

【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 2 年 11 月 26 日 (2020.11.26)

【公表番号】特表 2019-534277 (P2019-534277A)

【公表日】令和 1 年 11 月 28 日 (2019.11.28)

【年通号数】公開・登録公報 2019-048

【出願番号】特願 2019-520869 (P2019-520869)

【国際特許分類】

C 0 7 K 16/46 (2006.01)

A 6 1 K 38/02 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 K 16/46

A 6 1 K 38/02

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 37/06

A 6 1 P 37/02

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 31/00

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 39/395 N

C 1 2 N 15/09 Z

C 1 2 N 15/09 Z N A

【手続補正書】

【提出日】令和 2 年 10 月 19 日 (2020.10.19)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

第 1 および第 2 のポリペプチド鎖を含む抗体構築物であって、

(a) 前記第 1 のポリペプチド鎖はドメイン A、ドメイン B、ドメイン D、およびドメイン E を含み、

ここで前記ドメインは、N 末端から C 末端へ、A - B - D - E の配向で配置され、

ドメイン A は V L アミノ酸配列を有し、ドメイン B は C H 3 アミノ酸配列を有し、ドメイン D は C H 2 アミノ酸配列を有し、ドメイン E は定常領域ドメインアミノ酸配列を有し

;

(b) 前記第2のポリペプチド鎖はドメインFおよびドメインGを含み、
ここで前記ドメインは、N末端からC末端へ、F - Gの配向で配置され、
ドメインFはVHアミノ酸配列を有し、ドメインGはCH3アミノ酸配列を有し；

(c) 前記第1および前記第2のポリペプチドは、前記Aドメインと前記Fドメインとの間の相互作用および前記Bドメインと前記Gドメインとの間の相互作用を介して会合して、前記抗体構築物を形成し、

前記抗体構築物は第3および第4のポリペプチド鎖をさらに含み、

(d) 前記第3のポリペプチド鎖はドメインH、ドメインI、ドメインJ、およびドメインKを含み、

ここで前記ドメインは、N末端からC末端へ、H - I - J - Kの配向で配置され、

ドメインHは可変領域ドメインアミノ酸配列を有し、ドメインIは定常領域ドメインアミノ酸配列を有し、ドメインJはCH2アミノ酸配列を有し、およびKは定常領域ドメインアミノ酸配列を有し；

(e) 前記第4のポリペプチド鎖はドメインLおよびドメインMを含み、

ここで前記ドメインは、N末端からC末端へ、L - Mの配向で配置され、

ドメインLは可変領域ドメインアミノ酸配列を有し、ドメインMは定常領域アミノ酸配列を有し；

(f) 前記第3および前記第4のポリペプチドは、前記Hドメインと前記Lドメインとの間の相互作用および前記Iドメインと前記Mドメインとの間の相互作用を介して会合し；

(g) 前記第1および前記第3のポリペプチドは、前記Dドメインと前記Jドメインとの間の相互作用および前記Eドメインと前記Kドメインとの間の相互作用を介して会合して、前記抗体構築物を形成する、抗体構築物。

【請求項2】

前記Bドメインと前記Gドメインのアミノ酸配列が同一であり、前記配列は内在性CH3配列である、請求項1に記載の抗体構築物。

【請求項3】

前記ドメインEがCH3アミノ酸配列を有する、請求項1または2に記載の抗体構築物。

【請求項4】

前記EおよびKドメインのアミノ酸配列が同一であり、前記配列は内在性CH3配列である、請求項1から3のいずれか一項に記載の抗体構築物。

【請求項5】

前記EおよびKドメインのアミノ酸配列が異なる、請求項1から4のいずれか一項に記載の抗体構築物。

【請求項6】

前記Bドメインと前記Gドメインのアミノ酸配列が異なり、それぞれ別個に直交型改変を内在性CH3配列に含み、ここで前記Bドメインは前記Gドメインと相互作用し、前記Bドメインと前記Gドメインのどちらも、前記直交型改変を欠くCH3ドメインと顕著に相互作用しない、請求項1から5のいずれか一項に記載の抗体構築物。

【請求項7】

前記異なる配列が、それぞれ別個に直交型改変を内在性CH3配列に含み、ここで前記Eドメインは前記Kドメインと相互作用し、前記Eドメインと前記Kドメインのどちらも、前記直交型改変を欠くCH3ドメインと顕著に相互作用しない、請求項5または請求項6に記載の抗体構築物。

