

(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2016-536332

(P2016-536332A)

(43) 公表日 平成28年11月24日 (2016. 11. 24)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00 (2006. 01)	A 6 1 K 45/00 Z N A	4 C 0 8 4
C 1 2 N 15/09 (2006. 01)	C 1 2 N 15/00 A	4 C 0 8 5
C 0 7 K 16/24 (2006. 01)	C 0 7 K 16/24	4 C 0 8 7
C 0 7 K 16/18 (2006. 01)	C 0 7 K 16/18	4 H 0 4 5
C 0 7 K 16/46 (2006. 01)	C 0 7 K 16/46	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 102 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2016-539564 (P2016-539564)	(71) 出願人	516067069
(86) (22) 出願日	平成26年9月5日 (2014. 9. 5)		エイビー2 バイオ ソシエテアノニム
(85) 翻訳文提出日	平成28年4月19日 (2016. 4. 19)		スイス連邦 ローザンヌ イービーエフエ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2014/069013		ル イノベーション パーク ビルディン
(87) 国際公開番号	W02015/032932		グ ビー フォース フロア
(87) 国際公開日	平成27年3月12日 (2015. 3. 12)	(74) 代理人	100102978
(31) 優先権主張番号	13183193. 5		弁理士 清水 初志
(32) 優先日	平成25年9月5日 (2013. 9. 5)	(74) 代理人	100102118
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 春名 雅夫
		(74) 代理人	100160923
			弁理士 山口 裕孝
		(74) 代理人	100119507
			弁理士 刑部 俊
		(74) 代理人	100142929
			弁理士 井上 隆一
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 炎症性疾患における IL-18 結合タンパク質 (IL-18BP)

(57) 【要約】

本発明は、インターロイキン18 (IL-18) に関連した疾患および障害を治療するための手段および方法を提供する。特に、本発明は、そのような治療に用いるため、および適応症の診断のための、遊離 IL-18 および IL-18 結合タンパク質 (IL-18BP) に対して特異的な抗体を開示する。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

健常対照対象の体液中のレベルと比較して、身体試料中、特に体液中の遊離IL-18が異常レベルである、かつ／または遊離IL-18／IL-18BPが異常な比であると診断された対象の集団における、IL-18に関連した疾患または障害の治療に用いるためのIL-18阻害剤。

【請求項 2】

体液中の遊離IL-18の異常レベルが、健常対照対象の体液中のレベルを5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、または100%を超えて上回る、請求項1に記載の使用のためのIL-18阻害剤。

【請求項 3】

治療しようとする対象が、健常対象の体液中のレベルと比較して、身体試料中、特に気管支肺胞洗浄液（BALF）循環液、分泌液、生検組織および均質化組織、特に血清、尿、涙液、唾液、胆汁、汗、発散物、呼気、痰、気管支肺胞液、皮脂、細胞、腺、粘膜および組織分泌物からなる群より選択される試料中の遊離IL-18が高値レベルである、かつ／または18BPにおける遊離IL-18／IL-18BP（IL-18BP）が異常な比であると判定された対象の群に属する、前記請求項のいずれか一項に記載の使用のためのIL-18阻害剤。

【請求項 4】

血清中の遊離IL-18の高値レベルが5pg/mL以上、特に最大で10000pg/mLであり、一方、健常対象、特に健常ヒトの血清中の遊離IL-18の量が4pg/mL以下である、請求項2または3に記載の使用のためのIL-18阻害剤。

【請求項 5】

IL-18に関連した疾患または障害が、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、輸血関連肺傷害、気管支肺異形成症（BPD）、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）、成人スティル病、若年性スティル病、間質性肺疾患（ILD）、特発性肺線維症、嚢胞性線維症、肺動脈高血圧症、喘息、気管支拡張症、心不全、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、眼球乾燥症（DED）、角膜炎、角膜の潰瘍および擦過傷、角膜血管新生、病的眼球内血管新生、虹彩炎、緑内障、黄斑変性、シェーグレン症候群、自己免疫性ブドウ膜炎、ベーチェット病、結膜炎、アレルギー性結膜炎、眼瞼皮膚炎、2型糖尿病、非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）、脂肪性肝炎、実臓器移植および血液移植、虚血再灌流傷害、家族性地中海熱、腫瘍壊死因子受容体1関連周期性症候群、クリオピリン関連周期性発熱症候群、高IgD症候群、痛風、シュニッツラー症候群、多発血管炎性肉芽腫症（GPA）とも呼ばれるウェゲナー肉芽腫症、橋本甲状腺炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、免疫グロブリン-4（IgG4）関連疾患および幹細胞療法からなる群より選択されるものである、前記請求項のいずれか一項に記載の使用のためのIL-18阻害剤。

【請求項 6】

IL-18に関連した疾患または障害が、喫煙または副流煙曝露、特にタバコ煙曝露によって誘導される、前記請求項のいずれか一項に記載の使用のためのIL-18阻害剤。

【請求項 7】

IL-18に関連した疾患または障害が、ウイルス感染によって誘導される、前記請求項のいずれか一項に記載の使用のためのIL-18阻害剤。

【請求項 8】

IL-18に関連した疾患または障害が、気腫、組織炎症、組織破壊、肺切除、脈管構造の消失、内皮細胞のアポトーシス、粘膜化生、心肥大、肺組織におけるVEGFの減少、肺血管喪失、血管筋層化、血管リモデリング、コラーゲン沈着、肺内異常エラスチン層、線維性気道リモデリング、気胞拡大、気道および肺血管の慢性リモデリング、ならびに肺機能低下からなる群より選択される炎症および関連併存症のIL-18により誘導される全身症状発現である、前記請求項のいずれか一項に記載の使用のためのIL-18阻害剤。

【請求項 9】

治療が、疾患または障害に伴う症状の予防、停止、緩和または好転を含む、前記請求項のいずれか一項に記載の使用のためのIL-18阻害剤。

10

20

30

40

50

【請求項 10】

IL-18の結合、特にIL-18Rに対する遊離IL-18の結合が制限または阻害される、前記請求項のいずれか一項に記載の使用のためのIL-18阻害剤。

【請求項 11】

IL-18R α に対する遊離IL-18の結合が制限または阻害される、請求項10に記載の使用のためのIL-18阻害剤。

【請求項 12】

IL-18依存的な下流シグナル伝達経路が改変される、特に阻害される、前記請求項のいずれか一項に記載の使用のためのIL-18阻害剤。

【請求項 13】

前記疾患または障害に罹患した未治療対象と比較して、IFN γ 、IL-13またはIL-17Aの発現増大が改変される、特に阻害される、前記請求項のいずれか一項に記載の使用のためのIL-18阻害剤。

【請求項 14】

組織中および血流中の過剰な遊離IL-18を捕捉または中和することによってIL-18/IL-18BP不均衡を補正する、前記請求項のいずれか一項に記載の使用のためのIL-18阻害剤。

【請求項 15】

特に肺気道内でのG-CSF放出の減弱化を通じて、好中球の肺への浸潤を阻害する、前記請求項のいずれか一項に記載の使用のためのIL-18阻害剤。

【請求項 16】

慢性閉塞性肺疾患（COPD）、心疾患、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、眼球乾燥症および/またはII型糖尿病の治療のための、前記請求項のいずれか一項に記載の使用のためのIL-18阻害剤。

【請求項 17】

慢性閉塞性肺疾患（COPD）の治療のための、前記請求項のいずれか一項に記載の使用のためのIL-18阻害剤。

【請求項 18】

心疾患の治療のための、前記請求項のいずれか一項に記載の使用のためのIL-18阻害剤。

【請求項 19】

筋萎縮性側索硬化症（ALS）の治療のための、前記請求項のいずれか一項に記載の使用のためのIL-18阻害剤。

【請求項 20】

眼球乾燥症の治療のための、前記請求項のいずれか一項に記載の使用のためのIL-18阻害剤。

【請求項 21】

II型糖尿病の治療のための、前記請求項のいずれか一項に記載の使用のためのIL-18阻害剤。

【請求項 22】

疾患または障害が喫煙または副流煙曝露、特にタバコ煙曝露によって誘導される、前記請求項のいずれか一項に記載の使用のためのIL-18阻害剤。

【請求項 23】

疾患または障害がウイルス感染によって誘導される、前記請求項のいずれか一項に記載の使用のためのIL-18阻害剤。

【請求項 24】

疾患または障害が、気腫、組織炎症、組織破壊、肺切除、脈管構造の消失、粘膜化生、心肥大、肺組織におけるVEGFの減少、肺血管喪失、血管筋層化、コラーゲン沈着、肺内異常エラスチン層、線維性気道リモデリング、気胞拡大、気道および肺血管の慢性リモデリング、ならびに肺機能低下からなる群より選択される炎症および関連併存症のIL-18により誘導される全身症状発現である、前記請求項のいずれか一項に記載の使用のためのIL-1

10

20

30

40

50

8阻害剤。

【請求項 2 5】

IL-18の結合、特にIL-18Rに対する遊離IL-18の結合、中でも特にIL-18R α に対する遊離IL-18の結合が制限または阻害される、前記請求項のいずれか一項に記載の使用のためのIL-18阻害剤。

【請求項 2 6】

IL-18受容体に対するIL-18の結合、特にIL-18R α に対する結合を、少なくとも5%、特に少なくとも10%、特に少なくとも15%、特に少なくとも20%、特に少なくとも25%、特に少なくとも30%、特に少なくとも40%、特に少なくとも45%、特に少なくとも50%、特に少なくとも55%、特に少なくとも60%、特に少なくとも65%、特に少なくとも70%、特に少なくとも75%、特に少なくとも80%、特に少なくとも85%、特に少なくとも90%、特に少なくとも95%、特に100%低下させる、前記請求項のいずれか一項に記載の使用のためのIL-18阻害剤。

10

【請求項 2 7】

IL-18受容体(IL-18R)に対するIL-18の結合、特にIL-18R α に対する遊離IL-18の結合を制限するかまたは妨げることによって遊離IL-18を中和する、前記請求項のいずれか一項に記載の使用のためのIL-18阻害剤。

【請求項 2 8】

IL-18結合分子、特に遊離IL-18と特異的に結合するIL-18結合分子、特にIL-18受容体に対する遊離IL-18の結合、特にIL-18R α に対する遊離IL-18の結合を妨げるIL-18結合分子である、前記請求項のいずれか一項に記載の使用のためのIL-18阻害剤。

20

【請求項 2 9】

IL-18結合分子がIL-18BP、特にヒトIL-18BP(hIL-18BP)、特に任意の機能的同等物またはその部分を含むIL-18BP、特にSEQ ID NO: 7に示されたIL-18BPである、前記請求項のいずれか一項に記載の使用のためのIL-18阻害剤。

【請求項 3 0】

完全長タンパク質もしくはムテイン、機能的誘導体、機能的断片、生物活性ペプチド、一部分、循環置換誘導体、融合タンパク質、アイソフォーム、またはその塩である、前記請求項のいずれか一項に記載の使用のための請求項28または29に記載のIL-18阻害剤。

【請求項 3 1】

IL-18結合分子が、IL-18受容体に対する遊離IL-18の結合、特にIL-18R α に対する遊離IL-18の結合を妨げる任意の機能的に同等な抗体またはその部分を含む抗体、特に遊離IL-18に対して特異的な抗体、特にアンタゴニスト抗体である、前記請求項のいずれか一項に記載の使用のためのIL-18阻害剤。

30

【請求項 3 2】

任意の機能的に同等な抗体またはその部分を含むIL-18特異的抗体が、IL-18BPの結合部位またはIL-18BPの結合部位の近傍でIL-18と結合するが、IL-18/IL-18BP複合体とは結合しない、前記請求項のいずれか一項に記載の使用のための請求項31または32に記載のIL-18阻害剤。

【請求項 3 3】

任意の機能的に同等な抗体またはその部分を含むIL-18特異的抗体が、モノクローナル抗体またはポリクローナル抗体である、前記請求項のいずれか一項に記載の使用のための請求項31または32に記載のIL-18阻害剤。

40

【請求項 3 4】

任意の機能的に同等な抗体またはその部分を含むIL-18特異的抗体が、キメラ抗体、単鎖抗体、二重特異性抗体、サル化抗体、ヒト抗体およびヒト化抗体である、前記請求項のいずれか一項に記載の使用のための請求項31または32に記載のIL-18阻害剤。

【請求項 3 5】

任意の機能的に同等な抗体またはその部分を含むIL-18特異的抗体がヒトIL-18と結合する、前記請求項のいずれか一項に記載の使用のための請求項31～34のいずれか一項に記載

50

のIL-18阻害剤。

【請求項36】

身体試料中、特に体液中の遊離IL-18が異常レベルであることが、請求項28～35のいずれか一項に定義されたIL-18結合分子の使用によって判定されている、前記請求項のいずれか一項に記載の使用のためのIL-18阻害剤。

【請求項37】

健常対照対象の体液中のレベルと比較して、体液中の遊離IL-18のレベルが異常レベルである、かつ／もしくは遊離IL-18／IL-18BPが異常な比であるか、または請求項1～27のいずれか一項に定義された疾患もしくは障害を発症する素因を有すると診断された対象の集団における、IL-18に関連した疾患または障害の治療に用いるための薬学的組成物であって、前記の請求項のいずれか一項に定義されたIL-18阻害剤、特に請求項28～35に定義されたIL-18阻害剤を、特に予防的および／または治療的な有効量で含む前記組成物。

10

【請求項38】

請求項29および30のいずれか一項に定義されたIL-18阻害剤を、特に予防的および／または治療的な有効量で含む、請求項1～27のいずれか一項に定義された疾患または障害の治療に用いるための請求項37に記載の薬学的組成物。

【請求項39】

請求項31～35のいずれか一項に定義されたIL-18阻害剤を、特に予防的および／または治療的な有効量で含む、請求項1～27のいずれか一項に定義された疾患または障害の治療に用いるための請求項36に記載の薬学的組成物。

20

【請求項40】

炎症誘発性サイトカインもしくはその機能的断片の別の阻害剤、または炎症誘発性サイトカインもしくはその機能的断片の該阻害剤のインサイチュー発現を誘導する調節因子、併用治療薬、例えば抗炎症薬、気管支拡張薬、抗ヒスタミン薬、うっ血除去薬もしくは鎮咳薬物質などを任意でさらに提供する、請求項1～27のいずれか一項に定義された疾患または障害の治療に用いるための請求項37～39のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項41】

薬学的に許容される担体および／または添加剤を含む、請求項1～27のいずれか一項に定義された疾患または障害の治療に用いるための請求項37～40のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

30

【請求項42】

前記の請求項に定義された疾患もしくは障害に罹患しているか、またはそのような疾患もしくは障害を発症する素因を有する対象に投与されると、請求項1～27のいずれか一項に定義された疾患または障害の治療に用いるためのIL-18阻害剤のインサイチュー発現が導かれる、請求項28～35のいずれか一項に記載のIL-18阻害剤のコード配列を含む発現ベクター。

【請求項43】

前記疾患もしくは障害に罹患しているか、またはそのような疾患もしくは障害を発症する素因を有する対象に対して、単独で、または請求項28～35のいずれか一項に記載のIL-18阻害剤もしくは請求項37～41のいずれか一項に記載の薬学的組成物と組み合わせて投与される、請求項1～27のいずれか一項に定義された疾患または障害の治療に用いるための請求項42に記載の発現ベクター。

40

【請求項44】

前記の請求項に定義された疾患もしくは障害に罹患しているか、またはそのような疾患もしくは障害を発症する素因を有する対象に投与されると、請求項1～27のいずれか一項に定義された疾患または障害の治療に用いるためのIL-18BPのインサイチュー発現が導かれる、請求項29～30に記載のIL-18BPのコード配列を含む請求項42～43のいずれか一項に記載の発現ベクター。

【請求項45】

前記IL-18阻害剤、IL-18BP、薬学的組成物または発現ベクターの予防的および／または

50

治療の有効量を、それを必要とする対象に対して、特に全身投与、鼻腔内投与、頬側投与、経口投与、経粘膜投与、気管内投与、静脈内投与、皮下投与、尿路内投与、腔内投与、舌下投与、気管支内投与、肺内投与、経皮投与または筋肉内投与、特に気管支肺投与によって投与することを含む、請求項1～27のいずれか一項に記載の使用のための、請求項28～35のいずれか一項に記載のIL-18阻害剤、請求項37～41のいずれか一項に記載の薬学的組成物、または請求項42～44のいずれか一項に記載の発現ベクター。

【請求項46】

対象が哺乳動物であり、特に対象がヒトである、請求項45に記載の使用のためのIL-18阻害剤、薬学的組成物または発現ベクター。

【請求項47】

健常対照対象の体液中のレベルと比較して、体液中の遊離IL-18が異常レベルである、かつ/もしくは遊離IL-18/IL-18BPが異常な比であるか、またはそのような疾患もしくは障害を発症する素因を有すると診断された対象の集団における、IL-18に関連した疾患または障害を治療するための方法であって、該対象に対して、請求項28～35のいずれか一項に定義されたIL-18阻害剤、請求項37～41のいずれか一項に記載の薬学的組成物、または請求項42～44のいずれか一項に記載の発現ベクターの治療的または予防的有効量を、特に全身投与、鼻腔内投与、頬側投与、経口投与、経粘膜投与、気管内投与、静脈内投与、皮下投与、尿路内投与、腔内投与、舌下投与、気管支内投与、肺内投与、経皮投与または筋肉内投与、特に気管支肺投与によって投与する段階を含む、前記方法。

【請求項48】

試料中またはインサイチューの遊離IL-18タンパク質に対する請求項28に定義されたIL-18結合分子、特に請求項29～30のいずれか一項に定義されたIL-18BPまたは請求項31～35のいずれか一項に定義された抗体の特異的結合を検出する段階を含む、試料中またはインサイチューの遊離IL-18の量を決定する方法であって、

a) 遊離IL-18を含有する疑いのある試料または特定の身体部分もしくは身体部位を、遊離IL-18と特異的に結合するが、複合体中で結合しているIL-18とは結合せずに遊離IL-18に対する捕捉分子として機能する、請求項28に定義されたIL-18結合分子、特に請求項29～30のいずれか一項に定義されたIL-18BPまたは請求項31～35のいずれか一項に定義された抗体と接触させる段階；

b) IL-18結合分子、18BPまたは抗体を遊離IL-18と結合させる段階；

c) IL-18結合分子、18BPまたは抗体に対するIL-18の結合を検出して、試料中の遊離IL-18の量を決定する段階、を含む、前記方法。

【請求項49】

試料中またはインサイチューの遊離IL-18タンパク質に対する、請求項28に定義されたIL-18結合分子、特に請求項29～30のいずれか一項に定義されたIL-18BPまたは請求項31～35のいずれか一項に定義された抗体の特異的結合を検出する段階を含む、患者におけるIL-18に関連した疾患または障害、特に請求項1～27のいずれか一項に定義されたIL-18に関連した疾患または障害を診断する方法であって、

a) 遊離IL-18を含有する疑いのある試料または特定の身体部分もしくは身体部位を、遊離IL-18と特異的に結合するが、複合体中で結合しているIL-18とは結合せずに遊離IL-18に対する捕捉分子として機能する、請求項28に定義されたIL-18結合分子、特に請求項29～30のいずれか一項に定義されたIL-18BPまたは請求項31～35のいずれか一項に定義された抗体と接触させる段階；

b) IL-18結合分子、IL-18BPまたは抗体を遊離IL-18と結合させる段階；

c) IL-18結合分子、IL-18BPまたは抗体に対するIL-18の結合を検出して、試料中の遊離IL-18の量を決定する段階；

d) 請求項1～27のいずれか一項に定義された疾患または障害に罹患した対象の試料中の遊離IL-18の量を、健常対象の試料中の量と比較する段階、を含む、前記方法。

10

20

30

40

50

【請求項 5 0】

試料中またはインサイチューの遊離IL-18タンパク質に対する、請求項28に定義されたIL-18結合分子、特に請求項29～30のいずれか一項に定義されたIL-18BPまたは請求項31～35のいずれか一項に定義された抗体の特異的結合を検出する段階を含む、患者におけるIL-18に関連した疾患または障害、特に請求項1～27のいずれか一項に定義されたIL-18に関連した疾患または障害に対する素因を診断するための方法であって、

a) 遊離IL-18を含有する疑いのある試料または特定の身体部分もしくは身体部位を、遊離IL-18と特異的に結合するが、複合体中で結合しているIL-18とは結合せずに遊離IL-18に対する捕捉分子として機能する、請求項28に定義されたIL-18結合分子、特に請求項29～30のいずれか一項に定義されたIL-18BPまたは請求項31～35のいずれか一項に定義された抗体と接触させる段階；

b) IL-18結合分子、IL-18BPまたは抗体を遊離IL-18と結合させる段階；

c) IL-18結合分子、IL-18BPまたは抗体に対するIL-18の結合を検出して、試料中の遊離IL-18の量を決定する段階；

d) 請求項1～27のいずれか一項に定義された疾患または障害に罹患した患者の試料中の遊離IL-18の量を健常患者の試料中の量と比較する段階；

を含み、健常患者から得られた正常対照値と比較して試料中の該遊離IL-18の量が多いことにより、該患者が請求項1～27のいずれか一項に定義された疾患または障害に罹患しているかまたはそれを発症するリスクがあることが示される、前記方法。

【請求項 5 1】

請求項28～35のいずれか一項に定義されたIL-18阻害剤、請求項37～41のいずれか一項に記載の薬学的組成物、または請求項42～44のいずれか一項に記載の発現ベクターによる治療後の患者における微小残存疾患をモニターするための方法であって、

a) 遊離IL-18を含有する疑いのある試料または特定の身体部分もしくは身体部位を、遊離IL-18と特異的に結合するが、複合体中で結合しているIL-18とは結合せずに遊離IL-18に対する捕捉分子として機能する、請求項28に定義されたIL-18結合分子、特に請求項29～30のいずれか一項に定義されたIL-18BPまたは請求項31～35のいずれか一項に定義された抗体と接触させる段階；

b) IL-18結合分子、IL-18BPまたは抗体を遊離IL-18と結合させる段階；

c) IL-18結合分子、IL-18BPまたは抗体に対するIL-18の結合を検出して、試料中の遊離IL-18の量を決定する段階；

d) 請求項1～27のいずれか一項に定義された疾患または障害に罹患した患者の試料中の遊離IL-18の量を、健常患者の試料中の量と比較する段階；

を含み、健常患者から得られた正常対照値と比較して試料中の該遊離IL-18の量が多いことにより、該患者が微小残存疾患に依然として罹患していることが示される、前記方法。

【請求項 5 2】

請求項28～35のいずれか一項に記載のIL-18阻害剤、請求項37～41のいずれか一項に記載の薬学的組成物、または請求項42～44のいずれか一項に記載の発現ベクターによる治療に対する患者の反応性を予測するための方法であって、

a) 遊離IL-18を含有する疑いのある試料または特定の身体部分もしくは身体部位を、遊離IL-18と特異的に結合するが、複合体中で結合しているIL-18とは結合せずに遊離IL-18に対する捕捉分子として機能する、請求項28に定義されたIL-18結合分子、特に請求項29～30のいずれか一項に定義されたIL-18BPまたは請求項31～35のいずれか一項に定義された抗体と接触させる段階；

b) IL-18結合分子、IL-18BPまたは抗体を遊離IL-18と結合させる段階；

c) IL-18結合分子、IL-18BPまたは抗体に対するIL-18の結合を検出して、試料中の遊離IL-18の量を決定する段階；

d) 請求項1～27のいずれか一項に定義された疾患または障害に罹患した患者の試料中の遊離IL-18の量を、健常患者の試料中の量と比較する段階；

を含み、試料中の該遊離IL-18の量が少ないことにより、該患者が治療に反応する見込み

10

20

30

40

50

が高いことが示される、前記方法。

【請求項 5 3】

段階a)において、捕捉分子とは異なるIL-18BPの部位と結合するIL-18BP特異的結合分子を用いるさらなる段階を含み、特に該分子の1つがIL-18BPのIL-18結合部位と結合する、請求項48～52のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 4】

段階a)において、IL-18BP特異的捕捉分子、および該捕捉分子とは異なるIL-18BPの部位と結合するIL-18BP特異的検出分子、特に該IL-18BP特異的分子の一方がIL-18BPのIL-18結合部位と結合するものを用いることによって、段階c)において、試料中の捕捉分子と結合している遊離および総IL-18の量ならびに遊離および総IL-18BPの量を決定することによって；ならびに段階d)において、請求項1～27のいずれか一項に定義された疾患または障害に罹患した患者の試料中の遊離および／または総IL-18ならびに遊離および／または総IL-18BPの量を健常患者の試料中の量と比較することによって、試料における遊離IL-18BPの存在を判定するさらなる段階を含む、請求項48～53のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 5】

捕捉分子が請求項28に定義されたIL-18結合分子である、請求項48～54のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 6】

捕捉分子が、

a．請求項29～30のいずれか一項に定義されたIL-18BP、

b．請求項31～35のいずれか一項に定義された遊離IL-18特異的抗体、を含む、請求項48～54のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 7】

試料が、気管支肺胞洗浄液（BALF）循環液、分泌液、生検組織および均質化組織、特に血清、尿、涙液、唾液、胆汁、汗、発散物または呼気、痰、気管支肺胞液、皮脂、細胞、腺、粘膜または組織分泌物からなる群より選択される、請求項48～56のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 8】

前記疾患に罹患した対象、特にヒトの単離された血清中の遊離IL-18の量が5pg / mL以上、かつ特に最大で10000pg / mLであり、一方、健常対象、特に健常ヒトの血清中の遊離IL-18の量が4pg / mL以下である、請求項48～57のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 9】

バイオマーカープロファイルを決定する段階、および得られたプロファイルを特定の疾患または障害と相関づける段階を含む、請求項1～27のいずれか一項に定義された疾患または障害をさらに特定するため、請求項1～27のいずれか一項に定義された疾患または障害に対する素因を診断するため、対象における微小残存疾患をモニターするため、または請求項28～35のいずれか一項に記載のIL-18阻害剤、請求項37～41のいずれか一項に記載の薬学的組成物、もしくは請求項42～44のいずれか一項に記載の発現ベクターによる治療に対する対象の反応性を予測するための、請求項48～58のいずれか一項に記載の方法に用いるためのバイオマーカーのセット。

【請求項 6 0】

前記方法が、

i) 検査しようとする対象のバイオマーカープロファイルを、該対象から体液の試料を採取することによって得る段階；

j) 健常参照集団のバイオマーカープロファイルを得る段階；

k) 前記疾患または障害に罹患した集団からバイオマーカープロファイルを得る段階、および

l) 段階a)で得られたバイオマーカープロファイルを、段階b)および段階c)で得られたプロファイルと比較する段階、

を含む、請求項59に記載の使用のためのバイオマーカーのセット。

10

20

30

40

50

【請求項 6 1】

請求項28～35のいずれか一項に記載のIL-18阻害剤、請求項37～41のいずれか一項に記載の薬学的組成物、または請求項42～44のいずれか一項に記載の発現ベクターと、本発明による薬学的に許容される担体および/または添加剤とを別々の単位剤形中に含む薬学的キットであって、該剤形が有効量の投与のために適している、前記薬学的キット。

【請求項 6 2】

請求項28に定義されたIL-18結合分子、請求項29～30のいずれか一項に定義されたIL-18BPまたは請求項31～35のいずれか一項に定義された抗体を捕捉分子として、および第2のIL-18特異的結合分子を検出分子として含み、かつ任意で第2のIL-18特異的捕捉分子を含む、遊離IL-18を検出するための診断用キットであって、検出分子が、捕捉分子とは異なるIL-18の部位と結合する、前記診断用キット。 10

【請求項 6 3】

IL-18BPのIL-18結合部位とは結合しない第1のIL-18BP特異的結合分子と、IL-18のIL-18BP結合部位とは結合しない第2のIL-18特異的結合分子とを含む、総IL-18または総IL-18BPを検出するための診断用キット。

【請求項 6 4】

第1のIL-18BP特異的結合分子を捕捉分子として、および第2のIL-18特異的結合分子を検出分子として含む、遊離IL-18BPを検出するための診断用キットであって、該検出分子が捕捉分子とは異なるIL-18BPの部位と結合する、前記診断用キット。

【請求項 6 5】

請求項62～64に記載の結合分子を組み入れている診断用キット。 20

【請求項 6 6】

請求項46～58のいずれか一項に記載の方法に用いるための、請求項61～65のいずれか一項に記載の診断用キット。

【請求項 6 7】

抗体またはその部分がIL-18BPの結合部位またはIL-18BPの結合部位の近傍でIL-18と結合するが、IL-18 / IL-18BP複合体とは結合しない、任意の機能的に同等な抗体またはその部分を含む、IL-18特異的抗体。

【請求項 6 8】

抗体またはその部分がIL-18に対するIL-18BPの結合を立体的に妨害するかまたは妨げる、請求項67に記載の任意の機能的に同等な抗体またはその部分を含むIL-18特異的抗体。 30

【請求項 6 9】

抗体またはその部分が、SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2およびSEQ ID NO: 3に描写された配列の群から選択される配列に含まれる、単一のエピトープ、2つのエピトープの組み合わせまたは3つのエピトープの組み合わせと特異的に結合する、請求項67または68に記載の任意の機能的に同等な抗体またはその部分を含むIL-18特異的抗体。

【請求項 7 0】

エピトープが、SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5およびSEQ ID NO: 6に描写された配列の群から選択される配列に対して90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、100%の配列同一性を有する配列を有する、請求項69に記載の任意の機能的に同等な抗体またはその部分を含むIL-18特異的抗体。 40

【請求項 7 1】

エピトープが、SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5およびSEQ ID NO: 6からなる群より選択される、請求項70に記載の任意の機能的に同等な抗体またはその部分を含むIL-18特異的抗体。

【請求項 7 2】

抗体またはその部分がモノクローナル抗体またはポリクローナル抗体である、前記請求項のいずれか一項に記載の任意の機能的に同等な抗体またはその部分を含むIL-18特異的抗体。

【請求項 7 3】

抗体またはその部分が、キメラ抗体、単鎖抗体、二重特異性抗体、サル化抗体、ヒト抗体およびヒト化抗体である、前記請求項のいずれか一項に記載の任意の機能的に同等な抗体またはその部分を含むIL-18特異的抗体。

【請求項 7 4】

抗体またはその部分がヒトIL-18と結合する、前記請求項のいずれか一項に記載の任意の機能的に同等な抗体またはその部分を含むIL-18特異的抗体。

【請求項 7 5】

IL-18受容体に対するIL-18の結合、特にIL-18R α に対する結合が、少なくとも5%、特に少なくとも10%、特に少なくとも15%、特に少なくとも20%、特に少なくとも25%、特に少なくとも30%、特に少なくとも40%、特に少なくとも45%、特に少なくとも50%、特に少なくとも55%、特に少なくとも60%、特に少なくとも65%、特に少なくとも70%、特に少なくとも75%、特に少なくとも80%、特に少なくとも85%、特に少なくとも90%、特に少なくとも95%、特に100%低下している、前記請求項のいずれか一項に記載の任意の機能的に同等な抗体またはその部分を含むIL-18特異的抗体。

10

【請求項 7 6】

抗体またはその部分が、IL-18受容体 (IL-18R) に対するIL-18の結合、特にIL-18R α に対する遊離IL-18の結合を制限するかまたは妨げることによって遊離IL-18を中和する、前記請求項のいずれか一項に記載の任意の機能的に同等な抗体またはその部分を含むIL-18特異的抗体。

【請求項 7 7】

20

抗体またはその部分が、

g) SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2およびSEQ ID NO: 3に描写された配列の群から選択される配列に含まれる、単一のエピトープ、2つのエピトープの組み合わせもしくは3つのエピトープの組み合わせと特異的に結合する；ならびに / または

h) SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5もしくはSEQ ID NO: 6に描写された配列に対して90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくは100%の配列同一性を有するエピトープと特異的に結合する；ならびに

i) IL-18BPの結合部位またはIL-18BPの結合部位の近傍でIL-18と特異的に結合する；ならびに

j) 遊離IL-18タンパク質とは特異的に結合するが、IL-18 / IL-18BP複合体とは結合しない；ならびに

30

k) IL-18に対するIL-18BPの結合を立体的に妨害する；ならびに

l) IL-18受容体に対するIL-18の結合、特にIL-18R α に対する結合を、少なくとも5%、特に少なくとも10%、特に少なくとも15%、特に少なくとも20%、特に少なくとも25%、特に少なくとも30%、特に少なくとも40%、特に少なくとも45%、特に少なくとも50%、特に少なくとも55%、特に少なくとも60%、特に少なくとも65%、特に少なくとも70%、特に少なくとも75%、特に少なくとも80%、特に少なくとも85%、特に少なくとも90%、特に少なくとも95%、特に100%低下させる、

前記請求項のいずれか一項に記載の任意の機能的に同等な抗体またはその部分を含むIL-18特異的抗体。

40

【請求項 7 8】

a. その変異体を含む、それぞれSEQ ID NO: 9に示された重鎖可変領域の少なくとも1つ、少なくとも2つもしくは3つすべての相補性決定領域 (CDR)、および / または、それぞれSEQ ID NO: 10に示された軽鎖可変領域の少なくとも1つ、少なくとも2つもしくは3つすべての相補性決定領域 (CDR)；または

b. その変異体を含む、それぞれSEQ ID NO: 11に示された重鎖可変領域の少なくとも1つ、少なくとも2つもしくは3つすべての相補性決定領域 (CDR)、および / または、それぞれSEQ ID NO: 12に示された軽鎖可変領域の少なくとも1つ、少なくとも2つもしくは3つすべての相補性決定領域 (CDR)；または

c. その変異体を含む、それぞれSEQ ID NO: 13に示された重鎖可変領域の少なくとも1

50

つ、少なくとも2つもしくは3つすべての相補性決定領域（CDR）、および／または、それぞれSEQ ID NO: 14に示された軽鎖可変領域の少なくとも1つ、少なくとも2つしくは3つすべての相補性決定領域（CDR）；または

d. その変異体を含む、それぞれSEQ ID NO: 15に示された重鎖可変領域の少なくとも1つ、少なくとも2つしくは3つすべての相補性決定領域（CDR）、および／または、それぞれSEQ ID NO: 16に示された軽鎖可変領域の少なくとも1つ、少なくとも2つしくは3つすべての相補性決定領域（CDR）；または

e. その変異体を含む、それぞれSEQ ID NO: 15に示された重鎖可変領域の少なくとも1つ、少なくとも2つしくは3つすべての相補性決定領域（CDR）、および／または、それぞれSEQ ID NO: 17に示された軽鎖可変領域の少なくとも1つ、少なくとも2つしくは3つすべての相補性決定領域（CDR）；または

f. その変異体を含む、それぞれSEQ ID NO: 18に示された重鎖可変領域の少なくとも1つ、少なくとも2つしくは3つすべての相補性決定領域（CDR）、および／または、それぞれSEQ ID NO: 19に示された軽鎖可変領域の少なくとも1つ、少なくとも2つしくは3つすべての相補性決定領域（CDR）；または

g. その変異体を含む、それぞれSEQ ID NO: 20に示された重鎖可変領域の少なくとも1つ、少なくとも2つしくは3つすべての相補性決定領域（CDR）、および／または、それぞれSEQ ID NO: 22に示された軽鎖可変領域の少なくとも1つ、少なくとも2つしくは3つすべての相補性決定領域（CDR）；または

h. その変異体を含む、それぞれSEQ ID NO: 21に示された重鎖可変領域の少なくとも1つ、少なくとも2つしくは3つすべての相補性決定領域（CDR）、および／または、それぞれSEQ ID NO: 22に示された軽鎖可変領域の少なくとも1つ、少なくとも2つしくは3つすべての相補性決定領域（CDR）；または

i. その変異体を含む、それぞれSEQ ID NO: 23に示された重鎖可変領域の少なくとも1つ、少なくとも2つしくは3つすべての相補性決定領域（CDR）、および／または、それぞれSEQ ID NO: 24に示された軽鎖可変領域の少なくとも1つ、少なくとも2つしくは3つすべての相補性決定領域（CDR）；または

j. その変異体を含む、それぞれSEQ ID NO: 25に示された重鎖可変領域の少なくとも1つ、少なくとも2つしくは3つすべての相補性決定領域（CDR）、および／または、それぞれSEQ ID NO: 26に示された軽鎖可変領域の少なくとも1つ、少なくとも2つしくは3つすべての相補性決定領域（CDR）；

を含み、抗体、同等な抗体またはその抗原結合部分が、遊離IL-18タンパク質と、特にIL-18BPの結合部位またはIL-18BPの結合部位の近傍で結合するが、IL-18 / IL-18BP複合体とは結合しない、任意の機能的に同等な抗体またはその部分またはその抗原結合部分を含む請求項67～77のいずれか一項に記載のIL-18特異的抗体。

【請求項 79】

軽鎖可変領域および重鎖可変領域が6つのCDRすべてを含む、請求項78に記載のIL-18特異的抗体。

【請求項 80】

a. それぞれSEQ ID NO: 27、SEQ ID NO: 28およびSEQ ID NO: 29に示された配列を有する重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR 3；ならびにそれぞれSEQ ID NO: 30、SEQ ID NO: 31およびSEQ ID NO: 32に示された配列を有する軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR 3；または

b. それぞれSEQ ID NO: 33、SEQ ID NO: 34およびSEQ ID NO: 35に示された配列を有する重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR 3；ならびにそれぞれSEQ ID NO: 36、SEQ ID NO: 37およびSEQ ID NO: 38に示された配列を有する軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR 3；または

c. それぞれSEQ ID NO: 39、SEQ ID NO: 40およびSEQ ID NO: 41に示された配列を有する重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR 3；ならびにそれぞれSEQ ID NO: 42、SEQ ID NO: 43およびSEQ ID NO: 44に示された配列を有する軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR 3

; または

d. それぞれSEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 46およびSEQ ID NO: 47に示された配列を有する重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR 3; ならびにそれぞれSEQ ID NO: 48、SEQ ID NO: 49およびSEQ ID NO: 50に示された配列を有する軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR 3; または

e. それぞれSEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 46およびSEQ ID NO: 47に示された配列を有する重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR 3; ならびにそれぞれSEQ ID NO: 51、SEQ ID NO: 52およびSEQ ID NO: 53に示された配列を有する軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR 3; または

f. それぞれSEQ ID NO: 54、SEQ ID NO: 55およびSEQ ID NO: 56に示された配列を有する重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR 3; ならびにそれぞれSEQ ID NO: 57、SEQ ID NO: 58およびSEQ ID NO: 59に示された配列を有する軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR 3; または

g. それぞれSEQ ID NO: 60、SEQ ID NO: 61およびSEQ ID NO: 62に示された配列を有する重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR 3; ならびにそれぞれSEQ ID NO: 66、SEQ ID NO: 67およびSEQ ID NO: 68に示された配列を有する軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR 3; または

h. それぞれSEQ ID NO: 63、SEQ ID NO: 64およびSEQ ID NO: 65に示された配列を有する重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR 3; ならびにそれぞれSEQ ID NO: 66、SEQ ID NO: 67およびSEQ ID NO: 68に示された配列を有する軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR 3; または

i. それぞれSEQ ID NO: 69、SEQ ID NO: 70およびSEQ ID NO: 71に示された配列を有する重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR 3; ならびにそれぞれSEQ ID NO: 72、SEQ ID NO: 73およびSEQ ID NO: 74に示された配列を有する軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR 3; または

j. それぞれSEQ ID NO: 75、SEQ ID NO: 78およびSEQ ID NO: 77に示された配列を有する重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR 3; ならびにそれぞれSEQ ID NO: 78、SEQ ID NO: 79およびSEQ ID NO: 80に示された配列を有する軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR 3

、を含む、請求項78および79のいずれか一項に記載のIL-18特異的抗体。

【請求項 8 1】

a. それぞれSEQ ID NO: 10、12、14、16、17、19、22、24および26に示された配列に対して少なくとも75%、80%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、100%の配列同一性を有する軽鎖可変領域、ならびに / または

それぞれSEQ ID NO: 9、11、13、15、18、20、21、23および25に示された配列に対して少なくとも75%、80%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、100%の配列同一性を有する重鎖可変領域、

を含む、任意の機能的に同等な抗体またはその部分またはその抗原結合部分を含む、前記請求項のいずれか一項に記載のIL-18特異的抗体。

【請求項 8 2】

a. その変異体を含む、それぞれSEQ ID NO: 9に示された重鎖可変領域、および / もしくはそれぞれSEQ ID NO: 10に示された軽鎖可変領域; または

b. その変異体を含む、それぞれSEQ ID NO: 11に示された重鎖可変領域、および / もしくはそれぞれSEQ ID NO: 12に示された軽鎖可変領域; または

c. その変異体を含む、それぞれSEQ ID NO: 13に示された重鎖可変領域、および / もしくはそれぞれSEQ ID NO: 14に示された軽鎖可変領域; または

d. その変異体を含む、それぞれSEQ ID NO: 15に示された重鎖可変領域、および / もしくはそれぞれSEQ ID NO: 16に示された軽鎖可変領域; または

e. その変異体を含む、それぞれSEQ ID NO: 15に示された重鎖可変領域、および／もしくはそれぞれSEQ ID NO: 17に示された軽鎖可変領域；または

f. その変異体を含む、それぞれSEQ ID NO: 18に示された重鎖可変領域、および／もしくはそれぞれSEQ ID NO: 19に示された軽鎖可変領域；または

g. その変異体を含む、それぞれSEQ ID NO: 20に示された重鎖可変領域、および／もしくはそれぞれSEQ ID NO: 22に示された軽鎖可変領域；または

h. その変異体を含む、それぞれSEQ ID NO: 21に示された重鎖可変領域、および／もしくはそれぞれSEQ ID NO: 22に示された軽鎖可変領域；または

i. その変異体を含む、それぞれSEQ ID NO: 23に示された重鎖可変領域、および／もしくはそれぞれSEQ ID NO: 24に示された軽鎖可変領域；または

j. その変異体を含む、それぞれSEQ ID NO: 25に示された重鎖可変領域、および／もしくはそれぞれSEQ ID NO: 26に示された軽鎖可変領域；

を含み、抗体、同等な抗体またはその抗原結合部分が、遊離IL-18タンパク質と、特にIL-18BPの結合部位またはIL-18BPの結合部位の近傍で結合するが、IL-18 / IL-18BP複合体とは結合しない、任意の機能的に同等な抗体またはその部分またはその抗原結合部分を含む請求項67～81のいずれか一項に記載のIL-18特異的抗体。

10

【請求項 8 3】

モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、キメラ抗体、単鎖抗体、二重特異性または二重効果 (bi-effective) 抗体、サル化抗体、ヒト抗体およびヒト化抗体である、請求項67～82のいずれか一項に記載のIL-18特異的抗体。

20

【請求項 8 4】

ヒト抗体またはヒト化抗体である、請求項67～82に記載のIL-18特異的抗体。

【請求項 8 5】

健常対照対象の体液中のレベルと比較して、体液中の遊離IL-18が異常レベルである、かつ／もしくは遊離IL-18 / IL-18BPが異常な比である、またはそのような疾患もしくは障害を発症する素因を有すると診断された対象の集団におけるIL-18に関連した疾患または障害の治療に用いるための、請求項67～84のいずれか一項に記載の任意の機能的に同等な抗体またはその部分を含むIL-18特異的抗体。

【請求項 8 6】

請求項2～27のいずれか一項に記載のIL-18に関連した疾患または障害の治療に用いるための、請求項85に記載のIL-18特異的抗体。

30

【請求項 8 7】

身体試料中、特に体液中の遊離IL-18が異常レベルであることが、請求項48～58のいずれか一項に記載の方法の使用によって判定されている、前記請求項のいずれか一項に記載の使用のためのIL-18阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、インターロイキン18 (IL-18) に関連した疾患および障害を治療するための手段および方法を提供する。特に、本発明は、そのような治療に用いるため、および適応症の診断のための、遊離IL-18およびIL-18結合タンパク質 (IL-18BP) に対して特異的な抗体を開示する。

