

【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25年4月25日(2013.4.25)

【公開番号】特開2012-139224(P2012-139224A)

【公開日】平成24年7月26日(2012.7.26)

【年通号数】公開・登録公報2012-029

【出願番号】特願2012-32142(P2012-32142)

【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 45/00 (2006.01)  
A 6 1 K 39/395 (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 K 31/706 (2006.01)  
A 6 1 P 43/00 (2006.01)  
A 6 1 K 31/519 (2006.01)  
A 6 1 P 19/02 (2006.01)  
A 6 1 P 29/00 (2006.01)  
A 6 1 P 17/06 (2006.01)  
A 6 1 P 37/02 (2006.01)  
A 6 1 P 1/04 (2006.01)  
A 6 1 P 3/10 (2006.01)  
A 6 1 P 11/06 (2006.01)  
A 6 1 P 37/08 (2006.01)  
A 6 1 P 17/00 (2006.01)  
A 6 1 P 37/06 (2006.01)  
A 6 1 P 35/00 (2006.01)  
A 6 1 P 9/10 (2006.01)  
A 6 1 P 7/02 (2006.01)  
A 6 1 P 5/14 (2006.01)  
A 6 1 P 13/12 (2006.01)  
A 6 1 P 3/00 (2006.01)  
A 6 1 P 1/16 (2006.01)  
A 6 1 P 27/02 (2006.01)  
A 6 1 P 31/04 (2006.01)  
A 6 1 P 7/00 (2006.01)  
A 6 1 P 31/18 (2006.01)  
A 6 1 P 25/00 (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 25/08 (2006.01)

A 6 1 P	7/06	(2006.01)
A 6 1 P	9/04	(2006.01)
A 6 1 P	5/40	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 P	17/14	(2006.01)
A 6 1 P	1/00	(2006.01)
A 6 1 P	31/10	(2006.01)
A 6 1 P	31/14	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	15/08	(2006.01)
A 6 1 P	19/06	(2006.01)
A 6 1 P	3/08	(2006.01)
A 6 1 P	15/10	(2006.01)
A 6 1 P	9/12	(2006.01)
A 6 1 P	7/04	(2006.01)
A 6 1 P	5/16	(2006.01)
A 6 1 P	25/18	(2006.01)
A 6 1 P	25/24	(2006.01)
C 4 0 B	40/10	(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	45/00	
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 K	31/573	
A 6 1 K	37/02	
A 6 1 K	31/436	
A 6 1 K	31/706	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 K	31/519	
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	7/02	
A 6 1 P	5/14	

A 6 1 P 13/12  
A 6 1 P 3/00  
A 6 1 P 1/16  
A 6 1 P 27/02  
A 6 1 P 31/04  
A 6 1 P 7/00  
A 6 1 P 31/18  
A 6 1 P 25/00  
A 6 1 P 25/14  
A 6 1 P 25/16  
A 6 1 P 25/28  
A 6 1 P 25/08  
A 6 1 P 7/06  
A 6 1 P 9/04  
A 6 1 P 9/10 1 0 3  
A 6 1 P 5/40  
A 6 1 P 11/00  
A 6 1 P 17/14  
A 6 1 P 1/00  
A 6 1 P 9/10 1 0 1  
A 6 1 P 31/10  
A 6 1 P 31/14  
A 6 1 P 9/00  
A 6 1 P 15/08  
A 6 1 P 19/06  
A 6 1 P 3/08  
A 6 1 P 15/10  
A 6 1 P 9/12  
A 6 1 P 7/04  
A 6 1 P 5/16  
A 6 1 P 25/18  
A 6 1 P 25/24  
A 6 1 K 39/395 U  
C 4 0 B 40/10

**【手続補正書】**

【提出日】平成24年3月16日(2012.3.16)

