

【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】平成27年6月11日 (2015.6.11)

【公表番号】特表2014-517823(P2014-517823A)

【公表日】平成26年7月24日 (2014.7.24)

【年通号数】公開・登録公報2014-039

【出願番号】特願2014-505654(P2014-505654)

【国際特許分類】

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

C 0 7 K 1/02 (2006.01)

C 0 7 K 16/46 (2006.01)

C 1 2 P 21/08 (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 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 49/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 31/5365 (2006.01)

A 6 1 K 31/4745 (2006.01)

A 6 1 K 31/407 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/06 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 K 16/28 Z N A

C 0 7 K 1/02

C 0 7 K 16/46

C 1 2 P 21/08

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 5/00 1 0 1

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 49/00 A

A 6 1 K 37/02

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 K 39/395 L

A 6 1 K 31/5365

A 6 1 K 31/4745

A 6 1 K 31/407

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 45/06

C 1 2 N 15/00 A

【手続補正書】

【提出日】平成27年4月17日 (2015.4.17)

【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の抗原結合領域および第2の抗原結合領域を含む二重特異性抗体であって、第1および第2の抗原結合領域がヒト上皮成長因子受容体2（HER2）上の異なるエピトープと結合し、第1および第2の抗原結合領域のそれぞれが、以下からなる群より独立に選択される参照抗体の、HER2に対する結合、任意で可溶性HER2に対する結合をブロックする、二重特異性抗体：

（a）SEQ ID NO：63の配列を含むVH領域およびSEQ ID NO：67の配列を含むVL領域を含む抗体（153）、

（b）SEQ ID NO：165の配列を含む重鎖可変（VH）領域およびSEQ ID NO：169の配列を含む軽鎖可変（VL）領域を含む抗体（005）、

（c）SEQ ID NO：1の配列を含むVH領域およびSEQ ID NO：5の配列を含むVL領域を含む抗体（169）、ならびに

（d）SEQ ID NO：22の配列を含むVH領域およびSEQ ID NO：26の配列を含むVL領域を含む抗体（025）。

【請求項 2】

第1および第2の抗原結合領域の少なくとも1つが、（a）、（b）、（c）、または（d）の抗体の可溶性HER2に対する結合をブロックする、請求項1記載の二重特異性抗体。

【請求項 3】

（i）第1の抗原結合領域が（a）の抗体の可溶性HER2に対する結合をブロックしかつ第2の抗原結合領域が（b）の抗体の可溶性HER2に対する結合をブロックするか、またはその逆である；

（ii）第1の抗原結合領域が（a）の抗体の可溶性HER2に対する結合をブロックしかつ第2の抗原結合領域が（c）の抗体の可溶性HER2に対する結合をブロックするか、またはその逆である；

（iii）第1の抗原結合領域が（a）の抗体の可溶性HER2に対する結合をブロックしかつ第2の抗原結合領域が（d）の抗体の可溶性HER2に対する結合をブロックするか、またはその逆である；

（iv）第1の抗原結合領域が（b）の抗体の可溶性HER2に対する結合をブロックしかつ第2の抗原結合領域が（c）の抗体の可溶性HER2に対する結合をブロックするか、またはその逆である；

（v）第1の抗原結合領域が（b）の抗体の可溶性HER2に対する結合をブロックしかつ第2の抗原結合領域が（d）の抗体の可溶性HER2に対する結合をブロックするか、またはその逆である；

（vi）第1の抗原結合領域が（c）の抗体の可溶性HER2に対する結合をブロックしかつ第2の抗原結合領域が（d）の抗体の可溶性HER2に対する結合をブロックするか、またはその逆である、請求項1または2記載の二重特異性抗体。

【請求項 4】

第1および第2の抗原結合領域それぞれが、

（a）それぞれSEQ ID NO：64、65および66（153）；

（b）それぞれSEQ ID NO：43、44および45（127）；

（c）それぞれSEQ ID NO：50、51および52（159）；

（d）それぞれSEQ ID NO：57、58および59（098）；

（e）それぞれSEQ ID NO：71、72および73（132）

（f）それぞれSEQ ID NO：166、167および168（005）；

- (g) それぞれSEQ ID NO : 173、174および175 (006) ;
- (h) それぞれSEQ ID NO : 180、181および182 (059) ;
- (i) それぞれSEQ ID NO : 187、188および189 (060) ;
- (j) それぞれSEQ ID NO : 194、195および196 (106) ;
- (k) それぞれSEQ ID NO : 201、202および203 (111) ;
- (l) それぞれSEQ ID NO : 2、3および4 (169) ;
- (m) それぞれSEQ ID NO : 9、10および11 (050) ;
- (n) それぞれSEQ ID NO : 16、17および18 (084) ;
- (o) それぞれSEQ ID NO : 23、24および25 (025) ;
- (p) それぞれSEQ ID NO : 30、163および31 (091) ;
- (q) それぞれSEQ ID NO : 36、37および38 (129) ;
- (r) トラスツズマブのVH CDR1、CDR2およびCDR3配列 ; ならびに
- (s) ペルツズマブのVH CDR1、CDR2およびCDR3配列

からなる群より独立に選択されるVH CDR1、CDR2およびCDR3配列を含み、

ただし、第1の抗原結合領域がトラスツズマブ由来である場合には第2の抗原結合領域はペルツズマブ由来でないこと、およびその逆も同様であることを条件とする、請求項1~3のいずれか一項記載の二重特異性抗体。

【請求項5】

第1および第2の抗原結合領域それぞれが、

- (a) それぞれSEQ ID NO : 64、65および66であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域 ; ならびにそれぞれSEQ ID NO : 68、DASおよびSEQ ID NO : 69であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域 (153) ;
- (b) それぞれSEQ ID NO : 43、44および45であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域 ; ならびにそれぞれSEQ ID NO : 47、AASおよびSEQ ID NO : 48であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域 (127) ;
- (c) それぞれSEQ ID NO : 50、51および52であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域 ; ならびにそれぞれSEQ ID NO : 54、AASおよびSEQ ID NO : 55であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域 (159) ;
- (d) それぞれSEQ ID NO : 57、58および59であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域 ; ならびにそれぞれSEQ ID NO : 60、AASおよびSEQ ID NO : 61であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域 (098) ;
- (e) それぞれSEQ ID NO : 71、72および73であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域 ; ならびにそれぞれSEQ ID NO : 75、DASおよびSEQ ID NO : 76であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域 (132) ;
- (f) それぞれSEQ ID NO : 166、167および168であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域 ; ならびにそれぞれSEQ ID NO : 170、GASおよびSEQ ID NO : 171であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域 (005) ;
- (g) それぞれSEQ ID NO : 173、174および175であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域 ; ならびにそれぞれSEQ ID NO : 177、DASおよびSEQ ID NO : 178であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域 (006) ;
- (h) それぞれSEQ ID NO : 180、181および182であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域 ; ならびにそれぞれSEQ ID NO : 184、GASおよびSEQ ID NO : 185であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域 (059) ;
- (i) それぞれSEQ ID NO : 187、188および189であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域 ; ならびにそれぞれSEQ ID NO : 191、GASおよびSEQ ID NO : 192であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域 (060) ;
- (j) それぞれSEQ ID NO : 194、195および196であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域 ; ならびにそれぞれSEQ ID NO : 198、GASおよびSEQ ID NO : 199であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域 (106) ;
- (k) それぞれSEQ ID NO : 201、202および203であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域 ; ならびにそれぞれSEQ ID NO : 204、205および206であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域 (111) ;

H領域；ならびにそれぞれSEQ ID NO：205、GASおよびSEQ ID NO：206であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域（111）；

（l）それぞれSEQ ID NO：2、3および4であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域；ならびにそれぞれSEQ ID NO：6、DASおよびSEQ ID NO：7であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域（169）；

（m）それぞれSEQ ID NO：9、10および11であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域；ならびにそれぞれSEQ ID NO：13、AASおよびSEQ ID NO：14であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域（050）；

（n）それぞれSEQ ID NO：16、17および18であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域；ならびにそれぞれSEQ ID NO：20、VASおよびSEQ ID NO：21であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域（084）；