40

【背景技術】

【0002】

インターロイキン-18 (IL-18) は、インターフェロン- γ 誘導因子としても知られており、活性化マクロファージ、クッパー細胞および他の細胞によって産生されるサイトカインである。IL-18はIL-18受容体と結合して、細胞媒介性免疫を誘導する。IL-18サイトカイン受容体またはIL-18サイトカインの欠損 (例えば、ノックアウト) は、ナチュラルキラー (NK) 細胞活性およびTH1応答の障害を招く。その生理的役割とは別に、IL-18は高度の炎症性障害も誘導することがある。このため、そのような障害の早期診断のためには、

50

そのような障害を有すると予想される対象の体液中の遊離IL-18のレベルを定量することが必要であると考えられる。

【 0 0 0 3 】

しかし、現時点では、体液中のIL-18レベルの定量は通常、遊離IL-18の検出に関して非特異的である抗体を伴うELISAアッセイを用いることによって行われる。ELISAアッセイによって得られる結果は、標的抗原と結合する、用いられる一次抗体の特異性によって制約される。現在までのところ、総IL-18レベルは市販の抗体を用いることによってのみ検出可能であるが、遊離IL-18に対する抗体はこれまで知られていない。総IL-18の検出は遊離IL-18レベルの評価には不十分であるが、これは複合体中で結合しているIL-18、例えばその天然アンタゴニストであるIL-18結合タンパク質 (IL-18BP) と結合しているIL-18は、IL-18受容体に対する親和性が低下するためである。さらに、IL-18レベルの増大は、多くの場合、IL-18BPレベルの上昇を伴うことも知られている。

10

【 0 0 0 4 】

上記の理由から、総IL-18の決定では、IL-18関連疾患の十分な診断を行うには不十分である。このことは、対象の体液中の遊離IL-18のレベルを評価しうようにするため、およびIL-18関連疾患の十分な診断を行うためには、遊離IL-18と特異的に結合するが、複合体中で結合しているIL-18とは結合しない検出手段が必要と考えられることを意味する。このため、IL-18に関連した疾患または障害のための有効な治療は現時点では存在しない。

【 発明の概要 】

20

【 0 0 0 5 】

本発明は今回、遊離IL-18とは特異的に結合するが、複合体中で結合しているIL-18とは結合しないIL-18結合分子、特にIL-18結合タンパク質 (IL-18BP) または抗体の形態にあるそのような検出手段を提供する。したがって、本発明は、遊離IL-18の検出のため、および体液中の遊離IL-18と関連のある疾患または障害の診断のための十分な手段に対する要求に応える。

【 0 0 0 6 】

これは、効率的な個別化医療アプローチへの道を開くものである。特に、体組織中、中でも特に体液中の遊離IL-18と関連のある疾患または障害に罹患している患者の集団を同定すること、および遊離IL-18と特異的に結合する結合分子の投与によって前記患者を有効に治療することが、今回初めて可能になった。

30

【 0 0 0 7 】

本発明はしたがって、体組織中、中でも特に体液中の遊離IL-18と関連のある疾患または障害に罹患した患者の集団における、IL-18に関連した疾患または障害の治療および予防のための有効な治療手段をさらに提供する。本発明はまた、遊離IL-18に対して特異的であって、複合体中で結合しているIL-18とは交差反応しないIL-18結合分子、特に (1) IL-18BP、および / または (2) 抗体を提供することによって、体組織中、特に体液中の遊離IL-18と関連のある疾患または障害の有効な治療に対する要求にも応える。

【 0 0 0 8 】

本発明によるIL-18結合分子、中でも特にIL-18BPおよびIL-18特異的抗体は、遊離IL-18のその受容体に対する結合を低下させること、および / または抑止すること、ならびにIL-18に関連した疾患または障害に罹患した患者に対して治療上の有益性を与えることができる。

40

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 0 9 】

【 図 1 】 個々の敗血症患者における総IL-18と遊離IL-18の比較。出典はNovick et al 2001による。敗血症患者の入院時の血清中の遊離IL-18のレベル (●) を、IL-18およびIL-18BPが1:1の複合体を形成すること、および算出KDが400pMであることを考慮に入れて、総IL-18 (○) およびIL-18BPの濃度に基づいて算出した。各縦線は、個々の血清試料における総IL-18と遊離IL-18を結んでいる。上記のELISAアッセイは、Taniguchi et al 1997

50

1によって開発された抗体の対、すなわち抗体125-2Hを一次 / 捕捉抗体として用い、159-12Bを二次 / 現像抗体として用いて行っている。

【図2】抗体125-2Hおよび159-12Bによる総IL-18の検出。このデータはどちらの抗体も総IL-18を定量しうることを示している。

【図3】IL-18BPレベルの関数としての400pg / ml IL-18の滴定

【図4】1) 空気曝露、2) タバコ煙 (TS)、3) p[I:C] のみ、4) p[I:C] と4日目時点でのタバコ煙との組み合わせ (増悪の誘導)、の後の5日目時点での肺気道腔におけるマウスIL-18の誘導。点線は検出下限を示している。統計分析はいずれも独立t検定を用いて行った。

【図5】1) 空気曝露、2) タバコ煙 (TS)、3) p[I:C]のみ、4) p[I:C] と4日目時点でのタバコ煙との組み合わせ (増悪の誘導)、5~7) 1、3または10mg / kgのいずれかでのIL-18BP投与下におけるp[I:C]と4日目時点でのタバコ煙との組み合わせ、8) 10mg / kgでのデキサメタゾン投与、の後の5日目時点でのマウス肺気道腔における総細胞浸潤の障害。統計分析はいずれも独立t検定を用いて行った。

【図6】1) 空気曝露、2) タバコ煙 (TS)、3) p[I:C]のみ、4) p[I:C] と4日目時点でのタバコ煙との組み合わせ (増悪の誘導)、5) 10mg / kgでのIL-18BP投与下におけるp[I:C]と4日目時点でのタバコ煙との組み合わせ、6) 10mg / kgでのデキサメタゾン投与、の後の5日目時点でのマウス肺気道腔における総細胞浸潤の障害。統計分析はANOVA検定 (Sidakの事後検定) を用いて行った。

【図7】IL-18BPによる好中球浸潤の障害。1) 空気曝露、2) タバコ煙 (TS)、3) p[I:C]のみ、4) p[I:C] と4日目時点でのタバコ煙との組み合わせ (増悪の誘導)、5~7) 1、3または10mg / kgのいずれかでのIL-18BP投与下におけるp[I:C]と4日目時点でのタバコ煙との組み合わせ、8) 10mg / kgでのデキサメタゾン投与、の後の5日目時点でマウス肺気道腔における好中球浸潤をモニターした。統計分析はANOVA検定 (Sidakの事後検定) を用いて行った。

【図8】IL-18BPによる好中球浸潤の障害。1) 空気曝露、2) タバコ煙 (TS)、3) p[I:C]のみ、4) p[I:C] と4日目時点でのタバコ煙との組み合わせ (増悪の誘導)、5) 10mg / kgでのIL-18BP投与下におけるp[I:C]と4日目時点でのタバコ煙との組み合わせ、6) 10mg / kgでのデキサメタゾン投与、の後の5日目時点で、マウス肺気道腔における好中球浸潤をモニターした。統計分析はANOVA検定 (Sidakの事後検定) を用いて行った。

【図9】IL-18BPによるG-CSF経路の障害。1) 空気曝露、2) タバコ煙 (TS)、3) p[I:C]のみ、4) p[I:C] と4日目時点でのタバコ煙との組み合わせ (増悪の誘導)、5~7) 1、3または10mg / kgのいずれかでのIL-18BP投与下におけるp[I:C]と4日目時点でのタバコ煙との組み合わせ、8) 10mg / kgでのデキサメタゾン投与、の後の5日目時点で、マウス肺気道腔におけるG-CSFの存在 (pg / ml) をELISAによってモニターした。点線は検出下限を示している。統計分析はStudentのt検定を用いて行った。

【図10】IL-18BPによる体重減少の減弱化。1) 空気曝露、2) タバコ煙 (TS)、3) p[I:C]のみ、4) p[I:C] と4日目時点でのタバコ煙との組み合わせ (増悪の誘導)、5) 10mg / kgでのIL-18BP投与下におけるp[I:C]と4日目時点でのタバコ煙との組み合わせ、7) 10mg / kgでのデキサメタゾン投与、の後の5日目時点で、マウスの体重減少をモニターした。統計分析はANOVA検定 (Sidakの事後検定) を用いて行った。

【図11】種々のクローンによって産生された抗体の可変重鎖 (VH) および可変軽鎖 (VK) のアミノ酸配列を示している。IMGT番号付け方式 (Lefranc, M.-P. et al., Nucleic Acids Research, 27, 209-212 (1999)) によって決定して、それぞれの配列に下線を施すことにより、相補性決定領域CDR 1、CDR 2およびCDR 3を特定している。左から右の順に、示されたVH配列およびVK配列のそれぞれにおける第1の下線部配列はCDR1を表し、第2の下線部配列はCDR 2を表し、第3の下線部配列はCDR 3を表す。可変ドメインは太字で強調されている。

【発明を実施するための形態】

【0010】

最近の非臨床研究および臨床研究により、炎症誘発性サイトカインであるインターロイキン18 (IL-18) が慢性閉塞性肺疾患の発生病理において大きな役割を果たすことが明確になってきており、IL-18が破壊過程およびリモデリング過程の主たる調節因子であることが示唆されている。

【0011】

慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease) (COPD) は、慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive lung disease) (COLD)、慢性閉塞性気道疾患 (COAD)、慢性気流制限 (CAL) および慢性閉塞性呼吸器疾患 (CORD) としても知られており、共存することが多く時間経過に伴って気道が狭くなる一対の疾患である慢性気管支炎または気腫の発生のことである。これは肺を出入りする気流の制限を招き、この制限は完全には可逆的でないと考えられており、時間経過に伴ってむしろ次第に悪化する。欧州および米国では、COPDの90%は喫煙が原因である。喫煙者の全員がCOPDを発症するわけではないが、20%は発症すると推定されている。COPDを有する喫煙者は、COPDを有する非喫煙者よりも死亡率が高い。喫煙者はまた、非喫煙者よりも呼吸器症状 (咳嗽、息切れなど) の頻度が高く、肺機能の低下の度合いが大きい。他の危険因子には、例えば、遺伝的感受性 (例えば、 $\alpha 1$ -アンチトリプシン欠損症、ならびに染色体4上のHHIP付近およびFAM13A中の領域、ならびに染色体15上のCHRNAおよびIREB2中の領域)、結核の既往、大気汚染、粉塵および煙霧 (浮遊粒子) への職業性曝露、副流煙への曝露およびバイオマス煙の吸入がある。COPDは主として2つの関連疾患である慢性気管支炎および気腫から構成される。慢性気管支炎とは、気管支内層に炎症が起こり、最終的に瘢痕化することである。気管支に炎症および/または感染が起こると、肺を出入りして流れる空気が少なくなり、高粘度の粘液または痰が喀出される。気腫は肺胞 (空気中の酸素が血中の二酸化炭素と交換される肺内の空気袋) の破壊から始まり、一部には、有害な粒子またはガス、主にタバコの煙に対する肺の異常な炎症反応が原因で起こる。肺胞の壁は薄く脆弱である。肺胞に対する損傷は非可逆的であり、下肺組織中に永続的な「穴」が生じる。肺胞が破壊されていくのに伴って、肺が血流中に運ぶことができる酸素はますます少なくなり、息切れが起こる。気道が開いた状態を保つために重要な、肺の弾性も失われる。その結果、患者は息を吐くのに大きな困難を覚えるようになる。慢性気管支炎および気腫のいずれにおいても、閉塞および組織破壊は一般に永続的かつ進行性である。COPD患者は多くの場合、増悪を起こす。「増悪」という用語は、疾患の症状の激化または重症度の増大のことを指す。増悪の持続時間は非常にさまざまであり、数時間から数日の範囲にわたる。増悪が呼吸過程に特異的な症状を増大させる原因になることもある。患者は呼吸困難の増大、変質した痰を伴う湿性咳嗽、および発熱を起こすことがある。痰は増加したり膿性を増したり、色調が変化したりする。また、患者が倦怠感、疲労、不眠、眠気または抑うつなどの非特異的な症状を起こすこともある。COPDの増悪は通常、下気道の感染によって引き起こされる。感染の最も一般的な原因には以下がある：好気性グラム陽性菌およびグラム陰性菌、異型細菌、呼吸器系ウイルス、ライノウイルス、インフルエンザウイルス、RSV、または病原体の組み合わせ。ウイルス性増悪は、他の原因による増悪よりも重症であり、より長く持続し、より高レベルの炎症および肺機能のより高度の低下を伴う (Wedzicha, 2004, PATS; Seemungal et al., 2001, AM. J. RCCM; Tan et al., 2003, Am. J. Med. Donaldson et al., 2000, Thorax)。各COPD患者は1年に1回~4回の増悪を起こす可能性が高い。多くの患者がこれらの増悪を起こすものの、臨床医に報告されるのは全エピソードのうち約50%に過ぎないと推定されている。頻回の増悪は生活の質の低下および経済的負担の増加につながる。

【0012】

COPD疾患モデルによる研究で、タバコ煙 (CS) 誘発性および副流煙誘発性の肺気腫および肺炎症におけるIL-18誘発性肺炎症、ならびに喫煙者におけるCOPDとそれとの関連が取り扱われており、それにより、動物モデルにおいて、ならびにタバコ煙誘発性のヒト肺炎症および肺気腫における気胞拡大において、IL-18およびIL-18Rを介したIL-18シグナル伝達経路がタバコ煙曝露によって著しく活性化されることが実証されている。これらの結果は、肺胞マクロファージがIL-18放出の主な細胞性供給源としての重要な役割を果たすこ

とを裏づけている。

【0013】

IL-18は、肺特異的な誘導性IL-18トランスジェニックマウスならびに組織炎症、気腫、粘液細胞異形成および右心室肥大において、気道および血管のリモデリングを誘導することが示されている。

【0014】

IL-18はさらに、IFN γ 依存的機序を介した気腫および細胞傷害性応答、線維性気道リモデリング、粘液細胞異形成、ならびにIL-17AおよびIL-13に依存的な経路を介した血管リモデリングを誘導することも示されている。IL-17A依存的機序を介したIL-18誘導性IL-13を有するこれらの経路と、互いに逆調節を行うIFN γ およびIL-17A / IL-13応答との間には重要な相互作用がある。その結果、IL-18は複数の炎症カスケードのモジュレーションの中核をなしている。

10

【0015】

COPDの患者における全身IL-18レベルからは、肺胞マクロファージがCOPDにおける血流中IL-18の供給源であることが示唆され、またCOPD患者の血流中および誘発喀痰中のIL-18が高値であることも示されている。

【0016】

COPDの併存症における血清IL-18レベルが高値であることは、全身炎症と関連していることが示唆される。

20

【0017】

さらに、血清IL-18レベルと肺機能との間に強い相関も見いだされている。

【0018】

以上を総合すると、非臨床的および臨床的な結果からは、上流標的と考えられるIL-18を阻害 / 中和し、それによって典型的にはCOPD疾患の症状発現および進行を招く破壊過程およびリモデリング過程の両方を妨げるかまたは制限することが明らかに支持される。

【0019】

COPD患者の血流中および痰におけるIL-18レベルに関する最近の臨床研究の結果から、IL-18の肺レベルは、COPD患者では疾患重症度と関連して著しく上昇していると結論することができる。

30

【0020】

COPD患者の痰におけるIL-18に関するデータからは、肺胞マクロファージがCOPDにおけるIL-18の主たる供給源であること、およびCOPD患者の肺では対照と比較してIL-18が有意に過剰発現されていることが示唆される。

【0021】

成熟型の炎症誘発性サイトカインIL-1bおよびIL-18の放出後にカスパーゼ-1活性化を賦活するNLRP3インフラマソームの役割に関する最近の研究も、気道炎症におけるタバコ煙の影響をさらに解明するのに貢献している (Rastrick et al., 2013)。

【0022】

タバコ煙に1日2回曝露されたマウスにおいて、カスパーゼ-1活性化およびIL-18放出が調べられている (Eltom et al., 2011)。

40

【0023】

カスパーゼ-1活性化を介して煙により誘導されるIL-18のアップレギュレーションが、タバコ煙の影響および正常空気への曝露を比較することによって実証されている。

【0024】

以上より、IL-18は、COPD肺における破壊過程およびリモデリング過程と干渉することができ、それによってCOPDにおける疾患改変治療法の有望な候補となる、将来のCOPD治療薬の有力な上流標的として提示される。

【0025】

このため、WO2008/150431 A1号では、COPDおよび関連した併存症に罹患した対象におけるIL-18、IFN- γ またはPKRの上昇に起因するCOPDおよび関連した併存症を、前記対象に対

50

してIL-18阻害剤、IL-18R α 阻害剤およびIFN γ 阻害剤、PKR阻害剤およびそれらの任意の組み合わせを投与することによって治療することが示唆されている。

【0026】

例えば、受容体遮断による、IL-18シグナル伝達を標的とするモノクローナル抗体によるIL-18の阻害は、これらの作用物質の半減期の延長に起因する長期間にわたる作用を招き、それによって有害なIL-18活性に作用するだけでなく宿主防御のための有益な効果にも干渉し、それ故に、IFN- γ 抑制およびリンパ球Tヘルパー1型によって病原体（ウイルス、細菌、真菌および他の寄生生物）に及ぶ応答という点で、望ましくない副作用を招く。

【0027】

今回、本発明において、代替的なアプローチ、すなわち、インターロイキン18（IL-18）に対して高い結合親和性を有し、かつ、例えば当技術分野において公知のモノクローナル抗体と比較して根本的に異なる作用様式でIL-18を標的化する天然のIL-18結合タンパク質（IL-18BP）の投与を採用することにより、驚いたことに、これらの望ましくない副作用を回避しうることが見いだされた。

10

【0028】

本発明の1つの具体的な態様において、IL-18結合タンパク質（IL-18BP）は、実施例4.4.2に示されたBIAcore構成で決定した場合に、20pM～30pMの結合親和性を有する。

【0029】

本発明はそれ故に、1つの態様において、健常対照対象の体液中のレベルと比較して、体液中の遊離IL-18が異常レベルである、かつ／または遊離IL-18／IL-18BPが異常な比であると診断された対象におけるIL-18に関連した疾患または障害の治療に用いるための、複合体中で結合しているIL-18と交差反応することなく遊離IL-18と特異的に結合するIL-18結合分子（以下では「遊離IL-18特異的結合分子」と称する）、特に、遊離IL-18のその受容体に対する結合を低下させること、および／または抑止することができるIL-18阻害剤である、遊離IL-18特異的結合分子（以下では「IL-18阻害剤」と称する）、特にIL-18BPに関する。

20

【0030】

特に、体液中の遊離IL-18の前記異常レベルは、健常対照対象の体液中のレベルを5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、または100%を超えて上回る。

30

【0031】

もう1つの態様において、本発明は、身体試料中、特に体液中の遊離IL-18が前記異常レベルであることが、本発明による、およびある態様において本明細書に開示される、遊離IL-18と特異的に結合するが、複合体中で結合しているIL-18とは結合しないIL-18結合分子、特にIL-18結合タンパク質（IL-18BP）または抗体の使用によって決定されている、本発明による使用のため、かつ本明細書に開示された遊離IL-18特異的結合分子、特にIL-18阻害剤、特にIL-18BPを提供する。

【0032】

さらに、1つの態様において、本発明は、治療しようとする対象が、健常対象から採取した試料中のレベルと比較して、身体試料中、特に気管支肺胞洗浄液（BALF）循環液、分泌液、生検組織および均質化組織、特に血清、尿、涙液、唾液、胆汁、汗、発散物、呼吸、痰、気管支肺胞液、皮脂、細胞、腺、粘膜および組織分泌物からなる群より選択される試料中の遊離IL-18が高値レベルである、かつ／または遊離IL-18／IL-18BPが異常な比であると判定された対象の群に属する、前記の態様のいずれか1つに提示された使用のための遊離IL-18特異的結合分子、特にIL-18阻害剤、特にIL-18BPを提供する。

40

【0033】

罹患患者または対象からの試料中の遊離IL-18の前記高値レベルは、5pg/mL以上であり、かつ最大で10000pg/mLであるかまたはそれよりも高い。特に、罹患患者または対象からの試料中の遊離IL-18の前記高値レベルは、5pg/mL以上～10000pg/mLの範囲にあり、特に100pg/mL～10000pg/mLの範囲、特に200pg/mL～10000pg/mLの範囲、特に300pg/mL

50

L ~ 10000pg / mLの範囲、特に400pg / mL ~ 10000pg / mLの範囲、特に500pg / mL ~ 10000pg / mLの範囲、特に600pg / mL ~ 10000pg / mLの範囲、特に700pg / mL ~ 10000pg / mLの範囲、特に800pg / mL ~ 10000pg / mLの範囲、特に900pg / mL ~ 10000pg / mLの範囲、特に1000 ~ 10000pg / mLの範囲、特に1500pg / mL ~ 10000pg / mLの範囲、特に2000pg / mL ~ 10000pg / mLの範囲、特に3000pg / mL ~ 10000pg / mLの範囲、特に4000pg / mL ~ 10000pg / mLの範囲、特に5000pg / mL ~ 10000pg / mLの範囲にある。健常対象、特に健常ヒトの血清中の遊離IL-18の量は、5pg / mL以下、特に4pg / mL以下、特に1pg / mL以下、特に0.5pg / mL以下であり、特に検出レベル未満である。

【0034】

本発明のさらにもう1つの目的は、前記IL-18に関連した疾患または障害が、成人スティル病、若年性スティル病、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、輸血関連肺傷害、気管支肺異形成症（BPD）、成人呼吸窮迫症候群（ARDS）、間質性肺疾患（ILD）、特発性肺線維症、嚢胞性線維症、肺動脈高血圧症、喘息、気管支拡張症、心不全、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、眼球乾燥症（DED）、角膜炎、角膜の潰瘍および擦過傷、角膜血管新生、病的眼球内血管新生、虹彩炎、緑内障、黄斑変性、シェーグレン症候群、自己免疫性ブドウ膜炎、ベーチェット病、結膜炎、アレルギー性結膜炎、眼瞼皮膚炎、2型糖尿病、非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）、脂肪性肝炎、実質臓器移植および血液移植、虚血再灌流障害、家族性地中海熱、腫瘍壊死因子受容体1関連周期性症候群、クリオピリン関連周期性発熱症候群、高IgD症候群、痛風、シュニッツラー症候群、多発血管炎性肉芽腫症（GPA）とも呼ばれるウェゲナー肉芽腫症、橋本甲状腺炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、免疫グロブリン-4（IgG4）関連疾患および幹細胞療法からなる群より選択されるものである、前記の態様のいずれか1つに提示された使用のための遊離IL-18特異的結合分子、特にIL-18阻害剤、特にIL-18BPを提供することである。

【0035】

1つの特定の態様において、本発明は、前記IL-18に関連した疾患または障害が、喫煙または副流煙曝露、特にタバコ煙曝露によって誘導される、前記の態様のいずれか1つに提示された使用のための遊離IL-18特異的結合分子、特にIL-18阻害剤、特にIL-18BPを提供する。

【0036】

もう1つの特定の態様において、本発明は、前記IL-18に関連した疾患または障害がウイルス感染によって誘導される、前記の態様のいずれか1つに提示された使用のための遊離IL-18特異的結合分子、特にIL-18阻害剤、特にIL-18BPを提供する。

【0037】

本発明のさらにもう1つの目的は、前記IL-18に関連した疾患または障害が、気腫、組織炎症、組織破壊、肺切除、脈管構造の消失、内皮細胞のアポトーシス、粘膜化生、心肥大、肺組織におけるVEGFの減少、肺血管喪失、血管筋層化、血管リモデリング、コラーゲン沈着、肺内異常エラスチン層、線維性気道リモデリング、気胞拡大、気道および肺血管の慢性リモデリング、ならびに肺機能低下からなる群より選択される炎症および関連した併存症のIL-18により誘導される全身症状発現である、前記の態様のいずれか1つに提示された使用のための遊離IL-18特異的結合分子、特にIL-18阻害剤、特にIL-18BPを提供することである。

【0038】

本発明のもう1つの目的は、IL-18受容体に対する遊離IL-18の結合、特にIL-18R α に対する遊離IL-18の結合を妨げる抗体、特に遊離IL-18に対して特異的な抗体、特にアンタゴニスト抗体である、前記の態様のいずれか1つに提示された使用のための遊離IL-18特異的結合分子、特にIL-18阻害剤を提供することである。

【0039】

任意の機能的に同等な抗体またはその部分を含む本発明によるIL-18特異的抗体は、IL-18BPの結合部位もしくはIL-18BPの結合部位の近傍でIL-18と結合するか、または、三次元構造になると集まり、受容体のパラトープと相互作用して、その結果、IL-18分子上のIL-

10

20

30

40

50

18BPの結合部位が遮断されるようになる不連続アミノ酸で構成される、IL-18分子上の少なくとも2つのエピトープと結合する高次構造抗体である。

【0040】

1つの態様において、本発明による、および本明細書においてさまざまな態様に開示される任意の機能的に同等な抗体またはその部分を含むIL-18特異的抗体は、遊離IL-18タンパク質と結合するが、IL-18 / IL-18BP複合体とは結合しない。

【0041】

特に、本発明による任意の機能的に同等な抗体またはその部分を含むIL-18特異的抗体は、競合的ELISAによる判定で、IL-18 / IL-18BP複合体と、0.01%以下～0.05%以下、特に0.1%以下～0.2%以下、特に0.2%以下～0.5%以下、特に0.5%以下～1%以下、特に1%以下～2%以下の交差反応性を示す。

10

【0042】

1つの具体的な態様において、本発明による任意の機能的に同等な抗体またはその部分を含むIL-18特異的抗体は、競合的ELISAによる判定で、IL-18 / IL-18BP複合体と0.1%以下の交差反応性を示す。

【0043】

1つの態様において、前記の態様のいずれか1つに開示された任意の機能的に同等な抗体またはその部分を含むIL-18特異的抗体は、IL-18に対するIL-18BPの結合を立体的に妨害する。

【0044】

なおもう1つの態様において、前記の態様のいずれか1つに開示された任意の機能的に同等な抗体またはその部分を含むIL-18特異的抗体は、それぞれSEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2およびSEQ ID NO: 3に描写された配列の群から選択される配列に含まれる、単一のエピトープ、2つのエピトープの組み合わせまたは3つのエピトープの組み合わせと特異的に結合する。

20

【0045】

1つの具体的な態様において、本発明の抗体は、SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2およびSEQ ID NO: 3に描写された配列の群から選択される配列に含まれる単一のエピトープと特異的に結合する。

【0046】

もう1つの具体的な態様において、本発明の抗体は、それぞれSEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2およびSEQ ID NO: 3に描写された配列の群から選択される配列に含まれる2つのエピトープと特異的に結合する。

30

【0047】

特に、本抗体は、(a)それぞれSEQ ID NO: 1およびSEQ ID NO: 2、(b)それぞれSEQ ID NO: 1およびSEQ ID NO: 3、(c)それぞれSEQ ID NO: 2およびSEQ ID NO: 3、の配列に含まれる2つのエピトープと結合する。

【0048】

もう1つの具体的な態様において、本発明の抗体は、それぞれSEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2およびSEQ ID NO: 3の配列に含まれる3つのエピトープと特異的に結合する。

40

【0049】

1つの態様において、本発明は、前記の態様のいずれか1つに開示された任意の機能的に同等な抗体またはその部分を含むIL-18特異的抗体であって、SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5およびSEQ ID NO: 6からなる群より選択される単一のエピトープ、2つのエピトープの組み合わせまたは3つのエピトープの組み合わせと特異的に結合する抗体を提供する。

【0050】

特に、本発明はさらに、前記エピトープがSEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5またはSEQ ID NO: 6に描写された配列に対して90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%の配列同一性を有する配列を有する、前記任意の機能的に同等な抗体またはその部分を含むIL-18特異的抗体に関する。

50

【 0 0 5 1 】

1つの具体的な態様において、本発明の抗体は、SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5およびSEQ ID NO: 6に描写された配列の群から選択される配列に含まれる単一のエピトープと特異的に結合する。

【 0 0 5 2 】

もう1つの具体的な態様において、本発明の抗体は、SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5およびSEQ ID NO: 6に描写された配列の群から選択される配列に含まれる2つのエピトープと特異的に結合する。

【 0 0 5 3 】

特に、抗体は、(a)それぞれSEQ ID NO: 4およびSEQ ID NO: 5、(b)それぞれSEQ ID NO: 4およびSEQ ID NO: 6、(c)それぞれSEQ ID NO: 5およびSEQ ID NO: 6、の配列に含まれる2つのエピトープと結合する。 10

【 0 0 5 4 】

もう1つの具体的な態様において、本発明の抗体は、それぞれSEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5およびSEQ ID NO: 6の配列に含まれる3つのエピトープと特異的に結合する。

【 0 0 5 5 】

1つの具体的な態様において、任意の機能的に同等な抗体またはその抗原結合部分を含む、本明細書においてさまざまな態様に開示される本発明による抗体は、それぞれSEQ ID NO: 10、12、14、16、17、19、22、24および26に示された軽鎖可変領域の少なくとも1つ、少なくとも2つもしくは3つすべての相補性決定領域(CDR)、ならびに/または、それぞれSEQ ID NO: 9、11、13、15、18、20、21、23および25に示された重鎖可変領域の少なくとも1つ、少なくとも2つもしくは3つすべての相補性決定領域(CDR)を含み、ここで前記抗体、同等な抗体またはその抗原結合部分は、遊離IL-18タンパク質と、特にIL-18BPの結合部位またはIL-18BPの結合部位の近傍で結合するが、IL-18 / IL-18BP複合体とは結合しない。 20

【 0 0 5 6 】

特に、任意の機能的に同等な抗体またはその抗原結合部分を含む、本明細書においてさまざまな態様に開示される本発明による抗体は、それぞれSEQ ID NO: 10、12、14、16、17、19、22、24および26に示された軽鎖可変領域の相補性決定領域(CDR)ならびにそれぞれSEQ ID NO: 9、11、13、15、18、20、21、23および25に示された重鎖可変領域の相補性決定領域(CDR)を含み、ここで前記抗体、同等な抗体またはその抗原結合部分は、遊離IL-18タンパク質と、特にIL-18BPの結合部位またはIL-18BPの結合部位の近傍で結合するが、IL-18 / IL-18BP複合体とは意味のある程度では結合しない。 30

【 0 0 5 7 】

1つの具体的な態様において、任意の機能的に同等な抗体またはその抗原結合部分を含む、本明細書においてさまざまな態様に開示される本発明による抗体は、図11に示された軽鎖可変領域の少なくとも1つ、少なくとも2つもしくは3つすべての相補性決定領域(CDR)、ならびに/または図11に示された重鎖可変領域の少なくとも1つ、少なくとも2つまたは3つすべての相補性決定領域(CDR)を含み、ここで前記抗体、同等な抗体またはその抗原結合部分は、遊離IL-18タンパク質と、特にIL-18BPの結合部位またはIL-18BPの結合部位の近傍で結合するが、IL-18 / IL-18BP複合体とは結合しない。 40

【 0 0 5 8 】

特に、任意の機能的に同等な抗体またはその抗原結合部分を含む、本明細書においてさまざまな態様に開示される本発明による抗体は、図11に示された軽鎖可変領域の相補性決定領域(CDR)および図11に示された重鎖可変領域の相補性決定領域(CDR)を含み、ここで前記抗体、同等な抗体またはその抗原結合部分は、遊離IL-18タンパク質と、特にIL-18BPの結合部位またはIL-18BPの結合部位の近傍で結合するが、IL-18 / IL-18BP複合体とは意味のある程度では結合しない。

【 0 0 5 9 】

本発明の1つの具体的な態様において、相補性決定領域(CDR)は、Kabatにおけるよう 50

な可変ドメイン残基の番号付けに従って決定される。

【 0 0 6 0 】

本発明のもう1つの具体的な態様において、相補性決定領域（CDR）は、Chothiaにおけるような可変ドメイン残基の番号付けに従って決定される。

【 0 0 6 1 】

本発明のもう1つの具体的な態様において、相補性決定領域（CDR）は、IMGT方式（IMGT system）によって決定される。

【 0 0 6 2 】

任意の機能的に同等な抗体またはその抗原結合部分を含む、本明細書においてさまざまな態様に開示される本発明による抗体は、以下の通りの相補性決定領域（CDR）を含む：

a. それぞれSEQ ID NO: 27、SEQ ID NO: 28およびSEQ ID NO: 29に示された配列を有する重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR 3；ならびにそれぞれSEQ ID NO: 30、SEQ ID NO: 31およびSEQ ID NO: 32に示された配列を有する軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR 3；または

b. それぞれSEQ ID NO: 33、SEQ ID NO: 34およびSEQ ID NO: 35に示された配列を有する重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR 3；ならびにそれぞれSEQ ID NO: 36、SEQ ID NO: 37およびSEQ ID NO: 38に示された配列を有する軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR 3；または

c. それぞれSEQ ID NO: 39、SEQ ID NO: 40およびSEQ ID NO: 41に示された配列を有する重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR 3；ならびにそれぞれSEQ ID NO: 42、SEQ ID NO: 43およびSEQ ID NO: 44に示された配列を有する軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR 3；または

d. それぞれSEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 46およびSEQ ID NO: 47に示された配列を有する重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR 3；ならびにそれぞれSEQ ID NO: 48、SEQ ID NO: 49およびSEQ ID NO: 50に示された配列を有する軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR 3；または

e. それぞれSEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 46およびSEQ ID NO: 47に示された配列を有する重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR 3；ならびにそれぞれSEQ ID NO: 51、SEQ ID NO: 52およびSEQ ID NO: 53に示された配列を有する軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR 3；または

f. それぞれSEQ ID NO: 54、SEQ ID NO: 55およびSEQ ID NO: 56に示された配列を有する重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR 3；ならびにそれぞれSEQ ID NO: 57、SEQ ID NO: 58およびSEQ ID NO: 59に示された配列を有する軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR 3；または

g. それぞれSEQ ID NO: 60、SEQ ID NO: 61およびSEQ ID NO: 62に示された配列を有する重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR 3；ならびにそれぞれSEQ ID NO: 66、SEQ ID NO: 67およびSEQ ID NO: 68に示された配列を有する軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR 3；または

h. それぞれSEQ ID NO: 63、SEQ ID NO: 64およびSEQ ID NO: 65に示された配列を有する重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR 3；ならびにそれぞれSEQ ID NO: 66、SEQ ID NO: 67およびSEQ ID NO: 68に示された配列を有する軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR 3；または

i. それぞれSEQ ID NO: 69、SEQ ID NO: 70およびSEQ ID NO: 71に示された配列を有する重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR 3；ならびにそれぞれSEQ ID NO: 72、SEQ ID NO: 73およびSEQ ID NO: 74に示された配列を有する軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR 3；または

j. それぞれSEQ ID NO: 75、SEQ ID NO: 78およびSEQ ID NO: 77に示された配列を有する重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR 3；ならびにそれぞれSEQ ID NO: 78、SEQ ID NO: 79およびSEQ ID NO: 80に示された配列を有する軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR 3

、

10

20

30

40

50

k. 図11に示された配列を有する重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR 3；ならびに図11に示された配列を有する軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR 3。

【0063】

本発明の1つの態様において、抗体は、CDR配列の1つまたは複数に、前記変異型CDRを組み入れている抗体が、依然として遊離IL-18タンパク質と特にIL-18BPの結合部位またはIL-18BPの結合部位の近傍で結合し、IL-18 / IL-18BP複合体とは結合しないという、本発明による抗体の特異的結合活性を有する程度の差異を示す。

【0064】

本発明のもう1つの具体的な態様において、前記抗体はヒト抗体またはヒト化抗体、特に、CDRが1つ（または複数）のヒト免疫グロブリンに由来するヒト抗体「スカフォールド」に挿入されているヒト抗体またはヒト化抗体である。

10

【0065】

なおもう1つの具体的な態様において、本発明は、それぞれSEQ ID NO: 10、12、14、16、17、19、22、24、26および図11に示された配列に対して75%、80%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、100%の配列同一性を有する少なくとも軽鎖可変領域、ならびに / またはそれぞれSEQ ID NO: 9、11、13、15、18、20、21、23、25および図11に示された配列に対して75%、80%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、100%の配列同一性を有する少なくとも重鎖可変領域を含む、任意の機能的に同等な抗体またはその抗原結合部分を含む抗体を提供し、ここで前記抗体、同等な抗体またはその抗原結合部分は、遊離IL-18タンパク質と、特にIL-18BPの結合部位またはIL-18BPの結合部位の近傍で結合するが、IL-18 / IL-18BP複合体とは結合しない。

20

【0066】

なおもう1つの具体的な態様において、本発明は、それぞれSEQ ID NO: 10、12、14、16、17、19、22、24、26および図11に示された配列に対して75%、80%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、100%の配列同一性を有する少なくとも軽鎖可変領域、ならびに / またはそれぞれSEQ ID NO: 9、11、13、15、18、20、21、23、25および図11に示された配列に対して75%、80%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、100%の配列同一性を有する少なくとも重鎖可変領域を含み、ただし軽鎖可変領域および / または重鎖可変領域のCDRの配列が変化せずに保たれることを条件とする、任意の機能的に同等な抗体またはその抗原結合部分を含む抗体を提供し、ここで前記抗体、同等な抗体またはその抗原結合部分は、遊離IL-18タンパク質と、特にIL-18BPの結合部位またはIL-18BPの結合部位の近傍で結合するが、IL-18 / IL-18BP複合体とは結合しない。

30

【0067】

1つの態様において、本発明は、前記の態様のいずれか1つに提示された使用のための任意の機能的に同等な抗体またはその部分を含むIL-18特異的抗体を提供し、ここで前記抗体またはその部分はモノクローナル抗体またはポリクローナル抗体である。

40

【0068】

1つの特定の態様において、本発明は、前記の態様のいずれか1つに提示された使用のための任意の機能的に同等な抗体またはその部分を含むIL-18特異的抗体を提供し、ここで前記抗体またはその部分はキメラ抗体、単鎖抗体、二重特異性抗体、サル化抗体、ヒト抗体およびヒト化抗体である。

【0069】

特に、前記抗体は、重鎖および軽鎖可変領域のフレームワークドメインおよび定常ドメインならびに / または重鎖および軽鎖定常領域におけるある特定のアミノ酸が、ヒトにおける免疫応答を回避もしくは抑止するために突然変異しているヒト化抗体、特にヒト化抗体である。

50

【 0 0 7 0 】

特に、本発明による任意の機能的に同等な抗体またはその抗原結合部分を含むIL-18特異的抗体は、競合的ELISAによる判定で、IL-18 / IL-18BP複合体と、0.01%以下～0.05%以下、特に0.1%以下～0.2%以下、特に0.2%以下～0.5%以下、特に0.5%以下～1%以下、特に1%以下～2%以下の交差反応性を示す。

【 0 0 7 1 】

1つの具体的な態様において、本発明による任意の機能的に同等な抗体またはその抗原結合部分を含むIL-18特異的抗体は、競合的ELISAによる判定で、IL-18 / IL-18BP複合体と0.1%以下の交差反応性を示す。

【 0 0 7 2 】

もう1つの特定の態様において、本発明は、前記の態様のいずれか1つに開示された任意の機能的に同等な抗体またはその部分を含むIL-18特異的抗体を提供し、ここで前記抗体またはその部分はヒトIL-18と結合する。

【 0 0 7 3 】

本発明のさらにもう1つの目的は、IL-18受容体に対するIL-18の結合サブユニット α (IL-18R α) および β (IL-18R β)、特にIL-18R α に対する結合が、少なくとも5%、特に少なくとも10%、特に少なくとも15%、特に少なくとも20%、特に少なくとも25%、特に少なくとも30%、特に少なくとも40%、特に少なくとも45%、特に少なくとも50%、特に少なくとも55%、特に少なくとも60%、特に少なくとも65%、特に少なくとも70%、特に少なくとも75%、特に少なくとも80%、特に少なくとも85%、特に少なくとも90%、特に少なくとも95%、特に96%、特に97%、特に98%、特に99%、特に100%低下している、前記の態様のいずれか1つに開示された任意の機能的に同等な抗体またはその部分を含むIL-18特異的抗体を提供することである。

【 0 0 7 4 】

本発明の1つのさらなる目的は、健常対照対象の体液中のレベルと比較して、身体試料中、特に体液中の遊離IL-18が異常レベルである、かつ/または遊離IL-18 / IL-18BPが異常な比であると診断された対象の集団における、IL-18に関連した疾患または障害の治療に用いるための、遊離IL-18特異的結合分子、特にIL-18阻害剤、特にIL-18BP、特に前記の態様のいずれか1つに開示された任意の機能的に同等な抗体またはその部分を含むIL-18特異的抗体であって、前記遊離IL-18特異的結合分子、阻害剤、IL-18BPまたはIL-18特異的抗体またはその部分が、IL-18受容体 (IL-18R) に対するIL-18の結合、特にIL-18R α に対する遊離IL-18の結合を制限するかまたは妨げることによって遊離IL-18の影響を中和する、IL-18特異的抗体を提供することである。

【 0 0 7 5 】

1つの態様において、本発明は、前記の態様のいずれか1つに開示された任意の機能的に同等な抗体またはその部分を含むIL-18特異的抗体であって、前記抗体またはその部分が

a) SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2およびSEQ ID NO: 3に描写された配列の群から選択される配列に含まれる、単一のエピトープ、2つのエピトープの組み合わせまたは3つのエピトープの組み合わせと特異的に結合する；ならびに/または

b) SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5またはSEQ ID NO: 6に描写された配列に対して90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%の配列同一性を有するエピトープと特異的に結合する；ならびに

c) IL-18BPの結合部位またはIL-18BPの結合部位の近傍でIL-18と特異的に結合する；ならびに

d) 遊離IL-18タンパク質とは特異的に結合するが、IL-18 / IL-18BP複合体とは結合しない；ならびに

e) IL-18に対するIL-18BPの結合を立体的に妨害する；ならびに

f) IL-18受容体に対するIL-18の結合、特にIL-18R α に対する結合を、少なくとも5%、特に少なくとも10%、特に少なくとも15%、特に少なくとも20%、特に少なくとも25%、

10

20

30

40

50

特に少なくとも30%、特に少なくとも40%、特に少なくとも45%、特に少なくとも50%、特に少なくとも55%、特に少なくとも60%、特に少なくとも65%、特に少なくとも70%、特に少なくとも75%、特に少なくとも80%、特に少なくとも85%、特に少なくとも90%、特に少なくとも95%、特に100%低下させる、IL-18特異的抗体を提供する。

【0076】

特に、上記に具体的に定義された抗体は、競合的ELISAによる判定で、IL-18 / IL-18BP複合体と、0.01%以下～0.05%以下、特に0.1%以下～0.2%以下、特に0.2%以下～0.5%以下、特に0.5%以下～1%以下、特に1%以下～2%以下の交差反応性を示す。

【0077】

本発明のある態様において、さまざまな態様のいずれか1つに開示されたIL-18BPおよび / または遊離IL-18特異的抗体を、IL-18阻害剤として用いることができる。 10

【0078】

本発明の他のある態様において、さまざまな態様のいずれか1つに開示されたIL-18BPおよび / または遊離IL-18特異的抗体は、身体試料中、特に気管支肺胞洗浄液 (BALF) 循環液、分泌液、生検組織および均質化組織、特に血清、尿、涙液、唾液、胆汁、汗、発散物、呼気、痰、気管支肺胞液、皮脂、細胞、腺、粘膜および組織分泌物からなる群より選択される試料中の遊離IL-18を検出するためのアッセイにおいて、捕捉分子として用いることができる。

【0079】

1つの態様において、本発明は、本明細書においてさまざまな態様に開示される本発明による抗体をコードするポリヌクレオチドに関する。 20

【0080】

1つの態様において、ポリヌクレオチドは、SEQ ID NO: 9、11、13、15、18、20、21、23、25および図11に示された可変重鎖をコードする。

【0081】

1つの態様において、ポリヌクレオチドは、SEQ ID NO: 10、12、14、16、17、19、22、24、26および図11に示された可変軽鎖をコードする。

【0082】

1つの態様において、ポリヌクレオチドは、SEQ ID NO: 27～80に示されたCDR領域をコードする。 30

【0083】

特に、本発明は、図11に示された配列に対して75%、80%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、100%の配列同一性を有する配列を有する、本発明による抗体の重鎖および / または軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチドに関する。

