

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成29年8月10日(2017.8.10)

【公表番号】特表2016-536332(P2016-536332A)

【公表日】平成28年11月24日(2016.11.24)

【年通号数】公開・登録公報2016-065

【出願番号】特願2016-539564(P2016-539564)

【国際特許分類】

A 6 1 K	45/00	(2006.01)
C 1 2 N	15/09	(2006.01)
C 0 7 K	16/24	(2006.01)
C 0 7 K	16/18	(2006.01)
C 0 7 K	16/46	(2006.01)
A 6 1 P	11/06	(2006.01)
A 6 1 P	9/04	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	27/02	(2006.01)
A 6 1 P	27/06	(2006.01)
A 6 1 P	27/14	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	17/00	(2006.01)
A 6 1 P	1/16	(2006.01)
A 6 1 P	37/06	(2006.01)
A 6 1 P	19/06	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 P	31/12	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	21/02	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	35/76	(2015.01)
A 6 1 K	38/00	(2006.01)
G 0 1 N	33/53	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	45/00	Z N A
C 1 2 N	15/00	A
C 0 7 K	16/24	
C 0 7 K	16/18	
C 0 7 K	16/46	
A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	9/04	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	27/06	
A 6 1 P	27/14	
A 6 1 P	3/10	

A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	19/06	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	21/02	
A 6 1 K	39/395	U
A 6 1 K	39/395	D
A 6 1 K	35/76	
A 6 1 K	37/02	
G 0 1 N	33/53	D
G 0 1 N	33/53	P
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	11/00	

【手続補正書】

【提出日】平成29年6月30日(2017.6.30)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

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

(a) 健常対照対象の体液中のレベルを5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、または100%を超えて上回る、および／または

(b) 5pg / mL以上であり、かつ特に最大で10000pg / mLであり、一方、健常対象、特に健常ヒトの血清中の遊離IL-18の量が4pg / mL以下である、

前記薬学的組成物。

【請求項2】

治療しようとする対象が、健常対象の体液中のレベルと比較して、身体試料中、特に気管支肺胞洗浄液(BALF)循環液、分泌液、生検組織および均質化組織、特に血清、尿、涙液、唾液、胆汁、汗、発散物、呼気、痰、気管支肺胞液、皮脂、細胞、腺、粘膜および組織分泌物からなる群より選択される試料中の遊離IL-18が高値レベルである、かつ／または遊離IL-18／IL-18BP(IL-18BP)が異常な比であると判定された対象の群に属する、請求項1に記載の薬学的組成物。

【請求項3】

IL-18に関連した疾患または障害が、

(a) 慢性閉塞性肺疾患(COPD)、輸血関連肺傷害、気管支肺異形成症(BPD)、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)、成人スタイル病、若年性スタイル病、間質性肺疾患(ILD)、特発性肺線維症、囊胞性線維症、肺動脈高血圧症、喘息、気管支拡張症、心不全、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、眼球乾燥症(DED)、角膜炎、角膜の潰瘍および擦過傷、角膜血管新生

、病的眼球内血管新生、虹彩炎、緑内障、黄斑変性、シェーグレン症候群、自己免疫性ブドウ膜炎、ベーチェット病、結膜炎、アレルギー性結膜炎、眼瞼皮膚炎、2型糖尿病、非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）、脂肪性肝炎、実質臓器移植および血液移植、虚血再灌流傷害、家族性地中海熱、腫瘍壞死因子受容体1関連周期性症候群、クリオピリン関連周期性発熱症候群、高IgD症候群、痛風、シュニツツラー症候群、多発血管炎性肉芽腫症（GPA）とも呼ばれるウェゲナー肉芽腫症、橋本甲状腺炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、免疫グロブリン-4（IgG4）関連疾患および幹細胞療法からなる群より選択されるものであるか、および／または

（b）ウイルス感染によって誘導されるものであるか、および／または

（c）気腫、組織炎症、組織破壊、肺切除、脈管構造の消失、内皮細胞のアポトーシス、粘膜化生、心肥大、肺組織におけるVEGFの減少、肺血管喪失、血管筋層化、血管リモデリング、コラーゲン沈着、肺内異常エラスチン層、線維性気道リモデリング、気胞拡大、気道および肺血管の慢性リモデリング、ならびに肺機能低下からなる群より選択される炎症および関連併存症のIL-18により誘導される全身症状発現であり、

治療が、疾患または障害に伴う症状の予防、停止、緩和または好転を含む、前記請求項のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項4】

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

【請求項5】

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

【請求項6】

IL-18結合分子が完全長タンパク質もしくはムテイン、機能的誘導体、機能的断片、生物活性ペプチド、一部分、循環置換誘導体、融合タンパク質、アイソフォーム、またはその塩である、請求項5に記載の薬学的組成物。

【請求項7】

IL-18結合分子が、IL-18受容体に対する遊離IL-18の結合、特にIL-18Rに対する遊離IL-18の結合を妨げる任意の機能的に同等な抗体またはその部分を含む抗体、特に遊離IL-18に対して特異的な抗体、特にアンタゴニスト抗体であり、好ましくは、任意の機能的に同等な抗体またはその部分を含むIL-18特異的抗体が、IL-18BPの結合部位またはIL-18BPの結合部位の近傍でIL-18と結合するが、IL-18 / IL-18BP複合体とは結合しない、前記請求項のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項8】

健常対照対象の体液中のレベルと比較して、体液中の遊離IL-18のレベルが異常レベルである、かつ／もしくは遊離IL-18 / IL-18BPが異常な比であるか、または請求項1～7のいずれか一項に定義された疾患もしくは障害を発症する素因を有すると診断された対象の集団における、IL-18に関連した疾患または障害の治療に用いるための薬学的組成物であつて、前記の請求項のいずれか一項に定義されたIL-18阻害剤、特に請求項5～7に定義されたIL-18阻害剤を、特に予防的および／または治療的な有効量で含み、

炎症誘発性サイトカインもしくはその機能的断片の別の阻害剤、または炎症誘発性サイトカインもしくはその機能的断片の該阻害剤のインサイチュー発現を誘導する調節因子、併用治療薬、例えば抗炎症薬、気管支拡張薬、抗ヒスタミン薬、うつ血除去薬もしくは鎮咳薬物質などを任意でさらに提供する、

前記組成物。

【請求項 9】

試料中またはインサイチューの遊離IL-18タンパク質に対する前記請求項のいずれか一項に定義されたIL-18結合分子、特に請求項5~6のいずれか一項に定義されたIL-18BPまたは請求項7に定義された抗体の特異的結合を検出する段階を含む、試料中またはインサイチューの遊離IL-18の量を決定する方法であって、

a) 遊離IL-18を含有する疑いのある試料または特定の身体部分もしくは身体部位を、遊離IL-18と特異的に結合するが、複合体中で結合しているIL-18とは結合せずに遊離IL-18に対する捕捉分子として機能する、前記請求項のいずれか一項に定義されたIL-18結合分子、特に請求項5~6のいずれか一項に定義されたIL-18BPまたは請求項7に定義された抗体と接触させる段階；

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

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

を含む、前記方法。

【請求項 10】

試料中またはインサイチューの遊離IL-18タンパク質に対する前記請求項のいずれか一項に定義されたIL-18結合分子、特に請求項5~6のいずれか一項に定義されたIL-18BPまたは請求項7に定義された抗体の特異的結合を検出する段階を含む、；

(i) 患者におけるIL-18に関連した疾患または障害、特に前記請求項のいずれか一項に定義されたIL-18に関連した疾患または障害を診断するための方法であって、

a) 遊離IL-18を含有する疑いのある試料または特定の身体部分もしくは身体部位を、遊離IL-18と特異的に結合するが、複合体中で結合しているIL-18とは結合せずに遊離IL-18に対する捕捉分子として機能する、前記請求項のいずれか一項に定義されたIL-18結合分子、特に請求項5~6のいずれか一項に定義されたIL-18BPまたは請求項7に定義された抗体と接触させる段階；

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

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

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

を含む、前記方法；および／または

(ii) 請求項5~7のいずれか一項に定義されたIL-18阻害剤、または請求項8に記載の薬学的組成物による治療後の患者における微小残存疾患をモニターするための方法であって、

a) 遊離IL-18を含有する疑いのある試料または特定の身体部分もしくは身体部位を、遊離IL-18と特異的に結合するが、複合体中で結合しているIL-18とは結合せずに遊離IL-18に対する捕捉分子として機能する、前記請求項のいずれか一項に定義されたIL-18結合分子、特に請求項5~6のいずれか一項に定義されたIL-18BPまたは請求項7に定義された抗体と接触させる段階；

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

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

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

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

(iii) 請求項5~7のいずれか一項に記載のIL-18阻害剤、または請求項8に記載の薬学的組成物による治療に対する患者の反応性を予測するための方法であって、

a) 遊離IL-18を含有する疑いのある試料または特定の身体部分もしくは身体部位を、遊

離IL-18と特異的に結合するが、複合体中で結合しているIL-18とは結合せずに遊離IL-18に対する捕捉分子として機能する、前記請求項のいずれか一項に定義されたIL-18結合分子、特に請求項5～6のいずれか一項に定義されたIL-18BPまたは請求項7に定義された抗体と接触させる段階；

- b) IL-18結合分子、IL-18BPまたは抗体を遊離IL-18と結合させる段階；
 - c) IL-18結合分子、IL-18BPまたは抗体に対するIL-18の結合を検出して、試料中の遊離IL-18の量を決定する段階；
 - d) 前記請求項のいずれか一項に定義された疾患または障害に罹患した患者の試料中の遊離IL-18の量を、健常患者の試料中の量と比較する段階；
- を含み、試料中の該遊離IL-18の量が少ないとことにより、該患者が治療に反応する見込みが高いことが示される、前記方法。

【請求項11】

前記疾患に罹患した対象、特にヒトの単離された血清中の遊離IL-18の量が5pg / mL以上、かつ特に最大で10000pg / mLであり、一方、健常対象、特に健常ヒトの血清中の遊離IL-18の量が4pg / mL以下である、請求項9～10のいずれか一項に記載の方法。

【請求項12】

前記請求項のいずれか一項に定義されたIL-18結合分子、請求項5～6のいずれか一項に定義されたIL-18BPまたは請求項7に定義された抗体を捕捉分子として、および第2のIL-18特異的結合分子を検出分子として含み、かつ任意で第2のIL-18特異的捕捉分子を含む、遊離IL-18を検出するための診断用キットであって、検出分子が、捕捉分子とは異なるIL-18の部位と結合する、前記診断用キット。

【請求項13】

請求項10に記載の方法に用いるための、請求項12に記載の診断用キット。

【請求項14】

抗体またはその部分がIL-18BPの結合部位またはIL-18BPの結合部位の近傍でIL-18と結合するが、IL-18 / IL-18BP複合体とは結合しない、特に抗体またはその部分がIL-18に対するIL-18BPの結合を立体的に妨害するかまたは妨げる、任意の機能的に同等な抗体またはその部分を含む、IL-18特異的抗体。

【請求項15】

抗体またはその部分が、単一のエピトープ、2つのエピトープの組み合わせまたは3つのエピトープの組み合わせと特異的に結合する、請求項14に記載の任意の機能的に同等な抗体またはその部分を含むIL-18特異的抗体であって、該エピトープが、

(a) SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2およびSEQ ID NO: 3に描写された配列の群から選択される配列に含まれるか、および／または

(b) SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5およびSEQ ID NO: 6に描写された配列の群から選択される配列に対して90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、100%の配列同一性を有する配列を有するか、および／または

