

(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2009-501006

(P2009-501006A)

(43) 公表日 平成21年1月15日(2009.1.15)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 N 15/09 (2006.01)	C 1 2 N 15/00 Z N A A	4 B 0 2 4
C O 7 K 16/24 (2006.01)	C O 7 K 16/24	4 B 0 6 4
C 1 2 N 1/15 (2006.01)	C 1 2 N 1/15	4 B 0 6 5
C 1 2 N 1/19 (2006.01)	C 1 2 N 1/19	4 C 0 7 6
C 1 2 N 1/21 (2006.01)	C 1 2 N 1/21	4 C 0 8 4

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 78 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-519724 (P2008-519724)
 (86) (22) 出願日 平成18年6月30日 (2006. 6. 30)
 (85) 翻訳文提出日 平成20年2月22日 (2008. 2. 22)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2006/026174
 (87) 国際公開番号 W02007/005955
 (87) 国際公開日 平成19年1月11日 (2007. 1. 11)
 (31) 優先権主張番号 60/695, 831
 (32) 優先日 平成17年6月30日 (2005. 6. 30)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

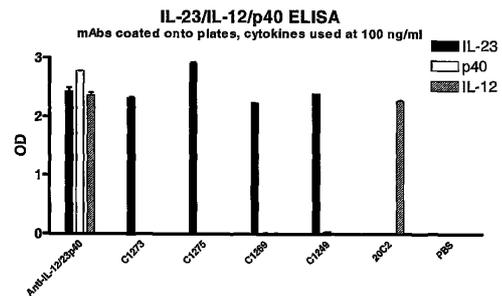
(71) 出願人 503054122
 セントカー・インコーポレーテッド
 アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 3 5
 5 マルバーン・グレートバレイパークウエ
 イ 2 0 0
 (74) 代理人 110000741
 特許業務法人小田島特許事務所
 (72) 発明者 ベンソン, ジャクライン
 アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 3 5
 5 マルバーン・オークグレンドライブ 5
 (72) 発明者 カニンガム, マーク
 アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 4 3
 8 ケネットスクエア・ガーデンドライブ 7
 1 6

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗 I L - 2 3 抗体、組成物、方法および用途

(57) 【要約】

最低1種の抗 I L - 2 3 p 1 9 抗体をコードする単離された核酸を包含する抗 I L - 2 3 p 1 9 抗体、ベクター、宿主細胞、トランスジェニック動物若しくは植物、ならびにそれらの作成および使用方法は、診断的および/若しくは治療的組成物、方法および装置で応用を有する。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

配列番号 1 のアミノ酸残基 93 - 102、93 - 110 および / 若しくは 127 - 137 の 1 つ若しくはそれ以上においてヒト IL - 23 p 19 若しくはそのフラグメントに結合する単離された IL - 23 p 19 抗体。

【請求項 2】

前記抗体が、配列番号 1 のアミノ酸残基 94 においてヒト IL - 23 p 19 若しくはそのフラグメントに結合する、請求項 1 に記載の単離された抗体。

【請求項 3】

前記抗体が、キメラ、ヒト化、工学的に作り出されたものおよびヒトよりなる群から選択される、請求項 1 に記載の単離された抗体。

10

【請求項 4】

最低 1 個の L 鎖可変領域を含んでなり、前記 L 鎖可変領域が：
配列番号 9、19、29 および 39 よりなる群から選択される相補性決定領域 L 鎖 1 (CDRL1) アミノ酸配列；
配列番号 10、20、30 および 40 よりなる群から選択される CDR L 2 アミノ酸配列；
ならびに
配列番号 11、21、31 および 41 よりなる群から選択される CDR L 3 アミノ酸配列よりなる群からの最低 1 メンバーを含んでなる、単離された IL - 23 p 19 抗体。

【請求項 5】

最低 1 個の H 鎖可変領域を含んでなり、前記 H 鎖可変領域が：
配列番号 4、14、24 および 34 よりなる群から選択される相補性決定領域 H 鎖 1 (CDRH1) アミノ酸配列；
配列番号 5、15、25 および 35 よりなる群から選択される CDR H 2 アミノ酸配列；
ならびに
配列番号 6、16、26 および 36 よりなる群から選択される CDR H 3 アミノ酸配列よりなる群からの最低 1 メンバーを含んでなる、単離された IL - 23 p 19 抗体。

20

【請求項 6】

請求項 4 に記載の L 鎖可変領域および請求項 5 に記載の H 鎖可変領域を含んでなる、単離された IL - 23 p 19 抗体。

30

【請求項 7】

最低 1 個の相補性決定領域に隣接する最低 1 個のヒト枠組み領域をさらに含んでなる、請求項 6 に記載の単離された IL - 23 p 19 抗体。

【請求項 8】

最低 1 個の L 鎖可変領域を含んでなり、前記 L 鎖可変領域が：
配列番号 9、19、29 および 39 よりなる群から選択される相補性決定領域 L 鎖 1 (CDRL1) アミノ酸配列；
配列番号 10、20、30 および 40 よりなる群から選択される CDR L 2 アミノ酸配列；
ならびに
配列番号 11、21、31 および 41 よりなる群から選択される CDR L 3 アミノ酸配列を含んでなる、単離された IL - 23 p 19 抗体。

40

【請求項 9】

最低 1 個の H 鎖可変領域を含んでなり、前記 H 鎖可変領域が：
配列番号 4、14、24 および 34 よりなる群から選択される相補性決定領域 H 鎖 1 (CDRH1) アミノ酸配列；
配列番号 5、15、25 および 35 よりなる群から選択される CDR H 2 アミノ酸配列；
ならびに
配列番号 6、16、26 および 36 よりなる群から選択される CDR H 3 アミノ酸配列を含んでなる、単離された IL - 23 p 19 抗体。

【請求項 10】

50

請求項 8 に記載の L 鎖可変領域および請求項 9 に記載の H 鎖可変領域を含んでなる、単離された IL - 23 p 19 抗体。

【請求項 11】

配列番号 8、18、28 および 38 よりなる群から選択される L 鎖可変アミノ酸配列を含んでなる、単離された IL - 23 p 19 抗体。

【請求項 12】

配列番号 3、13、23 および 33 よりなる群から選択される H 鎖可変アミノ酸配列を含んでなる、単離された IL - 23 p 19 抗体。

【請求項 13】

請求項 11 に記載の L 鎖可変領域および請求項 12 に記載の H 鎖可変領域を含んでなる、単離された IL - 23 p 19 抗体。 10

【請求項 14】

前記抗体が、キメラ、ヒト化、CDR 移植および工学的に作り出されたものよりなる群から選択される、請求項 3 ~ 13 のいずれか 1 つに記載の単離された抗体。

【請求項 15】

配列番号 8、18、28 および 38 よりなる群から選択されるアミノ酸配列のいずれかに対する最低 90% の同一性を有する L 鎖可変アミノ酸配列を含んでなる、単離された IL - 23 p 19 抗体。

【請求項 16】

配列番号 3、13、23 および 33 よりなる群から選択されるアミノ酸配列のいずれかに対する最低 90% の同一性を有する H 鎖可変アミノ酸配列を含んでなる、単離された IL - 23 p 19 抗体。 20

【請求項 17】

請求項 15 に記載の L 鎖可変領域および請求項 16 に記載の H 鎖可変領域を含んでなる、単離された IL - 23 p 19 抗体。

【請求項 18】

請求項 1 ~ 17 のいずれかに記載の単離された IL - 23 p 19 抗体と IL - 23 p 19 に競合的に結合する抗体。

【請求項 19】

前記抗体が、表面プラズモン共鳴若しくは Kinexa 法により測定されるところの最低 10^{-9} M、最低 10^{-10} M、最低 10^{-11} M および最低 10^{-12} M、最低 10^{-13} M、最低 10^{-14} M ならびに最低 10^{-15} M から選択される最低 1 種の親和性で IL - 23 p 19 を結合する、請求項 1 ~ 18 のいずれかに記載の IL - 23 p 19 抗体。 30

【請求項 20】

前記抗体が、表面プラズモン共鳴により測定される約 3.38×10^{-10} M と約 4.3×10^{-11} M の間の親和性で IL - 23 p 19 を結合する、請求項 19 に記載の抗体。

【請求項 21】

前記抗体が、最低 1 種の IL - 23 ポリペプチドの最低 1 種の活性を実質的に調節する、請求項 1 ~ 17 のいずれかに記載の IL - 23 p 19 抗体。 40

【請求項 22】

請求項 1 ~ 17 のいずれかに記載の単離された IL - 23 p 19 抗体をコードする単離された核酸分子。

【請求項 23】

配列番号 7、17、27 および 37 よりなる群から選択される L 鎖ヌクレオチド配列；ならびに

配列番号 2、12、22 および 32 よりなる群から選択される H 鎖ヌクレオチド配列の最低 1 種を含んでなる単離された核酸分子。

【請求項 24】

請求項 2 2 若しくは 2 3 に記載の単離された核酸分子を含んでなる、単離された核酸ベクター。

【請求項 2 5】

請求項 2 2 若しくは 2 3 に記載の単離された核酸分子を含んでなる、原核生物若しくは真核生物宿主細胞。

【請求項 2 6】

前記宿主細胞が、COS - 1、COS - 7、HEK 2 9 3、BHK 2 1、CHO、BSC - 1、Hep G 2、6 5 3、SP 2 / 0、2 9 3、HeLa、骨髄腫若しくはリンパ腫細胞、またはそれらのいずれかの誘導体、不死化若しくは形質転換細胞から選択される最低 1 種である、請求項 2 5 に記載の宿主細胞。

10

【請求項 2 7】

IL - 2 3 p 1 9 抗体が検出可能な若しくは回収可能な量で発現されるようなイン・ビトロ (in vitro)、イン・ビボ (in vivo) 若しくはイン・サイチュウ (in situ) 条件下で、請求項 2 2 若しくは 2 3 に記載の核酸分子を翻訳することを含んでなる、最低 1 種の IL - 2 3 p 1 9 抗体の製造方法。

【請求項 2 8】

請求項 1 ~ 1 7 のいずれかに記載の最低 1 種の単離された IL - 2 3 p 1 9 抗体、および最低 1 種の製薬学的に許容できる担体若しくは希釈剤を含んでなる組成物。

【請求項 2 9】

検出可能な標識若しくはレポーター、TNF アントゴニスト、抗感染症薬、心血管 (CV) 系薬、中枢神経系 (CNS) 薬、自律神経系 (ANS) 薬、気道薬、胃腸 (GI) 管薬、ホルモン薬、液体若しくは電解質バランスのための薬物、血液製剤、抗腫瘍薬、免疫調節薬、眼、耳若しくは鼻の薬物、局所薬、栄養薬、サイトカインおよびサイトカインアントゴニストから選択される最低 1 種の化合物若しくはポリペプチドをさらに含んでなる、請求項 2 8 に記載の組成物。

20

【請求項 3 0】

請求項 1 ~ 1 7 のいずれかに記載の最低 1 種の IL - 2 3 p 1 9 抗体を特異的に結合する、抗イディオタイプ抗体若しくはフラグメント。

【請求項 3 1】

請求項 1 ~ 1 7 のいずれかに記載の最低 1 種の抗体の有効量を含んでなる組成物を、細胞、組織、器官若しくは動物と接触させるか若しくはそれらに投与することを含んでなる、前記細胞、組織、器官若しくは動物における IL - 2 3 に関係する状態の診断若しくは処置方法。

30

【請求項 3 2】

IL - 2 3 に関係する状態が、乾癬、乾癬性関節炎、クローン病、多発性硬化症、視神経炎、および最初のエピソードからなる症候群よりなる群から選択される、請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項 3 3】

前記有効量が、前記細胞、組織、器官若しくは動物 1 キログラムあたり約 0 . 0 0 1 ~ 5 0 mg である、請求項 3 2 に記載の方法。

40

【請求項 3 4】

前記接触させること若しくは前記投与することが、非経口、皮下、筋肉内、静脈内、動脈内、気管支内、腹腔内 (intra abdominal)、嚢内、軟骨内、洞内、腔内、小脳内、脳室内、結腸内、頸管内、胃内、肝内、心筋内、骨内、骨盤内、心膜内、腹腔内 (intraperitoneal)、胸膜腔内、前立腺内、肺内、直腸内、腎内、網膜内、髄腔内、滑液包内、胸腔内、子宮内、膀胱内、病変内、ポラス、膻、直腸、頬側、舌下、鼻内および経皮から選択される最低 1 様式による、請求項 3 2 に記載の方法。

【請求項 3 5】

前記接触若しくは投与することの前、同時に若しくは後に、検出可能な標識若しくはレポーター、抗感染症薬、心血管 (CV) 系薬、中枢神経系 (CNS) 薬、自律神経系 (A

50

NS)薬、気道薬、胃腸(GI)管薬、ホルモン薬、液体若しくは電解質バランスのための薬物、血液製剤、抗腫瘍薬、免疫調節薬、眼、耳若しくは鼻の薬物、局所薬、栄養薬、サイトカインおよびサイトカインアンタゴニストから選択される最低1種の化合物若しくはポリペプチドの有効量を含んでなる最低1種の組成物を投与することをさらに含んでなる、請求項32に記載の方法。

【請求項36】

請求項1~17のいずれかに記載のIL-23p19抗体を含んでなる医療用具であって、前記装置が、非経口、皮下、筋肉内、静脈内、動脈内、気管支内、腹腔内(intraabdominal)、嚢内、軟骨内、洞内、腔内、小脳内、脳室内、結腸内、頸管内、胃内、肝内、心筋内、骨内、骨盤内、心膜内、腹腔内(intraperitoneal)、胸膜腔内、前立腺内、肺内、直腸内、腎内、網膜内、髄腔内、滑液包内、胸腔内、子宮内、膀胱内、病変内、ポラス、膻、直腸、頬側、舌下、鼻内および経皮から選択される最低1様式により前記IL-23p19抗体を接触若しくは投与するのに適する、上記装置。

10

【請求項37】

包装資材、および請求項1~17のいずれかに記載のIL-23p19抗体の溶液若しくは凍結乾燥された形態を含んでなる容器を含んでなる、ヒトの製薬学的若しくは診断的使用のための製品。

【請求項38】

前記容器が、非経口、皮下、筋肉内、静脈内、動脈内、気管支内、腹腔内(intraabdominal)、嚢内、軟骨内、洞内、腔内、小脳内、脳室内、結腸内、頸管内、胃内、肝内、心筋内、骨内、骨盤内、心膜内、腹腔内(intraperitoneal)、胸膜腔内、前立腺内、肺内、直腸内、腎内、網膜内、髄腔内、滑液包内、胸腔内、子宮内、膀胱内、病変内、ポラス、膻、直腸、頬側、舌下、鼻内若しくは経皮送達装置若しくは系の一成分である、請求項37に記載の製品。

20

【請求項39】

前記抗体を回収可能な量で発現することが可能な宿主細胞若しくはトランスジェニック動物若しくはトランスジェニック植物若しくは植物細胞を提供することを含んでなる、請求項1~17のいずれかに記載の単離されたIL-23p19抗体の製造方法。

【請求項40】

請求項39に記載の方法により製造されるIL-23p19抗体。

30

【請求項41】

配列番号7、17、27および37よりなる群から選択されるヌクレオチド配列によりコードされるL鎖可変アミノ酸配列を含んでなる、単離されたIL-23p19抗体。

【請求項42】

配列番号2、12、22および32よりなる群から選択されるヌクレオチド配列によりコードされるH鎖可変アミノ酸配列を含んでなる、単離されたIL-23p19抗体。

【請求項43】

請求項41に記載のポリヌクレオチドによりコードされるL鎖可変領域および請求項42に記載のヌクレオチド配列によりコードされるH鎖可変領域を含んでなる、単離されたIL-23p19抗体。

40

【請求項44】

前記抗体が、キメラ、ヒト化、CDR移植および工学的に作り出されたものよりなる群から選択される、請求項41~43のいずれか1つに記載の単離された抗体。

【請求項45】

配列番号7、17、27および37よりなる群から選択されるヌクレオチド配列のいずれかに対する最低90%の同一性を有する配列をコードするL鎖可変領域を含んでなる、単離されたIL-23p19抗体。

【請求項46】

配列番号2、12、22および32よりなる群から選択されるヌクレオチド配列のいず

50

れかに対する最低 90% の同一性を有する配列をコードする H 鎖可変領域を含んでなる、単離された IL - 23 p 19 抗体。

【請求項 47】

請求項 45 に記載の L 鎖可変領域をコードする配列および請求項 46 に記載の H 鎖可変領域をコードする配列を含んでなる、単離された IL - 23 p 19 抗体。

【請求項 48】

請求項 41 ~ 47 のいずれかに記載の単離された IL - 23 p 19 抗体と IL - 23 p 19 に競合的に結合する抗体。

【請求項 49】

前記抗体が、表面プラズモン共鳴若しくはキネクサ (K i n e x a) 法により測定されるところの最低 10^{-9} M、最低 10^{-10} M、最低 10^{-11} M および最低 10^{-12} M、最低 10^{-13} M、最低 10^{-14} M ならびに最低 10^{-15} M から選択される最低 1 種の親和性で IL - 23 p 19 を結合する、請求項 41 ~ 48 のいずれかに記載の IL - 23 p 19 抗体。

10

【請求項 50】

前記抗体が、表面プラズモン共鳴により測定されるところの約 3.38×10^{-10} M と約 4.3×10^{-11} M の間の親和性で IL - 23 p 19 を結合する、請求項 49 に記載の抗体。

【請求項 51】

前記抗体が、最低 1 種の IL - 23 ポリペプチドの最低 1 種の活性を実質的に調節する、請求項 41 ~ 47 のいずれかに記載の IL - 23 p 19 抗体。

20

【請求項 52】

請求項 41 ~ 47 のいずれかに記載の最低 1 種の単離された IL - 23 p 19 抗体をコードする単離された核酸分子。

【請求項 53】

請求項 52 に記載の単離された核酸分子を含んでなる、単離された核酸ベクター。

【請求項 54】

請求項 52 に記載の単離された核酸分子を含んでなる、原核生物若しくは真核生物宿主細胞。

【請求項 55】

前記宿主細胞が、COS - 1、COS - 7、HEK 293、BHK 21、CHO、BSC - 1、Hep G 2、653、SP 2 / 0、293、HeLa、骨髓腫若しくはリンパ腫細胞、またはそれらのいずれかの誘導体、不死化若しくは形質転換細胞から選択される最低 1 種である、請求項 54 に記載の宿主細胞。

30

【請求項 56】

IL - 23 p 19 抗体が検出可能な若しくは回収可能な量で発現されるような *in vitro*、*in vivo* 若しくは *in situ* 条件下で請求項 52 に記載の核酸分子を翻訳することを含んでなる、最低 1 種の IL - 23 p 19 抗体の製造方法。

【請求項 57】

請求項 41 ~ 47 のいずれかに記載の最低 1 種の単離された IL - 23 p 19 抗体、および最低 1 種の製薬学的に許容できる担体若しくは希釈剤を含んでなる組成物。

40

【請求項 58】

検出可能な標識若しくはレポーター、TNF アンタゴニスト、抗感染症薬、心血管 (CV) 系薬、中枢神経系 (CNS) 薬、自律神経系 (ANS) 薬、気道薬、胃腸 (GI) 管薬、ホルモン薬、液体若しくは電解質バランスのための薬物、血液製剤、抗腫瘍薬、免疫調節薬、眼、耳若しくは鼻の薬物、局所薬、栄養薬、サイトカインおよびサイトカインアンタゴニストから選択される最低 1 種の化合物若しくはポリペプチドをさらに含んでなる、請求項 57 に記載の組成物。

【請求項 59】

請求項 41 ~ 47 のいずれかに記載の最低 1 種の IL - 23 p 19 抗体を特異的に結合

50

する、抗イディオタイプ抗体若しくはフラグメント。

【請求項 60】

請求項 41 ~ 47 のいずれかに記載の最低 1 種の抗体の有効量を含んでなる組成物を、細胞、組織、器官若しくは動物と接触させるか若しくはそれらに投与することを含んでなる、前記細胞、組織、器官若しくは動物における IL - 23 に関する状態の診断若しくは処置方法。

【請求項 61】

IL - 23 に関する状態が、乾癬、乾癬性関節炎、クローン病、多発性硬化症、視神経炎、および最初のエピソードからなる症候群よりなる群から選択される、請求項 60 に記載の方法。

【請求項 62】

前記有効量が、前記細胞、組織、器官若しくは動物 1 キログラムあたり約 0 . 0 0 1 ~ 5 0 m g である、請求項 61 に記載の方法。

【請求項 63】

前記接触させること若しくは前記投与することが、非経口、皮下、筋肉内、静脈内、動脈内、気管支内、腹腔内 (i n t r a a b d o m i n a l)、嚢内、軟骨内、洞内、腔内、小脳内、脳室内、結腸内、頸管内、胃内、肝内、心筋内、骨内、骨盤内、心膜内、腹腔内 (i n t r a p e r i t o n e a l)、胸膜腔内、前立腺内、肺内、直腸内、腎内、網膜内、髄腔内、滑液包内、胸腔内、子宮内、膀胱内、病変内、ポータス、腔、直腸、頰側、舌下、鼻内および経皮から選択される最低 1 様式による、請求項 61 に記載の方法。

【請求項 64】

前記接触若しくは投与することの前、同時に若しくは後に、検出可能な標識若しくはレポーター、抗感染症薬、心血管 (C V) 系薬、中枢神経系 (C N S) 薬、自律神経系 (A N S) 薬、気道薬、胃腸 (G I) 管薬、ホルモン薬、液体若しくは電解質バランスのための薬物、血液製剤、抗腫瘍薬、免疫調節薬、眼、耳若しくは鼻の薬物、局所薬、栄養薬、サイトカインおよびサイトカインアンタゴニストから選択される最低 1 種の化合物若しくはポリペプチドの有効量を含んでなる最低 1 種の組成物を投与することをさらに含んでなる、請求項 61 に記載の方法。

【請求項 65】

請求項 41 ~ 47 のいずれかに記載の IL - 23 p 1 9 抗体を含んでなる医療器具であって、前記装置が、非経口、皮下、筋肉内、静脈内、動脈内、気管支内、腹腔内 (i n t r a a b d o m i n a l)、嚢内、軟骨内、洞内、腔内、小脳内、脳室内、結腸内、頸管内、胃内、肝内、心筋内、骨内、骨盤内、心膜内、腹腔内 (i n t r a p e r i t o n e a l)、胸膜腔内、前立腺内、肺内、直腸内、腎内、網膜内、髄腔内、滑液包内、胸腔内、子宮内、膀胱内、病変内、ポータス、腔、直腸、頰側、舌下、鼻内および経皮から選択される最低 1 様式により前記 IL - 23 p 1 9 抗体を接触若しくは投与するのに適する、上記装置。

【請求項 66】

包装資材、および請求項 41 ~ 47 のいずれかに記載の IL - 23 p 1 9 抗体の溶液若しくは凍結乾燥された形態を含んでなる容器を含んでなる、ヒトの製薬学的若しくは診断的使用のための製品。

【請求項 67】

前記容器が、非経口、皮下、筋肉内、静脈内、動脈内、気管支内、腹腔内 (i n t r a a b d o m i n a l)、嚢内、軟骨内、洞内、腔内、小脳内、脳室内、結腸内、頸管内、胃内、肝内、心筋内、骨内、骨盤内、心膜内、腹腔内 (i n t r a p e r i t o n e a l)、胸膜腔内、前立腺内、肺内、直腸内、腎内、網膜内、髄腔内、滑液包内、胸腔内、子宮内、膀胱内、病変内、ポータス、腔、直腸、頰側、舌下、鼻内若しくは経皮送達装置若しくは系の一成分である、請求項 66 に記載の製品。

【請求項 68】

前記抗体を回収可能な量で発現することが可能な宿主細胞若しくはトランスジェニック

10

20

30

40

50

動物若しくはトランスジェニック植物若しくは植物細胞を提供することを含んでなる、請求項 4 1 ~ 4 7 のいずれかに記載の単離された I L - 2 3 p 1 9 抗体の製造方法。

【請求項 6 9】

請求項 6 8 に記載の方法により製造される I L - 2 3 p 1 9 抗体。

【請求項 7 0】

本明細書に記述されるいずれかの発明。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、最低 1 種の I L - 2 3 タンパク質若しくはそのフラグメントに特異的な、指定される部分若しくはバリエーションを包含する抗体、ならびに抗イディオタイプ抗体、ならびに抗 I L - 2 3 p 1 9 抗体をコードする核酸、相補核酸、ベクター、宿主細胞、ならびに、治療的製剤、投与および装置を包含するそれらの作成および使用方法に関する。

10

【背景技術】

【0 0 0 2】

インターロイキン (I L) - 1 2 は、それらのおおよその分子量に対し p 3 5 および p 4 0 と称される 2 個のジスルフィド結合したグリコシル化タンパク質サブユニットから構成される分泌型ヘテロ二量体サイトカインである。I L - 1 2 は主に抗原提示細胞により産生され、そして、T 細胞若しくはナチュラルキラー (N K) 細胞の表面上で発現される 2 鎖受容体複合体に結合することにより細胞媒介性免疫を駆動する。I L - 1 2 受容体 - 1 (I L - 1 2 R 1) 鎖は I L - 1 2 の p 4 0 サブユニットに結合して、I L - 1 2 とその受容体の間の一次相互作用を提供する。しかしながら、細胞内シグナル伝達 (例えば S T A T 4 リン酸化)、および該受容体を有する細胞の活性化を賦与するのは、第二の受容体鎖、I L - 1 2 R 2 の I L - 1 2 p 3 5 連結である (非特許文献 1)。抗原提示と同時の I L - 1 2 シグナル伝達は、インターフェロン (I F N) 産生を特徴とするヘルパー 1 (T h 1) 表現型への T 細胞分化を惹起すると考えられている (非特許文献 2)。T h 1 細胞は、若干の細胞内病原体に対する免疫を促進し、補体固定抗体アイソタイプを生成し、そして腫瘍免疫監視に寄与すると考えられている。従って、I L - 1 2 は宿主防御免疫機構に対し重大な一成分であると考えられる。

20

【0 0 0 3】

I L - 1 2 の p 4 0 タンパク質サブユニットが、p 1 9 と称される別個のタンパク質サブユニットともまた会合して新規サイトカイン I L - 2 3 を形成し得ることが発見された (非特許文献 3)。I L - 2 3 もまた 2 鎖受容体複合体を通じてシグナル伝達する。p 4 0 サブユニットが I L - 1 2 と I L - 2 3 の間で共有されるため、I L - 1 2 R 1 鎖もまた I L - 1 2 と I L - 2 3 の間で共有されるということになる。しかしながら、I L - 2 3 特異的細胞内シグナル伝達 (例えば S T A T 3 リン酸化) および T 細胞によるその後の I L - 1 7 産生を賦与するのは、I L - 2 3 受容体複合体 I L - 2 3 R の第二の成分の I L - 2 3 p 1 9 連結である (非特許文献 4 ; 非特許文献 5)。最近の研究は、I L - 2 3 の生物学的機能が、該 2 種のサイトカイン間の構造的類似性にもかかわらず、I L - 1 2 のものと異なることを示した (非特許文献 6)。

30

40

【0 0 0 4】

I L - 1 2 および T h 1 細胞集団の異常な調節は、抗体による I L - 1 2 の中和が、乾癬、多発性硬化症 (M S)、関節リウマチ、炎症性腸疾患、インスリン依存性 (1 型) 糖尿病およびブドウ膜炎の動物モデルの処置において有効であるため、多くの免疫媒介性疾患と関連付けられている (非特許文献 7 ; 非特許文献 8 ; 非特許文献 9 ; 非特許文献 1 0)。しかしながら、これらの研究は共有される p 4 0 サブユニットを標的としたため、I L - 1 2 および I L - 2 3 双方が *i n v i v o* で中和された。従って、I L - 1 2 が疾患を媒介していたのか若しくは I L - 2 3 が媒介していたのか、または疾患抑制を達成するために双方のサイトカインが阻害されることが必要とされたかどうかは不明であった。最近の研究は、I L - 2 3 阻害が抗 I L - 1 2 p 4 0 戦略と同等の利益を提供し得ること

50

を、IL-23 p19欠損マウス若しくはIL-23の特異的抗体中和により確認した（非特許文献11、非特許文献12、非特許文献13）。従って、免疫媒介性疾患におけるIL-23の特殊な役割に対する増大する証拠が存在する。IL-12経路の阻害を伴わないIL-23の中和は、その場合、重要な宿主防御免疫機構に対する制限された影響を伴う免疫媒介性疾患の効果的な治療を提供し得るとみられる。これは、現在の治療の選択肢を上回る大きな改良を表すとみられる。

【非特許文献1】Preskyら、1996

【非特許文献2】Trinchieri、2003

【非特許文献3】Oppmanら、2000

【非特許文献4】Parhamら、2002

10

【非特許文献5】Aggarwalら2003

【非特許文献6】Langrishら、2005

【非特許文献7】Leonardら、1995

【非特許文献8】Hongら、1999

【非特許文献9】Malfaitら、1998

【非特許文献10】Davidsonら、1998

【非特許文献11】Cuaら、2003

【非特許文献12】Murphyら、2003

【非特許文献13】Bensonら2004

【発明の開示】

20

【0005】

[発明の要約]

本発明は、IL-23のp19サブユニットに結合する、単離された（限定されるものでないがヒトを挙げることができる）哺乳動物抗体、抗IL-23 p19抗体（IL-23 p19抗体ともまた称される）、免疫グロブリン、それらのフラグメント、切断生成物ならびに他の指定される部分およびバリエーション、ならびに抗IL-23 p19抗体組成物、IL-23 p19抗イディオタイプ抗体、コードする若しくは相補的な核酸、ベクター、宿主細胞、組成物、組合せ、製剤、装置、トランスジェニック動物、トランスジェニック植物、ならびにそれらの作成および使用方法を提供する。

【0006】

30

本発明は、一局面において、それらの最低1種の指定される配列、ドメイン、部分若しくはバリエーションを含んでなる特異的抗IL-23 p19抗体若しくは抗イディオタイプ抗体をコードするポリヌクレオチドを含んでなるか、それらに相補的か若しくはそれらにハイブリダイズする単離された核酸分子を提供する。本発明はさらに、前記抗IL-23 p19抗体核酸分子を含んでなる組換えベクター、こうした核酸および/若しくは組換えベクターを含有する宿主細胞、ならびにこうした抗体の核酸、ベクターおよび/若しくは宿主細胞の作成および/若しくは使用方法を提供する。

【0007】

本発明はまた、本明細書に記述されるところの宿主細胞を、最低1種の抗IL-23 p19抗体が検出可能かつ/若しくは回収可能な量で発現される条件下で培養することを含んでなる、宿主細胞中での最低1種の抗IL-23 p19抗体若しくはIL-23 p19抗イディオタイプ抗体の最低1種の発現方法も提供する。

40

【0008】

本発明はまた、(a)本明細書に記述されるところの単離された抗IL-23 p19抗体をコードする核酸および/若しくは抗体；ならびに(b)適するおよび/若しくは製薬学的に許容できる担体若しくは希釈剤を含んでなる最低1種の組成物も提供する。

【0009】

本発明はさらに、当該技術分野で既知かつ/若しくは本明細書に記述されるところの、細胞、組織、器官、動物若しくは患者における最低1種のIL-23に係る状態を、および/また関係する状態の前、後若しくは間に調節若しくは処置するのに治療上有効な

50

量を投与するための、最低1種の抗IL-23p19抗体の方法若しくは組成物を提供する。

【0010】

本発明はまた、本発明の最低1種の抗IL-23p19抗体の治療上若しくは予防上有効な量の最低1種の組成物、装置および/若しくは送達方法も提供する。

【0011】

本発明はさらに、当該技術分野で既知かつ/若しくは本明細書に記述されるものの、細胞、組織、器官、動物若しくは患者における最低1種のIL-23に係る状態、および/または関係する状態の前、後若しくは間に診断するための、最低1種の抗IL-23p19抗体の方法若しくは組成物を提供する。

10

【0012】

本発明はまた、本発明の最低1種の抗IL-23p19抗体の診断のための最低1種の組成物、装置および/若しくは送達方法も提供する。

【0013】

本発明の最低1種の単離された哺乳動物抗IL-23p19抗体を含んでなる医療用具もまた提供され、該装置は、最低1種の抗IL-23p19抗体、IL-23p19抗イデオタイプ抗体、核酸分子、化合物、タンパク質および/若しくは組成物を接触若しくは投与するのに適する。

【0014】

包装資材、および本発明の最低1種の単離された抗IL-23p19抗体の溶液若しくは凍結乾燥された形態を含んでなる容器を含んでなる、ヒトの製薬学的若しくは診断的使用のための製品もまた提供される。該製品は、場合によっては、送達装置若しくは系の一成分として該容器を有し得る。

20

【0015】

本発明は、本明細書に記述されるいかなる発明もさらに提供する。

【0016】

[発明の詳細な記述]

本発明は、限定されるものでないが哺乳動物(例えばヒト抗体)を挙げることのできる単離された、組換えのかつ/若しくは合成の抗IL-23p19抗体、およびそれらに対するIL-23p19抗イデオタイプ抗体、ならびに最低1種の抗IL-23p19抗体若しくは抗イデオタイプ抗体をコードする最低1種のポリヌクレオチドを含んでなる組成物およびコードする核酸分子を提供する。本発明は、診断および治療の組成物、方法および装置を包含する、こうした核酸ならびに抗体および抗イデオタイプ抗体の作成および使用方法をさらに包含するが、しかしこれらに限定されない。

30

【0017】

本明細書で使用されるものの「抗IL-23p19抗体」、「IL-23p19抗体」、「抗IL-23p19抗体部分」若しくは「抗IL-23p19抗体フラグメント」および/または「抗IL-23p19抗体バリエーション」などは、限定されるものでないが、H若しくはL鎖の最低1個の相補性決定領域(CDR)またはそれらのリガンド結合部分、H鎖若しくはL鎖可変領域、H鎖若しくはL鎖定常領域、枠組み領域、あるいはそれらのいずれかの部分、あるいは、本発明の抗体に組み込み得るIL-23受容体若しくは結合タンパク質の少なくとも一部分を挙げることもできる、免疫グロブリン分子の少なくとも一部分を含んでなるいかなるタンパク質若しくはペプチド含有分子も包含する。こうした抗体は、場合によっては、限定されるものでないが、こうした抗体が最低1種のIL-23の活性若しくは結合、またはIL-23受容体の活性若しくは結合をイン・ビトロ(in vitro)、イン・サイチュ(in situ)および/若しくはイン・ビボ(in vivo)で調節、減少、増大、拮抗、作動、緩和、軽減、遮断、阻害、廃止および/若しくは妨害するような特異的リガンドにさらに影響を及ぼす。制限しない一例として、本発明の適する抗IL-23p19抗体、指定される部分若しくはバリエーションは、最低1種のIL-23分子、またはその指定される部分、バリエーション若しくはドメイン

40

50

を結合し得る。適する抗IL-23p19抗体、指定される部分若しくはバリエーションはまた、場合によっては、限定されるものでないが、RNA、DNA若しくはタンパク質合成、IL-23遊離、IL-23受容体シグナル伝達、膜IL-23切断、IL-23活性、IL-23産生および/若しくは合成を挙げることができるIL-23p19の活性若しくは機能の最低1種にも影響を及ぼし得る。

【0018】

「抗体」という用語は、抗体、それらの消化フラグメント、指定される部分および限定されるものでないが抗体模倣物を挙げることができるバリエーションを包含する、あるいは、抗体、または限定されるものでないが一本鎖抗体、単ドメイン抗体およびそれらのフラグメントを挙げることができるそれらの指定されるフラグメント若しくは部分の構造および/若しくは機能を模倣する抗体の部分が含まれることをさらに意図している。機能的フラグメントはヒトIL-23p19に結合する抗原結合フラグメントを包含する。例えば、限定されるものでないが、Fab（例えばパイン消化による）、Fab'（例えばペプシン消化および部分還元による）、ならびにF(ab')₂（例えばペプシン消化による）、fabc（例えばプラスミン消化による）、pFc'（例えばペプシン若しくはプラスミン消化による）、Fd（例えばペプシン消化、部分還元および再凝集による）、Fv若しくはscFv（例えば分子生物学技術による）フラグメントを挙げることができる、IL-23p19若しくはその部分に結合することが可能な抗体フラグメントが、本発明により包含される（例えば、Colligan、Immunology、上記を参照されたい）。

10

20

【0019】

こうしたフラグメントは、当該技術分野で既知かつ/若しくは本明細書に記載されるところの酵素的切断、合成若しくは組換え技術により製造し得る。抗体は、1個若しくはそれ以上の終止コドンが天然の終止コドンの上流に導入された抗体遺伝子を使用して、多様な切断型でもまた製造し得る。例えば、F(ab')₂H鎖部分をコードする複合遺伝子を、H鎖のCH₁ドメインおよび/若しくはヒンジ領域をコードするDNA配列を包含するように設計し得る。抗体の多様な部分を慣習的技術により化学的に一緒に結合し得るか、若しくは遺伝子工学技術を使用して連続した1タンパク質として製造し得る。