【請求項8】

前記直交型改変が、(i)ドメインBとGとの間、ならびに/または(ii)ドメインEとKとの間に操作されたジスルフィド架橋を生成する変異を含み、必要に応じて、操作されたジスルフィド架橋を生成する前記変異が、前記BドメインとGドメインの一

方における S 3 5 4 C 変異、ならびに G もしくは B の他方のドメインにおける 3 4 9 C であり、ならびに / または、操作されたジスルフィド架橋を生成する前記変異が、前記 E ドメインと K ドメインの一方における S 3 5 4 C 変異、ならびに K もしくは E の他方のドメインにおける 3 4 9 C である、

請求項 6 または請求項 7 に記載の抗体構築物。

【請求項 9】

前記直交型変異がノブ・イン・ホール変異を含み、必要に応じて、

前記ノブ・イン・ホール変異が、前記 B ドメインと G ドメインの一方における T 3 6 6 W 変異、ならびに G もしくは B の他方のドメインにおける T 3 6 6 S、L 3 6 8 A および Y 4 0 7 V 変異であり、ならびに / または、前記ノブ・イン・ホール変異が、前記 E ドメインと K ドメインの一方における T 3 6 6 W 変異、ならびに K もしくは E の他方のドメインにおける T 3 6 6 S、L 3 6 8 A および Y 4 0 7 V 変異である、

請求項 6 または請求項 7 に記載の抗体構築物。

【請求項 10】

前記直交型変異が、電荷対変異を含み、必要に応じて、

前記電荷対変異が、前記 B ドメインと G ドメインの一方における T 3 6 6 K 変異、ならびに G もしくは B の他方のドメインにおける L 3 5 1 D 変異であり、ならびに / または前記電荷対変異が、前記 E ドメインと K ドメインの一方における T 3 6 6 K 変異、ならびに K もしくは E の他方のドメインにおける L 3 5 1 D 変異である、

請求項 6 または請求項 7 に記載の抗体構築物。

【請求項 11】

前記 E ドメインおよび前記 K ドメインのアミノ酸配列が、前記第 1 のポリペプチドと前記第 3 のポリペプチドとの間の特異的会合を促進する特異的相互作用を有するように選択された 2 つの異なる抗体ドメインの内在性配列である、請求項 5 に記載の抗体構築物。

【請求項 12】

2 つの異なるアミノ酸配列が、C H 1 配列および C L 配列である、請求項 11 に記載の抗体構築物。

【請求項 13】

ドメイン I が C L 配列を有し、ドメイン M が C H 1 配列を有する、請求項 1 から 12 のいずれか一項に記載の抗体構築物。

【請求項 14】

ドメイン H が V L 配列を有し、ドメイン L が V H 配列を有する、請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の抗体構築物。

【請求項 15】

ドメイン H が V L アミノ酸配列を有し；

ドメイン I が C L アミノ酸配列を有し；

ドメイン K が C H 3 アミノ酸配列を有し；

ドメイン L が V H アミノ酸配列を有し；

ドメイン M が C H 1 アミノ酸配列を有する、請求項 1 から 14 のいずれか一項に記載の抗体構築物。

【請求項 16】

前記 A ドメインと前記 F ドメインとの間の相互作用が、第 1 の抗原に特異的な第 1 の抗原結合部位を形成し、前記 H ドメインと前記 L ドメインとの間の相互作用が、第 2 の抗原に特異的な第 2 の抗原結合部位を形成する、請求項 1 から 15 のいずれか一項に記載の抗体構築物。

【請求項 17】

前記 A ドメインと前記 B ドメインとの間のジャンクションを形成する配列が、I K R T P R E P または I K R T V R E P である、請求項 1 から 16 のいずれか一項に記載の抗体構築物。

【請求項 18】

前記 F ドメインと前記 G ドメインとの間のジャンクションを形成する配列が、S S A S P R E Pである、請求項 1 から 1 7 のいずれか一項に記載の抗体構築物。

