

【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29年5月25日(2017.5.25)

【公表番号】特表2016-522168(P2016-522168A)

【公表日】平成28年7月28日(2016.7.28)

【年通号数】公開・登録公報2016-045

【出願番号】特願2016-506649(P2016-506649)

【国際特許分類】

C 0 7 K	16/46	(2006.01)
C 1 2 N	15/09	(2006.01)
C 1 2 P	21/08	(2006.01)
C 0 7 K	16/24	(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	39/395	(2006.01)
A 6 1 P	11/06	(2006.01)
A 6 1 P	17/04	(2006.01)
A 6 1 P	37/08	(2006.01)
A 6 1 P	17/00	(2006.01)
A 6 1 P	17/02	(2006.01)
A 6 1 P	17/06	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 P	31/10	(2006.01)
A 6 1 P	21/00	(2006.01)
A 6 1 P	7/10	(2006.01)
A 6 1 P	33/10	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 P	11/02	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)

【F I】

C 0 7 K	16/46	Z N A
C 1 2 N	15/00	A
C 1 2 P	21/08	
C 0 7 K	16/24	
C 1 2 N	1/15	
C 1 2 N	1/19	
C 1 2 N	1/21	
C 1 2 N	5/10	
A 6 1 K	39/395	D
A 6 1 K	39/395	U
A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	17/04	
A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	17/00	

A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	31/10	
A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	7/10	
A 6 1 P	33/10	
A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	11/02	
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	35/00	

【手続補正書】

【提出日】平成29年4月3日(2017.4.3)

【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】

IL-4に特異的に結合する第一のVH/VLユニット及びIL-13に特異的に結合する第二のVH/VLユニットを含む抗原結合ドメインを含む多重特異性抗体であって、該抗体は、

- a) IL-4受容体アルファ(IL-4R)へのIL-4の結合を阻害する、
- b) インビトロで細胞のIL-4誘発性増殖を阻害する、及び/又は
- c) インビトロで細胞のIL-13誘発性増殖を阻害する

抗体。

【請求項2】

第一のVH/VLユニットが、配列番号14のアミノ酸配列を含むHVR-H3、配列番号17のアミノ酸配列を含むHVR-L3、及び配列番号13又は配列番号18のアミノ酸配列を含むHVR-H2を含む、請求項1に記載の多重特異性抗体。

【請求項3】

第一のVH/VLユニットが、配列番号12のアミノ酸配列を含むHVR-H1、配列番号13又は配列番号18のアミノ酸配列を含むHVR-H2、及び配列番号14のアミノ酸配列を含むHVR-H3を含む、請求項1又は請求項2に記載の多重特異性抗体。

【請求項4】

第一のVH/VLユニットが、配列番号15のアミノ酸配列を含むHVR-L1、配列番号16のアミノ酸配列を含むHVR-L2、及び配列番号17のアミノ酸配列を含むHVR-L3を含む、請求項1から3の何れか一項に記載の多重特異性抗体。

【請求項5】

第一のVH/VLユニットが、(a)配列番号9のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するVH配列；(b)配列番号10のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するVL配列；又は(c)(a)に記載のVH配列及び(b)に記載のVL配列を含む、請求項1から4の何れか一項に記載の多重特異性抗体。

【請求項6】

第一のVH/VLユニットが、配列番号1及び3から9から選択されるVH配列を含む、請求項1から5の何れか一項に記載の多重特異性抗体。

【請求項 7】

第一のVH/VLユニットが、配列番号2、10及び11から選択されるVL配列を含む、請求項1から6の何れか一項に記載の多重特異性抗体。

【請求項 8】

第一のVH/VLユニットが、配列番号9のVH配列及び配列番号10のVL配列を含む、請求項1に記載の多重特異性抗体。

【請求項 9】

第二のVH/VLユニットが、

a) 配列番号23のアミノ酸配列を含むHVR-H3、配列番号26のアミノ酸配列を含むHVR-L3、及び配列番号22のアミノ酸配列を含むHVR-H2；又は

b) 配列番号52のアミノ酸配列を含むHVR-H3、配列番号55のアミノ酸配列を含むHVR-L3、及び配列番号51のアミノ酸配列を含むHVR-H2を含む、請求項1から8の何れか一項に記載の多重特異性抗体。

