01)
Ｃ０７Ｋ 16/28(2006.01)
Ｃ０７Ｋ 16/46(2006.01)
【ＦＩ】
Ａ６１Ｋ 39/395 Ｎ
Ａ６１Ｋ 31/282
Ａ６１Ｋ 31/7068
Ａ６１Ｐ 35/00
Ａ６１Ｐ 43/00 １２１
Ｃ０７Ｋ 16/28 ＺＮＡ
Ｃ０７Ｋ 16/46

【手続補正書】
【提出日】令和6年9月9日(2024.9.9)
【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】
（ｉ）ヒトＣＤ３ε（イプシロン）に結合し、可変重鎖（ＶＨ）領域及び可変軽鎖（ＶＬ）領域を含む第１の抗原結合領域を含む第１の結合アームであって、前記ＶＨ領域が、配列番号６の前記ＶＨ領域配列中にあるＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３配列を含み、前記ＶＬ領域が、配列番号７の前記ＶＬ領域配列中にあるＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３配列を含む、第１の結合アームと、
（ｉｉ）ヒトＣＤ２０に結合し、ＶＨ領域及びＶＬ領域を含む第２の抗原結合領域を含む第２の結合アームであって、前記ＶＨ領域が、配列番号１３の前記ＶＨ領域配列中にあるＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３配列を含み、前記ＶＬ領域が、配列番号１４の前記ＶＬ領域配列中にあるＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３配列を含む、第２の結合アームと、
を含む二重特異性抗体を含む、ヒト対象におけるびまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）を治療するための医薬組成物であって、
前記治療が、前記二重特異性抗体と、有効量のゲムシタビン及びオキサリプラチンとを前記対象に投与することを含み、
前記二重特異性抗体が、２４ｍｇ又は４８ｍｇの用量で投与されゲムシタビン、オキサリプラチン、及び前記二重特異性抗体が２８日サイクルで投与される医薬組成物。

