

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7654591号
(P7654591)

(45)発行日 令和7年4月1日(2025.4.1)

(24)登録日 令和7年3月24日(2025.3.24)

(51)国際特許分類

C 0 7 K 16/24 (2006.01)

F I

C 0 7 K 16/24

Z N A

請求項の数 4 外国語出願 (全51頁)

(21)出願番号	特願2022-77733(P2022-77733)	(73)特許権者	594197872
(22)出願日	令和4年5月10日(2022.5.10)		イーライ リリー アンド カンパニー
(62)分割の表示	特願2020-538729(P2020-538729) の分割		アメリカ合衆国 インディアナ州 462 85 インディアナポリス リリー コー
原出願日	平成31年1月15日(2019.1.15)		ボレイト センター (番地なし)
(65)公開番号	特開2022-110060(P2022-110060) A)	(74)代理人	100145403 弁理士 山尾 憲人
(43)公開日	令和4年7月28日(2022.7.28)	(74)代理人	100162684 弁理士 吳 英燐
審査請求日	令和4年6月7日(2022.6.7)	(74)代理人	100221523 弁理士 佐藤 渉
(31)優先権主張番号	62/618,200	(74)代理人	100126778 弁理士 品川 永敏
(32)優先日	平成30年1月17日(2018.1.17)	(72)発明者	リチャード・アール・ヒッグス・ジュニア
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
前置審査			

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 インターロイキン-19を標的とする化合物および方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

軽鎖可変領域(LCVR)および重鎖可変領域(HCVR)を含む、ヒトIL-19に結合するモノクローナル抗体であって、前記LCVRが、相補性決定領域(CDR)のLCDR1、LCDR2、およびLCDR3を含み、前記HCVRが、CDRのHCDR1、HCDR2、およびHCDR3を含み、前記LCDR1のアミノ酸配列が、配列番号3であり、前記LCDR2のアミノ酸配列が、配列番号4であり、前記LCDR3のアミノ酸配列が、配列番号5であり、前記HCDR1のアミノ酸配列が、配列番号7であり、前記HCDR2のアミノ酸配列が、配列番号8であり、ならびに前記HCDR3のアミノ酸配列が、配列番号9である、抗体。

【請求項2】

軽鎖(LC)および重鎖(HC)を含むモノクローナル抗体であって、前記LCのアミノ酸配列が、配列番号2であり、ならびに前記HCのアミノ酸配列が、配列番号6である、抗体。

【請求項3】

軽鎖可変領域(LCVR)および重鎖可変領域(HCVR)を含む、ヒトIL-19に結合するモノクローナル抗体であって、前記LCVRが、相補性決定領域(CDR)のLCDR1、LCDR2、およびLCDR3を含み、前記HCVRが、CDRのHCDR1、HCDR2、およびHCDR3を含み、前記LCDR1のアミノ酸配列が、配列番号1であり、前記LCDR2のアミノ酸配列が、配列番号12であり、前記LCDR3のア

ミノ酸配列が、配列番号13であり、前記HCDR1のアミノ酸配列が、配列番号15であり、前記HCDR2のアミノ酸配列が、配列番号16であり、ならびに前記HCDR3のアミノ酸配列が、配列番号17である、抗体。

【請求項4】

軽鎖(LC)および重鎖(HC)を含むモノクローナル抗体であって、前記LCのアミノ酸配列が、配列番号10であり、ならびに前記HCのアミノ酸配列が、配列番号14である、抗体。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

10

本発明は、医薬の分野に属する。より具体的には、本発明は、ヒトインターロイキン-19(IL-19)に対する抗体を含む化合物、医薬組成物、および方法に関する。本発明の化合物および方法は、自己免疫性および慢性炎症性疾患(本明細書では集合的に免疫介在性疾患と呼ばれる)、特に乾癬(PSO)、アトピー性皮膚炎(AD)、糖尿病性腎症(DN)、気管支喘息(BA)、乾癬性関節炎(PSA)などの疾患の分野において(その治療およびそれに関連する診断用途を含む)有用であると予想される。

【背景技術】

【0002】

20

インターロイキン-19(IL-19)は、インターロイキン-10サイトカインファミリー(IL-10、20、22、および26、ならびにいくつかのウイルスにコードされたサイトカインを含む)に属すると報告されているサイトカインである。IL-19は、IL-20R複合体シグナル伝達経路に関与しており、休止中の単球、マクロファージ、B細胞、およびケラチノサイトを含む上皮細胞で発現されると報告されている。

【0003】

自己免疫疾患は、身体がそれ自身の組織に対する免疫応答を生成することから生じる。自己免疫疾患はしばしば慢性であり、衰弱性であり得、致命的でさえあり得る。PSOは、乾癬性関節炎、心血管疾患、メタボリックシンドローム、および感情障害を含む全身症状を伴う慢性自己免疫疾患である。ADは、PSO、RA、AxSpA、およびPSAなどの慢性自己免疫疾患の多くの他の形態とともに、軸骨格および/または末梢骨格に影響を及ぼす。

30

【0004】

免疫介在性疾患に対する現在のFDA承認の治療には、急性炎症の治療に使用されることが多いコルチコステロイド、ならびにTNF またはインターロイキン-12および23を標的とするバイオ製品が含まれる。これらの治療は一部の患者の症状を低減する際に有効であることが示されているが、患者の多くは非応答のままであるか、または現在利用可能な治療に対して応答を失う。PSOなどの自己免疫疾患において、イキセキズマブは、IL-17Aを標的とするFDA承認の治療用抗体であり、患者の90%が乾癬評価皮膚病変(PASI)スコア(例えば、PASI75)において75%の低減を達成した。しかしながら、PASI評価は、ある特定の状況で評価するのが難しい場合がある対象の入力に依存する。今までに、PSO、ならびにAD、DN、およびBAなどの他の免疫介在性疾患の臨床管理を評価および通知するための、客観的で高感度な再現性のある血液ベースのバイオマーカーは存在しない。したがって、PSO、AD、BA、DNなどの免疫介在性疾患の治療薬として、および/またはそれに関連する診断用途において有用な化合物、医薬組成物、および方法に対する満たされていない必要性が残存する。

40

【発明の概要】

【0005】

したがって、ある特定の実施形態では、本発明は、ヒトIL-19に対する抗体を提供する。いくつかの実施形態によれば、本発明は、軽鎖可変領域(LCVR)と、重鎖可変領域(HCVR)と、を含む抗体を提供し、LCVRは、相補性決定領域(CDR)、LCDR1、LCDR2、およびLCDR3を含み、HCVRは、CDR、HCDR1、H

50

CDR2、およびHCDR3を含み、これらは、表1、2、または3に提供されるCDRの組み合わせの群から選択される。いくつかの実施形態では、LCVRは、CDR、LCDR1、LCDR2、およびLCDR3を含み、HCDRは、CDR、HCDR1、HCDR2、およびHCDR3を含み、これらは、表1、2、または3に提供されるCDRの組み合わせの群から選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも95%の相同性を有するアミノ酸配列を有する。特定の実施形態によれば、本発明はまた、

a. 配列番号66のアミノ酸配列を有するLCVRおよび配列番号70のアミノ酸配列を有するHCDR、

b. 配列番号74のアミノ酸配列を有するLCVRおよび配列番号78のアミノ酸配列を有するHCDR、

c. 配列番号82のアミノ酸配列を有するLCVRおよび配列番号86のアミノ酸配列を有するHCDR、

d. 配列番号34のアミノ酸配列を有するLCVRおよび配列番号38のアミノ酸配列を有するHCDR、

e. 配列番号42のアミノ酸配列を有するLCVRおよび配列番号46のアミノ酸配列を有するHCDR、

f. 配列番号50のアミノ酸配列を有するLCVRおよび配列番号54のアミノ酸配列を有するHCDR、および

g. 配列番号58のアミノ酸配列を有するLCVRおよび配列番号62のアミノ酸配列を有するHCDR、から選択されるLCVRおよびHCDRを含む抗体も提供する。

【0006】

さらにより特定の実施形態によれば、本発明はまた、

a. 配列番号2のアミノ酸配列を有するLCおよび配列番号6のアミノ酸配列を有するHC、

b. 配列番号10のアミノ酸配列を有するLCおよび配列番号14のアミノ酸配列を有するHC、

c. 配列番号18のアミノ酸配列を有するLCおよび配列番号22のアミノ酸配列を有するHC、

d. 配列番号26のアミノ酸配列を有するLCおよび配列番号30のアミノ酸配列を有するHC、

e. 配列番号310のアミノ酸配列を有するLCおよび配列番号311のアミノ酸配列を有するHC、および

f. 配列番号312のアミノ酸配列を有するLCおよび配列番号313のアミノ酸配列を有するHC、のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の相同性を有するアミノ酸配列から選択される、またはそれらを有するLCおよびHCを含む抗体も提供する。

【0007】

特定の実施形態によれば、本発明は、LCVRおよびHCDRを有するヒトIL-19中和抗体を提供し、LCVRは、CDR(LCDR1、LCDR2、およびLCDR3)を含み、HCDRは、CDR(HCDR1、HCDR2およびHCDR3)を含み、これらは、表1、2、または3に提供されるCDRの組み合わせのアミノ酸配列に対して少なくとも95%の相同性を有するアミノ酸配列から選択されるか、またはそれらを有する。特定の実施形態では、本発明のヒトIL-19中和抗体は、

a. 配列番号66のアミノ酸配列を有するLCVRおよび配列番号70のアミノ酸配列を有するHCDR、

b. 配列番号74のアミノ酸配列を有するLCVRおよび配列番号78のアミノ酸配列を有するHCDR、

c. 配列番号82のアミノ酸配列を有するLCVRおよび配列番号86のアミノ酸配列を有するHCDR、

d. 配列番号34のアミノ酸配列を有するLCVRおよび配列番号38のアミノ酸配列を有するHCDR、

10

20

30

40

50

e . 配列番号 4 2 のアミノ酸配列を有する L C V R および配列番号 4 6 のアミノ酸配列を有する H C V R 、

f . 配列番号 5 0 のアミノ酸配列を有する L C V R および配列番号 5 4 のアミノ酸配列を有する H C V R 、 および

g . 配列番号 5 8 のアミノ酸配列を有する L C V R および配列番号 6 2 のアミノ酸配列を有する H C V R 、 から選択される L C V R および H C V R を含む。

【 0 0 0 8 】

さらにより特定の実施形態によれば、本発明はまた、

a . 配列番号 2 のアミノ酸配列を有する L C および配列番号 6 のアミノ酸配列を有する H C 、

b . 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を有する L C および配列番号 1 4 のアミノ酸配列を有する H C 、

c . 配列番号 1 8 のアミノ酸配列を有する L C および配列番号 2 2 のアミノ酸配列を有する H C 、

d . 配列番号 2 6 のアミノ酸配列を有する L C および配列番号 3 0 のアミノ酸配列を有する H C 、 および

e . 配列番号 3 1 0 のアミノ酸配列を有する L C および配列番号 3 1 1 のアミノ酸配列を有する H C 、 ならびに

f . 配列番号 3 1 2 のアミノ酸配列を有する L C および配列番号 3 1 3 のアミノ酸配列を有する H C 、 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % の相同性を有するアミノ酸配列から選択される、 またはそれらを有する L C および H C を含むヒト I L - 1 9 中和抗体も提供する。

【 0 0 0 9 】

実施形態では、本発明の抗体は、 I g G 1 重鎖を含む。いくつかの実施形態によれば、抗体はカッパ軽鎖をさらに含む。

【 0 0 1 0 】

本発明のいくつかの態様によれば、配列番号 1 で示されるヒト I L - 1 9 のアミノ酸残基 : 9 5 ~ 1 0 2 ; 6 7 ~ 7 5 ; 1 2 5 ~ 1 3 6 ; 6 7 ~ 7 5 および 1 2 5 ~ 1 3 6 ; 9 0 ~ 1 0 0 ; 4 2 ~ 6 0 ; 9 0 ~ 1 0 7 ; 1 4 9 ~ 1 6 0 ; 4 2 ~ 6 0 、 9 0 ~ 1 0 7 および 1 4 9 ~ 1 6 0 (本開示に記載の私の方法で決定される) のうちの少なくとも 1 つ以上を含むエピトープ領域内でヒト I L - 1 9 に結合する、ヒト I L - 1 9 中和抗体を含むヒト I L - 1 9 抗体が提供される。一実施形態では、本発明は、本明細書に提供される抗体と結合するヒト I L - 1 9 のエピトープ領域内でヒト I L - 1 9 に結合する I L - 1 9 抗体を提供する。

【 0 0 1 1 】

いくつかの実施形態によれば、本発明の I L - 1 9 抗体は、免疫介在性疾患の治療に有用である。いくつかのより具体的な実施形態では、免疫介在性疾患は、 P s 0 、 A D 、 P s A 、 B A 、 および / または D N のうちの少なくとも 1 つである。本発明の他の実施形態によれば、本発明の I L - 1 9 抗体は、自己免疫疾患の診断用途に有用である。いくつかのより具体的な実施形態では、免疫介在性疾患は、 P s 0 、 A D 、 および / または D N のうちの少なくとも 1 つである。

【 0 0 1 2 】

本発明は、本発明の I L - 1 9 抗体と、 1 つ以上の薬学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤とを含む、医薬組成物をさらに提供する。さらに、本発明は、 P s 0 、 A D 、 および / または D N などの免疫介在性疾患を治療する方法を提供し、これには、治療を必要とする患者に、本発明の医薬組成物を投与することが含まれる。

【 0 0 1 3 】

加えて、本発明は、免疫介在性疾患を治療する方法を提供する。より具体的には、本発明は、 P s 0 、 A D 、 P s A 、 B A 、 または D N を含む免疫介在性疾患を治療する方法を提供し、これには、治療を必要とする患者に、有効量の本発明の I L - 1 9 抗体を投与す

10

20

30

40

50

ることが含まれる。

【0014】

本発明はまた、療法において使用するための本発明のIL-19抗体も提供する。より具体的には、本発明は、PSO、AD、PSA、およびDNを含む免疫介在性疾患の治療に使用するための本発明のIL-19抗体を提供する。ある実施形態では、本発明は、PSO、AD、PSA、BA、およびDNを含む1つ以上の免疫介在性疾患の治療のための薬剤の製造における本発明のIL-19抗体の使用を提供する。

【0015】

いくつかの実施形態によれば、本発明は、患者試料を、IL-19の第1のエピトープ領域に結合する第1の抗体と接触させるステップと、患者試料を、IL-19の第2のエピトープ領域に結合し、検出可能な標識を有する第2の抗体と接触させるステップと、該検出可能な標識により提供されたシグナルを検出するステップとを含む、患者試料中のIL-19を検出する方法を提供する。いくつかの実施形態では、患者試料は、血液、血清、または血漿のうちの1つである。いくつかのより具体的な実施形態によれば、IL-19の第1のエピトープ領域は、IL-19の第2のエピトープ領域と部分的に重複する。さらに、いくつかの実施形態では、第1および第2の抗体と接触させる該ステップは、同時に起こる。いくつかの具体的な実施形態では、第1の抗体は、表1、2、または3に提供されるLCおよびHC CDRの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、第1の抗体は、表1、2、または3に提供されるLCおよびHC CDRに対して95%の相同性を有するLCおよびHC CDRの組み合わせを含む。いくつかの具体的な実施形態では、第2の抗体は、表1、2、または3に提供されるLCおよびHC CDRに対して95%の相同性を有するLCおよびHC CDRの組み合わせを含む。より特定の実施形態では、第1および第2の抗体は、一緒にビンに入れられない。

10

【0016】

本発明のいくつかの実施形態によれば、患者試料中のIL-19を定量化する方法が提供される。そのような方法は、患者試料を、IL-19の第1のエピトープ領域に結合する第1の抗体と接触させるステップと、患者試料を、IL-19の第2のエピトープ領域に結合し、検出可能な標識を該有する第2の抗体と接触させるステップと、該検出可能な標識により提供されたシグナルを検出するステップと、

20

対照標準を、同一のIL-19の第1のエピトープ領域（患者試料を接触させる際に使用される）に結合する第1の抗体と接触させるステップと、対照標準を、同一のIL-19の第2のエピトープ領域（患者試料を接触させる際に使用される）に結合し、検出可能な標識を有する第2の抗体と接触させるステップと、該検出可能なシグナルにより提供されたシグナルを検出するステップとを含む。いくつかの実施形態では、患者試料は、血液、血清、または血漿のうちの1つである。いくつかのより具体的な実施形態によれば、IL-19の第1のエピトープ領域は、IL-19の第2のエピトープ領域と部分的に重複する。さらに、いくつかの実施形態では、第1および第2の抗体と接触させる該ステップは、同時に起こる。いくつかの具体的な実施形態では、第1の抗体は、表1、2、または3に提供されるLCおよびHC CDRの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、第1の抗体は、表1、2、または3に提供されるLCおよびHC CDRに対して95%の相同性を有するLCおよびHC CDRの組み合わせを含む。いくつかの具体的な実施形態では、第2の抗体は、表1、2、または3に提供されるLCおよびHC CDRの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、第2の抗体は、表1、2、または3に提供されるLCおよびHC CDRに対して95%の相同性を有するLCおよびHC CDRの組み合わせを含む。より特定の実施形態では、第1および第2の抗体は、一緒にビンに入れられない。