【0084】

さらに、本発明はまた、阻害剤がIL-18結合タンパク質 (IL-18BP)、特にヒトIL-18BP (hIL-18 BP)、特に任意の機能的同等物またはその部分を含むIL-18BP、特にSEQ ID NO: 7に示されたIL-18BPである、前記の態様のいずれか1つに提示された使用のための本発明によるIL-18阻害剤も提供する。 40

【0085】

また、IL-18BPをコードする転写変異体も含まれる。

【0086】

1つの態様において、本発明は、前記の態様のいずれか1つに提示された使用のためのIL-18阻害剤であって、SEQ ID NO: 7に描写された配列に対して80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%の配列同一性を有するIL-18結合タンパク質 (IL-18BP) である阻害剤を提供する。

【0087】

本発明のさらにもう1つの目的は、治療が前記疾患または障害に伴う症状の予防、停止、緩和または好転を含む、前記の態様のいずれか1つに提示された使用のためのIL-18阻害 50

剤を提供することである。

【0088】

1つのさらなる態様において、本発明は、IL-18の結合、特にIL-18Rに対する遊離IL-18の結合、中でも特にIL-18R α に対する遊離IL-18の結合が制限または阻害される、前記の態様のいずれか1つに提示された使用のためのIL-18阻害剤を提供する。

【0089】

もう1つの態様において、本発明は、IL-18依存的な下流シグナル伝達経路が改変される、特に阻害される、前記の態様のいずれか1つに提示された使用のためのIL-18阻害剤を提供する。

【0090】

なおもう1つの態様において、本発明は、前記疾患または障害に罹患した未治療対象と比較して、IFN γ 、IL-13またはIL-17Aの発現増大が改変される、特に阻害される、前記の態様のいずれか1つに提示された使用のためのIL-18阻害剤を提供する。

【0091】

本発明のなおもう1つの目的は、IL-18阻害剤が、組織中および血流中の過剰な遊離IL-18を捕捉することによってIL-18/IL-18BP不均衡を補正する、前記の態様のいずれか1つに提示された使用のためのIL-18阻害剤を提供することである。

【0092】

1つの態様において、本発明は、特に肺気道内でのG-CSF放出の減弱化を通じて、好中球の肺への浸潤を阻害する、前記の態様のいずれか1つに提示された使用のためのIL-18阻害剤を提供する。

【0093】

本発明のさらにもう1つの態様は、完全長タンパク質またはムテイン、機能的誘導体、機能的断片、生物活性ペプチド、一部分、循環置換誘導体、融合タンパク質、アイソフォームまたはそれらの塩である、前記の態様のいずれか1つに提示された使用のためのIL-18阻害剤を提供することである。

【0094】

本発明はまた、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、心疾患、眼球乾燥症および/またはII型糖尿病の治療に用いるための、前記の態様のいずれか1つに開示されたIL-18阻害剤、特にIL-18BP、特にアンタゴニスト抗体も提供する。

【0095】

本発明はまた、慢性閉塞性肺疾患（COPD）の治療に用いるための、前記の態様のいずれか1つに開示されたIL-18阻害剤、特にIL-18BP、特にアンタゴニスト抗体も提供する。

【0096】

本発明はまた、心疾患の治療に用いるための、前記の態様のいずれか1つに開示されたIL-18阻害剤、特にIL-18BP、特にアンタゴニスト抗体も提供する。

【0097】

本発明はまた、眼球乾燥症の治療に用いるための、前記の態様のいずれか1つに開示されたIL-18阻害剤、特にIL-18BP、特にアンタゴニスト抗体も提供する。

【0098】

本発明はまた、筋萎縮性側索硬化症（ALS）の治療に用いるための、前記の態様のいずれか1つに開示されたIL-18阻害剤、特にIL-18BP、特にアンタゴニスト抗体も提供する。

【0099】

本発明はまた、II型糖尿病の治療に用いるための、前記の態様のいずれか1つに開示されたIL-18阻害剤、特にアンタゴニスト抗体、特にIL-18BPも提供する。

【0100】

本発明はまた、成人スティル病の治療に用いるための、前記の態様のいずれか1つに開示されたIL-18阻害剤、特にIL-18BP、特にアンタゴニスト抗体も提供する。

【0101】

本発明はまた、輸血関連肺傷害の治療に用いるための、前記の態様のいずれか1つに開

10

20

30

40

50

示されたIL-18阻害剤、特にIL-18BP、特にアンタゴニスト抗体も提供する。

【0102】

本発明はまた、若年性スティル病の治療に用いるための、前記の態様のいずれか1つに開示されたIL-18阻害剤、特にIL-18BP、特にアンタゴニスト抗体も提供する。

【0103】

本発明はまた、気管支肺異形成症（BPD）の治療に用いるための、前記の態様のいずれか1つに開示されたIL-18阻害剤、特にIL-18BP、特にアンタゴニスト抗体も提供する。

【0104】

本発明はまた、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）の治療に用いるための、前記の態様のいずれか1つに開示されたIL-18阻害剤、特にIL-18BP、特にアンタゴニスト抗体も提供する。

10

【0105】

本発明はまた、間質性肺疾患（ILD）の治療に用いるための、前記の態様のいずれか1つに開示されたIL-18阻害剤、特にIL-18BP、特にアンタゴニスト抗体も提供する。

【0106】

本発明はまた、特発性肺線維症の治療に用いるための、前記の態様のいずれか1つに開示されたIL-18阻害剤、特にIL-18BP、特にアンタゴニスト抗体も提供する。

【0107】

本発明はまた、嚢胞性線維症の治療に用いるための、前記の態様のいずれか1つに開示されたIL-18阻害剤、特にIL-18BP、特にアンタゴニスト抗体も提供する。

【0108】

本発明はまた、肺動脈高血圧症の治療に用いるための、前記の態様のいずれか1つに開示されたIL-18阻害剤、特にアンタゴニスト抗体、特にIL-18BPも提供する。

20

【0109】

本発明はまた、喘息の治療に用いるための、前記の態様のいずれか1つに開示されたIL-18阻害剤、特にIL-18BP、アンタゴニスト抗体も提供する。

【0110】

本発明はまた、気管支拡張症の治療に用いるための、前記の態様のいずれか1つに開示されたIL-18阻害剤、特にIL-18BP、特にアンタゴニスト抗体も提供する。

【0111】

本発明はまた、心不全の治療に用いるための、前記の態様のいずれか1つに開示されたIL-18阻害剤、特にIL-18BP、特にアンタゴニスト抗体も提供する。

30

【0112】

本発明はまた、角膜炎の治療に用いるための、前記の態様のいずれか1つに開示されたIL-18阻害剤、特にIL-18BP、特にアンタゴニスト抗体も提供する。

【0113】

本発明はまた、角膜潰瘍の治療に用いるための、前記の態様のいずれか1つに開示されたIL-18阻害剤、特にIL-18BP、アンタゴニスト抗体も提供する。

【0114】

本発明はまた、角膜血管新生の治療に用いるための、前記の態様のいずれか1つに開示されたIL-18阻害剤、特にIL-18BP、特にアンタゴニスト抗体も提供する。

40

【0115】

本発明はまた、病的眼球内血管新生の治療に用いるための、前記の態様のいずれか1つに開示されたIL-18阻害剤、特にIL-18BP、特にアンタゴニスト抗体も提供する。

【0116】

本発明はまた、虹彩炎の治療に用いるための、前記の態様のいずれか1つに開示されたIL-18阻害剤、特にIL-18BP、特にアンタゴニスト抗体も提供する。

【0117】

本発明はまた、緑内障の治療に用いるための、前記の態様のいずれか1つに開示されたIL-18阻害剤、特にアンタゴニスト抗体、特にIL-18BPも提供する。

【0118】

50

本発明はまた、黄斑変性の治療に用いるための、前記の態様のいずれか1つに開示されたIL-18阻害剤、特にIL-18BP、特にアンタゴニスト抗体も提供する。

【0119】

本発明はまた、シェーグレン症候群の治療に用いるための、前記の態様のいずれか1つに開示されたIL-18阻害剤、特にIL-18BP、特にアンタゴニスト抗体も提供する。

【0120】

本発明はまた、自己免疫性ブドウ膜炎の治療に用いるための、前記の態様のいずれか1つに開示されたIL-18阻害剤、特にアンタゴニスト抗体、特にIL-18BPも提供する。

【0121】

本発明はまた、ベーチェット病の治療に用いるための、前記の態様のいずれか1つに開示されたIL-18阻害剤、特にIL-18BP、特にアンタゴニスト抗体も提供する。

10

【0122】

本発明はまた、結膜炎の治療に用いるための、前記の態様のいずれか1つに開示されたIL-18阻害剤、特にIL-18BP、特にアンタゴニスト抗体も提供する。

【0123】

本発明はまた、眼瞼皮膚炎の治療に用いるための、前記の態様のいずれか1つに開示されたIL-18阻害剤、特にIL-18BP、特にアンタゴニスト抗体も提供する。

【0124】

本発明はまた、非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）の治療に用いるための、前記の態様のいずれか1つに開示されたIL-18阻害剤、特にIL-18BP、特にアンタゴニスト抗体も提供する。

20

【0125】

本発明はまた、脂肪性肝炎の治療に用いるための、前記の態様のいずれか1つに開示されたIL-18阻害剤、特にIL-18BP、特にアンタゴニスト抗体も提供する。

【0126】

本発明はまた、実質臓器移植および血液移植の治療に用いるための、前記の態様のいずれか1つに開示されたIL-18阻害剤、特にIL-18BP、特にアンタゴニスト抗体も提供する。

【0127】

本発明はまた、虚血再灌流障害の治療に用いるための、前記の態様のいずれか1つに開示されたIL-18阻害剤、特にIL-18BP、特にアンタゴニスト抗体も提供する。

30

【0128】

本発明はまた、家族性地中海熱の治療に用いるための、前記の態様のいずれか1つに開示されたIL-18阻害剤、特にIL-18BP、特にアンタゴニスト抗体も提供する。

【0129】

本発明はまた、腫瘍壊死因子受容体1関連周期性症候群の治療に用いるための、前記の態様のいずれか1つに開示されたIL-18阻害剤、特にIL-18BP、特にアンタゴニスト抗体も提供する。

【0130】

本発明はまた、クリオピリン関連周期性発熱症候群の治療に用いるための、前記の態様のいずれか1つに開示されたIL-18阻害剤、特にIL-18BP、特にアンタゴニスト抗体も提供する。

40

【0131】

本発明はまた、高IgD症候群の治療に用いるための、前記の態様のいずれか1つに開示されたIL-18阻害剤、特にIL-18BP、特にアンタゴニスト抗体も提供する。

【0132】

本発明はまた、痛風の治療に用いるための、前記の態様のいずれか1つに開示されたIL-18阻害剤、特にIL-18BP、特にアンタゴニスト抗体も提供する。

【0133】

本発明はまた、シュニッツラー症候群の治療に用いるための、前記の態様のいずれか1つに開示されたIL-18阻害剤、特にIL-18BP、特にアンタゴニスト抗体も提供する。

50

【0134】

本発明はまた、ウェゲナー肉芽腫症の治療に用いるための、前記の態様のいずれか1つに開示されたIL-18阻害剤、特にIL-18BP、特にアンタゴニスト抗体も提供する。

【0135】

本発明はまた、橋本甲状腺炎の治療に用いるための、前記の態様のいずれか1つに開示されたIL-18阻害剤、特にIL-18BP、特にアンタゴニスト抗体も提供する。

【0136】

本発明はまた、クローン病の治療に用いるための、前記の態様のいずれか1つに開示されたIL-18阻害剤、特にIL-18BP、特にアンタゴニスト抗体も提供する。

【0137】

本発明はまた、潰瘍性大腸炎の治療に用いるための、前記の態様のいずれか1つに開示されたIL-18阻害剤、特にIL-18BP、特にアンタゴニスト抗体も提供する。

【0138】

本発明はまた、免疫グロブリン-4 (IgG4) 関連疾患の治療に用いるための、前記の態様のいずれか1つに開示されたIL-18阻害剤、特にIL-18BP、特にアンタゴニスト抗体も提供する。

【0139】

本発明はまた、幹細胞療法の治療に用いるための、前記の態様のいずれか1つに開示されたIL-18阻害剤、特にIL-18BP、特にアンタゴニスト抗体も提供する。

【0140】

もう1つの態様において、本発明は、前記疾患または障害が、喫煙または副流煙曝露、特にタバコ煙曝露によって誘導される、前記の態様のいずれか1つに提示された使用のための前記の態様のいずれか1つに開示されたIL-18阻害剤、特にIL-18BP、特にアンタゴニスト抗体を提供する。

【0141】

もう1つの態様において、本発明は、前記疾患または障害がウイルス感染によって誘導される、前記の態様のいずれか1つに提示された使用のための前記の態様のいずれか1つに開示されたIL-18阻害剤、特にIL-18BP、特にアンタゴニスト抗体を提供する。

【0142】

さらに、本発明はまた、前記疾患または障害が、気腫、組織炎症、組織破壊、肺切除、脈管構造の消失、粘膜化生、心肥大、肺組織におけるVEGFの減少、肺血管喪失、血管筋層化、コラーゲン沈着、肺内異常エラスチン層、線維性気道リモデリング、気胞拡大、気道および肺血管の慢性リモデリング、ならびに肺機能低下からなる群より選択される炎症および関連併存症のIL-18により誘導される全身症状発現である、前記の態様のいずれか1つに提示された使用のための前記の態様のいずれか1つに開示されたIL-18阻害剤、特にIL-18BP、特にアンタゴニスト抗体も提供する。

【0143】

本発明のさらにもう1つの目的は、IL-18の結合、特にIL-18Rに対する遊離IL-18の結合、中でも特にIL-18R α に対する遊離IL-18の結合が制限または阻害される、前記の態様のいずれか1つに提示された使用のための前記の態様のいずれか1つに開示されたIL-18阻害剤、特にIL-18BP、特にアンタゴニスト抗体を提供することである。

【0144】

本発明のさらにもう1つの目的は、IL-18依存的な下流シグナル伝達経路が改変される、特に阻害される、前記の態様のいずれか1つに提示された使用のための前記の態様のいずれか1つに開示されたIL-18阻害剤、特にIL-18BP、特にアンタゴニスト抗体を提供することである。

【0145】

本発明のさらにもう1つの目的は、前記疾患または障害に罹患した未治療対象と比較して、IFN γ 、IL-13またはIL-17Aの発現増大が改変される、特に阻害される、前記の態様のいずれか1つに提示された使用のための前記の態様のいずれか1つに開示されたIL-18阻害

10

20

30

40

50

剤、特にIL-18BP、特にアンタゴニスト抗体を提供することである。

【0146】

1つの態様において、本発明は、IL-18阻害剤が、組織中および血流中の過剰な遊離IL-18を捕捉することによってIL-18 / IL-18BP不均衡を補正する、前記の態様のいずれか1つに提示された使用のための前記の態様のいずれか1つに開示されたIL-18阻害剤、特にIL-18BP、特にアンタゴニスト抗体を提供する。

【0147】

もう1つの態様において、本発明は、治療が前記疾患または障害に伴う症状の予防、停止、緩和または好転を含む、前記の態様のいずれか1つに提示された使用のための前記の態様のいずれか1つに開示されたIL-18阻害剤、特にIL-18BP、特にアンタゴニスト抗体を提供する。

10

【0148】

さらに、本発明はまた、前記の態様のいずれか1つに定義された疾患もしくは障害に罹患しているか、またはそのような疾患もしくは障害を発症する素因を有する対象における、前記の態様のいずれか1つに定義された疾患または障害の治療に用いるための薬学的組成物であって、前記の態様のいずれか1つに開示されたIL-18阻害剤、特にIL-18BP、特にアンタゴニスト抗体を、特に薬学的に許容される担体および / または添加剤とともに、特に予防的および / または治療的有效量で含む組成物を提供する。

【0149】

特に、本発明は、炎症誘発性サイトカインもしくはその機能的断片のもう1つの阻害剤、または炎症誘発性サイトカインもしくはその機能的断片の前記阻害剤のインサイチュー発現を誘導する調節因子、併用治療薬、例えば抗炎症薬、気管支拡張薬、抗ヒスタミン薬、うっ血除去薬もしくは鎮咳薬物質などを任意でさらに提供する、前記の態様の薬学的組成物を提供する。

20

【0150】

1つの態様において、本発明は、薬学的に許容される担体および / または添加剤を含む、前記の態様のいずれか1つに開示された薬学的組成物を提供する。

【0151】

1つの具体的な態様において、本発明は、前記の態様の1つまたは複数に開示されたインターロイキン-18結合タンパク質 (IL-18BP) を、特に薬学的に許容される担体および / または添加剤とともに、特に予防的および / または治療的有效量で含む、前記の態様のいずれか1つに定義された疾患もしくは障害に罹患しているか、またはそのような疾患もしくは障害を発症する素因を有する対象における、前記の態様のいずれか1つに定義された疾患または障害の治療に用いるための薬学的組成物を提供する。

30

【0152】

もう1つの具体的な態様において、本発明は、競合的ELISAによる判定で、IL-18 / IL-18BP複合体と、0.01%以下 ~ 0.05%以下、特に0.1%以下 ~ 0.2%以下、特に0.2%以下 ~ 0.5%以下、特に0.5%以下 ~ 1%以下、特に1%以下 ~ 2%以下の交差反応性を示す、前記の態様のいずれか1つに開示された遊離IL-18特異的アンタゴニスト抗体、特に本発明による任意の機能的に同等な抗体またはその部分を含む遊離IL-18特異的アンタゴニスト抗体を、特に薬学的に許容される担体および / または添加剤とともに、特に予防的および / または治療的有效量で含む、前記の態様のいずれか1つに定義された疾患もしくは障害に罹患しているか、またはそのような疾患もしくは障害を発症する素因を有する対象における、前記の態様のいずれか1つに定義された疾患または障害の治療に用いるための薬学的組成物を提供する。

40

【0153】

1つの特定の態様において、本発明は、炎症誘発性サイトカインもしくはその機能的断片のもう1つの阻害剤、または炎症誘発性サイトカインもしくはその機能的断片の前記阻害剤のインサイチュー発現を誘導する調節因子、併用治療薬、例えば抗炎症薬、気管支拡張薬、抗ヒスタミン薬、うっ血除去薬もしくは鎮咳薬物質などを任意でさらに提供する、

50

前記の態様の薬学的組成物を提供する。

【0154】

本発明のさらにもう1つの目的は、薬学的に許容される担体および/または添加剤を含む、前記の態様のいずれか1つに開示された薬学的組成物を提供することである。

【0155】

本発明はさらに、前記の態様で定義された疾患もしくは障害に罹患しているか、またはそのような疾患もしくは障害を発症する素因を有する対象に投与されると、前記の態様のいずれか1つに開示された疾患または障害の治療に用いるためのIL-18阻害剤のインサイチュー発現が導かれる、前記の態様のいずれか1つに開示されたIL-18阻害剤のコード配列を含む発現ベクターまたはIL-18アンチセンス発現ベクターを開示する。

10

【0156】

本発明はさらに、本発明の態様において定義された疾患もしくは障害に罹患しているか、またはそのような疾患もしくは障害を発症する素因を有する対象に投与されると、前記の態様のいずれか1つに定義された疾患または障害の治療に用いるためのIL-18の発現のインサイチュー阻害が導かれる、IL-18アンチセンス発現ベクターを含む発現ベクターを開示する。

【0157】

本発明はさらに、前記の態様のいずれか1つに開示された疾患もしくは障害に罹患しているか、またはそのような疾患もしくは障害を発症する素因を有する対象に投与されると、前記の態様のいずれか1つに開示されたIL-18阻害剤の発現を制御する上流シグナル伝達経路をモジュレートする前記調節因子のインサイチュー発現が導かれ、特に前記調節因子が前記の態様のいずれか1つに開示された疾患または障害の治療に用いるためのIL-18阻害剤の細胞性発現を誘導する、調節因子のコード配列を含む発現ベクターを開示する。

20

【0158】

特に、前記の態様のいずれか1つに定義された疾患または障害の治療に用いるための前記の態様のいずれか1つに開示された前記発現ベクターは、前記の態様のいずれか1つに開示された疾患もしくは障害に罹患しているか、またはそのような疾患もしくは障害を発症する素因を有する対象に対して、単独で、または前記の態様のいずれか1つに開示されたIL-18阻害剤、前記の態様のいずれか1つに開示されたインターロイキン-18結合タンパク質(IL-18BP)もしくは前記の態様のいずれか1つに開示された薬学的組成物と組み合わせて投与される。

30

【0159】

本発明はさらに、前記の態様において定義された疾患もしくは障害に罹患しているか、またはそのような疾患もしくは障害を発症する素因を有する対象に投与されると、前記の態様のいずれか1つに定義された疾患または障害の治療に用いるためのIL-18BPのインサイチュー発現が導かれる、前記の態様のいずれか1つに開示されたIL-18BPのコード配列を含む発現ベクターを開示する。

【0160】

本発明はさらに、調節因子のコード配列を含む発現ベクターであって、前記の態様のいずれか1つに定義された疾患もしくは障害に罹患しているか、またはそのような疾患もしくは障害を発症する素因を有する対象に投与されると、前記の態様のいずれか1つに開示されたIL-18BPの発現を制御する上流シグナル伝達経路をモジュレートする前記調節因子のインサイチュー発現が導かれ、特に前記調節因子が前記の態様のいずれか1つに定義された疾患または障害の治療に用いるためのIL-18BPの細胞性発現を誘導する、発現ベクターを開示する。

40

【0161】

特に、前記の態様のいずれか1つに定義された疾患または障害の治療に用いるための前記の態様のいずれか1つに開示された前記発現ベクターは、前記の態様のいずれか1つに定義された疾患もしくは障害に罹患しているか、またはそのような疾患もしくは障害を発症する素因を有する対象に対して、単独で、または前記の態様のいずれか1つに開示されたI

50

L-18阻害剤、前記の態様のいずれか1つに開示されたインターロイキン-18結合タンパク質（IL-18BP）もしくは前記の態様のいずれか1つに開示された薬学的組成物と組み合わせて投与される。

【0162】

本発明のさらにもう1つの目的は、前記の態様のいずれか1つに提示された使用のための、IL-18阻害剤、特にIL-18BP、特に遊離IL-18特異的アンタゴニスト抗体、またはIL-18阻害剤、特にIL-18BP、特に遊離IL-18特異的アンタゴニスト抗体を含む薬学的組成物、または発現ベクターを提供することであって、それらは対象に対して、予防的および/または治療的有效量で、全身投与、鼻腔内投与、眼球内投与、硝子体内（intravitral）投与、点眼、頬側投与、経口投与、経粘膜投与、気管内投与、静脈内投与、皮下投与、尿路内投与、直腸内投与、腔内投与、舌下投与、気管支内投与、肺内投与、経皮投与または筋肉内投与、特に気管支肺投与によって投与される。

【0163】

特に、前記対象は哺乳動物であり、特に前記対象はヒトである。

【0164】

本発明はさらに、前記の態様のいずれか1つに定義された疾患もしくは障害に罹患しているか、またはそのような疾患もしくは障害を発症する素因を有する対象における前記の態様のいずれか1つに定義された疾患または障害を治療するための方法であって、前記対象に対して、前記の態様のいずれか1つに開示されたIL-18阻害剤、特にIL-18BP、特に遊離IL-18特異的アンタゴニスト抗体、またはIL-18阻害剤、特にIL-18BP、特に遊離IL-18アンタゴニスト特異的抗体を含む薬学的組成物、または発現ベクターの治療的または予防的有效量を投与する段階を含む方法に関する。

【0165】

本発明はさらに、試料中またはインサイチューの遊離IL-18タンパク質に対する前記の態様のいずれか1つに記載の遊離IL-18特異的結合分子の特異的結合を検出する段階を含む、試料中またはインサイチューの遊離IL-18の量を決定する方法であって、

a) 遊離IL-18を含有する疑いのある試料または特定の身体部分もしくは身体部位を、遊離IL-18と特異的に結合するが、複合体中で結合しているIL-18とは結合せずに遊離IL-18に対する捕捉分子として機能する、前記の態様のいずれか1つに記載の遊離IL-18特異的結合分子と接触させる段階；

b) 遊離IL-18特異的結合分子を遊離IL-18と結合させる段階；

c) 遊離IL-18特異的結合分子に対するIL-18の結合を検出して、試料中の遊離IL-18の量を決定する段階、を含む方法に関する。

【0166】

もう1つの態様において、本発明は、試料中またはインサイチューの遊離IL-18タンパク質に対する前記の態様のいずれか1つに記載の遊離IL-18特異的結合分子の特異的結合を検出する段階を含む、患者における前記の態様のいずれか1つに定義された疾患または障害を診断する方法であって、

a) 遊離IL-18を含有する疑いのある試料または特定の身体部分もしくは身体部位を、遊離IL-18と特異的に結合するが、複合体中で結合しているIL-18とは結合せずに遊離IL-18に対する捕捉分子として機能する、前記の態様のいずれか1つに記載の遊離IL-18特異的結合分子と接触させる段階；

b) 遊離IL-18特異的結合分子を遊離IL-18と結合させる段階；

c) 遊離IL-18特異的結合分子に対するIL-18の結合を検出して、試料中の遊離IL-18の量を決定する段階、

d) 前記の態様のいずれか1つに定義された疾患または障害に罹患した対象の試料中の遊離IL-18の量を、健常対象の試料中の量と比較する段階、を含む方法を提供する。

【0167】

なおもう1つの態様において、本発明は、試料中またはインサイチューの遊離IL-18タンパク質に対する前記の態様のいずれか1つに記載の遊離IL-18特異的結合分子の特異的結合を検出する段階を含む、患者における前記の態様のいずれか1つに定義された疾患または障害に対する素因を診断するための方法であって、

a) 遊離IL-18を含有する疑いのある試料または特定の身体部分もしくは身体部位を、遊離IL-18と特異的に結合するが、複合体中で結合しているIL-18とは結合せずに遊離IL-18に対する捕捉分子として機能する、前記の態様のいずれか1つに記載の遊離IL-18特異的結合分子と接触させる段階；

b) 遊離IL-18特異的結合分子を遊離IL-18と結合させる段階；

c) 遊離IL-18特異的結合分子に対するIL-18の結合を検出して、試料中の遊離IL-18の量を決定する段階、

d) 前記の態様のいずれか1つに定義された疾患または障害に罹患した患者の試料中の遊離IL-18の量を、健常患者の試料中の量と比較する段階；

を含み、健常患者から得られた正常対照値と比較して試料中の前記遊離IL-18の量が多いことにより、前記患者が前記の態様のいずれか1つに定義された疾患または障害に罹患しているかまたはそれを発症するリスクがあることが示される、方法を提供する。

【0168】

本明細書にさらに含まれるのは、前記の態様のいずれか1つに記載のIL-18阻害剤、薬学的組成物または発現ベクターによる治療後の患者における微小残存疾患をモニターするための方法であって、

a) 遊離IL-18を含有する疑いのある試料または特定の身体部分もしくは身体部位を、遊離IL-18と特異的に結合するが、複合体中で結合しているIL-18とは結合せずに遊離IL-18に対する捕捉分子として機能する、前記の態様のいずれか1つに記載の遊離IL-18特異的結合分子と接触させる段階；

b) 遊離IL-18特異的結合分子を遊離IL-18と結合させる段階；

c) 遊離IL-18特異的結合分子に対するIL-18の結合を検出して、試料中の遊離IL-18の量を決定する段階、

d) 前記の態様のいずれか1つに定義された疾患または障害に罹患した患者の試料中の遊離IL-18の量を、健常患者の試料中の量と比較する段階；

を含み、健常患者から得られた正常対照値と比較して試料中の前記遊離IL-18の量が多いことにより、前記患者が微小残存疾患に依然として罹患していることが示される、方法である。

【0169】

本発明はさらに、前記の態様のいずれか1つに記載のIL-18阻害剤、薬学的組成物または発現ベクターによる治療に対する患者の反応性を予測するための方法であって、

a) 遊離IL-18を含有する疑いのある試料または特定の身体部分もしくは身体部位を、遊離IL-18と特異的に結合するが、複合体中で結合しているIL-18とは結合せずに遊離IL-18に対する捕捉分子として機能する、前記の態様のいずれか1つに記載の遊離IL-18特異的結合分子と接触させる段階；

b) 遊離IL-18特異的結合分子を遊離IL-18と結合させる段階；

c) 遊離IL-18特異的結合分子に対するIL-18の結合を検出して、試料中の遊離IL-18の量を決定する段階、

d) 前記の態様のいずれか1つに定義された疾患または障害に罹患した患者の試料中の遊離IL-18の量を、健常患者の試料中の量と比較する段階；

を含み、試料中の前記遊離IL-18の量が少ないことにより、前記患者が治療に反応する見込みが高いことが示される、方法に関する。

【0170】

これらの方法はいずれも、段階a)において、捕捉分子とは異なるIL-18BPの部位と結合するIL-18BP特異的結合分子を用いるさらなる段階を含んでよく、特に前記分子の1つはIL-18BPのIL-18結合部位と結合する。

10

20

30

40

50

【0171】

さらに、上記の方法はいずれも、段階a)において、IL-18BP特異的捕捉分子、および捕捉分子とは異なるIL-18BPの部位と結合するIL-18BP特異的検出分子、特に前記IL-18BP特異的分子の一方がIL-18BPのIL-18結合部位と結合するものを用いることによって、段階c)において、試料中の捕捉分子と結合している遊離および総IL-18ならびに遊離および総IL-18BPの量を決定することによって；ならびに、段階d)において、前記の態様のいずれか1つに定義された疾患または障害に罹患した患者の試料中の遊離および／または総IL-18ならびに遊離および／または総IL-18BPの量を健常患者の試料中の量と比較することによって、試料における遊離IL-18BPの存在を判定するさらなる段階をさらに含んでよい。

【0172】

上記の方法のいずれかに用いられる捕捉分子は、前記の態様のいずれか1つによる遊離IL-18特異的結合分子、特に本明細書に記載のIL-18BP、または本発明による本明細書に記載の遊離IL-結合抗体であってよい。

【0173】

上記の方法のいずれかに用いられる試料は、気管支肺胞洗浄液(BALF)循環液、分泌液、生検組織および均質化組織、特に血清、尿、涙液、唾液、胆汁、汗、発散物、呼気、痰、気管支肺胞液、皮脂、細胞、腺、粘膜および組織分泌物などからなる群より選択される試料であってよい。

【0174】

1つの態様において、本明細書に開示された疾患のいずれかに罹患した対象、特にヒトの試料中の遊離IL-18の量は、5pg/mL以上であり、かつ最大で10000pg/mLであるかまたはそれよりも高い。特に、罹患患者または対象からの試料中の遊離IL-18の前記高値レベルは、5pg/mL以上～10000pg/mLの範囲にあり、特に100pg/mL～10000pg/mLの範囲、特に200pg/mL～10000pg/mLの範囲、特に300pg/mL～10000pg/mLの範囲、特に400pg/mL～10000pg/mLの範囲、特に500pg/mL～10000pg/mLの範囲、特に600pg/mL～10000pg/mLの範囲、特に700pg/mL～10000pg/mLの範囲、特に800pg/mL～10000pg/mLの範囲、特に900pg/mL～10000pg/mLの範囲、特に1000～10000pg/mLの範囲、特に1500pg/mL～10000pg/mLの範囲、特に2000pg/mL～10000pg/mLの範囲、特に3000pg/mL～10000pg/mLの範囲、特に4000pg/mL～10000pg/mLの範囲、特に5000pg/mL～10000pg/mLの範囲にある。健常対象、特に健常ヒトの血清中の遊離IL-18の量は、5pg/mL以下、特に4pg/mL以下、特に1pg/mL以下、特に0.5pg/mL以下であり、特に検出レベル未満である。

【0175】

特に、本明細書に開示された疾患のいずれかに罹患した対象、特にヒトの単離された試料中の遊離IL-18の量は5pg/mL以上、かつ特に最大で10000pg/mLであり、一方、健常対象、特に健常ヒトの試料中の遊離IL-18の量は4pg/mL以下である。

【0176】

本発明のもう1つの態様においては、バイオマーカープロファイルを決定する段階、および得られたプロファイルを特定の疾患または障害と関連づける段階を含む、前記の態様のいずれか1つに定義された疾患もしくは障害をさらに特定するため、前記の態様のいずれか1つに定義された疾患もしくは障害に対する素因を診断するため、対象における微小残存疾患をモニターするため、または前記の態様のいずれか1つに記載のIL-18阻害剤、薬学的組成物もしくは発現ベクターによる治療に対する対象の反応性を予測するための、上記の検出方法のいずれかに用いるためのバイオマーカーのセットが提供される。

【0177】

特に、バイオマーカーは、前記の態様のいずれか1つに定義された疾患もしくは障害の診断のため、前記の態様のいずれか1つに定義された疾患もしくは障害に対する素因を診断するため、または対象における微小残存疾患をモニターするため、または前記の態様のいずれか1つに開示されたIL-18阻害剤、前記の態様のいずれか1つに開示されたIL-18BP、もしくは前記の態様のいずれか1つに開示されたIL-18阻害剤を含む薬学的組成物による治療に対する対象の反応性を予測するための方法であって、

10

20

30

40

50

a) 検査しようとする対象のバイオマーカープロファイルを、前記対象から体液の試料を採取することによって得る段階；

b) 健常参照集団のバイオマーカープロファイルを得る段階；

c) 前記疾患または障害に罹患した集団からバイオマーカープロファイルを得る段階、および

d) 段階a) で得られたバイオマーカープロファイルを、段階b) および段階c) で得られたプロファイルと比較する段階、を含む方法に用いることができる。

【0178】

本発明のさらにもう1つの目的は、前記の態様のいずれか1つに定義された疾患もしくは障害の診断に用いるため、前記の態様のいずれか1つに定義された疾患もしくは障害に対する素因を診断するのに用いるため、または対象における微小残存疾患をモニターするのに用いるため、または前記の態様のいずれか1つに開示されたIL-18阻害剤、前記の態様のいずれか1つに開示されたIL-18BP、もしくは前記の態様のいずれか1つに開示されたIL-18阻害剤を含む薬学的組成物による治療に対する対象の反応性を予測するための、a) IL-18、IL-18BP、IL-13、IL-17A、IL-8、IL-1 β 、IL-2、IL-12、IL-4、IL-6、INF- γ 、TNF- α 、VEGF、EGF、HB-EGF、TGF- α 、MMP-9、MMP-12、ミエロペルオキシダーゼ、イムノアッセイによって測定されるカルプロテクチン、TGF- β 、組織メタロプロテアーゼ阻害物質 (TIMP-1)、肝細胞増殖因子 (HGF)、低酸素誘導因子1 α (HIF-1 α)、フォンビルブランド因子 (vWF)、EN-RAGE、S-RAGE、サーファクタントタンパク質D、HsCRP、フィブリノーゲン、内皮微粒子、およびb) 呼気組成によって測定されるNO、CO、アルカン、ペンタン、エタンを含むガスを含む、バイオマーカーのセットを提供することである。

【0179】

本発明のさらにもう1つの目的は、前記の態様のいずれか1つに開示されたIL-18阻害剤、前記の態様のいずれか1つに開示されたインターロイキン-18結合タンパク質 (IL-18BP) または前記の態様のいずれか1つに開示されたIL-18阻害剤と、本発明による薬学的に許容される担体および/または添加剤とを含む薬学的組成物を別々の単位剤形中に含む薬学的キットであって、前記剤形が有効量の投与のために適している薬学的キットを提供することである。

【0180】

1つの態様において、本発明は、前記の態様のいずれか1つに記載の遊離IL-18特異的結合分子を捕捉分子として、および第2のIL-18特異的結合分子を検出分子として含み、かつ任意で第2のIL-18特異的捕捉分子を含む、遊離IL-18を検出するための診断用キットであって、検出分子が捕捉分子とは異なるIL-18の部位と結合する診断用キットを提供する。

【0181】

もう1つの態様においては、IL-18BPのIL-18結合部位とは結合しない第1のIL-18BP特異的結合分子、およびIL-18のIL-18BP結合部位とは結合しない第2のIL-18特異的結合分子を含む、総IL-18または総IL-18BPを検出するための診断用キットが提供される。

【0182】

同じく本明細書に含まれるのは、第1のIL-18BP特異的結合分子を捕捉分子として、および第2のIL-18特異的結合分子を検出分子として含み、遊離IL-18BPを検出するための診断用キットであって、前記検出分子が捕捉分子とは異なるIL-18BPの部位と結合する診断用キットである。

【0183】

1つの態様において、診断用キットは、上記に定義された診断用キットに含まれるいくつかまたはすべての結合分子の組み合わせを組み入れている。

【0184】

本発明のさらにもう1つの目的は、前記の態様のいずれか1つに開示されたIL-18特異的抗体を捕捉抗体として、またはIL-18BPを代替的な捕捉分子として含み、かつ第2のIL-18特異的検出抗体または検出抗体としての前記の態様のいずれか1つに開示されたIL-18特異

的抗体および第2のIL-18特異的捕捉抗体を含む、遊離IL-18を検出するための診断用キットであって、検出抗体が捕捉分子とは異なるIL-18の部位と結合する診断用キットを提供することである。

【0185】

本発明のさらにもう1つの目的は、IL-18BPのIL-18結合部位とは結合しない第1のモノクローナルIL-18BP特異的抗体、およびIL-18のIL-18BP結合部位とは結合しない第2のIL-18特異的抗体を含む、総IL-18または総IL-18BPを検出するための診断用キットを提供することである。

【0186】

本発明のさらにもう1つの目的は、第1のモノクローナルIL-18BP特異的捕捉抗体、および捕捉抗体とは異なるIL-18BPの部位と結合するIL-18BP特異的検出抗体を含む、遊離IL-18BPを検出するための診断用キットを提供することである。

10

【0187】

もう1つの態様において、本発明は、前記の態様のいずれか1つに開示されたすべての診断用キットを含む診断用キットを提供する。

【0188】

本発明は今回、IL-18に関連した疾患または障害の、そのような疾患もしくは障害に罹患しているか、またはそのような疾患もしくは障害を発症する素因を有する対象における、少なくとも1つのIL-18BPの治療的有効量を前記対象に投与することによる治療に用いるためのIL-18BPを提供する。

20

【0189】

IL-18BPは、本発明の範囲において、IL-18BPのムテイン、IL-18BPの機能的部分または誘導体、IL-18BPの循環置換誘導体、IL-18BPを含む融合タンパク質、IL-18BPのアイソフォーム、またはそれらの塩も含むものと理解される。

【0190】

IL-18BPは、そのようなものとして、または組成物、特に薬学的組成物の形態で提供することができる。前記組成物は、意図する使用法および用途に応じて、追加の薬剤、医薬品、担体、緩衝剤、分散剤、希釈剤、併用治療薬、例えば抗炎症薬、気管支拡張薬、抗ヒスタミン薬、うっ血除去薬もしくは鎮咳薬物質などを含んでもよい。

【0191】

このように、本発明は、IL-18に関連した疾患または障害の、そのような疾患もしくは障害に罹患しているか、またはそのような疾患もしくは障害を発症する素因を有する対象における治療に用いるための、IL-18BP、またはIL-18BPと薬学的に許容される担体および/もしくは添加剤とを含む薬学的組成物を提供する。

30

【0192】

さらに提供されるのは、IL-18に関連した疾患または障害が前記組織および/または区画におけるIL-18/IL-18BP不均衡を招く、特定の組織および/または身体区画におけるIL-18の過剰発現によって引き起こされる、そのような治療を必要とする対象におけるIL-18に関連した疾患または障害の治療のための、IL-18BP、またはIL-18BPと本発明による薬学的に許容される担体および/または添加剤とを含む薬学的組成物である。例えば、本明細書に記載のIL-18の発現増強は、健常対照対象と比較して、前記対象の肺、血清、痰、気管支肺胞洗浄液(BALF)または血流中におけるIL-18のレベル上昇を招き、特に痰および/または血清におけるIL-18のレベルが上昇する。

40

【0193】

本発明のさまざまな態様における本明細書に記載のIL-18に関連した疾患または障害は、IL-18の過剰発現によって引き起こされる。すなわち、本明細書に記載のIL-18の発現増強は、健常対照対象と比較して、そのような疾患もしくは障害に罹患しているか、またはそのような疾患もしくは障害を発症する素因を有する対象の肺、血清、痰、気管支肺胞洗浄液(BALF)および/または血流中におけるIL-18のレベル上昇を招き、特に痰および/または血清におけるIL-18レベルが上昇する。さらに、IL-18のレベル上昇は、そのような

50

疾患または障害に罹患した対象におけるIL-18 / IL-18BP不均衡を招く。

【0194】

1つの具体的な態様において、本発明は、過剰なIL-18を捕捉することによって、本発明のさまざまな態様に記載されたIL-18に関連した疾患もしくは障害に罹患しているか、またはそのような疾患もしくは障害に対する素因を有する対象におけるIL-18 / IL-18BP不均衡の補正に用いるための、IL-18BP、またはIL-18BPと薬学的に許容される担体および / もしくは添加剤とを含む薬学的組成物を提供する。特にIL-18BPは、IL-18のレベルを未治療の対象と比較して低下させる。

【0195】

1つのさらなる態様において、本発明は、本発明によるIL-18に関連した疾患または障害の治療に用いるための、IL-18BP、またはIL-18BPと薬学的に許容される担体および / もしくは添加剤とを含む薬学的組成物を提供し、ここでIL-18BPはIL-18の発現の障害を招く。特にIL-18BPは、IL-18のレベルを低下させて未治療対象のレベルに近づける。

10

【0196】

本発明はさらに、IL-18により誘導される局所性および全身性の炎症症状発現の治療に用いるための、IL-18BP、またはIL-18BPと薬学的に許容される担体および / もしくは添加剤とを含む薬学的組成物を提供する。

【0197】

本発明はさらに、IL-18により誘導される局所性および全身性の炎症症状発現、ならびに関連した併存症、例えば気腫、組織炎症、組織破壊、肺切除、脈管構造の消失、粘膜化生、心肥大、肺組織におけるVEGFの減少、肺血管喪失、血管筋層化、コラーゲン沈着、肺内異常エラスチン層、線維性気道リモデリング、気胞拡大、気道および肺血管の慢性リモデリングならびに / または肺機能低下などの治療に用いるための、IL-18BP、またはIL-18BPと薬学的に許容される担体および / もしくは添加剤とを含む薬学的組成物を提供する。

20

【0198】

本発明のもう1つの局面において、本発明によって開示されるIL-18のレベル増大は、健常対照対象と比較して、前記IL-18に関連した疾患または障害に罹患した対象においてIFN γ 、IL-13またはIL-17Aの発現増強を誘発する。本発明はしたがって、対象におけるIFN γ 、IL-13またはIL-17Aの発現および / または産生をモジュレートするため、特に低下させるための、IL-18BP、またはIL-18BPと薬学的に許容される担体および / もしくは添加剤とを含む薬学的組成物を提供する。

30

【0199】

本発明のある態様において、IL-18BP、またはIL-18BPと薬学的に許容される担体および / もしくは添加剤とを含む薬学的組成物は、IL-18受容体 (IL-18R) に対するIL-18の結合、特にIL-18受容体- α (IL-18R α) に対するIL-18の結合の障害を招く。

【0200】

IL-18に関連した疾患または障害の症状発現は、Th1サイトカイン応答および / またはTh2サイトカイン応答によって誘発される。本発明のIL-18BP、またはIL-18BPと薬学的に許容される担体および / もしくは添加剤とを含む薬学的組成物は、そのため、Th1サイトカイン応答および / またはTh2サイトカイン応答の障害を招く。

40

【0201】

本発明のある態様において、IL-18BP、またはIL-18BPと薬学的に許容される担体および / もしくは添加剤とを含む薬学的組成物は、例えば、TNF- α 、IL-1 β 、IL-8、マクロファージ炎症タンパク質- α (MIP- α)、IL-12、IL-15ならびに一酸化窒素の産生および / または放出を調節する経路のような、IL-18依存的な下流シグナル伝達経路のモジュレーションを招く。特に、前記シグナル伝達経路が障害される。