【請求項 1 9】

少なくとも 1 つの C H 3 アミノ酸配列が、前記 C H 3 アミノ酸配列とヒンジアミノ酸配列とを連結する C 末端トリペプチド挿入物を有し、ここで前記トリペプチド挿入物は、P G K、K S C および G E C からなる群から選択される、請求項 1 から 1 8 のいずれか一項に記載の抗体構築物。

【請求項 2 0】

前記配列が、ヒト配列である、請求項 1 から 1 9 のいずれか一項に記載の抗体構築物。

【請求項 2 1】

少なくとも 1 つの C H 3 アミノ酸配列が、I g G 配列であり、必要に応じて、前記 I g G 配列が I g G 1 配列である、請求項 1 から 2 0 のいずれか一項に記載の抗体構築物。

【請求項 2 2】

少なくとも 1 つの C H 3 アミノ酸配列が、1 つまたは複数のイソアロタイプ変異を有し、必要に応じて、前記イソアロタイプ変異が D 3 5 6 E および L 3 5 8 M である、請求項 1 から 2 1 のいずれか一項に記載の抗体構築物。。

【請求項 2 3】

前記 C L アミノ酸配列が C _{カッパ} 配列である、請求項 1 2 から 2 2 のいずれか一項に記載の抗体構築物。。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 3 0 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 3 0 7】

様々な特定の実施形態を例証および記載してきたが、上記明細書は限定的なものではない。様々な変更が、本発明の趣旨および範囲から逸脱することなく行われうることが理解される。多くの変形が、本明細書を検討すると、当業者には明らかになる。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目 1)

第 1 および第 2 のポリペプチド鎖を含む結合分子であって、

(a) 前記第 1 のポリペプチド鎖はドメイン A、ドメイン B、ドメイン D、およびドメイン E を含み、

ここで前記ドメインは、N 末端から C 末端へ、A - B - D - E の配向で配置され、

ドメイン A は V L アミノ酸配列を有し、ドメイン B は C H 3 アミノ酸配列を有し、ドメイン D は C H 2 アミノ酸配列を有し、ドメイン E は定常領域ドメインアミノ酸配列を有し、

(b) 前記第 2 のポリペプチド鎖はドメイン F およびドメイン G を含み、

ここで前記ドメインは、N 末端から C 末端へ、F - G の配向で配置され、

ドメイン F は V H アミノ酸配列を有し、ドメイン G は C H 3 アミノ酸配列を有し；

(c) 前記第 1 および前記第 2 のポリペプチドは、前記 A ドメインと前記 F ドメインとの間の相互作用および前記 B ドメインと前記 G ドメインとの間の相互作用を介して会合して、前記結合分子を形成する、結合分子。

(項目 2)

第 3 および第 4 のポリペプチド鎖をさらに含み、

(a) 前記第 3 のポリペプチド鎖はドメイン H、ドメイン I、ドメイン J、およびドメイン K を含み、

ここで前記ドメインは、N 末端から C 末端へ、H - I - J - K の配向で配置され、

ドメイン H は可変領域ドメインアミノ酸配列を有し、ドメイン I は定常領域ドメインア

ミノ酸配列を有し、ドメイン J は C H 2 アミノ酸配列を有し、および K は定常領域ドメインアミノ酸配列を有し；

(b) 前記第 4 のポリペプチド鎖はドメイン L およびドメイン M を含み、
ここで前記ドメインは、N 末端から C 末端へ、L - M の配向で配置され、

ドメイン L は可変領域ドメインアミノ酸配列を有し、ドメイン M は定常領域アミノ酸配列を有し；

(c) 前記第 3 および前記第 4 のポリペプチドは、前記 H ドメインと前記 L ドメインとの間の相互作用および前記 I ドメインと前記 M ドメインとの間の相互作用を介して会合し；

(d) 前記第 1 および前記第 3 のポリペプチドは、前記 D ドメインと前記 J ドメインとの間の相互作用および前記 E ドメインと前記 K ドメインとの間の相互作用を介して会合して、前記結合分子を形成する、項目 1 に記載の結合分子。

(項目 3)

前記 B ドメインと前記 G ドメインのアミノ酸配列が同一であり、前記配列は内在性 C H 3 配列である、項目 1 または 2 のいずれか一項に記載の結合分子。

(項目 4)