(c) SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5およびSEQ ID NO: 6からなる群より選択される、IL-18特異的抗体。

【請求項16】

抗体またはその部分が、

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

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

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

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

い；ならびに

e) IL-18に対するIL-18BPの結合を立体的に妨害する；ならびに

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

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

【請求項17】

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

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

c) その変異体を含む、それぞれSEQ ID NO: 13に示された重鎖可変領域の少なくとも1つ、少なくとも2つもしくは3つすべての相補性決定領域(CDR)、および/または、それぞれSEQ ID NO: 14に示された軽鎖可変領域の少なくとも1つ、少なくとも2つもしくは3つすべての相補性決定領域(CDR)；または

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

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

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

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

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

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

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

べての相補性決定領域（CDR）；または

k) その変異体を含む、それぞれSEQ ID NO: 82に示された重鎖可変領域の少なくとも1つ、少なくとも2つもしくは3つすべての相補性決定領域（CDR）、および／または、それぞれSEQ ID NO: 84に示された軽鎖可変領域の少なくとも1つ、少なくとも2つもしくは3つすべての相補性決定領域（CDR）；または

l) その変異体を含む、それぞれSEQ ID NO: 86に示された重鎖可変領域の少なくとも1つ、少なくとも2つもしくは3つすべての相補性決定領域（CDR）、および／または、それぞれSEQ ID NO: 88に示された軽鎖可変領域の少なくとも1つ、少なくとも2つもしくは3つすべての相補性決定領域（CDR）；または

m) その変異体を含む、それぞれSEQ ID NO: 90に示された重鎖可変領域の少なくとも1つ、少なくとも2つもしくは3つすべての相補性決定領域（CDR）、および／または、それぞれSEQ ID NO: 92に示された軽鎖可変領域の少なくとも1つ、少なくとも2つもしくは3つすべての相補性決定領域（CDR）；または

n) その変異体を含む、それぞれSEQ ID NO: 94に示された重鎖可変領域の少なくとも1つ、少なくとも2つもしくは3つすべての相補性決定領域（CDR）、および／または、それぞれSEQ ID NO: 96または98に示された軽鎖可変領域の少なくとも1つ、少なくとも2つもしくは3つすべての相補性決定領域（CDR）；または

o) その変異体を含む、それぞれSEQ ID NO: 100、102または108に示された重鎖可変領域の少なくとも1つ、少なくとも2つもしくは3つすべての相補性決定領域（CDR）、および／または、それぞれSEQ ID NO: 114に示された軽鎖可変領域の少なくとも1つ、少なくとも2つもしくは3つすべての相補性決定領域（CDR）；または

p) その変異体を含む、それぞれSEQ ID NO: 116、118または120に示された重鎖可変領域の少なくとも1つ、少なくとも2つもしくは3つすべての相補性決定領域（CDR）、および／または、それぞれSEQ ID NO: 126に示された軽鎖可変領域の少なくとも1つ、少なくとも2つもしくは3つすべての相補性決定領域（CDR）；または

q) その変異体を含む、それぞれSEQ ID NO: 128に示された重鎖可変領域の少なくとも1つ、少なくとも2つもしくは3つすべての相補性決定領域（CDR）、および／または、それぞれSEQ ID NO: 134または140に示された軽鎖可変領域の少なくとも1つ、少なくとも2つもしくは3つすべての相補性決定領域（CDR）；または

r) その変異体を含む、それぞれSEQ ID NO: 146に示された重鎖可変領域の少なくとも1つ、少なくとも2つもしくは3つすべての相補性決定領域（CDR）、および／または、それぞれSEQ ID NO: 148に示された軽鎖可変領域の少なくとも1つ、少なくとも2つもしくは3つすべての相補性決定領域（CDR）；または

s) その変異体を含む、それぞれSEQ ID NO: 150に示された重鎖可変領域の少なくとも1つ、少なくとも2つもしくは3つすべての相補性決定領域（CDR）、および／または、それぞれSEQ ID NO: 152に示された軽鎖可変領域の少なくとも1つ、少なくとも2つもしくは3つすべての相補性決定領域（CDR）；

を含み、抗体、同等な抗体またはその抗原結合部分が、遊離IL-18タンパク質と、特にIL-18BPの結合部位またはIL-18BPの結合部位の近傍で結合するが、IL-18／IL-18BP複合体とは結合しない、任意の機能的に同等な抗体またはその部分またはその抗原結合部分を含む請求項14～16のいずれか一項に記載のIL-18特異的抗体。

【請求項18】

軽鎖可変領域および重鎖可変領域が6つのCDRすべてを含む、請求項17に記載のIL-18特異的抗体。

【請求項19】

a) それぞれSEQ ID NO: 27、SEQ ID NO: 28およびSEQ ID NO: 29に示された配列を有する重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3；ならびにそれぞれSEQ ID NO: 30、SEQ ID NO: 31およびSEQ ID NO: 32に示された配列を有する軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3；または

b) それぞれSEQ ID NO: 33、SEQ ID NO: 34およびSEQ ID NO: 35に示された配列を有す

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

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

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

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

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

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

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

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

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

、
を含む、請求項16および17のいずれか一項に記載のIL-18特異的抗体。

【請求項 2 0】

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

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

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

【請求項 2 1】

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

k) その変異体を含む、SEQ ID NO: 82に示された重鎖可変領域、および／もしくはSEQ ID NO: 84に示された軽鎖可変領域；または

l) その変異体を含む、SEQ ID NO: 86に示された重鎖可変領域、および／もしくはSEQ ID NO: 88に示された軽鎖可変領域；または

m) その変異体を含む、SEQ ID NO: 90に示された重鎖可変領域、および／もしくはSEQ ID NO: 92に示された軽鎖可変領域；または

n) その変異体を含む、SEQ ID NO: 94に示された重鎖可変領域、および／もしくはSEQ ID NO: 96または98に示された軽鎖可変領域；または

o) その変異体を含む、SEQ ID NO: 100、102または108に示された重鎖可変領域、および／もしくはSEQ ID NO: 114に示された軽鎖可変領域；または

p) その変異体を含む、SEQ ID NO: 116、118または120に示された重鎖可変領域、および／もしくはSEQ ID NO: 126に示された軽鎖可変領域；または

q) その変異体を含む、SEQ ID NO: 128に示された重鎖可変領域、および／もしくはSEQ ID NO: 134または140に示された軽鎖可変領域；または

r) その変異体を含む、SEQ ID NO: 146に示された重鎖可変領域、および／もしくはSEQ ID NO: 148に示された軽鎖可変領域；または

s) その変異体を含む、SEQ ID NO: 150に示された重鎖可変領域、および／もしくはSEQ ID NO: 152に示された軽鎖可変領域；

を含み、抗体、同等な抗体またはその抗原結合部分が、遊離IL-18タンパク質と、特にIL-18BPの結合部位またはIL-18BPの結合部位の近傍で結合するが、IL-18／IL-18BP複合体とは結合しない、任意の機能的に同等な抗体またはその部分またはその抗原結合部分を含む請求項14～20のいずれか一項に記載のIL-18特異的抗体。

【請求項22】

モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、キメラ抗体、単鎖抗体、二重特異性または二重効果(bi-effective)抗体、サル化抗体、ヒト抗体およびヒト化抗体である、請求項14～21のいずれか一項に記載のIL-18特異的抗体。

【請求項23】

身体試料中、特に体液中の遊離IL-18が異常レベルであることが、請求項9に記載の方法の使用によって判定されている、前記請求項のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項24】

任意の機能的に同等な抗体またはその部分またはその抗原結合部分を含む請求項14～22のいずれか一項に記載のIL-18特異的抗体を含む、健常対照対象の体液中のレベルと比較

して、体液中の遊離IL-18のレベルが異常レベルである、かつ／もしくは遊離IL-18 / IL-18BPが異常な比であるか、またはIL-18に関連した疾患もしくは障害を発症する素因を有すると診断された対象の集団における、IL-18に関連した疾患または障害の治療に用いるための薬学的組成物。

【請求項25】

請求項3に記載のIL-18に関連した疾患または障害の治療に用いるための、請求項24に記載の薬学的組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0008

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0008】

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

[本発明1001]

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

[本発明1002]

体液中の遊離IL-18の異常レベルが、健常対照対象の体液中のレベルを5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、または100%を超えて上回る、本発明1001の使用のためのIL-18阻害剤。

[本発明1003]

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

[本発明1004]

血清中の遊離IL-18の高値レベルが5pg / mL以上、特に最大で10000pg / mLであり、一方、健常対象、特に健常ヒトの血清中の遊離IL-18の量が4pg / mL以下である、本発明1002または1003の使用のためのIL-18阻害剤。

[本発明1005]

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

[本発明1006]

IL-18に関連した疾患または障害が、喫煙または副流煙曝露、特にタバコ煙曝露によつて誘導される、前記本発明のいずれかの使用のためのIL-18阻害剤。

[本発明1007]

IL-18に関連した疾患または障害が、ウイルス感染によって誘導される、前記本発明のいずれかの使用のためのIL-18阻害剤。

[本発明1008]

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

[本発明1009]

治療が、疾患または障害に伴う症状の予防、停止、緩和または好転を含む、前記本発明のいずれかの使用のためのIL-18阻害剤。

[本発明1010]

IL-18の結合、特にIL-18Rに対する遊離IL-18の結合が制限または阻害される、前記本発明のいずれかの使用のためのIL-18阻害剤。

[本発明1011]

IL-18Rに対する遊離IL-18の結合が制限または阻害される、本発明1010の使用のためのIL-18阻害剤。

[本発明1012]

IL-18依存的な下流シグナル伝達経路が改変される、特に阻害される、前記本発明のいずれかの使用のためのIL-18阻害剤。

[本発明1013]

前記疾患または障害に罹患した未治療対象と比較して、IFN、IL-13またはIL-17Aの発現増大が改変される、特に阻害される、前記本発明のいずれかの使用のためのIL-18阻害剤。

[本発明1014]

組織中および血流中の過剰な遊離IL-18を捕捉または中和することによってIL-18/IL-18BP不均衡を補正する、前記本発明のいずれかの使用のためのIL-18阻害剤。

[本発明1015]

特に肺気道内でのG-CSF放出の減弱化を通じて、好中球の肺への浸潤を阻害する、前記本発明のいずれかの使用のためのIL-18阻害剤。

[本発明1016]

慢性閉塞性肺疾患(COPD)、心疾患、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、眼球乾燥症および/またはII型糖尿病の治療のための、前記本発明のいずれかの使用のためのIL-18阻害剤。

[本発明1017]

慢性閉塞性肺疾患(COPD)の治療のための、前記本発明のいずれかの使用のためのIL-18阻害剤。

[本発明1018]

心疾患の治療のための、前記本発明のいずれかの使用のためのIL-18阻害剤。

[本発明1019]

筋萎縮性側索硬化症(ALS)の治療のための、前記本発明のいずれかの使用のためのIL-18阻害剤。

[本発明1020]

眼球乾燥症の治療のための、前記本発明のいずれかの使用のためのIL-18阻害剤。

[本発明1021]

II型糖尿病の治療のための、前記本発明のいずれかの使用のためのIL-18阻害剤。

[本発明1022]

疾患または障害が喫煙または副流煙曝露、特にタバコ煙曝露によって誘導される、前記本発明のいずれかの使用のためのIL-18阻害剤。

[本発明1023]

疾患または障害がウイルス感染によって誘導される、前記本発明のいずれかの使用のためのIL-18阻害剤。

[本発明1024]

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

[本発明1025]

