

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第1区分

【発行日】令和4年12月5日(2022.12.5)

【国際公開番号】WO2020/113164

【公表番号】特表2022-510218(P2022-510218A)

【公表日】令和4年1月26日(2022.1.26)

【年通号数】公開公報(特許)2022-014

【出願番号】特願2021-530200(P2021-530200)

【国際特許分類】

10

C 1 2 N 15/62(2006.01)

C 1 2 N 15/13(2006.01)

C 1 2 N 15/63(2006.01)

C 0 7 K 16/46(2006.01)

C 0 7 K 16/28(2006.01)

C 0 7 K 16/18(2006.01)

C 0 7 K 16/30(2006.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 P 35/02(2006.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

20

A 6 1 K 45/00(2006.01)

A 6 1 K 39/395(2006.01)

A 6 1 K 47/68(2017.01)

A 6 1 K 47/65(2017.01)

【F I】

C 1 2 N 15/62 Z Z N A

C 1 2 N 15/13

C 1 2 N 15/63 Z

C 0 7 K 16/46

C 0 7 K 16/28

30

C 0 7 K 16/18

C 0 7 K 16/30

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 47/68

A 6 1 K 47/65

40

【手続補正書】

【提出日】令和4年11月25日(2022.11.25)

【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のポリペプチド鎖、第2のポリペプチド鎖、第3のポリペプチド鎖、および第4の

50

ポリペプチド鎖を含み、第1のポリペプチド鎖と第2のポリペプチド鎖とが互いに共有結合的に結合され、第2のポリペプチド鎖と第3のポリペプチド鎖とが互いに共有結合的に結合され、第3のポリペプチド鎖と第4のポリペプチド鎖とが互いに共有結合的に結合され、

a. 第1のポリペプチド鎖が、N末端からC末端の方向に：

i. 第1のエピトープに特異的に結合することが可能な、第1の免疫グロブリンの軽鎖可変ドメイン(VL-1)；

ii. 第1の免疫グロブリンの軽鎖定常ドメイン(CL-1)；

iii. アミノ酸配列(GGGGS)₃(配列番号2506)を含む可撓性ペプチドリンカー；ならびに

iv. 相補性である第2の免疫グロブリンの重鎖可変ドメイン(VH-2)へ連結された第2の免疫グロブリンの軽鎖可変ドメイン(VL-2)、または相補性である第2の免疫グロブリンの軽鎖可変ドメイン(VL-2)へ連結された第2の免疫グロブリンの重鎖可変ドメイン(VH-2)であって、VL-2およびVH-2が第2のエピトープに特異的に結合することが可能であり、アミノ酸配列(GGGGS)₆(配列番号2507)を含む可撓性ペプチドリンカーを介して一体に連結されて単鎖可変断片を形成する、VL-2またはVH-2

を含み、

b. 第2のポリペプチドが、N末端からC末端の方向に：

i. 第1のエピトープに特異的に結合することが可能な、第1の免疫グロブリンの重鎖可変ドメイン(VH-1)；

ii. 第1の免疫グロブリンの第1のCH1ドメイン(CH1-1)；および

iii. 第1の免疫グロブリンの第1のヘテロ二量体化ドメインであって、別の第1のヘテロ二量体化ドメインと共に安定的なホモ二量体を形成することが不可能である、第1のヘテロ二量体化ドメイン

を含み、

c. 第3のポリペプチドが、N末端からC末端の方向に：

i. 第3のエピトープに特異的に結合することが可能な第3の免疫グロブリンの重鎖可変ドメイン(VH-3)；

ii. 第3の免疫グロブリンの第2のCH1ドメイン(CH1-3)；および

iii. 第3の免疫グロブリンの第2のヘテロ二量体化ドメインであって、第1の免疫グロブリンの第1のヘテロ二量体化ドメインとは別個のアミノ酸配列または核酸配列を含み、別の第2のヘテロ二量体化ドメインと共に安定的なホモ二量体を形成することが不可能であり、第1の免疫グロブリンの第1のヘテロ二量体化ドメインと共にヘテロ二量体を形成するように構成される、第2のヘテロ二量体化ドメイン

を含み、

d. 第4のポリペプチドが、N末端からC末端の方向に：

i. 第3のエピトープに特異的に結合することが可能な、第3の免疫グロブリンの軽鎖可変ドメイン(VL-3)；

ii. 第3の免疫グロブリンの軽鎖定常ドメイン(CL-3)；

iii. アミノ酸配列(GGGGS)₃(配列番号2506)を含む可撓性ペプチドリンカー；ならびに

iv. 相補性である第4の免疫グロブリンの重鎖可変ドメイン(VH-4)へ連結された第4の免疫グロブリンの軽鎖可変ドメイン(VL-4)、または相補性である第4の免疫グロブリンの軽鎖可変ドメイン(VL-4)へ連結された第4の免疫グロブリンの重鎖可変ドメイン(VH-4)であって、VL-4およびVH-4が第2のエピトープに特異的に結合することが可能であり、アミノ酸配列(GGGGS)₆(配列番号2507)を含む可撓性ペプチドリンカーを介して一体に連結されて単鎖可変断片を形成する、VL-4およびVH-4

を含み、

10

20

30

40

50

VL - 1 および VL - 3 の各々が、独立に、配列番号 1、9、17、25、33、41、49、57、65、73、81、89、97、105、113、121、129、145、153、161、169、177、193、201、233、241、257、273、281、289、297、305、313、321、329、337、345、353、361、369、377、385、393、401、409、417、425、433、441、449、457、465、481、489、497、521、529、537、545、553、561、609、617、681、689、697、705、713、721、729、737、745、753、761、769、777、785、793、801、809、817、825、833、841、849、857、865、873、881、889、945、953、961、977、985、993、1001、1009、1017、1025、1033、1041、1049、1065、1073、1081、1089、1097、1105、1113、1121、1129、1137、1145、1153、1161、1169、1177、1185、1193、1201、1209、1217、1225、1233、1241、1249、1257、1265、1273、1281、1289、1297、1305、1313、1321、1329、1337、1345、1353、1361、1369、1377、1385、1393、1401、1409、1417、1425、1433、1441、1449、1457、1465、1473、1481、1489、1497、1505、1513、1521、1529、1545、1553、1561、1569、1577、1585、1593、1601、1609、1617、1625、1633、1649、1657、1673、1681、1689、1697、1705、1713、1721、1729、1737、1745、1753、1761、1769、1777、1785、1793、1801、1809、1817、1833、1841、1849、1857、1865、1873、1881、1889、1913、1937、1945、1953、1961、1969、1977、1985、1993、2001、2009、2017、2025、2033、2041、2049、2057、2065、2073、2081、2089、2097、2105、2113、2121、2129、2137、2145、2153、2161、2169、2177、2185、2193、2201、2209、2217、2225、2233、2241、2249、2257、2265、2273、2281、2297、2305、2313、2321、2329、2337、および 2345 のうちのいずれか 1 つから選択される VL アミノ酸配列の CDR 1 配列、CDR 2 配列、および CDR 3 配列を含み；かつ/または

VH - 1 および VH - 3 の各々が、独立に、配列番号 5、13、21、29、37、45、53、61、69、77、85、93、101、109、117、125、133、149、157、165、173、181、197、205、237、245、261、277、285、293、301、309、317、325、333、341、349、357、365、373、381、389、397、405、413、421、429、437、445、453、461、469、485、493、501、525、533、541、549、557、565、613、621、685、693、701、709、717、725、733、741、749、757、765、773、781、789、797、805、813、821、829、837、845、853、861、869、877、885、893、949、957、965、981、989、997、1005、1013、1021、1029、1037、1045、1053、1069、1077、1085、1093、1101、1109、1117、1125、1133、1141、1149、1157、1165、1173、1181、1189、1197、1205、1213、1221、1229、1237、1245、1253、1261、1269、1277、1285、1293、1301、1309、1317、1325、1333、1341、1349、1357、1365、1373、1381、1389、1397、1405、1413、1421、1429、1437、1445、1453、1461、1469、1477、1485、1493、1501、1509、1517、1525

、 1 5 3 3、 1 5 4 9、 1 5 5 7、 1 5 6 5、 1 5 7 3、 1 5 8 1、 1 5 8 9、 1 5 9 7
 、 1 6 0 5、 1 6 1 3、 1 6 2 1、 1 6 2 9、 1 6 3 7、 1 6 5 3、 1 6 6 1、 1 6 7 7
 、 1 6 8 5、 1 6 9 3、 1 7 0 1、 1 7 0 9、 1 7 1 7、 1 7 2 5、 1 7 3 3、 1 7 4 1
 、 1 7 4 9、 1 7 5 7、 1 7 6 5、 1 7 7 3、 1 7 8 1、 1 7 8 9、 1 7 9 7、 1 8 0 5
 、 1 8 1 3、 1 8 2 1、 1 8 3 7、 1 8 4 5、 1 8 5 3、 1 8 6 1、 1 8 6 9、 1 8 7 7
 、 1 8 8 5、 1 8 9 3、 1 9 1 7、 1 9 4 1、 1 9 4 9、 1 9 5 7、 1 9 6 5、 1 9 7 3
 、 1 9 8 1、 1 9 8 9、 1 9 9 7、 2 0 0 5、 2 0 1 3、 2 0 2 1、 2 0 2 9、 2 0 3 7
 、 2 0 4 5、 2 0 5 3、 2 0 6 1、 2 0 6 9、 2 0 7 7、 2 0 8 5、 2 0 9 3、 2 1 0 1
 、 2 1 0 9、 2 1 1 7、 2 1 2 5、 2 1 3 3、 2 1 4 1、 2 1 4 9、 2 1 5 7、 2 1 6 5
 、 2 1 7 3、 2 1 8 1、 2 1 8 9、 2 1 9 7、 2 2 0 5、 2 2 1 3、 2 2 2 1、 2 2 2 9
 、 2 2 3 7、 2 2 4 5、 2 2 5 3、 2 2 6 1、 2 2 6 9、 2 2 7 7、 2 2 8 5、 2 3 0 1
 、 2 3 0 9、 2 3 1 7、 2 3 2 5、 2 3 3 3、 2 3 4 1、 および 2 3 4 9 のうちのいずれ
 が 1 つから選択される V_H アミノ酸配列の C D R 1 配列、 C D R 2 配列、 および C D R 3
 配列を含む、

10

ヘテロ二量体多重特異性抗体。

【請求項 2】

第 1 のポリペプチド鎖、第 2 のポリペプチド鎖、第 3 のポリペプチド鎖、および第 4 の
 ポリペプチド鎖を含み、第 1 のポリペプチド鎖と第 2 のポリペプチド鎖とが互いに共有結
 合的に結合され、第 2 のポリペプチド鎖と第 3 のポリペプチド鎖とが互いに共有結合的に
 結合され、第 3 のポリペプチド鎖と第 4 のポリペプチド鎖とが互いに共有結合的に結合さ
 れ、

20

a . 第 1 のポリペプチド鎖が、N 末端から C 末端の方向に：

i . 第 1 のエピトープに特異的に結合することが可能な、第 1 の免疫グロブリンの軽
 鎖可変ドメイン (V L - 1) ；

i i . 第 1 の免疫グロブリンの軽鎖定常ドメイン (C L - 1) ；

i i i . アミノ酸配列 (G G G G S)₃ (配列番号 2 5 0 6) を含む可撓性ペプチド
 リンカー；ならびに

i v . 相補性である第 2 の免疫グロブリンの重鎖可変ドメイン (V H - 2) へ連結さ
 れた第 2 の免疫グロブリンの軽鎖可変ドメイン (V L - 2)、または相補性である第 2 の
 免疫グロブリンの軽鎖可変ドメイン (V L - 2) へ連結された第 2 の免疫グロブリンの重
 鎖可変ドメイン (V H - 2) であって、V L - 2 および V H - 2 が第 2 のエピトープに特
 異的に結合することが可能であり、アミノ酸配列 (G G G G S)₆ (配列番号 2 5 0 7)
 を含む可撓性ペプチドリンカーを介して一体に連結されて単鎖可変断片を形成する、V L
 - 2 または V H - 2

30

を含み、

b . 第 2 のポリペプチドが、N 末端から C 末端の方向に：

i . 第 1 のエピトープに特異的に結合することが可能な第 1 の免疫グロブリンの重鎖
 可変ドメイン (V H - 1) ；

i i . 第 1 の免疫グロブリンの第 1 の C H 1 ドメイン (C H 1 - 1) ；および

i i i . 第 1 の免疫グロブリンの第 1 のヘテロ二量体化ドメインであって、別の第 1
 のヘテロ二量体化ドメインと共に安定的なホモ二量体を形成することが不可能である、第
 1 のヘテロ二量体化ドメイン

40

を含み、

c . 第 3 のポリペプチドが、N 末端から C 末端の方向に：

i . 第 1 のエピトープに特異的に結合することが可能な第 3 の免疫グロブリンの重鎖
 可変ドメイン (V H - 3) ；

i i . 第 3 の免疫グロブリンの第 2 の C H 1 ドメイン (C H 1 - 3) ；および

i i i . 第 3 の免疫グロブリンの第 2 のヘテロ二量体化ドメインであって、第 1 の免
 疫グロブリンの第 1 のヘテロ二量体化ドメインとは別個のアミノ酸配列または核酸配列を
 含み、別の第 2 のヘテロ二量体化ドメインと共に安定的なホモ二量体を形成することが不

