(19)日本国特許庁(JP)　　(12)公表特許公報(A)　　(11)公表番号
特表2024-532620
(P2024-532620A)
(43)公表日　令和6年9月5日(2024.9.5)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
C07K 16/28	*(2006.01)*	C07K	16/28	ZNA　4B065
C07K 16/46	*(2006.01)*	C07K	16/46	4C076
C12N 1/15	*(2006.01)*	C12N	1/15	4C084
C12N 1/19	*(2006.01)*	C12N	1/19	4C085
C12N 1/21	*(2006.01)*	C12N	1/21	4H045

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全95頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-537308(P2024-537308)
(86)(22)出願日　令和4年8月30日(2022.8.30)
(85)翻訳文提出日　令和6年4月2日(2024.4.2)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/075680
(87)国際公開番号　WO2023/034809
(87)国際公開日　令和5年3月9日(2023.3.9)
(31)優先権主張番号　63/238,443
(32)優先日　令和3年8月30日(2021.8.30)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/334,923
(32)優先日　令和4年4月26日(2022.4.26)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA
最終頁に続く

(71)出願人　524076349
ラッセン・セラピューティクス１・インコーポレイテッド
Ｌａｓｓｅｎ　Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ　１，　Ｉｎｃ．
アメリカ合衆国９２１２１カリフォルニア州サンディエゴ、モアハウス・ドライブ５５１０、スウィート１００
(74)代理人　100145403
弁理士　山尾 憲人
(74)代理人　100106518
弁理士　松谷 道子
(74)代理人　100138911
弁理士　櫻井 陽子
(72)発明者　ホーリック，ロバート エイ
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　抗ＩＬ－１１Ｒα抗体

(57)【要約】
提供されるのは、ヒトインターロイキン－１１受容体サブユニットα（ＩＬ－１１Ｒα）に結合する抗体及びその抗原結合断片ならびに関連する組成物であって、それらは、癌、炎症性疾患、自己免疫疾患、及び他の処置又は診断を含む、様々な治療方法又は診断方法のいずれかにおいて使用され得る。
【選択図】図５

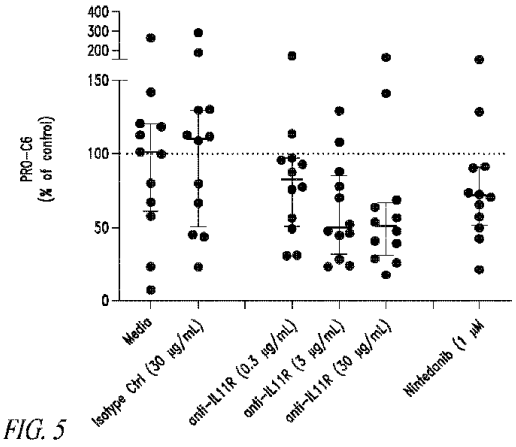


FIG. 5

【特許請求の範囲】
【請求項１】
インターロイキン－１１受容体サブユニットα（ＩＬ－１１Ｒα）に結合する単離抗体、又はその抗原結合断片であって、前記少なくとも一つの抗体又はその抗原結合断片が、
表Ａ１から選択される相補性決定領域V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列を含む重鎖可変領域（V_H）、ならびにＩＬ－１１Ｒαに特異的に結合するそのバリアント；及び
表Ａ１から選択される相補性決定領域V_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列を含む軽鎖可変領域（V_L）、ならびにＩＬ－１１Ｒαに特異的に結合するそのバリアントを含む、単離抗体、又はその抗原結合断片。
【請求項２】
請求項１に記載の単離抗体、又はその抗原結合断片であって、
前記V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列が、それぞれ、配列番号１～３を含み、ならびに前記V_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列が、それぞれ、配列番号４～６を含み；
前記V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列が、それぞれ、配列番号７～９を含み、ならびに前記V_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列が、それぞれ、配列番号１０～１２を含み；
前記V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列が、それぞれ、配列番号１３～１５を含み、ならびに前記V_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列が、それぞれ、配列番号１６～１８を含み；
前記V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列が、それぞれ、配列番号１９～２１を含み、ならびに前記V_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列が、それぞれ、配列番号２２～２４を含み；
前記V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列が、それぞれ、配列番号２５～２７を含み、ならびに前記V_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列が、それぞれ、配列番号２８～３０を含み；
前記V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列が、それぞれ、配列番号３１～３３を含み、ならびに前記V_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列が、それぞれ、配列番号３４～３６を含み；
前記V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列が、それぞれ、配列番号３４～３９を含み、ならびに前記V_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列が、それぞれ、配列番号４０～４２を含み；
前記V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列が、それぞれ、配列番号４３～４５を含み、ならびに前記V_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列が、それぞれ、配列番号４６～４８を含み；
前記V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列が、それぞれ、配列番号４９～５１を含み、ならびに前記V_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列が、それぞれ、配列番号５２～５４を含み；
前記V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列が、それぞれ、配列番号５５～５７を含み、ならびに前記V_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列が、それぞれ、配列番号５８～６０を含み；
前記V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列が、それぞれ、配列番号６１～６３を含み、ならびに前記V_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列が、それぞれ、配列番号６４～６６を含み；
前記V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列が、それぞれ、配列番号６７～６９を含み、ならびに前記V_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列が、それぞれ、配列番号７０～７２を含み；
前記V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列が、それぞれ、配列番号７３～７５を含み、ならびに前記V_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列が、そ

れぞれ、配列番号７６～７８を含み；
前記V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列が、それぞれ、配列番号７９～８１を含み、ならびに前記V_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列が、それぞれ、配列番号８２～８４を含み；
前記V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列が、それぞれ、配列番号８５～８７を含み、ならびに前記V_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列が、それぞれ、配列番号８８～９０を含み；
前記V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列が、それぞれ、配列番号９１～９３を含み、ならびに前記V_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列が、それぞれ、配列番号９４～９６を含み；
前記V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列が、それぞれ、配列番号９７～９９を含み、ならびに前記V_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列が、それぞれ、配列番号１００～１０２を含み；
前記V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列が、それぞれ、配列番号１０３～１０５を含み、ならびに前記V_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列が、それぞれ、配列番号１０６～１０８を含み；
前記V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列が、それぞれ、配列番号１０９～１１１を含み、ならびに前記V_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列が、それぞれ、配列番号１１２～１１４を含み；
前記V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列が、それぞれ、配列番号１１５～１１７を含み、ならびに前記V_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列が、それぞれ、配列番号１１８～１２０を含み；
前記V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列が、それぞれ、配列番号１２１～１２３を含み、ならびに前記V_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列が、それぞれ、配列番号１２４～１２６を含み；
前記V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列が、それぞれ、配列番号１２７～１２９を含み、ならびに前記V_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列が、それぞれ、配列番号１３０～１３２を含み；
前記V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列が、それぞれ、配列番号１３３～１３５を含み、ならびに前記V_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列が、それぞれ、配列番号１３６～１３８を含み；
前記V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列が、それぞれ、配列番号１３９～１４１を含み、ならびに前記V_LＣＤＲ１、V_L　ＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列が、それぞれ、配列番号１４２～１４４を含み；
前記V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列が、それぞれ、配列番号１４５～１４７を含み、ならびに前記V_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列が、それぞれ、配列番号１４８～１５０を含み；
前記V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列が、それぞれ、配列番号１５１～１５３を含み、ならびに前記V_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列が、それぞれ、配列番号１５４～１５６を含み；
前記V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列が、それぞれ、配列番号１５７～１５９を含み、ならびに前記V_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列が、それぞれ、配列番号１６０～１６２を含み；
前記V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列が、それぞれ、配列番号１６３～１６５を含み、ならびに前記V_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列が、それぞれ、配列番号１６６～１６８を含み；
前記V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列が、それぞれ、配列番号１６９～１７１を含み、ならびに前記V_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列が、それぞれ、配列番号１７２～１７４を含み；
前記V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列が、それぞれ、配列番号１７

５～１７７を含み、ならびに前記V_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列が、それぞれ、配列番号１７８～１８０を含み；
前記V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列が、それぞれ、配列番号１８１～１８３を含み、ならびに前記V_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列が、それぞれ、配列番号１８４～１８６を含み；又は
前記V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列が、それぞれ、配列番号１８７～１８９を含み、ならびに前記V_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列が、それぞれ、配列番号１９０～１９２を含む、単離抗体、又はその抗原結合断片。

【請求項３】

前記V_Hが、表Ａ２から選択される配列と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、場合により、前記V_Hが、前記フレームワーク領域中に１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０の変化を有する、請求項１又は２に記載の単離抗体、又はその抗原結合断片。

【請求項４】

前記V_Lが、表Ａ２から選択される配列と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、場合により、前記V_Lが、前記フレームワーク領域中に１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０の変化を有する、請求項１～３のいずれか一項に記載の単離抗体、又はその抗原結合断片。

【請求項５】

請求項１～４のいずれか一項に記載の単離抗体、又はその抗原結合断片であって、
前記V_Hが、配列番号１９３と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及び前記V_Lが、配列番号１９４と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；
前記V_Hが、配列番号１９５と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及び前記V_Lが、配列番号１９６と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；
前記V_Hが、配列番号１９７と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及び前記V_Lが、配列番号１９８と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；
前記V_Hが、配列番号１９９と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及び前記V_Lが、配列番号２００と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；
前記V_Hが、配列番号２０１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及び前記V_Lが、配列番号２０２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；
前記V_Hが、配列番号２０３と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及び前記V_Lが、配列番号２０４と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；
前記V_Hが、配列番号２０５と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及び前記V_Lが、配列番号２０６と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；
前記V_Hが、配列番号２０７と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及び前記V_Lが、配列番号２０８と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；
前記V_Hが、配列番号２０９と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及び前記V_Lが、配列番号２１０と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；
前記V_Hが、配列番号２１１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及び前記V_Lが、配列番号２１２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；

前記V_Hが、配列番号２１３と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及び前記V_Lが、配列番号２１４と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；
前記V_Hが、配列番号２１５と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及び前記V_Lが、配列番号２１６と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；
前記V_Hが、配列番号２１７と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及び前記V_Lが、配列番号２１８と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；
前記V_Hが、配列番号２１９と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及び前記V_Lが、配列番号２２０と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；
前記V_Hが、配列番号２２１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及び前記V_Lが、配列番号２２２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；
前記V_Hが、配列番号２２３と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及び前記V_Lが、配列番号２２４と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；
前記V_Hが、配列番号２２５と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及び前記V_Lが、配列番号２２６と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；
前記V_Hが、配列番号２２７と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及び前記V_Lが、配列番号２２８と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；
前記V_Hが、配列番号２２９と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及び前記V_Lが、配列番号２３０と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；
前記V_Hが、配列番号２３１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及び前記V_Lが、配列番号２３２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；
前記V_Hが、配列番号２３３と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及び前記V_Lが、配列番号２３４と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；
前記V_Hが、配列番号２３５と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及び前記V_Lが、配列番号２３６と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；
前記V_Hが、配列番号２３７と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及び前記V_Lが、配列番号２３８と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；
前記V_Hが、配列番号２３９と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及び前記V_Lが、配列番号２４０と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；
前記V_Hが、配列番号２４１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及び前記V_Lが、配列番号２４２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；
前記V_Hが、配列番号２４３と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及び前記V_Lが、配列番号２４４と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；
前記V_Hが、配列番号２４５と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及び前記V_Lが、配列番号２４６と少なくとも８０、

８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；
前記V_Hが、配列番号２４７と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及び前記V_Lが、配列番号２４８と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；
前記V_Hが、配列番号２４９と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及び前記V_Lが、配列番号２５０と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；
前記V_Hが、配列番号２５１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及び前記V_Lが、配列番号２５２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；
前記V_Hが、配列番号２５３と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及び前記V_Lが、配列番号２５４と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；あるいは
前記V_Hが、配列番号２５５と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及び前記V_Lが、配列番号２５６と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含む、単離抗体、又はその抗原結合断片。

【請求項６】
ヒトＩＬ－１１Ｒαに結合する、請求項１～５のいずれか一項に記載の単離抗体、又はその抗原結合断片（表Ｂ１を参照のこと）。

【請求項７】
ヒトＩＬ－１１Ｒαのフィブロネクチンドメイン ＩＩＩ、又は配列番号２５７のおよそ残基１１２～２１９に結合する、請求項６に記載の単離抗体、又はその抗原結合断片。

【請求項８】
請求項１～７のいずれか一項に記載の単離抗体、又はその抗原結合断片であって、以下の特徴の一つ又は複数を有する：
約５００、４００、３００、２００、１００、９０、８０、７０、６０、５０、４０、又は３０ｐＭ未満のヒトＩＬ－１１Ｒαについての結合親和性を有し、場合により、ＴＳ７及び８Ｅ２抗体のものに比べて、ヒトＩＬ－１１Ｒαについての増加した結合親和性を有する；
ＩＬ－１１ＲαとＩＬ－１１の間での結合及び／又はシグナル伝達活性に拮抗し、場合により、ＴＳ７及び８Ｅ２抗体のものに比べて、ＩＬ－１１シグナル伝達アンタゴニストとして増加した効力を有する；
場合により細胞ベースのアッセイにおいて、ＩＬ－１１Ｒα／ｇｐ１３０二量体化又は複合体形成を低下させる；及び／又は
場合によりＴＳ７及び８Ｅ２抗体に比べて、V_LＣＤＲ３において低下したＮ連結型グリコシル化を有する、単離抗体、又はその抗原結合断片。

【請求項９】
ＩｇＡ（サブクラスＩｇＡ１及びＩｇＡ２を含む）、ＩｇＤ、ＩｇＥ、ＩｇＧ（サブクラスＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、及びＩｇＧ４を含む）、又はＩｇＭ Ｆｃドメイン、場合によりヒトＦｃドメイン、あるいはそのハイブリッド及び／又はバリアントを含む、請求項１～８のいずれか一項に記載の単離抗体、又はその抗原結合断片。

【請求項１０】
ヒトにおいて高いエフェクター機能を伴うＩｇＧ Ｆｃドメイン、場合によりＩｇＧ１又はＩｇＧ３ Ｆｃドメインを含む、請求項１～９のいずれか一項に記載の単離抗体、又はその抗原結合断片。

【請求項１１】
ヒトにおいて低いエフェクター機能を伴うＩｇＧ Ｆｃドメイン、場合によりＩｇＧ２又はＩｇＧ４ Ｆｃドメインを含む、請求項１～９のいずれか一項に記載の単離抗体、又はその抗原結合断片。

【請求項１２】
場合により表Ｆ１から選択されるヒトＩｇＧ１又はＩｇＧ４　Ｆｃドメインを含む、請求項１～９のいずれか一項に記載の単離抗体、又はその抗原結合断片。
【請求項１３】
モノクローナル抗体である、請求項１～１２のいずれか一項に記載の単離抗体、又はその抗原結合断片。
【請求項１４】
ヒト化抗体であり、
場合により、前記抗体、又はその抗原結合断片が、Ｓ２２８Ｐ変異（ＥＵナンバリング）を伴うヒトＩｇＧ４　Ｆｃドメインを含むヒト化モノクローナル抗体である、請求項１～１３のいずれか一項に記載の単離抗体、又はその抗原結合断片。
【請求項１５】
Ｆｖ断片、一本鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ）ポリペプチド、アドネクチン、アンチカリン、アプタマー、アビマー、ラクダ科抗体、設計アンキリンリピートタンパク質（ＤＡＲＰｉｎ）、ミニボディ、ナノボディ、及びユニボディから選択される、請求項１～１４のいずれか一項に記載の単離抗体、又はその抗原結合断片。
【請求項１６】
請求項１～１５のいずれか一項に記載の単離抗体、又はその抗原結合断片をコードする単離ポリヌクレオチド、前記単離ポリヌクレオチドを含む発現ベクター、又は前記ベクターを含む単離宿主細胞。
【請求項１７】
請求項１～１５のいずれか一項に記載の単離抗体、又はその抗原結合断片、及び医薬的に許容可能な担体を含む、医薬組成物。
【請求項１８】
前記組成物が、前記少なくとも一つの抗体又は抗原結合断片に関して、タンパク質ベースで少なくとも約８０％、８５％、９０％、９５％、９８％、又は９９％の純度を有し、実質的に凝集体及びエンドトキシンを含まない、請求項１７に記載の医薬組成物。
【請求項１９】
前記組成物が、場合によりV_LＣＤＲ３配列におけるＮ連結型グリコシル化の（場合により、前記ＴＳ７及び８Ｅ２抗体に比べて）低下した又は検出不可能な不均質性を有する、請求項１７又は１８に記載の医薬組成物。
【請求項２０】
前記組成物が、場合により、静脈内、筋肉内、皮下、又は腹腔内投与のために適切な滅菌注射溶液である、請求項１７～１９のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項２１】
請求項１７～２０のいずれか一項に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、それを必要とする対象において疾患又は状態を処置する方法。
【請求項２２】
前記疾患又は状態が、ＩＬ－１１関連又はＩＬ－１１媒介性疾患又は状態である、請求項２１に記載の方法。
【請求項２３】
前記疾患又は状態が、癌、炎症性疾患、自己免疫疾患、消耗性疾患、骨疾患、又は線維症である、請求項２１又は２２に記載の方法。
【請求項２４】
前記疾患が、癌、場合によりＩＬ－１１Ｒα及び／又はＩＬ－１１を発現又は過剰発現する癌であり、場合により、それにおいて、癌は、ＩＬ－１１Ｒα／ＩＬ－１１依存性成長、接着、遊走、浸潤、及び／又は化学療法抵抗性を呈する、請求項２３に記載の方法。
【請求項２５】
前記癌が、骨癌、前立腺癌、黒色腫（例、転移性黒色腫）、膵臓癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、中皮腫、白血病（例、リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、急

性骨髄性白血病、再発性急性骨髄性白血病、有毛細胞白血病、急性リンパ芽球性白血病）、リンパ腫（例、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫）、肝細胞癌（肝臓細胞癌）、肉腫、Ｂ細胞悪性腫瘍、乳癌、卵巣癌、結腸直腸癌、神経膠腫、多形神経膠芽腫、髄膜腫、下垂体腺腫、前庭神経鞘腫、原発性ＣＮＳリンパ腫、原始神経外胚葉腫瘍（髄芽腫）、腎臓癌（例、腎細胞癌）、膀胱癌、子宮癌、食道癌、脳癌、頭頸部癌、子宮頸癌、精巣癌、甲状腺癌、及び胃癌の一つ又は複数から選択される、請求項２４に記載の方法。

【請求項２６】

前記癌が、転移性癌、場合により、骨に転移した転移性癌である、請求項２４又は２５に記載の方法。

【請求項２７】

前記炎症性疾患が、気道又は肺の炎症（例、炎症性肺疾患）、喘息、鼻炎、慢性閉塞性肺障害（ＣＯＰＤ）、皮膚炎、乾癬、肝炎、胃炎、過敏性腸症候群（ＩＢＳ）、潰瘍性大腸炎、クローン病、大腸炎、憩室炎、紅斑性狼瘡、腎炎、パーキンソン病、多発性硬化症（ＭＳ）、アルツハイマー病、関節炎、関節リウマチ、敗血症、感染症誘発性の炎症、心血管疾患、例えばアテローム性動脈硬化症及び血管炎など、糖尿病、ならびに痛風の一つ又は複数から選択される、請求項２３に記載の方法。

【請求項２８】

前記自己免疫疾患が、関節炎（関節リウマチ、反応性関節炎を含む）、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、乾癬、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、潰瘍性大腸炎、クローン病、脳脊髄炎、ぶどう膜炎、重症筋無力症、多発性硬化症、インスリン依存性糖尿病、アジソン病、セリアック病、慢性疲労症候群、自己免疫性肝炎、自己免疫性脱毛症、強直性脊椎炎、線維筋痛症、尋常性天疱瘡、シェーグレン症候群、川崎病、甲状腺機能亢進症／バセドウ病、甲状腺機能低下症／橋本病、子宮内膜症、強皮症、悪性貧血、グッドパスチャー症候群、ギラン・バレー症候群、ウェゲナー病、糸球体腎炎、再生不良性貧血（複数回輸血された再生不良性貧血患者を含む）、発作性夜間ヘモグロビン尿症、骨髄異形成症候群、特発性血小板減少性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、エヴァン症候群、第ＶＩＩＩ因子阻害症候群、全身性血管炎、皮膚筋炎、多発性筋炎、リウマチ熱、自己免疫性リンパ増殖症候群（ＡＬＰＳ）、自己免疫性水疱性類天疱瘡、パーキンソン病、サルコイドーシス、白斑、原発性胆汁性肝硬変、及び自己免疫性心筋炎の一つ又は複数から選択される、請求項２３に記載の方法。

【請求項２９】

前記消耗性疾患が、悪液質、場合により、癌又は腎不全に関連付けられる悪液質、及びサルコペニアの一つ又は複数から選択される、請求項２３に記載の方法。

【請求項３０】

前記骨疾患が、骨粗しょう症（閉経後骨粗しょう症を含む）、骨骨折、骨のパジェット病、ならびに癌又は化学療法、ホルモンアブレーション、及びホルモン阻害を含む癌治療に関連付けられる骨再吸収／損傷から選択される、請求項２３に記載の方法。

【請求項３１】

前記線維症が、肺、心血管系、肝臓、脳、関節（場合により膝、腰、足首、足関節、肩、肘、手首、手関節、又は脊椎）、腸、皮膚、腎臓、肝臓、甲状腺、骨髄、後腹膜、及び眼の線維症から選択される、請求項２３に記載の方法。

【請求項３２】

前記肺の線維症が、線維胸、肺線維症（場合により嚢胞性線維症又は間質性肺疾患（ＩＬＤ））、常染色体劣性遺伝性疾患、場合によりヘルマンスキー・パドラック症候群、及び放射線誘発性肺傷害から選択される、請求項３１に記載の方法。

【請求項３３】

前記ＩＬＤが特発性ＩＬＤであり、場合により特発性肺線維症（ＩＰＦ）、剥離性間質性肺炎（ＤＩＰ）、急性間質性肺炎（ＡＩＰ）又はハンマン・リッチ症候群、非特異性間質性肺炎（ＮＳＩＰ）、呼吸細気管支炎を伴う間質性肺疾患（ＲＢ－ＩＬＤ）、特発性器質化肺炎（ＣＯＰ）、及びリンパ球性間質性肺炎（ＬＩＰ）から選択される、請求項３２

に記載の方法。
【請求項３４】
前記ＩＬＤが二次性ＩＬＤであり、場合により、結合組織及び自己免疫疾患（場合によりサルコイドーシス、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、全身性硬化症、多発性筋炎、皮膚筋炎、又は抗合成酵素症候群）、吸入物質（場合により珪肺、石綿肺、ベリリウム症、工業用印刷化学薬品、又は慢性過敏性肺炎）、薬物（場合により抗生物質、化学療法剤、又は抗不整脈剤）、感染症（場合によりＳＡＲＳ　ＣｏＶ－２、非定型肺炎、ニューモシスチス肺炎、結核、クラミジア・トラコマティス、又はＲＳウイルス）、悪性腫瘍（場合により癌性リンパ管症）に関連するＩＬＤ、ならびに小児ＩＬＤ（場合により発達障害、成長異常、肺胞形成不全、原因不明の乳児の状態、及び肺胞サーファクタント領域に関連するＩＬＤ）から選択される、請求項３２に記載の方法。
【請求項３５】
前記心血管系の前記線維症が、心筋線維症（場合により、間質性線維症又は置換性線維症）である、請求項３１に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願への相互参照
本出願は、２０２１年８月３０日に出願された米国仮特許出願第６３／２３８，４４３号；及び２０２２年４月２６日に出願された米国仮特許出願第６３／３３４，９２３号に対する優先権を主張するものであり、その各々は、参照によりその全体において組み入れられる。
【０００２】
配列表に関する記述
本出願に関連付けられる配列表ＸＭＬは、ＸＭＬファイル形式において提供され、参照により本明細書中に組み入れられる。配列表ＸＭＬを含むＸＭＬファイルの名称は、ＬＡＳＳ＿００５＿０２ＷＯ＿ＳＴ２６．ｘｍｌである。ＸＭＬファイルは、約３２８，８８７バイトであり、２０２２年８月１５日に作成され、ＵＳＰＴＯ特許センターを介して電子的に提出されている。
【０００３】
本開示は、ヒトインターロイキン－１１受容体サブユニットα（ＩＬ－１１Ｒα）に結合する抗体及びその抗原結合断片ならびに関連する組成物に関し、それらは、癌、炎症性疾患、自己免疫疾患、及び他の処置又は診断を含む、様々な治療方法又は診断方法のいずれかにおいて使用され得る。
【背景技術】
【０００４】
関連技術の説明
インターロイキン－１１（ＩＬ－１１）はＩＬ－６ファミリーのメンバーであり、慢性炎症、自己免疫、癌、及び他の疾患において顕著な役割を果たす。それはまた、慢性線維性応答の開始及び維持において決定的な役割を果たす。このように、ＩＬ－１１シグナル伝達阻害剤は、炎症性疾患、自己免疫疾患、慢性線維性疾患、及び癌を含む様々な疾患を処置するための有望な治療アプローチを表す。
【０００５】
開発下の例示的なＩＬ－１１シグナル伝達阻害剤は、インターロイキン－１１受容体サブユニットα（ＩＬ－１１Ｒα）に結合する抗体を含む（例えば、米国特許第９，７９６，７８２号；及び第９，３４０，６１８号を参照のこと）。しかし、増加した効力及び最適な開発可能性特徴を伴う抗ＩＬ－１１Ｒα抗体についての、当技術分野における必要性がある。
【発明の概要】
【０００６】

本開示の実施形態は、単離抗体、又はその抗原結合断片を含み、それは、インターロイキン－１１受容体サブユニットα（ＩＬ－１１Ｒα）に結合し、少なくとも一つの抗体、又はその抗原結合断片は、以下を含む：

表Ａ１から選択される相補性決定領域V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列、ならびにＩＬ－１１Ｒαに特異的に結合するそのバリアントを含む重鎖可変領域（V_H）；及び

表Ａ１から選択される相補性決定領域V_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列、ならびにＩＬ－１１Ｒαに特異的に結合するそのバリアントを含む軽鎖可変領域（V_L）。

【０００７】

一部の実施形態では：

V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号１～３を含み、ならびにV_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号４～６を含み；

V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号７～９を含み、ならびにV_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号１０～１２を含み；

V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号１３～１５を含み、ならびにV_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号１６～１８を含み；

V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号１９～２１を含み、ならびにV_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号２２～２４を含み；

V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号２５～２７を含み、ならびにV_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号２８～３０を含み；

V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号３１～３３を含み、ならびにV_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号３４～３６を含み；

V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号３４～３９を含み、ならびにV_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号４０～４２を含み；

V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号４３～４５を含み、ならびにV_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号４６～４８を含み；

V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号４９～５１を含み、ならびにV_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号５２～５４を含み；

V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号５５～５７を含み、ならびにV_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号５８～６０を含み；

V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号６１～６３を含み、ならびにV_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号６４～６６を含み；

V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号６７～６９を含み、ならびにV_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号７０～７２を含み；

V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号７３～７５を含み、ならびにV_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号７６～７８を含み；

V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号７９～８１を含み、ならびにV_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号８２～８４を含み；

V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号８５～８７を含み、ならびにV_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号８８～９０を含み；

V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号９１～９３を含み、ならびにV_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号９４～９６を含み；

V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号９７～９９を含み、ならびにV_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号１００～１０２を含み；

V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号１０３～１０５を含み、ならびにV_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号１０６～１０８を含み；

V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号１０９～１１１を含み、ならびにV_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号１１２～１１４を含み；

V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号１１５～１１７を含み、ならびにV_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号１１８～１２０を含み；

V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号１２１～１２３を含み、ならびにV_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号１２４～１２６を含み；

V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号１２７～１２９を含み、ならびにV_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号１３０～１３２を含み；

V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号１３３～１３５を含み、ならびにV_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号１３６～１３８を含み；

V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号１３９～１４１を含み、ならびにV_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号１４２～１４４を含み；

V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号１４５～１４７を含み、ならびにV_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号１４８～１５０を含み；

V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号１５１～１５３を含み、ならびにV_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号１５４～１５６を含み；

V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号１５７～１５９を含み、ならびにV_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号１６０～１６２を含み；

V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号１６３～１６５を含み、ならびにV_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号１６６～１６８を含み；

V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号１６９～１７１を含み、ならびにV_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号１７２～１７４を含み；

V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号１７５～１７７を含み、ならびにV_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列は、それぞ

れ、配列番号１７８～１８０を含み；
　ＶＨＣＤＲ１、ＶＨＣＤＲ２、及びＶＨＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号１８１～１８３を含み、ならびにＶＬＣＤＲ１、ＶＬＣＤＲ２、及びＶＬＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号１８４～１８６を含み；又は
　ＶＨＣＤＲ１、ＶＨＣＤＲ２、及びＶＨＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号１８７～１８９を含み、ならびにＶＬＣＤＲ１、ＶＬＣＤＲ２、及びＶＬＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号１９０～１９２を含む。
【０００８】
　一部の実施形態では、ＶＨは、表Ａ２から選択される配列と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、場合により、ＶＨは、フレームワーク領域中に１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０の変化を有する。一部の実施形態では、ＶＬは、表Ａ２から選択される配列と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、場合により、ＶＬは、フレームワーク領域中に１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０の変化を有する。
【０００９】
　特定の実施形態では：
　ＶＨは、配列番号１９３と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及びＶＬは、配列番号１９４と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；
　ＶＨは、配列番号１９５と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及びＶＬは、配列番号１９６と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；
　ＶＨは、配列番号１９７と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及びＶＬは、配列番号１９８と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；
　ＶＨは、配列番号１９９と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及びＶＬは、配列番号２００と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；
　ＶＨは、配列番号２０１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及びＶＬは、配列番号２０２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；
　ＶＨは、配列番号２０３と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及びＶＬは、配列番号２０４と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；
　ＶＨは、配列番号２０５と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及びＶＬは、配列番号２０６と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；
　ＶＨは、配列番号２０７と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及びＶＬは、配列番号２０８と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；
　ＶＨは、配列番号２０９と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及びＶＬは、配列番号２１０と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；
　ＶＨは、配列番号２１１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及びＶＬは、配列番号２１２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；
　ＶＨは、配列番号２１３と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及びＶＬは、配列番号２１４と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；
　ＶＨは、配列番号２１５と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又

は１００％同一の配列を含み、及びＶＬは、配列番号２１６と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；
ＶＨは、配列番号２１７と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及びＶＬは、配列番号２１８と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；
ＶＨは、配列番号２１９と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及びＶＬは、配列番号２２０と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；
ＶＨは、配列番号２２１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及びＶＬは、配列番号２２２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；
ＶＨは、配列番号２２３と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及びＶＬは、配列番号２２４と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；
ＶＨは、配列番号２２５と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及びＶＬは、配列番号２２６と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；
ＶＨは、配列番号２２７と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及びＶＬは、配列番号２２８と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；
ＶＨは、配列番号２２９と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及びＶＬは、配列番号２３０と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；
ＶＨは、配列番号２３１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及びＶＬは、配列番号２３２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；
ＶＨは、配列番号２３３と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及びＶＬは、配列番号２３４と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；
ＶＨは、配列番号２３５と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及びＶＬは、配列番号２３６と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；
ＶＨは、配列番号２３７と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及びＶＬは、配列番号２３８と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；
ＶＨは、配列番号２３９と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及びＶＬは、配列番号２４０と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；
ＶＨは、配列番号２４１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及びＶＬは、配列番号２４２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；
ＶＨは、配列番号２４３と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及びＶＬは、配列番号２４４と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；
ＶＨは、配列番号２４５と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及びＶＬは、配列番号２４６と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；
ＶＨは、配列番号２４７と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及びＶＬは、配列番号２４８と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；

V_Hは、配列番号２４９と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及びV_Lは、配列番号２５０と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；
V_Hは、配列番号２５１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及びV_Lは、配列番号２５２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；
V_Hは、配列番号２５３と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及びV_Lは、配列番号２５４と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；あるいは
V_Hは、配列番号２５５と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及びV_Lは、配列番号２５６と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含む。

【００１０】

一部の実施形態では、単離抗体、又はその抗原結合断片は、ヒトＩＬ－１１Ｒαに結合する（表Ｂ１を参照のこと）。特定の実施形態では、単離抗体、又はその抗原結合断片は、ヒトＩＬ－１１Ｒαのフィブロネクチンドメイン３、又は配列番号２５７のおよその残基１１２～２１９に結合する。一部の実施形態では、単離抗体、又はその抗原結合断片は、以下の特徴の一つ又は複数を有する：

約５００、４００、３００、２００、１００、９０、８０、７０、６０、５０、４０、又は３０ｐＭ未満のヒトＩＬ－１１Ｒαについての結合親和性を有し、場合により、ＴＳ７及び８Ｅ２抗体のものに比べて、ヒトＩＬ－１１Ｒαについての増加した結合親和性を有する；ＩＬ－１１ＲαとＩＬ－１１の間での結合及び／又はシグナル伝達活性に拮抗し、及び場合により、ＴＳ７及び８Ｅ２抗体のものに比べて、ＩＬ－１１シグナル伝達アンタゴニストとして増加した効力を有する；場合により細胞ベースのアッセイにおいて、ＩＬ－１１Ｒα／ｇｐ１３０二量体化又は複合体形成を低下させる；及び／又は場合によりＴＳ７及び８Ｅ２抗体に比べて、V_LＣＤＲ３において低下したＮ連結型グリコシル化を有する。

【００１１】

一部の実施形態では、単離抗体、又はその抗原結合断片は、ＩｇＡ（サブクラスＩｇＡ１及びＩｇＡ２を含む）、ＩｇＤ、ＩｇＥ、ＩｇＧ（サブクラスＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、及びＩｇＧ４を含む）、又はＩｇＭ　Ｆｃドメイン、場合によりヒトＦｃドメイン、あるいはそのハイブリッド及び／又はバリアントを含む。一部の実施形態では、単離抗体、又はその抗原結合断片は、ヒトにおいて高いエフェクター機能を伴うＩｇＧ　Ｆｃドメイン、場合により、ＩｇＧ１又はＩｇＧ３　Ｆｃドメインを含む。一部の実施形態では、単離抗体、又はその抗原結合断片は、ヒトにおいて低いエフェクター機能を伴うＩｇＧ　Ｆｃドメイン、場合により、ＩｇＧ２又はＩｇＧ４　Ｆｃドメインを含む。特定の実施形態では、単離抗体、又はその抗原結合断片は、場合により、表Ｆ１から選択されるヒトＩｇＧ１又はＩｇＧ４　Ｆｃドメインを含む。

【００１２】

一部の実施形態では、単離抗体、又はその抗原結合断片は、モノクローナル抗体である。一部の実施形態では、単離抗体、又はその抗原結合断片は、ヒト化抗体を含み、抗体、又はその抗原結合断片は、Ｓ２２８Ｐ変異（ＥＵナンバリング）を伴うヒトＩｇＧ４　Ｆｃドメインを含むヒト化モノクローナル抗体である。一部の実施形態では、単離抗体、又はその抗原結合断片は、Ｆｖ断片、一本鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ）ポリペプチド、アドネクチン、アンチカリン、アプタマー、アビマー、ラクダ科抗体、設計アンキリンリピートタンパク質（ＤＡＲＰｉｎ）、ミニボディ、ナノボディ、及びユニボディから選択される。

【００１３】

また、含まれるのは、本明細書中に記載される、単離抗体、又はその抗原結合断片をコードする単離ポリヌクレオチド、単離ポリヌクレオチドを含む発現ベクター、及びベクター（Ｓ）を含む単離宿主細胞である。

【００１４】
特定の実施形態は、本明細書中に記載される単離抗体、又はその抗原結合断片、及び医薬的に許容可能な担体を含む医薬組成物に関する。一部の実施形態では、組成物は、少なくとも一つの抗体又は抗原結合断片に関して、タンパク質ベースで少なくとも約８０％、８５％、９０％、９５％、９８％、又は９９％の純度を有し、実質的に凝集体及びエンドトキシンを含まない。一部の実施形態では、組成物は、場合によりV_LＣＤＲ３配列におけるＮ連結型グリコシル化の（場合により、ＴＳ７及び８Ｅ２抗体に比べて）低下した又は検出不可能な不均質性を有する。一部の実施形態では、組成物は、場合により、静脈内、筋肉内、皮下、又は腹腔内投与のために適切な滅菌、注射溶液である。

【００１５】
また、含まれるのは、本明細書中に記載される医薬組成物を対象に投与することを含む、それを必要とする対象において疾患又は状態を処置する方法である。一部の実施形態では、疾患又は状態は、ＩＬ－１１関連又はＩＬ－１１媒介性疾患又は状態である。一部の実施形態では、疾患又は状態は、癌、炎症性疾患、自己免疫疾患、消耗性疾患、骨疾患、又は線維症である。

【００１６】
一部の実施形態では、疾患は、癌、場合によりＩＬ－１１Ｒα及び／又はＩＬ－１１を発現又は過剰発現する癌であり、場合により、それにおいて、癌は、ＩＬ－１１Ｒα／ＩＬ－１１依存性成長、接着、遊走、浸潤、及び／又は化学療法抵抗性を呈する。一部の実施形態では、癌が、骨癌、前立腺癌、黒色腫（例、転移性黒色腫）、膵臓癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、中皮腫、白血病（例、リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、急性骨髄性白血病、再発性急性骨髄性白血病、有毛細胞白血病、急性リンパ芽球性白血病）、リンパ腫（例、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫）、肝細胞癌（肝臓細胞癌）、肉腫、Ｂ細胞悪性腫瘍、乳癌、卵巣癌、結腸直腸癌、神経膠腫、多形神経膠芽腫、髄膜腫、下垂体腺腫、前庭神経鞘腫、原発性ＣＮＳリンパ腫、原始神経外胚葉腫瘍（髄芽腫）、腎臓癌（例、腎細胞癌）、膀胱癌、子宮癌、食道癌、脳癌、頭頸部癌、子宮頸癌、精巣癌、甲状腺癌、及び胃癌の一つ又は複数から選択される。一部の実施形態では、癌は、転移性癌、場合により、骨に転移した転移性癌である。

【００１７】
特定の実施形態では、炎症性疾患は、気道又は肺の炎症（例、炎症性肺疾患）、喘息、鼻炎、慢性閉塞性肺障害（ＣＯＰＤ）、皮膚炎、乾癬、肝炎、胃炎、過敏性腸症候群（ＩＢＳ）、潰瘍性大腸炎、クローン病、大腸炎、憩室炎、紅斑性狼瘡、腎炎、パーキンソン病、多発性硬化症（ＭＳ）、アルツハイマー病、関節炎、関節リウマチ、敗血症、感染症誘発性の炎症、心血管疾患、例えばアテローム性動脈硬化症及び血管炎など、糖尿病、ならびに痛風の一つ又は複数から選択される。

【００１８】
特定の実施形態では、自己免疫疾患が、関節炎（関節リウマチ、反応性関節炎を含む）、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、乾癬、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、潰瘍性大腸炎、クローン病、脳脊髄炎、ぶどう膜炎、重症筋無力症、多発性硬化症、インスリン依存性糖尿病、アジソン病、セリアック病、慢性疲労症候群、自己免疫性肝炎、自己免疫性脱毛症、強直性脊椎炎、線維筋痛症、尋常性天疱瘡、シェーグレン症候群、川崎病、甲状腺機能亢進症／バセドウ病、甲状腺機能低下症／橋本病、子宮内膜症、強皮症、悪性貧血、グッドパスチャー症候群、ギラン・バレー症候群、ウェゲナー病、糸球体腎炎、再生不良性貧血（複数回輸血された再生不良性貧血患者を含む）、発作性夜間ヘモグロビン尿症、骨髄異形成症候群、特発性血小板減少性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、エヴァン症候群、第ＶＩＩＩ因子阻害症候群、全身性血管炎、皮膚筋炎、多発性筋炎、リウマチ熱、自己免疫性リンパ増殖症候群（ＡＬＰＳ）、自己免疫性水疱性類天疱瘡、パーキンソン病、サルコイドーシス、白斑、原発性胆汁性肝硬変、及び自己免疫性心筋炎の一つ又は複数から選択される。

【００１９】

一部の実施形態では、消耗性疾患は、悪液質、場合により、癌又は腎不全に関連付けられる悪液質、及びサルコペニアの一つ又は複数から選択される。

【００２０】

一部の実施形態では、骨疾患は、骨粗しょう症（閉経後骨粗しょう症を含む）、骨骨折、骨のパジェット病、ならびに癌又は化学療法、ホルモンアブレーション、及びホルモン阻害を含む癌治療に関連付けられる骨再吸収／損傷から選択される。