【0202】

本発明の1つの態様において、IL-18BP、またはIL-18BPと薬学的に許容される担体および / もしくは添加剤とを含む薬学的組成物は、カスパーゼ活性化を妨げる。特に、前記カスパーゼはカスパーゼ-1である。

50

【0203】

1つの態様において、本発明は、IL-18関連疾患、例えば慢性閉塞性肺疾患（COPD）、心疾患および2型糖尿病などの治療に用いるための、IL-18BP、またはIL-18BPと薬学的に許容される担体および／もしくは添加剤とを含む薬学的組成物を提供する。

【0204】

1つの態様において、本発明は、IL-18関連疾患、例えば慢性閉塞性肺疾患（COPD）、輸血関連肺傷害、気管支肺異形成症（BPD）、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）、成人スティル病、若年性スティル病、間質性肺疾患（ILD）、特発性肺線維症、嚢胞性線維症、肺動脈高血圧症、喘息、気管支拡張症、心不全、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、眼球乾燥症（DED）、角膜炎、角膜の潰瘍および擦過傷、角膜血管新生、病的眼球内血管新生、虹彩炎、緑内障、黄斑変性、シェーグレン症候群、自己免疫性ブドウ膜炎、ベーチェット病、結膜炎、アレルギー性結膜炎、眼瞼皮膚炎、2型糖尿病、非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）、脂肪性肝炎、実質臓器移植および血液移植、虚血再灌流障害、家族性地中海熱、腫瘍壊死因子受容体1関連周期性症候群、クリオピリン関連周期性発熱症候群、高IgD症候群、痛風、シュニッツラー症候群、多発血管炎性肉芽腫症（GPA）とも呼ばれるウェゲナー肉芽腫症、橋本甲状腺炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、免疫グロブリン-4（IgG4）関連疾患、ならびに幹細胞療法などの治療に用いるための、IL-18BP、またはIL-18BPと薬学的に許容される担体および／もしくは添加剤とを含む薬学的組成物を提供する。

10

【0205】

1つの特定の態様において、本発明は、本明細書に定義されたIL-18に関連した肺疾患もしくは障害、心疾患もしくは障害または2型糖尿病の治療に用いるための、IL-18BP、またはIL-18BPと薬学的に許容される担体および／もしくは添加剤とを含む薬学的組成物を提供する。

20

【0206】

より詳細には、治療しようとする前記IL-18に関連した疾患または障害は対象の肺において顕在化して、炎症の全身性症状発現および関連した併存症、例えば気腫、組織炎症、組織破壊、肺切除、脈管構造の消失、粘膜化生、心肥大、肺組織におけるVEGFの減少、肺血管喪失、肺血管筋層化、肺におけるコラーゲン沈着、肺内異常エラスチン層、線維性気道リモデリング、気胞拡大、気道および肺血管の慢性リモデリングならびに／または肺機能低下などを伴う慢性閉塞性肺疾患（COPD）の発症を招くことがある。特に、前記症状発現は、喫煙により誘導される肺炎症である。1つの具体的な態様において、本発明は、慢性閉塞性肺疾患（COPD）の治療に用いるための、IL-18BP、またはIL-18BPと本発明による薬学的に許容される担体および／もしくは添加剤とを含む薬学的組成物を提供する。

30

【0207】

対象において観察されるIL-18／IL-18BP不均衡、およびその結果として生じる本明細書に記載の疾患または障害、例えばCOPDなどは、喫煙もしくは副流煙曝露、特にタバコ煙曝露および／またはウイルス感染によって引き起こされることがある。特に、タバコ煙曝露は、喫煙により誘導される肺気腫および／または炎症の発症を招くことがある。

【0208】

本発明のもう1つの局面において、治療しようとするIL-18に関連した疾患または障害は、大気汚染への長期曝露によって誘導される。

40

【0209】

本発明はしたがって、IL-18により誘導される気道および血管リモデリングを治療し、それ故にCOPD疾患の症状発現および進行を妨げるための、IL-18BP、またはIL-18BPと薬学的に許容される担体および／もしくは添加剤とを含む薬学的組成物をさらに提供する。

【0210】

本発明の1つの局面において、肺胞マクロファージはIL-18レベル増大の重要な源である。したがって、本発明によって提供されるIL-18BP、またはIL-18BPと薬学的に許容される担体および／もしくは添加剤とを含む薬学的組成物は、肺胞マクロファージによるIL-18の発現および／または産生を低下させる。

50

【0211】

本発明はさらに、本明細書に記載のIL-18に関連した疾患または障害に冒された肺組織細胞および／または上皮細胞の、喫煙により誘導される型の細胞死を妨げるため、および／または阻害するための、IL-18BP、またはIL-18BPと薬学的に許容される担体および／もしくは添加剤とを含む薬学的組成物を提供する。特に、前記喫煙により誘導される型の細胞死はアポトーシスである。

【0212】

本発明の1つの態様において、本発明の、および本明細書においてさまざまな態様に開示される薬学的組成物は、予防的に投与される。

【0213】

本発明のもう1つの態様において、本発明の、および本明細書においてさまざまな態様に開示される薬学的組成物は、治療的に投与される。

【0214】

本発明の1つの態様において、本発明の、および本明細書においてさまざまな態様に開示される薬学的組成物は、IL-18に関連した疾患もしくは障害に罹患しているか、またはそのような疾患もしくは障害を発症する素因を有する対象に対して、全身投与、鼻腔内投与、眼球内投与、硝子体内（intravitreal）投与、点眼、頬側投与、経口投与、経粘膜投与、気管内投与、静脈内投与、皮下投与、尿路内投与、直腸内投与、腔内投与、舌下投与、気管支内投与、肺内投与、経皮投与または筋肉内投与によって投与される。特に、本発明の、および本明細書においてさまざまな態様に開示される薬学的組成物は、気管支肺投与によって投与される。

【0215】

本発明の、および本明細書においてさまざまな態様に開示される薬学的組成物は、経粘膜投与、例えば、鼻腔内投与、頬側投与、経口経粘膜投与、気管内投与、尿路内投与、腔内投与、舌下投与、気管支内投与、肺内投与および／または経皮投与などのための、液体、噴霧用液体、ミクロスフェア、半固体、ゲル、または粉末として提供してよい。さらに、組成物が、頬側投与、経口経粘膜投与および／または舌下投与のための固形剤形であってもよい。鼻腔内投与、頬側投与、経口気管内投与、尿路内投与、腔内投与、経粘膜投与および舌下投与は、体温にある口腔内での本明細書に記載の組成物の崩壊を招き、かつ任意で口腔の体組織にも付着させる。さらに、本明細書に開示される組成物は、1つまたは複数の添加剤、希釈剤、結合剤、潤滑剤、グライダント、崩壊剤、脱感作剤、乳化剤、粘膜付着剤、溶解補助剤、懸濁化剤、粘度調整剤、イオン等張化剤、緩衝剤、担体、界面活性剤、香味剤、またはそれらの混合物をさらに含んでもよい。

【0216】

本発明の1つの具体的な局面において、組成物は、非経口剤、静脈内用剤、錠剤、丸剤、生体付着性パッチ、滴剤、スポンジ、フィルム、ロゼンジ剤、ハードキャンディー、オブラート剤、球体、棒付きキャンディー、円板状構造物、座薬または噴霧薬として製剤化される。

【0217】

経粘膜投与は一般に迅速であるが、これは粘膜への血管供給が豊富であること、および表皮の角質層がないことが理由である。そのような薬物輸送は典型的には血中濃度の迅速な上昇をもたらす、同様に、腸肝循環、ならびに胃酸による即時的な破壊、または腸壁および肝代謝による部分的な初回通過効果を回避する。薬物は典型的には、意味のある薬物吸収が起こるために粘膜表面への長期曝露を必要とする。

【0218】

経粘膜経路はまた、これらの経路が相対的に迅速な吸収および治療作用の開始をもたらすことから、経口経路よりも有効な可能性もある。さらに、経粘膜経路は、錠剤、カプセルもしくは他の経口用固体を飲み込むのが困難な患者、または疾患のために腸管吸収が不全となっている患者の治療に用いるのにも好ましい可能性がある。したがって、IL-18BP、またはIL-18BPと薬学的に許容される担体および／もしくは添加剤とを含む薬学的組成

10

20

30

40

50

物の経粘膜投与には多くの利点がある。

【0219】

鼻腔内経路または頬側経路のいずれにおいても、薬物吸収は遅延もしくは持続することがあり、または取り込みが静脈内ボラスが投与される場合とほぼ同じく迅速なこともある。透過性が高く血液供給が豊富であることから、舌下経路は迅速な作用開始をもたらすことができる。

【0220】

鼻腔内組成物は、その剤形に応じた任意の適切な方法によって投与することができる。ミクロスフェアまたは粉末を含む組成物は、鼻腔内吸入器デバイスを用いて投与することができる。これらのデバイスの例は当業者に周知であり、これにはFisons Lomudal Systemなどの市販の粉末用システムが含まれる。吸入器は乾燥粉末またはミクロスフェアの微細雲粒を発生させる。吸入器は、実質的に一定量の組成物の投与が確実に行われるようにする機構を備えていることが好ましい。粉末またはミクロスフェアは、粉末またはミクロスフェア用の瓶または容器を備えている吸入器によって直接用いることができる。または、粉末またはミクロスフェアを、ゼラチンカプセルなどのカプセル内に、または鼻腔内投与用に適合化された他の単回投与デバイス内に充填することもできる。吸入器は、カプセルまたは他のデバイスを破って開ける機構を有することが好ましい。さらに、例えば複数の種類のミクロスフェアまたは粉末を用意することによって、組成物が有効成分の初期迅速放出とその後の有効成分持続放出をもたらすこともできる。さらに、組成物を鼻腔に投与するために適した代替的な方法も、当業者には周知であろう。あらゆる適した方法を用いることができる。適した方法に関するより詳細な説明については、EP2112923号、EP1635783号、EP1648406号、EP2112923号を参照されたい（これらの内容はすべて、参照により本明細書に組み入れられる）。

【0221】

本発明の1つの態様において、本発明の、および本明細書においてさまざまな態様に開示される薬学的組成物はさらに、鼻腔内に、すなわち吸入によって投与することもでき、したがって、鼻腔内投与用に適した剤形で、すなわちエアロゾル、乾燥粉末製剤または液体調製物として製剤化することもできる。

【0222】

適した薬学的担体、添加剤および/または希釈剤の例は当技術分野において周知であり、これには、ゴム、デンプン（例えば、コーンスターチ、アルファ化（pregeletanized）デンプン）、糖（例えば、ラクトース、マンニトール、スクロース、デキストロース）、セルロース系材料（例えば、微結晶性セルロース）、アクリレート（例えば、ポリメチルアクリレート）、炭酸カルシウム、酸化マグネシウム、タルク、またはそれらの混合物が非限定的に含まれる。

【0223】

液体製剤用の薬学的に許容される担体には、水性もしくは非水性の溶液、懸濁液、乾燥粉末製剤、エマルションまたは油が含まれる。非水性溶媒の例には、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、および注射可能な有機エステル、例えばオレイン酸エチルなどがある。油の例には、動物、植物または合成由来の油、例えば、落花生油、大豆油、オリーブ油、ヒマワリ油、魚類肝油、そのほかの魚油、または乳もしくは卵由来の脂質などがある。

【0224】

本発明はまた、乾燥粉末、ガス状または揮発性製剤の状態にある、本発明の、および本明細書においてさまざまな態様に開示される薬学的組成物の、気道を介した全身循環中への、吸入による経肺投与にも関する。吸収は事実上、製剤が肺の肺胞内に送達されうのと同程度に迅速であるが、これは肺胞および血管上皮膜が極めて透過性が高く、血流が豊富であり、かつ吸着される面積が非常に大きいためである。例えば、エアロゾルは、加圧充填された定量噴霧器（MDI）から送達することができる。

【0225】

10

20

30

40

50

本発明の、および本明細書においてさまざまな態様に開示される薬学的組成物は一般に、選択される吸入手段および標準的な薬学的慣行に応じて選択される、適した薬学的添加剤、希釈剤または担体との混合物として投与されることが考えられる。

【0226】

本発明のもう1つの態様において、IL-18BP製剤、またはIL-18BPを含む薬学的組成物の製剤は、任意で少なくとも1つの薬学的に許容される粒子状担体と一緒にした乾燥粉末であり、この担体は、好ましくは乾燥粉末吸入用組成物中の担体として公知である材料から選択される、薬学的に許容される担体として公知である1つまたは複数の材料であってよく、これには例えば、単糖類、二糖類、多糖類を含む糖類、および糖アルコール、例えばアラビノース、グルコース、フルクトース、リボース、マンノース、スクロース、トレハロース、ラクトース、マルトース、デンプン、デキストラン、マンニトールまたはソルビトールなどがある。特に好ましい担体は、ラクトース、例えばラクトース水和物または無水ラクトースである。乾燥粉末は、単回投与用または多回投与用デバイスであってよい乾燥粉末吸入用デバイスで用いるための、例えばゼラチン製もしくはプラスチック製のカプセル内、またはプリスター（例えば、アルミニウム製もしくはプラスチック製）内に、好ましくは投与単位が、カプセル当たりの粉末の総重量が5mg～50mgとなるような量の担体と一緒にした単位用量として含めることができる。または、乾燥粉末を、送達用に適合化された多回投与乾燥粉末吸入（MDDPI）デバイス内のリザーバーに含めてもよい。

10

【0227】

あらゆる他の治療上有効な投与経路、例えば上皮もしくは内皮組織を通じての吸収、または活性作用物質がインビボで発現されて分泌されることを引き起こす、活性作用物質をコードするDNA分子を（例えば、発現ベクターを介して）患者に投与する遺伝子治療によるものを用いることができる。

20

【0228】

体内で、IL-18BPの発現は、IL-18BPの発現を制御する上流シグナル伝達経路をモジュレートすることによって誘導することができる。例えば、IL-18BPは、IL-18によるIFN- γ の誘導を調節する負のフィードバックループの一部としてIFN- γ によって特異的に誘導される。IL-18BP発現を調節することが報告されている他の公知の因子には、IL-18、IL-27、IFN- α およびSTAT1がある。

30

【0229】

したがって、本発明の1つの態様において、IL-18BPの細胞発現は、IL-18BPの発現を制御する1つまたは複数の上流シグナル伝達経路の改変によって間接的に誘導される。特に、IL-18BPの発現は、少なくとも1つの上流シグナル伝達経路の改変によって間接的に誘導される。

【0230】

本発明はさらに、そのような疾患もしくは障害に罹患しているか、またはそのような疾患もしくは障害を発症する素因を有する対象における、本明細書に記載のIL-18に関連した疾患または障害の治療のための医薬品の調製における、IL-18BPのコード配列を含む発現ベクターに関する。

40

【0231】

1つの具体的な態様において、本発明は、IL-18BPの発現を調節する上流シグナル伝達経路をモジュレートする調節因子のコード配列を含む発現ベクターに関する。このため、前記調節因子は、少なくとも1つの上流シグナル伝達経路をモジュレートすることによってIL-18BPの発現を誘導する。

【0232】

本発明はさらに、そのような疾患もしくは障害に罹患しているか、またはそのような疾患もしくは障害を発症する素因を有する対象における、本明細書に記載のIL-18に関連した疾患または障害の治療のための医薬品の調製のための、IL-18BPの発現を調節する上流シグナル伝達経路をモジュレートする調節因子のコード配列を含む発現ベクターにも関する。

50

【0233】

本発明はさらに、そのような疾患もしくは障害に罹患しているか、またはそのような疾患もしくは障害を発症する素因を有する対象における、本明細書に記載のIL-18に関連した疾患または障害治療のための、IL-18BPの発現を誘導する調節因子のコード配列を含む発現ベクターに関する。特に本発明は、そのような疾患もしくは障害に罹患しているか、またはそのような疾患もしくは障害を発症する素因を有する対象における本明細書に記載のIL-18に関連した疾患または障害の治療のための、肺におけるIL-18BPの発現を誘導する調節因子のコード配列を含む発現ベクターに関する。

【0234】

任意で、本発明は、前記炎症誘発性サイトカインの発現を調節する少なくとも1つの上流シグナル伝達経路をモジュレートする、第2の天然の炎症誘発性サイトカイン阻害剤または調節因子のコード配列を含む第2の発現ベクターを提供する。特に、前記調節因子は、前記サイトカイン阻害剤の発現を誘導する。

10

【0235】

特に、IL-18の発現は、RNA干渉(RNAi)またはIL-18アンチセンス発現ベクターによってモジュレートされる。より詳細には、IL-18の発現は、IL-18の発現が転写後遺伝子サイレンシング(PTGS)によってダウンレギュレートされるRNA干渉(RNAi)によってモジュレートされる。特に、IL-18の発現は、本明細書に開示された疾患または障害に罹患した対象の肺においてダウンレギュレートされる。RNA干渉の機序は、あらゆる転写後遺伝子サイレンシングイベント、特にミクロRNA(miRNA)または低分子干渉RNA(siRNA)によって誘導されるあらゆる転写後遺伝子サイレンシングイベントを含む。ミクロRNA(miRNA)および低分子干渉RNA(siRNA)は、本発明による、かつ本明細書に記載の発現ベクターによって発現させることができる。

20

【0236】

遺伝子治療アプローチは、それ故に、本明細書に記載され、かつさまざまな態様に開示されたIL-18に関連した疾患または障害を治療するために用いることができる。すなわち、インサイチューで起こるIL-18BPの発現は、それ故に、前記疾患または障害に冒された組織または細胞におけるIL-18を直接的に中和する。特に、本明細書に開示されたIL-18BPの発現は肺において誘導される。

【0237】

30

本発明の、および本明細書においてさまざまな態様に開示される薬学的組成物は、ヒト、ならびに鳥類、非ヒト霊長動物、イヌ、ネコ、ブタ、ヤギ、ヒツジ、ウシ、ウマ、マウス、ラットおよびウサギを含む動物を治療するためのヒト医学および獣医学における、本明細書においてさまざまな態様に記載されたIL-18に関連した疾患または障害の治療のために用いることができる。

【0238】

1つの具体的な態様において、本発明は、さまざまな態様における本明細書に記載のIL-18に関連した疾患または障害の治療に用いるための、さまざまな態様において本明細書に開示される本発明の薬学的組成物を提供し、ここで対象は哺乳動物であり、特に対象はヒトである。

40

【0239】

もう1つの具体的な態様において、本明細書においてさまざまな態様に開示される本発明の薬学的組成物は、治療の有効量で、少なくとも第2の炎症誘発性サイトカイン阻害剤の適した用量とともに投与される。特に、前記阻害剤は、IL-1、IL-6、IL-13、IL-17A、IFN γ またはTNF α に対して特異的である。

【0240】

水性担体には、水、アルコール/水性溶液、エマルションまたは懸濁液、食塩水および緩衝媒質、例えば、リン酸緩衝食塩液、水、エマルション、例えば油/水、エマルション、さまざまな種類の湿潤剤、滅菌溶液などの媒質が含まれる。そのような担体を含む組成物は、周知の従来の方法によって製剤化することができる。適した担体には、本発明の生

50

物活性化合物と組み合わせられた場合に生物活性を保つ任意の材料が含まれうる。

【0241】

当技術分野では、ある種の作用物質の透過を可能にし、送達される作用物質の有効性を強化し、送達時間を強化し、送達される投与量を減らし、さまざまな送達方法による副作用を減らし、患者反応を減らすなどというように、皮膚の障壁特性を化学的に改変するための取り組みが行われてきた。

【0242】

この点に関して、浸透促進剤は薬物に対する皮膚表面の透過性を高めるために用いられ、これらは多くの場合、ジメチルスルホキシド（DMSO）およびジメチルアセトアミドなどのプロトン受容性溶媒である。検討されて有効であると報告されている他の浸透促進剤には、2-ピロリジン、N,N-ジエチル-m-トルアミド（Deet）、1-ドデカル-アザシクロヘプタン-2-オン、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジン、チオグリコール酸カルシウム、ヘキサノール、脂肪酸およびエステル、ピロリジン誘導体、1,3-ジオキサンおよび1,3-ジオキサランの誘導体、1-N-ドデシル-2-ピロリジン-5-カルボン酸、2-ペンチル-2-オキソ-ピロリジン酢酸、2-ドデシル-2-オキソ-1-ピロリジン酢酸、1-アザシクロヘプタン-2-オン-2-ドデシル酢酸、ならびに1,3-ジオキサンの誘導体を含むアミノアルコール誘導体などが特に含まれる。

【0243】

経粘膜投与用の調製物には、無菌の水性または非水性溶液、懸濁液、乾燥粉末製剤およびエマルジョンが含まれうる。非水性溶媒の例には、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油などの植物油、およびオレイン酸エチルなどの注射可能な有機エステルが含まれる。水性担体には、食塩水および緩衝媒質を含む、水、アルコール/水性溶液、エマルジョンまたは懸濁液が含まれる。経粘膜媒体には、塩化ナトリウム溶液、リンゲルデキストロース、デキストロース、および塩化ナトリウム、乳酸加リンゲル、または固定油が含まれる。例えば抗菌薬、抗酸化物質、キレート剤および不活性ガスなどの保存料および他の添加物が存在してもよい。加えて、本発明の薬学的組成物は、例えば、血清アルブミンまたは免疫グロブリン、好ましくはヒト由来のものなどのタンパク質性担体を含んでもよい。

【0244】

さまざまな態様において本明細書に開示される本発明の薬学的組成物は、体表に局所的に投与してもよく、それ故に局所投与に適した剤形として製剤化することもできる。適した局所製剤には、ゲル、軟膏、クリーム、ローション、滴剤などが含まれる。局所投与用には、さまざまな態様において本明細書に開示される本発明の薬学的組成物を調製し、薬学的担体を伴うか伴わない生理的に許容される希釈剤中にある溶液、懸濁液またはエマルジョンとして適用する。

【0245】

また、本発明の、および本明細書においてさまざまな態様に開示される薬学的組成物を、制御放出組成物、すなわち、有効成分が投与後にある期間をかけて放出される組成物として投与することもできる。制御放出または持続放出組成物には、親油性デポー（例えば、脂肪酸、ワックス、油）中にある製剤が含まれる。もう1つの態様において、組成物は即時放出組成物、すなわち、すべての有効成分が投与後ただちに放出される組成物である。

【0246】

適した製剤のさらなる例は、WO 2006 / 085983号に提示されており、その内容はすべて、参照により本明細書に組み入れられる。例えば、本発明の、および本発明の本明細書においてさまざまな態様に開示される薬学的組成物を、リポソーム製剤として提供してもよい。リポソーム懸濁液を形成するための技術は当技術分野において周知である。使用する脂質層はあらゆる従来の組成物であってよく、コレステロールを含有してもよく、またはコレステロール非含有であってもよい。リポソームは、標準的な音波処理および均質化手法の使用を通じてサイズを縮小することができる。さまざまな態様において本明細書に開

10

20

30

40

50

示される本発明の薬学的組成物を含有するリボソーム製剤を凍結乾燥させて、薬学的に許容される担体、例えば水などによって再構成してリボソーム懸濁液を再生させることができる凍結乾燥物を生成させることができる。さまざまな態様において本明細書に開示される本発明の薬学的組成物は、対象に適した用量で投与することができる。投薬レジメンは主治医および臨床的因子によって決定されると考えられる。医学の技術分野では周知であるように、任意の1つの対象に対する投与量は、対象のサイズ、体表面積、年齢、投与される具体的な化合物、性別、投与の時間および経路、全般的健康状態、ならびに同時に投与される他の薬物を含む多くの要因に応じて決まる。

【0247】

その上、本発明の薬学的組成物は、薬学的組成物の意図する使用法に応じて、さらなる生物活性物質を含んでもよいと想定される。これらのさらなる生物活性物質は、例えば、抗体、抗体断片、ホルモン、増殖因子、酵素、結合分子、サイトカイン、ケモカイン、核酸分子および薬物であってよい。1つの好ましい態様において、本発明の薬学的組成物は、長時間作用型 β アドレナリン受容体アゴニスト(LABA)、長時間作用型ムスカリンアンタゴニスト(LAMA)、ステロイド、コルチコステロイド、グルココルチコイドおよびグルココルチコイドアゴニストであるホスホジエステラーゼの阻害剤、キナーゼ阻害剤、サイトカインおよびケモカインの阻害剤もしくはアンタゴニスト、またはプロテアーゼ阻害剤、またはそれらの組み合わせと共投与される。

【0248】

さまざまな態様において本明細書に開示される本発明の薬学的組成物の投与量は、治療される病状、用いられる具体的な組成物、ならびに例えば対象の体重、サイズおよび状態、体表面積、投与される具体的な化合物または組成物、同時に投与された他の薬物、ならびに投与の経路といった他の臨床的因子に依存すると考えられる。

【0249】

さまざまな態様において本明細書に開示される本発明の薬学的組成物は、IL-18関連疾患、例えば、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、輸血関連肺傷害、気管支肺異形成症(BPD)、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)、成人スティル病、若年性スティル病、間質性肺疾患(ILD)、特発性肺線維症、嚢胞性線維症、肺動脈高血圧症、喘息、気管支拡張症、心不全、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、眼球乾燥症(DED)、角膜炎、角膜の潰瘍および擦過傷、角膜血管新生、病的眼球内血管新生、虹彩炎、緑内障、黄斑変性、シェーグレン症候群、自己免疫性ブドウ膜炎、ベーチェット病、結膜炎、アレルギー性結膜炎、眼瞼皮膚炎、2型糖尿病、非アルコール性脂肪肝疾患(NAFLD)、脂肪性肝炎、実質臓器移植および血液移植、虚血再灌流障害、家族性地中海熱、腫瘍壊死因子受容体1関連周期性症候群、クリオピリン関連周期性発熱症候群、高IgD症候群、痛風、シュニッツラー症候群、多発血管炎性肉芽腫症(GPA)とも呼ばれるウェゲナー肉芽腫症、橋本甲状腺炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、免疫グロブリン-4(IgG4)関連疾患および幹細胞療法などに関連のある症状の治療のための他の生物活性物質および手順と組み合わせて投与することができる。他の生物活性物質は、混合物の形態にある本発明による組成物を既に構成する同じ組成物の一部であってもよく、ここで本発明の組成物および他の生物活性物質は、薬学的に許容される同じ溶媒および/もしくは担体中で、もしくはそれらとともに互いに混合されるか、または別々の組成物の一部として別々に提供されてよく、それらはキット・オブ・パーツの形で別々に、または一緒になって供給されてよい。

【0250】

さまざまな態様において本明細書に開示される本発明の薬学的組成物は、1つまたは複数の他の生物活性物質と、同時に、間欠的に、または逐次的に投与されてよい。例えば、本発明による組成物を、第1の追加の生物活性物質と同時に投与してもよく、または該組成物の投与の後もしくは前に逐次的に投与してもよい。複数の追加の生物活性物質を、本発明による少なくとも1つの組成物とともに投与する適用スキームを選択する場合には、化合物または物質を部分的に同時に、部分的に逐次的に、さまざまな組み合わせで投与することもできる。

10

20

30

40

50

【0251】

したがって、本発明のもう1つの目的は、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、心疾患および2型糖尿病の影響の予防および／または治療的処置および／または緩和のための、任意で1つまたは複数のさらなる生物活性物質を治療的または予防的有効量で含む、さまざまな態様において本明細書に開示される本発明の薬学的組成物の混合物、ならびにそれらのために本発明によるそのような組成物またはそれらの混合物を用いる方法を提供することである。

【0252】

したがって、本発明のもう1つの目的は、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、輸血関連肺傷害、気管支肺異形成症（BPD）、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）、成人スティル病、若年性スティル病、間質性肺疾患（ILD）、特発性肺線維症、嚢胞性線維症、肺動脈高血圧症、喘息、気管支拡張症、心不全、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、眼球乾燥症（DED）、角膜炎、角膜の潰瘍および擦過傷、角膜血管新生、病的眼球内血管新生、虹彩炎、緑内障、黄斑変性、シェーグレン症候群、自己免疫性ブドウ膜炎、ベーチェット病、結膜炎、アレルギー性結膜炎、眼瞼皮膚炎、2型糖尿病、非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）、脂肪性肝炎、実質臓器移植および血液移植、虚血再灌流障害、家族性地中海熱、腫瘍壊死因子受容体1関連周期性症候群、クリオピリン関連周期性発熱症候群、高IgD症候群、痛風、シュニッツラー症候群、多発血管炎性肉芽腫症（GPA）とも呼ばれるウェゲナー肉芽腫症、橋本甲状腺炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、免疫グロブリン-4（IgG4）関連疾患および幹細胞療法の影響の予防および／または治療的処置および／または緩和のための、任意で1つまたは複数のさらなる生物活性物質を治療的または予防的有効量で含む、さまざまな態様において本明細書に開示される本発明の薬学的組成物の混合物、ならびにそれらのために本発明によるそのような組成物またはそれらの混合物を用いる方法を提供することである。

【0253】

他の生物活性物質または化合物は、本発明による組成物と同じもしくは類似の機序によって、または無関係な作用機序によって、または関係するおよび／または無関係な複数の作用機序によって、その生物学的効果を発揮してよい。

【0254】

一般に、他の生物活性化合物には、INF- γ 、IL-17A、IL-13、IL-1 β 、IL-6、IL-2、IL-4、IL-12、TNF- α に対して産生されて結合する抗体が含まれうる。特に、本発明による混合物は、IL-18BP（IL-18BP）、またはIL-18BP（IL-18BP）と本発明によるおよび本明細書に記載の薬学的に許容される担体および／または添加剤を含む薬学的組成物を含んでよい。

【0255】

さまざまな態様において本明細書に開示される本発明の薬学的組成物の適した投与量は、対象の状態、年齢および種に応じて異なると考えられ、当業者によって容易に決定される。獣医学およびヒト医学の両方において使用される一日総投与量は、0.01～2000mg/kg体重、好ましくは0.1～1000mg/kg体重、好ましくは1～100mg/kgの範囲にあることが好適であると考えられ、これらは単回投与または分割投与として投与することができ、加えて適応となる場合には上限を上回ることも可能である。そのような投与量は、投与される具体的な化合物、投与の経路、治療される病状、ならびに治療される対象を含むそれぞれの特定の場合における個々の必要条件に合わせて調節されると考えられる。しかし、化合物をデポー調製物（インプラント、徐放性製剤など）として、毎週、毎月またはさらに長い間隔で投与することもできる。そのような場合には、投与量は毎日のものよりもはるかに高くなると考えられ、投与形態、体重および具体的な適応症に対して適合化しなければならない。適切な投与量は、従来モデル試験、好ましくは動物モデルを実施することによって決定することができる。有効成分の有効用量は、治療される病状の性質、毒性、化合物が予防的に用いられるか、それとも活動性感染症または病状に対して用いられるか、送達方法、および薬学的製剤に少なくとも依存し、臨床医によって従来用量漸増試験によって決定されると考えられる。それは1日当たり約0.01mg～約1g/kg体重であると予

想される。例えば、局所送達の場合には、およそ70kg体重の成人に対する1日用量の候補は約1mg～約500mg、一般に約5mg～約40mgの範囲にあると考えられ、単一または複数の投与または投与部位の形態をとることができる。鼻腔内送達の場合には、用量の候補は1日当たり約0.01mg～約1g/kg体重であると予想することができる。

【0256】

さらに、タンパク質の特性、例えば安定性、半減期、生物学的利用能、人体による忍容性または免疫原性などを改善する目的で、IL-18BPの機能的誘導体をポリマーとコンジュゲートさせることもできる。この目標を達成するには、IL18-BPを、例えばポリエチレングリコール（PEG）と結びつけるとよい。PEG化は、例えばWO 92/13095号に記載された公知の方法によって実施することができる。

10

【0257】

したがって、本発明のもう1つの態様において、IL-18BPはPEG化される。

【0258】

本発明のなもう1つの態様において、IL-18BPは、IL-18BPの全体または一部を免疫グロブリンの全体または一部と融合させた融合タンパク質である。

【0259】

本発明の1つのさらなる態様において、IL-18BPはPEG化されて、免疫グロブリンの全体または一部、好ましくは免疫グロブリンの定常領域と融合され、この融合タンパク質は依然としてIL-18と結合することができる。より具体的には、免疫グロブリンはIgG1またはIgG2アイソタイプのものであってよい。

20

【0260】

当業者は、その結果生じる融合タンパク質がIL-18BPの生物活性、特にIL-18に対する結合を保っていることを理解するであろう。融合は直接的であってもよく、または、長さが1～3アミノ酸残基と短いものからより長いもの、例えば、長さ13アミノ酸残基であってもよい短いリンカーペプチドを介してもよい。前記リンカーは、例えば、IL-18BP配列と免疫グロブリン配列との間に挿入される、トリペプチドの配列E-F-M（Glu-Phe-Met）（SEQ ID NO: 9）または

Glu-Phe-Gly-Ala-Gly-Leu-Val-Leu-Gly-Gly-Gln-Phe-Met (SEQ ID NO: 8)

を含む13アミノ酸のリンカー配列であってもよい。結果として生じる融合タンパク質は、体液中での滞留時間（半減期）の延長、比活性の増大、発現レベル増大、または融合タンパク質の精製が容易になるといった、改善された特性を有する。

30

【0261】

好ましくは、それを重鎖領域、例えばヒトIgG1のCH2およびCH3ドメインと融合させる。IL-18BPと免疫グロブリンの一部分とを含む特定の融合タンパク質の作製は、例えば、WP99/09063号の実施例11に記載されている。Ig分子の他のアイソフォーム、例えば、アイソフォームIgG2もしくはIgG4、またはIgMもしくはIgAのような他のIgクラスなども、本発明における融合タンパク質の作製のために適している。融合タンパク質は、単量体もしくは多量体、ヘテロ多量体またはホモ多量体であってよい。

【0262】

あるさらなる態様において、本発明は、本発明のさまざまな態様において本明細書に記載されるIL-18の過剰発現と関連のある疾患もしくは障害に罹患しているかまたはそれらを発症する素因を有する対象を治療するための方法であって、さまざまな態様において本明細書に開示される本発明の薬学的組成物の治療的有効量を前記対象に投与する段階を含む方法を提供する。

40

【0263】

血清学的アッセイは当技術分野において周知であり、体液中、例えば血清、気管支肺胞洗浄（BAL）液および痰などにおける抗原の検出のための有用なツールとなっている。しかし、特異的抗体によるIL-18の検出のための機能的な診断用アッセイは今まで存在しない。このため、体液中、特に血清中のIL-18の検出のための診断方法に対しては具体的な必要性がある。

50

【0264】

本発明はしたがって、さまざまな態様において本明細書に開示され、本明細書に上述された本発明の薬学的組成物による、本明細書に記載のIL-18に関連した疾患もしくは病状の検出および診断のため、本明細書に記載のIL18に関連した疾患もしくは病状に対する素因を診断するため、または対象における微小残存疾患をモニターするため、または治療に対する対象の反応性を予測するための方法およびキットを開示する。これらの方法は、生物試料中またはインサイチュー条件下で物質を検出または定量するために一般的に用いられる公知の免疫学的方法を含む。

【0265】

1つの態様において、本発明はさらに、前記の態様のいずれか1つに記載のIL-18BP、またはIL-18BP (IL-18BP) と薬学的に許容される担体および / または添加剤とを含む薬学的組成物により、本明細書に記載のIL-18関連疾患の診断のため、または本明細書に記載のIL18関連疾患に対する素因を診断するため、または対象における微小残存疾患をモニターするため、または治療に対する対象の反応性を予測するための方法であって、

- a) そのような疾患に罹患した対象から体液の試料を得る段階；
 - b) 本明細書に開示されたIL-18BPまたは本発明によるIL-18特異的抗体を捕捉分子として用いることによって、前記試料をIL-18の存在に関して検査する段階；
 - c) 試料中の捕捉分子と結合しているIL-18の量を決定する段階；
 - d) そのような疾患に罹患した対象の試料中のIL-18の量を、健常対象の試料中の量と比較する段階、
- を含む方法を開示する。

【0266】

前記疾患に罹患した対象、特にヒトの単離された血清中の遊離IL-18の量は、5 ~ 10000pg / mLの範囲、特に100 ~ 10000pg / mLの範囲、特に200 ~ 10000pg / mLの範囲、特に300 ~ 10000pg / mLの範囲、特に400 ~ 10000pg / mLの範囲、特に500 ~ 10000pg / mLの範囲、特に600 ~ 10000pg / mLの範囲、特に700 ~ 10000pg / mLの範囲、特に800 ~ 10000pg / mLの範囲、特に900 ~ 10000pg / mLの範囲、特に1000 ~ 10000pg / mLの範囲、特に1500 ~ 10000pg / mLの範囲、特に2000 ~ 10000pg / mLの範囲、特に3000 ~ 10000pg / mLの範囲、特に4000 ~ 10000pg / mLの範囲、特に5000 ~ 10000pg / mLの範囲にある。健常対象、特に健常ヒトの血清中の遊離IL-18の量は、40pg / mL以下、特に30pg / mL以下、特に25pg / mL以下、特に20pg / mL以下、特に10pg / mL以下、特に5pg / mL以下、特に1pg / mL以下、特に0.5pg / mL以下である。したがって、5 ~ 10000pg / mLという検出可能な血清中IL-18濃度を有する対象は、本明細書に開示されるIL-18関連疾患に罹患している。血清中および他の体液中のIL-18の量は、5 ~ 200pg / mLの範囲にある所定のIL-18濃度に関して算出された直線的な標準曲線を用いることにより、本明細書に開示された診断方法によって決定することができる。

【0267】

対象における本明細書に記載のIL-18に関連した疾患もしくは病状の、またはIL-18に関連した疾患もしくは病状に対する素因の診断は、試料中またはインサイチューでの、IL-18に対する本明細書に開示されたIL-18BPの結合、またはIL-18のエピトープに対する本明細書に開示されたモノクローナル抗体もしくはその活性断片の免疫特異的結合を検出することによって達成することができ、これは、IL-18抗原を含有する疑いのある試料または特定の身体部分もしくは身体部位を、IL-18BPおよび / またはIL-18タンパク質のエピトープもしくはその断片と結合する抗体と接触させること、IL-18BPまたは抗体をIL-18抗原と結合させて免疫学的複合体を形成させること、免疫学的複合体の形成を検出すること、および免疫学的複合体の有無を試料中または特定の身体部分もしくは身体部位におけるIL-18抗原の有無と相関づけること、任意で前記免疫学的複合体の量を正常対照値と比較することを含み、ここで前記凝集体の量が正常対照値と比較して多いことにより、前記対象がIL-18に関連した疾患もしくは病状に罹患しているか、またはそれを発症するリスクがあることが示される。

【0268】

前記の態様のいずれか1つに記載の、および本明細書に上述されたIL-18BP、またはIL-18BPと薬学的に許容される担体および/または添加剤とを含む薬学的組成物による治療の対象における微小残存疾患のモニタリングは、試料中またはインサイチューでの、IL-18に対する本明細書に開示されたIL-18BPの結合、またはIL-18タンパク質のエピトープもしくはその断片に対する本明細書に開示されたモノクローナル抗体もしくはその活性断片の免疫特異的結合を検出することによって達成することができ、これは、IL-18抗原を含む疑いのある試料または特定の身体部分もしくは身体部位を、本明細書に開示されたIL-18BPおよび/またはIL-18タンパク質のエピトープまたはその断片と結合する抗体と接触させること、IL-18BPおよび/または抗体をIL-18抗原と結合させて免疫学的複合体を形成させること、免疫学的複合体の形成を検出すること、および免疫学的複合体の有無を試料中または特定の身体部分もしくは身体部位におけるIL-18抗原の有無と相関づけること、任意で前記免疫学的複合体の量を正常対照値と比較することを含み、ここで前記凝集体の量が正常対照値と比較して多いことにより、前記対象が依然として微小残存疾患に罹患していることが示される。

10

【0269】

さまざまな態様において本明細書に開示される本発明の薬学的組成物による治療に対する対象の反応性を予測することは、試料中またはインサイチューでの、IL-18に対する本明細書に開示されたIL-18BPの結合、またはIL-18タンパク質のエピトープもしくはその断片に対する本明細書に開示されたモノクローナル抗体もしくはその活性断片の免疫特異的結合を検出することによって達成することができ、これは、IL-18抗原を含む疑いのある試料または特定の身体部分もしくは身体部位を、IL-18BPおよび/またはIL-18タンパク質のエピトープもしくはその断片と結合する抗体と接触させること、IL-18BPおよび/または抗体をIL-18抗原と結合させて免疫学的複合体を形成させること、免疫学的複合体の形成を検出すること、および免疫学的複合体の有無を試料中または特定の身体部分もしくは身体部位におけるIL-18抗原の有無と相関づけること、任意で治療の開始前および開始後の前記免疫学的複合体の量を比較することを含み、ここで前記凝集体の量が減少していることにより、前記対象が治療に反応する見込みが高いことが示される。

20

【0270】

さまざまな態様において本明細書に開示される本発明の薬学的組成物による、本明細書に記載のIL-18に関連した疾患もしくは病状の診断において、IL-18に関連した疾患もしくは病状に対する素因を診断するため、または対象における本明細書に記載の微小残存疾患をモニターするため、または治療に対する対象の反応性を予測するために用いる生物試料は、例えば、血清、血漿、唾液、胃液分泌物、粘液、脳脊髄液、リンパ液などの液体、または生物から得られる神経、脳、肺、心臓もしくは血管の組織などの組織試料もしくは細胞試料である。試料中のIL-18抗原、特に遊離IL-18抗原の有無を判定するためには、当業者に公知の任意のイムノアッセイを用いることができ(Harlow and Lane, Antibodies: A Laboratory Manual (Cold Spring Harbor Laboratory, New York 1988 555-612を参照)、例えば、検出用の二次試薬を用いる間接的検出法を利用するアッセイ、ELISAアッセイおよび免疫沈降アッセイおよび凝集アッセイを用いることができる。これらのアッセイの詳細な説明は、例えば、Maertens and Stuyverに対するWO96/13590号、Zrein et al. (1998) およびWO96/29605号に記載がある。

30

40

【0271】

インサイチュー診断のためには、IL-18BPおよび/または特異的抗体とIL-18抗原上のエピトープ領域との間の特異的結合が起こるように、本明細書に開示されたIL-18BPおよび/または本明細書に開示されたIL-18-特異的抗体もしくはその任意の活性部分および機能的部分を、当技術分野において公知の方法、例えば静脈内注射、鼻腔内注射、腹腔内注射、大脳内注射、動脈内注射などによって、診断しようとする生物に対して投与することができる。IL18BP/抗原複合体または抗体/抗原複合体は、抗体またはその機能的断片に結びつけた標識によって検出することができる。

【0272】

50

さまざまな態様において本明細書に開示される本発明の薬学的組成物による、診断用途、または本明細書に記載のIL-18に関連した疾患もしくは病状に対する素因を診断するため、または対象における微小残存疾患をモニターするため、または治療に対する対象の反応性を予測するための用途に用いられるイムノアッセイは、典型的には、標識された抗原、抗体または検出用の二次試薬に依拠する。これらのタンパク質または試薬は、酵素、放射性同位体、ならびにコロイド金およびラテックスビーズなどの着色粒子を含む蛍光性、発光性および発色性物質を含む、当業者に一般に公知の化合物によって標識することができる。これらのうち、放射性同位体標識は、ほぼすべての種類のアッセイに用いることができ、バリエーションも非常に多い。酵素とのコンジュゲートによる標識は、放射能を避けなければならない場合または迅速な結果が求められる場合に特に有用である。蛍光色素は、用いるために高価な装置を必要とするが、極めて感度の高い検出方法を提供する。これらのアッセイにおいて有用な抗体には、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、およびアフィニティー精製されたポリクローナル抗体が含まれる。

【0273】

または、免疫グロブリンに対する親和性のある標識物質、例えばプロテインAもしくはGまたは第2の抗体などとの反応によって、抗体を間接的に標識してもよい。抗体を第2の物質とコンジュゲートさせ、抗体とコンジュゲートさせた第2の物質に対する親和性のある標識された第3の物質を用いて検出してもよい。例えば、抗体をビオチンとコンジュゲートさせて、標識されたアビジンまたはストレプトアビジンを用いて抗体-ビオチンコンジュゲートを検出することができる。同様に、抗体をハプテンとコンジュゲートさせ、標識された抗ハプテン抗体を用いて抗体-ハプテンコンジュゲートを検出することもできる。