（o）それぞれSEQ ID NO：23、24および25であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域；ならびにそれぞれSEQ ID NO：27、AASおよびSEQ ID NO：28であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域（025）；

（p）それぞれSEQ ID NO：30、163および31であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域；ならびにそれぞれSEQ ID NO：33、AASおよびSEQ ID NO：34であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域（091）；

（q）それぞれSEQ ID NO：36、37および38であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域；ならびにそれぞれSEQ ID NO：40、DASおよびSEQ ID NO：41であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域（129）；

（t）トラストズマブのVH CDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域ならびにトラストズマブのVL CDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域；ならびに

（u）ペルツズマブのVH CDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域ならびにペルツズマブのVL CDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域

からなる群より独立に選択されるVH領域およびVL領域を含み、

ただし、第1の抗原結合領域がトラストズマブ由来である場合には第2の抗原結合領域はペルツズマブ由来でないこと、およびその逆も同様であることを条件とする、請求項4記載の二重特異性抗体。

【請求項6】

第1および第2の抗原結合領域それぞれが、

（a）それぞれSEQ ID NO：64、65および66であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域；ならびにそれぞれSEQ ID NO：68、DASおよびSEQ ID NO：69であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域（153）

（b）それぞれSEQ ID NO：166、167および168であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域；ならびにそれぞれSEQ ID NO：170、GASおよびSEQ ID NO：171であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域（005）；

（c）それぞれSEQ ID NO：2、3および4であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域；ならびにそれぞれSEQ ID NO：6、DASおよびSEQ ID NO：7であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域（169）；ならびに

（d）それぞれSEQ ID NO：23、24および25であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域；ならびにそれぞれSEQ ID NO：27、AASおよびSEQ ID NO：28であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域（025）

からなる群より独立に選択されるVH領域およびVL領域を含む、請求項5記載の二重特異性抗体。

【請求項7】

SEQ ID NO：64、65および66であるVH CDR1、CDR2およびCDR3配列と、SEQ ID NO：68および69であるVL CDR1およびCDR3配列と、DASであるVL CDR2配列と（153）を含む第1の抗原結合領域；およびSEQ ID NO：166、167および168であるVH CDR1、CDR2およびCDR3配列と、SEQ ID NO：170および171であるVL CDR1およびCDR3配列と、GASであるVL CDR2配列と（005）を含む第2の抗原結合領域、またはその逆のものを含む、二重特異性抗体。

【請求項 8】

SEQ ID NO : 63を含むVH領域およびSEQ ID NO : 67を含むVL領域 (153) を含む第1の抗原結合領域、ならびにSEQ ID NO : 165を含むVH領域およびSEQ ID NO : 169を含むVL領域 (005) を含む第2の抗原結合領域、またはその逆のものを含む、二重特異性抗体。

【請求項 9】

SEQ ID NO : 64、65および66であるVH CDR1、CDR2およびCDR3配列と、SEQ ID NO:68および69であるVL CDR1およびCDR3配列と、DASであるVL CDR2配列と (153) を含む第1の抗原結合領域；およびSEQ ID NO : 2、3および4であるVH CDR1、CDR2およびCDR3配列と、SEQ ID NO:6および7であるVL CDR1およびCDR3配列と、DASであるVL CDR2配列と (169) を含む第2の抗原結合領域、またはその逆のものを含む、二重特異性抗体。

【請求項 10】

SEQ ID NO : 63を含むVH領域およびSEQ ID NO : 67を含むVL領域 (153) を含む第1の抗原結合領域、ならびにSEQ ID NO : 1を含むVH領域およびSEQ ID NO : 5を含むVL領域 (169) を含む第2の抗原結合領域、またはその逆のものを含む、二重特異性抗体。

【請求項 11】

SEQ ID NO : 166、167および168であるVH CDR1、CDR2およびCDR3配列と、SEQ ID NO:170および171であるVL CDR1およびCDR3配列と、GASであるVL CDR2配列と (005) を含む第1の抗原結合領域；およびSEQ ID NO : 2、3および4であるVH CDR1、CDR2およびCDR3配列と、SEQ ID NO:6および7であるVL CDR1およびCDR3配列と、DASであるVL CDR2配列と (169) を含む第2の抗原結合領域、またはその逆のものを含む、二重特異性抗体。

【請求項 12】

SEQ ID NO : 165を含むVH領域およびSEQ ID NO : 169を含むVL領域 (005) を含む第1の抗原結合領域、ならびにSEQ ID NO : 1を含むVH領域およびSEQ ID NO : 5を含むVL領域 (169) を含む第2の抗原結合領域、またはその逆のものを含む、二重特異性抗体。

【請求項 13】

SEQ ID NO : 23、24および25であるVH CDR1、CDR2およびCDR3配列と、SEQ ID NO:27および28であるVL CDR1およびCDR3配列と、AASであるVL CDR2配列と (025) を含む第1の抗原結合領域；およびSEQ ID NO : 166、167および168であるVH CDR1、CDR2およびCDR3配列と、SEQ ID NO:170および171であるVL CDR1およびCDR3配列と、GASであるVL CDR2配列と (005) を含む第2の抗原結合領域、またはその逆のものを含む、二重特異性抗体。

【請求項 14】

SEQ ID NO : 22を含むVH領域およびSEQ ID NO : 26を含むVL領域 (025) を含む第1の抗原結合領域、ならびにSEQ ID NO : 165を含むVH領域およびSEQ ID NO : 169を含むVL領域 (005) を含む第2の抗原結合領域、またはその逆のものを含む、二重特異性抗体。

【請求項 15】

SEQ ID NO : 23、24および25であるVH CDR1、CDR2およびCDR3配列と、SEQ ID NO:27および28であるVL CDR1およびCDR3配列と、AASであるVL CDR2配列と (025) を含む第1の抗原結合領域；およびSEQ ID NO : 64、65および66であるVH CDR1、CDR2およびCDR3配列と、SEQ ID NO:68および69であるVL CDR1およびCDR3配列と、DASであるVL CDR2配列と (153) を含む第2の抗原結合領域、またはその逆のものを含む、二重特異性抗体。

【請求項 16】

SEQ ID NO : 22を含むVH領域およびSEQ ID NO : 26を含むVL領域 (025) を含む第1の抗原結合領域、ならびにSEQ ID NO : 63を含むVH領域およびSEQ ID NO : 67を含むVL領域 (153) を含む第2の抗原結合領域、またはその逆のものを含む、二重特異性抗体。

【請求項 17】

SEQ ID NO : 23、24および25であるVH CDR1、CDR2およびCDR3配列と、SEQ ID NO:27および28であるVL CDR1およびCDR3配列と、AASであるVL CDR2配列と (025) を含む第1の抗原結合領域；およびSEQ ID NO : 2、3および4であるVH CDR1、CDR2およびCDR3配列と、SEQ ID NO:6および7であるVL CDR1およびCDR3配列と、DASであるVL CDR2配列と (169) を含む第2の抗原結合領域、またはその逆のものを含む、二重特異性抗体。

【請求項 18】

SEQ ID NO: 22を含むVH領域およびSEQ ID NO: 26を含むVL領域 (025) を含む第1の抗原結合領域、ならびにSEQ ID NO: 1を含むVH領域およびSEQ ID NO: 5を含むVL領域 (169) を含む第2の抗原結合領域、またはその逆のものを含む、二重特異性抗体。

【請求項 19】

HER2ドメインII内のエピトープと結合する第1の抗原結合領域、およびHER2ドメインIIIまたはIV内のエピトープと結合する第2の抗原結合領域を含む、二重特異性抗体。

【請求項 20】

第1の抗原結合領域が、SEQ ID NO: 63の配列を含むVH領域およびSEQ ID NO: 67の配列を含むVL領域を含む参照抗体 (153) の可溶性HER2に対する結合をブロックする、請求項19記載の二重特異性抗体。