30

【0017】

いくつかの実施形態によれば、免疫介在性疾患を診断する方法が提供される。このよう

40

50

な方法は、患者試料を I L - 1 9 抗体と接触させ、患者試料中の I L - 1 9 と抗体との間の結合を検出するステップを含む。いくつかの具体的な実施形態によれば、診断方法は、患者試料中の I L - 1 9 の存在が基準値を超えて検出された場合、患者を、免疫介在性疾患を有する、そのリスクがある、そのための治療が必要である、かつ / またはそれに関連する症状のリスクがある、と診断することを含む。いくつかのより具体的な実施形態によれば、そのような方法は、対照標準を、患者試料を接触させる際に使用されるのと同一の I L - 1 9 の第 1 のエピトープ領域に結合する第 1 の抗体と接触させるステップと、対照標準を、検出可能な標識を有し、患者試料を接触させる際に使用されるのと同一の I L - 1 9 の第 2 のエピトープ領域に結合する第 2 の抗体と接触させるステップと、検出可能なシグナルにより提供されたシグナルを検出するステップとを含む、基準値を決定するステップをさらに含む。いくつかの実施形態では、第 1 の抗体は、表 1、2、または 3 に提供される L C および H C C D R の組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、第 1 の抗体は、表 1、2、または 3 に提供される L C および H C C D R に対して 9 5 % の相同性を有する L C および H C C D R の組み合わせを含む。本明細書で提供される、免疫介在性疾患の診断方法のいくつかの実施形態は、患者試料を、I L - 1 9 の第 2 のエピトープ領域に結合し、検出可能な標識を有する第 2 の I L - 1 9 抗体と接触させるステップと、検出可能な標識により提供されたシグナルを検出するステップとをさらに含む。いくつかの具体的な実施形態では、I L - 1 9 抗体は、表 1、2、および 3 に提供される L C および H C C D R の組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、第 2 の I L - 1 9 抗体は、表 1、2、および 3 に提供される L C および H C C D R の組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、第 2 の抗体は、表 1、2、および 3 に提供される L C および H C C D R に対して 9 5 % の相同性を有する L C および H C C D R の組み合わせを含む。具体的な実施形態によれば、I L - 1 9 の第 1 のエピトープ領域は、I L - 1 9 の第 2 のエピトープ領域と部分的に重複する。特定の実施形態によれば、第 1 および第 2 の抗体は、一緒にピンに入れられない。さらなる実施形態によれば、基準値は、約 2 1 p g / m L である。さらなる実施形態では、免疫介在性疾患は、P s 0、A D、P s A、B A、および D N のうちの 1 つである。

【 0 0 1 8 】

なおもさらなる実施形態では、本発明は、患者の免疫介在性疾患を治療する方法を提供する。そのような方法は、患者試料を I L - 1 9 抗体と接触させ、患者試料中の I L - 1 9 と抗体との間の結合を検出するステップと、患者試料中の I L - 1 9 の存在が基準値を超えて検出された場合、患者を、免疫介在性疾患を有する、そのリスクがある、そのための治療が必要である、かつ / またはそれに関連する症状のリスクがある、と診断するステップとを含む。本明細書に提供される治療方法のいくつかのより具体的な実施形態によれば、そのような方法は、対照標準を、患者試料を接触させる際に使用されるのと同一の I L - 1 9 の第 1 のエピトープ領域に結合する第 1 の抗体と接触させるステップと、対照標準を、検出可能な標識を有し、患者試料を接触させる際に使用されるのと同一の I L - 1 9 の第 2 のエピトープ領域に結合する第 2 の抗体と接触させるステップと、検出可能なシグナルにより提供されたシグナルを検出するステップとを含む、基準値を決定するステップをさらに含む。いくつかの具体的な実施形態では、I L - 1 9 抗体は、表 1、2、および 3 に提供される L C および H C C D R の組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、I L - 1 9 抗体は、表 1、2、または 3 に提供される L C および H C C D R に対して 9 5 % の相同性を有する L C および H C C D R の組み合わせを含む。いくつかの実施形態によれば、基準値は、約 2 1 p g / m L である。実施形態では、免疫介在性疾患は、P s 0、A D、および D N のうちの 1 つである。いくつかの実施形態では、患者試料は、血液、血清、または血漿のうちの 1 つである。いくつかの実施形態によれば、本方法は、患者試料を、I L - 1 9 の第 2 のエピトープ領域に結合し、検出可能な標識を有する第 2 の I L - 1 9 抗体と接触させるステップと、検出可能なシグナルにより提供されたシグナルを検出するステップとをさらに含む。なおもさらなる実施形態では、第 2 の抗体は、表 1、2、または 3 に提供される L C および H C C D R の組み合わせを含む。いくつかの実

10

20

30

40

50

施形態では、第2の抗体は、表1、2、または3に提供されるLCおよびHC CDRに対して95%の相同性を有するLCおよびHC CDRの組み合わせを含む。特定の実施形態によれば、第1および第2の抗体は、一緒にビンに入れられない。

【発明を実施するための形態】

【0019】

本明細書で使用される場合、「抗体」は、ジスルフィド結合により相互接続された2つのHCおよび2つのLCを含む免疫グロブリン分子である。各LCおよびHCのアミノ末端部分は、その中に収容されるCDRを介した抗原認識を主に担う約100~120個のアミノ酸の可変領域を含む。CDRには、フレーム領域(「FR」)と呼ばれる、より保存された領域が散在している。各LCVRおよびHCVRは、以下のFR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4の順で、アミノ末端からカルボキシ末端に配置された3つのCDRおよび4つのFRから構成される。LCの3つのCDRは、「LCDR1、LCDR2、およびLCDR3」と呼ばれ、HCの3つのCDRは、「HCDR1、HCDR2、およびHCDR3」と呼ばれる。CDRは、抗原と特異的な相互作用を形成する残基の大部分を含む。ある抗体が特定の抗原と結合する機能的能力は、6つのCDRによって大きく影響される。本発明の抗体のLCVRおよびHCVR領域内のCDRドメインへのアミノ酸の割り当ては、周知のKabat番号付け規則(Kabat, et al., Ann. NY Acad. Sci. 190: 382-93 (1971)、Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242 (1991)、およびNorth番号付け規則(North et al., A New Clustering of Antibody CDR Loop Conformations, Journal of Molecular Biology, 406: 228-256 (2011))に基づいている。

【0020】

LCは、カッパまたはラムダとして分類され、これらは各々、当該技術分野で既知の特定の定常領域を特徴とする。HCは、ガンマ、ミュー、アルファ、デルタ、またはイプシロンとして分類され、それぞれ抗体のアイソタイプをIgG、IgM、IgA、IgD、またはIgEとして定義する。本発明の抗体は、例えば、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4のサブクラスにさらに分類することができるIgG HCを含む。各HCのカルボキシ末端部分は、エフェクター機能を主に担う定常領域を定義する。本発明の抗体の特定の実施形態は、当該技術分野で既知である、例えばエフェクター機能を増強または低減する、各HCの定常領域に1つ以上の修飾を含み得る。

【0021】

本発明の抗体は、モノクローナル抗体である。モノクローナル抗体は、単一のコピーまたはクローン(例えば、任意の真核生物、原核生物、もしくはファージクローンを含む)に由来する抗体であり、それが産生される方法ではない。モノクローナル抗体は、例えば、ハイブリドーマ技術、組換え技術、ファージ提示技術、合成技術、例えばCDR移植、またはそのような技術または当該技術分野で既知の他の技術の組み合わせにより産生することができる。

【0022】

抗体を产生および精製する方法は当該技術分野で周知であり、例えば、Harlow and Lane (1988), Antibodies, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York, chapters 5-8 and 15, ISBN 0-87969-314-2に見出すことができる。例えば、マウスまたはウサギをヒトIL-19で免疫化してもよく、得られた抗体を回収、精製し、当該技術分野で周知の従来の方法を使用してアミノ酸配列を決定することができる。同様に、ヒトIL-19との相互作用について数千のFab断片をスクリーニングし、得られ

10

20

20

30

40

50

た相互作用を回収、精製し、当該技術分野で周知の従来の方法を使用してアミノ酸配列を決定することができ、初期のリード抗体が構築され得る、ファージライブラリをスクリーニングしてもよい。可能な実施形態によれば、本発明の抗体は、非ヒト抗体に由来するCDRを囲む1つ以上のヒトフレームワーク領域を含有するように操作することができる。ヒトフレームワークの生殖系列配列は、例えば、IMMUNOGENETICS (INGT) から、そのウェブサイト (<http://imgt.cines.fr>) を通して、またはThe Immunoglobulin Facts Book by Marie-Paule Lefranc and Gerard Lefranc, Academic Press, 2001, ISBN 012441351 から得ることができる。

【0023】

10

本発明の特定の実施形態では、抗体、または抗体をコードする核酸は、単離された形態で提供される。本明細書で使用される場合、「単離された」という用語は、細胞環境内に見出される他の高分子種を含まないか、または実質的に含まない、タンパク質、ポリペプチド、または核酸を指す。

【0024】

本発明の抗体は、患者の治療に使用することができる。より具体的には、本発明の抗体は、PsO、AD、PsA、BA、およびDNを含む、免疫介在性疾患または障害を治療することが予想される。本発明の抗体は、PsO、AD、およびDNの治療に有用であると予想されるが、そのような抗体は、RA、AxSpA、およびPsAを含む他の免疫介在性疾患、ならびに / または具体的には上皮細胞の関与を含む免疫介在性疾患の治療にも有用であり得る。本明細書で互換的に使用される場合、「治療」および / または「治療すること」および / または「治療する」は、本明細書に記載の障害の進行の緩徐化、妨害、抑止、制御、停止、または逆転が存在し得る全てのプロセスを指すことが意図されるが、全ての障害の症状の完全な排除を必ずしも示すものではない。治療は、IL-19活性の低減から利益を得るであろうヒトの疾患または状態の治療のための本発明の抗体の投与を含み、また、(a) 疾患のさらなる進行を阻害すること、すなわち、その発達を抑止すること、および(b) 疾患を軽減すること、すなわち、疾患または障害の退縮を引き起こすか、またはその症状もしくは合併症を緩和することを含む。

20

【0025】

本明細書で互換的に使用される場合、「患者」、「対象」、および「個体」という用語は、ヒトを指す。ある特定の実施形態では、患者は、IL-19活性の低減から利益を得るであろう疾患、障害、または状態（例えば、自己免疫障害）をさらに特徴とする。他の実施形態では、患者は、IL-19活性の低減から利益を得るであろう免疫介在性疾患、障害、または状態を発症するリスクがあるとさらに特徴付けられる。

30

【0026】

本明細書で使用される場合、患者「試料」は、ヒト試料を指す。本発明で使用するための試料の非限定的な供給源には、血液、血漿、血清、脊髄液、リンパ液、生検吸引液、腹水、流体抽出物、固形組織、皮膚、呼吸器、腸、および泌尿生殖器の外部切片、涙、唾液、乳、腫瘍、臓器、細胞培養、ならびに / または細胞培養成分が含まれる。

【0027】

40

本明細書で使用される場合、「結合する (bind) (または結合する (binds))」という用語は、抗体とヒトIL-19のエピトープ領域との相互作用を指す。「エピトープ領域」という用語は、IL-19抗体に特異的に結合することができる抗原決定基を提供する、IL-19を含む特異的なアミノ酸を指す。エピトープ領域のアミノ酸は、IL-19の化学的に活性な表面群を提供し、IL-19の特異的な3次元構造を形成し、特異的な電荷特性を提供し得る。結合は、抗体とヒトIL-19との「立体配座」または「線状」エピトープ結合のいずれかによるエピトープ領域との相互作用を含み得る。本明細書に提示されているのは、ヒトIL-19の線状エピトープに結合するIL-19抗体の例示的な実施形態、および立体配座エピトープに結合するIL-19抗体の他の例示的な実施形態である。立体配座および非立体配座 / 線状エピトープは、立体配座エピトープ領域へ

50

の結合が変性溶媒の存在下で失われるが、線状エピトープ領域は失われないという点で区別され得る。特定の実施形態では、ヒトIL-19に「結合する(bind)（または結合する(binds)）」という用語は、本開示に記載の私の方法（配列番号1の例示的なヒトIL-19に基づく残基番号付け）によって決定される、ヒトIL-19のアミノ酸残基95～102を含むエピトープ領域との相互作用を指す。さらなる実施形態では、ヒトIL-19に「結合する(bind)（または結合する(binds)）」という用語は、本開示に記載の私の方法（配列番号1の例示的なヒトIL-19に基づく残基番号付け）によって決定される、ヒトIL-19のアミノ酸残基90～100を含むエピトープ領域との相互作用を指す。別の特定の実施形態では、ヒトIL-19に「結合する(bind)（または結合する(binds)）」という用語は、本開示に記載の私の方法（配列番号1の例示的なヒトIL-19に基づく残基番号付け）によって決定される、ヒトIL-19のアミノ酸残基67～75を含むエピトープ領域との相互作用を指す。別の実施形態では、ヒトIL-19に「結合する(bind)（または結合する(binds)）」という用語は、本開示に記載の私の方法（配列番号1の例示的なヒトIL-19に基づく残基番号付け）によって決定される、ヒトIL-19のアミノ酸残基125～136を含むエピトープ領域との相互作用を指す。別の特定の実施形態では、ヒトIL-19に「結合する(bind)（または結合する(binds)）」という用語は、本開示に記載の私の方法（配列番号1の例示的なヒトIL-19に基づく残基番号付け）によって決定される、ヒトIL-19のアミノ酸残基67～75および125～136を含むエピトープ領域との相互作用を指す。さらなる実施形態では、ヒトIL-19に「結合する(bind)（または結合する(binds)）」という用語は、本開示に記載の私の方法（配列番号1の例示的なヒトIL-19に基づく残基番号付け）によって決定される、ヒトIL-19のアミノ酸残基42～60を含むエピトープ領域との相互作用を指す。ある実施形態では、ヒトIL-19に「結合する(bind)（または結合する(binds)）」という用語は、本開示に記載の私の方法（配列番号1の例示的なヒトIL-19に基づく残基番号付け）によって決定される、ヒトIL-19のアミノ酸残基90～107を含むエピトープ領域との相互作用を指す。ある実施形態では、ヒトIL-19に「結合する(bind)（または結合する(binds)）」という用語は、本開示に記載の私の方法（配列番号1の例示的なヒトIL-19に基づく残基番号付け）によって決定される、ヒトIL-19のアミノ酸残基149～160を含むエピトープ領域との相互作用を指す。別の特定の実施形態では、ヒトIL-19に「結合する(bind)（または結合する(binds)）」という用語は、本開示に記載の私の方法（配列番号1の例示的なヒトIL-19に基づく残基番号付け）によって決定される、ヒトIL-19のアミノ酸残基42～60、90～107、および149～160を含むエピトープ領域との相互作用を指す。例えば、スプライス変異型から生じる、ヒトIL-19の既知の変形が存在することを理解するべきである。そのような既知の変異型は、（例えば、配列番号1に提示される残基番号付けの関係にあるような）本明細書に記載の残基の変更された残基番号付けをもたらし得ることも理解される。いくつかの変異型では残基番号付けが変更される可能性があるが、エピトープ領域を含むアミノ酸は同一のままである。本明細書で使用される場合、「エピトープ領域」という用語は、本発明の抗体によって完全にまたは部分的にいずれかで認識される抗原の別個の3次元部位を指す。

【0028】

本発明の抗体は、当該技術分野で周知の方法によって調製することができ、本発明の抗体と、1つ以上の薬学的に許容される担体（複数可）および／または希釈剤（複数可）とを含む、医薬組成物に組み込むことができる（例えば、一般に開業医に知られている製剤化技術の概要を提供する、Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Edition, L o y d V . , E d . , P h a r m a c e u t i c a l P r e s s , 2 0 1 2 ）。医薬組成物に好適な担体には、本発明の抗体と組み合わせたときに分子の活性を保持し、かつ患者の免疫系と非反応性である、任意の材料が含まれる。本発明の抗体を含む医薬組成物は、親経路（例えば、皮下、静脈内、腹腔内、筋肉内、または経皮）によって、本明細書に記載の疾患または

10

20

30

40

50

障害のリスクがあるか、またはそれを呈する患者に投与することができる。本発明の医薬組成物は、「有効」量または「治療有効」量（本明細書で互換的に使用される）の本発明の抗体を含有する。有効量は、所望の治療結果を達成するのに必要な量（投与量および期間および投与手段等）を指す。抗体の有効量は、個体の病状、年齢、性別、および体重、ならびに抗体が個体において所望の応答を誘発する能力などの要因に応じて変動し得る。有効量はまた、本発明の抗体の任意の毒性効果または有害効果よりも治療的に有益な効果が上回る量である。