【請求項２】
前記二重特異性抗体を２４ｍｇの用量で投与する、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項３】
前記二重特異性抗体を４８ｍｇの用量で投与する、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項４】
前記二重特異性抗体を週に１回投与する（毎週の投与）、請求項１～３のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項５】
２４ｍｇ又は４８ｍｇの前記毎週の投与が、２．５回の２８日サイクルにわたって行われる、請求項４に記載の医薬組成物。
【請求項６】
前記毎週の投与の後、前記二重特異性抗体を２週間に１回投与する（隔週の投与）、請求項４又は５に記載の医薬組成物。
【請求項７】
前記隔週の投与が６回の２８日サイクルで行われる、請求項６に記載の医薬組成物。
【請求項８】
前記隔週の投与の後、前記二重特異性抗体を４週間に１回投与する、請求項６又は７に記載の医薬組成物。
【請求項９】
前記４週間に１回の投与が、少なくとも２回の２８日サイクルにわたって行われる、請求項８に記載の医薬組成物。
【請求項１０】
２４ｍｇ又は４８ｍｇの前記毎週の投与の前に、前記二重特異性抗体のプライミング用量を前記２８日サイクルのサイクル１で投与する、請求項４～９のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項１１】
前記プライミング用量が、２４ｍｇ又は４８ｍｇの前記第１の毎週用量を投与する２週間前に投与される、請求項１０に記載の医薬組成物。
【請求項１２】
前記プライミング用量が０．１６ｍｇである、請求項１０又は１１に記載の医薬組成物。
【請求項１３】
前記プライミング用量を投与した後、２４ｍｇ又は４８ｍｇの第１の毎週用量を投与する前に、前記二重特異性抗体の中間用量を投与する、請求項１０～１２のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項１４】
前記プライミング用量を１日目に投与し、前記中間用量を８日目に投与した後、サイクル１の１５及び２２日目に２４ｍｇ又は４８ｍｇの前記第１の毎週用量を投与する、請求項１３に記載の医薬組成物。
【請求項１５】
前記中間用量が０．８ｍｇである、請求項１３又は１４に記載の医薬組成物。
【請求項１６】
ゲムシタビンが２週間に１回投与される、請求項１～１５のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項１７】
前記２週間に１回のゲムシタビンの投与が、４回の２８日サイクルにわたって行われる、請求項１６に記載の医薬組成物。
【請求項１８】
ゲムシタビンが１０００ｍｇ／ｍ２又はその等価な用量で投与される、請求項１～１７のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項１９】
オキサリプラチンが２週間に１回投与される、請求項１～１８のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項２０】
前記２週間に１回のオキサリプラチンの投与が４回の２８日サイクルにわたって行われる、請求項１～１９のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項２１】
オキサリプラチンが１００ｍｇ／ｍ２の用量で投与される、請求項１～２０のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項２２】
ゲムシタビン、オキサリプラチン及び前記二重特異性抗体が同日（例えば、サイクル１～４の１日目及び１５日目）に投与される、請求項１～２１のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項２３】
ゲムシタビン、オキサリプラチン及び前記二重特異性抗体の投薬スケジュールが表２に示す通りである、請求項１～２２のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項２４】
投与が２８日サイクルで行われ、
（ａ）前記二重特異性抗体が、以下：
（ｉ）サイクル１では、１日目に０．１６ｍｇのプライミング用量が投与され、８日目に０．８ｍｇの中間用量が投与され、１５及び２２日目に２４ｍｇの用量が投与される；
（ｉｉ）サイクル２及び３では、１、８、１５及び２２日目に２４ｍｇの用量が投与される；
（ｉｉｉ）サイクル４～９では、１及び１５日目に２４ｍｇの用量が投与される；並びに
（ｉｖ）サイクル１０及びその後のサイクルでは、１日目に２４ｍｇの用量が投与される、
のように投与され、
（ｂ）ゲムシタビンが、サイクル１～４の１及び１５日目に投与され、
（ｃ）オキサリプラチンが、サイクル１～４の１及び１５日目に投与される、請求項１、２及び４～２３のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項２５】
投与が２８日サイクルで行われ、
（ａ）前記二重特異性抗体が、以下：
（ｉ）サイクル１では、１日目に０．１６ｍｇのプライミング用量が投与され、８日目に０．８ｍｇの中間用量が投与され、１５及び２２日目に４８ｍｇの用量が投与される；
（ｉｉ）サイクル２及び３では、１、８、１５及び２２日目に４８ｍｇの用量が投与される；
（ｉｉｉ）サイクル４～９では、１及び１５日目に４８ｍｇの用量が投与される；並びに
（ｉｖ）サイクル１０及びその後のサイクルでは、１日目に４８ｍｇの用量が投与される、
のように投与され、
（ｂ）ゲムシタビンが、サイクル１～４の１及び１５日目に投与され、
（ｃ）オキサリプラチンが、サイクル１～４の１及び１５日目に投与される、請求項１及び３～２３のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項２６】
前記二重特異性抗体が皮下投与される、請求項１～２５のいずれか一項に記載の医薬組

