(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2010-527916
(P2010-527916A)
(43)公表日　平成22年8月19日(2010.8.19)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
A61K 39/395	(2006.01)	A61K	39/395	ZNAU	4B024
A61P 11/06	(2006.01)	A61P	11/06		4C085
A61P 17/04	(2006.01)	A61P	17/04		4H045
A61P 7/00	(2006.01)	A61P	7/00		
A61P 11/00	(2006.01)	A61P	11/00		

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 170 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2010-506427 (P2010-506427)
(86)(22)出願日　平成20年4月22日 (2008.4.22)
(85)翻訳文提出日　平成21年12月22日 (2009.12.22)
(86)国際出願番号　PCT/US2008/061130
(87)国際公開番号　WO2008/131376
(87)国際公開日　平成20年10月30日 (2008.10.30)
(31)優先権主張番号　60/926,078
(32)優先日　平成19年4月23日 (2007.4.23)
(33)優先権主張国　米国(US)
(31)優先権主張番号　60/925,932
(32)優先日　平成19年4月23日 (2007.4.23)
(33)優先権主張国　米国(US)

(71)出願人　309040701
ワイス・エルエルシー
アメリカ合衆国　０７９４０　ニュージャージー州　マジソン、ファイブ　ジラルダ　ファームズ（番地なし）
(74)代理人　100081422
弁理士　田中　光雄
(74)代理人　100084146
弁理士　山崎　宏
(74)代理人　100116311
弁理士　元山　忠行
(74)代理人　100122301
弁理士　冨田　憲史
(74)代理人　100156100
弁理士　西野　満

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ＩＬ－１３関連障害を治療する方法および組成物ならびにその治療をモニターする方法

(57)【要約】
ＩＬ－１３結合剤を用いて、ＩＬ－１３関連障害または同状態の即時相および／または遅発相と関連する１種または複数種の症状の発現を軽減もしくは阻害するか、または予防するかもしくは遅延させる方法および組成物が開示される。対象、例えば、ヒト対象におけるＩＬ－１３関連障害または同状態を治療または予防する際にＩＬ－１３結合剤の反応速度および／または有効性を評価する方法もまた開示される。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
抗ＩＬ－１３抗体分子を評価する方法であって、
対象における抗ＩＬ－１３抗体分子についての少なくとも１種の薬物動態／薬力学（ＰＫ／ＰＤ）パラメータの平均試験値を提供する工程と、
提供される平均試験値を少なくとも１種の平均基準値と比較する工程と、
これにより、抗ＩＬ－１３抗体分子を評価する工程と
を含み、平均基準値が、
抗ＩＬ－１３抗体分子が全長抗体を含む、対象への抗ＩＬ－１３抗体の静脈内投与後における約０．０５～０．９ｍＬ／時間／ｋｇの範囲の平均ＣＬ値；対象への静脈内投与後における約１５０ｍＬ／ｋｇ未満の平均$Ｖ_{ｄｓｓ}$値；ヒトにおける静脈内投与後における約５００～８００時間の平均半減期（$ｔ_{1/2}$）；対象への静脈内投与後における約２～４０μｇ／ｍｌ、または対象への皮下投与後における約０．１～３０μｇ／ｍｌの用量標準化平均最高血清濃度または同血漿濃度；対象への静脈内投与後における約８００～１８，０００（μｇ時間／ｍＬ）／（ｍｇ／ｋｇ）、または対象への皮下投与後における約４００～１８０００（μｇ時間／ｍＬ）／（ｍｇ／ｋｇ）の用量標準化平均曝露量；対象への皮下投与後における約６０～９０％のバイオアベイラビリティー；および約０．５未満の組織対血清比、
抗ＩＬ－１３抗体分子が抗体分子の抗原結合部位を含む、対象への皮下投与または静脈内投与後における約０．５～３０時間の平均半減期（$ｔ_{1/2}$）、ならびに
抗ＩＬ－１３抗体分子がＩＬ－１３と複合体を形成する、対象への投与後における０．００４ｍＬ／時間／ｋｇ未満の平均クリアランス速度
からなる群から選択される方法。
【請求項２】
対象におけるＩＬ－１３媒介性障害についての抗ＩＬ－１３抗体分子の治療モダリティーを決定する方法であって、
対象における抗ＩＬ－１３抗体分子についての少なくとも１種のＰＫ／ＰＤパラメータの平均試験値を提供する工程と、
提供される平均試験値を少なくとも１種の平均基準値と比較する工程と、
平均基準値に対する少なくとも１種の平均試験値の比較に基づいて、１種または複数種の投与用量、投与時期、または投与方式を選択する工程と
を含み、平均基準値が、
抗ＩＬ－１３抗体分子が全長抗体を含む、対象への抗ＩＬ－１３抗体の静脈内投与後における約０．０５～０．９ｍＬ／時間／ｋｇの範囲の平均ＣＬ値；対象への静脈内投与後における約１５０ｍＬ／ｋｇ未満の平均$Ｖ_{ｄｓｓ}$値；ヒトにおける静脈内投与後における約５００～８００時間の平均半減期（$ｔ_{1/2}$）；対象への静脈内投与後における約２～４０μｇ／ｍｌ、または対象への皮下投与後における約０．１～３０μｇ／ｍｌの用量標準化平均最高血清濃度または同血漿濃度；対象への静脈内投与後における約８００～１８，０００（μｇ時間／ｍＬ）／（ｍｇ／ｋｇ）、または対象への皮下投与後における約４００～１８０００（μｇ時間／ｍＬ）／（ｍｇ／ｋｇ）の用量標準化平均曝露量；対象への皮下投与後における約６０～９０％のバイオアベイラビリティー；および約０．５未満の組織対血清比、
抗ＩＬ－１３抗体分子が抗体分子の抗原結合部位を含む、対象への皮下投与または静脈内投与後における約０．５～３０時間の平均半減期（$ｔ_{1/2}$）、ならびに
抗ＩＬ－１３抗体分子がＩＬ－１３と複合体を形成する、対象への投与後における０．００４ｍＬ／時間／ｋｇ未満の平均クリアランス速度
からなる群から選択される方法。
【請求項３】
平均基準値が、対象への静脈内投与後における約０．０６５～０．３ｍＬ／時間／ｋｇの範囲の平均血清クリアランス（ＣＬ）値を含む、請求項１または２に記載の方法。

【請求項４】
平均基準値が、対象への静脈内投与後における約１１０ｍＬ／ｋｇ未満の平均定常状態分布容量（Ｖｄｓｓ）値を含む、請求項１または２に記載の方法。
【請求項５】
平均基準値が、約６７０～７２５の平均半減期（$t_{1/2}$）を含む、請求項１または２に記載の方法。
【請求項６】
平均試験値、またはあらかじめ選択された関係が満たされているかどうかについての指標を記憶させる、請求項１または２に記載の方法。
【請求項７】
平均試験値を提供する工程が、抗体分子試料を得る工程と、少なくとも１種の前記ＰＫ／ＰＤパラメータを調べる工程とを含む、請求項１に記載の方法。
【請求項８】
対象がげっ歯類または霊長類である、請求項１または２に記載の方法。
【請求項９】
対象がヒトである、請求項１または２に記載の方法。
【請求項１０】
ヒトが約５０～８０ｋｇの体重を有する、請求項９に記載の方法。
【請求項１１】
対象におけるＩＬ－１３関連障害を治療する方法であって、
ＩＬ－１３関連障害を有するかまたはこれを有する危険性がある対象に、請求項１に記載の方法により評価される有効量の抗ＩＬ－１３抗体分子を投与する工程
を含む方法。
【請求項１２】
対象におけるＩＬ－１３関連障害を治療する方法であって、
ＩＬ－１３関連障害を有するかまたはこれを有する危険性がある対象に、請求項２に記載の方法により決定される投与用量、投与時期、または投与方式で抗ＩＬ－１３抗体分子を投与する工程
を含む方法。
【請求項１３】
ＩＬ－１３関連障害が、喘息性障害、アトピー性障害、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、気道炎症を伴う状態、好酸球増加症、線維症および粘液産生の過剰、炎症状態、自己免疫状態、腫瘍または癌、ウイルス感染、ならびに防御１型免疫応答発現の抑制からなる群から選択される、請求項１２または１３に記載の方法。
【請求項１４】
ＩＬ－１３関連障害を治療するための抗ＩＬ－１３抗体分子の使用について受容者に指導する方法であって、
抗ＩＬ－１３抗体分子が、
抗ＩＬ－１３抗体分子が全長抗体を含む、対象への抗ＩＬ－１３抗体の静脈内投与後における約０．０５～０．９ｍＬ／時間／ｋｇの範囲の平均ＣＬ値；対象への静脈内投与後における約１５０ｍＬ／ｋｇ未満の平均V_{dss}値；ヒトにおける静脈内投与後における約５００～８００時間の平均半減期（$t_{1/2}$）；対象への静脈内投与後における約２～４０μｇ／ｍｌ、または対象への皮下投与後における約０．１～３０μｇ／ｍｌの用量標準化平均最高血清濃度または同血漿濃度；対象への静脈内投与後における約８００～１８，０００（μｇ時間／ｍＬ）／（ｍｇ／ｋｇ）、または対象への皮下投与後における約４００～１８０００（μｇ時間／ｍＬ）／（ｍｇ／ｋｇ）の用量標準化平均曝露量；対象への皮下投与後における約６０～９０％のバイオアベイラビリティー；および約０．５未満の組織対血清比、
抗ＩＬ－１３抗体分子が抗体分子の抗原結合部位を含む、対象への皮下投与または静脈内投与後における約０．５～３０時間の平均半減期（$t_{1/2}$）、ならびに

抗ＩＬ－１３抗体分子がＩＬ－１３と複合体を形成する、対象への投与後における０．００４ｍＬ／時間／ｋｇ未満の平均クリアランス速度
からなる群から選択されるＰＫ／ＰＤパラメータについて少なくとも１種の平均試験値を有することを受容者に指導する工程
を含み、平均基準値が同上からなる群から選択される方法。
【請求項１５】
受容者が、患者、薬剤師、介護者、医師、医療スタッフのメンバー、製造元、または販売元である、請求項１４に記載の方法。
【請求項１６】
抗体分子の１種または複数種の試験値を記録するかまたは記憶させる工程をさらに含む、請求項１４に記載の方法。
【請求項１７】
ＩＬ－１３関連障害を有するかまたはこれを有する危険性がある対象においてＩＬ－１３関連障害を治療する方法であって、
抗ＩＬ－１３抗体分子が、
抗ＩＬ－１３抗体分子が全長抗体を含む、対象への抗ＩＬ－１３抗体の静脈内投与後における約０．０５～０．９ｍＬ／時間／ｋｇの範囲の平均ＣＬ値；対象への静脈内投与後における約１５０ｍＬ／ｋｇ未満の平均V_{dss}値；ヒトにおける静脈内投与後における約５００～８００時間の平均半減期（$t_{1/2}$）；対象への静脈内投与後における約２～４０μｇ／ｍｌ、または対象への皮下投与後における約０．１～３０μｇ／ｍｌの用量標準化平均最高血清濃度または同血漿濃度；対象への静脈内投与後における約８００～１８，０００（μｇ時間／ｍＬ）／（ｍｇ／ｋｇ）、または対象への皮下投与後における約４００～１８０００（μｇ時間／ｍＬ）／（ｍｇ／ｋｇ）の用量標準化平均曝露量；対象への皮下投与後における約６０～９０％のバイオアベイラビリティー；および約０．５未満の組織対血清比、
抗ＩＬ－１３抗体分子が抗体分子の抗原結合部位を含む、対象への皮下投与または静脈内投与後における約０．５～３０時間の平均半減期（$t_{1/2}$）、ならびに
抗ＩＬ－１３抗体分子がＩＬ－１３と複合体を形成する、対象への投与後における０．００４ｍＬ／時間／ｋｇ未満の平均クリアランス速度
からなる群から選択されるＰＫ／ＰＤパラメータについて少なくとも１種の平均試験値を有することを介護者または患者に指導する工程
を含み、平均基準値が同上からなる群から選択される方法。
【請求項１８】
抗ＩＬ－１３抗体分子が、10^{-7}Ｍ未満のK_DでＩＬ－１３に結合する抗原結合部位を形成する、免疫グロブリン重鎖可変ドメイン配列と免疫グロブリン軽鎖可変ドメイン配列とを含み、抗体分子が、
（ａ）免疫グロブリン重鎖可変ドメイン配列が、ｍＡｂ　ＭＪ２－７の重鎖ＣＤＲ３と３つ未満のアミノ酸置換だけ異なる重鎖ＣＤＲ３を含み、
（ｂ）免疫グロブリン軽鎖可変ドメイン配列が、ｍＡｂ　ＭＪ２－７の対応する軽鎖ＣＤＲと３つ未満のアミノ酸置換だけ異なる軽鎖ＣＤＲを含み、
（ｃ）免疫グロブリン重鎖可変ドメイン配列が、Ｖ２．１、Ｖ２．３、Ｖ２．４、Ｖ２．５、Ｖ２．６、Ｖ２．７、またはＶ２．１１の重鎖可変ドメインをコードする核酸の相補鎖に対して高度に厳密な条件下でハイブリダイズする核酸によりコードされる配列を含み、
（ｄ）免疫グロブリン軽鎖可変ドメイン配列が、Ｖ２．１１の軽鎖可変ドメインをコードする核酸の相補鎖に対して高度に厳密な条件下でハイブリダイズする核酸によりコードされる配列を含み、
（ｅ）免疫グロブリン重鎖可変ドメイン配列が、Ｖ２．１、Ｖ２．３、Ｖ２．４、Ｖ２．５、Ｖ２．６、Ｖ２．７、またはＶ２．１１の重鎖可変ドメインと少なくとも９０％同一であり、

（ｆ）免疫グロブリン軽鎖可変ドメイン配列が、Ｖ２．１１の軽鎖可変ドメインと少なくとも９０％同一であり、
（ｇ）抗体分子が、ヒトＩＬ－１３への結合についてｍＡｂ　ＭＪ２－７と競合し、
（ｈ）抗体分子が、配列番号２４または配列番号１７８の残基１１６、１１７、１１８、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、および１２８からなる群から選択される、ＩＬ－１３の１つまたは複数のアミノ酸残基と接触し、
（ｉ）重鎖可変ドメイン配列が、超可変ループ１、２、および／または３において、ｍＡｂ　ＭＪ２－７と同じ標準構造を有し、
（ｊ）軽鎖可変ドメイン配列が、超可変ループ１、２、および／または３において、ｍＡｂ　ＭＪ２－７と同じ標準構造を有し、
（ｋ）重鎖可変ドメイン配列および／または軽鎖可変ドメイン配列が、それぞれ、生殖細胞系列遺伝子ＤＰ－５４およびＤＰＫ－９によりコードされるＶＨセグメント、または生殖細胞系列遺伝子ＤＰ－５４およびＤＰＫ－９によりコードされるＶＨセグメントと少なくとも９５％同一の配列のＦＲ１フレームワーク領域、ＦＲ２フレームワーク領域、およびＦＲ３フレームワーク領域を有する
という特性のうち１つまたは複数を有する、請求項１、２、１１、１２、１４、または１７のいずれかに記載の方法。
【請求項１９】
抗ＩＬ－１３抗体分子が全長抗体またはその断片である、請求項１８に記載の方法。
【請求項２０】
抗ＩＬ－１３抗体分子により、ＩＬ－１３ＲＩ１またはＩＬ－１３ＲＩ２に対するＩＬ－１３の結合能が低下する、請求項１８に記載の方法。
【請求項２１】
抗ＩＬ－１３抗体分子が、配列：
（ｉ）ＣＤＲ１におけるＧ－（ＹＦ）－（ＮＴ）－Ｉ－Ｋ－Ｄ－Ｔ－Ｙ－（ＭＩ）－Ｈ（配列番号４８）、
（ｉｉ）ＣＤＲ２における（ＷＲ）－Ｉ－Ｄ－Ｐ－（ＧＡ）－Ｎ－Ｄ－Ｎ－Ｉ－Ｋ－Ｙ－（ＳＤ）－（ＰＱ）－Ｋ－Ｆ－Ｑ－Ｇ（配列番号４９）、および
（ｉｉｉ）ＣＤＲ３におけるＳＥＥＮＷＹＤＦＦＤＹ（配列番号１７）
を有する重鎖可変ドメイン配列と、
配列：
（ｉ）ＣＤＲ１における（ＲＫ）－Ｓ－Ｓ－Ｑ－Ｓ－（ＬＩ）－（ＫＶ）－Ｈ－Ｓ－（ＮＤ）－Ｇ－Ｎ－（ＴＮ）－Ｙ－Ｌ－（ＥＤＮＱＹＡＳ）（配列番号２５）、
（ｉｉ）ＣＤＲ２におけるＫ－（ＬＶＩ）－Ｓ－（ＮＹ）－（ＲＷ）－（ＦＤ）－Ｓ（配列番号２７）、および
（ｉｉｉ）ＣＤＲ３におけるＱ－（ＧＳＡ）－（ＳＴ）－（ＨＥＱ）－Ｉ－Ｐ（配列番号２８）
を有する軽鎖可変ドメイン配列と
を含む、請求項１８に記載の方法。
【請求項２２】
抗ＩＬ－１３抗体分子が、配列：
（ｉ）ＣＤＲ１におけるＧＦＮＩＫＤＴＹＩＨ（配列番号１５）、
（ｉｉ）ＣＤＲ２におけるＲＩＤＰＡＮＤＮＩＫＹＤＰＫＦＱＧ（配列番号１６）、および
（ｉｉｉ）ＣＤＲ３におけるＳＥＥＮＷＹＤＦＦＤＹ（配列番号１７）
を有する重鎖可変ドメイン配列と、
配列：
（ｉ）ＣＤＲ１におけるＲＳＳＱＳＩＶＨＳＮＧＮＴＹＬＥ（配列番号１８）、
（ｉｉ）ＣＤＲ２におけるＫＶＳＮＲＦＳ（配列番号１９）、および
（ｉｉｉ）ＣＤＲ３におけるＦＱＧＳＨＩＰＹＴ（配列番号２０）

を有する軽鎖可変ドメイン配列と
を含む、請求項１８に記載の方法。
【請求項２３】
中央コンパートメント（C_{Ab}、Ｖ）と末梢コンパートメント（$C_{2,Ab}$、V_2）とを含む２コンパートメントモデルを用いて対象における薬剤－リガンド複合体量を評価する方法であって、
所定の時間間隔での対象における薬剤－リガンド濃度の少なくとも１種の薬物動態パラメータの値を提供する工程であって、前記値が中央コンパートメント（C_{Ab}、Ｖ）からの薬剤クリアランス（CL_{Ab}）、中央コンパートメントと末梢コンパートメントとの間の分布クリアランス（$CL_{d,Ab}$）、結合速度定数（K_{on}）、解離速度定数（K_{off}）、薬剤－リガンド複合体の血清クリアランス（$CL_{複合体}$）、またはリガンドの血清クリアランスで除したリガンド生成の内因性速度定数（Ｋｓｙｎ／C_{IL-13}）のうち１つまたは複数から選択される工程と、
図３９で表される２コンパートメントモデルを用いて対象における少なくとも１種の薬物動態パラメータを評価する工程と
を含む方法。
【請求項２４】
２コンパートメントモデルが、以下：

【数１】

$$dC_{Ab}/dt = [In(t) + CL_{d,Ab} \bullet C_{2,Ab} - (CL_{d,Ab} + CL_{Ab}) \bullet C_{Ab}]/V$$
$$- K_{on} \bullet C_{Ab} \bullet (C_{IL-13} - C_{Ab-(IL-13)} - C_{Ab-(IL-13)_2}) + K_{off} \bullet C_{Ab-(IL-13)}$$
$$\text{when } t = 0,\ C^0_{Ab} = In(0)/V \qquad (1)$$

$$dC_{2,Ab}/dt = (CL_{d,Ab} \bullet C_{Ab} - CL_{d,Ab} \bullet C_{2,Ab})/V_2$$
$$\text{when } t = 0,\ C^0_{2,Ab} = 0 \qquad (2)$$

$$dC_{Ab-(IL-13)}/dt = K_{on} \bullet C_{Ab} \bullet (C_{IL-13} - C_{Ab-(IL-13)} - C_{Ab-(IL-13)_2})$$
$$- CL_{complex} \bullet C_{Ab-(IL-13)} - K_{off} \bullet C_{Ab-(IL-13)} + K_{off} \bullet C_{Ab-(IL-13)_2}$$
$$- K_{on} \bullet C_{Ab-(IL-13)} \bullet (C_{IL-13} - C_{Ab-(IL-13)} - C_{Ab-(IL-13)_2})$$
$$\text{when } t = 0,\ C^0_{Ab-(IL-13)} = 0 \qquad (3)$$

$$dC_{Ab-(IL-13)_2}/dt = K_{on} \bullet C_{Ab-(IL-13)} \bullet (C_{IL-13} - C_{Ab-(IL-13)} - C_{Ab-(IL-13)_2})$$
$$- CL_{complex} \bullet C_{Ab-(IL-13)_2} - K_{off} \bullet C_{Ab-(IL-13)_2}$$
$$\text{when } t = 0,\ C^0_{Ab-(IL-13)_2} = 0 \qquad (4)$$

$$dC_{IL-13}/dt = [K_{syn} - CL_{IL-13} \bullet (C_{IL-13} - C_{Ab-(IL-13)} - C_{Ab-(IL-13)_2})]/V$$
$$- K_{on} \bullet C_{Ab} \bullet (C_{IL-13} - C_{Ab-(IL-13)} - C_{Ab-(IL-13)_2})$$
$$- K_{on} \bullet C_{Ab-(IL-13)} \bullet (C_{IL-13} - C_{Ab-(IL-13)} - C_{Ab-(IL-13)_2})$$
$$+ K_{off} \bullet C_{Ab-(IL-13)} + K_{off} \bullet C_{Ab-(IL-13)_2}$$
$$\text{when } t = 0,\ C^0_{IL-13} = K_{syn}/CL_{IL-13} \qquad (5)$$

iv ボーラス投与の場合

$$In(t) = \text{用量} \qquad (6)$$

sc 投与の場合

$$In(t) = K_a \bullet F \bullet \text{用量} \qquad (7)$$

［式中、

C_{Ab}は、抗体（結合剤）濃度であり、

Ｉｎ（ｔ）は、（ボーラス投与で）投与された用量であり、皮下投与では、Ｉｎ（ｔ）はK_a＊Ｆ＊用量（K_aは１次の速度定数であり、Ｆはバイオアベイラビリティーの推定値である）となり、

$CL_{d,Ab}$は、中央コンパートメントと末梢コンパートメントとの間の分布クリアランスであり、

$C_{2,Ab}$は、末梢コンパートメントにおけるリガンド結合剤濃度であり、

Ｖは、中央コンパートメントにおける分布容量であり、

K_{on}は、２次の速度定数であり、

$C_{リガンド}$（またはC_{IL-13}）は、リガンド濃度であり、

$C_{Ab-(リガンド)}$（または$C_{Ab-(IL-13)}$）は、リガンド結合剤／リガ

ンド複合体濃度であり、
　K_{off}は、１次の解離速度定数であり、V_2は、末梢コンパートメントにおける分布容量であり、
　$CL_{複合体}$は、リガンド結合剤／リガンド複合体の血清クリアランスであり、
　K_{syn}は、内因性リガンドの０次の速度定数である］
の通りに表される、請求項２３に記載の方法。
【請求項２５】
薬剤－リガンド複合体が、リガンド－抗体複合体またはリガンド－可溶性受容体複合体である、請求項２３または２４に記載の方法。
【請求項２６】
対象における即時型喘息反応（ＥＡＲ）を治療または予防する方法であって、ＥＡＲを有するかまたはＥＡＲを有する危険性がある対象に抗ＩＬ－１３抗体分子を投与する工程を含む方法。
【請求項２７】
抗ＩＬ－１３抗体により、ロイコトリエンおよび／もしくはヒスタミンなど少なくとも１種のアレルギーメディエーターの放出、ロイコトリエンおよび／もしくはヒスタミンなど少なくとも１種のアレルギーメディエーターレベルの上昇、気管支収縮、ならびに／または気道浮腫のうち１つまたは複数が軽減または予防される、請求項２６に記載の方法。
【請求項２８】
対象における即時型喘息反応（ＥＡＲ）を治療または予防する方法であって、
請求項２に記載の方法により決定される投与用量、投与時期、または投与方式で、ＥＡＲを有するかまたはＥＡＲを有する危険性がある対象に抗ＩＬ－１３抗体分子を投与する工程
を含む方法。
【請求項２９】
対象における遅発型喘息反応（ＬＡＲ）を治療または予防する方法であって、ＬＡＲを有するかまたはＬＡＲを有する危険性がある対象に抗ＩＬ－１３抗体分子を投与する工程を含む方法。
【請求項３０】
対象における遅発型喘息反応（ＬＡＲ）を治療または予防する方法であって、
請求項２に記載の方法により決定される投与用量、投与時期、または投与方式で、ＬＡＲを有するかまたはＬＡＲを有する危険性がある対象に抗ＩＬ－１３抗体分子を投与する工程
を含む方法。
【請求項３１】
抗ＩＬ－１３抗体分子が、10^{-7}Ｍ未満のK_DでＩＬ－１３に結合する抗原結合部位を形成する、免疫グロブリン重鎖可変ドメイン配列と免疫グロブリン軽鎖可変ドメイン配列とを含み、抗体分子が
（ａ）免疫グロブリン重鎖可変ドメイン配列が、ｍＡｂ　ＭＪ２－７の重鎖ＣＤＲ３と３つ未満のアミノ酸置換だけ異なる重鎖ＣＤＲ３を含み、
（ｂ）免疫グロブリン軽鎖可変ドメイン配列が、ｍＡｂ　ＭＪ２－７の対応する軽鎖ＣＤＲと３つ未満のアミノ酸置換だけ異なる軽鎖ＣＤＲを含み、
（ｃ）免疫グロブリン重鎖可変ドメイン配列が、Ｖ２．１、Ｖ２．３、Ｖ２．４、Ｖ２．５、Ｖ２．６、Ｖ２．７、またはＶ２．１１の重鎖可変ドメインをコードする核酸の相補鎖に対して高度に厳密な条件下でハイブリダイズする核酸によりコードされる配列を含み、
（ｄ）免疫グロブリン軽鎖可変ドメイン配列が、Ｖ２．１１の軽鎖可変ドメインをコードする核酸の相補鎖に対して高度に厳密な条件下でハイブリダイズする核酸によりコードされる配列を含み、
（ｅ）免疫グロブリン重鎖可変ドメイン配列が、Ｖ２．１、Ｖ２．３、Ｖ２．４、Ｖ２

．５、Ｖ２．６、Ｖ２．７、またはＶ２．１１の重鎖可変ドメインと少なくとも９０％同一であり、
（ｆ）免疫グロブリン軽鎖可変ドメイン配列が、Ｖ２．１１の軽鎖可変ドメインと少なくとも９０％同一であり、
（ｇ）抗体分子が、ヒトＩＬ－１３への結合についてｍＡｂ　ＭＪ２－７と競合し、
（ｈ）抗体分子が、配列番号２４または配列番号１７８の残基１１６、１１７、１１８、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、および１２８からなる群から選択される、ＩＬ－１３の１つまたは複数のアミノ酸残基と接触し、
（ｉ）重鎖可変ドメイン配列が、超可変ループ１、２、および／または３において、ｍＡｂ　ＭＪ２－７と同じ標準構造を有し、
（ｊ）軽鎖可変ドメイン配列が、超可変ループ１、２、および／または３において、ｍＡｂ　ＭＪ２－７と同じ標準構造を有し、
（ｋ）重鎖可変ドメイン配列および／または軽鎖可変ドメイン配列が、それぞれ、生殖細胞系列遺伝子ＤＰ－５４およびＤＰＫ－９によりコードされるＶＨセグメント、または生殖細胞系列遺伝子ＤＰ－５４およびＤＰＫ－９によりコードされるＶＨセグメントと少なくとも９５％同一の配列のＦＲ１フレームワーク領域、ＦＲ２フレームワーク領域、およびＦＲ３フレームワーク領域を有する
という特性のうち１つまたは複数を有する、請求項２６から３０のいずれかに記載の方法。

【請求項３２】
対象におけるＩＬ－１３関連障害を治療する方法であって、
ＩＬ－１３関連障害を有するかまたはこれを有する危険性がある対象に１種または複数種の一定用量の抗ＩＬ－１３抗体分子を投与する工程
を含む方法。

【請求項３３】
一定用量が約７５ｍｇ～約５００ｍｇである、請求項３２に記載の方法。

【請求項３４】
一定用量が約７５ｍｇ、１００ｍｇ、２００ｍｇ、または２２５ｍｇである、請求項３３に記載の方法。

【請求項３５】
一定用量が、ほぼ毎週、ほぼ隔週、ほぼ３週間ごと、ほぼ４週間ごと、またはほぼ毎月対象に投与される、請求項３２から３４のいずれかに記載の方法。

【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、どちらも２００７年４月２３日に出願された、米国特許出願第６０／９２６，０７８号および同第６０／９２５，９３２号の優先権を主張する。前述の出願内容は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【０００２】
配列表
ｐｄｆとｔｘｔ両方のフォーマットでの配列表の電子的複製を、本明細書と共に提出する。

【背景技術】
【０００３】
インターロイキン－１３（ＩＬ－１３）は、Ｔリンパ球およびマスト細胞により分泌されるサイトカインである（ＭｃＫｅｎｚｉｅら（１９９３）、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ、第９０巻、３７３５～３９頁；Ｂｏｓｔら（１９９６）、Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ、第８７巻、６６３～４１頁）。ＩＬ－１３は、ＩＬ－４と複数の生物学的活性を共有している。例えば、ＩＬ－４またはＩＬ－１３は、Ｂ細胞におけるＩｇＥア

イソタイプスイッチを引き起こす（Ｔｏｍｋｉｎｓｏｎら（２００１）、Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．、第１６６巻、５７９２～５８００頁）。加えて、喘息患者では、細胞表面ＣＤ２３レベルおよび血清ＣＤ２３（ｓＣＤ２３）レベルの上昇が報告されている（Ｓａｎｃｈｅｚ－Ｇｕｅｒｅｒｒｏら（１９９４）、Ａｌｌｅｒｇｙ、第４９巻、５８７～９２頁；ＤｉＬｏｒｅｎｚｏら（１９９９）、Ａｌｌｅｒｇｙ Ａｓｔｈｍａ Ｐｒｏｃ．、第２０巻、１１９～２５頁）。加えて、ＩＬ－４またはＩＬ－１３は、Ｂ細胞および単球上におけるＭＨＣクラスＩＩおよび低親和性ＩｇＥ受容体（ＣＤ２３）の発現を上方調節することがあり、この結果、抗原提示の増強およびマクロファージ機能の調節がもたらされる（Ｔｏｍｋｉｎｓｏｎら、前出）。ＩＬ－４またはＩＬ－１３は、内皮細胞上におけるＶＣＡＭ－１の発現を増大させることがあり、これにより、気道組織への好酸球（およびＴ細胞）の優先的な動員が促進されることが重要である（Ｔｏｍｋｉｎｓｏｎら、前出）。ＩＬ－４またはＩＬ－１３はまた、気道内の粘液分泌も増大させることがあり、これにより、気道反応性が悪化することがある（Ｔｏｍｋｉｎｓｏｎら、前出）。これらの観察により、ＩＬ－１３は、Ｔｈ２の発現を誘導するのに必要でないかまたはその能力も有さないが、気道内好酸球増加症およびＡＨＲの発現において重要な役割を果たしうる（Ｔｏｍｋｉｎｓｏｎら、前出；Ｗｉｌｌｓ－Ｋａｒｐら（１９９８）、Ｓｃｉｅｎｃｅ、第２８２巻、２２５８～６１頁）。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００４】

ＩＬ－１３関連障害または同状態を治療し、かつ／またはその治療をモニターする方法および組成物が開示される。一実施形態において、本出願人らは、ＩＬ－１３アンタゴニスト、例えば、ＩＬ－１３抗体分子の投与により、対象、例えば、ヒト対象におけるアレルゲン誘導性即時型および／または遅発型喘息反応の少なくとも１種の症状が、非治療の対象と比べて軽減されることを発見した。対象のアレルゲンへの曝露後数分間以内、および即時型喘息反応時において（例えば、アレルゲンへの曝露後約３時間までに）、１種または複数種の喘息症状の軽減が検出される。症状の軽減は、遅発型喘息反応時において（例えば、アレルゲン曝露後約３～２４時間にわたり）維持される。他の実施形態では、ＩＬ－１３抗体分子および／または前記抗体分子と関連する治療モダリティーを評価する方法が開示される。評価法は、対象における抗ＩＬ－１３抗体分子の少なくとも１種の薬物動態／薬力学（ＰＫ／ＰＤ）パラメータを検出する工程を含む。こうして、対象におけるＩＬ－１３関連障害または同状態の即時相および／または遅発相と関連する１種または複数種の症状の発現の軽減もしくは阻害、および／または予防もしくは遅延へのＩＬ－１３結合剤または同アンタゴニストの使用が開示される。他の実施形態では、対象におけるＩＬ－１３関連障害または同状態を治療または予防する際にＩＬ－１３結合剤または同アンタゴニストの反応速度および／または有効性を評価する方法もまた開示される。

【課題を解決するための手段】

【０００５】

したがって、一態様において、本発明は、対象におけるＩＬ－１３関連障害または同状態の即時相および／または遅発相を治療または予防する方法を特色とする。該方法は、障害または状態の１種または複数種の症状を軽減するのに有効な量で（例えば、対象における呼吸器症状（例えば、気管支収縮）、ＩｇＥレベル、ヒスタミンもしくはロイコトリエンの放出もしくはレベル、またはエオタキシンレベルのうち１つまたは複数を軽減するのに有効な量で）対象にＩＬ－１３結合剤または同アンタゴニストを投与する工程を含む。予防的な使用の場合（例えば、障害または状態の１種または複数種の症状の発現または再発を予防するか、軽減するか、または遅延させる場合）、対象は、障害または状態の１種または複数種の症状を有する場合も有さない場合もある。例えば、ＩＬ－１３結合剤または同アンタゴニストは、感作への曝露前、もしくは症状の任意の検出可能な発現の開始前、または少なくとも一部の症状は検出された後であるがすべての症状が検出されたわけではない時点において投与することができる。治療的使用の場合、治療により、対象におけ

る障害または状態を改善し、治癒させ、維持し、またはその持続を短縮させることができる。治療的使用の場合、対象は、症状の部分的または完全な発現を有する場合がある。典型的な場合には、治療により、対象の障害または状態が、医師により検出可能な程度にまで改善されるか、または障害または状態の悪化が阻止される。

【０００６】

一実施形態では、ＩＬ－１３結合剤または同アンタゴニストにより、ＩＬ－１３関連障害の即時相、例えば、「即時型喘息反応」または「ＥＡＲ」と関連する１種または複数種の症状が阻害または軽減される。例えば、ＩＬ－１３結合剤または同アンタゴニストにより、例えば、感作（例えば、アレルゲンへの曝露）後約０．２５、約０．５、約１、約１．５、約２、約２．５、または約３時間から感作（例えば、アレルゲンへの曝露）後約３時間までのＥＡＲと関連する１種または複数種の症状が軽減される。ＩＬ－１３結合剤または同アンタゴニストにより、例えば、気道のマスト細胞もしくは好塩基球からのロイコトリエン（例えば、LTA_4、LTB_4、LTC_4、LTD_4、LTE_4、および／またはLTF_4）および／もしくはヒスタミンなど少なくとも１種のアレルギーメディエーターの放出、気管支収縮、ならびに／または気道浮腫のうち１つまたは複数を含むがこれらに限定されない１種または複数種のＥＡＲ症状を軽減または阻止することができる。ＩＬ－１３結合剤または同アンタゴニストにより、対象におけるこれらの１種または複数種のＥＡＲ症状を、例えば、ＩＬ－１３結合剤または同アンタゴニスト不在下の対象における症状のレベルまたは程度と比較して軽減することができる。代替的には、ＩＬ－１３結合剤または同アンタゴニストにより、症状の悪化を、ＩＬ－１３結合剤または同アンタゴニスト不在下の対象における症状のレベルまたは程度と比較して最大限に阻止することができる）。

【０００７】

一実施形態では、ＩＬ－１３結合剤または同アンタゴニストにより、ＩＬ－１３関連障害の遅発相、例えば、「遅発型喘息反応」または「ＬＡＲ」と関連する１種または複数種の症状が阻害または軽減される。例えば、ＩＬ－１３結合剤または同アンタゴニストにより、例えば、感作（例えば、アレルゲンへの曝露）後少なくとも約３、約３．５、約４、約４．５、約５、約５．５、約６、約６．５、約７、約８、約９、約１０、約１１、約１２、または約１３時間から感作（例えば、アレルゲンへの曝露）後約２４時間までのＬＡＲと関連する１種または複数種の症状が軽減される。例えば、ＩＬ－１３結合剤または同アンタゴニストにより、１種または複数種のＬＡＲ症状、例えば、気道粘膜および／または気管支粘膜における気道反応性ならびに／またはリンパ球、好酸球、および／もしくはマクロファージなどの炎症細胞の流入および／もしくは活性化のうち１つまたは複数を軽減または阻止することができる。ＩＬ－１３結合剤または同アンタゴニストにより、対象におけるこれらの１種または複数種のＬＡＲ症状を、例えば、ＩＬ－１３結合剤または同アンタゴニスト不在下の対象における症状のレベルまたは程度と比較して軽減することができる。代替的には、ＩＬ－１３結合剤または同アンタゴニストにより、症状の悪化を、ＩＬ－１３結合剤または同アンタゴニスト不在下の対象における症状のレベルまたは程度と比較して最大限に阻止することができる）。

【０００８】

ＩＬ－１３結合剤または同アンタゴニストは、ＩＬ－１３障害または同状態と関連する１種または複数種の症状の発現または再発前に投与することができるが、これは障害または状態と関連する症状の完全な発現の前である。特定の実施形態において、ＩＬ－１３結合剤または同アンタゴニストは、ＩＬ－１３関連障害または同状態を誘発するかまたはこれを悪化させる作用物質、例えば、アレルゲン、汚染物質、毒性作用物質、感染、および／またはストレスへの曝露前に対象に投与される。一部の実施形態において、ＩＬ－１３結合剤または同アンタゴニストは、ＩＬ－１３関連障害または同状態の誘発および／または悪化をもたらす作用物質への曝露前、曝露時、または曝露直後に投与される。例えば、ＩＬ－１３結合剤または同アンタゴニストは、誘発作用物質または悪化作用物質への曝露の１、５、１０、２５、もしくは２４時間以上前もしくは後；２、３、４、５、１０、１

５、２０、もしくは３０日間以上前もしくは後；または４、５、６、７、もしくは８週間以上前もしくは後に投与することができる。典型的に、ＩＬ－１３結合剤または同アンタゴニストは、誘発作用物質または悪化作用物質への曝露の２４時間～２日間のいずれかの時間前または後に投与することができる。該作用物質への曝露後に投与が行われるこれらの実施形態において、対象は、症状を経ないこともあり、症状の部分的な発現を経ることもある。例えば、対象は、障害または状態の早期症状を有することがある。各用量は、吸入または注射、例えば、皮下注射により、約０．５～１０ｍｇ／ｋｇ（例えば、約０．７～５ｍｇ／ｋｇ、約０．９～４ｍｇ／ｋｇ、約１～３ｍｇ／ｋｇ、約１．５～２．５ｍｇ／ｋｇ、または約２ｍｇ／ｋｇ）の量で投与することができる。一実施形態では、単一治療期間に、少なくとも４、７、９、または１４日間置いた約１～３ｍｇ／ｋｇ、約１．５～２．５ｍｇ／ｋｇ、または約２ｍｇ／ｋｇの抗ＩＬ－１３抗体分子による２回の皮下投与が含まれる。例えば、単一治療期間には、７日間置いた約２ｍｇ／ｋｇの抗ＩＬ－１３抗体分子による２回の皮下投与を含めることができる。一部の実施形態では、一定用量の抗ＩＬ－１３抗体分子、例えば、約５０ｍｇ～５００ｍｇ、約６０ｍｇ～４９０ｍｇ、約７０ｍｇ～４８０ｍｇ、約７５ｍｇ～４６０ｍｇ、約８０ｍｇ～４５０、約１００ｍｇ～約４５０ｍｇ、約１５０ｍｇ～約４００ｍｇ、約２００ｍｇ～約３００ｍｇ、約２００ｍｇ～約２５０ｍｇ；または約６０ｍｇ、６５ｍｇ、７０ｍｇ、７５ｍｇ、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、１２５ｍｇ、１５０ｍｇ、１７５ｍｇ、２００ｍｇ、２２５ｍｇ、もしくは２５０ｍｇの一定用量を対象に投与する。一定用量（例えば、約７５ｍｇ、１００ｍｇ、２００ｍｇ、または２２５の抗ＩＬ－１３抗体分子）（または一定用量の任意の組合せ）は、約ほぼ毎週、ほぼ隔週、ほぼ３週間ごと、ほぼ４週間ごと、もしくはほぼ毎月のスケジュールまたはこれらの任意の組合せとして投与することもでき、医師による決定の通りに投与することもできる。抗ＩＬ－１３抗体分子の一定投与の例示的なスケジュールは以下の通りである：第１日における初回投与に、約第８、第２８、第４２、第５６、第７０、および第８４日における投与が後続する。

【０００９】

一実施形態において、ＩＬ－１３結合剤または同アンタゴニストは、単一治療期間、例えば、単一治療期間における単回投与、または２もしくは３回を超えない反復投与として投与され、例えば、反復投与は、初回投与から１週間以内に投与される。

【００１０】

ＩＬ－１３アンタゴニストまたは同結合剤は、ＩＬ－１３関連障害または同状態を有するかまたはこれを有する危険性がある対象に投与することができる。典型的に、対象は哺乳動物、例えば、ＩＬ－１３関連障害または同状態に罹患するかまたはこれを有する危険性があるヒト（例えば、小児、青年、または成人）である。ＩＬ－１３関連障害または同状態の例は、例えば、ＩＬ－１３に対する感受性の上昇から生じるアトピー性障害（例えば、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、湿疹、ならびにアレルギー性鼻炎およびアレルギー性胃腸炎などのアレルギー性状態）；呼吸器障害、例えば、喘息（例えば、アレルギー性喘息および非アレルギー性喘息（例えば、感染による、例えば、小児における、例えば、呼吸器合胞体ウイルス（ＲＳＶ）による））、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、ならびに気道炎症を伴う他の状態、好酸球増加症、線維症および粘液産生の過剰、例えば、嚢胞性線維症および肺線維症；炎症障害もしくは同状態および／または自己免疫障害もしくは同状態、例えば、皮膚炎症障害または同状態（例えば、アトピー性皮膚炎）、胃腸障害または同状態（例えば、炎症性大腸炎（ＩＢＤ）、潰瘍性大腸炎、および／またはクローン病）、肝臓障害または同状態（例えば、肝硬変、肝細胞癌）、および強皮症；白血病、神経膠芽腫、およびリンパ腫、例えば、ホジキンリンパ腫などの腫瘍および癌（例えば、軟組織腫瘍または充実性腫瘍）；ウイルス感染（例えば、ｈｔｌｖ－１による）；他の臓器の線維症、例えば、肝線維症（例えば、Ｂ型肝炎ウイルスおよび／またはＣ型肝炎ウイルスによって引き起こされる線維症）；ならびに防御１型免疫応答発現の抑制（例えば、ワクチン接種時）を含むがこれらに限定されないＩｇＥ関連障害のうち１つまたは複数から選択される障害を含むがこれらに限定されない。

【００１１】
特定の実施形態において、対象は、軽度、中等度、または重度の喘息、例えば、アトピー性喘息を有するヒトである。本明細書で開示される治療法および予防法は、アレルゲン曝露前、曝露時、または曝露後において実施することができる。例えば、対象は、季節性アレルゲン、例えば、ブタクサにアレルギー性のヒト、あるいは風邪もしくはインフルエンザウイルスへの曝露後または風邪もしくはインフルエンザの流行時における喘息患者でありうる。症状（例えば、アレルギー前もしくはアレルギー時または風邪もしくはインフルエンザの流行前もしくは流行時におけるアレルギー性症状または喘息症状）の発現前に単一治療期間のＩＬ－１３結合剤または同アンタゴニストを投与して、症状の軽減および／または障害もしくは状態の発現の遅延がもたらされるようにする。同様に、障害または状態の炎症または発作の再発を特徴とする慢性状態を治療する場合は、障害または状態と関連する１種または複数種の症状の発現前（例えば、書症状の完全な発現前）にＩＬ－１３結合剤または同アンタゴニストの投与を実施することもできる。アレルギー性鼻炎または他のアレルギー性障害を治療する例示的な方法には、アレルゲンへの曝露前、例えば、アレルゲンへの季節性の曝露前、例えば、アレルゲンの大量発生前にＩＬ－１３結合剤または同アンタゴニストによる治療を開始する工程を含めることができる。このような治療には、ＩＬ－１３結合剤または同アンタゴニストの単一治療期間、例えば、単回投与を含めることができる。他の実施形態において、ＩＬ－１３結合剤または同アンタゴニストは、アレルギー免疫療法と組み合わせて投与される。例えば、ＩＬ－１３結合剤または同アンタゴニストは、アレルギー免疫感作、例えば、ブタクサ、イエダニ、およびライグラスなど１種または複数種のアレルゲンを含有するワクチンと組み合わせて投与される。ＩＬ－１３結合剤または同アンタゴニストの投与は、対象において所定レベルの免疫が得られるまで反復することができる。

【００１２】
他の実施形態では、ＩＬ－１３結合剤または同アンタゴニストにより、ＩＬ－１３関連障害または同状態の１種または複数種の症状が軽減するかもしくは阻害されるか、またはその発現が予防されるかもしくは遅延するのに有効な量で投与される。例えば、ＩＬ－１３結合剤または同アンタゴニストは、（ｉ）対象におけるＩＬ－１３（例えば、遊離ＩＬ－１３）レベル、（ｉｉ）対象におけるエオタキシンレベル、（ｉｉｉ）対象におけるヒスタミンレベルもしくはロイコトリエンレベル、（ｉｖ）マスト細胞もしくは好塩基球（例えば、血中好塩基球）により放出されるヒスタミン量もしくはロイコトリエン量、（ｖ）対象におけるＩｇＥ力価、および／または（ｖｉ）対象の呼吸器症状（例えば、気管支収縮、例えば、呼吸困難、喘鳴、咳、息切れ、および／または正常な日常的活動の実施困難）における１種または複数種の変化のうち１つまたは複数を軽減する量で投与することができる。

【００１３】
他の実施形態では、ＩＬ－１３結合剤または同アンタゴニストにより、ＩＬ－１３またはＩＬ－１３受容体（例えば、ＩＬ－１３受容体α１またはＩＬ－１３受容体α２）の１種または複数種の生物学的活性が阻害されるかまたは低下する。本明細書で開示されるＩＬ－１３結合剤または同アンタゴニストを用いて低下させることができる例示的な生物学的活性は、ＣＤ２３発現の誘導；ヒトＢ細胞によるＩｇＥの生成；転写因子、例えば、ＳＴＡＴタンパク質（例えば、ＳＴＡＴ６タンパク質）のリン酸化；ｉｎ　ｖｉｖｏにおける抗原誘導性好酸球増加症；ｉｎ　ｖｉｖｏにおける抗原誘導性気管支収縮；および／またはｉｎ　ｖｉｖｏにおける薬剤誘導性気道過敏性のうち１つまたは複数を含むがこれらに限定されない。ＩＬ－１３／ＩＬ－１３Ｒに対するアンタゴニストを用いるアンタゴニズムは、ＩＬ－１３／ＩＬ－１３Ｒポリペプチドの生物学的活性の全面的な除去を必ずしも示さない。

【００１４】
一実施形態では、治療法および予防法において用いられる抗ＩＬ－１３抗体分子が本明細書で説明されている。他の実施形態では、該方法で用いられる抗ＩＬ－１３抗体分子が

、２００５年１２月２９日に公表されたＷＯ０５／１２３１２６またはその米国での同等物であるＵ．Ｓ．０６／００６３２２８（両出願の全内容は、参照により本明細書に組み込まれる）で説明されている。例えば、抗体分子は、ＩＬ－１３Ｒα１またはＩＬ－１３Ｒα２中のエピトープに対するＩＬ－１３の結合に干渉する（例えば、阻害するか、遮断するか、または別の形で低下させる）抗体である。他の実施形態において、抗体分子は、ＩＬ－１３およびＩＬ－１３α１を含む複合体に結合する。実施形態において、抗体分子はＩＬ－１３に結合し、ＩＬ－１３およびＩＬ－１３α１による複合体とＩＬ－４Ｒαとの間の結合に干渉する（例えば、阻害するか、遮断するか、または別の形で低下させる）。他の実施形態では、抗体分子により、例えば、注射後少なくとも６週間のヒツジにおける回虫属（アスカリス属）抗原への曝露に対して注射後の防護効果を賦与することができる。

【００１５】

一実施形態において、ＩＬ－１３結合剤または同アンタゴニストは、別の治療剤と組み合わせて投与される。組合せ療法は、１種または複数種のさらなる治療剤、例えば、本明細書においてより詳細に説明される１種または複数種のサイトカイン阻害剤および増殖因子阻害剤、免疫抑制剤、抗炎症剤、（例えば、全身用抗炎症剤）、代謝阻害剤、酵素阻害剤、ならびに／または細胞傷害剤もしくは細胞増殖抑制剤と共調合および／または共投与されるＩＬ－１３結合剤、抗ＩＬ－１３抗体分子を含みうる。ＩＬ－１３結合剤および他の治療剤は、別々に投与することもできる。

【００１６】

ＩＬ－１３結合剤と共投与および／または共調合しうる、好ましいさらなる治療剤の例は、吸入用ステロイド剤；ベータアゴニスト、例えば、短時間作用型ベータアゴニストまたは長時間作用型ベータアゴニスト；ロイコトリエンまたはロイコトリエン受容体に対するアンタゴニスト；ＡＤＶＡＩＲ（登録商標）などの組合せ薬剤；ＩＧＥ阻害剤、例えば、抗ＩＧＥ抗体（例えば、ＸＯＬＡＩＲ（登録商標））；ホスホジエステラーゼ阻害剤（例えば、ＰＤＥ４阻害剤）；キサンチン；抗コリン作動薬；クロモリンなどのマスト細胞安定化剤；ＩＬ－４阻害剤（例えば、ＩＬ－４阻害剤抗体、ＩＬ－４受容体融合体、またはＩＬ－４変異タンパク質）；ＩＬ－５阻害剤；エオタキシン／ＣＣＲ３阻害剤；および抗ヒスタミン剤を含む。このような組合せを用いて、喘息および他の呼吸器障害を治療することができる。ＩＬ－１３結合剤と共投与および／または共調合しうる治療剤のさらなる例は、とりわけ、ＴＮＦアンタゴニスト（例えば、ＴＮＦ受容体の可溶性断片、例えば、ｐ５５ヒトＴＮＦ受容体もしくはｐ７５ヒトＴＮＦ受容体またはこれらの誘導体、例えば、７５ｋｄ　ＴＮＦＲ－ＩｇＧ（７５ｋＤ　ＴＮＦ受容体－ＩｇＧ融合タンパク質である、ＥＮＢＲＥＬ（登録商標））；ＴＮＦ酵素アンタゴニスト、例えば、ＴＮＦα転換酵素（ＴＡＣＥ）阻害剤；ムスカリン様受容体アンタゴニスト；ＴＧＦ－βアンタゴニスト；インターフェロンガンマ；ペルフェニドン；化学療法剤、例えば、メトトレキサート、レフルノミド、またはシロリムス（ラパマイシン）もしくはその類似体、例えば、ＣＣＩ－７７９；ＣＯＸ２阻害剤およびｃＰＬＡ２阻害剤；ＮＳＡＩＤ；免疫調節物質；ｐ３８阻害剤；ＴＰＬ－２阻害剤、Ｍｋ－２阻害剤、およびＮＦＰＢ阻害剤のうち１つまたは複数を含む。

【００１７】

別の態様において、本出願では、組成物、例えば、薬学的に許容される担体と、少なくとも１種のＩＬ－１３結合剤、例えば、抗ＩＬ－１３抗体分子とを含む医薬組成物が提供される。一実施形態において、組成物、例えば、医薬組成物は、２種類以上のＩＬ－１３結合剤、例えば、２種類以上の抗ＩＬ－１３抗体分子の組合せを含む。ＩＬ－１３結合剤、例えば、抗ＩＬ－１３抗体分子と薬剤、例えば、治療剤（例えば、本明細書で説明される１種または複数種の抗ヒスタミン剤、抗ロイコトリエン剤、サイトカイン阻害剤もしくは増殖因子阻害剤、免疫抑制剤、抗炎症剤、（例えば、全身用抗炎症剤）、代謝阻害剤、酵素阻害剤、および／または細胞傷害剤もしくは細胞増殖抑制剤との組合せも用いることができる。

【００１８】
さらに別の実施形態において、本明細書で開示される方法は、対象、例えば、ヒト対象または非ヒト対象におけるＩＬ－１３結合剤（本明細書またはＷＯ０５／１２３１２６で説明される抗ＩＬ－１３抗体分子）の有効性を評価する工程をさらに含む。ＩＬ－１３結合剤の有効性を評価する方法は、単独でも実施することができ、本明細書で説明される治療法および／または診断法に加えて実施することもできる。実施形態では、肺症状（例えば、好酸球増加症、粘液産生、気管支収縮、気管支痙攣）を軽減する際のＩＬ－１３結合剤の有効性を、以下の１種または複数種のパラメータを評価すること：（ｉ）試料中におけるＩＬ－１３レベルを検出すること（例えば、本明細書で説明される抗ＩＬ－１３抗体に未結合のＩＬ－１３および／もしくは同抗ＩＬ－１３抗体に結合したＩＬ－１３を検出すること）；（ｉｉ）試料中におけるエオタキシンレベルを測定すること；（ｉｉｉ）ヒスタミンおよび／もしくはロイコトリエンのレベルもしくは放出を検出すること；（ｉｖ）ＩｇＥ力価（総ＩｇＥおよび／またはアレルゲン特異的ＩｇＥ）を検出すること；（ｖ）システイニルロイコトリエン受容体１もしくは２のタンパク質レベルもしくはｍＲＮＡレベルに対する任意の変化を検出すること；（ｖｉ）対象の症状（例えば、気管支収縮、例えば、呼吸困難、喘鳴、咳、息切れ、および／または正常な日常的活動の実施困難）の変化を評価すること；（ｖｉｉ）対象における肺機能（例えば、１秒量（ＦＥＶ１））を評価すること；（ｖｉｉｉ）１種または複数種のサイトカイン（例えば、ＭＣＰ－１、ＴＮＦα、および／またはインターロイキン－６（ＩＬ－６））レベルの変化を評価すること；（ｉｘ）対象に由来する試料中における炎症細胞および／もしくは炎症マーカーの変化を評価すること；ならびに／または（ｘ）ＩＬ－１３結合剤の少なくとも１種の薬物動態／薬力学（ＰＫ／ＰＤ）パラメータ、例えば、本明細書で説明されるＰＫ／ＰＤパラメータを評価することにより評価する。パラメータ（ｉ）～（ｘ）の評価は、対象にＩＬ－１３結合剤を（例えば、治療開始後に選択された期間で）投与する前および／または投与した後において実施することができる。評価は、医師または支援スタッフにより実施されうる。試料は、血清試料、血漿試料、血液試料、または痰試料もしくは組織試料などの生物学的試料でありうる。所定のレベルと比べた（例えば、治療前後における比較）（ｉ）～（ｘ）のうち１つまたは複数の変化、例えば、低下により、ＩＬ－１３結合剤が、対象における肺炎症を効果的に軽減しつつあることが示される。実施形態において、対象はヒト患者、例えば、成人患者または小児患者である。

【００１９】
実施形態では、有効性値、またはあらかじめ選択された有効性の基準が満たされているかどうかについての指標を、例えば、コンピュータで読み取り可能な媒体に記録するかまたは記憶させる。あらかじめ選択された有効性の基準が満たされることについてのこのような値または指標は、製品添付書、公定書（例えば、米国薬局方）、あるいは他の任意の材料、例えば、市販用、または米国もしくは外国の規制機関への提出用に配布されうる、例えば、表示において収載されうる。

【００２０】
別の態様において、本発明は、ＩＬ－１３結合剤または同アンタゴニスト、例えば、抗ＩＬ－１３抗体分子（例えば、本明細書またはＷＯ０５／１２３１２６で説明されるＩＬ－１３抗体）を評価または選択する方法を特色とする。該方法は、
対象、例えば、ヒト対象または動物対象におけるＩＬ－１３結合剤についての少なくとも１種の薬物動態／薬力学（ＰＫ／ＰＤ）パラメータの試験値、例えば、平均試験値を提供する工程と、
提供される試験値、例えば、平均試験値を少なくとも１種の基準値と比較して、これにより、ＩＬ－１３結合剤を評価または選択する工程と
を含む。

【００２１】
ＰＫ／ＰＤパラメータは、ノンコンパートメント法、コンパートメント法（例えば、２コンパートメントモデルによる方法）、および／またはＰＫ－ＰＤモデルを用いて推定す

ることができる。ＰＫ／ＰＤパラメータは、ｉｎ　ｖｉｖｏにおける抗ＩＬ－１３抗体分子濃度（例えば、血中濃度、血清濃度、血漿濃度、および／または組織中濃度）；抗ＩＬ－１３抗体分子のクリアランス（ＣＬ）；抗ＩＬ－１３抗体分子の定常状態分布容量（V_{dss}）；抗ＩＬ－１３抗体分子の半減期（$t_{1/2}$）；抗ＩＬ－１３抗体分子のバイオアベイラビリティー；抗ＩＬ－１３抗体分子の用量標準化最高血中濃度、同血清濃度、または同血漿濃度；抗ＩＬ－１３抗体分子の用量標準化曝露量；抗ＩＬ－１３抗体分子の組織対血清比のうち１つまたは複数から選択することができる。

【００２２】

関連する実施形態において、ＰＫ／ＰＤパラメータは、２コンパートメントモデルまたはＰＫ－ＰＤモデルから推定することができる。ＰＫ／ＰＤパラメータは、中央コンパートメントからのクリアランス（CL_{Ab}）；中央コンパートメントと末梢コンパートメントとの間の分布クリアランス（$CL_{d,Ab}$）；結合速度定数（K_{on}）；解離速度定数（K_{off}）；Ａｂ－ＩＬ－１３複合体の血清クリアランス（$CL_{複合体}$）；ＩＬ－１３の血清クリアランスで除したＩＬ－１３生成の内因性速度定数（$Ksyn/C_{IL-13}$）；ｉｎ　ｖｉｖｏにおける抗ＩＬ－１３抗体－ＩＬ－１３複合体の血中濃度、血清濃度、血漿濃度、もしくは組織中濃度（$C_{Ab-IL-13}$および$C_{(Ab-IL-13)2}$）；またはｉｎ　ｖｉｖｏにおける遊離ＩＬ－１３の血中濃度、血清濃度、血漿濃度、もしくは組織中濃度（C_{IL-13}）のうち１つまたは複数から選択することができる。

【００２３】

比較は、試験値が基準値とあらかじめ選択された関係を有するかどうかを判定する工程、例えば、試験値が基準値の範囲（範囲の端点を含むまたは含まない）内に収まるかどうか、基準値以上であるかどうかを判定する工程を含みうる。実施形態において、試験値があらかじめ選択された関係を満たす、例えば、基準値内に収まる場合、該ＩＬ－１３結合剤が選択される。

【００２４】

ＩＬ－１３結合剤が全長抗体を含む実施形態において、基準値、例えば、平均基準値は、対象へのＩＬ－１３結合剤の静脈内投与後における約０．０５～０．９、０．０６～０．５、０．０６５～０．３、もしくは０．０６７～０．２ｍＬ／時間／ｋｇの範囲のクリアランス（ＣＬ）平均値（例えば、ヒトへの静脈内投与後における約０．０５～０．５、０．０６～０．１、もしくは０．０６５～０．１５ｍＬ／時間／ｋｇの範囲の平均ＣＬ値）；対象（例えば、対照被験者または疾患被験者）への静脈内投与後における約１５０、１３０、１２０、１１０、１００、９０、８０、もしくは７０ｍＬ／ｋｇ未満の平均定常状態分布容量（V_{dss}）値；対象への投与、例えば、静脈内投与、皮下投与、腹腔内投与後における約５０～８００、７０～７５０、１００～６００、４００～８００、５００～７００、５５０～７５０、５５２～６９６、５７６～７２０、６００～８００、６５０～７５０、６７０～７２５、もしくは６７０～７１０時間の平均半減期（$t_{1/2}$）（例えば、ヒトへの静脈内投与または皮下投与後における約４００～８００、４８０～７８０、もしくは５００～７００時間の平均$t_{1/2}$）；対象への皮下投与もしくは腹腔内投与後における約５０～１００、６０～９０、もしくは７０～８５％のバイオアベイラビリティー；対象への静脈内投与後における約２～４０、４～２５、５～２２、１０～２０、２０～４０、もしくは１１～１５μｇ／ｍｌ、または対象への皮下投与後における約０．１～３０、０．５～１５、０．７５～１２、１～１０、もしくは３～８μｇ／ｍｌの用量標準化（用量で除したパラメータ値）平均最高血清濃度もしくは同血漿濃度；対象への皮下投与後における約６～２００、６～４０、２０～５０、もしくは４０～１２０時間の平均Ｔｍａｘ；対象への静脈内投与後における約８００～１８，０００、６００～１５，０００、５００～１２，０００、３００～１０，０００、１５０～５，０００（μｇ時間／ｍＬ）／（ｍｇ／ｋｇ）、または対象への皮下投与後における約４００～１８０００、５００～１５，０００、６００～１２，０００、８００～１０，０００、１，０００～５，０００（μｇ時間／ｍＬ）／（ｍｇ／ｋｇ）の用量標準化平均曝露量（すなわち、時点ゼロ～時点無限大における濃度－時間プロファイル曲線下面積の平均値）；約０．８、０．６

、０．５、０．４未満の平均組織対血清比；あるいは肺、腎臓、肝臓、心臓、および脾臓からなる群から選択される組織内における抗体分子の平均選択曝露量（例えば、所与の時点において他の臓器よりも５０％、６０％、７０％以上高い曝露量または組織濃度）のうち１つまたは複数を含む。

【００２５】

ＩＬ－１３結合剤が抗体分子（例えば、単鎖抗体、Ｆａｂ断片、（Ｆａｂ）’２、V_H、V_{HH}）、Ｆｖ、単鎖Ｆｖ断片、または抗体分子の抗原結合部位を含有する融合タンパク質）の抗原結合部位を含む実施形態において、基準値、例えば、平均基準値は、対象への投与、例えば、静脈内投与、皮下投与、腹腔内投与後における約０．１～１００、０．２～７５、０．３～５０、０．４～４５、０．５～３０、０．５～１５、０．５～１０、または０．５～５時間の平均半減期（$t_{1/2}$）のうち１つまたは複数を含む。

【００２６】

ＩＬ－１３結合剤がＩＬ－１３と複合体を形成する実施形態において、基準値、例えば、平均基準値は、非ヒト霊長類対象またはヒト対象への投与、例えば、皮下投与、静脈内投与、腹腔内投与後における０．０２ｍＬ／時間／ｋｇ、０．００９ｍＬ／時間／ｋｇ、０．００４ｍＬ／時間／ｋｇ、０．００３ｍＬ／時間／ｋｇ、または０．００２ｍＬ／時間／ｋｇ未満の平均クリアランスを含む。他の実施形態において、ＩＬ－１３結合剤は、本明細書で説明される２コンパートメント統合ＰＫ－ＰＤモデル（例えば、「連続結合」モデル）を用いて評価される。該モデルは、中央コンパートメント（C_{Ab}、Ｖ）と末梢コンパートメント（$C_{2,Ab}$、V_2）とを含む。これらの実施形態においては、以下の１種または複数種のＰＫ／ＰＤパラメータ：ｉｎ ｖｉｖｏにおける抗ＩＬ－１３抗体分子濃度（例えば、血清濃度、血漿濃度、血中濃度、および／または組織中濃度）（C_{Ab}）；中央コンパートメントからのクリアランス（CL_{Ab}）；中央コンパートメントと末梢コンパートメントとの間の分布クリアランス（$CL_{d,Ab}$）；結合速度定数（K_{on}）；解離速度定数（K_{off}）；Ａｂ－ＩＬ－１３複合体のクリアランス（$CL_{複合体}$）；またはクリアランス（例えば、血清クリアランス）で除したＩＬ－１３生成の内因性速度定数（K_{syn}/C_{IL-13}）が評価される。

【００２７】

ＩＬ－１３結合剤が全長抗体である２コンパートメントモデルを用いるＩＬ－１３結合剤の例示的な基準値、例えば、平均基準値は、対象へのＩＬ－１３結合剤の静脈内投与後における約０．０５～０．９、０．０６～０．５、０．０６５～０．３、もしくは０．０６７～０．２ｍＬ／時間／ｋｇの範囲の中央コンパートメントからのクリアランス（CL_{Ab}）平均値（例えば、ヒトへの静脈内投与後における約０．０５～０．５、０．０６～０．１、もしくは０．０６５～０．１５ｍＬ／時間／ｋｇの範囲の平均CL_{Ab}値）；対象への静脈内投与後における約１５０、１３０、１２０、１１０、１００、９０、８０、もしくは７０ｍＬ／ｋｇ未満の中央コンパートメントにおける分布容量（例えば、ヒトへの静脈内投与後において約１２０、９０、８０、または７０ｍＬ／ｋｇ未満）；対象への静脈内投与後における約０．０００１～６．０、０．０００５～５．０、０．０００６７～４．５、０．００１～４．０ｍＬ／時間／ｋｇの範囲の中央コンパートメントと末梢コンパートメントとの間の分布クリアランス（$CL_{d,Ab}$）平均値（例えば、ヒトへの静脈内投与後において約０．０００２～５．７、または０．０００５～４．６ｍＬ／時間／ｋｇ）；対象への静脈内投与後における約１５０、１３０、１２０、１１０、９０、８０、もしくは７０ｍＬ／ｋｇ未満の末梢コンパートメント分布容量（V_2）平均値（例えば、ヒトへの静脈内投与後において約１２０、９０、８０、または７０ｍＬ／ｋｇ未満）；約０．９～０．００１、０．５～０．０１、０．３～０．０２、もしくは０．２６～０．０６ｎＭ$^{-1}$日$^{-1}$の範囲の結合速度定数（K_{on}）平均値、０．４～０．００００１、０．３～０．０００１、０．２～０．００１、もしくは０．１９～０．０１の範囲の解離速度定数（K_{off}）平均値；約０．４０～０．０００８３、０．２５～０．００４２、０．１７～０．００８３、０．１５～０．０１２５ｍＬ／時間／ｋｇのＡｂ－ＩＬ－１３複合体の血清クリアランス（$CL_{複合体}$）平均値；または約０．０９～０．０００１、０

．０６～０．００１、０．０５～０．００３、０．０４５～０．００５ｎＭの血清クリアランスで除したＩＬ－１３生成の内因性速度定数（Ｋｓｙｎ／C_{IL-13}）平均値のうち１つまたは複数を含む。

【００２８】

実施形態では、試験値、またはあらかじめ選択された関係が満たされているかどうかについての指標を、例えば、コンピュータで読み取り可能な媒体に記録するかまたは記憶させる。あらかじめ選択された関係が満たされることについてのこのような試験値または指標は、製品添付書、公定書（例えば、米国薬局方）、あるいは他の任意の材料、例えば、市販用、または米国もしくは外国の規制機関への提出用に配布されうる、例えば、表示において収載されうる。

【００２９】

実施形態において、試験値を提供する工程は、抗体分子試料、例えば、抗体培養物の試料バッチを得る工程と、本明細書で説明される少なくとも１種の薬物動態パラメータについて調べる工程とを含む。本明細書で開示される方法は、製造過程的見地から、例えば、バッチ間の一貫性または品質をモニターまたは確認するのに有用でありうる。

【００３０】

実施形態では、試験値があらかじめ選択された関係を満たすかどうか（例えば、基準値用に提供される範囲内に収まるかどうか）についての決定または工程が実施される。例えば、ＩＬ－１３結合剤、例えば、抗ＩＬ－１３抗体分子は、分類、選択、許容、出荷（例えば、市場への出荷）または出荷の中止、薬剤製品への加工、発送、新たな拠点への移動、調合、表示、梱包、販売、または発売を行うことができる。

【００３１】

他の実施形態において、提供される試験値は、約１～１００ｍｇ／ｋｇ、１～１０ｍｇ／ｋｇ、または１～２ｍｇ／ｋｇの用量における抗体分子の単回または複数回の投与後に得られる。

【００３２】

他の実施形態において、対象は、ヒトまたは非ヒト動物、例えば、げっ歯類または霊長類である。例えば、対象は、１種または複数種の、例えば、げっ歯類（例えば、マウス、ラット）、霊長類（例えば、サルまたはヒト、例えば、患者）から選択することができる。ヒトは、約４５～１３０ｋｇ、または約５０～８０ｋｇ、典型的には６０ｋｇの体重を有しうる。

【００３３】

別の態様において、本発明では、対象におけるＩＬ－１３媒介性障害用のＩＬ－１３結合剤（例えば、抗ＩＬ－１３抗体分子（例えば、本明細書またはＷＯ０５／１２３１２６で説明されるＩＬ－１３抗体）による治療モダリティー（例えば、投与用量、投与時期、または投与方式）を決定する方法が提供される。該方法は、

対象、例えば、ヒト対象または動物対象におけるＩＬ－１３結合剤についての少なくとも１種の薬物動態／薬力学（ＰＫ／ＰＤ）パラメータの試験値、例えば、平均試験値を提供する工程と、

提供される試験値、例えば、平均試験値を、少なくとも１種の基準値、例えば、平均基準値と比較する工程と、

基準値に対する少なくとも１種の試験値の比較に基づいて、１種または複数種の投与用量、投与時期、または投与方式を選択する工程と

を含む。

【００３４】

ＰＫ／ＰＤパラメータは、ノンコンパートメント法、コンパートメント法（例えば、２コンパートメントモデルによる方法）、および／またはＰＫ－ＰＤモデルを用いて推定することができる。ＰＫ／ＰＤパラメータは、ｉｎ　ｖｉｖｏにおける抗ＩＬ－１３抗体分子濃度（例えば、血中濃度、血清濃度、血漿濃度、および／または組織中濃度）；抗ＩＬ－１３抗体分子のクリアランス（ＣＬ）；抗ＩＬ－１３抗体分子の定常状態分布容量（Ｖ

$_{dss}$）；抗ＩＬ－１３抗体分子の半減期（$t_{1/2}$）；抗ＩＬ－１３抗体分子のバイオアベイラビリティー；抗ＩＬ－１３抗体分子の用量標準化最高血中濃度、同血清濃度、または同血漿濃度；抗ＩＬ－１３抗体分子の用量標準化曝露量；または抗ＩＬ－１３抗体分子の組織対血清比のうち１つまたは複数から選択することができる。

【００３５】

関連する実施形態において、ＰＫ／ＰＤパラメータは、２コンパートメントモデルまたはＰＫ－ＰＤモデルから推定することができる。ＰＫ／ＰＤパラメータは、中央コンパートメントからのクリアランス（CL_{Ab}）；中央コンパートメントと末梢コンパートメントとの間の分布クリアランス（$CL_{d,Ab}$）；結合速度定数（K_{on}）；解離速度定数（K_{off}）；Ａｂ－ＩＬ－１３複合体の血清クリアランス（$CL_{複合体}$）；ＩＬ－１３の血清クリアランスで除したＩＬ－１３生成の内因性速度定数（$Ksyn/C_{IL-13}$）；ｉｎ　ｖｉｖｏにおける抗ＩＬ－１３抗体－ＩＬ－１３複合体の血中濃度、血清濃度、血漿濃度、もしくは組織中濃度（$C_{Ab-IL-13}$）および$C_{(Ab-IL-13)_2}$）；またはｉｎ　ｖｉｖｏにおける遊離ＩＬ－１３の血中濃度、血清濃度、血漿濃度、もしくは組織中濃度（C_{IL-13}）のうち１つまたは複数から選択することができる。

【００３６】

比較は、試験値が基準値とあらかじめ選択された関係を有するかどうかを判定する工程、例えば、試験値が基準値の範囲（範囲の端点を含むまたは含まない）内に収まるかどうか、基準値以上であるかどうかを判定する工程を含みうる。実施形態において、試験値があらかじめ選択された関係を満たす、例えば、基準値内に収まる場合、該ＩＬ－１３結合剤が選択される。

【００３７】

ＩＬ－１３結合剤が全長抗体を含む実施形態において、基準値、例えば、平均基準値は、対象へのＩＬ－１３結合剤の静脈内投与後における約０．０５～０．９、０．０６～０．５、０．０６５～０．３、もしくは０．０６７～０．２ｍＬ／時間／ｋｇの範囲のクリアランス（ＣＬ）平均値（例えば、ヒトへの静脈内投与後における約０．０５～０．５、０．０６～０．１、もしくは０．０６５～０．１５ｍＬ／時間／ｋｇの範囲の平均ＣＬ値）；対象（例えば、対照被験者または疾患被験者）への静脈内投与後における約１５０、１３０、１２０、１１０、１００、９０、８０、もしくは７０ｍＬ／ｋｇ未満の平均定常状態分布容量（V_{dss}）値；対象への投与、例えば、静脈内投与、皮下投与、腹腔内投与後における約５０～８００、７０～７５０、１００～６００、４００～８００、５００～７００、５５０～７５０、５５２～６９６、５７６～７２０、６００～８００、６５０～７５０、６７０～７２５、もしくは６７０～７１０時間の平均半減期（$t_{1/2}$）（例えば、ヒトへの静脈内投与または皮下投与後における約４００～８００、４８０～７８０、もしくは５００～７００時間の平均$t_{1/2}$）；対象への皮下投与もしくは腹腔内投与後における約５０～１００、６０～９０、もしくは７０～８５％のバイオアベイラビリティー；対象への静脈内投与後における約２～４０、４～２５、５～２２、１０～２０、２０～４０、もしくは１１～１５μｇ／ｍｌ、または対象への皮下投与後における約０．１～３０、０．５～１５、０．７５～１２、１～１０、もしくは３～８μｇ／ｍｌの用量標準化（用量で除したパラメータ値）平均最高血清濃度もしくは同血漿濃度；対象への皮下投与後における約６～２００、６～４０、２０～５０、もしくは４０～１２０時間の平均Ｔｍａｘ；対象への静脈内投与後における約８００～１８，０００、６００～１５，０００、５００～１２，０００、３００～１０，０００、１５０～５，０００（μｇ時間／ｍＬ）／（ｍｇ／ｋｇ）、または対象への皮下投与後における約４００～１８０００、５００～１５，０００、６００～１２，０００、８００～１０，０００、１，０００～５，０００（μｇ時間／ｍＬ）／（ｍｇ／ｋｇ）の用量標準化平均曝露量（すなわち、時点ゼロ～時点無限大における濃度－時間プロファイル曲線下面積の平均値）；約０．８、０．６、０．５、０．４未満の平均組織対血清比；あるいは肺、腎臓、肝臓、心臓、および脾臓からなる群から選択される組織内における抗体分子の平均選択曝露量（例えば、所与の時点において他の臓器よりも５０％、６０％、７０％以上高い曝露量または組織濃度）のう

ち１つまたは複数を含む。

【００３８】

ＩＬ－１３結合剤が抗体分子（例えば、単鎖抗体、Ｆａｂ断片、（Ｆａｂ）’２、V_H、V_{HH}）、Ｆｖ、単鎖Ｆｖ断片、または抗体分子の抗原結合部位を含有する融合タンパク質）の抗原結合部位を含む実施形態において、基準値、例えば、平均基準値は、対象への投与、例えば、静脈内投与、皮下投与、腹腔内投与後における約０．１～１００、０．２～７５、０．３～５０、０．４～４５、０．５～３０、０．５～１５、０．５～１０、または０．５～５時間の平均半減期（$t_{1/2}$）のうち１つまたは複数を含む。

【００３９】

ＩＬ－１３結合剤がＩＬ－１３と複合体を形成する実施形態において、基準値、例えば、平均基準値は、非ヒト霊長類対象またはヒト対象への投与、例えば、皮下投与、静脈内投与、腹腔内投与後における０．０２ｍＬ／時間／ｋｇ、０．００９ｍＬ／時間／ｋｇ、０．００４ｍＬ／時間／ｋｇ、０．００３ｍＬ／時間／ｋｇ、または０．００２ｍＬ／時間／ｋｇ未満の平均クリアランスを含む。他の実施形態において、ＩＬ－１３結合剤は、本明細書で説明される２コンパートメント統合ＰＫ－ＰＤモデル（例えば、「連続結合」モデル）を用いて評価される。該モデルは、中央コンパートメント（C_{Ab}、Ｖ）と末梢コンパートメント（$C_{2,Ab}$、V_2）とを含む。これらの実施形態においては、以下の１種または複数種のＰＫ／ＰＤパラメータ：ｉｎ ｖｉｖｏにおける抗ＩＬ－１３抗体分子濃度（例えば、血清濃度、血漿濃度、血中濃度、および／または組織中濃度）（C_{Ab}）；中央コンパートメントからのクリアランス（CL_{Ab}）；中央コンパートメントと末梢コンパートメントとの間の分布クリアランス（$CL_{d,Ab}$）；結合速度定数（K_{on}）；解離速度定数（K_{off}）；Ａｂ－ＩＬ－１３複合体のクリアランス（$CL_{複合体}$）；またはクリアランス（例えば、血清クリアランス）で除したＩＬ－１３生成の内因性速度定数（Ｋｓｙｎ／C_{IL-13}）が評価される。

【００４０】

ＩＬ－１３結合剤が全長抗体である２コンパートメントモデルを用いるＩＬ－１３結合剤の例示的な基準値、例えば、平均基準値は、対象へのＩＬ－１３結合剤の静脈内投与後における約０．０５～０．９、０．０６～０．５、０．０６５～０．３、もしくは０．０６７～０．２ｍＬ／時間／ｋｇの範囲の中央コンパートメントからのクリアランス（CL_{Ab}）平均値（例えば、ヒトへの静脈内投与後における約０．０５～０．５、０．０６～０．１、もしくは０．０６５～０．１５ｍＬ／時間／ｋｇの範囲の平均CL_{Ab}値）；対象への静脈内投与後における約１５０、１３０、１２０、１１０、１００、９０、８０、もしくは７０ｍＬ／ｋｇ未満の中央コンパートメントにおける分布容量（例えば、ヒトへの静脈内投与後において約１２０、９０、８０、または７０ｍＬ／ｋｇ未満）；対象への静脈内投与後における約０．０００１～６．０、０．０００５～５．０、０．０００６７～４．５、０．００１～４．０ｍＬ／時間／ｋｇの範囲の中央コンパートメントと末梢コンパートメントとの間の分布クリアランス（$CL_{d,Ab}$）平均値（例えば、ヒトへの静脈内投与後において約０．０００２～５．７、または０．０００５～４．６ｍＬ／時間／ｋｇ）；対象への静脈内投与後における約１５０、１３０、１２０、１１０、９０、８０、もしくは７０ｍＬ／ｋｇ未満の末梢コンパートメント分布容量（V_2）平均値（例えば、ヒトへの静脈内投与後において約１２０、９０、８０、または７０ｍＬ／ｋｇ未満）；約０．９～０．００１、０．５～０．０１、０．３～０．０２、もしくは０．２６～０．０６ｎ$M^{-1}$$日^{-1}$の範囲の結合速度定数（$K_{on}$）平均値、０．４～０．００００１、０．３～０．０００１、０．２～０．００１、もしくは０．１９～０．０１の範囲の解離速度定数（K_{off}）平均値；約０．４０～０．０００８３、０．２５～０．００４２、０．１７～０．００８３、０．１５～０．０１２５ｍＬ／時間／ｋｇのＡｂ－ＩＬ－１３複合体の血清クリアランス（$CL_{複合体}$）平均値；または約０．０９～０．０００１、０．０６～０．００１、０．０５～０．００３、０．０４５～０．００５ｎＭの血清クリアランスで除したＩＬ－１３生成の内因性速度定数（Ｋｓｙｎ／C_{IL-13}）平均値のうち１つまたは複数を含む。