50

可能であり、第1の免疫グロブリンの第1のヘテロ二量体化ドメインと共にヘテロ二量体を形成するように構成される、第2のヘテロ二量体化ドメインを含み、

d. 第4のポリペプチドが、N末端からC末端の方向に：

i. 第1のエピトープに特異的に結合することが可能な第3の免疫グロブリンの軽鎖可変ドメイン(VL-3)；

ii. 第3の免疫グロブリンの軽鎖定常ドメイン(CL-3)；

iii. アミノ酸配列(GGGGS)₃を含む可撓性ペプチドリッカー；ならびに

iv. 相補性である第4の免疫グロブリンの重鎖可変ドメイン(VH-4)へ連結された第4の免疫グロブリンの軽鎖可変ドメイン(VL-4)、または相補性である第4の免疫グロブリンの軽鎖可変ドメイン(VL-4)へ連結された第4の免疫グロブリンの重鎖可変ドメイン(VH-4)であって、VL-4およびVH-4が第3のエピトープに特異的に結合することが可能であり、アミノ酸配列(GGGGS)₆を含む可撓性ペプチドリッカーを介して一体に連結されて単鎖可変断片を形成する、VL-4またはVH-4を含み、

VL-2およびVL-4の各々が、独立に、配列番号17、25、33、41、121、137、169、177、185、193、201、209、217、225、233、241、249、257、265、321、329、337、393、401、409、473、481、489、497、505、513、545、553、561、569、577、585、593、601、625、633、641、649、657、665、673、681、689、697、705、713、721、729、737、745、753、761、769、785、793、801、809、817、849、857、865、873、881、889、897、905、913、921、929、937、945、969、977、1009、1057、1537、1569、1601、1641、1665、1825、1865、1897、1905、1913、1921、1929、2265、2281、2289、2329、および2345のうちのいずれか1つから選択されるVLアミノ酸配列のCDR1配列、CDR2配列、およびCDR3配列を含み；かつ/または

VH-2およびVH-4の各々が、独立に、配列番号21、29、37、45、125、141、173、181、189、197、205、213、221、229、237、245、253、261、269、325、333、341、397、405、413、477、485、493、501、509、517、549、557、565、573、581、589、597、605、629、637、645、653、661、669、677、685、693、701、709、717、725、733、741、749、757、765、773、789、797、805、813、821、853、861、869、877、885、893、901、909、917、925、933、941、949、973、981、1013、1061、1541、1573、1605、1645、1669、1829、1869、1901、1909、1917、1925、1933、2269、2285、2293、2333、および2349のうちのいずれか1つから選択されるVHアミノ酸配列のCDR1配列、CDR2配列、およびCDR3配列を含む、

ヘテロ二量体多重特異性抗体。

【請求項3】

第1のポリペプチド鎖、第2のポリペプチド鎖、第3のポリペプチド鎖、および第4のポリペプチド鎖を含み、第1のポリペプチド鎖と第2のポリペプチド鎖とが互いに共有結合的に結合され、第2のポリペプチド鎖と第3のポリペプチド鎖とが互いに共有結合的に結合され、第3のポリペプチド鎖と第4のポリペプチド鎖とが互いに共有結合的に結合され、

a. 第1のポリペプチド鎖が、N末端からC末端の方向に：

i. 第1のエピトープに特異的に結合することが可能な第1の免疫グロブリンの軽鎖

10

20

30

40

50

可変ドメイン (V L - 1) ;

i i . 第 1 の免疫グロブリンの軽鎖定常ドメイン (C L - 1) ;

i i i . アミノ酸配列 (G G G G S)₃ (配列番号 2 5 0 6) を含む可撓性ペプチドリンカー ; ならびに

i v . 相補性である第 2 の免疫グロブリンの重鎖可変ドメイン (V H - 2) へ連結された第 2 の免疫グロブリンの軽鎖可変ドメイン (V L - 2)、または相補性である第 2 の免疫グロブリンの軽鎖可変ドメイン (V L - 2) へ連結された第 2 の免疫グロブリンの重鎖可変ドメイン (V H - 2) であって、V L - 2 および V H - 2 が第 2 のエピトープに特異的に結合することが可能であり、アミノ酸配列 (G G G G S)₆ (配列番号 2 5 0 7) を含む可撓性ペプチドリンカーを介して一体に連結されて単鎖可変断片を形成する、V L - 2 または V H - 2 を含み、

10

b . 第 2 のポリペプチドが、N 末端から C 末端の方向に :

i . 第 1 のエピトープに特異的に結合することが可能な、第 1 の免疫グロブリンの重鎖可変ドメイン (V H - 1) ;

i i . 第 1 の免疫グロブリンの第 1 の C H 1 ドメイン (C H 1 - 1) ; および

i i i . 第 1 の免疫グロブリンの第 1 のヘテロ二量体化ドメインであって、別の第 1 のヘテロ二量体化ドメインと共に、安定的なホモ二量体を形成することが不可能である、第 1 のヘテロ二量体化ドメインを含み、

c . 第 3 のポリペプチドが、N 末端から C 末端の方向に :

20

i . 第 3 のエピトープに特異的に結合することが可能な、第 3 の免疫グロブリンの重鎖可変ドメイン (V H - 3) ;

i i . 第 3 の免疫グロブリンの第 2 の C H 1 ドメイン (C H 1 - 3) ; および

i i i . 第 3 の免疫グロブリンの第 2 のヘテロ二量体化ドメインであって、第 1 の免疫グロブリンの第 1 のヘテロ二量体化ドメインとは別個のアミノ酸配列または核酸配列を含み、別の第 2 のヘテロ二量体化ドメインと共に、安定的なホモ二量体を形成することが不可能であり、第 1 の免疫グロブリンの第 1 のヘテロ二量体化ドメインと共に、ヘテロ二量体を形成するように構成される、第 2 のヘテロ二量体化ドメインを含み、

d . 第 4 のポリペプチドが、N 末端から C 末端の方向に :

30

i . 第 3 のエピトープに特異的に結合することが可能な、第 3 の免疫グロブリンの軽鎖可変ドメイン (V L - 3) ;

i i . 第 3 の免疫グロブリンの軽鎖定常ドメイン (C L - 3) ;

i i i . アミノ酸配列 (G G G G S)₃ (配列番号 2 5 0 6) を含む可撓性ペプチドリンカー ; ならびに

i v . 相補性である第 4 の免疫グロブリンの重鎖可変ドメイン (V H - 4) へ連結された第 4 の免疫グロブリンの軽鎖可変ドメイン (V L - 4)、または相補性である第 4 の免疫グロブリンの軽鎖可変ドメイン (V L - 4) へ連結された第 4 の免疫グロブリンの重鎖可変ドメイン (V H - 4) であって、V L - 4 および V H - 4 が第 4 のエピトープに特異的に結合することが可能であり、アミノ酸配列 (G G G G S)₆ (配列番号 2 5 0 7) を含む可撓性ペプチドリンカーを介して一体に連結されて単鎖可変断片を形成する、V L - 4 または V H - 4

40

を含み、

V L - 1 および V L - 3 の各々が、独立に、配列番号 1、9、17、25、33、41、49、57、65、73、81、89、97、105、113、121、129、145、153、161、169、177、193、201、233、241、257、273、281、289、297、305、313、321、329、337、345、353、361、369、377、385、393、401、409、417、425、433、441、449、457、465、481、489、497、521、529、537、545、553、561、609、617、681、689、697、705、71

50

3、721、729、737、745、753、761、769、777、785、79
 3、801、809、817、825、833、841、849、857、865、87
 3、881、889、945、953、961、977、985、993、1001、1
 009、1017、1025、1033、1041、1049、1065、1073、1
 081、1089、1097、1105、1113、1121、1129、1137、1
 145、1153、1161、1169、1177、1185、1193、1201、1
 209、1217、1225、1233、1241、1249、1257、1265、1
 273、1281、1289、1297、1305、1313、1321、1329、1
 337、1345、1353、1361、1369、1377、1385、1393、1
 401、1409、1417、1425、1433、1441、1449、1457、1 10
 465、1473、1481、1489、1497、1505、1513、1521、1
 529、1545、1553、1561、1569、1577、1585、1593、1
 601、1609、1617、1625、1633、1649、1657、1673、1
 681、1689、1697、1705、1713、1721、1729、1737、1
 745、1753、1761、1769、1777、1785、1793、1801、1
 809、1817、1833、1841、1849、1857、1865、1873、1
 881、1889、1913、1937、1945、1953、1961、1969、1
 977、1985、1993、2001、2009、2017、2025、2033、2
 041、2049、2057、2065、2073、2081、2089、2097、2
 105、2113、2121、2129、2137、2145、2153、2161、2 20
 169、2177、2185、2193、2201、2209、2217、2225、2
 233、2241、2249、2257、2265、2273、2281、2297、2
 305、2313、2321、2329、2337、および2345のうちのいずれか1
 つから選択されるV_Lアミノ酸配列のCDR1配列、CDR2配列、およびCDR3配列
 を含み；かつ/または
 V_H-1およびV_H-3の各々が、独立に、配列番号5、13、21、29、37、4
 5、53、61、69、77、85、93、101、109、117、125、133、
 149、157、165、173、181、197、205、237、245、261、
 277、285、293、301、309、317、325、333、341、349、
 357、365、373、381、389、397、405、413、421、429、 30
 437、445、453、461、469、485、493、501、525、533、
 541、549、557、565、613、621、685、693、701、709、
 717、725、733、741、749、757、765、773、781、789、
 797、805、813、821、829、837、845、853、861、869、
 877、885、893、949、957、965、981、989、997、1005
 、1013、1021、1029、1037、1045、1053、1069、1077
 、1085、1093、1101、1109、1117、1125、1133、1141
 、1149、1157、1165、1173、1181、1189、1197、1205
 、1213、1221、1229、1237、1245、1253、1261、1269
 、1277、1285、1293、1301、1309、1317、1325、1333 40
 、1341、1349、1357、1365、1373、1381、1389、1397
 、1405、1413、1421、1429、1437、1445、1453、1461
 、1469、1477、1485、1493、1501、1509、1517、1525
 、1533、1549、1557、1565、1573、1581、1589、1597
 、1605、1613、1621、1629、1637、1653、1661、1677
 、1685、1693、1701、1709、1717、1725、1733、1741
 、1749、1757、1765、1773、1781、1789、1797、1805
 、1813、1821、1837、1845、1853、1861、1869、1877
 、1885、1893、1917、1941、1949、1957、1965、1973
 、1981、1989、1997、2005、2013、2021、2029、2037 50

、 2 0 4 5、 2 0 5 3、 2 0 6 1、 2 0 6 9、 2 0 7 7、 2 0 8 5、 2 0 9 3、 2 1 0 1
 、 2 1 0 9、 2 1 1 7、 2 1 2 5、 2 1 3 3、 2 1 4 1、 2 1 4 9、 2 1 5 7、 2 1 6 5
 、 2 1 7 3、 2 1 8 1、 2 1 8 9、 2 1 9 7、 2 2 0 5、 2 2 1 3、 2 2 2 1、 2 2 2 9
 、 2 2 3 7、 2 2 4 5、 2 2 5 3、 2 2 6 1、 2 2 6 9、 2 2 7 7、 2 2 8 5、 2 3 0 1
 、 2 3 0 9、 2 3 1 7、 2 3 2 5、 2 3 3 3、 2 3 4 1、 および 2 3 4 9 のうちのいずれ
 が 1 つから選択される V_H アミノ酸配列の C D R 1 配列、 C D R 2 配列、 および C D R 3
 配列を含み；かつ/または

V L - 2 および V L - 4 の各々が、独立に、配列番号 1 7、 2 5、 3 3、 4 1、 1 2 1
 、 1 3 7、 1 6 9、 1 7 7、 1 8 5、 1 9 3、 2 0 1、 2 0 9、 2 1 7、 2 2 5、 2 3 3
 、 2 4 1、 2 4 9、 2 5 7、 2 6 5、 3 2 1、 3 2 9、 3 3 7、 3 9 3、 4 0 1、 4 0 9
 、 4 7 3、 4 8 1、 4 8 9、 4 9 7、 5 0 5、 5 1 3、 5 4 5、 5 5 3、 5 6 1、 5 6 9
 、 5 7 7、 5 8 5、 5 9 3、 6 0 1、 6 2 5、 6 3 3、 6 4 1、 6 4 9、 6 5 7、 6 6 5
 、 6 7 3、 6 8 1、 6 8 9、 6 9 7、 7 0 5、 7 1 3、 7 2 1、 7 2 9、 7 3 7、 7 4 5
 、 7 5 3、 7 6 1、 7 6 9、 7 8 5、 7 9 3、 8 0 1、 8 0 9、 8 1 7、 8 4 9、 8 5 7
 、 8 6 5、 8 7 3、 8 8 1、 8 8 9、 8 9 7、 9 0 5、 9 1 3、 9 2 1、 9 2 9、 9 3 7
 、 9 4 5、 9 6 9、 9 7 7、 1 0 0 9、 1 0 5 7、 1 5 3 7、 1 5 6 9、 1 6 0 1、 1 6
 4 1、 1 6 6 5、 1 8 2 5、 1 8 6 5、 1 8 9 7、 1 9 0 5、 1 9 1 3、 1 9 2 1、 1 9
 2 9、 2 2 6 5、 2 2 8 1、 2 2 8 9、 2 3 2 9、 および 2 3 4 5 のうちのいずれか 1 つ
 から選択される V_L アミノ酸配列の C D R 1 配列、 C D R 2 配列、 および C D R 3 配列を
 含み；かつ/または

