(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-507007
(P2025-507007A)
(43)公表日　令和7年3月13日(2025.3.13)

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*45/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00		４Ｃ０８４
Ａ６１Ｐ	*43/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１１１	４Ｈ０４５
Ａ６１Ｐ	*29/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00		
Ａ６１Ｋ	*38/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	38/00		
Ａ６１Ｋ	*38/16*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	38/16		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全45頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-552364(P2024-552364)
(86)(22)出願日　令和5年3月3日(2023.3.3)
(85)翻訳文提出日　令和6年10月17日(2024.10.17)
(86)国際出願番号　PCT/EP2023/055498
(87)国際公開番号　WO2023/166206
(87)国際公開日　令和5年9月7日(2023.9.7)
(31)優先権主張番号　22160185.9
(32)優先日　令和4年3月4日(2022.3.4)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV
最終頁に続く

(71)出願人　516067069
エイビー２　バイオ　ソシエテアノニム
スイス連邦　ローザンヌ　イーピーエフエル　イノベーション　パーク　ビルディング　ビー　フォース　フロア
(74)代理人　100102978
弁理士　清水　初志
(74)代理人　100205707
弁理士　小寺　秀紀
(74)代理人　100160923
弁理士　山口　裕孝
(74)代理人　100119507
弁理士　刑部　俊
(74)代理人　100142929
弁理士　井上　隆一

最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＶＥＸＡＳの治療におけるＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）

(57)【要約】
本発明は、対象におけるVEXAS症候群またはVEXAS症候群に関連する症状の治療における使用のためのIL-18阻害物質を提供する。

10

20

【特許請求の範囲】
【請求項１】
対象におけるVEXAS症候群またはVEXAS症候群に関連する症状の治療における使用のためのIL-18阻害物質。
【請求項２】
VEXAS症候群に関連する症状が、自己炎症の徴候、特に重度の自己炎症の徴候、および/または過剰炎症、特に公知の炎症マーカーを特徴とする過剰炎症、特にCRPなどの公知の炎症マーカーの上昇を特徴とする過剰炎症により特徴づけられる、請求項1に記載の使用のためのIL-18阻害物質。
【請求項３】
前記対象が、X染色体上のUBA1遺伝子中に、特に遺伝子座p11.3において、1つまたは複数の変異を有する、請求項1に記載の使用のためのIL-18阻害物質。
【請求項４】
前記変異が、UBA-1遺伝子産物のオルタナティブなアイソフォーム、特により短いアイソフォームをもたらす、請求項3に記載の使用のためのIL-18阻害物質。
【請求項５】
前記変異が、M41T、M41V、またはM41L置換をもたらす、請求項4に記載の使用のためのIL-18阻害物質。
【請求項６】
前記治療が、IL-18の炎症誘発活性を遮断することによって達成および/または支持される、請求項1～5のいずれか一項に記載の使用のためのIL-18阻害物質。
【請求項７】
IL-18の炎症誘発活性を遮断する能力を保持する、IL-18結合タンパク質（IL-18BP）の任意の機能的等価物または機能的部分
を含む該IL-18結合タンパク質（IL-18BP）である、請求項1～6のいずれか一項に記載の使用のためのIL-18阻害物質。
【請求項８】
IL-18の炎症誘発活性の遮断を保持する、ヒトIL-18BP（hIL-18 BP）の任意の機能的等価物または機能的部分
を含む該ヒトIL-18BP（hIL-18 BP）である、請求項7に記載の使用のためのIL-18阻害物質。
【請求項９】
IL-18の炎症誘発活性を遮断する能力を保持する、組換えヒトIL-18BP（rhIL-18 BP）の任意の機能的等価物または機能的部分
を含む該組換えヒトIL-18BP（rhIL-18 BP）である、請求項8に記載の使用のためのIL-18阻害物質。
【請求項１０】
前記ヒトIL-18BPが、以下から選択される、請求項8または請求項9に記載の使用のためのIL-18阻害物質：
IL-18の炎症誘発活性を遮断する能力を保持する、アイソフォームa、b、c、および/またはdの任意の機能的等価物または機能的部分
を含む、ヒトIL-18BPのアイソフォームa、b、c、およびd、特にSEQ ID NO: 2に示されるアイソフォームa、SEQ ID NO: 3に示されるアイソフォームb、SEQ ID NO: 4に示されるアイソフォームc、またはSEQ ID NO: 5に示されるアイソフォームd。
【請求項１１】
IL-18の炎症誘発活性を遮断する能力を保持する、SEQ ID NO: 2に示されるIL-18BPの任意の機能的等価物または機能的部分
を含む該SEQ ID NO: 2に示されるIL-18BPである、請求項8または請求項9に記載の使用のためのIL-18阻害物質。
【請求項１２】

前記機能的等価物が、SEQ ID NO: 2に示される配列に対して80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%の配列同一性を有し、かつIL-18の炎症誘発活性を遮断する能力を保持する、請求項11に記載の使用のためのIL-18阻害物質。

【請求項１３】

前記機能的等価物または機能的部分が、

IL-18の炎症誘発活性を遮断する能力を保持する、IL-18BPのムテイン、断片、ペプチド、機能的誘導体、機能的断片、小部分（fraction）、循環置換型（circularly permuted）誘導体、IL-18BPを含む融合タンパク質、アイソフォーム、またはその塩を含む、請求項7～12のいずれか一項に記載の使用のためのIL-18阻害物質。

【請求項１４】

前記IL-18結合タンパク質（IL-18BP）に加えて、IL-18BPのN末端および/またはC末端欠失バリアントを、最大40%、特に最大30%、特に最大20%、特に最大15%、特に最大10%、特に最大7.5%、特に最大5%、特に最大2.5%、特に最大1%、特に最大0.5%、特に最大0.25%、特に最大0.1%、特に最大0.05%、特に最大0.01%の量で含む、請求項7～13のいずれか一項に記載の使用のためのIL-18阻害物質。

【請求項１５】

前記欠失バリアントが、前記IL-18BPのC末端における1～5アミノ酸残基の欠失、および/または該IL-18BPのN末端における1～30アミノ酸残基の欠失を含む、請求項14に記載の使用のためのIL-18阻害物質。

【請求項１６】

前記IL-18BPのN末端および/またはC末端欠失バリアントが、最大40%の量で、特に2%～35%の量で存在する、請求項14または請求項15に記載の使用のためのIL-18阻害物質。

【請求項１７】

治療を受ける前記対象の体液および/または体組織が、体液中および/または体組織中の遊離IL-18を検出できるアッセイを用いて、遊離IL-18の異常なレベルを有すると定量化されており、該遊離IL-18の異常なレベルが、健康な対照対象の体液中および/または体組織中の遊離IL-18のレベルを、特に、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、または100%超、上回る、請求項1～16のいずれか一項に記載の使用のためのIL-18阻害物質。

【請求項１８】

治療を受ける前記対象が、約2.7pg/ml超、特に約8pg/ml超の遊離IL-18のレベルを有するか、または治療を受ける該対象の体液および/もしくは体組織が、約2.7pg/ml超、特に約8pg/ml超の遊離IL-18のレベルを有すると定量化されている、請求項17に記載の使用のためのIL-18阻害物質。

【請求項１９】

前記対象が、総IL-18の異常な上昇レベルを有する、請求項1～18のいずれか一項に記載の使用のためのIL-18阻害物質。

【請求項２０】

IFN-γ媒介IL-18BP誘導が損なわれる、請求項19に記載の使用のためのIL-18阻害物質。

【請求項２１】

総IL-18のレベルが、約250pg/ml超、特に約1000pg/ml超、とりわけ約3000pg/ml超であるか、または治療を受ける前記対象の体液および/もしくは体組織が、約250pg/ml超、特に約1000pg/ml超、とりわけ約3000pg/ml超の総IL-18のレベルを有すると定量化されている、請求項17～20のいずれか一項に記載の使用のためのIL-18阻害物質。

【請求項２２】

前記対象が、400ng/ml超、好ましくは1000ng/ml超のフェリチンのレベルを有す

るか、または治療を受ける該対象の体液および/もしくは体組織が、400ng/ml超、好ましくは1000ng/ml超のフェリチンのレベルを有すると定量化されている、請求項17～21のいずれか一項に記載の使用のためのIL-18阻害物質。

【請求項２３】

前記体液中および/または体組織中の遊離IL-18のレベルを定量化することが、以下の段階：

(a) 遊離IL-18を含むと疑われる体液および/または体組織のサンプルを、遊離IL-18の捕捉分子としての請求項7～16のいずれか一項に定義されるIL-18阻害物質と接触させる段階；

(b) 該IL-18阻害物質を遊離IL-18に結合させる段階；

(c) 該IL-18阻害物質の結合を検出し、該サンプル中の遊離IL-18の量を決定する段階を含む、請求項17～22のいずれか一項に記載の使用のためのIL-18阻害物質。

【請求項２４】

前記体液および/または体組織が、気管支肺胞洗浄液（BALF）循環液、分泌液、生検材料、およびホモジナイズされた組織、特に、血清、尿、涙、唾液、胆汁、汗、呼気もしくは呼息、痰、気管支肺胞液、皮脂、細胞、腺、粘膜、骨髄、または組織分泌物からなる群より選択される、請求項17～23のいずれか一項に記載の使用のためのIL-18阻害物質。

【請求項２５】

請求項7～16のいずれか一項に定義されるIL-18阻害物質と、薬学的に許容される担体および/または賦形剤とを含む、VEXAS症候群またはそれに関連する症状の治療における使用のための組成物。

【請求項２６】

前記IL-18阻害物質または組成物が、その必要がある対象に、単回用量/日、複数回用量/日、複数回用量/週、または複数回用量/月で投与される、請求項1～24のいずれか一項に記載の使用のためのIL-18阻害物質または請求項25に記載の使用のための組成物。

【請求項２７】

前記IL-18阻害物質または組成物が、1週間当たり1用量、1週間当たり2用量、1週間当たり3用量、1週間当たり4用量、1週間当たり5用量、1週間当たり6用量、特に1週間当たり7用量、好ましくは1週間当たり3または4用量で投与される、請求項1～24のいずれか一項に記載の使用のためのIL-18阻害物質または請求項25もしくは請求項26に記載の使用のための組成物。

【請求項２８】

前記IL-18阻害物質または組成物が、24時間～48時間ごと、好ましくは48時間ごとに投与される、請求項1～24のいずれか一項に記載の使用のためのIL-18阻害物質または請求項25もしくは請求項26に記載の使用のための組成物。

【請求項２９】

前記IL-18阻害物質または組成物が、単回用量で1日おきに、例えば3週間にわたって投与される、請求項1～24のいずれか一項に記載の使用のためのIL-18阻害物質または請求項25もしくは請求項26に記載の使用のための組成物。

【請求項３０】

単回用量が、IL-18阻害物質0.5mg/kg体重～IL-18阻害物質10mg/kg体重、特にIL-18阻害物質1mg/kg体重～IL-18阻害物質8mg/kg体重、特にIL-18阻害物質1.5mg/kg体重～IL-18阻害物質6mg/kg体重、特にIL-18阻害物質2mg/kg体重～IL-18阻害物質4mg/kg体重を含む、請求項1～24および26～29のいずれか一項に記載の使用のためのIL-18阻害物質または請求項25～29のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

【請求項３１】

IL-18阻害物質0.5mg/kg体重～IL-18阻害物質5mg/kg体重の単回用量が、24時間または48時間ごとに投与され、特に、IL-18阻害物質2mg/kg体重の単回用量が48時間ごとに投与される、請求項1～24および26～30のいずれか一項に記載の使用のためのIL

-18阻害物質または請求項24～30のいずれか一項に記載の使用のための組成物。
【請求項３２】
治療を受ける前記対象が哺乳類である、請求項1～24および26～31のいずれか一項に記載の使用のためのIL-18阻害物質または請求項25～31のいずれか一項に記載の使用のための組成物。
【請求項３３】
治療を受ける前記対象がヒトである、請求項32に記載の使用のためのIL-18阻害物質または使用のための組成物。
【請求項３４】
ヒトにおけるVEXAS症候群またはそれに関連する症状の治療における使用のための、組換えヒトIL-18BP（rhIL-18 BP）または該組換えヒトIL-18BP（rhIL-18 BP）を含む組成物であって、IL-18の炎症誘発活性を遮断する能力を保持する、その任意の機能的等価物または機能的部分を含み、好ましくは該ヒトが遊離IL-18の検出可能なレベルを有し、特に、該組換えヒトIL-18BP（rhIL-18 BP）または該組換えヒトIL-18BP（rhIL-18 BP）を含む組成物が、2mg/kg体重の単回用量で48時間ごとに該ヒトに投与される、該組換えヒトIL-18BP（rhIL-18BP）または該組換えヒトIL-18BP（rhIL-18BP）を含む組成物。
【請求項３６】
請求項35に記載の使用のための、前記組換えヒトIL-18BPまたは前記組換えヒトIL-18BP（rhIL-18BP）を含む組成物であって、その任意の機能的等価物または機能的部分を含み、VEXAS症候群またはそれに関連する症状を患っているヒト患者が、制御不能な全身性炎症反応を示し、かつ総IL-18の異常な上昇レベルを有する、該組換えヒトIL-18BPまたは該組換えヒトIL-18BP（rhIL-18BP）を含む組成物。
【請求項３７】
請求項36に記載の使用のための、前記組換えヒトIL-18BPまたは前記組換えヒトIL-18BP（rhIL-18BP）を含む組成物であって、その任意の機能的等価物または機能的部分を含み、前記ヒト患者の体液中または体組織中の遊離IL-18のレベルが2.7pg/mL超である、該組換えヒトIL-18BPまたは該組換えヒトIL-18BP（rhIL-18BP）を含む組成物。
【請求項３８】
請求項37に記載の使用のための、前記組換えヒトIL-18BPまたは前記組換えヒトIL-18BP（rhIL-18BP）を含む組成物であって、その任意の機能的等価物または機能的部分を含み、総IL-18のレベルが、約250pg/ml超、特に約1000pg/ml超、とりわけ約3000pg/ml超であるか、または治療を受ける対象の体液および/もしくは体組織が、約250pg/ml超、特に約1000pg/ml超、とりわけ約3000pg/ml超の総IL-18のレベルを有すると定量化されている、該組換えヒトIL-18BPまたは該組換えヒトIL-18BP（rhIL-18BP）を含む組成物。
【請求項３９】
ヒト、任意でVEXAS症候群が確認されているヒト、および400ng/mL超、好ましくは1000ng/ml超のフェリチンのレベルを有するヒト、におけるVEXAS症候群またはそれに関連する症状の治療における使用のための、組換えヒトIL-18BP（rhIL-18 BP）または該組換えヒトIL-18BP（rhIL-18 BP）を含む組成物であって、IL-18の炎症誘発活性を遮断する能力を保持するその任意の機能的等価物または機能的部分を含む、該組換えヒトIL-18BP（rhIL-18 BP）または該組換えヒトIL-18BP（rhIL-18 BP）を含む組成物。
【請求項４０】
請求項39に記載の使用のための、前記組換えヒトIL-18BPまたは前記組換えヒトIL-18BP（rhIL-18BP）を含む組成物であって、その任意の機能的等価物または機能的部分を含み、総IL-18のレベルが、約250pg/ml超、特に約1000pg/ml超、とりわけ約3000pg/ml超であるか、または治療を受ける対象の体液および/もしくは体組織が、約25

0pg/ml超、特に約1000pg/ml超、とりわけ約3000pg/ml超の総IL-18のレベルを有すると定量化されている、該組換えヒトIL-18BPまたは該組換えヒトIL-18BP（rhIL-18BP）を含む組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、対象におけるVEXAS症候群またはVEXAS症候群に関連する症状の治療における使用のためのIL-18阻害物質を提供する。

【背景技術】

【０００２】

VEXAS症候群（空胞、E1酵素、X連鎖性、自己炎症性、体細胞性（vacuole, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic））は、造血前駆細胞におけるUBA1遺伝子の変異によって引き起こされる、主に男性に見られる単一遺伝子性の成人発症自己炎症性疾患である；Grayson et al. (2021) Blood 137(26):3591-4（非特許文献1）を参照されたい。この症候群は、Beckらによって初めて報告され、Beckらは次のように論文に書いている：「遺伝子型主導のアプローチ（genotype-driven approach）を用いて、我々は、見かけ上無関係の複数の成人発症炎症性症候群を結び付ける障害を特定した。」；Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA, et al. (2020) N. Engl. J. Med. 383(27):2628-2638（非特許文献2）を参照されたい。骨髄系細胞が引き起こす自己炎症性反応と、進行性の骨髄機能不全が、この疾患の中心的な特徴である。

【０００３】

この新たに特定された障害は、今や驚くべきことに、サイトカイン、特にIL-18のレベルの上昇と相関していた。したがって、本発明者らは、IL-18BPを用いる治療アプローチを採用することができ、必要に応じて、WO 2015/032932（特許文献1）およびWO 2016/139297（特許文献2）（これらの開示は参照により本明細書に組み入れられる）にそれぞれ記載されるような定量アッセイを用いることによる、治療すべき患者の体液中および/または体組織中の遊離IL-18の定量と組み合わせることができると予測した。Bourbon et al. (2021) Blood 137, No. 26（非特許文献3）には、VEXAS症候群の可能性のある治療選択肢が記載されている。Kirino et al. (2021) Annals of Rheumatic Diseases 80, no.11（非特許文献4）には、IL-6レセプター抗体であるトシリズマブのVEXASにおける使用が記載されている。最後に、Wiesik-Szewczyk (2021) Reumatologica 59, no.6（非特許文献5）には、IL-1阻害物質とそれらの使用が記載されている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【０００４】

【特許文献１】WO 2015/032932

【特許文献２】WO 2016/139297

【非特許文献】

【０００５】

【非特許文献１】Grayson et al. (2021) Blood 137(26):3591-4

【非特許文献２】Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA, et al. (2020) N. Engl. J. Med. 383(27):2628-2638

