

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第1区分

【発行日】平成24年3月1日(2012.3.1)

【公開番号】特開2011-97946(P2011-97946A)

【公開日】平成23年5月19日(2011.5.19)

【年通号数】公開・登録公報2011-020

【出願番号】特願2010-280298(P2010-280298)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)
C 0 7 K 16/24 (2006.01)
C 1 2 P 21/08 (2006.01)
C 1 2 N 1/15 (2006.01)
C 1 2 N 1/19 (2006.01)
C 1 2 N 1/21 (2006.01)
C 1 2 N 5/10 (2006.01)
A 6 1 K 39/395 (2006.01)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)
A 6 1 K 45/06 (2006.01)
A 6 1 K 31/4375 (2006.01)
A 6 1 K 31/573 (2006.01)
A 6 1 K 38/00 (2006.01)
A 6 1 K 31/436 (2006.01)
A 6 1 P 19/02 (2006.01)
A 6 1 P 19/00 (2006.01)
A 6 1 P 17/00 (2006.01)
A 6 1 P 1/04 (2006.01)
A 6 1 P 3/10 (2006.01)
A 6 1 P 5/14 (2006.01)
A 6 1 P 11/06 (2006.01)
A 6 1 P 37/08 (2006.01)
A 6 1 P 17/06 (2006.01)
A 6 1 P 37/06 (2006.01)
A 6 1 P 3/00 (2006.01)
A 6 1 P 31/00 (2006.01)
A 6 1 P 31/04 (2006.01)
A 6 1 P 33/00 (2006.01)
A 6 1 P 31/18 (2006.01)
A 6 1 P 25/14 (2006.01)
A 6 1 P 25/16 (2006.01)
A 6 1 P 25/28 (2006.01)
A 6 1 P 25/00 (2006.01)
A 6 1 P 1/16 (2006.01)
A 6 1 P 7/06 (2006.01)
A 6 1 P 35/00 (2006.01)
A 6 1 P 11/00 (2006.01)
A 6 1 P 17/14 (2006.01)
A 6 1 P 9/10 (2006.01)
A 6 1 P 17/04 (2006.01)
A 6 1 P 31/16 (2006.01)

A 6 1 P	31/20	(2006.01)
A 6 1 P	15/00	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	21/00	(2006.01)
A 6 1 P	7/00	(2006.01)
A 6 1 P	13/12	(2006.01)
A 6 1 P	27/02	(2006.01)
A 6 1 P	25/18	(2006.01)
A 6 1 P	25/04	(2006.01)
A 6 1 P	25/24	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 K	47/32	(2006.01)
A 6 1 K	47/34	(2006.01)
A 6 1 K	47/38	(2006.01)
A 6 1 K	47/36	(2006.01)
A 6 1 K	47/42	(2006.01)
A 6 1 K	47/26	(2006.01)
A 6 1 K	47/40	(2006.01)
A 6 1 K	47/10	(2006.01)
A 6 1 P	37/00	(2006.01)
G 0 1 N	33/532	(2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N	15/00	Z N A A
C 0 7 K	16/24	
C 1 2 P	21/08	
C 1 2 N	1/15	
C 1 2 N	1/19	
C 1 2 N	1/21	
C 1 2 N	5/00	1 0 1
A 6 1 K	39/395	D
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	45/06	
A 6 1 K	31/4375	
A 6 1 K	31/573	
A 6 1 K	37/02	
A 6 1 K	31/436	
A 6 1 K	39/395	C
A 6 1 K	39/395	L
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	19/00	
A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	5/14	
A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	3/00	

A 6 1 P 31/00
A 6 1 P 31/04
A 6 1 P 33/00
A 6 1 P 31/18
A 6 1 P 25/14
A 6 1 P 25/16
A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 1/16
A 6 1 P 7/06
A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 11/00
A 6 1 P 17/14
A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 17/04
A 6 1 P 31/16
A 6 1 P 31/20
A 6 1 P 15/00
A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 21/00
A 6 1 P 7/00
A 6 1 P 13/12
A 6 1 P 27/02
A 6 1 P 25/18
A 6 1 P 25/04
A 6 1 P 25/24
A 6 1 P 35/02
A 6 1 K 47/32
A 6 1 K 47/34
A 6 1 K 47/38
A 6 1 K 47/36
A 6 1 K 47/42
A 6 1 K 47/26
A 6 1 K 47/40
A 6 1 K 47/10
A 6 1 P 37/00
G 0 1 N 33/532 A