【００４１】
治療モダリティー（例えば、投与用量、投与時期、または投与方式）の選択は、部分的に、試験値と基準値との比較に基づきうる。比較は、試験値が基準値とあらかじめ選択された関係を有するかどうかを判定する工程、例えば、試験値が基準値の範囲（範囲の端点を含むまたは含まない）内に収まるかどうか、基準値以上であるかどうかを判定する工程を含みうる。例えば、結合剤の半減期が基準値において指定された範囲内に収まる場合、実施者は、投与回数を、例えば、１カ月当たり１回または２回に低減させうることを決定することができる。組合せまたは独立で、例えば、５、４、３、２、１ｍｇ／ｋｇ未満という低用量の結合剤を投与することができる。呼吸器障害、例えば、喘息の場合、ＩＬ－１３結合剤は、吸入送達、皮下送達、または静脈内送達することができる。

【００４２】
実施形態において、対象は、ヒトまたは非ヒト動物、例えば、げっ歯類または霊長類である。例えば、対象は、１種または複数種の、例えば、げっ歯類（例えば、マウス、ラット）、霊長類（例えば、サルまたはヒト、例えば、患者）から選択することができる。ヒトは、約４５～１３０ｋｇ、または約５０～８０ｋｇ、典型的には６０ｋｇの体重を有しうる。ヒトは、対照被験者または疾患被験者でありうる。

【００４３】
別の態様において、本発明は、対象、例えば、本明細書で説明される対象におけるＩＬ－１３関連障害（例えば、本明細書で説明されるＩＬ－１３障害）を治療する方法であって、ＩＬ－１３関連障害を有するかまたはこれを有する危険性がある対象に、有効量のＩＬ－１３結合剤、例えば、本明細書で説明される１種または複数種のＰＫ／ＰＤパラメータを用いて評価または選択される抗ＩＬ－１３抗体分子を投与する工程を含む方法を特色とする。

【００４４】
別の態様において、本発明は、ＩＬ－１３関連障害を治療するためのＩＬ－１３結合剤、例えば、抗ＩＬ－１３抗体分子の使用について、受容者（例えば、患者、薬剤師、介護者、医師、医療スタッフのメンバー、製造元、または販売元）に指導する方法または彼らに情報を伝達する方法を特色とする。該方法は、ＩＬ－１３結合剤が全長抗体を含む、対象へのＩＬ－１３結合剤の静脈内投与後における約０．０５～０．９、０．０６～０．５、０．０６５～０．３、もしくは０．０６７～０．２ｍＬ／時間／ｋｇの範囲のクリアランス（ＣＬ）平均値（例えば、ヒトへの静脈内投与後における約０．０５～０．５、０．０６～０．１、もしくは０．０６５～０．１５ｍＬ／時間／ｋｇの範囲の平均ＣＬ値）；ＩＬ－１３結合剤が全長抗体を含む、対象（例えば、対照被験者または疾患被験者）への静脈内投与後における約１５０、１３０、１２０、１１０、１００、９０、８０、もしくは７０ｍＬ／ｋｇ未満の平均定常状態分布容量（V_{dss}）値；対象への投与、例えば、静脈内投与、皮下投与、腹腔内投与後における約５０～８００、７０～７５０、１００～６００、４００～８００、５００～７００、５５０～７５０、５５２～６９６、５７６～７２０、６００～８００、６５０～７５０、６７０～７２５、もしくは６７０～７１０時間の平均半減期（$t_{1/2}$）（例えば、ヒトへの静脈内投与または皮下投与後における約４００～８００、４８０～７８０、もしくは５００～７００時間の平均$t_{1/2}$）；対象への投与、例えば、皮下投与、静脈内投与、腹腔内投与後における約５０～１００、６０～９０、もしくは７０～８５％のバイオアベイラビリティー；対象への静脈内投与後における約２～４０、４～２５、５～２２、１０～２０、２０～４０、もしくは１１～１５μｇ／ｍｌ、または対象への皮下投与後における約０．１～３０、０．５～１５、０．７５～１２、１～１０、もしくは３～８μｇ／ｍｌの用量標準化（用量で除したパラメータ値）平均最高血清濃度もしくは同血漿濃度；対象への皮下投与後における約６～２００、６～４０、２０～５０、もしくは４０～１２０時間の平均Ｔｍａｘ；対象への静脈内投与後における約８００～１８，０００、６００～１５，０００、５００～１２，０００、３００～１０，０００、１５０～５，０００（μｇ時間／ｍＬ）／（ｍｇ／ｋｇ）、または対象への皮下投与後における約４００～１８０００、５００～１５，０００、６００～１２

，０００、８００～１０，０００、１，０００～５，０００（μｇ時間／ｍＬ）／（ｍｇ／ｋｇ）の用量標準化平均曝露量（すなわち、時点ゼロ～時点無限大における濃度－時間プロファイル曲線下面積の平均値）；約０．８、０．６、０．５、０．４未満の平均組織対血清比；あるいはＩＬ－１３結合剤が全長抗体を含む、肺、腎臓、肝臓、心臓、および脾臓からなる群から選択される組織内における抗体分子の平均選択曝露量（例えば、所与の時点において他の臓器よりも５０％、６０％、７０％以上高い曝露量または組織濃度）、ＩＬ－１３結合剤が抗体分子（例えば、単鎖抗体、Ｆａｂ断片、（Ｆａｂ）’２、V_H、V_{HH}、Ｆｖ、単鎖Ｆｖ断片、または抗体分子の抗原結合部位を含有する融合タンパク質）の抗原結合部位を含む、対象への投与、例えば、皮下投与、静脈内投与、腹腔内投与後における約０．１～１００、０．２～７５、０．３～５０、０．４～４５、０．５～３０、０．５～１５、０．５～１０、０．５～５時間の平均半減期（$t_{1/2}$）、ならびにＩＬ－１３結合剤がＩＬ－１３と複合体を形成する、対象への投与後における約０．００４ｍＬ／時間／ｋｇ、０．００３ｍＬ／時間／ｋｇ、または０．００２ｍＬ／時間／ｋｇ未満の平均クリアランス速度からなる群から選択されるＰＫ／ＰＤパラメータの少なくとも１種の試験値、例えば、平均試験値を前記ＩＬ－１３結合剤が有することを受容者に指導する、または同情報を受容者に送付する工程を含む。

【００４５】

他の実施形態において、ＩＬ－１３結合剤のＰＫ／ＰＤパラメータは、本明細書で説明される２コンパートメント（例えば、「連続結合」）モデルを用いて評価される。該２コンパートメントモデルは、中央コンパートメント（C_{Ab}、Ｖ）と末梢コンパートメント（$C_{2,Ab}$、V_2）とを含む。これらの実施形態においては、以下の１種または複数種のＰＫ／ＰＤパラメータ：ｉｎ ｖｉｖｏにおける抗ＩＬ－１３抗体分子濃度（例えば、血清濃度、血漿濃度、および／または組織中濃度）（CL_{Ab}）、中央コンパートメントと末梢コンパートメントとの間の分布クリアランス（$CL_{d,Ab}$）、結合速度定数（K_{on}）、解離速度定数（K_{off}）、Ａｂ－ＩＬ－１３複合体のクリアランス（$CL_{複合体}$）、またはＩＬ－１３の血清クリアランスで除したＩＬ－１３生成の内因性速度定数（Ｋｓｙｎ／C_{IL-13}）が評価される。

【００４６】

ＩＬ－１３結合剤が全長抗体である２コンパートメントモデルを用いるＩＬ－１３結合剤の例示的な基準値、例えば、平均基準値は、対象へのＩＬ－１３結合剤の静脈内投与後における約０．０５～０．９、０．０６～０．５、０．０６５～０．３、もしくは０．６７～０．２ｍＬ／時間／ｋｇの範囲の中央コンパートメントからのクリアランス（CL_{Ab}）平均値（例えば、ヒトへの静脈内投与後における約０．０５～０．５、０．０６～０．１、もしくは０．０６５～０．１５ｍＬ／時間／ｋｇの範囲の平均CL_{Ab}値）；対象への静脈内投与後における約１５０、１３０、１２０、１１０、１００、９０、８０、もしくは７０ｍＬ／ｋｇ未満の中央コンパートメントにおける分布容量（例えば、ヒトへの静脈内投与後において約１２０、９０、８０、または７０ｍＬ／ｋｇ未満）；対象への静脈内投与後における約０．０００１～６．０、０．０００５～５．０、０．００００６７～４．５、０．００１～４．０ｍＬ／時間／ｋｇの範囲の中央コンパートメントと末梢コンパートメントとの間の分布クリアランス（$CL_{d,Ab}$）平均値（例えば、ヒトへの静脈内投与後において約０．０００２～５．７、または０．０００５～４．６ｍＬ／時間／ｋｇ）；対象への静脈内投与後における約１５０、１３０、１２０、１１０、９０、８０、もしくは７０ｍＬ／ｋｇ未満の末梢コンパートメント分布容量（V_2）平均値（例えば、ヒトへの静脈内投与後において約１２０、９０、８０、または７０ｍＬ／ｋｇ未満）；約０．９～０．００１、０．５～０．０１、０．３～０．０２、もしくは０．２６～０．０６ｎＭ$^{-1}$日$^{-1}$の範囲の結合速度定数（K_{on}）平均値、０．４～０．００００１、０．３～０．０００１、０．２～０．００１、もしくは０．１９～０．０１の範囲の解離速度定数（K_{off}）平均値；約０．４０～０．０００８３、０．２５～０．００４２、０．１７～０．００８３、０．１５～０．０１２５ｍＬ／時間／ｋｇのＡｂ－ＩＬ－１３複合体の血清クリアランス（$CL_{複合体}$）平均値；または約０．０９～０．０００１、０．

０６～０．００１、０．０５～０．００３、０．０４５～０．００５ｎＭの血清クリアランスで除したＩＬ－１３生成の内因性速度定数（Ｋｓｙｎ／C_{IL-13}）平均値のうち１つまたは複数を含む。

【００４７】

実施形態において、該方法は、１種または複数種の試験値を、例えば、コンピュータで読み取り可能な媒体に記録するかまたは記憶させる工程を含む。このような試験値は、製品添付書、公定書（例えば、米国薬局方）、あるいは他の任意の材料、例えば、市販用、または米国もしくは外国の規制機関への提出用に配布されうる、例えば、表示において収載されうる。

【００４８】

実施形態において、該方法は、ＩＬ－１３結合剤を患者に投与する工程をさらに含む。実施形態において、結合剤、例えば、抗体分子の１種または複数種の投与量、投与時期、または投与方式は、少なくとも部分的に、抗体分子の少なくとも１種のＰＫ／ＰＤパラメータ試験値の基準値との比較、例えば、本明細書で説明される基準値との比較に基づく。

【００４９】

別の態様において、本発明は、ＩＬ－１３関連障害を有する対象、またはこれを有する危険性がある対象においてＩＬ－１３関連障害を治療する方法を特色とする。該方法は、ＩＬ－１３結合剤が全長抗体を含む、対象へのＩＬ－１３結合剤の静脈内投与後における約０．０５～０．９、０．０６～０．５、０．０６５～０．３、もしくは０．０６７～０．２ｍＬ／時間／ｋｇの範囲のクリアランス（ＣＬ）平均値（例えば、ヒトへの静脈内投与後における約０．０５～０．５、０．０６～０．１、もしくは０．０６５～０．１５ｍＬ／時間／ｋｇの範囲の平均ＣＬ値）；ＩＬ－１３結合剤が全長抗体を含む、対象（例えば、対照被験者または疾患被験者）への静脈内投与後における約１５０、１３０、１２０、１１０、１００、９０、８０、もしくは７０ｍＬ／ｋｇ未満の平均定常状態分布容量（V_{dss}）値；対象への投与、例えば、静脈内投与、皮下投与、腹腔内投与後における約５０～８００、７０～７５０、１００～６００、４００～８００、５００～７００、５５０～７５０、５５２～６９６、５７６～７２０、６００～８００、６５０～７５０、６７０～７２５、もしくは６７０～７１０時間の平均半減期（$t_{1/2}$）（例えば、ヒトへの静脈内投与または皮下投与後における約４００～８００、４８０～７８０、もしくは５００～７００時間の平均$t_{1/2}$）；対象への投与、例えば、皮下投与、静脈内投与、腹腔内投与後における約５０～１００、６０～９０、もしくは７０～８５％のバイオアベイラビリティー；対象への静脈内投与後における約２～４０、４～２５、５～２２、１０～２０、２０～４０、もしくは１１～１５μｇ／ｍｌ、または対象への皮下投与後における約０．１～３０、０．５～１５、０．７５～１２、１～１０、もしくは３～８μｇ／ｍｌの用量標準化（用量で除したパラメータ値）平均最高血清濃度もしくは同血漿濃度；対象への皮下投与後における約６～２００、６～４０、２０～５０、もしくは４０～１２０時間の平均Ｔｍａｘ；対象への静脈内投与後における約８００～１８，０００、６００～１５，０００、５００～１２，０００、３００～１０，０００、１５０～５，０００（μｇ時間／ｍＬ）／（ｍｇ／ｋｇ）、または対象への皮下投与後における約４００～１８０００、５００～１５，０００、６００～１２，０００、８００～１０，０００、１，０００～５，０００（μｇ時間／ｍＬ）／（ｍｇ／ｋｇ）の用量標準化平均曝露量（すなわち、時点ゼロ～時点無限大における濃度－時間プロファイル曲線下面積の平均値）；約０．８、０．６、０．５、０．４未満の平均組織対血清比；あるいはＩＬ－１３結合剤が全長抗体を含む、肺、腎臓、肝臓、心臓、および脾臓からなる群から選択される組織内における抗体分子の平均選択曝露量（例えば、所与の時点において他の臓器よりも５０％、６０％、７０％以上高い曝露量または組織濃度）、ＩＬ－１３結合剤が抗体分子（例えば、単鎖抗体、Ｆａｂ断片、（Ｆａｂ）’２、V_H、V_{HH}）、Ｆｖ、単鎖Ｆｖ、または抗体分子の抗原結合部位を含有する融合タンパク質）の抗原結合部位を含む、対象への投与、例えば、皮下投与、静脈内投与、腹腔内投与後における約０．１～１００、０．２～７５、０．３～５０、０．４～４５、０．５～３０、０．５～１５、０．５～１０、０．５～５時

間の平均半減期（$t_{1/2}$）、ならびにＩＬ－１３結合剤がＩＬ－１３と複合体を形成する、対象への投与後における約０．００４ｍＬ／時間／ｋｇ、０．００３ｍＬ／時間／ｋｇ、または０．００２ｍＬ／時間／ｋｇ未満の平均クリアランス速度からなる群から選択されるＰＫ／ＰＤパラメータの少なくとも１種の試験値、例えば、平均試験値をＩＬ－１３結合剤、例えば、抗ＩＬ－１３抗体分子が有することを介護者または患者に指導する工程と、

ＩＬ－１３結合剤、例えば、抗ＩＬ－１３抗体分子を患者に投与する工程と

を含む。投与する工程は、患者により直接、例えば、自己投与により、または別者、例えば、介護者により実施されうる。

【００５０】

他の実施形態において、ＩＬ－１３結合剤のＰＫ／ＰＤパラメータは、本明細書で説明される２コンパートメントモデルを用いて評価される。２コンパートメントモデルは、中央コンパートメント（C_{Ab}、Ｖ）と末梢コンパートメント（$C_{2,Ab}$、V_2）とを含む。これらの実施形態においては、以下の１種または複数種のＰＫ／ＰＤパラメータ：ｉｎ ｖｉｖｏにおける抗ＩＬ－１３抗体分子濃度（例えば、血清濃度、血漿濃度、および／または組織中濃度）（CL_{Ab}）、中央コンパートメントと末梢コンパートメントとの間の分布クリアランス（$CL_{d,Ab}$）、結合速度定数（K_{on}）、解離速度定数（K_{off}）、Ａｂ－ＩＬ－１３複合体のクリアランス（$CL_{複合体}$）、またはＩＬ－１３の血清クリアランスで除したＩＬ－１３生成の内因性速度定数（K_{syn}/C_{IL-13}）が評価される。

【００５１】

ＩＬ－１３結合剤が全長抗体である２コンパートメントモデルを用いるＩＬ－１３結合剤の例示的な基準値、例えば、平均基準値は、対象へのＩＬ－１３結合剤の静脈内投与後における約０．０５～０．９、０．０６～０．５、０．０６５～０．３、もしくは０．０６７～０．２ｍＬ／時間／ｋｇの範囲の中央コンパートメントからのクリアランス（CL_{Ab}）平均値（例えば、ヒトへの静脈内投与後における約０．０５～０．５、０．０６～０．１、もしくは０．０６５～０．１５ｍＬ／時間／ｋｇの範囲の平均CL_{Ab}値）；対象への静脈内投与後における約１５０、１３０、１２０、１１０、１００、９０、８０、もしくは７０ｍＬ／ｋｇ未満の中央コンパートメントにおける分布容量（例えば、ヒトへの静脈内投与後において約１２０、９０、８０、または７０ｍＬ／ｋｇ未満）；対象への静脈内投与後における約０．０００１～６．０、０．０００５～５．０、０．０００６７～４．５、０．００１～４．０ｍＬ／時間／ｋｇの範囲の中央コンパートメントと末梢コンパートメントとの間の分布クリアランス（$CL_{d,Ab}$）平均値（例えば、ヒトへの静脈内投与後において約０．０００２～５．７、または０．０００５～４．６ｍＬ／時間／ｋｇ）；対象への静脈内投与後における約１５０、１３０、１２０、１１０、９０、８０、もしくは７０ｍＬ／ｋｇ未満の末梢コンパートメント分布容量（V_2）平均値（例えば、ヒトへの静脈内投与後において約１２０、９０、８０、または７０ｍＬ／ｋｇ未満）；約０．９～０．００１、０．５～０．０１、０．３～０．０２、もしくは０．２６～０．０６ｎＭ$^{-1}$日$^{-1}$の範囲の結合速度定数（K_{on}）平均値、０．４～０．００００１、０．３～０．０００１、０．２～０．００１、もしくは０．１９～０．０１の範囲の解離速度定数（K_{off}）平均値；約０．４０～０．０００８３、０．２５～０．００４２、０．１７～０．００８３、０．１５～０．０１２５ｍＬ／時間／ｋｇのＡｂ－ＩＬ－１３複合体の血清クリアランス（$CL_{複合体}$）平均値；または約０．０９～０．０００１、０．０６～０．００１、０．０５～０．００３、０．０４５～０．００５ｎＭの血清クリアランスで除したＩＬ－１３生成の内因性速度定数（K_{syn}/C_{IL-13}）平均値のうち１つまたは複数を含む。

【００５２】

実施形態において、結合剤、例えば、抗体分子の１種または複数種の投与量、投与時期、または投与方式は、少なくとも部分的に、抗体分子の少なくとも１種のＰＫ／ＰＤパラメータ試験値の基準値との比較、例えば、本明細書で説明される基準値との比較に基づく

。

【００５３】

別の態様において、本発明は、ＩＬ－１３結合剤、例えば、本明細書もしくはＷＯ０５／１２３１２６で説明される抗ＩＬ－１３抗体分子、またはその医薬組成物、および指示書を含むキットまたはパッケージを特色とする。実施形態において、キット中に含まれるＩＬ－１３結合剤は、少なくとも部分的に、本明細書で説明される基準値との試験値の比較に基づく。他の実施形態において、ＩＬ－１３結合剤は、本明細書で説明されるＰＫ／ＰＤパラメータの少なくとも１種の試験値を有する。実施形態において、キットは、一定用量、例えば、本明細書で説明される一定用量として投与されるように包装されるＩＬ－１３抗体分子と、一定用量としての投与用の指示書とを含む。

【００５４】

さらに別の態様において、本発明は、薬物動態パラメータの試験値を本明細書で説明される基準値と比較する工程により選択または評価されるＩＬ－１３結合剤、例えば、抗ＩＬ－１３抗体分子を特色とする。実施形態において、結合剤は、１３．２、ＭＪ２－７、およびＣ６５（またはこれらのヒト化形態）以外である。

【００５５】

別の態様において、本発明は、中央コンパートメント（C_{Ab}、Ｖ）と末梢コンパートメント（$C_{2,Ab}$、V_2）とを含む２コンパートメントＰＫ－ＰＤモデルを用いて対象における薬剤－リガンド複合体量を評価する方法を特色とする。該方法は、

所定の時間間隔での対象における薬剤－リガンド濃度の少なくとも１種の薬物動態パラメータまたは薬力学パラメータの値を提供する工程であって、前記値が以下の１種または複数種のＰＫ／ＰＤパラメータ：ｉｎ　ｖｉｖｏにおける薬剤濃度、例えば、抗ＩＬ－１３抗体分子濃度（例えば、血中濃度、血清濃度、血漿濃度、および／または組織中濃度）（CL_{Ab}）；ｉｎ　ｖｉｖｏにおける未結合ＩＬ－１３濃度、抗ＩＬ－１３抗体と結合したＩＬ－１３濃度、または総ＩＬ－１３濃度（例えば、血中濃度、血清濃度、血漿濃度、および／または組織中濃度）；中央コンパートメントと末梢コンパートメントとの間の分布クリアランス（$CL_{d,Ab}$）；結合速度定数（K_{on}）；解離速度定数（K_{off}）；Ａｂ－ＩＬ－１３複合体の血清クリアランス（$CL_{複合体}$）；リガンド、例えば、ＩＬ－１３の血清クリアランスで除したリガンド、例えば、ＩＬ－１３生成の内因性速度定数（$Ksyn/C_{IL-13}$）から選択される工程と、

図３３で表される２コンパートメントＰＫ－ＰＤモデルを用いて対象における少なくとも１種の薬物動態パラメータを評価する工程と

を含む。

【００５６】

実施形態において、２コンパートメントモデルは、以下：

【００５７】

【数１】

$$dC_{Ab}/dt = [In(t) + CL_{d,Ab} \bullet C_{2,Ab} - (CL_{d,Ab} + CL_{Ab}) \bullet C_{Ab}]/V - K_{on} \bullet C_{Ab} \bullet (C_{IL\text{-}13} - C_{Ab\text{-}(IL\text{-}13)} - C_{Ab\text{-}(IL\text{-}13)_2}) + K_{off} \bullet C_{Ab\text{-}(IL\text{-}13)}$$

$$\text{when } t = 0,\ C^0_{Ab} = In(0)/V \qquad (1)$$

$$dC_{2,Ab}/dt = (CL_{d,Ab} \bullet C_{Ab} - CL_{d,Ab} \bullet C_{2,Ab})/V_2$$

$$\text{when } t = 0,\ C^0_{2,Ab} = 0 \qquad (2)$$

$$dC_{Ab\text{-}(IL\text{-}13)}/dt = K_{on} \bullet C_{Ab} \bullet (C_{IL\text{-}13} - C_{Ab\text{-}(IL\text{-}13)} - C_{Ab\text{-}(IL\text{-}13)_2}) - CL_{complex} \bullet C_{Ab\text{-}(IL\text{-}13)} - K_{off} \bullet C_{Ab\text{-}(IL\text{-}13)} + K_{off} \bullet C_{Ab\text{-}(IL\text{-}13)_2} - K_{on} \bullet C_{Ab\text{-}(IL\text{-}13)} \bullet (C_{IL\text{-}13} - C_{Ab\text{-}(IL\text{-}13)} - C_{Ab\text{-}(IL\text{-}13)_2})$$

$$\text{when } t = 0,\ C^0_{Ab\text{-}(IL\text{-}13)} = 0 \qquad (3)$$

$$dC_{Ab\text{-}(IL\text{-}13)_2}/dt = K_{on} \bullet C_{Ab\text{-}(IL\text{-}13)} \bullet (C_{IL\text{-}13} - C_{Ab\text{-}(IL\text{-}13)} - C_{Ab\text{-}(IL\text{-}13)_2}) - CL_{complex} \bullet C_{Ab\text{-}(IL\text{-}13)_2} - K_{off} \bullet C_{Ab\text{-}(IL\text{-}13)_2}$$

$$\text{when } t = 0,\ C^0_{Ab\text{-}(IL\text{-}13)_2} = 0 \qquad (4)$$

$$dC_{IL\text{-}13}/dt = [K_{syn} - CL_{IL\text{-}13} \bullet (C_{IL\text{-}13} - C_{Ab\text{-}(IL\text{-}13)} - C_{Ab\text{-}(IL\text{-}13)_2})]/V - K_{on} \bullet C_{Ab} \bullet (C_{IL\text{-}13} - C_{Ab\text{-}(IL\text{-}13)} - C_{Ab\text{-}(IL\text{-}13)_2}) - K_{on} \bullet C_{Ab\text{-}(IL\text{-}13)} \bullet (C_{IL\text{-}13} - C_{Ab\text{-}(IL\text{-}13)} - C_{Ab\text{-}(IL\text{-}13)_2}) + K_{off} \bullet C_{Ab\text{-}(IL\text{-}13)} + K_{off} \bullet C_{Ab\text{-}(IL\text{-}13)_2}$$

$$\text{when } t = 0,\ C^0_{IL\text{-}13} = K_{syn}/CL_{IL\text{-}13} \qquad (5)$$

iv ボーラス投与の場合

$$In(t) = \text{用量} \qquad (6)$$

sc 投与の場合

$$In(t) = K_a \bullet F \bullet \text{用量} \qquad (7)$$

［式中、

C_{Ab}は、抗体（結合剤）濃度であり、

Ｉｎ（ｔ）は、（ボーラス投与で）投与された用量であり、皮下投与では、Ｉｎ（ｔ）はK_a＊Ｆ＊用量（K_aは１次の速度定数であり、Ｆはバイオアベイラビリティーの推定値である）となり、

$CL_{d,Ab}$は、中央コンパートメントと末梢コンパートメントとの間の分布クリアランスであり、

$C_{2,Ab}$は、末梢コンパートメントにおけるリガンド結合剤濃度であり、

Ｖは、中央コンパートメントにおける分布容量であり、

K_{on}は、２次の速度定数であり、

$C_{リガンド}$（またはC_{IL-13}）は、リガンド濃度であり、

$C_{Ab-(リガンド)}$（または$C_{Ab-(IL-13)}$）は、リガンド結合剤／リガンド複合体濃度であり、

K_{off}は、１次の解離速度定数であり、V_2は、末梢コンパートメントにおける分布容量であり、

$CL_{複合体}$は、リガンド結合剤／リガンド複合体の血清クリアランスであり、

K_{syn}は、内因性リガンドの０次の速度定数である］

の通りに表される。

【００５８】

特定の実施形態では、該方法により、リガンド－抗体複合体およびリガンド－可溶性受容体複合体からなる群から選択される薬剤－リガンド複合体の量が評価される。例えば、リガンドは、サイトカイン、例えば、ＩＬ－５、ＩＬ－６、ＩＬ－１２、ＩＬ－１３、ＩＬ－２１、ＩＬ－２２；または増殖因子、例えば、ＶＥＧＦ、ＴＮＦαでありえ、薬剤は、リガンドに対する抗体または可溶性受容体でありうる。

【００５９】

特定の実施形態では、該方法により、対象におけるＩＬ－１３抗体－複合体量が評価される。例えば、本方法において用いられる２コンパートメントモデルは、以下の１つに対する薬物動態／薬力学値を含む：

リガンドはＩＬ－１３であり、リガンド結合剤（Ａｂ）は薬剤であり（例えば、抗体分子（例えば、ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１　ＨＭＪ２－７ｖ．２－１１）であり）、

複合体は薬剤－リガンド複合体（例えば、ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１　ＨＭＪ２－７ｖ．２－１１／ＩＬ－１３複合体）であり、

$CL_{d,Ab}$およびCL_{Ab}は、それぞれ、薬剤（例えば、抗体分子（例えば、ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１））の分布クリアランスおよび血清クリアランスであり、

$CL_{複合体}$および$CL_{リガンド}$（またはCL_{IL-13}）は、それぞれ、複合体およびリガンド、例えば、ＩＬ－１３の血清クリアランスであり、

K_{syn}は、リガンド、例えば、ＩＬ－１３合成についての０次の速度定数であり、

K_{on}は、２次の結合速度定数であり、

K_{off}は、１次の解離速度定数であり、V_2は、末梢コンパートメントにおける分布容量であり、およびＶおよびV_2は、それぞれ、血清（中央）コンパートメントおよび第２コンパートメント中における薬剤（例えば、ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１）の分布容量である。

【００６０】

一部の態様において、本発明は、例えば、一定用量の抗ＩＬ－１３抗体を用いて、対象におけるＩＬ－１３関連障害を治療する方法を特色とする。該方法は、ＩＬ－１３関連障害を有するかまたはこれを有する危険性がある対象に、一定用量の抗ＩＬ－１３抗体分子（例えば、ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１または１３．２ｖ２）を投与する工程を含む。

【００６１】

一部の実施形態において、一定用量は、約５０ｍｇ～５００ｍｇ、約６０ｍｇ～４９０ｍｇ、約７０ｍｇ～４８０ｍｇ、約７５ｍｇ～４６０ｍｇ、約８０ｍｇ～４５０、約１００ｍｇ～約４５０ｍｇ、約１５０ｍｇ～約４００ｍｇ、約２００ｍｇ～約３００ｍｇ、約２００ｍｇ～約２５０ｍｇ；または約６０ｍｇ、６５ｍｇ、７０ｍｇ、７５ｍｇ、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、１２５ｍｇ、１５０ｍｇ、１７５ｍｇ、２００ｍｇ、２２５ｍｇ、もしくは２５０ｍｇの用量の抗ＩＬ－１３抗体分子（例えば、ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１または１３．２ｖ２）である。

【００６２】

一部の実施形態において、一定用量は、約７５、２００、または２２５ｍｇの抗ＩＬ－１３抗体分子（例えば、ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１または１３．２ｖ２）である。

【００６３】

一部の実施形態において、一定用量は、ほぼ毎週、ほぼ隔週、ほぼ３週間ごと、ほぼ４週間ごとに対象に投与される。

【００６４】

明確さを目的として述べると、本明細書で用いられる「ＩＬ－１３アンタゴニスト」という用語は、ＩＬ－１３またはＩＬ－１３Ｒの１種または複数種の生物学的活性を低下させるか、阻害するか、または別の形で遮断するタンパク質（例えば、複数鎖ポリペプチド、ポリペプチド）、ペプチド、低分子、または阻害性核酸などの化合物を集合的に指す。一実施形態において、ＩＬ－１３アンタゴニストは、ＩＬ－１３ポリペプチドまたはＩＬ－１３Ｒポリペプチドと相互作用する、例えば、これに結合する（本明細書ではまた、「アンタゴニスト性ＩＬ－１３結合剤」とも称する）。例えば、ＩＬ－１３アンタゴニストは、ＩＬ－１３またはＩＬ－１３受容体、好ましくは、哺乳動物、例えば、ヒトのＩＬ－１３またはＩＬ－１３受容体と相互作用する、例えば、これらに結合し（本明細書ではまた、それぞれ、「ＩＬ－１３アンタゴニスト」および「ＩＬ－１３Ｒアンタゴニスト」とも個別に称する）、ＩＬ－１３および／またはＩＬ－１３Ｒと関連する１種または複数種の生物学的活性を低下させるかまたは阻害することが可能である。アンタゴニストは、高親和性で、例えば、少なくとも約$10^{7}M^{-1}$以上、好ましくは約$10^{8}M^{-1}$以上、およびより好ましくは約$10^{9}M^{-1}$～$10^{10}M^{-1}$以上の親和性定数でＩＬ－１３またはＩＬ－１３Ｒに結合する。「ＩＬ－１３アンタゴニスト」という用語は、本明細書で開示される１種または複数種の生物学的活性を阻害するかまたは低下させるが、ＩＬ－１３に直接には結合しえない作用物質を含むことが注目される。

【００６５】

本明細書において、「抗ＩＬ－１３結合剤」および「ＩＬ－１３結合剤」という用語は互換的に用いられる。本明細書で用いられるこれらの用語は、タンパク質（例えば、複数鎖ポリペプチド、ポリペプチド）またはペプチドなど、ＩＬ－１３タンパク質、例えば、哺乳動物ＩＬ－１３、特に、ヒトＩＬ－１３に結合するインターフェースを含む任意の化合物を指す。該結合剤は、一般に5×10^{-7}Ｍ未満のＫｄで結合する。例示的なＩＬ－１３結合剤は、抗原結合部位を含むタンパク質、例えば、抗体分子である。抗ＩＬ－１３結合剤またはＩＬ－１３結合剤は、ＩＬ－１３に結合するＩＬ－１３アンタゴニストでもありえ、ＩＬ－１３に結合するだけで活性を引き起こさないＩＬ－１３結合剤、または実際にＩＬ－１３活性をアゴナイズしうるＩＬ－１３結合剤もまた含みうる。例えば、ＩＬ－１３に結合し、１種または複数種のＩＬ－１３による生物学的活性を阻害する特定の抗ＩＬ－１３結合剤、例えば、抗ＩＬ－１３抗体分子、例えば、抗体１３．２、ＭＪ２－７、およびＣ６５もまた、本明細書では、アンタゴニスト性ＩＬ－１３結合剤と称する。本明細書で定義される抗ＩＬ－１３結合剤ではないＩＬ－１３アンタゴニストの例は、例えば、上流または下流のＩＬ－１３シグナル伝達に対する阻害剤（例えば、ＳＴＡＴ６阻害剤）を含む。

【００６６】

本明細書で開示される方法のさらなる実施形態は、１つまたは複数の以下の特色を含みうる。

【００６７】

一部の実施形態において、ＩＬ－１３アンタゴニストは、ＩＬ－１３またはＩＬ－１３Ｒに結合する抗体分子でありうる。ＩＬ－１３はまた、単独であるかもしくは別の部分（例えば、免疫グロブリンＦｃ領域）に融合したＩＬ－１３Ｒの可溶性形態（例えば、可溶性ＩＬ－１３Ｒα２またはＩＬ－１３Ｒα１）でもありえ、サブユニットのヘテロ二量体（例えば、可溶性のＩＬ－１３Ｒ－ＩＬ－４Ｒ）としてもありうる。他の実施形態において、アンタゴニストは、サイトカインの変異タンパク質（例えば、対応する受容体に結合するが、該受容体を実質的に活性化しないＩＬ－１３変異タンパク質）である。

【００６８】

一実施形態において、ＩＬ－１３アンタゴニストまたは同結合剤（例えば、抗体分子、可溶性受容体、サイトカインの変異タンパク質、またはペプチド阻害剤）は、ＩＬ－１３またはＩＬ－１３Ｒに結合し、ＩＬ－１３とＩＬ－１３受容体、例えば、ＩＬ－１３Ｒα１、ＩＬ－１３Ｒα２、および／またはＩＬ－４ＲＩとの間の相互作用（例えば、結合）を阻害するかまたは低下させ、これにより、シグナル伝達を低下させるかまたは阻害する

。例えば、ＩＬ－１３アンタゴニストは、例えば、ＩＬ－１３およびＩＬ－１３Ｒα１（「ＩＬ－１３／ＩＬ－１３Ｒα１」）；ＩＬ－１３およびＩＬ－４Ｒα（「ＩＬ－１３／ＩＬ－４Ｒα」）；ＩＬ－１３、ＩＬ－１３Ｒα１、およびＩＬ－４Ｒα（「ＩＬ－１３／ＩＬ－１３Ｒα１／ＩＬ－４Ｒα」）；ならびにＩＬ－１３およびＩＬ－１３Ｒα２（「ＩＬ－１３／ＩＬ－１３Ｒα２」）から選択される複合体の１つまたは複数の成分に結合しうる。実施形態において、ＩＬ－１３アンタゴニストは、ＩＬ－１３またはＩＬ－１３Ｒに結合し、ＩＬ－１３とＩＬ－１３受容体複合体、例えば、ＩＬ－１３Ｒα１およびＩＬ－４Ｒαを含む複合体との間の相互作用、例えば、結合に干渉する（例えば、阻害するか、遮断するか、または別の形で低下させる）。他の実施形態において、ＩＬ－１３アンタゴニストは、ＩＬ－１３に結合し、ＩＬ－１３とＩＬ－１３受容体複合体のサブユニット、例えば、ＩＬ－１３Ｒα１またはＩＬ－４Ｒαとの間の個別の相互作用、例えば、結合に干渉する（例えば、阻害するか、遮断するか、または別の形で低下させる）。さらに別の実施形態において、ＩＬ－１３アンタゴニスト、例えば、抗ＩＬ－１３抗体またはその断片はＩＬ－１３に結合し、ＩＬ－１３／ＩＬ－１３Ｒα１とＩＬ－４Ｒαとの間の相互作用、例えば、結合に干渉する（例えば、阻害するか、遮断するか、または別の形で低下させる）。別の実施形態において、ＩＬ－１３アンタゴニストはＩＬ－１３に結合し、ＩＬ－１３／ＩＬ－４ＲαとＩＬ－１３Ｒα１との間の相互作用、例えば、結合に干渉する（例えば、阻害するか、遮断するか、または別の形で低下させる）。典型的に、ＩＬ－１３アンタゴニストは、ＩＬ－１３／ＩＬ－１３Ｒα１のＩＬ－４Ｒαとの相互作用、例えば、結合に干渉する（例えば、阻害するか、遮断するか、または別の形で低下させる）。例示的な抗体は、三重複合体であるＩＬ－１３／ＩＬ－１３Ｒα１／ＩＬ－４Ｒαの形成を阻害または阻止する。

【００６９】

一実施形態において、ＩＬ－１３／ＩＬ－１３Ｒアンタゴニストまたは同結合剤は、ＩＬ－１３／ＩＬ－１３Ｒに結合する抗体分子（例えば、抗体、またはその抗原結合断片）である。例えば、該抗体分子は、ＩＬ－１３またはＩＬ－１３受容体に結合する全長モノクローナル抗体または単一特異性抗体（例えば、少なくとも１本の、および典型的に２本の完全な重鎖と、少なくとも１本の、および典型的に２本の完全な軽鎖とを含む抗体分子）、またはその抗原結合断片（例えば、重鎖可変ドメインまたは軽鎖可変ドメインによる単量体または二量体（例えば、V_H、V_{HH}）、Ｆａｂ断片、Ｆ（ａｂ）’$_2$、Ｆｖ、または単鎖Ｆｖ断片）でありうる。典型的に、抗体分子は、ヒトＩＬ－１３またはヒトＩＬ－１３受容体に対するヒト抗体、ラクダ科動物抗体、サメ科動物抗体、ヒト化抗体、キメラ抗体、またはｉｎ　ｖｉｔｒｏで作製された抗体である。特定の実施形態において、抗体分子は、例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＭ、ＩｇＡ１、ＩｇＡ２、ＩｇＤ、およびＩｇＥの重鎖定常領域から選択される重鎖定常領域、具体的に、例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、およびＩｇＧ４の重鎖定常領域から選択される重鎖定常領域、より具体的に、ＩｇＧ１（例えば、ヒトＩｇＧ１またはその改変形態）の重鎖定常領域を含む。別の実施形態において、抗体分子は、例えば、カッパ鎖またはラムダ鎖、好ましくは、カッパ鎖（例えば、ヒトカッパ鎖）の軽鎖定常領域から選択される軽鎖定常領域を有する。一実施形態において、定常領域は、抗体分子の特性を改変する（例えば、Ｆｃ受容体の結合、抗体のグリコシル化、システイン残基数、エフェクター細胞機能、または補体機能のうち１つまたは複数を上昇または低下させる）ように変更する、例えば、変異させる。例えば、本明細書の実施例５で説明する通り、ヒトＩｇＧ１定常領域を、１つまたは複数の残基、例えば、残基２３４および２３７の１つまたは複数において変異させることで、Ｆｃ受容体の結合、抗体のグリコシル化、システイン残基数、エフェクター細胞機能、または補体機能のうち１つまたは複数を低下させることができる。実施形態において、抗体分子は、配列番号１９３の１つまたは複数の残基において変異したヒトＩｇＧ１定常領域、例えば、配列番号１９３の位置１１６および１１９において変異したヒトＩｇＧ１定常領域を含む。

【００７０】

一実施形態において、抗体分子は、阻害性抗体分子または中和抗体分子である。例えば、抗ＩＬ－１３抗体分子は、ＩＬ－１３Ｒα２と同等の機能活性を有する（例えば、抗ＩＬ－１３抗体分子は、ＩＬ－１３によるＩＬ－１３Ｒα１との相互作用を低下させるかまたは阻害する）。抗ＩＬ－１３抗体分子により、ＩＬ－１３とＩＬ－１３Ｒα１との間の複合体形成を阻止することもでき、ＩＬ－１３とＩＬ－１３Ｒα１との間の複合体を破壊または不安定化することもできる。一実施形態では、抗ＩＬ－１３抗体分子により、三重複合体の形成、例えば、ＩＬ　１３と、ＩＬ－１３Ｒα１と、ＩＬ－４Ｒαとの間の複合体形成が阻害される。一実施形態では、抗体分子により、注射後少なくとも６週間における抗原への曝露、例えば、ヒツジモデルにおける回虫属抗原への曝露に対して注射後の防護効果を賦与することができる。他の実施形態において、抗ＩＬ－１３抗体分子は、約５０ｎＭ～５ｐＭ、典型的には約１００～２５０ｐＭ以下のIC_{50}、例えば、これよりも良好な阻害により、ＩＬ－１３に関連する１種または複数種の生物学的活性を阻害しうる。一実施形態において、抗ＩＬ－１３抗体分子は、10^{3}～$10^{8}M^{-1}秒^{-1}$の範囲の反応速度、典型的には10^{4}～$10^{7}M^{-1}秒^{-1}$の範囲の反応速度により、ＩＬ－１３と結合しうる。一実施形態において、抗ＩＬ－１３抗体分子は、5×10^{4}～$8\times10^{5}M^{-1}秒^{-1}$の$k_{on}$によりヒトＩＬ－１３と結合する。さらに別の実施形態において、抗ＩＬ－１３抗体分子は、10^{-2}～$10^{-6}秒^{-1}$の範囲、典型的には10^{-2}～$10^{-5}秒^{-1}$の範囲における解離反応速度を有する。一実施形態において、抗ＩＬ－１３抗体分子は、モノクローナル抗体１３．２、ＭＪ２－７、およびＣ６５、またはその改変形態、例えば、そのキメラ形態またはヒト化形態と同様（例えば、２０倍、１０倍、または５倍以内）の親和性および／または反応速度により、ＩＬ－１３、例えば、ヒトＩＬ－１３に結合する。ＩＬ－１３結合剤の親和性および結合反応速度は、例えば、バイオセンサー技術（ＢＩＡＣＯＲＥ（商標））を用いて調べることができる。

【００７１】

さらに別の実施形態において、抗ＩＬ－１３抗体分子は、ＩＬ－１３、例えば、哺乳動物ＩＬ－１３、例えば、ヒトＩＬ－１３のエピトープ、例えば、線状エピトープまたは立体エピトープに特異的に結合する。例えば、該抗体分子は、ヒトＩＬ－１３に結合するＩＬ－１３Ｒα１により定義されるエピトープ内もしくはヒトＩＬ－１３に結合するＩＬ－１３Ｒα２により定義されるエピトープ内、またはこのようなエピトープと重複するエピトープ内における少なくとも１つのアミノ酸に結合する。抗ＩＬ－１３抗体分子は、ＩＬ－１３、例えば、ヒトＩＬ－１３への結合についてＩＬ－１３Ｒα１および／またはＩＬ－１３Ｒα２と競合しうる。抗ＩＬ－１３抗体分子は、ＩＬ－１３Ｒα１および／またはＩＬ－１３Ｒα２のＩＬ－１３への結合を競合的に阻害しうる。抗ＩＬ－１３抗体分子は、結合するとＩＬ－１３Ｒα１および／またはＩＬ－１３Ｒα２との相互作用を立体的に阻止するＩＬ－１３上のエピトープと相互作用しうる。実施形態において、抗ＩＬ－１３抗体分子はヒトＩＬ－１３に特異的に結合し、ＩＬ－１３、例えば、ヒトＩＬ－１３への結合について１３．２、ＭＪ２－７、および／またはＣ６５（または、本明細書で開示される他の任意の抗ＩＬ－１３抗体）から選択される第２の抗体の前記ヒトＩＬ－１３への結合を競合的に阻害する。抗ＩＬ－１３抗体分子は、１３．２、ＭＪ２－７、および／またはＣ６５のＩＬ－１３への結合を競合的に阻害しうる。抗ＩＬ－１３抗体分子は、ヒトＩＬ－１３に結合する１３．２、ＭＪ２－７により定義されるエピトープ内、またはヒトＩＬ－１３に結合するＣ６５により定義されるエピトープ内における少なくとも１つのアミノ酸に特異的に結合しうる。一実施形態において、抗ＩＬ－１３抗体分子は、１３．２、ＭＪ２－７、またはＣ６５のエピトープと重複するエピトープ、例えば、少なくとも１つ、２つ、３つ、または４つのアミノ酸を共通に含むエピトープ、または、結合すると１３．２、ＭＪ２－７、またはＣ６５との相互作用を立体的に阻止するエピトープに結合しうる。例えば、該抗体分子は、ヒトＩＬ－１３の残基８１～９３および／もしくは１１４～１３２（配列番号１９４）の１つもしくは複数から選択されるか、または配列番号１９４の位置６８［４９］［成熟配列中の位置；配列番号１９５］におけるグルタミン酸、位置７２［５３］におけるアスパラギン、位置８８［６９］におけるグリシン、位置９１［

７２］におけるプロリン、位置９２［７３］におけるヒスチジン、位置９３［７４］におけるリシン、および／もしくは位置１０５［８６］におけるアルギニンの１つもしくは複数から選択される、ＩＬ－１３に由来する１つまたは複数の残基と接触しうる。他の実施形態において、抗体分子は、配列番号２４または配列番号１７８の１つまたは複数の残基１１６、１１７、１１８、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、および／または１２８から選択される、ＩＬ－１３に由来する１つまたは複数の残基と接触しうる。一実施形態において、抗体分子は、配列番号２４の位置１３０に存在する遺伝子多型と関わりなく、ＩＬ－１３に結合する。

【００７２】

一実施形態において、抗体分子は、ｍＡｂ１３．２、ＭＪ２－７、Ｃ６５もしくは本明細書で開示される他の抗体に由来する１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、もしくは６つすべてのＣＤＲ、または密接に関連するＣＤＲ、例えば、同一であるか、もしくは少なくとも１つのアミノ酸変化を有するが、２つ、３つ、または４つを超える変化（例えば、置換（例えば、保存的置換）、欠失、または挿入）は有さないＣＤＲを含む。所望により、抗体分子は、本明細書で説明される任意のＣＤＲを含みうる。実施形態において、免疫グロブリン重鎖可変ドメインは、モノクローナル抗体ＭＪ２－７（配列番号１７）、ｍＡｂ　１３．２（配列番号１９６）、またはＣ６５（配列番号１２３）の重鎖ＣＤＲ３と、３つ未満のアミノ酸置換だけ異なる重鎖ＣＤＲ３を含む。他の実施形態において、免疫グロブリン軽鎖可変ドメインは、モノクローナル抗体ＭＪ２－７（配列番号１８）、ｍＡｂ　１３．２（配列番号１９７）、またはＣ６５（配列番号１１８）の対応する軽鎖ＣＤＲと、３つ未満のアミノ酸置換だけ異なる軽鎖ＣＤＲ１を含む。ＭＪ２－７の重鎖可変ドメインのアミノ酸配列は、配列番号１３０として示されるアミノ酸配列を有する。ＭＪ２－７の軽鎖可変ドメインのアミノ酸配列は、配列番号１３３として示されるアミノ酸配列を有する。モノクローナル抗体１３．２の重鎖可変ドメインのアミノ酸配列は、配列番号１９８として示されるアミノ酸配列を有する。モノクローナル抗体１３．２の軽鎖可変ドメインのアミノ酸配列は、配列番号１９９として示されるアミノ酸配列を有する。

【００７３】

特定の実施形態において、抗体分子の重鎖可変ドメインは、

ＣＤＲ１におけるＧ－（ＹＦ）－（ＮＴ）－Ｉ－Ｋ－Ｄ－Ｔ－Ｙ－（ＭＩ）－Ｈ（配列番号４８）、

ＣＤＲ２における（ＷＲ）－Ｉ－Ｄ－Ｐ－（ＧＡ）－Ｎ－Ｄ－Ｎ－Ｉ－Ｋ－Ｙ－（ＳＤ）－（ＰＱ）－Ｋ－Ｆ－Ｑ－Ｇ（配列番号４９）、および／もしくは

ＣＤＲ３におけるＳＥＥＮＷＹＤＦＦＤＹ（配列番号１７）、または

ＣＤＲ１におけるＧＦＮＩＫＤＴＹＩＨ（配列番号１５）、

ＣＤＲ２におけるＲＩＤＰＡＮＤＮＩＫＹＤＰＫＦＱＧ（配列番号１６）、および／もしくは

ＣＤＲ３におけるＳＥＥＮＷＹＤＦＦＤＹ（配列番号１７）

の１つまたは複数を含む。

【００７４】

他の実施形態において、抗体分子の軽鎖可変ドメインは、

ＣＤＲ１における（ＲＫ）－Ｓ－Ｓ－Ｑ－Ｓ－（ＬＩ）－（ＫＶ）－Ｈ－Ｓ－（ＮＤ）－Ｇ－Ｎ－（ＴＮ）－Ｙ－Ｌ－（ＥＤＮＱＹＡＳ）（配列番号２５）、

ＣＤＲ２におけるＫ－（ＬＶＩ）－Ｓ－（ＮＹ）－（ＲＷ）－（ＦＤ）－Ｓ（配列番号２７）、および／もしくは

ＣＤＲ３におけるＱ－（ＧＳＡ）－（ＳＴ）－（ＨＥＱ）－Ｉ－Ｐ（配列番号２８）、または

ＣＤＲ１におけるＲＳＳＱＳＩＶＨＳＮＧＮＴＹＬＥ（配列番号１８）、

ＣＤＲ２におけるＫＶＳＮＲＦＳ（配列番号１９）、および

ＣＤＲ３におけるＦＱＧＳＨＩＰＹＴ（配列番号２０）

の１つまたは複数を含む。

【００７５】
他の実施形態において、抗体分子は、配列番号１９７、配列番号２００、配列番号２０１、配列番号２０２、配列番号２０３、および配列番号１９６によるアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む１つまたは複数のＣＤＲを含む。
【００７６】
さらに別の実施形態において、抗体分子は、例えば、ｍＡｂ　１３．２、ＭＪ２－７、Ｃ６５、もしくは本明細書で説明される他の任意の抗体から選択される抗体の重鎖可変領域に由来する少なくとも１つ、２つ、もしくは３つのコチア超可変ループ、または少なくとも具体的に、ＩＬ－１３に接触するこれらの超可変ループに由来するアミノ酸を含む。さらに別の実施形態において、抗体またはその断片は、例えば、ｍＡｂ　１３．２、ＭＪ２－７、Ｃ６５、もしくは本明細書で説明される他の抗体から選択される抗体の軽鎖可変領域に由来する少なくとも１つ、２つ、もしくは３つの超可変ループを含むか、または少なくとも、ＩＬ－１３に接触するこれらの超可変ループに由来するアミノ酸を含む。さらに別の実施形態において、抗体またはその断片は、例えば、ｍＡｂ　１３．２、ＭＪ２－７、Ｃ６５、もしくは本明細書で説明される他の抗体から選択される抗体の重鎖可変領域および軽鎖可変領域に由来する少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つの超可変ループを含む。
【００７７】
一実施形態において、タンパク質は、ｍＡｂ　１３．２、ＭＪ２－７、Ｃ６５、もしくは本明細書で説明される他の抗体に由来する６つすべての超可変ループ、または密接に関連する超可変ループ、例えば、本明細書で開示される配列と同一であるか、もしくは少なくとも１つのアミノ酸変化を有するが、２つ、３つ、もしくは４つを超える変化は有さない超可変ループを含む。
【００７８】
さらに別の実施形態において、タンパク質は、ｍＡｂ　１３．２、ＭＪ２－７、Ｃ６５または本明細書で開示される他の抗体の対応する超可変ループと同じ標準構造、例えば、ｍＡｂ　１３．２、ＭＪ２－７、Ｃ６５または本明細書で開示される他の抗体の重鎖可変ドメインおよび／または軽鎖可変ドメインの少なくともループ１および／またはループ２と同じ標準構造を有する、少なくとも１つ、２つ、または３つの超可変ループを含む。超可変ループ標準構造の説明については、例えば、Ｃｈｏｔｈｉａら（１９９２）、Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．、第２２７巻、７９９～８１７頁；Ｔｏｍｌｉｎｓｏｎら（１９９２）、Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．、第２２７巻、７７６～７９８頁を参照されたい。これらの構造は、これらの参考文献において説明される表の検討により決定することができる。
【００７９】
一実施形態において、抗体分子の重鎖フレームワーク（例えば、個別に、ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３、またはＦＲ１、ＦＲ２、およびＦＲ３を包含するがＣＤＲは除外する配列）は、以下の生殖細胞系列のＶセグメント配列：ＤＰ－２５、ＤＰ－１、ＤＰ－１２、ＤＰ－９、ＤＰ－７、ＤＰ－３１、ＤＰ－３２、ＤＰ－３３、ＤＰ－５８、もしくはＤＰ－５４の１つ、または標準構造クラス１－３と適合する別のＶ遺伝子による重鎖フレームワークと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％以上同一のアミノ酸配列を含む（例えば、Ｃｈｏｔｈｉａら（１９９２）、Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．、第２２７巻、７９９～８１７頁；Ｔｏｍｌｉｎｓｏｎら（１９９２）、Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．、第２２７巻、７７６～７９８頁を参照されたい）。標準構造クラス１－３と適合する他のフレームワークは、カバト（Kabat）番号付けによる１つまたは複数の以下の残基：位置２６におけるＡｌａ、Ｇｌｙ、Ｔｈｒ、またはＶａｌ；位置２６におけるＧｌｙ；位置２７におけるＴｙｒ、Ｐｈｅ、またはＧｌｙ；位置２９におけるＰｈｅ、Ｖａｌ、Ｉｌｅ、またはＬｅｕ；位置３４におけるＭｅｔ、Ｉｌｅ、Ｌｅｕ、Ｖａｌ、Ｔｈｒ、Ｔｒｐ、またはＩｌｅ；位置９４におけるＡｒｇ、Ｔｈｒ、Ａｌａ、Ｌｙｓ；位置５４におけるＧｌｙ、Ｓｅｒ、Ａｓｎ、またはＡｓｐ；および位置７１におけるＡｒｇを有するフレームワークを含む。

【００８０】
一実施形態において、抗体分子の軽鎖フレームワーク（例えば、個別に、ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３、またはＦＲ１、ＦＲ２、およびＦＲ３を包含するがＣＤＲは除外する配列）は、生殖細胞系列のＶκＩＩサブグループ配列もしくは以下の生殖細胞系列のＶセグメント配列：Ａ１７、Ａ１、Ａ１８、Ａ２、Ａ１９／Ａ３、もしくはＡ２３の１つ、または標準構造クラス４－１と適合する別のＶ遺伝子による軽鎖フレームワークと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％以上同一のアミノ酸配列を含む（例えば、Ｔｏｍｌｉｎｓｏｎら（１９９５）、ＥＭＢＯ Ｊ．、第１４巻、４６２８頁を参照されたい）。標準構造クラス４－１と適合する他のフレームワークは、カバト番号付けによる１つまたは複数の以下の残基：位置２におけるＶａｌまたはＬｅｕまたはＩｌｅ；位置２５におけるＳｅｒまたはＰｒｏ；位置２９におけるＩｌｅまたはＬｅｕ；位置３１ｄにおけるＧｌｙ；位置３３におけるＰｈｅまたはＬｅｕ；および位置７１におけるＰｈｅを有するフレームワークを含む。

【００８１】
別の実施形態において、抗体分子の軽鎖フレームワーク（例えば、個別に、ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３、またはＦＲ１、ＦＲ２、およびＦＲ３を包含するがＣＤＲは除外する配列）は、生殖細胞系列のＶκＩサブグループ配列、例えば、ＤＰＫ９配列の軽鎖フレームワークと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％以上同一のアミノ酸配列を含む。

【００８２】
別の実施形態において、抗体分子の重鎖フレームワーク（例えば、個別に、ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３、またはＦＲ１、ＦＲ２、およびＦＲ３を包含するがＣＤＲは除外する配列）は、生殖細胞系列のＶＨＩサブグループ配列、例えば、ＤＰ－２５配列、または生殖細胞系列のＶＨＩＩＩサブグループ配列、例えば、ＤＰ－５４配列の軽鎖フレームワークと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％以上同一のアミノ酸配列を含む。

【００８３】
特定の実施形態において、抗体分子の免疫グロブリン重鎖可変ドメインは、Ｖ２．１（配列番号７１）、Ｖ２．３（配列番号７３）、Ｖ２．４（配列番号７４）、Ｖ２．５（配列番号７５）、Ｖ２．６（配列番号７６）、Ｖ２．７（配列番号７７）、Ｖ２．１１（配列番号８０）、ｃｈ１３．２（配列番号２０４）、ｈ１３．２ｖ１（配列番号２０５）、ｈ１３．２ｖ２（配列番号２０６）もしくはｈ１３．２ｖ３（配列番号２０７）の重鎖可変ドメインをコードするヌクレオチド配列の相補鎖に対して高度に厳密な条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列によりコードされるアミノ酸配列を含むか、またはＶ２．１（配列番号７１）、Ｖ２．３（配列番号７３）、Ｖ２．４（配列番号７４）、Ｖ２．５（配列番号７５）、Ｖ２．６（配列番号７６）、Ｖ２．７（配列番号７７）、Ｖ２．１１（配列番号８０）、ｃｈ１３．２（配列番号２０８）、ｈ１３．２ｖ１（配列番号２０９）、ｈ１３．２ｖ２（配列番号２１０）もしくはｈ１３．２ｖ３（配列番号２１１）の重鎖可変ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％以上同一のアミノ酸配列を含む。実施形態において、免疫グロブリン重鎖可変ドメインは、配列番号８０のアミノ酸配列を含み、これは、配列番号１１６または配列番号１１７のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインフレームワーク領域４（ＦＲ４）をさらに含みうる。

【００８４】
他の実施形態において、抗体分子の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインは、Ｖ２．１１（配列番号３６）もしくはｈ１３．２ｖ２（配列番号２１２）の軽鎖可変ドメインをコードするヌクレオチド配列の相補鎖に対して高度に厳密な条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列によりコードされるアミノ酸配列を含むか、またはＶ２．１１（配列番号３６）もしくはｈ１３．２ｖ２（配列番号２１２）の軽鎖可変ドメインと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％以上同一のアミノ酸配列を含む。実施

形態において、免疫グロブリン軽鎖可変ドメインは、配列番号３６のアミノ酸配列を含み、これは、配列番号４７のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインフレームワーク領域４（ＦＲ４）をさらに含みうる。

【００８５】

さらに別の実施形態において、抗体分子は、

（ｉ）４９に対応する位置におけるＧｌｙ；

（ｉｉ）７２に対応する位置におけるＡｌａ；

（ｉｉｉ）４８に対応する位置におけるＩｌｅ、および４９に対応する位置におけるＧｌｙ；

（ｉｖ）４８に対応する位置におけるＩｌｅ、および４９に対応する位置におけるＧｌｙ、７２に対応する位置におけるＡｌａ；

（ｖ）６７に対応する位置におけるＬｙｓ、６８に対応する位置におけるＡｌａ、および７２に対応する位置におけるＡｌａ；ならびに／または

（ｖｉ）４８に対応する位置におけるＩｌｅ、および４９に対応する位置におけるＧｌｙ、７２に対応する位置におけるＡｌａ、７９に対応する位置におけるＡｌａ

を含む重鎖可変ドメインフレームワーク配列を含む。

【００８６】

一実施形態において、抗ＩＬ－１３抗体分子は、配列番号１７７のアミノ酸配列（または配列番号１７７と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％以上同一のアミノ酸配列）を含む少なくとも１つの軽鎖と、配列番号１７６のアミノ酸配列（または配列番号１７６と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％以上同一のアミノ酸配列）を含む少なくとも１つの重鎖とを含む。

【００８７】

一実施形態において、抗ＩＬ－１３抗体分子は、２つの免疫グロブリン鎖：配列番号１９９、２１３、２１４、２１２、もしくは２１５を含む軽鎖と、配列番号１９８、２０８、２０９、２１０、もしくは２１１（あるいは配列番号１９９、２１３、２１４、２１２、もしくは２１５、または配列番号１９８、２０８、２０９、２１０、もしくは２１１と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％以上同一のアミノ酸配列）を含む重鎖とを含む。抗体分子は、重鎖中に配列番号１９３のアミノ酸配列と、軽鎖中に配列番号２１６のアミノ酸配列（または配列番号１９３もしくは配列番号２１６と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％以上同一のアミノ酸配列）とをさらに含みうる。

【００８８】

別の実施形態において、ＩＬ－１３結合剤、例えば、抗ＩＬ－１３抗体分子は、ＩＬ－１３のＩＬ－１３ＲＩ１受容体との相互作用に干渉する。一実施形態において、ＩＬ－１３結合剤は、残基Ｌｅｕ３１９、Ｃｙｓ２５７、Ａｒｇ２５６、およびＣｙｓ３２０（配列番号１２５、図１３Ｂ）の側鎖により形成されるＩＬ－１３Ｒα１の疎水性ポケットとのＩＬ－１３のＰｈｅ１０７（配列番号１２４、図１３Ａ）の相互作用に対し、例えば、これらの残基への直接の結合または立体障害により干渉する。別の実施形態において、ＩＬ－１３結合剤は、ＩＬ－１３Ｒα１（配列番号１２５）のアミノ酸残基Ｉｌｅ２５４、Ｓｅｒ２５５、Ａｒｇ２５６、Ｌｙｓ３１８、Ｃｙｓ３２０、およびＴｙｒ３２１と、ＩＬ－１３（配列番号１２４）のアミノ酸残基Ａｒｇ１１、Ｇｌｕ１２、Ｌｅｕ１３、Ｉｌｅ１４、Ｇｌｕ１５、Ｌｙｓ１０４、Ｌｙｓ１０５、Ｌｅｕ１０６、Ｐｈｅ１０７、およびＡｒｇ１０８との間のファンデルワールス相互作用に対し、例えば、これらの残基への直接の結合または立体障害により干渉する。

【００８９】

本明細書で用いられる冠詞「ａ」および「ａｎ」は、該冠詞の１つまたは複数の文法的対象を指す。

【００９０】

本明細書において、「または」という用語は、文脈により別段に明示されない限り、「

および／または」という用語を意味し、これと互換的に用いられる。
【００９１】
本明細書において、「タンパク質」および「ポリペプチド」という用語は互換的に用いられる。
【００９２】
「約（ａｂｏｕｔ）」および「約（ａｐｐｒｏｘｉｍａｔｅｌｙ）」は、測定の性質または精度を踏まえ、測定される量の許容可能な程度の誤差を一般的に意味するものとする。誤差の例示的な程度は、所与の値または値の範囲の２０パーセント（％）、典型的には１０％、およびより典型的には５％以内である。
【００９３】
本出願全体にわたって引用されるすべての公刊物、出願中の特許出願、公開済みの特許出願（ＵＳ０６／００７３１４８およびＵＳ０６／００６３２２８を含む）、および公開済みの特許は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。
【００９４】
本発明の他の特色、目的、および利点は、説明および図面から、ならびに特許請求の範囲から明らかであろう。
【図面の簡単な説明】
【００９５】
【図１】図１Ａは完全長ヒトＩＬ－１３（配列番号１７８）と完全長カニクイザルＩＬ－１３（配列番号２４）のアラインメントを示す図である。アミノ酸の相違を黒塗りで示している。ＲがＱに置換されている位置（アレルギー患者で検出された多形性に一致している）は、四角で囲まれ１３０位にある。切断部位の位置を矢印で示している。　図１Ｂは、抗ＩＬ－１３抗体の生成に用いることができるカニクイザルＩＬ－１３からの例示的なペプチド（配列番号１７９－１８８）のリストを示す図である。
【図２】ＣＤ２３$^{+}$単球の百分率（ｙ軸）によって評価した、様々なＩＬ－１３結合剤によるＮＨＰ　ＩＬ－１３活性の中和を示すグラフである。ＭＪ２－７（△）、Ｃ６５（◇）、およびｓＩＬ－１３ＲＩ２－Ｆｃ（●）の濃度はｘ軸に示している。
【図３】ＭＪ２－７（マウス；●）またはヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１（○）（本明細書では、「ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１」または「ＭＪ２－７ｖ．２－１１」と同義的に呼ぶ）によるＮＨＰ　ＩＬ－１３活性の中和を示すグラフである。ＮＨＰ　ＩＬ－１３活性は、抗体濃度（ｘ軸）の関数としてＳＴＡＴ６（ｙ軸）のリン酸化によって測定した。
【図４】ＭＪ２－７ｖ．２－１１（○）またはｓＩＬ－１３ＲＩ２－Ｆｃ（▲）によるＮＨＰ　ＩＬ－１３活性の中和を示すグラフである。ＮＨＰ　ＩＬ－１３活性は、アンタゴニスト濃度（ｘ軸）の関数としてＳＴＡＴ６（ｙ軸）のリン酸化によって測定した。
【図５】ＭＪ２－７（△）、Ｃ６５（◇）、またはｓＩＬ－１３ＲＩ２－Ｆｃ（●）によるＮＨＰ　ＩＬ－１３活性の中和を示すグラフである。ＮＨＰ　ＩＬ－１３活性は、アンタゴニスト濃度（ｘ軸）の関数としてＳＴＡＴ６（ｙ軸）のリン酸化によって測定した。
【図６】図６Ａは未処理ヒトＩＬ－１３（ｘ軸）によるテネイシン産生（ｙ軸）の誘発を示すグラフである。　図６Ｂは抗体濃度（ｘ軸）の関数としてテネイシン産生（ｙ軸）の阻害または誘発によって測定した、ＭＪ２－７によるＮＨＰ　ＩＬ－１３活性の中和を示すグラフである。
【図７】ＳＰＲチップに固定されたｓＩＬ－１３ＲＩ２－Ｆｃに結合したＮＨＰ　ＩＬ－１３に対するＭＪ２－７または対照抗体の結合を示すグラフである。
【図８】捕捉したｈＭＪ２－７ｖ．２－１１抗体に対する様々な濃度（０．０９～６００ｎＭ）のＮＨＰ　ＩＬ－１３の結合を示すグラフである。
【図９】マウス　ＭＪ２－７（●）またはヒト化バージョン１（○）、バージョン２（◇）、またはバージョン３（△）抗体によるＮＨＰ　ＩＬ－１３活性の中和を示すグラフである。ＮＨＰ　ＩＬ－１３活性は、抗体濃度（ｘ軸）の関数としてＳＴＡＴ６（ｙ軸）のリン酸化によって測定した。
【図１０】マウス　ＭＪ２－７　ＶＨおよびＶＬ（●）、マウスＶＨおよびヒト化バージ

ョン２ＶＬ（△）、またはバージョン２　ＶＨおよびＶＬ（◇）を含む抗体によるＮＨＰ　ＩＬ－１３活性の中和を示すグラフである。ＮＨＰ　ＩＬ－１３活性は、抗体濃度（ｘ軸）の関数としてＳＴＡＴ６（ｙ軸）のリン酸化によって測定した。

【図１１】図１１ＡおよびＢは、ＥＬＩＳＡ法によって測定した、ＭＪ２－７抗体によるＩＬ－１３の固定ＩＬ－１３受容体に対する結合の阻害を示すグラフである。結合は、４５０ｎｍにおける吸光度として示す（ｙ軸）。ＭＪ２－７抗体の濃度はｘ軸に示す。図１１Ａは、ＩＬ－１３Ｒα１に対する結合を示す。図１１Ｂは、ＩＬ－１３Ｒα２に対する結合を示す。

【図１２】ＤＰＫ１８生殖細胞系列アミノ酸配列（配列番号１２６）とヒト化ＭＪ２－７バージョン３ＶＬ（配列番号１９０）とのアラインメントを示す図である。

【図１３】図１３Ａは、処理した成人ヒトＩＬ－１３のアミノ酸配列（配列番号１２４）を示す図である。　図１３Ｂは、ヒトＩＬ－１３Ｒα１のアミノ酸配列（配列番号１２５）を示す図である。

【図１４】図１４Ａ～１４Ｄは、曝露前（基準）試料と比べたアスカリス曝露後のＢＡＬ液に存在する１ｍｌ当たりの総細胞数および炎症細胞の百分率の増加を示すグラフである。

【図１５】図１５Ａおよび１５Ｂは、対照およびアスカリス曝露前および曝露後の抗体処理カニクイザルにおけるＢＡＬ液中の１ｍｌ当たりのＢＡＬ細胞の総数を示すグラフである。対照（白い丸（○））；ＭＪ２－７ｖ．２－１１処理試料（白い三角（白い三角））およびｍＡｂ１３．２ｖ２処理試料（黒い三角（▲））。（この試験には、ＭＪ２－７のヒト化バージョン（ＭＪ２－７ｖ．２－１１）およびｍＡｂ１３．２ｖ２を用いた。）

【図１６】図１６ＡおよびＢは、対照と比較した、アスカリス曝露後の抗体処理カニクイザルから採取した濃縮ＢＡＬ液中のエオタキシン濃度の変化を示している。図１６Ａは、基準曝露前値に対するアスカリス曝露後のエオタキシン濃度（ｐｇ／ｍｌ）の上昇を示す棒グラフである。図１６Ｂは、対照（黒い丸）と比較した、ｍＡｂ１３．２－抗体（灰色の丸）またはＭＪ２－７－抗体（灰色の三角）で処理したカニクイザルから採取した濃縮ＢＡＬ液中のエオタキシン濃度の低下を示すグラフである。（この試験には、ＭＪ２－７のヒト化バージョン（ＭＪ２－７ｖ．２－１１）およびｍＡｂ１３．２ｖ２を用いた。）

【図１７】図１７ＡおよびＢは、曝露の８週間後の対照および抗体処理試料におけるアスカリス特異的ＩｇＥ力価の変化を示すグラフである。図１７Ａは、無関係のＩｇで処理した個々のサル（ＩＶＩＧ、動物２０－４５、上側のグラフ）におけるアスカリス特異的ＩｇＥ力価の無変化、およびヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１で処理した個々のサル（動物１２０－４３４、下側のグラフ）におけるアスカリス特異的ＩｇＥの力価の低下を示す代表的な例を示している。図１７Ｂは、アスカリス曝露の８週間後の無関係のＩｇ処理カニクイザル（ＩＶＩＧ（灰色の丸））に対するｍＡｂ１３．２またはｈＭＪ２－７－１１（黒い丸）におけるアスカリス特異的ＩｇＥ力価の低下を示している。

【図１８】図１８ＡおよびＢは、曝露の２４時間後および８週間後の対照および抗体処理試料におけるアスカリス特異的好塩基球ヒスタミン放出の変化を示している。図１８Ａは、生理食塩水（左側）またはヒト化ｍＡｂ１３．２ｖ２（右側）で処理した代表的な個々のサルにおける、抗体処理前またはアスカリス曝露試料（丸）；抗体処理の４８時間後、アスカリス曝露の２４時間後の試料（三角）；およびアスカリス曝露の８週間後の試料（菱形）を示すグラフである。図１８Ｂは、対照（黒い棒）、ヒト化ｍＡｂ１３．２処理カニクイザル（白い棒）、およびヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１処理カニクイザル（斜線の棒）におけるアスカリス曝露の前および８週間後の標準化ヒスタミン濃度の変化を示す棒グラフである。

【図１９】対照（白い丸）および抗ＩＬ１３処理またはデキサメタゾン処理試料（黒い丸）におけるアスカリス特異的ヒスタミン放出とアスカリス特異的ＩｇＥ濃度との間の相関性を示すグラフである。

【図２０】ヒト化ＭＪ２－７（ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１）で処理した個々のカニクイザルにおける血清ＩＬ－１３濃度の変化を示す一連の棒グラフである。各グラフの表示（例

えば、１２０－４５２）は、サル識別番号に対応している。「処理前」試料は、抗体の投与前に採取した。時間「０」は、アスカリス曝露前であるが抗体投与の２４時間後に採取した。残りの時点は、アスカリス曝露後である。

【図２１】抗体投与前（「処理前」）または示した抗体の投与の１～２週間後の血清の不在下（無血清）；生理食塩水またはＩＶＩＧ処理動物（対照）の血清の存在下；または抗ＩＬ－１３抗体処理動物の血清の存在下での０ｎｇ／ｍｌ、１ｎｇ／ｍｌ、または１０ｎｇ／ｍｌでの非ヒト霊長類ＩＬ－１３のＳＴＡＴ６リン酸化活性を示す棒グラフである。血清は、１：４に希釈して試験した。（この試験には、ＭＪ２－７のヒト化バージョン（ＭＪ２－７ｖ．２－１１）およびｍＡｂ１３．２ｖ２を用いた。）

【図２２】図２２Ａ～Ｃは、カニクイザル血清中のヒト化ＭＪ２－７（ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１）によって捕捉された非ヒト霊長類ＩＬ－１３の濃度がアスカリス曝露後のＢＡＬ液中で測定された炎症のレベルに相関することを示す線グラフである。

【図２３】図２３ＡおよびＢは、ヒト組換えＲ１１０Ｑ　ＩＬ－１３の気管内投与に反応したマウスにおける肺機能の変化を示す線グラフである。図２３Ａは、噴霧化メタコリンの投与量の増加に反応した気道抵抗（ＲＩ）の変化を示している。図２３Ｂは、噴霧化メタコリンの投与量の増加に反応した動肺コンプライアンス（Ｃｄｙｎ）の変化を示している。

【図２４】図２４ＡおよびＢは、ヒト組換えＲ１１０Ｑ　ＩＬ－１３の鼻腔内投与に応答したマウスにおける肺炎症およびサイトカイン産生の増大を示す棒グラフである。図２４Ａでは、気管支肺胞洗浄（ＢＡＬ）における好酸球および好中球の百分率を細胞分画測定法（ｄｉｆｆｅｒｅｎｔｉａｌ　ｃｅｌｌ　ｃｏｕｎｔｓ）によって決定した。図２４Ｂでは、ＢＡＬ中のサイトカイン、ＭＣＰ－１、ＴＮＦ－Ｉ、およびＩＬ－６の濃度をサイトメトリービーズアレイ（ｃｙｔｏｍｅｔｒｉｃ　ｂｅａｄ　ａｒｒａｙ）によって決定した。データは、１群当たり１０匹の動物の中央値±標準誤差である。

【図２５】図２５ＡおよびＢは、気管内および静脈内投与の後のＢＡＬおよび血清中のヒト化ＭＪ２－７－１１（ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１）抗体濃度を示すドットプロットである。１日目、２日目、および３日目に、ヒト組換えＲ１１０Ｑ　ＩＬ－１３または等量（２０μＬ）の生理食塩水を気管内に入れて動物を処理した。ヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１抗体を、０日目およびヒト組換えＲ１１０Ｑ　ＩＬ－１３の各投与の２時間前に投与した。図２５Ａは、抗体を、０日目に静脈内投与、および１日目、２日目、および３日目に腹腔内投与したとき、または０日目、１日目、２日目、および３日目に鼻腔内投与したとき（図２５Ｂ）の結果を示している。ＢＡＬおよび血清中の全ヒトＩｇＧ濃度をＥＬＩＳＡ法によってアッセイした。

【図２６】図２６Ａ～Ｃは、肺機能の変化を誘発するヒト組換えＲ１１０Ｑ　ＩＬ－１３の鼻腔投与後のヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１抗体の効果を示すグラフである。（Ａ）図２６Ａは、基準からの変化として表す肺抵抗（ＲＩ；ｃｍ　H_2O／ｍｌ／秒）の変化を示している。図２６Ｂは、基準から２．５ｍｌ　H_2O／ｃｍ／秒の変化に一致した肺抵抗（ＲＩ）を引き出すのに必要なメタコリン投与量として表したデータを示している。各処理群に対する中央値を示している。両側ｔ検定によってｐ値を算出した。図２６Ｃは、ＢＡＬおよび血清中のヒトＩｇＧ濃度の中央値を示している。

【図２７】図２７Ａ～Ｄは、ヒト組換えＲ１１０Ｑ　ＩＬ－１３の気管内投与およびヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１抗体の鼻腔内投与の後に単独で投与した（図２７Ａ～２７Ｂ）またはヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１抗体との複合体で投与した（図２６Ｃ－２７Ｄ）ヒト組換えＲ１１０Ｑ　ＩＬ－１３のＢＡＬおよび血清中の濃度の変化を示すグラフである。各群に対する中央値を示している。ｎ．ｄ．は検出不能の略である。

【図２８】図２８ＡおよびＢは、ヒト組換えＲ１１０Ｑ　ＩＬ－１３の鼻腔内投与、およびヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１およびヒト化１３．２ｖ．２　５００μｇ、１００μｇ、および２０μｇ、生理食塩水、またはＩＶＩＧ　５００μｇの鼻腔内投与の後のＢＡＬに浸潤した好酸球（図２８Ａ）および好中球（図２８Ｂ）のレベルを示すドットプロットである。好酸球および好中球の百分率は、細胞分画測定法によって決定した。各群に対す

る中央値を示している。ｐ値を、両側検定によって決定し、ＩＶＩＧと比較した各抗体処理群に対して付した。

【図２９】図２９Ａ～Ｃは、ヒト組換えＲ１１０Ｑ　ＩＬ－１３の鼻腔内投与およびヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１、ヒト化１３．２ｖ．２、またはＩＶＩＧまたは生理食塩水５００Ｔｇの鼻腔内投与の後のサイトカイン、すなわちＭＣＰ－１、ＴＮＦ－Ｉ、およびＩＬ－６の濃度の変化を示すドットプロットである。点線は、アッセイの感度の限界を示している。データは、各群に対する中央値を表している。両側ｔ検定により、ｐ値≦０．０００１であった。

【図３０】図３０ＡおよびＢは、ヒト組換えＲ１１０Ｑ　ＩＬ－１３の鼻腔内投与およびヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１抗体　５００μｇ、１００μｇ、または２０μｇの鼻腔内投与の後のヒト組換えＲ１１０Ｑ　ＩＬ－１３のレベルが、好中球によって測定した肺炎症に直接関連し；ＢＡＬ中のヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１のレベルに反比例することを示すドットプロットである。ＢＡＬ中のヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１抗体のレベルはＥＬＩＳＡ法によって測定した。ＢＡＬ中のヒト組換えＲ１１０Ｑ　ＩＬ－１３のレベルは、サイトメトリービーズアレイによって測定した。％好中球は、細胞分画測定法によって測定した。生理食塩水対照動物、ヒト組換えＲ１１０Ｑ　ＩＬ－１３のみで処理したマウス、およびヒト組換えＲ１１０Ｑ　ＩＬ－１３とヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１抗体　５００Ｔｇ、１００Ｔｇ、および２０ＴｇまたはＩＶＩＧ　５００μｇで処理したマウスからのデータを含め、％好中球性炎症のレベルとヒト組換えＲ１１０Ｑ　ＩＬ－１３のレベルとの間の関係（図３０Ａ）；およびヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１抗体　５００μｇ、１００μｇ、および２０μｇで処理したマウスからのデータを含むヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１抗体のレベルとＩＬ－６のレベルとの間の関係（図３０Ｂ）を示している。r^2およびｐ値は線形回帰分析によって決定した。

【図３１】図３１ＡおよびＢは、様々なマウスおよびラット組織における［^{125}Ｉ］標識ヒト化１３．２ｖ．２抗ＩＬ－１３抗体および［^{125}Ｉ］標識ヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１抗体の濃度を示す線グラフである。抗ＩＬ－１３抗体のＩＶ投与後、組織試料を１時間後、２４時間後、１６８時間後、および３３６時間後（図３１Ａ）または１時間後、４８時間後、１６８時間後、３３６時間後、および８４０時間後（図３１Ｂ）に採取した。

