(19)日本国特許庁(JP)　　(12)公表特許公報(A)　　(11)公表番号
特表2025-521118
(P2025-521118A)
(43)公表日　令和7年7月8日(2025.7.8)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）	
Ａ６１Ｋ　39/395 (2006.01)		Ａ６１Ｋ	39/395	ＤＺＮＡ	４Ｃ０７６
Ａ６１Ｐ　19/02 (2006.01)		Ａ６１Ｋ	39/395	Ｎ	４Ｃ０８５
Ａ６１Ｐ　17/06 (2006.01)		Ａ６１Ｐ	19/02		
Ａ６１Ｋ　47/26 (2006.01)		Ａ６１Ｐ	17/06		
Ａ６１Ｋ　9/08 (2006.01)		Ａ６１Ｋ	47/26		

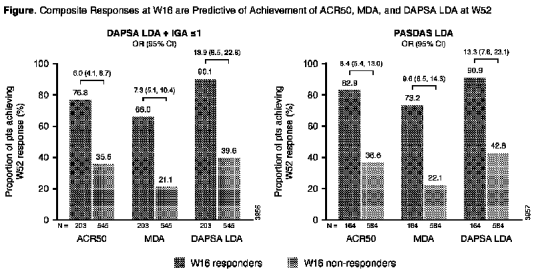
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全50頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-568341(P2024-568341)
(86)(22)出願日　令和5年5月18日(2023.5.18)
(85)翻訳文提出日　令和6年12月27日(2024.12.27)
(86)国際出願番号　PCT/IB2023/055140
(87)国際公開番号　WO2023/223265
(87)国際公開日　令和5年11月23日(2023.11.23)
(31)優先権主張番号　63/343,283
(32)優先日　令和4年5月18日(2022.5.18)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(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　509087759
ヤンセン バイオテツク，インコーポレーテツド
アメリカ合衆国ペンシルベニア州１９０４４ホーシヤム・リツジビユードライブ８００／８５０
(74)代理人　100092783
弁理士　小林 浩
(74)代理人　100095360
弁理士　片山 英二
(74)代理人　100093676
弁理士　小林 純子
(74)代理人　100120134
弁理士　大森 規雄
(74)代理人　100149010
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＩＬ２３抗体を用いて乾癬性関節炎を評価及び治療するための方法

(57)【要約】
乾癬の指数ＤＡＰＳＡ低疾患活動性（ＬＤＡ）及び治験責任医師による全体評価（ＩＧＡ）を測定し、ＩＬ２３抗体、例えば、グセルクマブを対象に投与する際の用量及び投与間隔を調整又は維持することによって、ＩＬ２３抗体を用いた対象の治療を評価し、対象における乾癬性関節炎を治療する方法。



【特許請求の範囲】
【請求項１】
それを必要とする対象において治療を評価し、ＩＬ２３抗体を投与することによって乾癬性関節炎を治療する方法であって、
ＩＬ２３抗体を用いて乾癬性関節炎について治療された対象においてＤＡＰＳＡ低疾患活動性（ＬＤＡ）及びＩＧＡ≦１を測定することと、
前記対象がＤＡＰＳＡ低疾患活動性（ＬＤＡ）及び／又はＩＧＡ≦１を達成したかどうかを決定することと、
評価に基づいて、前記ＩＬ２３抗体の投与間隔及び用量から選択される治療パラメータを維持又は調整することと、
調整又は維持された治療パラメータに基づく投与間隔及び用量においてＩＬ２３抗体を前記対象に投与することと、ここで、前記抗体が、重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含み、前記重鎖可変領域が、配列番号１の相補的決定領域重鎖１（ＣＤＲＨ１）アミノ酸配列、配列番号２のＣＤＲＨ２アミノ酸配列、及び配列番号３のＣＤＲＨ３アミノ酸配列を含み、前記軽鎖可変領域が、配列番号４の相補性決定領域軽鎖１（ＣＤＲＬ１）アミノ酸配列、配列番号５のＣＤＲＬ２アミノ酸配列、及び配列番号６のＣＤＲＬ３アミノ酸配列を含む、
を含む、方法。
【請求項２】
前記測定することが、前記ＩＬ２３抗体の最初の投与から約１６又は２４週間後である、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前記対象が、ＤＡＰＳＡ　ＬＤＡ及びＩＧＡ≦１を達成する、請求項２に記載の方法。
【請求項４】
治療のための前記投与間隔が、４週間毎～８週間毎に調整される、請求項３に記載の方法。
【請求項５】
前記用量が、１００ｍｇから５０ｍｇに調整される、請求項３に記載の方法。
【請求項６】
前記対象が、ＤＡＰＳＡ　ＬＤＡ及びＩＧＡ≦１を達成せず、かつ／又は前記対象が、スコア＞２８を有するＤＡＰＳＡ高疾患活動性を有する、請求項２に記載の方法。
【請求項７】
治療のための前記投与間隔が、８週間毎から４週間毎に調整される、請求項６に記載の方法。
【請求項８】
前記用量が、１００ｍｇから２００ｍｇ又は５０ｍｇから１００ｍｇに調整される、請求項６に記載の方法。
【請求項９】
前記抗体が、配列番号７の重鎖可変領域アミノ酸配列、及び配列番号８の軽鎖可変領域アミノ酸配列を含む、請求項１に記載の方法。
【請求項１０】
前記抗体が、配列番号１０の重鎖アミノ酸配列、及び配列番号１１の軽鎖アミノ酸配列を含む、請求項１に記載の方法。
【請求項１１】
静脈内投与のための医薬組成物が、前記医薬組成物の７．９％（ｗ／ｖ）のスクロース、４．０ｍＭのヒスチジン、６．９ｍＭのＬ－ヒスチジン一塩酸塩一水和物、０．０５３％（ｗ／ｖ）のポリソルベート８０を含む、溶液を更に含み、希釈剤が、標準状態における水である、請求項１に記載の方法。
【請求項１２】
前記対象が、前記治療後に米国リウマチ学会コアセット疾患指数の少なくとも２０％改

善（ＡＣＲ２０）を達成し、かつ／又は前記治療が、乾癬性関節炎のＸ線画像上の進行を阻害若しくは低減し、それが少なくとも約１００週間の治療期間中に維持される、請求項１に記載の方法。

【請求項１３】

前記ＡＣＲ２０が、約１００週間の治療期間後に達成又は維持される、請求項１２に記載の方法。

【請求項１４】

前記治療後に、前記対象が、米国リウマチ学会コアセット疾患指数の５０％改善（ＡＣＲ５０）、米国リウマチ学会コアセット疾患指数の７０％改善（ＡＣＲ７０）、健康評価質問票障害指数（ＨＡＱ－ＤＩ）、治験責任医師による全体評価（ＩＧＡ）、疾病活動性スコア２８（ＤＡＳ２８）Ｃ反応性タンパク質（ＣＲＰ）、腱付着部炎の消散、指炎の消散、リーズ腱付着部炎指数（ＬＥＩ）、指炎評価スコア、精神的及び身体的構成要素の概要（ＭＣＳ及びＰＣＳ）における短縮型健康調査（ＳＦ－３６）、最小疾患活動性（ＭＤＡ）の達成、非常に低い疾患活動性（ＶＬＤＡ）、バース強直性脊椎炎活動性指数（ＢＡＳＤＡＩ）、ＧＲＡｐｐａ複合スコア（ＧＲＡＣＥ）、乾癬性関節炎疾患活動性スコア（ＰＡＳＤＡＳ）、修正複合乾癬疾患活動性指数（ｍＣＰＤＡＩ）、乾癬の面積及び重症度指数（ＰＡＳＩ）、皮膚科生活の質指数（ＤＬＱＩ）、慢性疾病治療の機能評価（ＦＡＣＩＴ）、並びに患者報告転帰測定情報システム－２９（ＰＲＯＭＩＳ－２９）からなる群から選択される少なくとも１つの基準によって決定される疾患活動性の改善を達成し、約１００週間の治療期間後に維持する、請求項１に記載の方法。

【請求項１５】

前記対象が、前記治療後に米国リウマチ学会コアセット疾患指数の少なくとも５０％改善（ＡＣＲ５０）を達成し、約１００週間の治療期間後に維持する、請求項１に記載の方法。

【請求項１６】

前記対象が、少なくとも約１００週間の治療期間後に健康評価質問票障害指数（ＨＡＱ－ＤＩ）の改善を達成し、約１００週間の治療期間後に維持する、請求項１に記載の方法。

【請求項１７】

前記対象が、少なくとも約１００週間の治療期間後に疾患活動性スコア２８（ＤＡＳ２８）Ｃ反応性タンパク質（ＣＲＰ）の改善を達成し、約１００週間の治療期間後に維持する、請求項１に記載の方法。

【請求項１８】

前記対象が、少なくとも約１００週間の治療期間後に０（クリア）若しくは１（最小）の治験責任医師による全体評価（ＩＧＡ）、又は前記ＩＧＡの２グレード以上の低減を達成及び維持し、前記対象が、前記治療前のベースライン時に３％以上の体表面積（ＢＳＡ）乾癬性病変及び２以上のＩＧＡスコアを有する、請求項１に記載の方法。

【請求項１９】

それを必要とする対象において治療を評価し、ＩＬ２３抗体を投与することによって乾癬性関節炎を治療する方法であって、

配列番号７の重鎖可変領域アミノ酸配列及び配列番号８の軽鎖可変領域アミノ酸配列を含む、抗体を前記対象に投与することと、

ＩＬ２３抗体の最初の投与から約１６又は２４週間後に、前記ＩＬ２３抗体を用いて乾癬性関節炎について治療された対象においてＤＡＰＳＡ低疾患活動性（ＬＤＡ）及びＩＧＡ≦１を測定することと、

前記対象がＤＡＰＳＡ低疾患活動性（ＬＤＡ）及び／又はＩＧＡ≦１を達成したかどうかを決定することと、

ＤＡＰＳＡ　ＬＤＡ及びＩＧＡ≦１を達成する前記対象の評価に基づいて、前記ＩＬ２３抗体の投与間隔及び用量から選択される治療パラメータを調整することと、

調整された治療パラメータに基づく投与間隔及び用量においてＩＬ２３抗体を前記対象

に投与することと、ここで、前記投与間隔が、４週間毎から８週間毎に調整され、前記用量が、１００ｍｇから５０ｍｇに調整される、
を含む、方法。
【請求項２０】
それを必要とする対象において治療を評価し、ＩＬ２３抗体を投与することによって乾癬性関節炎を治療する方法であって、
配列番号７の重鎖可変領域アミノ酸配列及び配列番号８の軽鎖可変領域アミノ酸配列を含む、抗体を前記対象に投与することと、
ＩＬ２３抗体の最初の投与から約１６又は２４週間後に、前記ＩＬ２３抗体を用いて乾癬性関節炎について治療された対象においてＤＡＰＳＡ低疾患活動性（ＬＤＡ）及びＩＧＡ≦１を測定することと、
前記対象がＤＡＰＳＡ低疾患活動性（ＬＤＡ）及び／若しくはＩＧＡ≦１並びに／又はスコア＞２８を有するＤＡＰＳＡ高疾患活動性を達成したかどうかを決定することと、
ＤＡＰＳＡ　ＬＤＡ及びＩＧＡ≦１を達成しない前記対象及び／又は前記対象がスコア＞２８を有するＤＡＰＳＡ高疾患活動性を有する評価に基づいて、ＩＬ２３抗体の投与間隔及び用量から選択される治療パラメータを調整することと、
調整された治療パラメータに基づく投与間隔及び用量においてＩＬ２３抗体を前記対象に投与することと、ここで、前記投与間隔が、８週間毎から４週間毎に調整され、前記用量が、５０ｍｇから１００ｍｇ又は１００ｍｇから２００ｍｇに調整される、
を含む、方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
（電子的に提出された配列表の参照）
本出願は、ファイル名「ＪＢＩ６７２１ＷＯＰＣＴ１　Ｓｅｑｕｅｎｃｅ　Ｌｉｓｔｉｎｇ．ｘｍｌ」及び２０２３年５月１１日の作成日を有し、かつ１１Ｋｂのサイズを有するＸＭＬ形式の配列表として米国特許商標庁特許センターを介して電子的に提出されている配列表を含む。特許センターを介して提出された配列表は、本明細書の一部であり、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。
【０００２】
（発明の分野）
本発明は、治療を評価し、ヒトＩＬ２３タンパク質に結合する抗体を用いて乾癬性関節炎を治療するための方法に関する。特に、これは、複合指数を使用してＩＬ２３抗体を用いた治療を評価し、評価に基づいて、ＩＬ２３抗体、例えば、グセルクマブを用いて治療する方法に関する。
【０００３】
（発明の背景）
乾癬性関節炎は、一般集団の約０．０２％～０．２５％に影響を及ぼす末梢関節及び軸関節の慢性炎症性関節症である。乾癬を有する患者では、ＰｓＡの有病率は、６％～４８％の範囲である。しかしながら、関節炎は、乾癬皮膚疾患の程度とは相関しない。乾癬性関節炎は、全てが生活の質に影響を及ぼす、関節、軟組織、及び皮膚に影響を及ぼす多面的疾患である。疾患の負担は、重度であり得、一部の患者が骨浸食及び関節構造の喪失につながる破壊性関節炎を発症する。一部の患者は、疼痛を緩和し、重度に損傷した関節の機能を回復するために外科的介入さえも必要とする。乾癬性関節炎は、機能障害及び生活の質の低減をもたらすだけでなく、一般集団と比較して心血管疾患及び呼吸器疾患の有病率の増加に起因する早期死亡にも関連する。
【０００４】
ＰｓＡに対する現在の治療選択肢としては、非ステロイド性抗炎症薬（nonsteroidal anti-inflammatory drug、ＮＳＡＩＤ）、関節内コルチコステロイド注射、低用量全身性ステロイド、従来の合成疾患修飾抗リウマチ薬（disease-modifying antirheum

atic drug、ＤＭＡＲＤ、例えば、メトトレキサート［methotrexate、ＭＴＸ］、スルファサラジン［sulfasalazine、ＳＳＺ］、及びレフルノミド［leflunomide、ＬＥＦ］）、及び免疫抑制薬（例えば、シクロスポリンＡ、タクロリムス）が挙げられる。ＴＮＦα阻害剤（エタネルセプト、インフリキシマブ、アダリムマブ、ゴリムマブ、セルトリズマブ）、ウステキヌマブ（ＩＬ－１２／ＩＬ－２３阻害剤）、グセルクマブ（ＩＬ－２３阻害剤）、及びセクキヌマブ（ＩＬ－１７阻害剤）を含む、ＰｓＡに対する生物学的治療の追加は、単独で、又は従来のＤＭＡＲＤＳに加えて使用されると、患者における皮膚及び関節応答を著しく改善した。グセルクマブ（ＣＮＴＯ１９５９としても知られ、Ｔｒｅｍｆａｙａ（登録商標）として販売）は、ＩＬ－２３のｐ１９サブユニットに結合し、Ｔヘルパー（Ｔ helper、Ｔｈ）１７細胞の末端分化に必要とされるＩＬ－２３の細胞内及び下流シグナル伝達を阻害する、完全ヒトＩｇＧ１ラムダモノクローナル抗体である。グセルクマブは、中程度から重度までのプラーク乾癬及び活動性の乾癬性関節炎の治療について、米国、欧州連合、及び他の国で現在承認されている。加えて、グセルクマブは、限定されないが、クローン病及び潰瘍性結腸炎を含む、いくつかの他の免疫媒介性障害において評価されている。

【０００５】

複合指数は、ＰｓＡの多次元的性質を評価し、治療を評価するための貴重なツールである。乾癬性関節炎疾患活動性スコア（Psoriatic Arthritis Disease Activity Score、ＰＡＳＤＡＳ）は、関節ドメイン及び皮膚ドメインの両方の堅調な評価を提供するが、臨床診療で使用することが煩雑である。乾癬性関節炎の疾患活動性指標（Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis、ＤＡＰＳＡ）は、使用することが比較的容易であるが、皮膚疾患を評価しない。

【０００６】

治療決定を導くことに役立つために改善された複合指数を用いたＰｓＡの治療の評価の必要性が存在する。

【０００７】

（発明の概要）

本発明は、乾癬性関節炎（psoriastic arthritis、ＰｓＡ）の治療に関する。特に、本発明は、ＩＬ２３抗体（又は抗ＩＬ２３抗体）を用いてＰｓＡについて治療されている対象を評価し、評価に基づいて対象を治療することに関する。一態様では、これは、複合指数を用いて治療を評価し、複合指数を用いた評価に基づいて治療を維持又は調整することに関する。

【０００８】

好ましい実施形態では、本発明は、疥癬の指数ＤＡＰＳＡ低疾患活動性（low disease activity、ＬＤＡ）及び治験責任医師による全体評価（Investigator Global Assessment、ＩＧＡ）を使用して、ＩＬ２３抗体を用いてＰｓＡについて治療されている対象を評価し、ＤＡＳＰＡ　ＬＤＡ（スコア≦１４）及びＩＧＡ≦１が達成された場合、対象が最小疾患活動性（minimal disease activity、ＭＤＡ）又は米国リウマチ学会５０応答基準（American College of Rheumatology 50 response criteria、ＡＣＲ５０）応答を達成することを予測し、治療を調整又は維持し、評価に基づいて対象を治療する方法に関する。

【０００９】

追加の実施形態では、評価は、投与間隔を４週間毎又は８週間毎に調整すること、並びに用量を５０ｍｇ、１００ｍｇ、及び／又は２００ｍｇに調整することからなる群から選択される、ＩＬ２３抗体を用いた治療の調整をもたらす。ＤＡＳＰＡ　ＬＤＡ（スコア≦１４）及びＩＧＡ≦１が達成されない場合、本発明の一態様は、投与されるＩＬ２３抗体の用量を増加させること、例えば、用量を５０ｍｇから１００ｍｇ若しくは２００ｍｇまで増加させること、及び／又は投与間隔を、例えば、８週間毎から４週間毎まで減少させることである。

【００１０】

ある特定の実施形態では、ＩＬ２３抗体は、重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含み、重鎖可変領域は、配列番号１の相補性決定領域重鎖１（complementarity determining region heavy chain 1、ＣＤＲＨ１）アミノ酸配列、配列番号２のＣＤＲＨ２、及び配列番号３のＣＤＲＨ３を含み、軽鎖可変領域は、配列番号４の相補性決定領域軽鎖１（complementarity determining region light chain 1、ＣＤＲＬ１）アミノ酸配列、配列番号５のＣＤＲＬ２、及び配列番号６のＣＤＲＬ３を含む。

【００１１】

ある特定の実施形態では、ＩＬ２３抗体は、配列番号７のアミノ酸配列の重鎖可変領域、及び配列番号８のアミノ酸配列の軽鎖可変領域を含む。

【００１２】

ある特定の実施形態では、ＩＬ２３抗体は、配列番号９の重鎖アミノ酸配列、及び配列番号１０の軽鎖アミノ酸配列を含む。

【００１３】

ある特定の実施形態では、ＩＬ２３抗体は、投与当たり、２５ｍｇから２００ｍｇ、好ましくは約５０ｍｇから約１５０ｍｇ、より好ましくは約１００ｍｇの総投与量で投与される。

【００１４】

ある特定の実施形態では、対象は、ＩＬ－２３抗体を用いた治療に対する応答者であり、疾患活動性の統計的に有意な改善を有すると識別され、疾患活動性は、米国リウマチ学会コアセット疾患指数の２０％改善（20%improvement in the American College of Rheumatology core set disease index、ＡＣＲ２０）、米国リウマチ学会コアセット疾患指数の５０％改善（50%improvement in the American College of Rheumatology core set disease index、ＡＣＲ５０）、米国リウマチ学会コアセット疾患指数の７０％改善（70%improvement in the American College of Rheumatology core set disease index、ＡＣＲ７０）、健康評価質問票障害指数（Health Assessment Questionnaire Disability Index、ＨＡＱ－ＤＩ）、治験責任医師による全体評価（Investigator’s Global Assessment、ＩＧＡ）、疾病活動性スコア２８（Disease Activity Score 28、ＤＡＳ２８）Ｃ反応性タンパク質（C-reactive protein、ＣＲＰ）、腱付着部炎の消散、指炎の消散、リーズ腱付着部炎指数（Leeds enthesitis index、ＬＥＩ）、指炎評価スコア、精神的及び身体的構成要素の概要（mental and physical component summary、ＭＣＳ及びＰＣＳ）における短縮型健康調査（Short Form Health survey、ＳＦ－３６）、最小疾患活動性（ＭＤＡ）の達成、及び非常に低い疾患活動性（very low disease activity、ＶＬＤＡ）の達成からなる群から選択される１つ又は２つ以上の基準によって決定される。

【００１５】

特定の実施形態では、対象は、治療の２４週目までに、プラセボと対比してグセルクマブについてＡＣＲ２０応答の著しい改善を達成する。

【００１６】

別の全般的態様では、本発明は、ＩＬ２３抗体を対象に皮下投与することを含む、それを必要とする対象において乾癬性関節炎を治療する方法に関し、ＩＬ２３抗体は、初期用量、その４週間後の用量、及びその後４週間毎に１回（ｑ４ｗ）又は８週間毎に１回（ｑ８ｗ）の投与間隔で投与される。

【００１７】

ある特定の実施形態では、ＩＬ２３抗体は、投与当たり、２５ｍｇから２００ｍｇ、好ましくは約５０ｍｇから約１５０ｍｇ、より好ましくは約１００ｍｇの総投与量で投与される。

【００１８】

ある特定の実施形態では、対象は、ＰｓＡの標準治療に対して不十分な応答を有してきた。任意選択で、対象は、本発明の実施形態による治療中に標準治療も行われる。

【００１９】

本発明の具体的な実施形態では、ＩＬ２３は、チルドラキズマブ、ミリキズマブ、又はリサンキズマブであり得る。

【００２０】

本発明の１つ又は２つ以上の実施形態の詳細は、下記の説明に述べられている。他の特徴及び利点は、以下の詳細な説明、図面、及び添付の特許請求の範囲から明らかとなる。

【図面の簡単な説明】

【００２１】

上記の概要、及び本出願の好ましい実施形態の以下の詳細な説明は、添付の図面と併せて読むことでより良く理解されるであろう。しかしながら、本出願は、図面に示される実施形態そのものに限定されないことを理解するべきである。

【図１】（ｉ）１６週目における応答者及び非応答者（ＤＡＳＰＡ　ＬＤＡ及びＩＧＡ≦１を有する応答者）、並びに（ｉｉ）１６週目における応答者及び非応答者（ＰＡＳＤＡＳ　ＬＤＡを有する応答者）についてのＡＣＲ５０、ＭＤＡ、及びＤＡＳＰＡ　ＬＤＡ値を示す。

【００２２】

（発明の詳細な記述）

本明細書で使用する場合、乾癬性関節炎の治療の方法には、単離された、組換えの、及び／又は合成の抗ＩＬ－２３特異的ヒト抗体を投与すること、診断用及び治療用組成物、方法、並びにデバイスが含まれる。

【００２３】

本明細書で使用される場合、「ＩＬ２３抗体」、「抗ＩＬ－２３特異的抗体」、「抗ＩＬ－２３抗体」、「抗体部分」、若しくは「抗体断片」、及び／又は「抗体バリアント」などは、本発明の抗体に組み込むことができる、重鎖若しくは軽鎖の少なくとも１つの相補性決定領域（complementarity determining region、ＣＤＲ）又はそのリガンド結合部分、重鎖若しくは軽鎖可変領域、重鎖若しくは軽鎖定常領域、フレームワーク領域、又はそれらの任意の部分、あるいはＩＬ－２３受容体又は結合タンパク質の少なくとも一部などであるが、これらに限定されない、免疫グロブリン分子の少なくとも一部を含む、任意のタンパク質又はペプチド含有分子を含む。このような抗体は、任意選択で、更に特異的なリガンドに影響を及ぼし、限定するものではないが、例えばこのような抗体は、インビトロ、インサイチュ、及び／又はインビボで、少なくとも１つのＩＬ－２３活性若しくは結合、又はＩＬ－２３受容体活性若しくは結合を、調節、低減、増大、拮抗、刺激、軽減、緩和、遮断、阻害、抑止する及び／又は妨げる。非限定的な例として、本発明の好適な抗ＩＬ－２３抗体、特定の部分、又はバリアントは、少なくとも１つのＩＬ－２３分子、又はその特定の部分、バリアント、若しくはドメインに結合することができる。好適な抗ＩＬ－２３抗体、特定の部分、又はバリアントはまた、任意選択で、少なくとも１つのＩＬ－２３活性又は機能にも影響を及ぼすことができ、そのような活性又は機能としては、ＲＮＡ、ＤＮＡ、若しくはタンパク質合成、ＩＬ－２３の放出、ＩＬ－２３受容体のシグナル伝達、膜ＩＬ－２３の切断、ＩＬ－２３活性、ＩＬ－２３の産生及び／又は合成などが挙げられるが、それらに限定されない。