【請求項 21】

第1および/または第2の抗原結合領域が、請求項1~18のいずれか一項記載のVH領域、および任意でVL領域を含む、請求項19または20記載の二重特異性抗体。

【請求項 22】

第1のFc領域および第2のFc領域をさらに含む、請求項1~21のいずれか一項記載の二重特異性抗体。

【請求項 23】

第1の抗原結合領域および第1のFc領域を含む第1のFabアーム、ならびに第2の抗原結合領域および第2のFc領域を含む第2のFabアームを含む、請求項1~22のいずれか一項記載の二重特異性抗体。

【請求項 24】

第2の抗原結合領域および第1のFc領域を含む第1のFabアーム、ならびに第1の抗原結合領域および第2のFc領域を含む第2のFabアームを含む、請求項1~21のいずれか一項記載の二重特異性抗体。

【請求項 25】

第1および第2のFabアームのアイソタイプが、IgG1、IgG2、IgG3およびIgG4から独立に選択される、請求項22~24のいずれか一項記載の二重特異性抗体。

【請求項 26】

第1および第2のFc領域のアイソタイプが、IgG1およびIgG4から独立に選択される、請求項25記載の二重特異性抗体。

【請求項 27】

第1および第2のFc領域の一方がIgG1アイソタイプのものであり、一方がIgG4アイソタイプのものである、請求項26記載の二重特異性抗体。

【請求項 28】

第1および第2のFc領域のアイソタイプがIgG1アイソタイプである、請求項26記載の二重特異性抗体。

【請求項 29】

第1のFc領域が、409、366、368、370、399および405からなる群より選択される位置にアミノ酸置換を有し、第2のFc領域が、405、366、368、370、399、407および409からなる群より選択される位置にアミノ酸置換を有し、かつ該第1のFc領域および該第2のFc領域が同じ位置では置換されておらず、かつ該アミノ酸の位置がKabatらが記載したEUインデックスに従う、請求項22~28のいずれか一項記載の二重特異性抗体。

【請求項 30】

(a) 第1のFc領域が、位置409にLys、LeuまたはMet以外のアミノ酸を有し、第2のFc領域が、405、366、368、370、399および407からなる群より選択される位置にアミノ酸置換を有するか；

(b) 第1のFc領域が、位置409にLys、LeuまたはMet以外のアミノ酸を有し、第2のFc領域が、位置405にPhe以外のアミノ酸を有するか；

(c) 第1のFc領域が、位置409にLys、LeuまたはMet以外のアミノ酸を有し、第2のFc領域

が、位置405にPhe、ArgまたはGly以外のアミノ酸を有するか；

(d) 第1のFc領域が、位置405にPheを、位置409にLys、LeuまたはMet以外のアミノ酸を含み、第2のFc領域が、位置405にPhe以外のアミノ酸を、位置409にLysを含むか；

(e) 第1のFc領域が、位置405にPheを、位置409にLys、LeuまたはMet以外のアミノ酸を含み、第2のFc領域が、位置405にPhe、ArgまたはGly以外のアミノ酸を、位置409にLysを含むか；

(f) 第1のFc領域が、位置405にPheを、位置409にLys、LeuまたはMet以外のアミノ酸を含み、第2のFc領域が、位置405にLeuを、位置409にLysを含むか；

(g) 第1のFc領域が、位置405にPheを、位置409にArgを含み、第2のFc領域が、位置405にPhe、ArgまたはGly以外のアミノ酸を、位置409にLysを含むか；

(h) 第1のFc領域が、位置405にPheを、位置409にArgを含み、第2のFc領域が、位置405にLeuを、位置409にLysを含むか；

(i) 第1のFc領域が、位置409にLys、LeuまたはMet以外のアミノ酸を含み、第2のFc領域が、位置409にLysを、位置370にThrを、位置405にLeuを含むか；

(j) 第1のFc領域が位置409にArgを含み、第2のFc領域が、位置409にLysを、位置370にThrを、位置405にLeuを含むか；

(k) 第1のFc領域が、位置370にLysを、位置405にPheを、位置409にArgを含み、第2のFc領域が、位置409にLysを、位置370にThrを、位置405にLeuを含むか；

(l) 第1のFc領域が、位置409にLys、LeuまたはMet以外のアミノ酸を有し、第2のFc領域が、位置407にTyr、Asp、Glu、Phe、Lys、Gln、Arg、SerまたはThr以外のアミノ酸を有するか；

(m) 第1のFc領域が、位置409にLys、LeuまたはMet以外のアミノ酸を有し、第2のFc領域が、位置407にAla、Gly、His、Ile、Leu、Met、Asn、ValまたはTrpを有するか；

(n) 第1のFc領域が、位置409にLys、LeuまたはMet以外のアミノ酸を有し、第2のFc領域が、位置407にGly、Leu、Met、AsnまたはTrpを有するか；

(o) 第1のFc領域が、位置407にTyrを、位置409にLys、LeuまたはMet以外のアミノ酸を有し、第2のFc領域が、位置407にTyr、Asp、Glu、Phe、Lys、Gln、Arg、SerまたはThr以外のアミノ酸を、位置409にLysを有するか；

(p) 第1のFc領域が、位置407にTyrを、位置409にLys、LeuまたはMet以外のアミノ酸を有し、第2のFc領域が、位置407にAla、Gly、His、Ile、Leu、Met、Asn、ValまたはTrpを、位置409にLysを有するか；

(q) 第1のFc領域が、位置407にTyrを、位置409にLys、LeuまたはMet以外のアミノ酸を有し、第2のFc領域が、位置407にGly、Leu、Met、AsnまたはTrpを、位置409にLysを有するか；

(r) 第1のFc領域が、位置407にTyrを、位置409にArgを有し、第2のFc領域が、位置407にTyr、Asp、Glu、Phe、Lys、Gln、Arg、SerまたはThr以外のアミノ酸を、位置409にLysを有するか；

(s) 第1のFc領域が、位置407にTyrを、位置409にArgを有し、第2のFc領域が、位置407にAla、Gly、His、Ile、Leu、Met、Asn、ValまたはTrpを、位置409にLysを有するか；

(t) 第1のFc領域が、位置407にTyrを、位置409にArgを有し、第2のFc領域が、位置407にGly、Leu、Met、AsnまたはTrpを、位置409にLysを有するか；

(u) 第1のFc領域が、位置409にLys、LeuまたはMet以外のアミノ酸を有し、第2のFc領域が、

(i) 位置368にPhe、LeuおよびMet以外のアミノ酸、

(ii) 位置370にTrp、

(iii) 位置399にAsp、Cys、Pro、GluもしくはGln以外のアミノ酸、または

(iv) 位置366にLys、Arg、Ser、ThrもしくはTrp以外のアミノ酸

を有するか；

(v) 第1のFc領域が、位置409にArg、Ala、HisまたはGlyを有し、第2のFc領域が、

(i) 位置368にLys、Gln、Ala、Asp、Glu、Gly、His、Ile、Asn、Arg、Ser、Thr、Va

IもしくはTrp、または

(ii) 位置370にTrp、または

(iii) 位置399にAla、Gly、Ile、Leu、Met、Asn、Ser、Thr、Trp、Phe、His、Lys、ArgもしくはTyr、または

(iv) 位置366にAla、Asp、Glu、His、Asn、Val、Gln、Phe、Gly、Ile、Leu、MetもしくはTyr

を有するか；あるいは

(w) 第1のFc領域が位置409にArgを有し、第2のFc領域が、

(i) 位置368にAsp、Glu、Gly、Asn、Arg、Ser、Thr、ValもしくはTrp、または

(ii) 位置370にTrp、または

(iii) 位置399にPhe、His、Lys、ArgもしくはTyr、または

(iv) 位置366にAla、Asp、Glu、His、Asn、Val、Gln

を有する、請求項22～29のいずれか一項記載の二重特異性抗体。

【請求項31】

第1および第2のFc領域が、明記した変異を除いて、SEQ ID NO：236の配列（IgG1m(a)）を含む、請求項22～30のいずれか一項記載の二重特異性抗体。