**【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】**

ヒトIL-18に結合することができるヒトモノクローナル抗体またはその抗原結合部分。

**【請求項2】**

抗体またはその抗原結合部分が、表面プラズモン共鳴により決定された  $k_{off}$  速度定数が  $0.1 s^{-1}$  以下でヒトIL-18から解離し、または  $I C_{50} = 1 \times 10^{-6} M$  以下でヒトIL-18活性を阻害する、請求項1に記載の抗体。

## 【請求項 3】

抗体またはその抗原結合部分が、表面プラズモン共鳴により決定された  $k_{ff}$  速度定数が  $1 \times 10^{-2} \text{ s}^{-1}$  以下でヒトIL-18 から解離し、または  $IC_{50} = 1 \times 10^{-7} \text{ M}$  以下でヒトIL-18 活性を阻害する、請求項 1 に記載の抗体。

## 【請求項 4】

抗体またはその抗原結合部分が、表面プラズモン共鳴により決定された  $k_{ff}$  速度定数が  $1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$  以下でヒトIL-18 から解離し、または  $IC_{50} = 1 \times 10^{-8} \text{ M}$  以下でヒトIL-18 活性を阻害する、請求項 1 に記載の抗体。

## 【請求項 5】

抗体またはその抗原結合部分が、表面プラズモン共鳴により決定された  $k_{ff}$  速度定数が  $1 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$  以下でヒトIL-18 から解離し、または  $IC_{50} = 1 \times 10^{-9} \text{ M}$  以下でヒトIL-18 活性を阻害する、請求項 1 に記載の抗体。

## 【請求項 6】

抗体またはその抗原結合部分が、表面プラズモン共鳴により決定された  $k_{ff}$  速度定数が  $1 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$  以下でヒトIL-18 から解離し、または  $IC_{50} = 1 \times 10^{-10} \text{ M}$  以下でヒトIL-18 活性を阻害する、請求項 1 に記載の抗体。

## 【請求項 7】

抗体またはその抗原結合部分が、表面プラズモン共鳴により決定された  $k_{ff}$  速度定数が  $1 \times 10^{-6} \text{ s}^{-1}$  以下でヒトIL-18 から解離し、または  $IC_{50} = 1 \times 10^{-11} \text{ M}$  以下でヒトIL-18 活性を阻害する、請求項 1 に記載の抗体。

## 【請求項 8】

配列番号 1-3、31-61、70 および 71 から成る群から選択されたアミノ酸配列を含む、ヒトIL-18 のエピトープまたはその一部に結合する、請求項 1 に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分。

## 【請求項 9】

抗体が中和抗体である、請求項 8 に記載の抗体またはその抗原結合部分。

## 【請求項 10】

ヒトIL-18 のエピトープに結合することができる少なくとも 1 つの可変部領域 CDR を含む、請求項 1 に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分。

## 【請求項 11】

前記抗体またはその抗原結合部分が、修飾されていない抗体またはその抗原結合部分に比べて IL-18 の結合または中和を改善する少なくとも 1 つのアミノ酸置換または挿入を含む、請求項 10 に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分。

## 【請求項 12】

前記可変部領域が、

配列番号 9 のアミノ酸配列、または場合によっては、位置 H30、H31、H32、H33、または H35 で、少なくとも 1 つのアミノ酸置換によって配列番号 9 から変更された配列を有する H 鎖 CDR1 ドメインと、

配列番号 10 のアミノ酸配列、または場合によっては、位置 H52、H52a、H53、H54、H56、または H58 で、少なくとも 1 つのアミノ酸置換によって配列番号 10 から変更された配列を有する H 鎖 CDR2 ドメインと、

配列番号 11 のアミノ酸配列、または場合によっては、位置 H95、H96、H97、または H98 で、少なくとも 1 つのアミノ酸置換によって配列番号 11 から変更された配列を有する H 鎖 CDR3 ドメインと、

配列番号 12 のアミノ酸配列、または場合によっては、位置 L30、L31、L32、または L34 で、少なくとも 1 つのアミノ酸置換によって配列番号 12 から変更された配列を有する L 鎖 CDR1 ドメインと、

