

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 1 部門第 1 区分

【発行日】令和 2 年 7 月 9 日 (2020.7.9)

【公表番号】特表 2019-523653 (P2019-523653A)

【公表日】令和 1 年 8 月 29 日 (2019.8.29)

【年通号数】公開・登録公報 2019-035

【出願番号】特願 2019-514173 (P2019-514173)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/13 (2006.01)

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

C 1 2 N 15/63 (2006.01)

C 1 2 N 1/15 (2006.01)

C 1 2 N 1/19 (2006.01)

C 1 2 N 1/21 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 31/00 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 17/06 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

A 6 1 P 11/06 (2006.01)

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

A 6 1 P 1/02 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 47/68 (2017.01)

C 1 2 P 21/08 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/13 Z N A

C 0 7 K 16/28

C 1 2 N 15/63 Z

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 5/10

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 31/00

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	1/02	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 K	47/68	
C 1 2 P	21/08	

## 【手続補正書】

【提出日】令和2年5月27日(2020.5.27)

## 【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

抗インターロイキン - 6 受容体 ( I L - 6 R ) 抗体であって、前記抗体が、

( a ) 重鎖および軽鎖を含み、前記重鎖が、配列番号 2 8 に対して約 8 5 % またはそれを超える配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、前記軽鎖が、配列番号 4 に対して約 8 5 % またはそれを超える配列同一性を有するアミノ酸配列を含み；

( b ) 3 7 の表面プラズモン共鳴によって決定される場合、1 n M またはそれに満たないヒト I L - 6 受容体 ( I L - 6 R ) に対する結合親和性 ( K <sub>D</sub> ) を示し、前記 I L - 6 R が、配列番号 9 1 に示すアミノ酸配列を有し；

( c ) 前記重鎖が、配列番号 3 および配列番号 1 に示される配列を含まない、抗体。

【請求項 2】

配列番号 1 のアミノ酸配列の重鎖および配列番号 2 のアミノ酸配列の軽鎖を含む抗体の親和性を超える、I L - 6 受容体 ( I L - 6 R ) に対する結合親和性 ( K <sub>D</sub> ) を示す、請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 3】

3 7 の表面プラズモン共鳴によって決定される場合、0 . 0 0 1 n M またはそれに満たない I L - 6 受容体 ( I L - 6 R ) に対する結合親和性 ( K <sub>D</sub> ) を示す、請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 4】

( a ) 配列番号 3 のアミノ酸配列の重鎖および配列番号 4 のアミノ酸配列の軽鎖を含む

抗体の親和性を超える、IL-6受容体(IL-6R)に対する結合親和性( $K_D$ )を示し；

(b) MTS細胞増殖アッセイにおいて、 $0.032 \mu\text{g}/\text{mL}$ またはそれに満たない濃度で、72時間後にDS-1細胞の増殖を少なくとも40%阻害する、請求項1に記載の抗体。

【請求項5】

\_\_ (a) 前記重鎖が、配列番号1に関する位置51、57、58、99、103、106および116に1個または複数の変異を含み；および/または

(b) 前記軽鎖が、配列番号2に関する位置89および93に1個または複数の変異を含む、請求項1に記載の抗体。

【請求項6】

前記重鎖が、配列番号1に関する位置51、57、58、99、103、106および116に2個、3個、4個、5個またはそれよりも多い変異を含む、ならびに/または前記軽鎖が、配列番号2に関する位置89および93に1個または複数の変異を含む、請求項5に記載の抗体。

【請求項7】

前記重鎖の位置51における前記変異が、YからF、YからR、YからWおよびYからKからなる群より選択される；前記重鎖の位置57における前記変異が、IからMである；ならびに/または前記重鎖の位置103における前記変異が、TからI、TからA、TからG、TからL、TからM、TからYおよびTからRからなる群より選択される、請求項5に記載の抗体。

【請求項8】

前記抗体が、5、10、15または20よりも高いIL-6Rに対する結合親和性のpH依存性を有し、前記pH依存性が、pH7.4における前記IL-6Rに対する前記結合親和性と、pH6.0における前記IL-6Rに対する前記結合親和性との間の比として定義される、請求項1に記載の抗体。

【請求項9】

(a) 配列番号1に関する前記重鎖におけるY51F、I57M、T58I、S99CおよびT103I；

(b) 配列番号1に関する前記重鎖におけるY51F、I57M、S99TおよびT103I；

(c) 配列番号1に関する前記重鎖におけるY51F、I57M、S99NおよびT103I；

(d) 配列番号1に関する前記重鎖におけるY51F、I57M、S99C、T103IおよびT116I；

(e) 前記重鎖におけるY51F、I57M、S99CおよびT103I；ならびに配列番号1に関する前記軽鎖におけるQ89GおよびT93R；ならびに

(f) 前記重鎖におけるY51F、I57MおよびT103I；ならびに配列番号2に関する前記軽鎖におけるQ89GおよびT93Rから選択される変異を有する、請求項1に記載の抗体。

