(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-512860
(P2025-512860A)
(43)公表日　令和7年4月22日(2025.4.22)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*39/395 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｕ	４Ｃ０７６
Ａ６１Ｐ	*17/06 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/06	ＺＮＡ	４Ｃ０８４
Ａ６１Ｋ	*45/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00		４Ｃ０８５
Ａ６１Ｋ	*31/519 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｎ	４Ｃ０８６
Ａ６１Ｋ	*31/573 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/519		４Ｈ０４５

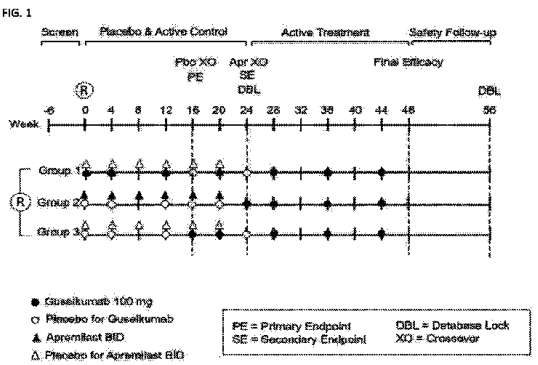
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全67頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-557696(P2024-557696)
(86)(22)出願日　令和5年3月30日(2023.3.30)
(85)翻訳文提出日　令和6年11月18日(2024.11.18)
(86)国際出願番号　PCT/IB2023/053186
(87)国際公開番号　WO2023/187707
(87)国際公開日　令和5年10月5日(2023.10.5)
(31)優先権主張番号　63/325,454
(32)優先日　令和4年3月30日(2022.3.30)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,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
最終頁に続く

(71)出願人　509087759
ヤンセン バイオテツク，インコーポレーテツド
アメリカ合衆国ペンシルベニア州１９０４４ホーシヤム・リツジビユードライブ８００／８５０
(74)代理人　100092783
弁理士　小林 浩
(74)代理人　100095360
弁理士　片山 英二
(74)代理人　100093676
弁理士　小林 純子
(74)代理人　100120134
弁理士　大森 規雄
(74)代理人　100149010
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＩＬ－２３に特異的な抗体によって軽度から中等度の乾癬を治療する方法

(57)【要約】
患者の軽度から中等度の乾癬を治療する方法は、患者が抗体に応答しかつ臨床エンドポイントのうちの１つ以上を満たすように、初回皮下投与及びその後の投与において、ＩＬ－２３に特異的な抗体、例えば、グセルクマブ、を投与する。



10

20

【特許請求の範囲】
【請求項１】
患者の軽度から中等度の乾癬を治療する方法であって、ＩＬ２３に特異的な抗体を前記患者に投与することを含み、前記抗体が、軽鎖可変領域及び重鎖可変領域を含み、前記軽鎖可変領域が、
配列番号４の相補性決定領域軽鎖１（ＣＤＲＬ１）アミノ酸配列、
配列番号５のＣＤＲＬ２アミノ酸配列、及び
配列番号６のＣＤＲＬ３アミノ酸配列、を含み、
前記重鎖可変領域が、
配列番号１の相補性決定領域重鎖１（ＣＤＲＨ１）アミノ酸配列、
配列番号２のＣＤＲＨ２アミノ酸配列、及び
配列番号３のＣＤＲＨ３アミノ酸配列を含み、前記患者が、前記抗体に対する応答者である、方法。
【請求項２】
前記抗体が、初回投与、前記初回投与の約４週間後の投与、及び前記初回投与の約１２週間後の投与において投与される、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前記初回投与及び前記初回投与の約４週間後の前記投与及び前記初回投与の約１２週間後の前記投与が、約１００ｍｇの前記抗体である、請求項２に記載の方法。
【請求項４】
前記抗体が皮下投与される、請求項３に記載の方法。
【請求項５】
前記初回投与の約１２週間後の前記投与を行った後に、約８週間毎に前記抗体の維持投与を行うことを更に含む、請求項４に記載の方法。
【請求項６】
前記患者が、臨床エンドポイントを満たすと確認されていることをもって、前記抗体に対する応答者である、請求項１に記載の方法。
【請求項７】
前記臨床エンドポイントが、
（ｉ）ベースラインから少なくとも≧２グレードの改善を伴うクリア（０）または最小（１）のＩＧＡスコアの達成、
（ｉｉ）ＢＳＡ≦１％の達成、
（ｉｉｉ）クリア（０）のＩＧＡスコアの達成、
（ｉｖ）ＰＡＳＩ　９０応答の達成、
（ｖ）ＰＡＳＩ　１００応答の達成、
（ｖｉ）疾患の不在（０）又は非常に軽度の疾患の医師による頭皮乾癬の全般的評価（Scalp-Specific Investigator's Global Assessment：ｓｓ－ＩＧＡ）スコアの達成、並びにベースラインから少なくとも２グレードの改善及びベースラインでのｓｓ－ＩＧＡスコア≧２を有すること、
（ｖｉｉ）ベースラインにおいてＰＳＳＤ痒みスコア≧４を有する参加者における、乾癬の症状及び兆候の記録（Psoriasis Symptom and Sign Diary：ＰＳＳＤ）痒みスコアでのベースラインから≧４ポイントの減少（改善）の達成、
（ｖｉｉｉ）ベースラインＰＳＳＤ症状スコア≧１を有する無作為化された参加者における、０のＰＳＳＤ症状スコアの達成、並びに
（ｉｘ）ベースラインにおいて爪乾癬を有する無作為化された参加者における、爪乾癬重症度指数（Nail Psoriasis Severity Index：ＮＡＰＳＩ）でのベースラインからの改善率
からなる群から選択される、請求項６に記載の方法。
【請求項８】
前記臨床エンドポイントが、前記初回投与の約１６週間後に測定される、請求項７に記

載の方法。
【請求項９】
前記臨床エンドポイントが、初期治療の約２４週間後、５２週間後、及び／又は１０４週間後に測定される、請求項７に記載の方法。
【請求項１０】
前記臨床エンドポイントが、初期治療の約２４週間後に測定される、請求項９に記載の方法。
【請求項１１】
前記臨床エンドポイントが、アプレミラストで治療されている患者の臨床エンドポイントと比較される、請求項７～１０のいずれかに記載の方法。
【請求項１２】
前記抗体が、配列番号８の軽鎖可変領域アミノ酸配列及び配列番号７の重鎖可変領域アミノ酸配列を含む、請求項１に記載の方法。
【請求項１３】
前記抗体が、配列番号１０の軽鎖アミノ酸配列及び配列番号９の重鎖アミノ酸配列を含む、請求項１に記載の方法。
【請求項１４】
前記抗体が、医薬組成物の７．９％（ｗ／ｖ）のスクロース、４．０ｍＭのヒスチジン、６．９ｍＭのＬ－ヒスチジン一塩酸塩一水和物と、０．０５３％（ｗ／ｖ）のポリソルベート８０と、を含む前記組成物中に存在し、希釈剤は、標準状態の水である、請求項１２又は１３に記載の方法。
【請求項１５】
軽度から中等度の乾癬を治療するために使用される１種以上の追加の薬剤を前記患者に投与することを更に含む、請求項１に記載の方法。
【請求項１６】
前記追加の薬剤が、免疫抑制剤、非ステロイド性抗炎症薬（ＮＳＡＩＤ）、メトトレキサート（ＭＴＸ）、抗Ｂ細胞表面マーカー抗体、抗ＣＤ２０抗体、リツキシマブ、ＴＮＦ阻害剤、コルチコステロイド、及び共刺激調節剤からなる群から選択される、請求項１５に記載の方法。
【請求項１７】
患者における軽度から中等度の乾癬を治療する方法であって、（ｉ）１００ｍｇのＩＬ２３に特異的な抗体の初回皮下投与と、（ｉｉ）前記初回投与の約４週間後における１００ｍｇの前記抗体の皮下投与と、（ｉｉｉ）前記初回投与の約１２週間後における１００ｍｇの前記抗体の皮下投与と、（ｉｖ）前記初回投与の約１２週間後の前記投与の後の、約８週間毎の１００ｍｇの前記抗体の皮下投与とを前記患者に行うことを含み、前記抗体が、配列番号８の軽鎖可変領域アミノ酸配列及び配列番号７の重鎖可変領域アミノ酸配列を含み、前記患者が、前記初回投与の約２４週間後に臨床エンドポイントを満たすと確認されていることをもって、前記抗体に対する応答者であり、前記臨床エンドポイントが、修正ロッドナン皮膚スコア（Ｍｏｄｉｆｉｅｄ Ｒｏｄｎａｎ Ｓｋｉｎ Ｓｃｏｒｅ：ｍＲＳＳ）でのベースラインからの変化である、方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
（電子的に提出された配列表の参照）
本出願の配列表は、ファイル名が「ＪＢＩ６７０８ＷＯＰＣＴ１ＳＥＱＬＩＳＴ．ｘｍｌ」であり、２０２３年３月２３日に作成され、１１キロバイト（ＫＢ）のサイズであるＸＭＬ形式の配列表として電子的に米国特許商標センターの特許センターを通じて提出される。提出されたこの配列表は、本明細書の一部であり、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。
【０００２】

（発明の分野）
本発明は、ヒトＩＬ２３に結合する抗体を用いて軽度から中等度の乾癬を治療する方法を対象とする。具体的には、本発明は、抗ＩＬ２３に特異的な抗体及び抗体の特定の医薬組成物を投与するための、用量及び投薬レジメン並びに使用及び方法に関する。
【背景技術】
【０００３】
グセルクマブ（Ｊａｎｓｓｅｎ　Ｂｉｏｔｅｃｈ，Ｉｎｃ．のＴｒｅｍｆｙａ（登録商標））は、高い特異性及び親和性を有するヒトインターロイキン（ＩＬ）－２３のｐ１９サブユニットに結合する完全ヒト免疫グロブリンＧ１ラムダ（ＩｇＧ１ラムダ）モノクローナル抗体（ｍＡｂ）である。グセルクマブがＩＬ－２３のｐ１９サブユニットに結合することにより、細胞表面ＩＬ－２３受容体と細胞外ＩＬ－２３との結合が遮断され、結果として、ＩＬ－２３特異的細胞内シグナル伝達並びに川下での活性化及びサイトカイン産生が阻害される。グセルクマブは、現在、合衆国、欧州連合、カナダ、ラテンアメリカのいくつかの国、及びアジア太平洋地域において、中等度から重度の尋常性乾癬又は中等度から重度の乾癬性関節炎（ＰｓＡ）を有する成人の治療用に承認されている。グセルクマブは、日本において汎発性膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、及び掌蹠膿疱症の治療用にも承認されている。加えて、グセルクマブは、潰瘍性結腸炎及びクローン病の両方において、並びにいくつかの他の免疫媒介性の皮膚病及びリウマチ性疾患において、世界的に評価されている。
【０００４】
尋常性乾癬は、人口の２～３％が罹患する、銀色の鱗屑を伴う隆起した境界のはっきりした紅斑によって特徴付けられる慢性の免疫媒介性障害である。乾癬は、自己免疫疾患、神経障害、心血管代謝疾患、及び炎症性腸疾患など、複数の併発症に関連する。乾癬集団の約８０％は、軽度から中等度の疾患を有する。
【０００５】
従来、重症度は、体表面積（body surface area：ＢＳＡ）及び乾癬面積重症度指数（Psoriasis Area and Severity Index：ＰＡＳＩ）に基づいて、３つのカテゴリー：軽度、中等度、及び重度に分類されてきた。「軽度」疾患の患者は、従来、局所療法で治療されてきたが、その一方で、「中等度から重度」疾患の患者は、全身療法の候補であった。中等度から重度の乾癬に対するより新しい乾癬治療の無作為化比較試験の重症度適格基準は、一般的に、１０％以上のＢＳＡ関与に設定されている。米国及び国際皮膚科学医学会は、ＢＳＡなど定量的尺度に基づくこれらの人工的に設計されたカットオフを使用する治療決定は、患者の大部分を除外し、彼らは治療不足の疾患によって著しく影響を受ける、と評価している。例えば、顔、生殖器、掌蹠、頭皮、及び爪の罹患など、局所的サブタイプを有する患者は、彼らの局部的な乾癬によって非常に苦められ得るが、多くの場合、皮膚の罹患が少なくとも１０％ＢＳＡでない場合、重篤な疾患の従来の定義に適合しないことは、広く認識されている。国際乾癬学会（International Psoriasis Council：ＩＰＣ）及び米国皮膚科学会（American Academy of Dermatology：ＡＡＤ）－米国国立乾癬財団（National Psoriasis Foundation：ＮＰＦ）の両方は、最近、局所療法の候補か又は生物製剤を含む全身療法の候補かの二値的定義を容認する軽度、中等度、及び重度のカテゴリーを否定する旨を公表した。
【０００６】
ＩＰＣは、全身療法の候補には、（１）ＢＳＡ≧１０％、又は（２）特別な領域（手／足、爪、顔、頭皮、及び生殖器）が関与する疾患、又は（３）局所療法の失敗、を有する患者が含まれることを提案している。同様に、ＡＡＤ－ＮＰＦガイドラインは、乾癬が、深刻な感情的帰結を有する場合、あるいは、これらに制限されるわけではないが、手、足、頭皮、顔、又は生殖器領域など、選択された部位において生じる場合、あるいは難治性掻痒を引き起こす場合には、ＢＳＡに関係なく重症であり得ることを認めている。
【０００７】
上記において認識されたギャップと一致して、２００３年～２０１１年のＮＰＦ調査は

、中等度の乾癬（３～１０％のＢＳＡとして定義される）を有する患者の３０％が、局所投薬のみによる治療を受け、これらの患者の２４～３６％が、治療が不十分であると感じたことを明らかにした。皮膚科用生活の質問票（Dermatology Life Quality Index：ＤＬＱＩ）とＢＳＡ及びＰＡＳＩとの相関を調べる別の研究は、疾患尺度のみの閾値評価（ＢＳＡ又はＰＡＳＩ）に基づく治療決定が結果として、疾患の高負担を経験する一部の患者に治療不足をもたらし得るという懸念を強調し、この研究は、この研究において調査した患者群が、客観的重篤度尺度のみによって評価された場合、彼らは軽度から中等度の病気を有すると分類されるが、彼らのＤＬＱＩは、高い影響又は重篤な疾患を示すということを見出した。

【０００８】

従来のスコアリングシステムが軽度から中等度の疾患重症度を示す状況であっても、非常に有効な生物学的薬剤による全身療法が考慮されるべきであることが、皮膚科医学界及び乾癬患者によって受け入れられつつある。この対処されていない必要性に取り組むために、多数のスポンサー及び学術研究者が、より低いＢＳＡ関与の乾癬を有する患者での高度な全身療法の有効性及び安全性を評価するための臨床研究を行ってきた。

【０００９】

その結果、軽度から中等度の乾癬を有する患者は、十分な処置を受けていない集団を表している。現在利用可能な治療選択肢と比較して十分に忍容される、軽度から中等度の乾癬の、有効で、簡便で、安全な治療に対する医学的必要性が、依然として残っている。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【００１０】

第１の態様において、本発明は、軽度から中等度の乾癬に罹患している対象（患者）を治療する方法であって、患者に、抗ＩＬ２３に特異的な抗体（ＩＬ２３ｐ１９又はＩＬ２３ｐ１９サブユニット抗体とも呼ばれる）、例えば、グセルクマブ、の、治療の開始時の初回投与、及びその後のある時間間隔、好ましくは初回投与の約４週間後の追加投与、次いで追加投与後の約８週間毎の投与、例えば、０、４、１２、２０、２８、３６、４４、及び／又は５２週間目の投与を行うことを含む、方法に関する。更に、別の一実施形態では、治療は、治療開始後１００週間以上継続する。

【００１１】

一実施形態において、対象は、抗ＩＬ２３に特異的な抗体を、初回投与において、初回投与の４週間後の追加投与において、及び追加投与後の８週間毎に、１００ｍｇの投与において皮下投与される。

【００１２】

別の一態様では、本発明の方法で使用される組成物は、抗ＩＬ２３に特異的な抗体を含む医薬組成物を含む。

【００１３】

一実施形態において、軽度から中等度の乾癬患者は、以下からなる群から選択される臨床エンドポイント及び／又は探査的エンドポイントにおいて有意な改善を達成する：

（ｉ）１６週目においてベースラインから少なくとも≧２グレードの改善を伴う、クリア（０）又は最小（１）のＩＧＡスコアの達成、

（ｉｉ）１６週目においてＢＳＡ≦１％の達成、

（ｉｉｉ）１６週目においてクリア（０）のＩＧＡスコアの達成、

（ｉｖ）１６週目においてＰＡＳＩ　９０応答の達成、

（ｖ）１６週目においてＰＡＳＩ　１００応答の達成、

（ｖｉ）無疾患（０）又は非常に軽度の疾患での医師による頭皮乾癬の全般的評価（Scalp-Specific Investigator's Global Assessment：ｓｓ－ＩＧＡ）スコアの達成、並びに１６週目においてベースラインから少なくとも２グレードの改善及びベースラインでのｓｓ－ＩＧＡスコア≧２を有すること、

（ｖｉｉ）ベースラインにおいてＰＳＳＤ痒みスコア≧４を有する参加者における、１

６週目において乾癬の症状及び徴候の患者アウトカム（ＰＳＳＤ）痒みスコアでのベースラインから≧４ポイントの減少（改善）の達成、
（ｖｉｉｉ）１６週目においてＢＳＡ≦１％の達成、
（ｉｘ）１６週目においてクリア（０）のＩＧＡスコアの達成、
（ｘ）１６週目においてＰＡＳＩ　９０応答の達成、
（ｘｉ）１６週目においてＰＡＳＩ　１００応答の達成、
（ｘｉｉ）頭皮乾癬及びベースラインにおいてｓｓ－ＩＧＡスコア≧２を有する無作為化された参加者において、１６週目において無疾患（０）又は非常に軽度の疾患のｓｓ－ＩＧＡスコアの達成並びにベースラインから少なくとも２グレードの改善を有すること、
（ｘｉｉｉ）ベースラインＰＳＳＤ症状スコア≧１を有する無作為化された参加者において、アプレミラストに対する２４週目での０のＰＳＳＤ症状スコアの達成、
（ｘｉｖ）ベースラインにおいてＰＳＳＤ痒みスコア≧４を有する参加者において、１６週目でのＰＳＳＤ痒みスコアにおけるベースラインから≧４ポイントの減少（改善）の達成、並びに
（ｘｖ）ベースラインにおいて爪乾癬を有する無作為化された参加者における、１６週目での爪乾癬重症度指数（Nail Psoriasis Severity Index：ＮＡＰＳＩ）でのベースラインからの改善率（percent improvement）。

【００１４】
好ましい実施形態において、エンドポイントは、初回治療の約１６、２４、４８週間後、又はそれ以上に測定され得る。

【００１５】
本発明の別の一態様において、医薬組成物は、任意選択により医薬組成物の７．９％（ｗ／ｖ）スクロースと、４．０ｍＭヒスチジンと、６．９ｍＭ　Ｌ－ヒスチジン一塩酸塩一水和物と、０．０５３％（ｗ／ｖ）のポリソルベート８０とによる組成物中において、（ｉ）配列番号１、配列番号２、及び配列番号３の重鎖ＣＤＲアミノ酸配列と（ｉｉ）配列番号４、配列番号５、及び配列番号６の軽鎖ＣＤＲアミノ酸配列とを含むＣＤＲ配列を有する単離された抗ＩＬ２３に特異的な抗体を含み、この場合、希釈剤は、標準状態の水である。

【００１６】
本発明の方法の別の態様は、任意選択により医薬組成物の７．９％（ｗ／ｖ）スクロースと、４．０ｍＭヒスチジンと、６．９ｍＭ　Ｌ－ヒスチジン一塩酸塩一水和物と、０．０５３％（ｗ／ｖ）のポリソルベート８０とによる組成物中において、配列番号７の重鎖可変領域アミノ酸配列と配列番号８の軽鎖可変領域アミノ酸配列とを有する単離された抗ＩＬ２３に特異的な抗体を含む医薬組成物を投与することを含み、この場合、希釈剤は、本明細書に記載の用量及び投与計画に従って軽度から中等度の乾癬を有する患者を治療する際に使用するための標準状態の水である。

【００１７】
本発明の方法の更なる態様は、任意選択により、医薬組成物の７．９％（ｗ／ｖ）とスクロースと、４．０ｍＭのヒスチジンと、６．９ｍＭのＬ－ヒスチジン一塩酸塩一水和物と、０．０５３％（ｗ／ｖ）のポリソルベート８０とによる組成物中において、配列番号９の重鎖アミノ酸配列と配列番号１０の軽鎖アミノ酸配列とを有する単離された抗ＩＬ２３に特異的な抗体を含む医薬組成物を投与することを含み、この場合、希釈剤は、標準状態の水である。

【００１８】
なお更なる実施形態において、本発明の方法は、任意選択により医薬組成物の７．９％（ｗ／ｖ）のスクロースと、４．０ｍＭのヒスチジンと、６．９ｍＭのＬ－ヒスチジン一塩酸塩一水和物と、０．０５３％（ｗ／ｖ）のポリソルベート８０とによる組成物中において、抗体グセルクマブ（Ｊａｎｓｓｅｎ　Ｂｉｏｔｅｃｈ，Ｉｎｃ．のＴｒｅｍｆｙａ（登録商標））を含む医薬組成物を投与することを含み、この場合、希釈剤は、標準状態の水である。

【００１９】
本発明の１つ又は２つ以上の実施形態の詳細は、下記の説明に述べられている。他の特徴及び利点は、以下の詳細な説明、図面、及び添付の特許請求の範囲から明らかとなる。
【図面の簡単な説明】
【００２０】
【図１】下記に記載の治験設計の概略図を示す。
【発明を実施するための形態】
【００２１】
本明細書で使用される場合、軽度から中等度の乾癬に罹患している対象の治療方法は、単離された、組換え、及び／又は合成の抗ＩＬ－２３特異的ヒト抗体並びに診断用及び治療用組成物を投与すること、方法、及びデバイスを含む。
【００２２】
本明細書で使用する場合、「抗ＩＬ－２３に特異的な抗体」、「抗ＩＬ－２３抗体」、「抗体部分」、又は「抗体断片」、及び／若しくは「抗体変異体」などは、本発明の抗体に組み込むことができる、重鎖若しくは軽鎖の少なくとも１つの相補性決定領域（complementarity determining region、ＣＤＲ）若しくはそのリガンド結合部分、重鎖若しくは軽鎖可変領域、重鎖若しくは軽鎖定常領域、フレームワーク領域、又はこれらの任意の部分、あるいはＩＬ－２３受容体又は結合タンパク質の少なくとも一部分などであるが、これらに限定されない、免疫グロブリン分子の少なくとも一部を含む、任意のタンパク質又はペプチド含有分子を含む。このような抗体は、任意選択で、更に特異的なリガンドに影響を及ぼし、限定するものではないが、例えばこのような抗体は、インビトロ、インサイチュ、及び／又はインビボで、少なくとも１つのＩＬ－２３活性若しくは結合、又はＩＬ－２３受容体活性若しくは結合を、調節、低減、増大、拮抗、刺激、軽減、緩和、遮断、阻害、抑止する及び／又は妨げる。非限定的な例として、本発明の好適な抗ＩＬ－２３抗体、特定された部分、又は変異体は、少なくとも１つのＩＬ－２３分子又はその特定された部分、変異体若しくはドメインに結合することができる。好適な抗ＩＬ－２３抗体、特定された部分、又は変異体はまた、任意選択的に、少なくとも１つのＩＬ－２３活性又は機能にも影響を及ぼすことができ、そのような活性又は機能としては、ＲＮＡ、ＤＮＡ、若しくはタンパク質合成、ＩＬ－２３の放出、ＩＬ－２３受容体のシグナル伝達、膜ＩＬ－２３の切断、ＩＬ－２３活性、ＩＬ－２３の産生、及び／又は合成などが挙げられるが、それらに限定されない。
【００２３】
「抗体」という用語は、抗体模倣薬を含む、あるいは単鎖抗体及びその断片などといった抗体の構造及び／若しくは機能を模倣する抗体の部分又はその特定の断片若しくは一部分を含む、抗体、その消化断片、特定の部分、及び変異体を包含するよう更に意図されている。機能断片としては、哺乳動物のＩＬ－２３に結合する抗原結合断片が挙げられる。例えば、Ｆａｂ（例えば、パパイン消化による）、Ｆａｂ’（例えば、ペプシン消化及び部分的還元による）及びＦ（ａｂ’）$_2$（例えば、ペプシン消化による）、ｆａｃｂ（例えば、プラスミン消化による）、ｐＦｃ’（例えば、ペプシン又はプラスミン消化による）、Ｆｄ（例えば、ペプシン消化、部分的還元及び再集合による）、Ｆｖ又はｓｃＦｖ（例えば、分子生物学的技術による）断片が挙げられるがこれらに限定されない、ＩＬ－２３又はその一部分に結合することができる抗体断片が、本発明に包含される（例えば、上記のＣｏｌｌｉｇａｎ，Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙを参照）。
【００２４】
かかる断片は、当該技術分野において既知であり、かつ／又は本明細書に記載される、酵素による切断、合成、又は組換え技術により生成することができる。抗体は、１つ以上の終止コドンが天然終止部位の上流に導入されている抗体遺伝子を使用して、種々の切断型において産生することもできる。例えば、Ｆ（ａｂ’）$_2$重鎖部をコードする遺伝子の組み合わせは、重鎖のＣ$_H$１ドメイン及び／又はヒンジ領域をコードするＤＮＡ配列を含むように設計することができる。抗体の様々な部分を従来の技術により化学的に結合でき

、又は遺伝子工学技術を用いて隣接タンパク質（contiguous protein）として調製できる。

【００２５】

本明細書で使用するとき、「ヒト抗体」という用語は、タンパク質の実質的に全ての部分（例えば、ＣＤＲ、フレームワーク、C_L、C_Hドメイン（例えば、C_H1、C_H2、C_H3）、ヒンジ（V_L、V_H））がわずかな配列変化又は変異を有するだけでヒトにおいて実質的に非免疫原性である抗体を指す。「ヒト抗体」は、ヒト生殖細胞系列型免疫グロブリン配列に由来する抗体又はそれに厳密に一致する抗体である場合もある。ヒト抗体は、生殖細胞系列型免疫グロブリン配列にコードされていないアミノ酸残基（例えば、インビトロにおけるランダムな若しくは部位特異的な変異の導入により、又はインビボにおける体細胞変異により導入された変異）を含んでもよい。多くの場合、これは、ヒト抗体がヒトにおいて実質的に非免疫原性であることを意味する。ヒト抗体は、それらのアミノ酸配列の類似性に基づいて群に分類されている。したがって、配列類似性検索を使用して、類似の直鎖配列を有する抗体を、ヒト抗体を作り出すためのテンプレートとして選択することができる。同様に、名称に霊長類（サル、ヒヒ、チンパンジーなど）、げっ歯類（マウス、ラット、ウサギ、モルモット、ハムスターなど）、及び他の哺乳動物を含む抗体は、かかる種、亜属、属、亜科、及び科に特異的な抗体を指定する。更に、キメラ抗体は、上記の任意の組み合わせを含むことができる。かかる変化又は変異は、任意選択でかつ好ましくは、修飾されていない抗体に比べて、ヒト又は他の種における免疫原性を保持する又は低減させる。したがって、ヒト抗体は、キメラ抗体又はヒト化抗体とは異なる。

【００２６】

ヒト抗体は、機能的に再構成されたヒト免疫グロブリン（例えば、重鎖及び／又は軽鎖）遺伝子を発現することができる非ヒト動物又は原核若しくは真核細胞により産生され得ることが指摘される。更に、ヒト抗体が単鎖抗体である場合、天然ヒト抗体では見られないリンカーペプチドを含むことができる。例えば、Ｆｖは、重鎖の可変領域と軽鎖の可変領域とを接続する２～約８個のグリシン又は他のアミノ酸残基などのリンカーペプチドを含むことができる。かかるリンカーペプチドは、ヒト由来のものと見なされる。

