

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成31年4月11日(2019.4.11)

【公表番号】特表2018-513116(P2018-513116A)

【公表日】平成30年5月24日(2018.5.24)

【年通号数】公開・登録公報2018-019

【出願番号】特願2017-546603(P2017-546603)

【国際特許分類】

A 6 1 K	45/00	(2006.01)
C 0 7 K	14/54	(2006.01)
C 0 7 K	14/00	(2006.01)
C 0 7 K	16/24	(2006.01)
G 0 1 N	33/53	(2006.01)
G 0 1 N	33/531	(2006.01)
A 6 1 K	38/16	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 P	37/02	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	7/00	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	17/00	(2006.01)
A 6 1 P	27/02	(2006.01)
A 6 1 P	27/06	(2006.01)
A 6 1 P	9/04	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	19/06	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K	45/00	Z N A
C 0 7 K	14/54	
C 0 7 K	14/00	
C 0 7 K	16/24	
G 0 1 N	33/53	P
G 0 1 N	33/531	A
A 6 1 K	38/16	
A 6 1 K	39/395	U
A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	27/06	
A 6 1 P	9/04	

A 6 1 P 3/10
 A 6 1 P 19/06
 A 6 1 P 1/04
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 P 43/00 1 0 5

【手続補正書】

【提出日】平成31年2月27日(2019.2.27)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

IL-18BPまたはその活性断片を含む、対象におけるIL-18に関連した疾患または障害の処置における使用のための薬学的組成物であって、

該対象がそのような疾患または障害を患っており、体液中の遊離IL-18を検出できるアッセイを用いて、該対象の体液が異常レベルの遊離IL-18を有すると定量されており、それが健常対照対象の体液中の遊離IL-18のレベルを特に5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、または100%を超えて上回り、該アッセイがIL-18BPまたはその機能的部分を含み、該薬学的組成物がIL-18BPのN末端欠失変異体および/またはC末端欠失変異体を含み、これら変異体が40%未満、特に30%未満、特に20%未満、特に15%未満、特に10%未満、特に7.5%未満、特に5%未満、特に2.5%未満、特に1%未満、特に0.5%未満、特に0.25%未満、特に0.1%未満、特に0.05%未満、特に0.01%未満の量で存在し、該欠失変異体がIL-18BPのC末端の1～5個のアミノ酸残基および/またはIL-18BPのN末端の1～30個のアミノ酸残基の欠失を含み、該IL-18BPがヒトIL-18BP、特に組換えヒトインターロイキン18結合タンパク質(rhIL-18BP)であり、該ヒトIL-18BPが、ヒトIL-18BPのアイソフォームa、b、cおよびd、特にアイソフォームa、特にアイソフォームc、特に図12に示されたアイソフォームa、b、cまたはd、中でも特に図12にSEQ ID NO: 7として示されたIL-18BPのアイソフォームa、または図12にSEQ ID NO: 389として示されたアイソフォームcから選択される、

前記薬学的組成物。

【請求項 2】

体液中の遊離IL-18のレベルが、健常対照において4pg/mL以下であるのに比して、5pg/mL以上、特に最大で10000pg/mLであると決定されている、請求項1に記載の使用のための薬学的組成物。

【請求項 3】

体液中の遊離IL-18のレベルを定量するためのアッセイが、

a) 遊離IL-18を含有する疑いのある体液の試料を、IL-18BPと接触させる段階；

b) IL-18BPを遊離IL-18と結合させる段階；

c) IL-18BPの結合を検出して、試料中の遊離IL-18の量を決定する段階

を含む、請求項1～2のいずれか一項に記載の使用のための薬学的組成物。

【請求項 4】

IL-18に関連した疾患または障害が、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、輸血関連肺傷害、気管支肺異形成症(BPD)、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)、小児自己炎症性疾患または病状、ステイル病、特に成人ステイル病または若年性ステイル病、若年性関節リウマチ(JRA)、若年性特発性関節炎(JIA)、全身性若年発症型特発性関節炎(SoJIA)、全身性若年性特発性関節炎(sJIA)、間質性肺疾患(ILD)、原発性、続発性および再発性MASを含むマクロファージ活性化症候群(MAS)、血球貪食性リンパ組織球症(HLH)、パーフォリン

、munc 13-4および18-2、synthaxin 11の遺伝的欠損に関連した家族性（遺伝性）血球貪食性リンパ組織球症（FHLH）、免疫不全、例えばチェディアック・東症候群（CHS）、グリッセリ症候群（GS）、X連鎖性リンパ球増殖性症候群（XLP2）、X連鎖性アポトーシス抑制タンパク質欠損症（XIAP）、特にEBVなどのヘルペスウイルスおよび他の病原体などの感染性病状に関連した後天性血球貪食性リンパ組織球症、NLRC4突然変異に関連した自己炎症性症候群、巨細胞性動脈炎（GCA）、化膿性関節炎・壊疽性膿皮症・座瘡（PAPA）、肺サルコイドーシス（pulmonary sarcoidis）、心不全、虚血性心疾患、眼球乾燥症（DED）、角膜炎、角膜の潰瘍および擦過傷、虹彩炎、緑内障、シェーグレン症候群、自己免疫性ブドウ膜炎、ベーチェット病、結膜炎、アレルギー性結膜炎、2型糖尿病、実質臓器および血液幹細胞移植、虚血再灌流障害、家族性地中海熱（FMF）、腫瘍壊死因子受容体1関連周期性症候群（TRAPS）、高IgD症候群（メパロン酸キナーゼ遺伝子突然変異）、痛風、シュニッツラー症候群、多発血管炎性肉芽腫症（GPA）とも呼ばれるウェゲナー肉芽腫症、橋本甲状腺炎、クローン病、早期発症型炎症性腸疾患（EOIBD）、超EOIBD（VEOIBD）、乳児IBD、新生児IBD、潰瘍性大腸炎およびブラウ症候群（NOD-2突然変異）からなる群より選択されるものである、請求項1～3のいずれか一項に記載の使用のための薬学的組成物。

【請求項5】

小児の自己炎症性疾患もしくは病状および／または該疾患もしくは病状に付随する症状の処置における使用のための、請求項1～4のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項6】

小児の自己炎症性疾患もしくは病状が、原発性、続発性および再発性MASを含むMAS様小児疾患または病状であり、特にMAS様小児疾患もしくは病状が、重度の全身性炎症を伴うIL-18に関連した小児の自己炎症性疾患または病状であり、特に重度の全身性炎症を伴う自己炎症性疾患または病状がNLRC4突然変異によって引き起こされ、特に重度の全身性炎症を伴う自己炎症性疾患または病状がXIAP欠損症を伴い、特にXIAP欠損症がXIAP / BIRC4における突然変異によって引き起こされる、請求項5に記載の使用のための薬学的組成物。

【請求項7】

X連鎖性アポトーシス抑制タンパク質欠損症（XIAP）および／またはX連鎖性リンパ球増殖性症候群2（XLP2）、特にXIAP / BIRC4における突然変異によって引き起こされる場合の処置のための、請求項6に記載の使用のための薬学的組成物。

【請求項8】

XIAP / BIRC4の突然変異によって引き起こされる一遺伝子XIAP欠損症を伴う重度の早期発症型血球貪食性リンパ組織球症 / MAS（HLH / MAS）の処置のための、請求項7に記載の使用のための薬学的組成物。

【請求項9】

XIAP欠損症によって引き起こされるかまたはそれを伴う、腸炎、特にクローン様腸炎の処置のための、請求項8に記載の使用のための薬学的組成物。

【請求項10】

XIAP欠損症を患う患者の、ウイルス感染が起こる前または抗ウイルス薬による処置を通じてのウイルス排除後の、ウイルス感染、特にEBVおよび／またはCMVの感染に対する感受性を低下させるための、請求項9に記載の使用のための薬学的組成物。

【請求項11】

重度の全身性炎症を伴う自己炎症性疾患または病状に高レベルのIL-18および遊離IL-18が付随する、請求項5～10のいずれか一項に記載の使用のための薬学的組成物。

【請求項12】

早期発症型重症化膿性関節炎・壊疽性膿皮症・座瘡（PAPA）の処置のための、請求項1～4のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項13】

早期発症型炎症性腸疾患（EOIBD）、超EOIBD（VEOIBD）、乳児IBDおよび新生児IBDの処置のための、請求項1～4のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 14】

処置しようとする対象が、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDS）、プレドニゾン、合成性疾患修飾性抗リウマチ薬（sDMARD）、免疫抑制薬および生物学的免疫抑制薬からなる群より選択される1つまたは複数の化合物に曝露されているが、処置、特に少なくとも5mg / 日の用量での1カ月以上にわたる非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）およびプレドニゾン、ならびに / または少なくとも10mg / 日の用量での3カ月以上にわたる合成性疾患修飾性抗リウマチ薬（sDMARD）に対して応答を示さないか、または処置に対して不完全応答しか示さない、請求項1～13のいずれか一項に記載の使用のための薬学的組成物。