成物。
【請求項２７】
ゲムシタビンが静脈内投与される、請求項１～２６のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項２８】
オキサリプラチンが静脈内投与される、請求項１～２７のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項２９】
前記二重特異性抗体、ゲムシタビン及びオキサリプラチンが連続的に投与される、請求項１～２８のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項３０】
ゲムシタビン、オキサリプラチン及び前記二重特異性抗体が同じ日に投与される場合、ゲムシタビンが最初に投与され、オキサリプラチンが２番目に投与され、前記二重特異性抗体が最後に投与される、請求項１～２９のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項３１】
前記ＤＬＢＣＬがダブルヒット又はトリプルヒットＤＬＢＣＬである、請求項１～３０のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項３２】
前記ＤＬＢＣＬが濾胞性リンパ腫グレード３Ｂである、請求項１～３１のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項３３】
前記対象が、少なくとも１つの事前治療後に再燃したことがある、請求項１～３２のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項３４】
前記対象が、少なくとも１つの事前治療に対して難治性である、請求項１～３３のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項３５】
前記対象が、以前の自家造血幹細胞移植に失敗したことがある、請求項１～３４のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項３６】
前記対象が、年齢、パフォーマンスステータス、併存疾患及び／又は以前の治療に対する不十分な応答のために自家造血幹細胞移植に不適格である、請求項１～３５のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項３７】
（ｉ）前記二重特異性抗体の第１の抗原結合領域が、それぞれ配列番号１、２及び３に示されるアミノ酸配列を含むＶＨＣＤＲ１、ＶＨＣＤＲ２及びＶＨＣＤＲ３と、それぞれ配列番号４、配列ＧＴＮ及び配列番号５に示されるアミノ酸配列を含むＶＬＣＤＲ１、ＶＬＣＤＲ２及びＶＬＣＤＲ３とを含み、
（ｉｉ）前記二重特異性抗体の第２の抗原結合領域が、それぞれ配列番号８、９及び１０に示されるアミノ酸配列を含むＶＨＣＤＲ１、ＶＨＣＤＲ２及びＶＨＣＤＲ３と、それぞれ配列番号１１、配列ＤＡＳ、及び配列番号１２に示されるアミノ酸配列を含むＶＬＣＤＲ１、ＶＬＣＤＲ２及びＶＬＣＤＲ３とを含む、
請求項１～３６のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項３８】
（ｉ）前記二重特異性抗体の第１の抗原結合領域が、配列番号６のアミノ酸配列を含むＶＨ領域と、配列番号７のアミノ酸配列を含むＶＬ領域とを含み、
（ｉｉ）前記二重特異性抗体の第２の抗原結合領域が、配列番号１３のアミノ酸配列を含むＶＨ領域と、配列番号１４のアミノ酸配列を含むＶＬ領域とを含む、
請求項１～３７のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項３９】

前記二重特異性抗体の第１の結合アームがヒト化抗体に由来し、好ましくは完全長ＩｇＧ１、λ（ラムダ）抗体に由来する、請求項１～３８のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項４０】

前記二重特異性抗体の前記第１の結合アームが、配列番号２２に示されるアミノ酸配列を含むλ軽鎖定常領域を含む、請求項３９に記載の医薬組成物。

【請求項４１】

前記二重特異性抗体の第２の結合アームがヒト抗体に由来し、好ましくは完全長ＩｇＧ１、κ（カッパ）抗体に由来する、請求項１～４０のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項４２】

前記第２の結合アームが、配列番号２３に示されるアミノ酸配列を含むκ軽鎖定常領域を含む、請求項４１に記載の医薬組成物。

【請求項４３】

前記二重特異性抗体が、ヒトＩｇＧ１定常領域を有する完全長抗体である、請求項１～４２のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項４４】

前記二重特異性抗体が不活性Ｆｃ領域を含む、請求項１～４３のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項４５】

前記二重特異性抗体が第１の重鎖及び第２の重鎖を含み、前記第１の重鎖及び前記第２の重鎖の両方において、配列番号１５の前記ヒトＩｇＧ１重鎖定常領域のＬ２３４、Ｌ２３５及びＤ２６５位に対応する位置のアミノ酸がそれぞれＦ、Ｅ及びＡである、請求項１～４４のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項４６】

前記二重特異性抗体が第１の重鎖及び第２の重鎖を含み、前記第１の重鎖において、配列番号１５の前記ヒトＩｇＧ１重鎖定常領域のＦ４０５に対応する位置のアミノ酸がＬであり、前記第２の重鎖において、配列番号１５の前記ヒトＩｇＧ１重鎖定常領域のＫ４０９に対応する位置のアミノ酸がＲであるか、又はその逆である、請求項１～４５のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項４７】