【００２７】

また、少なくとも２つの異なる抗原に対して結合特異性を有するモノクローナルの、好ましくはヒト抗体又はヒト化抗体である、二重特異的抗体、異種特異的抗体、異種結合性抗体、又は類似の抗体を使用してもよい。この場合、結合特異性のうち一方は少なくとも１つのＩＬ－２３タンパク質に対するものであり、他方は任意の他の抗原に対するものである。二重特異性抗体の製造方法は、当該技術分野において既知である。従来、二重特異性抗体の組換え産生は、２種の免疫グロブリン重鎖－軽鎖対の共発現に基づき、ここで、２本の重鎖は異なる特異性を有する（Ｍｉｌｓｔｅｉｎ ａｎｄ Ｃｕｅｌｌｏ，Ｎａｔｕｒｅ ３０５：５３７（１９８３））。免疫グロブリン重鎖及び軽鎖の無作為な組み合わせのために、これらのハイブリドーマ（クアドローマ）は１０種の異なる抗体分子の可能な混合物を産生し、これらのうち１種のみが正しい二重特異的構造を有する。正確な分子の精製（通常アフィニティクロマトグラフィ工程により行われる）はかなり面倒であり、生成物の収率は低い。類似する手順が、例えば、国際公開第９３／０８８２９号、米国特許第６２１０６６８号、同第６１９３９６７号、同第６１３２９９２号、同第６１０６８３３号、同第６０６０２８５号、同第６０３７４５３号、同第６０１０９０２号、同第５９８９５３０号、同第５９５９０８４号、同第５９５９０８３号、同第５９３２４４８号、同第５８３３９８５号、同第５８２１３３３号、同第５８０７７０６号、同第５６４３７５９号、同第５６０１８１９号、同第５５８２９９６号、同第５４９６５４９号、同第４６７６９８０号、国際公開第９１／００３６０号、同第９２／００３７３号、欧州特許第０３０８９号、Ｔｒａｕｎｅｃｋｅｒ ｅｔ ａｌ．，ＥＭＢＯ Ｊ．１０：３６５５（１９９１）、Ｓｕｒｅｓｈ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ １２１：２１０（１９８６）に開示されており、これらの各々は、参照により全体が本明細書に組み込まれる。

【００２８】
本発明の方法及び組成物において有用である抗ＩＬ－２３に特異的な抗体（ＩＬ－２３に特異的な抗体とも称される）（又はＩＬ－２３に対する抗体）は、任意選択により、ＩＬ－２３への高親和性結合、並びに任意選択でかつ好ましくは低毒性を有すること、によって特徴付けることができる。具体的には、可変領域、定常領域、及びフレームワークなどの個々の構成要素が、個々に及び／又は集合的に、任意選択でかつ好ましくは、低い免疫原性を有する、本発明の抗体、その特定の断片、又は変異体が本発明において有用である。本発明で使用することができる抗体は、任意選択で、症状の測定可能な緩和並びに低い及び／又は許容される毒性で、患者を長期間にわたって治療する能力を特徴とする。低い若しくは許容される免疫原性、及び／又は高い親和性、並びに他の好適な特性が、得られる治療結果に寄与することができる。「低い免疫原性」は、本明細書では、治療される患者の約７５％未満、若しくは好ましくは約５０％未満において有意なＨＡＨＡ、ＨＡＣＡ、若しくはＨＡＭＡ応答を上昇させる、及び／又は治療される患者において低い力価（二重抗原酵素免疫アッセイで測定したとき約３００未満、好ましくは約１００未満）を上昇させることとして定義される（参照により全体が本明細書に組み込まれる、Ｅｌｌｉｏｔｔ　ｅｔ　ａｌ．，Ｌａｎｃｅｔ　３４４：１１２５－１１２７（１９９４））。「低い免疫原性」は、治療期間中の推奨治療過程にわたって推奨用量で治療された患者の２５％未満、好ましくは治療された患者の１０％未満で発生したとき、抗ＩＬ－２３抗体で治療された患者における抗ＩＬ－２３抗体に対する漸増可能なレベルの抗体の発生率として定義することもできる。

【００２９】
「安全」という用語は、本発明の抗ＩＬ－２３抗体（例えば、抗ＩＬ－２３抗体グセルクマブ）による投与、投与レジメン、治療又は方法に関するとき、標準的治療又は別の比較基準と比較して、例えば、実施される臨床試験、例えば、第２相臨床試験、及びそれ以前の臨床試験からの、治療中に発生した有害事象（ＡＥ又はＴＥＡＥと称される）の比較的低い若しくは低減された頻度及び／又は低い若しくは低減された重症度を指す。有害事象とは、医薬品を投与された患者における好ましくない医療上の出来事である。特に、本発明の抗ＩＬ－２３抗体による投与、投与レジメン又は治療に関連するとき、臨床的に証明された安全は、原因が抗ＩＬ－２３抗体の使用による可能性がある、確率が高い、又は非常に可能性が高いと考えられる場合、抗体の投与に関連する有害事象の比較的低い若しくは低減された頻度及び／又は低い若しくは低減された重症度を指す。

【００３０】
有用性
本発明の単離された核酸は、少なくとも１つの抗ＩＬ－２３抗体又はその特定の変異体の産生に使用することができ、本抗体又は変異体は、軽度から中等度の乾癬の症状を診断、観察、調節、治療、緩和するため、その発症の防止を支援するため、又はその症状を低減するために、細胞、組織、器官、又は動物（哺乳動物及びヒトを含む）を測定するために又はそれらに作用させるために、使用することができる。

【００３１】
かかる方法は、症状、作用、又は機序のかかる調節、治療、緩和、予防、若しくは低減を必要としている細胞、組織、器官、動物又は患者に、少なくとも１つの抗ＩＬ－２３抗体を含む有効量の組成物又は医薬組成物を投与することを含み得る。有効量は、本明細書に記載される、又は関連分野で既知である、既知の方法を使用して行われかつ決定される、単回（例えば、ボーラス）、複数回、若しくは持続投与当たり約０．００１～５００ｍｇ／ｋｇの量、又は単回、複数回、若しくは持続投与当たり０．０１～５０００μｇ／ｍＬの血清中濃度を達成する量、又はそれらの中の任意の有効範囲若しくは値を含むことができる。

【００３２】
引用文献
本明細書で引用する全ての刊行物又は特許は、具体的な指定の有無にかかわらず、参照

によりその全体が本明細書に組み込まれ、本発明の時点での先行技術を示し、かつ／又は本発明の説明及び実施可能性を提供する。刊行物は、電子形式若しくは印刷形式で記録されたものを全て含む任意のメディア形式で利用可能な、任意の科学刊行物若しくは特許公報又は任意の他の情報を指す。以下の文献は、参照により全体が本明細書に組み込まれる：Ausubel, et al., ed., Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, Inc., NY, NY（1987－2001）、Sambrook, et al., Molecular Cloning：A Laboratory Manual, 2nd Edition, Cold Spring Harbor, NY（1989）、Harlow and Lane, antibodies, a Laboratory Manual, Cold Spring Harbor, NY（1989）、Colligan, et al., eds., Current Protocols in Immunology, John Wiley & Sons, Inc., NY（1994－2001）、Colligan et al., Current Protocols in Protein Science, John Wiley & Sons, NY, NY,（1997－2001）。

【００３３】

本発明の抗体－産生及び生成

本発明の方法に使用される少なくとも１つの抗ＩＬ－２３は、任意選択で、当該技術分野において周知の細胞株、混合細胞株、不死化細胞、又は不死化細胞のクローン集団によって産生することができる。例えば、各々参照により全体が本明細書に組み込まれる、Ausubel, et al., ed., Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, Inc., NY, NY（1987－2001）、Sambrook, et al., Molecular Cloning：A Laboratory Manual, 2nd Edition, Cold Spring Harbor, NY（1989）、Harlow and Lane, antibodies, a Laboratory Manual, Cold Spring Harbor, NY（1989）、Colligan, et al., eds., Current Protocols in Immunology, John Wiley & Sons, Inc., NY（1994－2001）、Colligan et al., Current Protocols in Protein Science, John Wiley & Sons, NY, NY,（1997－2001）を参照されたい。

【００３４】

好ましい抗ＩＬ－２３抗体は、配列番号９の重鎖アミノ酸及び配列番号１０の軽鎖アミノ酸配列を有し、配列番号７の重鎖可変領域アミノ酸配列及び配列番号８の軽鎖可変領域アミノ酸配列を有し、並びに配列番号１、配列番号２、及び配列番号３の重鎖ＣＤＲアミノ酸配列並びに配列番号４、配列番号５、及び配列番号６の軽鎖ＣＤＲアミノ酸配列を有する、グセルクマブ（ＣＮＴＯ１９５９とも呼ばれる）である。他の抗ＩＬ－２３抗体は本明細書に列挙される配列を有し、全内容が参照により本明細書に組み込まれる米国特許第７，９３５，３４４号に記載されている。

【００３５】

ヒトＩＬ－２３タンパク質又はその断片に特異的なヒト抗体は、単離されたＩＬ－２３タンパク質及び／又はそれらの一部（合成ペプチドなどの合成分子を含む）などの適切な免疫原性抗原に対して生じ得る。他の特異的な又は一般的な哺乳動物の抗体も同様に産生させることができる。免疫原性抗原の調製及びモノクローナル抗体の産生は、任意の好適な技術を使用して行うことができる。

【００３６】

１つのアプローチでは、適切な不死細胞株（例えば、限定されるものではないが、Ｓｐ２／０、Ｓｐ２／０－ＡＧ１４、ＮＳＯ、ＮＳ１、ＮＳ２、ＡＥ－１、Ｌ．５、Ｌ２４３

、Ｐ３Ｘ６３Ａｇ８．６５３、Ｓｐ２　ＳＡ３、Ｓｐ２　ＭＡＩ、Ｓｐ２　ＳＳ１、Ｓｐ２　ＳＡ５、Ｕ９３７、ＭＬＡ　１４４、ＡＣＴ　ＩＶ、ＭＯＬＴ４、ＤＡ－１、ＪＵＲＫＡＴ、ＷＥＨＩ、Ｋ－５６２、ＣＯＳ、ＲＡＪＩ、ＮＩＨ　３Ｔ３、ＨＬ－６０、ＭＬＡ　１４４、ＮＡＭＡＬＷＡ、ＮＥＵＲＯ　２Ａなどの骨髄腫細胞株、又はヘテロミローマス、その融合産物、又はそれに由来する任意の細胞若しくは融合細胞、又は当該技術分野において周知の任意のその他の好適な細胞株）（例えば、ｗｗｗ．ａｔｃｃ．ｏｒｇ、ｗｗｗ．ｌｉｆｅｔｅｃｈ．ｃｏｍ．などを参照されたい）を、限定されるものではないが、単離された又はクローン化された脾臓、末梢血、リンパ、扁桃腺、又はその他の免疫若しくはＢ細胞含有細胞などの抗体産生細胞、あるいは内因性又は異種核酸として、組換え若しくは内因性、ウイルス、細菌、藻、原核生物、両生類、昆虫、爬虫類、魚、哺乳動物、げっ歯類、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ヒツジ、霊長類、真核生物、ゲノムＤＮＡ、ｃＤＮＡ、ｒＤＮＡ、ミトコンドリアＤＮＡ若しくはＲＮＡ、葉緑体ＤＮＡ若しくはＲＮＡ、ｈｎＲＮＡ、ｍＲＮＡ、ｔＲＮＡ、単一、二重若しくは三重鎖、ハイブリダイズなど、又はそれらの任意の組み合わせとしてのいずれかで、重鎖又は軽鎖の定常若しくは可変、又はフレームワーク若しくはＣＤＲ配列を発現する任意のその他の細胞と融合することにより、ハイブリドーマを産生する。例えば、参照により全体が本明細書に組み込まれる、上記のＡｕｓｕｂｅｌ、及び上記のＣｏｌｌｉｇａｎ，Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙの第２章を参照されたい。

【００３７】

抗体産生細胞は、目的とする抗原で免疫化されたヒト又は他の好適な動物の末梢血、又は好ましくは脾臓若しくはリンパ節から得ることもできる。任意の他の好適な宿主細胞を使用して、本発明の抗体、その特定の断片又は変異体をコードする異種核酸若しくは内在核酸を発現させることもできる。融合細胞（ハイブリドーマ）又は組換え細胞は、選択的培養条件又は他の好適な既知の方法を使用して単離し、限界希釈若しくは細胞選別又は他の既知の方法によってクローニングすることができる。所望の特異性を有する抗体を産生する細胞は、好適なアッセイ（例えば、ＥＬＩＳＡ）によって選択することができる。

【００３８】

ペプチド又はタンパク質ライブラリから組換え抗体を選択する方法が挙げられるが、これらに限定されない、必要とされる特異性を有する抗体を産生又は単離するのに好適な他の方法を使用することができる（例えば、バクテリオファージ、リボソーム、オリゴヌクレオチド、ＲＮＡ、ｃＤＮＡなどのディスプレイライブラリであるが、これらに限定されず、例えば、Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ　ａｎｔｉｂｏｄｙ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ，Ｃａｍｂｒｉｄｇｅｓｈｉｒｅ，ＵＫ、ＭｏｒｐｈｏＳｙｓ，Ｍａｒｔｉｎｓｒｅｉｄ／Ｐｌａｎｅｇｇ，ＤＥ、Ｂｉｏｖａｔｉｏｎ，Ａｂｅｒｄｅｅｎ，Ｓｃｏｔｌａｎｄ，ＵＫ、ＢｉｏＩｎｖｅｎｔ，Ｌｕｎｄ，Ｓｗｅｄｅｎ、Ｄｙａｘ　Ｃｏｒｐ．，Ｅｎｚｏｎ，Ａｆｆｙｍａｘ／Ｂｉｏｓｉｔｅ、Ｘｏｍａ，Ｂｅｒｋｅｌｅｙ，ＣＡ、Ｉｘｓｙｓ．から入手可能である）。例えば、欧州特許第３６８，６８４号、国際出願ＰＣＴ／ＧＢ９１／０１１３４号、国際出願ＰＣＴ／ＧＢ９２／０１７５５号、国際出願ＰＣＴ／ＧＢ９２／００２２４０号、国際出願ＰＣＴ／ＧＢ９２／００８８３号、国際出願ＰＣＴ／ＧＢ９３／００６０５号、米国特許出願第０８／３５０２６０号（５／１２／９４）、国際出願ＰＣＴ／ＧＢ９４／０１４２２号、国際出願ＰＣＴ／ＧＢ９４／０２６６２号、国際出願ＰＣＴ／ＧＢ９７／０１８３５号、（ＣＡＴ／ＭＲＣ）、国際公開第９０／１４４４３号、国際公開第９０／１４４２４号、国際公開第９０／１４４３０号、国際出願第ＵＳ９４／１２３４号、国際公開第９２／１８６１９号、国際公開第９６／０７７５４号、（Ｓｃｒｉｐｐｓ）、国際公開第９６／１３５８３号、国際公開第９７／０８３２０号（ＭｏｒｐｈｏＳｙｓ）、国際公開第９５／１６０２７号（ＢｉｏＩｎｖｅｎｔ）、国際公開第８８／０６６３０号、国際公開第９０／３８０９号（Ｄｙａｘ）、米国特許第４，７０４，６９２号（Ｅｎｚｏｎ）、国際出願第ＵＳ９１／０２９８９号（Ａｆｆｙｍａｘ）、国際公開第８９／０６２８３号、欧州特許第３７１９９８号、欧州特許第５５０４００号、（Ｘｏｍａ）、欧州特許第２２９０４６号、国際出願第ＵＳ９１／０７１４９号（Ｉｘｓｙｓ

）、又は確率論的に生成されるペプチド若しくはタンパク質－米国特許第５７２３３２３号、同第５７６３１９２号、同第５８１４４７６号、同第５８１７４８３号、同第５８２４５１４号、同第５９７６８６２号、国際公開第８６／０５８０３号、欧州特許第５９０６８９号（Ｉｘｓｙｓ、適用された分子進化（Applied Molecular Evolution、ＡＭＥ）の前身、各々参照により全体が本明細書に組み込まれる）か、又は当該技術分野において既知であり、かつ／若しくは本明細書に記載される、ヒト抗体のレパートリーを産生することができるトランスジェニック動物の免疫化に依存する（例えば、ＳＣＩＤマウス、各々参照により全体が組み込まれる、Ｎｇｕｙｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．４１：９０１－９０７（１９９７）；Ｓａｎｄｈｕ ｅｔ ａｌ．，Ｃｒｉｔ．Ｒｅｖ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．１６：９５－１１８（１９９６）、Ｅｒｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｉｍｍｕｎｏｌ．９３：１５４－１６１（１９９８）、並びに関連特許及び出願）。かかる技術としては、リボソームディスプレイ（Ｈａｎｅｓ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，９４：４９３７－４９４２（Ｍａｙ １９９７）、Ｈａｎｅｓ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，９５：１４１３０－１４１３５（Ｎｏｖ．１９９８））、単一細胞抗体産生技術（例えば、選択リンパ球抗体方法（selected lymphocyte antibody method、「ＳＬＡＭ」）（米国特許第５，６２７，０５２号、Ｗｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１７：８８７－８９２（１９８７）；Ｂａｂｃｏｏｋ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９３：７８４３－７８４８（１９９６））、ゲルマイクロドロップレット及びフローサイトメトリー（Ｐｏｗｅｌｌ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．８：３３３－３３７（１９９０）、Ｏｎｅ Ｃｅｌｌ Ｓｙｓｔｅｍｓ，Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ，ＭＡ、Ｇｒａｙ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍ．Ｍｅｔｈ．１８２：１５５－１６３（１９９５）；Ｋｅｎｎｙ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏ／Ｔｅｃｈｎｏｌ．１３：７８７－７９０（１９９５））、Ｂ細胞選択物（Ｓｔｅｅｎｂａｋｋｅｒｓ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌｅｃ．Ｂｉｏｌ．Ｒｅｐｏｒｔｓ １９：１２５－１３４（１９９４）、Ｊｏｎａｋ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｇｒｅｓｓ Ｂｉｏｔｅｃｈ，Ｖｏｌ．５，Ｉｎ Ｖｉｔｒｏ Ｉｍｍｕｎｉｚａｔｉｏｎ ｉｎ Ｈｙｂｒｉｄｏｍａ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，Ｂｏｒｒｅｂａｅｃｋ，ｅｄ．，Ｅｌｓｅｖｉｅｒ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ Ｂ．Ｖ．，Ａｍｓｔｅｒｄａｍ，Ｎｅｔｈｅｒｌａｎｄｓ（１９８８））が挙げられるが、これらに限定されない。

【００３９】

非ヒト抗体又はヒト抗体を操作又はヒト化するための方法も使用することができ、当該技術分野において既知である。概して、ヒト化抗体又は修飾抗体は、非ヒト、例えば、限定されるものではないが、マウス、ラット、ウサギ、非ヒト霊長類、又は他の哺乳動物源由来の１つ又は２つ以上のアミノ酸残基を有する。これらの非ヒトアミノ酸残基は、「インポート」残基と多くの場合呼ばれる残基により置き換えられるが、この「インポート」残基は、典型的には既知のヒト配列の「インポート」可変ドメイン、定常ドメイン、又は他のドメインから得られる。

【００４０】

かかるインポートされた配列を使用して、免疫原性を低減させるか、又は当該技術分野において既知であるように、結合、親和性、結合速度定数、解離速度定数、結合活性、特異性、半減期、若しくは任意の他の好適な特性を低減、増強、若しくは改変することができる。概して、ＣＤＲ残基は、抗原結合に直接的にかつほとんど実質的に影響する。したがって、非ヒトＣＤＲ配列又はヒトＣＤＲ配列の一部又は全てを維持しつつ、可変領域及び定常領域の非ヒト配列をヒトアミノ酸又は他のアミノ酸に置き換えることもできる。

【００４１】

抗体は、任意選択で、ヒト化されてもよい、又はヒト抗体は、抗原に対する高い親和性及び他の有利な生物学的特性を保持させたまま修飾させることができる。本目的を達成するためには、任意選択で、親配列及びヒト化配列の三次元モデルを使用して親配列及び種々の理論上のヒト化産物を解析するプロセスによって、ヒト化（又はヒト）抗体を調製す

ることができる。三次元の免疫グロブリンモデルが一般的に利用可能であり、当業者に周知である。選択された免疫グロブリン配列候補について確率の高い三次元立体構造を図示及び表示するコンピュータプログラムが利用可能である。これらの表示を調べることにより、免疫グロブリン配列候補の機能において残基が示す可能性の高い働きの分析、すなわち免疫グロブリン候補の抗原結合能に影響する残基の分析が可能となる。このようにして、標的抗原に対する親和性の増強などといった所望の抗体特性が達成されるように、コンセンサス配列及びインポート配列からフレームワーク（ＦＲ）残基を選択し組み合わせることができる。

【００４２】

加えて、本発明の方法に使用されるヒトＩＬ－２３に特異的な抗体は、ヒト生殖系列軽鎖フレームワークを含み得る。特定の実施形態では、軽鎖生殖系列配列は、Ａ１、Ａ１０、Ａ１１、Ａ１４、Ａ１７、Ａ１８、Ａ１９、Ａ２、Ａ２０、Ａ２３、Ａ２６、Ａ２７、Ａ３、Ａ３０、Ａ５、Ａ７、Ｂ２、Ｂ３、Ｌ１、Ｌ１０、Ｌ１１、Ｌ１２、Ｌ１４、Ｌ１５、Ｌ１６、Ｌ１８、Ｌ１９、Ｌ２、Ｌ２０、Ｌ２２、Ｌ２３、Ｌ２４、Ｌ２５、Ｌ４／１８ａ、Ｌ５、Ｌ６、Ｌ８、Ｌ９、Ｏ１、Ｏ１１、Ｏ１２、Ｏ１４、Ｏ１８、Ｏ２、Ｏ４、及びＯ８を含むが、これらに限定されない、ヒトＶＫ配列から選択される。ある特定の実施形態では、本軽鎖ヒト生殖系列フレームワークは、Ｖ１－１１、Ｖ１－１３、Ｖ１－１６、Ｖ１－１７、Ｖ１－１８、Ｖ１－１９、Ｖ１－２、Ｖ１－２０、Ｖ１－２２、Ｖ１－３、Ｖ１－４、Ｖ１－５、Ｖ１－７、Ｖ１－９、Ｖ２－１、Ｖ２－１１、Ｖ２－１３、Ｖ２－１４、Ｖ２－１５、Ｖ２－１７、Ｖ２－１９、Ｖ２－６、Ｖ２－７、Ｖ２－８、Ｖ３－２、Ｖ３－３、Ｖ３－４、Ｖ４－１、Ｖ４－２、Ｖ４－３、Ｖ４－４、Ｖ４－６、Ｖ５－１、Ｖ５－２、Ｖ５－４、及びＶ５－６から選択される。

【００４３】

他の実施形態では、本発明の方法に使用されるヒトＩＬ－２３に特異的な抗体は、ヒト生殖細胞系列重鎖フレームワークを含み得る。特定の実施形態では、本重鎖ヒト生殖系列フレームワークは、ＶＨ１－１８、ＶＨ１－２、ＶＨ１－２４、ＶＨ１－３、ＶＨ１－４５、ＶＨ１－４６、ＶＨ１－５８、ＶＨ１－６９、ＶＨ１－８、ＶＨ２－２６、ＶＨ２－５、ＶＨ２－７０、ＶＨ３－１１、ＶＨ３－１３、ＶＨ３－１５、ＶＨ３－１６、ＶＨ３－２０、ＶＨ３－２１、ＶＨ３－２３、ＶＨ３－３０、ＶＨ３－３３、ＶＨ３－３５、ＶＨ３－３８、ＶＨ３－４３、ＶＨ３－４８、ＶＨ３－４９、ＶＨ３－５３、ＶＨ３－６４、ＶＨ３－６６、ＶＨ３－７、ＶＨ３－７２、ＶＨ３－７３、ＶＨ３－７４、ＶＨ３－９、ＶＨ４－２８、ＶＨ４－３１、ＶＨ４－３４、ＶＨ４－３９、ＶＨ４－４、ＶＨ４－５９、ＶＨ４－６１、ＶＨ５－５１、ＶＨ６－１、及びＶＨ７－８１から選択される。

【００４４】

特定の実施形態では、軽鎖可変領域及び／又は重鎖可変領域は、フレームワーク領域、又はフレームワーク領域の少なくとも一部分（例えば、ＦＲ２及びＦＲ３などの２又は３つの小領域を含む）を含む。ある特定の実施形態では、少なくともＦＲＬ１、ＦＲＬ２、ＦＲＬ３、又はＦＲＬ４は、完全ヒトである。他の実施形態では、少なくともＦＲＨ１、ＦＲＨ２、ＦＲＨ３、又はＦＲＨ４は、完全ヒトである。いくつかの実施形態では、少なくともＦＲＬ１、ＦＲＬ２、ＦＲＬ３、又はＦＲＬ４は、生殖系列配列（例えば、ヒト生殖系列）であるか、又は特定のフレームワークのためのヒトコンセンサス配列（上述の既知のヒトＩｇ配列の供給源で容易に入手可能である）を含む。他の実施形態では、少なくともＦＲＨ１、ＦＲＨ２、ＦＲＨ３、又はＦＲＨ４は、生殖系列配列（例えば、ヒト生殖系列）であるか、又は特定のフレームワークのためのヒトコンセンサス配列を含む。好ましい実施形態では、フレームワーク領域は、完全なヒトフレームワーク領域である。

【００４５】

本発明の抗体のヒト化又は操作は、Ｗｉｎｔｅｒ（Ｊｏｎｅｓ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ３２１：５２２（１９８６）、Ｒｉｅｃｈｍａｎｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ３３２：３２３（１９８８）、Ｖｅｒｈｏｅｙｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ ２３９：１５３４（１９８８））、Ｓｉｍｓ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１５

１：２２９６（１９９３）、Ｃｈｏｔｈｉａ ａｎｄ Ｌｅｓｋ，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１９６：９０１（１９８７），Ｃａｒｔｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．８９：４２８５（１９９２）、Ｐｒｅｓｔａ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１５１：２６２３（１９９３）、米国特許第５７２３３２３号、同第５９７６８６２号、同第５８２４５１４号、同第５８１７４８３号、同第５８１４４７６号、同第５７６３１９２号、同第５７２３３２３号、同第５，７６６８８６号、同第５７１４３５２号、同第６２０４０２３号、同第６１８０３７０号、同第５６９３７６２号、同第５５３０１０１号、同第５５８５０８９号、同第５２２５５３９号、同第４８１６５６７号、国際出願第ＵＳ９８／１６２８０号、同第ＵＳ９６／１８９７８号、同第ＵＳ９１／０９６３０号、同第ＵＳ９１／０５９３９号、同第ＵＳ９４／０１２３４号、国際出願第ＧＢ８９／０１３３４号、同第ＧＢ９１／０１１３４号、同第ＧＢ９２／０１７５５号、国際公開第９０／１４４４３号、同第９０／１４４２４号、同第９０／１４４３０号、欧州特許第２２９２４６号（各々参照により全体が明細書に組み込まれ、その中で引用される文献を含む）に記載されるものなどであるが、これらに限定されない、任意の既知の方法を使用して行うことができる。