【請求項 15】

それを必要とする対象に対して、1日当たり複数回用量、週当たり複数回用量、または月当たり複数回用量で投与される、請求項1～14のいずれか一項に記載の使用のための薬学的組成物。

【請求項 16】

週当たり1回用量、週当たり2回用量、週当たり3回用量、週当たり4回用量で投与される、請求項1～15のいずれか一項に記載の使用のための薬学的組成物。

【請求項 17】

24時間～48時間毎に投与される、請求項1～16のいずれか一項に記載の使用のための薬学的組成物。

【請求項 18】

単回用量が、0.5mg～600mgのIL-18BP、特に10mg～600mgのIL-18BP、特に10～20mg、特に20～40mg、特に40～80mg、特に80～160mg、特に160mg～320mg、または特に320mg～600mgのIL-18BPを含む、請求項1～17のいずれか一項に記載の使用のための薬学的組成物。

【請求項 19】

単回用量が、0.5mg $\frac{\text{IL-18BP}}{\text{kg体重}}$ ～10mg $\frac{\text{IL-18BP}}{\text{kg体重}}$ 、特に1mg $\frac{\text{IL-18BP}}{\text{kg体重}}$ ～8mg $\frac{\text{IL-18BP}}{\text{kg体重}}$ 、特に2mg $\frac{\text{IL-18BP}}{\text{kg体重}}$ ～6mg $\frac{\text{IL-18BP}}{\text{kg体重}}$ 、特に1mg $\frac{\text{IL-18BP}}{\text{kg体重}}$ ～5mg $\frac{\text{IL-18BP}}{\text{kg体重}}$ を含む、請求項18に記載の使用のための薬学的組成物。

【請求項 20】

0.5mg $\frac{\text{IL-18BP}}{\text{kg体重}}$ ～5mg $\frac{\text{IL-18BP}}{\text{kg体重}}$ の単回用量が24時間毎または48時間毎に投与され、特に1mg $\frac{\text{IL-18BP}}{\text{kg体重}}$ の単回用量が48時間毎に投与される、請求項1～19のいずれか一項に記載の使用のための薬学的組成物。

【請求項 21】

処置を受けた対象が少なくとも治療応答、特に、

（a）体温の正常化（正常範囲は、測定前の24時間にNSAIDが存在しない状態で、腋窩で測定して36.3～37.4）、

（b）関節腫脹および圧痛の改善（20%以上）、ならびに

（c）CRPの70%以上の減少、またはCRPおよびフェリチンの基準値への正常化によって特徴づけられる治療応答を示すまで処置が継続される、請求項1～20のいずれか一項に記載の使用のための薬学的組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0017

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0017】

したがって、本発明は、処置しようとする患者の体液中の遊離IL-18の真の定量と、遊離IL-18と特異的に結合するIL-18結合タンパク質（IL-18BP）または抗体によるIL-18の治療的ターゲティングとを組み合わせることによって、重度の全身性炎症を伴う小児自己炎症性疾患（以下ではMAS様小児病状と名づける）を処置するための新たな機会を提供する。

[本発明1001]

対象におけるIL-18に関連した疾患または障害の処置における使用のための、IL-18阻害剤もしくはその活性断片、またはIL-18BPもしくはその活性断片を含む組成物であって、

該対象がそのような疾患または障害を患っており、体液中の遊離IL-18を検出できるアッセイを用いて、該対象の体液が異常レベルの遊離IL-18を有すると定量されており、それが健常対照対象の体液中の遊離IL-18のレベルを特に5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、または100%を超えて上回り、該アッセイがIL-18BPもしくは抗体またはその機能的部分を含み、抗体またはその活性部分がIL-18BPの結合部位またはIL-18BPの結合部位の近傍でIL-18と結合するがIL-18 / IL-18BP複合体とは結合せず、該IL-18阻害剤または組成物がIL-18BPのN末端欠失変異体および / またはC末端欠失変異体を実質的に含まず、これら変異体が40%未満、特に30%未満、特に20%未満、特に15%未満、特に10%未満、特に7.5%未満、特に5%未満、特に2.5%未満、特に1%未満、特に0.5%未満、特に0.25%未満、特に0.1%未満、特に0.05%未満、特に0.01%未満の量でしか存在しない、

前記IL-18阻害剤もしくはその活性断片、またはIL-18BPもしくはその活性断片を含む組成物。

[本発明1002]

対象におけるIL-18に関連した疾患または障害の処置における使用のための、IL-18阻害剤もしくはその活性断片、またはIL-18阻害剤もしくはその活性断片を含む組成物であって、

該対象がそのような疾患を患っており、IL-18BPもしくは抗体またはその機能的部分を含む体液中の遊離IL-18を検出できるアッセイを用いて、該対象の体液が異常レベルの遊離IL-18を有すると定量されており、それが健常対照対象の体液中の遊離IL-18のレベルを特に5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、または100%を超えて上回り、該抗体またはその活性部分がIL-18BPの結合部位またはIL-18BPの結合部位の近傍でIL-18と結合するがIL-18 / IL-18BP複合体とは結合せず、該阻害剤がIL-18BPもしくは抗体またはその機能的部分であり、該抗体またはその活性部分がIL-18BPの結合部位またはIL-18BPの結合部位の近傍でIL-18と結合するがIL-18 / IL-18BP複合体とは結合せず、該IL-18阻害剤または組成物が塩化ナトリウム、および / または水酸化ナトリウムおよび / またはリン酸ナトリウムを含む、

前記IL-18阻害剤もしくはその活性断片、またはIL-18BPもしくはその活性断片を含む組成物。

[本発明1003]

対象におけるIL-18に関連した疾患または障害の処置における使用のための、IL-18阻害剤もしくはその活性断片、またはIL-18阻害剤もしくはその活性断片を含む組成物であって、

該対象がそのような疾患を患っており、IL-18BPもしくは抗体またはその機能的部分を含む体液中の遊離IL-18を検出できるアッセイを用いて、該対象の体液が異常レベルの遊離IL-18を有すると定量されており、それが健常対照対象の体液中の遊離IL-18のレベルを特に5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、または100%を超えて上回り、該抗体またはその活性部分がIL-18BPの結合部位またはIL-18BPの結合部位の近傍でIL-18と結合するがIL-18 / IL-18BP複合体とは結合せず、該阻害剤がIL-18BPもしくは抗体またはその機能的部分であり、該抗体またはその活性部分がIL-18BPの結合部位またはIL-18BPの結合部位の近傍でIL-18と結合するがIL-18 / IL-18BP複合体とは結合せず、該IL-18阻害剤または組成物が処置しようとする対象に1日当たり複数回用量、週当たり複数回用量、または月当たり複数回用量で投与される、

前記IL-18阻害剤もしくはその活性断片、またはIL-18BPもしくはその活性断片を含む組成物。

[本発明1004]

体液中の遊離IL-18のレベルが、健常対照において4pg / mL以下であるのに比して、5pg

/ mL以上、特に最大で10000pg / mLであると決定されている、本発明1001～1003のいずれかの使用のためのIL-18阻害剤または組成物。

[本発明1005]

IL-18阻害剤またはその活性断片がIL-18BPまたはその活性断片であり、前記IL-18阻害剤または組成物がIL-18BPのN末端欠失変異体および/またはC末端欠失変異体を実質的に含まず、これら変異体が30%未満、特に20%未満、特に15%未満、特に10%未満、特に7.5%未満、特に5%未満、特に2.5%未満、特に1%未満、特に0.5%未満、特に0.25%未満、特に0.1%未満の量でしか存在しない、本発明1001～1004のいずれかの使用のためのIL-18阻害剤または組成物。

[本発明1006]

欠失変異体がIL-18BPのC末端の1～5個のアミノ酸残基および/またはIL-18BPのN末端の1～30個のアミノ酸残基の欠失を含む、本発明1005の使用のためのIL-18阻害剤または組成物。

[本発明1007]

組成物中の欠失変異体の割合が30%未満、特に20%未満、特に15%未満、特に10%未満、特に7.5%未満、特に5%未満、特に2.5%未満、特に1%未満、特に0.5%未満、特に0.25%未満、特に0.1%未満である、本発明1005または1006の使用のためのIL-18阻害剤または組成物。

[本発明1008]