【0274】

当業者は、本発明に従って用いる上記および他の適した標識を把握しているであろう。抗体またはその断片に対するこれらの標識の結合は、当業者に公知の標準的な手法を用いて行うことができる。典型的な手法は、Kennedy, J. H., et al., 1976 (Clin. Chim. Acta 70:1-31)、およびSchurs, A. H. W. M., et al. 1977 (Clin. Chim Acta 81:1-40)に記載されている。後者に言及されているカップリング法には、グルタルアルデヒド法、過ヨウ素酸法、ジマレイミド法、および他のものがあり、これらはすべて参照により本明細書に組み入れられる。

【0275】

現行のイムノアッセイでは、検出可能な標識によって標識された第2の抗体との反応性によって捕捉抗体を間接的に標識する、分析物の存在を検出するための二重抗体法を利用する。第2の抗体は、好ましくは、モノクローナル抗体の由来となった動物の抗体と結合するものである。言い換えると、モノクローナル抗体がマウス抗体である場合には、標識された第2の抗体は抗マウス抗体である。以下に述べるアッセイにモノクローナル抗体を用いる場合には、この標識は好ましくは抗体でコーティングされたビーズ、特に磁性ビーズである。本明細書に記載のイムノアッセイにポリクローナル抗体を用いる場合には、標識は好ましくは、放射性、蛍光性または電気化学発光性の物質などの検出可能な分子である。

【0276】

分析物の存在の迅速判定用に適合化されているために迅速形式システムとしばしば称される代替的な二重抗体システムを、本発明の範囲において用いることもできる。本システムは、抗体と分析物との間の高い親和性を必要とする。本発明の1つの態様によれば、IL-18抗原の存在は、それぞれがIL-18抗原に対して特異的である一対の抗体を用いて決定される。前記抗体対の一方は本明細書において「検出抗体」と称され、前記抗体対のもう一方は本明細書において「捕捉抗体」と称される。本発明のモノクローナル抗体は、捕捉抗体または検出抗体のいずれとしても用いることができる。また、本発明のモノクローナル抗体を、単一のアッセイで捕捉抗体および検出抗体の両方として用いることもできる。このため、本発明の1つの態様は、生体液の試料中のIL-18抗原を検出するために二重抗体サンドイッチ法を用いる。この方法では、分析物(IL-18抗原)を検出抗体と捕捉抗体との

間にサンドイッチ状に挟み、捕捉抗体は固体支持体に非可逆的に固定化されている。検出抗体は、抗体-分析物サンドイッチの存在を同定するため、およびそれ故に分析物の存在を同定するために、検出可能な標識を含む。

【0277】

例示的な固相物質には、ラジオイムノアッセイおよび酵素イムノアッセイの分野で周知であるマイクロタイタープレート、ポリスチレン製試験管、磁性ビーズ、プラスチックビーズまたはガラス製ビーズおよびスライドが非限定的に含まれる。抗体を固相に対してカップリングさせるための方法も当業者に周知である。さらに最近では、ナイロン、ニトロセルロース、酢酸セルロース、グラスファイバーおよび他の多孔性ポリマーなどのさまざまな多孔性材料が固体支持体として用いられている。

10

【0278】

本発明はまた、生物試料中のIL-18抗原の存在を検出するための診断用キットにも関する。さらに、本発明は、上記に定義された組成物に加えて、上記に定義された検出試薬も含む、後者の診断キットにも関する。「診断用キット」という用語は一般に、当技術分野において公知の任意の診断キットのことを指す。より具体的には、後者の用語は、Zrein et al. (1998) に記載された診断キットのことを指す。

【0279】

本発明のさらにもう1つの目的は、本明細書において上記に開示されたIL-18BPまたは本明細書において上記に開示された特異的IL-18BP抗体を含む、本明細書に記載のIL-18に関連した疾患および病状の検出および診断のための新規な免疫プローブおよび検査キットを提供することである。免疫プローブに関しては、IL-18BPまたは抗体を、適したレポーター分子、例えば酵素または放射性核種に対して直接的または間接的に結びつける。検査キットは、IL-18BPおよび/または1つもしくは複数の抗体と、IL-18BPおよび/または抗体をIL-18抗原と結合させて免疫複合体を形成させる目的、ならびに免疫複合体の有無がIL-18抗原の有無と相関するように免疫複合体の形成を検出する目的に用いるための説明書とを収容する容器を含む。

20

【0280】

上記に基づき、本発明は、さまざまな態様において本明細書に開示される本発明の薬学的組成物を別々の単位剤形中に含む薬学的キットであって、前記剤形が有効量の投与のために適している薬学的キットも提供する。そのようなキットは、さまざまな態様において本明細書に開示される本発明の薬学的組成物の投与のための1つまたは複数の吸入デバイスをさらに含むことが好適である。例えば、キットは、カプセルからの乾燥粉末を送達するために適合化された1つまたは複数の乾燥粉末吸入デバイスを、さまざまな態様において本明細書に開示される本発明の薬学的組成物の投与単位を含む乾燥粉末を含有するカプセルとともに含む。もう1つの例では、キットは、さまざまな態様において本明細書に開示される本発明の薬学的組成物を含む乾燥粉末をそのリザーバー内に含有する、多回投与乾燥粉末吸入用デバイスを含む。

30

【0281】

定義

本出願の範囲において用いられる技術用語および表現には、一般に、本明細書の以下で別に指示する場合を除き、関連技術においてそれらに一般的に適用される意味が与えられるものとする。

40

【0282】

本明細書および添付の態様において用いる場合、単数形の「1つの(a)」、「1つの(an)」、および「その(the)」は、文脈が明らかに別のことを規定している場合を除き、複数の指示物も含む。

【0283】

「治療」、「治療すること」などの用語は、本明細書において、所望の薬理学的および/または生理的效果を得ることを一般に意味して用いられる。効果は、疾患もしくはその症状を完全もしくは部分的に予防するという点で予防的であってもよく、かつ/または、

50

疾患および／もしくは疾患に起因しうる有害作用に対する部分的もしくは完全な安定化もしくは治癒という点で治療的であってもよい。本明細書で用いる「治療」は、対象における疾患のあらゆる治療を範囲に含み、これには以下が含まれる：(a) 疾患に対する素因を有する可能性のある対象において、疾患、すなわち望ましくない免疫応答に関係するものが起こるのを予防すること；(b) 疾患を抑制すること、すなわちその発症を抑止すること；または(c) 疾患を緩和すること、すなわち、疾患の退行を生じさせること、(d) 疾患症状を好転させること、すなわち、障害された組織の回復を導くこと。

【0284】

本明細書で用いる「IL-18結合タンパク質 (IL-18BP)」という表現は、完全長タンパク質、ムテイン、断片、ペプチド、機能的誘導体、機能的断片、一部分、循環置換誘導体、融合タンパク質、アイソフォーム、またはそれらの塩を含む。

10

【0285】

本明細書で用いる「遊離IL-18」という用語は、単量体で可溶性であり、複合体を形成していないインターロイキン-18 (interleukin-18) タンパク質を意味する。

【0286】

「免疫グロブリン」は四量体分子である。天然に存在する免疫グロブリンでは、各四量体はポリペプチド鎖の2つの同一な対で構成され、各対は1つの「軽」鎖 (約25kDa) および1つの「重」鎖 (約50~70kDa) を有する。各鎖のアミノ末端部分は、抗原認識を主に担う約100~110個またはそれを上回る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、エフェクター機能を主に担う定常領域の範囲を定める。ヒト軽鎖は[κ]軽鎖および[λ]軽鎖に分類される。重鎖は[μ]、[δ]、[γ]、[α]または[ε]に分類され、抗体のアイソタイプをそれぞれIgM、IgD、IgG、IgAおよびIgEと規定する。軽鎖および重鎖の内部で、可変領域および定常領域は約12~20個またはそれを上回るアミノ酸の「J」領域によって接続され、重鎖は約10個またはそれを上回るアミノ酸の「D」領域も含む。概説については、Fundamental Immunology Ch. 7 (Paul, W., ed., 2nd ed. Raven Press, N.Y. (1989)) を参照されたい (その全体があらゆる目的のために参照により組み入れられる)。各軽鎖/重鎖対の可変領域は、無傷の免疫グロブリンが2つの結合部位を有するような抗体結合部位を形成する。

20

【0287】

免疫グロブリン鎖は、比較的保存されているフレームワーク領域 (FR) が相補性決定領域またはCDRとも呼ばれる3つの超可変領域によって連結されている、同じ全体構造を示す。各対の2つの鎖に由来するCDRはフレームワーク領域によって並べられ、特異的エピトープとの結合が可能になる。軽鎖および重鎖はいずれも、N末端からC末端の方向に、ドメインFR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3およびFR4を含む。各ドメインへのアミノ酸の割り当ては、Kabat Sequences of Proteins of Immunological Interest (National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1987 and 1991))、またはChothia & Lesk J. Mol. Biol., 196:901-917 (1987) ; Chothia et al. Nature 342:878-883 (1989) の定義に従う。

30

【0288】

本明細書で用いる「抗体 (antibody)」または「抗体 (antibodies)」という用語は、当技術分野において認知されている用語のことであり、公知の抗原と結合する分子または分子の活性断片、特に免疫グロブリン分子および免疫グロブリン分子の免疫学的活性部分、すなわち抗原と免疫特異的に結合する結合部位を含む分子のことを指すと解釈される。本発明による免疫グロブリンは、任意のタイプ (IgG、IgM、IgD、IgE、IgAおよびIgY) もしくはクラス (IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1およびIgA2) またはサブクラスの免疫グロブリン分子でありうる。

40

【0289】

「抗体」という用語は、本発明において、無傷の免疫グロブリン、または無傷の抗体と特異的結合をめぐって競合するその抗原結合断片のことを指す。特に、「抗体」は、本発明の範囲において、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、キメラ抗体、単鎖抗体、二重特異性抗体または二重効果 (bi-effective) 抗体、サル化抗体、ヒト抗体およびヒト

50

化抗体であることを意図している。

【0290】

抗原結合部分の例には、特に、Fab、Fab'、F(ab')₂、scFv、dAbおよびFv断片が含まれ、これらには、Fab免疫グロブリン発現ライブラリーの産物、ならびに上述した抗体および断片のいずれかのエピトープ結合性断片が含まれる。抗原結合部分のさらなる例には、相補性決定領域（CDR）断片、ダイアボディ、およびポリペプチドに特異的結合性を付与するのに十分な免疫グロブリンの少なくとも一部分を含むポリペプチドが含まれる。

【0291】

そのような活性断片は、当技術分野で公知のいくつかの手法によって、本発明の抗体から導き出すことができる。例えば、精製されたモノクローナル抗体をペプシンなどの酵素によって切断して、HPLCゲル濾過に供することができる。続いて、Fab断片を含む適切な画分を収集して、膜濾過などによって濃縮することができる。抗体の活性断片を単離するための一般的手法のさらなる説明に関しては、たとえば、Khaw, B.A. et al., J. Nucl. Med. 23:1011-1019(1982); Rousseaux et al., Methods Enzymology, 121:663-69, Academic Press, 1986を参照されたい。

10

【0292】

「ヒト化抗体」は、非ヒトドナーの免疫グロブリンに由来するCDRを有する、改変された抗体のタイプのことを指す。1つの態様においては、ヒトにおける免疫応答が回避または抑止されるように、重鎖および/または軽鎖のフレームワークおよび定常ドメインにおける特定のアミノ酸を突然変異させる。1つの代替的な態様においては、ヒト抗体由来の定常ドメインを非ヒト種の可変ドメインと融合させることによって、ヒト化抗体を作製することができる。ヒト化抗体を作製する方法の例は、米国特許第6,054,297号、第5,886,152号および5,877,293号に見ることができる。

20

【0293】

本発明のなもう1つの態様において、「ヒト化抗体」は、非ヒトドナーの免疫グロブリンに由来するCDRが、1つ（または複数）のヒト免疫グロブリンに由来するヒト抗体「スカフォールド」の間に挿入されたものを有する、改変された抗体のタイプのことを指す。加えて、結合親和性を保持するためにフレームワーク支持残基を改変することもできる。「ヒト化抗体」を得るための方法は、当業者に周知である（例えば、Queen et al., Proc. Natl Acad Sci USA, 86:10029-10032 (1989), Hodgson et al., Bio/Technology, 9:421(1991)を参照）。

30

【0294】

また、「ヒト化抗体」を、例えばウサギなどの大型動物における親和性が成熟したヒト様ポリクローナル抗体の生産を可能にする、新規な遺伝子操作アプローチによって得ることもできる（例えば、米国特許第7,129,084号を参照）。

【0295】

「モノクローナル抗体」という用語も、当技術分野においてよく認知されており、これは実験室において単一のクローンから大量生産され、1つの抗原のみを認識する抗体のことを指す。モノクローナル抗体は典型的には、通常の短寿命の抗体産生性B細胞を、癌細胞（時には「不死」細胞と呼ばれる）などの急速増殖性細胞と融合させることによって作製される。その結果得られたハイブリッド細胞またはハイブリドーマは、急速に増殖して、大量の抗体を産生するクローンを作り出す。本発明において、「モノクローナル抗体」は、完全な単クローン性にはまだ達していない母親クローンによって産生される抗体も含むものと解釈されるべきである。

40

【0296】

「CDR」という用語は、抗体の超可変領域のことを指す。本明細書で用いる「超可変領域」、「HVR」、または「HV」という用語は、配列中で超可変性である、かつ/または構造的に定められたループを形成する、抗体可変ドメインの領域のことを指す。一般に、抗体は、以下の6つの超可変領域を含む：VHに3つ（H1、H2、H3）およびVLに3つ（L1、L2、L3）。超可変領域にはいくつかの描写が用いられており、それらは本明細書の範囲に含ま

50

れる。Kabat相補性決定領域は配列多様性に基づいており、最も一般的に用いられるものである (Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD.(1991))。

【0297】

用語「CDR」の前にある「HC」および「LC」という文字は、それぞれ、重鎖および軽鎖のCDRのことを指す。Chothiaはその代わりに構造ループの場所のことを指す (Chothia and Lesk J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987))。AbM超可変領域は、Kabat CDRとChothia構造ループとを折衷したものを表しており、Oxford MolecularのAbM抗体モデリングソフトウェアによって用いられる。「接触」超可変領域は、利用可能な複合結晶構造の分析に基づいている。

10

【0298】

「Kabatにおけるような可変ドメイン残基の番号付け」または「Kabatにおけるようなアミノ酸位置の番号付け」という用語、ならびにその変形物は、Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991)における抗体の集成物の重鎖可変ドメインまたは軽鎖可変ドメインに関して用いられる番号付け方式のことを指す。

【0299】

「機能的に同等な抗体」は、本発明の範囲において、ある抗体と少なくとも1つの主要な機能的特性、例えば、遊離IL-18タンパク質に対する結合特異性を非限定的に含む、本明細書に記載された機能的特性を実質的に共有する抗体のことを指すと解釈される。抗体は、IgG、IgMもしくはIgAなどの任意のクラス、またはIgG1、IgG2aなどの任意のサブクラス、および本明細書に記載されるかまたは当技術分野で公知である他のサブクラスのもの、中でも特にIgG4クラスのものであってよい。さらに、抗体をファージディスプレイなどの任意の方法によって生産すること、または、ヒト化抗体などの所望の特性を備える抗体を産生する、細菌、昆虫、哺乳動物または他の種類の細胞もしくは細胞株を含む、任意の生物または細胞株において産生させることもできる。また、抗体を、異なる種からのFab部分およびFc領域を組み合わせることによって形成させることもできる。

20

【0300】

抗体の断片または類似体は、本明細書の教示に従い、当業者によって容易に調製される。断片または類似体の好ましいアミノ末端およびカルボキシ末端は、機能ドメインの境界付近に存在する。構造ドメインおよび機能ドメインは、ヌクレオチドおよび/またはアミノ酸配列データと、公開配列データベースまたは所有権下にある配列データベースとの比較によって同定することができる。コンピュータ化された比較方法を用いて、公知の構造および/または機能を有する他のタンパク質に存在する配列モチーフまたは予測されるタンパク質高次構造ドメインを同定することが好ましい。フォールディングして公知の三次元構造となるタンパク質配列を同定するための方法は公知である。例えば、Bowie et al., 1991, Science 253:164を参照。

30

【0301】

「ヒト抗体」という用語は、ヒト免疫グロブリン配列に由来する1つまたは複数の可変領域および定常領域を有するすべての抗体を含む。1つの好ましい態様において、可変ドメインおよび定常ドメインはすべて、ヒト免疫グロブリン配列に由来する (完全ヒト抗体)。これらの抗体は、原核細胞、例えば大腸菌 (E. Coli) などの種々の宿主細胞において調製することができる。もう1つの態様において、宿主細胞は真核細胞、例えば、原生生物細胞、動物細胞、植物細胞、植物または真菌細胞である。1つの態様において、宿主細胞は、CHO細胞、COS細胞、NSO細胞、SP2細胞、PER.C6細胞を非限定的に含む哺乳動物細胞、または真菌細胞、例えばサッカロミセス・セレビシエ (Saccharomyces cerevisiae) など、または昆虫細胞、例えばSf9などである。もう1つの態様において、ヒト抗体を産生する細胞をバイオリアクター内で増殖させるか、または植物の場合には温室および圃場で生育させることもできる (例えば、以下を参照: Riechmann L, et al (1988). Nature 332 (6162): 332-323; Queen C, et al. (Dec 1989). Proc Natl Acad Sci U S A. 86 (24)

40

50

: 10029-33 ; Kashmiri SV, et al. (May 2005). Methods 36 (1): 25-34 ; Hou S, et al (July 2008). J Biochem 144 (1): 115-20)。

【 0 3 0 2 】

「患者」または「対象」は、本発明において互換的に用いられ、ヒトおよび他の動物、特に哺乳動物の両方、ならびに他の生物を含むものとする。したがって、本方法は、ヒトの治療法および獣医学的な用途の両方に適用可能である。1つの好ましい態様において、患者または対象は哺乳動物であり、最も好ましい態様において、患者または対象はヒトである。

【 0 3 0 3 】

「薬学的組成物」および「治療用組成物」という表現は、本明細書において、最も広い意味で互換的に用いられる。それらは本発明において、有効成分、すなわちIL-18BPの治療的有効量と、任意で、薬学的に許容される担体または希釈剤のことを指すものとする。

10

【 0 3 0 4 】

それには、ヒトまたは非ヒト動物における疾患または障害の、治癒的治療、コントロール、回復、状態の改善、または予防のために適する組成物が含まれる。したがって、それには、ヒト医学または獣医学の領域で用いるための薬学的組成物が含まれる。そのような「治療用組成物」は、それが少なくとも1つのIL-18BP化合物または生理的に許容されるそれらの塩と、任意で担体または添加剤を含み、塩および担体および添加剤が、それによって治療される標的生物による忍容性があることを特徴とする。

【 0 3 0 5 】

20

「治療的有効量」とは、所与の条件および投与レジメンに関して治療効果をもたらす量のことである。特に、「治療的有効量」は、ヒトまたは非ヒト動物であってよい治療される対象の、疾患の症状を予防する、好転させる、緩和する、もしくは改善するために、またはその生存を延長させるために有効な量のことを意味する。治療的有効量の決定は、当業者の技能の範囲内にある。特に、今回のケースにおいて「治療的または予防的有効量」とは、ヒトまたは動物に投与された場合に、前記ヒトまたは動物において治療的または予防的な効果を導く、タンパク質またはペプチド、ムテイン、機能的誘導体、一部分、循環置換誘導体、融合タンパク質、アイソフォームまたはそれらの塩、および化合物または薬学的組成物の量のことを指す。有効量は、当業者によって慣行的な手順に従って容易に決定される。本発明による化合物の治療的有効量または投与量は幅広い範囲内でさまざまであってよく、関連技術において公知である様式で決定することができる。投与量は幅広い範囲内でさまざまであってよく、当然ながら、それぞれの特定のケースにおける個別の要件に合わせて調節する必要がある。

30

【 0 3 0 6 】

「経粘膜」投与とは、化合物が身体のいずれかの部分の粘膜によって吸収される、さまざまな投与経路のことを指す。経粘膜投与には、すなわち、鼻腔内投与、頬側投与、経口経粘膜投与、気管内投与、尿路内投与、直腸内投与、腔内投与、舌下投与、気管支内投与、肺内投与、経皮投与が非限定的に含まれる。

【 0 3 0 7 】

「薬学的に許容される」という定義は、有効成分の生物活性の有効性を妨げず、投与される宿主に対する毒性がない、あらゆる担体、添加剤、希釈剤または媒体を範囲に含むことを意味する。

40

【 0 3 0 8 】

「融合タンパク質」という用語は、例えば、体液中で長い滞留時間を有する、別のタンパク質と融合された、IL-18BP、またはウイルス性IL-18BPまたはそのムテインもしくは断片を含むポリペプチドのことを指す。IL-18BPまたはウイルス性IL-18BPは、このように別のタンパク質、ポリペプチドなど、例えば免疫グロブリンまたはその断片と融合させることができる。

【 0 3 0 9 】

これらのアイソフォーム、ムテイン、融合タンパク質または機能的誘導体は、IL-18BP

50

の生物活性、特にIL-18に対する結合性を保っており、好ましくはIL-18BPと本質的には少なくとも同様の活性を有する。そのようなタンパク質は、非改変IL-18BPと比較して生物活性がさらに増大していることが理想的である。好ましい活性部分は、IL-18BPの活性よりも優れる活性、またはより優れる安定性またはより低い毒性もしくは免疫原性のようにさらなる利点を有する活性を有するか、またはそれらは大量に生産することがより容易であるか、もしくは精製することが容易である。

【0310】

「インターロイキン-18結合タンパク質」という用語には、IL-18BPのムテイン、機能的誘導体、一部分、生物活性ペプチド、循環置換誘導体、融合タンパク質、アイソフォームおよびそれらの塩も含まれる。

10

【0311】

本明細書で用いる場合、「ムテイン」という用語は、天然のIL-18BPもしくはウイルス性IL-18BPの1つもしくは複数のアミノ酸残基が異なるアミノ酸残基によって置き換えられるかもしくは除去され、またはIL-18BPもしくはウイルス性IL-18BPの天然の配列に1つもしくは複数のアミノ酸残基が付加され、その結果生じた産物の活性が野生型のIL-18BPまたはウイルス性IL-18BPと比較して大きくは変化していない、IL-18BPの類似体またはウイルス性IL-18BPの類似体のことを指す。これらのムテインは、公知の合成および/もしくは位置指定突然変異誘発手法、ハイスループット突然変異誘発、DNAシャフリング、タンパク質進化手法、またはこの目的に適する他の任意の公知の手法によって調製される。

【0312】

そのような任意のムテインは、好ましくは、IL-18BPと実質的に類似した活性を有するほどに、IL-18BPの配列に十分に似ているか、またはウイルス性IL-18BPに十分に似ているアミノ酸配列を有する。IL-18BPの1つの活性は、IL-18と結合する能力である。ムテインがIL-18に対する実質的な結合能力を有する限り、それはアフィニティークロマトグラフィーの手段などによるIL-18の精製に用いることができ、それ故にIL-18BPと実質的に類似した活性を有すると考えることができる。したがって、任意の所与のムテインがIL-18BPと実質的に同じ活性を有するか否かは、例えば、そのようなムテインを、それが適切に標識されたIL-18と結合するか否かを判定するための単純なサンドイッチ競合アッセイ、例えばラジオイムノアッセイまたはELISAアッセイなどに供することを含む慣行的な実験によって決定することができる。

20

30

【0313】

本発明に従って用いる、IL-18BPポリペプチドのムテインもしくはウイルス性IL-18BPのムテイン、またはそれらをコードする核酸には、本明細書に提示された教示および指導に基づいて、過度の実験を行うことなく、当業者によって慣行的に得ることができる、置換ペプチドまたはポリヌクレオチドと実質的に対応する有限の配列セットが含まれる。

【0314】

本発明によるムテインに対する好ましい変化とは、「保存的」置換として知られるものである。IL-18BPポリペプチドもしくはタンパク質またはウイルス性IL-18BPの保存的アミノ酸置換には、群のメンバー間での置換が起こっても分子の生物学的機能が保持され则认为られる、実質的に類似した物理化学的特性を有する群における同義アミノ酸が含まれる(Grantham, 1974)。上記に定義した配列中にその機能を変化させずにアミノ酸の挿入および欠失を加えることは明らかであり、挿入または欠失が、例えば30個未満、好ましくは10個未満のわずかなアミノ酸に関するのみであり、例えばシステイン残基のように機能的高次構造にとって重要なアミノ酸は除去も入れ替えもされない場合には特にそうである。そのような欠失および/または挿入によって作製されるタンパク質およびムテインは、本発明の範囲内にある。

40

【0315】

本明細書で用いる「機能的誘導体」は、当技術分野において周知の手段によって、残基上の側鎖またはN末端基もしくはC末端基として存在する官能基から調製されうる、IL-18BPまたはウイルス性IL-18BPの誘導体、ならびにそのムテインおよび融合タンパク質を含み

50

、それらは薬学的に許容される限り、すなわちそれらがIL-18BPまたはウイルス性IL-18BPの活性と実質的に類似しているタンパク質の活性を破壊せず、それを含有する組成物に毒性を与えない限り、本発明に含まれる。

【0316】

これらの誘導体には、例えば、抗原部位を覆い隠して、体液中でのIL-18BPまたはウイルス性IL-18BPの滞留を延長させることのできるポリエチレングリコール側鎖が含まれる。他の誘導体には、カルボキシル基の脂肪族エステル、アンモニアまたは第一級もしくは第二級アミンとの反応によるカルボキシル基のアミド、アシルモイエティー（例えば、アルカノール基または炭素環式アロイル基）と形成されるアミノ酸残基の遊離アミノ基のN-アシル誘導体、アシルモイエティーと形成される遊離ヒドロキシル基（例えば、セリル残基またはトレオニル残基のもの）のO-アシル誘導体が含まれる。

10

【0317】

IL-18BPまたはウイルス性IL-18BP、ムテインおよび融合タンパク質の「活性断片」として、本発明は、IL-18BPタンパク質分子のポリペプチド鎖の単独でのあらゆる断片もしくは前駆体、またはそれに分子もしくは残基、例えば、糖もしくはリン酸塩残基、またはタンパク質分子もしくは糖残基自身の集合体が連結したものを範囲に含むが、ただし、前記部分がIL-18BPと実質的に類似した活性を有することを条件とする。

【0318】

本明細書における「塩」という用語は、IL-18BP分子またはその類似体のカルボキシル基の塩およびアミノ基の酸付加塩の両方のことを指す。カルボキシル基の塩は当技術分野において公知の手段によって形成させることができ、これには無機塩、例えばナトリウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩、第二鉄塩または亜鉛塩など、および有機塩基との塩、例えば、トリエタノールアミン、アルギニンまたはリジン、ピペリジン、プロカインなどのアミンと形成されるものが含まれる。酸付加塩には、例えば、塩酸または硫酸などの鉱酸との塩、および酢酸またはシュウ酸などの有機酸との塩が含まれる。当然ながら、そのようないかなる塩も、IL-18BPの生物活性、例えば、IL-18と結合する能力を保っていなければならない。

20

【0319】

IL-18BPの「アイソフォーム」とは、選択的スプライシングによって産生されうる、IL-18またはその断片と結合しうるタンパク質のことである。

30

【0320】

本明細書で用いる「循環置換誘導体」という用語は、末端が直接的にまたはリンカーを経由して互いに連結されて環状分子を生じ、続いてその環状分子が別の場所で開裂して、元の分子の末端とは異なる末端を有する新たな線状分子を生じた線状分子のことを指す。循環置換体には、その構造が環化された後に開裂した分子と同等である分子が含まれる。したがって、環化および開裂の段階を経由せずに、循環置換分子を線状分子としてデノボ合成してもよい。循環置換誘導体の調製はWO95 / 27732号に記載されている。

【0321】

「遊離IL-18の異常レベル」という表現は、健常対照対象の体液中で検出される値と比較して、IL-18のレベルが増大または低下していることを指す。特に、これらの異常レベルは、IL-18値の増大を意味する。特に、体液中の遊離IL-18の前記異常レベルは、健常対照対象の体液中のレベルを5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、または100%を超えて上回る。本発明のある態様において、参照値または対照値は、治療しようとする患者において決定された遊離IL-18の正常で非病的な基準値である。

40

【0322】

「遊離IL-18 / IL-18BPの異常な比」という表現は、健常対照対象の体液中で認められる値と比較して、IL-18とIL-18BPとの比が増大していることを指す。特に、体液中の遊離IL-18とIL-18BPとの前記異常な比は、健常対照対象の体液中での比を1%、2.5%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、または100%を超えて上

50

回る。本発明のある態様において、参照値または対照値は、治療しようとする患者において決定された遊離IL-18の正常で非病的な基準値である。

【0323】

「遺伝子サイレンシング」および「転写後遺伝子サイレンシング」という表現は、遺伝子改変以外の機序による遺伝子発現の抑制的調節のことを意味する。サイレンシングは転写後レベルではmRNA中和によって起こり、この場合にはmRNA翻訳が妨げられて、ほとんどの場合はタンパク質である活性遺伝子産物が形成されなくなる。

【0324】

「素因」という用語は、特定の疾患を発症することに関して対象の感受性が高いことを意味する。今回のケースでは、例えば、肺、血清、痰、気管支肺胞洗浄液（BALF）または血流中においてIL-18レベルの上昇が認められる場合に、対象は素因があると分類される。

10

【0325】

「喫煙」、「喫煙により誘導される」、「タバコ煙」または「タバコ煙により誘導される」とは、タバコ煙のことを指す。

【0326】

「肺胞マクロファージ」とは、肺胞で認められるマクロファージのサブタイプのことである。それらは多くの場合、それらが呼吸器表面から捕えた外因性材料の顆粒を含有している。そのような黒色顆粒は、例えば喫煙者または長年の都市生活者のように細塵や微粒子に長期にわたって曝露されてきた人々で特によく見られる。

20

【0327】

「Th2サイトカイン応答」はIL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-10、IL-13、および/またはIL-17A、特にIL-4および/またはIL-8および/またはIL-17Aによって媒介され、一方、「Th1サイトカイン応答」はインターフェロン- γ （IFN- γ ）、IL-2および腫瘍壊死因子- α （TNF- α ）によって媒介される。

【0328】

「IL-18/IL-18BP不均衡」という表現は、最終的には非結合IL-18のレベル上昇を招く、IL-18とIL-18BPとの相互作用の調節不全のことを指す。

【0329】

「疾患」とは、動物が恒常性を維持することができず、疾患が改善しなければ動物の健康が悪化し続ける、動物の健康状態のことである。これに対して、動物における「障害」とは、動物が恒常性を維持することはできるが、動物の健康状態が、障害がない場合に考えられるよりも好適ではない、健康状態のことである。未治療のまま放置された場合に、障害は動物の健康状態のさらなる低下を必ずしも引き起こすとは限らない。

30

【0330】

疾患または障害は、疾患もしくは障害の症状の重症度、そのような症状を対象が経験する頻度、またはその両方が低下している場合には、「改善」されている。

【0331】

「調節不全の状態にある（dysregulated）」または「調節不全」という用語は、本明細書で用いる場合、生物学的過程が損なわれていて、それがひいては有害な生理的結果、または遺伝子、核酸、タンパク質、ペプチドもしくは他の生体分子の異常発現を招きうることを指す。遺伝子、核酸、タンパク質、ペプチドまたは他の生体分子の発現が調節不全の状態にある場合、その遺伝子、核酸、タンパク質、ペプチドまたは他の生体分子は、当業者によって決定されるその遺伝子、核酸、タンパク質、ペプチドまたは他の生体分子の正常範囲と考えられる範囲を超えるレベルで、発現される、プロセッシングされる、または維持される。哺乳動物における遺伝子、核酸、タンパク質、ペプチドまたは他の生体分子の調節不全は、その哺乳動物における遺伝子、核酸、タンパク質、ペプチドまたは他の生体分子のレベルを測定し、測定されたレベルを、その遺伝子、核酸、タンパク質、ペプチドまたは他の生体分子の調節不全をきたしていないことが判明している対応集団において測定されたレベルと比較することによって判定することができる。または、そのレベルを、

40

50

同じ個体において異なる時点で測定されたものと比較することもできる。

【0332】

本明細書で用いる「心疾患」または「心血管疾患」という用語には、心臓および身体的心筋または血管を冒す疾患および障害が含まれる。心疾患は心不全を招く恐れがあり、最終的には産業社会において最も頻度の高い死因の1つとなっている。IL-18 / IL-18BP不均衡によって誘導される心疾患の例には、閉塞性心疾患、血栓溶解機能不全、アルコール性心筋症、大動脈弁逸脱、大動脈弁狭窄、不整脈、心原性ショック、先天性心疾患、拡張型心筋症、心発作、心不全、心臓腫瘍、心臓弁肺狭窄、肥大型心筋症、特発性心筋症、虚血性心疾患、虚血性心筋症、僧帽弁逆流、僧帽弁逸脱、周産期心筋症、安定狭心症が非限定的に含まれる。

10

【0333】

本明細書で用いる「2型糖尿病」という用語は、最も多くみられる型の糖尿病のことである。この疾患または障害は、身体がインスリンという酵素を産生しないか、もしくは不十分にしか産生しないこと、または細胞のインスリンに対する反応に欠陥があることのいずれかを特徴とする。そのような欠陥は、インスリン受容体に関係があると考えられている。

【0334】

本明細書で用いる場合、「内因性」とは、生物、細胞、組織または系の内部に由来するかまたは内部で産生される、任意の物質のことを指す。「外因性」という用語は、生物、細胞、組織または系の外部に由来するかまたは外部で産生される、任意の物質のことを指す。

20

【0335】

本明細書で用いる「発現」という用語は、プロモーターによって推進される特定のヌクレオチド配列の転写および／または翻訳と定義される。本明細書で用いる「発現ベクター」という用語は、転写されうる遺伝子産物の少なくとも一部をコードする核酸配列を含むベクターのことを指す。場合によっては、RNA分子がその後にタンパク質、ポリペプチドまたはペプチドへと翻訳される。別の場合には、例えば、アンチセンス分子、siRNA、リボザイムなどの産生においては、これらの配列は翻訳されない。発現ベクターは種々の制御配列を含むことができ、これらは特定の宿主生物における機能的に連結されたコード配列の転写、および可能性としては翻訳のために必要な核酸配列のことを指す。ベクターおよび発現ベクターは、転写および翻訳を司る制御配列のほかに、他の機能を果たす核酸配列も含みうる。本発明による発現ベクターは、本明細書に開示された疾患または障害の治療のための遺伝子治療に用いることができる。特に、前記発現ベクターはウイルスベクターである。発現ベクターを送達するための媒体として用いるウイルスは、レトロウイルス、アデノウイルス、レンチウイルス、単純ヘルペスウイルス、ワクシニアウイルス、ポックスウイルスおよびアデノ随伴ウイルスの群から選択される。

30

【0336】

本明細書で用いる「阻害する」、「中和する」または「遮断する」という用語は、分子、反応、相互作用、遺伝子発現、mRNA、および／またはタンパク質の発現、安定性、機能もしくは活性を測定可能な量で低下させること、または完全に妨げることを意味する同義語と解釈されるべきである。阻害剤とは、例えば、タンパク質、遺伝子およびmRNAと結合する、それらの賦活を部分的または完全に遮断する、それらの安定性、発現、機能および活性を低下させる、妨げる、それらの活性化を遅らせる、それらを失活させる、感受性を低下させる、またはダウンレギュレートする化合物、例えば、アンタゴニストのことである。

40

【0337】

「アンチセンス発現ベクター」とは、メッセンジャーRNA (mRNA) 鎖に対して相補的であって、前記mRNAのアミノ酸への翻訳を阻害する一本鎖または二本鎖RNAをコードする発現ベクターのことを指す。アンチセンスRNAという用語には、asRNA、siRNA、shRNA、ミクロRNAが含まれる。

50

【 0 3 3 8 】

本明細書で用いる「遺伝子治療」という用語は、本明細書に開示された疾患を治療するための医薬品としての、DNA、例えば発現ベクターなどの使用を意味する。

【 0 3 3 9 】

配列

SEQ ID NO 1: IL-18 エピトープ 1: Tyr-Phe-Gly-Lys-Leu-Glu-Ser-Lys-Leu-Ser-Val-Ile-Arg-Asn

SEQ ID NO 2: IL-18 エピトープ 2: Phe-Ile-Ile-Ser-Met-Tyr-Lys-Asp-Ser-Gln-Pro-Arg-Gly-Met-Ala-Val-Thre-Ile-Ser-Val-Lys

SEQ ID NO 3: IL-18 エピトープ 3: Glu-Met-Asn-Pro-Pro-Asp-Asn-Ile-Lys-Asp-Thr-Lys-Ser-Asp-Ile-Ile-Phe

10

SEQ ID NO 4: IL-18 エピトープ 4: Tyr-Phe-Gly-Lys-Leu-Glu-Ser

SEQ ID NO 5: IL-18 エピトープ 5: Tyr-Lys-Asp-Ser-Gln-Pro-Arg-Gly-Met-Ala

SEQ ID NO 6: IL-18 エピトープ 6: Asp-Asn-Ile-Lys-Asp-Thr-Lys

SEQ ID NO 7: IL-18 結合タンパク質 (IL-18BP)

SEQ ID NO: 8: 13 アミノ酸リンカー配列 : Glu-Phe-Gly-Ala-Gly-Leu-Val-Leu-Gly-Gly-Gln-Phe-Met

SEQ ID NO: 9: 抗体 107C6 VH 配列

20

SEQ ID NO:10: 抗体 107C6 VK 配列

SEQ ID NO: 11: 抗体 108F8 VH 配列

SEQ ID NO: 12: 抗体 108F8 VK 配列

SEQ ID NO: 13: 抗体 109A6 VH 配列

SEQ ID NO: 14: 抗体 109A6 VK 配列

<u>SEQ ID NO: 15:</u>	抗体 111A6 VH 配列	
<u>SEQ ID NO: 16:</u>	抗体 111A6 VK 配列 1	
<u>SEQ ID NO: 17:</u>	抗体 111A6 VK 配列 2	
<u>SEQ ID NO: 18:</u>	抗体 131B4 VH 配列	
<u>SEQ ID NO: 19:</u>	抗体 131B4 VK 配列	
<u>SEQ ID NO: 20:</u>	抗体 131E8 VH 配列 1	
<u>SEQ ID NO: 21:</u>	抗体 131E8 VH 配列 2	
<u>SEQ ID NO: 22:</u>	抗体 131E8 VK 配列	10
<u>SEQ ID NO: 23:</u>	抗体 132H4 VH 配列	
<u>SEQ ID NO: 24:</u>	抗体 132H4 VK 配列	
<u>SEQ ID NO: 25:</u>	抗体 133A6 VH 配列	
<u>SEQ ID NO: 26:</u>	抗体 133A6 VK 配列	
<u>SEQ ID NO: 27:</u>	抗体 107C6 VH 配列 CDR1: Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly	
<u>SEQ ID NO: 28:</u>	抗体 107C6 VH 配列 CDR2: Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro	
<u>SEQ ID NO: 29:</u>	抗体 107C6 VH 配列 CDR3: Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Thr Thr Arg Ser Met Asp Tyr	20
<u>SEQ ID NO: 30:</u>	抗体 107C6 VK 配列 CDR1: Gln Ser Leu Leu Asp Ser Arg Thr Arg Lys Asn Tyr	
<u>SEQ ID NO: 31:</u>	抗体 107C6 VK 配列 CDR2: Trp Ala Ser	
<u>SEQ ID NO: 32:</u>	抗体 107C6 VK 配列 CDR3: Lys Gln Ser Tyr Asn Leu Arg Thr	
<u>SEQ ID NO: 33:</u>	抗体 108F8 VH 配列 CDR1: Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly	
<u>SEQ ID NO: 34:</u>	抗体 108F8 VH 配列 CDR2: Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro	
<u>SEQ ID NO: 35:</u>	抗体 108F8 VH 配列 CDR3: Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Thr Thr Arg Ser Met Asp Tyr	30
<u>SEQ ID NO: 36:</u>	抗体 108F8 VK 配列 CDR1: Gln Ser Leu Leu Asp Ser Arg Thr Arg Lys Asn Tyr	
<u>SEQ ID NO: 37:</u>	抗体 108F8 VK 配列 CDR2: Trp Ala Ser	
<u>SEQ ID NO: 38:</u>	抗体 108F8 VK 配列 CDR3: Lys Gln Ser Tyr Asn Leu Arg Thr	
<u>SEQ ID NO: 39:</u>	抗体 109A6 VH 配列 CDR1: Gly Phe Lys Ile Lys Asp Thr Tyr	
<u>SEQ ID NO: 40:</u>	抗体 109A6 VH 配列 CDR2: Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr	
<u>SEQ ID NO: 41:</u>	抗体 109A6 VH 配列 CDR3: Ala Gly Tyr Val Trp Phe Ala Tyr	
<u>SEQ ID NO: 42:</u>	抗体 109A6 VK 配列 CDR1: Gln Arg Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr	40
<u>SEQ ID NO: 43:</u>	抗体 109A6 VK 配列 CDR2: Thr Val Ser	
<u>SEQ ID NO: 44:</u>	抗体 109A6 VK 配列 CDR3: Ser Gln Ser Thr Leu Val Pro Trp Thr	
<u>SEQ ID NO: 45:</u>	抗体 111A6 VH 配列 CDR1: Gly Phe Lys Ile Lys Asp Thr Tyr	
<u>SEQ ID NO: 46:</u>	抗体 111A6 VH 配列 CDR2: Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr	

SEQ ID NO: 47: 抗体 111A6 VH 配列 CDR3: Ala Gly Tyr Val Trp Phe Ala Tyr

SEQ ID NO: 48: 抗体 111A6 VK 配列 1 CDR1: Ser Ser Val Ser Ser Ser Tyr

SEQ ID NO: 49: 抗体 111A6 VK 配列 1 CDR2: Ser Thr Ser

SEQ ID NO 50: 抗体 111A6 VK 配列 1 CDR3: Gln Gln Tyr Ser Gly Tyr Pro Leu Thr

SEQ ID NO: 51: 抗体 111A6 VK 配列 2 CDR1: Gln Arg Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr

SEQ ID NO: 52: 抗体 111A6 VK 配列 2 CDR2: Thr Val Ser

SEQ ID NO: 53: 抗体 111A6 VK 配列 2 CDR2: Ser Gln Ser Thr Leu Val Pro Trp Thr

SEQ ID NO: 54: 抗体 131B4 VH 配列 CDR1: Gly Phe Lys Ile Lys Asp Thr Tyr

SEQ ID NO: 55: 抗体 131B4 VH 配列 CDR2: Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr

SEQ ID NO: 56: 抗体 131B4 VH 配列 CDR3: Ala Gly Tyr Val Trp Phe Ala Tyr

SEQ ID NO: 57: 抗体 131B4 VK 配列 CDR1: Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr

SEQ ID NO: 58: 抗体 131B4 VK 配列 CDR2: Lys Val Ser

SEQ ID NO: 59: 抗体 131B4 VK 配列 CDR3: Ser Gln Ser Ser Leu Val Pro Trp Thr

SEQ ID NO: 60: 抗体 131E8 VH 配列 1 CDR1: Gly Phe Ser Leu Pro Asn Tyr Gly

SEQ ID NO: 61: 抗体 131E8 VH 配列 1 CDR2: Ile Trp Ser Gly Gly Ser Thr

SEQ ID NO: 62: 抗体 131E8 VH 配列 1 CDR3: Ala Arg Asn Phe Tyr Ser Lys Tyr Asp Tyr Ala Met Asp Tyr

SEQ ID NO: 63: 抗体 131E8 VH 配列 2 CDR1: Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp

SEQ ID NO: 64: 抗体 131E8 VH 配列 2 CDR2: Ile Asn Pro Asn Ser Gly Ser Thr

SEQ ID NO: 65: 抗体 131E8 VH 配列 2 CDR3: Ala Arg Leu Gly Asp Tyr

SEQ ID NO: 66: 抗体 131E8 VK 配列 CDR1: Ser Ser Val Ser Tyr

SEQ ID NO: 67: 抗体 131E8 VK 配列 CDR2: Asp Thr Ser

SEQ ID NO: 68: 抗体 131E8 VK 配列 CDR3: Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Leu Thr