【非特許文献３】Bourbon et al. (2021) Blood 137, No. 26

【非特許文献４】Kirino et al. (2021) Annals of Rheumatic Diseases 80, no.11

【非特許文献５】Wiesik-Szewczyk (2021) Reumatologica 59, no.6

【発明の概要】

【０００６】

したがって、本発明は、VEXAS患者に対する有効な治療選択肢がないという問題を解決するものである。

【０００７】
すなわち、本発明は、とりわけ、以下の態様に関する。
１．対象におけるVEXAS症候群またはVEXAS症候群に関連する症状の治療における使用のためのIL-18阻害物質。
２．VEXAS症候群に関連する症状が、自己炎症の徴候、特に重度の自己炎症の徴候、および/または過剰炎症、特に公知の炎症マーカーを特徴とする過剰炎症、特にCRPなどの公知の炎症マーカーの上昇を特徴とする過剰炎症により特徴づけられる、態様1の使用のためのIL-18阻害物質。
３．前記対象が、X染色体上のUBA1遺伝子中に、特に遺伝子座p11.3において、1つまたは複数の変異を有する、態様1の使用のためのIL-18阻害物質。
４．前記変異が、UBA-1遺伝子産物のオルタナティブなアイソフォーム、特により短いアイソフォームをもたらす、態様3の使用のためのIL-18阻害物質。
５．前記変異が、M41T、M41V、またはM41L置換をもたらす、態様4の使用のためのIL-18阻害物質。
６．前記治療が、IL-18の炎症誘発活性を遮断することによって達成および/または支持される、態様1～5のいずれか1つの使用のためのIL-18阻害物質。
７．IL-18の炎症誘発活性を遮断する能力を保持する、IL-18結合タンパク質（IL-18BP）の任意の機能的等価物または機能的部分
を含む該IL-18結合タンパク質（IL-18BP）である、態様1～6のいずれか1つの使用のためのIL-18阻害物質。
８．IL-18の炎症誘発活性の遮断を保持する、ヒトIL-18BP（hIL-18 BP）の任意の機能的等価物または機能的部分
を含む該ヒトIL-18BP（hIL-18 BP）である、態様7の使用のためのIL-18阻害物質。
９．IL-18の炎症誘発活性を遮断する能力を保持する、組換えヒトIL-18BP（rhIL-18 BP）の任意の機能的等価物または機能的部分
を含む該組換えヒトIL-18BP（rhIL-18 BP）である、態様8の使用のためのIL-18阻害物質。
１０．前記ヒトIL-18BPが、以下から選択される、態様8または態様9の使用のためのIL-18阻害物質：
IL-18の炎症誘発活性を遮断する能力を保持する、アイソフォームa、b、c、および/またはdの任意の機能的等価物または機能的部分
を含む、ヒトIL-18BPのアイソフォームa、b、c、およびd、特にSEQ ID NO: 2に示されるアイソフォームa、SEQ ID NO: 3に示されるアイソフォームb、SEQ ID NO: 4に示されるアイソフォームc、またはSEQ ID NO: 5に示されるアイソフォームd。
１１．IL-18の炎症誘発活性を遮断する能力を保持する、SEQ ID NO: 2に示されるIL-18BPの任意の機能的等価物または機能的部分
を含む該SEQ ID NO: 2に示されるIL-18BPである、態様8または態様9の使用のためのIL-18阻害物質。
１２．前記機能的等価物が、SEQ ID NO: 2に示される配列に対して80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%の配列同一性を有し、かつIL-18の炎症誘発活性を遮断する能力を保持する、態様11の使用のためのIL-18阻害物質。
１３．前記機能的等価物または機能的部分が、
IL-18の炎症誘発活性を遮断する能力を保持する、IL-18BPのムテイン、断片、ペプチド、機能的誘導体、機能的断片、小部分（fraction）、循環置換型（circularly permuted）誘導体、IL-18BPを含む融合タンパク質、アイソフォーム、またはその塩
を含む、態様7～12のいずれか1つの使用のためのIL-18阻害物質。
１４．前記IL-18結合タンパク質（IL-18BP）に加えて、IL-18BPのN末端および/またはC末端欠失バリアントを、最大40%、特に最大30%、特に最大20%、特に最大15%、特に最大10%、特に最大7.5%、特に最大5%、特に最大2.5%、特に最大1%、特

に最大0.5％、特に最大0.25％、特に最大0.1％、特に最大0.05％、特に最大0.01％の量で含む、態様7～13のいずれか1つの使用のためのIL-18阻害物質。

15. 前記欠失バリアントが、前記IL-18BPのC末端における1～5アミノ酸残基の欠失、および/または該IL-18BPのN末端における1～30アミノ酸残基の欠失を含む、態様14の使用のためのIL-18阻害物質。

16. 前記IL-18BPのN末端および/またはC末端欠失バリアントが、最大40％の量で、特に2％～35％の量で存在する、態様14または態様15の使用のためのIL-18阻害物質。

17. 治療を受ける前記対象の体液および/または体組織が、体液中および/または体組織中の遊離IL-18を検出できるアッセイを用いて、遊離IL-18の異常なレベルを有すると定量化されており、該遊離IL-18の異常なレベルが、健康な対照対象の体液中および/または体組織中の遊離IL-18のレベルを、特に、5％、10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％、100％、または100％超、上回る、態様1～16のいずれか1つの使用のためのIL-18阻害物質。

18. 治療を受ける前記対象が、約2.7pg/ml超、特に約8pg/ml超の遊離IL-18のレベルを有するか、または治療を受ける該対象の体液および/もしくは体組織が、約2.7pg/ml超、特に約8pg/ml超の遊離IL-18のレベルを有すると定量化されている、態様17の使用のためのIL-18阻害物質。

19. 前記対象が、総IL-18の異常な上昇レベルを有する、態様1～18のいずれか1つの使用のためのIL-18阻害物質。

20. IFN-γ媒介IL-18BP誘導が損なわれる、態様19の使用のためのIL-18阻害物質。

21. 総IL-18のレベルが、約250pg/ml超、特に約1000pg/ml超、とりわけ約3000pg/ml超であるか、または治療を受ける前記対象の体液および/もしくは体組織が、約250pg/ml超、特に約1000pg/ml超、とりわけ約3000pg/ml超の総IL-18のレベルを有すると定量化されている、態様17～20のいずれか1つの使用のためのIL-18阻害物質。

22. 前記対象が、400ng/ml超、好ましくは1000ng/ml超のフェリチンのレベルを有するか、または治療を受ける該対象の体液および/もしくは体組織が、400ng/ml超、好ましくは1000ng/ml超のフェリチンのレベルを有すると定量化されている、態様17～21のいずれか1つの使用のためのIL-18阻害物質。

23. 前記体液中および/または体組織中の遊離IL-18のレベルを定量化することが、以下の段階：

(a) 遊離IL-18を含むと疑われる体液および/または体組織のサンプルを、遊離IL-18の捕捉分子としての態様7～16のいずれか一項に定義されるIL-18阻害物質と接触させる段階；

(b) 該IL-18阻害物質を遊離IL-18に結合させる段階；

(c) 該IL-18阻害物質の結合を検出し、該サンプル中の遊離IL-18の量を決定する段階を含む、態様17～22のいずれか1つの使用のためのIL-18阻害物質。

24. 前記体液および/または体組織が、気管支肺胞洗浄液（BALF）循環液、分泌液、生検材料、およびホモジナイズされた組織、特に、血清、尿、涙、唾液、胆汁、汗、呼気もしくは呼息、痰、気管支肺胞液、皮脂、細胞、腺、粘膜、骨髄、または組織分泌物からなる群より選択される、態様17～23のいずれか1つの使用のためのIL-18阻害物質。

25. 態様7～16のいずれか一項に定義されるIL-18阻害物質と、薬学的に許容される担体および/または賦形剤とを含む、VEXAS症候群またはそれに関連する症状の治療における使用のための組成物。

26. 前記IL-18阻害物質または組成物が、その必要がある対象に、単回用量/日、複数回用量/日、複数回用量/週、または複数回用量/月で投与される、態様1～24のいずれか1つの使用のためのIL-18阻害物質または態様25の使用のための組成物。

27. 前記IL-18阻害物質または組成物が、1週間当たり1用量、1週間当たり2用量、1週間当たり3用量、1週間当たり4用量、1週間当たり5用量、1週間当たり6用量、特に

1週間当たり7用量、好ましくは1週間当たり3または4用量で投与される、態様1～24のいずれか1つの使用のためのIL-18阻害物質または態様25もしくは態様26の使用のための組成物。

28. 前記IL-18阻害物質または組成物が、24時間～48時間ごと、好ましくは48時間ごとに投与される、態様1～24のいずれか1つの使用のためのIL-18阻害物質または態様25もしくは態様26の使用のための組成物。

29. 前記IL-18阻害物質または組成物が、単回用量で1日おきに、例えば3週間にわたって投与される、態様1～24のいずれか1つの使用のためのIL-18阻害物質または態様25もしくは態様26の使用のための組成物。

30. 単回用量が、IL-18阻害物質0.5mg/kg体重～IL-18阻害物質10mg/kg体重、特にIL-18阻害物質1mg/kg体重～IL-18阻害物質8mg/kg体重、特にIL-18阻害物質1.5mg/kg体重～IL-18阻害物質6mg/kg体重、特にIL-18阻害物質2mg/kg体重～IL-18阻害物質4mg/kg体重を含む、態様1～24および26～29のいずれか1つの使用のためのIL-18阻害物質または態様25～29のいずれか1つの使用のための組成物。

31. IL-18阻害物質0.5mg/kg体重～IL-18阻害物質5mg/kg体重の単回用量が、24時間または48時間ごとに投与され、特に、IL-18阻害物質2mg/kg体重の単回用量が48時間ごとに投与される、態様1～24および26～30のいずれか1つの使用のためのIL-18阻害物質または態様24～30のいずれか1つの使用のための組成物。

32. 治療を受ける前記対象が哺乳類である、態様1～24および26～31のいずれか1つの使用のためのIL-18阻害物質または態様25～31のいずれか1つの使用のための組成物。

33. 治療を受ける前記対象がヒトである、態様32の使用のためのIL-18阻害物質または使用のための組成物。

34. ヒトにおけるVEXAS症候群またはそれに関連する症状の治療における使用のための、組換えヒトIL-18BP（rhIL-18 BP）または該組換えヒトIL-18BP（rhIL-18 BP）を含む組成物であって、IL-18の炎症誘発活性を遮断する能力を保持する、その任意の機能的等価物または機能的部分を含み、好ましくは該ヒトが遊離IL-18の検出可能なレベルを有し、特に、該組換えヒトIL-18BP（rhIL-18 BP）または該組換えヒトIL-18BP（rhIL-18 BP）を含む組成物が、2mg/kg体重の単回用量で48時間ごとに該ヒトに投与される、該組換えヒトIL-18BP（rhIL-18BP）または該組換えヒトIL-18BP（rhIL-18BP）を含む組成物。

36. 態様35の使用のための、前記組換えヒトIL-18BPまたは前記組換えヒトIL-18BP（rhIL-18BP）を含む組成物であって、その任意の機能的等価物または機能的部分を含み、VEXAS症候群またはそれに関連する症状を患っているヒト患者が、制御不能な全身性炎症反応を示し、かつ総IL-18の異常な上昇レベルを有する、該組換えヒトIL-18BPまたは該組換えヒトIL-18BP（rhIL-18BP）を含む組成物。

37. 態様36の使用のための、前記組換えヒトIL-18BPまたは前記組換えヒトIL-18BP（rhIL-18BP）を含む組成物であって、その任意の機能的等価物または機能的部分を含み、前記ヒト患者の体液中または体組織中の遊離IL-18のレベルが2.7pg/mL超である、該組換えヒトIL-18BPまたは該組換えヒトIL-18BP（rhIL-18BP）を含む組成物。

38. 態様37の使用のための、前記組換えヒトIL-18BPまたは前記組換えヒトIL-18BP（rhIL-18BP）を含む組成物であって、その任意の機能的等価物または機能的部分を含み、総IL-18のレベルが、約250pg/ml超、特に約1000pg/ml超、とりわけ約3000pg/ml超であるか、または治療を受ける対象の体液および/もしくは体組織が、約250pg/ml超、特に約1000pg/ml超、とりわけ約3000pg/ml超の総IL-18のレベルを有すると定量化されている、該組換えヒトIL-18BPまたは該組換えヒトIL-18BP（rhIL-18BP）を含む組成物。

39. ヒト、任意でVEXAS症候群が確認されているヒト、および400ng/mL超、好ましくは1000ng/ml超のフェリチンのレベルを有するヒト、におけるVEXAS症候群またはそれに関連する症状の治療における使用のための、組換えヒトIL-18BP（rhIL-18 B

P）または該組換えヒトIL-18BP（rhIL-18 BP）を含む組成物であって、IL-18の炎症誘発活性を遮断する能力を保持するその任意の機能的等価物または機能的部分を含む、該組換えヒトIL-18BP（rhIL-18 BP）または該組換えヒトIL-18BP（rhIL-18 BP）を含む組成物。

40. 態様39の使用のための、前記組換えヒトIL-18BPまたは前記組換えヒトIL-18BP（rhIL-18BP）を含む組成物であって、その任意の機能的等価物または機能的部分を含み、総IL-18のレベルが、約250pg/ml超、特に約1000pg/ml超、とりわけ約3000pg/ml超であるか、または治療を受ける対象の体液および/もしくは体組織が、約250pg/ml超、特に約1000pg/ml超、とりわけ約3000pg/ml超の総IL-18のレベルを有すると定量化されている、該組換えヒトIL-18BPまたは該組換えヒトIL-18BP（rhIL-18BP）を含む組成物。

【発明を実施するための形態】

【０００８】

したがって、最も広い局面において、本発明は、対象におけるVEXAS症候群またはVEXAS症候群に関連する症状の治療における使用のためのIL-18阻害物質に関する。本明細書においては、VEXAS症候群それ自体の治療が本発明の好ましい態様である。しかしながら、本明細書では、特にVEXASそれ自体の治療を介して、VEXASに関連する症状を治療、予防、および/または緩和することも提供される。

【０００９】

VEXAS症候群の臨床徴候は様々な表現型を示す可能性があり、その中でも頻繁に観察される徴候/症状として、発熱、疲労、体重減少、リンパ節腫脹、関節痛/関節炎、皮膚結節性病変がある。さらに臨床検査で頻繁に見られる所見には、貧血、好中球減少、血小板減少、および/またはCRPやフェリチンなどの血液マーカーの上昇が含まれる。骨髄系細胞の空胞化（vacuolization）は、VEXASの特徴的な兆候である。骨髄では血球貪食（hemophagocytosis）が頻繁に観察され、その上、骨髄は骨髄線維症の兆候を示すこともある。再発性皮膚発疹および対称性多発性関節炎も、徴候/症状として知られている。炎症マーカーは通常、少なくともこの疾患の活動期に、すなわち症状が観察される時期に、上昇する（Staels, F., et al. (2021). Frontiers in Immunology 12）。したがって、いくつかの態様では、本発明は、好ましくはVEXAS症候群と診断された患者における、VEXAS症候群に関連する症状、特に、発熱、疲労、体重減少、リンパ節腫脹、関節痛/関節炎、皮膚結節性病変のうちの1つまたは複数の症状の緩和における使用のためのIL-18阻害物質に関する。

【００１０】

本発明の範囲内において、VEXAS症候群またはVEXAS症候群に関連する症状の治療は、好ましくは、IL-18の炎症誘発活性（proinflammatory activity）を遮断することによって達成および/または支持される。

【００１１】

したがって、IL-18阻害物質は好ましくは、IL-18結合タンパク質（IL-18BP）であり、これは、IL-18の炎症誘発活性を遮断する能力を保持するその任意の機能的等価物または機能的部分を含むIL-18BPである。

【００１２】

特定の態様において、前記IL-18阻害物質は、IL-18結合タンパク質（IL-18BP）、特にヒトIL-18BP（hIL-18BP）、特に組換えヒトIL-18BP（rhIL-18BP）であり、これらは、IL-18の炎症誘発活性を遮断する能力を保持するその任意の機能的等価物または機能的部分を含む。

【００１３】

別の特定の態様において、IL-18BPは、IL-18BPのアイソフォームa、b、c、およびd、特にアイソフォームa、特にアイソフォームc、特にSEQ ID NO: 2、ならびにSEQ ID NO: 3、4、および5に示されるアイソフォームa、b、c、またはdであるが、とりわけSEQ ID NO: 2に示されるIL-18BPのアイソフォームa、またはSEQ ID NO: 4に示

されるIL-18BPのアイソフォームcから選択され、IL-18の炎症誘発活性を遮断する能力を保持するその任意の機能的等価物または機能的部分を含む。

【００１４】

また、本発明では、上記アイソフォームの異なる組み合わせの混合物も使用することができるが、特に、アイソフォームaとアイソフォームcの混合物が、IL-18の炎症誘発活性を遮断する能力を保持するその任意の機能的等価物または機能的部分を含めて、使用可能である。

【００１５】

したがって、上記で定義したIL-18BPを含む組成物も、本明細書に記載される使用のために提供される。

【００１６】

本発明の範囲内において、「機能的」という用語は、対象の体内でIL-18阻害物質のIL-18遮断活性を依然として保持しており、したがってIL-18の炎症誘発活性を遮断することができ、それゆえにVEXAS関連症状の原因となる免疫病理学的カスケードを中断することができる、等価物または部分に関することを意味する。

【００１７】

また、本発明の範囲には、IL-18BPの機能的ムテイン、機能的断片、機能的ペプチド、機能的誘導体、機能的な小部分（fraction）、機能的な循環置換型（circularly permuted）誘導体、IL-18BPを含む機能的融合タンパク質、機能的アイソフォームまたはその機能的塩も含まれ、これらは、IL-18の炎症誘発活性を遮断する能力を保持するものであり、好ましくは、対象の体内でIL-18BPのIL-18遮断活性を保持し、したがって遊離IL-18の炎症誘発活性を遮断することができ、それゆえにVEXAS関連症状の原因となる免疫病理学的カスケードを中断することができるものである。