【図３２】図３２ＡおよびＢは、時間経過における観察および推定ＩＬ－１３および抗ＩＬ－１３抗体の濃度を示す線グラフである。図３２Ａでは、ヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１抗体　１ｍｇ／ｋｇを未処理カニクイザルに投与した。血清中の全ＩＬ－１３およびヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１の濃度を、特定のＥＬＩＳＡ法によって０～４５日の期間にわたって定量した。比較のために、図４０に示すモデルに基づいた推定ＩＬ－１３およびヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１抗体の濃度を示している。図３２Ｂでは、ヒト化１３．２ｖ．２およびヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１抗体を０日目にカニクイザルに投与し、１日目にアスカリス曝露を行った。血清中の全ＩＬ－１３の濃度を、特定のＥＬＩＳＡ法によって１２０日までの期間にわたって定量した。

【図３３】ヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１のＰＫ－ＰＤモデルの模式図である。ＡｂはｈＭＪ２－７ｖ．２－１１である。複合体はｈＭＪ２－７ｖ．２－１１／ＩＬ－１３複合体である。$CL_{d,Ab}$およびCL_{Ab}はそれぞれ、ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１の分布クリアランスおよび血清クリアランスである。$CL_{複合体}$およびCL_{IL-13}はそれぞれ、複合体の血清クリアランスおよびＩＬ－１３の血清クリアランスである。K_{syn}は、０次のＩＬ－１３合成速度定数であり、K_{on}は、２次の結合速度定数であり、K_{off}は、１次の解離速度定数である。ＶおよびＶ$_2$はそれぞれ、血清（中心）コンパートメントのｈＭＪ２－７ｖ．２－１１の分布容積および第２のコンパートメントのｈＭＪ２－７ｖ．２－１１の分布容積である。

【図３４】図３４Ａ～Ｃは、カニクイザルにおける平均ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１および全ＩＬ－１３の濃度－時間プロフィールを示すグラフである。未処理サルにｈＭＪ２－７ｖ．２－１１の１ｍｇ／ｋｇを単回ＩＶ投与または２ｍｇ／ｋｇをＳＣ投与し、アスカリ

ス曝露カニクイザルにｈＭＪ２－７ｖ．２－１１　１０ｍｇ／ｋｇを単回ＩＶ投与した。曝露は、ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１の投与の２４時間後にアスカリス・スウム抗原０．７５μｇで行った。ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１（Ａ、Ｂ）および全ＩＬ－１３（Ｃ）の濃度を、量的ＥＬＩＳＡ法によって決定した。データポイントは、個々の動物の値（Ａ）または平均値（ＢおよびＣ）を示している。平均値については、Ｎ＝３は１ｍｇ／ｋｇ－ＩＶ群、Ｎ＝２は２ｍｇ／ｋｇ－ＳＣ群、およびＮ＝８は１０ｍｇ／ｋｇ－ＩＶ群であり、ＳＣ群のサル＃５は、平均値の計算から除外した。誤差棒は、平均値からの標準偏差を示している。Ｍはサルである。

【図３５】図２５Ａ～Ｄは、図３３に示した統合ＰＫ－ＰＤモデルを用いてｈＭＪ２－７ｖ．２－１１の単回投与をフィットさせた後のｈＭＪ２－７ｖ．２－１１（黒い丸）および全ＩＬ－１３（白い丸）を示す一連の適合度プロット（ｇｏｏｄｎｅｓｓ－ｏｆ－ｆｉｔ　ｐｌｏｔｓ）である。ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１の単回投与後の個々の推定濃度に対する個々の観察濃度（Ａ）に対する個々の観察濃度および個々の推定濃度に対する個々の重み付き残差（Ｂ）を、５匹の未処理カニクイザル（Ｎ＝３、１ｍｇ／ｋｇＩＶおよびＮ＝２、２ｍｇ／ｋｇ　ＳＣ）および８匹のアスカリス曝露カニクイザル（１０ｍｇ／ｋｇ、ＩＶ）に対して示している。ＳＣ群の１匹の動物は、この試験の他の未処理サルに比べると、最終段階でｈＭＪ２－７ｖ．２－１１および全ＩＬ－１３の濃度が急激に低下しているため、これらの分析から除外した。ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１のＩＶ投与後の代表的な個々のフィットを未処理サル（Ｃ）およびアスカリス曝露サル（Ｄ）に対して示し、予測ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１および全ＩＬ－１３の濃度をそれぞれ、実線および点線で示している。

【図３６】図３６ＡおよびＢは、ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１をカニクイザルに単回ＩＶ投与した後の遊離ＩＬ－１３および全ＩＬ－１３の濃度－時間プロフィールのシミュレーションを示すグラフである。未処理サルの場合（図３６Ａ）、試験１では１ｍｇ／ｋｇの投与量とし、アスカリス曝露サルの場合（図３６Ｂ）、試験２では、１０ｍｇ／ｋｇの投与量およびｈＭＪ２－７ｖ．２－１１投与の２４時間後（１日目）のアスカリス曝露とした。遊離ＩＬ－１３を実線で示し、全ＩＬ－１３を点線で示している。

【図３７】図３７ＡおよびＢは、ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１の異なる投与計画をカニクイザルに行った後の遊離ＩＬ－１３濃度－時間プロフィールのシミュレーションを示すグラフである。未処理サル（図３７Ａ）およびアスカリス曝露サル（図３７Ｂ）に対して、ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１　１ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、２０ｍｇ／ｋｇ、または５０ｍｇ／ｋｇ（図示）の単回ＩＶボーラス投与とした。アスカリス曝露は、「気道炎症が起きている」状態を模倣するために投与前（０日目）とした。

【図３８】アスカリス曝露カニクイザルに対する正常カニクイザルにおけるヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１の濃度－時間プロフィールを示すＰＫデータからプロットした線グラフである。

【図３９】アスカリス曝露カニクイザルに対する正常カニクイザルにおけるヒト化１３．２ｖ．２の濃度－時間プロフィールを示すＰＫデータからプロットした線グラフである。

【図４０】カニクイザルにおけるＩＬ－１３および抗ＩＬ－１３抗体素因の化学量論ＰＫ－ＰＤモデルを示す図であり；Ａｂは抗ＩＬ－１３抗体であり；複合体はＡｂとＩＬ－１３の複合体であり；Ｃｏｍｐはコンパートメントであり；$ＣＬｄ_{Ａｂ}$および$ＣＬ_{Ａｂ}$はそれぞれＡｂの分布クリアランスおよび血清クリアランスであり；$ＣＬ_{複合体}$は複合体の血清クリアランスであり；$Ｋ_{ＳＹＮ}$は０次のＩＬ－１３合成速度定数であり；$Ｋ_{ＤＥＧ}$は１次のＩＬ－１３分解定数であり；$Ｋ_{ｏｎ}$は３次の結合速度定数であり；$Ｋ_{ｏｆｆ}$は１次の解離速度定数であり；$Ｖ_{Ａｂ}$および$Ｖ２_{Ａｂ}$はそれぞれ血清および第２のコンパートメントの見かけの分布容積であり；このモデルは、$Ｋ_{ｏｎ}$が３次である仮定に基づいており；抗ＩＬ－１３およびＩｌ－１３は、１：２のモル結合比を有しており；そして$Ｖ_{ａｎｔｉ－ＩＬ－１３}＝Ｖ_{複合体}＝Ｖ_{ＩＬ－１３}＝Ｖ$である。

【図４１】ヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１　１ｍｇ／ｋｇを未処理カニクイザルにＩＶ投与した後の遊離ＩＬ－１３およびヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１結合ＩＬ－１３の予測血

清濃度を示す線グラフである。データは、表８および図３４に示した試験からの濃度－時間プロフィールと図４０に示したモデルを用いて予測したものであり、５０日までの期間にわたって示している。

【図４２】ヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１　１ｍｇ／ｋｇをアスカリス曝露カニクイザルにＩＶ投与した後の遊離ＩＬ－１３およびヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１結合ＩＬ－１３の予測血清濃度を示す線グラフである。データは、表８および図３４に示した試験からの濃度－時間プロフィールと図４０に示したモデルを用いて予測したものであり、１５０日までの期間にわたって示している。

【図４３】ＣＬ、V_{dss}、および$t_{1/2}$の３つのＰＫパラメータに対するヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１のアロメトリースケーリング法を示す一連の線グラフである。実線は、マウス、ラット、およびサルからのデータを用いて線形回帰に基づいてフィットさせた曲線を示している。点線は、９５％信頼区間を示している。

【図４４】抗ＩＬ－１３抗体処理（白い丸）またはプラセボ処理（黒い丸）するヒト患者に対するアレルゲン曝露後の様々な時点（アレルゲン曝露後の時間（ｈ））におけるＦＥＶ１の百分率変化（ＦＥＶ１の％変化）を示す線グラフである。抗ＩＬ－１３抗体またはプラセボの初回投与の２週間前のスクリーニングの日におけるアレルゲン曝露の結果を示している。（ｈ）は時間であり；ＥＡＲは即時型喘息反応であり；ＬＡＲは遅発型喘息反応である。

【図４５】抗ＩＬ－１３抗体処理（白い丸）またはプラセボ処理（黒い丸）ヒト患者に対するアレルゲン曝露後の様々な時点（アレルゲン曝露後の時間（ｈ））におけるＦＥＶ１の百分率変化（ＦＥＶ１の％変化）を示す線グラフである。抗ＩＬ－１３抗体またはプラセボの初回投与後の１４日目のアレルゲン曝露の結果を示している。（ｈ）は時間であり；ＥＡＲは即時型喘息反応であり；ＬＡＲは遅発型喘息反応である。

【図４６】抗ＩＬ－１３抗体処理（白い丸）またはプラセボ処理（黒い丸）ヒト患者に対するアレルゲン曝露後の様々な時点（アレルゲン曝露後の時間（ｈ））におけるＦＥＶ１の百分率変化（ＦＥＶ１の％変化）を示す線グラフである。抗ＩＬ－１３抗体またはプラセボの初回投与後の３５日目のアレルゲン曝露の結果を示している。（ｈ）は時間であり；ＥＡＲは即時型喘息反応であり；ＬＡＲは遅発型喘息反応である。

【図４７】１４日目および３５日目の抗体の血清濃度（ｎｇ／ｍｌ）を示すグラフである。

【図４８】初回抗体（またはプラセボ）投与後の１４日目および３５日目におけるＥＡＲ（即時相）およびＬＡＲ（遅発相）の際の最大減少百分率（最大％減少）および曲線下面積減少百分率（ＡＵＣ％減少）を示す表である。ｐ値（ｐ－ｖａｌ）も示している。

【図４９】投与後の時間経過（日数）におけるヒト患者の１３．２ｖ２抗体の血清濃度（ｎｇ／ｍｌ）を示す線グラフである。細い線は、４ｍｇ／ｋｇの単回漸増投与量で投与した１３．２ｖ２抗体のＰＫプロフィールを示している。太い線は、２ｍｇ／ｋｇの２回の投与として投与した１３．２ｖ２抗体のＰＫプロフィールを示している。２回の投与は、１週間空けて行った。

【図５０】試験Ａおよび試験Ｂの両方からの８１人の患者の各体重に対してｍｇ／ｋｇ投与量によって標準化した個々のＡＵＣを示すグラフである。

【図５１】試験Ａおよび試験Ｂの両方からの８１人の患者の各体重に対して総投与量（体重×ｍｇ／ｋｇ投与量）によって標準化した個々のＡＵＣを示すグラフである。

【図５２】実際の投与量（体重×ｍｇ／ｋｇ投与量）によって標準化した１３．２ｖ．２　ＡＵＣ曝露を示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【００９６】

ＩＬ－１３関連障害または同状態を治療し、かつ／またはその治療をモニターする方法および組成物が開示される。一実施形態において、本出願人らは、ＩＬ－１３アンタゴニスト、例えば、ＩＬ－１３抗体分子の投与により、対象、例えば、ヒト対象におけるアレルゲン誘導性即時型喘息反応および／または同遅発型喘息反応の少なくとも１種の症状が

、非治療の対象と比べて軽減されることを発見した。対象の感作、例えば、アレルゲンへの曝露後数分間以内、および即時型喘息反応時（例えば、感作への曝露後約３時間まで）において、１種または複数種の喘息症状の軽減が検出される。症状の軽減は、遅発型喘息反応時（例えば、感作への曝露後約３～２４時間にわたり）において維持される。他の実施形態では、ＩＬ－１３抗体分子および／または前記抗体分子と関連する治療モダリティーを評価する方法が開示される。評価法は、対象における抗ＩＬ－１３抗体分子の少なくとも１種の薬物動態／薬力学（ＰＫ／ＰＤ）パラメータを検出する工程を含む。こうして、対象におけるＩＬ－１３関連障害または同状態の即時相および／または遅発相と関連する１種または複数種の症状の発現の軽減もしくは阻害、および／または予防もしくは遅延へのＩＬ－１３結合剤または同アンタゴニストの使用が開示される。他の実施形態では、対象におけるＩＬ－１３関連障害または同状態を治療または予防する際にＩＬ－１３結合剤または同アンタゴニストの反応速度および／または有効性を評価する方法もまた開示される。

【００９７】

定義

便宜のため、本明細書ではいくつかの用語を定義する。さらなる定義は、本明細書の全体において見出すことができる。

【００９８】

「ＩＬ－１３」という用語は、当技術分野においてＩＬ－１３として知られるサイトカインのプロセシングされていない全長形態（種の由来に関わりなく、哺乳動物ＩＬ－１３、例えば、ヒトＩＬ－１３および非ヒトＩＬ－１３を含む）のほか、そのプロセシングされた成熟形態、ならびにこのようなサイトカインの任意の断片（少なくとも５アミノ酸による）または変異体を含む。ＩＬ－１３配列内の位置は、プロセシングされていない全長ヒトＩＬ－１３配列に対する番号付けに従い指示することができる。例示的な全長サルＩＬ－１３については配列番号２４を参照し、プロセシングされた成熟サルＩＬ－１３については配列番号１４を参照し、全長ヒトＩＬ－１３については配列番号１７８を参照し、プロセシングされた成熟ヒトＩＬ－１３については配列番号１２４を参照されたい（図１）。例示的な配列は、以下：

ＭＡＬＬＬＴＴＶＩＡＬＴＣＬＧＧＦＡＳＰＧＰＶＰＰＳＴＡＬＲＥＬＩＥＥＬＶＮＩＴＱＮＱＫＡＰＬＣＮＧＳＭＶＷＳＩＮＬＴＡＧＭＹＣＡＡＬＥＳＬＩＮＶＳＧＣＳＡＩＥＫＴＱＲＭＬＳＧＦＣＰＨＫＶＳＡＧＱＦＳＳＬＨＶＲＤＴＫＩＥＶＡＱＦＶＫＤＬＬＬＨＬＫＫＬＦＲＥＧＲＦＮ（配列番号１７８）

の通りに列挙される。

【００９９】

８つのアミノ酸配列により、ヒトＩＬ－１３配列とカニクイザルＩＬ－１３配列との間には約９４％のアミノ酸配列同一性が存在する。これらの違いの１つであるＲ１３０Ｑは、典型的に喘息対象において発現される一般的なヒト遺伝子多型を表す（Ｈｅｉｎｚｍａｎｎら（２０００）、Ｈｕｍａｎ　Ｍｏｌ　Ｇｅｎｅｔ．、第９巻、５４９～５５９頁）。

【０１００】

ＩＬ－１３受容体タンパク質およびその可溶性形態（例えば、ＩＬ－１３Ｒα１およびＩＬ－１３Ｒα２、またはこれらの融合体）の例示的な配列は、Ｄｏｎａｌｄｓｏｎ　ら（１９９８）、Ｊ　Ｉｍｍｕｎｏｌ．、第１６１巻、２３１７～２４頁；Ｕ．Ｓ．６，２１４，５５９；Ｕ．Ｓ．６，２４８，７１４；およびＵ．Ｓ．６，２６８，４８０において説明されている。

【０１０１】

ＩＬ－１３／ＩＬ－１３Ｒポリペプチド「の生物学的活性」という表現は、（１）ＩＬ－１３Ｒポリペプチド（例えば、ヒトＩＬ－１３Ｒポリペプチド）と相互作用する、例えば、これと結合する活性；（２）シグナル伝達分子、例えば、共通γ分子と結合する活性；（３）ｓｔａｔタンパク質、例えば、ＳＴＡＴ６のリン酸化および／または活性化を刺

激する活性；（４）ＣＤ２３発現の誘導；（５）ヒトＢ細胞によるＩｇＥの生成；（６）ｉｎ ｖｉｖｏにおける抗原誘導性好酸球増加症の誘導活性；（７）ｉｎ ｖｉｖｏにおける抗原誘導性気管支収縮の誘導；（８）ｉｎ ｖｉｖｏにおける薬剤誘導性気道過敏性の誘導；（９）ｉｎ ｖｉｖｏにおけるエオトキシンレベルの誘導；および／または（１０）好塩基球によるヒスタミン放出の誘導を含むがこれらに限定されない、対応する成熟ＩＬ－１３ポリペプチドの１種または複数種の生物学的活性を指す。

【０１０２】

「ＩＬ－１３関連障害または同状態」とは、ＩＬ－１３が該障害または状態の病態または症状に寄与する障害または状態である。したがって、ＩＬ－１３結合剤、例えば、１種または複数種のＩＬ－１３関連活性に対するアンタゴニストであるＩＬ－１３結合剤を用いて、該障害を治療または予防することができる。

【０１０３】

本明細書で用いられる「治療有効量」のＩＬ－１３／ＩＬ－１３Ｒアンタゴニストとは、対象、例えば、ヒト患者への単回投与または複数回投与において、障害の１種または複数種の症状の治癒、その重症度の軽減、改善、もしくは予防、またはこのような治療の不在下において予測される生存期間を超えた対象の生存期間の延長で有効な量の作用物質を指す。

【０１０４】

本明細書で用いられる「予防有効量」のＩＬ－１３／ＩＬ－１３Ｒアンタゴニストとは、対象、例えば、ヒト患者への単回投与または複数回投与において、ＩＬ－１３関連障害または同状態、例えば、本明細書で説明される障害または状態の予防、その重症度の軽減、またはその発現もしくは再発の発生の遅延で有効な量のＩＬ－１３／ＩＬ－１３Ｒアンタゴニストを指す。

【０１０５】

本明細書で用いられる「単一治療期間」とは、単回投与または限定された回数の反復投与として投与すると、ＩＬ－１３関連障害または同状態、例えば、本明細書で説明される障害または状態の重症度が軽減されるか、それが改善されるか、それが予防されるか、またはその発現もしくは再発の発生が遅延するＩＬ－１３／ＩＬ－１３Ｒアンタゴニストの投与量および／または投与回数を指す。実施形態において、投与回数は、単一治療期間において２回または３回以下に限定される、例えば、反復投与は初回投与から１週間以内に投与される。

【０１０６】

「単離された」という用語は、その天然の環境から実質的に遊離している分子を指す。例えば、単離されたタンパク質は、それが由来する細胞内物質または細胞もしくは組織による供給源に由来する他のタンパク質を実質的に含まない。該用語は、単離されたタンパク質が治療用組成物として投与されるのに十分に純粋であるか、または少なくとも７０％～８０％（ｗ／ｗ）純粋であり、より好ましくは、少なくとも８０％～９０％（ｗ／ｗ）純粋であり、さらにより好ましくは９０～９５％純粋であり、最も好ましくは、少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％（ｗ／ｗ）純粋である。「分離された」化合物とは、そこから化合物が得られる試料の少なくとも１種の成分の少なくとも９０％が除去されている化合物を指す。本明細書で説明される任意の化合物は、単離または分離された化合物として提供することができる。

【０１０７】

本明細書で用いられる「低度に厳密な、中程度に厳密な、高度に厳密な、または極めて高度に厳密な条件下でハイブリダイズする」という用語により、ハイブリダイゼーションおよび洗浄の条件が説明される。ハイブリダイゼーション反応を実施するためのガイダンスは、「Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ」、ニューヨーク、Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ社（１９８９）、６．３．１～６．３．６節において見出すことができる。この参考文献中では水性および非水性の方法が説明されるが、いずれを用いることもできる。本明細書で参照される具体的なハイ

ブリダイゼーション条件は以下の通り：１）約４５℃で６倍濃度の塩化ナトリウム／クエン酸ナトリウム（ＳＳＣ）中の後、少なくとも５０℃で０．２倍濃度のＳＳＣ、０．１％のＳＤＳ中における２回の洗浄による低度に厳密なハイブリダイゼーション条件（低度に厳密な条件の場合、洗浄温度は５５℃まで上昇させることができる）；２）約４５℃で６倍濃度のＳＳＣ中の後、６０℃で０．２倍濃度のＳＳＣ、０．１％のＳＤＳ中における１回または複数回の洗浄による中程度に厳密なハイブリダイゼーション条件；３）約４５℃で６倍濃度のＳＳＣ中の後、６５℃で０．２倍濃度のＳＳＣ、０．１％のＳＤＳ中における１回または複数回の洗浄による高度に厳密なハイブリダイゼーション条件；および、４）極めて高度に厳密なハイブリダイゼーション条件は、６５℃で０．５Ｍのリン酸ナトリウム、７％のＳＤＳの後、６５℃で０．２倍濃度のＳＳＣ、１％のＳＤＳ中における１回または複数回の洗浄である。極めて高度に厳密な条件である（４）が好ましい条件であり、別段に指定されない限り用いられる条件である。

【０１０８】

本発明の方法および組成物は、指定された配列、またはこれに実質的に同一であるかもしくは類似の配列、例えば、指定された配列に少なくとも８５％、９０％、９５％以上同一の配列を有するポリペプチドおよび核酸を包含する。アミノ酸配列の文脈における「実質的に同一の」という用語は、本明細書において、第１のアミノ酸配列と第２のアミノ酸配列とが共通の構造ドメインおよび／または共通の機能活性を有しうるように、ｉ）第２のアミノ酸配列中において整列されたアミノ酸残基と同一であるか、またはｉｉ）同残基の保存的置換である、十分な数のまたは最小限の数のアミノ酸残基を含有する第１のアミノ酸を指す。例えば、指定された配列に対して少なくとも約８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の同一性を有する共通の構造ドメインを含有するアミノ酸配列を、実質的に同一のアミノ酸配列と称する。

【０１０９】

ヌクレオチド配列の文脈における「実質的に同一の」という用語は、本明細書において、第１のヌクレオチド配列と第２のヌクレオチド配列とが共通の機能活性を有するポリペプチドをコードするか、または共通のポリペプチド構造ドメインもしくは共通のポリペプチド機能活性をコードしうるように、第２の核酸配列中において整列されたヌクレオチドと同一である、十分な数のまたは最小限の数のヌクレオチドを含有する第１の核酸配列を指す。例えば、指定された配列に対して少なくとも約８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の同一性を有するヌクレオチド配列を、実質的に同一のヌクレオチド配列と称する。

【０１１０】

「機能的変異体」という用語は、天然に存在する配列に対して実質的に同一のアミノ酸配列を有するか、または実質的に同一のヌクレオチド配列によりコードされ、天然に存在する配列による１種または複数種の活性を有することのできるポリペプチドを指す。

【０１１１】

配列間の相同性または配列同一性（本明細書において、該用語は互換的に用いられる）の計算は、以下の通りに行う。

【０１１２】

２つのアミノ酸配列または２つの核酸配列の同一性百分率を決定するには、最適比較を目的として配列を整列する（例えば、比較を目的として、第１および第２のアミノ酸配列または同核酸配列の一方または両方にギャップを導入して最適アラインメントを行い、非相同配列を無視する）。好ましい実施形態において、比較を目的として整列される基準配列の長さは、基準配列の長さの少なくとも３０％、好ましくは、少なくとも４０％、より好ましくは少なくとも５０％、６０％、およびさらにより好ましくは、少なくとも７０％、８０％、９０％、１００％である。次いで、対応するアミノ酸位置またはヌクレオチド位置におけるアミノ酸残基またはヌクレオチドを比較する。第１の配列における位置が、第２の配列における対応する位置と同じアミノ酸残基またはヌクレオチドにより占有され

る場合、その分子は、その位置において同一である（本明細書で用いられるアミノ酸または核酸の「同一性」は、アミノ酸または核酸の「相同性」に相当する）。

【０１１３】

２つの配列間の同一性百分率は、配列により共有されている同一位置数の関数であり、２つの配列の最適アラインメントのために導入することが必要であるギャップ数および各ギャップ長を考慮に入れる。

【０１１４】

２つの配列間における配列の比較および同一性百分率の決定は、数学的なアルゴリズムを用いて達成することができる。好ましい実施形態において、２つのアミノ酸配列間における同一性百分率は、Ｂｌｏｓｓｕｍ　６２行列またはＰＡＭ２５０行列と、１６、１４、１２、１０、８、６、または４のギャップの重みおよび１、２、３、４、５、または６の長さの重みとを用いるＧＣＧソフトウェアパッケージ（ｈｔｔｐ：／／ｗｗｗ．ｇｃｇ．ｃｏｍで入手可能）中のＧＡＰプログラム内に組み込まれている、ＮｅｅｄｌｅｍａｎおよびＷｕｎｓｃｈ（（１９７０）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．、第４８巻、４４４～４５３頁）によるアルゴリズムを用いて決定される。さらに別の好ましい実施形態において、２つのヌクレオチド配列間における同一性百分率は、ＮＷＳｇａｐｄｎａ．ＣＭＰ行列と、４０、５０、６０、７０、または８０のギャップの重みおよび１、２、３、４、５、または６の長さの重みとを用いるＧＣＧソフトウェアパッケージ（ｈｔｔｐ：／／ｗｗｗ．ｇｃｇ．ｃｏｍで入手可能）中のＧＡＰプログラムを用いて決定される。特に好ましいパラメータセット（および別段に指定しない限り用いられるものとするパラメータセット）は、ギャップペナルティー１２、ギャップ伸長ペナルティー４、および断片ギャップペナルティー５によるＢｌｏｓｓｕｍ　６２スコア化行列である。

【０１１５】

２つのアミノ酸配列または２つのヌクレオチド配列間における同一性百分率は、ＰＡＭ１２０重み残基表、ギャップ長ペナルティー１２、およびギャップペナルティー４を用いるＡＬＩＧＮプログラム（ｖｅｒｓｉｏｎ　２．０）内に組み込まれている、Ｅ．ＭｅｙｅｒｓおよびＷ．Ｍｉｌｌｅｒ（（１９８９）、ＣＡＢＩＯＳ、第４巻、１１～１７頁）によるアルゴリズムを用いて決定することができる。

【０１１６】

本明細書で説明される核酸配列およびタンパク質配列を「クエリー配列」として用いて、公開データベースに対する検索を行い、例えば、他のファミリーメンバーまたは関連配列を同定することができる。このような検索は、Ａｌｔｓｃｈｕｌら（１９９０）、Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．、第２１５巻、４０３～１０頁によるＮＢＬＡＳＴプログラムおよびＸＢＬＡＳＴプログラム（ｖｅｒｓｉｏｎ　２．０）を用いて実行することができる。ＮＢＬＡＳＴプログラム、スコア＝１００、ワード長＝１２によりＢＬＡＳＴヌクレオチド検索を実行すると、本発明の核酸分子と相同のヌクレオチド配列を得ることができる。ＸＢＬＡＳＴプログラム、スコア＝５０、ワード長＝３によりＢＬＡＳＴタンパク質検索を実行すると、本発明のタンパク質分子と相同のアミノ酸配列を得ることができる。比較を目的としてギャップを含むアラインメントを得るためには、Ａｌｔｓｃｈｕｌら（１９９７）、Ｎｕｃｌｅｉｃ　Ａｃｉｄｓ　Ｒｅｓ．、第２５巻、３３８９～３４０２頁で説明される通りにＧａｐｐｅｄ　ＢＬＡＳＴプログラムを用いることができる。ＢＬＡＳＴプログラムおよびＧａｐｐｅｄ　ＢＬＡＳＴプログラムを用いる場合、各プログラム（例えば、ＸＢＬＡＳＴプログラムおよびＮＢＬＡＳＴプログラム）のデフォルトのパラメータを用いることができる。ｈｔｔｐ：／／ｗｗｗ．ｎｃｂｉ．ｎｌｍ．ｎｉｈ．ｇｏｖを参照されたい。

【０１１７】

「即時型喘息反応」または「ＥＡＲ」という用語は、対象のアレルゲンへの曝露後における初期の反応を指す。例えば、アレルゲンへの曝露後最初の３時間（例えば、約２．５、約２．７５、約２．９、約３、約３．２５、約３．５時間）において生じる反応は、ＥＡＲであると考えられる。例えば、最大限の気道収縮は、曝露後１５～３０分間以内に生

じうる。ＥＡＲ時に生じる事象は、例えば、気管支収縮および／もしくは気道浮腫、ならびに／またはロイコトリエンレベルおよび／もしくはヒスタミンレベルの上昇（例えば、アレルゲンへの曝露前の対象におけるロイコトリエンレベルおよび／またはヒスタミンレベルと比べた上昇）をもたらす、気道マスト細胞からのロイコトリエン（例えば、ＬＴＡ$_4$、ＬＴＢ$_4$、ＬＴＣ$_4$、ＬＴＤ$_4$、ＬＴＥ$_4$、および／またはＬＴＦ$_4$）および／またはヒスタミンなどのメディエーターの放出を含みうる。ＥＡＲの治療は、抗ＩＬ－１３抗体（例えば、本明細書で説明される抗体）、抗ヒスタミン剤（例えば、ロラチジン（例えば、ＣＬＡＲＩＴＩＮ（登録商標））、セチリジン（例えば、ＺＹＲＴＥＣ（登録商標））、ジフェンヒドラミン）、抗ロイコトリエン剤（例えば、ザフィルルカスト、モンテルカスト（例えば、ＳＩＮＧＵＬＡＩＲ（登録商標））、ＩＬ－４変異体（例えば、ピントラキンラ）、または２種類以上のこれら作用物質の組合せの投与を含む。

【０１１８】

「遅発型喘息反応」または「ＬＡＲ」という用語は、対象のアレルゲンへの曝露後でＥＡＲ後に生じる時点の反応か、または対象のアレルゲンへの曝露後約３時間において始まる反応を指す。さらなる例として述べると、ＬＡＲは、約３～５時間後に始まり、約６～１２時間後に最大となり、最長約２４時間にわたり遷延しうる。ＥＡＲと対照的に、ＬＡＲは、炎症細胞および／または粘液の増加に関与する。例えば、ＬＡＲは、気道反応性の上昇、ならびに／または、例えば、気道粘膜および／もしくは気管支粘膜におけるリンパ球、好酸球、およびマクロファージなどの炎症細胞の流入および活性化（例えば、アレルゲンへの曝露前の対象の気道粘膜および／または気管支粘膜におけるリンパ球、好酸球、およびマクロファージなどの炎症細胞レベルと比べた上昇）と関連しうる。ＬＡＲの治療は、抗ＩＬ－１３抗体（例えば、本明細書で説明される抗体）、ステロイド剤（例えば、吸入用ステロイド剤）、ベータアゴニスト（例えば、アルブテロール（例えば、ＶＥＮＴＯＬＩＮ（登録商標）；ＰＲＯＶＥＮＴＩＬ（登録商標）、ＳＡＬＢＵＴＡＭＯＬ（登録商標））、メタプロテロノール（例えば、ＡＬＵＰＥＮＴ（登録商標）、ＭＥＴＡＰＲＥＬ（登録商標））、テルブタリン（例えば、ＢＲＥＴＨＩＮＥ（登録商標）、ＢＲＩＣＡＮＹＬ（登録商標）、またはＢＲＥＴＨＡＩＲＥ（登録商標））、または２種類以上のこれら作用物質の組合せの投与を含む。

【０１１９】

治療剤（例えば、抗ＩＬ－１３抗体）の「固定」用量とは、対象の体重または体表面積を考慮せずに対象に投与される用量を指す。一定用量はｍｇ／ｋｇ用量としては与えられず、治療剤の絶対量として与えられる。

【０１２０】

抗体分子

ＩＬ－１３アンタゴニストおよび／または同結合剤は、抗体分子を含む。本明細書で用いられる「抗体分子」という用語は、少なくとも１つの免疫グロブリン可変ドメイン配列を含むタンパク質を指す。抗体分子という用語は、例えば、全長抗体、成熟抗体、および抗体の抗原結合断片を含む。例えば、抗体分子は、重（Ｈ）鎖可変ドメイン配列（本明細書ではＶＨと略記する）と軽（Ｌ）鎖可変ドメイン配列（本明細書ではＶＬと略記する）とを含みうる。別の例において、抗体分子は、１つもしくは２つの重（Ｈ）鎖可変ドメイン配列、および／または２つの軽（Ｌ）鎖可変ドメイン配列の１つを含みうる。抗原結合断片の例は、（ｉ）ＶＬドメイン、ＶＨドメイン、ＣＬドメイン、およびＣＨ１ドメインからなる１価の断片であるＦａｂ断片；（ｉｉ）ヒンジ領域においてジスルフィド架橋により連結される２つのＦａｂ断片を含む２価の断片である（Ｆａｂ）’２断片；（ｉｉｉ）ＶＨドメインおよびＣＨ１からなるＦｄ断片；（ｉｖ）抗体の１本のアームのＶＬドメインおよびＶＨドメインからなるＦｖ断片；（ｖ）ＶＨドメインまたはＶＨＨドメイン；（ｖｉ）ＶＨドメインからなるｄＡｂ断片；（ｖｉｉ）ラクダ科動物の可変ドメインまたはラクダ化された可変ドメイン；ならびに（ｖｉｉｉ）単鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ）を含む。

【０１２１】

ＶＨ領域およびＶＬ領域は、「フレームワーク領域」（ＦＲ）と称するより保存的な領

域が散在する、「相補性決定領域」（ＣＤＲ）と称する超可変性領域にさらに細分化することができる。フレームワーク領域およびＣＤＲの範囲は、多数の方法（例えば、Ｋａｂａｔ，Ｅ．Ａ．ら（１９９１）、「Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ」、第５版、米国保健福祉省、ＮＩＨ公刊物第９１－３２４２号；Ｃｈｏｔｈｉａ，Ｃ．ら（１９８７）、Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．、第１９６巻、９０１～９１７頁；およびＯｘｆｏｒｄ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ社製のＡｂＭ抗体モデリングソフトウェアにより用いられるＡｂＭ定義を参照されたい）により正確に定義されている。全般的には、例えば、「Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｓｅｑｕｅｎｃｅ ａｎｄ Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ Ａｎａｌｙｓｉｓ ｏｆ Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｖａｒｉａｂｌｅ Ｄｏｍａｉｎｓ」、「Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ Ｌａｂ Ｍａｎｕａｌ」（Ｄｕｅｂｅｌ，Ｓ．およびＫｏｎｔｅｒｍａｎｎ，Ｒ．編、ハイデルベルク、Ｓｐｒｉｎｇｅｒ－Ｖｅｒｌａｇ社）を参照されたい。全般に、具体的に示さない限り、以下の定義：重鎖可変ドメインＣＤＲ１に対するＡｂＭ定義、および他のＣＤＲに対するカバト定義を用いる。加えて、カバトまたはＡｂＭによるＣＤＲに関して説明される本発明の実施形態はまた、コチア超可変ループを用いて実装形態することもできる。各ＶＨおよびＶＬは、以下の順序：ＦＲ１、ＣＤＲ１、ＦＲ２、ＣＤＲ２、ＦＲ３、ＣＤＲ３、ＦＲ４でアミノ末端からカルボキシ末端へと配置された３つずつのＣＤＲおよび４つずつのＦＲを含む。

【０１２２】

本明細書で用いられる「免疫グロブリン可変ドメイン配列」とは、免疫グロブリン可変ドメインの構造を形成しうるアミノ酸配列を指す。例えば、該配列は、自然発生による可変ドメインアミノ酸配列の全部または一部を含みうる。例えば、該配列は、１つ、２つ以上のＮ末端アミノ酸またはＣ末端アミノ酸を含むことも含まないこともあり、タンパク質構造の形成と適合的な他の変更を含むこともある。

【０１２３】

「抗原結合部位」という用語は、ＩＬ－１３、例えば、哺乳動物のＩＬ－１３、例えば、ヒトＩＬ－１３もしくは非ヒト霊長類ＩＬ－１３、またはそのエピトープに結合するインターフェースを形成する決定基を含むＩＬ－１３結合剤の一部を指す。タンパク質（またはタンパク質模倣体）の場合、抗原結合部位は、ＩＬ－１３に結合するインターフェースを形成する１つまたは複数のループ（少なくとも４つのアミノ酸またはアミノ酸模倣体による）を典型的に含む。典型的に、抗体分子の抗原結合部位は、少なくとも１つもしくは２つのＣＤＲ、またはより典型的に、少なくとも３つ、４つ、５つ、もしくは６つのＣＤＲを含む。

【０１２４】

「エピトープ」とは、結合剤、例えば、抗体分子により結合される標的化合物上における部位を指す。エピトープは、線状エピトープもしくは立体エピトープ、またはこれらの組合せでありうる。標的化合物が、例えば、タンパク質である場合、エピトープは、結合剤により結合されるアミノ酸を指すことがある。重複するエピトープは、少なくとも１つの共通のアミノ酸残基を含む。

【０１２５】

本明細書で用いられる「モノクローナル抗体」または「モノクローナル抗体組成物」という用語は、単一の分子組成による抗体分子調製物を指す。モノクローナル抗体組成物は、単一の結合特異性および特定のエピトープに対する親和性を示す。モノクローナル抗体は、ハイブリドーマ法によって作製することもでき、ハイブリドーマ法を用いない方法（例えば、組み換え法）によって作製することもできる。

【０１２６】

「有効な形でのヒト」タンパク質とは、中和抗体反応、例えば、ヒト抗マウス抗体（ＨＡＭＡ）反応を引き起こさないタンパク質である。ＨＡＭＡは、例えば、慢性または再発性の疾患状態の治療において、例えば、抗体分子を反復投与する場合、多くの状況において問題となりうる。ＨＡＭＡ反応は、血清からの抗体クリアランスの上昇（例えば、Ｓａ

ｌｅｈら、Ｃａｎｃｅｒ Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒ．、第３２巻、１８０～１９０頁（１９９０）を参照されたい）によって、また、潜在的なアレルギー反応（例えば、ＬｏＢｕｇｌｉｏら、Ｈｙｂｒｉｄｏｍａ、第５巻、５１１７～５１２３ 頁（１９８６）を参照されたい）によっても、抗体の反復投与を潜在的に無効としうる。抗体分子を得るための多数の方法を使用できる。

【０１２７】

抗体分子を作製する１つの例示的な方法は、タンパク質発現ライブラリー、例えば、ファージディスプレイライブラリーまたはリボソームディスプレイライブラリーをスクリーニングする工程を含む。ファージディスプレイ法は、例えば、Ｌａｄｎｅｒら、米国特許第５，２２３，４０９号；Ｓｍｉｔｈ（１９８５）、Ｓｃｉｅｎｃｅ、第２２８巻、１３１５～１３１７頁；ＷＯ９２／１８６１９；ＷＯ９１／１７２７１；ＷＯ９２／２０７９１；ＷＯ９２／１５６７９；ＷＯ９３／０１２８８；ＷＯ９２／０１０４７；ＷＯ９２／０９６９０；およびＷＯ９０／０２８０９において説明されている。ディスプレイライブラリー法の使用に加え、他の方法も用いて抗ＩＬ－１３抗体を得ることができる。例えば、ＩＬ－１３タンパク質またはそのペプチドを、非ヒト動物、例えば、げっ歯類、例えば、マウス、ハムスター、またはラットにおける抗原として用いることができる。

【０１２８】

一実施形態において、非ヒト動物は、ヒト免疫グロブリン遺伝子の少なくとも一部を含む。例えば、ヒトＩｇ遺伝子座の大型断片によりマウス株を遺伝子操作して、マウス抗体生成を欠損させることができる。ハイブリドーマ法を用いると、所望の特異性を有する遺伝子に由来する抗原特異的なモノクローナル抗体を作製および選択することができる。例えば、ＸＥＮＯＭＯＵＳＥ（商標）、Ｇｒｅｅｎら（１９９４）、Ｎａｔｕｒｅ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ、第７巻、１３～２１頁、ＵＳ２００３－００７０１８５、１９９６年１０月３１日に公表されたＷＯ９６／３４０９６、および１９９６年４月２９日に出願されたＰＣＴ出願第ＰＣＴ／ＵＳ９６／０５９２８号を参照されたい。

【０１２９】

別の実施形態では、モノクローナル抗体を非ヒト動物から得、次いで、改変する、例えば、ヒト化または脱免疫化する。Ｗｉｎｔｅｒは、本明細書で説明されるヒト化抗体を調製するのに用いうる例示的なＣＤＲ移植法について説明している（米国特許第５，２２５，５３９号）。特定のヒト抗体のすべてのＣＤＲを非ヒトＣＤＲの少なくとも一部により置換することもでき、一部の該ＣＤＲのみを非ヒトＣＤＲにより置換することもできる。所定の抗原に対するヒト化抗体の結合に必要な数のＣＤＲを置換することだけが必要である。

【０１３０】

ヒト化抗体は、抗原結合に直接には関与しないＦｖ可変ドメイン配列を、ヒトＦｖ可変ドメインに由来する同等な配列により置換することにより作製することができる。ヒト化抗体分子を作製する例示的な方法は、Ｍｏｒｒｉｓｏｎ（１９８５）、Ｓｃｉｅｎｃｅ、第２２９巻、１２０２～１２０７頁；Ｏｉら（１９８６）、ＢｉｏＴｅｃｈｎｉｑｕｅｓ、第４巻、２１４頁；ならびにＵＳ５，５８５，０８９；ＵＳ５，６９３，７６１；ＵＳ５，６９３，７６２；ＵＳ５，８５９，２０５；およびＵＳ６，４０７，２１３により提供されている。これらの方法は、少なくとも１つの重鎖または軽鎖に由来する免疫グロブリンＦｖ可変ドメインの全部または一部をコードする核酸配列を単離する工程、操作する工程、および発現させる工程を含む。このような核酸は、上記で説明される所定の標的に対する抗体を生成するハイブリドーマからのほか、他の供給源からも得ることができる。次いで、ヒト化抗体分子をコードする組み換えＤＮＡを適切な発現ベクター内にクローンすることができる。

【０１３１】

抗体分子はまた、ヒトＴ細胞エピトープの特異的な欠失またはＷＯ９８／５２９７６およびＷＯ００／３４３１７で開示される方法による「脱免疫化法」によっても改変することができる。略述すると、抗体の重鎖可変ドメインおよび軽鎖可変ドメインは、ＭＨＣク

ラスＩＩ分子に結合するペプチドについて解析することができ、これらのペプチドは、潜在的なＴ細胞エピトープ（ＷＯ９８／５２９７６およびＷＯ００／３４３１７で定義される）を表す。潜在的なＴ細胞エピトープの検出には、「ペプチドスレッディング法」と称するコンピュータモデルによる手法を適用することができ、加えて、ＷＯ９８／５２９７６およびＷＯ００／３４３１７で説明される通り、$Ｖ_{Ｈ}$配列および$Ｖ_{Ｌ}$配列中に存在するモチーフについて、ヒトＭＨＣクラスＩＩ結合ペプチドのデータベースを検索することもできる。これらのモチーフはＭＨＣクラスＩＩ　ＤＲ分子の１８種類の主要なアロタイプのいずれかに結合し、したがって潜在的なＴ細胞エピトープを構成する。検出された潜在的なＴ細胞エピトープは、可変ドメイン内の少数のアミノ酸残基を置換することにより、または好ましくは、単一のアミノ酸置換により除去することができる。典型的に、保存的置換を実施することができる。ヒト生殖細胞系列の抗体配列における位置に共通のアミノ酸を用いうることが多いが、必ずしもそうではない。

【０１３２】

ヒト生殖細胞系列配列は、例えば、Ｔｏｍｌｉｎｓｏｎら（１９９２）、Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．、第２２７巻、７７６～７９８頁；Ｃｏｏｋ，Ｇ．Ｐ．ら（１９９５）、Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｔｏｄａｙ、第１６巻、第５号、２３７～２４２頁；Ｃｈｏｔｈｉａ，Ｄ．ら（１９９２）、Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．、第２２７巻、７９９～８１７頁；およびＴｏｍｌｉｎｓｏｎら（１９９５）、ＥＭＢＯ　Ｊ．、第１４巻、４６２８～４６３８頁で開示されている。Ｖ　ｂａｓｅ便覧により、ヒト免疫グロブリン可変領域配列の総合的な便覧（英国、ケンブリッジ、Ｔｏｍｌｉｎｓｏｎ，Ｉ．Ａ．ら、ＭＲＣタンパク質工学センターにより集成された）が提供されている。これらの配列は、例えば、フレームワーク領域およびＣＤＲのヒト配列供給源として用いることができる。ＵＳ６，３００，０６４で説明される通り、コンセンサスヒトフレームワーク領域もまた用いることができる。

【０１３３】

加えて、標準的な組み換えＤＮＡ法を用いて、キメラ抗体分子、ヒト化抗体分子、および単鎖抗体分子（例えば、ヒト部分および非ヒト部分を共に含むタンパク質）を作製することもできる。例えば、ヒト重鎖遺伝子および同軽鎖遺伝子を発現するが、内因性のマウス免疫グロブリン重鎖遺伝子および同軽鎖遺伝子は発現することができないトランスジェニックマウスを用いても、ヒト化抗体を作製することができる。

【０１３４】

加えて、本明細書で説明される抗体分子はまた、ＩＬ－１３に結合し、ＩＬ－１３シグナル伝達の機能的複合体の形成に干渉し、重鎖定常領域内に変異を有する抗体分子も含む。該定常領域内の一部の断片を変異させ不活性化させることが望ましい場合もある。例えば、重鎖定常領域内の変異を作製して、Ｆｃ受容体（ＦｃＲ）および／または補体への結合が低下した抗体を作製することができ、このような変異は、当技術分野でよく知られている。重鎖定常領域のアミノ酸配列に対するこのような変異の例は、配列番号１２８で提示されている。ＣＬサブユニットおよびＣＨサブユニット（例えば、ＣＨ１）の特定の活性断片は、互いに共有結合する。さらなる態様では、ＩＬ－１３シグナル伝達の機能的複合体の形成に関与するＩＬ－１３表面に特異的な抗原結合部位を得る方法が提供される。

【０１３５】

例示的な抗体分子は、配列番号３０～４６で示されるＶＬ鎖の配列、および／または配列番号５０～１１５で示されるＶＨ鎖の配列を含みうるだけでなく、ＩＬ－１３結合能を保持するこれらの配列の変異体もまた含みうる。このような変異体は、当技術分野でよく知られる技法を用いて提供される配列から誘導されうる。アミノ酸の置換、欠失、または付加は、ＦＲまたはＣＤＲにおいて作製することができる。フレームワーク領域における変化が、通常、安定性を改善し、抗体分子の免疫原性を低下させることを目的とするのに対し、ＣＤＲにおける変化は、通常、抗体分子のその標的への親和性を上昇させることを目的とする。このような親和性を上昇させる変化は、典型的には、ＣＤＲ領域を変化させ、抗体分子を調べることにより経験的に決定される。このような変化は、「Ａｎｔｉｂｏｄｙ　Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ」、第２版（１９９５）、Ｂｏｒｒｅｂａｅｃｋ編、Ｏｘ

ｆｏｒｄ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｐｒｅｓｓ社で説明される方法に従ってなすことができる。

【０１３６】

本明細書で説明される重鎖可変ドメイン配列の変異体である重鎖可変ドメイン配列を得る例示的な方法は、本明細書で説明される重鎖可変ドメイン内の１つまたは複数のアミノ酸を付加する工程、欠失させる工程、置換する工程、または挿入する工程、所望の場合、重鎖可変ドメイン配列を１つまたは複数の軽鎖可変ドメイン配列と組み合わせる工程と、ＩＬ－１３に特異的に結合する改変重鎖可変ドメイン配列を含むタンパク質を調べ、（好ましくは）このような抗原結合ドメインが１種または複数種のＩＬ－１３関連活性を調節する能力を調べる工程とを含む。

【０１３７】

抗体分子の変異体は、１つまたは複数の変異ＣＤＲを有するライブラリーを作製し、該ライブラリーをスクリーニングして、例えば、親和性の改善を伴いＩＬ－１３に結合するメンバーを見出すことにより調製することができる。例えば、Ｍａｒｋｓら（Ｂｉｏ／Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ（１９９２）、第１０巻、７７９～８３頁）では、可変ドメイン領域の５’端に方向づけられるかまたはこれに隣接するコンセンサスプライマーを、ヒトＶＨ遺伝子の第３のフレームワーク領域に対するコンセンサス領域と共に用いてＣＤＲ３を欠くＶＨ可変ドメインのレパートリーを提供する、抗体可変ドメインレパートリー作製法が説明されている。該レパートリーは、特定の抗体のＣＤＲ３と組み合わせることができる。さらに、ＣＤＲ３に由来する配列を、ＣＤＲ３を欠くＶＨドメインまたはＶＬドメインのレパートリーとシャッフルし、シャッフルされた完全なＶＨドメインまたはＶＬドメインを同種ＶＬドメインまたは同種ＶＨドメインと組み合わせて、特異的な抗原結合断片を提供することもできる。次いで、該レパートリーをＷＯ９２／０１０４７によるファージディスプレイシステムなどの適切な宿主システム内においてディスプレイすることで、適切な抗原結合断片を選択することができる。類似のシャッフリング法または組合せ法は、Ｓｔｅｍｍｅｒ（Ｎａｔｕｒｅ（１９９４）、第３７０巻、３８９～９１頁）によってもまた開示されている。さらなる代替法は、１つまたは複数の選択されたＶＨ遺伝子および／またはＶＬ遺伝子の無作為的な突然変異誘発を用いてＶＨ領域またはＶＬ領域を変化させ、可変ドメイン全体の中に変異をもたらす方法である。例えば、Ｇｒａｍら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ（１９９２）、第８９巻、３５７６～８０頁を参照されたい。

【０１３８】

用いうる別の方法は、ＶＨ遺伝子またはＶＬ遺伝子のＣＤＲ領域に突然変異誘発を方向づける方法である。このような技法は、例えば、Ｂａｒｂａｓら（Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ（１９９４）、第９１巻、３８０９～１３頁）およびＳｃｈｉｅｒら（Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．（１９９６）、第２６３巻、５５１～６７頁）により開示されている。同様に、１つもしくは複数、または３つすべてのＣＤＲをＶＨドメインまたはＶＬドメインのレパートリー内またはさらに他の一部の足場（フィブロネクチンドメインなど）内に移植することもできる。結果として得られるタンパク質を、ＩＬ－１３への結合能について評価する。

【０１３９】

一実施形態では、標的に結合する結合剤を、例えば、突然変異誘発により改変して、改変結合剤のプールを提供する。次いで、改変結合剤を評価して、機能的特性（例えば、結合の改善、安定性の改善、ｉｎ ｖｉｖｏにおける安定性の延長）の変化を有する１種または複数種の変化した結合剤を同定する。一実装形態では、ディスプレイライブラリー法を用いて、改変結合剤のプールを選択またはスクリーニングする。次いで、例えば、より高度に厳密な条件またはより競合的な結合条件および洗浄条件を用いることにより、より高度の親和性を有する結合剤を第２のライブラリーから同定する。他のスクリーニング法もまた用いることができる。

【０１４０】

一部の実施形態では、結合インターフェースに存在することが知られるかまたはその可能性が高い領域を、突然変異誘発の標的とする。例えば、同定される結合剤が抗体分子である場合、本明細書で説明される重鎖または軽鎖のＣＤＲ領域に突然変異誘発を方向づけることができる。さらに、ＣＤＲに近接するかまたは隣接するフレームワーク領域、例えば、特にＣＤＲジャンクションから１０、５、または３アミノ酸以内のフレームワーク領域に方向づけることができる。抗体の場合、１つまたは複数のＣＤＲに突然変異誘発を限定し、例えば、段階的な改善を実施することもできる。

【０１４１】

一実施形態では、突然変異誘発を用いて、抗体を１つまたは複数の生殖細胞系列配列に対してより類似させる。生殖細胞系列を用いる１つの例示的な方法は、単離された抗体の配列に類似する（例えば、特定のデータベース中で最も類似する）１つまたは複数の生殖細胞系列配列を同定する工程を含む。次いで、単離された抗体において、付加的に、組合せにより、またはその両方により変異（アミノ酸レベルでの）を作製することができる。例えば、一部またはすべての可能な生殖細胞系列変異をコードする配列を含む核酸ライブラリーを作製する。次いで、変異抗体を評価し、例えば、単離抗体と比べて１つまたは複数のさらなる生殖細胞系列残基を有し、依然として有用である（例えば、機能活性を有する）抗体を同定する。一実施形態では、可能な限り多くの生殖細胞系列残基を単離抗体内に導入する。

【０１４２】

一実施形態では、突然変異誘発を用いて、ＣＤＲ領域内に１つまたは複数の生殖細胞系列残基を置換または挿入する。例えば、生殖細胞系列のＣＤＲ残基は、改変される可変ドメインに類似する（例えば、最も類似する）生殖細胞系列配列に由来しうる。突然変異誘発後、抗体の活性（例えば、結合活性または他の機能活性）を評価して、生殖細胞系列残基または複数の同残基が忍容されているかどうかを判定することができる。フレームワーク領域において同様の突然変異誘発を実施することができる。

【０１４３】

生殖細胞系列配列を選択する工程は、様々な形で実施することができる。例えば、生殖細胞系列配列が、選択性または類似性についての所定の基準、例えば、少なくとも特定の同一性百分率、例えば、少なくとも７５、８０、８５、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、または９９．５％の同一性を満たす場合は、同配列を選択することができる。選択は、少なくとも２つ、３つ、５つ、または１０の生殖細胞系列配列を用いて実施することができる。ＣＤＲ１およびＣＤＲ２の場合、類似する生殖細胞系列配列を同定する工程は、１つのこのような配列を選択する工程を含みうる。ＣＤＲ３の場合、類似する生殖細胞系列配列を同定する工程は、１つのこのような配列を選択する工程を含みうるが、アミノ末端部分とカルボキシ末端部分とに個別に寄与する２つの生殖細胞系列配列を用いる工程を含んでもよい。他の実装形態では、１つまたは２つを超える生殖細胞系列配列を用いて、例えば、コンセンサス配列を形成する。

【０１４４】

他の実施形態では、抗体を改変して、グリコシル化パターンを変化させる（すなわち、もとのグリコシル化パターンまたは天然のグリコシル化パターンから変化させる）ことができる。この文脈で用いられる「変化」とは、１つまたは複数の炭水化物部分が欠失されること、および／または１つまたは複数のグリコシル化部位がもとの抗体に付加されることを意味する。本明細書で開示される抗体へのグリコシル化部位の付加は、グリコシル化部位のコンセンサス配列を含有するようにアミノ酸配列を変化させることにより達成することができ、このような技法は当技術分野でよく知られている。抗体における炭水化物部分の数を増加させる別の手段は、抗体のアミノ酸残基にグリコシドを化学的または酵素的に連結させることによる。これらの方法は、例えば、ＷＯ８７／０５３３０、ならびにＡｐｌｉｎおよびＷｒｉｓｔｏｎ（１９８１）、ＣＲＣ　Ｃｒｉｔ．Ｒｅｖ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．、第２２巻、２５９～３０６頁で説明されている。抗体上に存在する任意の炭水化物部分の除去は、当技術分野で説明される通り、化学的または酵素的な形で達成することが

できる（Ｈａｋｉｍｕｄｄｉｎら（１９８７）、Ａｒｃｈ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．、第２５９巻、５２頁；Ｅｄｇｅら（１９８１）、Ａｎａｌ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．、第１１８巻、１３１頁；およびＴｈｏｔａｋｕｒａら（１９８７）、Ｍｅｔｈ．Ｅｎｚｙｍｏｌ．、第１３８巻、３５０頁）。サルベージ受容体結合エピトープを供給することによりｉｎ　ｖｉｖｏでの半減期を増大させる改変については、例えば、Ｕ．Ｓ．５，８６９，０４６を参照されたい。

【０１４５】

一実施形態において、抗ＩＬ－１３抗体分子は、本明細書で開示される抗体、例えば、ＭＪ２－７の軽鎖可変ドメインまたは重鎖可変ドメインに由来する少なくとも１つ、２つ、および好ましくは、３つのＣＤＲを含む。例えば、該タンパク質は、ＣＤＲ領域内における１つまたは複数の以下の配列：

ＧＦＮＩＫＤＴＹＩＨ（配列番号１５）、

ＲＩＤＰＡＮＤＮＩＫＹＤＰＫＦＱＧ（配列番号１６）、

ＳＥＥＮＷＹＤＦＦＤＹ（配列番号１７）、

ＲＳＳＱＳＩＶＨＳＮＧＮＴＹＬＥ（配列番号１８）、

ＫＶＳＮＲＦＳ（配列番号１９）、および

ＦＱＧＳＨＩＰＹＴ（配列番号２０）、または上記に列挙した配列と比べて、１０アミノ酸ごとに４、３、２．５、２、１．５、１、または０．５以下（例えば、違いの数はＣＤＲ長に比例する）の変化（例えば、置換、挿入、または欠失）、例えば、ＣＤＲ当たり少なくとも１つの変化ではあるが２つ、３つ、または４つを超えない変化だけ異なるアミノ酸配列を有するＣＤＲを含む。

【０１４６】

例えば、抗ＩＬ－１３抗体分子は、軽鎖可変ドメイン配列において、ＣＤＲ領域内の少なくとも１つ、２つ、または３つの以下の配列：

ＲＳＳＱＳＩＶＨＳＮＧＮＴＹＬＥ（配列番号１８）、

ＫＶＳＮＲＦＳ（配列番号１９）、および

ＦＱＧＳＨＩＰＹＴ（配列番号２０）、または上記に列挙した配列と比べて、１０アミノ酸ごとに４、３、２．５、２、１．５、１、または０．５以下の置換、挿入、または欠失だけ異なるアミノ酸配列を含みうる。

【０１４７】

抗ＩＬ－１３抗体分子は、重鎖可変ドメイン配列において、ＣＤＲ領域内の少なくとも１つ、２つ、または３つの以下の配列：

ＧＦＮＩＫＤＴＹＩＨ（配列番号１５）、

ＲＩＤＰＡＮＤＮＩＫＹＤＰＫＦＱＧ（配列番号１６）、

ＳＥＥＮＷＹＤＦＦＤＹ（配列番号１７）、または上記に列挙した配列と比べて、１０アミノ酸ごとに４、３、２．５、２、１．５、１、または０．５以下の置換、挿入、または欠失だけ異なるアミノ酸配列を含みうる。重鎖ＣＤＲ３領域は、１３未満または１２未満のアミノ酸長、例えば、１１アミノ酸長でありうる（コチア定義またはカバト定義を用いる）。

【０１４８】

別の例において、抗ＩＬ－１３抗体分子は、軽鎖可変ドメイン配列において、ＣＤＲ領域内の少なくとも１つ、２つ、または３つの以下の配列（カッコ内のアミノ酸は、特定の位置に対する代替アミノ酸を表す）：

（ｉ）（ＲＫ）－Ｓ－Ｓ－Ｑ－Ｓ－（ＬＩ）－（ＫＶ）－Ｈ－Ｓ－（ＮＤ）－Ｇ－Ｎ－（ＴＮ）－Ｙ－Ｌ－（ＥＤＮＱＹＡＳ）（配列番号２５）、または（ＲＫ）－Ｓ－Ｓ－Ｑ－Ｓ－（ＬＩ）－（ＫＶ）－Ｈ－Ｓ－（ＮＤ）－Ｇ－Ｎ－（ＴＮ）－Ｙ－Ｌ－Ｅ（配列番号２６）、または（ＲＫ）－Ｓ－Ｓ－Ｑ－Ｓ－（ＬＩ）－（ＫＶ）－Ｈ－Ｓ－Ｎ－Ｇ－Ｎ－Ｔ－Ｙ－Ｌ－（ＥＤＮＱＹＡＳ）（配列番号２１）、

（ｉｉ）Ｋ－（ＬＶＩ）－Ｓ－（ＮＹ）－（ＲＷ）－（ＦＤ）－Ｓ（配列番号２７）、または（配列番号２２）、および

（ｉｉｉ）Ｑ－（ＧＳＡ）－（ＳＴ）－（ＨＥＱ）－Ｉ－Ｐ（配列番号２８）、Ｆ－Ｑ－（ＧＳＡ）－（ＳＩＴ）－（ＨＥＱ）－（ＩＬ）－Ｐ（配列番号２３）、またはＱ－（ＧＳＡ）－（ＳＴ）－（ＨＥＱ）－Ｉ－Ｐ－Ｙ－Ｔ（配列番号１９４）、またはＦ－Ｑ－（ＧＳＡ）－（ＳＩＴ）－（ＨＥＱ）－（ＩＬ）－Ｐ－Ｙ－Ｔ（配列番号２９）を含みうる。

【０１４９】

好ましい一実施形態において、抗ＩＬ－１３抗体分子は、ＭＪ２－７に由来する６つすべてのＣＤＲまたは密接に関連するＣＤＲ、例えば、同一であるか、または少なくとも１つの変化は有するが、２つ、３つ、もしくは４つを超える変化（例えば、置換、挿入、または欠失）は有さないＣＤＲを含む。ＩＬ－１３結合剤は、ＭＪ２－７の少なくとも２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、または７つのＩＬ－１３接触アミノ酸残基を含みうる。

【０１５０】

さらに別の例において、抗ＩＬ－１３抗体分子は、ＭＪ２－７と同じ標準構造およびＭＪ２－７に対応するＣＤＲ領域を有する少なくとも１つ、２つ、または３つのＣＤＲ領域、例えば、ＭＪ２－７の重鎖可変ドメインおよび／または同軽鎖可変ドメインの少なくともＣＤＲ１およびＣＤＲ２を含む。

【０１５１】

別の例において、抗ＩＬ－１３抗体分子は、重鎖可変ドメイン配列において、ＣＤＲ領域内の少なくとも１つ、２つ、または３つの以下の配列（カッコ内のアミノ酸は、特定の位置に対する代替アミノ酸を表す）：

（ｉ）Ｇ－（ＹＦ）－（ＮＴ）－Ｉ－Ｋ－Ｄ－Ｔ－Ｙ－（ＭＩ）－Ｈ（配列番号４８）、

（ｉｉ）（ＷＲ）－Ｉ－Ｄ－Ｐ－（ＧＡ）－Ｎ－Ｄ－Ｎ－Ｉ－Ｋ－Ｙ－（ＳＤ）－（ＰＱ）－Ｋ－Ｆ－Ｑ－Ｇ（配列番号４９）、および

（ｉｉｉ）ＳＥＥＮＷＹＤＦＦＤＹ（配列番号１７）を含みうる。

【０１５２】

一実施形態において、抗ＩＬ－１３抗体分子は、本明細書で開示される抗体、例えば、Ｃ６５の軽鎖可変ドメイン配列または重鎖可変ドメイン配列に由来する少なくとも１つ、２つ、および好ましくは、３つのＣＤＲを含む。例えば、抗ＩＬ－１３抗体分子は、ＣＤＲ領域内における１つまたは複数の以下の配列：

ＱＡＳＱＧＴＳＩＮＬＮ（配列番号１１８）、

ＧＡＳＮＬＥＤ（配列番号１１９）、

ＬＱＨＳＹＬＰＷＴ（配列番号１２０）、

ＧＦＳＬＴＧＹＧＶＮ（配列番号１２１）、

ＩＩＷＧＤＧＳＴＤＹＮＳＡＬ（配列番号１２２）、および

ＤＫＴＦＹＹＤＧＦＹＲＧＲＭＤＹ（配列番号１２３）、または上記に列挙した配列と比べて、１０アミノ酸ごとに４、３、２．５、２、１．５、１、または０．５以下（例えば、違いの数はＣＤＲ長に比例する）の置換、挿入、または欠失、例えば、ＣＤＲ当たり少なくとも１つの変化ではあるが２つ、３つ、または４つを超えない変化だけ異なるアミノ酸配列を有するＣＤＲを含む。例えば、該タンパク質は、軽鎖可変ドメイン配列において、ＣＤＲ領域内の少なくとも１つ、２つ、または３つの以下の配列：

ＱＡＳＱＧＴＳＩＮＬＮ（配列番号１１８）、

ＧＡＳＮＬＥＤ（配列番号１１９）、

ＬＱＨＳＹＬＰＷＴ（配列番号１２０）、または上記に列挙した配列と比べて、１０アミノ酸ごとに４、３、２．５、２、１．５、１、または０．５以下の置換、挿入、または欠失だけ異なるアミノ酸配列を含みうる。

【０１５３】

抗ＩＬ－１３抗体分子は、重鎖可変ドメイン配列において、ＣＤＲ領域内の少なくとも１つ、２つ、または３つの以下の配列：

ＧＦＳＬＴＧＹＧＶＮ（配列番号１２１）、

ＩＩＷＧＤＧＳＴＤＹＮＳＡＬ（配列番号１２２）、および
ＤＫＴＦＹＹＤＧＦＹＲＧＲＭＤＹ（配列番号１２３）、または上記に列挙した配列と比べて、１０アミノ酸ごとに４、３、２．５、２、１．５、１、または０．５以下の置換、挿入、または欠失だけ異なるアミノ酸配列を含みうる。

【０１５４】

実施形態において、ＩＬ－１３抗体分子は以下の配列の一つ：

【表１】

- DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPQLLI YKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC FQGSHIPYT (SEQ ID NO:30)
- DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSIVHSNGNTYLEWFQQRPGQSPRRLI YKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC FQGSHIPYT (SEQ ID NO:31)
- DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPQLLI YKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC FQGSHIPYT (SEQ ID NO:32)
- DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSIVHSNGNTYLEWYLQKPGQPPQLLI YKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC FQGSHIPYT (SEQ ID NO:33)
- DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPQLLI YKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC FQGSHIPYT (SEQ ID NO:34)
- DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSIVHSNGNTYLEWLQQRPGQPPRLLI YKVSNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC FQGSHIPYT (SEQ ID NO:35)
- DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSIVHSNGNTYLEWYQQKPGKAPKLLI YKVSNRFSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC FQGSHIPYT (SEQ ID NO:36)
- DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVYSDGNTYLNWFQQRPGQSPRRLI YKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC FQGSHIPYT (SEQ ID NO:37)
- DVLMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSP KLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYC FQGSHIPYT (SEQ ID NO:38)

【０１５５】

またはフレームワーク領域にて８、７、６、５、４、３または２より少ない数の変化（例えば、置換、挿入または欠失、例えば、保存的置換もしくはＭＪ２－７の対応する位置でのアミノ酸残基の置換）を有する配列
を包含しうる。具体的な置換は、以下のカバト（Kabat）位置：２、４、６、３５、３６、３８、４４、４７、４９、６２、６４－６９、８５、８７、９８、９９、１０１および１０２の１つでのものである。置換は、例えば、ＭＪ２－７からヒトフレームワーク領域に対応する位置で一のアミノ酸を置換しうる。
【０１５６】
ＩＬ－１３抗体分子はまた、以下の配列の一つ：

【表２】

- DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISC-(RK)-S-S-Q-S-(LI)-(KV)-H-S-(ND)-G-N-(TN)-Y-L-(EDNQYAS)WYLQKPGQSPQLLIYK-(LVI)-S-(NY)-(RW)-(FD)-SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC F-Q-(GSA)-(SIT)-(HEQ)-(IL)-P (SEQ ID NO:39)
- DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISC-(RK)-S-S-Q-S-(LI)-(KV)-H-S-(ND)-G-N-(TN)-Y-L-(EDNQYAS)WFQQRPGQSPRRLIYK-(LVI)-S-(NY)-(RW)-(FD)-SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCF-Q-(GSA)-(SIT)-(HEQ)-(IL)-P (SEQ ID NO:40)
- DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISC-(RK)-S-S-Q-S-(LI)-(KV)-H-S-(ND)-G-N-(TN)-Y-L-(EDNQYAS)WYLQKPGQSPQLLIYK-(LVI)-S-(NY)-(RW)-(FD)-SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCF-Q-(GSA)-(SIT)-(HEQ)-(IL)-P (SEQ ID NO:41)
- DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISC(RK)-S-S-Q-S-(LI)-(KV)-H-S-(ND)-G-N-(TN)-Y-L-(EDNQYAS)WYLQKPGQPPQLLIYK-(LVI)-S-(NY)-(RW)-(FD)-SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCF-Q-(GSA)-(SIT)-(HEQ)-(IL)-P (SEQ ID NO:42)
- DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISC(RK)-S-S-Q-S-(LI)-(KV)-H-S-(ND)-G-N-(TN)-Y-L-(EDNQYAS)WYLQKPGQSPQLLIYK-(LVI)-S-(NY)-(RW)-(FD)-SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCF-Q-(GSA)-(SIT)-(HEQ)-(IL)-P (SEQ ID NO:43)
- DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISC(RK)-S-S-Q-S-(LI)-(KV)-H-S-(ND)-G-N-(TN)-Y-L-(EDNQYAS)WLQQRPGQPPRLLIYK-(LVI)-S-(NY)-(RW)-(FD)-SGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCF-Q-(GSA)-(SIT)-(HEQ)-(IL)-P (SEQ ID NO:44)
- DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC(RK)-S-S-Q-S-(LI)-(KV)-H-S-(ND)-G-N-(TN)-Y-L-(EDNQYAS)WYQQKPGKAPKLLIYK-(LVI)-S-(NY)-(RW)-(FD)-SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCF-Q-(GSA)-(SIT)-(HEQ)-(IL)-P (SEQ ID NO:45)
- DVLMTQTPLSLPVSLGDQASISC(RK)-S-S-Q-S-(LI)-(KV)-H-S-(ND)-G-N-(TN)-Y-L-(EDNQYAS)WYLQKPGQSPKLLIYK-(LVI)-S-(NY)-(RW)-(FD)-SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCF-Q-(GSA)-(SIT)-(HEQ)-(IL)-P (SEQ ID NO:46)

【０１５７】

またはフレームワーク領域にて８、７、６、５、４、３または２より少ない数の変化（例えば、置換、挿入または欠失、例えば、保存的置換もしくはＭＪ２－７の対応する位置でのアミノ酸残基の置換）を有する配列
を包含しうる。具体的な置換は、以下のカバト位置：２、４、６、３５、３６、３８、４４、４７、４９、６２、６４－６９、８５、８７、９８、９９、１０１および１０２の１つまたは複数でのものである。置換は、例えば、ＭＪ２－７からヒトフレームワーク領域に対応する位置で一のアミノ酸を置換しうる。該配列はまた、ジペプチドＴｙｒ－Ｔｈｒに続くものであってもよい。ＦＲ４領域は、例えば、配列　FGGGTKVEIKR（配列番号４７）を含みうる。

【０１５８】

別の実施形態において、ＩＬ－１３抗体分子は、以下の配列の一つ：

【表３－１】

- QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFNIKDTYIHWVRQAPGQGLEWMGRIDP ANDNIKYDPKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARSEENWYDF FDY (SEQ ID NO:50)
- QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFNIKDTYIHWVRQAPGQRLEWMGRIDP ANDNIKYDPKFQGRVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSEENWYDF FDY (SEQ ID NO:51)
- QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFNIKDTYIHWVRQATGQGLEWMGRIDP ANDNIKYDPKFQGRVTMTRNTSISTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSEENWYDF FDY (SEQ ID NO:52)
- QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFNIKDTYIHWVRQAPGQGLEWMGRIDP ANDNIKYDPKFQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARSEENWYDF FDY (SEQ ID NO:53)
- QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWMGRIDP ANDNIKYDPKFQGRVTMTEDTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATSEENWYDF FDY (SEQ ID NO:54)
- QMQLVQSGAEVKKTGSSVKVSCKASGFNIKDTYIHWVRQAPGQALEWMGRIDP ANDNIKYDPKFQGRVTITRDRSMSTAYMELSSLRSEDTAMYYCARSEENWYDF FDY (SEQ ID NO:55)
- QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFNIKDTYIHWVRQAPGQGLEWMGRIDP ANDNIKYDPKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSEENWYDF FDY (SEQ ID NO:56)
- QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGFNIKDTYIHWVRQARGQRLEWIGRIDP ANDNIKYDPKFQGRVTITRDMSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAASEENWYDF FDY (SEQ ID NO:57)
- EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIDP ANDNIKYDPKFQGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSEENWYDF FDY (SEQ ID NO:58)
- EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVSRIDP ANDNIKYDPKFQGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDSEENWYD FFDY (SEQ ID NO:59)

【表３－２】

- QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWIRQAPGKGLEWVSRIDP ANDNIKYDPKFQGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSEENWYDF FDY (SEQ ID NO:60)
- EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVGRIDP ANDNIKYDPKFQGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTTSEENWYDF FDY (SEQ ID NO:61)
- EVQLVESGGGVVRPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVSRIDP ANDNIKYDPKFQGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYHCARSEENWYDF FDY (SEQ ID NO:62)
- EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVSRIDP ANDNIKYDPKFQGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSEENWYDF FDY (SEQ ID NO:63)
- EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVSRIDP ANDNIKYDPKFQGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSEENWYDF FDY (SEQ ID NO:64)
- QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIDP ANDNIKYDPKFQGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSEENWYDF FDY (SEQ ID NO:65)
- QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIDP ANDNIKYDPKFQGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSEENWYDF FDY (SEQ ID NO:66)
- EVQLVESGGVVVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVSRIDP ANDNIKYDPKFQGRFTISRDNSKNSLYLQMNSLRTEDTALYYCAKDSEENWYD FFDY (SEQ ID NO:67)
- EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVSRIDP ANDNIKYDPKFQGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCARSEENWYDF FDY (SEQ ID NO:68)
- EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFNIKDTYIHWFRQAPGKGLEWVGRIDP ANDNIKYDPKFQGRFTISRDGSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCTRSEENWYDF FDY (SEQ ID NO:69)

【表３－３】

- EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEYVSRIDP ANDNIKYDPKFQGRFTISRDNSKNTLYLQMGSLRAEDMAVYYCARSEENWYDF FDY (SEQ ID NO:70)
- EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWIGRIDP ANDNIKYDPKFQGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSEENWYDF FDY (SEQ ID NO:71)
- EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIDP ANDNIKYDPKFQGKATISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSEENWYDF FDY (SEQ ID NO:72)
- EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIDP ANDNIKYDPKFQGRFTISADNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSEENWYDF FDY (SEQ ID NO:73)
- EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVGRIDP ANDNIKYDPKFQGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSEENWYDF FDY (SEQ ID NO:74)
- EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIDP ANDNIKYDPKFQGKATISADNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSEENWYDF FDY (SEQ ID NO:75)
- EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWIGRIDP ANDNIKYDPKFQGRFTISADNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSEENWYDF FDY (SEQ ID NO:76)
- EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVGRIDP ANDNIKYDPKFQGRFTISADNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSEENWYDF FDY (SEQ ID NO:77)
- EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIDP ANDNIKYDPKFQGRFTISRDNAKNSAYLQMNSLRAEDTAVYYCARSEENWYDF FDY (SEQ ID NO:78)
- EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVGRIDP ANDNIKYDPKFQGRFTISADNAKNSAYLQMNSLRAEDTAVYYCARSEENWYDF FDY (SEQ ID NO:79)

【表３－４】

- EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWIGRIDP ANDNIKYDPKFQGRFTISADNAKNSAYLQMNSLRAEDTAVYYCARSEENWYDF FDY (SEQ ID NO:80)
- EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTGSGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWIGRIDP ANDNIKYDPKFQGRFTISADNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSEENWYDF FDY (SEQ ID NO:81)
- EVQLQQSGAELVKPGASVKLSCTGSGFNIKDTYIHWVKQRPEQGLEWIGRIDP ANDNIKYDPKFQGKATITADTSSNTAYLQLNSLTSEDTAVYYCARSEENWYDF FDY (SEQ ID NO:82)

【０１５９】

または８、７、６、５、４、３または２より少ない数の変化（例えば、置換、挿入または欠失、例えば、保存的置換もしくはＭＪ２－７の対応する位置でのアミノ酸残基の置換）を有する配列

を包含しうる。具体的な置換は、以下のカバト位置：２、４、６、２５、３６、３７、３９、４７、４８、９３、９４、１０３、１０４、１０６および１０７の１つまたは複数でのものである。具体的な置換はまた、以下の位置（配列番号付けによれば）：４８、４９、６７、６８、７２および７９の１つまたは複数でのものでありうる。置換は、例えば、ＭＪ２－７からヒトフレームワーク領域に対応する位置で一のアミノ酸を置換しうる。１の実施形態において、配列は（配列番号付けによれば）１つまたは複数の以下のもの：４８でのＩｌｅ、４９でのＧｌｙ、６７でのＬｙｓ、６８でのＡｌａ、７２でのＡｌａ、および７９でのＡｌａ；好ましくは、例えば４８でのＩｌｅ、４９でのＧｌｙ、７２でのＡｌａ、および７９でのＡｌａを包含する。

【０１６０】

さらには、重鎖可変ドメイン配列のフレームワークは、（ｉ）４９に対応する位置でのＧｌｙ；（ｉｉ）７２に対応する位置でのＡｌａ；（ｉｉｉ）４８に対する位置でのＩｌｅ、および４９に対応する位置でのＧｌｙ；（ｉｖ）４８に対応する位置でのＩｌｅ、４９に対する位置でのＧｌｙ、および７２に対する位置でのＡｌａ；（ｖ）６７に対応する位置でのＬｙｓ、６８に対する位置でのＡｌａ、および７２に対応する位置でのＡｌａ；および／または（ｖｉ）４８に対応する位置でのＩｌｅ、４９に対応する位置でのＧｌｙ、７２に対応する位置でのＡｌａ、および７９に対応する位置でのＡｌａを包含しうる。

【０１６１】

ＩＬ－１３抗体分子はまた、以下の配列の一つ：

【表４－１】

- QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASG-(YF)-(NT)-I-K-D-T-Y-(MI)-H,WVRQAPGQGLEWMG(WR)-I-D-P-(GA)-N-D-N-I-K-Y-(SD)-(PQ)-K-F-Q-GRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCAR SEENWYDFFDY (SEQ ID NO:83)
- QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASG-(YF)-(NT)-I-K-D-T-Y-(MI)-H,WVRQAPGQRLEWMG(WR)-I-D-P-(GA)-N-D-N-I-K-Y-(SD)-(PQ)-K-F-Q-GRVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR SEENWYDFFDY (SEQ ID NO:84)
- QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASG-(YF)-(NT)-I-K-D-T-Y-(MI)-H,WVRQATGQGLEWMG(WR)-I-D-P-(GA)-N-D-N-I-K-Y-(SD)-(PQ)-K-F-Q-GRVTMTRNTSISTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR SEENWYDFFDY (SEQ ID NO:85)
- QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASG-(YF)-(NT)-I-K-D-T-Y-(MI)-H,WVRQAPGQGLEWMG(WR)-I-D-P-(GA)-N-D-N-I-K-Y-(SD)-(PQ)-K-F-Q-GRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCAR SEENWYDFFDY (SEQ ID NO:86)
- QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSG-(YF)-(NT)-I-K-D-T-Y-(MI)-H,WVRQAPGKGLEWMG(WR)-I-D-P-(GA)-N-D-N-I-K-Y-(SD)-(PQ)-K-F-Q-GRVTMTEDTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCAT SEENWYDFFDY (SEQ ID NO:87)
- QMQLVQSGAEVKKTGSSVKVSCKASG-(YF)-(NT)-I-K-D-T-Y-(MI)-H,WVRQAPGQALEWMG(WR)-I-D-P-(GA)-N-D-N-I-K-Y-(SD)-(PQ)-K-F-Q-GRVTITRDRSMSTAYMELSSLRSEDTAMYYCAR SEENWYDFFDY (SEQ ID NO:88)
- QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASG-(YF)-(NT)-I-K-D-T-Y-(MI)-H,WVRQAPGQGLEWMG(WR)-I-D-P-(GA)-N-D-N-I-K-Y-(SD)-(PQ)-K-F-Q-GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR SEENWYDFFDY (SEQ ID NO:89)
- QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASG-(YF)-(NT)-I-K-D-T-Y-(MI)-H,WVRQARGQRLEWIG(WR)-I-D-P-(GA)-N-D-N-I-K-Y-(SD)-(PQ)-K-F-Q-GRVTITRDMSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAA SEENWYDFFDY (SEQ ID NO:90)