SEQ ID NO: 69: 抗体 132H4 VH 配列 CDR1: Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Ala

SEQ ID NO: 70: 抗体 132H4 VH 配列 CDR2: Ile Ser Ser Gly Gly Ala Asn Ile

SEQ ID NO: 71: 抗体 132H4 VH 配列 CDR3: Ala Arg Gly Asp Tyr Phe Asn His Phe Trp Phe Ala Tyr

SEQ ID NO: 72: 抗体 132H4 VK 配列 CDR1: Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr

SEQ ID NO: 73: 抗体 132H4 VK 配列 CDR2: Lys Val Ser

SEQ ID NO: 74: 抗体 132H4 VK 配列 CDR3: Phe Gln Gly Ser His Val Pro Trp Thr

SEQ ID NO: 75: 抗体 133A6 VH 配列 CDR1: Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Ala

SEQ ID NO: 76: 抗体 133A6 VH 配列 CDR2: Ile Ser Ser Gly Gly Gly Asn Ile

10

20

30

40

SEQ ID NO: 77: 抗体 133A6 VH 配列 CDR3: Ala Arg Gly Asp Tyr Ser Asn Tyr Phe
Trp Phe Ala Tyr

SEQ ID NO: 78: 抗体 133A6 VK 配列 CDR1: Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn
Thr Tyr

SEQ ID NO: 79: 抗体 133A6 VK 配列 CDR2: Lys Val Ser

SEQ ID NO: 80: 抗体 133A6 VK 配列 CDR3: Phe Gln Gly Ser His Val Pro Trp Thr

【実施例】

【0340】

A. 遊離 IL-18 と複合体 IL-18 / IL-18BP の検出の比較

1. 患者における IL-18 検出の概要

患者におけるヒト IL-18 定量は、総 IL-18（遊離型および IL-18BP 複合体の両方）を検出する ELISA アッセイを用いて行う。ELISA は市販の抗体で構成される（以下の表 8 参照）。最も一般的な ELISA アッセイは、Taniguchi et al 1997 によって開発され、種々の供給元によって販売されている抗 IL-18 抗体の対、すなわち、モノクローナルマウス抗体 125-2H を一次 / 捕捉抗体として用い、モノクローナルラット 159-12B を二次 / 現像抗体として用いて行う。

【0341】

（表 8）ヒト患者における IL-18 定量を報告している科学刊行物

参考文献	アッセイ、疾患	抗体および販売元
Wong CK et al 2000	血漿中の IL-18 および IL-12 レベル、 全身性エリテマトーデス	1. ヒト IL-18 ELISA キット、 MBL, #7620 2. ヒト IL-12 ELISA キット、 R&D Systems, #DP400
Park MC et al 2004	血清中の IL-18 レベル、 全身性エリテマトーデス	ヒト IL-18 ELISA キット、 R&D Systems、 MBL キット #7620 と同じ

10

20

30

参考文献	アッセイ、疾患	抗体および販売元
Novick D et al 2001	血清中のIL-18およびIL-18BP、敗血症	1. 2種のIL-18抗体、R&D systems(捕捉用としてのマウスモノクローナル、ビオチン化 # N/A、および検出用としてのウサギポリクローナル、ルテニウム標識 # N/A) 2. InterpharmおよびSeronoによって開発された、市販されていない2種のIL-18BP抗体。捕捉抗体としてのクローンMAb No.582.10(上記の段落2.2参照。ヒト血清および尿におけるIL-18BP検出)および検出用のウサギポリクローナル抗体。
Novick D et al 2010	血清中のIL-18およびIL18BPレベル、全身性エリテマトーデス	Novick et al 2001と同じ、前列参照
Chen DY et al 2004	血清中のIL-18レベル、成人型ステイル病	BMS267/2MSTと呼ばれる2種のヒトIL-18抗体を含む、Bender MedSystems(現在はeBioscience)によるヒトIL-18 ELISAキット: 1. モノクローナル捕捉抗体 # N/A 2. モノクローナル検出抗体、ビオチンで標識 # N/A、反応はストレプトアビジン-HRPで顕示

10

20

30

【 0 3 4 2 】

2. 遊離 IL-18レベルの推定

現在までのところ、遊離 IL-18のレベルを測定した報告はない。遊離 IL-18の推定は、Novick et al 2004(下記参照)によって記載された計算を用いる外挿によって行う。このデータは、ヒトにおけるIL-18およびIL-18BPのレベルを比較している。これらの研究において、研究者らは市販のモノクローナル抗IL-18抗体125-2Hおよび159-12Bの対を用いており、抗体125-2Hは捕捉用に用いられ、IL-18 / IL-18BP複合体と結合することが知られている(Argiradi et al 2009)。患者血清中の遊離IL-18を算出するためには、IL-18抗体の結合が可逆的であると仮定した上で、それらに質量作用の法則を当てはめた。算出は以下の通りを行う：

40

$$K_D = 0.4 \text{ nM} = ([\text{IL-18}] \times [\text{IL-18BP}]) / [\text{IL-18-IL18BP}]$$

$$\text{または } [\text{IL-18}] (\text{nM}) = (0.4 \times [\text{IL-18-IL18BP}]) / [\text{IL-18BP}]$$

式中、

50

IL-18-IL-18BPは複合体である

解離定数はKim et al 2000により算出、 $K_D = 0.4\text{nM}$

複合体IL-18-IL-18BPにおける化学量論性は1:1である

IL-18の濃度は電気化学発光によって決定される

IL-18BPの濃度はELISAによって決定される

【0343】

重要なこととして、著者らが、遊離IL-18と総IL-18との間に患者間で大きなばらつきがあり、それはIL-18とIL-18BPとの比を反映しないことを見いだしたことに留意されたい。興味深いことに、このIL18 / IL-18BP比は、引用した刊行物には報告されていない。その上、これらの抗IL18抗体は、遊離IL-18と複合体型のIL-18 / IL-18BPとを識別することができない。さらに、Novick et al 2001によって記載されているように、これらの抗IL-18BP抗体、それぞれモノクローナル抗体582.10および657.27は、IL-18BPとIL-18との間の相互作用を遮断しないことが報告されていることから、IL-18BP遊離型を検出しないが総IL-18BPは検出する。その結果として、IL-18BPの濃度を用いる遊離IL-18の算出は正確性を欠く。しかしながら期待が持てることに、このデータのばらつきは、IL-18BPと結合するIL-18の領域を特異的に標的とする抗体を組み合わせたより適切なアッセイによって遊離IL-18の検出を改善しうる可能性があることを示している。

10

【0344】

3. 一般的に用いられている市販の抗体が遊離IL-18を検出しないことの確認

11種の市販の抗IL-18モノクローナル抗体を、それらがIL-18のIL-18BPとの相互作用を妨げる能力に関して試験した。以下のデータは、それが起こらず、試験した抗体はいずれもIL-18とIL-18BPとの間の相互作用の部位と結合しないことを実証している。その結果として、ヒト試料における遊離IL-18の検出のためには、例えば、IL-18BPに対するIL-18の結合部位 / エピトープを標的とする特別なデザインおよびアプローチが必要となる。

20

【0345】

一般的に用いられている125-2H抗体および159-12B抗体を、捕捉抗体および現像抗体としての双方に関して試験した(図2参照)。このデータは、いずれの抗体もIL-18BPに対するIL-18エピトープを認識せず、その結果、総IL-18(遊離型およびIL-18BPとの複合体の両方)の定量のみが得られることを示している。

30

【0346】

抗体125-2Hおよび159-12Gと並行して、他の9種の市販のモノクローナル抗体についても、上記と同じ条件下で遊離IL-18を検出する能力に関して試験した。上記の通り、この種の抗体は生物試料中の遊離IL-18を検出するのに役立つと考えられる。試験した市販の抗体の一覧を、以下の表9に示す。

【0347】

(表9) 試験したモノクローナル抗IL-18抗体

会社	抗体の名称
MBL International	D043-3, クローン 25-2G
	D-045-6 159-12B ビオチン
Santa Cruz Biotechnologies	sc-13602 (1.51E3E1)
	sc-133127 (E-8)
Abnova	MAB 1308, クローン mxsgkh-18
	MAB8223, クローン SB116c1
	MAB8224, クローン SB116b1
	MAB9935, クローン 2
Millipore	04-1503 抗インターロイキン18 (クローン CPTC-IL18-1)
Lifespan	LS-C137620 (クローン 50008-2)

10

20

30

40

50

【 0 3 4 8 】

収集されたデータは、これらの市販の抗体がいずれも、遊離 IL-18 と、それと IL-18BP との複合体を識別できなかったことを示している。

【 0 3 4 9 】

4. 遊離 IL-18 を検出するための ELISA の構成

4.1. IL-18BP による 遊離 IL-18 の 捕捉

マイクロプレートウェルを、組換えヒト IL-18BP を含有する適切な容量のリン酸緩衝食塩液によってコーティングする。プレートを 4 である期間にわたってインキュベートし、続いてウシ血清アルブミンまたは他の適切なブロッキング剤を含有するブロッキング緩衝液によって安定化する。反応が完了したところで、マイクロプレートを封止して、遊離 IL-18 の検出のために用いるまで 4 で貯蔵する。室温での貯蔵が可能となるようにマイクロプレートを安定化溶液中で乾燥させ、その後にアッセイが必要となった時点で水和によって再構成することもできる。

【 0 3 5 0 】

一例として、最終反応容量が 100 μ l の場合には、まず 80 μ l のビオチン / 抗体コンジュゲートを投入する。遊離 IL-18 を含有する試料または生体液を、IL-18BP をコーティングしたマイクロプレートによって検査する。その後に、生体液または標準物質を含有する容量 20 μ l の試料を各マイクロプレートウェルに投入する。非希釈性または希釈性の生体液としては、血清、尿、涙液、唾液、胆汁、汗、発散物または呼気、痰、気管支肺胞液、皮脂、細胞、腺、粘膜または組織分泌物、生検組織、均質化組織が可能であるが、これらには限定されない。遊離 IL-18 標準物質の濃度は 4.2pg / ml ~ 3000pg / ml の範囲とする。標準物質および諸濃度は、市販の組換えヒト IL-18 から調製する。プレートを封止し、続いて遊離 IL-18 の捕捉のために穏やかに振盪しながらインキュベートする。数分から数時間までの範囲に及ぶ適した期間にわたって、室温、37 または試料および試薬の安定性に影響しない他の温度で反応を行わせる。マイクロプレートウェルを適切な緩衝液によって十分に洗浄し、続いて 100 μ l の現像用緩衝液混合物を各ウェルに添加する。現像用混合物は、ストレプトアビジンと結合させたペルオキシダーゼまたはアルカリホスファターゼなどの酵素を含有する。マイクロプレートウェルを封止して、数分から数時間までの範囲に及ぶ適した期間にわたって、室温、37 または試料および試薬の安定性に影響しない他の温度で反応を行わせる。続いて、その結果として起こる反応を、生成された試薬の吸光度または蛍光に応じた適切なナノメートル波長でマイクロプレートリーダーを用いてモニターする。

【 0 3 5 1 】

4.2. 抗 IL-18 抗体 による 遊離 IL-18 の 捕捉

マイクロプレートウェルを、抗体Xを含有する適切な容量のリン酸緩衝食塩液によってコーティングする。プレートを4 である期間にわたってインキュベートし、続いてウシ血清アルブミンまたは他の適切なブロッキング剤を含有するブロッキング緩衝液によって安定化する。反応が完了したところで、マイクロプレートを封止して、遊離IL-18の検出のために用いるまで4 で貯蔵する。室温での貯蔵が可能となるようにマイクロプレートを安定化溶液中で乾燥させ、その後にアッセイが必要となった時点で水和によって再構成することもできる。

【 0 3 5 2 】

一例として、最終反応容量が100 μ lの場合には、まず80 μ lのビオチン / 抗体コンジュゲートを投入する。遊離IL-18を含有する試料または生体液を、IL-18BPをコーティングしたマイクロプレートによって検査する。その後、生体液または標準物質を含有する容量20 μ lの試料を各マイクロプレートウェルに投入する。非希釈性または希釈性の生体液としては、血清、尿、涙液、唾液、胆汁、汗、発散物または呼気、痰、気管支肺胞液、皮脂、細胞、腺、粘膜または組織分泌物、生検組織、均質化組織が可能であるが、これらには限定されない。遊離IL-18標準物質の濃度は4.2pg / ml ~ 3000pg / mlの範囲とする。標準物質および諸濃度は、市販の組換えヒトIL-18から調製する。プレートを封止し、続いて遊離IL-18の捕捉のために穏やかに振盪しながらインキュベートする。数分から数時間までの範囲に及ぶ適した期間にわたって、室温、37 または試料および試薬の安定性に影響しない他の温度で反応を行わせる。マイクロプレートウェルを適切な緩衝液によって十分に洗浄し、続いて100 μ lの現像用緩衝液混合物を各ウェルに添加する。現像用混合物は、ストレプトアビジンと結合させたペルオキシダーゼまたはアルカリホスファターゼなどの酵素を含有する。マイクロプレートウェルを封止して、数分から数時間までの範囲に及ぶ適した期間にわたって、室温、37 または試料および試薬の安定性に影響しない他の温度で反応を行わせる。続いて、その結果として起こる反応を、生成された試薬の吸光度または蛍光に応じた適切なナノメートル波長でマイクロプレートリーダーを用いてモニターする。

【 0 3 5 3 】

4.3 . IL-18BPレベルの関数としての遊離IL-18の滴定

遊離IL-18が検出不能になる時点を明らかにする目的で、一定量の組換えIL-18を、ウェル毎に規定される種々の量のIL-18BPの関数として滴定した。5% BSAを加えた400pg / mL IL-18のPBS溶液に対して、0 ~ 10,000pg / mLの範囲にわたる規定量のIL-18BPのスパイク投与を行った。IL-18およびIL-18BPの各々の分子量に基づいてモル比を算出した。遊離IL-18の検出は、上記の通りにIL-18に対してIL-18BPを用いるELISAによって行った。図1に提示した収集されたデータは、IL-18BP濃度が、IL-18BP / IL-18のモル比がほぼ15倍でIL-18BPの方が高いことに相当する6000pg / mL以上である場合に、400pg / mLのIL-18検出がほぼバックグラウンドの検出レベルであることを示している。対照的に、モル比が15よりも小さい場合には、遊離IL-18を容易に検出することができる。

【 0 3 5 4 】

4.4 . ヒトIL-18とIL-18BPとの間の解離定数 (K_D) の算出修正

4.4.1 滴定による K_D の算出

文献では、BIAcore測定に基づいて、 K_D が400pMであると報告されている (Kim et al 2000⁸)。しかし、上記の結果を受けて、上記のELISA構成を用いて K_D を修正した。10pMのIL-18の滴定を、a) 内因性IL-18BPを枯渇させた健常志願者血清、またはb) 5% BSAを加えたPBSのいずれかにおいて、IL-18BPの濃度を高めながら行った (60pM ~ 3nM)。この遊離IL-18 ELISAを、総IL-18および総IL-18BPに関する市販のアッセイに加えることにより、固相のBIAcore法によるデータよりも体液中のIL-18のその結合タンパク質に対する親和性をより良く反映するはずである、溶液中での K_D の決定が可能になる。結果の例を表10に公開している。

【 0 3 5 5 】

(表 10) 1.87nMのIL-18BPを含有する血清中または5% BSA溶液中でのIL-18の滴定

標準曲線		IL-18滴定				
pg/mL IL-18	OD450 nm		スパイク投与した最終IL18 (ng/mL)	血清中にスパイク投与したIL-18 OD450 nm	5% BSA中にスパイク投与したIL-18 OD450 nm	nM IL-18BP
2000	2.894		24	0.474	1.151	1.3953
666.7	2.292		20	0.342	0.897	1.1628
222.2	0.875		16	0.286	0.735	0.9302
74.1	0.303		12	0.200	0.511	0.6977
24.7	0.114		8	0.157	0.348	0.4651
8.2	0.061		4	0.091	0.188	0.2326
2.7	0.042		2	0.065	0.155	0.1163
0	0.039		0	0.040	0.037	0

K_D は以下の式に基づいて算出した：

$$K_D = [\text{遊離 IL-18}] \times [\text{遊離 IL-18BP}] / [\text{IL-18 / IL-18BP 複合体}]$$

$$[\text{遊離 IL-18BP}] = [\text{総 IL-18BP}] - [\text{遊離 IL-18}]$$

$$[\text{IL-18 / IL-18BP 複合体}] = [\text{総 IL-18}] - [\text{遊離 IL-18}]$$

結果： $K_D = 50\text{pM}$ （血清希釈物）； 35pM （5% BSA希釈物）

【0356】

滴定の結果から、血清希釈物および5% BSAを加えたPBSにおける K_D がそれぞれ50pMおよび35pMであることが示される。ヒトIL-18BPとIL-18との間の K_D の以前の推定値とは対照的に、新たに算出された K_D は、Kim et al 2000によって報告された400pMという K_D に基づく遊離IL-18の以前の推定値が不正確であったことを示している。

【0357】

4.4.2 BIAcoreによる K_D の推定

上記の K_D 結果を滴定によって得た後に、本発明者らは、BIAcoreチップに対してIL-18BPを結合させることからなる、より単純なBIAcore構成を用いて、IL-18に対するIL-18BPの結合親和性を検査し、続いてIL-18に対するその親和性を検査した。この方法の構成は、モノクローナル抗体を有するBIAcoreチップにIL-18を結合させた後にIL-18BPに対する抗体-IL-18複体の親和性を検査した、Kim et al 2000⁸のものとは反対である。重要なこととして、新たなBIAcore構成からは上記の滴定の所見に完全に適合するデータが収集され、すなわち、 K_D は20~30pMの範囲であった。このデータは以下の表11に提示されている。

【0358】

(表11) ヒトIL-18に対するヒトIL-18BPの親和性の新たなBIAcore推定値

$K_a (10^{+5} / \text{Ms})$	$K_d (10^{-6} / \text{s})$	$K_D (10^{-11} \text{M})$
5.3 ± 1.2	13.3 ± 2.7	25.9 ± 4.8

【0359】

4.5. IL-18BPを含有する血清中または5% BSA溶液中にスパイク投与したIL-18の滴定

ヒト血清は、内因性IL-18およびIL-18BPと複合体化したIL-18を、それぞれng/mLおよびpg/mLのレベルというかなり高いレベルで含む。その両方を市販の抗体によって検出することができる。しかし、遊離IL-18の検出に利用しうる市販のアッセイは存在しない。上記のELISA構成を遊離IL-18の検出に関して検証するために、本発明者らは、検出レベルを見いだす目的で、組換えヒトIL-18をヒト血清中にスパイク投与した。そのために、35ng/mLの内因性IL-18BPを含有する血清、または5% BSAおよび35ng/mLのIL-18BPを加えたPBS溶液のいずれかに、ナノグラム単位のIL-18をスパイク投与した。その結果生じた遊離IL-18を、上記のELISA手順によってモニターした。結果は以下の表12に提示されている。

【 0 3 6 0 】

(表 1 2) 35ng / ml の IL-18BP を含有する血清または 5 % BSA における、スパイク投与した IL-18 の検出

標準曲線		IL-18 滴定		
pg/mL IL-18	OD450 nm	スパイク投与した 最終 IL18 (ng/mL)	血清中にスパイク 投与した IL-18 OD450 nm	5% BSA 中に スパイク投与した IL-18 OD450 nm
2000	3.171	100	3.5	3.5
666.7	1.388	80	3.5	3.5
222.2	0.477	70	2.37	3.5
74.1	0.183	60	0.99	3.37
24.7	0.085	50	0.68	2.05
8.2	0.050	40	0.46	1.17
2.7	0.043	30	0.298	0.75
0	0.043	20	0.185	0.44
		10	0.11	0.16
		5	0.06	0.09
		2	0.05	0.07
		0	0.04	0.04

10

20

【 0 3 6 1 】

5. 患者における遊離 IL-18 の検出

5.1. 種々の炎症性疾患に罹患した患者からの血清中および滑膜液中の遊離 IL-18 の検出

種々の炎症性疾患に罹患した患者から得た試料を、上記の ELISA によって検査した。そのために、本発明者らは、関節リウマチ、乾癬、全身性エリテマトーデスおよび集中治療室といった、IL-18 のレベルが高いことが報告されている種々の疾患およびストレス状態を選択した。本発明者らの知る限り、これらの患者において遊離 IL-18 は同定されておらず、質量作用の法則を用いた算出、および Kim et al 2000 によって報告されている 400pM という K_D があるのみである。上記のデータによるならば、科学刊行物に報告されている血清中の総 IL-18 レベルが 1000pg / mL 未満であるかまたはそれに近い範囲であることから考えて、想定されるレベルの遊離 IL-18 を検出するのは困難であると予想された。さらに、本発明者らは、本発明者らの ELISA 構成の性能を検証するために、年齢を一致させた健常対照由来の試料も検査した。予想された通り、かつ報告されている質量作用の法則による推定に反して、遊離 IL-18 のレベルは血清中でも滑膜液中でも検出不能であり、一方、総 IL-18 および IL-18BP は検出可能であった (表 13 参照) 。

30

【 0 3 6 2 】

(表 1 3) 集中治療室からの乾癬、ループスおよび関節リウマチを有する患者における遊離 IL-18 の検出

患者 #	患者の状態/ 疾患	生体液	総 IL18 pg/ml	遊離 IL18 pg/ ml	算出された 遊離 IL-18 pg/ml $K_D = 4 \times 10^{-10} \text{ M}$	IL18BP ng/ml
1	健常	血清	209.7	-	40.4	29.7
2	健常	血清	125.5	-	24.7	28.9
3	健常	血清	189.7	-	28.2	40.6
4	健常	血清	284.7	-	65.9	23.6
5	健常	血清	227.2	-	55.5	22.0
6	健常	血清	319.7	-	56.4	33.2
7	健常	血清	145.5	-	26.4	32.0
8	健常	血清	206.3	-	59.4	17.6
9	健常	血清	323.0	-	56.5	33.5
10	健常	血清	208.0	-	49.6	22.7
11	集中治療**	血清	1158.8	-	52	151.3
12	集中治療**	血清	3769.0	-	170.9	151.9
13	集中治療**	血清	623.8	-	27.9	151.3
14	集中治療**	血清	1978.8	-	104.7	128.0
15	集中治療	血清	611.3	-	66.9	57.9
16	集中治療	血清	434.7	-	34.3	82.7
17	乾癬、関節炎 血清	血清	713.8	-	70.6	64.9
17	乾癬、関節炎 滑膜液	滑膜液	533.0	-	78.1	41.5
18	ループス 血清	血清	510.5	-	123.4	22.5
18	ループス 滑膜液	滑膜液	820.5	-	158.9	30.0
19	ループス 血清	血清	503.8	-	66.4	46.9
19	ループス 滑膜液	滑膜液	236.3	-	24.9	60.1

10

20

30

20	関節リウマチ	血漿	416.3	-	39.9	66.8
21	関節リウマチ	血清	281.3	-	67.5	22.6
22	関節リウマチ	血清	490.5	-	42.7	74.4
23	関節リウマチ	血清	337.2	-	52.2	38.8
24	関節リウマチ	血清	342.2	-	53.5	38.3
25	関節リウマチ	血清	677.2	-	90.6	46.2
26	関節リウマチ	血清	238.8	-	41	34.2
27	関節リウマチ	血清	183.8	-	41	24.7
28	関節リウマチ	血清	385.5	-	41.6	58.6
29	関節リウマチ	血清	345.5	-	42.5	50.6

- : 検出不能、バックグラウンドシグナルと同等のレベル

** : 標準曲線の範囲内にはない高いIL-18BPレベル

【 0 3 6 3 】

5.2 . 成人発症型スティル病に罹患した患者由来の血清中の遊離IL-18の検出

総IL-18のレベルがかなり低かった上記の適応症による結果を受けて、かつそれとの対比として、本発明者らは、血清中の総IL-18レベルが上昇していることが知られている成人発症型スティル病患者の試料を検査した (Kawashima et al 2001およびChen et al 2004)。Kawashima et al 2001および他所によって記載されているように、総IL-18血清レベルの上昇は、a) 発熱、関節痛、関節炎、軟骨損傷、b) フェリチンのレベルが高いこと、およびc) 肝酵素 (LDH) のレベルが高いことといった、成人発症型スティル病の活動性と相関する。上記のELISA構成の恩恵により、本発明者らは、成人発症型スティル病患者における遊離IL-18レベルを初めて報告した (表14参照)。検査した他の適応症の場合と同様に、算出された遊離IL-18レベルは、検出された遊離IL-18レベルとは対応しなかった。収集されたデータからは、患者の少なくとも70%が遊離IL-18に関して陽性であることが示されている。

【 0 3 6 4 】

(表 1 4) ASD患者の血清中および滑膜液中での遊離IL-18の検出

10

20

30

患者番号	試料収集日	生体液	総 IL-18 pg/ml	遊離 IL-18 pg/ml	算出された 遊離 IL-18 pg/ml $K_D = 4 \times 10^{-10} M$	IL-18BP ng/ml
1		血清	6699	9.6	1366.5	32.6
1		滑膜液	439	15.8	439	-
2		血清	713	22.5	564.3	2.0
3		血清	106026	3.2*	59030	50.4
4		血清	225456	24.9	157207	68.1
5		血清	175589	23.6	139614	36.1
6		血清	35045	2.5*	8908	45.6
7		血清	17714	22.4	634.8	206.0
7		滑膜液	133325	21.3	11162	193.6
8		血清	25020	21.1	1277.4	153.7
9		血清	3625	24.9	394.7	60.8
10	17.02.2006	血清	11401	7.7	6062	11.3
10	11.06.2007	血清	79942	31.6	62035	19.1
10	06.04.2009	血清	37372	18.9	22252	19.2
10	06.08.2010	血清	185157	12.1	10566	282.9
10	06.06.2012	血清	131561	11.2	4091	341.2
11	03.01.2006	血清	150669	34.3	114012	37.2
11	04.04.2007	血清	106026	26.2	63543	45.2
11	20.10.2008	血清	225456	23.6	70633	163.0
11	21.04.2010	血清	175589	23.3	116583	59.8
12	02.06.2009	血清	3625	8.0	1633	10.5
13	10.03.2010	血清	439	4.8**	151.2	13.7
14	17.07.2009	血清	133325	19.3	21118	144.4
15	24.07.2006	血清	35045	14.3	14628	29.3
16	25.04.2007	血清	17714	8.0	4075	36.6
16	10.06.2010	血清	25020	6.4	2592	82.4

* : バックグラウンドシグナルと同等のレベル

** : 検出下限と同等のレベル

- : 検出不能、バックグラウンドシグナルと同等のレベル

【 0 3 6 5 】

6 . 結 論

刊行物および上記の実験構成の双方におけるデータは、市販のモノクローナル抗体は総IL-18を検出するが、遊離IL-18は検出しないことを実証している。その上、IL-18を定量するために最も一般的に用いられている抗体、すなわち125-2Hおよび159-12Bは、総IL-18も同様に検出することが確かめられた。

【 0 3 6 6 】

質量作用の法則を用いた遊離IL-18の推定は、興味深いアプローチである。しかしながら、得られたエラーバーが大きかったことからみて、臨床的モニタリングにおけるその使用は支持されない。さらに、抗IL-18BP抗体は総IL-18BPを検出するが、遊離型は検出しない。その結果として、IL-18BPの濃度を用いた遊離IL-18の算出は正確性を欠くことになる。

【 0 3 6 7 】

IL-18BPに対するIL-18の結合部位を標的とすることによって遊離IL-18を定量するという提唱されるアプローチは、質量作用の法則による外挿定量よりも適切であるように思われ、より正確であることが初めて実証された。しかも、IL-18BPの親和性は、Kim et al 2000によって報告されたよりも高く、 K_D は血清中で50pM付近であり、新たなBIAcore構成を

10

20

30

40

50

用いると20～30pMであるという範囲であった。

【0368】

最終的に、成人発症型スティル病に罹患した患者は、ELISAアプローチを用いることで遊離IL-18に関して陽性であると初めて診断され、構成の1つを本発明に提示している。このデータは、総IL-18のレベルが高いことを報告しているKawashima et al 2001およびChen et al 2004によって報告されているように、成人発症型スティル病での総IL-18に関する以前の所見を裏づけるものである。一方、本出願において提示された新たなELISAアプローチにより、成人発症型スティル病患者における、複合体化しておらず生物活性のある炎症誘発性の遊離IL-18の存在が初めて実証された。

【0369】

B. COPD増悪マウスモデルにおけるIL-18BPの有効性

本試験の目的は、C57BL/6Jマウスにおけるタバコ煙誘発性肺炎のポリイノシン：ポリシチジン酸により誘導される増悪に対する、3種類の用量レベルで皮下経路によって投与されたIL-18BPの効果を明らかにすることであった。参照薬剤として、経口投与する高レベルのデキサメタゾンを試験に含めた。

【0370】

1. 方法の概要：4日間の増悪／タバコ煙マウスモデル

マウスに対して、媒体（PBS）またはIL-18BPのいずれかを投与した。マウスの3群に対して、1日目から4日目までの初回タバコ煙曝露の2時間前に、IL-18BPをそれぞれ1、3または10mg/kgで皮下投与した。マウスに対して、1日2回の各曝露の1時間前に、媒体またはデキサメタゾン（10mg/kg）のいずれかを経口投与した。マウスに対して、4日目の初回の空気曝露またはタバコ煙曝露の2時間前に、肺炎の増悪を誘導するために、媒体またはポリイノシン：ポリシチジン酸（2mg/kg）のいずれかを鼻腔内投与によって投与した。タバコ煙曝露は、以下の通りに朝および午後に行った：1日目には15分間、2日目には25分間、3日目には30分間、および4日目には30分間。

【0371】

マウスの群およびそれらの各々の処置レジメンを表1にまとめている。

【0372】

（表15）タバコ煙マウスモデルに関する処置レジメン

曝露	処置 皮下／経口	処置コード	n	用量 mg/kg	誘発物	頻度
空気	Veh/ Veh	A	10	-/-	Veh	各日の 初回TSの 2時間前に 皮下投与
TS	Veh/ Veh	B	10	-/-	Veh	
空気	Veh/ Veh	C	10	-/-	p[I:C] 2mg/kg	
TS	Veh/ Veh	D	10	-/-	p[I:C] 2mg/kg	各日の 各TS曝露の 1時間前に 経口投与
TS	IL-18BP/ Veh	E	10	1/-	p[I:C] 2mg/kg	
TS	IL-18BP/ Veh	F	10	3/-	p[I:C] 2mg/kg	
TS	IL-18BP/ Veh	G	10	10/-	p[I:C] 2mg/kg	4日目の TS曝露の 2時間前に p[I:C]を 鼻腔内投与
TS	Veh/ Dex	H	10	-/10	p[I:C] 2mg/kg	

TS：タバコ煙；

Veh : 媒体 ;
Dex : デキサメタゾン、
p[1:C] : ポリイノシン : ポリシチジン酸

【 0 3 7 3 】

上記の投与の後、5日目にマウスに終末麻酔を施した。その後に、血液試料を鎖骨下動脈から採取し（血漿）、さらなる細胞分析およびサイトカイン / メディエーター分析のために、マウスに対して3回 × 0.4ml のPBSによる気管支肺胞洗浄を行った。気管支肺胞洗浄液の上清を、サイトカイン / メディエーター分析のために-80 で保存した。BALFから回収した細胞を、Sysmex細胞カウンターを用いて算定した。最後に、収集したデータをStudentのt検定およびANOVA（データが正規性検定に合格した場合にはSidak検定を用い、データが正規性検定に合格しなかった場合にはKruskal Wallis検定を用いた）によって統計的に分析した。

【 0 3 7 4 】

2. 4日間の増悪 / タバコ煙マウスモデルにおけるIL-18経路活性化の確認

マウスモデルをIL-18経路活性化に関して確認するために、BAL中のマウスIL-18を市販のELISAを用いて検査した。収集したデータにより、肺気道腔におけるIL-18の明らかな誘導が示されている（図5参照）。対照（空気のみ）ではIL-18は検出不能である。興味深いことに、IL-18は煙曝露下でのみ発現され、ポリ[1:C]のみでは有意には誘導されない（検出下限未満）。対照的に、かつ予想された通り、煙とポリ[1:C]との組み合わせでは、BAL中のIL-18はかなり増加し、煙またはポリ[1:C]のいずれかのみよりもはるかに高いレベルになる。

【 0 3 7 5 】

3. 増悪 / タバコ煙マウスモデルにおける、増悪した炎症のIL-18BPによる減弱化

3.1. IL-18BPによる、肺気道腔における総細胞浸潤および炎症増悪の阻害

IL-18BPを投与したマウスでは、炎症増悪の誘導後に肺における総細胞浸潤の有意な減弱化が認められた。3mg / kgおよび10mg / kgのいずれの用量によっても、陽性対照であるデキサメタゾンと比較して統計学的に評価しうる有効性が示された（図5参照）。重要なこととして、このマウスモデルにおいてデキサメタゾンは3mg / kgの用量で有効性の徴候を全く示さなかったことが注目され（データは提示せず）、このことは10mg / kgという高用量のデキサメタゾンがマクロファージ、好酸球およびリンパ球といった特定の細胞種においてアポトーシスを誘導する可能性があることを示している（データは提示せず）。同様の観察所見は、このマウスモデルにおいてロフルミラスト（Roflumilast）[3-(シクロプロピルメトキシ)-N-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)-4-(ジフルオロメトキシ)ベンズアミド]でも認められ、2.5mg / kgの用量で細胞浸潤阻害の徴候は全く観察されなかった（データは提示せず）。図6は、このマウスモデルにおける炎症増悪阻害に関するIL-18BPの10mg / kgでの明らかでかつ統計学的に意味のある有効性を示している。

【 0 3 7 6 】

3.2. IL-18BPによる、肺気道腔における好中球浸潤の阻害

タバコ煙によって増悪させた肺において、好中球浸潤がIL-18BPによって阻害された。3mg / kgおよび10mg / kgのいずれの用量のIL-18BPによっても、陽性対照であるデキサメタゾンと比較して、統計学的に評価しうる有効性が示された（図7参照）。このマウスモデルの条件下で、10mg / kgの用量のIL-18BPは最も優れた統計学的有効性を有すると思われる（図8参照）。

【 0 3 7 7 】

3.3. IL-18BPによる、肺気道腔における顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）経路の阻害

G-CSFは、好中球前駆細胞および成熟好中球の生存、増殖、分化および機能を刺激する重要なサイトカインとしてよく認知されている。その結果、煙-p[1:C]によって誘導されるG-CSF経路の減弱化は、マウス肺気道腔への好中球動員に対するIL-18BPの効果を実証する、意義の大きい要因となる。BALF中のG-CSFの存在を、市販のELISAキットによってモニターした。図9は、IL-18BPの投与によって肺気道におけるG-CSF放出が減弱化することを

実証しており、それにより、好中球浸潤の障害を裏づけている。試験した3種類のIL-18BP用量は、このマウスモデルにおいて統計学的に意味のある効果を有する。

【0378】

3.4. IL-18BPの安全性：増悪／タバコ煙マウスモデルにおける体重減少に対する効果

増悪／タバコ煙マウスモデルにおいて、IL-18BP投与の忍容性は十分であるように思われた。一例として、Studentのt検定およびANOVA統計分析のいずれも有意ではなかったものの、IL-18BPによって体重減少は軽減された（図10参照）。3mg/kgおよび10mg/kgのIL-18BPを投与されたマウスの大多数では体重減少がそれぞれ6～7%であり、これに対してタバコ煙およびp[1:C]に曝露された対照では約9%の減少であった。それ故に、体重減少緩和のデータからは、IL-18BPがこの動物モデルに対してさらなるストレスを与えることはないことが示される。興味深いことに、p[1:C]のみを投与されたマウスでは、p[1:C]とタバコ煙の組み合わせを投与されたマウスと比較して、体重減少はみられなかったことが注目される〔図8参照、処置3)および4)〕。

10

【0379】

C. 抗IL-18モノクローナル抗体の作製

1. マウスの免疫処置およびモノクローナル抗体のスクリーニング

マウスに対して、適正にフォールディングしたタンパク質による免疫処置を可能にする技術を用いて、ヒトインターロイキン-18に対するワクチン接種を行った。免疫処置に先立ち、遺伝的に改変されたマウスを、IL-18BPと結合するIL-18表面領域エピトープに対する感受性があると推定される主要組織適合性遺伝子複合体に関して選択した。免疫処置の後に、脾臓からB細胞を単離し、標準的なハイブリドーマ技術に従ってハイブリダイズさせた。ハイブリドーマをマイクロプレート上で選別し、続いて、IL-18BP結合部位に含まれるIL-18エピトープを標的とするモノクローナル抗IL-18抗体の発現に関して検査した。スクリーニングは3つの逐次的な選択段階によって行った：

20

第1の段階：陽性抗体スクリーニングの取り組みを、モノクローナル抗IL-18抗体を発現する細胞を確かめる、Luminexビーズに結びつけたIL-18を用いて行った。

第2の段階：IL-18BP結合部位上のIL-18を標的とすると考えられる抗体の再スクリーニングを、IL-18BPとの競合によって行った。そのために、IL-18を保有するLuminexビーズにモノクローナル抗体を結合させた。続いて、この複合体を、以前に同定された抗IL-18抗体との干渉を同定するために、ビオチン化IL-18BPに曝露させた（表1の2列目を参照）。この第2のスクリーニングは、300種を上回る陽性抗体候補に対して実施した（表1の3列目を参照）。陽性候補の数が驚くほど多かったことは、標的としたエピトープ領域に対して優れたマウス免疫処置が行われたことを示唆する。しかし、蛍光シグナルは減弱化したものの依然として持続しており、すなわち複合体化した抗体IL-18に対するIL-18BPの結合が示されたことからみて、障害は十分ではなかった。しかしながら、かつ重要なことに、他所において報告されたこのような標準的なスクリーニング方法は、大きな抗体分子（約160kDa）の、はるかに小さなIL-18BP（約18kDa、ペプチドのみ）に対する立体障害の可能性を考慮に入れていない。

30

第3の段階：第3のスクリーニングプログラムには、IL-18BPを連結させたLuminexビーズを用いて着手し、続いてそれをインターロイキン-18と複合体化させて、適正にフォールディングした組換えIL-18の陽性抗体候補に対する提示が確実に行われるようにした。その結果行われたスクリーニングは、上記の抗体のほとんどが依然としてLuminex-IL-18ビーズと結合していたことから選択性がかなり高く、それにより、IL-18BPに対して以前認められたそれらの障害効果が立体障害に起因することが示された。最終的に、合計12種の抗体が、IL-18BPの存在下でIL-18と結合させた後の蛍光シグナルが極めて弱かったことから、IL-18BPタンパク質上のIL-18を標的すると最終的に判断され、これらはすなわちクローン番号107C6、108F8、109A6、111A6、129C3、131B4、131E8、131H1、132C12、132H4、133A6および134B2であった（表16の4列目を参照。選択されたクローンは2列目と比較して500倍を上回る障害手段に相当する）。陽性抗体は、陰性物のセットと対比させて以下の表16に提示されている。

40

50

【 0 3 8 0 】

第3のスクリーニング段階によって収集されたデータ（表16の4列目）から、陽性モノクローナル細胞を番号107C6、108F8、109A6、111A6、129C3、131B4、131E8、131H1、132C12、132H4、133A6および134B2から濃縮するように作用する、さらなるmRNAシーケンシングおよびクローン希釈が図られた。これらのモノクローナル抗体のすべてが、IL-18BP結合部位上のIL-18と結合することが確かめられた。

【 0 3 8 1 】

（表 1 6 ） IL-18BP結合部位上のIL-18を標的とするモノクローナル抗体のスクリーニング

クローンの 名称	カラム#1 IL-18に 対する モノクローナル 抗体の結合	カラム#2 前もって モノクローナル抗体と 複合体化させたIL-18に 対するIL-18BPの結合	カラム#3 前もってIL-18BPと 複合体化させた IL-18に対する モノクローナル抗体の結合
蛍光強度			
選択基準に該当しない陰性抗体の例			
101D2	26 963	1 226	1 544
104H10	26 508	1 199	2 499
105A2	21 528	1 886	1 840
106H1	27 178	1 011	1 324
108F3	23 496	1 964	2 383
108G6	25 652	1 137	2 507
115E6	25 752	1 604	2 649
119E9	25 420	1 307	2 931
選択基準に該当する陽性抗体			
107C6	26 250	1 389	33
108F8	25 126	1 292	45
109A6	25 848	913	33
111A6	25 855	1 398	42
131B4	24 838	1 656	41
131E8	25 411	1 389	36
131H1	24 806	1 026	24
132C12	24 541	1 515	48
132H4	23 839	1 488	28
133A6	23 273	1 631	25
134B2	24 278	1 261	48
129C3	25 412	760	44

10

20

30

40

【 0 3 8 2 】

参考文献

Argiriadi MA, Xiang T, Wu C, Ghayur T and Borhani DW. Unusual water-mediated antigenic recognition of the proinflammatory cytokine interleukin-18. *J Biol Chem* 2009;284(36):24478-24489.

Azoulay E, Eddahibi S, Marcos E, Levame M, Harf A, Schlemmer B, Adnot S and Delclaux C. Granulocyte colony-stimulating factor enhances alpha-naphthylthiourea-induced pulmonary hypertension. *J Appl Physiol* 2003;94:2027-2033.

Baron R M, Choi AJS, Owen CA and Choi AMK. Genetically manipulated mouse models of lung disease: potential and pitfalls. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2012;L485-L497.

10

Chen DY, Lan JL, Lin FJ and Hsieh TY. Proinflammatory cytokine profiles in sera and pathological tissues of patients with active untreated adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 2004;31:2189-2198.

Chen DY, Lan JL, Lin FJ, Hsieh TY and Wen MC. Predominance of Th1 cytokine in peripheral blood and pathological tissues of patients with active untreated adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2004;63(10):1300-1306.

20

Cunningham RE. Tissue disaggregation. *Methods Mol Biol* 1994;34:225-228.

Daley E, Emson C, Guignabert C, de Waal Malefyt R, Louten J, Kurup VP, Hogaboam C, Taraseviciene-Stewart L, Voelkel NF, Rabinovitch M, et al. Pulmonary arterial remodeling induced by a Th2 immune response. *J Exp Med* 2008;205:361-372.

30

Elias JA, Kang MJ, Crothers K et al. Mechanistic heterogeneity in chronic obstructive pulmonary disease: insights from transgenic mice. *Proc Am Thorac Soc* 2006;494-498.

Eltom S, Stevenson CS and Rastrick J. P2X7 Receptor and Caspase - 1 Activation Are Central to Airway Inflammation Observed after Exposure to Tobacco Smoke *PLoS ONE* 2011;6(9):e24097.

Hackett BP, Shimizu N and Gitlin JD. Clara cell secretory protein gene expression in bronchiolar epithelium. *Am J Physiol* 1992;262:L399-L404.

Halbower AC, Mason RJ, Abman SH and Tuder RM. Agarose infiltration improves morphology of cryostat sections of lung. *Lab Invest* 1994;71: 149-153.

10

Hautamaki RD, Kobayashi DK, Senior RM and Shapiro SD. Requirement for macrophage elastase for cigarette smoke-induced emphysema in mice. *Science* 1997;277: 2002-2004.

Hoshino T, Kawase Y, Okamoto M et al. IL-18-transgenic mice: in vivo evidence of a broad role for IL-18 in modulating immune function. *J Immunol* 2001;7014-7018.

20

Hoshino T, Kato S, Oka N et al. Pulmonary inflammation and emphysema: role of the cytokines IL-18 and IL-13. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;49-62.

Helmut Fenner. Targeting IL-18 in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Background and rationale. March 22, 2013 CONFIDENTIAL Page 19.

Hou S, Li B, Wang L, Qian W, Zhang D, Hong X, Wang H, Guo Y (July 2008). "Humanization of an anti-CD34 monoclonal antibody by complementarity-determining region grafting based on computer-assisted molecular modeling.". *J Biochem* **144** (1): 115–20

30

Imaoka H, Hoshino T, Takei S, Kinoshita T et al. Interleukin-18 production and pulmonary function in COPD. *Eur Respir J* 2008;287-97.

