

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2019-514349

(P2019-514349A)

(43) 公表日 令和1年6月6日(2019.6.6)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C 1 2 N 15/13 (2006.01)</b>	C 1 2 N 15/13 Z N A	4 B O 6 4
<b>C 1 2 N 15/63 (2006.01)</b>	C 1 2 N 15/63 Z	4 B O 6 5
<b>C O 7 K 16/24 (2006.01)</b>	C O 7 K 16/24	4 H O 4 5
<b>C 1 2 N 1/21 (2006.01)</b>	C 1 2 N 1/21	
<b>C 1 2 N 1/19 (2006.01)</b>	C 1 2 N 1/19	

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 32 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2018-548082 (P2018-548082)	(71) 出願人	594197872
(86) (22) 出願日	平成29年3月24日 (2017. 3. 24)		イーライ リリー アンド カンパニー
(85) 翻訳文提出日	平成30年9月11日 (2018. 9. 11)		アメリカ合衆国 インディアナ州 4 6 2
(86) 国際出願番号	PCT/US2017/023946		8 5 インディアナポリス リリー コー
(87) 国際公開番号	W02017/172509		ポレイト センター (番地なし)
(87) 国際公開日	平成29年10月5日 (2017. 10. 5)	(74) 代理人	100145403
(31) 優先権主張番号	62/316, 127		弁理士 山尾 憲人
(32) 優先日	平成28年3月31日 (2016. 3. 31)	(74) 代理人	100122301
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 富田 憲史
		(74) 代理人	100157956
			弁理士 稲井 史生
		(74) 代理人	100170520
			弁理士 笹倉 真奈美

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 IL-21 抗体及びその使用

## (57) 【要約】

ヒト IL - 2 1 に結合する抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。これらの抗体は、IL - 2 1 レベルのイムノアッセイ、ならびに / またはインピボ、エクスピボ、もしくはインピトロ免疫化学的方法、及び IL - 2 1 の存在の判定、及び / もしくは IL - 2 1 のレベルの定量的のための他の撮像方法において、かつ IL - 2 1 シグナル伝達が病因に關与する患者における診断、予後、及び予測目的、ならびにまたは治療投薬計画の最適化のために有用である。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

軽鎖可変領域（LCVR）及び重鎖可変領域（HCVR）を含む、ヒトIL-21に結合する抗体またはその抗原結合フラグメントであって、前記LCVRは、3つの軽鎖相補性決定領域（LCDR）を含み、前記HCVRは、3つの重鎖相補性決定領域（HCDR）を含み、前記3つのLCDR及び前記3つのHCDRのアミノ酸配列は、

a) RASQDISNYLN（配列番号1）、YTSRLHS（配列番号2）、QQFHTLRTF（配列番号3）、GYTFTDYWMH（配列番号4）、LIDTSDSYTIYNQKFKG（配列番号5）、及びYGPLAMDY（配列番号6）、

b) RASKSIEKYIA（配列番号7）、AGGTLQS（配列番号8）、QQHEEYPLT（配列番号9）、GYDFTGYTMN（配列番号10）、LINPYNGGTAYSPKFKG（配列番号11）、及びTHYYGSEYTGMDY（配列番号12）、ならびに、

c) KSSQSLLDVDGKTYLN（配列番号13）、LVSKLDS（配列番号14）、WQGTHFPYT（配列番号15）、GYFFTLYMMH（配列番号16）、YINPSSGYTEYNQKFKD（配列番号17）、及びDFDY（配列番号18）からなる群から選択される、抗体またはその抗原結合フラグメント。

## 【請求項 2】

前記LCVR及び前記HCVRのアミノ酸配列が、

a) 配列番号19のアミノ酸配列及び配列番号20のアミノ酸配列、

b) 配列番号21のアミノ酸配列及び配列番号22のアミノ酸配列、ならびに

c) 配列番号23のアミノ酸配列及び配列番号24のアミノ酸配列からなる群から選択される、請求項1に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント。

## 【請求項 3】

前記抗体が、軽鎖及び重鎖を含み、前記軽鎖及び前記重鎖のアミノ酸配列が、

a) 配列番号25のアミノ酸配列及び配列番号26のアミノ酸配列、

b) 配列番号27のアミノ酸配列及び配列番号28のアミノ酸配列、ならびに

c) 配列番号29のアミノ酸配列及び配列番号30のアミノ酸配列からなる群から選択される、請求項1または2に記載の抗体。

## 【請求項 4】

前記抗体が、2つの軽鎖及び2つの重鎖を含み、前記軽鎖の各々及び前記重鎖の各々のアミノ酸配列が、

a) 配列番号25のアミノ酸配列及び配列番号26のアミノ酸配列、

b) 配列番号27のアミノ酸配列及び配列番号28のアミノ酸配列、ならびに

c) 配列番号29のアミノ酸配列及び配列番号30のアミノ酸配列からなる群から選択される、請求項1～3のいずれか1項に記載の抗体。

## 【請求項 5】

請求項1～4のいずれか1項に記載のLCVR及び/もしくはHCVRをコードするヌクレオチド配列、または軽鎖及び/もしくは重鎖を含むポリヌクレオチド。

## 【請求項 6】

前記ポリヌクレオチドが、配列番号31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、または42に示されるヌクレオチド配列を有する、請求項5に記載のポリヌクレオチド。

## 【請求項 7】

請求項5または請求項6に記載のポリヌクレオチドを含む、組換え発現ベクター。

## 【請求項 8】

請求項7に記載のベクターによって形質転換された、宿主細胞。

## 【請求項 9】

検出可能な標識をさらに含む、請求項1～4のいずれか1項に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント。

10

20

30

40

50

## 【請求項 10】

前記検出可能な標識が、発色団、色素原、色素、蛍光剤、蛍光発生剤、リン光剤、化学発光剤、生物発光剤、放射性核種、陽電子放出断層撮影可能な造影剤、及び磁気共鳴断層撮影可能な造影剤からなる群から選択される、請求項 9 に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント。

## 【請求項 11】

インビトロでの診断、予後、及び/または患者モニタリング手順に使用するための、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント。

## 【請求項 12】

請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合フラグメントと、許容される担体、希釈剤、または賦形剤と、を含む、組成物。

10

## 【請求項 13】

組織または体液の試料中のヒト IL - 21 を検出または定量するインビトロの方法であって、

a) 前記試料を請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合フラグメントと接触させることと、

b) 任意に、非特異的に結合した全ての抗体またはその抗原結合フラグメントを除去することと、

c) 前記試料中のヒト IL - 21 に特異的に結合している抗体またはその抗原結合フラグメントの量を検出または定量することと、を含む、方法。

20

## 【請求項 14】

前記方法は、酵素結合免疫吸着検定法 (ELISA) からなる、請求項 13 に記載のヒト IL - 21 を検出または定量する方法。

## 【請求項 15】

組織または体液の試料においてインビトロでヒト IL - 21 を検出または定量するのに使用するためのキットであって、

a) 第 1 試薬であって、前記第 1 試薬は、配列番号 21 のアミノ配列を有する LCVR 及び配列番号 22 のアミノ配列を有する HCV R を含む抗体またはその抗原結合フラグメントである、第 1 試薬と、

b) 第 2 試薬であって、前記第 2 試薬は、配列番号 19 のアミノ配列を有する LCVR 及び配列番号 20 のアミノ配列を有する HCV R を含む抗体またはその抗原結合フラグメントである、第 2 試薬と、を含む、キット。

30

## 【請求項 16】

前記試料は、血漿試料または血清試料である、請求項 13 に記載の方法または請求項 14 のキット。

## 【請求項 17】

ヒト試料中の IL - 21 の量のインビトロでの測定に使用するための、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の抗体。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

40

## 【0001】

本発明は、医薬の分野に関する。より詳細には、本発明は、ヒトインターロイキン - 21 (IL - 21) と結合して、検出可能な IL - 21 / 抗 IL - 21 抗体複合体であって、高感度 (1 ミリリットル当たりのピコグラム (pg/ml) 未満) のヒト生物学的マトリックス中に見出される IL - 21 レベルの測定に有用である、前記複合体を形成する抗体に関する。特に、本発明は IL - 21 のインビトロアッセイの 1 ミリリットル当たりのフェムトグラムレベルの測定に関する。

## 【0002】

IL - 21 はアレルギー疾患、癌、及び自己免疫疾患、特に、乾癬、全身性エリテマトーデス (SLE)、慢性炎症性腸疾患及びシェーグレン症候群を含む炎症性疾患の病因に

50

関与する重要なサイトカインである。IL - 21の上昇した血清レベルは、乾癬、SLEまたはシェーグレン症候群などの自己免疫疾患を有する患者における疾患の重症度と関連していることが報告されている。ヒトIL - 21を検出するための酵素結合免疫吸着検定法(ELISA)キットが市販されているが、それは16 pg/mlの低い検出限界を有する(Weir et al. Cytokine 60(2012)220-225)。このキットは、しかし、患者試料中のIL - 21の真のレベルを検出することができない。

【0003】

したがって、ヒトIL - 21に対してより高い結合親和性及び選択性を有し、IL - 21測定における感度を増強する抗IL - 21抗体が必要であるか、またはELISAアッセイで使用される場合、最小限の干渉及び広範な希釈直線性を提供する必要がある。好ましくは、抗体はモノクローナル抗体であり、そして例えば、抗体の対がアッセイにおいてIL - 21に同時に結合することができるようにIL - 21上の2つの以上の異なるエピトープを認識する、2つ以上の異なる抗体を含む。

10

【0004】

最小限の血漿タンパク質干渉及び市販のアッセイより高い感度で、患者の治療前、治療中及び/または治療後のIL - 21レベルの診断評価を可能にする、IL - 21に結合する抗IL - 21抗体が必要である。したがって、本発明は、ヒトIL - 21に特異的に結合する別の抗IL - 21抗体を提供しようとするものである。さらに本発明は、1ミリリットル当たりのフェムトグラム(fg/ml)レベルで、インビトロでヒトIL - 21を定量するための迅速かつ便利な方法を提供しようとするものである。

20

【0005】

したがって、本発明の第1の態様は、軽鎖可変領域(LCVR)及び重鎖可変領域(HCVR)を含むヒトIL - 21に結合する抗体またはその抗原結合性フラグメントを提供し、前記LCVRは、3つの軽鎖相補性決定領域(LCDR)を含み、前記HCVRは、3つの重鎖相補性決定領域(HCDR)を含み、前記3つのLCDR及び前記3つのHCDRのアミノ酸配列は、

a) RASQDISNYLN(配列番号1)、YTSRLHS(配列番号2)、QQFHTLRTF(配列番号3)、GYTFTDYWMH(配列番号4)、LIDTSDSYTIYNQKFKG(配列番号5)、及びYGPLAMDY(配列番号6)、

b) RASKSIEKYIA(配列番号7)、AGGTLQS(配列番号8)、QQHEEYPLT(配列番号9)、GYDFTGYTMN(配列番号10)、LINPYNGGTAYSPKFKG(配列番号11)、及びTHYYGSEYTGMDY(配列番号12)、ならびに、

c) KSSQSLLDVDGKTYLN(配列番号13)、LVSKLDS(配列番号14)、WQGTHFPYT(配列番号15)、GYFFTLYMMH(配列番号16)、YINPSSGYTEYNQKFKD(配列番号17)、及びDFDY(配列番号18)からなる群から選択される。