V H - 2 および V H - 4 の各々が、独立に、配列番号 2 1、 2 9、 3 7、 4 5、 1 2 5
 、 1 4 1、 1 7 3、 1 8 1、 1 8 9、 1 9 7、 2 0 5、 2 1 3、 2 2 1、 2 2 9、 2 3 7
 、 2 4 5、 2 5 3、 2 6 1、 2 6 9、 3 2 5、 3 3 3、 3 4 1、 3 9 7、 4 0 5、 4 1 3
 、 4 7 7、 4 8 5、 4 9 3、 5 0 1、 5 0 9、 5 1 7、 5 4 9、 5 5 7、 5 6 5、 5 7 3
 、 5 8 1、 5 8 9、 5 9 7、 6 0 5、 6 2 9、 6 3 7、 6 4 5、 6 5 3、 6 6 1、 6 6 9
 、 6 7 7、 6 8 5、 6 9 3、 7 0 1、 7 0 9、 7 1 7、 7 2 5、 7 3 3、 7 4 1、 7 4 9
 、 7 5 7、 7 6 5、 7 7 3、 7 8 9、 7 9 7、 8 0 5、 8 1 3、 8 2 1、 8 5 3、 8 6 1
 、 8 6 9、 8 7 7、 8 8 5、 8 9 3、 9 0 1、 9 0 9、 9 1 7、 9 2 5、 9 3 3、 9 4 1
 、 9 4 9、 9 7 3、 9 8 1、 1 0 1 3、 1 0 6 1、 1 5 4 1、 1 5 7 3、 1 6 0 5、 1 6
 4 5、 1 6 6 9、 1 8 2 9、 1 8 6 9、 1 9 0 1、 1 9 0 9、 1 9 1 7、 1 9 2 5、 1 9
 3 3、 2 2 6 9、 2 2 8 5、 2 2 9 3、 2 3 3 3、 および 2 3 4 9 のうちのいずれか 1 つ
 から選択される V_H アミノ酸配列の C D R 1 配列、 C D R 2 配列、 および C D R 3 配列を
 含む、

ヘテロ二量体多重特異性抗体。

【請求項 4】

第 1 のポリペプチド鎖、第 2 のポリペプチド鎖、第 3 のポリペプチド鎖、および第 4 の
 ポリペプチド鎖を含み、第 1 のポリペプチド鎖と第 2 のポリペプチド鎖とが互いに共有結
 合的に結合され、第 2 のポリペプチド鎖と第 3 のポリペプチド鎖とが互いに共有結合的に
 結合され、第 3 のポリペプチド鎖と第 4 のポリペプチド鎖とが互いに共有結合的に結合さ
 れ、

a . 第 1 のポリペプチド鎖が、N 末端から C 末端の方向に：

i . 第 1 のエピトープに特異的に結合することが可能な、第 1 の免疫グロブリンの軽
 鎖可変ドメイン (V L - 1) ；

i i . 第 1 の免疫グロブリンの軽鎖定常ドメイン (C L - 1) ；

i i i . アミノ酸配列 (G G G G S)₃ (配列番号 2 5 0 6) を含む可撓性ペプチド
 リンカー；ならびに

i v . 相補性である第 2 の免疫グロブリンの重鎖可変ドメイン (V H - 2) へ連結さ
 れた第 2 の免疫グロブリンの軽鎖可変ドメイン (V L - 2)、または相補性である第 2 の
 免疫グロブリンの軽鎖可変ドメイン (V L - 2) へ連結された第 2 の免疫グロブリンの重
 鎖可変ドメイン (V H - 2) であって、V L - 2 および V H - 2 が第 2 のエピトープに特

10

20

30

40

50

異的に結合することが可能であり、アミノ酸配列 (G G G G S)₆ (配列番号 2 5 0 7) を含む可撓性ペプチドリンカーを介して一体に連結されて単鎖可変断片を形成する、 V L - 2 または V H - 2

を含み、

b . 第 2 のポリペプチドが、 N 末端から C 末端の方向に :

i . 第 1 のエピトープに特異的に結合することが可能な第 1 の免疫グロブリンの重鎖可変ドメイン (V H - 1) ;

i i . 第 1 の免疫グロブリンの第 1 の C H 1 ドメイン (C H 1 - 1) ; および

i i i . 第 1 の免疫グロブリンの第 1 のヘテロ二量体化ドメインであって、別の第 1 のヘテロ二量体化ドメインと共に安定的なホモ二量体を形成することが不可能である、第 1 のヘテロ二量体化ドメイン

10

を含み、

c . 第 3 のポリペプチドが、 N 末端から C 末端の方向に :

i . 第 1 のエピトープに特異的に結合することが可能な第 3 の免疫グロブリンの重鎖可変ドメイン (V H - 3) ;

i i . 第 3 の免疫グロブリンの第 2 の C H 1 ドメイン (C H 1 - 3) ; および

i i i . 第 3 の免疫グロブリンの第 2 のヘテロ二量体化ドメインであって、第 1 の免疫グロブリンの第 1 のヘテロ二量体化ドメインとは別個のアミノ酸配列または核酸配列を含み、別の第 2 のヘテロ二量体化ドメインと共に安定的なホモ二量体を形成することが不可能であり、第 1 の免疫グロブリンの第 1 のヘテロ二量体化ドメインと共にヘテロ二量体を形成するように構成される、第 2 のヘテロ二量体化ドメイン

20

を含み、

d . 第 4 のポリペプチドが、 N 末端から C 末端の方向に :

i . 第 1 のエピトープに特異的に結合することが可能な第 3 の免疫グロブリンの軽鎖可変ドメイン (V L - 3) ; および

i i . 第 3 の免疫グロブリンの軽鎖定常ドメイン (C L - 3)

を含み、

V L - 2 が、配列番号 1 7、2 5、3 3、4 1、1 2 1、1 3 7、1 6 9、1 7 7、1 8 5、1 9 3、2 0 1、2 0 9、2 1 7、2 2 5、2 3 3、2 4 1、2 4 9、2 5 7、2 6 5、3 2 1、3 2 9、3 3 7、3 9 3、4 0 1、4 0 9、4 7 3、4 8 1、4 8 9、4 9 7、5 0 5、5 1 3、5 4 5、5 5 3、5 6 1、5 6 9、5 7 7、5 8 5、5 9 3、6 0 1、6 2 5、6 3 3、6 4 1、6 4 9、6 5 7、6 6 5、6 7 3、6 8 1、6 8 9、6 9 7、7 0 5、7 1 3、7 2 1、7 2 9、7 3 7、7 4 5、7 5 3、7 6 1、7 6 9、7 8 5、7 9 3、8 0 1、8 0 9、8 1 7、8 4 9、8 5 7、8 6 5、8 7 3、8 8 1、8 8 9、8 9 7、9 0 5、9 1 3、9 2 1、9 2 9、9 3 7、9 4 5、9 6 9、9 7 7、1 0 0 9、1 0 5 7、1 5 3 7、1 5 6 9、1 6 0 1、1 6 4 1、1 6 6 5、1 8 2 5、1 8 6 5、1 8 9 7、1 9 0 5、1 9 1 3、1 9 2 1、1 9 2 9、2 2 6 5、2 2 8 1、2 2 8 9、2 3 2 9、および 2 3 4 5 のうちのいずれか 1 つから選択される V L アミノ酸配列の C D R 1 配列、C D R 2 配列、および C D R 3 配列を含み ; かつ / または

30

V H - 2 が、配列番号 2 1、2 9、3 7、4 5、1 2 5、1 4 1、1 7 3、1 8 1、1 8 9、1 9 7、2 0 5、2 1 3、2 2 1、2 2 9、2 3 7、2 4 5、2 5 3、2 6 1、2 6 9、3 2 5、3 3 3、3 4 1、3 9 7、4 0 5、4 1 3、4 7 7、4 8 5、4 9 3、5 0 1、5 0 9、5 1 7、5 4 9、5 5 7、5 6 5、5 7 3、5 8 1、5 8 9、5 9 7、6 0 5、6 2 9、6 3 7、6 4 5、6 5 3、6 6 1、6 6 9、6 7 7、6 8 5、6 9 3、7 0 1、7 0 9、7 1 7、7 2 5、7 3 3、7 4 1、7 4 9、7 5 7、7 6 5、7 7 3、7 8 9、7 9 7、8 0 5、8 1 3、8 2 1、8 5 3、8 6 1、8 6 9、8 7 7、8 8 5、8 9 3、9 0 1、9 0 9、9 1 7、9 2 5、9 3 3、9 4 1、9 4 9、9 7 3、9 8 1、1 0 1 3、1 0 6 1、1 5 4 1、1 5 7 3、1 6 0 5、1 6 4 5、1 6 6 9、1 8 2 9、1 8 6 9、1 9 0 1、1 9 0 9、1 9 1 7、1 9 2 5、1 9 3 3、2 2 6 9、2 2 8 5、2 2 9 3、2 3 3 3、および 2 3 4 9 のうちのいずれか 1 つから選択される V H アミノ酸配

40

50

列の C D R 1 配列、 C D R 2 配列、 および C D R 3 配列を含み、
任意に、

V H - 1 および V H - 3 の両方が、配列番号 5、13、21、29、37、45、53、
61、69、77、85、93、101、109、117、125、133、149、1
57、165、173、181、197、205、237、245、261、277、2
85、293、301、309、317、325、333、341、349、357、3
65、373、381、389、397、405、413、421、429、437、4
45、453、461、469、485、493、501、525、533、541、5
49、557、565、613、621、685、693、701、709、717、7
25、733、741、749、757、765、773、781、789、797、8
05、813、821、829、837、845、853、861、869、877、8
85、893、949、957、965、981、989、997、1005、1013
、1021、1029、1037、1045、1053、1069、1077、1085
、1093、1101、1109、1117、1125、1133、1141、1149
、1157、1165、1173、1181、1189、1197、1205、1213
、1221、1229、1237、1245、1253、1261、1269、1277
、1285、1293、1301、1309、1317、1325、1333、1341
、1349、1357、1365、1373、1381、1389、1397、1405
、1413、1421、1429、1437、1445、1453、1461、1469
、1477、1485、1493、1501、1509、1517、1525、1533
、1549、1557、1565、1573、1581、1589、1597、1605
、1613、1621、1629、1637、1653、1661、1677、1685
、1693、1701、1709、1717、1725、1733、1741、1749
、1757、1765、1773、1781、1789、1797、1805、1813
、1821、1837、1845、1853、1861、1869、1877、1885
、1893、1917、1941、1949、1957、1965、1973、1981
、1989、1997、2005、2013、2021、2029、2037、2045
、2053、2061、2069、2077、2085、2093、2101、2109
、2117、2125、2133、2141、2149、2157、2165、2173
、2181、2189、2197、2205、2213、2221、2229、2237
、2245、2253、2261、2269、2277、2285、2301、2309
、2317、2325、2333、2341、および 2349 のうちのいずれか 1 つから
選択される V_H アミノ酸配列の C D R 1 配列、 C D R 2 配列、 および C D R 3 配列を含み
；かつ/または、任意に、

V L - 1 および V L - 3 の両方が、配列番号 1、9、17、25、33、41、49、5
7、65、73、81、89、97、105、113、121、129、145、153
、161、169、177、193、201、233、241、257、273、281
、289、297、305、313、321、329、337、345、353、361
、369、377、385、393、401、409、417、425、433、441
、449、457、465、481、489、497、521、529、537、545
、553、561、609、617、681、689、697、705、713、721
、729、737、745、753、761、769、777、785、793、801
、809、817、825、833、841、849、857、865、873、881
、889、945、953、961、977、985、993、1001、1009、1
017、1025、1033、1041、1049、1065、1073、1081、1
089、1097、1105、1113、1121、1129、1137、1145、1
153、1161、1169、1177、1185、1193、1201、1209、1
217、1225、1233、1241、1249、1257、1265、1273、1
281、1289、1297、1305、1313、1321、1329、1337、1
345、1353、1361、1369、1377、1385、1393、1401、1

10

20

30

40

50

409、1417、1425、1433、1441、1449、1457、1465、1473、1481、1489、1497、1505、1513、1521、1529、1545、1553、1561、1569、1577、1585、1593、1601、1609、1617、1625、1633、1649、1657、1673、1681、1689、1697、1705、1713、1721、1729、1737、1745、1753、1761、1769、1777、1785、1793、1801、1809、1817、1833、1841、1849、1857、1865、1873、1881、1889、1913、1937、1945、1953、1961、1969、1977、1985、1993、2001、2009、2017、2025、2033、2041、2049、2057、2065、2073、2081、2089、2097、2105、2113、2121、2129、2137、2145、2153、2161、2169、2177、2185、2193、2201、2209、2217、2225、2233、2241、2249、2257、2265、2273、2281、2297、2305、2313、2321、2329、2337、および2345のうちいずれか1つから選択されるV_Lアミノ酸配列のCDR1配列、CDR2配列、およびCDR3配列を含む、ヘテロ二量体多重特異性抗体。

10

【請求項5】

第1のポリペプチド鎖、第2のポリペプチド鎖、第3のポリペプチド鎖、および第4のポリペプチド鎖を含み、第1のポリペプチド鎖と第2のポリペプチド鎖とが互いに共有結合的に結合され、第2のポリペプチド鎖と第3のポリペプチド鎖とが互いに共有結合的に結合され、第3のポリペプチド鎖と第4のポリペプチド鎖とが互いに共有結合的に結合され、

20

a. 第1のポリペプチド鎖が、N末端からC末端の方向に：

i. 第1のエピトープに特異的に結合することが可能な、第1の免疫グロブリンの軽鎖可変ドメイン(V_L-1)；

ii. 第1の免疫グロブリンの軽鎖定常ドメイン(C_L-1)；

iii. アミノ酸配列(GGGGS)₃(配列番号2506)を含む可撓性ペプチドリンカー；ならびに

iv. 相補性である第2の免疫グロブリンの重鎖可変ドメイン(V_H-2)へ連結された第2の免疫グロブリンの軽鎖可変ドメイン(V_L-2)、または相補性である第2の免疫グロブリンの軽鎖可変ドメイン(V_L-2)へ連結された第2の免疫グロブリンの重鎖可変ドメイン(V_H-2)であって、V_L-2およびV_H-2が第2のエピトープに特異的に結合することが可能であり、アミノ酸配列(GGGGS)₆(配列番号2507)を含む可撓性ペプチドリンカーを介して一体に連結されて単鎖可変断片を形成する、V_L-2またはV_H-2