【００１８】

一態様において、本発明は、免疫グロブリンの全部または一部に、好ましくは免疫グロブリンの定常領域に融合された、IL-18BPの全部または一部を含む融合タンパク質である、IL-18BPに関し；この融合タンパク質は、依然としてIL-18に結合することができ、遊離IL-18の炎症誘発活性を遮断する能力を保持し、好ましくは、IL-18BPのIL-18遮断活性を保持しており、したがって遊離IL-18の炎症誘発活性を遮断することができ、それゆえにVEXAS関連症状の原因となる免疫病理学的カスケードを中断することができる。より具体的には、免疫グロブリンは、本明細書に記載された態様のいずれか1つに記載の組成物中で使用するために、IgG1またはIgG2アイソタイプのものであり得る。

【００１９】

別の態様において、本発明は、小分子の全部または一部に、特に小分子薬物の全部または一部に融合された、IL-18BPの全部または一部を含む融合タンパク質である、IL-18BPに関し；この融合タンパク質は、遊離IL-18の炎症誘発活性を遮断する能力を保持し、好ましくは、IL-18の活性を依然として遮断することができ、したがってIL-18の炎症誘発活性を遮断することができ、それゆえにVEXAS関連症状の原因となる免疫病理学的カスケードを中断することができる。

【００２０】

一態様において、本発明は、本明細書に記載された態様のいずれか1つに開示される使用のためのIL-18阻害物質を提供し；この阻害物質は、SEQ ID NO: 2ならびにSEQ ID NO: 3、4、および5に示される配列に対して、特にSEQ ID NO: 2およびSEQ ID NO: 4に示される配列に対して、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%の配列同一性を有するIL-18結合タンパク質（IL-18BP）であり、IL-18阻害物質のIL-18遮断活性を保持しており、したがってIL-18の炎症誘発活性を遮断することができ、それゆえにVEXAS関連症状の原因となる免疫病理学的カスケードを中断することができる。

【００２１】

本発明の別の態様において、IL-18BPまたはIL-18BPを含む組成物は、さらに、IL-18BPのN末端および/またはC末端欠失バリアントを、最大40%、特に最大30%、特に最大20%、特に最大15%、特に最大10%、特に最大7.5%、特に最大5%、特に最大2.5%、特に最大1%、特に最大0.5%、特に最大0.25%、特に最大0.1%、特に最大0.05%、特に最大0.01%の量で含むことができる。

【００２２】

特定の態様において、前記IL-18BPのN末端および/またはC末端欠失バリアントは、最大40%の量で、特に2%～35%の量で存在する。

【００２３】

特に、前記欠失バリアントは、IL-18BPのC末端における1～5アミノ酸残基の欠失、および/またはIL-18BPのN末端における1～30アミノ酸残基の欠失を含む。

【００２４】

一態様において、本発明は、本明細書に開示された態様のいずれか1つに定義されるIL-18阻害物質と、薬学的に許容される担体および/または賦形剤とを含む、本明細書に開示された態様のいずれか1つに定義されるVEXASまたはVEXAS関連症状の治療における使用のための組成物に関する。

【００２５】

本発明の様々な態様において、IL-18阻害物質、特に本明細書に記載の本発明のIL-18BP（その任意の機能的等価物もしくは機能的部分を含む）、または前記IL-18阻害物質、特に本発明のIL-18BP（その任意の機能的等価物もしくは機能的部分を含む）を含む組成物は、VEXASまたはVEXAS関連症状の治療のために使用される。

【００２６】

IL-18阻害物質、特に本発明のIL-18BP（その任意の機能的等価物もしくは機能的部分を含む）、または前記IL-18阻害物質、特に本発明のIL-18BP（その任意の機能的等価物もしくは機能的部分を含む）を含む組成物は、VEXASまたはVEXAS関連症状の治療のために使用される。

【００２７】

本発明のIL-18阻害物質、特に本明細書で定義される本発明のIL-18BP（その任意の機能的等価物もしくは機能的部分を含む）、または本発明のIL-18阻害物質、特に本明細書で定義される本発明のIL-18BP（その任意の機能的等価物もしくは機能的部分を含む）を含む組成物による、前述の態様のいずれか1つに記載のVEXASまたはVEXAS関連症状の治療は、VEXASに関連する症状の予防、抑止、緩和または逆転（回復）を含む。

【００２８】

別の特定の態様において、本発明のIL-18阻害物質、特にIL-18BP（その任意の機能的等価物もしくは機能的部分を含む）、または本発明のIL-18阻害物質、特にIL-18BP（その任意の機能的等価物もしくは機能的部分を含む）を含む組成物は、少なくとも、治療を受けた対象が治療応答、特にVEXASに関連する症状の少なくとも1つの緩和、を示すまで、治療対象に投与される。

【００２９】

様々なさらなる態様において、本発明は、前述の態様のいずれか1つに記載の使用のための、本発明のIL-18阻害物質、特に本明細書で定義される本発明のIL-18BP、または本発明のIL-18阻害物質、特に本明細書で定義される本発明のIL-18BPを含む組成物に関し、ここで、

・ VEXASまたはVEXAS関連症状を患っている未治療の対象と比較して、IFN-γ、IL-13またはIL-17Aの発現増加が修正され、特に抑制され；かつ/または

・ IL-18BPによる遊離IL-18の結合が、組織および循環中の過剰な遊離IL-18を捕捉して中和することにより、IL-18/IL-18BPの不均衡を補正し；かつ/または

・ IL-18の結合が制限または抑制され、特に遊離IL-18のIL-18レセプター（IL-18R）への結合、とりわけ遊離IL-18のIL-18Rαへの結合が制限または抑制され；かつ/または

・ IL-18BPが、IL-18のIL-18レセプターへの結合、特にIL-18Rαへの結合を、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%減少させ；かつ/または

・ IL-18BPが、IL-18レセプター（IL-18R）へのIL-18結合、特にIL-18Rαへの遊離IL-18結合を制限または妨害することにより、遊離IL-18を中和する。

【００３０】

一態様において、IL-18阻害物質は、本明細書で提供される態様のいずれか1つの使用のために提供され、ここで、対象は、フェリチン（FERR）の異常なレベル、特に400ng/mL超、好ましくは1000ng/mL超、1500ng/mL超、2000ng/mL超、2500ng/mL超、3000ng/mL超、または3500ng/mL超のFERRレベルと診断されている。

【００３１】

一態様において、本発明は、前述の態様のいずれか1つに記載の使用のための、本発明のIL-18阻害物質、特にIL-18BP（その任意の機能的等価物もしくは機能的部分を含む）、または本発明のIL-18阻害物質、特にIL-18BP（その任意の機能的等価物もしくは機能的部分を含む）を含む組成物に関し、ここで、体液中および/または体組織中の遊離IL-18のレベルは、2.7pg/ml以上、特に約8pg/ml超であると確認されている。

【００３２】

本発明の特定の態様において、体液中および/または体組織中の遊離IL-18のレベルは、定量限界を超えている（＞8pg/ml）。

【００３３】

本発明の別の特定の態様において、体液中および/または体組織中の遊離IL-18のレベルは、検出限界を超えている（＞2.7pg/ml）。

【００３４】

さらに別の特定の態様において、体液中および/または体組織中の総IL-18のレベルは異常であり、特に約250pg/ml超、特に約1000pg/ml超、とりわけ約3000pg/ml超である。

【００３５】

体液中および/または体組織中の遊離IL-18の測定は、体液中および/または体組織中の遊離IL-18のレベルを生体サンプル中またはインサイチューで定量化するためのアッセイを用いることによって達成することができ、このアッセイは、以下の段階：

(a) 遊離IL-18を含むことが疑われる体液および/または体組織もしくは体部分もしくは体領域のサンプルを、遊離IL-18に特異的に結合するが複合体の状態で結合されたIL-18には結合せずかつ遊離IL-18の捕捉分子として機能するIL-18BPまたは抗体と接触させる段階；

(b) IL-18BPまたは抗体を遊離IL-18に結合させる段階；

(c) IL-18のIL-18BPまたは抗体への結合を検出し、遊離IL-18の量をサンプル中またはインサイチューで決定する段階

を含む。

【００３６】

一態様において、本発明は、前記サンプルが、気管支肺胞洗浄液（BALF）循環液、分泌液、生検材料、およびホモジナイズされた組織、特に、血清、尿、涙、唾液、胆汁、汗、呼気もしくは呼息、痰、気管支肺胞液、皮脂、細胞、腺、粘膜、骨髄、または組織分泌物からなる群より選択される、前述の態様のいずれか1つに記載の方法に関する。

【００３７】

本明細書で様々な態様に記載される方法に従ってサンプル中の遊離IL-18の有無を確認するために、当業者に知られたイムノアッセイフォーマットはどれも使用することができ

、例えば、検出用の二次試薬を用いる間接検出法を利用するアッセイフォーマットなどが使用される。特に、ELISAならびに免疫沈降および凝集アッセイが使用される。これらのアッセイの詳細な説明は、例えば、Harlow and Lane, Antibodies： A Laboratory Manual (Cold Spring Harbor Laboratory, New York 1988) 555-612；Maertens and StuyverのWO96/13590；Zrein et al. (1998) およびWO96/29605に記載されている。

【００３８】

サンプルは、希釈されていないまたは希釈された生物学的液体であり得、例えば、血清、尿、涙、唾液、胆汁、汗、呼気または呼息、痰、気管支肺胞液、皮脂、細胞、腺、粘膜または組織分泌物、生検材料、ホモジナイズされた組織などであるが、これらに限定されない。

【００３９】

インサイチュー診断では、IL-18BPもしくは抗体またはその活性および機能的部分は、IL-18BPまたは抗体と遊離IL-18との特異的結合が起こり得るように、例えば、静脈内、鼻腔内、腹腔内、脳内、動脈内注射などの当技術分野で公知の方法により、診断を受ける生物に投与され得る。抗体/抗原複合体は、抗体またはその機能的断片に結合された標識を介して、または当技術分野で公知の他の検出方法によって簡便に検出することができる。

【００４０】

本発明の別の局面において、本明細書に記載される遊離IL-18の検出は、イムノアッセイの手法により達成することができる。イムノアッセイは、典型的には、試験サンプルを、遊離IL-18に特異的に結合する、本明細書で様々な態様に記載されるIL-18BPまたは抗体と接触させる段階、およびサンプル中のIL-18BP/遊離IL-18複合体または抗体/遊離IL-18複合体の存在を検出する段階を含む。イムノアッセイ法は、例えば、競合的または非競合的な酵素ベースのイムノアッセイ、酵素結合免疫吸着アッセイ（ELISA）、ラジオイムノアッセイ（RIA）、ウェスタンブロットなど、当業者に公知の多種多様なイムノアッセイ法から選択され得る。さらに、IL-18BPまたは抗体をガラスビーズやプレートなどの支持体上に配置して、試験サンプルと反応させるか、または他の方法で接触させる、アレイなどの、マルチプレックスアッセイを使用することもできる。

【００４１】

これらのアッセイで使用される抗体は、モノクローナルでもポリクローナルでもよく、IgG、IgM、IgA、IgD、IgEなど、どのタイプの抗体であってもよい。抗体は、ラット、マウス、ウサギなどの動物を免疫化することによって、生産することができる。免疫化に使用される抗原は、サンプルから分離することも、組換えタンパク質技術によって合成することもできる。抗体を生産する方法および抗体ベースのアッセイを実施する方法は、当業者によく知られており、例えば、Harlow & LaneによるAntibodies： A Laboratory Manual (1988); Immunoassays： A Practical Approach, Oxford University Press, Gosling, J.P. (ed.) (2001) および/または定期的に更新されるCurrent Protocols in Molecular Biology (Ausubel et al.) に詳しく記載されている。

【００４２】

IL-18BPまたは抗体もしくは抗体断片の様々な化学的または生化学的誘導体は、公知の方法を用いて作製することができる。イムノコンジュゲート（immunoconjugate）として診断上有用な誘導体の1つのタイプは、検出可能な標識を結合させた、IL-18BPまたは抗体分子もしくはその抗原結合断片を含む。しかしながら、多くの態様では、IL-18BPまたは抗体は、標識されていないが、アッセイの過程で、別の標識された分子に結合するか、または結合されることによって、間接的に標識されるようになる。本発明は、IL-18BPまたは抗体分子と標識とを含む分子複合体を包含する。

【００４３】

検出可能な物質の例には、各種の酵素、補欠分子族（prosthetic group）、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。

【００４４】
適切な酵素の例としては、西洋ワサビペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ、β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挙げられ；適切な補欠分子族複合体の例としては、ストレプトアビジン/ビオチンおよびアビジン/ビオチンが挙げられ；適切な蛍光物質の例としては、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、ジクロロトリアジニルアミンフルオレセイン、ダンシルクロリド、フィコエリスリン、Alexa Fluor 647、Alexa Fluor 680、$DilC_{19}(3)$、ローダミンレッド-X、Alexa Fluor 660、Alexa Fluor 546、テキサスレッド、YOYO-1 + DNA、テトラメチルローダミン、Alexa Fluor 594、BODIPY FL、Alexa Fluor 488、フルオレセイン、BODIPY TR、BODIPY TMR、カルボキシSNARF-1、FM 1-43、Fura-2、Indo-1、カスケードブルー、NBD、DAPI、Alexa Fluor 350、アミノメチルクマリン、ルシファーイエロー、ヨウ化プロピジウム、またはダンシルアミドが挙げられ；発光物質の例としては、ルミノールが挙げられ；生物発光物質の例としては、緑色蛍光タンパク質、改変緑色蛍光タンパク質、ルシフェラーゼ、ルシフェリン、およびエクオリンが挙げられ；適切な放射性物質の例としては、^{125}I、^{131}I、^{35}Sまたは^{3}Hが挙げられる。

【００４５】
イムノアッセイは、典型的には、生物学的液体、組織抽出物、新鮮に採取された細胞、または細胞の溶解物などの、サンプルを、検出可能に標識されたIL-18BPもしくは抗体またはそのペプチド断片の存在下でインキュベートする段階、および当技術分野でよく知られた多数の技術のいずれかによって、結合したIL-18BPまたは抗体を検出する段階を含む。IL-18BPまたは抗体を用いて遊離IL-18のレベルを測定する1つの方法は、酵素イムノアッセイ（EIA）、例えば、酵素結合免疫吸着アッセイ（ELISA）によるものである（Voller, A. et al., J. Clin. Pathol. 31:507-520 (1978); Butler, J.E., Meth. Enzymol. 73:482-523 (1981); Maggio, E. (ed.), Enzyme Immunoassay, CRC Press, Boca Raton, FL, 1980）。IL-18BPもしくは抗体に、またはIL-18BPもしくは抗体の結合パートナーに結合された酵素は、後で適切な基質にさらされると、例えば分光光度計または蛍光測定手段によって、検出できる化学部分を生成するような方法で、その基質と反応する。

【００４６】
本発明の特定の態様において、上記のいずれかのフォーマットで、特にELISAフォーマットで使用されるIL-18BPは、IL-18BPアイソフォームa、b、c、もしくはd、またはその機能的等価物もしくは機能的誘導体、またはその機能的断片であり、特にアイソフォームa、特にアイソフォームc、またはその誘導体であり、特にSEQ ID NO: 2、ならびにSEQ ID NO: 3、4、および5に示されるアイソフォームa、b、c、またはdであるが、とりわけ、SEQ ID NO: 2に示されるIL-18BPのアイソフォームaまたはSEQ ID NO: 4に示されるアイソフォームcである。

【００４７】
また、上記のアイソフォームの混合物も本発明の組成物中で使用され得るが、特にアイソフォームaとアイソフォームcの混合物が使用される。

【００４８】
生体サンプルは、ニトロセルロースなどの固相支持体もしくは担体、または細胞、細胞粒子もしくは可溶性タンパク質を固定化できる他の固体支持体と接触させて、支持体上に固定化することができる。その支持体は次に、適切な緩衝液で洗浄した後、検出可能に標識されたIL-18BPまたは抗体で処理され得る。その後、固相支持体を緩衝液で再度洗浄して、未結合のIL-18BPまたは抗体を除去する。固体支持体上に結合された標識の量は、従来の手段で検出することができる。このような技術のよく知られた例は、ウェスタンブロッティングである。

【００４９】
様々な態様において、本発明は、本明細書に記載されるような本発明による標識された

IL-18BPまたは標識された抗体を含む組成物を提供する。

【００５０】

さらに別の態様において、本発明は、前述の態様のいずれか1つに定義されるVEXASまたはVEXAS関連症状を治療するための方法に関し、この方法は、以下の段階を含む：

a. 第1の任意の段階において、本明細書で様々な態様に記載される本発明による方法を用いて、前記対象の体液中および/または体組織中の遊離IL-18の量を決定する段階；

b. 前述の態様のいずれか1つに定義されるVEXASまたはVEXAS関連症状を患っておりかつ体液中および/または体組織中の遊離IL-18の異常なレベルを有する対象に、治療上または予防上有効な量の、前述の態様のいずれか1つに定義されるIL-18阻害物質または該IL-18阻害物質を含む組成物を、特に全身、鼻腔内、頬側、経口、経粘膜、気管内、静脈内、皮下、尿路内、膣内、舌下、気管支内、肺内、経皮、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であって、遊離IL-18の異常なレベルが、健康な対照対象の体液中および/または体組織中の遊離IL-18のレベルを5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、または100%超上回る、段階。

【００５１】

特定の態様において、IL-18阻害物質は、本明細書で前述の態様に定義されるIL-18BPである。

【００５２】

本明細書で様々な態様に開示される本発明のIL-18阻害物質またはIL-18阻害物質を含む薬学的組成物は、本明細書で前述の態様のいずれかに定義されるVEXASまたはVEXAS関連症状を患っている対象に、適切な剤形および投与単位ならびに投与間隔で投与される。