【００４６】

ある特定の実施形態では、抗体は、改変された（例えば、変異を導入された）Ｆｃ領域を含む。例えば、いくつかの実施形態では、Ｆｃ領域は、抗体のエフェクター機能を低減又は増強するように改変されている。いくつかの実施形態では、Ｆｃ領域は、ＩｇＭ、ＩｇＡ、ＩｇＧ、ＩｇＥ、又は他のアイソタイプから選択されるアイソタイプである。あるいは、又は加えて、アミノ酸修飾と、ＩＬ－２３結合分子のＦｃ領域のＣ１ｑ結合及び／又は補体依存性細胞毒性機能を変更する１つ又は２つ以上の更なるアミノ酸修飾とを組み合わせることが有用であり得る。特に関心のある出発ポリペプチドは、Ｃ１ｑに結合するものであってもよく、補体依存性細胞毒性（complement dependent cytotoxicity、ＣＤＣ）を示すものである。既存のＣ１ｑ結合活性を有し、任意選択で、ＣＤＣを媒介する能力を更に有するポリペプチドは、これらの活性のうちの一方又は両方が増進するように修飾されてもよい。Ｃ１ｑを改変する、かつ／又はその補体依存性細胞傷害機能を修飾するアミノ酸修飾は、例えば、参照により本明細書に組み込まれる国際公開第００４２０７２号に記載されている。

【００４７】

上記に開示されるように、例えば、Ｃ１ｑ結合及び／又はＦｃγＲ結合を修飾し、それにより、補体依存性細胞毒性（ＣＤＣ）活性及び／又は抗体依存性細胞媒介性細胞毒性（antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity、ＡＤＣＣ）活性を変化させることによって、変更されたエフェクター機能を有する本発明のヒトＩＬ－２３に特異的な抗体のＦｃ領域を設計することができる。「エフェクター機能」は、（例えば、対象における）生物学的活性を活性化する又は低減させる役割を果たす。エフェクター機能の例としては、Ｃ１ｑ結合、ＣＤＣ、Ｆｃ受容体結合、ＡＤＣＣ、貪食作用、細胞表面受容体（例えば、Ｂ細胞受容体、ＢＣＲ）のダウンレギュレーションなどが挙げられるが、これらに限定されない。かかるエフェクター機能は、Ｆｃ領域が、結合ドメイン（例えば、抗体可変ドメイン）と結合することを必要とする場合があり、多種多用な試験法（例えば、Ｆｃ結合アッセイ、ＡＤＣＣアッセイ、ＣＤＣアッセイなど）を使用して評価することができる。

【００４８】

例えば、改善されたＣ１ｑ結合及び改善されたＦｃγＲＩＩＩ結合を有する（例えば、改善されたＡＤＣＣ活性及び改善されたＣＤＣ活性の両方を有する）ヒトＩＬ－２３（又は抗ＩＬ－２３）抗体の変異体Ｆｃ領域を生成することができる。あるいは、エフェクター機能を低減又は除去することが所望である場合、変異体Ｆｃ領域は、ＣＤＣ活性を低減させるよう及び／又はＡＤＣＣ活性を低減させるよう修飾することができる。他の実施形態では、これらの活性のうちの１つのみが増強されてもよく、任意選択で、同時に他の活性が低減されてもよい（例えば、改善されたＡＤＣＣ活性と低減されたＣＤＣ活性を有す

るＦｃ領域変異体、及びこの逆のＦｃ領域変異体を生成するため）。
【００４９】
Ｆｃ変異は、胎児性Ｆｃ受容体（neonatal Fc receptor、ＦｃＲｎ）との相互作用を改変し、それらの薬物動態特性を改善するように遺伝子を操作して、導入することもできる。ＦｃＲｎへの結合を改善したヒトＦｃ変異体の収集は、説明されている（Ｓｈｉｅｌｄｓ ｅｔ ａｌ．，（２００１）．Ｈｉｇｈ ｒｅｓｏｌｕｔｉｏｎ ｍａｐｐｉｎｇ ｏｆ ｔｈｅ ｂｉｎｄｉｎｇ ｓｉｔｅ ｏｎ ｈｕｍａｎ ＩｇＧ１ ｆｏｒ ＦｃγＲＩ，ＦｃγＲＩＩ、ＦｃγＲＩＩＩ，ａｎｄ ＦｃＲｎ ａｎｄ ｄｅｓｉｇｎ ｏｆ ＩｇＧ１ ｖａｒｉａｎｔｓ ｗｉｔｈ ｉｍｐｒｏｖｅｄ ｂｉｎｄｉｎｇ ｔｏ ｔｈｅ ＦＣγＲ、Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７６：６５９１－６６０４）。
【００５０】
別のタイプのアミノ酸置換は、ヒトＩＬ－２３に特異的な抗体のＦｃ領域のグリコシル化パターンを改変するように働く。Ｆｃ領域のグリコシル化は、典型的に、Ｎ結合型又はＯ結合型のいずれかである。Ｎ結合型は、アスパラギン残基の側鎖への炭水化物部分の結合を指す。Ｏ結合型グリコシル化は、ヒドロキシアミノ酸、最も一般的にはセリン又はスレオニンへの糖類、Ｎ－アセチルガラクトサミン、ガラクトース、又はキシロースのうちの１つの結合を指すが、５－ヒドロキシプロリン又は５－ヒドロキシリジンが使用される場合もある。アスパラギン側鎖ペプチド配列への炭水化物部分の酵素的結合のための認識配列は、アスパラギン－Ｘ－セリン及びアスパラギン－Ｘ－スレオニンであり、ここで、Ｘは、プロリン以外の任意のアミノ酸である。このため、ポリペプチド中にこれらのいずれかのペプチド配列が存在すると、潜在的なグリコシル化部位がもたらされる。
【００５１】
グリコシル化パターンは、例えば、ポリペプチドに見出される１つ又は２つ以上のグリコシル化部位を欠失させること、及び／又はポリペプチド中に存在しない１つ又は２つ以上のグリコシル化部位を付加することによって改変され得る。ヒトＩＬ－２３に特異的な抗体のＦｃ領域へのグリコシル化部位の付加は、上記のトリペプチド配列のうちの１つ又は２つ以上を含むようにアミノ酸配列を改変することによって首尾よく達成される（Ｎ結合型グリコシル化部位の場合）。代表的なグリコシル化変異体は、重鎖の残基Ａｓｎ２９７のアミノ酸置換を有する。この改変は、元のポリペプチド配列への１つ又は２つ以上のセリン又はスレオニン残基の付加、又はこれらによる置換によって行われてもよい（Ｏ結合型グリコシル化部位の場合）。加えて、Ａｓｎ ２９７をＡｌａに変更すると、グリコシル化部位の１つを除去することができる。
【００５２】
ある特定の実施形態では、本発明のヒトＩＬ－２３に特異的な抗体は、ＧｎＴ ＩＩＩがＧｌｃＮＡｃをヒトＩＬ－２３抗体に付加するように、ベータ（１，４）－Ｎ－アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼＩＩＩ（ＧｎＴ ＩＩＩ）を発現する細胞において発現される。かかる様式で抗体を産生するための方法は、国際公開第９９５４３４２号、同第０３０１１８７８号、特開第２００３０００３０９７（Ａ１）号、及びＵｍａｎａ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，１７：１７６－１８０，Ｆｅｂ．１９９９に提供されており、これらは全て、参照によりそれらの全体が本明細書に明確に組み込まれる。
【００５３】
抗ＩＬ－２３抗体はまた、任意選択で、本明細書に記載及び／又は当該技術分野において既知であるように、ヒト抗体のレパートリーを生成することができるトランスジェニック動物（例えば、マウス、ラット、ハムスター、非ヒト霊長類など）の免疫化により生じる場合もある。ヒト抗ＩＬ－２３抗体を産生する細胞は、本明細書に記載の方法のような好適な方法を使用して、かかる動物から単離し、不死化してもよい。
【００５４】
ヒト抗原に結合するヒト抗体のレパートリーを産生することができるトランスジェニックマウスは、既知の方法（例えば、これらに限定されないが、各々参照により全体が本明

細書に組み込まれる、Ｌｏｎｂｅｒｇらに発行された米国特許第５，７７０，４２８号、同第５，５６９，８２５号、同第５，５４５，８０６号、同第５，６２５，１２６号、同第５，６２５，８２５号、同第５，６３３，４２５号、同第５，６６１，０１６号、及び同第５，７８９，６５０号、Ｊａｋｏｂｏｖｉｔｓらの国際公開第９８／５０４３３号、Ｊａｋｏｂｏｖｉｔｓらの国際公開第９８／２４８９３号、Ｌｏｎｂｅｒｇらの国際公開第９８／２４８８４号、Ｌｏｎｂｅｒｇらの国際公開第９７／１３８５２号、Ｌｏｎｂｅｒｇらの国際公開第９４／２５５８５号、Ｋｕｃｈｅｒｌａｐａｔｅらの国際公開第９６／３４０９６号、Ｋｕｃｈｅｒｌａｐａｔｅらの欧州特許第０４６３１５１（Ｂ１）号、Ｋｕｃｈｅｒｌａｐａｔｅらの欧州特許０７１０７１９（Ａ１）号、Ｓｕｒａｎｉらの米国特許第５，５４５，８０７号、Ｂｒｕｇｇｅｍａｎｎらの国際公開第９０／０４０３６号、Ｂｒｕｇｇｅｍａｎｎらの欧州特許第０４３８４７４（Ｂ１）号、Ｌｏｎｂｅｒｇらの欧州特許第０８１４２５９（Ａ２）号、Ｌｏｎｂｅｒｇらの英国特許第２２７２４４０（Ａ）号、Ｌｏｎｂｅｒｇ ｅｔ ａｌ．Ｎａｔｕｒｅ ３６８：８５６－８５９（１９９４），Ｔａｙｌｏｒ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．６（４）５７９－５９１（１９９４）、Ｇｒｅｅｎ ｅｔ ａｌ，Ｎａｔｕｒｅ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ ７：１３－２１（１９９４）、Ｍｅｎｄｅｚ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ １５：１４６－１５６（１９９７）、Ｔａｙｌｏｒ ｅｔ ａｌ．，Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ２０（２３）：６２８７－６２９５（１９９２）、Ｔｕａｉｌｌｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ ９０（８）３７２０－３７２４（１９９３）、Ｌｏｎｂｅｒｇ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔ Ｒｅｖ Ｉｍｍｕｎｏｌ １３（１）：６５－９３（１９９５）、及びＦｉｓｈｗａｌｄ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ １４（７）：８４５－８５１（１９９６））によって生成することができる。概して、これらのマウスは、機能的に再構成された、又は機能的な再構成を受けることができる少なくとも１つのヒト免疫グロブリン遺伝子座に由来するＤＮＡを含む、少なくとも１つの導入遺伝子を含む。かかるマウスの内因性免疫グロブリン遺伝子座を破壊又は欠失させて、マウスの、内因性遺伝子によりコードされている抗体の産生能を除去することができる。

【００５５】

類似のタンパク質又は断片への特異的結合についての抗体のスクリーニングは、ペプチドディスプレイライブラリを使用して首尾よく達成することができる。本方法は、所望の機能又は構造をもつ個々のメンバーについてペプチドの大規模コレクションをスクリーニングすることを含む。ペプチドディスプレイライブラリの抗体スクリーニングは当該技術分野において周知である。ディスプレイされたペプチド配列は、３～５０００又はそれ以上のアミノ酸長、高頻度で５～１００アミノ酸長、多くの場合、約８～２５アミノ酸長であることができる。ペプチドライブラリを作成する直接化学合成法に加えて、いくつかの組換えＤＮＡ方法も記述されている。１つのタイプは、バクテリオファージ又は細胞の表面上でのペプチド配列のディスプレイを含む。各バクテリオファージ又は細胞は、特定のディスプレイされたペプチド配列をコードするヌクレオチド配列を含有する。かかる方法は、国際公開第９１／１７２７１号、同第９１／１８９８０号、同第９１／１９８１８号、及び同第９３／０８２７８号に記載されている。

【００５６】

ペプチドライブラリを作成するための他のシステムは、インビトロでの化学合成法及び組換え法の両方の態様を有する。国際公開第９２／０５２５８号、同第９２／１４８４３号、及び同第９６／１９２５６号を参照されたい。米国特許第５，６５８，７５４号及び同第５，６４３，７６８号も参照されたい。ペプチドディスプレイライブラリ、ベクター、及びスクリーニングキットは、Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ（Ｃａｒｌｓｂａｄ，ＣＡ）及びＣａｍｂｒｉｄｇｅ ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ（Ｃａｍｂｒｉｄｇｅｓｈｉｒｅ，ＵＫ）などの供給業者から市販されている。例えば、Ｅｎｚｏｎに譲渡された米国特許第４７０４６９２号、同第４９３９６６６号、同第４９４６７７８号、同第５２６０２０３号、同第５４５５０３０号、同第５５１８８８９号、同第５５３４６２１

号、同第５６５６７３０号、同第５７６３７３３号、同第５７６７２６０号、同第５８５６４５６号、Ｄｙａｘに譲渡された米国特許第５２２３４０９号、同第５４０３４８４号、同第５５７１６９８号、同第５８３７５００号、Ａｆｆｙｍａｘに譲渡された米国特許第５４２７９０８号、同第５５８０７１７号、Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓに譲渡された米国特許第５８８５７９３号、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈに譲渡された米国特許第５７５０３７３号、Ｘｏｍａに譲渡された米国特許第５６１８９２０号、同第５５９５８９８号、同第５５７６１９５号、同第５６９８４３５号、同第５６９３４９３号、同第５６９８４１７号、上記のＣｏｌｌｉｇａｎ、上記のＡｕｓｕｂｅｌ、又は上記のＳａｍｂｒｏｏｋを参照されたい。上記特許及び刊行物は各々、参照により全体が本明細書に組み込まれる。

【００５７】

本発明の方法に使用される抗体は、このような抗体を乳中に産生するヤギ、ウシ、ウマ、ヒツジ、ウサギなどのトランスジェニック動物又は哺乳動物を提供するために、核酸をコードする少なくとも１つの抗ＩＬ２３抗体を使用して調製することもできる。かかる動物を、既知の方法を使用して提供することができる。例えば、限定されるものではないが、各々参照により全体が本明細書に組み込まれる、米国特許第５，８２７，６９０号、同第５，８４９，９９２号、同第４，８７３，３１６号、同第５，８４９，９９２号、同第５，９９４，６１６号、同第５，５６５，３６２号、同第５，３０４，４８９号などを参照されたい。

【００５８】

本発明の方法に使用される抗体は、広範囲にわたる親和性（K_D）でヒトＩＬ－２３に結合することができる。好ましい実施形態では、ヒトｍＡｂは、任意選択で、高い親和性でヒトＩＬ－２３に結合することができる。例えば、ヒトｍＡｂは、ヒトＩＬ－２３を約10^{-7}Ｍ以下、例えば、限定されないが、０．１～９．９（又はその中の任意の範囲若しくは値）×10^{-7}、10^{-8}、10^{-9}、10^{-10}、10^{-11}、10^{-12}、10^{-13}、又はその中の任意の範囲若しくは値などのK_Dで結合することができる。

【００５９】

抗原に対する抗体の親和性又は結合活性は、任意の好適な方法を用いて実験により求めることができる。（例えば、Ｂｅｒｚｏｆｓｋｙ，ｅｔ ａｌ．，「Ａｎｔｉｂｏｄｙ－Ａｎｔｉｇｅｎ Ｉｎｔｅｒａｃｔｉｏｎｓ，」Ｆｕｎｄａｍｅｎｔａｌ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，Ｐａｕｌ，Ｗ．Ｅ．，Ｅｄ．，Ｒａｖｅｎ Ｐｒｅｓｓ：Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ＮＹ（１９８４）、Ｋｕｂｙ，Ｊａｎｉｓ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，Ｗ．Ｈ．Ｆｒｅｅｍａｎ ａｎｄ Ｃｏｍｐａｎｙ：Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ＮＹ（１９９２）、及び本明細書に記載される方法を参照されたい）。特定の抗体抗原相互作用について測定される親和性は、異なる条件（例えば、塩濃度、ｐＨ）下で測定された場合に異なることができる。したがって、親和性及び他の抗原結合パラメータ（例えば、K_D、K_a、K_d）の測定は、好ましくは、抗体及び抗原の標準化溶液、及び本明細書で記載される緩衝剤などの標準化緩衝剤を用いて行われる。

【００６０】

核酸分子

本明細書に開示される他の配列の中でも、例えば、本明細書に記載される軽鎖若しくは重鎖可変又はＣＤＲ領域のうちの少なくとも１つの隣接アミノ酸の少なくとも７０～１００％をコードするヌクレオチド配列、特定の断片、変異体、若しくはそれらのコンセンサス配列、又はこれらの配列のうちの少なくとも１つを含む寄託ベクターなどの本明細書に提供される情報を使用して、少なくとも１つの抗ＩＬ－２３抗体をコードする本発明の核酸分子は、本明細書に記載されるか又は当該技術において既知の方法を使用して得ることができる。

【００６１】

本発明の核酸分子は、ｍＲＮＡ、ｈｎＲＮＡ、ｔＲＮＡ、若しくは任意の他の形態などのＲＮＡの形態、又はクローニングにより得られる若しくは合成的に産生されるｃＤＮＡ

及びゲノムＤＮＡが挙げられるが、これらに限定されないＤＮＡの形態、又はこれらの任意の組み合わせであってもよい。ＤＮＡは、３本鎖、２本鎖若しくは１本鎖、又はこれらの任意の組み合わせであってもよい。ＤＮＡ又はＲＮＡの少なくとも１本の鎖の任意の部分は、センス鎖としても知られるコード鎖であってもよいし、又はアンチセンス鎖と呼ばれる、非コード鎖であってもよい。

【００６２】

本発明の方法に使用される単離された核酸分子には、任意選択で１つ又は２つ以上のイントロン、例えば、限定されないが、少なくとも１つの重鎖若しくは軽鎖のＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及び／又はＣＤＲ３などの少なくとも１つのＣＤＲの少なくとも１つの特定の部分を有するオープンリーディングフレーム（open reading frame、ＯＲＦ）を含む核酸分子、抗ＩＬ－２３抗体又は可変領域のコード配列を含む核酸分子、並びに上述のものとは実質的に異なるヌクレオチド配列を含むが、遺伝子コードの縮重のために、本明細書に記載される及び／又は当該技術分野で既知である少なくとも１つの抗ＩＬ－２３抗体を依然としてコードする核酸分子を含み得る。当然のことながら、遺伝子コードは、当該技術分野において周知である。したがって、本発明の方法で使用される特異的な抗ＩＬ－２３抗体をコードするそのような変性核酸変異体を作製することは、当業者には日常的作業であろう。例えば、上記のＡｕｓｕｂｅｌらを参照されたい。かかる核酸変異体は、本発明に含まれる。単離された核酸分子の非限定的な例としては、それぞれ、ＨＣ　ＣＤＲ１、ＨＣ　ＣＤＲ２、ＨＣ　ＣＤＲ３、ＬＣ　ＣＤＲ１、ＬＣ　ＣＤＲ２、及びＬＣ　ＣＤＲ３をコードする核酸が挙げられる。

【００６３】

本明細書に記載されるように、抗ＩＬ－２３抗体をコードする核酸を含む核酸分子としては、それ自体で抗体断片のアミノ酸配列をコードするもの、抗体の全長若しくは抗体の一部分をコードする配列、抗体、断片若しくは部分のコード配列、並びに追加の配列、例えば、少なくとも１つのイントロンなど、前述の追加のコード配列を伴って、又は伴わずに、非コード５’及び３’配列、例えば、スプライシング及びポリアデニル化シグナル（例えば、ｍＲＮＡのリボソーム結合及び安定性）を含む、転写、ｍＲＮＡプロセシングにおいて役割を果たす転写された非翻訳配列を含むが、これに限定されない、追加の非コード配列と共に、少なくとも１つのシグナルリーダー若しくは融合ペプチドのコード配列、追加のアミノ酸、例えば、追加の機能を提供するアミノ酸をコードする追加のコード配列を挙げることができるが、これらに限定されない。したがって、抗体をコードする配列はマーカー配列に融合させることができ、例えば、マーカー配列は、これを融合させた抗体断片又は部分を含む抗体の精製を促進するペプチドをコードする配列である。

【００６４】

本明細書に記載のポリヌクレオチドに選択的にハイブリダイズするポリヌクレオチド

本発明の方法は、本明細書に開示されるポリヌクレオチドに対して、選択的なハイブリダイゼーション条件下でハイブリダイズする単離された核酸を使用する。したがって、本実施形態のポリヌクレオチドは、かかるポリヌクレオチドを含む核酸を単離、検出、及び／又は定量するために使用することができる。例えば、本発明のポリヌクレオチドを使用して、寄託されたライブラリにおける部分長又は完全長クローンを同定、単離、又は増幅することができる。いくつかの実施形態においては、ポリヌクレオチドは、単離された、又はそうでなければヒト若しくは哺乳動物の核酸ライブラリのｃＤＮＡに相補的な、ゲノム配列又はｃＤＮＡ配列である。

【００６５】

任意選択で、ポリヌクレオチドは、抗体の少なくとも一部分をコードする。ポリヌクレオチドは、本発明の抗体をコードするポリヌクレオチドに対する選択的ハイブリダイゼーションに利用することができる核酸配列を包含する。例えば、各々参照により全体が本明細書に組み込まれる、上記のＡｕｓｕｂｅｌ、上記のＣｏｌｌｉｇａｎを参照されたい。

【００６６】

核酸の構築

単離された核酸は、当該技術分野において周知であるように、（ａ）組換え方法、（ｂ）合成技術、（ｃ）精製技術、及び／又は（ｄ）これらの組み合わせを使用して作製することができる。

【００６７】

核酸には、本発明のポリヌクレオチドに加えて、都合よく配列を含ませることができる。例えば、１つ又は２つ以上のエンドヌクレアーゼ制限部位を含むマルチクローニングサイトを核酸に挿入して、ポリヌクレオチドの単離に役立てることができる。また、翻訳可能な配列を挿入して、本発明の翻訳されたポリヌクレオチドの単離に役立てることができる。例えば、ヘキサヒスチジンマーカー配列は、本発明のタンパク質を精製するのに便利な手段を提供する。本発明の核酸（コード配列を除く）は、任意選択で、本発明のポリヌクレオチドのクローニング及び／又は発現のためのベクター、アダプター、又はリンカーである。

【００６８】

かかるクローニング配列及び／又は発現配列に追加の配列を付加して、クローニング及び／又は発現におけるそれらの機能を最適化すること、ポリヌクレオチドの単離に役立てること、又は細胞へのポリヌクレオチドの導入を改善することができる。クローン化ベクター、発現ベクター、アダプター、及びリンカーの使用は、当該技術分野において周知である。（例えば、上記のＡｕｓｕｂｅｌ、又は上記のＳａｍｂｒｏｏｋを参照されたい）

【００６９】

核酸を構築するための組換え方法

ＲＮＡ、ｃＤＮＡ、ゲノムＤＮＡ、又はこれらの任意の組み合わせなどの単離された核酸組成物は、当業者に既知の任意の数のクローニング方法を用いて生物源から得ることができる。いくつかの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドに対してストリンジェントな条件下で選択的にハイブリダイズするオリゴヌクレオチドプローブが、ｃＤＮＡ又はゲノムＤＮＡライブラリ内の所望の配列の同定に使用される。ＲＮＡの単離、並びにｃＤＮＡ及びゲノムライブラリの構築は、当業者には周知である。（例えば、上記のＡｕｓｕｂｅｌ、又は上記のＳａｍｂｒｏｏｋを参照されたい）

【００７０】

組換え発現カセット

本発明は核酸を含む組換え発現カセットを使用する。核酸配列、例えば本発明の方法に使用される抗体をコードするｃＤＮＡ又はゲノム配列を使用して、少なくとも１つの所望の宿主細胞に導入することができる組換え発現カセットを構築することができる。組換え発現カセットは、典型的には、意図される宿主細胞においてポリヌクレオチドの転写を導く、転写開始調節配列に操作可能に連結される、ポリヌクレオチドを含む。異種及び非異種（すなわち、内因性）プロモータの両方を利用して、核酸の発現を導くことができる。

【００７１】

いくつかの実施形態では、プロモータ、エンハンサ、又は他の要素として機能する単離された核酸を、ポリヌクレオチドの発現を上方又は下方調節するために、本発明のポリヌクレオチドの非異種形の適切な位置（上流、下流、又はイントロン内）に導入することができる。例えば、変異、欠失、及び／又は置換により、インビボ又はインビトロで内因性プロモータを変化させることができる。

【００７２】

ベクター及び宿主細胞

本発明はまた、単離された核酸分子を含むベクター、組換えベクターを用いて遺伝子工学処理された宿主細胞、及び当該技術分野において周知の組換え技術による少なくとも１つの抗ＩＬ－２３抗体の産生に関する。例えば、各々参照により全体が本明細書に組み込まれる、上記のＳａｍｂｒｏｏｋら、上記のＡｕｓｕｂｅｌらを参照されたい。

【００７３】

抗体の精製

抗ＩＬ－２３抗体は、プロテインＡ精製、硫酸アンモニウム又はエタノール沈殿、酸抽

出、陰イオン又は陽イオン交換クロマトグラフィ、ホスホセルロースクロマトグラフィ、疎水性相互作用クロマトグラフィ、親和性クロマトグラフィ、ヒドロキシルアパタイトクロマトグラフィ及びレクチンクロマトグラフィが挙げられるがこれらに限定されない周知の方法により、組換え細胞培養物から回収し、精製することができる。高速液体クロマトグラフィ（「ＨＰＬＣ」）を精製に利用することもできる。例えば、各々参照により全体が本明細書に組み込まれる、Ｃｏｌｌｉｇａｎ，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ又はＣｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｓｃｉｅｎｃｅ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，ＮＹ，ＮＹ（１９９７－２００１）の、例えば、第１、４、６、８、９、１０章を参照されたい。

【００７４】

本発明の方法に使用される抗体には、天然に精製された産物、化学合成工程の産物、並びに例えば、酵母、高等植物、昆虫、及び哺乳動物細胞を含む、真核宿主から組換え技術により生産された産物が含まれる。組換え生産工程において利用される宿主に応じて、抗体は、グリコシル化されてもグリコシル化されなくてもよいが、グリコシル化されるのが好ましい。かかる方法は、全て参照により全体が本明細書に組み込まれる、上記のＳａｍｂｒｏｏｋ、セクション１７．３７～１７．４２、上記のＡｕｓｕｂｅｌ、第１０、１２、１３、１６、１８、及び２０章、上記のＣｏｌｌｉｇａｎ，Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｓｃｉｅｎｃｅ、第１２～１４章などの多くの標準的な実験室マニュアルに記載されている。

【００７５】

抗ＩＬ－２３抗体。

本発明による抗ＩＬ－２３抗体は、抗体に組み込むことができる、免疫グロブリン分子の少なくとも一部、例えば、限定されないが、少なくとも１つのリガンド結合部分（ligand binding portion、ＬＢＰ）、例えば、限定されないが、重鎖若しくは軽鎖の相補性決定領域（ＣＤＲ）又はそのリガンド結合部分、重鎖又は軽鎖可変領域、フレームワーク領域（例えば、ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３、ＦＲ４、又はそれらの断片、更に任意選択的に、少なくとも１つの置換、挿入、又は欠失を含む）、重鎖若しくは軽鎖定常領域（例えば、少なくとも１つのC_H1、ヒンジ１、ヒンジ２、ヒンジ３、ヒンジ４、C_H2、若しくはC_H3、又はそれらの断片、更に任意選択的に、少なくとも１つの置換、挿入、又は欠失を含む）、又はそれらの任意の部分を含む、任意のタンパク質又はペプチド含有分子を含む。抗体は、ヒト、マウス、ウサギ、ラット、げっ歯類、霊長類、又はこれらの任意の組み合わせなどであるが、これらに限定されない、任意の哺乳動物を含むか、又はそれに由来することができる。