30

を含み、

b. 第2のポリペプチドが、N末端からC末端の方向に：

i. 第1のエピトープに特異的に結合することが可能な第1の免疫グロブリンの重鎖可変ドメイン(V_H-1)；

ii. 第1の免疫グロブリンの第1のCH1ドメイン(CH1-1)；および

iii. 第1の免疫グロブリンの第1のヘテロ二量体化ドメインであって、別の第1のヘテロ二量体化ドメインと共に安定的なホモ二量体を形成することが不可能である、第1のヘテロ二量体化ドメイン

40

を含み、

c. 第3のポリペプチドが、N末端からC末端の方向に：

i. 第3のエピトープに特異的に結合することが可能な第3の免疫グロブリンの重鎖可変ドメイン(V_H-3)；

ii. 第3の免疫グロブリンの第2のCH1ドメイン(CH1-3)；および

iii. 第3の免疫グロブリンの第2のヘテロ二量体化ドメインであって、第1の免疫グロブリンの第1のヘテロ二量体化ドメインとは別個のアミノ酸配列または核酸配列を

50

含み、別の第2のヘテロ二量体化ドメインと共に安定的なホモ二量体を形成することが不可能であり、第1の免疫グロブリンの第1のヘテロ二量体化ドメインと共にヘテロ二量体を形成するように構成される、第2のヘテロ二量体化ドメイン

を含み、

d. 第4のポリペプチドが、N末端からC末端の方向に：

i. 第3のエピトープに特異的に結合することが可能な第3の免疫グロブリンの軽鎖可変ドメイン（VL-3）；および

ii. 第3の免疫グロブリンの軽鎖定常ドメイン（CL-3）

を含み、

VL-1およびVL-3の各々が、独立に、配列番号1、9、17、25、33、41 10
 、49、57、65、73、81、89、97、105、113、121、129、14
 5、153、161、169、177、193、201、233、241、257、27
 3、281、289、297、305、313、321、329、337、345、35
 3、361、369、377、385、393、401、409、417、425、43
 3、441、449、457、465、481、489、497、521、529、53
 7、545、553、561、609、617、681、689、697、705、71
 3、721、729、737、745、753、761、769、777、785、79
 3、801、809、817、825、833、841、849、857、865、87
 3、881、889、945、953、961、977、985、993、1001、1
 009、1017、1025、1033、1041、1049、1065、1073、1 20
 081、1089、1097、1105、1113、1121、1129、1137、1
 145、1153、1161、1169、1177、1185、1193、1201、1
 209、1217、1225、1233、1241、1249、1257、1265、1
 273、1281、1289、1297、1305、1313、1321、1329、1
 337、1345、1353、1361、1369、1377、1385、1393、1
 401、1409、1417、1425、1433、1441、1449、1457、1
 465、1473、1481、1489、1497、1505、1513、1521、1
 529、1545、1553、1561、1569、1577、1585、1593、1
 601、1609、1617、1625、1633、1649、1657、1673、1
 681、1689、1697、1705、1713、1721、1729、1737、1 30
 745、1753、1761、1769、1777、1785、1793、1801、1
 809、1817、1833、1841、1849、1857、1865、1873、1
 881、1889、1913、1937、1945、1953、1961、1969、1
 977、1985、1993、2001、2009、2017、2025、2033、2
 041、2049、2057、2065、2073、2081、2089、2097、2
 105、2113、2121、2129、2137、2145、2153、2161、2
 169、2177、2185、2193、2201、2209、2217、2225、2
 233、2241、2249、2257、2265、2273、2281、2297、2
 305、2313、2321、2329、2337、および2345のうちのいずれか1
 つから選択されるVLアミノ酸配列のCDR1配列、CDR2配列、およびCDR3配列 40
 を含み；かつ/または

VH-1およびVH-3の各々が、独立に、配列番号5、13、21、29、37、4
 5、53、61、69、77、85、93、101、109、117、125、133、
 149、157、165、173、181、197、205、237、245、261、
 277、285、293、301、309、317、325、333、341、349、
 357、365、373、381、389、397、405、413、421、429、
 437、445、453、461、469、485、493、501、525、533、
 541、549、557、565、613、621、685、693、701、709、
 717、725、733、741、749、757、765、773、781、789、
 797、805、813、821、829、837、845、853、861、869、 50

8 7 7、8 8 5、8 9 3、9 4 9、9 5 7、9 6 5、9 8 1、9 8 9、9 9 7、1 0 0 5
 、1 0 1 3、1 0 2 1、1 0 2 9、1 0 3 7、1 0 4 5、1 0 5 3、1 0 6 9、1 0 7 7
 、1 0 8 5、1 0 9 3、1 1 0 1、1 1 0 9、1 1 1 7、1 1 2 5、1 1 3 3、1 1 4 1
 、1 1 4 9、1 1 5 7、1 1 6 5、1 1 7 3、1 1 8 1、1 1 8 9、1 1 9 7、1 2 0 5
 、1 2 1 3、1 2 2 1、1 2 2 9、1 2 3 7、1 2 4 5、1 2 5 3、1 2 6 1、1 2 6 9
 、1 2 7 7、1 2 8 5、1 2 9 3、1 3 0 1、1 3 0 9、1 3 1 7、1 3 2 5、1 3 3 3
 、1 3 4 1、1 3 4 9、1 3 5 7、1 3 6 5、1 3 7 3、1 3 8 1、1 3 8 9、1 3 9 7
 、1 4 0 5、1 4 1 3、1 4 2 1、1 4 2 9、1 4 3 7、1 4 4 5、1 4 5 3、1 4 6 1
 、1 4 6 9、1 4 7 7、1 4 8 5、1 4 9 3、1 5 0 1、1 5 0 9、1 5 1 7、1 5 2 5
 、1 5 3 3、1 5 4 9、1 5 5 7、1 5 6 5、1 5 7 3、1 5 8 1、1 5 8 9、1 5 9 7 10
 、1 6 0 5、1 6 1 3、1 6 2 1、1 6 2 9、1 6 3 7、1 6 5 3、1 6 6 1、1 6 7 7
 、1 6 8 5、1 6 9 3、1 7 0 1、1 7 0 9、1 7 1 7、1 7 2 5、1 7 3 3、1 7 4 1
 、1 7 4 9、1 7 5 7、1 7 6 5、1 7 7 3、1 7 8 1、1 7 8 9、1 7 9 7、1 8 0 5
 、1 8 1 3、1 8 2 1、1 8 3 7、1 8 4 5、1 8 5 3、1 8 6 1、1 8 6 9、1 8 7 7
 、1 8 8 5、1 8 9 3、1 9 1 7、1 9 4 1、1 9 4 9、1 9 5 7、1 9 6 5、1 9 7 3
 、1 9 8 1、1 9 8 9、1 9 9 7、2 0 0 5、2 0 1 3、2 0 2 1、2 0 2 9、2 0 3 7
 、2 0 4 5、2 0 5 3、2 0 6 1、2 0 6 9、2 0 7 7、2 0 8 5、2 0 9 3、2 1 0 1
 、2 1 0 9、2 1 1 7、2 1 2 5、2 1 3 3、2 1 4 1、2 1 4 9、2 1 5 7、2 1 6 5
 、2 1 7 3、2 1 8 1、2 1 8 9、2 1 9 7、2 2 0 5、2 2 1 3、2 2 2 1、2 2 2 9
 、2 2 3 7、2 2 4 5、2 2 5 3、2 2 6 1、2 2 6 9、2 2 7 7、2 2 8 5、2 3 0 1 20
 、2 3 0 9、2 3 1 7、2 3 2 5、2 3 3 3、2 3 4 1、および2 3 4 9のうちいずれ
 か1つから選択されるV_Hアミノ酸配列のCDR1配列、CDR2配列、およびCDR3
 配列を含み；かつ/または

V_L-2が、配列番号17、25、33、41、121、137、169、177、1
 85、193、201、209、217、225、233、241、249、257、2
 65、321、329、337、393、401、409、473、481、489、4
 97、505、513、545、553、561、569、577、585、593、6
 01、625、633、641、649、657、665、673、681、689、6
 97、705、713、721、729、737、745、753、761、769、7
 85、793、801、809、817、849、857、865、873、881、8 30
 89、897、905、913、921、929、937、945、969、977、1
 009、1057、1537、1569、1601、1641、1665、1825、1
 865、1897、1905、1913、1921、1929、2265、2281 2
 289、2329、および2345のうちいずれか1つから選択されるV_Lアミノ酸配
 列のCDR1配列、CDR2配列、およびCDR3配列を含み；かつ/または

V_H-2が、配列番号21、29、37、45、125、141、173、181、1
 89、197、205、213、221、229、237、245、253、261、2
 69、325、333、341、397、405、413、477、485、493、5
 01、509、517、549、557、565、573、581、589、597、6
 05、629、637、645、653、661、669、677、685、693、7 40
 01、709、717、725、733、741、749、757、765、773、7
 89、797、805、813、821、853、861、869、877、885、8
 93、901、909、917、925、933、941、949、973、981、1
 013、1061、1541、1573、1605、1645、1669、1829、1
 869、1901、1909、1917、1925、1933、2269、2285、2
 293、2333、および2349のうちいずれか1つから選択されるV_Hアミノ酸配
 列のCDR1配列、CDR2配列、およびCDR3配列を含む、
 ヘテロ二量体多重特異性抗体。

【請求項6】

V_H-1またはV_H-3が、配列番号5、13、21、29、37、45、53、61 50

、 69、77、85、93、101、109、117、125、133、149、157
、 165、173、181、197、205、237、245、261、277、285
、 293、301、309、317、325、333、341、349、357、365
、 373、381、389、397、405、413、421、429、437、445
、 453、461、469、485、493、501、525、533、541、549
、 557、565、613、621、685、693、701、709、717、725
、 733、741、749、757、765、773、781、789、797、805
、 813、821、829、837、845、853、861、869、877、885
、 893、949、957、965、981、989、997、1005、1013、1
021、1029、1037、1045、1053、1069、1077、1085、1 10
093、1101、1109、1117、1125、1133、1141、1149、1
157、1165、1173、1181、1189、1197、1205、1213、1
221、1229、1237、1245、1253、1261、1269、1277、1
285、1293、1301、1309、1317、1325、1333、1341、1
349、1357、1365、1373、1381、1389、1397、1405、1
413、1421、1429、1437、1445、1453、1461、1469、1
477、1485、1493、1501、1509、1517、1525、1533、1
549、1557、1565、1573、1581、1589、1597、1605、1
613、1621、1629、1637、1653、1661、1677、1685、1
693、1701、1709、1717、1725、1733、1741、1749、1 20
757、1765、1773、1781、1789、1797、1805、1813、1
821、1837、1845、1853、1861、1869、1877、1885、1
893、1917、1941、1949、1957、1965、1973、1981、1
989、1997、2005、2013、2021、2029、2037、2045、2
053、2061、2069、2077、2085、2093、2101、2109、2
117、2125、2133、2141、2149、2157、2165、2173、2
181、2189、2197、2205、2213、2221、2229、2237、2
245、2253、2261、2269、2277、2285、2301、2309、2
317、2325、2333、2341、および2349のうちいずれか1つから選 30
択されるV_Hアミノ酸配列を含み；かつ/または
VL-1またはVL-3が、配列番号1、9、17、25、33、41、49、57、
65、73、81、89、97、105、113、121、129、145、153、1
61、169、177、193、201、233、241、257、273、281、2
89、297、305、313、321、329、337、345、353、361、3
69、377、385、393、401、409、417、425、433、441、4
49、457、465、481、489、497、521、529、537、545、5
53、561、609、617、681、689、697、705、713、721、7
29、737、745、753、761、769、777、785、793、801、8
09、817、825、833、841、849、857、865、873、881、8
89、945、953、961、977、985、993、1001、1009、101 40
7、1025、1033、1041、1049、1065、1073、1081、108
9、1097、1105、1113、1121、1129、1137、1145、115
3、1161、1169、1177、1185、1193、1201、1209、121
7、1225、1233、1241、1249、1257、1265、1273、128
1、1289、1297、1305、1313、1321、1329、1337、134
5、1353、1361、1369、1377、1385、1393、1401、140
9、1417、1425、1433、1441、1449、1457、1465、147
3、1481、1489、1497、1505、1513、1521、1529、154
5、1553、1561、1569、1577、1585、1593、1601、160
9、1617、1625、1633、1649、1657、1673、1681、168 50

9、1697、1705、1713、1721、1729、1737、1745、1753、1761、1769、1777、1785、1793、1801、1809、1817、1833、1841、1849、1857、1865、1873、1881、1889、1913、1937、1945、1953、1961、1969、1977、1985、1993、2001、2009、2017、2025、2033、2041、2049、2057、2065、2073、2081、2089、2097、2105、2113、2121、2129、2137、2145、2153、2161、2169、2177、2185、2193、2201、2209、2217、2225、2233、2241、2249、2257、2265、2273、2281、2297、2305、2313、2321、2329、2337、および2345のうちのいずれか1つから選択されるV_Lアミノ酸配列を含み、かつ/または、

VH-2またはVH-4が、配列番号21、29、37、45、125、141、173、181、189、197、205、213、221、229、237、245、253、261、269、325、333、341、397、405、413、477、485、493、501、509、517、549、557、565、573、581、589、597、605、629、637、645、653、661、669、677、685、693、701、709、717、725、733、741、749、757、765、773、789、797、805、813、821、853、861、869、877、885、893、901、909、917、925、933、941、949、973、981、1013、1061、1541、1573、1605、1645、1669、1829、1869、1901、1909、1917、1925、1933、2269、2285、2293、2333、および2349のうちのいずれか1つから選択されるV_Hアミノ酸配列を含み；かつ/または