【００２１】

一部の実施形態では、線維症は、肺、心血管系、肝臓、脳、関節（場合により膝、腰、足首、足関節、肩、肘、手首、手関節、又は脊椎）、腸、皮膚、腎臓、肝臓、甲状腺、骨髄、後腹膜、及び眼の線維症から選択される。特定の実施形態では、肺の線維症は、線維胸、肺線維症（場合により嚢胞性線維症又は間質性肺疾患（ＩＬＤ））、常染色体劣性遺伝性疾患、場合によりヘルマンスキー・パドラック症候群、及び放射線誘発性肺傷害から選択される。特定の実施形態では、ＩＬＤは特発性ＩＬＤであり、場合により特発性肺線維症（ＩＰＦ）、剥離性間質性肺炎（ＤＩＰ）、急性間質性肺炎（ＡＩＰ）又はハンマン・リッチ症候群、非特異性間質性肺炎（ＮＳＩＰ）、呼吸細気管支炎を伴う間質性肺疾患（ＲＢ－ＩＬＤ）、特発性器質化肺炎（ＣＯＰ）、及びリンパ球性間質性肺炎（ＬＩＰ）から選択される。特定の実施形態では、ＩＬＤは二次性ＩＬＤであり、場合により、結合組織及び自己免疫疾患（場合によりサルコイドーシス、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、全身性硬化症、多発性筋炎、皮膚筋炎、又は抗合成酵素症候群）、吸入物質（場合により珪肺、石綿肺、ベリリウム症、工業用印刷化学薬品、又は慢性過敏性肺炎）、薬物（場合により抗生物質、化学療法剤、又は抗不整脈剤）、感染症（場合によりＳＡＲＳＣｏＶ－２、非定型肺炎、ニューモシスチス肺炎、結核、クラミジア・トラコマティス、又はＲＳウイルス）、悪性腫瘍（場合により癌性リンパ管症）に関連するＩＬＤ、ならびに小児ＩＬＤ（場合により発達障害、成長異常、肺胞形成不全、原因不明の乳児の状態、及び肺胞サーファクタント領域に関連するＩＬＤ）から選択される。

【００２２】

一部の実施形態では、心血管系の線維症は、心筋線維症（例えば、間質性線維症又は置換性線維症）である。

【図面の簡単な説明】

【００２３】

【図１Ａ】図１Ａ～１Ｂは、ドナー１（１Ａ）及びドナー２（１Ｂ）からの肺組織の全体的な外観を示す。

【図１Ｂ】同上。

【図２Ａ】図２Ａ～２Ｂは、ドナー１（２Ａ、上部胸膜下；底部中央）及びドナー２（２Ｂ、上部胸膜下；底部中央）からの線維性肺組織のヘマトキシリン及びエオシン染色を示す。染色を、ＰＣＬＳ組織コアに隣接する組織で行った。代表的な概観写真が示されている。

【図２Ｂ】同上。

【図３Ａ】図３Ａ～３Ｂは、ドナー１（３Ａ）及びドナー２（３Ｂ）からの未処理（培地）及びＬＰＳ処置精密切断肺スライス（ＰＣＬＳ）の組織生存率を示す。ＬＤＨ放出は、トリトン溶解対照の％として与えられる（１００％に設定）。バーは平均値±ＳＤを示し、ドットは技術的複製を表す（各々２つのＰＣＬＳを伴う重複ウェル）。ドナー２（３Ｂ）については、二重ウェルの上清を測定前にプールした。領域１は胸膜下であり、領域２は中央である。

【図３Ｂ】同上。

【図４Ａ】図４Ａ～４Ｂは、ドナー１（４Ａ）及びドナー２（４Ｂ）からのＬＰＳ処理ＰＣＬＳにおけるＩＬ－１β上方調節を示す。ＩＬ－１βを、ＥＬＩＳＡによりＰＣＬＳ溶解物中で決定し、組織の総タンパク質濃度に対して標準化した。データは、平均値±ＳＤとして示される。各条件について、二重ウェル（各々２つのＰＣＬＳを伴う）からの溶解物を測定前にプールした。領域１は胸膜下であり、領域２は中央である。

【図４Ｂ】同上。
【図５】図５は、全てのドナー及び領域にわたってＰＲＯ－Ｃ６により評価されたＶＩ型コラーゲン形成を示す。領域１は胸膜下であり、領域２は中央である。データは、処置なし（培地）対照のパーセンテージとして提示され、各ドナーからの各領域からの三つの複製についての個々のデータ点（合計１２）として示され、中央値及び四分位範囲の表示を伴う。
【発明を実施するための形態】
【００２４】
本開示は、抗体、及びその抗原結合断片に関し、それらは、インターロイキン－１１受容体サブユニットα（ＩＬ－１１Ｒα）に特異的に結合し、特にエピトープ特異性及び改善された特徴を有する抗体である。そのような改善された特徴の例は、ＩＬ－１１Ｒαについての増加した結合親和性、インターロイキン－１１（ＩＬ－１１）シグナル伝達阻害剤／アンタゴニストとしての増加した効力、ならびに、改善された開発可能性、例えば、潜在的なＮ連結型グリコシル化部位での減少した不均質性に起因する、増加した製造均質性などを含む。一部の実施形態は、このように、ＩＬ－１１Ｒαに結合し、そのリガンドＩＬ－１１とのＩＬ－１１Ｒα結合を遮断し、下流細胞シグナル伝達及び生物学的効果を阻害することが可能な特定のヒト化抗体及びその断片を含む。特定の実施形態では、抗ＩＬ－１１Ｒα抗体、又はその抗原結合断片は、ＩＬ－１１Ｒαアンタゴニスト又は阻害剤である。
【００２５】
本明細書中に記載されるＩＬ－１１Ｒαアンタゴニスト抗体は、様々な疾患及び状態、例えば、ＩＬ－１１シグナル伝達に関連付けられる又はそれにより媒介される疾患及び状態を含む、癌、自己免疫疾患、及び炎症性疾患などの処置及び予防において有用である。一部の実施形態は、このように、ＩＬ－１１活性又はその異常な発現に関連付けられるものを含む、疾患及び状態の診断、評価、及び処置のための、抗ＩＬ－１１Ｒα抗体、又はその抗原結合断片の使用に関する。
【００２６】
本開示の実践は、具体的に反対に示されない限り、当技術分野のスキル内のウイルス学、免疫学、微生物学、分子生物学、及び組換えＤＮＡ技術の従来の方法を用い、それらの多くが、例証の目的のために以下に記載される。そのような技術は、文献中で完全に説明されている。例えば、Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ ｏｒ Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，Ｎ．Ｙ．（２００９）；Ａｕｓｕｂｅｌ ｅｔ ａｌ．，Ｓｈｏｒｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，３ｒｄ ｅｄ．，Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，１９９５；Ｓａｍｂｒｏｏｋ ａｎｄ Ｒｕｓｓｅｌｌ，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ（３ｒｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ，２００１）；Ｍａｎｉａｔｉｓ ｅｔ ａｌ．Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ（１９８２）；ＤＮＡ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｐｒａｃｔｉｃａｌ Ａｐｐｒｏａｃｈ、ｖｏｌ．Ｉ＆ＩＩ（Ｄ．Ｇｌｏｖｅｒ，ｅｄ．）；オリゴヌクレオチド合成（Ｎ．Ｇａｉｔ，ｅｄ．，１９８４）；核酸ハイブリダイゼーション（Ｂ．Ｈａｍｅｓ ＆ Ｓ．Ｈｉｇｇｉｎｓ，ｅｄｓ．，１９８５）；転写及び翻訳（Ｂ．Ｈａｍｅｓ ＆ Ｓ．Ｈｉｇｇｉｎｓ，ｅｄｓ．，１９８４）；動物細胞培養（Ｒ．ｆｒｅｓｈｎｅｙ，ｅｄ．，１９８６）；Ｐｅｒｂａｌ，Ａ Ｐｒａｃｔｉｃａｌ Ｇｕｉｄｅ ｔｏ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ（１９８４）、及び他の同様の参考文献を参照のこと。
【００２７】
本明細書及び添付の特許請求の範囲において使用される場合、単数形は、内容が別途明確に指示しない限り、複数の参照を含む。
【００２８】

「約」により、参照量、レベル、値、数、頻度、パーセンテージ、寸法、サイズ、量、重量、又は長さに対して２０、１５、１０、９、８、７、６、５、４、３、２、又は１％だけ変動する量、レベル、値、数、頻度、パーセンテージ、寸法、サイズ、量、重量、又は長さを意味する。

【００２９】

用語「抗原」は、選択的結合薬剤、例えば抗体などにより結合されることが可能で、加えて、動物において使用されて、その抗原のエピトープに結合することが可能な抗体を産生することが可能な分子又は分子の一部を指す。抗原は、一つ又は複数のエピトープを有してもよい。本明細書中で使用される場合、用語「抗原」は、適した条件下で、物質に対する免疫応答を誘導し、免疫応答の産物と反応することが可能である物質を含む。例えば、抗原は、抗体（液性免疫応答）又は感作Ｔリンパ球（Ｔヘルパー又は細胞媒介性免疫応答）、又はその両方により認識され得る。抗原は、可溶性物質、例えば毒素及び外来タンパク質など、又は微粒子、例えば細菌及び組織細胞などであり得るが；しかし、抗原決定基（エピトープ）として公知のタンパク質又は多糖分子の部分のみが、リンパ球上の抗体又は特定の受容体と組み合わされる。より広くは、用語「抗原」は、物質が免疫原性であるか否かにかかわらず、抗体が結合する、又は抗体が望ましい任意の物質を含む。そのような抗原については、抗体は、任意の免疫応答とは独立して、組換え方法により同定することができる。

【００３０】

「アンタゴニスト」は、別の薬剤又は分子の生理学的作用に干渉する、又はそうでなければそれを低下させる薬剤（例、抗体）を指す。一部の例では、アンタゴニストは、他の薬剤又は分子に特異的に結合する。含まれるのは、完全及び部分アンタゴニストである。

【００３１】

「アゴニスト」は、別の薬剤又は分子の生理学的作用を増加又は増強する薬剤（例、抗体）を指す。一部の例では、アゴニストは、他の薬剤又は分子に特異的に結合する。含まれるのは、完全及び部分アゴニストである。

【００３２】

本明細書中で使用される場合、用語「アミノ酸」は、天然及び非天然アミノ酸の両方、ならびにアミノ酸類似体及び模倣体を意味することが意図される。天然アミノ酸は、タンパク質生合成中に利用される２０の（Ｌ）アミノ酸、ならびに、例えば、他、例えば４－ヒドロキシプロリン、ヒドロキシリジン、デスモシン、イソデスモシン、ホモシステイン、シトルリン、及びオルニチンなどを含む。非天然アミノ酸は、例えば、（Ｄ）－アミノ酸、ノルロイシン、ノルバリン、ｐ－フルオロフェニルアラニン、エチオニン及び同様のものを含み、それらは、当業者に公知である。アミノ酸類似体は、天然及び非天然アミノ酸の修飾形態を含む。そのような修飾は、例えば、アミノ酸上での化学基及び部分の置換もしくは交換を含み得る、又はアミノ酸の誘導体化により得る。アミノ酸模倣体は、例えば、機能的に類似した特性、例えば参照アミノ酸の電荷及び電荷間隔特徴などを示す有機構造を含む。例えば、アルギニン（Ａｒｇ又はＲ）を模倣する有機構造は、類似の分子空間中に位置付けられ、天然Ａｒｇアミノ酸の側鎖のｅ－アミノ基と同じ程度の可動性を有する正電荷部分を有するであろう。模倣体はまた、アミノ酸又はアミノ酸官能基の最適な間隔及び電荷相互作用を維持するように制約された構造を含む。当業者は、どの構造が、機能的に等価なアミノ酸類似体及びアミノ酸模倣体を構成するかを知っている、又は決定することができる。

【００３３】

本明細書中で使用される場合、用語「抗体」は、インタクトなポリクローナル又はモノクローナル抗体だけでなく、しかし、また、その断片（例えばｄＡｂ、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、Ｆｖなど）、一本鎖（ｓｃＦｖ）、その合成バリアント、天然バリアント、要求される特異性の抗原結合断片を伴う抗体部分を含む融合タンパク質、ヒト化抗体、キメラ抗体、及び要求される特異性の抗原結合部位又は断片（エピトープ認識部位）を含む免疫グロブリン分子の任意の他の改変された構成を含む。抗体（及びその抗原結合

断片）の特定の特色及び特徴は、本明細書中により詳細に記載されている。

【００３４】

抗体又は抗原結合断片は、本質的に任意の種類であり得る。当技術分野において周知であるように、抗体は、免疫グロブリン分子の可変領域中に位置付けられる、少なくとも一つのエピトープ認識部位を通じて、標的、例えば免疫チェックポイント分子などへの特異的な結合が可能な免疫グロブリン分子である。

【００３５】

本明細書中で使用される用語「抗原結合断片」は、目的の抗原に結合する免疫グロブリン重鎖及び／又は軽鎖の少なくとも一つのＣＤＲを含むポリペプチド断片を指す。これに関して、本明細書中に記載される抗体の抗原結合断片は、標的分子に結合する抗体からのV_H及びV_L配列の１、２、３、４、５、又は全て６つのＣＤＲを含み得る。

【００３６】

抗体及びその抗原結合断片の結合特性は、当技術分野において周知の方法を使用して定量化することができる（Ｄａｖｉｅｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ａｎｎｕａｌ　Ｒｅｖ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．５９：４３９－４７３，１９９０を参照のこと）。一部の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、標的分子、例えば、ＩＬ－１１Ｒαポリペプチド又はそのエピトープもしくは複合体に、約≦10^{-7}Ｍ～約10^{-8}Ｍである又はその範囲に及ぶ平衡解離定数を伴って特異的に結合する。一部の実施形態では、平衡解離定数は、約≦10^{-9}Ｍ～約≦10^{-10}Ｍである又はその範囲に及ぶ。特定の例証的な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、約、少なくとも約、又は約０．０１、０．０５、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、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、４０、又は５０ｎＭを下回る、標的分子（それが特異的に結合する）についての親和性（K_D又はEC_{50}）を有する。

【００３７】

分子、例えばポリペプチド又は抗体などは、それが、特定の細胞、物質、もしくは特定のエピトープと、それが代替的な細胞もしくは物質、又はエピトープとするよりも、より頻繁に、より迅速に、より大きな持続時間で、及び／又はより大きな親和性で反応又は会合する場合、「特異的結合」又は「優先的結合」を示すと言われる。抗体は、それが、例えば、統計的に有意な量により、他の物質又はエピトープに結合するよりも大きな親和性、結合力で、より容易に、及び／又は長い持続時間で結合する場合、標的分子又はエピトープに「特異的に結合する」又は「優先的に結合する」。典型的には、特異的結合を示す分子の対の一つのメンバーは、その表面上での領域、又は空洞を有し、それは、分子の対の他のメンバーの特定の空間的及び／又は極性構造に特異的に結合し、従って、それに相補的である。このように、対のメンバーは、互いに特異的に結合する特性を有する。例えば、特異的エピトープに特異的又は優先的に結合する抗体は、それが他のエピトープに結合するよりも、より大きな親和性、結合力で、より容易に、及び／又は長い持続時間でその特異的エピトープに結合する抗体である。また、例えば、第一の標的に特異的又は優先的に結合する抗体（又は部分もしくはエピトープ）が、第二の標的に特異的又は優先的に結合し得る又はしないであろうことが、この定義を読むことにより理解される。この用語はまた、例えば、抗体が、多数の抗原により担持される特定のエピトープについて特異的である場合に適用可能であり、その場合では、抗原結合断片又はドメインを担持する特異的結合メンバーは、エピトープを担持する様々な抗原に結合することができ；例えば、それは、共通エピトープを共有する複数の種からの多数の異なる形態の標的抗原に対して交差反応性であり得る。

【００３８】

免疫学的結合は、一般的に、免疫グロブリン分子と、免疫グロブリンが特異的である抗原との間で、例えば、例証の目的で、限定しないが、静電、イオン、親水性及び／又は疎水性の引力又は反発、立体力、水素結合、ファンデルワールス力、ならびに他の相互作用

の結果として生じる種類の非共有結合的な相互作用を指す。免疫学的結合相互作用の強度、又は親和性は、相互作用の解離定数（K_D）の観点から表現することができ、より小さいK_Dは、より大きな親和性を表す。選択されたポリペプチドの免疫学的結合特性は、当技術分野において周知の方法を使用して定量化することができる。一つのそのような方法は、抗原結合部位／抗原複合体形成及び解離の速度を測定することを伴い、それにおいて、それらの速度は、複合体パートナーの濃度、相互作用の親和性、及び両方向における速度に等しく影響する幾何学的パラメータに依存する。このように、「オン速度定数」（Ｋｏｎ）及び「オフ速度定数」（Ｋｏｆｆ）の両方が、濃度ならびに会合及び解離の実際の速度の計算により決定され得る。Ｋｏｆｆ／Ｋｏｎの比率は、親和性に関連しない全てのパラメータの解除を可能にし、このように、解離定数K_Dと等しい。本明細書中で使用される場合、用語「親和性」は、二つの薬剤の可逆的結合のための平衡定数を含み、K_D又はEC_{50}として表現される。リガンドへの結合タンパク質の親和性、例えばエピトープについての抗体の親和性などは、例えば、約１００ナノモル（ｎＭ）～約０．１ｎＭ、約１００ｎＭ～約１ピコモル（ｐＭ）、又は約１００ｎＭ～約１フェムトモル（ｆＭ）であることができる。本明細書中で使用される場合、用語「アビディティ」は、希釈後の解離に対する二つ又はそれ以上の薬剤の複合体の耐性を指す。一部の実施形態では、親和性は、半最大有効濃度（EC_{50}）の観点から表現され、それは、本明細書中で開示されるように、薬剤、例えば抗体、又は抗ＩＬ－１１Ｒα抗体などの濃度を指し、それは、特定された曝露時間後のベースラインと最大値の間での中間の応答を誘導する。EC_{50}は、抗体の効力の尺度として一般に使用される。

【００３９】

抗体は、当業者に公知の様々な技術のいずれかにより調製することができる。例えば、Ｈａｒｌｏｗ ａｎｄ Ｌａｎｅ，Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ： Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ，１９８８を参照のこと。目的のポリペプチドについて特異的なモノクローナル抗体は、例えば、Ｋｏｈｌｅｒ ａｎｄ Ｍｉｌｓｔｅｉｎ，Ｅｕｒ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．６：５１１－５１９，１９７６の技術、及びそれへの改善を使用して調製することができる。また、含まれるのは、トランスジェニック動物、例えばマウスなどを利用してヒト抗体を発現する方法である。例えば、Ｎｅｕｂｅｒｇｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ １４：８２６，１９９６；Ｌｏｎｂｅｒｇ ｅｔ ａｌ．，Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ １１３：４９－１０１，１９９４；及びＬｏｎｂｅｒｇ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔｅｒｎａｌ Ｒｅｖｉｅｗ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ １３：６５－９３，１９９５を参照のこと。特定の例は、ＲＥＧＥＮＥＲＥＸ（登録商標）によるＶＥＬＯＣＩＭＭＵＮＥ（登録商標）プラットフォームを含む（例、米国特許第６，５９６，５４１号を参照のこと）。

【００４０】

抗体はまた、ファージディスプレイライブラリ又は酵母ディスプレイライブラリの使用により生成又は同定することができる（例、米国特許第７，２４４，５９２号；Ｃｈａｏ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ．１：７５５－７６８，２００６を参照のこと）。利用可能なライブラリの非限定的な例は、クローン化又は合成ライブラリ、例えばヒトコンビナトリアル抗体ライブラリ（ＨｕＣＡＬ）などを含み、それにおいて、ヒト抗体レパートリーの構造的多様性は、七つの重鎖及び七つの軽鎖可変領域遺伝子により表される。これらの遺伝子の組み合わせによって、マスターライブラリ中の４９のフレームワークが生じる。これらのフレームワーク上に高度に可変な遺伝子カセット（ＣＤＲ＝相補性決定領域）を重ねることにより、広大なヒト抗体レパートリーを再現することができる。また、軽鎖可変領域、重鎖ＣＤＲ－３、重鎖ＣＤＲ－１の多様性をコードする合成ＤＮＡ、および重鎖ＣＤＲ－２の多様性をコードする合成ＤＮＡをコードするヒトドナー供給断片を用いて設計されたヒトライブラリも含まれている。使用のための適切な他のライブラリが、当業者に明らかであろう。

【００４１】

特定の実施形態では、本明細書中に記載される抗体及びその抗原結合断片は、ＣＤＲに対する支持を提供し、互いに対するＣＤＲの空間的関係を定義する重鎖及び軽鎖のフレームワーク領域（ＦＲ）セットの間にそれぞれ挿入された、重鎖及び軽鎖ＣＤＲセットを含む。本明細書中で使用される場合、用語「ＣＤＲセット」は、重鎖又は軽鎖Ｖ領域の三つの超可変領域を指す。重鎖又は軽鎖のＮ末端から進んで、これらの領域は、それぞれ「ＣＤＲ１」、「ＣＤＲ２」、及び「ＣＤＲ３」として表示される。抗原結合部位は、従って、重鎖及び軽鎖Ｖ領域の各々からのＣＤＲセットを含む、六つのＣＤＲを含む。単一のＣＤＲ（例、ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、又はＣＤＲ３）を含むポリペプチドは、本明細書中では「分子認識単位」として言及される。多数の抗原－抗体複合体の結晶学的分析によって、ＣＤＲのアミノ酸残基が、結合抗原との広範な接触を形成し、それにおいて、最も広範な抗原接触が重鎖ＣＤＲ３とであることが実証されている。このように、分子認識単位は、主に抗原結合部位の特異性について関与する。

【００４２】

本明細書中で使用される場合、用語「ＦＲセット」は、重鎖又は軽鎖Ｖ領域のＣＤＲセットのＣＤＲをフレーム化する四つの隣接するアミノ酸配列を指す。一部のＦＲ残基は、結合抗原と接触し得るが；しかし、ＦＲは、主に、Ｖ領域を抗原結合部位、特にＣＤＲに直接隣接するＦＲ残基中にフォールディングすることについて関与する。ＦＲ内では、特定のアミノ残基及び特定の構造的特色が、非常に高度に保存されている。これに関して、大半のＶ領域配列は、約９０のアミノ酸残基の内部ジスルフィドループを含む。Ｖ領域が結合部位中にフォールディングする場合、ＣＤＲは、抗原結合表面を形成する突出ループモチーフとして呈される。正確なＣＤＲアミノ酸配列に関係なく、ＣＤＲループの折り畳まれた形状に影響するＦＲの保存された構造領域が、特定の「基準」構造中にあることが一般的に認識される。さらに、特定のＦＲ残基が、抗体重鎖及び軽鎖の相互作用を安定化する非共有結合ドメイン間接触において関与することが公知である。

【００４３】

免疫グロブリン可変ドメインの構造及び位置が、Ｋａｂａｔ，Ｅ．Ａ．ｅｔ　ａｌ．，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ　ｏｆ　Ｐｒｏｔｅｉｎｓ　ｏｆ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｉｎｔｅｒｅｓｔ．４ｔｈ　Ｅｄｉｔｉｏｎ．米国保健福祉省、１９８７年、及びその更新への参照により決定され得る。

【００４４】

また、含まれるのは、モノクローナル抗体であって、それは、モノクローナル抗体が、エピトープの選択的結合において含まれるアミノ酸（天然及び非天然）で構成される、均質な抗体集団を指す。モノクローナル抗体は高度に特異的であり、単一のエピトープに対して向けられる。用語「モノクローナル抗体」は、インタクトなモノクローナル抗体及び全長モノクローナル抗体だけでなく、しかし、また、それらの断片（例えばＦａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、Ｆｖなど）、一本鎖（ｓｃＦｖ）、それらのバリアント、抗原結合部分を含む融合タンパク質、ヒト化モノクローナル抗体、キメラモノクローナル抗体、ならびに要求される特異性及びエピトープに結合する能力の抗原結合断片（エピトープ認識部位）を含む免疫グロブリン分子の任意の他の改変された配置を包含する。それは、抗体の供給源又はそれが作製される様式（例、ハイブリドーマ、ファージ選択、組換え発現、トランスジェニック動物による）に関して限定されることを意図しない。この用語は、免疫グロブリン全体、ならびに「抗体」の定義の下で上に記載される断片などを含む。

【００４５】

タンパク質分解酵素パパインは、ＩｇＧ分子を優先的に切断していくつかの断片をもたらし、それらの二つ（Ｆ（ａｂ）断片）は各々、インタクトな抗原結合部位を含む共有結合ヘテロ二量体を含む。酵素ペプシンは、ＩｇＧ分子を切断して、両方の抗原結合部位を含むＦ（ａｂ’）２断片を含むいくつかの断片を提供することができる。特定の実施形態による使用のためのＦｖ断片は、ＩｇＭの、及び、稀な場合では、ＩｇＧ又はＩｇＡ免疫グロブリン分子の優先的なタンパク質分解切断により産生することができる。Ｆｖ断片は、しかし、当技術分野において公知の組換え技術を使用してより一般に由来する。Ｆｖ断

片は、天然抗体分子の抗原認識能力及び結合能力の大部分を保持する抗原結合部位を含む非共有結合ＶＨ：：ＶＬヘテロ二量体を含む（Ｉｎｂａｒ ｅｔ ａｌ．，ＰＮＡＳ ＵＳＡ．６９：２６５９－２６６２，１９７２；Ｈｏｃｈｍａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｃｈｅｍ．１５：２７０６－２７１０，１９７６；及びＥｈｒｌｉｃｈ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｃｈｅｍ．１９：４０９１－４０９６，１９８０）。一部の実施形態では、Ｆｖは、他の手段、例えば、少なくとも一つのジスルフィド結合の組み入れにより安定化される（Ｗｏｒｎ ＆ Ｐｌｕｃｋｔｈｕｎ，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．３０５，９８９－１０１０，２００１）。

【００４６】

特定の実施形態では、一本鎖Ｆｖ（ｓｃＦＶ）抗体が企図される。例えば、カッパボディ（Ｉｌｌ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｔ．Ｅｎｇ．１０：９４９－５７，１９９７）；ミニボディ（Ｍａｒｔｉｎ ｅｔ ａｌ．，ＥＭＢＯ Ｊ １３：５３０５－９，１９９４）；ダイアボディ（Ｈｏｌｌｉｇｅｒ ｅｔ ａｌ．，ＰＮＡＳ ９０：６４４４－８，１９９３）；又はヤヌシン（Ｔｒａｕｎｅｃｋｅｒ ｅｔ ａｌ．，ＥＭＢＯ Ｊ １０：３６５５－５９，１９９１；及びＴｒａｕｎｅｃｋｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔ．Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ Ｓｕｐｐｌ．７：５１－５２，１９９２）は、所望の特異性を有する抗体を選択することに関する本出願の教示に従って、標準的な分子生物学技術を使用して調製され得る。

【００４７】

一本鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ）ポリペプチドは、共有結合的に連結されたＶＨ：：ＶＬヘテロ二量体であり、それは、ペプチドをコードするリンカーにより連結されたＶＨ及びＶＬコード遺伝子を含む遺伝子融合体から発現される。Ｈｕｓｔｏｎ ｅｔ ａｌ．（ＰＮＡＳ ＵＳＡ．８５（１６）：５８７９－５８８３，１９８８）。抗体Ｖ領域から、抗原結合部位の構造と実質的に類似した三次元構造に折り畳まれるｓｃＦｖ分子に、天然に凝集した、しかし、化学的に分離した軽鎖及び重鎖ポリペプチド鎖を変換するための化学構造を識別するための多くの方法が記載されている。例えば、Ｈｕｓｔｏｎらの米国特許第５，０９１，５１３号及び第５，１３２，４０５号；ならびにＬａｄｎｅｒらの米国特許第４，９４６，７７８号を参照のこと。

【００４８】

特定の実施形態では、本明細書中に記載される抗体又は抗原結合断片は、「ダイアボディ」の形態である。ダイアボディはポリペプチドの多量体であり、各々のポリペプチドが、免疫グロブリン軽鎖の結合領域を含む第一のドメイン及び免疫グロブリン重鎖の結合領域を含む第二のドメインを含み、二つのドメインが連結されているが（例、ペプチドリンカーにより）、しかし、互いに会合して抗原結合部位を形成することができない：抗原結合部位は、多量体内の一つのポリペプチドの第一のドメインと、多量体内の別のポリペプチドの第二のドメインとの会合により形成される（ＷＯ９４／１３８０４）。抗体のｄＡｂ断片は、ＶＨドメインからなる（Ｗａｒｄ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ３４１：５４４－５４６，１９８９）。ダイアボディ及び他の多価又は多特異性断片は、例えば、遺伝子融合により構築することができる（ＷＯ９４／１３８０４；及びＨｏｌｌｉｇｅｒ ｅｔ ａｌ．，ＰＮＡＳ ＵＳＡ．９０：６４４４－６４４８，１９９３）を参照のこと）。

【００４９】

ＣＨ３ドメインに連結されたｓｃＦｖを含むミニボディも含まれる（Ｈｕ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．５６：３０５５－３０６１，１９９６を参照のこと）。また、Ｗａｒｄ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ．３４１：５４４－５４６，１９８９；Ｂｉｒｄ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ．２４２：４２３－４２６，１９８８；Ｈｕｓｔｏｎ ｅｔ ａｌ．，ＰＮＡＳ ＵＳＡ．８５：５８７９－５８８３，１９８８）；ＰＣＴ／ＵＳ９２／０９９６５；ＷＯ９４／１３８０４；及びＲｅｉｔｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈ．１４：１２３９－１２４５，１９９６を参照のこと。

【００５０】

二重特異性抗体が使用される場合、これらは従来の二重特異性抗体であってもよく、それらは様々な方法で製造することができ（Ｈｏｌｌｉｇｅｒ ａｎｄ Ｗｉｎｔｅｒ，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｏｐｉｎｉｏｎ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．４：４４６－４４９，１９９３）、例えば、化学的に、又はハイブリドーマから調製されてもよく、あるいは上で言及する二重特異性抗体断片のいずれかであってもよい。

【００５１】

二重特異性ダイアボディは、二重特異性全抗体とは対照的に、また、特に有用であり得る。なぜなら、それらは、Ｅ．ｃｏｌｉ中で容易に構築及び発現することができるためである。適した結合特異性のダイアボディ（及び多くの他のポリペプチド、例えば抗体断片など）は、ライブラリからのファージディスプレイ（ＷＯ９４／１３８０４）を使用して容易に選択することができる。ダイアボディの一つのアームが、例えば、抗原Ｘに対して向けられた特異性を伴って一定に保たれる場合、次に、他のアームが変化し、適した特異性の抗体が選択されるライブラリを作製することができる。二重特異性全抗体は、ノブイントゥーホール操作を含む多くの方法（Ｂｒｉｎｋｍａｎ ＆ Ｋｏｎｔｅｒｍａｎｎ，ｍＡｂｓ ９：１８２－２１２，２０１７）により作製され得る（Ｒｉｄｇｅｗａｙ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｎｇ．９：６１６－６２１，１９９６）。

【００５２】

特定の実施形態では、本明細書中に記載される抗体又は抗原結合断片は、ＵｎｉＢｏｄｙ（登録商標）の形態である。ＵｎｉＢｏｄｙ（登録商標）は、ヒンジ領域が除去されたＩｇＧ４抗体である（ＧｅｎＭａｂ Ｕｔｒｅｃｈｔ，Ｔｈｅ Ｎｅｔｈｅｒｌａｎｄｓを参照のこと；例えば、また、ＵＳ２００９０２２６４２１を参照のこと）。この抗体技術によって、現在の小さな抗体フォーマットよりも長い治療ウィンドウが予想される、安定で、より小さな抗体フォーマットが作られる。ＩｇＧ４抗体は不活性と考えられ、このように、免疫系と相互作用しない。完全ヒトＩｇＧ４抗体は、抗体のヒンジ領域を除去して、対応するインタクトなＩｇＧ４（ＧｅｎＭａｂ、Ｕｔｒｅｃｈｔ）に比べて、異なる安定性特性を有する半分子断片を得ることにより改変され得る。ＩｇＧ４分子を半分にすることによって、同族抗原（例、疾患標的）に結合することができるＵｎｉＢｏｄｙ（登録商標）上に一つの領域のみを残し、従って、ＵｎｉＢｏｄｙ（登録商標）は、標的細胞上の一つの部位にのみ一価で結合する。特定の癌細胞表面抗原については、この一価結合は、同じ抗原特異性を有する二価抗体を使用して見られ得るように、癌細胞を刺激して成長させないであろうが、それ故に、ＵｎｉＢｏｄｙ（登録商標）技術は、従来の抗体を用いた処置に難治性であり得る一部の種類の癌のための処置選択肢を提供し得る。ＵｎｉＢｏｄｙ（登録商標）の小さなサイズは、一部の形態の癌を処置する際に大きな利益となり得るが、より大きな固形腫瘍に対する分子のより良好な分布を可能にし、潜在的に有効性を増加させる。

【００５３】

特定の実施形態では、本明細書中に記載される抗体及び抗原結合断片は、ナノボディの形態である。ナノボディは、単一の遺伝子によりコードされ、ほぼ全ての原核及び真核宿主、例えば、大腸菌（米国特許第６，７６５，０８７号を参照のこと）、カビ（例えば、アスペルギルス又はトリコデルマ）、及び酵母（例えば、サッカロミセス、クルイベロミセス、ハンセンラ、又はピキア（米国特許第６，８３８，２５４号を参照のこと）において効率的に産生される。産生プロセスは拡張可能であり、数キログラム量のナノボディが産生されている。ナノボディは、長い保存期間を有する、直ぐに使用できる溶液として製剤化され得る。ナノクローン方法（ＷＯ０６／０７９３７２を参照のこと）は、Ｂ細胞の自動ハイスループット選択に基づいて、所望の標的に対するナノボディを生成するための専有の方法である。

【００５４】

一部の実施形態では、本明細書中に記載される抗体又は抗原結合断片は、アプタマーの形態である（例、参照により組み入れられる、Ｅｌｌｉｎｇｔｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ．３４６，８１８－２２，１９９０；及びＴｕｅｒｋ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅ

ｎｃｅ．２４９，５０５－１０，１９９０を参照のこと）。アプタマーの例は、核酸アプタマー（例、ＤＮＡアプタマー、ＲＮＡアプタマー）及びペプチドアプタマーを含む。核酸アプタマーは、一般的に、インビトロ選択の反復ラウンド、又は同等の方法、例えばＳＥＬＥＸ（指数関数的濃縮によるリガンドの系統的進化）などを通じて操作されて、様々な分子標的、例えば小分子、タンパク質、核酸、ならびにさらには細胞、組織、及び生物などに結合する核酸種を指す。例えば、参照により組み入れられる、米国特許第６，３７６，１９０号；及び第６，３８７，６２０号を参照のこと。

【００５５】

ペプチドアプタマーは、典型的には、両端でタンパク質足場に付着された可変ペプチドループを含み、典型的には、ペプチドアプタマーの結合親和性を、抗体のものと同等のレベル（例、ナノモル範囲中）まで増加させる二重構造制約である。特定の実施形態では、可変ループ長は、約１０～２０のアミノ酸（その間の全ての整数を含む）で構成されてもよく、足場は、良好な溶解度及び緻密特性を有する任意のタンパク質を含み得る。特定の例示的な実施形態は、細菌タンパク質チオレドキシン－Ａを足場タンパク質として利用し、可変ループは、還元活性部位（野生型タンパク質中の－Ｃｙｓ－Ｇｌｙ－Ｐｒｏ－Ｃｙｓ－ループ）内に挿入され、二つのシステイン側鎖はジスルフィド架橋を形成することができる。ペプチドアプタマーを同定するための方法が、例えば、参照により組み入れられる、米国特許出願第２００３／０１０８５３２号において記載されている。ペプチドアプタマー選択は、酵母ツーハイブリッド系を含む、当技術分野において公知の異なる系を使用して実施することができる。

【００５６】

一部の実施形態では、本明細書中に記載される抗体又は抗原結合断片は、アビマーの形態である。アビマーは、インビトロエクソンシャッフリング及びファージディスプレイを使用して操作された多量体結合タンパク質又はペプチドを指す。複数の結合ドメインが連結され、単一エピトープ免疫グロブリンドメインと比較して、より大きな親和性及び特異性をもたらす。例えば、参照により組み入れられる、Ｓｉｌｖｅｒｍａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ．２３：１５５６－１５６１，２００５；米国特許第７，１６６，６９７号；ならびに米国特許出願第２００４／０１７５７５６号、第２００５／００４８５１２号、第２００５／００５３９７３号、第２００５／００８９９３２号、及び第２００５／０２２１３８４号を参照のこと。

【００５７】

一部の実施形態では、本明細書中に記載される抗体又は抗原結合断片は、アドネクチンの形態である。アドネクチンは、他のタンパク質に天然に結合する豊富な細胞外タンパク質であるヒトフィブロネクチンから由来する、標的化された生物製剤のクラスを指す。例えば、参照により組み入れられる、米国特許出願第２００７／００８２３６５号；第２００８／０１３９７９１号；及び第２００８／０２２００４９号を参照のこと。アドネクチンは、典型的には、天然フィブロネクチン骨格、ならびにヒトフィブロネクチンの特定の部分の複数の標的化ドメインからなる。標的化ドメインは、アドネクチンが、ＩＬ－１１Ｒαポリペプチド又はそのエピトープを特異的に認識することを可能にするように操作することができる。

【００５８】

一部の実施形態では、本明細書中に記載される抗体又は抗原結合断片は、アンチカリンの形態である。アンチカリンは、構造的に強固なフレームワークにより支持される超可変ループ領域を伴う結合タンパク質のファミリーであるヒトリポカリンから典型的には合成される抗体模倣体のクラスを指す。例えば、米国特許出願第２００６／００５８５１０号を参照のこと。アンチカリンは、典型的には、約２０ｋＤａのサイズを有する。アンチカリンは、四つのペプチドループ及び付着α－ヘリックスにより対で接続される八つの逆平行β鎖（安定なβ－バレル足場）により形成されるバレル構造により特徴付けられることができる。特定の態様では、特異的結合を達成するための立体構造の逸脱が、超可変ループ領域中に作製される。例えば、参照により組み入れられる、Ｓｋｅｒｒａ，ＦＥＢＳ

Ｊ．２７５：２６７７－８３，２００８を参照のこと。
【００５９】
一部の実施形態では、本明細書中に記載される抗体又は抗原結合断片は、設計されたアンキリンリピートタンパク質（ＤＡＲＰｉｎ）の形態である。ＤＡＲＰｉｎｓは、薬物発見及び薬物開発において標的結合について抗体を上回る利点を与え得る、非免疫グロブリンタンパク質のクラスを含む。他の用途の中でもとりわけ、ＤＡＲＰｉｎｓは、小サイズ及び高い安定性を含む、好ましい分子特性のため、毒素又は他の治療ペイロードのインビボ画像化又は送達のために理想的に適している。細菌における低コスト産生及び多くの標的特異的ＤＡＲＰｉｎの迅速な生成によって、ＤＡＲＰｉｎアプローチは、薬物発見のために有用になる。加えて、ＤＡＲＰｉｎは、多特異性フォーマットにおいて簡単に生成することができ、エフェクターＤＡＲＰｉｎを特定の器官に標的化させる、又はいくつかのＤＡＲＰｉｎで構成される一つの分子で複数の受容体を標的化する潜在能を与える。例えば、参照により組み入れられる、Ｓｔｕｍｐｐ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ Ｏｐｉｎ Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖ Ｄｅｖｅｌ．１０：１５３－１５９，２００７；米国特許出願第２００９／００８２２７４号；及びＰＣＴ／ＥＰ２００１／１０４５４号を参照のこと。
【００６０】
また、含まれるのは、重鎖二量体、例えばラクダ類及びサメからの抗体などである。ラクダ科抗体及びサメ抗体は、Ｖ様ドメイン及びＣ様ドメインの二つの鎖のホモ二量体対を含む（いずれも軽鎖を有さない）。ラクダ科における重鎖二量体ＩｇＧのV_Hは、軽鎖との疎水性相互作用を作らなくてもよいため、通常は軽鎖と接触する重鎖中の領域は、ラクダ科における親水性アミノ酸残基に変化される。重鎖二量体ＩｇＧのＶＨドメインは、ＶＨＨドメインと呼ばれる。サメＩｇ－ＮＡＲは、一つの可変ドメイン（Ｖ－ＮＡＲドメインと呼ばれる）及び五つのＣ様定常ドメイン（Ｃ－ＮＡＲドメイン）のホモ二量体を含む。
【００６１】
ラクダ科では、抗体レパートリーの多様性は、ＶＨ又はＶＨＨ領域中の相補性決定領域（ＣＤＲ）１、２、及び３により決定される。ラクダ類ＶＨＨ領域中のＣＤＲ３は、平均１６のアミノ酸の、その比較的長い長さにより特徴付けられる（Ｍｕｙｌｄｅｒｍａｎｓ ｅｔ ａｌ．，１９９４，Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ ７（９）：１１２９）。これは、多くの他の種の抗体のＣＤＲ３領域とは対照的である。例えば、マウスＶＨのＣＤＲ３は、平均９のアミノ酸を有する。ラクダ由来抗体可変領域のライブラリは、ラクダ科の可変領域のインビボ多様性を維持し、例えば、２００５年２月１７日公開の米国特許出願第２００５００３７４２１号において開示されている方法により作ることができる。
【００６２】
特定の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、ヒト化される。これらの実施形態は、一般的に組換え技術を使用して調製され、非ヒト種からの免疫グロブリンから由来する抗原結合部位ならびにヒト免疫グロブリンの構造及び／又は配列に基づく分子の残りの免疫グロブリン構造を有するキメラ分子を指す。抗原結合部位は、定常ドメイン上に融合された完全な可変ドメイン、又は可変ドメイン中の適したフレームワーク領域上に移植されたＣＤＲ（全体又は一部）のみのいずれかを含み得る。エピトープ結合部位は、野生型であってもよく、あるいは一つ又は複数のアミノ酸置換により改変されてもよい。これによって、ヒト個体における免疫原として定常領域が除去されるが、しかし、外来性可変領域に対する免疫応答の可能性は依然として残っている（ＬｏＢｕｇｌｉｏ ｅｔ ａｌ．，ＰＮＡＳ ＵＳＡ ８６：４２２０－４２２４，１９８９；Ｑｕｅｅｎ ｅｔ ａｌ．，ＰＮＡＳ ＵＳＡ．８６：１００２９－１００３３，１９８８；Ｒｉｅｃｈｍａｎｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ．３３２：３２３－３２７，１９８８）。抗体のヒト化のための例証的な方法は、米国特許第７，４６２，６９７号において記載される方法を含む。
【００６３】
別のアプローチは、ヒト由来定常領域を提供するだけでなく、しかし、可変領域を改変