【請求項10】

感染、感染に伴うエンドトキシンショック、関節炎、関節リウマチ、乾癬性関節炎、全身型若年性特発性関節炎(JIA)、炎症性腸疾患(IBD)、全身性エリテマトーデス(SLE)、喘息、骨盤腹膜炎、アルツハイマー病、クローン病、潰瘍性大腸炎、過敏性腸症候群、多発性硬化症、強直性脊椎炎、皮膚筋炎、ぶどう膜炎、ペロニー病、セリアック病、胆嚢疾患、毛巣病、腹膜炎、乾癬、血管炎、外科的癒着、脳卒中、I型糖尿病、ライム関節炎、髄膜炎、中枢および末梢神経系の免疫媒介性炎症性障害、自己免疫性障害、瘰癧、外科手術による外傷、移植片対宿主病、移植片拒絶、心疾患、骨吸収、熱傷患者、心筋梗塞、パジエット病、骨粗鬆症、敗血症、肝/肺線維症、歯周炎、低酸症、固形腫瘍(腎細胞癌)、肝臓がん、多発性骨髄腫、前立腺がん、膀胱がん、膵がん、神経学的が

ん、ならびにB細胞悪性疾患（例えば、キャッスルマン病、ある特定のリンパ腫、慢性リンパ球性白血病および多発性骨髄腫）を含む疾患または状態を処置するための、請求項1に記載の抗体を含む医薬組成物。

【請求項11】

請求項1に記載の抗体と、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項12】

容器内に請求項1に記載の抗体を含むキット。

【請求項13】

請求項1に記載の抗体をコードする単離されたポリヌクレオチド。

【請求項14】

請求項13に記載の単離されたポリヌクレオチドを含むベクター。

【請求項15】

請求項14に記載のベクターを含む細胞。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0013

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0013】

別の態様では、本開示は、本明細書に記載されている抗体と、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物を提供する。別の態様では、本開示は、容器内に本明細書に記載されている抗体を含むキットを提供する。別の態様では、本開示は、疾患または状態を処置する方法であって、本明細書に記載されている抗体または本明細書に記載されている抗体を含む組成物を投与するステップを含む方法を提供する。別の態様では、本開示は、対象の状態を処置するための医薬の製造のための、本明細書に記載されている抗体の使用を提供する。別の態様では、本開示は、本明細書に記載されている抗体をコードする単離されたポリヌクレオチドを提供する。別の態様では、本開示は、本明細書に記載されている単離されたポリヌクレオチドを含むベクターを提供する。別の態様では、本開示は、本明細書に記載されているベクターを含む細胞を提供する。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目1)

(a) 重鎖および軽鎖を含み、前記重鎖が、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、配列番号26、配列番号27、配列番号28、配列番号29、配列番号30、配列番号31、配列番号32、配列番号33、配列番号34、配列番号35、配列番号36、配列番号37、配列番号38、配列番号39、配列番号40、配列番号41、配列番号42、配列番号43、配列番号44、配列番号45、配列番号46、配列番号47、配列番号48、配列番号49、配列番号50、配列番号51、配列番号52、配列番号53、配列番号54、配列番号55、配列番号56、配列番号57、配列番号58、配列番号59、配列番号60、配列番号61、配列番号62、配列番号63、配列番号64、配列番号65、配列番号66、配列番号67、配列番号68、配列番号69、配列番号70、配列番号71、配列番号72、配列番号73、配列番号74、配列番号75、配列番号76、配列番号77、配列番号78、および配列番号89から選択される配列に対して約70%またはそれを超える、約75%またはそれを超える、約80%またはそれを超える、約85%またはそれを超える、約90%またはそれを超える、約95%またはそれを超える、約96%またはそれを超える、約97%またはそれを超える、約98%またはそれを超える

る、約 99 % またはそれを超える、約 99 . 5 % またはそれを超えるおよび約 100 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、前記軽鎖が、配列番号 2、配列番号 4、配列番号 79、配列番号 80、配列番号 81、配列番号 82、配列番号 83、配列番号 84、配列番号 85、配列番号 86、配列番号 87、配列番号 88、および配列番号 90 から選択される配列に対して約 70 % またはそれを超える、約 75 % またはそれを超える、約 80 % またはそれを超える、約 85 % またはそれを超える、約 90 % またはそれを超える、約 95 % またはそれを超える、約 96 % またはそれを超える、約 97 % またはそれを超える、約 98 % またはそれを超える、約 99 % またはそれを超える、約 99 . 5 % またはそれを超えるおよび約 100 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み；

(b) 37 の表面プラズモン共鳴によって決定される場合、1 nM またはそれに満たないヒト IL - 6 受容体 (IL - 6 R) に対する結合親和性 ( $K_D$ ) を示し、前記 IL - 6 R が、配列番号 91 に示すアミノ酸配列を有し；

(c) (a) 配列番号 3 および配列番号 4 ならびに (b) 配列番号 1 および配列番号 2 を含有しない、

抗体。

(項目 2)

前記重鎖が、配列番号 26 に対して約 70 % またはそれを超える、約 75 % またはそれを超える、約 80 % またはそれを超える、約 85 % またはそれを超える、約 90 % またはそれを超える、約 95 % またはそれを超える、約 96 % またはそれを超える、約 97 % またはそれを超える、約 98 % またはそれを超える、約 99 % またはそれを超える、約 99 . 5 % またはそれを超えるおよび約 100 % の配列同一性を有するアミノ酸を含む、項目 1 に記載の抗体。

(項目 3)

