

【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 07 K 16/46 (2006.01)

C 12 N 15/09 (2006.01)

C 12 P 21/08 (2006.01)

C 07 K 16/24 (2006.01)

C 12 N 1/15 (2006.01)

C 12 N 1/19 (2006.01)

C 12 N 1/21 (2006.01)

C 12 N 5/10 (2006.01)

A 61 K 39/395 (2006.01)

A 61 P 11/06 (2006.01)

A 61 P 17/04 (2006.01)

A 61 P 37/08 (2006.01)

A 61 P 17/00 (2006.01)

A 61 P 17/02 (2006.01)

A 61 P 17/06 (2006.01)

A 61 P 19/02 (2006.01)

A 61 P 29/00 (2006.01)

A 61 P 11/00 (2006.01)

A 61 P 31/10 (2006.01)

A 61 P 21/00 (2006.01)

A 61 P 7/10 (2006.01)

A 61 P 33/10 (2006.01)

A 61 P 1/04 (2006.01)

A 61 P 11/02 (2006.01)

A 61 P 35/02 (2006.01)

A 61 P 35/00 (2006.01)

【 F I 】

C 07 K 16/46 Z N A

C 12 N 15/00 A

C 12 P 21/08

C 07 K 16/24

C 12 N 1/15

C 12 N 1/19

C 12 N 1/21

C 12 N 5/10

A 61 K 39/395 D

A 61 K 39/395 U

A 61 P 11/06

A 61 P 17/04

A 61 P 37/08

A 61 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 - 4 R ) 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 V H / V L ユニットが、配列番号 2、10 及び 11 から選択される V L 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 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 配列を含む、請求項 1 に記載の多重特異性抗体。

**【請求項 9】**

第二の V H / V L ユニットが、

a) 配列番号 23 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、配列番号 26 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3、及び配列番号 22 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2；又は

b) 配列番号 52 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、配列番号 55 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3、及び配列番号 51 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2  
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 V H / V L 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 H V R - H 1、配列番号 22 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、及び配列番号 23 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3；又は

b) 配列番号 50 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、配列番号 51 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、及び配列番号 52 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3  
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 V H / V L ユニットが、

a) 配列番号 24 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、配列番号 25 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、及び配列番号 26 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3；又は

b) 配列番号 53 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、配列番号 54 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、及び配列番号 55 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3  
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 V H / V L 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 V H 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 V L 配列；

c) (a) に記載の V H 配列及び (b) に記載の V L 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 V H 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 V L 配列；

f) (d) に記載の V H 配列及び (e) に記載の V L 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 V H / V L ユニットが、配列番号 19、56、又は 49 の V H 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 V H / V L ユニットが、配列番号 20、57、又は 48 の V L 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 V H / V L ユニットが、配列番号 19 又は 56 の V H 配列及び配列番号 20 又は 57 の V L 配列；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、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 V H 配列及び配列番号 10 の V L 配列を含む抗体と、I L - 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 ( k n o b ) 変異を含み、第二の重鎖定常領域がホール ( h o l e ) 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 3 6 6 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 3 6 6 S、L 3 6 8 A、及び Y 4 0 7 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 3 6 6 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 3 6 6 S、L 3 6 8 A、及び Y 4 0 7 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 34 の配列を含む第一の重鎖定常領域を含む、請求項 23 に記載の多重特異性抗体。

【請求項 33】

配列番号 35 の配列を含む第二の重鎖定常領域を含む、請求項 23 又は請求項 32 に記載の多重特異性抗体。

【請求項 34】

配列番号 36 の配列を含む第一の重鎖定常領域を含む、請求項 23 に記載の多重特異性抗体。

【請求項 35】

配列番号 37 の配列を含む第二の重鎖定常領域を含む、請求項 23 又は請求項 34 に記載の多重特異性抗体。

【請求項 36】

配列番号 38 の配列を含む第一の重鎖、配列番号 39 の配列を含む第一の軽鎖、配列番号 40 の配列を含む第二の重鎖、及び配列番号 41 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 37】

IL-4 に結合する単離された抗体であって、

(a) 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；又は

(b) 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；又は

(c) 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；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 10 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 38】

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；配列番号 14 のアミノ酸配列を含む HVR-H3；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 37 に記載の単離された抗体。

【請求項 39】

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 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 配列を含む、請求項 37 又は請求項 38 に記載の単離された抗体。

【請求項 40】

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 37 から 39 の何れか一項に記載の単離された抗体。

【請求項 41】

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 37 から 40 の何れか一項に記載の単離された抗体。