【００７６】

本発明の方法に使用される単離された抗体は、任意の好適なポリヌクレオチドによってコードされる本明細書に開示される抗体のアミノ酸配列、又は任意の単離若しくは調製された抗体を含む。好ましくは、ヒト抗体又は抗原結合断片は、ヒトＩＬ－２３に結合し、それにより、タンパク質の少なくとも１つの生物学的活性を部分的又は実質的に中和する。少なくとも１つのＩＬ－２３タンパク質又は断片の少なくとも１つの生物学的活性を部分的に又は好ましくは実質的に中和する、抗体、又はその特定の部分若しくは変異体は、タンパク質又は断片に結合し、それによりＩＬ－２３受容体へのＩＬ－２３の結合を介して、又は他のＩＬ－２３依存性若しくは媒介型機序を介して、媒介される活性を阻害することができる。本明細書で使用する場合、「中和抗体」という用語は、アッセイに応じて、約２０～１２０％、好ましくは少なくとも約１０、２０、３０、４０、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００％又はそれ以上、ＩＬ－２３依存性活性を阻害できる抗体を指す。ＩＬ－２３依存性活性を阻害する抗ＩＬ－２３抗体の能力は、好ましくは、本明細書に記載され、かつ／又は当該技術分野において既知の、少なくとも１つの好適なＩＬ－２３タンパク質又は受容体アッセイによって評価される。ヒト抗体は、任意のクラス（ＩｇＧ、ＩｇＡ、ＩｇＭ、ＩｇＥ、ＩｇＤなど）又はアイソタイプのものであってもよく、カッパ又はラムダ軽鎖を含むことができる。一実施形態では、ヒト抗体は、ＩｇＧ重鎖又は規定

された断片、例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、又はＩｇＧ４（例えば、γ１、γ２、γ３、γ４）のうちの少なくとも１つのアイソタイプを含む。このタイプの抗体は、本明細書に記載され、かつ／又は当該技術分野において既知である、少なくとも１つのヒト軽鎖（例えば、ＩｇＧ、ＩｇＡ、及びＩｇＭ）導入遺伝子を含む、トランスジェニックマウス又は他の非ヒトトランスジェニック哺乳動物を利用することによって調製することができる。別の一実施形態では、抗ＩＬ－２３ヒト抗体は、ＩｇＧ１重鎖と、ＩｇＧ１軽鎖とを含む。

【００７７】

抗体は、少なくとも１つのＩＬ－２３タンパク質、サブユニット、断片、部分、又はそれらの任意の組み合わせに特異的な少なくとも１つの特定のエピトープに結合する。本少なくとも１つのエピトープは、タンパク質の少なくとも一部分を含む少なくとも１つの抗体結合領域を含むことができ、このエピトープは好ましくは、タンパク質の少なくとも１つの細胞外部分、可溶性部分、親水性部分、外側部分、又は細胞質部分で構成されている。

【００７８】

概して、ヒト抗体又は抗原結合断片は、少なくとも１つのヒト相補性決定領域（ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３）又は少なくとも１つの重鎖可変領域の変異体、及び少なくとも１つのヒト相補性決定領域（ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３）又は少なくとも１つの軽鎖可変領域の変異体を含む抗原結合領域を含む。ＣＤＲ配列は、ヒト生殖細胞系列型配列に由来するものでも、生殖細胞系列型配列に厳密に一致するものでもよい。例えば、元の非ヒトＣＤＲに由来する合成ライブラリからのＣＤＲを使用することができる。これらのＣＤＲは、元の非ヒト配列に由来する保存的置換の組込みによって形成され得る。別の特定の実施形態では、抗体又は抗原結合部分又は変異体は、対応するＣＤＲ１、２、及び／又は３のアミノ酸配列を有する少なくとも１つの軽鎖ＣＤＲ（すなわち、ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及び／又はＣＤＲ３）の少なくとも一部分を含む抗原結合領域を有することができる。

【００７９】

かかる抗体は、組換えＤＮＡ技術に関する従来技術を使用して抗体をコードする（すなわち、１つ又は２つ以上の）核酸分子を調製して発現させることによって、又は任意の他の好適な方法を使用することによって、従来技術を使用して抗体の種々の部分（例えば、ＣＤＲ、フレームワーク）を一緒に化学的に結合させることにより調製することができる。

【００８０】

抗ＩＬ－２３に特異的な抗体は、画定されたアミノ酸配列を有する重鎖又は軽鎖可変領域のうちの少なくとも１つを含むことができる。例えば、好ましい実施形態では、抗ＩＬ－２３抗体は、任意選択的に配列番号７のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域のうちの少なくとも１つ、及び／又は任意選択的に配列番号８のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域のうちの少なくとも１つを含む。例えば、好ましい実施形態では、抗ＩＬ－２３抗体は、任意選択的に配列番号９のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域のうちの少なくとも１つ、及び／又は任意選択的に配列番号１０のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域のうちの少なくとも１つを含む。ヒトＩＬ－２３に結合し、かつ、規定された重鎖又は軽鎖可変領域を含む抗体は、当該技術分野で既知及び／又は本明細書に記載の、ファージディスプレイ（Ｋａｔｓｕｂｅ，Ｙ．，ｅｔ　ａｌ．，Ｉｎｔ　Ｊ　Ｍｏｌ．Ｍｅｄ，１（５）：８６３－８６８（１９９８））又はトランスジェニック動物を採用する方法など、好適な方法を使用して調製することができる。例えば、機能的に再配列されたヒト免疫グロブリン重鎖導入遺伝子と、機能的な再配列を受けることが可能なヒト免疫グロブリン軽鎖遺伝子座からのＤＮＡを含む導入遺伝子と、を含むトランスジェニックマウスを、ヒトＩＬ－２３又はその断片で免疫化して抗体の生成を誘発することができる。所望である場合、抗体産生細胞を単離することができ、本明細書に記載され、かつ／又は当該技術分野において既知である、ハイブリドーマ又は他の不死化抗体産生細胞を調製することができる。あるいは

、抗体、特定の部分又は変異体は、好適な宿主細胞内で、コード核酸又はその一部分を使用して発現させることができる。

【００８１】

本発明はまた、本明細書に記載されるアミノ酸配列と実質的に同じである配列中のアミノ酸を含む抗体、抗原結合断片、免疫グロブリン鎖及びＣＤＲに関する。好ましくは、かかる抗体又は抗原結合断片及びかかる鎖若しくはＣＤＲを含む抗体は、高い親和性（例えば、約10^{-9}Ｍ以下のK_D）でヒトＩＬ－２３と結合することができる。本明細書に記載されている配列と実質的に同じであるアミノ酸配列としては、保存的アミノ酸置換並びにアミノ酸欠失及び／又は挿入を含む配列が挙げられる。保存的アミノ酸置換は、第１のアミノ酸のものに類似する化学的及び／又は物理的特性（例えば、電荷、構造、極性、疎水性／親水性）を有する第２のアミノ酸で、第１のアミノ酸を置換することを指す。保存的置換は、限定されるものではないが、１個のアミノ酸を、以下の群内の別のアミノ酸で置き換えることを含む：リジン（Ｋ）、アルギニン（Ｒ）、及びヒスチジン（Ｈ）；アスパラギン酸塩（Ｄ）及びグルタミン酸塩（Ｅ）；アスパラギン（Ｎ）、グルタミン（Ｑ）、セリン（Ｓ）、スレオニン（Ｔ）、チロシン（Ｙ）、Ｋ、Ｒ、Ｈ、Ｄ、及びＥ；アラニン（Ａ）、バリン（Ｖ）、ロイシン（Ｌ）、イソロイシン（Ｉ）、プロリン（Ｐ）、フェニルアラニン（Ｆ）、トリプトファン（Ｗ）、メチオニン（Ｍ）、システイン（Ｃ）、及びグリシン（Ｇ）；Ｆ、Ｗ、及びＹ；Ｃ、Ｓ、及びＴ。

【００８２】

アミノ酸コード

本発明の抗ＩＬ－２３抗体を構成するアミノ酸は、しばしば、略字表記される。アミノ酸表記は、当該技術分野においてよく理解されているように、その一文字表記、その三文字表記、名称、又は３つのヌクレオチドコドンによってアミノ酸を表記することにより示すことができる（Ａｌｂｅｒｔｓ，Ｂ．ら、「Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｂｉｏｌｏｇｙ　ｏｆ　Ｔｈｅ　Ｃｅｌｌ」第３版、Ｇａｒｌａｎｄ　Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ（１９９４）を参照されたい）。

【００８３】

【表１】

一文字表記	三文字表記	名称	3つのヌクレオチドコドン
A	Ala	アラニン	GCA、GCC、GCG、GCU
C	Cys	システイン	UGC、UGU
D	Asp	アスパラギン酸	GAC、GAU
E	Glu	グルタミン酸	GAA、GAG
F	Phe	フェニルアラニン	UUC、UUU
G	Gly	グリシン	GGA、GGC、GGG、GGU
H	His	ヒスチジン	CAC、CAU
I	Ile	イソロイシン	AUA、AUC、AUU
K	Lys	リジン	AAA、AAG
L	Leu	ロイシン	UUA、UUG、CUA、CUC、CUG、CUU
M	Met	メチオニン	AUG
N	Asn	アスパラギン	AAC、AAU
P	Pro	プロリン	CCA、CCC、CCG、CCU
Q	Gln	グルタミン	CAA、CAG
R	Arg	アルギニン	AGA、AGG、CGA、CGC、CGG、CGU
S	Ser	セリン	AGC、AGU、UCA、UCC、UCG、UCU
T	Thr	トレオニン	ACA、ACC、ACG、ACU
V	Val	バリン	GUA、GUC、GUG、GUU
W	Trp	トリプトファン	UGG
Y	Tyr	チロシン	UAC、UAU

【００８４】

本発明の方法に使用される抗ＩＬ－２３抗体は、本明細書で指定されるように、天然の突然変異又はヒトによる操作のいずれかによる、１つ又は２つ以上のアミノ酸の置換、欠失、又は付加を含み得る。

【００８５】

抗ＩＬ－２３抗体は、配列番号１、２、３、４、５、及び６のうちの少なくとも１つの隣接アミノ酸のうちの５つから全てから選択される少なくとも１つの部分、配列、又は組み合わせを含むことができるが、これらに限定されない。

【００８６】

ＩＬ－２３抗体又は特定の部分若しくは変異体としては、上記配列番号の少なくとも３～５個の隣接アミノ酸、上記の配列番号の５～１７個の隣接アミノ酸、上記の配列番号の５～１０個の隣接アミノ酸、上記の配列番号の５～１１個の隣接アミノ酸、上記の配列番号の５～７個の隣接アミノ酸、上記の配列番号の５～９個の隣接アミノ酸から選択される少なくとも１つの部分、配列、又は組み合わせが挙げられ得るが、これらに限定されない。

【００８７】

抗ＩＬ－２３抗体は、任意選択的に、上記配列番号の７０～１００％の少なくとも１つのポリペプチドを更に含むことができる。一実施形態では、免疫グロブリン鎖又はその部分（例えば、可変領域、ＣＤＲ）のアミノ酸配列は、上記の配列番号のうちの少なくとも１つの対応する鎖のアミノ酸配列と、約７０～１００％の同一性（例えば、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８

、９９、１００、又はこの中の任意の範囲若しくは値）を有する。例えば、軽鎖可変領域のアミノ酸配列を、上記の配列番号の配列と比較することができ、又は重鎖ＣＤＲ３のアミノ酸配列を、上記の配列番号と比較することができる。好ましくは、７０～１００％のアミノ酸同一性（すなわち、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、又はこの中の任意の範囲若しくは値）は、当該技術分野において既知の好適なコンピュータアルゴリズムを使用して決定される。

【００８８】

当該技術分野において既知の「同一性」とは、配列を比較することにより決定される、２つ若しくは３つ以上のポリペプチド配列間又は２つ若しくは３つ以上のポリヌクレオチド配列間の関係である。当該技術分野において、「同一性」とは、かかる配列のストリング間の一致によって決定される、ポリペプチド又はポリヌクレオチド配列間の配列関連性の程度も意味する。「同一性」及び「類似性」は、Ｃｏｍｐｕｔａｔｉｏｎａｌ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｌｅｓｋ，Ａ．Ｍ．，ｅｄ．，Ｏｘｆｏｒｄ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｐｒｅｓｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９８８、Ｂｉｏｃｏｍｐｕｔｉｎｇ：Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｃｓ ａｎｄ Ｇｅｎｏｍｅ Ｐｒｏｊｅｃｔｓ，Ｓｍｉｔｈ，Ｄ．Ｗ．，ｅｄ．，Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９３、Ｃｏｍｐｕｔｅｒ Ａｎａｌｙｓｉｓ ｏｆ Ｓｅｑｕｅｎｃｅ Ｄａｔａ，Ｐａｒｔ Ｉ，Ｇｒｉｆｆｉｎ，Ａ．Ｍ．，ａｎｄ Ｇｒｉｆｆｉｎ，Ｈ．Ｇ．，ｅｄｓ．，Ｈｕｍａｎａ Ｐｒｅｓｓ，Ｎｅｗ Ｊｅｒｓｅｙ，１９９４、Ｓｅｑｕｅｎｃｅ Ａｎａｌｙｓｉｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，ｖｏｎ Ｈｅｉｎｊｅ，Ｇ．，Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，１９８７、及びＳｅｑｕｅｎｃｅ Ａｎａｌｙｓｉｓ Ｐｒｉｍｅｒ，Ｇｒｉｂｓｋｏｖ，Ｍ．ａｎｄ Ｄｅｖｅｒｅｕｘ，Ｊ．，ｅｄｓ．，Ｍ Ｓｔｏｃｋｔｏｎ Ｐｒｅｓｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９１、並びにＣａｒｉｌｌｏ，Ｈ．，ａｎｄ Ｌｉｐｍａｎ，Ｄ．，Ｓｉａｍ Ｊ．Ａｐｐｌｉｅｄ Ｍａｔｈ．，４８：１０７３（１９８８）に記載されているものが挙げられるが、これらに限定されない、既知の方法によって容易に算出することができる。加えて、同一性の割合に関する値は、Ｖｅｃｔｏｒ ＮＴＩ Ｓｕｉｔｅ ８．０（Ｉｎｆｏｒｍａｘ，Ｆｒｅｄｅｒｉｃｋ，ＭＤ）の構成要素であるＡｌｉｇｎＸのデフォルト設定を用いて作成される、アミノ酸及びヌクレオチド配列アラインメントから得ることができる。

【００８９】

同一性を決定する好ましい方法は、試験される配列間で最大の一致度が得られるように設計される。同一性及び類似性を決定する方法は、公的に入手可能なコンピュータプログラムにおいて成文化（ｃｏｄｉｆｉｅｄ）されている。２つの配列間の同一性及び類似性を決定するための好ましいコンピュータプログラム方法は、ＧＣＧプログラムパッケージ（Ｄｅｖｅｒｅｕｘ，Ｊ．，ｅｔ ａｌ．，Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓｅａｒｃｈ １２（１）：３８７（１９８４）），ＢＬＡＳＴＰ，ＢＬＡＳＴＮ，ａｎｄ ＦＡＳＴＡ（Ａｔｓｃｈｕｌ，Ｓ．Ｆ．ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌｅｃ．Ｂｉｏｌ．２１５：４０３－４１０（１９９０））を含むが、これらに限定されるものではない。ＢＬＡＳＴ Ｘプログラムは、ＮＣＢＩ及び他のソース（ＢＬＡＳＴ Ｍａｎｕａｌ，Ａｌｔｓｃｈｕｌ，Ｓ．，ｅｔ ａｌ．，ＮＣＢＩＮＬＭ ＮＩＨ Ｂｅｔｈｅｓｄａ，Ｍｄ．２０８９４：Ａｌｔｓｃｈｕｌ，Ｓ．，ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２１５：４０３－４１０（１９９０）から公的に入手可能である。周知のＳｍｉｔｈ Ｗａｔｅｒｍａｎアルゴリズムも同一性を決定するために使用され得る。

【００９０】

ポリペプチド配列の比較に好ましいパラメータとしては、以下が挙げられる：

（１）アルゴリズム：Ｎｅｅｄｌｅｍａｎ ａｎｄ Ｗｕｎｓｃｈ，Ｊ．Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ．４８：４４３－４５３（１９７０）比較マトリックス：ＢＬＯＳＳＵＭ６２ ｆｒｏｍ Ｈｅｎｔｉｋｏｆｆ ａｎｄ Ｈｅｎｔｉｋｏｆｆ，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ，ＵＳＡ．８９：１０９１５－１０９１９（１９９２）、

ギャップペナルティ：１２

ギャップ長ペナルティ：４
これらのパラメータで有用なプログラムは、Ｇｅｎｅｔｉｃｓ Ｃｏｍｐｕｔｅｒ Ｇｒｏｕｐ，Ｍａｄｉｓｏｎ Ｗｉｓからの「ギャップ」プログラムとして公的に入手可能である。前述のパラメータは、ペプチド配列比較のためのデフォルトパラメータ（末端ギャップに関してペナルティがないのと同様に）である。
【００９１】
ポリヌクレオチド比較のための好ましいパラメータとしては、以下が挙げられる：
（１）アルゴリズム：Ｎｅｅｄｌｅｍａｎ ａｎｄ Ｗｕｎｓｃｈ，Ｊ．Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ．４８：４４３－４５３（１９７０）
比較マトリックス：一致＝＋１０、不一致＝０
ギャップペナルティ：５０
ギャップ長ペナルティ：３
Ｇｅｎｅｔｉｃｓ Ｃｏｍｐｕｔｅｒ Ｇｒｏｕｐ，Ｍａｄｉｓｏｎ Ｗｉｓからの「ギャップ」プログラムとして入手可能。これらは、核酸配列比較のデフォルトパラメータである。
【００９２】
例として、ポリヌクレオチド配列は、別の配列と同一であり得る、つまり、１００％同一であるか、又は参照配列と比較してある特定の整数までのヌクレオチド改変を含み得る。かかる改変は、少なくとも１つのヌクレオチドの欠失、置換（転移及び転換を含む）、又は挿入からなる群から選択され、この改変は、参照ヌクレオチド配列の５’若しくは３’末端位置で、又はこれらの末端位置の間のどこで生じてもよく、参照配列のヌクレオチド間に個々に、又は参照配列内の１つ又は２つ以上の隣接基のいずれかに分散していてもよい。ヌクレオチド改変の数は、配列中のヌクレオチドの総数に、対応する同一性パーセントの数値パーセント（１００で割ったもの）を乗じ、その積を配列中のヌクレオチドの総数から差し引くこと、又は、
ｎ．ｓｕｂ．ｎ．ｌｔｏｒｓｉｍ．ｘ．ｓｕｂ．ｎ－（ｘ．ｓｕｂ．ｎ．ｙ）によって決定され、
式中、ｎ．ｓｕｂ．ｎはヌクレオチド改変の数であり、ｘ．ｓｕｂ．ｎは配列中のヌクレオチドの総数であり、ｙは、例えば、７０％に対しては０．７０、８０％に対しては０．８０、８５％に対しては０．８５、９０％に対しては０．９０、９５％に対しては０．９５などであり、ｘ．ｓｕｂ．ｎとｙとの任意の整数ではない積は、ｘ．ｓｕｂ．ｎから差し引く前に最も近い整数に切り捨てる。
【００９３】
上記の配列番号をコードするポリヌクレオチド配列の改変は、このコード配列中にナンセンス、ミスセンス、又はフレームシフト突然変異を作り出し、それにより、かかる改変後にポリヌクレオチドによってコードされるポリペプチドを改変してもよい。同様に、ポリペプチド配列は、上記の配列番号の参照配列と同一であってもよく、すなわち、１００％同一であるか、又は同一性パーセントが１００％未満であるように、参照配列と比較してある特定の整数までのアミノ酸改変を含んでもよい。かかる改変は、少なくとも１つのアミノ酸の欠失、置換（保存的及び非保存的置換を含む）、又は挿入からなる群から選択され、この改変は、参照ポリペプチド配列のアミノ若しくはカルボキシ末端位置で、又はこれらの末端位置の間のどこで生じてもよく、参照配列のアミノ酸間に個々に、又は参照配列内の１つ又は２つ以上の隣接基のいずれかに分散していてもよい。所与の同一性％についてのアミノ酸変更の数は、上記配列番号中のアミノ酸の総数に、それぞれの同一性パーセントの数値パーセント（１００で割ったもの）を乗じ、その積を上記配列番号中のアミノ酸の総数から差し引くことにより、又は
ｎ．ｓｕｂ．ａ．ｌｔｏｒｓｉｍ．ｘ．ｓｕｂ．ａ－（ｘ．ｓｕｂ．ａ．ｙ）によって決定され、
式中、ｎ．ｓｕｂ．ａは、アミノ酸変更の数であり、ｘ．ｓｕｂ．ａは、上記配列番号中のアミノ酸の総数であり、ｙは、例えば、７０％に対しては０．７０、８０％に対して

は０．８０、８５％に対しては０．８５などであり、ｘ．ｓｕｂ．ａとｙとの整数ではない任意の積は、ｘ．ｓｕｂ．ａから差し引く前に最も近い整数に切り捨てる。

【００９４】

代表的な重鎖及び軽鎖可変領域の配列、並びにそれらの部分は、上記の配列番号に示される。本発明の抗体、又はその特定された変異体は、本発明の抗体から任意の数の隣接アミノ酸残基を含むことができ、その数は、抗ＩＬ－２３抗体における隣接残基数の１０～１００％からなる整数の群から選択される。

【００９５】

本発明の方法はまた、本明細書に記載されかつ／又は当該技術分野において既知であるように、天然に存在しない組成物、混合物、又は形態で提供される少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、又はそれ以上のその抗ＩＬ－２３抗体を含む、抗ＩＬ－２３抗体組成物を使用する。かかる組成物は、上記配列番号の隣接アミノ酸の７０～１００％、又はその特定の断片、ドメイン、若しくは変異体からなる群から選択される抗ＩＬ－２３抗体のアミノ酸配列の、少なくとも１つ又は２つの完全長、Ｃ及び／若しくはＮ末端欠失変異体、ドメイン、断片、又は特定の変異体を含む、天然に存在しない組成物を含む。好ましい抗ＩＬ－２３抗体組成物は、本明細書に記載される抗ＩＬ－２３抗体配列、例えば、上記配列番号の７０～１００％、又はその特定の断片、ドメイン、若しくは変異体の少なくとも１つのＣＤＲ又はＬＢＰ含有部分として、少なくとも１つ又は２つの完全長、断片、ドメイン、又は変異体を含む。更に好ましい組成物は、例えば、上記配列番号などの７０～１００％、又はその特定の断片、ドメイン、若しくは変異体のうちの少なくとも１つを４０～９９％含む。かかる組成物の百分率は、当該技術分野において既知であるか、又は本明細書に記載されるように、重量、容量、濃度、モル濃度、あるいは液体若しくは無水溶液（ｄｒｙ ｓｏｌｕｔｉｏｎ）、混合物、懸濁液、エマルション、粒子、粉末、又はコロイドとしてのモル濃度によるものである。

【００９６】

更なる治療活性成分を含む抗体組成物

本発明の方法に使用される抗体組成物は、任意選択で、抗感染症薬、心血管（ＣＶ）系作用薬、中枢神経系（ＣＮＳ）薬、自律神経系（ＡＮＳ）薬、呼吸器薬、消化（ＧＩ）管作用薬、ホルモン薬、体液又は電解質平衡薬、血液作用薬、抗腫瘍薬、免疫調節薬、眼、耳又は鼻用薬、局所作用薬、栄養薬などのうち、少なくとも１つから選択される、有効量の少なくとも１つの化合物又はタンパク質を更に含むことができる。かかる薬物は、本明細書に示される各々の製剤、適応症、投与量、及び投与を含めて、当該技術分野において周知である（例えば、各々参照により全体が本明細書に組み込まれる、Ｎｕｒｓｉｎｇ ２００１ Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｄｒｕｇｓ，２１ｓｔ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｓｐｒｉｎｇｈｏｕｓｅ Ｃｏｒｐ．，Ｓｐｒｉｎｇｈｏｕｓｅ，ＰＡ，２００１、Ｈｅａｌｔｈ Ｐｒｏｆｅｓｓｉｏｎａｌ’ｓ Ｄｒｕｇ Ｇｕｉｄｅ ２００１，ｅｄ．，Ｓｈａｎｎｏｎ，Ｗｉｌｓｏｎ，Ｓｔａｎｇ，Ｐｒｅｎｔｉｃｅ－Ｈａｌｌ，Ｉｎｃ，Ｕｐｐｅｒ Ｓａｄｄｌｅ Ｒｉｖｅｒ，ＮＪ、Ｐｈａｒｍｃｏｔｈｅｒａｐｙ Ｈａｎｄｂｏｏｋ，Ｗｅｌｌｓ ｅｔ ａｌ．，Ａｐｐｌｅｔｏｎ ＆ Ｌａｎｇｅ，Ｓｔａｍｆｏｒｄ，ＣＴを参照されたい）。

【００９７】

本発明の方法の抗体と組み合わせることができる薬物の例として、抗感染薬は、殺アメーバ薬又は少なくとも１種の抗原虫薬、駆虫薬、抗真菌薬、抗マラリア薬、抗結核薬又は少なくとも１種の抗らい菌薬、アミノグリコシド、ペニシリン、セファロスポリン、テトラサイクリン、スルホンアミド、フルオロキノロン、抗ウイルス薬、マクロライド抗感染薬、及び種々の抗感染薬から選択される少なくとも１種であることができる。ホルモン薬は、コルチコステロイド、アンドロゲン、又は少なくとも１種のアナボリックステロイド、エストロゲン、又は少なくとも１種のプロゲスチン、ゴナドトロピン、抗糖尿病薬、又は少なくとも１種のグルカゴン、甲状腺ホルモン、甲状腺ホルモン拮抗薬、下垂体ホルモ

ン、及び副甲状腺様薬から選択される少なくとも１種であることができる。少なくとも１種のセファロスポリンは、セファクロル、セファドロキシル、セファゾリンナトリウム、セフジニル、塩酸セフェピム、セフィキシム、セフメタゾールナトリウム、セフォニシドナトリウム、セフォペラゾンナトリウム、セフォタキシムナトリウム、セフォテタン二ナトリウム、セフォキシチンナトリウム、セフポドキシムプロキセチル、セフプロジル、セフタジジム、セフチブテン、セフチゾキシムナトリウム、セフトリアキソンナトリウム、セフロキシムアキセチル、セフロキシムナトリウム、塩酸セファレキシン、セファレキシン一水和物、セフラジン、及びロラカルベフから選択される少なくとも１種であることができる。

【００９８】

少なくとも１種のコルチコステロイド（coricosteroid）は、ベタメタゾン、酢酸ベタメタゾン又はリン酸ベタメタゾンナトリウム、リン酸ベタメタゾンナトリウム、酢酸コルチゾン、デキサメサゾン、酢酸デキサメサゾン、リン酸デキサメサゾンナトリウム、酢酸フルドロコルチゾン、ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、シピオン酸ヒドロコルチゾン、リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、メチルプレドニゾロン、酢酸メチルプレドニゾロン、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、プレドニゾロン、酢酸プレドニゾロン、リン酸プレドニゾロンナトリウム、テブト酸プレドニゾロン、プレドニゾン、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、及び二酢酸トリアムシノロンから選択される少なくとも１種であることができる。少なくとも１種のアンドロゲン又はタンパク質同化ステロイドは、ダナゾール、フルオキシメステロン、メチルテストステロン、デカン酸ナンドロロン、フェンプロピオン酸ナンドロロン、テストステロン、シピオン酸テストステロン、エナント酸テストステロン、プロピオン酸テストステロン、及びテストステロン経皮系から選択される少なくとも１種であることができる。

【００９９】

少なくとも１種の免疫抑制剤は、アザチオプリン、バシリキシマブ、シクロスポリン、ダクリズマブ、リンパ球免疫グロブリン、ムロモナブ－ＣＤ３、ミコフェノール酸モフェチル、塩酸ミコフェノール酸モフェチル、シロリムス、及びタクロリムスから選択される少なくとも１種であり得る。