VL-2またはVL-4が、配列番号17、25、33、41、121、137、169、177、185、193、201、209、217、225、233、241、249、257、265、321、329、337、393、401、409、473、481、489、497、505、513、545、553、561、569、577、585、593、601、625、633、641、649、657、665、673、681、689、697、705、713、721、729、737、745、753、761、769、785、793、801、809、817、849、857、865、873、881、889、897、905、913、921、929、937、945、969、977、1009、1057、1537、1569、1601、1641、1665、1825、1865、1897、1905、1913、1921、1929、2265、2281、2289、2329、および2345のうちのいずれか1つから選択されるV_Lアミノ酸配列を含む、

請求項1に記載のヘテロ二量体多重特異性抗体。

【請求項7】

VL-1およびVH-1の各々が、それぞれ、配列番号1および5；それぞれ、配列番号9および13；それぞれ、配列番号17および21；それぞれ、配列番号25および29；それぞれ、配列番号33および37；それぞれ、配列番号41および45；それぞれ、配列番号49および53；それぞれ、配列番号57および61；それぞれ、配列番号73および77；それぞれ、配列番号89および93；それぞれ、配列番号97および101；それぞれ、配列番号105および109；それぞれ、配列番号113および117；それぞれ、配列番号121および125；それぞれ、配列番号129および133；それぞれ、配列番号145および149；それぞれ、配列番号161および165；それぞれ、配列番号169および173；それぞれ、配列番号177および181；それぞれ、配列番号193および197；それぞれ、配列番号201および205；それぞれ、配列番号233および237；それぞれ、配列番号241および245；それぞれ、配列番号257および261；それぞれ、配列番号273および277；それぞれ、配列番号281および285；それぞれ、配列番号289および293；それぞれ、配列番号297およ

び 3 0 1 ; それぞれ、配列番号 3 0 5 および 3 0 9 ; それぞれ、配列番号 3 1 3 および 3
 1 7 ; それぞれ、配列番号 3 2 1 および 3 2 5 ; それぞれ、配列番号 3 2 9 および 3 3 3
 ; それぞれ、配列番号 3 3 7 および 3 4 1 ; それぞれ、配列番号 3 4 5 および 3 4 9 ; それ
 ぞれ、配列番号 3 5 3 および 3 5 7 ; それぞれ、配列番号 3 6 1 および 3 6 5 ; それぞ
 れ、配列番号 3 6 9 および 3 7 3 ; それぞれ、配列番号 3 7 7 および 3 8 1 ; それぞれ、
 配列番号 3 8 5 および 3 8 9 ; それぞれ、配列番号 3 9 3 および 3 9 7 ; それぞれ、配列
 番号 4 0 1 および 4 0 5 ; それぞれ、配列番号 4 0 9 および 4 1 3 ; それぞれ、配列番号
 4 1 7 および 4 2 1 ; それぞれ、配列番号 4 2 5 および 4 2 9 ; それぞれ、配列番号 4 3
 3 および 4 3 7 ; それぞれ、配列番号 4 4 1 および 4 4 5 ; それぞれ、配列番号 4 4 9 お
 よび 4 5 3 ; それぞれ、配列番号 4 5 7 および 4 6 1 ; それぞれ、配列番号 4 6 5 および
 4 6 9 ; それぞれ、配列番号 4 8 1 および 4 8 5 ; それぞれ、配列番号 4 8 9 および 4 9
 3 ; それぞれ、配列番号 4 9 7 および 5 0 1 ; それぞれ、配列番号 5 2 1 および 5 2 5 ;
 それぞれ、配列番号 5 2 9 および 5 3 3 ; それぞれ、配列番号 5 3 7 および 5 4 1 ; それ
 ぞれ、配列番号 5 4 5 および 5 4 9 ; それぞれ、配列番号 5 5 3 および 5 5 7 ; それぞ
 れ、配列番号 5 6 1 および 5 6 5 ; それぞれ、配列番号 6 0 9 および 6 1 3 ; それぞれ、配
 列番号 6 1 7 および 6 2 1 ; それぞれ、配列番号 6 8 1 および 6 8 5 ; それぞれ、配列番
 号 6 8 9 および 6 9 3 ; それぞれ、配列番号 6 9 7 および 7 0 1 ; それぞれ、配列番号 7
 0 5 および 7 0 9 ; それぞれ、配列番号 7 1 3 および 7 1 7 ; それぞれ、配列番号 7 2 1
 および 7 2 5 ; それぞれ、配列番号 7 2 9 および 7 3 3 ; それぞれ、配列番号 7 3 7 およ
 び 7 4 1 ; それぞれ、配列番号 7 4 5 および 7 4 9 ; それぞれ、配列番号 7 5 3 および 7
 5 7 ; それぞれ、配列番号 7 6 1 および 7 6 5 ; それぞれ、配列番号 7 6 9 および 7 7 3
 ; それぞれ、配列番号 7 8 5 および 7 8 9 ; それぞれ、配列番号 7 9 3 および 7 9 7 ; それ
 ぞれ、配列番号 8 0 1 および 8 0 5 ; それぞれ、配列番号 8 0 9 および 8 1 3 ; それぞ
 れ、配列番号 8 1 7 および 8 2 1 ; それぞれ、配列番号 8 2 5 および 8 2 9 ; それぞれ、
 配列番号 8 3 3 および 8 3 7 ; それぞれ、配列番号 8 4 1 および 8 4 5 ; それぞれ、配列
 番号 8 4 9 および 8 5 3 ; それぞれ、配列番号 8 5 7 および 8 6 1 ; それぞれ、配列番号
 8 6 5 および 8 6 9 ; それぞれ、配列番号 8 7 3 および 8 7 7 ; それぞれ、配列番号 8 8
 1 および 8 8 5 ; それぞれ、配列番号 8 8 9 および 8 9 3 ; それぞれ、配列番号 9 4 5 お
 よび 9 4 9 ; それぞれ、配列番号 9 5 3 および 9 5 7 ; それぞれ、配列番号 9 6 1 および
 9 6 5 ; それぞれ、配列番号 9 7 7 および 9 8 1 ; それぞれ、配列番号 9 8 5 および 9 8
 9 ; それぞれ、配列番号 9 9 3 および 9 9 7 ; それぞれ、配列番号 1 0 0 1 および 1 0 0
 5 ; それぞれ、配列番号 1 0 0 9 および 1 0 1 3 ; それぞれ、配列番号 1 0 1 7 および 1
 0 2 1 ; それぞれ、配列番号 1 0 2 5 および 1 0 2 9 ; それぞれ、配列番号 1 0 3 3 およ
 び 1 0 3 7 ; それぞれ、配列番号 1 0 4 1 および 1 0 4 5 ; それぞれ、配列番号 1 0 6 5
 および 1 0 6 9 ; それぞれ、配列番号 1 0 7 3 および 1 0 7 7 ; それぞれ、配列番号 1 0
 8 1 および 1 0 8 5 ; それぞれ、配列番号 1 0 8 9 および 1 0 9 3 ; それぞれ、配列番号
 1 0 9 7 および 1 1 0 1 ; それぞれ、配列番号 1 1 1 3 および 1 1 1 7 ; それぞれ、配列
 番号 1 1 2 1 および 1 1 2 5 ; それぞれ、配列番号 1 1 2 9 および 1 1 3 3 ; それぞれ、
 配列番号 1 1 3 7 および 1 1 4 1 ; それぞれ、配列番号 1 1 4 5 および 1 1 4 9 ; それぞ
 れ、配列番号 1 1 5 3 および 1 1 5 7 ; それぞれ、配列番号 1 1 6 1 および 1 1 6 5 ; それ
 ぞれ、配列番号 1 1 6 9 および 1 1 7 3 ; それぞれ、配列番号 1 1 8 5 および 1 1 8 9
 ; それぞれ、配列番号 1 1 9 3 および 1 1 9 7 ; それぞれ、配列番号 1 2 0 1 および 1 2
 0 5 ; それぞれ、配列番号 1 2 0 9 および 1 2 1 3 ; それぞれ、配列番号 1 2 1 7 および
 1 2 2 1 ; それぞれ、配列番号 1 2 2 5 および 1 2 2 9 ; それぞれ、配列番号 1 2 3 3 お
 よび 1 2 3 7 ; それぞれ、配列番号 1 2 4 1 および 1 2 4 5 ; それぞれ、配列番号 1 2 4
 9 および 1 2 5 3 ; それぞれ、配列番号 1 2 5 7 および 1 2 6 1 ; それぞれ、配列番号 1
 2 6 5 および 1 2 6 9 ; それぞれ、配列番号 1 2 7 3 および 1 2 7 7 ; それぞれ、配列番
 号 1 2 8 1 および 1 2 8 5 ; それぞれ、配列番号 1 2 8 9 および 1 2 9 3 ; それぞれ、配
 列番号 1 2 9 7 および 1 3 0 1 ; それぞれ、配列番号 1 3 0 5 および 1 3 0 9 ; それぞれ
 、配列番号 1 3 1 3 および 1 3 1 7 ; それぞれ、配列番号 1 3 2 1 および 1 3 2 5 ; それ

10

20

30

40

50

ぞれ、配列番号1329および1333；それぞれ、配列番号1337および1341；
 それぞれ、配列番号1345および1349；それぞれ、配列番号1353および135
 7；それぞれ、配列番号1361および1365；それぞれ、配列番号1369および1
 373；それぞれ、配列番号1377および1381；それぞれ、配列番号1385およ
 び1389；それぞれ、配列番号1393および1397；それぞれ、配列番号1401
 および1405；それぞれ、配列番号1409および1413；それぞれ、配列番号14
 17および1421；それぞれ、配列番号1433および1437；それぞれ、配列番号
 1441および1445；それぞれ、配列番号1457および1461；それぞれ、配列
 番号1465および1469；それぞれ、配列番号1473および1477；それぞれ、
 配列番号1481および1485；それぞれ、配列番号1489および1493；それぞ
 れ、配列番号1497および1501；それぞれ、配列番号1505および1509；そ
 れぞれ、配列番号1513および1517；それぞれ、配列番号1521および1525
 ；それぞれ、配列番号1529および1533；それぞれ、配列番号1545および15
 49；それぞれ、配列番号1553および1557；それぞれ、配列番号1561および
 1565；それぞれ、配列番号1569および1573；それぞれ、配列番号1577お
 よび1581；それぞれ、配列番号1585および1589；それぞれ、配列番号159
 3および1597；それぞれ、配列番号1601および1605；それぞれ、配列番号1
 609および1613；それぞれ、配列番号1617および1621；それぞれ、配列番
 号1625および1629；それぞれ、配列番号1633および1637；それぞれ、配
 列番号1649および1653；それぞれ、配列番号1657および1661；それぞれ
 、配列番号1673および1677；それぞれ、配列番号1681および1685；それ
 ぞれ、配列番号1689および1693；それぞれ、配列番号1697および1701；
 それぞれ、配列番号1705および1709；それぞれ、配列番号1713および171
 7；それぞれ、配列番号1721および1725；それぞれ、配列番号1729および1
 733；それぞれ、配列番号1737および1741；それぞれ、配列番号1745およ
 び1749；それぞれ、配列番号1753および1757；それぞれ、配列番号1761
 および1765；それぞれ、配列番号1769および1773；それぞれ、配列番号17
 77および1781；それぞれ、配列番号1785および1789；それぞれ、配列番号
 1793および1797；それぞれ、配列番号1801および1805；それぞれ、配列
 番号1809および1813；それぞれ、配列番号1817および1821；それぞれ、
 配列番号1833および1837；それぞれ、配列番号1841および1845；それぞ
 れ、配列番号1849および1853；それぞれ、配列番号1857および1861；そ
 れぞれ、配列番号1865および1869；それぞれ、配列番号1873および1877
 ；それぞれ、配列番号1881および1885；それぞれ、配列番号1889および18
 93；それぞれ、配列番号1913および1917；それぞれ、配列番号1937および
 1941；それぞれ、配列番号1945および1949；それぞれ、配列番号1953お
 よび1957；それぞれ、配列番号1961および1965；それぞれ、配列番号196
 9および1973；それぞれ、配列番号1977および1981；それぞれ、配列番号1
 985および1989；それぞれ、配列番号1993および1997；それぞれ、配列番
 号2001および2005；それぞれ、配列番号2009および2013；それぞれ、配
 列番号2017および2021；それぞれ、配列番号2025および2029；それぞれ
 、配列番号2033および2037；それぞれ、配列番号2041および2045；それ
 ぞれ、配列番号2049および2053；それぞれ、配列番号2057および2061；
 それぞれ、配列番号2065および2069；それぞれ、配列番号2073および207
 7；それぞれ、配列番号2081および2085；それぞれ、配列番号2089および2
 093；それぞれ、配列番号2097および2101；それぞれ、配列番号2105およ
 び2109；それぞれ、配列番号2113および2117；それぞれ、配列番号2121
 および2125；それぞれ、配列番号2129および2133；それぞれ、配列番号21
 37および2141；それぞれ、配列番号2145および2149；それぞれ、配列番号
 2153および2157；それぞれ、配列番号2161および2165；それぞれ、配列

10

20

30

40

50

番号 2 1 6 9 および 2 1 7 3 ; それぞれ、配列番号 2 1 7 7 および 2 1 8 1 ; それぞれ、配列番号 2 1 8 5 および 2 1 8 9 ; それぞれ、配列番号 2 1 9 3 および 2 1 9 7 ; それぞれ、配列番号 2 2 0 1 および 2 2 0 5 ; それぞれ、配列番号 2 2 0 9 および 2 2 1 3 ; それぞれ、配列番号 2 2 1 7 および 2 2 2 1 ; それぞれ、配列番号 2 2 2 5 および 2 2 2 9 ; それぞれ、配列番号 2 2 3 3 および 2 2 3 7 ; それぞれ、配列番号 2 2 4 1 および 2 2 4 5 ; それぞれ、配列番号 2 2 4 9 および 2 2 5 3 ; それぞれ、配列番号 2 2 5 7 および 2 2 6 1 ; それぞれ、配列番号 2 2 7 3 および 2 2 7 7 ; それぞれ、配列番号 2 2 8 1 および 2 2 8 5 ; それぞれ、配列番号 2 3 0 5 および 2 3 0 9 ; それぞれ、配列番号 2 3 1 3 および 2 3 1 7 ; それぞれ、配列番号 2 3 2 1 および 2 3 2 5 ; それぞれ、配列番号 2 3 2 9 および 2 3 3 3 ; それぞれ、配列番号 2 3 3 7 および 2 3 4 1 ; ならびに、それぞれ、配列番号 2 3 4 5 および 2 3 4 9 からなる群から選択される、V_Lアミノ酸配列および V_Hアミノ酸配列を含む、
または、