【００５３】

特定の態様において、本明細書で定義される本発明のIL-18阻害物質、特にIL-18BP（その任意の機能的等価物または機能的部分を含む）は、無菌の注射液と、さらに塩化ナトリウムおよび/または水酸化ナトリウムおよび/またはリン酸ナトリウム緩衝液とを、特に0.01M～0.1M、特に0.01M～0.05M、とりわけ0.01Mの濃度で含む、薬学的組成物として製剤化される。

【００５４】

特に、本発明の前記組成物は、塩化ナトリウム、水酸化ナトリウムおよびリン酸ナトリウム緩衝液を0.01Mの濃度で含む。

【００５５】

本発明のIL-18阻害物質、特にIL-18BP（その任意の機能的等価物もしくは機能的部分を含む）、または本発明のIL-18阻害物質、特にIL-18BP（その任意の機能的等価物もしくは機能的部分を含む）を含む組成物は、その必要がある患者に、単回用量もしくは投与単位/日で、複数回用量もしくは投与単位/日で、複数回用量もしくは投与単位/週で、または複数回用量もしくは投与単位/月で投与することができる。単回の用量または投与単位を数回の用量または投与単位に分割して、数時間または丸1日かけて治療対象に投与することもできる。

【００５６】

一態様において、本発明のIL-18阻害物質、特にIL-18BP（その任意の機能的等価物もしくは機能的部分を含む）、または本発明のIL-18阻害物質、特にIL-18BP（その任意の機能的等価物もしくは機能的部分を含む）を含む組成物は、1週間当たり1用量、1週間当たり2用量、1週間当たりに3用量、1週間当たり4用量、1週間当たり5用量、1週間当たり6用量、特に1週間当たり7用量で投与される。

【００５７】

別の態様において、本発明のIL-18阻害物質、特にIL-18BP（その任意の機能的等価物もしくは機能的部分を含む）、または本発明のIL-18阻害物質、特にIL-18BP（その任意の機能的等価物もしくは機能的部分を含む）を含む組成物は、24時間～48時間ごとに投与される。

【００５８】
さらに別の態様において、本発明のIL-18阻害物質、特にIL-18BP（その任意の機能的等価物もしくは機能的部分を含む）、または本発明のIL-18阻害物質、特にIL-18BP（その任意の機能的等価物もしくは機能的部分を含む）を含む組成物は、1日おきに、週3回または4回投与される。
【００５９】
一態様において、本発明による組成物は、皮下（s.c.）注射により投与される。特に、s.c.注射の部位は交互に入れ替わり、とりわけ注射部位は大腿部の外側および前腹壁の様々な四分円（quadrant）となる。本発明の組成物の単回投与量を構成する個別の注射は、特に、同じ体領域内に投与されるが、全く同じ注射部位には投与されない。
【００６０】
一態様において、該組成物は投与前に室温、特に18～25℃に戻される。
【００６１】
特定の態様において、本発明の組成物、特に前述の態様のいずれか1つに記載の使用のための組成物の単回用量は、IL-18BP 10mg～600mgを含む。
【００６２】
特に、単回用量はIL-18BP 10mg～20mg、20mg～40mg、40mg～80mg、80mg～160mg、160mg～320mgまたは320mg～600mgを含む。
【００６３】
本発明の様々な態様において、単回用量は、IL-18阻害物質0.5mg/kg体重～IL-18阻害物質10mg/kg体重、特にIL-18阻害物質1mg/kg体重～IL-18阻害物質8mg/kg体重、特にIL-18阻害物質1.5mg/kg体重～IL-18阻害物質6mg/kg体重、特にIL-18阻害物質2mg/kg体重～IL-18阻害物質4mg/kg体重を含む。
【００６４】
本発明の特定の態様において、単回用量は、IL-18BP 2mg/kg体重～IL-18BP 3mg/kg体重、特にIL-18BP 2mg/kg体重を含む。
【００６５】
特定の態様において、本発明のIL-18阻害物質、特にIL-18BP（その任意の機能的等価物もしくは機能的部分を含む）、または本発明のIL-18阻害物質、特にIL-18BP（その任意の機能的等価物もしくは機能的部分を含む）を含む組成物は、IL-18阻害物質0.5mg/kg体重～IL-18阻害物質5mg/kg体重の用量で24時間または48時間ごとに投与され、特に、IL-18阻害物質2mg/kg体重の単回用量が48時間ごとに投与される。
【００６６】
別の特定の態様において、IL-18の炎症誘発活性を遮断する能力を保持する、ヒトIL-18BP（rhIL-18 BP）（その任意の機能的等価物もしくは機能的部分を含む）、または組換えヒトIL-18BP（rhIL-18 BP）（その任意の機能的等価物もしくは機能的部分を含む）を含む組成物は、本明細書で様々な態様に記載されるVEXASまたはVEXAS関連症状の治療に使用され；ここで、組換えヒトIL-18BP（rhIL-18 BP）または組換えヒトIL-18BP（rhIL-18 BP）を含む組成物は、2mg/kg体重の単回用量で1日おきに、例えば3週間にわたって、投与される。
【００６７】
さらに別の特定の態様において、IL-18の炎症誘発活性を遮断する能力を保持するその任意の機能的等価物または機能的部分を含む、組換えヒトIL-18BP（rhIL-18 BP）または組換えヒトIL-18BP（rhIL-18 BP）を含む組成物は、VEXASまたはVEXAS関連症状を患っており、かつ健康な対照対象のレベルの2～3倍高い遊離IL-18のレベルを有するヒト患者において、VEXASまたはVEXAS関連症状の治療に使用され；ここで、組換えヒトIL-18BP（rhIL-18 BP）または組換えヒトIL-18BP（rhIL-18 BP）を含む組成物は、該患者に、2mg/kg体重の単回用量で1日おきに、週3回または4回、例えば3週間にわたって、投与される。
【００６８】

本発明の組成物は、意図される使用および適用に応じて、追加の医用薬剤、製薬上の物質、担体、緩衝剤、分散剤、希釈剤、共治療薬（co-therapeutic agent）、例えば、抗炎症薬、気管支拡張薬、抗ヒスタミン薬、充血除去薬、鎮咳薬、抗ウイルス薬および/または免疫抑制薬、などを含むことができる。

【００６９】

本発明の一態様において、本明細書で様々な態様に開示される、本発明のIL-18阻害物質または本発明のIL-18阻害物質を含む薬学的組成物は、予防的に投与される。

【００７０】

本発明の別の態様において、本明細書で様々な態様に開示される、本発明のIL-18阻害物質または本発明のIL-18阻害物質を含む薬学的組成物は、治療的に投与される。

【００７１】

一態様において、本発明のIL-18阻害物質、特にIL-18BP（その任意の機能的等価物もしくは機能的部分を含む）、または本発明のIL-18阻害物質、特にIL-18BP（その任意の機能的等価物もしくは機能的部分を含む）を含む組成物は、共薬物治療（co-medication）において使用される。共薬物治療は、付随的または個別的のいずれかで、1つまたは複数のVEXAS関連症状を治療または予防する公知の医薬を含み得る。症状には、発熱、疲労、体重減少、リンパ節腫脹、関節痛/関節炎、皮膚結節性病変などが含まれるが、これらに限定されない。臨床検査で観察される症状は、貧血、好中球減少、血小板減少、および/またはCRPやフェリチンなどの血液マーカーの上昇であり得る。骨髄系細胞の空胞化もまた、VEXASの特徴的な兆候である。骨髄では血球貪食が頻繁に観察され、さらに骨髄線維症の兆候が現れることもある。再発性皮膚発疹および対称性多発性関節炎も、徴候/兆候として知られている。炎症マーカーは通常、少なくともこの疾患の活動期に、すなわち症状が観察される時期に、上昇する。したがって、上記の症状のうちの1つまたは複数に効果があることが知られている医薬は、VEXASまたはVEXAS関連症状の共薬物治療として想定される。このような薬物治療は、コルチコステロイド、トシリズマブおよび/またはアナキンラ、シクロスポリン、JAK阻害物質、リツキシマブ、シルツキシマブ、シロリムス、メトトレキサートを、それぞれ単独の共薬物治療としてまたは組み合わせて、含むことができる。

【００７２】

本発明の一態様において、本明細書で様々な態様に開示される、本発明のIL-18阻害物質または本発明のIL-18阻害物質を含む薬学的組成物は、本明細書で前述の態様のいずれかに定義されるVEXASまたはVEXAS関連症状を患っている対象に、全身、鼻腔内、眼内、硝子体内、点眼、頬側、経口、経粘膜、気管内、静脈内、皮下、尿路内、直腸内、膣内、舌下、気管支内、肺内、経皮または筋肉内投与によって投与される。

【００７３】

本明細書で様々な態様に開示される、本発明のIL-18阻害物質またはIL-18阻害物質を含む薬学的組成物は、経粘膜投与のための、例えば、鼻腔内、頬側、経口腔粘膜、気管内、尿路内、膣内、舌下、気管支内、肺内および/または経皮投与のための、液体、液体スプレー、ミクロスフェア、半固体、ゲル、または粉末として提供され得る。さらに、該組成物は、頬側、経口腔粘膜および/または舌下投与のための固体剤形であり得る。鼻腔内、頬側、経口腔粘膜、尿路内、膣内、経粘膜および舌下投与は、体温で口腔内の本明細書に記載の組成物の崩壊をもたらし、場合によっては、口腔の体組織に付着させる可能性がある。加えて、本明細書に開示される組成物は、1つまたは複数の賦形剤、希釈剤、結合剤、滑沢剤、流動促進剤、崩壊剤、脱感作剤、乳化剤、粘膜接着剤、可溶化剤、懸濁化剤、粘度調整剤、イオン性等張化剤、緩衝剤、担体、界面活性剤、香料、またはこれらの混合物をさらに含み得る。

【００７４】

本発明の特定の局面において、IL-18阻害物質またはIL-18阻害物質を含む薬学的組成物は、非経口投与用の、または静脈内投与用の溶液剤、懸濁液剤、エマルション剤として、錠剤、丸剤、生体接着パッチ剤、液滴剤、スポンジ剤、フィルム剤、ロゼンジ剤、ハー

ドキャンディ、ウエハー、スフェア、ロリポップ、ディスク形状、座剤またはスプレー剤として製剤化される。

【００７５】

経粘膜投与は、粘膜への血管供給が豊富で、表皮には角質層がないため、一般的に速やかである。このような薬物輸送は通常、血中濃度の急激な上昇をもたらし、また、腸肝循環と胃酸による即時破壊または腸管壁の部分的な初回通過効果と肝代謝を同様に回避する。顕著な薬物吸収が起こるためには、通常、薬物が粘膜表面に長時間さらされる必要がある。

【００７６】

経粘膜経路はまた、これらの経路が比較的速い吸収と治療効果の発現を提供できるという点で、経口経路よりも効果的であり得る。さらに、錠剤、カプセル剤、またはその他の経口固形剤を飲み込むことが困難である患者、または病気のため腸管吸収が損なわれている患者の治療に使用するには、経粘膜経路が好適であり得る。したがって、IL-18阻害物質、特にIL-18BP、または、IL-18阻害物質、特にIL-18BPと薬学的に許容される担体および/もしくは賦形剤とを含む薬学的組成物の経粘膜投与には、多くの利点がある。

【００７７】

鼻腔内または頬側のどちらの経路でも、薬物の吸収は遅れたり、長引いたりすることがあるが、静脈内ボーラスを投与した場合とほぼ同じくらい迅速に取り込まれることもある。豊富な血液供給の高い透過性のため、舌下経路は迅速な作用発現をもたらす可能がある。

【００７８】

鼻腔内投与用の組成物は、その形態に応じて適切な方法で投与することができる。ミクロスフェアまたは粉末を含む組成物は、経鼻吹送デバイスを用いて投与し得る。こうしたデバイスの例は当業者によく知られており、Fisons Lomudal Systemのような市販の粉末用システムが含まれる。吹送器（insufflator）は、乾燥粉末またはミクロスフェアの微細なクラウド（cloud）を発生させる。吹送器は、実質的に一定量の組成物の投与を確実にする機構を備えていることが好ましい。粉末またはミクロスフェアは、粉末またはミクロスフェア用のボトルまたは容器を備えた吹送器を用いて直接使用できる。あるいは、粉末またはミクロスフェアは、ゼラチンカプセルなどのカプセルに、または経鼻投与に適した他の単回投与デバイスに充填することもできる。吹送器は、カプセルまたは他のデバイスを壊して開ける機構を有することが好ましい。さらに、該組成物は、例えば、複数のタイプのミクロスフェアまたは粉末を提供することによって、活性成分の初期の迅速放出と、その後の活性成分の持続放出を提供することができる。さらに、組成物を鼻腔に投与するのに適した代替方法は、当業者によく知られている。適切であれば、どのような方法を使用してもよい。好適な方法のより詳細な説明については、EP2112923、EP1635783、EP1648406、EP2112923を参照されたい（これらの全内容は参照により本明細書に組み入れられる）。

【００７９】

本発明の一態様において、本明細書で様々な態様に開示される、本発明のIL-18阻害物質またはIL-18阻害物質を含む薬学的組成物はさらに、鼻腔内に、すなわち吸入によって投与することができ、そのため鼻腔内投与に適した形態に、すなわちエアロゾル、乾燥粉末製剤または液体調製物として、製剤化することができる。

【００８０】

適切な薬学的担体、賦形剤、および/または希釈剤の例は、当技術分野で周知であり、ガム、デンプン（例：トウモロコシデンプン、アルファ化デンプン）、糖（例：ラクトース、マンニトール、スクロース、デキストロース）、セルロース系材料（例：微結晶セルロース）、アクリレート（例：ポリメチルアクリレート）、炭酸カルシウム、酸化マグネシウム、タルク、またはこれらの混合物を含むが、これらに限定されない。

【００８１】

液体製剤用の薬学的に許容される担体は、水性または非水性の溶液、懸濁液、乾燥粉末

製剤、エマルションまたは油である。非水性溶媒の例は、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、およびオレイン酸エチルなどの注射用有機エステルである。油の例は、動物、植物、合成起源の油であり、例えば、ピーナッツ油、大豆油、オリーブ油、ヒマワリ油、魚の肝油、別のマリンオイル（marine oil）、または乳もしくは卵由来の脂質である。

【００８２】

本発明はまた、本明細書で様々な態様に開示される、本発明のIL-18阻害物質またはIL-18阻害物質を含む薬学的組成物を、乾燥粉剤、気体製剤または揮発性製剤として呼吸器から吸い込んで全身循環へ送ることによる経肺投与に関する。吸収は、製剤が肺胞に送り込まれるのと事実上同じくらい迅速であり；なぜなら、肺胞と血管上皮膜が相当に透過性であり、血流が豊富で、かつ吸着のための非常に大きい表面があるからである。例えば、エアロゾルは、加圧充填された噴霧式定量吸入器（metered-dose inhaler：MDI）から送り込むことができる。

【００８３】

本明細書で様々な態様に開示される、本発明のIL-18阻害物質またはIL-18阻害物質を含む薬学的組成物は、一般的に、所定の吸入手段および標準的な薬学プラクティスを考慮して選択された適切な薬学的賦形剤、希釈剤または担体との混合物として投与され得る。

【００８４】

本発明の別の態様において、IL-18阻害物質の製剤、特にIL-18BPの製剤、またはIL-18阻害物質、特にIL-18BPを含む薬学的組成物の製剤は、乾燥粉末であり、必要に応じて、少なくとも1種の薬学的に許容される粒状担体を含んでもよい；該担体は、薬学的に許容される担体として知られる1つまたは複数の材料であり、好ましくは、乾燥粉末吸入組成物中の担体として知られる材料、例えば、単糖類、二糖類、多糖類などの糖類、およびアラビノース、グルコース、フルクトース、リボース、マンノース、スクロース、トレハロース、ラクトース、マルトース、デンプン、デキストラン、マンニトールまたはソルビトールなどの糖アルコールから選択される。特に好ましい担体はラクトース、例えばラクトース一水和物または無水ラクトースである。乾燥粉末は、単回用量または複数回用量の乾燥粉末吸入デバイスで使用するために、例えばゼラチンもしくはプラスチック製のカプセル内に、またはブリスター（例えばアルミニウムまたはプラスチック製）内に単位用量として、好ましくは、カプセルあたりの粉末の総重量が5mg～50mgになる量で担体と共に投与単位で、封入することができる。あるいは、乾燥粉末は、送り込むのに適合した複数回用量乾燥粉末吸入（multi-dose dry powder inhalation：MDDPI）デバイスのリザーバー内に収容されてもよい。

【００８５】

任意のその他の治療上有効な投与経路、例えば上皮もしくは内皮組織からの吸収、を使用することができ、または遺伝子治療により、活性作用物質をコードするDNA分子を（例えば発現ベクターを介して）患者に投与し、これにより活性作用物質をインビボで発現および分泌させることができる。

【００８６】

本明細書で様々な態様に開示される、本発明のIL-18阻害物質またはIL-18阻害物質を含む薬学的組成物は、本明細書で様々な態様に記載されるVEXASまたはVEXAS関連症状を治療するために、ヒトおよび動物（例えば、鳥類、非ヒト霊長類、イヌ、ネコ、ブタ、ヤギ、ヒツジ、ウシ、ウマ、マウス、ラット、ウサギなど）を治療するための人間医学および獣医学において使用することができる。

【００８７】

特定の態様において、本発明は、本明細書で様々な態様に記載されるVEXASまたはVEXAS関連症状の治療における使用のための、本明細書で様々な態様に開示される本発明のIL-18阻害物質またはIL-18阻害物質を含む薬学的組成物を提供し、ここで、対象は哺乳類であり、特に対象はヒトである。