【0020】

本明細書で使用されるところの「ヒト抗体」という用語は、ヒト生殖系列免疫グロブリン配列に由来するか若しくはそれに緊密に一致する可変および定常領域を有する抗体を包含することを意図している。本発明のヒト抗体は、ヒト生殖系列免疫グロブリン配列によりコードされないアミノ酸残基（例えば、*in vitro*で無作為若しくは部位特異的突然変異誘発により、または*in vivo*で体細胞突然変異により導入される突然変異）を包含しうる。従って、本明細書で使用されるところの「ヒト抗体」という用語は、該タンパク質の実質的にすべての部分（例えばCDR、枠組み、C_L、C_Hドメイン（例えばC_{H1}、C_{H2}、C_{H3}）、ヒンジ、（V_L、V_H））がヒト生殖系列抗体に実質的に類似である抗体を指す。ヒト抗体はそれらのアミノ酸配列類似性に基づくグループ分けに分類されている。例えば、<http://people.crysl.bbk.ac.uk/~ubcg07s/>を参照されたい。従って、配列類似性検索を使用して、類似の直鎖状配列をもつ抗体を、「ヒト化抗体」を創製するための鋳型として選ぶことができる。

30

40

【0021】

「ヒト化」（再形成（Reshaping）若しくはCDR移植ともまた呼ばれる）は、今や、異種供給源（一般にはげっ歯類）からのモノクローナル抗体（mAb）の免疫原性を低下させかつエフェクター機能（ADCC、補体活性化、C1q結合）を改良するための十分に確立された技術である。工作されたmAbは、分子生物学の技術を使用して工作されるが、しかしながら、げっ歯類の相補性決定領域（CDR）のヒト枠組みへの単純なCDR移植は、しばしば、元のmAbの結合親和性および/若しくは特異性の喪失をもたらす。抗体をヒト化するために、ヒト化抗体の設計は、CDR残基中の保存的アミノ酸置換、およびげっ歯類mAbからの残基のヒト枠組み領域への戻し置換（戻し突然変異）

50

のような変動を包含する。該位置は、構造分析のための配列比較、若しくは可変領域の3D構造の相同性モデルの解析により認識若しくは同定し得る。親和性成熟の方法は、ごく最近、選ばれた位置のアミノ酸を変動させるためにファージライブラリーを使用した。同様に、多くのアプローチが、その中にげっ歯類CDRを移植するための最も適切なヒト枠組みを選ぶのに使用されている。抗体構造の既知のパラメータのデータ組が増大する際に、これらの技術の洗練および改良もそうする。単一抗体、または数種の異なるヒトmAbからの各L若しくはH鎖可変領域内の枠組み配列のフラグメントからのコンセンサス若しくは生殖系列配列を使用し得る。ヒト化への別のアプローチは、げっ歯類配列の表面残基のみをヒトmAbで見出される最も一般的な残基で修飾することであり、そして「表面改変(resurfacing)」若しくは「上張り(veneering)」と命名されている。既知のヒトIg配列は開示されている。例えば、www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi; www.ncbi.nlm.nih.gov/igblast; www.atcc.org/phage/hdb.html; www.kabatdatabase.com/top.html; www.antibodyresource.com/onlinecomp.html; www.appliedbiosystems.com; www.biodesign.com; antibody.bath.ac.uk; www.unizh.ch; www.crysb.bbk.ac.uk/~ubcg07s; Kabatら、Sequences of Proteins of Immunological Interest、米国保健省(U.S. Dept. Health)(1983)(それぞれそっくりそのまま引用することにより本明細書に組み込まれる)。しばしば、ヒト若しくはヒト化抗体はヒトにおいて実質的に非免疫原性である。

10

20

【0022】

同様に、霊長類(サル、ヒヒ、チンパンジーなど)、げっ歯類(マウス、ラット、ウサギ、モルモット、ハムスターなど)、および他の哺乳動物と称される抗体は、こうした種、亜属、属、亜科、および科特異的抗体を指定する。さらに、キメラ抗体は上のいかなる組合せも包含し得る。こうした変化若しくは変動は、場合によっては、かつ、好ましくは、改変されない抗体に関して、ヒト若しくは他の種における免疫原性を保持若しくは低下する。従ってヒト抗体はキメラ若しくはヒト化抗体と異なる。

30

【0023】

ヒト抗体は、機能的に再配列されたヒト免疫グロブリン(例えばH鎖および/若しくはL鎖)遺伝子を発現することが可能であるヒト以外の動物または原核生物若しくは真核生物細胞により産生されることが指摘される。さらに、ヒト抗体が一本鎖若しくは単ドメイン抗体である場合、それは天然のヒト抗体で見出されないリンカーペプチドを含み得る。例えば、Fvは、H鎖の可変領域およびL鎖の可変領域を結合する、2ないし約8個のグリシン若しくは他のアミノ酸残基のようなリンカーペプチドを含み得る。こうしたリンカーペプチドはヒト起源のものであると考えられている。

40

【0024】

最低2種の異なる抗原に対する結合特異性を有するモノクローナル、好ましくはヒト若しくはヒト化抗体である、二特異性、異種特異性、ヘテロ複合物(heteroconjugate)若しくは類似の抗体もまた使用し得る。本場合に、結合特異性の一方は最低1種のIL-23p19タンパク質サブユニットに対してであり、他方のものはいずれかの他の抗原に対してである。二特異性抗体の作成方法は当該技術分野で既知である。伝統的に、二特異性抗体の組換え製造は、2本のH鎖が異なる特異性を有する2本の免疫グロブリンH鎖-L鎖対の共発現に基づく(MilsteinとCuello、Nature 305:537(1983))。免疫グロブリンHおよびL鎖の無作為の取り合わせにより、これらのハイブリドーマ(クアドローマ)は、10種の異なる抗体分子の潜在的混合物を生じ、それらの1種のみが正しい二特異性構造を有する。正しい分子の精製はアフィニティークロマトグラフィー段階により通常行われる。類似の手順は、例えば、第WO 93/08829号、米国特許第6210668号、同第6193967号、同第61

50

32992号、同第6106833号、同第6060285号、同第6037453号、同第6010902号、同第5989530号、同第5959084号、同第5959083号、同第5932448号、同第5833985号、同第5821333号、同第5807706号、同第5643759号、同第5601819号、同第5582996号、同第5496549号、同第4676980号、第WO 91/00360号、第WO 92/00373号、欧州特許第EP 03089号明細書、Traunckerら、EMBO J. 10:3655(1991)、Sureshら、Methods in Enzymology 121:210(1986)(それぞれそっくりそのまま引用することにより本明細書に組み込まれる)に開示されている。

【0025】

本発明の方法および組成物で有用な抗IL-23p19抗体は、場合によっては、IL-23p19への高親和性結合により、および、場合によっては、かつ、好ましくは低毒性を有することとして特徴付け得る。とりわけ、可変領域、定常領域および枠組みのような個々の成分が、個々にかつ/若しくは集合的に、場合によっては、かつ、好ましくは低免疫原性を有する、本発明の抗体、指定されるフラグメント若しくはバリエーションが、本発明で有用である。本発明で使用し得る抗体は、場合によっては、症状の測定可能な軽減および低くかつ/若しくは許容できる毒性を伴い長期間患者を処置するそれらの能力を特徴とする。低いすなわち許容できる免疫原性および/若しくは高親和性、ならびに他の適する特性が、達成される治療結果に寄与し得る。「低免疫原性」は、処置期間の推奨される治療経過の間、推奨用量で処置される患者の25%未満、好ましくは処置される患者の10%未満で発生するところの、抗IL-23p19抗体で処置される患者での抗IL-23p19抗体に対する滴定可能なレベルの抗体の発生と本明細書で定義する。

【0026】

本発明の単離された核酸は、限定されるものでないが免疫障害若しくは疾患、心血管系障害若しくは疾患、感染性、悪性および/若しくは神経学的障害若しくは疾患、または他の既知の若しくは明記されるIL-23に関係する状態の最低1種から選択される、最低1種のIL-23に関係する状態を、細胞、組織、器官若しくは動物(哺乳動物およびヒトを包含する)で測定する若しくは遂げる、診断、モニター、調節、処置、軽減する、その発生を予防するのを助ける、またはその症状を低下させるのに使用し得る、最低1種の抗IL-23p19抗体若しくはその指定されるバリエーションの製造に使用し得る。

【0027】

こうした方法は、最低1種の抗IL-23p19抗体を含んでなる組成物若しくは製薬学的組成物の有効量を、症状、影響若しくは機構のこうした調節、処置、軽減、予防若しくは低減の必要な細胞、組織、器官、動物若しくは患者に投与することを含み得る。有効量は、本明細書に記述されるか若しくは関連技術で既知のところの既知の方法を使用して行われかつ測定されたとおり、単回(例えばボラス)、複数回若しくは連続投与あたり約0.001ないし500mg/kgの、または単回、複数回若しくは連続投与あたり0.01~5000μg/ml血清濃度の血清濃度、あるいはその中のいずれかの有効な範囲若しくは値を達成するための量を含み得る。

【0028】

本発明の抗体-製造および生成

本発明の最低1種の抗IL-23p19抗体は、場合によっては、当該技術分野で公知のところの細胞株、混合細胞株、不死化細胞、若しくは不死化細胞のクローン集団により製造し得る。例えば、Ausubelら編、Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, Inc.、ニューヨーク州ニューヨーク(1987-2001); Sambrookら、Molecular Cloning: A Laboratory Manual、第2版、ニューヨーク州コールドスプリングハーバー(1989); HarlowとLane、Antibodies, a Laboratory Manual、ニューヨーク州コールドスプリングハーバー(1989); Colliganら編、Current Proto

10

20

30

40

50

cols in Immunology, John Wiley & Sons, Inc., ニューヨーク (1994 - 2001); Colligan, Current Protocols in Protein Science, John Wiley & Sons, ニューヨーク州ニューヨーク (1997 - 2001) を参照されたい。

【0029】

ヒト IL-23p19 タンパク質若しくはそれらのフラグメントに特異的である抗体は、単離された IL-23p19 タンパク質および/若しくはその一部分(合成ペプチドのような合成分子を包含する)のような適切な免疫原性抗原に対し生じさせ得る。限定されるものでないが哺乳動物抗体を挙げることができる他の特定の若しくは一般的抗体を同様に生じさせ得る。免疫原性抗原の調製およびモノクローナル抗体製造は、いずれかの適する技術を使用して実施し得る。

10

【0030】

1 アプローチにおいて、ハイブリドーマは、限定されるものでないが、単離された若しくはクローン化した脾、末梢血、リンパ、扁桃、または他の免疫若しくは B 細胞含有細胞、あるいは、組換え若しくは内因性、ウイルス、細菌、藻類、原核生物、両生類、昆虫、は虫類、魚類、哺乳動物、げっ歯類、ウマ、ヒツジ (ovine)、ヤギ、ヒツジ (sheep)、霊長類、真核生物、ゲノムの DNA、cDNA、rDNA、ミトコンドリア DNA 若しくは RNA、葉緑体 DNA 若しくは RNA、hnRNA、mRNA、tRNA、一本鎖、二本鎖若しくは三本鎖、ハイブリダイズなど、またはそれらのいずれかの組合せのような、内因性若しくは異種いずれかの核酸として、H 若しくは L 鎖定常若しくは可変若しくは枠組み若しくは CDR 配列を発現するいずれかの他の細胞を挙げることができる抗体産生細胞と、適する不死細胞株(例えば、限定されるものでないが、Sp2/0、Sp2/0-AG14、NSO、NS1、NS2、AE-1、L.5、L243、P3X63Ag8.653、Sp2SA3、Sp2MAI、Sp2SS1、Sp2SA5 を挙げることができる骨髄腫細胞株、U937、MLA144、ACTIV、MOLT4、DA-1、JURKAT、WEHI、K-562、COS、RAJI、NIH3T3、HL-60、MLA144、NAMALWA、NEURO2A など、若しくはヘテロミエローム、それらの融合生成物、またはそれら由来のいずれかの細胞若しくは融合細胞、あるいは当該技術分野で既知のところのいずれかの他の適する細胞株)(例えば、www.atcc.org、www.lifetech.com.などを参照されたい)を融合することにより製造する。例えば、Ausubel、上記、および Colligan、Immunology、上記、第2章(そっくりそのまま引用することにより本明細書に組み込まれる)を参照されたい。

20

30

【0031】

抗体産生細胞は、目的の抗原で免疫したヒト若しくは他の適する動物の末梢血、または好ましくは脾若しくはリンパ節からもまた得ることができる。いずれかの他の適する宿主細胞もまた、本発明の抗体、その指定されるフラグメント若しくはバリエーションをコードする異種若しくは内因性核酸を発現させるのに使用し得る。融合細胞(ハイブリドーマ)若しくは組換え細胞は、選択的培養条件若しくは他の適する既知の方法を使用して単離し得、かつ、限界希釈若しくは細胞分取、または他の既知の方法によりクローン化し得る。所望の特異性をもつ抗体を産生する細胞を、適するアッセイ(例えば ELISA)により選択し得る。

40

【0032】

ヒト以外若しくはヒト抗体の工作若しくはヒト化方法もまた使用し得、そして当該技術分野で公知である。ヒト化若しくは工作された抗体は、限定されるものでないがマウス、ラット、ウサギ、ヒト以外の霊長類若しくは他の哺乳動物を挙げることができるヒト以外である供給源からの1個若しくはそれ以上のアミノ酸残基を有しうる。これらのヒト以外のアミノ酸残基は、既知のヒト配列の「輸入」可変、定常若しくは他のドメインから典型的に採用される、「輸入」残基としばしば称される残基により置換される。

【0033】

50

既知のヒトIg配列は開示されている。例えば、www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi; www.ncbi.nih.gov/igblast; www.atcc.org/phage/hdb.html; www.mrc-cpe.cam.ac.uk/ALIGNMENTS.php; www.kabatdatabase.com/top.html; ftp.ncbi.nih.gov/repository/kabat; www.sciquest.com; www.abcam.com; www.antibodyresource.com/onlinecomp.html; www.public.iastate.edu/~pedro/research_tools.html; www.whfreeman.com/immunology/CH05/kuby05.htm; www.hhmi.org/grants/lectures/1996/vlab; www.path.cam.ac.uk/~mrc7/mikeimages.html; mcb.harvard.edu/BioLinks/Immunology.html; www.immunologylink.com; pathbox.wustl.edu/~hcenter/index.html; www.appliedbiosystems.com; www.nal.usda.gov/awic/pubs/antibody; www.m.ehime-u.ac.jp/~yasuhito/Elisa.html; www.biodesign.com; www.cancerresearchuk.org; www.biotech.ufl.edu; www.isac-net.org; baserv.uci.kun.nl/~jraats/links1.html; www.recab.uni-hd.de/immuno.bme.nwu.edu; www.mrc-cpe.cam.ac.uk; www.ibt.unam.mx/vir/V_mice.html; http://www.bioinf.org.uk/abs; antibody.bath.ac.uk; www.unizh.ch; www.crysb.bbk.ac.uk/~ubcg07s; www.nimr.mrc.ac.uk/CC/ccaewg/ccaewg.html; www.path.cam.ac.uk/~mrc7/humanisation/TAHHP.html; www.ibt.unam.mx/vir/structure/stat_aim.html; www.biosci.missouri.edu/smithgp/index.html; www.jerini.de; Kabatら、Sequences of Proteins of Immunological Interest、米国保健省(U.S. Dept. Health)(1983)(それぞれそっくりそのまま引用することにより本明細書に組み込まれる)。

10

20

30

【0034】

こうした輸入された配列は、当該技術分野で既知のとおり、免疫原性を低下させるか、または、結合、親和性(affinity)、オン速度(on-rate)、オフ速度(off-rate)、親和性(avidity)、特異性、半減期、若しくはいずれかの他の適する特徴を低減、増強若しくは改変するのに使用し得る。一般に、CDR残基は抗原結合への影響に直接および最も実質的に関与する。従って、ヒト以外若しくはヒトのCDR配列の一部若しくは全部が維持される一方、可変および定常領域のヒト以外の配列をヒト若しくは他のアミノ酸で置換しうる。

40

【0035】

抗体は、また、場合によっては、抗原に対する高親和性および他の好都合な生物学的特性の保持を伴いヒト化若しくは工作され得るか、または工作された若しくはヒト抗体でもあり得る。この目標を達成するため、ヒト化(若しくはヒト)抗体は、場合によっては、親、工作およびヒト化配列の三次元モデルを使用する親配列ならびに多様な概念的ヒト化および工作された生成物の分析方法により製造し得る。三次元免疫グロブリンモデルは一般に入手可能であり、かつ、当業者になじみがある。選択された候補免疫グロブリン配列の可能な三次元コンホメーション構造を具体的に説明しかつ表示するコンピュータプログラムが利用可能である。これらの表示の検査は、候補免疫グロブリン配列の機能における残基のありそうな役割の解析、すなわち、その抗原を結合する該候補免疫グロブリンの能

50

力に影響する残基の解析を可能にする。こうして、枠組み（FR）残基を、標的抗原（1種若しくは複数）に対する増大された親和性のような所望の抗体の特徴が達成されるように、コンセンサスおよび輸入配列から選択かつ組合せ得る。

【0036】

加えて、本発明のIL-23p19抗体はヒト生殖系列L鎖枠組みを含みうる。特定の態様において、L鎖生殖系列配列は、限定されるものでないが、A1、A10、A11、A14、A17、A18、A19、A2、A20、A23、A26、A27、A3、A30、A5、A7、B2、B3、L1、L10、L11、L12、L14、L15、L16、L18、L19、L2、L20、L22、L23、L24、L25、L4/18a、L5、L6、L8、L9、O1、O11、O12、O14、O18、O2、O4、およびO8を挙げることができるヒトVK配列から選択される。ある態様において、このL鎖ヒト生殖系列枠組みは、V1-11、V1-13、V1-16、V1-17、V1-18、V1-19、V1-2、V1-20、V1-22、V1-3、V1-4、V1-5、V1-7、V1-9、V2-1、V2-11、V2-13、V2-14、V2-15、V2-17、V2-19、V2-6、V2-7、V2-8、V3-2、V3-3、V3-4、V4-1、V4-2、V4-3、V4-4、V4-6、V5-1、V5-2、V5-4、およびV5-6から選択される。多様な生殖系列配列の記述については、第PCT WO 2005/005604号明細書を参照されたい。

10

【0037】

他の態様において、本発明のIL-23抗体はヒト生殖系列H鎖枠組みを含みうる。特定の態様において、このH鎖ヒト生殖系列枠組みは、VH1-18、VH1-2、VH1-24、VH1-3、VH1-45、VH1-46、VH1-58、VH1-69、VH1-8、VH2-26、VH2-5、VH2-70、VH3-11、VH3-13、VH3-15、VH3-16、VH3-20、VH3-21、VH3-23、VH3-30、VH3-33、VH3-35、VH3-38、VH3-43、VH3-48、VH3-49、VH3-53、VH3-64、VH3-66、VH3-7、VH3-72、VH3-73、VH3-74、VH3-9、VH4-28、VH4-31、VH4-34、VH4-39、VH4-4、VH4-59、VH4-61、VH5-51、VH6-1およびVH7-81から選択される。多様な生殖系列配列の記述については、第PCT WO 2005/005604号明細書を参照されたい。

20

30

【0038】

特定の態様において、L鎖可変領域および/若しくはH鎖可変領域は、枠組み領域若しくは枠組み領域の少なくとも一部分を含んでなる（例えばFR2およびFR3のような2若しくは3個の下位領域を含有する）。ある態様において、少なくともFRL1、FRL2、FRL3若しくはFRL4は完全にヒトである。他の態様において、少なくともFRH1、FRH2、FRH3若しくはFRH4は完全にヒトである。いくつかの態様において、少なくともFRL1、FRL2、FRL3若しくはFRL4は、生殖系列配列（例えばヒト生殖系列）であるか、または、特定の枠組みのヒトコンセンサス配列（上述された既知のヒトIg配列の供給源で容易に入手可能）を含んでなる。他の態様において、少なくともFRH1、FRH2、FRH3若しくはFRH4は、生殖系列配列（例えばヒト生殖系列）であるか、または、特定の枠組みのヒトコンセンサス配列を含んでなる。好ましい態様において、枠組み領域はヒト枠組み領域である。

40

【0039】

本発明の抗体のヒト化若しくは工学的に作り出されたものは、限定されるものでないがWinter (Jonesら、Nature 321:522 (1986); Riechmannら、Nature 332:323 (1988); Verhoeyenら、Science 239:1534 (1988)、Simsら、J. Immunol. 151:2296 (1993); ChothiaとLesk、J. Mol. Biol. 196:901 (1987)、Carterら、Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89:4285 (1992); Prestaら、J. Immunol. 151:

50

2623(1993)、米国特許第5723323号、同第5976862号、同第5824514号、同第5817483号、同第5814476号、同第5763192号、同第5723323号、同第5,766886号、同第5714352号、同第6204023号、同第6180370号、同第5693762号、同第5530101号、同第5585089号、同第5225539号；同第4816567号、PCT/:第US98/16280号、同第US96/18978号、同第US91/09630号、同第US91/05939号、同第US94/01234号、同第GB89/01334号、同第GB91/01134号、同第GB92/01755号；第WO90/14443号、第WO90/14424号、第WO90/14430号、欧州特許第EP 229246号明細書(それぞれそっくりそのまま引用することにより本明細書に組み込まれる)、その中で引用される包含される参考文献に記述されるものを挙げるができる、いずれかの既知の方法を使用して実施し得る。

10

【0040】

ある態様において、該抗体は変えられた(例えば突然変異された)Fc領域を含んでなる。例えば、いくつかの態様において、Fc領域は抗体のエフェクター機能を低下するか若しくは高めるように変えられている。いくつかの態様において、Fc領域はIgM、IgA、IgG、IgE若しくは他のアイソタイプから選択されるアイソタイプである。

【0041】

あるいは、若しくは加えて、アミノ酸改変を、IL-23p19結合分子のFc領域のC1q結合および/若しくは補体依存性細胞傷害(CDC)機能を変える1個若しくはそれ以上のさらなるアミノ酸改変と組合せることが有用でありうる。特定の目的の結合ポリペプチドは、C1qに結合しかつ補体依存性細胞傷害を表すものでありうる。場合によってはCDCを媒介する能力をさらに有する、既存のC1q結合活性をもつポリペプチドを、これらの活性の一方若しくは双方が高められるように改変しうる。C1qを変えかつ/若しくはその補体依存性細胞傷害機能を改変するアミノ酸改変は、例えば、第WO/0042072号明細書(ここに引用することにより組み込まれる)に記述されている。

20

【0042】

上で開示されるとおり、例えばC1q結合および/若しくはFcR結合を改変しかつそれによりCDC活性および/若しくはADCC活性を変化させることにより変えられたエフェクター機能をもつ本発明のIL-23p19抗体のFc領域を設計し得る。「エフェクター機能」は、(例えば被験体における)生物学的活性を活性化若しくは低下させる原因である。エフェクター機能の例は、限定されるものでないが：C1q結合；補体依存性細胞傷害(CDC)；Fc受容体結合；抗体依存性細胞傷害(ADCC)；食作用；細胞表面受容体(例えばB細胞受容体；BCR)の下方制御などを挙げることができる。こうしたエフェクター機能は、Fc領域が結合ドメイン(例えば抗体可変ドメイン)と結合されることを必要とすることがあり、そして多様なアッセイ(例えばFc結合アッセイ、ADCCアッセイ、CDCアッセイなど)を使用して評価し得る。

30

【0043】

例えば、改良されたC1q結合および改良されたFcRIII結合を伴う(例えば、改良されたADCC活性および改良されたCDC活性双方を有する)IL-23p19抗体のバリエーションFc領域を生成し得る。あるいは、エフェクター機能が低下若しくは排除されることが望ましい場合は、低下されたCDC活性および/若しくは低下されたADCC活性を伴うバリエーションFc領域を生成し得る。他の態様において、これらの活性の1種のみを増大させることができ、そして、場合によってはまた他の活性も低下させうる(例えば、改良されたADCC活性しかし低下されたCDC活性、およびその逆を伴うFc領域バリエーションを生成させるため)。

40

【0044】

Fc突然変異は、新生児Fc受容体(FcRn)とのそれらの相互作用を変えかつそれらの薬物動態特性を改良するための工作においてもまた導入し得る。FcRnへの改良された結合を伴うヒトFcバリエーションの集合物が記述されている(Shieldsら、(2

50

001). High resolution mapping of the binding site on human IgG1 for Fc RI, Fc RII, Fc RIII, and FcRn and design of IgG1 variants with improved binding to the Fc R, J. Biol. Chem. 276: 6591 - 6604).

【0045】

別の型のアミノ酸置換は、IL-23p19抗体のFc領域のグリコシル化パターンを変えるようにはたらく。Fc領域のグリコシル化は、典型的にはN結合若しくはO結合のいずれかである。N結合はアスパラギン残基の側鎖への炭水化物部分の結合を指す。O結合グリコシル化は、ヒドロキシアミノ酸、最も一般的にはセリン若しくはトレオニンへの糖、N-アセチルガラクトサミン、ガラクトース若しくはキシロースの1種の結合を指すとは言え、5-ヒドロキシプロリン若しくは5-ヒドロキシリシンもまた使用しうる。アスパラギン側鎖ペプチド配列への炭水化物部分の酵素的結合のための認識配列は、アスパラギン-X-セリンおよびアスパラギン-X-トレオニンであり、式中Xはプロリンを除くいずれかのアミノ酸である。従って、ポリペプチド中のこれらのペプチド配列のいずれの存在も、潜在的グリコシル化部位を創製する。

10

【0046】

グリコシル化パターンは、例えば、ポリペプチド中に見出される1個若しくはそれ以上のグリコシル化部位を欠失すること、および/または該ポリペプチド中に存在しない1個若しくはそれ以上のグリコシル化部位を付加することにより変えることができる。IL-23p19抗体のFc領域へのグリコシル化部位の付加は、それが上述されたトリペプチド配列(N結合グリコシル化部位について)の1個若しくはそれ以上を含有するようなアミノ酸配列を変えることにより便宜的に達成される。例示的グリコシル化バリエーションはH鎖の残基Asn 297のアミノ酸置換を有する。該変化は、元のポリペプチドの配列への1個若しくはそれ以上のセリン若しくはトレオニン残基の付加、またはそれらによる置換によってもまた作成しうる(O結合グリコシル化部位について)。加えて、Asn 297のAlaへの変化はグリコシル化部位の1個を除去し得る。

20

【0047】

ある態様において、本発明のIL-23p19抗体は、(1,4)-N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼIII(GnT III)がIL-23p19抗体にGlcNAcを付加するようなGnT IIIを発現する細胞で発現される。こうした様式での抗体の製造方法は、第WO/9954342号、第WO/03011878号、特許公開第20030003097A1号明細書、およびUmanaら、Nature Biotechnology、17: 176-180、Feb. 1999に提供される。抗IL-23p19抗体は、場合によっては、本明細書に記述されかつ/若しくは当該技術分野で既知のところの、ヒト抗体のレポーターを産生することが可能なトランスジェニック動物(例えばマウス、ラット、ハムスター、ヒト以外の霊長類など)の免疫化により生成し得る。抗IL-23p19抗体を産生する細胞は、本明細書に記述される方法のような適する方法を使用して、こうした動物から単離しかつ不死化し得る。

30

【0048】

ヒト抗原に結合するヒト抗体のレポーターを産生し得るトランスジェニックマウスは、既知の方法(限定されるものでないが、Lonbergらに交付された米国特許第5,770,428号、同第5,569,825号、同第5,545,806号、同第5,625,126号、同第5,625,825号、同第5,633,425号、同第5,661,016号および同第5,789,650号; Jakobovitsら第WO 98/50433号、Jakobovitsら第WO 98/24893号、Lonbergら第WO 98/24884号、Lonbergら第WO 97/13852号、Lonbergら第WO 94/25585号、Kucherlapateら第WO 96/34096号、Kucherlapateら欧州特許第EP 0463 151 B1号、Kucherlapateら欧州特許第EP 0710 719 A1号、Suraniら

40

50

米国特許第5,545,807号、Bruggemannら第WO 90/04036号、Bruggemannら欧州特許第EP 0438 474 B1号、Lonbergら欧州特許第EP 0814 259 A2号、Lonbergら英国特許第GB 2 272 440 A号明細書、LonbergらNature 368:856-859 (1994)、Taylorら、Int. Immunol. 6(4)579-591 (1994)、Greenら、Nature Genetics 7:13-21 (1994)、Mendezら、Nature Genetics 15:146-156 (1997)、Taylorら、Nucleic Acids Research 20(23):6287-6295 (1992)、Tuailonら、Proc Natl Acad Sci USA 90(8)3720-3724 (1993)、Lonbergら、Int Rev Immunol 13(1):65-93 (1995)ならびにFishwaldら、Nat Biotechnol 14(7):845-851 (1996) (それぞれそっくりそのまま引用することにより本明細書に組み込まれる)を挙げることができる)により製造し得る。一般に、これらのマウスは、機能的に再配列されるか若しくは機能的再配列を受け得る最低1個のヒト免疫グロブリン遺伝子座からのDNAを含んでなる最低1個の導入遺伝子を含んでなる。こうしたマウス中の内因性免疫グロブリン遺伝子座は、内因性遺伝子によりコードされる抗体を産生する該動物の能力を排除するように破壊若しくは欠失し得る。

【0049】

類似のタンパク質若しくはフラグメントへの特異的結合についての抗体のスクリーニングは、ペプチドディスプレイライブラリーを使用して便宜的に達成し得る。本方法は、所望の機能若しくは構造を有する個々のメンバーについてのペプチドの大型の集合物のスクリーニングを必要とする。ペプチドディスプレイライブラリーの抗体スクリーニングは当該技術分野で公知である。表示されるペプチド配列は、長さ3から5000若しくはそれ以上までのアミノ酸、頻りに5~100アミノ酸長から、およびしばしば約8から25アミノ酸長までであり得る。ペプチドライブラリーを生成するための直接化学合成法に加え、数種の組換えDNA法が記述されている。1つの型は、バクテリオファージ若しくは細胞の表面上でのペプチド配列の表示を必要とする。各バクテリオファージ若しくは細胞は、特定の表示されるペプチド配列をコードするヌクレオチド配列を含有する。こうした方法は、PCT特許公開第91/17271号、同第91/18980号、同第91/19818号および同第93/08278号明細書に記述されている。

【0050】

ペプチドのライブラリーを生成するための他の系は、*in vitro*化学合成および組換え法の双方の局面を有する。PCT特許公開第92/05258号、同第92/14843号および同第96/19256号明細書を参照されたい。米国特許第5,658,754号;および同第5,643,768号明細書もまた参照されたい。ペプチドディスプレイライブラリー、ベクター、およびスクリーニングキットは、Invitrogen(カリフォルニア州カールズバッド)およびCambridge Antibody Technologies(英国ケンブリッジシャー)のような供給元から商業的に入手可能である。例えば、Enzonに譲渡された米国特許第4704692号、同第4939666号、同第4946778号、同第5260203号、同第5455030号、同第5518889号、同第5534621号、同第5656730号、同第5763733号、同第5767260号、同第5856456号;Dyaxに譲渡された同第5223409号、同第5403484号、同第5571698号、同第5837500号、Affymaxに譲渡された同第5427908号、同第5580717号;Cambridge Antibody Technologiesに譲渡された同第5885793号;Genentechに譲渡された同第5750373号、Xomaに譲渡された同第5618920号、同第5595898号、同第5576195号、同第5698435号、同第5693493号、同第5698417号明細書、Colligan、上記;Ausubel、上記;若しくはSambrook、上記を参照されたい。

10

20

30

40

50

【0051】

本発明の抗体は、それらの乳中にこうした抗体を産生する、ヤギ、ウシ、ウマ、ヒツジ、ウサギなどのようなトランスジェニック動物すなわち哺乳動物を提供するための最低1種の抗IL-23p19抗体をコードする核酸を使用してもまた製造し得る。こうした動物は既知の方法を使用して提供し得る。例えば、限定されるものでないが、米国特許第5,827,690号；同第5,849,992号；同第4,873,316号；同第5,849,992号；同第5,994,616号；同第5,565,362号；同第5,304,489号明細書など（それらのそれぞれはそっくりそのまま引用することにより本明細書に組み込まれる）を参照されたい。

【0052】

本発明の抗体は、付加的には、植物部分若しくはそれらから培養された細胞中でこうした抗体、指定される部分若しくはバリエーションを産生するトランスジェニック植物および培養植物細胞（限定されるものでないがタバコおよびトウモロコシを挙げることができる）を提供するために最低1種の抗IL-23p19抗体をコードする核酸を使用して製造し得る。制限しない一例として、組換えタンパク質を発現するトランスジェニックタバコ葉が、例えば誘導可能なプロモーターを使用して大量の組換えタンパク質を提供するのに成功裏に使用されている。例えば、Cramerら、Curr. Top. Microbiol. Immunol. 240:95-118 (1999) およびその中で引用される参考文献を参照されたい。また、トランスジェニックトウモロコシが、他の組換え系で産生若しくは天然の供給源から精製されたものに同等の生物学的活性をもつ哺乳動物タンパク質を商業生産レベルで発現するのに使用されている。例えば、Hoodら、Adv. Exp. Med. Biol. 464:127-147 (1999) およびその中で引用される参考文献を参照されたい。抗体は、タバコ種子およびパレイショ塊茎を包含する、一本鎖抗体(scFv)のような抗体フラグメントを包含するトランスジェニック植物種子からもまた大量で産生されている。例えばConradら、Plant Mol. Biol. 38:101-109 (1998) およびその中で引用される参考文献を参照されたい。従って、本発明の抗体は、既知の方法により、トランスジェニック植物を使用してもまた製造し得る。例えば、Fischerら、Biotechnol. Appl. Biochem. 30:99-108 (Oct., 1999)、Maら、Trends Biotechnol. 13:522-7 (1995)；Maら、Plant Physiol. 109:341-6 (1995)；Whitelamら、Biochem. Soc. Trans. 22:940-944 (1994)；およびその中で引用される参考文献もまた参照されたい。

【0053】

本発明の抗体は、広範な親和性(K_D)でヒトIL-23p19を結合し得る。好ましい一態様において、本発明の最低1種のmAbは、場合によってはヒトIL-23p19を高親和性で結合し得る。例えば、ヒト若しくは他のmAbは、当業者により実施されるところの表面プラズモン共鳴若しくはKinexa法により測定されるところの、限定されるものでないが $0.1 \sim 9.9$ （またはその中のいずれかの範囲若しくは値） $\times 10^{-7}$ 、 10^{-8} 、 10^{-9} 、 10^{-10} 、 10^{-11} 、 10^{-12} 、 10^{-13} 、 10^{-14} 、 10^{-15} またはその中のいずれかの範囲若しくは値を挙げることができる、約 10^{-7} Mに等しいか若しくはそれ未満の K_D でヒトIL-23p19を結合し得る。一態様において、本発明の抗体は、約 3.38×10^{-10} Mと約 4.3×10^{-11} Mの間の K_D でヒトIL-23、若しくはより具体的にはIL-23p19を結合する。

【0054】

抗原に対する抗体の親和性(affinity)若しくは親和性(avidity)は、いずれかの適する方法を使用して実験的に決定し得る。（例えば、Berzofskyら、“Antibody-Antigen Interactions,” Fundamental Immunology、Paul, W. E. 編、Raven Press：ニューヨーク州ニューヨーク(1984)中；Kuby, Janis Immunol

10

20

30

40

50

ogy、W. H. Freeman and Company : ニューヨーク州ニューヨーク (1992) ; および本明細書に記述される方法を参照されたい)。特定の抗体 - 抗原相互作用の測定される親和性は、異なる条件 (例えば塩濃度、pH) 下で測定される場合に変動し得る。従って、親和性および他の抗原結合パラメータ (例えば K_D 、 K_{on} 、 K_{off}) の測定は、好ましくは、抗体および抗原の標準化された溶液、ならびに本明細書に記述される緩衝液のような標準化された緩衝液を用いて行う。

【0055】

本発明の抗 IL - 23 p 19 抗体のある態様は、下の配列表に示される配列を有する。例えば、本発明の抗 IL - 23 p 19 抗体は、配列番号 9、19、29 および 39 の L 鎖 CDR 1 配列の 1 種 ; 配列番号 10、20、30 および 40 の L 鎖 CDR 2 配列の 1 種 ; 配列番号 11、21、31 および 41 の L 鎖 CDR 3 配列の 1 種 ; H 鎖 CDR 1 配列配列番号 4、14、24 および 34 の 1 種 ; H 鎖 CDR 2 配列配列番号 5、15、25 および 35 の 1 種 ; ならびに / 若しくは H 鎖 CDR 1 配列配列番号 6、16、26 および 36 の 1 種を有する。