体液中の遊離IL-18のレベルを定量するためのアッセイが、

a) 遊離IL-18を含有する疑いのある体液の試料を、遊離IL-18と特異的に結合するが複合体中で結合しているIL-18とは結合せずに遊離IL-18に対する捕捉分子として機能するIL-18阻害剤またはその活性断片、特にIL-18BPもしくは抗体またはその活性断片と接触させる段階；

b) IL-18阻害剤またはその活性断片、特にIL-18BPもしくは抗体、またはその活性断片を遊離IL-18と結合させる段階；

c) IL-18阻害剤またはその活性断片、特にIL-18BPもしくは抗体、またはその活性断片の結合を検出して、試料中の遊離IL-18の量を決定する段階

を含む、本発明1001～1007のいずれかの使用のためのIL-18阻害剤または組成物。

[本発明1009]

IL-18BPの結合部位またはIL-18BPの結合部位の近傍で遊離IL-18と結合するがIL-18 / IL-18BP複合体とは結合せず、

a) 重鎖可変(VH)領域のCDR1、CDR2およびCDR3であって、SEQ ID NO : 309、SEQ ID NO : 310およびSEQ ID NO : 311に示された対応する重鎖CDR1、CDR2およびCDR3区域(section)に含まれるかまたは本質的にそれらからなるCDR、ならびに軽鎖可変(VH)領域のCDR1、CDR2およびCDR3であって、SEQ ID NO : 312、SEQ ID NO : 313およびSEQ ID NO : 314に示された対応する軽鎖CDR1、CDR2およびCDR3区域に含まれるかまたは本質的にそれらからなるCDR；

b) 重鎖可変(VH)領域のCDR1、CDR2およびCDR3であって、SEQ ID NO : 315、SEQ ID NO : 316およびSEQ ID NO : 317に示された対応する重鎖CDR1、CDR2およびCDR3区域に含まれるかまたは本質的にそれらからなるCDR、ならびに軽鎖可変(VH)領域のCDR1、CDR2およびCDR3であって、SEQ ID NO : 318、SEQ ID NO : 319およびSEQ ID NO : 320に示された対応する軽鎖CDR1、CDR2およびCDR3区域に含まれるかまたは本質的にそれらからなるCDR；

c) 重鎖可変(VH)領域のCDR1、CDR2およびCDR3であって、SEQ ID NO : 321、SEQ ID NO : 322およびSEQ ID NO : 323に示された対応する重鎖CDR1、CDR2およびCDR3区域に含まれるかまたは本質的にそれらからなるCDR、ならびに軽鎖可変(VH)領域のCDR1、CDR2およびCDR3であって、SEQ ID NO : 324、SEQ ID NO : 325およびSEQ ID NO : 326に示された対応する軽鎖CDR1、CDR2およびCDR3区域に含まれるかまたは本質的にそれらからなるCDR；

d) 重鎖可変(VH)領域のCDR1、CDR2およびCDR3であって、SEQ ID NO : 327、SEQ ID NO : 328およびSEQ ID NO : 329に示された対応する重鎖CDR1、CDR2およびCDR3区域に含まれ

るかまたは本質的にそれらからなるCDR、ならびに軽鎖可変（VH）領域のCDR1、CDR2およびCDR3であって、SEQ ID NO：372、SEQ ID NO：373およびSEQ ID NO：374に示された対応する軽鎖CDR1、CDR2およびCDR3区域に含まれるかまたは本質的にそれらからなるCDR；

o) 重鎖可変（VH）領域のCDR1、CDR2およびCDR3であって、SEQ ID NO：375、SEQ ID NO：376およびSEQ ID NO：377に示された対応する重鎖CDR1、CDR2およびCDR3区域に含まれるかまたは本質的にそれらからなるCDR、ならびに軽鎖可変（VH）領域のCDR1、CDR2およびCDR3であって、SEQ ID NO：378、SEQ ID NO：379およびSEQ ID NO：380に示された対応する軽鎖CDR1、CDR2およびCDR3区域に含まれるかまたは本質的にそれらからなるCDR；または

p) 重鎖可変（VH）領域のCDR1、CDR2およびCDR3であって、SEQ ID NO：381、SEQ ID NO：382およびSEQ ID NO：383に示された対応する重鎖CDR1、CDR2およびCDR3区域に含まれるかまたは本質的にそれらからなるCDR、ならびに軽鎖可変（VH）領域のCDR1、CDR2およびCDR3であって、SEQ ID NO：384、SEQ ID NO：385およびSEQ ID NO：386に示された対応する軽鎖CDR1、CDR2およびCDR3区域に含まれるかまたは本質的にそれらからなるCDRを含む、任意の機能的に同等な抗体またはその機能的部分を含む抗体。

[本発明1010]

抗体またはその機能的部分がIL-18BPの結合部位またはIL-18BPの結合部位の近傍で遊離IL-18と結合するがIL-18 / IL-18BP複合体とは結合せず、抗体が、表8に示された通りにChothiaに従って割り出された配列を有する重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3、ならびに表8に示された通りにChothiaに従って割り出された配列を有する対応する軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3を含む、任意の機能的に同等な抗体またはその部分を含む抗体。

[本発明1011]

IL-18BPの結合部位またはIL-18BPの結合部位の近傍で遊離IL-18と結合するがIL-18 / IL-18BP複合体とは結合せず、

a) SEQ ID NO：153、SEQ ID NO：154およびSEQ ID NO：155に示された重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3、ならびにSEQ ID NO：156、SEQ ID NO：157およびSEQ ID NO：158に示された軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3；

b) SEQ ID NO：159、SEQ ID NO：160およびSEQ ID NO：161に示された重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3、ならびにSEQ ID NO：162、SEQ ID NO：163およびSEQ ID NO：164に示された軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3；

c) SEQ ID NO：165、SEQ ID NO：166およびSEQ ID NO：167に示された重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3、ならびにSEQ ID NO：168、SEQ ID NO：169およびSEQ ID NO：170に示された軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3；

d) SEQ ID NO：171、SEQ ID NO：172およびSEQ ID NO：173に示された重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3、ならびにSEQ ID NO：174、SEQ ID NO：175およびSEQ ID NO：176に示された軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3；

e) SEQ ID NO：171、SEQ ID NO：172およびSEQ ID NO：173に示された重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3、ならびにSEQ ID NO：177、SEQ ID NO：178およびSEQ ID NO：179に示された軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3；

f) SEQ ID NO：180、SEQ ID NO：181およびSEQ ID NO：182に示された重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3、ならびにSEQ ID NO：189、SEQ ID NO：190およびSEQ ID NO：191に示された軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3；

g) SEQ ID NO：183、SEQ ID NO：184およびSEQ ID NO：185に示された重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3、ならびにSEQ ID NO：189、SEQ ID NO：190およびSEQ ID NO：191に示された軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3；

h) SEQ ID NO：186、SEQ ID NO：187およびSEQ ID NO：188に示された重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3、ならびにSEQ ID NO：189、SEQ ID NO：190およびSEQ ID NO：191に示された軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3；

i) SEQ ID NO：192、SEQ ID NO：193およびSEQ ID NO：194に示された重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3、ならびにSEQ ID NO：201、SEQ ID NO：202およびSEQ ID NO：203

に示された軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3；

j) SEQ ID NO : 195、SEQ ID NO : 196およびSEQ ID NO : 197に示された重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3、ならびにSEQ ID NO : 201、SEQ ID NO : 202およびSEQ ID NO : 203に示された軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3；

k) SEQ ID NO : 198、SEQ ID NO : 199およびSEQ ID NO : 200に示された重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3、ならびにSEQ ID NO : 201、SEQ ID NO : 202およびSEQ ID NO : 203に示された軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3；

l) SEQ ID NO : 204、SEQ ID NO : 205およびSEQ ID NO : 206に示された重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3、ならびにSEQ ID NO : 207、SEQ ID NO : 208およびSEQ ID NO : 209に示された軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3；

m) SEQ ID NO : 204、SEQ ID NO : 205およびSEQ ID NO : 206に示された重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3、ならびにSEQ ID NO : 210、SEQ ID NO : 211およびSEQ ID NO : 212に示された軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3；

n) SEQ ID NO : 213、SEQ ID NO : 214およびSEQ ID NO : 215に示された重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3、ならびにSEQ ID NO : 216、SEQ ID NO : 217およびSEQ ID NO : 218に示された軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3；

o) SEQ ID NO : 219、SEQ ID NO : 220およびSEQ ID NO : 221に示された重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3、ならびにSEQ ID NO : 222、SEQ ID NO : 223およびSEQ ID NO : 224に示された軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3；または

p) SEQ ID NO : 225、SEQ ID NO : 226およびSEQ ID NO : 227に示された重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3、ならびにSEQ ID NO : 228、SEQ ID NO : 229およびSEQ ID NO : 230に示された軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3

を含む、任意の機能的に同等な抗体またはその機能的部分を含む、本発明1010の抗体。

[本発明1012]