【請求項 10】

第二のVH/VLユニットが、

a) 配列番号21のアミノ酸配列又は配列番号60のアミノ酸配列を含むHVR-H1、配列番号22のアミノ酸配列を含むHVR-H2、及び配列番号23のアミノ酸配列を含むHVR-H3；又は

b) 配列番号50のアミノ酸配列を含むHVR-H1、配列番号51のアミノ酸配列を含むHVR-H2、及び配列番号52のアミノ酸配列を含むHVR-H3を含む、請求項1から9の何れか一項に記載の多重特異性抗体。

【請求項 11】

第二のVH/VLユニットが、

a) 配列番号24のアミノ酸配列を含むHVR-L1、配列番号25のアミノ酸配列を含むHVR-L2、及び配列番号26のアミノ酸配列を含むHVR-L3；又は

b) 配列番号53のアミノ酸配列を含むHVR-L1、配列番号54のアミノ酸配列を含むHVR-L2、及び配列番号55のアミノ酸配列を含むHVR-L3を含む、請求項1から10の何れか一項に記載の多重特異性抗体。

【請求項 12】

第二のVH/VLユニットが、

a) 配列番号19のアミノ酸配列に少なくとも95%配列同一性を有するVH配列；

b) 配列番号20のアミノ酸配列に少なくとも95%配列同一性を有するVL配列；

c) (a)に記載のVH配列及び(b)に記載のVL配列；

d) 配列番号49のアミノ酸配列に少なくとも95%配列同一性を有するVH配列；

e) 配列番号48のアミノ酸配列に少なくとも95%配列同一性を有するVL配列；

f) (d)に記載のVH配列及び(e)に記載のVL配列

を含む、請求項1から11の何れか一項に記載の多重特異性抗体。

【請求項 13】

第二のVH/VLユニットが、配列番号19、56、又は49のVH配列を含む、請求項1から12の何れか一項に記載の多重特異性抗体。

【請求項 14】

第二のVH/VLユニットが、配列番号20、57、又は48のVL配列を含む、請求項1から13の何れか一項に記載の多重特異性抗体。

【請求項 15】

第二のVH/VLユニットが、配列番号19又は56のVH配列及び配列番号20又は57のVL配列；又は配列番号49のVH配列及び配列番号48のVL配列を含む、請求項1から14の何れか一項に記載の多重特異性抗体。

【請求項 16】

配列番号9のVH配列及び配列番号10のVL配列を含む抗体と、IL-4に対する結合を競合する、請求項1から15の何れか一項に記載の多重特異性抗体。

【請求項 17】

配列番号 19 の V H 配列及び配列番号 20 の V L 配列を含む抗体と、又は配列番号 49 の V H 配列及び配列番号 48 の V L 配列を含む抗体と、I L - 13 に対する結合を競合する、請求項 1 から 16 の何れか一項に記載の多重特異性抗体。

【請求項 18】

配列番号 29 のアミノ酸 77 から 89 の範囲内で、又は配列番号 29 のアミノ酸 82 から 89 の範囲内で、エピトープに結合する、請求項 1 から 17 の何れか一項に記載の多重特異性抗体。

【請求項 19】

I L - 4 に特異的に結合する第一の V H / V L ユニット及び I L - 13 に特異的に結合する第二の V H / V L ユニットを含む多重特異性抗体であって、第一の V H / V L ユニットが配列番号 9 の V H 配列及び配列番号 10 の V L 配列を含み、第二の V H / V L ユニットが配列番号 19 の V H 配列及び配列番号 20 の V L 配列を含む、多重特異性抗体。

【請求項 20】

I g G 抗体である、請求項 1 から 19 の何れか一項に記載の多重特異性抗体。

【請求項 21】

I g G 1 又は I g G 4 抗体である、請求項 20 に記載の多重特異性抗体。

【請求項 22】

I g G 4 抗体である、請求項 21 に記載の多重特異性抗体。

【請求項 23】

抗体が、第一の重鎖定常領域及び第二の重鎖定常領域を含み、第一の重鎖定常領域がノブ (knob) 変異を含み、第二の重鎖定常領域がホール (hole) 変異を含む、請求項 1 から 22 の何れか一項に記載の多重特異性抗体。