10

【0056】

核酸分子

本明細書に提供される情報を使用して、例えば、配列番号 7、17、27 および 37 の L 鎖可変領域の最低 1 種、ならびに配列番号 2、12、22 および 32 の H 鎖可変領域の最低 1 種の連続するアミノ酸の最低 70 ~ 100 % をコードするヌクレオチド配列、それらの指定されるフラグメント、パリアント若しくはコンセンサス配列、またはこれらの配列の最低 1 種を含んでなる寄託されたベクター、最低 1 種の抗 IL - 23 p 19 抗体をコードする本発明の核酸分子を、本明細書に記述されるか若しくは当該技術分野で既知のこの方法を使用して得ることができる。

20

【0057】

本発明の核酸分子は、mRNA、hnRNA、tRNA 若しくはいずれかの他の形態のような RNA の形態、または、限定されるものでないが、クローニングにより得られるか若しくは合成で製造される cDNA およびゲノム DNA を挙げるができる DNA の形態、あるいはそれらのいずれかの組合せであり得る。DNA は三本鎖、二本鎖若しくは一本鎖、またはそれらのいずれかの組合せであり得る。DNA 若しくは RNA の最低 1 本の鎖のいずれかの部分が、センス鎖としてもまた知られるコーディング鎖であり得るか、若しくは、それは、アンチセンス鎖ともまた称される非コーディング鎖であり得る。

30

【0058】

本発明の単離された核酸分子は、場合によっては、例えば、限定されるものでないが最低 1 本の L 鎖 (9、10、11、19、20、21、29、30、31、39、40、41) 若しくは最低 1 本の H 鎖 (配列番号 4、5、6、14、15、16、24、25、26、34、35 および 36) の CDR 1、CDR 2 および / 若しくは CDR 3 のような最低 1 個の CDR の最低 1 個の指定される部分を挙げることができる 1 個若しくはそれ以上のイントロンを含む 1 個のオープンリーディングフレーム (ORF) を含んでなる核酸分子 ; 抗 IL - 23 p 19 抗体若しくは可変領域 (例えば配列番号 7、17、27 および 37 の L 鎖可変領域ならびに配列番号 2、12、22 および 32 の H 鎖可変領域) のコーディング配列を含んでなる核酸分子 ; ならびに、上述されたものと実質的に異なるヌクレオチド配列を含んでなるがしかし遺伝暗号の縮重により本明細書に記述されかつ / 若しくは当該技術分野で既知のこの最低 1 種の抗 IL - 23 p 19 抗体をなおコードする核酸分子を包含し得る。もちろん遺伝暗号は当該技術分野で公知である。従って、本発明の特定の抗 IL - 23 p 19 抗体をコードするこうした縮重核酸パリアントを生成することは、当業者に慣例であるとみられる。例えば Ausubel ら、上記を参照されたい。そして、こうした核酸パリアントは本発明に包含される。

40

【0059】

本明細書で指定されるところの、抗 IL - 23 p 19 抗体をコードする核酸を含んでなる本発明の核酸分子は、限定されるものでないが、限定されるものでないが、独力で抗体

50

フラグメントのアミノ酸配列をコードするもの；抗体全体若しくはその一部分のコーディング配列；転写、スプライシングおよびポリアデニル化シグナルを包含する mRNA プロセシングにおいてある役割を演じる（例えば mRNA のリボソーム結合および安定性）転写され翻訳されない配列のような非コーディング 5' および 3' 配列を挙げることができる付加的な非コーディング配列と一緒に、抗体、フラグメント若しくは部分のコーディング配列、ならびに、最低 1 個のイントロンのような付加的なコーディング配列を伴う若しくは伴わない最低 1 個のシグナルリーダー若しくは融合ペプチドのコーディング配列のような前述の付加的な配列；付加的な機能性を提供するもののような付加的なアミノ酸をコードする付加的なコーディング配列を挙げることができる。従って、抗体をコードする配列を、抗体フラグメント若しくは部分を含んでなる融合された抗体の精製を容易にするペプチドをコードする配列のようなマーカー配列に融合し得る。

10

【0060】

本明細書に記述される場所のポリヌクレオチドに選択的にハイブリダイズするポリヌクレオチド

本発明は、本明細書に開示されるポリヌクレオチドに選択的ハイブリダイゼーション条件下でハイブリダイズする単離された核酸を提供する。従って、本態様のポリヌクレオチドは、こうしたポリヌクレオチドを含んでなる核酸を単離、検出かつ/若しくは定量するのに使用し得る。例えば、本発明のポリヌクレオチドは、寄託されたライブラリー中の部分的若しくは完全長クローンを同定、単離若しくは増幅するのに使用し得る。いくつかの態様において、該ポリヌクレオチドは、ヒト若しくは哺乳動物核酸ライブラリーから単離された、またはそうでなければそれからの cDNA に相補的なゲノム若しくは cDNA 配列である。

20

【0061】

好ましくは、cDNA ライブラリーは、最低 80% の完全長の配列、好ましくは最低 85% 若しくは 90% の完全長配列、およびより好ましくは最低 95% の完全長配列を含んでなる。cDNA ライブラリーはまれな配列の表示を増大させるよう正規化し得る。低若しくは中程度の緊縮性のハイブリダイゼーション条件は、相補配列に関して低下された配列同一性を有する配列とともに典型的に（しかし独占的でなく）使用する。中程度および高緊縮性条件は、場合によってはより大きな同一性の配列に使用し得る。低緊縮性条件は、約 70% の配列同一性を有する配列の選択的ハイブリダイゼーションを可能にし、また、オルソログ若しくはパラログ配列を同定するのに使用し得る。

30

【0062】

場合によっては、本発明のポリヌクレオチドは、本明細書に記述されるポリヌクレオチドによりコードされる抗体の少なくとも一部分をコードすることができる。本発明のポリヌクレオチドは、本発明の抗体をコードするポリヌクレオチドへの選択的ハイブリダイゼーションに使用し得る核酸配列を包含する。例えば、Ausubel、上記；Colligan、上記（それぞれそっくりそのまま引用することにより本明細書に組み込まれる）を参照されたい。

【0063】

核酸の構築

本発明の単離された核酸は、当該技術分野で公知の場所の（a）組換え法、（b）合成技術、（c）精製技術、および/若しくは（d）それらの組合せを使用して作成し得る。

40

【0064】

該核酸は、便宜的に、本発明のポリヌクレオチドに加えて配列を含み得る。例えば、1 個若しくはそれ以上のエンドヌクレアーゼ制限部位を含んでなるマルチクロニング部位を、ポリヌクレオチドの単離で補助するために該核酸に挿入し得る。また、翻訳可能な配列を、本発明の翻訳されたポリヌクレオチドの単離で補助するために挿入し得る。例えば、ヘキサヒスチジンマーカー配列は、本発明のタンパク質を精製するための便宜的手段を提供する。コーディング配列を除外する本発明の核酸は、場合によっては、本発明のポリ

50

ヌクレオチドのクローニングおよび/若しくは発現のためのベクター、アダプター若しくはリンカーである。

【0065】

付加的な配列を、クローニングおよび/若しくは発現でのそれらの機能を至適化するか、該ポリヌクレオチドの単離で補助するか、または該ポリヌクレオチドの細胞への導入を改善するためにこうしたクローニングおよび/若しくは発現配列に付加し得る。クローニングベクター、発現ベクター、アダプターおよびリンカーの使用は当該技術分野で公知である。(例えば、Ausubel、上記;若しくはSambrook、上記を参照されたい)

【0066】

核酸の組換え構築方法

RNA、cDNA、ゲノムDNA若しくはそれらのいずれかの組合せのような、本発明の単離された核酸の組成物は、当業者に既知のいずれかの数のクローニングの方法論を使用して生物学的供給源から得ることができる。いくつかの態様において、緊縮性条件下で本発明のポリヌクレオチドに選択的にハイブリダイズするオリゴヌクレオチドプローブを、cDNA若しくはゲノムDNAライブラリー中の所望の配列を同定するのに使用する。RNAの単離ならびにcDNAおよびゲノムライブラリーの構築は当業者に公知である。(例えば、Ausubel、上記;若しくはSambrook、上記を参照されたい)。

【0067】

核酸のスクリーニングおよび単離方法

cDNA若しくはゲノムライブラリーを、本明細書に開示されるもののような、本発明のポリヌクレオチドの配列に基づくプローブを使用してスクリーニングし得る。ゲノムDNA若しくはcDNA配列とハイブリダイズさせて同一若しくは異なる生物体中の相同な遺伝子を単離するためにプローブを使用し得る。当業者は、ハイブリダイゼーションの多様な程度の緊縮性を該アッセイで使用し得ることを認識するであろう。そして、ハイブリダイゼーション若しくは洗浄媒体のいずれも緊縮性であり得る。ハイブリダイゼーションの条件がより緊縮性になる際に、二重鎖形成が起こるために、プローブと標的の間のより大きな程度の相補性が存在しなければならない。緊縮性の程度は、温度、イオン強度、pH、およびホルムアミドのような部分的変性溶媒の存在の1種若しくはそれ以上により制御し得る。例えば、ハイブリダイゼーションの緊縮性は、例えば0%ないし50%の範囲内のホルムアミドの濃度の操作により反応体溶液の極性を変えることにより便宜的に変動させる。検出可能な結合に必要とされる相補性(配列同一性)の程度は、ハイブリダイゼーション媒体および/若しくは洗浄媒体の緊縮性に従って変動することができる。相補性の程度は、至適には100%、若しくは70~100%、またはその中のいずれかの範囲若しくは値であることができる。しかしながら、プローブおよびプライマー中の小さな配列の変動は、ハイブリダイゼーションおよび/若しくは洗浄媒体の緊縮性を低下させることにより補償し得ることが理解されるべきである。

【0068】

RNA若しくはDNAの増幅方法は当該技術分野で公知であり、そして、本明細書に提示される教示および手引きに基づき、過度の実験を伴わずに、本発明により使用し得る。

【0069】

DNA若しくはRNAの既知の増幅方法は、限定されるものでないが、ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)および関係する増幅方法(例えば、Mullisらへの米国特許第4,683,195号、同第4,683,202号、同第4,800,159号、同第4,965,188号;Taborらへの同第4,795,699号および同第4,921,794号;Innisへの同第5,142,033号;Wilsonらへの同第5,122,464号;Innisへの同第5,091,310号;Gyllensstenらへの同第5,066,584号;Gelfandらへの同第4,889,818号;Silverらへの同第4,994,370号;Biswasへの同第4,766,067号;Ringoldへの同第4,656,134号明細書を参照されたい)、ならびに二本鎖DN

10

20

30

40

50

A合成の鑄型として標的配列に対するアンチセンスRNAを使用するRNA媒介性増幅(Malekらへの米国特許第5,130,238号明細書、商標NASBAをもつ)(これらの参考文献の内容全体は引用することにより本明細書に組み込まれる)を挙げることができる。(例えば、Ausubel、上記;若しくはSambrook、上記を参照されたい)。

【0070】

例えば、ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)技術を、本発明のポリヌクレオチドおよび関連する遺伝子の配列をゲノムDNA若しくはcDNAライブラリーから直接増幅するのに使用し得る。PCRおよび他の*in vitro*増幅方法は、例えば、発現されるべきタンパク質をコードする核酸配列をクローン化するため、サンプル中の所望のmRNAの存在を検出するためのプローブとして使用するための核酸を作成するため、核酸配列決定のため、若しくは他の目的上もまた有用であり得る。*in vitro*増幅方法により当業者を指図するのに十分な技術の例は、Berger、上記、Sambrook、上記およびAusubel、上記、ならびにMullisら、米国特許第4,683,202号明細書(1987);およびInnisら、PCR Protocols A Guide to Methods and Applications、編、Academic Press Inc.、カリフォルニア州サンディエゴ(1990)に見出される。ゲノムPCR増幅のための商業的に入手可能なキットが当該技術分野で既知である。例えば、Advantage-GCゲノムPCRキット(Clontech)を参照されたい。加えて、例えばT4遺伝子32タンパク質(Boehringer Mannheim)を、長いPCR産物の収量を向上させるために使用し得る。

10

20

【0071】

核酸の合成構築方法

本発明の単離された核酸は、既知の方法(例えばAusubelら、上記を参照されたい)による直接化学合成によってもまた製造し得る。化学合成は、一般に一本鎖オリゴヌクレオチドを生じ、それは、相補配列とのハイブリダイゼーション、若しくは鑄型として該一本鎖を使用するDNAポリメラーゼでの重合により、二本鎖DNAに転化し得る。当業者は、DNAの化学合成は約100若しくはそれ以上の塩基の配列に制限され得る一方、より長い配列をより短い配列の連結により得ることができることを認識するであろう。

30

【0072】

組換え発現カセット

本発明は、さらに、本発明の核酸を含んでなる組換え発現カセットを提供する。本発明の核酸配列、例えば本発明の抗体をコードするcDNA若しくはゲノム配列を、最低1種の所望の宿主細胞中に導入し得る組換え発現カセットを構築するのに使用し得る。組換え発現カセットは、典型的に、意図している宿主細胞中での該ポリヌクレオチドの転写を指図することができる転写開始制御配列に作動可能に連結された本発明のポリヌクレオチドを含むことができる。異種および非異種(すなわち内因性)双方のプロモーターを、本発明の核酸の発現を指図するのに使用し得る。

40

【0073】

いくつかの態様において、プロモーター、エンハンサー若しくは他の要素としてはたらく単離された核酸を、本発明のポリヌクレオチドの発現を上方若しくは下方制御するように、非異種の形態の本発明のポリヌクレオチドの適切な位置(上流、下流、若しくはイントロン中)に導入し得る。例えば、内因性プロモーターを、突然変異、欠失および/若しくは置換により*in vivo*若しくは*in vitro*で変えることができる。

【0074】

ベクターおよび宿主細胞

本発明は、本発明の単離された核酸分子を包含するベクター、該組換えベクターで遺伝子的に工作される宿主細胞、および当該技術分野で公知であるところの組換え技術による最低1種の抗IL-23p19抗体の製造法にもまた関する。例えば、Sambrookら、上記;Ausubelら、上記(それぞれそっくりそのまま引用することにより本明

50

細書に組み込まれる)を参照されたい。

【0075】

ポリヌクレオチドは、場合によっては、宿主中での増殖についての選択可能なマーカ含有するベクターに結合し得る。一般に、プラスミドベクターは、リン酸カルシウム沈殿物のような沈殿物で、若しくは荷電した脂質との複合体で導入する。ベクターがウイルスである場合、それは、適切なパッケージング細胞株を使用して *in vitro* でパッケージングし得、そしてその後宿主細胞に形質導入し得る。

【0076】

DNA挿入物は、適切なプロモーターに効果的に連結すべきである。発現構築物は、転写開始、終止のための部位、および転写された領域中に翻訳のためのリボソーム結合部位をさらに含有することができる。該構築物により発現された成熟転写物のコーディング部分は、好ましくは、翻訳されるべきmRNAの始めの翻訳開始、および終わりに適切に配置された終止コドン(例えばUAA、UGA若しくはUAG)を包含することができ、UAAおよびUAGが哺乳動物若しくは真核生物細胞発現に好ましい。

10

【0077】

発現ベクターは、好ましくは、しかし場合によっては、最低1個の選択可能なマーカを包含することができる。こうしたマーカは、例えば、限定されるものでないが、真核生物細胞培養物について、メトトレキサート(MTX)、ジヒドロ葉酸還元酵素(DHFR、米国特許第4,399,216号;同第4,634,665号;同第4,656,134号;同第4,956,288号;同第5,149,636号;同第5,179,017号明細書、アンピシリン、ネオマイシン(G418)、ミコフェノール酸若しくはグルタミン合成酵素(GS、米国特許第5,122,464号;同第5,770,359号;同第5,827,739号明細書)耐性、ならびに大腸菌(*E. coli*)および他の細菌若しくは原核生物中で培養するためのテトラサイクリン若しくはアンピシリン耐性遺伝子を挙げることができる(上の特許は、そっくりそのまま引用することによりここに組み込まれる)。上述された宿主細胞についての適切な培地および培養条件は当該技術分野で既知である。適するベクターは当業者に容易に明らかであろう。ベクター構築物の宿主細胞への導入は、リン酸カルシウムトランスフェクション、DEAE-デキストラン媒介性トランスフェクション、陽イオン性脂質媒介性トランスフェクション、電気穿孔法、形質導入、感染若しくは他の既知の方法により遂げることができる。こうした方法は、Sambrook、上記、第1~4および16~18章;Ausubel、上記、第1、9、13、15、16章のような、当該技術分野で記述されている。

20

30

【0078】

本発明の最低1種の抗体は、融合タンパク質のような改変された形態で発現され得、そして、分泌シグナルのみならずしかした付加的な異種機能領域も包含し得る。例えば、付加的なアミノ酸、とりわけ荷電したアミノ酸の1領域を、精製の間、若しくはその後の取扱および保存の間の宿主細胞中での安定性および持続性を改善するために、抗体のN末端に付加し得る。また、ペプチド部分を、精製を容易にするために本発明の抗体に付加し得る。こうした領域は、抗体若しくはその最低1フラグメントの最終精製前に除去し得る。こうした方法は、Sambrook、上記、第17.29~17.42および18.1~18.74章;Ausubel、上記、第16、17および18章のような、多くの標準的実験室手引書に記述されている。

40

【0079】

当業者は、本発明のタンパク質をコードする核酸の発現に利用可能な多数の発現系をよく知っている。あるいは、本発明の核酸は、本発明の抗体をコードする内因性DNAを含有する宿主細胞中で(操作により)スイッチを入れることにより宿主細胞中で発現させ得る。こうした方法は、例えば米国特許第5,580,734号、同第5,641,670号、同第5,733,746号および同第5,733,761号明細書(そっくりそのまま引用することにより本明細書に組み込まれる)に記述されるとおり、当該技術分野で公知である。

50

【0080】

哺乳動物細胞が、該抗体、それらの指定される部分若しくはバリエーションの製造に有用な細胞培養物を具体的に説明する。哺乳動物細胞系は、しばしば、細胞の単層の形態にあることができる。無傷のグリコシル化タンパク質を発現することが可能な多数の適する宿主細胞株が当該技術分野で開発されており、そして、COS-1 (例えばATCC CRL 1650)、COS-7 (例えばATCC CRL-1651)、HEK293、BHK21 (例えばATCC CRL-10)、CHO (例えばATCC CRL 1610) およびBSC-1 (例えばATCC CRL-26) 細胞株、Cos-7細胞、CHO細胞、hep G2細胞、P3X63Ag8.653、SP2/0-Ag14、293細胞、HeLa細胞などを包含し、それらは例えばAmerican Type Culture Collection、バージニア州マナサス(www.atcc.org)から容易に入手可能である。好ましい宿主細胞は、骨髄腫およびリンパ腫細胞のようなリンパ系起源の細胞を包含する。とりわけ好ましい宿主細胞は、P3X63Ag8.653細胞(ATCC受託番号CRL-1580)およびSP2/0-Ag14細胞(ATCC受託番号CRL-1581)である。とりわけ好ましい一態様において、組換え細胞はP3X63Ab8.653若しくはSP2/0-Ag14細胞である。

10

【0081】

これらの細胞のための発現ベクターは、限定されるものでないが、複製起点；プロモーター(例えば後期若しくは初期SV40プロモーター、CMVプロモーター(米国特許第5,168,062号；同第5,385,839号明細書)、HSV tkプロモーター、pgk(ホスホグリセリン酸キナーゼ)プロモーター、EF-1プロモーター(米国特許第5,266,491号明細書)、最低1種のヒト免疫グロブリンプロモーター；エンハンサー、および/若しくはリボソーム結合部位、RNAスプライス部位、ポリアデニル化部位(例えばSV40 ラージT Ag ポリA付加部位)のようなプロセッシング情報部位、ならびに転写終止配列を挙げることができる、発現制御配列の1個若しくはそれ以上を包含し得る。例えば、Ausubelら、上記；Sambrookら、上記を参照されたい。本発明の核酸若しくはタンパク質の製造に有用な他の細胞は、例えばAmerican Type Culture Collectionの細胞株およびハイブリドーマのカタログ(Catalogue of Cell Lines and Hybridomas)(www.atcc.org)または他の既知の若しくは商業的供給源から既知かつ/若しくは入手可能である。

20

30

【0082】

真核生物宿主細胞を使用する場合、ポリアデニル化若しくは転写終止配列が典型的にベクターに組み込まれる。終止配列の一例は、ウシ成長ホルモン遺伝子からのポリアデニル化配列である。転写物の正確なスプライシングのための配列もまた包含し得る。スプライシング配列の一例は、SV40からのVP1イントロンである(Spragueら、J. Virol. 45:773-781(1983))。加えて、当該技術分野で既知のとおり、宿主細胞中での複製を制御するための遺伝子配列をベクターに組み込み得る。

40

【0083】

抗体の精製

抗IL-23p19抗体は、限定されるものでないが、プロテインA精製、硫酸アンモニウム若しくはエタノール沈殿、酸抽出、陰イオン若しくは陽イオン交換クロマトグラフィー、ホスホセルロースクロマトグラフィー、疎水性相互作用クロマトグラフィー、アフィニティークロマトグラフィー、ヒドロキシルアパタイトクロマトグラフィーおよびレクチンクロマトグラフィーを挙げることができる公知の方法により、組換え細胞培養物から回収かつ精製し得る。高速液体クロマトグラフィー(「HPLC」)もまた精製に使用し得る。例えば、Colligan、Current Protocols in Immunology、若しくはCurrent Protocols in Protein Science、John Wiley & Sons、ニューヨーク州ニューヨーク

50

(1997 - 2001)、例えば第1、4、6、8、9、10章(それぞれそっくりそのまま引用することにより本明細書に組み込まれる)を参照されたい。

【0084】

本発明の抗体は、天然に精製される生成物、化学合成手順の生成物、ならびに例えば酵母、高等植物、昆虫および哺乳動物細胞を包含する真核生物宿主から組換え技術により製造された生成物を包含する。組換え製造手順で使用される宿主に依存して、本発明の抗体はグリコシル化され得るか若しくはグリコシル化されないことができ、グリコシル化が好ましい。こうした方法は、Sambrook、上記、第17.37~17.42節; Ausubel、上記、第10、12、13、16、18および20章、Colligan、Protein Science、上記、第12~14章(全部はそっくりそのまま引用することにより本明細書に組み込まれる)のような、多くの標準的実験室手引書に記述されている。

10

【0085】

抗IL-23p19抗体

本発明の抗IL-23p19抗体は、限定されるものでないが、本発明の抗体に組み込み得る、限定されるものでないがH若しくはL鎖の相補性決定領域(CDR)またはそれらのリガンド結合部分を挙げることができる最低1種のリガンド結合部分(LBP)、H鎖若しくはL鎖可変領域、枠組み領域(例えば、最低1個の置換、挿入若しくは欠失をさらに場合によっては含んでなる、FR1、FR2、FR3、FR4若しくはそれらのフラグメント)、H鎖若しくはL鎖定常領域(例えば、最低1個の置換、挿入若しくは欠失をさらに場合によっては含んでなる、最低1個のCH1、ヒンジ1、ヒンジ2、ヒンジ3、ヒンジ4、CH2若しくはCH3またはそれらのフラグメントを含んでなる)、あるいはそれらのいずれかの部分を挙げることができる、免疫グロブリン分子の少なくとも一部分を含んでなるいかなるタンパク質若しくはペプチド含有分子も包含する。本発明の抗体は、限定されるものでないが、ヒト、マウス、ウサギ、ラット、げっ歯類、霊長類若しくはそれらのいずれかの組合せなどを挙げることができる、いかなる哺乳動物も包含し得るか、若しくはそれら由来であり得る。

20

【0086】

本発明の単離された抗体は、いずれかの適するポリヌクレオチドによりコードされる、本明細書に開示される抗体アミノ酸配列、またはいずれかの単離若しくは製造された抗体を含んでなる。好ましくは、ヒト抗体若しくは抗原結合フラグメントはヒトIL-23p19を結合し、そして、それにより、該タンパク質の最低1種の生物学的活性を部分的に若しくは実質的に中和する。最低1種のIL-23タンパク質若しくはフラグメントの最低1種の生物学的活性を部分的に若しくは好ましくは実質的に中和する抗体またはその指定される部分若しくはパリアントは、該タンパク質若しくはフラグメントを結合し得、そしてそれにより、IL-23のIL-23受容体の1種若しくはそれ以上への結合または他のIL-23依存性若しくは媒介性の機構により媒介される活性を阻害する。本明細書で使用されるところの「抗体を中和すること」という用語は、IL-23依存性の活性を、アッセイに依存して約20~120%、好ましくは最低約10、20、30、40、50、55、60、65、70、75、80、85、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100%若しくはそれ以上阻害し得る抗体を指す。IL-23依存性の活性を阻害する抗IL-23p19抗体の能力は、好ましくは、本明細書に記述されかつ/若しくは当該技術分野で既知のところの最低1種の適するIL-23タンパク質若しくは受容体アッセイにより評価される。本発明のヒト抗体はいずれのクラス(IgG、IgA、IgM、IgE、IgDなど)若しくはアイソタイプのものであり得、そして若しくはL鎖を含み得る。一態様において、ヒト抗体は、IgGH鎖若しくは定義されるフラグメント、例えばアイソタイプIgG1、IgG2、IgG3若しくはIgG4(例えば1、2、3若しくは4)の最低1種を含んでなる。このタイプの抗体は、本明細書に記述されかつ/若しくは当該技術分野で既知のところの、最低1種のヒトL鎖(例えばIgG、IgAおよびIgM)導入遺伝子を含んでなるトランスジ

30

40

50

ェニックマウス若しくは他のトランスジェニックのヒト以外の哺乳動物を使用することにより製造し得る。別の態様において、抗ヒトIL-23p19抗体は、IgG1 H鎖およびIgG1 L鎖を含んでなる。

【0087】

本発明の最低1種の抗体は、最低1種のIL-23p19タンパク質、サブユニット、フラグメント、部分若しくはそれらのいずれかの組合せに特異的な最低1個の指定されるエピトープを結合する。該最低1個のエピトープは、該タンパク質の少なくとも一部分を含んでなる最低1個の抗体結合領域を含み得、このエピトープは、好ましくは該タンパク質の最低1種の細胞外、可溶性、親水性、外的若しくは細胞質部分より構成される。該最低1個の指定されるエピトープは、配列番号1のアミノ酸残基93-104および127-137(p19タンパク質サブユニットの最初の19アミノ酸のシグナル配列を含有する)(若しくはシグナル配列の包含を伴わない、p19配列のアミノ酸残基74-85および108-118)の連続するアミノ酸の最低1-3アミノ酸ないし指定される部分全体の最低1種のアミノ酸配列、例えば、配列番号1のアミノ酸残基93、93-94、93-95、93-96、97-99、100-102、127、127-128、128-129など、これらの配列のいずれかの部分若しくは組合せを包含する他者のいかなる組合せも含み得る。

10

【0088】

一般に、本発明の抗体若しくは抗原結合フラグメントは、最低1種のH鎖可変領域の最低1個の相補性決定領域(CDR1、CDR2およびCDR3)若しくはバリエーション、ならびに、最低1種のL鎖可変領域の最低1個の相補性決定領域(CDR1、CDR2およびCDR3)若しくはバリエーションを含んでなる抗原結合領域を含むことができる。場合によっては、CDR配列は、ヒト生殖系列配列由来でありうるか、若しくは該生殖系列配列に緊密に一致しうる。例えば、元のマウスCDR由来の合成ライブラリーからのCDRを使用し得る。これらのCDRは、元のマウス配列からの保存的置換の組み込みにより形成されうる。制限しない一例として、抗体若しくは抗原結合部分またはバリエーションは、例えば配列番号6、16、26および36から選択されるH鎖CDR3、ならびに/若しくは例えば配列番号11、21、31および41から選択されるL鎖CDR3の最低1種を含み得る。特定の一態様において、抗体若しくは抗原結合フラグメントは、最低1種のH鎖CDR(すなわちCDR1、CDR2および/若しくはCDR3)(例えば本明細書に開示されるもの)の少なくとも一部分を含んでなる抗原結合領域を有し得る。別の特定の一態様において、抗体若しくは抗原結合フラグメントまたはバリエーションは、最低1種のL鎖CDR(すなわちCDR1、CDR2および/若しくはCDR3)(例えば本明細書に開示されるもの)の少なくとも一部分を含んでなる抗原結合領域を有し得る。

20

30

【0089】

好ましい態様において、抗体若しくは抗原結合フラグメントの3個のH鎖CDRおよび3個のL鎖CDRは、慣習的技術を使用して抗体の多様な部分(例えばCDR、枠組み)を化学的に一緒に結合することにより、組換えDNA技術の慣習的技術を使用して、抗体をコードするある(すなわち1種若しくはそれ以上の)核酸分子を製造かつ発現することにより、またはいずれかの他の適する方法により、製造し得る。

40

【0090】

抗IL-23p19抗体は、定義されるアミノ酸配列を有するH若しくはL鎖可変領域の最低1種を含み得る。例えば、好ましい一態様において、抗IL-23p19抗体は、配列番号3、13、23および33から場合によっては選択される最低1種のH鎖可変領域、ならびに/若しくは配列番号8、18、28および38から場合によっては選択される最低1種のL鎖可変領域の少なくとも一方を含んでなる。ヒトIL-23p19に結合しかつ定義されるH若しくはL鎖可変領域を含んでなる抗体は、当該技術分野で既知かつ/若しくは本明細書に記述されるところの、ファージディスプレイ(Katsube, Y.ら、Int J Mol Med、1(5):863-868(1998))、若しくはトランスジェニック動物を使用する方法のような適する方法を使用して製造し得る。例

50

えば、機能的に再配列されたヒト免疫グロブリンH鎖導入遺伝子、および機能的再配列を受け得るヒト免疫グロブリンL鎖遺伝子座からのDNAを含んでなる導入遺伝子を含んでなるトランスジェニックマウスを、抗体の産生を導き出すため、ヒトIL-23若しくはそのフラグメントで免疫し得る。所望の場合は、抗体産生細胞を単離し得、そして、ハイブリドーマ若しくは他の不死化抗体産生細胞を、本明細書に記述されかつ/若しくは当該技術分野で既知のとおり製造し得る。あるいは、抗体、指定される部分若しくはバリエーションは、コードする核酸若しくはその部分を使用して適する宿主細胞中で発現させ得る。

【0091】

アミノ酸記号

本発明の抗IL-23 p19抗体を構成するアミノ酸はしばしば略記される。アミノ酸の呼称は、当該技術分野で十分に理解されるところの、その一文字記号、その三文字記号、名称若しくは3ヌクレオチドコドン(1種若しくは複数)により該アミノ酸を指示することにより示し得る(Alberts, B.ら、Molecular Biology of The Cell、第3版、Garland Publishing, Inc.、ニューヨーク、1994を参照されたい)。本発明の抗IL-23 p19抗体は、天然の突然変異若しくは本明細書に明記されるところの人的操作いずれかからの1個若しくはそれ以上のアミノ酸置換、欠失若しくは付加を包含し得る。機能上不可欠である、本発明の抗IL-23 p19抗体中のアミノ酸は、部位特異的突然変異誘発若しくはアラニン走査突然変異誘発のような、当該技術分野で既知の方法により同定し得る(例えば、Ausubel、上記、第8、15章; CunninghamとWells、Science 244:1081-1085(1989))。後者の手順は、分子中のすべての残基に単一アラニン突然変異を導入する。生じる変異体分子をその後、限定されるものでないが最低1種のIL-23中和活性を挙げることができる生物学的活性について試験する。抗体結合に決定的に重要である部位は、結晶化、核磁気共鳴若しくは光親和性標識のような構造解析によってもまた同定し得る(Smithら、J. Mol. Biol. 224:899-904(1992)およびde Vosら、Science 255:306-312(1992))。

【0092】

本発明の抗IL-23 p19抗体は、限定されるものでないが、配列番号8、18、28および38、ならびに3、13、23および33の可変領域配列の連続するアミノ酸の5ないし全部から選択される最低1種の部分、配列若しくは組合せを挙げることができる。

【0093】

列挙される活性の最低1種を高め得る若しくは維持し得る制限しないバリエーションは、限定されるものでないが、開示されるバリエーションアミノ酸配列の間で変動される残基の最低1個の置換に対応する最低1個の突然変異をさらに含んでなる、上のポリペプチドのいずれかを挙げることができる。

【0094】

抗IL-23 p19抗体はさらに、場合によっては、配列番号3~6、8~11、13~16、18~21、23~26、28~31、33~36および38~41の配列から変動するアミノ酸配列をもつポリペプチドを含み得る(例えば本明細書に提供される配列からの1個若しくはそれ以上の保存的置換)。また、本発明は、配列番号8、18、28および38のL鎖可変領域のアミノ酸配列、若しくは配列番号3、13、23および33のH鎖可変領域のアミノ酸配列のバリエーションを含んでなる。

【0095】

当業者が認識するであろうとおり、本発明は、本発明の最低1種の生物学的に活性の抗体を包含する。生物学的に活性の抗体は、天然(非合成)の、内因性の若しくは関係するおよび既知の抗体の比活性の最低20%、30%若しくは40%、および好ましくは最低50%、60%若しくは70%、ならびに最も好ましくは最低80%、90%若しくは95%~100%またはそれ以上の比活性を有する。酵素活性および基質特異性の尺度の

10

20

30

40

50

アッセイおよび定量方法は当業者に公知である。

【0096】

別の局面において、本発明は、有機部分の共有結合により修飾されている、本明細書に記述されるところのヒト抗体および抗原結合フラグメントに関する。こうした修飾は、改良された薬物動態特性（例えば増大された *in vivo* 血清半減期）をもつ抗体若しくは抗原結合フラグメントを生じ得る。該有機部分は、直鎖状若しくは分枝状の親水ポリマー基、脂肪酸基または脂肪酸エステル基であり得る。特定の態様において、親水ポリマー基は約800ないし約120,000ダルトンの分子量を有し得、そしてポリアルカングリコール（例えばポリエチレングリコール（PEG）、ポリプロピレングリコール（PPG））、炭水化物ポリマー、アミノ酸ポリマー若しくはポリビニルピロリドンであり得、

10

【0097】

本発明の修飾抗体および抗原結合フラグメントは、該抗体に直接若しくは間接的に共有結合されている1個若しくはそれ以上の有機部分を含み得る。本発明の抗体若しくは抗原結合フラグメントに結合されている各有機部分は、独立に、親水ポリマー基、脂肪酸基若しくは脂肪酸エステル基であり得る。本明細書で使用されるところの「脂肪酸」という用語はモノカルボン酸およびジカルボン酸を包含する。該用語が本明細書で使用されるところの「親水ポリマー基」は、オクタン中でよりも水中でより溶解性である有機ポリマーを指す。例えば、ポリリシンはオクタン中でよりも水中でより溶解性である。従って、ポリリシンの共有結合により修飾された抗体は本発明により包含される。本発明の抗体を修飾するのに適する親水ポリマーは直鎖状若しくは分枝状であり得、そして、例えばポリアルカングリコール（例えばPEG、モノメトキシポリエチレングリコール（mPEG）、PPGなど）、炭水化物（例えばデキストラン、セルロース、オリゴ糖、多糖など）、親水性アミノ酸のポリマー（例えばポリリシン、ポリアルギニン、ポリアスパラギン酸など）、ポリアルカンオキシド（例えばポリエチレンオキシド、ポリプロピレンオキシドなど）およびポリビニルピロリドンを包含する。好ましくは、本発明の抗体を修飾する親水ポリマーは、別個の分子実体として約800ないし約150,000ダルトンの分子量を有する。例えばPEG₅₀₀₀およびPEG_{20,000}（ここで下付き数字はポリマーの平均分子量（ダルトン）である）を使用し得る。親水ポリマー基は、1ないし約6個のアルキル、脂肪酸若しくは脂肪酸エステル基で置換し得る。脂肪酸若しくは脂肪酸エステル基で置換されている親水ポリマーは、適する方法を使用することにより製造し得る。例えば、アミン基を含んでなるポリマーを脂肪酸若しくは脂肪酸エステルのカルボキシレートに結合し得、そして、脂肪酸若しくは脂肪酸エステル上の活性化されたカルボキシレート（例えばN,N-カルボニルジイミダゾールで活性化された）をポリマー上のヒドロキシル基に結合し得る。

20

30

【0098】

本発明の抗体を修飾するのに適する脂肪酸および脂肪酸エステルは、飽和であり得るか、または1個若しくはそれ以上の不飽和単位を含有し得る。本発明の抗体を修飾するのに適する脂肪酸は、例えば、n-ドデカノエート（C₁₂、ラウレート）、n-テトラデカノエート（C₁₄、ミリスレート）、n-オクタデカノエート（C₁₈、ステアレート）、