30

【0006】

さらなる実施形態では、本発明は、ヒトIL - 21に結合する抗体またはその抗原結合フラグメントであって、LCVR及びHCVRを含む抗体またはその抗原結合フラグメントを提供し、前記LCVR及び前記HCVRのアミノ酸配列は、

a) 配列番号19のアミノ配列及び配列番号20のアミノ配列

b) 配列番号21のアミノ配列及び配列番号22のアミノ配列、ならびに

c) 配列番号23のアミノ配列及び配列番号24のアミノ配列からなる群から選択される。

40

【0007】

別の実施形態では、本発明は、ヒトIL - 21に結合する抗体を提供し、前記抗体は、軽鎖及び重鎖を含み、前記軽鎖及び前記重鎖のアミノ酸配列は、

a) 配列番号25のアミノ配列及び配列番号26のアミノ配列、

b) 配列番号27のアミノ配列及び配列番号28のアミノ配列、ならびに

50

c) 配列番号 29 のアミノ配列及び配列番号 30 のアミノ配列からなる群から選択される。

【0008】

別の実施形態では、本発明は、ヒト IL - 21 に結合する抗体を提供し、前記抗体は、2つの軽鎖及び2つの重鎖を含み、前記軽鎖及び前記重鎖のそれぞれのアミノ酸配列は、

a) 配列番号 25 のアミノ配列及び配列番号 26 のアミノ配列、

b) 配列番号 27 のアミノ配列及び配列番号 28 のアミノ配列、ならびに

c) 配列番号 29 のアミノ配列及び配列番号 30 のアミノ配列からなる群から選択される。

【0009】

本発明はまた、本発明の抗体の LCVR 及び/もしくは HCVR をコードするヌクレオチド配列、または軽鎖及び/もしくは重鎖を含むポリヌクレオチドを提供し、前記ポリヌクレオチドは、配列番号 31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、または 42 に示されるヌクレオチド配列を有する。

【0010】

本発明はまた、本発明の抗体の LCVR 及び/もしくは HCVR をコードするポリヌクレオチド、または軽鎖及び/もしくは重鎖を含む組換え発現ベクターを提供する。

【0011】

別の実施形態では、本発明は、本発明の抗体の LCVR 及び/もしくは HCVR をコードするポリヌクレオチド、または軽鎖及び/もしくは重鎖を含む発現ベクターによって形質転換された宿主細胞を提供する。

【0012】

別の実施形態では、本発明は、検出可能な標識を含む抗体または抗原結合フラグメントをさらに提供し、前記検出可能な標識は、発色団、色素原、色素、蛍光剤、蛍光発生剤、リン光剤、化学発光剤、生物発光剤、放射性核種、陽電子放出断層撮影可能な造影剤、及び磁気共鳴断層撮影可能な造影剤を含む。

【0013】

一実施形態において、本発明は、本発明の抗体またはその抗原結合フラグメントと、許容可能な担体、希釈剤、または賦形剤と、を含む、組成物を提供する。

【0014】

別の実施形態では、本発明は、組織または体液の試料中のヒト IL - 21 を検出または定量するインビトロの方法を提供し、該方法は、前記試料を本発明の抗体またはその抗原結合フラグメントと接触させることと、任意に、非特異的に結合した全ての抗体またはその抗原結合フラグメントを除去することと、前記試料中のヒト IL - 21 に特異的に結合している抗体またはその抗原結合フラグメントの量を、定量的、半定量的、または定性的に検出または定量することと、を含む。

【0015】

別の態様では、本発明は、インビトロでの診断、予後、及び/または患者モニタリング手順に使用するための、本発明の抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

【0016】

別の態様では、本発明は、組織または体液の試料中のヒト IL - 21 をインビトロで検出または定量するのに使用するためのキットを提供し、該キットは、

a) 第1試薬であって、前記第1試薬は、配列番号 21 のアミノ配列を有する LCVR 及び配列番号 22 のアミノ配列を有する HCVR を含む抗体またはその抗原結合フラグメントである、第1試薬と、

b) 第2試薬であって、前記第2試薬は、配列番号 19 のアミノ配列を有する LCVR 及び配列番号 20 のアミノ配列を有する HCVR を含む抗体またはその抗原結合フラグメントである、第2試薬と、を含む。

【0017】

好ましくは、組織または体液の試料は、血漿試料または血清試料である。

10

20

30

40

50

## 【0018】

本発明のさらに別の態様によれば、ヒト試料中のIL-21の量のインビトロでの測定に使用するための本発明による抗体が提供される。

## 【0019】

本明細書で使用する場合、「IL-21」（インターロイキン-21としても知られている）という用語は、自然免疫応答及び適応免疫応答の両方に多面的効果を及ぼすI型サイトカインを意味する。IL-21は、 $\alpha$  胞性Tヘルパー及びTh17細胞を含む活性化CD4陽性T細胞によって産生される。ヒトIL-21のアミノ酸及びcDNA配列は、それぞれ配列番号43及び45として列記されている。

## 【0020】

抗体または全長抗体は、ジスルフィド結合によって相互に接続される2つの重鎖と、2つの軽鎖と、を含む、免疫グロブリン分子である。各鎖のアミノ末端部分は、その中に含まれる相補性決定領域(CDR)を介した抗原認識を主に担う約100~約110アミノ酸の可変領域を含む。各鎖のカルボキシ末端部分は、エフェクタ機能を主に担う定常領域を画定する。本発明の抗体は、モノクローナル抗体(「mAb」)である。モノクローナル抗体は、例えば、ハイブリドーマ技術、例えばCDR移植、または当該技術分野で既知のこのような技術もしくは他の技術の組み合わせによって産生することができる。本発明の別の実施形態において、抗体、またはそれをコードする核酸が、単離された形態で提供される。本明細書で使用する場合、「単離された」という用語は、天然では見出されない、及び細胞環境において見出される他の巨大分子種を含まないかまたは実質的に含まない、タンパク質、ペプチド、または核酸を指す。「実質的に含まない」は、本明細書で使用する場合、関心対象のタンパク質、ペプチド、または核酸が、存在する巨大分子種の80%超(モルベース)、好ましくは90%超、より好ましくは95%超を含むことを意味する。

## 【0021】

「抗原結合フラグメント」は、本明細書で使用する場合、抗体の抗原結合フラグメント、すなわち全長抗体によって結合された抗原に特異的に結合する能力を保持する抗体フラグメントを指す。抗原結合フラグメントの例には、Fabフラグメント、Fab'フラグメント、 $(Fab')_2$ フラグメント、及び一本鎖Fvフラグメントが含まれるが、これらに限定されない。好ましくは、抗体フラグメントは、Fabフラグメントである。

## 【0022】

CDRには、フレーム領域(FR)と呼ばれる、より保存された領域が散在している。各軽鎖可変領域(LCVR)及び重鎖可変領域(HCVR)は、FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4の順にアミノ末端からカルボキシ末端に配置された3つのCDR及び4つのFRから構成される。軽鎖の3つのCDRは、「LCDR1、LCDR2、及びLCDR3」と称され、重鎖の3つのCDRは、「HCDR1、HCDR2、及びHCDR3」と称される。CDRは、抗原と特異的な相互作用を形成する残基の大部分を含む。抗体のCDR割り当ての3つのシステムが、一般に配列描写に使用される。KabatsのCDR定義(Kabat et al., "Sequences of Proteins of Immunological Interest," National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991))は、抗体配列変異性に基づく。ChothiaのCDR定義(Chothia et al., "Canonical structures for the hypervariable regions of immunoglobulins", Journal of Molecular Biology, 196, 901-917 (1987)、Al-Lazikani et al., "Standard conformations for the canonical structures of immunoglobulins", Journal of Molecular Biology, 273, 927-948 (1997))は、抗体の3次元構造及びCDRループのトポロジーに基づく。ChothiaのCDR定義は、HCDR1及びH

10

20

30

40

50

CDR2を除いて、KabatのCDR定義と同一である。NorthのCDR定義(North et al., "A New Clustering of Antibody CDR Loop Conformations", Journal of Molecular Biology, 406, 228-256 (2011))は、多数の結晶構造での親和性伝播クラスタリングに基づく。Kabat CDR定義は、Kabat及びChothiaで定義されたHCDR1を除いて、本発明で使用される。

#### 【0023】

本発明の別の態様は、上記の抗IL-21抗体のいずれかをコードする単離された核酸分子、この核酸分子を含む発現ベクター、及び核酸分子を含む宿主細胞に関する。さらに、本発明は、発現配列、プロモーター及び/またはエンハンサー配列のような制御配列に作動可能に連結された先に記載されたポリヌクレオチド配列を含む発現ベクターを提供する。原核生物系、例えば細菌、及び酵母および哺乳動物細胞培養系を含むがこれに限定されない真核細胞系、における抗体ポリペプチドの効率的な合成のための様々な発現ベクターが開発されている。本発明のベクターは、染色体、非染色体及び合成DNA配列のセグメントを含むことができる。

10

#### 【0024】

抗体及び抗原結合フラグメントを産生及び精製するための方法は当技術分野で公知であり、例えばHarlow and Lane (1988) Antibodies, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York, chapters 5-8 and 15, ISBN 0-87969-314-2に見出すことができる。抗原結合フラグメントは、従来の方法によっても調製することができる。本発明はまた、先に記載した組換えベクターを含有する組換え宿主細胞を提供する。特に好ましい細胞株は、高レベルの発現、目的のタンパク質の恒常的発現及び宿主タンパク質からの最小限の汚染に基づいて選択される。発現のための宿主として利用可能な哺乳動物細胞株は、当技術分野で周知であり、多くの不死化細胞株例えばCOS-7細胞、チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞、ベビーハムスター腎臓(BHK)細胞及び、リンパ系起源の細胞株例えばリンパ腫、骨髄腫、またはハイブリドーマ細胞を含む他の多くのものを含むが、これらに限定するものではない。本発明のベクターの形質転換及び発現のための好ましい宿主細胞は、哺乳動物細胞、例えばNSO細胞(非分泌性(0)マウス骨髄腫細胞)、ヒト胎児腎臓(HEK)293、SP20及びチャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞及びリンパ系起源の他の細胞株、例えばリンパ腫、骨髄腫、またはハイブリドーマ細胞である。本発明の抗体は、ハイブリドーマ以外の細胞株で発現させることができる。他の真核宿主、例えば酵母を代替的に使用することができる。抗体及びより具体的にはその抗原結合フラグメントはまた、Escherichia coliのような原核細胞から産生され得る。本発明による抗体をコードする配列を含む核酸は、適切な哺乳動物宿主細胞の形質転換に使用することができる。

20

30

#### 【0025】

本発明はさらに、上記の抗IL-21抗体のいずれかを精製する方法を提供する。本発明の操作された抗体または抗原結合フラグメントは、既知の方法を用いて調製及び精製され得る。

40

#### 【0026】

本明細書中に開示される抗IL-21抗体は、インビボ及び/または様々な形態のエクスピボ調製物中に存在するかどうかにかかわらず、細胞、組織または器官中または上に、及び体液中に存在するIL-21のレベルを検出することによって診断、予後、及び/または患者モニタリング手順に有用である。「体液」という用語は、血液、血清、血漿、リンパ液、骨髄、尿、唾液、涙、脳脊髄液、乳、羊水、胆汁、尿、気管支液、腹水、膿、及び任意の他の生物学的流体産物などの正常または疾患の対象の身体に由来する任意の流体または流体様物質を指す。流体様物質の意味には、器官または組織抽出物、及び対象からの細胞または組織調製物がインキュベートされた培養培地も含まれる。本明細書に記載の

50

抗IL-21抗体は、酵素にコンジュゲートされ、酵素結合免疫吸着検定法(ELISA)において使用され得る。このようなアッセイは、例えば、Butler(1994)“ELISA”(Chapter 29), In: van Oss, C. J. et al., eds., Immunochemistry, Marcel Dekker, Inc., New York, pp. 759-803に詳細に記載される。本発明の抗IL-21抗体は、IL-21発現のラジオイムノアッセイ及び蛍光活性化細胞分取(FACS)分析にも使用することができる。

#### 【0027】

本明細書で使用する場合、「接触させる」という用語は、抗体またはその抗原結合フラグメントと、抗原または標的タンパク質、例えばIL-21とを、組織または体液の試料中の抗原または標的タンパク質をインビトロアッセイで検出または定量するのに有用である検出可能な抗原/抗体複合体を形成するような方法で一緒にすることを指す。そのような接触は、インビトロで、例えば試験管、マイクロプレートなどで行うことができる。あるいは、「接触させる」とは、抗体またはその抗原結合フラグメントを血清または血漿などの液体と一緒にインビトロアッセイで混合することを意味する。

#### 【0028】

##### 抗体組成物及び方法

当業者が、安定した検出可能な抗原-抗体複合体を形成するために使用することができる周知の方法が当技術分野において存在する(検出可能な抗原/抗体複合体の形成を可能にする条件については、例えば、Antibodies, A Laboratory Manual by Harlow and Lane (current edition), Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New Yorkを参照されたい)。