【請求項 24】

第一の重鎖定常領域が、I L - 4 に結合する V H / V L ユニットの重鎖可変領域部分に融合される、請求項 23 に記載の多重特異性抗体。

【請求項 25】

第二の重鎖定常領域が、I L - 13 に結合する V H / V L ユニットの重鎖可変領域部分に融合される、請求項 23 又は請求項 24 に記載の多重特異性抗体。

【請求項 26】

第一の重鎖定常領域が、I L - 13 に結合する V H / V L ユニットの重鎖可変領域部分に融合される、請求項 23 に記載の多重特異性抗体。

【請求項 27】

第二の重鎖定常領域が、I L - 4 に結合する V H / V L ユニットの重鎖可変領域部分に融合される、請求項 23 又は請求項 26 に記載の多重特異性抗体。

【請求項 28】

I g G 1 抗体であり、ノブ変異が T 366 W 変異を含む、請求項 23 から 27 の何れか一項に記載の多重特異性抗体。

【請求項 29】

I g G 1 抗体であり、ホール変異が、T 366 S、L 368 A、及び Y 407 V から選択される少なくとも一つ、少なくとも二つ、又は三つの変異を含む、請求項 23 から 28 の何れか一項に記載の多重特異性抗体。

【請求項 30】

I g G 4 抗体であり、ノブ変異が T 366 W 変異を含む、請求項 23 から 27 の何れか一項に記載の多重特異性抗体。

【請求項 31】

I g G 4 抗体であり、ホール変異が、T 366 S、L 368 A、及び Y 407 V 変異から選択される少なくとも一つ、少なくとも二つ、又は三つの変異を含む、請求項 23 から 27 及び 30 の何れか一項に記載の多重特異性抗体。

【請求項 32】

配列番号 3 4 の配列を含む第一の重鎖定常領域を含む、請求項 2 3 に記載の多重特異性抗体。

【請求項 3 3】

配列番号 3 5 の配列を含む第二の重鎖定常領域を含む、請求項 2 3 又は請求項 3 2 に記載の多重特異性抗体。

【請求項 3 4】

配列番号 3 6 の配列を含む第一の重鎖定常領域を含む、請求項 2 3 に記載の多重特異性抗体。

【請求項 3 5】

配列番号 3 7 の配列を含む第二の重鎖定常領域を含む、請求項 2 3 又は請求項 3 4 に記載の多重特異性抗体。

【請求項 3 6】

配列番号 3 8 の配列を含む第一の重鎖、配列番号 3 9 の配列を含む第一の軽鎖、配列番号 4 0 の配列を含む第二の重鎖、及び配列番号 4 1 の配列を含む第二の軽鎖を含む、IL-4 及び IL-13 に結合する多重特異性抗体。

【請求項 3 7】

IL-4 に結合する単離された抗体であって、

(a) 配列番号 1 4 のアミノ酸配列を含む HVR-H3、配列番号 1 7 のアミノ酸配列を含む HVR-L3、及び配列番号 1 3 又は配列番号 1 8 のアミノ酸配列を含む HVR-H2；又は

(b) 配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む HVR-H1、配列番号 1 3 又は配列番号 1 8 のアミノ酸配列を含む HVR-H2、及び配列番号 1 4 のアミノ酸配列を含む HVR-H3；又は

(c) 配列番号 1 5 のアミノ酸配列を含む HVR-L1、配列番号 1 6 のアミノ酸配列を含む HVR-L2、及び配列番号 1 7 のアミノ酸配列を含む HVR-L3；又は

(d) 配列番号 9 のアミノ酸配列に少なくとも 95% 配列同一性を有する VH 配列；又は

(e) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列に少なくとも 95% 配列同一性を有する VL 配列を含む、抗体。

【請求項 3 8】

配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む HVR-H1；配列番号 1 3 又は配列番号 1 8 のアミノ酸配列を含む HVR-H2；配列番号 1 4 のアミノ酸配列を含む HVR-H3；配列番号 1 5 のアミノ酸配列を含む HVR-L1；配列番号 1 6 のアミノ酸配列を含む HVR-L2；及び配列番号 1 7 のアミノ酸配列を含む HVR-L3 を含む、請求項 3 7 に記載の単離された抗体。