V_L - 3 および V_H - 3 の各々が、それぞれ、配列番号 1 および 5 ; それぞれ、配列番号 9 および 1 3 ; それぞれ、配列番号 1 7 および 2 1 ; それぞれ、配列番号 2 5 および 2 9 ; それぞれ、配列番号 3 3 および 3 7 ; それぞれ、配列番号 4 1 および 4 5 ; それぞれ、配列番号 4 9 および 5 3 ; それぞれ、配列番号 5 7 および 6 1 ; それぞれ、配列番号 7 3 および 7 7 ; それぞれ、配列番号 8 9 および 9 3 ; それぞれ、配列番号 9 7 および 1 0 1 ; それぞれ、配列番号 1 0 5 および 1 0 9 ; それぞれ、配列番号 1 1 3 および 1 1 7 ; それぞれ、配列番号 1 2 1 および 1 2 5 ; それぞれ、配列番号 1 2 9 および 1 3 3 ; それぞれ、配列番号 1 4 5 および 1 4 9 ; それぞれ、配列番号 1 6 1 および 1 6 5 ; それぞれ、配列番号 1 6 9 および 1 7 3 ; それぞれ、配列番号 1 7 7 および 1 8 1 ; それぞれ、配列番号 1 9 3 および 1 9 7 ; それぞれ、配列番号 2 0 1 および 2 0 5 ; それぞれ、配列番号 2 3 3 および 2 3 7 ; それぞれ、配列番号 2 4 1 および 2 4 5 ; それぞれ、配列番号 2 5 7 および 2 6 1 ; それぞれ、配列番号 2 7 3 および 2 7 7 ; それぞれ、配列番号 2 8 1 および 2 8 5 ; それぞれ、配列番号 2 8 9 および 2 9 3 ; それぞれ、配列番号 2 9 7 および 3 0 1 ; それぞれ、配列番号 3 0 5 および 3 0 9 ; それぞれ、配列番号 3 1 3 および 3 1 7 ; それぞれ、配列番号 3 2 1 および 3 2 5 ; それぞれ、配列番号 3 2 9 および 3 3 3 ; それぞれ、配列番号 3 3 7 および 3 4 1 ; それぞれ、配列番号 3 4 5 および 3 4 9 ; それぞれ、配列番号 3 5 3 および 3 5 7 ; それぞれ、配列番号 3 6 1 および 3 6 5 ; それぞれ、配列番号 3 6 9 および 3 7 3 ; それぞれ、配列番号 3 7 7 および 3 8 1 ; それぞれ、配列番号 3 8 5 および 3 8 9 ; それぞれ、配列番号 3 9 3 および 3 9 7 ; それぞれ、配列番号 4 0 1 および 4 0 5 ; それぞれ、配列番号 4 0 9 および 4 1 3 ; それぞれ、配列番号 4 1 7 および 4 2 1 ; それぞれ、配列番号 4 2 5 および 4 2 9 ; それぞれ、配列番号 4 3 3 および 4 3 7 ; それぞれ、配列番号 4 4 1 および 4 4 5 ; それぞれ、配列番号 4 4 9 および 4 5 3 ; それぞれ、配列番号 4 5 7 および 4 6 1 ; それぞれ、配列番号 4 6 5 および 4 6 9 ; それぞれ、配列番号 4 8 1 および 4 8 5 ; それぞれ、配列番号 4 8 9 および 4 9 3 ; それぞれ、配列番号 4 9 7 および 5 0 1 ; それぞれ、配列番号 5 2 1 および 5 2 5 ; それぞれ、配列番号 5 2 9 および 5 3 3 ; それぞれ、配列番号 5 3 7 および 5 4 1 ; それぞれ、配列番号 5 4 5 および 5 4 9 ; それぞれ、配列番号 5 5 3 および 5 5 7 ; それぞれ、配列番号 5 6 1 および 5 6 5 ; それぞれ、配列番号 6 0 9 および 6 1 3 ; それぞれ、配列番号 6 1 7 および 6 2 1 ; それぞれ、配列番号 6 8 1 および 6 8 5 ; それぞれ、配列番号 6 8 9 および 6 9 3 ; それぞれ、配列番号 6 9 7 および 7 0 1 ; それぞれ、配列番号 7 0 5 および 7 0 9 ; それぞれ、配列番号 7 1 3 および 7 1 7 ; それぞれ、配列番号 7 2 1 および 7 2 5 ; それぞれ、配列番号 7 2 9 および 7 3 3 ; それぞれ、配列番号 7 3 7 および 7 4 1 ; それぞれ、配列番号 7 4 5 および 7 4 9 ; それぞれ、配列番号 7 5 3 および 7 5 7 ; それぞれ、配列番号 7 6 1 および 7 6 5 ; それぞれ、配列番号 7 6 9 および 7 7 3 ; それぞれ、配列番号 7 8 5 および 7 8 9 ; それぞれ、配列番号 7 9 3 および 7 9 7 ; それぞれ、配列番号 8 0 1 および 8 0 5 ; それぞれ、配列番号 8 0 9 および 8 1 3 ; それぞれ、配列番号 8 1 7 および 8 2 1 ; それぞれ、配列番号 8 2 5 および 8 2 9 ; それぞれ、配

10

20

30

40

50

33 ; それぞれ、配列番号 1737 および 1741 ; それぞれ、配列番号 1745 および 1749 ; それぞれ、配列番号 1753 および 1757 ; それぞれ、配列番号 1761 および 1765 ; それぞれ、配列番号 1769 および 1773 ; それぞれ、配列番号 1777 および 1781 ; それぞれ、配列番号 1785 および 1789 ; それぞれ、配列番号 1793 および 1797 ; それぞれ、配列番号 1801 および 1805 ; それぞれ、配列番号 1809 および 1813 ; それぞれ、配列番号 1817 および 1821 ; それぞれ、配列番号 1833 および 1837 ; それぞれ、配列番号 1841 および 1845 ; それぞれ、配列番号 1849 および 18

53 ; それぞれ、配列番号 1857 および 1861 ; それぞれ、配列番号 1865 および 1869 ; それぞれ、配列番号 1873 および 1877 ; それぞれ、配列番号 1881 および 1885 ; それぞれ、配列番号 1889 および 1893 ; それぞれ、配列番号 1913 および 1917 ; それぞれ、配列番号 1937 および 1941 ; それぞれ、配列番号 1945 および 1949 ; それぞれ、配列番号 1953 および 1957 ; それぞれ、配列番号 1961 および 1965 ; それぞれ、配列番号 1969 および 1973 ; それぞれ、配列番号 1977 および 1981 ; それぞれ、配列番号 1985 および 1989 ; それぞれ、配列番号 1993 および 1997 ; それぞれ、配列番号 2001 および 2005 ; それぞれ、配列番号 2009 および 2013 ; それぞれ、配列番号 2017 および 2021 ; それぞれ、配列番号 2025 および 2029 ; それぞれ、配列番号 2033 および 2037 ; それぞれ、配列番号 2041 および 2045 ; それぞれ、配列番号 2049 および 2053 ; それぞれ、配列番号 2057 および 2061 ; それぞれ、配列番号 2065 および 2069 ; それぞれ、配列番号 2073 および 2077 ; それぞれ、配列番号 2081 および 2085 ; それぞれ、配列番号 2089 および 2093 ; それぞれ、配列番号 2097 および 2101 ; それぞれ、配列番号 2105 および 2109 ; それぞれ、配列番号 2113 および 2117 ; それぞれ、配列番号 2121 および 2125 ; それぞれ、配列番号 2129 および 2133 ; それぞれ、配列番号 2137 および 2141 ; それぞれ、配列番号 2145 および 2149 ; それぞれ、配列番号 2153 および 2157 ; それぞれ、配列番号 2161 および 2165 ; それぞれ、配列番号 2169 および 2173 ; それぞれ、配列番号 2177 および 2181 ; それぞれ、配列番号 2185 および 2189 ; それぞれ、配列番号 2193 および 2197 ; それぞれ、配列番号 2201 および 2205 ; それぞれ、配列番号 2209 および 2213 ; それぞれ、配列番号 2217 および 2221 ; それぞれ、配列番号 2225 および 2229 ; それぞれ、配列番号 2233 および 2237 ; それぞれ、配列番号 2241 および 2245 ; それぞれ、配列番号 2249 および 2253 ; それぞれ、配列番号 2257 および 2261 ; それぞれ、配列番号 2273 および 2277 ; それぞれ、配列番号 2281 および 2285 ; それぞれ、配列番号 2305 および 2309 ; それぞれ、配列番号 2313 および 2317 ; それぞれ、配列番号 2321 および 2325 ; それぞれ、配列番号 2329 および 2333 ; それぞれ、配列番号 2337 および 2341 ; ならびに、それぞれ、配列番号 2345 および 2349 からなる群から選択される、 V_L アミノ酸配列および V_H アミノ酸配列を含む、

請求項 1 に記載のヘテロ二量体多重特異性抗体。

【請求項 8】

$V_L - 1$ および $V_H - 1$ の各々が、それぞれ、配列番号 9 および 13 ; それぞれ、配列番号 49 および 53 ; それぞれ、配列番号 57 および 61 ; それぞれ、配列番号 65 および 69 ; それぞれ、配列番号 81 および 85 ; それぞれ、配列番号 153 および 157 ; それぞれ、配列番号 161 および 165 ; それぞれ、配列番号 193 および 197 ; それぞれ、配列番号 201 および 205 ; それぞれ、配列番号 273 および 277 ; それぞれ、配列番号 281 および 285 ; それぞれ、配列番号 289 および 293 ; それぞれ、配列番号 297 および 301 ; それぞれ、配列番号 305 および 309 ; それぞれ、配列番号 313 および 317 ; それぞれ、配列番号 361 および 365 ; それぞれ、配列番号 377 および 381 ; それぞれ、配列番号 393 および 397 ; それぞれ、配列番号 401 および 405 ; それぞれ、配列番号 409 および 413 ; それぞれ、配列番号 417 およ