抗体またはその機能的部分がIL-18BPの結合部位またはIL-18BPの結合部位の近傍で遊離IL-18と結合するがIL-18 / IL-18BP複合体とは結合せず、抗体が、表8に示された通りにKabatに従って割り出された配列を有する重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3、ならびに表8に示された通りにKabatに従って割り出された配列を有する対応する軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3を含む、任意の機能的に同等な抗体またはその部分を含む抗体。

[本発明1013]

IL-18BPの結合部位またはIL-18BPの結合部位の近傍で遊離IL-18と結合するがIL-18 / IL-18BP複合体とは結合せず、

a) SEQ ID NO : 231、SEQ ID NO : 232およびSEQ ID NO : 233に示された重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3、ならびにSEQ ID NO : 234、SEQ ID NO : 235およびSEQ ID NO : 236に示された軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3；

b) SEQ ID NO : 237、SEQ ID NO : 238およびSEQ ID NO : 239に示された重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3、ならびにSEQ ID NO : 240、SEQ ID NO : 241およびSEQ ID NO : 242に示された軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3；

c) SEQ ID NO : 243、SEQ ID NO : 244およびSEQ ID NO : 245に示された重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3、ならびにSEQ ID NO : 246、SEQ ID NO : 247およびSEQ ID NO : 248に示された軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3；

d) SEQ ID NO : 249、SEQ ID NO : 250およびSEQ ID NO : 251に示された重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3、ならびにSEQ ID NO : 252、SEQ ID NO : 253およびSEQ ID NO : 254に示された軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3；

e) SEQ ID NO : 249、SEQ ID NO : 250およびSEQ ID NO : 251に示された重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3、ならびにSEQ ID NO : 255、SEQ ID NO : 256およびSEQ ID NO : 257に示された軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3；

f) SEQ ID NO : 258、SEQ ID NO : 259およびSEQ ID NO : 260に示された重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3、ならびにSEQ ID NO : 267、SEQ ID NO : 268およびSEQ ID NO : 269に示された軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3；

g) SEQ ID NO : 261、SEQ ID NO : 262およびSEQ ID NO : 263に示された重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3、ならびにSEQ ID NO : 267、SEQ ID NO : 268およびSEQ ID NO : 269に示された軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3；

h) SEQ ID NO : 264、SEQ ID NO : 265およびSEQ ID NO : 266に示された重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3、ならびにSEQ ID NO : 267、SEQ ID NO : 268およびSEQ ID NO : 269に示された軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3；

i) SEQ ID NO : 270、SEQ ID NO : 271およびSEQ ID NO : 272に示された重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3、ならびにSEQ ID NO : 279、SEQ ID NO : 280およびSEQ ID NO : 281に示された軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3；

j) SEQ ID NO : 273、SEQ ID NO : 274およびSEQ ID NO : 275に示された重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3、ならびにSEQ ID NO : 279、SEQ ID NO : 280およびSEQ ID NO : 281に示された軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3；

k) SEQ ID NO : 276、SEQ ID NO : 277およびSEQ ID NO : 278に示された重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3、ならびにSEQ ID NO : 279、SEQ ID NO : 280およびSEQ ID NO : 281に示された軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3；

l) SEQ ID NO : 282、SEQ ID NO : 283およびSEQ ID NO : 284に示された重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3、ならびにSEQ ID NO : 285、SEQ ID NO : 286およびSEQ ID NO : 287に示された軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3；

m) SEQ ID NO : 282、SEQ ID NO : 283およびSEQ ID NO : 284に示された重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3、ならびにSEQ ID NO : 288、SEQ ID NO : 289およびSEQ ID NO : 290に示された軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3；

n) SEQ ID NO : 291、SEQ ID NO : 292およびSEQ ID NO : 293に示された重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3、ならびにSEQ ID NO : 294、SEQ ID NO : 295およびSEQ ID NO : 296に示された軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3；

o) SEQ ID NO : 297、SEQ ID NO : 298およびSEQ ID NO : 299に示された重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3、ならびにSEQ ID NO : 300、SEQ ID NO : 301およびSEQ ID NO : 302に示された軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3；または

p) SEQ ID NO : 303、SEQ ID NO : 304およびSEQ ID NO : 305に示された重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3、ならびにSEQ ID NO : 306、SEQ ID NO : 307およびSEQ ID NO : 308に示された軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3

を含む、任意の機能的に同等な抗体またはその機能的部分を含む、本発明1012の抗体。

[本発明1014]

抗体またはその機能的部分がIL-18BPの結合部位またはIL-18BPの結合部位の近傍で遊離IL-18と結合するがIL-18 / IL-18BP複合体とは結合せず、抗体が、表8に示された通りにIMGTに従って割り出された配列を有する重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3、ならびに表8に示された通りにIMGTに従って割り出された配列を有する対応する軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3を含む、任意の機能的に同等な抗体またはその部分を含む抗体。

[本発明1015]

IL-18BPの結合部位またはIL-18BPの結合部位の近傍で遊離IL-18と結合するがIL-18 / IL-18BP複合体とは結合せず、

a) SEQ ID NO : 27、SEQ ID NO : 28およびSEQ ID NO : 29に示された重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3、ならびにSEQ ID NO : 30、SEQ ID NO : 31およびSEQ ID NO : 32に示された軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3；

b) SEQ ID NO : 33、SEQ ID NO : 34およびSEQ ID NO : 35に示された重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3、ならびにSEQ ID NO : 36、SEQ ID NO : 37およびSEQ ID NO : 38に示された軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3；

c) SEQ ID NO : 39、SEQ ID NO : 40およびSEQ ID NO : 41に示された重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3、ならびにSEQ ID NO : 42、SEQ ID NO : 43およびSEQ ID NO : 44に示された軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3；

d) SEQ ID NO : 45、SEQ ID NO : 46およびSEQ ID NO : 47に示された重鎖可変領域のCDR1

、CDR2およびCDR3、ならびにSEQ ID NO : 48、SEQ ID NO : 49およびSEQ ID NO : 50に示された軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3 ;

e) SEQ ID NO : 45、SEQ ID NO : 46およびSEQ ID NO : 47に示された重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3、ならびにSEQ ID NO : 51、SEQ ID NO : 52およびSEQ ID NO : 53に示された軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3 ;

f) SEQ ID NO : 54、SEQ ID NO : 55およびSEQ ID NO : 56に示された重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3、ならびにSEQ ID NO : 57、SEQ ID NO : 58およびSEQ ID NO : 59に示された軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3 ;

g) SEQ ID NO : 104、SEQ ID NO : 105およびSEQ ID NO : 106に示された重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3、ならびにSEQ ID NO : 57、SEQ ID NO : 58およびSEQ ID NO : 59に示された軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3 ;

h) SEQ ID NO : 110、SEQ ID NO : 111およびSEQ ID NO : 112に示された重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3、ならびにSEQ ID NO : 57、SEQ ID NO : 58およびSEQ ID NO : 59に示された軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3 ;

i) SEQ ID NO : 60、SEQ ID NO : 61およびSEQ ID NO : 62に示された重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3、ならびにSEQ ID NO : 66、SEQ ID NO : 67およびSEQ ID NO : 68に示された軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3 ;

j) SEQ ID NO : 63、SEQ ID NO : 64およびSEQ ID NO : 65に示された重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3、ならびにSEQ ID NO : 66、SEQ ID NO : 67およびSEQ ID NO : 68に示された軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3 ;

k) SEQ ID NO : 122、SEQ ID NO : 123およびSEQ ID NO : 124に示された重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3、ならびにSEQ ID NO : 66、SEQ ID NO : 67およびSEQ ID NO : 68に示された軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3 ;

l) SEQ ID NO : 130、SEQ ID NO : 131およびSEQ ID NO : 132に示された重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3、ならびにSEQ ID NO : 136、SEQ ID NO : 137およびSEQ ID NO : 138に示された軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3 ;

m) SEQ ID NO : 130、SEQ ID NO : 131およびSEQ ID NO : 132に示された重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3、ならびにSEQ ID NO : 142、SEQ ID NO : 143およびSEQ ID NO : 144に示された軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3 ;

n) SEQ ID NO : 69、SEQ ID NO : 70およびSEQ ID NO : 71に示された重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3、ならびにSEQ ID NO : 72、SEQ ID NO : 73およびSEQ ID NO : 74に示された軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3 ;

o) SEQ ID NO : 75、SEQ ID NO : 76およびSEQ ID NO : 77に示された重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3、ならびにSEQ ID NO : 78、SEQ ID NO : 79およびSEQ ID NO : 80に示された軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3 ; または

p) SEQ ID NO : 54、SEQ ID NO : 55およびSEQ ID NO : 56に示された重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3、ならびにSEQ ID NO : 57、SEQ ID NO : 58およびSEQ ID NO : 59に示された軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3

を含む、任意の機能的に同等な抗体またはその機能的部分を含む、本発明1014の抗体。

[本発明1016]