【表４－２】

- EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG-(YF)-(NT)-I-K-D-T-Y-(MI)-H,WVRQAPGKGLEWVA(WR)-I-D-P-(GA)-N-D-N-I-K-Y-(SD)-(PQ)-K-F-Q-GRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR SEENWYDFFDY (SEQ ID NO:91)
- EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASG-(YF)-(NT)-I-K-D-T-Y-(MI)-H,WVRQAPGKGLEWVS(WR)-I-D-P-(GA)-N-D-N-I-K-Y-(SD)-(PQ)-K-F-Q-GRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAK DSEENWYDFFDY (SEQ ID NO:92)
- QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASG-(YF)-(NT)-I-K-D-T-Y-(MI)-H,WIRQAPGKGLEWVS(WR)-I-D-P-(GA)-N-D-N-I-K-Y-(SD)-(PQ)-K-F-Q-GRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR SEENWYDFFDY (SEQ ID NO:93)
- EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASG-(YF)-(NT)-I-K-D-T-Y-(MI)-H,WVRQAPGKGLEWVG(WR)-I-D-P-(GA)-N-D-N-I-K-Y-(SD)-(PQ)-K-F-Q-GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTT SEENWYDFFDY (SEQ ID NO:94)
- EVQLVESGGGVVRPGGSLRLSCAASG-(YF)-(NT)-I-K-D-T-Y-(MI)-H,WVRQAPGKGLEWVS(WR)-I-D-P-(GA)-N-D-N-I-K-Y-(SD)-(PQ)-K-F-Q-GRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYHCAR SEENWYDFFDY (SEQ ID NO:95)
- EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASG-(YF)-(NT)-I-K-D-T-Y-(MI)-H,WVRQAPGKGLEWVS(WR)-I-D-P-(GA)-N-D-N-I-K-Y-(SD)-(PQ)-K-F-Q-GRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR SEENWYDFFDY (SEQ ID NO:96)
- EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG-(YF)-(NT)-I-K-D-T-Y-(MI)-H,WVRQAPGKGLEWVS(WR)-I-D-P-(GA)-N-D-N-I-K-Y-(SD)-(PQ)-K-F-Q-GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK SEENWYDFFDY (SEQ ID NO:97)

【表４－３】

- QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASG-(YF)-(NT)-I-K-D-T-Y-(MI)-H,WVRQAPGKGLEWVA(WR)-I-D-P-(GA)-N-D-N-I-K-Y-(SD)-(PQ)-K-F-Q-GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK SEENWYDFFDY (SEQ ID NO:98)
- QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASG-(YF)-(NT)-I-K-D-T-Y-(MI)-H,WVRQAPGKGLEWVA(WR)-I-D-P-(GA)-N-D-N-I-K-Y-(SD)-(PQ)-K-F-Q-GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR SEENWYDFFDY (SEQ ID NO:99)
- EVQLVESGGVVVQPGGSLRLSCAASG-(YF)-(NT)-I-K-D-T-Y-(MI)-H,WVRQAPGKGLEWVS(WR)-I-D-P-(GA)-N-D-N-I-K-Y-(SD)-(PQ)-K-F-Q-GRFTISRDNSKNSLYLQMNSLRTEDTALYYCAK DSEENWYDFFDY (SEQ ID NO:100)
- EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG-(YF)-(NT)-I-K-D-T-Y-(MI)-H,WVRQAPGKGLEWVS(WR)-I-D-P-(GA)-N-D-N-I-K-Y-(SD)-(PQ)-K-F-Q-GRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCAR SEENWYDFFDY (SEQ ID NO:101)
- EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASG-(YF)-(NT)-I-K-D-T-Y-(MI)-H,WFRQAPGKGLEWVG(WR)-I-D-P-(GA)-N-D-N-I-K-Y-(SD)-(PQ)-K-F-Q-GRFTISRDGSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCTR SEENWYDFFDY (SEQ ID NO:102)
- EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG-(YF)-(NT)-I-K-D-T-Y-(MI)-H,WVRQAPGKGLEYVS(WR)-I-D-P-(GA)-N-D-N-I-K-Y-(SD)-(PQ)-K-F-Q-GRFTISRDNSKNTLYLQMGSLRAEDMAVYYCAR SEENWYDFFDY (SEQ ID NO:103)
- EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG-(YF)-(NT)-I-K-D-T-Y-(MI)-H,WVRQAPGKGLEWIG(WR)-I-D-P-(GA)-N-D-N-I-K-Y-(SD)-(PQ)-K-F-Q-GRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR SEENWYDFFDY (SEQ ID NO:104)
- EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG-(YF)-(NT)-I-K-D-T-Y-(MI)-H,WVRQAPGKGLEWVA(WR)-I-D-P-(GA)-N-D-N-I-K-Y-(SD)-(PQ)-K-F-Q-GKATISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR SEENWYDFFDY (SEQ ID NO:105)

【表４－４】

- EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG-(YF)-(NT)-I-K-D-T-Y-(MI)-H,WVRQAPGKGLEWVA(WR)-I-D-P-(GA)-N-D-N-I-K-Y-(SD)-(PQ)-K-F-Q-GRFTISADNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR SEENWYDFFDY (SEQ ID NO:106)
- EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG-(YF)-(NT)-I-K-D-T-Y-(MI)-H,WVRQAPGKGLEWVG(WR)-I-D-P-(GA)-N-D-N-I-K-Y-(SD)-(PQ)-K-F-Q-GRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR SEENWYDFFDY (SEQ ID NO:107)
- EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG-(YF)-(NT)-I-K-D-T-Y-(MI)-H,WVRQAPGKGLEWVA(WR)-I-D-P-(GA)-N-D-N-I-K-Y-(SD)-(PQ)-K-F-Q-GKATISADNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR SEENWYDFFDY (SEQ ID NO:108)
- EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG-(YF)-(NT)-I-K-D-T-Y-(MI)-H,WVRQAPGKGLEWIG(WR)-I-D-P-(GA)-N-D-N-I-K-Y-(SD)-(PQ)-K-F-Q-GRFTISADNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR SEENWYDFFDY (SEQ ID NO:109)
- EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG-(YF)-(NT)-I-K-D-T-Y-(MI)-H,WVRQAPGKGLEWVG(WR)-I-D-P-(GA)-N-D-N-I-K-Y-(SD)-(PQ)-K-F-Q-GRFTISADNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR SEENWYDFFDY (SEQ ID NO:110)
- EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG-(YF)-(NT)-I-K-D-T-Y-(MI)-H,WVRQAPGKGLEWVA(WR)-I-D-P-(GA)-N-D-N-I-K-Y-(SD)-(PQ)-K-F-Q-GRFTISRDNAKNSAYLQMNSLRAEDTAVYYCAR SEENWYDFFDY (SEQ ID NO:111)
- EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG-(YF)-(NT)-I-K-D-T-Y-(MI)-H,WVRQAPGKGLEWVG(WR)-I-D-P-(GA)-N-D-N-I-K-Y-(SD)-(PQ)-K-F-Q-GRFTISADNAKNSAYLQMNSLRAEDTAVYYCAR SEENWYDFFDY (SEQ ID NO:112)
- EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG-(YF)-(NT)-I-K-D-T-Y-(MI)-H,WVRQAPGKGLEWIG(WR)-I-D-P-(GA)-N-D-N-I-K-Y-(SD)-(PQ)-K-F-Q-GRFTISADNAKNSAYLQMNSLRAEDTAVYYCAR SEENWYDFFDY (SEQ ID NO:113)

【表４－５】

- EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTGSG-(YF)-(NT)-I-K-D-T-Y-(MI)-
  H,WVRQAPGKGLEWIG(WR)-I-D-P-(GA)-N-D-N-I-K-Y-(SD)-
  (PQ)-K-F-Q-GRFTISADNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR
  SEENWYDFFDY (SEQ ID NO:114)
- EVQLQQSGAELVKPGASVKLSCTGSG-(YF)-(NT)-I-K-D-T-Y-(MI)-
  H,WVKQRPEQGLEWIG(WR)-I-D-P-(GA)-N-D-N-I-K-Y-(SD)-
  (PQ)-K-F-Q-GKATITADTSSNTAYLQLNSLTSEDTAVYYCAR
  SEENWYDFFDY (SEQ ID NO:115)

【０１６２】
またはフレームワーク領域にて８、７、６、５、４、３または２より少ない数の変化（例えば、置換、挿入または欠失、例えば、保存的置換もしくはＭＪ２－７の対応する位置でのアミノ酸残基の置換）を有する配列
を包含しうる。具体的な置換は、以下のカバト位置：２、４、６、２５、３６、３７、３９、４７、４８、９３、９４、１０３、１０４、１０６および１０７の１つまたは複数でのものである。置換は、例えば、ＭＪ２－７からヒトフレームワーク領域に対応する位置で一のアミノ酸を置換しうる。ＦＲ４領域は、例えば、配列　WGQGTTLTVSS（配列番号１１６）またはWGQGTLVTVSS（配列番号１１７）を含みうる。

【０１６３】
ＩＬ－１３Ｒ（例えば、ＩＬ－１３受容体複合体）またはそのサブユニットへのＩＬ－１３の結合に干渉するＩＬ－１３抗体のさらなる例は、「ｍＡｂ１３．２」およびその改変形態、例えば、キメラ形態またはヒト化形態を含む。ｍＡｂ１３．２重鎖可変領域のアミノ酸配列およびヌクレオチド配列を、本明細書では、それぞれ、配列番号１９８および同２１７として示す。ｍＡｂ１３．２軽鎖可変領域のアミノ酸配列およびヌクレオチド配列を、本明細書では、それぞれ、配列番号１９９および同２１８として示す。例示的なキメラ形態（例えば、ｍＡｂ１３．２の重鎖可変領域および同軽鎖可変領域を含む形態）を、本明細書では、「ｃｈ１３．２」と称する。ｃｈ１３．２重鎖可変領域のアミノ酸配列およびヌクレオチド配列を、本明細書では、それぞれ、配列番号２０８および同２０４として示す。ｃｈ１３．２軽鎖可変領域のアミノ酸配列およびヌクレオチド配列を、本明細書では、それぞれ、配列番号２１３および同２１９として示す。本明細書で「ｈ１３．２ｖ１」と称するｍＡｂ１３．２のヒト化形態は、本明細書でそれぞれ、配列番号２０９および同２０５として示される重鎖可変領域のアミノ酸配列およびヌクレオチド配列を有する。ｈ１３．２ｖ１軽鎖可変領域のアミノ酸配列およびヌクレオチド配列を、本明細書では、それぞれ、配列番号２１４および同２２０として示す。本明細書で「ｈ１３．２ｖ２」と称するｍＡｂ１３．２の別のヒト化形態は、本明細書でそれぞれ、配列番号２１０および同２０６として示される重鎖可変領域のアミノ酸配列およびヌクレオチド配列を有する。ｈ１３．２ｖ２軽鎖可変領域のアミノ酸配列およびヌクレオチド配列を、本明細書では、それぞれ、配列番号２１２および同２２１として示す。本明細書で「ｈ１３．２ｖ３」と称するｍＡｂ１３．２の別のヒト化形態は、本明細書でそれぞれ、配列番号２１１および同２０７として示される重鎖可変領域のアミノ酸配列およびヌクレオチド配列を有する。ｈ１３．２ｖ２軽鎖可変領域のアミノ酸配列およびヌクレオチド配列を、本明細書では、それぞれ、配列番号３５および同２２３として示す。

【０１６４】
別の実施形態において、抗ＩＬ－１３抗体分子は、ＶＨに対して配列番号１９８、２０８、２０９、２１０、もしくは２１１で示されるアミノ酸配列、および／またはＶＬに対

して配列番号１９９、２１３、２１４、２１２、もしくは２１５で示されるアミノ酸配列、あるいはこれらと実質的に同一の配列（例えば、これらと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％以上同一の配列、または配列番号１９９、２１３、２１４、２１２、１９８、２０８、２０９、２１０、２１５、もしくは２１１と１、２、５、１０、もしくは１５以下のアミノ酸残基だけ異なる配列）を有する少なくとも１つ、２つ、３つ、または４つの抗原結合領域、例えば、可変領域を含む。別の実施形態において、該抗体は、ＶＨに対して配列番号２２２、２０４、２０５、２０８、もしくは２０７で示されるヌクレオチド配列、および／またはＶＬに対して配列番号２１８、２１９、２２０、２２１、もしくは２２３で示されるヌクレオチド配列、あるいはこれらと実質的に同一の配列（例えば、これらと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％同一の配列、または配列番号２１８、２１９、２２０、２２１、２２２、２０４、２０５、２０６、２２３、もしくは２０７と３、６、１５、３０、もしくは４５以下のアミノ酸残基だけ異なる配列）を有する核酸によりコードされるＶＨドメインおよび／またはＶＬドメインを含む。さらに別の実施形態において、該抗体またはその断片は、ＶＨ　ＣＤＲ　１～３に対してそれぞれ配列番号２０２、２０３、もしくは１９６で示されるアミノ酸配列、またはこれらと実質的に相同の配列（例えば、これらと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％同一の配列、および／または１つまたは複数の置換、例えば、保存的置換を有する配列）を有する重鎖可変領域に由来する、少なくとも１つ、２つ、または３つのＣＤＲを含む。さらに別の実施形態において、該抗体またはその断片は、ＶＬ　ＣＤＲ　１～３に対してそれぞれ配列番号１９７、２００、もしくは２０１で示されるアミノ酸配列、またはこれらと実質的に相同の配列（例えば、これらと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％同一の配列、および／または１つまたは複数の置換、例えば、保存的置換を有する配列）を有する軽鎖可変領域に由来する、少なくとも１つ、２つ、または３つのＣＤＲを含む。さらに別の実施形態において、該抗体またはその断片は、ＶＨ　ＣＤＲ　１～３に対してそれぞれ配列番号２０２、２０３、１９６で示され、ＶＬ　ＣＤＲ　１～３に対してそれぞれ配列番号１９７、２００、もしくは２０１で示されるアミノ酸配列、またはこれらと実質的に相同の配列（例えば、これらと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％同一の配列、および／または１つもしくは複数の置換、例えば、保存的置換を有する配列）を有する重鎖可変領域および軽鎖可変領域に由来する、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、もしくは６つのＣＤＲを含む。

【０１６５】

一実施形態において、抗ＩＬ－１３抗体分子は、Ｃ６５に由来する６つのＣＤＲすべてまたは密接に関連するＣＤＲ、例えば、同一であるかまたは少なくとも１つのアミノ酸変化を有するが２つ、３つ、もしくは４つを超える変化（例えば、置換、挿入、または欠失）は有さないＣＤＲを含む。

【０１６６】

さらに別の例において、抗ＩＬ－１３抗体分子は、Ｃ６５と同じ標準構造およびＣ６５に対応するＣＤＲ領域を有する少なくとも１つ、２つ、または３つのＣＤＲ領域、例えば、Ｃ６５の重鎖可変ドメインおよび／または同軽鎖可変ドメインの少なくともＣＤＲ１およびＣＤＲ２を含む。

【０１６７】

一実施形態において、重鎖フレームワーク（例えば、個別に、ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３、またはＦＲ１、ＦＲ２、およびＦＲ３を包含するがＣＤＲは除外する配列）は、以下の生殖細胞系列のＶセグメント配列：ＤＰ－７１もしくはＤＰ－６７の１つ、またはＣ６５の標準構造クラスと適合する別のＶ遺伝子による重鎖フレームワークと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％以上同一のアミノ酸配列を含む（例えば、Ｃｈｏｔｈｉａら（１９９２）、Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．、第２２７巻、７９９～８１７頁；Ｔｏｍｌｉｎｓｏｎら（１９９２）、Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．、第２２７巻、７７６～７９８頁を参照されたい）。

【０１６８】

一実施形態において、軽鎖フレームワーク（例えば、個別に、ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３、またはＦＲ１、ＦＲ２、およびＦＲ３を包含するがＣＤＲは除外する配列）は、ＤＰＫ－１もしくはＤＰＫ－９の生殖細胞系列配列、またはＣ６５の標準構造クラスと適合する別のＶ遺伝子による軽鎖フレームワークと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％以上同一のアミノ酸配列を含む（例えば、Ｔｏｍｌｉｎｓｏｎら（１９９５）、ＥＭＢＯ　Ｊ．、第１４巻、４６２８頁を参照されたい）。

【０１６９】

別の実施形態において、軽鎖フレームワーク（例えば、個別に、ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３、またはＦＲ１、ＦＲ２、およびＦＲ３を包含するがＣＤＲは除外する配列）は、生殖細胞系列のＶκＩサブグループ配列、例えば、ＤＰＫ－１配列もしくはＤＰＫ－９配列の軽鎖フレームワークと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％以上同一のアミノ酸配列を含む。

【０１７０】

別の実施形態において、重鎖フレームワーク（例えば、個別に、ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３、またはＦＲ１、ＦＲ２、およびＦＲ３を包含するがＣＤＲは除外する配列）は、生殖細胞系列のＶＨ　ＩＶサブグループ配列、例えば、ＤＰ－７１配列もしくはＤＰ－６７配列の軽鎖フレームワークと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％以上同一のアミノ酸配列を含む。

【０１７１】

一実施形態において、軽鎖可変フレームワークまたは重鎖可変フレームワーク（例えば、少なくとも、ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３、および所望の場合、ＦＲ４）は：（ａ）ヒト軽鎖可変フレームワークもしくは同重鎖可変フレームワーク、例えば、ヒト成熟抗体、ヒト生殖細胞系列配列、ヒトコンセンサス配列、もしくは本明細書で説明されるヒト抗体に由来する軽鎖可変フレームワークもしくは同重鎖可変フレームワークに由来するアミノ酸残基の少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、もしくは１００％を含む軽鎖可変フレームワークもしくは同重鎖可変フレームワーク；（ｂ）ヒト軽鎖可変フレームワークもしくは同重鎖可変フレームワーク、例えば、ヒト成熟抗体、ヒト生殖細胞系列配列、ヒトコンセンサス配列に由来する軽鎖可変フレームワークもしくは同重鎖可変フレームワークに由来するアミノ酸残基の２０％～８０％、４０％～６０％、６０％～９０％、または７０％～９５％を含む軽鎖可変フレームワークもしくは同重鎖可変フレームワーク；（ｃ）非ヒトフレームワーク（例えば、げっ歯類フレームワーク）；または（ｄ）改変して、例えば、抗原決定基もしくは細胞傷害性決定基を除去した、例えば、脱免疫化もしくは部分的にヒト化した非ヒトフレームワークから選択することができる。一実施形態において、重鎖可変ドメイン配列は、以下の１つまたは複数の位置（好ましくは、少なくとも５、１０、１２、またはすべての位置）：（軽鎖可変ドメインのＦＲ中）４Ｌ、３５Ｌ、３６Ｌ、３８Ｌ、４３Ｌ、４４Ｌ、５８Ｌ、４６Ｌ、６２Ｌ、６３Ｌ、６４Ｌ、６５Ｌ、６６Ｌ、６７Ｌ、６８Ｌ、６９Ｌ、７０Ｌ、７１Ｌ、７３Ｌ、８５Ｌ、８７Ｌ、９８Ｌ、ならびに／または（重鎖可変ドメインのＦＲ中）２Ｈ、４Ｈ、２４Ｈ、３６Ｈ、３７Ｈ、３９Ｈ、４３Ｈ、４５Ｈ、４９Ｈ、５８Ｈ、６０Ｈ、６７Ｈ、６８Ｈ、６９Ｈ、７０Ｈ、７３Ｈ、７４Ｈ、７５Ｈ、７８Ｈ、９１Ｈ、９２Ｈ、９３Ｈ、および／もしくは１０３Ｈ（カバトの番号付けによる）におけるヒト残基またはヒトコンセンサス配列残基を含む。

【０１７２】

一実施形態において、抗ＩＬ－１３抗体分子は、少なくとも１つの非ヒトＣＤＲ、例えば、マウスＣＤＲ、例えば、ｍＡｂ１３．２、ＭＪ２－７、Ｃ６５、および／またはこれらの改変形態（例えば、これらのヒト化変異体またはキメラ変異体）に由来するＣＤＲ、ならびに、例えば、ｍＡｂ１３．２、ＭＪ２－７、Ｃ６５、および／またはこれらの改変形態（例えば、これらのヒト化変異体またはキメラ変異体）のフレームワークと、少なくとも１つのアミノ酸、例えば、少なくとも５、８、１０、１２、１５、または１８アミノ酸だけ異なる少なくとも１つのフレームワークを含む。例えば、該タンパク質は、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つのこのような非ヒトＣＤＲを含み、ＨＣ　ＦＲ１、

ＨＣ　ＦＲ２、ＨＣ　ＦＲ３、ＬＣ　ＦＲ１、ＬＣ　ＦＲ２、およびＬＣ　ＦＲ３の少なくとも３つにおける少なくとも１つのアミノ酸の違いを含む。

【０１７３】

一実施形態において、抗ＩＬ－１３抗体分子の重鎖可変ドメイン配列または軽鎖可変ドメイン配列は、本明細書で説明される抗体、例えば、ｍＡｂ１３．２、ＭＪ２－７、Ｃ６５、および／もしくはこれらの改変形態（例えば、これらのヒト化変異体またはキメラ変異体）の可変ドメイン配列と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％以上同一であるか、または本明細書で説明される抗体、例えば、ｍＡｂ１３．２、ＭＪ２－７、Ｃ６５、および／もしくはこれらの改変形態（例えば、これらのヒト化変異体またはキメラ変異体）の可変ドメイン配列と少なくとも１もしくは５残基であるが４０、３０、２０、もしくは１０残基未満異なるアミノ酸配列を含む。一実施形態において、該タンパク質の重鎖可変ドメイン配列または軽鎖可変ドメイン配列は、本明細書で説明される核酸配列、または、本明細書で説明される核酸配列またはその相補鎖に、例えば、低度に厳密な、中程度に厳密な、高度に厳密な、または極めて高度に厳密な条件下でハイブリダイズする核酸によりコードされるアミノ酸配列を含む。

【０１７４】

一実施形態において、一方または両方の可変ドメイン配列は、非ヒト抗体（例えば、ｍＡｂ１３．２などのマウス抗体）およびヒト抗体またはヒト生殖細胞系列配列の両方に様々な形で由来するフレームワーク領域におけるアミノ酸位置を含む。例えば、可変ドメイン配列は、非ヒト抗体およびヒト抗体（またはヒト生殖細胞系列配列）の２つがその位置では同一であるために、該アミノ酸残基が両抗体と同一である多くの位置を含みうる。非ヒト抗体とヒト抗体とが異なる残りのフレームワーク位置のうち、少なくとも５０、６０、７０、８０、または９０％の可変ドメイン位置が、非ヒト抗体ではなくヒト抗体（またはヒト生殖細胞系列配列）と同一であることが好ましい。例えば、このような残りのフレームワーク位置のいずれもがヒト抗体ではなく非ヒト抗体と同一でない場合もあり、同位置の１つ、２つ、３つ、または４つが同抗体と同一である場合もある。例えば、ＨＣ　ＦＲ１では、１つまたは２つのこのような位置が非ヒト抗体でありえ、ＨＣ　ＦＲ２では、１つまたは２つのこのような位置が非ヒト抗体でありえ、ＦＲ３では、１つ、２つ、３つ、または４つのこのような位置が非ヒト抗体でありえ、ＬＣ　ＦＲ１では、１つ、２つ、３つ、または４つのこのような位置が非ヒト抗体でありえ、ＬＣ　ＦＲ２では、１つまたは２つのこのような位置が非ヒト抗体でありえ、ＬＣ　ＦＲ３では、１つまたは２つのこのような位置が非ヒト抗体でありうる。フレームワークは、さらなる非ヒト抗体の位置を含みうる。

【０１７５】

一実施形態において、抗体分子は、ＭＪ２－７、Ｃ６５、または１３．２のＣＤＲ配列と実質的でない形に限り異なるＣＤＲ配列を有する。非実質的な違いは、ＣＤＲ、例えば、コチアＣＤＲまたはカバトＣＤＲにおける任意の典型的に５～７アミノ酸のうち１つまたは２つの置換など、わずかなアミノ酸変化を含む。典型的に、同様の電荷特性、疎水特性、または立体化学特性を有する関連アミノ酸により置換される。このような置換は、当業者の通常技術の範囲内にある。ＣＤＲにおける場合と異なり、構造フレームワーク領域（ＦＲ）においては、抗体の結合特性に有害な影響を与えることなく、より実質的な変化を作製することができる。ＦＲへの変化は、非ヒトに由来するフレームワークのヒト化、または抗原の接触もしくは結合部位の安定化に重要な特定のフレームワーク残基の操作、例えば、定常領域のクラスまたはサブクラスの変化、Ｆｃ受容体の結合などのエフェクター機能を変化させうる特定のアミノ酸残基の変化（Ｌｕｎｄら（１９９１）、Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．、第１４７巻、２６５７～６２頁；Ｍｏｒｇａｎら（１９９５）、Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ、第８６巻、３１９～２４頁）、または定常領域がそれに由来する分子種の変化を含むがこれらに限定されない。抗体は、エフェクター機能、例えば、Ｆｃ受容体の結合および補体の活性化を低下または変化させる重鎖ＣＨ２領域における変異を有しうる。例えば、抗体は、米国特許第５，６２４，８２１号および同第５，６４８，２６０号で説

明される変異などの変異を有しうる。例えば、ＩｇＧ１またはＩｇＧ２の重鎖では、このような変異を作製して、配列番号１７で示されるアミノ酸配列に類似させることができる。抗体はまた、当技術分野（例えば、Ａｎｇａｌら（１９９３）、Ｍｏｌ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．、第３０巻、１０５～０８頁）で開示される通り、ＩｇＧ４のヒンジ領域における変異など、免疫グロブリンの２つの重鎖間におけるジスルフィド結合を安定化させる変異も有しうる。

【０１７６】

抗ＩＬ－１３抗体分子のさらなる例は、ＣＡＴ－３５４を開示するＵＳ０７／０１２８１９２またはＷＯ０５／００７６９９およびＢｌａｎｃｈａｒｄ，Ｃ．ら（２００５）、Ｃｌｉｎｉｃａｌ ａｎｄ Ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ Ａｌｌｅｒｇｙ、第３５巻、第８号、１０９６～１１０３頁；ＴＮＸ－６５０を開示するＷＯ０５／０６２９６７、ＷＯ０５／０６２９７２、および米国立医学図書館の臨床試験登録サイト（Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｔｒｉａｌｓ Ｇｏｖ．）識別番号：ＮＣＴ００４４１８１８；ＱＡＸ－５７６を開示する米国立医学図書館の臨床試験登録サイト（Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｔｒｉａｌｓ Ｇｏｖ．）識別番号：ＮＣＴ５３２２３３；Ａｂｇｅｎｉｘ社名義で出願されているＵＳ０６／０１４０９４８またはＷＯ０６／０５５６３８；ＡＭＧＥＮ社に譲渡されているＵＳ６，４６８，５２８；Ｃｅｎｔｏｃｏｒ社を出願人とするＷＯ０５／０９１８５６；ならびにＹａｎｇら（２００４）、Ｃｙｔｏｋｉｎｅ、第２８巻、第６号、２２４～３２頁およびＹａｎｇら（２００５）、Ｊ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ Ｅｘｐ Ｔｈｅｒ、第３１３巻、第１号、８～１５頁で開示されており、また、Ｇｌａｘｏ社名義で出願されているＷＯ０７／０８０１７４で開示されている抗ＩＬ－１３抗体分子、およびＮｏｖａｒｔｉｓ社名義のＷＯ０７／０４５４７７で開示されている抗ＩＬ－１３抗体分子もその例である。

【０１７７】

抗ＩＬ－１３抗体分子は、無傷抗体、抗体の抗原結合断片、例えば、Ｆａｂ断片、（Ｆａｂ）’$_2$断片、Ｆｄ断片、ｄＡｂ断片、およびｓｃＦｖ断片、ならびにその定常ドメインおよび／または可変ドメインにおいて変異（例えば、キメラ抗体、部分的なヒト化抗体、または完全なヒト化抗体をもたらす変異のほか、抗体に所望の特徴、例えば、ＩＬ－１３結合の増強および／またはＦｃＲ結合の低減をもたらす変異）している無傷抗体および断片の形態でありうる。

【０１７８】

抗ＩＬ－１３抗体分子は、別の機能分子、例えば、別のペプチドまたはタンパク質（例えば、Ｆａｂ断片）に誘導体化または連結することができる。例えば、結合剤は、とりわけ、別の抗体分子（例えば、二特異性または多特異性の抗体分子を形成する）、毒素、放射性同位体、細胞傷害性作用物質または細胞増殖抑制作用物質など、１つまたは複数の他の分子実体と機能的に連結（例えば、化学結合、遺伝子融合、非共有結合、または他の形により）することができる。

【０１７９】

さらなるＩＬ－１３／ＩＬ－１３Ｒ結合剤

ＩＬ－１３ポリペプチドもしくはＩＬ－１３核酸、またはＩＬ－１３ＲポリペプチドもしくはＩＬ－１３Ｒ核酸に結合する抗体分子以外の、他の結合剤もまた提供される。実施形態において、本明細書で説明される他の結合剤はアンタゴニストであり、したがって、これにより、ＩＬ－１３の１種または複数種の生物学的活性（例えば、本明細書で説明されるＩＬ－１３の１種または複数種の生物学的活性）が低下するか、阻害されるか、または別の形で弱められる。

【０１８０】

結合剤は、本明細書で説明される可変ドメインを改変すること、または本明細書で説明される可変ドメインの１つまたは複数のＣＤＲを別の足場ドメインに移植することを含む多くの手段により同定することができる。結合剤はまた、例えば、スクリーニングすることにより、多様なライブラリーから同定することもできる。タンパク質ライブラリーをスクリーニングする１つの方法では、ファージディスプレイ法を用いる。タンパク質の特定

の領域を変化させ、例えば、固体の支持体上における保持または他の物理的結合により、ＩＬ－１３またはその受容体と相互作用するタンパク質を同定する。例えば、ＩＬ－１３上におけるＭＪ２－７、Ｃ６５、またはｍＡｂ　１３．２と同じエピトープまたはこれらと重複するエピトープに結合する特定の結合剤を同定するには、ＭＪ２－７、Ｃ６５、またはｍＡｂ１３．２（または関連抗体）を添加することにより結合剤を溶出させることもでき、ＭＪ２－７、Ｃ６５、またはｍＡｂ１３．２（または関連抗体）との競合実験において結合剤を評価することもできる。他のエピトープに結合する作用物質ライブラリーを、ＩＬ－１３およびＭＪ２－７、Ｃ６５、またはｍＡｂ１３．２（または関連抗体）を含有する複合体に接触させる工程により、該ライブラリーを枯渇させることもできる。次いで、枯渇したライブラリーをＩＬ－１３に接触させて、ＩＬ－１３に結合するが、ＭＪ２－７、Ｃ６５、またはｍＡｂ１３．２により結合されるとＩＬ－１３に結合しない結合剤を得ることができる。ＭＪ２－７エピトープ、Ｃ６５エピトープ、またはｍＡｂ１３．２エピトープを標的として含有する、ＩＬ－１３に由来するペプチドを用いることも可能である。

【０１８１】

ファージディスプレイ法は、例えば、米国特許出願第５，２２３，４０９号；Ｓｍｉｔｈ（１９８５）、Ｓｃｉｅｎｃｅ、第２２８巻、１３１５～１３１７頁；ＷＯ９２／１８６１９；ＷＯ９１／１７２７１；ＷＯ９２／２０７９１；ＷＯ９２／１５６７９；ＷＯ９３／０１２８８；ＷＯ９２／０１０４７；ＷＯ９２／０９６９０；ＷＯ９０／０２８０９；ＷＯ９４／０５７８１；Ｆｕｃｈｓら（１９９１）、Ｂｉｏ／Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ、第９巻、１３７０～１３７２頁；Ｈａｙら（１９９２）、Ｈｕｍ Ａｎｔｉｂｏｄ Ｈｙｂｒｉｄｏｍａｓ、第３巻、８１～８５頁；Ｈｕｓｅら（１９８９）、Ｓｃｉｅｎｃｅ、第２４６巻、１２７５～１２８１頁；Ｇｒｉｆｆｉｔｈｓら（１９９３）、ＥＭＢＯ Ｊ、第１２巻、７２５～７３４頁；Ｈａｗｋｉｎｓら（１９９２）、Ｊ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ、第２２６巻、８８９～８９６頁；Ｃｌａｃｋｓｏｎら（１９９１）、Ｎａｔｕｒｅ、第３５２巻、６２４～６２８頁；Ｇｒａｍら（１９９２）、ＰＮＡＳ、第８９巻、３５７６～３５８０頁；Ｇａｒｒａｒｄら（１９９１）、Ｂｉｏ／Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ、第９巻、１３７３～１３７７頁；Ｒｅｂａｒら（１９９６）、Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｅｎｚｙｍｏｌ．、第２６７巻、１２９～４９頁；およびＢａｒｂａｓら（１９９１）、ＰＮＡＳ、第８８巻、７９７８～７９８２頁で説明されている。酵母表面ディスプレイ法は、例えば、ＢｏｄｅｒおよびＷｉｔｔｒｕｐ（１９９７）、Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．、第１５巻、５５３～５５７頁で開示されている。ディスプレイ法の別の形態は、リボソームディスプレイ法である。例えば、Ｍａｔｔｈｅａｋｉｓら（１９９４）、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ、第９１巻、９０２２頁およびＨａｎｅｓら（２０００）、Ｎａｔ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．、第１８巻、１２８７～９２頁；Ｈａｎｅｓら（２０００）、Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｅｎｚｙｍｏｌ．、第３２８巻、４０４～３０頁およびＳｃｈａｆｆｉｔｚｅｌら（１９９９）、Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｍｅｔｈｏｄｓ．、第２３１巻、第１～２号、１１９～３５頁を参照されたい。

【０１８２】

ＩＬ－１３もしくはＩＬ－４またはその受容体に結合する結合剤は、１つの足場タンパク質の構造的特徴、例えば、折り畳まれたドメインを有しうる。抗体に基づく例示的な足場ドメインは、モノクローナル抗体の重鎖可変ドメインから３本のベータ鎖を欠失させることにより設計されている「ミニボディー」の足場である（Ｔｒａｍｏｎｔａｎｏら、１９９４年、Ｊ．Ｍｏｌ．Ｒｅｃｏｇｎｉｔ．、第７巻、９頁；およびＭａｒｔｉｎら、１９９４年、ＥＭＢＯＪ．、第１３巻、５３０３～５３０９頁）。このドメインは６１残基を含み、これを用いて、２つの超可変ループ、例えば、本明細書で説明される可変ドメインまたは本明細書で説明される変異体の１つまたは複数の超可変ループを提示することができる。別の手法において、結合剤は、Ｖ様ドメイン（Ｃｏｉａら、ＷＯ９９／４５１１０）である足場ドメインを含む。Ｖ様ドメインとは、抗体の重鎖（ＶＨ）可変ドメインまたは軽鎖（ＶＬ）可変ドメインに類似する構造的特徴を指す。別の足場ドメインは、２つ

のジスルフィド結合により一体として保持される７４残基にわたる６本鎖のベータシートサンドイッチ構造（ＭｃＣｏｎｎｅｌｌおよびＨｏｅｓｓ、１９９５年、Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．、第２５０巻、４６０頁）であるテンダミスタチンに由来する。この親タンパク質は、３つのループを含む。ループを改変する（例えば、本明細書で説明されるＣＤＲまたは超可変ループを用いて）かまたは変化させて、例えば、ＩＬ－１３もしくはＩＬ－４またはその受容体に結合するドメインを選択することができる。ＷＯ００／６００７０では、足場ドメインとして用いうる天然に存在するＣＴＬＡ－４の細胞外ドメインに由来するβ－サンドイッチ構造について説明している。

【０１８３】

ＩＬ－１３／ＩＬ－１３Ｒ結合剤のさらに別の足場ドメインは、フィブロネクチンＩＩＩ型ドメインまたは関連のフィブロネクチン様タンパク質に基づくドメインである。フィブロネクチンＩＩＩ型（Ｆｎ３）ドメインの全体的な折り畳み構造は、抗体における最小の機能的断片である、抗体重鎖可変ドメインの全体的折り畳み構造と密接に関連している。Ｆｎ３が９本ではなく７本のβ鎖を有することを除き、Ｆｎ３は、抗体ＶＨドメインのβサンドイッチ構造に類似するβサンドイッチ構造である。Ｆｎ３の端部には３つのループがあり、ＢＣループ、ＤＥループ、およびＦＧループの位置は、抗体ＶＨドメインのＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３の位置にほぼ対応する。Ｆｎ３は、ジスルフィド結合を有さないので有利である。したがって、Ｆｎ３は、抗体およびその断片と異なり、還元性条件下で安定である（ＷＯ９８／５６９１５；ＷＯ０１／６４９４２；ＷＯ００／３４７８４を参照されたい）。Ｆｎ３ドメインを改変する（例えば、本明細書で説明されるＣＤＲまたは超可変ループを用いて）かまたは変化させて、例えば、ＩＬ－１３もしくはＩＬ－４またはその受容体に結合するドメインを選択することができる。

【０１８４】

他の例示的な足場ドメインは、Ｔ細胞受容体；ＭＨＣタンパク質；細胞外ドメイン（例えば、フィブロネクチンＩＩＩ型反復配列、ＥＧＦ反復配列）；プロテアーゼ阻害剤（例えば、クニッツドメイン、エコチン、ＢＰＴＩなど）；ＴＰＲ反復配列；トリフォイル構造；亜鉛フィンガードメイン；ＤＮＡ結合タンパク質；特に、単量体ＤＮＡ結合タンパク質；ＲＮＡ結合タンパク質；酵素、例えば、プロテアーゼ（特に、不活化プロテアーゼ）、ＲＮアーゼ；シャペロン、例えば、チオレドキシン、および熱ショックタンパク質；ならびに細胞内シグナル伝達ドメイン（ＳＨ２ドメインおよびＳＨ３ドメイン）を含む。ＵＳ２００４０００９５３０では、一部の代替的な足場の例について説明している。

【０１８５】

小型の足場ドメインの例は、クニッツドメイン（５８アミノ酸、３ジスルフィド結合）、セイヨウカボチャ（ククルビダ・マキシマ）トリプシン阻害剤ドメイン（３１アミノ酸、３ジスルフィド結合）、グアニリンに関連するドメイン（１４アミノ酸、２ジスルフィド結合）、グラム陰性菌に由来する耐熱性エンテロトキシンＩＡに関連するドメイン（１８アミノ酸、３ジスルフィド結合）、ＥＧＦドメイン（５０アミノ酸、３ジスルフィド結合）、クリングルドメイン（６０アミノ酸、３ジスルフィド結合）、真菌炭水化物結合ドメイン（３５アミノ酸、２ジスルフィド結合）、エンドセリンドメイン（１８アミノ酸、２ジスルフィド結合）、および連鎖球菌Ｇ　ＩｇＧ結合ドメイン（３５アミノ酸、ジスルフィド結合なし）を含む。小型の細胞内足場ドメインの例は、ＳＨ２ドメイン、ＳＨ３ドメイン、ＥＶＨドメインを含む。一般に、細胞内または細胞外における任意のモジュラードメインを用いることができる。

【０１８６】

足場ドメインを評価するための例示的な基準は、（１）アミノ酸配列、（２）複数の相同ドメイン配列、（３）３次元構造、および／または（４）ｐＨ、温度、塩分、有機溶媒、酸化剤濃度の範囲にわたる安定性データを含みうる。一実施形態において、足場ドメインは、小型で安定的なタンパク質ドメイン、例えば、１００、７０、５０、４０、または３０アミノ酸未満のタンパク質である。該ドメインは、１つまたは複数のジスルフィド結合を含む場合もあり、金属、例えば、亜鉛をキレート化する場合もある。

【０１８７】
さらに他の結合剤は、ペプチド、例えば、３０、２５、２４、２０、１８、１５、または１２アミノ酸未満のアミノ酸配列を有するタンパク質に基づく。ペプチドは、より大型のタンパク質中に組み込むこともできるが、典型的には、ＩＬ－１３、例えば、本明細書で説明されるエピトープに独立で結合しうる領域中に組み込むことができる。ペプチドは、ファージディスプレイ法により同定することができる。例えば、ＵＳ２００４００７１７０５を参照されたい。
【０１８８】
結合剤は、非ペプチド結合および他の化学的改変を含みうる。例えば、結合剤は、ペプチド模倣体、例えば、ペプトイド（例えば、Ｓｉｍｏｎら（１９９２）、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ、第８９巻、９３６７～７１頁、およびＨｏｒｗｅｌｌ（１９９５）、Ｔｒｅｎｄｓ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．、第１３巻、１３２～４頁を参照されたい）として合成されうる。結合剤は、１つまたは複数（例えば、すべて）の非加水分解性結合を含みうる。当技術分野では、多くの非加水分解性ペプチド結合が、このような結合を含有するペプチドの合成手順と共に知られている。例示的な非加水分解性結合は、還元アミドペプチド結合－－［ＣＨ$_2$ＮＨ］－－、ケトメチレンペプチド結合－－［ＣＯＣＨ$_2$］－－、（シアノメチレン）アミノペプチド結合－－［ＣＨ（ＣＮ）ＮＨ］－－、ヒドロキシエチレンペプチド結合－－［ＣＨ$_2$ＣＨ（ＯＨ）］－－、ペプチド結合－－［ＣＨ$_2$Ｏ］－－、およびチオメチレンペプチド結合－－［ＣＨ$_2$Ｓ］－－を含む（例えば、米国特許第６，１７２，０４３号を参照されたい）。
【０１８９】
別の実施形態において、ＩＬ－１３アンタゴニストは、リポカリン、例えば、ヒトリポカリン足場に由来する。
【０１９０】
変異ＩＬ－１３結合分子
さらに別の実施形態において、ＩＬ－１３結合剤、同アンタゴニストは、変異分子または低分子である。変異分子の例は、典型的に、ＣＨ１以外の重鎖に由来する１つまたは複数の天然であるかまたは遺伝子操作された定常領域、例えば、ＩｇＧおよびＩｇＡのＣＨ２領域およびＣＨ３領域、またはＩｇＥのＣＨ３領域およびＣＨ４領域を含む領域に融合されるかまたは別の形で接続される、ヒンジ領域またはヒンジ作用領域のポリペプチドに融合されるかまたは別の形で接続される結合ドメインのポリペプチドを含む（より完全な説明については、例えば、Ｌｅｄｂｅｔｔｅｒ，Ｊ．らによるＵ．Ｓ．０５／０１３６０４９を参照されたい）。結合ドメイン融合タンパク質は、ＣＨ２定常領域のポリペプチド（または全体的もしくは部分的にＩｇＥに由来する構築物の場合はＣＨ３）に融合されるかまたは別の形で接続される、ヒンジ領域のポリペプチドおよび天然であるかまたは遺伝子操作された重鎖ＣＨ３定常領域のポリペプチド（または全体的もしくは部分的にＩｇＥに由来する構築物の場合はＣＨ４）に融合されるかまたは別の形で接続される、天然であるかまたは遺伝子操作された重鎖ＣＨ２定常領域のポリペプチド（または全体的もしくは部分的にＩｇＥに由来する構築物の場合はＣＨ３）を含む領域をさらに含みうる。典型的に、このような結合ドメイン融合タンパク質は、融合タンパク質依存性細胞媒介性細胞傷害作用、補体結合、および／または標的、例えば、ＩＬ－１３への結合からなる群から選択される少なくとも１種の活性に対する能力を有する。
【０１９１】
ＩＬ－１３結合変異体の別の例は、ＩＬ－１３受容体またはその融合体の可溶性形態である。例えば、受容体の改変可溶性形態は、単独でまたは第２の部分、例えば、免疫グロブリンＦｃドメインポリペプチド配列、血清アルブミンポリペプチド配列、ＰＥＧ化ポリペプチド配列、ＧＳＴポリペプチド配列、Ｌｅｘ－Ａポリペプチド配列、またはＭＢＰポリペプチド配列に機能的に連結（例えば、化学結合、遺伝子融合もしくはポリペプチド融合、非共有結合、または他の形により）して用いることができる。本明細書で用いられる「融合タンパク質」とは、２つ以上の作動的に結合した部分、例えば、作動的に連結され

た部分、例えば、タンパク質部分を含有するタンパク質を指す。典型的に、該部分は共有結合している。該部分は直接に結合することもあり、スペーサーまたはリンカーを介して接続されることもある。融合タンパク質は、第１の部分を第２の部分に接合するリンカー配列をさらに含みうる。例えば、融合タンパク質は、ペプチドリンカー、例えば、約４～２０アミノ酸長、より好ましくは、５～１０アミノ酸長のペプチドリンカーを含むことが可能であり、ペプチドリンカーは８アミノ酸長である。ペプチドリンカー中の各アミノ酸は、Ｇｌｙ、Ｓｅｒ、Ａｓｎ、Ｔｈｒ、およびＡｌａからなる群から選択され、ペプチドリンカーは、Ｇｌｙ－Ｓｅｒエレメントを含む。他の実施形態において、融合タンパク質は、ペプチドリンカーを含み、ペプチドリンカーは、（Ｓｅｒ－Ｇｌｙ－Ｇｌｙ－Ｇｌｙ－Ｇｌｙ）ｙという式［式中、ｙは１、２、３、４、５、６、７、または８である］を有する配列を含む。

【０１９２】

他の実施形態では、融合タンパク質のＮ末端またはＣ末端にさらなるアミノ酸配列を付加して、発現、立体可撓性、検出、および／または単離もしくは精製を容易化することができる。第２のポリペプチドは、可溶性であることが好ましい。一部の実施形態にでは、第２のポリペプチドにより、連結されたポリペプチドの半減期（例えば、血清中の半減期）が改善される。一部の実施形態において、第２のポリペプチドは、融合ポリペプチドの第２の受容体ポリペプチドとの結合を促進する配列を含む。実施形態において、第２のポリペプチドは、免疫グロブリンポリペプチドの少なくともある領域を含む。免疫グロブリン融合ポリペプチドは当技術分野で知られており、米国特許第５，５１６，９６４号；同第５，２２５，５３８号；同第５，４２８，１３０号；同第５，５１４，５８２号；同第５，７１４，１４７号；および同第５，４５５，１６５号で説明されている。例えば、受容体またはリガンドに結合する融合体の可溶性形態を、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＭ、ＩｇＡ１、ＩｇＡ２、ＩｇＤ、およびＩｇＥを含む各種のアイソタイプによる重鎖定常領域に融合させることができる。

【０１９３】

１つまたは複数のアミノ酸においてＦｃ配列を変異させて、エフェクター細胞機能、Ｆｃ受容体結合活性、および／または補体活性を低下させることができる。抗体の定常領域を変化させる方法は、当技術分野で知られている。抗体の定常部分における少なくとも１つのアミノ酸残基を異なる残基により置換することにより、機能が変化した抗体、例えば、細胞上におけるＦｃＲまたは補体のＣ１成分などのエフェクターリガンドに対する親和性が変化した抗体を作製することができる（例えば、ＥＰ３８８，１５１Ａ１、米国特許第５，６２４，８２１号、および同第５，６４８，２６０号を参照されたい）。マウスまたは他の動物種の免疫グロブリンに適用されると、その機能が低下するかまたは除去される同種の変化が説明されうる。例えば、指定された（１つまたは複数の）残基を、その側鎖において適切な機能性を有する（１つまたは複数の）残基により置換すること、あるいはグルタミン酸もしくはアスパラギン酸などの荷電官能基、またはフェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、もしくはアラニンなどの芳香族非極性残基を導入することにより、ＦｃＲ（例えば、ＦｃガンマＲ１）結合またはＣ１ｑ結合に対する抗体（例えば、ヒトＩｇＧなどのＩｇＧ）Ｆｃ領域の親和性を変化させることができる（例えば、米国特許第５，６２４，８２１号を参照されたい）。

【０１９４】

実施形態において、第２のポリペプチドは、野生型免疫グロブリン重鎖のＦｃ領域よりも低度のエフェクター機能を有する。Ｆｃエフェクター機能は、例えば、Ｆｃ受容体結合活性、補体結合活性、およびＴ細胞枯渇活性を含む（例えば、米国特許第６，１３６，３１０号を参照されたい）。Ｔ細胞枯渇活性、Ｆｃエフェクター機能、および抗体安定性を調べる方法は、当技術分野で知られている。一実施形態において、第２のポリペプチドは、Ｆｃ受容体に対する検出可能な親和性が低度であるかまたは皆無である。代替的な実施形態において、第２のポリペプチドは、補体タンパク質Ｃ１ｑに対する検出可能な親和性が低度であるかまたは皆無である。

【０１９５】
本明細書で説明される抗体分子および可溶性受容体または融合タンパク質は、とりわけ、抗体（例えば、二特異性または多特異性の抗体分子を形成する）、毒素、放射性同位体、細胞傷害性作用物質または細胞増殖抑制作用物質など、１つまたは複数の他の分子実体と機能的に連結（例えば、化学結合、遺伝子融合、非共有結合、または他の形により）しうることが理解されるであろう。
【０１９６】
核酸アンタゴニスト
さらに別の実施形態では、アンタゴニストにより、ＩＬ－１３またはＩＬ－１３Ｒをコードする核酸の発現が阻害される。このようなアンタゴニストの例は、ＩＬ－１３またはＩＬ－１３Ｒをコードする核酸または転写調節領域にハイブリダイズして、ＩＬ－１３またはＩＬ－１３ＲのｍＲＮＡ発現を遮断するかまたは低下させる核酸分子、例えば、アンチセンス分子、リボザイム、ＲＮＡｉ、三重らせん分子を含む。
【０１９７】
実施形態では、核酸アンタゴニストを用いて、ＩＬ－１３またはＩＬ－１３Ｒをコードする内因性遺伝子の発現を低下させる。一実施形態において、核酸アンタゴニストは、ＩＬ－１３またはＩＬ－１３ＲをコードするｍＲＮＡを標的とするｓｉＲＮＡである。例えば、ｄｓＲＮＡ、リボザイム、三重らせん形成剤、またはアンチセンス核酸など、他の種類のアンタゴニスト性核酸もまた用いることができる。したがって、ＩＬ－１３またはＩＬ－１３Ｒをコードする核酸分子に対する核酸阻害剤、例えば、アンチセンス、ＲＮＡｉである単離された核酸分子が提供される。
【０１９８】
本発明のアンチセンス核酸分子は、典型的に、対象に投与される（例えば、組織部位における直接の注射による）か、またはｉｎ　ｓｉｔｕで作製し、それらが受容体タンパク質をコードする細胞内ｍＲＮＡおよび／またはゲノムＤＮＡとハイブリダイズするかまたはこれらに結合し、これにより、例えば、転写および／または翻訳を阻害することで該タンパク質の発現を阻害する。代替的に、選択された細胞を標的とするようにアンチセンス核酸分子を改変し、次いで、これを全身投与することもできる。全身投与の場合、例えば、細胞表面の受容体または抗原に結合するペプチドまたは抗体にアンチセンス核酸分子を連結することにより選択された細胞表面上で発現した受容体または抗原にそれが特異的に結合するように、アンチセンス分子を改変することができる。アンチセンス核酸分子はまた、本明細書で説明されるベクターを用いて細胞に送達することもできる。アンチセンス分子の十分な細胞内濃度を達成するには、そこにおいてアンチセンス核酸分子が強力なｐｏｌ　ＩＩプロモーターまたはｐｏｌ　ＩＩＩプロモーターの制御下に置かれるベクター構築物が好ましい。
【０１９９】
さらに別の実施形態において、本発明のアンチセンス核酸分子は、α－アノマー核酸分子である。α－アノマー核酸分子は、相補的なＲＮＡとの間で、通常のβユニットに反して二本鎖が互いに平行に並ぶ特異的な二重鎖ハイブリッドを形成する（Ｇａｕｌｔｉｅｒら（１９８７）、Ｎｕｃｌｅｉｃ　Ａｃｉｄｓ．Ｒｅｓ．、第１５巻、６６２５～６６４１頁）。アンチセンス核酸分子はまた、２’－ｏ－メチルリボヌクレオチド（Ｉｎｏｕｅら（１９８７）、Ｎｕｃｌｅｉｃ　Ａｃｉｄｓ　Ｒｅｓ．、第１５巻、６１３１～６１４８頁）またはキメラＲＮＡ－ＤＮＡ類似体（Ｉｎｏｕｅら（１９８７）、ＦＥＢＳ　Ｌｅｔｔ．、第２１５巻、３２７～３３０頁）も含みうる。
【０２００】
ｓｉＲＮＡは、所望によりオーバーハングを含む小型の二本鎖ＲＮＡ（ｄｓＲＮＡ）である。例えば、ｓｉＲＮＡの二重鎖領域は、約１８～２５ヌクレオチド長、例えば、約１９、２０、２１、２２、２３、または２４ヌクレオチド長である。典型的に、ｓｉＲＮＡ配列は、標的ｍＲＮＡと正確に相補的である。ｄｓＲＮＡおよびｓｉＲＮＡは、特に、哺乳動物細胞（例えば、ヒト細胞）における遺伝子発現をサイレンスさせるのに用いること

ができる。ｓｉＲＮＡはまた、２９塩基対のステムと２ヌクレオチドの３’側オーバーハングを有する短鎖ヘアピンＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）も含む。例えば、Ｃｌｅｍｅｎｓら（２０００）、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ、第９７巻、６４９９～６５０３頁；Ｂｉｌｌｙら（２００１）、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ、第９８巻、１４４２８～１４４３３頁；Ｅｌｂａｓｈｉｒら（２００１）、Ｎａｔｕｒｅ、第４１１巻、４９４～８頁；Ｙａｎｇら（２００２）、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ、第９９巻、９９４２～９９４７頁；Ｓｉｏｌａｓら（２００５）、Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．、第２３巻、第２号、２２７～３１頁；２００４００８６８８４；Ｕ．Ｓ．２００３０１６６２８２；２００３０１４３２０４；２００４００３８２７８；および２００３０２２４４３２を参照されたい。

【０２０１】

さらに別の実施形態において、本発明のアンチセンス核酸は、リボザイムである。ＩＬ－１３もしくはＩＬ－１３Ｒ、またはＩＬ－４もしくはＩＬ－４Ｒをコードする核酸に対する特異性を有するリボザイムは、本明細書で開示されるＩＬ－１３　ｃＤＮＡもしくはＩＬ－１３Ｒ　ｃＤＮＡ、またはＩＬ－４　ｃＤＮＡもしくはＩＬ－４Ｒ　ｃＤＮＡの核酸配列に相補的な１つまたは複数の配列と、ｍＲＮＡ切断の原因となる既知の触媒配列を有する配列とを含みうる（例えば、米国特許第５，０９３，２４６号、またはＨａｓｅｌｈｏｆｆおよびＧｅｒｌａｃｈ（１９８８）、Ｎａｔｕｒｅ、第３３４巻、５８５～５９１頁を参照されたい）。例えば、活性部位のヌクレオチド配列が、受容体をコードするｍＲＮＡにおいて切断されるヌクレオチド配列に相補的な、テトラヒメナ属Ｌ－１９　ＩＶＳ　ＲＮＡの誘導体を構築することができる。例えば、Ｃｅｃｈら、米国特許第４，９８７，０７１号；およびＣｅｃｈら、米国特許第５，１１６，７４２号を参照されたい。代替的に、ｍＲＮＡを用いて、ＲＮＡ分子のプールから特異的なリボヌクレアーゼ活性を有する触媒ＲＮＡを選択することもできる。例えば、Ｂａｒｔｅｌ，Ｄ．およびＳｚｏｓｔａｋ，Ｊ．Ｗ．（１９９３）、Ｓｃｉｅｎｃｅ、第２６１巻、１４１１～１４１８頁を参照されたい。

【０２０２】

ＩＬ－１３またはＩＬ－１３Ｒの遺伝子発現は、ＩＬ－１３またはＩＬ－１３Ｒの調節領域（例えば、ＩＬ－１３またはＩＬ－１３Ｒのプロモーターおよび／またはエンハンサー）に相補的なヌクレオチド配列を標的として、標的細胞におけるＩＬ－１３遺伝子またはＩＬ－１３Ｒ遺伝子の転写を阻止する三重らせん構造を形成することにより阻害することができる。全般に、Ｈｅｌｅｎｅ，Ｃ．（１９９１）、Ａｎｔｉｃａｎｃｅｒ　Ｄｒｕｇ　Ｄｅｓ．、第６巻、５６９～８４頁；Ｈｅｌｅｎｅ，Ｃ．（１９９２）、Ａｎｎ．Ｎ．Ｙ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．、第６６０巻、２７～３６頁；およびＭａｈｅｒ，Ｌ．Ｊ．（１９９２）、Ｂｉｏａｓｓａｙｓ、第１４巻、８０７～１５頁を参照されたい。三重らせん形成の標的となりうる潜在的な配列は、いわゆる「スイッチバック」核酸分子を作製することにより増加させることができる。スイッチバック分子は、二重鎖の第１の一本鎖と塩基対を形成し、次いで、他の一本鎖とも塩基対を形成し、かなりの距離にわたるプリンまたはピリミジンが二重鎖のうちの一本鎖上に提示される必然性が失われるように、５’－３’および　３’－５’が交互に現れる形で合成する。

【０２０３】

本発明では、検出可能な形で標識されたオリゴヌクレオチドのプライマー分子およびプローブ分子もまた提供される。典型的に、このような標識は、化学発光標識、蛍光標識、放射性標識、または比色標識である。

【０２０４】

ＩＬ－１３またはＩＬ－１３Ｒの核酸分子を塩基部分、糖部分、またはリン酸骨格において改変して、例えば、分子の安定性、ハイブリダイゼーション、または溶解性を改善することができる。改変を伴う合成オリゴヌクレオチドの非限定的な例については、Ｔｏｕｌｍｅ（２００１）、Ｎａｔｕｒｅ　Ｂｉｏｔｅｃｈ．、第１９巻、１７頁、およびＦａｒｉａら（２００１）、Ｎａｔｕｒｅ　Ｂｉｏｔｅｃｈ．、第１９巻、４０～４４頁を参

照されたい。このようなホスホラミダイトによるオリゴヌクレオチドは、有効なアンチセンス作用物質でありうる。例えば、核酸分子のリン酸デオキシリボース骨格を改変して、ペプチド核酸を作製することができる（Ｈｙｒｕｐ　Ｂ．ら（１９９６）、Ｂｉｏｏｒｇａｎｉｃ　＆　Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、第４巻、５～２３頁を参照されたい）。本明細書で用いられる「ペプチド核酸」または「ＰＮＡ」という用語は、リン酸デオキシリボース骨格が擬似ペプチド骨格により置換され、４種類の天然の核酸塩基のみが保持される核酸模倣体、例えば、ＤＮＡ模倣体を指す。ＰＮＡの中性骨格により、低イオン強度の条件下において、ＤＮＡおよびＲＮＡに対する特異的なハイブリダイゼーションを可能とすることができる。ＰＮＡオリゴマーの合成は、Ｈｙｒｕｐ　Ｂ．ら（１９９６）、前出、およびＰｅｒｒｙ－Ｏ’Ｋｅｅｆｅら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．、第９３巻、１４６７０～６７５頁で説明される通り、標準的な固相ペプチド合成プロトコールを用いて実施することができる。

【０２０５】

他の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、ペプチド（例えば、ｉｎ　ｖｉｖｏにおける宿主細胞受容体を標的とする）、または細胞膜（例えば、Ｌｅｔｓｉｎｇｅｒら（１９８９）、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ、第８６巻、６５５３～６５５６頁；Ｌｅｍａｉｔｒｅら（１９８７）、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ、第８４巻、６４８～６５２頁；ＷＯ８８／０９８１０を参照されたい）もしくは血液脳関門（例えば、ＷＯ８９／１０１３４を参照されたい）を介する輸送を促進する作用物質など、他の付加基を含みうる。加えて、オリゴヌクレオチドは、ハイブリダイゼーションにより誘発される切断剤（例えば、Ｋｒｏｌら（１９８８）、Ｂｉｏ－Ｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ、第６巻、９５８～９７６頁を参照されたい）または挿入剤（例えば、Ｚｏｎ（１９８８）、Ｐｈａｒｍ．Ｒｅｓ．、第５巻、５３９～５４９頁を参照されたい）により改変することができる。この目的で、オリゴヌクレオチドを別の分子（例えば、ペプチド、ハイブリダイゼーションにより誘発される架橋剤、輸送剤、またはハイブリダイゼーションにより誘発される切断剤）にコンジュゲートさせることができる。

【０２０６】

結合剤の作製

一部の抗体分子、例えば、Ｆａｂまたは結合剤は、細菌細胞、例えば、イー・コリ細胞内で作製することができる。例えば、Ｆａｂが、ディスプレイ実体と細菌ファージタンパク質（またはその断片）との間に抑制可能な終止コドンを含むファージディスプレイベクター内の配列によりコードされる場合、該ベクターによる核酸を、終止コドンを抑制できない細菌細胞内に移すことができる。この場合、Ｆａｂは、遺伝子ＩＩＩタンパク質に融合されず、ペリプラズムおよび／または培地中に分泌される。

【０２０７】

抗体分子はまた、真核生物細胞内でも作製することができる。一実施形態において、抗体（例えば、ｓｃＦｖ）は、ピチア属（例えば、Ｐｏｗｅｒｓら（２００１）、Ｊ　Ｉｍｍｕｎｏｌ　Ｍｅｔｈｏｄｓ．、第２５１巻、１２３～３５頁を参照されたい）、ハンゼウラ属、またはサッカロミセス属などの酵母細胞内で発現される。

【０２０８】

一実施形態において、抗体分子は、哺乳動物細胞内で作製される。クローン抗体またはその抗原結合断片を発現するための典型的な哺乳動物宿主細胞は、例えば、チャイニーズハムスター卵巣細胞（ＣＨＯ細胞）（ＫａｕｆｍａｎおよびＳｈａｒｐ（１９８２）、Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．、第１５９巻、６０１～６２１頁で説明されるＤＨＦＲ選択マーカーと共に用いられ、ＵｒｌａｕｂおよびＣｈａｓｉｎ（１９８０）、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ、第７７巻、４２１６～４２２０頁で説明されるｄｈｆｒ－　ＣＨＯ細胞を含む）、リンパ球系細胞株、例えば、ＮＳ０骨髄腫細胞およびＳＰ２細胞、ＣＯＳ細胞、ならびにトランスジェニック動物、例えば、トランスジェニック哺乳動物に由来する細胞を含む。例えば、該細胞は乳腺上皮細胞である。

【０２０９】

抗体分子をコードする核酸配列に加え、組み換え発現ベクターは、宿主細胞内のベクターの複製（例えば、複製の起点）を調節する配列などの付加的な配列と選択マーカー遺伝子とを保有しうる。選択マーカー遺伝子は、ベクターが導入されている宿主細胞の選択を容易化する（例えば、米国特許第４，３９９，２１６号、同第４，６３４，６６５号、および同第５，１７９，０１７号を参照されたい）。例えば、選択マーカー遺伝子は、その中にベクターが導入されている宿主細胞上で、Ｇ４１８、ハイグロマイシン、またはメトトレキサートなどの薬剤に対する耐性を賦与するのが典型的である。

【０２１０】

抗体分子の組み換え発現用の例示的なシステムでは、リン酸カルシウムを介するトランスフェクション法により、抗体重鎖および同軽鎖の両方をコードする組み換え発現ベクターをｄｈｆｒ－　ＣＨＯ細胞内に導入する。組み換え発現ベクター内において、抗体重鎖遺伝子および同軽鎖遺伝子は各々、エンハンサー／プロモーター調節エレメント（例えば、ＣＭＶエンハンサー／ＡｄＭＬＰプロモーター調節エレメントまたはＳＶ４０エンハンサー／ＡｄＭＬＰプロモーター調節エレメントなど、ＳＶ４０、ＣＭＶ、アデノウイルスなどに由来する）に作動的に連結されている。組み換え発現ベクターはまた、メトトレキサートによる選択／増幅法を用いて該ベクターをトランスフェクトされたＣＨＯ細胞の選択を可能とする、ＤＨＦＲ遺伝子も保有する。選択された形質転換細胞である宿主細胞を培養して、抗体重鎖および同軽鎖の発現を可能とし、培地から無傷抗体を回収する。標準的な分子生物学的技法を用いて、組み換え発現ベクターを調製し、宿主細胞にトランスフェクトし、宿主細胞を培養し、培地から抗体分子を回収することができる。例えば、一部の抗体分子は、プロテインＡまたはプロテインＧを連結したマトリックスによるアフィニティークロマトグラフィー法により単離することができる。

【０２１１】

Ｆｃドメインを含む抗体分子の場合、抗体作製システムにより、Ｆｃ領域がグリコシル化される抗体が合成されることが好ましい。例えば、ＩｇＧ分子のＦｃドメインは、ＣＨ２ドメインのアスパラギン２９７においてグリコシル化される。このアスパラギンは、二分枝型オリゴ糖による改変部位である。このグリコシル化は、Ｆｃγ受容体および補体Ｃ１ｑにより媒介されるエフェクター機能に必要であることが示されている（ＢｕｒｔｏｎおよびＷｏｏｆ（１９９２）、Ａｄｖ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．、第５１巻、１～８４頁；Ｊｅｆｆｅｒｉｓら（１９９８）、Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｒｅｖ．、第１６３巻、５９～７６頁）。一実施形態において、Ｆｃドメインは、アスパラギン２９７に対応する残基を適切な形でグリコシル化する哺乳動物発現システムで作製される。Ｆｃドメインはまた、真核生物による他の翻訳後修飾も含みうる。

【０２１２】

抗体分子はまた、トランスジェニック動物によっても作製することができる。例えば、米国特許第５，８４９，９９２号では、トランスジェニック哺乳動物の乳腺において抗体を発現させる方法が説明されている。ミルク特異的なプロモーターと、抗体分子をコードする核酸と、分泌のためのシグナル配列とを含むトランス遺伝子が構築される。このようなトランスジェニック哺乳動物の雌により生成されるミルクは、分泌物中に対象抗体を含む。ミルクから抗体分子を精製することもでき、適用によっては、これを直接用いることもできる。

【０２１３】

結合剤の特徴付け

結合剤の結合特性は、任意の方法、例えば、以下の方法：ＢＩＡＣＯＲＥ（商標）による解析法、酵素免疫測定（ＥＬＩＳＡ）法、ｘ線結晶解析法、配列解析法、および走査突然変異誘発法の１つにより測定することができる。タンパク質が１種または複数種のＩＬ－１３関連活性を中和および／または阻害する能力は、以下の方法：ＩＬ－１３依存性細胞株、例えば、ＴＦＩ細胞株の増殖を測定するアッセイ法；ＩＬ－１３媒介性ポリペプチドの発現を測定するアッセイ法、例えば、ＣＤ２３の発現に対するフローサイトメトリー法による解析；下流シグナル伝達分子、例えば、ＳＴＡＴ６分子の活性を評価するアッセ

イ法；テネイシンの生成を評価するアッセイ法；本明細書で説明される抗体が関連する動物モデル、例えば、カニクイザルにおいて喘息を予防する効果を調べるアッセイ法；および他のアッセイ法によって測定することができる。ＩＬ－１３結合剤、特にＩＬ－１３抗体分子は、１種または複数種のこれらのアッセイ法において統計学的に有意な効果をもたらしうる。結合特性についての例示的なアッセイ法は以下のものを含む。

【０２１４】

ＩＬ－１３結合剤またはＩＬ－４結合剤と標的（例えば、ＩＬ－１３）との間における結合相互作用は、表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）法を用いて解析することができる。ＳＰＲ法または生体分子相互作用解析（ＢＩＡ）法により、相互作用体に標識することなく、リアルタイムで生体特異的な相互作用が検出される。ＢＩＡチップの結合表面における質量変化（結合事象を示す）の結果、表面付近における光の屈折率に変化が生じる。屈折度の変化により検出可能なシグナルが発生し、これが、生体分子間におけるリアルタイムの反応の指標として測定される。ＳＰＲ法を用いる方法は、例えば、米国特許第５，６４１，６４０号；Ｒａｅｔｈｅｒ（１９８８）、「Ｓｕｒｆａｃｅ Ｐｌａｓｍｏｎｓ」、Ｓｐｒｉｎｇｅｒ Ｖｅｒｌａｇ社；ＳｊｏｌａｎｄｅｒおよびＵｒｂａｎｉｃｚｋｙ（１９９１）Ａｎａｌ．Ｃｈｅｍ．、第６３巻、２３３８～２３４５頁；Ｓｚａｂｏら（１９９５）、Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｓｔｒｕｃｔ．Ｂｉｏｌ．、第５巻、６９９～７０５頁、およびＢＩＡｃｏｒｅ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ ＡＢ社（スウェーデン、ウプサラ）により提供されているオンライン情報源で説明されている。

【０２１５】

ＳＰＲ法に由来する情報を用いて、平衡解離定数（K_d）、およびK_{on}およびK_{off}を含む、標的に対する分子の結合についての反応速度パラメータの正確で定量的な測定が提供される。このようなデータを用いて、異なる分子を比較することができる。ＳＰＲ法に由来する情報はまた、構造－活性間関係（ＳＡＲ）法を開発するのにも用いることができる。例えば、異なる抗体分子の反応速度パラメータおよび平衡結合パラメータを評価することができる。所与の位置において、特定の結合パラメータ、例えば、高親和性および緩徐なK_{off}と相関する変異アミノ酸を同定することができる。この情報を、構造モデリング（例えば、ホモロジーモデリング法、エネルギー最小化法、またはｘ線結晶解析法もしくはＮＭＲ法による構造決定法を用いる）と組み合わせることができる。結果として、該タンパク質とその標的との間における物理的相互作用の理解を定式化し、他の設計過程を誘導するのに用いることができる。

【０２１６】

呼吸器障害

ＩＬ－１３結合剤または同アンタゴニストを用いて、喘息（例えば、アレルギー性喘息および非アレルギー性喘息（例えば、感染による、例えば、小児における、例えば、呼吸器合胞体ウイルス（ＲＳＶ）による））；気管支炎（例えば、慢性気管支炎）；慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）（例えば、気腫（例えば、喫煙誘導性気腫）；気道炎症、好酸球増加症、線維症、ならびに粘液産生の過剰、例えば、嚢胞性線維症、肺線維症およびアレルギー性鼻炎を伴う状態を含むがこれらに限定されない呼吸器障害を治療または予防することができる。例えば、該障害を治療もしくは予防する、または該障害の少なくとも１種の症状を改善するのに有効な量で、ＩＬ－１３結合剤（例えば、抗ＩＬ－１３抗体分子）を投与することができる。

【０２１７】

喘息は、多種多様な条件、例えば、アレルゲンの吸入、上気道感染または耳感染などの存在により誘発されうる（Ｏｐｐｅｒｗａｌｌ（２００３）、Ｎｕｒｓ．Ｃｌｉｎ．Ｎｏｒｔｈ Ａｍ．、第３８巻、６９７～７１１頁）。アレルギー性喘息は、各種の特異的および非特異的な刺激、血清免疫グロブリンＥ（ＩｇＥ）の上昇、気道内粘液産生の過剰、浮腫、および気管支上皮の外傷に対する気道過敏性（ＡＨＲ）を特徴とする（Ｗｉｌｌｓ－Ｋａｒｐ、前出）。アレルギー性喘息は、アレルゲンが即時の即時型気道反応を引き起こすときに開始され、この数時間後に遅発相気道反応（ＬＡＲ）が後続することが多い（

Ｈｅｎｄｅｒｓｏｎら（２０００）、Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．、第１６４巻、１０８６～９５頁）。ＬＡＲ時には、気道内壁および気管支洗浄液全体に好酸球、リンパ球、およびマクロファージの流入がみられる（Ｈｅｎｄｅｒｓｏｎら、前出）。肺好酸球増加症がアレルギー性喘息の特徴であり、呼吸器上皮に対する大半の損傷の原因となる（Ｌｉら（１９９９）、Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．、第１６２巻、２４７７～８７頁）。

【０２１８】

喘息と関連する慢性炎症では、ＣＤ４$^{+}$ヘルパーＴ（Ｔｈ）細胞が重要である（Ｈｅｎｄｅｒｓｏｎら、前出）。複数の研究により、２型ヘルパーＴ（Ｔｈ２）細胞に対するＣＤ４$^{+}$細胞の関与と、これに続く２型サイトカイン（例えば、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－１０、およびＩＬ－１３）の生成とが、ＡＨＲをもたらすアレルギー性炎症反応において重要であることが示されている（Ｔｏｍｋｉｎｓｏｎら（２００１）、Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．、第１６６巻、５７９２～５８００頁、および同文献中で引用されている参考文献）。第１に、マウスモデルでは、ＣＤ４$^{+}$　Ｔ細胞がアレルギー誘導性喘息に必要であることが示されている。第２に、２型サイトカインを生成するＣＤ４$^{+}$　Ｔ細胞は、これらの動物モデルにおいてだけでなく、アレルギー性喘息患者においても増殖する。第３に、動物モデルおよび喘息患者の気道組織では、２型サイトカインレベルが上昇する。第４に、アレルギー性喘息のマウスモデルでは、好酸球の動員において中心的な役割を果たすものとしてＴｈ２サイトカインが関与しており、適合移植されたＴｈ２細胞が、肺内ならびに肺好酸球増加症におけるエオタキシン（強力な好酸球遊走因子）レベルの上昇と相関している（Ｗｉｌｌｓ－Ｋａｒｐら、前出；Ｌｉら、前出）。

【０２１９】

本明細書で説明される喘息を治療または予防する方法は、外因性喘息（アレルギー性喘息またはアトピー性喘息としても知られる）、内因性喘息（非アレルギー性喘息または非アトピー性喘息としても知られる）、または混合型喘息と称する両者の組合せ用の治療法および予防法を含む。外因性喘息またはアレルギー性喘息は、例えば、花粉、胞子、草または雑草、愛玩動物の鱗屑、粉塵、ダニなどのアレルゲンにより引き起こされるかまたはこれらと関連する事象を含む。アレルゲンおよび他の刺激物質は、年間の様々な時点で出現するので、これらの種類の事象はまた、季節性喘息とも称する。気管支喘息およびアレルギー性気管支肺アスペルギルス症もまた、外因性喘息の群内に含まれる。

【０２２０】

本明細書で説明される作用物質により治療または緩和されうる障害は、ウイルス（例えば、風邪ウイルスおよび流感ウイルス、呼吸器合胞体ウイルス（ＲＳＶ）、パラミクソウイルス、ライノウイルス、ならびにインフルエンザウイルス）などの感染作用物質により引き起こされる呼吸器障害および喘息を含む。ＲＳＶ、ライノウイルス、およびインフルエンザウイルスによる感染は小児において一般的であり、乳幼児における呼吸器疾患の主要な原因の１つである。ウイルス性気管支炎に罹患する小児は、慢性の喘鳴および喘息を発症することがあり、これらは、本明細書で説明される方法を用いて治療することができる。身体運動および／または冷気により一部の喘息患者において引き起こされうる喘息状態もまた含まれる。該方法は、煤煙への曝露（例えば、煙草により誘発される煤煙および産業煤煙）のほか、産業および職業による煤煙、オゾン、有害ガス、二酸化硫黄、亜酸化窒素、塗料、プラスチック、ポリウレタン、ワニスなどに由来するイソシアネートを含む煙霧、木材、植物、または他の有機粉塵などへの曝露と関連する喘息にも有用である。該方法はまた、食品添加剤、防腐剤、または薬理作用物質と関連する喘息事象にも有用である。無症状喘息または咳型喘息と称する種類の喘息を治療、抑制、または緩和する方法もまた含まれる。

【０２２１】

本明細書で開示される方法はまた、気管支収縮を刺激しうる胃食道逆流（ＧＥＲＤ）と関連する喘息の治療および緩和にも有用である。寝室における体内分泌物の保持、咳の抑制、ならびにアレルゲンおよび刺激物質に対する曝露と共に、ＧＥＲＤは、喘息状態の一因となることがあり、夜間喘息（ｎｉｇｈｔｔｉｍｅ　ａｓｔｈｍａまたはｎｏｃｔｕｒ

ｎａｌ　ａｓｔｈｍａ）と総称されている。ＧＥＲＤと関連する喘息の治療、抑制、または緩和の方法では、薬学的有効量のＩＬ－１３アンタゴニストを、本明細書で説明される通り、薬学的有効量のＧＥＲＤ治療用作用物質と組み合わせて用いることができる。これらの作用物質は、ＰＲＯＴＯＮＩＸ（登録商標）の商標名による遅延放出のパントプラゾールナトリウム錠剤、ＰＲＩＬＯＳＥＣ（登録商標）の商標名による遅延放出のオメプラゾールカプセル、ＡＣＩＰＨＥＸ（登録商標）の商標名による遅延放出のレベプラゾールナトリウム錠剤、またはＰＲＥＶＡＣＩＤ（登録商標）の商標名による遅延放出のランソプラゾールカプセルなど、プロトンポンプ阻害剤を含むがこれらに限定されない。

【０２２２】

アトピー性障害およびその症状

アトピー性患者に由来する細胞では、ＩＬ－１３に対する感受性が増強されることが観察されている。したがって、アトピー性障害を治療または予防するのに有効な量で、ＩＬ－１３アンタゴニストおよび／またはＩＬ－４アンタゴニストを投与することができる。「アトピー性」とは、アレルギー反応を発現する生得の傾向がみられることが多い疾患群を指す。

【０２２３】

アトピー性障害の例は、アレルギー、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、喘息、および花粉症を含む。喘息は、例えば、気管支過敏症および可逆性気流閉塞など間欠性の呼吸器症状と関連する、表現型上異質な障害である。喘息の免疫組織化学的特徴は、例えば、気道上皮の脱落、基底膜下におけるコラーゲンの沈着；浮腫；マスト細胞の活性化；および炎症細胞浸潤（例えば、好中球、好酸球、およびリンパ球による）を含む。気道炎症はさらに、気道過敏性、気流制限、急性気管支収縮、粘液栓形成、気道内壁リモデリング、および他の呼吸器症状の一因となりうる。ＩＬ－１３結合剤（例えば、本明細書で説明される抗体分子などのＩＬ－１３結合剤）を、１種または複数種のこれらの症状を改善するのに有効な量で投与することができる。

【０２２４】

アレルギー性鼻炎（花粉症）の症状は、鼻のかゆみ、鼻水、くしゃみ、または鼻づまり、および目のかゆみを含む。ＩＬ－１３アンタゴニストを投与して、１種または複数種のこれらの症状を改善することができる。アトピー性皮膚炎は、皮膚に影響する慢性（長期間にわたり持続する）疾患である。アトピー性皮膚炎についての情報は、例えば、ＮＩＨ公刊物第０３－４２７２号から入手できる。アトピー性皮膚炎では、皮膚が極度にかゆくなり、発赤、腫脹、ひび割れ、透明な体液の浸出、および最終的には、痂皮および落屑をもたらすことがある。多くの場合、疾患が悪化（増悪または炎症と呼ばれる）する時期の後、皮膚が改善するかまたは完全に治癒する（寛解と呼ばれる）時期が続く。アトピー性皮膚炎を「湿疹」と称することが多いが、これは、複数種類の皮膚炎症についての一般的な用語である。アトピー性皮膚炎は、多くの種類の湿疹で最も一般的である。アトピー性皮膚炎の例は、アレルギー性接触湿疹（皮膚炎：ツタウルシまたはクリームおよびローション中の一部の防腐剤など、免疫系が異物として認識する物質と皮膚が接触した場合の発赤、掻痒、浸出反応）；接触湿疹（皮膚がアレルゲン（アレルギーを引き起こす物質）または酸、洗浄剤、もしくは他の化学物質などの刺激物質と接触した場合の発赤、掻痒、および灼熱感を含む局所反応）；発汗異常性湿疹（掻痒および灼熱感をもたらす深部の透明な水膨れを特徴とする、手掌部および足底部における皮膚の刺激）；神経皮膚炎（引っ掻くと極度に刺激される局所的な掻痒（昆虫の刺し傷など）により引き起こされる、頭部、下肢、手首、または前腕における皮膚の落屑性斑点）；貨幣状湿疹（痂皮、落屑、および極度の掻痒でありうる刺激された皮膚－腕、背部、臀部、および下肢において最も一般的である－の貨幣形状の斑点）；脂漏性湿疹（頭皮、顔面、および場合によって身体の他の部分における皮膚の黄色で油状の落屑性斑点）を含む。さらなる具体的な症状は、鬱滞性皮膚炎、アトピー性ひだ（デニー－モルガンひだ）、口唇炎、手掌線紋の増加（ｈｙｐｅｒｌｉｎｅａｒ　ｐａｌｍ）、眼瞼色素沈着（炎症または花粉症により色が黒ずんだ眼瞼）、魚鱗癬、毛孔性角化症、苔蘚、丘疹、および蕁麻疹を含む。ＩＬ－１３アンタゴニス