IL-18の結合、特にIL-18Rに対する遊離IL-18の結合、中でも特にIL-18Rに対する遊離IL-18の結合が制限または阻害される、前記本発明のいずれかの使用のためのIL-18阻害剤。

[本発明1026]

IL-18受容体に対するIL-18の結合、特にIL-18Rに対する結合を、少なくとも5%、特に少なくとも10%、特に少なくとも15%、特に少なくとも20%、特に少なくとも25%、特に少なくとも30%、特に少なくとも40%、特に少なくとも45%、特に少なくとも50%、特に少なくとも55%、特に少なくとも60%、特に少なくとも65%、特に少なくとも70%、特に少なくとも75%、特に少なくとも80%、特に少なくとも85%、特に少なくとも90%、特に少なくとも95%、特に100%低下させる、前記本発明のいずれかの使用のためのIL-18阻害剤。

[本発明1027]

IL-18受容体(IL-18R)に対するIL-18の結合、特にIL-18Rに対する遊離IL-18の結合を制限するかまたは妨げることによって遊離IL-18を中和する、前記本発明のいずれかの使用のためのIL-18阻害剤。

[本発明1028]

IL-18結合分子、特に遊離IL-18と特異的に結合するIL-18結合分子、特にIL-18受容体に対する遊離IL-18の結合、特にIL-18Rに対する遊離IL-18の結合を妨げるIL-18結合分子である、前記本発明のいずれかの使用のためのIL-18阻害剤。

[本発明1029]

IL-18結合分子がIL-18BP、特にヒトIL-18BP(hIL-18BP)、特に任意の機能的同等物またはその部分を含むIL-18BP、特にSEQ ID NO: 7に示されたIL-18BPである、前記本発明のいずれかの使用のためのIL-18阻害剤。

[本発明1030]

完全長タンパク質もしくはムテイン、機能的誘導体、機能的断片、生物活性ペプチド、一部分、循環置換誘導体、融合タンパク質、アイソフォーム、またはその塩である、前記本発明のいずれかの使用のための本発明1028または1029のIL-18阻害剤。

[本発明1031]

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

[本発明1032]

任意の機能的に同等な抗体またはその部分を含むIL-18特異的抗体が、IL-18BPの結合部位またはIL-18BPの結合部位の近傍でIL-18と結合するが、IL-18 / IL-18BP複合体とは結合しない、前記本発明のいずれかの使用のための本発明1031または1032のIL-18阻害剤。

[本発明1033]

任意の機能的に同等な抗体またはその部分を含むIL-18特異的抗体が、モノクローナル抗体またはポリクローナル抗体である、前記本発明のいずれかの使用のための本発明1031または1032のIL-18阻害剤。

[本発明1034]

任意の機能的に同等な抗体またはその部分を含むIL-18特異的抗体が、キメラ抗体、単鎖抗体、二重特異性抗体、サル化抗体、ヒト抗体およびヒト化抗体である、前記本発明のいずれかの使用のための本発明1031または1032のIL-18阻害剤。

[本発明1035]

任意の機能的に同等な抗体またはその部分を含むIL-18特異的抗体がヒトIL-18と結合する、前記本発明のいずれかの使用のための本発明1031～1034のいずれかのIL-18阻害剤。

[本発明1036]

身体試料中、特に体液中の遊離IL-18が異常レベルであることが、本発明1028～1035のいずれかに定義されたIL-18結合分子の使用によって判定されている、前記本発明のいずれかの使用のためのIL-18阻害剤。

[本発明1037]

健常対照対象の体液中のレベルと比較して、体液中の遊離IL-18のレベルが異常レベルである、かつ／もしくは遊離IL-18 / IL-18BPが異常な比であるか、または本発明1001～1027のいずれかに定義された疾患もしくは障害を発症する素因を有すると診断された対象の集団における、IL-18に関連した疾患または障害の治療に用いるための薬学的組成物であって、前記の本発明のいずれかに定義されたIL-18阻害剤、特に本発明1028～1035に定義されたIL-18阻害剤を、特に予防的および／または治療的な有効量で含む前記組成物。

[本発明1038]

本発明1029および1030のいずれかに定義されたIL-18阻害剤を、特に予防的および／または治療的有効量で含む、本発明1001～1027のいずれかに定義された疾患または障害の治療に用いるための本発明1037の薬学的組成物。

[本発明1039]

本発明1031～1035のいずれかに定義されたIL-18阻害剤を、特に予防的および／または治療的有効量で含む、本発明1001～1027のいずれかに定義された疾患または障害の治療に用いるための本発明1036の薬学的組成物。

[本発明1040]

炎症誘発性サイトカインもしくはその機能的断片の別の阻害剤、または炎症誘発性サイトカインもしくはその機能的断片の該阻害剤のインサイチュー発現を誘導する調節因子、併用治療薬、例えば抗炎症薬、気管支拡張薬、抗ヒスタミン薬、うっ血除去薬もしくは鎮咳薬物質などを任意でさらに提供する、本発明1001～1027のいずれかに定義された疾患または障害の治療に用いるための本発明1037～1039のいずれかの薬学的組成物。

[本発明1041]

薬学的に許容される担体および／または添加剤を含む、本発明1001～1027のいずれかに定義された疾患または障害の治療に用いるための本発明1037～1040のいずれかの薬学的組成物。

[本発明1042]

前記の本発明に定義された疾患もしくは障害に罹患しているか、またはそのような疾患もしくは障害を発症する素因を有する対象に投与されると、本発明1001～1027のいずれかに定義された疾患または障害の治療に用いるためのIL-18阻害剤のインサイチュー発現が導かれる、本発明1028～1035のいずれかのIL-18阻害剤のコード配列を含む発現ベクター。

[本発明1043]

前記疾患もしくは障害に罹患しているか、またはそのような疾患もしくは障害を発症する素因を有する対象に対して、単独で、または本発明1028～1035のいずれかのIL-18阻害剤もしくは本発明1037～1041のいずれかの薬学的組成物と組み合わせて投与される、本発

明1001～1027のいずれかに定義された疾患または障害の治療に用いるための本発明1042の発現ベクター。

[本発明1044]

前記の本発明に定義された疾患もしくは障害に罹患しているか、またはそのような疾患もしくは障害を発症する素因を有する対象に投与されると、本発明1001～1027のいずれかに定義された疾患または障害の治療に用いるためのIL-18BPのインサイチュー発現が導かれる、本発明1029～1030のIL-18BPのコード配列を含む本発明1042～1043のいずれかの発現ベクター。

[本発明1045]

前記IL-18阻害剤、IL-18BP、薬学的組成物または発現ベクターの予防的および／または治療的有効量を、それを必要とする対象に対して、特に全身投与、鼻腔内投与、頬側投与、経口投与、経粘膜投与、気管内投与、静脈内投与、皮下投与、尿路内投与、腔内投与、舌下投与、気管支内投与、肺内投与、経皮投与または筋肉内投与、特に気管支肺投与によって投与することを含む、本発明1001～1027のいずれかの使用のための、本発明1028～1035のいずれかのIL-18阻害剤、本発明1037～1041のいずれかの薬学的組成物、または本発明1042～1044のいずれかの発現ベクター。

[本発明1046]

対象が哺乳動物であり、特に対象がヒトである、本発明1045の使用のためのIL-18阻害剤、薬学的組成物または発現ベクター。

[本発明1047]

健常対照対象の体液中のレベルと比較して、体液中の遊離IL-18が異常レベルである、かつ／もしくは遊離IL-18／IL-18BPが異常な比であるか、またはそのような疾患もしくは障害を発症する素因を有すると診断された対象の集団における、IL-18に関連した疾患または障害を治療するための方法であって、該対象に対して、本発明1028～1035のいずれかに定義されたIL-18阻害剤、本発明1037～1041のいずれかの薬学的組成物、または本発明1042～1044のいずれかの発現ベクターの治療的または予防的有効量を、特に全身投与、鼻腔内投与、頬側投与、経口投与、経粘膜投与、気管内投与、静脈内投与、皮下投与、尿路内投与、腔内投与、舌下投与、気管支内投与、肺内投与、経皮投与または筋肉内投与、特に気管支肺投与によって投与する段階を含む、前記方法。

[本発明1048]

試料中またはインサイチューの遊離IL-18タンパク質に対する本発明1028に定義されたIL-18結合分子、特に本発明1029～1030のいずれかに定義されたIL-18BPまたは本発明1031～1035のいずれかに定義された抗体の特異的結合を検出する段階を含む、試料中またはインサイチューの遊離IL-18の量を決定する方法であって、

a) 遊離IL-18を含有する疑いのある試料または特定の身体部分もしくは身体部位を、遊離IL-18と特異的に結合するが、複合体中で結合しているIL-18とは結合せずに遊離IL-18に対する捕捉分子として機能する、本発明1028に定義されたIL-18結合分子、特に本発明1029～1030のいずれかに定義されたIL-18BPまたは本発明1031～1035のいずれかに定義された抗体と接触させる段階；

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

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

[本発明1049]

試料中またはインサイチューの遊離IL-18タンパク質に対する、本発明1028に定義されたIL-18結合分子、特に本発明1029～1030のいずれかに定義されたIL-18BPまたは本発明1031～1035のいずれかに定義された抗体の特異的結合を検出する段階を含む、患者におけるIL-18に関連した疾患または障害、特に本発明1001～1027のいずれかに定義されたIL-18に関連した疾患または障害を診断する方法であって、

a) 遊離IL-18を含有する疑いのある試料または特定の身体部分もしくは身体部位を、遊

離IL-18と特異的に結合するが、複合体中で結合しているIL-18とは結合せずに遊離IL-18に対する捕捉分子として機能する、本発明1028に定義されたIL-18結合分子、特に本発明1029～1030のいずれかに定義されたIL-18BPまたは本発明1031～1035のいずれかに定義された抗体と接触させる段階；

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

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

d) 本発明1001～1027のいずれかに定義された疾患または障害に罹患した対象の試料中の遊離IL-18の量を、健常対象の試料中の量と比較する段階、
を含む、前記方法。

[本発明1050]

試料中またはインサイチューの遊離IL-18タンパク質に対する、本発明1028に定義されたIL-18結合分子、特に本発明1029～1030のいずれかに定義されたIL-18BPまたは本発明1031～1035のいずれかに定義された抗体の特異的結合を検出する段階を含む、患者におけるIL-18に関連した疾患または障害、特に本発明1001～1027のいずれかに定義されたIL-18に関連した疾患または障害に対する素因を診断するための方法であって、

a) 遊離IL-18を含有する疑いのある試料または特定の身体部分もしくは身体部位を、遊離IL-18と特異的に結合するが、複合体中で結合しているIL-18とは結合せずに遊離IL-18に対する捕捉分子として機能する、本発明1028に定義されたIL-18結合分子、特に本発明1029～1030のいずれかに定義されたIL-18BPまたは本発明1031～1035のいずれかに定義された抗体と接触させる段階；

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

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

d) 本発明1001～1027のいずれかに定義された疾患または障害に罹患した患者の試料中の遊離IL-18の量を健常患者の試料中の量と比較する段階；

を含み、健常患者から得られた正常対照値と比較して試料中の該遊離IL-18の量が多いことにより、該患者が本発明1001～1027のいずれかに定義された疾患または障害に罹患しているかまたはそれを発症するリスクがあることが示される、前記方法。

[本発明1051]