【手続補正書】

【提出日】平成23年1月14日(2011.1.14)

【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】

配列番号2および配列番号3からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むIg定常重領域；

配列番号4および配列番号5からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むIg定常軽

領域；

配列番号 6 のアミノ酸配列を含む Ig 可変重領域；および

配列番号 7 のアミノ酸配列を含む Ig 可変軽領域

を含む、ヒト IL - 18 へ結合できる単離抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 2】

配列番号 3 のアミノ酸配列を含む Ig 定常重領域；

配列番号 4 のアミノ酸配列を含む Ig 定常軽領域；

配列番号 6 のアミノ酸配列を含む Ig 可変重領域；および

配列番号 7 のアミノ酸配列を含む Ig 可変軽領域

を含む、ヒト IL - 18 へ結合できる単離抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 3】

配列番号 6 のアミノ酸配列を含む Ig 可変重領域；および

配列番号 7 のアミノ酸配列を含む Ig 可変軽領域

を含む、ヒト IL - 18 へ結合できる単離抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 4】

請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の結合タンパク質を含み、ヒト IL - 18 を中和する能力を有する、単離中和抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 5】

前記 IL - 18 が、プロ - ヒト IL - 18 ; 成熟 - ヒト IL - 18 および切断形ヒト IL - 18 からなる群から選択される請求項 4 に記載の単離中和抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 6】

ヒト IL - 18 がその受容体に結合する能力を弱める、請求項 4 に記載の単離中和抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 7】

プロ - ヒト IL - 18 、成熟 - ヒト IL - 18 または切断形ヒト IL - 18 がその受容体に結合する能力を弱める、請求項 6 に記載の単離中和抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 8】

T h 1 調節 ; T h 2 調節 ; N K 調節 ; 好中球調節 ; 单球 - マクロファージ系統調節 ; 好中球調節 ; 好酸球調節 ; B - 細胞調節 ; サイトカイン調節 ; ケモカイン調節 ; 接着分子調節 ; および細胞動員調節からなる群から選択される 1 以上のヒト IL - 18 生理活性を低下させる能力を有する、請求項 4 に記載の単離中和抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 9】

約 10^{-7} M ; 約 10^{-8} M ; 約 10^{-9} M ; 約 10^{-10} M ; 約 10^{-11} M ; 約 10^{-12} M ; および約 10^{-13} M からなる群から選択される解離定数 (K_D) を有する、請求項 4 に記載の単離中和抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 10】

約 10^2 M \cdot 1 s \cdot 1 ; 約 10^3 M \cdot 1 s \cdot 1 ; 約 10^4 M \cdot 1 s \cdot 1 ; 約 10^5 M \cdot 1 s \cdot 1 ; および約 10^6 M \cdot 1 s \cdot 1 からなる群から選択されるオン速度を有する、請求項 4 に記載の単離中和抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 11】

約 10^{-3} s \cdot 1 ; 約 10^{-4} s \cdot 1 ; 約 10^{-5} s \cdot 1 ; および約 10^{-6} s \cdot 1 からなる群から選択されるオフ速度を有する、請求項 4 に記載の単離中和抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 12】

検出可能な標識とコンジュゲート形成している、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合部分を含む標識抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 13】

前記検出可能な標識が、放射能標識、酵素、蛍光標識、発光標識、生体発光標識、磁気標識およびビオチンからなる群から選択される請求項 12 に記載の標識抗体またはその抗

原結合部分。

【請求項 14】

前記標識が、³H、¹⁴C、³⁵S、⁹⁰Y、⁹⁹Tc、¹¹¹In、¹²⁵I、¹³¹I、¹⁷⁷Lu、¹⁶⁶Hoおよび¹⁵³Smからなる群から選択される放射能標識である請求項13に記載の標識抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 15】

治療薬または細胞傷害薬とコンジュゲート形成している、請求項1から3のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合部分を含む複合体抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 16】