40

【0099】

修飾されたヒト抗体および抗原結合フラグメントは、1種若しくはそれ以上の修飾剤と

50

の反応によるような適する方法を使用して製造し得る。該用語が本明細書で使用される
 ところの「修飾剤」は、活性化基を含んでなる適する有機基（例えば親水ポリマー、脂肪酸
 、脂肪酸エステル）を指す。「活性化基」は、適切な条件下で第二の化学基と反応してそ
 れにより修飾剤と該第二の化学基の間に共有結合を形成し得る化学部分すなわち官能基で
 ある。例えば、アミン反応性の活性化基は、トシレート、メシレート、ハロ（クロロ、ブ
 ロモ、フルオロ、ヨード）、N-ヒドロキシスクシンイミジルエステル（NHS）などの
 ような親電子基を包含する。チオールと反応し得る活性化基は、例えばマレイミド、ヨ
 ードアセチル、アクリロリル、ピリジジスルフィド、5-チオール-2-ニトロ安息香酸
 チオール（TNB-チオール）などを包含する。アルデヒド官能基はアミン若しくはヒド
 ラジドを含有する分子と結合させ得、また、アジド基は、ホスホルアミデート若しくは
 ホスホルイミド結合を形成させるように三価のリン基と反応させ得る。分子中への活性化基
 の適する導入方法は当該技術分野で既知である（例えば、Hermanson, G. T.
 、Bioconjugate Techniques, Academic Press: カリフォルニア州サンディエゴ（1996）を参照されたい）。活性化基は、有機基（例
 えば親水ポリマー、脂肪酸、脂肪酸エステル）に直接、または、リンカー部分、例えば、
 1個若しくはそれ以上の炭素原子が酸素、窒素若しくはイオウのようなヘテロ原子により
 置換され得る二価のC₁-C₁₂基により結合し得る。適するリンカー部分は、例えば、
 テトラエチレングリコール、-(CH₂)₃-、-NH-(CH₂)₆-NH-、-(C
 H₂)₂-NH-および-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH
 -NH-を包含する。リンカー部分を含んでなる修飾剤は、例えば、モノ-Boc-アル
 キルジアミン（例えばモノ-Boc-エチレンジアミン、モノ-Boc-ジアミノヘキサン）を、
 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）の
 存在下に脂肪酸と反応させて、遊離アミンと脂肪酸のカルボキシレートの間でアミド結合
 を形成させることにより製造し得る。Boc保護基は、一級アミンを露出させるためのトリ
 フルオロ酢酸（TFA）での処理により生成物から除去し得、一級アミンは記述される
 とおり別のカルボキシレートに結合させ得るか、若しくは、無水マレイン酸と反応させ得
 、そして生じる生成物は脂肪酸の活性化マレイミド誘導体を生じさせるため環化し得る。
 （例えば、Thompsonら、第WO 92/16221号明細書（その教示全体は引
 用することにより本明細書に組み込まれる）を参照されたい。）

10

20

30

【0100】

本発明の修飾抗体は、ヒト抗体若しくは抗原結合フラグメントを修飾剤と反応させるこ
 とにより製造し得る。例えば、アミン反応性の修飾剤、例えばPEGのNHSエステルを
 使用することにより、有機部分を部位非特異的様式で抗体に結合し得る。修飾ヒト抗体若
 しくは抗原結合フラグメントはまた、抗体若しくは抗原結合フラグメントのジスルフィド
 結合（例えば鎖内ジスルフィド結合）を還元することによっても製造し得る。還元された
 抗体若しくは抗原結合フラグメントをその後、チオール反応性の修飾剤と反応させて本発
 明の修飾抗体を製造し得る。本発明の抗体の特定の部位に結合されている有機部分を含ん
 でなる修飾ヒト抗体および抗原結合フラグメントは、逆タンパク質分解（Fischら、
Bioconjugate Chem., 3: 147-153 (1992); Werle
 ンら、Bioconjugate Chem., 5: 411-417 (1994); Ku
 maranら、Protein Sci. 6(10): 2233-2241 (1997)
 ; Itohら、Bioorg. Chem., 24(1): 59-68 (1996); Ca
 pellarasら、Biotechnol. Bioeng., 56(4): 456-463
 (1997)、およびHermanson, G. T., Bioconjugate T
 echniques, Academic Press: カリフォルニア州サンディエゴ（
 1996）に記述される方法のような適する方法を使用して製造し得る。

40

【0101】

抗IL-23p19抗体組成物に対する抗イディオタイプ抗体

モノクローナル抗IL-23p19抗体に加え、本発明は、本発明のこうした抗体に特
 異的な抗イディオタイプ（抗Id）抗体にもまた向けられる。抗Id抗体は、別の抗体の

50

抗原結合領域と一般に会合する独特の決定子を認識する抗体である。抗 I d は、I d 抗体の供給源と同一の種および遺伝子型の動物（例えばマウス系統）を、該抗体若しくはその C D R 含有領域で免疫することにより製造し得る。免疫した動物は、免疫抗体のイデオタイプ決定子を認識かつそれに応答することができ、そして抗 I d 抗体を産生することができる。抗 I d 抗体は、なお別の動物で免疫応答を誘導していわゆる抗抗 I d 抗体を産生するための「免疫原」としてもまた使用しうる。

【0102】

本発明は、天然に存在しない組成物、混合物若しくは形態で提供される、本明細書に記述されかつ/若しくは当該技術分野で既知のところの、最低 1、最低 2、最低 3、最低 4、最低 5、最低 6 種若しくはそれ以上のその抗 I L - 2 3 p 1 9 抗体を含んでなる最低 1 種の抗 I L - 2 3 p 1 9 抗体組成物もまた提供する。こうした組成物は、配列番号 3 ~ 6、8 ~ 1 1、1 3 ~ 1 6、1 8 ~ 2 1、2 3 ~ 2 6、2 8 ~ 3 1、3 3 ~ 3 6 および 3 8 ~ 4 1 またはそれらの指定されるフラグメント、ドメイン若しくはバリエーションの連続するアミノ酸 7 0 ~ 1 0 0 % よりなる群から選択される抗 I L - 2 3 p 1 9 抗体アミノ酸配列の最低 1 若しくは 2 種の完全長、C および/若しくは N 末端欠失バリエーション、ドメイン、フラグメント、または指定されるバリエーションを含んでなる天然に存在しない組成物を含んでなる。好ましい抗 I L - 2 3 p 1 9 抗体組成物は、本明細書に記述される抗 I L - 2 3 p 1 9 抗体配列の最低 1 個の C D R 若しくは L B P 含有部分の最低 1 若しくは 2 種の完全長、フラグメント若しくはバリエーション、例えば、配列番号 3 ~ 6、8 ~ 1 1、1 3 ~ 1 6、1 8 ~ 2 1、2 3 ~ 2 6、2 8 ~ 3 1、3 3 ~ 3 6 および 3 8 ~ 4 1 またはそれらの指定されるフラグメント、ドメイン若しくはバリエーションの 7 0 ~ 1 0 0 % を包含する。さらなる好ましい組成物は、例えば、配列番号 3 ~ 6、8 ~ 1 1、1 3 ~ 1 6、1 8 ~ 2 1、2 3 ~ 2 6、2 8 ~ 3 1、3 3 ~ 3 6 および 3 8 ~ 4 1 またはそれらの指定されるフラグメント、ドメイン若しくはバリエーションの 7 0 ~ 1 0 0 % の最低 1 種の 4 0 ~ 9 9 % を含んでなる。こうした組成物の比率は、当該技術分野で既知若しくは本明細書に記述されるところの液体若しくは乾燥溶液 (d r y s o l u t i o n)、混合物、懸濁液、乳液、粒子、粉末若しくはコロイドとして、重量、容量、濃度、容積モル濃度若しくは重量モル濃度である。

【0103】

さらなる治療的有効成分を含んでなる抗体組成物

本発明の抗体組成物は、場合によっては、抗感染症薬、心血管 (C V) 系薬、中枢神経系 (C N S) 薬、自律神経系 (A N S) 薬、気道薬、胃腸 (G I) 管薬、ホルモン薬、液体若しくは電解質バランスのための薬物、血液製剤、抗腫瘍薬、免疫調節薬、眼、耳若しくは鼻の薬物、局所薬、栄養薬などの最低 1 種から選択される最低 1 種の化合物若しくはタンパク質の有効量をさらに含み得る。本明細書に提示されるそれぞれの製剤、適応症、投薬および投与を包含するこうした薬物は当該技術分野で公知である (例えば、Nursing 2001 Handbook of Drugs、第 21 版、Springhouse Corp.、ペンシルバニア州スプリングハウス、2001; Health Professional's Drug Guide 2001、Shannon、Wilson、Stang 編、Prentice-Hall, Inc.、ニュージャージー州アッパーサドルリバー; Pharmacotherapy Handbook、Wells 編、Appleton & Lange、コネチカット州スタンフォード (それぞれそっくりそのまま引用することにより本明細書に組み込まれる) を参照されたい) 。

【0104】

抗感染症薬は、殺アメーバ薬若しくは最低 1 種の抗原虫薬、駆虫薬、抗真菌薬、抗マラリア薬、抗結核薬若しくは最低 1 種の抗らい薬、アミノグリコシド、ペニシリン、セファロsporin、テトラサイクリン、スルホンアミド、フルオロキノロン、抗ウイルス薬、マクロライド抗感染薬および雑多な抗感染薬から選択される最低 1 種であり得る。C V 薬は、変力薬、抗不整脈薬、抗狭心症薬、降圧薬、抗高脂血症薬および雑多な心血管薬から選択される最低 1 種であり得る。C N S 薬は、非麻薬性鎮痛薬から選択される最低 1 種、ま

たは解熱薬、非ステロイド性抗炎症薬、麻薬性若しくは最低1種のオピオイド鎮痛薬、鎮痛睡眠薬、抗痙攣薬、抗うつ薬、抗不安薬、抗精神病薬、中枢神経系興奮薬、抗パーキンソン病薬および雑多な中枢神経系薬から選択される最低1種であり得る。ANS薬は、コリン作動薬（副交感神経興奮薬）、抗コリン薬、アドレナリン作動薬（交感神経興奮薬）、アドレナリン遮断薬（交感神経遮断薬）、骨格筋弛緩薬および神経筋遮断薬から選択される最低1種であり得る。気道薬は、抗ヒスタミン薬、気管支拡張薬、去痰薬若しくは最低1種の鎮咳薬、および雑多な呼吸器用薬から選択される最低1種であり得る。GI管薬は、制酸剤または最低1種の吸着剤若しくは最低1種の抗鼓腸薬、消化酵素、あるいは最低1種の胆石溶解剤、止瀉薬、緩下剤、制吐剤および抗潰瘍薬から選択される最低1種であり得る。ホルモン薬は、コルチコステロイド、アンドロゲン若しくは最低1種の蛋白同化ステロイド、エストロゲン若しくは最低1種のプロゲステロン、ゴナドトロピン、抗糖尿病薬、または最低1種のグルカゴン、甲状腺ホルモン、甲状腺ホルモンアンタゴニスト、下垂体ホルモンおよび副甲状腺様薬物から選択される最低1種であり得る。液体および電解質バランスのための薬物は、利尿薬、電解質若しくは最低1種の補給溶液（replacement solution）、酸性化薬若しくは最低1種のアルカリ性化薬から選択される最低1種であり得る。血液製剤は、造血剤、抗凝固薬、血液誘導体および血栓溶解酵素から選択される最低1種であり得る。抗腫瘍薬は、アルキル化薬、代謝拮抗薬、抗生物質性抗腫瘍薬、ホルモンバランスを変える抗腫瘍薬および雑多な抗腫瘍薬から選択される最低1種であり得る。免疫調節薬は、免疫抑制薬、ワクチン若しくは最低1種の類毒素、抗毒素若しくは最低1種の抗蛇毒、免疫血清および生物学的応答調節剤から選択される最低1種であり得る。眼、耳および鼻の薬物は、眼の抗感染薬、眼の抗炎症薬、縮瞳薬、散瞳薬、眼血管収縮薬、雑多な眼科用薬、耳用薬および鼻の薬物から選択される最低1種であり得る。局所薬は、局所抗感染薬、抗疥癬薬または最低1種の殺シラミ薬若しくは局所コルチコステロイドから選択される最低1種であり得る。栄養薬はビタミン、ミネラル若しくは熱素から選択される最低1種であり得る。例えば、Nursing 2001 Drug Handbook、上記の内容を参照されたい。

10

20

30

40

50

【0105】

最低1種の殺アメーバ薬若しくは抗原虫薬は、アトバクオン、塩酸クロロキン、リン酸クロロキン、メトロニダゾール、塩酸メトロニダゾールおよびイセチオン酸ペンタミジンから選択される最低1種であり得る。最低1種の駆虫薬はメベンダゾール、パモ酸ピランテルおよびチアベンダゾールから選択される最低1種であり得る。最低1種の抗真菌薬は、アムホテリシンB、アムホテリシンB硫酸コレステリル複合体、アムホテリシンB脂質複合体、アムホテリシンBリポソーム製剤、フルコナゾール、フルシトシン、グリセオフルビン微粒子（microsize）、グリセオフルビン超微粒子（ultramicrosize）、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ナイスタチンおよび塩酸テルビナフィンから選択される最低1種であり得る。最低1種の抗マalaria薬は、塩酸クロロキン、リン酸クロロキン、ドキシサイクリン、硫酸ヒドロキシクロロキン、塩酸メフロキン、リン酸プリマキン、ピリメタミン、およびスルファドキシンを伴うピリメタミンから選択される最低1種であり得る。最低1種の抗結核薬若しくは抗らい薬は、クロファジミン、シクロセリン、ダブソン、塩酸エタンブトール、イソニアジド、ピラジナミド、リファブチン、リファンピン、リファペンチンおよび硫酸ストレプトマイシンから選択される最低1種であり得る。最低1種のアミノグリコシドは、硫酸アマカシン、硫酸ゲンタマイシン、硫酸ネオマイシン、硫酸ストレプトマイシンおよび硫酸トラマイシンから選択される最低1種であり得る。最低1種のペニシリンは、アモキシシリン/クラバン酸カリウム、アモキシシリン三水和物、アンピシリン、アンピシリンナトリウム、アンピシリン三水和物、アンピシリンナトリウム/スルバクタムナトリウム、クロキサシリンナトリウム、ジクロキサシリンナトリウム、メズロシリンナトリウム、ナフシリンナトリウム、オキサシリンナトリウム、ペニシリンGベンザチン、ペニシリンGカリウム、ペニシリンGプロカイン、ペニシリンGナトリウム、ペニシリンVカリウム、ピペラシリンナトリウム、ピペラシリンナトリウム/タゾバクタムナトリウム、チカルシリンナトリウムおよびチカル

シリニナトリウム/クラブラン酸カリウムから選択される最低1種であり得る。最低1種のセファロスポリンは、セファクロル、セファドロキシム、セファゾリンナトリウム、セフジニル、塩酸セフェピム、セフィキシム、セフメタゾールナトリウム、セフォニシドナトリウム、セフォペラゾンナトリウム、セフォタキシムナトリウム、セフォタンニナトリウム、セフォキシチンナトリウム、セフボドキシムプロキセチル、セフプロジル、セフタジジム、セフチブテン、セフチゾキシムナトリウム、セフトリアキソンナトリウム、セフロキシムアキセチル、セフロキシムナトリウム、塩酸セファレキシム、セファレキシム一水和物、セフラジンをおよびロラカルベフから選択される最低1種であり得る。最低1種のテトラサイクリンは、塩酸デメクロサイクリン、ドキシサイクリンカルシウム、ドキシサイクリンヒクラート、塩酸ドキシサイクリン、ドキシサイクリン一水和物、塩酸ミノサイクリンおよび塩酸テトラサイクリンから選択される最低1種であり得る。最低1種のスルホンアミドは、コトリモキサゾール (co-trimoxazole)、スルファジアジン、スルファメトキサゾール、スルフィソキサゾールおよびスルフィソキサゾールアセチルから選択される最低1種であり得る。最低1種のフルオロキノロンは、メシル酸アラトロフロキサシン、シプロフロキサシン、エノキサシン、レボフロキサシン、塩酸ロメフロキサシン、ナリジクス酸、ノルフロキサシン、オフロキサシン、スパルフロキサシンおよびメシル酸トロバフロキサシンから選択される最低1種であり得る。最低1種のフルオロキノロンは、メシル酸アラトロフロキサシン、シプロフロキサシン、エノキサシン、レボフロキサシン、塩酸ロメフロキサシン、ナリジクス酸、ノルフロキサシン、オフロキサシン、スパルフロキサシンおよびメシル酸トロバフロキサシンから選択される最低1種であり得る。最低1種の抗ウイルス薬は、硫酸アバカビル、アシクロビルナトリウム、塩酸アマンタジン、アンプレナビル、シドフォビル、メシル酸デラビルジン、ジダノシン、エファビレンズ、ファムシクロビル、フォミビルセンナトリウム、ホスカルネットナトリウム、ガンシクロビル、硫酸インジナビル、ラミブジン、ラミブジン/ジドブジン、メシル酸ネルフィナビル、ネビラピン、リン酸オセルタミビル、リバビリン、塩酸リマンタジン、リトナビル、サキナビル、メシル酸サキナビル、スタブジン、塩酸バラシクロビル、ザルシタピン、ザナミビルおよびジドブジンから選択される最低1種であり得る。最低1種のマクロライン抗感染薬は、アジトロマイシン、クラリスロマイシン、ジリスロマイシン、エリスロマイシン塩基、エリスロマイシンエステル、エチルコハク酸エリスロマイシン、ラクトビオン酸エリスロマイシンおよびステアリン酸エリスロマイシンから選択される最低1種であり得る。最低1種の雑多な抗感染薬は、アズトレオナム、バシトラシン、コハク酸クロラムフェニコールナトリウム、塩酸クリンダマイシン、塩酸パルミチン酸クリンダマイシン、リン酸クリンダマイシン、イミペネムおよびシラスタチンナトリウム、メロペネム、ニトロフラントイン大結晶、ニトロフラントイン微結晶、キヌプリスチン/ダルホプリスチン、塩酸スペクチノマイシン、トリメトプリムおよび塩酸バンコマイシンから選択される最低1種であり得る。(例えば Nursing 2001 Drug Handbook の pp. 24 ~ 214 を参照されたい。)

10

20

30

40

50

【0106】

最低1種の変力薬は、乳酸アムリノン、ジゴキシムおよび乳酸ミルリノンから選択される最低1種であり得る。最低1種の抗不整脈薬は、アデノシン、塩酸アミオダロン、硫酸アトロピン、トシル酸ブレチリウム、塩酸ジルチアゼム、ジソピラミド、リン酸ジソピラミド、塩酸エスモロール、酢酸フレカイニド、フマル酸イブチリド、塩酸リドカイン、塩酸メキシレチン、塩酸モリシジン、フェニトイン、フェニトインナトリウム、塩酸プロカイナム、塩酸プロパフェノン、塩酸プロプラノロール、硫酸水素キニジン、グルコン酸キニジン、ポリガラクトロン酸キニジン、硫酸キニジン、ソタロール、塩酸トカイニドおよび塩酸ベラパミルから選択される最低1種であり得る。最低1種の抗狭心症薬は、ベシル酸アムロジピン、亜硝酸アミル、塩酸ベプリジル、塩酸ジルチアゼム、硝酸イソソルビド、一硝酸イソソルビド、ナドロール、塩酸ニカルジピン、ニフェジピン、ニトログリセリン、塩酸プロプラノロール、ベラパミルおよび塩酸ベラパミルから選択される最低1種であり得る。最低1種の降圧薬は、塩酸アセプトロール、ベシル酸アムロジピン、アテ

ノロール、塩酸ベナゼプリル、塩酸ベタキソロール、フマル酸ビスプロロール、カンデサルタンシレキセチル、カプトプリル、塩酸カルテオロール、カルベジロール、クロニジン、塩酸クロニジン、ジアゾキシド、塩酸ジルチアゼム、メシル酸ドキサゾシン、エナラプリラート、マレイン酸エナラプリル、メシル酸エプロサルタン、フェロジピン、メシル酸フェノルドパム、ホシノプリルナトリウム、酢酸グアナベンズ、硫酸グアナドレル、塩酸グアンファシン、塩酸ヒドララジン、イルベサルタン、イスラジピン、塩酸ラベタロール、リシノプリル、ロサルタンカリウム、メチルドパ、メチルドペート (methyl dopate) 塩酸塩、コハク酸メトプロロール、酒石酸メトプロロール、ミノキシジル、塩酸モエキシプリル、ナドロール、塩酸ニカルジピン、ニフェジピン、ニソルジピン、ニトロプルシドナトリウム、硫酸ペンブトロール、ペリンドプリルエルブミン、メシル酸フェントラミン、ピンドロール、塩酸プラゾシン、塩酸プロプラノロール、塩酸キナプリル、ラミプリル、テルミサルタン、塩酸テラゾシン、マレイン酸チモロール、トランドラプリル、バルサルタンおよび塩酸ベラパミルから選択される最低1種であり得る。最低1種の抗高脂血症薬は、アトロバスタチンカルシウム、セリバスタチンナトリウム、コレステラミン、塩酸コレステポール、フェノフィブラート(微粉末)、フルバスタチンナトリウム、ゲムフィブロジル、ロバスタチン、ナイアシン、プラバスタチンナトリウムおよびシンバスタチンから選択される最低1種であり得る。最低1種の雑多なCV薬は、アブシキシマブ、アルプロスタジル、塩酸アルブタミン、シロスタゾール、重硫酸クロピドグレル、ジピリダモール、エプチフィバチド、塩酸ミドドリン、ペントキシフィリン、塩酸チクロピジンおよび塩酸チロフィバンから選択される最低1種であり得る。(例えば、Nursing 2001 Drug Handbookのpp. 215~336を参照されたい。)

10

20

【0107】

最低1種の新麻薬性鎮痛薬若しくは解熱薬は、アセトアミノフェン、アスピリン、コリンマグネシウムトリサリチル酸、ジフルニサルおよびサリチル酸マグネシウムから選択される最低1種であり得る。最低1種の新ステロイド性抗炎症薬は、セレコキシブ、ジクロフェナクカリウム、ジクロフェナクナトリウム、エトドラク、フェノプロフェンカルシウム、フルルビプロフェン、イブプロフェン、インドメタシン、インドメタシンナトリウム三水合物、ケトプロフェン、ケトロラクトロメタミン、ナブメトン、ナプロキセン、ナプロキセンナトリウム、オキサプロジン、ピロキシカム、ロフェコキシブおよびスリダクから選択される最低1種であり得る。最低1種の新麻薬性若しくはオピオイド鎮痛薬は、塩酸アルフェentanil、塩酸ブプレノルフィン、酒石酸ブトルファノール、リン酸コデイン、硫酸コデイン、クエン酸フェentanil、フェentanil経皮系、フェentanil経粘膜、塩酸ヒドロモルホン、塩酸メペリジン、塩酸メサドン、塩酸モルヒネ、硫酸モルヒネ、酒石酸モルヒネ、塩酸ナルブフィン、塩酸オキシコドン、ペクチン酸オキシコドン、塩酸オキシモルホン、塩酸ペンタゾシン、塩酸ペンタゾシンおよび塩酸ナロキソン、乳酸ペンタゾシン、塩酸プロボキシフェン、ナブシル酸プロボキシフェン、塩酸レミフェentanil、クエン酸スフェentanil、ならびに塩酸トラマドールから選択される最低1種であり得る。最低1種の新鎮静睡眠薬は、抱水クロラール、エスタゾラム、塩酸フルラゼパム、ペントバルビタール、ペントバルビタールナトリウム、フェノバルビタールナトリウム、セコバルビタールナトリウム、テマゼパム、トリアゾラム、ザレプロンおよび酒石酸ゾルピデムから選択される最低1種であり得る。最低1種の新抗痙攣薬は、アセタゾラミドナトリウム、カルバマゼピン、クロナゼパム、クロラゼパ酸ニカリウム、ジアゼパム、ジバルプロエックスナトリウム、エトスクシムド、ホスフェニトインナトリウム、ギャバペンチン、ラモトリジン、硫酸マグネシウム、フェノバルビタール、フェノバルビタールナトリウム、フェニトイン、フェニトインナトリウム、フェニトインナトリウム(徐放性)、プリミドン、塩酸タイアガビン、トピラメート、バルプロ酸ナトリウムおよびバルプロ酸から選択される最低1種であり得る。最低1種の新抗うつ薬は、塩酸アミトリプチリン、パモ酸アミトリプチリン、アモキサピン、塩酸ブプロピオン、臭化水素酸シタロプラム、塩酸クロミラミン、塩酸デシプラミン、塩酸ドキセピン、塩酸フルオキシセチン、塩酸イミプラミン、

30

40

50

パモ酸イミプラミン、ミルタザピン、塩酸ネファゾドン、塩酸ノルトリプチリン、塩酸パロキセチン、硫酸フェネルジン、塩酸セルトラリン、硫酸トラニルシプロミン、マレイン酸トリミプラミンおよび塩酸ベンラファキシンから選択される最低1種であり得る。最低1種の抗不安薬は、アルプラゾラム、塩酸ブスピロン、クロルジアセポキシド、塩酸クロルジアセポキシド、クロラゼブ酸ニカリウム、ジアゼパム、塩酸ドキシピン、ヒドロキシジンエンボネート、塩酸ヒドロキシジン、パモ酸ヒドロキシジン、ロラゼパム、メフロバメート、塩酸ミダゾラムおよびオキサゼパムから選択される最低1種であり得る。最低1種の抗精神病薬は、塩酸クロルプロマジン、クロザピン、デカン酸フルフェナジン、エナント酸フルエフェナジン、塩酸フルフェナジン、ハロペリドール、デカン酸ハロペリドール、乳酸ハロペリドール、塩酸ロキサピン、コハク酸ロキサピン、ベシル酸メソリダジン、塩酸モリンドン、オランザピン、ペルフェナジン、ピモジド、プロクロルペラジン、フマル酸ケチアピン、リスペリドン、塩酸チオリダジン、チオチキセン、塩酸チオチキセンおよび塩酸トリフルオペラジンから選択される最低1種であり得る。最低1種の中枢神経系興奮薬は、硫酸アンフェタミン、カフェイン、硫酸デキストロアンフェタミン、塩酸ドキサプラム、塩酸メタンフェタミン、塩酸メチルフェニデート、モダフィニル、ペモリンおよび塩酸フェンテルミンから選択される最低1種であり得る。最低1種の抗パーキンソン病薬は、塩酸アマタジン、メシル酸ベンズトロピン、塩酸ビペリデン、乳酸ビペリデン、メシル酸プロモクリプチン、カルビドパ-レボドパ、エンタカポン、レボドパ、メシル酸ベルゴリド、二塩酸プラミベキソール (pramipexole dihydrochloride)、塩酸ロピニロール、塩酸セレギリン、トルカポンおよび塩酸トリヘキシフェニジルから選択される最低1種であり得る。最低1種の雑多な中枢神経系薬は、塩酸ブプロピオン、塩酸ドネペジル、ドロペリドール、マレイン酸フルボキサミン、炭酸リチウム、クエン酸リチウム、塩酸ナラトリプタン、ニコチンポラクリレックス、ニコチン経皮系、プロポフォール、安息香酸リザトリプタン、塩酸シブトラミン-水和物、コハク酸スマトリプタン、塩酸タクリンおよびゾルミトリプタンから選択される最低1種であり得る。(例えば、Nursing 2001 Drug Handbookのpp. 337~530を参照されたい。)

10

20

30

40

50

【0108】

最低1種のコリン作動薬(例えば副交感神経興奮薬)は、塩化ベタネコール、塩化エドロホニウム、臭化ネオスチグミン、メチル硫酸ネオスチグミン、サリチル酸フィゾスチグミンおよび臭化ピリドスチグミンから選択される最低1種であり得る。最低1種の抗コリン作動薬は、硫酸アトロピン、塩酸ジシクロミン、グリコピロール酸、ヒヨスチアミン、硫酸ヒヨスチアミン、臭化プロバンテリン、スコポラミン、ブチル臭化スコポラミンおよび臭化水素酸スコポラミンから選択される最低1種であり得る。最低1種のアドレナリン作動薬(交感神経興奮薬)は、塩酸ドブタミン、塩酸ドパミン、酒石酸水素メタラミノール、酒石酸水素ノルエピネフリン、塩酸フェニレフリン、塩酸プソイドエフェドリンおよび硫酸プソイドエフェドリンから選択される最低1種であり得る。最低1種のアドレナリン遮断薬(交感神経遮断薬)は、メシル酸ジヒドロエルゴタミン、酒石酸エルゴタミン、マレイン酸メチセルギドおよび塩酸プロプラノロールから選択される最低1種であり得る。最低1種の骨格筋弛緩薬は、バクロフェン、カリソプロドール、クロルゾキサゾン、塩酸シクロベンザプリン、ダントロレンナトリウム、メトカルバモールおよび塩酸チザニジンから選択される最低1種であり得る。最低1種の神経筋遮断薬は、ベシル酸アトラクリウム、ベシル酸シサトラクリウム、塩化ドキサクリウム、塩化ミバクリウム、臭化バンクロニウム、臭化ピペクロニウム、臭化ラパクロニウム、臭化ロクロニウム、塩化スクシニルコリン、塩化ツボクラリンおよび臭化ベクロニウムから選択される最低1種であり得る。(例えば、Nursing 2001 Drug Handbookのpp. 531~84を参照されたい。)

【0109】

最低1種の抗ヒスタミン薬は、マレイン酸プロムフェニラミン、塩酸セチリジン、マレイン酸クロルフェニラミン、フマル酸クレマスチン、塩酸シプロヘプタジン、塩酸ジフェ

ンヒドラミン、塩酸フェキソフェナジン、ロラタジン、塩酸プロメタジン、テオクル酸プロメタジンおよび塩酸トリプロリジンから選択される最低1種であり得る。最低1種の気管支拡張薬は、アルブテロール、硫酸アルブテロール、アミノフィリン、硫酸アトロピン、硫酸エフェドリン、エピネフリン、酒石酸水素エピネフリン、塩酸エピネフリン、臭化イプラトロピウム、イソプロテレノール、塩酸イソプロテレノール、硫酸イソプロテレノール、塩酸レバルブテロール、硫酸メタプロテレノール、オキシトリフィリン、酢酸ピルブテロール、キシナホ酸サルメテロール、硫酸テルブタリンおよびテオフィリンから選択される最低1種であり得る。最低1種の去痰薬若しくは鎮咳薬は、ベンゾナテート、リン酸コデイン、硫酸コデイン、臭化水素酸デキストラメトルファン、塩酸ジフェンヒドラミン、グアイフェネシンおよび塩酸ヒドロモルホンから選択される最低1種であり得る。最低1種の雑多な呼吸器用薬は、アセチルシステイン、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、ベラクタント、ブデソニド、カルファクタント、クロモリンナトリウム、ドルナーゼアルファ、エポプロステノールナトリウム、フルニソリド、プロピオン酸フルチカゾン、モンテルカストナトリウム、ネドクロミルナトリウム、パリビズマブ、トリアムシノロンアセトニド、ザフィルルカストおよびジロートンから選択される最低1種であり得る。(例えば、Nursing 2001 Drug Handbookのpp. 585~642を参照されたい。)

10

【0110】

最低1種の制酸剤、吸着剤若しくは抗鼓腸薬は、炭酸アルミニウム、水酸化アルミニウム、炭酸カルシウム、マгалドラート、水酸化マグネシウム、酸化マグネシウム、ジメチコンおよび炭酸水素ナトリウムから選択される最低1種であり得る。最低1種の消化酵素若しくは胆石溶解剤は、パンクレアチン、パンクレリパーゼおよびウルソジオールから選択される最低1種であり得る。最低1種の止瀉薬は、アタパルジャイト、次サリチル酸ビスマス、カルシウムポリカルボフィル、塩酸ジフェノキシレートおよび硫酸アトロピン、ロペラミド、酢酸オクトレオチド、アヘンチンキ、ならびにアヘンチンキ(カンファー入り(camphorated))から選択される最低1種であり得る。最低1種の緩下剤は、ピサコジル、カルシウムポリカルボフィル、カスカラサグラダ、カスカラサグラダ芳香流エキス、カスカラサグラダ流エキス、ヒマシ油、ドキュセートカルシウム、ドキュセートナトリウム、グリセリン、ラクツロース、クエン酸マグネシウム、水酸化マグネシウム、硫酸マグネシウム、メチルセルロース、鉱物油、ポリエチレングリコール若しくは電解質溶液、オオパコ、センナおよびリン酸ナトリウムから選択される最低1種であり得る。最低1種の制吐剤は、塩酸クロルプロマジン、ジメンヒドリナート、メシル酸ドラセトロン、ドロナビノール、塩酸グラニセトロン、塩酸メクリジン、塩酸メトクロプロアミド、塩酸オンダンセトロン、ペルフェナジン、プロクロルペラジン、エジシル酸プロクロルペラジン、マレイン酸プロクロルペラジン、塩酸プロメタジン、スコポラミン、マレイン酸チエチルペラジンおよび塩酸トリメトベンズアミドから選択される最低1種であり得る。最低1種の抗潰瘍薬は、シメチジン、塩酸シメチジン、ファモチジン、ランソプラゾール、ミソプロストール、ニザチジン、オメプラゾール、ラベプロゾールナトリウム、ランチジンクエン酸ビスマス、塩酸ラニチジンおよびスクラルファートから選択される最低1種であり得る。(例えばNursing 2001 Drug Handbookのpp. 643~95を参照されたい。)

20

30

40

【0111】

最低1種のコルチコステロイドは、ベタメタゾン、酢酸ベタメタゾン若しくはリン酸ベタメタゾンナトリウム、リン酸ベタメタゾンナトリウム、酢酸コルチゾン、デキサメサゾン、酢酸デキサメサゾン、リン酸デキサメサゾンナトリウム、酢酸フルドロコルチゾン、ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、ヒドロコルチゾンシピオナート、リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、メチルプレドニゾロン、酢酸メチルプレドニゾロン、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、プレドニゾロン、酢酸プレドニゾロン、リン酸プレドニゾロンナトリウム、テプト酸プレドニゾロン、プレドニゾン、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニドおよび酢酸トリアムシノ

50

ロンから選択される最低1種であり得る。最低1種のアンドロゲン若しくは蛋白同化ステロイドは、ダナゾール、フルオキシメステロン、メチルテストステロン、デカン酸ナンドロロン、フェンプロピオン酸ナンドロロン、テストステロン、テストステロンシビオナート、エナント酸テストステロン、プロピオン酸テストステロンおよびテストステロン経皮系から選択される最低1種であり得る。最低1種のエストロゲン若しくはプロゲステンは、エステル化エストロゲン、エストラジオール、エストラジオールシビオナート、酢酸エストラジオール/ノルエチンドロン経皮系、吉草酸エストラジオール、エストロゲン(抱合)、エストロピペート、エチニルエストラジオール、エチニルエストラジオールおよびデソゲストレル、エチニルエストラジオールおよび酢酸エチノジオール、エチニルエストラジオールおよびデソゲストレル、エチニルエストラジオールおよび酢酸エチノジオール、エチニルエストラジオールおよびレボノルゲストレル、エチニルエストラジオールおよびノルエチンドロン、エチニルエストラジオールおよび酢酸ノルエチンドロン、エチニルエストラジオールおよびノルゲステメート、エチニルエストラジオールおよびノルゲストレル、エチニルエストラジオールおよびノルエチンドロンならびに酢酸およびフマル酸鉄、レボノルゲストレル、酢酸メドロキシプロゲステロン、メストラノールおよびノルエチンドロン、ノルエチンドロン、酢酸ノルエチンドロン、ノルゲストレル、ならびにプロゲステロンから選択される最低1種であり得る。最低1種のコナドロプトロピンは、酢酸ガニレリックス、酢酸ゴナドレリン、酢酸ヒストレリンおよびメノトロピンから選択される最低1種であり得る。最低1種の抗糖尿病薬若しくはグルカオンは、アカルボース、クロルプロパミド、グリメピリド、グリピジド、グルカゴン、グリブリド、インスリン、塩酸メトフォルミン、ミグリトール、塩酸ピオグリタゾン、レバグリニド、マレイン酸ロシグリタゾンおよびトログリタゾンから選択される最低1種であり得る。最低1種の甲状腺ホルモンは、レボチロキシンナトリウム、リオチロニンナトリウム、リオトリックスおよび甲状腺から選択される最低1種であり得る。最低1種の甲状腺ホルモンアンタゴニストは、メチマゾール、ヨウ化カリウム、ヨウ化カリウム(飽和溶液)、プロピルチオウラシル、放射活性ヨウ素(ヨウ化ナトリウム¹³¹I)および濃ヨウ素溶液から選択される最低1種であり得る。最低1種の下垂体ホルモンは、コルチコトロピン、コシントロピン、酢酸デスマフレシン、酢酸リュープロリド、貯蔵型(repository)コルチコトロピン、ソマトレム、ソマトロピンおよびバソプレシンから選択される最低1種であり得る。最低1種の副甲状腺様薬物は、カルシフェジオール、カルシトニン(ヒト)、カルシトニン(サケ)、カルシトリオール、ジヒドロタキステロールおよびエチドロン酸二ナトリウムから選択される最低1種であり得る。(例えば、Nursing 2001 Drug Handbookのpp. 696~796を参照されたい。)