【０１００】

少なくとも１種の局所抗感染薬は、アシクロビル、アンホテリシンＢ、アゼライン酸クリーム、バシトラシン、硝酸ブトコナゾール、リン酸クリンダマイシン、クロトリマゾール、硝酸エコナゾール、エリスロマイシン、硫酸ゲンタマイシン、ケトコナゾール、酢酸マフェニド、メトロニダゾール（局所）、硝酸ミコナゾール、ムピロシン、塩酸ナフチフィン、硫酸ネオマイシン、ニトロフラゾン、ナイスタチン、スルファジアジン銀、塩酸テルビナフィン、テルコナゾール、塩酸テトラサイクリン、チオコナゾール、及びトルナフテートから選択される少なくとも１種であることができる。少なくとも１種の疥癬殺虫剤若しくは殺シラミ薬は、クロタミトン、リンデン、ペルメトリン、及びピレトリンから選択される少なくとも１種であることができる。少なくとも１種の局所コルチコステロイドは、ジプロピオン酸ベタメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、プロピオン酸クロベタゾール、デソニド、デスオキシメタゾン、デキサメサゾン、リン酸デキサメサゾンナトリウム、二酢酸ジフロラゾン、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルランドレノリド、プロピオン酸フルチカゾン、ハルシノニド（halcionide）、ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、吉草酸ヒドロコルチゾン、フロ酸モメタゾン、及びトリアムシノロンアセトニドから選択される少なくとも１種であることができる。（例えば、Ｎｕｒｓｉｎｇ ２００１ Ｄｒｕｇ Ｈａｎｄｂｏｏｋの１０９８～１１３６ページを参照されたい。）

【０１０１】

抗ＩＬ－２３抗体組成物は、かかる調節、治療、又は療法を必要とする細胞、組織、器官、動物、又は対象と接触するか又はそれに投与される少なくとも１つの抗ＩＬ－１２／

２３ｐ４０又はＩＬ－２３抗体を含み、任意選択で、少なくとも１つのＴＮＦ拮抗薬（例えば、限定されないが、ＴＮＦ化学若しくはタンパク質拮抗薬、ＴＮＦモノクローナル若しくはポリクローナル抗体又は断片、可溶性ＴＮＦ受容体（例えば、ｐ５５、ｐ７０、又はｐ８５）又は断片、その融合ポリペプチド、又は小分子ＴＮＦ拮抗薬、例えば、ＴＮＦ結合タンパク質Ｉ若しくはＩＩ（ＴＢＰ－１又はＴＢＰ－ＩＩ）、ネレリモンマブ（nerelimonmab）、インフリキシマブ、エタナセプト（eternacept）、ＣＤＰ－５７１、ＣＤＰ－８７０、アフェリモマブ、レネルセプトなど）、抗リウマチ薬（例えば、メトトレキサート、オーラノフィン、アウロチオグルコース、アザチオプリン、エタネルセプト、金チオリンゴ酸ナトリウム、ヒドロキシクロロキン硫酸塩、レフルノミド、スルファサラジン）、免疫化物質、免疫グロブリン、免疫抑制薬（例えば、アザチオプリン、バシリキシマブ、シクロスポリン、ダクリズマブ）、サイトカイン又はサイトカイン拮抗薬から選択される少なくとも１つを更に含む、任意の好適かつ有効な量の組成物又は医薬組成物のうちの少なくとも１つを更に含むことができる。かかるサイトカインの非限定的な例としては、ＩＬ－１～ＩＬ－４０など（例えば、ＩＬ－１、ＩＬ－２など）のいずれかが挙げられるが、これらに限定されるものではない。好適な投与量は、当該技術分野において周知である。例えば、Ｗｅｌｌｓ ｅｔ ａｌ．，ｅｄｓ．，Ｐｈａｒｍａｃｏｔｈｅｒａｐｙ Ｈａｎｄｂｏｏｋ，２nd Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ａｐｐｌｅｔｏｎ ａｎｄ Ｌａｎｇｅ，Ｓｔａｍｆｏｒｄ，ＣＴ（２０００）、ＰＤＲ Ｐｈａｒｍａｃｏｐｏｅｉａ，Ｔａｒａｓｃｏｎ Ｐｏｃｋｅｔ Ｐｈａｒｍａｃｏｐｏｅｉａ ２０００，Ｄｅｌｕｘｅ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｔａｒａｓｃｏｎ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ，Ｌｏｍａ Ｌｉｎｄａ，ＣＡ（２０００）を参照されたく、これらの文献は各々、参照により全体が本明細書に組み込まれる。

【０１０２】

本発明の方法に使用される抗ＩＬ－２３抗体化合物、組成物、又は混合物は更に、希釈剤、結合剤、安定剤、緩衝剤、塩、親油性溶媒、保存剤、アジュバントなどであるがこれらに限定されない、任意の好適な助剤のうちの少なくとも１つを含み得る。医薬的に許容される助剤が好ましい。かかる滅菌溶液を調製する方法及びその非限定例は、当該技術分野において周知であり、例えば、Ｇｅｎｎａｒｏ，Ｅｄ．，Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１８th Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏ．（Ｅａｓｔｏｎ，ＰＡ）１９９０が挙げられるが、これに限定されない。当該技術分野において周知であるか、又は本明細書に記載される、抗ＩＬ－２３抗体、断片、又は変異体組成物の投与方式、溶解度、及び／又は安定性に好適な医薬的に許容される担体は、日常的に選択することができる。

【０１０３】

本組成物において有用な医薬賦形剤及び添加剤は、これらに限定されるものではないが、タンパク質、ペプチド、アミノ酸、脂質及び炭水化物（例えば、単糖類、二糖、三糖、四糖、及びオリゴ糖を含む糖類、アルジトール、アルドン酸、エステル化糖などの誘導体化糖、並びに多糖類又は糖ポリマー）を含み、これらは、単独で又は組み合わせて存在してもよく、単独で又は組み合わせて１～９９．９９重量％又は容量％含まれる。代表的なタンパク質賦形剤としては、ヒト血清アルブミン（ＨＳＡ）などの血清アルブミン、組換えヒトアルブミン（ｒＨＡ）、ゼラチン、カゼインなどが挙げられる。緩衝能においても機能し得る代表的なアミノ酸／抗体構成要素としては、アラニン、グリシン、アルギニン、ベタイン、ヒスチジン、グルタミン酸、アスパラギン酸、システイン、リシン、ロイシン、イソロイシン、バリン、メチオニン、フェニルアラニン、アスパルテームなどが挙げられる。好ましいアミノ酸の１つはグリシンである。

【０１０４】

本発明で使用するのに好適な炭水化物賦形剤としては、例えば、フルクトース、マルトース、ガラクトース、グルコース、Ｄ－マンノース、ソルボースなどの単糖類、ラクトース、スクロース、トレハロース、セロビオースなどの二糖類、ラフィノース、メレジトース、マルトデキストリン、デキストラン、デンプン類などの多糖類、マンニトール、キシ

リトール、マルチトール、ラクチトール、キシリトールソルビトール（グルシトール）、ミオイノシトールなどのアルジトールが挙げられる。本発明で使用するのに好ましい炭水化物添加物は、マンニトール、トレハロース、及びラフィノースである。

【０１０５】

抗ＩＬ－２３抗体組成物はまた、緩衝剤又はｐＨ調整剤を含むことができ、典型的には、緩衝剤は、有機酸又は塩基から調製される塩である。代表的な緩衝剤としては、クエン酸、アスコルビン酸、グルコン酸、炭酸、酒石酸、コハク酸、酢酸、又はフタル酸の塩などの有機酸塩、トリス、トロメタミン塩酸塩、又はリン酸緩衝剤が挙げられる。本組成物で使用するのに好ましい緩衝剤は、クエン酸などの有機酸塩である。

【０１０６】

更に、抗ＩＬ－２３抗体組成物は、ポリビニルピロリドン、フィコール（ポリマー糖）、デキストレート（例えば、２－ヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリンなどのシクロデキストリン）、ポリエチレングリコール、着香剤、抗菌剤、甘味料、抗酸化剤、帯電防止剤、界面活性剤（例えば、「ＴＷＥＥＮ２０」及び「ＴＷＥＥＮ８０」などのポリソルベート）、脂質（例えば、リン脂質、脂肪酸）、ステロイド（例えば、コレステロール）、及びキレート剤（例えば、ＥＤＴＡ）などのポリマー賦形剤／添加剤を含み得る。

【０１０７】

本発明による抗ＩＬ－２３抗体、部分又は変異体組成物における使用に適したこれら及び追加の既知の製薬学的添加物及び／又は添加剤は、当該技術分野において既知であり、例えば、「Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ＆ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ」、１９th ｅｄ．，Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＆ Ｗｉｌｌｉａｍｓ，（１９９５）、及び「Ｐｈｙｓｉｃｉａｎ’ｓ Ｄｅｓｋ Ｒｅｆｅｒｅｎｃｅ」、５２nd ｅｄ，Ｍｅｄｉｃａｌ Ｅｃｏｎｏｍｉｃｓ，Ｍｏｎｔｖａｌｅ，ＮＪ（１９９８）に列挙されており、これらの開示は、参照により全体が本明細書に組み込まれる。好ましい担体又は添加物材料は、炭水化物（例えば、単糖類及びアルジトール）及び緩衝剤（例えば、クエン酸）又はポリマー剤である。例示的な担体分子はムコ多糖、ヒアルロン酸であり、これらは関節内送達に有用であり得る。

【０１０８】

製剤

上述したとおり、本発明は、好ましくは、生理食塩水又は選択された塩を含むリン酸緩衝剤である安定した製剤、並びに保存剤を含有する保存溶液及び製剤、並びに製薬学的に許容できる製剤中に少なくとも１つの抗ＩＬ－２３抗体を含む薬剤学的又は獣医学的用途に好適な多用途保存製剤を提供する。保存製剤は、水性希釈剤中に、少なくとも１つのフェノール、ｍ－クレゾール、ｐ－クレゾール、ｏ－クレゾール、クロロクレゾール、ベンジルアルコール、硝酸フェニル水銀、フェノキシエタノール、ホルムアルデヒド、クロロブタノール、塩化マグネシウム（例えば、六水和物）、アルキルパラベン（メチル、エチル、プロピル、ブチルなど）、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、デヒドロ酢酸ナトリウム、及びチメロサール、又はそれらの混合物からなる群から任意選択で選択される、少なくとも１つの既知の保存剤を含む。当該技術分野において既知であるように、０．００１～５％、又はその中の任意の範囲若しくは値、例えば、０．００１、０．００３、０．００５、０．００９、０．０１、０．０２、０．０３、０．０５、０．０９、０．１、０．２、０．３、０．４、０．５、０．６、０．７、０．８、０．９、１．０、１．１、１．２、１．３、１．４、１．５、１．６、１．７、１．８、１．９、２．０、２．１、２．２、２．３、２．４、２．５、２．６、２．７、２．８、２．９、３．０、３．１、３．２、３．３、３．４、３．５、３．６、３．７、３．８、３．９、４．０、４．３、４．５、４．６、４．７、４．８、４．９など、又はその中の任意の範囲若しくは値の、任意の好適な濃度又は混合物を使用することができる。非限定的な例としては、保存剤無添加、０．１～２％のｍ－クレゾール（例えば、０．２、０．３．０．４、０．５、０．９、１．０％）、０．１～３％のベンジルアルコール（例えば、０．５、０．９、１．１、１．５、１．９、２．０、２．５％）、０．００１～０．５％のチメロサール（

例えば、０．００５、０．０１）、０．００１～２．０％のフェノール（例えば、０．０５、０．２５、０．２８、０．５、０．９、１．０％）、０．０００５～１．０％のアルキルパラベン（例えば、０．０００７５、０．０００９、０．００１、０．００２、０．００５、０．００７５、０．００９、０．０１、０．０２、０．０５、０．０７５、０．０９、０．１、０．２、０．３、０．５、０．７５、０．９、１．０％）などが挙げられる。

【０１０９】

上述のとおり、本発明の方法は、包装材と、任意選択で水性希釈剤中に処方された緩衝剤及び／又は保存剤を伴う少なくとも１つの抗ＩＬ－２３に特異的な抗体の溶液を含む少なくとも１つのバイアルと、を含む製品を使用し、この包装材は、かかる溶液を１、２、３、４、５、６、９、１２、１８、２０、２４、３０、３６、４０、４８、５４、６０、６６、７２時間以上にわたり保持することができることを記したラベルを含む。本発明は、包装材と、凍結乾燥された抗ＩＬ－２３に特異的な抗体を含む第１のバイアルと、処方された緩衝剤又は保存剤の水性希釈剤を含む第２のバイアルと、を含む製品を更に使用し、この包装材は、抗ＩＬ－２３に特異的な抗体を水性希釈剤でもどして、２４時間以上にわたって保持することができる溶液を形成するように患者に指示するラベルを含む。

【０１１０】

本発明により使用される抗ＩＬ－２３に特異的な抗体は、本明細書に記載されるか又は当該技術分野において既知の、哺乳動物細胞又はトランスジェニック調製物から産生することを含む組換え手段により産生され得るか、又は他の生物源から精製され得る。

【０１１１】

抗ＩＬ－２３に特異的な抗体の範囲は、湿式／乾式系の場合、もどすときに約１．０μｇ／ｍＬ～約１０００ｍｇ／ｍＬの濃度が得られる量で含まれるが、より低い濃度及び高い濃度でも作業可能であり、意図される送達ビヒクルに依存し、例えば溶液製剤では、経皮パッチ、肺、経粘膜、又は浸透圧性若しくはマイクロポンプ方法とは異なる。

【０１１２】

好ましくは、水性希釈剤は、任意選択で、医薬的に許容される保存剤を更に含む。好ましい保存剤には、フェノール、ｍ－クレゾール、ｐ－クレゾール、ｏ－クレゾール、クロロクレゾール、ベンジルアルコール、アルキルパラベン（メチル、エチル、プロピル、ブチルなど）、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、デヒドロ酢酸ナトリウム、及びチメロサール、又はそれらの混合物からなる群から選択されるものが挙げられる。製剤中で使用される保存剤の濃度は、抗菌効果を生み出すのに十分な濃度である。かかる濃度は選択された保存剤によって異なり、当業者により容易に決定される。

【０１１３】

他の賦形剤、例えば、等張剤、緩衝剤、抗酸化剤、及び保存剤エンハンサは、任意選択でかつ好ましくは希釈剤に添加することができる。グリセリンなどの等張剤が、既知の濃度で概して使用される。好ましくは、生理学的に耐性の緩衝剤を添加して、改善されたｐＨ制御を提供する。製剤は、約ｐＨ４～約ｐＨ１０、及び好ましくは約ｐＨ５～約ｐＨ９の範囲、及び最も好ましくは約６．０～約８．０の範囲などの、広範囲のｐＨ範囲を網羅とすることができる。好ましくは、本発明の製剤は、約６．８～約７．８のｐＨを有する。好適な緩衝剤には、リン酸緩衝剤、最も好ましくは、リン酸ナトリウム、特にリン酸緩衝生理食塩水（ｐｈｏｓｐｈａｔｅ ｂｕｆｆｅｒｅｄ ｓａｌｉｎｅ、ＰＢＳ）が含まれる。

【０１１４】

その他の添加剤、例えばＴｗｅｅｎ２０（ポリオキシエチレン（２０）ソルビタンモノラウレート）、Ｔｗｅｅｎ４０（ポリオキシエチレン（２０）ソルビタンモノパルミテート）、Ｔｗｅｅｎ８０（ポリオキシエチレン（２０）ソルビタンモノオレエート）、Ｐｌｕｒｏｎｉｃ　Ｆ６８（ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー）、及びＰＥＧ（ポリエチレングリコール）などの、医薬的に許容される可溶化剤、又はポリソルベート２０若しくは８０又はポロキサマー１８４若しくは１８８、Ｐｌｕｒｏｎｉｃ（登録商標）ポリル（ｐｏｌｙｌ）などの非イオン性界面活性剤、その他のブロックコポリ

マー、並びにＥＤＴＡ及びＥＧＴＡなどのキレート剤を、任意に製剤又は組成物に添加して、凝集を低減させることができる。これらの添加物は、製剤を投与するためにポンプ又はプラスチック容器が使用される場合に特に有用である。医薬的に許容される界面活性剤の存在により、タンパク質が凝集する傾向が軽減される。

【０１１５】

製剤は、少なくとも１つの抗ＩＬ－２３抗体と、フェノール、ｍ－クレゾール、ｐ－クレゾール、ｏ－クレゾール、クロロクレゾール、ベンジルアルコール、アルキルパラベン（メチル、エチル、プロピル、ブチルなど）、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、デヒドロ酢酸ナトリウム、及びチメロサール、又はこれらの混合物からなる群から選択される保存剤と、を水性希釈剤中で混合することを含むプロセスにより調製することができる。少なくとも１つの抗ＩＬ－２３に特異的な抗体と保存剤との水性希釈剤中での混合は、従来の溶解及び混合手順を使用して実施される。好適な製剤を調製するために、例えば、緩衝溶液中の一定量の少なくとも１つの抗ＩＬ－２３に特異的な抗体を、所望の濃度のタンパク質及び保存剤を提供するために十分な量の緩衝溶液中で所望の保存剤と組み合わせる。本プロセスの変化形態は、当業者によって認識される。例えば、構成成分の添加順序、追加の添加剤の使用の有無、製剤調製時の温度及びｐＨは全て、使用する投与濃度及び投与手段に関して最適化することのできる因子である。

【０１１６】

製剤は、透明な溶液として、又は水、保存剤及び／若しくは賦形剤、好ましくはリン酸塩緩衝剤及び／若しくは生理食塩水、並びに選択された塩を水性希釈剤中に含有する第２のバイアルでもどされる、凍結乾燥された抗ＩＬ－２３に特異的な抗体のバイアルを含むデュアルバイアル（dual vial）として、患者に提供することができる。単一溶液バイアル又は再構成を必要とするデュアルバイアルはいずれも複数回再利用することができ、単一又は複数の患者治療サイクルを満たすことができ、したがって、現在使用できるよりも便利な治療レジメンを提供することができる。

【０１１７】

本製品は、即時から２４時間以上の範囲の期間にわたる投与に有用である。したがって、本発明により特許請求される製品は、患者に大きな利益を提供する。本発明の製剤は、任意選択で、約２℃～約４０℃の温度で安全に保存し、タンパク質の生物学的活性を長期間保持することができ、したがって、包装ラベルで、溶液を６、１２、１８、２４、３６、４８、７２、又は９６時間以上保持及び／又は使用し得ることを記することができる。保存されている希釈剤を使用する場合には、かかるラベルは、最高１～１２ヶ月、半年、１年半、及び／又は２年までの使用を含むことができる。

【０１１８】

抗ＩＬ－２３に特異的な抗体の溶液は、少なくとも１つの抗体を水性希釈剤中で混合することを含むプロセスにより調製することができる。混合は、従来の溶解及び混合手順を使用して実施される。好適な希釈剤を調製するために、例えば、水又は緩衝剤中の一定量の少なくとも１つの抗体を、所望の濃度のタンパク質、及び任意選択で保存剤又は緩衝剤を提供するのに十分な量で組み合わせる。本プロセスの変化形態は、当業者によって認識される。例えば、構成成分の添加順序、追加の添加剤の使用の有無、製剤調製時の温度及びｐＨは全て、使用する投与濃度及び投与手段に関して最適化することのできる因子である。

【０１１９】

特許請求される製品は、透明な溶液として、又は水性希釈剤を含有する第２のバイアルでもどされる、凍結乾燥された少なくとも１つの抗ＩＬ－２３に特異的な抗体のバイアルを含むデュアルバイアルとして、患者に提供することができる。単一溶液バイアル又は再構成を必要とするデュアルバイアルはいずれも複数回再利用することができ、単一又は複数の患者治療サイクルを満たすことができ、したがって、現在使用できるよりも便利な治療レジメンを提供する。

【０１２０】

特許請求される製品は、透明な溶液、又は水性希釈剤を含有する第２のバイアルでもどされる、凍結乾燥された少なくとも１つの抗ＩＬ－２３に特異的な抗体のバイアルを含むデュアルバイアルを、薬局、診療所、又はその他のかかる機関及び施設に提供することによって、患者に対し間接的に提供することができる。この場合の透明溶液は最高１リットル又は更にはそれ以上の容量であってもよく、この大きな容器からより少量の少なくとも１つの抗体溶液を１回又は複数回取り出してより小さなバイアルに移し、かつ薬局又は診療所により顧客及び／又は患者に提供できる。

【０１２１】

単一バイアルシステムを含む承認済みデバイスとしては、溶液を送達するためのペン型注射器デバイス、例えば、ＢＤ　Ｐｅｎｓ、ＢＤ　Ａｕｔｏｊｅｃｔｏｒ（登録商標）、Ｈｕｍａｊｅｃｔ（登録商標）、ＮｏｖｏＰｅｎ（登録商標）、Ｂ－ＤＰｅｎ（登録商標）、ＡｕｔｏＰｅｎ（登録商標）、及びＯｐｔｉＰｅｎ（登録商標）、ＧｅｎｏｔｒｏｐｉｎＰｅｎ（登録商標）、Ｇｅｎｏｔｒｏｎｏｒｍ　Ｐｅｎ（登録商標）、Ｈｕｍａｔｒｏ　Ｐｅｎ（登録商標）、Ｒｅｃｏ－Ｐｅｎ（登録商標）、Ｒｏｆｅｒｏｎ　Ｐｅｎ（登録商標）、Ｂｉｏｊｅｃｔｏｒ（登録商標）、Ｉｊｅｃｔ（登録商標）、Ｊ－ｔｉｐ　Ｎｅｅｄｌｅ－Ｆｒｅｅ　Ｉｎｊｅｃｔｏｒ（登録商標）、Ｉｎｔｒａｊｅｃｔ（登録商標）、Ｍｅｄｉ－Ｊｅｃｔ（登録商標）、Ｓｍａｒｔｊｅｃｔ（登録商標）など（Ｂｅｃｔｏｎ　Ｄｉｃｋｅｎｓｅｎ（Ｆｒａｎｋｌｉｎ　Ｌａｋｅｓ，ＮＪ、ｗｗｗ．ｂｅｃｔｏｎｄｉｃｋｅｎｓｏｎ．ｃｏｍ）、Ｄｉｓｅｔｒｏｎｉｃ（Ｂｕｒｇｄｏｒｆ、Ｓｗｉｔｚｅｒｌａｎｄ、ｗｗｗ．ｄｉｓｅｔｒｏｎｉｃ．ｃｏｍ）、Ｂｉｏｊｅｃｔ（Ｐｏｒｔｌａｎｄ，Ｏｒｅｇｏｎ（ｗｗｗ．ｂｉｏｊｅｃｔ．ｃｏｍ）、Ｎａｔｉｏｎａｌ　Ｍｅｄｉｃａｌ　Ｐｒｏｄｕｃｔｓ，Ｗｅｓｔｏｎ　Ｍｅｄｉｃａｌ（Ｐｅｔｅｒｂｏｒｏｕｇｈ，ＵＫ，ｗｗｗ．ｗｅｓｔｏｎ－ｍｅｄｉｃａｌ．ｃｏｍ）、Ｍｅｄｉ－Ｊｅｃｔ　Ｃｏｒｐ（Ｍｉｎｎｅａｐｏｌｉｓ，ＭＮ，ｗｗｗ．ｍｅｄｉｊｅｃｔ．ｃｏｍ）によって製造又は開発されているもの）、及び類似の好適なデバイスが挙げられる。デュアルバイアルシステムを含む認知されたデバイスとしては、もどした溶液を送達するために、凍結乾燥された薬物をカートリッジ内でもどすためのペン型注射器システム、例えばＨｕｍａｔｒｏＰｅｎ（登録商標）などが挙げられる。好適なその他のデバイスの例としては、予め充填された注射器、自動注射器、針なし注射器、及び針なしＩＶ注入セットが挙げられる。

【０１２２】

本製品は、包装材を含み得る。包装材は、規制当局によって必要とされる情報に加えて、本製品を使用することができる条件を提供する。本発明の包装材は、適用できる場合、少なくとも１つの抗ＩＬ－２３抗体を水性希釈剤でもどして溶液を形成し、２～２４時間以上の期間にわたって、この溶液を湿式／乾式の２つのバイアル製品に使用する、という指示を患者に提供する。シングルバイアルの溶液製品、プレフィルドシリンジ、又は自己注射器の場合、ラベルは、かかる溶液を２～２４時間以上の期間にわたって使用することができることを示す。本製品は、ヒト用医薬製品用途に有用である。

【０１２３】

本発明の方法に使用される製剤は、抗ＩＬ－２３抗体及び選択された緩衝剤、好ましくは生理食塩水又は選択された塩を含有するリン酸塩緩衝剤を混合することを含むプロセスにより調製することができる。抗ＩＬ－２３抗体と緩衝剤との水性希釈剤中での混合は、従来の溶解及び混合手順を使用して実施される。好適な製剤を調製するために、例えば、水又は緩衝剤中の一定量の少なくとも１つの抗体を、所望の濃度のタンパク質及び緩衝剤を提供するのに十分な量の水中で所望の緩衝剤と組み合わせる。本プロセスの変化形態は、当業者によって認識される。例えば、構成成分の添加順序、追加の添加剤の使用の有無、製剤調製時の温度及びｐＨは全て、使用する投与濃度及び投与手段に関して最適化することのできる因子である。

【０１２４】

本発明の方法は、ヒト又は動物患者に投与するのに有用であり、かつ許容される様々な

製剤を含む医薬組成物を提供する。かかる医薬組成物は、希釈剤として「標準状態」の水、及び当業者に周知の日常的な方法を使用して調製される。例えば、ヒスチジン及びヒスチジン一塩酸塩水和物などの緩衝構成要素が最初に提供され、続いて適切な非最終容量の「標準状態」の水希釈剤、スクロース、及びポリソルベート８０が添加され得る。次いで、単離された抗体を添加することができる。最後に、水を希釈剤として使用して「標準状態」条件の下で、医薬組成物の容量を所望の最終容量に調整する。当業者であれば、医薬組成物の調製に好適ないくつかの他の方法を認識する。

【０１２５】

医薬組成物は、水の容量単位当たりの示される質量の各構成成分を含むか、又は「標準状態」の示されるｐＨを有する水溶液又は懸濁液であってもよい。本明細書で使用するとき、「標準状態」という用語は、２５℃±２℃の温度及び１気圧の圧力を意味する。「標準状態」という用語は、当該技術分野では、当該技術分野が認識する単一の温度又は圧力のセットを指すように使用されないが、代わりに参照「標準状態」条件下の特定の組成物を含む溶液又は懸濁液を説明するために使用される温度及び圧力を特定する参照状態である。これは、溶液の容量が一つには温度及び圧力の関数であるためである。当業者であれば、本明細書に開示されるものと同等の医薬組成物を他の温度及び圧力で生産することができることを認識する。かかる医薬組成物が本明細書に開示されるものと同等であるかは、上記に定義された「標準状態」条件下（例えば、２５℃±２℃及び１気圧の圧力）で決定されるべきである。

【０１２６】

重要なことに、かかる医薬組成物は、医薬組成物の単位容積当たり「約」ある特定の値の構成要素の質量（例えば、「約０．５３ｍｇのＬ－ヒスチジン」）を含有するか、又は約ある特定の値のｐＨ値を有し得る。医薬組成物中に存在する構成要素の質量又はｐＨ値は、単離された抗体が医薬組成物に存在するか、又は単離された抗体が医薬組成物から除去された後（例えば、希釈により）に、医薬組成物中に存在する単離された抗体がペプチド鎖に結合することができる場合の、「約」所与の数値である。つまり、構成要素の質量値又はｐＨ値などの値は、単離された抗体を医薬組成物中に入れた後に単離された抗体の結合活性が維持され、検出可能である場合の、「約」所与の数値である。