【００２４】

「抗体」という用語は、抗体模倣薬を含む、あるいは単鎖抗体及びその断片を含む、抗体又はその特定の断片若しくは一部分の構造及び／若しくは機能を模倣する抗体の部分を含む、抗体、その消化断片、特定の部分、及びバリアントを包含することを更に意図している。機能断片としては、哺乳動物のＩＬ－２３に結合する抗原結合断片が挙げられる。例えば、Ｆａｂ（例えば、パパイン消化による）、Ｆａｂ’（例えば、ペプシン消化及び部分的還元による）及びＦ（ａｂ’）$_2$（例えば、ペプシン消化による）、ｆａｃｂ（例えば、プラスミン消化による）、ｐＦｃ’（例えば、ペプシン又はプラスミン消化による）、Ｆｄ（例えば、ペプシン消化、部分的還元及び再集合による）、Ｆｖ又はｓｃＦｖ（例えば、分子生物学的技術による）断片が挙げられるがこれらに限定されない、ＩＬ－２３又はその一部分に結合することができる抗体断片が、本発明に包含される（例えば、上

記のＣｏｌｌｉｇａｎ，Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙを参照）。

【００２５】

かかる断片は、当該技術分野において既知であり、かつ／又は本明細書に記載される、酵素による切断、合成、又は組換え技術により生成することができる。抗体は、１つ以上の終止コドンが天然終止部位の上流に導入されている抗体遺伝子を使用して、種々の切断型において産生することもできる。例えば、Ｆ（ａｂ’）$_2$重鎖部をコードする遺伝子の組み合わせは、重鎖のＣ$_H$１ドメイン及び／又はヒンジ領域をコードするＤＮＡ配列を含むように設計することができる。抗体の様々な部分を従来の技術により化学的に結合でき、又は遺伝子工学技術を用いて隣接タンパク質（contiguous protein）として調製できる。

【００２６】

本明細書で使用するとき、「ヒト抗体」という用語は、タンパク質の実質的に全ての部分（例えば、ＣＤＲ、フレームワーク、Ｃ$_L$、Ｃ$_H$ドメイン（例えば、Ｃ$_H$１、Ｃ$_H$２、Ｃ$_H$３）、ヒンジ（Ｖ$_L$、Ｖ$_H$））がわずかな配列変化又は変異を有するだけでヒトにおいて実質的に非免疫原性である抗体を指す。「ヒト抗体」は、ヒト生殖細胞系列型免疫グロブリン配列に由来する抗体又はそれに厳密に一致する抗体である場合もある。ヒト抗体は、生殖細胞系列型免疫グロブリン配列にコードされていないアミノ酸残基（例えば、インビトロにおけるランダムな若しくは部位特異的な変異の導入により、又はインビボにおける体細胞変異により導入された変異）を含んでもよい。多くの場合、これは、ヒト抗体がヒトにおいて実質的に非免疫原性であることを意味する。ヒト抗体は、それらのアミノ酸配列の類似性に基づいて群に分類されている。したがって、配列類似性検索を使用して、類似の直鎖配列を有する抗体を、ヒト抗体を作り出すためのテンプレートとして選択することができる。同様に、名称に霊長類（サル、ヒヒ、チンパンジーなど）、げっ歯類（マウス、ラット、ウサギ、モルモット、ハムスターなど）、及び他の哺乳動物を含む抗体は、かかる種、亜属、属、亜科、及び科に特異的な抗体を指定する。更に、キメラ抗体は、上記の任意の組み合わせを含むことができる。かかる変化又は変異は、任意選択でかつ好ましくは、修飾されていない抗体に比べて、ヒト又は他の種における免疫原性を保持する又は低減させる。したがって、ヒト抗体は、キメラ抗体又はヒト化抗体とは異なる。

【００２７】

ヒト抗体は、機能的に再構成されたヒト免疫グロブリン（例えば、重鎖及び／又は軽鎖）遺伝子を発現することができる非ヒト動物又は原核若しくは真核細胞により産生され得ることが指摘される。更に、ヒト抗体が単鎖抗体である場合、天然ヒト抗体では見られないリンカーペプチドを含むことができる。例えば、Ｆｖは、重鎖の可変領域と軽鎖の可変領域とを接続する２～約８個のグリシン又は他のアミノ酸残基などのリンカーペプチドを含むことができる。かかるリンカーペプチドは、ヒト由来のものと見なされる。

【００２８】

また、少なくとも２つの異なる抗原に対して結合特異性を有するモノクローナルの、好ましくはヒト抗体又はヒト化抗体である、二重特異的抗体、異種特異的抗体、異種結合性抗体、又は類似の抗体を使用することができる。この場合、結合特異性のうち一方は少なくとも１つのＩＬ－２３タンパク質に対するものであり、他方は任意の他の抗原に対するものである。二重特異性抗体の製造方法は、当該技術分野において既知である。従来、二重特異性抗体の組換え産生は、２種の免疫グロブリン重鎖－軽鎖対の共発現に基づき、ここで、２本の重鎖は異なる特異性を有する（Ｍｉｌｓｔｅｉｎ ａｎｄ Ｃｕｅｌｌｏ，Ｎａｔｕｒｅ ３０５：５３７（１９８３））。免疫グロブリン重鎖及び軽鎖の無作為な組み合わせのために、これらのハイブリドーマ（クアドローマ）は１０種の異なる抗体分子の可能な混合物を産生し、これらのうち１種のみが正しい二重特異的構造を有する。正確な分子の精製（通常アフィニティクロマトグラフィー工程により行われる）はかなり面倒であり、生成物の収率は低い。類似する手順が、例えば、国際公開第９３／０８８２９号、米国特許第６２１０６６８号、同第６１９３９６７号、同第６１３２９９２号、同第６１０６８３３号、同第６０６０２８５号、同第６０３７４５３号、同第６０１０９０２

号、同第５９８９５３０号、同第５９５９０８４号、同第５９５９０８３号、同第５９３２４４８号、同第５８３３９８５号、同第５８２１３３３号、同第５８０７７０６号、同第５６４３７５９号、同第５６０１８１９号、同第５５８２９９６号、同第５４９６５４９号、同第４６７６９８０号、国際公開第９１／００３６０号、同第９２／００３７３号、欧州特許第０３０８９号、Ｔｒａｕｎｅｃｋｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，ＥＭＢＯ　Ｊ．１０：３６５５（１９９１）、Ｓｕｒｅｓｈ　ｅｔ　ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｉｎ　Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ　１２１：２１０（１９８６）に開示されており、これらの各々は、参照により全体が本明細書に組み込まれる。

【００２９】

本発明の方法及び組成物において有用である抗ＩＬ－２３に特異的な抗体（ＩＬ－２３に特異的な抗体とも称される）（又はＩＬ－２３に対する抗体）は、任意選択により、ＩＬ－２３への高親和性結合、並びに任意選択でかつ好ましくは低毒性を有すること、によって特徴付けることができる。具体的には、可変領域、定常領域、及びフレームワークなどの個々の構成要素が、個々に及び／又は集合的に、任意選択でかつ好ましくは、低い免疫原性を有する、本発明の抗体、その特定の断片、又はバリアントが本発明において有用である。本発明で使用することができる抗体は、任意選択で、症状の測定可能な緩和並びに低い及び／又は許容される毒性で、患者を長期間にわたって治療する能力を特徴とする。低い若しくは許容される免疫原性、及び／又は高い親和性、並びに他の好適な特性が、得られる治療結果に寄与することができる。「低い免疫原性」は、本明細書では、治療される患者の約７５％未満、若しくは好ましくは約５０％未満において有意なＨＡＨＡ、ＨＡＣＡ、若しくはＨＡＭＡ応答を上昇させる、及び／又は治療される患者において低い力価（二重抗原酵素免疫アッセイで測定したとき約３００未満、好ましくは約１００未満）を上昇させることとして定義される（参照により全体が本明細書に組み込まれる、Ｅｌｌｉｏｔｔ　ｅｔ　ａｌ．，Ｌａｎｃｅｔ　３４４：１１２５－１１２７（１９９４））。「低い免疫原性」は、治療期間中の推奨治療過程にわたって推奨用量で治療された患者の２５％未満、好ましくは治療された患者の１０％未満で発生したとき、抗ＩＬ－２３抗体で治療された患者における抗ＩＬ－２３抗体に対する漸増可能なレベルの抗体の発生率として定義することもできる。

【００３０】

「臨床的に証明された有効性」及び「有効であることが臨床的に証明された」という用語は、用量、投与レジメン、治療又は方法の文脈において本明細書で使用するとき、特定の用量、投与、又は治療レジメンの臨床的に証明された有効性を意味する。有効性は、実施される臨床試験、例えば、第３相及びそれ以前の臨床試験に基づいて、本発明の薬剤に応答した、疾患の経過中の変化に基づいて測定され得る。例えば、本発明の抗ＩＬ－２３抗体（例えば、抗ＩＬ－２３抗体グセルクマブ）は、治療される障害の重篤度を反映する少なくとも１つの指標において改善、好ましくは持続的な改善を引き起こすのに十分な量及び時間で、対象に対して投与される。その治療の量及び時間が十分であるかどうかを判定するために、対象の疾病、疾患、又は状態の程度を反映する様々な指標が評価され得る。かかる指標には、例えば、疾患重篤度、症状、又は問題となっている障害の発現についての、臨床的に認識されている指標が含まれる。改善度は全体的に医師により決定され、医師はこの決定を、兆候、症状、生検、又は他の検査結果に基づいて行うことができ、また対象に対して行う質問票、例えば所与の疾患に関して開発された生活の質に関する質問票などを採用することもできる。例えば、本発明の抗ＩＬ－２３抗体は、乾癬性関節炎に関連する患者の状態の改善を達成するために投与され得る。この改善は、疾患活動性指数の改善、臨床症状の寛解、又は疾患活動性の任意の他の測定によって示すことができる。

【００３１】

一実施形態では、対象における乾癬性関節炎の治療の有効性は、関節リウマチの改善について米国リウマチ学会（ＡＣＲ）の予備的基準を使用して決定することができる。ＡＣＲ基準は、圧痛又は腫脹関節数の改善、及び次の５つのパラメータのうちの３つの改善を測定する：急性期反応物（沈降速度など）；患者の評価；医師の評価；痛みの尺度；及び

障害／機能に関する質問票。ＡＣＲ基準は、ＡＣＲ２０（圧痛又は膨脹関節数の２０パーセントの改善、及び他の５つの基準のうちの３つの２０パーセントの改善）、ＡＣＲ５０（圧痛又は膨脹関節数の５０パーセントの改善、及び他の５つの基準のうちの３つの５０パーセントの改善）、及びＡＣＲ７０（圧痛又は膨脹関節数の７０パーセントの改善、及び他の５つの基準のうちの３つの７０パーセントの改善）として示される（Ｆｅｌｓｏｎ Ｄ Ｔ，ｅｔ ａｌ．Ａｒｔｈｒｉｔｉｓ Ｒｈｅｕｍ １９９５；３８：７２７－３５を参照）。

【００３２】

別の実施形態では、対象における乾癬性関節炎の治療の有効性は、皮膚疾患の重症度／程度を評価するために使用される疾患の指数である乾癬の面積及び重症度指数（Psoriasis Area and Severity Index、ＰＡＳＩ）によって決定され、例えば、ＰＡＳＩ７５＝７５％の改善、ＰＡＳＩ９０＝９０％の改善、ＰＡＳＩ１００＝プラークが実質的に除去されている。有効性の尺度には、健康評価質問票障害指数（ＨＡＱ－ＤＩ）、ベースライン腱付着部炎／指炎患者の腱付着部炎／指炎の改善、ＳＦ－３６の精神的及び身体的コンポーネントサマリー（ＭＣＳ及びＰＣＳ）スコアの変化、及び最小疾患活動性（ＭＤＡ）基準スコアの達成のうちの１つ又は２つ以上も含まれ得る。

【００３３】

「臨床的に証明された安全」という用語は、本発明の抗ＩＬ－２３抗体（例えば、抗ＩＬ－２３抗体グセルクマブ）による用量、投与レジメン、治療又は方法に関するとき、標準治療又は別の比較基準と比較して、例えば、実施される臨床試験、例えば、第２相臨床試験、及びそれ以前の臨床試験からの、治療中に発生した有害事象（ＡＥ又はＴＥＡＥと呼ばれる）の比較的低い若しくは低減された頻度及び／又は低い若しくは低減された重症度を指す。有害事象とは、医薬品を投与された患者における好ましくない医療上の出来事である。特に、本発明の抗ＩＬ－２３抗体による用量、投与レジメン又は治療に関連するとき、臨床的に証明された安全は、原因が抗ＩＬ－２３抗体の使用による可能性がある、確率が高い、又は非常に可能性が高いと考えられる場合、抗体の投与に関連する有害事象の比較的低い若しくは低減された頻度及び／又は低い若しくは低減された重症度を指す。

【００３４】

本明細書で使用する場合、別途注記のない限り、「臨床的に証明された（clinically proven）」という用語（独立して、又は「安全（性）」及び／又は「有効（性）」という用語を修飾するために使用される）は、米国食品医薬品局、ＥＭＥＡ、又は対応する国家規制機関の承認基準を満たしている臨床試験によって証明されていることを意味するものとする。例えば、臨床試験は、薬剤の効果を臨床的に証明するために使用される、適切なサイズのランダム化二重盲検試験であってもよい。

【００３５】

有用性

本発明の単離された核酸は、少なくとも１つの抗ＩＬ－２３抗体又はその特定のバリアントの産生に使用することができ、本抗体又はバリアントは、乾癬の症状を診断、観察、調節、治療、緩和し、その発生の防止を支援、又はその症状を低減するために、細胞、組織、器官、又は動物（哺乳動物及びヒトを含む）を測定するために又はそれらに作用させるために使用することができる。

【００３６】

このような方法は、症状、効果、又は機序を調節、治療、軽減、予防、若しくは軽減することを必要としている細胞、組織、器官、動物、又は患者に、少なくとも１つの抗ＩＬ－２３抗体を含む、有効量の組成物又は医薬組成物を投与することを含むことができる。有効量は、本明細書に記載される、又は関連分野で既知である、既知の方法を使用して行われかつ決定される、単回（例えば、ボーラス）、複数回、若しくは持続投与当たり約０．００１～５００ｍｇ／ｋｇの量、又は単回、複数回、若しくは持続投与当たり０．０１～５０００μｇ／ｍＬの血清中濃度を達成する量、又はそれらの中の任意の有効範囲若しくは値を含むことができる。

【００３７】
引用文献
本明細書で引用する全ての刊行物又は特許は、具体的な指定の有無にかかわらず、参照によりその全体が本明細書に組み込まれ、本発明の時点での先行技術を示し、かつ／又は本発明の説明及び実施可能性を提供する。刊行物は、電子形式若しくは印刷形式で記録されたものを全て含む任意のメディア形式で利用可能な、任意の科学刊行物若しくは特許公報又は任意の他の情報を指す。以下の文献は、参照により全体が本明細書に組み込まれる：Ａｕｓｕｂｅｌ，ｅｔ ａｌ．，ｅｄ．，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．，ＮＹ，ＮＹ（１９８７－２００１）、Ｓａｍｂｒｏｏｋ，ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，２ｎｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ，ＮＹ（１９８９）、Ｈａｒｌｏｗ ａｎｄ Ｌａｎｅ，ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ，ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ，ＮＹ（１９８９）、Ｃｏｌｌｉｇａｎ，ｅｔ ａｌ．，ｅｄｓ．，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．，ＮＹ（１９９４－２００１）、Ｃｏｌｌｉｇａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｓｃｉｅｎｃｅ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，ＮＹ，ＮＹ，（１９９７－２００１）。
【００３８】
本発明に有用な抗体－産生及び生成
本発明の方法に使用される少なくとも１つの抗ＩＬ－２３は、任意選択で、当該技術分野において周知の細胞株、混合細胞株、不死化細胞、又は不死化細胞のクローン集団によって産生することができる。例えば、各々全体が参照により本明細書に組み込まれる、Ａｕｓｕｂｅｌ，ｅｔ ａｌ．，ｅｄ．，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．，ＮＹ，ＮＹ（１９８７－２００１）、Ｓａｍｂｒｏｏｋ，ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，２ｎｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ，ＮＹ（１９８９）、Ｈａｒｌｏｗ ａｎｄ Ｌａｎｅ，ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ，ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ，ＮＹ（１９８９）、Ｃｏｌｌｉｇａｎ，ｅｔ ａｌ．，ｅｄｓ．，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．，ＮＹ（１９９４－２００１）、Ｃｏｌｌｉｇａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｓｃｉｅｎｃｅ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，ＮＹ，ＮＹ，（１９９７－２００１）を参照されたい。
【００３９】
ヒトＩＬ－２３タンパク質又はその断片に特異的なヒト抗体は、単離されたＩＬ－２３タンパク質及び／又はその一部（合成ペプチドなどの合成分子を含む）などの適切な免疫原性抗原に対して生じ得る。他の特異的な又は一般的な哺乳動物の抗体も同様に産生させることができる。免疫原性抗原の調製及びモノクローナル抗体の産生は、任意の好適な技術を使用して行うことができる。
【００４０】
１つのアプローチでは、適切な不死細胞株（例えば、限定されるものではないが、Ｓｐ２／０、Ｓｐ２／０－ＡＧ１４、ＮＳＯ、ＮＳ１、ＮＳ２、ＡＥ－１、Ｌ．５、Ｌ２４３、Ｐ３Ｘ６３Ａｇ８．６５３、Ｓｐ２ ＳＡ３、Ｓｐ２ ＭＡＩ、Ｓｐ２ ＳＳ１、Ｓｐ２ ＳＡ５、Ｕ９３７、ＭＬＡ １４４、ＡＣＴ ＩＶ、ＭＯＬＴ４、ＤＡ－１、ＪＵＲＫＡＴ、ＷＥＨＩ、Ｋ－５６２、ＣＯＳ、ＲＡＪＩ、ＮＩＨ ３Ｔ３、ＨＬ－６０、ＭＬＡ １４４、ＮＡＭＡＬＷＡ、ＮＥＵＲＯ ２Ａなどの骨髄腫細胞株、又はヘテロミローマス、その融合産物、又はそれに由来する任意の細胞若しくは融合細胞、又は当該技術分

野において周知の任意のその他の好適な細胞株）（例えば、ｗｗｗ．ａｔｃｃ．ｏｒｇ、ｗｗｗ．ｌｉｆｅｔｅｃｈ．ｃｏｍ．などを参照されたい）を、限定されるものではないが、単離された又はクローン化された脾臓、末梢血、リンパ、扁桃腺、又はその他の免疫若しくはＢ細胞含有細胞などの抗体産生細胞、あるいは内因性又は異種核酸として、組換え若しくは内因性、ウイルス、細菌、藻、原核生物、両生類、昆虫、爬虫類、魚、哺乳動物、げっ歯類、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ヒツジ、霊長類、真核生物、ゲノムＤＮＡ、ｃＤＮＡ、ｒＤＮＡ、ミトコンドリアＤＮＡ若しくはＲＮＡ、葉緑体ＤＮＡ若しくはＲＮＡ、ｈｎＲＮＡ、ｍＲＮＡ、ｔＲＮＡ、単一、二重若しくは三重鎖、ハイブリダイズなど、又はそれらの任意の組み合わせとしてのいずれかで、重鎖又は軽鎖の定常若しくは可変、又はフレームワーク若しくはＣＤＲ配列を発現する任意のその他の細胞と融合することにより、ハイブリドーマを産生する。例えば、参照により全体が本明細書に組み込まれる、上記のＡｕｓｕｂｅｌ、及び上記のＣｏｌｌｉｇａｎ，Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙの第２章を参照されたい。

【００４１】

抗体産生細胞は、目的とする抗原で免疫化されたヒト又は他の好適な動物の末梢血、又は好ましくは脾臓若しくはリンパ節から得ることもできる。任意の他の好適な宿主細胞を使用して、本発明の抗体、その特定の断片又はバリアントをコードする異種核酸若しくは内在核酸を発現させることもできる。融合細胞（ハイブリドーマ）又は組換え細胞は、選択的培養条件又は他の好適な既知の方法を使用して単離し、限界希釈若しくは細胞選別又は他の既知の方法によってクローニングすることができる。所望の特異性を有する抗体を産生する細胞は、好適なアッセイ（例えば、ＥＬＩＳＡ）によって選択することができる。

【００４２】

ペプチド又はタンパク質ライブラリから組換え抗体を選択する方法が挙げられるが、これらに限定されない、必要とされる特異性を有する抗体を産生又は単離するのに好適な他の方法を使用することができる（例えば、バクテリオファージ、リボソーム、オリゴヌクレオチド、ＲＮＡ、ｃＤＮＡなどのディスプレイライブラリであるが、これらに限定されず、例えば、Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ，Ｃａｍｂｒｉｄｇｅｓｈｉｒｅ，ＵＫ、ＭｏｒｐｈｏＳｙｓ，Ｍａｒｔｉｎｓｒｅｉｄ／Ｐｌａｎｅｇｇ，ＤＥ、Ｂｉｏｖａｔｉｏｎ，Ａｂｅｒｄｅｅｎ，Ｓｃｏｔｌａｎｄ，ＵＫ、ＢｉｏＩｎｖｅｎｔ，Ｌｕｎｄ，Ｓｗｅｄｅｎ、Ｄｙａｘ Ｃｏｒｐ．，Ｅｎｚｏｎ，Ａｆｆｙｍａｘ／Ｂｉｏｓｉｔｅ、Ｘｏｍａ，Ｂｅｒｋｅｌｅｙ，ＣＡ、Ｉｘｓｙｓ．から入手可能である）。例えば、欧州特許第３６８，６８４号、国際出願ＰＣＴ／ＧＢ９１／０１１３４号、国際出願第ＧＢ９２／０１７５５号、国際出願第ＧＢ９２／００２２４０号、国際出願第ＧＢ９２／００８８３号、国際出願第ＧＢ９３／００６０５号、米国特許出願第０８／３５０２６０号（５／１２／９４）、国際出願第ＧＢ９４／０１４２２号、国際出願第ＧＢ９４／０２６６２号、国際出願第ＧＢ９７／０１８３５号、（ＣＡＴ／ＭＲＣ）、国際公開第９０／１４４４３号、国際公開第９０／１４４２４号、国際公開第９０／１４４３０号、国際出願第ＵＳ９４／１２３４号、国際公開第９２／１８６１９号、国際公開第９６／０７７５４号、（Ｓｃｒｉｐｐｓ）、国際公開第９６／１３５８３号、国際公開第９７／０８３２０号（ＭｏｒｐｈｏＳｙｓ）、国際公開第９５／１６０２７号（ＢｉｏＩｎｖｅｎｔ）、国際公開第８８／０６６３０号、国際公開第９０／３８０９号（Ｄｙａｘ）、米国特許第４，７０４，６９２号（Ｅｎｚｏｎ）、国際出願第ＵＳ９１／０２９８９号（Ａｆｆｙｍａｘ）、国際公開第８９／０６２８３号、欧州特許第３７１９９８号、欧州特許第５５０４００号、（Ｘｏｍａ）、欧州特許第２２９０４６号、国際出願第ＵＳ９１／０７１４９号（Ｉｘｓｙｓ）、又は確率論的に生成されるペプチド若しくはタンパク質－米国特許第５７２３３２３号、同第５７６３１９２号、同第５８１４４７６号、同第５８１７４８３号、同第５８２４５１４号、同第５９７６８６２号、国際公開第８６／０５８０３号、欧州特許第５９０６８９号（Ｉｘｓｙｓ、適用された分子進化（Ａｐｐｌｉｅｄ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｅｖｏｌｕｔｉｏｎ、ＡＭＥ）の前身、各々参照により全体が本明細書に