前記治療薬または細胞傷害薬が、代謝拮抗薬、アルキル化剤、抗生物質、成長因子、サイトカイン、血管新生阻害剤、有糸分裂阻害剤、サントラサイクリン、毒物およびアポトーシス剤からなる群から選択される請求項15に記載の複合体抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 17】

請求項1から3のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合部分のアミノ酸配列をコードする単離核酸。

【請求項 18】

請求項17に記載の単離核酸を含むベクター。

【請求項 19】

前記ベクターがpCDNA、pTT、pTT3、pEFFBOS、pBV、pJVおよびpBJからなる群から選択される請求項18に記載のベクター。

【請求項 20】

請求項18に記載のベクターを有する単離宿主細胞。

【請求項 21】

前記宿主細胞が原核細胞である請求項20に記載の単離宿主細胞。

【請求項 22】

前記宿主細胞が大腸菌(E.coli)である請求項21に記載の単離宿主細胞。

【請求項 23】

前記宿主細胞が真核細胞である請求項20に記載の単離宿主細胞。

【請求項 24】

前記真核細胞が動物細胞、植物細胞および真菌細胞からなる群から選択される請求項23に記載の単離宿主細胞。

【請求項 25】

前記真核細胞が、哺乳動物細胞、トリ細胞および昆虫細胞からなる群から選択される動物細胞である請求項24に記載の単離宿主細胞。

【請求項 26】

前記動物細胞がCHO細胞である請求項25に記載の単離宿主細胞。

【請求項 27】

前記宿主細胞がCOSである請求項25に記載の単離宿主細胞。

【請求項 28】

前記真核細胞がサッカロミセス・セレヴィシエ(Saccharomyces cerevisiae)である請求項24に記載の単離宿主細胞。

【請求項 29】

前記動物細胞が昆虫Sf9細胞である請求項25に記載の単離宿主細胞。

【請求項 30】

ヒトIL-18に結合する抗体またはその抗原結合部分を生産する上で十分な条件下で培地にて請求項20に記載の宿主細胞を培養する段階を有する、ヒトIL-18に結合する抗体またはその抗原結合部分の生産方法。

【請求項 31】

請求項1から3のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合部分および製薬上許容

される担体を含む、自己免疫疾患を治療するための医薬組成物。

【請求項 3 2】

少なくとも 1 種類の別の治療薬をさらに含む請求項 3 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 3】

前記別の薬剤が、血管新生阻害薬；キナーゼ阻害薬；同時刺激分子遮断薬；接着分子遮断薬；抗サイトカイン抗体またはその機能性断片；メトトレキセート；コルチコステロイド類；シクロスボリン；ラパマイシン；FK506；および非ステロイド系抗炎症剤からなる群から選択される請求項 3 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 4】

ヒト IL - 18 へ結合できる抗原結合ドメインを含む単離抗体またはその抗原結合部分であって、

該抗原結合ドメインは、配列番号 6 の残基 31 ~ 35 を有する CDR - H1；配列番号 6 の残基 50 ~ 66 を有する CDR - H2；配列番号 6 の残基 99 ~ 110 を有する CDR - H3；配列番号 7 の残基 24 ~ 34 を有する CDR - L1；配列番号 7 の残基 50 ~ 56 を有する CDR - L2；および配列番号 7 の残基 89 ~ 98 を有する CDR - L3 を含む前記単離抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 3 5】

前記抗原結合ドメインが VH を含む、請求項 3 4 に記載の単離抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 3 6】

前記 VH が配列番号 6 のアミノ酸配列を含む、請求項 3 5 に記載の単離抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 3 7】

前記抗原結合ドメインが VL を含む、請求項 3 4 に記載の単離抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 3 8】

前記 VL が配列番号 7 のアミノ酸配列を含む、請求項 3 7 に記載の単離抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 3 9】

前記抗原結合ドメインが VH および VL を含む、請求項 3 4 に記載の単離抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 4 0】

前記 VL が配列番号 7 のアミノ酸配列を含み、且つ、前記 VH が配列番号 6 のアミノ酸配列を含む、請求項 3 9 に記載の単離抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 4 1】