【0029】

本開示で使用される相同性パーセントという用語は、2つ以上のアミノ酸配列の文脈において、配列比較アルゴリズム（例えば、BLASTPおよびBLASTN、または当業者が利用可能な他のアルゴリズム）を使用して、または目視検査によって測定されたときに最大一致について比較および整列された場合、同一のである特定の割合のアミノ酸残基を有する2つ以上の配列を指す。用途に応じて、相同性パーセントは、比較される配列の領域にわたって、例えば、機能的ドメインにわたって存在するか、あるいは比較される2つの配列の全長にわたって存在することができる。例として、配列の相同性パーセントを参照配列と比較することができる。例えば、配列比較アルゴリズムを使用する場合、試験配列と参照配列をコンピュータに入力することができる（必要に応じて、配列アルゴリズムプログラムのパラメータとともにサブシーケンス座標をさらに指定することができる）。次に、配列比較アルゴリズムは、指定されたプログラムのパラメータに基づいて、参照配列（複数可）に対する試験配列（複数可）の配列同一性または相同性パーセントを計算する。例示的な配列アラインメントおよび/または相同性アルゴリズムは、Smith & Waterman, Adv. Appl. Math. 2: 482 (1981)、Needleman & Wunsch, J. Mol. Biol. 48: 443 (1970)、Pearson & Lipman, Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 85: 2444 (1988)、GAP、BESTFIT、FASTA、およびTFASTA (Wisconsin Genetics Software Package, Genetics Computer Group, 575 Science Dr., Madison, Wis. の)を通じて利用可能であるか、または目視検査（一般的に、Ausubelら、以下を参照されたい）による。配列同一性パーセントおよび配列類似性を決定するのに好適なアルゴリズムの一例は、BLASTアルゴリズムであり、これは、Altschul et al., J. Mol. Biol. 215: 403-410 (1990) に記載されている。BLAST分析を行うためのソフトウェアは、国立生物工学情報センター (National Center for Biotechnology Information) (www.ncbi.nlm.nih.gov/) を通じて公開されている。

【0030】

本開示はまた、本明細書に開示される方法を使用して医療専門家によって行われる対象の臨床診断、予後、またはセラノーシス (theranosis) の方法にも関する。本明細書に記載される方法は、例えば、個体、医療従事者、または第三者、例えば、対象からの遺伝子型情報を解明するサービスプロバイダーによって行われ得る。本明細書で説明されるように、医療専門家は、本開示の診断方法に関する情報を受け取った後に治療を開始または変更することができる。例えば、医療専門家は、療法または療法の変更を推奨してもよい。

【0031】

本開示の抗体は、親和性クロマトグラフィー、免疫沈降、免疫組織化学、またはELISAに基づくアッセイなどの標準的な技術によってIL-19を単離、検出、および/または定量化するために使用することができる。そのようなアッセイを、診断、予後、またはセラノスティクス目的でIL-19発現の存在量および/またはパターンを検出および/または評価するために使用して、例えば、所与の治療レジメンの有効性を決定するための臨床試験手順の一部として、例えば、血清、血漿、血液、または組織におけるポリペプチドレベルを監視することができる。

【0032】

10

20

30

40

50

本発明のアッセイによって提供された IL-19 レベルまたは測定値は、絶対値（例えば、生物学的試料内の濃度）または相対値（例えば、参照と比較した濃度）であり得る。本明細書で使用する場合、IL-19 の検出方法が、患者試料中の IL-19 のレベルまたは濃度が基準値よりも高いことを示す場合、IL-19 は、患者試料において「増加した」と称される。逆に、患者試料中の IL-19 のレベルまたは濃度が基準値、または例えば、以前の患者試料において測定された IL-19 値よりも低い場合、IL-19 は、患者試料において「減少した」と称される。

【 0 0 3 3 】

本明細書で使用される場合、「基準値」は、具体的な状態に関連する既知の、またはおよその IL-19 の濃度を指す。基準値の濃度レベルは、IL-19 の絶対量もしくは相対量、量の範囲、もしくは最小量、平均量、および / または中央値の量であり得る。基準値は、患者試料から得られた値が比較される IL-19 のベースラインとしても機能し得る。いくつかの実施形態によれば、基準値は、約 21 pg / mL の基準値を含み得る。

10

【 0 0 3 4 】

本明細書で使用される場合、「対照標準」は、本発明の方法で患者試料から得られた結果を比較するために使用され得る試料を指す。対照標準は、培地に添加された細胞、組織、または既知のタンパク質の濃度である。対照標準の濃度レベルは、IL-19 の絶対量もしくは相対量、量の範囲、もしくは最小量、平均量、および / または中央値の量であり得る。対照標準は、患者試料が比較される IL-19 のベースラインとしても機能し得る。対照標準は、同一の患者からの濃度値、または IL-19 の既知の正常な基準を含み得る。いくつかの実施形態によれば、対照標準は、約 21 pg / mL の基準値を含み得る。さらに、いくつかの実施形態では、対照標準は、IL-19 濃度を標準曲線の形態で表すことができる。

20

【 0 0 3 5 】

本明細書で使用される場合、「捕捉抗体」または「第 1 の抗体」という用語は、捕捉抗体 - IL-19 複合体が残りの試料から分離され得るような好適な条件下で患者試料中の IL-19 に結合し、それを捕捉することができる IL-19 抗体を指す。いくつかの実施形態では、捕捉抗体は、固定化されている。いくつかの実施形態では、捕捉抗体は、検出可能な標識で標識される。いくつかの実施形態では、捕捉抗体は、「サンドイッチ」イムノアッセイで固定化され、捕捉または第 1 の IL-19 抗体は、IL-19 の特異的または第 1 のエピトープ領域に結合する。そのようなサンドイッチイムノアッセイでは、「検出（または第 2 の）抗体」も利用される。いくつかの実施形態によれば、検出または第 2 の抗体は、捕捉抗体に特異的に結合することができ、検出可能な標識で標識され得る。いくつかの実施形態では、第 2 の抗体の検出は、捕捉または第 1 の抗体によって既に結合または捕捉されている IL-19 に結合する。そのような実施形態では、検出抗体は、第 2 のエピトープ領域で IL-19 に結合し、検出可能な標識で標識され得る。

30

【 0 0 3 6 】

当該技術分野で理解されているように、本発明の抗体は、その検出を容易にするために「検出可能な標識」に結合することができる。本明細書で使用される場合、検出可能な標識は、検出抗体の補足抗体 - IL-19 複合体への結合を検出するために使用することができる部分、組成物、または技術である。いくつかの実施形態によれば、検出可能な標識は、抗体に（場合によっては、捕捉または検出のいずれかで）直接的または間接的にコンジュゲートされ得る。検出可能な標識の例には、様々な酵素、補欠分子族、蛍光物質、発光物質、生物発光物質、および放射性物質が含まれる。好適な酵素の例には、西洋ワサビペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ、ベータ - ガラクトシダーゼ、またはアセチルコリンエステラーゼが含まれる。好適な補欠分子族複合体の例には、ストレプトアビジン / ピオチンおよびアビジン / ピオチンが含まれる。好適な蛍光物質の例には、ウンベリフェロン、フルオレセイン、フルオレセインイソチオシアネート、ローダミン、ジクロロトナジニルアミン (dichlorotnazinylamine) フルオレセイン、塩化ダンシル、またはフィコエリスリンが含まれる。発光物質の例には、ルミノールが含まれる。生物発光物質の

40

50

例には、ルシフェラーゼ、ルシフェリン、およびエクオリンが含まれる。そして好適な放射性物質の例には、¹²⁵I、¹³¹I、³⁵S、または³Hが含まれる。本発明の抗体はまた、薬理ゲノム分析においても有用であり得る。そのような実施形態は、具体的なまたは変更された治療法から利益を得ることができる個体を特定するために、および／または現在の治療レジメンの有効性を監視するために使用することができる。

【0037】

本明細書で互換的に使用される場合、「診断」または「診断する」という用語は、当業者が、患者が所与の疾患または状態に罹患しているか否かの確率（「可能性」）を推定および／または決定することができる方法を指す。本発明の場合、患者を「診断すること」は、本発明のアッセイの結果を使用して、自己免疫疾患または自己免疫疾患および患者に関連する要素（すなわち、自己免疫疾患の存在もしくは発生、または治療の必要性、あるいは患者の自己免疫疾患に対する治療の有効性）を同定または診断することを含む。本発明によれば、診断は、診断に到達するために、医療従事者が理解する他の臨床徴候の組み合わせに基づいてもよい。

10

【実施例】

【0038】

IL-19抗体の発現

本発明のマウス由来のIL-19抗体は、ハイブリドーマ方法論（例えば、Kohler et al., *Nature*, 256: 495 (1975) によって最初に記載されたような）を用いて生成される。簡潔に、マウスを組換えヒトIL-19で免疫化し、ヒトIL-19に結合する抗体を産生することができるリンパ球を単離し、ハイブリドーマ細胞を形成するのに好適な融合剤（fusing agent）を使用して骨髄腫細胞株と融合させる（Goding, *Monoclonal Antibodies: Principles and Practice*, pp. 59-103 (Academic Press, 1986)）。ハイブリドーマを好適な培養培地（好ましくは、融合していない骨髄腫細胞の生存を阻害する1つ以上の物質を含有する）に播種し、成長させる。次いで、ハイブリドーマによって産生されたモノクローナル抗体の結合特異性は、インビトロ結合アッセイ（例えば、免疫沈降、ラジオイムノアッセイ（RIA）、または酵素結合免疫吸着測定法（ELISA））によって決定される。好ましいハイブリドーマを、限界希釈手順によりサブクローニングし、動物の腹水腫瘍としてのインビボを含む標準的な方法により成長させることができる（Goding, *Monoclonal Antibodies: Principles and Practice*, pp. 59-103 (Academic Press, 1986)）。ハイブリドーマ（およびまたはサブクローニング）によって分泌されたモノクローナル抗体は、例えば、親和性クロマトグラフィー（例えば、プロテインAまたはプロテインG-Sepharose）またはイオン交換クロマトグラフィー、ヒドロキシアパタイトクロマトグラフィー、ゲル電気泳動、透析などの従来の手順に従って精製される。抗体の親和性成熟は、当該分野で既知の方法に従って行われ得る。

20

30

【0039】

本発明の抗体をコードするcDNAは、従来の手順を使用して配列決定される。重鎖および軽鎖をコードするcDNA配列をクローニングして、GS（グルタミンシンセターゼ）発現ベクターに組み込むことができる。次いで、操作された免疫グロブリン発現ベクターを、CHO細胞中に安定してトランスフェクトすることができる。当業者であれば理解されるように、抗体の哺乳動物発現は、典型的には、Fc領域内の高度に保存されたN-グリコシル化部位でのグリコシル化をもたらすであろう。安定クローニングは、ヒトIL-19に特異的に結合する抗体の発現について検証され得る。陽性クローニングは、バイオリアクター内での抗体産生のために無血清培地へと増殖させることができる。抗体が分泌された培地は、従来の技術によって精製することができる。例えば、培地は、リン酸緩衝生理食塩水などの適合性のある緩衝液で平衡化したプロテインAまたはG-Sepharose FFカラムに好都合に適用することができる。カラムを洗浄して、非特異的結合構成成分を除去する。結合した抗体を、例えば、pH勾配によって溶出させ、抗体画分を、SDS

40

50

- PAGE などによって検出し、次いでプールする。抗体は、一般的な技術を使用して濃縮および/または滅菌濾過されてもよい。可溶性凝集体および多量体は、サイズ排除、疎水性相互作用、イオン交換、またはヒドロキシアパタイトクロマトグラフィーを含む、一般的な技術によって効率的に除去することができる。産物は、例えば、-70°で直ちに凍結させても、凍結乾燥させてもよい。当該技術分野で既知の親和性最適化されている、本発明のマウス由来のIL-19抗体の例示的な実施形態のCDR配列を表1に提供する。

【表1】

表1：マウス免疫化由来抗体のCDRアミノ酸配列

抗体	軽鎖CDR配列番号			重鎖CDR配列番号		
	LCDR1	LCDR2	LCDR3	HCDR1	HCDR2	HCDR3
M 1	3	4	5	7	8	9
M 2	11	12	13	15	16	17
M 3	19	20	21	23	24	25
M 4	27	28	29	31	32	33
M 5	303	304	305	307	308	309

【0040】

本発明のウサギ由来のIL-19抗体は、B細胞から直接抗体遺伝子配列を得た後に生成される。簡潔に、ウサギを組換えヒトIL-19で免疫化し、PBMCから濃縮された抗原特異的B細胞からmRNAを単離する。次いで、このライプラリからの重鎖および軽鎖可変領域をコードする核酸配列を、細胞ベースの提示系にクローニングする。機能的結合断片をライプラリから単離し、個々の遺伝子配列を決定し、組換えIgG発現のためにクローニングし、本質的にマウス由来のIL-19抗体に関して上述されるように精製する。当該技術分野で既知の親和性最適化されている、本発明のウサギ由来のIL-19抗体の例示的な実施形態のCDR配列を表2に提供する。

10

20

30

40

50

【表2】

表2：ウサギ免疫化由来抗体のCDRアミノ酸配列。

抗体	軽鎖 CDR 配列番号			重鎖 CDR 配列番号		
	LCDR1	LCDR2	LCDR3	HCDR1	HCDR2	HCDR3
R 1	35	36	37	39	40	41
R 2	43	44	45	47	48	49
R 3	51	52	53	55	56	57
R 4	59	60	61	63	64	65
R 5	90	91	92	93	94	95
R 6	96	97	98	99	100	101
R 7	102	103	104	105	106	107
R 8	108	109	110	111	112	113
R 9	114	115	116	117	118	119
R 10	120	121	122	123	124	125
R 11	126	127	128	129	130	131
R 12	132	133	134	135	136	137
R 13	138	139	140	141	142	143
R 14	144	145	146	147	148	149
R 15	150	151	152	153	154	155
R 16	156	157	158	159	160	161
R 17	162	163	164	165	166	167
R 18	168	169	170	171	172	173
R 19	174	175	176	177	178	179
R 20	180	181	182	183	184	185
R 21	186	187	188	189	190	191
R 22	192	193	194	195	196	197
R 23	198	199	200	201	202	203
R 24	204	205	206	207	208	209
R 25	210	211	212	213	214	215
R 26	216	217	218	219	220	221
R 27	222	223	224	225	226	227
R 28	228	229	230	231	232	233
R 29	234	235	236	237	238	239
R 30	240	241	242	243	244	245
R 31	246	247	248	249	250	251
R 32	252	253	254	255	256	257
R 33	258	259	260	261	262	263
R 34	264	265	266	267	268	269
R 35	270	271	272	273	274	275
R 36	276	277	278	279	280	281
R 37	282	283	284	285	286	287
R 38	286	287	288	289	290	291
R 39	295	296	297	299	300	301

【0041】

本発明のファージ由来のIL-19抗体を、McCafferty et al., *Nature*, 348: 552-554 (1990)に記載されているように、上述のような一般的な技術を用いて抗体ファージライブリから単離する。Clackson et al., *Nature*, 352: 624-628 (1991)およびMarks et al., *J. Mol. Biol.*, 222: 581-597 (1991)。本発明のファージ由来抗体の重鎖および軽鎖をコードするcDNA配列を、CHO細胞などのコンピテントな細胞株において、組換え発現のためのGS(グルタミンシンセターゼ)発現ベクターにクローニングおよび操作してもよい。本発明のファージ由来のIL-19抗体の例示的な実施形態のCDR配列を表3に提供する。

10

20

30

40

50

【表3】

表3：ファージ由来抗体のCDRアミノ酸配列。

抗体	軽鎖CDR配列番号			重鎖CDR配列番号		
	LCDR1	LCDR2	LCDR3	HCDR1	HCDR2	HCDR3
P_1	67	68	69	71	72	73
P_2	75	76	77	79	80	81
P_3	83	84	85	87	88	89

【0042】

結合キネティクスおよび親和性

For te Bioから入手可能なOctet Red 96（登録商標）機器で測定されるバイオレイヤー干渉法（BLI）アッセイ（25のHBS-EP+泳動用緩衝液（GE Healthcare、10 mMヘペス pH 7.4 + 150 mM NaCl + 3 mM EDTA + 0.05%界面活性剤P20）を使用）を使用して、本発明の例示的なIL-19抗体の組換えヒトIL-19（配列番号1に記載のアミノ酸配列を有する）への結合を測定する。

【0043】

記載のものを除き、全ての試薬および材料は、For te Bio（Freemont, CA）からのものである。AMQバイオセンサーを使用して、分析対象の抗体を固定化する。本発明の例示的な抗体試料（R_1、R_2、R_3、R_4、R_39、M_1、M_2、およびM_5）を、泳動用緩衝液に希釈することにより5 µg / mLで調製する。組換えヒトIL-19を、泳動用緩衝液に希釈することにより、270、90、30、10、3.33、1.11、0.370、および0（ランク）nMの濃度に調製する。各分析は、（1）抗体試料をバイオセンサー上に300秒間捕捉すること、（2）抗体をロードしたバイオセンサーを泳動用緩衝液とともに60秒間インキュベートすることによりベースラインを確立すること、（3）抗体をロードしたバイオセンサーを系列希釈した組換えヒトIL-19とともに300秒間インキュベートして、会合相を監視すること、（4）バイオセンサーを泳動用緩衝液に戻して解離相を監視することからなる。

【0044】

標準的な二重参照を使用して結合データを処理し、Data Analysis v9.0評価ソフトウェアを使用して1:1の結合モデルに適合させて、会合速度（ k_{on} 、M⁻¹s⁻¹単位）、解離速度（ k_{off} 、s⁻¹単位）、およびR_{max}（nm単位）を決定する。K_D = k_{off} / k_{on} の関係から平衡解離定数（K_D）を計算し、これはモル単位によるものである。結果を表4に提供する。

【表4】

表4：組換えヒトIL-19へのSPR結合データ。

例示的な抗体	k_{on} (M ⁻¹ s ⁻¹ 単位)	k_{off} (M ⁻¹ s ⁻¹ 単位)	K _D [*] (M)
R_1	3.33×10^4	1.04×10^{-5}	3.11×10^{-10}
R_2	4.28×10^5	4.42×10^{-5}	1.03×10^{-10}
R_3	3.91×10^5	$<1.00 \times 10^{-7}$	$<1.00 \times 10^{-12}$
R_4	1.52×10^5	1.30×10^{-3}	8.52×10^{-9}
R_39	2.06×10^5	3.48×10^{-2}	1.70×10^{-7}
M_1	1.10×10^6	6.32×10^{-5}	5.76×10^{-11}
M_2	6.37×10^4	1.85×10^{-4}	2.90×10^{-9}
M_5	6.88×10^5	3.58×10^{-5}	5.21×10^{-11}