組み込まれる）か、又は当該技術分野において既知であり、かつ／若しくは本明細書に記載される、ヒト抗体のレパートリーを産生することができるトランスジェニック動物の免疫化に依存する（例えば、ＳＣＩＤマウス、各々参照により全体が組み込まれる、Ｎｇｕｙｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．４１：９０１－９０７（１９９７）、Ｓａｎｄｈｕ ｅｔ ａｌ．，Ｃｒｉｔ．Ｒｅｖ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．１６：９５－１１８（１９９６）、Ｅｒｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｉｍｍｕｎｏｌ．９３：１５４－１６１（１９９８）、並びに関連特許及び出願）。かかる技術としては、リボソームディスプレイ（Ｈａｎｅｓ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，９４：４９３７－４９４２（Ｍａｙ １９９７）、Ｈａｎｅｓ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，９５：１４１３０－１４１３５（Ｎｏｖ．１９９８））、単一細胞抗体産生技術（例えば、選択リンパ球抗体方法（selected lymphocyte antibody method、「ＳＬＡＭ」）（米国特許第５，６２７，０５２号、Ｗｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１７：８８７－８９２ （１９８７）；Ｂａｂｃｏｏｋ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９３：７８４３－７８４８（１９９６））、ゲルマイクロドロップレット及びフローサイトメトリー（Ｐｏｗｅｌｌ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．８：３３３－３３７（１９９０）、Ｏｎｅ Ｃｅｌｌ Ｓｙｓｔｅｍｓ，Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ，ＭＡ、Ｇｒａｙ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍ．Ｍｅｔｈ．１８２：１５５－１６３（１９９５）、Ｋｅｎｎｙ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏ／Ｔｅｃｈｎｏｌ．１３：７８７－７９０（１９９５））、Ｂ細胞選択物（Ｓｔｅｅｎｂａｋｋｅｒｓ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌｅｃ．Ｂｉｏｌ．Ｒｅｐｏｒｔｓ １９：１２５－１３４（１９９４）、Ｊｏｎａｋ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｇｒｅｓｓ Ｂｉｏｔｅｃｈ，Ｖｏｌ．５，Ｉｎ Ｖｉｔｒｏ Ｉｍｍｕｎｉｚａｔｉｏｎ ｉｎ Ｈｙｂｒｉｄｏｍａ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，Ｂｏｒｒｅｂａｅｃｋ，ｅｄ．，Ｅｌｓｅｖｉｅｒ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ Ｂ．Ｖ．，Ａｍｓｔｅｒｄａｍ，Ｎｅｔｈｅｒｌａｎｄｓ（１９８８））が挙げられるが、これらに限定されない。

【００４３】

非ヒト抗体又はヒト抗体を操作又はヒト化するための方法も使用することができ、当該技術分野において既知である。概して、ヒト化抗体又は操作された抗体は、非ヒト、例えば、限定されるものではないが、マウス、ラット、ウサギ、非ヒト霊長類、又は他の哺乳動物源由来の１つ又は２つ以上のアミノ酸残基を有する。これらの非ヒトアミノ酸残基は、「インポート」残基と多くの場合呼ばれる残基により置き換えられるが、この「インポート」残基は、典型的には既知のヒト配列の「インポート」可変ドメイン、定常ドメイン、又は他のドメインから得られる。

【００４４】

既知のヒトＩｇ配列が、例えば、：ｗｗｗ．ｎｃｂｉ．ｎｌｍ．ｎｉｈ．ｇｏｖ／ｅｎｔｒｅｚ／ｑｕｅｒｙ．ｆｃｇｉ、ｗｗｗ．ｎｃｂｉ．ｎｉｈ．ｇｏｖ／ｉｇｂｌａｓｔ、ｗｗｗ．ａｔｃｃ．ｏｒｇ／ｐｈａｇｅ／ｈｄｂ．ｈｔｍｌ、ｗｗｗ．ｍｒｃ－ｃｐｅ．ｃａｍ．ａｃ．ｕｋ／ＡＬＩＧＮＭＥＮＴＳ．ｐｈｐ、ｗｗｗ．ｋａｂａｔｄａｔａｂａｓｅ．ｃｏｍ／ｔｏｐ．ｈｔｍｌ、ｆｔｐ．ｎｃｂｉ．ｎｉｈ．ｇｏｖ／ｒｅｐｏｓｉｔｏｒｙ／ｋａｂａｔ、ｗｗｗ．ｓｃｉｑｕｅｓｔ．ｃｏｍ、ｗｗｗ．ａｂｃａｍ．ｃｏｍ、ｗｗｗ．ａｎｔｉｂｏｄｙｒｅｓｏｕｒｃｅ．ｃｏｍ／ｏｎｌｉｎｅｃｏｍｐ．ｈｔｍｌ、ｗｗｗ．ｐｕｂｌｉｃ．ｉａｓｔａｔｅ．ｅｄｕ／～ｐｅｄｒｏ／ｒｅｓｅａｒｃｈ＿ｔｏｏｌｓ．ｈｔｍｌ、ｗｗｗ．ｗｈｆｒｅｅｍａｎ．ｃｏｍ／ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ／ＣＨ０５／ｋｕｂｙ０５．ｈｔｍ、ｗｗｗ．ｈｈｍｉ．ｏｒｇ／ｇｒａｎｔｓ／ｌｅｃｔｕｒｅｓ／１９９６／ｖｌａｂ、ｗｗｗ．ｐａｔｈ．ｃａｍ．ａｃ．ｕｋ／～ｍｒｃ７／ｍｉｋｅｉｍａｇｅｓ．ｈｔｍｌ、ｍｃｂ．ｈａｒｖａｒｄ．ｅｄｕ／ＢｉｏＬｉｎｋｓ／Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ．ｈｔｍｌ、ｗｗｗ．ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙｌｉｎｋ．ｃｏｍ、ｐａｔｈｂｏｘ．ｗｕｓｔｌ．ｅｄｕ／～ｈｃｅｎｔｅｒ／ｉｎｄｅｘ．ｈｔｍｌ、ｗｗｗ．ａｐｐｌｉｅｄｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ．ｃｏｍ、ｗｗｗ．ｎａｌ．ｕｓｄａ．ｇｏｖ／ａｗｉｃ／ｐｕｂｓ／ａｎｔｉｂｏｄｙ、ｗｗｗ．ｍ．ｅｈｉｍｅ－ｕ．ａｃ．ｊ

ｐ／～ｙａｓｕｈｉｔｏ／Ｅｌｉｓａ．ｈｔｍｌ、ｗｗｗ．ｂｉｏｄｅｓｉｇｎ．ｃｏｍ、ｗｗｗ．ｃａｎｃｅｒｒｅｓｅａｒｃｈｕｋ．ｏｒｇ、ｗｗｗ．ｂｉｏｔｅｃｈ．ｕｆｌ．ｅｄｕ、ｗｗｗ．ｉｓａｃ－ｎｅｔ．ｏｒｇ、ｂａｓｅｒｖ．ｕｃｉ．ｋｕｎ．ｎｌ／～ｊｒａａｔｓ／ｌｉｎｋｓ１．ｈｔｍｌ、ｗｗｗ．ｒｅｃａｂ．ｕｎｉ－ｈｄ．ｄｅ／ｉｍｍｕｎｏ．ｂｍｅ．ｎｗｕ．ｅｄｕ、ｗｗｗ．ｍｒｃ－ｃｐｅ．ｃａｍ．ａｃ．ｕｋ、ｗｗｗ．ｉｂｔ．ｕｎａｍ．ｍｘ／ｖｉｒ／Ｖ＿ｍｉｃｅ．ｈｔｍｌ、ｈｔｔｐ：／／ｗｗｗ．ｂｉｏｉｎｆ．ｏｒｇ．ｕｋ／ａｂｓ、ａｎｔｉｂｏｄｙ．ｂａｔｈ．ａｃ．ｕｋ、ｗｗｗ．ｕｎｉｚｈ．ｃｈ、ｗｗｗ．ｃｒｙｓｔ．ｂｂｋ．ａｃ．ｕｋ／～ｕｂｃｇ０７ｓ、ｗｗｗ．ｎｉｍｒ．ｍｒｃ．ａｃ．ｕｋ／ＣＣ／ｃｃａｅｗｇ／ｃｃａｅｗｇ．ｈｔｍｌ、ｗｗｗ．ｐａｔｈ．ｃａｍ．ａｃ．ｕｋ／～ｍｒｃ７／ｈｕｍａｎｉｓａｔｉｏｎ／ＴＡＨＨＰ．ｈｔｍｌ、ｗｗｗ．ｉｂｔ．ｕｎａｍ．ｍｘ／ｖｉｒ／ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ／ｓｔａｔ＿ａｉｍ．ｈｔｍｌ、ｗｗｗ．ｂｉｏｓｃｉ．ｍｉｓｓｏｕｒｉ．ｅｄｕ／ｓｍｉｔｈｇｐ／ｉｎｄｅｘ．ｈｔｍｌ、ｗｗｗ．ｊｅｒｉｎｉ．ｄｅ、Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，Ｕ．Ｓ．Ｄｅｐｔ．Ｈｅａｌｔｈ（１９８３）に開示されている。

【００４５】

かかるインポートされた配列を使用して、免疫原性を低減させるか、又は当該技術分野において既知であるように、結合、親和性、結合速度定数、解離速度定数、結合活性、特異性、半減期、若しくは任意の他の好適な特性を低減、増強、若しくは修飾することができる。概して、ＣＤＲ残基は、抗原結合に直接的にかつほとんど実質的に影響する。したがって、非ヒトＣＤＲ配列又はヒトＣＤＲ配列の一部又は全てを維持しつつ、可変領域及び定常領域の非ヒト配列をヒトアミノ酸又は他のアミノ酸に置き換えることもできる。

【００４６】

抗体は、任意選択で、抗原に対する高い親和性及び他の有利な生物学的特性を保持したまま操作されたヒト化又はヒト抗体であり得る。本目的を達成するためには、任意選択で、親配列及びヒト化配列の三次元モデルを使用して親配列及び種々の理論上のヒト化産物を解析するプロセスによって、ヒト化（又はヒト）抗体を調製することができる。三次元の免疫グロブリンモデルが一般的に利用可能であり、当業者に周知である。選択された免疫グロブリン配列候補について確率の高い三次元立体構造を図示及び表示するコンピュータプログラムが利用可能である。これらの表示を調べることにより、免疫グロブリン配列候補の機能において残基が示す可能性の高い働きの分析、すなわち免疫グロブリン候補の抗原結合能に影響する残基の分析が可能となる。このようにして、標的抗原に対する親和性の増強などといった所望の抗体特性が達成されるように、コンセンサス配列及びインポート配列からフレームワーク（framework、ＦＲ）残基を選択し組み合わせることができる。

【００４７】

加えて、本発明の方法に使用されるヒトＩＬ－２３に特異的な抗体は、ヒト生殖系列軽鎖フレームワークを含み得る。特定の実施形態では、軽鎖生殖系列配列は、Ａ１、Ａ１０、Ａ１１、Ａ１４、Ａ１７、Ａ１８、Ａ１９、Ａ２、Ａ２０、Ａ２３、Ａ２６、Ａ２７、Ａ３、Ａ３０、Ａ５、Ａ７、Ｂ２、Ｂ３、Ｌ１、Ｌ１０、Ｌ１１、Ｌ１２、Ｌ１４、Ｌ１５、Ｌ１６、Ｌ１８、Ｌ１９、Ｌ２、Ｌ２０、Ｌ２２、Ｌ２３、Ｌ２４、Ｌ２５、Ｌ４／１８ａ、Ｌ５、Ｌ６、Ｌ８、Ｌ９、Ｏ１、Ｏ１１、Ｏ１２、Ｏ１４、Ｏ１８、Ｏ２、Ｏ４、及びＯ８を含むが、これらに限定されない、ヒトＶＫ配列から選択される。ある特定の実施形態では、本軽鎖ヒト生殖系列フレームワークは、Ｖ１－１１、Ｖ１－１３、Ｖ１－１６、Ｖ１－１７、Ｖ１－１８、Ｖ１－１９、Ｖ１－２、Ｖ１－２０、Ｖ１－２２、Ｖ１－３、Ｖ１－４、Ｖ１－５、Ｖ１－７、Ｖ１－９、Ｖ２－１、Ｖ２－１１、Ｖ２－１３、Ｖ２－１４、Ｖ２－１５、Ｖ２－１７、Ｖ２－１９、Ｖ２－６、Ｖ２－７、Ｖ２－８、Ｖ３－２、Ｖ３－３、Ｖ３－４、Ｖ４－１、Ｖ４－２、Ｖ４－３、Ｖ４－４、Ｖ４－６、Ｖ５－１、Ｖ５－２、Ｖ５－４、及びＶ５－６から選択される。

【００４８】
他の実施形態では、本発明の方法に使用されるヒトＩＬ－２３に特異的な抗体は、ヒト生殖細胞系列重鎖フレームワークを含み得る。特定の実施形態では、本重鎖ヒト生殖系列フレームワークは、ＶＨ１－１８、ＶＨ１－２、ＶＨ１－２４、ＶＨ１－３、ＶＨ１－４５、ＶＨ１－４６、ＶＨ１－５８、ＶＨ１－６９、ＶＨ１－８、ＶＨ２－２６、ＶＨ２－５、ＶＨ２－７０、ＶＨ３－１１、ＶＨ３－１３、ＶＨ３－１５、ＶＨ３－１６、ＶＨ３－２０、ＶＨ３－２１、ＶＨ３－２３、ＶＨ３－３０、ＶＨ３－３３、ＶＨ３－３５、ＶＨ３－３８、ＶＨ３－４３、ＶＨ３－４８、ＶＨ３－４９、ＶＨ３－５３、ＶＨ３－６４、ＶＨ３－６６、ＶＨ３－７、ＶＨ３－７２、ＶＨ３－７３、ＶＨ３－７４、ＶＨ３－９、ＶＨ４－２８、ＶＨ４－３１、ＶＨ４－３４、ＶＨ４－３９、ＶＨ４－４、ＶＨ４－５９、ＶＨ４－６１、ＶＨ５－５１、ＶＨ６－１、及びＶＨ７－８１から選択される。
【００４９】
特定の実施形態では、軽鎖可変領域及び／又は重鎖可変領域は、フレームワーク領域、又はフレームワーク領域の少なくとも一部分（例えば、ＦＲ２及びＦＲ３などの２又は３つの小領域を含む）を含む。ある特定の実施形態では、少なくともＦＲＬ１、ＦＲＬ２、ＦＲＬ３、又はＦＲＬ４は、完全ヒトである。他の実施形態では、少なくともＦＲＨ１、ＦＲＨ２、ＦＲＨ３、又はＦＲＨ４は、完全ヒトである。いくつかの実施形態では、少なくともＦＲＬ１、ＦＲＬ２、ＦＲＬ３、又はＦＲＬ４は、生殖系列配列（例えば、ヒト生殖系列）であるか、又は特定のフレームワークのためのヒトコンセンサス配列（上述の既知のヒトＩｇ配列の供給源で容易に入手可能である）を含む。他の実施形態では、少なくともＦＲＨ１、ＦＲＨ２、ＦＲＨ３、又はＦＲＨ４は、生殖系列配列（例えば、ヒト生殖系列）であるか、又は特定のフレームワークのためのヒトコンセンサス配列を含む。好ましい実施形態では、フレームワーク領域は、完全なヒトフレームワーク領域である。
【００５０】
本発明の抗体のヒト化又は操作は、Ｗｉｎｔｅｒ（Ｊｏｎｅｓ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ３２１：５２２（１９８６）、Ｒｉｅｃｈｍａｎｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ３３２：３２３（１９８８）、Ｖｅｒｈｏｅｙｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ ２３９：１５３４（１９８８））、Ｓｉｍｓ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１５１：２２９６（１９９３）、Ｃｈｏｔｈｉａ ａｎｄ Ｌｅｓｋ，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１９６：９０１（１９８７），Ｃａｒｔｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．８９：４２８５（１９９２）、Ｐｒｅｓｔａ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１５１：２６２３（１９９３）、米国特許第５７２３３２３号、同第５９７６８６２号、同第５８２４５１４号、同第５８１７４８３号、同第５８１４４７６号、同第５７６３１９２号、同第５７２３３２３号、同第５，７６６８８６号、同第５７１４３５２号、同第６２０４０２３号、同第６１８０３７０号、同第５６９３７６２号、同第５５３０１０１号、同第５５８５０８９号、同第５２２５５３９号、同第４８１６５６７号、国際出願第ＵＳ９８／１６２８０号、同第ＵＳ９６／１８９７８号、同第ＵＳ９１／０９６３０号、同第ＵＳ９１／０５９３９号、同第ＵＳ９４／０１２３４号、国際出願第ＧＢ８９／０１３３４号、同第ＧＢ９１／０１１３４号、同第ＧＢ９２／０１７５５号、国際公開第９０／１４４４３号、同第９０／１４４２４号、同第９０／１４４３０号、欧州特許第２２９２４６号（各々参照により全体が明細書に組み込まれ、その中で引用される文献を含む）に記載されるものなどであるが、これらに限定されない、任意の既知の方法を使用して行うことができる。
【００５１】
ある特定の実施形態では、抗体は、改変された（例えば、変異を導入された）Ｆｃ領域を含む。例えば、いくつかの実施形態では、Ｆｃ領域は、抗体のエフェクター機能を低減又は増強するように改変されている。いくつかの実施形態では、Ｆｃ領域は、ＩｇＭ、ＩｇＡ、ＩｇＧ、ＩｇＥ、又は他のアイソタイプから選択されるアイソタイプである。代替的に、又は追加的に、アミノ酸修飾と、ＩＬ－２３結合分子のＦｃ領域のＣ１ｑ結合及び／又は補体依存性細胞傷害性機能を改変する１つ又は２つ以上の更なるアミノ酸修飾とを

組み合わせることが有用であり得る。特に関心のある出発ポリペプチドは、Ｃ１ｑに結合するものであってもよく、補体依存性細胞毒性（complement dependent cytotoxicity、ＣＤＣ）を示すものである。既存のＣ１ｑ結合活性を有し、任意選択で、ＣＤＣを媒介する能力を更に有するポリペプチドは、これらの活性のうちの一方又は両方が増進するように修飾されてもよい。Ｃ１ｑを改変する、かつ／又はその補体依存性細胞傷害機能を修飾するアミノ酸修飾は、例えば、参照により本明細書に組み込まれる国際公開第００４２０７２号に記載されている。

【００５２】

上記に開示されるように、例えば、Ｃ１ｑ結合及び／又はＦｃγＲ結合を修飾し、それにより、補体依存性細胞毒性（ＣＤＣ）活性及び／又は抗体依存性細胞媒介性細胞毒性（antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity、ＡＤＣＣ）活性を変化させることによって、変更されたエフェクター機能を有する本発明のヒトＩＬ－２３特異的抗体のＦｃ領域を設計することができる。「エフェクター機能」は、（例えば、対象における）生物学的活性を活性化する又は低減させる役割を果たす。エフェクター機能の例としては、Ｃ１ｑ結合、ＣＤＣ、Ｆｃ受容体結合、ＡＤＣＣ、貪食作用、細胞表面受容体（例えば、Ｂ細胞受容体、ＢＣＲ）のダウンレギュレーションなどが挙げられるが、これらに限定されない。かかるエフェクター機能は、Ｆｃ領域が、結合ドメイン（例えば、抗体可変ドメイン）と結合することを必要とする場合があり、多種多用な試験法（例えば、Ｆｃ結合アッセイ、ＡＤＣＣアッセイ、ＣＤＣアッセイなど）を使用して評価することができる。

【００５３】

例えば、改善されたＣ１ｑ結合及び改善されたＦｃγＲＩＩＩ結合を有する（例えば、改善されたＡＤＣＣ活性及び改善されたＣＤＣ活性の両方を有する）ヒトＩＬ－２３（又は抗ＩＬ－２３）抗体のバリアントＦｃ領域を生成することができる。代替的に、エフェクター機能を低減又は除去することが所望である場合、バリアントＦｃ領域は、低減したＣＤＣ活性及び／又は低減したＡＤＣＣ活性を有して操作することができる。他の実施形態では、これらの活性のうちの１つのみが増強されてもよく、任意選択で、同時に他の活性が低減されてもよい（例えば、改善されたＡＤＣＣ活性を有するが、低減されたＣＤＣ活性を有するＦｃ領域バリアント、及びこの逆のＦｃ領域バリアントを生成するため）。

【００５４】

Ｆｃ変異は、胎児性Ｆｃ受容体（neonatal Fc receptor、ＦｃＲｎ）との相互作用を改変し、それらの薬物動態特性を改善するように遺伝子を操作して、導入することもできる。ＦｃＲｎへの結合を改善したヒトＦｃバリアントの集合は、説明されている（Ｓｈｉｅｌｄｓ ｅｔ ａｌ．，（２００１）．Ｈｉｇｈ ｒｅｓｏｌｕｔｉｏｎ ｍａｐｐｉｎｇ ｏｆ ｔｈｅ ｂｉｎｄｉｎｇ ｓｉｔｅ ｏｎ ｈｕｍａｎ ＩｇＧ１ ｆｏｒ ＦｃγＲＩ，ＦｃγＲＩＩ、ＦｃγＲＩＩＩ，ａｎｄ ＦｃＲｎ ａｎｄ ｄｅｓｉｇｎ ｏｆ ＩｇＧ１ ｖａｒｉａｎｔｓ ｗｉｔｈ ｉｍｐｒｏｖｅｄ ｂｉｎｄｉｎｇ ｔｏ ｔｈｅ ＦＣγＲ、Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７６：６５９１－６６０４）。

【００５５】

別のタイプのアミノ酸置換は、ヒトＩＬ－２３に特異的な抗体のＦｃ領域のグリコシル化パターンを改変するように働く。Ｆｃ領域のグリコシル化は、典型的に、Ｎ結合型又はＯ結合型のいずれかである。Ｎ結合型は、アスパラギン残基の側鎖への炭水化物部分の結合を指す。Ｏ結合型グリコシル化は、ヒドロキシアミノ酸、最も一般的にはセリン又はスレオニンへの糖類、Ｎ－アセチルガラクトサミン、ガラクトース、又はキシロースのうちの１つの結合を指すが、５－ヒドロキシプロリン又は５－ヒドロキシリジンが使用される場合もある。アスパラギン側鎖ペプチド配列への炭水化物部分の酵素的結合のための認識配列は、アスパラギン－Ｘ－セリン及びアスパラギン－Ｘ－スレオニンであり、ここで、Ｘは、プロリン以外の任意のアミノ酸である。このため、ポリペプチド中にこれらのいずれかのペプチド配列が存在すると、潜在的なグリコシル化部位がもたらされる。

【００５６】

グリコシル化パターンは、例えば、ポリペプチドに見出される１つ又は２つ以上のグリコシル化部位を欠失させること、及び／又はポリペプチド中に存在しない１つ又は２つ以上のグリコシル化部位を付加することによって改変され得る。ヒトＩＬ－２３に特異的な抗体のＦｃ領域へのグリコシル化部位の付加は、上記のトリペプチド配列のうちの１つ又は２つ以上を含むようにアミノ酸配列を改変することによって首尾よく達成される（Ｎ結合型グリコシル化部位の場合）。代表的なグリコシル化バリアントは、重鎖の残基Ａｓｎ２９７のアミノ酸置換を有する。この改変は、元のポリペプチド配列への１つ又は２つ以上のセリン又はスレオニン残基の付加、又はこれらによる置換によって行われてもよい（Ｏ結合型グリコシル化部位の場合）。追加的に、Ａｓｎ　２９７をＡｌａに変更すると、グリコシル化部位の１つを除去することができる。

【００５７】

ある特定の実施形態では、本発明のヒトＩＬ－２３に特異的な抗体は、ＧｎＴ　ＩＩＩがＧｌｃＮＡｃをヒトＩＬ－２３抗体に付加するように、ベータ（１，４）－Ｎ－アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼＩＩＩ（ＧｎＴ　ＩＩＩ）を発現する細胞において発現される。かかる様式で抗体を産生するための方法は、国際公開第９９５４３４２号、同第０３０１１８７８号、特開第２００３０００３０９７（Ａ１）号、及びＵｍａｎａ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，１７：１７６－１８０，Ｆｅｂ．１９９９に提供されており、これらは全て、参照によりそれらの全体が本明細書に明確に組み込まれる。

【００５８】

抗ＩＬ－２３抗体はまた、任意選択で、本明細書に記載及び／又は当該技術分野において既知であるように、ヒト抗体のレパートリーを生成することができるトランスジェニック動物（例えば、マウス、ラット、ハムスター、非ヒト霊長類など）の免疫化により生じる場合もある。ヒト抗ＩＬ－２３抗体を産生する細胞は、本明細書に記載の方法のような好適な方法を使用して、かかる動物から単離し、不死化することができる。