【0112】

最低1種の利尿薬は、アセタゾラミド、アセタゾラミドナトリウム、塩酸アミロリド、ブメタニド、クロルタリドン、エタクリン酸ナトリウム、エタクリン酸、フロセミド、ヒドロクロチアジド、インダパミド、マンニトール、メトラゾン、スピロノラクトン、トルセミド、トリアムテレンおよび尿素から選択される最低1種であり得る。最低1種の電解質若しくは補給溶液は、酢酸カルシウム、炭酸カルシウム、塩化カルシウム、クエン酸カルシウム、グルビオナートカルシウム、グルセプト酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、乳酸カルシウム、リン酸カルシウム(第二)、リン酸カルシウム(第三)、デキストラン(高分子量)、デキストラン(低分子量)、ヘタスターチ、塩化マグネシウム、硫酸マグネシウム、酢酸カリウム、炭酸水素カリウム、塩化カリウム、グルコン酸カリウム、リンゲル液、リンゲル液(乳酸加)、および塩化ナトリウムから選択される最低1種であり得る。最低1種の酸性化剤若しくはアルカリ性化剤は、炭酸水素ナトリウム、乳酸ナトリウムおよびトロメタミンから選択される最低1種であり得る。(例えば、Nursing 2001 Drug Handbookのpp. 797~833を参照されたい。)

【0113】

最低1種の造血剤は、フマル酸鉄、グルコン酸鉄、硫酸鉄、硫酸鉄(乾燥)、鉄デキストラン、鉄ソルビトール、多糖-鉄複合体およびグルコン酸鉄ナトリウム錯体から選択さ

れる最低1種であり得る。最低1種の抗凝固薬は、アルデパリンナトリウム、ダルテパリンナトリウム、ダナパロイドナトリウム、エノキサパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ヘパリンナトリウムおよびワルファリンナトリウムから選択される最低1種であり得る。最低1種の血液誘導体は、5%アルブミン、25%アルブミン、抗血友病因子、抗阻害剤凝固薬 (anti-inhibitor coagulant) 複合体、アンチトロンピンIII (ヒト)、第IX因子 (ヒト)、第IX因子複合体および血漿タンパク質画分から選択される最低1種であり得る。最低1種の血栓溶解酵素は、アルテプラゼ、アニストレプラゼ、レテプラゼ (組換え)、ストレプトキナーゼおよびウロキナーゼから選択される最低1種であり得る。(例えば、Nursing 2001 Drug Handbookのpp. 834~66を参照されたい。)

10

【0114】

最低1種のアルキル化薬は、ブスルファン、カルボプラチン、カルムスチン、クロラムブシル、シスプラチン、シクロホスファミド、イホスファミド、ロムスチン、塩酸メクロレタミン、メルファラン、塩酸メルファラン、ストレプトゾシン、テモゾロミドおよびチオテパから選択される最低1種であり得る。最低1種の代謝拮抗薬は、カペシタビン、クラドリピン、シタラビン、フロクスウリジン、リン酸フルダラビン、フルオロウラシル、ヒドロキシ尿素、メルカプトプリン、メトトレキサート、メトトレキサートナトリウムおよびチオグアニンから選択される最低1種であり得る。最低1種の抗生物質性抗腫瘍薬は、硫酸ブレオマイシン、ダクチノマイシン、クエン酸ダウノルピシンリボソーム製剤、塩酸ダウノルピシン、塩酸ドキソルピシン、塩酸ドキソルピシンリボソーム製剤、塩酸エビルピシン、塩酸イダルピシン、マイトマイシン、ペントスタチン、プリカマイシンおよびバルルピシンから選択される最低1種であり得る。ホルモンバランスを変える最低1種の抗腫瘍薬は、アナストロゾール、ピカルタミド、リン酸エストラムスチンナトリウム、エキセメスタン、フルタミド、酢酸ゴセレリン、レトロゾール、酢酸リュープロリド、酢酸メゲストロール、ニルタミド、クエン酸タモキシフェン、テストラクトンおよびクエン酸トレミフェンから選択される最低1種であり得る。最低1種の雑多な抗腫瘍薬は、アスパラギナーゼ、カルメット-ゲラン桿菌 (BCG) (生菌 膀胱内)、ダカルバジン、ドセタキセル、エトポシド、リン酸エトポシド、塩酸ゲムシタビン、塩酸イリノテカン、ミトタン、塩酸ミトキサントロン、パクリタキセル、ペグアスバルガーゼ、ポルフィマーナトリウム、塩酸プロカルバジン、リツキシマブ、テニポシド、塩酸トポテカン、トラスツズマブ、トレチノイン、硫酸ビンブラスチン、硫酸ピンクリスチンおよび酒石酸ビノレルビンから選択される最低1種であり得る。(例えば Nursing 2001 Drug Handbookのpp. 867~963を参照されたい。)

20

30

【0115】

最低1種の免疫抑制薬は、アザチオプリン、パシリキシマブ、シクロスポリン、ダクリズマブ、リンパ球免疫グロブリン、ムロモマブ-CD3、ミコフェノール酸モフェチル、塩酸ミコフェノール酸モフェチル、シロリムスおよびタクロリムスから選択される最低1種であり得る。最低1種のワクチン若しくは類毒素は、BCGワクチン、コレラワクチン、ジフテリアおよび破傷風類毒素 (吸着)、ジフテリアおよび破傷風類毒素ならびに無細胞百日咳吸着ワクチン、ジフテリアおよび破傷風類毒素ならびに全細胞百日咳ワクチン、ヘモフィリウス属 (Haemophilus) b 複合ワクチン、A型肝炎ワクチン (不活化)、B型肝炎ワクチン (組換え)、インフルエンザウイルスワクチン1999~2000年三価AおよびB型 (精製表面抗原)、インフルエンザウイルスワクチン1999~2000年三価AおよびB型 (サブピリオン若しくは精製サブピリオン)、インフルエンザウイルスワクチン1999~2000年三価AおよびB型 (全ピリオン)、日本脳炎ウイルスワクチン (不活化)、ライム病ワクチン (組換え OspA)、麻疹および流行性耳下腺炎および風疹ウイルスワクチン (生)、麻疹および流行性耳下腺炎および風疹ウイルスワクチン (生 弱毒化)、麻疹ウイルスワクチン (生 弱毒化)、髄膜炎菌多糖ワクチン、流行性耳下腺炎ウイルスワクチン (生)、ペストワクチン、肺炎球菌ワクチン (多価)、ポリオウイルスワクチン (不活化)、ポリオウイルスワクチン (生、経口、三価)、

40

50

狂犬病ワクチン（吸着）、狂犬病ワクチン（ヒト二倍体細胞）、風疹および流行性耳下腺炎ウイルスワクチン（生）、風疹ウイルスワクチン（生、弱毒化）、破傷風類毒素（吸着）、破傷風類毒素（液体）、腸チフスワクチン（経口）、腸チフスワクチン（非経口）、腸チフスVi多糖ワクチン、水痘ウイルスワクチン、ならびに黄熱病ワクチンから選択される最低1種であり得る。最低1種の抗毒素若しくは抗蛇毒は、クロゴケグモ抗蛇毒、マムシ科（*Crotalidae*）抗蛇毒（多価）、ジフテリア抗毒素（ウマ）、およびアメリカサンゴヘビ（*Micrurus fulvius*）抗蛇毒から選択される最低1種であり得る。最低1種の免疫血清は、サイトメガロウイルス免疫グロブリン（静脈内）、B型肝炎免疫グロブリン（ヒト）、免疫グロブリン筋肉内、免疫グロブリン静脈内、狂犬病免疫グロブリン（ヒト）、RSウイルス免疫グロブリン静脈内（ヒト）、Rh₀（D）免疫グロブリン（ヒト）、Rh₀（D）免疫グロブリン静脈内（ヒト）、破傷風免疫グロブリン（ヒト）および水痘・帯状疱疹免疫グロブリンから選択される最低1種であり得る。最低1種の生物学的応答調節剤は、アルデスロイキン、エポエチンアルファ、フィルグラスチム、注射用酢酸グラチマー、インターフェロンアルファコン-1、インターフェロン-2a（組換え）、インターフェロン-2b（組換え）、インターフェロン-1a、インターフェロン-1b（組換え）、インターフェロン-1b、塩酸レバミソール、オブレルベキンおよびサルグラモスチムから選択される最低1種であり得る。（例えば、Nursing 2001 Drug Handbookのpp. 964~1040を参照されたい。）

10

【0116】

20

最低1種の眼の抗感染薬は、バシトラシン、クロラムフェニコール、塩酸シプロフロキサシン、エリスロマイシン、硫酸ゲンタマイシン、0.3%オフロキサシン、硫酸ポリミキシンB、10%スルファセタミドナトリウム、15%スルファセタミドナトリウム、30%スルファセタミドナトリウム、トブラマイシンおよびピダラビンから選択され得る。最低1種の眼の抗炎症薬は、デキサメサゾン、リン酸デキサメサゾンナトリウム、0.1%ジクロフェナクナトリウム、フルオロメトロン、フルルビプロフェンナトリウム、ケトロラクトロメタミン、酢酸プレドニゾロン（懸濁液）およびリン酸プレドニゾロンナトリウム（溶液）から選択される最低1種であり得る。最低1種の縮瞳薬は、塩化アセチルコリン、カルバコール（眼内）、カルバコール（局所）、ヨウ化エコチオファート、ピロカルピン、塩酸ピロカルピンおよび硝酸ピロカルピンから選択される最低1種であり得る。最低1種の散瞳薬は、硫酸アトロピン、塩酸シクロペントラート、塩酸エピネフリン、ホウ酸エピネフリル、臭化水素酸ホマトロピン、塩酸フェニレフリン、臭化水素酸スコポラミンおよびトロピカミドから選択される最低1種であり得る。最低1種の眼血管収縮薬は、塩酸ナファゾリン、塩酸オキシメタゾリンおよび塩酸テトラヒドロゾリンから選択される最低1種であり得る。最低1種の雑多な眼科用薬は、塩酸アプラクロニジン、塩酸ベタキソロール、酒石酸プリモニジン、塩酸カルテオロール、塩酸ジビペフリン、塩酸ドルゾラミド、フマル酸エメダスチン、フルオレセインナトリウム、フマル酸ケトチフェン、ラタノプロスト、塩酸レボブノロール、塩酸メチプラノロール、塩化ナトリウム（高張）およびマレイン酸チモロールから選択される最低1種であり得る。最低1種の耳用薬は、ホウ酸、過酸化カルバミド、クロラムフェニコールおよびオレイン酸トリエタノールアミンポリペプチド縮合物（*triethanolamine polypeptide oleate-condensate*）から選択される最低1種であり得る。最低1種の鼻用薬は、プロピオン酸ベクロメタゾン、ブデソニド、硫酸エフェドリン、塩酸エピネフリン、フルニソリド、プロピオン酸フルチカゾン、塩酸ナファゾリン、塩酸オキシメタゾリン、塩酸フェニレフリン、塩酸テトラヒドロゾリン、トリアムシノロンアセトニドおよび塩酸キシロメタゾリンから選択される最低1種であり得る。（例えば、Nursing 2001 Drug Handbookのpp. 1041-97を参照されたい。）

30

40

【0117】

最低1種の局所抗感染薬は、アシクロビル、アムホテリシンB、アゼライン酸クリーム、バシトラシン、硝酸フトコナゾール、リン酸クリンダマイシン、クロトリマゾール、硝

50

酸エコナゾール、エリスロマイシン、硫酸ゲンタマイシン、ケトコナゾール、酢酸マフェニド、メトロニダゾール（局所）、硝酸ミコナゾール、ムピロシン、塩酸ナフチフィン、硫酸ネオマイシン、ニトロフラゾン、ナイスタチン、スルファジアジン銀、塩酸テルピナフィン、テルコナゾール、塩酸テトラサイクリン、チオコナゾールおよびトルナフテートから選択される最低1種であり得る。最低1種の抗疥癬薬若しくは殺シラミ薬は、クロタミトン、リンダン、ペルメトリンおよびピレトリンから選択される最低1種であり得る。

【0118】

最低1種の局所コルチコステロイドは、ジプロピオン酸ベタメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、プロピオン酸クロベタゾール、デソニド、デソキシメタゾン、デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、酢酸ジフロラゾン、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルランドレノリド、プロピオン酸フルチカゾン、ハルシオニド、ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、吉草酸ヒドロコルチゾン、フロ酸モメタゾンおよびトリアムシノロンアセトニドから選択される最低1種であり得る。（例えば、Nursing 2001 Drug Handbookのpp. 1098~1136を参照されたい。）

10

【0119】

最低1種のビタミン若しくはミネラルは、ビタミンA、ビタミンB群、シアノコバラミン、葉酸、ヒドロキソコバラミン、ロイコボリンカルシウム、ナイアシン、ナイアシンアミド、塩酸ピリドキシン、リボフラビン、塩酸チアミン、ビタミンC、ビタミンD、コレカルシフェロール、エルゴカルシフェロール、ビタミンDアナログ、ドキセルカルシフェロール、パリカルシトール、ビタミンE、ビタミンKアナログ、フィトナジオン、フッ化ナトリウム、フッ化ナトリウム（局所）、微量元素、クロム、銅、ヨウ素、マンガン、セレンおよび亜鉛から選択される最低1種であり得る。最低1種の熱素は、アミノ酸輸液（結晶）、ブドウ糖中アミノ酸輸液、電解質を含むアミノ酸輸液、ブドウ糖中電解質を含むアミノ酸輸液、肝不全のためのアミノ酸輸液、高代謝性侵襲のためのアミノ酸輸液、腎不全のためのアミノ酸輸液、ブドウ糖、脂肪乳剤、および中鎖トリグリセリドから選択される最低1種であり得る。（例えば、Nursing 2001 Drug Handbookのpp. 1137~63を参照されたい。）

20

【0120】

本発明の抗IL-23p19抗体組成物は、最低1種のTNFアンタゴニスト（限定されるものでないがTNFの化学物質若しくはタンパク質アンタゴニスト、TNFのモノクローナル若しくはポリクローナル抗体またはフラグメント、可溶性TNF受容体（例えばp55、p70若しくはp85）またはフラグメント、それらの融合ポリペプチド、あるいは小分子TNFアンタゴニスト、例えばTNF結合タンパク質I若しくはII（TBP-1若しくはTBP-II）、ネレリモンマブ、インフリキシマブ、エタネルセプト、CDP-571、CDP-870、アフエリモマブ、レネルセプトなどを挙げることができる）、抗リウマチ薬（例えばメトトレキサート、オーラノフィン、金チオグルコース、アザチオプリン、エタネルセプト、金チオリンゴ酸ナトリウム、硫酸ヒドロキシクロロキン、レフルノミド、スルファサルジン）、筋弛緩薬、麻薬、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、鎮痛薬、麻酔薬、鎮静薬、局所麻酔薬、神経筋遮断薬、抗菌薬（例えばアミノグリコシド、抗真菌薬、抗寄生虫薬、抗ウイルス薬、カルバペネム、セファロsporin、フルロキノロン、マクロライド、ペニシリン、スルホンアミド、テトラサイクリン、別の抗菌薬）、抗乾癬薬、コルチコステロイド、蛋白同化ステロイド、糖尿病関連薬、ミネラル、栄養薬、甲状腺薬、ビタミン、カルシウム関連ホルモン、止瀉薬、鎮咳薬、制吐剤、抗潰瘍薬、緩下剤、抗凝固薬、エリスロポエチン（例えばエポエチンアルファ）、フィルグラスチム（例えばG-CSF、Neupogen）、サルグラモスチム（GM-CSF、Leukine）、免疫化、免疫グロブリン、免疫抑制薬（例えばバシリキシマブ、シクロスポリン、ダクリズマブ）、成長ホルモン、ホルモン補充薬、エストロゲン受容体調節物質、散瞳薬、毛様筋調節薬、アルキル化薬、代謝拮抗薬、分裂阻害剤、放射性医薬品、抗うつ薬、抗躁薬、抗精神病薬、抗不安薬、睡眠薬、交感神経興奮薬、興奮剤、ドネ

30

40

50

ペジル、タクリン、喘息医薬品、アゴニスト、吸入ステロイド、ロイコトリエン阻害剤、メチルキサンチン、クロモリン、エピネフリン若しくはアナログ、ドルナーゼアルファ (Pulmozyme)、サイトカインあるいはサイトカインアンタゴニストから選択される最低1種の場合によってはさらに含んでなる、こうした調節、処置若しくは治療に必要な細胞、組織、器官、動物若しくは患者に接触若しくは投与される最低1種の抗IL-23p19抗体を含んでなる、いずれかの適するかつ有効な量の組成物若しくは製薬学的組成物の最低1種をさらに含み得る。こうしたサイトカインの制限しない例は、限定されるものでないがIL-1ないしIL-28のいずれか(例えばIL-1、IL-2など)を挙げることができる。適する投薬量は当該技術分野で公知である。例えば、Wellsら編、Pharmacotherapy Handbook、第2版、Appleton and Lange、コネチカット州スタンフォード(2000); PDR Pharmacopoeia, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000、豪華版、Tarascon Publishing、カリフォルニア州ロマリダ(2000)(それらの参考文献のそれぞれは引用することによりそっくりそのまま本明細書に組み込まれる)を参照されたい。

10

【0121】

こうした抗癌剤若しくは抗感染症薬は、本発明の最低1種の抗体と会合、結合、共処方若しくは共投与される毒素分子もまた包含し得る。毒素は、場合によっては病的な細胞若しくは組織を選択的に死滅させるように作用し得る。該病的な細胞は癌若しくは他の細胞であり得る。こうした毒素は、限定されるものでないが、例えばリシン、ジフテリア毒素、蛇毒若しくは細菌毒素の最低1種から選択される、精製された若しくは組換えの毒素、または毒素の最低1種の機能的細胞傷害性ドメインを含んでなる毒素フラグメントを挙げることができる。毒素という用語は、死をもたらし得る毒性ショックを包含するヒトおよび他の哺乳動物におけるいずれかの病理学的状態を引き起こしうる、いずれかの天然に存在する、変異体若しくは組換えの細菌若しくはウイルスにより産生される内毒素および外毒素双方もまた包含する。こうした毒素は、限定されるものでないが、腸管毒素原性大腸菌 (E. coli) の熱不安定性エンテロトキシン (LT)、熱安定性エンテロトキシン (ST)、シゲラ属 (Shigella) 細胞毒、アエロモナス属 (Aeromonas) エンテロトキシン、毒性ショック症候群トキシン-1 (TSST-1)、ブドウ球菌 (Staphylococcal) エンテロトキシンA (SEA)、B (SEB) 若しくは C (SEC)、連鎖球菌 (Streptococcal) エンテロトキシンなどを挙げることができる。こうした細菌は、限定されるものでないが、腸管毒素原性大腸菌 (E. coli) (ETEC)、腸出血性大腸菌 (E. coli) (例えば血清型O157:H7の株) のスピーシーズ、ブドウ球菌属 (Staphylococcus) スピーシーズ(例えば黄色ブドウ球菌 (Staphylococcus aureus))、スタフィロコッカス ポジェンス (Staphylococcus pyogenes)、シゲラ属 (Shigella) スピーシーズ(例えば志賀赤痢菌 (Shigella dysenteriae))、フレクスナー赤痢菌 (Shigella flexneri)、ボイド赤痢菌 (Shigella boydii) およびソルネ赤痢菌 (Shigella sonnei)、サルモネラ属 (Salmonella) スピーシーズ(例えばチフス菌 (Salmonella typhi))、豚コレラ菌 (Salmonella cholera-suis)、腸炎菌 (Salmonella enteritidis)、クロストリジウム属 (Clostridium) スピーシーズ(例えばウェルシュ菌 (Clostridium perfringens))、クロストリジウム デイフィシレ (Clostridium difficile)、ボツリヌス菌 (Clostridium botulinum)、カンフロバクター属 (Campylobacter) スピーシーズ(例えばカンフロバクター ジェジュニ (Campylobacter jejuni))、カンフロバクター フェタス (Campylobacter fetus)、ヘリオバクター属 (Helicobacter) スピーシーズ(例えばヘリオバクター ピロリ (Helicobacter pylori))、アエロモナス属 (Aeromonas

20

30

40

50

)スピーシーズ(例えばアエロモナス ソブリア (*Aeromonas sobria*)、アエロモナス ヒドロフィラ (*Aeromonas hydrophila*)、アエロモナス カビエ (*Aeromonas caviae*)、プレイソモナス シゲロイデス (*Pleisomonas shigelloides*)、エルジナ エンテロコリテイカ (*Yersinia enterocolitica*)、ビブリオス属 (*Vibrios*)スピーシーズ(例えばコレラ菌 (*Vibrios cholerae*)、ビブリオス パラヘモリティクス (*Vibrios parahemolyticus*)、クレブシエラ属 (*Klebsiella*)スピーシーズ、緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)および連鎖球菌 (*Streptococci*)の株を挙げる事ができる。例えば、Stein編、INTERNAL MEDICINE、第3版、pp 1-13、Little, Brown and Co., Boston, (1990); Evansら編、Bacterial Infections of Humans: Epidemiology and Control、第2版、pp 239-254、Plenum Medical Book Co., New York (1991); Mandellら、Principles and Practice of Infectious Diseases、第3版、Churchill Livingstone, New York (1990); Berkowら編、The Merck Manual、第16版、Merck and Co., New Jersey-Rouffey, 1992; Woodら、FEMS Microbiology Immunology、76:121-134 (1991); Marrackら、Science、248:705-711 (1990) (それらの参考文献の内容は引用することによりそっくりそのまま本明細書に組み込まれる)を参照されたい。

10

20

【0122】

本発明の抗IL-23p19抗体化合物、組成物若しくは組合せは、限定されるものでないが希釈剤、結合剤、安定剤、緩衝剤、塩、親油性溶媒、保存剤、アジュバントなどを挙げる事ができるいずれかの適する補助物質の最低1種をさらに含み得る。製薬学的に許容できる補助物質が好ましい。こうした滅菌溶液の制限しない例および製造方法は、限定されるものでないが、Gennaro編、Remington's Pharmaceutical Sciences、第18版、Mack Publishing Co. (ペンシルバニア州イーストン) 1990を挙げる事ができる当該技術分野で公知である。当該技術分野で公知若しくは本明細書に記述されるところの抗IL-23p19抗体、フラグメント若しくはパリアント組成物の投与様式、溶解性および/若しくは安定性に適する製薬学的に許容できる担体を慣例に選択し得る。

30

【0123】

本組成物で有用な製薬学的賦形剤および添加物は、限定されるものでないが、タンパク質、ペプチド、アミノ酸、脂質ならびに炭水化物(例えば、単糖、二、三、四およびオリゴ糖を包含する糖;アルジトール、アルドン酸、エステル化糖などのような誘導体化された糖;ならびに多糖若しくは糖ポリマー)を挙げる事ができ、それらは単独で若しくは組合せで存在し得、単独若しくは組合せで1~99.99重量若しくは容量%を含んでなる。例示的タンパク質賦形剤は、ヒト血清アルブミン(HSA)のような血清アルブミン、組換えヒトアルブミン(rHA)、ゼラチン、カゼインなどを包含する。緩衝能力においてもまた機能し得る代表的なアミノ酸/抗体成分は、アラニン、グリシン、アルギニン、ペタイン、ヒスチジン、グルタミン酸、アスパラギン酸、システイン、リシン、ロイシン、イソロイシン、バリン、メチオニン、フェニルアラニン、アスパルテムなどを包含する。1種の好ましいアミノ酸はグリシンである。

40

【0124】

本発明での使用に適する炭水化物賦形剤は、例えば、果糖、麦芽糖、ガラクトース、ブドウ糖、D-マンノース、ソルボースなどのような単糖;乳糖、ショ糖、トレハロース、セロビオースなどのような二糖;ラフィノース、メレジトース、マルトデキストリン、デキストラン、デンプンなどのような多糖;およびマンニトール、キシリトール、マルチト

50

ール、ラクチトール、キシリトールソルビトール（グルチトール）、ミオイノシトールなどのようなアルジトールを包含する。本発明での使用に好ましい炭水化物賦形剤は、マンニトール、トレハロースおよびラフィノースである。

【0125】

抗IL-23p19抗体組成物は緩衝剤すなわちpH調節剤もまた包含し得；典型的には、緩衝剤は有機酸若しくは塩基から製造される塩である。代表的な緩衝剤は、クエン酸、アスコルビン酸、グルコン酸、炭酸、酒石酸、コハク酸、酢酸若しくはフタル酸の塩のような有機酸の塩；トリス、塩酸トロメタミン若しくはリン酸緩衝液を包含する。本組成物での使用に好ましい緩衝剤はクエン酸塩のような有機酸塩である。

【0126】

加えて、本発明の抗IL-23p19抗体組成物は、ポリビニルピロリドン、フィコール（ポリマー糖）、デキストレート（dextrate）（例えば2-ヒドロキシプロピル-β-D-シクロデキストリンのようなシクロデキストリン）、ポリエチレングリコールのようなポリマー性賦形剤/添加物、香味料、抗菌剤、甘味料、抗酸化剤、帯電防止剤、界面活性剤（例えば「TWEEN 20」および「TWEEN 80」のようなポリソルベート）、脂質（例えばリン脂質、脂肪酸）、ステロイド（例えばコレステロール）ならびにキレート剤（例えばEDTA）を包含し得る。

【0127】

本発明の抗IL-23p19抗体、部分若しくはバリエーション組成物での使用に適するこれらならびに付加的な既知の製薬学的賦形剤および/若しくは添加物は、例えば「Remington: The Science & Practice of Pharmacy」、第19版、Williams & Williams、(1995)および「Physician's Desk Reference」、第52版、Medical Economics、ニュージャージー州モントベール(1998)（それらの開示は引用することによりそっくりそのまま本明細書に組み込まれる）に列挙されるとおり当該技術分野で既知である。好ましい担体若しくは賦形剤物質は、炭水化物（例えば単糖類およびアルジトール）ならびに緩衝剤（例えばクエン酸塩）若しくはポリマー剤である。例示的担体分子は、関節内送達に有用でありうるムコ多糖、ヒアルロン酸である。

【0128】

製剤

上に示されたとおり、本発明は、製薬学的に許容できる製剤中に最低1種の抗IL-23p19抗体を含んでなる、製薬学的若しくは家畜の使用に適する生理的食塩水若しくは選ばれた塩を含むリン酸緩衝剤を好ましくは含んでなる安定な製剤、ならびに、保存剤を含有する保存される溶液および製剤、ならびに多回使用の保存される製剤を提供する。保存される製剤は、水性希釈剤中に、最低1種の既知の保存剤、または最低1種のフェノール、m-クレゾール、p-クレゾール、o-クレゾール、クロロクレゾール、ベンジルアルコール、硝酸フェニル水銀、フェノキシエタノール、ホルムアルデヒド、クロロブタノール、塩化マグネシウム（例えば六水和物）、アルキルパラベン（メチル、エチル、プロピル、ブチルなど）、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、デヒドロ酢酸ナトリウムおよびチメロサル、ポリマーよりなる群から場合によっては選択される保存剤、若しくはそれらの混合物を含有する。0.0015%またはその中のいずれかの範囲、値若しくは画分のような当該技術分野で既知のところのいかなる適する濃度若しくは混合物も使用し得る。制限しない例は、保存剤なし、約0.1~2% m-クレゾール（例えば0.2、0.3、0.4、0.5、0.9、1.0%）、約0.1~3%ベンジルアルコール（例えば0.5、0.9、1.1、1.5、1.9、2.0、2.5%）、約0.001~0.5%チメロサル（例えば0.005、0.01）、約0.001~2.0%フェノール（例えば0.05、0.25、0.28、0.5、0.9、1.0%）、0.0005~1.0%アルキルパラベン（1種若しくは複数）（例えば0.00075、0.0009、0.001、0.002、0.005、0.0075、0.009、0.01、0.02、0.05、0.075、0.09、0.1、0.2、0.3、0.5、0.

10

20

30

40

50

75、0.9、1.0%)などを包含する。

【0129】

上に示されたとおり、本発明は、包装資材、ならびに場合によっては水性希釈剤中の処方された緩衝剤および/若しくは保存剤とともに最低1種の抗IL-23p19抗体の溶液を含んでなる最低1本のバイアルを含んでなる製品を提供し、前記包装資材は、こうした溶液を1、2、3、4、5、6、9、12、18、20、24、30、36、40、48、54、60、66、72時間若しくはそれ以上の期間にわたり保持し得ることを示すラベルを含んでなる。本発明はさらに、包装資材、凍結乾燥した最低1種の抗IL-23p19抗体を含んでなる第一のバイアル、および処方された緩衝剤若しくは保存剤の水性希釈剤を含んでなる第二のバイアルを含んでなる製品をさらに含んでなり、前記包装資材は、24時間若しくはそれ以上の時間にわたり保持し得る溶液を形成するために該最低1種の抗IL-23p19抗体を水性希釈剤中で再構成することを患者に指図するラベルを含んでなる。

10

【0130】

本発明で使用される最低1種の抗IL-23p19抗体は、本明細書に記述されるか若しくは当該技術分野で既知であるとおりに、哺乳動物細胞若しくはトランスジェニックの調製物からを包含する組換え手段により製造し得るか、または他の生物学的供給源から精製し得る。

【0131】

本発明の生成物中の最低1種の抗IL-23p19抗体の範囲は、再構成に際して生じる量、すなわち湿潤/乾燥系での場合は約1.0 μ g/mlから約1000mg/mlまでの濃度を包含するとは言え、より低いおよびより高い濃度が操作可能であり、そして意図される送達ベヒクルに依存し、例えば、溶液製剤は、経皮貼付剤、肺、経粘膜、または浸透圧若しくはマイクロポンプ法と異なることができる。

20

【0132】

好ましくは、水性希釈剤は、製薬学的に許容できる保存剤を場合によってはさらに含んでなる。好ましい保存剤は、フェノール、m-クレゾール、p-クレゾール、o-クレゾール、クロロクレゾール、ベンジルアルコール、アルキルパラベン(メチル、エチル、プロピル、ブチルなど)、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、デヒドロ酢酸ナトリウムおよびチメロサル、若しくはそれらの混合物よりなる群から選択されるものを包含する。製剤中で使用される保存剤の濃度は抗菌効果を生じるのに十分な濃度である。こうした濃度は選択した保存剤に依存し、そして当業者により容易に決定される。

30

【0133】

他の賦形剤、例えば等張剤、緩衝剤、抗酸化剤および保存増強剤を場合によってはかつ好ましくは希釈剤に添加し得る。グリセリンのような等張剤は一般に既知濃度で使用する。生理学的に耐えられる緩衝剤を、好ましくは、改良されたpH制御を提供するために添加する。製剤は、約pH4から約pH10までのような広範囲のpH、および約pH5から約pH9までの好ましい範囲、および約6.0ないし約8.0の最も好ましい範囲を包括し得る。好ましくは、本発明の製剤は約6.8と約7.8の間のpHを有する。好ましい緩衝剤はリン酸緩衝液、最も好ましくはリン酸ナトリウム、とりわけリン酸緩衝生理的食塩水(PBS)を包含する。

40

【0134】

Tween 20(ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノラウレート)、Tween 40(ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノパルミテート)、Tween 80(ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノオレエート)、Pluronic F68(ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー)およびPEG(ポリエチレングリコール)のような製薬学的に許容できる可溶化剤、あるいはポリソルベート20若しくは80またはポロキサマー184若しくは188、Pluronic^(R)ポリリル(poly1)、他のブロックコポリマーのような非イオン性界面活性剤、ならびにEDTAおよびEGTAのようなキレート剤のような他の添加物を、凝集を低下させるた

50

めに該製剤若しくは組成物の場合によっては添加し得る。これらの添加物は、製剤を投与するのにポンプ若しくはプラスチック容器を使用する場合にとりわけ有用である。製薬学的に許容できる界面活性剤の存在は、タンパク質が凝集する傾向を緩和する。

【0135】

本発明の製剤は、最低1種の抗IL-23p19抗体、ならびにフェノール、m-クレゾール、p-クレゾール、o-クレゾール、クロロクレゾール、ベンジルアルコール、アルキルパラベン、(メチル、エチル、プロピル、ブチルなど)、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、デヒドロ酢酸ナトリウムおよびチメロサルよりなる群から選択される保存剤若しくはそれらの混合物を水性希釈剤中で混合することを含んでなる方法により製造し得る。最低1種の抗IL-23p19抗体および保存剤を水性希釈剤中で混合することは、慣習的溶解および混合手順を使用して実施する。適する製剤を製造するため、例えば、緩衝溶液中の測定された量の最低1種の抗IL-23p19抗体を、所望の濃度のタンパク質および保存剤を提供するのに十分な量で緩衝溶液中で所望の保存剤と組み合わせる。この方法の変形が当業者により認識されるであろう。例えば、成分を添加する順序、付加的な添加物を使用するかどうか、製剤を製造する温度およびpHは、全部、使用される濃度および投与手段について最適化し得る因子である。

10

【0136】

特許請求される製剤は、澄明な溶液として、あるいは、水性希釈剤中に水、保存剤ならびに/または賦形剤、好ましくはリン酸緩衝液および/若しくは生理的食塩水ならびに選ばれた塩を含有する第二のバイアルで再構成される、凍結乾燥した最低1種の抗IL-23p19抗体のバイアルを含んでなる2本のバイアルとして、患者に提供し得る。単一の溶液バイアル若しくは再構成を必要とする2本のバイアルのいずれも複数回再使用し得、かつ、単一若しくは複数周期の患者処置に十分であり得、そして従って現在利用可能よりも便宜的な処置レジメンを提供し得る。

20

【0137】

本特許請求される製品は、即座ないし24時間若しくはそれ以上の範囲にわたる期間にわたる投与に有用である。従って、現在特許請求される製品は患者に大きな利点を提供する。本発明の製剤は、場合によっては、約2から約40までの温度で安全に保存し得かつタンパク質の生物学的活性を長期間保持し得、従って、6、12、18、24、36、48、72若しくは96時間またはそれ以上の期間にわたり該溶液を保持かつ/若しくは使用し得ることを示す包装ラベルを可能にする。保存される希釈剤を使用する場合、こうしたラベルは、1~12か月、半年、1年半および/若しくは2年までの使用を包含し得る。

30

【0138】

本発明の最低1種の抗IL-23p19抗体の溶液は、最低1種の抗体を水性希釈剤中で混合することを含んでなる方法により製造し得る。混合は、慣習的溶解および混合手順を使用して実施する。適する希釈剤を製造するため、例えば、水若しくは緩衝液中の測定された量の最低1種の抗体を、所望の濃度のタンパク質および場合によっては保存剤若しくは緩衝剤を提供するのに十分な量で組合せる。この方法の変形が当業者により認識されるであろう。例えば、成分を添加する順序、付加的な添加物を使用するかどうか、製剤を製造する温度およびpHは、全部、使用される濃度および投与手段について最適化し得る因子である。

40

【0139】

特許請求される製品は、澄明な溶液として、若しくは水性希釈剤を含有する第二のバイアルで再構成される凍結乾燥した最低1種の抗IL-23p19抗体のバイアルを含んでなる2本のバイアルとして、患者に提供し得る。単一の溶液バイアル若しくは再構成を必要とする2本のバイアルのいずれも複数回再使用し得、かつ、単一若しくは複数周期の患者処置に十分であり得、そして従って現在利用可能よりも便宜的な処置レジメンを提供する。

【0140】

50

特許請求される製品は、澄明な溶液、若しくは、水性希釈剤を含有する第二のバイアルで再構成される凍結乾燥した最低1種の抗IL-23p19抗体のバイアルを含んでなる2本のバイアルを、薬局、診察室、若しくは他のこうした施設(institution)および施設(facility)に提供することにより、患者に間接的に提供し得る。この場合の澄明な溶液は、大きさが1リットルまで若しくはより大きくさえあり得、最低1種の抗体の溶液のより小さい部分を、薬局若しくは診察室によりより小さいバイアルへの移動のため1回若しくは複数回取り出し得かつそれらの顧客および/若しくは患者に提供し得る、大型のリザーバを提供する。