前記軽鎖が、配列番号 4 に対して約 70 % またはそれを超える、約 75 % またはそれを超える、約 80 % またはそれを超える、約 85 % またはそれを超える、約 90 % またはそれを超える、約 95 % またはそれを超える、約 96 % またはそれを超える、約 97 % またはそれを超える、約 98 % またはそれを超える、約 99 % またはそれを超える、約 99 . 5 % またはそれを超えるおよび約 100 % の配列同一性を有するアミノ酸を含む、項目 1 に記載の抗体。

(項目 4)

前記重鎖が、配列番号 28 に対して約 70 % またはそれを超える、約 75 % またはそれを超える、約 80 % またはそれを超える、約 85 % またはそれを超える、約 90 % またはそれを超える、約 95 % またはそれを超える、約 96 % またはそれを超える、約 97 % またはそれを超える、約 98 % またはそれを超える、約 99 % またはそれを超える、約 99 . 5 % またはそれを超えるおよび約 100 % の配列同一性を有するアミノ酸を含み、前記軽鎖が、配列番号 4 に対して約 70 % またはそれを超える、約 75 % またはそれを超える、約 80 % またはそれを超える、約 85 % またはそれを超える、約 90 % またはそれを超える、約 95 % またはそれを超える、約 96 % またはそれを超える、約 97 % またはそれを超える、約 98 % またはそれを超える、約 99 % またはそれを超える、約 99 . 5 % またはそれを超えるおよび約 100 % の配列同一性を有するアミノ酸を含む、項目 1 に記載の抗体。

(項目 5)

前記抗体が、37 の表面プラズモン共鳴によって決定される場合、0 . 1 nM またはそれに満たないヒト IL - 6 受容体 (IL - 6 R) に対する結合親和性 ( $K_D$ ) を示し、前記 IL - 6 R が、配列番号 91 に示すアミノ酸配列を有する、項目 1 に記載の抗体。

(項目 6)

前記抗体が、37 の表面プラズモン共鳴によって決定される場合、0 . 05 nM またはそれに満たないヒト IL - 6 受容体 (IL - 6 R) に対する結合親和性 ( $K_D$ ) を示し、前記 IL - 6 R が、配列番号 91 に示すアミノ酸配列を有する、項目 1 に記載の抗体。

(項目 7)

前記抗体が、37 の表面プラズモン共鳴によって決定される場合、0.01 nMまたはそれに満たないヒトIL-6受容体(IL-6R)に対する結合親和性( $K_D$ )を示し、前記IL-6Rが、配列番号91に示すアミノ酸配列を有する、項目1に記載の抗体。  
(項目8)

前記抗体が、37 の表面プラズモン共鳴によって決定される場合、0.005 nMまたはそれに満たないヒトIL-6受容体(IL-6R)に対する結合親和性( $K_D$ )を示し、前記IL-6Rが、配列番号91に示すアミノ酸配列を有する、項目1に記載の抗体。  
(項目9)

前記抗体が、37 の表面プラズモン共鳴によって決定される場合、0.001 nMまたはそれに満たないヒトIL-6受容体(IL-6R)に対する結合親和性( $K_D$ )を示し、前記IL-6Rが、配列番号91に示すアミノ酸配列を有する、項目1に記載の抗体。  
(項目10)

(a) 重鎖および軽鎖を含み、前記重鎖が、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、配列番号26、配列番号27、配列番号28、配列番号29、配列番号30、配列番号31、配列番号32、配列番号33、配列番号34、配列番号35、配列番号36、配列番号37、配列番号38、配列番号39、配列番号40、配列番号41、配列番号42、配列番号43、配列番号44、配列番号45、配列番号46、配列番号47、配列番号48、配列番号49、配列番号50、配列番号51、配列番号52、配列番号53、配列番号54、配列番号55、配列番号56、配列番号57、配列番号58、配列番号59、配列番号60、配列番号61、配列番号62、配列番号63、配列番号64、配列番号65、配列番号66、配列番号67、配列番号68、配列番号69、配列番号70、配列番号71、配列番号72、配列番号73、配列番号74、配列番号75、配列番号76、配列番号77、配列番号78、および配列番号89から選択される配列に対して約70%またはそれを超える、約75%またはそれを超える、約80%またはそれを超える、約85%またはそれを超える、約90%またはそれを超える、約95%またはそれを超える、約96%またはそれを超える、約97%またはそれを超える、約98%またはそれを超える、約99%またはそれを超える、約99.5%またはそれを超えるおよび約100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、前記軽鎖が、配列番号2、配列番号4、配列番号79、配列番号80、配列番号81、配列番号82、配列番号83、配列番号84、配列番号85、配列番号86、配列番号87、配列番号88、および配列番号90から選択される配列に対して約70%またはそれを超える、約75%またはそれを超える、約80%またはそれを超える、約85%またはそれを超える、約90%またはそれを超える、約95%またはそれを超える、約96%またはそれを超える、約97%またはそれを超える、約98%またはそれを超える、約99%またはそれを超える、約99.5%またはそれを超えるおよび約100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、

(b) 配列番号1のアミノ酸配列の重鎖および配列番号2のアミノ酸配列の軽鎖を含む抗体の親和性を超える、IL-6受容体(IL-6R)に対する結合親和性( $K_D$ )を示し、

(c) 配列番号3および配列番号4を含有しない、抗体。

(項目11)

前記重鎖が、配列番号26のアミノ酸を含む、項目10に記載の抗体。

(項目12)

前記軽鎖が、配列番号4のアミノ酸を含む、項目10に記載の抗体。

(項目13)