*K_D結果は、結果が結合活性の影響に関して正規化されていないため、相対的であると考えられる。

【0045】

10

20

30

40

50

エピトープマッピング

高解像度線状エピトープマッピングのために、製造業者の指示に従って、ヒトIL-19に対する例示的な抗体M_1のPEPperCHIP（登録商標）ペプチドマイクロアレイ線状エピトープマッピングを行う。簡潔に、例示的な抗体M_1を、ヒトIL-19の重複する12量体ペプチド断片を含むカスタムPEPperCHIP（商標登録）ペプチドマイクロアレイとともにインキュベートする。スキャン強度は、製造業者のソフトウェアを使用して解像される。例示的な抗体M_1について、PEPperCHIP（登録商標）分析により、配列番号1の残基95～102（EPNPKILR）からなるエピトープが明らかになった。本発明の他のマウス由来およびウサギ由来の例示的な抗体は、線状エピトープを生じず、ヒトIL-19の立体配座エピトープ結合を示す。

10

【0046】

質量分析と組み合わせた水素重水素交換（HDX-MS）を行い、例示的な抗体M_2、M_3、M_5、およびR_39のヒトIL-19の組換えタンパク質のエピトープ領域をマッピングする。簡潔に、HDX-MSは、LEAP HDXロボットリキッドハンドリングシステムを含むHDX技術を備えたWaters nanoACQUITYシステムで行われ、質量分析は、Waters Xevo G2-Tof質量分析計で行われる。ヒトIL-19と例示的な抗体M_2、M_3、M_5、およびR_39との複合体を、150mM NaCl（1×PBS緩衝液）を含有する10mMリン酸ナトリウム緩衝液、pH 7.4において、1:1.2のモル比で調製する。様々な時間量（0秒、10秒、1分、10分、60分、120/240分）にわたって、15度、0.1×PBSを含有する55uLのD₂O緩衝液を5uLのヒトIL-19またはヒトIL-19/抗体複合体に添加することにより、重水素交換実験を開始する。等量の0.32M TCEP、0.1Mリン酸pH 2.5を使用して、1度2分間反応をクエンチする。移動相として水中0.2%のギ酸を使用して、100uL/分の流速で4分間、14度50uLのクエンチした反応物をオンラインペプシンカラム（Waters BEH Enzyme）に注入する。次いで、得られた消化性ペプチドを、50uL/分の流速で10分間にわたって、3～85%のアセトニトリル（0.2%のギ酸を含有する）勾配を使用して、Guardトラップカラムを備えるC18カラム（Waters Acuity UPLC BEH C18、1.7μm、1.0mm×50mm）で分離する。分離されたペプチドは、Waters Xevo G2飛行時間型（qTOF）質量分析計に送られる。質量分析計は、m/z 255.00～1950.00の質量取得範囲において、スキャン時間0.5秒で、MS^E、ESI⁺モードでデータを収集するように設定されている。Xevo G2は、使用前にGlu-フィブリノペプチドで較正されている。全ての取得データは、50%ACN、50%H₂O、および0.1%FAのLeuEnkの2μg/ml溶液を使用して、30秒ごとに5μL/分の流量で質量補正される（m/zは556.2771）。ペプチドは最初に、Waters Protein Lynx Global Server 3.02によって同定される。処理パラメータは、100.0カウントの低エネルギー閾値、50.0カウントの高エネルギー閾値、および1500.0カウントの強度閾値に設定されている。得られたペプチドのリストは、Waters Dynamax 3.0ソフトウェアにインポートされ、閾値は5ppmの質量誤差であり、ペプチド長に基づくペプチドあたりのフラグメントイオンは20%であった。各ペプチドの相対的な重水素取り込みは、Dynamaxの非重水素化対照とともに重水素化試料のMSデータを処理することによって決定される。

20

【0047】

記載されるHDX-MSで、ヒトIL-19タンパク質の90.9～94.8%の配列カバー率が観察される。例示的な抗体と複合される場合、重水素の取り込みの減少は、示されるように、配列番号1の残基で観察される：M_2およびM_3：残基67～75（QIKPLDVC）および125～136（RQCHCRQEATNA）；M_5：残基90～100（FKDHQEPNPKI）、ならびにR_39：残基42～60（QEIKRAIQAKDTFPNVTL）、90～107（FKDHQEPNPKILRK）

30

40

50

I S S I) 、 および 1 4 9 ~ 1 6 0 (V H A A A I K S L G E L) 。

【 0 0 4 8 】

ビニング実験

ビニング実験は、特異的な抗原への結合についてペアワイズおよびコンビナトリアル様式で互いに競合するモノクローナル抗体を含む。「ビン」は、試験されるモノクローナル抗体のパネル内に表されるエピトープ領域に基づく相対的な概念である。試験パネルの他の抗体（または抗体のビン）に対して試験されるとき、2つの抗体が互いに対にならず、同一の遮断プロファイルを共有する場合、同一のビンに属する。本発明の例示的な抗体のビニングは、製造業者の指示に従って、Fortebioから入手可能なOctet Red 96（登録商標）を使用する交差競合ビニングアッセイによって行われ得る。簡潔に、2つの抗体が重複するエピトープ領域を共有しているかを決定するために、例示的な抗体をビオチンで標識し、ストレプトアビジンセンサー先端部に捕捉する。次いで、コーティングされたバイオセンサー先端部を組換えヒトIL-19とともにインキュベートして、捕捉抗体結合部位を飽和させる。次いで、捕獲抗体 - 抗原複合体を検出抗体とともにインキュベートする。検出抗体が結合することができる場合、波長の変化が検出される。同一の結合プロファイルを有する抗体は、同一のビンにまとめられる。結果を表5に提示する。

10

【表5】

表5：抗体ビニング群。

例示的な抗体	ビニング群
M 1	1
M 2	2
M 3	2
M 4	1
M 5	1
R 1	3
R 2	3
R 3	3
R 4	4

20

【 0 0 4 9 】

30

インビトロでのIL-19の中和

本発明の抗体は、IL-19を中和すると予想される。本発明の抗体によるIL-19活性の中和は、IL-19/IL-19受容体結合アッセイ形式のうちの1つ以上、ならびに例えば以下に記載されるIL-19結合アッセイにより評価され得る。

【 0 0 5 0 】

一例では、IL-19は、例えば、ヨウ素-125またはトリチウムで放射標識される。IL-20R1などのIL-19受容体を発現する細胞（例えば、IL-19受容体、IL-19受容体を内因的に発現する形質転換されたケラチノサイト、またはIL-19受容体を発現するケラチノサイトなどの初代ヒト細胞）は、カルシウムおよびマグネシウムならびに全細胞を含むHBSSなどの緩衝培地で実施することができるアッセイで使用される。したがって、細胞は、4、20、または37で1~6時間、アッセイ緩衝液中で標識されたIL-19とともにインキュベートされ得る。読み取り値は、ガラスファイバのフィルタによる濾過など、非結合トレーサーを分離した後、細胞に結合した標識の量を提供する。あるいは、中和は、SPAビーズなどを用いた近接ベースのアッセイによって評価することができる。さらに、非放射性標識IL-19タンパク質を利用する中和アッセイを使用することができる。

40

【 0 0 5 1 】

そのような中和アッセイは、結合アッセイに添加する前に、標識されたIL-19（ならびにIL-19を標的とする抗体が関与しない対照試料）で評価される抗体のプレインキュベーション（例えば1時間）を含む。50%結合レベル（EC50）に近い標識され

50

たIL-19の濃度、ならびに様々な濃度（例えば、約100マイクロモルから約1ピコモルなどの抗体の用量反応を評価する場合）が使用され得る。ある範囲で評価された抗体阻害により、効力（IC50）の決定が可能となる。

【0052】

本発明の抗体によるIL-19の中和を評価するための別 の方法によれば、IL-19タンパク質は、フローサイトメトリー（例えば、Allexa-647）用の蛍光色素で標識され、ヒトケラチノサイトなどの細胞を標識するために使用される。次いで、フローサイトメトリーを使用して結合を測定することができる。抗体によるIL-19の中和は、細胞に混合物を添加する前に抗体を標識されたIL-19とともにプレインキュベートする（例えば、4で1時間）ことにより評価される（4で約3時間行う染色とともに）。50%結合レベル（EC50）に近い蛍光標識されたIL-19の濃度、ならびに様々な濃度（例えば、約100マイクロモルから約1ピコモルなどの抗体の用量反応を評価する場合）が使用され得る。標識されたIL-19のその受容体への結合の抗体阻害は、標識された細胞の喪失の測定によって反映され、抗体の効力（IC50）が決定され得る。

10

【0053】

あるいは、本発明の抗体によるIL-19の中和を評価するために、バイオレイヤー干渉法（BLI）などの生物物理学的アッセイが使用され得る。バイオセンサー先端部の表面に固定化されたリガンドと溶液中の分析物との結合により、バイオセンサー先端部の光学的厚さが増加し、波長シフト（nmで表示）が発生する。そのようなアッセイによれば、IL-19受容体（すなわち、IL-20R1）は、膜を含まない方法で（R&D Systemsカタログ1788-IR-050からのFc-融合、例えば、IL20RbetaFcキメラタンパク質などで）発現される。AMQまたは抗ウサギコンジュゲートバイオセンサー（Fort eBio）は、関心の抗IL-19抗体（M_1、M_2、M_3、M_5、およびR_39）を固定化するために使用される。次いで、固定化された抗体を、HBS-EP+泳動用緩衝液（GE Healthcare、10mMヘペスpH7.4+150mM NaCl+3mM EDTA+0.05%界面活性剤P20）を使用して、240~300秒間、100nMに希釈した組換えヒトIL-19タンパク質とともにインキュベートする。ヒトIL-19は、抗IL-19抗体に結合した後、ヒトIL-20RベータFc融合タンパク質とともに240~300秒間インキュベートすることにより評価される。IL-19リガンドの可溶性受容体への結合を遮断または中和する抗体の能力は、アッセイのこのステップ中の波長の最小(<0.025nm)増加として観察される。結果を表6に提供する。

20

【表6】

表6：インビトロ中和。

例示的な抗体	IL-20RベータFcタンパク質結合応答(nm)	中和
M_1	-0.0075	はい
M_2	0.3614	いいえ
M_3	0.3539	いいえ
M_5	-0.0124	はい
R_39	-0.0421	はい

30

【0054】

本発明の抗体によるIL-19の中和を評価する別の方法には、ヒトケラチノサイトへの、ヒトIL-19とプレインキュベートされたそのような抗体の添加が含まれる。ヒトケラチノサイトに対する外因性IL-19は、さらなるIL-19ならびにIL-8、CCL20、およびS100A7などの他の炎症性分子の発現を誘導する。抗体およびIL-19をプレインキュベートした後（例えば、4で1時間）、抗体-IL-19混合物を培養したヒトケラチノサイトに添加する。次いで、細胞を1~48時間培養し、上清中のIL-19、IL-8、CCL20、およびS100A7（またはIL-19の下流に

40

50

発現する他の分子)のうちの1つ以上を、例えばELISAにより測定する(あるいは、下流分子のmRNAを測定することができる)。抗体で阻害されたIL-19機能は、培養したケラチノサイトによる下流分子の発現の低減を示す。

【0055】

PathHunter (登録商標) express IL20RA/IL20RB二量体化アッセイ (DiscoverX製品コード93-1027E3)を使用して、例示的な抗体が細胞ベースのアッセイ形式においてヒトIL-19組換えタンパク質の結合を阻止する能力を評価する。このアッセイは、受容体・二量体対の2つのサブユニットのリガンド誘導された二量化を検出する。細胞は、酵素供与体に融合した1つの受容体サブユニットと酵素アクセプターに融合した第2の二量体パートナーを共発現するように設計されている。1つの受容体サブユニットへのアゴニストの結合は、それがその二量体パートナーと相互作用するように誘導し、2つの酵素断片の補完を強制し、基質を加水分解して化学発光シグナルを生成する機能的酵素の形成をもたらす。簡潔に、細胞をウェルあたり2500個の細胞で播種し、37/5%CO₂で4時間培養した後、緩衝液のみの対照を含む10~0.00001μg/mlの範囲の様々な濃度の例示的な抗体 (M_1およびM_5)と予め混合したヒトIL-19組換えタンパク質を添加する。次いで、例示的な抗体混合物を含む、または含まないヒトIL-19組換えタンパク質を、細胞とともに37/5%CO₂で一晩インキュベートする。基質緩衝液を細胞に添加し、発光検出の前に、暗所で室温で1時間インキュベートする。シグナルの50%阻害 (IC50) および最大シグナル阻害パーセンテージ (阻害%) をもたらす例示的な抗体の濃度を、以下に示す平均標準誤差 (SEM) を用いた8つの実験について表にする。結果を表7に提供する。

【表7】

表7：細胞ベースの中和。

例示的な抗体	IC50+/-SEM(μg/ml)	%阻害+/-SEM
M_1	0.48+/-0.06	98.59+/-0.42
M_5	0.64+/-0.20	105.03+/-1.38

【0056】

IL-19アッセイ

尋常性乾癬は、現在、全身表面病変 (BSA) の評価基準、ならびに/または紅斑の程度、乾癬病変の厚さおよび規模 (PASI) の評価に基づいて測定されている。しかしながら、これらの方針で必要とされる主観的な入力を考えると、皮膚病変の重症度によっては直線的ではない場合がある。全体的な乾癬の活性を評価することが可能な単一の血液由来マーカーは同定されていない。したがって、重症度を決定するためのより客観的で再現性のある方法が望まれる。本発明は、血液、血清、および血漿などの患者試料中のIL-19レベルを測定するための高感度で特異的なアッセイを提供する。本明細書に示されるように、本発明のIL-19アッセイは、中等度から重度のPsOの患者の治療応答性(すなわち、予測バイオマーカー)、疾患の再発(すなわち、予後バイオマーカー)、疾患の発症、および疾患の重症度ための正確な診断ツールを提供する。

【0057】

例示的な実施形態によれば、IL-19の高感度検出のためのサンドイッチELISAアッセイが本明細書で提供される。このアッセイは、例えば、表1、2、または3に記載されるように、本発明の例示的なIL-19抗体を利用する。例示的な実施形態によれば、第1のIL-19抗体(表1、2、または3から選択される)はIL-19捕捉抗体として利用され、第2のIL-19抗体(表1、2、または3から選択される)はIL-19レポーター抗体として利用される。いくつかの実施形態では、第1および第2のIL-19抗体は、別個のエピトープビンから選択される(例えば、具体的な実施形態では、例示的なIL-19抗体M_1は、例示的なIL-19抗体M_2と対になる)。いくつかの実施形態によれば、1ミリグラムの第1のIL-19抗体(捕捉抗体)は、Pierce

10

20

30

40

50

e ビオチン化キット（カタログ番号）を使用してビオチン化され、1ミリグラムの第2のIL-19抗体（レポーター抗体）は、電気化学発光（ECL）検出用のMesoscale Discovery (MSD) キットを使用してルテニウムで標識される。そのような実施形態によれば、標識された抗体は、好適な標識を確実にするためにMALDI-TOFを使用して評価され、次いで、使用前に50%グリセロールで希釈され、-20で保存される。

【0058】

ストレプトアビシンでコーティングされた96ウェルMSDプレートを、TBS-T (10mmol/L Tris pH 7.40、1mL Tween 20/Lを含む150mmol/L NaClを含有するTris緩衝生理食塩水)で3回洗浄し、次いでTBS-T + 1% BSAで室温で1時間遮断する。プレートを再び洗浄し、次いでウェルをビオチン化IL-19捕捉抗体 (1mg/L)とともに1時間インキュベートする。その後、患者試料を検査する前にプレートを再度洗浄する。

【0059】

患者試料の検査中に、50μLの組換えヒトIL-19対照標準 (50mmol/LのHEPES、pH 7.40、150mmol/L NaCl、10mL/L Triton X-100、5mmol/L EDTA、および5mmol/L EGTAのアッセイ緩衝液に100~0.0001ng/Lの範囲で、およびゼロブランクを含む系列希釈されたIL-19組換えタンパク質) を使用して、標準曲線が生成される。本明細書に記載されるように調製された10の個別の標準曲線からのデータは、 $10^{-1} \text{ pg/mL} \sim 10^5 \text{ pg/mL}$ のIL-19のダイナミックレンジを示す（本明細書で提供される治療および診断アッセイにおいて高感度で広いダイナミックレンジを提供する）。患者試料（本発明によれば、血液、血清、または血漿を含み得る）は、アッセイ緩衝液で1:4に希釈され、それぞれのウェルに添加される。プレートを4で一晩インキュベートする。インキュベーション後、ウェルを吸引し、TBS-Tで3回洗浄する。その後、室温で1時間インキュベートするために、50μLのルテニウム標識されたIL-19検出抗体 (0.5mg/L) をウェルに添加する。インキュベーション後、ウェルを吸引し、TBS-Tで3回洗浄する。その後、150μlの2X MSD読み取り緩衝液を添加する。ウェル内のルテニウム電気化学発光は、MSD Sector 6000プレートリーダーを使用して検出される。データを分析し、Mesoscale Discovery ソフトウェアを使用してIL-19 MSDイムノアッセイの較正曲線フィッティングを行う。SAS（登録商標）ソフトウェアバージョン9.4 (PROC MIXED) は、非構造化共分散行列および \log_{10} 変換IL-19濃度 (UNIX用のSAS.バージョン9.4、SAS Institute Inc.: Cary, NC, 2016) を用いた混合効果モデルを使用して、IL-19レベルに対する治療効果を評価するために使用される。統計分析は、Rバージョン3.3.3の統計計算環境 (www.R-project.org, Vienna, Austria, 2017) を使用して、ggplotおよびPROCパッケージを用いて生成される。