本発明1028～1035のいずれかに定義されたIL-18阻害剤、本発明1037～1041のいずれかの薬学的組成物、または本発明1042～1044のいずれかの発現ベクターによる治療後の患者における微小残存疾患をモニターするための方法であって、

a) 遊離IL-18を含有する疑いのある試料または特定の身体部分もしくは身体部位を、遊離IL-18と特異的に結合するが、複合体中で結合しているIL-18とは結合せずに遊離IL-18に対する捕捉分子として機能する、本発明1028に定義されたIL-18結合分子、特に本発明1029～1030のいずれかに定義されたIL-18BPまたは本発明1031～1035のいずれかに定義された抗体と接触させる段階；

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

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

d) 本発明1001～1027のいずれかに定義された疾患または障害に罹患した患者の試料中の遊離IL-18の量を、健常患者の試料中の量と比較する段階；

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

[本発明1052]

本発明1028～1035のいずれかのIL-18阻害剤、本発明1037～1041のいずれかの薬学的組成物、または本発明1042～1044のいずれかの発現ベクターによる治療に対する患者の反応性を予測するための方法であって、

a) 遊離IL-18を含有する疑いのある試料または特定の身体部分もしくは身体部位を、遊

離IL-18と特異的に結合するが、複合体中で結合しているIL-18とは結合せずに遊離IL-18に対する捕捉分子として機能する、本発明1028に定義されたIL-18結合分子、特に本発明1029～1030のいずれかに定義されたIL-18BPまたは本発明1031～1035のいずれかに定義された抗体と接触させる段階；

- b) IL-18結合分子、IL-18BPまたは抗体を遊離IL-18と結合させる段階；
- c) IL-18結合分子、IL-18BPまたは抗体に対するIL-18の結合を検出して、試料中の遊離IL-18の量を決定する段階；
- d) 本発明1001～1027のいずれかに定義された疾患または障害に罹患した患者の試料中の遊離IL-18の量を、健常患者の試料中の量と比較する段階；
を含み、試料中の該遊離IL-18の量が少ないとことにより、該患者が治療に反応する見込みが高いことが示される、前記方法。

[本発明1053]

段階a)において、捕捉分子とは異なるIL-18BPの部位と結合するIL-18BP特異的結合分子を用いるさらなる段階を含み、特に該分子の1つがIL-18BPのIL-18結合部位と結合する、本発明1048～1052のいずれかの方法。

[本発明1054]

段階a)において、IL-18BP特異的捕捉分子、および該捕捉分子とは異なるIL-18BPの部位と結合するIL-18BP特異的検出分子、特に該IL-18BP特異的分子の一方がIL-18BPのIL-18結合部位と結合するものを用いることによって、段階c)において、試料中の捕捉分子と結合している遊離および総IL-18の量ならびに遊離および総IL-18BPの量を決定することによって；ならびに段階d)において、本発明1001～1027のいずれかに定義された疾患または障害に罹患した患者の試料中の遊離および/または総IL-18ならびに遊離および/または総IL-18BPの量を健常患者の試料中の量と比較することによって、試料における遊離IL-18BPの存在を判定するさらなる段階を含む、本発明1048～1053のいずれかの方法。

[本発明1055]

捕捉分子が本発明1028に定義されたIL-18結合分子である、本発明1048～1054のいずれかの方法。

[本発明1056]

捕捉分子が、

- a. 本発明1029～1030のいずれかに定義されたIL-18BP、
- b. 本発明1031～1035のいずれかに定義された遊離IL-18特異的抗体、
を含む、本発明1048～1054のいずれかの方法。

[本発明1057]

試料が、気管支肺胞洗浄液(BALF)循環液、分泌液、生検組織および均質化組織、特に血清、尿、涙液、唾液、胆汁、汗、発散物または呼気、痰、気管支肺胞液、皮脂、細胞、腺、粘膜または組織分泌物からなる群より選択される、本発明1048～1056のいずれかの方法。

[本発明1058]

前記疾患に罹患した対象、特にヒトの単離された血清中の遊離IL-18の量が5pg/mL以上、かつ特に最大で10000pg/mLであり、一方、健常対象、特に健常ヒトの血清中の遊離IL-18の量が4pg/mL以下である、本発明1048～1057のいずれかの方法。

[本発明1059]

バイオマーカープロファイルを決定する段階、および得られたプロファイルを特定の疾患または障害と相關づける段階を含む、本発明1001～1027のいずれかに定義された疾患または障害をさらに特定するため、本発明1001～1027のいずれかに定義された疾患または障害に対する素因を診断するため、対象における微小残存疾患をモニターするため、または本発明1028～1035のいずれかのIL-18阻害剤、本発明1037～1041のいずれかの薬学的組成物、もしくは本発明1042～1044のいずれかの発現ベクターによる治療に対する対象の反応性を予測するための、本発明1048～1058のいずれかの方法に用いるためのバイオマーカーのセット。

[本発明1060]

前記方法が、

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

j) 健常参照集団のバイオマーカープロファイルを得る段階；

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

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

を含む、本発明1059の使用のためのバイオマーカーのセット。

[本発明1061]

本発明1028～1035のいずれかのIL-18阻害剤、本発明1037～1041のいずれかの薬学的組成物、または本発明1042～1044のいずれかの発現ベクターと、本発明による薬学的に許容される担体および/または添加剤とを別々の単位剤形中に含む薬学的キットであって、該剤形が有効量の投与のために適している、前記薬学的キット。

[本発明1062]

本発明1028に定義されたIL-18結合分子、本発明1029～1030のいずれかに定義されたIL-18BPまたは本発明1031～1035のいずれかに定義された抗体を捕捉分子として、および第2のIL-18特異的結合分子を検出分子として含み、かつ任意で第2のIL-18特異的捕捉分子を含む、遊離IL-18を検出するための診断用キットであって、検出分子が、捕捉分子とは異なるIL-18の部位と結合する、前記診断用キット。

[本発明1063]

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

[本発明1064]

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

[本発明1065]

本発明1062～1064の結合分子を組み入れている診断用キット。

[本発明1066]

本発明1046～1058のいずれかの方法に用いるための、本発明1061～1065のいずれかの診断用キット。

[本発明1067]

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

[本発明1068]

抗体またはその部分がIL-18に対するIL-18BPの結合を立体的に妨害するかまたは妨げる、本発明1067の任意の機能的に同等な抗体またはその部分を含むIL-18特異的抗体。

[本発明1069]

抗体またはその部分が、SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2およびSEQ ID NO: 3に描写された配列の群から選択される配列に含まれる、単一のエピトープ、2つのエピトープの組み合わせまたは3つのエピトープの組み合わせと特異的に結合する、本発明1067または1068の任意の機能的に同等な抗体またはその部分を含むIL-18特異的抗体。

[本発明1070]

エピトープが、SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5およびSEQ ID NO: 6に描写された配列の群から選択される配列に対して90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、100%の配列同一性を有する配列を有する、本発明1069の任意の機能的に同等な抗

体またはその部分を含むIL-18特異的抗体。

[本発明1071]

エピトープが、SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5およびSEQ ID NO: 6からなる群より選択される、本発明1070の任意の機能的に同等な抗体またはその部分を含むIL-18特異的抗体。

[本発明1072]

抗体またはその部分がモノクローナル抗体またはポリクローナル抗体である、前記本発明のいずれかの任意の機能的に同等な抗体またはその部分を含むIL-18特異的抗体。

[本発明1073]

抗体またはその部分が、キメラ抗体、単鎖抗体、二重特異性抗体、サル化抗体、ヒト抗体およびヒト化抗体である、前記本発明のいずれかの任意の機能的に同等な抗体またはその部分を含むIL-18特異的抗体。

[本発明1074]

抗体またはその部分がヒトIL-18と結合する、前記本発明のいずれかの任意の機能的に同等な抗体またはその部分を含むIL-18特異的抗体。

[本発明1075]

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

[本発明1076]

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

[本発明1077]

抗体またはその部分が、

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

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

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

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

k) IL-18に対するIL-18BPの結合を立体的に妨害する；ならびに

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

前記本発明のいずれかの任意の機能的に同等な抗体またはその部分を含むIL-18特異的抗体。

[本発明1078]

a. その変異体を含む、それぞれSEQ ID NO: 9に示された重鎖可変領域の少なくとも1つ

、少なくとも2つもしくは3つすべての相補性決定領域（CDR）、および／または、それ SEQ ID NO: 10に示された軽鎖可変領域の少なくとも1つ、少なくとも2つもしくは3つすべての相補性決定領域（CDR）；または

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

c. その変異体を含む、それぞれSEQ ID NO: 13に示された重鎖可変領域の少なくとも1つ、少なくとも2つもしくは3つすべての相補性決定領域（CDR）、および／または、それ SEQ ID NO: 14に示された軽鎖可変領域の少なくとも1つ、少なくとも2つもしくは3つすべての相補性決定領域（CDR）；または

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

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

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

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

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

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

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

を含み、抗体、同等な抗体またはその抗原結合部分が、遊離IL-18タンパク質と、特にIL-18BPの結合部位またはIL-18BPの結合部位の近傍で結合するが、IL-18 / IL-18BP複合体とは結合しない、任意の機能的に同等な抗体またはその部分またはその抗原結合部分を含む本発明1067～1077のいずれかのIL-18特異的抗体。

[本発明1079]

軽鎖可変領域および重鎖可変領域が6つのCDRすべてを含む、本発明1078のIL-18特異的抗体。

[本発明1080]

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

; または

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

; または

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

; または

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

; または

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

; または

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

; または

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

; または

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

; または

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

; または

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

、
を含む、本発明1078および1079のいずれかのIL-18特異的抗体。

[本発明1081]

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

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

を含む、任意の機能的に同等な抗体またはその部分またはその抗原結合部分を含む、前記本発明のいずれかのIL-18特異的抗体。

[本発明1082]

- a. その変異体を含む、それぞれSEQ ID NO: 9に示された重鎖可変領域、および／もしくはそれぞれSEQ ID NO: 10に示された軽鎖可変領域；または
- b. その変異体を含む、それぞれSEQ ID NO: 11に示された重鎖可変領域、および／もしくはそれぞれSEQ ID NO: 12に示された軽鎖可変領域；または
- c. その変異体を含む、それぞれSEQ ID NO: 13に示された重鎖可変領域、および／もしくはそれぞれSEQ ID NO: 14に示された軽鎖可変領域；または
- d. その変異体を含む、それぞれSEQ ID NO: 15に示された重鎖可変領域、および／もしくはそれぞれSEQ ID NO: 16に示された軽鎖可変領域；または
- e. その変異体を含む、それぞれSEQ ID NO: 15に示された重鎖可変領域、および／もしくはそれぞれSEQ ID NO: 17に示された軽鎖可変領域；または
- f. その変異体を含む、それぞれSEQ ID NO: 18に示された重鎖可変領域、および／もしくはそれぞれSEQ ID NO: 19に示された軽鎖可変領域；または
- g. その変異体を含む、それぞれSEQ ID NO: 20に示された重鎖可変領域、および／もしくはそれぞれSEQ ID NO: 22に示された軽鎖可変領域；または
- h. その変異体を含む、それぞれSEQ ID NO: 21に示された重鎖可変領域、および／もしくはそれぞれSEQ ID NO: 22に示された軽鎖可変領域；または
- i. その変異体を含む、それぞれSEQ ID NO: 23に示された重鎖可変領域、および／もしくはそれぞれSEQ ID NO: 24に示された軽鎖可変領域；または
- j. その変異体を含む、それぞれSEQ ID NO: 25に示された重鎖可変領域、および／もしくはそれぞれSEQ ID NO: 26に示された軽鎖可変領域；

を含み、抗体、同等な抗体またはその抗原結合部分が、遊離IL-18タンパク質と、特にIL-18BPの結合部位またはIL-18BPの結合部位の近傍で結合するが、IL-18 / IL-18BP複合体とは結合しない、任意の機能的に同等な抗体またはその部分またはその抗原結合部分を含む本発明1067～1081のいずれかのIL-18特異的抗体。