【００５９】

ヒト抗原に結合するヒト抗体のレパートリーを産生することができるトランスジェニックマウスは、既知の方法（例えば、これらに限定されないが、各々参照により全体が本明細書に組み込まれる、Ｌｏｎｂｅｒｇらに発行された米国特許第５，７７０，４２８号、同第５，５６９，８２５号、同第５，５４５，８０６号、同第５，６２５，１２６号、同第５，６２５，８２５号、同第５，６３３，４２５号、同第５，６６１，０１６号、及び同第５，７８９，６５０号、Ｊａｋｏｂｏｖｉｔｓらの国際公開第９８／５０４３３号、Ｊａｋｏｂｏｖｉｔｓらの国際公開第９８／２４８９３号、Ｌｏｎｂｅｒｇらの国際公開第９８／２４８８４号、Ｌｏｎｂｅｒｇらの国際公開第９７／１３８５２号、Ｌｏｎｂｅｒｇらの国際公開第９４／２５５８５号、Ｋｕｃｈｅｒｌａｐａｔｅらの国際公開第９６／３４０９６号、Ｋｕｃｈｅｒｌａｐａｔｅらの欧州特許第０４６３１５１（Ｂ１）号、Ｋｕｃｈｅｒｌａｐａｔｅらの欧州特許０７１０７１９（Ａ１）号、Ｓｕｒａｎｉらの米国特許第５，５４５，８０７号、Ｂｒｕｇｇｅｍａｎｎらの国際公開第９０／０４０３６号、Ｂｒｕｇｇｅｍａｎｎらの欧州特許第０４３８４７４（Ｂ１）号、Ｌｏｎｂｅｒｇらの欧州特許第０８１４２５９（Ａ２）号、Ｌｏｎｂｅｒｇらの英国特許第２２７２４４０（Ａ）号、Ｌｏｎｂｅｒｇ　ｅｔ　ａｌ．Ｎａｔｕｒｅ　３６８：８５６－８５９（１９９４），Ｔａｙｌｏｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｉｎｔ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．６（４）５７９－５９１（１９９４）、Ｇｒｅｅｎ　ｅｔ　ａｌ，Ｎａｔｕｒｅ　Ｇｅｎｅｔｉｃｓ　７：１３－２１（１９９４）、Ｍｅｎｄｅｚ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ　Ｇｅｎｅｔｉｃｓ　１５：１４６－１５６（１９９７）、Ｔａｙｌｏｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎｕｃｌｅｉｃ　Ａｃｉｄｓ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　２０（２３）：６２８７－６２９５（１９９２）、Ｔｕａｉｌｌｏｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｃ　Ｎａｔｌ　Ａｃａｄ　Ｓｃｉ　ＵＳＡ　９０（８）３７２０－３７２４（１９９３）、Ｌｏｎｂｅｒｇ　ｅｔ　ａｌ．，Ｉｎｔ　Ｒｅｖ　Ｉｍｍｕｎｏｌ　１３（１）：６５－９３（１９９５）、及びＦｉｓｈｗａｌｄ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ　１４（７）：８４５－８５１（１９９６））によ

って生成することができる。概して、これらのマウスは、機能的に再構成された、又は機能的な再構成を受けることができる少なくとも１つのヒト免疫グロブリン遺伝子座に由来するＤＮＡを含む、少なくとも１つの導入遺伝子を含む。かかるマウスの内因性免疫グロブリン遺伝子座を破壊又は欠失させて、マウスの、内因性遺伝子によりコードされている抗体の産生能を除去することができる。

【００６０】

類似のタンパク質又は断片への特異的結合についての抗体のスクリーニングは、ペプチドディスプレイライブラリを使用して首尾よく達成することができる。本方法は、所望の機能又は構造をもつ個々のメンバーについてペプチドの大規模コレクションをスクリーニングすることを含む。ペプチドディスプレイライブラリの抗体スクリーニングは当該技術分野において周知である。ディスプレイされたペプチド配列は、３～５０００又はそれ以上のアミノ酸長、高頻度で５～１００アミノ酸長、多くの場合、約８～２５アミノ酸長であることができる。ペプチドライブラリを作成する直接化学合成法に加えて、いくつかの組換えＤＮＡ方法も記述されている。１つのタイプは、バクテリオファージ又は細胞の表面上でのペプチド配列のディスプレイを含む。各バクテリオファージ又は細胞は、特定のディスプレイされたペプチド配列をコードするヌクレオチド配列を含有する。かかる方法は、国際公開第９１／１７２７１号、同第９１／１８９８０号、同第９１／１９８１８号、及び同第９３／０８２７８号に記載されている。

【００６１】

ペプチドライブラリを作成するための他のシステムは、インビトロでの化学合成法及び組換え法の両方の態様を有する。国際公開第９２／０５２５８号、同第９２／１４８４３号、及び同第９６／１９２５６号を参照されたい。米国特許第５，６５８，７５４号及び同第５，６４３，７６８号も参照されたい。ペプチドディスプレイライブラリ、ベクター、及びスクリーニングキットは、Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ（Ｃａｒｌｓｂａｄ，ＣＡ）及びＣａｍｂｒｉｄｇｅ ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ（Ｃａｍｂｒｉｄｇｅｓｈｉｒｅ，ＵＫ）などの供給業者から市販されている。例えば、Ｅｎｚｏｎに譲渡された米国特許第４７０４６９２号、同第４９３９６６６号、同第４９４６７７８号、同第５２６０２０３号、同第５４５５０３０号、同第５５１８８８９号、同第５５３４６２１号、同第５６５６７３０号、同第５７６３７３３号、同第５７６７２６０号、同第５８５６４５６号、Ｄｙａｘに譲渡された米国特許第５２２３４０９号、同第５４０３４８４号、同第５５７１６９８号、同第５８３７５００号、Ａｆｆｙｍａｘに譲渡された米国特許第５４２７９０８号、同第５５８０７１７号、Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓに譲渡された米国特許第５８８５７９３号、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈに譲渡された米国特許第５７５０３７３号、Ｘｏｍａに譲渡された米国特許第５６１８９２０号、同第５５９５８９８号、同第５５７６１９５号、同第５６９８４３５号、同第５６９３４９３号、同第５６９８４１７号、上記のＣｏｌｌｉｇａｎ、上記のＡｕｓｕｂｅｌ、又は上記のＳａｍｂｒｏｏｋを参照されたい。上記特許及び刊行物は各々、参照により全体が本明細書に組み込まれる。

【００６２】

本発明の方法に使用される抗体は、このような抗体を乳中に産生するヤギ、ウシ、ウマ、ヒツジ、ウサギなどのトランスジェニック動物又は哺乳動物を提供するために、核酸をコードする少なくとも１つの抗ＩＬ２３抗体を使用して調製することもできる。かかる動物を、既知の方法を使用して提供することができる。例えば、限定されるものではないが、各々参照により全体が本明細書に組み込まれる、米国特許第５，８２７，６９０号、同第５，８４９，９９２号、同第４，８７３，３１６号、同第５，８４９，９９２号、同第５，９９４，６１６号、同第５，５６５，３６２号、同第５，３０４，４８９号などを参照されたい。

【００６３】

本発明の方法に使用される抗体は、植物部分又はそれから培養された細胞において、そのような抗体、特定の部分、又はバリアントを産生するトランスジェニック植物及び培養

された植物細胞（例えば、タバコ及びトウモロコシであるが、これらに限定されない）を提供するために、核酸をコード化する少なくとも１つの抗ＩＬ２３抗体を使用して追加的に調製することができる。非限定的な例として、例えば、誘導プロモータを用い、組換えタンパク質を発現するトランスジェニックタバコ葉をうまく使用して、大量の組換えタンパク質が提供されてきた。例えば、Ｃｒａｍｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ．Ｔｏｐ．Ｍｉｃｒｏｂｏｌ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２４０：９５～１１８（１９９９）及びその中で引用される文献を参照されたい。また、トランスジェニックトウモロコシは、他の組換え系において生成されるタンパク質又は天然資源から精製されるタンパク質に等しい生物学的活性を有する哺乳動物タンパク質を、商業生成レベルで発現するために使用されてきた。例えば、Ｈｏｏｄ ｅｔ ａｌ．，Ａｄｖ．Ｅｘｐ．Ｍｅｄ．Ｂｉｏｌ．４６４：１２７－１４７（１９９９）及びその中で引用される文献を参照されたい。抗体は、タバコ種子及びポテト塊茎を含む、単鎖抗体（single chain antibody、ｓｃＦｖ）などの抗体断片を含むトランスジェニック植物の種子からも大量に生産されている。例えば、Ｃｏｎｒａｄ ｅｔ ａｌ．，Ｐｌａｎｔ Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．３８：１０１－１０９（１９９８）及びその中で引用される文献を参照されたい。したがって、本発明の抗体は、既知の方法に従って、トランスジェニック植物を使用して生産することもできる。例えば、Ｆｉｓｃｈｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．Ａｐｐｌ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．３０：９９－１０８（Ｏｃｔ．，１９９９）、Ｍａ ｅｔ ａｌ．，Ｔｒｅｎｄｓ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．１３：５２２－７（１９９５）、Ｍａ ｅｔ ａｌ．，Ｐｌａｎｔ Ｐｈｙｓｉｏｌ．１０９：３４１－６（１９９５）、Ｗｈｉｔｅｌａｍ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．Ｔｒａｎｓ．２２：９４０－９４４（１９９４）、及びこれらの中で引用される文献も参照されたい。上記の文献は各々、参照により全体が本明細書に組み込まれる。

【００６４】

本発明の方法に使用される抗体は、広範囲にわたる親和性（K_D）でヒトＩＬ－２３に結合することができる。好ましい実施形態では、ヒトｍＡｂは、任意選択で、高い親和性でヒトＩＬ－２３に結合することができる。例えば、ヒトｍＡｂは、ヒトＩＬ－２３を約10^{-7}Ｍ以下、例えば、限定されないが、０．１～９．９（又はその中の任意の範囲若しくは値）×10^{-7}、10^{-8}、10^{-9}、10^{-10}、10^{-11}、10^{-12}、10^{-13}、又はその中の任意の範囲若しくは値などのK_Dで結合することができる。

【００６５】

抗原に対する抗体の親和性又は結合活性は、任意の好適な方法を用いて実験により求めることができる。（例えば、Ｂｅｒｚｏｆｓｋｙ，ｅｔ ａｌ．，「Ａｎｔｉｂｏｄｙ－Ａｎｔｉｇｅｎ Ｉｎｔｅｒａｃｔｉｏｎｓ，」Ｆｕｎｄａｍｅｎｔａｌ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，Ｐａｕｌ，Ｗ．Ｅ．，Ｅｄ．，Ｒａｖｅｎ Ｐｒｅｓｓ：Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ＮＹ（１９８４）、Ｋｕｂｙ，Ｊａｎｉｓ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，Ｗ．Ｈ．Ｆｒｅｅｍａｎ ａｎｄ Ｃｏｍｐａｎｙ：Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ＮＹ（１９９２）、及び本明細書に記載される方法を参照されたい）。特定の抗体抗原相互作用について測定される親和性は、異なる条件（例えば、塩濃度、ｐＨ）下で測定された場合に異なることができる。したがって、親和性及び他の抗原結合パラメータ（例えば、K_D、K_a、K_d）の測定は、好ましくは、抗体及び抗原の標準化溶液、及び本明細書で記載される緩衝剤などの標準化緩衝剤を用いて行われる。

【００６６】

核酸分子

本明細書に開示される他の配列の中でも、例えば、本明細書に記載される軽鎖若しくは重鎖可変又はＣＤＲ領域のうちの少なくとも１つの隣接アミノ酸の少なくとも７０～１００％をコードするヌクレオチド配列、その特定の断片、バリアント、若しくはコンセンサス配列、又はこれらの配列のうちの少なくとも１つを含む寄託ベクターなどの本明細書に提供される情報を使用して、少なくとも１つの抗ＩＬ－２３抗体をコードする本発明の核酸分子は、本明細書に記載されるか又は当該技術において既知の方法を使用して得ること

ができる。

【００６７】

本発明の核酸分子は、ｍＲＮＡ、ｈｎＲＮＡ、ｔＲＮＡ、若しくは任意の他の形態などのＲＮＡの形態、又はクローニングにより得られる若しくは合成的に産生されるｃＤＮＡ及びゲノムＤＮＡが挙げられるが、これらに限定されないＤＮＡの形態、又はそれらの任意の組み合わせであり得る。ＤＮＡは、３本鎖、２本鎖若しくは１本鎖、又はそれらの任意の組み合わせであり得る。ＤＮＡ若しくはＲＮＡの少なくとも１本の鎖の任意の部分は、センス鎖としても知られるコード鎖であり得るか、又はアンチセンス鎖とも呼ばれる、非コード鎖であり得る。

【００６８】

本発明の方法に使用される単離された核酸分子には、任意選択で１つ又は２つ以上のイントロン、例えば、限定されないが、少なくとも１つの重鎖若しくは軽鎖のＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及び／又はＣＤＲ３などの少なくとも１つのＣＤＲの少なくとも１つの特定の部分を有するオープンリーディングフレーム（open reading frame、ＯＲＦ）を含む核酸分子、抗ＩＬ－２３抗体又は可変領域のコード配列を含む核酸分子、並びに前述のものと実質的に異なるヌクレオチド配列を含むが、遺伝子コードの縮重のために、本明細書に記載される及び／又は当該技術分野で既知である少なくとも１つの抗ＩＬ－２３抗体を依然としてコードする核酸分子が含まれ得る。当然のことながら、遺伝子コードは、当該技術分野において周知である。したがって、本発明の方法で使用される特異的な抗ＩＬ－２３抗体をコードするそのような変性核酸バリアントを作製することは、当業者には日常的であるだろう。例えば、上記のＡｕｓｕｂｅｌらを参照されたい。かかる核酸バリアントは、本発明に含まれる。単離された核酸分子の非限定的な例としては、それぞれ、ＨＣ　ＣＤＲ１、ＨＣ　ＣＤＲ２、ＨＣ　ＣＤＲ３、ＬＣ　ＣＤＲ１、ＬＣ　ＣＤＲ２、及びＬＣ　ＣＤＲ３をコードする核酸が挙げられる。

【００６９】

本明細書に記載されるように、抗ＩＬ－２３抗体をコードする核酸を含む核酸分子としては、それ自体で抗体断片のアミノ酸配列をコードするもの、抗体全体若しくはその一部分をコードする配列、抗体、断片若しくは部分のコード配列、並びに追加の配列、例えば、少なくとも１つのイントロンなど、前述の追加のコード配列を伴って、又は伴わずに、非コード５’及び３’配列、例えば、スプライシング及びポリアデニル化シグナル（例えば、ｍＲＮＡのリボソーム結合及び安定性）を含む、転写、ｍＲＮＡプロセシングにおいて役割を果たす転写された非翻訳配列を含むが、これに限定されない、追加の非コード配列と共に、少なくとも１つのシグナルリーダー若しくは融合ペプチドのコード配列、追加のアミノ酸、例えば、追加の機能を提供するアミノ酸をコードする追加のコード配列を挙げることができるが、これらに限定されない。したがって、抗体をコードする配列はマーカー配列に融合させることができ、例えば、マーカー配列は、これを融合させた抗体断片又は部分を含む抗体の精製を促進するペプチドをコードする配列である。

【００７０】

本明細書に記載のポリヌクレオチドに選択的にハイブリダイズするポリヌクレオチド

本発明の方法は、本明細書に開示されるポリヌクレオチドに対して、選択的なハイブリダイゼーション条件下でハイブリダイズする単離された核酸を使用する。したがって、本実施形態のポリヌクレオチドは、かかるポリヌクレオチドを含む核酸を単離、検出、及び／又は定量するために使用することができる。例えば、本発明のポリヌクレオチドを使用して、寄託されたライブラリにおける部分長又は完全長クローンを同定、単離、又は増幅することができる。いくつかの実施形態においては、ポリヌクレオチドは、単離された、又はそうでなければヒト若しくは哺乳動物の核酸ライブラリのｃＤＮＡに相補的な、ゲノム配列又はｃＤＮＡ配列である。

【００７１】

好ましくは、ｃＤＮＡライブラリは完全長配列の少なくとも８０％、好ましくは完全長配列の少なくとも８５％又は９０％、より好ましくは完全長配列の少なくとも９５％を含

む。このｃＤＮＡライブラリは、稀な配列の発現量を増大させるよう正規化することができる。相補配列に対する配列同一性が低い配列を使用する、低又は中ストリンジェンシーのハイブリダイゼーション条件が典型的なものであるが、これに限定されない。同一性がより高い配列には、任意選択で、中及び高ストリンジェンシーの条件を使用することができる。低ストリンジェンシー条件は、約７０％の配列同一性をもつ配列の選択的ハイブリダイゼーションを可能にし、オーソロガス又はパラロガス配列を特定同定するために利用できる。

【００７２】

任意選択で、ポリヌクレオチドは、抗体の少なくとも一部分をコードする。ポリヌクレオチドは、本発明の抗体をコードするポリヌクレオチドに対する選択的ハイブリダイゼーションに利用することができる核酸配列を包含する。例えば、各々参照により全体が本明細書に組み込まれる、上記のＡｕｓｕｂｅｌ、上記のＣｏｌｌｉｇａｎを参照されたい。

【００７３】

核酸の構築

単離された核酸は、当該技術分野において周知であるように、（ａ）組換え方法、（ｂ）合成技術、（ｃ）精製技術、及び／又は（ｄ）それらの組み合わせを使用して作製することができる。

【００７４】

核酸には、本発明のポリヌクレオチドに加えて、都合よく配列を含ませることができる。例えば、１つ又は２つ以上のエンドヌクレアーゼ制限部位を含むマルチクローニングサイトを核酸に挿入して、ポリヌクレオチドの単離に役立てることができる。また、翻訳可能な配列を挿入して、本発明の翻訳されたポリヌクレオチドの単離に役立てることができる。例えば、ヘキサヒスチジンマーカー配列は、本発明のタンパク質を精製するのに便利な手段を提供する。本発明の核酸（コード配列を除く）は、任意選択で、本発明のポリヌクレオチドのクローニング及び／又は発現のためのベクター、アダプター、又はリンカーである。

【００７５】

かかるクローニング配列及び／又は発現配列に追加の配列を付加して、クローニング及び／又は発現におけるそれらの機能を最適化すること、ポリヌクレオチドの単離に役立てること、又は細胞へのポリヌクレオチドの導入を改善することができる。クローン化ベクター、発現ベクター、アダプター、及びリンカーの使用は、当該技術分野において周知である。（例えば、上記のＡｕｓｕｂｅｌ、又は上記のＳａｍｂｒｏｏｋを参照されたい）。

【００７６】

核酸を構築するための組換え方法

ＲＮＡ、ｃＤＮＡ、ゲノムＤＮＡ、又はそれらの任意の組み合わせなどの単離された核酸組成物は、当業者に既知の任意の数のクローニング方法を用いて生物源から得ることができる。いくつかの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドに対してストリンジェントな条件下で選択的にハイブリダイズするオリゴヌクレオチドプローブが、ｃＤＮＡ又はゲノムＤＮＡライブラリ内の所望の配列の同定に使用される。ＲＮＡの単離、並びにｃＤＮＡ及びゲノムライブラリの構築は、当業者には周知である。（例えば、上記のＡｕｓｕｂｅｌ、又は上記のＳａｍｂｒｏｏｋを参照されたい）

【００７７】

核酸のスクリーニング及び単離方法

本明細書に開示されているものなど、本発明の方法に使用されるポリヌクレオチドの配列に基づいたプローブを使用して、ｃＤＮＡ又はゲノムライブラリをスクリーニングすることができる。プローブを使用して、ゲノムＤＮＡ又はｃＤＮＡ配列にハイブリダイズさせて、同じ又は異なる生体の相同遺伝子を単離することができる。当業者であれば、アッセイに様々な度合のハイブリダイゼーションストリンジェンシーを用いることができ、ハイブリダイゼーション又は洗浄媒質のいずれかをストリンジェントなものにできることを

理解する。ハイブリダイゼーション条件がストリンジェントになるほど、二重鎖の形成が生じる際のプローブと標的との間の相補性の度合が大きくなるはずである。ストリンジェンシーの程度は、温度、イオン強度、ｐＨ、及びホルムアミドなどの部分的に変性する溶媒の存在のうちの１つ又は２つ以上によって制御され得る。例えば、ハイブリダイゼーションのストリンジェンシーは、例えば、０％～５０％の範囲内でのホルムアミド濃度の操作により反応溶液の極性を変えることにより首尾よく変更される。検出可能な結合に必要とされる相補性（配列同一性）の程度は、ハイブリダイゼーション媒質及び／又は洗浄媒質のストリンジェンシーによって異なる。相補性の程度は、最適には１００％、又は７０～１００％、又はその中の任意の範囲若しくは値である。しかしながら、プローブ及びプライマ中の配列のわずかな違いは、ハイブリダイゼーション及び／又は洗浄媒質のストリンジェンシーを低減させることで埋め合わせることができることを理解すべきである。

【００７８】

ＲＮＡ又はＤＮＡの増幅方法は当該技術分野において周知であり、本明細書に提示される教示及び指針に基づいて、過度の実験なしに、本発明に従って使用することができる。

【００７９】

ＤＮＡ又はＲＮＡ増幅の既知の方法としては、ポリメラーゼ連鎖反応（polymerase chain reaction、ＰＣＲ）及び関連する増幅プロセス（例えば、Ｍｕｌｌｉｓらの米国特許第４，６８３，１９５号、同第４，６８３，２０２号、同第４，８００，１５９号、同第４，９６５，１８８号、Ｔａｂｏｒらの米国特許第４，７９５，６９９号及び同第４，９２１，７９４号、Ｉｎｎｉｓの米国特許第５，１４２，０３３号、Ｗｉｌｓｏｎらの米国特許第５，１２２，４６４号、Ｉｎｎｉｓの米国特許第５，０９１，３１０号、Ｇｙｌｌｅｎｓｔｅｎらの米国特許第５，０６６，５８４号、Ｇｅｌｆａｎｄらの米国特許第４，８８９，８１８号、Ｓｉｌｖｅｒらの米国特許第４，９９４，３７０号、Ｂｉｓｗａｓの米国特許第４，７６６，０６７号、Ｒｉｎｇｏｌｄの米国特許第４，６５６，１３４号を参照されたい）、及び二本鎖ＤＮＡ合成のためのテンプレートとして標的配列に対してアンチセンスＲＮＡを使用するＲＮＡ媒介増幅（Ｍａｌｅｋらの米国特許第５，１３０，２３８号、商標名ＮＡＳＢＡ）が挙げられるが、これらに限定されず、これらの文献の全内容は、参照により本明細書に組み込まれる。（例えば、上記のＡｕｓｕｂｅｌ、又は上記のＳａｍｂｒｏｏｋを参照されたい。）

【００８０】

例えば、ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）技術を使用して、ゲノムＤＮＡ又はｃＤＮＡライブラリから直接、本発明の方法に使用されるポリヌクレオチド及び関連する遺伝子の配列を増幅することができる。ＰＣＲ及び他のインビトロ増幅方法はまた、例えば、発現すべきタンパク質をコードする核酸配列をクローニングすること、サンプル中の所望のｍＲＮＡの存在を検出するため、核酸の配列決定のため、又は他の目的のためのプローブとして用いる核酸を作製することに関し有用であり得る。インビトロでの増幅方法によって当業者を導くのに十分な技術の例は、上記のＢｅｒｇｅｒ、上記のＳａｍｂｒｏｏｋ、及び上記のＡｕｓｕｂｅｌ、並びにＭｕｌｌｉｓらの米国特許第４，６８３，２０２号（１９８７）、及びＩｎｎｉｓ，ｅｔ ａｌ．，ＰＣＲ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ Ａ Ｇｕｉｄｅ ｔｏ Ｍｅｔｈｏｄｓ ａｎｄ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ，Ｅｄｓ．，Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ Ｉｎｃ．，Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ，ＣＡ（１９９０）に見られる。ゲノムＰＣＲ増幅用の市販キットは技術分野において既知である。例えば、Ａｄｖａｎｔａｇｅ－ＧＣ Ｇｅｎｏｍｉｃ ＰＣＲ Ｋｉｔ（Ｃｌｏｎｔｅｃｈ）を参照されたい。追加的に、例えば、Ｔ４遺伝子３２タンパク質（Ｂｏｅｈｒｉｎｇｅｒ Ｍａｎｎｈｅｉｍ）を用いて、長いＰＣＲ産物の収率を改善することができる。

【００８１】

核酸を構築するための合成方法

本発明の方法に使用される単離された核酸は、既知の方法による直接化学合成によって調製することもできる（例えば、上記のＡｕｓｕｂｅｌらを参照されたい）。化学合成は、概して、相補的配列とのハイブリダイゼーションによって、又は１本鎖をテンプレート

として使用するＤＮＡポリメラーゼとの重合によって、２本鎖ＤＮＡに変換可能な１本鎖オリゴヌクレオチドを産生する。当業者であれば、ＤＮＡの化学合成は約１００又はそれ以上の塩基の配列に限定され得るが、より長い配列は、より短い配列のライゲーションによって得ることができることを認識する。

【００８２】

組換え発現カセット

本発明は核酸を含む組換え発現カセットを使用する。核酸配列、例えば本発明の方法に使用される抗体をコードするｃＤＮＡ又はゲノム配列を使用して、少なくとも１つの所望の宿主細胞に導入することができる組換え発現カセットを構築することができる。組換え発現カセットは、典型的には、意図される宿主細胞においてポリヌクレオチドの転写を導く、転写開始調節配列に操作可能に連結される、ポリヌクレオチドを含む。異種及び非異種（すなわち、内因性）プロモータの両方を利用して、核酸の発現を導くことができる。