【0060】

P_s0 患者対健康な群のIL-19血清濃度

治療前の125人のP_s0患者の血清におけるIL-19レベルの研究は、36人の健康なボランティア試料のIL-19血清レベルと比較された。本質的に上述のIL-19アッセイを使用して、BIN 1から選択された捕捉抗体（具体的には、例示的なIL-19抗体M_1）、およびBIN 2から選択された検出抗体（具体的には、例示的なIL-19抗体M_2）で、各患者試料の血清IL-19濃度 (pg/mL) が測定される。健康なボランティア (n = 36) の血清IL-19濃度の幾何平均は、11pg/mLで測定される (4~51pg/mLの範囲、および21pg/mL未満で95%の信頼水準) が、P_s0患者（治療前）(n = 112) の血清IL-19濃度の幾何平均は、87pg/mLで測定される。したがって、本発明は、P_s0患者の診断を可能にするIL-19血液ベースのアッセイを提供する。

10

20

30

40

50

【0061】

抗IL-17治療群におけるPSO研究

IL-17を標的とする治療用抗体イキセキズマブで治療された125人のPSO患者の血清におけるIL-19レベルの研究が行われる。この研究には、10mg(n=24)、25mg(n=23)、75mg(n=26)、または150mg(n=28)のイキセキズマブまたはプラセボ(n=24)の5つの治療群の用量が含まれる。全ての治療用量の投与は皮下であり、用量は0週目から始まり、その後2週ごとに16週目まで(包括的)投与される。上述のIL-19アッセイを使用して、ビン1から選択された捕捉抗体(具体的には、例示的なIL-19抗体M-1)、およびビン5から選択された検出抗体(具体的には、例示的なIL-19抗体M-2)で、各患者の血清IL-19濃度(pg/ml)が、0週目(治療前投与)、2週目、および12週目に測定される。血清IL-19濃度レベル、PASI変化パーセント、およびPASI 75応答を表8~10に提供する。

【0062】

示されるように、0週目~2週目のIL-19の低減が5倍以上であった41人中36人(87.8%)の患者は、16週目までにPASI 75以上を達成した(一方、0週目~2週目のIL-19の低減が5倍未満であった56人中24人(42.9%)の患者のみが、16週目までにPASI 75反応を達成した)。さらに、0週目~9週目のIL-19の低減が5倍以上であった42人中37人(88%)の患者は、12週目までにPASI 75以上を達成した(一方、0週目~16週目のIL-19の低減が5倍未満であった53人中22人(41.5%)の患者のみが、16週目までにPASI 75反応を達成した(データは2~12週目に離脱した2人の患者を反映する))。プラセボ治療群に関しては、16週間の試験期間中にIL-19濃度に有意な変化は観察されなかった。

【表8】

表8. 治療群ごとのIL-19血清レベル(幾何平均)。

治療群	0週目		16週目
	(ベースラインIL-19pg/mL)	(IL-19pg/mL)	
150 (n=28)	87.1	13.9	11.9
75 (n=26)	86.7	11.6	9.4
25 (n=23)	89.0	22.3	13.6
10 (n=24)	111.6	45.3	57.3
プラセボ (n=24)	67.4	66.7	57.2

表8は、プラセボまたは様々なイキセキズマブ用量による16週間の治療にわたって治療群で測定されたIL-19を示すデータを提供する。

10

20

30

40

50

【表 9】

表 9. 治療群ごとの 16 週目で少なくとも P A S I 75 を達成した患者。

治療群	2 週目	
	(少なくとも P A S I 75 を達成した患者の数)	
150 (n=24)	22	
75 (n=24)	21	
25 (n=20)	16	
10 (n=19)	5	
プラセボ (n=20)	1	

10

表 9 は、16 週目までに P A S I 75 を達成した、治療群ごとの患者の数を提供する。

【表 10】

20

表 10. 16 週目の血清 I L - 19 濃度および P A S I の評価。

治療群	血清 I L - 19 濃度 ≤ 21 pg/mL の患者の %	少なくとも P A S I 75 を達成する血清 I L - 19 濃度 ≤ 21 pg/mL の患者 %	少なくとも P A S I 75 を達成しない血清 I L - 19 濃度 ≤ 21 pg/mL の患者 %
150 (n=25)	92%(23/25)	95%(19/20)	5%(1/20)
75 (n=24)	91.7%(22/24)	86.4%(19/22)	13.6%(3/22)
25 (n=20)	70%(14/20)	92.9%(13/14)	7.1%(1/14)
10 (n=19)	42.1%(8/19)	62.5%(5/8)	37.5%(3/8)
プラセボ (n=20)	25%(5/20)	20%(1/5)	80%(4/5)

30

【0063】

表 10 は、16 週間のプラセボまたは様々なイキセキズマブ治療後の乾癬患者の I L - 19 血清レベルと P A S I との相関関係を提示する (21 ng / L は、健康な対象における I L - 19 の正常範囲の上限を示す)。16 週間での P A S I 100 の改善は、先行して 2 週間の治療後に循環 I L - 19 がほぼ正常な濃度に低減することが指摘された。

40

【0064】

表 8 ~ 10 に提供されるデータは、本発明の I L - 19 アッセイが、I L - 17 抗体で治療された P s 0 患者の診断および治療的予後のための有益なツールを提供することを示す。

【0065】

抗 T N F 治療群における P s 0 研究

F D A 承認済みの T N F アンタゴニストであるエンタネルセプト (e n t a n e r c e p t) で治療したときに完全応答者であった 35 人の P s 0 患者の血清における I L -

50

19レベルの研究が行われた。隔週で投与された50mgのエタネルセプト(n=35)またはプラセボの治療群を比較する。両治療群の投与は皮下である。上述のIL-19アッセイを使用して、ピン1から選択された捕捉抗体(具体的には、例示的なIL-19抗体M-1)、およびピン2から選択された検出抗体(具体的には、例示的なIL-19抗体M-2)で、各患者の血清IL-19濃度(pg/mL)が、0週目(治療前投与)、1週目、4週目、および12週目に測定される。IL-19レベルは、4および12週目にPASIの改善を伴う予後値について評価される。血清IL-19濃度レベルを表11に提示する。乾癬患者におけるIL-19血清レベルおよびPASIの相関関係を示す4週目の予後値(21ng/Lは健康な対象におけるIL-19の正常範囲の上限を示す)を表12に提示する。乾癬患者におけるIL-19血清レベルおよびPASIの相関関係を示す12週目の予後値P(21ng/Lは健康な対象のIL-19の正常範囲の上限を示す)を表13に提示する。

【表11】

表11. 治療群ごとのIL-19(pg/mL)血清レベル(幾何平均)。

治療群	0週目 (ベースライン)	1週目	4週目	12週目
エタネルセプト (n=35)	98.2	42.3	24.3	14.2

10

20

【表12】

表12. 4週目の血清IL-19濃度およびPASIの評価。

治療群	血清IL-19濃度≤21pg/mLの患者の%	少なくともPASI 75を達成する血清IL-19濃度≤21pg/mLの患者%	少なくともPASI 75を達成しない血清IL-19濃度≤21pg/mLの患者%
エタネルセプト (n=160)	37.9%(44/116)	22.7%(10/44)	77.3%(34/44)

30

【表13】

表13. 12週目の血清IL-19濃度およびPASIの評価。

治療群	血清IL-19濃度≤21pg/mLの患者の%	少なくともPASI 75を達成する血清IL-19濃度≤21pg/mLの患者%	少なくともPASI 75を達成しない血清IL-19濃度≤21pg/mLの患者%
エタネルセプト (n=161)	42.9%(69/161)	49.3%(34/69)	50.7%(35/69)

40

【0066】

上記のように、TNFアンタゴニストで治療された患者は、平均して1週間後に血清IL-19の中央値が40(pg/mL)超低下し、血清IL-19の中央値が4週目に70(pg/mL)超低下した。表11～13に提供されるデータは、本発明のIL-19アッセイが、TNF抗体で治療されたPsO患者の診断および治療的予後のための有益なツールを提供することを示す。

【0067】

抗IL-23治療群におけるPsO研究

IL-23を標的とする治療用抗体ミリキズマブで治療されたPsO患者の血清におけるIL-19レベルの研究が行われる。5mg、20mg、60mg、120mg、200mg、350mg、600mgのミリキズマブまたはプラセボの8つの治療群が評価される。各治療群の投与は、単回皮下投与として0日目に行われる。上述のIL-19アッ

50

セイを使用して、ピン1から選択された捕捉抗体（具体的には、例示的なIL-19抗体M-1）、およびピン2から選択された検出抗体（具体的には、例示的なIL-19抗体M-2）で、各患者の血清IL-19濃度（pg/ml）が、訪問の2～12回目の間に測定される。IL-19レベルは、訪問の2～12回目の間にPASIの改善を伴う予後値についても評価される。血清IL-19濃度レベルを表14に提示する。8週目の血清レベルの比較を表15に提示する。そして、乾癬患者におけるIL-19血清レベルおよびPASIの相関関係を示す8週目の予後値（21ng/Lは健康な対象のIL-19の正常範囲の上限を示す）を表16に提示する。本発明のIL-19アッセイを示すPASIスコアの改善と相關する血清IL-19の減少は、IL-23抗体で治療されたPsO患者の診断および治療的予後のための有益なツールを提供する。

10

【表14】

表14. 治療群ごとのIL-19（幾何平均）血清レベル。

治療群	1日目 (ベースライン)	15日目	29日目	57日目	71日目
5 (n=5)	16.2	13.9	10.4	13.2	14.5
20 (n=5)	37.2	27.2	25.4	33.5	28.4
60 (n=5)	49.8	9.0	10.8	11.9	10.9
120 (n=5)	52.4	26.6	25.2	22.2	18.2
200 (n=5)	69.6	36.0	23.3	21.9	22.5
350 (n=5)	58.4	35.2	22.4	23.7	18.0
600 (n=5)	57.3	30.1	21.8	14.4	15.8
プラセボ (n=7)	58.9	52.2	47.0	40.4	47.1

20

30

【表15】

表15. 治療群ごとのIL-19（幾何平均）血清レベル。

治療群	0週目	8週目
	(ベースライン)	(誘導終了)
LY 300mg (n=50)	106.5	18.2
プラセボ (n=52)	158.0	154.9

40

50

【表16】

表16. 8週目の血清IL-19濃度およびPASIの評価。

治療群	血清IL-19濃度≤21pg/mLの患者の%	少なくともPASI 75を達成する血清IL-19濃度≤21pg/mLの患者%	少なくともPASI 75を達成しない血清IL-19濃度≤21pg/mLの患者%
LY 300mg (n=48)	58.3%(28/48)	71.4%(20/28)	28.6%(8/28)
プラセボ (n=51)	13.7%(7/51)	28.6%(2/7)	71.4%(5/7)

10

【0068】

JAK1およびJAK2キナーゼ阻害剤治療群におけるPsoriasis研究

治療用選択的JAK1およびJAK2阻害剤バリシチニブで治療されたPsoriasis患者の血清におけるIL-19レベルの研究が行われる。2mg、4mg、8mg、および10mgのバリシチニブまたはプラセボの治療群が評価される。各治療群は1日1回経口投与される。上述のIL-19アッセイを使用して、ビン1から選択された捕捉抗体（具体的には、例示的なIL-19抗体M-1）、およびビン2から選択された検出抗体（具体的には、例示的なIL-19抗体M-2）で、各患者の血清IL-19濃度（pg/ml）が、ベースラインおよび各治療後に測定される。IL-19レベルは、PASIの改善を伴う予後値についても評価される。血清IL-19濃度レベルを表17に提示する。乾癬患者におけるIL-19血清レベルとPASIとの相関関係を示すPASI予後データ（12週目）（21ng/Lは健康な対象におけるIL-19の正常範囲の上限を示す）を表18に提示する。データは、本発明のIL-19アッセイを示すPASIスコアの改善と相關する血清IL-19の減少が、JAK1およびJAK2阻害剤で治療されたPsoriasis患者の診断および治療的予後のための有益なツールを提供することを示す。

20

【表17】

表17. 治療群ごとのIL-19血清レベル（幾何平均）。

治療群	0週目 (ベースライン)	2週目	12週目
2 (n=32)	182.3	98.5	64.8
4 (n=72)	134.9	70.2	60.1
8 (n=64)	177.3	67.0	47.5
10 (n=69)	110.1	39.7	25.7
プラセボ (n=34)	116.9	131.8	95.3

30

40

50

【表18】

表18. 12週目の血清IL-19濃度およびPASIの評価。

治療群	血清IL-19濃度≤21pg/mLの患者の%	少なくともPASI 75を達成する血清IL-19濃度≤21pg/mLの患者%	少なくともPASI 75を達成しない血清IL-19濃度≤21pg/mLの患者%
2 (n=29)	13.8%(4/29)	50%(2/4)	50%(2/4)
4 (n=66)	31.8%(21/66)	47.6%(10/21)	52.4%(11/21)
8 (n=54)	38.9%(21/54)	85.7%(18/21)	14.3%(3/21)
10 (n=58)	46.6%(27/58)	77.8%(21/27)	22.2%(6/27)
プラセボ (n=27)	14.8%(4/27)	100%(4/4)	0%(0/4)

【0069】

JAK1およびJAK2キナーゼ阻害剤治療群におけるAD研究

治療用選択的JAK1およびJAK2阻害剤バリシチニブで治療された中等度から重度のアトピー性皮膚炎の123人の患者の血清におけるIL-19レベルの研究が行われる。2mgおよび4mgのバリシチニブまたはプラセボの治療群が比較される。各治療群は1日1回経口投与される。上述のIL-19アッセイを使用して、ビン1から選択された捕捉抗体（具体的には、例示的なIL-19抗体M_1）、およびビン2から選択された検出抗体（具体的には、例示的なIL-19抗体M_2）で、各患者の血清IL-19濃度（pg/ml）が、ベースライン（治療前）、ならびに4および16週目に測定される。IL-19レベルは、EASIスコアの改善を伴う予後値について評価される。血清IL-19濃度レベルを表19に提示する。AD患者におけるIL-19血清レベルの相関関係を示すEASIの予後値（16週目）（21ng/Lは健康な対象のIL-19の正常範囲の上限を示す）を表20に提示する。データは、AD患者のベースラインIL-19濃度が正常と比較して上昇している（AD患者の幾何平均は34pg/ml）ことが分かったことを示す。データは、本発明のIL-19アッセイを示す16週目のEASIスコアの改善と相関する4および16週目の血清IL-19の減少が、JAK1およびJAK2阻害剤で治療されたPsoriasis患者の診断および治療的予後のための有益なツールを提供することも示す。

【表19】

表19. 治療群ごとのIL-19（幾何平均）血清レベル。

治療群	0週目 (ベースライン)	4週目	16週目
2 (n=37)	27.8	18.8	25.1
4 (n=38)	30.3	18.0	21.1
プラセボ (n=49)	44.4	27.5	23.6

10

20

30

40

50

【表 20】

表 20. 16 週目の血清 IL-19 濃度およびEASI の評価。

治療群	血清 IL-19 濃度 ≤ 21pg/mL の患者の%	少なくとも EASI 75 を達成する血清 IL-19 濃度 ≤ 21pg/mL の患者%	少なくとも EASI 75 を達成しない血清 IL-19 濃度 ≤ 21pg/mL の患者%
2 (n=27)	51.9%(14/27)	64.3%(9/14)	35.7%(5/14)
4 (n=27)	63.0%(17/27)	58.8%(10/17)	41.2%(7/17)
プラセボ (n=28)	50%(14/28)	64.3%(9/14)	35.7%(5/14)

10

【0070】

腎不全および糖尿病患者群における IL-19 血清濃度

IL-19 レベルは、健康なドナー (n = 20)、腎不全患者 (n = 16)、腎不全ではない糖尿病患者 (n = 20)、および腎不全の糖尿病患者 (n = 21) において測定される。上述の IL-19 アッセイを使用して、ビン 1 から選択された捕捉抗体（具体的には、例示的な IL-19 抗体 M_1）、およびビン 2 から選択された検出抗体（具体的には、例示的な IL-19 抗体 M_2）で、各患者のベースライン血清 IL-19 濃度 (pg / mL) が測定される。データは、健康なドナー (8 ± 1 pg / mL) IL-19 レベルと比較して、腎不全患者 (40 ± 6 pg / mL)、腎不全ではない糖尿病患者 (17 ± 3 pg / mL)、および腎不全の糖尿病患者 (46 ± 9 pg / mL) の IL-19 レベルが著しく上昇していることを示す。したがって、本発明の IL-19 アッセイは、糖尿病および腎不全患者の診断および治療的予後のための有益なツールを提供する。