配列番号 13 のアミノ酸配列、または場合によっては、位置 L50、L52、L53、または L55 で、少なくとも 1 つのアミノ酸置換によって配列番号 13 から変更された配列を有する L 鎖 CDR2 ドメインと、

配列番号 14 のアミノ酸配列、または場合によっては、L 89、L 90、L 91、L 92、L 93、L 94、L 95、L 95a、L 95b、L 96、またはL 97で、少なくとも1つのアミノ酸置換によって配列番号 14 から変更された配列を有するL鎖CDR3ドメインと

からなる群から選択されたCDRドメインを含む、請求項10に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分。

#### 【請求項13】

配列番号 15、16、17、26、27 および 29 からなる群から選択されたアミノ酸配列を含む可変部領域を有する、請求項1に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分。

#### 【請求項14】

配列番号 15 のアミノ酸配列を含むL鎖可変部領域 (LCVR) と、配列番号 16 または配列番号 17 のアミノ酸配列を含むH鎖可変部領域 (HCVR) を有する、または (i) 配列番号 29 のアミノ酸配列を含むL鎖可変部領域 (LCVR) と、配列番号 26 または配列番号 27 のアミノ酸配列を含むH鎖可変部領域 (HCVR) を有する、請求項1に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分。

#### 【請求項15】

前記可変部領域が、

配列番号 20 のアミノ酸配列、または場合によっては、位置 H 30、H 31、H 32、H 33、または H 35 で、少なくとも 1 つのアミノ酸置換によって配列番号 20 から変更された配列を有するH鎖CDR1ドメインと、

配列番号 21 のアミノ酸配列、または場合によっては、位置 H 50、H 51、H 52、H 52a、H 53、H 54、H 56、または H 58 で、少なくとも 1 つのアミノ酸置換によって配列番号 21 から変更された配列を有するH鎖CDR2ドメインと、

配列番号 22 のアミノ酸配列、または場合によっては、位置 H 96、H 96、H 97、H 98、H 99、H 100、H 100a、H 101、または H 102 で、少なくとも 1 つのアミノ酸置換によって配列番号 22 から変更された配列を有するH鎖CDR3ドメインと、

配列番号 23 のアミノ酸配列、または場合によっては、位置 L 30、L 31、L 32、または L 34 で、少なくとも 1 つのアミノ酸置換によって配列番号 23 から変更された配列を有するL鎖CDR1ドメインと、

配列番号 24 のアミノ酸配列、または場合によっては、位置 L 50、L 52、L 53、または L 55 で、少なくとも 1 つのアミノ酸置換によって配列番号 24 から変更された配列を有するL鎖CDR2ドメインと、

配列番号 25 のアミノ酸配列、または場合によっては、位置 L 89、L 90、L 91、L 92、L 93、L 94、L 95、L 95a、L 95b、L 96、または L 97 で、少なくとも 1 つのアミノ酸置換によって配列番号 25 から変更された配列を有するL鎖CDR3ドメインと

からなる群から選択されたCDRドメインを含む、請求項10に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分。

#### 【請求項16】

請求項1～15のいずれか一項に記載の抗体CDRアミノ酸配列をコードする、単離された核酸。

#### 【請求項17】

組換え発現ベクターにある請求項16に記載の単離された核酸。

#### 【請求項18】

内部に請求項17に記載の組換え発現ベクターが導入された、宿主細胞。

#### 【請求項19】

ヒトIL-18に結合する抗体を合成する方法であって、ヒトIL-18に結合する抗体が細胞によって合成されるまで請求項18に記載の宿主細胞を培地で培養することを含

む方法。

【請求項 20】

請求項 1 から 15 のいずれかに記載の抗体またはその抗原結合部分、および医薬品として許容される担体、および場合によっては、IL-18 活性が有害である障害を治療するための少なくとも 1 種の他の治療薬を含む医薬品組成物であって、

前記他の治療薬が、場合によっては、ヒト IL-12 に結合することができる抗体またはそのフラグメント、メトトレキサート抗 TNF、コルチコステロイド、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薬からなる群から選択される、前記医薬品組成物。