【請求項 42】

配列番号 9 の VH 配列及び配列番号 10 の VL 配列を含む、単離された抗体。

【請求項 43】

(a) 請求項 1 から 42 の何れか一項に記載の抗体；

(b) 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一の VH/VL ユニ

ット；又は

(c) 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二の V H / V L ユニット

をコードする単離された核酸。

【請求項 4 4】

請求項 4 3 に記載の核酸を含む、宿主細胞。

【請求項 4 5】

宿主細胞が、大腸菌細胞又は C H O 細胞である、請求項 4 4 に記載の宿主細胞。

【請求項 4 6】

請求項 4 4 又は請求項 4 5 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 4 7】

請求項 1 から 4 2 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 4 8】

請求項 1 から 4 2 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 4 9】

医薬として使用のための、請求項 1 から 4 2 の何れか一項に記載の抗体。

【請求項 5 0】

好酸球性疾患、I L - 1 3 媒介性疾患、I L - 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 4 2 の何れか一項に記載の抗体。

【請求項 5 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、チャージ・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、鼻マイクローポリープ、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（I P F）、硬化症に続発する肺線維症、慢性閉塞性肺疾患（C O P D）、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 5 0 に記載の抗体。

【請求項 5 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 5 0 に記載の抗体。

【請求項 5 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 5 0 に記載の抗体。

【請求項 5 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、嚢胞性線維症、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 5 0 に記載の抗体。

## 【請求項 55】

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 56】

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、チャージ・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 55 の使用。

## 【請求項 57】

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 58】

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 59】

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、嚢胞性線維症、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 60】

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 61】

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、チャージ・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 60 に記載の医薬。

## 【請求項 6 2】

IL - 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（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 6 0 に記載の医薬。

## 【請求項 6 3】

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 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（COPD）、肺気腫、タバコ誘発性肺気腫、気道炎症、嚢胞性線維症、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】

TH 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】

TH 2 経路阻害剤が、ITK、BTK、IL - 9、IL - 5、IL - 1 3、IL - 4、OX 4 0 L、TSLP、IL - 2 5、IL - 3 3、IgE、IL - 9 受容体、IL - 5 受容体、IL - 4 受容体アルファ、IL - 1 3 受容体アルファ 1、IL - 1 3 受容体アルファ 2、OX 4 0、TSLP - R、IL - 7 R アルファ、IL 1 7 R B、ST 2、CCR 3、CCR 4、CRTH 2、Fc イブシロン RI、Fc イブシロン RII / CD 2 3、Flap、Syk キナーゼ、CCR 4、TLR 9、CCR 3、IL 5、IL 3、及び GM - CSF 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】

TH 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 IL - 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（VL）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 VL 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 IL - 1 3 抗体は IL - 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、HVR 外の（すなわち FR 内



の)領域で生じる。幾つかの実施態様において、抗IL-13抗体は、配列番号20のVL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IL-13抗体は、配列番号57のVH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、VLは、(a)配列番号24のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(b)配列番号25のアミノ酸配列を含むHVR-L2、及び(c)配列番号26のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される一、二、又は三つのHVR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】0164

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0164】

幾つかの実施態様において、多重特異性抗体は、IL-4及びIL-13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15のアミノ酸配列を含むHVR-L1；(b)配列番号16のアミノ酸配列を含むHVR-L2；及び(c)配列番号17のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される、少なくとも一つのVL HVR配列、少なくとも二つのVL HVR配列、又は三つ全てのVL HVR配列を含む第一のVH/VL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、IL-4及びIL-13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24のアミノ酸配列を含むHVR-L1；(b)配列番号25のアミノ酸配列を含むHVR-L2；及び(c)配列番号26のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される、少なくとも一つのVL HVR配列、少なくとも二つのVL HVR配列、又は三つ全てのVL HVR配列を含む第二のVH/VL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、IL-4及びIL-13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53のアミノ酸配列を含むHVR-L1；(b)配列番号54のアミノ酸配列を含むHVR-L2；及び(c)配列番号55のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される、少なくとも一つのVL HVR配列、少なくとも二つのVL HVR配列、又は三つ全てのVL HVR配列を含む第二のVH/VL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】0244

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0244】

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IL-4抗体及び抗IL-4/IL-13二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、IL-4受容体へのIL-4結合の阻害、IL-4誘導性STAT6リン酸化の阻害、IL-4誘導性細胞増殖の阻害、IGEへのB細胞のIL-4誘導性スイッチングの阻害、喘息の活動の阻害、及びIPF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、IL-13受容体(例えば、IL-4R及びIL-13R1を含むヘテロ二量体受容体)へのIL-13結合の阻害、IL-13誘導性STAT6リン酸化の阻害、IL-13誘導性細胞増殖の阻害、IGEへのB細胞のIL-13誘導性スイッチングの阻害、IL-13誘導性粘液産生の阻害、喘息の活動の阻害、及びIPF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 ( l e b r i k i z u m a b ) を二重特異性抗体の抗 I L - 1 3 の F a b のもとにした。例えば、P C T 公開番号 W O 2 0 0 5 / 0 6 2 9 6 7 A 2 を参照。レブリキズマブは、1 0 p M の検出限界未満であるピアコア由来の K d で可溶性ヒト I L - 1 3 に結合する。I L - 1 3 へのレブリキズマブの結合は、I L - 1 3 R 1 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 I L - 4 R / I L - 1 3 R 1 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)。