20

【0071】

抗 IL-17 治療群における PASA 研究

IL-17 を標的とする治療用抗体イキセキズマブで治療された 309 人の PASA 患者の血清における IL-19 レベルの研究が行われる。この研究には、3 つの治療群：(i .) 抗 IL-17 治療群、ベースラインでイキセキズマブ 160 mg を投与し、続いてその後 2 週間ごとに 12 週間、80 mg の用量を投与する (n = 103)、(i i .) 抗 IL-17 治療群、ベースラインでイキセキズマブ 160 mg を投与し、続いてその後 4 週間ごとに 12 週間、80 mg の用量を投与する (n = 107)、または (i i i .) プラセボ (n = 105) が含まれる。全ての治療用量の投与は皮下である。上述の IL-19 アッセイを使用して、ビン 1 から選択された捕捉抗体（具体的には、例示的な IL-19 抗体 M_1）、およびビン 2 から選択された検出抗体（具体的には、例示的な IL-19 抗体 M_2）で、各患者の血清 IL-19 濃度 (pg / mL) が、0 週目（治療前投与）、4 週目、および 12 週目に測定される。血清 IL-19 濃度レベルを表 21 に提示する。患者における IL-19 血清レベルおよび PASA の相関関係を示す 4 および 12 週目の PASA 予後値 (21ng / L は健康な対象の IL-19 の正常範囲の上限を示す) を、それぞれ、表 22 および 23 に提示する。

30

40

50

【表 2 1】

表 2 1. 治療群ごとの IL-19 (幾何平均) 血清レベル。

治療群	0 週目 (ベースライン)	4 週目	12 週目
イキセキズマブ Q2W (n=103)	23.0	6.0	6.1
イキセキズマブ Q4W (n=107)	31.3	7.6	7.3
プラセボ (n=105)	23.7	27.0	28.4

10

【表 2 2】

表 2 2. 4 週目の血清 IL-19 濃度および 12 週目の PASI の評価。

治療群	血清 IL-19 濃度 ≤ 21pg/mL の患者 の%	少なくとも PASI 75 を達 成する血清 IL-19 濃度 ≤ 21pg/mL の患者%	少なくとも PASI 75 を達 成しない血清 IL-19 濃度 ≤21pg/mL の患者%
イキセキズマブ Q2W (n=81)	97.5%(79/81)	72.2%(57/79)	27.8%(22/79)
イキセキズマブ Q4W (n=87)	90.8%(79/87)	73.4%(58/79)	26.6%(21/79)
プラセボ (n=84)	46.4%(39/84)	20.5%(8/39)	79.5%(31/39)

20

30

【表 2 3】

表 2 3. 12 週目の血清 IL-19 濃度および 12 週目の PASI の評価。

治療群	血清 IL-19 濃度 ≤ 21pg/mL の患者 の%	少なくとも PASI 75 を達 成する血清 IL-19 濃度 ≤ 21pg/mL の患者%	少なくとも PASI 75 を達 成しない血清 IL-19 濃度 ≤21pg/mL の患者%
イキセキズマブ Q2W (n=90)	96.7%(87/90)	73.1%(57/78)	26.9%(21/78)
イキセキズマブ Q4W (n=93)	93.5%(87/93)	74.1%(60/81)	25.9%(21/81)
プラセボ (n=86)	43.0%(37/86)	24.3%(9/37)	75.7%(28/37)

40

【0072】

表 2 1 は、乾癬性関節炎患者のベースライン IL-19 レベルが、健康なボランティア

50

の基準値と比較して増加していることを示す（影付きの灰色の領域で表される）。プラセボ治療では、12週間の研究にわたってIL-19に有意な変化は生じない。しかしながら、両方のイキセキズマブ治療群は、4週間後にIL-19がほぼ正常レベルに低下することを示し、この低下は12週間の治療にわたって持続する。表22および23は、4または12週間後のいずれかのプラセボまたはイキセキズマブ治療群のPsA患者のIL-19レベルと12週間のPASIスコアとの関係を示す。12週間でのPASI 100の改善は、循環IL-19濃度のほぼ正常レベルへの低減と相関しており、不十分なPASI応答者の大部分はプラセボ群に属していた。表21～23に提供されるデータは、本発明のIL-19アッセイが、IL-17抗体で治療されたPsA患者の診断および治療的予後のための有益なツールを提供することを示す。

10

【0073】

配列表

配列番号1（ヒトIL-19）

MKLQCVSLWLLGTILILCSVDNHGLRRCLISTDMHHIEES
 FQEIKRAIQAKDTFPNVТИLSTLETLQIIKPLDVCCVTKN
 LLAFYVDRVFKDHQEPNPKILRKISSIANSFLYMQKTLRQ
 CQEQRQCCHRQEATNATRVIHDNYDQLEVHAAAIKSLGEL
 DVFLAWINKNHEVMFSA

【0074】

配列番号2（マウス由来IL-19 Ab 1のLC（「M_1」））

20

DIVMTQSPSSLAMSVGQKVTMSCCKSSQSLLSSYNQKNYLA
 WYQQKPGQSPKLLVYFASTRPPGVPDFIGSGSGSDFTLT
 ISSVQAEDLADYFCQQHERLPIITFGAGTKLELKRADAAPT
 VSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVWKIDGSE
 RQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTTLTKDEYERHNSYTC
 EATHKTSTSPIVKSFNRRNEC

【0075】

配列番号3（マウス由来IL-19 Ab 1のLCDR1）

KSSQSLLSSYNQKNYLA

30

【0076】

配列番号4（マウス由来IL-19 Ab 1のLCDR2）

FASTRPP

【0077】

配列番号5（マウス由来IL-19 Ab 1のLCDR3）

QQHERLPI

【0078】

配列番号6（マウス由来IL-19 Ab 1のHC（「M_1」））

EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYKFTDYFVGWVKQS
 HGKSLEWIGYVDPENGYTRCNQKFKGKATLTVDKSSSTAY
 MELNSLTSEDSA VYYCARYDYDWAWFTNWGQGT LVTVA
 KTTPPSVYPLAPGSAAQTN SMVTLGCLVKGYFPEPVTVTW
 NSGSLSSGVHTFP AVLQSDLYTLSSS VTPSSTWPSETVT
 CNVAHPASSTKVDKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFI
 PKPKDVLTIITLTPKVT C VVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVE
 HTAQQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVN
 SAAFPAPIEKTI SKTKGRPKAPQVYTI PPPKEQMAKDKVS
 LTCMIDFFFPE DITV E WQWNGQPAENYKNTQPI MDTDGSY
 FVYSKLNQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHS
 PGK

40

【0079】

50

配列番号7 (マウス由来IL-19 Ab 1のHCDR1)

G Y K F T D Y F V G

【0080】

配列番号8 (マウス由来IL-19 Ab 1のHCDR2)

Y V D P E N G Y T R C N Q K F K G

【0081】

配列番号9 (マウス由来IL-19 Ab 1のHCDR3)

Y D Y D W A W F T N

【0082】

配列番号10 (マウス由来IL-19 Ab 2のLC (「M_2」))

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

10

【0083】

配列番号11 (マウス由来IL-19 Ab 2のLCDR1)

R A S E S V D N Y G I S F I H

【0084】

配列番号12 (マウス由来IL-19 Ab 2のLCDR2)

R A S N L K S

【0085】

配列番号13 (マウス由来IL-19 Ab 2のLCDR3)

Q Q I N K D P L T

【0086】

配列番号14 (マウス由来IL-19 Ab 2のHC (「M_2」))

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

30

【0087】

配列番号15 (マウス由来IL-19 Ab 2のHCDR1)

G Y T F T D H A L H

【0088】

配列番号16 (マウス由来IL-19 Ab 2のHCDR2)

Y I Y P R D G S T K Y N E K F K G

【0089】

配列番号17 (マウス由来IL-19 Ab 2のHCDR3)

G W D F A M D Y

【0090】

配列番号18 (マウス由来IL-19 Ab 3のLC (「M_3」))

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

50

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

【0091】

配列番号19(マウス由来IL-19 Ab 3のLCDR1)
 K A S Q D I N S Y L S

【0092】

配列番号20(マウス由来IL-19 Ab 3のLCDR2)
 R A N R L V D

【0093】

配列番号21(マウス由来IL-19 Ab 3のLCDR3)
 L Q Y D D F P Y T

【0094】

配列番号22(マウス由来IL-19 Ab 3のHCDR(「M_3」))
 Q I Q L V Q S G P E L K K P G E T V K I S C K A S G Y T F T T Y G M S W V K Q A
 P G K G L K W M V W I N T Y S G V P T Y V D D F K G R F A F S L E T S A S T A Y
 L Q I N N L K N E D T A T Y F C A R R D E G F A Y W G Q G T L V T V S A A K T T
 P P S V Y P L A P G S A A Q T N S M V T L G C L V K G Y F P E P V T V T W N S G
 S L S S G V H T F P A V L Q S D L Y T L S S S V T V P S S T W P S E T V T C N V
 A H P A S S T K V D K K I V P R D C G C K P C I C T V P E V S S V F I F P P K P
 K D V L T I T L T P K V T C V V V D I S K D D P E V Q F S W F V D D V E V H T A
 Q T Q P R E E Q F N S T F R S V S E L P I M H Q D W L N G K E F K C R V N S A A
 F P A P I E K T I S K T K G R P K A P Q V Y T I P P P K E Q M A K D K V S L T C
 M I T D F F P E D I T V E W Q W N G Q P A E N Y K N T Q P I M D T D G S Y F V Y
 S K L N V Q K S N W E A G N T F T C S V L H E G L H N H H T E K S L S H S P G K

20

【0095】

配列番号23(マウス由来IL-19 Ab 3のHCDR1)
 G Y T F T T Y G M S

30

【0096】

配列番号24(マウス由来IL-19 Ab 3のHCDR2)
 W I N T Y S G V P T Y V D D F K G

【0097】

配列番号25(マウス由来IL-19 Ab 3のHCDR3)
 R D E G F A Y

【0098】

配列番号26(マウス由来IL-19 Ab 4のLCDR(「M_4」))
 D I V M T Q S P S S L A M S V G Q K V T M S C K S S Q S L L S S Y N Q K N Y L A
 W Y Q Q K P G Q S P K L L V Y F A S T R E S G V P D R F I G S G S G S D F T L T
 I S S V Q A E D L A D Y F C Q Q H Y S T P L T F G A G T K L E L K R A D A A P T
 V S I F P P S S E Q L T S G G A S V V C F L N N F Y P K D I N V K W K I D G S E
 R Q N G V L N S W T D Q D S K D S T Y S M S S T L T L T K D E Y E R H N S Y T C
 E A T H K T S T S P I V K S F N R N E C

40

【0099】

配列番号27(マウス由来IL-19 Ab 4のLCDR1)
 K S S Q S L L S S Y N Q K N Y L A

【0100】

配列番号28(マウス由来IL-19 Ab 4のLCDR2)
 F A S T R E S

50

【0101】

配列番号29(マウス由来IL-19 Ab 4のLCDR3)

QQHYSTPLT

【0102】

配列番号30(マウス由来IL-19 Ab 4のHCDR(「M_4」))

EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTDYYMNWVKQS
 HGKSLEWIGFINPYNDTTRCNQKFKGKATLTVDKSSSTAY
 MELNSLTSEDSA VYYCARYDGYWAWFAYWGQGT LVTVA
 KTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVT LGCLVKGYFPEPVTVTW
 NSGSLSSGVHTFP AVLQSDLYTLSSSVTVPSS TWPSETVT
 CNVAHPASS TKV DKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFI
 PKPKDVL TITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEV
 HTAQ TQPREEQFNSTFRSVSELPI MHQDWLNGKEFKCRVN
 SAAFPAPIEKTI SKTKGRPKAPQVYTI PPPKEQMAKDKVS
 LTCM ITDFFFPE DITV E WQWNGQPAENYKNTQPI
 MDTDGSYFVYSKLNQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHT
 EKSLSHSPGK

10

【0103】

配列番号31(マウス由来IL-19 Ab 4のHCDR1)

GYTFTDYYMN

20

【0104】

配列番号32(マウス由来IL-19 Ab 4のHCDR2)

FINPYNDTTRCNQKFKG

【0105】

配列番号33(マウス由来IL-19 Ab 4のHCDR3)

YDG YWAWFAY

【0106】

配列番号34(ウサギ由来IL-19 Ab 1のLCDVR(「R_1」))

AIDMTQTPASVSEPVGGTVTIKCQASQSISSYLA
 WYQQKP GQPPKLLIYSASTLASGVPSRF RGSGSGRE
 FTLTISDLEC ADAATYYCQC HYHGSSYWDNSFGGGTE
 VVVK

30

【0107】

配列番号35(ウサギ由来IL-19 Ab 1のLCDR1)

QASQSISSYLA

【0108】

配列番号36(ウサギ由来IL-19 Ab 1のLCDR2)

SASTLAS

【0109】

配列番号37(ウサギ由来IL-19 Ab 1のLCDR3)

QCHYHGSSYWDNS

40

【0110】

配列番号38(ウサギ由来IL-19 Ab 1のHCDVR(「R_1」))

QQLEESGGGLVQPEGSLT LCTASGF SFS
 SSYWI C WVRQA PGKGLEWLACIDTGVSGDTYYAN
 WAEGRFTISKTSSTTVT LQMTSLTAADTATYFCARD
 IFGSAIDNSLWGPGTLVTVSS

【0111】

配列番号39(ウサギ由来IL-19 Ab 1のHCDR1)

GFSFSSSYWIC

【0112】

配列番号40(ウサギ由来IL-19 Ab 1のHCDR2)

50

C I D T G V S G D T Y Y A N W A E G

【0 1 1 3】

配列番号41(ウサギ由来IL-19 Ab 1のH C D R 3)

D I F G S A I D N S L

【0 1 1 4】

配列番号42(ウサギ由来IL-19 Ab 2のL C V R(「R_2」))

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

【0 1 1 5】

10

配列番号43(ウサギ由来IL-19 Ab 2のL C D R 1)

Q A S E S I G N A L A

【0 1 1 6】

配列番号44(ウサギ由来IL-19 Ab 2のL C D R 2)

D A S K L A S

【0 1 1 7】

配列番号45(ウサギ由来IL-19 Ab 2のL C D R 3)

Q C H Y H G S S Y W D N S

【0 1 1 8】

配列番号46(ウサギ由来IL-19 Ab 2のH C V R(「R_2」))

20

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

【0 1 1 9】

配列番号47(ウサギ由来IL-19 Ab 2のH C D R 1)

G F S F S S S Y W I C

【0 1 2 0】

配列番号48(ウサギ由来IL-19 Ab 2のH C D R 2)

C I D T G V S G D T Y Y A N W A K G

【0 1 2 1】

30

配列番号49(ウサギ由来IL-19 Ab 2のH C D R 3)

D I F G S A I D N S L

【0 1 2 2】

配列番号50(ウサギ由来IL-19 Ab 4のL C V R(「R_3」))

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

【0 1 2 3】

配列番号51(ウサギ由来IL-19 Ab 3のL C D R 1)

Q A S Q S I G S S L A

40

【0 1 2 4】

配列番号52(ウサギ由来IL-19 Ab 3のL C D R 2)

G A S T L A S

【0 1 2 5】

配列番号53(ウサギ由来IL-19 Ab 3のL C D R 3)

Q C H Y H G S S Y W D N S

【0 1 2 6】

配列番号54(ウサギ由来IL-19 Ab 4のH C V R(「R_3」))

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

50

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

【0127】

配列番号55 (ウサギ由来IL-19 Ab 3のHCDR1)

G F S F S S S Y W I C

【0128】

配列番号56 (ウサギ由来IL-19 Ab 3のHCDR2)

C T D T F S G D T Y Y A S W A K G

【0129】

配列番号57 (ウサギ由来IL-19 Ab 3のHCDR3)

D I F G T A V H I S L

【0130】

配列番号58 (ウサギ由来IL-19 Ab 5のLCVR ('R_4'))

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

【0131】

配列番号59 (ウサギ由来IL-19 Ab 4のLCDR1)

Q A S Q S I Y S Y L S

【0132】

配列番号60 (ウサギ由来IL-19 Ab 4のLCDR2)

E A S K L A S

【0133】

配列番号61 (ウサギ由来IL-19 Ab 4のLCDR3)

Q Q G Y S S S N V D N T

【0134】

配列番号62 (ウサギ由来IL-19 Ab 5のHCVR ('R_4'))

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

【0135】

配列番号63 (ウサギ由来IL-19 Ab 4のHCDR1)

G I D L S I Y A M G

【0136】

配列番号64 (ウサギ由来IL-19 Ab 4のHCDR2)

I I D T T G T A Y Y A R W A K G

【0137】

配列番号65 (ウサギ由来IL-19 Ab 4のHCDR3)

D S G S L Y Y G S Y A L

【0138】

配列番号66 (ファージ由来IL-19 Ab 1のLCVR ('P_1'))

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

【0139】

配列番号67 (ファージ由来IL-19 Ab 1のLCDR1)

R A S Q S I S S G Y L A

【0140】

配列番号68 (ファージ由来IL-19 Ab 1のLCDR2)