前記 B ドメインと前記 G ドメインのアミノ酸配列が異なり、それぞれ別個に直交型改変を内在性 C H 3 配列に含み、ここで前記 B ドメインは前記 G ドメインと相互作用し、前記 B ドメインと前記 G ドメインのどちらも、前記直交型改変を欠く C H 3 ドメインと顕著に相互作用しない、項目 1 または 2 のいずれか一項に記載の結合分子。

(項目 5)

前記直交型改変が、ドメイン B と G との間に操作されたジスルフィド架橋を生成する変異を含む、項目 4 に記載の結合分子。

(項目 6)

操作されたジスルフィド架橋を生成する前記変異が、前記 B ドメインと G ドメインの一方における S 3 5 4 C 変異、ならびに他方のドメインにおける 3 4 9 C である、項目 5 に記載の結合分子。

(項目 7)

前記直交型改変がノブ・イン・ホール変異を含む、項目 4 から 6 のいずれか一項に記載の結合分子。

(項目 8)

前記ノブ・イン・ホール変異が、前記 B ドメインと G ドメインの一方における T 3 6 6 W 変異、ならびに他方のドメインにおける T 3 6 6 S、L 3 6 8 A および Y 4 0 7 V 変異である、項目 7 に記載の結合分子。

(項目 9)

前記直交型改変が、電荷対変異を含む、項目 4 から 8 のいずれか一項に記載の結合分子。

(項目 1 0)

前記電荷対変異が、前記 B ドメインと G ドメインの一方における T 3 6 6 K 変異、ならびに他方のドメインにおける L 3 5 1 D 変異である、項目 9 に記載の結合分子。

(項目 1 1)

前記ドメイン E が C H 3 アミノ酸配列を有する、項目 1 から 1 0 のいずれか一項に記載の結合分子。

(項目 1 2)

前記 E および K ドメインのアミノ酸配列が同一であり、前記配列は内在性 C H 3 配列である、項目 2 から 1 1 のいずれか一項に記載の結合分子。

(項目 1 3)

前記 E および K ドメインのアミノ酸配列が異なる、項目 2 から 1 1 のいずれか一項に記載の結合分子。

(項目 1 4)

前記異なる配列が、それぞれ別個に直交型改変を内在性 C H 3 配列に含み、ここで前記 E ドメインは前記 K ドメインと相互作用し、前記 E ドメインと前記 K ドメインのどちらも、前記直交型改変を欠く C H 3 ドメインと顕著に相互作用しない、項目 1 3 に記載の結合分子。

(項目 1 5)

前記直交型改変が、ドメイン E と K との間に操作されたジスルフィド架橋を生成する変異を含む、項目 1 4 に記載の結合分子。

(項目 1 6)

操作されたジスルフィド架橋を生成する前記変異が、前記 E ドメインと K ドメインの一方における S 3 5 4 C 変異、ならびに他方のドメインにおける 3 4 9 C である、項目 1 5 に記載の結合分子。

(項目 1 7)

前記 E および K ドメインにおける前記直交型改変がノブ・イン・ホール変異を含む、項目 1 4 から 1 6 のいずれか一項に記載の結合分子。

(項目 1 8)

前記ノブ・イン・ホール変異が、前記 E ドメインまたは K ドメインの一方における T 3 6 6 W 変異、ならびに他方のドメインにおける T 3 6 6 S、L 3 6 8 A および Y 4 0 7 V 変異である、項目 1 7 に記載の結合分子。

(項目 1 9)

前記直交型改変が、電荷対変異を含む、項目 1 4 から 1 8 のいずれか一項に記載の結合分子。

(項目 2 0)

前記電荷対変異が、前記 E ドメインまたは K ドメインの一方における T 3 6 6 K 変異、ならびに他方のドメインにおける対応する L 3 5 1 D 変異である、項目 1 9 に記載の結合分子。

(項目 2 1)

前記 E ドメインおよび前記 K ドメインのアミノ酸配列が、前記第 1 のポリペプチドと前記第 3 のポリペプチドとの間の特異的会合を促進する特異的相互作用を有するように選択された 2 つの異なる抗体ドメインの内在性配列である、項目 1 3 に記載の結合分子。

(項目 2 2)

2 つの異なるアミノ酸配列が、C H 1 配列および C L 配列である、項目 2 1 に記載の結合分子。

(項目 2 3)