し、それらをヒト形態に可能な限り密接に再形成することにも焦点を合わせる。重鎖及び軽鎖の両方の可変領域は、所与の種において比較的保存され、ＣＤＲについての足場を推定的に提供する四つのフレームワーク領域（ＦＲ）により隣接される、問題のエピトープに応答して変動し、結合能力を決定する三つの相補性決定領域（ＣＤＲ）を含むことが公知である。非ヒト抗体が、特定のエピトープに関して調製される場合、可変領域は、改変されるヒト抗体中に存在するＦＲ上に、非ヒト抗体から由来するＣＤＲを移植することにより再形成又はヒト化することができる。様々な抗体へのこのアプローチの適用は、Ｓａｔｏ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．５３：８５１－８５６，１９９３；Ｒｉｅｃｈｍａｎｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ３３２：３２３－３２７，１９８８；Ｖｅｒｈｏｅｙｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ ２３９：１５３４－１５３６，１９８８；Ｋｅｔｔｌｅｂｏｒｏｕｇｈ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ．４：７７３－３７８３，１９９１；Ｍａｅｄａ ｅｔ ａｌ．，Ｈｕｍａｎ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ Ｈｙｂｒｉｄｏｍａ ２：１２４－１３４，１９９１；Ｇｏｒｍａｎ ｅｔ ａｌ．，ＰＮＡＳ ＵＳＡ．８８：４１８１－４１８５，１９９１；Ｔｅｍｐｅｓｔ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏ／Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ ９：２６６－２７１，１９９１；Ｃｏ ｅｔ ａｌ．，ＰＮＡＳ ＵＳＡ．８８：２８６９－２８７３，１９９１；Ｃａｒｔｅｒ ｅｔ ａｌ．，ＰＮＡＳ ＵＳＡ．８９：４２８５－４２８９，１９９２；及びＣｏ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ．１４８：１１４９－１１５４，１９９２により報告されている。一部の実施形態では、ヒト化抗体は、全てのＣＤＲ配列（例えば、マウス抗体からの全ての六つのＣＤＲを含むヒト化マウス抗体）を保持する。一部の実施形態では、ＣＤＲ配列の一部のみが、非ヒト抗体から移植される（Ｂｏｗｅｒｓ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２８８：７６８８－７６９６，２０１３）。特定の実施形態では、ヒト化抗体は、本来の抗体に関して変化される一つ又は複数のＣＤＲ（一つ、二つ、三つ、四つ、五つ、六つ）を有し、それらはまた、本来の抗体からの一つ又は複数のＣＤＲ「から由来する」一つ又は複数のＣＤＲと呼ばれる。

【００６４】

特定の実施形態では、抗体はキメラ抗体である。これに関して、キメラ抗体は、異なる抗体の異種Ｆｃ部分に動作可能に連結された、又はそうでなければ融合された抗体の抗原結合断片で構成される。特定の実施形態では、Ｆｃドメイン又は異種Ｆｃドメインはヒト起源である。特定の実施形態では、Ｆｃドメイン又は異種Ｆｃドメインはマウス起源である。他の実施形態では、異種Ｆｃドメインは、ＩｇＡ（サブクラスＩｇＡ１及びＩｇＡ２を含む）、ＩｇＤ、ＩｇＥ、ＩｇＧ（サブクラスＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、及びＩｇＧ４を含む）、及びＩｇＭを含む、親抗体とは異なるＩｇクラスからであり得る。さらなる実施形態では、異種Ｆｃドメインは、異なるＩｇクラスの一つ又は複数からのＣＨ２及びＣＨ３ドメインで構成され得る。ヒト化抗体に関して上に記述するように、キメラ抗体の抗原結合断片は、本明細書中に記載される抗体のＣＤＲの一つ又は複数のみを含み得る（例、本明細書中に記載される抗体の１、２、３、４、５、又は６のＣＤＲ）、又は可変ドメイン全体を含み得る（ＶＬ、ＶＨ、又は両方）。

【００６５】

用語「結合」は、例えば、相互作用、例えば塩架橋及び水架橋などを含む、共有結合、静電、疎水性、ならびにイオン及び／又は水素結合の相互作用に起因する、二つの分子間の直接的な会合を指す。

【００６６】

「コード配列」により、遺伝子のポリペプチド産物についてのコードに寄与する任意の核酸配列を意味する。対照的に、用語「非コード配列」は、遺伝子のポリペプチド産物についてのコードに直接的に寄与しない任意の核酸配列を指す。

【００６７】

本明細書全体を通して、文脈が他に要求しない限り、単語「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅ）」、又はバリエーション、例えば「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅｓ）」もしくは「含んでいる（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」などは、記載されたエレメントもしくは整数、又はエレメン

トもしくは整数の群の包含を意味し、しかし、任意の他のエレメントもしくは整数又はエレメントもしくは整数の群の除外を意味しないと理解されるであろう。

【００６８】

「からなる（ｃｏｎｓｉｓｉｎｇ　ｏｆ）」は、語句「ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ　ｏｆ」に続く全てを含むことを意味し、限定されない。このように、語句「からなる（ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ　ｏｆ）」は、列挙されたエレメントが要求される又は必須であること、及び他のエレメントが存在しないであろうことを示す。「本質的になる（ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ　ｅｓｓｅｎｔｉａｌｌｙ　ｏｆ）」により、語句の後に列挙された任意のエレメントを含むこと、及び列挙されたエレメントについて本開示中で特定される活性又は作用に干渉又は寄与しない他のエレメントに限定されることを意味する。このように、語句「本質的になる（ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ　ｅｓｓｅｎｔｉａｌｌｙ　ｏｆ）」は、列挙されたエレメントが要求される、又は必須であること、しかし、他のエレメントは任意であり、それらが、列挙されたエレメントの活性又は作用に実質的に影響を及ぼすか否かに依存して存在し得る、又は存在しないであろうことを示す。

【００６９】

抗体の文脈における用語「エフェクター機能」、又は「ＡＤＣＣエフェクター機能」は、例えば、古典的補体経路の活性化を含み、又はＦｃ受容体の会合を通じて、免疫系の他のアームと会合するその抗体の能力を指す。補体依存性経路は、Ｃ１複合体を伴うＣ１ｑと、クラスター化抗体Ｆｃドメインとの相互作用により主に駆動される。抗体依存性細胞傷害（ＡＤＣＣ）は、それ自体が標的細胞に結合されるＩｇＧのＦｃ領域に結合するエフェクター細胞（ナチュラルキラー細胞、マクロファージ、単球、及び好酸球）の表面上でのＦｃ受容体（ＦｃＲ）の相互作用により主に駆動される。Ｆｃ受容体（ＦｃＲ）は、抗体媒介性（液性）免疫応答を細胞エフェクター機能に接続する重要な免疫調節受容体である。免疫グロブリンの全てのクラスについての受容体が同定されており、ＦｃγＲ（ＩｇＧ）、ＦｃεＲＩ（ＩｇＥ）、ＦｃαＲＩ（ＩｇＡ）、ＦｃμＲ（ＩｇＭ）、及びＦｃδＲ（ＩｇＤ）を含む。白血球上に見出されるヒトＩｇＧについては、少なくとも三つの受容体クラスがある：ＣＤ６４（ＦｃγＲＩ）、ＣＤ３２（ＦｃγＲＩＩａ、ＦｃγＲＩＩｂ、及びＦｃγＲＩＩｃ）、ならびにＣＤ１６（ＦｃγＲＩＩＩａ及びＦｃγＲＩＩＩｂ）。ＦｃγＲＩは、高親和性受容体（ナノモル範囲K_D）として分類される一方で、ＦｃγＲＩＩ及びＦｃγＲＩＩＩは、低～中間親和性（マイクロモル範囲K_D）である。Ｆｃ結合時に、シグナル伝達経路が誘発され、それは、様々な物質、例えば溶解酵素、パーフォリン、グランザイム、及び腫瘍壊死因子などの分泌をもたらし、それらは、標的細胞の破壊において媒介する。ヒトＩｇＧサブタイプについて様々であるＡＤＣＣエフェクター機能のレベル。これは、アロタイプ及び特異的ＦｃｖＲに依存的であるが、単純な用語では、ＡＤＣＣエフェクター機能は、ヒトＩｇＧ１及びＩｇＧ３については「高」、ならびにＩｇＧ２及びＩｇＧ４については「低」である。

【００７０】

用語「エンドトキシンを含まない」又は「実質的にエンドトキシンを含まない」は、一般的に、最大微量（例、対象に対して臨床的に有害な生理学的効果を有さない量）のエンドトキシン、及び好ましくは検出不可能な量のエンドトキシンを含む組成物、溶媒、及び／又は容器に関する。エンドトキシンは、特定の微生物、例えば細菌、典型的にはグラム陰性細菌などに関連付けられる毒素であるが、エンドトキシンはグラム陽性細菌、例えばリステリア・モノサイトゲネスなどにおいて見出され得る。最も普遍的なエンドトキシンは、様々なグラム陰性細菌の外膜中に見出されるリポ多糖類（ＬＰＳ）又はリポオリゴ糖類（ＬＯＳ）であり、それらは、これらの細菌が疾患を起こす能力における中心的な病原性特色を表す。ヒトにおける少量のエンドトキシンは、他の有害な生理学的効果の中でもとりわけ、発熱、血圧の低下、ならびに炎症及び凝固の活性化を産生し得る。

【００７１】

従って、医薬品産生では、薬物産物及び／又は薬物容器から大半又は全ての微量のエンドトキシンを除去することがしばしば望ましい。なぜなら、少量でも、ヒトにおいて有害

効果を起こし得るためである。脱水素オーブンがこの目的のために使用され得る。なぜなら、３００℃を超える温度が、典型的には、大半のエンドトキシンを分解するために要求されるためである。例えば、一次包装材料、例えばシリンジ又はバイアルなどに基づいて、２５０℃のガラス温度及び３０分の保持時間の組み合わせは、しばしば、エンドトキシンレベルにおける３対数の低下を達成するのに十分である。エンドトキシンを除去する他の方法が企図され、例えば、本明細書中に記載され、当技術分野において公知のクロマトグラフィー及び濾過方法を含む。

【００７２】

エンドトキシンは、当技術分野において公知のルーチン的な技術を使用して検出することができる。例えば、リムルスアメボサイト溶解アッセイは、カブトガニからの血液を利用し、エンドトキシンの存在を検出するための非常に高感度のアッセイである。このテストでは、非常に低いレベルのＬＰＳが、この反応を増幅する強力な酵素カスケードに起因して、リムル溶解物の検出可能な凝固を起こし得る。エンドトキシンはまた、酵素結合免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ）により定量化することができる。実質的にエンドトキシンを含まないように、エンドトキシンレベルは、約０．００１、０．００５、０．０１、０．０２、０．０３、０．０４、０．０５、０．０６、０．０８、０．０９、０．１、０．５、１．０、１．５、２、２．５、３、４、５、６、７、８、９、又は１０ＥＵ／ｍｇ未満の活性化合物であってもよい。典型的には、１ｎｇのリポ多糖類（ＬＰＳ）は、約１～１０ＥＵに相当する。

【００７３】

用語「エピトープ」は、免疫グロブリン又はＴ細胞受容体への特異的な結合が可能な、任意の決定基、好ましくはポリペプチド決定基を含む。エピトープは、抗体により結合される抗原の領域を含む。特定の実施形態では、エピトープ決定基は、分子の化学的に活性な表面分類、例えばアミノ酸、糖側鎖、ホスホリル、又はスルホニルなどを含み、特定の実施形態では、特定の三次元構造特徴、及び／又は特定の電荷特徴を有し得る。エピトープは、抗原、例えば、ＩＬ－１１Ｒαポリペプチドの一次構造に関して連続的又は非連続的であり得る。特定の実施形態では、エピトープは、本明細書中に記載される参照配列（例、表Ｂ１を参照のこと）又は標的分子の約、少なくとも約、又は約３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０以下の連続アミノ酸（即ち、直鎖状エピトープ）又は非連続アミノ酸（即ち、立体構造エピトープ）を含む、又はそれらからなる、又はそれから本質的になる。

【００７４】

「エピトープ」は、結合タンパク質の可変領域結合ポケットと相互作用する、結合相互作用を形成することが可能な抗原又は他の高分子のその部分を含む。そのような結合相互作用は、ＣＤＲの一つ又は複数のアミノ酸残基との分子間接触として現れ得る。抗原結合は、ＣＤＲ３又はＣＤＲ３対を含み得る。エピトープは、直鎖状ペプチド配列（即ち、「連続的」）であることができ、又は非連続的アミノ酸配列（即ち、「立体構造的」又は「不連続的」）で構成されることができる。結合タンパク質は、一つ又は複数のアミノ酸配列を認識することができ；従って、エピトープは、１を上回る異なるアミノ酸配列を定義することができる。結合タンパク質により認識されるエピトープは、当業者に周知のペプチドマッピング及び配列分析技術により決定することができる。「潜在性エピトープ」又は「潜在性結合部位」は、曝露されない又は未改変ポリペプチド内での認識から実質的に保護されるが、しかし、変性又はタンパク質分解ポリペプチドの結合タンパク質により認識されることが可能であるタンパク質配列のエピトープ又は結合部位である。未改変ポリペプチド構造中で曝露されない、又は部分的にのみ曝露されるアミノ酸配列は、潜在的な潜在性エピトープである。エピトープが曝露されない、又は部分的にのみ曝露される場合、次に、それは、ポリペプチドの内部内に埋め込まれる可能性が高い。候補潜在性エピトープは、例えば、未改変ポリペプチドの三次元構造を検証することにより同定することができる。

【００７５】

用語「最大有効濃度の半分」又は「ＥＣ５０」は、一部の特定された曝露時間後にベースラインと最大値の間の途中で応答を誘導する、本明細書中に記載される薬剤（例、抗体）の濃度を指し；段階用量応答曲線のＥＣ５０は、従って、その最大効果の５０％が観察される化合物の濃度を表す。ＥＣ５０はまた、インビボで最大効果の５０％を得るために要求される血漿濃度を表す。同様に、「ＥＣ９０」は、その最大効果の９０％が観察される薬剤又は組成物の濃度を指す。「ＥＣ９０」は、「ＥＣ５０」及びヒルスロープから計算することができる、又はそれは、当技術分野におけるルーチン的な知識を使用して、データから直接決定することができる。一部の実施形態では、薬剤（例、抗体）のＥＣ５０は、約０．０１、０．０５、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、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２５、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、１００、２００、又は５００ｎ未満である。一部の実施形態では、薬剤は、約１ｎＭ又はそれ以下のＥＣ５０値を有する。

【００７６】

「免疫応答」は、細胞及び上腕骨、先天的及び適応免疫系からの応答を含む、免疫系から由来する任意の免疫学的応答を意味する。例示的な細胞免疫細胞は、例えば、リンパ球、マクロファージ、Ｔ細胞、Ｂ細胞、ＮＫ細胞、好中球、好酸球、樹状細胞、マスト細胞、単球、及びそれらの全てのサブセットを含む。細胞応答は、例えば、エフェクター機能、サイトカイン放出、食作用、エフェロサイトーシス、転座、輸送、増殖、分化、活性化、抑制、細胞間相互作用、アポトーシスなどを含む。液性応答は、例えば、ＩｇＧ、ＩｇＭ、ＩｇＡ、ＩｇＥ、応答及びそれらの対応するエフェクター機能を含む。

【００７７】

薬剤、例えば抗体などの「半減期」は、薬剤が、その薬理学的、生理学的、又は他の活性の半分を、生物の血清もしくは組織への投与時でのそのような活性に比べて、又は任意の他の定義された時間点に比べて、失うのにかかる時間を指すことができる。「半減期」はまた、薬剤の量もしくは濃度を、生物の血清もしくは組織への投与時でのそのような量もしくは濃度に比べて、又は任意の他の定義された時間点に比べて、生物の血清もしくは組織に投与される開始量の半分だけ低下させるのにかかる時間を指すことができる。半減期は、血清ならびに／あるいは任意の一つ又は複数の選択された組織中で測定することができる。

【００７８】

用語「調節（ｍｏｄｕｌａｔｉｎｇ）」及び「変化（ａｌｔｅｒｉｎｇ）」は、典型的には対照に比べて統計的に有意な又は生理学的に有意な量又は程度における、「増加（ｉｎｃｒｅａｓｉｎｇ）」、「増強（ｅｎｈａｎｃｉｎｇ）」、又は「刺激（ｓｔｉｍｕｌａｔｉｎｇ）」、ならびに「減少（ｄｅｃｒｅａｓｉｎｇ）」、「低下（ｒｅｄｕｃｉｎｇ）」、又は「阻害（ｉｎｈｉｂｉｔｉｎｇ）」を含む。「増加（ｉｎｃｒｅａｓｅｄ）」、「刺激（ｓｔｉｍｕｌａｔｅｄ）」、又は「増強（ｅｎｈａｎｃｅｄ）」量は、典型的には、「統計的に有意な（ｓｔａｔｉｓｔｉｃａｌｌｙ ｓｉｇｎｉｆｉｃａｎｔ）」量であり、 組成物なし（例、薬剤の非存在）又は対照組成物により産生される量の１．１、１．２、１．５、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、１００倍又はそれ以上（例、５００、１０００倍）（全ての整数及びその間の範囲、例、１．５、１．６、１．７．１．８を含む）である増加を含み得る。「減少（ｄｅｃｒｅａｓｅｄ）」又は「低下（ｒｅｄｕｃｅｄ）」又は「阻害（ｉｎｈｉｂｉｔｅｄ）」量は、典型的には「統計的に有意な」量であり、 組成物なし（例、薬剤の非存在）又は対照組成物により産生される量における１％、２％、３％、４％、５％、６％、７％、８％、９％、１０％、１１％、１２％、１３％、１４％、１５％、１６％、１７％、１８％、１９％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％減少（全ての整数及びその間の範囲を含む）を含み得る。比較及び「統計的に有意な」量の例が、本明細書中に記載されている。

【００７９】
用語「ポリペプチド」、「タンパク質」、及び「ペプチド」は、互換的に使用され、任意の特定の長さに限定されないアミノ酸のポリマーを意味する。用語「酵素」は、ポリペプチド又はタンパク質触媒を含む。この用語は、修飾、例えばミリストイル化、硫酸化、グリコシル化、リン酸化、及びシグナル配列の付加又は欠失などを含む。用語「ポリペプチド」又は「タンパク質」は、アミノ酸の一つ又は複数の鎖を意味し、それにおいて、各鎖が、ペプチド結合により共有結合的に連結されたアミノ酸を含み、それにおいて、当該ポリペプチド又はタンパク質が、ペプチド結合により一緒に非共有結合的及び／又は共有結合的に連結された複数の鎖を含むことができ、天然タンパク質、すなわち、天然細胞及び特異的非組換え細胞、又は遺伝子操作細胞もしくは組換え細胞により産生されるタンパク質を有し、及び天然タンパク質のアミノ酸配列を有する分子、あるいは天然配列の一つ又は複数のアミノ酸からの欠失、それに対する付加、及び／又はその置換を有する分子を含む。特定の実施形態では、ポリペプチドは、一つ又は複数の組換えＤＮＡ分子を含む組換え細胞により産生される「組換え」ポリペプチドであり、それは、典型的には、異種ポリヌクレオチド配列、又はそうでなければ細胞中に見出されないポリヌクレオチド配列の組み合わせで作製される。

【００８０】
用語「ポリヌクレオチド」及び「核酸」は、ｍＲＮＡ、ＲＮＡ、ｃＲＮＡ、ｃＤＮＡ、及びＤＮＡを含む。この用語は、典型的には、リボヌクレオチドもしくはデオキシヌクレオチドのいずれか、又はいずれかの型のヌクレオチドの改変形態の少なくとも１０塩基長のヌクレオチドのポリマー形態を指す。この用語は、一本鎖及び二本鎖形態のＤＮＡを含む。用語「単離ＤＮＡ」及び「単離ポリヌクレオチド」及び「単離核酸」は、特定の種の全ゲノムＤＮＡを含まずに単離された分子を指す。従って、ポリペプチドをコードする単離ＤＮＡセグメントは、ＤＮＡセグメントが得られる種の全ゲノムＤＮＡとは実質的に別に単離される、又はそれを含まずに精製される、一つ又は複数のコード配列を含むＤＮＡセグメントを指す。また、含まれるのは、非コードポリヌクレオチド（例、プライマー、プローブ、オリゴヌクレオチド）であって、それはポリペプチドをコードしない。また、含まれるのは、例えば、発現ベクター、ウイルスベクター、プラスミド、コスミド、ファージミド、ファージ、ウイルス及び同様のものを含む組換えベクターである。

【００８１】
追加のコード配列又は非コード配列は、本明細書中に記載されるポリヌクレオチド内に存在してもよいが、しかし、そうである必要はなく、ポリヌクレオチドは、他の分子及び／又は支持材料に連結されてもよいが、しかし、そうである必要はない。それ故に、ポリヌクレオチド又は発現可能なポリヌクレオチドは、コード配列自体の長さにかかわらず、他の配列、例えば、発現制御配列と組み合わされてもよい。

【００８２】
「発現制御配列」は、核酸の調節配列、又は対応するアミノ酸、例えばプロモーター、リーダー、エンハンサー、イントロン、ＲＮＡについての認識モチーフ、もしくはＤＮＡ結合タンパク質、ポリアデニル化シグナル、ターミネーター、内部リボソーム侵入部位（ＩＲＥＳ）、分泌シグナル、細胞内局在化シグナル、及び同様のものを含み、それらは、宿主細胞中のコード配列の転写もしくは翻訳、又は細胞内もしくは細胞位置に影響を及ぼす能力を有する。例示的な発現制御配列が、Ｇｏｅｄｄｅｌ；Ｇｅｎｅ Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ：Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ １８５，Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ，Ｃａｌｉｆ．（１９９０）において記載されている。

【００８３】
「プロモーター」は、細胞中でＲＮＡポリメラーゼに結合し、下流（３’方向）コード配列の転写を開始することが可能なＤＮＡ調節領域である。本明細書中で使用される場合、プロモーター配列は、転写開始部位によりその３’末端で境界付けられ、上流（５’方向）に伸長し、バックグラウンドを上回る検出可能なレベルで転写を開始するために必要な

最小数の塩基又はエレメントを含む。転写開始部位（ヌクレアーゼＳ１とのマッピングにより便利に定義される）は、プロモーター配列、ならびにＲＮＡポリメラーゼの結合について関与するタンパク質結合ドメイン（コンセンサス配列）内に見出すことができる。真核生物プロモーターは、しばしば、「ＴＡＴＡ」ボックス及び「ＣＡＴ」ボックスを含むが、しかし、常にではない。原核生物プロモーターは、－１０及び－３５コンセンサス配列に加えて、シャイン－ダルガノ配列を含む。

【００８４】

様々な異なる供給源からの構成的、誘導性、及び抑制性プロモーターを含む多数のプロモーターが、当技術分野において周知である。代表的な供給源は、例えば、ウイルス、哺乳動物、昆虫、植物、酵母、及び細菌細胞型を含み）、これらの供給源からの適切なプロモーターは、オンラインで、又は、例えば、保管所、例えばＡＴＣＣなど、ならびに他の商業的又は個々の供給源から公的に入手可能な配列に基づいて、容易に利用可能である、又は合成的に作製することができる。プロモーターは、一方向性（即ち、一つの方向において転写を開始する）又は双方向性（即ち、３’又は５’方向のいずれかにおいて転写を開始する）であり得る。プロモーターの非限定的な例は、例えば、Ｔ７細菌発現系、ｐＢＡＤ（ａｒａＡ）細菌発現系、サイトメガロウイルス（ＣＭＶ）プロモーター、ＳＶ４０プロモーター、ＲＳＶプロモーターを含む。誘導性プロモーターは、Ｔｅｔ系（米国特許第５，４６４，７５８号及び第５，８１４，６１８号）、エクジソン誘導系（Ｎｏ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．（１９９６）９３（８）：３３４６－３３５１；Ｔ－ＲＥｘＴＭ系（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、カリフォルニア州カールスバッド）、ＬａｃＳｗｉｔｃｈ（登録商標）（Ｓｔｒａｔａｇｅｎｅ，（カリフォルニア州サンディエゴ）、及びＣｒｅ－ＥＲＴタモキシフェン誘導性リコンビナーゼ系（Ｉｎｄｒａ ｅｔ ａｌ．Ｎｕｃ．Ａｃｉｄ．Ｒｅｓ．（１９９９） ２７ （２２）： ４３２４－４３２７；Ｎｕｃ．Ａｃｉｄ．Ｒｅｓ．（２０００） ２８ （２３）： ｅ９９；米国特許第７，１１２，７１５号；及びＫｒａｍｅｒ ＆ Ｆｕｓｓｅｎｅｇｇｅｒ，Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．（２００５） ３０８： １２３－１４４）、又は所望の細胞における発現のための適切な、当技術分野において公知の任意のプロモーターを含む。

【００８５】

「発現可能なポリヌクレオチド」は、少なくとも一つのコード配列、ならびに、場合により、少なくとも一つの発現制御配列、例えば、転写及び／又は翻訳調節エレメントを含み、細胞、例えば、対象における細胞中への導入時にコードポリペプチドを発現することができるｃＤＮＡ、ＲＮＡ、ｍＲＮＡ、又は他のポリヌクレオチドを含む。

【００８６】

発現可能なポリヌクレオチドを送達するために利用することができる様々なウイルスベクターは、アデノウイルスベクター、ヘルペスウイルスベクター、ワクシニアウイルスベクター、アデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）ベクター、及びレトロウイルスベクターを含む。一部の例では、レトロウイルスベクターは、マウス又は鳥類レトロウイルスの派生体である、又はレンチウイルスベクターである。単一の外来遺伝子を挿入することができるレトロウイルスベクターの例は、以下を含むが、しかし、これらに限定されない：モロニーマウス白血病ウイルス（ＭｏＭｕＬＶ）、ハーベイマウス肉腫ウイルス（ＨａＭｕＳＶ）、マウス乳腺腫瘍ウイルス（ＭｕＭＴＶ）、ＳＩＶ、ＢＩＶ、ＨＩＶ、及びラウス肉腫ウイルス（ＲＳＶ）。多数の追加のレトロウイルスベクターが、複数の遺伝子を組み入れることができる。これらのベクターの全てが、遺伝子を、選択マーカーのために移動又は組み入れることができ、形質導入された細胞を同定及び生成することができるようにする。目的のポリペプチド配列を、特定の標的細胞上の受容体についてのリガンドをコードする別の遺伝子とともにウイルスベクター中に挿入することにより、例えば、ベクターを標的特異的にしてもよい。レトロウイルスベクターは、例えば、タンパク質をコードするポリヌクレオチドを挿入することにより標的特異的にすることができる。例証的な標的化は、抗体を使用してレトロウイルスベクターを標的化することにより達成され得る。当業者は、

過度の実験を伴うことなく、レトロウイルスゲノム中に挿入されて、レトロウイルスベクターの標的特異的送達を可能にすることができる特定のポリヌクレオチド配列を知っているであろう、又は容易に確認することができる。

【００８７】

特定の実施形態では、発現可能なポリヌクレオチドは、改変ＲＮＡ又は改変ｍＲＮＡポリヌクレオチド、例えば、非天然ＲＮＡ類似体である。特定の実施形態では、改変ＲＮＡ又はｍＲＮＡポリペプチドは、一つ又は複数の改変又は非天然塩基、例えば、アデニン（Ａ）、グアニン（Ｇ）、シトシン（Ｃ）、チミン（Ｔ）、及び／又はウラシル（Ｕ）以外のヌクレオチド塩基を含む。一部の実施形態では、改変ｍＲＮＡは、一つ又は複数の改変又は非天然ヌクレオチド間連結を含む。コードされた治療用ポリペプチドを送達するための発現可能なＲＮＡポリヌクレオチドは、例えば、Ｋｏｒｍａｎｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．２９：１５４－７，２０１１；ならびに米国特許出願第２０１５／０１１１２４８号；第２０１４／０２４３３９９号；第２０１４／０１４７４５４号；及び第２０１３／０２４５１０４号において記載されており、それらは参照によりそれらの全体において組み入れられる。

【００８８】

本明細書中で言及される用語「単離」ポリペプチド又はタンパク質は、対象タンパク質（１）が、それが典型的には自然において見出されるであろう少なくとも一部の他のタンパク質を含まない、（２）同じ供給源からの、例えば、同じ種からの他のタンパク質を本質的に含まない、　（３）異なる種からの細胞により発現される、（４）少なくとも約５０パーセントのポリヌクレオチド、脂質、炭水化物、又はそれが自然において関連付けられる他の材料から分離されている、（５）「単離」タンパク質が自然において会合しているタンパク質の一部と（共有結合的又は非共有結合的な相互作用により）会合していない、（６）自然において会合していないポリペプチドと（共有結合的又は非共有結合的な相互作用により）動作可能に会合されている、又は（７）自然において生じないことを意味する。そのような単離タンパク質は、ゲノムＤＮＡ、ｃＤＮＡ、ｍＲＮＡ、もしくは他のＲＮＡによりコードされてもよく、合成起点であってもよく、又はそれらの任意の組み合わせであってもよい。特定の実施形態では、単離タンパク質は、その使用（治療、診断、予防、研究、又はその他）に干渉するであろう、その天然環境中で見出されるタンパク質もしくはポリペプチド、又は他の汚染物質を実質的に含まない。

【００８９】

特定の実施形態では、組成物中の任意の所与の薬剤（例、抗体）の純度が定義され得る。例えば、特定の組成物は、タンパク質に基づき又は重量－重量に基づき、少なくとも８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又は１００％純粋である薬剤を含んでもよく、例えば、測定される全ての小数及びその間の範囲を含み、ならびに、いかなる手段によっても、高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）、化合物を分離、同定、及び定量化するために生化学及び分析化学において頻繁に使用されるカラムクロマトグラフィーの公知の形態により限定されない。

【００９０】

用語「参照配列」は、一般的に、核酸コード配列、又はアミノ酸配列を指し、それに対して別の配列が比較されている。本明細書中に記載される全てのポリペプチド配列及びポリヌクレオチド配列が、参照配列として含まれ、名称により記載されるもの、ならびに表及び配列表中に記載されるものを含む。

【００９１】

特定の実施形態は、本明細書中に記載されるポリペプチド（例、抗体）の生物学的に活性な「バリアント」及び「断片」、ならびに同をコードするポリヌクレオチドを含む。「バリアント」は、参照ポリペプチド又はポリヌクレオチドに比べて一つ又は複数の置換、付加、欠失、及び／又は挿入を含む（例、表及び配列表を参照のこと）。バリアントポリペプチド又はポリヌクレオチドは、本明細書中に記載されるように、参照配列と少なくとも約５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１

％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上の配列同一性又は類似性又は相同性を伴うアミノ酸又はヌクレオチド配列を含み、その参照配列の活性を実質的に保持する。また、含まれるのは、参照配列からなる、あるいは１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１１０、１２０、１３０、１４０、１５０又はそれ以上のアミノ酸又はヌクレオチドの付加、欠失、挿入、又は置換により参照配列とは異なり、その参照配列の活性を実質的に保持する配列である。特定の実施形態では、付加又は欠失は、Ｃ末端及び／又はＮ末端の付加及び／又は欠失を含む。

【００９２】

用語「配列同一性」又は、例えば、「少なくとも５０％同一の配列」を含み、本明細書中で使用される場合、配列が、比較のウィンドウにわたってヌクレオチド毎に基づき又はアミノ酸毎に基づき同一である程度を指す。このように、「配列同一性のパーセンテージ」は、比較のウィンドウにわたって二つの最適に整列された配列を比較すること、同一の核酸塩基（例、Ａ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、Ｉ）又は同一のアミノ酸残基（例、Ａｌａ、Ｐｒｏ、Ｓｅｒ、Ｔｈｒ、Ｇｌｙ、Ｖａｌ、Ｌｅｕ、Ｉｌｅ、Ｐｈｅ、Ｔｙｒ、Ｔｒｐ、Ｌｙｓ、Ａｒｇ、Ｈｉｓ、Ａｓｐ、Ｇｌｕ、Ａｓｎ、Ｇｌｎ、Ｃｙｓ及びＭｅｔ）が両方の配列中で生じて、一致した位置の数をもたらす位置の数を決定すること、一致した位置の数を、比較のウィンドウ中の位置の総数（即ち、ウィンドウサイズ）により割ること、及び結果を１００により乗算して、配列同一性のパーセンテージをもたらすことにより計算してもよい。比較ウィンドウを整列させるための配列の最適なアラインメントが、アルゴリズム（Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ Ｓｏｆｔｗａｒｅ Ｐａｃｋａｇｅ Ｒｅｌｅａｓｅ ７．０，Ｇｅｎｅｔｉｃｓ Ｃｏｍｐｕｔｅｒ Ｇｒｏｕｐ，５７５ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｄｒｉｖｅ Ｍａｄｉｓｏｎ，Ｗｉｓ．，ＵＳＡにおけるＧＡＰ、ＢＥＳＴＦＩＴ、ＦＡＳＴＡ、及びＴＦＡＳＴＡ）のコンピュータ化された実施により、又は選択された様々な方法のいずれかにより生成される検査及び最良のアラインメント（即ち、比較ウィンドウにわたる最も高いパーセンテージ相同性をもたらす）により行われてもよい。参照がまた、例えば、Ａｌｔｓｃｈｕｌ ｅｔ ａｌ．，Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．２５：３３８９，１９９７により開示されるように、プログラムのＢＬＡＳＴファミリーに対して作られ得る。

【００９３】

用語「溶解度」は、液体溶媒中に溶解して、均質な溶液を形成するための、本明細書中に提供される薬剤（例、抗体）の特性を指す。溶解度は、典型的には、溶媒の単位容積あたりの溶質の質量（溶媒１ｋｇあたりの溶質のｇ、ｄＬあたりのｇ（１００ｍＬ）、ｍｇ／ｍｌなど）、モル濃度、モル濃度、モル分画、又は他の濃度の類似の記載のいずれかによる濃度として表現される。溶媒の量あたりで溶解することができる溶質の最大平衡量は、温度、圧力、ｐＨ、及び溶媒の性質を含む、特定の条件下でのその溶媒中での溶質の溶解度である。特定の実施形態では、溶解度は、生理学的ｐＨ、又は他のｐＨ、例えば、ｐＨ５．０、ｐＨ６．０、ｐＨ７．０、ｐＨ７．４、ｐＨ７．６、ｐＨ７．８、もしくはｐＨ８．０（例、約ｐＨ５～８）で測定される。特定の実施形態では、溶解度は、水又は生理学的緩衝液、例えばＰＢＳもしくはＮａＣｌなど（$NaPO_4$を伴う又は伴わない）中で測定される。特定の実施形態では、溶解度は、比較的低いｐＨ（例、ｐＨ６．０）及び比較的高い塩（例、５００ｍＭ ＮａＣｌ及び１０ｍＭ $NaPO_4$）で測定される。特定の実施形態では、溶解度は、生物学的液体（溶媒）、例えば血液又は血清などの中で測定される。特定の実施形態では、温度は、約室温（例、約２０、２１、２２、２３、２４、２５℃）又は約体温（３７℃）であることができる。特定の実施形態では、薬剤は、室温で又は３７℃で少なくとも約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、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２５、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０又は１００ｍｇ／ｍｌの溶解度を有する。

【００９４】
「対象」もしくは「それを必要とする対象」又は「患者」もしくは「それを必要とする患者」は、哺乳動物対象、例えばヒト対象などを含む。
【００９５】
「実質的に」又は「本質的に」は、ほぼ全く又は完全に、例えば、一部の所与の量の９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又はそれ以上を意味する。
【００９６】
「統計的に有意」により、それは、結果が偶然により生じた可能性が低いことを意味する。統計的有意性は、当技術分野において公知の任意の方法により決定することができる。一般に使用される有意性の尺度は、ｐ値を含み、それは、帰無仮説が真である場合に、観察された事象が生じるであろう頻度又は確率である。得られたｐ値が有意水準よりも小さい場合、次に帰無仮説は拒絶される。単純な場合では、有意水準は、０．０５又はそれ以下のｐ値で定義される。
【００９７】
「治療応答」は、一つ又は複数の治療剤の投与に基づく症状の改善（持続するか否かにかかわらず）を指す。
【００９８】
本明細書中で使用される場合、用語「治療有効量」、「治療用量」、「予防的有効量」、又は「診断有効量」は、投与後に所望の生物学的応答を誘発するために必要な薬剤（例、抗ＩＬ－１１Ｒα抗体、免疫療法剤）の量である。
【００９９】
本明細書中で使用される場合、対象（例、哺乳動物、例えばヒトなど）又は細胞の「処置」は、個体又は細胞の自然な経過を変化させる試みにおいて使用される任意の種類の介入である。処置は、限定されないが、医薬組成物の投与を含み、予防的に、又は病理学的事象の開始もしくは病因的薬剤との接触に続いて、のいずれかに実施され得る。また、含まれるのは、予防的処置であって、それは、処置される疾患もしくは状態の進行の速度を低下させること、その疾患もしくは状態の発症を遅延させること、又はその発症の重症度を低下させることに向けることができる。「処置」又は「予防」は、疾患もしくは状態、又はその関連症状の完全な根絶、治癒、又は防止を必ずしも示さない。
【０１００】
用語「野生型」は、集団において最も頻繁に観察され、このように、遺伝子の「正常」又は「野生型」形態で任意に設計される遺伝子又は遺伝子産物（例、ポリペプチド）を指す。
【０１０１】
本明細書中の各実施形態は、他に明示的に記述されない限り、すべての他の実施形態に準用されるべきである。
【０１０２】
抗ＩＬ－１１Ｒα抗体
特定の実施形態は、抗体、及びそれらの抗原結合断片を含み、それらは、インターロイキン－１１受容体サブユニットα（ＩＬ－１１Ｒα）に結合する。一部の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、ＩＬ－１１Ｒαの、そのリガンドであるインターロイキン１１（ＩＬ－１１）への結合を調節する（例、それに干渉する、拮抗する、阻害する）。特定の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、相補性決定領域V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列を含む重鎖可変領域（V_H）、ならびに相補性決定領域V_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列を含む軽鎖可変領域（V_L）により特徴付けられる、又はそれらを含む。例示的なV_H配列、V_HＣＤＲ１配列、V_HＣＤＲ２配列、V_HＣＤＲ３配列、V_L配列、V_LＣＤＲ１配列、V_LＣＤＲ２配列、及びV_LＣＤＲ３配列を、以下の表Ａ１及び表Ａ２中に提供する。

【表１－１】

表Ａ１：例示的なＣＤＲ配列		
説明	配列	配列番号
ｍＡｂ１		
V_HＣＤＲ１	ＷＹＳＭＴ	１
V_HＣＤＲ２	ＳＩＶＰＳＧＧＨＴＱＹＡＤＳＶＫＧ	２
V_HＣＤＲ３	ＧＰＤＷＧＳＦＤＬ	３
V_LＣＤＲ１	ＱＡＳＱＤＩＮＮＹＬＮ	４
V_LＣＤＲ２	ＤＡＳＮＬＱＴ	５
V_LＣＤＲ３	ＱＱＨＥＳＱＳＰＴ	６
ｍＡｂ２		
V_HＣＤＲ１	ＷＹＳＭＴ	７
V_HＣＤＲ２	ＳＩＶＰＳＧＧＨＴＱＹＡＤＳＶＫＧ	８
V_HＣＤＲ３	ＧＰＤＷＧＳＦＤＬ	９
V_LＣＤＲ１	ＱＡＳＱＤＩＮＮＹＬＮ	１０
V_LＣＤＲ２	ＤＡＳＮＬＱＴ	１１
V_LＣＤＲ３	ＱＱＨＥＦＱＳＰＴ	１２
ｍＡｂ３		
V_HＣＤＲ１	ＷＹＳＭＴ	１３
V_HＣＤＲ２	ＳＩＶＰＹＧＤＬＴＱＹＡＤＳＶＫＧ	１４
V_HＣＤＲ３	ＧＰＤＷＧＳＦＤＬ	１５
V_LＣＤＲ１	ＱＡＳＱＤＩＮＮＹＬＮ	１６
V_LＣＤＲ２	ＤＡＳＮＬＱＴ	１７
V_LＣＤＲ３	ＱＱＨＥＳＱＳＰＴ	１８
ｍＡｂ４		
V_HＣＤＲ１	ＷＹＳＭＴ	１９
V_HＣＤＲ２	ＳＩＶＰＹＧＤＬＴＱＹＡＤＳＶＫＧ	２０
V_HＣＤＲ３	ＧＰＤＷＧＳＦＤＬ	２１
V_LＣＤＲ１	ＱＡＳＱＤＩＮＮＹＬＮ	２２
V_LＣＤＲ２	ＤＡＳＮＬＱＴ	２３
V_LＣＤＲ３	ＱＱＨＥＦＱＳＰＴ	２４
ｍＡｂ５		
V_HＣＤＲ１	ＷＹＳＭＴ	２５
V_HＣＤＲ２	ＳＩＶＰＹＧＤＬＴＱＹＡＤＳＶＫＧ	２６
V_HＣＤＲ３	ＧＰＧＷＧＳＦＤＬ	２７
V_LＣＤＲ１	ＱＡＳＱＤＩＮＮＹＬＮ	２８
V_LＣＤＲ２	ＤＡＳＮＬＱＴ	２９
V_LＣＤＲ３	ＱＱＨＥＳＱＳＰＴ	３０
ｍＡｂ６		
V_HＣＤＲ１	ＷＹＳＭＴ	３１
V_HＣＤＲ２	ＳＩＶＰＹＧＤＬＴＱＹＡＤＳＶＫＧ	３２
V_HＣＤＲ３	ＧＰＧＷＧＳＦＤＬ	３３
V_LＣＤＲ１	ＱＡＳＱＤＩＮＮＹＬＮ	３４
V_LＣＤＲ２	ＤＡＳＮＬＱＴ	３５
V_LＣＤＲ３	ＱＱＨＥＦＱＳＰＴ	３６
ｍＡｂ７		
V_HＣＤＲ１	ＮＹＡＭＳ	３７
V_HＣＤＲ２	ＳＩＶＰＹＧＤＬＴＱＹＡＤＳＶＫＧ	３８