G A S S R A T

【0141】

10

20

30

40

50

配列番号 69 (ファージ由来 IL - 19 Ab 1 の L C D R 3)
 L Q F K S F P L T
 【 0 1 4 2 】
 配列番号 70 (ファージ由来 IL - 19 Ab 1 の H C V R (「 P_1 」))
 Q V Q L V Q S G A E V K K P G S S V K V S C K A S G G T F S S Y A I S W V R Q A
 P G Q G L E W M G G I I P I F G T A N Y A Q K F Q G R V T I T A D E S T S T A Y
 M E L S S L R S E D T A V Y Y C A R D G G D Y G D M G Y W G Q G T L V T V S S
 【 0 1 4 3 】
 配列番号 71 (ファージ由来 IL - 19 Ab 1 の H C D R 1)
 G G T F S S Y A I S
 【 0 1 4 4 】
 配列番号 72 (ファージ由来 IL - 19 Ab 1 の H C D R 2)
 G I I P I F G T A N Y A Q K F Q G
 【 0 1 4 5 】
 配列番号 73 (ファージ由来 IL - 19 Ab 1 の H C D R 3)
 D G G D Y G D M G Y
 【 0 1 4 6 】
 配列番号 74 (ファージ由来 IL - 19 Ab 2 の L C V R (「 P_2 」))
 E I V M T Q S P D S L A V S L G E R A T I N C K S S Q S V L Y R S N S K S Y L A
 W Y Q Q K P G Q P P K L L I Y W A S T R E S G V P D R F S G S G S G T D F T L T
 I S S L Q A E D V A V Y Y C Q Q Y Y S T P G S F G P G T K V E I K R
 【 0 1 4 7 】
 配列番号 75 (ファージ由来 IL - 19 Ab 2 の L C D R 1)
 K S S Q S V L Y R S N S K S Y L A
 【 0 1 4 8 】
 配列番号 76 (ファージ由来 IL - 19 Ab 2 の L C D R 2)
 W A S T R E S
 【 0 1 4 9 】
 配列番号 77 (ファージ由来 IL - 19 Ab 2 の L C D R 3)
 Q Q Y Y S T P G S
 【 0 1 5 0 】
 配列番号 78 (ファージ由来 IL - 19 Ab 2 の H C V R (「 P_2 」))
 E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F S S Y A M S W V R Q A
 P G K G L E W V S A I S Q S G G S T Y Y A D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y
 L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R H P E R G S R R G P Y Y Y Y M D V W G K G T
 T V T V S S
 【 0 1 5 1 】
 配列番号 79 (ファージ由来 IL - 19 Ab 2 の H C D R 1)
 G F T F S S Y A M S
 【 0 1 5 2 】
 配列番号 80 (ファージ由来 IL - 19 Ab 2 の H C D R 2)
 A I S Q S G G S T Y Y A D S V K G
 【 0 1 5 3 】
 配列番号 81 (ファージ由来 IL - 19 Ab 2 の H C D R 3)
 H P E R G S R R G P Y Y Y Y M D V
 【 0 1 5 4 】
 配列番号 82 (ファージ由来 IL - 19 Ab 3 の L C V R (「 P_3 」))
 D I Q L T Q S P S S L S A S L G D R V T I T C R A S Q G I S S W L A W Y Q Q K P
 G K A P K L L I Y A A S T L Q S G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P
 E D V A T Y Y C Q Q Y Y D Y S P W A F G Q G T K L E I K R

10

20

30

40

50

【 0 1 5 5 】

配列番号 8 3 (ファージ由来 IL - 19 Ab 3 の L C D R 1)
 R A S Q G I S S W L A

【 0 1 5 6 】

配列番号 8 4 (ファージ由来 IL - 19 Ab 3 の L C D R 2)
 A A S T L Q S

【 0 1 5 7 】

配列番号 8 5 (ファージ由来 IL - 19 Ab 3 の L C D R 3)
 Q Q Y Y D Y S P W A

【 0 1 5 8 】

配列番号 8 6 (ファージ由来 IL - 19 Ab 3 の H C V R (「 P_3 」))
 E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F S S Y A M S W V R Q A
 P G K G L E W V S A I S G S G G S T Y Y A D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y
 L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R G L S L L Y Y D L S E N Y F D Y W G Q G T
 T V T V S S

10

【 0 1 5 9 】

配列番号 8 7 (ファージ由来 IL - 19 Ab 3 の H C D R 1)
 G F T F S S Y A M S

【 0 1 6 0 】

配列番号 8 8 (ファージ由来 IL - 19 Ab 3 の H C D R 2)
 A I S G S G G S T Y Y A D S V K G

20

【 0 1 6 1 】

配列番号 8 9 (ファージ由来 IL - 19 Ab 3 の H C D R 3)
 G L S L L Y Y D L S E N Y F D Y

【 0 1 6 2 】

配列番号 9 0 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 5 の L C D R 1)
 Q A S Q S I Y S Y L S

【 0 1 6 3 】

配列番号 9 1 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 5 の L C D R 2)
 E A S K L A S

30

【 0 1 6 4 】

配列番号 9 2 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 5 の L C D R 3)
 Q Q G Y S S S N V D N T

【 0 1 6 5 】

配列番号 9 3 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 5 の H C D R 1)
 G I D L S I Y A M G

【 0 1 6 6 】

配列番号 9 4 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 5 の H C D R 2)
 I I D T T G T A Y Y A R W A K G

【 0 1 6 7 】

配列番号 9 5 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 5 の H C D R 3)
 D S G S L Y Y G S Y A L

40

【 0 1 6 8 】

配列番号 9 6 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 6 の L C D R 1)
 Q A S E S I Y S S L A

【 0 1 6 9 】

配列番号 9 7 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 6 の L C D R 2)
 G A S T L A S

【 0 1 7 0 】

配列番号 9 8 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 6 の L C D R 3)

50

Q C H Y H G S S Y W D N S

【0171】

配列番号99(ウサギ由来IL-19Ab6のHCDR1)

G F S F S S S Y W I C

【0172】

配列番号100(ウサギ由来IL-19Ab6のHCDR2)

C T D T F S G D T Y Y A S W A K G

【0173】

配列番号101(ウサギ由来IL-19Ab6のHCDR3)

D I F G T A V H I S L

10

【0174】

配列番号102(ウサギ由来IL-19Ab7のLCDR1)

Q A S E S I Y S S L A

【0175】

配列番号103(ウサギ由来IL-19Ab7のLCDR2)

G A S T L A S

【0176】

配列番号104(ウサギ由来IL-19Ab7のLCDR3)

Q C H Y H G S S Y W D N S

20

【0177】

配列番号105(ウサギ由来IL-19Ab7のHCDR1)

G F S F S S S Y W I C

【0178】

配列番号106(ウサギ由来IL-19Ab7のHCDR2)

C T D T F S G D T Y Y A S W A K G

【0179】

配列番号107(ウサギ由来IL-19Ab7のHCDR3)

D I F G T A V H I S L

【0180】

配列番号108(ウサギ由来IL-19Ab8のLCDR1)

Q A S Q S I G S S L A

30

【0181】

配列番号109(ウサギ由来IL-19Ab8のLCDR2)

G A S T L A S

【0182】

配列番号110(ウサギ由来IL-19Ab8のLCDR3)

Q C H Y H G S S Y W D N S

【0183】

配列番号111(ウサギ由来IL-19Ab8のHCDR1)

G F S F S S S Y W I C

40

【0184】

配列番号112(ウサギ由来IL-19Ab8のHCDR2)

C T D T F S G D T Y Y A S W A K G

【0185】

配列番号113(ウサギ由来IL-19Ab8のHCDR3)

D I F G T A V H I S L

【0186】

配列番号114(ウサギ由来IL-19Ab9のLCDR1)

Q A S E S I Y S S L A

【0187】

50

配列番号 115 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 9 の L C D R 2)

G A S T L A S

【0188】

配列番号 116 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 9 の L C D R 3)

Q C H Y H G S S Y W D N S

【0189】

配列番号 117 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 9 の H C D R 1)

G F S F S S S Y W I C

【0190】

配列番号 118 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 9 の H C D R 2)

C T D T F S G D T Y Y A S W A K G

10

【0191】

配列番号 119 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 9 の H C D R 3)

D I F G T A V H I S L

【0192】

配列番号 120 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 10 の L C D R 1)

Q A S Q S I S S Y L A

【0193】

配列番号 121 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 10 の L C D R 2)

G A S T L A S

20

【0194】

配列番号 122 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 10 の L C D R 3)

Q C H Y H G S S Y W D N S

【0195】

配列番号 123 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 10 の H C D R 1)

G F S F S S S Y W I C

【0196】

配列番号 124 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 10 の H C D R 2)

C T D T F S G D T Y Y A S W A K G

30

【0197】

配列番号 125 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 10 の H C D R 3)

D I F G T A V H I S L

【0198】

配列番号 126 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 11 の L C D R 1)

Q A S Q S I S S Y L A

【0199】

配列番号 127 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 11 の L C D R 2)

G A S T L A S

【0200】

配列番号 128 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 11 の L C D R 3)

Q S A V Y S S S S G Y G V P

40

【0201】

配列番号 129 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 11 の H C D R 1)

G F S L S S Y D M S

【0202】

配列番号 130 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 11 の H C D R 2)

I I D S I G S I W Y A N W A K G

【0203】

配列番号 131 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 11 の H C D R 3)

E S G P I N T D Y D L

50

【0204】

配列番号132(ウサギ由来IL-19Ab12のLCDR1)

Q T S E S F Y S N N I L S

【0205】

配列番号133(ウサギ由来IL-19Ab12のLCDR2)

E A S K L A S

【0206】

配列番号134(ウサギ由来IL-19Ab12のLCDR3)

Q S A I Y D G S Y I V T

【0207】

配列番号135(ウサギ由来IL-19Ab12のHCDR1)

G F S L S S Y D M S

【0208】

配列番号136(ウサギ由来IL-19Ab12のHCDR2)

I I D S I G S I W Y A N W A K G

【0209】

配列番号137(ウサギ由来IL-19Ab12のHCDR3)

E S G P I N T D Y D L

【0210】

配列番号138(ウサギ由来IL-19Ab13のLCDR1)

Q A S Q S I S S Y L A

【0211】

配列番号139(ウサギ由来IL-19Ab13のLCDR2)

G A S T L A S

【0212】

配列番号140(ウサギ由来IL-19Ab13のLCDR3)

Q S A V Y S S S S G Y G V P

【0213】

配列番号141(ウサギ由来IL-19Ab13のHCDR1)

G F S L S S Y D M S

【0214】

配列番号142(ウサギ由来IL-19Ab13のHCDR2)

I I D S I G S I W Y A N W A K G

【0215】

配列番号143(ウサギ由来IL-19Ab13のHCDR3)

E S G P I N T D Y D L

【0216】

配列番号144(ウサギ由来IL-19Ab14のLCDR1)

Q A S Q S I S S Y L A

【0217】

配列番号145(ウサギ由来IL-19Ab14のLCDR2)

G A S T L A S

【0218】

配列番号146(ウサギ由来IL-19Ab14のLCDR3)

Q S A V Y S S S S G Y G V P

【0219】

配列番号147(ウサギ由来IL-19Ab14のHCDR1)

G F S L S S Y D M S

【0220】

配列番号148(ウサギ由来IL-19Ab14のHCDR2)

10

20

30

40

50

I I D S I G S I W Y A N W A K G
 【0 2 2 1】
 配列番号149（ウサギ由来IL-19 Ab 14のH C D R 3）
 E S G P I N T D Y D L
 【0 2 2 2】
 配列番号150（ウサギ由来IL-19 Ab 15のL C D R 1）
 Q A S E S I S S Y L A
 【0 2 2 3】
 配列番号151（ウサギ由来IL-19 Ab 15のL C D R 2）
 G A S T L A S
 【0 2 2 4】
 配列番号152（ウサギ由来IL-19 Ab 15のL C D R 3）
 Q G Y F G D Y I Y G
 【0 2 2 5】
 配列番号153（ウサギ由来IL-19 Ab 15のH C D R 1）
 G F S L T S Y A M S
 【0 2 2 6】
 配列番号154（ウサギ由来IL-19 Ab 15のH C D R 2）
 I I G S P G T T G Y A T W A K G
 【0 2 2 7】
 配列番号155（ウサギ由来IL-19 Ab 15のH C D R 3）
 G W F Y Y G M A L
 【0 2 2 8】
 配列番号156（ウサギ由来IL-19 Ab 16のL C D R 1）
 P X Q E H L T P
 【0 2 2 9】
 配列番号157（ウサギ由来IL-19 Ab 16のL C D R 2）
 G A S T L A X
 【0 2 3 0】
 配列番号158（ウサギ由来IL-19 Ab 16のL C D R 3）
 Q G Y F G D Y I Y G
 【0 2 3 1】
 配列番号159（ウサギ由来IL-19 Ab 16のH C D R 1）
 G F S L T S Y A M S
 【0 2 3 2】
 配列番号160（ウサギ由来IL-19 Ab 16のH C D R 2）
 I I G S P G T T G Y A T W A K G
 【0 2 3 3】
 配列番号161（ウサギ由来IL-19 Ab 16のH C D R 3）
 G W F Y Y G M A L
 【0 2 3 4】
 配列番号162（ウサギ由来IL-19 Ab 17のL C D R 1）
 Q A S E S I S S Y L A
 【0 2 3 5】
 配列番号163（ウサギ由来IL-19 Ab 17のL C D R 2）
 G A S T L A S
 【0 2 3 6】
 配列番号164（ウサギ由来IL-19 Ab 17のL C D R 3）
 Q G Y F G D Y I Y G
 【0 2 3 7】

10

20

30

40

50

配列番号 165 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 17 の H C D R 1)
 G F S L T S Y A M S
 【0238】
 配列番号 166 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 17 の H C D R 2)
 I I G S P G T T G Y A T W A K G
 【0239】
 配列番号 167 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 17 の H C D R 3)
 G W F Y Y G M A L
 配列番号 168 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 18 の L C D R 1)
 Q A S E S I S S Y L A 10
 【0240】
 配列番号 169 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 18 の L C D R 2)
 G A S T L A S
 【0241】
 配列番号 170 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 18 の L C D R 3)
 Q G Y F G D Y I Y G
 【0242】
 配列番号 171 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 18 の H C D R 1)
 G F S L T S Y A M S
 【0243】
 配列番号 172 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 18 の H C D R 2)
 I I G S P G T T G Y A T W A K G
 【0244】
 配列番号 173 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 18 の H C D R 3)
 G W F Y Y G M A L
 【0245】
 配列番号 174 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 19 の L C D R 1)
 Q A S E S I S S Y L A
 【0246】
 配列番号 175 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 19 の L C D R 2)
 G A S T L A S 30
 【0247】
 配列番号 176 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 19 の L C D R 3)
 Q G Y F G D Y I Y G
 【0248】
 配列番号 177 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 19 の H C D R 1)
 G F S L T S Y A M S
 【0249】
 配列番号 178 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 19 の H C D R 2)
 I I G S P G T T G Y A T W A K G
 【0250】
 配列番号 179 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 19 の H C D R 3)
 G W F Y Y G M A L
 【0251】
 配列番号 180 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 20 の L C D R 1)
 Q A S E S I S S Y L A
 【0252】
 配列番号 181 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 20 の L C D R 2)
 G A S T L A S
 【0253】
 20
 30
 40
 50

配列番号 182 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 20 の LCDR3)
 Q G Y F G D Y I Y G
 【0254】
 配列番号 183 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 20 の HCDR1)
 G F S L T S Y A M S
 【0255】
 配列番号 184 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 20 の HCDR2)
 I I G S P G T T G Y A T W A K G
 【0256】
 配列番号 185 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 20 の HCDR3)
 G W F Y Y G M A L
 【0257】
 配列番号 186 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 21 の LCDR1)
 Q A S Q S I S N Y L S
 【0258】
 配列番号 187 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 21 の LCDR2)
 W A S N L A S
 【0259】
 配列番号 188 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 21 の LCDR3)
 L G E F S C S S A D C F A
 【0260】
 配列番号 189 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 21 の HCDR1)
 G F D L S N Y A M T
 【0261】
 配列番号 190 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 21 の HCDR2)
 A I H G S G V T D C A S W T R G
 【0262】
 配列番号 191 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 21 の HCDR3)
 E S A G I N T D Y D L
 【0263】
 配列番号 192 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 22 の LCDR1)
 Q A S Q S I S N Y L S
 【0264】
 配列番号 193 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 22 の LCDR2)
 W A S N L A S
 【0265】
 配列番号 194 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 22 の LCDR3)
 L G E F S C S S A D C F A
 【0266】
 配列番号 195 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 22 の HCDR1)
 G F D L S N Y A M T
 【0267】
 配列番号 196 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 22 の HCDR2)
 A I H G S G V T D C A S W T R G
 【0268】
 配列番号 197 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 22 の HCDR3)
 E S A G I N T D Y D L
 【0269】
 配列番号 198 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 23 の LCDR1)
 Q A S K S I G S Y L S

10

20

30

40

50

【0270】

配列番号199(ウサギ由来IL-19Ab23のLCDR2)

R A S T L A S

【0271】

配列番号200(ウサギ由来IL-19Ab23のLCDR3)

Q A Y Y G D Y I Y D

【0272】

配列番号201(ウサギ由来IL-19Ab23のHCDR1)

G F S L S S Y P M S

【0273】

配列番号202(ウサギ由来IL-19Ab23のHCDR2)

I I G S T G S T G Y A N W A K G

【0274】

配列番号203(ウサギ由来IL-19Ab23のHCDR3)

G W F Y Y G L D L

【0275】

配列番号204(ウサギ由来IL-19Ab24のLCDR1)

Q A S Q S I G S Y L S

【0276】

配列番号205(ウサギ由来IL-19Ab24のLCDR2)

R A S T L A S

【0277】

配列番号206(ウサギ由来IL-19Ab24のLCDR3)

Q A Y Y G D Y I Y D

【0278】

配列番号207(ウサギ由来IL-19Ab24のHCDR1)

G F S L S S Y P M S

【0279】

配列番号208(ウサギ由来IL-19Ab24のHCDR2)