IL-18BPの結合部位またはIL-18BPの結合部位の近傍で遊離IL-18と結合するがIL-18 / IL-18BP複合体とは結合せず、

a) SEQ ID NO : 27、SEQ ID NO : 28およびSEQ ID NO : 29に示された重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3、ならびにSEQ ID NO : 30、SEQ ID NO : 31およびSEQ ID NO : 32に示された軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3 ;

b) SEQ ID NO : 33、SEQ ID NO : 34およびSEQ ID NO : 35に示された重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3、ならびにSEQ ID NO : 36、SEQ ID NO : 37およびSEQ ID NO : 38に示された軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3 ;

c) SEQ ID NO : 39、SEQ ID NO : 40およびSEQ ID NO : 41に示された重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3、ならびにSEQ ID NO : 42、SEQ ID NO : 43およびSEQ ID NO : 44に示さ

れた軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3；

d) SEQ ID NO : 45、SEQ ID NO : 46およびSEQ ID NO : 47に示された重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3、ならびにSEQ ID NO : 48、SEQ ID NO : 49およびSEQ ID NO : 50に示された軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3；

e) SEQ ID NO : 45、SEQ ID NO : 46およびSEQ ID NO : 47に示された重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3、ならびにSEQ ID NO : 51、SEQ ID NO : 52およびSEQ ID NO : 53に示された軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3；

f) SEQ ID NO : 54、SEQ ID NO : 55およびSEQ ID NO : 56に示された重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3、ならびにSEQ ID NO : 57、SEQ ID NO : 58およびSEQ ID NO : 59に示された軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3；

g) SEQ ID NO : 104、SEQ ID NO : 105およびSEQ ID NO : 106に示された重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3、ならびにSEQ ID NO : 57、SEQ ID NO : 58およびSEQ ID NO : 59に示された軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3；

h) SEQ ID NO : 110、SEQ ID NO : 111およびSEQ ID NO : 112に示された重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3、ならびにSEQ ID NO : 57、SEQ ID NO : 58およびSEQ ID NO : 59に示された軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3；

i) SEQ ID NO : 60、SEQ ID NO : 61およびSEQ ID NO : 62に示された重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3、ならびにSEQ ID NO : 66、SEQ ID NO : 67およびSEQ ID NO : 68に示された軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3；

j) SEQ ID NO : 63、SEQ ID NO : 64およびSEQ ID NO : 65に示された重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3、ならびにSEQ ID NO : 66、SEQ ID NO : 67およびSEQ ID NO : 68に示された軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3；

k) SEQ ID NO : 122、SEQ ID NO : 123およびSEQ ID NO : 124に示された重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3、ならびにSEQ ID NO : 66、SEQ ID NO : 67およびSEQ ID NO : 68に示された軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3；

l) SEQ ID NO : 130、SEQ ID NO : 131およびSEQ ID NO : 132に示された重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3、ならびにSEQ ID NO : 136、SEQ ID NO : 137およびSEQ ID NO : 138に示された軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3；

m) SEQ ID NO : 130、SEQ ID NO : 131およびSEQ ID NO : 132に示された重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3、ならびにSEQ ID NO : 142、SEQ ID NO : 143およびSEQ ID NO : 144に示された軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3；

n) SEQ ID NO : 69、SEQ ID NO : 70およびSEQ ID NO : 71に示された重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3、ならびにSEQ ID NO : 72、SEQ ID NO : 73およびSEQ ID NO : 74に示された軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3；

o) SEQ ID NO : 75、SEQ ID NO : 76およびSEQ ID NO : 77に示された重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3、ならびにSEQ ID NO : 78、SEQ ID NO : 79およびSEQ ID NO : 80に示された軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3；または

p) SEQ ID NO : 54、SEQ ID NO : 55およびSEQ ID NO : 56に示された重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3、ならびにSEQ ID NO : 57、SEQ ID NO : 58およびSEQ ID NO : 59に示された軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3

を含む、任意の機能的に同等な抗体またはその機能的部分を含む抗体。

[本発明1017]

IL-18BPの結合部位またはIL-18BPの結合部位の近傍で遊離IL-18と結合するがIL-18 / IL-18BP複合体とは結合せず、

(a) SEQ ID NO 9のVHアミノ酸配列およびSEQ ID NO 10のVKアミノ酸配列；

(b) SEQ ID NO 11のVHアミノ酸配列およびSEQ ID NO 12のVKアミノ酸配列；

(c) SEQ ID NO 13のVHアミノ酸配列およびSEQ ID NO 14のVKアミノ酸配列；

(d) SEQ ID NO 15のVHアミノ酸配列およびSEQ ID NO 16のVKアミノ酸配列；

(e) SEQ ID NO 15のVHアミノ酸配列およびSEQ ID NO 17のVKアミノ酸配列；

(f) SEQ ID NO 18のVHアミノ酸配列およびSEQ ID NO 19のVKアミノ酸配列；

(g) SEQ ID NO 103のVHアミノ酸配列およびSEQ ID NO 19のVKアミノ酸配列；
(h) SEQ ID NO 109のVHアミノ酸配列およびSEQ ID NO 19のVKアミノ酸配列；
(i) SEQ ID NO 20のVHアミノ酸配列およびSEQ ID NO 22のVKアミノ酸配列；
(g) SEQ ID NO 21のVHアミノ酸配列およびSEQ ID NO 22のVKアミノ酸配列；
(k) SEQ ID NO 121のVHアミノ酸配列およびSEQ ID NO 22のVKアミノ酸配列；
(l) SEQ ID NO 129のVHアミノ酸配列およびSEQ ID NO 135のVKアミノ酸配列；
(m) SEQ ID NO 129のVHアミノ酸配列およびSEQ ID NO 141のVKアミノ酸配列；
(n) SEQ ID NO 23のVHアミノ酸配列およびSEQ ID NO 24のVKアミノ酸配列；
(o) SEQ ID NO 25のVHアミノ酸配列およびSEQ ID NO 26のVKアミノ酸配列；または
(p) SEQ ID NO 387のVHアミノ酸配列およびSEQ ID NO 19のVKアミノ酸配列
を含む、任意の機能的に同等な抗体またはその機能的部分を含む、前記本発明のいずれかの抗体。

[本発明1018]

そのVH配列およびVK配列に基づいて配列表において特定されている抗体107C6、108F8、109A6、111A6、131B4、131E8、131H1、132H4、133A6ではない、本発明1009～1017のいずれかの抗体。

[本発明1019]

モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、キメラ抗体、単鎖抗体、二重特異性抗体または二重効果抗体、サル化抗体、ヒト抗体およびヒト化抗体からなる群より選択される抗体である、任意の機能的に同等な抗体またはその機能的部分を含む、本発明1009～1018のいずれかの抗体。

[本発明1020]

完全ヒト抗体またはヒト化抗体である、本発明1019の抗体。

[本発明1021]

IL-18の阻害剤として、または体液中の遊離IL-18を定量するためのアッセイにおいて捕捉分子として用いられる抗体が、本発明1009～1020のいずれかに示された任意の機能的に同等な抗体またはその機能的部分を含む抗体である、本発明1001～1008のいずれかの使用のためのIL-18阻害剤または組成物。

[本発明1022]

IL-18の阻害剤として、または体液中の遊離IL-18を定量するためのアッセイにおいて捕捉分子として用いられる抗体が、ヒト抗体またはヒト化抗体である、本発明1021の使用のためのIL-18阻害剤または組成物。

[本発明1023]

IL-18阻害剤がIL-18BP、特にヒトIL-18BP、特に組換えヒトインターロイキン18結合タンパク質（rhIL-18BP）である、本発明1001～1008のいずれかの使用のためのIL-18阻害剤または組成物。

[本発明1024]

ヒトIL-18BPが、ヒトIL-18BPのアイソフォームa、b、cおよびd、特にアイソフォームa、特にアイソフォームc、特に図12に示されたアイソフォームa、b、cまたはd、中でも特に図12にSEQ ID NO：7として示されたIL-18BPのアイソフォームa、または図12にSEQ ID NO：389として示されたアイソフォームcから選択される、本発明1023の使用のためのIL-18阻害剤または組成物。

[本発明1025]

IL-18に関連した疾患または障害が、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、輸血関連肺傷害、気管支肺異形成症（BPD）、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）、小児自己炎症性疾患または病状、スティル病、特に成人スティル病または若年性スティル病、若年性関節リウマチ（JRA）、若年性特発性関節炎（JIA）、全身性若年発症型特発性関節炎（SoJIA）、全身性若年性特発性関節炎（sJIA）、間質性肺疾患（ILD）、原発性、続発性および再発性MASを含むマクロファージ活性化症候群（MAS）、血球貪食性リンパ組織球症（HLH）、パーフォリン、munc 13-4および18-2、synthaxin 11の遺伝的欠損に関連した家族性（遺伝性）血球貪