ヒト IgM 定常ドメイン；ヒト IgG1 定常ドメイン；ヒト IgG2 定常ドメイン；ヒト IgG3 定常ドメイン；ヒト IgG4 定常ドメイン；ヒト IgE 定常ドメインおよびヒト IgA 定常ドメインからなる群から選択される重鎖免疫グロブリン定常ドメインをさらに含む、請求項 3 4 に記載の単離抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 4 2】

前記重鎖免疫グロブリン定常領域ドメインがヒト IgG1 定常ドメインである請求項 4 1 に記載の単離抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 4 3】

前記ヒト IgG1 定常ドメインが、配列番号 2 および配列番号 3 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 4 2 に記載の単離抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 4 4】

ヒト Ig カッパ定常ドメインおよびヒト Ig ラムダ定常ドメインからなる群から選択される軽鎖免疫グロブリン定常ドメインをさらに含む請求項 3 4 に記載の単離抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 4 5】

前記軽鎖免疫グロブリン定常領域ドメインが、配列番号4のアミノ酸配列を含むヒトIgカッパ定常ドメインである、請求項4-4に記載の単離抗体またはその抗原結合部分。

【請求項4-6】

前記軽鎖免疫グロブリン定常領域ドメインが、配列番号5のアミノ酸配列を含む、ヒトIgラムダ定常ドメインである請求項4-4に記載の単離抗体またはその抗原結合部分。

【請求項4-7】

抗体が、免疫グロブリン分子；scFv；單ードメイン抗体；モノクローナル抗体；ヒト抗体；キメラ抗体；ヒト化抗体；Fab断片；Fab断片；F(ab)2；Fv；およびジスルフィド連結Fvからなる群から選択される請求項3-4に記載の単離抗体またはその抗原結合部分。

【請求項4-8】

前記結合タンパク質がヒト抗体である請求項4-7に記載の単離抗体またはその抗原結合部分。

【請求項4-9】

請求項3-4から4-8のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合部分を含み、且つ、ヒトIL-18を中和する能力を有する、単離中和抗体またはその抗原結合部分。

【請求項5-0】

前記IL-18が、プロ-ヒトIL-18；成熟-ヒトIL-18および切断形ヒトIL-18からなる群から選択される、請求項4-9に記載の単離中和抗体またはその抗原結合部分。

【請求項5-1】

ヒトIL-18がその受容体に結合する能力を弱める、請求項4-9に記載の単離中和抗体またはその抗原結合部分。

【請求項5-2】

プロ-ヒトIL-18、成熟-ヒトIL-18または切断形ヒトIL-18がその受容体に結合する能力を弱める、請求項5-1に記載の単離中和抗体またはその抗原結合部分。

【請求項5-3】

Th1調節；Th2調節；NK調節；好中球調節；单球-マクロファージ系統調節；好中球調節；好酸球調節；B-細胞調節；サイトカイン調節；ケモカイン調節；接着分子調節；および細胞動員調節からなる群から選択される1以上のヒトIL-18生理活性を低下させる能力を有する、請求項4-9に記載の単離中和抗体またはその抗原結合部分。

【請求項5-4】

約 10^{-7} M；約 10^{-8} M；約 10^{-9} M；約 10^{-10} M；約 10^{-11} M；約 10^{-12} M；および約 10^{-13} Mからなる群から選択される解離定数(K_D)を有する、請求項4-9に記載の単離中和抗体またはその抗原結合部分。

【請求項5-5】

約 10^2 M \cdot 1 s \cdot 1 ；約 10^3 M \cdot 1 s \cdot 1 ；約 10^4 M \cdot 1 s \cdot 1 ；約 10^5 M \cdot 1 s \cdot 1 ；および約 10^6 M \cdot 1 s \cdot 1 からなる群から選択されるオン速度を有する、請求項4-9に記載の単離中和抗体またはその抗原結合部分。

【請求項5-6】

約 10^{-3} s \cdot 1 ；約 10^{-4} s \cdot 1 ；約 10^{-5} s \cdot 1 ；および約 10^{-6} s \cdot 1 からなる群から選択されるオフ速度を有する、請求項4-9に記載の単離中和抗体またはその抗原結合部分。