[本発明1083]

モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、キメラ抗体、単鎖抗体、二重特異性または二重効果(bi-effective)抗体、サル化抗体、ヒト抗体およびヒト化抗体である、本発明1067～1082のいずれかのIL-18特異的抗体。

[本発明1084]

ヒト抗体またはヒト化抗体である、本発明1067～1082のIL-18特異的抗体。

[本発明1085]

健常対照対象の体液中のレベルと比較して、体液中の遊離IL-18が異常レベルである、かつ／もしくは遊離IL-18 / IL-18BPが異常な比である、またはそのような疾患もしくは障害を発症する素因を有すると診断された対象の集団におけるIL-18に関連した疾患または障害の治療に用いるための、本発明1067～1084のいずれかの任意の機能的に同等な抗体またはその部分を含むIL-18特異的抗体。

[本発明1086]

本発明1002～1027のいずれかのIL-18に関連した疾患または障害の治療に用いるための、本発明1085のIL-18特異的抗体。

[本発明1087]

身体試料中、特に体液中の遊離IL-18が異常レベルであることが、本発明1048～1058のいずれかの方法の使用によって判定されている、前記本発明のいずれかの使用のためのIL-18阻害剤。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0062

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0062】

任意の機能的に同等な抗体またはその抗原結合部分を含む、本明細書においてさまざま

な態様に開示される本発明による抗体は、以下の通りの相補性決定領域（CDR）を含む：

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

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

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

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

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

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

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

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

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

j. それぞれSEQ ID NO: 75、SEQ ID NO: 76およびSEQ ID NO: 77に示された配列を有する重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR 3；ならびにそれぞれSEQ ID NO: 78、SEQ ID NO: 79およびSEQ ID NO: 80に示された配列を有する軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR 3

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

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 2 6 0

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 2 6 0】

当業者は、その結果生じる融合タンパク質がIL-18BPの生物活性、特にIL-18に対する結

合を保っていることを理解するであろう。融合は直接的であってもよく、または、長さが1~3アミノ酸残基と短いものからより長いもの、例えば、長さ13アミノ酸残基であってもよい短いリンカーペプチドを介してもよい。前記リンカーは、例えば、IL-18BP配列と免疫グロブリン配列との間に挿入される、トリペプチドの配列E-F-M (Glu-Phe-Met) またはGlu-Phe-Gly-Ala-Gly-Leu-Val-Leu-Gly-Gly-Gln-Phe-Met (SEQ ID NO: 8)

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

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 3 3 9

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 3 3 9】

配列

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

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

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

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

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

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

SEQ ID NO 7: IL-18 結合タンパク質(IL-18BP)

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

SEQ ID NO: 9: 抗体107C6 VH配列

SEQ ID NO: 10: 抗体107C6 VK配列

SEQ ID NO: 11: 抗体108F8 VH配列

SEQ ID NO: 12: 抗体108F8 VK配列

SEQ ID NO: 13: 抗体109A6 VH配列

SEQ ID NO: 14: 抗体109A6 VK配列

SEQ ID NO: 15: 抗体 111A6 VH 配列

SEQ ID NO: 16: 抗体 111A6 VK 配列 1

SEQ ID NO: 17: 抗体 111A6 VK 配列 2

SEQ ID NO: 18: 抗体 131B4 VH 配列

SEQ ID NO: 19: 抗体 131B4 VK 配列

SEQ ID NO: 20: 抗体 131E8 VH 配列 1

SEQ ID NO: 21: 抗体 131E8 VH 配列 2

SEQ ID NO: 22: 抗体 131E8 VK 配列

SEQ ID NO: 23: 抗体 132H4 VH 配列

SEQ ID NO: 24: 抗体 132H4 VK 配列

SEQ ID NO: 25: 抗体 133A6 VH 配列

SEQ ID NO: 26: 抗体 133A6 VK 配列

SEQ ID NO: 27: 抗体 107C6 VH 配列 CDR1: Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly

SEQ ID NO: 28: 抗体 107C6 VH 配列 CDR2: Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro

SEQ ID NO: 29: 抗体 107C6 VH 配列 CDR3: Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Thr Thr Arg Ser Met Asp Tyr

SEQ ID NO: 30: 抗体 107C6 VK 配列 CDR1: Gln Ser Leu Leu Asp Ser Arg Thr Arg Lys Asn Tyr

SEQ ID NO: 31: 抗体 107C6 VK 配列 CDR2: Trp Ala Ser

SEQ ID NO: 32: 抗体 107C6 VK 配列 CDR3: Lys Gln Ser Tyr Asn Leu Arg Thr

SEQ ID NO: 33: 抗体 108F8 VH 配列 CDR1: Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly

SEQ ID NO: 34: 抗体 108F8 VH 配列 CDR2: Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro

SEQ ID NO: 35: 抗体 108F8 VH 配列 CDR3: Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Thr Thr Arg Ser Met Asp Tyr

SEQ ID NO: 36: 抗体 108F8 VK 配列 CDR1: Gln Ser Leu Leu Asp Ser Arg Thr Arg Lys Asn Tyr

SEQ ID NO: 37: 抗体 108F8 VK 配列 CDR2: Trp Ala Ser

SEQ ID NO: 38: 抗体 108F8 VK 配列 CDR3: Lys Gln Ser Tyr Asn Leu Arg Thr

SEQ ID NO: 39: 抗体 109A6 VH 配列 CDR1: Gly Phe Lys Ile Lys Asp Thr Tyr

SEQ ID NO: 40: 抗体 109A6 VH 配列 CDR2: Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr

SEQ ID NO: 41: 抗体 109A6 VH 配列 CDR3: Ala Gly Tyr Val Trp Phe Ala Tyr

SEQ ID NO: 42: 抗体 109A6 VK 配列 CDR1: Gln Arg Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr

SEQ ID NO: 43: 抗体 109A6 VK 配列 CDR2: Thr Val Ser

SEQ ID NO: 44: 抗体 109A6 VK 配列 CDR3: Ser Gln Ser Thr Leu Val Pro Trp Thr

SEQ ID NO: 45: 抗体 111A6 VH 配列 CDR1: Gly Phe Lys Ile Lys Asp Thr Tyr

SEQ ID NO: 46: 抗体 111A6 VH 配列 CDR2: Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr

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

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

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

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

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

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

SEQ ID NO: 53: 抗体 111A6 VK 配列 2 CDR3: Ser Gln Ser Thr Leu Val Pro Trp
Thr

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

SEQ ID NO: 81: 抗体 107C6 VH DNA 配列

SEQ ID NO: 82: 抗体 107C6 VH 配列

SEQ ID NO: 83: 抗体 107C6 VK DNA 配列

SEQ ID NO: 84: 抗体 107C6 VK 配列

SEQ ID NO: 85: 抗体 108F8 VH 配列

SEQ ID NO: 86: 抗体 108F8 VH 配列

SEQ ID NO: 87: 抗体 108F8 VK DNA 配列

SEQ ID NO: 88: 抗体 108F8 VK 配列

SEQ ID NO: 89: 抗体 109A6 VH DNA 配列

SEQ ID NO: 90: 抗体 109A6 VH 配列

SEQ ID NO: 91: 抗体 109A6 VK DNA 配列

SEQ ID NO: 92: 抗体 109A6 VK 配列

SEQ ID NO: 93: 抗体 111A6 VH DNA 配列

SEQ ID NO: 94: 抗体 111A6 VH 配列

SEQ ID NO: 95: 抗体 111A6 VK DNA 配列 1

SEQ ID NO: 96: 抗体 111A6 VK 配列 1

SEQ ID NO: 97: 抗体 111A6 VK DNA 配列 2

SEQ ID NO: 98: 抗体 111A6 VK 配列 2

SEQ ID NO: 99: 抗体 131B4 VH DNA 配列 1

SEQ ID NO: 100: 抗体 131B4 VH 配列 1

SEQ ID NO: 101: 抗体 131B4 VH DNA 配列 2

SEQ ID NO: 102: 抗体 131B4 VH 配列 2

SEQ ID NO: 103: 抗体 131B4 VH 可変ドメイン配列 2

SEQ ID NO: 104: 抗体 131B4 VH 配列 2 CDR1

SEQ ID NO: 105: 抗体 131B4 VH 配列 2 CDR2

SEQ ID NO: 106: 抗体 131B4 VH 配列 2 CDR3

SEQ ID NO: 107: 抗体 131B4 VH DNA 配列 3

SEQ ID NO: 108: 抗体 131B4 VH 配列 3

SEQ ID NO: 109: 抗体 131B4 VH 可変ドメイン配列 3

SEQ ID NO: 110: 抗体 131B4 VH 配列 3 CDR1

SEQ ID NO: 111: 抗体 131B4 VH 配列 3 CDR2
SEQ ID NO: 112: 抗体 131B4 VH 配列 3 CDR3
SEQ ID NO: 113: 抗体 131B4 VK DNA 配列
SEQ ID NO: 114: 抗体 131B4 VK 配列
SEQ ID NO: 115: 抗体 131E8 VH DNA 配列 1
SEQ ID NO: 116: 抗体 131E8 VH 配列 1
SEQ ID NO: 117: 抗体 131E8 VH DNA 配列 2
SEQ ID NO: 118: 抗体 131E8 VH 配列 2
SEQ ID NO: 119: 抗体 131E8 VH DNA 配列 3
SEQ ID NO: 120: 抗体 131E8 VH 配列 3
SEQ ID NO: 121: 抗体 131E8 VH 可変ドメイン配列 3
SEQ ID NO: 122: 抗体 131E8 VH 配列 3 CDR1
SEQ ID NO: 123: 抗体 131E8 VH 配列 3 CDR2
SEQ ID NO: 124: 抗体 131E8 VH 配列 3 CDR3
SEQ ID NO: 125: 抗体 131E8 VK DNA 配列
SEQ ID NO: 126: 抗体 131E8 VK 配列
SEQ ID NO: 127: 抗体 131H1 VH DNA 配列
SEQ ID NO: 128: 抗体 131H1 VH 配列
SEQ ID NO: 129: 抗体 131H1 VH 可変ドメイン配列
SEQ ID NO: 130: 抗体 131H1 VH 配列 CDR1
SEQ ID NO: 131: 抗体 131H1 VH 配列 CDR2
SEQ ID NO: 132: 抗体 131H1 VH 配列 CDR3
SEQ ID NO: 133: 抗体 131H1 VK DNA 配列 1
SEQ ID NO: 134: 抗体 131H1 VK 配列 1
SEQ ID NO: 135: 抗体 131H1 VK 可変ドメイン配列 1
SEQ ID NO: 136: 抗体 131H1 VK 配列 1 CDR1
SEQ ID NO: 137: 抗体 131H1 VK 配列 1 CDR2
SEQ ID NO: 138: 抗体 131H1 VK 配列 1 CDR3
SEQ ID NO: 139: 抗体 131H1 VK DNA 配列 2
SEQ ID NO: 140: 抗体 131H1 VK 配列 2
SEQ ID NO: 141: 抗体 131H1 VK 可変ドメイン配列 2
SEQ ID NO: 142: 抗体 131H1 VK 配列 2 CDR1
SEQ ID NO: 143: 抗体 131H1 VK 配列 2 CDR2
SEQ ID NO: 144: 抗体 131H1 VK 配列 2 CDR3
SEQ ID NO: 145: 抗体 132H4 VH DNA 配列
SEQ ID NO: 146: 抗体 132H4 VH 配列