トを投与して、１つまたは複数のこれらの症状を改善することができる。
【０２２５】
アレルギー性鼻炎または他のアレルギー性障害を治療する例示的な方法は、アレルゲンに対する曝露前、例えば、アレルゲンに対する季節性の曝露前、例えば、アレルゲンの大増殖前におけるＩＬ－１３アンタゴニストによる初期治療を含みうる。このような療法は、１回または複数回の投与、例えば、定期的な間隔での投与を含みうる。
【０２２６】
癌
ＩＬ－１３およびその受容体は、少なくとも一部の種類の癌、例えば、造血細胞に由来する癌、または脳細胞もしくは神経細胞に由来する癌（例えば、神経膠芽腫）の発症に関与しうる。例えば、可溶性ＩＬ－１３受容体－／－欠損マウスまたはＳＴＡＴ６－／－欠損マウスの使用による、例えば、ＩＬ－１３シグナル伝達経路の遮断により、それぞれ、ホジキンリンパ腫細胞株または転移性乳癌による腫瘍の発症および／または増殖の遅延がもたらされる（Ｔｒｉｅｕら（２００４）、Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．、第６４巻、３２７１～７５頁；Ｏｓｔｒａｎｄ－Ｒｏｓｅｎｂｅｒｇら（２０００）、Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．、第１６５巻、６０１５～６０１９頁）。ＩＬ－１３Ｒを発現する癌（ＨｕｓａｉｎおよびＰｕｒｉ（２００３）、Ｊ．Ｎｅｕｒｏｏｎｃｏｌ．、第６５巻、３７～４８頁；Ｍｉｎｔｚら（２００３）、Ｊ．Ｎｅｕｒｏｏｎｃｏｌ．、第６４巻、１１７～２３頁）は、本明細書で説明される抗ＩＬ－１３抗体により特異的に標的とされうる。ＩＬ－１３アンタゴニストは、癌細胞増殖または他の癌細胞活性を阻害するのに有用でありうる。癌とは、正常な増殖制御に対する応答性を喪失し、典型的には対応する正常細胞と比べて調節が低下した状態で増殖する１種または複数種の細胞を指す。
【０２２７】
それに対する治療用にＩＬ－１３アンタゴニスト（例えば、本明細書で説明される抗体または抗原結合断片などのＩＬ－１３結合剤）を用いうる癌の例は、白血病、例えば、Ｂ細胞慢性リンパ球性白血病、急性骨髄性白血病、およびヒトＴ細胞白血病ウイルス１型（ＨＴＬＶ－１）により形質転換されたＴ細胞；リンパ腫、例えば、Ｔ細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫；神経膠芽腫；膵臓癌；腎細胞癌；卵巣癌；ＡＩＤＳ－カポジ肉腫、および乳癌（Ａｓｐｏｒｄ，Ｃ．ら（２００７）、ＪＥＭ、第２０４巻、１０３７～１０４７頁で説明される）を含む。例えば、該障害を治療もしくは予防する、例えば、細胞増殖を低下させるか、または該障害の少なくとも１種の症状を改善するのに有効な量で、ＩＬ－１３結合剤（例えば、抗ＩＬ－１３抗体分子）を投与することができる。
【０２２８】
線維症
ＩＬ－１３アンタゴニストおよび／またはＩＬ－４アンタゴニストはまた、炎症および線維症、例えば、肝線維症の治療にも有用でありうる。ＩＬ－１３の生成は、肝硬変、および恐らくは、肝細胞癌に至る肝臓炎症（例えば、ウイルス性肝炎）の進行と相関している（ｄｅ　Ｌａｌｌａら（２００４）、Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．、第１７３巻、１４１７～１４２５頁）。線維症は、例えば、しばしば炎症後において、正常組織が瘢痕組織により置換される場合に生じる。Ｂ型肝炎およびＣ型肝炎は共に、肝臓における線維性反応を引き起こし、これが肝硬変へと進行しうる。肝硬変は、肝不全または肝細胞癌など、重症の合併症に進展する。本明細書で説明されるＩＬ－１３アンタゴニストおよび／またはＩＬ－４アンタゴニストを用いてＩＬ－１３活性を遮断することにより、炎症および線維症、例えば、肝疾患、とりわけ、Ｂ型肝炎およびＣ型肝炎と関連する炎症、線維症、および肝硬変を軽減することができる。例えば、該障害を治療もしくは予防する、または炎症性障害および／もしくは線維性障害の少なくとも１種の症状を改善するのに有効な量で、（１種または複数種の）アンタゴニストを投与することができる。
【０２２９】
炎症性大腸炎
炎症性大腸炎（ＩＢＤ）は、腸の炎症を引き起こす疾患に対する総称である。炎症性大

腸炎の２つの例は、クローン病および潰瘍性大腸炎である。ＩＬ－１３／ＳＴＡＴ６によるシグナル伝達は、炎症性大腸炎のモデルであるマウス平滑筋の炎症誘導性過剰収縮に関与することが見出されている（Ａｋｉｈｏら（２００２）、Ａｍ．Ｊ．Ｐｈｙｓｉｏｌ．Ｇａｓｔｒｏｉｎｔｅｓｔ．Ｌｉｖｅｒ　Ｐｈｙｓｉｏｌ．、第２８２巻、Ｇ２２６～２３２頁）。例えば、該障害を治療もしくは予防する、または炎症性大腸炎の少なくとも１種の症状を改善するのに有効な量で、ＩＬ－１３アンタゴニストを投与することができる。

【０２３０】

医薬組成物

ＩＬ－１３アンタゴニスト（本明細書で説明されるＩＬ－１３アンタゴニストなどの）は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ、ｅｘ　ｖｉｖｏ、またはｉｎ　ｖｉｖｏで用いることができる。これらは、例えば、ＩＬ－１３結合剤を薬学的に許容される担体と組み合わせることにより、医薬組成物に組み込むことができる。このような組成物は、ＩＬ－１３結合剤および担体に加えて、各種の希釈剤、充填剤、塩、緩衝剤、安定化剤、可溶化剤、および当技術分野でよく知られる他の材料を含有しうる。薬学的に許容される材料は、一般に、ＩＬ－１３結合剤の生物学的活性の有効性に干渉しない非毒性の物質である。担体の特性は、投与経路に依存する。

【０２３１】

本明細書で説明される医薬組成物はまた、以下でより詳細に説明される他の抗サイトカイン抗体分子または他の抗炎症剤などであるがこれらに限定されない他の因子も含有しうる。このようなさらなる因子および／または作用物質を医薬組成物中に組み入れることで、本明細書で説明されるＩＬ－１３アンタゴニストおよび／またはＩＬ－４アンタゴニストとの相乗効果をもたらすことができる。例えば、アレルギー性喘息の治療において、本明細書で説明される医薬組成物は、抗ＩＬ－４抗体分子またはアレルギー反応を軽減することが知られる薬剤を含みうる。

【０２３２】

本明細書で説明される医薬組成物は、本明細書で説明されるＩＬ－１３アンタゴニストなどのＩＬ－１３アンタゴニストが水溶液中で存在する場合、他の薬学的に許容される担体に加えて、ミセル、不溶性単分子層、液晶、またはラメラ層などの凝集形態で存在する脂質などの両親媒性作用物質とその中で組み合わされるリポソーム形態でありうる。リポソーム製剤に適する脂質は、モノグリセリド、ジグリセリド、スルファチド、リソレシチン、リン脂質、サポニン、胆汁酸などを含むがこれらに限定されない。このようなリポソーム製剤を調製する例示的な方法は、米国特許第４，２３５，８７１号；同第４，５０１，７２８号；同第４，８３７，０２８号；および同第４，７３７，３２３号で説明される方法を含む。

【０２３３】

本明細書で用いられる「治療有効量」という用語は、患者にとって有意義な有益性、例えば、このような状態の症状の改善、治癒、または治癒率の上昇を示すのに十分である医薬組成物または方法の各活性成分の総量を意味する。単独で投与される個別の有効成分に適用される場合、該用語は、その成分のみを指す。組合せに適用される場合、該用語は、逐次または同時のいずれにより組み合わせて投与される場合も、結果として治療効果をもたらす組み合わされた有効成分量を指す。

【０２３４】

医薬組成物中で用いられるＩＬ－１３アンタゴニストの投与は、経口摂取、吸入、または経皮注射、皮下注射、もしくは静脈内注射など、従来からの各種の方法により実施することができる。治療有効量のＩＬ－１３アンタゴニストを静脈内注射、経皮注射、または皮下注射により投与する場合、結合剤は、発熱物質を含まない非経口的に許容される水溶液として調製することができる。このような非経口的に許容されるタンパク質溶液による組成物は、ｐＨ、等張性、安定性などの確認因子において適合させることにより、例えば、組成物を生理的条件、結合剤の安定性などについて最適化することができる。静脈内注

射、経皮注射、または皮下注射用の医薬組成物は、塩化ナトリウム注射液、リンゲル注射液、デキストロース注射液、デキストロースおよび塩化ナトリウムによる注射液、乳酸加リンゲル注射液、または当技術分野で知られる他のビヒクルなど、等張性のビヒクルを含有しうる。医薬組成物はまた、安定化剤、防腐剤、緩衝剤、抗酸化剤、または他の添加剤も含有しうる。

【０２３５】

医薬組成物中におけるＩＬ－１３アンタゴニストの量は、治療される状態の性質および重症度、ならびに患者が受けたかつての治療の性質に依存しうる。医薬組成物は、例えば、予防モードにおいて、症状を示さない正常患者または患者に投与することができる。主治医は、それによって各個別の患者を治療するＩＬ－１３アンタゴニストおよび／またはＩＬ－４アンタゴニストの量を決定することができる。例えば、主治医は、低用量のアンタゴニストを投与して、患者の応答を観察することができる。患者にとって最適の治療効果が得られるまでより高用量のアンタゴニストを投与することができ、一般にその時点で用量をさらに増量することはない。例えば、医薬物質は、体重ｋｇ当たり約０．１ｍｇ～５０ｍｇの抗体、例えば、体重ｋｇ当たり約０．１ｍｇ～５ｍｇまたは約８ｍｇ～５０ｍｇの抗体を含有しうる。抗体が１カ月当たり２回以下、例えば、隔週または毎月の頻度で皮下送達される一実施形態において、組成物は、約０．７～３．３、例えば、１．０～３．０ｍｇ／ｋｇ、例えば、約０．８～１．２、１．２～２．８、または２．８～３．３ｍｇ／ｋｇの量を含む。他の実施形態では、吸入または注射、例えば、皮下注射により、約０．５～１０ｍｇ／ｋｇ（例えば、約０．７～５ｍｇ／ｋｇ、０．９～４ｍｇ／ｋｇ、１～３ｍｇ／ｋｇ、１．５～２．５ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ）の量で各回の用量を投与することができる。一実施形態において、単一治療期間は、少なくとも４、７、９または１４日間置いて、約１～３ｍｇ／ｋｇ、１．５～２．５ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇずつ、２回の抗ＩＬ－１３抗体分子皮下投与を含む。例えば、単一治療期間は、７日間置いて、約２ｍｇ／ｋｇずつ、２回の抗ＩＬ－１３抗体分子皮下投与を含みうる。

【０２３６】

医薬組成物を用いる療法の持続期間は、治療される疾患の重症度と、各個別患者の状態および潜在的な固有の応答に応じて変化しうる。一実施形態において、ＩＬ－１３アンタゴニストおよび／またはＩＬ－４アンタゴニストはまた、例えば、週１回、２４、４８、９６時間に１回、またはこのような間隔を超えない頻度の範囲で、皮下経路を介しても投与することができる。例示的な用量は、０．１～２０ｍｇ／ｋｇ、より好ましくは１～１０ｍｇ／ｋｇの範囲でありうる。作用物質は、例えば、２０、１０、５、または１ｍｇ／分未満の速度における静脈内注入により、約１～５０ｍｇ／m^2または約５～２０ｍｇ／m^2の用量に達するように投与することができる。

【０２３７】

一実施形態において、患者に対するＩＬ－１３アンタゴニストの投与は、タンパク質用量を変化させて、例えば、副作用を低減または最小化する工程を含む。例えば、対象には１回目の用量、例えば、治療有効量未満の用量を投与することができる。後続の間隔、例えば、少なくとも６、１２、２４、または４８時間後において、患者には、２回目の用量、例えば、１回目の用量を少なくとも２５、５０、７５、または１００％超える用量を投与することができる。例えば、２回目および／または同等の３回目、４回目、および５回目の用量は、治療有効量の少なくとも約７０、８０、９０、または１００％でありうる。

【０２３８】

吸入

ＩＬ－１３アンタゴニストを含む組成物は、吸入または他の肺内デリバリー方式用に調合することができる。本明細書で用いられる「肺内組織」という用語は、気道の任意の組織を指し、別段に示される場合を除いて、上気道および下気道の両方を含む。ＩＬ－１３アンタゴニストおよび／またはＩＬ－４アンタゴニストは、肺疾患を治療する１種または複数種の既存のモダリティーと組み合わせて投与することができる。

【０２３９】

一例において、ＩＬ－１３アンタゴニストは、噴霧器用に調合することができる。一実施形態において、ＩＬ－１３アンタゴニストは、凍結乾燥形態で（例えば、室温で）保存し、吸入前に溶液に復元することができる。医療機器、例えば、吸入器を用いる吸入用に、ＩＬ－１３アンタゴニストを調合することも可能である。例えば、Ｕ．Ｓ．６，１０２，０３５（粉末吸入器）および６，０１２，４５４（乾燥粉末吸入器）を参照されたい。吸入器は、保存に適するｐＨにおけるＩＬ－１３アンタゴニスト用の個別の区画と、中和緩衝剤用の別の区画と、噴霧化直前にＩＬ－１３アンタゴニストを中和緩衝剤と組み合わせるための機構とを含みうる。一実施形態において、吸入器は、用量計量型吸入器である。

【０２４０】

薬剤を肺内気道に局所送達するのに用いる一般的な３つのシステムは、乾燥粉末吸入器（ＤＰＩ）、用量計量型吸入器（ＭＤＩ）、および噴霧器を含む。最もよく用いられる吸入投与法であるＭＤＩ法を用いて、可溶化形態においてまたは分散剤として薬剤を送達することができる。ＭＤＩは、該機器の作動時に、エアゾール化された薬剤を気道内に送り込む、Ｆｒｅｏｎまたは他の比較的高い蒸気圧による高圧ガスを含むことが典型的である。ＭＤＩと異なり、ＤＰＩは、一般に、乾燥粉末形態における薬剤を肺へと導入する患者による吸入の努力に全面的に依存する。噴霧器は、溶液にエネルギーを賦与することにより、吸入される薬剤エアゾールを形成する。フルオロケミカル媒体を用いる液体換気または肺内洗浄時における、薬剤の直接の肺内デリバリーもまた探索されている。これらおよび他の方法を用いて、ＩＬ－１３アンタゴニストを送達することができる。一実施形態において、ＩＬ－１３アンタゴニストは、ポリマー、例えば、該化合物の半減期を安定化させるかまたは延長するポリマーと関連する。

【０２４１】

例えば、吸入投与の場合、ＩＬ－１３アンタゴニストは、適切な高圧ガスを含有する高圧式の容器もしくはディスペンサーまたは噴霧器からのエアゾールスプレーの形態で送達される。ＩＬ－１３アンタゴニストは、乾燥粒子または液体の形態でありうる。ＩＬ－１３アンタゴニストを含む粒子は、例えば、スプレー乾燥させること、ＩＬ－１３アンタゴニストの水溶液を電荷中和剤により乾燥させ、次いで、乾燥した粉末から粒子を作製すること、または水溶液を有機改変剤中で乾燥させ、次いで、乾燥した粉末から粒子を作製することにより調製することができる。

【０２４２】

ＩＬ－１３アンタゴニストは、適切な高圧ガス、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素、または他の適切なガスの使用により、加圧パックまたは噴霧器からエアゾールスプレーによる提示の形態で送達するのが好都合でありうる。加圧エアゾールの場合、用量単位は、計量された量を送達するバルブを装備することにより決定することができる。吸入器（ｉｎｈａｌｅｒ　ｏｒ　ｉｎｓｕｆｆｌａｔｏｒ）で用いられるカプセルおよびカートリッジは、粒子が調合粒子である場合、ＩＬ－１３アンタゴニストと、ラクトースまたはデンプンなどの適切な粉末ベースとの粉末混合物を含有する形で調合することができる。調合化合物または非調合化合物に加え、１００％ＤＰＰＣまたは他の界面活性剤など他の材料もＩＬ－１３アンタゴニストと混合して、調合化合物または非調合化合物のデリバリーおよび分散を促進することができる。乾燥粒子を調製する方法は、例えば、ＷＯ０２／３２４０６で説明されている。

【０２４３】

ＩＬ－１３アンタゴニストは、投与したときに迅速に吸収され、局所または全身における迅速な治療成果をもたらしうるよう、エアゾールデリバリー用に、例えば、乾燥エアゾール粒子として調合することができる。投与の２分間、５分間、１時間、または３時間以内に検出可能な活性をもたらすように投与を調整することができる。一部の実施形態では、ピーク活性をさらにより急速に、例えば、半時間以内またはまた１０分間以内に達成することができる。ＩＬ－１３アンタゴニストは、例えば、肺から循環に入り、他の臓器ま

たは特定の標的臓器に分布するよう他の投与方式に対する代替法として用いて、より長時間の生物学的半減期（例えば、ＰＥＧなどのポリマーとの結合による）をもたらすように調合することができる。

【０２４４】

一実施形態において、ＩＬ－１３アンタゴニストは、該ポリペプチド質量の少なくとも５％が下気道または肺深部に送達される量で送達される。肺深部は、極めて複雑な毛細血管ネットワークを有する。毛細血管腔を肺胞気腔から隔てる呼吸器膜は極めて薄く（≦６Ｔｍ）、極めて透過性である。加えて、肺胞表面を覆う液体層は、肺サーファクタントに富んでいる。他の実施形態では、ＩＬ－１３アンタゴニスト成分の少なくとも２％、３％、５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、または８０％が、下気道または肺深部に送達される。これらの組織の一方または両方へのデリバリーの結果、ＩＬ－１３アンタゴニストの効率的な吸収および高度のバイオアベイラビリティーがもたらされる。一実施形態において、ＩＬ－１３アンタゴニストは、例えば、吸入器または噴霧器を用いて、計量された用量で供給される。例えば、ＩＬ－１３結合剤は、少なくとも約０．０２、０．１、０．５、１、１．５、２、５、１０、２０、４０、または５０ｍｇ／回以上の用量単位形態で送達される。バイオアベイラビリティー百分率は、以下の通りに計算することができる：バイオアベイラビリティー百分率＝（$AUC_{非侵襲}$／$AUC_{静脈内または皮下}$）×（$用量_{静脈内または皮下}$／$用量_{非侵襲}$）×１００。

【０２４５】

必要ではないが、界面活性剤などのデリバリー増強剤を用いて、肺内デリバリーをさらに増強することができる。本明細書で用いられる「界面活性剤」とは、親水性部分と親油性部分とを有し、２種類の不混和相間におけるインターフェースと相互作用することにより、薬剤の吸収を促進するＩＬ－１３アンタゴニストを指す。界面活性剤は、複数の理由、例えば、粒子凝集の低減、マクロファージによる食作用の低減などにより、乾燥粒子において有用である。ＤＰＰＣなどの界面活性剤は、化合物の拡散を大幅に促進するので、肺サーファクタントと組み合わせると、ＩＬ－１３アンタゴニストのより効率的な吸収を達成することができる。界面活性剤は当技術分野でよく知られており、ホスホグリセリド、例えば、ホスファチジルコリン、Ｌ－アルファ－ホスファチジルコリンジパルミトイル（ＤＰＰＣ）、およびジホスファチジルグリセロール（ＤＰＰＧ）；ヘキサデカノール；脂肪酸；ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）；ポリオキシエチレン－９－ラウリルエーテル；パルミチン酸；オレイン酸；ソルビタントリオレエート（Ｓｐａｎ　８５）；グリココレート；サーファクチン；ポロキサマー；ソルビタン脂肪酸エステル；ソルビタントリオレエート；チロキサポール；およびリン脂質を含むがこれらに限定されない。

【０２４６】

安定化

一実施形態では、ＩＬ－１３アンタゴニストを、循環中、例えば、血液、血清、リンパ液、気管支肺洗浄液中、または他の組織中におけるその安定化および／または保持を、例えば、少なくとも１．５、２、５、１０、または５０倍だけ改善する部分と物理的に結合させる。

【０２４７】

例えば、ＩＬ－１３アンタゴニストをポリマー、例えば、ポリアルキレンオキシドまたはポリエチレンオキシドなどの実質的に非抗原性のポリマーと結合させることができる。適切なポリマーは、重量が実質的に多様である。約２００～約３５，０００（または約１，０００～約１５，０００、および２，０００～約１２，５００）の範囲の分子量による平均重量を有するポリマーを用いることができる。

【０２４８】

例えば、ＩＬ－１３アンタゴニストは、水溶性ポリマー、例えば、親水性のポリビニルポリマー、例えば、ポリビニルアルコールおよびポリビニルピロリドンにコンジュゲートさせることができる。このようなポリマーの非限定的なリストは、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）またはポリプロピレングリコールなどのポリアルキレンオキシドホモポリマ

ー、ポリオキシエチレン化ポリオール、そのコポリマーおよびそのブロックコポリマー（ブロックコポリマーの水溶性が維持される場合）を含む。さらなる有用なポリマーは、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレンなどのポリオキシアルキレン、およびポリオキシエチレンとポリオキシプロピレンとのブロックコポリマー（Ｐｌｕｒｏｎｉｃｓ）；ポリメタクリレート；カルボマー；単糖の単量体であるＤ－マンノース、Ｄ－ガラクトースおよびＬ－ガラクトース、フコース、Ｄ－キシロース、Ｌ－アラビノース、Ｄ－グルクロン酸、シアル酸、Ｄ－ガラクツロン酸、Ｄ－マンヌロン酸（例えば、ポリマンヌロン酸、またはアルギン酸）、Ｄ－グルコサミン、Ｄ－ガラクトサミン、Ｄ－グルコース、ならびにノイラミン酸を含み、ラクトース、アミロペクチン、デンプン、ヒドロキシエチルデンプン、アミロース、硫酸デキストラン、デキストラン、デキストリン、グリコーゲンなどのホモ多糖およびヘテロ多糖、または酸性ムコ多糖の多糖サブユニット、例えば、ヒアルロン酸を含む分枝状または非分枝状の多糖；ポリソルビトールおよびポリマンニトールなどの糖アルコールポリマー；ヘパリンまたはヘパランを含む。

【０２４９】

ＩＬ－１３アンタゴニストとポリマーとのコンジュゲートは、例えば、ゲル濾過法またはイオン交換クロマトグラフィー法、例えば、ＨＰＬＣ法により、未反応の出発材料から分離することができる。コンジュゲートの異種分子種も、同じ形で互いから精製される。異なる分子種（例えば、１つまたは２つのＰＥＧ残基を含有する）の分解はまた、未反応アミノ酸のイオン特性の違いによっても可能である。例えば、ＷＯ９６／３４０１５を参照されたい。

【０２５０】

ＩＬ－１３アンタゴニストの他の使用

さらに別の態様において、本発明は、本明細書で説明されるＩＬ－１３アンタゴニストをその活性を阻害するのに十分な量で投与することにより、ｉｎ　ｖｉｖｏにおいて１種または複数種のＩＬ－１３関連活性を調節する（例えば、低下させる、中和する、および／または阻害する）方法を特色とする。ＩＬ－１３アンタゴニストはまた、ＩＬ－１３媒介性炎症反応の阻害が必要である対象に投与することもできる。これらの状態は、例えば、気道炎症、喘息、線維症、好酸球増加症、および粘液産生の増加を含む。

【０２５１】

本明細書で説明されるＩＬ－１３アンタゴニストの有効性は、例えば、該アンタゴニストが、ブタ回虫（アスカリス・スウム）アレルゲンに曝露されたカニクイザルにおける気道炎症を調節する能力を評価することにより評価することができる。ＩＬ－１３アンタゴニストを用いて、１種または複数種のＩＬ－１３関連活性を中和または阻害する、例えば、ｉｎ　ｖｉｖｏにおけるＩＬ－１３媒介性炎症を軽減する、例えば、喘息および／またはその関連症状を含むＩＬ－１３関連病態を治療または予防することができる。

【０２５２】

一実施形態では、ＩＬ－１３アンタゴニストまたはその医薬組成物を、組合せ療法において投与する、すなわち、アレルギー性障害および炎症性障害などの病理的状態または障害を治療するのに有用である他の作用物質、例えば、治療剤と組み合わせる。この文脈における「組み合わせた」という用語は、作用物質を、実質的に共存的に、同時または逐次に与えることを意味する。逐次に与える場合、第２の化合物の投与の開始時において、２種類の化合物のうちの第１の化合物も、治療部位において依然として有効な濃度で検出可能であることが好ましい。

【０２５３】

例えば、組合せ療法は、１種または複数種のさらなる治療剤、例えば、下記でより詳細に説明される１種または複数種のサイトカインおよび増殖因子の阻害剤、免疫抑制剤、抗炎症剤、代謝阻害剤、酵素阻害剤、ならびに／または細胞傷害剤もしくは細胞増殖抑制剤と共調合および／または共投与され、ＩＬ－１３に結合し、ＩＬ－１３シグナル伝達の機能的複合体の形成に干渉する、１種または複数種のＩＬ－１３結合剤を含みうる。さらに、１種または複数種のＩＬ－１３結合剤（例えば、単独またはＩＬ－４アンタゴニストと

組み合わせたＩＬ－１３アンタゴニスト）を、本明細書で説明される２種類以上の治療剤と組み合わせて用いることもできる。このような組合せ療法により、治療作用物質のより低用量での投与を有利に用いることができ、これにより、各種の単剤療法と関連する毒性または合併症の可能性が回避される。さらに、本明細書で開示される治療剤は、ＩＬ－１３／ＩＬ－１３受容体経路と異なる経路に作用し、これにより、ＩＬ－１３結合剤の効果の増強および／または同効果との相乗作用が期待される。

【０２５４】

喘息または気道炎症の異なる誘因に干渉する治療剤、例えば、アレルギー、上部呼吸器感染、または耳感染の治療において用いられる治療剤を、ＩＬ－１３結合剤と組み合わせて用いることができる。一実施形態では、１種または複数種のＩＬ－１３結合剤（例えば、単独またはＩＬ－４アンタゴニストと組み合わせたＩＬ－１３アンタゴニスト）を、他のサイトカインまたは増殖因子のアンタゴニスト（例えば、可溶性受容体、ペプチド阻害剤、小分子、付着因子）、他の標的に結合する抗体分子（例えば、他のサイトカインもしくは増殖因子、それらの受容体、または他の細胞表面分子に結合する抗体）、および抗炎症性サイトカインまたはそれらのアゴニストなど、１種または複数種のさらなる作用物質と共調合および／または共投与することができる。ＩＬ－１３結合剤と組み合わせて用いうる作用物質の非限定的な例は、吸入用ステロイド剤；ベータアゴニスト、例えば、短時間作用型ベータアゴニストまたは長時間作用型ベータアゴニスト；ロイコトリエンまたはロイコトリエン受容体に対するアンタゴニスト；ＡＤＶＡＩＲ（登録商標）などの組合せ薬剤；ＩＧＥ阻害剤、例えば、抗ＩＧＥ抗体（例えば、ＸＯＬＡＩＲ（登録商標））；ホスホジエステラーゼ阻害剤（例えば、ＰＤＥ４阻害剤）；キサンチン；抗コリン作動薬；クロモリンなどのマスト細胞安定化剤；ＩＬ－５阻害剤；エオタキシン／ＣＣＲ３阻害剤；および抗ヒスタミン剤を含むがこれらに限定されない。

【０２５５】

他の実施形態では、ＩＬ－１３結合剤をＩＬ－４アンタゴニストと組み合わせて投与することができる。ＩＬ－４アンタゴニストの例は、ＩＬ－４に対する抗体分子（例えば、Ｈａｒｔ，Ｔ．Ｋ．ら（２００２）、Ｃｌｉｎ Ｅｘｐ Ｉｍｍｕｎｏｌ．、第１３０巻、、第１号、９３～１００頁；Ｓｔｅｉｎｋｅ，Ｊ．Ｗ．（２００４）、Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ａｌｌｅｒｇｙ Ｃｌｉｎ Ｎｏｒｔｈ Ａｍ、第２４巻、第４号、５９９～６１４頁；およびＲａｍａｎｔｈａｎら、Ｕ．Ｓ．６，３５８，５０９で開示されるパスコリズマブおよび関連抗体）、ＩＬ－４Ｒα（例えば、ＵＳ０５／０１１８１７６、ＵＳ０５／０１１２６９４、および米国立医学図書館の臨床試験登録サイト（Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｔｒｉａｌｓ Ｇｏｖ．）識別番号：ＮＣＴ００４３６６７０による試験で開示されるＡＭＧ－３１７および関連の抗ＩＬ４Ｒ抗体）、ＩＬ－１３Ｒα１（例えば、ＷＯ０３／０８０６７５で開示され、出願人によりＡＭＲＡＤと命名される抗１３Ｒα１抗体）、ならびにＩＬ－４および／またはＩＬ－１３に結合する一特異性または二特異性抗体分子（例えば、ＷＯ０７／０８５８１５で開示される）を含むがこれらに限定されない。

【０２５６】

他の実施形態において、ＩＬ－１３アンタゴニストまたはＩＬ－４アンタゴニストは、ＩＬ－１３変異タンパク質またはＩＬ－４変異タンパク質（例えば、ＩＬ－１３Ｒまたはは、ＩＬ－４受容体に結合するが、該受容体の活性を著明には上昇させないサイトカインの切断形態または変異形態）、または毒素にコンジュゲートしたサイトカインである。ＩＬ－４変異タンパク質は、Ｗｅｉｎｚｅｌら（２００７）、Ｌａｎｃｅｔ、第３７０巻、１４２２～３１頁により開示されている。ＩＬ－１３／ＩＬ－４阻害ペプチドのさらなる例は、Ａｎｄｒｅｗｓ，Ａ．Ｌ．ら（２００６）、Ｊ．Ａｌｌｅｒｇｙ ａｎｄ Ｃｌｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌ、第１１８巻、８５８～８６５頁で開示されている。サイトカイン－毒素コンジュゲートの例は、ＷＯ０３／０４７６３２；Ｋｕｎｗａｒ，Ｓ．ら（２００７）、Ｊ．Ｃｌｉｎ Ｏｎｃｏｌ、第２５巻、第７号、８３７～４４；およびＨｕｓａｉｎ，Ｓ．Ｒ．ら（２００３）、Ｊ．Ｎｅｕｒｏｏｎｃｏｌ、第６５巻、第１号、３７～４８頁で開示されている。

【０２５７】
さらに他の実施形態において、ＩＬ－１３アンタゴニストまたはＩＬ－４アンタゴニストは、ＩＬ－１３受容体ポリペプチド（例えば、ＩＬ－１３Ｒα２またはＩＬ－１３Ｒα１）もしくはＩＬ－４受容体ポリペプチド（例えば、ＩＬ－４Ｒα）の全長形態、または断片形態もしくは改変形態である。例えば、該アンタゴニストは、ＩＬ－１３受容体またはＩＬ－１４受容体の可溶性形態（例えば、サイトカイン結合ドメインを含む哺乳動物（例えば、ヒト）ＩＬ－１３Ｒα２、同ＩＬ－１３Ｒα１、または同ＩＬ－４Ｒαの可溶性形態；例えば、哺乳動物（例えば、ヒト）ＩＬ－１３Ｒα２、同ＩＬ－１３Ｒα１、または同ＩＬ－４Ｒαの細胞外ドメインの可溶性形態）でありうる。例示的な受容体アンタゴニストは、例えば、ＷＯ０５／０８５２８４、およびＥｃｏｎｏｍｉｄｅｓ，Ａ．Ｎ．ら（２００３）、Ｎａｔ　Ｍｅｄ、第９巻、第１号、４７～５２頁のほか、Ｂｏｒｉｓｈ，Ｌ．Ｃ．ら（１９９９）、Ａｍ　Ｊ　Ｒｅｓｐｉｒ　Ｃｒｉｔ　Ｃａｒｅ　Ｍｅｄ、第１６０巻、第６号、１８１６～２３頁で説明されるＩＬ－４Ｒ－ＩＬ－１３Ｒ結合融合体を含む。

【０２５８】
ＩＬ－１３受容体もしくはＩＬ－４受容体の可溶性形態、またはＩＬ－１３変異タンパク質もしくはＩＬ－４変異タンパク質の可溶性形態は、単独で用いるかまたは第２の部分、例えば、免疫グロブリンＦｃドメインポリペプチド配列、血清アルブミンポリペプチド配列、ＰＥＧ化ポリペプチド配列、ＧＳＴポリペプチド配列、Ｌｅｘ－Ａポリペプチド配列、またはＭＢＰポリペプチド配列に機能的に連結（例えば、化学結合、遺伝子融合もしくはポリペプチド融合、非共有結合、または他の形により）して、発現、立体可撓性、検出、および／または単離もしくは精製を容易化することができる。融合タンパク質は、第１の部分を第２の部分に接合するリンカー配列をさらに含みうる。例えば、可溶性ＩＬ－１３受容体もしくは同ＩＬ－４受容体、または同ＩＬ－１３変異タンパク質もしくは同ＩＬ－４変異タンパク質は、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＭ、ＩｇＡ１、ＩｇＡ２、ＩｇＤ、およびＩｇＥを含む各種のアイソタイプの重鎖定常領域に融合させることができる。典型的に、融合タンパク質は、ヒト可溶性ＩＬ－１３受容体もしくは同ＩＬ－４受容体、または同ＩＬ－１３変異タンパク質もしくは同ＩＬ－４変異タンパク質（またはこれらに相同的な配列）の細胞外ドメインを含む場合があり、例えば、ヒト免疫グロブリンＦｃ鎖、例えば、ヒトＩｇＧ（例えば、ヒトＩｇＧ１もしくはヒトＩｇＧ２、またはこれらの変異形態）に融合されうる。１つまたは複数のアミノ酸においてＦｃ配列を変異させて、エフェクター細胞機能、Ｆｃ受容体の結合、および／または補体活性を低下させることができる。

【０２５９】
本明細書で説明される抗体分子および可溶性タンパク質または融合タンパク質は、抗体（例えば、二特異性または多特異性の抗体）、毒素、放射性同位体、細胞傷害性作用物質、または細胞増殖抑制作用物質など、１種または複数種の他の分子実体と機能的に連結（例えば、化学結合、遺伝子融合、非共有結合、または他の形により）することができることが理解されるだろう。

【０２６０】
別の実施形態において、ＩＬ－１３アンタゴニストまたはＩＬ－４アンタゴニストは、ＩＬ－１３もしくはＩＬ－１３Ｒ、またはＩＬ－４もしくはＩＬ－４Ｒをコードする核酸の発現を阻害する。このようなアンタゴニストの例は、ＩＬ－１３もしくはＩＬ－１３Ｒ、またはＩＬ－４もしくはＩＬ－４Ｒをコードする核酸、あるいは転写調節領域にハイブリダイズして、ＩＬ－１３もしくはＩＬ－１３Ｒ、またはＩＬ－４もしくはＩＬ－４ＲのｍＲＮＡ発現を遮断するかまたは低下させる核酸分子、例えば、アンチセンス分子、リボザイム、ＲＮＡｉ、ｓｉＲＮＡ、三重らせん分子を含む。ＩＳＩＳ－３６９６４５は、ＩＳＩＳ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ社により開発され、例えば、Ｋａｒｒａｓ，Ｊ．Ｇ．ら（２００７）、Ａｍ　Ｊ　Ｒｅｓｐｉｒ　Ｃｅｌｌ　Ｍｏｌ　Ｂｉｏｌ．、第３６巻、第３号、２７６～８６頁）で開示されている、ＩＬ－４Ｒの発現を阻害するアンチ

センス核酸の例を提供している。ＩＬ－４またはＩＬ－１３をコードするＲＮＡに干渉する例示的な短鎖干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）は、ＷＯ０７／１３１２７４で開示されている。

【０２６１】

さらに別の実施形態において、ＩＬ－１３アンタゴニストまたはＩＬ－４アンタゴニストは、上流または下流のＩＬ－１３シグナル伝達に対する阻害剤、例えば、小分子阻害剤（例えば、ＳＴＡＴ６阻害剤）である。ＳＴＡＴ６阻害剤の例は、ＷＯ０４／００２９６４；カナダ特許出願第ＣＡ２４９０８８８号；およびＮａｇａｓｈｉｍａ，Ｓ．ら（２００７）、Ｂｉｏｏｒｇ　Ｍｅｄ　Ｃｈｅｍ、第１５巻、第２号、１０４４～５５頁；ならびにＵＳ６，２０７，３９１およびＷＯ０１／０８３５１７で開示されている。

【０２６２】

他の実施形態において、単独であるかまたは１種類もしくは複数種類のＩＬ－４アンタゴニストと組み合わせた１種または複数種のＩＬ－１３アンタゴニストは、１種または複数種の抗炎症剤、免疫抑制剤、または代謝阻害剤もしくは酵素阻害剤と共調合および／または共投与することができる。ＩＬ－１３結合剤と組み合わせて用いうる薬剤または阻害剤の例は、ＴＮＦアンタゴニスト（例えば、ＴＮＦ受容体の可溶性断片、例えば、ｐ５５ヒトＴＮＦ受容体もしくはｐ７５ヒトＴＮＦ受容体またはこれらの誘導体、例えば、７５ｋｄ　ＴＮＦＲ－ＩｇＧ（７５ｋＤ　ＴＮＦ受容体－ＩｇＧ融合タンパク質である、ＥＮＢＲＥＬ（商標））；ＴＮＦ酵素アンタゴニスト、例えば、ＴＮＦα転換酵素（ＴＡＣＥ）阻害剤；ムスカリン様受容体アンタゴニスト；ＴＧＦ－βアンタゴニスト；インターフェロンガンマ；ペルフェニドン；化学療法剤、例えば、メトトレキサート、レフルノミド、またはシロリムス（ラパマイシン）もしくはその類似体、例えば、ＣＣＩ－７７９；ＣＯＸ２阻害剤およびｃＰＬＡ２阻害剤；ＮＳＡＩＤ；免疫調節物質；ｐ３８阻害剤；ＴＰＬ－２阻害剤、Ｍｋ－２阻害剤、およびＮＦＰＢ阻害剤のうち１つまたは複数を含むがこれらに限定されない。

【０２６３】

ワクチン製剤

別の態様において、本発明は、免疫感作と関連する免疫応答を改変する方法を特色とする。単独であるかまたはＩＬ－４アンタゴニストと組み合わせたＩＬ－１３アンタゴニストを用いて、ＩＬ－１３活性を阻害することにより、免疫感作の有効性を増大させることができる。アンタゴニストは、免疫原のデリバリー前、同デリバリー時、または同デリバリー後、例えば、ワクチン投与前、同投与時、または同投与後において投与することができる。一実施形態において、ワクチン接種によりもたらされる免疫は、細胞性免疫、例えば、癌細胞またはウイルスに感染した細胞、例えば、レトロウイルスに感染した細胞、例えば、ＨＩＶウイルスに感染した細胞に対する免疫である。一実施形態において、ワクチン製剤は、１種または複数種のアンタゴニストおよび抗原、例えば、免疫原を含有する。一実施形態において、ＩＬ－１３アンタゴニストおよび／またはＩＬ－４アンタゴニストは、免疫療法と組み合わせて（例えば、ブタクサ、ライグラス、イエダニなどから選択される１種または複数種の免疫原によるアレルギー免疫感作と組み合わせて）投与される。別の実施形態において、アンタゴニストおよび免疫原は、例えば、互いに１時間、３時間、１日間、または２日間以内に個別投与される。

【０２６４】

ＩＬ－１３の阻害により、例えば、細胞ワクチン、例えば、癌およびウイルス感染、例えば、レトロウイルス感染、例えば、ＨＩＶウイルス感染などの疾患に対するワクチンの有効性を改善することができる。ワクチンによるＣＤ８$^{+}$細胞傷害性Ｔリンパ球（ＣＴＬ）の誘導は、ＣＤ４$^{+}$　Ｔ細胞により、恐らくサイトカインＩＬ－１３を介して下方調節される。ＩＬ－１３の阻害は、ワクチンによるＣＴＲ応答の誘導を増強することが示されている（Ａｈｌｅｒｓら（２００２）、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ、第９９巻、１３０２０～１０３２５頁）。ＩＬ－１３アンタゴニストをワクチンと共に用いて、ワクチンの有効性を増大させることができる。癌およびウイルス感染（レトロウ

イルス（例えば、ＨＩＶウイルス）感染など）は、それに対して細胞ワクチン応答が有効でありうる例示的な障害である。ワクチンの有効性は、ワクチン接種時にＩＬ－１３シグナル伝達を遮断することにより増強される（Ａｈｌｅｒｓら（２００２）、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ、第９９巻、１３０２０～１３０２５頁）。ワクチン製剤は、医薬組成物または治療用組成物の形態で対象に投与することができる。

【０２６５】

ＩＬ－１３関連障害を診断、予後診断、および／またはモニターする方法

本明細書で説明される結合剤は、例えば、ＩＬ－１３関連疾患、例えば、喘息の進行を、生体試料中におけるＩＬ－１３レベルを測定することにより診断、予後診断、およびモニターする方法において用いることができる。加えて、本発見により、ＩＬ－１３関連疾患、例えば、これもまた喘息の治療に有用であるＩＬ－１３シグナル伝達の新規の阻害剤の同定が可能となる。アレルギー性喘息および非アレルギー性喘息を診断するこのような方法は、例えば、血清、血漿、気管支肺胞洗浄液、痰などの生体試料中におけるＩＬ－１３の変化（例えば、減少または増加）を検出する工程を含みうる。「診断の」または「診断」とは、病理的状態の存在または不在を同定する工程を意味する。診断法は、対象（ヒトまたは非ヒト哺乳動物）に由来する生体試料、例えば、気管支肺胞洗浄液中におけるＩＬ－１３ポリペプチドの試験量を決定することによりＩＬ－１３の存在を検出する工程と、該試験量をＩＬ－１３ポリペプチドについての正常量または正常範囲（すなわち、喘息に罹患しないことが知られている（１例または複数例の）個体に由来する量または範囲）と比較する工程とを伴う。特定の診断法により喘息の決定的な診断が提供されない場合もあるが、該方法により診断を補助する陽性の表示が与えられれば十分である。

【０２６６】

喘息および／またはアトピー性障害を予後診断する方法は、ｍＲＮＡレベルまたはタンパク質レベルでＩＬ－１３の上方調節を検出する工程を含みうる。「予後診断の」または「予後」とは、病理的状態の蓋然的な発現および／または重症度を予測する工程を意味する。予後診断法は、対象に由来する生体試料中におけるＩＬ－１３の試験量を決定する工程と、該試験量をＩＬ－１３についての予後量または予後範囲（すなわち、多様な重症度の喘息に罹患する個体に由来する量または範囲）と比較する工程とを伴う。試験試料中における各量のＩＬ－１３は、喘息についての特定の予後と符合する。特定の予後レベルにあるＩＬ－１３量の検出により、対象についての予後が提供される。

【０２６７】

本出願ではまた、ＩＬ－１３の上方調節を検出することにより喘息の経過をモニターする方法も提供される。モニター法は、第１の時点および第２の時点において対象から採取された生体試料中におけるＩＬ－１３の試験量を決定する工程と、該量を比較する工程とを伴う。第１の時点と第２の時点との間におけるＩＬ－１３量の変化により、喘息および／またはアトピー性障害の経過の変化を示すことができ、量の減少は喘息の寛解を示し、量の増加は喘息および／またはアトピー性障害の進行を示す。このようなモニターアッセイはまた、ＩＬ－１３関連障害について治療されている患者における特定の治療的介入（例えば、疾患の緩和および／または逆転）の有効性を評価するのにも有用である。

【０２６８】

フルオロフォアまたは発色団で標識された結合剤を調製することができる。３１０ｎｍを超える波長、および好ましくは４００ｎｍを超える波長において実質的な吸収を有するように、蛍光部分を選択することができる。各種の適切な蛍光剤および発色団は、Ｓｔｒｙｅｒ（１９６８）、Ｓｃｉｅｎｃｅ、第１６２巻、５２６頁；およびＢｒａｎｄ，Ｌ．ら（１９７２）、Ａｎｎｕａｌ Ｒｅｖｉｅｗ ｏｆ Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、第４１巻、８４３～８６８頁により説明されている。結合剤は、米国特許第３，９４０，４７５号、同第４，２８９，７４７号、および同第４，３７６，１１０号で開示されている手順など従来の手順により、蛍光発色団により標識することができる。上記で説明した多くの望ましい特性を有する蛍光剤の１群は、フルオレセインとロダミンとを含むキサンテン色素である。蛍光化合物の別の群はナフチルアミンである。フルオロフォアまたは発色団

により標識された結合剤は、例えば、蛍光顕微鏡法（共焦点顕微鏡法またはデコンボリューション式顕微鏡法など）を用いて、試料中におけるＩＬ－１３の存在または局在化を検出するのに用いることができる。

【０２６９】

組織学的解析：本明細書で説明される結合剤を用いて、免疫組織化学法を実施することができる。例えば、抗体の場合、例えば、標識または標識結合基とコンジュゲートさせることにより、抗体を標識（精製タグまたはエピトープタグなど）と合成することができる。例えば、抗体にキレート化剤を付着させることができる。次いで、抗体を組織学標本、例えば、顕微鏡スライド上にある組織の固定切片に接触させる。結合のためのインキュベーション後、標本を洗浄し、未結合抗体を除去する。次いで、例えば、顕微鏡法を用いて標本を解析し、抗体が標本に結合したかどうかを確認する。抗体（または他のポリペプチドもしくはペプチド）は、結合時に未標識でありうる。結合および洗浄後、検出可能とするために抗体に標識する。

【０２７０】

タンパク質アレイ：ＩＬ－１３結合剤（例えば、ＩＬ－１３結合剤であるタンパク質）はまた、タンパク質アレイ上に固定化することもできる。タンパク質アレイを診断ツールとして用いて、例えば、医学的試料（単離された細胞、血液、血清、生検など）をスクリーニングすることができる。タンパク質アレイはまた、他の結合剤、例えば、ＩＬ－１３または他の標的分子に結合する結合剤も含みうる。

【０２７１】

タンパク質アレイを作製する方法は、例えば、Ｄｅ　Ｗｉｌｄｔら（２０００）、Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．、第１８巻、９８９～９９４頁；Ｌｕｅｋｉｎｇら（１９９９）、Ａｎａｌ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．、第２７０巻、１０３～１１１頁；Ｇｅ（２０００）、Ｎｕｃｌｅｉｃ　Ａｃｉｄｓ　Ｒｅｓ．、第２８巻、第ｅ３号、Ｉ～ＶＩＩ頁；ＭａｃＢｅａｔｈおよびＳｃｈｒｅｉｂｅｒ（２０００）、Ｓｃｉｅｎｃｅ、第２８９巻、１７６０～１７６３頁；ＷＯ０１／４０８０３およびＷＯ９９／５１７７３Ａ１で説明されている。アレイ用のポリペプチドは、例えば、Ｇｅｎｅｔｉｃ　ＭｉｃｒｏＳｙｓｔｅｍｓ社またはＢｉｏＲｏｂｏｔｉｃｓ社製の、例えば、市販のロボット式装置を用いて、高速でスポットすることができる。アレイの基質は、例えば、ニトロセルロース、プラスチック、ガラス、例えば、表面改変ガラスでありうる。アレイはまた、多孔質マトリックス、例えば、アクリルアミド、アガロース、または他のポリマーも含みうる。例えば、アレイは、例えば、Ｄｅ　Ｗｉｌｄｔ、前出で説明されている抗体アレイでありうる。タンパク質を生成する細胞は、アレイ式フォーマット中のフィルター上で増殖させることができる。タンパク質の生成を誘導し、発現されたタンパク質を細胞の位置にあるフィルターに固定化する。

【０２７２】

タンパク質アレイを試料と接触させて、試料中におけるＩＬ－１３の程度を決定することができる。試料が標識化されていない場合、サンドイッチ法を用いて、例えば、標識されたプローブを用いて、ＩＬ－１３の結合を検出することができる。アレイの各アドレスにおける結合の程度についての情報は、例えば、コンピュータデータベース中におけるプロファイルとして保存することができる。タンパク質アレイは繰り返し作製することができ、これを用いて、例えば、異なる試料の結合プロファイルを比較することができる。

【０２７３】

フローサイトメトリー法：ＩＬ－１３結合剤を用いて、細胞、例えば、試料（例えば、患者試料）中における細胞を標識することができる。結合剤は、蛍光化合物に付着させることができる（または付着性でありうる）。次いで、フローサイトメトリー法による細胞の解析および／または選別された蛍光活性化細胞を用いての（例えば、カリフォルニア州、サンノゼ、Ｂｅｃｔｏｎ　Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ　Ｉｍｍｕｎｏｃｙｔｏｍｅｔｒｙ　Ｓｙｓｔｅｍｓ社製の選別装置を用いての；また、米国特許第５，６２７，０３７号；同第５，０３０，００２号；および同第５，１３７，８０９号も参照されたい）細胞の選別が

可能である。細胞が選別装置を通過する際に、蛍光化合物がレーザービームにより励起される一方で、通過する細胞が検出器によりカウントされ、蛍光発光を検出することにより、蛍光化合物が細胞に付着しているかどうかが判定される。各細胞に結合した標識量を定量および解析して、試料を特徴付けることができる。選別装置はまた、細胞を偏向させ、結合剤により結合された細胞を結合剤により結合されていない細胞から分離することもできる。分離された細胞は、培養および／または特徴づけすることができる。

【０２７４】

ｉｎ ｖｉｖｏでの撮像法：さらに別の実施形態において、本発明では、ｉｎ ｖｉｖｏでの対象内におけるＩＬ－１３の存在を検出する方法が提供される。該方法は、（ｉ）検出マーカーにコンジュゲートした抗ＩＬ－１３抗体を対象（例えば、ＩＬ－１３関連障害を有する患者）に投与する工程と、（ｉｉ）検出マーカーを検出する手段に対象を曝露する工程とを含む。例えば、対象は、例えば、ＮＭＲ法または他の断層撮影手段により撮像することができる。

【０２７５】

診断用撮像に有用な標識の例は、^{131}Ｉ、^{111}Ｉｎ、^{123}Ｉ、^{99m}Ｔｃ、^{32}Ｐ、^{33}Ｐ、^{125}Ｉ、^{3}Ｈ、^{14}Ｃ、および^{188}Ｒｈなどの放射性標識、フルオレセインおよびロダミンなどの蛍光標識、核磁気共鳴活性標識、ポジトロン放射断層撮影（「ＰＥＴ」）法スキャナーにより検出可能なポジトロン放射同位体、ルシフェリンなどの化学発光剤、およびペルオキシダーゼまたはホスファターゼなどの酵素マーカーを含む。短射程検出器用プローブにより検出可能な同位体などの短射程発光体もまた用いることができる。結合剤は、既知の技法を用いるこのような試薬により標識することができる。抗体の放射性標識に関する技法については、例えば、ＷｅｎｓｅｌおよびＭｅａｒｅｓ（１９８３）、「Ｒａｄｉｏｉｍｍｕｎｏｉｍａｇｉｎｇ ａｎｄ Ｒａｄｉｏｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒａｐｙ」、ニューヨーク、Ｅｌｓｅｖｉｅｒ社、またＣｏｌｃｈｅｒら（１９８６）、Ｍｅｔｈ．Ｅｎｚｙｍｏｌ．、第１２１巻、８０２～８１６頁を参照されたい。放射性標識された結合剤はまた、ｉｎ ｖｉｔｒｏでの診断用検査でも用いることができる。同位体で標識された結合剤の特異的な活性は、放射性標識の半減期、同位体純度、および該標識が抗体に組み込まれる方法に依存する。ポリペプチドを放射性同位体（^{14}Ｃ、^{3}Ｈ、^{35}Ｓ、^{125}Ｉ、^{99m}Ｔｃ、^{32}Ｐ、^{33}Ｐ、および^{131}Ｉなど）により標識する手順は、一般に知られている。例えば、Ｕ．Ｓ．４，３０２，４３８；Ｇｏｄｉｎｇ，Ｊ．Ｗ．（「Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ａｎｄ ｐｒａｃｔｉｃｅ：ｐｒｏｄｕｃｔｉｏｎ ａｎｄ ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎ ｏｆ ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ ｉｎ ｃｅｌｌ ｂｉｏｌｏｇｙ，ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，ａｎｄ ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ」、第２版、ロンドン、オーランド、Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ社、１９８６年、１２４～１２６頁）および同文献に引用された参考文献；ならびにＡ．Ｒ．Ｂｒａｄｗｅｌｌら「Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔｓ ｉｎ Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｉｍａｇｉｎｇ」、「Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ ｆｏｒ Ｃａｎｃｅｒ Ｄｅｔｅｃｔｉｏｎ ａｎｄ Ｔｈｅｒａｐｙ」、Ｒ．Ｗ．Ｂａｌｄｗｉｎｓら編、６５～８５頁（Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ社、１９８５年）を参照されたい。

【０２７６】

本明細書で説明されるＩＬ－１３結合剤は、核磁気共鳴撮像（ＭＲＩ）法用造影剤にコンジュゲートさせることができる。ＭＲＩ法の一部は、ＥＰ－Ａ－０５０２８１４で要約されている。一般に、異なる環境における水中プロトンの緩和時間定数Ｔ１とＴ２との間の差を用いて画像を作製する。しかし、これらの差は、鮮明な高解像度の画像を提供するのには不十分でありうる。これらの緩和時間定数の差は、造影剤により増強することができる。このような造影剤の例は、多数の常磁性造影剤（主にＴ１を変化させる）および強磁性造影剤または超常磁性造影剤（主にＴ２を変化させる）を含む。キレート剤（例えば、ＥＤＴＡキレート剤、ＤＴＰＡキレート剤、およびＮＴＡキレート剤）を用いて、一部の常磁性物質（例えば、Fe^{3+}、Mn^{2+}、Gd^{3+}）に付着させる（また、その毒性

を軽減する）ことができる。他の作用物質は、例えば、直径１０μｍ未満～約１０ｎｍの粒子の形態であり、強磁性、反強磁性、または超常磁性の特性を有しうる。ＩＬ－１３結合剤はまた、Ｐｙｋｅｔｔ（１９８２）、Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ Ａｍｅｒｉｃａｎ、第２４６巻、７８～８８頁で説明される通り、ＮＭＲ活性の^{19}Ｆ原子を含有する表示基によって標識し、ＩＬ－１３の分布を局在化させ撮像することもできる。

【０２７７】

診断的使用、例えば、ｉｎ ｖｉｔｒｏで、例えば、試料、例えば、ＩＬ－１３関連障害を有する患者に由来する生検もしくは細胞中において、またはｉｎ ｖｉｖｏで、例えば、対象を撮像することによりＩＬ－１３を検出するためのＩＬ－１３結合剤（例えば、抗体分子または他のポリペプチドもしくはペプチド）の使用のためのＩＬ－１３結合剤および指示書を含むキットもまた、本明細書で説明される範囲内にある。キットは、標識またはさらなる診断用作用物質など、少なくとも１種のさらなる試薬をさらに含有しうる。ｉｎ ｖｉｖｏにおける使用の場合、結合剤は、医薬組成物として調合することができる。

【０２７８】

キット

ＩＬ－１３結合剤、例えば、抗ＩＬ－１３抗体分子、および／またはＩＬ－４アンタゴニストは、キット中において、例えば、キットの構成要素として提供することができる。例えば、キットは、（ａ）ＩＬ－１３結合剤、例えば、抗ＩＬ－１３抗体分子、および／またはＩＬ－４アンタゴニストと、所望の場合、（ｂ）情報材料とを含む。情報材料は、説明用材料、指示用材料、販売用材料、または方法、例えば、本明細書で説明される方法に関する他の材料でありうる。キットの情報材料は、キットの形態内に制約されない。一実施形態において、情報材料は、化合物の作製、化合物の分子量、濃度、有効期限、バッチまたは製造施設に関する情報などについての情報を含みうる。一実施形態において、情報材料は、本明細書で説明される障害を治療、予防、診断、予後診断、またはモニターするためのＩＬ－１３結合剤の使用に関する。一実施形態において、情報材料は、ＩＬ－１３結合剤の単一治療期間としての投与用の指示書を含む。

【０２７９】

一実施形態において、情報材料は、ＩＬ－１３結合剤、例えば、抗ＩＬ－１３抗体分子を、本明細書で説明される方法を実施するのに適する形で、例えば、適切な用量、剤形、または投与方式（例えば、本明細書で説明される用量、剤形、投与方式、薬物動態／薬力学特性）で投与するための指示書を含みうる。別の実施形態において、情報材料は、適切な対象、例えば、ヒト、例えば、アレルギー性喘息、非アレルギー性喘息、またはＩＬ－１３媒介性障害、例えば、アレルギー性障害および／もしくは炎症性障害、またはＨＴＬＶ－１感染を有するかまたはその危険性があるヒトにＩＬ－１３結合剤、例えば、抗ＩＬ－１３抗体分子を投与するための指示書を含みうる。ＩＬ－１３の生成は、ＨＴＬＶ－１感染と相関している（Ｃｈｕｎｇら（２００３）、Ｂｌｏｏｄ、第１０２巻、４１３０～３６頁）。

【０２８０】

例えば、該材料は、患者、例えば、アレルギー性喘息、非アレルギー性喘息、またはＩＬ－１３媒介性障害、例えば、アレルギー性障害および／もしくは炎症性障害、またはＨＴＬＶ－１感染を有するかまたはその危険性がある患者にＩＬ－１３結合剤、例えば、抗ＩＬ－１３抗体分子を投与するための指示書を含みうる。

【０２８１】

キットは、ＩＬ－１３結合剤、例えば、抗ＩＬ－１３抗体分子を含有する組成物用の１つまたは複数の容器を含みうる。一部の実施形態において、キットは、組成物および情報材料用の個別の容器、仕切り、または区画を含む。例えば、組成物は、ボトル、バイアル、またはシリンジ中に含有される場合があり、情報材料は、プラスチック製のジャケットまたはポケット内に含有される場合がある。他の実施形態において、キットの個別の要素は、単一の仕切りなしの容器内に含有される。例えば、組成物は、ラベルの形態における

情報材料をそこに張り付けたボトル、バイアル、またはシリンジ中に含有される。一部の実施形態において、キットは、各々がＩＬ－１３結合剤、例えば、抗ＩＬ－１３抗体分子の１種または複数種の単位用量形態（例えば、本明細書で説明される用量形態）を含有する複数の個別容器（例えば、個別容器のパック）を含む。例えば、キットは、各々がＩＬ－１３結合剤、例えば、抗ＩＬ－１３抗体分子の単一種類の単位用量または複数種類の単位用量を含有する、複数のシリンジ、アンプル、ホイルパケット、噴霧器または吸入器を含む。

【０２８２】

所望の場合、キットは、組成物の投与に適する機器、例えば、シリンジ、吸入器、ピペット、鉗子、計量スプーン、点滴器（例えば、点眼器）、スワブ（例えば、綿棒または木製スワブ）、または任意のこのようなデリバリー機器を含む。好ましい実施形態において、該機器は、結合剤の計量された用量を分注する植え込み式機器である。

【０２８３】

後続する実施例は、本発明の理解を補助する目的で提示するものであり、いかなる形であれ、その範囲を限定することを意図するものではなく、そのように解釈されるべきではない。

【０２８４】

実施例

実施例１：ＭＪ２－７抗体

全ＲＮＡを、ＱＩＡＧＥＮ　ＲＮＥＡＳＹ３　Ｍｉｎｉ　Ｋｉｔ（Ｑｉａｇｅｎ）を用いてＭＪ２－７ハイブリドーマ細胞から調製した。ＳＭＡＲＴ３　ＰＣＲ　Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ　Ｋｉｔ（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ　Ｃｌｏｎｔｅｃｈ）を用いてＲＮＡをｃＤＮＡに逆転写した。ＭＪ２－７の重鎖可変領域を、順方向プライマーとしてＳＭＡＲＴ３オリゴヌクレオチド、逆方向プライマーとしてマウスＩｇＧ１定常領域のＣＨ１ドメインのＮ末端部分をコードするＤＮＡにアニーリングするｍＩｇＧ１プライマーを用いてＰＣＲによって外挿した。ＭＪ２－７の軽鎖可変領域をコードするＤＮＡ断片を、ＳＭＡＲＴ３およびマウスκ特異的プライマーを用いて作製した。ＰＣＲ反応は、ＤＥＥＰ　ＶＥＮＴ３　ＤＮＡポリメラーゼ（Ｎｅｗ　Ｅｎｇｌａｎｄ　Ｂｉｏｌａｂｓ）および２５ｎＭ　ｄＮＴＰｓを用いて２４サイクル（９４℃で１分、６０℃で１分、７２℃で１分）行った。ＰＣＲ産物をｐＥＤ６ベクターにサブクローニングし、インサートの配列をＤＮＡ配列決定によって同定した。精製したマウスＭＪ２－７抗体のＮ末端のタンパク質配列決定を用いて、観察されたタンパク質配列に一致する翻訳された配列を確認した。

【０２８５】

ＮＨＰ　ＩＬ－１３と相互作用し、ヒトＩＬ－１３と相互作用する可能性を示唆する特徴を有するマウスモノクローナル抗体の典型的なヌクレオチドおよびアミノ酸配列は以下のとおりである：

【０２８６】

重鎖可変ドメインをコードする典型的なヌクレオチド配列は：

【表５】

GAG GTTCAGCTGC AGCAGTCTGG GGCAGAGCTT GTGAAGCCAG

GGGCCTCAGT CAAGTTGTCC TGCACAGGTT CTGGCTTCAA CATTAAAGAC

ACCTATATAC ACTGGGTGAA GCAGAGGCCT GAACAGGGCC TGGAGTGGAT

TGGAAGGATT GATCCTGCGA ATGATAATAT TAAATATGAC CCGAAGTTCC

AGGGCAAGGC CACTATAACA GCAGACACAT CCTCCAACAC AGCCTACCTA

CAGCTCAACA GCCTGACATC TGAGGACACT GCCGTCTATT ACTGTGCTAG

ATCTGAGGAA AATTGGTACG ACTTTTTTGA CTACTGGGGC CAAGGCACCA

CTCTCACAGT CTCCTCA (SEQ ID NO:129)

を包含する。

【０２８７】

重鎖可変ドメインの典型的なアミノ酸配列は：

【表６】

EVQLQQSGAELVKPGASVKLSCTGS**GFNIKDTYIH**WVKQRPEQGLEWIG**RIDPANDN**

IKYDPKFQGKATITADTSSNTAYLQLNSLTSEDTAVYYCAR**SEENWYDFFDY**WGQG

TTLTVSS (SEQ ID NO:130)

を包含する。

ＣＤＲに下線を引く。所望により、可変ドメインの前に、リーダー配列、例えばMKCSWVIFFLMAVVTGVNS（配列番号１３１）があってもよい。軽鎖可変ドメインをコードする典型的なヌクレオチド配列は：

【表７】

GAT GTTTTGATGA CCCAAACTCC ACTCTCCCTG CCTGTCAGTC

TTGGAGATCA AGCCTCCATC TCTTGCAGGT CTAGTCAGAG CATTGTACAT

AGTAATGGAA ACACCTATTT AGAATGGTAC CTGCAGAAAC CAGGCCAGTC

TCCAAAGCTC CTGATCTACA AAGTTTCCAA CCGATTTTCT GGGGTCCCAG

ACAGGTTCAG TGGCAGTGGA TCAGGGACAG ATTTCACACT CAAGATTAGC

AGAGTGGAGG CTGAGGATCT GGGAGTTTAT TACTGCTTTC AAGGTTCACA

TATTCCGTAC ACGTTCGGAG GGGGGACCAA GCTGGAAATA AAA　（配列番号１３２）

を包含する。

【０２８８】
軽鎖可変ドメインの典型的なアミノ酸配列は：
【表８】
DVLMTQTPLSLPVSLGDQASISC**RSSQSIVHSNGNTYLE**WYLQKPGQSPKLLIY**KV**
SNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYC**FQGSHIPYT**FGGGTKLEIK

（配列番号１３３）

を包含する。
ＣＤＲに下線と付す。所望により、アミノ酸配列の前に、リーダー配列、例えばMKLPVR LLVLMFWIPASSS （配列番号１３４）があってもよい。「ＭＪ２－７」なる語は、本明細書にて、「ｍＡｂ７．１．１」なる語と互換的に使用される。
【０２８９】
実施例２：Ｃ６５抗体
ＮＨＰ ＩＬ－１３と相互作用し、ヒトＩＬ－１３と相互作用する可能性を示唆する特徴を有するマウスモノクローナル抗体Ｃ６５の典型的なヌクレオチドおよびアミノ酸配列は以下のとおりである：
【０２９０】
重鎖可変ドメインの典型的な核酸配列は：
【表９】

```
  1  ATGGCTGTCC TGGCATTACT CTTCTGCCTG GTAACATTCC CAAGCTGTAT

 51  CCTTTCCCAG GTGCAGCTGA AGGAGTCAGG ACCTGGCCTG GTGGCGCCCT

101  CACAGAGCCT GTCCATCACA TGCACCGTCT CAGGGTTCTC ATTAACCGGC

151  TATGGTGTAA ACTGGGTTCG CCAGCCTCCA GGAAAGGGTC TGGAGTGGCT

201  GGGAATAATT TGGGGTGATG GAAGCACAGA CTATAATTCA GCTCTCAAAT

251  CCAGACTGAT CATCAACAAG GACAACTCCA AGAGCCAAGT TTTCTTAAAA

301  ATGAACAGTC TGCAAACTGA TGACACAGCC AGGTACTTCT GTGCCAGAGA

351  TAAGACTTTT TACTACGATG GTTTCTACAG GGGCAGGATG GACTACTGGG

401  GTCAAGGAAC CTCAGTCACC GTCTCCTCA （配列番号１３５）
```

を包含する。
【０２９１】
重鎖可変ドメインの典型的なアミノ酸配列は：
【表１０】
QVQLKESGPGL VAPSQSLSIT CTVSGFSLTG YGVNWVRQPP GKGLEWLGII WGDGSTDYNS ALKSRLIINK D
NSKSQVFLK MNSLQTDDTA RYFCARDKTF YYDGFYRGRM DYWGQGTSVT VSS （配列番号１３６）

を包含する。
ＣＤＲに下線を付す。所望により、アミノ酸配列の前にリーダー配列、例えばMAVLALLF CL VTFPSCILS （配列番号１３７）があってもよい。
【０２９２】
軽鎖可変ドメインをコードする典型的なヌクレオチド配列は：

【表１１】

```
  1  ATGAACACGA GGGCCCCTGC TGAGTTCCTT GGGTTCCTGT TGCTCTGGTT

 51  TTTAGGTGCC AGATGTGATG TCCAGATGAT TCAGTCTCCA TCCTCCCTGT

101  CTGCATCTTT GGGAGACATT GTCACCATGA CTTGCCAGGC AAGTCAGGGC

151  ACTAGCATTA ATTTAAACTG GTTTCAGCAA AAACCAGGGA AAGCTCCTAA

201  GCTCCTGATC TTTGGTGCAA GCAACTTGGA AGATGGGGTC CCATCAAGGT

251  TCAGTGGCAG TAGATATGGG ACAAATTTCA CTCTCACCAT CAGCAGCCTG

301  GAGGATGAAG ATATGGCAAC TTATTTCTGT CTACAGCATA GTTATCTCCC

351  GTGGACGTTC GGTGGCGGCA CCAAACTGGA AATCAAA  (配列番号１３８)
```

を包含する。

【０２９３】

軽鎖可変ドメインの典型的なアミノ酸配列は：

【表１２】

DVQMIQSP SSLSASLGDI VTMTC**QASQG TSINLN**WFQQ KPGKAPKLLI F**GAS NLED**GV PSRFSGSRYG TNFTLTISSL EDEDMATYFC **LQHSYLPWT**F GGGTKL EIK　(配列番号１３９)

を包含する。

ＣＤＲに下線を付す。所望により、アミノ酸配列の先にリーダー配列、例えばMNTRAPAE FLGFLLLWFLGARC　(配列番号１４０)があってもよい。

【０２９４】

実施例３

配列番号１２８の番号１にあるＳｅｒは、該Ｓｅｒの前に重鎖可変ドメインの残基の番号１１８がある、第一の典型的な完全長抗体ナンバリングスキームにおけるアミノ酸残基の番号１１９を示す。第一の典型的な完全長抗体ナンバリングスキームにおいて、アミノ酸の変異が番号を付した２３４と２３７にあり、それは配列番号１２８の位置１１６と１１９に相当する。かくして、第一の典型的な完全長抗体ナンバリングスキームによれば、以下の配列は２つの変異：Ｌ２３４ＡおよびＧ２３７Ａを有するＦｃドメインを示す。ハツカネズミ(配列番号１２８)

【０２９５】

次に、もう一つ別の典型的なヒトＦｃドメイン配列を示す：

【表１３】

STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTY
ICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM
TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ
KSLSLSPGK　(配列番号１４１)

エフェクター機能を低下させるのに用いることのできる他の典型的な修飾体として、Ｌ(２３４Ａ；Ｌ２３５Ａ)、(Ｌ２３５Ａ；Ｇ２３７Ａ)、およびＮ２９７Ａが挙げられ

る。

【０２９６】

実施例４：ＩＬ－１３およびアトピー性障害

ＭＪ２－７の（１ｎｇ／ｍｌでの）天然ヒトＩＬ－１３の生物学的活性を阻害する能力をＳＴＡ７６リン酸化のアッセイにて評価した。ＭＪ２－７はこのアッセイにおいて天然ＩＬ－１３の活性を約０．２９３ｎＭのＩＣ５０で阻害した。ＭＪ２－７のネズミ重鎖およびヒト化軽鎖を含む抗体は、このアッセイにおいて、天然ヒトＩＬ－１３の活性を０．５５４ｎＭのＩＣ５０で阻害した。

ＭＪ２－７の（１ｎｇ／ｍｌでの）ヒト以外の霊長類ＩＬ－１３を阻害する能力をＣＤ２３発現のアッセイにて評価した。ＭＪ２－７はこのアッセイにおいてヒト以外の霊長類ＩＬ－１３の活性を約０．２４２ｎＭのＩＣ５０で阻害した。ＭＪ２－７のネズミ重鎖およびヒト化軽鎖を含む抗体は、このアッセイにおいて、ヒト以外の霊長類ＩＬ－１３の活性を０．３０８ｎＭのＩＣ５０で阻害した。

【０２９７】

実施例５：マウスＭＪ２－７抗体のヌクレオチドおよびアミノ酸配列

重鎖可変領域をコードするヌクレオチド配列（任意のリーダー配列を含む）は以下のとおりである：

【表１４】

```
   1  ATGAAATGCA GCTGGGTTAT CTTCTTCCTG ATGGCAGTGG TTACAGGGGT

  51  CAATTCAGAG GTTCAGCTGC AGCAGTCTGG GGCAGAGCTT GTGAAGCCAG

 101  GGGCCTCAGT CAAGTTGTCC TGCACAGGTT CTGGCTTCAA CATTAAAGAC

 151  ACCTATATAC ACTGGGTGAA GCAGAGGCCT GAACAGGGCC TGGAGTGGAT

 201  TGGAAGGATT GATCCTGCGA ATGATAATAT TAAATATGAC CCGAAGTTCC

 251  AGGGCAAGGC CACTATAACA GCAGACACAT CCTCCAACAC AGCCTACCTA

 301  CAGCTCAACA GCCTGACATC TGAGGACACT GCCGTCTATT ACTGTGCTAG

 351  ATCTGAGGAA AATTGGTACG ACTTTTTTGA CTACTGGGGC CAAGGCACCA

 401  CTCTCACAGT CTCCTCA  (配列番号１４２)
```

【０２９８】

任意のリーダー配列（下線を付した）を含む重鎖可変領域のアミノ酸配列は、以下のとおりである：

【表１５】

```
   1  MKCSWVIFFL MAVVTGVNSE VQLQQSGAEL VKPGASVKLS CTGSGFNIKD

  51  TYIHWVKQRP EQGLEWIGRI DPANDNIKYD PKFQGKATIT ADTSSNTAYL

 101  QLNSLTSEDT AVYYCARSEE NWYDFFDYWG QGTTLTVSS  (配列番号１４３)
```

【０２９９】

軽鎖可変領域をコードするヌクレオチド配列は以下のとおりである：

【表１６】

```
  1  ATGAAGTTGC CTGTTAGGCT GTTGGTGCTG ATGTTCTGGA TTCCTGCTTC

 51  CAGCAGTGAT GTTTTGATGA CCCAAACTCC ACTCTCCCTG CCTGTCAGTC

101  TTGGAGATCA AGCCTCCATC TCTTGCAGGT CTAGTCAGAG CATTGTACAT

151  AGTAATGGAA ACACCTATTT AGAATGGTAC CTGCAGAAAC CAGGCCAGTC

201  TCCAAAGCTC CTGATCTACA AAGTTTCCAA CCGATTTTCT GGGGTCCCAG

251  ACAGGTTCAG TGGCAGTGGA TCAGGGACAG ATTTCACACT CAAGATTAGC

301  AGAGTGGAGG CTGAGGATCT GGGAGTTTAT TACTGCTTTC AAGGTTCACA

351  TATTCCGTAC ACGTTCGGAG GGGGGACCAA GCTGGAAATA AAA    (配列番号１４４)
```

【０３００】

任意のリーダー配列（下線を付した）を含む軽鎖可変領域のアミノ酸配列は、以下のとおりである：

【表１７】

```
  1  MKLPVRLLVL MFWIPASSSD VLMTQTPLSL PVSLGDQASI SCRSSQSIVH

 51  SNGNTYLEWY LQKPGQSPKL LIYKVSNRFS GVPDRFSGSG SGTDFTLKIS

101  RVEAEDLGVY YCFQGSHIPY TFGGGTKLEI K    (配列番号１４５)
```

【０３０１】

実施例６：ＭＪ２－７抗体の典型的な第一のヒト化変異体のヌクレオチドおよびアミノ酸配列

ヒト化抗体バージョン（Ｖ１）は最も近いヒト生殖細胞系クローンをベースとする。ｈＭＪ２－７Ｖ１重鎖可変領域（ｈＭＪ２－７ＶＨ　Ｖ１）のヌクレオチド配列（任意のリーダー配列をコードする配列を含む）は以下のとおりである：

【表１８】

1 ATGGATTGGA CCTGGCGCAT CCTGTTCCTG GTGGCCGCTG CCACCGGCGC

51 TCACTCTCAG GTGCAGCTGG TGCAGTCTGG CGCCGAGGTG AAGAAGCCTG

101 GCGCTTCCGT GAAGGTGTCC TGTAAGGCCT CCGGCTTCAA CATCAAGGAC

151 ACCTACATCC ACTGGGTGCG GCAGGCTCCC GGCCAGCGGC TGGAGTGGAT

201 GGGCCGGATC GATCCTGCCA ACGACAACAT CAAGTACGAC CCCAAGTTTC

251 AGGGCCGCGT GACCATCACC CGCGATACCT CCGCTTCTAC CGCCTACATG

301 GAGCTGTCTA GCCTGCGGAG CGAGGATACC GCCGTGTACT ACTGCGCCCG

351 CTCCGAGGAG AACTGGTACG ACTTCTTCGA CTACTGGGGC CAGGGCACCC

401 TGGTGACCGT GTCCTCT （配列番号１４６）

【０３０２】

重鎖可変領域（ｈＭＪ２－７　Ｖ１）のアミノ酸配列はＤＰ－２５、ＶＨ－Ｉ、１－０３に移植されたＣＤＲをベースとする。任意のリーダー配列（第一の下線を付した領域；、その後の下線領域に示されるＡｂＭ定義をベースとするＣＤＲ）を含むアミノ酸配列は以下のとおりである：

【表１９】

1 MDWTWRILFL VAAATGAHS - Q VQLVQSGAEV KKPGASVKVS CKASGFNIKD

51 TYIHWVRQAP GQRLEWMGRI DPANDNIKYD PKFQGRVTIT RDTSASTAYM

101 ELSSLRSEDT AVYYCARSEE NWYDFFDYWG QGTLVTVSSG ESCR

（配列番号１４７）

【０３０３】

ｈＭＪ２－７Ｖ１軽鎖可変領域（ｈＭＪ２－７ＶＬ　Ｖ１）のヌクレオチド配列（任意のリーダー配列をコードする配列を含む）は以下のとおりである：

【表２０】

1 ATGCGGCTGC CCGCTCAGCT GCTGGGCCTG CTGATGCTGT GGGTGCCCGG

51 CTCTTCCGGC GACGTGGTGA TGACCCAGTC CCCTCTGTCT CTGCCCGTGA

101 CCCTGGGCCA GCCCGCTTCT ATCTCTTGCC GGTCCTCCCA GTCCATCGTG

151 CACTCCAACG GCAACACCTA CCTGGAGTGG TTTCAGCAGA GACCCGGCCA

201 GTCTCCTCGG CGGCTGATCT ACAAGGTGTC CAACCGCTTT TCCGGCGTGC

251 CCGATCGGTT CTCCGGCAGC GGCTCCGGCA CCGATTTCAC CCTGAAGATC

301 AGCCGCGTGG AGGCCGAGGA TGTGGGCGTG TACTACTGCT TCCAGGGCTC

351 CCACATCCCT TACACCTTTG GCGGCGGAAC CAAGGTGGAG ATCAAG （配列番号１４８）

【０３０４】

このバージョンはＤＰＫ１８、ＶカッパＩＩへのＣＤＲ移植をベースとする。ｈＭＪ２－７Ｖ１軽鎖可変領域（ｈＭＪ２－７ＶＬ　Ｖ１）（第一の下線領域としての任意のリーダー配列；その後の下線領域のＡｂＭ定義をベースとするＣＤＲを含む）のアミノ酸配列は以下のとおりである：

【表２１】

1 MRLPAQLLGL LMLWVPGSSG -DVVMTQSPLS LPVTLGQPAS ISC**RSSQSIV**

51 **HSNGNTYLE**W FQQRPGQSPR RLIY**KVSNRF S**GVPDRFSGS GSGTDFTLKI

101 SRVEAEDVGV YYC**FQGSHIP YT**FGGGTKVE IK （配列番号１４９）

【０３０５】

実施例７：ＭＪ２－７抗体の典型的な第二ヒト化変種のヌクレオチドおよびアミノ酸配列

以下の重鎖可変領域はＤＰ－５４、ＶＨ－３、３－０７へのＣＤＲ移植をベースとする。ｈＭＪ２－７バージョン２（Ｖ２）重鎖可変領域（ｈＭＪ２－７ＶＨ　Ｖ２）のヌクレオチド配列（任意のリーダー配列をコードする配列を含む）は以下のとおりである：

【表２２】

1 ATGGAGCTGG GCCTGTCTTG GGTGTTCCTG GTGGCTATCC TGGAGGGCGT

51 GCAGTGCGAG GTGCAGCTGG TGGAGTCTGG CGGCGGACTG GTGCAGCCTG

101 GCGGCTCTCT GCGGCTGTCT TGCGCCGCTT CCGGCTTCAA CATCAAGGAC

151 ACCTACATCC ACTGGGTGCG GCAGGCTCCC GGCAAGGGCC TGGAGTGGGT

201 GGCCCGGATC GATCCTGCCA ACGACAACAT CAAGTACGAC CCCAAGTTCC

251 AGGGCCGGTT CACCATCTCT CGCGACAACG CCAAGAACTC CCTGTACCTC

301 CAGATGAACT CTCTGCGCGC CGAGGATACC GCCGTGTACT ACTGCGCCCG

351 GAGCGAGGAG AACTGGTACG ACTTCTTCGA CTACTGGGGC CAGGGCACCC

401 TGGTGACCGT GTCCTCT (配列番号１５０)

【０３０６】

任意のリーダ（第一の下線領域；その後の下線領域で示されるＡｂＭ定義をベースとするＣＤＲ）を含むｈＭＪ２－７重鎖可変領域（ｈＭＪ２－７ＶＨ　Ｖ２）のアミノ酸配列は以下のとおりである：