【請求項5-7】

検出可能な標識とコンジュゲート形成している、請求項3-4から4-8のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合部分を含む標識抗体またはその抗原結合部分。

【請求項5-8】

前記検出可能な標識が、放射能標識、酵素、蛍光標識、発光標識、生体発光標識、磁気標識およびビオチンからなる群から選択される請求項5-7に記載の標識単離抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 5 9】

前記標識が、³H、¹⁴C、³⁵S、⁹⁰Y、⁹⁹Tc、¹¹¹In、¹²⁵I、¹³¹I、¹⁷⁷Lu、¹⁶⁶Hoおよび¹⁵³Smからなる群から選択される放射能標識である請求項58に記載の標識単離抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 6 0】

治療薬または細胞傷害薬とコンジュゲート形成している、請求項34から48のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合部分を含む複合体抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 6 1】

前記治療薬または細胞傷害薬が、代謝拮抗薬、アルキル化剤、抗生物質、成長因子、サイトカイン、血管新生阻害剤、有糸分裂阻害剤、サントラサイクリン、毒物およびアポトーシス剤からなる群から選択される請求項60に記載の複合体抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 6 2】

請求項34から48のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合部分および製薬上許容される担体を含む、自己免疫疾患を治療するための医薬組成物。

【請求項 6 3】

少なくとも1種類の追加の治療薬をさらに含む請求項62に記載の医薬組成物。

【請求項 6 4】

少なくとも1種類の追加の、疾患の治療をする治療薬をさらに含む請求項63に記載の医薬組成物であって、

当該疾患は、関節リウマチ、変形性関節症、若年性慢性関節炎、ライム関節炎、乾癬性関節炎、反応性関節炎および敗血症性関節炎、脊椎関節症、全身性エリテマトーデス、クローン病、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、インスリン依存性糖尿病、甲状腺炎、喘息、アレルギー疾患、乾癬、強皮性皮膚炎、対宿主性移植片病、臓器移植拒絶反応、臓器移植に伴う急性または慢性免疫疾患、サルコイドーシス、アテローム硬化症、汎発性血管内凝固症候群、川崎病、グレーヴズ病、ネフローゼ症候群、慢性疲労症候群、ヴェーゲナー肉芽腫症、ヘーノホ・シェーンライン紫斑病、腎臓の顕微鏡的血管炎、慢性活動性肝炎、ブドウ膜炎、敗血症性ショック、トキシックショク症候群、敗血症症候群、悪液質、感染症、寄生虫病、後天性免疫不全症候群、急性横断性脊髄炎、ハンティングトン舞蹈病、パーキンソン病、アルツハイマー病、発作、原発性胆汁性肝硬変、溶血性貧血、悪性疾患、心不全、心筋梗塞、アジソン病、散発性疾患、I型多分泌腺機能低下およびII型多分泌腺機能低下、シュミット症候群、成人(急性)呼吸促進症候群、脱毛症、円形脱毛症、血清陰性関節症、関節症、ライター病、乾癬性関節症、潰瘍性丘関節症、腸性滑膜炎、クラミジア、エルジニアおよびサルモネラに関連する関節症、脊椎関節症、アテローム性疾患/動脈硬化症、アトピー、自己免疫性水泡性疾患、尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、類天疱瘡、線状IgA疾患、自己免疫性溶血性貧血、クーン陽性溶血性貧血、後天性悪性貧血、若年性悪性貧血、筋肉痛脳炎/ロイヤルフリー病、慢性粘膜皮膚カンジダ症、巨細胞性動脈炎、原発性硬化性肝炎、原因不明の自己免疫性肝炎、後天性免疫不全疾患症候群、後天性免疫不全に関連する疾病、B型肝炎、C型肝炎、分類不能型免疫不全(分類不能型低ガンマグロブリン血症)、拡張型心筋症、女性の不妊症、卵巣不全、早発性卵巣不全、線維性肺疾患、原因不明の線維化肺胞炎、ポスト炎症性間隙性肺疾患、間隙性肺炎、結合組織病に伴う間隙性肺疾患、混合結合組織病に伴う肺疾患、全身性硬化症に伴う間隙性肺疾患、慢性関節リウマチに伴う間隙性肺疾患、全身性エリテマトーデスに伴う肺疾患、皮膚筋炎/多発性筋炎に伴う肺疾患、シェーグレン病に伴う肺疾患、強直性脊椎炎に伴う肺疾患、脈管性びまん性肺疾患、ヘモジデリン沈着症に伴う肺疾患、薬物誘発性の間隙性肺疾患、放射線線維症、閉塞性細気管支炎、慢性好酸球性肺炎、リンパ球浸潤性肺疾患、感染後間隙性肺疾患、通風性関節炎、自己免疫性肝炎、1型自己免疫性肝炎(古典的な自己免疫性またはルポイド肝炎)、2型自己免疫性肝炎(抗LKM抗体肝炎)、自己免疫媒介型低血糖症、黒色表皮症を伴うB型インスリン抵抗性、上皮小体低下症、臓器移植に伴う急性免疫疾患、臓器移植に伴う慢性免疫疾患、変形性関節症、原発性硬化性胆管炎、1型乾癬、2