Jaatinen T, Laine J. Isolation of mononuclear cells from human cord blood by Ficoll-Paque density gradient. *Curr Protoc Stem Cell Biol* 2007;Chapter 2:Unit 2A.1.

40

Kang MJ, Lee CG, Lee JY, Dela Cruz CS, Chen ZJ, Enelow R, Elias JA. Cigarette smoke selectively enhances viral PAMP- and virus-induced pulmonary innate immune and remodeling responses in mice. *J Clin Invest* 2008;118:2771-2784.

Kang MJ, Homer RJ, Gallo A et al. IL-18 is induced and IL-18 receptor alpha plays a critical role in the pathogenesis of cigarette smoke-induced pulmonary emphysema and inflammation. *J Immunol* 2007;1948-1959.

Kang MJ, Choi JM, Kim BH et al. IL-18 induces emphysema and airway and vascular remodeling via IFN γ , IL-17A, and IL-13. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;1205-1217.

Kashmiri SV, De Pascalis R, Gonzales NR, Schlom J. (May 2005). "SDR grafting—a new approach to antibody humanization.". *Methods* **36** (1): 25–34

10

Kawashima, M. et al. Levels of interleukin-18 and its binding inhibitors in the blood circulation of patients with adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum* 2001;44(3):550-560.

Kim, S. H. et al. Structural requirements of six naturally occurring isoforms of the IL-18 binding protein to inhibit IL-18. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97(3):1190-1195.

20

Kratzer A, Salys J, Nold-Petry EI al. Role of IL-18 in second hand smoke-induced emphysema. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2013;48(6):725-32.

Lee CG, Link H, Baluk P, Homer RJ, Chapoval S, Bhandari V, Kang MJ, Cohn L, Kim YK, McDonald DM, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) induces remodeling and enhances TH2- mediated sensitization and inflammation in the lung. *Nat Med* 2004;10:1095-1103.

30

Lee CG, Hartl D, Lee GR, Koller B, Matsuura H, Da Silva CA, Sohn MH, Cohn L, Homer RJ, Kozhich AA, et al. Role of breast regression protein 39 (BRP-39)/chitinase 3-like-1 in Th2 and IL-13-induced tissue responses and apoptosis. *J Exp Med* 2009;206:1149-1166.

Liu J et al. Requirement for tumor necrosis factor-receptor 2 in alveolar chemokine expression depends upon the form of the ligand. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2005;33:463-469.

40

Londhe VA, Maisonet TM, Lopez B, Jeng JM, Li C, Minoo P. A subset of epithelial cells with CCSP promoter activity participates in alveolar development. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2011;44:804-812.

Loza MJ, Watt R, Baribaud F, Barnathan ES and Rennard SI. Systemic inflammatory profile and response to anti-tumor necrosis factor therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2012;13:12.

Ma B, Kang MJ, Lee CG, Chapoval S, Liu W, Chen Q, Coyle AJ, Lora JM, Picarella D, Homer RJ and Elias JA. Role of CCR5 in IFN- γ -induced and cigarette smoke-induced emphysema. *J Clin Invest* 2005;115:3460-3472.

Nakajima T and Owen C. Interleukin-18: The Master Regulator Driving Destructive and Remodeling Processes in the Lungs of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease? *Am J Respir Crit Care Med* 2012;1137-1138.

Novick D et al. A novel IL-18BP ELISA shows elevated serum IL-18BP in sepsis and extensive decrease of free IL-18. *Cytokine* 2001;14, 334-342.

Novick D et al. High circulating levels of free interleukin-18 in patients with active SLE in the presence of elevated levels of interleukin-18 binding protein. *J Autoimmun* 2010;34, 121-126.

Park MC, Park YB and Lee SK. Elevated interleukin-18 levels correlated with disease activity in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2004;23, 225-229.

Petersen AMW, Penkowa M and Iversen M. Elevated Levels of IL-18 in Plasma and Skeletal Muscle in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Lung* 2007;161-171.

Queen C, Schneider WP, Selick HE, Payne PW, Landolfi NF, Duncan JF, Avdalovic NM, Levitt M, Junghans RP, Waldmann TA. (Dec 1989). "A humanized antibody that binds to the interleukin 2 receptor.". *Proc Natl Acad Sci U S A*. **86** (24): 10029–33

Rastrick JMD, Stevenson CS, Eltom S, Grace M, Davies M, et al. Cigarette Smoke Induced Airway Inflammation Is Independent of NF- κ B Signalling. *PLoS ONE* 2013;8(1):e54128.

Ray P, Tang W, Wang P, Homer R, Kuhn C III, Flavell RA and Elias JA. Regulated overexpression of interleukin 11 in the lung: use to dissociate development-dependent and -independent phenotypes. *J Clin Invest* 1997;100:2501-2511.

10

20

30

40

Reed LJ and Muench H. A simple method of estimating 50% endpoints. *Am J Hyg* 1938;27:493-497.

Riechmann L, Clark M, Waldmann H, Winter G (1988). "Reshaping human antibodies for therapy". *Nature* **332** (6162): 332-323

Rovina N, Dima E and Gerassimou C. Interleukin-18 in induced sputum: Association with lung function in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Medicine* 2009;1056-1062.

10

Shapiro DS. Transgenic and gene-targeted mice as models for chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Respir* 2007;375-378.

Taniguchi, M. et al. Characterization of anti-human interleukin-18 (IL-18)/interferon-gamma-inducing factor (IGIF) monoclonal antibodies and their application in the measurement of human IL-18 by ELISA. *J Immunol Methods* 1997;206, 107-113.

20

Wang Z, Zheng, Zhu TZ, Homer RJ, Riese RJ, Chapman HA, Shapiro SD, and Elias JA. Interferon γ induction of pulmonary emphysema in the adult murine lung. *J Exp Med* 2000;192: 1587-1600.

Wright J L, Cosio M and Churg A. Animal models of chronic obstructive disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2008;L1-L15.

30

Wong CK, Li EK, Ho CY and Lam CW. Elevation of plasma interleukin-18 concentration is correlated with disease activity in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:1078-1081.

Zhang J, Dong Z, Zhou R, Luo D, Wei H and Tian Z. Isolation of lymphocytes and their innate immune characterizations from liver, intestine, lung and uterus. *Cell Mol Immunol* 2005;2:271-280.

40

Zheng T, Zhu Z, Wang Z, Homer RJ, Ma B, Riese R, Chapman H, Shapiro SD and Elias JA. Inducible targeting of IL-13 to the adult lung causes matrix metalloproteinase- and cathepsin-dependent emphysema. *J Clin Invest* 2000;106:1081-1093.
Zheng T et al. Role of cathepsin S-dependent epithelial cell apoptosis in IFN-gamma-induced alveolar remodeling and pulmonary emphysema. *J Immunol* 2005;174:8106-8115.

【 0 3 8 3 】

発明のさらなる態様

1. 健常対照対象の体液中のレベルと比較して、体液中の遊離IL-18が異常レベルである、

50

かつ／または遊離IL-18／IL-18BPが異常な比であると診断された対象における、IL-18に関連した疾患または障害の治療に用いるためのIL-18阻害剤。

2．体液中の遊離IL-18の前記異常レベルが、健常対照対象の体液中のレベルを5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、または100%を超えて上回る、態様1記載の使用のためのIL-18阻害剤。

3．治療しようとする対象が、健常対象の体液中のレベルと比較して、体液中、特に血清、痰、気管支肺胞洗浄液（BALF）、滑膜液および／または血流中の遊離IL-18が高値レベルである、かつ／または遊離IL-18／IL-18BP（IL-18BP）が異常な比であると判定された対象の群に属する、前記の態様のいずれか1つに記載の使用のためのIL-18阻害剤。

4．血清中の遊離IL-18の高値レベルが5pg/mL～10000pg/mLの範囲にあり、一方、健常対象、特に健常ヒトの血清中の遊離IL-18の量が4pg/mL以下である、態様2または3における使用のためのIL-18阻害剤。

5．前記IL-18に関連した疾患または障害が、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、輸血関連肺傷害、気管支肺異形成症（BPD）、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）、成人スティル病、若年性スティル病、間質性肺疾患（ILD）、特発性肺線維症、嚢胞性線維症、肺動脈高血圧症、喘息、気管支拡張症、心不全、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、眼球乾燥症（DED）、角膜炎、角膜の潰瘍および擦過傷、角膜血管新生、病的眼球内血管新生、虹彩炎、緑内障、黄斑変性、シェーグレン症候群、自己免疫性ブドウ膜炎、ベーチェット病、結膜炎、アレルギー性結膜炎、眼瞼皮膚炎、2型糖尿病、非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）、脂肪性肝炎、実質臓器移植および血液移植、虚血再灌流障害、家族性地中海熱、腫瘍壊死因子受容体1関連周期性症候群、クリオピリン関連周期性発熱症候群、高IgD症候群、痛風、シュニッツラー症候群、多発血管炎性肉芽腫症（GPA）とも呼ばれるウェゲナー肉芽腫症、橋本甲状腺炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、免疫グロブリン-4（IgG4）関連疾患および幹細胞療法からなる群より選択されるものである、前記の態様のいずれか1つに記載の使用のためのIL-18阻害剤。

6．前記IL-18に関連した疾患または障害が、喫煙または副流煙曝露、特にタバコ煙曝露によって誘導される、前記の態様のいずれか1つに記載の使用のためのIL-18阻害剤。

7．前記IL-18に関連した疾患または障害が、ウイルス感染によって誘導される、前記の態様のいずれか1つに記載の使用のためのIL-18阻害剤。

8．前記IL-18に関連した疾患または障害が、気腫、組織炎症、組織破壊、肺切除、脈管構造の消失、内皮細胞のアポトーシス、粘膜化生、心肥大、肺組織におけるVEGFの減少、肺血管喪失、血管筋層化、血管リモデリング、コラーゲン沈着、肺内異常エラスチン層、線維性気道リモデリング、気胞拡大、気道および肺血管の慢性リモデリング、ならびに肺機能低下からなる群より選択される炎症および関連併存症のIL-18により誘導される全身症状発現である、前記の態様のいずれか1つに記載の使用のためのIL-18阻害剤。

9．治療が前記疾患または障害に伴う症状の予防、停止、緩和または好転を含む、前記の態様のいずれか1つにおける使用のためのIL-18阻害剤。

10．IL-18の結合、特にIL-18Rに対する遊離IL-18の結合、中でも特にIL-18R α に対する遊離IL-18の結合が制限または阻害される、前記の態様のいずれか1つにおける使用のためのIL-18阻害剤。

11．IL-18依存的な下流シグナル伝達経路が改変される、特に阻害される、前記の態様のいずれか1つにおける使用のためのIL-18阻害剤。

12．前記疾患または障害に罹患した未治療対象と比較して、IFN γ 、IL-13またはIL-17Aの発現増大が改変される、特に阻害される、前記の態様のいずれか1つにおける使用のためのIL-18阻害剤。

13．IL-18阻害剤が、組織中および血流中の過剰な遊離IL-18を捕捉または中和することによって、IL-18／IL-18BP不均衡を補正する、前記の態様のいずれか1つにおける使用のためのIL-18阻害剤。

14．抗体またはその部分がIL-18BPの結合部位またはIL-18BPの結合部位の近傍でIL-18と結合する、任意の機能的に同等な抗体またはその部分を含むIL-18特異的抗体。

10

20

30

40

50

15．抗体またはその部分が遊離IL-18タンパク質と結合するが、IL-18 / IL-18BP複合体とは結合しない、態様14記載の任意の機能的に同等な抗体またはその部分を含むIL-18特異的抗体。

16．前記抗体またはその部分がIL-18に対するIL-18BPの結合を立体的に妨害するかまたは妨げる、態様14または態様15記載の任意の機能的に同等な抗体またはその部分を含むIL-18特異的抗体。

17．前記抗体またはその部分が、SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2およびSEQ ID NO: 3に描写された配列の群から選択される配列に含まれる、単一のエピトープ、2つのエピトープの組み合わせまたは3つのエピトープの組み合わせと特異的に結合する、態様14～16記載の任意の機能的に同等な抗体またはその部分を含むIL-18特異的抗体。

10

18．前記エピトープが、SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5およびSEQ ID NO: 6に描写された配列の群から選択される配列に対して90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、100%の配列同一性を有する配列を有する、態様17記載の任意の機能的に同等な抗体またはその部分を含むIL-18特異的抗体。

19．前記エピトープが、SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5およびSEQ ID NO: 6からなる群より選択される、態様18記載の任意の機能的に同等な抗体またはその部分を含むIL-18特異的抗体。

20．前記抗体またはその部分がモノクローナル抗体またはポリクローナル抗体である、前記の態様のいずれか1つに記載の任意の機能的に同等な抗体またはその部分を含むIL-18特異的抗体。

20

21．前記抗体またはその部分が、キメラ抗体、単鎖抗体、二重特異性抗体、サル化抗体、ヒト抗体およびヒト化抗体である、前記の態様のいずれか1つに記載の任意の機能的に同等な抗体またはその部分を含むIL-18特異的抗体。

22．前記抗体またはその部分がヒトIL-18と結合する、前記の態様のいずれか1つに記載の任意の機能的に同等な抗体またはその部分を含むIL-18特異的抗体。

23．IL-18受容体に対するIL-18の結合、特にIL-18R α に対する結合が、少なくとも5%、特に少なくとも10%、特に少なくとも15%、特に少なくとも20%、特に少なくとも25%、特に少なくとも30%、特に少なくとも40%、特に少なくとも45%、特に少なくとも50%、特に少なくとも55%、特に少なくとも60%、特に少なくとも65%、特に少なくとも70%、特に少なくとも75%、特に少なくとも80%、特に少なくとも85%、特に少なくとも90%、特に少なくとも95%、特に100%低下している、前記の態様のいずれか1つに記載の任意の機能的に同等な抗体またはその部分を含むIL-18特異的抗体。

30

24．前記抗体またはその部分が、IL-18受容体 (IL-18R) に対するIL-18の結合、特にIL-18R α に対する遊離IL-18の結合を制限するかまたは妨げることによって遊離IL-18を中和する、前記の態様のいずれか1つに記載の任意の機能的に同等な抗体またはその部分を含むIL-18特異的抗体。

25．前記抗体またはその部分が、

a) SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2およびSEQ ID NO: 3に描写された配列の群から選択される配列に含まれる、単一のエピトープ、2つのエピトープの組み合わせまたは3つのエピトープの組み合わせと特異的に結合する；ならびに / または

40

b) SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5またはSEQ ID NO: 6に描写された配列に対して90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%の配列同一性を有するエピトープと特異的に結合する；ならびに

c) IL-18BPの結合部位またはIL-18BPの結合部位の近傍でIL-18と特異的に結合する；ならびに

d) 遊離IL-18タンパク質とは特異的に結合するが、IL-18 / IL-18BP複合体とは結合しない；ならびに

e) IL-18に対するIL-18BPの結合を立体的に妨害する；ならびに

f) IL-18受容体に対するIL-18の結合、特にIL-18R α に対する結合を、少なくとも5%、特に少なくとも10%、特に少なくとも15%、特に少なくとも20%、特に少なくとも25%、

50

特に少なくとも30%、特に少なくとも40%、特に少なくとも45%、特に少なくとも50%、特に少なくとも55%、特に少なくとも60%、特に少なくとも65%、特に少なくとも70%、特に少なくとも75%、特に少なくとも80%、特に少なくとも85%、特に少なくとも90%、特に少なくとも95%、特に100%低下させる、前記の態様のいずれか1つに記載の任意の機能的に同等な抗体またはその部分を含むIL-18特異的抗体。

26. 阻害剤が、IL-18受容体に対する遊離IL-18の結合、特にIL-18R α に対する遊離IL-18の結合を妨げる抗体、特に遊離IL-18に対して特異的な抗体、特にアンタゴニスト抗体である、態様1~13のいずれか1つに記載の使用のためのIL-18阻害剤。

27. 前記抗体が態様14~25のいずれか1つに記載の抗体である、態様26記載の使用のためのIL-18阻害剤。

10

28. 体液中の遊離IL-18が前記異常レベルであることが、態様14~25のいずれか1つに記載の抗体の使用によって判定されている、態様1~13のいずれか1つに記載の使用のためのIL-18阻害剤。

29. 阻害剤がIL-18BP、特にヒトIL-18BP (hIL-18BP)、特に任意の機能的同等物またはその部分を含むIL-18BP、特にSEQ ID NO: 7に示されたIL-18BPである、態様1~13のいずれか1つに記載の使用のためのIL-18阻害剤。

30. 完全長タンパク質またはムテイン、機能的誘導体、機能的断片、生物活性ペプチド、一部分、循環置換誘導体、融合タンパク質、アイソフォームまたはそれらの塩である、態様26~29記載における使用のためのIL-18阻害剤。

31. 慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、心疾患、眼球乾燥症および/またはII型糖尿病の治療に用いるためのIL-18BP。

20

32. 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の治療のための、態様31記載の使用のためのIL-18BP。

33. 心疾患の治療のための、態様31記載の使用のためのIL-18BP。

34. 眼球乾燥症の治療のための、態様31記載の使用のためのIL-18BP。

35. II型糖尿病の治療のための、態様31記載の使用のためのIL-18BP。

36. 前記疾患または障害が、喫煙または副流煙曝露、特にタバコ煙曝露によって誘導される、態様31~35記載の使用のためのIL-18BP。

37. 前記疾患または障害がウイルス感染によって誘導される、前記の態様のいずれか1つに記載の使用のためのIL-18BP。

38. 前記疾患または障害が、気腫、組織炎症、組織破壊、肺切除、脈管構造の消失、粘膜化生、心肥大、肺組織におけるVEGFの減少、肺血管喪失、血管筋層化、コラーゲン沈着、肺内異常エラスチン層、線維性気道リモデリング、気胞拡大、気道および肺血管の慢性リモデリング、ならびに肺機能低下からなる群より選択される炎症および関連併存症のIL-18により誘導される全身症状発現である、前記の態様のいずれか1つに記載の使用のためのIL-18BP。

30

39. IL-18の結合、特にIL-18Rに対する遊離IL-18の結合、中でも特にIL-18R α に対する遊離IL-18の結合が制限または阻害される、前記の態様のいずれか1つに記載の使用のためのIL-18BP。

40. IL-18依存的な下流シグナル伝達経路が改変される、特に阻害される、前記の態様のいずれか1つに記載の使用のためのIL-18BP。

40

41. 前記疾患または障害に罹患した未治療対象と比較して、IFN γ 、IL-13またはIL-17Aの発現増大が改変される、特に阻害される、前記の態様のいずれか1つに記載の使用のためのIL-18BP。

42. IL-18阻害剤が、組織中および血流中の過剰な遊離IL-18を捕捉または中和することによってIL-18/IL-18BP不均衡を補正する、前記の態様のいずれか1つに記載の使用のためのIL-18BP。

43. 治療が、前記疾患または障害に伴う症状の予防、停止、緩和または好転を含む、前記の態様のいずれか1つに記載の使用のためのIL-18BP。

44. 態様1~13のいずれか1つに定義された疾患もしくは障害に罹患しているか、またはそのような疾患もしくは障害を発症する素因を有する対象における、態様1~13のいずれか1

50

つに定義された疾患または障害の治療に用いるための薬学的組成物であって、態様1～13および26～30のいずれか1つに記載のIL-18阻害剤を、特に予防的および/または治療的有効量で含む組成物。

45．前記組成物が、炎症誘発性サイトカインもしくはその機能的断片のもう1つの阻害剤、または炎症誘発性サイトカインもしくはその機能的断片の該阻害剤のインサイチュー発現を誘導する調節因子、併用治療薬、例えば抗炎症薬、気管支拡張薬、抗ヒスタミン薬、うっ血除去薬もしくは鎮咳薬物質などを任意でさらに提供する、態様44記載の薬学的組成物。

46．薬学的に許容される担体および/または添加剤を含む、態様44または45記載の薬学的組成物。

47．態様31～43のいずれか1つに定義された疾患もしくは障害に罹患しているか、またはそのような疾患もしくは障害を発症する素因を有する対象における、態様31～43のいずれか1つに定義された疾患または障害の治療に用いるための薬学的組成物であって、態様31～43記載のIL-18BPを、特に予防的および/または治療的有効量で含む前記組成物。

48．前記組成物が、炎症誘発性サイトカインもしくはその機能的断片のもう1つの阻害剤、または炎症誘発性サイトカインもしくはその機能的断片の該阻害剤のインサイチュー発現を誘導する調節因子、併用治療薬、例えば抗炎症薬、気管支拡張薬、抗ヒスタミン薬、うっ血除去薬もしくは鎮咳薬物質などを任意でさらに提供する、態様47記載の薬学的組成物。

49．薬学的に許容される担体および/または添加剤を含む、態様47または48記載の薬学的組成物。

50．前記の態様に定義された疾患もしくは障害に罹患しているか、またはそのような疾患もしくは障害を発症する素因を有する対象に投与されると、態様1～13のいずれか1つに定義された疾患または障害の治療に用いるためのIL-18阻害剤のインサイチュー発現が導かれる、態様1～13および26～30のいずれか1つに記載のIL-18阻害剤のコード配列を含む発現ベクター。

51．態様1～13に定義された疾患もしくは障害に罹患しているか、またはそのような疾患もしくは障害を発症する素因を有する対象に投与されると、態様1～13のいずれか1つに定義された疾患または障害の治療に用いるためのIL-18の発現のインサイチュー阻害が導かれる、IL-18アンチセンス発現ベクターを含む発現ベクター。

52．前記発現ベクターが、そのような疾患もしくは障害に罹患しているか、またはそのような疾患もしくは障害を発症する素因を有する対象に対して、単独で、または態様1～13および26～30のいずれか1つに記載のIL-18阻害剤、態様31～43記載のIL-18BPもしくは態様44～49のいずれか1つに記載の薬学的組成物と組み合わせて投与される、態様1～13および26～43のいずれか1つに定義された疾患または障害の治療に用いるための態様50または51記載の発現ベクター。

53．前記の態様に定義された疾患もしくは障害に罹患しているか、またはそのような疾患もしくは障害を発症する素因を有する対象に投与されると、態様31～43のいずれか1つに定義された疾患または障害の治療に用いるためのIL-18BPのインサイチュー発現が導かれる、態様31～43記載のIL-18BPのコード配列を含む発現ベクター。

54．前記発現ベクターが、そのような疾患もしくは障害に罹患しているか、またはそのような疾患もしくは障害を発症する素因を有する対象に対して、単独で、または態様1～13および26～30のいずれか1つに記載のIL-18阻害剤、態様31～43記載のIL-18BPもしくは態様44～49のいずれか1つに記載の薬学的組成物と組み合わせて投与される、態様1～13および26～43のいずれか1つに定義された疾患または障害の治療に用いるための態様53記載の発現ベクター。

55．前記IL-18阻害剤、IL-18BP、薬学的組成物または発現ベクターの予防的および/または治療的有効量を、それを必要とする対象に対して、特に全身投与、鼻腔内投与、頬側投与、経口投与、経粘膜投与、気管内投与、静脈内投与、皮下投与、尿路内投与、腔内投与、舌下投与、気管支内投与、肺内投与、経皮投与または筋肉内投与、特に気管支肺投与に

10

20

30

40

50

よって投与することを含む、態様1～13および26～30のいずれか1つに記載の使用のためのIL-18阻害剤、態様31～43のいずれか1つに記載の使用のためのIL-18BP、態様44～49のいずれか1つに記載の使用のための薬学的組成物、または態様50～54のいずれか1つに記載の使用のための発現ベクター。

56．前記対象が哺乳動物であり、特に前記対象がヒトである、態様55記載の使用のためのIL-18阻害剤、IL-18BP、薬学的組成物または発現ベクター。

57．態様1～13および26～43のいずれか1つに定義された疾患または障害を、そのような疾患もしくは障害に罹患しているか、またはそのような疾患もしくは障害を発症する素因を有する対象において治療するための方法であって、前記対象に対して、態様1～13および26～30のいずれか1つに記載のIL-18阻害剤、態様31～43記載のIL-18BPもしくは態様44～49のいずれか1つに記載の薬学的組成物ならびに / または態様50～54のいずれか1つに記載の発現ベクターを、特に全身投与、鼻腔内投与、頬側投与、経口投与、経粘膜投与、気管内投与、静脈内投与、皮下投与、尿路内投与、腔内投与、舌下投与、気管支内投与、肺内投与、経皮投与または筋肉内投与、特に気管支肺投与によって投与する段階を含む方法。 10

58．態様1～13および26～43のいずれか1つに定義された疾患または障害の診断のため、態様1～13および26～43のいずれか1つに定義された疾患または障害に対する素因を診断するため、対象における微小残存疾患をモニターするため、または態様1～13および26～30記載のIL-18阻害剤、態様31～43記載のIL-18BPもしくは態様44～49記載のIL-18阻害剤を含む薬学的組成物による治療に対する対象の反応性を予測するための方法であって、 20

a) 対象から体液、特に血清の試料を得る段階；

b) 態様14～25のいずれか1つに記載のIL-18抗体もしくは態様...のいずれか1つに記載のIL-18BPを捕捉分子として用いることによって、前記試料を遊離IL-18の存在に関して検査する段階、および / または、第1のモノクローナルIL-18BP特異的捕捉抗体、および捕捉抗体とは異なるIL-18BPの部位と結合するIL-18BP特異的検出抗体、特に前記抗体の一方がIL-18BPのIL-18結合部位と結合するものを用いることによって、前記試料を遊離IL-18BPの存在に関して検査する段階；

c) 試料中の捕捉分子と結合している遊離IL-18の量および / または遊離IL-18BPの量を決定する段階；

d) そのような疾患に罹患した対象の試料中の遊離IL-18および / または遊離IL-18BPの量を、健常対象の試料中の量と比較する段階、を含む方法。 30

59．態様1～13および26～43のいずれか1つに定義された疾患または障害の診断のため、態様1～13および26～43のいずれか1つに定義された疾患または障害に対する素因を診断するため、対象における微小残存疾患をモニターするため、または態様1～13および26～30記載のIL-18阻害剤、態様31～43記載のIL-18BP、もしくは態様44～49記載のIL-18阻害剤と前記の態様のいずれか1つに記載の薬学的に許容される担体および / または添加剤とを含む薬学的組成物による治療に対する対象の反応性を予測するための方法であって、

a) 対象から体液、特に痰および血清の試料を得る段階；

b) 態様14～25記載のIL-18抗体もしくはIL-18BPを捕捉分子として用いることによって、前記試料を遊離IL-18の存在に関して検査する段階、および / または、第1のモノクローナルIL-18BP特異的捕捉抗体、および捕捉抗体とは異なるIL-18BPの部位と結合するIL-18BP特異的検出抗体、特に前記IL-18BP特異的抗体の一方がIL-18BPのIL-18結合部位と結合するものを用いることによって、前記試料を遊離IL-18BPの存在に関して検査する段階； 40

c) IL-18BPのIL-18結合部位とは結合しない第1のモノクローナルIL-18BP特異的抗体およびIL-18のIL-18BP結合部位とは結合しない第2のIL-18特異的抗体を用いることによって、前記試料を総IL-18 (total IL-18 total) および / または総IL-18BPの存在に関して検査する段階；

d) 試料中の捕捉分子と結合している遊離および総IL-18の量ならびに / または遊離および総IL-18BPの量を決定する段階；

e) そのような疾患に罹患した対象の試料中の遊離および / もしくは総IL-18ならびに / 50

または遊離および / もしくは総 IL-18BP の量を、健常対象の試料中の量と比較する段階、を含む方法。

60. 前記疾患に罹患した対象、特にヒトの単離された血清中の遊離 IL-18 の量が 5 ~ 10000 pg / mL の範囲にあり、一方、健常対象、特に健常ヒトの血清中の遊離 IL-18 の量が 4pg / mL 以下である、前記の態様のいずれか 1 つに記載の診断のための方法。

61. 態様 1 ~ 13 および 26 ~ 43 のいずれか 1 つに定義された疾患もしくは障害の診断に用いるため、態様 1 ~ 13 および 26 ~ 43 のいずれか 1 つに定義された疾患もしくは障害に対する素因を診断するのに用いるため、または対象における微小残存疾患をモニターするのに用いるため、または態様 1 ~ 13 および 26 ~ 30 記載の IL-18 阻害剤、態様 31 ~ 43 記載の IL-18BP もしくは態様 44 ~ 49 記載の IL-18 阻害剤を含む薬学的組成物による治療に対する対象の反応性を予測するための、バイオマーカーのセット。

10

62. 態様 1 ~ 13 および 26 ~ 43 のいずれか 1 つに定義された疾患もしくは障害の診断のため、態様 1 ~ 13 および 26 ~ 43 のいずれか 1 つに定義された疾患もしくは障害に対する素因を診断するため、または対象における微小残存疾患をモニターするため、態様 1 ~ 13 および 26 ~ 30 記載の IL-18 阻害剤、態様 31 ~ 43 記載の IL-18BP もしくは態様 44 ~ 49 記載の IL-18 阻害剤を含む薬学的組成物による治療に対する対象の反応性を予測するための方法であって、

e) 検査しようとする対象のバイオマーカープロファイルを、前記対象から体液の試料を採取することによって得る段階；

f) 健常参照集団のバイオマーカープロファイルを得る段階；

g) 前記疾患または障害に罹患した集団からバイオマーカープロファイルを得る段階、および

20

h) 段階 a) で得られたバイオマーカープロファイルを、段階 b) および段階 c) で得られたプロファイルと比較する段階、を含む方法。

63. 態様 1 ~ 13 および 26 ~ 30 のいずれか 1 つに記載の IL-18 阻害剤、態様 31 ~ 43 記載の IL-18 BP、または態様 44 ~ 49 記載の IL-18 阻害剤と本発明による薬学的に許容される担体および / または添加剤とを含む薬学的組成物を別々の単位剤形中に含む薬学的キットであって、前記剤形が有効量の投与のために適している薬学的キット。

64. 態様 14 ~ 25 のいずれか 1 つに記載の IL-18 特異的抗体を捕捉抗体として、または IL-18BP を代替的な捕捉分子として含み、かつ第 2 の IL-18 特異的検出抗体または検出抗体としての態様 14 ~ 25 のいずれか 1 つに記載の IL-18 特異的抗体および第 2 の IL-18 特異的捕捉抗体を含む、遊離 IL-18 を検出するための診断用キットであって、検出抗体が捕捉分子とは異なる IL-18 の部位と結合する診断用キット。

30

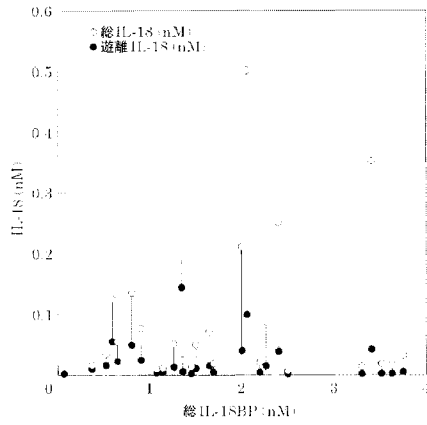
65. IL-18BP の IL-18 結合部位とは結合しない第 1 のモノクローナル IL-18BP 特異的抗体および IL-18 の IL-18BP 結合部位とは結合しない第 2 の IL-18 特異的抗体を含む、総 IL-18 または総 IL-18BP を検出するための診断用キット。

66. 第 1 のモノクローナル IL-18BP 特異的捕捉抗体、および捕捉抗体とは異なる IL-18BP の部位と結合する IL-18BP 特異的検出抗体を含む、遊離 IL-18BP を検出するための診断用キット。

67. 態様 64 ~ 66 のすべての診断用キットを含む診断用キット。

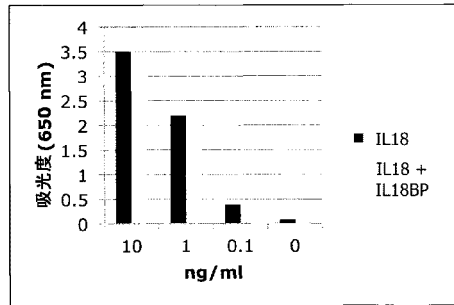
40

【図 1】

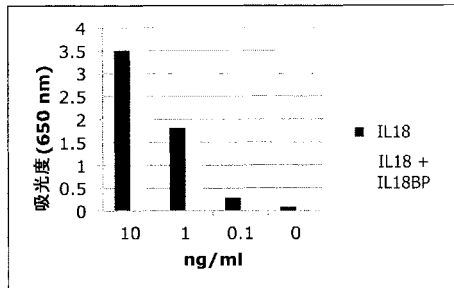


【図 2】

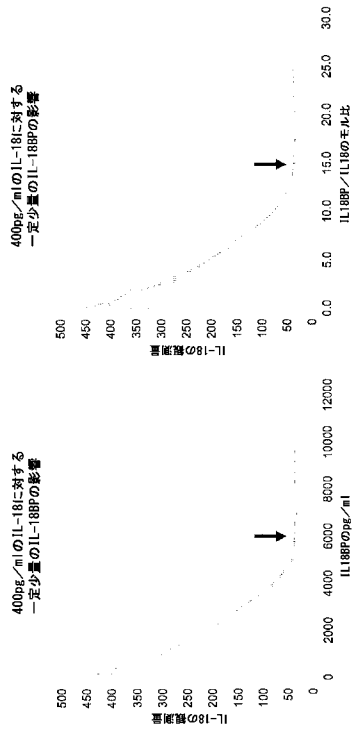
D044-3 125-2H 抗IL18 捕捉
D045-3 159-12B 抗IL18 コンジュゲート



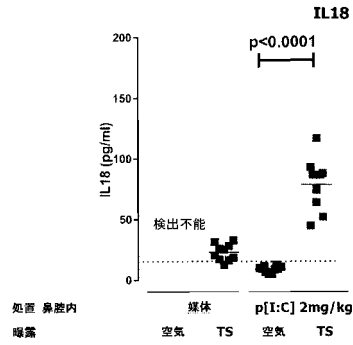
D045-3 159-12B 抗IL18 捕捉
D044-3 125-2H 抗IL18 コンジュゲート



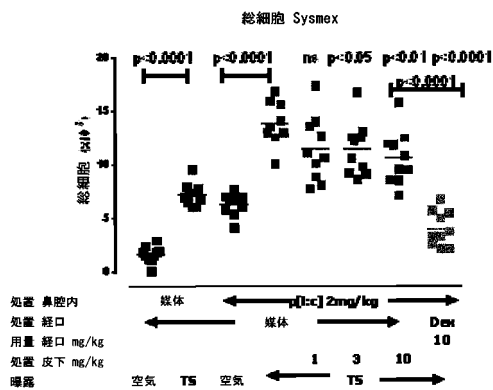
【図 3】



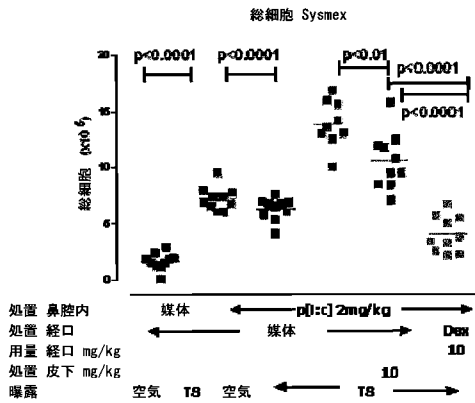
【図 4】



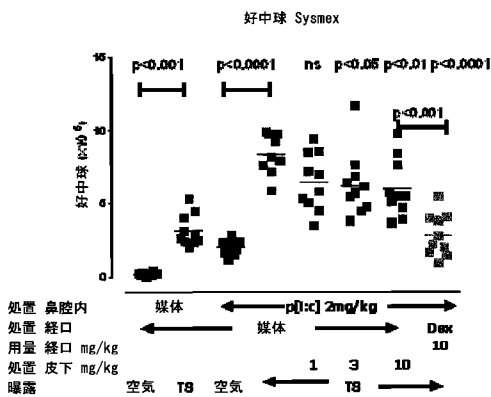
【図 5】



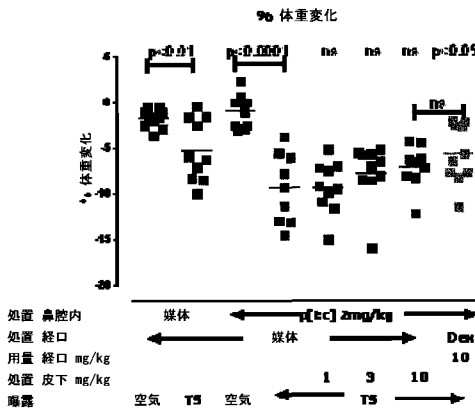
【図 6】



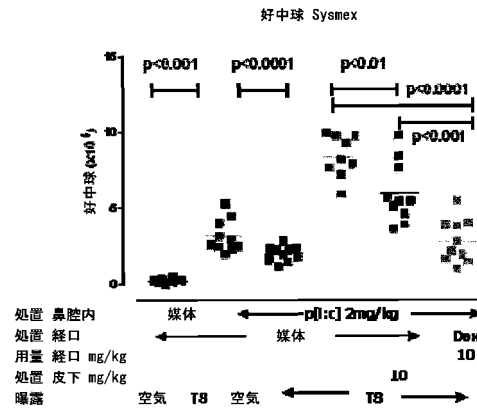
【図 7】



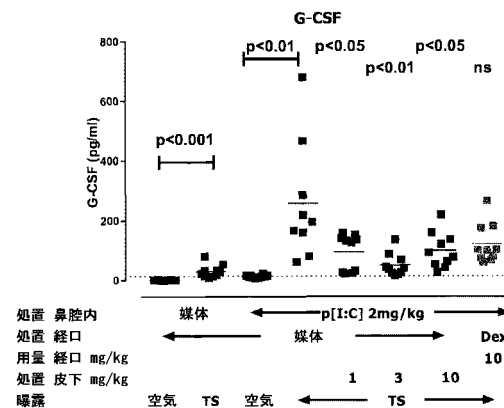
【図 10】



【図 8】



【図 9】



【図 11 - 1】

107C6

VH DNA 配列:

ATGGGTTGGGTGTGGACCTTGCCATTCTGATGGCAGCTGCCAAAGTATCCA
AGCACAGATCCAGTTGGTGCAGTCTGGTCTGAAGTGAAGAGCCTGGAGAGA
CAGTCAAGCTCTCCTGTCAGGGCTTCTGGATATACATTCACAAATATGGAATGA
ACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGAAAGGGTTAAAGTGGATGGGCTGGATAAA
CACCTACTCTGGAGTGCCAAATATGCTGATGACTTCAAGGACAGTTTGCCTT
CTCTTTGAAACCTCTGCCGCCACTGCTTTTTGCAGATCAACAACCTCAAAGA
TGAGGACACGGCTACATATTTTGTGCAAGAGAGGGATATAGTACTACAGGT
CTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTACCGTCTCCTCAGCCAAACG
ACACCCCATCTGTCTATCCACTGGCC

VH アミノ酸配列:

MGWVWTLPLFLMAAAQSIQAIQLVQSGPELKKPGETVKLSRASCYTFITNYGMN
WVKQAPGKGLKWMGWINTYSGVPTYADDFKQGFASFLETSAAATFLQINNLD
EDTATYFCAREGYSTTRSMGYWGQTSVTSSAKTTPPSVYPLA

VK DNA 配列:

ATGGAGTCACAGTCTCAGGTTCTTATATTGCTGCTGCTATGGGTATCTGGTACC
TGTGGGGACATTGTGATGTCACAGTCTCCATCCTCCCTGGCTGTGTGACAGG
AGAGAAAGTCACTATGAGCTGCAAAATCCAGTCAGAGTCTGCTCGACAGTAGAA
CCCGAAAGAACTACTTGGTTGGTACCAGCAGAAACAGGGCAGTCTCCTAAA
CTGCTGATCTACTGGGCATCCACTAGGGGATCTGGGGTCCCTGATCGCTTCAC
AGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTGTGCGAGGCTG
AAGACCTGGCAGTTTATTACTGCAAAACATCTTATAATCTTCGGACGTTCCGGT
GAGGCACCAAGCTGAAATCAAACGGGCTGATGCTGCACCAACTGTATCCATC
TTCCACCATCCAGTGAAGCAGTTAATCTGGAGGTGCCTCAGTCGTGTGCTT
CTTGAACAACCTTCTACCCCAA

VK アミノ酸配列:

MESQSQVLILLWVSGTCGDIVMSQSPSSLAWSAGEKVTMSCKSSQSLDLSRTR
KNYLWVYQKPGQSPKLLIYWAS^{WAS}TRGSGVDPDRFTGSGSGTDFTLTISVQAEDL
AVYYCK^QSYNLR^TFGGGTKLEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFY
PK

【 図 1 1 - 2 】

108F8

VH DNA 配列:

ATGGGTTGGGTGGACCTTGCTATTCCTGATGGCAGCTGCCCAAAGTATCCA
ATCACAGATCCAGTTGGTGCAGTCTGGTCTGATTGGAAGAAGCCTGGAGAGA
CAGTCAAGCTCTCCTGCAGGGCTTCTGGATATACATTCAAAAATATGGAATGA
ACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGAAAGGGTTAAAGTGGATGGGCTGGATAAA
CACCTACTCTGGAGTGCCAAACATATGCTGATGACTTCAAGGGACAGTTTGCCTT
CTCTTTGAAACCTCTGCCGCCACTGCCTTTTGCAGATCAACAACCTCAAAGA
TGAGGACACGGCTACATATTTTGTGCAAGAGAGGGATATAGTACTACCAGGT
CTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCAGCCAAAACG
ACACCCCATCTGTCTTCCCCCTGGCACCT

VH アミノ酸配列:

MGWVWTLFLMMAAQSIQSQIQLVQSGPDSKPKGETVKLSCRASGYFTNYGMN
WVKQAPGKGLKWMGWINTYSGVPTYADDFKGQFAFSLTSAATAFLQINNLD
EDTATYFCAREGYSTRSMGYWGGTSTVTSSAKTTPPSVFPLAP

VK DNA 配列:

ATGGGCTTCAAGATGAAGTCAGTCGACCTGGTTCTTATATTGCTGCTGCTATGG
GTATCTGGTACCTGTGGGGACATTGTGATGTCACAGTCTCCATCTCCCTGGC
TGTGTCAGCAGGAGAGAAAGTCACTATGAGCTGCAAAATCCAGTCAGAGTCTGC
TCGACAGTAGAACCCGAAAGAACTACTTGGTTGGTACCAGCAGAAACAGGG
CAGTCTCCTAAACTGCTGATCTACTGGGCATCCACTAGGGGATCTGGGGTCCC
TGATCGCTTACAGGCAGTGGATCTGGGACAGATTCACTCTCACCATCAGCA
GTGTGCAAGCTGAAGACCTGGCAGTTTATTACTGCAAAACATCTTATAATCTTC
GGAGCTTCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAATCAACGGGCTGATGCTGCACC
AACTGTATCCATCTTCCCACCATCCAGTGAGC-
AGTTAACATCTGGAGGTGCCTCAGTCGTGTGCTCTTGAACAACTCTACCCC

VK アミノ酸配列:

MGFKMKSVDLVLLILLVWVSGTCGDIVMSQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSLLD
SRTRKNYLVWYQKPKQSPKLLIYWASTRGSGVPDRFTGSGSGDTFLTISVSQ
AEDLAVYYCKQSYNLRTFGGGTKLEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFL
NNFYP

【 図 1 1 - 4 】

111A6

VH DNA 配列:

ATGAAATGCAGCTGGGTTATGTTCTTCTGATGGCAGTGGTTACAGGGGTCAA
TTCAGAGGTTTCAGCTGCAGCAGTCTGGGGCAGAACTTGTGAAGCCAGGGGCC
TCAGTCAAGTTGTCTGCACAGCTTCTGGCTTCAAAATTAAGACACCTATATA
CACTGGGTGATCCAGAGGCTGCACAGGGCTGGAATGGATTGGAAGGATTG
ATCCTGCGAATGGTAATACTATTTATGGCTCAAAGTTCCAGGGCAAGGCCACTC
TAACAGCGGACACATCATCAACACAGCCTACATTACCTCAGCAGCCTGACA
TCTGGGGACTCTGCCGTCTATTACTGTGCGGGCTACGTTTGGTTTGCTTACTG
GGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTCAGCTACAACAACAGCCCATCC
GTCTTCCCCCTGGCACCA