【請求項32】

第1のFc領域も第2のFc領域もヒンジ領域内にCys-Pro-Ser-Cys配列を含まないか；または

第1のFc領域および第2のFc領域の両方がヒンジ領域内にCys-Pro-Pro-Cys配列を含む、請求項22～31のいずれか一項記載の二重特異性抗体。

【請求項33】

第1および第2のFc領域がヒト抗体のFc領域である、請求項22～32のいずれか一項記載の二重特異性抗体。

【請求項34】

第1および第2のFabアームが、明記した変異を除いて、SEQ ID NO：234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244および245からなる群より選択される配列を含む、請求項23～33のいずれか一項記載の二重特異性抗体。

【請求項35】

第1および第2の抗原結合領域が、ヒト抗体のVH配列、および任意でヒト抗体のVL配列を含む、請求項1～34のいずれか一項記載の二重特異性抗体。

【請求項36】

第1および第2の抗原結合領域が第1および第2の軽鎖を含む、請求項1～35のいずれか一項記載の二重特異性抗体。

【請求項37】

第1および第2の軽鎖が異なる、請求項36記載の二重特異性抗体。

【請求項38】

第1および/または第2のFc領域が、Asn結合型グリコシル化のアクセプター部位を除去する変異を含む、請求項19～37のいずれか一項記載の二重特異性抗体。

【請求項39】

薬物、放射性同位体、サイトカインもしくは細胞傷害性部分などの1つもしくは複数の他の部分と結合体化されているか、またはそれに対する1つもしくは複数のアクセプター基を含有する、請求項1～38のいずれか一項記載の二重特異性抗体。

【請求項40】

(a) メイタンシン、カリチアマイシン、デュオカルマイシン、ラケルマイシン（CC-1065）、モノメチルアウリスタチンE、モノメチルアウリスタチンFまたはそれらのいずれかの類似体、誘導体、もしくはプロドラッグからなる群より選択される少なくとも1つの細胞傷害性部分と結合体化されているか；

(b) IL-2、IL-4、IL-6、IL-7、IL-10、IL-12、IL-13、IL-15、IL-18、IL-23、IL-24、IL-27、IL-28a、IL-28b、IL-29、KGF、IFN α 、IFN β 、IFN γ 、GM-CSF、CD40L、Flt3リガン

ド、幹細胞因子、アンセスチムおよびTNF からなる群より選択されるサイトカインと結合体化されているか；あるいは

(c) アルファ放射体などの放射性同位体と結合体化されている、請求項38記載の二重特異性抗体。

【請求項 4 1】

二重特異性抗体を作製するためのインビトロ方法であって、

(a) 第1のFc領域を含む第1のHER2抗体を用意する段階であって、該Fc領域が第1のCH3領域を含む段階、

(b) 第2のFc領域を含む第2のHER2抗体を用意する段階であって、該Fc領域が第2のCH3領域を含む段階、

(c) 該第1のHER2抗体を該第2のHER2抗体とともに還元条件下でインキュベートする段階、および

(d) 該二重特異性抗体を入手する段階
を含み、該第1および第2のCH3領域の配列が異なり、かつ該第1および第2のCH3領域間のヘテロ二量体相互作用が、該第1および第2のCH3領域の各ホモ二量体相互作用よりも強い、方法。

【請求項 4 2】

(a) SEQ ID NO : 165の配列を含むVH領域およびSEQ ID NO : 169の配列を含むVL領域 (005) 、

(b) SEQ ID NO : 22の配列を含むVH領域およびSEQ ID NO : 26の配列を含むVL領域 (025) 、

(c) SEQ ID NO : 63の配列を含むVH領域およびSEQ ID NO : 67の配列を含むVL領域 (153) 、ならびに

(d) SEQ ID NO : 1の配列を含むVH領域およびSEQ ID NO : 5の配列を含むVL領域 (169) を含む抗体の、可溶性ヒト上皮成長因子受容体2 (HER2) に対する結合を、第1および第2の抗体の少なくとも1つがブロックする、請求項41記載の方法。

【請求項 4 3】

請求項42記載の方法によって入手しうる二重特異性抗体。

【請求項 4 4】

請求項1～40および43のいずれか一項に定義された二重特異性抗体を産生する、組換え真核宿主細胞または原核宿主細胞。

【請求項 4 5】

請求項1～39のいずれか一項に定義された二重特異性抗体と、薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物。

【請求項 4 6】

医薬として用いるための、請求項1～39のいずれか一項記載の二重特異性抗体を含む、薬学的組成物。

【請求項 4 7】

癌の治療に用いるための、請求項1～39のいずれか一項記載の二重特異性抗体を含む、薬学的組成物。

【請求項 4 8】

癌が、乳癌、前立腺癌、非小細胞肺癌、膀胱癌、卵巣癌、胃癌、結腸直腸癌、食道癌、頭頸部の扁平上皮癌、子宮頸癌、膀胱癌、精巣癌、悪性黒色腫および軟部組織癌からなる群より選択される、請求項47記載の薬学的組成物。

【請求項 4 9】

二重特異性抗体が、化学療法剤などの1つまたは複数のさらなる治療剤と組み合わせて癌の治療に用いるためのものである、請求項46～48のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 5 0】

請求項47および/または48のさらなる特徴を任意で含む、癌の治療用の医薬を製造するための、請求項1～40のいずれか一項記載の二重特異性抗体の使用。

【請求項 5 1】

HER2を発現する1つまたは複数の腫瘍細胞の成長および/または増殖を阻害する薬学的組成物であって、請求項1～40のいずれか一項記載の二重特異性抗体を含む、薬学的組成物。

【請求項 5 2】

(a) 請求項44記載の宿主細胞を培養する段階、および

(b) 二重特異性抗体を培地から精製する段階

を含む、請求項1～40のいずれか一項記載の二重特異性抗体を作製する方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 1 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 1 7】

[本発明1001]

第1の抗原結合領域および第2の抗原結合領域を含む二重特異性抗体であって、第1および第2の抗原結合領域がヒト上皮成長因子受容体2 (HER2) 上の異なるエピトープと結合し、第1および第2の抗原結合領域のそれぞれが、以下からなる群より独立に選択される参照抗体の、HER2に対する結合、任意で可溶性HER2に対する結合をブロックする、二重特異性抗体：

(a) SEQ ID NO : 63の配列を含むVH領域およびSEQ ID NO : 67の配列を含むVL領域を含む抗体 (153)、

(b) SEQ ID NO : 165の配列を含む重鎖可変 (VH) 領域およびSEQ ID NO : 169の配列を含む軽鎖可変 (VL) 領域を含む抗体 (005)、

(c) SEQ ID NO : 1の配列を含むVH領域およびSEQ ID NO : 5の配列を含むVL領域を含む抗体 (169)、ならびに

(d) SEQ ID NO : 22の配列を含むVH領域およびSEQ ID NO : 26の配列を含むVL領域を含む抗体 (025)。

[本発明1002]

第1および第2の抗原結合領域の少なくとも1つが、(a) の抗体の可溶性HER2に対する結合をブロックする、本発明1001の二重特異性抗体。

[本発明1003]

第1および第2の抗原結合領域の少なくとも1つが、(b) の抗体の可溶性HER2に対する結合をブロックする、前記本発明のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1004]

第1および第2の抗原結合領域の少なくとも1つが、(c) の抗体の可溶性HER2に対する結合をブロックする、前記本発明のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1005]

第1および第2の抗原結合領域の少なくとも1つが、(d) の抗体の可溶性HER2に対する結合をブロックする、前記本発明のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1006]

(i) 第1の抗原結合領域が(a) の抗体の可溶性HER2に対する結合をブロックしかつ第2の抗原結合領域が(b) の抗体の可溶性HER2に対する結合をブロックするか、またはその逆である；

(ii) 第1の抗原結合領域が(a) の抗体の可溶性HER2に対する結合をブロックしかつ第2の抗原結合領域が(c) の抗体の可溶性HER2に対する結合をブロックするか、またはその逆である；

(iii) 第1の抗原結合領域が(a) の抗体の可溶性HER2に対する結合をブロックしかつ第2の抗原結合領域が(d) の抗体の可溶性HER2に対する結合をブロックするか、またはその逆である；

(iv) 第1の抗原結合領域が(b)の抗体の可溶性HER2に対する結合をブロックしかつ第2の抗原結合領域が(c)の抗体の可溶性HER2に対する結合をブロックするか、またはその逆である；