型乾癬、特発性白血球減少症、自己免疫性好中球減少症、腎疾患NOS、糸球体腎炎、腎臓の顯微鏡的脈管炎、ライム病、ジスコイドエリテマトーデス、特発性またはNOSの男性不妊症、精子自己免疫、多発性硬化症（全てのサブタイプ）、交感性眼炎、結合組織疾患の二次的な肺高血症、グッドパスチャーリー症候群、結節性多発性動脈炎の肺発現、急性リウマチ熱、リウマチ様脊椎炎、スタイル病、全身性硬化症、シェーグレン症候群、高安病／動脈炎、自己免疫性血小板減少症、特発性血小板減少症、自己免疫性甲状腺疾患、甲状腺機能亢進、甲状腺腫自己免疫性甲状腺機能亢進（橋本病）、萎縮性自己免疫性甲状腺機能低下症、原発性粘液水腫、水晶体起因性ブドウ膜炎、原発性脈管炎、白斑、急性肝疾患、慢性肝疾患、アルコール性肝硬変、アルコール誘発肝臓損傷、胆汁鬱滯、特異体质性肝臓疾患、薬物誘発肝炎、非アルコール性脂肪肝炎、アレルギーおよび喘息、B群溶連菌（GBS）感染、精神障害（例：抑鬱および統合失調症）、Th2型およびTh1型介在疾患、急性および慢性疼痛ならびに癌からなる群から選択される前記医薬組成物。

【請求項65】

前記追加の薬剤が、血管新生阻害薬；キナーゼ阻害薬；同時刺激分子遮断薬；接着分子遮断薬；抗サイトカイン抗体またはその機能性断片；メトトレキセート；コルチコステロイド類；シクロスボリン；ラバマイシン；FK506；および非ステロイド系抗炎症剤からなる群から選択される請求項63に記載の医薬組成物。

【請求項66】

ヒトIL-18へ結合し、且つ、ヒトIL-18への結合に関して125-2HおよびIL-18BPと競合する能力を有する、請求項34に記載の単離抗体またはその抗原結合部分。