【０１２７】

競合結合分析を行って、ＩＬ－２３特異的ｍＡｂが類似の若しくは異なるエピトープに結合し、かつ／又は互いに競合するかを決定する。ＥＬＩＳＡプレート上にＡｂを個々にコーティングする。競合するｍＡｂを添加し、続いてビオチン化ｈｒＩＬ－２３を添加する。陽性対照には、コーティングに同じｍＡｂを競合ｍＡｂ（「自己競合」）として使用してもよい。ＩＬ－２３結合は、ストレプトアビジンを使用して検出される。これらの結果は、ｍＡｂがＩＬ－２３上の類似の又は部分的に重複するエピトープを認識するかどうかを示す。

【０１２８】

本発明の方法の一態様は、医薬組成物を患者に投与する。

【０１２９】

医薬組成物の一実施形態では、単離された抗体濃度は、１ｍＬの医薬組成物当たり約７７～約１０４ｍｇである。医薬組成物の別の実施形態では、ｐＨは約５．５～約６．５である。

【０１３０】

安定又は保存製剤は、透明な溶液として、又は水性希釈剤中に保存剤若しくは緩衝剤及び添加物を含有する第２のバイアルで再構成される、凍結乾燥された少なくとも１つの抗ＩＬ－２３抗体のバイアルを含むデュアルバイアルとして、患者に提供することができる。単一溶液バイアル又は再構成を必要とするデュアルバイアルはいずれも複数回再利用することができ、単一又は複数の患者治療サイクルを満たすことができ、したがって、現在使用できるよりも便利な治療レジメンを提供する。

【０１３１】

抗ＩＬ－２３抗体を安定化する他の製剤又は方法は、抗体を含む凍結乾燥粉末の透明溶液以外のものであってよい。非透明溶液としては、微粒子懸濁液を含む製剤があり、かかる微粒子は、ミクロスフェア、微小粒子、ナノ粒子、ナノスフェア、又はリポソームとして様々に知られる種々の大きさの構造内に、抗ＩＬ－２３抗体を含有する組成物である。活性薬剤を含有するかかる比較的均質な本質的に球状の微粒子製剤は、米国特許第４，５８９，３３０号に教示されるとおり、活性薬剤及びポリマーを含有する水相と非水相とを接触させ、次に、非水相を蒸発させて水相からの粒子の合体を引き起こすことにより、形成することができる。多孔性微小粒子は、米国特許第４，８１８，５４２号に教示されるとおり、連続溶媒中に分散された活性薬剤とポリマーとを含有する第１相を使用し、凍結乾燥又は希釈－抽出－沈殿により懸濁液からこの溶媒を除去することで調製することができる。こうした調製に好ましいポリマーは、ゼラチン寒天、デンプン、アラビノガラクタン、アルブミン、コラーゲン、ポリグリコール酸、ポリ乳酸、グリコリド－Ｌ（－）ラクチドポリ（エプシロン－カプロラクトン、ポリ（エプシロン－カプロラクトン－ＣＯ－乳酸）、ポリ（エプシロン－カプロラクトン－ＣＯ－グリコール酸）、ポリ（β－ヒドロキシ酪酸）、ポリエチレンオキシド、ポリエチレン、ポリ（アルキル－２－シアノアクリレート）、ポリ（ヒドロキシエチルメタクリレート）、ポリアミド、ポリ（アミノ酸）、ポリ（２－ヒドロキシエチルＤＬ－アスパルトアミド）、ポリ（エステル尿素）、ポリ（Ｌ－フェニルアラニン／エチレングリコール／１，６－ジイソシアナトヘキサン）及びポリ（メチルメタクリレート）からなる群から選択される、天然又は合成のコポリマー又はポリマーである。特に好ましいポリマーは、ポリグリコール酸、ポリ乳酸、グリコリド－Ｌ（－）ラクチドポリ（エプシロン－カプロラクトン、ポリ（エプシロン－カプロラクトン－ＣＯ－乳酸）、及びポリ（エプシロン－カプロラクトン－ＣＯ－グリコール酸）などのポリエステルである。ポリマー及び／又は活性物質を溶解させるのに有用な溶媒としては、水、ヘキサフルオロイソプロパノール、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、ヘキサン、ベンゼン、又はヘキサフルオロアセトンセスキ水和物が挙げられる。活性物質含有相を第２相に分散させるプロセスは、ノズル内のオリフィスに当該第１相を圧力で強制的に通して液滴形成に作用させることを含むことができる。

【０１３２】

乾燥粉末製剤は、例えば、噴霧乾燥法、又は蒸発による溶媒抽出法、若しくは水性若しくは非水性溶媒を除去するための１つ又は２つ以上の工程が後続する結晶性組成物の沈殿による溶媒抽出法などの、凍結乾燥以外のプロセスの結果として得てもよい。噴霧乾燥抗体製剤の調製は、米国特許第６，０１９，９６８号に教示されている。抗体ベースの乾燥粉末組成物は、抗体の溶液又はスラリーを、及び任意選択で、呼吸用乾燥粉末を提供するための条件下で溶媒中の、賦形剤を、噴霧乾燥させることによって生産され得る。溶媒としては、容易に乾燥可能な、例えば水及びエタノールなどの極性化合物が挙げられる。抗体の安定性は、酸素不在下、例えば窒素ブランケット下において噴霧乾燥手順を実施すること、又は乾燥用気体として窒素を使用することにより増強され得る。別の比較的乾燥した製剤は、国際公開第９９１６４１９号に教示されている典型的にはヒドロフルオロアルカン噴射剤を含む懸濁培地中に分散した複数の有孔微細構造の分散物である。安定化された分散物は、定量吸入器を用いて患者の肺に投与できる。噴霧乾燥された薬物の商業的製造において有用な機器は、Ｂｕｃｈｉ　Ｌｔｄ．又はＮｉｒｏ　Ｃｏｒｐ．により製造されている。

【０１３３】

本明細書に記載される安定若しくは保存製剤又は溶液中のいずれかで抗ＩＬ－２３抗体は、当該技術分野において周知である、ＳＣ若しくはＩＭ注射、経皮、経肺、経粘膜、埋め込み、浸透圧ポンプ、カートリッジ、マイクロポンプ、又は当業者により理解される他の手段などの種々の送達方法を介して、本発明に従って患者に投与することができる。

【０１３４】

治療への応用

本発明は、少なくとも１つの本発明のＩＬ－２３抗体を用いて、例えば、細胞、組織、

器官、動物、又は患者に、治療有効量のＩＬ－２３に特異的な抗体を投与又は接触させることにより、当該技術分野において既知であるか又は本明細書に記載されるように、細胞、組織、器官、動物、又は患者における軽度から中等度の乾癬を調節又は治療するための方法も提供する。

【０１３５】

本発明のいずれの方法も、かかる調節、治療、又は療法を必要としている細胞、組織、器官、動物、又は患者に、抗ＩＬ－２３抗体を含む有効量の組成物又は医薬組成物を投与することを含み得る。かかる方法は、任意選択で、かかる疾患又は障害の治療のための同時投与又は併用療法を更に含むことができ、ここで、この少なくとも１つの抗ＩＬ－２３抗体、その特定の部分、又は変異体を投与することは、少なくとも１つのＴＮＦ拮抗薬（例えば、限定されないが、化学物質性若しくはタンパク質性ＴＮＦ拮抗薬、ＴＮＦモノクローナル若しくはポリクローナル抗体若しくは断片、可溶性ＴＮＦ受容体（例えば、ｐ５５、ｐ７０、又はｐ８５）若しくは断片、その融合ポリペプチド、又は低分子ＴＮＦ拮抗薬、例えば、ＴＮＦ結合タンパク質Ｉ又はＩＩ（ＴＢＰ－１又はＴＢＰ－ＩＩ）、ネレリモンマブ、インフリキシマブ、エタネルセプト（eternacept）（Ｅｎｂｒｅｌ（商標））、アダリムマブ（Ｈｕｍｉｒａ（商標））、ＣＤＰ－５７１、ＣＤＰ－８７０、アフェリモマブ、レネルセピトなど）、抗リウマチ薬（例えば、メトトレキサート、オーラノフィン、アウロチオグルコース、アザチオプリン、金チオリンゴ酸ナトリウム、硫酸ヒドロキシクロロキン、レフルノミド、スルファサラジン）、筋弛緩薬、麻薬、非ステロイド性抗炎症薬（non-steroid anti-inflammatory drug、ＮＳＡＩＤ）、鎮痛薬、麻酔薬、鎮静薬、局所麻酔薬、神経筋遮断薬、抗菌薬（例えば、アミノグリコシド、抗真菌薬、抗寄生虫薬、抗ウイルス薬、カルバペナム、セファロスポリン、フルオロキノロン、マクロライド、ペニシリン、スルホンアミド、テトラサイクリン、他抗菌薬）、乾癬治療薬、コルチコステロイド、アナボリックステロイド、糖尿病関連薬、ミネラル、栄養薬、甲状腺剤、ビタミン、カルシウム関連ホルモン、止瀉薬、鎮咳薬、制吐剤、抗腫瘍薬、緩下剤、抗凝固薬、エリスロポエチン（例えば、エポエチンアルファ）、フィルグラスチム（例えば、Ｇ－ＣＳＦ、Ｎｅｕｐｏｇｅｎ）、サルグラモスチム（ＧＭ－ＣＳＦ、Ｌｅｕｋｉｎｅ）、免疫付与剤、免疫グロブリン、免疫抑制剤（例えば、バシリキシマブ、シクロスポリン、ダクリズマブ）、成長ホルモン、ホルモン補充薬、エストロゲン受容体調節薬、散瞳剤、毛様体筋麻痺薬、アルキル化剤、代謝拮抗薬、分裂阻害剤、放射性医薬品、抗うつ薬、抗躁薬、抗精神病薬、抗不安薬、睡眠薬、交感神経刺激薬、刺激薬、ドネペジル、タクリン、ぜんそく薬、ベータ作用薬、吸入ステロイド、ロイコトリエン阻害剤、メチルキサンチン、クロモリン、エピネフリン若しくは類似体、ドルナーゼアルファ（Ｐｕｌｍｏｚｙｍｅ）、サイトカイン若しくはサイトカイン拮抗薬から選択される少なくとも１つを、前に、同時に、及び／又は後に投与することを更に含む。好適な投与量は、当該技術分野において周知である。例えば、Ｗｅｌｌｓ ｅｔ ａｌ．，ｅｄｓ．，Ｐｈａｒｍａｃｏｔｈｅｒａｐｙ Ｈａｎｄｂｏｏｋ，２nd Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ａｐｐｌｅｔｏｎ ａｎｄ Ｌａｎｇｅ，Ｓｔａｍｆｏｒｄ，ＣＴ（２０００）、ＰＤＲ Ｐｈａｒｍａｃｏｐｏｅｉａ，Ｔａｒａｓｃｏｎ Ｐｏｃｋｅｔ Ｐｈａｒｍａｃｏｐｏｅｉａ ２０００，Ｄｅｌｕｘｅ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｔａｒａｓｃｏｎ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ，Ｌｏｍａ Ｌｉｎｄａ，ＣＡ（２０００）、Ｎｕｒｓｉｎｇ ２００１ Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｄｒｕｇｓ，２１st ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｓｐｒｉｎｇｈｏｕｓｅ Ｃｏｒｐ．，Ｓｐｒｉｎｇｈｏｕｓｅ，ＰＡ，２００１、Ｈｅａｌｔｈ Ｐｒｏｆｅｓｓｉｏｎａｌ’ｓ Ｄｒｕｇ Ｇｕｉｄｅ ２００１，ｅｄ．，Ｓｈａｎｎｏｎ，Ｗｉｌｓｏｎ，Ｓｔａｎｇ，Ｐｒｅｎｔｉｃｅ－Ｈａｌｌ，Ｉｎｃ，Ｕｐｐｅｒ Ｓａｄｄｌｅ Ｒｉｖｅｒ，ＮＪを参照されたく、これらの参考文献は各々、参照により全体が本明細書に組み込まれる。

【０１３６】

治療処置

典型的には、軽度から中等度の乾癬の治療は、抗ＩＬ－２３抗体組成物の有効量又は投薬量を投与することによって影響を受け、この量は、組成物に含まれる活性剤の特異的活

性に応じて、合計で、平均して、１投与当たり患者１キログラム当たり少なくとも約０．０１～５００ミリグラムの範囲の抗ＩＬ－２３抗体であり、好ましくは、単回又は複数回投与当たり患者１キログラム当たり少なくとも約０．１～１００ミリグラムの抗体である。あるいは、有効な血清濃度は、単回又は複数回投与当たり、０．１～５０００μｇ／ｍＬの血清濃度を含み得る。好適な投与量は、医療従事者には既知であり、当然のことながら、具体的な疾患状態、投与される組成物の比活性、及び治療を受けている具体的な患者に依存する。いくつかの場合では、所望の治療量を達成するために、反復投与、すなわち特定の監視された投与又は計量された投与の反復個別投与を提供することが必要となる場合があり、この場合、個別投与は、所望の１日の用量又は効果が得られるまで繰り返される。

【０１３７】

好ましい用量は、任意選択で、０．１、０．２、０．３、０．４、０．５、０．６、０．７、０．８、０．９、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９及び／若しくは１００～５００ｍｇ／ｋｇ／投与、又はその任意の範囲、値若しくは分画を含むか、あるいは単回若しくは複数回投与当たり０．１、０．５、０．９、１．０、１．１、１．２、１．５、１．９、２．０、２．５、２．９、３．０、３．５、３．９、４．０、４．５、４．９、５．０、５．５、５．９、６．０、６．５、６．９、７．０、７．５、７．９、８．０、８．５、８．９、９．０、９．５、９．９、１０、１０．５、１０．９、１１、１１．５、１１．９、１２、１２．５、１２．９、１３．０、１３．５、１３．９、１４．０、１４．５、４．９、５．０、５．５．、５．９、６．０、６．５、６．９、７．０、７．５、７．９、８．０、８．５、８．９、９．０、９．５、９．９、１０、１０．５、１０．９、１１、１１．５、１１．９、１２、１２．５、１２．９、１３．０、１３．５、１３．９、１４、１４．５、１５、１５．５、１５．９、１６、１６．５、１６．９、１７、１７．５、１７．９、１８、１８．５、１８．９、１９、１９．５、１９．９、２０、２０．５、２０．９、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９６、１００、２００、３００、４００、５００、６００、７００、８００、９００、１０００、１５００、２０００、２５００、３０００、３５００、４０００、４５００、及び／若しくは５０００μｇ／ｍＬの血清濃度、又はその任意の範囲、値若しくは分画を得るように含み得る。

【０１３８】

あるいは、投与される投与は、特定の薬剤の薬力学的特徴並びにその投与方法及び経路、受容者の年齢、健康状態及び体重、症状の性質及び程度、同時治療の種類、治療頻度、並びに所望の作用などの既知の因子に応じて異なり得る。活性成分の投与量は、通常、体重１キログラム当たり約０．１～１００ミリグラムであり得る。通常、０．１～５０、好ましくは０．１～１０ミリグラム／キログラム／投与、又は徐放性形態が、所望の結果を得るために有効である。

【０１３９】

非限定的な例として、ヒト又は動物の治療は、単回投与、静注投与、又は反復投与を使用して、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９若しくは４０日目のうちの少なくとも１日に、あるいは又は追加的に、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、

２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１若しくは５２週目のうちの少なくとも１週に、あるいは又は追加的に、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９若しくは２０年目のうちの少なくとも１年に、又はこれらの任意の組み合わせで、１日当たり０．１～１００ｍｇ／ｋｇ、例えば、０．５、０．９、１．０、１．１、１．５、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、４０、４５、５０、６０、７０、８０、９０、又は１００ｍｇ／ｋｇの、本発明の少なくとも１つの抗体の１回又は周期的な投与量として提供され得る。

【０１４０】

体内投与に好適な剤形（組成物）は、概して、ユニット又は容器当たり約０．００１ミリグラム～約５００ミリグラムの活性成分を含む。これらの医薬組成物において、活性成分は、組成物の総重量に基づいて、通常、約０．５～９９．９９９重量％の量で存在する。

【０１４１】

非経口投与に関して、抗体は、医薬的に許容される非経口ビヒクルと合わせて、又は別個に提供される、溶液、懸濁液、エマルション、粒子、粉末、若しくは凍結乾燥粉末として製剤化され得る。かかるビヒクルの例は、水、生理食塩水、リンゲル液、デキストロース溶液、及び１～１０％ヒト血清アルブミンである。リポソーム及び不揮発性油などの非水性ビヒクルを使用することもできる。ビヒクル又は凍結乾燥粉末は、等張性及び化学安定性を維持する添加剤（例えば、等張性に関しては塩化ナトリウム、マンニトール、化学安定性に関しては緩衝剤及び保存剤）を含有することができる。製剤は、既知の又は好適な技術によって滅菌される。

【０１４２】

好適な医薬担体は、本分野での標準的参考書であるＲｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ａ．Ｏｓｏｌの最新版に記載されている。

【０１４３】

代替的投与

医薬有効量の抗ＩＬ－２３抗体を投与するために、本発明に従って、多くの既知の及び開発された方式を使用することができる。以下の記述では経肺投与が使用されているが、本発明に従って他の投与方式を使用して、好適な結果を得てもよい。本発明のＩＬ－２３に特異的な抗体は、担体中で、溶液、エマルション、コロイド若しくは懸濁液として、又は乾燥粉末として、吸入によるか、又は本明細書に記載される若しくは当該技術分野において既知である他の方法による投与に適した様々なデバイス及び方法のいずれかを使用して、送達することができる。

【０１４４】

非経口製剤及び投与

非経口投与用製剤は、一般的な賦形剤として滅菌水又は生理食塩水、ポリエチレングリコールなどのポリアルキレングリコール、植物性油、水素化ナフタレンなどを含有してもよい。注射用の水性又は油性懸濁液は、既知の方法に従って、適切な乳化剤又は加湿剤及び懸濁剤を使用することによって調製することができる。注射剤は、例えば水溶液、無菌注射液又は溶媒中懸濁液などの非毒性の非経口投与可能な希釈剤であることができる。使用可能なビヒクル又は溶媒としては、水、リンゲル液、等張生理食塩水などが許容され、通常の溶媒又は懸濁溶媒としては、無菌の不揮発性油を使用することができる。これらの目的では、天然又は合成若しくは半合成の、脂肪油又は脂肪酸、天然又は合成若しくは半合成の、モノグリセリド又はジグリセリド又はトリグリセリドを含む、あらゆる種類の不揮発性油及び脂肪酸を使用することができる。非経口投与は当該技術分野において既知であり、従来の注射手段、米国特許第５，８５１，１９８号に記載のガス加圧式無針注射デバイス、及び米国特許第５，８３９，４４６号に記載のレーザ穿孔機デバイスが挙げられ

るが、これらに限定されるものではなく、これらは参照により全体が本明細書に組み込まれる。

【０１４５】

代替的送達

本発明は更に、非経口、皮下、筋肉内、静脈内、関節内、気管支内、腹部内、嚢内、軟骨内、洞内、腔内、小脳内、脳室内、結腸内、子宮頸部内、胃内、肝内、心筋内、骨内、骨盤内、心膜内、腹腔内、胸膜内、前立腺内、肺内、直腸内、腎内、網膜内、脊髄内、滑液嚢内、胸腔内、子宮内、膀胱内、病巣内、ボーラス、膣内、直腸、口腔内、舌下、鼻腔内又は経皮手段による抗ＩＬ－２３抗体の投与に関する。抗ＩＬ－２３抗体組成物は、特に液体溶液若しくは懸濁液の形態で、非経口（皮下、筋肉内、又は静脈内）又は任意の他の投与用に使用するために、特に、クリーム剤及び座剤などであるが、これらに限定されない半固体形態で、膣若しくは直腸投与における使用のために、錠剤若しくはカプセル剤などであるが、これらに限定されない形態で、口腔若しくは舌下投与用に、あるいは散剤、点鼻薬若しくはエアロゾル、又はある特定の薬剤などであるが、これらに限定されない形態で、鼻腔内用に、あるいは、皮膚構造を改変するか又は経皮パッチ中の薬物濃度を増加させるかのいずれかのために、ジメチルスルホキシドなどの化学的促進剤を用いて（参照により全体が本明細書に組み込まれるＪｕｎｇｉｎｇｅｒ，ｅｔ　ａｌ．Ｉｎ「Ｄｒｕｇ　Ｐｅｒｍｅａｔｉｏｎ　Ｅｎｈａｎｃｅｍｅｎｔ；」Ｈｓｉｅｈ，Ｄ．Ｓ．，Ｅｄｓ．，ｐｐ．５９－９０（Ｍａｒｃｅｌ　Ｄｅｋｋｅｒ，Ｉｎｃ．Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ　１９９４）、又はタンパク質及びペプチドを含有する製剤の皮膚への適用（国際公開第９８／５３８４７号）、又は電気穿孔法などの一過性の輸送経路を作り出すための、若しくはイオントフォレシスなどの皮膚を通して荷電薬物の移動度を増加させるための電界の適用、又は超音波導入などの超音波の適用（米国特許第４，３０９，９８９号及び同第４，７６７，４０２号）を可能にする酸化剤を用いて、限定されるものではないが、ゲル、軟膏、ローション、懸濁液若しくはパッチ送達系システムなどで、経皮用に、調製することができる（上記の刊行物及び特許は、参照により全体が本明細書に組み込まれる）。

【０１４６】

本発明を全般的に記述してきたが、上記と同様のことは、実例として提供されるが制限することを意図していない以下の実施例を参照することにより、より容易に理解される。更に、本発明の詳細は、以下の非限定的実施例によって例示される。本明細書の全ての引用の開示は、参照により本明細書に明示的に組み込まれる。

【０１４７】

実施例１－ＩＬ２３抗体による軽度から中等度の乾癬の治療

軽度から中等度の乾癬の治療に対するグセルクマブ対プラセボ及びアプレミラストの安全及び有効性を評価するフェーズ３、多施設、無作為化、二重盲検、プラセボ及び活性比較基準対照試験（ＳＰＥＣＴＲＥＭ）

この試験の主な目的は、軽度から中等度の乾癬を有する参加者におけるグセルクマブ対プラセボ及びアプレミラストの有効性を評価することである。この試験の他の第２の目的は、安全性、忍容性、薬物動態、薬力学、及び免疫原性である。

【０１４８】

この試験は、軽度から中等度の尋常性乾癬を有する参加者の治療において、標準的漸増滴定投与後の１日２回（ＢＩＤ）の、両方とも３０ｍｇのプラセボ及びアプレミラストと比較した、０週目、４週目、及びその後の８週間毎（ｑ８ｗ）に与えられるグセルクマブ１００ｍｇの皮下（ＳＣ）注入の安全性及び有効性を直接調査する。

【０１４９】

一次エンドポイントは、プラセボと比較したときの、１６週目にベースラインから少なくとも２ポイントの減少を有する参加者における、治験責任医師による全般的評価（ＩＧＡ）スコアが０（クリア）又は１（最小）である参加者の割合である。第１の主要二次エンドポイントは、活性比較基準（アプレミラスト）と比較した１６週目のＩＧＡ　０／１である。追加の対照二次エンドポイント及び他のエンドポイントは、以下のエンドポイン

トセクションにおいて概説される。
【０１５０】
およそ４５０人の適格参加者を無作為に１：１：１に分けて、０週目及び４週目と次いでｑ８ｗにおいてＳＣによりグセルクマブ１００ｍｇ、標準漸増投与とそれに続いての１日２回（ＢＩＤ）のアプレミラスト３０ｍｇ、又はプラセボのいずれかを投与する。無作為化は、乾癬のベースライン重症度に対する治療群間のバランスを確保にするためにベースラインＩＧＡスコア（軽度［２］又は中等度［３］）及び試験部位によって層別化される。無作為化された参加者のおよそ３０％は、軽度（２）のベースラインＩＧＡスコアを有し、参加者のおよそ７０％は、中等度（３）のベースラインＩＧＡスコアを有する。
【０１５１】
この試験では、２４週目及び５６週目に２つのデータベースロック（ＤＢＬ）が存在する。全ての参加者が２４週目の来院を完了した（又は治験を中止した）後、２４週目のＤＢＬを実施し、盲検化されていないデータは、２４週目のＤＢＬに対してデータの分析及び分析の準備に関与するスポンサー及び契約調査機関（Contract Research Organization：ＣＲＯ）チームメンバーを選択するためのみに利用可能である。試験実施に直接関与する全ての他のスポンサー、施設、及びＣＲＯ調査員は、５６週目のＤＢＬ及び関連分析が完了するまで、治療割り当てに対して盲検化されたままである。
【０１５２】
試験設計及び治療割り当てを、下記及び図１に更に記載する。
【０１５３】
試験母集団
標的集団は、少なくとも６ヶ月間、ＰｓＡの有無における軽度から中等度の尋常性タイプの乾癬の診断を受けている成人の男性又は女性である。乾癬の非尋常性形態（例えば、乾癬性紅皮症、滴状乾癬、又は膿疱性乾癬）又は薬物誘導性乾癬（例えば、β遮断薬、カルシウムチャネル遮断薬、又はリチウム由来の乾癬の新たな発症若しくは増悪）を有する参加者は除外される。
【０１５４】
参加者は、２～１５％のＢＳＡ、２若しくは３のＩＧＡ、及び２～１５のＰＡＳＩとして定義される軽度から中等度の乾癬を有していなければならない。参加者は、乾癬に対する全身療法又は光線療法のどちらかの候補者でなければならず、並びに少なくとも１回の先行する局所療法に対して不十分な応答又は不耐性を有していなければならない。参加者は、アプレミラスト、グセルクマブ、及び他の経口免疫調節療法若しくは生物学的療法を含む先端治療（advanced therapy）に対してナイーブでなければならない（すなわち、乾癬、乾癬性関節炎、又は乾癬の評価に影響を及ぼし得る任意の他の適応症、の治療を以前に受けていない）。
【０１５５】
試験対象患者基準－参加者集団
１参加者の性別（生物学的）：男性及び女性の両方
２参加者の年齢：
３最低年齢：１８歳（又は試験が行われている管轄区域で承認される適法年齢）
４試験薬の最初の投与の前の少なくとも６ヶ月間にわたる尋常性乾癬（ＰｓＡの有無における）の診断を有する
５乾癬の光線療法又は全身治療の候補である
６スクリーニング時及びベースラインにおいて２％～１５％の関与するＢＳＡを有する
７スクリーニング時及びベースラインにおいて２又は３のＩＧＡを有する
８スクリーニング時及びベースラインにおいてＰＡＳＩ　２～１５を有する
９参加者は、スクリーニング時及びベースラインの両方において、乾癬の治療のための少なくとも１つの局所療法（局所コルチコステロイド、局所レチノイド若しくはビタミンＤ類似体調製物、カルシポトリオール・ベタメタゾンジプロピオン酸エステル軟膏若しくはフォーム、タクロリマス、ピメクロリムス、又はアントラリン／ジトラノールなど）に

