

【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つて、

(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 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；

(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 C H 3 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 C H 3 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 C H 3 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 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、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 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、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 (i i) 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】

前記直交型改変がノブ・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】

前記直交型改変が、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 1 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 1 2 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 1 3 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 1 4 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 1 5 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 1 6 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 17 のいずれか一項に記載の抗体構築物。

【請求項 19】

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 18 のいずれか一項に記載の抗体構築物。

【請求項 20】

前記配列が、ヒト配列である、請求項 1 から 19 のいずれか一項に記載の抗体構築物。

【請求項 21】

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 20 のいずれか一項に記載の抗体構築物。

【請求項 22】

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 21 のいずれか一項に記載の抗体構築物。

【請求項 23】

前記 C L アミノ酸配列が C カッパ配列である、請求項 12 から 22 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 10)

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 11)

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 10 のいずれか一項に記載の結合分子。

(項目 12)

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 11 のいずれか一項に記載の結合分子。

(項目 13)

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 11 のいずれか一項に記載の結合分子。

(項目 14)

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 27)

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VLアミノ酸配列を有し、ドメインBはCH3アミノ酸配列を有し、ドメインDはCH2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；

(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 28)

前記ドメインEがCH3アミノ酸配列を有し；

ドメインHがVLアミノ酸配列を有し；

ドメインIがCLアミノ酸配列を有し；

ドメインKがCH3アミノ酸配列を有し；

ドメインLがVHアミノ酸配列を有し；

ドメインMがCH1アミノ酸配列を有する、項目27に記載の結合分子。

(項目 29)

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VLアミノ酸配列を有し、ドメインOはCH3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VHアミノ酸配列を有し、ドメインQはCH3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26のいずれか一項に記載の結合分子。

(項目 30)

(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29に記載の結合分子。

(項目31)

(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29に記載の結合分子。

(項目32)

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VL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VH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26のいずれか一項に記載の結合分子。

(項目33)

(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32に記載の結合分子。

(項目34)

(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32に記載の結合分子。

(項目35)

(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32に記載の結合分子。

(項目36)

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26のいずれか一項に記載の結合分子。

(項目37)

(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36に記載の結合分子。

(項目38)

(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36に記載の結合分子。

(項目39)

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40)

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41)

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42)

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43)

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44)

前記I g G配列がI g G 1配列である、項目43に記載の結合分子。

(項目45)

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46)

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45に記載の結合

分子。

(項目 4 7)

前記 C L アミノ酸配列が C カッパ 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。