前記重鎖が、配列番号 28 のアミノ酸を含み、前記軽鎖が、配列番号 4 のアミノ酸を含む、項目 10 に記載の抗体。

(項目 14)

IL-6 受容体 (IL-6R) に対する前記結合親和性 ( $K_D$ ) が、37 の表面プラズモン共鳴によって決定される、項目 10 ~ 13 のいずれかに記載の抗体。

(項目 15)

37 の表面プラズモン共鳴によって決定される場合、0.1 nM またはそれに満たない IL-6 受容体 (IL-6R) に対する結合親和性 ( $K_D$ ) を示す、項目 10 に記載の抗体。

(項目 16)

37 の表面プラズモン共鳴によって決定される場合、0.05 nM またはそれに満たない IL-6 受容体 (IL-6R) に対する結合親和性 ( $K_D$ ) を示す、項目 10 に記載の抗体。

(項目 17)

37 の表面プラズモン共鳴によって決定される場合、0.01 nM またはそれに満たない IL-6 受容体 (IL-6R) に対する結合親和性 ( $K_D$ ) を示す、項目 10 に記載の抗体。

(項目 18)

37 の表面プラズモン共鳴によって決定される場合、0.005 nM またはそれに満たない IL-6 受容体 (IL-6R) に対する結合親和性 ( $K_D$ ) を示す、項目 10 に記載の抗体。

(項目 19)

37 の表面プラズモン共鳴によって決定される場合、0.001 nM またはそれに満たない IL-6 受容体 (IL-6R) に対する結合親和性 ( $K_D$ ) を示す、項目 10 に記載の抗体。

(項目 20)

前記 IL-6 受容体が、ヒト IL-6 受容体である、項目 10 ~ 19 のいずれかに記載の抗体。

(項目 21)

前記 IL-6 受容体が、配列番号 91 に示すアミノ酸配列を有する、項目 10 ~ 19 のいずれかに記載の抗体。

(項目 22)

重鎖および軽鎖を含む抗体であって、

(a) 配列番号 3 のアミノ酸配列の重鎖および配列番号 4 のアミノ酸配列の軽鎖を含む抗体の親和性を超える、IL-6 受容体 (IL-6R) に対する結合親和性 ( $K_D$ ) を示し；

(b) MTS 細胞増殖アッセイにおいて、0.032  $\mu\text{g}/\text{mL}$  またはそれに満たない濃度で、72 時間後に DS-1 細胞の増殖を少なくとも 40% 阻害する、抗体。

(項目 23)

前記重鎖が、配列番号 5、配列番号 6、配列番号 7、配列番号 8、配列番号 9、配列番号 10、配列番号 11、配列番号 12、配列番号 13、配列番号 14、配列番号 15、配列番号 16、配列番号 17、配列番号 18、配列番号 19、配列番号 20、配列番号 21、配列番号 22、配列番号 23、配列番号 24、配列番号 25、配列番号 26、配列番号 27、配列番号 28、配列番号 29、配列番号 30、配列番号 31、配列番号 32、配列番号 33、配列番号 34、配列番号 35、配列番号 36、配列番号 37、配列番号 38、配列番号 39、配列番号 40、配列番号 41、配列番号 42、配列番号 43、配列番号 44、配列番号 45、配列番号 46、配列番号 47、配列番号 48、配列番号 49、配列番号 50、配列番号 51、配列番号 52、配列番号 53、配列番号 54、配列番号 55、配列番号 56、配列番号 57、配列番号 58、配列番号 59、配列番号 60、配列番号 61

、配列番号 6 2、配列番号 6 3、配列番号 6 4、配列番号 6 5、配列番号 6 6、配列番号 6 7、配列番号 6 8、配列番号 6 9、配列番号 7 0、配列番号 7 1、配列番号 7 2、配列番号 7 3、配列番号 7 4、配列番号 7 5、配列番号 7 6、配列番号 7 7、配列番号 7 8、および配列番号 8 9 から選択される配列に対して約 7 0 %またはそれを超える、約 7 5 %またはそれを超える、約 8 0 %またはそれを超える、約 8 5 %またはそれを超える、約 9 0 %またはそれを超える、約 9 5 %またはそれを超える、約 9 6 %またはそれを超える、約 9 7 %またはそれを超える、約 9 8 %またはそれを超える、約 9 9 %またはそれを超える、約 9 9 . 5 %またはそれを超えるおよび約 1 0 0 %の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、前記軽鎖が、配列番号 2、配列番号 4、配列番号 7 9、配列番号 8 0、配列番号 8 1、配列番号 8 2、配列番号 8 3、配列番号 8 4、配列番号 8 5、配列番号 8 6、配列番号 8 7、配列番号 8 8、および配列番号 9 0 から選択される配列に対して約 7 0 %またはそれを超える、約 7 5 %またはそれを超える、約 8 0 %またはそれを超える、約 8 5 %またはそれを超える、約 9 0 %またはそれを超える、約 9 5 %またはそれを超える、約 9 6 %またはそれを超える、約 9 7 %またはそれを超える、約 9 8 %またはそれを超える、約 9 9 %またはそれを超える、約 9 9 . 5 %またはそれを超えるおよび約 1 0 0 %の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、項目 2 2 に記載の抗体。

( 項目 2 4 )