前記二重特異性抗体が第１の重鎖及び第２の重鎖を含み、

（ｉ）前記第１及び第２の重鎖の両方において、配列番号１５の前記ヒトＩｇＧ１重鎖定常領域のＬ２３４、Ｌ２３５及びＤ２６５位に対応する位置のアミノ酸がそれぞれＦ、Ｅ及びＡであり、

（ｉｉ）前記第１の重鎖において、配列番号１５の前記ヒトＩｇＧ１重鎖定常領域のＦ４０５に対応する位置のアミノ酸がＬであり、前記第２の重鎖において、配列番号１５の前記ヒトＩｇＧ１重鎖定常領域のＫ４０９に対応する位置のアミノ酸がＲであるか、又はその逆である、

請求項１～４６のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項４８】

前記二重特異性抗体が、配列番号１９及び２０のアミノ酸配列を含む重鎖定常領域を含む、請求項４７に記載の医薬組成物。

【請求項４９】

前記二重特異性抗体が、それぞれ配列番号２４及び２５に示されるアミノ酸配列を含む重鎖及び軽鎖と、それぞれ配列番号２６及び２７に示されるアミノ酸配列を含む重鎖及び軽鎖とを含む、請求項１～４８のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項５０】

前記二重特異性抗体が、それぞれ配列番号２４及び２５のアミノ酸配列からなる重鎖及び軽鎖と、それぞれ配列番号２６及び２７のアミノ酸配列からなる重鎖及び軽鎖とを含む、請求項１～４９のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項５１】
前記二重特異性抗体がエプコリタマブである、請求項１～５０のいずれか一項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】０４０４
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０４０４】
太字及び下線はＦＥであり；Ａ；それぞれ、２３４及び２３５位；２６５位；４０５及び４０９位に対応するＬ及びＲであり、当該位置はＥＵナンバリングに従う。可変領域では、ＩＭＧＴ定義に従って注釈付けされた上記ＣＤＲ領域に下線が引かれている。
本発明は一態様において以下を含む。
[項目１]
ヒト対象におけるびまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）を治療する方法であって、二重特異性抗体と、有効量のゲムシタビン及びオキサリプラチンとを前記対象に投与することを含み、前記二重特異性抗体が、
（ｉ）ヒトＣＤ３ε（イプシロン）に結合し、可変重鎖（ＶＨ）領域及び可変軽鎖（ＶＬ）領域を含む第１の抗原結合領域を含む第１の結合アームであって、前記ＶＨ領域が、配列番号６の前記ＶＨ領域配列中にあるＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３配列を含み、前記ＶＬ領域が、配列番号７の前記ＶＬ領域配列中にあるＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３配列を含む、第１の結合アームと、
（ｉｉ）ヒトＣＤ２０に結合し、ＶＨ領域及びＶＬ領域を含む第２の抗原結合領域を含む第２の結合アームであって、前記ＶＨ領域が、配列番号１３の前記ＶＨ領域配列中にあるＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３配列を含み、前記ＶＬ領域が、配列番号１４の前記ＶＬ領域配列中にあるＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３配列を含む、第２の結合アームと、
を含み、
前記二重特異性抗体が、２４ｍｇ又は４８ｍｇの用量で投与されゲムシタビン、オキサリプラチン、及び前記二重特異性抗体が２８日サイクルで投与される、方法。
[項目２]
前記二重特異性抗体を２４ｍｇの用量で投与する、項目１に記載の方法。
[項目３]
前記二重特異性抗体を４８ｍｇの用量で投与する、項目１に記載の方法。
[項目４]
前記二重特異性抗体を週に１回投与する（毎週の投与）、項目１～３のいずれか一項に記載の方法。
[項目５]
２４ｍｇ又は４８ｍｇの前記毎週の投与が、２．５回の２８日サイクルにわたって行われる、項目４に記載の方法。
[項目６]
前記毎週の投与の後、前記二重特異性抗体を２週間に１回投与する（隔週の投与）、項目４又は５に記載の方法。
[項目７]
前記隔週の投与が６回の２８日サイクルで行われる、項目６に記載の方法。
[項目８]
前記隔週の投与の後、前記二重特異性抗体を４週間に１回投与する、項目６又は７に記載の方法。
[項目９]
前記４週間に１回の投与が、少なくとも２回の２８日サイクルにわたって行われる、項目８に記載の方法。