(v) 第1の抗原結合領域が(b)の抗体の可溶性HER2に対する結合をブロックしかつ第2の抗原結合領域が(d)の抗体の可溶性HER2に対する結合をブロックするか、またはその逆である；

(vi) 第1の抗原結合領域が(c)の抗体の可溶性HER2に対する結合をブロックしかつ第2の抗原結合領域が(d)の抗体の可溶性HER2に対する結合をブロックするか、またはその逆である、

前記本発明のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1007]

第1および第2の抗原結合領域それぞれが、

(a) それぞれSEQ ID NO: 64、65および66 (153) ；

(b) それぞれSEQ ID NO: 43、44および45 (127) ；

(c) それぞれSEQ ID NO: 50、51および52 (159) ；

(d) それぞれSEQ ID NO: 57、58および59 (098) ；

(e) それぞれSEQ ID NO: 71、72および73 (132) ；

(f) それぞれSEQ ID NO: 166、167および168 (005) ；

(g) それぞれSEQ ID NO: 173、174および175 (006) ；

(h) それぞれSEQ ID NO: 180、181および182 (059) ；

(i) それぞれSEQ ID NO: 187、188および189 (060) ；

(j) それぞれSEQ ID NO: 194、195および196 (106) ；

(k) それぞれSEQ ID NO: 201、202および203 (111) ；

(l) それぞれSEQ ID NO: 2、3および4 (169) ；

(m) それぞれSEQ ID NO: 9、10および11 (050) ；

(n) それぞれSEQ ID NO: 16、17および18 (084) ；

(o) それぞれSEQ ID NO: 23、24および25 (025) ；

(p) それぞれSEQ ID NO: 30、163および31 (091) ；

(q) それぞれSEQ ID NO: 36、37および38 (129) ；

(r) トラストズマブのVH CDR1、CDR2およびCDR3配列；ならびに

(s) ペルツズマブのVH CDR1、CDR2およびCDR3配列

からなる群より独立に選択されるVH CDR1、CDR2およびCDR3配列を含み、

ただし、第1の抗原結合領域がトラストズマブ由来である場合には第2の抗原結合領域はペルツズマブ由来でないこと、およびその逆も同様であることを条件とする、前記本発明のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1008]

第1および第2の抗原結合領域それぞれが、

(a) それぞれSEQ ID NO: 64、65および66であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域；ならびにそれぞれSEQ ID NO: 68、DASおよびSEQ ID NO: 69であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域 (153) ；

(b) それぞれSEQ ID NO: 43、44および45であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域；ならびにそれぞれSEQ ID NO: 47、AASおよびSEQ ID NO: 48であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域 (127) ；

(c) それぞれSEQ ID NO: 50、51および52であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域；ならびにそれぞれSEQ ID NO: 54、AASおよびSEQ ID NO: 55であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域 (159) ；

(d) それぞれSEQ ID NO: 57、58および59であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域；ならびにそれぞれSEQ ID NO: 60、AASおよびSEQ ID NO: 61であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域 (098) ；

(e) それぞれSEQ ID NO: 71、72および73であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領

域；ならびにそれぞれSEQ ID NO：75、DASおよびSEQ ID NO：76であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域（132）；

（f）それぞれSEQ ID NO：166、167および168であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域；ならびにそれぞれSEQ ID NO：170、GASおよびSEQ ID NO：171であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域（005）；

（g）それぞれSEQ ID NO：173、174および175であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域；ならびにそれぞれSEQ ID NO：177、DASおよびSEQ ID NO：178であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域（006）；

（h）それぞれSEQ ID NO：180、181および182であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域；ならびにそれぞれSEQ ID NO：184、GASおよびSEQ ID NO：185であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域（059）；

（i）それぞれSEQ ID NO：187、188および189であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域；ならびにそれぞれSEQ ID NO：191、GASおよびSEQ ID NO：192であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域（060）；

（j）それぞれSEQ ID NO：194、195および196であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域；ならびにそれぞれSEQ ID NO：198、GASおよびSEQ ID NO：199であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域（106）；

（k）それぞれSEQ ID NO：201、202および203であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域；ならびにそれぞれSEQ ID NO：205、GASおよびSEQ ID NO：206であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域（111）；

（l）それぞれSEQ ID NO：2、3および4であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域；ならびにそれぞれSEQ ID NO：6、DASおよびSEQ ID NO：7であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域（169）；

（m）それぞれSEQ ID NO：9、10および11であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域；ならびにそれぞれSEQ ID NO：13、AASおよびSEQ ID NO：14であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域（050）；

（n）それぞれSEQ ID NO：16、17および18であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域；ならびにそれぞれSEQ ID NO：20、VASおよびSEQ ID NO：21であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域（084）；

（o）それぞれSEQ ID NO：23、24および25であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域；ならびにそれぞれSEQ ID NO：27、AASおよびSEQ ID NO：28であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域（025）；

（p）それぞれSEQ ID NO：30、163および31であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域；ならびにそれぞれSEQ ID NO：33、AASおよびSEQ ID NO：34であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域（091）；

（q）それぞれSEQ ID NO：36、37および38であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域；ならびにそれぞれSEQ ID NO：40、DASおよびSEQ ID NO：41であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域（129）；

（t）トラスツズマブのVH CDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域ならびにトラスツズマブのVL CDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域；ならびに

（u）ペルツズマブのVH CDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域ならびにペルツズマブのVL CDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域

からなる群より独立に選択されるVH領域およびVL領域を含み、

ただし、第1の抗原結合領域がトラスツズマブ由来である場合には第2の抗原結合領域はペルツズマブ由来でないこと、およびその逆も同様であることを条件とする、本発明1007の二重特異性抗体。

[本発明1009]

第1および第2の抗原結合領域それぞれが、

（a）それぞれSEQ ID NO：64、65および66であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域；ならびにそれぞれSEQ ID NO：68、DASおよびSEQ ID NO：69であるCDR1、CDR2およびC

DR3配列を含むVL領域（153）

（b）それぞれSEQ ID NO：166、167および168であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域；ならびにそれぞれSEQ ID NO：170、GASおよびSEQ ID NO：171であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域（005）；

（c）それぞれSEQ ID NO：2、3および4であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域；ならびにそれぞれSEQ ID NO：6、DASおよびSEQ ID NO：7であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域（169）；ならびに

（d）それぞれSEQ ID NO：23、24および25であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域；ならびにそれぞれSEQ ID NO：27、AASおよびSEQ ID NO：28であるCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域（025）

からなる群より独立に選択されるVH領域およびVL領域を含む、本発明1008の二重特異性抗体。

[本発明1010]

SEQ ID NO：66であるVH CDR3配列（153）を含む第1の抗原結合領域およびSEQ ID NO：168であるVH CDR3配列（005）を含む第2の抗原結合領域を含むか、またはその逆を含む、二重特異性抗体。

[本発明1011]

第1の抗原結合領域が、SEQ ID NO：69であるVL CDR3配列（153）をさらに含み、第2の抗原結合領域が、SEQ ID NO：171であるVL CDR3配列（005）をさらに含む、本発明1010の二重特異性抗体。

[本発明1012]

第1の抗原結合領域が、SEQ ID NO：64であるVH CDR1配列およびSEQ ID NO：65であるVH CDR2配列（153）をさらに含み、第2の抗原結合領域が、SEQ ID NO：166であるVH CDR1配列およびSEQ ID NO：167であるVH CDR2配列（005）をさらに含む、本発明1010および1011のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1013]

SEQ ID NO：63を含むVH領域およびSEQ ID NO：67を含むVL領域（153）を含む第1の抗原結合領域、ならびにSEQ ID NO：165を含むVH領域およびSEQ ID NO：169を含むVL領域（005）を含む第2の抗原結合領域、またはその逆のものを含む、二重特異性抗体。

[本発明1014]

SEQ ID NO：66であるVH CDR3配列（153）を含む第1の抗原結合領域およびSEQ ID NO：4であるVH CDR3配列（169）を含む第2の抗原結合領域、またはその逆のものを含む、二重特異性抗体。