【００８３】

いくつかの実施形態では、プロモータ、エンハンサ、又は他の要素として機能する単離された核酸を、ポリヌクレオチドの発現を上方又は下方調節するために、本発明のポリヌクレオチドの非異種形の適切な位置（上流、下流、又はイントロン内）に導入することができる。例えば、変異、欠失、及び／又は置換により、インビボ又はインビトロで内因性プロモータを変化させることができる。

【００８４】

ベクター及び宿主細胞

本発明はまた、単離された核酸分子を含むベクター、組換えベクターを用いて遺伝子操作された宿主細胞、及び当該技術分野において周知である組換え技術による少なくとも１つの抗ＩＬ－２３抗体の産生に関する。例えば、各々参照により全体が本明細書に組み込まれる、上記のＳａｍｂｒｏｏｋら、上記のＡｕｓｕｂｅｌらを参照されたい。

【００８５】

ポリヌクレオチドは、任意選択で、宿主の増殖についての選択マーカーを含有するベクターに結合することができる。概して、プラスミドベクターは、リン酸カルシウム沈殿物などの沈殿物中に、又は荷電脂質との複合体中に導入される。ベクターがウイルスである場合は、適切なパッケージング細胞株を用いてインビトロでこれをパッケージングし、その後、宿主細胞内に形質導入することができる。

【００８６】

ＤＮＡ挿入物は、適切なプロモータに機能的に連結されるべきである。発現コンストラクトは、転写開始部位、転写終結部位、及び転写された領域内では翻訳のためのリボソーム結合部位を更に含む。コンストラクトにより発現した成熟した転写産物のコード部分は、好ましくは、翻訳されるべきｍＲＮＡの最後に適切に位置する開始及び終止コドン（例えば、ＵＡＡ、ＵＧＡ、又はＵＡＧ）で始まる翻訳を含み、哺乳動物又は真核生物細胞の発現ではＵＡＡ及びＵＡＧが好ましい。

【００８７】

発現ベクターが少なくとも１つの選択マーカーを含むことが好ましいが、任意選択である。かかるマーカーは、例えば、真核細胞培養のためのメトトレキサート（methotrexate、ＭＴＸ）、ジヒドロ葉酸レダクターゼ（dihydrofolate reductase、ＤＨＦＲ、米国特許第４，３９９，２１６号、同第４，６３４，６６５号、同第４，６５６，１３４号、同第４，９５６，２８８号、同第５，１４９，６３６号、同第５，１７９，０１７号、アンピシリン、ネオマイシン（Ｇ４１８）、ミコフェノール酸、又はグルタミンシンセターゼ（glutamine synthetase、ＧＳ、米国特許第５，１２２，４６４号、同第５，７７０，３５９号、同第５，８２７，７３９号）抵抗性遺伝子、並びにＥ．ｃｏｌｉ及び他の細菌又は原核生物における培養のためのテトラサイクリン又はアンピシリン抵抗性遺伝子を含むが、これらに限定されない（上記の特許は、参照により全体が本明細書に組み込まれる）。上記の宿主細胞に対して適切な培養培地及び条件は、技術分野において既知である。好適なベクターは、当業者にとって容易に明白となる。宿主細胞へのベクターコ

ンストラクトの導入は、リン酸カルシウムトランスフェクション、ＤＥＡＥ－デキストラン媒介トランスフェクション、カチオン性脂質媒介トランスフェクション、エレクトロポレーション、形質導入、感染、又は他の既知の方法により達成することができる。かかる方法については、上記のＳａｍｂｒｏｏｋ、第１～４章及び第１６～１８章、上記のＡｕｓｕｂｅｌ、第１、９、１３、１５、１６章などの当該技術分野に記載されている。

【００８８】

本発明の方法に使用される少なくとも１つの抗体は、融合タンパク質などの修飾された形態で発現され得、分泌シグナルだけでなく、追加の異種機能領域も含むことができる。例えば、追加アミノ酸の領域、特に荷電アミノ酸を抗体のＮ末端に追加して、精製中又は後続の処理及び保存中に、宿主細胞における安定性及び持続性を改善することができる。また、ペプチド部分を本発明の抗体に追加して、精製を促進することもできる。抗体又はその少なくとも１つの断片の最終調製前に、かかる領域を除去することができる。かかる方法は、上記のＳａｍｂｒｏｏｋ、第１７．２９～１７．４２章及び第１８．１～１８．７４章、上記のＡｕｓｕｂｅｌ、第１６、１７、及び１８章などの多くの標準的な実験室マニュアルに記載されている。

【００８９】

当業者であれば、本発明の方法に使用されるタンパク質をコードする核酸の発現に利用可能な多数の発現系について精通している。代替的に、核酸は、抗体をコードする内因性ＤＮＡを含有する宿主細胞内で、（操作により）オンに切り替えることにより、宿主細胞中で発現させることができる。かかる方法は、参照により全体が本明細書に組み込まれる、米国特許第５，５８０，７３４号、同第５，６４１，６７０号、同第５，７３３，７４６号、及び同第５，７３３，７６１号に記載されているように、当該技術分野において周知である。

【００９０】

抗体、その特定の部分又はバリアントの産生に有用な細胞培養物の一例は、哺乳動物細胞である。哺乳動物細胞系は、多くの場合細胞からなる単層形態を取るが、哺乳動物細胞の懸濁液又はバイオリアクターを使用することもできる。無傷なグリコシル化タンパク質を発現可能ないくつかの好適な宿主細胞株が当該技術分野において開発されており、これにはＣＯＳ－１（例えばＡＴＣＣ　ＣＲＬ　１６５０）、ＣＯＳ－７（例えばＡＴＣＣ　ＣＲＬ－１６５１）、ＨＥＫ２９３、ＢＨＫ２１（例えばＡＴＣＣ　ＣＲＬ－１０）、ＣＨＯ（例えばＡＴＣＣ　ＣＲＬ１６１０）及びＢＳＣ－１（例えばＡＴＣＣ　ＣＲＬ－２６）細胞株、Ｃｏｓ－７細胞、ＣＨＯ細胞、ｈｅｐ　Ｇ２細胞、Ｐ３Ｘ６３Ａｇ８．６５３、ＳＰ２／０－Ａｇ１４、２９３細胞、ＨｅＬａ細胞などが挙げられ、これらは例えば、Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｔｙｐｅ　Ｃｕｌｔｕｒｅ　Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ（Ｍａｎａｓｓａｓ，Ｖａ）（ｗｗｗ．ａｔｃｃ．ｏｒｇ）から容易に入手できる。好ましい宿主細胞としては、骨髄腫及びリンパ腫細胞などのリンパ系に由来する細胞が挙げられる。特に好ましい宿主細胞は、Ｐ３Ｘ６３Ａｇ８．６５３細胞（ＡＴＣＣ寄託番号ＣＲＬ－１５８０）及びＳＰ２／０－Ａｇ１４細胞（ＡＴＣＣ寄託番号ＣＲＬ－１８５１）である。特に好ましい実施形態では、組換え細胞は、Ｐ３Ｘ６３Ａｂ８．６５３又はＳＰ２／０－Ａｇ１４細胞である。

【００９１】

これらの細胞の発現ベクターは、複製起点、プロモータ（例えば、後期又は初期ＳＶ４０プロモータ、ＣＭＶプロモータ（米国特許第５，１６８，０６２号、同第５，３８５，８３９号）、ＨＳＶ　ｔｋプロモータ、ｐｇｋ（ホスホグリセレートキナーゼ）プロモータ、ＥＦ－１アルファプロモータ（米国特許第５，２６６，４９１号）、少なくとも１つのヒト免疫グロブリンプロモータ、エンハンサ、及び／又はリボソーム結合部位、ＲＮＡスプライス部位、ポリアデニル化部位（例えば、ＳＶ４０ラージＴ　Ａｇポリ付加部位）、並びに転写終結配列などのプロセシング情報部位などであるが、これらに限定されない、発現制御配列のうちの１つ又は２つ以上を含むことができる。例えば、上記のＡｕｓｕｂｅｌら、上記のＳａｍｂｒｏｏｋらを参照されたい。本発明の核酸又はタンパク質の生

成に有用なその他の細胞は周知である、並びに／あるいは例えば、Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｔｙｐｅ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ Ｃａｔａｌｏｇｕｅ ｏｆ Ｃｅｌｌ Ｌｉｎｅｓ ａｎｄ Ｈｙｂｒｉｄｏｍａｓ（ｗｗｗ．ａｔｃｃ．ｏｒｇ）又はその他の周知の供給源若しくは商業的供給源から入手可能である。

【００９２】

真核宿主細胞が利用される場合、典型的には、ベクター内にポリアデニル化又は転写終結配列が組み込まれる。終結配列の一例は、ウシ成長ホルモン遺伝子からのポリアデニル化配列である。転写の正確なスプライシングのための配列も、同様に含むことができる。スプライシング配列の一例は、ＳＶ４０由来のＶＰ１イントロンである（Ｓｐｒａｇｕｅ，ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｖｉｒｏｌ．４５：７７３－７８１（１９８３））。追加的に、当該技術分野において既知であるように、宿主細胞内の複製を制御するための遺伝子配列をベクター内に組み込むことができる。

【００９３】

抗体の精製

抗ＩＬ－２３抗体は、プロテインＡ精製、硫酸アンモニウム又はエタノール沈殿、酸抽出、アニオン又はカチオン交換クロマトグラフィー、ホスホセルロースクロマトグラフィー、疎水性相互作用クロマトグラフィー、アフィニティクロマトグラフィー、ヒドロキシルアパタイトクロマトグラフィー、及びレクチンクロマトグラフィーが挙げられるがこれらに限定されない、周知の方法により、組換え細胞培養物から回収し、精製することができる。高速液体クロマトグラフィー（high performance liquid chromatography、「ＨＰＬＣ」）を精製に利用することもできる。例えば、各々参照により全体が本明細書に組み込まれる、Ｃｏｌｌｉｇａｎ，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ又はＣｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｓｃｉｅｎｃｅ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，ＮＹ，ＮＹ（１９９７－２００１）の、例えば、第１、４、６、８、９、１０章を参照されたい。

【００９４】

本発明の方法に使用される抗体には、天然に精製された産物、化学合成工程の産物、並びに例えば、酵母、高等植物、昆虫、及び哺乳動物細胞を含む、真核宿主から組換え技術により生産された産物が含まれる。組換え生産工程において利用される宿主に応じて、抗体は、グリコシル化され得るか、又は非グリコシル化され得るが、グリコシル化されるのが好ましい。かかる方法は、全て参照により全体が本明細書に組み込まれる、上記のＳａｍｂｒｏｏｋ、セクション１７．３７～１７．４２、上記のＡｕｓｕｂｅｌ、第１０、１２、１３、１６、１８、及び２０章、上記のＣｏｌｌｉｇａｎ，Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｓｃｉｅｎｃｅ、第１２～１４章などの多くの標準的な実験室マニュアルに記載されている。

【００９５】

抗ＩＬ－２３抗体。

本発明の実施形態に従う方法に有用であり、本明細書では「抗ＩＬ－２３特異的抗体」とも呼ばれる抗ＩＬ－２３抗体は、抗体に組み込むことができる、免疫グロブリン分子の少なくとも一部、例えば、限定されないが、少なくとも１つのリガンド結合部分（ligand binding portion、ＬＢＰ）、例えば、限定されないが、重鎖若しくは軽鎖の相補性決定領域（ＣＤＲ）又はそのリガンド結合部分、重鎖又は軽鎖可変領域、フレームワーク領域（例えば、ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３、ＦＲ４、又はそれらの断片、更に任意選択で、少なくとも１つの置換、挿入、又は欠失を含む）、重鎖若しくは軽鎖定常領域（例えば、少なくとも１つのC_H1、ヒンジ１、ヒンジ２、ヒンジ３、ヒンジ４、C_H2、若しくはC_H3、又はそれらの断片、更に任意選択で、少なくとも１つの置換、挿入、又は欠失を含む）、又はそれらの任意の部分を含む、任意のタンパク質又はペプチド含有分子を含む。抗体は、ヒト、マウス、ウサギ、ラット、げっ歯類、霊長類、又はそれらの任意の組み合わせなどであるが、これらに限定されない、任意の哺乳動物を含むか、又はそれに由来することができる。

【００９６】

本発明の方法に使用される単離された抗体は、任意の好適なポリヌクレオチドによってコードされた、本明細書に開示される抗体のアミノ酸配列、又は任意の単離又は調製された抗体を含む。好ましくは、ヒト抗体又は抗原結合断片は、ヒトＩＬ－２３に結合し、それにより、タンパク質の少なくとも１つの生物学的活性を部分的又は実質的に中和する。少なくとも１つのＩＬ－２３タンパク質又は断片の少なくとも１つの生物学的活性を部分的に又は好ましくは実質的に中和する、抗体、又はその特定の部分若しくはバリアントは、タンパク質又は断片に結合し、それによりＩＬ－２３受容体へのＩＬ－２３の結合を介して、又は他のＩＬ－２３依存性若しくは媒介型機序を介して、媒介される活性を阻害することができる。本明細書で使用する場合、「中和抗体」という用語は、アッセイに応じて、約２０～１２０％、好ましくは少なくとも約１０、２０、３０、４０、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００％又はそれ以上、ＩＬ－２３依存性活性を阻害できる抗体を指す。ＩＬ－２３依存性活性を阻害する抗ＩＬ－２３抗体の能力は、好ましくは、本明細書に記載され、かつ／又は当該技術分野において既知の、少なくとも１つの好適なＩＬ－２３タンパク質又は受容体アッセイによって評価される。ヒト抗体は、任意のクラス（ＩｇＧ、ＩｇＡ、ＩｇＭ、ＩｇＥ、ＩｇＤなど）又はアイソタイプのものであってもよく、カッパ又はラムダ軽鎖を含むことができる。一実施形態では、ヒト抗体は、ＩｇＧ重鎖又は規定された断片、例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、又はＩｇＧ４（例えば、γ１、γ２、γ３、γ４）のうちの少なくとも１つのアイソタイプを含む。このタイプの抗体は、本明細書に記載され、かつ／又は当該技術分野において既知である、少なくとも１つのヒト軽鎖（例えば、ＩｇＧ、ＩｇＡ、及びＩｇＭ）導入遺伝子を含む、トランスジェニックマウス又は他の非ヒトトランスジェニック哺乳動物を利用することによって調製することができる。別の一実施形態では、抗ＩＬ－２３ヒト抗体は、ＩｇＧ１重鎖と、ＩｇＧ１軽鎖とを含む。

【００９７】

抗体は、少なくとも１つのＩＬ－２３タンパク質、サブユニット、断片、部分、又はそれらの任意の組み合わせに特異的な少なくとも１つの特定のエピトープに結合する。本少なくとも１つのエピトープは、タンパク質の少なくとも一部分を含む少なくとも１つの抗体結合領域を含むことができ、このエピトープは好ましくは、タンパク質の少なくとも１つの細胞外部分、可溶性部分、親水性部分、外側部分、又は細胞質部分で構成されている。

【００９８】

概して、ヒト抗体又は抗原結合断片は、少なくとも１つのヒト相補性決定領域（ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３）又は少なくとも１つの重鎖可変領域のバリアント、及び少なくとも１つのヒト相補性決定領域（ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３）又は少なくとも１つの軽鎖可変領域のバリアントを含む抗原結合領域を含む。ＣＤＲ配列は、ヒト生殖細胞系列型配列に由来し得るか、又は生殖細胞系列型配列に厳密に一致し得る。例えば、元の非ヒトＣＤＲに由来する合成ライブラリからのＣＤＲを使用することができる。これらのＣＤＲは、元の非ヒト配列に由来する保存的置換の組込みによって形成され得る。別の特定の実施形態では、抗体又は抗原結合部分若しくはバリアントは、対応するＣＤＲ１、２、及び／又は３のアミノ酸配列を有する少なくとも１つの軽鎖ＣＤＲ（すなわち、ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及び／又はＣＤＲ３）の少なくとも一部分を含む抗原結合領域を有することができる。

【００９９】

かかる抗体は、組換えＤＮＡ技術に関する従来技術を使用して抗体をコードする（すなわち、１つ又は２つ以上の）核酸分子を調製して発現させることによって、又は任意の他の好適な方法を使用することによって、従来技術を使用して抗体の種々の部分（例えば、ＣＤＲ、フレームワーク）を一緒に化学的に結合させることにより調製することができる。

【０１００】

一実施形態では、本発明に有用な抗ＩＬ－２３抗体は、重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含み、重鎖可変領域は、配列番号１の相補性決定領域重鎖１（ＣＤＲＨ１）アミノ酸配列、配列番号２のＣＤＲＨ２、及び配列番号３のＣＤＲＨ３を含み、軽鎖可変領域は、配列番号４の相補性決定領域軽鎖１（ＣＤＲＬ１）アミノ酸配列、配列番号５のＣＤＲＬ２、及び配列番号６のＣＤＲＬ３を含む。

【０１０１】

本発明に有用な好ましい抗ＩＬ－２３抗体は、配列番号７のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域と、配列番号８のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域と、を含む。

【０１０２】

本発明に有用なより好ましい抗ＩＬ－２３抗体は、グセルクマブ（ＣＮＴＯ１９５９とも呼ばれ、Ｔｒｅｍｆａｙａ（登録商標）として販売されている）である。

【０１０３】

本発明に有用な他の抗ＩＬ－２３抗体としては、米国特許第７，９３５，３４４号に記載されている配列を有するものが挙げられるが、これらに限定されず、その内容全体が参照により本明細書に組み込まれる）。

【０１０４】

更なる治療活性成分を含む抗体組成物

本発明の方法に使用される抗体組成物は、任意選択で更に、抗感染症薬、心血管（cardiovascular、ＣＶ）系作用薬、中枢神経系（central nervous system、ＣＮＳ）薬、自律神経系（autonomic nervous system、ＡＮＳ）薬、呼吸器薬、消化（gastrointestinal、ＧＩ）管作用薬、ホルモン薬、体液又は電解質平衡薬、血液作用薬、抗腫瘍薬、免疫調節薬、眼、耳又は鼻用薬、局所作用薬、栄養薬などのうち、少なくとも１つから選択される、有効量の少なくとも１つの化合物又はタンパク質を含むことができる。かかる薬剤は、本明細書に示される各々の製剤、適応症、投与量、及び投与を含めて、当該技術分野では周知である（例えば、各々全体が参照により本明細書に組み込まれる、Ｎｕｒｓｉｎｇ ２００１ Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｄｒｕｇｓ，２１ｓｔ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｓｐｒｉｎｇｈｏｕｓｅ Ｃｏｒｐ．，Ｓｐｒｉｎｇｈｏｕｓｅ，ＰＡ，２００１、Ｈｅａｌｔｈ Ｐｒｏｆｅｓｓｉｏｎａｌ’ｓ Ｄｒｕｇ Ｇｕｉｄｅ ２００１，ｅｄ．，Ｓｈａｎｎｏｎ，Ｗｉｌｓｏｎ，Ｓｔａｎｇ，Ｐｒｅｎｔｉｃｅ－Ｈａｌｌ，Ｉｎｃ，Ｕｐｐｅｒ Ｓａｄｄｌｅ Ｒｉｖｅｒ，ＮＪ、Ｐｈａｒｍｃｏｔｈｅｒａｐｙ Ｈａｎｄｂｏｏｋ，Ｗｅｌｌｓ ｅｔ ａｌ．，Ａｐｐｌｅｔｏｎ ＆ Ｌａｎｇｅ，Ｓｔａｍｆｏｒｄ，ＣＴを参照されたい）。

【０１０５】

本発明の方法の抗体と組み合わせることができる薬物の例として、抗感染薬は、殺アメーバ薬又は少なくとも１種の抗原虫薬、駆虫薬、抗真菌薬、抗マラリア薬、抗結核薬又は少なくとも１種の抗らい菌薬、アミノグリコシド、ペニシリン、セファロスポリン、テトラサイクリン、スルホンアミド、フルオロキノロン、抗ウイルス薬、マクロライド抗感染薬、及び種々の抗感染薬から選択される少なくとも１種であることができる。ホルモン薬は、コルチコステロイド、アンドロゲン、又は少なくとも１種のアナボリックステロイド、エストロゲン、又は少なくとも１種のプロゲスチン、ゴナドトロピン、抗糖尿病薬、又は少なくとも１種のグルカゴン、甲状腺ホルモン、甲状腺ホルモン拮抗薬、下垂体ホルモン、及び副甲状腺様薬から選択される少なくとも１種であり得る。少なくとも１種のセファロスポリンは、セファクロル、セファドロキシル、セファゾリンナトリウム、セフジニル、塩酸セフェピム、セフィキシム、セフメタゾールナトリウム、セフォニシドナトリウム、セフォペラゾンナトリウム、セフォタキシムナトリウム、セフォテタン二ナトリウム、セフォキシチンナトリウム、セフポドキシムプロキセチル、セフプロジル、セフタジジム、セフチブテン、セフチゾキシムナトリウム、セフトリアキソンナトリウム、セフロキシムアキセチル、セフロキシムナトリウム、塩酸セファレキシン、セファレキシン一水和物、セフラジン、及びロラカルベフから選択される少なくとも１種であることができる。

【０１０６】

少なくとも１種のコルチコステロイド（coricosteroid）は、ベタメタゾン、酢酸ベタメタゾン又はリン酸ベタメタゾンナトリウム、リン酸ベタメタゾンナトリウム、酢酸コルチゾン、デキサメサゾン、酢酸デキサメサゾン、リン酸デキサメサゾンナトリウム、酢酸フルドロコルチゾン、ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、シピオン酸ヒドロコルチゾン、リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、メチルプレドニゾロン、酢酸メチルプレドニゾロン、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、プレドニゾロン、酢酸プレドニゾロン、リン酸プレドニゾロンナトリウム、テブト酸プレドニゾロン、プレドニゾン、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、及び二酢酸トリアムシノロンから選択される少なくとも１種であることができる。少なくとも１種のアンドロゲン又はタンパク質同化ステロイドは、ダナゾール、フルオキシメステロン、メチルテストステロン、デカン酸ナンドロロン、フェンプロピオン酸ナンドロロン、テストステロン、シピオン酸テストステロン、エナント酸テストステロン、プロピオン酸テストステロン、及びテストステロン経皮系から選択される少なくとも１種であることができる。

【０１０７】

少なくとも１種の免疫抑制剤は、アザチオプリン、バシリキシマブ、シクロスポリン、ダクリズマブ、リンパ球免疫グロブリン、ムロモナブ－ＣＤ３、ミコフェノール酸モフェチル、塩酸ミコフェノール酸モフェチル、シロリムス、及びタクロリムスから選択される少なくとも１種であり得る。

【０１０８】

少なくとも１種の局所抗感染薬は、アシクロビル、アンホテリシンＢ、アゼライン酸クリーム、バシトラシン、硝酸ブトコナゾール、リン酸クリンダマイシン、クロトリマゾール、硝酸エコナゾール、エリスロマイシン、硫酸ゲンタマイシン、ケトコナゾール、酢酸マフェニド、メトロニダゾール（局所）、硝酸ミコナゾール、ムピロシン、塩酸ナフチフィン、硫酸ネオマイシン、ニトロフラゾン、ナイスタチン、スルファジアジン銀、塩酸テルビナフィン、テルコナゾール、塩酸テトラサイクリン、チオコナゾール、及びトルナフテートから選択される少なくとも１種であることができる。少なくとも１種の疥癬殺虫剤若しくは殺シラミ薬は、クロタミトン、リンデン、ペルメトリン、及びピレトリンから選択される少なくとも１種であることができる。少なくとも１種の局所コルチコステロイドは、ジプロピオン酸ベタメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、プロピオン酸クロベタゾール、デソニド、デスオキシメタゾン、デキサメサゾン、リン酸デキサメサゾンナトリウム、二酢酸ジフロラゾン、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルランドレノリド、プロピオン酸フルチカゾン、ハルシノニド（halcionide）、ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、吉草酸ヒドロコルチゾン、フロ酸モメタゾン、及びトリアムシノロンアセトニドから選択される少なくとも１種であることができる。（例えば、Ｎｕｒｓｉｎｇ ２００１ Ｄｒｕｇ Ｈａｎｄｂｏｏｋの１０９８～１１３６ページを参照されたい。）

【０１０９】

抗ＩＬ－２３抗体組成物は、かかる調節、治療、又は療法を必要とする細胞、組織、器官、動物、又は患者に接触されるか又は投与される少なくとも１つの抗ＩＬ－２３抗体を含み、任意選択で更に、少なくとも１つのＴＮＦ拮抗薬（例えば、限定されないが、ＴＮＦ化学若しくはタンパク質拮抗薬、ＴＮＦモノクローナル若しくはポリクローナル抗体又は断片、可溶性ＴＮＦ受容体（例えば、ｐ５５、ｐ７０、又はｐ８５）又は断片、その融合ポリペプチド、又は小分子ＴＮＦ拮抗薬、例えば、ＴＮＦ結合タンパク質Ｉ若しくはＩＩ（ＴＢＰ－１又はＴＢＰ－ＩＩ）、ネレリモンマブ（nerelimonmab）、インフリキシマブ、エタナセプト（eternacept）、ＣＤＰ－５７１、ＣＤＰ－８７０、アフェリモマブ、レネルセプトなど）、抗リウマチ薬（例えば、メトトレキサート、オーラノフィン、アウロチオグルコース、アザチオプリン、エタネルセプト、金チオリンゴ酸ナトリウム、ヒドロキシクロロキン硫酸塩、レフルノミド、スルファサラジン）、免疫化物質、免疫グロブリン、免疫抑制薬（例えば、アザチオプリン、バシリキシマブ、シクロスポリン、