#### 【0029】

本明細書に記載の本発明の抗IL-21抗体またはその抗原結合フラグメントまたはIL-21/抗IL-21抗体複合体は、任意の当該技術分野で公知の手段を用いて検出可能に標識することができる(例えば、Antibody Engineering Volume 2, Kontermann, Roland; Dubel, Stefan (Eds.)を参照されたい)。標識は、例えば、発光または光吸収剤、発色団、色素原、磁性または鉄粒子、色素、蛍光剤、フルオロフォア、リン光剤、化学発光剤、生物発光剤、放射性核種、酵素、陽電子放出断層撮影可能な造影剤、磁性マイクロビーズ、フェロ流体ナノ粒子、二次抗体、及び磁気共鳴断層撮影可能な造影剤であってよいが、これらに限定されない。

#### 【0030】

「検出可能に標識した」という用語は、本発明の抗IL-21抗体またはその抗原結合フラグメント、またはIL-21/抗IL-21抗体の複合体が共有結合または非共有結合のいずれかで有用な検出可能な標識と結合していることを意味する。直接結合標識抗体法(direct conjugate-labeled antibody method)では、例えば、補欠分子族複合体、発色団、色素原(発色基質)、色素、蛍光化合物、蛍光発生化合物、放射性同位体、常磁性同位体、及び陽電子放出断層撮影法(PET)および磁気共鳴断層撮影法(MRI)によって画像化することができる化合物を含む、多くの様々な有用な標識を用いることができる。ガンマカウンター、シンチレーションカウンター、PETスキニング、またはオートラジオグラフィーによって単に検出される有用な放射性標識には、 $^3\text{H}$ 、 $^{124}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、及び $^{14}\text{C}$ が含まれる。インビボ診断のために、放射性核種は、DTPA及びEDTAのようなキレート剤を用いて、抗体または抗原結合フラグメントに直接または間接的に結合させることができる。このような放射性核種の例には、 $^{99}\text{Tc}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{111}\text{In}$ 、 $^{97}\text{Ru}$ 、 $^{67}\text{Cu}$ 、 $^{67}\text{Ga}$ 、 $^{68}\text{Ga}$ 、 $^{72}\text{As}$ 、 $^{89}\text{Zr}$ 、 $^{90}\text{Y}$ 、及び $^{201}\text{Tl}$ が含まれる。他の適切な標識は当該分野で公知であるか、または日常的な実験によって決定することができる。間接的方法では、二次抗体は、例えば、これらに限定さ

10

20

30

40

50

れないが酵素または蛍光標識とコンジュゲートすることができる次いで、標的抗原に結合している一次抗体への二次抗体の結合は、適切な条件下で酵素の発色基質との反応で検出可能なシグナルを得ることによって検出できる。

【0031】

高吸光係数を有する発色団を有するか、または結果として生じる発色性化合物を使用することにより、容易に検出可能な比色検出を使用することができる。適当な反応条件下でその基質に後に曝露されると、酵素は基質と反応して、例えば分光光度法、蛍光光度法、または視覚的手段によって検出することができる化学標識を生成する。

【0032】

この目的に一般的に使用される酵素には、西洋ワサビペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ、グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ、リンゴ酸デヒドロゲナーゼ、ブドウ球菌ヌクレアーゼ、デルタ-V-ステロイドイソメラーゼ、酵母アルコールデヒドロゲナーゼ、 $\alpha$ -グリセロホスフェートデヒドロゲナーゼ、トリオースリン酸イソメラーゼ、アスパラギナーゼ、グルコースオキシダーゼ、 $\beta$ -ガラクトシダーゼ、リボヌクレアーゼ、ウレアーゼ、カタラーゼ、グルコアミラーゼ、及びアセチルコリンエステラーゼが含まれる。適切な補欠分子族複合体の例としては、例えば、これに限定されないが、ストレプトアビジン/ビオチン及びアビジン/ビオチンが挙げられる。色素源の使用は、それらを使用するアッセイが臨床診断検査室で容易に実施され、これらの検査室で一般的に利用可能な装置を用いて病理学者によって再検討されるので好ましい。一般的に使用される色素原には、ジアミノベンジジン(DAB)、強化されたDAB、3-アミノ-9-エチルカルバゾール(AEC)、4-クロロ-1-ナフトール(4-CN)、Hanker-Yates試薬、アルファ-ナフトールピロニン、3,3',5,5'-テトラメチルベンジジン(TMB)、ファストブルーBB、ファーストレッドTR、ニューフクシン、BCIP-NBT、テトラゾリウム、テトラニトブルーテトラゾリウム(TNBT)、銀増強イムノゴールドが含まれる。

10

20

【0033】

有用な蛍光標識には、ウンベリフェロン、フルオレセイン、フルオレセインイソチオシアネート、ジクロロトリアジニルアミンフルオレセイン、ローダミン、ダンシル基、フィコエリトリン、フィコシアニン、アロフィコシアニン、*o*-フタルアルデヒド、フルオレサミン及びCy5が含まれる(Haugland(1996) Handbook of Fluorescent Probes and Research Chemicals, Molecular Probes, Eugene, Ore.)。

30

【0034】

本発明の抗IL-21抗体またはその抗原結合フラグメント、またはIL-21/抗IL-21抗体複合体はまた、 $^{152}\text{Eu}^+$ またはランタニド系列の他のメンバーのような蛍光発光金属を使用して、ジエチレントリアミンペンタ酢酸(DTPA)またはエチレンジアミン四酢酸(EDTA)のような金属キレート基を用いて、それらを付着させることによって、検出可能に標識することができる。

【0035】

本発明の抗IL-21抗体またはその抗原結合フラグメント、またはIL-21/抗IL-21抗体複合体はまた、化学反応の過程で生じるリン光またはルミネセンスによって検出することができる、リン光性または化学発光性の化合物に、それらをカップリングすることによって検出可能に標識することもできる。有用な化学発光化合物の例としては、ルミノール、イソルミノール、テロマトリック(theromatic)アクリジニウムエステル、イミダゾール、アクリジニウム塩、及びシュウ酸エステルが含まれる。同様に、ルシフェリン、ルシフェラーゼまたはエクオリンのような生物発光化合物を用いて、本発明の抗体またはその抗原結合フラグメントを標識することができる。生物発光タンパク質の存在は、発光の存在を検出することによって決定される。

40

【0036】

本発明の抗体またはその抗原結合フラグメントは、標的抗原のイムノアッセイまたは精

50

製に特に有用な固体支持体に結合させることもできる。このような固体支持体には、ビーズ、例えば顕微鏡常磁性ビーズ、ガラス、セルロース、ポリアクリルアミド、ナイロン、ポリスチレン、ポリ塩化ビニル、またはポリプロピレンが含まれるが、これらに限定されない。

#### 【0037】

免疫アッセイにおける本発明の抗体の使用

IL-21などの特定のタンパク質は、例えば、限定されないが、ウェスタンブロット、ラジオ免疫アッセイ、ELISA（酵素結合免疫吸着検定法）、「サンドイッチ」免疫アッセイ、免疫沈降アッセイ、沈降素反応、ゲル拡散沈降反応、免疫拡散アッセイ、凝集アッセイ、補体固定アッセイ、免疫ラジオメトリックアッセイ、蛍光免疫アッセイ、およびプロテインA免疫アッセイを含むが、これらに限定されるものではない、技術を用いた、競合アッセイ及び非競合アッセイシステムなどを含む様々な免疫アッセイ法によって測定することができる。一般的な免疫学的及び免疫アッセイ手順の概説については、例えば、Stites and Terr (eds.) (1991) Basic and Clinical Immunology (7th ed.) を参照されたい。さらに、本発明の免疫アッセイは、当技術分野で知られているような多くの構成で実施することができる（例えば、Maggio (ed.) (1980) Enzyme Immunoassay CRC Press, Boca Raton, Fla.; Gosling J P 2000 Immunoassays: A Practical Approach (Practical Approach Series) Oxford Univ Press; Diamandis & Christopoulos, 1996 Immunoassay Academic Press, San Diego, Calif. を参照されたい）。

10

20

#### 【0038】

定量のための免疫アッセイは、種々の当該分野で公知の方法によって行うことができる。要するに、IL-21を測定するための免疫アッセイは、競合的または非競合的結合アッセイのいずれかであり得る。競合結合アッセイでは、分析される試料は、固体表面に結合した捕捉剤上の特異的結合部位について標識された分析物と競合する。好ましくは、捕捉剤は、IL-21に特異的に結合する本発明の抗体、例えばAb2-1である。捕捉剤に結合した標識された分析物の濃度は、試料中に存在する遊離の分析物の量に反比例する。

30

#### 【0039】

いくつかの実施形態において、体液、例えば血清または血漿中のヒトIL-21は、fg/mlレベルでタンパク質定量を可能にすることができるQuanterixのSIMOA（商標）技術を用いて定量することができる。SIMOA（商標）技術（単一分子アレイに由来する）は、標準的なELISA試薬を用いて常磁性ビーズ上の個々の免疫複合体を単離することに基づいている。Simoaと従来の免疫アッセイの主な違いは、フェムトリットルサイズのウェルに単一の分子を捕捉する能力にあり、個々のビーズが標的的分析物に結合しているか否かを決定するための「デジタル」読出しを可能にする。この技術のデジタル特性は、CVが10%未満の従来のアッセイよりも平均1000倍の感度増加を可能にする。商業的に入手可能なSIMOA（商標）技術プラットフォームは、様々な分析パネル上で最大10倍の多重化オプションを提供し、アッセイを自動化することができる。多重化実験は大量のデータを生成する可能性がある。したがって、いくつかの実施形態では、データ収集設定、構成、及び解釈を自動化及び制御するためにコンピュータシステムが利用される。

40

#### 【0040】

さらなる実施形態において、IL-21 Quanterix SIMOA（商標）アッセイにおける、ヒト正常対照からの及び様々な疾患（例えば乾癬、全身性エリテマトーデス（SLE）、慢性炎症性腸疾患及びシェーグレン症候群などの自己免疫疾患において）を有する患者からの試料を分析することができる。IL-21の「上昇したレベル」は

50

、罹患試料を健常対照試料と比較することによって決定することができる。「上昇したレベル」という用語は、IL-21に結合する治療用抗体の投与によって、患者が治療に優先的に応答することができる「カットポイント」を意味する。好ましくは、「カットポイント」は、健常対照の平均を上回る2標準偏差(SD)であり、より好ましくは健常対照の平均を上回る3標準偏差(SD)である。

【0041】

健常対照対象と比較して、自己免疫疾患における血漿IL-21のいずれかの観察された有意な増加は、それにより、臨床試験におけるIL-21測定に基づく「カットポイント」が決定される、患者のテーラーリング(tailoring)に使用することができる。これに関して、IL-21レベルは、治療に優先的に応答する患者のサブグループを同定するために使用することができる。この同定は、IL-21レベル単独で、または他のベースラインの患者の特徴またはバイオマーカー、例えば、CRPと組み合わせて行うことができる。

10

【0042】

様々なアプローチを用いて、各疾患状態または関心のある徴候における応答する患者サブグループを規定するIL-21カットポイントを同定することができる(Lipkovich I, Dmitrienko A, D'Agostino BR. Tutorial in biostatistics: data-driven subgroup identification and analysis in clinical trials. *Statistics in medicine*. 2017; 36(1): doi:10.1002/sim.7064; Foster JC, Taylor JMG, Ruberg SJ. Subgroup identification from randomized clinical trial data. *Statistics in medicine*. 2011; 30(24): 10.1002/sim.4322. doi:10.1002/sim.4322; Ruberg SJ, Chen L, Wang Y. The mean does not mean as much anymore: finding sub-groups for tailored therapeutics. *Clinical Trials*. 2010; 7(5): doi:10.1177/1740774510369350を参照されたい。

20

【0043】

従って、本発明は、このような乾癬、全身性エリテマトーデス(SLE)、クローン病、慢性炎症性腸疾患及びシェーグレン症候群などの自己免疫疾患を有する及び上昇したIL-21レベルを有する患者集団を選択する方法であって、患者からの血漿試料をアッセイし、存在するIL-21のレベルを決定し、そして血漿IL-21レベルが上昇したときに有効量の治療用IL-21抗体を投与することを含む方法を提供する。