10

20

30

40

50

び 4 2 1 ; それぞれ、配列番号 4 2 5 および 4 2 9 ; それぞれ、配列番号 4 3 3 および 4
3 7 ; それぞれ、配列番号 4 4 1 および 4 4 5 ; それぞれ、配列番号 4 4 9 および 4 5 3
; それぞれ、配列番号 4 5 7 および 4 6 1 ; それぞれ、配列番号 4 6 5 および 4 6 9 ; それ
れぞれ、配列番号 6 8 1 および 6 8 5 ; それぞれ、配列番号 6 8 9 および 6 9 3 ; それぞ
れ、配列番号 6 9 7 および 7 0 1 ; それぞれ、配列番号 7 0 5 および 7 0 9 ; それぞれ、
配列番号 7 1 3 および 7 1 7 ; それぞれ、配列番号 7 2 1 および 7 2 5 ; それぞれ、配列
番号 7 3 7 および 7 4 1 ; それぞれ、配列番号 7 4 5 および 7 4 9 ; それぞれ、配列番号
7 5 3 および 7 5 7 ; それぞれ、配列番号 7 6 1 および 7 6 5 ; それぞれ、配列番号 7 7
7 および 7 8 1 ; それぞれ、配列番号 8 2 5 および 8 2 9 ; それぞれ、配列番号 8 3 3 お
よび 8 3 7 ; それぞれ、配列番号 8 4 1 および 8 4 5 ; それぞれ、配列番号 9 5 3 および
9 5 7 ; それぞれ、配列番号 9 6 1 および 9 6 5 ; それぞれ、配列番号 9 7 7 および 9 8
1 ; それぞれ、配列番号 9 9 3 および 9 9 7 ; それぞれ、配列番号 1 0 0 1 および 1 0 0
5 ; それぞれ、配列番号 1 0 0 9 および 1 0 1 3 ; それぞれ、配列番号 1 0 1 7 および 1
0 2 1 ; それぞれ、配列番号 1 0 3 3 および 1 0 3 7 ; それぞれ、配列番号 1 0 4 9 およ
び 1 0 5 3 ; それぞれ、配列番号 1 0 7 3 および 1 0 7 7 ; それぞれ、配列番号 1 0 8 1
および 1 0 8 5 ; それぞれ、配列番号 1 0 8 9 および 1 0 9 3 ; それぞれ、配列番号 1 1
0 5 および 1 1 0 9 ; それぞれ、配列番号 1 1 2 9 および 1 1 3 3 ; それぞれ、配列番号
1 1 3 7 および 1 1 4 1 ; それぞれ、配列番号 1 1 5 3 および 1 1 5 7 ; それぞれ、配列
番号 1 1 6 1 および 1 1 6 5 ; それぞれ、配列番号 1 1 7 7 および 1 1 8 1 ; それぞれ、
配列番号 1 2 2 5 および 1 2 2 9 ; それぞれ、配列番号 1 2 4 1 および 1 2 4 5 ; それぞ
れ、配列番号 1 2 5 7 および 1 2 6 1 ; それぞれ、配列番号 1 2 6 5 および 1 2 6 9 ; それ
れぞれ、配列番号 1 2 9 7 および 1 3 0 1 ; それぞれ、配列番号 1 3 9 3 および 1 3 9 7
; それぞれ、配列番号 1 4 0 9 および 1 4 1 3 ; それぞれ、配列番号 1 4 2 5 および 1 4
2 9 ; それぞれ、配列番号 1 4 4 1 および 1 4 4 5 ; それぞれ、配列番号 1 4 4 9 および
1 4 5 3 ; それぞれ、配列番号 1 4 5 7 および 1 4 6 1 ; それぞれ、配列番号 1 4 6 5 お
よび 1 4 6 9 ; それぞれ、配列番号 1 4 7 3 および 1 4 7 7 ; それぞれ、配列番号 1 4 8
1 および 1 4 8 5 ; それぞれ、配列番号 1 4 9 7 および 1 5 0 1 ; それぞれ、配列番号 1
5 0 5 および 1 5 0 9 ; それぞれ、配列番号 1 5 1 3 および 1 5 1 7 ; それぞれ、配列番
号 1 5 2 1 および 1 5 2 5 ; それぞれ、配列番号 1 5 2 9 および 1 5 3 3 ; それぞれ、配
列番号 1 5 4 5 および 1 5 4 9 ; それぞれ、配列番号 1 5 5 3 および 1 5 5 7 ; それぞれ
、配列番号 1 5 6 1 および 1 5 6 5 ; それぞれ、配列番号 1 5 6 9 および 1 5 7 3 ; それ
れぞれ、配列番号 1 5 7 7 および 1 5 8 1 ; それぞれ、配列番号 1 5 8 5 および 1 5 8 9 ;
それぞれ、配列番号 1 6 0 9 および 1 6 1 3 ; それぞれ、配列番号 1 6 1 7 および 1 6 2
1 ; それぞれ、配列番号 1 6 4 9 および 1 6 5 3 ; それぞれ、配列番号 1 6 5 7 および 1
6 6 1 ; それぞれ、配列番号 1 6 7 3 および 1 6 7 7 ; それぞれ、配列番号 1 6 8 9 およ
び 1 6 9 3 ; それぞれ、配列番号 1 6 9 7 および 1 7 0 1 ; それぞれ、配列番号 1 7 0 5
および 1 7 0 9 ; それぞれ、配列番号 1 7 1 3 および 1 7 1 7 ; それぞれ、配列番号 1 7
2 1 および 1 7 2 5 ; それぞれ、配列番号 1 7 2 9 および 1 7 3 3 ; それぞれ、配列番号
1 7 4 5 および 1 7 4 9 ; それぞれ、配列番号 1 7 5 3 および 1 7 5 7 ; それぞれ、配列
番号 1 7 6 1 および 1 7 6 5 ; それぞれ、配列番号 1 7 6 9 および 1 7 7 3 ; それぞれ、
配列番号 1 7 7 7 および 1 7 8 1 ; それぞれ、配列番号 1 7 8 5 および 1 7 8 9 ; それぞ
れ、配列番号 1 7 9 3 および 1 7 9 7 ; それぞれ、配列番号 1 8 1 7 および 1 8 2 1 ; そ
れぞれ、配列番号 1 8 3 3 および 1 8 3 7 ; それぞれ、配列番号 1 8 4 1 および 1 8 4 5
; それぞれ、配列番号 1 8 4 9 および 1 8 5 3 ; それぞれ、配列番号 1 8 5 7 および 1 8
6 1 ; それぞれ、配列番号 1 8 6 5 および 1 8 6 9 ; それぞれ、配列番号 1 8 8 9 および
1 8 9 3 ; それぞれ、配列番号 2 2 5 7 および 2 2 6 1 ; それぞれ、配列番号 2 2 6 5 お
よび 2 2 6 9 ; それぞれ、配列番号 2 2 8 1 および 2 2 8 5 ; それぞれ、配列番号 2 2 9
7 および 2 3 0 1 ; それぞれ、配列番号 2 3 0 5 および 2 3 0 9 ; それぞれ、配列番号 2
3 1 3 および 2 3 1 7 ; それぞれ、配列番号 2 3 2 1 および 2 3 2 5 ; それぞれ、配列番
号 2 3 2 9 および 2 3 3 3 ; それぞれ、配列番号 2 3 3 7 および 2 3 4 1 ; ならびに、そ

10

20

30

40

50

れぞれ、配列番号 2345 および 2349 からなる群から選択される、V_Lアミノ酸配列および V_Hアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載のヘテロ二量体多重特異性抗体。

【請求項 9】

V_L-3 および V_H-3 の各々が、それぞれ、配列番号 9 および 13 ; それぞれ、配列番号 49 および 53 ; それぞれ、配列番号 57 および 61 ; それぞれ、配列番号 65 および 69 ; それぞれ、配列番号 81 および 85 ; それぞれ、配列番号 153 および 157 ; それぞれ、配列番号 161 および 165 ; それぞれ、配列番号 193 および 197 ; それぞれ、配列番号 201 および 205 ; それぞれ、配列番号 273 および 277 ; それぞれ、配列番号 281 および 285 ; それぞれ、配列番号 289 および 293 ; それぞれ、配列番号 297 および 301 ; それぞれ、配列番号 305 および 309 ; それぞれ、配列番号 313 および 317 ; それぞれ、配列番号 361 および 365 ; それぞれ、配列番号 377 および 381 ; それぞれ、配列番号 393 および 397 ; それぞれ、配列番号 401 および 405 ; それぞれ、配列番号 409 および 413 ; それぞれ、配列番号 417 および 421 ; それぞれ、配列番号 425 および 429 ; それぞれ、配列番号 433 および 437 ; それぞれ、配列番号 441 および 445 ; それぞれ、配列番号 449 および 453 ; それぞれ、配列番号 457 および 461 ; それぞれ、配列番号 465 および 469 ; それぞれ、配列番号 681 および 685 ; それぞれ、配列番号 689 および 693 ; それぞれ、配列番号 697 および 701 ; それぞれ、配列番号 705 および 709 ; それぞれ、配列番号 713 および 717 ; それぞれ、配列番号 721 および 725 ; それぞれ、配列番号 737 および 741 ; それぞれ、配列番号 745 および 749 ; それぞれ、配列番号 753 および 757 ; それぞれ、配列番号 761 および 765 ; それぞれ、配列番号 777 および 781 ; それぞれ、配列番号 825 および 829 ; それぞれ、配列番号 833 および 837 ; それぞれ、配列番号 841 および 845 ; それぞれ、配列番号 953 および 957 ; それぞれ、配列番号 961 および 965 ; それぞれ、配列番号 977 および 981 ; それぞれ、配列番号 993 および 997 ; それぞれ、配列番号 1001 および 1005 ; それぞれ、配列番号 1009 および 1013 ; それぞれ、配列番号 1017 および 1021 ; それぞれ、配列番号 1033 および 1037 ; それぞれ、配列番号 1049 および 1053 ; それぞれ、配列番号 1073 および 1077 ; それぞれ、配列番号 1081 および 1085 ; それぞれ、配列番号 1089 および 1093 ; それぞれ、配列番号 1105 および 1109 ; それぞれ、配列番号 1129 および 1133 ; それぞれ、配列番号 1137 および 1141 ; それぞれ、配列番号 1153 および 1157 ; それぞれ、配列番号 1161 および 1165 ; それぞれ、配列番号 1177 および 1181 ; それぞれ、配列番号 1225 および 1229 ; それぞれ、配列番号 1241 および 1245 ; それぞれ、配列番号 1257 および 1261 ; それぞれ、配列番号 1265 および 1269 ; それぞれ、配列番号 1297 および 1301 ; それぞれ、配列番号 1393 および 1397 ; それぞれ、配列番号 1409 および 1413 ; それぞれ、配列番号 1425 および 1429 ; それぞれ、配列番号 1441 および 1445 ; それぞれ、配列番号 1449 および 1453 ; それぞれ、配列番号 1457 および 1461 ; それぞれ、配列番号 1465 および 1469 ; それぞれ、配列番号 1473 および 1477 ; それぞれ、配列番号 1481 および 1485 ; それぞれ、配列番号 1497 および 1501 ; それぞれ、配列番号 1505 および 1509 ; それぞれ、配列番号 1513 および 1517 ; それぞれ、配列番号 1521 および 1525 ; それぞれ、配列番号 1529 および 1533 ; それぞれ、配列番号 1545 および 1549 ; それぞれ、配列番号 1553 および 1557 ; それぞれ、配列番号 1561 および 1565 ; それぞれ、配列番号 1569 および 1573 ; それぞれ、配列番号 1577 および 1581 ; それぞれ、配列番号 1585 および 1589 ; それぞれ、配列番号 1609 および 1613 ; それぞれ、配列番号 1617 および 1621 ; それぞれ、配列番号 1649 および 1653 ; それぞれ、配列番号 1657 および 1661 ; それぞれ、配列番号 1673 および 1677 ; それぞれ、配列番号 1689 および 1693 ; それぞれ、配列番号 1697 および 1701 ; それぞれ、配列番号 1705 および 1709 ; それぞれ、配列番号 1713 および 1717 ; それぞれ、配列番号 17

10

20

30

40

50

2 1 および 1 7 2 5 ; それぞれ、配列番号 1 7 2 9 および 1 7 3 3 ; それぞれ、配列番号 1 7 4 5 および 1 7 4 9 ; それぞれ、配列番号 1 7 5 3 および 1 7 5 7 ; それぞれ、配列番号 1 7 6 1 および 1 7 6 5 ; それぞれ、配列番号 1 7 6 9 および 1 7 7 3 ; それぞれ、配列番号 1 7 7 7 および 1 7 8 1 ; それぞれ、配列番号 1 7 8 5 および 1 7 8 9 ; それぞれ、配列番号 1 7 9 3 および 1 7 9 7 ; それぞれ、配列番号 1 8 1 7 および 1 8 2 1 ; それぞれ、配列番号 1 8 3 3 および 1 8 3 7 ; それぞれ、配列番号 1 8 4 1 および 1 8 4 5 ; それぞれ、配列番号 1 8 4 9 および 1 8 5 3 ; それぞれ、配列番号 1 8 5 7 および 1 8 6 1 ; それぞれ、配列番号 1 8 6 5 および 1 8 6 9 ; それぞれ、配列番号 1 8 8 9 および 1 8 9 3 ; それぞれ、配列番号 2 2 5 7 および 2 2 6 1 ; それぞれ、配列番号 2 2 6 5 および 2 2 6 9 ; それぞれ、配列番号 2 2 8 1 および 2 2 8 5 ; それぞれ、配列番号 2 2 9 7 および 2 3 0 1 ; それぞれ、配列番号 2 3 0 5 および 2 3 0 9 ; それぞれ、配列番号 2 3 1 3 および 2 3 1 7 ; それぞれ、配列番号 2 3 2 1 および 2 3 2 5 ; それぞれ、配列番号 2 3 2 9 および 2 3 3 3 ; それぞれ、配列番号 2 3 3 7 および 2 3 4 1 ; ならびに、それぞれ、配列番号 2 3 4 5 および 2 3 4 9 からなる群から選択される、V_Lアミノ酸配列およびV_Hアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載のヘテロ二量体多重特異性抗体。

10

【請求項 1 0】

V_L - 4 および V_H - 4 の各々が、それぞれ、配列番号 1 7 および 2 1 ; それぞれ、配列番号 2 5 および 2 9 ; それぞれ、配列番号 3 3 および 3 7 ; それぞれ、配列番号 4 1 および 4 5 ; それぞれ、配列番号 1 2 1 および 1 2 5 ; それぞれ、配列番号 1 3 7 および 1 4 1 ; それぞれ、配列番号 1 6 9 および 1 7 3 ; それぞれ、配列番号 1 7 7 および 1 8 1 ; それぞれ、配列番号 1 8 5 および 1 8 9 ; それぞれ、配列番号 1 9 3 および 1 9 7 ; それぞれ、配列番号 2 0 1 および 2 0 5 ; それぞれ、配列番号 2 0 9 および 2 1 3 ; それぞれ、配列番号 2 1 7 および 2 2 1 ; それぞれ、配列番号 2 2 5 および 2 2 9 ; それぞれ、配列番号 2 3 3 および 2 3 7 ; それぞれ、配列番号 2 4 1 および 2 4 5 ; それぞれ、配列番号 2 4 9 および 2 5 3 ; それぞれ、配列番号 2 5 7 および 2 6 1 ; それぞれ、配列番号 2 6 5 および 2 6 9 ; それぞれ、配列番号 3 2 1 および 3 2 5 ; それぞれ、配列番号 3 2 9 および 3 3 3 ; それぞれ、配列番号 3 3 7 および 3 4 1 ; それぞれ、配列番号 3 9 3 および 3 9 7 ; それぞれ、配列番号 4 0 1 および 4 0 5 ; それぞれ、配列番号 4 0 9 および 4 1 3 ; それぞれ、配列番号 4 7 3 および 4 7 7 ; それぞれ、配列番号 4 8 1 および 4 8 5 ; それぞれ、配列番号 4 8 9 および 4 9 3 ; それぞれ、配列番号 4 9 7 および 5 0 1 ; それぞれ、配列番号 5 0 5 および 5 0 9 ; それぞれ、配列番号 5 1 3 および 5 1 7 ; それぞれ、配列番号 5 4 5 および 5 4 9 ; それぞれ、配列番号 5 5 3 および 5 5 7 ; それぞれ、配列番号 5 6 1 および 5 6 5 ; それぞれ、配列番号 5 6 9 および 5 7 3 ; それぞれ、配列番号 5 7 7 および 5 8 1 ; それぞれ、配列番号 5 8 5 および 5 8 9 ; それぞれ、配列番号 5 9 3 および 5 9 7 ; それぞれ、配列番号 6 0 1 および 6 0 5 ; それぞれ、配列番号 6 2 5 および 6 2 9 ; それぞれ、配列番号 6 3 3 および 6 3 7 ; それぞれ、配列番号 6 4 1 および 6 4 5 ; それぞれ、配列番号 6 4 9 および 6 5 3 ; それぞれ、配列番号 6 5 7 および 6 6 1 ; それぞれ、配列番号 6 6 5 および 6 6 9 ; それぞれ、配列番号 6 7 3 および 6 7 7 ; それぞれ、配列番号 6 8 1 および 6 8 5 ; それぞれ、配列番号 6 8 9 および 6 9 3 ; それぞれ、配列番号 6 9 7 および 7 0 1 ; それぞれ、配列番号 7 0 5 および 7 0 9 ; それぞれ、配列番号 7 1 3 および 7 1 7 ; それぞれ、配列番号 7 2 1 および 7 2 5 ; それぞれ、配列番号 7 2 9 および 7 3 3 ; それぞれ、配列番号 7 3 7 および 7 4 1 ; それぞれ、配列番号 7 4 5 および 7 4 9 ; それぞれ、配列番号 7 5 3 および 7 5 7 ; それぞれ、配列番号 7 6 1 および 7 6 5 ; それぞれ、配列番号 7 6 9 および 7 7 3 ; それぞれ、配列番号 7 8 5 および 7 8 9 ; それぞれ、配列番号 7 9 3 および 7 9 7 ; それぞれ、配列番号 8 0 1 および 8 0 5 ; それぞれ、配列番号 8 0 9 および 8 1 3 ; それぞれ、配列番号 8 1 7 および 8 2 1 ; それぞれ、配列番号 8 4 9 および 8 5 3 ; それぞれ、配列番号 8 5 7 および 8 6 1 ; それぞれ、配列番号 8 6 5 および 8 6 9 ; それぞれ、配列番号 8 7 3 および 8 7 7 ; それぞれ、配列番号 8 8 1 および 8 8 5 ; それぞれ、配列番号 8 8 9 および 8 9 3 ; それぞれ、配列番号 8 9 7 および 9 0 1 ; それぞれ、配列番号 9 0 5 および 9 0 9 ; それ