ダクリズマブ）、サイトカイン又はサイトカイン拮抗薬から選択される少なくとも１種を含む、任意の好適かつ有効な量の組成物又は医薬組成物のうちの少なくとも１つを更に含むことができる。かかるサイトカインの非限定的な例としては、ＩＬ－１～ＩＬ－２３など（例えば、ＩＬ－１、ＩＬ－２など）のいずれかが挙げられるが、これらに限定されるものではない。好適な投与量は、当該技術分野において周知である。例えば、Ｗｅｌｌｓ ｅｔ ａｌ．，ｅｄｓ．，Ｐｈａｒｍａｃｏｔｈｅｒａｐｙ Ｈａｎｄｂｏｏｋ，２ｎｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ａｐｐｌｅｔｏｎ ａｎｄ Ｌａｎｇｅ，Ｓｔａｍｆｏｒｄ，ＣＴ（２０００）、ＰＤＲ Ｐｈａｒｍａｃｏｐｏｅｉａ，Ｔａｒａｓｃｏｎ Ｐｏｃｋｅｔ Ｐｈａｒｍａｃｏｐｏｅｉａ ２０００，Ｄｅｌｕｘｅ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｔａｒａｓｃｏｎ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ，Ｌｏｍａ Ｌｉｎｄａ，ＣＡ（２０００）を参照されたく、これらの文献は各々、参照により全体が本明細書に組み込まれる。

【０１１０】

本発明の方法に使用される抗ＩＬ－２３抗体化合物、組成物、又は混合物は更に、希釈剤、結合剤、安定剤、緩衝剤、塩、親油性溶媒、保存剤、アジュバントなどであるがこれらに限定されない、任意の好適な助剤のうちの少なくとも１つを含み得る。医薬的に許容される助剤が好ましい。かかる滅菌溶液を調製する方法及びその非限定例は、当該技術分野において周知であり、例えば、Ｇｅｎｎａｒｏ，Ｅｄ．，Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１８ｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏ．（Ｅａｓｔｏｎ，ＰＡ）１９９０が挙げられるが、これに限定されない。当該技術分野において周知であるか、又は本明細書に記載される、抗ＩＬ－２３抗体、断片、又はバリアント組成物の投与方式、溶解度、及び／又は安定性に好適な医薬的に許容される担体は、日常的に選択することができる。

【０１１１】

本組成物において有用な医薬賦形剤及び添加剤は、これらに限定されるものではないが、タンパク質、ペプチド、アミノ酸、脂質及び炭水化物（例えば、単糖類、二糖、三糖、四糖、及びオリゴ糖を含む糖類、アルジトール、アルドン酸、エステル化糖などの誘導体化糖、並びに多糖類又は糖ポリマー）を含み、これらは、単独で又は組み合わせて存在してもよく、単独で又は組み合わせて１～９９．９９重量％又は容量％含まれる。代表的なタンパク質賦形剤としては、ヒト血清アルブミン（ＨＳＡ）などの血清アルブミン、組換えヒトアルブミン（ｒＨＡ）、ゼラチン、カゼインなどが挙げられる。緩衝能においても機能し得る代表的なアミノ酸／抗体構成要素としては、アラニン、グリシン、アルギニン、ベタイン、ヒスチジン、グルタミン酸、アスパラギン酸、システイン、リシン、ロイシン、イソロイシン、バリン、メチオニン、フェニルアラニン、アスパルテームなどが挙げられる。好ましいアミノ酸の１つはグリシンである。

【０１１２】

本発明で使用するのに好適な炭水化物賦形剤としては、例えば、フルクトース、マルトース、ガラクトース、グルコース、Ｄ－マンノース、ソルボースなどの単糖類、ラクトース、スクロース、トレハロース、セロビオースなどの二糖類、ラフィノース、メレジトース、マルトデキストリン、デキストラン、デンプン類などの多糖類、マンニトール、キシリトール、マルチトール、ラクチトール、キシリトールソルビトール（グルシトール）、ミオイノシトールなどのアルジトールが挙げられる。本発明で使用するのに好ましい炭水化物添加物は、マンニトール、トレハロース、及びラフィノースである。

【０１１３】

抗ＩＬ－２３抗体組成物はまた、緩衝剤又はｐＨ調整剤を含むことができ、典型的には、緩衝剤は、有機酸又は塩基から調製される塩である。代表的な緩衝剤としては、クエン酸、アスコルビン酸、グルコン酸、炭酸、酒石酸、コハク酸、酢酸、又はフタル酸の塩などの有機酸塩、トリス、トロメタミン塩酸塩、又はリン酸緩衝剤が挙げられる。本組成物で使用するのに好ましい緩衝剤は、クエン酸などの有機酸塩である。

【０１１４】

追加的に、抗ＩＬ－２３抗体組成物は、ポリビニルピロリドン、フィコール（ポリマー

糖）、デキストレート（例えば、２－ヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリンなどのシクロデキストリン）、ポリエチレングリコール、着香剤、抗菌剤、甘味料、抗酸化剤、帯電防止剤、界面活性剤（例えば、「ＴＷＥＥＮ２０」及び「ＴＷＥＥＮ８０」などのポリソルベート）、脂質（例えば、リン脂質、脂肪酸）、ステロイド（例えば、コレステロール）、及びキレート剤（例えば、ＥＤＴＡ）などのポリマー賦形剤／添加剤を含み得る。

【０１１５】

本発明による抗ＩＬ－２３抗体、部分又はバリアント組成物における使用に好適なこれら及び追加の既知の医薬賦形剤及び／又は添加剤は、当該技術分野において既知であり、例えば、「Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ＆ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ，」１９th ｅｄ．，Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＆ Ｗｉｌｌｉａｍｓ，（１９９５）、及び「Ｐｈｙｓｉｃｉａｎ’ｓ Ｄｅｓｋ Ｒｅｆｅｒｅｎｃｅ，」５２nd ｅｄ．，Ｍｅｄｉｃａｌ Ｅｃｏｎｏｍｉｃｓ，Ｍｏｎｔｖａｌｅ，ＮＪ（１９９８）に記載され、これらの開示は、参照により全体が本明細書に組み込まれる。好ましい担体又は添加物材料は、炭水化物（例えば、単糖類及びアルジトール）及び緩衝剤（例えば、クエン酸）又はポリマー剤である。例示的な担体分子はムコ多糖、ヒアルロン酸であり、これらは関節内送達に有用であり得る。

【０１１６】

製剤

上述したとおり、本発明は、好ましくは、生理食塩水又は選択された塩を含むリン酸緩衝剤である安定した製剤、並びに保存剤を含有する保存溶液及び製剤、並びに医薬的に許容される製剤中に少なくとも１つの抗ＩＬ－２３抗体を含む薬剤学的又は獣医学的用途に好適な多用途保存製剤を提供する。保存製剤は、水性希釈剤中に、少なくとも１つのフェノール、ｍ－クレゾール、ｐ－クレゾール、ｏ－クレゾール、クロロクレゾール、ベンジルアルコール、硝酸フェニル水銀、フェノキシエタノール、ホルムアルデヒド、クロロブタノール、塩化マグネシウム（例えば、六水和物）、アルキルパラベン（メチル、エチル、プロピル、ブチルなど）、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、デヒドロ酢酸ナトリウム、及びチメロサール、又はそれらの混合物からなる群から任意選択で選択される、少なくとも１つの既知の保存剤を含む。当該技術分野において既知であるように、０．００１～５％、又はその中の任意の範囲若しくは値、例えば、０．００１、０．００３、０．００５、０．００９、０．０１、０．０２、０．０３、０．０５、０．０９、０．１、０．２、０．３、０．４、０．５、０．６、０．７、０．８、０．９、１．０、１．１、１．２、１．３、１．４、１．５、１．６、１．７、１．８、１．９、２．０、２．１、２．２、２．３、２．４、２．５、２．６、２．７、２．８、２．９、３．０、３．１、３．２、３．３、３．４、３．５、３．６、３．７、３．８、３．９、４．０、４．３、４．５、４．６、４．７、４．８、４．９など、又はその中の任意の範囲若しくは値の、任意の好適な濃度又は混合物を使用することができる。非限定的な例としては、保存剤無添加、０．１～２％のｍ－クレゾール（例えば、０．２、０．３．０．４、０．５、０．９、１．０％）、０．１～３％のベンジルアルコール（例えば、０．５、０．９、１．１、１．５、１．９、２．０、２．５％）、０．００１～０．５％のチメロサール（例えば、０．００５、０．０１）、０．００１～２．０％のフェノール（例えば、０．０５、０．２５、０．２８、０．５、０．９、１．０％）、０．０００５～１．０％のアルキルパラベン（例えば、０．０００７５、０．０００９、０．００１、０．００２、０．００５、０．００７５、０．００９、０．０１、０．０２、０．０５、０．０７５、０．０９、０．１、０．２、０．３、０．５、０．７５、０．９、１．０％）などが挙げられる。

【０１１７】

上述のとおり、本発明の方法は、包装材と、任意選択で水性希釈剤中に処方された緩衝剤及び／又は保存剤を伴う少なくとも１つの抗ＩＬ－２３に特異的な抗体の溶液を含む少なくとも１つのバイアルと、を含む製品を使用し、この包装材は、かかる溶液を１、２、

３、４、５、６、９、１２、１８、２０、２４、３０、３６、４０、４８、５４、６０、６６、７２時間以上にわたり保持することができることを記したラベルを含む。本発明は、包装材と、凍結乾燥された抗ＩＬ－２３に特異的な抗体を含む第１のバイアルと、処方された緩衝剤又は保存剤の水性希釈剤を含む第２のバイアルと、を含む製品を更に使用し、この包装材は、抗ＩＬ－２３に特異的な抗体を水性希釈剤でもどして、２４時間以上にわたって保持することができる溶液を形成するように患者に指示するラベルを含む。

【０１１８】

本発明により使用される抗ＩＬ－２３に特異的な抗体は、本明細書に記載されるか又は当該技術分野において既知の、哺乳動物細胞又はトランスジェニック調製物から産生することを含む組換え手段により産生され得るか、又は他の生物源から精製され得る。

【０１１９】

抗ＩＬ－２３に特異的な抗体の範囲は、湿式／乾式系の場合、もどすときに約１．０μｇ／ｍＬ～約１０００ｍｇ／ｍＬの濃度が得られる量で含まれるが、より低い濃度及び高い濃度でも作業可能であり、意図される送達ビヒクルに依存し、例えば溶液製剤では、経皮パッチ、肺、経粘膜、又は浸透圧性若しくはマイクロポンプ方法とは異なる。

【０１２０】

好ましくは、水性希釈剤は、任意選択で、医薬的に許容される保存剤を更に含む。好ましい保存剤には、フェノール、ｍ－クレゾール、ｐ－クレゾール、ｏ－クレゾール、クロロクレゾール、ベンジルアルコール、アルキルパラベン（メチル、エチル、プロピル、ブチルなど）、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、デヒドロ酢酸ナトリウム、及びチメロサール、又はそれらの混合物からなる群から選択されるものが挙げられる。製剤中で使用される保存剤の濃度は、抗菌効果を生み出すのに十分な濃度である。かかる濃度は選択された保存剤によって異なり、当業者により容易に決定される。

【０１２１】

他の賦形剤、例えば、等張剤、緩衝剤、抗酸化剤、及び保存剤エンハンサは、任意選択でかつ好ましくは希釈剤に添加することができる。グリセリンなどの等張剤が、既知の濃度で概して使用される。好ましくは、生理学的に耐性の緩衝剤を添加して、改善されたｐＨ制御を提供する。製剤は、約ｐＨ４～約ｐＨ１０、及び好ましくは約ｐＨ５～約ｐＨ９の範囲、及び最も好ましくは約６．０～約８．０の範囲などの、広範囲のｐＨ範囲を網羅とすることができる。好ましくは、本発明の製剤は、約６．８～約７．８のｐＨを有する。好適な緩衝剤には、リン酸緩衝剤、最も好ましくは、リン酸ナトリウム、特にリン酸緩衝生理食塩水（ｐｈｏｓｐｈａｔｅ ｂｕｆｆｅｒｅｄ ｓａｌｉｎｅ、ＰＢＳ）が含まれる。

【０１２２】

その他の添加剤、例えばＴｗｅｅｎ２０（ポリオキシエチレン（２０）ソルビタンモノラウレート）、Ｔｗｅｅｎ４０（ポリオキシエチレン（２０）ソルビタンモノパルミテート）、Ｔｗｅｅｎ８０（ポリオキシエチレン（２０）ソルビタンモノオレエート）、Ｐｌｕｒｏｎｉｃ　Ｆ６８（ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー）、及びＰＥＧ（ポリエチレングリコール）などの、医薬的に許容される可溶化剤、又はポリソルベート２０若しくは８０又はポロキサマー１８４若しくは１８８、Ｐｌｕｒｏｎｉｃ（登録商標）ポリル（ｐｏｌｙｌ）などの非イオン性界面活性剤、その他のブロックコポリマー、並びにＥＤＴＡ及びＥＧＴＡなどのキレート剤を、任意に製剤又は組成物に添加して、凝集を低減させることができる。これらの添加物は、製剤を投与するためにポンプ又はプラスチック容器が使用される場合に特に有用である。医薬的に許容される界面活性剤の存在により、タンパク質が凝集する傾向が軽減される。

【０１２３】

製剤は、少なくとも１つの抗ＩＬ－２３抗体と、フェノール、ｍ－クレゾール、ｐ－クレゾール、ｏ－クレゾール、クロロクレゾール、ベンジルアルコール、アルキルパラベン（メチル、エチル、プロピル、ブチルなど）、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、デヒドロ酢酸ナトリウム、及びチメロサール、又はそれらの混合物からなる群から選択される保存剤と、を水性希釈剤中で混合することを含むプロセスにより調製することが

できる。少なくとも１つの抗ＩＬ－２３に特異的な抗体と保存剤との水性希釈剤中での混合は、従来の溶解及び混合手順を使用して実施される。好適な製剤を調製するために、例えば、緩衝溶液中の一定量の少なくとも１つの抗ＩＬ－２３に特異的な抗体を、所望の濃度のタンパク質及び保存剤を提供するために十分な量の緩衝溶液中で所望の保存剤と組み合わせる。本プロセスの変化形態は、当業者によって認識される。例えば、構成成分の添加順序、追加の添加剤の使用の有無、製剤調製時の温度及びｐＨは全て、使用する投与濃度及び投与手段に関して最適化することのできる因子である。

【０１２４】

製剤は、透明な溶液として、又は水、保存剤及び／若しくは賦形剤、好ましくはリン酸塩緩衝剤及び／若しくは生理食塩水、並びに選択された塩を水性希釈剤中に含有する第２のバイアルでもどされる、凍結乾燥された抗ＩＬ－２３に特異的な抗体のバイアルを含むデュアルバイアル（dual vial）として、患者に提供することができる。単一溶液バイアル又は再構成を必要とするデュアルバイアルはいずれも複数回再利用することができ、単一又は複数の患者治療サイクルを満たすことができ、したがって、現在使用できるよりも便利な治療レジメンを提供することができる。

【０１２５】

本製品は、即時から２４時間以上の範囲の期間にわたる投与に有用である。したがって、本発明により特許請求される製品は、患者に大きな利益を提供する。本発明の製剤は、任意選択で、約２℃～約４０℃の温度で安全に保存し、タンパク質の生物学的活性を長期間保持することができ、したがって、包装ラベルにより、溶液を６、１２、１８、２４、３６、４８、７２、又は９６時間以上にわたって保持及び／又は使用し得ることを示すことができる。保存されている希釈剤を使用する場合には、かかるラベルは、最高１～１２ヶ月、半年、１年半、及び／又は２年までの使用を含むことができる。

【０１２６】

抗ＩＬ－２３に特異的な抗体の溶液は、少なくとも１つの抗体を水性希釈剤中で混合することを含むプロセスにより調製することができる。混合は、従来の溶解及び混合手順を使用して実施される。好適な希釈剤を調製するために、例えば、水又は緩衝剤中の一定量の少なくとも１つの抗体を、所望の濃度のタンパク質、及び任意選択で保存剤又は緩衝剤を提供するのに十分な量で組み合わせる。本プロセスの変化形態は、当業者によって認識される。例えば、構成成分の添加順序、追加の添加剤の使用の有無、製剤調製時の温度及びｐＨは全て、使用する投与濃度及び投与手段に関して最適化することのできる因子である。

【０１２７】

特許請求される製品は、透明な溶液として、又は水性希釈剤を含有する第２のバイアルでもどされる、凍結乾燥された少なくとも１つの抗ＩＬ－２３に特異的な抗体のバイアルを含むデュアルバイアルとして、患者に提供することができる。単一溶液バイアル又は再構成を必要とするデュアルバイアルはいずれも複数回再利用することができ、単一又は複数の患者治療サイクルを満たすことができ、したがって、現在使用できるよりも便利な治療レジメンを提供する。

【０１２８】

特許請求される製品は、透明な溶液、又は水性希釈剤を含有する第２のバイアルでもどされる、凍結乾燥された少なくとも１つの抗ＩＬ－２３に特異的な抗体のバイアルを含むデュアルバイアルを、薬局、診療所、又はその他のかかる機関及び施設に提供することによって、患者に対し間接的に提供することができる。この場合の透明溶液は最高１リットル又は更にはそれ以上の容量であってもよく、この大きな容器からより少量の少なくとも１つの抗体溶液を１回又は複数回取り出してより小さなバイアルに移し、かつ薬局又は診療所により顧客及び／又は患者に提供できる。

【０１２９】

シングルバイアルシステムを含む認識されているデバイスとしては、溶液の送達のためのペン型注射器デバイス、例えば、ＢＤ　Ｐｅｎ、ＢＤ　Ａｕｔｏｊｅｃｔｏｒ（登録商

標）、Ｈｕｍａｊｅｃｔ（登録商標）、ＮｏｖｏＰｅｎ（登録商標）、Ｂ－Ｄ（登録商標）Ｐｅｎ、ＡｕｔｏＰｅｎ（登録商標）、及びＯｐｔｉＰｅｎ（登録商標），ＧｅｎｏｔｒｏｐｉｎＰｅｎ（登録商標）、Ｇｅｎｏｔｒｏｎｏｒｍ Ｐｅｎ（登録商標）、Ｈｕｍａｔｒｏ Ｐｅｎ（登録商標）、Ｒｅｃｏ－Ｐｅｎ（登録商標）、Ｒｏｆｅｒｏｎ Ｐｅｎ（登録商標）、Ｂｉｏｊｅｃｔｏｒ（登録商標）、Ｉｊｅｃｔ（登録商標），Ｊ－ｔｉｐ Ｎｅｅｄｌｅ－Ｆｒｅｅ Ｉｎｊｅｃｔｏｒ（登録商標）、Ｉｎｔｒａｊｅｃｔ（登録商標）、Ｍｅｄｉ－Ｊｅｃｔ（登録商標），Ｓｍａｒｔｊｅｃｔ（登録商標）、例えば、Ｂｅｃｔｏｎ Ｄｉｃｋｅｎｓｅｎ（Ｆｒａｎｋｌｉｎ Ｌａｋｅｓ，ＮＪ，ｗｗｗ．ｂｅｃｔｏｎｄｉｃｋｅｎｓｏｎ．ｃｏｍ）、Ｄｉｓｅｔｒｏｎｉｃ （Ｂｕｒｇｄｏｒｆ，Ｓｗｉｔｚｅｒｌａｎｄ，ｗｗｗ．ｄｉｓｅｔｒｏｎｉｃ．ｃｏｍ、Ｂｉｏｊｅｃｔ（Ｐｏｒｔｌａｎｄ，Ｏｒｅｇｏｎ（ｗｗｗ．ｂｉｏｊｅｃｔ．ｃｏｍ）、Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｍｅｄｉｃａｌ Ｐｒｏｄｕｃｔｓ，Ｗｅｓｔｏｎ Ｍｅｄｉｃａｌ（Ｐｅｔｅｒｂｏｒｏｕｇｈ，ＵＫ，ｗｗｗ．ｗｅｓｔｏｎ－ｍｅｄｉｃａｌ．ｃｏｍ）、Ｍｅｄｉ－Ｊｅｃｔ Ｃｏｒｐ（Ｍｉｎｎｅａｐｏｌｉｓ，ＭＮ，ｗｗｗ．ｍｅｄｉｊｅｃｔ．ｃｏｍ）によって製造又は開発されているもの）、及び類似の好適なデバイスが挙げられる。デュアルバイアルシステムを含む認知されたデバイスとしては、もどした溶液を送達するために、凍結乾燥された薬物をカートリッジ内でもどすためのペン型注射器システム、例えばＨｕｍａｔｒｏＰｅｎ（登録商標）などが挙げられる。好適なその他のデバイスの例としては、予め充填された注射器、自動注射器、針なし注射器、及び針なしＩＶ注入セットが挙げられる。

【０１３０】

本製品は、包装材を含み得る。包装材は、規制当局によって必要とされる情報に加えて、本製品を使用することができる条件を提供する。本発明の包装材は、適用できる場合、少なくとも１つの抗ＩＬ－２３抗体を水性希釈剤でもどして溶液を形成し、２～２４時間以上の期間にわたって、この溶液を湿式／乾式の２つのバイアル製品に使用する、という指示を患者に提供する。シングルバイアルの溶液製品、プレフィルドシリンジ、又は自己注射器の場合、ラベルは、かかる溶液を２～２４時間以上の期間にわたって使用することができることを示す。本製品は、ヒト用医薬製品用途に有用である。

【０１３１】

本発明の方法に使用される製剤は、抗ＩＬ－２３抗体及び選択された緩衝剤、好ましくは生理食塩水又は選択された塩を含有するリン酸塩緩衝剤を混合することを含むプロセスにより調製することができる。抗ＩＬ－２３抗体と緩衝剤との水性希釈剤中での混合は、従来の溶解及び混合手順を使用して実施される。好適な製剤を調製するために、例えば、水又は緩衝剤中の一定量の少なくとも１つの抗体を、所望の濃度のタンパク質及び緩衝剤を提供するのに十分な量の水中で所望の緩衝剤と組み合わせる。本プロセスの変化形態は、当業者によって認識される。例えば、構成成分の添加順序、追加の添加剤の使用の有無、製剤調製時の温度及びｐＨは全て、使用する投与濃度及び投与手段に関して最適化することのできる因子である。

【０１３２】

本発明の方法は、ヒト又は動物患者に投与するのに有用であり、かつ許容される様々な製剤を含む医薬組成物を提供する。かかる医薬組成物は、希釈剤として「標準状態」の水、及び当業者に周知の日常的な方法を使用して調製される。例えば、ヒスチジン及びヒスチジン一塩酸塩水和物などの緩衝構成要素が最初に提供され、続いて適切な非最終容量の「標準状態」の水希釈剤、スクロース、及びポリソルベート８０が添加され得る。次いで、単離された抗体を添加することができる。最後に、水を希釈剤として使用して「標準状態」条件の下で、医薬組成物の容量を所望の最終容量に調整する。当業者であれば、医薬組成物の調製に好適ないくつかの他の方法を認識する。

【０１３３】

医薬組成物は、水の容量単位当たりの示される質量の各構成成分を含むか、又は「標準状態」の示されるｐＨを有する水溶液又は懸濁液であってもよい。本明細書で使用すると

き、「標準状態」という用語は、２５℃±２℃の温度及び１気圧の圧力を意味する。「標準状態」という用語は、当該技術分野では、当該技術分野が認識する単一の温度又は圧力のセットを指すように使用されないが、代わりに参照「標準状態」条件下の特定の組成物を含む溶液又は懸濁液を説明するために使用される温度及び圧力を特定する参照状態である。これは、溶液の容量が一つには温度及び圧力の関数であるためである。当業者であれば、本明細書に開示されるものと同等の医薬組成物を他の温度及び圧力で生産することができることを認識する。かかる医薬組成物が本明細書に開示されるものと同等であるかは、上記に定義された「標準状態」条件下（例えば、２５℃±２℃及び１気圧の圧力）で決定されるべきである。