ドメイン I が C L 配列を有し、ドメイン M が C H 1 配列を有する、項目 2 から 2 2 のいずれか一項に記載の結合分子。

(項目 2 4)

ドメイン H が V L 配列を有し、ドメイン L が V H 配列を有する、項目 2 から 2 3 のいずれか一項に記載の結合分子。

(項目 2 5)

ドメイン H が V L アミノ酸配列を有し；

ドメイン I が C L アミノ酸配列を有し；

ドメイン K が C H 3 アミノ酸配列を有し；

ドメイン L が V H アミノ酸配列を有し；

ドメイン M が C H 1 アミノ酸配列を有する、項目 2 から 2 4 のいずれか一項に記載の結合分子。

(項目 2 6)

前記 A ドメインと前記 F ドメインとの間の相互作用が、第 1 の抗原に特異的な第 1 の抗原結合部位を形成し、前記 H ドメインと前記 L ドメインとの間の相互作用が、第 2 の抗原に特異的な第 2 の抗原結合部位を形成する、項目 2 から 2 5 のいずれか一項に記載の結合分子。

(項目 2 7)

第 1、第 2、第 3、および第 4 のポリペプチド鎖を含む結合分子であって：

(a) 前記第 1 のポリペプチド鎖はドメイン A、ドメイン B、ドメイン D、およびドメイン E を含み、

ここで前記ドメインは、N 末端から C 末端へ、A - B - D - E の配向で配置され、

ドメイン A は V L アミノ酸配列を有し、ドメイン B は C H 3 アミノ酸配列を有し、ドメイン D は C H 2 アミノ酸配列を有し、ドメイン E は定常領域ドメインアミノ酸配列を有し

；

(b) 前記第 2 のポリペプチド鎖はドメイン F およびドメイン G を含み、

ここで前記ドメインは、N 末端から C 末端へ、F - G の配向で配置され、

ドメイン F は V H アミノ酸配列を有し、ドメイン G は C H 3 アミノ酸配列を有し；

(c) 前記第 3 のポリペプチド鎖はドメイン H、ドメイン I、ドメイン J、およびドメイン K を含み、

ここで前記ドメインは、N 末端から C 末端へ、H - I - J - K の配向で配置され、

ドメイン H は可変領域ドメインアミノ酸配列を有し、ドメイン I は定常領域ドメインアミノ酸配列を有し、ドメイン J は C H 2 アミノ酸配列を有し、および K は定常領域ドメインアミノ酸配列を有し；

(d) 前記第 4 のポリペプチド鎖はドメイン L およびドメイン M を含み、

ここで前記ドメインは、N 末端から C 末端へ、L - M の配向で配置され、

ドメイン L は可変領域ドメインアミノ酸配列を有し、ドメイン M は定常領域ドメインアミノ酸配列を有し；

(e) 前記第 1 および前記第 2 のポリペプチドは、前記 A ドメインと前記 F ドメインとの間の相互作用および前記 B ドメインと前記 G ドメインとの間の相互作用を介して会合し

；

(f) 前記第 3 および前記第 4 のポリペプチドは、前記 H ドメインと前記 L ドメインとの間の相互作用および前記 I ドメインと前記 M ドメインとの間の相互作用を介して会合し

；

(g) 前記第 1 および前記第 3 のポリペプチドは、前記 D ドメインと前記 J ドメインとの間の相互作用および前記 E ドメインと前記 K ドメインとの間の相互作用を介して会合して、結合分子を形成する、結合分子。

(項目 2 8)

前記ドメイン E が C H 3 アミノ酸配列を有し；

ドメイン H が V L アミノ酸配列を有し；

ドメイン I が C L アミノ酸配列を有し；

ドメイン K が C H 3 アミノ酸配列を有し；

ドメイン L が V H アミノ酸配列を有し；

ドメイン M が C H 1 アミノ酸配列を有する、項目 2 7 に記載の結合分子。

(項目 2 9)

第 5 のポリペプチド鎖をさらに含み、

(a) 前記第 1 のポリペプチド鎖がドメイン N およびドメイン O をさらに含み、ここで前記ドメインは、N 末端から C 末端へ、N - O - A - B - D - E の配向で配置され、