食性リンパ組織球症（FHLH）、免疫不全、例えばチェディアック・東症候群（CHS）、グリッセリ症候群（GS）、X連鎖性リンパ球増殖性症候群（XLP2）、X連鎖性アポトーシス抑制タンパク質欠損症（XIAP）、特にEBVなどのヘルペスウイルスおよび他の病原体などの感染性病状に関連した後天性血球貪食性リンパ組織球症、NLRC4突然変異に関連した自己炎症性症候群、巨細胞性動脈炎（GCA）、化膿性関節炎・壊疽性膿皮症・座瘡（PAPA）、肺サルコイドーシス（pulmonary sarcoidis）、心不全、虚血性心疾患、眼球乾燥症（DED）、角膜炎、角膜の潰瘍および擦過傷、虹彩炎、緑内障、シェーグレン症候群、自己免疫性ブドウ膜炎、ベーチェット病、結膜炎、アレルギー性結膜炎、2型糖尿病、実質臓器および血液幹細胞移植、虚血再灌流障害、家族性地中海熱（FMF）、腫瘍壊死因子受容体1関連周期性症候群（TRAPS）、高IgD症候群（メバロン酸キナーゼ遺伝子突然変異）、痛風、シュニッツラー症候群、多発血管炎性肉芽腫症（GPA）とも呼ばれるウェゲナー肉芽腫症、橋本甲状腺炎、クローン病、早期発症型炎症性腸疾患（EOIBD）、超EOIBD（VEOIBD）、乳児IBD、新生児IBD、潰瘍性大腸炎およびブラウ症候群（NOD-2突然変異）からなる群より選択されるものである、本発明1001～1008および1021～1024のいずれかの使用のためのIL-18阻害剤または組成物。

[本発明1026]

対象が、山口基準の大項目、特に、

i. 1週間を超えて続く39℃を上回る発熱、

ii. 80%を上回るPMNを伴う、 $10,000/\text{mm}^3$ を上回る白血球増加、

iii. 典型的な皮疹、

iv. 2週間を超えて続く関節痛

からなる群より選択される山口基準のうち少なくとも2つ、ならびに任意で炎症マーカーの上昇の存在に基づいて、ステイル病を患っていると診断されている、本発明1025の使用のためのIL-18阻害剤または組成物。

[本発明1027]

IL-18に関連した疾患または障害が、喫煙、副流煙への曝露、大気汚染物質全般によって誘導される慢性閉塞性肺疾患（COPD）症候群の一部であり、かつ可逆性の乏しい気流制限の存在によって特徴づけられる、本発明1025の使用のためのIL-18阻害剤または組成物。

[本発明1028]

IL-18に関連した疾患または障害が、異種混交的な（heterogeneous）COPD疾患の複数の構成要素、およびウイルスまたは細菌の感染によって誘発されるCOPD増悪を伴う、本発明1001～1008および1021～1024のいずれかの使用のためのIL-18阻害剤または組成物。

[本発明1029]

IL-18に関連した疾患または障害が、IL-18により誘発される炎症の全身症状および付随する併存症であり、該付随する併存症が、気腫、組織炎症、組織破壊、肺切除、脈管構造の消失、内皮細胞のアポトーシス、粘膜化生、心肥大、肺組織におけるVEGFの減少、肺血管喪失、血管筋層化、血管リモデリング、コラーゲン沈着、肺内異常エラスチン層、線維性気道リモデリング、気胞拡大、気道および肺血管の慢性リモデリング、ならびに肺機能低下からなる群より選択される、本発明1001～1008および1021～1028のいずれかの使用のためのIL-18阻害剤または組成物。

[本発明1030]

小児の自己炎症性疾患もしくは病状および/または該疾患もしくは病状に付随する症状の処置における使用のための、IL-18阻害剤、特にIL-18BP、またはその活性断片もしくは変異体、または該IL-18阻害剤、特にIL-18BP、またはその活性断片もしくは変異体を含む組成物、または本発明1001～1008および1021～1024のいずれかの組成物。

[本発明1031]

小児の自己炎症性疾患もしくは病状が、原発性、続発性および再発性MASを含むMAS様小児疾患または病状である、本発明1030の使用のためのIL-18阻害剤または組成物。

[本発明1032]

MAS様小児疾患もしくは病状が、重度の全身性炎症を伴うIL-18に関連した小児の自己炎症性疾患または病状である、本発明1031の使用のためのIL-18阻害剤または組成物。

[本発明1033]

重度の全身性炎症を伴う自己炎症性疾患または病状がNLRC4突然変異によって引き起こされる、本発明1032の使用のためのIL-18阻害剤または組成物。

[本発明1034]

重度の全身性炎症を伴う自己炎症性疾患または病状がXIAP欠損症を伴う、本発明1032の使用のためのIL-18阻害剤または組成物。

[本発明1035]

XIAP欠損症がXIAP / BIRC4における突然変異によって引き起こされる、本発明1034の使用のためのIL-18阻害剤または組成物。

[本発明1036]

X連鎖性アポトーシス抑制タンパク質欠損症 (XIAP) および / またはX連鎖性リンパ球増殖性症候群2 (XLP2)、特にXIAP / BIRC4における突然変異によって引き起こされる場合の処置のための、本発明1034または本発明1035の使用のためのIL-18阻害剤または組成物。

[本発明1037]

XIAP / BIRC4の突然変異によって引き起こされる一遺伝子XIAP欠損症を伴う重度の早期発症型血球貪食性リンパ組織球症 / MAS (HLH / MAS) の処置のための、本発明1036の使用のためのIL-18阻害剤または組成物。

[本発明1038]

XIAP欠損症によって引き起こされるかまたはそれを伴う、腸炎、特にクローン様腸炎の処置のための、本発明1030 ~ 1007のIL-18阻害剤または組成物。

[本発明1039]

XIAP欠損症を患う患者の、ウイルス感染が起こる前または抗ウイルス薬による処置を通じてのウイルス排除後の、ウイルス感染、特にEBVおよび / またはCMVの感染に対する感受性を低下させるための、本発明1038の使用のためのIL-18阻害剤または組成物。

[本発明1040]

重度の全身性炎症を伴う自己炎症性疾患または病状に高レベルのIL-18および遊離IL-18が付随する、本発明1030 ~ 1039のいずれかの使用のためのIL-18阻害剤または組成物。

[本発明1041]

早期発症型重症化膿性関節炎・壊疽性膿皮症・座瘡 (PAPA) の処置のための、IL-18阻害剤、特にIL-18BP、またはその活性断片もしくは変異体、または該IL-18阻害剤を含む組成物、特に本発明1001 ~ 1008および1021 ~ 1024のいずれかのIL-18阻害剤または組成物。

[本発明1042]

早期発症型炎症性腸疾患 (EOIBD)、超EOIBD (VEOIBD)、乳児IBDおよび新生児IBDの処置のための、IL-18阻害剤、特にIL-18BP、またはその活性断片もしくは変異体、または該IL-18阻害剤を含む組成物、特に本発明1001 ~ 1008および1021 ~ 1024のいずれかのIL-18阻害剤または組成物。

[本発明1043]

IL-18阻害剤がIL-18BP、特にヒトIL-18BP、特に組換えヒトインターロイキン18結合タンパク質 (rhIL-18BP) である、本発明1030 ~ 1042のいずれかの使用のためのIL-18阻害剤または組成物。

[本発明1044]

ヒトIL-18BPが、ヒトIL-18BPのアイソフォームa、b、cおよびd、特にアイソフォームa、特にアイソフォームc、特に図12に示されたアイソフォームa、b、cまたはd、中でも特に図12にSEQ ID NO : 7として示されたIL-18BPのアイソフォームa、または図12にSEQ ID NO : 390として示されたアイソフォームcから選択される、本発明1043の使用のためのIL-18阻害剤または組成物。

[本発明1045]

IL-18阻害剤が抗体、または機能的に同等な抗体もしくはその機能的部分であり、抗体

がIL-18BPの結合部位またはIL-18BPの結合部位の近傍で遊離IL-18と結合するがIL-18 / IL-18BP複合体とは結合せず、特に本発明1009～1020のいずれかの抗体または機能的に同等な抗体もしくはその機能的部分である、本発明1030～1042のいずれかの使用のためのIL-18阻害剤または組成物。

[本発明1046]

処置が前記疾患または障害に伴う症状の予防、停止、軽減または好転を含む、本発明1001～1008および1021～1045のいずれかの使用のためのIL-18阻害剤または組成物。

[本発明1047]

前記疾患または障害を患う未処置対象と比較して、IFN γ 、IL-13またはIL-17Aの発現増大が改変される、特に阻害される、本発明1001～1008および1021～1046のいずれかの使用のためのIL-18阻害剤または組成物。

[本発明1048]