【００８８】

別の特定の態様において、本明細書で様々な態様に開示される本発明の薬学的組成物は、治療に有効な量で、少なくとも第2の炎症誘発性サイトカイン阻害物質の適切な用量と共に投与される。特に、該阻害物質は、IL-1、IL-6、IL-13、IL-17A、IFN-γまたはTNFαに特異的である。

【００８９】

水性担体には、水、アルコール性/水性の溶液、エマルション、または懸濁液、例えば、生理食塩水およびリン酸緩衝生理食塩水などの緩衝化媒体、水、油/水エマルションなどのエマルション、各種湿潤剤、無菌液などが含まれる。このような担体を含む組成物は、よく知られた従来の方法によって製剤化され得る。適切な担体には、本発明の生物学的に活性な化合物と組み合わせた場合に、その化合物が生物学的活性を保持する、あらゆる材料が含まれる。

【００９０】

当技術分野では、皮膚のバリア特性を化学的に改変することによって、特定の作用物質の浸透を可能にし、送達される作用物質の有効性を高め、送達時間を短縮し、送達される投与量を減らし、様々な送達方法による副作用を軽減し、患者の反応を減らすなどの努力がなされている。

【００９１】

この点に関して、薬物に対する皮膚表面の透過性を高めるために浸透促進剤が使用されており、これらは、多くの場合、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）やジメチルアセトアミドなどのプロトン受容性溶媒である。研究されて、有効であると報告されている他の浸透促進剤としては、とりわけ、2-ピロリジン、N,N-ジエチル-m-トルアミド（ディート（Ｄｅｅｔ））、1-ドデカル-アザシクロヘプタン-2-オン、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジン、チオグリコール酸カルシウム、ヘキサノール、脂肪酸およびエステル、ピロリドン誘導体、1,3-ジオキサンおよび1,3-ジオキソランの誘導体、1-N-ドデシル-2-ピロリドン-5-カルボン酸、2-ペンチル-2-オキソ-ピロリジン酢酸、2-ドデシル-2-オキソ-1-ピロリジン酢酸、1-アザシクロヘプタン-2-オン-2-ドデシル酢酸、ならびに1,3-ジオキサンの誘導体を含むアミノアルコール誘導体が挙げられる。

【００９２】

経粘膜投与用の調製物には、無菌の水性または非水性の溶液剤、懸濁液剤、乾燥粉末製剤、およびエマルション剤が含まれる。非水性溶媒の例は、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油などの植物油、およびオレイン酸エチルなどの注射用有機エステルである。水性担体には、水、アルコール性/水性の溶液、エマルション、懸濁液、例えば、生理食塩水および緩衝化媒体が含まれる。経粘膜ビヒクルには、塩化ナトリウム溶液、リンゲル液ブドウ糖、ブドウ糖と塩化ナトリウム、乳酸リンゲル液、または不揮発性油が含まれる。防腐剤とその他の添加剤、例えば、抗菌剤、抗酸化剤、キレート剤、不活性ガスなども存在し得る。さらに、本発明の薬学的組成物は、好ましくはヒト起源の、例えば血清アルブミンまたは免疫グロブリンのような、タンパク質性担体を含んでもよい。

【００９３】

本明細書で様々な態様に開示される、本発明のIL-18阻害物質またはIL-18阻害物質を含む薬学的組成物は、体表面に局所的に投与することができ、そのため局所投与に適した形態に製剤化され得る。適切な局所製剤には、ゲル剤、軟膏剤、クリーム剤、ローション剤、液滴剤などが含まれる。局所投与のために、本明細書で様々な態様に開示される本発明の薬学的組成物は、薬学的担体を用いてまたは用いないで、生理学的に許容される希釈剤中の溶液、懸濁液、またはエマルションとして調製され、適用される。

【００９４】

本明細書で様々な態様に開示される、本発明のIL-18阻害物質またはIL-18阻害物質を含む薬学的組成物はまた、制御放出組成物、すなわち、活性成分が投与後ある期間にわたって放出される組成物、として投与され得る。制御放出または持続放出組成物には、親油性デポ（例えば、脂肪酸、ワックス、油）中の製剤が含まれる。別の態様では、該組成物

は、即時放出組成物、すなわち、全ての活性成分が投与直後に放出される組成物である。

【００９５】

好適な製剤のさらなる例は、ＷＯ ２００６/０８５９８３に記載されており、その全内容は参照により本明細書に組み入れられる。例えば、本明細書で様々な態様に開示される、本発明のＩＬ-１８阻害物質またはＩＬ-１８阻害物質を含む薬学的組成物は、リポソーム製剤として提供され得る。リポソーム懸濁液剤を形成する技術は当技術分野でよく知られている。使用する脂質層は、どのような従来の組成のものでもよく、コレステロールを含んでも、コレステロールを含まなくてもよい。リポソームは、標準的な超音波処理およびホモジナイゼーション技術の使用を通して、サイズを縮小することができる。本明細書で様々な態様に開示される本発明の薬学的組成物を含有するリポソーム製剤は、凍結乾燥することで凍結乾燥品とすることができ、この凍結乾燥品は、水などの薬学的に許容される担体を用いて再構成して、リポソーム懸濁液を再生することができる。本明細書で様々な態様に開示される本発明の薬学的組成物は、適切な用量で対象に投与され得る。投与計画は主治医と臨床的要因によって決定されるだろう。医学分野ではよく知られるように、ある対象に対する投与量は、対象のサイズ、体表面積、年齢、投与される特定の化合物、性別、投与時間および投与経路、一般的な健康状態、同時に投与される他の薬物など、多くの要因に左右される。

【００９６】

さらに、本発明のＩＬ-１８阻害物質またはＩＬ-１８阻害物質を含む薬学的組成物は、その薬学的組成物の使用目的に応じて、さらなる生物学的に活性な物質を含み得ることが想定される。こうしたさらなる生物学的に活性な物質は、例えば、抗体、抗体断片、ホルモン、成長因子、酵素、結合分子、サイトカイン、ケモカイン、核酸分子および薬物であり得る。好ましい態様では、本発明の薬学的組成物は、長時間作用型βアドレナリン受容体作動薬（ＬＡＢＡ）、長時間作用型ムスカリン拮抗薬（ＬＡＭＡ）、ステロイド、コルチコステロイド、グルココルチコイドおよびグルココルチコイド作動薬、ホスホジエステラーゼ阻害薬、キナーゼ阻害薬、サイトカインおよびケモカイン阻害薬、抗生物質、拮抗薬またはプロテアーゼ阻害薬、抗ウイルス薬および/または抗炎症薬、またはこれらの組み合わせと共投与することができる。

【００９７】

本明細書で様々な態様に開示される、本発明のＩＬ-１８阻害物質またはＩＬ-１８阻害物質を含む薬学的組成物の投与量は、治療されるＶＥＸＡＳ関連症状、使用される特定の組成物、および他の臨床的要因、例えば、対象の体重、サイズおよび状態、体表面積、投与される特定の化合物または組成物、同時投与される他の薬物、および投与経路に依存するだろう。

【００９８】

本明細書で様々な態様に開示される、本発明のＩＬ-１８阻害物質またはＩＬ-１８阻害物質を含む薬学的組成物は、ＶＥＸＡＳ関連症状を治療するための他の生物学的活性物質および処置と組み合わせて投与することができる。他の生物学的活性物質は、混合物の形態で、本発明による組成物をすでに含む同じ組成物の一部であってもよく、ここで、本発明の組成物および他の生物学的活性物質は、同じ薬学的に許容される溶媒中および/もしくは担体中でまたはそれらと共に混合されるか、あるいは別個の組成物の一部として別々に提供されてもよく、これらの組成物は別々に、またはキット・オブ・パーツ（ｋｉｔ ｏｆ ｐａｒｔｓ）の形態で一緒に、提供され得る。

【００９９】

本明細書で様々な態様に開示される、本発明のＩＬ-１８阻害物質またはＩＬ-１８阻害物質を含む薬学的組成物は、１つの他の生物学的活性物質または複数の他の生物学的活性物質と同時に、断続的にまたは逐次的に投与され得る。例えば、本発明による組成物は、第１の追加の生物学的活性物質と同時に投与されてもよいし、該組成物の投与後または投与前に逐次的に投与されてもよい。複数の追加の生物学的活性物質と少なくとも１つの本発明による組成物が投与される適用スキームが選択される場合、その化合物または物質は、一部

分が同時に、一部分が逐次的に、様々な組み合わせで投与されてもよい。

【０１００】

したがって、本発明の別の目的は、本明細書で様々な態様に開示される本発明のIL-18阻害物質またはIL-18阻害物質を含む薬学的組成物と、任意で、治療または予防に有効な量の1つまたは複数のさらなる生物学的活性物質とを含む混合物、ならびに予防的および/または治療的処置のためにそのような混合物を使用する方法を提供することである。

【０１０１】

他の生物学的活性物質または化合物は、本発明による組成物と同じもしくは類似の作用機序によって、または関連のない作用機序によって、または複数の関連のあるおよび/もしくは関連のない作用機序によって、その生物学的効果を発揮することができる。

【０１０２】

一般に、他の生物学的活性化合物には、IFN-γ、IL-17A、IL-13、IL-1β、IL-6、IL-2、IL-4、IL-12、TNF-αに対して産生され、これらに結合する抗体が含まれる。特に、本発明による混合物は、本明細書に記載される本発明によるIL-18BP（IL-18BP）、またはIL-18BP（IL-18BP）と薬学的に許容される担体および/もしくは賦形剤とを含む薬学的組成物を含むことができる。

【０１０３】

本明細書で様々な態様に開示される本発明の薬学的組成物の適切な投与量は、対象の状態、年齢および種に応じて異なり、当業者によって容易に決定され得る。獣医学と人間医学の両方で採用される1日の総投与量は、好適には0.1～10mg/kgの範囲であろう。

【０１０４】

さらに、IL-18阻害物質、特にIL-18BPの機能的誘導体は、安定性、半減期、バイオアベイラビリティ、人体による忍容性、免疫原性などの、タンパク質の特性を改善するために、ポリマーにコンジュゲートすることができる。この目的を達成するには、IL-18BPを、例えば、ポリエチレングリコール（PEG）に連結させる。PEG化は、例えばWO 92/13095に記載される、公知の方法によって実施することができる。

【０１０５】

したがって、本発明の別の態様において、IL-18BPはPEG化されている。

【０１０６】

本発明のさらに別の態様において、IL-18BPは、免疫グロブリンの全部または一部、好ましくは免疫グロブリンの定常領域（Fc）に融合された、IL-18BPの全部または一部を含む融合タンパク質であり、この融合タンパク質は依然としてIL-18に結合することができる。より具体的には、免疫グロブリンはIgG1またはIgG2アイソタイプのものであり得る。

【０１０７】

本発明のさらなる態様において、IL-18BPはPEG化され、免疫グロブリンの全部または一部、好ましくは免疫グロブリンの定常領域（Fc）に融合され；この融合タンパク質は依然としてIL-18に結合することができる。より具体的には、免疫グロブリンはIgG1またはIgG2アイソタイプのものであり得る。

【０１０８】

当業者は、得られた融合タンパク質がIL-18BPの生物学的活性、特にIL-18への結合を保持することを理解するであろう。融合は直接的であっても、短いリンカーペプチドを介してもよく、このリンカーペプチドは、長さが1～3アミノ酸残基と短いこともあれば、例えば13アミノ酸残基の長さの、より長いこともある。該リンカーは、例えば、IL-18BP配列と免疫グロブリン配列との間に導入される、配列E-F-M（Glu-Phe-Met）のトリペプチド、またはGlu-Phe-Gly-Ala-Gly-Leu-Val-Leu-Gly-Gly-Gln-Phe-Metからなる13アミノ酸のリンカー配列であり得る。得られた融合タンパク質は、体液中の滞留時間（半減期）の延長、比活性の増加、発現レベルの増加、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。

【０１０９】

好ましくは、それは、例えばヒトIgG1のCH2およびCH3ドメインのような、重鎖領域に融合される。IL-18BPと免疫グロブリンの一部を含む特定の融合タンパク質の生成は、例えばWP99/09063の実施例11に記載されている。Ig分子の他のアイソフォーム、例えばIgG2もしくはIgG4アイソフォーム、またはIgMもしくはIgAのような他のIgクラスもまた、本発明による融合タンパク質の生成に適している。融合タンパク質は単量体でも多量体でもよく、ヘテロ多量体でもホモ多量体でもよい。

【０１１０】

定義

本出願の範囲内で使用される技術用語および表現は、以下に別途記載がない限り、一般に、関連する技術分野で通常それらに適用される意味を与えられるものとする。

【０１１１】

本明細書およびそこに記載された態様で使用される単数形「１つの（a）」、「１つの（an）」、および「その（the）」は、文脈上明らかに別段の定めがない限り、複数形の指示対象を含む。したがって、例えば、「化合物（a compound）」への言及には、1つまたは複数の化合物が含まれる。

【０１１２】

本明細書で使用される「治療」、「治療する」などの用語は、一般に、所望の薬理学的および/または生理学的効果を得ることを意味する。この効果は、疾患またはその症状を完全にもしくは部分的に予防するという点で予防的であり得、かつ/または疾患および/もしくは疾患に起因する有害作用を部分的にもしくは完全に治癒するという点では治療的であり得る。本明細書で使用される「治療」という用語は、対象における疾患のあらゆる治療をカバーしており、以下が含まれる：（a）疾患の素因をもつ可能性がある対象において、疾患、すなわち望ましくない免疫反応に関連する疾患、の発生を予防すること；（b）疾患を抑制する、すなわち、その進行を止めること；（c）疾患を緩和する、すなわち、疾患の退行を引き起こすこと；または（d）疾患の症状を逆転させる、すなわち、損傷した組織の回復をもたらすこと。

【０１１３】

本明細書で使用される「IL-18結合タンパク質（IL-18BP）」という表現は、全長タンパク質、ムテイン、断片、ペプチド、機能的誘導体、機能的断片、小部分、循環置換型誘導体、IL-18BPを含む融合タンパク質、アイソフォーム、またはその塩を含む。

【０１１４】

本明細書で使用される「遊離IL-18」という用語は、単量体形で、可溶性で、非複合型のインターロイキン-18タンパク質を意味する。

【０１１５】

「機能的」および「活性」という用語は、本明細書では同義的に使用され、改変型IL-18阻害物質、特に改変型IL-18BP、またはIL-18阻害物質の一部もしくは断片、特にIL-18BPの一部もしくは断片、またはIL-18阻害物質の等価物、特にIL-18BPの等価物であって、未改変型または全長IL-18阻害物質、特に未改変型または全長IL-18BPと同じまたは本質的に同じ生物学的、薬理学的および治療的特性を依然として有し/保持しており、したがって、未改変型または全長IL-18阻害物質、特に未改変型または全長IL-18BPと同様に、本明細書に開示される疾患および障害の治療のために本発明の範囲内で使用され得る、等価物を指す。特に、「機能的」とは、改変型の、部分的な、または等価なIL-18阻害物質、特に改変型の、部分的な、または等価なIL-18BPが、VEXASまたはVEXAS関連症状の治療において、未改変型または全長IL-18阻害物質、特に未改変型または全長IL-18BPのIL-18遮断活性を依然として保持しており、したがってIL-18の炎症誘発活性を遮断することができ、それゆえにVEXASまたはVEXAS関連症状の原因となる免疫病理学的カスケードを中断することができることを意味する。

【０１１６】

本発明の様々な態様において、用語「IL-18BP」は、ヒトIL-18BP、特に組換えヒトIL-18BP、特にIL-18BPのアイソフォームa、b、c、またはd、特にアイソフォームa、

特にアイソフォームc、特にSEQ ID NO: 2、ならびにSEQ ID NO: 3、4、および5に示されるアイソフォームa、b、c、またはdを指すが、とりわけ、SEQ ID NO: 2に示されるIL-18BPのアイソフォームa、またはSEQ ID NO: 4に示されるアイソフォームcを指す。

【０１１７】

「免疫グロブリン」は四量体分子である。天然に存在する免疫グロブリンでは、各四量体は同じ2対のポリペプチド鎖から構成され、各対は1本の「軽鎖」（約25kDa）と1本の「重鎖」（約50～70kDa）を有する。各鎖のアミノ末端部分には、主に抗原認識に関与する約100～110個またはそれ以上のアミノ酸の可変領域が含まれる。各鎖のカルボキシ末端部分は、主にエフェクター機能に関与する定常領域を定める。ヒト軽鎖は［κ］軽鎖と［λ］軽鎖に分類される。重鎖は、［μ］、［δ］、［γ］、［α］、または［ε］に分類され、それぞれ、抗体のアイソタイプをIgM、IgD、IgG、IgA、およびIgEとして定義する。軽鎖および重鎖において、可変領域と定常領域は約122個またはそれ以上のアミノ酸の「J」領域によって連結され、さらに、重鎖は約10個またはそれ以上のアミノ酸の「D」領域をも含む。一般的には、Fundamental Immunology Ch. 7 (Paul, W., ed., 2nd ed. Raven Press, N.Y. (1989)) を参照されたい（あらゆる目的のために、その全体が参照により組み入れられる）。各軽鎖/重鎖対の可変領域は抗体結合部位を形成し、その結果、インタクトな免疫グロブリンは2つの結合部位をもつようになる。

【０１１８】

免疫グロブリン鎖は、比較的保存されたフレームワーク領域（FR）が相補性決定領域またはCDRとも呼ばれる3つの超可変領域によって連結されている、同じ全体構造を示す。各対の2本の鎖からのCDRは、フレームワーク領域によって一列に並べられ、特定のエピトープへの結合を可能にする。N末端からC末端の方向に、軽鎖と重鎖は両方とも、ドメインFR1、CDR1、FR2、CDR.2、FR3、CDR3、およびFR4を含む。各ドメインへのアミノ酸の割り当ては、Kabat Sequences of Proteins of Immunological Interest（National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1987および1991)；またはChothia & Lesk J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987) の定義に従う。Kabatの相補性決定領域は、配列変動性（sequence variability）に基づいており、最もよく使われている。