ドメイン N は V L アミノ酸配列を有し、ドメイン O は C H 3 アミノ酸配列を有し；

(b) 前記結合分子が、第 5 のポリペプチド鎖をさらに含み、第 5 のポリペプチド鎖が、ドメイン P およびドメイン Q を含み、

ここで前記ドメインは、N 末端から C 末端へ、P - Q の配向で配置され、

ドメイン P は V H アミノ酸配列を有し、ドメイン Q は C H 3 アミノ酸配列を有し；

(c) 前記第 1 および前記第 5 のポリペプチドは、前記 N ドメインと前記 P ドメインとの間の相互作用および前記 O ドメインと前記 Q ドメインとの間の相互作用を介して会合して、結合分子を形成する、項目 2 から 2 6 のいずれか一項に記載の結合分子。

(項目 3 0)

(a) ドメイン N および ドメイン A の アミノ酸配列が同一であり、
 ドメイン H の アミノ酸配列がドメイン N および A の アミノ酸配列と異なり、
 ドメイン O および ドメイン B の アミノ酸配列が同一であり、
 ドメイン I の アミノ酸配列がドメイン O および B の アミノ酸配列と異なり、
 ドメイン P および ドメイン F の アミノ酸配列が同一であり、
 ドメイン L の アミノ酸配列がドメイン P および F の アミノ酸配列と異なり、
 ドメイン Q および ドメイン G の アミノ酸配列が同一であり、
 ドメイン M の アミノ酸配列がドメイン Q および G の アミノ酸配列と異なり；

(b) 前記 A ドメインと前記 F ドメインとの間の相互作用が、第 1 の抗原に特異的な第 1 の抗原結合部位を形成し、前記 H ドメインと前記 L ドメインとの間の相互作用が、第 2 の抗原に特異的な第 2 の抗原結合部位を形成し、前記ドメイン N およびドメイン P が、前記第 1 の抗原に特異的な第 3 の抗原結合部位を形成する、項目 2 9 に記載の結合分子。

(項目 3 1)

(a) ドメイン N、ドメイン A、およびドメイン H のアミノ酸配列が異なり、
 ドメイン O、ドメイン B、およびドメイン I のアミノ酸配列が異なり、
 ドメイン P、ドメイン F、およびドメイン L のアミノ酸配列が異なり、
 ドメイン Q、ドメイン G、およびドメイン M のアミノ酸配列が異なり；

(b) 前記 A ドメインと前記 F ドメインとの間の相互作用が、第 1 の抗原に特異的な第 1 の抗原結合部位を形成し、

前記 H ドメインと前記 L ドメインとの間の相互作用が、第 2 の抗原に特異的な第 2 の抗原結合部位を形成し、

前記ドメイン N およびドメイン P が、第 3 の抗原に特異的な第 3 の抗原結合部位を形成する、項目 2 9 に記載の結合分子。

(項目 3 2)

第 6 のポリペプチド鎖をさらに含み、

(a) 前記第 3 のポリペプチド鎖はドメイン R およびドメイン S をさらに含み、
 ここで前記ドメインは、N 末端から C 末端へ、R - S - H - I - J - K の配向で配置され、

ドメイン R は V L アミノ酸配列を有し、ドメイン S は定常ドメインアミノ酸配列を有し；

(b) 前記結合分子が、第 6 のポリペプチド鎖をさらに含み、第 6 のポリペプチド鎖が、ドメイン T およびドメイン U を含み、

ここで前記ドメインは、N 末端から C 末端へ、T - U の配向で配置され、
 ドメイン T は V H アミノ酸配列を有し、ドメイン U は定常ドメインアミノ酸配列を有し；

(c) 前記第 3 および前記第 6 のポリペプチドは、前記 R ドメインと前記 T ドメインとの間の相互作用および前記 S ドメインと前記 U ドメインとの間の相互作用を介して会合して、前記結合分子を形成する、項目 2 から 2 6 のいずれか一項に記載の結合分子。

(項目 3 3)

(a) ドメイン R および ドメイン A の アミノ酸配列が同一であり、
 ドメイン H の アミノ酸配列がドメイン R および A の アミノ酸配列と異なり、
 ドメイン S および ドメイン B の アミノ酸配列が同一であり、
 ドメイン I の アミノ酸配列がドメイン S および B の アミノ酸配列と異なり、
 ドメイン T および ドメイン F の アミノ酸配列が同一であり、
 ドメイン L の アミノ酸配列がドメイン T および F の アミノ酸配列と異なり、
 ドメイン U および ドメイン G の アミノ酸配列が同一であり、
 ドメイン M の アミノ酸配列がドメイン U および G の アミノ酸配列と異なり；