[本発明1015]

第1の抗原結合領域が、SEQ ID NO：69であるVL CDR3配列（153）をさらに含み、第2の抗原結合領域が、SEQ ID NO：7であるVL CDR3配列（169）をさらに含む、本発明1014の二重特異性抗体。

[本発明1016]

第1の抗原結合領域が、SEQ ID NO：64であるVH CDR1配列およびSEQ ID NO：65であるVH CDR2配列（153）をさらに含み、第2の抗原結合領域が、SEQ ID NO：2であるVH CDR1配列およびSEQ ID NO：3であるVH CDR2配列（169）をさらに含む、本発明1014および1015のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1017]

SEQ ID NO：63を含むVH領域およびSEQ ID NO：67を含むVL領域（153）を含む第1の抗原結合領域、ならびにSEQ ID NO：1を含むVH領域およびSEQ ID NO：5を含むVL領域（169）を含む第2の抗原結合領域、またはその逆のものを含む、二重特異性抗体。

[本発明1018]

SEQ ID NO：168であるVH CDR3配列（005）を含む第1の抗原結合領域およびSEQ ID NO：4であるVH CDR3配列（169）を含む第2の抗原結合領域、またはその逆のものを含む、二重特異性抗体。

[本発明1019]

第1の抗原結合領域が、SEQ ID NO : 171であるVL CDR3配列 (005) をさらに含み、第2の抗原結合領域が、SEQ ID NO : 7であるVL CDR3配列 (169) をさらに含む、本発明1018の二重特異性抗体。

[本発明1020]

第1の抗原結合領域が、SEQ ID NO : 166であるVH CDR1配列およびSEQ ID NO : 167であるVH CDR2配列 (005) をさらに含み、第2の抗原結合領域が、SEQ ID NO : 2であるVH CDR1配列およびSEQ ID NO : 3であるVH CDR2配列 (169) をさらに含む、本発明1018および1019のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1021]

SEQ ID NO : 165を含むVH領域およびSEQ ID NO : 169を含むVL領域 (005) を含む第1の抗原結合領域、ならびにSEQ ID NO : 1を含むVH領域およびSEQ ID NO : 5を含むVL領域 (169) を含む第2の抗原結合領域、またはその逆のものを含む、二重特異性抗体。

[本発明1022]

SEQ ID NO : 25であるVH CDR3配列 (025) を含む第1の抗原結合領域およびSEQ ID NO : 168であるVH CDR3配列 (005) を含む第2の抗原結合領域、またはその逆のものを含む、二重特異性抗体。

[本発明1023]

第1の抗原結合領域が、SEQ ID NO : 28であるVL CDR3配列 (025) をさらに含み、第2の抗原結合領域が、SEQ ID NO : 171であるVL CDR3配列 (005) をさらに含む、本発明1022の二重特異性抗体。

[本発明1024]

第1の抗原結合領域が、SEQ ID NO : 23であるVH CDR1配列およびSEQ ID NO : 24であるVH CDR2配列 (025) をさらに含み、第2の抗原結合領域が、SEQ ID NO : 166であるVH CDR1配列およびSEQ ID NO : 167であるVH CDR2配列 (005) をさらに含む、本発明1022および1023のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1025]

SEQ ID NO : 22を含むVH領域およびSEQ ID NO : 26を含むVL領域 (025) を含む第1の抗原結合領域、ならびにSEQ ID NO : 165を含むVH領域およびSEQ ID NO : 169を含むVL領域 (005) を含む第2の抗原結合領域、またはその逆のものを含む、二重特異性抗体。

[本発明1026]

SEQ ID NO : 25であるVH CDR3配列 (025) を含む第1の抗原結合領域およびSEQ ID NO : 6であるVH CDR3配列 (153) を含む第2の抗原結合領域、またはその逆のものを含む、二重特異性抗体。

[本発明1027]

第1の抗原結合領域が、SEQ ID NO : 28であるVL CDR3配列 (025) をさらに含み、第2の抗原結合領域が、SEQ ID NO : 69であるVL CDR3配列 (153) をさらに含む、本発明1026の二重特異性抗体。

[本発明1028]

第1の抗原結合領域が、SEQ ID NO : 23であるVH CDR1配列およびSEQ ID NO : 24であるVH CDR2配列 (025) をさらに含み、第2の抗原結合領域が、SEQ ID NO : 64であるVH CDR1配列およびSEQ ID NO : 65であるVH CDR2配列 (153) をさらに含む、本発明1026および1027のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1029]

SEQ ID NO : 22を含むVH領域およびSEQ ID NO : 26を含むVL領域 (025) を含む第1の抗原結合領域、ならびにSEQ ID NO : 63を含むVH領域およびSEQ ID NO : 67を含むVL領域 (153) を含む第2の抗原結合領域、またはその逆のものを含む、二重特異性抗体。

[本発明1030]

SEQ ID NO : 25であるVH CDR3配列 (025) を含む第1の抗原結合領域およびSEQ ID NO : 4であるVH CDR3配列 (169) を含む第2の抗原結合領域、またはその逆のものを含む、二重

特異性抗体。

[本発明1031]

第1の抗原結合領域が、SEQ ID NO：28であるVL CDR3配列（025）をさらに含み、第2の抗原結合領域が、SEQ ID NO：7であるVL CDR3配列（169）をさらに含む、本発明1030の二重特異性抗体。

[本発明1032]

第1の抗原結合領域が、SEQ ID NO：23であるVH CDR1配列およびSEQ ID NO：24であるVH CDR2配列（025）をさらに含み、第2の抗原結合領域が、SEQ ID NO：2であるVH CDR1配列およびSEQ ID NO：3であるVH CDR2配列（169）をさらに含む、本発明1030および1031のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1033]

SEQ ID NO：22を含むVH領域およびSEQ ID NO：26を含むVL領域（025）を含む第1の抗原結合領域、ならびにSEQ ID NO：1を含むVH領域およびSEQ ID NO：5を含むVL領域（169）を含む第2の抗原結合領域、またはその逆のものを含む、二重特異性抗体。

[本発明1034]

HER2ドメインII内のエピトープと結合する第1の抗原結合領域、およびHER2ドメインIIIまたはIV内のエピトープと結合する第2の抗原結合領域を含む、二重特異性抗体。

[本発明1035]

第2の抗原結合領域がHER2ドメインIII内のエピトープと結合する、本発明1034の二重特異性抗体。

[本発明1036]

第2の抗原結合領域がHER2ドメインIV内のエピトープと結合する、本発明1034の二重特異性抗体。

[本発明1037]

第1の抗原結合領域が、SEQ ID NO：63の配列を含むVH領域およびSEQ ID NO：67の配列を含むVL領域を含む参照抗体（153）の可溶性HER2に対する結合をブロックする、本発明1034～1036のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1038]

第1および/または第2の抗原結合領域が、本発明1001～1033のいずれかのVH領域、および任意でVL領域を含む、本発明1034～1037のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1039]

第1のFc領域および第2のFc領域をさらに含む、前記本発明のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1040]

第1の抗原結合領域および第1のFc領域を含む第1のFabアーム、ならびに第2の抗原結合領域および第2のFc領域を含む第2のFabアームを含む、前記本発明のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1041]

第2の抗原結合領域および第1のFc領域を含む第1のFabアーム、ならびに第1の抗原結合領域および第2のFc領域を含む第2のFabアームを含む、本発明1001～1038のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1042]

第1および第2のFabアームのアイソタイプが、IgG1、IgG2、IgG3およびIgG4から独立に選択される、本発明1039～1041のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1043]

第1および第2のFc領域のアイソタイプが、IgG1およびIgG4から独立に選択される、本発明1042の二重特異性抗体。

[本発明1044]

第1および第2のFc領域の一方がIgG1アイソタイプのものであり、一方がIgG4アイソタイプのものである、本発明1043の二重特異性抗体。

[本発明1045]

第1および第2のFc領域のアイソタイプがIgG1アイソタイプである、本発明1043の二重特異性抗体。

[本発明1046]