【表２３】

1 MELGLSWVFL VAILEGVQC- E VQLVESGGGL VQPGGSLRLS CAAS**GFNJKD**

51 **TYIH**WVRQAP GKGLEWVA**RI DPANDNIKYD PKFQG**RFTIS RDNAKNSLYL

101 QMNSLRAEDT AVYYCAR**SEE NWYDFFDY**WG QGTLVTVSS (配列番号１５１)

【０３０７】

ｈＭＪ２－７Ｖ２軽鎖可変領域はＤ９Ｋ９、Ｖカッパ Ｉ、０２へのＣＤＲ移植をベースとした。ｈＭＪ２－７Ｖ２軽鎖可変領域（ｈＭＪ２－７ＶＬ　Ｖ２）（任意のリーダー配列をコードする配列を含む）のヌクレオチド配列は以下のとおりである：

【表２４】

1 ATGGATATGC GCGTGCCCGC TCAGCTGCTG GGCCTGCTGC TGCTGTGGCT

51 GCGCGGAGCC CGCTGCGATA TCCAGATGAC CCAGTCCCCT TCTTCTCTGT

101 CCGCCTCTGT GGGCGATCGC GTGACCATCA CCTGTCGGTC CTCCCAGTCC

151 ATCGTGCACT CCAACGGCAA CACCTACCTG GAGTGGTATC AGCAGAAGCC

201 CGGCAAGGCC CCTAAGCTGC TGATCTACAA GGTGTCCAAC CGCTTTTCCG

251 GCGTGCCTTC TCGGTTCTCC GGCTCCGGCT CCGGCACCGA TTTCACCCTG

301 ACCATCTCCT CCCTCCAGCC CGAGGATTTC GCCACCTACT ACTGCTTCCA

351 GGGCTCCCAC ATCCCTTACA CCTTTGGCGG CGGAACCAAG GTGGAGATCA

401 AGCGT (配列番号１５２)

【０３０８】

ｈＭＪ２－７Ｖ２軽鎖可変領域（ｈＭＪ２－７ＶＬ　Ｖ２）のアミノ酸配列（任意の下線を付したリーダー配列、その後の下線領域に示されるＡｂＭ定義をベースとするＣＤＲを含む）は以下のとおりである：

【表２５】

1 MDMRVPAQLL GLLLLWLRGA RC -DIQMTQSP SSLSASVGDR VTITC**RSSQS**

51 **IVHSNGNTYL E**WYQQKPGKA PKLLIY**KVSN RFS**GVPSRFS GSGSGTDFTL

101 TISSLQPEDF ATYYC**FQGSH IPYT**FGGGTK VEIKR (配列番号１５３)

【０３０９】

ＭＪ２－７Ｖ２重鎖可変領域のさらなるヒト化バージョンを作製した。これらのバージョンは選択されたフレームワーク位置にネズミアミノ酸を有する復帰突然変異を包含した。

【０３１０】

復帰突然変異Ｖ４８Ｉ、Ａ２９Ｇを有する重鎖可変領域「バージョン２．１」またはＶ２．１をコードするヌクレオチド配列は以下のとおりである：

【表２６】

1 GAGGTGCAGC TGGTGGAGTC TGGCGGCGGA CTGGTGCAGC CTGGCGGCTC

51 TCTGCGGCTG TCTTGCGCCG CTTCCGGCTT CAACATCAAG GACACCTACA

101 TCCACTGGGT GCGGCAGGCT CCCGGCAAGG GCCTGGAGTG GATCGGCCGG

151 ATCGATCCTG CCAACGACAA CATCAAGTAC GACCCCAAGT TCCAGGGCCG

201 GTTCACCATC TCTCGCGACA ACGCCAAGAA CTCCCTGTAC CTCCAGATGA

251 ACTCTCTGCG CGCCGAGGAT ACCGCCGTGT ACTACTGCGC CCGGAGCGAG

301 GAGAACTGGT ACGACTTCTT CGACTACTGG GGCCAGGGCA CCCTGGTGAC

351 CGTGTCCTCT (配列番号１５４)

【０３１１】

Ｖ２．１の重鎖可変領域（その後の下線領域に示されるＡｂＭ定義をベースとするＣＤＲ）のアミノ酸配列は以下のとおりである：

【表２７】

1 EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAAS**GFNIK DTYIH**WVRQA PGKGLEWIG**R**

51 **IDPANDNIKY DPKFQG**RFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRAED TAVYYCAR**SE**

101 **ENWYDFFDY**W GQGTLVTVSS (配列番号１５５)

【０３１２】

復帰突然変異（Ｒ６７Ｋ；Ｆ６８Ａ）の重鎖可変領域Ｖ２．２をコードするヌクレオチド配列は以下のとおりである：

【表２８】

1 GAGGTGCAGC TGGTGGAGTC TGGCGGCGGA CTGGTGCAGC CTGGCGGCTC

51 TCTGCGGCTG TCTTGCGCCG CTTCCGGCTT CAACATCAAG GACACCTACA

101 TCCACTGGGT GCGGCAGGCT CCCGGCAAGG GCCTGGAGTG GGTGGCCCGG

151 ATCGATCCTG CCAACGACAA CATCAAGTAC GACCCCAAGT TCCAGGGCAA

201 GGCCACCATC TCTCGCGACA ACGCCAAGAA CTCCCTGTAC CTCCAGATGA

251 ACTCTCTGCG CGCCGAGGAT ACCGCCGTGT ACTACTGCGC CCGGAGCGAG

301 GAGAACTGGT ACGACTTCTT CGACTACTGG GGCCAGGGCA CCCTGGTGAC

351 CGTGTCCTCT (配列番号１５６)

【０３１３】

Ｖ２．２の重鎖可変領域（その後の下線領域に示されるＡｂＭ定義をベースとするＣＤ

Ｒ）のアミノ酸配列は以下のとおりである：

【表２９】

1 EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAAS**GFNIK DTYIH**WVRQA PGKGLEWVA**R**

51 **IDPANDNIKY DPKFQG**KATI SRDNAKNSLY LQMNSLRAED TAVYYCAR**SE**

101 **ENWYDFFDY**W GQGTLVTVSS (配列番号１５７)

【０３１４】

復帰突然変異（Ｒ７２Ａ）の重鎖可変領域Ｖ２．３をコードするヌクレオチド配列は以下のとおりである：

【表３０】

1 GAGGTGCAGC TGGTGGAGTC TGGCGGCGGA CTGGTGCAGC CTGGCGGCTC

51 TCTGCGGCTG TCTTGCGCCG CTTCCGGCTT CAACATCAAG GACACCTACA

101 TCCACTGGGT GCGGCAGGCT CCCGGCAAGG GCCTGGAGTG GGTGGCCCGG

151 ATCGATCCTG CCAACGACAA CATCAAGTAC GACCCCAAGT TCCAGGGCCG

201 GTTCACCATC TCTGCCGACA ACGCCAAGAA CTCCCTGTAC CTCCAGATGA

251 ACTCTCTGCG CGCCGAGGAT ACCGCCGTGT ACTACTGCGC CCGGAGCGAG

301 GAGAACTGGT ACGACTTCTT CGACTACTGG GGCCAGGGCA CCCTGGTGAC

351 CGTGTCCTCT (配列番号１５８)

【０３１５】

Ｖ２．３の重鎖可変領域（その後の下線領域に示されるＡｂＭ定義をベースとするＣＤＲ）のアミノ酸配列は以下のとおりである：

【表３１】

1 EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAAS**GFNIK DTYIH**WVRQA PGKGLEWVA**R**

51 **IDPANDNIKY DPKFQG**RFTI SADNAKNSLY LQMNSLRAED TAVYYCAR**SE**

103 **ENWYDFFDY**W GQGTLVTVSS (配列番号１５９)

【０３１６】

復帰突然変異（Ａ４９Ｇ）の重鎖可変領域Ｖ２．４をコードするヌクレオチド配列は以下のとおりである：

【表３２】

1 GAGGTGCAGC TGGTGGAGTC TGGCGGCGGA CTGGTGCAGC CTGGCGGCTC

51 TCTGCGGCTG TCTTGCGCCG CTTCCGGCTT CAACATCAAG GACACCTACA

101 TCCACTGGGT GCGGCAGGCT CCCGGCAAGG GCCTGGAGTG GGTGGGCCGG

151 ATCGATCCTG CCAACGACAA CATCAAGTAC GACCCCAAGT TCCAGGGCCG

201 GTTCACCATC TCTCGCGACA ACGCCAAGAA CTCCCTGTAC CTCCAGATGA

251 ACTCTCTGCG CGCCGAGGAT ACCGCCGTGT ACTACTGCGC CCGGAGCGAG

301 GAGAACTGGT ACGACTTCTT CGACTACTGG GGCCAGGGCA CCCTGGTGAC

351 CGTGTCCTCT (配列番号１６０)

【０３１７】

Ｖ２．４の重鎖可変領域（その後の下線領域に示されるＡｂＭ定義をベースとするＣＤＲ）のアミノ酸配列は以下のとおりである：

【表３３】

1 EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAAS**GFNIK DTYIH**WVRQA PGKGLEWVG**R**

51 **IDPANDNIKY DPKFQG**RFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRAED TAVYYCAR**SE**

104 **ENWYDFFDY**W GQGTLVTVSS (配列番号１６１)

【０３１８】

復帰突然変異（Ｒ６７Ｋ；Ｆ６８Ａ；Ｒ７２Ａ）の重鎖可変領域Ｖ２．５をコードするヌクレオチド配列は以下のとおりである：

【表３４】

1 GAGGTGCAGC TGGTGGAGTC TGGCGGCGGA CTGGTGCAGC CTGGCGGCTC

51 TCTGCGGCTG TCTTGCGCCG CTTCCGGCTT CAACATCAAG GACACCTACA

101 TCCACTGGGT GCGGCAGGCT CCCGGCAAGG GCCTGGAGTG GGTGGCCCGG

151 ATCGATCCTG CCAACGACAA CATCAAGTAC GACCCCAAGT TCCAGGGCAA

201 GGCCACCATC TCTGCCGACA ACGCCAAGAA CTCCCTGTAC CTCCAGATGA

251 ACTCTCTGCG CGCCGAGGAT ACCGCCGTGT ACTACTGCGC CCGGAGCGAG

301 GAGAACTGGT ACGACTTCTT CGACTACTGG GGCCAGGGCA CCCTGGTGAC

351 CGTGTCCTCT (配列番号１６２)

【０３１９】

Ｖ２．５の重鎖可変領域（その後の下線領域に示されるＡｂＭ定義をベースとするＣＤＲ）のアミノ酸配列は以下のとおりである：

【表３５】

1 EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAAS**GFNIK DTYIH**WVRQA PGKGLEWVA**R**

51 **IDPANDNIKY DPKFQG**KATI SADNAKNSLY LQMNSLRAED TAVYYCAR**SE**

105 **ENWYDFFDY**W GQGTLVTVSS (配列番号１６３)

【０３２０】

復帰突然変異（Ｖ４８Ｉ；Ａ４９Ｇ；Ｒ７２Ａ）の重鎖可変領域Ｖ２．６をコードするヌクレオチド配列は以下のとおりである：

【表３６】

1 GAGGTGCAGC TGGTGGAGTC TGGCGGCGGA CTGGTGCAGC CTGGCGGCTC

51 TCTGCGGCTG TCTTGCGCCG CTTCCGGCTT CAACATCAAG GACACCTACA

101 TCCACTGGGT GCGGCAGGCT CCCGGCAAGG GCCTGGAGTG GATCGGCCGG

151 ATCGATCCTG CCAACGACAA CATCAAGTAC GACCCCAAGT TCCAGGGCCG

201 GTTCACCATC TCTGCCGACA ACGCCAAGAA CTCCCTGTAC CTCCAGATGA

251 ACTCTCTGCG CGCCGAGGAT ACCGCCGTGT ACTACTGCGC CCGGAGCGAG

301 GAGAACTGGT ACGACTTCTT CGACTACTGG GGCCAGGGCA CCCTGGTGAC

351 CGTGTCCTCT (配列番号１６４)

【０３２１】

Ｖ２．６の重鎖可変領域（その後の下線領域に示されるＡｂＭ定義をベースとするＣＤＲ）のアミノ酸配列は以下のとおりである：

【表３７】

1 EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAAS**GFNIK DTYIH**WVRQA PGKGLEW**IGR**

51 **IDPANDNIKY DPKFQG**RFTI SADNAKNSLY LQMNSLRAED TAVYYCAR**SE**

106 **ENWYDFFDY**W GQGTLVTVSS (配列番号１６５)

【０３２２】

復帰突然変異（Ａ４９Ｇ；Ｒ７２Ａ）の重鎖可変領域Ｖ２．７をコードするヌクレオチド配列は以下のとおりである：

【表３８】

1 GAGGTGCAGC TGGTGGAGTC TGGCGGCGGA CTGGTGCAGC CTGGCGGCTC

51 TCTGCGGCTG TCTTGCGCCG CTTCCGGCTT CAACATCAAG GACACCTACA

101 TCCACTGGGT GCGGCAGGCT CCCGGCAAGG GCCTGGAGTG GGTGGGCCGG

151 ATCGATCCTG CCAACGACAA CATCAAGTAC GACCCCAAGT TCCAGGGCCG

201 GTTCACCATC TCTGCCGACA ACGCCAAGAA CTCCCTGTAC CTCCAGATGA

251 ACTCTCTGCG CGCCGAGGAT ACCGCCGTGT ACTACTGCGC CCGGAGCGAG

301 GAGAACTGGT ACGACTTCTT CGACTACTGG GGCCAGGGCA CCCTGGTGAC

351 CGTGTCCTCT (配列番号１６６)

【０３２３】

Ｖ２．７の重鎖可変領域（その後の下線領域に示されるＡｂＭ定義をベースとするＣＤＲ）のアミノ酸配列は以下のとおりである：

【表３９】

1 EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAAS**GFNIK DTYIH**WVRQA PGKGLEWV**GR**

51 **IDPANDNIKY DPKFQG**RFTI SADNAKNSLY LQMNSLRAED TAVYYCAR**SE**

107 **ENWYDFFDY**W GQGTLVTVSS (配列番号１６７)

【０３２４】

復帰突然変異（Ｌ７９Ａ）の重鎖可変領域Ｖ２．８をコードするヌクレオチド配列は以下のとおりである：

【表４０】

1 GAGGTGCAGC TGGTGGAGTC TGGCGGCGGA CTGGTGCAGC CTGGCGGCTC

51 TCTGCGGCTG TCTTGCGCCG CTTCCGGCTT CAACATCAAG GACACCTACA

101 TCCACTGGGT GCGGCAGGCT CCCGGCAAGG GCCTGGAGTG GGTGGCCCGG

151 ATCGATCCTG CCAACGACAA CATCAAGTAC GACCCCAAGT TCCAGGGCCG

201 GTTCACCATC TCTCGCGACA ACGCCAAGAA CTCCGCCTAC CTCCAGATGA

251 ACTCTCTGCG CGCCGAGGAT ACCGCCGTGT ACTACTGCGC CCGGAGCGAG

301 GAGAACTGGT ACGACTTCTT CGACTACTGG GGCCAGGGCA CCCTGGTGAC

351 CGTGTCCTCT (SEQ ID NO:168)

【０３２５】

Ｖ２．８の重鎖可変領域（その後の下線領域に示されるＡｂＭ定義をベースとするＣＤＲ）のアミノ酸配列は以下のとおりである：

【表４１】

1 EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAAS**GFNIK DTYIH**WVRQA PGKGLEWVA**R**

51 **IDPANDNIKY DPKFQG**RFTI SRDNAKNSAY LQMNSLRAED TAVYYCAR**SE**

108 **ENWYDFFDY**W GQGTLVTVSS (配列番号１６９)

【０３２６】

復帰突然変異（Ａ４９Ｇ；Ｒ７２Ａ；Ｌ７９Ａ）の重鎖可変領域Ｖ２．１０をコードするヌクレオチド配列は以下のとおりである：

【表４２】

1 GAGGTGCAGC TGGTGGAGTC TGGCGGCGGA CTGGTGCAGC CTGGCGGCTC

51 TCTGCGGCTG TCTTGCGCCG CTTCCGGCTT CAACATCAAG GACACCTACA

101 TCCACTGGGT GCGGCAGGCT CCCGGCAAGG GCCTGGAGTG GGTGGGCCGG

151 ATCGATCCTG CCAACGACAA CATCAAGTAC GACCCCAAGT TCCAGGGCCG

201 GTTCACCATC TCTGCCGACA ACGCCAAGAA CTCCGCCTAC CTCCAGATGA

251 ACTCTCTGCG CGCCGAGGAT ACCGCCGTGT ACTACTGCGC CCGGAGCGAG

301 GAGAACTGGT ACGACTTCTT CGACTACTGG GGCCAGGGCA CCCTGGTGAC

351 CGTGTCCTCT (配列番号１７０)

【０３２７】

Ｖ２．１０の重鎖可変領域（その後の下線領域に示されるＡｂＭ定義をベースとするＣＤＲ）のアミノ酸配列は以下のとおりである：

【表４３】

1 EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAAS**GFNIK DTYIH**WVRQA PGKGLEWV**GR**

51 **IDPANDNIKY DPKFQG**RFTI SADNAKNSAY LQMNSLRAED TAVYYCAR**SE**

109 **ENWYDFFDY**W GQGTLVTVSS (配列番号１７１)

【０３２８】

復帰突然変異（Ｖ４８Ｉ；Ａ４９Ｇ；Ｒ７２Ａ；Ｌ７９Ａ）の重鎖可変領域Ｖ２．１１をコードするヌクレオチド配列は以下のとおりである：

【表４４】

1 GAGGTGCAGC TGGTGGAGTC TGGCGGCGGA CTGGTGCAGC CTGGCGGCTC

51 TCTGCGGCTG TCTTGCGCCG CTTCCGGCTT CAACATCAAG GACACCTACA

101 TCCACTGGGT GCGGCAGGCT CCCGGCAAGG GCCTGGAGTG GATCGGCCGG

151 ATCGATCCTG CCAACGACAA CATCAAGTAC GACCCCAAGT TCCAGGGCCG

201 GTTCACCATC TCTGCCGACA ACGCCAAGAA CTCCGCCTAC CTCCAGATGA

251 ACTCTCTGCG CGCCGAGGAT ACCGCCGTGT ACTACTGCGC CCGGAGCGAG

301 GAGAACTGGT ACGACTTCTT CGACTACTGG GGCCAGGGCA CCCTGGTGAC

351 CGTGTCCTCT (配列番号１７２)

【０３２９】

Ｖ２．１１の重鎖可変領域（その後の下線領域に示されるＡｂＭ定義をベースとするＣＤＲ）のアミノ酸配列は以下のとおりである：

【表４５】

1 EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAAS**GFNIK DTYIH**WVRQA PGKGLEW**IGR**

51 **IDPANDNIKY DPKFQG**RFTI SADNAKNSAY LQMNSLRAED TAVYYCAR**SE**

110 **ENWYDFFDY**W GQGTLVTVSS (配列番号１７３)

【０３３０】

復帰突然変異（Ｖ４８Ｉ；Ａ４９Ｇ；Ｒ７２Ａ）の重鎖可変領域Ｖ２．１６をコードするヌクレオチド配列は以下のとおりである：

【表４６】

1 GAGGTGCAGC TGGTGGAGTC TGGCGGCGGA CTGGTGCAGC CTGGCGGCTC

51 TCTGCGGCTG TCTTGCACCG GCTCCGGCTT CAACATCAAG GACACCTACA

101 TCCACTGGGT GCGGCAGGCT CCCGGCAAGG GCCTGGAGTG GATCGGCCGG

151 ATCGATCCTG CCAACGACAA CATCAAGTAC GACCCCAAGT TCCAGGGCCG

201 GTTCACCATC TCTGCCGACA ACGCCAAGAA CTCCCTGTAC CTCCAGATGA

251 ACTCTCTGCG CGCCGAGGAT ACCGCCGTGT ACTACTGCGC CCGGAGCGAG

301 GAGAACTGGT ACGACTTCTT CGACTACTGG GGCCAGGGCA CCCTGGTGAC

351 CGTGTCCTCT (配列番号１７４)

【０３３１】

Ｖ２．１６の重鎖可変領域（その後の下線領域に示されるＡｂＭ定義をベースとするＣＤＲ）のアミノ酸配列は以下のとおりである：

【表４７】

1 EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCTGSGFNIK DTYIHWVRQA PGKGLEWIGR

51 IDPANDNIKY DPKFQGRFTI SADNAKNSLY LQMNSLRAED TAVYYCARSE

111 ENWYDFFDYW GQGTLVTVSS (配列番号175)

【０３３２】

変異ＣＨ２ドメインを有するヒト化ＭＨ２－７Ｖ２．１１　ＩｇＧ１のアミノ酸配列を以下に示す：

【表４８】

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWIGRIDPANDNIKYDPKFQGRFTISADNAKNSAY

LQMNSLRAEDTAVYYCARSEENWYDFFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS

WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEALG

APSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN

GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP

PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK（配列番号１７６）

【０３３３】

可変ドメインはアミノ酸１－１２０；ＣＨ１は１２１－２１８；ヒンジは２１９－２３３；ＣＨ２は２３４－３４３；およびＣＨ３は３４４－４５０にある。軽鎖は１－１３３に可変ドメインを有する以下の配列を包含する。

【表４９】

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSIVHSNGNTYLEWYQQKPGKAPKLLIYKVSNR

FSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCFQGSHIPYTFGGGTKVEIKRTVAAPS

VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST

YSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (配列番号１７７)

【０３３４】

実施例８：ＭＪ２－７の典型的な変異体の機能アッセイ

ＩＬ－１３活性のアッセイでＭＪ２－７抗体およびヒト化変異体がヒトＩＬ－１３を阻害する能力を評価した。

【０３３５】

ＳＴＡＴ６リン酸化アッセイ

ＨＴ－２９ヒトクローン上皮細胞（ＡＴＣＣ）を、１０％ＦＢＳ、Ｐｅｎ－Ｓｔｒｅｐ、グルタミン、および炭酸水素ナトリウムを含むＭｃＣｏｙ’ｓ５Ａ培地で接着単層として増殖させた。アッセイのために、これらの細胞を、トリプシンを用いてフラスコから取り出し、新鮮な培地で洗浄し、そして１２×７５ｍｍポリスチレンチューブに分注した。組換えヒトＩＬ－１３（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ、Ｉｎｃ．）を、１００～０．０１ｎｇ／ｍｌの濃度範囲で添加した。ＩＬ－１３反応を阻害する抗体の能力を試験するアッセイのために、１ｎｇ／ｍｌ組換えヒトＩＬ－１３を、５００～０．４ｎｇ／ｍｌの濃度範囲の抗体希釈液と一緒に添加した。細胞を、３７℃の水槽で３０～６０分間インキュベートして、次いで１％ＢＳＡを含む氷冷ＰＢＳで洗浄した。細胞を、ＰＢＳに溶解した１％パラホルムアルデヒドの中で、３７℃で１５分間インキュベートして固定し、１％ＢＳＡを含むＰＢＳで洗浄した。核を透過処理するために、細胞を、絶対メタノールの中で、－２０℃で一晩インキュベートした。細胞を、１％ＢＳＡを含むＰＢＳで洗浄してから、ＳＴ

ＡＴ６に対するＡＬＥＸＡ３　Ｆｌｕｏｒ４８８標識抗体（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）を用いて染色した。ＦＡＣＳＣＡＮ３およびＣＥＬＬＱＵＥＳＴ３ソフトウェア（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）を用いて蛍光を分析した。

【０３３６】

ヒト単球へのＣＤ２３の導入

単核細胞を、ＨＩＳＴＯＰＡＱＵＥ（登録商標）（Ｓｉｇｍａ）の上に層状に載せてヒト抹消血から単離した。細胞を、１０％熱失活ＦＣＳ、５０Ｕ／ｍｌペニシリン、５０ｍｇ／ｍｌストレプトマイシン、２ｍＭ　Ｌ－グルタミンを含むＲＰＭＩで洗浄し、４８ウェル組織培養プレート（Ｃｏｓｔａｒ／Ｃｏｒｎｉｎｇ）に入れた。組換えヒトＩＬ－１３（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ、Ｉｎｃ．）を、１００～０．０１ｎｇ／ｍｌの範囲の希釈液にして添加した。ＩＬ－１３反応を阻害する抗体の能力を試験するアッセイのために、１ｎｇ／ｍｌ組換えヒトＩＬ－１３を、５００～０．４ｎｇ／ｍｌの濃度範囲の抗体希釈液と一緒に添加した。細胞を、３７℃で一晩、５％CO_2インキュベーターの中でインキュベートした。翌日、細胞を、非酵素的な細胞解離溶液（Ｃｅｌｌ　Ｄｉｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ　Ｓｏｌｕｔｉｏｎ（Ｓｉｇｍａ））を用いてウェルから回収し、次いで１％ＢＳＡを含む氷冷ＰＢＳで洗浄した。細胞を、ヒトＣＤ２３に対するフィコエリトリン（ＰＥ）標識抗体（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ、Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ、ＣＡ）およびヒトＣＤ１１ｂに対するＣｙ－Ｃｈｒｏｍｅ標識抗体（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）と共にインキュベートした。単球を、高い前方および側方の散乱光とＣＤ１１ｂの発現に基づいてゲート制御した。単球におけるＣＤ２３の発現を、ＦＡＣＳＣＡＮ３（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）を用いてフローサイトメトリーによって決定し、$CD23^+$細胞の百分率を、ＣＥＬＬＱＵＥＳＴ３ソフトウェア（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）で分析した。

【０３３７】

ＴＦ－１細胞の増殖

ＴＦ－１細胞は、長期の増殖のためにインターロイキン３（ＩＬ－３）または顆粒球／マクロファージコロニー刺激因子（ＧＭ－ＣＳＦ）を必要とする因子依存ヒト造血細胞系である。ＴＦ－１細胞は、インターロイキン１３（ＩＬ－１３）を含む様々な他のサイトカインにも応答する。ＴＦ－１細胞（ＡＴＣＣ）は、１０％熱失活ＦＣＳ、５０Ｕ／ｍｌペニシリン、５０ｍｇ／ｍｌストレプトマイシン、２ｍＭ　Ｌ－グルタミン、および５ｎｇ／ｍｌ組換えヒトＧＭ－ＣＳＦ（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ）を含むＲＰＭＩ培地で維持した。アッセイの前に一晩、細胞をＧＭ－ＣＳＦが欠乏した状態にした。アッセイのために、ＴＦ－１細胞は、９６ウェル平底マイクロタイタープレート（Ｃｏｓｔａｒ／Ｃｏｒｎｉｎｇ）の２つのウェルにそれぞれ５０００細胞ずつ添加し、１００～０．０１ｎｇ／ｍｌの範囲のヒトＩＬ－１３（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ）に曝露した。３７℃の５％CO_2イキュベータで７２時間インキュベートした後、細胞を、１ＴＣｉ／ウェルの^{3}Ｈ－チミジン（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ／Ｎｅｗ　Ｅｎｇｌａｎｄ　Ｎｕｃｌｅａｒ）でパルスした。細胞を、さらに４時間半インキュベートし、次いで細胞を、ＴＯＭＴＥＫ３ハーベスターを用いてフィルターマットの上に回収した。^{3}Ｈ－チミジンの取り込みを、液体シンチレーションカウンティングで測定した。

【０３３８】

テネイシン産生アッセイ

ＢＥＡＳ－２Ｂヒト気管支上皮細胞（ＡＴＣＣ）を、補充ＢＥＧＭ培地（Ｃｌｏｎｅｔｉｃｓ）で維持した。細胞を、９６ウェル平底培養プレートに２０，０００／ウェルで添加し、一晩インキュベートした。ＩＬ－１３を含む新鮮な培地を、示した抗体の存在下または不在下で添加した。一晩インキュベーションした後、上清を回収し、ＥＬＩＳＡ法によって細胞外基質成分、テネイシンＣの存在についてアッセイした。ＥＬＩＳＡプレートを、ＰＢＳに溶解したヒトテネイシンに対する１μｇ／ｍｌマウスモノクローナル抗体（ＩｇＧ１，κ；Ｃｈｅｍｉｃｏｎ　Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ）で一晩コーティングした。プレートを、０．０５％ＴＷＥＥＮ（登録商標）－２０を含むＰＢＳ（ＰＢＳ－Ｔｗ

ｅｅｎ）で洗浄し、１％ＢＳＡを含むＰＢＳでブロックした。新鮮なブロッキング溶液を、６分ごとに添加し、合計３回交換した。プレートをＰＢＳ－Ｔｗｅｅｎで３回洗浄した。細胞上清またはヒトテネイシン標準（Ｃｈｅｍｉｃｏｎ　Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ）を添加し、３７℃で６０分間インキュベートした。プレートをＰＢＳ－Ｔｗｅｅｎで３回洗浄した。テネイシンを、テネイシンに対するマウスモノクローナル抗体（ＩｇＧ２ａ，κ；Ｂｉｏｈｉｔ）で検出した。結合を、マウスＩｇＧ２ａに対するＨＲＰ標識抗体で検出し、次いでＴＭＢ基質を反応させた。この反応を、０．０１Ｎ硫酸で停止させた。吸光度を、４５０ｎｍで測定した。

【０３３９】

ＨＴ２９ヒト上皮細胞系を用いて、ＳＴＡＴ６リン酸化をアッセイした。ＨＴ２９細胞を、試験抗体の増加する濃度の存在下、１ｎｇ／ｍｌ天然型ヒトＩＬ－１３粗調製物と共に３７℃で３０分間インキュベートした。リン酸化ＳＴＡＴ６に対する抗体を用いた細胞可溶化物のウエスタンブロット分析により、ＳＴＡＴ６の用量依存性ＩＬ－１３媒介性リン酸化を検出した。同様に、フローサイトメトリー分析は、３７℃で３０分間、飽和濃度のＩＬ－１３で処理し、かつホスホ－ＳＴＡＴ６に対するＡＬＥＸＡ（商標）Ｆｌｕｏｒ４８８標識ｍＡｂを用いて固定、透過処理、および染色したＨＴ２９細胞のリン酸化ＳＴＡＴ６を検出することができる。例示的な一連の結果を以下の表１に示す。Ｖ２．１１の阻害活性は、ｓＩＬ－１３Ｒａ２－Ｆｃに相当した。

【０３４０】

【表５０】

表１

構築物 VH	構築物 VL	復帰変異 VH	発現 μg/ml / COS; 48h	天然hIL-13 STAT6 アッセイ IC 50, nM
V2.0	V2 CDR移植	移植されたCDRなし	8-10	>100
V 2.1	V2	V48I; A49G	9-14	2.8
V 2.2	V2	R67K; F68A	5-6	>100
V 2.3	V2	R72A	8-9	1.67 - 2.6
V 2.4	V2	A49G	10	17.5
V 2.5	V2	R67K; F68A; R72A	4-5	1.75
V 2.6	V2	V48I; A49G: R72A	11-12	1.074 - 3.37
V 2.7	V2	A49G; R72A	10-11	1.7
V 2.11	V2	V48I; A49G: R72A: L79A	24	0.25 - 0.55

【０３４１】

実施例９：ＩＬ－１３とＩＬ－１３ＲＩ１との間の結合相互作用部位

ＩＬ－１３とＩＬ－１３ＲＩ１の細胞外ドメイン（配列番号１２５の２７～３４２位残基）とヒトＩＬ－１３に結合する抗体との複合体を、Ｘ線結晶構造解析によって調べた（例えば、１６１６３－０２９００１を参照）。実質的な相互作用の２つの点が、ＩＬ－１３とＩＬ－１３Ｒα１との間で観察された。ＩＬ－１３Ｒα１のＩｇドメイン１とＩＬ－１３との間の相互作用の結果として、２つの分子に跨る伸長したベータシートが形成される。ＩＬ－１３の残基Ｔｈｒ８８［Ｔｈｒ１０７］、Ｌｙｓ８９［Ｌｙｓ１０８］、Ｉｌｅ９０［Ｉｌｅ１０９］、およびＧｌｕ９１［Ｇｌｕ１１０］（配列番号１２４、成熟配列［完全長配列（配列番号１７８）］）は、受容体の残基Ｌｙｓ７６、Ｌｙｓ７７、Ｉｌｅ７８、およびＡｌａ７９（配列番号１２５）と相互作用するβ鎖を形成する。加えて、

ＩＬ－１３のＭｅｔ３３［Ｍｅｔ５２］（配列番号１２４［配列番号１７８］）の側鎖が、これらの隣接鎖の側鎖によって形成された疎水性ポケット内に延びている。

【０３４２】

Ｉｇドメイン３との相互作用の主な特徴は、受容体ＩＬ－１３Ｒα１のＩｇドメイン３の疎水性ポケット内へのＩＬ－１３の疎水性残基（Ｐｈｅ１０７［Ｐｈｅ１２６］）（配列番号１２４［配列番号１７８］）の挿入である。ＩＬ－１３Ｒα１の疎水性ポケットは、残基Ｌｅｕ３１９、Ｃｙｓ２５７、Ａｒｇ２５６、およびＣｙｓ３２０（配列番号１２５）の側鎖によって形成されている。ＩＬ－１３のＰｈｅ１０７［Ｐｈｅ１２６］（配列番号１２４［配列番号１７８］）との相互作用により、ＩＬ－１３Ｒα１のアミノ酸残基Ｉｌｅ２５４、Ｓｅｒ２５５、Ａｒｇ２５６、Ｌｙｓ３１８、Ｃｙｓ３２０、およびＴｙｒ３２１（配列番号１２５）とＩＬ－１３のアミノ酸残基Ａｒｇ１１［Ａｒｇ３０］、Ｇｌｕ１２［Ｇｌｕ３１］、Ｌｅｕ１３［Ｌｅｕ３２］、Ｉｌｅ１４［Ｉｌｅ３３］、Ｇｌｕ１５［Ｉｌｅ３４］、Ｌｙｓ１０４［Ｌｙｓ１２３］、Ｌｙｓ１０５［Ｌｙｓ１２４］、Ｌｅｕ１０６［Ｌｅｕ１２５］、Ｐｈｅ１０７［Ｐｈｅ１２６］、およびＡｒｇ１０８［Ａｒｇ１２７］（配列番号１２４［配列番号１７８］）との間に多数のファンデルワールス相互作用が生じる。これらの結果は、ＩＬ－１３ＲＩ１との相互作用に関与するＩＬ－１３の領域に結合するＩＬ－１３結合剤を用いてＩＬ－１３のシグナル伝達を阻害できることを実証した。

【０３４３】

実施例１０：ＣＯＳ細胞のヒト化ＭＪ２－７抗体の発現

哺乳動物組換え系におけるキメラ抗ＮＨＰ　ＩＬ１３の産生を評価するために、マウスＭＪ２－７抗体の可変領域を、ヒトκおよびＩｇＧ１ｍｕｔ定常領域を含むｐＥＤ６発現ベクターにサブクローニングした。サル腎ＣＯＳ－１細胞を、１０％熱失活胎児ウシ血清、１ｍＭグルタミン、および０．１ｍｇ／ｍｌペニシリン／ストレプトマイシンを含むＤＭＥ培地（Ｇｉｂｃｏ）で増殖させた。ＣＯＳ細胞のトランスフェクションを、試薬供給業者が推奨するプロトコルに従って、ＴＲＡＮＳＩＴ３－ＬＴ１トランスフェクション試薬（Ｍｉｒｕｓ）を用いて行った。トランスフェクトしたＣＯＳ細胞を、１０％CO_2存在下、３７℃で２４時間インキュベートし、次いで血清を含まないＲ１ＣＤ１培地（Ｇｉｂｃｏ）で４８時間増殖させて、条件培地での抗体の分泌および蓄積を可能にした。ｃｈＭＪ２－７抗体の発現を、標準として精製ヒトＩｇＧ１／κ抗体を用いて全ヒトＩｇＧ　ＥＬＩＳＡ法によって定量した。

【０３４４】

ＣＯＳ細胞におけるキメラＭＪ２－７抗体の産生は、対照キメラ抗体よりも大幅に低かった（表２）。したがって、Ａｂ発現の最適化が、ＭＪ２－７ヒト化工程に含まれている。ヒト化ＭＪ２－７　Ｖ１を、典型的なヒト抗体反応で十分に発現され代表される最も相同なヒト生殖細胞系列クローンＤＰ２５に対するマウスＭＪ２－７重鎖ＣＤＲｓのＣＤＲ移植によって作製した。軽鎖のＣＤＲｓを、ｈｕＭＪ２－７　Ｖ１　ＶＬを作製するためにヒト生殖細胞系列クローンＤＰＫ１８にサブクローニングした。ヒト化ＭＪ２－７　Ｖ２を、ＤＰ５４ヒト生殖細胞系列遺伝子フレームワークに対するＭＪ２－７重鎖可変領域ＣＤＲｓのＣＤＲ移植ならびにＤＰＫ９ヒト生殖細胞系列遺伝子フレームワークに対するＭＪ２－７軽鎖可変領域ＣＤＲｓのＣＤＲ移植によって作製した。ＤＰ５４クローンは、ヒトＶＨ　ＩＩＩ生殖細胞系列サブグループに属し、ＤＰＫ９は、ヒト生殖細胞系列遺伝子のＶκＩサブグループに属する。ＶＨ　ＩＩＩおよびＶκＩフレームワークを含む抗体分子は、イー・コリ系で発現レベルが高く、水溶液中で高い安定性および可溶性を有する（例えば、Ｓｔｅｆａｎ　Ｅｗｅｒｔら、Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．（２００３）、第３２５巻；５３１～５５３頁、Ａｄｒｉａｎ　Ａｕｆら、Ｍｅｔｈｏｄｓ（２００４）、第３４巻：２１５～２２４頁を参照）。いくつかの組換え抗体の産生にＤＰ５４／ＤＰＫ９ヒトフレームワークの組合せを用い、一過性ＣＯＳトランスフェクション実験で抗体の高発現（＞２０Ｔｇ／ｍｌ）を達成した。

【０３４５】

【表５１】

表２

mAb	発現，μg/ml
3D6	10.166
Ch MJ 2-7 pED6 (1)	2.44
Ch MJ 2-7pED6 (2)	2.035
h12A11 V2	1.639

【０３４６】

ＣＤＲ移植ＭＪ２－７　Ｖ１およびＶ２ＶＨおよびＶＬ遺伝子を、２つの哺乳動物発現ベクター系（ｐＥＤ６κ／ｐＥＤ６　ＩｇＧ１ｍｕｔおよびｐＳＭＥＮ２κ／ｐＳＭＥＤ２　ＩｇＧ１ｍｕｔ）にサブクローニングし、ヒト化ＭＪ２－７抗体の産生を、上記の一過性ＣＯＳトランスフェクション実験で評価した。実験の第１のセットでは、抗体発現におけるｈｕＭＪ２－７　ＶＬとＶＨとの様々な組合せの効果を評価した（表３）。ＤＫＰ９に対するＭＪ２－７　ＶＬフレームワーク領域の変更により、抗体の産生が８～１０倍に増加したが、ＶＬ　Ｖ１（ＤＰＫ１８に移植されたＣＤＲ）は、抗体産生をほどほどに増大させるだけであった。この効果は、ヒト化ＶＬをキメラＭＪ２－７　ＶＨおよびヒト化ＭＪ２－７　Ｖ１およびＶ２と組み合わせたときに観察した。ＣＤＲ移植ＭＪ２－７　Ｖ２は、同じアッセイ条件でＣＤＲ移植ＭＪ２－７　Ｖ１よりも３倍高い発現レベルであった。

【０３４７】

【表５２】

表３

mAb	発現，μg/ml
ChMJ 2-7	1.83
hVH V1/ mVL	3.04
hVH V1/ hVL V1	6.34
hVH V1/ hVL V2	15.4
hVH-V2 / mVL	0.2
mVH / hVL-V2	18.41
hVH-V2 / hVL-V1	5.13
hVH-V2 / hVL-V2	10.79

【０３４８】

同様の実験を、重鎖可変領域の復帰変異を含むｈｕＭＪ２－７　Ｖ２を用いて行った（表４）。最も高い発現レベルは、マウスＭＪ２－７抗体の抗原結合および中和特性を維持したｈｕＭＪ２－７　Ｖ２．１１で検出された。４８位および４９位（Ｖ４８ＩおよびＡ４９Ｇ）に復帰変異を導入すると、ＣＯＳ細胞のｈｕＭＪ２－７　Ｖ２抗体産生が増大したが、２３位、２４位、６７位、および６８位（Ａ２３Ｔ；Ａ２４Ｇ；Ｒ６７ＫおよびＦ６８Ａ）にアミノ酸の復帰変異を導入すると、抗体発現に負の影響があった。

【０３４９】

【表５３】

表４

mAb	発現，μg/ml
V2	8.27
V2.1	12.1
V2.2	5.29
V2.3	9.60
V2.4	8.20
V2.5	6.05
V2.6	11.3
V2.10	9.84
V2.11	14.85
V2.16	1.765

【０３５０】

実施例１１：ヒト化ＭＪ２－７ｖ．２ＶＨの分子モデリング

ヒト化ＭＪ２－７重鎖バージョン２（ＭＪ２－７ｖ．２ＶＨ）のモデリングのための構造鋳型を、タンパク質構造データバンク（ＰＤＢ）に対するＢＬＡＳＴ相同性検索に基づいて選択した。ＢＬＡＳＴ検索結果から選択した２つの構造鋳型の他に、別の鋳型を、社内のタンパク質構造データベースから選択した。ＭＪ２－７ｖ．２ＶＨのモデルは、鋳型としての３つの鋳型構造、すなわち１ＪＰＳ（ヒト化Ｆａｂ　Ｄ３ｈ４４との複合体におけるヒト組織因子の共結晶構造）、１Ｎ８Ｚ（Ｈｅｒｃｅｐｔｉｎ　Ｆａｂとの複合体におけるヒトＨｅｒ２の共結晶構造）、およびＦ１３．２（マウス抗体Ｆａｂ断片との複合体におけるＩＬ－１３）とＩｎｓｉｇｈｔＩＩの相同モジュール（Ｈｏｍｏｌｏｇｙ　ｍｏｄｕｌｅ）（Ａｃｃｅｌｒｙｓ、Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ）を用いて構築した。１ＪＰＳ、１Ｎ８Ｚ、およびＦ１３．２の構造的に保存された領域（ＳＣＲ）（ＷＯ０５／１２１１７７を参照）を、各分子のＣα距離行列に基づいて決定し、鋳型構造を、ＳＣＲの対応する原子の最小ＲＭＳ偏差に基づいて重ね合わせた。標的タンパク質ＭＪ２－７ｖ．２ＶＨの配列を、重ね合わせた鋳型タンパク質の配列に整列させて、ＳＣＲの座標を、標的タンパク質の対応する残基に割り当てた。ＳＣＲのそれぞれにおける標的と鋳型との間の配列類似性の程度に基づいて、異なる鋳型からの座標を異なるＳＣＲに用いた。ＳＣＲに含まれていないループおよび可変領域の座標は、相同モジュールに装備されているサーチループ法またはジェネレートループ法によって作成した。簡単に述べると、サーチループ法は、隣接ＳＣＲ残基のＣａ距離行列を、同数の隣接残基および所定長さの媒介ペプチドセグメントを有するタンパク質構造から導いた事前計算した行列と比較して、２つのＳＣＲ間に正確に適合するタンパク質構造をスキャンする。新規の原子座標を作成するジェネレートループ法は、サーチループ法で所望の結果が得られなかった場合に使用した。アミノ酸側鎖の立体構造は、鋳型および標的でアミノ酸残基が同一であった場合は、鋳型の立体構造と同一に維持された。しかしながら、回転異性体の立体構造の検索を行ったところ、エネルギー的に最も好ましい立体構造が、鋳型および標的で同一でないアミノ酸残基に対して維持されていた。次いで、２つのＳＣＲ間またはＳＣＲと可変領域との間の接合部における適切な結合長さおよび結合角度を導くために分子機構のシミュレーションを行うスプライスリペアー（Ｓｐｌｉｃｅ　Ｒｅｐａｉｒ）を使用した。最後に、このモデルに対して、５ｋｃａｌ／（モルÅ）または５００サイクルの最大微分値までの最大勾配アルゴリ

ズムおよび５ｋｃａｌ／（モルÅ）または２０００サイクルの最大微分値までの共役勾配アルゴリズムを用いてエネルギー最小化を行った。モデルの質を、ＰｒｏＳｔａｔ／Ｓｔｒｕｃｔ＿Ｃｈｅｃｋコマンドで評価した。

【０３５１】

マウスＭＪ２－７　ＶＨの分子モデルを、ヒト化ＭＪ２－７ｖ．２ＶＨに対して説明する以下の手順に従って構築した。ただし、使用した鋳型が、１ＱＢＬおよび１ＱＢＭ、ウマ抗チトクロムｃ抗体ＦａｂＥ８の結晶構造である点は異なる。

【０３５２】

モデルによって予測されたＣＤＲ－フレームワーク　Ｈ－結合における電位差

ｈＭＪ２－７ｖ．２ＶＨ：Ｇ２６－ｈＭＪ２－７ｖ．２ＶＨ：Ａ２４

ｈＭＪ２－７ｖ．２ＶＨ：Ｙ１０９－ｈＭＪ２－７ｖ．２ＶＨ：Ｓ２５

ｍＭＪ２－７　ＶＨ：Ｄ６１－ｍＭＪ２－７　ＶＨ：Ｉ４８

ｍＭＪ２－７　ＶＨ：Ｋ６３－ｍＭＪ２－７　ＶＨ：Ｅ４６

ｍＭＪ２－７　ＶＨ：Ｙ１０９－ｍＭＪ２－７　ＶＨ：Ｒ９８

これらの差は、任意の復帰変異：Ａ２３Ｔ、Ａ２４Ｇ、およびＶ４８Ｉを示唆している。

【０３５３】

個々のアミノ酸の有意なＲＭＳ偏差およびこれらに近接したアミノ酸残基における差異に基づいた他の任意の復帰変異は、Ｇ９Ａ、Ｌ１１５Ｔ、およびＲ８７Ｔである。

【０３５４】

実施例１２：ＭＪ２－７およびＣ６５のＩＬ－１３中和活性

ＭＪ２－７およびＣ６５のＩＬ－１３中和能力を、一連のバイオアッセイで試験した。第１に、ＮＨＰ　ＩＬ－１３の生物活性を中和するこれらの抗体の能力を、単球ＣＤ２３発現アッセイで試験した。新鮮に単離されたヒトＰＢＭＣを、ＭＪ２－７、Ｃ６５、またはｓＩＬ－１３ＲＩ２－Ｆｃの増加する濃度の存在下、３ｎｇ／ｍｌ　ＮＨＰ　ＩＬ－１３と共に一晩インキュベートした。細胞を回収し、単球特異的マーカーＣＤ１１ｂに対するＣＹＣＨＲＯＭＥ３標識抗体およびＣＤ２３に対するＰＥ標識抗体で染色した。ＩＬ－１３処理に応答して、ＣＤ２３の発現が、ＣＤ１１ｂの発現に基づいてゲート制御される単球の表面で上方制御された。ＭＪ２－７、Ｃ６５、およびｓＩＬ－１３ＲＩ２－Ｆｃのすべては、このアッセイでＮＨＰ　ＩＬ－１３の活性を中和することができた。ＭＪ２－７とｓＩＬ－１３ＲＩ２－Ｆｃの効力は等しかった。Ｃ６５は、約２０倍活性が低かった（図２）。

【０３５５】

第２のバイオアッセイでは、天然型ヒトＩＬ－１３に対するＭＪ２－７およびＣ６５の中和能力を、ＳＴＡＴ６リン酸化アッセイで試験した。ＨＴ－２９上皮細胞系を、ＭＪ２－７、Ｃ６５、またはｓＩＬ－１３ＲＩ２－Ｆｃの増加する濃度の存在下、０．３ｎｇ／ｍｌ天然型ヒトＩＬ－１３と共に３７℃で３０分間インキュベートした。細胞を、リン酸化ＳＴＡＴ６に対するＡＬＥＸＡ３　Ｆｌｕｏｒ４８８標識抗体を用いて固定、透過処理、および染色した。ＩＬ－１３の処理は、ＳＴＡＴ６のリン酸化を刺激した。ＭＪ２－７、Ｃ６５、およびｓＩＬ１３Ｒａ２－Ｆｃはすべて、このアッセイで天然型ヒトＩＬ－１３の活性を中和することができた（図３）。マウスＭＪ２７抗体およびヒト化型（Ｖ２．１１）のＩＣ５０はそれぞれ、０．４８ｎＭおよび０．５２ｎＭであった。ＭＪ２－７とｓＩＬ－Ｉ３ＲＩ２－Ｆｃの効力はほぼ同等であった。ｓＩＬ１３Ｒａ２－ＦｃのＩＣ５０は、０．３３ｎＭであった（図４）。Ｃ６５は、約２０倍活性が低かった（図５）。

【０３５６】

第３のアッセイでは、天然型ヒトＩＬ－１３を中和するＭＪ２－７の能力を、テネイシン産生アッセイで試験した。ヒトＢＥＡＳ－２Ｂ肺上皮細胞系を、ＭＪ２－７の増加する濃度の存在下、３ｎｇ／ｍｌ天然型ヒトＩＬ－１３と共に一晩インキュベートした。上清を回収し、ＥＬＩＳＡ法によって細胞外基質タンパク質、テネイシンＣの産生について試験した（図６Ａ）。ＭＪ２－７は、ＩＣ５０が約０．１ｎＭでこの反応を阻害した（図６Ｂ）。

【０３５７】
これらの結果は、ＭＪ２－７がＮＨＰ　ＩＬ－１３および天然型ヒトＩＬ－１３の両方の有効な中和剤であることを実証している。ＭＪ２－７のＩＬ－１３中和能力は、ｓＩＬ１３ＲＩ２－Ｆｃと同等であった。ＭＪ１－６５も、ＩＬ－１３中和活性を有するが、ＭＪ２－７よりも約２０倍低い能力である。
【０３５８】
実施例１３：ＳＰＲによるＭＪ２－７抗体のエピトープマッピング
ｓＩＬ１３ＲＩ２－Ｆｃを、標準アミンカップリングによってＣＭ５チップ上に直接コーティングした。濃度１００ｎＭのＮＨＰ－ＩＬ１３を注入し、このＮＨＰ－ＩＬ１３の固定されたＩＬ１３ＲＩ２－Ｆｃに対する結合をＢＩＡＣＯＲＥ３によって検出した。１００ｎＭ抗ＩＬ－１３抗体をさらに注入し、結合の変化を観察した。ＭＪ２－７抗体は、ｈｕ　ＩＬ－１３ＲＩ２と複合体を形成している時はＮＨＰ－ＩＬ－１３に結合しなかったが、正の対照である抗ＩＬ－１３抗体は結合した（図７）。これらの結果は、ｈｕ　ＩＬ－１３ＲＩ２およびＭＪ２－７が、ＮＨＰ　ＩＬ－１３の同一または重複エピトープに結合することを示唆している。
【０３５９】
実施例１４：ＮＨＰ－ＩＬ－１３とヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１抗体との間の相互作用の反応速度定数の測定
バイオセンサー表面を用意するために、ヤギ抗－ヒトＩｇＧ　Ｆｃ特異的抗体を、アミンカップリングを用いて研究用カルボキシメチルデキストランチップ（ＣＭ５）上に固定した。この表面を、０．１Ｍ　１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド（ＥＤＣ）と０．０５Ｍ　Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド（ＮＨＳ）の混合物で活性化させた。捕捉抗体を、１０Ｔｇ／ｍｌの濃度で酢酸ナトリウム緩衝液（ｐＨ　５．５）に注入した。残りの活性化された基を、１．０Ｍエタノールアミン（ｐＨ　８．０）でブロックした。対照として、第１のフローセルを、バルク屈折率、マトリックス効果、および非特異的結合を補正するために基準表面として用い、第２、第３、および第４のフローセルを、捕捉分子でコーティングした。
【０３６０】
反応速度解析のために、モノクローナル抗体ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１を、１Ｔｇ／ｍｌ溶液４０Ｔｌを注入して抗ＩｇＧ抗体表面に捕捉した。結合された標的の量を示すために、注入終了の約３０秒後の点と基準との間の正味の差をとった。６００、２００、６６．６、２２．２、７．４，２．５，０．８、０．２７、０．０９、および０ｎＭの濃度のＮＨＰ－ＩＬ－１３溶液を、１００Ｔｌ／分の流速で２分間、３回注入し、時間の関数として結合材料の量を記録した（図８）。完全に活性な捕捉表面を再生するために、解離段階を、同じ流速で５分間、次いでグリシン（ｐＨ　１．５）５Ｔｌを２回注入して、ＨＢＳ／ＥＰ緩衝液（１５０ｍＭ　ＮａＣｌ、３ｍＭ　ＥＤＴＡ、および０．００５％（ｖ／ｖ）Ｓｕｒｆａｃｔａｎｔ　Ｐ２０を含む１０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ、ｐＨ　７．４）中でモニターした。すべての反応速度実験を、ＨＢＳ／ＥＰ緩衝液中で、２２．５℃で行った。二重参照（ｄｏｕｂｌｅ　ｒｅｆｅｒｅｎｃｉｎｇ）によって各センサーグラムに対してブランクおよび緩衝効果を差し引いた。
【０３６１】
１：１モデルに適用されるＢＩＡＥＶＡＬＵＡＴＩＯＮ３ソフトウェア３．０．２を用いて反応速度データを解析した。見かけ上の解離（ｋｄ）および結合（ｋａ）速度定数を、大域解析を用いてセンサーグラムの適当な領域から計算した。抗体とＮＨＰ　ＩＬ－１３との間の相互作用の親和定数を、式：Ｋｄ＝ｋｄ／ｋａによって反応速度定数から計算した。これらの結果は、ｈｕＭＪ２－７ｖ．２－１１が２．０５×$10^{7}$$M^{-1}$$s^{-1}$の結合速度定数および８．８９×$10^{-4}$ｌ／ｓの解離速度定数を有するため、ＮＨＰ－ＩＬ－１３に対して４３ｐＭの親和性を有する抗体となることを示している。
【０３６２】
実施例１５：バイオアッセイにおけるＭＪ２－７ヒト化中間体の阻害活性

ヒト化プロセスにおける様々な中間体の阻害活性を、ＳＴＡＴ６リン酸化およびテネイシン産生バイオアッセイによって試験した。最大下レベルのＮＨＰ　ＩＬ－１３または天然型ヒトＩＬ－１３粗調製物を用いて、生物学的応答を誘発し、この応答の最大半減の阻害を必要とするヒト化バージョンのＭＪ２－７の濃度を決定した。ヒトＩｇＧ１を用いて発現させたｈＭＪ２－７　Ｖ１、ｈＭＪ２－７　Ｖ２、およびｈＭＪ２－７　Ｖ３ならびにκ定常領域の分析により、バージョン２が天然型ヒトＩＬ－１３に対する中和活性を維持することが示された。天然型ヒトＩＬ－１３生物活性の最大半減阻害に必要なバージョン２ヒト化抗体の濃度は、マウスＭＪ２－７の濃度よりも約１１０倍高い（図９）。Ｖ１またはＶ２　ＶＬがマウスＭＪ２－７　ＶＨと組み合わせられた半ヒト化型の分析により、天然型ヒトＩＬ－１３中和活性の低下が、ヒト化ＶＬによるものではなく、むしろＶＨ配列によるものであることが実証された（図１０）。ＶＬ　Ｖ１を有する半ヒト化ＭＪ２－７抗体は、部分的にしか中和活性を維持しなかったが、ヒト化ＶＬ　Ｖ２を有するバージョンは、マウス親抗体と同様に活性であった。したがってマウスＭＪ２－７の天然型ヒトＩＬ－１３中和活性を改善するために、一連の復帰変異をＶ１　ＶＨ配列に導入した。

【０３６３】

実施例１６：ＭＪ２－７によるＩＬ－１３のＩＬ－１３ＲＩ１およびＩＬ－１３ＲＩ２との相互作用のブロック

ＭＪ２－７は、未成熟タンパク質のアミノ酸残基１１４～１３２（配列番号２４）および成熟タンパク質の残基９５～１１３（配列番号１４）に一致するＮＨＰ　ＩＬ－１３のＣ末端１９－ｍｅｒに対して特異的である。ヒトＩＬ－１３の場合、タンパク質のＤαヘリックスの一部を形成するこの領域は、ＩＬ－１３ＲＩ１およびＩＬ－１３ＲＩ２の両方に結合するための重要な残基を含むことが報告されている。ヒトＩＬ－１３変異の分析により、Ａ、Ｃ、およびＤ－ヘリックスが、ＩＬ－１３ＲＩ１／ＩＬ－４ＲＩシグナル伝達複合体の重要な接触部位を含むことが同定された（ＴｈｏｍｐｓｏｎおよびＤｅｂｉｎｓｋｉ、（１９９９）、Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．、第２７４巻：２９９４４～５０頁）。Ｄ－ヘリックスのアラニンスキャニング突然変異解析により、残基Ｋ１２３、Ｋ１２４、およびＲ１２７（配列番号２４）がＩＬ－１３ＲＩ２との相互作用に関与し、残基Ｅ１１０、Ｅ１２８、およびＬ１２２がＩＬ－１３ＲＩ１に対する重要な接触残基であることが同定された（Ｍａｄｈａｎｋｍｕａｒｒａら、（２００２）、Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．、第２７７巻：４３１９４～２０５頁）。ＮＭＲによって決定されたヒトＩＬ－１３の高溶解液構造から、既知の構造の関連するリガンド－受容体対に対する類似性に基づいてＩＬ－１３の結合相互作用を予測した。このようなＮＭＲの研究は、ＩＬ－１３ＲＩ１との重要な接触部の形成においてＩＬ－１３ＡおよびＤ－ヘリックが重要な役割を果たしていることを裏付けた（Ｅｉｓｅｎｍｅｓｓｅｒら、（２００１）、Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．、第３１０巻：２３１～２４１頁；Ｍｏｙら、（２００１）、Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．、第３１０巻：２１９～２３０頁）。ＩＬ－１３のＣ末端、Ｄヘリックスに位置するこのエピトープに対するＭＪ２－７の結合から、ＩＬ－１３のＩＬ－１３ＲＩ１およびＩＬ－１３ＲＩ２との相互作用が破壊されることが予測された。

【０３６４】

ＮＨＰ　ＩＬ－１３のＩＬ－１３ＲＩ１およびＩＬ－１３ＲＩ２に対する結合を阻害するＭＪ２－７の能力をＥＬＩＳＡ法によって試験した。組換え可溶型ヒトＩＬ－１３ＲＩ１－ＦｃおよびＩＬ－１３ＲＩ２－ＦｃをＥＬＩＳＡプレート上にコーティングした。ＭＪ２－７の増加する濃度の存在下、ＦＬＡＧ標識ＮＨＰ　ＩＬ－１３を添加した。この結果から、ＭＪ２－７がＮＨＰ　ＩＬ－１３に結合するために両方の可溶性受容体型と競合することが示された（図１１Ａおよび図１１Ｂ）。これにより、ＭＪ２－７によるＩＬ－１３生物活性の中和の原理が分かった。

【０３６５】

実施例１７：ＭＪ２－７　軽鎖ＣＤＲｓの抗原結合に対する寄与

３つすべての軽鎖ＣＤＲ領域がＭＪ２－７抗体のＮＨＰ　ＩＬ－１３に対する結合に必要であるかを評価するために、２つの別のヒト化バージョンのＭＪ２－７　ＶＬをＣＤＲ

移植によって作製した。ＶＬバージョン３を、ヒト生殖細胞系列クローンのＣＤＲ１およびＣＤＲ２ならびにマウスＭＪ２－７抗体のＣＤＲ３を含むヒト生殖細胞系列クローンＤＰＫ１８に基づいて設計した（図１２）。第２の構築物（ｈＭＪ２－７　Ｖ４）では、ＭＪ２－７抗体のＣＤＲ１およびＣＤＲ２のみをＤＰＫ１８フレームワークに移植し、ＣＤＲ３は、無関係のマウスモノクローナル抗体に由来した。

【０３６６】

ヒト化ＭＪ２－７　Ｖ３およびＶ４を、ｈＭＪ２－７　ＶＨ　Ｖ１をｈＭＪ２－７　ＶＬ　Ｖ３およびＶ４と組み合わせることによってＣＯＳ細胞で産生させた。抗体の抗原結合特性を、ＮＨＰ　Ｌ－１３直接結合ＥＬＩＳＡ法によって試験した。ＭＪ２－７　軽鎖ＣＤＲ３が存在しないｈＭＪ２－７　Ｖ４は、ＮＨＰ　ＩＬ－１３に結合する能力を維持していたが、軽鎖にヒト生殖細胞系列ＣＤＲ１およびＣＤＲ２を含むＶ３は、固定されたＮＨＰ　ＩＬ－１３に結合しなかった。これらの結果は、ＭＪ２－７抗体軽鎖のＣＤＲ１およびＣＤＲ２が、この抗体の抗原結合特性に関与する可能性が高いことを実証した。

【０３６７】

ｈＭＪ２－７　ＶＬ　Ｖ３のヌクレオチド配列

【表５４】

```
  1  ATGCGGCTGC CCGCTCAGCT GCTGGGCCTG CTGATGCTGT GGGTGCCCGG
 51  CTCTTCCGGC GACGTGGTGA TGACCCAGTC CCCTCTGTCT CTGCCCGTGA
101  CCCTGGGCCA GCCCGCTTCT ATCTCTTGCC GGTCCTCCCA GTCCCTGGTG
151  TACTCCGACG GCAACACCTA CCTGAACTGG TTCCAGCAGA GACCCGGCCA
201  GTCTCCTCGG CGGCTGATCT ACAAGGTGTC CAACCGCTTT TCCGGCGTGC
251  CCGATCGGTT CTCCGGCTCC GGCAGCGGCA CCGATTTCAC CCTGAAGATC
301  AGCCGCGTGG AGGCCGAGGA TGTGGGCGTG TACTACTGCT TCCAGGGCTC
351  CCACATCCCT TACACCTTTG GCGGCGGAAC CAAGGTGGAG ATCAAG
```

(配列番号１８９)

【０３６８】

ｈＭＪ２－７　ＶＬ　Ｖ３のアミノ酸配列

【表５５】

MRLPAQLLGLLMLWVPGSSG-DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISC**RSSQSLVYSDGNTYLN**W

FQQRPGQSPRRLIY**KVSNRFS**GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC**FQGSHIP**

YTFGGGTKVEIK (配列番号１９０)

【０３６９】

ｈＭＪ２－７　ＶＬ　Ｖ４のヌクレオチド配列

【表５６】

GATGTTGTGATGACCCAATCTCCACTCTCCCTGCCTGTCACTCCTGGAGAGCCAGCCTCC

ATCTCTTGCAGATCTAGTCAGAGCATTGTGCATAGTAATGGAAACACCTACCTGGAATGG

TACCTGCAGAAACCAGGCCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTACAAAGTTTCCAACCGATTT

TCTGGGGTCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGGACAGATTTCACACTCAAGATC

AGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTGGGAGTTTATTACTGCTTTCAAAGTTCACATGTTCCT

CTCACCTTCGGTCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA (配列番号１９１)

【０３７０】

ｈＭＪ２－７　ＶＬ　Ｖ４のアミノ酸配列

【表５７】

DVVMTQSPLS LPVTPGEPAS ISCRSSQSIV HSNGNTYLEW YLQKPGQSPQ LLIYKVSNRF

SGVPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCFQSSHVP LTFGQGTKLE IK (配列番号１９２)

【０３７１】

実施例１８：カニクイザルモデルにおける抗ＩＬ－１３抗体の活性の中和

ｉｎ ｖｉｖｏでの１つまたは複数のＩＬ－１３に関連した活性の中和におけるＩＬ－１３結合剤（例えば、抗ＩＬ－１３抗体）の効果を、アスカリス・スウム（ブタ回虫）に対して生来アレルギー性のカニクイザルにおける抗原誘導性気道炎症のモデルを用いて試験することができる。このようなアッセイは、結合剤が、抗原に曝露されたアレルギー動物の気道好酸球増加症を効果的に軽減することを確認するために用いることができる。このモデルでは、アレルギーのサルにアスカリス・スウム抗原を曝露すると、（ｉ）炎症細胞の流入、例えば、好酸球の気道内への流入、（ｉｉ）エオタキシン濃度の上昇、（ｉｉｉ）アスカリス特異的好塩基球ヒスタミン放出の増加、および／または（ｉｖ）アスカリス特異的ＩｇＥ抗体価の増大の１つまたは複数が生じる。

【０３７２】

炎症細胞の流入を防止する抗ＩＬ－１３抗体の能力を試験するために、この抗体を、アスカリス・スウム抗原に曝露する２４時間前に投与することができる。曝露の日、基準気管支肺胞洗浄（ＢＡＬ）試料を左肺から採取することができる。アスカリス・スウム抗原を、右肺に気管から注入することができる。２４時間後、右肺を洗浄し、抗体の静脈内投与で処理した動物のＢＡＬ液と未処理の動物のＢＡＬ液とを比較した。抗体が気道炎症を軽減していれば、ＢＡＬ好酸球の百分率の増加が、未処理群で観察され、抗体処理群では観察されないであろう。

【０３７３】

図１４Ａ～図１４Ｄは、気道をアスカリスで曝露してから２４時間後の総細胞数および炎症細胞、例えば、好酸球（図１４Ｂ）、好中球（図１４Ｃ）、およびマクロファージ（図１４Ｄ）の百分率の増加を示している。基準値に比べて統計的に有意な炎症細胞の百分率の増加が、曝露の２４時間後に観察された。

【０３７４】

抗ＩＬ－１３抗体（ヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１およびヒト化ｍＡｂ１３．２ｖ．２）を、アスカリス・スウム抗原に曝露する２４時間前にカニクイザルに投与した。（ｍＡｂ１３．２およびそのヒト化型ｈｍＡｂ１３．２ｖ．２は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる自己のＰＣＴ出願ＷＯ０５／１２３１２６に記載されている）対照サルを生理食塩水で処理した。ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１、ｈｍＡｂ１３．２ｖ２、または無関係のヒトＩｇ（ＩＶＩＧ） １０ｍｇ／ｋｇを静脈内投与した。翌日、対照サルおよび処理サル（図１５Ａでは、それぞれ「処理前対照」および「処理前Ａｂ」と呼ぶ）のあらかじめ曝露したＢＡＬ試料をサルの左肺から採取した。アスカリス・スウム抗原０．７５μｇを右肺に気管注入して、サルを処理した。曝露の２４時間後に、ＢＡＬ試料を、対照サルおよび処理サル（図１５Ｂでは、それぞれ「処理後対照」および「処理後Ａｂ」と呼ぶ）の右肺から回収し、細胞浸潤についてアッセイした。抗体処理サルから回収したＢＡＬ試料は、対照動物に比べて統計的に有意な細胞浸潤の総数の低下を示した（図１５Ａ）。図１５Ａでは、対照試料と丸で示し、ｈｍＡｂ１３．２ｖ２処理試料およびｈＭＪ２－７ｖ．２－１１処理試料をそれぞれ、黒い三角および白い三角で示した。ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１およびｈｍＡｂ１３．２ｖ２は、このモデルにおいて同等の効果を示した。図１５Ｂは、アスカリス注入後の経過日数に対するｈＭＪ２－７ｖ．２－１１またはｈｍＡｂ１３．２ｖ２の濃度を示す線グラフである。反応速度における同等の減少が、両方の抗体で検出された。

【０３７５】

エオタキシン濃度が、アスカリス曝露の２４時間後に有意に上昇した（図１６Ａ）。ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１およびｈｍＡｂ１３．２ｖ２は共に、アスカリス・スウム抗原に

曝露した２４時間後に、生理食塩水処理対照に比べ、カニクイザルのＢＡＬ液で検出されたエオタキシン濃度が低下した。

【０３７６】

アスカリス・スウム感作カニクイザルは、アスカリス抗原に対するＩｇＥを産生する。ＩｇＥは、循環好塩基球上のＦｃεＲＩに結合するため、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで抹消血好塩基球にアスカリス抗原を曝露すると、ヒスタミンの脱顆粒および放出が誘発される。抗原曝露を繰り返すと、好塩基球感作が促進され、結果としてヒスタミン放出反応が亢進される。ＩｇＥおよび好塩基球の濃度におけるｈＭＪ２－７ｖ．２－１１およびｈｍＡｂ１３．２ｖ２の効果を試験するために、上記のようにヒト化ｈＭＪ２－７ｖ．２、ｈｍＡｂ１３．２ｖ２、無関係のＩｇ（ＩＶＩＧ）、または生理食塩水を投与したカニクイザルを、アスカリス曝露の８週間後に採血し、血漿中の全ＩｇＥおよびアスカリス特異的ＩｇＥの濃度をＥＬＩＳＡ法によって決定した。図１７Ａは、ＩＶＩＧまたはｈＭＪ２－７ｖ．２－１１で処理した動物から曝露前および曝露８週間後に採取した試料の希釈液に対する吸光度の変化の線グラフを示している。白い丸は、処理前の採血の測定値を表し、黒い丸は、処理後の測定値を表している。アッセイしたすべての希釈液において、曝露前の値に比べ、ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１で処理した曝露後の試料で吸光度の有意な低下が検出された。図１７Ａは、無関係のＩｇで処理した個々のサルのアスカリス特異的ＩｇＥ抗体価における無変化（ＩＶＩＧ；動物２０－４５、上側のグラフ）と、ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１で処理した個々のサルのアスカリス特異的ＩｇＥ抗体価の低下（動物１２０－４３４、下側のグラフ）を示す例を表している。

【０３７７】

ヒト化ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１またはｈｍＡｂ１３．２ｖ２で処理した動物は、カニクイザル血清中のアスカリスに対して特異的な循環ＩｇＥの濃度の有意な低下を示した（図１７Ｂ）。いずれの処理群のＩｇＥ抗体価も、有意な変化は全く見られなかった。図１７Ａは、ＩＶＩＧまたはｈＭＪ２－７ｖ．２－１１で処理した動物から曝露前および曝露の８週間後に採取した試料の希釈液に対する吸光度の変化の線グラフを示している。白い丸は、処理前の採血の測定値を表し、黒い丸は、処理後の測定値を表している。アッセイしてすべての希釈液において、曝露前の値に比べ、ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１で処理した曝露後の試料で吸光度の有意な低下が検出された。表示「２０－４５」および「１２０－４３４」は、カニクイザルの識別番号を指している。

【０３７８】

好塩基球ヒスタミン放出に対する抗ＩＬ－１３抗体の効果を評価するために、アスカリス曝露の２４時間後および８週間後に動物から採血した。全血を、３７℃で３０分間アスカリス抗原で曝露し、上清中に放出されたヒスタミンをＥＬＩＳＡ法（Ｂｅｃｋｍａｎ　Ｃｏｕｌｔｅｒ、Ｆｕｌｌｅｒｔｏｎ、ＣＡ）によって定量した。図１８Ａおよび図１８Ｂに示すように、対照動物は、特に抗原曝露の８週間後に、アスカリス誘導性好塩基球ヒスタミン放出の濃度の上昇を実証した（図１８Ａの菱形および図１８Ｂの左側の棒で表示）。対照的に、ヒト化ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１またはｈｍＡｂ１３．２ｖ２で処理した動物は、曝露の８週間後、アスカリスに応答した好塩基球感作においてこのような増加を示さなかった（図１８Ａおよび図１８Ｂ）。ヒト化ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１またはｈｍＡｂ１３．２ｖ２で処理した個々の動物の大多数は、曝露前または曝露の２４時間後に比べ、曝露の８週間後の好塩基球ヒスタミン放出の減少（図１８Ａの例）または無変化を示した。したがって、ヒト化抗ＩＬ－１３抗体の単回投与は、このモデルでヒスタミン放出の減少の効果を長く持続した。

【０３７９】

図１９は、アスカリス特異的ヒスタミン放出とアスカリス特異的ＩｇＥ濃度との間の相関性を示している。対照試料（生理食塩水処理またはＩＶＩＧ処理試料）（薄い青い丸）では、抗ＩＬ－１３抗体処理またはデキサメタゾン（ｄｅｘ）処理（濃い赤い丸）に比べて高い値が検出された。アスカリス曝露の２４時間前にヒト化抗ＩＬ－１３抗体（ヒト化ｍＡｂ１３．２ｖ．２）を静脈内投与するか、またはアスカリス曝露の２４時間前および

３０分前にそれぞれ１ｍｇ／ｋｇの濃度でデキサメタゾンを２回筋内投与した。曝露の２４時間後に、ＢＡＬ液を右肺から採取し、ヒスタミン放出およびＩｇＥ濃度についてアッセイした。

【０３８０】

ここに示す結果は、ＭＪ２－７またはｍＡｂ１３．２でのカニクイザルの事前処理により、アスカリス・スウム抗原によって誘発される気道炎症が、ｉｎ ｖｉｔｒｏでのアスカリス曝露に応答したＢＡＬ試料中のサイトカイン濃度、アスカリス特異的ＩｇＥの血清濃度、および好塩基球ヒスタミン放出によって検出されるのと同等のレベルに軽減したことを実証した。

【０３８１】

図２０は、ヒト化ＭＪ２－７（ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１）で処理した個々のカニクイザルの血清中のＩＬ－１３濃度の増加を示す一連の棒グラフである。各グラフ（例えば、１２０－４５２）の表示は、サル識別番号に対応している。「処理前」試料は、抗体の投与前に採取した。時間「０」は、抗体投与の２４時間後のアスカリス曝露前に採取した。残りの時間を示す点は、アスカリス曝露後である。ＩＬ－１３濃度を検出するために用いたアッセイは、ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１またはｈｍＡｂ１３．２ｖ２抗体の存在下でＩＬ－１３を検出することができる。より具体的には、ＥＬＩＳＡプレート（ＭａｘｉＳｏｒｐ；Ｎｕｎｃ、Ｒｏｃｈｅｓｔｅｒ、ＮＹ）を、ＰＢＳに溶解した０．５μｇ／ｍｌ ｍＡｂ１３．２と共に４℃で一晩コーティングした。プレートを、０．０５％Ｔｗｅｅｎ－２０を含むＰＢＳ（ＰＢＳ－Ｔｗｅｅｎ）で洗浄した。ＮＨＰ ＩＬ－１３標準、またはカニクイザルの血清希釈液を添加し、室温で２時間インキュベートした。プレートを洗浄し、０．３μｇ／ｍｌビオチン化ＭＪ１－６４（本明細書ではＣ６５抗体と呼ぶ）をＰＢＳ－Ｔｗｅｅｎに添加した。プレートを室温で２時間インキュベートし、洗浄し、ＨＲＰ－ストレプトアビジン（Ｓｏｕｔｈｅｒｎ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ Ａｓｓｏｃｉａｔｅｓ）およびＳｕｒｅ Ｂｌｕｅ基質（ＫｉｒｋｅｇａａｒｄおよびＰｅｒｒｙ Ｌａｂｓ）を用いて結合を検出した。ｍＡｂ１３．２の存在下でのＩＬ－１３の検出では、ＥＬＩＳＡプレートを０．５μｇ／ｍｌ ＭＪ２－７でコーティングした点を除き同じプロトコルに従った。

【０３８２】

図２１は、抗ＩＬ－１３抗体で処理したカニクイザルの血清が、試験した非ヒト霊長類ＩＬ－１３の濃度で残余ＩＬ－１３中和能力を有することを実証するデータを示している。図２１は、血清の不在下（「無血清」）；生理食塩水処理またはＩＶＩＧ処理動物の血清（「対照」）の存在下；または抗ＩＬ－１３抗体処理動物の血清の存在下、抗体投与前（「処理前」）または示した抗体の投与の１～２週間後に、０ｎｇ／ｍｌ、１ｎｇ／ｍｌ、または１０ｎｇ／ｍｌ非ヒト霊長類ＩＬ－１３のＳＴＡＴ６リン酸化活性を示す棒グラフである。血清は１：４の希釈で試験した。ＭＪ２－７のヒト化バージョン（ＭＪ２－７ｖ．２－１１）をこの試験に用いた。ＳＴＡＴ６リン酸化を測定するためのアッセイをここに開示する。

【０３８３】

図２２は、１週間の時点でカニクイザル血清中のヒト化ＭＪ２－７（ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１）によって捕捉された非ヒト霊長類ＩＬ－１３の濃度が、アスカリス曝露後のＢＡＬ液で測定された炎症のレベルに相関していることを示す線グラフである。このような相関性は、血清ＩＬ－１３（抗ＩＬ－１３抗体に非結合または結合）の検出が、炎症のある患者を検出するためのバイオマーカーであることを裏付けている。より重い炎症のある患者は、より高濃度の血清ＩＬ－１３を示した。非結合ＩＬ－１３の濃度は、通常は定量が困難であるが、図２０で既に説明したアッセイにより、抗ＩＬ－１３抗体に結合したＩＬ－１３の測定の信頼できるアッセイが可能となる。

【０３８４】

実施例１９：マウスへのヒトＩＬ－１３の投与によって誘発される気道炎症、肺抵抗、および動肺コンプライアンスに対するヒト化抗ＩＬ－１３抗体の効果

喘息のマウスモデルは、喘息におけるＩＬ－１３の役割を理解するための重要なツールであることが判明した。抗体シリーズ（ヒト化１３．２ｖ．２およびヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１）のｉｎ　ｖｉｖｏでの効果を評価するためのこのモデルの使用は、これらの抗体がげっ歯類ＩＬ－１３と交差反応できないため当初は行うことができなかった。この制限は、本発明では、マウスにヒト組換えＩＬ－１３を投与することによって解消した。ヒトＩＬ－１３は、マウスＩＬ－１３受容体に結合することができ、体外から投与されると気道炎症、反応性亢進、および他の喘息関連疾患を誘発する。

【０３８５】

非ヒト霊長類では、ヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１によって認識されるＩＬ－１３エピトープは、１１０位にＧＬＮを含む。しかしながら、ヒトでは、１１０位は、多形変異であり、通常はＧＬＮがＡＲＧで置換されている（例えば、Ｒ１１０）。Ｒ１１０Ｑ　多形変異体は、アトピー性疾患の罹患率の増加に広く関係している。

【０３８６】

この実施例では、組換えヒトＲ１１０Ｑ　ＩＬ－１３は、イー・コリで発現され再び折り畳まれた。抗体１３．２（ＩｇＧ１，κ）を、ヒトＩＬ－１３で免疫化したＢＡＬＢ／ｃマウスからクローニングし、この抗体のヒト化バージョンをヒト化１３．２ｖ．２（またはｈ１３．２ｖ．２）と呼ぶことにした。抗体ＭＪ２－７（ＩｇＧ１，κ）を、非ヒト霊長類ＩＬ－１３のＮ末端の１９個のアミノ酸で免疫化したＢＡＬＢ／ｃマウスからクローニングし、この抗体のヒト化バージョンをヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１（またはｈＭＪ２－７ｖ．２－１１）と呼ぶことにした。両方の抗体を、５％スクロースを含む１０ｍＭ　Ｌ－ヒスチジン（ｐＨ　６）で調製した。静脈中のＣａｒｉｍｕｎｅ　ＮＨ免疫グロブリン（ヒトＩＶＩＧ）（ＺＬＢ　Ｂｉｏｐｌａｓｍａ　Ｉｎｃ．、Ｓｗｉｔｚｅｒｌａｎｄ）を、プロテインＡクロマトグラフィーによって精製し、５％スクロースを含む１０ｍＭ　Ｌ－ヒスチジン（ｐＨ　６）で調製した。