【請求項 3 9】

配列番号 9 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% の配列同一性を有する VH 配列、及び配列番号 1 0 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% の配列同一性を有する VL 配列を含む、請求項 3 7 又は請求項 3 8 に記載の単離された抗体。

【請求項 4 0】

配列番号 1 及び 3 から 9 から選択される VH 配列を含む、請求項 3 7 から 3 9 の何れか一項に記載の単離された抗体。

【請求項 4 1】

配列番号 2、1 0 及び 1 1 から選択される VL 配列を含む、請求項 3 7 から 4 0 の何れか一項に記載の単離された抗体。

【請求項 4 2】

配列番号 9 の VH 配列及び配列番号 1 0 の VL 配列を含む、単離された抗体。

【請求項 4 3】

(a) 請求項 1 から 4 2 の何れか一項に記載の抗体；

(b) 請求項 1 から 3 4 の何れか一項に記載の多重特異性抗体の第一の VH / VL ユニ

ット；又は

(c) 請求項1から34の何れか一項に記載の多重特異性抗体の第二のVH/VLユニット

をコードする単離された核酸。

【請求項44】

請求項43に記載の核酸を含む、宿主細胞。

【請求項45】

宿主細胞が、大腸菌細胞又はCHO細胞である、請求項44に記載の宿主細胞。

【請求項46】

請求項44又は請求項45に記載の宿主細胞を培養することを含む、抗体を生成する方法。

【請求項47】

請求項1から42の何れか一項に記載の抗体及び細胞傷害性薬物を含む、イムノコンジュゲート。

【請求項48】

請求項1から42の何れか一項に記載の抗体及び許容可能な担体を含む、薬学的製剤。

【請求項49】

医薬として使用のための、請求項1から42の何れか一項に記載の抗体。

【請求項50】

好酸球性疾患、IL-13媒介性疾患、IL-4媒介性疾患又は呼吸器疾患の治療における使用のための、請求項1から42の何れか一項に記載の抗体。

【請求項51】

好酸球性疾患が、喘息、重度の喘息、慢性喘息、アトピー性喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー、アレルギー性鼻炎、非アレルギー性鼻炎、接触性皮膚炎、多形性紅斑、水疱性皮膚疾患、乾癬、湿疹、関節リウマチ、若年性慢性関節炎、慢性好酸球性肺炎、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、セリアック病、チャーチ・ストラウス症候群（結節性動脈周囲炎プラスアトピー）、好酸球性筋痛症候群、好酸球増加症候群、エピソード血管浮腫を含む浮腫反応、蠕虫感染症、蕁麻疹、オンコセルカ皮膚炎、好酸球関連胃腸疾患、好酸球性食道炎、好酸球性胃炎、好酸球性胃腸炎、好酸球性腸炎、好酸球性大腸炎、潰瘍性大腸炎、ウィップル病、鼻マイクロポリープ、鼻ポリープ、アスピリン不耐症、閉塞性睡眠時無呼吸、クローン病、強皮症、心内膜心筋線維症、線維症、炎症性腸疾患、特発性間質性肺炎、好酸球性肺炎、過敏性肺炎、杯細胞化生、肺線維症、特発性肺線維症（IPF）、硬化症に続発する肺線維症、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、肝線維症、ブドウ膜炎、がん、神経膠芽腫、ホジキンリンパ腫、及び非ホジキンリンパ腫から選択される、請求項50に記載の抗体。

【請求項52】

IL-13媒介性疾患が、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、喘息、線維症、炎症性腸疾患、クローン病、肺の炎症性疾患、肺線維症、特発性肺線維症（IPF）、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、肝線維症、がん、神経膠芽腫、及び非ホジキンリンパ腫から選択される、請求項50に記載の抗体。

【請求項53】

IL-4媒介性疾患が、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、喘息、線維症、炎症性腸疾患、クローン病、肺の炎症性疾患、肺線維症、特発性肺線維症（IPF）、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、肝線維症、がん、神経膠芽腫、及び非ホジキンリンパ腫から選択される、請求項50に記載の抗体。