I I G S T G S T G Y A N W A K G

【0280】

配列番号209(ウサギ由来IL-19Ab24のHCDR3)

G W F Y Y G L D L

【0281】

配列番号210(ウサギ由来IL-19Ab25のLCDR1)

Q A S Q S I G S Y L A

【0282】

配列番号211(ウサギ由来IL-19Ab25のLCDR2)

D A S D L A S

【0283】

配列番号212(ウサギ由来IL-19Ab25のLCDR3)

Q S A V Y D S S Y V V T

【0284】

配列番号213(ウサギ由来IL-19Ab25のHCDR1)

G F S L S S Y D M S

【0285】

配列番号214(ウサギ由来IL-19Ab25のHCDR2)

I S D S L G T T W Y A N W A K G

【0286】

配列番号215(ウサギ由来IL-19Ab25のHCDR3)

10

20

30

40

50

E S G D I R I D Y D L

【0287】

配列番号216（ウサギ由来IL-19 Ab 26のLCDR1）

Q A S Q S I G S Y L A

【0288】

配列番号217（ウサギ由来IL-19 Ab 26のLCDR2）

D A S D L A S

【0289】

配列番号218（ウサギ由来IL-19 Ab 26のLCDR3）

Q S A V Y D S S Y V V T

10

【0290】

配列番号219（ウサギ由来IL-19 Ab 26のHCDR1）

G F S L S S Y D M S

【0291】

配列番号220（ウサギ由来IL-19 Ab 26のHCDR2）

I S D S L G T T W Y A N W A K G

【0292】

配列番号221（ウサギ由来IL-19 Ab 26のHCDR3）

E S G D I R I D Y D L

【0293】

配列番号222（ウサギ由来IL-19 Ab 27のLCDR1）

Q A S Q S I G S Y L A

20

【0294】

配列番号223（ウサギ由来IL-19 Ab 27のLCDR2）

D A S D L A S

【0295】

配列番号224（ウサギ由来IL-19 Ab 27のLCDR3）

Q S A V Y D S S Y V V T

【0296】

配列番号225（ウサギ由来IL-19 Ab 27のHCDR1）

G F S L S S Y D M S

30

【0297】

配列番号226（ウサギ由来IL-19 Ab 27のHCDR2）

I S D S L G T T W Y A N W A K G

【0298】

配列番号227（ウサギ由来IL-19 Ab 27のHCDR3）

E S G D I R I D Y D L

【0299】

配列番号228（ウサギ由来IL-19 Ab 28のLCDR1）

Q A S Q S I G S Y L A

40

【0300】

配列番号229（ウサギ由来IL-19 Ab 28のLCDR2）

D A S D L A S

【0301】

配列番号230（ウサギ由来IL-19 Ab 28のLCDR3）

Q S A V Y D S S Y V V T

【0302】

配列番号231（ウサギ由来IL-19 Ab 28のHCDR1）

G F S L S S Y D M S

50

【0303】

配列番号 232 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 28 の H C D R 2)
 I S D S L G T T W Y A N W A K G

【0304】
 配列番号 233 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 28 の H C D R 3)
 E S G D I R I D Y D L

【0305】
 配列番号 234 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 29 の L C D R 1)
 Q A S Q S L N I N Y L S

【0306】
 配列番号 235 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 29 の L C D R 2)
 S A S T L A S

【0307】
 配列番号 236 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 29 の L C D R 3)
 Q Q S V N Y G R V D N I

【0308】
 配列番号 237 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 29 の H C D R 1)
 G F T I S N Y H M S

【0309】
 配列番号 238 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 29 の H C D R 2)
 R I V S Y G G T Y Y A N W A K G

【0310】
 配列番号 239 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 29 の H C D R 3)
 D S S G S G F S F A L

【0311】
 配列番号 240 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 30 の L C D R 1)
 Q A S Q S I T T S Y L S

【0312】
 配列番号 241 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 30 の L C D R 2)
 K A S T L A S

【0313】
 配列番号 242 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 30 の L C D R 3)
 Q Q S H N Y G R V D N I

【0314】
 配列番号 243 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 30 の H C D R 1)
 G F T I S N Y H M S

【0315】
 配列番号 244 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 30 の H C D R 2)
 R I V S Y G G T Y Y A N W A K G

【0316】
 配列番号 245 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 30 の H C D R 3)
 D S S G S G F S F A L

【0317】
 配列番号 246 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 31 の L C D R 1)
 Q A S Q S I T T S Y L S

【0318】
 配列番号 247 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 31 の L C D R 2)
 K A S T L A S

【0319】
 配列番号 248 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 31 の L C D R 3)
 Q Q S H N Y G R V D N I

10

20

30

40

50

【0320】

配列番号249（ウサギ由来IL-19 Ab 31のHCDR1）
GFTISNYHMS

【0321】

配列番号250（ウサギ由来IL-19 Ab 31のHCDR2）
RIVSYGGTYYANWAKG

【0322】

配列番号251（ウサギ由来IL-19 Ab 31のHCDR3）
DSSGSGFSFAL

【0323】

配列番号252（ウサギ由来IL-19 Ab 32のLCDR1）
QASQSIITSYLS

【0324】

配列番号253（ウサギ由来IL-19 Ab 32のLCDR2）
KASTLAS

【0325】

配列番号254（ウサギ由来IL-19 Ab 32のLCDR3）
QQSHNYGRVDNI

【0326】

配列番号255（ウサギ由来IL-19 Ab 32のHCDR1）
GFTISNYHMS

【0327】

配列番号256（ウサギ由来IL-19 Ab 32のHCDR2）
RIVSYGGTYYANWAKG

【0328】

配列番号257（ウサギ由来IL-19 Ab 32のHCDR3）
DSSGSGFSFAL

【0329】

配列番号258（ウサギ由来IL-19 Ab 33のLCDR1）
QASQSIITSYLS

【0330】

配列番号259（ウサギ由来IL-19 Ab 33のLCDR2）
KASTLAS

【0331】

配列番号260（ウサギ由来IL-19 Ab 33のLCDR3）
QQSHNYGRVDNI

【0332】

配列番号261（ウサギ由来IL-19 Ab 33のHCDR1）
GFTISNYHMS

【0333】

配列番号262（ウサギ由来IL-19 Ab 33のHCDR2）
RIVSYGGTYYANWAKG

【0334】

配列番号263（ウサギ由来IL-19 Ab 33のHCDR3）
DSSGSGFSFAL

【0335】

配列番号264（ウサギ由来IL-19 Ab 34のLCDR1）
QASQNIYSNLA

【0336】

配列番号265（ウサギ由来IL-19 Ab 34のLCDR2）

10

20

30

40

50

K A S T L A S

【 0 3 3 7 】

配列番号 2 6 6 (ウサギ由来 I L - 1 9 A b 3 4 の L C D R 3)

Q A Y V G N Y I Y T

【 0 3 3 8 】

配列番号 2 6 7 (ウサギ由来 I L - 1 9 A b 3 4 の H C D R 1)

G F S L S S Y P M S

【 0 3 3 9 】

配列番号 2 6 8 (ウサギ由来 I L - 1 9 A b 3 4 の H C D R 2)

I I G S S G S I G Y A S W A K G

10

【 0 3 4 0 】

配列番号 2 6 9 (ウサギ由来 I L - 1 9 A b 3 4 の H C D R 3)

G W F Y Y G M D L

【 0 3 4 1 】

配列番号 2 7 0 (ウサギ由来 I L - 1 9 A b 3 5 の L C D R 1)

Q A S Q S I G S N L A

【 0 3 4 2 】

配列番号 2 7 1 (ウサギ由来 I L - 1 9 A b 3 5 の L C D R 2)

R A S T L A S

【 0 3 4 3 】

20

配列番号 2 7 2 (ウサギ由来 I L - 1 9 A b 3 5 の L C D R 3)

Q G Y Y G D G I Y G

【 0 3 4 4 】

配列番号 2 7 3 (ウサギ由来 I L - 1 9 A b 3 5 の H C D R 1)

G F S L S S Y P M S

【 0 3 4 5 】

配列番号 2 7 4 (ウサギ由来 I L - 1 9 A b 3 5 の H C D R 2)

L I G S S G T I Y F A T W A K G

【 0 3 4 6 】

配列番号 2 7 5 (ウサギ由来 I L - 1 9 A b 3 5 の H C D R 3)

G W F Y Y G M D L

30

【 0 3 4 7 】

配列番号 2 7 6 (ウサギ由来 I L - 1 9 A b 3 6 の L C D R 1)

Q A S Q S I S S W L S

【 0 3 4 8 】

配列番号 2 7 7 (ウサギ由来 I L - 1 9 A b 3 6 の L C D R 2)

G A S T L A S

【 0 3 4 9 】

配列番号 2 7 8 (ウサギ由来 I L - 1 9 A b 3 6 の L C D R 3)

Q S Y Y Y I S S S S Y T

40

【 0 3 5 0 】

配列番号 2 7 9 (ウサギ由来 I L - 1 9 A b 3 6 の H C D R 1)

G F S L S S Y P M S

【 0 3 5 1 】

配列番号 2 8 0 (ウサギ由来 I L - 1 9 A b 3 6 の H C D R 2)

L I G S S G T I Y F A T W A K G

【 0 3 5 2 】

配列番号 2 8 1 (ウサギ由来 I L - 1 9 A b 3 6 の H C D R 3)

G W F Y Y G M D L

【 0 3 5 3 】

50

配列番号 282 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 37 の LCDR1)

Q A S Q S I S S Y L A

【0354】

配列番号 283 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 37 の LCDR2)

S A S T L A S

【0355】

配列番号 284 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 37 の LCDR3)

Q C H Y H G S S Y W D N S

【0356】

配列番号 285 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 37 の HCDR1)

G F S F S S S Y W I C

10

【0357】

配列番号 286 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 37 の HCDR2)

C I D T G V S G D T Y Y A N W A E G

【0358】

配列番号 287 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 37 の HCDR3)

D I F G S A I D N S L

【0359】

配列番号 288 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 38 の LCDR1)

Q A S Q N I Y S N L A

20

【0360】

配列番号 289 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 38 の LCDR2)

G A S N L E S

【0361】

配列番号 290 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 38 の LCDR3)

Q G G Y S G G I Y A

【0362】

配列番号 291 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 38 の HCDR1)

G F S L T R H A M S

30

【0363】

配列番号 292 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 38 の HCDR2)

A I H G S G V T D Y A S W A K G

【0364】

配列番号 293 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 38 の HCDR3)

G S G L

【0365】

配列番号 294 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 39 の LCVR (「R_39」))

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

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

A D A A T Y Y C Q S Y Y Y S S S S G Y G N V F G G G T E V V V K

40

【0366】

配列番号 295 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 39 の LCDR1)

Q A S Q S I Y R Y L S

【0367】

配列番号 296 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 39 の LCDR2)

G A S N L A S

【0368】

配列番号 297 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 39 の LCDR3)

Q S Y Y Y S S S S G Y G N V

50

【0369】

配列番号 298 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 39 の HCVR ('R_39'))
 Q E Q L K E S G G G L V Q P G G S L K L S C K A S G F D L S S Y G V S W V R Q A
 P G K G L E W I G Y I D P V F G S T Y Y A N W V N G R F T I S S D N A Q N T L Y
 L Q L N S L T A A D T A T Y F C A R G S G Y V Y Y G Y T Y D L W G P G T L V T V
 S S

【0370】

配列番号 299 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 39 の HCDR1)
 G F D L S S Y G V S

【0371】

配列番号 300 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 39 の HCDR2)
 Y I D P V F G S T Y Y A N W V N G

10

【0372】

配列番号 301 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 39 の HCDR3)
 G S G Y V Y Y G Y T Y D L

【0373】

配列番号 302 (マウス由来 IL - 19 Ab 5 の LCVR ('M_5'))
 D I V M T Q S P S S L A M S V G Q K V T M S C K S S Q S L L S S Y N Q K N Y L A
 W Y Q R K P G Q S P K L L V Y F A S Q R A T G V P D R F I G S G S G S D F T L T
 I S S V Q A E D L A D Y F C Q Q H T R L P I T F G A G T K L E L K

20

【0374】

配列番号 303 (マウス由来 IL - 19 Ab 5 の LCDR1)
 K S S Q S L L S S Y N Q K N Y L A

【0375】

配列番号 304 (マウス由来 IL - 19 Ab 5 の LCDR2)
 F A S Q R A T

【0376】

配列番号 305 (マウス由来 IL - 19 Ab 5 の LCDR3)
 Q Q H T R L P I T

【0377】

配列番号 306 (マウス由来 IL - 19 Ab 5 の HCVR ('M_5'))
 E V Q L Q Q S G P V L V K P G A S V K M S C K A S G Y P F N D Y F L G W V K Q S
 H G K S L E W I G S I N P D N D Y T M S N Q K F K G K A T L T V D K S S S T A Y
 M E L N S L T S E D S A V Y Y C A R Y D Y D W A W F A H W G Q G T L V T V S A

30

【0378】

配列番号 307 (マウス由来 IL - 19 Ab 5 の HCDR1)
 G Y P F N D Y F L G

【0379】

配列番号 308 (マウス由来 IL - 19 Ab 5 の HCDR2)
 S I N P D N D Y T M S N Q K F K G

40

【0380】

配列番号 309 (マウス由来 IL - 19 Ab 5 の HCDR3)
 Y D Y D W A W F A H

【0381】

配列番号 310 (ウサギ由来 IL - 19 Ab 39 の LC ('R_39'))
 D I V M T Q T P A S V E A A V G G T V T I K C Q A S Q S I Y R Y L S W Y Q Q K P
 G Q R P K L L I Y G A S N L A S G V S S R F K G S G S G T E F T L T I S D L E C
 A D A A T Y Y C Q S Y Y Y S S S S G Y G N V F G G G T E V V V K G D P V A P T V
 L I F P P A A D Q V A T G T V T I V C V A N K Y F P D V T V T W E V D G T T Q T
 T G I E N S K T P Q N S A D C T Y N L S S T L T L T S T Q Y N S H K E Y T C K V
 T Q G T T S V V Q S F N R G D C

50

【0382】

配列番号311(ウサギ由来IL-19 Ab 39のHC(「R_39」))

QEQLKESGGGLVQPGGSLKLSCKASGFDLSSYGVSWVRQA
 PGKGLEWIGYIDPVFGSTYYANWVNGRFTISSLNAQNTLY
 LQLNSLTAADTATYFCARGSGYVYYGYTYDLWGPGLTVT
 SSGQPKAPSVP LAPCCGDTPSSTVTLGCLVKGYLPEPVT
 VTWNSGTLTNGVRTFPPSVRQSSGLYSLSSVVSVTSSQPV
 TCNVVAHPATNTKVDKTVAPSTCSKPTCPPPELLGGPSVFI
 FPPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQDDPEVQFTWYINNE
 QVRTARPPLREQQFNSTIRVVSTLPIAHQDWLRGKEFKCK 10
 VHNKALPAPIEKTIISKARGQPLEPKVYTMGPPREELSSRS
 VSLTCMINGFYPSDISVEWEKNGKAEDNYKTTPAVLDSDG
 SYFLYSKLSVPTSEWQRGDVFTCSVMHEALHNHYTQKSIS
 RSPGK

【0383】

配列番号312(マウス由来IL-19 Ab 5のLC(「M_5」))

DIVMTQSPSSLAMSVGQKVTMSCCKSSQSLSSYNQKNYLA
 WYQRKPGQSPKLLVYFASQRATGVPDRFIGSGSGSDFTLT
 ISSVQAEDLADYFCQQHTRLPIITFGAGTKLELKRADAAPT
 VSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVWKIDGSE 20
 RQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLLTKDEYERHNSYTC
 EATHKTSTSPIVKSFNRNEC

【0384】

配列番号313(マウス由来IL-19 Ab 5のHC(「M_5」))

EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYPFDYFLGWVKQS
 HGKSLEWIGSINPDNDYTMNSNQKFKGKATLTVDKSSSTAY
 MELNSLTSEDSA VYYCARYDYDWAWFAHWGQGTLVTVSAA
 KTTPPSVYPLAPGSAAQTNMSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTW
 NSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSWPSETVT
 CNVAHPASSTKVDKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFI FP 30
 PKPKDVLTTITLTPKVTCVVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEV
 HTAQQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVN
 SAAFPAPIEKTIISKTKGRPKAPQVYTI PPPKEQMAKDKVS
 LTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSY
 FVYSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHS
 PGK

【配列表】

0007654591000001.app

フロントページの続き

アメリカ合衆国46206-6288インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス6288、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内

(72)発明者 ロバート・ジョン・コンラッド

アメリカ合衆国46206-6288インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス6288、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内

(72)発明者 ブライアン・ジェフリー・ニコロフ

アメリカ合衆国46206-6288インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス6288、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内

(72)発明者 ロバート・ウィリアム・シーグル・ザ・セカンド

アメリカ合衆国46206-6288インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス6288、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内

審査官 大西 隆史

(56)参考文献 米国特許出願公開第2012/0034225(US, A1)

米国特許出願公開第2012/0034208(US, A1)

米国特許出願公開第2012/0034224(US, A1)

(58)調査した分野 (Int.Cl. , DB名)

C07K 1/00 - 19/00

G01N 33/48 - 33/98

C12Q 1/00 - 3/00

A61P 1/00 - 43/00

A61K 38/00 - 51/12

C12N 15/00 - 15/90

JSTPlus / JMEDPlus / JST7580 (JDreamIII)

CAPplus / REGISTRY / MEDLINE / EMBASE / BIOSIS (STN)