【０３８７】

組換えヒトＲ１１０Ｑ　ＩＬ－１３の存在に対するマウス肺の応答を分析するために、ＢＡＢＬ／ｃ雌マウスを、１日目、２日目、および３日目に組換えヒトＲ１１０Ｑ　ＩＬ－１３　５μｇ（例えば、約２５０Ｔｇ／ｋｇ）または等量の生理食塩水（２０μＬ）を気管内投与して処理した。４日目に、噴霧化メタコリンの投与量の増加に応答した気道抵抗（ＲＩ）およびコンプライアンス（Ｃｄｙｎ）の兆候について動物を試験した。簡単に述べると、麻酔をかけて気管切開したマウスを全身プレチスモグラフの中に入れた。各全身プレチスモグラフには、チャンバの頭部プレートにマニホールドが形成されており、ポートを、気管、換気装置の吸気ポートと排気ポート、および圧変換器に接続し、気管圧力をモニターした。各プレチスモグラフの壁部の呼吸気流計により、人工呼吸が付けられた動物の気管の運動によるチャンバに対する空気の流入および流出を監視した。動物は、１５０呼吸／分の速度、１回呼吸量１５０ｍｌで人工呼吸した。抵抗の計算値を、共分散のアルゴリズムを用いて気管の圧力および気流の信号から導き出した。

【０３８８】

図２３Ａおよび図２３Ｂに示すように、組換えヒトＲ１１０Ｑ　ＩＬ－１３の気管内投与により、メタコリン曝露に応答した肺抵抗の増加および動肺コンプライアンスの低下が誘発された。しかしながら、これらの観察には強い肺炎症が伴った。

【０３８９】

マウスの肺炎症反応を亢進させるために、組換えヒトＲ１１０Ｑ　ＩＬ－１３　５μｇまたは等量（５０μＬ）の生理食塩水を、１日目、２日目、および３日目にＣ５７ＢＬ／６マウスに鼻腔内投与した。４日目に動物を屠殺して気管支肺胞洗浄（ＢＡＬ）液を採取した。分析の前に、ＢＡＬを７０μｍ細胞濾過器に通して濾過し、２，０００ｒｐｍで１５分間遠心分離して細胞をペレット化した。細胞分画を、総白血球数について分析し、顕微鏡スライド（Ｃｙｔｏｓｐｉｎ；Ｐｉｔｔｓｂｕｒｇｈ、ＰＡ）上で遠心し、比較分析のためにＤｉｆｆ－Ｑｕｉｃｋ（Ｄａｄｅ　Ｂｅｈｒｉｎｇ、Ｉｎｃ．、Ｎｅｗａｒｋ　ＤＥ）を用いて染色した。ＩＬ－６、ＴＮＦα、およびＭＣＰ－１の濃度を、サイトメト

リービーズアレイ（ＣＢＡ；ＢＤ　Ｐｈａｒｍｉｎｇｅｎ、Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ、ＣＡ）によって決定した。アッセイ感度の限度は、ＩＬ－６に対しては１ｐｇ／ｍｌ、ＴＮＦαおよびＭＣＰ－１に対しては５ｐｇ／ｍｌであった。

【０３９０】

図２４Ａに示すように、組換えヒトＲ１１０Ｑ　ＩＬ－１３の鼻腔内投与により、好塩基球および好中球のＢＡＬへの浸潤の増加によって示される強い気道炎症応答が誘発された。細胞浸潤は、主に好酸球（例えば、約４０％）からなっていた。図２４Ｂに示すように、組換えヒトＲ１１０Ｑ　ＩＬ－１３の鼻腔内投与により、例えば、ＭＣＰ－１、ＴＮＦ－Ｉ、およびＩＬ－６を含むＢＡＬ中のいくつかのサイトカインの濃度も有意に上昇した。

【０３９１】

ヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１の最適な送達方法を決定するために、ＢＡＬおよび血清中の抗体濃度を、鼻腔内または気管内投与した組換えヒトＲ１１０Ｑ　ＩＬ－１３で処理した後、腹腔内および静脈内、または鼻腔内投与してから分析した。簡単に述べると、ＢＡＬＢ／ｃ雌マウスに、１日目、２日目、および３日目に組換えヒトＲ１１０Ｑ　ＩＬ－１３　５μｇまたは等量の生理食塩水を気管内投与した。ヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１　５００μｇを、０日目はＩＬ－１３の各投与の２時間前に静脈内投与し、１日目、２日目、および３日目はＩＰ投与してマウスを処理した（図２５Ａ）。別法では、ヒト化ＭＪ２－７ｖ．２　５００μｇを０日目、１日目、２日目、および３日目に鼻腔内投与した。全ヒトＩｇＧを、以下に示すようにＥＬＩＳＡ法によって測定した。まず、ＥＬＩＳＡプレート（ＭａｘｉＳｏｒｐ；Ｎｕｎｃ、Ｒｏｃｈｅｓｔｅｒ、ＮＹ）を、２５ｍＭ炭酸－重炭酸緩衝液（ｐＨ　９．６）に１：１５００で希釈したヤギ抗ヒトＩｇ（Ｍ＋Ｇ＋Ａ）Ｆｃ（ＩＣＮ－Ｃａｐｐｅｌ、Ｃｏｓｔａ　Ｍｅｓａ、ＣＡ）５０μｌを各ウェルに添加して４℃で一晩コーティングした。プレートを、ＰＢＳに溶解した０．５％ゼラチンで、室温で１時間ブロックし、０．０５％Ｔｗｅｅｎ－２０を含むＰＢＳ（ＰＢＳ－Ｔｗｅｅｎ）で洗浄した。ヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１標準または１：５００～１：５０，０００で始まるヒツジ血清の６×１：２希釈液を添加し、室温で２時間インキュベートした。プレートをＰＢＳ－Ｔｗｅｅｎで洗浄し、ビオチン化マウス抗ヒトＩｇＧ（Ｓｏｕｔｈｅｒｎ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ　Ａｓｓｏｃｉａｔｅｓ）の１：５０００希釈液を、室温で２時間インキュベートした。プレートをＰＢＳ－Ｔｗｅｅｎで洗浄し、ペルオキシダーゼ結合ストレプトアビジン（Ｓｏｕｔｈｅｒｎ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ　Ａｓｓｏｃｉａｔｅｓ）およびＳｕｒｅ　Ｂｌｕｅ基質（ＫＰＬ　Ｉｎｃ．）で結合を検出した。アッセイ感受性は、０．５ｎｇ／ｍｌヒトＩｇＧであった。

【０３９２】

図２５Ａは、ヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１抗体の腹腔内および静脈内投与の後、ＢＡＬに比べ、血清中でヒトＩｇＧの濃度の上昇を示している。図２５Ｂに示すように、全ＩｇＧ濃度（μｇ／ｍｌ）は、ヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１抗体の鼻腔内投与後、血清濃度よりもＢＡＬ中で有意に高かった。

【０３９３】

ヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１抗体が上記の観察した肺機能および炎症反応を変調できるか否かを決定するために、気道反応性亢進を、組換えヒトＲ１１０Ｑ　ＩＬ－１３　５μｇまたは等量（２０μＬ）の生理食塩水を１日目、２日目、および３日目に気管内投与して誘発した。０日目、組換えヒトＲ１１０Ｑ　ＩＬ－１３の各投与の２時間前に、動物を、ヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１　５００μｇ、ＩＶＩＧ　５００μｇ、または等量の生理食塩水を鼻腔内投与して処理した。４日目に、上記のように、噴霧化メタコリンの投与量の増加に応答した気道抵抗（ＲＩ）およびコンプライアンス（Ｃｄｙｎ）について動物を試験した。ＢＡＬおよび血清中のヒト化ＭＪ２－７ｖ．２およびＩＶＩＧの濃度を、上記のようにＥＬＩＳＡ法で分析した。図２６Ａおよび図２６Ｂに示すように、ヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１は、喘息反応を効果的に低下させ、この結果として、肺抵抗の最大半減を達成するのに必要なメタコリンの投与量が有意に低下した。対照的に、等量のＩＶ

ＩＧは効果がなかった。動肺コンプライアンスにおける変化は、これらの条件下では明確でなかった。図２６Ｃに示すように、ＢＡＬ中のＩｇＧ抗体の濃度は、血清中の濃度よりも約１０倍～２０倍高かった。

【０３９４】

ヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１抗ＩＬ－１３抗体の投与がＩＬ－１３の循環濃度の上昇を促進したか否かを決定するために、以下に示すように、ＢＡＬおよび血清をＥＬＩＳＡ法でＩＬ－１３の濃度についてアッセイした。簡単に述べると、ＢＡＬＢ／ｃ雌マウスを図２６Ａおよび図２６Ｂで説明したように処理した。ＥＬＩＳＡプレート（Ｎｕｎｃ　Ｍａｘｉ－Ｓｏｒｐ）を、ＰＢＳで０．５ｍｇ／ｍｌに希釈したマウス抗ＩＬ－１３抗体、ｍＡｂ１３．２　５０μｌを各ウェルに添加して一晩コーティングした。プレートを、０．０５％Ｔｗｅｅｎ－２０を含むＰＢＳ（ＰＢＳ－Ｔｗｅｅｎ）で３回洗浄し、室温で２時間、ＰＢＳに溶解した０．５％ゼラチンでブロックした。次いでプレートを洗浄し、ヒトＩＬ－１３標準（Ｗｙｅｔｈ、Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ、ＭＡ）またはマウス血清希釈液（１：４で開始する連続３倍希釈液）を、２％胎児仔ウシ血清（ＦＣＳ）を含むＰＢＳ－Ｔｗｅｅｎに添加した。プレートを、室温でさらに４時間インキュベートし洗浄した。ビオチン化マウス抗ヒトＩＬ－１３抗体、ＭＪ１－６４を、０．３μｇ／ｍｌ　ＰＢＳ－Ｔｗｅｅｎに添加した。プレートを室温で１～２時間インキュベートし、洗浄し、そして室温で１時間、ＨＲＰ－ストレプトアビジン（Ｓｏｕｔｈｅｒｎ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ　Ａｓｓｏｃｉａｔｅｓ、Ｂｉｒｍｉｎｇｈａｍ、ＡＬ）と共にインキュベートした。Ｓｕｒｅ　Ｂｌｕｅペルオキシダーゼ基質（ＫＰＬ、Ｇａｉｔｈｅｒｓｂｕｒｇ、ＭＤ）を用いて着色し、０．０１Ｍ硫酸で反応を停止させた。ＳｐｅｃｔｒａＭａｘプレートリーダー（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｄｅｖｉｃｅｓ　Ｃｏｒｐ．、Ｓｕｎｎｙｖａｌｅ、ＣＡ）で４５０ｎｍを選択して吸光度を測定した。血清ＩＬ－１３の濃度は、各プレートに対して個々に作成されたヒトＩＬ－１３標準曲線を参照して決定した。

【０３９５】

図２７Ａおよび図２７Ｂに示すように、図２６Ｃに一致して、ＩＬ－１３の濃度が、抗体処理マウスのＢＡＬでは上昇したが、血清では上昇しなかった。加えて、これらの試料から単離したＩＬ－１３は、検出可能な生物活性を有していないことが観察された（データは不図示）。この観察されたＩＬ－１３の生物活性の欠如がＩＬ－１３とヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１の複合体の形成によるものか否かを決定するために、特に複合体中のＩＬ－１３とヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１を検出するべくＥＬＩＳＡ法を開発した。簡単に述べると、ＥＬＩＳＡプレート（Ｎｕｎｃ　Ｍａｘｉ－Ｓｏｒｐ）を、ＰＢＳで０．５ｍｇ／ｍｌに希釈したマウス抗ＩＬ－１３抗体、ｍＡｂ１３．２　５０μｌを各ウェルに添加して一晩コーティングした。プレートを、０．０５％Ｔｗｅｅｎ－２０を含むＰＢＳ（ＰＢＳ－Ｔｗｅｅｎ）で３回洗浄し、室温で２時間、ＰＢＳに溶解した０．５％ゼラチンでブロックした。次いでプレートを再び洗浄し、ヒトＩＬ－１３標準（Ｗｙｅｔｈ、Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ、ＭＡ）またはマウス血清希釈液（１：４で開始する連続３倍希釈液）を、２％胎児仔ウシ血清（ＦＣＳ）を含むＰＢＳ－Ｔｗｅｅｎに添加した。次いで、プレートを室温で４時間インキュベートした。次いで、ＰＢＳ－Ｔｗｅｅｎで１：５０００に希釈したビオチン化抗ヒトＩｇＧ（Ｆｃ特異的）（Ｓｏｕｔｈｅｒｎ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ　Ａｓｓｏｃｉａｔｅｓ、Ｂｉｒｍｉｎｇｈａｍ、ＡＬ）を添加した。プレートを室温で１～２時間インキュベートし、洗浄し、最後に室温で１時間、ＨＲＰ－ストレプトアビジン（Ｓｏｕｔｈｅｒｎ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ　Ａｓｓｏｃｉａｔｅｓ、Ｂｉｒｍｉｎｇｈａｍ、ＡＬ）と共にインキュベートした。Ｓｕｒｅ　Ｂｌｕｅペルオキシダーゼ基質（ＫＰＬ、Ｇａｉｔｈｅｒｓｂｕｒｇ、ＭＤ）を用いて着色し、０．０１Ｍ硫酸で反応を停止させた。ＳｐｅｃｔｒａＭａｘプレートリーダー（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｄｅｖｉｃｅｓ　Ｃｏｒｐ．、Ｓｕｎｎｙｖａｌｅ、ＣＡ）で４５０ｎｍを選択して吸光度を測定した。

【０３９６】

図２７Ｃおよび図２７Ｄに示すように、ＩＬ－１３とヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１の

複合体を、このモデルのマウスのＢＡＬおよび血清から回収した。この観察は、ヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１がｉｎ　ｖｉｖｏでＩＬ－１３に結合することができ、この相互作用がＩＬ－１３の生物活性を無効にできることを示唆している。

【０３９７】

ヒトＩＬ－１３媒介性肺炎症およびサイトカイン産生に対するヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１の影響をマウスで試験し、以下に示すように第２の抗体、ヒト化１３．２ｖ．２と比較した。簡単に述べると、Ｃ５７ＢＬ／６雌マウス（１０／群）を、１日目、２日目、および３日目に組換えヒトＲ１１０ＱＩＬ－１３　５μｇ（例えば、約２５０μｇ／ｋｇ）または等量（５０μｌ）の生理食塩水を鼻腔内投与して処理した。０日目、ＩＬ－１３の各投与の２時間前に、ヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１またはヒト化１３．２ｖ．２　５００μｇ、１００μｇ、または２０μｇをマウスに鼻腔内投与した。対照群には、ＩＶＩＧ　５００μｇまたは等量の生理食塩水を投与した。マウスを４日目に屠殺して、ＢＡＬを回収した。ＢＡＬへの好酸球および好中球の浸潤を分画細胞測定法によって決定し百分率で表した。

【０３９８】

図２８Ａおよび図２８Ｂに示すように、図２４Ａに一致して、組換えヒトＲ１１０ＱＩＬ－１３処理により、好酸球および好中球の浸潤レベルが上昇した。興味深いことに、ヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１およびヒト化１３．２ｖ．２は、対照（例えば、生理食塩水、ＩＬ－１３、ＩＶＩＧ）に比べて、好酸球（図２８Ａ）および好中球（図２８Ｂ）の浸潤を有意に低下させた。図２９Ａ～図２９Ｃに示すように、ＨＭＪ２－７Ｖ２－１１およびヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１はまた、ＭＣＰ－１、ＴＮＦ－Ｉ、およびＩＬ－６サイトカイン濃度の上昇を抑制した。

【０３９９】

ＢＡＬのサイトカイン濃度が炎症の程度を正確に示すことを確認するために、Ｃ５７ＢＬ／６雌マウスを、１日目、２日目、および３日目に組換えヒトＲ１１０ＱＩＬ－１３　５μｇ（例えば、約２５０μｇ／ｋｇ）または等量（５０μｌ）の生理食塩水を鼻腔内投与して処理した。０日目、ＩＬ－１３の各投与の２時間前に、ヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１　５００μｇ、１００μｇ、または２０μｇをマウスに鼻腔内投与した。４日目にマウスを屠殺して、ＢＡＬを回収した。ＢＡＬ中のヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１抗体濃度を、上記のようにＥＬＩＳＡ法によって決定した。ＢＡＬ中のＩＬ－６濃度を、サイトメトリービーズアレイによって決定した。好酸球の百分率を、分画細胞測定法によって決定した。

【０４００】

図３０Ａおよび図３０Ｂに示すように、ＢＡＬのＩＬ－６サイトカイン濃度が、炎症の程度に関連していた。さらに、ＢＡＬ液中のヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１の高い濃度は、サイトカイン濃度に反比例しており、治療効果を強く示唆している。

【０４０１】

このモデルにおいて、ｉｎ　ｖｉｖｏでＩＬ－１３の生物活性を低下させるために必要な抗体の濃度は高かった。最大の効果は、マウスの約２５ｍｇ／ｋｇに相当する抗体　５００μｇの投与で観察された。この抗体に必要な高投与量は、肺反応を引き出すために用いられる高濃度のＩＬ－１３（５μｇ／投与を３回投与）による可能性が最も高い。興味深いことに、ｉｎ　ｖｉｖｏでのＩＬ－１３の生物活性の優れた中和は、ヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１を鼻腔内投与したときにのみ見られ、この抗体を静脈内投与または腹腔内投与したときには見られなかった。分布試験により、静脈内投与および腹腔内投与後、屠殺時に血清中の抗体の高濃度は回復していたが、ＢＡＬ中では極めて低い濃度であることが分かった。対照的に、鼻腔内投与後、同等の濃度の抗体が、血清中およびＢＡＬ中で確認された。したがって、ＢＡＬ液中のヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１の濃度は、鼻腔内投与後の方が静脈内投与および腹腔内投与よりも約１００倍高かった。鼻腔内投与は効果的であるが、静脈内投与および腹腔内投与は効果的でないという観察結果から、このモデルでは抗体反応の部位が肺であることを示している。この反応部位は、ＩＬ－１３の気管内

または鼻腔内送達に基づいて推測し、この推測が、抗体はＢＡＬ液中のＩＬ－１３を捕捉したが血清中では抗体／ＩＬ－１３複合体が殆ど見られなかったという観察によって確かめられた。

【０４０２】

結論として、これらの研究結果がさらに、ｉｎ　ｖｉｖｏでのヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１のＩＬ－１３中和活性を裏付けた。

【０４０３】

実施例２０：ヒト化抗ＩＬ－１３抗体の薬物動態、薬力学、および種間スケーリング

抗体１３．２（ＩｇＧ１，κ）をヒトＩＬ－１３で免疫化したＢＡＬＢ／ｃマウスからクローニングし、この抗体のヒト化バージョンを「ヒト化１３．２ｖ．２」と呼ぶことにした。抗体ＭＪ２－７（ＩｇＧ１，κ）を、非ヒト霊長類ＩＬ－１３のＮ末端の１９個のアミノ酸で免疫化したＢＡＬＢ／ｃマウスからクローニングし、この抗体のヒト化バージョンを「ヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１」または「ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１」と呼ぶことにした。両方の抗体を、５％スクロースを含む１０ｍＭ　Ｌ－ヒスチジン（ｐＨ　６）で調製した。両方の抗ＩＬ－１３抗体は、サルＩＬ－１３と交差反応性であり、ヒト化１３．２ｖ．２は、ヒツジＩＬ－１３と交差反応性である。しかしながら、ヒト化１３．２ｖ．２およびヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１抗体は、げっ歯類（例えば、マウスおよびラット）ＩＬ－１３と交差反応しなかった。

【０４０４】

抗ＩＬ－１３抗体の臨床前試験をサポートするために、単回投与薬物動態（ＰＫ）試験および薬力学（ＰＤ）試験を、ＩＶおよびＳＣ投与後にマウス、ラット、ヒツジ、およびカニクイザルで行った。加えて、ＰＫ試験は、実施例２１ａに記載するアスカリス曝露サルモデルおよび後述するアスカリス曝露ヒツジモデルを用いて行った。ＰＫパラメータを、ノンコンパートメントモデルおよびＷｉｎＮｏｎＬｉｎソフトウェア（Ｍｏｄｅｌ　２０１および２００）を用いて計算した。最後に、ＰＫ動物プロフィールを、ヒトにおける抗ＩＬ－１３の性質を予測するためにＰＫ－ＰＤモデリングを用いて外挿した。

【０４０５】

単回投与ＰＫ試験は、実施例２１ａに記載するように、マウス（例えば、ヒト化１３．２ｖ．２に対しては雄Ａ／Ｊ、ヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１に対しては雌ＢＡＬＢ／ｃ）、雄Ｓｐｒａｕｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙラット、未処理雄カニクイザル、およびアスカリス曝露カニクイザルモデルで行った。最新の体重計画に従って、マウス、ラット、およびサルのそれぞれの尾静脈、頚動脈（カテーテル利用）、または伏在静脈に単一ボーラス注入としてＩＶ投与した。

【０４０６】

アスカリス曝露カニクイザルモデルの場合、実施例２１ａに記載するプロトコルに従って選択した動物を、上記のように短時間（例えば、約１０分）ＩＶ注入によってヒト化ＭＪ２－７ｖ．２を投与して処理した。ＩＶ注入の２４時間後、ＰＢＳで復元したアスカリス・スウム抗原（Ｇｒｅｅｒ　Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃｓ、Ｌｅｎｏｉｒ、ＮＣ）０．７５μｇを噴霧送達によって投与して動物を曝露した。

【０４０７】

アスカリス曝露ヒツジモデルの場合、アスカリス・スウム抗原に対する気道過敏症についてあらかじめスクリーニングした雌ヒツジを、ヒト化１３．２ｖ．２（２ｍｇ／ｋｇ）またはＩＶＩＧ（２ｍｇ／ｋｇ）のＩＶボーラス注入で処理した。次いで、２４時間後に、噴霧送達でアスカリス曝露を行った。

【０４０８】

適切な処理の後で、血液試料を所定の時点で回収し、血清分離チューブに入れ、室温で１５分間凝固させてから、血清遠心分離（例えば、約１１，０００ｒｐｍで１０分間）で処理した。所定の時点は、ヒト化１３．２ｖ．２　Ａ／Ｊマウス試験では予備試験および５分～４２日であり；ヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１　ＢＡＬＢ／ｃマウス試験では５分～２１日であり、３～４匹の動物が各時点で分析され；ヒト化１３．２ｖ．２およびヒト

化ＭＪ２－７ｖ．２－１１ラット試験の両方では予備試験および５分～３５日であり；ヒト化１３．２ｖ．２およびヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１未処理カニクイザル試験では、１ｍｇ／ｋｇのときは予備試験および５分～４２日であり、１００ｍｇ／ｋｇのときは５分～５５日であり；ヒト化１３．２ｖ．２アスカリス曝露ヒツジ試験では５分～４２日であり；アスカリス曝露カニクイザル試験では２４時間～１１３日であった。

【０４０９】

マウス、ラット、およびカニクイザルの血清試料中の抗ＩＬ－１３抗体の濃度を、酵素免疫測定法（ＥＬＩＳＡ法）を用いて定量した。このアッセイでは、ＦＬＡＧオクタペプチド融合タグ（Ａｓｐ－Ｔｙｒ－Ｌｙｓ－Ａｓｐ－Ａｓｐ－Ａｓｐ－Ａｓｐ－Ｌｙｓ）を含むＩＬ－１３リガンドを、抗ＦＬＡＧモノクローナル抗体によってマクロタイタープレート上に捕捉した。ブロックおよび洗浄後、抗ＩＬ－１３抗体または抗ＩＬ－１３標準を含む血清試料を、ＦＬＡＧ標識ＩＬ－１３に結合できるようにプレート上でインキュベートした。結合した抗ＩＬ－１３抗体または抗ＩＬ－１３標準を、西洋ワサビペルオキシダーゼ（ＨＲＰ）に融合したマウス抗ヒトＩｇＧ（Ｆｃ）抗体を用いて検出した。最後に、結合した抗体を、ＨＲＰ基質２，２’アジノ－ジ（３－エチル－ベンズチアゾリン－６－スルホネート）（２，２’ａｚｉｎｏ－ｄｉ（３－ｅｔｈｙｌ－ｂｅｎｚｔｈｉａｚｏｌｉｎｅ－６－ｓｕｌｆｏｎａｔｅ））（ＡＢＴＳ）を用いて定量し、光学密度を４０５ｎｍで測定した。

【０４１０】

ヒツジのヒト化１３．２ｖ．２を定量するＥＬＩＳＡ法を以下に示すように実施した。簡単に述べると、ビオチン化ヒト化１３．２ｖ．２を、未標識ヒト化１３．２ｖ．２標準またはヒト化１３．２ｖ．２を含むヒツジ血清の存在下、組換えヒトＩＬ－１３－ＦＬＡＧと共にプレインキュベートした。この混合物を、予洗しブロックした抗ＦＬＡＧ被覆ＥＬＩＳＡプレートに移した。第２のインキュベーションの後、このプレートを洗浄し、ビオチン化ヒト化１３．２ｖ．２をペルオキシダーゼ結合ストレプトアビジンで検出した。ＥＬＩＳＡ試料濃度を、４パラメータ式（Ｓｏｆｔｍａｘ　Ｐｒｏ）を用いて検量線フィット（ｃａｌｉｂｒａｔｉｏｎ　ｃｕｒｖｅ　ｆｉｔ）から内挿によって決定した。

【０４１１】

マウスＰＫパラメータは、各時点における３～４匹の動物の平均濃度に基づいており、ラットおよびサルＰＫパラメータは、以下に示すように個々の動物に対して決定した。すべてのデータは、薬物動態ソフトウェアパッケージ、ＷｉｎＮｏｎｌｉｎ（Ｐｈａｒｓｉｇｈｔ）のノンコンパートメント解析モジュールを用いて生成した。血清濃度の時間曲線下面積（ＡＵＣ）を、線形台形モデルを用いて計算した。見かけの最終段階の傾斜を、少なくとも３つのデータポイントを用いて対数－線形回帰によって推定し、最終速度定数（Σ）をこの傾斜から導いた。$AUC_{0\sim\infty}$を、$AUC_{0\sim t}$（ｔ＝最後の測定可能な濃度の時間）とC_t／Σの合計と推定した。見かけの最終半減期（$t_{1/2}$）は、０．６９３／Σとして計算した。

【０４１２】

ヒトＰＫパラメータは、以下に示すようにアロメトリースケーリング法を用いて体重６０ｋｇの患者に対して予測した。各種から算出したＰＫパラメータを対数－座標上にプロットし、アロメトリー係数（ａ）およびアロメトリー指数（ｂ）を、線形回帰：ｌｏｇＹ＝ｌｏｇ（ａ）＋ｌｏｇ（ｗ）＊ｂ（式中、ｌｏｇ（ａ）はｙ切片、ｂはフィットの傾斜）から推定した。次いで、ＰＫパラメータを、表７に示すように式：$Y=a\cdot W^{b}$（式中、Ｙは目的のＰＫパラメータ、Ｗは種の体重、ａはアロメトリー係数、ｂはアロメトリー指数）を用いて推定した。ＰＫデータは、表５Ａ～表５Ｃに示す。

【０４１３】

【表５８】

表５Ａ　単回ＩＶ投与後のヒト化１３．２Ｖ．２とヒト化ＭＪ２－７Ｖ．２－１１についての薬物動態パラメータの平均値（±ＳＤ）の種間比較

	ヒト化 **13.2v.2**			
種	用量 (mg/kg)	平均 CL (mL/hr/kg)	平均 Vd_{ss} (mL/kg)	平均 $T_{1/2}$ (hr)
マウス	1	0.813	60	78
ラット (N = 4)	2	0.418 ± 0.050	115 ± 18	207 ± 23
サル (N = 3)	1	0.134 ± 0.034	54 ± 12	341 ± 47
サル *Ascaris* (N = 7)	ND	ND	ND	ND
サル (N = #3)	100	0.172 ± 0.030	61 ± 12	245 ± 70
ヒツジ *Ascaris* (N = 2)	2	0.131	61	330
予測されるヒト (60 kg)	N/A	0.067	68	708

【０４１４】

【表５９】

表５Ｂ　単回ＩＶ投与後のヒト化１３．２Ｖ．２とヒト化ＭＪ２－７Ｖ．２－１１についての薬物動態パラメータの平均値の種間比較

	ヒト化 MJ2-7v.2-11			
種	用量 (mg/kg)	平均 CL (mL/hr/kg)	平均 Vd_{ss} (mL/kg)	平均 $T_{1/2}$ (hr)
マウス	2	0.35	65	138.5
ラット (N = 4)	2	0.276 ± 0.090	86 ± 15	252 ± 87
サル (N = 3)	1	0.134 ± 0.012	77 ± 7	396 ± 25
サル *Ascaris* (N = 8)	10	0.100 ± 0.033	45 ± 11	359 ± 115
サル (N = 3)	100	0.171 ± 0.046	63 ± 4	299 ± 187
予測されるヒト (60 kg)	N/A	0.104	94	663

【０４１５】

【表６０】

表５Ｃ　単回ＩＶ投与後のヒト化１３．２Ｖ．２およびヒト化ＭＪ２－７Ｖ．２－１１の用量－標準化曝露量

	h13.2v.2		hMJ2-7v.2-11	
種	用量レベル (単回用量 IV, mg/kg)	平均 AUC/用量 [(μg*hr/mL) /(mg/kg)]	用量レベル (単回用量 IV, mg/kg)	平均 AUC/用量 [(μg*hr/mL) /(mg/kg)]
マウス	1	1231	2	3226
ラット	2	2418	2	3867
サル	1	7877	1	7410
予測されるヒト	1	14886	1	9628

【０４１６】

上記のように、マウス、ラット、ヒツジ、およびサルのヒト化１３．２ｖ．２およびヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１のＰＫプロフィールを決定した。表５Ａおよび表５Ｂに示す

ように、一般に、ＰＫパラメータは、分析したすべての種で同等であった。より具体的には、ＰＫデータは、両方の抗ＩＬ－１３抗体の除去が遅く、血清クリアランス（ＣＬ）の範囲が、サルおよびヒツジの０．１３ｍＬ／時間／ｋｇからマウスの０．８１ｍＬ／時間／ｋｇであること明確に実証した。定常状態分布容積（Vd_{ss}）も、すべての種で低く（＜１２０ｍＬ／ｋｇ）、抗ＩＬ－１３抗体が主に血管循環中に存在することを示唆している。興味深いことに、見かけの最終半減期（$T_{1/2}$）は、サルおよびヒツジ（ＩＬ－１３結合種）での１４～１７日と比べ、マウス（非結合種）では３～６日であった。サルでは、ＰＫパラメータは、１ｍｇ／ｋｇおよび１００ｍｇ／ｋｇの両方の投与濃度で決定した。ヒト化１３．２ｖ．２およびヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１抗体のＰＫパラメータは、ＣＬ、$t_{1/2}$、Vd_{ss}、および用量－標準化曝露量（ＡＵＣ／用量）が１ｍｇ／ｋｇの投与濃度と１００ｍｇ／ｋｇの投与濃度との間で有意に異なっておらず、１～１００ｍｇ／ｋｇの範囲で概ね投与量に比例していた。一般に、未処理サルおよびアスカリス曝露サルのＰＫパラメータは、有意に異なっていないため、治療投与濃度における抗ＩＬ－１３抗体の明確な標的媒介性クリアランスが存在しないことを示唆している。しかしながら、ヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１のVd_{ss}は、恐らく血管リモデリングによって生じるＩＬ－１３再分布によって、特にヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１　１ｍｇ／ｋｇで処理した未処理サルと比べると、アスカリス曝露サルで低かった。

【０４１７】

アロメトリースケーリング法を用いて、ＩＶ投与後、ヒトにおけるヒト化１３．２ｖ．２およびヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１抗体のＰＫを予測した。表５Ａ、表５Ｂ、および図４３に示すように、両方の抗ＩＬ－１３抗体は、ヒトにおいて、低ＣＬ（例えば、約０．０７～０．１ｍＬ／時間／ｋｇ）、低Vd_{ss}（例えば、約６８～９０ｍＬ／ｋｇ）、および長い$t_{1/2}$（例えば、約２７～２９日）をもち、極めて好ましいＰＫプロフィールを有すると予測された。

【０４１８】

上記ＩＶ試験から得た用量－標準化曝露量データ（$AUC_{0\sim\infty}$／用量）を用いて、ヒト化１３．２ｖ．２およびヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１抗体２ｍｇ／ｋｇを皮下（ＳＣ）投与の後の生物学的利用能を計算した。

【０４１９】

【表６１】

表６　ＳＣ投与後の抗ＩＬ－１３抗体のＰＫパラメータ

種	ヒト化13.2v.2					ヒト化MJ2-7v.2-11				
	F	C_{max}	T_{max}	$AUC_{0-\infty}$	$t_{1/2}$	F	C_{max}	T_{max}	$AUC_{0-\infty}$	$t_{1/2}$
	(%)	(μg/mL)	(h)	(μg h/mL)	(h)	(%)	(μg/mL)	(h)	(μg h/mL)	(h)
マウス[a]	87	7.3	48	1065	45	86	24.2	24	5535	162
ラット[b]	91±16	11.3±1.2	54±12	4385±766	206±45	ND	ND	ND	ND	ND
サル[b]	61±8	22.6±5.5	80±14	9584±1230	272±59	74±33	22.6±6.4	40±14	11,283±5343	280±147

Ｆ＝ＳＣ投与後の生物学的利用能；$t_{1/2}$＝見かけの最終半減期；C_{max}＝最大の血清中濃度；T_{max}＝C_{max}に到達した時間；ＡＵＣ＝濃度対時間曲線下の面積；ＮＤ＝測定せず。

ａ：マウスにて、ＰＫパラメータはその時点で３－４匹の動物からの平均値に基づいて計算した。Ａ／ＪおよびＢＡＬＢ／ｃマウスを、各々、ヒト化１３．２ｖ．２（１ｍｇ／ｋｇ）およびＭＪ２－７ｖ．２－１１（２ｍｇ／ｋｇ）について用いた。

ｂ：ラット（スプレーグードーリー、Ｎ＝４）およびサル（カニクイザル、Ｎ＝３）において、各個々の動物よりＰＫパラメータを計算した。データは平均値±標準偏差を示す。ヒト化１３．２ｖ．２およびヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１の両方について２ｍｇ／ｋｇの単回ＳＣ用量を用いた。

【０４２０】

表６に示すように、抗ＩＬ－１３抗体の生物学的利用能は、試験したすべての種で６０～１００％であった。投与の１～３日後に観察された最大血清濃度（C_{max}）は、ヒト化１３．２ｖ．２では、マウスの７．２５μｇ／ｍＬからサルの２２．６μｇ／ｋｇの範囲であり、ヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１では、マウスの２４．２μｇ／ｍＬからサルの２２．５μｇ／ｍＬの範囲であった。両方の抗ＩＬ－１３抗体の注入部位からの吸収は遅かったが、ヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１では僅かに速かった。臨床前の種における高レベルのＳＣ生物学的利用能に基づいて、両方の抗ＩＬ－１３抗体が、ヒトにおいて５０％以上の生物学的利用能を有すると予測した。

【０４２１】

上記のように、ヒトＰＫパラメータを、アロメトリースケーリング法を用いて体重６０ｋｇの患者に対して予測した。簡単に述べると、表５に示したマウス、ラット、およびサルのＰＫパラメータは、R^2を得るために体重（例えば、ＰＫパラメータ＝ａ・体重^b）に対して回帰推定した。次いで、各種に対するＰＫパラメータを対数座標にプロットし、アロメトリー係数（ａ）およびアロメトリー指数（ｂ）を、表７に示すように線形回帰から推定した。

【０４２２】

【表６２】

表７　抗ＩＬ－１３抗体ＰＫパラメータのアロメトリースケーリング

	ヒト化 13.2v.2			ヒト化 MJ2-7v.2-11		
	a	b	R^2	a	b	R^2
CL	0.2524	0.6767	0.991	0.1931	0.8485	0.993
Vd_{ss}	71.051	0.9882	0.978	78.15	1.0327	0.999
$t_{1/2}$	235.69	0.2687	0.982	295.5	0.1974	0.999

【０４２３】

表７は、アロメトリー係数（ａ）、アロメトリー指数（ｂ）、および体重に対するＰＫパラメータの回帰推定から得た値$Ｒ^2$、および両方の抗ＩＬ－１３抗体に対するＣＬ、$t_{1/2}$、およびVd_{ss}を示している。

【０４２４】

ヒト化１３．２ｖ．２およびヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１抗体体内分布アッセイを、ラジオ標識抗ＩＬ－１３抗体を用いてＡ／Ｊマウスおよびｓｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙラットのそれぞれで行った。簡単に述べると、ヒト化１３．２ｖ．２を、Ｉｏｄｏ－ｇｅｎ試薬（１，３，４，６－テトラクロロ－３，６－ジフェニルグリコールウリル、Ｐｉｅｒｃｅ社）で標識した。Ｉｏｄｏ－ｇｅｎ溶液のアリコート２０μＬを、１００ＴＬ　ＰＢＳに溶解した１ｍＣｉ［^{125}Ｉ］およびヒト化１３．２ｖ．２抗体１０μＬと混合して、室温で１５分間インキュベートした。［^{125}Ｉ］標識ヒト化１３．２ｖ．２は、ＮＡＰ５カラム（Ｐｈａｒｍａｃｉａ、Ｕｐｐｓａｌａ、Ｓｗｅｄｅｎ）を用いて精製した。同様に、ヒト化ＭＪ２－７ｖ．２を、ヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１抗体３００μｇを３ｍＣｉの［^{125}Ｉ］、ＩＯＤＯ　ＢＥＡＤＳ、およびＰＢＳと共に２５分間インキュベートするＩＯＤＯ　ＢＥＡＤＳ法（Ｐｉｅｒｃｅ、Ｒｏｃｋｆｏｒｄ、ＩＬ）を用いてヨウ素化した。取り込まれなかった［^{125}Ｉ］を、濾過（Ｃｅｎｔｒｉｃｏｎ、１０ｋＤカットオフ）によってＩＯＤＯ　ＢＥＡＤＳから分離し、得られた［^{125}Ｉ］標識ヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１抗体を未標識ＨＭＪ２－７ｖ．２－１１と混合した。［^{125}Ｉ］標識ヒト化１３．２ｖ．２および［^{125}Ｉ］標識ＨＭＪ２－７ｖ．２－１１抗ＩＬ－１３抗体の比放射能はそれぞれ、２．７９×１０^8ｃｐｍ／ｍｇ（取り込まれていないヨウ素≦５％）および２．５６×１０^7ｃｐｍ／ｍｇ（取り込まれていないヨウ素≦１．１％）であった。次いで、［^{125}Ｉ］標識ヒト化１３．２ｖ．２を１ｍｇ／ｋｇの用量でＩＶ投与し、［^{125}Ｉ］標識ヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１を２ｍｇ／ｋｇの用量で投与した。次いで、［^{125}Ｉ］標識ヒト化１３．２ｖ．２マウス試験では１時間後、２４時間後、１６８時間後、および３３６時間後、［^{125}Ｉ］標識ヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１ラット試験では１時間後、４８時間後、１６８時間後、３３６時間後、および８４０時間後に組織試料を採取した。例えば、脾臓、肺、心臓、肝臓、腎臓、骨格筋、胃、小腸、大腸、リンパ節、皮膚、および脂肪を含む組織を、採血およびヘパリンＰＢＳを用いた２５Ｕ／ｍＬでの全身灌流の直後に採取した。

【０４２５】

放射性当量濃度（ｒａｄｉｏａｃｔｉｖｅ　ｅｑｕｉｖａｌｅｎｔ　ｃｏｎｃｅｎｔｒａｔｉｏｎｓ）と定義する、血清（μｇ　ｅｑ．／ｍＬ）および組織（μｇ　ｅｑ．／ｇ）中の抗ＩＬ－１３抗体濃度を、γ線計測トリクロロ酢酸（ＴＣＡ）－沈殿可能性または全放射活性および以下の式によって個々に推定した。血清の場合は、［平均ＴＣＡ沈殿可能性ｃｐｍ／ＥＸＰ（０．６９３／６０．２×（$t_S - t_D$））］／［比活性×試料の体積］であり、組織の場合は、［平均ＴＣＡ沈殿可能性ｃｐｍ／ＥＸＰ（０．６９３／６０．２×（$t_S - t_D$））］／［比活性×試料の質量］であり、式中、t_Sは試料の日付であり、t_Dは、［^{125}Ｉ］の半減期補正後の投与溶液測定値である。

【０４２６】
図３１Ａおよび図３１Ｂに示すように、［^{125}Ｉ］標識ヒト化１３．２ｖ．２および［^{125}Ｉ］標識ヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１抗体のＩＶ投与後、両方の抗体の最高濃度が血清中で観察され、これにより両方の抗ＩＬ－１３抗体が血管系に主に存在することが確認された。両方の抗ＩＬ－１３抗体が高濃度の他の組織として、例えば、肺、腎臓、肝臓、心臓、および脾臓などの高度に灌流された組織を挙げることができる。分析したすべての組織コンパートメントの内、ヒト化１３．２ｖ．２およびヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１抗体の濃度が、肺で１時間の時点で最も高かったため、両方の抗ＩＬ－１３抗体は、将来の治療に望ましい標的器官でもあるこの組織に迅速に送達されることを示している。最後に、ヒト化１３．２ｖ．２およびヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１抗体の両方の濃度が、この試験の期間にわたって低下し、最終時点では微量しか検出されなかった。
【０４２７】
ヒト化１３．２ｖ．２およびヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１抗体の薬力学（ＰＤ）も、上記のＥＬＩＳＡ法を用いて分析した。図３２Ａおよび図３２Ｂに示すように、全ＩＬ－１３濃度が、未処理およびアスカリス曝露カニクイザルにヒト化１３．２ｖ．２およびヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１抗体の両方をＩＶ投与した後に一時的に上昇した。しかしながら、重要なことには、これらの動物の血清中のＩＬ－１３は、細胞系力価アッセイで試験すると生物活性を有していなかった（データは不図示）。ＩＬ－１３は、ＩＶＩＧまたは生理食塩水処理動物の血清ですべての時点で検出できなかった（データは不図示）。
【０４２８】
抗ＩＬ－１３抗体の投与後のＩＬ－１３濃度のさらなる分析を、上記のようにアロメトリースケーリング法を用いて行った。簡単に述べると、図３８および図３９に示すように、濃度－時間のプロフィールを、未処理カニクイザルに正常カニクイザルにおいて、ヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１およびヒト化１３．２ｖ．２のそれぞれについて計算した。このデータを表５に示すＰＫデータと組み合わせて、図４０に示すモデルおよび上記の式に当てはめた。未処理カニクイザルにおけるヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１に対して得られたアロメトリースケーリングデータを図３６および表８に示す。アスカリス曝露サルにおけるヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１に対して得られたアロメトリースケーリングデータを図４２および表１０に示す。
【０４２９】
実施例２１ａ：未処理およびアスカリス曝露カニクイザルにおけるヒト化抗ＩＬ－１３抗体の薬物動態および薬力学モデリング（連続モデル）
この実施例は、未処理動物および動物薬理学試験の両方における抗ＩＬ－１３抗体の薬物動態および薬力学を説明する統合モデルについて論じる。このモデルは、未処理および薬理学試験の設定の両方における抗ＩＬ－１３抗体によるＩＬ－１３の中和の反応速度を特徴付けるために用いる。本明細書ではＩＬ－１３を具現するモデルは、特に遊離サイトカイン濃度を直接アッセイするのが困難な場合、他の薬物－リガンド相互作用を評価するために拡張することができる。
【０４３０】
モノクローナル抗体またはサイトカイン受容体／Ｆｃ融合タンパク質によるサイトカインの中和は、自己免疫疾患、例えば、リウマチ様関節炎（ＲＡ）、喘息、および全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）を含む様々なサイトカイン媒介性障害の治療法として研究されている（イチノセら、Ｃｕｒｒ Ｄｒｕｇ Ｔａｒｇｅｔｓ Ｉｎｆｌａｍｍ Ａｌｌｅｒｇｙ、２００４；第３巻（第３号）：２６３～９頁；Ｅｃｏｎｏｍｉｄｅｓら、Ｎａｔ Ｍｅｄ、２００３；第９巻（第１号）：４７～５２頁；Ｔｏｕｓｓｉｒｏｔら、Ｅｘｐｅｒｔ Ｏｐｉｎ Ｐｈａｒｍａｃｏｔｈｅｒ、２００７；第８巻（第１３号）：２０８９～１０７頁；Ａｎｏｌｉｋら、Ｂｅｓｔ Ｐｒａｃｔ Ｒｅｓ Ｃｌｉｎ Ｒｈｅｕｍａｔｏｌ、２００５；第１９巻（第５号）：８５９～７８頁）。治療用タンパク質の開発における共通の問題は、遊離サイトカイン濃度を測定するのに十分な感度のアッセイ法を利用できないため、薬物の存在下でサイトカインの中和を直接モニターできないことであ

る。代わりに、全サイトカイン（遊離サイトカインと薬物結合サイトカイン）濃度を、薬物活性の代用薬力学（ＰＤ）マーカーとして用いる場合が多い。「サイトカイントラップ（ｃｙｔｏｋｉｎｅ　ｔｒａｐｓ）」として機能する抗サイトカインタンパク質のいくつかの例が存在するが、恐らく遊離循環サイトカインと比べて薬物結合循環サイトカインの除去が遅いために、薬物投与後に全循環サイトカイン濃度が上昇する（Ｍａｒｇｏｌｉｎら、Ｊ　Ｃｌｉｎ　Ｏｎｃｏｌ、２００１；第１９巻（第３号）：８５１～６頁；Ｃｈａｒｌｅｓら、Ｊ　Ｉｍｍｕｎｏｌ、１９９９；第１６３巻（第３号）：１５２１～８頁；イトウら、Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌｏｇｙ、２００４；第１２６巻（第４号）：９８９～９６頁；ｄｉｓｃｕｓｓｉｏｎ　９４７）。

【０４３１】

遊離サイトカイン濃度（抗サイトカインタンパク質の存在下および不在下（不在下の場合が多い））を直接アッセイするのが困難な場合、ＰＫ－ＰＤモデリングが、全サイトカイン濃度をＰＤマーカーとして用いてリガンド中和の反応速度と抗サイトカイン治療の濃度－時間プロフィールとの間の関係を説明する有用なツールとなりうる。これらのモデルは、両方の設定で治療の前後で遊離サイトカイン濃度を推定できるため、健常および罹患被験体（動物またはヒト）の両方のデータが利用できる場合に特に有用であろう。リガンド中和の反応速度と有望な治療の濃度－時間プロフィールとの間の関係を構築することと、有効性データとを組み合わせると、動物薬理学または臨床試験における最適な投与計画のデザインに有用であろう。

【０４３２】

インターロイキン－１３（ＩＬ－１３）の中和は、このＴｈ２サイトカインが喘息の動物モデルにおける喘息病因に重要な役割を果たしているため、喘息における治療的介入のための魅力的な方法である（Ａｎｄｒｅｗｓら、Ｊ　Ｂｉｏｌ　Ｃｈｅｍ、２００２；第２７７巻（第４８号）：４６０７３～８頁；Ｃｏｒｒｙら、Ａｍ Ｊ　Ｒｅｓｐｉｒ　Ｍｅｄ、２００２；第１巻（第３号）：１８５～９３頁；Ｗｉｌｌｓ－Ｋａｒｐら、Ｃｕｒｒ　Ａｌｌｅｒｇｙ　Ａｓｔｈｍａ　Ｒｅｐ、２００４；第４巻（第２号）：１２３～３１頁；Ｇｒｕｎｉｇら、Ｓｃｉｅｎｃｅ、１９９８；第２８２巻（第５３９７号）：２２６１～３頁；Ｐａｄｉｌｌａら、Ｊ　Ｉｍｍｕｎｏｌ、２００５；第１７４巻（第１２号）：８０９７～１０５頁；Ｔａｕｂｅら、Ｊ　Ｉｍｍｕｎｏｌ、２００２；第１６９巻（第１１号）：６４８２～９頁）。加えて、ヒトにおけるＩＬ－１３遺伝子の多形性と喘息罹患率との間に一貫した相関性が存在する（Ｖｅｒｃｅｌｌｉ、Ｃｕｒｒ　Ｏｐｉｎ　Ａｌｌｅｒｇｙ　Ｃｌｉｎ　Ｉｍｍｕｎｏｌ、２００２；第２巻（第５号）：３８９～９３頁）。抗ＩＬ－１３抗体またはＩＬ－１３受容体α２／Ｆｃ融合タンパク質（ＩＬ－１３Ｒα２－Ｅｃ）を用いたＩＬ－１３の中和により、マウスにおける気道反応性亢進および他の喘息変化（ａｔｈｍａｔｉｃ　ｃｈａｎｇｅ）を防止することができる（Ｔａｕｂｅら；Ｇｒｕｎｉｇら；Ｋｕｍａｒ、Ａｍ Ｊ　Ｒｅｓｐｉｒ　Ｃｒｉｔ　Ｃａｒｅ　Ｍｅｄ、２００４；第１７０巻（第１０号）：１０４３～８頁；Ｗｉｌｌｓ－Ｋａｒｐら、Ｓｃｉｅｎｃｅ、１９９８；第２８２巻（第５３９７号）：２２５８～６１頁；Ｙａｎｇら、Ｊ　Ｐｈａｒｍａｃｏｌ　Ｅｘｐ　Ｔｈｅｒ、２００５；第３１３巻（第１号）：８～１５頁）、ヒツジ（Ｋａｓａｉａｎら、Ａｍ Ｊ　Ｒｅｓｐｉｒ　Ｃｅｌｌ　Ｍｏｌ　Ｂｉｏｌ、２００７；第３６巻（第３号）：３６８～７６頁）、およびカニクイザル（Ｂｒｅｅら、Ｊ　Ａｌｌｅｒｇｙ　Ｃｌｉｎ　Ｉｍｍｕｎｏｌ、２００７；第１１９巻（第５号）：１２５１～７頁）。

【０４３３】

ＩＬ－１３は、ＩＬ－１３受容体α１（ＩＬ１３αＲ１）サブユニットとインターロイキン－４受容体α（ＩＬ－４Ｒα）サブユニットとの受容体複合体を介してシグナル伝達する（Ａｎｄｒｅｗｓら、Ｊ　Ｂｉｏｌ　Ｃｈｅｍ、２００２；第２７７巻（第４８号）：４６０７３～８頁；Ｃｏｒｒｙら、Ａｍ Ｊ　Ｒｅｓｐｉｒ　Ｍｅｄ、２００２；第１巻（第３号）：１８５～９３頁）。ＩＬ－１３は、まずＩＬ－１３Ｒα１との低親和性の相互作用を受けて、ＩＬ－４Ｒαが漸増してＩＬ－１３に対して親和性が高い活性型シグ

ナル伝達複合体が形成され、ＳＴＡＴ６のリン酸化および下流の細胞の活性化が起こる。

【０４３４】

本明細書で論じるｈＭＪ２－７ｖ．２－１１は、ＩＬ１３Ｒα１のヒトおよび非ヒト霊長類ＩＬ－１３への結合を阻止するヒト化抗ＩＬ－１３抗体である。ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１は、げっ歯類またはヒツジＩＬ－１３と実質的に交差反応しないため、非ヒト霊長類を薬理学的な種として用いた。上記のように、ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１は、カニクイザルのアスカリス曝露によって誘発される急性気道炎症のモデルにおいて有効（１０ｍｇ／ｋｇのＩＶ投与で）であることが示された。この例では、未統合ＰＫ－ＰＤモデルを構築してＩＬ－１３の中和の反応速度を特徴付けるために、処理およびアスカリス曝露サルへのｈＭＪ２－７ｖ．２－１１投与後のＰＫおよび全ＩＬ－１３（ＰＤ）データを用いた。

【０４３５】

表８に試験の仕様を示す。タンパク質を含まない成体用飼料摂食カニクイザルにおける単回投与薬物動態試験を、上記のようにＷｙｅｔｈ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ（試験１をＰｅａｒｌ　Ｒｉｖｅｒ、ＮＹ；試験２をＡｎｄｏｖｅｒ、ＭＡ）で行った。ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１を、伏在静脈内へのＩＶ注入またはＳＣ経路によって投与した。投与量は、投与前の最新の体重計画に基づいて決定した。決められた時点（表８）で血液試料を採取して血清分離チューブに入れ、約１５分間、室温で凝固させ、遠心分離（約１１，０００ｒｐｍで１０分間）によって血清を処理した。

【０４３６】

【表６３】

表８　試験仕様

試験番号	N，性別	hMJ2-7v.2-11 HMJ2-7v.2-11 用量（mg/kg）	投与容量および緩衝剤	PK および PD サンプリング時点（日数）
試験１，未処理サル	3，雄	1（IV）および2（SC）	1 mL/kg／ヒスチジン-シュークロース緩衝剤[b]	0，0.004，0.042，0.125，0.25，1，2，3，5，7，14，20，28，35，42
試験２，アスカリス-抗原投与したサル[a]	8，雄	10（IV）	2-3mL/kg／PBS	0，1，2，8，15，36，57，85，113

ａ：ｈＭＪ２－７ｖ．２投与後にアスカリス・スウム０．７５ｍｇを動物に投与した。

ｂ：１０ｍＭヒスチジン、５％シュークロース、ｐＨ６．０

【０４３７】

アスカリス－抗原投与試験プロトコルは既に記載した（Ｂｒｅｅら、Ｊ　Ａｌｌｅｒｇｙ　Ｃｌｉｎ　Ｉｍｍｕｎｏｌ、２００７；第１１９巻（第５号）：１２５１～７頁）。簡単に述べると、試験の数カ月前に、未処理サルに、アスカリス・スウム抗原で最初のスクリーニング曝露を行った。曝露の２４時間後に気管支肺胞洗浄液（ＢＡＬ）の好酸球成分が少なくとも２倍に増大する反応を示したサルを試験のために選択した。動物に、ＩＶ経路によってｈＭＪ２－７ｖ．２－１１（１０ｍｇ／ｋｇ）または負の対照（ＩＶＩＧ　１０ｍｇ／ｋｇ）を投与し、ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１または負の対照の投与の２４時間後に０．７５μｇのアスカリス・スウム抗原（Ｇｒｅｅｒ　Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃｓ（Ｌｅｎｏｉｒ、ＮＣ）から入手し、ＰＢＳで復元した）を曝露した。

【０４３８】

血清試料中のｈＭＪ２－７ｖ．２－１１の濃度は、量的酵素結合免疫吸着検定法（ＥＬ

ＩＳＡ法）を用いて決定した。このアッセイでは、ＦＬＡＧオクタペプチド融合タグ（Ａｓｐ－Ｔｙｒ－Ｌｙｓ－Ａｓｐ－Ａｓｐ－Ａｓｐ－Ａｓｐ－Ｌｙｓ）を含む組換えヒトＩＬ－１３リガンドを、抗ＦＬＡＧモノクローナル抗体によってマクロタイタープレート上に捕捉した。ブロックおよび洗浄の後、ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１またはｈＭＪ２－７ｖ．２－１１標準を含む血清試料を、ＩＬ－１３に結合できるようにプレート上でインキュベートした。結合したｈＭＪ２－７ｖ．２－１１を、西洋ワサビペルオキシダーゼ（ＨＲＰ）にコンジュゲートしたマウス抗ヒトＩｇＧ（Ｆｃ）抗体を用いて検出した。酵素基質２，２’アジノ－ジ（３－エチル－ベンズチアゾリン－６－スルホネート）（ＡＢＴＳ）を添加し、光学密度を４０５ｎｍで測定した。アッセイの定量の下限は、約１０．５ｎｇ／ｍＬであった。

【０４３９】

ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１処理サルから得た血清試料中の全ＩＬ－１３濃度を、量的ＥＬＩＳＡ法を用いて決定した。このアッセイでは、ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１　ＨＭＪ２－７ｖ．２－１１の存在下でＩＬ－１３に結合できる抗ＩＬ－１３抗体（ヒト化１３．２抗体、１３．２ｖ．２、Ｗｙｅｔｈ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ）を捕捉体として用いた。ブロッキングおよび洗浄の後、ｉｎ　ｖｉｖｏ試験からのＩＬ－１３または非ヒト霊長類ＩＬ－１３標準を含む血清試料を、抗ＩＬ－１３捕捉抗体に結合できるようにプレート上でインキュベートした。全ＩＬ－１３を、ビオチン標識Ｊｉｎ２、すなわちヒト化１３．２およびｈＭＪ２－７ｖ．２－１１のエピトープとは異なるＩＬ－１３エピトープに結合する抗ＩＬ－１３抗体を用いて検出した。ＨＲＰにコンジュゲートしたストレプトアビジンおよび酵素基質３，３’，５，５’－テトラメチルベンジジン（ＴＭＢ）ペルオキシダーゼを添加し、光学密度を４５０ｎｍで測定した。アッセイの定量の下限は、約０．１５ｎｇ／ｍＬであった。

【０４４０】

観察されたｈＭＪ２－７ｖ．２－１１の血清濃度と全ＩＬ－１３の血清濃度との間の関係を説明する統合薬物動態／薬力学モデルを、ＷｉｎＮｏｎｌｉｎソフトウェアＶ５．１．１（Ｐｈａｒｓｉｇｈｔ　Ｍｏｕｎｔａｉｎ　Ｖｉｅｗ、ＣＡ）（図３３）を用いて構築した。ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１の薬物動態は、中央コンパートメント（C_{Ab}、Ｖ）および末梢コンパートメント（$C_{2,Ab}$、Ｖ２）を含む２コンパートメントモデルを用いて評価した。$CL_{d,Ab}$は、これらの２つのコンパートメント間の分布クリアランスを表している。ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１のクリアランス（CL_{Ab}）は、中央コンパートメントのみを通ると想定した。ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１の薬力学は、内在性ＩＬ－１３の中和を用いて特徴付けた。ＩｇＧの２価の特徴に基づいて、このモデルは、各ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１分子が、同一の結合（K_{on}）および解離（K_{off}）速度定数を有するＩＬ－１３に対する２つの別個の結合部位を備えていると想定した。K_{on}は、ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１／ＩＬ－１３（Ａｂ－ＩＬ－１３）複合体の形成を支配する２次の速度定数であり、K_{off}は、Ａｂ－ＩＬ－１３複合体の解離を支配する１次の速度定数である。$CL_{複合体}$は、Ａｂ－ＩＬ－１３複合体の血清クリアランスを表す。ＩＬ－１３の恒常性は、ＩＬ－１３の産生（０次、K_{syn}）および分解（CL_{IL-13}）によって制御されると想定した。図３３のモデルスキームから導出した微分方程式を以下に示す。

【０４４１】

【数２】

$$dC_{Ab}/dt = [In(t) + CL_{d,Ab} \bullet C_{2,Ab} - (CL_{d,Ab} + CL_{Ab}) \bullet C_{Ab}]/V$$
$$- K_{on} \bullet C_{Ab} \bullet (C_{IL-13} - C_{Ab-(IL-13)} - C_{Ab-(IL-13)_2}) + K_{off} \bullet C_{Ab-(IL-13)}$$
$$\text{when } t = 0,\ C^0_{Ab} = In(0)/V \qquad (1)$$

$$dC_{2,Ab}/dt = (CL_{d,Ab} \bullet C_{Ab} - CL_{d,Ab} \bullet C_{2,Ab})/V_2$$
$$\text{when } t = 0,\ C^0_{2,Ab} = 0 \qquad (2)$$

$$dC_{Ab-(IL-13)}/dt = K_{on} \bullet C_{Ab} \bullet (C_{IL-13} - C_{Ab-(IL-13)} - C_{Ab-(IL-13)_2})$$
$$- CL_{complex} \bullet C_{Ab-(IL-13)} - K_{off} \bullet C_{Ab-(IL-13)} + K_{off} \bullet C_{Ab-(IL-13)_2}$$
$$- K_{on} \bullet C_{Ab-(IL-13)} \bullet (C_{IL-13} - C_{Ab-(IL-13)} - C_{Ab-(IL-13)_2})$$
$$\text{when } t = 0,\ C^0_{Ab-(IL-13)} = 0 \qquad (3)$$

$$dC_{Ab-(IL-13)_2}/dt = K_{on} \bullet C_{Ab-(IL-13)} \bullet (C_{IL-13} - C_{Ab-(IL-13)} - C_{Ab-(IL-13)_2})$$
$$- CL_{complex} \bullet C_{Ab-(IL-13)_2} - K_{off} \bullet C_{Ab-(IL-13)_2}$$
$$\text{when } t = 0,\ C^0_{Ab-(IL-13)_2} = 0 \qquad (4)$$

$$dC_{IL-13}/dt = [K_{syn} - CL_{IL-13} \bullet (C_{IL-13} - C_{Ab-(IL-13)} - C_{Ab-(IL-13)_2})]/V$$
$$- K_{on} \bullet C_{Ab} \bullet (C_{IL-13} - C_{Ab-(IL-13)} - C_{Ab-(IL-13)_2})$$
$$- K_{on} \bullet C_{Ab-(IL-13)} \bullet (C_{IL-13} - C_{Ab-(IL-13)} - C_{Ab-(IL-13)_2})$$
$$+ K_{off} \bullet C_{Ab-(IL-13)} + K_{off} \bullet C_{Ab-(IL-13)_2}$$
$$\text{when } t = 0,\ C^0_{IL-13} = K_{syn}/CL_{IL-13} \qquad (5)$$

iv ボーラス 投与の場合

$In(t) =$ 用量 (6)

sc 投与の場合

$In(t) = K_a \bullet F \bullet$ 用量 (7)

【０４４２】

予備モデリングが、ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１とＩＬ－１３とＡｂ－ＩＬ－１３の複合体が中央コンパートメントの分布容積の類似推定値（約０．１～０．３Ｌ）を有することを示したため、モデル節約のために唯１つの容積変数（Ｖ）を最終モデリングに使用した。１次の吸収速度定数（K_a）を、皮下投与の吸収過程を説明するために用いた。

【０４４３】

バイオアベイラビリティー（Ｆ）の推定値を除き、ＰＫ／ＰＤパラメータ推定値は、個々の未処理またはアスカリス曝露サルの血清ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１　ＨＭＪ２－７ｖ．２－１１および全ＩＬ－１３の濃度－時間プロフィールの両方に対してモデルを同時にフィットさせて得た。統合ＰＫ／ＰＤモデルをまず、ＩＶ（ｎ＝３）およびＳＣ（ｎ＝３）投与での未処理サルからのデータにフィットさせた。ＳＣ投与後の抗ＩＬ－１３抗体の

バイオアベイラビリティー（Ｆ）は、実施例２１ｂに示すようにノンコンパートメント解析を用いて推定した。試験のＳＣ腕における１匹の未処理サル（サル＃５）は、恐らくｈＭＪ２－７ｖ．２－１１に対する抗体の産生により、ＩＶ腕およびＳＣ腕の両方において、他の未処理サルに比べて最終段階でｈＭＪ２－７ｖ．２－１１　ＨＭＪ２－７ｖ．２－１１濃度が急激に低下した（全ＩＬ－１３濃度も急低下）（図３４Ａ）。したがって、サル＃５は、未処理モデル設定における平均モデルパラメータの計算から除外した。K_{on}およびK_{off}は、アスカリス曝露によって変化しないと想定した。したがって、未処理サルから得た平均K_{on}およびK_{off}推定値を、アスカリス曝露サルのモデルフィッティングに用いた。アスカリス曝露サルにおける炎症の発症は、投与の２４時間後に即座に起こると想定した。したがって、未処理条件を、未処理サルから得た平均パラメータを用いてデータをフィットさせることによって予備曝露期間（０～２４時間）のアスカリス曝露サルに対して想定した。すべてのデータは、平均±ＳＤ（未処理サルに対してはｎ＝５；アスカリス曝露サルに対してはｎ＝８）として報告した。統計的有意性（ｐ＜０．０５）は、独立スチューデントのｔ検定で評価した。

【０４４４】

ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１の異なる投与計画の後の未処理またはアスカリス曝露設定におけるｈＭＪ２－７ｖ．２－１１、全ＩＬ－１３、および遊離（非結合）ＩＬ－１３の濃度のシミュレーションを、ＰＫ／ＰＤモデリングから得た対応する平均パラメータを用いて行った。アスカリス曝露が１日目（試験２の実験デザインに使用される）だと想定した場合は、０～２４時間の期間のシミュレーションを未処理設定からの平均パラメータ推定値を用いて行い、１日目以降のシミュレーションをアスカリス曝露設定からの平均パラメータ推定値を用いて行った。アスカリス曝露が０日目（「炎症が起きている」状態と仮定）だと想定した場合は、すべての時点に対するシミュレーションをアスカリス曝露設定からの平均パラメータ推定値を用いて行った。

【０４４５】

未処理カニクイザルにおけるｈＭＪ２－７ｖ．２－１１（１ｍｇ／ｋｇ　ＩＶ、２ｍｇ／ｋｇ　ＳＣ、試験１）の平均濃度－時間プロフィールが実施例２１ｂで報告する。試験１のｈＭＪ２－７ｖ．２－１１の個々の濃度－時間プロフィールを図３４Ａに示す。投与の約１４日後のｈＭＪ２－７ｖ．２－１１の血清濃度の急激な低下が、試験１の他の５匹の動物（３匹がＩＶ腕、２匹がＳＣ腕）と比べ、試験１のＳＣ腕の１匹の動物（サル＃５）で観察された。アスカリス曝露サル（１０ｍｇ／ｋｇ　ＩＶ、投与の２４時間後にアスカリス曝露、試験２）および未処理サルにおけるｈＭＪ２－７ｖ．２－１１の平均濃度－時間プロフィールを図３４Ｂに要約した。

【０４４６】

ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１の不在下または存在下での全ＩＬ－１３濃度を測定するために量的ＥＬＩＳＡ法を開発した。血清ＩＬ－１３濃度は、投与前試料またはＩＶＩＧ（データは不図示）で処理した対照動物からのすべての試料において、上記のアッセイによって検出することができなかった。ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１投与後、全ＩＬ－１３濃度は、試験１（未処理サル；１ｍｇ／ｋｇ　ＩＶまたは２ｍｇ／ｋｇ　ＳＣ）および試験２（１０ｍｇ／ｋｇ　ＩＶ、投与の２４時間後にアスカリス曝露）の両方で一時的に上昇した（図３４Ｃ）。全ＩＬ－１３の濃度－時間プロフィールでは、動物間の大きなばらつきがあった。しかしながら、試験１のＳＣ腕におけるサル＃５は、恐らくこの動物における抗ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１抗体の産生により、ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１で処理した試験１の他の５匹の未処理サルと比べ、全ＩＬ－１３濃度が明らかに急激に低下した。サル＃５における全ＩＬ－１３の低下の開始は、このサルのｈＭＪ２－７ｖ．２－１１濃度の低下と一致していた（データは不図示）。

【０４４７】

アスカリス曝露動物の血清を用いて行った、既に報告した細胞系アッセイの結果は、全ＩＬ－１３が検出可能なレベルの試料は、ＩＬ－１３媒介性生物活性を有していなかったため（Ｋａｓａｉａｎら、投稿）、未処理およびアスカリス曝露サルにおける全ＩＬ－１

３濃度の一時的な上昇が、ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１結合ＩＬ－１３の上昇によるものであることを示唆した。しかしながら、未処理またはアスカリス曝露サルにｈＭＪ２－７ｖ．２－１１を投与した後の遊離（生物学的に活性な）ＩＬ－１３の濃度－時間プロフィールは、特徴付けられたままであった。

【０４４８】

図３３に示す統合した薬物－リガンド結合ＰＫ－ＰＤモデルを、未処理サルで観察されたＩＬ－１３およびｈＭＪ２－７ｖ．２－１１の全血清濃度とアスカリス曝露サルで観察されたＩＬ－１３およびｈＭＪ２－７ｖ．２－１１の全血清濃度との間の関係を説明するために構築した。このモデルでは、ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１の薬物動態を、２コンパートメントモデルを用いて説明し、ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１の薬力学を、内在性ＩＬ－１３の中和で特徴付けた。ＩｇＧの２価の特徴に基づいて、このモデルを、ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１が１つまたは２つのＩＬ－１３分子に連続的に結合できるという仮定の下で構築した。ＩＬ－１３の恒常性は、ＩＬ－１３の０次合成（K_{syn}）および分解（CL_{IL-13}）によって制御されると想定した。

【０４４９】

ＰＫ－ＰＤモデリングの場合、生の濃度データ（ｎｇ／ｍＬまたはμｇ／ｍＬで測定）を、ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１に対しては１５０ｋＤａの分子量、ＩＬ－１３に対しては１０ｋＤａの分子量を用いてｎＭ単位に変換した。

【０４５０】

【表６４】

表９　未処理およびアスカリス抗原投与したカニクイザルについてのデータを個々に適合させたｈＭＪ２－７ｖ．２－１１の薬物動態および薬力学パラメータの要約

	未処理サル		*アスカリス抗原投与したサル*	
	平均 ± SD (N=5)[a]	%CV	平均 ± SD (N=8)	%CV
CL_{Ab} (L/日)	0.0148±0.0022	15	0.0130±0.0046	35
V (L)	0.222±0.045	20	0.145±0.048*	33
$CL_{d,Ab}$ (L/日)	0.1877±0.1840	98	0.0238±0.0192*	81
V_2 (L)	0.136±0.071	53	0.111±0.058	22
K_{on} nM^{-1} 日$^{-1}$	0.0896±0.0917	102	fixed	NA
K_{off} (1/日)	0.1630±0.0959	59	fixed	NA
$CL_{complex}$ (L/日)	0.0024±0.0006	23	0.0097±0.0073*	75
K_{syn}/CL_{IL-13} (nM)	0.0115±0.0055	47	0.0346±0.0101***	29

ａ：未処理動物の平均パラメータを評価するのに、１ｍｇ／ｋｇ、ＩＶ群の３匹の動物、および２ｍｇ／ｋｇ、ＳＣ群の２匹の動物を用いた。ＳＣ群の１匹は、該試験の他の未処理のサルと比べて、最終フェーズにてｈＭＪ２－７ｖ．２－１１レベルにて（および合計のＩＬ－１３レベルにて）減少が鋭かったため、平均パラメータの計算から除外した。
星印（＊または＊＊＊）は、アンペアードスチューデントｔ試験に基づいて、アスカリス抗原投与に付した動物の平均パラメータが未処理のサルにおける対応する値と有意に異なることを意味する（各々、ｐ≦０．０５または≦０．００１）。

【０４５１】
一般に、このモデルは、動物データを十分に特徴付けた（図３５Ａおよび表９）。残りは、目立った組織的バイアスがなく均等に分布した（図３５Ｂ）。未処理サル（試験１）およびアスカリス曝露サル（試験２）に対する代表的なフィットをそれぞれ図３５Ｃおよび図３５Ｄに示す。しかしながら、試験１のＳＣ腕のサル＃５におけるｈＭＪ２－７ｖ．２－１１および全ＩＬ－１３の血清濃度の急激な低下は、この統合ＰＫ／ＰＤモデルでは説明することができない。したがって、サル＃５からのＰＫパラメータを、未処理動物設定の平均モデルパラメータの計算から除外した。

【０４５２】
未処理サルおよびアスカリス曝露サルの両方に対するモデルフィッティングから生成したＰＫおよびＰＤパラメータを表９に要約した。中央コンパートメントからの非結合ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１のクリアランス（CL_{Ab}）は低く（約０．０１３～０．０１５Ｌ／日）、未処理サルとアスカリス曝露サルとの間で同様であった。未処理サルでは、中央コンパートメントからのｈＭＪ２－７ｖ．２－１１／ＩＬ－１３複合体のクリアランス（$CL_{複合体}$）は、CL_{Ab}に比べて約５～６倍低かった。アスカリス曝露サルでは、$CL_{複合体}$はCL_{Ab}と同様であった。したがって、$CL_{複合体}$は、未処理サルと比べると、アスカリス曝露動物で約５倍高かった。中央コンパートメントのｈＭＪ２－７ｖ．２－１１の容積（Ｖ）は、未処理動物およびアスカリス曝露の両方のカニクイザルにおける平均血漿容積に類似していることが分かった。しかしながら、ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１のＶおよび分布クリアランス（$CL_{d,Ab}$）は、未処理サルに比べると、アスカリス曝露サルで有意に低かった。この結果は、先のノンコンパートメント解析で得られたアスカリス曝露サルにおける分布容積の低い推定値に一致している（Ｖｕｇｍｅｙｓｔｅｒら、投稿）。

【０４５３】
ＩＬ－１３の中和は、ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１と遊離ＩＬ－１３のK_{on}およびK_{off}、すなわち結合および解離速度定数によって支配されていた。平均K_{on}およびK_{off}推定値はそれぞれ、０．０８９６ｎM^{-1}日$^{-1}$および０．１６３０日$^{-1}$であった。基準ＩＬ－１３濃度は、内在性ＩＬ－１３合成速度（K_{syn}）と中央コンパートメントからのＩＬ－１３のクリアランス（CL_{IL-13}）の比率によって定義した（Ｂｅｎｉｎｃｏｓａら、Ｊ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ Ｅｘｐ Ｔｈｅｒ、２０００；第２９２巻（第２号）：８１０～６頁；Ｎｇら、Ｐｈａｒｍ Ｒｅｓ、２００６；第２３巻（第１号）：９５～１０３頁；Ｍａｇｅｒら、Ｊ Ｐｈａｒｍａｃｏｋｉｎｅｔ Ｐｈａｒｍａｃｏｄｙｎ、２００１；第２８巻（第６号）：５０７～３２頁）。推定基準ＩＬ－１３濃度は、未処理サルで約０．０１１５ｎＭであり、アスカリス曝露サルで約３倍高かった（約０．０３４６ｎＭ）（ｐ＜０．００１）。

【０４５４】
統合ＰＫ－ＰＤモデルの平均パラメータ推定値を用いたモデルシミュレーションを、ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１投与後の遊離ＩＬ－１３およびｈＭＪ２－７ｖ．２－１１結合ＩＬ－１３の濃度を予測するために用いた。これらのシミュレーションは、試験１（未処理）および試験２（１日目にアスカリス曝露）の両方における全ＩＬ－１３濃度の一時的な上昇が、ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１のＩＶ投与後に遊離ＩＬ－１３は減少したものの、ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１結合ＩＬ－１３が増加したためであると予測した（図３６Ａおよび図３６Ｂ）。使用したｈＭＪ２－７ｖ．２－１１の用量が未処理サル（１ｍｇ／ｋｇ）よりもアスカリス曝露サル（１０ｍｇ／ｋｇ）で多いため、遊離ＩＬ－１３の減少がアスカリス曝露サルでより急激に現れた。アスカリス曝露サル（試験２）では、遊離ＩＬ－１３濃度は、ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１　１０ｍｇ／ｋｇを単回ＩＶ投与してから約３５日の間、未処理サルの遊離ＩＬ－１３濃度の推定値またはそれ以下（すなわち、０．０１１５ｎＭ以下）に維持されると予測された。アスカリス曝露サルの遊離ＩＬ－１３濃度は、ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１の濃度が約１６０ｎＭのときは、未処理サルの基準平均値よりも高いと予測された。ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１の除去と共に、未処理サルおよびアスカ

リス曝露サルにおける遊離ＩＬ－１３濃度が、対応する基準濃度（K_{syn}／CL_{IL-13}によって定義）まで徐々に上昇した。

【０４５５】

また、ＩＬ－１３の中和の反応速度も、気道炎症が起きていると仮定、すなわち０日目にアスカリス曝露と仮定して、異なる用量（１～５０ｍｇ／ｋｇ）のｈＭＪ２－７ｖ．２－１１をサルにＩＶ投与してシミュレーションした。ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１を単回ＩＶ投与した後に気道炎症を起こしたサルおよび未処理サルにおける予測した遊離ＩＬ－１３を図３７Ａおよび図３７Ｂに示す。未処理サルおよび気道炎症が起きているサルの両方において、遊離ＩＬ－１３濃度が基準ＩＬ－１３濃度よりも低いときに、シミュレーションに使用するｈＭＪ２－７ｖ．２－１１の投与量を増加させた。しかしながら、ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１によるＩＬ－１３の中和の程度および期間は、未処理サルと気道炎症を起こしているサルとの間で異なっているようであった。例えば、未処理サルにｈＭＪ２－７ｖ．２－１１　１０ｍｇ／ｋｇをＩＶ投与すると、投与から４０日経っても殆どのＩＬ－１３がｈＭＪ２－７ｖ．２－１１に結合しているようであり、遊離ＩＬ－１３の濃度が＜０．００１ｎＭ（すなわち、基準の７％未満）であった。対照的に、気道炎症を起こしているサルにｈＭＪ２－７ｖ．２－１１　１０ｍｇ／ｋｇをＩＶ投与すると、遊離ＩＬ－１３の初期低下が殆どゼロレベルであり、４０日目に約０．００８ｎＭ、すなわち基準の２１％までに着実に上昇した。

【０４５６】

この例では、未処理カニクイザルにおけるＩＬ－１３およびｈＭＪ２－７ｖ．２－１１、抗ＩＬ－１３ヒト化ＩｇＧ１抗体の全血清濃度とカニクイザルへのアスカリス曝露によって誘発された急性気道炎症の疾患モデルにおけるこれらの全血清濃度との間の関係を説明する、統合した抗体－リガンド結合ＰＫ－ＰＤモデルを構築した。バイオ分析法は十分な感受性が欠けているため、ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１の存在下または不在下で遊離ＩＬ－１３濃度を直接測定することができない。したがって、全ＩＬ－１３濃度が未処理およびアスカリス曝露サルの両方で一時的に上昇したため、全ＩＬ－１３濃度をＰＤマーカーとして用いた。この報告に示すモデルは、ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１が１つまたは２つのＩＬ－１３分子に連続的に結合できるという仮定の下で構築した。この仮定は、抗ＩＬ－１３とＩＬ－１３の相互作用の生理学的機構に基づいており、１：１または１：２の化学量論を想定した治療用抗体の既に公表されている統合された抗体－リガンド結合ＰＫ－ＰＤモデルに用いられた仮定とは異なっている（Ｂｅｎｉｎｃｏｓａら、Ｊ　Ｐｈａｒｍａｃｏｌ　Ｅｘｐ　Ｔｈｅｒ、２０００；第２９２巻（第２号）：８１０～６頁；Ｍａｇｅｒら、Ｊ　Ｐｈａｒｍａｃｏｋｉｎｅｔ　Ｐｈａｒｍａｃｏｄｙｎ、２００１；第２８巻（第６号）：５０７～３２頁；Ｎｇら、Ｐｈａｒｍ　Ｒｅｓ、２００６；第２３巻（第１号）：９５～１０３頁；Ｈａｙａｓｈｉら、Ｂｒ　Ｊ　Ｃｌｉｎ　Ｐｈａｒｍａｃｏｌ、２００７；第６３巻（第５号）：５４８～６１頁；Ｃｈｏｗら、Ｃｌｉｎ　Ｐｈａｒｍａｃｏｌ　Ｔｈｅｒ、２００２；第７１巻（第４号）：２３５～４５頁）。

【０４５７】

この例で示す新規のＰＫ－ＰＤモデルは、未処理およびアスカリス曝露設定の両方におけるデータを十分に説明し、ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１によるＩＬ－１３の中和の反応速度の分析に用いた。

【０４５８】

統合ＰＫ／ＰＤモデリングによって推定されたｈＭＪ２－７ｖ．２－１１　ＰＫパラメータは、実施例２１ｂのノンコンパートメント解析によって推定したｈＭＪ２－７ｖ．２－１１　ＰＫパラメータに一致していた。ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１は、他のヒト化ＩｇＧ１治療用タンパク質に一般的に見られるように、サルにおいてクリアランスが低く分布容積が小さい（Ａｄａｍｓら、Ｃａｎｃｅｒ　Ｉｍｍｕｎｏｌ　Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒ、２００６；第５５巻（第６号）：７１７～２７頁；Ｌｉｎら、Ｊ　Ｐｈａｒｍａｃｏｌ　Ｅｘｐ　Ｔｈｅｒ、１９９９；第２８８巻（第１号）：３７１～８頁；Ｚｉａ－Ａｍｉｒｈｏｓｓｅｉｎｉら、Ｊ　Ｐｈａｒｍａｃｏｌ　Ｅｘｐ　Ｔｈｅｒ、１９９９；第２９１