【０１１９】

Chothiaは代わりに、構造ループの位置について言及している（Chothia and Lesk J. Mol. Biol.196:901-917 (1987); Chothia et al. Nature 342:878-883 (1989)）。

【０１２０】

各ドメインにアミノ酸を割り当てるための代替システムは、IMGTシステム（http://www.imgt.org/IMGTScientificChart/Nomenclature/IMGT-FRCDRdefinition.html)である。本明細書で使用される「抗体」という用語は、当技術分野で認識されている用語であり、既知の抗原に結合する分子または分子の活性断片、特に免疫グロブリン分子および免疫グロブリン分子の免疫学的に活性な部分、すなわち抗原と免疫特異的に結合する結合部位を含む分子を指すと理解される。本発明による免疫グロブリンは、免疫グロブリン分子の任意のタイプ（IgG、IgM、IgD、IgE、IgAおよびIgY）またはクラス（IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1およびIgA2）またはサブクラスのものであり得る。

【０１２１】

「抗体」という用語は、本発明の目的では、インタクトな免疫グロブリンまたは特異的結合についてインタクトな抗体と競合するその抗原結合部分を指す。特に、「抗体」は、本発明の範囲内で、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、キメラ抗体、一本鎖抗体、二重特異性または二重有効性抗体、サル化（simianized）抗体、ヒト抗体およびヒト化抗体を含むものとする。

【０１２２】
抗原結合部分の例としては、とりわけ、Fab、Fab'、F(ab')2、scFv、dAbおよびFv断片が挙げられ、Fab免疫グロブリン発現ライブラリーの産物、ならびに上記の抗体および断片のいずれかのエピトープ結合断片も含まれる。抗原結合部分のさらなる例には、相補性決定領域（CDR）断片、ダイアボディ、および特異的な抗原結合をポリペプチドに付与するのに十分である免疫グロブリンの少なくとも一部を含むポリペプチドが含まれる。
【０１２３】
このような活性断片は、当技術分野で公知の多くの技術によって本発明の抗体から誘導され得る。例えば、精製したモノクローナル抗体をペプシンなどの酵素で切断して、HPLCゲルろ過にかける。その後、Fab断片を含む適切なフラクションを回収し、膜ろ過などにより濃縮することができる。抗体の活性断片を単離するための一般的な技術のさらなる説明については、例えば、Khaw, B. A. et al. J. Nucl. Med. 23:1011-1019 (1982); Rousseaux et al. Methods Enzymology, 121:663-69, Academic Press, 1986を参照されたい。
【０１２４】
本発明における「患者」または「対象」は、交換可能に使用され、ヒトおよび他の動物、特に哺乳類、ならびに他の生物を含むことを意味する。したがって、本方法は人間と動物の両方の医学的用途に適用可能である。好ましい態様では、患者または対象は哺乳類であり、最も好ましい態様では、患者または対象はヒトである。
【０１２５】
「薬学的組成物」および「治療用組成物」という表現は、本明細書では、最も広い意味で交換可能に使用される。これらは、本発明の目的では、治療に有効な量の活性成分、すなわちIL-18BPと、任意で、薬学的に許容される担体または希釈剤のことを指すものとする。
【０１２６】
それは、ヒトまたは非ヒト動物における疾患または障害の治療的処置、コントロール、緩和、状態の改善、または予防に適した組成物を包含する。したがって、それは、ヒトまたは動物の医学分野で使用するための薬学的組成物を包含する。このような「治療用組成物」は、少なくとも1つのIL-18BP化合物またはその生理学的に許容される塩と、任意で担体または賦形剤とを含み、該塩と該担体および賦形剤は治療される標的生物によって容認される、という点で特徴づけられる。
【０１２７】
「治療に有効な量」とは、所与の状態および投与計画に対して治療効果をもたらす量を指す。特に、「治療に有効な量」とは、ヒトまたは非ヒト動物であり得る治療すべき対象の疾患を予防する、逆転する、症状を緩和もしくは改善する、または該対象の生存期間を延長するのに有効な量を意味する。治療に有効な量の決定は、当業者が備えている技能の範囲内である。特に、この場合、「治療または予防に有効な量」とは、ヒトまたは動物に投与したとき、該ヒトまたは動物に治療上または予防上の効果をもたらす、タンパク質もしくはペプチド、ムテイン、機能的誘導体、小部分、循環置換型誘導体、融合タンパク質、アイソフォーム、またはその塩、ならびに配合物または薬学的組成物の量を指す。この有効量は、ルーチンな手順に従って当業者が容易に決定し得る。本発明による化合物の治療有効量または投与量は、広い範囲内で変化する可能性があり、関連技術分野で知られた方法により決定できる。投与量は広範な限度内で様々であり、当然ながら、それぞれの特定のケースにおける個々の要件に合わせて調整する必要があるだろう。
【０１２８】
「経粘膜」投与という用語は、化合物がいずれかの身体部分の粘膜から吸収される様々な投与経路を指す。経粘膜投与には、すなわち、鼻腔内、頬側、経口腔粘膜、気管内、尿路内、直腸内、膣内、舌下、気管支内、肺内、および経皮投与が含まれるが、これらに限定されない。

【０１２９】
「薬学的に許容される」という定義は、活性成分の生物学的活性の有効性を妨げず、かつ投与される宿主に対して毒性がない、あらゆる担体、賦形剤、希釈剤、またはビヒクルを包含することを意味する。
【０１３０】
「融合タンパク質」という用語は、IL-18BP、もしくはウイルスIL-18BP、またはそのムテインもしくは断片を、例えば体液中での滞留時間が長い、別のタンパク質と融合させたポリペプチドを指す。こうして、IL-18BPまたはウイルスIL-18BPは、別のタンパク質、ポリペプチドなど、例えば免疫グロブリンまたはその断片、に融合させることができる。
【０１３１】
これらのアイソフォーム、ムテイン、融合タンパク質または機能的誘導体は、IL-18BPの生物学的活性、特にIL-18への結合を保持しており、本質的に、少なくともIL-18BPと同様の活性を有することが好ましい。理想的には、このようなタンパク質は、未改変型IL-18BPと比較して、さらに増加した生物学的活性を有する。好適な活性小部分（active fraction）は、IL-18BPの活性よりも優れた活性を有するか、またはより優れた安定性、より低い毒性もしくは免疫原性など、さらなる利点を有するか、またはそれらは大量生産が容易であるか、または精製が容易である。
【０１３２】
「インターロイキン-18結合タンパク質」(IL-18BP)という用語には、ムテイン、機能的誘導体、小部分、生物学的活性ペプチド、循環置換型誘導体、融合タンパク質、アイソフォーム、およびそれらの塩を含む、IL-18BPの機能的等価物も含まれる。
【０１３３】
特に、IL-18BPの機能的等価物は、SEQ ID NO: 2に示される配列に対して80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%の配列同一性を有し、かつIL-18の炎症誘発活性を遮断する能力を保持し、好ましくは、肺でのウイルス誘導感染プロセスにおいてIL-18BPのIL-18遮断活性を保持し、したがって、IL-18の炎症誘発活性を遮断することができ、それゆえに不可逆的な肺損傷の原因となる免疫病理学的カスケードを中断することができる。
【０１３４】
本明細書で使用される「ムテイン」という用語は、野生型IL-18BPまたはウイルスIL-18BPと比較して得られた産物の活性を大幅に変えることなく、天然IL-18BPもしくはウイルスIL-18BPのアミノ酸残基のうちの1つもしくは複数が、異なるアミノ酸残基で置き換えられる、もしくは欠失されるか、または1つもしくは複数のアミノ酸残基がIL-18BPの天然配列もしくはウイルスIL-18BPに付加される、IL-18BPのアナログまたはウイルスIL-18BPのアナログを指す。こうしたムテインは、公知の合成法および/または部位特異的変異誘発法、ハイスループット変異誘発、DNAシャッフリング、タンパク質進化法、またはそれらに適した他の公知の技術によって作製される。
【０１３５】
任意のこのようなムテインは、好ましくは、IL-18BPと実質的に類似した活性を有するほどに、IL-18BPのアミノ酸配列と十分に重複した、またはウイルスIL-18BPと十分に重複したアミノ酸配列を有する。IL-18BPの1つの活性は、IL-18に結合する能力である。このムテインがIL-18に対して実質的な結合活性を有する限り、それは、例えばアフィニティクロマトグラフィーによる、IL-18の精製に使用することができ、したがってIL-18BPと実質的に類似した活性を有するとみなすことができる。それゆえ、所与のムテインがIL-18BPと実質的に同じ活性を有するかどうかは、そのようなムテインを、適切に標識されたIL-18に結合するかどうかを判定するための単純なサンドイッチ競合アッセイ、例えばラジオイムノアッセイまたはELISAアッセイなど、にかけることを含む、ルーチンな実験によって確認することができる。
【０１３６】

本発明に従って使用され得るIL-18BPポリペプチドのムテインもしくはウイルスIL-18BPのムテイン、またはそれをコードする核酸には、本明細書に示される教示およびガイダンスに基づいて、過度の実験を行うことなく、当業者によってルーチンに得られる置換ペプチドまたはポリヌクレオチドとしての実質的に対応する配列の有限セットが含まれる。

【０１３７】

本発明によるムテインにとって好ましい変化は、「保存的」置換として知られるものである。IL-18BPポリペプチドもしくはタンパク質、またはウイルスIL-18BPの保存的アミノ酸置換は、十分に類似した物理化学的特性を有するグループ内の同義アミノ酸を含むことができ、結果的に、グループのメンバー間の置換は、その分子の生物学的機能を保持することになる（Grantham, 1974）。アミノ酸の挿入および欠失もまた、上記で定義した配列において、その機能を変えることなく行うことができることは明らかであり、特に、挿入または欠失が少数のアミノ酸、例えば30個未満、好ましくは10個未満にしか関係せず、かつ機能的コンフォメーションに重要なアミノ酸、例えばシステイン残基、を除去したり置き換えたりしない場合に可能である。このような欠失および/または挿入によって作製されたタンパク質およびムテインは、本発明の範囲内に入る。

【０１３８】

本明細書で使用される「機能的誘導体」は、当技術分野で公知の手段により、残基上の側鎖またはN末端基もしくはC末端基として存在する官能基から作製することができる、IL-18BPまたはウイルスIL-18BP、そのムテインおよび融合タンパク質の誘導体をカバーしており、それらが依然として薬学的に許容される限り、すなわち、それらがIL-18BPまたはウイルスIL-18BPの活性と実質的に類似するタンパク質の活性を破壊せず、それを含む組成物に有毒性を付与しない限り、本発明に包含される。

【０１３９】

これらの誘導体は、例えば、抗原部位を覆い隠して、体液中のIL-18BPまたはウイルスIL-18BPの滞留時間を延長する可能性のある、ポリエチレングリコール側鎖を含むことができる。その他の誘導体には、カルボキシル基の脂肪族エステル、アンモニアとのまたは第一級もしくは第二級アミンとの反応によるカルボキシル基のアミド、アシル部分（例えば、アルカノール基または炭素環式アロイル基）と形成されるアミノ酸残基の遊離アミノ基のN-アシル誘導体、あるいはアシル部分と形成される遊離ヒドロキシル基（例えば、セリル残基またはトレオニル残基のそれ）のO-アシル誘導体が含まれる。

【０１４０】

IL-18BPまたはウイルスIL-18BP、ムテインおよび融合タンパク質の「機能的断片」として、本発明は、IL-18BPタンパク質分子のポリペプチド鎖の断片もしくは前駆体を単独で、あるいはそれに連結された関連分子もしくは残基（例えば、糖残基またはリン酸残基）または該タンパク質分子もしくは糖残基自体の集合体とともにカバーするが、ただし、前記断片はIL-18BPと実質的に類似した活性を有することを条件とする。

【０１４１】

本明細書において、「塩」という用語は、IL-18BP分子またはそのアナログのカルボキシル基の塩とアミノ基の酸付加塩の両方を指す。カルボキシル基の塩は、当技術分野で公知の手段によって形成することができ、無機塩、例えば、ナトリウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩、第二鉄塩または亜鉛塩など、および有機塩基との塩、例えば、トリエタノールアミン、アルギニンまたはリジン、ピペリジン、プロカインなどのアミンと形成される塩が含まれる。酸付加塩には、例えば、塩酸や硫酸などの鉱酸との塩、および酢酸やシュウ酸などの有機酸との塩が含まれる。もちろん、このような塩はどれも、IL-18BPの生物学的活性、例えばIL-18と結合する能力、を保持しなければならない。

【０１４２】

IL-18BPの「アイソフォーム」は、オルタナティブスプライシングによって生成され得る、IL-18またはその断片と結合できるタンパク質である。

【０１４３】

本明細書で使用される「循環置換型誘導体」という用語は、線状分子の両末端が、直接的にまたはリンカーを介して、つなぎ合わされて環状分子を生成し、続いてその環状分子が別の位置で開環されて、元の分子の末端とは異なる末端をもつ新しい線状分子が生成する、そうした線状分子を指す。循環置換体（circular permutations）には、環化されてから開環された分子と構造が同等である分子が含まれる。したがって、循環置換型分子は、環化および開環工程を経ることなく、線状分子としてデノボ合成され得る。循環置換型誘導体の作製は、WO 95/27732に記載されている。

【０１４４】

「遊離IL-18の異常レベル」という表現は、健康な対照対象の体液および/または体組織で検出された値と比較して、遊離IL-18のレベルが増加または減少していることを指す。特に、これらの異常レベルは、遊離IL-18の検出可能な値の増加を意味する。特に、体液中および/または体組織中の遊離IL-18の異常レベルは、定量限界を超える遊離IL-18のレベル、特に＞12pg/mLのおよび/または検出限界を超える、特に＞4pg/mLの遊離IL-18の、レベルであり、とりわけ、健康な対照対象の体液中および/または体組織中の該レベルを5％、10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％、100％、または100％超上回る遊離IL-18のレベルである。本発明の特定の態様では、参照値または対照値は、治療を受ける患者において決定された遊離IL-18の正常な非病理学的基準値である。当業者は、遊離IL-18の検出限界および/または定量限界が、採用される遊離IL-18の測定方法に依存し得ることを認識している。したがって、検出できるものは、改良方法および/または代替方法の開発とともに変化する可能性がある。

【０１４５】

「遊離IL-18/IL-18BPの異常な比率」という表現は、健康な対照対象の体液および/または体組織で見られた値と比較して、IL-18とIL-18BPの比率が増加していることを指す。特に、体液中および/または体組織中の遊離IL-18とIL-18BPの異常な比率は、健康な対照対象の体液中および/または体組織中の該比率を1％、2.5％、5％、10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％、100％、または100％超上回る。本発明の特定の態様では、参照値または対照値は、治療を受ける患者において決定された遊離IL-18の正常な非病理学的基準値である。

【０１４６】

「遺伝子サイレンシング」および「転写後遺伝子サイレンシング」という表現は、遺伝子組み換え（genetic modification）以外の機構によって遺伝子発現を抑制的に調節することを意味する。サイレンシングは転写後レベルでのmRNAの中和によって起こり、そこでは、活性遺伝子産物（ほとんどの場合はタンパク質）を形成するためのmRNAの翻訳が妨げられる。

【０１４７】

「素因（predisposition）」という用語は、特定の疾患を発症することへの対象の増大した感受性を意味する。本ケースでは、例えば、肺、血清、痰、気管支肺胞洗浄液（BALF）または循環中にIL-18レベルの上昇が見られる場合に、対象は素因があると分類される。

【０１４８】

「肺胞マクロファージ」は、肺胞に見られるマクロファージのサブタイプである。それらは呼吸器表面から拾い上げた外因性物質の顆粒を含んでいることが多い。そのような黒い顆粒は、例えば喫煙者または長期都市居住者のように、微細なほこりや微粒子に長期間さらされている人々に特によく見られる。

【０１４９】

「Th2サイトカイン応答」は、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-10、IL-13、および/またはIL-17A、特にIL-4および/またはIL-8および/またはIL-17Aによって媒介されるのに対して、「Th1サイトカイン応答」は、インターフェロンγ（IFN-γ）、IL-2、および腫瘍壊死因子α（TNF-α）によって媒介される。

【０１５０】

「IL-18/IL-18BPの不均衡」という表現は、IL-18とIL-18BPの相互作用の異常調節に関連しており、これは最終的に未結合IL-18のレベル上昇につながる。

【０１５１】

「疾患」とは、対象が恒常性（ホメオスタシス）を維持することができず、疾患が改善されなければ対象の健康が悪化し続ける、対象、特にヒトの健康状態のことである。これに対して、対象における「障害」とは、対象が恒常性を維持できているものの、対象の健康状態はその障害がない場合よりも良好でない、健康状態のことである。治療せずに放置しても、障害は対象の健康状態のさらなる低下を必ずしも引き起こさない。

【０１５２】

疾患や障害の症状の重症度、対象がそうした症状を経験する頻度、またはその両方が軽減される場合に、その疾患または障害は「緩和」されている。

【０１５３】

本明細書で使用される「異常調節される（dysregulated）」または「異常調節（dysregulation）」という用語は、有害な生理学的続発症、または遺伝子、核酸、タンパク質、ペプチド、もしくは他の生体分子の異常な発現を次々に引き起こす、生物学的プロセスの障害を指す。ある遺伝子、核酸、タンパク質、ペプチド、または他の生体分子の発現が異常調節される場合、その遺伝子、核酸、タンパク質、ペプチド、または他の生体分子は、当業者によって決定されるその遺伝子、核酸、タンパク質、ペプチド、または他の生体分子の発現の正常範囲と考えられる範囲から外れたレベルで発現されるか、プロセシングされるか、または維持される。哺乳動物における遺伝子、核酸、タンパク質、ペプチド、または他の生体分子の異常調節は、その哺乳動物の遺伝子、核酸、タンパク質、ペプチド、または他の生体分子のレベルを測定して、その哺乳動物で測定されたレベルを、その遺伝子、核酸、タンパク質、ペプチド、または他の生体分子の異常調節を被っていないことが分かっている対応集団で測定されたレベルと比較することによって確認し得る。あるいは、そのレベルは、同じ個体で異なる時点に測定されたレベルと比較することもできる。