SEQ ID NO: 147: 抗体 132H4 VK DNA 配列

SEQ ID NO: 148: 抗体 132H4 VK 配列

SEQ ID NO: 149: 抗体 133A6 VH DNA 配列

SEQ ID NO: 150: 抗体 133A6 VH 配列

SEQ ID NO: 151: 抗体 133A6 VK DNA 配列

SEQ ID NO: 152: 抗体 133A6 VK 配列

【手続補正6】

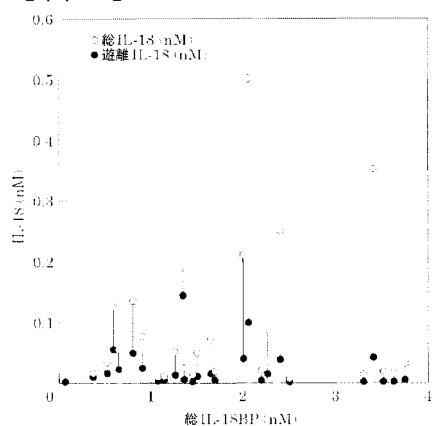
【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】全図

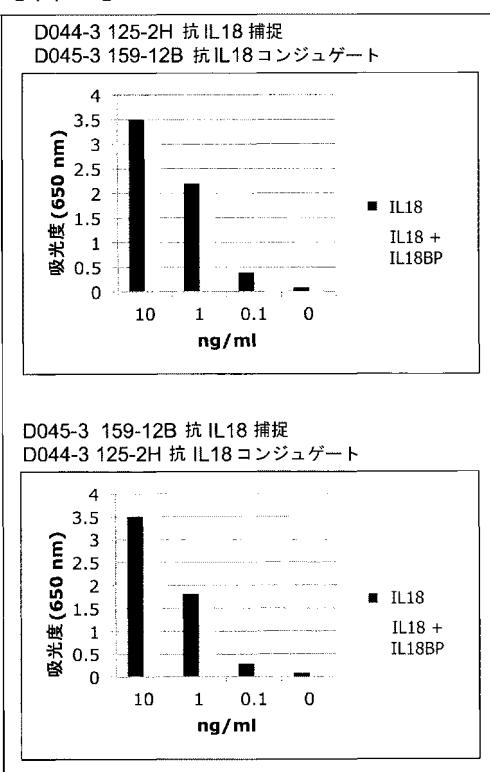
【補正方法】変更

【補正の内容】

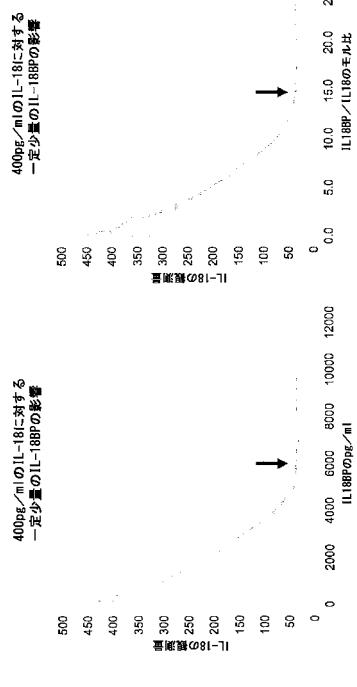
【図1】



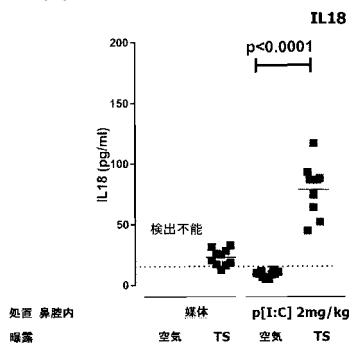
【図2】



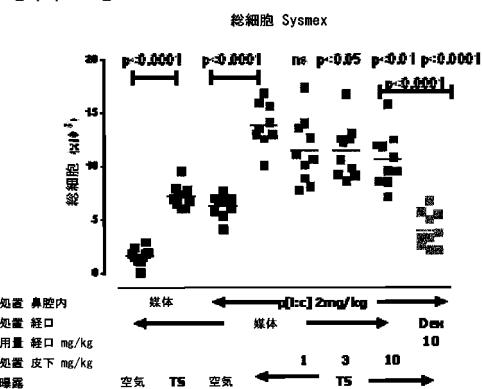
【図3】



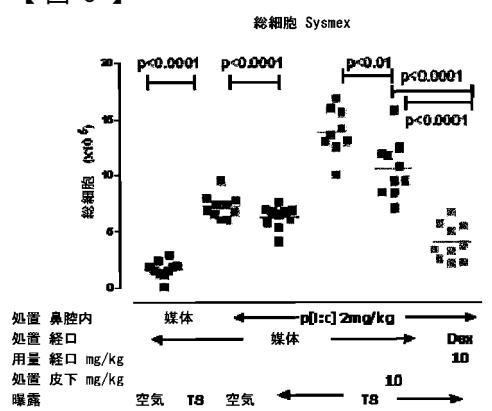
【 四 4 】



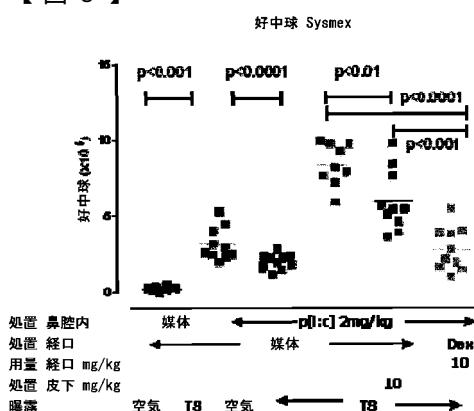
【 四 5 】



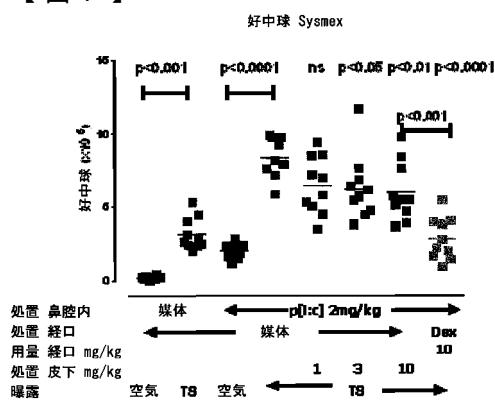
〔 図 6 〕



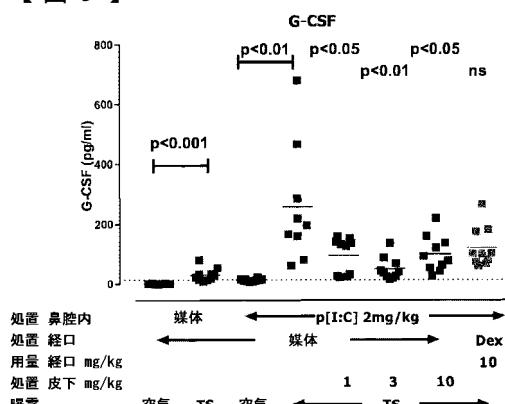
(8)



〔 図 7 〕



(9)



【図 1 1 - 4】

111A6

VH DNA 配列:

ATGAAATGCAGCTGGGTTATGTTCTCTGATGGCAGTGGTTACAGGGGTCAA
TTCAGAGGTTCAGCTCAGCAGTCAGCTGGGGCAGAACCTGTGAAGGCCAGGGCC
TCAGTCAGTTGCTCTGCACAGCTCTGGCTCAAAATTAAAGACACCTATATA
CACTGGGTGATCCAGAGGCCCTGACAGGCCCTGGAATGGATTGAGGATTG
ATCCCTGCAAGTGGTAATACTTATGCTCAAAGTCCAGGGCAAGGCCACTC
TAACAGCGGACACATCATCAAACACAGGCCACCTCAGCAGGCTGACA
TCTGGGACTCTGCCGCTATTACTGTGCGGGCTACGTTGGTTGCTACTG
GGGCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCAGTACAACAAACAGCCCCATCC
GCTCTCCCCCTGGCACCA (SEQ ID NO: 93)

VH アミノ酸配列:

MKCSWVMMFLMAVTGVNSEVQLQQSGAELVKPGASVLSCTASGFKIKDTYIH
WVIRPAGGLEWIGRIDPANGNTIVGSKFQKATLTADTSNTAYIHLSSLTSGDS
AVYVCAQYVWFAYWGQGTLVTVSAATTAPSVFPLA (SEQ ID NO: 94;
SEQ ID NO: 15 (太字配列); (SEQ ID NO: 45-47 (下線配列))

VK DNA 配列 1:

ATGGATTTCAGGTGAGCAGATTTCAGCTTCTGCTAATCAGTGCCTCAGTTGCA
ATGTCAGAGGAAAATGTGCTCACCCAGTCTCCAGCAATCATGCTGCTTCT
CCAGGGAGAAGGTCAACCATGACCTGAGGCCAGGTCAAGTGAAGTCTTCA
GTTACTGCACTGGTACCAAGCAGAAGTCAGGTGCTCCCTTCACTGCGAGTGG
TATAGCACATCCAATCTGGCTTCTGGACTCCACTCGCAGTGTGGAGGCTGAAGATGCTG
GTCTGGGACCTCTTACTCTCACAATCAGCAGTGTGGAGGCTGAAGATGCTG
CCACTTAACTACTGCCAGTACAGTTTACCCACTCACGTTGGTGTGG
ACCAAGCTGGAGCTAACACGGGCTGATGCTGCCACAACTGTATCCATCTTCC
ACCATCCAGTGAGCAGTAAACATCTGGAGGTGCCAGTCAGTCGTGCTCTTGA
ACAACCTTACCCAAAG (SEQ ID NO: 95)

VH アミノ酸配列:

MDFQVQIFSLLISAVAMSRGENVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCRASSVSSSYL
HWYQQKSGASPPLWIVTSNLASGVPTFRSGSGSGTYSLSITSSVEADAATYY
CQQYSGYPLTFGAGTKLEKRAADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVFCLNNFYPK
(SEQ ID NO: 96; SEQ ID NO: 16 (太字配列); (SEQ ID NO: 48-50 (下線配列))

【図 1 1 - 5】

VK DNA 配列 2:

ATGAAGTTGCCTGTTAGGCTGTTGGTGTGATGTTCTGATGATTCCCTGCTCCAG
CAGTGATGTTGATGACCCAAGTCCACTCTCCCTGCCTGTCAGTCTGGAG
ATCAAGCCTCCATCTTCAGCAGATCTAGTCAGAGACTTGTGACAGTAATGGAA
ACACCTATTACATGGTTCTACAGAAGCCAGGCCAGTCAGTCAAAGCTCTGA
TCTACACAGTTTCAACCCAGGTTCTGGGTCCAGACAGGTTCAAGTGGCAGT
GGTACAGGGAGCAGATTCACACTCAAGTGTGGAGGCTGAGGATCT
GGGAGTTTACCTCTGGTCAAGTGTGGAGGCTGAGGATCT
CCACCATCCAGTGAGCAGTAAACATCTGGAGGTGCCAGTCAGTCGTGCTCTTGA
GAACAACCTTACCCAAAG (SEQ ID NO: 97)

VH アミノ酸配列 2:

MKLPVRLVLMFWIPASSSDVVMQVPLSLPVSLGDQASISCRSSQRLVHSNGNT
YLHWFLQKPGQSPKLLIVYVSNRFSGPDRFSGSGSTDFTLKISRVEAEDLGVY
FCSQSTLVPWTFGGGTKEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVFCLNNFYPK
(SEQ ID NO: 98; SEQ ID NO: 17 (太字配列); (SEQ ID NO: 51-53 (下線配列))