【請求項54】

呼吸器疾患が、喘息、アレルギー性喘息、非アレルギー性喘息、気管支炎、慢性気管支炎、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、肺気腫、タバコ誘発性肺気腫、気道炎症、囊胞性線維症、肺線維症、アレルギー性鼻炎、及び気管支拡張症から選択される、請求項50に記載の抗体。

【請求項 5 5】

好酸球性疾患、IL-13媒介性疾患、IL-4媒介性疾患又は呼吸器疾患の治療における使用のための医薬の製造における、請求項1から42の何れか一項に記載の抗体の使用。

【請求項 5 6】

好酸球性疾患が、喘息、重度の喘息、重度の喘息、慢性喘息、アトピー性喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー、アレルギー性鼻炎、非アレルギー性鼻炎、接触性皮膚炎、多形性紅斑、水疱性皮膚疾患、乾癬、湿疹、関節リウマチ、若年性慢性関節炎、慢性好酸球性肺炎、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、セリアック病、チャーグ・ストラウス症候群（結節性動脈周囲炎プラスアトピー）、好酸球性筋痛症候群、好酸球増加症候群、エピソード血管浮腫を含む浮腫反応、蠕虫感染症、蕁麻疹、オノコセルカ皮膚炎、好酸球関連胃腸疾患、好酸球性食道炎、好酸球性胃炎、好酸球性胃腸炎、好酸球性腸炎、好酸球性大腸炎、潰瘍性大腸炎、ウィップル病、鼻マイクロポリープ、鼻ポリープ、アスピリン不耐症、閉塞性睡眠時無呼吸、クローン病、強皮症、心内膜心筋線維症、線維症、炎症性腸疾患、特発性間質性肺炎、好酸球性肺炎、過敏性肺炎、杯細胞化生、肺線維症、特発性肺線維症（IPF）、硬化症に続発する肺線維症、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、肝線維症、ブドウ膜炎、がん、神経膠芽腫、ホジキンリンパ腫、及び非ホジキンリンパ腫から選択される、請求項55の使用。

【請求項 5 7】

IL-13媒介性疾患が、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、喘息、線維症、炎症性腸疾患、クローン病、肺の炎症性疾患、肺線維症、特発性肺線維症（IPF）、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、肝線維症、がん、神経膠芽腫、及び非ホジキンリンパ腫から選択される、請求項55の使用。

【請求項 5 8】

IL-4媒介性疾患が、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、喘息、線維症、炎症性腸疾患、クローン病、肺の炎症性疾患、肺線維症、特発性肺線維症（IPF）、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、肝線維症、がん、神経膠芽腫、及び非ホジキンリンパ腫から選択される、請求項55の使用。

【請求項 5 9】

呼吸器疾患が、喘息、アレルギー性喘息、非アレルギー性喘息、気管支炎、慢性気管支炎、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、肺気腫、タバコ誘発性肺気腫、気道炎症、囊胞性線維症、肺線維症、アレルギー性鼻炎、及び気管支拡張症から選択される、請求項55の使用。

【請求項 6 0】

請求項1から42の何れか一項に記載の抗体を含む、好酸球性疾患を有する個体を治療するための医薬。

【請求項 6 1】

好酸球性疾患が、喘息、重度の喘息、慢性喘息、アトピー性喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー、アレルギー性鼻炎、非アレルギー性鼻炎、接触性皮膚炎、多形性紅斑、水疱性皮膚疾患、乾癬、湿疹、関節リウマチ、若年性慢性関節炎、慢性好酸球性肺炎、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、セリアック病、チャーグ・ストラウス症候群（結節性動脈周囲炎プラスアトピー）、好酸球性筋痛症候群、好酸球増加症候群、エピソード血管浮腫を含む浮腫反応、蠕虫感染症、蕁麻疹、オノコセルカ皮膚炎、好酸球関連胃腸疾患、好酸球性食道炎、好酸球性胃炎、好酸球性胃腸炎、好酸球性腸炎、好酸球性大腸炎、潰瘍性大腸炎、ウィップル病、鼻マイクロポリープ、鼻ポリープ、アスピリン不耐症、閉塞性睡眠時無呼吸、クローン病、強皮症、心内膜心筋線維症、線維症、炎症性腸疾患、特発性間質性肺炎、好酸球性肺炎、過敏性肺炎、杯細胞化生、肺線維症、特発性肺線維症（IPF）、硬化症に続発する肺線維症、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、肝線維症、ブドウ膜炎、がん、神経膠芽腫、ホジキンリンパ腫、及び非ホジキンリンパ腫から選択される、請求項60に記載の医薬。