[項目１０]
２４ｍｇ又は４８ｍｇの前記毎週の投与の前に、前記二重特異性抗体のプライミング用量を前記２８日サイクルのサイクル１で投与する、項目４～９のいずれか一項に記載の方法。
[項目１１]
前記プライミング用量が、２４ｍｇ又は４８ｍｇの前記第１の毎週用量を投与する２週間前に投与される、項目１０に記載の方法。
[項目１２]
前記プライミング用量が０．１６ｍｇである、項目１０又は１１に記載の方法。[項目１３]
前記プライミング用量を投与した後、２４ｍｇ又は４８ｍｇの前記第１の毎週用量を投与する前に、前記二重特異性抗体の中間用量を投与する、項目１０～１２のいずれか一項に記載の方法。
[項目１４]
前記プライミング用量を１日目に投与し、前記中間用量を８日目に投与した後、サイクル１の１５及び２２日目に２４ｍｇ又は４８ｍｇの前記第１の毎週用量を投与する、項目１３に記載の方法。
[項目１５]
前記中間用量が０．８ｍｇである、項目１３又は１４に記載の方法。
[項目１６]
ゲムシタビンが２週間に１回投与される、項目１～１５のいずれか一項に記載の方法。
[項目１７]
前記２週間に１回のゲムシタビンの投与が、４回の２８日サイクルにわたって行われる、項目１６に記載の方法。
[項目１８]
ゲムシタビンが１０００ｍｇ／ｍ２又はその等価な用量で投与される、項目１～１７のいずれか一項に記載の方法。
[項目１９]
オキサリプラチンが２週間に１回投与される、項目１～１８のいずれか一項に記載の方法。
[項目２０]
前記２週間に１回のオキサリプラチンの投与が４回の２８日サイクルにわたって行われる、項目１～１９のいずれか一項に記載の方法。
[項目２１]
オキサリプラチンが１００ｍｇ／ｍ２の用量で投与される、項目１～２０のいずれか一項に記載の方法。
[項目２２]
ゲムシタビン、オキサリプラチン及び前記二重特異性抗体が同日（例えば、サイクル１～４の１日目及び１５日目）に投与される、項目１～２１のいずれか一項に記載の方法。
[項目２３]
ゲムシタビン、オキサリプラチン及び前記二重特異性抗体の投薬スケジュールが表２に示す通りである、項目１～２２のいずれか一項に記載の方法。
[項目２４]
投与が２８日サイクルで行われ、
（ａ）前記二重特異性抗体が、以下：
（ｉ）サイクル１では、１日目に０．１６ｍｇのプライミング用量が投与され、８日目に０．８ｍｇの中間用量が投与され、１５及び２２日目に２４ｍｇの用量が投与される；
（ｉｉ）サイクル２及び３では、１、８、１５及び２２日目に２４ｍｇの用量が投与される；