【0141】

単一バイアル系を含んでなる認識される装置は、例えばBecton Dickinson (ニュージャージー州フランクリンレイクス、www.bectondickenson.com)、Disetronic (スイス・ブルクドルフ、www.disetronic.com; Bioject、オレゴン州ポートランド(www.bioject.com); National Medical Products、Weston Medical (英国ピーターズボロ、www.weston-medical.com)、Medi-Ject Corp (ミネソタ州ミネアポリス、www.mediject.com)により作成若しくは開発されたところのBD Pen、BD Autojector^(R)、Humaject^(R)、NovoPen^(R)、B-D^(R) Pen、AutoPen^(R)、およびOptiPen^(R)、GenotropinPen^(R)、Genotromorm Pen^(R)、Humatro Pen^(R)、Reco-Pen^(R)、Roferon Pen^(R)、Biojector^(R)、Iject^(R)、J-tip Needle-Free Injector^(R)、Intraject^(R)、Medi-Ject^(R)のような溶液の送達のためのペン型注入器装置、ならびに類似の適する装置を包含する。2本のバイアルの系を含んでなる認識される装置は、HumatroPen^(R)のような、再構成した溶液の送達のために凍結乾燥した薬物をカートリッジ中で再構成するためのペン型注入器装置を包含する。適する他の装置の例は、充填済みシリンジ、自動注入装置、無針注入器および無針IV注入セットを包含する。

10

20

【0142】

現在特許請求される製品は包装資材を包含する。包装資材は、規制当局により必要とされる情報に加え、該製品を使用し得る条件を提供する。本発明の包装資材は、2本のバイアルすなわち湿潤/乾燥製品について、最低1種の抗IL-23p19抗体を水性希釈剤中で再構成して溶液を形成しかつ該溶液を2~24時間若しくはそれ以上の期間にわたり使用するための患者に対する説明書を提供する。単一バイアルの溶液製品については、ラベルは、こうした溶液を2~24時間若しくはそれ以上の期間にわたり使用し得ることを示す。現在特許請求される製品はヒトの製薬学的製品の使用に有用である。

30

【0143】

本発明の製剤は、最低1種の抗IL-23p19抗体および選択された緩衝液、好ましくは生理的食塩水若しくは選ばれた塩を含有するリン酸緩衝液を混合することを含んでなる方法により製造し得る。最低1種の抗IL-23p19抗体および緩衝剤を水性希釈剤中で混合することは、慣習的な溶解および混合手順を使用して実施する。適する製剤を製造するため、例えば、水若しくは緩衝液中の測定された量の最低1種の抗体を、所望の濃度のタンパク質および緩衝剤を提供するのに十分な量で水中の所望の緩衝剤と組合せる。この方法の変形が当業者により認識されるであろう。例えば、成分を添加する順序、付加的な添加物を使用するかどうか、製剤を製造する温度およびpHは、全部、使用される濃度および投与手段について最適化し得る因子である。

40

【0144】

特許請求される安定なすなわち保存される製剤は、澄明な溶液として、または、水性希釈剤中に保存剤若しくは緩衝剤および賦形剤を含有する第二のバイアルで再構成される凍結乾燥した最低1種の抗IL-23p19抗体のバイアルを含んでなる2本のバイアルとして、患者に提供し得る。単一の溶液バイアル若しくは再構成を必要とする2本のバイ

50

アルのいずれも複数回再使用し得、かつ、単一若しくは複数周期の患者処置に十分であり得、そして従って現在利用可能よりも便宜的な処置レジメンを提供する。

【0145】

抗IL-23p19抗体を安定化する他の製剤若しくは方法は、抗体を含んでなる凍結乾燥粉末の澄明な溶液以外をもたらしうる。微粒子懸濁液を含んでなる製剤は澄明でない溶液のひとつであり、前記微粒子は、変動する寸法の、およびマイクロスフェア、微粒子、ナノ粒子、ナノスフェア若しくはリポソームとして多様に既知の構造に抗IL-23p19抗体を含有する組成物である。有効成分を含有するこうした比較的均質な、本質的に球状の微粒子製剤は、米国特許第4,589,330号明細書に教示されるとおり、有効成分およびポリマーを含有する水相ならびに非水相を接触させること、次いで非水相を蒸発させて水相からの粒子の合着を引き起こすことにより形成し得る。多孔性微粒子は、米国特許第4,818,542号明細書に教示されるとおり、連続溶媒中に分散された有効成分およびポリマーを含有する第一相を使用し、かつ、凍結乾燥若しくは希釈-抽出-沈殿により該懸濁液から前記溶媒を除去して製造し得る。こうした製剤に好ましいポリマーは、ゼラチン寒天、デンプン、アラビノガラクトン、アルブミン、コラーゲン、ポリグリコール酸、ポリ乳酸、グリコリド-L(-)ラクチドポリ(-カプロラクトン、ポリ(-カプロラクトン-CO-乳酸)、ポリ(-カプロラクトン-CO-グリコール酸)、ポリ(-ヒドロキシ酪酸)、ポリエチレンオキシド、ポリエチレン、ポリ(アルキル-2-シアノアクリレート)、ポリ(ヒドロキシエチルメタクリレート)、ポリアミド、ポリ(アミノ酸)、ポリ(2-ヒドロキシエチルDL-アスパルトアミド)、ポリ(エステル尿素)、ポリ(L-フェニルアラニン/エチレングリコール/1,6-ジイソシアナトヘキサン)およびポリ(メチルメタクリレート)よりなる群から選択される、天然若しくは合成のコポリマー若しくはポリマーである。とりわけ好ましいポリマーは、ポリグリコール酸、ポリ乳酸、グリコリド-L(-)ラクチドポリ(-カプロラクトン、ポリ(-カプロラクトン-CO-乳酸)およびポリ(-カプロラクトン-CO-グリコール酸)のようなポリエステルである。ポリマーおよび/若しくは有効成分を溶解するのに有用な溶媒は：水、ヘキサフルオロイソプロパノール、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ヘキサン、ベンゼン、若しくはヘキサフルオロアセトンセスキ水和物を包含する。有効成分含有相の第二相での分散方法は、前記第一の相にノズルのオリフィスを通して液滴形成に影響を及ぼす圧を包含しうる。

10

20

30

【0146】

乾燥粉末製剤は、噴霧乾燥若しくは溶媒抽出、蒸発、または結晶組成物の沈殿、次いで水性若しくは非水性溶媒を除去するための1若しくはそれ以上の段階によるような、凍結乾燥以外の方法から生じうる。噴霧乾燥抗体製剤の製造法は米国特許第6,019,968号明細書に教示される。抗体に基づく乾燥粉末組成物は、溶媒中の抗体および場合によっては賦形剤の溶液若しくはスラリーを、吸い込み可能な乾燥粉末を提供するための条件下で噴霧乾燥することにより製造しうる。溶媒は、容易に乾燥されうる水およびエタノールのような極性化合物を包含しうる。抗体の安定性は、窒素ブランケット下若しくは乾燥ガスとして窒素を使用することによるような、酸素の非存在下で噴霧乾燥手順を実施することにより高めうる。別の比較的乾燥した製剤は、第WO 9916419号明細書に教示されるところの、典型的にはヒドロフルオロアルカン噴射剤を含んでなる懸濁媒体中に分散された複数の穿孔した微小構造の分散体である。安定化された分散系は、定量式吸入器を使用して患者の肺に投与しうる。噴霧乾燥医薬品の商業生産で有用な設備は、Buchhalt、若しくはNiro Corp.により製造されている。

40

【0147】

本明細書に記述される安定なすなわち保存される製剤若しくは溶液いずれ中の最低1種の抗IL-23p19抗体も、SC若しくはIM注入；経皮、肺、経粘膜、植込物、浸透圧ポンプ、カートリッジ、微小ポンプ、若しくは当該技術分野で公知のところの当業者により認識される他の手段を包含する多様な送達方法を介して、本発明により患者に投与し得る。

50

【 0 1 4 8 】

治療的応用

本発明は、本発明の最低1種のIL-23p19抗体を使用する、例えば細胞、組織、器官、動物若しくは患者に治療的有効量のIL-23p19抗体を投与若しくはそれらと接触させる、当該技術分野で既知若しくは本明細書に記述されるものの、細胞、組織、器官、動物若しくは患者での最低1種のIL-23に関係した疾患の調節若しくは処置方法もまた提供する。本発明は、限定されるものでないが、肥満、免疫関連疾患、心血管系疾患、感染性疾患、悪性疾患若しくは神経学的疾患の最低1種を挙げることができる、細胞、組織、器官、動物若しくは患者での最低1種のIL-23に関係した疾患の調節若しくは処置方法もまた提供する。

10

【 0 1 4 9 】

本発明は、限定されるものでないが、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、全身発症型若年性関節リウマチ、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、胃潰瘍、血清陰性の関節症、変形性関節症、骨溶解、整形外科植込物の無菌的弛緩、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、全身性エリテマトーデス、抗リン脂質症候群、虹彩毛様体炎/ブドウ膜炎/視神経炎、特発性肺線維症、全身性血管炎/ヴェゲナー肉芽腫症、サルコイドーシス、精巣炎/精管切除復帰処置、アレルギー性/アトピー性疾患、喘息、アレルギー性鼻炎、湿疹、アレルギー性接触皮膚炎、アレルギー性結膜炎、過敏性肺炎、移植、臓器移植拒絶、移植片対宿主病、全身性炎症応答症候群、敗血症症候群、グラム陽性敗血症、グラム陰性敗血症、培養陰性敗血症、真菌性敗血症、好中球減少熱、尿路性敗血症、髄膜炎菌血症、外傷/出血、火傷、イオン化放射被曝、急性膵炎、成人呼吸窮迫症候群、関節リウマチ、アルコール誘発性肝炎、慢性炎症の病状、サルコイドーシス、クローンの病状、鎌状赤血球貧血、糖尿病、ネフローゼ、アトピー疾患、過敏反応、アレルギー性鼻炎、花粉症、通年性鼻炎、結膜炎、子宮内膜症、喘息、蕁麻疹、全身性アナフィラキシー、皮膚炎、悪性貧血、溶血性疾患、血小板減少症、いずれかの臓器若しくは組織の移植拒絶、腎移植拒絶、心移植拒絶、肝移植拒絶、膵移植拒絶、肺移植拒絶、骨髄移植(BMT)拒絶、皮膚同種移植拒絶、軟骨移植拒絶、骨移植片拒絶、小腸移植拒絶、胎児胸腺移植片拒絶、副甲状腺移植拒絶、いずれかの臓器若しくは組織の異種移植拒絶、同種移植拒絶、抗受容体過敏反応、グレーブズ病、レイノー病、B型インスリン抵抗性糖尿病、喘息、重症筋無力症、抗体媒介性細胞傷害、III型過敏反応、POEMS症候群(多発性神経炎、臓器巨大症、内分泌異常症、単一クローン性高グロブリン血症、および皮膚病変の症候群)、多発性神経炎、臓器巨大症、内分泌異常症、単一クローン性高グロブリン血症、皮膚病変症候群、抗リン脂質症候群、天疱瘡、強皮症、混合型結合組織疾患、特発性アジソン病、糖尿病、慢性活動性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、白斑、血管炎、心筋梗塞後心切開症候群、IV型過敏症、接触皮膚炎、過敏性肺炎、同種移植拒絶、細胞内生物体による肉芽腫、薬物過敏症(代謝性/特発性)、ウィルソン病、ヘモクロマトーシス、-1-アンチトリプシン欠乏症、糖尿病性網膜症、橋本甲状腺炎、骨粗鬆症、視床下部-下垂体-副腎系の評価、原発性胆汁性肝硬変、甲状腺炎、脳脊髄炎、悪液質、嚢胞性線維症、新生児の慢性肺疾患、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、家族性血球貪食性リンパ組織球症、皮膚科的状态、乾癬、脱毛症、ネフローゼ症候群、腎炎、糸球体腎炎、急性腎不全、血液透析、尿毒症、毒性、子癇前症、okt3療法、抗cd3療法、サイトカイン療法、化学療法、放射線治療(例えば、限定されるものでないが無効症、貧血、悪液質などを挙げることができる)、慢性サリチル酸中毒などの最低1種を挙げることができる、細胞、組織、器官、動物若しくは患者での最低1種のIL-23に関係する免疫関連疾患の調節若しくは処置方法もまた提供する。例えば、Merck Manual、第12~17版、Merck & Company、ニュージャージー州ローウェー(1972、1977、1982、1987、1992、1999)、Pharmacotherapy Handbook、Wellsら編、第2版、Appleton and Lange、コネチカット州スタンフォード(1998、2000)(それぞれそっくりそのまま引用することにより組み込まれる)を参照されたい。

20

30

40

50

【0150】

本発明はまた、限定されるものでないが心原性失神症候群、心筋梗塞、うっ血性心不全、卒中、虚血性卒中、出血、急性冠動脈症候群、動脈硬化症、アテローム硬化症、再狭窄、糖尿病性動脈硬化性疾患、高血圧症、動脈高血圧症、腎血管系性高血圧症、失神、ショック、心血管系の梅毒、心不全、肺性心、原発性肺高血圧症、心不整脈、動脈の異所性収縮、心房粗動、心房細動（持続性若しくは発作性）、灌流後症候群、心肺バイパス炎症応答、無秩序若しくは多病巣性心房性頻脈、規則的な幅の狭い（regular narrow）QRS頻脈、特異的不整脈、心室細動、His束不整脈、房室ブロック、脚ブロック、心筋虚血性障害、冠動脈疾患、狭心症、心筋梗塞、心筋症、拡張型うっ血性心筋症、拘束型心筋症、弁膜心疾患、心内膜炎、心膜疾患、心腫瘍、大動脈および末梢動脈瘤、大動脈解離、大動脈の炎症、腹部大動脈およびその側枝の閉塞、末梢血管障害、閉塞性動脈障害、末梢アテローム硬化性（atherlosclerotic）疾患、閉塞性血栓性血管炎、機能的末梢動脈障害、レイノー現象およびレイノー病、肢端チアノーゼ、肢端紅痛症、静脈疾患、静脈血栓症、静脈瘤、動静脈瘻、リンパ水腫、脂肪性浮腫、不安定型狭心症、再灌流傷害、ポンプ後症候群、虚血-再灌流傷害などの最低1種を挙げることができる、細胞、組織、器官、動物若しくは患者での最低1種の心血管疾患の調節若しくは処置方法も提供する。こうした方法は、最低1種の抗IL-23p19抗体を含んでなる組成物若しくは製薬学的組成物の有効量を、こうした調節、処置若しくは治療の必要な細胞、組織、器官、動物若しくは患者に投与することを場合によっては含み得る。

10

【0151】

本発明は、限定されるものでないが、急性若しくは慢性細菌感染症、細菌、ウイルスおよび真菌感染を包含する急性および慢性の寄生虫若しくは感染の過程、HIV感染/HIVニューロパシー、髄膜炎、肝炎（例えばA、B若しくはCなど）、化膿性関節炎、腹膜炎、肺炎、咽頭蓋炎、大腸菌（*e. coli*）0157:h7、溶血性尿毒症症候群/血栓溶解性血小板減少性紫斑病、マラリア、デング出血熱、リーシュマニア症、らい、毒性ショック症候群、ブドウ球菌性筋炎、ガス壊疽、ヒト結核菌（*mycobacterium tuberculosis*）、トリ結核菌群（*mycobacterium avium intracellulare*）、ニューモシスチス・カリニ（*pneumocystis carinii*）肺炎、骨盤炎症性疾患、精巣炎/精巣上体炎、レジオネラ、ライム病、インフルエンザa型、エプスタイン-バーウイルス、ウイルス関連血液貪食性症候群、ウイルス性脳炎/無菌性髄膜炎などの最低1種を挙げることができる、細胞、組織、器官、動物若しくは患者での最低1種のIL-23に關係する感染性疾患の調節若しくは処置方法もまた提供する。

20

30

【0152】

本発明は、限定されるものでないが、白血病、急性白血病、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、急性リンパ球性白血病、B細胞、T細胞若しくはFAB ALL、急性骨髄性（myeloid）白血病（AML）、急性骨髄性（myelogenous）白血病、慢性骨髄性（myelocytic）白血病（CML）、慢性リンパ球性白血病（CLL）、ヘアリーセル白血病、骨髄異形成症候群（MDS）、リンパ腫、ホジキン病、悪性リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、パーキットリンパ腫、多発性骨髄腫、カポシ肉腫、結腸直腸癌、膵癌、上咽頭癌、悪性組織球増殖症、新生物随伴症候群/悪性の高カルシウム血症、充実性腫瘍、膀胱癌、乳癌、結腸直腸癌、子宮内膜癌、頭部癌、頸部癌、遺伝性非ポリポーシス癌、ホジキンリンパ腫、肝癌、肺癌、非小細胞肺癌、卵巣癌、膵癌、前立腺癌、腎細胞癌、睾丸癌、腺癌、肉腫、悪性黒色腫、血管腫、転移性疾患、癌関連の骨吸収、癌関連の骨痛などの最低1種を挙げることができる、細胞、組織、器官、動物若しくは患者での最低1種のIL-23に關係する悪性疾患の調節若しくは処置方法もまた提供する。

40

【0153】

本発明は、限定されるものでないが、神経変性疾患、多発性硬化症、偏頭痛、AIDS痴呆症候群、多発性硬化症および急性横断脊髄炎のような脱髄性疾患；皮質脊髄系の病変のような錐体外路および小脳の障害；基底核の障害；ハンチントン舞踏病および老人性舞

50

踏病のような運動亢進性運動障害；CNSのドパミン受容体を遮断する薬物により誘発されるもののような薬物誘発性の運動障害；パーキンソン病のような運動低下性運動障害；進行性核上性麻痺；小脳の構造的病変；脊髄性運動失調、フリートライヒ運動失調、小脳皮質変性、多系統変性（メンセル、デジェリーヌ-トーマス、シャイ-ドレーガーおよびマシャド-ヨーゼフ）のような脊髄小脳変性；全身障害（レフサム病、無-リポ蛋白血症、運動失調、末梢血管拡張症およびミトコンドリアの多系統障害）；多発性硬化症、急性横断脊髄炎のような脱髄核（*demyelinating core*）障害；ならびに、神経原性筋萎縮症（筋萎縮性側索硬化症、乳児の脊髄性筋萎縮症および若年性脊髄性筋萎縮症のような前角細胞変性）のような運動単位の障害；アルツハイマー病；中年のダウン症候群；びまん性レヴィー小体病；レヴィー小体型の老人性痴呆；ウェルニッケ-コルサコフ症候群；慢性アルコール症；クロイツフェルト-ヤコブ病；亜急性硬化性汎脳炎、ハレルフォルデン-シュパッツ症候群；ボクサー痴呆；神経外傷性傷害（例えば脊髄傷害、脳傷害、脳震盪、反復性脳震盪）；疼痛；炎症性疼痛；自閉症；うつ；卒中；認知障害；癲癇などの最低1種を挙げることができる、細胞、組織、器官、動物若しくは患者での最低1種のIL-23に関係した神経学的疾患の調節若しくは処置方法もまた提供する。こうした方法は、場合によっては、こうした調節、処置若しくは治療の必要な細胞、組織、器官、動物若しくは患者に、最低1種のTNF抗体または指定される部分若しくはバリエーションを含んでなる組成物若しくは製薬学的組成物の有効量を投与することを含み得る。例えば、Merck Manual、第16版、Merck & Company、ニュージャージー州ローウェー（1992）を参照されたい。

10

20

【0154】

本発明は、限定されるものでないが、歯周外科手術、抜歯（1本若しくは複数）、歯内処置、歯インプラントの挿入、義歯の適用および使用を包含する口腔外科手術に関連する身体の傷害若しくは外傷；または、創傷が、無菌的創傷、挫傷、切創、裂傷、非貫通創、開放創、貫通創、穿孔創、刺創、化膿性創傷、梗塞および皮下創よりなる群から選択される場合；あるいは、創傷が、虚血性潰瘍、褥瘡、瘻、重篤な咬創、熱傷およびドナー部位創傷（*donor site wound*）よりなる群から選択される場合；あるいは、創傷が、アフタ性創傷、外傷性創傷若しくはヘルペス関連創傷である場合の最低1種を挙げることができる、細胞、組織、器官、動物若しくは患者での最低1種のIL-23に関係する創傷、外傷若しくは組織傷害、または関係する慢性状態の調節若しくは処置方法もまた提供する。

30

【0155】

創傷および/若しくは潰瘍は、通常、皮膚から突出して、若しくは粘膜表面に、またはある器官中の梗塞（「卒中」）の結果として見出される。創傷は、軟組織の欠陥若しくは病変または根底にある状態の結果でありうる。本情況において、「皮膚」という用語はヒトを包含する動物の身体の外表面に関し、そして無傷若しくはほぼ無傷の皮膚ならびに損傷した皮膚表面を包含する。「粘膜」という用語は、ヒトのような動物の損傷を受けていない若しくは損傷を受けた粘膜に関し、そして、口腔、頬側、耳、鼻、肺、眼、胃腸、膣若しくは直腸粘膜でありうる。

40

【0156】

本情況において、「創傷」という用語は、組織構造の正常な完全性の破壊を伴う身体傷害を示す。該用語は「びらん」、「病変」、「壊死」および「潰瘍」という用語を包含することもまた意図している。通常、「びらん」という用語は皮膚若しくは粘膜のほほいかなる病変についても一般的な用語であり、また、「潰瘍」という用語は、壊死組織の脱落により生じられる器官若しくは組織の表面の局所の欠陥すなわち窩である。病変は一般にいかなる組織の欠陥にも関する。壊死は、感染、傷害、炎症若しくは梗塞から生じる死組織に関する。

【0157】

本情況で使用される「創傷」という用語は、いずれの創傷（創傷の分類については下を参照されたい）、および、いかなる治癒も開始する前、若しくはなお外科切創のような特

50

定の損傷が作成される前（予防的処置）の段階を包含する、治癒過程のいずれの特定の段階でも示す。本発明により予防かつ／若しくは処置し得る創傷の例は、例えば、無菌的創傷、挫傷、切創、裂創、非貫通創（すなわち皮膚の破壊が存在しないがしかし下の構造に対する傷害が存在する創傷）、開放創、貫通創、穿孔創、刺創、化膿性創傷、皮下創などである。びらんの例は、褥瘡（bed sore）、アフタ、クロム性びらん（chrome sore）、単純疱疹、褥瘡（pressure sore）などである。潰瘍の例は、例えば、消化性潰瘍、十二指腸潰瘍、胃潰瘍、痛風潰瘍、糖尿病性潰瘍、高血圧性虚血性潰瘍、うっ血性潰瘍、下腿潰瘍（静脈性潰瘍）、舌下潰瘍、粘膜下潰瘍、症候性潰瘍、栄養障害性潰瘍、熱帯潰瘍、ならびに例えば淋病により引き起こされる性病性潰瘍（尿道炎、子宮頸内膜炎および直腸炎を包含する）である。本発明により成功裏に処置する創傷若しくはびらんに関する状態は、火傷、炭疽、破傷風、ガス壊疽、猩紅熱、丹毒、髭毛瘡、毛包炎、伝染性膿痂疹、若しくは水疱性膿痂疹などである。「創傷」および「潰瘍」ならびに「創傷」および「びらん」という用語の使用の間にある種の重なりがしばしば存在し、また、さらに、該用語はしばしば無作為に使用される。従って、上で挙げられたとおり、本情況において、「創傷」という用語は「潰瘍」、「病変」、「びらん」および「梗塞」という用語を包含し、そして、該用語は、別の方法で示されない限り無差別に使用される。

【0158】

本発明により処置されるべき創傷の種類は、(i) 例えば外科的、外傷性、感染性、虚血性、熱性、化学的および水疱性創傷のような一般的創傷；(ii) 例えば抜歯後創傷、とりわけ膿胞および膿瘍の処置と関連する歯内創傷、細菌、ウイルス若しくは自己免疫学的起源の潰瘍および病変、機械的、化学的、熱性、感染性および苔癬様創傷のような口腔に特異的な創傷；ヘルペス潰瘍、アフタ性口内炎、急性壊死性潰瘍性歯肉炎および口内焼灼感症候群は特殊な例である；ならびに(iii) 例えば新生物、火傷（例えば化学的、熱性）、病変（細菌性、ウイルス性、自己免疫学的）、咬傷および外科的切創のような皮膚の創傷もまた包含する。創傷の別の分類方法は、(i) 外科的切開、小剥離および小咬傷による小組織喪失として、若しくは(ii) 重大な組織喪失としてである。後者の群は、虚血性潰瘍、褥創、瘻、裂傷、重篤な咬傷、熱傷、ならびにドナー部位創傷（軟および硬組織における）、ならびに梗塞を包含する。

【0159】

本発明に関して重要である他の創傷は、虚血性潰瘍、褥創、瘻、重篤な咬傷、熱傷およびドナー部位創傷のような創傷である。虚血性潰瘍および褥創は、通常非常にゆっくりとしか治癒しない創傷であり、そしてとりわけこうした場合には、向上されかつより迅速な治癒過程がもちろん患者に非常に重要である。さらに、こうした創傷に苦しめられる患者の処置に関する費用は、治癒が改善されかつより迅速に起こる場合に顕著に低減される。

【0160】

ドナー部位創傷は、例えば、例えば移植に関連しての身体の一部から身体の別の部分への硬組織の取り出しと関連して発生する創傷である。こうした手術から生じる創傷は非常に痛みを伴い、そして向上された治癒が従って最も有益である。「皮膚」という用語は、皮膚の表皮層、および、皮膚表面がいくぶん損傷されている場合には皮膚の真皮層もまた包含する非常に広範な意味で使用される。角質層は別にして、皮膚の表皮層は最外（上皮）層であり、そして、皮膚のより深部の結合組織層は真皮と呼ばれる。

【0161】

本発明は、限定されるものでないが、免疫関連疾患、心血管系疾患、感染性、悪性および／若しくは神経学的疾患の最低1種を挙げることができる、細胞、組織、器官、動物若しくは患者でIL-23に関係するとして上で列挙された他の疾患のなかで、乾癬、乾癬性関節炎、クローン病、多発性硬化症および視神経炎の調節若しくは処置方法もまた提供する。こうした方法は、こうした調節、処置若しくは治療の必要な細胞、組織、器官、動物若しくは患者に最低1種の抗IL-23 p19抗体を含んでなる最低1種の組成物若し

10

20

30

40

50

くは製薬学的組成物の有効量を投与することを場合によっては含み得る。

【0162】

本発明のいかなる方法も、こうした調節、処置若しくは治療に必要な細胞、組織、器官、動物若しくは患者に最低1種の抗IL-23p19抗体を含んでなる組成物若しくは製薬学的組成物の有効量を投与することを含み得る。こうした方法は、場合によっては、前記最低1種の抗IL-23p19抗体、その指定される部分若しくはバリエーションの投与が、最低1種のTNFアンタゴニスト（限定されるものでないがTNFの化学物質若しくはタンパク質アンタゴニスト、TNFのモノクローナル若しくはポリクローナル抗体またはフラグメント、可溶性TNF受容体（例えばp55、p70若しくはp85）またはフラグメント、それらの融合ポリペプチド、あるいは小分子TNFアンタゴニスト、例えばTNF結合タンパク質I若しくはII（TBP-I若しくはTBP-II）、ネレリモンマブ、インフリキシマブ、エタネルセプト（EnbrelTM）、アダリムラブ（HumiraTM）、CDP-571、CDP-870、アフエリモマブ、レネルセプトなどを挙げることができる）、抗リウマチ薬（例えばメトトレキサート、オーラノフィン、金チオグルコース、アザチオプリン、金チオリンゴ酸ナトリウム、硫酸ヒドロキシクロロキン、レフルノミド、サルファサルジン）、筋弛緩薬、麻薬、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、鎮痛薬、麻酔薬、鎮静薬、局所麻酔薬、神経筋遮断薬、抗菌薬（例えば、アミノグリコシド、抗真菌薬、駆虫薬、抗ウイルス薬、カルバペネム、セファロスポリン、フルロルキノロン、マクロライド、ペニシリン、スルホンアミド、テトラサイクリン、別の抗菌薬）、抗乾癬薬、コルチコステロイド、蛋白同化ステロイド、糖尿病関連薬、ミネラル、栄養薬、甲状腺薬、ビタミン、カルシウム関連ホルモン、止瀉薬、鎮咳薬、制吐薬、抗潰瘍薬、緩下剤、抗凝固薬、エリスロポエチン（例えばエポエチンアルファ）、フィルグラステム（例えばG-CSF、Neupogen）、サルグラモステム（GM-CSF、Leukine）、免疫化、免疫グロブリン、免疫抑制薬（例えばバシリキシマブ、シクロスポリン、ダクリズマブ）、成長ホルモン、ホルモン補充薬、エストロゲン受容体調節物質、散瞳薬、毛様体筋麻痺薬、アルキル化薬、代謝拮抗薬、分裂阻害剤、放射性医薬品、抗うつ薬、抗躁薬、抗精神病薬、抗不安薬、睡眠薬、交感神経興奮薬、興奮剤、ドネペジル、タクリン、喘息医薬品、アゴニスト、吸入ステロイド、ロイコトリエン阻害剤、メチルキサンチン、クロモリン、エピネフリン若しくはアナログ、ドルナーゼアルファ（Pulmozyme）、サイトカイン若しくはサイトカインアンタゴニストから選択される最低1種を前同時におよび/若しくは後に投与することをさらに含んでなる、こうした疾患若しくは障害を処置するための共投与若しくは併用療法をさらに含み得る。適する投薬量は当該技術分野で公知である。例えば、Wellsら編、Pharmacotherapy Handbook、第2版、Appleton and Lange、コネチカット州スタンフォード（2000）；PDR Pharmacopoeia、Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000、豪華版、Tarascon Publishing、カリフォルニア州ロマリダ（2000）；Nursing 2001 Handbook of Drugs、第21版、Springhouse Corp.、ペンシルバニア州スプリングハウス、2001；Health Professionals' Drug Guide 2001、Shannon、Wilson、Stang編、Prentice-Hall, Inc、ニュージャージー州アッパーサドルリバー（それらの参考文献のそれぞれはそっくりそのまま引用することにより本明細書に組み込まれる）を参照されたい。

【0163】

本発明の組成物、併用療法、共投与、装置および/若しくは方法（本発明の最低1種の抗体、その指定される部分およびバリエーションをさらに含んでなる）に適するTNFアンタゴニストは、限定されるものでないが、抗TNF抗体（例えば上で定義されたところの最低1種のTNFアンタゴニスト）、その抗原結合フラグメント、およびTNFに特異的に結合する受容体分子；サリドマイド、テニダップ、ホスホジエステラーゼ阻害剤（例えばベントキシフィリンおよびロリプラム）、A2bアデノシン受容体アゴニストならびにA

10

20

30

40

50

2 b アデノシン受容体増強物質のような、TNF合成、TNF放出若しくは標的細胞に対するその作用を予防かつ/若しくは阻害する化合物；マイトジェン活性化タンパク質(MAP)キナーゼ阻害剤のような、TNF受容体のシグナル伝達を予防かつ/若しくは阻害する化合物；メタロプロテイナーゼ阻害剤のような、膜TNF切断を遮断かつ/若しくは阻害する化合物；アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤(例えばカプトプリル)のような、TNF活性を遮断かつ/若しくは阻害する化合物；ならびに、MAPキナーゼ阻害剤のような、TNF産生および/若しくは合成を遮断かつ/若しくは阻害する化合物を挙げることができる。

【0164】

本明細書で使用される「腫瘍壊死因子抗体」、「TNF抗体」、「TNF抗体」若しくはフラグメントなどは、*in vitro*、*in situ*および/若しくは好ましくは*in vivo*でのTNFの活性を低下、遮断、阻害、除外若しくは妨害する。例えば、本発明の適するTNFヒト抗体は、TNFを結合し得、そして、抗TNF抗体、その抗原結合フラグメント、およびTNFに特異的に結合するその指定される変異体若しくはドメインを包含する。適するTNF抗体若しくはフラグメントは、TNFのRNA、DNA若しくはタンパク質合成、TNF放出、TNF受容体シグナル伝達、膜TNF切断、TNF活性、TNF産生および/若しくは合成もまた低下遮断、除外、妨害、予防かつ/若しくは阻害し得る。

【0165】

TNF抗体若しくはアンタゴニストの一例はキメラ抗体cA2である。本発明で使用し得るモノクローナル抗TNF抗体の付加的な例は当該技術分野で記述されている(例えば、米国特許第5,231,024号明細書；Moeller, A.ら、Cytokine 2(3):162-169(1990)；米国特許出願第07/943,852号明細書(1992年9月1日出願)；Rathjenら、国際特許公開第WO 91/02078号明細書(1991年2月21日公開)；Rubinら、EPO特許公開第0218868号明細書(1987年4月22日公開)；Yoneら、EPO特許公開第0288088号明細書(1988年10月26日)；Liangら、Biochem. Biophys. Res. Comm. 137:847-854(1986)；Meagerら、Hybridoma 6:305-311(1987)；Fendlyら、Hybridoma 6:359-369(1987)；Bringmanら、Hybridoma 6:489-507(1987)；およびHiraiら、J. Immunol. Meth. 96:57-62(1987)を参照されたい)。

【0166】

TNF受容体分子

本発明で有用な好ましいTNF受容体分子は、高親和性でTNFを結合し(例えば、Feldmannら、国際特許公開第WO 92/07076号明細書(1992年4月30日公開)；Schallら、Cell 61:361-370(1990)；およびLoetscherら、Cell 61:351-359(1990)(それらの参考文献は引用することによりそっくりそのまま本明細書に組み込まれる)を参照されたい)かつ場合によっては低免疫原性を有するものである。とりわけ、55kDa(p55 TNF-R)および75kDa(p75 TNF-R)のTNF細胞表面受容体が発明で有用である。該受容体の細胞外ドメイン(ECD)若しくはそれらの機能的部分(例えばCorcoranら、Eur. J. Biochem. 223:831-840(1994)を参照されたい)を含んでなるこれらの受容体の切断型もまた本発明で有用である。ECDを含んでなる切断型のTNF受容体は、尿および血清中で30kDaおよび40kDaのTNF阻害性結合タンパク質として検出された(Engelmann, H.ら、J. Biol. Chem. 265:1531-1536(1990))。TNF受容体の多量体分子およびTNF免疫受容体融合分子、ならびにそれらの誘導体およびフラグメント若しくは部分は、本発明の方法および組成物で有用であるTNF受容体分子の付加的な例である。

10

20

30

40

50

【0167】

本発明で有用なTNF受容体の多量体分子は、1種若しくはそれ以上のポリペプチドグリコール(PEG)を介して連結された2種若しくはそれ以上のTNF受容体のECDの全部若しくは機能的一部分を含んでなる。こうしたTNF免疫受容体融合分子の一例はTNF受容体/IgG融合タンパク質である。TNF免疫受容体融合分子およびそれらの製造方法は、当該技術分野(Lesslererら、Eur. J. Immunol. 21: 2883 - 2886 (1991); Ashkenaziら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88: 10535 - 10539 (1991); Peppelら、J. Exp. Med. 174: 1483 - 1489 (1991); Kollsら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91: 215 - 219 (1994); Butlerら、Cytokine 6(6): 616 - 623 (1994); Bakerら、Eur. J. Immunol. 24: 2040 - 2048 (1994); Beutlerら、米国特許第5,447,851号明細書; および米国特許出願第08/442,133号明細書(1995年5月16日出願)(それらの参考文献のそれぞれは引用することによりそっくりそのまま本明細書に組み込まれる))で記述されている。免疫受容体融合分子の製造方法は、Caponら、米国特許第5,116,964号明細書; Caponら、米国特許第5,225,538号明細書; およびCaponら、Nature 337: 525 - 531 (1989)(それらの参考文献は引用することによりそっくりそのまま本明細書に組み込まれる)にもまた見出し得る。

10

【0168】

サイトカインはいかなる既知のサイトカインも包含する。例えばCopewith Cytokines.comを参照されたい。サイトカインアンタゴニストは、限定されるものでないが、いかなる抗体、フラグメント若しくは模倣物、いかなる可溶性の受容体、フラグメント若しくは模倣物、いかなる小分子アンタゴニスト、またはそれらのいかなる組合せも挙げることができる。