30

【0044】

本発明の別の実施形態は、患者における乾癬、全身性エリテマトーデス(SLE)、クローン病、慢性炎症性腸疾患及びシェーグレン症候群)のような自己免疫疾患の治療に使用するためのヒトIL-21に特異的に結合する治療用抗体を提供する。

【0045】

治療用IL-21抗体の例は、WO2015/142637(Eli Lilly & Company)に開示されているものである。そのような抗体は、2つの抗体重鎖及び2つの抗体軽鎖からなり、各重鎖はWO2015/142637に開示された配列番号1のアミノ酸配列を有する重鎖可変ドメインを含み、各軽鎖は軽鎖可変ドメインを含み、そのアミノ酸配列はWO2015/142637に開示された配列番号2の配列である。

40

【0046】

以下の実施例は、例示のみを目的として提供され、本発明の範囲を限定するものではない。

【0047】

実施例1

50

## 抗体の発現及び精製

重鎖及び軽鎖の可変領域のポリペプチド、抗ヒトIL-21抗体の完全重鎖及び軽鎖アミノ酸配列、AbM2、Ab2-1、及びAb3-1、ならびにそれをコードするヌクレオチド配列が、以下の「配列表」と題する節に列挙される。AbM2、Ab2-1、及びAb3-1のCDRのアミノ酸配列及び対応する配列番号を、以下の表1A及び1Bに示し、AbM2、Ab2-1、及びAb3-1の軽鎖及び重鎖の可変領域及び全長のアミノ酸配列ならびにそれらをコードするDNA配列の配列番号を表1Cに示す。

表1A

【表1A】

	LCDR1	LCDR2	LCDR3
AbM2	RASQDISNYLN 配列番号1	YTSRLHS 配列番号2	QQFHTLRTF 配列番号3
Ab2-1	RASKSIEKYIA 配列番号7	AGGTLQS 配列番号8	QQHEEYPLT 配列番号9
Ab3-1	KSSQSLLDVDGK TYLN 配列番号13	LVSKLDS 配列番号14	WQGTHFPYT 配列番号15

表1B

【表1B】

	HCDR1	HCDR2	HCDR3
AbM2	GYTFTDYWM H 配列番号4	LIDTSDSYTIY NQKFKG 配列番号5	YGPLAMDY 配列番号6
Ab2-1	GYDFTGYTM N 配列番号10	LINPYNGGTAY SPKFKG 配列番号11	THYYGSEYT GMDY 配列番号12
Ab3-1	GYFFTLYMM H (配列番号16)	YINPSSGYTEY NQKFKD (配列番号17)	DFDY (配列番号18)

表1C

【表1C】

	LCVR		HCVR		LC		HC	
	AA	DN A	AA	DNA	AA	DNA	AA	DNA
AbM2	19	31	20	32	25	33	26	34
Ab2-1	21	35	22	36	27	37	28	38
Ab3-1	23	39	24	40	29	41	30	42

AbM2、Ab2-1、及びAb3を含むがこれらに限定されない本発明の抗ヒトIL-21抗体は、標準的なトランスフェクション手順にしたがって、HEK293またはCHO細胞中での発現に適していることが当該分野で公知のベクターを用いて、HEK293またはCHO細胞中で一時的に発現され得る。簡潔には、配列番号33及び配列番号34、または配列番号37及び配列番号38、または配列番号41及び配列番号42を含む組換えベクターまたはベクターを構築し、HEK293 EBNA細胞を一時的にトランスフェクトするために使用し得る。トランスフェクトした細胞を、トランスフェクション後37で48~120時間、ジェネテシ(G418)とトブラマイシンを含む標準的な無血清培地10で培養する。抗ヒトIL-21抗体は、PBS、pH7.2で予め平衡化したプロテインA Mab Select クロマトグラフィー樹脂(GE Healthcare、#17-5199-01)、またはPBS、pH7.2で予め平衡化したHiLoad Superdex 200 26/60分取グレードサイズ排除クロマトグラフィーカラム(GE Healthcare、#28-9893-36)を使用して精製することができる。その後、結合したタンパク質を10mMクエン酸、pH3で溶出させ、プールした画分を1Mトリス(pH8)の1:10希釈で直ちに中和する。中和したプールをAmicon Ultra-15濃縮器(Millipore、#UFC903024)を用いて濃縮する。

#### 【0049】

##### 実施例2

##### IL-21抗体ペアリング解析

ELISAベースのアッセイにおいて対形成する(または同時に結合する)抗体を、HBS-P(GE Healthcare catalog BR-1003-68, 10mM HEPES pH7.4+150mM NaCl+0.0005% surfactant P20)ランニング緩衝液でプライミングした及び25の分析温度でのBiacore 2000装置で表面プラズモン共鳴(SPR)アッセイを用いて決定した。固定されたヤギ抗マウスIgG Fc特異的抗体(Jackson ImmunoResearch catalog 115-005-008)を含むCM4チップを用いて、IL-21に対する抗体を捕捉する。IL-21抗体は、試験フローセル上に捕捉される。過剰なマウスIgGアイソタイプ対照抗体を注入して、抗体を捕捉する残存容量をブロックする。ヒトIL-21は、IL-21抗体によって捕捉される。捕捉されたIL-21への付加的結合を試験するために、第2の抗体を注入する。

#### 【0050】

本発明の抗体、AbM2、Ab2-1、及びAb3-1は、ビーズ(Quanterix Cat#101360)に0.5mg/mLでコンジュゲートされ、製造業者のプロトコールに従ってビオチン対抗体40対1の比でビオチン化される。3つの抗体対の9つの組み合わせを作製し、組換えIL-21参照曲線(100ng/mL~1.0µg/mL)に対して分析する。ビーズをビーズ希釈剤(Quanterix、Cat#100458)で希釈し、検出抗体を試料/検出緩衝液(Quanterix、Cat#101359)で希釈する。fg/mLの範囲のIL-21濃度を識別する能力により、2対の抗体をさらに最適化に移す。第1の対は、どちらの方向でも良好に機能するAb2-1及びAbM2である。第2の対は、捕捉としてAb3-21であり、検出としてAb2-1である。

#### 【0051】

感度及び回収率の両方を高めるために、抗体対のさらなる最適化が行われる。最適な感度を決定するために、捕捉抗体と検出抗体の両方の濃度を一連の実験で変化させる。捕捉抗体は、3つの抗体濃度(0.1、0.5、及び1.0mg/mL)で試験する。検出抗体は、40倍ビオチン対抗体比を用いて、3つの濃度(0.5、1.0、及び1.5mg/mL)で試験される。組み合わせにより、18組の異なる抗体の組み合わせが得られる。組換えヒトIL-21タンパク質は、10,000~0.64fg/mLの範囲で標準として使用される。抗原をアッセイ希釈剤(PBS+1%BSA)(それぞれGibco

Cat # 20012-043 及び Meso Scale Discovery Cat # R93BA-1) で希釈する。捕捉抗体をビーズ希釈剤 (Quanterix、Cat # 100458) で希釈し、検出抗体を試料/検出緩衝液 (Quanterix、Cat # 101359) で希釈する。最適な対の抗体及び抗体濃度は、ビーズ上の捕捉抗体としての Ab2-1 (1.0 mg/ml) であり、検出としてのビオチン化された AbM2 (0.5 mg/ml) であると決定される。

【0052】

配列番号 44 に示される組換えヒト IL-21 タンパク質 (25-155) は、Escherichia coli で発現され、不溶性封入体として見出され得る。封入体を単離し、高濃度の尿素緩衝液に可溶化し、可溶化した物質をイオン交換クロマトグラフィーで精製する。得られた主ピーク画分をプールし、順次透析リフォールディングプロセスに付す。次いで主ピーク画分を逆相クロマトグラフィーを用いて均質に精製する。主要なピーク画分をプールし、凍結乾燥により凍結乾燥し、PBS、pH 7.2 緩衝液に再懸濁し、作業アリコートとして -80 で保存する。

10

【0053】

実施例 3

Quanterix Simoa (商標) アッセイ

抗 IL-21 抗体 Ab2-1 を、標準 Quanterix プロトコールに従って、カルボキシル化常磁性ビーズ (Quanterix Cat # 100451) に 1.0 mg/ml でコンジュゲートさせる。抗 IL-21 抗体 AbM2 を標準 Quanterix プロトコールに従ってビオチン化する (40:1 ビオチン比)。Quanterix における各実行のために、Ab2-1 ビーズ (約 500 万ビーズ/ml) のビーズ希釈剤 (Quanterix カタログ番号 100458) で調製し及びビオチン化 AbM2 抗体 (0.5 µg/ml) を (試料/検出緩衝液 (Quanterix Cat # 101359) で希釈して適切な容量に希釈する。ストレプトアビジン - ガラクトシダーゼ (SBG) (Quanterix Cat # 100439) を SBG 希釈剤 (Quanterix Cat # 100376) で、150 pM で調製する。IL-21 組換えタンパク質または試料を、適切な希釈度で、アッセイ緩衝液 (600 mM NaCl、0.5% Tween 20、25% FBS、2% BSA 及び 200 µg/ml HBR の PBS 液) で希釈する (それぞれ Boston BioProducts Cat # BM-244、Thermo Scientific Cat # 28320、Gibco Cat # 16010-159、Meso Scale Discovery Cat # R93BA-2、Scantibodies Cat # 3KC534-075 及び Hyclone Cat # SH30258.01)。Ab2-1 ビーズ、ビオチン化 AbM2 抗体、キャリアプレート、SBG、および供給されたレゾルフィン - ベータ - D ガラクトピラノシド (RGP) (Quanterix Cat # 10030) 試薬を装置に導入し、Simoa (商標) HD-1 Analyzer ユーザーガイドに従って室温で two-step Homebrew 法として実行する。組換えヒト IL-21 タンパク質への Ab2-1 の結合データを表 1 及び図 1 に示す。Quanterix Simoa アッセイにおけるスパイク及び回収を決定するために、様々な量の組換え IL-21 をヒト血清マトリックスに添加する。回収率を表 2 ならびに図 2 及び 3 に要約する。血清マトリックス中の LLOQ は 30 fg/ml として計算された。探索的検証もまた、ヘパリン血漿中で行われ、希釈直線性、スパイク回収及び全誤差について同等の結果が得られている。

20

30

40

表 1. IL-21 Quanterix アッセイ結合データ

【表 2】

IL-21 (pg/ml)	レプリケート1 AEB *	レプリケート2 AEB *
5	4.049	4.080
1.25	1.145	1.318
0.3125	0.324	0.324
0.078125	0.098	0.101
0.01953125	0.026	0.030
0.004882813	0.010	0.013
0.001220703	0.008	0.009
0.000305176	0.006	0.006

10

\* AEB = ビーズ当たりの平均酵素

【0054】

表1及び図1のデータは、IL-21 Quanterix アッセイが、血清マトリックス中で計算した定量下限 0.03 pg/ml を有する 0.0003 ~ 5 pg/ml の IL-21 の大きなダイナミックレンジを有することを示している。