【表１－２】

V_HCDR３	GPGWGSFDL	３９
V_LCDR１	QASQDINNYLN	４０
V_LCDR２	DASNLQT	４１
V_LCDR３	QQHESQSPT	４２
mAb８		
V_HCDR１	SYAMS	４３
V_HCDR２	SIVPYGDLTQYADSVKG	４４
V_HCDR３	GPGWGSFDL	４５
V_LCDR１	QASQDINNYLN	４６
V_LCDR２	DASNLQT	４７
V_LCDR３	QQHESQSPT	４８
mAb９		
V_HCDR１	WYSMT	４９
V_HCDR２	GIVPYGDLTQYADSVKG	５０
V_HCDR３	GPGWGSFDL	５１
V_LCDR１	QASQDINNYLN	５２
V_LCDR２	DASNLQT	５３
V_LCDR３	QQHESQSPT	５４
mAb１０		
V_HCDR１	WYSMT	５５
V_HCDR２	SIVAYGDLTQYADSVKG	５６
V_HCDR３	GPGWGSFDL	５７
V_LCDR１	QASQDINNYLN	５８
V_LCDR２	DASNLQT	５９
V_LCDR３	QQHESQSPT	６０
mAb１１		
V_HCDR１	WYSMT	６１
V_HCDR２	SIVDYGDLTQYADSVKG	６２
V_HCDR３	GPGWGSFDL	６３
V_LCDR１	QASQDINNYLN	６４
V_LCDR２	DASNLQT	６５
V_LCDR３	QQHESQSPT	６６
mAb１２		
V_HCDR１	WYSMT	６７
V_HCDR２	SIVPYGDLTQYADSVKG	６８
V_HCDR３	GPGWYSFDL	６９
V_LCDR１	QASQDINNYLN	７０
V_LCDR２	DASNLQT	７１
V_LCDR３	QQHESQSPT	７２
mAb１３		
V_HCDR１	WYSMT	７３
V_HCDR２	SIVPYGDLTQYADSVKG	７４
V_HCDR３	PEDWGRFDL	７５
V_LCDR１	QASQDINNYLN	７６
V_LCDR２	DASNLQT	７７
V_LCDR３	QQHESQSPT	７８
mAb１４		
V_HCDR１	WYSMT	７９

【表１－３】

V_HＣＤＲ２	ＳＩＶＰＹＧＤＬＴＱＹＡＥＳＶＫＧ	８０
V_HＣＤＲ３	ＧＰＧＷＧＳＦＤＬ	８１
V_LＣＤＲ１	ＱＡＳＱＤＩＮＮＹＬＮ	８２
V_LＣＤＲ２	ＤＡＳＮＬＱＴ	８３
V_LＣＤＲ３	ＱＱＨＥＳＱＳＰＴ	８４
ｍＡｂ１５		
V_HＣＤＲ１	ＷＹＳＭＴ	８５
V_HＣＤＲ２	ＳＩＶＰＹＧＤＬＴＱＹＡＤＳＶＫＧ	８６
V_HＣＤＲ３	ＧＰＧＷＧＳＦＤＬ	８７
V_LＣＤＲ１	ＱＡＳＱＤＩＮＮＹＬＮ	８８
V_LＣＤＲ２	ＤＡＳＮＬＱＴ	８９
V_LＣＤＲ３	ＱＱＨＥＴＱＴＰＴ	９０
ｍＡｂ１６		
V_HＣＤＲ１	ＡＹＳＭＴ	９１
V_HＣＤＲ２	ＳＩＶＰＹＧＤＬＴＱＹＡＤＳＶＫＧ	９２
V_HＣＤＲ３	ＧＰＧＷＧＳＦＤＬ	９３
V_LＣＤＲ１	ＱＡＳＱＤＩＮＮＹＬＮ	９４
V_LＣＤＲ２	ＤＡＳＮＬＱＴ	９５
V_LＣＤＲ３	ＱＱＨＥＳＱＳＰＴ	９６
ｍＡｂ１７		
V_HＣＤＲ１	ＤＹＳＭＴ	９７
V_HＣＤＲ２	ＳＩＶＰＹＧＤＬＴＱＹＡＤＳＶＫＧ	９８
V_HＣＤＲ３	ＧＰＧＷＧＳＦＤＬ	９９
V_LＣＤＲ１	ＱＡＳＱＤＩＮＮＹＬＮ	１００
V_LＣＤＲ２	ＤＡＳＮＬＱＴ	１０１
V_LＣＤＲ３	ＱＱＨＥＳＱＳＰＴ	１０２
ｍＡｂ１８		
V_HＣＤＲ１	ＥＹＳＭＴ	１０３
V_HＣＤＲ２	ＳＩＶＰＹＧＤＬＴＱＹＡＤＳＶＫＧ	１０４
V_HＣＤＲ３	ＧＰＧＷＧＳＦＤＬ	１０５
V_LＣＤＲ１	ＱＡＳＱＤＩＮＮＹＬＮ	１０６
V_LＣＤＲ２	ＤＡＳＮＬＱＴ	１０７
V_LＣＤＲ３	ＱＱＨＥＳＱＳＰＴ	１０８
ｍＡｂ１９		
V_HＣＤＲ１	ＦＹＳＭＴ	１０９
V_HＣＤＲ２	ＳＩＶＰＹＧＤＬＴＱＹＡＤＳＶＫＧ	１１０
V_HＣＤＲ３	ＧＰＧＷＧＳＦＤＬ	１１１
V_LＣＤＲ１	ＱＡＳＱＤＩＮＮＹＬＮ	１１２
V_LＣＤＲ２	ＤＡＳＮＬＱＴ	１１３
V_LＣＤＲ３	ＱＱＨＥＳＱＳＰＴ	１１４
ｍＡｂ２０		
V_HＣＤＲ１	ＧＹＳＭＴ	１１５
V_HＣＤＲ２	ＳＩＶＰＹＧＤＬＴＱＹＡＤＳＶＫＧ	１１６
V_HＣＤＲ３	ＧＰＧＷＧＳＦＤＬ	１１７
V_LＣＤＲ１	ＱＡＳＱＤＩＮＮＹＬＮ	１１８
V_LＣＤＲ２	ＤＡＳＮＬＱＴ	１１９
V_LＣＤＲ３	ＱＱＨＥＳＱＳＰＴ	１２０
ｍＡｂ２１		

【表１－４】

V_HCDR1	HYSMT	121
V_HCDR2	SIVPYGDLTQYADSVKG	122
V_HCDR3	GPGWGSFDL	123
V_LCDR1	QASQDINNYLN	124
V_LCDR2	DASNLQT	125
V_LCDR3	QQHESQSPT	126
mAb22		
V_HCDR1	IYSMT	127
V_HCDR2	SIVPYGDLTQYADSVKG	128
V_HCDR3	GPGWGSFDL	129
V_LCDR1	QASQDINNYLN	130
V_LCDR2	DASNLQT	131
V_LCDR3	QQHESQSPT	132
mAb23		
V_HCDR1	KYSMT	133
V_HCDR2	SIVPYGDLTQYADSVKG	134
V_HCDR3	GPGWGSFDL	135
V_LCDR1	QASQDINNYLN	136
V_LCDR2	DASNLQT	137
V_LCDR3	QQHESQSPT	138
mAb24		
V_HCDR1	LYSMT	139
V_HCDR2	SIVPYGDLTQYADSVKG	140
V_HCDR3	GPGWGSFDL	141
V_LCDR1	QASQDINNYLN	142
V_LCDR2	DASNLQT	143
V_LCDR3	QQHESQSPT	144
mAb25		
V_HCDR1	MYSMT	145
V_HCDR2	SIVPYGDLTQYADSVKG	146
V_HCDR3	GPGWGSFDL	147
V_LCDR1	QASQDINNYLN	148
V_LCDR2	DASNLQT	149
V_LCDR3	QQHESQSPT	150
mAb26		
V_HCDR1	NYSMT	151
V_HCDR2	SIVPYGDLTQYADSVKG	152
V_HCDR3	GPGWGSFDL	153
V_LCDR1	QASQDINNYLN	154
V_LCDR2	DASNLQT	155
V_LCDR3	QQHESQSPT	156
mAb27		
V_HCDR1	PYSMT	157
V_HCDR2	SIVPYGDLTQYADSVKG	158
V_HCDR3	GPGWGSFDL	159
V_LCDR1	QASQDINNYLN	160
V_LCDR2	DASNLQT	161
V_LCDR3	QQHESQSPT	162

【表１－５】

mAb２８		
V_HCDR１	RYSMT	１６３
V_HCDR２	SIVPYGDLTQYADSVKG	１６４
V_HCDR３	GPGWGSFDL	１６５
V_LCDR１	QASQDINNYLN	１６６
V_LCDR２	DASNLQT	１６７
V_LCDR３	QQHESQSPT	１６８
mAb２９		
V_HCDR１	SYSMT	１６９
V_HCDR２	SIVPYGDLTQYADSVKG	１７０
V_HCDR３	GPGWGSFDL	１７１
V_LCDR１	QASQDINNYLN	１７２
V_LCDR２	DASNLQT	１７３
V_LCDR３	QQHESQSPT	１７４
mAb３０		
V_HCDR１	TYSMT	１７５
V_HCDR２	SIVPYGDLTQYADSVKG	１７６
V_HCDR３	GPGWGSFDL	１７７
V_LCDR１	QASQDINNYLN	１７８
V_LCDR２	DASNLQT	１７９
V_LCDR３	QQHESQSPT	１８０
mAb３１		
V_HCDR１	VYSMT	１８１
V_HCDR２	SIVPYGDLTQYADSVKG	１８２
V_HCDR３	GPGWGSFDL	１８３
V_LCDR１	QASQDINNYLN	１８４
V_LCDR２	DASNLQT	１８５
V_LCDR３	QQHESQSPT	１８６
mAb３２		
V_HCDR１	YYSMT	１８７
V_HCDR２	SIVPYGDLTQYADSVKG	１８８
V_HCDR３	GPGWGSFDL	１８９
V_LCDR１	QASQDINNYL	１９０
V_LCDR２	DASNLQT	１９１
V_LCDR３	QQHESQSPT	１９２

【０１０３】

このように、特定の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、表Ａ１から選択される相補性決定領域V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列を含むV_H配列、ならびにＩＬ－１１Ｒαに結合するそのバリアント；及び表Ａ１から選択される相補性決定領域V_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列を含むV_L配列、ならびにＩＬ－１１Ｒαに結合するそのバリアント。

【０１０４】

特定の実施形態では、ＣＤＲ配列は、以下の通りである：

V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号１～３を含み、ならびにV_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号４～６を含み；

V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号７～９を

含み、ならびにV_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号１０～１２を含み；
V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号１３～１５を含み、ならびにV_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号１６～１８を含み；
V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号１９～２１を含み、ならびにV_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号２２～２４を含み；
V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号２５～２７を含み、ならびにV_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号２８～３０を含み；
V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号３１～３３を含み、ならびにV_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号３４～３６を含み；
V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号３７～３９を含み、ならびにV_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号４０～４２を含み；
V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号４３～４５を含み、ならびにV_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号４６～４８を含み；
V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号４９～５１を含み、ならびにV_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号５２～５４を含み；
V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号５５～５７を含み、ならびにV_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号５８～６０を含み；
V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号６１～６３を含み、ならびにV_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号６４～６６を含み；
V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号６７～６９を含み、ならびにV_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号７０～７２を含み；
V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号７３～７５を含み、ならびにV_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号７６～７８を含み；
V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号７９～８１を含み、ならびにV_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号８２～８４を含み；
V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号８５～８７を含み、ならびにV_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号８８～９０を含み；
V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号９１～９３を含み、ならびにV_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号９４～９６を含み；
V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号９７～９９を含み、ならびにV_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号１００～１０２を含み；
V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、及びV_HＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号１０３～１０５を含み、ならびにV_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、及びV_LＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号１０６～１０８を含み；

ＶＨＣＤＲ１、ＶＨＣＤＲ２、及びＶＨＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号１０９～１１１を含み、ならびにＶＬＣＤＲ１、ＶＬＣＤＲ２、及びＶＬＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号１１２～１１４を含み；
ＶＨＣＤＲ１、ＶＨＣＤＲ２、及びＶＨＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号１１５～１１７を含み、ならびにＶＬＣＤＲ１、ＶＬＣＤＲ２、及びＶＬＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号１１８～１２０を含み；
ＶＨＣＤＲ１、ＶＨＣＤＲ２、及びＶＨＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号１２１～１２３を含み、ならびにＶＬＣＤＲ１、ＶＬＣＤＲ２、及びＶＬＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号１２４～１２６を含み；
ＶＨＣＤＲ１、ＶＨＣＤＲ２、及びＶＨＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号１２７～１２９を含み、ならびにＶＬＣＤＲ１、ＶＬＣＤＲ２、及びＶＬＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号１３０～１３２を含み；
ＶＨＣＤＲ１、ＶＨＣＤＲ２、及びＶＨＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号１３３～１３５を含み、ならびにＶＬＣＤＲ１、ＶＬＣＤＲ２、及びＶＬＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号１３６～１３８を含み；
ＶＨＣＤＲ１、ＶＨＣＤＲ２、及びＶＨＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号１３９～１４１を含み、ならびにＶＬＣＤＲ１、ＶＬＣＤＲ２、及びＶＬＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号１４２～１４４を含み；
ＶＨＣＤＲ１、ＶＨＣＤＲ２、及びＶＨＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号１４５～１４７を含み、ならびにＶＬＣＤＲ１、ＶＬＣＤＲ２、及びＶＬＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号１４８～１５０を含み；
ＶＨＣＤＲ１、ＶＨＣＤＲ２、及びＶＨＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号１５１～１５３を含み、ならびにＶＬＣＤＲ１、ＶＬＣＤＲ２、及びＶＬＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号１５４～１５６を含み；
ＶＨＣＤＲ１、ＶＨＣＤＲ２、及びＶＨＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号１５７～１５９を含み、ならびにＶＬＣＤＲ１、ＶＬＣＤＲ２、及びＶＬＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号１６０～１６２を含み；
ＶＨＣＤＲ１、ＶＨＣＤＲ２、及びＶＨＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号１６３～１６５を含み、ならびにＶＬＣＤＲ１、ＶＬＣＤＲ２、及びＶＬＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号１６６～１６８を含み；
ＶＨＣＤＲ１、ＶＨＣＤＲ２、及びＶＨＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号１６９～１７１を含み、ならびにＶＬＣＤＲ１、ＶＬＣＤＲ２、及びＶＬＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号１７２～１７４を含み；
ＶＨＣＤＲ１、ＶＨＣＤＲ２、及びＶＨＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号１７５～１７７を含み、ならびにＶＬＣＤＲ１、ＶＬＣＤＲ２、及びＶＬＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号１７８～１８０を含み；
ＶＨＣＤＲ１、ＶＨＣＤＲ２、及びＶＨＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号１８１～１８３を含み、ならびにＶＬＣＤＲ１、ＶＬＣＤＲ２、及びＶＬＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号１８４～１８６を含み；又は
ＶＨＣＤＲ１、ＶＨＣＤＲ２、及びＶＨＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号１８７～１８９を含み、ならびにＶＬＣＤＲ１、ＶＬＣＤＲ２、及びＶＬＣＤＲ３配列は、それぞれ、配列番号１９０～１９２を含む。

【０１０５】

また、含まれるのは、前述のＣＤＲのマイナーバリアントである。例示的なバリアントは、ＩＬ－１１Ｒαに結合し、個々のＣＤＲの任意の一つ又は複数、例えば、本明細書中に記載されるＶＨＣＤＲ１、ＶＨＣＤＲ２、ＶＨＣＤＲ３、ＶＬＣＤＲ１、ＶＬＣＤＲ２、及び／又はＶＬＣＤＲ３配列の任意の一つ又は複数における１、２、又は３つの総変化を有する。例示的な「変化」は、アミノ酸置換、付加、及び欠失を含む。

【０１０６】

例示的なＶＨ及びＶＬ配列を以下の表Ａ２中に提供する。

【表２－１】

表Ａ２：例示的なポリペプチド配列		
説明	配列	配列番号
ｍＡｂ１		
重鎖可変領域（V_H）	ＥＶＱＬＬＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳＷＹＳＭＴＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＳＳＩＶＰＳＧＧＨＴＱＹＡＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＫＧＰＤＷＧＳＦＤＬＷＧＲＧＴＬＶＴＶＳＳ	１９３
軽鎖可変領域（V_L）	ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＱＡＳＱＤＩＮＮＹＬＮＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＤＡＳＮＬＱＴＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＦＴＩＳＳＬＱＰＥＤＩＡＴＹＹＣＱＱＨＥＳＱＳＰＴＦＧＰＧＴＫＶＤＩＫ	１９４
ｍＡｂ２		
重鎖可変領域（V_H）	ＥＶＱＬＬＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳＷＹＳＭＴＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＳＳＩＶＰＳＧＧＨＴＱＹＡＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＫＧＰＤＷＧＳＦＤＬＷＧＲＧＴＬＶＴＶＳＳ	１９５
軽鎖可変領域（V_L）	ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＱＡＳＱＤＩＮＮＹＬＮＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＤＡＳＮＬＱＴＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＦＴＩＳＳＬＱＰＥＤＩＡＴＹＹＣＱＱＨＥＦＱＳＰＴＦＧＰＧＴＫＶＤＩＫ	１９６
ｍＡｂ３		
重鎖可変領域（V_H）	ＥＶＱＬＬＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳＷＹＳＭＴＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＳＳＩＶＰＹＧＤＬＴＱＹＡＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＫＧＰＤＷＧＳＦＤＬＷＧＲＧＴＬＶＴＶＳＳ	１９７
軽鎖可変領域（V_L）	ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＱＡＳＱＤＩＮＮＹＬＮＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＤＡＳＮＬＱＴＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＦＴＩＳＳＬＱＰＥＤＩＡＴＹＹＣＱＱＨＥＳＱＳＰＴＦＧＰＧＴＫＶＤＩＫ	１９８
ｍＡｂ４		
重鎖可変領域（V_H）	ＥＶＱＬＬＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳＷＹＳＭＴＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＳＳＩＶＰＹＧＤＬＴＱＹＡＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＫＧＰＤＷＧＳＦＤＬＷＧＲＧＴＬＶＴＶＳＳ	１９９
軽鎖可変領域（V_L）	ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＱＡＳＱＤＩＮＮＹＬＮＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＤＡＳＮＬＱＴＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＦＴＩＳＳＬＱＰＥＤＩＡＴＹＹＣＱＱＨＥＦＱＳＰＴＦＧＰＧＴＫＶＤＩＫ	２００
ｍＡｂ５		
重鎖可変領域	ＥＶＱＬＬＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧ	２０１

【表２－２】

（V_H）	FTFSWYSMTWVRQAPGKGLEWVSSIV PYGDLTQYADSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGPGWGS FDLWGRGTLVTVSS	
軽鎖可変領域 （V_L）	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQAS QDINNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDAS NLQTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSL QPEDIATYYCQQHESQSPTFGPGTKV DIK	２０２
mAb６		
重鎖可変領域 （V_H）	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSWYSMTWVRQAPGKGLEWVSSIV PYGDLTQYADSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGPGWGS FDLWGRGTLVTVSS	２０３
軽鎖可変領域 （V_L）	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQAS QDINNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDAS NLQTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSL QPEDIATYYCQQHEFQSPTFGPGTKV DIK	２０４
mAb７		
重鎖可変領域 （V_H）	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSNYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIV PYGDLTQYADSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGPGWGS FDLWGRGTLVTVSS	２０５
軽鎖可変領域 （V_L）	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQAS QDINNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDAS NLQTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSL QPEDIATYYCQQHESQSPTFGPGTKV DIK	２０６
mAb８		
重鎖可変領域 （V_H）	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIV PYGDLTQYADSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGPGWGS FDLWGRGTLVTVSS	２０７
軽鎖可変領域 （V_L）	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQAS QDINNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDAS NLQTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSL QPEDIATYYCQQHESQSPTFGPGTKV DIK	２０８
mAb９		
重鎖可変領域 （V_H）	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSWYSMTWVRQAPGKGLEWVSGIV PYGDLTQYADSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGPGWGS FDLWGRGTLVTVSS	２０９
軽鎖可変領域	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQAS	２１０

【表２－３】

（V_L）	QDINNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDAS NLQTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSL QPEDIATYYCQQHESQSPTFGPGTKV DIK	
mAb10		
重鎖可変領域 （V_H）	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSWYSMTWVRQAPGKGLEWVSSIV AYGDLTQYADSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGPGWGS FDLWGRGTLVTVSS	211
軽鎖可変領域 （V_L）	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQAS QDINNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDAS NLQTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSL QPEDIATYYCQQHESQSPTFGPGTKV DIK	212
mAb11		
重鎖可変領域 （V_H）	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSWYSMTWVRQAPGKGLEWVSSIV DYGDLTQYADSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGPGWGS FDLWGRGTLVTVSS	213
軽鎖可変領域 （V_L）	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQAS QDINNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDAS NLQTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSL QPEDIATYYCQQHESQSPTFGPGTKV DIK	214
mAb12		
重鎖可変領域 （V_H）	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSWYSMTWVRQAPGKGLEWVSSIV PYGDLTQYADSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGPGWYS FDLWGRGTLVTVSS	215
軽鎖可変領域 （V_L）	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQAS QDINNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDAS NLQTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSL QPEDIATYYCQQHESQSPTFGPGTKV DIK	216
mAb13		
重鎖可変領域 （V_H）	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSWYSMTWVRQAPGKGLEWVSSIV PYGDLTQYADSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPEDWGR FDLWGRGTLVTVSS	217
軽鎖可変領域 （V_L）	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQAS QDINNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDAS NLQTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSL QPEDIATYYCQQHESQSPTFGPGTKV DIK	218
mAb14		

【表２－４】

重鎖可変領域（V_H）	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSWYSMTWVRQAPGKGLEWVSSIV PYGDLTQYAESVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGPGWGS FDLWGRGTLVTVSS	２１９
軽鎖可変領域（V_L）	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQAS QDINNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDAS NLQTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSL QPEDIATYYCQQHESQSPTFGPGTKV DIK	２２０
mAb１５		
重鎖可変領域（V_H）	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSWYSMTWVRQAPGKGLEWVSSIV PYGDLTQYADSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGPGWGS FDLWGRGTLVTVSS	２２１
軽鎖可変領域（V_L）	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQAS QDINNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDAS NLQTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSL QPEDIATYYCQQHETQTPTFGPGTKV DIK	２２２
mAb１６		
重鎖可変領域（V_H）	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSAYSMTWVRQAPGKGLEWVSSIV PYGDLTQYADSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGPGWGS FDLWGRGTLVTVSS	２２３
軽鎖可変領域（V_L）	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQAS QDINNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDAS NLQTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSL QPEDIATYYCQQHESQSPTFGPGTKV DIK	２２４
mAb１７		
重鎖可変領域（V_H）	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSDYSMTWVRQAPGKGLEWVSSIV PYGDLTQYADSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGPGWGS FDLWGRGTLVTVSS	２２５
軽鎖可変領域（V_L）	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQAS QDINNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDAS NLQTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSL QPEDIATYYCQQHESQSPTFGPGTKV DIK	２２６
mAb１８		
重鎖可変領域（V_H）	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSEYSMTWVRQAPGKGLEWVSSIV PYGDLTQYADSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGPGWGS FDLWGRGTLVTVSS	２２７

【表２－５】

軽鎖可変領域（V_L）	ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＱＡＳＱＤＩＮＮＹＬＮＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＤＡＳＮＬＱＴＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＦＴＩＳＳＬＱＰＥＤＩＡＴＹＹＣＱＱＨＥＳＱＳＰＴＦＧＰＧＴＫＶＤＩＫ	２２８
ｍＡｂ１９		
重鎖可変領域（V_H）	ＥＶＱＬＬＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳＦＹＳＭＴＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＳＳＩＶＰＹＧＤＬＴＱＹＡＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＫＧＰＧＷＧＳＦＤＬＷＧＲＧＴＬＶＴＶＳＳ	２２９
軽鎖可変領域（V_L）	ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＱＡＳＱＤＩＮＮＹＬＮＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＤＡＳＮＬＱＴＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＦＴＩＳＳＬＱＰＥＤＩＡＴＹＹＣＱＱＨＥＳＱＳＰＴＦＧＰＧＴＫＶＤＩＫ	２３０
ｍＡｂ２０		
重鎖可変領域（V_H）	ＥＶＱＬＬＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳＧＹＳＭＴＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＳＳＩＶＰＹＧＤＬＴＱＹＡＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＫＧＰＧＷＧＳＦＤＬＷＧＲＧＴＬＶＴＶＳＳ	２３１
軽鎖可変領域（V_L）	ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＱＡＳＱＤＩＮＮＹＬＮＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＤＡＳＮＬＱＴＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＦＴＩＳＳＬＱＰＥＤＩＡＴＹＹＣＱＱＨＥＳＱＳＰＴＦＧＰＧＴＫＶＤＩＫ	２３２
ｍＡｂ２１		
重鎖可変領域（V_H）	ＥＶＱＬＬＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳＨＹＳＭＴＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＳＳＩＶＰＹＧＤＬＴＱＹＡＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＫＧＰＧＷＧＳＦＤＬＷＧＲＧＴＬＶＴＶＳＳ	２３３
軽鎖可変領域（V_L）	ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＱＡＳＱＤＩＮＮＹＬＮＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＤＡＳＮＬＱＴＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＦＴＩＳＳＬＱＰＥＤＩＡＴＹＹＣＱＱＨＥＳＱＳＰＴＦＧＰＧＴＫＶＤＩＫ	２３４
ｍＡｂ２２		
重鎖可変領域（V_H）	ＥＶＱＬＬＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳＩＹＳＭＴＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＳＳＩＶＰＹＧＤＬＴＱＹＡＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＫＧＰＧＷＧＳＦＤＬＷＧＲＧＴＬＶＴＶＳＳ	２３５
軽鎖可変領域（V_L）	ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＱＡＳＱＤＩＮＮＹＬＮＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＤＡＳＮＬＱＴＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＦＴＩＳＳＬＱＰＥＤＩＡＴＹＹＣＱＱＨＥＳＱＳＰＴＦＧＰＧＴＫＶＤＩＫ	２３６

【表２－６】

mAb２３		
重鎖可変領域（V_H）	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSKYSMTWVRQAPGKGLEWVSSIV PYGDLTQYADSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGPGWGS FDLWGRGTLVTVSS	２３７
軽鎖可変領域（V_L）	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQAS QDINNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDAS NLQTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSL QPEDIATYYCQQHESQSPTFGPGTKV DIK	２３８
mAb２４		
重鎖可変領域（V_H）	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSLYSMTWVRQAPGKGLEWVSSIV PYGDLTQYADSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGPGWGS FDLWGRGTLVTVSS	２３９
軽鎖可変領域（V_L）	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQAS QDINNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDAS NLQTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSL QPEDIATYYCQQHESQSPTFGPGTKV DIK	２４０
mAb２５		
重鎖可変領域（V_H）	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSMYSMTWVRQAPGKGLEWVSSIV PYGDLTQYADSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGPGWGS FDLWGRGTLVTVSS	２４１
軽鎖可変領域（V_L）	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQAS QDINNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDAS NLQTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSL QPEDIATYYCQQHESQSPTFGPGTKV DIK	２４２
mAb２６		
重鎖可変領域（V_H）	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSNYSMTWVRQAPGKGLEWVSSIV PYGDLTQYADSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGPGWGS FDLWGRGTLVTVSS	２４３
軽鎖可変領域（V_L）	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQAS QDINNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDAS NLQTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSL QPEDIATYYCQQHESQSPTFGPGTKV DIK	２４４
mAb２７		
重鎖可変領域（V_H）	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSPYSMTWVRQAPGKGLEWVSSIV PYGDLTQYADSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGPGWGS	２４５

【表２－７】

	ＦＤＬＷＧＲＧＴＬＶＴＶＳＳ	
軽鎖可変領域（V_L）	ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＱＡＳ ＱＤＩＮＮＹＬＮＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＤＡＳ ＮＬＱＴＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＦＴＩＳＳＬ ＱＰＥＤＩＡＴＹＹＣＱＱＨＥＳＱＳＰＴＦＧＰＧＴＫＶ ＤＩＫ	２４６
ｍＡｂ２８		
重鎖可変領域（V_H）	ＥＶＱＬＬＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧ ＦＴＦＳＲＹＳＭＴＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＳＳＩＶ ＰＹＧＤＬＴＱＹＡＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴ ＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＫＧＰＧＷＧＳ ＦＤＬＷＧＲＧＴＬＶＴＶＳＳ	２４７
軽鎖可変領域（V_L）	ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＱＡＳ ＱＤＩＮＮＹＬＮＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＤＡＳ ＮＬＱＴＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＦＴＩＳＳＬ ＱＰＥＤＩＡＴＹＹＣＱＱＨＥＳＱＳＰＴＦＧＰＧＴＫＶ ＤＩＫ	２４８
ｍＡｂ２９		
重鎖可変領域（V_H）	ＥＶＱＬＬＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧ ＦＴＦＳＳＹＳＭＴＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＳＳＩＶ ＰＹＧＤＬＴＱＹＡＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴ ＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＫＧＰＧＷＧＳ ＦＤＬＷＧＲＧＴＬＶＴＶＳＳ	２４９
軽鎖可変領域（V_L）	ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＱＡＳ ＱＤＩＮＮＹＬＮＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＤＡＳ ＮＬＱＴＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＦＴＩＳＳＬ ＱＰＥＤＩＡＴＹＹＣＱＱＨＥＳＱＳＰＴＦＧＰＧＴＫＶ ＤＩＫ	２５０
ｍＡｂ３０		
重鎖可変領域（V_H）	ＥＶＱＬＬＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧ ＦＴＦＳＴＹＳＭＴＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＳＳＩＶ ＰＹＧＤＬＴＱＹＡＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴ ＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＫＧＰＧＷＧＳ ＦＤＬＷＧＲＧＴＬＶＴＶＳＳ	２５１
軽鎖可変領域（V_L）	ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＱＡＳ ＱＤＩＮＮＹＬＮＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＤＡＳ ＮＬＱＴＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＦＴＩＳＳＬ ＱＰＥＤＩＡＴＹＹＣＱＱＨＥＳＱＳＰＴＦＧＰＧＴＫＶ ＤＩＫ	２５２
ｍＡｂ３１		
重鎖可変領域（V_H）	ＥＶＱＬＬＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧ ＦＴＦＳＶＹＳＭＴＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＳＳＩＶ ＰＹＧＤＬＴＱＹＡＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴ ＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＫＧＰＧＷＧＳ ＦＤＬＷＧＲＧＴＬＶＴＶＳＳ	２５３
軽鎖可変領域（V_L）	ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＱＡＳ ＱＤＩＮＮＹＬＮＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＤＡＳ ＮＬＱＴＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＦＴＩＳＳＬ ＱＰＥＤＩＡＴＹＹＣＱＱＨＥＳＱＳＰＴＦＧＰＧＴＫＶ	２５４

【表２－８】

	ＤＩＫ	
ｍＡｂ３２		
重鎖可変領域（V_H）	ＥＶＱＬＬＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧ ＦＴＦＳＹＹＳＭＴＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＳＳＩＶ ＰＹＧＤＬＴＱＹＡＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴ ＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＫＧＰＧＷＧＳ ＦＤＬＷＧＲＧＴＬＶＴＶＳＳ	２５５
軽鎖可変領域（V_L）	ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＱＡＳ ＱＤＩＮＮＹＬＮＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＤＡＳ ＮＬＱＴＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＦＴＩＳＳＬ ＱＰＥＤＩＡＴＹＹＣＱＱＨＥＳＱＳＰＴＦＧＰＧＴＫＶ ＤＩＫ	２５６

【０１０７】

このように、特定の実施形態では、抗体、又はその抗原結合断片は、ＩＬ－１１Ｒαに結合し、表Ａ２から選択されるV_H配列及び対応するV_L配列を含む。特定の実施形態では、V_Hは、表Ａ２から選択される配列と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、例えば、それにおいて、V_Hは、一つ又は複数のフレームワーク領域中に１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０の変化を有する。一部の実施形態では、V_Lは、表Ａ２から選択される配列と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、例えば、それにおいて、V_Lは、一つ又は複数のフレームワーク領域中に１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０の変化を有する。

【０１０８】

一部の実施形態では、抗体又は抗原結合断片のV_H及びV_Lは、以下の通りである：

V_Hは、配列番号１９３と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及びV_Lは、配列番号１９４と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；

V_Hは、配列番号１９５と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及びV_Lは、配列番号１９６と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；

V_Hは、配列番号１９７と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及びV_Lは、配列番号１９８と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；

V_Hは、配列番号１９９と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及びV_Lは、配列番号２００と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；

V_Hは、配列番号２０１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及びV_Lは、配列番号２０２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；

V_Hは、配列番号２０３と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及びV_Lは、配列番号２０４と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；

V_Hは、配列番号２０５と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及びV_Lは、配列番号２０６と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；

V_Hは、配列番号２０７と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及びV_Lは、配列番号２０８と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；

ＶＨは、配列番号２０９と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及びＶＬは、配列番号２１０と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；
ＶＨは、配列番号２１１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及びＶＬは、配列番号２１２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；
ＶＨは、配列番号２１３と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及びＶＬは、配列番号２１４と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；
ＶＨは、配列番号２１５と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及びＶＬは、配列番号２１６と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；
ＶＨは、配列番号２１７と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及びＶＬは、配列番号２１８と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；
ＶＨは、配列番号２１９と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及びＶＬは、配列番号２２０と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；
ＶＨは、配列番号２２１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及びＶＬは、配列番号２２２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；
ＶＨは、配列番号２２３と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及びＶＬは、配列番号２２４と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；
ＶＨは、配列番号２２５と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及びＶＬは、配列番号２２６と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；
ＶＨは、配列番号２２７と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及びＶＬは、配列番号２２８と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；
ＶＨは、配列番号２２９と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及びＶＬは、配列番号２３０と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；
ＶＨは、配列番号２３１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及びＶＬは、配列番号２３２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；
ＶＨは、配列番号２３３と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及びＶＬは、配列番号２３４と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；
ＶＨは、配列番号２３５と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及びＶＬは、配列番号２３６と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；
ＶＨは、配列番号２３７と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及びＶＬは、配列番号２３８と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；
ＶＨは、配列番号２３９と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及びＶＬは、配列番号２４０と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；
ＶＨは、配列番号２４１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及びＶＬは、配列番号２４２と少なくとも８０、８５、９

０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；
　V_Hは、配列番号２４３と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及びV_Lは、配列番号２４４と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；
　V_Hは、配列番号２４５と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及びV_Lは、配列番号２４６と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；
　V_Hは、配列番号２４７と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及びV_Lは、配列番号２４８と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；
　V_Hは、配列番号２４９と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及びV_Lは、配列番号２５０と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；
　V_Hは、配列番号２５１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及びV_Lは、配列番号２５２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；
　V_Hは、配列番号２５３と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及びV_Lは、配列番号２５４と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み；あるいは
　V_Hは、配列番号２５５と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及びV_Lは、配列番号２５６と少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含む。

【０１０９】
　また、含まれるのは、ＩＬ－Ｒαに結合するそのバリアント、例えば、前述のV_H及び／又はV_L配列の任意の一つ又は複数の一つ又は複数のフレームワーク領域中に１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０の変化を有するバリアントである。例示的な「変化」は、アミノ酸置換、付加、及び欠失を含む。

【０１１０】
　上述のように、本明細書中に記載される抗体又はその抗原結合断片は、ＩＬ－１１Ｒα、例えば、膜結合ＩＬ－１１Ｒαに結合する。特定の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、ヒトＩＬ－１１Ｒα、又はその領域もしくは断片に結合する。ヒトＩＬ－１１Ｒαのアミノ酸配列を以下の表Ｂ１中に提供する。

【表３】

表Ｂ１．例示的なＩＬ－１１Ｒα配列

名称	配列	配列番号
ヒトＩＬ－１１Ｒα膜前駆体	ＭＳＳＳＣＳＧＬＳＲＶＬＶＡＶＡＴＡＬＶＳＡＳＳＰＣＰＱＡＷＧＰＰＧＶＱＹＧＱＰＧＲＳＶＫＬＣＣＰＧＶＴＡＧＤＰＶＳＷＦＲＤＧＥＰＫＬＬＱＧＰＤＳＧＬＧＨＥＬＶＬＡＱＡＤＳＴＤＥＧＴＹＩＣＱＴＬＤＧＡＬＧＧＴＶＴＬＱＬＧＹＰＰＡＲＰＶＶＳＣＱＡＡＤＹＥＮＦＳＣＴＷＳＰＳＱＩＳＧＬＰＴＲＹＬＴＳＹＲＫＫＴＶＬＧＡＤＳＱＲＲＳＰＳＴＧＰＷＰＣＰＱＤＰＬＧＡＡＲＣＶＶＨＧＡＥＦＷＳＱＹＲＩＮＶＴＥＶＮＰＬＧＡＳＴＲＬＬＤＶＳＬＱＳＩＬＲＰＤＰＰＱＧＬＲＶＥＳＶＰＧＹＰＲＲＬＲＡＳＷＴＹＰＡＳＷＰＣＱＰＨＦＬＬＫＦＲＬＱＹＲＰＡＱＨＰＡＷＳＴＶＥＰＡＧＬＥＥＶＩＴＤＡＶＡＧＬＰＨＡＶＲＶＳＡＲＤＦＬＤＡＧＴＷＳＴＷＳＰＥＡＷＧＴＰＳＴＧＴＩＰＫＥＩＰＡＷＧＱＬＨＴＱＰＥＶＥＰＱＶＤＳＰＡＰＰＲＰＳＬＱＰＨＰＲＬＬＤＨＲＤＳＶＥＱＶＡＶＬＡＳＬＧＩＬＳＦＬＧＬＶＡＧＡＬＡＬＧＬＷＬＲＬＲＲＧＧＫＤＧＳＰＫＰＧＦＬＡＳＶＩＰＶＤＲＲＰＧＡＰＮＬ	２５７

【０１１１】

このように、特定の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、表Ｂ１中のＩＬ－１１Ｒα配列、例えば、ヒトＩＬ－１１Ｒα配列に結合する。特定の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、例えば、配列番号２５７のおよそ残基１１２～２１９で構成されるヒトＩＬ－１１Ｒα中のフィブロネクチンＩＩＩ型ドメインに結合する。