20

【0169】

治療的処置

本発明のいずれの方法も、最低1種の抗IL-23p19抗体を含んでなる組成物若しくは製薬学的組成物の有効量を、こうした調節、処置若しくは治療の必要な細胞、組織、器官、動物若しくは患者に投与することを含んでなる、IL-23媒介性の障害の処置方法を含み得る。こうした方法は、前記最低1種の抗IL-23p19抗体、その指定される部分若しくはバリエーションの投与が、抗感染症薬、心血管(CV)系薬、中枢神経系(CNS)薬、自律神経系(ANS)薬、気道薬、胃腸(GI)管薬、ホルモン薬、液体若しくは電解質バランスのための薬物、血液学的薬物、抗腫瘍薬、免疫調節薬、目、耳若しくは鼻の薬物、局所薬、栄養薬など、最低1種のTNFアンタゴニスト(限定されるものでないが、TNF抗体若しくはフラグメント、可溶性TNF受容体若しくはフラグメント、それらの融合タンパク質、または小分子TNFアンタゴニストを挙げることができる)、抗リウマチ薬(例えばメトトレキサート、オーラノフィン、金チオグルコース、アザチオプリン、エタネルセプト、金チオリンゴ酸ナトリウム、硫酸ヒドロキシクロロキン、レフルノミド、サルファサルジン)、筋弛緩薬、麻薬、非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)、鎮痛薬、麻酔薬、鎮静薬、局所麻酔薬、神経筋遮断薬、抗菌薬(例えば、アミノグリコシド、抗真菌薬、駆虫薬、抗ウイルス薬、カルバペネム、セファロsporin、フルロキノロン、マクロライド、ペニシリン、スルホンアミド、テトラサイクリン、別の抗菌薬)、抗乾癬薬、コルチコステロイド、蛋白同化ステロイド、糖尿病関連薬、ミネラル、栄養薬、甲状腺薬、ビタミン、カルシウム関連ホルモン、止瀉薬、鎮咳薬、制吐薬、抗潰瘍薬、緩下剤、抗凝固薬、エリスロポエチン(例えばエポエチンアルファ)、フィルグラスチム(例えばG-CSF、Neupogen)、サルグラモスチム(GM-CSF、Leukine)、免疫化、免疫グロブリン、免疫抑制薬(例えばバシリキシマブ、シクロスポリン、ダクリズマブ)、成長ホルモン、ホルモン補充薬、エストロゲン受容体調節物質、散瞳薬、毛様体筋麻痺薬、アルキル化薬、代謝拮抗薬、分裂阻害剤、放射性医薬品、抗

30

40

50

うつ薬、抗躁薬、抗精神病薬、抗不安薬、睡眠薬、交感神経興奮薬、興奮剤、ドネペジル、タクリン、喘息医薬品、アゴニスト、吸入ステロイド、ロイコトリエン阻害剤、メチルキサンチン、クロモリン、エピネフリン若しくはアナログ、ドルナーゼアルファ (Pulmozyme)、サイトカイン若しくはサイトカインアンタゴニストから選択される最低1種を前、同時かつ/若しくは後に投与することをさらに含んでなる、こうした疾患若しくは障害を処置するための共投与若しくは併用療法を場合によってはさらに含み得る。本明細書に提示されるそれぞれの製剤、適応症、投薬および投与を包含するこうした薬物は当該技術分野で公知である(例えば、Nursing 2001 Handbook of Drugs、第21版、Springhouse Corp.、ペンシルバニア州スプリングハウス、2001; Health Professional's Drug Guide 2001、Shannon、Wilson、Stang編、Prentice-Hall, Inc、ニュージャージー州アッパーサドルリバー; Pharmacotherapy Handbook、Wellsら編、Appleton & Lange、コネチカット州スタンフォード(それぞれそっくりそのまま引用することにより本明細書に組み込まれる)を参照されたい)。

10

20

30

40

50

【0170】

典型的には、病理学的状態の処置は、組成物中に含有される有効成分の比活性に依存して、平均して合計で用量あたり患者1キログラムあたり最低約0.01から500ミリグラムまでの最低1種の抗IL-23p19抗体、および好ましくは単回若しくは複数回投与あたり最低約0.1から100ミリグラム抗体/患者1キログラムまでの範囲になる、最低1種の抗IL-23p19抗体組成物の有効量若しくは投薬量を投与することにより遂げられる。あるいは、有効血清濃度は単回若しくは複数回投与あたり0.1~5000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 血清濃度を含み得る。適する投薬量は医学実務者に既知であり、そして、もちろん、特定の疾患状態、投与されている組成物の比活性、および処置を受けている特定の患者に依存することができる。いくつかの場合には、所望の治療量を達成するために、反復投与、すなわち、所望の1日用量若しくは効果が達成されるまで個々の投与を反復する、特定のモニター若しくは計量される用量の反復個別投与を提供することが必要であり得る。

【0171】

好ましい用量は、場合によっては、約0.1~99および/若しくは100~500 mg/kg/投与、またはそのいずれかの範囲、値若しくは画分、あるいは、単回若しくは複数回投与あたり約0.1~5000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 血清濃度、またはそのいずれかの範囲、値若しくは画分の血清濃度を達成するように包含し得る。本発明の抗IL-23p19抗体の好ましい投薬量範囲は、約1 mg/kgから約3、約6若しくは約12 mg/kg患者体重までである。

【0172】

あるいは、投与される投薬量は、特定の剤の薬動学的特徴、ならびにその投与様式および経路; 受領者の年齢、健康状態および重量; 症状の性質および程度、付随する処置の種類、処置の頻度、ならびに所望の効果のような既知の因子に依存して変動し得る。通常、有効成分の投薬量は、体重1キログラムあたり約0.1ないし100ミリグラムであり得る。投与あたり若しくは除放性の形態で1キログラムあたり通常0.1ないし50、および好ましくは0.1ないし10ミリグラムが、所望の結果を得るのに有効である。

【0173】

制限しない一例として、ヒト若しくは動物の処置は、単一、注入、若しくは反復用量を使用して、第1~40日の最低1つ、または、あるいは若しくは付加的には第1~52週の最低1つ、または、あるいは若しくは付加的には1~20年の最低1つで1日あたり約0.1ないし100 mg/kgまたはそのいずれかの範囲、値若しくは画分、あるいはそれらのいずれかの組合せの本発明の最低1種の抗体の一時若しくは定期的投薬量として提供し得る。

【0174】

内的投与に適する投薬形態物（組成物）は、一般に、単位若しくは容器あたり約 0.0001 ミリグラムから約 500 ミリグラムまでの有効成分を含有する。これらの製薬学的組成物中で、有効成分は通常、組成物の総重量に基づき約 0.5 ~ 99.999 重量%の量で存在することができる。

【0175】

非経口投与のためには、該抗体を、製薬学的に許容できる非経口ベヒクルとともに、溶液、懸濁剤、乳剤、粒子、散剤、若しくは凍結乾燥した粉末として処方し得るか、または別個に提供し得る。こうしたベヒクルの例は、水、生理的食塩水、リンゲル液、ブドウ糖溶液、および約 1 ~ 10 % ヒト血清アルブミンである。リポソーム、および揮発性油のような非水性ベヒクルもまた使用し得る。ベヒクル若しくは凍結乾燥した粉末は、等張性（例えば塩化ナトリウム、マンニトール）ならびに化学的安定性（例えば緩衝剤および保存剤）を維持する添加物を含有しうる。該製剤は既知の若しくは適する技術により滅菌する。

10

【0176】

適する製薬学的担体は、この分野の標準的参照教科書、Remington's Pharmaceutical Sciences、A. Osolの最新版に記述されている。

【0177】

代替投与

製薬学的有効量の本発明の最低 1 種の IL - 23 p 19 抗体を投与するのに、多くの既知のおよびの開発された様式を本発明により使用し得る。肺投与を以下の記述で使用する一方、他の投与様式を、適する結果を伴い、本発明により使用し得る。本発明の IL - 23 p 19 抗体は、吸入、またはこの中に (here within) 記述されるか若しくは当該技術分野で既知の他の様式による投与に適する多様な装置および方法のいずれかを使用して、担体中で溶液、乳液、コロイド若しくは懸濁液として、または乾燥粉末として送達し得る。

20

【0178】

非経口製剤および投与

非経口投与のための製剤は、共通の賦形剤として滅菌水若しくは生理的食塩水、ポリエチレングリコールのようなポリアルキレングリコール、植物起源の油、水素化ナフタレンなどを含有し得る。注入のための水性若しくは油性懸濁剤は、既知の方法に従って適切な乳化剤若しくは湿潤剤および懸濁化剤を使用することにより製造し得る。注入のための剤は、水性溶液、溶媒中の無菌の注入可能な溶液若しくは懸濁剤のような非毒性の経口で投与可能でない希釈剤であり得る。使用可能なベヒクル若しくは溶媒として、水、リンゲル液、等張生理的食塩水などが許容され；通常溶媒若しくは懸濁化溶媒として無菌の揮発性油を使用し得る。これらの目的上、天然のまたは合成若しくは半合成の脂肪油若しくは脂肪酸；天然のまたは合成若しくは半合成のモノ若しくはジ若しくはトリグリセリドを包含するいかなる種類の揮発性油および脂肪酸も使用し得る。非経口投与は当該技術分野で既知であり、そして、限定されるものでないが、慣習的注入手段、米国特許第 5, 851, 198 号明細書に記述されるところのガス加圧式無針注入装置、および米国特許第 5, 839, 446 号明細書（引用することによりそっくりそのまま本明細書に組み込まれる）に記述されるところのレーザー穿孔器装置を挙げることができる。

30

40

【0179】

代替送達

本発明はさらに、最低 1 種の抗 IL - 23 p 19 抗体の非経口、皮下、筋肉内、静脈内、動脈内、気管支内、腹腔内 (intraabdominal)、嚢内、軟骨内、洞内、腔内、小脳内、脳室内、結腸内、頸部内、胃内、肝内、心筋内、骨内、骨盤内、心膜内、腹腔内 (intraperitoneal)、胸膜腔内、前立腺内、肺内、直腸内、腎内、網膜内、髄腔内、滑液包内、胸腔内、子宮内、膀胱内、病変内、ポーラス、腔、直腸、頬側、舌下、鼻内若しくは経皮手段による投与に関する。最低 1 種の抗 IL - 23 p 19

50

抗体組成物は、とりわけ液体の溶液若しくは懸濁液の形態での非経口（皮下、筋肉内若しくは静脈内）またはいずれかの投与のための；とりわけ限定されるものでないがクリーム剤および坐剤を挙げることができる半固形の形態での膣若しくは直腸投与での使用のため；限定されるものでないが錠剤若しくはカプセル剤の形態を挙げることができる頬側若しくは舌下投与のため；あるいは限定されるものでないが散剤、点鼻薬若しくはエアゾル剤またはある種の剤の形態を挙げることができる鼻内で；あるいは、限定されるものでないが、皮膚構造を改変するか若しくは経皮貼付剤中の薬物濃度を増大させるかのいずれかのためのジメチルスルホキシドのような化学的増強剤を含む（“Drug Permeation Enhancement”；Hsieh, D. S. 編中 Junginger, Marcel Dekker, Inc. ニューヨーク 1994（引用することによりそっくりそのまま本明細書に組み込まれる））、または、タンパク質およびペプチドを含有する製剤の皮膚上への塗布を可能にする酸化剤を含む（第WO 98/53847号明細書）、あるいは電気穿孔のような一過性の輸送経路を創製するか若しくはイオントフォレーシスのような皮膚を通る荷電した薬物の移動性を増大させるための電場の適用、またはソノフォレーシスのような超音波の適用（米国特許第4,309,989号および同第4,767,402号明細書）（上の刊行物および特許は引用することによりそっくりそのまま本明細書に組み込まれる）を伴うゲル剤、軟膏剤、ローション剤、懸濁剤若しくは貼付剤送達系を挙げることができる経皮での使用のため製造し得る。

10

【0180】

肺/鼻投与

20

肺投与のため、好ましくは最低1種の抗IL-23p19抗体組成物は、肺の下部気道若しくは副鼻腔（sinus）に達するために有効な粒子径で送達される。本発明により、最低1種の抗IL-23p19抗体は、吸入による治療薬の投与のための当該技術分野で既知の多様な吸入若しくは鼻装置のいずれかにより送達し得る。患者の鼻腔洞若しくは肺胞中にエアゾル化製剤を沈着させることが可能なこれらの装置は、計量式吸入器、ネブライザー、乾燥粉末発生装置、噴霧器などを包含する。抗体の肺若しくは鼻投与を指図するのに適する他の装置もまた当該技術分野で既知である。全部のこうした装置は、エアゾル中の抗体の分注のため投与に適する製剤を使用し得る。こうしたエアゾルは溶液（水性および非水性双方）若しくは固体粒子のいずれかから構成され得る。

【0181】

30

Ventolin^(R)計量式吸入器のような計量式吸入器は、典型的には噴射剤ガスを使用し、そして吸気の間起動を必要とする（例えば第WO 94/16970号、同第WO 98/35888号明細書を参照されたい）。TurbuhalerTM（Astra）、Rotahaler^(R)（Glaxo）、Diskus^(R)（Glaxo）、SpirosTM吸入器（Dura）、Inhale Therapeuticsにより市販されている装置、およびSpinhaler^(R)粉末吸入器（Fisons）のような乾燥粉末吸入器は、混合粉末の呼吸起動を使用する（米国特許第US 4668218号 Astra、欧州特許第EP 237507号 Astra、第WO 97/25086号 Glaxo、第WO 94/08552号 Dura、米国特許第US 5458135号 Inhale、第WO 94/06498号 Fisons（引用することによりそっくりそのまま本明細書に組み込まれる））。AERxTM Aradigm、Ultravent^(R)ネブライザー（Mallinckrodt）およびAcorn II^(R)ネブライザー（Marquest Medical Products）（米国特許第US 5404871号 Aradigm、第WO 97/22376号）（上の参考文献は引用することによりそっくりそのまま本明細書に組み込まれる）のようなネブライザーは溶液からエアゾルを生じさせる一方、計量式吸入器、乾燥粉末吸入器などは小粒子エアゾルを生成させる。商業的に入手可能な吸入装置のこれらの特定の例は、本発明の実務に適する特定の装置の代表例であることを意図しており、そして本発明の範囲を制限するとして意図していない。

40

【0182】

50

好ましくは、最低1種の抗IL-23p19抗体を含んでなる組成物は、乾燥粉末吸入器若しくは噴霧器により送達される。本発明の最低1種の抗体を投与するための吸入装置のいくつかの望ましい特徴が存在する。例えば、吸入装置による送達は有利に信頼でき、再現可能かつ正確である。吸入装置は、場合によっては、良好な呼吸可能性のため小さな乾燥粒子、例えば約10 μ m未満、好ましくは約1~5 μ mを送達し得る。

【0183】

IL-23p19抗体組成物のスプレー剤としての投与

IL-23p19抗体組成物を包含するスプレー剤は、最低1種の抗IL-23p19抗体の懸濁液若しくは溶液に加圧下にノズルを通させることにより生じさせ得る。ノズルの大きさおよび構成、適用される圧ならびに液体フィード速度は、所望の出力および粒子径を達成するように選ぶことができる。例えばキャピラリー若しくはノズルフィードとともにの電場により電気スプレーを生じさせ得る。有利には、噴霧器により送達される最低1種の抗IL-23p19抗体組成物の粒子は、約10 μ m未満、好ましくは約1 μ mないし5 μ m、および最も好ましくは約2 μ mないし約3 μ mの範囲の粒子径を有する。

10

【0184】

噴霧器での使用に適する最低1種の抗IL-23p19抗体組成物の製剤は、典型的に、溶液1mlあたり約0.1mgないし約100mgの最低1種の抗IL-23p19抗体組成物若しくはmg/gm、またはその中のいずれかの範囲、値若しくは画分の濃度で水性溶液中に抗体組成物を包含する。該製剤は、賦形剤、緩衝剤、等張剤、保存剤、界面活性剤および好ましくは亜鉛のような剤を包含し得る。該製剤は、緩衝剤、還元剤、バルクタンパク質若しくは炭水化物のような、抗体組成物の安定化のための賦形剤若しくは剤もまた包含し得る。抗体組成物の処方において有用なバルクタンパク質はアルブミン、プロタミンなどを包含する。抗体組成物の処方において有用な典型的な炭水化物は、ショ糖、マンニトール、乳糖、トレハロース、ブドウ糖などを包含する。該抗体組成物製剤は、エアゾルの形成における溶液の霧化により引き起こされる抗体組成物の表面誘発性の凝集を低下若しくは予防し得る界面活性剤もまた包含し得る。ポリオキシエチレン脂肪酸エステルおよびアルコールならびにポリオキシエチレンソルビトール脂肪酸エステルのような多様な慣習的界面活性剤を使用し得る。量は、一般に製剤の0.001と14重量%の間の範囲にわたることができる。本発明の目的上とりわけ好ましい界面活性剤は、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート、ポリソルベート80、ポリソルベート20などである。IL-23p19抗体または指定される部分若しくはバリエーションのようなタンパク質の製剤のための当該技術分野で既知の付加的な剤もまた製剤中に包含し得る。

20

30

【0185】

ネブライザーによるIL-23p19抗体組成物の投与

本発明の抗体組成物は、ジェットネブライザー若しくは超音波ネブライザーのようなネブライザーにより投与し得る。典型的には、ジェットネブライザー中では、オリフィスを通して高速の空気ジェットを創製するのに圧縮空気供給源を使用する。ガスがノズルを超えて膨脹する際に低圧領域が創製され、それが液体リザーバに接続された毛細管を通して抗体組成物の溶液を引き出す。毛細管からの液体流は、それが管を出る際に不安定な糸状体および液滴に剪断されてエアゾルを創製する。ある範囲の構成、流速およびバツフル型を、所定のジェットネブライザーから所望の性能の特徴を達成するのに使用し得る。超音波ネブライザーにおいては、高周波電気エネルギーを使用して、典型的には圧電トランスを使用して、振動性の力学的エネルギーを創製する。このエネルギーが、直接若しくはカップリング液を通じてのいずれかで抗体組成物の製剤に伝播されて、抗体組成物を包含するエアゾルを創製する。有利には、ネブライザーにより送達される抗体組成物の粒子は、約10 μ m未満、好ましくは約1 μ mないし5 μ m未満、および最も好ましくは約2 μ mないし約3 μ mの範囲の粒子径を有する。

40

【0186】

ジェット若しくは超音波いずれかのネブライザーでの使用に適する最低1種の抗IL-23p19抗体の製剤は、典型的には、溶液1mlあたり約0.1mgないし約100m

50

gの最低1種の抗IL-23p19抗体タンパク質の濃度を包含する。該製剤は、賦形剤、緩衝剤、等張剤、保存剤、界面活性剤、および好ましくは亜鉛のような剤を包含し得る。該製剤は、緩衝剤、還元剤、バルクタンパク質若しくは炭水化物のような、最低1種の抗IL-23p19抗体組成物の安定化のための賦形剤若しくは剤もまた包含し得る。最低1種の抗IL-23p19抗体組成物の処方において有用なバルクタンパク質はアルブミン、プロタミンなどを包含する。最低1種の抗IL-23p19抗体の処方において有用な典型的な炭水化物は、ショ糖、マンニトール、乳糖、トレハロース、ブドウ糖などを包含する。最低1種の抗IL-23p19抗体製剤は、エアゾルの形成において溶液の霧化により引き起こされる最低1種の抗IL-23p19抗体の表面誘発性の凝集を低下若しくは予防し得る界面活性剤もまた包含し得る。ポリオキシエチレン脂肪酸エステルおよびアルコール、ならびにポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルのような多様な慣習的界面活性剤を使用し得る。量は、一般に製剤の約0.001と4重量%の間の範囲にわたることができる。本発明の目的上とりわけ好ましい界面活性剤は、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート、ポリソルベート80、ポリソルベート20などである。抗体タンパク質のようなタンパク質の製剤について当該技術分野で既知の付加的な剤もまた製剤中に包含し得る。

10

【0187】

計量式吸入器によるIL-23p19抗体組成物の投与

計量式吸入器(MDI)中では、噴射剤、最低1種の抗IL-23p19抗体、およびいずれかの賦形剤若しくは他の添加物が、液化圧縮ガスを包含する混合物としてキャニスター中に含有される。計量バルブの起動は、好ましくは約10 μ m未満、好ましくは約1 μ mないし約5 μ m、および最も好ましくは約2 μ mないし約3 μ mの大きさ範囲の粒子を含有するエアゾルとして該混合物を放出する。所望のエアゾル粒子径は、ジェットミル粉砕、噴霧乾燥、臨界点凝縮などを包含する当業者に既知の多様な方法により製造される抗体組成物の製剤を使用することにより得ることができる。好ましい計量式吸入器は、3M若しくはGlaxoにより製造されかつヒドロフルオロカーボン噴射剤を使用するものを包含する。計量式吸入器装置での使用のための最低1種の抗IL-23p19抗体の製剤は、一般に、最低1種の抗IL-23p19抗体を例えば界面活性剤の助けを借りて噴射剤中に懸濁した非水性媒体中の懸濁液として含有する微粉を包含することができる。噴射剤は、トリクロロフルオロメタン、ジクロロジフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタノールおよび1,1,1,2-テトラフルオロエタン、HFA-134a(ヒドロフルオロアルカン-134a)、HFA-227(ヒドロフルオロアルカン-227)などを包含するクロロフルオロカーボン、ヒドロクロロフルオロカーボン、ヒドロフルオロカーボン若しくは炭化水素のような本目的上使用されるいずれの慣習的物質でもあり得る。好ましくは噴射剤はヒドロフルオロカーボンである。界面活性剤は、最低1種の抗IL-23p19抗体を噴射剤中の懸濁液として安定化させる、有効成分を化学的分解に対して保護する、などのために選ぶことができる。適する界面活性剤はソルビタントリオレート、ダイズレシチン、オレイン酸などを包含する。いくつかの場合には、エタノールのような溶媒を使用する溶液エアゾルが好ましい。タンパク質の製剤のための当該技術分野で既知の付加的な剤もまた製剤に包含し得る。当業者は、本発明の方法を、本明細書に記述されない装置を介する最低1種の抗IL-23p19抗体組成物の肺投与により達成し得ることを認識するであろう。

20

30

40

【0188】

経口製剤および投与

経口投与のための製剤は、腸壁の浸透性を人工的に増大させるための補助物質(例えば、レゾルシノール、ならびにポリオキシエチレンオレイルエーテルおよびn-ヘキサデシルポリエチレンエーテルのような非イオン性界面活性剤)の共投与、ならびに、酵素的分解を阻害するための酵素阻害剤(例えば、腓トリブシンインヒビター、ジイソプロピルフルオロリン酸(DFP)およびトラシロール)の共投与に頼る。経口、頬側、粘膜、鼻、肺、膣経粘膜若しくは直腸投与に意図している、タンパク質および抗体を包含する親水性

50

の剤ならびに最低 2 種の界面活性剤の組合せの送達のための製剤が、米国特許第 6, 309, 663 号明細書に教示されている。経口投与のための固体型投薬形態物の有効構成成分を、ショ糖、乳糖、セルロース、マンニトール、トレハロース、ラフィノース、マルチトール、デキストラン、デンプン、寒天、アルギン酸塩、キチン、キトサン、ペクチン、トラガカントガム、アラビアゴム、ゼラチン、コラーゲン、カゼイン、アルブミン、合成若しくは半合成ポリマー、およびグリセリドを包含する最低 1 種の添加物と混合し得る。これらの投薬形態物は、他の型（1 種若しくは複数）の添加物、例えば、不活性希釈剤、ステアリン酸マグネシウムのような滑沢剤、パラベン、ソルビン酸、アスコルビン酸、- トコフェロールのような保存剤、システインのような抗酸化剤、崩壊剤、結合剤、増粘剤、緩衝剤、甘味料、着色料、香料などもまた含有し得る。

10

【0189】

錠剤および丸剤は腸溶コーティング製剤にさらに加工し得る。経口投与のための液体製剤は、医学的使用に許容できる乳剤、シロップ剤、エリキシル剤、懸濁剤および溶液製剤を包含する。これらの製剤は、前記分野で通例に使用される不活性希釈剤、例えば水を含含有し得る。リポソームはインスリンおよびヘパリンの薬物送達系としてもまた記述されている（米国特許第 4, 239, 754 号明細書）。より最近、混合アミノ酸の人工的ポリマーのミクロスフェア（プロテノイド (proteinoïd)）が、医薬品を送達するために使用されている（米国特許第 4, 925, 673 号明細書）。さらに、米国特許第 5, 879, 681 号および同第 5, 5, 871, 753 号明細書に記述されかつ生物学的有効成分を経口で送達するのに使用される担体化合物が、当該技術分野で既知である。

20

【0190】

粘膜製剤および投与

1 種若しくはそれ以上の生物適合性ポリマー若しくはコポリマー賦形剤、好ましくは生物分解性ポリマー若しくはコポリマーに被包化され、生じるマイクロカプセルの適正な大きさにより剤の到達をもたらすマイクロカプセルを提供しかつ胃腸管を通過した剤による有効性の喪失を伴わずに別名動物の「パイエル板」若しくは「GALT」として知られる集合リンパ小節により取り込まれる、生物活性の剤を経口で投与するための製剤。類似の集合リンパ小節は気管支 (broncheï tube) (BALT) および大腸に見出し得る。上述された組織は一般に粘膜関連リンパ組織 (MALT) と称される。粘膜表面を通る吸収のため、最低 1 種の抗 IL - 23 p 19 抗体の組成物および投与方法は、複数のミクロン以下の粒子、粘膜付着性巨大分子、生物活性ペプチド、および乳剤粒子の粘膜付着を達成することにより粘膜表面を通る吸収を促進する水性連続層を含んでなる乳剤を包含する（米国特許第 5, 514, 670 号明細書）。本発明の乳剤の適用に適する粘膜表面は、角膜、結膜、頬側、舌下、鼻、膺、肺、胃、腸および直腸投与経路を包含し得る。膺若しくは直腸投与のための製剤、例えば坐剤は、賦形剤として、例えばポリアルキレングリコール、ワセリン、カカオバターなどを含有し得る。鼻内投与のための製剤は固体であり得、かつ、賦形剤として例えば乳糖を含有し得るか、または点鼻薬の水性若しくは油性溶液であり得る。頬側投与のためには、賦形剤は、糖、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、pregelinated デンプンなどを包含する（米国特許第 5, 849, 695 号明細書）。

30

40

【0191】

経皮製剤および投与

経皮投与のためには、最低 1 種の抗 IL - 23 p 19 抗体を、リポソーム、またはポリマーナノ粒子、微小粒子、マイクロカプセル若しくはミクロスフェア（別の方法で述べられない限り集合的に微小粒子と称される）のような送達装置中に被包化する。ポリ乳酸、ポリグリコール酸およびそれらのコポリマーのようなポリヒドロキシ酸、ポリオルトエステル、ポリ無水物ならびにポリホスファゼンのような合成ポリマー、ならびにコラーゲン、ポリアミノ酸、アルブミンおよび他のタンパク質、アルギン酸塩ならびに他の多糖のような天然のポリマー、ならびにそれらの組合せから作成される微小粒子を包含する多数

50

の適する装置が既知である（米国特許第 5, 814, 599 号明細書）。

【0192】

長時間投与および製剤

本発明の化合物を、単一投与から長時間にわたり、例えば 1 週ないし 1 年間、被験体に送達することが望ましいことがあり得る。多様な持続放出、デポー若しくは植込投薬形態物を利用し得る。例えば、投薬形態物は、体液中で低い程度の溶解性を有する化合物の製薬学的に許容できる非毒性の塩、例えば (a) リン酸、硫酸、クエン酸、酒石酸、タンニン酸、パモ酸、アルギン酸、ポリグルタミン酸、ナフタレンモノ若しくはジスルホン酸、ポリガラクトロン酸などのような多塩基性酸との酸付加塩；(b) 亜鉛、カルシウム、ビスマス、バリウム、マグネシウム、アルミニウム、銅、コバルト、ニッケル、カドミウムなどのような多価金属陽イオン、または例えば N, N' - ジベンジル - エチレンジアミン若しくはエチレンジアミンから形成される有機陽イオンとの塩；あるいは (a) および (b) の組合せ、例えば亜鉛タンニン酸塩を含有し得る。加えて、本発明の化合物、若しくは好ましくはたった今記述されたもののような比較的不溶性の塩を、注入に適する例えばゴマ油とともにゲル、例えばモノステアリン酸アルミニウムゲル中で処方し得る。とりわけ好ましい塩は、亜鉛塩、亜鉛タンニン酸塩、パモ酸塩などである。注入のための別の型の持続放出デポー製剤は、例えば米国特許第 3, 773, 919 号明細書に記述されるところのポリ乳酸 / ポリグリコール酸ポリマーのようなゆっくりと分解する非毒性の非抗原性ポリマー中に被包化のため分散された化合物若しくは塩を含有することができる。該化合物、若しくは好ましくは上述されたもののような比較的不溶性の塩は、とりわけ動物での使用のためコレステロールマトリックスのシラスティックペレット中でもまた処方し得る。付加的な持続放出デポー若しくは植込物製剤、例えば気体若しくは液体リボソームが文献で既知である（米国特許第 5, 770, 222 号明細書、および "Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems", J. R. Robinson 編、Marcel Dekker, Inc., ニューヨーク、1978）。

10

20

【0193】

本発明を全般的に記述したので、それは、具体的説明として提供されかつ制限するとして意図していない以下の実施例を参照してより容易に理解されるであろう。

[実施例]

30

【実施例 1】

【0194】

IL - 23 p 19 モノクローナル抗体のサブユニット特異性

精製したマウス抗ヒト IL - 23 mAb を、それらの抗原サブユニット特異性を決定するためにサイトカイン捕捉 ELISA で評価した。簡潔には、IL - 23 mAb をプレート上に被覆し、そして 100 ng / ml (hr = ヒト組換え) のそれぞれ hr IL - 23、hr IL - 12 および hr p 40 とインキュベートした。ビオチニル化した抗 p 40 mAb とのインキュベーション後に、HRP 結合ストレプトアビジンを使用して結合を検出した。既知の特異性をもつ抗 p 40 mAb および抗 IL - 12 mAb (20C2、カタログ番号 555065、BD Pharmingen、カリフォルニア州サンディエゴ) を対照として使用した。

40

【0195】

図 1 は、4 種の mAb が hr IL - 23 を特異的に結合しかつ hr IL - 12 若しくは hr p 40 単量体を結合しないことを示す。IL - 23 p 19 サブユニットは、哺乳動物細胞から分泌されるために p 40 と共有会合しなければならないため、p 40 単量体を認識しない IL - 23 mAb は、IL - 23 p 19 サブユニット単独、若しくは p 19 - p 40 ヘテロ二量体の結合部エピトープいずれかを結合しなければならない。従って、これらの IL - 23 mAb を IL - 23 p 19 mAb と称する。全 4 種の抗ヒト IL - 23 p 19 mAb は、hr IL - 23 に類似の結合曲線を示し (図 2)、また、その後の BIAcore 分析は 43 ~ 338 pM からの範囲にわたる親和性を示した。これらの

50

IL - 23 mAb がマウス IL - 23 と交差反応しないことがさらに決定された（データは示されない）。

【実施例 2】

【0196】

IL - 23 p19 mAb による IL - 23 受容体結合の阻害

IL - 23 p19 mAb が p19 サブユニットに対する中和抗体であることを示すため、該 mAb を、IL - 23 および IL - 23 R 結合のそれらの阻害について試験した。本実験では IL - 23 R をプレートに固定した。ビオチニル化した hr IL - 23 を、単独で、若しくは個々の IL - 23 p19 mAb とのプレインキュベーション後のいずれかでプレートに添加した。可溶性 IL - 23 R (IL - 23 R - Fc) を陽性対照として使用した。IL - 23 結合は HRP 結合ストレプトアビジンを用いて検出した。図 3 に示されるとおり、全 4 種の IL - 23 p19 mAb は、可溶性 IL - 23 R - Fc に比較可能な効力で IL - 23 / IL - 23 R 結合を予防することが可能であった。対照的に、IL - 12 R 1 をプレートに固定した場合、IL - 23 p19 mAb のいずれも IL - 23 / IL - 12 R 1 結合を阻害することが可能でなかった（データは示されない）。同様に、IL - 23 p19 mAb は IL - 12 / IL - 12 R 1 結合を阻害しない（データは示されない）。IL - 23 / IL - 23 R 結合の選択的阻害、および IL - 12 R 1 への IL - 12 若しくは IL - 23 結合の妨害の欠如は、これらの IL - 23 p19 mAb が p40 サブユニットを結合せず、そして従って中和する抗ヒト IL - 23 p19 抗体であることをさらに示す。

10

20

【実施例 3】

【0197】

IL - 23 p19 mAb による IL - 23 の生物学的機能の中和

IL - 23 は細胞内 STAT3 リン酸化および T 細胞による IL - 17 産生を誘導することが既知である。従って、IL - 23 p19 mAb を、ヒト IL - 23 のこれらの生物学的機能を阻害するそれらの能力について試験した。

【0198】

一実験において、ナチュラルキラー (NK) 細胞を、単独で、若しくは個々の IL - 23 p19 mAb とのプレインキュベーション後のいずれかに hr IL - 23 で刺激した。処理した細胞を、蛍光色素結合した抗リン酸化 STAT3 抗体で染色し、そして細胞内フローサイトメトリーにより分析した。全 4 種の IL - 23 p19 mAb が、中和抗 p40 mAb と比較可能な効力で STAT3 リン酸化を阻害することが示された。

30

【0199】

別の実験において、新たに単離したマウス脾細胞を、滴定した IL - 23 p19 mAb 若しくは対照 mAb とプレインキュベートした hr IL - 23 で処理した。抗体プレインキュベーションを伴わない hr IL - 23 を陽性対照として使用した。培養 3 日後に細胞上清を収集し、そして IL - 17 ELISA duo セット (R & D System s) を使用する ELISA によりアッセイした。図 4 に示されるとおり、IL - 23 p19 mAb は hr IL - 23 媒介性の IL - 17 産生を阻害する。これらの mAb は、天然のヒト IL - 23 (ヒト PBMC により産生される) 媒介性の IL - 17 産生を阻害することもまた示された。

40

【0200】

相対的に、IL - 23 p19 mAb を、IL - 12 誘導性の IFN 産生を阻害するそれらの能力についてもまた試験した。簡潔には、NK92MI 細胞を、滴定した IL - 23 p19 mAb 若しくは対照 mAb とプレインキュベートした IL - 12 で処理した。抗体プレインキュベーションを伴わない IL - 12 を陽性対照として使用した。刺激 24 時間後に実施した ELISA 分析は、IL - 12 誘導性の IFN 産生に対する IL - 23 p19 mAb の影響を示さず、該抗体が IL - 12 および IL - 23 により共有される p40 サブユニットに結合しないことを示した。

【実施例 4】

50

【0201】

IL - 23 p 19 mAbのエピトープ同定および競合結合

競合結合分析を、該4種の中和するIL - 23 p 19 mAbが類似の若しくは異なるIL - 23 p 19 エピトープに結合するかどうか決定するために実施した。IL - 23 mAbを個別にELISAプレートに被覆した。競合するmAbを添加し、次いでピオチニル化したhrIL - 23を添加した。陽性対照のため、被覆について同一のmAbを競合mAbとして使用した(「自己競合」)。ストレプトアビジンを使用してIL - 23結合を検出した。C1269、C1273およびC1275は全部、とりわけ類似の部位へ結合を示す交差競合を示す。C1249はC1269若しくはC1273との競合をほとんど若しくは全く示さず、また、C1275の部分的阻害を示す。これらの結果は、該mAbがIL - 23上の類似の若しくは部分的に重なるエピトープを認識することを示す。

10

【0202】

IL - 23に結合した標識したC1269抗体の競合ELISAを、図7に示すとおり実施した。プレートに被覆した5 μ Lの20 μ g/mlのhrIL - 23を10nMの標識C1269と混合し、そして25 μ L中未標識競合体C1269およびC1249を3000nMから0まで連続希釈した。競合体の非存在下のシグナルを100%に設定することにより相対結合を計算した。該結果は、抗体C1249およびC1269が同一結合エピトープについて競合しないことを示す。

【0203】

それらの結合エピトープを直接マッピングするため、IL - 23 p 19 mAb、75 μ gのC1249若しくはマウスIgGを約65 μ gのIL - 23と混合し、そして4で一夜インキュベートした。抗原 - 抗体複合体をゲルクロマトグラフィーにより単離し、そして100,000NMWLフィルター装置を使用して消化緩衝液(0.1Mトリス - HCL、pH8.5)に移した。その後、消化緩衝液中4 μ gのトリプシン(0.16単位)を添加しかつ37で2時間インキュベートした。インキュベーション後に複合体をプロテインGビーズにより捕捉し、PBSで2回および重炭酸アンモニウムで1回洗浄し、そして捕捉されたペプチドを30 μ Lの溶離緩衝液(10%アセトニトリル、0.5%TFA)で溶離した。C1269の複合体形成およびトリプシン消化は同一様式で実施した。

20

【0204】

溶離されたペプチドを、下述されるところのMALDI - TOF質量分析により分析した。トリプシン消化複合体の溶離液を、C18 Zip Tipを通してサンプルをピペティングすることにより脱塩し、該zip tipは100%アセトニトリルで湿潤させ、次いで0.1%TFAで平衡化した。溶離液をその後媒体に結合させ、0.1%TFAで洗浄しかつ2 μ L容量の μ -シアノマトリックス(水中10mg/ml μ -シアノ、0.1%TFA、50%アセトニトリル)で溶離し、そしてMALDI - TOF標的に直接スポットした。MALDI - TOF(Voyager - DETMSTR、ABI)を校正混合物2(ABI)で校正した。1500~1800単位の間のレーザー強度および800から5000m/zまでの捕捉質量範囲でスペクトルを得た。