表2. ヒト血清中の IL-21 スパイク及び回収

【表 3】

20

pg/mL	回収%
2.5	86
0.625	87
0.156	95
0.039	93
0.010	100
0.002	103
0.001	95

開発された IL-21 Quanterix Simoa アッセイは、血清中の所定量の IL-21 に対する許容可能な回収率を示す。

【0055】

30

実施例 4

IL-21 Quanterix SIMOA (商標) アッセイにおけるヒト正常対照試料及び罹患試料の分析

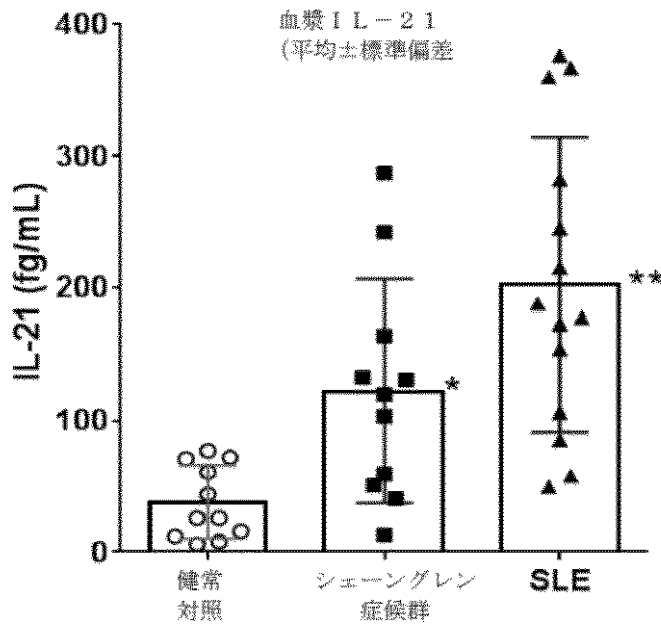
健常者 13 人、シェーグレン 11 人、SLE 血清試料 14 人を含むヒト正常対照試料及びシェーグレン及び SLE 患者試料は、IL-21 Quanterix SIMOA (商標) Homebrew アッセイで実行される。試料は、PBS 中の IL-21 アッセイ緩衝液: NaCl (600 mM, Boston BioProducts, Cat# BM-244), 新生仔牛血清 (25%, Gibco, Cat# 16010-159), tween 20 (0.5%, Thermo Scientific, Cat# 28320), BSA (2%, MSD, Cat# R93BA-2), 及びヘテロフィリックブロッカー (200 ug/ml, Scantibodies, Cat# 3KC534-075) の PBS 液 (1x, Hyclone, cat# SH30258.01) での 1:2 希釈で Quanterix SIMOA (商標) Homebrew アッセイで実行される Ab2.1 抗体は捕捉のためにビーズにコンジュゲートされ、検出のためにビオチン化 AbM2 にコンジュゲートされる。結果を図1に示す。正常な健常対照と、シェーグレン及び SLE 患者の血清の両方の中で IL-21 レベルに有意差がある。これに関して、健常対照対象に対し自己免疫疾患対象における血漿 IL-21 の有意な増加が観察された。

40

【0056】

【表 4】

健常対照及び疾患試料の個々のデータ点。



\*シェーングレン対照 p=0.0029  
 \*\*SLE:対照 p<0.0001  
 (ダネットの補正による一元配置分散分析)

10

20

【 0 0 5 7 】

配列表

配列番号 1、P R T 1、人工配列  
 R A S Q D I S N Y L N

30

配列番号 2、P R T 1、人工配列  
 Y T S R L H S

配列番号 3、P R T 1、人工配列  
 Q Q F H T L R T F

配列番号 4、P R T 1、人工配列  
 G Y T F T D Y W M H

配列番号 5、P R T 1、人工配列  
 L I D T S D S Y T I Y N Q K F K G

40

配列番号 6、P R T 1、人工配列  
 Y G P L A M D Y

配列番号 7、P R T 1、人工配列  
 R A S K S I E K Y I A

配列番号 8、P R T 1、人工配列  
 A G G T L Q S

50

配列番号 9、P R T 1、人工配列  
Q Q H E E Y P L T

配列番号 10、P R T 1、人工配列  
G Y D F T G Y T M N

配列番号 11、P R T 1、人工配列  
L I N P Y N G G T A Y S P K F K G

配列番号 12、P R T 1、人工配列  
T H Y Y G S E Y T G M D Y

配列番号 13、P R T 1、人工配列  
K S S Q S L L D V D G K T Y L N

配列番号 14、P R T 1、人工配列  
L V S K L D S

配列番号 15、P R T 1、人工配列  
W Q G T H F P Y T

配列番号 16、P R T 1、人工配列  
G Y F F T L Y M M H

配列番号 17、P R T 1、人工配列  
Y I N P S S G Y T E Y N Q K F K D

配列番号 18、P R T 1、人工配列  
D F D Y

配列番号 19、P R T 1、人工配列  
D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q D I S N Y L N W Y Q Q K P  
G K A P K L L I Y Y T S R L H S G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P  
E D F A T Y Y C Q Q F H T L R T F G G G T K V E I K

配列番号 20、P R T 1、人工配列  
Q V Q L V Q S G A E V K K P G A S V K V S C K A S G Y T F T D Y W M H W V R Q A  
P G Q G L E W M G L I D T S D S Y T I Y N Q K F K G R V T M T R D T S T S T V Y  
M E L S S L R S E D T A V Y Y C A R Y G P L A M D Y W G Q G T L V T V S S

配列番号 21、P R T 1、人工配列  
D I Q M N Q S P S Y L A A S P G E T I T I N C R A S K S I E K Y I A W Y Q E K P  
G K T N K L L I Y A G G T L Q S G I P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L E P  
E D F A M Y Y C Q Q H E E Y P L T F G A G T K L E L K

配列番号 22、P R T 1、人工配列  
Q V Q L Q Q S G P E L V K P G A S M K I S C K A S G Y D F T G Y T M N W V K Q S  
H G K N L E W I G L I N P Y N G G T A Y S P K F K G K A T L T V D K S S S T V Y  
M E L L S L T S E D S A V Y H C A R T H Y Y G S E Y T G M D Y W G Q G T S V T V

10

20

30

40

50

S S

配列番号 23、PRT 1、人工配列

DIQVTQTPLTLSVTIGQPASISCKSSQSLLDVDGKTYLNW  
LLQRPQGQSPKRLIYLVSKLDSGVPDRFTGSGSGTDFTLRI  
SRVEAEDLGVYYCWQGFHFPYTFGGGTRLEIK

配列番号 24、PRT 1、人工配列

QVQLKQSAAE LARPGASVKMSCKASGYFFTLYMMHWAKQR  
PGQNLEWIGYINPSSGYTEYNQKFKDKTTLTADKSSSTAY  
MQLSSSLTSEDSAIYYCLTDFDYWGQGTSLTVSS

10

配列番号 25、PRT 1、人工配列

DIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCRASQDISNYLNWYQQKP  
GKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP  
EDFATYYCQQFHTLRTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPS  
DEQLKSGTASVVC LLNFPREAKVQWKVDNALQSGNSQE  
SVTEQDSKDYSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL  
SSPVTKSFNRGEC

20

配列番号 26、PRT 1、人工配列

QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTDYWMHWVRQA  
PGQGLEWMGLIDTSDSYTIYNQKFKGRVTMTRDTSSTVY  
MELSSLRSEDTAVYYCARYGPLAMDYWGQGT LVTVSSAST  
KGPSVFP LAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS  
GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGKTYTC  
NVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLF  
PPKPKDTLMISRTP E VTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVE  
VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV  
SNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV  
SLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGS  
FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL  
SLG

30

配列番号 27、PRT 1、人工配列

DIQMNQSPSYLAASPGETITINCRASKSIEKYIAWYQEK  
GKTNKLLIYAGGTLQSGIPSRFSGSGSGTDFTLTISSLEP  
EDFAMY YCQQHEEYPLTFGAGTKLELKRADAAPT VSI FPP  
SSEQLTSGGASVVCFLNFPYPKDINVKWKIDGSERQNGVL  
NSWTDQDSKDYSTYSMSSTLT LTKDEYERHNSYTCEATHKT  
STSPIVKSFNRNEC

40

配列番号 28、PRT 1、人工配列

QVQLQQSGPELVKPGASMKISCKASGYDFTGYTMNWVKQS  
HGKNLEWIGLINPYNGGTAYSPKFKGKATLTVDKSSSTVY  
MELLSLTSEDSAVYHCARTHYYGSEYTGMDYWGQGT SVTV  
SSAKTTPPSVYPLAPGSA AQTNSMVT LGCLVKGYFPEPVT  
VTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSS SVTVPSSTWPSE  
TVTCNV AHPASSTKVDKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVF  
IFPPKPKDVLITLTPKVT CVVVDISKDDPEVQFSWVDD

50

VEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKC  
RVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKD  
KVS L T C M I T D F F P E D I T V E W Q W N G Q P A E N Y K N T Q P I M D T D  
G S Y F V Y S K L N V Q K S N W E A G N T F T C S V L H E G L H N H H T E K S L  
S H S P G K

配列番号29、PRT1、人工配列

DIQVTQTPLT LSVTI GQPASISCKSSQSLLDVDGKTYLNW  
LLQRPGQSPKRLIYLVSKLDSGVPDRFTGSGSGTDFTLRI  
SRVEAEDLGVYYCWQGTHFPYTFGGGTRLEIKRADAAPT V  
SIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSER  
QNGVLNSWTDQDSKDYSSMSTLTLTKDEYERHNSYTCE  
ATHKTSTSPIVKSFNRNEC

10

配列番号30、PRT1、人工配列

QVQLKQSAAE LARPGASVKM SCKASGYFF TLYMMHWAKQR  
PGQNL EWIGYINPSSGYTEYNQKFKDKTTLTADKSSSTAY  
MQLSSLTSEDSAIYYCLTDFDYWGQGTSLTVSSAKTTPPS  
VYPLAPGSA AQTNSMVT LGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSL S  
SGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWVPEVTVTCNV AHP  
ASSTKVDKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFFPKPKDV  
LTITLTPKVT CVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQ  
PREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPA  
PIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKD KVS L T C M I T  
D F F P E D I T V E W Q W N G Q P A E N Y K N T Q P I M D T D G S Y F V Y S K  
L N V Q K S N W E A G N T F T C S V L H E G L H N H H T E K S L S H S P G K

20

配列番号31、DNA、人工配列

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCAT  
CTGTAGGAGACAGAGTCAACCATCACTTGCAGGGCAAGTCA  
GGACATTAGCAATTATTTAAACTGGTATCAGCAGAAACCA  
GGGAAAGCCCTAAGCTCCTGATCTATTACACATCAAGAT  
TACACTCAGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATC  
TGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT  
GAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAACAGTTTCAACCGC  
TTCGGACGTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA

30

配列番号32、DNA、人工配列

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAAGC  
CTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCTCTGCAAGGCATCTGGCTA  
CACATTCACTGACTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCC  
CCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGACTGATTGATACTT  
CTGATAGTTATACTATCTACAATCAAAAGTTCAAGGGCAG  
AGTCAACCATGACCAGGGACACGTCACAGACACAGTCTAC  
ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGT  
ATTACTGTGCAAGATATGGGCCCTGGCTATGGACTACTG  
GGGCCAGGGCACCCCTGGTCAACCGTCTCCTCA

40

配列番号33、DNA、人工配列

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCAT  
CTGTAGGAGACAGAGTCAACCATCACTTGCAGGGCAAGTCA

50

GGACATTAGCAATTATTTAAACTGGTATCAGCAGAAACCA  
GGGAAGGCCCTAAGCTCCTGATCTATTACACATCAAGAT  
TACACTCAGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATC  
TGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT  
GAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAACAGTTTTCACACGC  
TTCGGACGTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAAAG  
AACTGTGGCGGCATCTGTCTTTCATCTTCCCGCCATCT  
GATGAGCAGTTGAAATCCGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCC  
TGCTGAATAACTTCTATCCAGAGAGGGCCAAGTACAGTG  
GAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACCTCCAGGAG  
AGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCC  
TCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAGCAGACTACGAGAA  
ACACAAAGTCTACGCCCTGCGAAGTCAACCATCAGGGCCTG  
AGCTCGCCCGTCCACAAAGAGGCTTCAACAGGGGAGAGTGC