【０１１２】

一部の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片が、約１ｐＭ～約１０ｐＭ～約５００ｐＭ、又は約、少なくとも約、又は約１未満、５、１０、２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１１０、１２０、１３０、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、３００、４００、又は５００ｐＭの結合親和性を伴って、あるいは、場合により、約１ｐＭ～約５００ｐＭ、約１ｐＭ～約４００ｐＭ、約１ｐＭ～約３００ｐＭ、約１ｐＭ～約２００ｐＭ、約１ｐＭ～約１００ｐＭ、約１ｐＭ～約５０ｐＭ、約１ｐＭ～約４０ｐＭ、約１ｐＭ～約３０ｐＭ、約１ｐＭ～約２０ｐＭ、約１ｐＭ～約１０ｐＭ、約１ｐＭ～約５ｐＭ、約５ｐＭ～約５００ｐＭ、約５ｐＭ～約４００ｐＭ、約５ｐＭ～約３００ｐＭ、約５ｐＭ～約２００ｐＭ、約５ｐＭ～約１００ｐＭ、約５ｐＭ～約５０ｐＭ、約５ｐＭ～約４０ｐＭ、約５ｐＭ～約３０ｐＭ、約５ｐＭ～約２０ｐＭ、約５ｐＭ～約１０ｐＭ、約１０ｐＭ～約５００ｐＭ、約１０ｐＭ～約４００ｐＭ、約１０ｐＭ～約３００ｐＭ、約１０ｐＭ～約２００ｐＭ、約１０ｐＭ～約１００ｐＭ、約１０ｐＭ～約５０ｐＭ、約１０ｐＭ～約４０ｐＭ、約１０ｐＭ～約３０ｐＭ、約１０ｐＭ～約２０ｐＭ、又は約２０ｐＭ～約５００ｐＭ、約２０ｐＭ～約４００ｐＭ、約２０ｐＭ～約３００ｐＭ、約２０ｐＭ～約２００ｐＭ、約２０ｐＭ～約１００ｐＭ、約２０ｐＭ～約５０ｐＭ、約２０ｐＭ～約４０ｐＭ、約２０ｐＭ～約３０ｐＭ、又は約３０ｐＭ～約５００ｐＭ、約３０ｐＭ～約４００ｐＭ、約３０ｐＭ～約３００ｐＭ、約３０ｐＭ～約２００ｐＭ、約３０ｐＭ～約１００ｐＭ、約３０ｐＭ～約５０ｐＭ、又は約３０ｐＭ～約４０ｐＭの範囲の親和性を伴って、ヒトＩＬ－１１Ｒαに結合する。特定の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、ＴＳ７抗体及び８Ｅ２抗体のものに比べて、ヒトＩＬ－１１Ｒαについての増加した結合親和性を有する（例えば、米国特許第９，７９６，７８２号；第９，３４０，６１８号を参照のこと）。

【０１１３】

一部の実施形態では、抗体、又はその抗原結合断片は、ＩＬ－１１Ｒαアンタゴニスト

である。一部の例では、抗体、又はその抗原結合断片は、ＩＬ－１１Ｒαとそのリガンド
ＩＬ－１１の間での結合及び／又はシグナル伝達活性に拮抗する。一部の実施形態では、
抗体、又はその抗原結合断片は、例えば、細胞ベースのアッセイにおいて、ＩＬ－１１Ｒ
αとＩＬ－１１の間での結合及び／又はシグナル伝達活性に拮抗する又はそれを約、また
は少なくとも約１０～１０００％（例、約２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、
５５、６０、６５、７０、７５、８０、９０、１００、２００、３００、４００、５００
、６００、７００、８００、９００、１０００％以上）低下させる。一部の実施形態では
、抗ＩＬ－１１Ｒα抗体又はその抗原結合断片は、ＩＬ－１１媒介性ＳＴＡＴ３リン酸化
を低下させる。例示的なアッセイでは、ＩＬ－１１Ｒα及びｇｐ１３０を発現する細胞は
、ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質の存在又は非存在において、ＩＬ－１１の存在において
培養される。ＳＴＡＴ３リン酸化のレベルを次に、リン酸化ＳＴＡＴ３について特異的な
抗体を使用して、ウェスタンブロッティング又はＦＡＣＳにより評価する。ＦＡＣＳを使
用する例示的なアッセイが、Ｄａｍｓ－Ｋｏｚｌｏｗｓｋａ ｅｔ ａｌ．，ＢＭＣ Ｂ
ｉｏｔｅｃｈｎｏｌ，１２：８，２０１２において記載されている。特定の実施形態では
、抗体又はその抗原結合断片は、ＴＳ７抗体及び８Ｅ２抗体のものに比べて、ＩＬ－１１
シグナル伝達アンタゴニストとして増加した効力を有する（例えば、米国特許第９，７９
６，７８２号；第９，３４０，６１８号を参照のこと）。特定の実施形態では、抗体又は
その抗原結合断片は、ＩＬ－１１シグナル伝達に関して検出可能なアゴニスト活性を有さ
ない。

【０１１４】

一部の実施形態では、抗体、又はその抗原結合断片は、例えば、ｇｐ１３０を伴うＩＬ
－１１Ｒα二量体化又は複合体形成を阻害する、又はそうでなければ低下させる。特定の
実施形態では、抗体、又はその抗原結合断片は、例えば、細胞ベースのアッセイにおいて
、ＩＬ－１１Ｒα二量体化又は複合体形成を、約又は少なくとも約１０～１０００％（例
、約２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０
、９０、１００、２００、３００、４００、５００、６００、７００、８００、９００、
１０００％以上）だけ阻害する、又はそうでなければ低下させる。

【０１１５】

一部の実施形態では、抗ＩＬ－１１Ｒα抗体又はその抗原結合断片は、ＩＬ－１１の存
在において培養される、ＩＬ－１１Ｒα及びｇｐ１３０を発現する細胞（例、ＢａＦ３細
胞、Ｂ９細胞、Ｔ１０細胞）（例、両方のタンパク質を自然に発現する又は発現するよう
に改変された細胞）の増殖を低下させる。細胞増殖を評価するための方法は、当技術分野
において公知であり、例えば、ＭＴＴ低下及び／又はチミジン組み入れを含む。Ｂ９細胞
又はＴ１０細胞を用いたアッセイが記載されている（Ｄａｍｓ－Ｋｏｚｌｏｗｓｋａ ｅ
ｔ ａｌ．，ＢＭＣ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ，１２： ８，２０１２；及びＹｏｋｏｔｅ
ｅｔ ａｌ．，Ｊ ＡＯＡＣ，８３：１０５３－１０５７，２０００を参照のこと）。Ｔ
１０細胞については、増殖を、テトラゾリウム化合物、４－［３－（４－ヨードフェニル
）－２－（４－ニトロフェニル）－２Ｈ－５－テトラゾリオ］－１，３－ベンゼンジスル
ホネート（ＷＳＴ－１）の低下を比色的に検出することにより測定することができる。Ｉ
Ｌ－１１Ｒα結合タンパク質の非存在において観察されるレベルと比較して、増殖のレベ
ルを低下させるＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は、ＩＬ－１１Ｒシグナル伝達を低下させ
る、又は他の方法で低下させると考えられる。

【０１１６】

一部の実施形態では、抗ＩＬ－１１Ｒα抗体又はその抗原結合断片は、癌細胞（例えば
、胃癌細胞、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）細胞）のＩＬ－１１媒介性増殖を低下させる。
例示的なアッセイでは、癌細胞（例、ＡＧＮ、ＭＫＮ４５胃癌細胞）は、ＩＬ－１１Ｒα
結合タンパク質の存在又は非存在において、ＩＬ－１１の存在において培養される。ＡＭ
Ｌ細胞については、細胞はまた、Ｇ－ＣＳＦの存在において培養され得る。細胞の増殖は
次に、例えば、本明細書中で考察されるように、標準的な技術を使用して、及び／又はＡ
ＭＬ細胞の場合においてＬ－ＣＦＵの形成を評価することにより測定される。本開示に適

応可能な例示的アッセイは、Ｚｈａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔ Ｊ Ｂｉｏｌ Ｓｃｉ．，８： ３８３－３９３，２０１２及びＫｉｍｕｒａ ｅｔ ａｌ．，Ｌｅｕｋｅｍｉａ，１３： １０１８－１０２７，１９９９に含まれる。

【０１１７】

単に例証の目的のために、本明細書中に記載される、ＩＬ－１１Ｒαと抗体、又はその抗原結合断片の間での結合相互作用、又はＩＬ－１１ＲαとＩＬ－１１の間での結合／シグナル伝達を、様々なルーチン的な方法を使用して検出及び定量化することができ、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ（例えば、適切にタグ付けされた可溶性試薬を用いて、センサーチップに結合される）、細胞表面上にＩＬ－１１Ｒαを発現する細胞（天然、又は組換え体のいずれか）を用いたＦＡＣＳ分析、免疫アッセイ、蛍光染色アッセイ、ＥＬＩＳＡアッセイ、及びマイクロ熱量測定アプローチ、例えばＩＴＣ（等温滴定熱量測定）などを含む。同様に、抗ＩＬ－１１Ｒα抗体の機能特性は、当業者に公知の様々な方法、親和性／結合アッセイ（例えば、表面プラズモン共鳴、競合阻害アッセイ）；細胞傷害性アッセイ、細胞生存アッセイ、細胞増殖もしくは分化アッセイ、インビトロもしくはインビボモデルを使用した癌細胞及び／又は腫瘍成長阻害を使用して評価され得る。他のアッセイは、正常なＩＬ－１１Ｒα媒介性応答を遮断する、本明細書中に記載される抗体の能力をテストし得る。本明細書中に記載される抗体はまた、インビトロ及びインビボ有効性についてテストされてもよい。そのようなアッセイは、当業者に公知の十分に確立されたプロトコル（例、Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ（Ｇｒｅｅｎｅ Ｐｕｂｌ．Ａｓｓｏｃ．Ｉｎｃ．＆ Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．，ＮＹ，ＮＹ）；Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ（Ｅｄｉｔｅｄ ｂｙ： Ｊｏｈｎ Ｅ．Ｃｏｌｉｇａｎ，Ａｄａ Ｍ．Ｋｒｕｉｓｂｅｅｋ，Ｄａｖｉｄ Ｈ．Ｍａｒｇｕｌｉｅｓ，Ｅｔｈａｎ Ｍ．Ｓｈｅｖａｃｈ，Ｗａｒｒｅｎ Ｓｔｒｏｂｅｒ ２００１ Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，ＮＹ，ＮＹを参照のこと）；又は市販のキットを使用して実施され得る。

【０１１８】

特定の実施形態では、抗体、又はその抗原結合断片のＦｃ領域は、ＩｇＡ（サブクラスＩｇＡ１及びＩｇＡ２を含む）、ＩｇＤ、ＩｇＥ、ＩｇＧ（サブクラスＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、及びＩｇＧ４を含む）、あるいはＩｇＭ Ｆｃドメイン、場合によりヒトＦｃドメイン、あるいはそのハイブリッド及び／又はバリアントを含む、それからなる、又はそれから本質的になる。特定の実施形態では、Ｆｃ領域は、ヒトＩｇＧ１又はＩｇＧ４からのＦｃ（例、Ａｌｌｂｅｒｓｅ ａｎｄ Ｓｃｈｕｕｒｍａｎ，Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ．１０５：９－１９，２００２を参照のこと）、又はその断片もしくはバリアントを含む、それからなる、又はそれから実質的になる。以下の表Ｆ１は、ヒトＩｇＧ４からの例示的な配列（ＣＨ１、ヒンジ（下線）、ＣＨ２、及びＣＨ３領域）を提供する。用いることができるバリアントＩｇＧ４配列の例は、Ｓ２２８Ｐ／Ｓ２４１Ｐバリアントを含む。

【表４】

表Ｆ１．例示的なＩｇＧ４　Ｆｃ配列

名称	配列	配列番号
野生型ＩｇＧ４	ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＣＳＲＳＴＳＥＳＴＡＡＬＧ ＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴ ＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴ ＫＴＹＴＣＮＶＤＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＳＫＹＧＰ ＰＣＰＳＣＰＡＰＥＦＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴ ＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＱＥＤＰＥＶＱＦＮ ＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＦＮＳＴＹＲＶ ＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＧＬ ＰＳＳＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳ ＱＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥ ＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬ ＹＳＲＬＴＶＤＫＳＲＷＱＥＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬ ＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＬＧＫ	２５８
Ｓ２２８Ｐ（ＥＵ） Ｓ２４１Ｐ（Ｋａｂａｔ）	ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＣＳＲＳＴＳＥＳＴＡＡＬＧ ＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴ ＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴ ＫＴＹＴＣＮＶＤＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＳＫＹＧＰ ＰＣＰＰＣＰＡＰＥＦＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴ ＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＱＥＤＰＥＶＱＦＮ ＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＦＮＳＴＹＲＶ ＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＧＬ ＰＳＳＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳ ＱＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥ ＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬ ＹＳＲＬＴＶＤＫＳＲＷＱＥＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬ ＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＬＧＫ	２５９

【０１１９】

特定の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、野生型Ｆｃ領域に比べて、変化した特性又は生物学的活性を有するものを含む、バリアント又はそうでなければ改変Ｆｃ領域を含む。改変Ｆｃ領域の例は、例えば、野生型配列に対する一つ又は複数のアミノ酸の置換、挿入、欠失、又は切断による変異配列を有する領域、異なる免疫グロブリンクラス／サブクラスからのドメインで構成されるハイブリッドＦｃポリペプチド、変化させたグリコシル化／シアリル化パターンを有するＦｃポリペプチド、及び、例えば、ビオチニル化（例えば、米国特許出願第２０１０／０２０９４２４号を参照のこと）、リン酸化、硫酸化など、又は前述の任意の組み合わせにより改変又は誘導体化されるＦｃポリペプチドを含む。そのような改変は、一つ又は複数の特定のＦｃＲ（例、ＦｃγＲＩ、ＦｃγＲＩＩａ、ＦｃγＲＩＩｂ、ＦｃγＲＩＩｃ、ＦｃγＲＩＩＩａ、ＦｃγＲＩＩＩｂ、ＦｃＲｎ）に対するＦｃ領域の結合特性、その薬物動態特性（例、安定性又は半減期、バイオアベイラビリティ、組織分布、分布の容積、濃度、除去速度定数、除去速度、曲線下面積（ＡＵＣ）、クリアランス、Ｃｍａｘ、ｔｍａｘ、Ｃｍｉｎ、変動）、その免疫原性、その補体固定又は活性化、ならびに／あるいはＦｃ領域のＣＤＣ／ＡＤＣＣ／ＡＤＣＰ関連活性を、本明細書中に記載される他の特性の中でもとりわけ、抗体又はその抗原結合断片の対応する野生型Ｆｃ配列に対して変化（例、増加、減少）させるために用いることができる。含まれるのは、ヒト及び／又はマウス起源の改変Ｆｃ領域である。

【０１２０】

特定の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、ハイブリッドＦｃ領域、例えば、

異なる種（例、ヒト、マウス）、異なるＩｇクラス、及び／又は異なるＩｇサブクラスの免疫グロブリンからのＦｃドメイン（例、ヒンジ、CH_2、CH_3、CH_4）の組み合わせを含むＦｃ領域を含む。また、含まれるのは、誘導体化又はそうでなければ改変Ｆｃ領域を含む抗体又はその抗原結合断片である。特定の態様では、Ｆｃ領域は、例えば、野生型又は天然Ｆｃ領域に比べて、リン酸化、硫酸化、アクリル化、グリコシル化、メチル化、ファルネシル化、アセチル化、アミド化、及び同様のものにより改変される。特定の実施形態では、Ｆｃ領域は、野生型もしくは天然グリコシル化パターンを含む、又は代替的に、それは、天然形態に比べて増加したグリコシル化、天然形態に比べて減少したグリコシル化を含む、又は、それは完全に脱グリコシル化される。改変Ｆｃグリコフォームの一例として、Ｆｃ領域の減少したグリコシル化は、第一の補体成分Ｃ１のＣ１ｑ領域への結合、ＡＤＣＣ関連活性における減少、及び／又はＣＤＣ関連活性における減少を低下させる。特定の実施形態は、このように、脱グリコシル化又は非グリコシル化Ｆｃ領域を用いる。例示的な非グリコシル化Ｆｃ領域の産生については、例えば、ＷＯ２００５／０４７３３７を参照のこと。Ｆｃ領域グリコフォームの別の例は、Ｋａｂａｔ　ｅｔ　ａｌ．ナンバリングシステムに従って、Ｑ２９５位置をシステイン残基で置換することにより生成される（例えば、米国特許出願第２０１０／００８０７９４号を参照のこと）。特定の実施形態は、Ｆｃ領域を含み、ここで、Ｆｃ領域中の糖タンパク質の約８０～１００％が、フコースを欠く成熟コア炭水化物構造を含む（例えば、米国特許出願第２０１０／０２５５０１３号を参照のこと）。一部の実施形態は、フコシル化のレベルを低下させるために、例えば、ＦｃγＲＩ、ＦｃγＲＩａ、又はＦｃγＲＩＩＩａについての親和性を増加させるために、ならびに／あるいはＦｃγＲＩＩａ発現細胞による貪食を改善させるために、置換又は欠失により最適化されるＦｃ領域を含む（米国特許出願第２０１０／０２４９３８２号及び第２００７／０１４８１７０号を参照のこと）。

【０１２１】

修飾Ｆｃグリコフォームの別の例として、抗体又はその抗原結合断片のＦｃ領域は、オリゴマンノース型Ｎ－グリカンを含んでもよく、場合により、以下の一つ又は複数を有する：複合体型Ｎ－グリカンを含む対応するＦｃ領域に比べて、増加したＡＤＣＣエフェクター活性、ＦｃγＲＩＩＩＡ（及び特定の他のＦｃＲ）についての増加した結合親和性、ＩＬ－１１Ｒαポリペプチドの標的についての類似の又は増加した結合特異性、ＩＬ－１１Ｒαポリペプチドの標的についての類似の又はより高い結合親和性、ならびに／あるいはマンノース受容体についての類似の又はより低い結合親和性（例えば、米国特許出願第２００７／００９２５２１号及び米国特許第７，７００，３２１号を参照のこと）。別の例として、ＦｃγＲについてのＦｃ領域の増強した親和性は、操作された又はバリアント細胞株における抗体の発現により生成された操作グリコフォームを使用して達成されている（例えば、Ｕｍａｎａ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．１７：１７６－１８０，１９９９；Ｄａｖｉｅｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ　Ｂｉｏｅｎｇ．７４：２８８－２９４，２００１；Ｓｈｉｅｌｄｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ　Ｂｉｏｌ　Ｃｈｅｍ．２７７：２６７３３－２６７４０，２００２；Ｓｈｉｎｋａｗａ　ｅｔ　ａｌ．，２００３，Ｊ　Ｂｉｏｌ　Ｃｈｅｍ．２７８：３４６６－３４７３，２００３；及び米国特許出願第２００７／０１１１２８１号を参照のこと）。特定のＦｃ領域グリコフォームは、増加した割合のＮ－グリコシド結合型複合体糖鎖を含み、それは、糖鎖の還元末端でＮ－アセチルグルコサミンの６位に結合したフコースの１位を有さない（例えば、米国特許出願第２０１０／００９２９９７号を参照のこと）。特定の実施形態は、α－２，６連結によりそれぞれの末端シアル酸部分に連結された少なくとも一つのガラクトース部分でグリコシル化されるＩｇＧ　Ｆｃ領域を含んでもよく、場合により、ここで、Ｆｃ領域は、対応する、野生型Ｆｃ領域に比べてより高い抗炎症活性を有する（米国特許出願第２００８／０２０６２４６号を参照のこと）。これらの及び関連する、変化したグリコシル化アプローチのいくつかは、本明細書中に記載されるように、ＦｃＲ、例えばＦｃγＲＩＩＩなどに選択的に結合し、ＡＤＣＣを媒介し、及びＦｃ領域の他の特性を改変させるＦｃ領域の能力の実質的な増強を生成している。

【０１２２】
抗体又はその抗原結合断片の特定のバリアント、断片、ハイブリッド、又はそうでなければ改変Ｆｃ領域は、対応する、野生型Ｆｃ配列（例、同じ種、同じＩｇクラス、同じＩｇサブクラス）に比べて、一つ又は複数のＦｃＲへの変化した結合、及び／又はエフェクター機能への対応する変化を有し得る。例えば、そのようなＦｃ領域は、対応する、野生型Ｆｃ配列に比べて、Ｆｃγ受容体、Ｆｃα受容体、Ｆｃε受容体、及び／又は新生児Ｆｃ受容体の一つ又は複数への増加した結合を有し得る。他の実施形態では、バリアント、断片、ハイブリッド、又は修飾Ｆｃ領域は、対応する、野生型Ｆｃ配列に比べて、Ｆｃγ受容体、Ｆｃα受容体、Ｆｃε受容体、及び／又は新生児Ｆｃ受容体の一つ又は複数への減少した結合を有し得る。特定のＦｃＲは、本明細書中の他の箇所に記載されている。

【０１２３】
一部の実施形態では、抗体は、対応する、野生型Ｆｃ配列に比べて、Ｆｃγ受容体、Ｆｃα受容体、Ｆｃε受容体、及び／又は新生児Ｆｃ受容体の一つ又は複数への結合を増加させるための一つ又は複数の変異を含む、Ｆｃドメインを含む。一部の実施形態では、抗体は、対応する、野生型Ｆｃ配列に比べて、Ｆｃγ受容体、Ｆｃα受容体、Ｆｃε受容体、及び／又は新生児Ｆｃ受容体の一つ又は複数への結合を増加させるための一つ又は複数の変異を含む、ＩｇＧ１又はＩｇＧ３　Ｆｃドメインを含む。一部の実施形態では、抗体は、エフェクター機能を増加させるための一つ又は複数の変異を含むＦｃドメインを含む。一部の実施形態では、少なくとも一つの抗体は、エフェクター機能を増加させるための一つ又は複数の変異を含む、ヒトＩｇＧ１及びＩｇＧ３から選択されるＦｃドメインを含む。

【０１２４】
一部の実施形態では、抗体は、高いエフェクター活性を伴うＦｃドメインを含む遮断抗体である。一部の実施形態では、遮断抗体は、エフェクター機能を増加させるための一つ又は複数の変異を含む、ヒトＩｇＧ１及びＩｇＧ３から選択されるＦｃドメインを含む。一部の実施形態では、抗体は、高いエフェクター活性を伴うＦｃドメインを含む部分遮断抗体である。一部の実施形態では、部分遮断抗体は、エフェクター機能を増加させるための一つ又は複数の変異を含む、ヒトＩｇＧ１及びＩｇＧ３から選択されるＦｃドメインを含む。一部の実施形態では、抗体は、高いエフェクター活性を伴うＦｃドメインを含む非遮断抗体である。一部の実施形態では、非遮断抗体は、エフェクター機能を増加させるための一つ又は複数の変異を含む、ヒトＩｇＧ１又はＩｇＧ３から選択されるＦｃドメインを含む。

【０１２５】
一部の実施形態では、抗体は、対応する、野生型Ｆｃ配列に比べて、Ｆｃγ受容体、Ｆｃα受容体、Ｆｃε受容体、及び／又は新生児Ｆｃ受容体の一つ又は複数への結合を減少させるための一つ又は複数の変異を含むＦｃドメインを含む。一部の実施形態では、抗体は、対応する、野生型Ｆｃ配列に比べて、Ｆｃγ受容体、Ｆｃα受容体、Ｆｃε受容体、及び／又は新生児Ｆｃ受容体の一つ又は複数への結合を減少させるための一つ又は複数の変異を含むＩｇＧ１又はＩｇＧ３　Ｆｃドメインを含む。一部の実施形態では、抗体は、エフェクター機能を減少させるための一つ又は複数の変異を含むＦｃドメインを含む。一部の実施形態では、抗体は、エフェクター機能を減少させるための一つ又は複数の変異を含むヒトＩｇＧ２及びＩｇＧ４から選択されるＦｃドメインを含む。

【０１２６】
一部の実施形態では、抗体は、低いエフェクター活性を伴うＦｃドメインを含む遮断抗体である。一部の実施形態では、遮断抗体は、エフェクター機能を減少させるための一つ又は複数の変異を含むヒトＩｇＧ２及びＩｇＧ４から選択されるＦｃドメインを含む。一部の実施形態では、抗体は、低いエフェクター活性を伴うＦｃドメインを含む部分遮断抗体である。一部の実施形態では、部分遮断抗体は、エフェクター機能を減少させるための一つ又は複数の変異を含むヒトＩｇＧ２及びＩｇＧ４から選択されるＦｃドメインを含む。一部の実施形態では、抗体は、低いエフェクター活性を伴うＦｃドメインを含む非遮断

抗体である。一部の実施形態では、非遮断抗体は、エフェクター機能を減少させるための一つ又は複数の変異を含むヒトＩｇＧ２及びＩｇＧ４から選択されるＦｃドメインを含む。

【０１２７】

変化した（例、増加した、減少した）エフェクター機能／ＦｃＲ結合を有するＦｃバリアントの具体的な例が、例えば、米国特許第５，６２４，８２１号及び第７，４２５，６１９号；米国特許出願第２００９／００１７０２３号、第２００９／００１０９２１号、及び第２０１０／０２０３０４６号；ならびにＷＯ２０００／４２０７２号及びＷＯ２００４／０１６７５０号において記載されている。特定の例は、２９８位、３３３位、及び／又は３３４位に一つ又は複数の置換、例えば、Ｓ２９８Ａ、Ｅ３３３Ａ、及び／又はＫ３３４Ａ（ＫａｂａｔらのＥＵインデックスのナンバリングに基づく）を有するヒトＦｃ領域を含み、それらは、活性化受容体ＦｃγＲＩＩＩａへの結合を増加させ、阻害受容体ＦｃγＲＩＩｂへの結合を低下させることが示されている。これらの変異を組み合わせて、ＦｃＲへの結合におけるさらなる改善を有する二重及び三重変異バリアントを得ることができる。特定の実施形態は、Ｓ２９８Ａ／Ｅ３３３Ａ／Ｋ３３４Ａ三重変異体を含み、それは、ＦｃγＲＩＩＩａへの結合を増加させ、ＦｃγＲＩＩｂへの結合を減少させ、及びＡＤＣＣを増加させた（例、Ｓｈｉｅｌｄｓ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ．２７６：６５９１－６６０４，２００１；及びＰｒｅｓｔａ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｓｏｃ Ｔｒａｎｓ．３０：４８７－４９０，２００２を参照のこと）。また、Ｕｍａｎａ ｅｔ ａｌ．（上記）；及び米国特許第７，６６２，９２５号において開示されているように、ＦｃＲへの結合を増加させた操作Ｆｃグリコフォームを参照のこと。一部の実施形態は、ＫａｂａｔらのＥＵインデックスに基づいて、４３４Ｓ、２５２Ｙ／４２８Ｌ、２５２Ｙ／４３４Ｓ、及び４２８Ｌ／４３４Ｓから選択される一つ又は複数の置換を含むＦｃ領域を含む（米国特許出願第２００９／０１６３６９９号及び第２００６０１７３１７０号を参照のこと）。

【０１２８】

特定のバリアント、断片、ハイブリッド、又は改変Ｆｃ領域は、対応する、野生型Ｆｃ配列に比べて、変化したエフェクター機能を有し得る。例えば、そのようなＦｃ領域は、対応する、野生型Ｆｃ配列に比べて、増加した補体固定又は活性化、増加したＣｌｑ結合親和性、増加したＣＤＣ関連活性、増加したＡＤＣＣ関連活性、ならびに／あるいは増加したＡＤＣＰ関連活性を有し得る。他の実施形態では、そのようなＦｃ領域は、対応する、野生型Ｆｃ配列に比べて、減少した補体固定又は活性化、減少したＣｌｑ結合親和性、減少したＣＤＣ関連活性、減少したＡＤＣＣ関連活性、ならびに／あるいは減少したＡＤＣＰ関連活性を有し得る。単に一つの例証的な例として、Ｆｃ領域は、補体結合部位、例えばＣ１ｑ結合部位などにおける欠失もしくは置換、及び／又はＡＤＣＣ部位における欠失もしくは置換を含み得る。そのような欠失／置換の例は、例えば、米国特許第７，０３０，２２６号において記載されている。多くのＦｃエフェクター機能、例えばＡＤＣＣなどは、当技術分野におけるルーチン的な技術に従ってアッセイすることができる（例、Ｚｕｃｋｅｒｍａｎ ｅｔ ａｌ．，ＣＲＣ Ｃｒｉｔ Ｒｅｖ Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌ．７：１－２６，１９７８を参照のこと）。そのようなアッセイのための有用なエフェクター細胞は、限定されないが、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞、マクロファージ、及び他の末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）を含む。代替的に、又は追加的に、特定のＦｃエフェクター機能は、例えば、Ｃｌｙｎｅｓ ｅｔ ａｌ．ＰＮＡＳ．９５：６５２－６５６，１９９８において記載されている動物モデルを用いることにより、インビボで評価され得る。

【０１２９】

特定のバリアントハイブリッド、又は改変Ｆｃ領域は、対応する、野生型Ｆｃ配列に比べて、変化した安定性又は半減期を有し得る。特定の実施形態では、そのようなＦｃ領域は、対応する、野生型Ｆｃ配列に比べて、増加した半減期を有し得る。他の実施形態では、バリアントハイブリッド、又は改変Ｆｃ領域は、対応する、野生型Ｆｃ配列に比べて、減少した半減期を有し得る。半減期は、当技術分野におけるルーチン的な技術、例えば放

射性標識、ＥＬＩＳＡ、又は他の方法などに従って、インビトロ（例、生理学的条件下で）又はインビボで測定することができる。安定性又は半減期のインビボ測定は、血液、血清、血漿、尿、もしくは脳脊髄液を含む一つ又は複数の体液、又は所与の組織、例えば肝臓、腎臓、筋肉、中枢神経系組織、骨などにおいて測定することができる。一例として、ＦｃＲｎに結合するその能力を変化させる、Ｆｃ領域への改変は、インビボでのその半減期を変化させることができる。インビボ薬物動態特性（例、インビボ平均除去半減期）を測定するためのアッセイ、及びＦｃＲｎへのその結合を変化させるＦｃ改変の非限定的な例が、例えば、米国特許第７，２１７，７９７号及び第７，７３２，５７０号；ならびに米国特許出願第ＵＳ２０１０／０１４３２５４号及び第２０１０／０１４３２５４号において記載されている。

【０１３０】

安定性又は半減期を変化させる改変の追加の非限定的な例は、Ｋａｂａｔらのナンバリングシステムに従った、CH_2ドメイン中の２５１～２５６、２８５～２９０、及び３０８～３１４、ならびにCH_3ドメイン中の３８５～３８９及び４２８～４３６から選択されるアミノ酸残基の一つ又は複数での置換／欠失を含む。米国特許出願第２００３／０１９０３１１号を参照のこと。具体的な例は、２５１位でのロイシンでの置換、２５２位でのチロシン、トリプトファン又はフェニルアラニンでの置換、２５４位でのスレオニン又はセリンでの置換、２５５位でのアルギニンでの置換、２５６位でのグルタミン、アルギニン、セリン、スレオニン、又はグルタミン酸での置換、３０８位でのスレオニンでの置換、３０９位でのプロリンでの置換、３１１位でのセリンでの置換、３１２位でのアスパラギン酸での置換、３１４位でのロイシンでの置換、３８５位でのアルギニン、アスパラギン酸又はセリンでの置換、３８６位でのスレオニン又はプロリンでの置換、３８７位でのアルギニン又はプロリンでの置換、３８９位でのプロリン、アスパラギン又はセリンでの置換、４２８位でのメチオニン又はスレオニンでの置換、４３４位でのチロシン又はフェニルアラニンでの置換、４３３位でのヒスチジン、アルギニン、リジン又はセリンでの置換、ならびに／あるいは４３６位でのヒスチジン、チロシン、アルギニン又はスレオニンでの置換を含み、それらの任意の組み合わせを含む。そのような改変は、場合により、ＦｃＲｎについてのＦｃ領域の親和性を増加させ、それにより、対応する、野生型Ｆｃ領域に比べて、半減期を増加させる。

【０１３１】

特定のバリアントハイブリッド、又は改変Ｆｃ領域は、対応する、野生型Ｆｃ配列に比べて、変化した溶解度を有し得る。特定の実施形態では、そのようなＦｃ領域は、対応する、野生型Ｆｃ配列に比べて、増加した溶解度を有し得る。他の実施形態では、バリアントハイブリッド、又は改変Ｆｃ領域は、対応する、野生型Ｆｃ配列に比べて、減少した溶解度を有し得る。溶解度は、例えば、当技術分野におけるルーチン的な技術に従って、インビトロ（例、生理学的条件下で）で測定することができる。例示的な溶解度の測定値が、本明細書中の他の箇所に記載されている。

【０１３２】

バリアントＦｃ領域はまた、例えば、米国特許出願第２００３／０１１８５９２号において記載されるように、一つ又は複数の変異ヒンジ領域を有することができる。例えば、ヒンジ領域中の一つ又は複数のシステインは、欠失される、又は異なるアミノ酸で置換することができる。変異ヒンジ領域は、システイン残基を含まないことができる、又はそれは、対応する、野生型ヒンジ領域よりも１、２、もしくは３つ少ないシステイン残基を含むことができる。一部の実施形態では、この種類の変異ヒンジ領域を有するＦｃ領域は、野生型Ｉｇヒンジ領域に比べて、低下した二量体化能力を示す。

【０１３３】

特定の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、約ｐＨ７．４で、約生理学的ｐＨで、約２５℃もしくは室温で、及び／又は約３７℃もしくはヒトの体温で（例、インビボ、血清中、所与の組織中、所与の種、例えばラット、マウス、サル、又はヒトなどにおいて）、約又は少なくとも約３０分、約１時間、約２時間、約３時間、約４時間、約５時間

、約６時間、約１２時間、約１８時間、約２０時間、約２４時間、約３０時間、約３６時間、約４０時間、約４８時間、約５０時間、約６０時間、約７０時間、約７２時間、約８０時間、約８４時間、約９０時間、約９６時間、約１２０時間、又は約１４４時間もしくはそれ以上、又は約１週間、又は約２週間、又は約３週間、又は約４週間、又は約５週間、又は約６週間もしくはそれ以上の生物学的半減期、あるいは任意の介在する半減期を有し、その間の全ての範囲を含む。

【０１３４】

一部の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、約又は少なくとも約６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、又は７５℃のT_mを有する。一部の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、例えば、ＰＢＳ（リン酸緩衝生理食塩水）中で約６５℃又はそれ以上のT_mを有する。

【０１３５】

一部の実施形態では、一つ又は複数の細胞傷害性又は化学療法薬剤に複合体化された抗体又はその抗原結合断片。細胞傷害性又は化学療法薬剤の一般的な例は、限定を伴わないが、アルキル化剤、抗代謝剤、アントラサイクリン、抗腫瘍抗生物質、白金、Ｉ型トポイソメラーゼ阻害剤、ＩＩ型トポイソメラーゼ阻害剤、ビンカアルカロイド、及びタキサンを含む。細胞傷害性又は化学療法薬剤の具体的な例は、限定を伴わないが、シクロホスファミド、シレンギチド、ロムスチン（ＣＣＮＵ）、メルファラン、プロカルバジン、カルムスチン（ＢＣＮＵ）、エンザスタウリン、ブスルファン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、ゲフィチニブ、エルロチニブ　イダルビシン、テモゾロミド、エピルビシン、ミトキサントロン、ブレオマイシン、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、カンプトテシン、イリノテカン、トポテカン、アムサクリン、エトポシド、リン酸エトポシド、テニポシド、テムシロリムス、エベロリムス、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビノレルビン、ビンデシン、ＣＴ５２９２３、パクリタキセル、イマチニブ、ダサチニブ、ソラフェニブ、パゾパニブ、スニトニブ、バタラニブ、ゲフチニブ、エルロチニブ、ＡＥＥ－７８８、ジクロロ酢酸、タモキシフェン、ファスジル、ＳＢ－６８１３２３、セマキサニブ、ドネピジル（ｄｏｎｅｐｉｚｉｌ）、ガランタミン、メマンチン、リバスチグミン、タクリン、ラシギリン、ナルトレキソン、ルビプロストン、サフィナミド、イストラデフィリン、ピマバンセリン、ピトリサント、イスラジピン、プリドピジン（ＡＣＲ１６）、テトラベナジン、ベキサロテン、酢酸グラチリマー（ｇｌａｔｉｒｉｍｅｒ　ａｃｅｔａｔｅ）、フィンゴリモド、及びミトキサントロンを含み、それらの医薬的に許容可能な塩及び酸を含む。細胞傷害性又は化学療法薬剤のさらなる例は、アルキル化剤、例えばチオテパ、シクロホスファミド（ＣＹＴＯＸＡＮ（商標））など；アルキルスルホネート、例えばブスルファン、インプロスルファン及びピポスルファンなど；アジリジン、例えばベンゾドーパ、カルボクオン、メツレドーパ、ウレドーパなど；アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホルアミド、トリエチレンチオホスホルアミド、及びトリメチロールメラミンを含む、エチレンイミン及びメチルアメラミン；ナイトロジェンマスタード、例えばクロランブシル、クロルナファジン、クロロホスファミド、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシド塩酸塩、メルファラン、ノベンビチン、フェネステリン、プレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタードなど；ニトロスレア、例えばカルムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、ラニムスチンなど；抗生物質、例えばアクラシノマイシン、アクチノマイシン、オートラマイシン、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン、カリケアマイシン、カラビシン、カルミノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デトルビシン、６－ジアゾ－５－オキソ－Ｌ－ノルロイシン、ドキソルビシン、エピルビシン、エソルビシン、イダルビシン、マルチロマイシン、マイトマイシン、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポトフィロマイシン、ピューロマイシン、クエラマイシン、ロドルビシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメックス、ジノスタチン、ゾルビシンなど；代謝拮抗物質、例えばメトトレキサート及び５－フルオロウラシル

（５－ＦＵ）など；葉酸類似体、例えばデノプテリン、メトトレキサート、プテロプテリン、トリメトレキサートなど；プリン類似体、例えばフルダラビン、６－メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニンなど；ピリミジン類似体、例えばアンシタビン、アザシチジン、６－アザウリジン、カルモフール、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロクスウリジン、５－ＦＵなど；アンドロゲン、例えばカルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトンなど；抗副腎剤、例えばアミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタンなど；葉酸補給剤、例えばフロリン酸など；アセグラトン；アルドホスファミドグリコシド；アミノレブリン酸；アムサクリン；ベストラブシル；ビサントレン；エダトラキサート；デフォアミン；デメコルシン；ジアジクオン；エルホルミチン；酢酸エリプチニウム；エトグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシ尿素；レンチナン；ロニダミン；ミトグアゾン；ミトキサントロン；モピダモール；ニトラクリン；ペントスタチン；フェナメット；ピラルビシン；ポドフィリン酸；２－エチルヒドラジド；プロカルバジン；ＰＳＫ；ラゾキサン；シゾフィラン；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジコン；２，２’，２”－トリクロロトリエチルアミン；ウレタン；ビンデシン；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトブロニトール；ミトラクトール；ピポブロマン；ガシトシン；アラビノシド（「Ａｒａ－Ｃ」）；シクロホスファミド；チオテパ；タキソイド、例えば、パクリタキセル（ＴＡＸＯＬ（登録商標）、Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ Ｓｑｕｉｂｂ Ｏｎｃｏｌｏｇｙ、ニュージャージー州プリンストン）及びドキセタキセル（ＴＡＸＯＴＥＲＥ（登録商標）、ローヌ－プーランローラー、フランス、アントニー）；クロラムブシル；ゲムシタビン；６－チオグアニン；メルカプトプリン；メトトレキサート；プラチナ類似体、例えばシスプラチン及びカルボプラチンなど；ビンブラスチン；白金；エトポシド（ＶＰ－１６）；イホスファミド；マイトマイシンＣ；ミトキサントロン；ビンクリスチン；ビノレルビン；ナベルビン；ノバントロン；テニポシド；ダウノマイシン；アミノプテリン；ゼロダ；イバンドロネート；ＣＰＴ－１１；トポイソメラーゼ阻害剤ＲＦＳ ２０００；ジフルオロメチルオルチン（ＤＭＦＯ）；レチノイン酸誘導体、例えばＴａｒｇｒｅｔｉｎ（商標）（ベキサロテン）；Ｐａｎｒｅｔｉｎ（商標）（アリトレチノイン）など；ＯＮＴＡＫ（商標）（デニロイキンディフティトックス）；エスペラマイシン；カペシタビン；ならびに上のいずれかの医薬的に許容可能な塩、酸又は誘導体を含む。

【０１３６】

一部の実施形態では、本明細書中に開示される抗体は、放射性同位体に複合体化される又は動作可能に連結され、放射性金属イオンを複合体化するために有用な放射性コンジュゲート及び／又は大環状キレート剤を形成する。様々な放射性同位体が、放射性コンジュゲート抗体の産生のために利用可能である。例は、限定されないが、^{90}Ｙ、^{123}Ｉ、^{125}Ｉ、^{131}Ｉ、^{186}Ｒｅ、^{188}Ｒｅ、^{211}Ａｔ、及び^{212}Ｂｉを含む。特定の実施形態では、大環状キレート剤は、リンカー分子を介して抗体に付着させることができる１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－Ｎ，Ｎ’，Ｎ’’，Ｎ’’’－テトラ酢酸（ＤＯＴＡ）である。そのようなリンカー分子は、当技術分野において一般に公知であり、Ｄｅｎａｒｄｏ ｅｔ ａｌ．，１９９８，Ｃｌｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．４：２４８３－９０；Ｐｅｔｅｒｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，１９９９，Ｂｉｏｃｏｎｊｕｇ．Ｃｈｅｍ．１０：５５３；及びＺｉｍｍｅｒｍａｎ ｅｔ ａｌ．，１９９９，Ｎｕｃｌ．Ｍｅｄ．Ｂｉｏｌ．２６：９４３－５０において記載されている。

【０１３７】

本開示の抗体（及びポリペプチド）の他の改変がまた、本明細書中で企図される。例えば、一部の実施形態では、抗体は、様々な非タンパク質性ポリマー、例えば、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリオキシアルキレン、又はポリエチレングリコール及びポリプロピレングリコールのコポリマーの一つに連結される。一部の実施形態では、抗体は、例えば、コアセルベーション技術により、又は界面重合（例えば、それぞれ、ヒドロキシメチルセルロースもしくはゼラチン－マイクロカプセル及びポリ－（メチルメタシル酸塩）マイクロカプセル）により調製されたマイクロカプセル中に、コロイ