【０１３４】

重要なことに、かかる医薬組成物は、医薬組成物の単位容積当たり「約」ある特定の値の構成要素の質量（例えば、「約０．５３ｍｇのＬ－ヒスチジン」）を含有するか、又は約ある特定の値のｐＨ値を有し得る。医薬組成物中に存在する構成要素の質量又はｐＨ値は、単離された抗体が医薬組成物に存在するか、又は単離された抗体が医薬組成物から除去された後（例えば、希釈により）に、医薬組成物中に存在する単離された抗体がペプチド鎖に結合することができる場合の、「約」所与の数値である。つまり、構成要素の質量値又はｐＨ値などの値は、単離された抗体を医薬組成物中に入れた後に単離された抗体の結合活性が維持され、検出可能である場合の、「約」所与の数値である。

【０１３５】

競合結合分析を行って、ＩＬ－２３特異的ｍＡｂが類似の若しくは異なるエピトープに結合し、かつ／又は互いに競合するかを決定する。ＥＬＩＳＡプレート上にＡｂを個々にコーティングする。競合するｍＡｂを添加し、続いてビオチン化ｈｒＩＬ－２３を添加する。陽性対照には、コーティングに同じｍＡｂを競合ｍＡｂ（「自己競合」）として使用してもよい。ＩＬ－２３結合は、ストレプトアビジンを使用して検出される。これらの結果は、ｍＡｂがＩＬ－２３上の類似の又は部分的に重複するエピトープを認識するかどうかを示す。

【０１３６】

医薬組成物の一実施形態では、単離された抗体濃度は、１ｍＬの医薬組成物当たり約７７～約１０４ｍｇである。医薬組成物の別の実施形態では、ｐＨは約５．５～約６．５である。

【０１３７】

安定又は保存製剤は、透明な溶液として、又は水性希釈剤中に保存剤若しくは緩衝剤及び添加物を含有する第２のバイアルでもどされる、凍結乾燥された少なくとも１つの抗ＩＬ－２３抗体のバイアルを含むデュアルバイアルとして、患者に提供することができる。単一溶液バイアル又は再構成を必要とするデュアルバイアルはいずれも複数回再利用することができ、単一又は複数の患者治療サイクルを満たすことができ、したがって、現在使用できるよりも便利な治療レジメンを提供する。

【０１３８】

抗ＩＬ－２３抗体を安定化する他の製剤又は方法は、抗体を含む凍結乾燥粉末の透明溶液以外のものであってよい。非透明溶液としては、微粒子懸濁液を含む製剤があり、当該微粒子は、ミクロスフェア、微小粒子、ナノ粒子、ナノスフェア、又はリポソームとして様々に知られる種々の大きさの構造内に、抗ＩＬ－２３抗体を含有する組成物である。活性薬剤を含有するかかる比較的均質な本質的に球状の微粒子製剤は、米国特許第４，５８９，３３０号に教示されるとおり、活性薬剤及びポリマーを含有する水相と非水相とを接触させ、次に、非水相を蒸発させて水相からの粒子の合体を引き起こすことにより、形成することができる。多孔性微小粒子は、米国特許第４，８１８，５４２号に教示されるとおり、連続溶媒中に分散された活性薬剤とポリマーとを含有する第１相を使用し、凍結乾燥又は希釈－抽出－沈殿により懸濁液からこの溶媒を除去することで調製することができる。こうした調製に好ましいポリマーは、ゼラチン寒天、デンプン、アラビノガラクタン、アルブミン、コラーゲン、ポリグリコール酸、ポリ乳酸、グリコリド－Ｌ（－）ラクチ

ドポリ（エプシロン－カプロラクトン、ポリ（エプシロン－カプロラクトン－ＣＯ－乳酸）、ポリ（エプシロン－カプロラクトン－ＣＯ－グリコール酸）、ポリ（β－ヒドロキシ酪酸）、ポリエチレンオキシド、ポリエチレン、ポリ（アルキル－２－シアノアクリレート）、ポリ（ヒドロキシエチルメタクリレート）、ポリアミド、ポリ（アミノ酸）、ポリ（２－ヒドロキシエチルＤＬ－アスパルトアミド）、ポリ（エステル尿素）、ポリ（Ｌ－フェニルアラニン／エチレングリコール／１，６－ジイソシアナトヘキサン）及びポリ（メチルメタクリレート）からなる群から選択される、天然又は合成のコポリマー又はポリマーである。特に好ましいポリマーは、ポリグリコール酸、ポリ乳酸、グリコリド－Ｌ（－）ラクチドポリ（エプシロン－カプロラクトン、ポリ（エプシロン－カプロラクトン－ＣＯ－乳酸）、及びポリ（エプシロン－カプロラクトン－ＣＯ－グリコール酸）などのポリエステルである。ポリマー及び／又は活性物質を溶解させるのに有用な溶媒としては、水、ヘキサフルオロイソプロパノール、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、ヘキサン、ベンゼン、又はヘキサフルオロアセトンセスキ水和物が挙げられる。活性物質含有相を第２相に分散させるプロセスは、ノズル内のオリフィスに当該第１相を圧力で強制的に通して液滴形成に作用させることを含むことができる。

【０１３９】

乾燥粉末製剤は、例えば、噴霧乾燥法、又は蒸発による溶媒抽出法、若しくは水性若しくは非水性溶媒を除去するための１つ又は２つ以上の工程が後続する結晶性組成物の沈殿による溶媒抽出法などの、凍結乾燥以外のプロセスの結果として得てもよい。噴霧乾燥抗体製剤の調製は、米国特許第６，０１９，９６８号に教示されている。抗体ベースの乾燥粉末組成物は、抗体の溶液又はスラリーを、及び任意選択で、呼吸用乾燥粉末を提供するための条件下で溶媒中の、賦形剤を、噴霧乾燥させることによって生産され得る。溶媒としては、容易に乾燥可能な、例えば水及びエタノールなどの極性化合物が挙げられる。抗体の安定性は、酸素不在下、例えば窒素ブランケット下において噴霧乾燥手順を実施すること、又は乾燥用気体として窒素を使用することにより増強され得る。別の比較的乾燥した製剤は、国際公開第９９１６４１９号に教示されている典型的にはヒドロフルオロアルカン噴射剤を含む懸濁培地中に分散した複数の有孔微細構造の分散物である。安定化された分散物は、定量吸入器を用いて患者の肺に投与できる。噴霧乾燥された薬物の商業的製造において有用な機器は、Ｂｕｃｈｉ　Ｌｔｄ．又はＮｉｒｏ　Ｃｏｒｐ．により製造されている。

【０１４０】

本明細書に記載される安定若しくは保存製剤又は溶液中のいずれかで抗ＩＬ－２３抗体は、技術分野において周知のように、ＳＣ若しくはＩＭ注射、経皮、経肺、経粘膜、埋め込み、浸透圧ポンプ、カートリッジ、マイクロポンプ、又は当業者により理解される他の手段などの種々の送達方法を介して、本発明に従って患者に投与することができる。

【０１４１】

治療への応用

１つの全般的な態様では、本発明は、当該技術分野において既知又は本明細書に記載のように、少なくとも１つの本発明のＩＬ－２３抗体を用いて、例えば、細胞、組織、器官、動物、又は患者に、治療有効量のＩＬ－２３特異的抗体を投与又は接触させて、細胞、組織、器官、動物、又は患者における乾癬を調節又は治療するための方法を提供する。

【０１４２】

本発明のいずれの方法も、かかる調節、治療、又は療法を必要としている細胞、組織、器官、動物又は患者に、抗ＩＬ－２３抗体を含む有効量の組成物又は医薬組成物を投与することを含み得る。かかる方法は、任意選択で、かかる疾患又は障害を治療するための同時投与又は併用療法を更に含むことができ、ここで、当該少なくとも１つの抗ＩＬ－２３抗体、その特定の部分、又はバリアントを投与することは、少なくとも１つのＴＮＦ拮抗薬（例えば、限定されないが、化学物質性若しくはタンパク質性ＴＮＦ拮抗薬、ＴＮＦモノクローナル若しくはポリクローナル抗体若しくは断片、可溶性ＴＮＦ受容体（例えば、ｐ５５、ｐ７０、又はｐ８５）若しくは断片、その融合ポリペプチド、又は低分子ＴＮＦ

拮抗薬、例えば、ＴＮＦ結合タンパク質Ｉ又はＩＩ（ＴＢＰ－１又はＴＢＰ－ＩＩ）、ネレリモンマブ、インフリキシマブ、エタネルセプト（eternacept）（Ｅｎｂｒｅｌ（商標））、アダリムマブ（Ｈｕｍｉｒａ（商標））、ＣＤＰ－５７１、ＣＤＰ－８７０、アフェリモマブ、レネルセプトなど）、抗リウマチ薬（例えば、メトトレキサート、オーラノフィン、アウロチオグルコース、アザチオプリン、金チオリンゴ酸ナトリウム、硫酸ヒドロキシクロロキン、レフルノミド、スルファサラジン）、筋弛緩薬、麻薬、非ステロイド性抗炎症薬（ＮＳＡＩＤ）、鎮痛薬、麻酔薬、鎮静薬、局所麻酔薬、神経筋遮断薬、抗菌薬（例えば、アミノグリコシド、抗真菌薬、抗寄生虫薬、抗ウイルス薬、カルバペナム、セファロスポリン、フルオロキノロン、マクロライド、ペニシリン、スルホンアミド、テトラサイクリン、その他抗菌薬）、乾癬治療薬、コルチコステロイド、アナボリックステロイド、糖尿病関連薬、ミネラル、栄養薬、甲状腺剤、ビタミン、カルシウム関連ホルモン、止瀉薬、鎮咳薬、制吐剤、抗腫瘍薬、緩下剤、抗凝固薬、エリスロポエチン（例えば、エポエチンアルファ）、フィルグラスチム（例えば、Ｇ－ＣＳＦ、Ｎｅｕｐｏｇｅｎ）、サルグラモスチム（ＧＭ－ＣＳＦ、Ｌｅｕｋｉｎｅ）、免疫付与剤、免疫グロブリン、免疫抑制剤（例えば、バシリキシマブ、シクロスポリン、ダクリズマブ）、成長ホルモン、ホルモン補充薬、エストロゲン受容体調節薬、散瞳剤、毛様体筋麻痺薬、アルキル化剤、代謝拮抗薬、分裂阻害剤、放射性医薬品、抗うつ薬、抗躁薬、抗精神病薬、抗不安薬、睡眠薬、交感神経刺激薬、刺激薬、ドネペジル、タクリン、ぜんそく治療薬、ベータ作用薬、吸入ステロイド、ロイコトリエン阻害剤、メチルキサンチン、クロモリン、エピネフリン若しくは類似体、ドルナーゼアルファ（Ｐｕｌｍｏｚｙｍｅ）、サイトカイン若しくはサイトカイン拮抗薬から選択される少なくとも１つを、前に、同時に、及び／又は後に投与することを更に含む。好適な投与量は、当該技術分野において周知である。例えば、Ｗｅｌｌｓ ｅｔ ａｌ．，ｅｄｓ．，Ｐｈａｒｍａｃｏｔｈｅｒａｐｙ Ｈａｎｄｂｏｏｋ，２ｎｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ａｐｐｌｅｔｏｎ ａｎｄ Ｌａｎｇｅ，Ｓｔａｍｆｏｒｄ，ＣＴ（２０００）、ＰＤＲ Ｐｈａｒｍａｃｏｐｏｅｉａ，Ｔａｒａｓｃｏｎ Ｐｏｃｋｅｔ Ｐｈａｒｍａｃｏｐｏｅｉａ ２０００，Ｄｅｌｕｘｅ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｔａｒａｓｃｏｎ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ，Ｌｏｍａ Ｌｉｎｄａ，ＣＡ（２０００）、Ｎｕｒｓｉｎｇ ２００１ Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｄｒｕｇｓ，２１ｓｔ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｓｐｒｉｎｇｈｏｕｓｅ Ｃｏｒｐ．，Ｓｐｒｉｎｇｈｏｕｓｅ，ＰＡ，２００１、Ｈｅａｌｔｈ Ｐｒｏｆｅｓｓｉｏｎａｌ’ｓ Ｄｒｕｇ Ｇｕｉｄｅ ２００１，ｅｄ．，Ｓｈａｎｎｏｎ，Ｗｉｌｓｏｎ，Ｓｔａｎｇ，Ｐｒｅｎｔｉｃｅ－Ｈａｌｌ，Ｉｎｃ，Ｕｐｐｅｒ Ｓａｄｄｌｅ Ｒｉｖｅｒ，ＮＪを参照されたい。これらの参照文献の各々は、参照により全体が本明細書に組み込まれる。

【０１４３】

治療処置

典型的には、乾癬の治療は、有効量又は有効用量の抗ＩＬ－２３抗体組成物を投与することによって影響を受け、これは、組成物に含まれる活性剤の特異的活性に応じて、合計で、平均して、１用量当たり、患者１キログラム当たり少なくとも約０．０１～５００ミリグラムの範囲の抗ＩＬ－２３抗体であり、好ましくは、単回又は複数回投与当たり、１用量当たり、患者１キログラム当たり少なくとも約０．１～１００ミリグラムの抗体である。代替的に、有効な血清濃度は、単回又は複数回投与当たり０．１～５０００μｇ／ｍｌの血清濃度を含むことができる。好適な投与量は、医療従事者には既知であり、当然のことながら、具体的な疾患状態、投与される組成物の比活性、及び治療を受けている具体的な患者に依存する。いくつかの場合では、所望の治療量を達成するために、反復投与、すなわち特定の監視された投与又は計量された投与の反復個別投与を提供することが必要となる場合があり、この場合、個別投与は、所望の１日の用量又は効果が得られるまで繰り返される。

【０１４４】

好ましい用量には、任意選択で、０．１、０．２、０．３、０．４、０．５、０．６、０．７、０．８、０．９、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１

３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、及び／若しくは１００～５００ｍｇ／ｋｇ／投与、又はその任意の範囲、値若しくは分画が含まれるか、あるいは単回若しくは複数回投与当たり０．１、０．５、０．９、１．０、１．１、１．２、１．５、１．９、２．０、２．５、２．９、３．０、３．５、３．９、４．０、４．５、４．９、５．０、５．５、５．９、６．０、６．５、６．９、７．０、７．５、７．９、８．０、８．５、８．９、９．０、９．５、９．９、１０、１０．５、１０．９、１１、１１．５、１１．９、２０、１２．５、１２．９、１３．０、１３．５、１３．９、１４．０、１４．５、４．９、５．０、５．５．、５．９、６．０、６．５、６．９、７．０、７．５、７．９、８．０、８．５、８．９、９．０、９．５、９．９、１０、１０．５、１０．９、１１、１１．５、１１．９、１２、１２．５、１２．９、１３．０、１３．５、１３．９、１４、１４．５、１５、１５．５、１５．９、１６、１６．５、１６．９、１７、１７．５、１７．９、１８、１８．５、１８．９、１９、１９．５、１９．９、２０、２０．５、２０．９、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９６、１００、２００、３００、４００、５００、６００、７００、８００、９００、１０００、１５００、２０００、２５００、３０００、３５００、４０００、４５００、及び／若しくは５０００μｇ／ｍｌ、又はその任意の範囲、値若しくは分画の血清濃度を達成するものが含まれ得る。

【０１４５】

代替的に、投与される投与は、特定の薬剤の薬力学的特徴並びにその投与方法及び経路、受容者の年齢、健康状態及び体重、症状の性質及び程度、同時治療の種類、治療頻度、並びに所望の作用などの既知の因子に応じて異なり得る。活性成分の投与量は、通常、体重１キログラム当たり約０．１～１００ミリグラムであり得る。通常、０．１～５０、好ましくは０．１～１０ミリグラム／キログラム／投与、又は徐放性形態が、所望の結果を得るために有効である。

【０１４６】

非限定的な例として、ヒト又は動物の治療は、単回、注入又は反復投与を使用して、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９若しくは４０日目のうちの少なくとも１日に、代替的に、又は追加的に、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１若しくは５２週目のうちの少なくとも１週に、代替的に、又は追加的に、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９若しくは２０年目のうちの少なくとも１年に、又はそれらの任意の組み合わせで、１日当たり０．１～１００ｍｇ／ｋｇ、例えば、０．５、０．９、１．０、１．１、１．５、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、４０、４５、５０、６０、７０、８０、９０、又は１００ｍｇ／ｋｇの、本発明の少なくとも１つの抗体の１回又は周期的な投与量として提供され得る。

【０１４７】

体内投与に好適な剤形（組成物）は、概して、ユニット又は容器当たり約０．００１ミリグラム～約５００ミリグラムの活性成分を含む。これらの医薬組成物において、活性成

分は、組成物の総重量に基づいて、通常、約０．５～９９．９９９重量％の量で存在する。

【０１４８】

非経口投与に関して、抗体は、医薬的に許容される非経口ビヒクルと合わせて、又は別個に提供される、溶液、懸濁液、エマルション、粒子、粉末、若しくは凍結乾燥粉末として製剤化され得る。かかるビヒクルの例は、水、生理食塩水、リンゲル液、デキストロース溶液、及び１～１０％ヒト血清アルブミンである。リポソーム及び不揮発性油などの非水性ビヒクルを使用することもできる。ビヒクル又は凍結乾燥粉末は、等張性及び化学安定性を維持する添加剤（例えば、等張性に関しては塩化ナトリウム、マンニトール、化学安定性に関しては緩衝剤及び保存剤）を含有することができる。製剤は、既知の又は好適な技術によって滅菌される。

【０１４９】

好適な医薬担体は、本分野での標準的参考書であるＲｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ａ．Ｏｓｏｌの最新版に記載されている。

【０１５０】

代替的投与

医薬有効量の抗ＩＬ－２３抗体を投与するために、本発明に従って、多くの既知の及び開発された方式を使用することができる。以下の記述では経肺投与が使用されているが、本発明に従って他の投与方式を使用して、好適な結果を得ることができる。本発明のＩＬ－２３特異的抗体は、担体中で、溶液、エマルション、コロイド若しくは懸濁液として、又は乾燥粉末として、吸入によるか、又は本明細書に記載される若しくは当該技術分野において既知である他の方法による投与に適した様々なデバイス及び方法のいずれかを使用して、送達することができる。

【０１５１】

非経口製剤及び投与

非経口投与用製剤は、一般的な賦形剤として滅菌水又は生理食塩水、ポリエチレングリコールなどのポリアルキレングリコール、植物性油、水素化ナフタレンなどを含有し得る。注射用の水性又は油性懸濁液は、既知の方法に従って、適切な乳化剤又は加湿剤及び懸濁剤を使用することによって調製することができる。注射剤は、例えば水溶液、無菌注射液又は溶媒中懸濁液などの非毒性の非経口投与可能な希釈剤であることができる。使用可能なビヒクル又は溶媒としては、水、リンゲル液、等張生理食塩水などが許容され、通常の溶媒又は懸濁溶媒としては、無菌の不揮発性油を使用することができる。これらの目的では、天然又は合成若しくは半合成の、脂肪油又は脂肪酸、天然又は合成若しくは半合成の、モノグリセリド又はジグリセリド又はトリグリセリドを含む、あらゆる種類の不揮発性油及び脂肪酸を使用することができる。非経口投与は当該技術分野において既知であり、従来の注射手段、米国特許第５，８５１，１９８号に記載のガス加圧式無針注射デバイス、及び米国特許第５，８３９，４４６号に記載のレーザ穿孔機デバイスが挙げられるが、これらに限定されるものではなく、これらは参照により全体が本明細書に組み込まれる。

【０１５２】

代替的送達

本発明は更に、非経口、皮下、筋肉内、静脈内、関節内、気管支内、腹部内、嚢内、軟骨内、洞内、腔内、小脳内、脳室内、結腸内、子宮頸部内、胃内、肝内、心筋内、骨内、骨盤内、心膜内、腹腔内、胸膜内、前立腺内、肺内、直腸内、腎内、網膜内、脊髄内、滑液嚢内、胸腔内、子宮内、膀胱内、病巣内、ボーラス、膣内、直腸、口腔内、舌下、鼻腔内、又は経皮手段による抗ＩＬ－２３抗体の投与に関する。ＩＬ－２３抗体組成物は、特に液体溶液若しくは懸濁液の形態で、非経口（皮下、筋肉内、又は静脈内）又は任意の他の投与用に使用するために、特に、クリーム剤及び座剤などであるが、これらに限定されない半固体形態で、膣若しくは直腸投与における使用のために、錠剤若しくはカプセル剤などであるが、これらに限定されない形態で、口腔若しくは舌下投与用に、あるいは散剤

、点鼻薬若しくはエアロゾル、又はある特定の薬剤などであるが、これらに限定されない形態で、鼻腔内用に、あるいは、皮膚構造を改変するか又は経皮パッチ中の薬物濃度を増加させるかのいずれかのために、ジメチルスルホキシドなどの化学的促進剤を用いて（参照により全体が本明細書に組み込まれるＪｕｎｇｉｎｇｅｒ，ｅｔ　ａｌ．Ｉｎ「Ｄｒｕｇ　Ｐｅｒｍｅａｔｉｏｎ　Ｅｎｈａｎｃｅｍｅｎｔ；」Ｈｓｉｅｈ，Ｄ．Ｓ．，Ｅｄｓ．，ｐｐ．５９－９０（Ｍａｒｃｅｌ　Ｄｅｋｋｅｒ，Ｉｎｃ．Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ　１９９４）、又はタンパク質及びペプチドを含有する製剤の皮膚への適用（国際公開第９８／５３８４７号）、又は電気穿孔法などの一過性の輸送経路を作り出すための、若しくはイオントフォレシスなどの皮膚を通して荷電薬物の移動度を増加させるための電界の適用、又は超音波導入などの超音波の適用（米国特許第４，３０９，９８９号及び同第４，７６７，４０２号）を可能にする酸化剤を用いて、限定されるものではないが、ゲル、軟膏、ローション、懸濁液若しくはパッチ送達系システムなどで、経皮用に、調製することができる（上記の刊行物及び特許は、参照により全体が本明細書に組み込まれる）。

【０１５３】

本発明を全般的に記述してきたが、上記と同様のことは、実例として提供されるが制限することを意図していない以下の実施例を参照することにより、より容易に理解される。更に、本発明の詳細は、以下の非限定的実施例によって例示される。本明細書の全ての引用の開示は、参照により本明細書に明示的に組み込まれる。

【実施例】

【０１５４】

実施例１：複合指標を使用した評価治療

活動性ＰｓＡの治療のためのグセルクマブ（guselkumab、ＧＵＳ）の第３相ＤＩＳＣＯＶＥＲ－１及びＤＩＳＣＯＶＥＲ－２研究からのプールされたデータを使用して、分析を行って、（１）乾癬性関節炎の疾患活動性指数（ＤＡＰＳＡ）低疾患活動性（ＬＤＡ）（スコア≦１４、寛解を含む）及び乾癬スコアの治験責任医師による全体評価（ＩＧＡ）≦１（範囲＝０［クリア］～４［重度］）を組み合わせる新しい複合エンドポイントの達成の速度を説明し、（２）早期（１６週目）ＤＡＰＳＡ　ＬＤＡ＋ＩＧＡ≦１が、最小疾患活動性（ＭＤＡ）又は米国リウマチ学会（ＡＣＲ）５０応答基準の将来の達成を予測するどうかを決定し、（３）ＤＡＰＳＡ　ＬＤＡ＋ＩＧＡ≦１の成績を乾癬性関節炎疾患活動性スコア（ＰＡＳＤＡＳ）ＬＤＡの成績（スコア≦３．２）と対比した。

【０１５５】

方法：標準療法にもかかわらず活動性ＰｓＡを有する患者（ｐａｔｉｅｎｔｓ、ｐｔｓ）（ＤＩＳＣＯＶＥＲ－１：≧３つの腫脹＋≧３つの圧痛関節、ＣＲＰ≧０．３ｍｇ／ｄＬ、約３０％が最大２つのＴＮＦ阻害剤を以前に使用していた、ＤＩＳＣＯＶＥＲ－２：≧５つの腫脹＋≧５つの圧痛関節、ＣＲＰ≧０．６ｍｇ／ｄＬ、全てのｐｔｓが生物学的ナイーブであった）を、１：１：１で、０週目、４週目、次いで、４週毎（Ｑ４Ｗ）若しくは８週毎（Ｑ８Ｗ）のＧＵＳ１００ｍｇ、又は２４週目にＧＵＳ　Ｑ４Ｗと交差するプラセボ（ｐｌａｃｅｂｏ、ＰＢＯ）に無作為化した。両方の研究では、ＧＵＳ対ＰＢＯの有効性を２４週目（一次エンドポイント）で比較した。ＤＡＰＳＡ　ＬＤＡ＋ＩＧＡ≦１を有する患者の数（％）を、ＧＵＳ又はＰＢＯに無作為化された患者について２４週目に決定した。全てのＧＵＳ無作為化患者について、１６週目におけるＤＡＰＳＡ　ＬＤＡ＋ＩＧＡ≦１及びＰＡＳＤＡＳ　ＬＤＡに関連するベースライン変数、並びに５２週目においてＡＣＲ５０、ＭＤＡ、及びＤＡＰＳＡ　ＬＤＡを達成するための１６週目のＤＡＰＳＡ　ＬＤＡ＋ＩＧＡ≦１又はＰＡＳＤＡＳ　ＬＤＡの予測値を、ロジスティック回帰モデルを用いて評価した。