131B4

VH DNA 配列:

ATGAAATGCAGCTGGATTATGTTCTCTGATGGCAGTGGTACAGGGTCAAT
TCAGAGGTTGAGCTGACAGTCAGCTGGCTCCAGCAGTCTGGTCAAGCAGGGCC
CACTGAAGTTGCTCCAGCAGCTGGCTCAAATTAAGGACACCTATATAC
ACTGGTTAAACAGAGGCCAGCAGGGCTGAACTGATGGAAGGATTGAT
CTGCGAATGGTAATACTATATATGGCTCAAAGTCCAGGGCAAGGCCACTATA
ACAGCAGACACATCATCACAACAGCCTACATTCAACTCAGCAGCCTGACATCT
GGGGAGACTCCGCTCATTTGTGCGGGTACGTTGGTTACTGGGG
CCAAGGAGACTTGGTACTGTCTCTGAGCCAAAGCAGCCATCCGCT
TCCCCCTGGCC (SEQ ID NO: 99)

VH アミノ酸配列:

MKCSWVIMFLMAVTGVNSEVQVQQSGAELVKPGASVLSCTASGFKIKDTYIH
WLKQRPEGGLEWIGRIDPANGNTIVGSKFQKATITADTSNTAYIQLSSLTSGDT
AVYFCAGYVWFAYWGQGTLVTVSAAKTTPPSVFPLA (SEQ ID NO: 100; SEQ
ID NO: 18 (太字配列); (SEQ ID NO: 54-56 (下線配列))

【図 1 1 - 6】

VH DNA 配列 2:

ATGGCTGTCTGGGCTGCTCTGCTCCTGGTACATCCAAAGCTGTGCTCT
GTCCCAGGTGAGCTGAAGCAGTCAGGACCTAGCTAGTCAGGCCCTCACAG
AGCCAGTGTCCATAACCTGACAGTCAGTCTGGTTCTCATTAACAGTATGCTGTA
CACTGGGTTGCCAGCAGTCTCCAGGAAAGGGTCTGGAGTGGCTGGAGTAT
GGAGAGGTTGAAAGCACAGACTAACATGAGCTTCATGTCAGACTGACCATC
ACCAAGGACAACCTCAAAGAGCCAAGTTCTTAAATGAACAGTCAGCTGAGCT
GATGACACTGCCATATACTACTGTGCCAAAAATTGGAGTATGATGGTTACTGG
GGGTTGCTACTGGGCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCAGAGAGTC
GTCCTTCCCAAATGTCCTCCCCCTCGAA (SEQ ID NO: 101)

VH アミノ酸配列:

MAVLGLLFCLVTPSCVLSQVQLKQSGP5LWQPSQSLISITCTVSGFSLTSYGVHW
VRQSPGKGLEWLGIVWRGGSTDYNAFMSRLSITKDNKSLQVFFKMNLSLQADD
TAIYCAKNAWYDGYWGQFAYWGQGTLVTVSAESQSPNVPFLE
(SEQ ID NO: 102; SEQ ID NO: 103 (太字配列); (SEQ ID NO: 104-106
(下線配列))

VH DNA 配列 3:

ATGGCAGTGGTTACAGGGTCAATTAGAGGTTCACTGAGCTGCAGCAGTCAGTGGGG
CTGAGCTGTGAGGCCAGGGCCTCACTGAAGTGTCTCTGCACAGCTCTGG
CTTAACTAAAGACGACTATATGCACTGGGTAAAGCAGAGGCCCTAAACAGG
GCCCTGGAGTGGATTGAGATTGATCCTGCGAATGGTAATACTAAATATGCC
CCGAAGTCTCAGGACAAGGCCACTATACTGAGCACACATCTCCAAACAGC
CTACCTGAGCTCAGGCCCTGACATCTGAGGACACTGCCGTCTTACTGTG
CTAGAAGCTATGATGGTTCTCTGGGACTACTGGGCAAGGCCACTCTC
ACAGTCCTCAGAGAGTCAGTCCTCCCAAATGTCCTCCCCCTCGAG
(SEQ ID NO: 107)

VH アミノ酸配列:

MAVVTGVNSEVQLQQSGAELVRPGASVLSCTASGFNIKDDYMHWWKQRPEQW
LEWIGRIDPANGNTKYAPKFQDKATITADTSNTAYIQLSSLTSEDAVYYCARS
YDGSLGDYWGQGTTLVSSESQSPNVPFLE (SEQ ID NO: 108; SEQ ID
NO: 109 (太字配列); (SEQ ID NO: 110-112 (下線配列))

【図 1 1 - 7】

VK DNA 配列:

ATGAAGTTGCCTGTTAGGCTGTTGGTGTGATGTTCTGATGATTCCCTGCTCCAGC
AGTGATGTTGTTGCTGACCCAAGTCCACTCTCCCTGCCTGTCAGTCTGGAG
TCAAGCCTCCATCTTCGACATCTAGTCAGAGCCTTGACACAGTAATGGAAA
CACCTATTACATGGTACCTGAGCAGGCTGAACTGATGGAAGGATTGAT
TCTACAAAGTTCCGACCGATTCTGGGCTCCAGACAGGTTCACTGCGAGT
GGATCAGGAAACAGATTTCACACTCATGATCACCAGAGTGGAGGCTGAGGATCT
GGGAGTTTATTCGCTCTCAAAGTTCACTGTTCCCTGGACGTTCCGTTGGAG
GCACCAAGCTGGAAAGTCACCGGCTGATGCTGCCACAACTGTATCCATCTC
CCACCATCCAGTGAGCAGTAAACATCTGGAGGTGCCAGTCAGTCGTGCTCTT
GAACAACCTTACCCAAAG (SEQ ID NO: 113)

VH アミノ酸配列:

MKLPVRLVLMFWIPASSSDAVLTQTPSLPVSLGDQASISCTSSQSLVHSNGNTY
LHWYLQKPGQSPKLLIVYVSDRFSGPDRFSGSGSTDFTLMTRVEAEDLGVYF
CSQSSLVPWTFGGGTKEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVFCLNNFYPK
(SEQ ID NO: 114; SEQ ID NO: 19 (太字配列); (SEQ ID NO: 57-59
(下線配列))

131E8

VH DNA 配列 1:

ATGGCTGTTGGGCTGCTCTGCTCCTGGTACATCCAAAGCTGTGCTCT
ATCCCTGGAGTGCAGCTGAAGCAGTCAGAGCTGGCCCTAGTGCAGGCCCTCACAG
AGCTCTGCACATCACCTGACAGTCAGTCTGGTTCTCATTAACCTAACTATGGTGA
CACTGGGTTGCCAGCCTCCAGGAAAGGGTCTGGAGTGGCTGGAGTGTAT
GGAGTGGTGAAGCACAGACTATAATGCACTGTTCAAATCCAGACTGAGCATC
AGCAAGGACAACCTCAAAGAGCCAAGTTCTTAAATGAACAGTCAGTCAG
GATGACACAGCCATACTACTGTGCGAGAACATTATAGTAAGTACGACTAT
GCTATGACTACTGGGTCAGGAACTCAGTCACCGCTCTCAGCAGCCAAAC
AACACCCCCATCCGCTTCCCCCTGGC (SEQ ID NO: 115)

VH アミノ酸配列:

MAVLGLLFCLVTPSCVLSQVQLKQSGP5LWQPSQSLISITCTVSGFSLPNYGVHW
VRQPPGKGLEWLGIVWSGGSTDYNAFKSRLSISDKDNKSLQVFFKMNLSLQADD
AIYCCARNFYSKYDAMDYWGQGTTVSSAKTTPPSVFPL (SEQ ID NO: 116;
SEQ ID NO: 20 (太字配列); (SEQ ID NO: 60-62 (下線配列))

【図 1 1 - 8】

VH DNA 配列 2:

ATGTTCTTCTGGTAGCAACAGCTACAGGTGTCCTCCAGGTCCAAGTGC
GCAAGCCTGGGCTGTGCTGGTAGGCGCTGGAGCTTCAAGTGAAGCTGCTGC
AAGGCTTCTGGCTACACATTACCAAGCTACTGGATGCACTGGGTGAAGCAGAG
GCCGGACAAGGCTTGAGTGATTGAAATTAACTCTAATAGTGTAGTA
CTAACACAGGAGAAGTCAAGGGCAAGGCCACACTGACTGTAGACACATCC
TCCAGCACAGCCTACATGGATCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCGGGT
CTATTACTGTGCAAGACTGGGTGACTACTGGGCAAGGCACCACTCTACAG
TCTCTCAAAGAGTCAGTCCCTCCCATCCGCTTCTCCCTG (SEQ ID NO: 117)

VH アミノ酸配列 2:

MFFLVATATGVHSQVQLQQPGSVLVRPGASVVLKSKASGYTFTSYWMHWVKQR
PGQGLEWIGNINPNSGSIYNKEFKGKATLTVDTSSSTAYMDLSSLTSEDAVYY
CARLGIDWQQGTTLTVSSKSQSSPSVF (SEQ ID NO: 118; SEQ ID NO: 21
(太字配列); (SEQ ID NO: 63-65 (下線配列)))

VH DNA 配列 3:

GCTGCTTGGGGCTGCTTCTGCCCTGGTTGCAATTCCAAGCTGTGCTCTGTC
CCAGGTGAGCTGAAGGAGTCAGGACCTGGCCTGGCGCCCTCACAGAGC
CTGTCATCACTTGCACTGCTCTGGGGTTTCAATTAAACAGCTATGGTACAC
TGGGTTGGCAGCCCTCCAGGAAAGGGTGGCTGGAGTAAATATGGG
CTGGTGGAAAGCACAATTATAATTGGCTCTCATGTCAGACTGACCATCAGC
AAAGACAACCTCAAGGCCAAGTTCTTAAATGAACAGTCTGCAACACTGAT
GACACAGCATGACTACTGTGCCAGAGATACTAATCTTGACTACTGGGG
CCAAGGCCACACTCTCACAGTCTCCAGAGAGTCAGCTCTCCCAATGTCTT
CCCCCTCGTA (SEQ ID NO: 119)

VH アミノ酸配列 3:

AVLGLLFLCLVAFPSCVLQSVQLKESGPGLVAPSQSLISITCTVSGFSLTSYGVH
RQPPGKGLEWLGVWAGGSTNYNSALMSRLSISKDNSKSQVFLKMNSLQTDDT
AMYYCARDSNYFDYWQQGTTLTVSSESQSFPNVPLV (SEQ ID NO: 120; SEQ
ID NO: 121 (太字配列); (SEQ ID NO: 122-124 (下線配列)))

【図 1 1 - 9】

VK DNA 配列:

ATGGATTTCAAGGTGAGATTTCAGCTCTCTGCTAATCAGTGCCTCAGTCATA
ATGTCAGAGGAGAAAATGTTCTACCCAGTCTCCAGCAATCATGTCGCTCATCT
CCAGGGAAAAGGTCAACCATGACCTGCGAGTCAAGTGAAGTACAT
GCATCTGAGTCACAGCAGCAAGCTCCAGGCTCAAGTGGCTGGAGTGGTACAT
CATCTGCTGGCTGGAGTGGCTGGAGTGGCTGGAGTGGTACAT
GGAAATAAAACGGGCTGATGTCACCAACTGATCCATCTGGGGACAAAGTGG
GGAGCAGTAAACATCTGGAGGTGCTCAGTCAGTGTGCTTCTGAACAACTCT
ACCCAAA (SEQ ID NO: 125)