【請求項67】

結晶として存在する、請求項1-11および34-56のいずれかに記載の抗体またはその抗原結合部分を含む結晶化抗体またはその抗原結合部分。

【請求項68】

前記結晶が担体を含まない医薬徐放性結晶である請求項67に記載の結晶化抗体またはその抗原結合部分。

【請求項69】

前記結合タンパク質の可溶性対応物よりインビボで長い半減期を有する、請求項67に記載の結晶化抗体またはその抗原結合部分。

【請求項70】

生理活性を保持している請求項68に記載の結晶化抗体またはその抗原結合部分。

【請求項71】

(a) 請求項67-70のいずれかに記載の結晶化抗体またはその抗原結合部分を含む製剤および成分；ならびに

(b) 少なくとも1種類のポリマー担体

を含む、抗体またはその抗原結合部分の放出用の組成物。

【請求項72】

前記ポリマー担体が、ポリ（アクリル酸）、ポリ（シアノアクリレート）、ポリ（アミノ酸）、ポリ（無水物）、ポリ（デブシペプチド）、ポリ（エステル）、ポリ（乳酸）、ポリ（乳酸-コ-グリコール酸）またはPLGA、ポリ（b-ヒドロキシブチレート）、ポリ（カプロラクトン）、ポリ（ジオキサン）、ポリ（エチレングリコール）、ポリ（ヒドロキシプロピル）メタクリルアミド、ポリ〔（有機）ホスファゼン〕、ポリ（オルトエステル）、ポリ（ビニルアルコール）、ポリ（ビニルピロリドン）、無水マレイン酸-アルキルビニルエーテルコポリマー、フルロニックポリオール、アルブミン、アルギン酸化合物、セルロースおよびセルロース誘導体、コラーゲン、フィブリン、ゼラチン、ヒアルロン酸、オリゴ糖類、グリカミノグリカン類、硫酸化多糖類、混合物およびこれらのコポリマーからなる群の1以上から選択されるポリマーである請求項71に記載の組成物。

【請求項73】

アルブミン、ショ糖、トレハロース、ラクチトール、ゼラチン、ヒドロキシプロピル - - シクロデキストリン、メトキシポリエチレングリコールおよびポリエチレングリコールからなる群から選択される成分を含む、請求項 7 1 に記載の組成物。

【請求項 7 4】

ヒト IL - 1 8 活性を低下させる薬剤を製造するための、請求項 1 - 1 1 および 3 4 - 5 6 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合部分の使用。

【請求項 7 5】

IL - 1 8 活性が有害である障害を患うヒト被験者においてヒト IL - 1 8 活性を低下させる薬剤を製造するための、請求項 1 - 1 1 および 3 4 - 5 6 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合部分の使用。

【請求項 7 6】

IL - 1 8 活性が有害である疾患または障害の被験者を治療する薬剤を製造するための、請求項 1 - 1 1 および 3 4 - 5 6 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合部分の使用。

【請求項 7 7】

前記障害は、関節リウマチ、変形性関節症、若年性慢性関節炎、ライム関節炎、乾癬性関節炎、反応性関節炎および敗血症性関節炎、脊椎関節症、全身性エリテマトーデス、クローン病、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、インスリン依存性糖尿病、甲状腺炎、喘息、アレルギー疾患、乾癬、強皮性皮膚炎、対宿主性移植片病、臓器移植拒絶反応、臓器移植に伴う急性または慢性免疫疾患、サルコイドーシス、アテローム硬化症、汎発性血管内凝固症候群、川崎病、グレーヴズ病、ネフローゼ症候群、慢性疲労症候群、ヴェーゲナー肉芽腫症、ヘーノホ - シェーンライン紫斑病、腎臓の顕微鏡的血管炎、慢性活動性肝炎、ブドウ膜炎、敗血症性ショック、トキシックショク症候群、敗血症症候群、悪液質、感染症、寄生虫病、後天性免疫不全症候群、急性横断性脊髄炎、ハンティングトン舞踏病、パーキンソン病、アルツハイマー病、発作、原発性胆汁性肝硬変、溶血性貧血、悪性疾患、心不全、心筋梗塞、アジソン病、散発性疾患、I型多分泌腺機能低下およびII型多分泌腺機能低下、シュミット症候群、成人（急性）呼吸促進症候群、脱毛症、円形脱毛症、血清陰性関節症、関節症、ライター病、乾癬性関節症、潰瘍性丘関節症、腸性滑膜炎、クラミジア、エルジニアおよびサルモネラに関連する関節症、脊椎関節症、アテローム性疾患 / 動脈硬化症、アトピー、自己免疫性水泡性疾患、尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、類天疱瘡、線状 IgA 疾患、自己免疫性溶血性貧血、クーン陽性溶血性貧血、後天性悪性貧血、若年性悪性貧血、筋肉痛脳炎 / ロイヤルフリー病、慢性粘膜皮膚カンジダ症、巨細胞性動脈炎、原発性硬化性肝炎、原因不明の自己免疫性肝炎、後天性免疫不全疾患症候群、後天性免疫不全に関連する疾病、B型肝炎、C型肝炎、分類不能型免疫不全（分類不能型低ガンマグロブリン血症）、拡張型心筋症、女性の不妊症、卵巣不全、早発性卵巣不全、線維性肺疾患、原因不明の線維化肺胞炎、ポスト炎症性間隙性肺疾患、間隙性肺炎、結合組織病に伴う間隙性肺疾患、混合結合組織病に伴う肺疾患、全身性硬化症に伴う間隙性肺疾患、慢性関節リウマチに伴う間隙性肺疾患、全身性エリテマトーデスに伴う肺疾患、皮膚筋炎 / 多発性筋炎に伴う肺疾患、シェーグレン病に伴う肺疾患、強直性脊椎炎に伴う肺疾患、脈管性びまん性肺疾患、ヘモジデリン沈着症に伴う肺疾患、薬物誘発性の間隙性肺疾患、放射線線維症、閉塞性細気管支炎、慢性好酸球性肺炎、リンパ球浸潤性肺疾患、感染後間隙性肺疾患、通風性関節炎、自己免疫性肝炎、1型自己免疫性肝炎（古典的な自己免疫性またはルポイド肝炎）、2型自己免疫性肝炎（抗 LKM 抗体肝炎）、自己免疫媒介型低血糖症、黒色表皮症を伴うB型インスリン抵抗性、上皮小体低下症、臓器移植に伴う急性免疫疾患、臓器移植に伴う慢性免疫疾患、変形性関節症、原発性硬化性胆管炎、1型乾癬、2型乾癬、特発性白血球減少症、自己免疫性好中球減少症、腎疾患 NOS、糸球体腎炎、腎臓の顕微鏡的脈管炎、ライム病、ジスコイドエリテマトーデス、特発性またはNOSの男性不妊症、精子自己免疫、多発性硬化症（全てのサブタイプ）、交感性眼炎、結合組織疾患の二次的な肺高血症、グッドパスチャー症候群、結節性多発性動脈炎の肺発現、急性リウマチ熱、リウマチ様脊椎炎、スティル病、全身性硬化症、シェーグレン症候群、高安病