【０１５６】

ＤＡＰＳＡスコア＝圧痛関節数（tender joint count、ＴＪＣ）＋腫脹関節数（swollen joint count、ＳＪＣ）＋患者疼痛評価＋関節活性の患者全体評価＋Ｃ反応性タンパク質（ＣＲＰ）。ＬＤＡ＝スコア≦１４、高疾患活動性＝スコア＞２８である。ＩＧＡは、乾癬重症度を０（クリア）から４（重度）まで測定する。

【０１５７】
結果：２４週目に、ＤＡＰＳＡ　ＬＤＡ＋ＩＧＡ≦１は、ＧＵＳ治療患者の３７％（２７７／７４８）対ＰＢＯ群の１３％（４８／３７２）によって満たされた。１６週目に、ＧＵＳ無作為化患者の２７％（２０３／７４８）がＤＡＰＳＡ　ＬＤＡ＋ＩＧＡ≦１を有し、２２％（１６４／７４８）がＰＡＳＤＡＳ　ＬＤＡを有していた。１６週目にＤＡＰＳＡ　ＬＤＡ＋ＩＧＡ≦１を有していなかった患者の７３％（５４５／７４８）のうち、大部分（７７％［４１８／５４５］）は、ＩＧＡ≦１を有していたが、ＤＡＰＳＡ　ＬＤＡを有していなかった。４％（２３／５４５）は、ＤＡＰＳＡ　ＬＤＡを有していたが、ＩＧＡ≦１を有しておらず、１９％（１０４／５４５）は、いずれの成分も有していなかった。１６週目におけるＤＡＰＳＡ　ＬＤＡ＋ＩＧＡ≦１のベースライン予測因子は、男性、より低い指炎スコア、より低い健康評価質問票障害指数（ＨＡＱ－ＤＩ）スコア、より低い圧痛関節数（ＴＪＣ）、並びにより高い乾癬の面積及び重症度指数（ＰＡＳＩ）スコアであった。１６週目におけるＰＡＳＤＡＳ　ＬＤＡのベースライン予測因子は、より若い年齢、より低い指炎スコア、より低いＨＡＱ－ＤＩスコア、より低いＴＪＣ、及びより高いＰＡＳＩスコアであった。示されるように（図１）、１６週目にＤＡＰＳＡ　ＬＤＡ＋ＩＧＡ≦１及びＰＡＳＤＡＳ　ＬＤＡを有していた患者は、１６週目に応答のない患者よりも、５２週目にＡＣＲ５０、ＭＤＡ、及びＤＡＰＳＡ　ＬＤＡを達成する可能性が著しく高かった。５２週目におけるＡＣＲ５０、ＭＤＡ、及びＤＡＰＳＡ　ＬＤＡ応答の達成についてのオッズ比（ｏｄｄｓ　ｒａｔｉｏ、ＯＲ）は、ＤＡＰＳＡ　ＬＤＡ＋ＩＧＡ≦１を有していた患者及び１６週目にＰＡＳＤＡＳ　ＬＤＡを有していた患者について同様であった。５２週目におけるＡＣＲ５０及びＭＤＡの達成についてのＯＲは、１６週目にＤＡＰＳＡ　ＬＤＡ及びＩＧＡ≦１の両方を有していた患者（９．５及び１０．７）について、ＤＡＰＳＡ　ＬＤＡを有していたがＩＧＡ≦１を有していなかった患者（６．５及び３．５）又はＩＧＡ≦１を有していたがＤＡＰＳＡ　ＬＤＡを有していなかった患者（１．６及び１．５）よりも高かった。

【０１５８】
結論：１６週目におけるＤＡＰＳＡ　ＬＤＡは、ＡＣＲ５０及びＭＤＡの厳密な治療標的の将来（５２週目）の達成を予測した。５２週目の応答との関連性は、１６週目のＩＧＡ≦１をＤＡＰＳＡ　ＬＤＡに加えると、より大きかった。５２週目のＡＣＲ５０及びＭＤＡ応答の予測因子としての１６週目におけるＤＡＰＳＡ　ＬＤＡ＋ＩＧＡ≦１は、ＰＡＳＤＡＳ　ＬＤＡと同様に機能した。ＤＡＰＳＡ　ＬＤＡ＋ＩＧＡ≦１の新規の複合物は、ＰＡＳＤＡＳよりも実施することが実用的である、長期ＰｓＡ皮膚及び関節応答の信頼性のある予測因子であり得る。

【０１５９】
患者についての複合指数値は、患者がＬＤＡを有すること、及び／又は後の時点で（例えば、治療の開始から５２週間後に）応答者であることが予測されるかどうかに基づいて、ＩＬ２３抗体（例えば、グセルクマブ抗体）を用いた治療を維持又は調整するために使用することができる。例えば、患者が１６週目又は２４週目（若しくは指数が測定される後の時点）にＤＡＳＰＡ　ＬＤＡ＋ＩＧＡ≦１を達成する場合、用量及び／若しくは投与間隔を維持することができるか、あるいは用量を（２００ｍｇから１００ｍｇまで、若しくは１００ｍｇから５０ｍｇまで）減少させることができ、かつ／又は投与間隔を（４週間毎から８週間毎まで）増加させることができる。対照的に、患者が１６週目又は２４週目（若しくは指数が測定される後の時点）にＤＡＳＰＡ　ＬＤＡ＋ＩＧＡ≦１を達成しないか、あるいは１６週目又は２４週目（若しくは指数が測定される後の時点）にＤＡＳＰＡ　ＨＤＡを有する場合、用量を（１００ｍｇから２００ｍｇまで、又は５０ｍｇから１００ｍｇまで）増加させることができ、かつ／又は投与間隔を（８週間毎から４週間毎まで）減少させることができる。

【０１６０】
以下の表は、この分析を支持するデータを表示する。

【０１６１】

【表１】

表１－指数を達成する各群内の患者の割合

パラメータ	Q4w（N＝373）	Q8W（N＝375）	プラセボ（N＝372）	GUS（N＝748）
DAPSA LDA＋IGA（16週目）	95（25.5%）	108（28.8%）	28（7.5%）	203（27.1%）
PASDAS LDA（16週目）	80（21.4%）	84（22.4%）	24（6.5%）	164（21.9%）
DAPSA LDA＋IGA（24週目）	141（37.8%）	136（36.3%）	48（12.9%）	277（37.0%）
PASDAS LDA（24週目）	106（28.4%）	115（30.7%）	36（9.7%）	221（29.5%）

割合は、それぞれの列ヘッダー群数を分母として使用して計算された

【０１６２】

【表２】

表２　ＩＧＡ≦１及びＤＡＰＳＡ　ＬＤＡ／１６週目における寛解の予測因子の多変量解析（飽和モデル）

独立変数	ラベル	推定値	標準誤差	オッズ比推定値	95%Wald信頼限界	p値
年齢		−0.0133	0.0079	0.987	（0.972:1.002）	0.0920
ベースラインIGA		−0.1075	0.1229	0.898	（0.706:1.143）	0.3818
ベースライン疼痛スコア		−0.0094	0.0074	0.991	（0.976:1.005）	0.2059
性別	男性対女性	0.4664	0.1926	1.594	（1.093:2.325）	0.0155
ベースラインCRP		−0.0248	0.0472	0.975	（0.889:1.070）	0.5992
ベースライン指炎スコア		−0.0429	0.0207	0.958	（0.920:0.998）	0.0384
ベースラインLEIスコア		0.0098	0.0632	1.010	（0.892:1.143）	0.8771
ベースライン疲労スコア		0.0184	0.0115	1.019	（0.996:1.042）	0.1094
ベースラインHAQスコア		−0.2624	0.2093	0.769	（0.510:1.159）	0.2100
ベースライン医師全体評価スコア		−0.0080	0.0064	0.992	（0.980:1.005）	0.2110
ベースライン非生物学的DMARD	あり対なし	−0.2771	0.1892	0.758	（0.523:1.098）	0.1429
ベースラインPASIスコア		0.0247	0.0105	1.025	（1.004:1.046）	0.0184
ベースライン患者全体評価スコア		0.0060	0.0073	1.006	（0.992:1.021）	0.4111
ベースラインSJC		−0.0199	0.0226	0.980	（0.938:1.025）	0.3796
ベースラインTJC		−0.0465	0.0135	0.955	（0.930:0.980）	0.0006
以前のTNF体験	あり対なし	−0.1224	0.2000	0.885	（0.598:1.309）	0.5406

【０１６３】

当業者は、広い発明概念から逸脱することなく、上で説明される実施形態に変更を行うことができることを理解するであろう。したがって、本発明は、開示された特定の実施形態に制限されず、本説明によって定義される本出願の趣旨及び範囲内の修正を包含することを意図するものと理解される。

【０１６４】
本発明は、以下の番号付けされた実施形態を参照して説明することができる。
１．それを必要とする対象において治療を評価し、乾癬性関節炎を治療するためにＩＬ２３を使用する方法であって、
ＩＬ２３抗体を用いて乾癬性関節炎について治療された対象においてＤＡＰＳＡ低疾患活動性（ＬＤＡ）及びＩＧＡ≦１を測定することと、
対象がＤＡＰＳＡ低疾患活動性（ＬＤＡ）及び／又はＩＧＡ≦１を達成したかどうかを決定することと、
評価に基づいて、ＩＬ２３抗体の投与間隔及び用量から選択される治療パラメータを維持又は調整することと、
調整又は維持された治療パラメータに基づく投与間隔及び用量においてＩＬ２３抗体を対象に投与することと、ここで、抗体が、重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含み、重鎖可変領域が、配列番号１の相補的決定領域重鎖１（ＣＤＲＨ１）アミノ酸配列、配列番号２のＣＤＲＨ２アミノ酸配列、及び配列番号３のＣＤＲＨ３アミノ酸配列を含み、軽鎖可変領域が、配列番号４の相補性決定領域軽鎖１（ＣＤＲＬ１）アミノ酸配列、配列番号５のＣＤＲＬ２アミノ酸配列、及び配列番号６のＣＤＲＬ３アミノ酸配列を含む、
を含む、方法。
２．測定することが、ＩＬ２３抗体の最初の投与から約１６又は２４週間後である、実施形態１に記載の使用。
３．対象が、ＤＡＰＳＡ　ＬＤＡ及びＩＧＡ≦１を達成する、実施形態２に記載の使用。
４．治療のための投与間隔が、４週間毎から８週間毎に調整される、実施形態３に記載の使用。
５．用量が、１００ｍｇから５０ｍｇに調整される、実施形態３に記載の使用。
６．対象が、ＤＡＰＳＡ　ＬＤＡ及びＩＧＡ≦１を達成せず、かつ／又は対象が、スコア＞２８を有するＤＡＰＳＡ高疾患活動性を有する、実施形態２に記載の使用。
７．治療のための投与間隔が、８週間毎から４週間毎に調整される、実施形態６に記載の使用。
８．用量が、１００ｍｇから２００ｍｇ又は５０ｍｇから１００ｍｇに調整される、実施形態６に記載の使用。
９．抗体が、配列番号７の重鎖可変領域アミノ酸配列、及び配列番号８の軽鎖可変領域アミノ酸配列を含む、実施形態１に記載の使用。
１０．抗体が、配列番号１０の重鎖アミノ酸配列、及び配列番号１１の軽鎖アミノ酸配列を含む、実施形態１に記載の使用。
１１．静脈内投与のための医薬組成物が、医薬組成物の７．９％（ｗ／ｖ）のスクロース、４．０ｍＭのヒスチジン、６．９ｍＭのＬ－ヒスチジン一塩酸塩一水和物、０．０５３％（ｗ／ｖ）のポリソルベート８０を含む、溶液を更に含み、希釈剤が、標準状態における水である、実施形態１に記載の使用。
１２．対象が、治療後に米国リウマチ学会コアセット疾患指数の少なくとも２０％改善（ＡＣＲ２０）を達成し、かつ／又は治療が、乾癬性関節炎のＸ線画像上の進行を阻害若しくは低減し、それが少なくとも約１００週間の治療期間中に維持される、実施形態１～１１のいずれかに記載の使用。
１３．ＡＣＲ２０が達成され、約１００週の治療期間の後に維持される、実施形態１２に記載の使用。
１４．治療後に、対象が、米国リウマチ学会コアセット疾患指数の５０％改善（ＡＣＲ５０）、米国リウマチ学会コアセット疾患指数の７０％改善（ＡＣＲ７０）、健康評価質問票障害指数（ＨＡＱ－ＤＩ）、治験責任医師による全体評価（ＩＧＡ）、疾病活動性スコア２８（ＤＡＳ２８）Ｃ反応性タンパク質（ＣＲＰ）、腱付着部炎の消散、指炎の消散、リーズ腱付着部炎指数（ＬＥＩ）、指炎評価スコア、精神的及び身体的構成要素の概要（ＭＣＳ及びＰＣＳ）における短縮型健康調査（ＳＦ－３６）、最小疾患活動性（ＭＤＡ）の達成、非常に低い疾患活動性（ＶＬＤＡ）、バース強直性脊椎炎活動性指数（ＢＡＳ

ＤＡＩ）、ＧＲＡｐｐａ複合スコア（ＧＲＡＣＥ）、乾癬性関節炎疾患活動性スコア（ＰＡＳＤＡＳ）、修正複合乾癬疾患活動性指数（ｍＣＰＤＡＩ）、乾癬の面積及び重症度指数（ＰＡＳＩ）、皮膚科生活の質指数（ＤＬＱＩ）、慢性疾病治療の機能評価（ＦＡＣＩＴ）、並びに患者報告転帰測定情報システム－２９（ＰＲＯＭＩＳ－２９）からなる群から選択される少なくとも１つの基準によって決定される疾患活動性の改善を達成し、約１００週間の治療期間後に維持する、実施形態１～１１のいずれかに記載の使用。

１５．対象が、治療後に米国リウマチ学会コアセット疾患指数の少なくとも５０％改善（ＡＣＲ５０）を達成し、約１００週間の治療期間後に維持する、実施形態１～１１のいずれかに記載の使用。

１６．対象が、少なくとも約１００週間の治療期間後に健康評価質問票障害指数（ＨＡＱ－ＤＩ）の改善を達成し、約１００週間の治療期間後に維持する、実施形態１～１１のいずれかに記載の使用。

１７．対象が、少なくとも約１００週間の治療期間後に疾患活動性スコア２８（ＤＡＳ２８）Ｃ反応性タンパク質（ＣＲＰ）の改善を達成し、約１００週間の治療期間後に維持する、実施形態１～１１のいずれかに記載の使用。

１８．対象が、少なくとも約１００週間の治療期間後に０（クリア）若しくは１（最小）の治験責任医師による全体評価（ＩＧＡ）、又はＩＧＡの２グレード以上の低減を達成及び維持し、対象が、治療前のベースライン時に３％以上の体表面積（ＢＳＡ）乾癬性病変及び２以上のＩＧＡスコアを有する、実施形態１～１１のいずれかに記載の使用。

１９．それを必要とする対象において治療を評価し、乾癬性関節炎を治療するためにＩＬ２３を使用する方法であって、

配列番号７の重鎖可変領域アミノ酸配列及び配列番号８の軽鎖可変領域アミノ酸配列を含む、抗体を対象に投与することと、

ＩＬ２３抗体の最初の投与から約１６又は２４週間後に、ＩＬ２３抗体を用いて乾癬性関節炎について治療された対象においてＤＡＰＳＡ低疾患活動性（ＬＤＡ）及びＩＧＡ≦１を測定することと、

対象がＤＡＰＳＡ低疾患活動性（ＬＤＡ）及び／又はＩＧＡ≦１を達成したかどうかを決定することと、

ＤＡＰＳＡ　ＬＤＡ及びＩＧＡ≦１を達成する対象の評価に基づいて、ＩＬ２３抗体の投与間隔及び用量から選択される治療パラメータを調整することと、

調整された治療パラメータに基づく投与間隔及び用量においてＩＬ２３抗体を対象に投与することと、ここで、投与間隔が、４週間毎から８週間毎に調整され、用量が、１００ｍｇから５０ｍｇに調整される、を含む、方法。

２０．それを必要とする対象において治療を評価し、乾癬性関節炎を治療するためにＩＬ２３を使用する方法であって、

配列番号７の重鎖可変領域アミノ酸配列及び配列番号８の軽鎖可変領域アミノ酸配列を含む、抗体を対象に投与することと、

ＩＬ２３抗体の最初の投与から約１６又は２４週間後に、ＩＬ２３抗体を用いて乾癬性関節炎について治療された対象においてＤＡＰＳＡ低疾患活動性（ＬＤＡ）及びＩＧＡ≦１を測定することと、

対象がＤＡＰＳＡ低疾患活動性（ＬＤＡ）及び／若しくはＩＧＡ≦１並びに／又はスコア＞２８を有するＤＡＰＳＡ高疾患活動性を達成したかどうかを決定することと、

ＤＡＰＳＡ　ＬＤＡ及びＩＧＡ≦１を達成しない対象及び／又は対象がスコア＞２８を有するＤＡＰＳＡ高疾患活動性を有する評価に基づいて、ＩＬ２３抗体の投与間隔及び用量から選択される治療パラメータを調整することと、

調整された治療パラメータに基づく投与間隔及び用量においてＩＬ２３抗体を対象に投与することと、ここで、投与間隔が、８週間毎から４週間毎に調整され、用量が、５０ｍｇから１００ｍｇ又は１００ｍｇから２００ｍｇに調整される、を含む、方法。

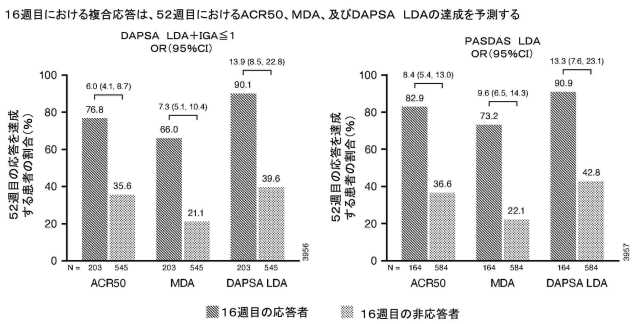
【０１６５】

【表３】

配列表：配列番号	説明	配列
1	HCDR1	NYWIG
2	HCDR2	IIDPSNSYTR YSPSFQG
3	HCDR3	WYYKPFDV
4	LCDR1	TGSSSNIGSG YDVH
5	LCDR2	GNSKRPS
6	LCDR3	ASWTDGLSLV V
7	VH	EVQLVQSGAE VKKPGESLKI SCKGSGYSFS NYWIGWVRQM PGKGLEWMGI IDPSNSYTRY SPSFQGQVTI SADKSISTAY LQWSSLKASD TAMYYCARWY YKPFDVWGQG TLVTVSS
8	VL	QSVLTQPPSV SGAPGQRVTI SCTGSSSNIG SGYDVHWYQQ LPGTAPKLLI YGNSKRPSGV PDRFSGSKSG TSASLAITGL QSEDEADYYC ASWTDGLSLV VFGGGTKLTV L
9	重鎖	EVQLVQSGAE VKKPGESLKI SCKGSGYSFS NYWIGWVRQM PGKGLEWMGI IDPSNSYTRY SPSFQGQVTI SADKSISTAY LQWSSLKASD TAMYYCARWY YKPFDVWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS SSLGTQTYIC NVNHKPSNTK VDKKVEPKSC DKTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSRDELTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK
10	軽鎖	QSVLTQPPSV SGAPGQRVTI SCTGSSSNIG SGYDVHWYQQ LPGTAPKLLI YGNSKRPSGV PDRFSGSKSG TSASLAITGL QSEDEADYYC ASWTDGLSLV VFGGGTKLTV LGQPKAAPSV TLFPPSSEEL QANKATLVCL ISDFYPGAVT VAWKADSSPV KAGVETTTPS KQSNNKYAAS SYLSLTPEQW KSHRSYSCQV THEGSTVEKT VAPTECS

【図面】

【図１】



【配列表】
20255211180000001.xml

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2023/055140

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07K16/24
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)
C07K A61K

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, WPI Data, Sequence Search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2021/363235 A1 (HSIA ELIZABETH [US] ET AL) 25 November 2021 (2021-11-25) paragraphs [0011] - [0015], [0018] - [0021], [0032], [0216], [0234] - [0246]	1-20
A	WO 2022/013745 A1 (JANSSEN BIOTECH INC [US]) 20 January 2022 (2022-01-20) page 4, line 6 - page 6, line 9 page 47, line 18 - page 50, line 29 page 160, line 16 - page 162, line 2	1-20
A	WO 2020/245766 A1 (JANSSEN BIOTECH INC [US]) 10 December 2020 (2020-12-10) page 4, line 5 - page 6, line 9 page 9, line 5 - page 14, line 8 page 47, line 14 - page 49, line 12 page 129, lines 8-11 page 168, line 12 - page 169, line 16

-/--

[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
5 September 2023	13/09/2023

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	Page, Michael

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2023/055140

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/IB2023/055140

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	PHILIP S HELLIWELL ET AL: "Composite Measures of Disease Activity in Psoriatic Arthritis: Comparative Instrument Performance Based on the Efficacy of Guselkumab in an Interventional Phase II Trial", ARTHRITIS CARE RESEARCH, JOHN WILEY & SONS, INC, US, vol. 72, no. 11, 29 October 2020 (2020-10-29), pages 1579-1588, XP072464444, ISSN: 2151-464X, DOI: 10.1002/ACR.24046 abstract page 1584, left-hand column, paragraph 2 - page 1585, left-hand column, paragraph 1 -----	1-20
A	Pj Mease ET AL: "Guselkumab, an Anti-interleukin-23p19 MonoclonalAntibody, in Biologic-naive Patients with Active PsoriaticArthritis: Week 24 Results of the Phase 3, Randomized,Double-blind, Placebo-controlled Study", 2019 ACR/ARP Annual Meeting, 23 October 2019 (2019-10-23), pages 1-5, XP055766701, Retrieved from the Internet: URL:- [retrieved on 2021-01-19] abstract -----	1-20

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2023/055140

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2021363235 A1	25-11-2021	AU 2018360789 A1	14-05-2020
		CA 3081343 A1	09-05-2019
		EP 3706794 A1	16-09-2020
		IL 274272 A	30-06-2020
		JP 2021502349 A	28-01-2021
		KR 20200076731 A	29-06-2020
		MA 50580 A	16-09-2020
		US 2019135910 A1	09-05-2019
		US 2021363235 A1	25-11-2021
		WO 2019090329 A1	09-05-2019
WO 2022013745 A1	20-01-2022	AU 2021308574 A1	09-03-2023
		CA 3189402 A1	20-01-2022
		EP 4178616 A1	17-05-2023
		US 2022025035 A1	27-01-2022
		WO 2022013745 A1	20-01-2022
WO 2020245766 A1	10-12-2020	AU 2020288749 A1	03-02-2022
		BR 112021024349 A2	22-03-2022
		CA 3142667 A1	10-12-2020
		CN 114025796 A	08-02-2022
		EP 3980065 A1	13-04-2022
		IL 288496 A	01-01-2022
		JP 2022536088 A	12-08-2022
		KR 20220016954 A	10-02-2022
		MA 56124 A	13-04-2022
		US 2020385453 A1	10-12-2020
		WO 2020245766 A1	10-12-2020

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	*47/22*	*(2006.01)*	A61K	9/08	
C12N	*15/13*	*(2006.01)*	A61K	47/22	
			C12N	15/13	

,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,MU,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

（特許庁注：以下のものは登録商標）

１．ＴＷＥＥＮ

弁理士　星川 亮

(72)発明者　チャクラヴァルティ，ソウムヤ

アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 １９０４４，ホーシヤム，リッジビュー ドライブ ８００

(72)発明者　コールメイアー，アレクサ

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ９２１２１，サン ディエゴ メリーフィールド ロウ ３２１０

(72)発明者　マララチェ，アン マリリセ

カナダ国 エイチ９ビー ３エル９ ケベック，ドラール－デ－ゾルモー メド－１００，バルセロネ １４６

(72)発明者　オグディエ，アレクシス

アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 １９１０６，フィラデルフィア スプルース ストリート ６２１

(72)発明者　ペラテ，ミシェル

アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 １９０４４，ホーシヤム，リッジビュー ドライブ ８００

(72)発明者　シャウィ，メイ

アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 １９０４４，ホーシャム トーナメント ドライブ ２００

Ｆターム（参考）　4C076　AA12 BB13 CC09 CC18 DD60 DD67 EE23 FF12

4C085　AA13 AA14 BB31 CC22 CC23 EE01 EE05 GG02