前記重鎖が、配列番号 5、配列番号 6、配列番号 7、配列番号 8、配列番号 9、配列番号 1 0、配列番号 1 1、配列番号 1 2、配列番号 1 3、配列番号 1 4、配列番号 1 5、配列番号 1 6、配列番号 1 7、配列番号 1 8、配列番号 1 9、配列番号 2 0、配列番号 2 1、配列番号 2 2、配列番号 2 3、配列番号 2 4、配列番号 2 5、配列番号 2 6、配列番号 2 7、配列番号 2 8、配列番号 2 9、配列番号 3 0、配列番号 3 1、配列番号 3 2、配列番号 3 3、配列番号 3 4、配列番号 3 5、配列番号 3 6、配列番号 3 7、配列番号 3 8、配列番号 3 9、配列番号 4 0、配列番号 4 1、配列番号 4 2、配列番号 4 3、配列番号 4 4、配列番号 4 5、配列番号 4 6、配列番号 4 7、配列番号 4 8、配列番号 4 9、配列番号 5 0、配列番号 5 1、配列番号 5 2、配列番号 5 3、配列番号 5 4、配列番号 5 5、配列番号 5 6、配列番号 5 7、配列番号 5 8、配列番号 5 9、配列番号 6 0、配列番号 6 1、配列番号 6 2、配列番号 6 3、配列番号 6 4、配列番号 6 5、配列番号 6 6、配列番号 6 7、配列番号 6 8、配列番号 6 9、配列番号 7 0、配列番号 7 1、配列番号 7 2、配列番号 7 3、配列番号 7 4、配列番号 7 5、配列番号 7 6、配列番号 7 7、配列番号 7 8、および配列番号 8 9 から選択されるアミノ酸配列を含む、項目 2 2 に記載の抗体。

( 項目 2 5 )

前記軽鎖が、配列番号 2、配列番号 4、配列番号 7 9、配列番号 8 0、配列番号 8 1、配列番号 8 2、配列番号 8 3、配列番号 8 4、配列番号 8 5、配列番号 8 6、配列番号 8 7、配列番号 8 8、および配列番号 9 0 から選択されるアミノ酸配列を含む、項目 2 2 に記載の抗体。

( 項目 2 6 )

前記重鎖が、配列番号 5、配列番号 6、配列番号 7、配列番号 8、配列番号 9、配列番号 1 0、配列番号 1 1、配列番号 1 2、配列番号 1 3、配列番号 1 4、配列番号 1 5、配列番号 1 6、配列番号 1 7、配列番号 1 8、配列番号 1 9、配列番号 2 0、配列番号 2 1、配列番号 2 2、配列番号 2 3、配列番号 2 4、配列番号 2 5、配列番号 2 6、配列番号 2 7、配列番号 2 8、配列番号 2 9、配列番号 3 0、配列番号 3 1、配列番号 3 2、配列番号 3 3、配列番号 3 4、配列番号 3 5、配列番号 3 6、配列番号 3 7、配列番号 3 8、配列番号 3 9、配列番号 4 0、配列番号 4 1、配列番号 4 2、配列番号 4 3、配列番号 4 4、配列番号 4 5、配列番号 4 6、配列番号 4 7、配列番号 4 8、配列番号 4 9、配列番号 5 0、配列番号 5 1、配列番号 5 2、配列番号 5 3、配列番号 5 4、配列番号 5 5、配列番号 5 6、配列番号 5 7、配列番号 5 8、配列番号 5 9、配列番号 6 0、配列番号 6 1、配列番号 6 2、配列番号 6 3、配列番号 6 4、配列番号 6 5、配列番号 6 6、配列番号 6 7、配列番号 6 8、配列番号 6 9、配列番号 7 0、配列番号 7 1、配列番号 7 2、配列番号 7 3、配列番号 7 4、配列番号 7 5、配列番号 7 6、配列番号 7 7、配列番号 7 8、



および配列番号 89 から選択されるアミノ酸配列を含み、前記軽鎖が、配列番号 2、配列番号 4、配列番号 79、配列番号 80、配列番号 81、配列番号 82、配列番号 83、配列番号 84、配列番号 85、配列番号 86、配列番号 87、配列番号 88、および配列番号 90 から選択されるアミノ酸配列を含む、項目 22 に記載の抗体。

(項目 27)

37 の表面プラズモン共鳴によって決定される場合、0.1 nM またはそれに満たない IL-6 受容体 (IL-6R) に対する結合親和性 ( $K_D$ ) を示す、項目 22 に記載の抗体。

(項目 28)

37 の表面プラズモン共鳴によって決定される場合、0.05 nM またはそれに満たない IL-6 受容体 (IL-6R) に対する結合親和性 ( $K_D$ ) を示す、項目 22 に記載の抗体。

(項目 29)

37 の表面プラズモン共鳴によって決定される場合、0.01 nM またはそれに満たない IL-6 受容体 (IL-6R) に対する結合親和性 ( $K_D$ ) を示す、項目 22 に記載の抗体。

(項目 30)

37 の表面プラズモン共鳴によって決定される場合、0.005 nM またはそれに満たない IL-6 受容体 (IL-6R) に対する結合親和性 ( $K_D$ ) を示す、項目 22 に記載の抗体。

(項目 31)

37 の表面プラズモン共鳴によって決定される場合、0.001 nM またはそれに満たない IL-6 受容体 (IL-6R) に対する結合親和性 ( $K_D$ ) を示す、項目 22 に記載の抗体。