（ｉｉｉ）サイクル４～９では、１及び１５日目に２４ｍｇの用量が投与される；並びに
（ｉｖ）サイクル１０及びその後のサイクルでは、１日目に２４ｍｇの用量が投与される、
のように投与され、
（ｂ）ゲムシタビンが、サイクル１～４の１及び１５日目に投与され、
（ｃ）オキサリプラチンが、サイクル１～４の１及び１５日目に投与される、項目１、２及び４～２３のいずれか一項に記載の方法。
[項目２５]
投与が２８日サイクルで行われ、
（ａ）前記二重特異性抗体が、以下：
（ｉ）サイクル１では、１日目に０．１６ｍｇのプライミング用量が投与され、８日目に０．８ｍｇの中間用量が投与され、１５及び２２日目に４８ｍｇの用量が投与される；
（ｉｉ）サイクル２及び３では、１、８、１５及び２２日目に４８ｍｇの用量が投与される；
（ｉｉｉ）サイクル４～９では、１及び１５日目に４８ｍｇの用量が投与される；並びに
（ｉｖ）サイクル１０及びその後のサイクルでは、１日目に４８ｍｇの用量が投与される、
のように投与され、
（ｂ）ゲムシタビンが、サイクル１～４の１及び１５日目に投与され、
（ｃ）オキサリプラチンが、サイクル１～４の１及び１５日目に投与される、項目１及び３～２３のいずれか一項に記載の方法。
[項目２６]
前記二重特異性抗体が皮下投与される、項目１～２５のいずれか一項に記載の方法。[項目２７]
ゲムシタビンが静脈内投与される、項目１～２６のいずれか一項に記載の方法。[項目２８]
オキサリプラチンが静脈内投与される、項目１～２７のいずれか一項に記載の方法。
[項目２９]
前記二重特異性抗体、ゲムシタビン及びオキサリプラチンが連続的に投与される、項目１～２８のいずれか一項に記載の方法。
[項目３０]
ゲムシタビン、オキサリプラチン及び前記二重特異性抗体が同じ日に投与される場合、ゲムシタビンが最初に投与され、オキサリプラチンが２番目に投与され、前記二重特異性抗体が最後に投与される、項目１～２９のいずれか一項に記載の方法。
[項目３１]
前記ＤＬＢＣＬがダブルヒット又はトリプルヒットＤＬＢＣＬである、項目１～３０のいずれか一項に記載の方法。
[項目３２]
前記ＤＬＢＣＬが濾胞性リンパ腫グレード３Ｂである、項目１～３１のいずれか一項に記載の方法。
[項目３３]
前記対象が、少なくとも１つの事前治療後に再燃したことがある、項目１～３２のいずれか一項に記載の方法。
[項目３４]
前記対象が、少なくとも１つの事前治療に対して難治性である、項目１～３３のいずれか一項に記載の方法。
[項目３５]

前記対象が、以前の自家造血幹細胞移植に失敗したことがある、項目１～３４のいずれか一項に記載の方法。

[項目３６]

前記対象が、年齢、パフォーマンスステータス、併存疾患及び／又は以前の治療に対する不十分な応答のために自家造血幹細胞移植に不適格である、項目１～３５のいずれか一項に記載の方法。

[項目３７]

（ｉ）前記二重特異性抗体の前記第１の抗原結合領域が、それぞれ配列番号１、２及び３に示されるアミノ酸配列を含むＶＨＣＤＲ１、ＶＨＣＤＲ２及びＶＨＣＤＲ３と、それぞれ配列番号４、配列ＧＴＮ及び配列番号５に示されるアミノ酸配列を含むＶＬＣＤＲ１、ＶＬＣＤＲ２及びＶＬＣＤＲ３とを含み、

（ｉｉ）前記二重特異性抗体の前記第２の抗原結合領域が、それぞれ配列番号８、９及び１０に示されるアミノ酸配列を含むＶＨＣＤＲ１、ＶＨＣＤＲ２及びＶＨＣＤＲ３と、それぞれ配列番号１１、配列ＤＡＳ、及び配列番号１２に示されるアミノ酸配列を含むＶＬＣＤＲ１、ＶＬＣＤＲ２及びＶＬＣＤＲ３とを含む、

項目１～３６のいずれか一項に記載の方法。

[項目３８]

（ｉ）前記二重特異性抗体の前記第１の抗原結合領域が、配列番号６のアミノ酸配列を含むＶＨ領域と、配列番号７のアミノ酸配列を含むＶＬ領域とを含み、

（ｉｉ）前記二重特異性抗体の前記第２の抗原結合領域が、配列番号１３のアミノ酸配列を含むＶＨ領域と、配列番号１４のアミノ酸配列を含むＶＬ領域とを含む、

項目１～３７のいずれか一項に記載の方法。

[項目３９]