よる抑制が不十分でなければならず、又はその局所療法に不耐性でなければならない。
１０アプレミラスト、グセルクマブ、及び他の経口免疫調節療法若しくは生物学的療法を含む先端治療に対してナイーブである（すなわち、乾癬、乾癬性関節炎、又は乾癬の評価に影響を及ぼし得る任意の他の適応症、の治療を以前に受けていない）。
１１治験責任医師の意見において、彼らの国で承認されたＯｔｅｚｌａ（登録商標）製品のラベル表示に従って、アプレミラスト療法に適した候補であると考えられる
１２試験薬の最初の投与の前に、女性は以下のいずれかに該当しなければならない：
ａ．妊娠の可能性がない：初経前；閉経後（少なくとも１２ヶ月間の無月経である＞４５歳の年齢、又は少なくとも６ヶ月間無月経でありかつ卵胞刺激ホルモンレベル＞４０ＩＵ／Ｌである任意の年齢）；永久不妊手術後（例えば、卵管閉塞／結紮、子宮摘出術、両側卵管切除）；又は別の理由で妊娠できない
ｂ．妊娠する可能性があり、かつ臨床試験に参加している参加者に対する避妊法の使用に関する地方条例に一致する非常に効果的な避妊方法を実践している：例えば、経口、注入、又は埋め込みによる避妊のホルモン法の確立された使用；子宮内デバイス又は子宮内システムの配置、バリア法：コンドーム又は閉鎖キャップ（ペッサリー又は子宮頸部／腟円蓋キャップ）＋殺精子フォーム／ゲル／フィルム／クリーム／座薬；男性パートナーの避妊手術（精管切除したパートナーは、その参加者の唯一のパートナーでなければならない）；真の禁欲（これが参加者の好ましい通常の生活様式と一致している場合）
注記：女性参加者の妊娠の可能性が試験開始後に変わる場合（例えば、異性と性的関係が活発でない女性が活動的になる場合や、初経前の女性が初経を経験する場合など）、上述のように、女性は非常に効果的な避妊方法の実践を開始しなければならない。
１３妊娠する可能性がある女性は、０週目のスクリーニング時に陰性尿妊娠検査を受けなければならず、注入を受ける前の尿妊娠検査に同意しななければならない
１４女性は、試験中及びグセルクマブの最後の投与を受けた後少なくとも１２週間は、生殖補助の目的で卵（卵子、卵母細胞）を提供しないことに同意しなければならない。
１５妊娠する可能性がある女性に対して性的に活動的であり、かつ精管切除を受けていない男性は、治験中及びグセルクマブの最後の投与を受けた後少なくとも１２週間は、避妊のバリア法（例えば、コンドーム［殺精子発泡体／ジェル／フィルム／クリーム／座薬付き］又は閉鎖キャップ［ペッサリー又は子宮頸部／腟円蓋キャップ）＋殺精子フォーム／ゲル／フィルム／クリーム／座薬、のいずれか）を使用することに同意しなければならない。男性は全員、試験中及びグセルクマブの最後の投与を受けた後少なくとも１２週間は、精液を提供しないことに同意しなければならない。
【０１５６】
感染性疾患関連
１６試験中又は試験介入の最後の投与後約１２週間以内は、生ウイルス又は生細菌ワクチン接種を受けないことに同意する。
１７治験中及び治験介入の最後の投与後約１２週間以内はカルメット・ゲラン桿菌（ＢＣＧ）ワクチン接種を受けないことに同意する。
１８患者は、日常業務の地域の治療指針により、スクリーニングの前に予定どおりの年齢に適したワクチン接種を受けることが推奨される。現地の規制当局によって承認された（及び緊急時使用承認を含む）ＣＯＶＩＤ－１９ワクチンを試験参加の直前に受けた試験患者については、ワクチン接種と治験登録との間の適切な間隔を決定する際に、免疫標的療法を受けている患者のための、適用可能な現地の規制当局によるワクチンラベリング、ガイドライン、及び標準治療に従う。
１９以下のパラメータ範囲内で検査室によるスクリーニング試験結果を有し、検査値のうちの１つ以上が範囲外である場合、検査値の１回の再試験が許容される：
ａ．ヘモグロビン≧１０ｇ／ｄＬ（ＳＩ：≧１００ｇ／Ｌ）
ｂ．白血球≧３．５×１０３／μＬ（ＳＩ：≧３．５ＧＩ／Ｌ）
ｃ．好中球≧１．５×１０３／μＬ（ＳＩ：≧１．５ＧＩ／Ｌ）
ｄ．血小板≧１００×１０３／μＬ（ＳＩ：≧１００ＧＩ／Ｌ）

ｅ．血清クレアチニン≦１．５ｍｇ／ｄＬ（ＳＩ：≦１３７μｍｏｌ／Ｌ）
ｆ．アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ≦２×正常上限（ｕｐｐｅｒ ｌｉｍｉｔ ｏｆ ｎｏｒｍａｌ：ＵＬＮ）
ｇ．アラニンアミノトランスフェラーゼ≦２×ＵＬＮ
注記：スクリーニング検査試験（ａ～ｅ）の１回の繰り返しが、６週間のスクリーニングフェーズ中に許容され、治験責任医師は、以前の異常な検査試験結果が、中央検査室での繰り返し試験において許容可能な範囲内である場合、参加者を適格であるとみなし得る。

【０１５７】
その他
２０試験中は、長時間の日光曝露を回避し、日焼け室又は他の紫外線源を使用を避けることに同意する。
２１このプロトコルにおいて指定された禁止事項及び制限事項を守る意思があり、それが可能である。
２２各自が試験の目的とそれに必要な手順を理解し、試験に参加する意思があることを示す、インフォームドコンセントフォーム（ＩＣＦ）に署名しなければならない［（又は彼らの法的に容認される代理人が署名しなければならい］。

【０１５８】
除外基準－乾癬
１非尋常性形態の乾癬（例えば、乾癬性紅皮症、滴状乾癬、又は膿疱性乾癬）を有する。
２現在の薬物誘導性乾癬（例えば、β遮断薬、カルシウムチャネル遮断薬、又はリチウムに由来する乾癬の新たな発症若しくは増悪）を有する。
３　ＩＣＦにサインしてから４週間以内又はスクリーニングとベースライン来院との間に、乾癬炎症／リバウンド（禁止された薬物の投与を必要とする乾癬の突然の悪化として定義される）を有する。
４．乾癬、乾癬性関節炎、又は乾癬の評価に影響を及ぼし得る任意の他の適応症を治療するために使用される任意の生物製剤、例えば、これらに限定されるわけではないが、ＴＮＦ阻害剤（例えば、アダリムマブ、エタネルセプト、インフリキシマブ、又はセルトリズマブ）、ＩＬ－１７阻害剤（セクキヌマブ、イキセキズマブ）、ＩＬ－１２／２３阻害剤（ウステキヌマブ）、ＩＬ－２３阻害剤（例えば、グセルクマブ、リサンキズマブ、又はチルドラキズマブなど）など、を以前に受けたことがある。
５以前にアプレミラストを受けたことがある。
６試験介入の最初の投与の４週間以内に光線療法を受けたことがある。
７治験薬の最初の投与の４週間以内に、任意の全身性免疫抑制剤（例えば、メトトレキサート［ＭＴＸ］、アザチオプリン、シクロスポリン、６－チオグアニン、メルカプトプリン、ミコフェノール酸モフェチル、タクロリムス、アシトレチン）又はアナキンラを受けたことがある。
８試験薬の最初の投与の４週間以内に、乾癬又はＩＧＡ評価に影響を及ぼし得る任意の全身性薬物投与、例えば、これらに限定されるわけではないが、経口又は注射可能なコルチコステロイド、レチノイド、１，２５ジヒドロキシビタミンＤ３及び類似体、プソラレン、スルファタラジン、ヒドロキシ尿素、フマル酸誘導体など、を受けたことがある。
９試験薬の最初の投与の２週間以内に、乾癬又はＩＧＡ評価に影響を及ぼし得る局所薬物投与（例えば、これらに限定されるわけではないが、局所コルチコステロイド、局所レチノイド、又はビタミンＤ類似体調製物、カルシポトリエン及びベタメタゾンジプロピオン酸エステル軟膏若しくはフォーム、タクロリマス、ピメクロリムス、又はアントラリン／ジトラノール、タピナロフ若しくはロフルミラストのような実験局所薬、コールタール誘導体など）を使用したことがある。
１０試験薬の最初の投与の４週間以内に、薬草治療、あるいは乾癬又はＩＧＡ評価に影響を及ぼし得る伝統的な台湾、韓国、又は中国製の医薬品を受けたことがある。

１１過去１２週間以内又は任意の試験薬投与の５半減期以内（いずれか長い方）に生物学的療法又は実験抗体を受けたことがあるか、あるいは被験薬又は手順を使用する別の試験に登録されている。

１２現在、リチウム、抗マラリア薬、又は筋肉内（ＩＭ）金を受けているか、あるいは試験薬の最初の投与の４週間以内にリチウム、抗マラリア薬、又はＩＭ金を受けたことがある。

【０１５９】

共存する医学的状態又は既往歴

１３重篤な、進行した、又は制御されていない腎臓、心臓、血管、肺、胃腸、内分泌、神経、血液、リウマチ、精神、又は代謝障害の既往歴又は現在の徴候を有している。

１４直近の３ヶ月間における最近の臨床的増悪（例えば、不安定狭心症、頻脈性心房細動）として、又は直近の３ヶ月間以内の心臓病入院として定義される不安定心血管疾患を有する。

１５現在悪性腫瘍を有するか、又はスクリーニング前の５年以内に悪性腫瘍の履歴を有する（適切に治療され、最初の治験薬投与前の少なくとも３ヶ月間に再発のエビデンスがない、非黒色腫皮膚癌、あるいは治療され、最初の治験薬投与前の少なくとも３ヶ月間に再発のエビデンスがない、子宮頸部上皮内癌を除く）。

１６リンパ腫などのリンパ増殖性疾患の履歴、意義不明の単クローン性免疫グロブリン血症の履歴、又は、リンパ節症若しくは脾腫など、可能性のあるリンパ増殖性疾患を示唆する徴候及び症状、を有する。

１７移植器官を有する（試験薬の最初の投与の３ヶ月間より以前の角膜移植を除く）。

１８任意の生物学的薬物投与に対する既知の不耐性若しくは過敏症、あるいはマウス、キメラ、若しくはヒトタンパク質、ｍＡｂ、又は抗体断片に対する既知のアレルギー若しくは臨床的に重要な反応を有する。

１９参加者がインフォームドコンセント及び無作為化に署名する前の参加者の生涯における任意の時点での自殺企画、又はインフォームドコンセントに署名する前の過去３年以内に入院を必要とする主な精神病の履歴を有する。

２０スクリーニング時点での、実行する意向のある自殺念慮（４）、具体的な計画及び意向を伴う自殺念慮（５）の電子的コロンビア自殺重症度評価尺度（electronic Columbia-Suicide Severity Rating Scale：ｅＣ－ＳＳＲＳ）評点付けとして定義され得る不安定な自殺念慮若しくは自殺行動、又は過去６ヶ月における自殺企画（中断された自殺企図、中止された自殺企図、又は自殺企図をなすための準備行動）を有し、かつメンタルヘルス専門家による評価に基づいて治験担当者によりその危険があると確認される。参加者を除外する最終決定は、訓練されたメンタルヘルス専門家の判断で行われる。

２１感染した関節プロテーゼの履歴を有するか、あるいはそのプロテーゼが取り外されていないか若しくは交換されていない場合、関節プロテーゼの疑わしい感染のために抗生物質を受けている。

２２アプレミラストの任意の成分に対する既知のアレルギー又は過敏性を有する。

２３グセルクマブ又はその賦形剤に対する既知のアレルギー、過敏症、又は不耐性を有する（治験薬概要書を参照のこと）。

２４妊娠しているか、授乳しているか、又はこの試験に登録されている間及び試験薬の最後の投与後１２週間以内に妊娠を計画している（男性及び女性の両方）。

２５スクリーニング前８週間以内に大手術（例えば、全身麻酔及び入院を必要とする）を受けたことがあるか、又はそのような手術から完全には回復していないか、又は参加者が試験に参加すると予想される期間中（５６週間）にそのような手術を計画している。

注記：局所麻酔下で施行される外科治療が計画されている参加者は、参加可能である。

２６過去１２

ヶ月間以内に、薬物乱用（ドラッグ又はアルコール）の問題があったことが既知である。

２７乾癬の臨床評価を妨害する皮膚状態のエビデンスがある。

【０１６０】
感染症又は感染素因
２８これらに限定されるわけではないが、慢性腎感染症、慢性胸部感染症（例えば、気管支拡張症）、再発性尿路感染症（再発性腎盂腎炎又は慢性継続性膀胱炎）、真菌感染症（例えば、粘膜皮膚カンジダ症）、又は開放、排膿、若しくは感染皮膚創傷若しくは潰瘍などの慢性又は再発性の感染症の履歴を有する。
２９重篤な感染症（敗血症、肺炎、若しくは腎盂腎炎など）を有しているか若しくは有していたことがあるか、又はスクリーニング前の２ヶ月間に臨床的に関連する感染症のために入院したことがあるか若しくは抗生物質の静脈内投与を受けたことがある。
３０帯状疱疹を有しているか又はスクリーニング前の２ヶ月以内に有していたことがある。
３１試験薬の初回投与前の３ヶ月以内に任意の生ウイルス又は細菌ワクチン接種を受けたか、又は受けることが予想され、治験中若しくは試験介入の最後の投与後４ヶ月以内にそのようなワクチンを受けることを計画している。ＢＣＧ接種については、除外基準３２を参照されたい。
３２スクリーニングの１２ヶ月以内にＢＣＧワクチン接種を受けた。
３３　ＴＢを含む悪性疾患又は現在の活動性感染症を示唆する異常を示す、試験薬の最初の投与前３ヶ月以内の胸部Ｘ線写真を有する。
３４以下の結核（ＴＢ）スクリーニング基準のいずれかを満たす：
ａ．活動性ＴＢの履歴を有するか、又はスクリーニング時の履歴及び／又は身体検査において活動性ＴＢを示唆する徴候若しくは症状を示す。
ｂ．スクリーニング前に未治療の潜在性ＴＢの履歴を有する。現在治療を受けているか又は試験介入の初回投与前に潜在性ＴＢに対する治療を開始する参加者は例外とされる。
注記：治療された潜在性ＴＢの履歴を有する参加者については、試験介入の初回投与前に適切な治療の文書化を行う必要がある。以前のＴＢ治療の妥当性を検証し、適切な文書を提供することは、治験責任医師の責任である。治療された潜在性ＴＢの履歴を有するか又は潜在性ＴＢを現在治療中である参加者に対するスクリーニングに対しては、ＱｕａｎｔｉＦＥＲＯＮ－ＴＢ（登録商標）（ＱＦＴ）試験は必要ない。
ｃ．活動性ＴＢを有する人と最近濃厚接触した。そのような参加者が、治療が是認されるか否かを判定するためにＴＢを専門とする医師に紹介される場合は例外とされる。この評価は適切に文書化される必要があり、治療が推奨される場合、参加者は、試験介入の初回投与前に適切な治療を受けている必要がある。
ｄ．試験介入の初回投与前２ヶ月以内に陽性ＱＦＴ検査結果を有する。以下の参加者は例外とされる：
－上記の適切に治療された潜在性ＴＢの履歴を有する。
－活動性ＴＢが排除されかつ潜在性ＴＢの適切な治療が試験介入の初回投与前に開始されたことの、新たに確認された陽性ＱＦＴ検査結果を有する。
－以下によって決定される偽陽性ＱＦＴ検査を有する：
○偽陽性であることが疑われる初期ＱＦＴ検査は、反復する必要がある。反復検査が陽性ではない場合、最初の検査を偽陽性とみなすことができるかどうかを判定するために、ＴＢを専門とする医師に参加者を紹介する必要がある。この評価は、試験介入の初回投与前に適切に文書化される必要がある。しかしながら、反復検査が陽性である場合、それは真の陽性とみなされ、参加者が適格であるのは、活動性ＴＢが排除されており、上記のように潜在性ＴＢに対する適切な治療が開始されている場合のみである。
注記：不明確／ボーダーラインの結果は、セクション８．２．７に概説される指示に従って取り扱うべきである。
ｅ．活動性又は非活動性ＴＢを示唆する異常を示す、試験介入の初回投与前３ヶ月以内における胸部Ｘ線写真又は胸部コンピュータ断層撮影を有する。
３５Ｂ型肝炎ウイルス（ｈｅｐａｔｉｔｉｓ Ｂ ｖｉｒｕｓ：ＨＢＶ）感染に対して陽性を試験する

（プロトコル添付書類５）。
３６以下の条件のうちの１つを満たさない限り、Ｃ型肝炎ウイルス（hepatitis C virus：ＨＣＶ）に対する抗体に対して血清陽性である：
ａ．治療成功歴（抗ウイルス治療を完了した少なくとも１２週間後にＨＣＶ　ＲＮＡに対して陰性であると定義される）を有し、スクリーニング時に陰性のＨＣＶ　ＲＮＡ試験結果を有するか、又は
ｂ．血清陽性であると同時に、スクリーニング前の少なくとも１２週間に陰性のＨＣＶ　ＲＮＡ試験結果を有し、かつスクリーニング時に陰性のＨＣＶ　ＲＮＡ試験結果を有する。
３７スクリーニング前に、活動性肉芽腫性感染症（ヒストプラスマ症又はコクチジオイデス症など）の履歴を有する。潜在的ＴＢの履歴の適格性に関する情報については、除外基準３４を参照されたい。
３８非結核性マイコバクテリア感染又は日和見感染（例えば、サイトメガロウィルス、ニューモシスティス症、アスペルギルス症）を有したことがある。
３９ヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ、ＨＩＶ抗体に対する血清学的に陽性）に感染している。
４０ベースライン前の６週間の間に、以下のいずれかを有した：
ａ）重症急性呼吸器症候群（severe acute respiratory syndrome）コロナウイルス２（ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２）／ＣＯＶＩＤ　１９感染が確認された（試験陽性）、又は
ｂ）ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染が疑われる（試験結果が記録されていない臨床的特徴）、又は
ｃ）ＳＡＲＳ－Ｃｏｖ－２感染が既知であるか又は疑われる人との密接な接触。
参加者が、検証されたＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２試験に対して記録された陰性結果を有し：
上記の条件（ａ）、（ｂ）、（ｃ）の少なくとも２週間後に得られる（存在する場合、重要な臨床的特徴、例えば、発熱、咳、呼吸困難の消散など、から計った期間）、
かつ陰性検査結果とベースライン検査来院との間の期間中に、上記の条件（ａ）、（ｂ）、（ｃ）が全て存在しない
場合、この基準に対する例外が承諾され得る。
ＣＯＶＩＤ関連の除外についての注記：
ＣＯＶＩＤ関連の検査（ＳＡＲＳ－ＣｏＶ２ウイルスの存在及びそれに対する免疫について）の分野は急速に進化している。追加の検査は、治験責任医師によって必要と見なされた場合、スクリーニングの一部として及び／又は試験中に、当局からの現在の規制／指導／標準治療に従って実施され得る。
重度のＣＯＶＩＤ－１９病に対してより高いリスクを有する可能性のある者については、試験に登録することによる、及び試験への参加中における、潜在的な利益とリスクとを比較する場合、現地の保健当局からの指導に従う。
【０１６１】
一般
４１乏しい忍容性又は静脈へのアクセスが困難であるために、複数の静脈穿刺を受けることができない、又は受ける意思がない。
４２被験者が裁判所又は当局の命令により施設で生活している場合。
４３治験責任医師の見解において、参加が対象の最善の利益とはならないような（例えば、快適な暮らしを譲歩する）、又はプロトコル固有の評価を妨げる、制限する、若しくは混乱させ得るような、任意の状況を有する場合。
４４治験担当者又は試験拠点の被雇用者であり、治験担当者又は試験拠点の指示に基づいて提示された試験又は他の試験に直接的に関与している者、あるいはそのような被雇用者又は治験責任者の家族である場合。
【０１６２】
生活習慣の考慮事項

試験中の禁止された及び制限された療法：
－コルチコステロイド（局所、病巣内、シャンプー、経口）
－コールタール、液体炭酸洗剤（liquor carbonis detergen：ＬＣＤ）、及び乾癬を治療するために使用することができる任意の他の局所薬（カルシポトリエン、タクロリムスなど）

【０１６３】
参加者は、試験中、長時間の日光曝露を回避しなければならず、日焼け室又は他の紫外線源を使用してはならない。

【０１６４】
許可された併用薬：局所皮膚軟化薬、例えば、Ｅｕｃｅｒｉｎ（登録商標）、Ｖａｓｅｌｉｎｅ（登録商標）、Ｌｕｂｒｉｄｅｒｍ（登録商標）、
など。

【０１６５】
試験フェーズ／期間の順序及び継続期間
１．スクリーニングフェーズ：最長で約６週間
２．盲検治療期間－０～２４週目
－０週目に、参加者を、最初の１６週間において層当たり１：１：１の比で、グセルクマブ（０週目及び４週目、次いでｑ８ｗに１００ｍｇを皮下において）、アプレミラスト、又はプラセボへと無作為化する
－グセルクマブ対プラセボに対するＩＧＡ　０／１の一次エンドポイントは、１６週目に評価される。
－グセルクマブ対アプレミラストに対するＩＧＡ　０／１の第１の主要な二次エンドポイントは、１６週目に評価される。
－１６週目において、プラセボを受けていた参加者は盲検様式においてグセルクマブ（０週目及び４週目、次いでｑ８ｗ）へと切り替えられ、２４週目において、アプレミラストを受けていた参加者は盲検様式においてグセルクマブ（０週目及び４週目、次いでｑ８ｗ）へと切り替えられる。
－全ての治療群は、４４週目（最後の治療用量）まで試験治療を受ける。

【０１６６】
３．有効性及び安全性の経過観察フェーズ－４４～５６週目
－最後の有効性来院は、４８週目に実施される
－最後の安全性経過観察来院は、５６週目に行われる

【０１６７】
プラセボ対照及び活性比較基準の選択
プラセボ
軽度から中等度の乾癬において０週目、４週目、及びｑ８ｗでの皮下によるグセルクマブ１００ｍｇの有効性のロバストな評価を提供するために、プラセボ対照設計を選択した。プラセボ対照設計は、選択された患者集団におけるグセルクマブの有効性及び安全性を評価する際の参加者と治験責任医師との偏りを最小限にすることを意図している（Ｆｏｏｄ　ａｎｄ　Ｄｒｕｇ　Ａｄｍｉｎｉｓｔｒａｔｉｏｎ［ＦＤＡ］Ｇｕｉｄａｎｃｅ　ｆｏｒ　Ｉｎｄｕｓｔｒｙ　Ｅ１０）。

【０１６８】
オテズラ（アプレミラスト）
特異的ホスホジエステラーゼ４型（phosphodiesterase type ４：ＰＤＥ４）阻害剤であるアプレミラストは、２０１４年に中等度から重度の尋常性乾癬及び活性ＰｓＡに対して承認された。２０２１年１２月に、それは、複数の効力尺度における統計的に有意で臨床的に意味のある改善の実証を考慮して、軽度から中程度の尋常性乾癬の治療のための最初に承認された最新の経口薬となった。アプレミラストは、最新の経口療法として、メトトレキサート又はシクロスポリンのような従来の全身療法よりも安全であり、同時に軽度から中等度の乾癬において有意なレベルの有効性を実現し、結果としてグセルクマブ

との比較のための価値のある関連するベンチマークを提供することから、活性比較基準として選択された。アプレミラストに無作為化された参加者は、尋常性乾癬のための標識された用量レジメンに従って用量を投与される。

【０１６９】

仮説

２～１５％のＢＳＡ、２若しくは３のＩＧＡ、及び２～１５のＰＡＳＩによって定義される軽度から中等度の乾癬の治療において、（ｉ）グセルクマブはプラセボよりも優れており、（ｉｉ）グセルクマブはアプレミラストよりも優れている、と仮定する。この試験は、１６週目におけるグセルクマブとプラセボとの間、並びに１６週目及び２４週目の両方におけるグセルクマブとアプレミラストとの間の差異を示すように設計されている。

【０１７０】

【表２－１】

表１－目的及びエンドポイント

主目的	一次エンドポイント
試験の主な目的は、16週間のプラセボ対照フェーズの間に、軽度から中等度の尋常性乾癬を有する参加者においてプラセボと比較したグセルクマブの臨床的有効性を評価することである。	グセルクマブ群とプラセボ群とを比較して、16週目においてベースラインから少なくとも≧2グレードの改善と共にクリア（0）又は最小（1）のIGAスコアを達成した参加者の割合。
二次目的	ランク付けされた主要二次有効性エンドポイント
有効性 乾癬、頭皮乾癬の徴候及び症状、並びに患者の報告する健康に関連する生活の質（HRQoL）転帰の改善に対する、プラセボ及びアプレミラストと比較してグセルクマブの有効性を評価するため	1．グセルクマブ群とアプレミラスト群とを比較して、16週目においてベースラインから少なくとも≧2グレードの改善と共にクリア（0）又は最小（1）のIGAスコアを達成した参加者の割合 2．グセルクマブ群とプラセボ群とを比較して、16週目においてBSA≦1%を達成した参加者の割合 3．グセルクマブ群とプラセボ群とを比較して、16週目においてクリア（0）のIGAスコアを達成した参加者の割合 4．グセルクマブ群とプラセボ群とを比較して、16週目においてPASI 90応答を達成した参加者の割合 5．グセルクマブ群とプラセボ群とを比較して、16週目においてPASI 100応答を達成した参加者の割合 6．頭皮乾癬を有しかつベースラインにおいてss－IGAスコア≧2である無作為化された参加者のうち、グセルクマブ群とプラセボ群とを比較して、16週目において医師による頭皮乾癬の全般的評価（ss－IGA）スコアにおいて無疾患（0）又は非常に軽度の疾患（1）を達成しかつベースラインから少なくとも2グレードの改善を有する参加者の割合。 7．ベースラインにおいて乾癬の症状及び徴候の患者アウトカム（PSSD）痒みスコア≧4を有する参加者のうち、グセルクマブ群とプラセボ群とを比較して、16週目においてベースラインから≧4ポンとの減少（改善）を有する参加者の割合 8．グセルクマブ群とプラセボ群とを比較して、16週目におけるPSSD症状スコアのベースラインからの変化 9．グセルクマブ群とアプレミラスト群とを比較して、16週目においてBSA≦1%を達成した参加者の割合 10．グセルクマブ群とアプレミラスト群とを比較して、16週目においてクリア（0）のIGAスコアを達成した参加者の割合 11．グセルクマブ群とアプレミラスト群とを比較して、16週目においてPASI 90応答を達成した参加者の割合 12．グセルクマブ群とアプレミラスト群とを比較して、16週目においてPASI 100応答を達成した参加者の割合 13．無疾患（0）又は非常に軽度の疾患のss－IGAスコアを達成し、 a．並びに頭皮乾癬を有しかつベースラインにおいてss－IGAスコア≧2である無作為化された参加者のうち、グセルクマブ群とアプレミラスト群とを比較して、16週目においてベースラインから少なくとも2グレードの改善を有する、 参加者の割合 14．ベースラインPSSD症状スコア≧1を有する無作為化された参加者のうち、アプレミラストに対して24週目において0のPSSD症状スコアを達成した参加者の割合 15．ベースラインにおいてPSSD痒みスコア≧4を有する参加者のうち、グセルクマブ群とアプレミラスト群とを比較して、16週目においてPSSD痒みスコアがベースラインから≧4ポイント減少（改善）した参加者の割合 16．ベースラインにおいて爪乾癬を有する無作為化された参加者における、16週目での爪乾癬重症度指数（NAPSI）のベースラインからの改善率（%）
二次目的の安全性 軽度から中等度の乾癬を有する参加者においてグセルクマブの安全性を評価するため	安全性エンドポイント 有害事象及び重篤な有害事象の頻度及びタイプ