【請求項 6 2】

I L - 1 3 媒介性疾患が、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、喘息、線維症、炎症性腸疾患、クローン病、肺の炎症性疾患、肺線維症、特発性肺線維症 (I P F)、慢性閉塞性肺疾患 (C O P D)、肝線維症、がん、神経膠芽腫、及び非ホジキンリンパ腫から選択される、請求項 6 0 に記載の医薬。

【請求項 6 3】

I L - 4 媒介性疾患が、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、喘息、線維症、炎症性腸疾患、クローン病、肺の炎症性疾患、肺線維症、特発性肺線維症 (I P F)、慢性閉塞性肺疾患 (C O P D)、肝線維症、がん、神経膠芽腫、及び非ホジキンリンパ腫から選択される、請求項 6 0 に記載の医薬。

【請求項 6 4】

呼吸器疾患が、喘息、アレルギー性喘息、非アレルギー性喘息、気管支炎、慢性気管支炎、慢性閉塞性肺疾患 (C O P D)、肺気腫、タバコ誘発性肺気腫、気道炎症、囊胞性線維症、肺線維症、アレルギー性鼻炎、及び気管支拡張症から選択される、請求項 6 0 に記載の医薬。

【請求項 6 5】

T H 2 経路阻害剤と個体に併用投与される請求項 6 0 から 6 4 の何れか一項に記載の医薬。

【請求項 6 6】

T H 2 経路阻害剤が、I T K、B T K、I L - 9、I L - 5、I L - 1 3、I L - 4、O X 4 0 L、T S L P、I L - 2 5、I L - 3 3、I g E、I L - 9 受容体、I L - 5 受容体、I L - 4 受容体アルファ、I L - 1 3 受容体アルファ 1、I L - 1 3 受容体アルファ 2、O X 4 0、T S L P - R、I L - 7 R アルファ、I L 1 7 R B、S T 2、C C R 3、C C R 4、C R T H 2、F c イプシロン R I、F c イプシロン R I I / C D 2 3、F 1 a p、S y k キナーゼ、C C R 4、T L R 9、C C R 3、I L 5、I L 3、及びG M - C S F から選択される少なくとも一の標的を阻害する、請求項 6 5 に記載の医薬。

【請求項 6 7】

個体が、中等度から重度の喘息に罹患している、請求項 6 0 から 6 6 の何れか一項に記載の医薬。

【請求項 6 8】

個体が、特発性肺線維症に罹患している、請求項 6 0 から 6 6 の何れか一項に記載の医薬。

【請求項 6 9】

T H 2 経路阻害剤の投与の前、同時、及び / 又はその後に個体に投与される請求項 6 0 から 6 8 の何れか一項に記載の医薬。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 3 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 3 4】

幾つかの実施態様において、抗 I L - 1 3 抗体が提供され、該抗体は、配列番号 2 0 のアミノ酸配列に対して、少なくとも 9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、又は 1 0 0 % の配列同一性を有する軽鎖可変ドメイン (V L) を含む。ある実施態様において、少なくとも 9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、又は 9 9 % の同一性を有する V L 配列は、参照配列に対して置換 (例えば保存的置換)、挿入、又は欠失を含むが、その配列を含む抗 I L - 1 3 抗体は I L - 1 3 へ結合する能力を保持する。ある実施態様において、配列番号 2 0 において、合計 1 から 1 0 のアミノ酸が、置換され、挿入され、及び / 又は欠失している。ある実施態様において、置換、挿入、又は欠失は、H V R 外の (すなわち F R 内