【請求項 21】

請求項 1 に記載の抗体を作製する方法であって、

ヒト IL-18 のエピトープまたはその一部を含む抗原に、ヒトモノクローナル抗体レパートリーを曝露すること、および

ヒト IL-18 のエピトープまたはその一部に結合するヒトモノクローナル抗体を抗体レパートリーから選択することを含む方法であって、

前記エピトープが、場合によっては、配列番号 3 および 33 からなる群から選択されたアミノ酸配列を含む、前記方法。

【請求項 22】

抗体レパートリーが動物の *in vivo* レパートリーであり、方法が、ヒト IL-18 のエピトープまたはその一部を含む抗原で動物を免疫化することを含む、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 23】

前記 *in vivo* レパートリーが、動物のゲノムに組み込まれた完全ヒト免疫グロブリンレパートリーである、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 24】

抗体レパートリーが組換え抗体ライブラリーであり、方法が、ヒト IL-18 のエピトープまたはその一部を含む抗原でライブラリーをスクリーニングすることを含む、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 25】

ヒト IL-18 活性が阻害されるように、ヒト IL-18 と請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合部分を接触させることを含む、ヒト IL-18 活性を *in vitro* で阻害するための方法。

【請求項 26】

IL-18 活性が害となる疾患に罹患した対象を治療するための薬剤の製造における、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合部分の使用。

【請求項 27】

前記疾患が、慢性関節リウマチ、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、再活性化関節炎、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、ウェーベー肉芽腫症、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、トキシックショック症候群、敗血症症候群、悪液質、感染症、寄生虫病、先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 I g A 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 / ロイナルフリー病、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患、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 L KM 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、原発性脈管炎および白斑、急性肝臓疾患、慢性肝臓疾患、アレルギーおよび喘息、精神障害（例えばうつ病や精神分裂病）、Th2型およびTh1型媒介疾患を含む群から選択される、請求項26に記載の使用。

#### 【請求項28】

請求項1～15のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合部分が、第2の薬剤の前に、第2の薬剤と同時に、または第2の薬剤の後に投与され、第2の薬剤が、抗IL-12抗体またはその抗原結合フラグメント、メトトレキサート、抗TNF抗体またはその抗原結合フラグメント、コルチコステロイド、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薬からなる群から選択されるものである請求項27に記載の使用。

#### 【請求項29】

生体試料中のヒトIL-18を検出するための方法であって、生体試料を請求項1～15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、および生体試料中の前記抗体またはその抗原結合部分を検出することを含む方法。

#### 【請求項30】

前記抗体またはその抗原結合部分が、任意に酵素、補欠分子団、蛍光物質、ルミネッセント材料、放射性物質、ホースラディッシュペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ、-ガラクトシダーゼ、アセチルコリンエステラーゼ、ストレプトアビシン、ビオチン、アビシン、ウンベリフェロン、フルオレセイン、イソチオシアニ酸フルオレセイン、ローダミン、ジクロロトリアジニルアミンフルオレセイン、ダンシルクロライド、フェイコエリトリン、ルミノール、<sup>1</sup><sub>2</sub><sup>5</sup>I、<sup>1</sup><sub>3</sub><sup>1</sup>I、<sup>3</sup><sub>5</sub>S、<sup>3</sup><sub>2</sub>P、<sup>3</sup><sub>3</sub>Pおよび<sup>3</sup>Hで検出可能なように標識されている請求項29に記載の方法。

#### 【請求項31】

前記生体試料が血清または血漿である請求項29に記載の方法。

#### 【請求項32】

IL-18活性の阻害における請求項1～15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効果を評価する方法であって、リポ多糖類に加えて前記抗体またはその抗

原結合部分をヒトではない動物に投与すること、および前記動物におけるインターフェロン 血清力価のレベルを監視することを含み、ここで、該インターフェロン 血清力価の減少がIL-18活性の阻害の指標である方法。