第1のFc領域が、409、366、368、370、399、405および409からなる群より選択される位置にアミノ酸置換を有し、第2のFc領域が、405、366、368、370、399、407および409からなる群より選択される位置にアミノ酸置換を有し、かつ該第1のFc領域および該第2のFc領域が同じ位置では置換されていない、本発明1039～1045のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1047]

第1のFc領域が、位置409にLys、LeuまたはMet以外のアミノ酸を有し、第2のFc領域が、405、366、368、370、399および407からなる群より選択される位置にアミノ酸置換を有する、本発明1039～1045のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1048]

第1のFc領域が、位置409にLys、LeuまたはMet以外のアミノ酸を有し、第2のFc領域が、位置405にPhe以外のアミノ酸を有する、本発明1039～1046のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1049]

第1のFc領域が、位置409にLys、LeuまたはMet以外のアミノ酸を有し、第2のFc領域が、位置405にPhe、ArgまたはGly以外のアミノ酸を有する、本発明1039～1046のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1050]

第1のFc領域が、位置405にPheを、位置409にLys、LeuまたはMet以外のアミノ酸を含み、第2のFc領域が、位置405にPhe以外のアミノ酸を、位置409にLysを含む、本発明1039～1046のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1051]

第1のFc領域が、位置405にPheを、位置409にLys、LeuまたはMet以外のアミノ酸を含み、第2のFc領域が、位置405にPhe、ArgまたはGly以外のアミノ酸を、位置409にLysを含む、本発明1039～1046のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1052]

第1のFc領域が、位置405にPheを、位置409にLys、LeuまたはMet以外のアミノ酸を含み、第2のFc領域が、位置405にLeuを、位置409にLysを含む、本発明1039～1046のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1053]

第1のFc領域が、位置405にPheを、位置409にArgを含み、第2のFc領域が、位置405にPhe、ArgまたはGly以外のアミノ酸を、位置409にLysを含む、本発明1039～1046のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1054]

第1のFc領域が、位置405にPheを、位置409にArgを含み、第2のFc領域が、位置405にLeuを、位置409にLysを含む、本発明1039～1046のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1055]

第1のFc領域が、位置409にLys、LeuまたはMet以外のアミノ酸を含み、第2のFc領域が、位置409にLysを、位置370にThrを、位置405にLeuを含む、本発明1039～1046のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1056]

第1のFc領域が位置409にArgを含み、第2のFc領域が、位置409にLysを、位置370にThrを、位置405にLeuを含む、本発明1039～1046のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1057]

第1のFc領域が、位置370にLysを、位置405にPheを、位置409にArgを含み、第2のFc領域が、位置409にLysを、位置370にThrを、位置405にLeuを含む、本発明1039～1046のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1058]

第1のFc領域が、位置409にLys、LeuまたはMet以外のアミノ酸を有し、第2のFc領域が、位置407にTyr、Asp、Glu、Phe、Lys、Gln、Arg、SerまたはThr以外のアミノ酸を有する、本発明1039～1046のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1059]

第1のFc領域が、位置409にLys、LeuまたはMet以外のアミノ酸を有し、第2のFc領域が、位置407にAla、Gly、His、Ile、Leu、Met、Asn、ValまたはTrpを有する、本発明1039～1046のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1060]

第1のFc領域が、位置409にLys、LeuまたはMet以外のアミノ酸を有し、第2のFc領域が、位置407にGly、Leu、Met、AsnまたはTrpを有する、本発明1039～1046のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1061]

第1のFc領域が、位置407にTyrを、位置409にLys、LeuまたはMet以外のアミノ酸を有し、第2のFc領域が、位置407にTyr、Asp、Glu、Phe、Lys、Gln、Arg、SerまたはThr以外のアミノ酸を、位置409にLysを有する、本発明1039～1046のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1062]

第1のFc領域が、位置407にTyrを、位置409にLys、LeuまたはMet以外のアミノ酸を有し、第2のFc領域が、位置407にAla、Gly、His、Ile、Leu、Met、Asn、ValまたはTrpを、位置409にLysを有する、本発明1039～1046のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1063]

第1のFc領域が、位置407にTyrを、位置409にLys、LeuまたはMet以外のアミノ酸を有し、第2のFc領域が、位置407にGly、Leu、Met、AsnまたはTrpを、位置409にLysを有する、本発明1039～1046のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1064]

第1のFc領域が、位置407にTyrを、位置409にArgを有し、第2のFc領域が、位置407にTyr、Asp、Glu、Phe、Lys、Gln、Arg、SerまたはThr以外のアミノ酸を、位置409にLysを有する、本発明1039～1046のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1065]

第1のFc領域が、位置407にTyrを、位置409にArgを有し、第2のFc領域が、位置407にAla、Gly、His、Ile、Leu、Met、Asn、ValまたはTrpを、位置409にLysを有する、本発明1039～1046のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1066]

第1のFc領域が、位置407にTyrを、位置409にArgを有し、第2のFc領域が、位置407にGly、Leu、Met、AsnまたはTrpを、位置409にLysを有する、本発明1039～1046のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1067]

第1のFc領域が、位置409にLys、LeuまたはMet以外のアミノ酸を有し、第2のFc領域が、
(i) 位置368にPhe、LeuおよびMet以外のアミノ酸、
(ii) 位置370にTrp、
(iii) 位置399にAsp、Cys、Pro、GluもしくはGln以外のアミノ酸、または
(iv) 位置366にLys、Arg、Ser、ThrもしくはTrp以外のアミノ酸
を有する、本発明1039～1046のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1068]

第1のFc領域が、位置409にArg、Ala、HisまたはGlyを有し、第2のFc領域が、
(i) 位置368にLys、Gln、Ala、Asp、Glu、Gly、His、Ile、Asn、Arg、Ser、Thr、Val
もしくはTrp、または
(ii) 位置370にTrp、または
(iii) 位置399にAla、Gly、Ile、Leu、Met、Asn、Ser、Thr、Trp、Phe、His、Lys、Ar
gもしくはTyr、または
(iv) 位置366にAla、Asp、Glu、His、Asn、Val、Gln、Phe、Gly、Ile、Leu、Metもし

くはTyr

を有する、本発明1039～1046のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1069]

第1のFc領域が位置409にArgを有し、第2のFc領域が、

(i) 位置368にAsp、Glu、Gly、Asn、Arg、Ser、Thr、ValもしくはTrp、または

(ii) 位置370にTrp、または

(iii) 位置399にPhe、His、Lys、ArgもしくはTyr、または

(iv) 位置366にAla、Asp、Glu、His、Asn、Val、Gln

を有する、本発明1039～1046のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1070]

第1および第2のFc領域が、明記した変異を除いて、SEQ ID NO : 236の配列 (IgG1m(a)) を含む、本発明1039～1046のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1071]

第1のFc領域も第2のFc領域もヒンジ領域内にCys-Pro-Ser-Cys配列を含まない、本発明1039～1046のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1072]

第1および第2のFc領域の両方がヒンジ領域内にCys-Pro-Pro-Cys配列を含む、本発明1039～1070のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1073]

第1および第2のFc領域がヒト抗体のFc領域である、本発明1039～1072のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1074]

第1および第2のFabアームが、明記した変異を除いて、SEQ ID NO : 234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244および245からなる群より選択される配列を含む、本発明1040～1073のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1075]

第1および第2の抗原結合領域が、ヒト抗体のVH配列、および任意でヒト抗体のVL配列を含む、前記本発明のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1076]

第1および第2の抗原結合領域が重鎖抗体由来である、前記本発明のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1077]

第1および第2の抗原結合領域が第1および第2の軽鎖を含む、本発明1001～1075のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1078]

第1および第2の軽鎖が異なる、本発明1077の二重特異性抗体。

[本発明1079]

第1および/または第2のFc領域が、Asn結合型グリコシル化のアクセプター部位を除去する変異を含む、本発明1034～1078のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1080]

薬物、放射性同位体、サイトカインもしくは細胞傷害性部分などの1つもしくは複数の他の部分と結合体化されているか、またはそれに対する1つもしくは複数のアクセプター基を含有する、前記本発明のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1081]