10

配列番号34、DNA、人工配列

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGC  
CTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCTGCAAGGCATCTGGCTA  
CACATTCACTGACTACTGGATGCAGTGGGTGCGACAGGCC  
CCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGACTGATTGATACTT  
CTGATAGTTATACTATCTACAATCAAAAGTTCAAGGGCAG  
AGTCACCATGACCAGGGACACGTCACAGCAGCAGTCTAC  
ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGT  
ATTACTGTGCAAGATATGGGCCCTGGCTATGGACTACTG  
GGGCCAGGGCACCCCTGGTCAACCGTCTCCTCAGCCTCCACC  
AAGGGCCCATCGGTCTTCCCGCTAGCGCCCTGCTCCAGGA  
GCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGGCTGCCTGGTCAA  
GGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCA  
GGCGCCCTGACCAGCGGCCTGACACCTTCCCGGCTGTCC  
TACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAC  
CGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGC  
AACGTAGATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGA  
GAGTTGAGTCCAATATGGTCCCCCATGCCACCCCTGCCCC  
AGCACCTGAGGCCGCCGGGGGACCATCAGTCTTCTCTGTTCC  
CCCCCAAACCCAAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACCC  
CTGAGGTACAGTGCCTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGA  
CCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAG  
GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCCGGGAGGAGCAGTTCA  
ACAGCACGTACCCTGTGGTCAAGCGTCTCACCGTCTCTGCA  
CCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAGGGTCC  
TCCAACAAGGCCCTCCCGTCTCCATCGAGAAAACCATCT  
CCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACAC  
CCTGCCCCCATCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAAGGTCC  
AGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAAGCGACA  
TCGCCGTGGAGTGGGAAGCAATGGGCAGCCGGAGGAACA  
CTACAAGACCAAGCCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCC  
TTCTTCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGT  
GGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGA  
GGCTCTGCACAACCACTACACAAGAAGAGCCTCTCCCTG  
TCTCTGGGT

20

30

40

50

配列番号 35、DNA、人工配列

G A C A T C C A G A T G A A C C A G T C T C C A T C T T A T C T T G C T G C A T  
 C T C C T G G A G A A A C C A T T A C T A T T A A T T G C A G G G C A A G T A A  
 G A G C A T T G A G A A A T A T A T C G C C T G G T A T C A A G A G A A A C C T  
 G G G A A A A C T A A T A A G C T T C T T A T C T A C G C A G G A G G C A C T T  
 T G C A A T C T G G A A T T C C A T C A A G G T T C A G T G G C A G T G G A T C  
 T G G T A C A G A T T T C A C T C T C A C C A T C A G T A G C C T G G A G C C T  
 G A A G A T T T T G C A A T G T A T T A C T G T C A A C A G C A T G A G G A A T  
 A C C C G C T C A C G T T C G G T G C T G G G A C C A A G C T G G A G C T G A A  
 A

10

配列番号 36、DNA、人工配列

C A G G T C C A G C T G C A G C A G T C T G G A C C T G A G C T G G T G A A G C  
 C T G G A G C T T C A A T G A A G A T A T C C T G C A A G G C T T C T G G T T A  
 C G A C T T C A C T G G C T A C A C C A T G A A C T G G G T G A A G C A G A G C  
 C A T G G A A A G A A C C T T G A G T G G A T T G G A C T T A T T A A T C C T T  
 A C A A T G G T G G T A C T G C C T A C A G C C C T A A G T T C A A G G G C A A  
 G G C C A C A T T A A C T G T A G A C A A G T C A T C C A G C A C A G T C T A C  
 A T G G A G C T C C T C A G T C T G A C A T C T G A G G A C T C T G C A G T C T  
 A T C A C T G T G C A A G G A C T C A C T A C T A C G G A A G T G A A T A C A C  
 T G G T A T G G A C T A C T G G G G T C A A G G A A C C T C A G T C A C C G T C  
 T C C T C A

20

配列番号 37、DNA、人工配列

G A C A T C C A G A T G A A C C A G T C T C C A T C T T A T C T T G C T G C A T  
 C T C C T G G A G A A A C C A T T A C T A T T A A T T G C A G G G C A A G T A A  
 G A G C A T T G A G A A A T A T A T C G C C T G G T A T C A A G A G A A A C C T  
 G G G A A A A C T A A T A A G C T T C T T A T C T A C G C A G G A G G C A C T T  
 T G C A A T C T G G A A T T C C A T C A A G G T T C A G T G G C A G T G G A T C  
 T G G T A C A G A T T T C A C T C T C A C C A T C A G T A G C C T G G A G C C T  
 G A A G A T T T T G C A A T G T A T T A C T G T C A A C A G C A T G A G G A A T  
 A C C C G C T C A C G T T C G G T G C T G G G A C C A A G C T G G A G C T G A A  
 A C G G G C T G A T G C G G C G C C C A C T G T A T C C A T C T T C C C A C C A  
 T C C A G T G A G C A G T T A A C A T C T G G A G G T G C T A G C G T C G T G T  
 G C T T C T T G A A C A A C T T C T A C C C C A A A G A C A T C A A T G T C A A  
 G T G G A A G A T T G A T G G C A G T G A A C G A C A A A A T G G C G T C C T G  
 A A C A G T T G G A C T G A T C A G G A C A G C A A A G A C A G C A C C T A C A  
 G C A T G A G C A G C A C C C T C A C G T T G A C C A A G G A C G A G T A T G A  
 A C G A C A T A A C A G C T A T A C C T G T G A G G C C A C T C A C A A G A C A  
 T C A A C T T C A C C C A T T G T C A A G A G C T T C A A C A G G A A T G A G T  
 G T

30

40

配列番号 38、DNA、人工配列

C A G G T C C A G C T G C A G C A G T C T G G A C C T G A G C T G G T G A A G C  
 C T G G A G C T T C A A T G A A G A T A T C C T G C A A G G C T T C T G G T T A  
 C G A C T T C A C T G G C T A C A C C A T G A A C T G G G T G A A G C A G A G C  
 C A T G G A A A G A A C C T T G A G T G G A T T G G A C T T A T T A A T C C T T  
 A C A A T G G T G G T A C T G C C T A C A G C C C T A A G T T C A A G G G C A A  
 G G C C A C A T T A A C T G T A G A C A A G T C A T C C A G C A C A G T C T A C

50

A T G G A G C T C C T C A G T C T G A C A T C T G A G G A C T C T G C A G T C T  
 A T C A C T G T G C A A G G A C T C A C T A C T A C G G A A G T G A A T A C A C  
 T G G T A T G G A C T A C T G G G G T C A A G G A A C C T C A G T C A C C G T C  
 T C C T C A G C C A A A A C G A C A C C C C C A T C T G T C T A T C C G C T A G  
 C C C C T G G A T C T G C C G C C C A G A C C A A C A G C A T G G T G A C C C T  
 G G G C T G T C T G G T G A A G G G C T A C T T C C C T G A G C C T G T G A C A  
 G T G A C C T G G A A C A G C G G C T C T C T G T C T A G C G G C G T G C A C A  
 C A T T C C C T G C C G T G C T G C A G A G C G A C C T G T A C A C C C T G A G  
 C A G C A G C G T G A C C G T G C C T A G C A G C A C A T G G C C T A G C G A G  
 A C C G T G A C A T G C A A C G T G G C C C A C C C T G C C T C T T C T A C C A  
 A G G T G G A C A A G A A G A T C G T G C C C A G A G A C T G C G G C T G C A A  
 G C C T T G C A T C T G C A C C G T G C C T G A G G T G A G C A G C G T G T T C  
 A T C T T C C C A C C C A A G C C C A A G G A C G T G C T C A C C A T C A C C C  
 T C A C C C C C A A G G T C A C G T G T G T T G T G G T A G A C A T C A G C A A  
 G G A T G A T C C C G A G G T C C A G T T C A G C T G G T T T G T A G A T G A T  
 G T G G A G G T G C A C A C A G C T C A G A C G C A A C C C C G G G A G G A G C  
 A G T T C A A C A G C A C T T T C C G C T C A G T C A G T G A A C T T C C C A T  
 C A T G C A C C A G G A C T G G C T C A A T G G C A A G G A G T T C A A A T G C  
 A G G G T C A A C A G T G C A G C T T T C C C T G C C C C A T C G A G A A A A  
 C C A T C T C C A A A A C C A A A G G C A G A C C G A A G G C T C C A C A G G T  
 G T A C A C C A T T C C A C C T C C C A A G G A G C A G A T G G C C A A G G A T  
 A A A G T C A G T C T G A C C T G C A T G A T A A C A G A C T T C T T C C C T G  
 A A G A C A T T A C T G T G G A G T G G C A G T G G A A T G G G C A G C C A G C  
 G G A G A A C T A C A A G A A C A C T C A G C C C A T C A T G G A C A C A G A T  
 G G C T C T T A C T T C G T C T A C A G C A A G C T C A A T G T G C A G A A G A  
 G C A A C T G G G A G G C A G G A A A T A C T T T C A C C T G C T C T G T G T T  
 A C A T G A G G G C C T G C A C A A C C A C C A T A C T G A G A A G A G C C T C  
 T C C C A C T C T C C T G G T A A A

10

20

配列番号 39、DNA、人工配列

30

G A C A T C C A G G T G A C T C A G A C T C C A C T C A C T T T G T C G G T T A  
 C C A T T G G A C A A C C A G C C T C C A T C T C T T G C A A G T C A A G T C A  
 G A G C C T C T T A G A T G T G G A T G G A A A G A C A T A T T T G A A T T G G  
 T T G T T A C A G A G G C C A G G C C A G T C T C C A A A G C G C C T A A T C T  
 A T C T G G T G T C T A A A C T G G A C T C T G G A G T C C C T G A C A G G T T  
 C A C T G G C A G T G G A T C A G G G A C A G A T T T C A C A C T G A G A A T C  
 A G C A G A G T G G A G G C T G A G G A T T T G G G A G T T T A T T A T T G C T  
 G G C A A G G T A C A C A T T T T C C T T A C A C G T T C G G A G G G G G G A C  
 C A G A C T G G A A A T A A A A

40

配列番号 40、DNA、人工配列

C A G G T G C A G C T G A A G C A G T C T G C A G C T G A A C T G G C A A G A C  
 C T G G G G C C T C A G T G A A G A T G T C C T G C A A G G C T T C T G G C T A  
 T T T T T T T A C C C T G T A C A T G A T G C A C T G G G C A A A A C A G A G G  
 C C T G G A C A G A A T C T G G A A T G G A T T G G A T A C A T T A A T C C T A  
 G C A G T G G A T A T A C T G A A T A C A A T C A G A A G T T C A A G G A C A A  
 G A C C A C A T T G A C T G C A G A C A A A T C C T C C A G C A C A G C C T A C  
 A T G C A A C T G A G C A G C C T G A C A T C T G A G G A T T C T G C G A T C T  
 A T T A C T G T C T A A C G G A C T T T G A C T A C T G G G G C C A A G G C A C  
 C A G T C T C A C A G T C T C C T C A

50

配列番号 4 1、DNA、人工配列

G A C A T C C A G G T G A C T C A G A C T C C A C T C A C T T T G T C G G T T A  
 C C A T T G G A C A A C C A G C C T C C A T C T C T T G C A A G T C A A G T C A  
 G A G C C T C T T A G A T G T G G A T G G A A A G A C A T A T T T G A A T T G G  
 T T G T T A C A G A G G C C A G G C C A G T C T C C A A A G C G C C T A A T C T  
 A T C T G G T G T C T A A A C T G G A C T C T G G A G T C C C T G A C A G G T T  
 C A C T G G C A G T G G A T C A G G G A C A G A T T T C A C A C T G A G A A T C  
 A G C A G A G T G G A G G C T G A G G A T T T G G G A G T T T A T T A T T G C T  
 G G C A A G G T A C A C A T T T T C C T T A C A C G T T C G G A G G G G G G A C  
 C A G A C T G G A A A T A A A A C G G G C T G A T G C T G C G C C C A C T G T A  
 T C C A T C T T C C C A C C A T C C A G T G A G C A G T T A A C A T C T G G A G  
 G T G C T A G C G T C G T G T G C T T C T T G A A C A A C T T C T A C C C C A A  
 A G A C A T C A A T G T C A A G T G G A A G A T T G A T G G C A G T G A A C G A  
 C A A A A T G G C G T C C T G A A C A G T T G G A C T G A T C A G G A C A G C A  
 A A G A C A G C A C C T A C A G C A T G A G C A G C A C C C T C A C G T T G A C  
 C A A G G A C G A G T A T G A A C G A C A T A A C A G C T A T A C C T G T G A G  
 G C C A C T C A C A A G A C A T C A A C T T C A C C C A T T G T C A A G A G C T  
 T C A A C A G G A A T G A G T G T