(項目 32)

前記 IL-6 受容体が、ヒト IL-6 受容体である、項目 22 ~ 31 のいずれかに記載の抗体。

(項目 33)

前記 IL-6 受容体が、配列番号 91 に示すアミノ酸配列を有する、項目 22 ~ 31 のいずれかに記載の抗体。

(項目 34)

重鎖および軽鎖を含む抗体であって、

(a) 前記重鎖が、配列番号 1 に関する位置 51、57、58、99、103、106 および 116 に 1 個または複数の変異を含み；および / または

(b) 前記軽鎖が、配列番号 2 に関する位置 89 および 93 に 1 個または複数の変異を含み；

(c) 前記抗体が、配列番号 5、配列番号 6、配列番号 7、配列番号 8、配列番号 9、配列番号 10、配列番号 11、配列番号 12、配列番号 13、配列番号 14、配列番号 15、配列番号 16、配列番号 17、配列番号 18、配列番号 19、配列番号 20、配列番号 21、配列番号 22、配列番号 23、配列番号 24、配列番号 25、配列番号 26、配列番号 27、配列番号 28、配列番号 29、配列番号 30、配列番号 31、配列番号 32、配列番号 33、配列番号 34、配列番号 35、配列番号 36、配列番号 37、配列番号 38、配列番号 39、配列番号 40、配列番号 41、配列番号 42、配列番号 43、配列番号 44、配列番号 45、配列番号 46、配列番号 47、配列番号 48、配列番号 49、配列番号 50、配列番号 51、配列番号 52、配列番号 53、配列番号 54、配列番号 55、配列番号 56、配列番号 57、配列番号 58、配列番号 59、配列番号 60、配列番号 61、配列番号 62、配列番号 63、配列番号 64、配列番号 65、配列番号 66、配列番号 67、配列番号 68、配列番号 69、配列番号 70、配列番号 71、配列番号 72、配列番号 73、配列番号 74、配列番号 75、配列番号 76、配列番号 77、配列番号 78、または配列番号 89 の重鎖および配列番号 2、配列番号 4、配列番号 79、配列番

号 8 0、配列番号 8 1、配列番号 8 2、配列番号 8 3、配列番号 8 4、配列番号 8 5、配列番号 8 6、配列番号 8 7、配列番号 8 8、または配列番号 9 0 の軽鎖を含む抗体に対して約 7 0 % またはそれを超える、約 7 5 % またはそれを超える、約 8 0 % またはそれを超える、約 8 5 % またはそれを超える、約 9 0 % またはそれを超える、約 9 5 % またはそれを超える、約 9 6 % またはそれを超える、約 9 7 % またはそれを超える、約 9 8 % またはそれを超える、約 9 9 % またはそれを超える、約 9 9 . 5 % またはそれを超えるおよび約 1 0 0 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、

抗体。

( 項目 3 5 )

前記重鎖が、配列番号 1 に関する位置 5 1、5 7、5 8、9 9、1 0 3、1 0 6 および 1 1 6 に 2 個またはそれよりも多い変異を含む、項目 3 4 に記載の抗体。

( 項目 3 6 )

前記重鎖が、配列番号 1 に関する位置 5 1、5 7、5 8、9 9、1 0 3、1 0 6 および 1 1 6 に 3 個またはそれよりも多い変異を含む、項目 3 4 に記載の抗体。

( 項目 3 7 )

前記重鎖が、配列番号 1 に関する位置 5 1、5 7、5 8、9 9、1 0 3、1 0 6 および 1 1 6 に 4 個またはそれよりも多い変異を含む、項目 3 4 に記載の抗体。

( 項目 3 8 )

前記重鎖が、配列番号 1 に関する位置 5 1、5 7、5 8、9 9、1 0 3、1 0 6 および 1 1 6 に 5 個またはそれよりも多い変異を含む、項目 3 4 に記載の抗体。

( 項目 3 9 )

前記重鎖の位置 5 1 における前記変異が、Y から F、Y から R、Y から W および Y から K からなる群より選択される、項目 3 4 ~ 3 9 のいずれかに記載の抗体。

( 項目 4 0 )

前記重鎖の位置 5 7 における前記変異が、I から M である、項目 3 4 ~ 4 0 のいずれかに記載の抗体。

( 項目 4 1 )

前記重鎖の位置 5 8 における前記変異が、T から I および T から M からなる群より選択される、項目 3 4 ~ 4 1 のいずれかに記載の抗体。

( 項目 4 2 )

前記重鎖の位置 9 9 における前記変異が、S から C、S から T、S から N および S から V からなる群より選択される、項目 3 4 ~ 4 2 のいずれかに記載の抗体。

( 項目 4 3 )

前記重鎖の位置 1 0 3 における前記変異が、T から I、T から A、T から G、T から L、T から M、T から Y および T から R からなる群より選択される、項目 3 4 ~ 4 3 のいずれかに記載の抗体。

( 項目 4 4 )

前記重鎖の位置 1 0 6 における前記変異が、M から I である、項目 3 4 ~ 4 4 のいずれかに記載の抗体。

( 項目 4 5 )

前記重鎖の位置 1 1 6 における前記変異が、T から I である、項目 3 4 ~ 4 5 のいずれかに記載の抗体。

( 項目 4 6 )