IL-18BPによる遊離IL-18の結合によって組織中および循環中の過剰な遊離IL-18を捕捉および中和することによってIL-18 / IL-18BP不均衡を補正する、本発明1001～1008および1021～1047のいずれかの使用のためのIL-18阻害剤または組成物。

[本発明1049]

IL-18BPが、特に肺気道内でのG-CSF放出の減弱化を通じて、好中球の肺への浸潤を阻害する、本発明1001～1008および1021～1048のいずれかの使用のためのIL-18阻害剤または組成物。

[本発明1050]

IL-18の結合、特にIL-18受容体（IL-18R）に対する遊離IL-18の結合が制限または阻害され、中でも特にIL-18R α に対する遊離IL-18の結合が中和、制限または防止される、本発明1001～1008および1021～1049のいずれかの使用のためのIL-18阻害剤または組成物。

[本発明1051]

IL-18BPが、IL-18受容体に対する、特にIL-18R α に対する、IL-18の結合を、少なくとも5%、特に少なくとも10%、特に少なくとも15%、特に少なくとも20%、特に少なくとも25%、特に少なくとも30%、特に少なくとも40%、特に少なくとも45%、特に少なくとも50%、特に少なくとも55%、特に少なくとも60%、特に少なくとも65%、特に少なくとも70%、特に少なくとも75%、特に少なくとも80%、特に少なくとも85%、特に少なくとも90%、特に少なくとも95%、特に100%減少させる、本発明1050の使用のためのIL-18阻害剤または組成物。

[本発明1052]

処置しようとする対象が、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDS）、プレドニゾン、合成性疾患修飾性抗リウマチ薬（sDMARD）、免疫抑制薬および生物学的免疫抑制薬からなる群より選択される1つまたは複数の化合物に曝露されているが、処置、特に少なくとも5mg / 日の用量での1カ月以上にわたる非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）およびプレドニゾン、ならびに / または少なくとも10mg / 日の用量での3カ月以上にわたる合成性疾患修飾性抗リウマチ薬（sDMARD）に対して応答を示さないか、または処置に対して不完全応答しか示さない、本発明1001～1008および1021～1051のいずれかの使用のためのIL-18阻害剤または組成物。

[本発明1053]

それを必要とする対象に対して、1日当たり複数回用量、週当たり複数回用量、または月当たり複数回用量で投与される、本発明1001～1008および1021～1052のいずれかの使用のためのIL-18阻害剤または組成物。

[本発明1054]

週当たり1回用量、週当たり2回用量、週当たり3回用量、週当たり4回用量で投与される、本発明1001～1008および1021～1053のいずれかの使用のためのIL-18阻害剤または組成物。

[本発明1055]

24時間～48時間毎に投与される、本発明1001～1008および1021～1054のいずれかの使用

のためのIL-18阻害剤または組成物。

[本発明1056]

単回用量が、0.5mg～600mgのIL-18BP、特に10mg～600mgのIL-18BP、特に10～20mg、特に20～40mg、特に40～80mg、特に80～160mg、特に160mg～320mg、または特に320mg～600mgのIL-18BPを含む、本発明1001～1008および1021～1055のいずれかの使用のためのIL-18阻害剤または組成物。

[本発明1057]

単回用量が、0.5mg IL-18阻害剤/kg体重～10mg IL-18阻害剤/kg体重、特に1mg IL-18阻害剤/kg体重～8mg IL-18阻害剤/kg体重、特に2mg IL-18阻害剤/kg体重～6mg IL-18阻害剤/kg体重、特に1mg IL-18阻害剤/kg体重～5mg IL-18阻害剤/kg体重を含む、本発明1056の使用のためのIL-18阻害剤、特にIL-18BP、または組成物。

[本発明1058]

0.5mg IL-18阻害剤/kg体重～5mg IL-18阻害剤/kg体重の単回用量が24時間毎または48時間毎に投与され、特に1mg IL-18阻害剤/kg体重の単回用量が48時間毎に投与される、本発明1001～1008および1021～1057のいずれかの使用のためのIL-18阻害剤、特にIL-18BP、または組成物。

[本発明1059]

処置を受けた対象が少なくとも治療応答、特に、

(a) 体温の正常化(正常範囲は、測定前の24時間にNSAIDが存在しない状態で、腋窩で測定して36.3～37.4)、

(b) 関節腫脹および圧痛の改善(20%以上)、ならびに

(c) CRPの70%以上の減少、またはCRPおよびフェリチンの基準値への正常化によって特徴づけられる治療応答を示すまで処置が継続される、本発明1001～1008および1021～1058のいずれかの使用のためのIL-18阻害剤または組成物。

[本発明1060]

哺乳動物、特にヒトにおける処置のための、本発明1001～1008および1021～1059のいずれかの使用のためのIL-18阻害剤または組成物。

[本発明1061]

薬学的に許容される担体を含む薬学的組成物である、本発明1001～1008および1021～1060のいずれかの使用のためのIL-18阻害剤または組成物。

[本発明1062]

対象におけるIL-18に関連した疾患または障害の処置のための方法であって、

該対象がそのような疾患または障害を患っており、特に対象において、体液中の遊離IL-18を検出できるアッセイを用いて、該対象の体液が異常レベルの遊離IL-18を有すると定量されており、それが健常対照対象の体液中の遊離IL-18のレベルを特に5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、または100%を超えて上回り、該アッセイがIL-18BPもしくは抗体またはその機能的部分を含み、抗体またはその活性部分がIL-18BPの結合部位またはIL-18BPの結合部位の近傍でIL-18と結合するがIL-18/IL-18BP複合体とは結合せず、該対象に対して本発明1001～1008および1021～1061のいずれかのIL-18阻害剤またはその活性断片を投与する段階を含む、前記方法。

[本発明1063]

前記疾患または障害が本発明1025～1042のいずれかに定義されたものである、本発明1062の方法。

[本発明1064]

小児の自己炎症性疾患もしくは病状、特にMAS様小児疾患もしくは病状、および/または該疾患もしくは病状に付随する症状の処置のための、IL-18阻害剤またはIL-18阻害剤を含む組成物をそのような疾患または病状を患う対象に投与する段階を含む、本発明1063の方法。

[本発明1065]

小児の自己炎症性疾患または病状が、本発明1030～1040のいずれかに列挙された疾患ま

たは病状の1つである、本発明1064の方法。

[本発明1066]

IL-18阻害剤、特にIL-18BP、またはその活性断片もしくは変異体、およびIL-18阻害剤、特にIL-18BP、またはその活性断片もしくは変異体を含む組成物が、本発明1052～1058のいずれかに提示された頻度および/または投与量で投与される、本発明1064または本発明1065の方法。

[本発明1067]

処置しようとする対象が哺乳動物またはヒトである、本発明1062～1066のいずれかの方法。

[本発明1068]

試料中またはインサイチューの遊離IL-18タンパク質に対する、本発明1009～1020のいずれかに定義された抗体の特異的結合を検出する段階を含む、試料中またはインサイチューの遊離IL-18の量を決定する方法であって、

a) 遊離IL-18を含有する疑いのある試料または特定の身体部分もしくは身体部位を、遊離IL-18と特異的に結合するが複合体中で結合しているIL-18とは結合せずに遊離IL-18に対する捕捉分子として機能する、本発明1009～1020のいずれかに定義された抗体と接触させる段階；

b) 該抗体を遊離IL-18と結合させる段階；

c) 該抗体に対するIL-18の結合を検出して、試料中の遊離IL-18の量を決定する段階を含む、前記方法。

[本発明1069]

試料中またはインサイチューの遊離IL-18タンパク質に対する、本発明1009～1020のいずれかに定義された抗体の特異的結合を検出する段階を含む、患者におけるIL-18に関連した疾患または障害、特に前記本発明のいずれかに定義されたIL-18に関連した疾患または障害を診断する方法であって、

a) 遊離IL-18を含有する疑いのある試料または特定の身体部分もしくは身体部位を、遊離IL-18と特異的に結合するが複合体中で結合しているIL-18とは結合せずに遊離IL-18に対する捕捉分子として機能する、本発明1009～1020のいずれかに定義された抗体と接触させる段階；

b) 該抗体を遊離IL-18と結合させる段階；

c) 該抗体に対するIL-18の結合を検出して、試料中の遊離IL-18の量を決定する段階；

d) 前記本発明のいずれかに定義された疾患または障害を患う対象の試料中の遊離IL-18の量を、健常対象の試料中の量と比較する段階を含む、前記方法。

[本発明1070]