10

20

配列番号 4 2、DNA、人工配列

C A G G T G C A G C T G A A G C A G T C T G C A G C T G A A C T G G C A A G A C  
 C T G G G G C C T C A G T G A A G A T G T C C T G C A A G G C T T C T G G C T A  
 T T T T T T T A C C C T G T A C A T G A T G C A C T G G G C A A A A C A G A G G  
 C C T G G A C A G A A T C T G G A A T G G A T T G G A T A C A T T A A T C C T A  
 G C A G T G G A T A T A C T G A A T A C A A T C A G A A G T T C A A G G A C A A  
 G A C C A C A T T G A C T G C A G A C A A A T C C T C C A G C A C A G C C T A C  
 A T G C A A C T G A G C A G C C T G A C A T C T G A G G A T T C T G C G A T C T  
 A T T A C T G T C T A A C G G A C T T T G A C T A C T G G G G C C A A G G C A C  
 C A G T C T C A C A G T C T C C T C A G C C A A A A C G A C A C C C C A T C T  
 G T C T A T C C G C T A G C C C C T G G A T C T G C C G C C C A G A C C A A C A  
 G C A T G G T G A C C C T G G G C T G T C T G G T G A A G G G C T A C T T C C C  
 T G A G C C T G T G A C A G T G A C C T G G A A C A G C G G C T C T C T G T C T  
 A G C G G C G T G C A C A C A T T C C C T G C C G T G C T G C A G A G C G A C C  
 T G T A C A C C C T G A G C A G C A G C G T G A C C G T G C C T A G C A G C A C  
 A T G G C C T A G C G A G A C C G T G A C A T G C A A C G T G G C C C A C C C T  
 G C C T C T T C T A C C A A G G T G G A C A A G A A G A T C G T G C C C A G A G  
 A C T G C G G C T G C A A G C C T T G C A T C T G C A C C G T G C C T G A G G T  
 G A G C A G C G T G T T C A T C T T C C C A C C C A A G C C C A A G G A C G T G  
 C T C A C C A T C A C C C T C A C C C C C A A G G T C A C G T G T G T T G T G G  
 T A G A C A T C A G C A A G G A T G A T C C C G A G G T C C A G T T C A G C T G  
 G T T T G T A G A T G A T G T G G A G G T G C A C A C A G C T C A G A C G C A A  
 C C C C G G G A G G A G C A G T T C A A C A G C A C T T T C C G C T C A G T C A  
 G T G A A C T T C C C A T C A T G C A C C A G G A C T G G C T C A A T G G C A A  
 G G A G T T C A A A T G C A G G G T C A A C A G T G C A G C T T T C C C T G C C  
 C C C A T C G A G A A A A C C A T C T C C A A A A C C A A A G G C A G A C C G A  
 A G G C T C C A C A G G T G T A C A C C A T T C C A C C T C C C A A G G A G C A  
 G A T G G C C A A G G A T A A A G T C A G T C T G A C C T G C A T G A T A A C A  
 G A C T T C T T C C C T G A A G A C A T T A C T G T G G A G T G G C A G T G G A  
 A T G G G C A G C C A G C G G A G A A C T A C A A G A A C A C T C A G C C C A T

30

40

50

C A T G G A C A C A G A T G G C T C T T A C T T C G T C T A C A G C A A G C T C  
 A A T G T G C A G A A G A G C A A C T G G G A G G C A G G A A A T A C T T T C A  
 C C T G C T C T G T G T T A C A T G A G G G C C T G C A C A A C C A C C A T A C  
 T G A G A A G A G C C T C T C C C A C T C T C C T G G T A A A

配列番号 43、PRT1、ホモサピエンス

M R S S P G N M E R I V I C L M V I F L G T L V H K S S S Q G Q D R H M I R M R  
 Q L I D I V D Q L K N Y V N D L V P E F L P A P E D V E T N C E W S A F S C F Q  
 K A Q L K S A N T G N N E R I I N V S I K K L K R K P P S T N A G R R Q K H R L  
 T C P S C D S Y E K K P P K E F L E R F K S L L Q K M I H Q H L S S R T H G S E  
 D S

10

配列番号 44、PRT1、人工配列

M Q D R H M I R M R Q L I D I V D Q L K N Y V N D L V P E F L P A P E D V E T N  
 C E W S A F S C F Q K A Q L K S A N T G N N E R I I N V S I K K L K R K P P S T  
 N A G R R Q K H R L T C P S C D S Y E K K P P K E F L E R F K S L L Q K M I H Q  
 H L S S R T H G S E D S

配列番号 45、DNA、ホモサピエンス

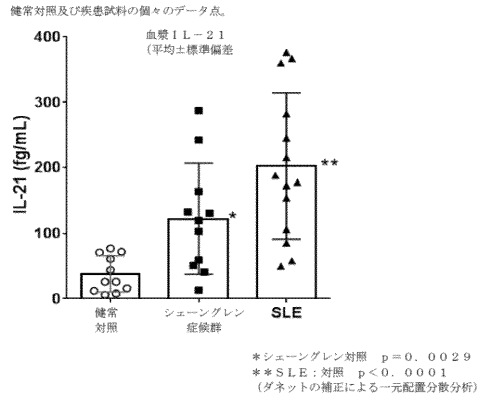
A T G A G A T C C A G T C C T G G C A A C A T G G A G A G G A T T G T C A T C T  
 G T C T G A T G G T C A T C T T C T T G G G G A C A C T G G T C C A C A A A T C  
 A A G C T C C C A A G G T C A A G A T C G C C A C A T G A T T A G A A T G C G T  
 C A A C T T A T A G A T A T T G T T G A T C A G C T G A A A A A T T A T G T G A  
 A T G A C T T G G T C C C T G A A T T T C T G C C A G C T C C A G A A G A T G T  
 A G A G A C A A A C T G T G A G T G G T C A G C T T T T T C C T G C T T T C A G  
 A A G G C C C A A C T A A A G T C A G C A A A T A C A G G A A A C A A T G A A A  
 G G A T A A T C A A T G T A T C A A T T A A A A A G C T G A A G A G G A A A C C  
 A C C T T C C A C A A A T G C A G G G A G A A G A C A G A A A C A C A G A C T A  
 A C A T G C C C T T C A T G T G A T T C T T A T G A G A A A A A A C C A C C C A  
 A A G A A T T C C T A G A A A G A T T C A A A T C A C T T C T C C A A A A G A T  
 G A T T C A T C A G C A T C T G T C C T C T A G A A C A C A C G G A A G T G A A  
 G A T T C C T G A

20

30

【図面の簡単な説明】  
 【0058】  
 原文に記載なし。

【 図 1 】



## 【 配列表 】

2019514349000001.app

## 【 手続補正書 】

【 提出日 】平成30年9月11日(2018.9.11)

## 【 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 】

軽鎖可変領域(LCVR)及び重鎖可変領域(HCVR)を含む、ヒトIL-21に結合する抗体またはその抗原結合フラグメントであって、前記LCVRは、3つの軽鎖相補性決定領域(LCDR)を含み、前記HCVRは、3つの重鎖相補性決定領域(HCDR)を含み、前記3つのLCDR及び前記3つのHCDRのアミノ酸配列は、

a) RASQDISNYLN(配列番号1)、YTSRLHS(配列番号2)、QQFHTLRTF(配列番号3)、GYTFTDYWMH(配列番号4)、LIDTSDSYTIYNQKFKG(配列番号5)、及びYGPLAMDY(配列番号6)、

b) RASKSIEKYIA(配列番号7)、AGGTLQS(配列番号8)、QQHEEYPLT(配列番号9)、GYDFTGYTMN(配列番号10)、LINPYNGGTAYSPKFKG(配列番号11)、及びTHYYGSEYTGMDY(配列番号12)、ならびに、

c) KSSQSLLDVDGKTYLN(配列番号13)、LVSKLDS(配列番号14)、WQGTHFPYT(配列番号15)、GYFFTLYMMH(配列番号16)、YINPSSGYTEYNQKFKD(配列番号17)、及びDFDY(配列番号18)

) からなる群から選択される、抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項 2】

前記 L C V R 及び前記 H C V R のアミノ酸配列が、

- a) 配列番号 19 のアミノ配列及び配列番号 20 のアミノ配列、
- b) 配列番号 21 のアミノ配列及び配列番号 22 のアミノ配列、ならびに
- c) 配列番号 23 のアミノ配列及び配列番号 24 のアミノ配列からなる群から選択される、請求項 1 に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項 3】

前記抗体が、軽鎖及び重鎖を含み、前記軽鎖及び前記重鎖のアミノ酸配列が、

- a) 配列番号 25 のアミノ配列及び配列番号 26 のアミノ配列、
- b) 配列番号 27 のアミノ配列及び配列番号 28 のアミノ配列、ならびに
- c) 配列番号 29 のアミノ配列及び配列番号 30 のアミノ配列からなる群から選択される、請求項 1 または 2 に記載の抗体。

【請求項 4】

前記抗体が、2 つの軽鎖及び 2 つの重鎖を含み、前記軽鎖の各々及び前記重鎖の各々のアミノ酸配列が、

- a) 配列番号 25 のアミノ配列及び配列番号 26 のアミノ配列、
- b) 配列番号 27 のアミノ配列及び配列番号 28 のアミノ配列、ならびに
- c) 配列番号 29 のアミノ配列及び配列番号 30 のアミノ配列からなる群から選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の抗体。

【請求項 5】

請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の L C V R 及び / もしくは H C V R をコードするヌクレオチド配列、または軽鎖及び / もしくは重鎖を含むポリヌクレオチド。

【請求項 6】

前記ポリヌクレオチドが、配列番号 31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、または 42 に示されるヌクレオチド配列を有する、請求項 5 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 7】

請求項 5 または請求項 6 に記載のポリヌクレオチドを含む、組換え発現ベクター。

【請求項 8】

請求項 7 に記載のベクターによって形質転換された、宿主細胞。

【請求項 9】

検出可能な標識をさらに含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項 10】

前記検出可能な標識が、発色団、色素原、色素、蛍光剤、蛍光発生剤、リン光剤、化学発光剤、生物発光剤、放射性核種、陽電子放出断層撮影可能な造影剤、及び磁気共鳴断層撮影可能な造影剤からなる群から選択される、請求項 9 に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項 11】

インビトロでの診断、予後、及び / または患者モニタリング手順に使用するための、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項 12】

請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合フラグメントと、許容される担体、希釈剤、または賦形剤と、を含む、組成物。

【請求項 13】

組織または体液の試料中のヒト I L - 2 1 を検出または定量するインビトロの方法であって、

- a) 前記試料を請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合フラグメントと接触させることと、

b) 任意に、非特異的に結合した全ての抗体またはその抗原結合フラグメントを除去することと、

c) 前記試料中のヒト I L - 2 1 に特異的に結合している抗体またはその抗原結合フラグメントの量を検出または定量することと、を含む、方法。

【請求項 1 4】

前記方法は、酵素結合免疫吸着検定法 ( E L I S A ) からなる、請求項 1 3 に記載のヒト I L - 2 1 を検出または定量する方法。

【請求項 1 5】

組織または体液の試料においてインビトロでヒト I L - 2 1 を検出または定量するのに使用するためのキットであって、

a) 第 1 試薬であって、前記第 1 試薬は、配列番号 2 1 のアミノ配列を有する L C V R 及び配列番号 2 2 のアミノ配列を有する H C V R を含む抗体またはその抗原結合フラグメントである、第 1 試薬と、

b) 第 2 試薬であって、前記第 2 試薬は、配列番号 1 9 のアミノ配列を有する L C V R 及び配列番号 2 0 のアミノ配列を有する H C V R を含む抗体またはその抗原結合フラグメントである、第 2 試薬と、を含む、キット。

【請求項 1 6】

前記試料は、血漿試料または血清試料である、請求項 1 3 に記載の方法または請求項 1 5 のキット。

【請求項 1 7】

ヒト試料中の I L - 2 1 の量のインビトロでの測定に使用するための、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の抗体。

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JUS 17/23946

## Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3.  Claims Nos.: 4-14, 16, 17  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:  
This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

\*\*\*\*\*Continued in Supplemental Box\*\*\*\*\*

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:  
1-3 and 15 limited to SEQ ID NOs: 1-6, 19, 20, 25, 26

## Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 17/23946

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(8) - A61K 39/00, A61K 39/395, A61P 1/00 (2017.01) CPC - C07K 2317/34, Y10S 530/809, C07K 16/244		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) See Search History Document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History Document		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History Document		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2015/0266954 A1 (ELI LILLY AND COMPANY) 24 September 2015 (24.09.2015); para [0008], [0010], [0014], [0016]; SEQ ID NOS: 1-4, 10, 11, 12	1-3, 15
A	US 6,114,507 A (SHIRAKAWA et al.) 05 September 2000 (05.09.2000); SEQ ID NO: 11; col 9, ln 56-59	1-3,
A	US 2005/0266004 A1 (GILES-KOMAR et al.) 01 December 2005 (01.12.2005); para [0067]; SEQ ID NO: 56; para [0067]	1-3
A	US 2012/0177655 A1 (JASPERS et al.) 12 July 2012 (12.07.2012); para [0016]-[0017], [0103], [0147]; SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 21	15
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:		
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E"	earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"G" document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
20 July 2017	<b>31 JUL 2017</b>	
Name and mailing address of the ISA/US	Authorized officer:	
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Lee W. Young	
	PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 17/23946

Continuation of Box No. III Observations where unity of invention is lacking:

Group I+: Claims 1-3 and 15, directed to an IL-21 antibody and a kit comprising said IL-21 antibody. The antibody/kit will be searched to the extent that the antibody encompasses AbM2 comprising LCDR1-3 and HCDR1-3 sequences SEQ ID NOs: 1-3 and SEQ ID NOs: 4-6, respectively; LCVR and HCVR sequences SEQ ID NOs: 19 and 20, respectively; and light chain and heavy chain sequences SEQ ID NOs: 25 and 26, respectively. It is believed that claims 1-3 and 15 encompass this first named invention, and thus these claims will be searched without fee to the extent that the antibody encompasses SEQ ID NOs: 1-6, 19, 20, 25, 26. Additional IL-21 antibodies will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected IL-21 antibodies. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched. An exemplary election would be Ab2-1 comprising LCDR1-3 and HCDR1-3 sequences SEQ ID NOs: 7-9 and SEQ ID NOs: 10-12, respectively; LCVR and HCVR sequences SEQ ID NOs: 21 and 22, respectively; and light chain and heavy chain sequences SEQ ID NOs: 27 and 28, respectively (claims 1-3, 15).

The inventions listed as Group I+ do not relate to a single special technical feature under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

**Special technical features**

The inventions of Group I+ each include the special technical feature of specific IL-21 antibodies, recited therein. Each invention requires a specific IL-21 antibody, not required by any other inventions.

**Shared technical features**

The inventions of Group I+ share the common technical feature of an antibody, or antigen-binding fragment thereof, that binds human IL-21, comprising a light chain sequence comprising a light chain variable region (LCVR) and a heavy chain sequence comprising a heavy chain variable region (HCVR), wherein said LCVR comprises three light chain complementarity determining regions (LCDRs) and said HCVR comprises three heavy chain complementarity determining regions (HCDRs).

The inventions of Group I+ further share the common technical feature of a kit for use in detecting or quantifying human IL-21 in vitro in a sample of tissue or body fluid, comprising a first and second IL-21 antibody or antigen-binding fragment thereof.

However, these shared technical features do not represent a contribution over prior art, because the shared technical features are made obvious by reference US 2012/0177655 A1 to Jaspers et al., (hereinafter Jaspers).

Jaspers teaches an antibody, or antigen-binding fragment thereof, that binds human IL-21, comprising a light chain sequence comprising a light chain variable region (LCVR) and a heavy chain sequence comprising a heavy chain variable region (HCVR), wherein said LCVR comprises three light chain complementarity determining regions (LCDRs) and said HCVR comprises three heavy chain complementarity determining regions (HCDRs) (para [0016]-[0017] "an anti-human IL-21 monoclonal antibody comprising: (a) a heavy chain region comprising: (i) a heavy chain variable region CDR1 comprising SEQ ID NO: 31; (ii) a heavy chain variable region CDR2 comprising SEQ ID NO: 33; and (iii) a heavy chain variable region CDR3 comprising SEQ ID NO: 35; and (b) a light chain region comprising: (i) a light chain variable region CDR1 comprising SEQ ID NO: 39; (ii) a light chain variable region CDR2 comprising SEQ ID NO: 41; and (iii) a light chain variable region CDR3 comprising SEQ ID NO: 43").

Jaspers further teaches a kit comprising a first and second IL-21 antibody or antigen-binding fragment thereof (para [0147] "a kit comprising a container that comprises a neutralizing anti-IL-21 antibody. The kit can also comprise an antibody to a second autoimmune disease related antigen as described above"), yet does not specifically teach the kit comprising a second IL-21 antibody, or the kit for use in detecting or quantifying human IL-21 in vitro in a sample of tissue or body fluid. However, Jaspers does teach use of the IL-21 antibodies in detecting or quantifying human IL-21 in vitro in a sample of tissue or body fluid (para [0103] "Anti-IL-21 antibodies may also be useful in diagnostic assays for IL-21 protein, e.g., detecting its expression in specific cells, tissues, or serum"). Since Jaspers further teaches use of multiple different anti-IL-21 antibodies (para [0020] "the present invention includes an anti-human IL-21 monoclonal antibody comprising amino acid residues 20 to 141 of SEQ ID NO: 13 and amino acid residues 21 to 126 of SEQ ID NO: 21. In another embodiment, the invention is further comprising amino acid residues 1 to 141 of SEQ ID NO: 13"), it would have been obvious to one of ordinary skill in the art to have provided a kit for the taught diagnostic uses of multiple IL-21 antibodies in addition to the therapeutic uses of IL-21, in order to allow for easy distribution and use of the taught antibodies for this purpose.

As the technical features were known in the art at the time of the invention, they cannot be considered special technical features that would otherwise unify the groups.

Therefore, Group I+ inventions lack unity under PCT Rule 13 because they do not share the same or corresponding special technical feature.

## フロントページの続き

(51) Int. Cl.	F I		テーマコード (参考)
C 1 2 N 5/10 (2006.01)	C 1 2 N	5/10	
C 1 2 N 1/15 (2006.01)	C 1 2 N	1/15	
G 0 1 N 33/543 (2006.01)	G 0 1 N	33/543	5 4 5 A
G 0 1 N 33/53 (2006.01)	G 0 1 N	33/53	P
C 1 2 P 21/08 (2006.01)	C 1 2 P	21/08	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, T, J, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, R, O, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, G, T, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1 . T W E E N

- (72) 発明者 スチュアート・ウィリス・ブライト  
アメリカ合衆国 4 6 2 0 6 - 6 2 8 8 インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス 6 2 8 8、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内
- (72) 発明者 カレン・リー・コックス  
アメリカ合衆国 4 6 2 0 6 - 6 2 8 8 インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス 6 2 8 8、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内
- (72) 発明者 ジュリアン・デイビーズ  
アメリカ合衆国 4 6 2 0 6 - 6 2 8 8 インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス 6 2 8 8、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内
- (72) 発明者 アンガス・ジョン・マクドナルド  
アメリカ合衆国 4 6 2 0 6 - 6 2 8 8 インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス 6 2 8 8、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内
- (72) 発明者 アンドレア・パウラ・マルティン  
アメリカ合衆国 4 6 2 0 6 - 6 2 8 8 インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス 6 2 8 8、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内
- (72) 発明者 ジョシュア・デイド・プールボー  
アメリカ合衆国 4 6 2 0 6 - 6 2 8 8 インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス 6 2 8 8、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内
- (72) 発明者 オリヴァー・シュレーダー  
アメリカ合衆国 4 6 2 0 6 - 6 2 8 8 インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス 6 2 8 8、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内
- (72) 発明者 ショーン・エドワード・シッソズ  
アメリカ合衆国 4 6 2 0 6 - 6 2 8 8 インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス 6 2 8 8、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内
- (72) 発明者 シャオ・フェン・ワン  
アメリカ合衆国 4 6 2 0 6 - 6 2 8 8 インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス 6 2 8 8、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内

F ターム(参考) 4B064 AG27 CA19 CC24 CE12 DA13

4B065 AA91X AA93X AA93Y AB01 AC14 BA02 CA25 CA46

4H045 AA11 AA20 AA30 BA10 BA70 BA71 CA42 DA76 EA50 FA74

GA26

专利名称(译)	IL-21抗体及其用途		
公开(公告)号	<a href="#">JP2019514349A</a>	公开(公告)日	2019-06-06
申请号	JP2018548082	申请日	2017-03-24
[标]申请(专利权)人(译)	伊莱利利公司		
申请(专利权)人(译)	礼来公司		
[标]发明人	スチュアートウィリスブライト カレンリーコックス ジュリアンデイビーズ		
发明人	スチュアート・ウィリス・ブライト カレン・リー・コックス ジュリアン・デイビーズ アンガス・ジョン・マクドナルド アンドレア・パウラ・マルティン ジョシュア・デイド・プールボー オリヴァー・シュレーダー ショーン・エドワード・シッソズ シャオ・フエン・ワン		
IPC分类号	C12N15/13 C12N15/63 C07K16/24 C12N1/21 C12N1/19 C12N5/10 C12N1/15 G01N33/543 G01N33/53 C12P21/08		
CPC分类号	A61P37/06 C07K16/244 C07K2317/92 C07K2317/51 C07K2317/515 G01N33/6869 G01N2333/54 G01N2800/101 G01N2800/104		
FI分类号	C12N15/13.ZNA C12N15/63.Z C07K16/24 C12N1/21 C12N1/19 C12N5/10 C12N1/15 G01N33/543.545.A G01N33/53.P C12P21/08		
F-TERM分类号	4B064/AG27 4B064/CA19 4B064/CC24 4B064/CE12 4B064/DA13 4B065/AA91X 4B065/AA93X 4B065/AA93Y 4B065/AB01 4B065/AC14 4B065/BA02 4B065/CA25 4B065/CA46 4H045/AA11 4H045/AA20 4H045/AA30 4H045/BA10 4H045/BA70 4H045/BA71 4H045/CA42 4H045/DA76 4H045/EA50 4H045/FA74 4H045/GA26		
代理人(译)	阿依鸭毛 富田健二		
优先权	62/316127 2016-03-31 US		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

#### 摘要(译)

提供了结合人IL-21的抗体或其抗原结合片段。这些抗体可用于IL-21水平的免疫测定和/或体内，离体或体外免疫化学方法，以及用于确定IL-21的存在和/或IL-21水平的其他定量。在病因学中涉及IL-21信号传导的患者中，它可用于成像方法以及用于诊断，预后和预测目的，和/或优化治疗剂量方案。

(5) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 N 15/13 (2006.01)	C 1 2 N 15/13 Z N A	4 B 0 6 4
C 1 2 N 15/63 (2006.01)	C 1 2 N 15/63 Z	4 B 0 6 5
C O 7 K 16/24 (2006.01)	C O 7 K 16/24	4 H 0 4 5
C 1 2 N 1/21 (2006.01)	C 1 2 N 1/21	
C 1 2 N 1/19 (2006.01)	C 1 2 N 1/19	

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 32 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2018-548082 (P2018-548082)	(71) 出願人	594197872
(86) (22) 出願日	平成29年3月24日 (2017. 3. 24)		イーライ リリー アンド カンパニー
(85) 翻訳文提出日	平成30年9月11日 (2018. 9. 11)		アメリカ合衆国 インディアナ州 4 6 2
(86) 国際出願番号	PCT/US2017/023946		8 5 インディアナポリス リリー コー
(87) 国際公開番号	W02017/172509		ポレイト センター (番地なし)
(87) 国際公開日	平成29年10月5日 (2017. 10. 5)	(74) 代理人	100145403
(31) 優先権主張番号	62/316, 127		弁理士 山尾 憲人
(32) 優先日	平成28年3月31日 (2016. 3. 31)	(74) 代理人	100122301
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 富田 憲史
		(74) 代理人	100157956
			弁理士 福井 史生
		(74) 代理人	100170520
			弁理士 笹倉 真奈美

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 I L-2 1 抗体及びその使用