前記軽鎖が、配列番号 2 に関する位置 8 9 および 9 3 に 1 個または複数の変異を含む、項目 3 4 ~ 4 6 のいずれかに記載の抗体。

( 項目 4 7 )

位置 8 9 における前記変異が、配列番号 2 に関して Q から G である、項目 3 4 ~ 4 7 のいずれかに記載の抗体。

( 項目 4 8 )

位置 9 3 における前記変異が、配列番号 2 に関して T から R である、項目 3 4 ~ 4 8 の

いずれかに記載の抗体。

(項目49)

前記重鎖が、配列番号1に関する位置51、57、58、99、103、106および116に1個または複数の変異を含み、前記軽鎖が、配列番号2に関する位置89に変異を含む、項目34に記載の抗体。

(項目50)

前記重鎖が、配列番号1に関する位置51、57、58、99、103、106および116に1個または複数の変異を含み、前記軽鎖が、配列番号2に関する位置93に変異を含む、項目34に記載の抗体。

(項目51)

前記重鎖が、配列番号1に関する位置51、57、58、99、103、106および116に1個または複数の変異を含み、前記軽鎖が、配列番号2に関する位置89および93に1個または複数の変異を含む、項目34に記載の抗体。

(項目52)

重鎖および軽鎖を含む抗体であって、

(a) 前記重鎖が、配列番号1に関する1個または複数の変異を含み、残基57が、メチオニン(M)へと変異され；

(b) 前記軽鎖が、配列番号4もしくは配列番号2またはその両方に対して少なくとも90%配列同一性を有するアミノ酸配列を含み；

(c) 前記抗体が、37の表面プラズモン共鳴によって決定される場合、1nMまたはそれに満たないヒトIL-6Rに対する結合親和性( $K_D$ )を示し、前記IL-6Rが、配列番号91に示すアミノ酸配列を有する、  
抗体。

(項目53)

前記重鎖が、配列番号23、配列番号24、配列番号25、配列番号26、配列番号27、配列番号28、配列番号37、配列番号42、配列番号43、配列番号44、配列番号45、配列番号46、配列番号47、配列番号48、配列番号49、配列番号50、配列番号51、配列番号52、配列番号53、配列番号54、配列番号55、配列番号57、配列番号58、配列番号60、配列番号61、配列番号62、配列番号63、配列番号64、配列番号65、配列番号66、配列番号67、配列番号68、配列番号69、配列番号70、配列番号72、配列番号73、配列番号74、配列番号75、配列番号76、配列番号77、および配列番号78から選択される配列に対して約70%またはそれを超える、約75%またはそれを超える、約80%またはそれを超える、約85%またはそれを超える、約90%またはそれを超える、約95%またはそれを超える、約96%またはそれを超える、約97%またはそれを超える、約98%またはそれを超える、約99%またはそれを超える、約99.5%またはそれを超えるおよび約100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、項目53に記載の抗体。

(項目54)

前記抗体が、5よりも高いIL-6Rに対する結合親和性のpH依存性を有し、前記pH依存性が、pH7.4における前記IL-6Rに対する前記結合親和性と、pH6.0における前記IL-6Rに対する前記結合親和性との間の比として定義される、先行する項目のいずれかに記載の抗体。

(項目55)

前記抗体が、10よりも高いIL-6Rに対する結合親和性のpH依存性を有し、前記pH依存性が、pH7.4における前記IL-6Rに対する前記結合親和性と、pH6.0における前記IL-6Rに対する前記結合親和性との間の比として定義される、先行する項目のいずれかに記載の抗体。

(項目56)

前記抗体が、15よりも高いIL-6Rに対する結合親和性のpH依存性を有し、前記pH依存性が、pH7.4における前記IL-6Rに対する前記結合親和性と、pH6.

0における前記 I L - 6 R に対する前記結合親和性との間の比として定義される、先行する項目のいずれかに記載の抗体。

(項目 57)

前記抗体が、20よりも高い I L - 6 R に対する結合親和性の p H 依存性を有し、前記 p H 依存性が、p H 7.4 における前記 I L - 6 R に対する前記結合親和性と、p H 6.0 における前記 I L - 6 R に対する前記結合親和性との間の比として定義される、先行する項目のいずれかに記載の抗体。

(項目 58)

前記抗体が、配列番号1のアミノ酸配列の重鎖および配列番号2のアミノ酸配列の軽鎖を含む抗体の p H 依存性よりも高い、I L - 6 R に対する前記結合親和性の p H 依存性を有し、前記 p H 依存性が、p H 7.4 における前記 I L - 6 R に対する前記結合親和性と、p H 6.0 における前記 I L - 6 R に対する前記結合親和性との間の比として定義される、先行する項目のいずれかに記載の抗体。

(項目 59)

前記抗体が、配列番号3のアミノ酸配列の重鎖および配列番号4のアミノ酸配列の軽鎖を含む抗体の p H 依存性よりも高い、I L - 6 R に対する前記結合親和性の p H 依存性を有し、前記 p H 依存性が、p H 7.4 における前記 I L - 6 R に対する前記結合親和性と、p H 6.0 における前記 I L - 6 R に対する前記結合親和性との間の比として定義される、先行する項目のいずれかに記載の抗体。

(項目 60)