少なくとも1つの細胞傷害性部分が、タキソール；サイトカラシンB；グラミシジンD；臭化エチジウム；エメチン；マイトマイシン；エトボシド；テニボシド；ピンクリスチン；ピンブラスチン；コルヒチン；ドキソルビシン；ダウノルビシン；ジヒドロキシアントラシンジオン；チューブリン阻害剤、例えばメイタンシンまたはその類似体もしくは誘導体；ミトキサントロン；ミトラマイシン；アクチノマイシンD；1-デヒドロテストステロン；グルココルチコイド；プロカイン；テトラカイン；リドカイン；プロプラノロール；

ピューロマイシン；カリチアマイシンまたはその類似体もしくは誘導体；代謝拮抗物質、例えばメトトレキサート、6メルカプトプリン、6チオグアニン、シタラビン、フルダラビン、5フルオロウラシル、ダカルバジン、ヒドロキシウレア、アスパラギナーゼ、ゲムシタビンまたはクラドリビン；アルキル化剤、例えばメクロレタミン、チオテパ、クロランブシル、メルファラン、カルムスチン（BSNU）、ロムスチン（CCNU）、シクロホスファミド、ブスルファン、ジプロモマンニトール、ストレプトゾトシン、ダカルバジン（DTIC）、プロカルバジン、マイトマイシンC、シスプラチン、カルボプラチン、デュオカルマイシンA、デュオカルマイシンSA、ラケルマイシン（CC-1065）またはそれらの類似体もしくは誘導体；抗生物質、例えばダクチノマイシン、プレオマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、イダルビシン、ミトラマイシン、マイトマイシン、ミトキサントロン、ブリカマイシン、アントラマイシン（AMC）；有糸分裂阻害剤、例えばモノメチルアウリスタチンEもしくはFまたはそれらの類似体もしくは誘導体；ジフテリア毒素および関連分子、例えばジフテリアA鎖およびその活性断片、ならびにハイブリッド分子、リシン毒素、例えばリシンAまたは脱グリコシル化リシンA鎖毒素など、コレラ毒素、志賀毒素様毒素、例えばSLT I、SLT II、SLT IIIVなど、LT毒素、C3毒素、志賀毒素、百日咳毒素、破傷風毒素、ダイズBowman-Birkプロテアーゼインヒビター、シュードモナス属（*Pseudomonas*）エキソトキシン、アロリン（alorin）、サボリン、モデシン、ゲラニン（gelanin）、アブリンA鎖、モデシンA鎖、 α -サルシン、シナアブラギリ（*Aleurites fordii*）タンパク質、ジアンチンタンパク質、アメリカヤマゴボウ（*Phytolacca americana*）タンパク質、例えばPAPI、PAPII、およびPAP Sなど、ニガウリ（*Momordica charantia*）インヒビター、クルシン、クロチン、サボンソウ（*Saponaaria officinalis*）インヒビター、ゲロニン、ミトゲリン、レストリクトシン、フェノマイシンおよびエノマイシン毒素など；リボヌクレアーゼ（RNアーゼ）；DNアーゼI、ブドウ球菌（*Staphylococcal*）エンテロトキシンA；ヤマゴボウ抗ウイルスタンパク質；ジフテリア毒素；ならびにシュードモナス属エンドトキシンからなる群より選択される、本発明1080の二重特異性抗体。

[本発明1082]

メイタンシン、カリチアマイシン、デュオカルマイシン、ラケルマイシン（CC-1065）、モノメチルアウリスタチンE、モノメチルアウリスタチンFまたはそれらのいずれかの類似体、誘導体、もしくはプロドラッグからなる群より選択される少なくとも1つの細胞傷害性部分と結合体化されている、本発明1080の二重特異性抗体。

[本発明1083]

IL-2、IL-4、IL-6、IL-7、IL-10、IL-12、IL-13、IL-15、IL-18、IL-23、IL-24、IL-27、IL-28a、IL-28b、IL-29、KGF、IFN γ 、IFN α 、IFN β 、GM-CSF、CD40L、Flt3リガンド、幹細胞因子、アンセスチムおよびTNF α からなる群より選択されるサイトカインと結合体化されている、本発明1080の二重特異性抗体。

[本発明1084]

アルファ放射体などの放射性同位体と結合体化されている、本発明1080の二重特異性抗体。

[本発明1085]

二重特異性抗体を作製するためのインビトロ方法であって、

（a）第1のFc領域を含む第1のHER2抗体を用意する段階であって、該Fc領域が第1のCH3領域を含む段階、

（b）第2のFc領域を含む第2のHER2抗体を用意する段階であって、該Fc領域が第2のCH3領域を含む段階、

（c）該第1のHER2抗体を該第2のHER2抗体とともに還元条件下でインキュベートする段階、および

（d）該二重特異性抗体を入手する段階

を含み、該第1および第2のCH3領域の配列が異なり、かつ該第1および第2のCH3領域間のヘテロ二量体相互作用が、該第1および第2のCH3領域の各ホモ二量体相互作用よりも強い、方法。

[本発明1086]

(a) SEQ ID NO : 165の配列を含むVH領域およびSEQ ID NO : 169の配列を含むVL領域 (005)、

(b) SEQ ID NO : 22の配列を含むVH領域およびSEQ ID NO : 26の配列を含むVL領域 (025)、

(c) SEQ ID NO : 63の配列を含むVH領域およびSEQ ID NO : 67の配列を含むVL領域 (153)、ならびに

(d) SEQ ID NO : 1の配列を含むVH領域およびSEQ ID NO : 5の配列を含むVL領域 (169)を含む抗体の、可溶性ヒト上皮成長因子受容体2 (HER2) に対する結合を、第1および第2の抗体の少なくとも1つがブロックする、本発明1085の方法。

[本発明1087]

第1および第2のFc領域が、本発明1039～1064のいずれかのアミノ酸置換を含む、本発明1085および1086のいずれかの方法。

[本発明1088]

本発明1086～1087のいずれかの方法によって入手しうる二重特異性抗体。

[本発明1089]

本発明1001～1088のいずれか一項に定義された二重特異性抗体を産生する、組換え真核宿主細胞または原核宿主細胞。

[本発明1090]

本発明1001～1084のいずれか一項に定義された二重特異性抗体と、薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物。

[本発明1091]

医薬として用いるための、本発明1001～1084のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1092]

癌の治療に用いるための、本発明1001～1084のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1093]

癌が、乳癌、前立腺癌、非小細胞肺癌、膀胱癌、卵巣癌、胃癌、結腸直腸癌、食道癌、頭頸部の扁平上皮癌、子宮頸癌、膵癌、精巣癌、悪性黒色腫および軟部組織癌からなる群より選択される、本発明1092の使用のための二重特異性抗体。

[本発明1094]

化学療法剤などの1つまたは複数のさらなる治療剤と組み合わせて癌の治療に用いるためのものである、本発明1091～1093のいずれかの使用のための二重特異性抗体。

[本発明1095]

本発明1092および/または93のさらなる特徴を任意で含む、癌の治療用の医薬を製造するための、本発明1001～1084のいずれかの二重特異性抗体の使用。

[本発明1096]

HER2を発現する1つまたは複数の腫瘍細胞の成長および/または増殖を阻害する方法であって、それを必要とする個体に本発明1001～1084のいずれかの二重特異性抗体を投与する段階を含む、方法。

[本発明1097]

(a) HER2を発現する腫瘍細胞を含む、癌に罹患した対象を選択する段階、および

(b) 本発明1001～1084のいずれかの抗体または本発明1090の薬学的組成物を該対象に投与する段階を含む、癌を治療する方法。

[本発明1098]

癌が、乳癌、結腸直腸癌、子宮内膜癌/子宮頸癌、肺癌、悪性黒色腫、卵巣癌、膵癌、前立腺癌、精巣癌、滑膜肉腫などの軟部組織腫瘍、および膀胱癌からなる群より選択される、本発明1097の方法。

[本発明1099]

(a) 本発明1089の宿主細胞を培養する段階、および

(b) 二重特異性抗体を培地から精製する段階を含む、本発明1001～1084のいずれかの二重特異性抗体を作製する方法。
本発明のこれらの局面および他の局面について、以下にさらに詳細に説明する。