(b) 前記 A ドメインと前記 F ドメインとの間の相互作用が、第 1 の抗原に特異的な第 1 の抗原結合部位を形成し、

前記 H ドメインと前記 L ドメインとの間の相互作用が、第 2 の抗原に特異的な第 2 の抗

原結合部位を形成し、

前記ドメイン R およびドメイン T が、前記第 1 の抗原に特異的な第 3 の抗原結合部位を形成する、項目 3 2 に記載の結合分子。

(項目 3 4)

(a) ドメイン R およびドメイン H のアミノ酸配列が同一であり、

ドメイン A のアミノ酸配列がドメイン R および H のアミノ酸配列と異なり、

ドメイン S およびドメイン I のアミノ酸配列が同一であり、

ドメイン B のアミノ酸配列がドメイン S および I のアミノ酸配列と異なり、

ドメイン T およびドメイン L のアミノ酸配列が同一であり、

ドメイン F のアミノ酸配列がドメイン T および L のアミノ酸配列と異なり、

ドメイン U およびドメイン M のアミノ酸配列が同一であり、

ドメイン G のアミノ酸配列がドメイン U および M のアミノ酸配列と異なり、

(b) 前記 A ドメインと前記 F ドメインとの間の相互作用が、第 1 の抗原に特異的な第 1 の抗原結合部位を形成し、

前記 H ドメインと前記 L ドメインとの間の相互作用が、第 2 の抗原に特異的な第 2 の抗原結合部位を形成し、

前記ドメイン R およびドメイン T が、前記第 2 の抗原に特異的な第 3 の抗原結合部位を形成する、項目 3 2 に記載の結合分子。

(項目 3 5)

(a) ドメイン R、ドメイン A、およびドメイン H のアミノ酸配列が異なり、

ドメイン S、ドメイン B、およびドメイン I のアミノ酸配列が異なり、

ドメイン T、ドメイン F、およびドメイン L のアミノ酸配列が異なり、

ドメイン U、ドメイン G、およびドメイン M のアミノ酸配列が異なり、

(b) 前記 A ドメインと前記 F ドメインとの間の相互作用が、第 1 の抗原に特異的な第 1 の抗原結合部位を形成し、

前記 H ドメインと前記 L ドメインとの間の相互作用が、第 2 の抗原に特異的な第 2 の抗原結合部位を形成し、前記ドメイン R およびドメイン T が、第 3 の抗原に特異的な第 3 の抗原結合部位を形成する、項目 3 2 に記載の結合分子。

(項目 3 6)

第 5 および第 6 のポリペプチド鎖をさらに含み、

(a) 前記第 1 のポリペプチド鎖が、ドメイン N およびドメイン O をさらに含み、ここで前記ドメインは、N 末端から C 末端へ、N - O - A - B - D - E の配向で配置されており、

(b) 前記第 3 のポリペプチド鎖はドメイン R およびドメイン S をさらに含み、ここで前記ドメインは、N 末端から C 末端へ、R - S - H - I - J - K の配向で配置されており、

(c) 前記結合分子が、第 5 および第 6 のポリペプチド鎖をさらに含み、

前記第 5 ポリペプチド鎖が、ドメイン P およびドメイン Q を含み、ここで前記ドメインは、N 末端から C 末端へ、P - Q の配向で配置され、

前記第 6 ポリペプチド鎖が、ドメイン T およびドメイン U を含み、ここで前記ドメインは、N 末端から C 末端へ、T - U の配向で配置され、

(d) 前記第 1 および前記第 5 のポリペプチドは、前記 N ドメインと前記 P ドメインとの間の相互作用および前記 O ドメインと前記 Q ドメインとの間の相互作用を介して会合し、

前記第 3 および前記第 6 のポリペプチドは、前記 R ドメインと前記 T ドメインとの間の相互作用および前記 S ドメインと前記 U ドメインとの間の相互作用を介して会合して、前記結合分子を形成する、項目 2 から 2 6 のいずれか一項に記載の結合分子。

(項目 3 7)