【０１７１】

【表２－２】

（表１の続き）

他の目的 追加の臨床及び患者報告のHRQoL尺度にわたってグセルクマブの有効性を評価するため	他の事前に設定された乾癬有効性エンドポイント ・ グセルクマブ群、プラセボ群、及びアプレミラスト群における、来院までのBSA％のベースラインからの変化 ・ グセルクマブ群、プラセボ群、及びアプレミラスト群における、来院までのPASIのベースラインからの変化 ・ ４８週目までの時間経過においてグセルクマブ群とプラセボ群とを比較したときの、PASI １００を達成した参加者の割合 ・ ４８週目までの時間経過においてグセルクマブ群とプラセボ群とを比較したときの、BSA≦１％を達成した参加者の割合 ・ ４８週目までの時間経過においてグセルクマブ群とアプレミラスト群とを比較したときの、BSA≦１％を達成した参加者の割合 ・ ４８週目までの時間経過においてグセルクマブ群とアプレミラスト群とを比較したときの、PASI ９０を達成した参加者の割合 ・ ４８週目までの時間経過においてグセルクマブ群とアプレミラスト群とを比較したときの、PASI １００を達成した参加者の割合 ・ グセルクマブ対アプレミラストでの、PASI ９０及びPASI １００までの時間 ・ グセルクマブ対プラセボでの、BSA≦３％又はBSA７５までの時間（標的測定に対するNPF治療） ・ PASI疾患要素（硬結、紅斑、及び鱗屑）及び領域要素（頭部、胴体、上肢、及び下肢）において、ベースラインから１００％の改善、９０％、７５％、又は５０％以上の改善を達成した参加者の割合も、１６週目、２４週目、及び４８週目にまとめられる。 ・ クリア（０）のIGAスコア、クリア（０）若しくは最小（１）のIGAスコアを達成した参加者の割合、並びに軽度又はより良好（≦２）のIGAスコアを達成する参加者の割合を、全体及び体重（≦９０kg、＞９０kg）によって、４８週目までの時間経過において治療群毎にまとめる。 他の事前に設定された局所乾癬有効性エンドポイント ・ 頭皮乾癬及びベースラインでｓｓ－IGAスコア≧２を有する無作為化された参加者のうち、グセルクマブ群とアプレミラスト群とを比較して、２４週目にベースラインから少なくとも2グレードの改善と共に無疾患（０）又は非常に軽微な疾患（１）のｓｓ－IGAスコアを有する参加者の割合 ・ グセルクマブ、プラセボ、及びアプレミラスト群を比較したときの、ベースラインにおいて爪乾癬を有する無作為化された参加者のうち、４８週目までの時間経過におけるNAPSIスコアのベースラインからの改善率 ・ 時間経過におけるグセルクマブ対アプレミラストのNAPSIスコアの変化 ・ グセルクマブ、プラセボ、及びアプレミラスト群を比較して、ベースラインにおいて爪乾癬を有する無作為化された参加者のうち、４８週目までの時間経過においてNAPSI ０を達成した患者の割合 ・ 時間経過におけるグセルクマブ対プラセボのsPGA－Gスコアの変化 ・ 時間経過におけるグセルクマブ対アプレミラストのsPGA－Gスコアの変化 ・ ４８週目までの時間経過における、グセルクマブ、プラセボ、及びアプレミラスト群を比較したときの、≧２ポイントの改善を伴うsPGA－G ０／１を達成した参加者の割合 ・ 時間経過におけるグセルクマブ対プラセボの、手及び足の医師による全般的評価（Physician Global Assessment of hands and feet：hfPGA）スコアの変化 ・ 時間経過におけるグセルクマブ対アプレミラストのhfPGAスコアの変化 ・ 手及び／又は足の乾癬並びにベースラインにおいてhf－PGAスコア≧２を有する無作為化された参加者のうち、２４週目及び４８週目に、クリア（０）又はほぼクリア（１）のhfPGAスコアを達成しかつベースラインから少なくとも2グレードの改善を有する参加者の割合

【０１７２】

【表２－３】

（表１の続き）

	他の事前に設定された患者報告HRQOL転帰エンドポイント ・ グセルクマブ対プラセボ群及びアプレミラスト対プラセボ群において、16週目におけるPSSD要素の個々のスケールスコアのベースラインからの変化 ・ スケールスコア≧1を有する無作為化された参加者のうち、16週目において0のPSSD個別スケールスコアを達成した参加者の割合 ・ PSSD症状スコア≧1を有する無作為化された参加者のうち、16週目においてPSSD症状スコア＝0を達成した参加者の割合 ・ ベースラインにおいてPSSD痒みスコア≧4を有する対象のうち、16週目においてベースラインから≧4ポイントの減少（改善）か又は痒みPSSD＞4対プラセボのどちらかを有する参加者の割合 ・ ベースラインにおいてPSSD痒みスコア≧4を有する参加者のうち、24週目おいてベースラインから≧4ポイントの減少（改善）か又は痒みPSSD＞4対アプレミラストのどちらかを有する参加者の割合 ・ グセルクマブ群とプラセボ群とを比較したときの、16週目におけるPSSD症状スコアにおけるベースラインでの変化 ・ グセルクマブ群とアプレミラスト群とを比較したときの、16週目及び24週目でのPSSD症状スコアにおけるベースラインの変化 ・ 時間経過におけるベースライン対アプレミラストからのPSSD症状スコアの変化 ・ ベースライン症状スコア、サインスコア、及び0である各PSSD個別ベースラインスケールスコアを有する参加者に対して、PSSD症状スコア＝0、PSSDサインスコア＝0を達成した参加者の割合、及び0のPSSD個別スケールスコアを達成した参加者の割合。 ・ 16週目におけるDLQI 0／1対プラセボの参加者の割合 ・ 16週目及び24週目におけるDLQI 0／1対アプレミラストの参加者の割合 ・ 時間経過における来院による患者報告アウトカム測定情報システム－29（patient-reported outcomes measurement information system-29：PROMIS－29）スコアにおけるベースラインからの変化 ・ 48週目までの時間経過における、来院までの慢性疾患治療の機能評価－倦怠感（Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue：FACIT－F）スコアの変化 ・ 時間経過における来院までにFACIT倦怠感スコアのベースラインから≧4ポイントの改善を達成した参加者の割合 ・ 48週目までの時間経過における来院までの疾患スコア（PsAID12）の乾癬性関節炎の影響におけるベースラインからの変化
他の目的	他の事前に設定されたエンドポイント
グセルクマブ薬物動態及び免疫原性を評価するため グセルクマブの薬力学的（PD）効果を評価するため グセルクマブの薬理ゲノミクスを評価するため	・ グセルクマブの血清濃度 ・ グセルクマブに対する抗体 ・ 皮膚及び血中の細胞及び分子バイオマーカーにおけるベースラインからの変化 ・ 臨床応答及び薬力学的（PD）効果に関連する遺伝因子

【０１７３】

【表３】

表２－試験介入

グループ／群名	グループ／群A	グループ／群B	グループ／群C
介入名	グセルクマブ	アプレミラスト	プラセボ
	超安全PLUSTMパッシブニードルガード（PFS－U）を用いて組み立てられた使い捨てのプレフィルドシリンジ（PFS）で提供される液体	カプセル封入された錠剤	使い捨てPFS及びカプセル封入された錠剤において提供される液体
単位投与強度	100mg	10mg、20mg、及び30mg	N／A
投与量レベル及び頻度	0週目、4週目、及び次いでq8wにおいて100mg	1日目：朝に10mg 2日目：朝に10mg及び夕方に10mg 3日目：朝に10mg及び夕方に20mg 4日目：朝に20mg及び夕方に20mg 5日目：朝に20mg及び夕方に30mg 6日目以降： 30mgを1日2回	
投与経路	皮下	経口	経口 皮下
投薬指示	グループA：皮下実験薬は、0週目及び4週目に施設職員によって投与される。治験担当者及び参加者の裁量により、適切かつ文書化された訓練の後、28週目に開始して、参加者は、HCPの監督の下、治験施設において試験薬を自己投与してもよい。介護者も、試験薬を投与する訓練を受けてもよい。24週目の後、患者は、所望であれば、自宅で薬物を自己投与してもよい（又は介護者によって）。	グループB：試験薬は、それぞれ4週間の治療を含む治療ブリスターカードにおいて分配される。0週目に分配された最初のブリスターカードには、プロトコルに列挙されるように、標準用量漸増当たり10、20、及び30mgのアプレミラスト錠剤が含有され、その後には、30mg BIDが含有される。残りの全ての治療ブリスターカードには、30mg BIDが含まれる。	グループC：皮下プラセボ薬剤が、施設職員によって投与される。経口プラセボ薬剤は、それぞれ4週間の治療を含む治療ブリスターカードに分配される。

【０１７４】

統計的考慮事項：

サンプルサイズ：およそ４５０人の参加者のサンプルサイズ（１治療群当たり１５０人の参加者）は、０．０５又は０．００１の両側アルファレベルを仮定して、一次エンドポイントに対してグセルクマブ（６０％）とプラセボ（１５％）との間の４５％の治療効果差、並びに、第１の主要二次エンドポイントに対してグセルクマブ（６０％）とアプレミラスト（３０％）との間の３０％の治療効果差、を検出するための少なくとも９０％の検出力を可能にする。

【０１７５】

表３は、一次エンドポイント及び第１の主要二次エンドポイントに対するいくつかの仮定を用いた、治療差を検出するための検出力計算を示す。他の多重度対照主要二次エンドポイントに対して、以下に参照される試験からの利用可能なデータ（表４）に基づいて、約３５％～７０％の治療効果差を仮定する場合、１群当たり１５０のサンプルサイズは、少なくとも９０％の検出力を可能にする。

【０１７６】

【表４】

表３：一次エンドポイント及び第１のランク付けされた主要二次エンドポイントに対する検出力計算

一次エンドポイント	アルファ	プラセボ（Ｎ＝150）	グセルクマブ（Ｎ＝150）	デルタ	検出力
１６週目においてベースラインから少なくとも≧２グレードの改善と共に０又は１のIGAスコアを達成した参加者の割合	０．０５	１５％	５０％	３５％	＞９９％
			６０％	４５％	＞９９％
	０．００１	１５％	５０％	３５％	＞９９％
			６０％	４５％	＞９９％
主要二次エンドポイント	アルファ	アプレミラスト（Ｎ＝150）	グセルクマブ（Ｎ＝150）	デルタ	検出力
１６週目においてベースラインから少なくとも≧２グレードの改善と共に０又は１のIGAスコアを達成した参加者の割合	０．０５	３０％	５５％	２５％	９９％
			６０％	３０％	＞９９％
	０．００１	３０％	５５％	２５％	
			６０％	３０％	

【０１７７】

【表５】

表４：一次エンドポイント及び選択された主要二次エンドポイントについての参照試験

エンドポイント：全て16週目	参照	マシテンタン対プラセボ	グセルクマブ対セクキヌマブ
ベースラインから≧2グレードの改善（BSA 10～15%）と共に0又は1のIGAスコアを達成した参加者の割合	VOYAGE 1&2	82.9%対9.1%	
ベースラインから≧2グレードの改善（BSA 3～15%）と共に0又は1のIGAスコアを達成した参加者の割合	DISCOVER 1&2	55.7%対12.2%	
16週目においてベースラインから少なくとも≧2グレードの改善（BSA 2～15%）と共に0又は1の医師による静的総合評価（Static Physician Global Assessment：sPGA）スコアを達成した参加者の割合	DISCOVER 1&2対ADVANCE		55.7%対21.6%
16週目においてクリア（0）のIGAスコアを達成した参加者の割合（BSA≧10%）	VOYAGE 1	47.7%対1.1%	
PASI 90応答を達成した参加者の割合	VOYAGE 1	73.3%対2.9%	
PASI 90応答を達成した参加者の割合	VOYAGE 2	70.0%対2.4%	
PASI 90応答を達成した参加者の割合	VOYAGE 1対ESTEEM 1		73.3%対9.8%
PASI 90応答を達成した参加者の割合	VOYAGE 1対ESTEEM 2		73.3%対8.8%
PASI 100応答を達成した参加者の割合	VOYAGE 1	37.4%対0.6%	
頭皮乾癬及びベースラインにおいてssIgAスコア≧2を有する無作為化された参加者のうち、ベースラインから≧2グレードの改善と共に0又は1のss－IGAスコアを達成した参加者の割合	VOYAGE 1	83.4%対14.5%	
頭皮乾癬及びベースラインにおいてssIgAスコア≧2を有する無作為化された参加者のうち、ベースラインから≧2グレードの改善と共に0又は1のss－IGAスコアを達成した参加者の割合	VOYAGE 1対ESTEEM 1		83.4%対46.5%
ベースラインにおいてPSSD痒みスコア≧4を有する参加者のうち、ベースラインからの≧4ポイントのPSSD痒みスコアの減少（改善）を有する参加者の割合	VOYAGE 1	75.0%対5.7%	
ベースラインからのPSSD症状スコアの変化：平均値（SD）	VOYAGE 1	－41.9（24.61）対－3.0（19.56）	
ベースラインからのNAPSIスコアの改善率：平均値（SD）	VOYAGE 1	34.37（42.448）対－0.93（57.893）	

【０１７８】

統計的方法

記述的統計（例えば、平均、中央値、標準偏差［ＳＤ］、四分位範囲［ＩＱ］、最小、及び最大）を用いて、連続変数を要約する。計数及び百分率を使用して、分類変数が要約される。グラフィックデータディスプレイ（例えば、線プロット）を使用して、データを要約することもできる。

【０１７９】

コクラン－マンテル－ヘンツェル（ＣＭＨ）カイ二乗統計検定を、一次エンドポイントのために使用する。一次有効性分析において、全ての無作為化された参加者からのデータは、彼らの割り当てられた群に従って分析される。有効性の欠如に起因して、又は乾癬の

悪化のＡＥに起因して試験介入を中止し、１６週目の前に乾癬を改善し得る禁止された薬物投与又は治療を開始した参加者は、１６週目における一次エンドポイントに対して非応答者と見なされる。

【０１８０】

分類データに好適な解析（例えば、適切であれば、カイ二乗検定、又はＣＭＨカイ二乗検定、又はロジスティック回帰）を使用して、選択されたエンドポイント（例えば、臨床奏功）を達成する参加者の割合を比較する。稀に、治療比較のためにフィッシャーの直接確率検定を使用する。連続奏功パラメータは、特に明記しない限り、分散分析（analysis of variance：ＡＮＯＶＡ）又は共分散分析（analysis of covariance：ＡＮＣＯＶＡ）を使用して比較される。正規性の仮定が問題になっている場合、ファン・デア・ヴェルデン（van der Waerden）正規スコアに対するＡＮＯＶＡ又はＡＮＣＯＶＡを使用する。

【０１８１】

タイプＩの誤り率全体は、０．０５（両側）の有意水準で制御される。

【０１８２】

本発明は、以下の番号付けされた実施形態を参照して説明することができる。

実施形態１．患者における軽度から中等度の乾癬の治療のためのＩＬ２３に対して特異的な抗体の使用であって、抗体が、軽鎖可変領域及び重鎖可変領域を含み、上記軽鎖可変領域が、

配列番号４の相補性決定領域軽鎖１（ＣＤＲＬ１）アミノ酸配列、

配列番号５のＣＤＲＬ２アミノ酸配列、及び

配列番号６のＣＤＲＬ３アミノ酸配列、を含み、

上記重鎖可変領域が、

配列番号１の相補性決定領域重鎖１（ＣＤＲＨ１）アミノ酸配列、

配列番号２のＣＤＲＨ２アミノ酸配列、及び

配列番号３のＣＤＲＨ３アミノ酸配列、を含み、かつその使用は、結果として、患者において臨床的応答をもたらす、使用。

実施形態２．抗体が、初回投与、初回投与の約４週間後の投与、及び初回投与の約１２週間後の投与で投与される、実施形態１に記載の使用。

実施形態３．抗体が、皮下投与される、実施形態２に記載の使用。

実施形態４．初回投与並びに初回投与の約４週間後の投与及び初回投与の約１２週間後の投与が、１００ｍｇの抗体である、実施形態１に記載の使用。

実施形態５．患者は、抗体に対する応答者であり、臨床エンドポイント及び／又は探査的エンドポイントを満たすとして確認され、臨床エンドポイントが、

（ｉ）ベースラインから少なくとも≧２グレードの改善を伴うクリア（０）又は最小（１）のＩＧＡスコアの達成、

（ｉｉ）ＢＳＡ≦１％の達成、

（ｉｉｉ）クリア（０）のＩＧＡスコアの達成、

（ｉｖ）ＰＡＳＩ　９０応答の達成、

（ｖ）ＰＡＳＩ　１００応答の達成、

（ｖｉ）疾患の不在（０）又は非常に軽度の疾患の医師による頭皮乾癬の全般的評価（Scalp-Specific Investigator's Global Assessment：ｓｓ－ＩＧＡ）スコアの達成、並びにベースラインから少なくとも２グレードの改善及びベースラインでのｓｓ－ＩＧＡスコア≧２を有すること、

（ｖｉｉ）ベースラインにおいてＰＳＳＤ≧４を有する参加者において、乾癬の症状及び徴候の患者アウトカム（Psoriasis Symptom and Sign Diary：ＰＳＳＤ）痒みスコアでのベースラインから≧４ポイントの減少（改善）の達成、

（ｖｉｉｉ）ベースラインＰＳＳＤ症状スコア≧１を有する無作為化された参加者において、０のＰＳＳＤ症状スコアの達成、並びに

（ｉｘ）ベースラインにおいて爪乾癬を有する無作為化された参加者において、爪乾

癬重症度指数（ＮＡＰＳＩ）でのベースラインからの改善率
からなる群から選択される、実施形態１に記載の使用。
実施形態６．臨床エンドポイントが、初回治療の約１６、２４、４８、及び／又は９６週間後に測定される、実施形態５に記載の使用。
実施形態７．臨床エンドポイントが、初回治療の約１６週間後に測定される、実施形態６に記載の使用。
実施形態８．臨床エンドポイントが、アプレミラストで治療されている患者の臨床エンドポイントと比較される、実施形態５～７のいずれか１つに記載の使用。
実施形態９．抗体が、配列番号８の軽鎖可変領域アミノ酸配列及び配列番号７の重鎖可変領域アミノ酸配列を含む、実施形態１に記載の使用。
実施形態１０．抗体が、配列番号１０の軽鎖アミノ酸配列及び配列番号９の重鎖アミノ酸配列を含む、実施形態１に記載の使用。
実施形態１１．抗体が、医薬組成物の、７．９％（ｗ／ｖ）のスクロースと、４．０ｍＭのヒスチジンと、６．９ｍＭのＬ－ヒスチジン一塩酸塩一水和物と、０．０５３％（ｗ／ｖ）のポリソルベート８０と、を含む組成物中に存在し、希釈剤は、標準状態の水である、実施形態９又は１０に記載の使用。
実施形態１２．軽度から中等度の乾癬を治療するために使用される１種以上の追加の薬物の使用を更に含む、実施形態１に記載の使用。
実施形態１３．追加の薬物が、免疫抑制剤、非ステロイド性抗炎症薬（ＮＳＡＩＤ）、メトトレキサート（ＭＴＸ）、抗Ｂ細胞表面マーカー抗体、抗ＣＤ２０抗体、リツキシマブ、ＴＮＦ阻害剤、コルチコステロイド、及び共刺激調節剤からなる群から選択される、実施形態１２に記載の使用。
実施形態１４．（ｉ）抗体の初回１００ｍｇ皮下投与、（ｉｉ）初回投与の約４週間後における１００ｍｇの抗体の皮下投与、及び（ｉｉｉ）初回投与の約４週間後の投与の後の約８週間毎の１００ｍｇの抗体の皮下投与における、患者における軽度から中等度の乾癬の治療のための、ＩＬ２３に対して特異的な抗体の使用であって、抗体が、配列番号８の軽鎖可変領域アミノ酸配列及び配列番号７の重鎖可変領域アミノ酸配列を含み、患者は、初回投与の約１６週間後に臨床エンドポイントを満たすと確認されることをもって、抗体に対する応答者であり、臨床エンドポイントが、（ｉ）ベースラインから少なくとも≧２グレードの改善を伴う、クリア（０）又は最小（１）のＩＧＡスコアの達成、（ｉｉ）ＢＳＡ≦１％の達成、（ｉｉｉ）クリア（０）のＩＧＡスコアの達成、（ｉｖ）ＰＡＳＩ９０応答の達成、及び（ｖ）ＰＡＳＩ　１００応答の達成、からなる群から選択される、使用。

Sequence Listing

<210> 1
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 1
Asn Tyr Trp Ile Gly
1 5

<210> 2
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 2
Ile Ile Asp Pro Ser Asn Ser Tyr Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 3
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 3
Trp Tyr Tyr Lys Pro Phe Asp Val
1 5

<210> 4
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 4
Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Gly Tyr Asp Val His
1 5 10

<210> 5
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 5
Gly Asn Ser Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 6
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 6
Ala Ser Trp Thr Asp Gly Leu Ser Leu Val Val
1 5 10

<210> 7
<211> 117
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 7
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Asp Pro Ser Asn Ser Tyr Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

```
Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Trp Tyr Tyr Lys Pro Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110
Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 8
<211> 111
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 8

```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
 1               5                  10                  15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Gly
            20                  25                  30
Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
        35                  40                  45
Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
65                  70                  75                  80
Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Thr Asp Gly
                85                  90                  95
Leu Ser Leu Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
            100                 105                 110
```

グセルクマブについて配列決定された重鎖および軽鎖のアミノ酸を以下に示す（相補性決定領域を太字で示し、可変領域に下線を付す）：

重鎖 (配列番号 9)

<210> 9
<211> 447
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 9

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Ser **Asn Tyr**
20 25 30
Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly **Ile Ile Asp Pro Ser Asn Ser Tyr Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe**
50 55 60
Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg **Trp Tyr Tyr Lys Pro Phe Asp Val** Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125
Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140
Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160
Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175
Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190
Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205
Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val

```
225                 230                 235                 240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
    290                 295                 300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350
Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        355                 360                 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
    370                 375                 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385                 390                 395                 400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
                405                 410                 415
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
            420                 425                 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

軽鎖　　(　配列番号　10)

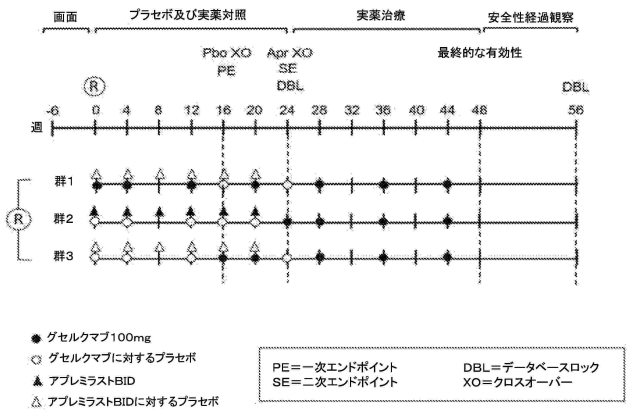
<210> 10
<211> 217
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 10

```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1               5                  10                  15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Gly
            20                  25                  30
Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
        35                  40                  45
Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
65                  70                  75                  80
Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Thr Asp Gly
                85                  90                  95
Leu Ser Leu Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
            100                 105                 110
Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
        115                 120                 125
Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
    130                 135                 140
Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
145                 150                 155                 160
Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
                165                 170                 175
Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
            180                 185                 190
His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
        195                 200                 205
Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
    210                 215
```

【図面】

【図１】



【配列表】
20255128600000001.xml

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2023/053186

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07K16/24 A61K39/395 A61P37/06 A61P29/00
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 A61K A61P

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	STEIN GOLD LINDA ET AL: "Efficacy and safety of apremilast in patients with mild-to-moderate plaque psoriasis: Results of a phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial", JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF DERMATOLOGY, MOSBY, INC, US, vol. 86, no. 1, 31 July 2021 (2021-07-31), pages 77-85, XP086896047, ISSN: 0190-9622, DOI: 10.1016/J.JAAD.2021.07.040 [retrieved on 2021-07-31] the whole document, in particular introduction and discussion ----- -/--	1-17

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C.
[x] 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	Date of mailing of the international search report
21 June 2023	30/06/2023

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Stein, Annette

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2023/053186

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2018/093841 A1 (JANSSEN BIOTECH INC [US]) 24 May 2018 (2018-05-24) page 4, line 1 - page 5, line 15 page 11, line 18 - line 24 page 54, line 27 - page 56, line 2; claims 1-33; examples 1, 2	1-17
Y	REICH KRISTIAN ET AL: "Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYA", JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF DERMATOLOGY, MOSBY, INC, US, vol. 76, no. 3, 2 January 2017 (2017-01-02), pages 418-431, XP029920483, ISSN: 0190-9622, DOI: 10.1016/J.JAAD.2016.11.042 the whole document; in particular figure 1 and table II	1-17
A	SALGADO-BOQUETE LAURA ET AL: "A New Classification of the Severity of Psoriasis: What's Moderate Psoriasis?", LIFE, vol. 11, no. 7, 29 June 2021 (2021-06-29), page 627, XP093055803, DOI: 10.3390/life11070627 Retrieved from the Internet: URL:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8307918/pdf/life-11-00627.pdf> the whole document, in particular table 2 and discussion	1-17
A	ARMSTRONG APRIL W. ET AL: "Comparison of Biologics and Oral Treatments for Plaque Psoriasis : A Meta-analysis", JAMA DERMATOLOGY, vol. 156, no. 3, 1 March 2020 (2020-03-01), page 258, XP093055971, US ISSN: 2168-6068, DOI: 10.1001/jamadermatol.2019.4029 the whole document; in particular page 259, right-hand column, first full paragraph; table 2; figures 3, 4; discussion	1-17

-/--

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2023/053186

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ARMSTRONG APRIL W. ET AL: "Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis : A Review", JAMA THE JOURNAL OF THE AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION, vol. 323, no. 19, 19 May 2020 (2020-05-19), page 1945, XP055828651, US ISSN: 0098-7484, DOI: 10.1001/jama.2020.4006 Retrieved from the Internet: URL:http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.4006> the whole document, in particular figures 1, 3 and 4 and table 2 -----	1-17

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2023/053186

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. [X] forming part of the international application as filed.

   b. [ ] furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13*ter*.1(a)).

      [ ] accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.

2. [ ] With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2023/053186

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2018093841 A1	24-05-2018	AU 2017362222 A1	30-05-2019
		CA 3044244 A1	24-05-2018
		EP 3541422 A1	25-09-2019
		IL 266607 A	31-07-2019
		JP 2020502261 A	23-01-2020
		JP 2023025173 A	21-02-2023
		KR 20190078648 A	04-07-2019
		MA 46861 A	25-09-2019
		US 2018134784 A1	17-05-2018
		US 2021179703 A1	17-06-2021
		WO 2018093841 A1	24-05-2018

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
A61K 9/08 (2006.01)		A61K	31/573	
A61K 47/26 (2006.01)		A61K	39/395	D
A61K 47/18 (2017.01)		A61K	39/395	M
C07K 16/24 (2006.01)		A61K	9/08	
		A61K	47/26	
		A61K	47/18	
		C07K	16/24	

,MC,ME,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,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

（特許庁注：以下のものは登録商標）

１．ＴＷＥＥＮ

弁理士　星川 亮

(72)発明者　チャン，ダフネ
アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 １９０４４，ホーシヤム，リッジビュー ドライブ ８００

(72)発明者　チョイ，オリビア
アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 １９０４４，ホーシヤム，リッジビュー ドライブ ８００

(72)発明者　ガオ，ロン－ロン
アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 １９０８７，ウェイン，チェスターブルック ブールバード ９６５

(72)発明者　ジェヤラジャ，ジェニー
アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 １９０４４，ホーシヤム，リッジビュー ドライブ ８００

(72)発明者　リ，シュ
アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 １９０８７，ウェイン，チェスターブルック ブールバード ９６５

(72)発明者　ローランド，カテリン
アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 １９０４４，ホーシヤム，リッジビュー ドライブ ８００

(72)発明者　シンハ，ヴィカシュ
アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 １９４７７，スプリング ハウス，マッキーン ロード １４００

(72)発明者　ワン，ヤンリ
アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 １９０４４，ホーシヤム，リッジビュー ドライブ ８００

Ｆターム（参考）　4C076　AA12 BB13 BB15 BB16 CC07 CC18 DD09 DD51 DD67 FF11
4C084　AA19 NA05 ZA891 ZB082 ZB112 ZC412
4C085　AA13 AA14 BB11 EE01 EE03 GG02 GG03 GG04
4C086　AA01 AA02 CB09 DA10 MA02 MA04 NA05 ZA89
4H045　AA11 AA20 AA30 BA10 DA76 EA20 FA74