前記結合親和性の前記 p H 依存性が、ヒト I L - 6 受容体に対するものであり、前記 p H 依存性が、p H 7.4 における前記ヒト I L - 6 R に対する前記結合親和性と、p H 6.0 における前記ヒト I L - 6 R に対する前記結合親和性との間の比として定義される、項目 55 ~ 60 のいずれかに記載の抗体。

(項目 61)

(a) 配列番号1に関する前記重鎖における Y 51 F、I 57 M、T 58 I、S 99 C および T 103 I ;

(b) 配列番号1に関する前記重鎖における Y 51 F、I 57 M、S 99 T および T 103 I ;

(c) 配列番号1に関する前記重鎖における Y 51 F、I 57 M、S 99 N および T 103 I ;

(d) 配列番号1に関する前記重鎖における Y 51 F、I 57 M、S 99 C、T 103 I および T 116 I ;

(e) 前記重鎖における Y 51 F、I 57 M、S 99 C および T 103 I ; ならびに配列番号1に関する前記軽鎖における Q 89 G および T 93 R ; ならびに

(f) 前記重鎖における Y 51 F、I 57 M および T 103 I ; ならびに配列番号2に関する前記軽鎖における Q 89 G および T 93 R

から選択される変異を有する、先行する項目のいずれかに記載の抗体。

(項目 62)

モノクローナル抗体である、先行する項目のいずれかに記載の抗体。

(項目 63)

ヒトまたはヒト化抗体である、先行する項目のいずれかに記載の抗体。

(項目 64)

I g G、I g M、I g E、I g A もしくは I g D 分子である、またはこれらの1種に由来する、先行する項目のいずれかに記載の抗体。

(項目 65)

F c 領域を含む、先行する項目のいずれかに記載の抗体。

(項目 66)

前記 F c 領域が、損なわれたエフェクター機能を含む、項目 66 に記載の抗体。

(項目 67)

血清アルブミン、アルブミン結合ペプチドまたはポリマーに取り付けられている、先行する項目のいずれかに記載の抗体。

(項目68)

前記ポリマーが、ポリエチレングリコールである、項目67に記載の抗体。

(項目69)

二特異性抗体である、先行する項目のいずれかに記載の抗体。

(項目70)

前記二特異性抗体が、IL-6、TNF、TNFR1、TNFR2、CD80、CD86、CD28、CD20、CD19、IL-1、IL-、IL-1R、RANKL、RANK、IL-17、IL-17R、IL-23、IL-23R、IL-15、IL-15R、BlyS、リンホトキシン、リンホトキシン、LIGHTリガンド、LIGHT、VLA-4、CD25、IL-12、IL-12R、CD40、CD40L、BAFF、CD52、CD22、IL-32、IL-21、IL-21R、GM-CSF、GM-CSFR、M-CSF、M-CSFR、IFN-アルファ、VEGF、VEGFR、EGF、EGFR、CCR5、APRILおよびAPRILRから選択される第2の抗原に結合する、項目69に記載の抗体。

(項目71)

疾患または状態を処置する方法であって、項目1～67のいずれか一項に記載の抗体を、それを必要とする対象に投与するステップを含む、方法。

(項目72)

前記疾患または状態が、感染、感染に伴うエンドトキシンショック、関節炎、関節リウマチ、乾癬性関節炎、全身型若年性特発性関節炎(JIA)、炎症性腸疾患(IBD)、全身性エリテマトーデス(SLE)、喘息、骨盤腹膜炎、アルツハイマー病、クローン病、潰瘍性大腸炎、過敏性腸症候群、多発性硬化症、強直性脊椎炎、皮膚筋炎、ぶどう膜炎、ペロニー病、セリアック病、胆嚢疾患、毛巣病、腹膜炎、乾癬、血管炎、外科的癒着、脳卒中、I型糖尿病、ライム関節炎、髄膜脳炎、中枢および末梢神経系の免疫媒介性炎症性障害、自己免疫性障害、脾炎、外科手術による外傷、移植片対宿主病、移植片拒絶、心疾患、骨吸収、熱傷患者、心筋梗塞、パジェット病、骨粗鬆症、敗血症、肝/肺線維症、歯周炎、低酸症、固形腫瘍(腎細胞癌)、肝臓がん、多発性骨髄腫、前立腺がん、膀胱がん、膵がん、神経学的がん、ならびにB細胞悪性疾患(例えば、キャッスルマン病、ある特定のリンパ腫、慢性リンパ球性白血病および多発性骨髄腫)を含む、項目68に記載の方法。

(項目73)

項目1～67のいずれか一項に記載の抗体と、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物。

(項目74)

容器内に項目1～67のいずれか一項に記載の抗体を含むキット。

(項目75)

対象の状態の処置における使用のための項目1～67のいずれか一項に記載の抗体。

(項目76)

対象の状態を処置するための医薬の製造のための、項目1～67のいずれか一項に記載の抗体の使用。

(項目77)

項目1～67のいずれか一項に記載の抗体をコードする単離されたポリヌクレオチド。

(項目78)

項目74に記載の単離されたポリヌクレオチドを含むベクター。

(項目79)

項目75に記載のベクターを含む細胞。

(項目80)

真核細胞である、項目76に記載の細胞。

( 項目 8 1 )

原核細胞である、項目 7 6 に記載の細胞。

( 項目 8 2 )

哺乳動物細胞、細菌細胞、真菌細胞または昆虫細胞である、項目 7 6 に記載の細胞。