20

30

40

50

ぞれ、配列番号 9 1 3 および 9 1 7 ; それぞれ、配列番号 9 2 1 および 9 2 5 ; それぞれ、配列番号 9 2 9 および 9 3 3 ; それぞれ、配列番号 9 3 7 および 9 4 1 ; それぞれ、配列番号 9 4 5 および 9 4 9 ; それぞれ、配列番号 9 6 9 および 9 7 3 ; それぞれ、配列番号 9 7 7 および 9 8 1 ; それぞれ、配列番号 1 0 0 9 および 1 0 1 3 ; それぞれ、配列番号 1 0 5 7 および 1 0 6 1 ; それぞれ、配列番号 1 5 3 7 および 1 5 4 1 ; それぞれ、配列番号 1 5 6 9 および 1 5 7 3 ; それぞれ、配列番号 1 6 0 1 および 1 6 0 5 ; それぞれ、配列番号 1 6 4 1 および 1 6 4 5 ; それぞれ、配列番号 1 6 6 5 および 1 6 6 9 ; それぞれ、配列番号 1 8 2 5 および 1 8 2 9 ; それぞれ、配列番号 1 8 6 5 および 1 8 6 9 ; それぞれ、配列番号 1 8 9 7 および 1 9 0 1 ; それぞれ、配列番号 1 9 0 5 および 1 9 0 9 ; それぞれ、配列番号 1 9 1 3 および 1 9 1 7 ; それぞれ、配列番号 1 9 2 1 および 1 9 2 5 ; それぞれ、配列番号 1 9 2 9 および 1 9 3 3 ; それぞれ、配列番号 2 2 6 5 および 2 2 6 9 ; それぞれ、配列番号 2 2 8 1 および 2 2 8 5 ; それぞれ、配列番号 2 2 8 9 および 2 2 9 3 ; それぞれ、配列番号 2 3 2 9 および 2 3 3 3 ; ならびに、それぞれ、配列番号 2 3 4 5 および 2 3 4 9 からなる群から選択される、 V_L アミノ酸配列および V_H アミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載のヘテロ二量体多重特異性抗体。

10

【請求項 1 1】

第 1 の免疫グロブリンまたは第 3 の免疫グロブリンが、a 2 b b 3 (糖タンパク質 I I b / I I I a)、a 4、a 4 b 7、a 4 b 7 + a E b 7、a 5、2 B 型アクチビン受容体、A L K 1、アルファ - シヌクレイン、アミロイドベータ、A P P、A X L、A 型血液、C A I X、C C L - 2、C D 1 0 5 (エンドグリン)、C D 1 1 5 (C S F 1 R)、C D 1 1 6 a (C S F 2 R a)、C D 1 2 3、C D 1 5 2 (C T L A 4)、C D 1 8 4 (C X C R 4)、C D 1 9、C D 1 9 2 (C C R 2)、C D 1 9 4 (C C R 4)、C D 1 9 5 (C C R 5)、C D 2 0、C D 2 0 0、C D 2 2、C D 2 2 1 (I G F 1 R)、C D 2 4 8、C D 2 5、C D 2 5 7 (B A F F)、C D 2 6、C D 2 6 2 (D R 5)、C D 2 7 6 (B 7 H 3)、C D 3、C D 3 0 (T N F R S F 8)、C D 3 1 9 (S L A M F 7)、C D 3 3、C D 3 3 2 (F G F R 2)、C D 3 5 0 (F Z D 1 0)、C D 3 7、C D 3 7 1 (C L E C 1 2 A)、C D 3 8、C D 4、C D 4 9 b (a 2)、C D 5 1 (a 5)、C D 5 2、C D 5 6、C D 6 1 (a 4 b 3)、C D 7 0、C D 7 3 (N T 5 E)、C D 7 4、C E A、クローディン - 1 8 . 2、c M E T、C R L R、D L L 3、D L L 4、D N A / ヒストン (H 1) 複合体、E G F R、E p C A M、E G F R - H E R 3、E G F R v I I I、E p h A 3、E R G T (G a l N A c) T n 抗原、F L T 1、F O L R 1、f r i z z l e d ファミリー受容体 (F Z D)、L e w i s Y、L e w i s X、G C G R、G D 2、G D 2 - アセチル、G D 3、G M 1、G M 1 フコシル、G M 2、G P A 3 3、G P N M B、G U C Y 2 C、H E R 2、H E R 3、H G F R (c M E T)、I g H e、I G L F 2、カリクレイン、L I N G O 1、L O X L 2、L y 6 / P L A U R ドメイン含有タンパク質 3、M A D C A M 1、M A G、メソテリン、M T 1 - M M P (M M P 1 4)、M U C 1、ムチン 5 A C、N a P i 2 b、N e u G c - G M 3、n o t c h、N O T C H 2 / N O T C H 3 受容体、o x L D L、P - セレクチン、P C S K 9、P D G F R A、P D G F R a、ホスファチジルセリン、ポリシアル酸、P S M A、P V R L 4、R G M A、D 型血液抗原である C D 2 4 0 D、ルートプレート特異的スポンジン 3、血清アミロイド P 成分、S T E A P - 1、T A C S T D 2、T G F b、T W E A K R、T Y R P 1、V E G F R 2、V S I R、C D 1 7 1 (L 1 C A M)、C D 1 9、C D 4 7、p M H C [N Y - E S O 1]、p M H C [M A R T 1]、p M H C [M A G E A 1]、p M H C [チロシナーゼ]、p M H C [g p 1 0 0]、p M H C [M U C 1]、p M H C [t a x]、p M H C [W T - 1]、p M H C [E B N A - 1]、p M H C [L M P 2]、p M H C [h T E R T]、G P C 3、C D 8 0、C D 2 3、およびフィブロネクチン細胞外ドメイン B からなる群から選択される細胞表面抗原に結合する、

20

30

40

または

標的細胞上の 2 つの異なるエピトープに結合する、任意的に標的細胞ががん細胞である、請求項 1 に記載のヘテロ二量体多重特異性抗体。

50

【請求項 1 2】

第 2 の免疫グロブリンまたは第 4 の免疫グロブリンが、白血球上、単球上、リンパ球上、顆粒球上、マクロファージ上、T 細胞上、NK 細胞上、B 細胞上、NK T 細胞上、ILC 上、または好中球上のエピトープに結合する、

または、

ダビガトラン、a 4、a 4 b 7、a 4 b 7 + a E b 7、a 5、A X L、B n D O T A、C D 1 1 a (L F A - 1)、C D 3、C D 4、C D 8、C D 1 6、C D 1 9、C D 2 2、C D 2 3、C D 2 5、C D 2 8、C D 3 0 (T N F R S F 8)、C D 3 3、C D 3 8、C D 4 0、C D 4 0 L、C D 4 7、C D 4 9 b (a 2)、C D 5 4 (I C A M - 1)、C D 5 6、C D 7 4、C D 8 0、C D 1 1 5 (C S F 1 R)、C D 1 1 6 a (C S F 2 R a)、C D 1 2 3、C D 1 3 4 (O X 4 0)、C D 1 3 7 (4 1 B B)、C D 1 5 2 (C T L A 4)、C D 1 8 4 (C X C R 4)、C D 1 9 2 (C C R 2)、C D 1 9 4 (C C R 4)、C D 1 9 5 (C C R 5)、C D 2 2 3 (L A G - 3)、C D 2 5 2 (O X 4 0 L)、C D 2 5 4 (R A N K L)、C D 2 6 2 (D R 5)、C D 2 7、C D 2 0 0、C D 2 2 1 (I G F 1 R)、C D 2 4 8、C D 2 7 4 (P D - L 1)、C D 2 7 5 (I C O S - L)、C D 2 7 8 (I C O S)、C D 2 7 9 (P D - 1)、C D 3 1 9 (S L A M F 7)、C D 3 7 1 (C L E C 1 2 A)、M A D C A M 1、M T 1 - M M P (M M P 1 4)、N K G 2 A、N R P 1、T I G I T、V S I R、K I R D L 1 / 2 / 3、および K I R 2 D L 2 からなる群から選択される抗原に結合する、

または、

白血球上、単球上、リンパ球上、顆粒球上、マクロファージ上、T 細胞上、NK 細胞上、B 細胞上、NK T 細胞上、ILC 上、または好中球上の 2 つ異なるエピトープに結合する

請求項 1 に記載のヘテロ二量体多重特異性抗体。

【請求項 1 3】

第 2 の免疫グロブリンが C D 3 に結合し、第 4 の免疫グロブリンが、C D 4、C D 8、C D 2 5、C D 2 8、C T L A 4、O X 4 0、I C O S、P D - 1、P D - L 1、4 1 B B、C D 2、C D 6 9、および C D 4 5 からなる群から選択される免疫細胞受容体に結合する、

または、

第 2 の免疫グロブリンが C D 1 6 に結合し、第 4 の免疫グロブリンが、C D 5 6、N K G 2 D、および K I R D L 1 / 2 / 3 からなる群から選択される免疫細胞受容体に結合する

または、

第 4 の免疫グロブリンが、サイトカイン、核酸、ハプテン、低分子、放射性核種、抗毒素、ビタミン、ペプチド、脂質、炭水化物、ビオチン、ジゴキシン、またはこれらの任意のコンジュゲート変異体からなる群から選択される作用因子に結合する、

請求項 1 に記載のヘテロ二量体多重特異性抗体。

【請求項 1 4】

第 1 の免疫グロブリンおよび第 3 の免疫グロブリンが、それらのそれぞれのエピトープに、約 1 0 0 n M ~ 約 1 0 0 p M の間の、一価アフィニティーまたは有効アフィニティーで結合する、

または、

6 0 ~ 1 2 0 オングストローム離れた細胞表面エピトープに結合する、

または、

それらのそれぞれのエピトープに、1 0 0 p M 未満の一価アフィニティーまたは有効アフィニティーで結合する、

または、

最大で 1 8 0 オングストローム離れた細胞表面エピトープに結合する、

請求項 1 に記載のヘテロ二量体多重特異性抗体。

10

20

30

40

50

【請求項 15】

第1のヘテロ二量体化ドメインおよび/または第2のヘテロ二量体化ドメインが、CH₂-CH₃ドメインであり、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、IgA2、IgM、IgD、およびIgEからなる群から選択されるアイソタイプを有し、任意に、第1のヘテロ二量体化ドメインおよび/または第2のヘテロ二量体化ドメインが、N297AおよびK322Aからなる群から選択される、1つまたは複数のアミノ酸置換を含む、IgG1の定常領域である、

または、

任意に、第1のヘテロ二量体化ドメインが、K409R突然変異を含むCH₂-CH₃ドメインであり、第2のヘテロ二量体化ドメインが、F405L突然変異を含むCH₂-CH₃ドメインである、

10

請求項1に記載のヘテロ二量体多重特異性抗体。

【請求項 16】

請求項1に記載のヘテロ二量体多重特異性抗体をコードする組換え核酸配列。

【請求項 17】

請求項16に記載の組換え核酸配列を含む宿主細胞またはベクター。

【請求項 18】

請求項1に記載のヘテロ二量体多重特異性抗体と薬学的に許容される担体とを含む組成物であって、抗体が、アイソトープ、色素、色原体、造影剤、薬物、毒素、サイトカイン、酵素、酵素阻害剤、ホルモン、ホルモンアンタゴニスト、増殖因子、放射性核種、金属、リポソーム、ナノ粒子、RNA、DNA、またはこれらの任意の組合せからなる群から選択される作用因子とコンジュゲートされていてもよい組成物。

20

【請求項 19】

それを必要とする対象におけるがんを治療するための方法であって、対象へ有効量の、請求項1に記載のヘテロ二量体多重特異性抗体を投与するステップを含み、任意に、前記がんが肺がん、結腸直腸がん、皮膚がん、乳がん、卵巣がん、白血病、膵臓がん、および胃がんからなる群から選択される、

または、

任意に、前記ヘテロ二量体多重特異性抗体が、対象へさらなる治療剤と別個に、逐次的に、または同時に投与される、

30

前記方法。

【請求項 20】

請求項1に記載のヘテロ二量体多重特異性抗体と、使用のための指示書とを含むキット

。

40

50