(a) ドメイン N およびドメイン A のアミノ酸配列が同一であり、

ドメイン H およびドメイン R のアミノ酸配列が同一であり、

ドメイン O およびドメイン B のアミノ酸配列が同一であり、
ドメイン I およびドメイン S のアミノ酸配列が同一であり、
ドメイン P およびドメイン F のアミノ酸配列が同一であり、
ドメイン L およびドメイン T のアミノ酸配列が同一であり、
ドメイン Q およびドメイン G のアミノ酸配列が同一であり、
ドメイン M およびドメイン U のアミノ酸配列が同一であり；

(b) 前記 A ドメインと前記 F ドメインとの間の相互作用が、第 1 の抗原に特異的な第 1 の抗原結合部位を形成し、前記ドメイン N およびドメイン P が、前記第 1 の抗原に特異的な第 2 の抗原結合部位を形成し、前記 H ドメインと前記 L ドメインとの間の相互作用が、第 2 の抗原に特異的な第 3 の抗原結合部位を形成し、前記 R ドメインと前記 T ドメインとの間の相互作用が、前記第 2 の抗原に特異的な第 4 の抗原結合部位を形成する、項目 3 6 に記載の結合分子。

(項目 3 8)

(a) ドメイン H およびドメイン A のアミノ酸配列が同一であり、
ドメイン N およびドメイン R のアミノ酸配列が同一であり、
ドメイン I およびドメイン B のアミノ酸配列が同一であり、
ドメイン O およびドメイン S のアミノ酸配列が同一であり、
ドメイン L およびドメイン F のアミノ酸配列が同一であり、
ドメイン P およびドメイン T のアミノ酸配列が同一であり、
ドメイン M およびドメイン G のアミノ酸配列が同一であり、
ドメイン Q およびドメイン U のアミノ酸配列が同一であり；

(b) 前記 A ドメインと前記 F ドメインとの間の相互作用が、第 1 の抗原に特異的な第 1 の抗原結合部位を形成し、前記ドメイン N およびドメイン P が、第 2 の抗原に特異的な第 2 の抗原結合部位を形成し、前記 H ドメインと前記 L ドメインとの間の相互作用が、前記第 1 の抗原に特異的な第 3 の抗原結合部位を形成し、前記 R ドメインと前記 T ドメインとの間の相互作用が、前記第 2 の抗原に特異的な第 4 の抗原結合部位を形成する、項目 3 6 に記載の結合分子。

(項目 3 9)

前記 A ドメインと前記 B ドメインとの間のジャンクションを形成する配列が、 I K R T P R E P または I K R T V R E P である、上記項目のいずれかに記載の結合分子。

(項目 4 0)

前記 F ドメインと前記 G ドメインとの間のジャンクションを形成する配列が、 S S A S P R E P である、上記項目のいずれかに記載の結合分子。

(項目 4 1)

少なくとも 1 つの C H 3 アミノ酸配列が、前記 C H 3 アミノ酸配列とヒンジアミノ酸配列とを連結する C 末端トリペプチド挿入物を有し、ここで前記トリペプチド挿入物は、 P G K、K S C および G E C からなる群から選択される、上記項目のいずれかに記載の結合分子。

(項目 4 2)

前記配列が、ヒト配列である、上記項目のいずれかに記載の結合分子。

(項目 4 3)

少なくとも 1 つの C H 3 アミノ酸配列が、 I g G 配列である、上記項目のいずれかに記載の結合分子。

(項目 4 4)

前記 I g G 配列が I g G 1 配列である、項目 4 3 に記載の結合分子。

(項目 4 5)

少なくとも 1 つの C H 3 アミノ酸配列が、 1 つまたは複数のイソアロタイプ変異を有する、上記項目のいずれかに記載の結合分子。

(項目 4 6)

前記イソアロタイプ変異が D 3 5 6 E および L 3 5 8 M である、項目 4 5 に記載の結合

分子。

(項目 4 7)

前記 C L アミノ酸配列が C ャ ッ パ 配列である、上記項目のいずれかに記載の結合分子。

(項目 4 8)

上記項目のいずれかに記載の結合分子と、

薬学的に許容される担体と

を含む、医薬組成物。

(項目 4 9)

項目 4 8 に記載の医薬組成物を、処置を必要とする対象に投与することを含む、処置方法。