/動脈炎、自己免疫性血小板減少症、特発性血小板減少症、自己免疫性甲状腺疾患、甲状腺機能亢進、甲状腺腫自己免疫性甲状腺機能亢進（橋本病）、萎縮性自己免疫性甲状腺機能低下症、原発性粘液水腫、水晶体起因性ブドウ膜炎、原発性脈管炎、白斑、急性肝疾患、慢性肝疾患、アルコール性肝硬変、アルコール誘発肝臓損傷、胆汁鬱帶、特異体质性肝臓疾患、薬物誘発肝炎、非アルコール性脂肪肝炎、アレルギーおよび喘息、B群溶連菌（G B S）感染、精神障害（例：抑鬱および統合失調症）、Th2型およびTh1型介在疾患、急性および慢性疼痛ならびに癌からなる群から選択される、請求項76に記載の使用。

【請求項78】

前記障害は喘息である請求項76に記載の使用。

【請求項79】

前記障害は全身性エリテマトーデス（SLE）である請求項76に記載の使用。

【請求項80】

前記障害は変形性関節症である請求項76に記載の使用。

【請求項81】

前記障害は慢性閉塞性肺である請求項76に記載の使用。

【請求項82】

前記障害は乾癬である請求項76に記載の使用。

【請求項83】

前記障害は乾癬性関節炎である請求項76に記載の使用。

【請求項84】

IL-18活性が有害である疾患から被験者を治療する薬剤を製造するための、請求項1-11および34-56のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合部分並びに第2の薬剤の使用であって、

第2の薬剤の投与の前、同時または後に請求項1-11および34-56のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合部分を投与する段階を有し

前記第2の薬剤がヒトIL-12への結合能を有する抗体またはその断片、メトトレキセート；ヒトTNFへの結合能を有する抗体またはその断片；コルチコステロイド類、シクロスボリン、ラバマイシン、FK506および非ステロイド系抗炎症剤からなる群から選択される、前記使用。

【請求項85】

ヒトIL-18を請求項1-11および34-56のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合部分と接触させることで、ヒトIL-18活性を低下させるようにする段階を有する、イン・ビトロにおけるヒトIL-18活性の低減方法。