試料中またはインサイチューの遊離IL-18タンパク質に対する、本発明1009～1020のいずれかに定義された抗体の特異的結合を検出する段階を含む、患者におけるIL-18に関連した疾患または障害、特に前記本発明のいずれかに定義されたIL-18に関連した疾患または障害に対する素因を診断するための方法であって、

a) 遊離IL-18を含有する疑いのある試料または特定の身体部分もしくは身体部位を、遊離IL-18と特異的に結合するが複合体中で結合しているIL-18とは結合せずに遊離IL-18に対する捕捉分子として機能する、本発明1009～1020のいずれかに定義された抗体と接触させる段階；

b) 該抗体を遊離IL-18と結合させる段階；

c) 該抗体に対するIL-18の結合を検出して、試料中の遊離IL-18の量を決定する段階；

d) 前記本発明のいずれかに定義された疾患または障害を患う対象の試料中の遊離IL-18の量を、健常患者の試料中の量と比較する段階を含み、健常患者から得られた正常対照値と比較して試料中の該遊離IL-18の量が多いことにより、前記患者が前記本発明のいずれかに定義された疾患または障害を患っているかまたはそれを発症するリスクがあることが示される、前記方法。

[本発明1071]

本発明1001～1008および1021～1061のいずれかに定義されたIL-18阻害剤または組成物による処置後の患者における微小残存病変をモニターするための方法であって、

a) 遊離IL-18を含有する疑いのある試料または特定の身体部分もしくは身体部位を、遊離IL-18と特異的に結合するが複合体中で結合しているIL-18とは結合せずに遊離IL-18に対する捕捉分子として機能する、本発明1009～1020のいずれかに定義された抗体と接触させる段階；

b) 該抗体を遊離IL-18と結合させる段階；

c) 該抗体に対するIL-18の結合を検出して、試料中の遊離IL-18の量を決定する段階；

d) 前記本発明のいずれかに定義された疾患または障害を患う対象の試料中の遊離IL-18の量を、健常患者の試料中の量と比較する段階

を含み、試料中の該遊離IL-18の量が健常患者から得られた正常対照値と比較して多いことにより、前記患者が微小残存病変を依然として患っていることが示される、前記方法。

[本発明1072]

本発明1001～1008および1021～1061のいずれかに定義されたIL-18阻害剤または組成物による処置に対する患者の応答性を予測するための方法であって、

a) 遊離IL-18を含有する疑いのある試料または特定の身体部分もしくは身体部位を、遊離IL-18と特異的に結合するが複合体中で結合しているIL-18とは結合せずに遊離IL-18に対する捕捉分子として機能する、本発明1009～1020のいずれかに定義された抗体と接触させる段階；

b) 該抗体を遊離IL-18と結合させる段階；

c) 該抗体に対するIL-18の結合を検出して、試料中の遊離IL-18の量を決定する段階；

d) 前記本発明のいずれかに定義された疾患または障害を患う患者の試料中の遊離IL-18の量を、健常患者の試料中の量と比較する段階

を含み、試料中の該遊離IL-18の量が少ないことにより、前記患者が処置に応答する見込みが高いことが示される、前記方法。

[本発明1073]

段階a)において、捕捉分子とは異なるIL-18BPの部位と結合するIL-18BP特異的結合分子を用いるさらなる段階を含み、特にこれらの分子の一方がIL-18BPのIL-18結合部位と結合する、本発明1068～1072のいずれかの方法。

[本発明1074]

段階a)において、IL-18BP特異的捕捉分子、および該捕捉分子とは異なるIL-18BPの部位と結合するIL-18BP特異的検出分子、特にこれらIL-18BP特異的分子の一方がIL-18BPのIL-18結合部位と結合するものを用い、段階c)において、試料中の捕捉分子と結合している、遊離IL-18および総IL-18ならびに遊離IL-18BPおよび総IL-18BPの量を決定することによって；ならびに段階d)において、前記本発明のいずれかに定義された疾患または障害を患う患者の試料中の遊離および/または総IL-18ならびに遊離および/または総IL-18BPの量を健常患者の試料中の量と比較することによって、試料中の遊離IL-18BPの存在を判定するさらなる段階を含む、本発明1068～1072のいずれかの方法。

[本発明1075]

捕捉分子が、

a. IL-18BP、特に本発明1023および1024のいずれかに定義されたもの；

b. 本発明1009～1020のいずれかに定義されたIL-18特異的抗体である、本発明1068～1074のいずれかの方法。

[本発明1076]

試料が、気管支肺胞洗浄液(BALF)循環液、分泌液、生検、および均質化組織、特に血清、尿、涙液、唾液、胆汁、汗、発散物または呼気、痰、気管支肺胞液、皮脂、細胞性、腺性、粘膜性または組織性分泌物からなる群より選択される、本発明1068～1075のいずれかの方法。

[本発明1077]

前記疾患を患う対象、特にヒトの単離された血清中の遊離IL-18の量が5pg / mL以上、かつ特に最大で10000pg / mLであり、一方、健常対象、特に健常ヒトの血清中の遊離IL-18の量が4pg / mL以下である、本発明1068～1076のいずれかの方法。

[本発明1078]

本発明1009～1020のいずれかに定義された抗体を捕捉分子として、第2のIL-18特異的結合分子を検出分子として含み、かつ任意で第2のIL-18特異的捕捉分子を含む、遊離IL-18を検出するための診断用キットであって、検出分子が捕捉分子とは異なるIL-18の部位と結合する、診断用キット。

[本発明1079]

対象におけるIL-18に関連した疾患または障害を処置するための方法であって、

a. 該対象の体液中の遊離IL-18の量を、本発明1068～1077のいずれかの方法を用いて定量する段階；

b. 体液中に異常レベルの遊離IL-18を有し、それが健常対照対象の体液中の遊離IL-18のレベルを5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、または100%を超えて上回ると定量された対象に対して、前記本発明のいずれかに定義されたIL-18阻害剤または組成物の治療的または予防的有効量を、特に全身投与、鼻腔内投与、頬側投与、経口投与、経粘膜投与、気管内投与、静脈内投与、皮下投与、尿路内投与、腔内投与、舌下投与、気管支内投与、肺内投与、経皮投与または筋肉内投与、特に気管支-肺投与によって投与する段階を含む、前記方法。

专利名称(译)	IL-18结合蛋白 (IL-18BP) 和抗体在炎性疾病中的作用		
公开(公告)号	JP2018513116A5	公开(公告)日	2019-04-11
申请号	JP2017546603	申请日	2016-03-03
[标]发明人	デルバルグレッグ シフリンエドゥアルド		
发明人	デル バル グレッグ シフリン エドゥアルド		
IPC分类号	A61K45/00 C07K14/54 C07K14/00 C07K16/24 G01N33/53 G01N33/531 A61K38/16 A61K39/395 A61P37/02 A61P11/00 A61P29/00 A61P19/02 A61P7/00 A61P9/00 A61P17/00 A61P27/02 A61P27/06 A61P9/04 A61P3/10 A61P19/06 A61P1/04 A61P43/00		
CPC分类号	A61K2039/505 C07K16/244 C07K2317/30 C07K2317/76 C07K2317/92 G01N33/6869 G01N2333/54 A61K38/1709 A61K2039/545 A61P1/00 A61P1/04 A61P11/00 A61P17/00 A61P19/02 A61P19/06 A61P27/02 A61P27/06 A61P29/00		
FI分类号	A61K45/00.ZNA C07K14/54 C07K14/00 C07K16/24 G01N33/53.P G01N33/531.A A61K38/16 A61K39 /395.U A61P37/02 A61P11/00 A61P29/00.101 A61P19/02 A61P7/00 A61P9/00 A61P17/00 A61P27/02 A61P27/06 A61P9/04 A61P3/10 A61P19/06 A61P1/04 A61P43/00.111 A61P43/00.105		
F-TERM分类号	4C084/AA02 4C084/AA17 4C084/BA01 4C084/BA08 4C084/BA22 4C084/BA23 4C084/DA59 4C084 /NA14 4C084/ZA331 4C084/ZA361 4C084/ZA591 4C084/ZA661 4C084/ZA891 4C084/ZA961 4C084 /ZB071 4C084/ZB151 4C084/ZB211 4C084/ZC311 4C084/ZC351 4C084/ZC411 4C085/AA14 4C085 /AA16 4C085/EE01 4H045/AA10 4H045/AA11 4H045/AA30 4H045/CA40 4H045/DA02 4H045/DA50 4H045/DA75 4H045/DA76 4H045/EA20 4H045/FA74		
代理人(译)	清水初衷 井上隆一 佐藤俊光 小林智彦 正人大关 五十嵐弘		
优先权	2015157742 2015-03-05 EP 2015158781 2015-03-12 EP 2015186626 2015-09-24 EP		
其他公开文献	JP2018513116A		

摘要(译)

本发明提供了治疗与白细胞介素18 (IL-18) 相关的疾病和病症的方法和
方法。特别地，本发明公开了对游离IL-18和IL-18结合蛋白 (IL-18 BP)
特异的抗体，用于这种治疗和诊断这些疾病和病症。。