ド薬剤送達系（例えば、リポソーム、アルブミンマイクロスフェア、マイクロエマルション、ナノ粒子及びナノカプセル）中に、又はマクロエマルション中に封入される。そのような技術は、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１６ｔｈ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｏｓｌｏ，Ａ．，Ｅｄ．，（１９８０）において開示されている。

【０１３８】

抗体又はその抗原結合断片は、本明細書中に記載される組成物、方法、及び／又はキットのいずれかにおいて使用し、本明細書中に記載される追加の薬剤の一つ又は複数と組み合わせることができる。

【０１３９】

使用の方法及び医薬組成物

特定の実施形態は、それを必要とする対象において疾患もしくは状態を処置する、寛解させる、及び／又はその進行を低下させる方法に関し、本明細書中に記載されるインターロイキン－１１受容体サブユニットα（ＩＬ－１１Ｒα）に結合する抗体もしくはその抗原結合断片、又は同を含む医薬組成物を対象に投与することを含む。一部の例では、抗体又はその抗原結合断片は、ＩＬ－１１ＲαとそのリガンドＩＬ－１１の間での結合／シグナル伝達活性に拮抗する。一部の実施形態では、疾患又は状態は、ＩＬ－１１関連又はＩＬ－１１媒介性疾患又は状態である。一部の実施形態では、疾患又は状態は、癌、炎症性疾患、自己免疫疾患、消耗性疾患、骨疾患、又は線維性疾患である。

【０１４０】

一部の実施形態では、上に述べるように、疾患又は状態は癌又は腫瘍である。例えば、一部の例では、癌は、ＩＬ－１１Ｒα及び／又はＩＬ－１１を発現又は過剰発現し、一部の例では、癌は、ＩＬ－１１Ｒα／ＩＬ－１１依存的な成長、接着、遊走、浸潤、及び／又は化学療法抵抗性を呈する。一部の例では、癌は原発性癌である。一部の例では、癌は転移性癌である。

【０１４１】

例示的な癌は、限定を伴わないが、骨癌、前立腺癌、黒色腫（例、転移性黒色腫）、膵臓癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、中皮腫、白血病（例、リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、急性骨髄性白血病、再発性急性骨髄性白血病、有毛細胞白血病、急性リンパ芽球性白血病）、リンパ腫（例、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫）、肝細胞癌（肝臓細胞癌）、肉腫、Ｂ細胞悪性腫瘍、乳癌、卵巣癌、結腸直腸癌、神経膠腫、多形神経膠芽腫、髄膜腫、下垂体腺腫、前庭神経鞘腫、原発性ＣＮＳリンパ腫、原始神経外胚葉腫瘍（髄芽腫）、腎臓癌（例、腎細胞癌）、膀胱癌、子宮癌、食道癌、脳癌、頭頸部癌、子宮頸癌、精巣癌、甲状腺癌、及び胃癌を含む。特定の実施形態では、癌は、例えば、骨に転移した転移性癌である。

【０１４２】

一部の実施形態では、本明細書中に記載される方法及び組成物は、対象の生存期間の中央値を４週間、５週間、６週間、７週間、８週間、９週間、１０週間、１５週間、２０週間、２５週間、３０週間、４０週間、又はそれ以上だけ増加させる。特定の実施形態では、本明細書中に記載される方法及び組成物は、対象の生存期間の中央値を１年、２年、３年、又はそれ以上だけ増加させる。一部の実施形態では、本明細書中に記載される方法及び組成物は、無増悪生存期間を２週間、３週間、４週間、５週間、６週間、７週間、８週間、９週間、１０週間、又はそれ以上だけ増加させる。特定の実施形態では、本明細書中に記載される方法及び組成物は、無増悪生存期間を１年、２年、３年、又はそれ以上だけ増加させる。

【０１４３】

特定の実施形態では、本明細書中に記載される方法及び組成物は、生存腫瘍の量における統計的に有意な減少、例えば、腫瘍質量における少なくとも１０％、２０％、３０％、４０％、５０％もしくはそれより大きな減少、又は変化した（例、統計的有意性を伴って減少した）スキャン寸法により示されるように、腫瘍退縮をもたらすのに十分である。一

部の実施形態では、本明細書中に記載される方法及び組成物は、未処置対照に比べて、癌の成長速度（例、インビボ又はインビトロ、生検又は他のサンプルから単離され、インビトロで成長させた癌細胞を含む）を約又は少なくとも約５、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、６０、７０、８０、９０、１００、２００、３００、４００、５００、６００、７００、８００、９００、１０００、２０００％又はそれ以上だけ低下させる。一部の例では、本明細書中に記載される方法及び組成物は、癌細胞の開始、移動、接着、侵襲性、及び／又は転移を、未処置対照に比べて、約又は少なくとも約５、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、６０、７０、８０、９０、１００、２００、３００、４００、５００、６００、７００、８００、９００、１０００、２０００％又はそれ以上だけ低下させる。一部の例では、本明細書中に記載される方法及び組成物は、腫瘍環境における血管新生を、未処置対照に比べて、約又は少なくとも約５、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、６０、７０、８０、９０、１００、２００、３００、４００、５００、６００、７００、８００、９００、１０００、２０００％又はそれ以上だけ低下させる。

【０１４４】

特定の実施形態では、疾患又は状態は炎症性疾患である。炎症性疾患及び状態の非限定的な例は、気道又は肺の炎症（例、炎症性肺疾患）、喘息、鼻炎、慢性閉塞性肺障害（ＣＯＰＤ）、皮膚炎、乾癬、肝炎、胃炎、過敏性腸症候群（ＩＢＳ）、潰瘍性大腸炎、クローン病、大腸炎、憩室炎、紅斑性狼瘡、腎炎、パーキンソン病、多発性硬化症（ＭＳ）、アルツハイマー病、関節炎、関節リウマチ、敗血症、感染症誘発性の炎症、心血管疾患、例えばアテローム性動脈硬化症及び血管炎など、糖尿病、ならびに痛風を含む。

【０１４５】

特定の実施形態では、疾患又は状態は自己免疫疾患である。自己免疫疾患及び状態の非限定的な例は、関節炎（関節リウマチ、反応性関節炎を含む）、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、乾癬、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、潰瘍性大腸炎、クローン病、脳脊髄炎、ぶどう膜炎、重症筋無力症、多発性硬化症、インスリン依存性糖尿病、アジソン病、セリアック病、慢性疲労症候群、自己免疫性肝炎、自己免疫性脱毛症、強直性脊椎炎、線維筋痛症、尋常性天疱瘡、シェーグレン症候群、川崎病、甲状腺機能亢進症／バセドウ病、甲状腺機能低下症／橋本病、子宮内膜症、強皮症、悪性貧血、グッドパスチャー症候群、ギラン・バレー症候群、ウェゲナー病、糸球体腎炎、再生不良性貧血（複数回輸血された再生不良性貧血患者を含む）、発作性夜間ヘモグロビン尿症、骨髄異形成症候群、特発性血小板減少性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、エヴァン症候群、第ＶＩＩＩ因子阻害症候群、全身性血管炎、皮膚筋炎、多発性筋炎、リウマチ熱、自己免疫性リンパ増殖症候群（ＡＬＰＳ）、自己免疫性水疱性類天疱瘡、パーキンソン病、サルコイドーシス、白斑、原発性胆汁性肝硬変、及び自己免疫性心筋炎を含む。

【０１４６】

特定の実施形態では、疾患又は状態は消耗性疾患である。消耗性疾患及び状態の非限定的な例は、癌又は腎不全に関連付けられる悪液質を含む悪液質、及びサルコペニアを含む。特定の実施形態では、疾患又は状態は骨疾患である。骨疾患及び状態の非限定的な例は、骨粗しょう症（閉経後骨粗しょう症を含む）、骨骨折、骨のパジェット病、ならびに化学療法、ホルモンアブレーション、及びホルモン阻害を含む、癌又は癌治療に関連付けられる骨再吸収／損傷を含む。

【０１４７】

一部の実施形態では、疾患又は状態は、線維症、又は線維性疾患である。例は、肺、心血管系、肝臓、脳、関節（例、膝、腰、足首、足関節、肩、肘、手首、手関節、脊椎）、腸、皮膚、腎臓、肝臓、甲状腺、骨髄、後腹腔、眼の線維症を含む（例えば、Ｓｃｈａｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ．５５２： １１０－１１５，２０１７；及びＮｇ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉ Ｔｒａｎｓｌ Ｍｅｄ．２０１９ Ｓｅｐ ２５；１１（５１１）を参照のこと）。

【０１４８】

一部の実施形態では、肺の線維症は、線維胸、肺線維症（例えば、嚢胞性線維症、間質性肺疾患（ＩＬＤ）、常染色体劣性遺伝性疾患、例えばヘルマンスキー・パドラック症候群１型、２型、３型、４型、５型、６型、７型、又は８型など）、及び放射線誘発性肺損傷から選択される。一部の実施形態では、肺線維症は、ＩＬＤ、例えば、特発性又は二次性ＩＬＤに関連する。特発性ＩＬＤの例は、特発性肺線維症（ＩＰＦ）、剥離性間質性肺炎（ＤＩＰ）、ハンマン・リッチ症候群としても公知の急性間質性肺炎（ＡＩＰ）、非特異的間質性肺炎（ＮＳＩＰ）、呼吸器細気管支炎を伴う間質性肺疾患（ＲＢ－ＩＬＤ）、特発性器質化肺炎（ＣＯＰ）、及びリンパ球性間質性肺炎（ＬＩＰ）を含む。二次性ＩＬＤの一般的な例は、結合織疾患及び自己免疫疾患（例えば、サルコイドーシス、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、全身性硬化症、多発性筋炎、皮膚筋炎、抗合成酵素症候群）、吸入物質（例えば、珪肺、石綿肺、ベリリウム症、工業用印刷化学薬品、慢性過敏性肺炎）、薬物（薬物誘発性ＩＬＤ、例えば、抗生物質、化学療法剤、抗不整脈剤）、感染症（例えば、ＳＡＲＳ　ＣｏＶ－２、非定型肺炎、ニューモシスチス肺炎、結核、クラミジア・トラコマティス、ＲＳウイルス）、悪性腫瘍（癌性リンパ管症）に関連するＩＬＤ、ならびに小児ＩＬＤ、例えばびまん性発達障害、成長異常、肺胞形成不全、原因不明の乳児疾患など、及び肺胞サーファクタント領域に関連するＩＬＤなどを含む。

【０１４９】

特定の実施形態では、心血管系の線維症は、心筋線維症（例えば、間質性線維症、置換性線維症）である。

【０１５０】

一部の実施形態では、本明細書中に記載される抗体は、マウス及びヒトの両方のＩＬ－１１Ｒαについて選択的であり、ＳＴＡＴ３経路及びＥＲＫ経路の両方を通したＩＬ－１１シグナル伝達を遮断し、ならびにシス及びトランスＩＬ－１１シグナル伝達の両方を抑止する。ＴＧＦβ刺激後、本明細書中に記載される特定の抗ｈｕＩＬ－１１Ｒα抗体は、原発性ＩＰＦ患者の線維芽細胞におけるコラーゲン発現を低下させ、健康なドナーからのＰＣＬＳによるプロコラーゲンＩ及びＴＩＭＰの発現を減少させることが示されている。プロコラーゲン放出における同様の低下が、ＩＰＦ患者からの予備的ＰＣＬＳ試験において、抗ｈｕＩＬ－１１Ｒαに応答して観察された。マウスブレオマイシン肺線維症試験では、ＩＬ－１１Ｒαシグナル伝達の遮断は、肺線維症を低下させ、肺線維症の発症後に予防的又は治療的に投与された場合、ＢＡＬ炎症細胞を減少させる。

【０１５１】

特定の実施形態では、本明細書中に記載される方法及び組成物は、安定な疾患をもたらすのに十分である。特定の実施形態では、本明細書中に記載される方法及び組成物は、熟練した臨床医に公知の特定の疾患適応症の症状における臨床的に関連する低下をもたらすのに十分である。

【０１５２】

インビボ使用のために、特定の実施形態は、本明細書中に記載される抗体又はその抗原結合断片、及び医薬的に許容可能な担体を含む医薬組成物を含む。治療用又は医薬組成物を調製するために、有効な又は所望の量の一つ又は複数の薬剤を、特定の薬剤及び／又は投与の様式のために適切であることが当業者に公知の任意の医薬担体又は賦形剤と混合する。医薬担体は、液体、半液体、又は固体であり得る。非経口、皮内、眼内、皮下、膀胱中への直接点滴、又は局所適用のために使用される溶液又は懸濁液は、例えば、滅菌希釈剤（例えば水など）、生理食塩水（例、リン酸緩衝生理食塩水；ＰＢＳ）、固定油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール又は他の合成溶媒；抗菌剤（例えばベンジルアルコール及びメチルパラベンなど）；酸化防止剤（例えばアスコルビン酸及び亜硫酸水素ナトリウムなど）及びキレート剤（例えばエチレンジアミン四酢酸（ＥＤＴＡ）など）；緩衝剤（例えば酢酸塩、クエン酸塩、及びリン酸塩など）を含み得る。静脈内に（例、ＩＶ注入により）投与される場合、適切な担体は、生理食塩水又はリン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）、ならびに増粘剤及び可溶化剤、例えばグルコース、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、及びそれらの混合物などを含む溶液を含む。

【０１５３】
本明細書中に記載される薬剤の、純粋な形態での又は適した治療組成物もしくは医薬組成物中での投与は、類似の有用性を果たすための薬剤の許容される投与の様式のいずれかを介して行うことができる。治療用又は医薬組成物は、薬剤含有組成物を、適した生理学的に許容可能な担体、希釈剤、又は賦形剤と組み合わせることにより調製することができ、固体、半固体、液体、又は気体の形態、例えば錠剤、カプセル、粉末、顆粒、軟膏、溶液、座剤、注射剤、吸入剤、ゲル、マイクロスフェア、及びエアロゾルなどにおける調製物中に製剤化され得る。また、他の医薬的に活性な成分（本明細書中の他の箇所に記載される他の小分子を含む）及び／又は適切な賦形剤、例えば塩、緩衝剤、及び安定剤などは、組成物内に存在してもよいが、しかし、そうである必要はない。

【０１５４】
投与は、経口、非経口、経鼻、静脈内、眼内、皮内、筋肉内、皮下、膀胱中への設置、又は局所を含む、様々な異なる経路により達成され得る。好ましい投与の様式は、処置又は予防される状態の性質に依存する。特定の実施形態は、ＩＶ注入による投与を含む。

【０１５５】
担体は、例えば、用いられる投与量及び濃度でそれに曝露される細胞又は哺乳動物に対して非毒性である、医薬的又は生理学的に許容可能な担体、賦形剤、又は安定剤を含むことができる。しばしば、生理学的に許容可能な担体は、水性ｐＨ緩衝溶液である。生理学的に許容可能な担体の例は、緩衝剤、例えばリン酸塩、クエン酸塩、他の有機酸など；アスコルビン酸を含む抗酸化物質；低分子量（約１０残基未満）ポリペプチド；タンパク質、例えば血清アルブミン、ゼラチン、又は免疫グロブリンなど；親水性ポリマー、例えばポリビニルピロリドンなど；アミノ酸、例えばグリシン、グルタミン、アスパラギン、アルギニン、ヒスチジン、及び／又はリジンなど；グルコース、マンノース、またはデキストリンを含む、単糖類、二糖類、及び他の炭水化物；キレート剤、例えばＥＤＴＡなど；糖アルコール、例えばマンニトール又はソルビトールなど；塩形成対イオン、例えばナトリウムなど；ならびに／あるいは非イオン性界面活性剤、例えばポリソルベート２０（ＴＷＥＥＮ（商標））ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、ポロクサマー（ＰＬＵＲＯＮＩＣＳ（商標））など、及び同様のものを含む。

【０１５６】
一部の実施形態では、一つ又は複数の薬剤は、例えば、コアセルベーション技術により、又は界面重合（例えば、それぞれ、ヒドロキシメチルセルロースもしくはゼラチン－マイクロカプセル及びポリ－（メチルメタシル酸塩）マイクロカプセル）により調製されたマイクロカプセル中に、コロイド薬剤送達系（例えば、リポソーム、アルブミンマイクロスフェア、マイクロエマルション、ナノ粒子及びナノカプセル）中に、又はマクロエマルション中に封入することができる。そのような技術は、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１６ｔｈ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｏｓｌｏ，Ａ．，Ｅｄ．，（１９８０）において開示されている。粒子又はリポソームは、他の治療用又は診断用薬剤をさらに含み得る。

【０１５７】
処置の正確な投与量及び持続時間は、処置されるている疾患の関数であり、公知のテストプロトコルを使用して経験的に、又は当技術分野において公知のモデル系において組成物をテストし、そこから外挿することにより決定され得る。対照臨床治験も実施され得る。投与量はまた、軽減される状態の重症度によって変動し得る。医薬組成物は、一般的に、望ましくない副作用を最小化しながら、治療的に有用な効果を発揮するように製剤化及び投与される。組成物は、一回投与されてもよく、又は一定間隔で投与される多数のより小さな用量中に分割されてもよい。任意の特定の対象について、特定の投与レジメンは、個々の必要性に従って経時的に調整され得る。

【０１５８】
これら及び関連する治療用又は医薬組成物を投与する典型的な経路は、このように、限定を伴わないが、経口、局所、経皮、吸入、非経口、舌下、口腔、眼、直腸、膣、及び鼻

腔内を含む。本明細書中で使用される用語「非経口」は、皮下注射、静脈内、膀胱中への注入、筋肉内、胸骨内注射、又は注入技術を含む。本開示の特定の実施形態に従った治療用又は医薬組成物は、その中に含まれる活性成分が、対象又は患者への組成物の投与時に生物学的に利用可能になるように製剤化される。対象又は患者に投与される組成物は、一つ又は複数の投与単位の形態を取り得るが、ここで、例えば、錠剤は、単一投与単位であってもよく、エアロゾル形態中の本明細書中に記載される薬剤の容器は、複数の投与単位を保持し得る。そのような投薬形態を調製する実際の方法は、当業者に公知である、又は明らかであろう；例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：　Ｔｈｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅ　ａｎｄ　Ｐｒａｃｔｉｃｅ　ｏｆ　Ｐｈａｒｍａｃｙ，２０ｔｈ　Ｅｄｉｔｉｏｎ　（Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ　Ｃｏｌｌｅｇｅ　ｏｆ　Ｐｈａｒｍａｃｙ　ａｎｄ　Ｓｃｉｅｎｃｅ，２０００）を参照のこと。投与される組成物は、典型的には、目的の疾患又は状態の処置のための、本明細書中に記載される薬剤の治療有効量を含む。

【０１５９】

治療用又は医薬組成物は、固体又は液体の形態であることができる。一部の実施形態では、担体は粒子状であり、組成物は、例えば、錠剤又は粉末形態である。担体は液体であることができ、組成物は、例えば、経口油、注射可能な液体、又はエアロゾルであり、それは、例えば、吸入投与において有用である。経口投与について意図される場合、医薬組成物は、好ましくは、固体又は液体形態のいずれかであり、ここで、半固体、半液体、懸濁液、及びゲル形態が、固体又は液体のいずれかとして本明細書中で考慮される形態内に含まれる。特定の実施形態は、滅菌注射溶液を含む。

【０１６０】

経口投与用の固形組成物として、医薬組成物は、粉末、顆粒、ゲル、圧縮錠剤、丸剤、カプセル剤、チューインガム、ウエハー又は同様のものに製剤化され得る。そのような固体組成物は、典型的には、一つ又は複数の不活性希釈剤又は食用担体を含む。また、以下の一つ又は複数が存在し得る：結合剤、例えばカルボキシメチルセルロース、エチルセルロース、微結晶セルロース、トラガカントゴム又はゼラチンなど；賦形剤、例えばデンプン、乳糖又はデキストリンなど、崩壊剤、例えばアルギン酸、アルギン酸ナトリウム、プリモゲル、コーンスターチ及び同様のもの；潤滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム又はステレオテックスなど；滑剤、例えばコロイド状二酸化ケイ素など；甘味剤、例えばスクロース又はサッカリンなど；香味剤、例えばペパーミント、サリチル酸メチル又はオレンジ香料など；ならびに着色剤。医薬組成物が、カプセル、例えば、ゼラチンカプセルの形態である場合、それは、上の種類の材料に加えて、液体担体、例えばポリエチレングリコール又は油などを含み得る。

【０１６１】

治療用又は医薬組成物は、液体、例えば、エリキシル、シロップ、溶液、ゲル、エマルション、又は懸濁液の形態であり得る。液体は、二つの例として、経口投与用又は注射による送達用であり得る。経口投与のために意図される場合、好ましい組成物は、本化合物に加えて、甘味剤、保存剤、染料／着色剤、及び香味増強剤の一つ又は複数を含む。注射により投与されることが意図される組成物中で、界面活性剤、保存剤、湿潤剤、分散剤、懸濁剤、緩衝剤、安定剤、及び等張剤の一つ又は複数が含まれ得る。

【０１６２】

液体治療用又は医薬組成物は、それらが、溶液、懸濁液、又は他の同様の形態であるかを問わず、以下のアジュバントの一つ又は複数を含み得る：無菌希釈剤、例えば注射用水、食塩水、好ましくは生理食塩水、リンゲル液、等張塩化ナトリウム、固定油、例えば溶媒又は懸濁培地としての役割を果たす合成モノ又はジグリセリド、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール又は他の溶媒など；抗菌剤、例えばベンジルアルコール又はメチルパラベンなど；抗酸化物質、例えばアスコルビン酸又は亜硫酸水素ナトリウムなど；キレート剤、例えばエチレンジアミン四酢酸など；緩衝剤、例えば酢酸塩、クエン酸塩、リン酸塩など、及び張性の調整用薬剤、例えば塩化ナトリウム又はブドウ糖など。非経口調製物は、アンプル、使い捨てシリンジ、又はガラスもしくはプラスチック

で作製された複数用量バイアル中に封入することができる。生理学的生理食塩水は、好ましいアジュバントである。注射用医薬組成物は、好ましくは、滅菌される。

【０１６３】

非経口投与、眼内投与、又は経口投与のいずれかについて意図される液体治療用又は医薬組成物は、適切な投与量が得られるように、薬剤の量を含むべきである。典型的には、この量は、組成物中の目的の薬剤の少なくとも０．０１％である。経口投与のために意図される場合、この量は、組成物の重量の０．１～約７０％の間であるように変動し得る。特定の経口治療用又は医薬組成物は、約４％～約７５％の間の目的の薬剤を含む。特定の実施形態では、治療用又は医薬組成物及び調製物は、非経口投薬単位が、希釈前に０．０１～１０重量％の間の目的の薬剤を含むように調製される。

【０１６４】

治療用又は医薬組成物は、局所投与のために意図されてもよく、その場合では、担体は、溶液、エマルション、軟膏、又はゲル基剤を適切に含んでもよい。基剤は、例えば、以下の一つ又は複数を含んでもよい：ワセリン、ラノリン、ポリエチレングリコール、ミツロウ、鉱油、希釈剤、例えば水及びアルコールなど、ならびに乳化剤及び安定剤。増粘剤は、局所投与のための治療用又は医薬組成物中に存在してもよい。経皮投与のために意図される場合、組成物は経皮パッチ又はイオン泳動デバイスを含み得る。

【０１６５】

治療用又は医薬組成物は、例えば、直腸中で溶解し、薬物を放出する座剤の形態での直腸投与のために意図され得る。直腸投与のための組成物は、適切な非刺激性賦形剤として油性基剤を含み得る。そのような基剤は、限定を伴わずに、ラノリン、ココアバター、及びポリエチレングリコールを含む。

【０１６６】

治療用又は医薬組成物は、様々な材料を含み得るが、それらは、固体又は液体投薬単位の物理的形態を改変する。例えば、組成物は、活性成分の周りにコーティングシェルを形成する材料を含み得る。コーティングシェルを形成する材料は、典型的には不活性であり、例えば、糖、シェラック、及び他の腸溶コーティング剤から選択され得る。あるいは、活性成分はゼラチンカプセル中に封入されてもよい。固体又は液体形態の治療用又は医薬組成物は、薬剤に結合し、それにより、化合物の送達において支援する成分を含み得る。この能力において作用し得る適切な成分は、モノクローナル抗体もしくはポリクローナル抗体、一つ又は複数のタンパク質又はリポソームを含む。

【０１６７】

治療用又は医薬組成物は、エアロゾルとして投与することができる投薬単位から本質的になり得る。用語「エアロゾル」は、コロイド性質のものから、加圧パッケージからなる系に及ぶ様々な系を表示するために使用される。送達は、液化ガスもしくは圧縮ガスによって、又は活性成分を分注する適切なポンプ系によってもよい。エアロゾルは、活性成分を送達するために、単一相、二相、又は三相系において送達されてもよい。エアロゾルの送達は、必要な容器、活性化剤、弁、サブコンテナ、及び同様のものを含み、それらは一緒にキットを形成し得る。当業者は、過度の実験を伴うことなく、好ましいエアロゾルを決定し得る。

【０１６８】

本明細書中に記載される組成物は、身体からの迅速な除去に対して薬剤を保護する担体、例えば徐放性製剤又はコーティングなどを用いて調製され得る。そのような担体は、制御放出製剤、例えば、限定されないが、インプラント及びマイクロカプセル化送達系、ならびに生分解性、生体適合性ポリマー、例えばエチレン酢酸ビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、ポリオルトエステル、ポリ乳酸及び当業者に公知の他を含む。

【０１６９】

医薬組成物は、医薬技術分野において周知の方法論により調製され得る。例えば、注射により投与されることが意図される治療用又は医薬組成物は、溶液を形成するために滅菌蒸留水を伴い、塩、緩衝液及び／又は安定剤の一つ又は複数を含み得る。界面活性剤を加

えて、均質な溶液又は懸濁液の形成を促進してもよい。界面活性剤は、水性送達系における薬剤の溶解又は均質な懸濁を促進するために、薬剤と非共有結合的に相互作用する化合物である。

【０１７０】

治療用又は医薬組成物は、治療有効量で投与されてもよく、それは、様々な要因、用いられる特定の化合物の活性；化合物の代謝安定性及び作用の時間；対象の年齢、体重、一般的な健康状態、性別、及び食事；投与の様式及び時間；排泄率；薬物の組み合わせ；特定の障害又は状態の重症度；ならびに治療を受けている対象を含む、に依存して変動するであろう。一部の例では、治療的に有効な一日用量は、（体重７０ｋｇの哺乳動物について）約０．００１ｍｇ／ｋｇ（即ち、～０．０７ｍｇ）から約１００ｍｇ／ｋｇ（即ち、～７．０ｇ）であり；好ましくは、治療有効用量は、（体重７０ｋｇの哺乳動物について）約０．０１ｍｇ／ｋｇ（即ち、～０．７ｍｇ）から約５０ｍｇ／ｋｇ（即ち、～３．５ｇ）であり；より好ましくは、治療有効量は、（体重７０ｋｇの哺乳動物について）約１ｍｇ／ｋｇ（即ち、～７０ｍｇ）から約２５ｍｇ／ｋｇ（即ち、～１．７５ｇ）である。一部の実施形態では、治療有効用量は、毎週、隔週、又は毎月投与される。特定の実施形態では、治療有効用量は、毎週、隔週、又は毎月、例えば、約１～１０もしくは１～５ｍｇ／ｋｇ、又は約１、２、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。

【０１７１】

また、含まれるのは、患者ケアキットであって、（ａ）本明細書中に記載される、ＩＬ－１１Ｒαに結合する抗体又はその抗原結合断片；及び、場合により、（ｂ）少なくとも一つの追加の治療剤を含む。特定のキットでは、（ａ）及び（ｂ）は、別々の治療用組成物中にある。一部のキットでは、（ａ）及び（ｂ）は、同じ治療用組成物中にある。

【０１７２】

本明細書中のキットはまた、処置されている適応症について、又は所望の診断適用について適切な、又は望ましい一つ又は複数の追加の治療剤又は他の成分を含み得る。本明細書中のキットはまた、意図される送達の様式（例、ステント、移植可能なデポなど）を促進するために必要な又は望ましい一つ又は複数のシリンジ又は他のコンポーネントを含むことができる。

【０１７３】

一部の実施形態では、患者ケアキットは、組成物及び情報材料のための別々の容器、仕切り、又は区画を含む。例えば、組成物は、ボトル、バイアル、又はシリンジ中に含まれてもよく、情報材料は、容器との関連において含まれることができる。一部の実施形態では、キットの別々の要素は、単一の、分割されていない容器内に含まれる。例えば、組成物は、付着された、ラベルの形態における情報材料を有するボトル、バイアル、又はシリンジ中に含まれる。一部の実施形態では、キットは、複数の（例、パック）個々の容器を含み、各々が、抗体の一つ又は複数の単位投薬形態（例、本明細書中に記載される投薬形態）及び、場合により、少なくとも一つの追加の治療剤を含む。例えば、キットは、複数のシリンジ、アンプル、ホイルパケット、又はブリスターパックを含み、各々が、単一の単位用量の抗体及び、場合により、少なくとも一つの追加の治療剤を含む。キットの容器は、気密性、防水性（例、水分又は蒸発における変化に対して不透過性）、及び／又は遮光性であることができる。

【０１７４】

患者ケアキットは、場合により、組成物の投与のために適切なデバイス、例えば、シリンジ、吸入器、ドロッパ（例、点眼器）、スワブ（例、綿スワブ又は木製スワブ）、又は任意のそのような送達デバイスを含む。一部の実施形態では、デバイスは、薬剤の定用量を分注する移植可能なデバイスである。また、含まれるのは、例えば、本明細書中に記載される構成要素を組み合わせることにより、キットを提供する方法である。

【０１７５】

発現及び精製系

特定の実施形態は、本明細書中に記載される抗ＩＬ－１１Ｒα抗体又はその抗原結合断片を発現及び精製するための方法及び関連する組成物を含む。そのような組換え抗ＩＬ－１１Ｒα抗体は、例えば、Ｓａｍｂｒｏｏｋ，ｅｔ ａｌ．，（１９８９，上記）、特にセクション１６及び１７；Ａｕｓｕｂｅｌ ｅｔ ａｌ．，（１９９４，上記）、特にチャプター１０及び１６；ならびにＣｏｌｉｇａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｓｃｉｅｎｃｅ（Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ & Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．１９９５－１９９７）、特にチャプター１、５、及び６において記載される標準プロトコルを使用して便利に調製することができる。一つの一般的な例として、抗ＩＬ－１１Ｒα抗体は、以下の工程の一つ又は複数を含む手順により調製され得る：（ａ）抗ＩＬ－１１Ｒα抗体重鎖及び／又は軽鎖をコードし、調節エレメントに動作可能に連結されたポリヌクレオチド配列を含む構築物を調製すること；（ｂ）構築物を宿主細胞中に導入すること；（ｃ）抗ＩＬ－１１Ｒα抗体を発現するように宿主細胞を培養すること；及び（ｄ）抗ＩＬ－１１Ｒαを宿主細胞から単離すること。

【０１７６】

特定の実施形態は、このように、本明細書中に記載される抗ＩＬ－１１Ｒα抗体又はその抗原結合断片をコードするポリヌクレオチドを含み、当該ポリヌクレオチドを含むベクター、ならびにポリヌクレオチド及び／又はベクターを含む宿主細胞を含む。所望のポリペプチドを発現させるために、抗ＩＬ－１１Ｒαをコードするヌクレオチド配列、又は機能的等価物を、適した発現ベクター、即ち、挿入されたコード配列の転写及び翻訳のために必要なエレメントを含むベクター中に挿入してもよい。当業者に周知である方法を使用して、目的のポリペプチドをコードする配列、ならびに適した転写及び翻訳制御エレメントを含む発現ベクターを構築してもよい。これらの方法は、インビトロ組換えＤＮＡ技術、合成技術、及びインビボ遺伝子組換えを含む。そのような技術は、Ｓａｍｂｒｏｏｋ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ，Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ（１９８９）、及びＡｕｓｕｂｅｌ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ（１９８９）において記載されている。

【０１７７】

様々な発現ベクター／宿主系が公知であり、ポリヌクレオチド配列を含み、発現するために利用され得る。これらは、限定されないが、組換えバクテリオファージ、プラスミド、又はコスミドＤＮＡ発現ベクターで形質転換された微生物、例えば細菌など；酵母発現ベクターで形質転換された酵母；ウイルス発現ベクター（例、バキュロウイルス）で感染された昆虫細胞系；ウイルス発現ベクター（例、カリフラワーモザイクウイルス、ＣａＭＶ；タバコモザイクウイルス、ＴＭＶ）で又は細菌発現ベクター（例、Ｔｉ又はｐＢＲ３２２プラスミド）で形質転換された植物細胞系；あるいは動物細胞系、哺乳動物細胞、より具体的にはヒト細胞系を含む、を含む。

【０１７８】

発現ベクター中に存在する「制御エレメント」又は「調節配列」は、宿主細胞タンパク質と相互作用して転写及び翻訳を行う、ベクター－エンハンサー、プロモーター、５’及び３’非翻訳領域のそれらの非翻訳領域である。そのようなエレメントは、それらの強度及び特異性において変動し得る。利用されるベクター系及び宿主に依存して、構成的及び誘導性プロモーターを含む、任意の数の適切な転写及び翻訳エレメントが使用され得る。例えば、細菌系においてクローニングする場合、誘導性プロモーター、例えばＰＢＬＵＥＳＣＲＩＰＴファージミド（Ｓｔｒａｔａｇｅｎｅ、カリフォルニア州ラ・ホーヤ）又はＰＳＰＯＲＴ１プラスミド（Ｇｉｂｃｏ ＢＲＬ、メリーランド州ゲイザースバーグ）のハイブリッドｌａｃＺプロモーターなどが使用され得る。哺乳動物細胞系では、哺乳動物遺伝子からの又は哺乳動物ウイルスからのプロモーターが、一般的に好ましい。ポリペプチドをコードする配列の複数のコピーを含む細胞株を生成することが必要である場合、ＳＶ４０又はＥＢＶに基づくベクターが、適した選択マーカーと有利に使用され得る。

【０１７９】

細菌系では、多数の発現ベクターが、発現ポリペプチドについて意図される使用に依存して選択され得る。例えば、大量が必要とされる場合、容易に精製される融合タンパク質の高レベル発現に向けるベクターが使用され得る。そのようなベクターは、限定されないが、多機能大腸菌クローニング及び発現ベクター、例えばＢＬＵＥＳＣＲＩＰＴ（Ｓｔｒａｔａｇｅｎｅ）など、それにおいて、目的のポリペプチドをコードする配列は、アミノ末端Ｍｅｔ及びそれに続くβ－ガラクトシダーゼの７残基についての配列とインフレームでベクター中に連結され得る；ハイブリッドタンパク質が産生されるようにする；ｐＩＮベクター（Ｖａｎ Ｈｅｅｋｅ ＆ Ｓｃｈｕｓｔｅｒ，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２６４：５５０３ ５５０９（１９８９））；及び同様のもの。ｐＧＥＸベクター（Ｐｒｏｍｅｇａ、ウィスコンシン州マディソン）がまた、外来ポリペプチドを、グルタチオンＳ－トランスフェラーゼ（ＧＳＴ）との融合タンパク質として発現させるために使用され得る。一般的に、そのような融合タンパク質は可溶性であり、グルタチオン－アガロースビーズへの吸着、それに続く遊離グルタチオンの存在における溶出により、溶解した細胞から簡単に精製することができる。そのような系において作製されたタンパク質は、ヘパリン、トロンビン、又は第ＸＡ因子プロテアーゼ切断部位を含むように設計されてもよく、目的のクローン化されたポリペプチドを、任意でＧＳＴ部分から放出できるようにする。

【０１８０】

特定の実施形態は、大腸菌ベースの発現系を用いてもよい（例えば、Ｓｔｒｕｃｔｕｒａｌ Ｇｅｎｏｍｉｃｓ Ｃｏｎｓｏｒｔｉｕｍ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ Ｍｅｔｈｏｄｓ．５：１３５－１４６，２００８を参照のこと）。これらの及び関連する実施形態は、適切な発現ベクターを産生するために、ライゲーション非依存的クローニング（ＬＩＣ）に部分的又は完全に頼り得る。特定の実施形態では、タンパク質発現は、Ｔ７ ＲＮＡポリメラーゼ（例、ｐＥＴベクター系列）により制御され得る。これらの及び関連する実施形態は、Ｔ７媒介性発現を支持し、改善された標的タンパク質安定性のためにｌｏｎ及びｏｍｐＴプロテアーゼにおいて欠損しているＢＬ２１のλＤＥ３溶原菌である、発現宿主株ＢＬ２１（ＤＥ３）を利用し得る。また、含まれるのは、大腸菌、例えばＲＯＳＥＴＴＡ（商標）（ＤＥ３）株及びＲｏｓｅｔｔａ ２（ＤＥ３）株などにおいて稀にしか使用されない、ｔＲＮＡをコードするプラスミドを担持する発現宿主株である。細胞溶解及びサンプルの取り扱いはまた、商標ＢＥＮＺＯＮＡＳＥ（登録商標）ヌクレアーゼ及びＢＵＧＢＵＳＴＥＲ（登録商標）タンパク質抽出試薬の下で販売されている試薬を使用して改善され得る。細胞培養については、自動誘導培地は、ハイスループット発現系を含む、多くの発現系の効率を改善することができる。この種類の培地（例、ＯＶＥＲＮＩＧＨＴ ＥＸＰＲＥＳＳ（商標）自動誘導系）は、人工誘導剤、例えばＩＰＴＧなどの添加を伴わずに、代謝シフトを通してタンパク質発現を徐々に惹起させる。特定の実施形態は、ヘキサヒスチジンタグ（例えば商標ＨＩＳ・ＴＡＧ（登録商標）融合体の下で販売されたものなど）、それに続いて固定化金属親和性クロマトグラフィー（ＩＭＡＣ）精製、又は関連技術を用いる。特定の態様では、しかし、臨床グレードのタンパク質は、親和性タグの使用を伴わずに又は伴わずに、大腸菌含有体から単離することができる（例、Ｓｈｉｍｐ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｘｐｒ Ｐｕｒｉｆ．５０：５８－６７，２００６を参照のこと）。さらなる例として、特定の実施形態は、コールドショック誘導性大腸菌高収率産生系を用いてもよい。なぜなら、低温での大腸菌中のタンパク質の過剰発現によって、それらの溶解度及び安定性が改善されるためである（例、Ｑｉｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ．２２：８７７－８８２，２００４を参照のこと）。

【０１８１】

また、含まれるのは、高密度細菌発酵系である。例えば、ラルストニア・ユートロファの高細胞密度培養は、１５０ｇ／Ｌを超える細胞密度でのタンパク質産生、及び１０ｇ／Ｌを超える力価での組換え型タンパク質の発現を可能にする。

【０１８２】

酵母サッカロミセス・セレビシエでは、構成的又は誘導性プロモーター、例えばアルファ因子、アルコールオキシダーゼ、及びＰＨＨなどを含む多数のベクターが使用され得る。総説については、Ａｕｓｕｂｅｌ　ｅｔ　ａｌ．（上記）及びＧｒａｎｔ　ｅｔ　ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ　Ｅｎｚｙｍｏｌ．１５３：５１６－５４４　（１９８７）を参照のこと。また、含まれるのは、ピキア・パンドリス（Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｎｄｏｒｉｓ）発現系である（例、Ｌｉ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ．２４，２１０－２１５，２００６；及びＨａｍｉｌｔｏｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ，３０１：１２４４，２００３を参照のこと）。特定の実施形態は、とりわけ、ヒト化Ｎ－グリコシル化経路を有する酵母を含む、タンパク質を選択的にグリコシル化するように操作された酵母系を含む（例、Ｈａｍｉｌｔｏｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ．３１３：１４４１－１４４３，２００６；Ｗｉｌｄｔ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ　Ｒｅｖｉｅｗｓ　Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌ．３：１１９－２８，２００５；及びＧｅｒｎｇｒｏｓｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ－Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ．２２：１４０９　－１４１４，２００４；米国特許第７，６２９，１６３号；第７，３２６，６８１号；及び第７，０２９，８７２号を参照のこと）。単に一例として、組換え酵母培養物を、とりわけ、フェルンバッハフラスコ又は１５Ｌ、５０Ｌ、１００Ｌ、及び２００Ｌの発酵体中で成長させることができる。

【０１８３】

植物発現ベクターが使用される場合では、ポリペプチドをコードする配列の発現は、多数のプロモーターのいずれかにより駆動され得る。例えば、ウイルスプロモーター、例えばＣａＭＶの３５Ｓ及び１９Ｓプロモーターなどは、単独で、又はＴＭＶからのオメガリーダー配列との組み合わせにおいて使用され得る（Ｔａｋａｍａｔｓｕ，ＥＭＢＯ　Ｊ．６：３０７－３１１　（１９８７））。あるいは、植物プロモーター、例えばＲＵＢＩＳＣＯ又は熱ショックプロモーターの小さなサブユニットなどが使用され得る（Ｃｏｒｕｚｚｉ　ｅｔ　ａｌ．，ＥＭＢＯ　Ｊ．３：１６７１－１６８０　（１９８４）；Ｂｒｏｇｌｉｅ　ｅｔ　ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ　２２４：８３８－８４３　（１９８４）；及びＷｉｎｔｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｒｅｓｕｌｔｓ　Ｐｒｏｂｌ．Ｃｅｌｌ　Ｄｉｆｆｅｒ．１７：８５－１０５　（１９９１））。これらの構築物は、直接的なＤＮＡ形質転換又は病原体媒介性トランスフェクションにより植物細胞中に導入することができる。そのような技術は、多くの一般的に入手可能な総説において記載されている（例、Ｈｏｂｂｓ　ｉｎ　ＭｃＧｒａｗ　Ｈｉｌｌ，Ｙｅａｒｂｏｏｋ　ｏｆ　Ｓｃｉｅｎｃｅ　ａｎｄ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，ｐｐ．１９１－１９６　（１９９２）を参照のこと）。