30

【0205】

m/z = 1248(${}_{74}$ IHQGLIFYEK ${}_{83}$)の1個のp19ペプチドがC1249およびC1269双方のmAbにより捕捉された。しかしながら、C1269でこのペプチドはより少なく強く、そして非特異的に結合されうる。これらの結果は、領域 ${}_{74}$ IHQGLIFYEK ${}_{83}$ がC1249およびC1269の結合エピトープに寄与することを示す。

40

【0206】

huIL - 23 p 19 / muIL - 23 p 19 タンパク質の交換突然変異誘発によるエピトープ分析

C1269およびC1249はマウスIL - 23に結合しないが、しかしながらC1269はカニクイザルからの天然のIL - 23を中和するがしかしC1249はしないこと

50

が観察された。従って、ヒト、カニクイザルおよびマウスの IL - 23 p 19 の間の配列の差違を、これらのモノクローナル抗体の推定の結合領域を同定するために分析した。カニクイザルの p 19 サブユニットは Centocor でクローン化かつ配列決定した。ヒト、カニクイザルおよびマウスからの p 19 配列のアライメントは、本発明の抗体のエピトープ領域の少なくとも一部分を含んでなるとして同定された領域 (${}_{74}$ I H Q G L I F Y E K ${}_{83}$) から示される。この 10 残基アミノ酸領域中に、ヒトおよびカニクイザルの IL - 23 p 19 の間で H 75 に唯一の差違が存在する。これは、H 75 が、カニクイザルの IL - 23 p 19 を中和しない C 1249 の結合に決定的に重要であるが、しかし C 1269 の結合にとって決定的に重要であると思われないことを示す。

【0207】

配列アライメントに基づき、種交換突然変異誘発を実施した。トリプシンペプチド領域をマウス配列、 ${}_{74}$ I R Q G L A F Y K H ${}_{83}$ に変異した (4 個の変異体を太字で強調する) 変異体ヒト IL - 23 タンパク質 (「 3220 」 と称される) を生成した (3220 中の 4 個の単一点突然変異 - ヒト ${}_{75}$ H i s マウス ${}_{75}$ A r g、ヒト ${}_{79}$ I l e マウス ${}_{79}$ A l a、ヒト ${}_{82}$ G l u マウス ${}_{82}$ L y s、およびヒト ${}_{83}$ L y s マウス ${}_{83}$ H i s)。 (野生型 ${}_{74}$ I H Q G L I F Y E K L L G S D O F T ${}_{91}$ から) このペプチドのすぐ C 末端に D および K 置換を組み込む第二の変異体タンパク質 (「 3397 」 と称する) ${}_{74}$ I R Q G L A F Y K H L L D S D I F K ${}_{91}$ を構築した (6 個の突然変異を太字で強調する) (2 個の付加的な単一点突然変異と一緒の 3220 の 4 個の突然変異 - ヒト ${}_{75}$ H i s マウス ${}_{75}$ A r g、ヒト ${}_{79}$ I l e マウス ${}_{79}$ A l a、ヒト ${}_{82}$ G l u

【0208】

変異体タンパク質の結合特異性を評価するため、C 1249、C 1269、ならびに対照代理抗体 CNTO 209 (ラット抗マウス IL - 23 p 19) について ELISA 結合を実施した。結果を図 8 A、8 B および 9 に示す。ELISA の結果は、IL - 23 p 19 中の突然変異 (3220) が C 1249 および C 1269 に対する結合活性を 80 % 以上低下させたことを示す (図 5 ならびに図 8 A および 8 B)。変異体 3397 中の付加的な置換は、C 1249 で 95 % および C 1269 で 90 %、結合をさらに低下させた。

【0209】

約 65 μ g の IL - 23 を、75 μ g の C 1249、C 1269、マウス Ig G とそれぞれ混合し、そして一夜 4 で一夜インキュベートした。抗原 - 抗体複合体を 100, 000 NMWL フィルター装置を使用して消化緩衝液に移した。その後、消化緩衝液中 4 μ g のトリプシン (0.16 単位) を添加し、そして 37 で 2 時間インキュベートした。消化後、抗体および抗体により結合されたフラグメントを捕捉するためにプロテイン G ビーズを添加した。その後、プロテイン G ビーズを PBS で 1 回および 50 mM 重炭酸アンモニウムで 2 回洗浄し、そして捕捉された複合体を 30 μ l の溶離緩衝液 (10 % アセトニトリル、0.5 % トリフルオロ酢酸) で溶離した。

【0210】

トリプシン消化物複合体の溶離液を、Zip Tip C18 を通してサンプルをピペティングすることにより脱塩し、水中 0.1 % TFA で洗浄し、その後 2 μ l の - シアノマトリックス (水中 10 mg / ml - シアノ、0.1 % TFA、50 % アセトニトリル) で溶離し、そして MALDI - TOF 標的にスポットした。MALDI - TOF (Voyager - DE^TM STR、ABI) を校正混合物 2 (ABI) で校正した。1, 500 ~ 1, 800 単位の間レーザー強度および捕捉質量範囲 800 ~ 5, 000 m/z でスペクトルを得た。

【0211】

MSD 高結合プレート (Meso Scale Diagnostics、メリーランド州ゲイサースバーグ) を、100 から 0 μ g / ml までのヒト IL - 23、マウス IL

10

20

30

40

50

- 23、ならびに2種のセグメント交換した変異体タンパク質3220および3397を包含する多様なタンパク質試薬の連続希釈したサンプル51で4で一夜被覆した。150 μ lの5%MSD Blocker A緩衝液を各ウェルに添加しそして室温で1時間インキュベートした。プレートを0.1M HEPES緩衝液、pH7.4で3回洗浄した。これらのタンパク質を負荷したELISAマイクロウェルを、25 μ lの2 μ g/mL MSD Sulfo-TAG標識したC1249、C1269若しくはCNTO209 mAbとインキュベートした。室温で振とうしながら2時間のインキュベーション後に、プレートを0.1M HEPES緩衝液(pH7.4)で3回洗浄した。MSD読み取り緩衝液(Read Buffer)Tを蒸留水で希釈し(4倍)、そして150 μ l/ウェルの容量で分注しかつSECTOR画像化装置6000で分析した。

10

【0212】

IL-23の構造解析

図6は、ヒトIL-12(pdbコード1f45)の結晶構造に基づくヒトIL-23の構造モデルを示す。残基(H75、I79、E82、K83およびG86)が表面に曝露されかつ一緒にクラスター形成されていることが明瞭である。この配置は抗体結合のためのコンホメーションエピトープに典型的である。従って、このセグメント($_{74}$ IHQGLIFYEKLLG $_{86}$)は、C1249の結合エピトープの一部ならびに該エピトープの種特異性決定子を構成しうる。典型的なAb/Ag結合はおよそ1000²の表面積を埋没させる。これは、上のセグメントの近傍のIL-23 p19の付加的な露出された残基もまた典型的な結合部位に必要とされるとみられることを示唆する。分子モデルの検査は、隣接するCヘリックスからの残基(残基L109、L110、S113、Q114、L116およびQ117)が露出されかつ74~86のセグメント中の残基と一緒に拡大された表面クラスターを形成するとみられることを示唆する。C1249のエピトープの一部であることが同定および提案される残基を図6のスティックモデル中で標識しかつ示す。p40サブユニットは2と標識され、また、p19サブユニットは1と標識されている。

20

【0213】

Cヘリックスのこの部分の配列はヒトおよびマウスのp19の間で同一である。該エピトープの一部としてこれらの残基が上述されたヒトからマウスへの交換変異体の残基結合に寄与するとみられることがもっともらしい。従って、該エピトープは、直接抗体相互作用に最もありそうに関与するように露出された残基(H75、I79、E82、K83、G86、L109、L110、S113、Q114、L116およびQ117)を伴うp19の2セグメント(74-85および108-118)から構成されうる。

30

【0214】

残基が個別におよび/若しくは群で(すなわち複数の変化)選択的に変えられている、残基108-118にわたるIL-23 p19セグメントで、突然変異誘発分析を実施する。アミノ酸残基74-86にわたるIL-23 p19セグメントを使用して上の実験のように突然変異を作成した後にIL-23活性をモニターする。該エピトープは、突然変異の多様な組合せと相関する活性の変化に基づき確認される。

【0215】

本発明の目的上、70~100%のアミノ酸若しくはヌクレオチド配列の同一性(すなわち、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100またはその中のいずれかの範囲若しくは値)は、当該技術分野で既知のところの適するコンピュータアルゴリズムを使用して決定される。

40

【0216】

本発明は、前述の記述および実施例に具体的に記述されたところ以外の方法で実施し得ることが明らかであろう。本発明の多数の改変および変形が上の教示に照らして可能であり、そして従って付随する請求の範囲の範囲内にある。

【0217】

【表 1】

Sequence Tables

SEQ ID NO:1 (human IL-23p19 subunit)

Met Leu Gly Ser Arg Ala Val Met Leu Leu Leu Leu Pro Trp Thr
1 5 10 15
Ala Gln Gly Arg Ala Val Pro Gly Gly Ser Ser Pro Ala Trp Thr Gln
20 25 30
Cys Gln Gln Leu Ser Gln Lys Leu Cys Thr Leu Ala Trp Ser Ala His
35 40 45
Pro Leu Val Gly His Met Asp Leu Arg Glu Glu Gly Asp Glu Glu Thr
50 55 60
Thr Asn Asp Val Pro His Ile Gln Cys Gly Asp Gly Cys Asp Pro Gln
65 70 75 80
Gly Leu Arg Asp Asn Ser Gln Phe Cys Leu Gln Arg Ile His Gln Gly
85 90 95
Leu Ile Phe Tyr Glu Lys Leu Leu Gly Ser Asp Ile Phe Thr Gly Glu
100 105 110
Pro Ser Leu Leu Pro Asp Ser Pro Val Ala Gln Leu His Ala Ser Leu
115 120 125
Leu Gly Leu Ser Gln Leu Leu Gln Pro Glu Gly His His Trp Glu Thr
130 135 140
Gln Gln Ile Pro Ser Leu Ser Pro Ser Gln Pro Trp Gln Arg Leu Leu
145 150 155 160
Leu Arg Phe Lys Ile Leu Arg Ser Leu Gln Ala Phe Val Ala Val Ala
165 170 175
Ala Arg Val Phe Ala His Gly Ala Ala Thr Leu Ser Pro
180 185

10

20

SEQ ID NO:2 - C1273 Heavy Chain Nucleotide Sequence

Atgagcagtgaaacacagaccctcaccatgaacttcgggctcagattgattttccttgctccttacttt
aaaaggtgtccagtgtagcgtgaacttggtggagctctggggagggttagtgaaagcctggagggtccc
tgaaactctcctgtgcagcctctggattcactttcagtagctataccatgtcttgggttcgccagact
ccggagaagaggctggagtggtcgcaaccattagtagtggtggtacttacacctactatccagacag
tgtgaagggccgattcaccatctccagagacaatgccaagaacaccctgtacctgcaaatgagcagtc
tgaagtctgaggacacagccatgttttactgtacaagagataaccatgcttacgacagggggcctttc
tttgactactggggccaaggcgccactctcacagtctcctca

30

SEQ ID NO:3 - C1273 Heavy Chain Amino Acid Sequence (CDR sequences in boldface and underline)

MSSEHRPLTMNFGLRLIFLVLTLLKGVQCDVNLVESGGGLVKPGGSLKLSAAS**GFTFSSYTMSWVRQT**
PEKRLEWVA**TISSGGTYTYYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSLKSEDTAMFYCTRDNHAYDRGPF**
FDYWGQGATLTVSS

40

【表 2】

SEQ ID NO:4 - C1273 Heavy Chain CDR1 Amino Acid Sequence

GFTFSSYTMS

SEQ ID NO:5 - C1273 Heavy Chain CDR2 Amino Acid Sequence

TISSGGTYTYYPDSVKG

SEQ ID NO:6 - C1273 Heavy Chain CDR3 Amino Acid Sequence

DNHAYDRGPFDFY

SEQ ID NO:7 - C1273 Light Chain Nucleotide Sequence

Atggattcacaggcccaggttcttttgttactgctgctatggggttctggtacctgtggggacattgt
gatgtcacagtccccatcctccctagttgtgtcagttggagagaagggttactatgagctgcaagtcca
gtcagaacctcttttataggagtaataaaaagaaccacttggcctggtaccagcagaaaccagggcag
tctcctacactgctgatttactggacgtccactaggaatctggggctcctgatcgcttcacaggcag
tggatctgggacagatttcactctcaccatcagccgtgtgaaggctgaagacctggcagtttattact
gtcagcaatattatagctatcctccgacgttcggtggaggcaccaagctggaaatcaaa

SEQ ID NO:8 - C1273 Light Chain Amino Acid Sequence

MDSQAQVLLLLLLLWVSGTCGDI VMSQSPSSLVVS VGEKVTMSCKSSQNLFYRSNQKNHLAWYQQKPGQ
SPTLLIYWTSTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISR VKAEDLAVYYCQQYYSYPPTFGGGTKLEIK

SEQ ID NO:9 - C1273 Light Chain CDR1 Amino Acid Sequence

KSSQNLFYRSNQKNHLA

SEQ ID NO:10 - C1273 Light Chain CDR2 Amino Acid Sequence

WTSTRES

SEQ ID NO:11 - C1273 Light Chain CDR3 Amino Acid Sequence

QQYYSYPPT

SEQ ID NO:12 - C1269 Heavy Chain Nucleotide Sequence

Atgagcagtgaaacacagaccctcaccatgaacttcgggctcagattgattttccttgctcctgacttt
aaaagggtgtccagtgtagctgaacttgggtggagctctggggaggcttagtgaagcctggaggggtccc

【 0 2 1 9 】

【表 3】

tgaaactctcctgtgcagcctctggattcactttcagtagctataccatgtcttgggttcgccagact
 ccggagaagaggctggagtggtcgcaaccattagtagtggtggtacttacacctactatccagacag
 tgtgaagggccgattcaccattttccagagacaatgccaagaatacattgtatctgcaaatgagcagtc
 tgaagtctgaggacacagccatctttttattgtacaagagataaccatgcttacgacagggggccctttc
 tttgactcctggggccaaggcgccactctcacagtctcctca

SEQ ID NO:13 - C1269 Heavy Chain Amino Acid Sequence

MSSEHRPLTMNFGRLRLIFLVLTLKGVQCDVNLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFSSYTMSWVRQT
 PEKRLEWVATIISSGGTYTYYPDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMSLKSEDTAIFYCTRDNHAYDRGPF
FDSWGQATLTVSS

10

SEQ ID NO:14 - C1269 Heavy Chain CDR1 Amino Acid Sequence

GFTFSSYTMS

SEQ ID NO:15 - C1269 Heavy Chain CDR2 Amino Acid Sequence

ISSGGTYTYYPDSVKG

20

SEQ ID NO:16 - C1269 Heavy Chain CDR3 Amino Acid Sequence

DNHAYDRGPFDS

SEQ ID NO:17 - C1269 Light Chain Nucleotide Sequence

Atggattcacaggcccaggttcttatgttactgctgctatgggtttctggtacctgtggggacattgt
 gatgtcacagtctccatcctccctagctgtgtcagttggagagaaggttactatgagctgcaagtcca
 gtcagaacctcttttataggaataatcaaaagaactacttggcctggtaccagcagaaaccagggcag
 tctcctacactgctgatcttactggacgtccactagggagtctggggtcctgatcgcttcacaggcag
 tggatctgggacagatttcactctcaccatcagccgtgtgaaggctgaagacctggcagtttattact
 gtcagcaatattatagctatcctccgacgttcggtggaggccaccaagctggaaatcaaa

30

SEQ ID NO:18 - C1269 Light Chain Amino Acid Sequence

MDSQAQVLMLLLLWVSGTCGDIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMSCKSSQNLFYRNNQKNYLAWYQQKPGQ
 SPTLLIYWTSTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISRDKAEDLAVYYCQQYYSYPPTFGGGTKLEIK

40

SEQ ID NO:19 - C1269 Light Chain CDR1 Amino Acid Sequence

【 0 2 2 0 】

【表 4】

KSSQNLFYRNNQKNYLA

SEQ ID NO:20 - C1269 Light Chain CDR2 Amino Acid Sequence

YWTSTRES

SEQ ID NO:21 - C1269 Light Chain CDR3 Amino Acid Sequence

QQYYSYPPT

10

SEQ ID NO:22 - C1275 Heavy Chain Nucleotide Sequence

Atgtacttgggactgaactgtgtattcatagtttttctctttaaagggtgtccagagtgaagtgaacct
 tgaggagtctggaggaggcttggtgcaacctggaagatccatgaaactctcctgtgttgccctctggat
 tcactttcagtaactactggatgacctgggtccgccagctctccagagaagggccttgagtggttgcct
 gaaattagattgaaatctaataattatgcaacacattatgctggagtctgtgaaagggaggttcaccat
 ctcaagagatgattcctaaaagtagtgtctacctgcaaatgaacaacttaagagctgaagacactgcc
 tttattactgtaccaggggggggggttacgacgtaggagcctggtttgcttactggggccaagggact
 ctggtcactgtctctgca

20

SEQ ID NO:23 - C1275 Heavy Chain Amino Acid Sequence

MYLGLNCVFIVFLLKGVQSEVNLEESGGGLVQPGRSMKLSCVASGFTFSNYWMTWVRQSPEKGLEWVA
EIRLKSNNYATHYAESVKGRFTISRDDSKSSVYLQMNLRaedTAIYYCTRGGGYDVGAWFAYWGQGT
 LVTVSA

SEQ ID NO:24 - C1275 Heavy Chain CDR1 Amino Acid Sequence

GFTFSNYWMT

30

SEQ ID NO:25 - C1275 Heavy Chain CDR2 Amino Acid Sequence

EIRLKSNNYATHYAESVKG

SEQ ID NO:26 - C1275 Heavy Chain CDR3 Amino Acid Sequence

GGGYDVGAWFAY

SEQ ID NO:27 - C1275 Light Chain Nucleotide Sequence

40

【 0 2 2 1 】

【表 5】

Atggagtcagacacactcctgctatgggtgctgctgctctgggttccaggctccactggtgacattgt
 gctcacccaatctccagcttctttggctgtgtctctagggcagagagccaccatctcctgcagagcca
 gtgaaaatggtgaatattatggcacaggtttaattcagtggtaccaacagaaaccaggacagccacc
 aaactcctcatctatgcttcatccaacgtagaatctgggggtccctgcccagggttagtgccagtggtc
 tgggacagacttcagcctctacatccatcctgtggaggaggatgatattgcaatgtattttctgtcagc
 aaagtaggaaggttccttcgacgttcggtggaggccaagctggaaatcaaa

SEQ ID NO:28 - C1275 Light Chain Amino Acid Sequence

10

MESDTLLLWVLLLWVPGSTGDIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASENVEYYGTGLIQWYQQKPGQPP
 KLLIYASSNVESGVPARFSGSGSTDFSLYIHPVEEDDIAMYFCQQSRKVPSTFGGGTKLEIK

SEQ ID NO:29 - C1275 Light Chain CDR1 Amino Acid Sequence

RASENVEYYGTGLIQ

SEQ ID NO:30 - C1275 Light Chain CDR2 Amino Acid Sequence

20

ASSNVES

SEQ ID NO:31 - C1275 Light Chain CDR3 Amino Acid Sequence

QQSRKVPST

SEQ ID NO:32 - C1249 Heavy Chain Nucleotide Sequence

Atgggtgttggggctgaagtgggttttctttgtgtttttatcaaggtgtgcattgtgaggtgcaact
 tgttgagctctggaggattggtgcagcctaaggatcattgaaactctcatgtgccgctctgggt
 tcaacttcaatacctatgccatgcactgggtctgccaggctccaggaagggtttggaatggattggt
 cgcataagaagtaaaagtcataattatgcaacagactatgccgatccagtgaaagacagattcaccat
 ctccagagatgattcacaaggcttgctctatctgctaatagaacaacctgaaaactgaggacacagcca
 tgtattactgtatgagggaggaatctatggtagttttgcttactggggccaagggactctggtcact
 gtctctgca

30

SEQ ID NO:33 - C1249 Heavy Chain Amino Acid Sequence

MVLGLKWVFFVVFYQGVHCEVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFNFNTYAMHWVCQAPGKGLEWIG
RIRSKSHNYATDYADPVKDRFTISRDDSQGLLYLLMNNLKTEDTAMYYCMREGIYGSFAYWGQGLVLT
 VSA

40

【 0 2 2 2 】

【表 6】

SEQ ID NO:34 - C1249 Heavy Chain CDR1 Amino Acid Sequence

GFNFNTYAMH

SEQ ID NO:35 - C1249 Heavy Chain CDR2 Amino Acid Sequence

IRSKSHNYATDYADPVKD

SEQ ID NO:36 - C1249 Heavy Chain CDR3 Amino Acid Sequence

EGIYGSFAY

SEQ ID NO:37 - C1249 Light Chain Nucleotide Sequence

Atggagacagacacactcctgttatgggtactgctgctctgggtccaggtccactggtgacattgt
gctgacacagtcctcctgcttccttagctgtatctctggggcagagggccaccatctcatgcagggcc
gcaaaagtgtcagttcatctgcctatagtttttccaactggtaccaacagaagccaggacagccacc
aaactcctcatctatcttgcacccaacctacaatctggggtcctgcccaggttcagtggcagtgggtc
tgggacagacttcacctcaacatccatcctgtggaggcggaggatgctgcaacctattactgtcaac
acagtggggagcttccattcacgttcgggtcggggacaaagttggaataaaa

SEQ ID NO:38 - C1249 Light Chain Amino Acid Sequence

METDTLLLWVLLLWVPGSTGDIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASKSVSSSAYSFFHWYQKPGQPPKL
LIYLASNLQSGVPARFSGSGSDFTLNIHPVEAEDAATYYCQHSGELPFTFGSGTKLEIK

SEQ ID NO:39 - C1249 Light Chain CDR1 Amino Acid Sequence

CRASKSVSSSAYSFFH

SEQ ID NO:40 - C1249 Light Chain Amino Acid Sequence

LASNLQS

SEQ ID NO:41 - C1249 Light Chain Amino Acid Sequence

CQHS

【図面の簡単な説明】

【0223】

【図1】IL23 p19抗体がhrIL-23に特異的に結合しかつhrIL-12若しくはhrp40単量体に結合しないことを示す。抗IL12/IL23 p40抗体は、IL-23、IL-12およびp40単量体を結合することが示されている。抗IL-12抗体(20C2)はIL-12のみを結合することが示されている。

【図2】試験した全4種の抗体が類似の結合曲線を示す、本発明のプレートに固定したIL-23 p19抗体へのIL-23結合を示す。

【図3A】抗体C1249およびC1269が正常なIL-23/IL-23R結合を阻害することを示す。

【図3B】抗体C1273およびC1275が正常なIL-23/IL-23R結合を阻

10

20

30

40

50

害することを示す。

【図4】本発明のIL-23p19抗体がhrIL-23媒介性のIL-17産生を阻害することを示す。

【図5】C1249、C1269およびCNTO 209の結合に対するIL-23突然変異の影響を示す。

【図6】リボン表示のヒトIL-23の構造モデルを示す。

【図7】抗体C1249およびC1269の競合分析の結果を示す。

【図8A】抗体C1249に結合するIL-23変異体タンパク質のELISA分析を示す。

【図8B】抗体C1269に結合するIL-23変異体タンパク質のELISA分析を示す。

【図9】C1249、C1269および対照抗体に結合するIL-23変異体タンパク質の相対結合活性の比較を示す。

10

【図1】

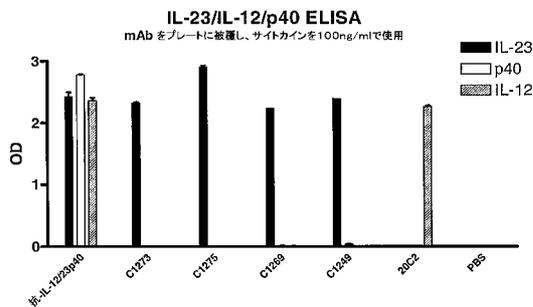


Figure 1

【図3A】

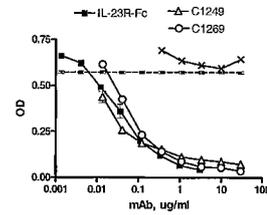


Figure 3A

【図2】

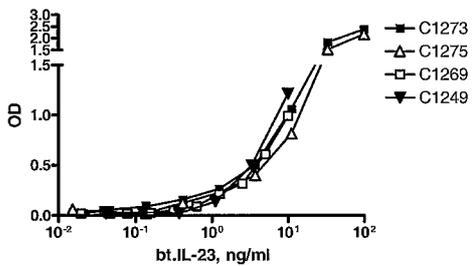


Figure 2

【図3B】

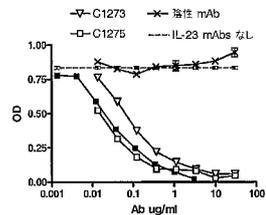


Figure 3B

【 図 4 】

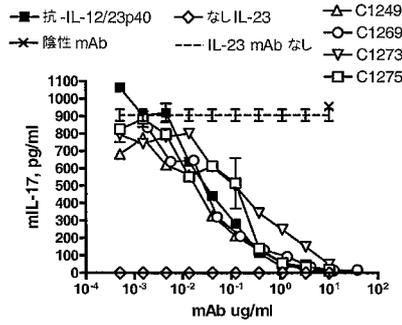


Figure 4

【 図 5 】

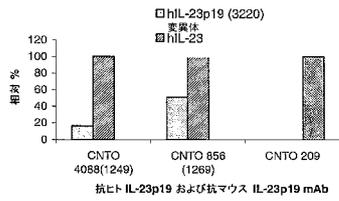


Figure 5

【 図 6 】

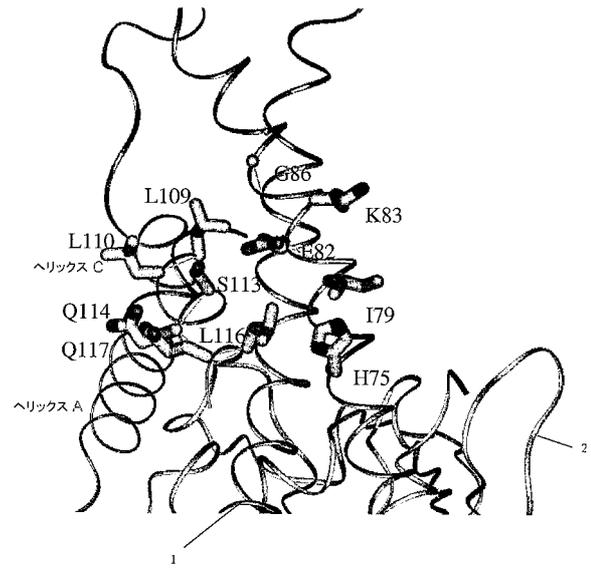


Figure 6

【 図 7 】

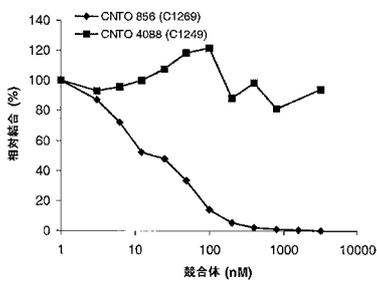


Figure 7

【 図 8 A - 8 B 】

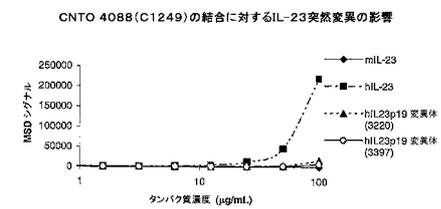


Figure 8A

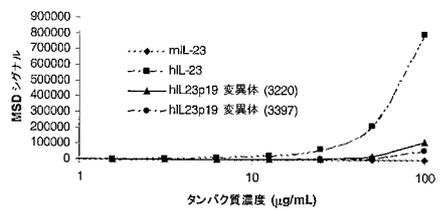


Figure 8B

【 図 9 】

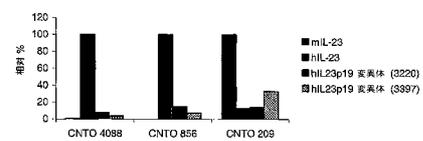


Figure 9

【配列表】

2009501006000001.app

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 06/26174									
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8)- C07K 16/24; C07K 16/00 (2007.01) USPC- 530/388.23; 530/387.9 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) USPC- 530/388.23; 530/387.9 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC- 530/388.23; 530/387.9; 530/387.1 (text search, see terms below) Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PubWEST (USPT, PGPB, EPAB, JPAB); Google Scholar Search Terms Used: IL-23p19 antibody, anti-IL23p19, chain variable region											
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;">Category*</th> <th style="width: 70%;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="width: 20%;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">Y</td> <td>US 6,495,667 B1 (BAZAN) 17 December 2002 (17.12.2002), entire document (especially col. 2, ln. 43-45; col. 6, ln. 7-10; col. 18, ln. 5-21; TABLE 1 [SEQ ID NO:2]; claim 2)</td> <td>1-5, 8, 9, 11, 12, 15, 16, 23, 41, 42, 45 and 46</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Y</td> <td>US 2004/00223969 A1 (OFT et al.) 11 November 2004 (11.11.2004), entire document (especially para [0008], [0115]; SEQ ID NO:2)</td> <td>1-5, 8, 9, 11, 12, 15, 16, 23, 41, 42, 45 and 46</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	Y	US 6,495,667 B1 (BAZAN) 17 December 2002 (17.12.2002), entire document (especially col. 2, ln. 43-45; col. 6, ln. 7-10; col. 18, ln. 5-21; TABLE 1 [SEQ ID NO:2]; claim 2)	1-5, 8, 9, 11, 12, 15, 16, 23, 41, 42, 45 and 46	Y	US 2004/00223969 A1 (OFT et al.) 11 November 2004 (11.11.2004), entire document (especially para [0008], [0115]; SEQ ID NO:2)	1-5, 8, 9, 11, 12, 15, 16, 23, 41, 42, 45 and 46
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.									
Y	US 6,495,667 B1 (BAZAN) 17 December 2002 (17.12.2002), entire document (especially col. 2, ln. 43-45; col. 6, ln. 7-10; col. 18, ln. 5-21; TABLE 1 [SEQ ID NO:2]; claim 2)	1-5, 8, 9, 11, 12, 15, 16, 23, 41, 42, 45 and 46									
Y	US 2004/00223969 A1 (OFT et al.) 11 November 2004 (11.11.2004), entire document (especially para [0008], [0115]; SEQ ID NO:2)	1-5, 8, 9, 11, 12, 15, 16, 23, 41, 42, 45 and 46									
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>											
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family											
Date of the actual completion of the international search 28 April 2007 (28.04.2007)		Date of mailing of the international search report 05 SEP 2007									
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774									

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 06/26174

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.: 70
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:
Claim 70 is so poorly formed as to be unsearchable as it lacks specificity as to what is and what is not claimed. This is an omnibus claim.

3. Claims Nos.: 6, 7, 10, 13, 14, 17-22, 24-40, 43, 44, 47-69
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:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

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

- Remark on Protest**
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
C 1 2 N 5/10 (2006.01)	C 1 2 N 5/00 A	4 C 0 8 5
C 1 2 P 21/08 (2006.01)	C 1 2 P 21/08	4 H 0 4 5
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 D	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/02 (2006.01)	A 6 1 P 25/02 1 0 1	
A 6 1 K 9/19 (2006.01)	A 6 1 K 9/19	
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K 9/08	
G 0 1 N 33/53 (2006.01)	G 0 1 N 33/53 P	

(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, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, 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, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

- (72)発明者 ドウチャラ, シンシア
アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 4 5 4 ノースウエールズ・コロニアルコート 6 8 0 4
- (72)発明者 ギルス - コマー, ジル・エム
アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 3 3 5 ダウニングタウン・ブレイクリーロード 3 1
- (72)発明者 ルオ, ジンカン
アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 3 5 5 マルバーン・ニツカーボツカーレーン 4 6
- (72)発明者 リシジン, マイケル・エイ
アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 3 1 2 バーウイン・ミドランドアベニュー 5 0 7
- (72)発明者 スウイト, レイモンド
アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 0 0 4 バラシンウイド・エツジヒルロード 1 0 8

F ターム(参考) 4B024 AA01 AA11 BA56 CA01 GA11 HA01 HA15
4B064 AG27 CA19 CC24 DA01 DA13
4B065 AA90Y AB01 AC14 BA02 CA25 CA44 CA46
4C076 AA12 AA29 BB11 CC03 GG06
4C084 AA19 MA02 MA17 MA55 MA56 MA57 MA60 MA65 NA05 ZA022
ZA212 ZA682 ZA891 ZA962
4C085 AA13 AA14 AA15 BB11 BB31 BB36 CC02 DD11 DD62 DD63
DD84 DD88 EE01 GG01 GG02 GG03 GG04 GG05 GG06
4H045 AA11 BA10 CA40 DA76 EA20 EA28 EA50 EA51 FA74

专利名称(译)	抗IL-23抗体，组合物，方法和用途		
公开(公告)号	JP2009501006A	公开(公告)日	2009-01-15
申请号	JP2008519724	申请日	2006-06-30
[标]申请(专利权)人(译)	森托科尔公司		
申请(专利权)人(译)	Centocor公司，股份有限公司的Rete每次		
[标]发明人	ベンソンジャクライン カニンガムマーク ドウチャラシンシア ギルスコマーヅルエム ルオジンカン リシジンマイケルエイ スウィートレイモンド		
发明人	ベンソン,ジャクライン カニンガム,マーク ドウチャラ,シンシア ギルス-コマー,ヅル・エム ルオ,ジンカン リシジン,マイケル・エイ スウィート,レイモンド		
IPC分类号	C12N15/09 C07K16/24 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12N5/10 C12P21/08 A61K39/395 A61K45/00 A61P17/06 A61P19/02 A61P1/04 A61P25/00 A61P25/02 A61K9/19 A61K9/08 G01N33/53		
CPC分类号	A61K39/00 A61K2039/55544 A61P1/00 A61P1/04 A61P3/10 A61P9/00 A61P11/00 A61P17/06 A61P19/02 A61P25/00 A61P25/02 A61P27/02 A61P35/00 A61P37/00 C07K16/244 C07K2317/33 C07K2317/34 C07K2317/76 C07K2319/55 G01N33/6869 G01N2333/54 Y02A50/386 Y02A50/401 Y02A50/41 Y02A50/412 Y02A50/57 Y02A50/58 A61K39/3955 A61K45/06 A61K2039/505 A61K2039/55527 C07K2317/30 C07K2317/56 C07K2317/565 C07K2317/92 Y02A50/55		
FI分类号	C12N15/00.ZNA.A C07K16/24 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12N5/00.A C12P21/08 A61K39/395.D A61K45/00 A61P17/06 A61P19/02 A61P1/04 A61P25/00 A61P25/02.101 A61K9/19 A61K9/08 G01N33/53.P		
F-TERM分类号	4B024/AA01 4B024/AA11 4B024/BA56 4B024/CA01 4B024/GA11 4B024/HA01 4B024/HA15 4B064/AG27 4B064/CA19 4B064/CC24 4B064/DA01 4B064/DA13 4B065/AA90Y 4B065/AB01 4B065/AC14 4B065/BA02 4B065/CA25 4B065/CA44 4B065/CA46 4C076/AA12 4C076/AA29 4C076/BB11 4C076/CC03 4C076/GG06 4C084/AA19 4C084/MA02 4C084/MA17 4C084/MA55 4C084/MA56 4C084/MA57 4C084/MA60 4C084/MA65 4C084/NA05 4C084/ZA022 4C084/ZA212 4C084/ZA682 4C084/ZA891 4C084/ZA962 4C085/AA13 4C085/AA14 4C085/AA15 4C085/BB11 4C085/BB31 4C085/BB36 4C085/CC02 4C085/DD11 4C085/DD62 4C085/DD63 4C085/DD84 4C085/DD88 4C085/EE01 4C085/GG01 4C085/GG02 4C085/GG03 4C085/GG04 4C085/GG05 4C085/GG06 4H045/AA11 4H045/BA10 4H045/CA40 4H045/DA76 4H045/EA20 4H045/EA28 4H045/EA50 4H045/EA51 4H045/FA74		
优先权	60/695831 2005-06-30 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

抗IL-23p19抗体，包括编码至少一种抗IL-23p19抗体的分离的核酸，载体，宿主细胞，转基因动物或植物，及其制备和使用方法，可用于诊断和/或治疗组合物，方法和设备。

IL-23/IL-12/p40 ELISA
mAbs coated onto plates, cytokines used at 100 ng/ml