【０１５４】

本明細書で使用される「内因性」とは、生物、細胞、組織、もしくは系に由来するか、またはその内部で産生される、任意の物質を指す。用語「外因性」は、生物、細胞、組織、もしくは系の外部から導入されるか、またはその外部で産生される、任意の物質を指す。

【０１５５】

本明細書で使用される「阻害する」、「中和する」または「遮断する」という用語は、分子、反応、相互作用、遺伝子発現、mRNA、および/またはタンパク質の発現、安定性、機能もしくは活性を測定可能な量だけ低減させるか、または完全に妨げることを意味する同義語であると理解する必要がある。阻害物質は、例えば、タンパク質、遺伝子、およびmRNAに結合する、部分的または完全に刺激を遮断する、タンパク質、遺伝子、およびmRNAの安定性、発現、機能、および活性を低下させる、それらを妨げる、それらの活性化を遅らせる、それらを不活性化する、それらを非感受性にする、またはそれらをダウンレギュレートする、化合物、例えば拮抗薬（アンタゴニスト）である。

【０１５６】

配列の簡単な説明

SEQ ID NO: 1： hIL-18BPの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: 2： IL-18結合タンパク質（hIL-18BP）、アイソフォームaのアミノ酸配列
TPVSQTTTAA TASVRSTKDP CPSQPPVFPA AKQCPALEVT WPEVEVPLNG TLSLSCVACS RFPNFSILYW LGNGSFIEHL PGRLWEGSTS RERGSTGTQL CKALVLEQLT PALHSTNFSC VLVDPEQVVQ RHVVLAQLWA GLRATLPPTQ EALPSSHSSP QQQG (SEQ ID NO 2)

SEQ ID NO: 3： IL-18結合タンパク質（hIL-18BP）、アイソフォームbのアミノ酸配列
TPVSQTTTAA TASVRSTKDP CPSQPPVFPA AKQCPALEVT WPEVEVPL SWAEGNLAPH PRSPALQPQQ STAAGLRLST GPAAAQP (SEQ ID NO 3)

SEQ ID NO: 4： IL-18結合タンパク質（hIL-18BP）、アイソフォームcのアミノ酸配列
TPVSQTTTAA TASVRSTKDP CPSQPPVFPA AKQCPALEVT WPEVEVPLNG TLSLSCVACS RFPNFSILYW LGNGSFIEHL PGRLWEGSTS RERGSTGTQL CKALVLEQLT PALHSTNFSC VLVDPEQVVQ RHVVLAQLWV RSPRRGLQEQ EELCFHMWGK GGLCQSSL (SEQ ID NO 4)

SEQ ID NO: 5： IL-18結合タンパク質（hIL-18BP）、アイソフォームdのアミノ酸配列
TPVSQTTTAA TASVRSTKDP CPSQPPVFPA AKQCPALEVT WPEVEVPLNG TLSLSCVACS RFPNFSILYW LGNGSFIEHL PGRLWEGSTS RERGSTGWAE GNLAPHPRSP ALQPQQSTAA GRLSTGPAAA QP (SEQ ID NO 5)

【図面の簡単な説明】
【０１５７】
【図１】VEXASコホート内の総IL-18レベルの分布。
【図２】「VEXASコホート-64」内の遊離IL-18レベルの分布。
【図３】総IL-18レベルと遊離IL-18レベルとの相関。この解析は「VEXASコホート-64」に実施され、3つの外れ値を除外した。
【図４】総IL-18レベルが高い患者における遊離IL-18の濃縮。この解析は「VEXASコホート-64」に実施された。
【図５】総IL-18レベルとIL-18BPレベルとの相関。この解析はVEXASコホート全体に実施され、1つの外れ値を除外した。
【実施例】
【０１５８】
広範な遺伝子型主導の研究により、稀でしばしば致死的な炎症性疾患であるVEXAS（空胞、E1酵素、X連鎖性、自己炎症性、体細胞性）症候群の遺伝的原因は、X染色体上のUBA1の後天的な体細胞変異であることが明らかになった。この遺伝子は、ユビキチンの活性化に関与する主要なE1酵素をコードしており、この酵素は、ユビキチン化（ubiquitylation）と名づけられたプロセスで基質タンパク質に結合する小さな調節タンパク質である。UBA1のメチオニン41の変異は、特に造血幹細胞において、ユビキチン化の低下をもたらし、続いて自然免疫系の活性化を起こす。VEXAS症候群にかかっている患者は、炎症および血液学的症状を発症する。
【０１５９】
2020年10月に初めて報告されて以来、当初は稀であると考えられていたが、フランス、オランダおよび米国からの一連の症例ならびに個々の症例報告を含む臨床的特徴によって特定された患者コホートの遡及的遺伝子検査で診断されることが多くなりつつある。VEXAS症候群はほぼ例外なく男性に発症し、ほとんどの症例が成人中期から後期に診断される。単一のX染色体を有するVEXAS症候群の女性が1人報告されている。
【０１６０】
VEXAS症候群は臨床的に異質性であるが、最近では、主に皮膚と骨髄を冒す重度の自己炎症徴候と骨髄異形成との関連性として説明されている。通常、患者は治療にあまり応答しないが、高用量の免疫抑制薬（メトトレキサートまたはコルチコステロイド）、炎症誘発性サイトカイン標的薬（トシリズマブまたはアダリムマブ）、およびシグナル伝達阻

害物質（シクロスポリンまたはJAK阻害物質）により、ある程度の臨床的改善が観察されている。しかしながら、これらの治療の大部分は、炎症に対して一時的に有効であるにすぎず、血球減少において真の改善が見られないことが明らかになったため、VEXAS症候群には高いアンメット・メディカル・ニーズ（いまだ満たされない医療ニーズ）が存在している。

【０１６１】

VEXAS症候群と診断された患者は、反復性の発熱と炎症マーカーの上昇を伴って、重度の自己炎症徴候を呈する。他の自己炎症性疾患と同様に、これらの患者はサイトカイン放出症候群（Cytokine Release Syndrome：CRS）という形で制御不能な免疫活性化を経験する。現在、CRSの管理はコルチコステロイド、トシリズマブおよび/またはアナキンラの使用が主流であり、後者の薬物はそれぞれIL-6およびIL-1の刺激経路を遮断する。ところが、これらの治療アプローチは限られた効能しか示さないことが報告されている。CRSの分子基盤を解釈するための作業仮説の一つは、それが2つの明確に異なるサイトカイン刺激経路、IL-1β/IL-6経路とIL-18/IFN-γ経路、の誘導から生じるというものである。

【０１６２】

IL-18は、そのIFN-γ誘導特性のために最初に同定された、IL-1ファミリーに属する炎症誘発性サイトカインである。IL-18に結合することによって、IL-18結合タンパク質（IL-18BP）はそれを中和し、免疫応答の重要な調節因子として作用する。健康な状態では、全てのIL-18がIL-18BPによって結合されて、活性のある遊離IL-18はまったく存在しないか、わずかな量しか存在しない。全身性の炎症性疾患にかかっている患者では、IL-18とIL-18BPの両方のレベルが劇的に上昇しているが、IL-18の上昇の方が高いため、IL-18BPはIL-18の活性遊離形態を効率的に中和することができず、これが遊離IL-18の病理学的存在を招いている。IL-18 BPによって不活性化されない遊離IL-18は、免疫系を継続的に誘発し、かつ重度の自己炎症状態とCRSを引き起こして、命に関わる可能性のある結果を招くことがある。

【０１６３】

VEXAS症候群と診断された患者の一部の血清では、高レベルのIL-18が測定されており（未発表の結果）、これらの所見は、この稀で致命的な自己炎症性疾患にIL-18経路が関与している可能性があることを示唆している。

【０１６４】

この研究の目的は、IL-18経路がVEXAS症候群に関与していること、およびこの自己炎症性疾患にかかった患者の血清中に活性な遊離IL-18が病原的に出現すること、の証拠を提示することにある。このことは、制御不能なIL-18活性を効果的に中和して、過剰炎症の解消を助けるために、現在AB2 Bio社が開発中のTadekinig alfaなどの、外因性rhIL-18BPを投与するという理論的根拠を裏付ける可能性がある。

【０１６５】

この研究では、73人のVEXAS症候群患者のコホートに由来する血清サンプルをモニタリングした。遊離IL-18およびIL-18BPの測定は、それぞれ、AB2 Bio社所有のアッセイと市販のアッセイ（R&D社からのDY119）を用いて実施した。どちらのアッセイもサンドイッチELISA法に基づいており、被分析物の検出は比色試薬を用いて行われる。

【０１６６】

血清サンプルを2つ組で検査し、被分析物の濃度を内部検量線から外挿した。これらの濃度は、2つ組検査間の変動係数（CV）が許容可能（CV＜40％）であった場合に適格とされた。73のサンプルのうち64のサンプルが遊離IL-18の測定に適格な値を示したため、遊離IL-18データの解析をこのサンプルセットに限定して、対応する患者サブグループを「VEXASコホート-64」と呼ぶことにした。

【０１６７】

統計解析は、Excelソフトウェア（Microsoft Office 2019）のビルトイン回帰機能を用いて行った。生成された回帰曲線と相関係数（R^2）は、散布図グラフ上に記録し

た。相関係数は、一対の変数の間の相関を示す。相関係数は-1から1の間の数であり；0付近の相関係数は、2つの変数の間に線形関係がないことを示す（2つの変数を結び付ける明確な構造のない点の集まり）；値が1に近づくほど、正の線形関連が強くなる。同様に、値が-1に近づくほど、負の線形関連が強くなる（一方の値が増加すると、他方の値は減少する傾向がある）。

【０１６８】

結果

VEXASコホートにおける高い総IL-18レベル

VEXASコホートの血清サンプルは、145pg/mL～9,339pg/mLの範囲の総IL-18レベルを示し、中央値が1,719pg/mLで、平均値が2,247pg/mLである。VEXASコホートの73の血清サンプル中の総IL-18濃度を表3に報告する。

【０１６９】

73人のうち22人の患者は非常に高い総IL-18レベル（＞3,000pg/mL）を示し、49人は高いレベル（＞1,000pg/mL）を有する（図1）。

【０１７０】

（表１）VEXASコホート内の総IL-18レベルの分布

総IL-18 (pg/mL)	人数	割合
≥3,000	22	30
[1,000-3,000[	27	37
<1,000	24	33

【０１７１】

「VEXASコホート-64」における遊離IL-18の検出可能なレベル

VEXASコホートの血清中の遊離IL-18測定の生データを表4に報告する。測定した73のサンプルのうち、64のサンプルは、適格な遊離IL-18濃度を示し、すなわち、2つ組検査間で許容可能な変動（CV＜40%）を示し、サンプルの「VEXASコホート-64」セットを構成する。

【０１７２】

「VEXASコホート-64」由来の血清サンプルは、0.76pg/mL～21.03pg/mLの範囲の遊離IL-18レベルを示し、中央値が4.40pg/mLで、平均値が5.80pg/mLである。

【０１７３】

64人のうち14人の患者は遊離IL-18の定量化可能なレベル（＞8.0pg/mL）を示し、52人は検出可能なレベル（＞2.7pg/mL）を示す（図2）。

【０１７４】

（表２）「VEXASコホート-64」内の遊離IL-18レベルの分布

遊離IL-18 (pg/mL)	人数	割合
≥8.0	14	22
[2.7-8.0[	38	59
<2.7	12	19

【０１７５】

遊離IL-18レベルと総IL-18レベル間の相関関係

総IL-18レベルが最も高い患者は、遊離IL-18レベルも高い患者である。これら2つのパラメータ間の相関関係の評価を、患者の「VEXASコホート-64」サブグループに対し

て実施した。算出された相関係数（R^2＝0.6392）は、総IL-18と遊離IL-18のパラメータ間に正の線形相関があることを示している（図3）。

【０１７６】

総IL-18レベルが高い患者では、遊離IL-18が豊富に存在する。遊離IL-18の定量化可能なレベルは、総IL-18の正常レベルを超える（＞300g/mL）患者の24％に見られるが、総IL-18レベルが非常に高い（＞6,000pg/mL）患者では、この割合が57％に達する。同様に、遊離IL-18の検出可能なレベルを示す患者の割合は、総IL-18レベルが正常な患者から非常に高い患者の間で、81％から100％に増加する（図4）。

【０１７７】

IL-18BPレベルと総IL-18レベルの付随的増加なし

VEXASコホート由来の血清サンプルは、20,077pg/mL～303,422pg/mLの範囲のIL-18BPレベルを示し、中央値が50,018pg/mLで、平均値が60,401pg/mLである。IL-18BP測定の生データを表5に報告する。

【０１７８】

算出された相関係数（R^2＝0.0607）は、総IL-18とIL-18BPのパラメータ間に相関がないことを示している（図5）。

【０１７９】

VEXAS症候群コホートの血清中の総IL-18をモニタリングすると、7つの測定値を除く全ての測定値が正常濃度を超えている（＞260pg/mL）ことが明らかである。患者の3分の1（73人中22人）は総IL-18レベルが非常に高く（＞3,000pg/mL）、3分の2（73人中49人）は高いレベル（＞1,000pg/mL）を有する。このことは、これらの患者に悪影響を及ぼしている自己炎症がIL-18経路の誘導に関係していることを実証するものである。

【０１８０】

これらの患者のほぼ4分の1（64人中14人）は遊離IL-18の定量化可能なレベル（＞8.0pg/mL）を示し、81％（64人中52人）は検出可能なレベル（＞2.7pg/mL）を示す。さらに、遊離IL-18レベルの増加は、総IL-18レベルの増加と相関している。遊離IL-18はIL-18の活性病理学的形態であるので、これらの患者の大多数の血清中に遊離IL-18が検出されたことは、彼らが被っている自己炎症が、少なくとも部分的には、IL-18の過度の上昇と、その結果生じる遊離IL-18種の出現によって、引き起こされることを強く示唆している。

【０１８１】

この炎症はIL-18BPレベルの上昇を伴っており、全ての患者がIL-18BPの正常レベルを超えている（＞2,000pg/mL）。しかし、IL-18BPレベルは総IL-18レベルとは相関しておらず、遊離IL-18種を検出するための分子基盤をもたらし、すなわち、IL-18の量に対するIL-18BPの量の増加は、IL-18に結合してそれを不活性状態に保つのに十分ではなく、炎症誘発性の遊離IL-18種の出現につながる。

【０１８２】

これらの所見は、VEXAS症候群にかかった患者におけるIL-18経路の強い関わり合いを示しており、総IL-18上昇とIL-18BP上昇との関連性の欠如は、増大したIL-18活性を中和し、結果として過剰炎症の制御を促進するのに役立つための、IL-18BPの外因的供給からなる治療アプローチを支持している。

【０１８３】

（表３）総IL-18濃度

患者ID	総IL-18 (pg/mL)
UPN01	9339
UPN02	211
UPN03	429
UPN04	145
UPN05	210
UPN06	8400
UPN07	1088
UPN08	1454
UPN09	1719
UPN10	1170
UPN11	6195
UPN12	2878
UPN13	3796
UPN14	284
UPN15	1740
UPN16	3873
UPN17	2428
UPN18	559
UPN19	2313
UPN20	3011
UPN21	2117
UPN22	285
UPN23	1023
UPN24	3402
UPN25	6057
UPN26	1950
UPN27	714
UPN28	212
UPN29	466
UPN30	1188
UPN31	197
UPN32	4209
UPN33	3110
UPN34	1678
UPN35	281
UPN36	6291
UPN37	590
UPN38	1127
UPN39	2393
UPN40	1475

患者ID	総IL-18 (pg/mL)
UPN41	213
UPN42	4146
UPN43	2220
UPN44	3455
UPN45	4684
UPN46	3517
UPN47	229
UPN48	3928
UPN49	1841
UPN50	2872
UPN51	606
UPN52	466
UPN53	336
UPN54	2033
UPN55	6011
UPN56	4063
UPN57	2266
UPN58	3373
UPN59	1124
UPN60	730
UPN61	305
UPN62	4307
UPN63	1382
UPN64	1904
UPN65	4545
UPN66	456
UPN67	1027
UPN68	414
UPN69	1551
UPN70	280
UPN71	6782
UPN72	528
UPN73	2432