【０１８４】

昆虫系がまた、目的のポリペプチドを発現するために使用され得る。例えば、一つのそのような系では、オートグラファ・カリフォルニカ核多角体病ウイルス（ＡｃＮＰＶ）が、スポドプテラ・フルギペルダ細胞において又はトリコプルシア細胞において外来遺伝子を発現するためのベクターとして使用される。ポリペプチドをコードする配列は、ウイルスの非必須領域、例えばポリヘドリン遺伝子などの中にクローニングされ、ポリヘドリンプロモーターの制御下に置かれてもよい。ポリペプチドコード配列の成功裏の挿入によって、ポリヘドリン遺伝子が不活性になり、コートタンパク質を欠く組換えウイルスが産生される。組換えウイルスを次に使用して、例えば、目的のポリペプチドが発現され得るＳ．フルギペルダ細胞又はトリコプルシア細胞に感染させてもよい（Ｅｎｇｅｌｈａｒｄ　ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．９１：３２２４－３２２７　（１９９４））。また、含まれるのは、ＳＦ９、ＳＦ２１、及びＴ．ｎｉ細胞を利用するものを含む、バキュロウイルス発現系である（例、Ｍｕｒｐｈｙ　ａｎｄ　Ｐｉｗｎｉｃａ‐Ｗｏｒｍｓ，Ｃｕｒｒ　Ｐｒｏｔｏｃ　Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｓｃｉ．Ｃｈａｐｔｅｒ　５：Ｕｎｉｔ５．４，２００１を参照のこと）。昆虫系は、哺乳動物系に類似した翻訳後修飾を提供することができる。

【０１８５】

哺乳動物宿主細胞では、多くのウイルスベースの発現系が一般的に利用可能である。例

えば、アデノウイルスが発現ベクターとして使用される場合、目的のポリペプチドをコードする配列は、後期プロモーター及び三者間リーダー配列からなるアデノウイルス転写／翻訳複合体中に連結され得る。ウイルスゲノムの非必須Ｅ１又はＥ３領域中での挿入を使用して、感染宿主細胞においてポリペプチドを発現することが可能である生育可能なウイルスを得てもよい（Ｌｏｇａｎ　＆　Ｓｈｅｎｋ，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．８１：３６５５－３６５９　（１９８４））。また、転写エンハンサー、例えばラウス肉腫ウイルス（ＲＳＶ）エンハンサーなどを使用して、哺乳動物宿主細胞における発現を増加させてもよい。

【０１８６】

有用な哺乳動物宿主細胞株の例は、ＳＶ４０で形質転換されたサル腎臓ＣＶ１株（ＣＯＳ－７、ＡＴＣＣ　ＣＲＬ　１６５１）；ヒト胎児腎臓株（懸濁培養中での成長のためにサブクローン化された２９３又は２９３細胞、Ｇｒａｈａｍ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｇｅｎ　Ｖｉｒｏｌ．３６：５９　（１９７７））；ベビーハムスター腎臓細胞（ＢＨＫ、ＡＴＣＣ　ＣＣＬ　１０）；マウスセルトリ細胞（ＴＭ４、Ｍａｔｈｅｒ，Ｂｉｏｌ．Ｒｅｐｒｏｄ．２３：２４３－２５１　（１９８０））；サル腎臓細胞（ＣＶ１　ＡＴＣＣ　ＣＣＬ　７０）；アフリカミドリザル腎臓細胞（ＶＥＲＯ－７６、ＡＴＣＣ　ＣＲＬ－１５８７）；ヒト子宮頸癌細胞（ＨＥＬＡ、ＡＴＣＣ　ＣＣＬ　２）；イヌ腎臓細胞（ＭＤＣＫ、ＡＴＣＣ　ＣＣＬ　３４）；バッファローラット肝細胞（ＢＲＬ　３Ａ、ＡＴＣＣ　ＣＲＬ　１４４２）；ヒト肺細胞（Ｗ１３８、ＡＴＣＣ　ＣＣＬ　７５）；ヒト肝臓細胞（Ｈｅｐ　Ｇ２、ＨＢ　８０６５）；マウス乳腺腫瘍（ＭＭＴ　０６０５６２、ＡＴＣＣ　ＣＣＬ５１）；ＴＲ１細胞（Ｍａｔｈｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ａｎｎａｌｓ　Ｎ．Ｙ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．３８３：４４－６８（１９８２））；ＭＲＣ　５細胞；ＦＳ４細胞；及びヒト肝癌株（Ｈｅｐ　Ｇ２）を含む。他の有用な哺乳動物宿主細胞株は、ＤＨＦＲ－ＣＨＯ細胞を含むチャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞（Ｕｒｌａｕｂ　ｅｔ　ａｌ．，ＰＮＡＳ　ＵＳＡ　７７：４２１６　（１９８０））；ならびに骨髄腫細胞株、例えばＮＳＯ及びＳｐ２／０などを含む。抗体産生のための適切な特定の哺乳動物宿主細胞株の総説については、例えば、Ｙａｚａｋｉ　ａｎｄ　Ｗｕ，Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｉｎ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｖｏｌ．２４８　（Ｂ．Ｋ．Ｃ　Ｌｏ，ｅｄ．，Ｈｕｍａｎａ　Ｐｒｅｓｓ，Ｔｏｔｏｗａ，Ｎ．Ｊ．，２００３），ｐｐ．２５５－２６８を参照のこと。特定の好ましい哺乳動物細胞発現系は、ＣＨＯ及びＨＥＫ２９３－ｃｅｌｌベースの発現系を含む。哺乳動物発現系は、付着細胞株を、例えば、Ｔフラスコ、ローラーボトル、又は細胞工場、又は懸濁培養物、例えば、当技術分野において公知の他のでもとりわけ、１Ｌ及び５Ｌのスピナー、５Ｌ、１４Ｌ、４０Ｌ、１００Ｌ及び２００Ｌの撹拌タンクバイオリアクター、又は２０／５０Ｌ及び１００／２００ＬのＷＡＶＥバイオリアクター中で利用することができる。

【０１８７】

また、含まれるのは、タンパク質の無細胞発現である。これら及び関連する実施形態は、典型的には、精製されたＲＮＡポリメラーゼ、リボソーム、ｔＲＮＡ、及びリボヌクレオチドを利用し；これらの試薬は、細胞からの又は細胞ベースの発現系からの抽出により産生され得る。

【０１８８】

特定の開始シグナルがまた、目的のポリペプチドをコードする配列のより効率的な翻訳を達成するために使用され得る。そのようなシグナルは、ＡＴＧ開始コドン及び隣接配列を含む。ポリペプチドをコードする配列、その開始コドン、及び上流配列が、適した発現ベクター中に挿入される場合では、追加の転写又は翻訳制御シグナルは必要とされないことがある。しかし、コード配列、又はその一部のみが挿入される場合では、ＡＴＧ開始コドンを含む外因性翻訳制御シグナルが提供されるべきである。さらに、開始コドンは、インサート全体の翻訳を確実にするために、正しいリーディングフレーム中にあるべきである。外因性翻訳エレメント及び開始コドンは、天然及び合成の両方の様々な起源であり得る。発現の効率は、使用される特定の細胞系のために適しているエンハンサー、例えば文

献中に記載されるものなどの包含により増強され得る（Ｓｃｈａｒｆ．ｅｔ　ａｌ．，Ｒｅｓｕｌｔｓ　Ｐｒｏｂｌ．Ｃｅｌｌ　Ｄｉｆｆｅｒ．２０：１２５－１６２　（１９９４））。

【０１８９】

また、宿主細胞株は、挿入された配列の発現を調節する、又は発現されたタンパク質を所望の様式において処理するその能力について選ばれてもよい。ポリペプチドのそのような修飾は、限定されないが、翻訳後修飾、例えばアセチル化、カルボキシル化、グリコシル化、リン酸化、脂質化、及びアシル化などを含む。タンパク質の「ｐｒｅｐｒｏ」形態を切断する翻訳後プロセシングを使用して、正確な挿入、折り畳み、及び／又は機能を促進し得る。異なる宿主細胞、例えば酵母、ＣＨＯ、ＨｅＬａ、ＭＤＣＫ、ＨＥＫ２９３、及びＷ１３８などが、そのような翻訳後活性のための特定の細胞機構及び特徴的な機構を有する、又は欠く細菌細胞に加えて、外来タンパク質の正確な修飾及びプロセシングを確実にするように選ばれ得る。

【０１９０】

組換えタンパク質の長期の高収率産生については、安定な発現が一般的に好ましい。例えば、目的のポリヌクレオチドを安定的に発現する細胞株は、ウイルス複製の起点及び／又は内因性発現エレメント、ならびに同じ又は別々のベクター上の選択マーカー遺伝子を含み得る発現ベクターを使用して形質転換され得る。ベクターの導入後、細胞を、それらを選択培地に切り替える前に、濃縮培地中で約１～２日間にわたり成長させてもよい。選択マーカーの目的は、選択に対する耐性を付与することであり、その存在によって、導入された配列を成功裏に発現する細胞の成長及び回復が可能になる。安定的に形質転換された細胞の耐性クローンは、細胞型に適した組織培養技術を使用して増殖されてもよい。例えば一過性トランスフェクション又は感染などによる一過性産生も用いることができる。一過性産生のために適切である、例示的な哺乳動物発現系は、ＨＥＫ２９３系及びＣＨＯベース系を含む。

【０１９１】

任意の数の選択系を使用して、形質転換又は形質導入された細胞株を回収してもよい。これらは、限定されないが、単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ（Ｗｉｇｌｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃｅｌｌ　１１：２２３－２３２（１９７７））及びアデニンホスホリボシルトランスフェラーゼ（Ｌｏｗｙ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃｅｌｌ　２２：８１７－８２３（１９９０））遺伝子を含み、それらは、それぞれｔｋ－細胞又はａｐｒｔ－細胞において用いることができる。また、抗代謝剤、抗生物質、又は除草剤耐性が、選択のための基礎として使用することができ；例えば、メトトレキサートに対する耐性を付与するｄｈｆｒ（Ｗｉｇｌｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，ＰＮＡＳ　ＵＳＡ．７７：３５６７－７０（１９８０））；ｎｐｔ、アミノグリコシド、ネオマイシン、及びＧ－４１８に対する耐性を付与する（Ｃｏｌｂｅｒｅ－Ｇａｒａｐｉｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１５０：１－１４　（１９８１））；ならびにａｌｓ又はｐａｔ、それぞれクロルスルフロン及びホスフィノトリシンアセチルトランスフェラーゼに対する耐性を付与する（Ｍｕｒｒｙ、上記）。追加の選択可能な遺伝子が記載されており、例えば、細胞がトリプトファンの代わりにインドールを利用することを可能にするｔｒｐＢ、又は細胞がヒスチジンの代わりにヒスチノールを利用することを可能にするｈｉｓＤ（Ｈａｒｔｍａｎ　＆　Ｍｕｌｌｉｇａｎ，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．８５：８０４７－５１　（１９８８））。可視マーカーの使用は、緑色蛍光タンパク質（ＧＦＰ）及び他の蛍光タンパク質（例、ＲＦＰ、ＹＦＰ）、アントシアニン、β－グルクロニダーゼ及びその基質ＧＡＳ、ならびにルシフェラーゼ及びその基質ルシフェリンなどのマーカーで人気を得ており、形質転換体を同定するためだけでなく、しかし、また、特定のベクター系に起因する一過性又は安定なタンパク質発現の量を定量化するために広く使用されている（例、Ｒｈｏｄｅｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ　Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．５５：１２１－１３１　（１９９５）を参照のこと）。

【０１９２】

また、含まれるのは、ハイスループットタンパク質産生系、又はマイクロ産生系である。特定の態様は、例えば、金属キレート改変スライド表面又はＭａｇｎｅＨｉｓ Ｎｉ－粒子上でのタンパク質発現及び精製のためにヘキサヒスチジン融合タグを利用し得る（例、Ｋｗｏｎ ｅｔ ａｌ．，ＢＭＣ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．９：７２，２００９；及びＬｉｎ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ．４９８：１２９－４１，２００９）を参照のこと）。また、含まれるのは、ハイスループット無細胞タンパク質発現系である（例、ＳＳｉｔａｒａｍａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ．４９８：２２９－４４，２００９を参照のこと）。これら及び関連する実施形態を使用して、例えば、￥抗体のマイクロアレイを生成することができ、それを次に、ライブラリをスクリーニングするために使用して、目的のＩＬ－１１Ｒαポリペプチドと相互作用する抗体及び抗原結合ドメインを同定することができる。

【０１９３】

結合剤又は抗体、例えば産物について特異的なポリクローナル抗体もしくはモノクローナル抗体などを使用して、ポリヌクレオチドコード産物の発現を検出及び測定するための様々なプロトコルが、当技術分野において公知である。例は、酵素結合免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ）、ウェスタン免疫ブロット、放射免疫アッセイ（ＲＩＡ）、及び蛍光活性化細胞ソーティング（ＦＡＣＳ）を含む。これら及び他のアッセイは、とりわけ、Ｈａｍｐｔｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｓｅｒｏｌｏｇｉｃａｌ Ｍｅｔｈｏｄｓ，ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ （１９９０）及びＭａｄｄｏｘ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｅｘｐ．Ｍｅｄ．１５８：１２１１－１２１６ （１９８３）において記載されている。

【０１９４】

多種多様な標識及びコンジュゲーション技術が、当業者に公知であり、様々な核酸及びアミノ酸アッセイにおいて使用され得る。ポリヌクレオチドに関連する配列を検出するための標識されたハイブリダイゼーション又はＰＣＲプローブを産生するための手段は、標識されたヌクレオチドを使用したオリゴ標識、ニック翻訳、末端標識、又はＰＣＲ増幅を含む。あるいは、配列、又はその任意の部分は、ｍＲＮＡプローブの産生のためにベクター中にクローニングされてもよい。そのようなベクターは、当技術分野において公知であり、市販されており、適したＲＮＡポリメラーゼ、例えばＴＴ７、Ｔ３、又はＳＰ６など及び標識ヌクレオチドの添加によりインビトロでＲＮＡプローブを合成するために使用され得る。これらの手順は、様々な市販のキットを使用して行ってもよい。使用され得る適切なレポーター分子又は標識は、放射性核種、酵素、蛍光剤、化学発光剤、又は発色剤ならびに基質、補因子、阻害剤、磁性粒子、及び同様のものを含む。

【０１９５】

目的のポリヌクレオチド配列で形質転換された宿主細胞は、細胞培養からのタンパク質の発現及び回収のために適切な条件下で培養されてもよい。ある特定の実施形態は、無血清細胞発現系を利用する。例は、無血清培地上で成長させることができるＨＥＫ２９３細胞及びＣＨＯ細胞を含む（例、Ｒｏｓｓｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｘｐｒ．Ｐｕｒｉｆ．４０：２３７－４３，２００５；及び米国特許第６，２１０，９２２号を参照のこと）。

【０１９６】

組換え細胞により産生される抗体、又はその抗原結合断片は、使用される配列及び／又はベクターに依存して細胞内に分泌されてもよい又は含まれてもよい。当業者により理解されるように、ポリヌクレオチドを含む発現ベクターは、原核又は真核細胞膜を通して、コードされたポリペプチドの分泌に向けるシグナル配列を含有するように設計されてもよい。他の組換え構築物を使用して、可溶性タンパク質の精製及び／又は検出を促進するポリペプチドドメインをコードするヌクレオチド配列に、目的のポリペプチドをコードする配列を連結させてもよい。そのようなドメインの例は、切断可能及び切断不可能な親和性精製タグならびにエピトープタグ、例えばアビジン、ＦＬＡＧタグ、ポリヒスチジンタグ（例、６ｘＨｉｓ）、ｃＭｙｃタグ、Ｖ５タグ、グルタチオンＳ－トランスフェラーゼ（ＧＳＴ）タグ、及び他を含む。

【０１９７】
組換え細胞により産生されるタンパク質は、当技術分野において公知の様々な技術に従って精製及び特徴付けすることができる。タンパク質精製を実施する及びタンパク質純度を分析するための例示的な系は、高速タンパク質液体クロマトグラフィー（ＦＰＬＣ）（例、ＡＫＴＡ及びＢｉｏ－Ｒａｄ　ＦＰＬＣ系）、高圧液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）（例、Ｂｅｃｋｍａｎ及びＷａｔｅｒｓ　ＨＰＬＣ）を含む。精製のための例示的な化学物質は、とりわけ、当技術分野において公知の、イオン交換クロマトグラフィー（例、Ｑ、Ｓ）、サイズ排除クロマトグラフィー、塩勾配、親和性精製（例、Ｎｉ、Ｃｏ、ＦＬＡＧ、マルトース、グルタチオン、プロテインＡ／Ｇ）、ゲル濾過、逆相、セラミックＨＹＰＥＲＤ（登録商標）イオン交換クロマトグラフィー、及び疎水性相互作用カラム（ＨＩＣ）を含む。また、含まれるのは、分析方法、例えばＳＤＳ－ＰＡＧＥ（例、クーマシー、銀染色）、免疫ブロット、ブラッドフォード、及びＥＬＩＳＡなどであって、それらは、典型的にはタンパク質組成物の純度を測定するために、産生又は精製プロセスの任意の工程の間に利用され得る。

【０１９８】
また、含まれるのは、抗ＩＬ－１１Ｒα抗体及びその抗原結合断片を濃縮する方法、ならびに濃縮可溶性タンパク質を含む組成物である。特定の態様では、抗ＩＬ－１１Ｒα抗体の濃縮溶液は、約５ｍｇ／ｍＬ；又は約８ｍｇ／ｍＬ；又は約１０ｍｇ／ｍＬ；約１５ｍｇ／ｍＬ；又は約２０ｍｇ／ｍＬ又はそれ以上の濃度のタンパク質を含む。

【０１９９】
一部の態様では、組成物は、実質的に単分散であり、例えば、ここで、抗ＩＬ－１１Ｒα抗体が、例えば、サイズ排除クロマトグラフィー、動的光散乱、及び／又は分析的超遠心分離により評価された場合、一つの見かけの分子量形態において主に（即ち、少なくとも約９０％以上）存在する。

【０２００】
一部の態様では、組成物は、少なくとも約９０％、又は一部の態様では少なくとも約９５％純度、又は一部の実施形態では、少なくとも約９８％純度（タンパク質ベース）を有する。純度は、当技術分野において公知の任意のルーチン的な分析方法を介して決定することができる。

【０２０１】
一部の態様では、組成物は、約１０％未満、約５％未満、約３％未満、約１％未満の高分子量凝集体含量を有する。高分子量凝集体含量は、例えば、サイズ排除クロマトグラフィー、動的光散乱、及び／又は分析的超遠心分離を含む様々な分析技術により決定することができる。

【０２０２】
本明細書中で企図される濃縮アプローチの例は、凍結乾燥を含み、それは、典型的には、溶液が目的のタンパク質以外の可溶性成分をほとんど含まない場合に用いられる。凍結乾燥は、しばしば、ＨＰＬＣ実行後に実施され、混合物から大半の又は全ての揮発性成分を除去することができる。また、含まれるのは、限外濾過技術であって、それは、典型的には、タンパク質溶液を濃縮するために一つ又は複数の選択的透過性膜を用いる。膜は、水及び小分子が、タンパク質を通過して保持することを可能にし；溶液は、他の技術の中でもとりわけ、機械的ポンプ、ガス圧力、又は遠心分離により膜に対して強いることができる。

【０２０３】
特定の実施形態では、抗ＩＬ－１１Ｒα抗体、試薬、又は関連薬剤は、当技術分野におけるルーチン的な技術に従って測定された場合、少なくとも約９０％の純度を有する。特定の実施形態では、抗ＩＬ－１１Ｒα組成物は、少なくとも約９５％の純度を有する。特定の実施形態、例えば治療用又は医薬組成物などでは、抗ＩＬ－１１Ｒα抗体組成物は、少なくとも約９７％又は９８％又は９９％の純度を有する。一部の実施形態、参照試薬又は研究試薬として使用される場合などでは、抗ＩＬ－１１Ｒα抗体は、より低純度である

ことができ、少なくとも約５０％、６０％、７０％、又は８０％の純度を有してもよい。純度は、全体的に、又は選択された成分、例えば他のタンパク質などに関連して測定することができ、例えば、タンパク質ベースでの純度である。

【０２０４】

精製された抗体はまた、それらの生物学的特徴に従って特徴付けることができる。結合親和性及び結合動態は、当技術分野において公知の様々な技術、例えばＢｉａｃｏｒｅ（登録商標）及び表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）を利用する関連技術などに従って測定することができ、リアルタイムでの未標識の相互作用物質の検出を可能にする光学現象である。ＳＰＲベースのバイオセンサーは、親和性及び動態の両方の観点から、活性濃度、スクリーニング、及び特徴付けの決定において使用することができる。一つ又は複数の基準又は非基準生物学的活性の存在又はレベルは、本明細書中に記載されるように、読み出し又はインジケータ、例えば生物学的活性の蛍光又は発光インジケータなどに機能的に共役される、選択された抗ＩＬ－１１Ｒα抗体の細胞結合パートナーを利用するアッセイを含む、細胞ベースのアッセイに従って測定することができる。

【０２０５】

特定の実施形態では、上に述べるように、組成物は、実質的にエンドトキシンを含まない、例えば、約もしくは少なくとも約９５％エンドトキシンを含まない、約もしくは少なくとも約９９％エンドトキシンを含まない、又は約もしくは少なくとも約９９．９９％エンドトキシンを含まない、を含む。エンドトキシンの存在は、本明細書中に記載されるように、当技術分野におけるルーチン的な技術に従って検出することができる。特定の実施形態では、組成物は、実質的に無血清の培地中で真核細胞、例えば哺乳動物又はヒト細胞などから作製される。特定の実施形態では、本明細書中に述べるように、組成物は、約１０ＥＵ／ｍｇ未満の抗体、又は約５ＥＵ／ｍｇ未満の抗体、約３ＥＵ／ｍｇ未満の抗体、又は約１ＥＵ／ｍｇ未満の抗体のエンドトキシン含量を有する。

【０２０６】

特定の実施形態では、組成物は、約１０重量／重量％未満の高分子量凝集体、又は約５重量／重量％未満の高分子量凝集体、又は約２重量／重量％未満の高分子量凝集体、又は約１重量／重量％未満未満の高分子量凝集体を含む。

【０２０７】

また、含まれるのは、タンパク質ベースの分析アッセイ及び方法であって、それらは、他の特徴の中でもとりわけ、例えば、タンパク質純度、サイズ、溶解度、及び凝集の程度を評価するために使用することができる。タンパク質純度は、多数の方法で評価することができる。例えば、純度は、一次構造、高次構造、サイズ、電荷、疎水性、及びグリコシル化に基づいて評価することができる。一次構造を評価するための方法の例は、Ｎ及びＣ末端の配列決定ならびにペプチドマッピングを含む（例、Ａｌｌｅｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌｓ．２４：２５５－２７５，１９９６を参照のこと）。高次構造を評価するための方法の例は、円二色性（例、Ｋｅｌｌｙ　ｅｔ　ａｌ．，Ｂｉｏｃｈｉｍ　Ｂｉｏｐｈｙｓ　Ａｃｔａ．１７５１：１１９－１３９，２００５を参照のこと）、蛍光分光法（例、Ｍｅａｇｈｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７３：２３２８３－８９，１９９８を参照のこと）、ＦＴ－ＩＲ、アミド水素－重水素交換動態、示差走査熱量測定、ＮＭＲ分光法、立体構造感受性抗体との免疫反応性を含む。高次構造はまた、様々なパラメータ、例えばｐＨ、温度、又は添加塩などの関数として評価することができる。タンパク質の特徴、例えばサイズなどを評価するための方法の例は、分析的超遠心分離及びサイズ排除ＨＰＬＣ（ＳＥＣ－ＨＰＬＣ）を含み、電荷を測定するための例示的な方法は、イオン交換クロマトグラフィー及び等電点電気泳動を含む。疎水性は、例えば、逆相ＨＰＬＣ及び疎水性相互作用クロマトグラフィーＨＰＬＣにより評価することができる。グリコシル化は、薬物動態（例、クリアランス）、立体構造又は安定性、受容体結合、及びタンパク質機能に影響を及ぼし得るが、例えば、質量分析及び核磁気共鳴（ＮＭＲ）分光法により評価することができる。

【０２０８】

上に述べるように、特定の実施形態は、他の使用の中でとりわけ、タンパク質の特徴、例えば純度、サイズ（例、サイズ均質性）、もしくは凝集の程度などのを評価するための、及び／又はタンパク質を精製するためのＳＥＣ－ＨＰＬＣの使用を含む。ＳＥＣは、また、ゲル濾過クロマトグラフィー（ＧＦＣ）及びゲル透過クロマトグラフィー（ＧＰＣ）を含み、溶液中の分子が、それらのサイズ、又はより具体的には、それらの流体力学的容積、拡散係数、及び／又は表面特性に基づいて多孔性材料中で分離されるクロマトグラフィー方法を指す。このプロセスは一般的に、生物学的分子を分離し、ポリマーの分子量及び分子量分布を決定するために使用される。典型的には、生物学的又はタンパク質サンプル（例えば、本明細書中に提供され、当技術分野において公知のタンパク質発現方法に従って産生されるタンパク質抽出物など）は、定義された固定相（多孔性材料）、好ましくはサンプル中のタンパク質と相互作用しない相を伴う、選択されたサイズ排除カラム中に装填される。特定の態様では、固定相は、ガラス又は鋼カラム内の高密度三次元マトリクス中に充填された不活性粒子で構成される。移動相は、純水、水性緩衝液、有機溶媒、又はそれらの混合物であることができる。固定相粒子は、典型的には、特定のサイズ以下の分子のみが入ることを可能にする小さな細孔及び／又はチャネルを有する。大きな粒子は、従って、これらの細孔及びチャネルから除外され、固定相とのそれらの限定的な相互作用は、それらを、実験の開始時に「完全に除外された」ピークとして溶出することに導く。より小さな分子は、細孔に適合することができ、流動する移動相から除去され、それらが固定相の細孔中に固定化されるのに費やす時間は、部分的に、それらが浸透する細孔中にどの程度遠いかに依存する。移動相の流動からのそれらの除去は、それらをカラムからより長い時間溶出させ、それらのサイズにおける差に基づいて粒子間の分離をもたらす。所与のサイズ排除カラムは、分離することができる分子量の範囲を有する。全体的に、上限よりも大きい分子は、固定相により捕捉されず、下限よりも小さい分子は、固相に完全に入り、単一のバンドとして溶出し、範囲内の分子は、それらの特性、例えば流体力学的容積などにより定義される異なる速度で溶出する。医薬タンパク質を用いた実践におけるこれらの方法の例については、Ｂｒｕｎｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ ａｎｄ Ｂｉｏｍｅｄｉｃａｌ Ａｎａｌｙｓｉｓ．１５：１９２９－１９３５，１９９７を参照のこと。

【０２０９】

臨床適用のためのタンパク質純度は、例えば、Ａｎｉｃｅｔｔｉ ｅｔ ａｌ．（Ｔｒｅｎｄｓ ｉｎ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ．７：３４２－３４９，１９８９）により考察されている。タンパク質純度を分析するためのより最近の技術は、限定を伴わないが、タンパク質及び核酸の迅速な分析のための自動プラットフォームであるＬａｂＣｈｉｐ ＧＸＩＩを含み、それによって、タンパク質の力価、サイズ、及び純度分析のハイスループット分析が提供される。特定の非限定的な実施形態では、臨床グレードのタンパク質、例えばタンパク質断片及び抗体などは、他の方法の中でとりわけ、少なくとも二つの直交工程においてクロマトグラフィー材料の組み合わせを利用することにより得ることができる（例、Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ：Ｍｅｔｈｏｄｓ ａｎｄ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ．Ｖｏｌ．３０８，Ｅｄｓ．，Ｓｍａｌｅｓ ａｎｄ Ｊａｍｅｓ，Ｈｕｍａｎａ Ｐｒｅｓｓ Ｉｎｃ．，２００５を参照のこと）。典型的には、タンパク質薬剤（例、抗体及び抗原結合断片）は、当技術分野において公知の技術に従って測定され、本明細書中に記載されるように、実質的にエンドトキシンを含まない。

【０２１０】

タンパク質溶解アッセイがまた、含まれる。そのようなアッセイは、例えば、組換え産生のための最適な成長及び精製条件を決定し、緩衝液の選択を最適化し、ならびに抗体又はその抗原結合断片の選択を最適化するために利用することができる。溶解度又は凝集は、温度、ｐＨ、塩、及び他の添加剤の存在又は非存在を含む、様々なパラメータに従って評価することができる。溶解度スクリーニングアッセイの例は、限定を伴わないが、とりわけ、エンドポイントとして濁度又は他の尺度を使用してタンパク質の溶解度を測定するマイクロプレートベースの方法、精製組換えタンパク質の溶解度の分析のためのハイスル

ープットアッセイ（例、Ｓｔｅｎｖａｌｌ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｃｈｉｍ Ｂｉｏｐｈｙｓ Ａｃｔａ．１７５２：６－１０，２００５を参照のこと）、遺伝子マーカータンパク質の構造的相補性を使用して、インビボでのタンパク質の折り畳み及び溶解度をモニター及び測定するアッセイ（例、Ｗｉｇｌｅｙ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ．１９：１３１－１３６，２００１を参照のこと）、及び走査型電気化学顕微鏡法（ＳＥＣＭ）を使用した大腸菌における組換えタンパク質の溶解度の電気化学的スクリーニング（例、Ｎａｇａｍｉｎｅ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ ａｎｄ Ｂｉｏｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ．９６：１００８－１０１３，２００６を参照のこと）を含む。増加した溶解度（又は低下した凝集）を伴う抗体は、タンパク質溶解度についての単純なインビボアッセイを含む、当技術分野におけるルーチン的な技術に従って同定又は選択することができる（例、Ｍａｘｗｅｌｌ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｓｃｉ．８：１９０８－１１，１９９９を参照のこと）。

【０２１１】

タンパク質溶解度及び凝集はまた、動的光散乱技術により測定することができる。凝集は、可溶性／不溶性、共有結合的／非共有結合的、可逆的／不可逆的、ならびに天然／変性相互作用及び特徴を含む、いくつかの種類の相互作用又は特徴を包含する一般用語である。タンパク質治療薬については、凝集体の存在は、典型的には、凝集体が免疫原性反応（例、小さな凝集体）を起こし得る、又は投与時に有害事象（例、微粒子）を起こし得るという懸念のため、望ましくないと考えられる。動的光散乱は、懸濁液中の小粒子又は溶液中のポリマー、例えばタンパク質などのサイズ分布プロファイルを決定するために使用することができる技術を指す。この技術は、また、光子相関分光法（ＰＣＳ）又は準弾性光散乱法（ＱＥＬＳ）として言及され、散乱光を使用してタンパク質粒子の拡散の速度を測定する。散乱強度の変動は、溶液中の分子及び粒子のブラウン運動に起因して観察することができる。この運動データは、従来的に処理されて、サンプルについてのサイズ分布を導き出すことができ、それにおいて、サイズは、タンパク質粒子のストークス半径又は流体力学的半径により与えられる。流体力学的サイズは、質量及び形状（組成）の両方に依存する。動的散乱によって、広範囲の質量を含むサンプル中でも、非常に少量の凝集タンパク質（＜０．０１重量％）の存在を検出することができる。また、例えば、上昇温度での変化のリアルタイムモニタリングに頼る適用を含む、異なる製剤の安定性を比較するために使用することができる。したがって、特定の実施形態は、本開示の抗体を含むサンプル中の凝集体の溶解度及び／又は存在を分析するための動的光散乱の使用を含む。

【０２１２】

前述の実施形態は、理解の明瞭化の目的のために、例証及び実施例によりいくらか詳細に記載されてきたが、特定の変化及び改変が、添付の特許請求の範囲の精神又は範囲から逸脱することなく作られ得ることが、本開示の教示を考慮して、当業者には容易に明らかであろう。以下の実施例は、例証のみとして、限定としてではなく提供されている。当業者は、本質的に類似した結果をもたらすように変化又は改変され得る様々な非重要パラメータを容易に認識するであろう。

【実施例】

【０２１３】

実施例１

抗ＩＬ－１１Ｒα抗体

試験を、例えば、８Ｅ２及びＴＳ７として指定される抗体を含む、米国特許第９，７９６，７８２号；及び第９，３４０，６１８号において記載される抗体に比べて、改善された抗ＩＬ－１１Ｒα抗体を生成するために実施した。例えば、ＴＳ７抗体のV_L ＣＤＲ３中の潜在的なＮ連結型グリコシル化を除去して、不均質性を低下させ、開発可能性を改善させ、他の配列変化を、結合親和性及び効力を改善するために作製した。抗体のＣＤＲ配列を表Ａ１（上記）中に提供する。抗体をＨＥＫ２９３細胞中で発現させ、標準的な方法論を使用してプロテインＡベースのクロマトグラフィーを使用して精製した。全ての抗体を、カッパ軽鎖を伴うヒトＩｇＧ４（ＥＵナンバリングによるＳ２２８Ｐ；Ｋａｂａｔ

ナンバリングによるＳ２４１Ｐ）フォーマット中で発現させた。

【０２１４】

抗体の相対結合活性を、ビオチン化ｍＡｂ８Ｅ２又はＴＳ７を使用して競合ＥＬＩＳＡによりテストした。抗体８Ｅ２及びＴＳ７を、製造業者の指示に従って、スルホ－ＮＨＳビオチン（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ）を使用してビオチン化した。ＩＬ－１１Ｒを、ＰＢＳ中の２μｇ／ｍＬでＥＬＩＳＡプレート（Ｎｕｎｃ、ＭａｘｉＳｏｒｐ）上にコーティングし、プレートをＰＢＳ中の２％ＢＳＡでブロッキングした。プレートを水で洗浄した後、テストされる抗体を、９０μＬの最終容積中でプレートにわたって滴定し、その後に、表Ｅ１中に示されるように、各々のウェルへの１０μＬのビオチン化８Ｅ２又はビオチン化ＴＳ７の添加が続いた（０．１μｇ／ｍＬの最終濃度）。プレートをプレート振盪器上で２時間にわたりインキュベートし、その後に洗浄及び１００μＬ／ウェルのストレプトアビジン－ＨＲＰ（Ｊａｃｋｓｏｎ　ＩｍｍｕｎｏＲｅｓｅａｒｃｈ、１／１０００希釈）の添加が続いた。さらに１時間のインキュベーション後、プレートを洗浄し、Ｕｌｔｒａ－ＴＭＢ　ＨＲＰ基質（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ）を用いて発色させ、５０μＬ／ウェルの２Ｍ硫酸の添加により停止させた。プレートを、ｉＤ５プレートリーダー（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｄｅｖｉｃｅｓ）上で４５０ｎｍで読み取った。

【０２１５】

以下の表Ｅ１中に示すように、テストされた抗体の多くは、８Ｅ２抗体及びＴＳ７抗体の結合に比べて、ヒトＩＬ－１１Ｒαへの増加した結合を有することが示された。

【表５】

表Ｅ１．８Ｅ２及びＴＳ７と比べた結合強度についての競合ＥＬＩＳＡ

競合物	８Ｅ２－ｂｉｏ	ＴＳ７－ｂｉｏ
	IC_{50}（μｇ／ｍＬ）	IC_{50}（μｇ／ｍＬ）
８Ｅ２	２２	
ＴＳ７	３．１	６．０
ｍＡｂ１	＞１０	
ｍＡｂ２	＞３０	
ｍＡｂ３	２．８	
ｍＡｂ４	５．５	
ｍＡｂ５	１．４	２．１
ｍＡｂ６	１．５	
ｍＡｂ７		６．９
ｍＡｂ８		６．２
ｍＡｂ９		２．３
ｍＡｂ１０		＞１５
ｍＡｂ１１		＞１５
ｍＡｂ１２		３．６
ｍＡｂ１３		２．３
ｍＡｂ１４		２．０
ｍＡｂ１５		１．７

【０２１６】

ｍＡｂの動態結合分析をテストして、Ｏｃｔｅｔ　ＲＥＤ９６ｅ機器上でバイオレイヤー干渉法を使用して抗原結合親和性を決定した。ｍＡｂを、ＰＢＳ、０．１％ＢＳＡ、０．０２％Ｔｗｅｅｎ　２０からなる１０×動態緩衝液中のプロテインＧバイオセンサー（ＦｏｒｔｅＢｉｏ）上に１２０秒間にわたり装填し、０．８～１．２ｎｍのスペクトルシフト値を得た。会合は、ｈＩＬ－１１Ｒαの２倍希釈系列の存在において行われ、１２０秒間にわたり進行させ；解離を３００～１２００秒間にわたり測定した。希釈系列は、よ

り弱いバリアントについては１００ｎＭ又は最も強力なｍＡｂについては１０ｎＭで開始した。

【０２１７】

以下の表Ｅ２中に示すように、ｍＡｂ５、ｍＡｂ６、ｍＡｂ７、ｍＡｂ８、ｍＡｂ９、ｍＡｂ１２、ｍＡｂ１３、ｍＡｂ１４、及びｍＡｂ１５は、正確なオフレート（ｋｄ）を決定する機器の能力を超える、非常に高い結合親和性を有した。

【表６】

表Ｅ２．バイオレイヤー干渉法を使用したＩＬ－１１ＲへのｍＡｂの動態結合分析

抗体	ｋａ（１／Ｍｓ）	ｋｄ（１／ｓ）	K_D（Ｍ）
ｍＡｂ５	６．３７Ｅ＋０４	＜１．０Ｅ－０７	＜１．０Ｅ－１２
ｍＡｂ６	８．００Ｅ＋０５	＜１．０Ｅ－０７	＜１．０Ｅ－１２
ｍａｂ７	６．３５Ｅ＋０４	＜１．０Ｅ－０７	＜１．０Ｅ－１２
ｍａｂ８	６．５１Ｅ＋０４	＜１．０Ｅ－０７	＜１．０Ｅ－１２
ｍａｂ９	６．２２Ｅ＋０４	＜１．０Ｅ－０７	＜１．０Ｅ－１２
ｍａｂ１０	８．４０Ｅ＋０５	４．１６Ｅ－０４	４．９６Ｅ－１０
ｍａｂ１１	３．２９Ｅ＋０４	１．８１Ｅ－０２	５．５０Ｅ－０７
ｍａｂ１２	５．８１Ｅ＋０４	＜１．０Ｅ－０７	＜１．０Ｅ－１２
ｍａｂ１３	６．６７Ｅ＋０４	＜１．０Ｅ－０７	＜１．０Ｅ－１２
ｍａｂ１４	３．３７Ｅ＋０４	＜１．０Ｅ－０７	＜１．０Ｅ－１２
ｍａｂ１５	８．４０Ｅ＋０４	＜１．０Ｅ－０７	＜１．０Ｅ－１２

【０２１８】

リードｍＡｂのさらなるテストを、細胞ベースのレポーターアッセイを使用して行った。ＩＬ－１１は、ＳＴＡＴ３及びＥＲＫ経路を通じてシグナル伝達することが報告されている。従って、ホタルルシフェラーゼ遺伝子発現が、最小ＴＡＴＡプロモーターの上流に位置するＳＴＡＴ３応答エレメントにより駆動されるＳＴＡＴ３レポーター細胞株を選択して、ｍＡｂ機能活性を分析した。これらの細胞において、ＩＬ－１１は、内因性ＳＴＡＴ３を活性化することができ、それが内因性ＳＴＡＴ３応答エレメントに結合し、ルシフェラーゼレポーター遺伝子の転写を誘導し、容易に検出可能なルシフェラーゼ発現をもたらすことができる。ＩＬ－１１シグナル伝達を遮断するＩＬ－１１Ｒに対する抗体は、これらの細胞におけるＩＬ－１１駆動ルシフェラーゼの発現を阻害するはずである。

【０２１９】

ＳＴＡＴ３レポーター（ルシフェラーゼ）－ＨＥＫ２９３細胞株（ＢＰＳ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ、カタログ番号７９８００－Ｐ）を、製造業者のプロトコルに従って成長させ、継代し、アッセイした。細胞を、９６ウェルマイクロタイターディッシュ中でウェルあたり２５，０００個細胞で加えて、５％CO_2加湿空気中で３７℃で３０～４５分間にわたりインキュベートした。抗ＩＬ－１１Ｒ　ｍＡｂを、二連のカラム又は列において３倍希釈系列として加えて、プレートを３７℃で追加の１時間にわたりインキュベーターに戻し、その後に、４０ｎｇ／ｍＬのＩＬ－１１を各ウェルに加えて、シグナル伝達カスケード及びルシフェラーゼ産生を開始した。プレートを３７℃で１８～２４時間にわたりインキュベートし、ルシフェラーゼを、製造業者の指示に従って、ワンステップルシフェラーゼアッセイ系（ＢＰＳ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ、カタログ番号６０６９０－１）を使用して検出した。