前記二重特異性抗体の前記第１の結合アームがヒト化抗体に由来し、好ましくは完全長ＩｇＧ１、λ（ラムダ）抗体に由来する、項目１～３８のいずれか一項に記載の方法。

[項目４０]

前記二重特異性抗体の前記第１の結合アームが、配列番号２２に示されるアミノ酸配列を含むλ軽鎖定常領域を含む、項目３９に記載の方法。

[項目４１]

前記二重特異性抗体の前記第２の結合アームがヒト抗体に由来し、好ましくは完全長ＩｇＧ１、κ（カッパ）抗体に由来する、項目１～４０のいずれか一項に記載の方法。

[項目４２]

前記第２の結合アームが、配列番号２３に示されるアミノ酸配列を含むκ軽鎖定常領域を含む、項目４１に記載の方法。

[項目４３]

前記二重特異性抗体が、ヒトＩｇＧ１定常領域を有する完全長抗体である、項目１～４２のいずれか一項に記載の方法。

[項目４４]

前記二重特異性抗体が不活性Ｆｃ領域を含む、項目１～４３のいずれか一項に記載の方法。

[項目４５]

前記二重特異性抗体が第１の重鎖及び第２の重鎖を含み、前記第１の重鎖及び前記第２の重鎖の両方において、配列番号１５の前記ヒトＩｇＧ１重鎖定常領域のＬ２３４、Ｌ２３５及びＤ２６５位に対応する位置のアミノ酸がそれぞれＦ、Ｅ及びＡである、項目１～４４のいずれか一項に記載の方法。

[項目４６]

前記二重特異性抗体が第１の重鎖及び第２の重鎖を含み、前記第１の重鎖において、配列番号１５の前記ヒトＩｇＧ１重鎖定常領域のＦ４０５に対応する位置のアミノ酸がＬであり、前記第２の重鎖において、配列番号１５の前記ヒトＩｇＧ１重鎖定常領域のＫ４０９に対応する位置のアミノ酸がＲであるか、又はその逆である、項目１～４６のいずれか

一項に記載の方法。

[項目４７]

前記二重特異性抗体が第１の重鎖及び第２の重鎖を含み、

（ｉ）前記第１及び第２の重鎖の両方において、配列番号１５の前記ヒトＩｇＧ１重鎖定常領域のＬ２３４、Ｌ２３５及びＤ２６５位に対応する位置のアミノ酸がそれぞれＦ、Ｅ及びＡであり、

（ｉｉ）前記第１の重鎖において、配列番号１５の前記ヒトＩｇＧ１重鎖定常領域のＦ４０５に対応する位置のアミノ酸がＬであり、前記第２の重鎖において、配列番号１５の前記ヒトＩｇＧ１重鎖定常領域のＫ４０９に対応する位置のアミノ酸がＲであるか、又はその逆である、

項目１～４６のいずれか一項に記載の方法。

[項目４８]

前記二重特異性抗体が、配列番号１９及び２０のアミノ酸配列を含む重鎖定常領域を含む、項目４７に記載の方法。

[項目４９]

前記二重特異性抗体が、それぞれ配列番号２４及び２５に示されるアミノ酸配列を含む重鎖及び軽鎖と、それぞれ配列番号２６及び２７に示されるアミノ酸配列を含む重鎖及び軽鎖とを含む、項目１～４８のいずれか一項に記載の方法。

[項目５０]

前記二重特異性抗体が、それぞれ配列番号２４及び２５のアミノ酸配列からなる重鎖及び軽鎖と、それぞれ配列番号２６及び２７のアミノ酸配列からなる重鎖及び軽鎖とを含む、項目１～４９のいずれか一項に記載の方法。

[項目５１]

前記二重特異性抗体がエプコリタマブ又はそのバイオシミラーである、項目１～５０のいずれか一項に記載の方法。