巻（第３号）：１０６０～７頁）。統合ＰＫ／ＰＤモデリングにより、さらに、ノンコンパートメント解析の結果に一致して、ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１の分布容積が、未処理サルのｈＭＪ２－７ｖ．２－１１に比べると、アスカリス曝露サルで小さいことを確認できた。中央コンパートメントのｈＭＪ２－７ｖ．２－１１の分布容積（Ｖ）および末梢コンパートメントのｈＭＪ２－７ｖ．２－１１の分布容積（V_2）の一部、ならびにこれら２つのコンパートメント間のｈＭＪ２－７ｖ．２－１１の分布クリアランス（$CL_{d,Ab}$）は、未処理サルに比べてアスカリス曝露サルで減少した。未処理サルとアスカリス曝露サルとの間のｈＭＪ２－７ｖ．２－１１の分布容積の差は、ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１の定常状態の分布容積（Vd_{ss}）が広範な投与量範囲（１～１００ｍｇ／ｋｇ）にわたって未処理サルの間で類似していたため（実施例２１ｂ）、恐らく、用いたｈＭＪ２－７ｖ．２－１１の投与量の差（未処理サルでは１または２ｍｇ／ｋｇ、アスカリス曝露サルでは１０ｍｇ／ｋｇ）によるものではない。

【０４５９】

未処理サルおよびアスカリス曝露サルの両方に対して、このモデルは、アスカリス曝露サルおよび未処理サルにおける全ＩＬ－１３濃度の一時的な上昇が、遊離ＩＬ－１３は減少したものの、ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１結合ＩＬ－１３が増加したためであることも実証した。遊離ＩＬ－１３濃度の低下につながるＩＬ－１３の中和は、ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１の意図した生物学的効果であり、アスカリス曝露動物（試験２）の気道炎症の軽減におけるｈＭＪ２－７ｖ．２－１１の観察された効果ならびにこれらの動物から得た血清中のＩＬ－１３媒介性生物活性の欠如に一致している。

【０４６０】

ＰＫ－ＰＤモデリングおよびシミュレーションの結果は、未処理設定とアスカリス曝露設定との間のＩＬ－１３の中和の様々な相違を示した。アスカリス曝露動物では、基準ＩＬ－１３濃度は、未処理サルの基準ＩＬ－１３濃度に比べると、約３倍高いと推定された。この推定は、カニクイザルのアスカリス曝露によって誘発される急性気道炎症がＩＬ－１３によって媒介されるという考えに一致した。正常なヒトボランティアおよび様々な疾患に罹患している患者を含め、ヒト被験者では、測定に用いたアッセイ法に部分的に依存した様々な基準ＩＬ－１３濃度（１０ｐｇ／ｍＬ未満から１５０ｐｇ／ｍＬ超まで）の報告がある（Ｆｉｕｍａｒａら、Ｂｌｏｏｄ、２００１；第９８巻（第９号）：２８７７～８頁；Ｗａｎｇら、Ｊ　Ｃｌｉｎ　Ｖｉｒｏｌ、２００６；第３７巻（第１号）：４７～５２頁）。一般に、未処理サルで推定された基準ＩＬ－１３濃度（約１００ｐｇ／ｍＬ、すなわち約０．０１ｎＭ）は、健常なヒトで報告された値に比べて高いようであった。

【０４６１】

アスカリス曝露動物（試験２）では、遊離循環ＩＬ－１３濃度が、ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１　１０ｍｇ／ｋｇのＩＶ投与後約１カ月にわたって、未処理サルの平均遊離ＩＬ－１３濃度よりも低く維持された。モデリングは、ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１の所定の投与濃度で、未処理サルとアスカリス曝露サルにおけるｈＭＪ２－７ｖ．２－１１媒介性ＩＬ－１３の中和の程度および期間が異なることを示した。したがって、正常なヒトボランティアからのＰＫ－ＰＤデータを気道炎症が起きている患者の臨床試験のデザインに適用する場合には注意すべきである。

【０４６２】

標的組織（肺）における遊離ＩＬ－１３濃度は、治療用タンパク質によるＩＬ－１３の中和の効果を示すより直接的な指標となりうることに留意されたい。しかしながら、サル（および喘息患者）におけるアスカリス誘導性気道炎症を抑制するために維持する必要がある組織（および循環）ＩＬ－１３濃度ならびに中和に必要な期間は知られていない。全ＩＬ－１３濃度は、試験２の動物のＢＡＬ（気管支肺胞洗浄）液の検出限界よりも低かったため（データは不図示）、組織コンパートメントにおけるＰＤ値を読み取ることができなかった。

【０４６３】

要約すると、未処理サルおよびアスカリス曝露サルにおけるＩＬ－１３の全血清濃度と

ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１の全血清濃度との間の関係を説明する新規ＰＫ－ＰＤモデルを構築した。ＩＬ－１３の中和に対するモデル予測は次の通りである。（１）推定循環ＩＬ－１３濃度は、アスカリス誘導性急性起動炎症がＩＬ－１３によって仲介されるという考えに一致して、アスカリス曝露後に約３倍に上昇した。（２）未処理サルおよびアスカリス曝露サルの両方で観察された全ＩＬ－１３濃度の一時的な上昇は、ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１のＩＶ投与後に遊離ＩＬ－１３は減少したものの、ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１結合ＩＬ－１３が増大したためであった。（３）シミュレーションにｈＭＪ２－７ｖ．２－１１が同一の投与量で用いられた場合、循環中のＩＬ－１３の中和の程度および期間が、未処理設定および気道炎症設定で異なっていた。しかしながら、この予測は、モデルが標的器官である肺におけるＩＬ－１３の中和を説明していないため注意して解釈する必要がある。この実施例に示すＰＫ－ＰＤモデルは、全リガンドレベルが薬物投与で変化するが遊離リガンド（サイトカインや増殖因子など）を容易に直接アッセイできない場合に、他の治療用タンパク質の薬物とリガンドの相互作用の試験に用いることができる。この報告に記載の健常モデル設定と薬理学モデル設定との間の治療用タンパク質によるリガンド中和における差異は、実施可能であれば、両方の設定で臨床前ＰＫ－ＰＤ試験を行うことの重要性を例証している。

【０４６４】

実施例２１ｂ　未処理カニクイザルおよびアスカリス曝露カニクイザルにおけるヒト化抗ＩＬ－１３抗体の薬物動態および薬力学モデリング（「化学量論モデル」）

実施例２１ａで説明した「連続的」統合ＰＫ－ＰＤモデルを用いてＰＫ－ＰＤモデリングを行う前に、未曝露サル（表８、試験１）にｈＭＪ２－７ｖ．２－１１　１ｍｇ／ｋｇをＩＶ投与した後のｈＭＪ２－７ｖ．２－１１　ＰＫ－ＰＤプロフィールを「化学量論」ＰＫ－ＰＤモデルを用いて解析した。モデリングに用いたｈＭＪ２－７ｖ．２－１１のＰＫ濃度および全ＩＬ－１３濃度のデータセットは、表８に示した試験１からのものであり、実施例２１ａで説明したバイオ分析法を用いて得た。

【０４６５】

「化学量論」ＰＫ－ＰＤモデルは、ＩＬ－１３－ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１複合体に対して２：１の化学量論、すなわち１つの抗体分子が、結合した２つのＩＬ－１３分子に結合すると想定した。この化学量論モデルは、１：１または２：１の化学量論が想定された、以前に公表されたモデルに類似している（Ｂｅｎｉｎｃｏｓａら、Ｊ　Ｐｈａｒｍａｃｏｌ　Ｅｘｐ　Ｔｈｅｒ、２０００；第２９２巻（第２号）：８１０～６頁；Ｍａｇｅｒら、Ｊ　Ｐｈａｒｍａｃｏｋｉｎｅｔ　Ｐｈａｒｍａｃｏｄｙｎ、２００１；第２８巻（第６号）：５０７～３２頁；Ｎｇら、Ｐｈａｒｍ　Ｒｅｓ、２００６；第２３巻（第１号）：９５～１０３頁；Ｈａｙａｓｈｉら、Ｂｒ　Ｊ　Ｃｌｉｎ　Ｐｈａｒｍａｃｏｌ、２００７；第６３巻（第５号）：５４８～６１頁；Ｃｈｏｗら、Ｃｌｉｎ　Ｐｈａｒｍａｃｏｌ　Ｔｈｅｒ、２００２；第７１巻（第４号）：２３５～４５頁））。

【０４６６】

具体的には、観察されたｈＭＪ２－７ｖ．２－１１の血清濃度と全ＩＬ－１３の血清濃度との間の関係を説明する統合された「化学量論」薬物動態および薬力学モデルは、ＷｉｎＮｏｎｌｉｎソフトウェアＶ５．１．１（Ｐｈａｒｓｉｇｈｔ、Ｍｏｕｎｔａｉｎ　Ｖｉｅｗ、ＣＡ）を用いて構築した（図４１）。ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１の薬物動態は、中央コンパートメント（C_{Ab}，Ｖ）および末梢コンパートメント（$C_{2,Ab}$，V_2）を含む２コンパートメントモデルを用いて評価した。$CL_{d,Ab}$は、これらの２つのコンパートメント間の分布クリアランスを表す。ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１のクリアランス（CL_{Ab}）は、中央コンパートメントのみを通ると想定した。ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１の薬力学は、内在性ＩＬ－１３の中和を用いて特徴付けた。ＩｇＧの２価の特徴に基づいて、このモデルは、所定の結合（K_{on}）および解離（K_{off}）速度定数で各ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１分子が２つのＩＬ－１３分子に同時に結合すると想定した。K_{on}は、ｈＭＪ２－７ｖ．２－１１／$(IL-13)_2$（Ａｂ－ＩＬ－１３）複合体の形成を支配する３次の速度定数であり、K_{off}は、Ａｂ－ＩＬ－１３複合体の解離を支配する１

次の速度定数である。$CL_{複合体}$は、Ａｂ－ＩＬ－１３複合体の血清クリアランスを表す。ＩＬ－１３の恒常性は、ＩＬ－１３の産生（０次、K_{syn}）および分解（CL_{IL-13}）によって制御されると想定した。以下の推定も、モデル節約のために（実施例２１ａと同様）：$V_{anti-Il-13}=V_{複合体}=V_{IL-13}=V$を用いた。統合ＰＫ／ＰＤモデルを、３匹の未処理サルからの個々のＰＫ－ＰＤデータにフィットさせた。代表的なフィットを図３２Ａに示す。

【０４６７】

「化学量論」ＰＫ－ＰＤモデルから導いた、未処理（未曝露）カニクイザルに１ｍｇ／ｋｇ　ＩＶ投与した後のｈＭＪ２－７ｖ．２－１１のＰＫ－ＰＤパラメータを表１０に示す。

【０４６８】

【表６５】

表１０　抗原投与していないカニクイザルにおけるヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１およびＩＬ１３素因の化学量論的ＰＫ－ＰＤモデルからの平均パラメータ評価

パラメータ	評価	SD	CV %
CL_{Ab} (L day^{-1})	0.016	0.001	8.8
V_{Ab} (L)	0.196	0.026	13.1
CLd_{Ab} (L day^{-1})	0.336	0.313	93.0
$V2_{Ab}$ (L)	0.147	0.027	18.5
K_{ON} (nM^{-2} day^{-1})	0.202	0.157	77.8
$CL_{complex}$ (L day^{-1})	0.000	0.000	11.7
K_{SYN} (nmol day^{-1})	0.097	0.025	26.1
K_{deg} (L day^{-1})	2.405	1.028	42.8
K_{OFF} (L day^{-1})	0.032	0.036	113.5

【０４６９】

表１０に示す平均モデルパラメータを用いて、ＷｉｎＮｏｎｌｉｎソフトウェアＶ５．１．１（Ｐｈａｒｓｉｇｈｔ、Ｍｏｕｎｔａｉｎ　Ｖｉｅｗ、ＣＡ）で遊離ＩＬ－１３および抗ＩＬ－１３結合ＩＬ－１３の濃度をシミュレーションした。

【０４７０】

一般に、未処理サルに１ｍｇ／ｋｇを単回ＩＶ投与した後の遊離ＩＬ－１３および抗ＩＬ－１３結合ＩＬ－１３のシミュレーションの結果は、「化学量論」（この例）モデルおよび「連続的」モデル（実施例２１ａ）に類似していた。図４１に示すように、「化学量論」モデルは、未処理サルにヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１　１ｍｇ／ｋｇをＩＶ投与した後の全ＩＬ－１３の一時的な増加を予測した。抗ＩＬ－１３抗体の投与後、殆どのＩＬ－１３は、ヒト化ＭＪ２－７ｖ．２－１１抗体と複合体を形成している。したがって、化学量論モデルの結果は、連続的モデル（実施例２１ａ）と一致しており、全ＩＬ－１３の観察された一時的な増加が、遊離ＩＬ－１３濃度は低下するものの、ＩＬ－１３／抗ＩＬ－１３抗体複合体の濃度が上昇するためであることを示唆している。

【０４７１】

また、化学量論モデルを用いて、アスカリス曝露サル（表８の試験２）からのＰＫ－ＰＤをフィットさせ、一連のＰＫ－ＰＤパラメータを取得し、そしてアスカリス曝露サルに１ｍｇ／ｋｇ　ＩＶ投与後の遊離ＩＬ－１３、抗ＩＬ－１３結合ＩＬ－１３、および全ＩＬ－１３の濃度をシミュレーションした。これらのシミュレーションの結果を図４１に示す。未処理サルのシミュレーションの結果に類似して、「化学量論」ＰＫ－ＰＤモデルは、全ＩＬ－１３の観察された一時的な増加が、遊離ＩＬ－１３濃度は低下するものの、Ｉ

Ｌ－１３／抗ＩＬ－１３抗体複合体の濃度が上昇するためであると予測した（図４２）。

【０４７２】

実施例２２　ヒト患者のアレルゲン曝露試験におけるヒト化１３．２ｖ２抗体の効果

試験デザイン：軽度のアレルギー喘息患者およびアレルゲン曝露（ＡＣ）に対する２相性気道反応（ｄｕａｌ　ａｉｒｗａｙ　ｒｅｓｐｏｎｓｅｓ）の患者を無作為化して、マルチセンター試験、二重盲試験、プラセボ制御平行群試験において、ヒト化抗ＩＬ－１３抗体、１３．２ｖ２、（ｎ＝１４）またはプラセボ（ｎ＝１３）２ｍｇ／ｋｇを１週間空けて２回皮下投与した。ＡＣは、最初の投与から２週間（１４日）目および５週間（３５日）目に行った。アレルゲン誘導性即時型（ＥＡＲ）および遅発型（ＬＡＲ）喘息反応およびメタコリンに対する気道反応性亢進を各ＡＣで測定した。試験の間、安全性、耐容性、および薬物動態（ＰＫ）を評価した。

【０４７３】

結果および考察：ヒト化抗ＩＬ－１３抗体、１３．２ｖ２は、十分に耐容性であり、重大な有害事象、血液学的変化、化学、または生命徴候に一切関与していなかった。有害事象の頻度は、抗体１３．２ｖ２群およびプラセボ群で同様であった。

【０４７４】

試験のために軽度アトピー性喘息のヒト患者を選択した。１４人の患者を選択して抗ＩＬ－１３抗体を投与し、１３人の患者を選択してプラセボを投与した。各患者のＦＥＶ１の百分率変化を、アレルゲン曝露後の様々な時点で７時間にわたって測定した。ＦＥＶ１（最初の１秒間の努力呼気量）は、深呼吸をした後に１秒間で吐き出すことができる空気の体積であり、肺機能の重要な尺度である。ＦＥＶ１の負の変化は、肺機能の低下を示す。

【０４７５】

患者に、スクリーニング診察時（抗体の初回投与の２週間前）にアレルゲン（Ａｇ）を曝露した。アレルゲン曝露を行い、各患者のＦＥＶ１の百分率変化をアレルゲン曝露後の様々な時点で７時間にわたって測定した。この結果を、時間経過におけるＦＥＶ１の平均（標準誤差（ＳＴＥＲＲ）を含む）として図４４に示す。両方の患者群が、スクリーニング期間の間アレルゲン曝露に対して同様に反応した。

【０４７６】

２週間後、患者に抗体（またはプラセボ対照）２ｍｇ／ｋｇを皮下投与した。１週間後、患者に抗体（またはプラセボ対照）２ｍｇ／ｋｇをもう１回皮下投与した。

【０４７７】

試験の１４日目（抗体の初回投与から２週間後）にピーク血漿濃度に達した。

【０４７８】

１４日目に、アレルゲン曝露を行い、各患者のＦＥＶ１の百分率変化をアレルゲン曝露後の様々な時点で７時間にわたって測定した。この試験結果を、時間経過におけるＦＥＶ１の平均（標準誤差（ＳＴＥＲＲ）を含む）として図４５に示す。この図に示すように、１３．２ｖ２抗体を投与された患者は、プラセボ処理対照患者と比べると、試験したすべての時点でＦＥＶ１の百分率変化が少なかった。ＦＥＶ１における百分率変化の差異は、各時点において、即時型喘息反応（ＥＡＲ、曝露の０～３時間後）では統計的に有意であり（ｐ＝０．０４２）、遅発型喘息反応（ＬＡＲ、曝露の３～７時間後）では有意な値にほぼ達した（ｐ＝０．０９５）。また１４日目に、曲線下面積（ＡＵＣ）を測定したところ、ＥＡＲとＬＡＲの両方の面積が、プラセボと比べると、１３．２ｖ２抗体によって有意に抑制されていた（ＥＡＲ　AUC_{0-3h}：プラセボに対して４６．３％抑制、ｐ＝０．０３０；ＬＡＲ　AUC_{3-7h}：プラセボに対して４９．０％抑制、ｐ＝０．０３９）。

【０４７９】

ＦＥＶ１の百分率変化を、３５日目（抗体の初回投与の日から数えて）にアレルゲンを曝露した後、様々な時点で７時間にわたって測定した。試験の結果を、時間経過におけるＦＥＶ１の平均（標準誤差（ＳＴＥＲＲ）を含む）として図４６に示す。この図に示すよ

うに、抗体を投与された患者は、プラセボ処理対照患者と比べると、試験したすべての時点でＦＥＶ１の百分率変化が少なかった。ＦＥＶ１における百分率変化の差異は、各時点の即時型喘息反応（ＥＡＲ、曝露の０～３時間後）および遅発型喘息反応（ＬＡＲ、曝露の３～７時間後）の両方で観察され、１４日目にこの傾向が続いているのが見られた。また３５日目に、曲線下面積（ＡＵＣ）を測定した。５週間（３５日）目にＥＡＲとＬＡＲの面積の抑制ついて同様の傾向があったが、統計的に有意な値には達しなかった（共にｐ＝０．１３）。

【０４８０】

１４日目および３５日目における１３．２ｖ２抗体の血清濃度（ｎｇ／ｍＬ）を図４７に示す。

【０４８１】

この試験の１４日目および３５日目の遅発相（ＬＡＲ）および即時相（ＥＡＲ）のＦＥＶ１の最大減少百分率およびＡＵＣの百分率減少に対する反復測定および統計的分析の結果を図４８に示す。差異（Ｄｉｆｆ）は、１３．２ｖ２抗体（ＡＢ）群の測定値からプラセボ（ＰＢＯ）群の測定値を減じた値（ＡＢ－ＰＢＯ）として示す。Ｐ値（Ｐ－Ｖａｌ）も示す。統計的有意性は、アスタリスク（＊）で示す。統計的９５％信頼区間（ＣＩ）も示す。

【０４８２】

メタコリンに対するアレルゲン誘導性反応性亢進に作用する抗体の能力も、１４日目および３５日目に測定した。いずれの日も、このパラメータに対して影響がなかった。

【０４８３】

結論：１４日目のアレルゲン誘導性ＥＡＲおよびＬＡＲは、抗体１３．２ｖ２によって有意に抑制されており、ピーク血漿ＰＫ濃度に一致していた。これらのデータは、ＩＬ－１３がヒトにおける即時型および遅発型アレルゲン誘導性気管支収縮に重要な役割を果たすことを実証した。

【０４８４】

実施例２３：ヒト患者における抗体１３．２ｖ２のＰＫプロフィール

ヒト患者における１３．２ｖ２のＰＫプロフィールを決定した。血清中の抗体濃度（ｎｇ／ｍｌ）を、一定期間（日数）にわたって測定した。アレルゲン曝露（ＡＣ）試験のために、４ｍｇ／ｋｇの用量漸増単回投与（ＳＡＤ）として、または２ｍｇ／ｋｇの２回投与（１週間空けて投与）として抗体を皮下投与した。この結果を図４９に示す。

抗体の半減期は、約２３日～２９日である。

【０４８５】

実施例２３：ヒトにおける抗体１３．２ｖ２の薬物動態および代謝産物

薬物動態データを、ＳＡＤ試験Ａの軽度喘息の非アジア人患者；およびＳＡＤ試験Ｂの健常な日本人および非アジア人ボランティアから得た。試験Ａにおける投与量３ｍｇ／ｋｇの追加のＩＶコホートを除き、両方のＳＡＤ試験は、１３．２ｖ２の投与量が０．３ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ、および４ｍｇ／ｋｇの４つのＳＣコホートの同様のデザインであった。試験Ａの軽度喘息非アジア人患者および試験Ｂの非アジア人ボランティアにおける１３．２ｖ２の平均（ＳＤ）血清濃度－時間プロフィールを決定した。１３．２ｖ２の薬物動態プロフィールは、両方の試験において０．３ｍｇ／ｋｇ～４ｍｇ／ｋｇで一貫して平行であった。

【０４８６】

日本人および外国人患者における血清１３．２ｖ２データのノンコンパートメント解析

両方の試験ＡおよびＢにおける血清１３．２ｖ２濃度時間データを、モデル依存性ノンコンパートメント法を用いて解析した。１３．２ｖ２のノンコンパートメント薬物動態パラメータの統計値の一覧を、試験Ａは表１１、試験Ｂは表１２に示す。

【０４８７】

【表６６】

表１１：試験ＡにおけるＰＫパラメータの統計的概要

投与計画		Cmax (ug/mL)	Tmax (日数)	AUClast (ug*hr/mL)	AUCINF (ug*hr/mL)	最終T1/2 (日数)	Vz_F (L)	Cl_F (L/hr)
0.3 mg/kg SC	NObs	7	7	7	7	7	7	7
	平均	2.962	4.290	2744.179	3079.906	25.473	6.613	0.00783
	SD	0.706	1.782	725.566	950.083	6.647	1.150	0.00179
	最小	2.19	2.47	1407.76	1443.88	14.91	5.62	0.00598
	中央	2.71	4.43	2984.78	3025.30	27.41	5.98	0.00797
	最大	3.85	6.08	3712.43	4637.12	33.22	8.18	0.01089
1 mg/kg SC	NObs	8	8	8	8	8	8	8
	平均	9.494	9.157	10601.482	11286.634	27.550	7.268	0.00773
	SD	2.679	8.250	2778.987	3047.617	4.642	1.546	0.00167
	最小	6.66	2.00	7199.59	7317.11	21.24	4.39	0.00421
	中央	8.92	5.95	9935.09	10445.92	26.95	8.00	0.00807
	最大	13.88	27.28	16604.72	17038.97	36.10	8.45	0.00932
2 mg/kg SC	NObs	7	7	7	7	7	7	7
	平均	23.144	5.985	26552.669	27105.914	29.014	6.541	0.00664
	SD	6.848	3.535	9100.027	9490.247	4.015	1.626	0.00190
	最小	17.20	2.42	17664.64	17829.23	24.25	4.07	0.00362
	中央	20.48	5.98	23940.64	24202.41	27.84	6.72	0.00599
	最大	34.90	13.06	45009.15	46251.10	35.97	9.09	0.00894
3 mg/kg IV	NObs	8	8	8	8	8	8	8
	平均	103.551	0.151	44420.523	44985.712	24.757	5.197	0.00621
	SD	22.486	0.188	11509.118	11959.224	4.040	1.414	0.00204
	最小	77.50	0.01	28144.17	28176.71	17.30	3.51	0.00434
	中央	99.80	0.07	44243.83	44849.68	25.48	5.09	0.00551
	最大	150.14	0.51	63902.13	65307.96	29.23	8.16	0.01029
4 mg/kg SC	NObs	7	7	7	7	7	7	7
	平均	52.399	5.759	48679.068	49617.936	26.110	6.195	0.00697
	SD	14.869	3.416	10865.726	11590.949	3.435	1.810	0.00217
	最小	30.73	2.34	36616.59	37058.24	21.37	4.68	0.00442
	中央	50.80	4.93	46964.71	47249.23	26.63	5.29	0.00650
	最大	80.45	13.05	64245.18	66774.68	30.57	9.45	0.01025

【０４８８】

【表６７】

表１２：試験ＢにおけるＰＫパラメータの統計的概要

投与計画		Cmax (ug/mL)	Tmax (日数)	AUClast (ug*hr/mL)	AUCINF (ug*hr/mL)	最終T1/2 (日数)	Vz_F (L)	Cl_F (L/hr)
0.3 mg/kg SC	NObs	8	8	8	8	8	8	8
日本人	平均	3.119	6.627	2873.661	2933.902	24.578	6.235	0.00766
	SD	1.279	4.071	1009.677	1022.128	4.738	2.792	0.00408
	最小	0.97	3.00	1104.57	1138.54	18.88	3.45	0.00439
	中央	2.98	5.00	3032.36	3078.17	23.28	5.19	0.00593
	最大	5.62	13.06	4082.37	4133.51	34.49	12.53	0.01660
外国人	NObs	5	5	5	5	5	5	5
	平均	3.379	5.617	3211.327	3256.416	24.029	6.437	0.00785
	SD	0.413	0.553	634.790	645.507	2.033	1.045	0.00193
	最小	2.95	5.00	2254.42	2284.98	20.63	5.02	0.00569
	中央	3.36	6.00	3380.78	3432.64	24.79	6.68	0.00756
	最大	3.83	6.04	3914.05	3972.80	25.52	7.84	0.01098
1 mg/kg SC	NObs	7	7	7	7	7	7	7
日本人	平均	11.654	5.257	9698.563	10246.867	25.448	6.048	0.00679
	SD	3.463	3.624	1757.734	2055.584	2.430	1.969	0.00175
	最小	5.99	2.00	7512.15	7751.11	22.02	3.88	0.00489
	中央	11.92	3.96	9913.16	10563.57	25.65	5.32	0.00677
	最大	16.65	12.94	11923.06	12625.13	28.52	9.43	0.00955
外国人	NObs	6	6	6	6	6	6	6
	平均	12.379	5.500	11188.010	11482.734	25.754	6.097	0.00691
	SD	2.084	4.059	1733.946	1832.206	5.624	1.320	0.00110
	最小	8.54	2.00	9561.01	9904.13	19.43	4.84	0.00553
	中央	12.80	4.96	11013.06	11298.43	23.79	5.70	0.00678
	最大	14.44	13.05	14411.62	14897.91	34.44	8.38	0.00880
2 mg/kg SC	NObs	7	7	7	7	7	7	7
日本人	平均	20.144	3.856	18116.575	18344.994	24.858	6.086	0.00725
	SD	3.966	1.472	3786.057	3926.702	3.643	0.977	0.00186
	最小	15.88	2.00	13941.93	14000.69	20.15	5.00	0.00539
	中央	17.83	4.00	16655.30	16863.10	25.22	5.80	0.00687
	最大	26.67	6.06	23495.70	23840.76	29.80	7.46	0.01066
外国人	NObs	5	5	5	5	5	5	5
	平均	34.530	4.420	24798.285	25067.707	23.373	4.798	0.00590
	SD	9.900	1.534	3388.686	3394.688	2.581	0.834	0.00046
	最小	22.21	3.00	21735.42	21880.10	20.58	3.73	0.00523
	中央	37.34	4.03	23290.71	23597.80	23.56	4.68	0.00589
	最大	46.73	6.04	30354.34	30646.46	27.22	5.88	0.00640
4 mg/kg SC	NObs	6	6	6	6	6	6	6
日本人	平均	31.495	7.094	35990.823	36770.423	26.492	8.016	0.00897
	SD	8.777	2.937	8573.982	8846.049	2.938	1.753	0.00282
	最小	19.02	4.97	27405.02	28128.08	21.92	5.42	0.00515
	中央	31.52	6.09	35366.17	36121.76	26.16	8.40	0.00895
	最大	44.94	13.01	50408.70	51707.05	30.39	10.29	0.01355

【０４８９】

体重標準化１３．２ｖ２投与を両方の試験で行い、体重の重い患者には、より多い用量

の１３．２ｖ２を投与した。１３．２ｖ２曝露に対する体重の影響を図５０および図５１のグラフで評価した。

【０４９０】

図５０では、両方の試験における全８１人の患者のそれぞれのｍｇ／ｋｇ投与によって標準化したＡＵＣ曝露は、体重に正の相関性があるようであり、曝露の差が体重の差に関連していることを示唆している。

【０４９１】

図５１では、実際の投与量によって標準化した曝露量は、全８１人の患者のすべての投与量で一致しているようであり、体重が１３．２ｖ２曝露に影響を与える重要な因子ではないことを示唆している。さらに、実際の投与量によって標準化した曝露量を、図５２の軽度喘息米国人患者および健常な日本人および米国人患者で比べると、１３．２ｖ２投与量単位当たりの１３．２ｖ２　ＡＵＣは、ｍｇ／ｋｇ投与量と無関係であり、試験Ａと試験Ｂとの間で一致している。これは、１３．２ｖ２曝露が、概ね投与量の増加と共に増大し、民族性や軽度喘息の存在が１３．２ｖ２曝露に大きな影響を与えないことを示唆している。加えて、１３．２ｖ２　ＳＣ投与量単位当たりの１３．２ｖ２　ＡＵＣは、ＩＶ投与量単位当たりの１３．２ｖ２　ＡＵＣとほぼ同じであり、ＳＣ投与後、１３．２ｖ２の完全な体内吸収に近いことを示唆している。

【０４９２】

日本人および外国人患者における１３．２ｖ２曝露データの母集団薬物動態解析

ノンコンパートメント解析に加えて、試験Ａおよび試験Ｂの両方における血清１３．２ｖ２濃度データを、ＮＯＮＭＥＭソフトウェアパッケージで実行される非線形混合効果薬物統計学的モデルに基づいた母集団薬物動態法を用いて組み合わせて解析した。ノンコンパートメント解析によって異なる投与レベルから導いたＰＫ曝露およびパラメータは、少数の患者（５～８人）に基づいているが、平均およびばらつきの点推定値は、投与量によって異なり、偶然の結果による傾向があると推測される。対照的に、母集団解析は、混合効果モデル法を利用しているため、日本人集団および非アジア人集団の両方におけるすべての投与量にわたる１３．２ｖ２曝露および潜在的に重要な共変動を検査する体系的フレームワークが得られる。母集団法は、有意な共変動を検出するノンコンパートメント法よりも高感度である。

【０４９３】

母集団ＰＫ解析は、ＮＯＮＭＥＭバージョンＶＩのＴＲＡＮＳ３と共にＮＯＮＭＥＭＰＲＥＤＤライブラリールーチンＡＤＶＡＮ３を利用した。η－εを用いた１次条件付き近似法（ｆｉｒｓｔ　ｏｒｄｅｒ　ｃｏｎｄｉｔｉｏｎａｌ　ｅｓｔｉｍａｔｉｏｎ　ｍｅｔｈｏｄ）を、モデル構成および共変動解析プロセスのすべてにわたって用いた。この解析により、最適基準母集団ＰＫモデルが、２コンパートメント構造ＰＫモデル成分と複合比例／付加誤差モデル成分からなることが確認された。共変動解析は、基準母集団ＰＫモデルに基づいて行った。体重、体表面積、民族性、および軽度喘息／健常な状態の存在を潜在的共変動として評価し、これらの因子のいずれもが、統計的に有意に１３．２ｖ２血清曝露に影響を与えないことが分かった。基準および最適母集団ＰＫモデルパラメータを表１３に列記する。

【０４９４】

【表６８】

表１３：基準および最適モデルをベースとする１３．２ｖ２の母集団ＰＫパラメータ

パラメータ	単位	典型的な値 ± SE
CL	L/h	0.0058 ± 0.00056
V_1	L	2.82 ± 0.30
Q	L/h	0.0239 ± 0.0028
V_2	L	2.00 ± 0.22
F_1	--	0.805 ± 0.081
CL上の分散	--	0.076 ± 0.012
V_1上の分散	--	0.146 ± 0.031
Q上の分散	--	0.345 ± 0.061
V_2上の分散	--	0.084 ± 0.030
比例的誤差(分散)	--	0.0238 ± 0.0030
付加誤差(分散)	ng/mL	2390± 1240

【０４９５】

注：母集団ＰＫモデルは、試験Ａおよび試験Ｂの両方からの１３．２ｖ２曝露データに基づいて開発した。

【０４９６】

この最終モデルは、１３．２ｖ２の基準および最適母集団ＰＫモデルのＰｏｓｔｉｅｒ予測チェックによって測定されるため、両方の試験における血清１３．２ｖ２観察結果を十分に説明している。さらに、母集団解析から導いたＰＫパラメータは、ノンコンパートメント解析から導いたＰＫパラメータと一致している。

【０４９７】

体重５０ｋｇ、７５ｋｇ、および１３０ｋｇの典型的な患者において、２２５ｍｇ（７５ｋｇの患者で３ｍｇ／ｋｇ）の一定用量に対する３ｍｇ／ｋｇ用量の１３．２ｖ２曝露および関連した変動を比較するために、最適母集団ＰＫモデルに基づいて一連のシミュレーションを行った。これらの典型的な患者における期待１３．２ｖ２ｂ曝露の９０％信頼区間を決定した。一定用量は、体重の異なるこれらの患者に対して一貫した１３．２ｖ２曝露となったが、ｍｇ／ｋｇ用量は、体重の重い患者には１３．２ｖ２曝露が高くなり、体重の軽い患者には１３．２ｖ２曝露が低くなった。これらの患者をまとめると、様々な体重の患者に行われる臨床試験で予想されたように、ｍｇ／ｋｇ用量は、一定用量よりも大きい変動となった。

【０４９８】

試験Ａおよび試験Ｂにおける薬物動態の結果の要約

・１３．２ｖ２曝露は、喘息米国人患者および健常な日本人および米国人患者の両方で０．３ｍｇ／ｋｇ～４ｍｇ／ｋｇの投与量増加と共に増加する。

・民族性は、１３．２ｖ２薬物動態に影響を与えず、日本人患者の１３．２ｖ２曝露は、同一の用量が投与された非アジア人に類似していた。

・体重は１３．２ｖ２薬物動態に影響を与えないため、一定用量がｍｇ／ｋｇ用量よりも良く、結果として曝露の変動が少ない。

・健常または軽度喘息は１３．２ｖ２薬物動態に影響を与えず、健常な日本人と非アジア人の１３．２ｖ２曝露は、喘息米国人患者に類似している。

当業者であれば、単なる通常の実験により、本明細書で説明する特定の実施形態の多くの等価物を認識または確認することができる。他の実施形態も本発明の特許請求の範囲内にある。

【図１】

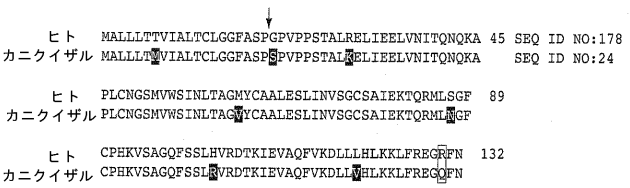

Fig. 1A

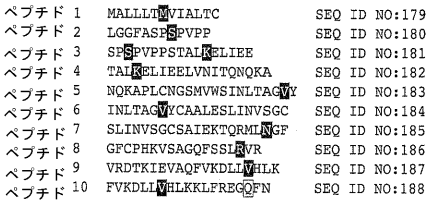

Fig. 1B

【図２】

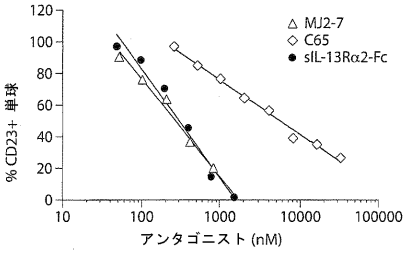

Fig. 2

【図３】

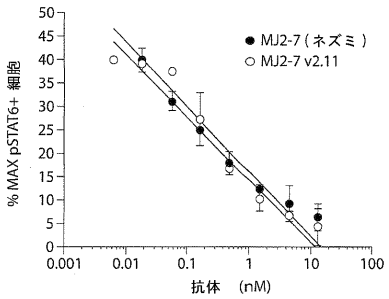

Fig. 3

【図４】

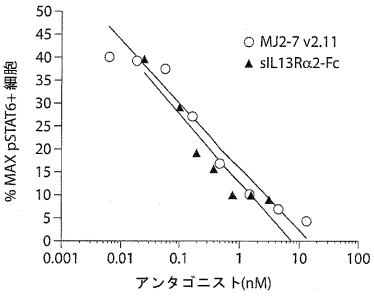

Fig. 4

【図５】

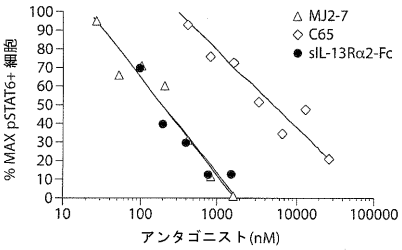

Fig. 5

【図６】

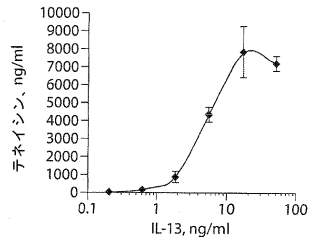

Fig. 6A

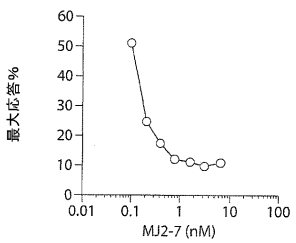

Fig. 6B

【図７】

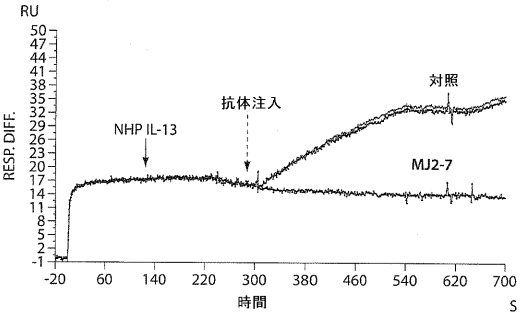

Fig. 7

【図８】

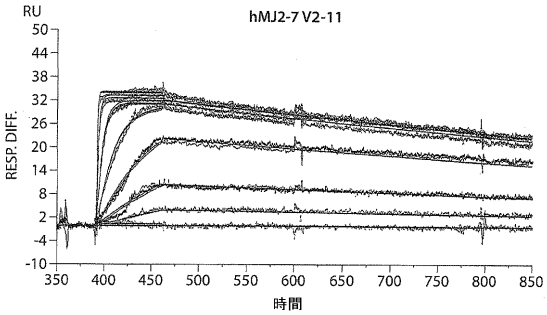

Fig. 8

【図９】

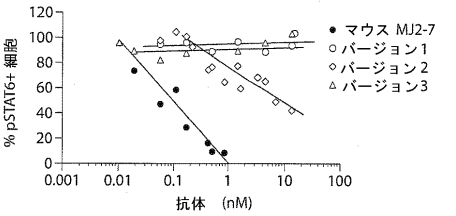

Fig. 9

【図１０】

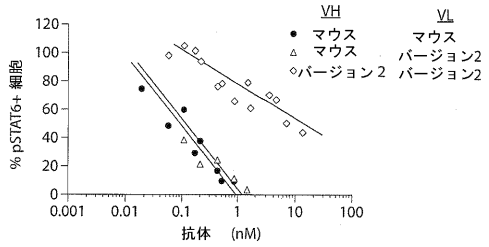

Fig. 10

【図１１】

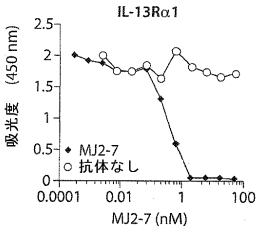

Fig. 11A

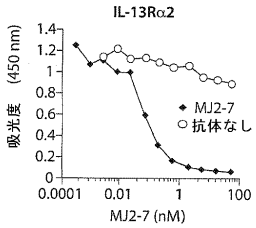

Fig. 11B

【図１２】

```
DPK 18      DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVYSDGNTYLNWFQQRPGQSPR 50 (SEQ ID NO:126)
            ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
hMJ2-7VLV3  DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVYSDGNTYLNWFQQRPGQSPR 50 (SEQ ID NO:190)

DPK 18      RLIYKVSNRDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGTHWP 100
            ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||| | |
hMJ2-7VLV3  RLIYKVSNRDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQGSHIP 100

DPK 18      P..........  101

hMJ2-7VLV3  YTFGGGTKVEIK 112
```

Fig. 12

【図１３Ａ】

PGPVPPSTALRELIEELVNITQNQKAPLCNGSMVWSINLTAGM
YCAALESLINVSGCSAIEKTQRMLSGFCPHKVSAGQFSSLHVR
DTKIEVAQFVKDLLLHLKKLFREGRFN (SEQ ID NO:124)

Fig. 13A

【図１３Ｂ】

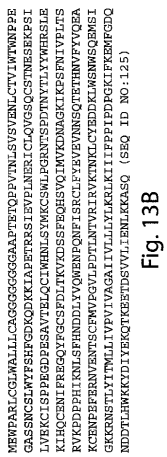

Fig. 13B

【図１４】

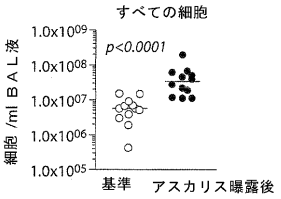

Fig. 14A

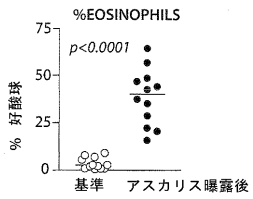

Fig. 14B

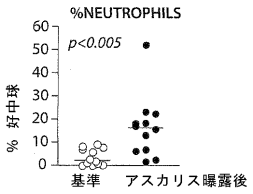

Fig. 14C

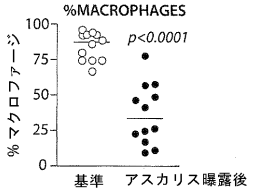

Fig. 14D

【図１５】

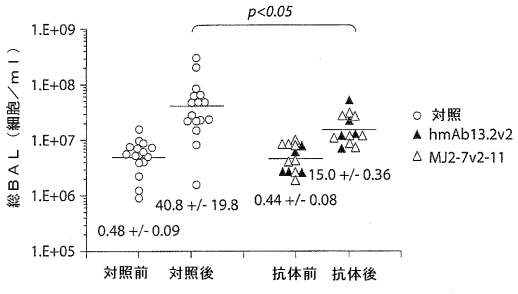

Fig. 15A

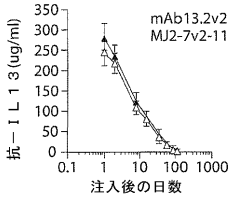

Fig. 15B

【図１６】

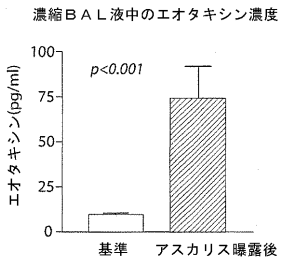

Fig. 16A

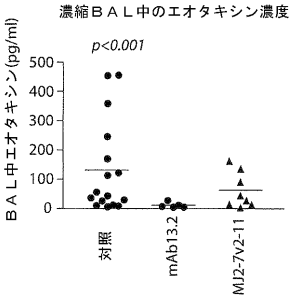

Fig. 16B

【図１７】

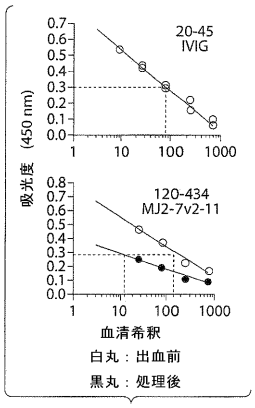

Fig. 17A

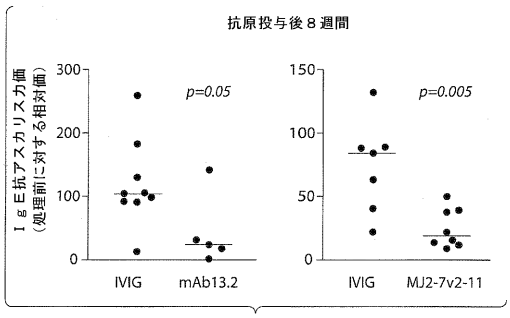

Fig. 17B

【図１８】

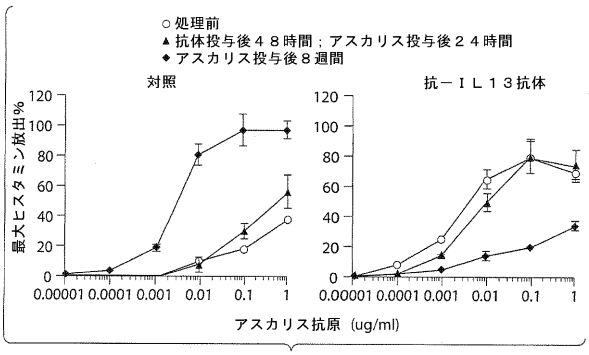

Fig. 18A

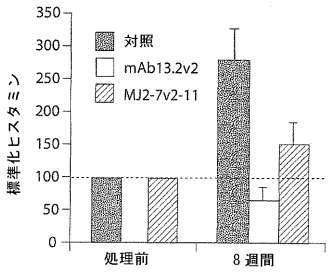

Fig. 18B

【図１９】

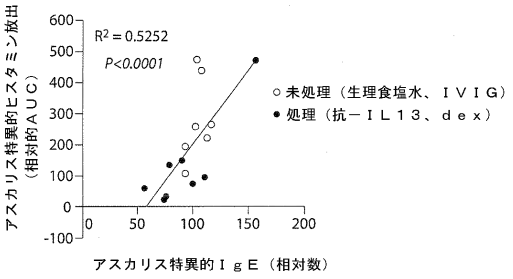

Fig. 19

【図２０】

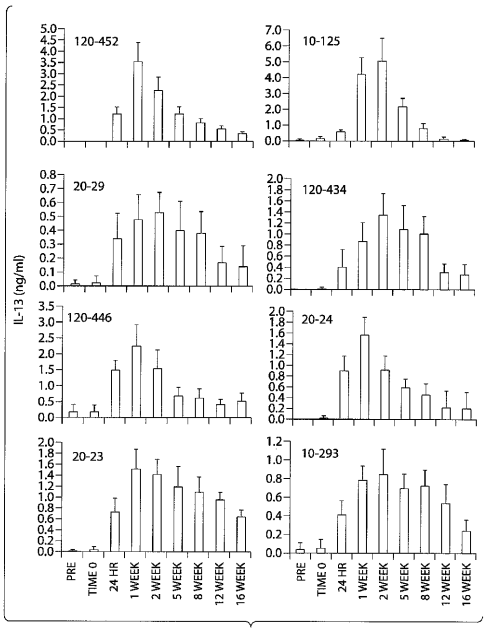

Fig. 20

【図２１】

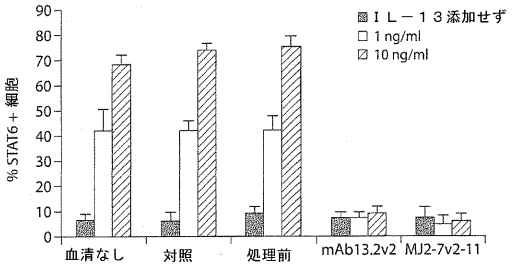

Fig. 21

【図２２】

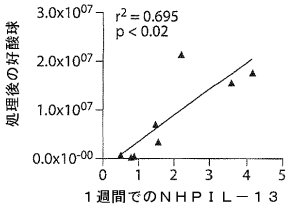

Fig. 22A

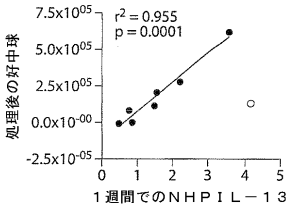

Fig. 22B

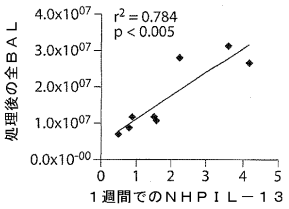

Fig. 22C

【図２３】

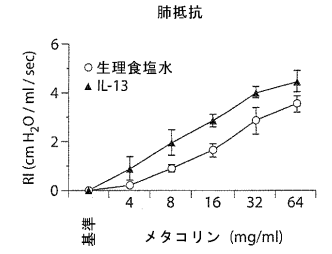

Fig. 23A

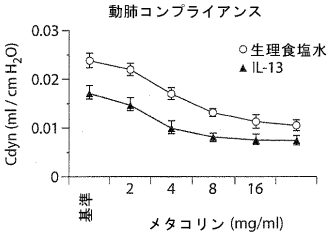

Fig. 23B

【図２４】

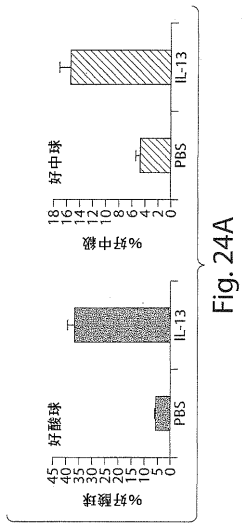

Fig. 24A

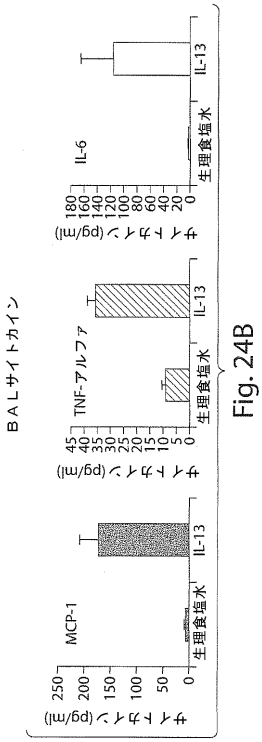

Fig. 24B

【図２５】

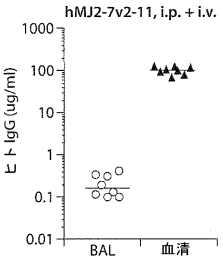

Fig. 25A

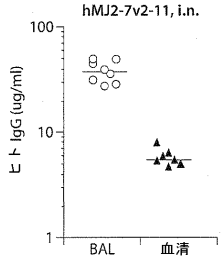

Fig. 25B

【図２６】

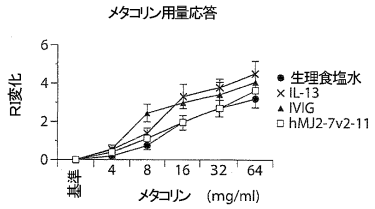

Fig. 26A

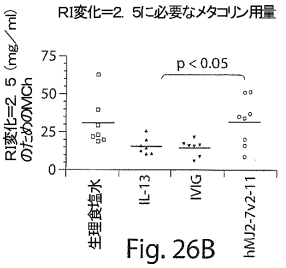

Fig. 26B

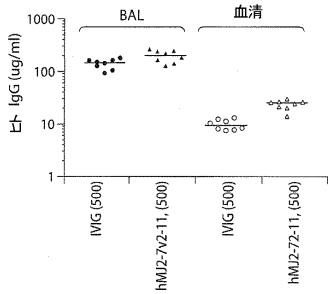

Fig. 26C

【図２７】

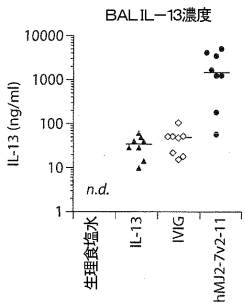

Fig. 27A

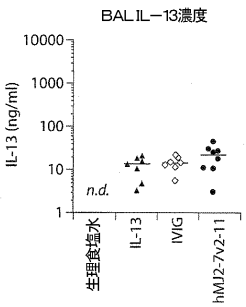

Fig. 27B

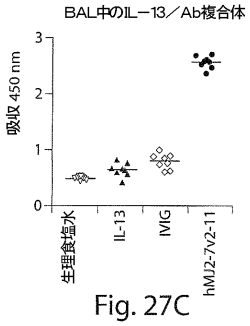

Fig. 27C

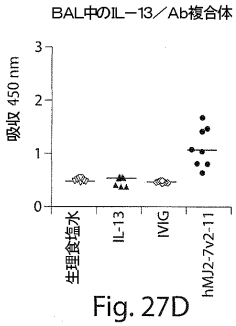

Fig. 27D

【図２８】

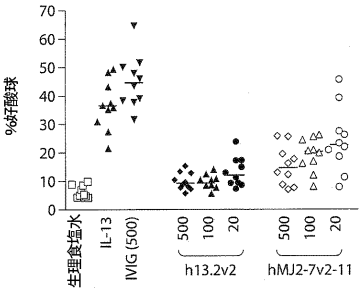

Fig. 28A

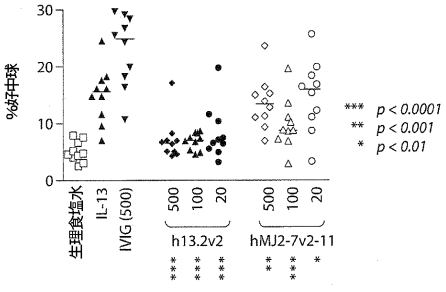

Fig. 28B

【図２９】

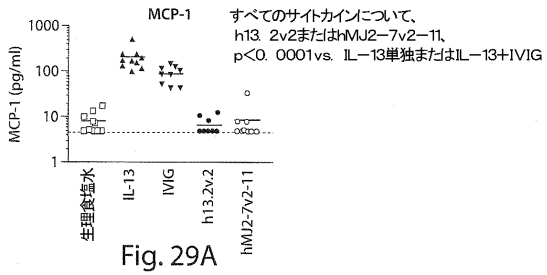

Fig. 29A

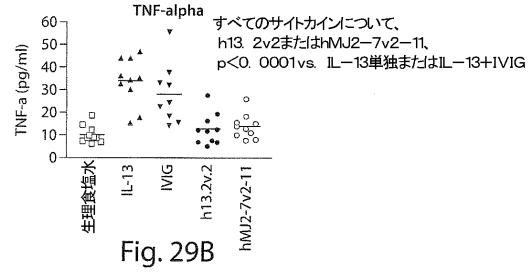

Fig. 29B

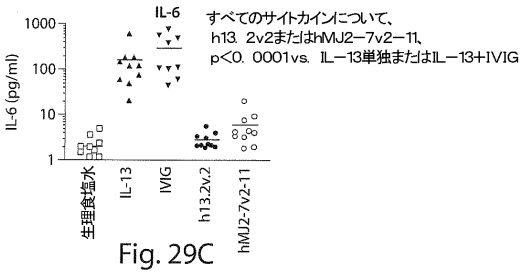

Fig. 29C

【図３０】

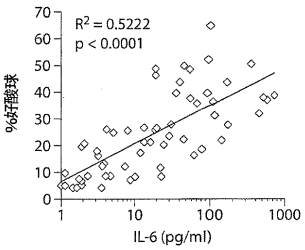

Fig. 30A

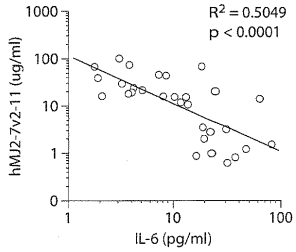

Fig. 30B

【図３１】

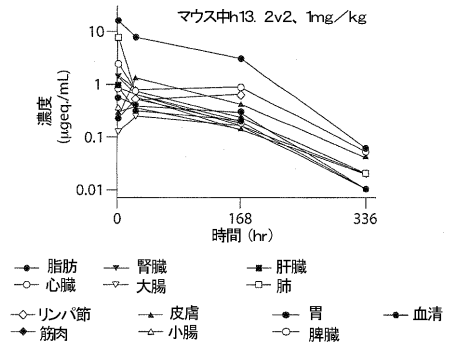

Fig. 31A

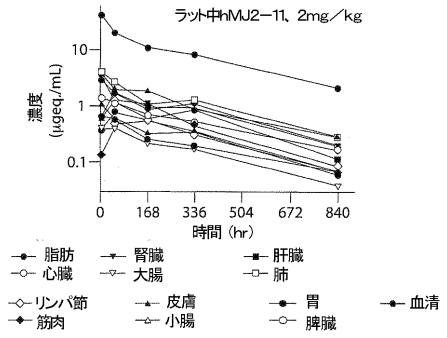

Fig. 31B

【図３２】

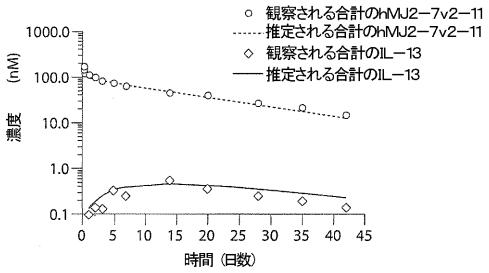

Fig. 32A

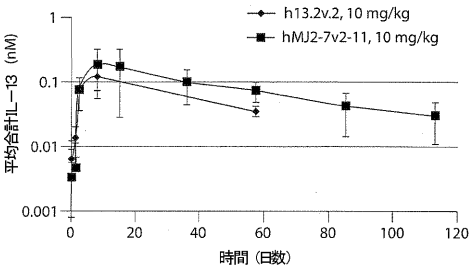

Fig. 32B

【図３３】

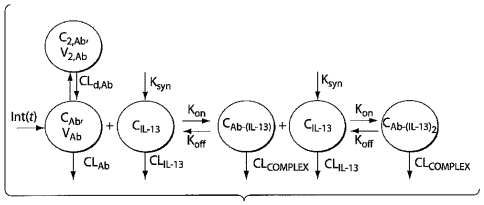

Fig. 33

【図３４】

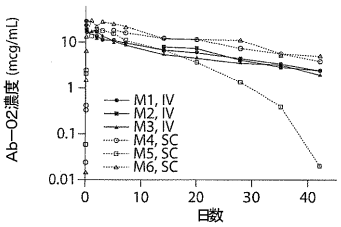

Fig. 34A

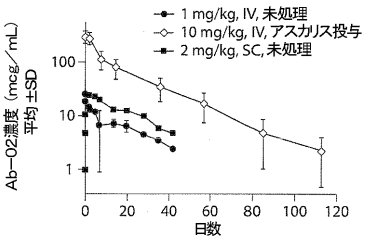

Fig. 34B

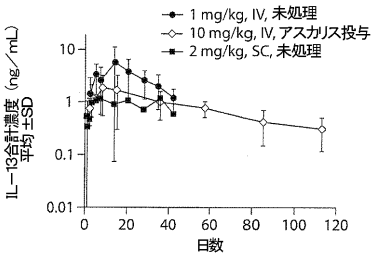

Fig. 34C

【図３５】

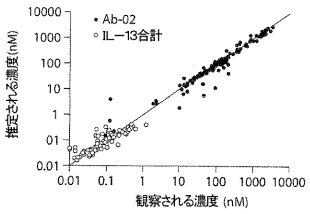

Fig. 35A

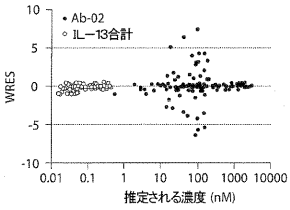

Fig. 35C

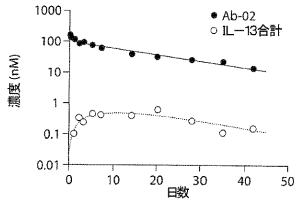

Fig. 35B

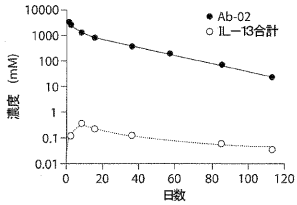

Fig. 35D

【図３６】

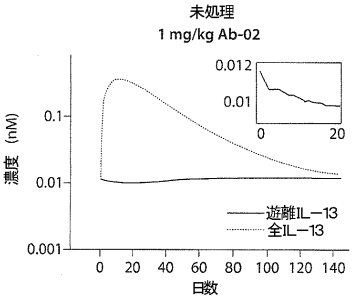

Fig. 36A

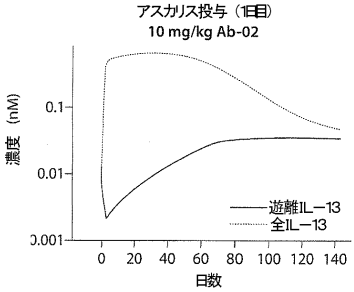

Fig. 36B

【図３７】

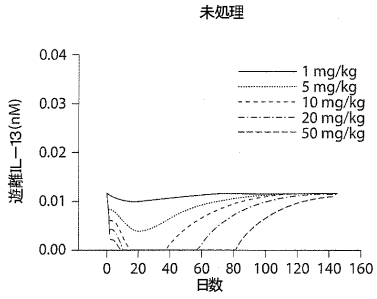

Fig. 37A

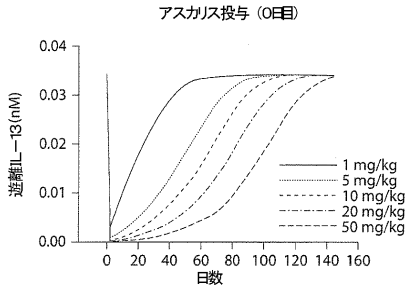

Fig. 37B

【図３８】

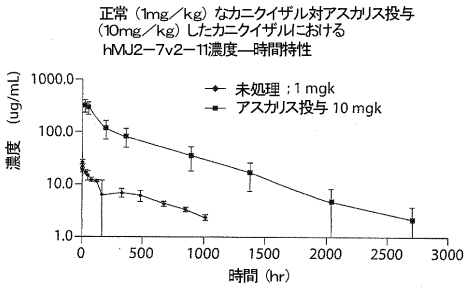

Fig. 38

【図３９】

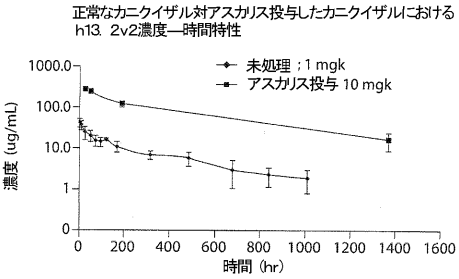

Fig. 39

【図４０】

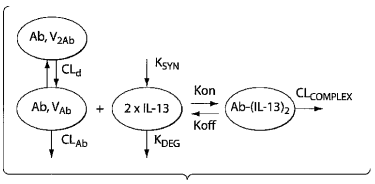

Fig. 40

【図４１】

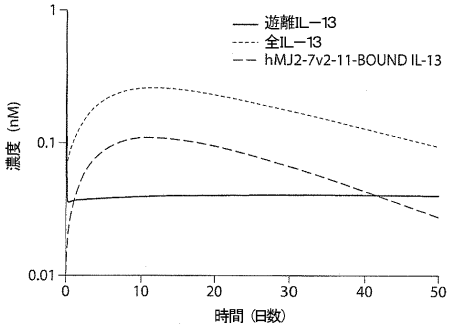

Fig. 41

【図４２】

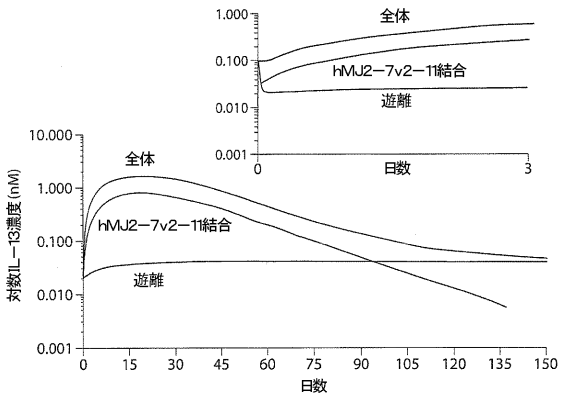

Fig. 42

【図４３】

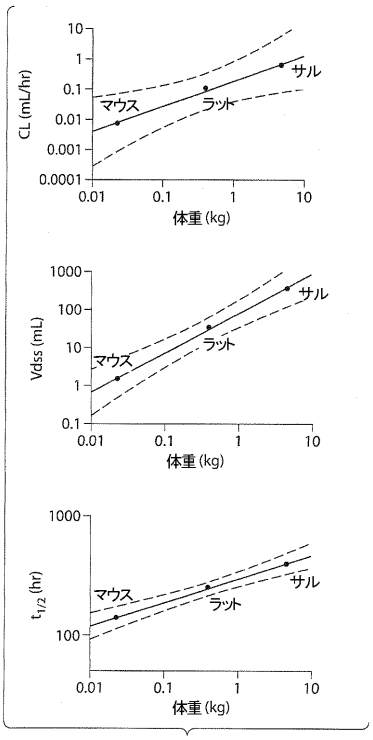

Fig. 43

【図４４】

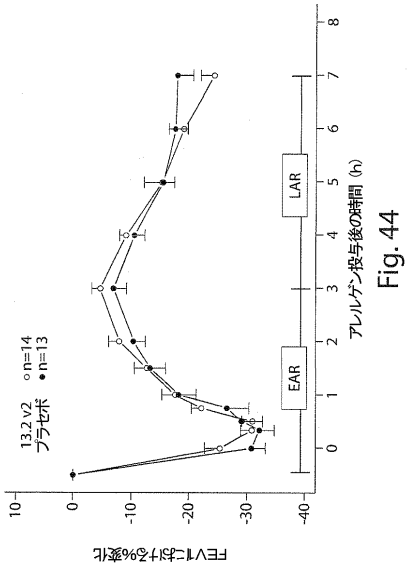

Fig. 44

【図４５】

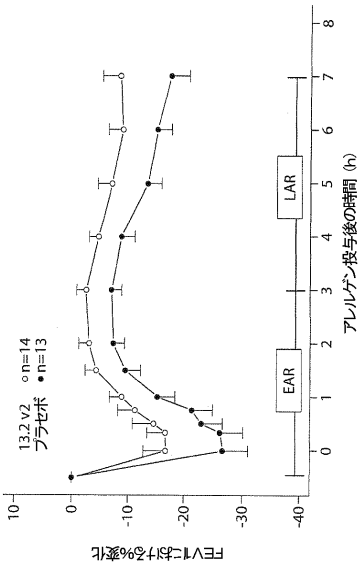

Fig. 45

【図４６】

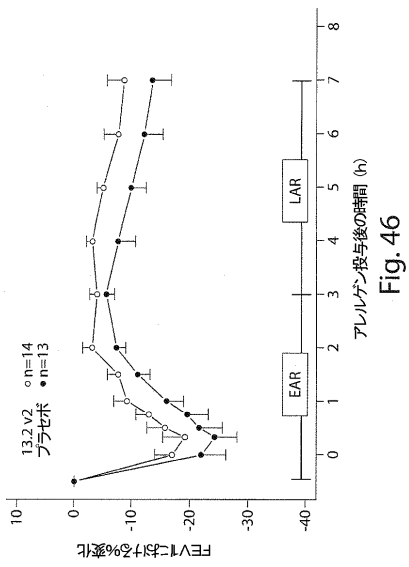

Fig. 46

【図４７】

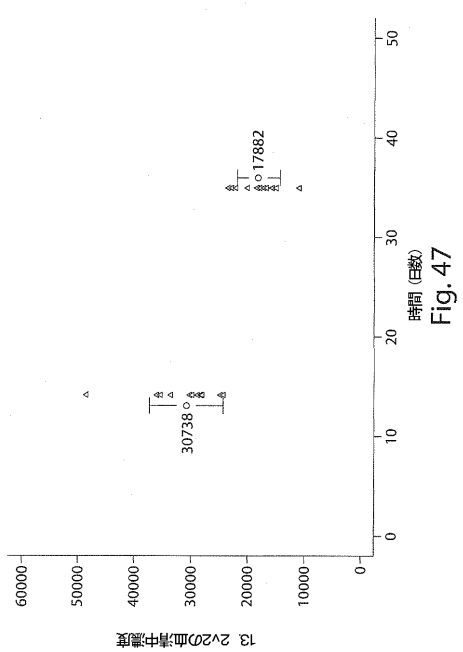

Fig. 47

【図４８】

	14日目 AB-PBO		35日目 AB-PBO	
	DIFF (CI) AB-PBO	P-Val	DIFF (CI) AB-PBO	P-Val
遅発相 MAX % DROP	-6 (-14, 1)	0.095	-4 (-12, 3)	0.267
遅発相 AUC % DROP	-24 (-46, -1)	0.039*	-17 (-40, 5)	0.133
即時相 MAX % DROP	**-10 (-19, 0)**	**0.042***	**-4 (-13, 5)**	**0.390**
即時相 AUC % DROP	**-19 (-36, -2)**	**0.030***	**-13 (-30, 4)**	**0.126**

Fig. 48

【図４９】

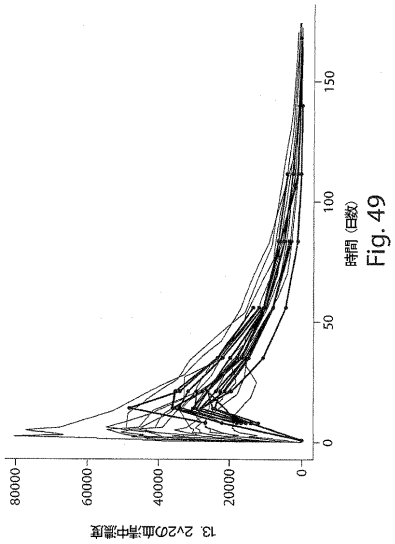

Fig. 49

【図５０】

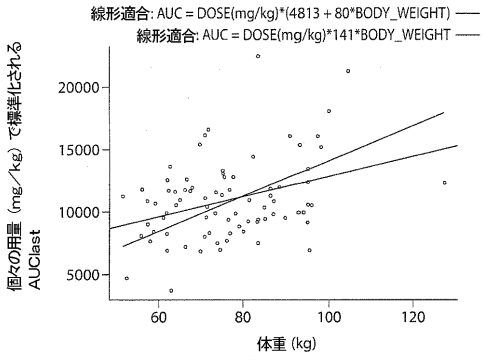

Fig. 50

【図５１】

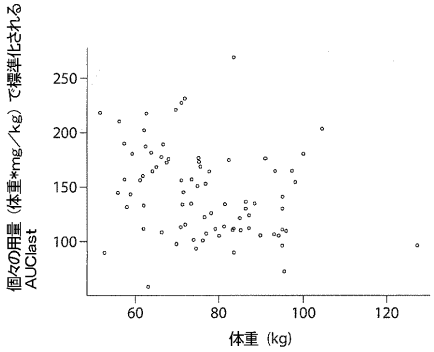

Fig. 51

【図５２】

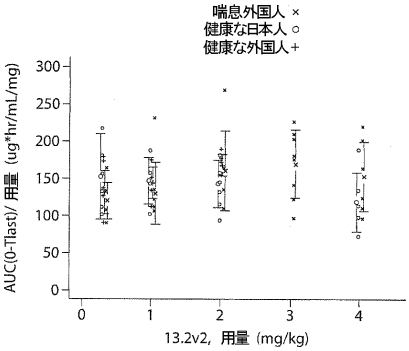

Fig. 52

【配列表】

2010527916000001.xml

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/061130

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07K16/24 A61K39/395 A61P11/06
ADD. G01N33/50

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07K

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/085938 A (WYETH CORP [US]; TCHISTIAKOVA LIOUDMILA [US]; KASAIAN MARION T [US]; D) 17 August 2006 (2006-08-17) the whole document	1-22
X	WO 2005/007699 A (CAMBRIDGE ANTIBODY TECH [GB]; MONK PHILLIP DAVID [GB]; JERMUTUS LUTZ [) 27 January 2005 (2005-01-27) examples 21-23 table 4	1-4,6-8, 11-17

-/--

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

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document 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
22 August 2008	26/11/2008

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

2

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/061130

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	VUGMEYSTER ET AL: "Preclinical pharmacokinetics, interspecies scaling, and tissue distribution of humanized monoclonal anti-IL-13 antibodies with different IL-13 neutralization mechanisms" INTERNATIONAL IMMUNOPHARMACOLOGY, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 8, no. 3, 11 January 2008 (2008-01-11), pages 477-483, XP022479891 ISSN: 1567-5769 the whole document	1-22
E	WO 2008/073463 A (WYETH CORP [US]; KASAIAN MARION [US]; COOK TIMOTHY A [US]; GOLDMAN SAM) 19 June 2008 (2008-06-19) the whole document	11-13, 17-22
A	BLANCHARD C ET AL: "Inhibition of human interleukin-13-induced respiratory and oesophageal inflammation by anti-human-interleukin-13 antibody (CAT-354)" CLINICAL AND EXPERIMENTAL ALLERGY, BLACKWELL SCIENTIFIC PUBLICATIONS, LONDON, GB, vol. 35, no. 8, 1 August 2005 (2005-08-01), pages 1096-1103, XP002393728 ISSN: 0954-7894 the whole document	

2

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2008/061130

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.:
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:

see additional sheet

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

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an 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 reportcovers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

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.:

1 - 22

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 Application No. PCT/US2008/061130

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-22

Methods involving comparing/determining a pharmacokinetic/pharmacodynamic parameter of an anti-IL-13 antibody, wherein the parameter is chosen from:
(*) a mean CL value of (a) ca. 0.05 - 0.9 ml/hr/kg (i.v.) or (b) <0.004 ml/hr/kg (s.c.)
(*) a mean Vdss value of ca. 150 ml/kg (i.v.)
(*) a mean t1/2 value of (a) ca. 0.5 to 30 (s.c. or i.v.) or (b) ca. 500 to 800 h (i.v.)
(*) a dose normalized mean maximum serum or plasma concentration of (a) ca. 2-40 g/ml (i.v.) or (b) ca. 0.1-30 g/ml (s.c.)
(*) a dose normalized exposure value of (a) ca. 800 to 18000 g hr kg ml-1 mg-1(i.v.) or (b) ca. 400 to 18000 g hr kg ml-1 mg-1 (s.c.)
(*) a bioavailability value of ca. 60 to 90% (s.c.)
(*) tissue:serum ratio of <0.5

---

2. claims: 23-25

A method for determining the amount of a drug-ligand complex in a subject based on a two-compartment model of the formula depicted in present Fig. 40 or claim 23

---

3. claims: 26-28 (complete), 31 (in part)

Treating Early Asthmatic Response in a subject by means of an anti-IL-13 antibody

---

4. claims: 29-30 (complete), 31 (in part)

Treating Late Asthmatic Response in a subject by means of an anti-IL-13 antibody

---

5. claims: 32-35

Treating a disorder by means of at least one flat dose of an anti-IL-13 antibody

---

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2008/061130

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006085938 A	17-08-2006	AU 2005327240 A1	17-08-2006
		BR PI0511008 A	27-11-2007
		CA 2570373 A1	17-08-2006
		EP 1755675 A2	28-02-2007
		JP 2008512985 T	01-05-2008
		US 2007048785 A1	01-03-2007
WO 2005007699 A	27-01-2005	AU 2004256976 A1	27-01-2005
		BR PI0412651 A	26-09-2006
		CA 2532799 A1	27-01-2005
		EP 1646656 A2	19-04-2006
		GB 2403952 A	19-01-2005
		JP 2007537702 T	27-12-2007
		KR 20060054312 A	22-05-2006
		MX PA06000258 A	03-07-2006
		US 2007128192 A1	07-06-2007
WO 2008073463 A	19-06-2008	NONE	

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

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ	*29/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00		
Ａ６１Ｐ	*37/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/02		
Ａ６１Ｐ	*35/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00		
Ａ６１Ｐ	*31/12*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/12		
Ｇ０１Ｎ	*33/53*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｄ	
Ｃ０７Ｋ	*16/24*	*(2006.01)*	Ｇ０１Ｎ	33/53	Ｎ	
Ｃ１２Ｎ	*15/09*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｋ	16/24		
			Ｃ１２Ｎ	15/00	Ａ	

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

(74)代理人 100156155
弁理士 水原 正弘
(72)発明者 ユリア・バグメイスター
アメリカ合衆国０１８３０マサチューセッツ州バーリントン、ハンセン・ストリート３番
(72)発明者 シン・スー
アメリカ合衆国０１８１０マサチューセッツ州アンドーバー、ファーウッド・ドライブ３５番
(72)発明者 ティアン・シャンビン
アメリカ合衆国０１８１０マサチューセッツ州アンドーバー、スプリング・バレー・ドライブ１１００イー番
(72)発明者 ドナルド・ジー・ライブル
アメリカ合衆国１９３３３ペンシルベニア州デボン、アーリントン・ロード３６番
(72)発明者 ジョウ・ユジ・サイモン
アメリカ合衆国１９３５５ペンシルベニア州マルバーン、キャリー・レイン７番
(72)発明者 ビリー・ダーン
アメリカ合衆国１９４７５ペンシルベニア州スプリング・シティ、ケリー・ドライブ４０６番

Ｆターム(参考) 4B024 AA01 BA56 CA02 HA01
4C085 AA13 AA14 AA16 AA19 BB11 CC02 CC22 CC23 DD62 EE01 GG01
4H045 AA11 AA20 AA30 CA40 DA75 EA22 FA74

专利名称(译)	用于治疗IL-13相关病症的方法和组合物以及用于监测其治疗的方法		
公开(公告)号	JP2010527916A	公开(公告)日	2010-08-19
申请号	JP2010506427	申请日	2008-04-22
[标]申请(专利权)人(译)	惠氏公司		
申请(专利权)人(译)	魏斯，LLC		
[标]发明人	ユリアバグメイスター シンスー ティアンシャンビン ドナルドジーライブル ジョウユジサイモン ビリーダーン		
发明人	ユリア·バグメイスター シン·スー ティアン·シャンビン ドナルド·ジー·ライブル ジョウ·ユジ·サイモン ビリー·ダーン		
IPC分类号	A61K39/395 A61P11/06 A61P17/04 A61P7/00 A61P11/00 A61P29/00 A61P37/02 A61P35/00 A61P31/12 G01N33/53 C07K16/24 C12N15/09		
CPC分类号	A61K2039/505 A61P11/00 A61P11/06 A61P17/04 A61P29/00 C07K16/244 C07K2317/24 C07K2317/56 C07K2317/565 C07K2317/567 G01N33/6854 Y02A90/26		
FI分类号	A61K39/395.ZNA.U A61P11/06 A61P17/04 A61P7/00 A61P11/00 A61P29/00 A61P37/02 A61P35/00 A61P31/12 A61K39/395.D G01N33/53.N C07K16/24 C12N15/00.A		
F-TERM分类号	4B024/AA01 4B024/BA56 4B024/CA02 4B024/HA01 4C085/AA13 4C085/AA14 4C085/AA16 4C085/AA19 4C085/BB11 4C085/CC02 4C085/CC22 4C085/CC23 4C085/DD62 4C085/EE01 4C085/GG01 4H045/AA11 4H045/AA20 4H045/AA30 4H045/CA40 4H045/DA75 4H045/EA22 4H045/FA74		
代理人(译)	田中，三夫 山崎 宏 富田健二 西野充		
优先权	60/926078 2007-04-23 US 60/925932 2007-04-23 US		
其他公开文献	JP2010527916A5		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

IL-13与结合剂，或者是否IL-13相关病症或降低或抑制的具有相同状态的直接相位和/或延迟相相关的一种或多种症状的表达，或防止如何延迟并且公开了其组合物。还公开了评估IL-13结合剂在受试者（例如人受试者）中治疗或预防IL-13相关病症或病症的响应率和/或功效的方法。

表1

構築物 VH	VL	復帰変異 VH	発現 μg/ml / COS; 48h	天然hIL-13 STAT6 アッセイ IC 50, nM
V2.0	V2 CDR移植	移植されたCDRなし	8-10	>100
V 2.1	V2	V48I; A49G	9-14	2.8
V 2.2	V2	R67K; F68A	5-6	>100
V 2.3	V2	R72A	8-9	1.67 - 2.6
V 2.4	V2	A49G	10	17.5
V 2.5	V2	R67K; F68A; R72A	4-5	1.75
V 2.6	V2	V48I; A49G: R72A	11-12	1.074 - 3.37
V 2.7	V2	A49G; R72A	10-11	1.7
V 2.11	V2	V48I; A49G: R72A: L79A	24	0.25 - 0.55