の) 領域で生じる。幾つかの実施態様において、抗 I L - 1 3 抗体は、配列番号 2 0 の V L 配列を含み、その配列の翻訳後修飾を含む。幾つかの実施態様において、抗 I L - 1 3 抗体は、配列番号 5 7 の V H 配列を含み、その配列の翻訳後修飾を含む。幾つかの実施態様において、V L は、(a) 配列番号 2 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1 、(b) 配列番号 2 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2 、及び(c) 配列番号 2 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される一、二、又は三つの H V R を含む。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 6 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 6 4】

幾つかの実施態様において、多重特異性抗体は、I L - 4 及び I L - 1 3 に特異的に結合する抗原結合ドメインを含み、ここで抗体は、(a) 配列番号 1 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1 ；(b) 配列番号 1 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2 ；及び(c) 配列番号 1 7 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される、少なくとも一つの V L H V R 配列、少なくとも二つの V L H V R 配列、又は三つ全ての V L H V R 配列を含む第一の V H / V L ユニットを含む。幾つかの実施態様において、多重特異性抗体は、I L - 4 及び I L - 1 3 に特異的に結合する抗原結合ドメインを含み、ここで抗体は、(a) 配列番号 2 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1 ；(b) 配列番号 2 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2 ；及び(c) 配列番号 2 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される、少なくとも一つの V L H V R 配列、少なくとも二つの V L H V R 配列、又は三つ全ての V L H V R 配列を含む第二の V H / V L ユニットを含む。幾つかの実施態様において、多重特異性抗体は、I L - 4 及び I L - 1 3 に特異的に結合する抗原結合ドメインを含み、ここで抗体は、(a) 配列番号 5 3 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1 ；(b) 配列番号 5 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2 ；及び(c) 配列番号 5 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される、少なくとも一つの V L H V R 配列、少なくとも二つの V L H V R 配列、又は三つ全ての V L H V R 配列を含む第二の V H / V L ユニットを含む。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 2 4 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 2 4 4】

活性のアッセイ

幾つかの実施態様において、生物学的活性を有する抗 I L - 4 抗体及び抗 I L - 4 / I L - 1 3 二重特異性抗体を同定するためのアッセイが提供される。生物学的活性は、例えば、I L - 4 受容体への I L - 4 結合の阻害、I L - 4 誘導性 S T A T 6 リン酸化の阻害、I L - 4 誘導性細胞増殖の阻害、I g Eへの B 細胞の I L - 4 誘導性スイッチングの阻害、喘息の活動の阻害、及び I P F の活動の阻害を含み得る。幾つかの実施態様において、生物学的活性は、例えば、I L - 1 3 受容体 (例えば、I L - 4 R 及び I L - 1 3 R 1 を含むヘテロ二量体受容体) への I L - 1 3 結合の阻害、I L - 1 3 誘導性 S T A T 6 リン酸化の阻害、I L - 1 3 誘導性細胞増殖の阻害、I g Eへの B 細胞の I L - 1 3 誘導性スイッチングの阻害、I L - 1 3 誘導性粘液産生の阻害、喘息の活動の阻害、及び I P F の活動の阻害を含む。インビボ及び / 又はインビトロにおいて、かかる生物学的活性を有する抗体もまた提供される。かかる生物学的活性の試験のための非限定的で例示的なアッセイが本明細書に記載され及び / 又は当技術分野において周知である。

【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】 0 3 0 5

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【0 3 0 5】

我々は、以前に作製され、特徴づけられているレブリキズマブ (lebrikizumab) を二重特異性抗体の抗IL-13のFabのもとにした。例えば、PCT公開番号WO2005/062967 A2を参照。レブリキズマブは、10pMの検出限界未満であるピアコア由来のKdで可溶性ヒトIL-13に結合する。IL-13へのレブリキズマブの結合は、IL-13R1へのサイトカインの結合を阻害しないが、ヘテロ二量体シグナル伝達コンピテントIL-4R / IL-13R1複合体のその後の形成をブロックする (Ultsch, M. et al., 2013, J. Mol. Biol., dx.doi.org/10.1016/j.jmb.2013.01.024; Corren et al., 2011, N. Engl. J. Med. 365, 1088-1098)。