【０１８４】

（表４）遊離IL-18の生データ

患者 ID	遊離IL-18					
	値 1 (pg/mL)	値 2 (pg/mL)	平均値 (pg/mL)	CV (%)	繰り返し (pg/mL)	濃度 (pg/mL)
UPN01	6.21	6.21	6.21	0.00		6.21
UPN02	4.14	4.14	4.14	0.00		4.14
UPN03	<min	1.11	1.11			1.11
UPN04	5.29	1.58	*3.43*	**76.49**		*3.43*
UPN05	6.90	3.68	*5.29*	**43.12**		*5.29*
UPN06	20.57	21.48	21.03	3.06		21.03
UPN07	2.05	3.44	2.75	36.00		2.75
UPN08	3.44	0.87	*2.16*	**84.51**		*2.16*
UPN09	1.81	0.63	*1.22*	**68.57**		*1.22*
UPN10	2.05	2.51	2.28	14.49		2.28
UPN11	7.82	8.05	7.93	2.04		7.93
UPN12	12.16	6.44	*9.30*	**43.45**	9.00	9.00
UPN13	14.21	8.28	11.24	37.31		11.24
UPN14	4.83	4.14	4.49	10.92		4.49
UPN15	5.75	7.59	6.67	19.46		6.67
UPN16	6.44	4.83	5.64	20.20		5.64
UPN17	5.06	5.06	5.06	0.00		5.06
UPN18	1.81	2.05	1.93	8.59		1.93
UPN19	2.05	3.21	2.63	31.34		2.63
UPN20	7.13	5.98	6.56	12.38		6.56
UPN21	2.75	3.21	2.98	11.04		2.98
UPN22	3.68	4.60	4.14	15.80		4.14
UPN23	2.98	5.52	*4.25*	**42.30**		*4.25*
UPN24	9.42	7.36	8.39	17.36		8.39
UPN25	8.73	8.73	8.73	0.00		8.73
UPN26	3.91	4.37	4.14	7.90		4.14
UPN27	2.75	3.68	3.21	20.45		3.21
UPN28	10.56	3.21	*6.89*	**75.46**	3.05	3.05
UPN29	2.51	2.28	2.40	6.89		2.40
UPN30	4.12	2.57	3.35	32.78		3.35
UPN31	0.17	0.43	*0.30*	**63.40**		*0.30*
UPN32	4.34	4.34	4.34	0.00		4.34
UPN33	5.20	3.46	4.33	28.37		4.33
UPN34	5.42	5.84	5.63	5.35		5.63
UPN35	0.94	0.43	*0.68*	**51.86**		*0.68*
UPN36	5.20	5.42	5.31	2.85		5.31
UPN37	6.27	3.02	*4.64*	**49.44**		*4.64*
UPN38	3.02	2.11	2.57	24.91		2.57
UPN39	3.90	4.34	4.12	7.48		4.12
UPN40	6.05	7.73	6.89	17.23		6.89

患者ID	遊離IL-18					
	値1 (pg/mL)	値2 (pg/mL)	平均値 (pg/mL)	CV (%)	繰り返し (pg/mL)	濃度 (pg/mL)
UPN41	7.73	2.34	*5.04*	**75.65**		*5.04*
UPN42	5.42	4.77	5.09	8.94		5.09
UPN43	3.46	3.90	3.68	8.44		3.68
UPN44	4.12	5.84	4.98	24.42		4.98
UPN45	12.24	12.24	12.24	0.00		12.24
UPN46	4.77	4.77	4.77	0.00		4.77
UPN47	2.34	2.80	2.57	12.44		2.57
UPN48	7.94	8.36	8.15	3.60		8.15
UPN49	4.77	4.12	4.45	10.34		4.45
UPN50	7.52	7.73	7.63	1.93		7.63
UPN51	3.02	3.02	3.02	0.00		3.02
UPN52	2.80	3.90	3.35	23.38		3.35
UPN53	3.46	3.02	3.24	9.69		3.24
UPN54	3.68	3.68	3.68	0.00		3.68
UPN55	12.44	13.24	12.84	4.43		12.84
UPN56	5.42	5.84	5.63	5.35		5.63
UPN57	15.64	12.64	14.14	15.01		14.14
UPN58	6.69	6.90	6.79	2.19		6.79
UPN59	2.26	2.62	2.44	10.27		2.44
UPN60	2.26	2.44	2.35	5.33		2.35
UPN61	2.09	2.09	2.09	0.00		2.09
UPN62	10.31	8.69	9.50	12.06		9.50
UPN63	4.40	4.04	4.22	5.97		4.22
UPN64	15.38	16.66	16.02	5.63		16.02
UPN65	12.12	12.12	12.12	0.00		12.12
UPN66	0.85	0.67	0.76	16.37		0.76
UPN67	3.68	2.97	3.33	15.10		3.33
UPN68	1.73	1.56	1.64	7.61		1.64
UPN69	3.15	3.86	3.51	14.34		3.51
UPN70	2.79	2.79	2.79	0.00		2.79
UPN71	8.87	9.05	8.96	1.42		8.96
UPN72	16.66	17.39	17.03	3.03		17.03
UPN73	5.64	6.54	6.09	10.38		6.09

遊離IL-18レベルは73個の患者サンプルから2つ組で測定され、変動係数（CV）が40%未満であればその平均値は適格とした。CV＞40%（太字）で得られた平均値は、斜体で示され、64の適格値の最終セットから除外された。顕著な遊離IL-18レベル（＞6pg/mL）を示すが、許容できないCVを示す2つのサンプルについては、繰り返し検査を行った。

遊離IL-18レベルは、強調表示されない（＜2.7pg/mL）か、薄い灰色で強調表示される（2.7～8pg/mL）か、または濃い灰色で強調表示される（＞8pg/mL）。

【０１８５】

（表５）IL-18BPの生データ

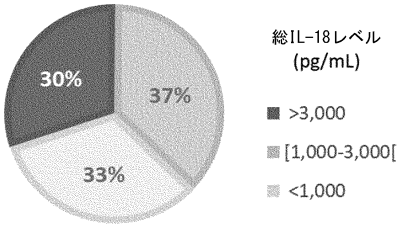
患者 ID	IL-18BP				
	値 1 (pg/mL)	値 2 (pg/mL)	平均値 (pg/mL)	CV (%)	濃度 (pg/mL)
UPN01	109919	108852	109385	0.7	109385
UPN02	55489	56520	56005	1.3	56005
UPN03	58518	61110	59814	3.1	59814
UPN04	87007	83436	85221	3.0	85221
UPN05	45543	52767	49155	10.4	49155
UPN06	41439	42560	42000	1.9	42000
UPN07	42988	43085	43036	0.2	43036
UPN08	69614	62629	66122	7.5	66122
UPN09	73571	70039	71805	3.5	71805
UPN10	32268	30728	31498	3.5	31498
UPN11	79162	80528	79845	1.2	79845
UPN12	49262	49302	49282	0.1	49282
UPN13	66668	67056	66862	0.4	66862
UPN14	40140	41238	40689	1.9	40689
UPN15	78263	73830	76046	4.1	76046
UPN16	171395	169834	170615	0.6	170615
UPN17	46737	48076	47407	2.0	47407
UPN18	42270	41902	42086	0.6	42086
UPN19	124951	114303	119627	6.3	119627
UPN20	51169	48866	50018	3.3	50018
UPN21	80550	85655	83103	4.3	83103
UPN22	53049	46188	49618	9.8	49618
UPN23	73808	69423	71616	4.3	71616
UPN24	50294	52388	51341	2.9	51341
UPN25	63127	62360	62743	0.9	62743
UPN26	52188	49599	50893	3.6	50893
UPN27	61017	59845	60431	1.4	60431
UPN28	78438	81856	80147	3.0	80147
UPN29	30035	32174	31104	4.9	31104
UPN30	38957	34952	36954	7.7	36954
UPN31	43224	40945	42084	3.8	42084
UPN32	36281	36119	36200	0.3	36200
UPN33	73543	75422	74482	1.8	74482
UPN34	71325	68408	69867	3.0	69867
UPN35	44724	45599	45162	1.4	45162
UPN36	78090	73922	76006	3.9	76006
UPN37	30278	30508	30393	0.5	30393
UPN38	69789	67916	68852	1.9	68852
UPN39	40232	43945	42089	6.2	42089
UPN40	49374	50874	50124	2.1	50124

患者ID	IL-18BP				
	値1 (pg/mL)	値2 (pg/mL)	平均値 (pg/mL)	CV (%)	濃度 (pg/mL)
UPN41	19946	21565	20755	5.5	20755
UPN42	42468	43612	43040	1.9	43040
UPN43	42082	38557	40320	6.2	40320
UPN44	102945	102368	102656	0.4	102656
UPN45	30985	32491	31738	3.4	31738
UPN46	102176	104467	103322	1.6	103322
UPN47	47978	45208	46593	4.2	46593
UPN48	74935	82952	78944	7.2	78944
UPN49	46159	49128	47643	4.4	47643
UPN50	61070	58105	59588	3.5	59588
UPN51	36155	34648	35401	3.0	35401
UPN52	29679	27905	28792	4.4	28792
UPN53	35562	35795	35679	0.5	35679
UPN54	48373	47733	48053	0.9	48053
UPN55	21513	21202	21358	1.0	21358
UPN56	55062	55858	55460	1.0	55460
UPN57	21409	20978	21194	1.4	21194
UPN58	63933	60415	62174	4.0	62174
UPN59	60852	59250	60051	1.9	60051
UPN60	38897	38303	38600	1.1	38600
UPN61	128033	115982	122008	7.0	122008
UPN62	62256	63605	62930	1.5	62930
UPN63	46070	46737	46404	1.0	46404
UPN64	88300	84487	86394	3.1	86394
UPN65	34666	34098	34382	1.2	34382
UPN66	48155	46090	47122	3.1	47122
UPN67	302853	303992	303422	0.3	303422
UPN68	70103	72410	71257	2.3	71257
UPN69	25326	24327	24827	2.8	24827
UPN70	28876	26865	27871	5.1	27871
UPN71	79668	80550	80109	0.8	80109
UPN72	31779	31065	31422	1.6	31422
UPN73	19013	21141	20077	7.5	20077

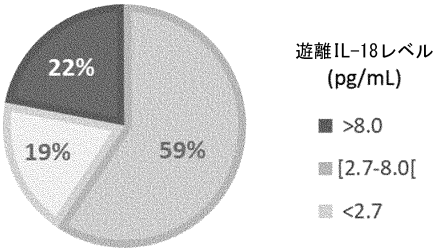
IL-18BPレベルは73個の患者サンプルから2つ組で測定され、変動係数（CV）が40%未満であればその平均値は適格とした。

【図面】

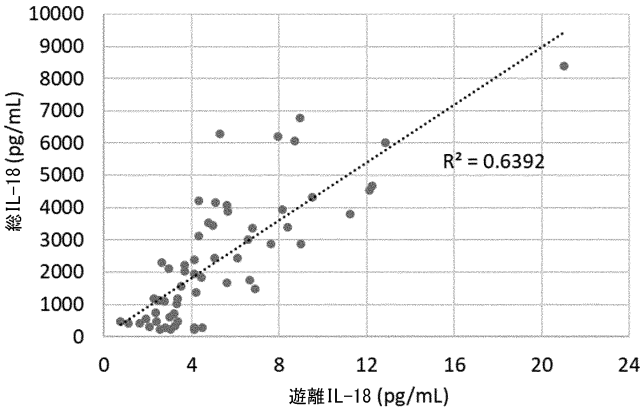
【図１】



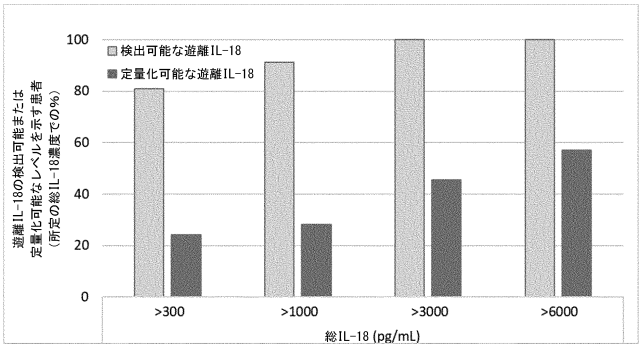
【図２】



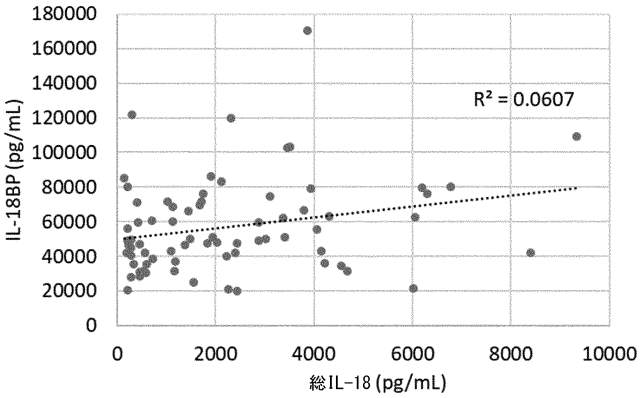
【図３】



【図４】



【図５】



【配列表】

<u>２０２５５０７００７０００００１．ｘｍｌ</u>

【国際調査報告】

International application No.
PCT/EP2023/055498

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

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

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

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

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

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

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

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/055498

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K38/17 C07K14/47 G01N33/68 A61P29/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K G01N C07K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2015/032932 A1 (AB2 BIO SA [CH]) 12 March 2015 (2015-03-12) cited in the application	1-40
Y	abstract page 3, line 22 - line 25; figure 10 Section 5.1 on page 76	1-40
X	WO 2016/139297 A1 (AB2 BIO SA [CH]) 9 September 2016 (2016-09-09) cited in the application abstract line 12 - page 24, line 17	1-40

-/--

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C. [x] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
26 April 2023	09/05/2023

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

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/055498

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	BOURBON ESTELLE ET AL: "Therapeutic options in VEXAS syndrome: insights from a retrospective series", BLOOD , vol. 137, no. 26 1 July 2021 (2021-07-01), pages 3682-3684, XP055944459, US ISSN: 0006-4971, DOI: 10.1182/blood.2020010177 Retrieved from the Internet: URL:https://ashpublications.org/blood/article-pdf/137/26/3682/1812050/bloodbld2020010177.pdf page 3682, column 2, paragraph 2 -----	1-40
Y	KIRINO YOHEI ET AL: "Tocilizumab in VEXAS relapsing polychondritis: a single-center pilot study in Japan", ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES , vol. 80, no. 11 12 November 2021 (2021-11-12), pages 1501-1502, XP055944469, GB ISSN: 0003-4967, DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-220876 Retrieved from the Internet: URL:http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220876 page 1501, column 2, paragraph 3 -----	1-40
Y	WIESIK-SZEWCZYK EWA ET AL: "Interleukin 1 inhibitors in monogenic autoinflammatory diseases - one size does not fit all", REUMATOLOGIA. , vol. 59, no. 6 1 January 2021 (2021-01-01), pages 353-355, XP055944449, POLAND ISSN: 0034-6233, DOI: 10.5114/reum.2021.112348 Retrieved from the Internet: URL:https://www.termedia.pl/Journal/-18/pdf-46065-10?filename=Interleukin%201%20inhibitors.pdf page 354, column 2, 2nd para -----	1-40

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2023/055498

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2015032932 A1	12-03-2015	AU 2014317035 A1	10-03-2016
		CA 2922498 A1	12-03-2015
		CL 2016000506 A1	23-09-2016
		CN 105722858 A	29-06-2016
		CN 115925928 A	07-04-2023
		DK 3041864 T3	27-09-2021
		EP 3041864 A1	13-07-2016
		EP 3978526 A1	06-04-2022
		ES 2892923 T3	07-02-2022
		HK 1221726 A1	09-06-2017
		HU E055608 T2	28-12-2021
		JP 6820743 B2	27-01-2021
		JP 2016536332 A	24-11-2016
		JP 2020055821 A	09-04-2020
		KR 20160044045 A	22-04-2016
		KR 20210132749 A	04-11-2021
		LT 3041864 T	11-10-2021
		NZ 717671 A	01-07-2022
		PH 12016500425 A1	23-05-2016
		PL 3041864 T3	20-12-2021
		PT 3041864 T	26-10-2021
		RU 2016112596 A	09-10-2017
		SG 11201601717V A	28-04-2016
		SI 3041864 T1	30-11-2021
		UA 125204 C2	02-02-2022
		US 2016215048 A1	28-07-2016
		US 2020392222 A1	17-12-2020
		WO 2015032932 A1	12-03-2015
WO 2016139297 A1	09-09-2016	AU 2016227644 A1	20-07-2017
		BR 112017017076 A2	10-04-2018
		CA 2972689 A1	09-09-2016
		CL 2017002237 A1	09-03-2018
		CN 107660150 A	02-02-2018
		CO 2017008940 A2	10-11-2017
		EP 3265807 A1	10-01-2018
		JP 2018513116 A	24-05-2018
		JP 2021176860 A	11-11-2021
		KR 20170121199 A	01-11-2017
		PH 12017501402 A1	15-01-2018
		RU 2017134857 A	09-04-2019
		SG 11201706879U A	28-09-2017
		US 2018127494 A1	10-05-2018
		US 2020377586 A1	03-12-2020
		US 2021188968 A1	24-06-2021
		WO 2016139297 A1	09-09-2016

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

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
A61K	*38/17 (2006.01)*	A61K	38/17		
A61P	*37/06 (2006.01)*	A61P	37/06		
C07K	*14/435 (2006.01)*	C07K	14/435	ZNA	
G01N	*33/53 (2006.01)*	G01N	33/53	P	

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100148699
弁理士 佐藤 利光
(74)代理人 100188433
弁理士 梅村 幸輔
(74)代理人 100128048
弁理士 新見 浩一
(74)代理人 100129506
弁理士 小林 智彦
(74)代理人 100114340
弁理士 大関 雅人
(74)代理人 100214396
弁理士 塩田 真紀
(74)代理人 100121072
弁理士 川本 和弥
(74)代理人 100221741
弁理士 酒井 直子
(74)代理人 100114926
弁理士 枝松 義恵
(72)発明者 フィリポヴィッチ ジョルジェ
スイス連邦 １０１５ ローザンヌ イーピーエフエル イノベーション パーク ビルディング ビー フォース フロア エイビー２ バイオ リミテッド内
(72)発明者 シフリン エドゥアルド
スイス連邦 １０１５ ローザンヌ イーピーエフエル イノベーション パーク ビルディング ビー フォース フロア エイビー２ バイオ リミテッド内
(72)発明者 ポルトマン シリル
スイス連邦 １０１５ ローザンヌ イーピーエフエル イノベーション パーク ビルディング ビー フォース フロア エイビー２ バイオ リミテッド内
(72)発明者 ソルダン ミハエル
スイス連邦 １８１０ ル モン－ペルラン シュマン ド ラ フォレ ３
(72)発明者 ゴファン ローランス
フランス共和国 ０１２１０ オルネ リュ デ ブルエ ３０２

Fターム（参考） 4C084 AA02 AA07 AA17 BA01 BA08 BA20 BA22 CA53 DC50 NA14
ZB081 ZB111 ZC411 ZC541
4H045 AA10 AA30 BA09 CA40 EA20