VH アミノ酸配列:

MKCSWVMFLLMAVVTGVNSEVQLQQSGAELVKPGASVKLSCTASGFKIKDTYIH
WVIQRPAGGLEWIGRIDPANGNTIYGSKFQGKATLTADTSSNTAYIHLSSLTSGDS
AVYYCAGYVWFAYWGQGLTVTSAATTTAPSVFPLAP

VK DNA 配列 1:

ATGGATTTTCAGGTGCAGATTTTCAGCTTCTTGCTAATCAGTGCCTCAGTTGCA
ATGTCCAGAGGAGAAAAATGTGCTCACCCAGTCTCCAGCAATCATGTCTGCTTCT
CCAGGGGAGAAAGTCAACATGACCTGCAGGGCCAGGTCAAGTGAAGTTCCA
GTTACTTTCAGCTGGTACCAGCAGAAGTCAGGTGCCTCCCCAAACTCTGGATT
TATAGCACATCCAACCTTGGCTTCTGGAAGTCCCTACTCGCTTCAAGTGGCAGTGG
GTCTGGGACCTCTTACTCTCACAATCAGCAGTGTGGAGGCTGAAGATGCTG
CCACTTATTACTGCCAGCAGTACAGTGGTTACCCACTCAGTTCCGGTGGTGG
ACCAAGCTGGAGCTGAAACGGGCTGATGCTGCACCAACTGTATCCATCTTCCC
ACCATCCAGTGAGCAGTTAACTCTGGAGGTGCCTCAGTCGTGTGCTTCTTGA
ACAACCTCTACCCCAAG

VK アミノ酸配列:

MDFQVQIFSFLLIASVAMSRGENVLQSPAIMSASPGEKVTMTCRARSSVSSSYL
HWYQQKSGASPKLWIYSTSNLASGVPTFRFSGSGSTSYSLTISSEVAEDAATY
CQQYSGYPLTFGAGTKLEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPK

【 図 1 1 - 3 】

109A6

VH DNA 配列:

ATGAAATGCAGCTGGATTATGTTCTTCTGATGGCAGTGGTTACAGGGGTCAAT
TCAGAGGTTTCAGCTGCAGCAGTCTGGGGCAGAACTTGTGAAGCCAGGGGCCT
CAGTCAAGTTGTCTGCACAGCTTCTGGCTTCAAAATTAAGACACCTATATAC
ACTGGGTGATCCAGAGGCTGCACAGGGCCTGGAATGGATTGGAAGGATTGA
TCTCGCAATGGTAATACTATTTATGGCTCAAAGTTCCAGGGCAAGGCCACTCT
AACACGGGACACATCATCCAACACAGCCTACATTCACTCAGCAGCCTGACAT
CTGGGGACTCTGCCGTCTATTACTGTGCGGGCTACGTTTGGTTTGTCTACTGG
GGCCAAGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCAGCTACAACAACAGCCCATCCGT
CTTCCCCCTGGCACCA

VH アミノ酸配列:

MKCSWIMFFLMAVVTGVNSEVQLQQSGAELVKPGASVKLSCTASGFKIKDTYIH
WVIQRPAGGLEWIGRIDPANGNTIYGSKFQGKATLTADTSSNTAYIHLSSLTSGDS
AVYYCAGYVWFAYWGQGLTVTSAATTTAPSVFPLAP

VK DNA 配列:

ATGAAAGTTGCCTGTTAGGCTGTTGGTGTGCTGATGTTCTGGATTCTGCCTCCAG
CAGTGTGTTGTGATGACCCAAGTTCCACTCTCCCTGCCTGTCACTCTTGGAG
ATCAAGCCTCCATCTCTTGCAGATCTAGTCAGAGACTTGTGCACAGTAATGGAA
ACACCTATTTACATTGGTTCTTACAGAAGCCAGGCCAGTCTCCAAAGCTCCTGA
TCTACACAGTTTCCAACCGATTTTCTGGGGTCCCAGACAGGTTCACTGGCAGT
GGATCAGGGACAGATTTCACTCAAGATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATCT
GGGAGTTTATTTCTGCTCTCAAAGTACACTTGTCCGTGGACGTTCCGGTGGAG
GCACCAAGCTGGAATCAAACGGGCTGATGCTGCACCAACTGTATCCATCTTC
CCACCATCCAGTGAGCAGTTAACTCTGGAGGTGCCTCAGTCGTGTGCTTCTT
GAACAACCTTACCCCAAG

VK アミノ酸配列:

MKLPVRLVLMFWIPASSSDVVMQTQVPLSLPVSLGDQASISCRSSQRLVHNSGNT
YLHWFLQKPKGQSPKLLIYTVSNRFGVDPDRFSGSGSGDTFLTISRVEAEDLVY
FCSQSTLVPWTFGGGTKLEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPK

【 図 1 1 - 5 】

VK DNA 配列 2

ATGAAAGTGCCTGTTAGGCTGTTGGTGTGCTGATGTTCTGGATTCTGCCTCCAG
CAGTGTGTTGTGATGACCCAAGTTCCACTCTCCCTGCCTGTCACTCTTGGAG
ATCAAGCCTCCATCTCTTGCAGATCTAGTCAGAGACTTGTGCACAGTAATGGAA
ACACCTATTTACATTGGTTCTTACAGAAGCCAGGCCAGTCTCCAAAGCTCCTGA
TCTACACAGTTTCCAACCGATTTTCTGGGGTCCCAGACAGGTTCACTGGCAGT
GGATCAGGGACAGATTTCACTCAAGATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATCT
GGGAGTTTATTTCTGCTCTCAAAGTACACTTGTCCGTGGACGTTCCGGTGGAG
GCACCAAGCTGGAATCAAACGGGCTGATGCTGCACCAACTGTATCCATCTTC
CCACCATCCAGTGAGCAGTTAACTCTGGAGGTGCCTCAGTCGTGTGCTTCTT
GAACAACCTTACCCCAAG

VK アミノ酸配列 2:

MKLPVRLVLMFWIPASSSDVVMQTQVPLSLPVSLGDQASISCRSSQRLVHNSGNT
YLHWFLQKPKGQSPKLLIYTVSNRFGVDPDRFSGSGSGDTFLTISRVEAEDLVY
FCSQSTLVPWTFGGGTKLEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPK

131B4

VH DNA 配列:

ATGAAATGCAGCTGGATTATGTTCTTCTGATGGCAGTGGTTACAGGGGTCAAT
TCAGAGGTTTCAGGTGCAGCAGTCTGGGGCAGAGCTTGTGAAGCCAGGGGCCT
CAGTCAAGTTGTCTGCACAGCTTCTGGCTTCAAAATTAAGGACACCTATATAC
ACTGGTTAAACAGAGGCTGAACAGGGCCTGGAATGGATTGGAAGGATTGAT
CCTGCGAATGGTAATACTATATATGGCTCAAAGTTCCAGGGCAAGGCCACTATA
ACAGCAGACACATCATCCAACACAGCCTACATTCACTCAGCAGCCTGACATCT
GGGGCACTGCCGTCTATTTTGTGCGGGCTACGTTTGGTTTGTCTACTGGGG
CCAAGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCAGCCAAAAGGACACCCCATCCGTCT
TCCCTTGGCC

VH アミノ酸配列:

MKCSWIMFFLMAVVTGVNSEVQVQQSGAELVKPGASVKLSCTASGFKIKDTYIH
WLKQRPQGLEWIGRIDPANGNTIYGSKFQGKATLTADTSSNTAYIQLSSLTSGDT
AVYYCAGYVWFAYWGQGLTVTSAAKTTPSVFPLAP

【図 11 - 6】

VH DNA 配列 2:

ATGGCTGTCTTGGGGCTGCTCTTCTGCCTGGTGACATTCCCAAGCTGTGTCTT
GTCCCAGGTGCAGCTGAAGCAGTCAGGACCTAGCCTAGTGCAGCCCTCACAG
AGCCTGTCCATAAAGCTGCACAGTCTCTGGTTTCTCATTAACTAGCTATGGTGTA
CACTGGGTTCCGCACTCTCCAGGAAAGGGTCTGGAGTGGCTGGGAGTGATAT
GGAGAGGTGGAAGCAGAGCTACAATGCAGCTTTCATGTCCAGACTGAGCATC
ACCAAGGACAACCTCCAAGAGCCAAAGTTTCTTTAAATGAACAGTCTGCAAGCT
GATGACACTGCCATATACTACTGTGCCAAAATGGGAGTATGATGGTACTGG
GGGTTTGTCTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCAGAGAGTCA
GTCCTTCCCAAATGTCTTCCCCCTCGAA

VH アミノ酸配列 2:

MAVLGLLFLVTFPSCVLSQVQLKQSGPSLVQPSQSLITCTVSGFSLTSYGVHW
VRQSPGKGLEWLGVWIRGGSTDYNAAFMSRLSITKDNSKQVFFKMNSLQADD
TAIYYCAKNWEYDGYWGFAYWGQGTLLTVTVAESQSFNVFPLE

VH DNA 配列 3:

ATGGCAGTGGTTACAGGGGTCAATTCAGAGGTTCACTGCAGCAGTCTGGGG
CTGAGCTTGTGAGGCCAGGGGCCCTCAGTCAAGTTGTCTGCACAGCTTCTGG
CTTTAAGCTTAAAGCAGACTATATGCAGTGGGTGAAGCAGAGGCCCTGAACAGG
GCCTGGAGTGGATTGGAAGGATTGATCCTGCGAATGGTAATACTAAATATGCC
CCGAAGTTCACAGGACAAGGCCACTATAACTGCAGACACATCCTCCAACACAGC
CTACCTGCAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACACTGCCGTCTATTACTGTG
CTAGAAGCTATGATGGTTCTCTGGGGGACTACTGGGGCCAAGGCCACTCTC
ACAGTCTCCTCAGAGAGTCAGTCTTCCCAAATGTCTTCCCCCTCGAG

VH アミノ酸配列 3:

MAVVTGVNSEVQLQQSGAELVRPGASVKLSCTASGFNIKDDYMHVWKQRPEQG
LEWIGRIDPANGNTKYAPKFQDKATITADTSSNTAYLQLSSLTSEDATVYYCARS
YDGLGDYWGQGTLLTVSSSEQSFNVFPLE

【図 11 - 8】

VH DNA 配列 2:

ATGTTCTTCTGGTAGCAACAGCTACAGGTGTCCACTCCAGGTCCAACTGCA
GCAGCTGGGTCTGTGCTGGTGAGGCTTGAGCTTCAGTGAAGCTGTCTCTGC
AAGGCTTCTGGCTACACATTACCAGCTACTGGATGCAGTGGGTGAAGCAGAG
GCCGGGACAAGGCCCTTGAGTGGATTGGAAATATTAATCCTAATAGTGGTAGTA
CTAACTACAATGAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACACTGACTGTAGACACATCC
TCCAGCAGACGCTACATGGATCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGT
CTATTACTGTGCAAGACTGGGTGACTACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAG
TCTCCTCAAAGAGTCAGTCTCCTCCCATCCGCTCTTCCCCCTG

VH アミノ酸配列 2:

MFFLVATATGVHSQVQLQQPGSVLVRPGASVKLSCKASGYFTFSYWMHVWKQR
PGQGLEWIGNINPNSGSTNYNEKFKGKATLTVDTSSSTAYMDLSSLTSEDSAVYY
CARLGDYWGQGTLLTVSSKQSSPSVFPL

VH DNA 配列 3:

GCTGTCTTGGGGCTGCTCTTCTGCCTGGTTCGATTCCAAGCTGTGTCTCTGTC
CCAGGTGCAGCTGAAGGAGTCAGGACCTGGCCTGGTGGCGCCCTCACAGAGC
CTGTCCATCACTTGCAGTGTCTCTGGGTTTCATTAAACAGCTATGGGTACAC
TGGGTTCCGCAAGCCTCCAGGAAAGGGTCTGGAGTGGCTGGGAGTAATATGGG
CTGGTGGAAGCACAATATAATTCGGCTCTCATGTCCAGACTGAGCATCAGC
AAAGACAACCTCAAGAGGCCAAGTTTCTTAAATGAACAGTCTGCAAACTGAT
GACACAGCCATGTAATACTGTGCCAGAGATAGTAATACTTTGACTACTGGGG
CCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCAGAGAGTCAGTCTTCCCAAATGTCTT
CCCCCTCGTA

VH アミノ酸配列 3:

AVLGLLFLVAFPSVLSQVQLKESGPGVLVAPSQSLITCTVSGFSLTSYGVHWV
RQPPGKGLEWLGVWAGGSTNYNSALMSRLSISKDNSKQVFLKMNSLQDDT
AMYYCARSDSNYFDYWGQGTLLTVSSSEQSFNVFPLV

【図 11 - 7】

VK DNA 配列:

ATGAAGTTCGCTGTTAGGCTGTTGGTGCTGATGTTCTGGATTCCTGCTCCAGC
AGTGATGCTGTGTTGACCCAACTCCACTCTCCCTGCCTGTGAGTCTTGAGGA
TCAAGCCTCCATCTCTTGACATCTAGTCAGAGCCTTGACACAGTAATGGAAA
CACCTATTACATTGGTACCTGCAGAGGCCAGGCCAGTCTCCAAAGCTCCTGA
TCTACAAAGTTTCCGACCGATTCTTCTGGGGTCCCAGACAGGTTCACTGGCAGT
GGATCAGGAACAGATTTCACACTCATGATCACCAGAGTGGAGGCTGAGGATCT
GGGAGTTTATTCTGCTCTCAAAGTTCACCTTGTTCCTGGACGTTCCGTGGAG
GCACCAAGCTGGAAGTCAAACGGGCTGATGCTGCACCAACTGTATCCATCTTC
CCACCATCCAGTGAGCAGTTAACATCTGGAGGTGCCCTCAGTCGTGTGCTTCTT
GAACAACCTCTACCCCAA

VK アミノ酸配列:

MKLPVRLVLLMFWIPASSSDAVLTQTPLSLPVSLGDAQSISCTSSQSLVHSNNGNY
LHWYLLQKPGQSPKLLIYKVSDFRSGVPDRFSGSGSGTDFTLIMTRVEAEDLGYYF
CSQSSLPVPTFGGGTKLEVKRADAAPTVIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPK

131E8

VH DNA 配列 1:

ATGGCTGTTTTGGGGCTGCTCTTCTGCCTGGTGACATTCCCAAGCTGTGTCTT
ATCCCAGGTGCAGCTGAAGCAGTCAAGACCTGGCCCACTGCAGCCCTCACAG
AGCCTGTCCATCACCTGCACAGTCTCTGGTTTCTCATTACCTAAGTATGGTGTA
CACTGGGTTCCGCAAGCCTCCAGGAAAGGGTCTGGAGTGGCTGGGAGTGATAT
GGAGTGGTGGGAAGCACAGACTATAATGCAGCTTTCAAATCCAGACTGAGCATC
AGCAAGGACAACCTCCAAGAGCCAAAGTTTCTTTAAATGAACAGTCTGCAAGCT
GATGACACAGCCATATACTACTGTGCCAGAAATTTTATAGTAAGTACGACTAT
GCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCAACCTCTCCTCAGCCAAAAC
AACACCCCATCCGCTCTTCCCCCTGGC

VH アミノ酸配列 1:

MAVLGLLFLVTFPSCVLSQVQLKQSRPGVPQPSQSLITCTVSGFSLPNYGVHW
VRQPPGKGLEWLGVWISGGSTDYNAAFKSRLSISKDNSKQVFFKMNSLQADDT
AIYYCARNFYSKYDYAMDYWGQGTSTVTVSSAKTTPPSVFPL

【図 11 - 9】

VK DNA 配列:

ATGGATTTTCAGGTGCAGATTTTCAGCTTCTCTGCTAATCAGTGCCTCAGTCATA
ATGTCCAGAGGAGAAAATGTTCTCACCCAGTCTCCAGCAATCATGTCTGCATCT
CCAGGGGAAAAGGTCAACATGACCTGCAGTGCAGCTCAAGTGAAGTTACAT
GCAGTGTCCATCACCTGCAGAGTCAAGCACCTCCCCCAAACCTCGGATTTATGACA
CATCCAACTGGCTTCTGGAGTCCCAGGTCCGCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGA
AACTCTTACTCTCTCAGGATCAGCAGCATGGAGGCTGAAGATGTTGCCACTTAT
TACTGTTTTTCAGGGGAGTGGGTACCCACTCAGTCTCGGCTCGGGGACAAAAGTT
GGAAATAAAACGGGCTGATGCTGCACCAACTGTATCCATCTTCCCAACCATCCA
GTGAGCAGTTAATCATCTGGAGGTGCCTCAGTCGTGTGCTTCTTGAACAACTTCT
ACCCCAA

VK アミノ酸配列:

MDFQVQIFSLILISASVIMSRGENVLQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMH
WYQKQSSTPKLIWYDTSKLASGVPGRFSGSGSGNSYSLTISSEAEADVATYYC
FQSGSYPLTFGSGTKLEIKRADAAPTVIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPK

131H1

VH DNA 配列:

ATGGCTGTCTTGGGGCTGCTCTTCTGCCTGGTGACATTCCCAAGCTGTGTCTT
ATCCCAGGTGCAGCTGAAGCAGTCAGGACCTGGCCTAGTGCAGCCCTCACAG
AGCCTGTCCATCACCTGCACAGTCTCTGGTTTCTCATTAACTAGCTATGGTGTA
CACTGGGTTCCGCAAGTCTCCAGGAAAGGGTCTGGAGTGGCTGGGAGTGATAT
GGAGTGGTGGGAAGCACAGACTATAATGCAGCTTTTCATATCCAGACTGAGCATC
AGCAAGGACAATTCAGAGGCCAAAGTTTCTTTAAATGAACAGTCTGCAAGCT
GATGACACAGCCATATACTACTGTGCCAGATCTTATGATTACGACGGGAGGGG
TTACTTTGACTACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCAGTCTCCTCAGAGAGTC
AGTCTTCCCAAATGTCTTCCCCCTCGTA

VH アミノ酸配列:

MAVLGLLFLVTFPSCVLSQVQLKQSGPGLVQPSQSLITCTVSGFSLTSYGVHW
VRQSPGKGLEWLGVWISGGSTDYNAAFISRLSISKDNSKQVFFKMNSLQADDT
AIYYCARSDYDGRGYFDYWGQGTLLTVSSSEQSFNVFPLV

【図 1 1 - 1 0】

VK DNA 配列 1:

ATGAGTGTGCTCACTCAGGTCCTGGGGTTGCTGCTGCTGTGGCTTACAGGTGC
CAGATGTGACATCCAGATGACTCAGTCTCCAGCCTCCCTGTCTGCATCTGTGG
GAGAAACTGTCAACATCACATGTCGAGCAAGTGAGAAATGTTTACAGATATTTAG
CATGGTATCAGCAGAGACAGGAAATCTCCTCAGCTCCTGGTCTATAGTCA
AAACCTTAGCAGAAGGTGTGCCATCAAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCAGGCAC
ACAGTTTCTCTGAAGATCAACACCTGCAGCCTGAAGATTTTGGGACTTATTA
CTGTCAACATCATTATAATACTCCTCTCACGTTCCGTGCTGGGACCAAGCTGGA
GCTGAAACGGGCTGATGCTGCACCAACTGTATCCATCTTCCACCATCCAGTG
AGCAGTTAACATCTGGAGGTGCCTCAGTCGTGTGCTTCTTGAACAACCTCTACC
CCAAA

VK アミノ酸配列 1:

MSVLTVQLGLLLLWLTGARCDIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASENVYRYLAW
YQQRQKGSPQLLVYSAKTLAEGVPSRFSGSGSGTQFSLKINTLQPEDFGTYCYQ
HHYNTPLTFGAGTKLEIKRADAAPTVISIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPK

VK DNA 配列 2:

ATGGTTCTTATATGGCTCCTGCTATGGGTATCTGGTACCTGTGGGGACATTGTG
ATGTCACAGTCTCCATCCTCCCTGGCTGTGTCAGCAGGAGAGAAGGTCACTAT
GAGCTGCAAAATCCAGTCAGAGTCTGTTCAACAGTAAACCCGAAAGAAGTACTT
GGCTTGGTTTCAGCAAAAACAGGGCAGTCTCCTGAACTGCTGATCTACTGGG
CATCCACTAGGAAATCTGGGGTCCCTGATCGCTTCACAGGCAGTGGATCTGGG
ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTGTGCAGGCTGAAGACCTGGCAGTTTA
TTACTGCAAGCAATCTTATAATCTGTGGACGTTTCGGCGGAGGCACCAAGCTGG
AAATCAAACGGGCTGATGCTGCACCAACTGTATCCATCTTCCACCATCCAGT
GAGCAGTTAACATCTGGAGGTGCCTCAGTCGTGTGCTTCTTGAACAACCTCTAC
CCCAAA

VK アミノ酸配列 2:

MVLIWLLVWVSGTCDIVMSQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSLFNSKTRKNYL
AWFQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVDPDRFSGSGSDFTLTISSVQAEDLAVYY
CKQSYNLWTFGGGKLEIKRADAAPTVISIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPK

【図 1 1 - 1 2】

VK DNA 配列:

ATGAAGTTGCCTGTTAGGCTGTTGGTGCTGATGTTCTGGATTCTGCTTCCAGC
AGTGATGTTTTGATGACCCAACTCCACTCTCCCTGCCTGTGAGTCTTGAGAT
CAAGCCTCCATCTCTTTGATAGTCGAGTCAGAGCATTGTACATAGTAATGGAAC
ACCTATTTAGAATGGTACCTGCAGAAACAGGCCAGTCTCCAAAGTTCCTGATC
TACAAAGTTTCCAACCGATTTTCAGGGGTCCCAGACAGGTTCAAGTGGCAGTGG
ATCAGGGACAGATTTACACTCAAGATCAACAGAGTGGAGGCTGAGGATCTGG
GAAATTTATTACTGCTTTACGGGTTACATGTTCCGTGGACGTTCCGTGGAGGC
ACCAAGCTGGAATCAAACGGGCTGATGCTGCACCAACTGTATCCATCTTCCC
ACCATCCAGTGAGCAGTTAACATCTGGAGGTGCCTCAGTCGTGTGCTTCTTGA

VK アミノ酸配列:

MKLPVRLLLVMFWIPASSSDVLTMTQTPLSLPVSLGDAQSISCRSSQSIHNSGNTY
LEWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVDPDRFSGSGSDFTLKINRVEAEDLGYY
CFQGSHPWTFGGGKLEIKRADAAPTVISIFPPSSEQLTSGGASVVCFL

(通常はNNFYPKまたはNNFYPRである最後の6アミノ酸がない)

133A6

VH DNA 配列:

ATGAACTTTGGGTTGAGATTGGTTTTCTTGTCTTGTTTTAAAGGTGTCCAGT
GTGAGGTGAAGCTAGTGGAGTCTGGAGGAGGCTTAGTGAAGCCTGGAGGGTC
CCTGAAACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACTTTCAGTAACTATGCCATGTC
TTGGGTTCCGACAGTCCGGCGAAGAGGCTGGAGTGGGTCAACAACATTAGT
AGTGGTGGTGTAACATCTACTATACAGACAGTGTGAAGGGCCGATTACCGGT
CTCCAGAGACAATGCCAGGAACACCTGTACCTGCAAAATGAGCAGTCTGAGGT
CTGAGGACACGGCCATGTATTACTGTGCAAGAGGCCACTATAGTAACTACTTC
TGGTTTGCTTACTGGGCCAAGGACTCTGGTCTCTGTCTCTGAAGCCAAAAC
AACAGCCCCATCGGTCTTCCCCTGGCACCT

VH アミノ酸配列:

MNFGLRLVFLVLVKGVCQEVKLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFSNYAMS
WVRQTPAKRLEWVTITSSGGNIYYTDSVKGRFTVSRDNARNLTLYLQMSSLRSE
DTAMYYCARGDYSNYFWFAYWGQGLTVSVSEAKTTAPSVFPLAP

【図 1 1 - 1 1】

132H4

VH DNA 配列:

TGAGCTGGGTTTTCTTGTCTTATTTTAAAGGTGTCCAGTGTGAAGTGAAGC
TGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTAGTGAAGCCTGGAGGGTCCCTGAAACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTCACTTTCAGTAACTATGCCATGTCTTGGGTTCGCCA
GAATCCGGCCGAAGAGGCTGGAGTGGGTGCGCAACCATTAGTAGTGGTGGTGCT
AATATTTACTATCCAGACAGTGTGAAGGGCCGATTATCATCTCCAGAGACAAT
GCCAGGAACACCTGTACCTGCAAAATGAGCAGTCTGAGGTCTGAGGACACGG
CCATGTATTACTGTGCAAGAGGCGACTATTTTAAACCACTTCTGGTTTGCTTACT
GGGGCCAAAGGACTCTTGCTACTGTCTCTGCAGCCAAAACAACAGCCCCATCG
GTCTTCCCCCTGGCA

VH アミノ酸配列:

SWVFLVLILKGVQCEVKLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFSNYAMSWVRQN
PAKRLEWVATISSGGANIYYPDSVKGRFIISRDNARNLTLYLQMSSLRSEDAMYY
CARGDYFNHFWFAYWGQGLTVTVSAAKTTAPSVFPLA

(配列開始部にAがない、MSWVFであるはずである)

【図 1 1 - 1 3】

VK DNA 配列:

ATGAAGTTGCCTGTTAGGCTGTTGGTGCTGATGTTCTGGATTCTGCTTCCAGC
AGTGATGTTTTGATGACCCAACTCCACTCTCCCTGCCTGTGAGTCTTGGAGAT
CAAGCCTCCATCTCTTGCAGATCTAGTCAGAGCATTGTACATAGTAATGGAAC
ACCTATTTAGAATGGTACCTGCAGAAACAGGCCAGTCTCCAAAGCTCCTGAT
CTACAAAGTTTCCAACCGATTTTCTGGGGTCCCAGACAGGTTCAAGTGGCAGTG
GATCAGGGACAGATTTACACTCAAGATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATCTG
GGAGTTTATTACTGCTTTCAAGGTTACATGTTCCGTGGACGTTCCGTGGAGG
CACCAAGCTGGAATCAAACGGGCTGATGCTGCACCAACTGTATCCATCTTCC
CACCATCCAGGGAGCAGTTAACATCTGGAGGTGCCTCAGTCGTGTGCTTCTTG
AACAACCTTCAACCAAAA

VK アミノ酸配列:

MKLPVRLLLVMFWIPASSSDVLTMTQTPLSLPVSLGDAQSISCRSSQSIHNSGNTY
LEWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVDPDRFSGSGSDFTLKISRVEAEDLGYY
CFQGSHPWTFGGGKLEIKRADAAPTVISIFPPSREQLTSGGASVVCFLNNFYPK

【配列表】

2016536332000001.app

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2014/069013

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07K16/24
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/62285 A1 (APPLIED RESEARCH SYSTEMS [NL]; YEDA RES & DEV [IL]; CHVATCHKO YOLANDE) 30 August 2001 (2001-08-30) examples 3, 6-8, 10-12 -----	1-5, 8-14, 24-30, 37-41, 45,46
X	WO 2004/101617 A1 (APPLIED RESEARCH SYSTEMS [NL]; ALTARocca VALTER [IT]; PEZZOTTI ANNA R) 25 November 2004 (2004-11-25) page 17, paragraph 2 - page 19, paragraph 1; claims 15-25 ----- -/--	1-18, 22-30, 37-41, 45,46

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ 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

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"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)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"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

"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

"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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 December 2014

Date of mailing of the international search report

08/01/2015

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kalsner, Inge

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2014/069013

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	W0 02/096456 A1 (ARES TRADING SA [CH]; SHOHAMI ESTHER [IL]) 5 December 2002 (2002-12-05) page 28, last paragraph - page 32, last paragraph -----	1-4, 31-41
X	W0 02/060479 A1 (APPLIED RESEARCH SYSTEMS [NL]; DINARELLO CHARLES [US]; POMERANTZ BENJA) 8 August 2002 (2002-08-08) abstract; claims 1-13; example 3 -----	1-18,22, 24,37-46
X	LOCHNER M ET AL: "Generation of neutralizing mouse anti-mouse IL-18 antibodies for inhibition of inflammatory responses in vivo", JOURNAL OF IMMUNOLOGICAL METHODS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V.,AMSTERDAM, NL, vol. 259, no. 1-2, 1 January 2002 (2002-01-01), pages 149-157, XP004324209, ISSN: 0022-1759, DOI: 10.1016/S0022-1759(01)00505-1 page 150, right-hand column, paragraph 1 - page 156, left-hand column, paragraph 2 -----	67-72, 74-87
A	CHARLES A. DINARELLO ET AL: "Interleukin-18 and IL-18 Binding Protein", FRONTIERS IN IMMUNOLOGY, vol. 4, 1 January 2013 (2013-01-01), XP055154394, ISSN: 1664-3224, DOI: 10.3389/fimmu.2013.00289 the whole document -----	1-46, 67-87
A	NOVICK D ET AL: "High circulating levels of free interleukin-18 in patients with active SLE in the presence of elevated levels of interleukin-18 binding protein", JOURNAL OF AUTOIMMUNITY, LONDON, GB, vol. 34, no. 2, 1 March 2010 (2010-03-01), pages 121-126, XP026886091, ISSN: 0896-8411, DOI: 10.1016/J.JAUT.2009.08.002 [retrieved on 2009-08-22] the whole document ----- -/--	1-46, 67-87

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2014/069013

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MATTHIAS LOCHNER ET AL: "Anti-Interleukin-18 Therapy in Murine Models of Inflammatory Bowel Disease", PATHOBIOLOGY., vol. 70, no. 3, 1 January 2002 (2002-01-01), pages 164-169, XP055155439, CH ISSN: 1015-2008, DOI: 10.1159/000068149 the whole document -----	1-46, 67-87
A	S. R. THOMPSON ET AL: "Free Interleukin (IL)-18 Levels, and the Impact of IL18 and IL18BP Genetic Variation, in CHD Patients and Healthy Men", ARTERIOSCLEROSIS, THROMBOSIS, AND VASCULAR BIOLOGY, vol. 27, no. 12, 1 December 2007 (2007-12-01), pages 2743-2749, XP055154486, ISSN: 1079-5642, DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.149245 abstract -----	1-46, 67-87

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2014/069013

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.: 47-66
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:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 8.4(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:

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 an 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.:

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 Application No. PCT/ EP2014/ 069013

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 47-66

Claims 47-66 do not meet the requirements of Art. 5 and 6 PCT for the following reasons:

Claims 47-58 are directed to various methods of treating and diagnosing IL-18 associated diseases wherein neither the diseases nor the agents to be used for the treatment or diagnosis are properly and clearly defined.

With respect to the agent to be used in the methods (IL-18 inhibitor) the claim cover limitless and untried downstream developments in relation to yet to be demonstrated /functions/molecular mechanisms/activities. The claims amount to no more than an invitation to set up further research programs for which no guidance is forthcoming and, therefore, it is an undue burden to put the claimed subject-matter into practice. It should be furthermore noted, that the application not provide any indication that at least one of the antibodies characterised (a) does have inhibitory action and (b) would be actually suitable or show a potential effect in therapy.

Claims 47-58 so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible.

Claim 59 is directed to "a set of biomarkers" for use in the methods of preceding claims comprising determining a "biomarker profile". Apart from the fact that the entire application does not disclose any "biomarker" which could be an indication for the skilled person as to what substance/reagent/molecule to use, it is furthermore completely unclear how a (undefined) "set of biomarkers" could possibly be used for determining a profile of exactly such (undefined) "biomarkers".

Claim 60 is equally unclear as the claim does not give any indication as to the nature of the "biomarker" of "biomarker profile".

As neither the claims nor the application itself disclose any indication regarding either the biomarkers or the method of determining them the claims are considered to lack disclosure as well as support and clarity in the sense of Art. 5 and 6 to such an extent that a meaningful search and/or examination is not possible.

Claims 61-66 which are directed to diagnostic kits comprising different components wherein each of these components is defined by functional or desirable features lacking any technical (structural) definition. Since, again, the description does not provide any information on the properties of the components of such kits the claims are thus so unclear and so lack disclosure that a meaningful search and examination is not possible.

International Application No. PCT/ EP2014/ 069013

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guidelines C-IV, 7.2), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2014/069013

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0162285	A1	30-08-2001	AT 506959 T 15-05-2011
			AU 4063601 A 03-09-2001
			AU 2001240636 B2 13-10-2005
			BG 66134 B1 30-06-2011
			BR 0108514 A 17-12-2002
			CA 2399298 A1 30-08-2001
			CA 2683009 A1 30-08-2001
			CN 1404400 A 19-03-2003
			CZ 20022843 A3 12-02-2003
			DK 1257292 T3 18-07-2011
			EE 200200463 A 15-12-2003
			EP 1257292 A1 20-11-2002
			HK 1051965 A1 28-09-2007
			HR P20020652 A2 31-12-2004
			HU 0300061 A2 28-04-2003
			IL 151388 A 01-09-2009
			JP 4744763 B2 10-08-2011
			JP 2003523403 A 05-08-2003
			KR 20070057282 A 04-06-2007
			KR 20070087256 A 27-08-2007
			MX PA02008079 A 27-02-2003
			NO 20023962 A 20-08-2002
			NZ 520122 A 29-04-2005
			NZ 535299 A 30-06-2006
			NZ 546294 A 29-02-2008
			PL 357554 A1 26-07-2004
			PT 1257292 E 05-07-2011
			RS 51737 B 31-10-2011
			SI 1257292 T1 31-08-2011
			SK 12082002 A3 02-05-2003
			TR 200202030 T2 21-01-2003
			TR 200502508 T2 24-04-2007
			US 2003157094 A1 21-08-2003
			WO 0162285 A1 30-08-2001
			YU 60402 A 19-09-2005
WO 2004101617	A1	25-11-2004	AT 549353 T 15-03-2012
			AU 2004238524 A1 25-11-2004
			CA 2524403 A1 25-11-2004
			DK 1622939 T3 10-04-2012
			EP 1622939 A1 08-02-2006
			ES 2384241 T3 02-07-2012
			HR P20120246 T1 30-04-2012
			IL 171914 A 30-05-2013
			JP 5074030 B2 14-11-2012
			JP 2007535903 A 13-12-2007
			PT 1622939 E 28-03-2012
			SI 1622939 T1 29-06-2012
			US 2008076708 A1 27-03-2008
			US 2011189131 A1 04-08-2011
			WO 2004101617 A1 25-11-2004
WO 02096456	A1	05-12-2002	BG 108451 A 28-02-2005
			BR 0210007 A 10-08-2004
			CA 2445664 A1 05-12-2002
			CN 1535160 A 06-10-2004
			CZ 20033268 A3 14-07-2004
			EE 200300582 A 16-02-2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2014/069013

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
		EP 1390070 A1	25-02-2004	
		HK 1069762 A1	13-07-2007	
		HR P20030842 A2	31-08-2005	
		HU 0304067 A2	29-03-2004	
		IL 159014 A	31-05-2012	
		JP 4344142 B2	14-10-2009	
		JP 2004534777 A	18-11-2004	
		KR 20040030625 A	09-04-2004	
		MX PA03010743 A	02-03-2004	
		NO 20035160 A	20-11-2003	
		PL 367545 A1	21-02-2005	
		SK 16032003 A3	04-05-2004	
		UA 80396 C2	25-09-2007	
		US 2004191247 A1	30-09-2004	
		WO 02096456 A1	05-12-2002	
		YU 89403 A	25-05-2006	
		ZA 200308172 A	21-10-2004	

WO 02060479	A1	08-08-2002	AR 032422 A1	05-11-2003
			AT 380558 T	15-12-2007
			BG 108128 A	30-11-2004
			BR 0206819 A	03-02-2004
			CA 2435466 A1	08-08-2002
			CN 1499982 A	26-05-2004
			CY 1107203 T1	21-11-2012
			CZ 20032335 A3	14-07-2004
			DE 60224004 T2	23-07-2009
			DK 1355668 T3	05-05-2008
			EE 200300328 A	15-10-2003
			EP 1355668 A1	29-10-2003
			ES 2295332 T3	16-04-2008
			HK 1062810 A1	09-11-2007
			HR P20030609 A2	30-06-2005
			HU 0303306 A2	28-01-2004
			IL 157024 A	27-02-2014
			JP 4860897 B2	25-01-2012
			JP 2004522748 A	29-07-2004
			JP 2009102354 A	14-05-2009
			KR 20030070143 A	27-08-2003
			MX PA03006776 A	24-10-2003
			NO 20033228 A	26-09-2003
			PL 366802 A1	07-02-2005
			PT 1355668 E	04-01-2008
			SI 1355668 T1	30-06-2008
			SK 10892003 A3	03-02-2004
			UA 80676 C2	25-10-2007
			US 2004234523 A1	25-11-2004
			WO 02060479 A1	08-08-2002
			YU 57803 A	25-05-2006
			ZA 200305439 A	15-07-2004

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
A 6 1 P	11/06 (2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	9/04 (2006.01)	A 6 1 P	9/04	
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	27/06 (2006.01)	A 6 1 P	27/06	
A 6 1 P	27/14 (2006.01)	A 6 1 P	27/14	
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	19/06 (2006.01)	A 6 1 P	19/06	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	31/12 (2006.01)	A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	21/02 (2006.01)	A 6 1 P	21/02	
A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	U
A 6 1 K	35/76 (2015.01)	A 6 1 K	39/395	D
A 6 1 K	38/00 (2006.01)	A 6 1 K	35/76	
G 0 1 N	33/53 (2006.01)	A 6 1 K	37/02	
A 6 1 K	48/00 (2006.01)	G 0 1 N	33/53	D
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	G 0 1 N	33/53	P
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 K	48/00	
		A 6 1 P	9/10	
		A 6 1 P	11/00	

(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,TJ,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,RO,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,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NL,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,UA,UG,US

(74)代理人 100148699
弁理士 佐藤 利光
(74)代理人 100128048
弁理士 新見 浩一
(74)代理人 100129506
弁理士 小林 智彦
(74)代理人 100114340
弁理士 大関 雅人
(74)代理人 100114889
弁理士 五十嵐 義弘
(74)代理人 100121072
弁理士 川本 和弥
(72)発明者 ファイファー アンドレア

スイス連邦 サン - レジエ - ラ シエサ ルート ド フェニル 16 エイ
(72) 発明者 デル バル グレッグ
スイス連邦 ロール リュ デュ ノード 26
F ターム(参考) 4C084 AA02 AA17 BA01 BA02 BA08 BA22 BA23 CA53 DA12 MA52
MA55 MA57 MA58 MA59 MA63 MA65 MA66 MA67 NA14 ZA01
ZA33 ZA37 ZA59 ZA62 ZA68 ZA75 ZA89 ZA94 ZB08 ZB26
ZB33 ZC31 ZC35
4C085 AA13 AA14 BB18 EE01 GG01 GG02 GG03 GG04 GG05 GG08
4C087 AA01 AA02 BB65 BC83 CA12 MA52 MA55 MA57 MA58 MA59
MA63 MA65 MA66 MA67 NA14 ZA01 ZA23 ZA27 ZA59 ZA62
ZA68 ZA75 ZA89 ZA94 ZB08 ZB26 ZB33 ZC31 ZC35
4H045 AA11 AA30 BA10 BA41 CA40 DA02 DA75 DA76 EA20 EA50
FA10 FA74

专利名称(译)	IL-18结合蛋白 (IL-18 BP) 在炎症性疾病中的作用		
公开(公告)号	JP2016536332A	公开(公告)日	2016-11-24
申请号	JP2016539564	申请日	2014-09-05
[标]发明人	ファイファーアンドレア デルバルグレッグ		
发明人	ファイファー アンドレア デル バル グレッグ		
IPC分类号	A61K45/00 C12N15/09 C07K16/24 C07K16/18 C07K16/46 A61P11/06 A61P9/04 A61P25/00 A61P27/02 A61P27/06 A61P27/14 A61P3/10 A61P17/00 A61P1/16 A61P37/06 A61P19/06 A61P35/00 A61P1/04 A61P31/12 A61P29/00 A61P21/02 A61K39/395 A61K35/76 A61K38/00 G01N33/53 A61K48/00 A61P9/10 A61P11/00		
CPC分类号	A61P1/04 A61P1/16 A61P3/10 A61P9/04 A61P9/10 A61P11/00 A61P11/06 A61P17/00 A61P19/06 A61P21/02 A61P25/00 A61P27/02 A61P27/06 A61P27/14 A61P29/00 A61P31/12 A61P35/00 A61P37/06 C07K16/244 A61K2039/505 C07K14/54 C07K14/705 C07K14/7155 C07K2317/76 C07K2317/92 G01N33/564 G01N33/6869 G01N2333/54 G01N2800/105 G01N2800/205 G01N2800/50 G01N2800/52		
FI分类号	A61K45/00.ZNA C12N15/00.A C07K16/24 C07K16/18 C07K16/46 A61P11/06 A61P9/04 A61P25/00 A61P27/02 A61P27/06 A61P27/14 A61P3/10 A61P17/00 A61P1/16 A61P37/06 A61P19/06 A61P35/00 A61P1/04 A61P31/12 A61P29/00 A61P21/02 A61K39/395.U A61K39/395.D A61K35/76 A61K37/02 G01N33/53.D G01N33/53.P A61K48/00 A61P9/10 A61P11/00		
F-TERM分类号	4C084/AA02 4C084/AA17 4C084/BA01 4C084/BA02 4C084/BA08 4C084/BA22 4C084/BA23 4C084/CA53 4C084/DA12 4C084/MA52 4C084/MA55 4C084/MA57 4C084/MA58 4C084/MA59 4C084/MA63 4C084/MA65 4C084/MA66 4C084/MA67 4C084/NA14 4C084/ZA01 4C084/ZA33 4C084/ZA37 4C084/ZA59 4C084/ZA62 4C084/ZA68 4C084/ZA75 4C084/ZA89 4C084/ZA94 4C084/ZB08 4C084/ZB26 4C084/ZB33 4C084/ZC31 4C084/ZC35 4C085/AA13 4C085/AA14 4C085/BB18 4C085/EE01 4C085/GG01 4C085/GG02 4C085/GG03 4C085/GG04 4C085/GG05 4C085/GG08 4C087/AA01 4C087/AA02 4C087/BB65 4C087/BC83 4C087/CA12 4C087/MA52 4C087/MA55 4C087/MA57 4C087/MA58 4C087/MA59 4C087/MA63 4C087/MA65 4C087/MA66 4C087/MA67 4C087/NA14 4C087/ZA01 4C087/ZA23 4C087/ZA27 4C087/ZA59 4C087/ZA62 4C087/ZA68 4C087/ZA75 4C087/ZA89 4C087/ZA94 4C087/ZB08 4C087/ZB26 4C087/ZB33 4C087/ZC31 4C087/ZC35 4H045/AA11 4H045/AA30 4H045/BA10 4H045/BA41 4H045/CA40 4H045/DA02 4H045/DA75 4H045/DA76 4H045/EA20 4H045/EA50 4H045/FA10 4H045/FA74		
代理人(译)	清水初衷 井上隆一 佐藤俊光 小林智彦 正人大关 五十嵐弘		
优先权	2013183193 2013-09-05 EP		
其他公开文献	JP2016536332A5		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明提供了治疗与白细胞介素18 (IL-18) 相关的疾病和病症的方法和方法。特别地，本发明公开了对游离IL-18和IL-18结合蛋白 (IL-18 BP) 特异的抗体，用于这种治疗和诊断适应症。

(表 8) ヒト患者におけるIL-18定量を報告している科学刊行物

参考文献	アッセイ、疾患	抗体および販売元
Wong CK et al 2000	血漿中のIL-18および IL-12レベル、 全身性エリテマトーデス	1. ヒトIL-18 ELISAキット、 MBL, #7620 2. ヒトIL-12 ELISAキット、 R&D Systems, #DP400
Park MC et al 2004	血清中のIL-18レベル、 全身性エリテマトーデス	ヒトIL-18 ELISAキット、 R&D Systems、 MBLキット#7620と同じ