【０２２０】

表Ｅ３中に示されるように、ＴＳ７は、８Ｅ２よりも有意に強力であり、ならびにｍＡｂ５、ｍＡｂ９、及びｍＡｂ１３は、ＴＳ７又は８Ｅ２のいずれかよりもＩＬ－１１シグナル伝達の阻害でより強力である。ＥＬＩＳＡデータと一致して、ｍＡｂ７、ｍＡｂ８、ｍＡｂ１０、及びｍＡｂ１１は、ＴＳ７よりも強力ではなく、ならびにｍＡｂ１２、ｍＡ

ｂ１４、及びｍＡｂ１５は、ＴＳ７と効力において同等であった。ｍＡｂ６についての結果は、このアッセイにおいて可変であったが、しかし、上のＥＬＩＳＡデータ及びＯｃｔｅｔデータは、ｍＡｂ６がまた、強力なｍＡｂであることを示唆する。

【表７】

表Ｅ３．ＩＬ－１１を阻害するための相対的効力を測定する細胞ベースのレポーターアッセイ
IC_{50}（μｇ／ｍＬ）

抗体	アッセイ１	アッセイ２	平均値
８Ｅ２	＞５０	２２．８	＞３６．４
ＴＳ７	０．１５	０．４２	０．２８
ｍＡｂ５	０．１６	０．１８	０．１７
ｍＡｂ６	１１．０	０．３９	５．７０
ｍａｂ７	１．００		１．００
ｍａｂ８	０．６７	１．２５	０．９６
ｍａｂ９	０．１１	０．１０	０．１０
ｍａｂ１０	２．００		２．００
ｍａｂ１１	＞１００		＞１００
ｍａｂ１２	０．４２	０．３９	０．４１
ｍａｂ１３	０．０５	０．１９	０．１２
ｍａｂ１４	０．３９	０．２８	０．３４
ｍａｂ１５	０．３８	０．３３	０．３６

【０２２１】

さらなる一連の抗体を設計し、それにおいて、重鎖のＫａｂａｔ３１位での残基を変動させた（ｍＡｂ１６－３２）。この場合では、代替的なバイオレイヤー干渉法アッセイを使用して、配列中でｍＡｂ１６～３２に最も近いｍＡｂ５と比較して抗体を最初にランク付けした。ＭＡｂを、ＰＢＳ、０．１％ＢＳＡ、０．０２％Ｔｗｅｅｎ　２０からなる１０ｘ動態緩衝液中の抗ヒト定常ドメイン（ＡＨＣ）バイオセンサー（ＦｏｒｔｅＢｉｏ）上に１２０秒間にわたり装填し、０．８～１．２ｎｍのスペクトルシフト値を達成した。会合を、ｈＩＬ－１１Ｒの２倍希釈系列の存在において行い、１２０秒間にわたり進行させた。希釈系列は、１０ｎＭで開始した。１２００秒間にわたる１０×動態緩衝液中の解離。結合動態測定値を、Ｏｃｔｅｔ　ＲＥＤ９６ｅ機器で取った。

【０２２２】

表Ｅ４中に示されるように、初期定性的評価によって、ｍＡｂ５と類似している、又はそれよりも良好な高い効力を伴う追加の抗体が同定された。より詳細な動態測定値を、ｍＡｂ２１、ｍＡｂ２３、ｍＡｂ２９、及びｍＡｂ３１について得て、ｍＡｂ５と比較し、それによって、これらのｍＡｂについてのさらに改善された効力が確認された。ＥＬＩＳＡによるこれらのｍＡｂのさらなるテストによって、選択されたｍＡｂの改善された効力が確認された。

【表８】

表Ｅ４				
ｍＡｂ	定性的評価	K_D（ｐＭ）	ｋａ（１／Ｍｓ）	ｋｄ（１／ｓ）
５	対照薬	５０ｐＭ	４．９０Ｅ＋０５	２．５０Ｅ－０５
１６	同様	ＮＤ	ＮＤ	ＮＤ
１７	減少	ＮＤ	ＮＤ	ＮＤ
１８	減少	ＮＤ	ＮＤ	ＮＤ
１９	同様	ＮＤ	ＮＤ	ＮＤ
２０	同様	ＮＤ	ＮＤ	ＮＤ
２１	改善／増加	＜３０ｐＭ	７．５０Ｅ＋０５	スケール外
２２	同様	ＮＤ	ＮＤ	ＮＤ
２３	改善／増加	＜３０ｐＭ	７．２０Ｅ＋０５	スケール外
２４	同様	ＮＤ	ＮＤ	ＮＤ
２５	同様	ＮＤ	ＮＤ	ＮＤ
２６	減少	ＮＤ	ＮＤ	ＮＤ
２７	減少	ＮＤ	ＮＤ	ＮＤ
２８	同様	ＮＤ	ＮＤ	ＮＤ
２９	改善／増加	３０ｐＭ	６．１０Ｅ＋０５	１．８０Ｅ－０５
３０	減少	ＮＤ	ＮＤ	ＮＤ
３１	改善／増加	＜３０ｐＭ	６．９０Ｅ＋０５	スケール外
３２	同様	ＮＤ	ＮＤ	ＮＤ

【０２２３】

本明細書中に引用される全ての刊行物、特許出願、及び発行された特許は、各々の個々の刊行物、特許出願、又は発行された特許が、参照により組み入れられるように具体的かつ個別に示されているかのように、参照により本明細書中に組み入れられる。

【０２２４】

実施例２．

線維性ヒト精密切断肺スライスモデルにおける抗ＩＬ－１１Ｒα抗体の活性

試験を、線維性ヒト精密切断肺スライス（ＰＣＬＳ）モデルにおけるＥＣＭリモデリングを反映するバイオマーカーに対するｍＡｂ５抗体の効果を評価するために実施した。抗線維性効果を、肺線維症患者から調製されたヒトエクスビボ肺組織スライスにおいて三つの異なる濃度で調べた。

【０２２５】

材料及び方法

組織スライスを、肺線維症（ＩＰＦ及び二次線維症）を伴う、二人のヒト末期ドナーからの線維性肺の胸膜下及び中央領域から調製した（例えば、Ｈｅｓｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｔｏｘｉｃｏｌ　Ｉｎ　Ｖｉｔｒｏ．３２：３４７－６１，２０１６を参照のこと）。両方のドナーについて、二つの異なる領域（皮下及び中央）からの肺組織サンプルを使用して、ＰＣＬＳのために使用される組織コアを生成した。隣接コアを使用して、同じコアからの培地処理ＰＣＬＳと比較して、一つの処理の分析のための連続ＰＣＬＳを達成した。これによって、線維性病巣を伴う、密に充填された線維性領域と、あまり影響を受けていない領域との比較が可能となる。線維性状態を確実にするために、各患者についての臨床／人口統計学的情報が提供される。

【０２２６】

含まれる実験的処置を表Ｅ５中に列挙している。各処置を、各肺領域について及び各ド

ナーについて三つの複製でテストした。

【表９】

表Ｅ５		
処置	時間点	サンプル
ｍＡｂ５　ＩＬ１１ＲＡ　Ａｂ　０．３μｇ／ｍＬ	４８時間	上清及び組織
ｍＡｂ５　ＩＬ１１ＲＡ　Ａｂ　３．０μｇ／ｍＬ	４８時間	上清及び組織
ｍＡｂ５　ＩＬ１１ＲＡ　Ａｂ　３０μｇ／ｍＬ	４８時間	上清及び組織
アイソタイプ対照３０μｇ／ｍＬ	４８時間	上清及び組織
ニンテダニブ１μＭ	４８時間	上清及び組織
培地対照（ＰＣＬＳ、処理を伴わない）	４８時間	上清及び組織
ＤＭＥＭ／Ｆ１２（ＰＣＬＳを伴わない培地バックグラウンド）	４８時間	上清及び組織

【０２２７】

精密切断肺スライスの調製及びインキュベーション。肺葉をカニューレ状にし、３７℃の温かい２％低溶解アガロース／培地溶液で充填した。充填した葉を氷上で冷却して、アガロースを重合させた。直径８ｍｍを伴う組織コアを調製し、Ｅａｒｌｅ’ｓ　Ｂａｌａｎｃｅｄ　Ｓａｌｔｓ　Ｓｏｌｕｔｉｏｎ（ＥＢＳＳ）中のミクロトーム（Ｋｒｕｍｄｉｅｃｋ　ｔｉｓｓｕｅ　ｓｌｉｃｅｒ、Ａｌａｂａｍａ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　ａｎｄ　Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ、アメリカ合衆国アラバマ州マンフォード、又はＶｉｂｒａｔｏｍｅ　ＯＴＳ－５０００、Ｓｃｉｅｎｃｅ　Ｓｅｒｖｉｃｅｓ　ＧｍｂＨ、ミュンヘン）を使用して、約３００μｍの厚さのスライスに切断した。組織スライスを、Ｌ－グルタミン及び１５ｍＭ　ＨＥＰＥＳを伴い、フェノールレッドを伴わないダルベッコ改変イーグル培地／栄養素混合物Ｆ－１２　Ｈａｍ（ＤＭＥＭ）中でインキュベートした。組織スライスをペトリディッシュ中に移し、ＤＭＥＭで２時間にわたり洗浄した。培地を、細胞破片を除去するために、３０分毎に四回変えた。

【０２２８】

ウェルあたり二つのＰＣＬＳを、最終洗浄工程のために、２４ウェルプレート中の５００μＬのＤＭＥＭ中に一晩放置した。翌日、ＰＣＬＳを、通常の細胞培養条件（３７℃、５％　CO_2）下で４８時間にわたり、２５０μｌのＤＭＥＭ／Ｆ－１２培地中で実験的処理又は対照（表Ｅ５を参照のこと）で処理した。培地は、１００単位／ｍＬのペニシリン及び１００μｇ／ｍＬのストレプトマイシンを含んだが、ウシ胎児血清で補充されなかった。

【０２２９】

４８時間にわたるインキュベーション後、上清を収集し、プロテイナーゼ阻害剤カクテル（０．２％）を加えて、サンプルを－８０℃まで凍結させた。加えて、各ウェルからの二つのＰＣＬＳを２ｍＬのセーフロックチューブに移し、液体窒素中で直ちに瞬間凍結し、－８０℃で保存した。各条件についての三つの複製物からのサンプルはプールされなかった。

【０２３０】

免疫刺激剤に対する組織の生存率及び応答性を、ＰＣＬＳをマイトジェン１００ｎｇ／ｍＬのリポ多糖類（ＬＰＳ）とインキュベートした品質管理サンプルにおいて確認した。４８時間のインキュベーション後、乳酸デヒドロゲナーゼ（ＬＤＨ）活性による生存率及びＩＬ－１βによる炎症促進性応答の評価を実施した。

【０２３１】

組織生存率　肺組織の生存率を評価して、ＰＣＬＳの十分な品質を確保した。品質管理サンプルについては、ＬＤＨ活性を、インキュベーション後の上清中での商業的酵素アッセイで決定した。ＰＣＬＳ中での死細胞又は細胞膜損傷細胞の量の増加は、培養上清中でのＬＤＨ酵素活性の増加をもたらす。トリトンＸ－１００（ＰＢＳ中１％）処理したＰＣＬＳを、参照対照として調べた。５０μＬのサンプルを、５０μＬのＬＤＨ試薬と室温で２０分間にわたりインキュベートした。吸光度を、マイクロプレートリーダーを使用して

、参照波長として４９０ｎｍ及び６３０ｎｍで測定した。全てのテストは、ウェルあたりの単一の測定として実施された。線維性ＰＣＬＳの高密度組織材料に起因して、トリトンＸ－１００対照について測定された吸光度値は最大であった。従って、これらの対照の１：１０希釈を並行してテストし、サンプルの相対ＬＤＨ放出の算出のために、検出スペクトルの範囲内の適した値を達成した。

【０２３２】

組織応答性　処置に対する肺組織の一般的な応答性を、ＰＣＬＳの最適な状態を確保するために評価した。品質管理サンプルについては、ＰＣＬＳをトリトンＸ－１００（ＰＢＳ中１％）で１時間にわたり溶解し、その後に、固有ＩＬ－１βレベルを、製造業者の指示に従って、Ｒ＆ＤからのＥＬＩＳＡを使用して評価した。光度測定を、マイクロプレートリーダーを使用して、４５０ｎｍ及び参照波長５７０ｎｍで実施した。ＩＬ－１β濃度を、ＢＣＡアッセイにより決定されたＰＣＬＳの総タンパク質濃度に対して標準化した。

【０２３３】

組織外観　ＰＣＬＳを生成するために使用される組織の巨視的外観ならびにコアの位置を、写真により記録した。ＰＣＬＳ調製のために使用したものに隣接した組織コアを、１０％ホルマリン中に固定し、その後にパラフィン中に包埋した。パラフィン包埋組織切片を、ヘマトキシリン及びエオシン（Ｈ＆Ｅ）での染色のためにスライスにさらに処理して、線維性リモデリングを評価した。

【０２３４】

細胞外マトリックスリモデリング評価　ＥＣＭリモデリングを反映するバイオマーカーを、以下の競合ＥＬＩＳＡを使用して、Ｎｏｒｄｉｃ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅにより上清中で評価した：ＰＲＯ－Ｃ６（ＶＩ型コラーゲンとして放出されるＶＩ型コラーゲンＣ５ドメインのＣ末端をマトリックス中に組み入れて；メソスケールプラットフォーム［ｈｓＰＲＯ－Ｃ６］で測定する）：　ＶＩ型コラーゲン形成を反映する。ＶＩ型コラーゲンは、主に間質基質と基底膜との間の界面において見出されるビーズ状フィラメントコラーゲンである。

【０２３５】

統計　バイオマーカーデータは、中央値及び四分位範囲（ＩＱＲ）の表示を伴う散布図として提示される。データは、各領域及びドナーについての生バイオマーカー値として提示される。プールされたデータは、個々の領域及びドナーについて計算された、「処置なし」対照のパーセンテージとして提示される。統計的有意差を、「処置なし」対照と比較して、ダンの多重比較検定を用いて、クラスカル－ワリスによりプールデータで評価した。調整されたｐ値は、＊ｐ＜０．０５、＊＊ｐ＜０．０１、＊＊＊ｐ＜０．００１、＊＊＊＊ｐ＜０．０００１として示される。

【０２３６】

結果

線維性状態　ヒトＰＣＬＳは、肺線維症を伴う二人のドナーからの肺組織から生成された。試験の完了後に提供される病理学的報告では、線維性組織が明確なＵＩＰパターンを表し、ＩＰＦと適合性があることが述べられた（表Ｅ６を参照のこと）。

【表１０】

表Ｅ６

ドナー１	ドナー２
６２歳男性 以下を伴う両側肺外植 - 構造障害を伴う進行性間質性線維症、細気管支化、筋原性化形成、及び肺亜葉に重点を置く多巣性線維芽細胞病巣 - 軽度慢性及び限局性（左下葉）のカタル性気管支炎及び細気管支炎 - 依然として低グレードの肺動脈硬化症（コメントを参照のこと）。 コメント： 本所見は、ＵＩＰパターン（ＡＴＳ／ＥＲＳに従った明確なＵＩＰ）の形態学的基準を満たし、特に、特発性肺線維症（ＩＰＦ）について適切な、肺基底の明らかな強調を伴う。悪性腫瘍のエビデンスなし。	５６歳男性 以下を伴う両側肺外植 - 多数の線維芽細胞病巣を伴う進行性間質性線維症、肺実質の構造障害、気管支異形成症、及びＵＩＰパターンに対応する筋原性異形成症、 - 分泌保持の徴候及び鮮紅色の気管支肺炎への多巣性移行を伴う慢性及び鮮紅色カタル性気管支炎／細気管支炎、 - 軽度の肺動脈硬化症、 - 肺門リンパ節におけるダスト肉芽腫。 コメント： 所見は、ずっと進行した段階中の特発性肺線維症（ＩＰＦ）と十分な適合性がある。悪性腫瘍のエビデンスなし。

【０２３７】

組織外観　ＰＣＬＳを線維性肺の異なる領域から調製した。図１Ａ－１Ｂは、各ドナーの肺及び使用された領域の画像を示し、ここで、描かれた円は、ＰＣＬＳを生成するために使用された組織の領域を標識する。ＰＣＬＳのために使用されるものと同じ肺領域からの隣接組織コアを、その後、Ｈ＆Ｅ染色のために調製し、組織の線維性リモデリングを評価した（図２Ａ－２Ｂを参照のこと）。ドナー２は、ドナー１よりも広範な組織変化を有するように見え、それは、ドナー２組織が、ずっと進行した段階中のＩＰＦと適合性があるという病理学的報告における記述に従っている。

【０２３８】

組織生存率　品質管理サンプル（ＬＰＳ）の組織生存率を、４８時間のインキュベーション後のＬＤＨ放出により測定した。トリトンＸ溶解対照のＬＤＨ放出＜２０％が、全てのサンプルについて観察されたが、組織が、４８時間の実験期間にわたって生存可能であったことを示す（図３Ａ－３Ｂを参照のこと）。

【０２３９】

組織応答性　品質管理サンプル（ＬＰＳ）の組織応答性を、ＩＬ－１β発現により分析した。分析は、両方のドナーからのヒト線維性肺組織が、炎症促進性刺激ＬＰＳに応答し、４８時間後の上方調節されたＩＬ－１βの発現により同定されたことを示した（図４Ａ－４Ｂを参照のこと）。

【０２４０】

細胞外マトリックスリモデリング　ＶＩ型コラーゲン形成をＰＲＯ－Ｃ６により評価した。ＰＲＯ－Ｃ６の培地バックグラウンドレベルは低く、アッセイについての検出下限のレベルであった。ドナー１は、ドナー２と比較してより低いレベルのＰＲＯ－Ｃ６を示し、レベルは中程度のバックグラウンドにかなり近い。

【０２４１】

図５中に示されるように、全てのドナー及び領域についてのプールされたＰＲＯ－Ｃ６データは、ニンテダニブについてのＰＲＯ－Ｃ６のレベルの中央値及びｍＡｂ５（抗ＩＬ１１Ｒ）の全ての濃度が、無処置（培地）対照と比較して減少したことを示した。ｍＡｂ５は、用量依存的な様式においてＰＲＯ－Ｃ６を低下させた。アイソタイプ対照は、無処置（培地）対照と比較して、ＰＲＯ－Ｃ６レベルの中央値における変化を示さず、わずかに増加する傾向さえあった。

【０２４２】

ニンテダニブの効果に基づき、肺スライスは抗線維性処置に応答性であった。なぜなら、ＥＣＭリモデリングが低下され得るためである。全体的に、ＥＣＭリモデリングに対する効果についての傾向が、ｍＡｂ５抗ＩＬ－１１Ｒα抗体で観察された。特に興味深いのは、ｍＡｂ５抗体によるＶＩ型コラーゲン形成（ＰＲＯ－Ｃ６）の用量関連低下であった。いくつかの場合では、ｍＡｂ５抗体は、承認された治療ニンテダニブに比べて、ＥＣＭリモデリングに対するより良好な効果を示し、この抗体が抗線維効果を有するという結論を強化した。

【図面】

【図１Ａ】

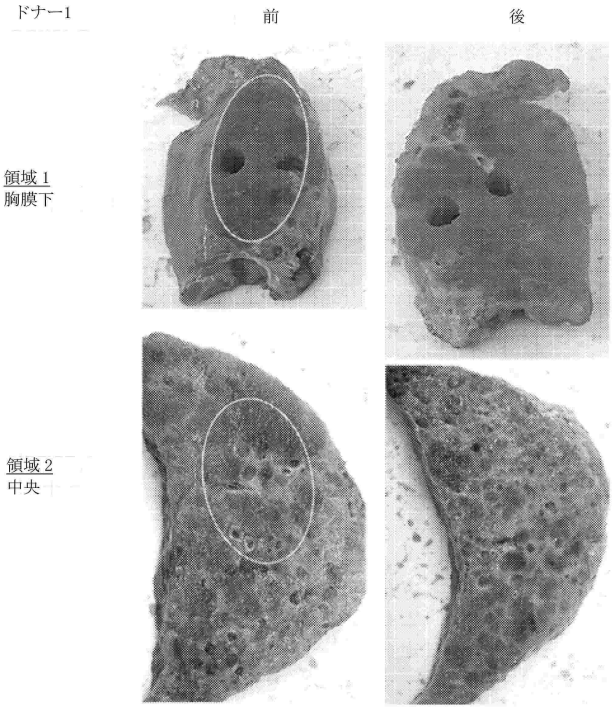


図１Ａ

【図１Ｂ】

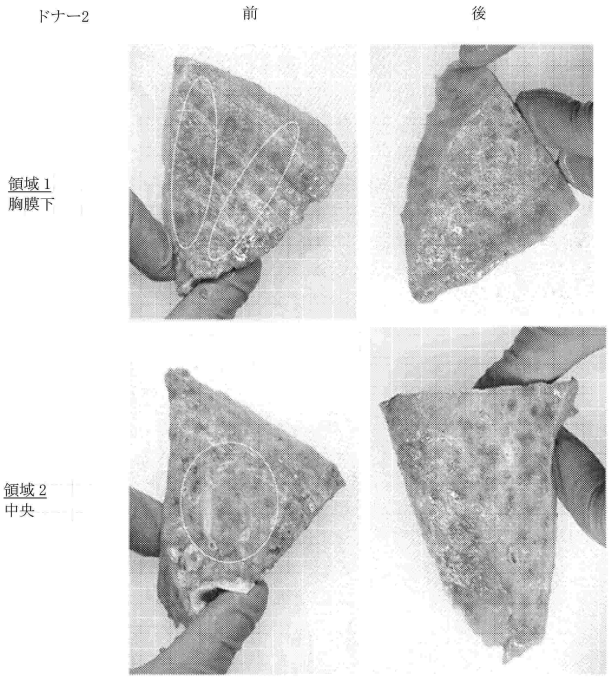


図１Ｂ

【図２Ａ】

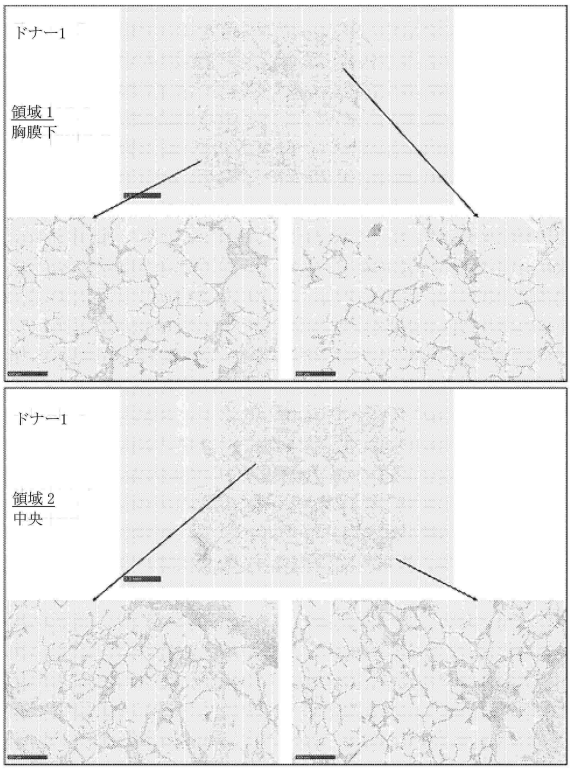


図２Ａ

【図２Ｂ】

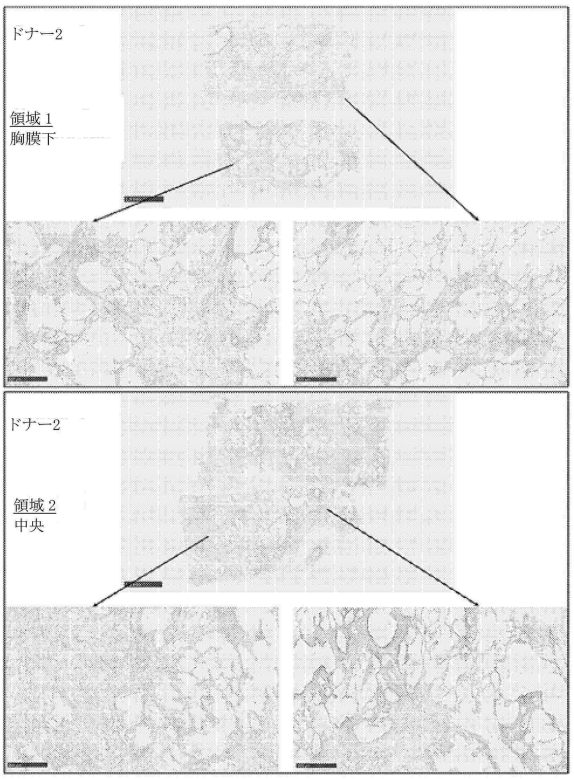


図２Ｂ

【図３Ａ】

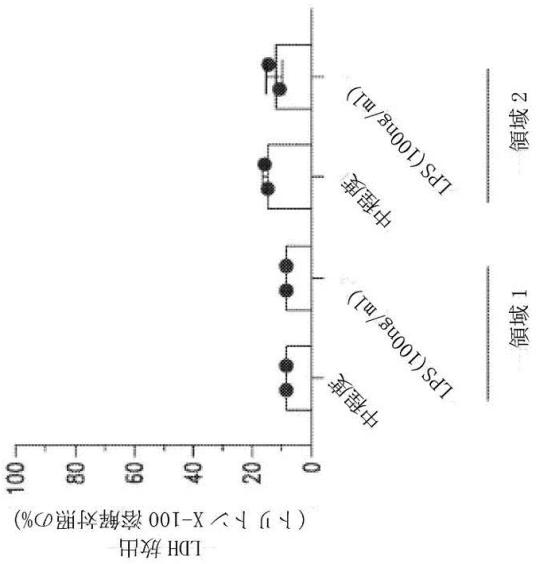


図３Ａ

【図３Ｂ】

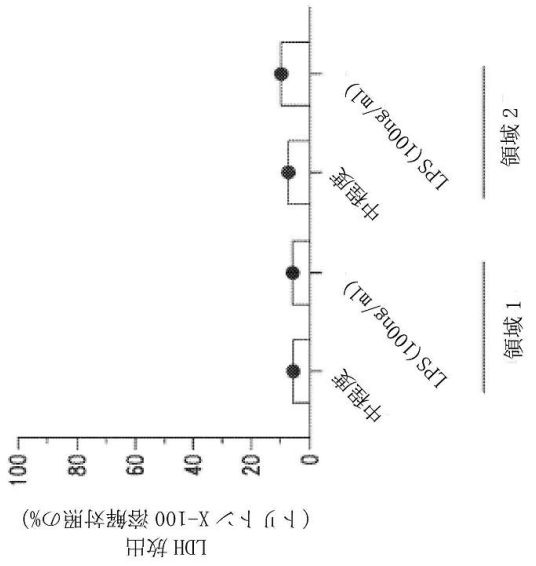


図３Ｂ

【図４Ａ】

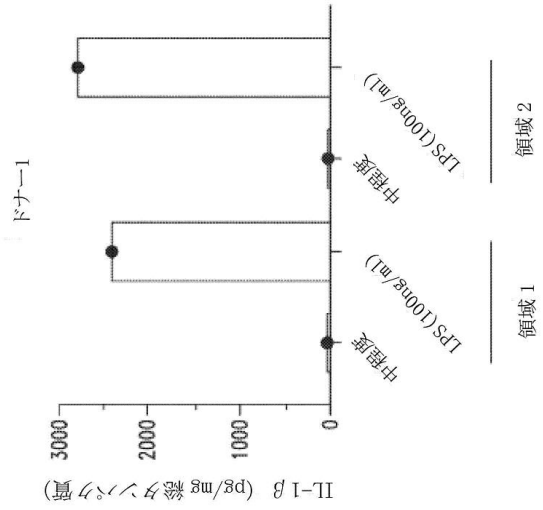


図４Ａ

【図４Ｂ】

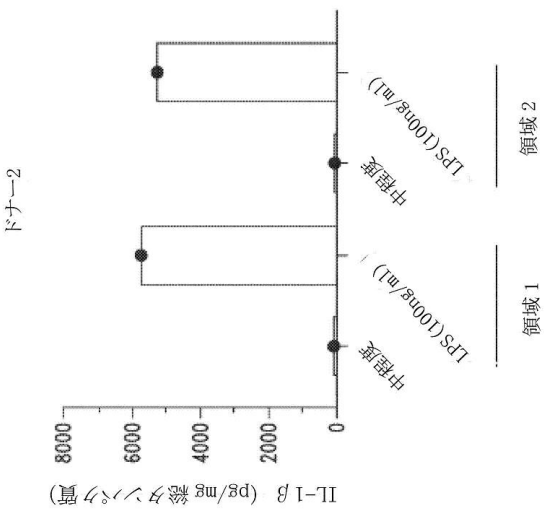


図４Ｂ

【図５】

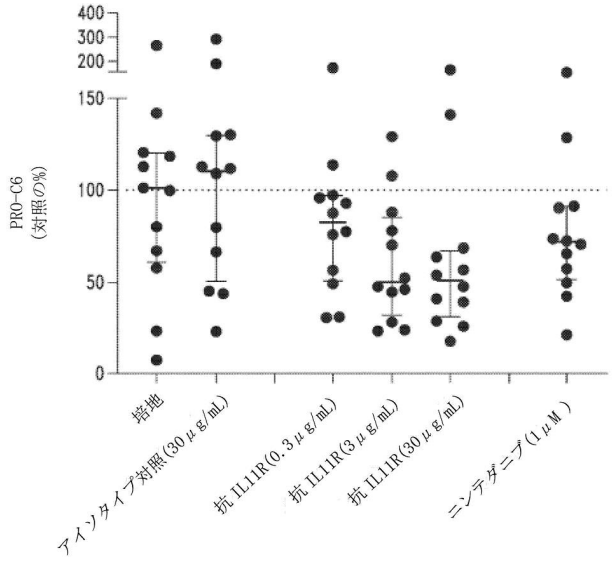


図５

【配列表】

<u>20245326200000001.xml</u>

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/75680

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - INV. C07K 16/28, A61P 35/00 (2022.01)
ADD. A61P 37/02 (2022.01)
CPC - INV. C07K 16/2866
ADD. C07K 2317/565
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)
See Search History document

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2014/0219919 A1 (CSL LIMITED) 07 August 2014 (07.08.2014) Abstract; Claim 11; Claim 13; SEQ ID NO:37; SEQ ID NO 18; SEQ ID NO:50	1-3

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ 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
"D" document cited by the applicant in the international application
"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
4 November 2022	FEB 06 2023
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Kari Rodriquez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/75680

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. ☒ forming part of the international application as filed.

   b. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13ter.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/US 22/75680

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 4-35
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
---Please see continuation in first extra sheet ----------

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☒ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
1-3, limited to VH of SEQ ID NO:193 comprising CDR 1-3 of SEQ ID NOs:1-3, respectively, and VL CDRs 1-3 of SEQ ID NOs:4-6, respectively; and VH CDR 1-3 of SEQ ID NOs:25-27, and VL CDR 1-3 of SEQ ID NOs:28-30

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/75680

Continuation of Box No. III. Observations where unity of invention is lacking.

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I+, Claims 1-3, directed to an isolated antibody, or an antigen binding fragment thereof, which binds to interleukin-11 receptor subunit a (IL-11Ra). The antibody will be searched to the extent that the antibody encompasses a heavy chain variable region (VH) that comprises complementary determining region VHCDR1, VHCDR2, and VHCDR3 sequences comprising SEQ ID NOs: 1-3, respectively, and
a light chain variable region (VL) that comprises complementary determining region VLCDR1, VLCDR2, and VLCDR3 sequences comprising SEQ ID NOs: 4-6, respectively, further wherein the VH comprises a sequence at least 100% identical to SEQ ID NO:193 (note, these are the first claimed sequences for the inventive antibody). The first named invention was determined based on the first claimed VH and VL CDRs 1-3 sequences (Claims 1-3) for the inventive antibody embodiment. This first named invention has been selected based on the guidance set forth in section 10.54 of the PCT International Search and Preliminary Examination Guidelines. It is believed that claims 1-3 encompass this first named invention, and thus these claims will be searched without fee to the extent that the antibody encompasses a heavy chain variable region (VH) that comprises complementary determining region VHCDR1, VHCDR2, and VHCDR3 sequences comprising SEQ ID NOs: 1-3, respectively, and a light chain variable region (VL) that comprises complementary determining region VLCDR1, VLCDR2, and VLCDR3 sequences comprising SEQ ID NOs: 4-6, respectively, further wherein the VH comprises a sequence at least 100% identical to SEQ ID NO:193. Additional antibody sequence(s) will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected antibody sequence(s). Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched. An exemplary election would be a antibody wherein the VHCDR1, VHCDR2, and VHCDR3 sequences comprise SEQ ID NOs: 7-9, respectively, comprising a VH of SEQ ID NO:195, and the VLCDRL VLCDR2, and VLCDR3 sequences comprise SEQ ID NOs: 10-12, respectively, (claims 1-3).

The inventions listed as Group I+ do not relate to a single special technical feature under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special technical features

The inventions of Group I+ each include the special technical feature of a unique amino acid sequence. Each amino acid sequence comprises a unique peptide, and is considered a distinct technical feature.

Common technical features

No technical features are shared between the antibody amino acid sequences in each of Group I+ inventions and, accordingly, these inventions lack unity a priori.

Additionally, even if Group I+ inventions were considered to share the technical features of including: an isolated antibody, or an antigen binding fragment thereof, which binds to interleukin-11 receptor subunit a (IL-11Ra), wherein the at least one antibody, or antigen binding fragment thereof, comprises:
a heavy chain variable region (VH) that comprises complementary determining region VHCDR1, VHCDR2, and VHCDR3 sequences; and
a light chain variable region (VL) that comprises complementary determining region VLCDR1, VLCDR2, and VLCDR3 sequences, these shared technical features are previously disclosed by US 2014/0219919 A1 to CSL Limited, (hereinafter 'CSL').

CSL teaches an isolated antibody, or an antigen binding fragment thereof, which binds to interleukin-11 receptor subunit a (IL-11Ra), wherein the at least one antibody, or antigen binding fragment thereof, comprises:
a heavy chain variable region (VH) that comprises complementary determining region VHCDR1, VHCDR2, and VHCDR3 sequences; and
a light chain variable region (VL) that comprises complementary determining region VLCDR1, VLCDR2, and VLCDR3 sequences (Abstract - 'The present disclosure provides proteins comprising antigen binding sites of antibodies that bind to interleukin-11 (IL-11) receptor alpha (IL-11Ra) and uses thereof, e.g., in therapy.'; Claim 11 - 'The IL-11Ra-binding protein of claim 1, wherein the antigen binding domain comprises at least one of: (i) a VH comprising a complementarity determining region (CDR) 1 comprising a sequence at least about 40% identical to a sequence set forth between amino acids 31-35 of SEQ ID NO: 37, a CDR2 comprising a sequence at least about 78% identical to a sequence set forth between amino acids 50-66 of SEQ ID NO: 37 and a CDR3 comprising a sequence at least about 55% identical to a sequence set forth between amino acids 99-107 of SEQ ID NO: 37; ... (iii) a VL comprising a CDR1 comprising a sequence at least about 45% identical to a sequence set forth between amino acids 24-34 of SEQ ID NO: 5, a CDR2 comprising a sequence set forth between amino acids 50-56 of SEQ ID NO: 5 and a CDR3 comprising a sequence at least about 44% identical to a sequence set forth between amino acids 89-97 of SEQ ID NO: 5').

----please see continuation on next sheet ---------

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/75680

Continuation of Box No. III. Observations where unity of invention is lacking.

As the technical features were known in the art at the time of the invention, they cannot be considered special technical features that would otherwise unify the groups.

Therefore, Group I+ inventions lack unity under PCT Rule 13 because they do not share the same or corresponding special technical feature.

Continuation of item 4 above: claims 4-35 are held unsearchable because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Form PCT/ISA/210 (extra sheet) (July 2022)

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）
C12N	*5/10*	*(2006.01)*	C12N	5/10		
A61P	*35/00*	*(2006.01)*	A61P	35/00		
A61P	*29/00*	*(2006.01)*	A61P	29/00		
A61P	*37/06*	*(2006.01)*	A61P	37/06		
A61P	*35/02*	*(2006.01)*	A61P	35/02		
A61P	*35/04*	*(2006.01)*	A61P	35/04		
A61K	*39/395*	*(2006.01)*	A61K	39/395	D	
A61K	*9/08*	*(2006.01)*	A61K	39/395	E	
A61P	*43/00*	*(2006.01)*	A61K	39/395	N	
A61P	*11/00*	*(2006.01)*	A61K	39/395	T	
A61P	*11/06*	*(2006.01)*	A61K	39/395	U	
A61P	*11/02*	*(2006.01)*	A61K	39/395	Y	
A61P	*17/00*	*(2006.01)*	A61K	9/08		
A61P	*17/06*	*(2006.01)*	A61P	43/00	１１１	
A61P	*1/16*	*(2006.01)*	A61P	11/00		
A61P	*1/04*	*(2006.01)*	A61P	11/06		
A61P	*1/00*	*(2006.01)*	A61P	11/02		
A61P	*17/02*	*(2006.01)*	A61P	17/00		
A61P	*13/12*	*(2006.01)*	A61P	17/06		
A61P	*25/16*	*(2006.01)*	A61P	1/16		
A61P	*25/00*	*(2006.01)*	A61P	1/04		
A61P	*25/28*	*(2006.01)*	A61P	1/00		
A61P	*19/02*	*(2006.01)*	A61P	17/02		
A61P	*31/00*	*(2006.01)*	A61P	13/12		
A61P	*9/00*	*(2006.01)*	A61P	25/16		
A61P	*9/10*	*(2006.01)*	A61P	25/00		
A61P	*3/10*	*(2006.01)*	A61P	25/28		
A61P	*3/00*	*(2006.01)*	A61P	19/02		
A61P	*37/02*	*(2006.01)*	A61P	29/00	１０１	
A61P	*27/02*	*(2006.01)*	A61P	31/00		
A61P	*3/02*	*(2006.01)*	A61P	9/00		
A61P	*21/04*	*(2006.01)*	A61P	9/10		
A61P	*17/14*	*(2006.01)*	A61P	3/10		
A61P	*5/14*	*(2006.01)*	A61P	3/00		
A61P	*15/00*	*(2006.01)*	A61P	37/02		
A61P	*7/06*	*(2006.01)*	A61P	27/02		
A61P	*19/08*	*(2006.01)*	A61P	3/02		
A61P	*7/00*	*(2006.01)*	A61P	21/04		
A61P	*21/00*	*(2006.01)*	A61P	17/14		
A61P	*19/10*	*(2006.01)*	A61P	43/00	１０５	
A61K	*48/00*	*(2006.01)*	A61P	5/14		
C12N	*15/13*	*(2006.01)*	A61P	15/00		
C12N	*15/63*	*(2006.01)*	A61P	7/06		
			A61P	19/08		
			A61P	7/00		
			A61P	21/00		
			A61P	19/10		
			A61K	48/00		
			C12N	15/13		

(51)国際特許分類	FI		テーマコード（参考）
	C12N	15/63	Z

,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,MC,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,ME,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,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

アメリカ合衆国９２１２１カリフォルニア州サンディエゴ、モアハウス・ドライブ５５１０、スウィート１００、ラッセン・セラピューティクス１・インコーポレイテッド内

(72)発明者　ジュン，ヘレン トニ

アメリカ合衆国９２１２１カリフォルニア州サンディエゴ、モアハウス・ドライブ５５１０、スウィート１００、ラッセン・セラピューティクス１・インコーポレイテッド内

(72)発明者　キング，デイビッド ジェイ

アメリカ合衆国９２１２１カリフォルニア州サンディエゴ、モアハウス・ドライブ５５１０、スウィート１００、ラッセン・セラピューティクス１・インコーポレイテッド内

Ｆターム（参考）

4B065 AA01X AA57X AA72X AA87X AB01 BA02 CA25 CA44

4C076 AA12 BB13 BB15 BB16 BB21 CC01 CC04 CC07 CC10 CC11
CC14 CC15 CC16 CC17 CC18 CC19 CC21 CC26 CC27 CC30 FF12

4C084 AA13 MA66 NA14 ZA021 ZA022 ZA151 ZA152 ZA161 ZA162 ZA181
ZA182 ZA331 ZA332 ZA361 ZA362 ZA441 ZA442 ZA451 ZA452 ZA511 ZA512
ZA551 ZA552 ZA591 ZA592 ZA601 ZA602 ZA661 ZA662 ZA681 ZA682 ZA691
ZA692 ZA751 ZA752 ZA811 ZA812 ZA891 ZA892 ZA921 ZA922 ZA941 ZA942
ZA961 ZA962 ZA971 ZA972 ZB051 ZB052 ZB071 ZB072 ZB081 ZB082 ZB111
ZB112 ZB151 ZB152 ZB211 ZB212 ZB261 ZB262 ZB271 ZB272 ZC021 ZC022
ZC061 ZC062 ZC211 ZC212 ZC351 ZC352 ZC411 ZC412

4C085 AA13 AA14 BB31 BB33 BB34 BB35 BB36 BB37 CC22 CC23
DD62 EE01 GG02 GG03 GG04 GG06

4H045 AA11 AA20 AA30 BA10