VH アミノ酸配列:

MDFQVQIFSLLISAVIMSRGENVLQSPAIMSASPGEKVMTCSASSSVSYM
WYQQKSSTSPKLWYDTSKLASGVPGFRSGSGNSYSLTISSMEAEDVATYYC
FQGSGYPLFGSGTKEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPK
(SEQ ID NO: 126; SEQ ID NO: 22 (太字配列); (SEQ ID NO: 66-68 (下線配列)))

131H1

VH DNA 配列:

ATGGCTGCTTGGGGCTGCTTCTGCCCTGGTGACATTCCAAGCTGTGCTCT
ATCCAGGTGAGCTGAAGCAGTCAGGACCTGGCCTAGTCTGGTTCTCATTA
AGCTGCTCCATCACCTGCACAGTCTCTGGTTCTCATTAACAGTATGGTGA
CACTGGGTTGGCCAGTCTCCAGGAAAGGGTGGAGTGGCTGGAGTGGTAT
GGAGTGGGAAGCAGACTATAATGAGCTTCTATACAGACTGAGCCTAC
AGCAAGGACAATTCCAAGGCCAAGTTCTTAAATGAACAGTCTGCAAGCT
GATGACACAGCCATATATTACTGTGCCAGATCTTATGATTACGACGGGAGGG
TTACTTGAACACTGGGCAAGGCCACACTCTCACAGTCTCAGAGAGTC
AGTCTCTCCCAAATGTCTTCCCTCGTA (SEQ ID NO: 127)

VH アミノ酸配列:

MAVLGLLFCLVTFPSCVLQSVQLKQSGPGLVQPSQSLISITCTVSGFSLTSYGVH
VRQSPGKGLEWLGVWAGGSTNYNSALMSRLSISKDNSKSQVFFKMNSLQADDT
AIYYCARSYDGRGYFDYWQQGTTLTVSSESQSFPNVPLV
(SEQ ID NO: 128; SEQ ID NO: 129 (太字配列); (SEQ ID NO: 130-132
(下線配列)))

【図 1 1 - 10】

VK DNA 配列 1:

ATGAGTGTGCTCACTCAGGTCTGGGGTTGCTGCTGTGGCTTACAGGTGC
CAGATGTGACATCCAGATGACTCAGTCAGCTCCCTCTGCTGCTGCTG
GAGAACTGTCACCATCACATGTCAGCAAGTGAAGATGTTACAGATATTAG
CATGGTATCAGCAGAGCAGGGAAAATCTCTCAGCTCTGGCTTACAGTGC
AAAACCTTAGCAGAAGGTGCTGCCATCAAGGTTCACTGGCAGTGGATCAGGCAC
ACAGTTCTCTGAAGATCACACCCCTCAGGCCAGAAGATTGGGACTTATT
CTGTCACACATTATAACTCCTCACGTTGGCTGGGACCAAGCTGGA
GCTGAAACGGGCTGATGTCAGCAACACTGTATCCATCTCCACCATCCAGTG
AGCAGTTAACATCTGGAGGTGCTCAGTCAGTGTGCTTCTGAACACTCT
CCAAA (SEQ ID NO: 133)

VH アミノ酸配列 1:

MSVLQVLGLLWLWTGARCDIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASENVRYLAW
YQQRQKGSPQLLVSYAKTLAEGVPSRFSGSGSGTQFLKINTLQPEDFGTYCQ
HYHNTPLTFGAGTKEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPK
(SEQ ID NO: 134; SEQ ID NO: 135 (太字配列); (SEQ ID NO: 136-138
(下線配列)))

VK DNA 配列 2:

ATGGTTCTATGGCTCTGCTATGGGTATCTGGTACCTGTGGGGACATTGTG
ATGTCACAGTCTCCATCCTCCCTGGCTGTGTCAGCAGGAGAGAAGGTCACTAT
GAGCTGAAATCCTGAGCTGTCAGACTGTCACAGTAAACCCGAAAGAACACT
GGCTTGGTTCTGGAAACAGGGCAGTCTCTGACTGTCAGTGTGCT
CATGCACTAGGAAATCTGGGGCTCCCTGATGTCCTCACAGGCCAGTGGATCTGG
ACAGATTCACTCTCACCATCAGCAGTGTGCAAGGCTGAAGACCTGGCAGTTA
TTACTGCAAGCAATCTTATAATCTGGACGTTGGGGAGGCACCAAGCTGG
AAATCAAACGGGCTGATGTCACCAACTGTATCCATCTCCACCATCCAGT
GAGCAGTTAACATCTGGAGGTGCTCAGTCAGTGTGCTTCTGAACACTCT
CCAAA (SEQ ID NO: 139)

VH アミノ酸配列 2:

MVLWLLWVSGTCGDIVMSQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSLNSKTRKNYL
AWFQQKPGQSPPELLIYWASTRKSGVPDRFTGSGSGTDFLTISSVQAEDLAVYY
CKQSYNLTWTFGGGTKEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPK
(SEQ ID NO: 140; SEQ ID NO: 141 (太字配列); (SEQ ID NO: 142-144
(下線配列)))

【図 1 1 - 11】

132H4

VH DNA 配列:

TGAGCTGGGTTTCTGCTTATTTAAAGGTGTCAGTGTGAAGTGAAGC
TGGTGGAGTCTGGGGAGGCTTAGTGAAGCCTGGAGGGTCCCTGAAACACTCTC
CTGTGCAAGCCTCTGGATTCTACCTTCACTGAACTATGCCATGTCCTGGGTCG
GAATCCGGCAAGAGGCTGGAGTGGTCGCAACCATTAGTGTGGTGGT
AATATTACTATCCAGACAGTGTGAAGGGCCGATTCACTCATCTCAGAGAACAT
GCCAGGAACACCCCTGTAACCTGCAAATGAGCAGTCTGAGGTCTGAGGACACGG
CCATGATTACTGTGCAAGAGGCGACTATTAAACCACTCTGGTTGCTTACT
GGGGCCAAGGGACTCTGTCACTGTCTGCAAGGCCAAACACAGCCCCATCG
GTCTTCCCCCTGGCA (SEQ ID NO: 145)

VH アミノ酸配列:

SWVFLVLILKGVOCEVKLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFSNYAMSWVRQN
PAKRLEWATISGGANIYYPDSVKGRFIISRDNARNTLYLQMSSLRSEDTAMYY
CARGDYFNHFWFAYWGQGTLVTSAAKTTAPSVFPLA
(SEQ ID NO: 146; SEQ ID NO: 23 (太字配列); (SEQ ID NO: 69-71 (下線配列)))

(配列開始部にAがない、MSWVFであるはずである)

【図 1 1 - 1 2】

VK DNA 配列:

ATGAAGTTGCCTGTTAGGCTGTTGGGTGCTGATGTTCTGGATTCTGGCTTCCAGC
 AGTATGTTTGTGACCCAACTCCACTCTCCCTGCCTGTCAGTCTGGAGAT
 CAAGCCTCCATCTCTTGTAGATCAGTCAGAGCATTGTACATAGTAATGGAAAC
 ACCTATTTAGAATGGTACCTGCAGAAACCAGGCCAGTCCAAAGTCTGATC
 TACAAAGTTCCACCGGATTTCAGGGTCCAGACAGGTTCACTGGAGCTGAGGATCTGG
 ATCAGGGACAGATTTACACTCAAGATCAACAGAGTGGAGGCTGAGGATCTGG
 GAATTATTACTGCTTCACTGGAGGCTGACGTTCTGGAGG
 ACCAAGCTGAAATCAAACGGGCTGATGCTGCACCAACTGTATCCATCTTCC
 ACCATCAGTGAGCAGTTAACATCTGGAGGTGCCTCAGTCGTGTGCTTCTTGA
 (SEQ ID NO: 147)

VK アミノ酸配列:

MKLPVRLLVLMFWIPASSSDVLMQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSIVHSNGNTY
 LEWYLQKPGQSPKFLIYKVSNRFSGVPDRSGSGSGDFTLKRVEAEDLGVYY
 CFQGSHVPWTFGGGTKEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPK
 (SEQ ID NO: 148; SEQ ID NO: 24 (太字配列); (SEQ ID NO: 72-74 (下線配列)))
 (通常はNNFYPKまたはNNFYPRである最後の6アミノ酸がない)

133A6

VH DNA 配列:

ATGAACCTGGGTTGAGATGGTTTCTTGTCCCTGTTAAAAGGTGTCCAGT
 GTGAGGTGAAGCTAGTGGAGTCTGGAGGGCTTAGTGAAGGCTGGAGGGCT
 CCTGAAACTCTCTGTGCAGCCTCTGGATTCACTTCAGTAATGCCATGTC
 TTGGGTTGCCAGACTCGGGCAAGAGGCTGGAGTGGGTACAAACATTAGT
 AGTGGTGTGGTAACATCTACTATACAGACAGTGTGAAGGGCGATTCCACCGT
 CTCCAGAGACAATGCCAGGAACACCCCTGACCTGCAAAATGAGCAGTCTGAGGT
 CTGAGGACACGGCCATGTATTACTGTGCAAGAGGCCACTATAGTAACTACTTC
 TGGTTGCTTACTGGGCCAAGGGACTCTGGTCTGTCTGAAGCCAAAAC
 AACAGCCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCT (SEQ ID NO: 149)

VH アミノ酸配列:

MNFGLRLVFLVVLKGQCEVKLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFSNYAMS
 WVRQTPAKRLEWVTTISGGGNIYYDSVKGRFTVSRDNARNTLYLQMSSLRSE
 DTAMYYCARGDYSNYFWFAYWQQGTLVSVSEAKTTAPSVFPLAP
 (SEQ ID NO: 150; SEQ ID NO: 25 (太字配列); (SEQ ID NO: 75-77 (下線配列)))

【図 1 1 - 1 3】

VK DNA 配列:

ATGAAGTTGCCTGTTAGGCTGTTGGGTGCTGATGTTCTGGATTCTGGCTTCCAGC
 AGTATGTTTGTGACCCAACTCCACTCTCCCTGCCTGTCAGTCTGGAGAT
 CAAGCCTCCATCTCTTGTAGATCAGTCAGAGCATTGTACATAGTAATGGAAAC
 ACCTATTTAGAATGGTACCTGCAGAAACCAGGCCAGTCCAAAGTCTGATC
 CTACAAAGTTCCACCGGATTTCAGGGTCCAGACAGGTTCACTGGAGCTGAGGATCTGG
 GATCAGGGACAGATTTCACACTCAAGATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATCTG
 GGAGTTTAACTGCTTCAAGGTTACATGTCCGTGGACGTTCGGTGGAGG
 CACCAAGCTGAAATCAAACGGGCTGATGCTGCACCAACTGTATCCATCTTCC
 CACCATCCAGGGAGCAGTTAACATCTGGAGGTGCCTCAGTCGTGTGCTTCTTGA
 (SEQ ID NO: 151)

VK アミノ酸配列:

MKLPVRLLVLMFWIPASSSDVLMQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSIVHSNGNTY
 LEWYLQKPGQSPKLIYKVSNRFSGVPDRSGSGSGDFTLKRVEAEDLGVYY
 CFQGSHVPWTFGGGTKEIKRADAAPTVSIFPPSREQLTSGGASVVCFLNNFYPK
 (SEQ ID NO: 152; SEQ ID NO: 26 (太字配列); (SEQ ID NO: 78-80 (下線配列)))

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】配列表

【補正方法】変更

【補正の内容】

【配列表】

2016536332000001.app