

(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2012-519708

(P2012-519708A)

(43) 公表日 平成24年8月30日(2012.8.30)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07K 16/24 (2006.01)</b>	C07K 16/24	4B024
<b>A61K 39/395 (2006.01)</b>	A61K 39/395	4B064
<b>A61K 45/00 (2006.01)</b>	A61K 39/395	4B065
<b>A61K 51/00 (2006.01)</b>	A61K 39/395	4C076
<b>A61K 49/00 (2006.01)</b>	A61K 45/00	4C084
	審査請求 未請求 予備審査請求 有	(全 313 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2011-553150 (P2011-553150)  
 (86) (22) 出願日 平成22年3月5日 (2010.3.5)  
 (85) 翻訳文提出日 平成23年10月27日 (2011.10.27)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2010/026424  
 (87) 国際公開番号 W02010/102251  
 (87) 国際公開日 平成22年9月10日 (2010.9.10)  
 (31) 優先権主張番号 61/209,272  
 (32) 優先日 平成21年3月5日 (2009.3.5)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 391008788  
 アボット・ラボラトリーズ  
 ABBOTT LABORATORIES  
 アメリカ合衆国 イリノイ州 アボット  
 パーク アボット パーク ロード 10  
 O  
 (74) 代理人 110001173  
 特許業務法人川口国際特許事務所  
 (72) 発明者 シエ, チャンーミン  
 アメリカ合衆国、マサチューセッツ・02  
 459、ニュートン、オールデ・フィール  
 ド・ロード・22

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 IL-17結合タンパク質

(57) 【要約】

IL-17および/またはIL-17Fに結合するタンパク質が、IL-17関連疾患を治療する、予防するおよび診断するためのならびに細胞、組織、試料および組成物においてIL-17を検出するための組成物および方法におけるこれらの使用と一緒に記載されている。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

ヒト I L - 17 に結合することができる抗原結合ドメインを含む結合タンパク質であって、前記抗原結合ドメインが、

C D R - H 1 . X<sub>1</sub> - X<sub>2</sub> - X<sub>3</sub> - X<sub>4</sub> - X<sub>5</sub> (配列番号 919)、

(X<sub>1</sub> は D または S であり；

X<sub>2</sub> は Y であり；

X<sub>3</sub> は E または G であり；

X<sub>4</sub> は I、M、V または F であり；

X<sub>5</sub> は H である。)；

10

C D R - H 2 . X<sub>1</sub> - X<sub>2</sub> - X<sub>3</sub> - X<sub>4</sub> - X<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - X<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - X<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - X<sub>12</sub> - X<sub>13</sub> - X<sub>14</sub> - X<sub>15</sub> - X<sub>16</sub> - X<sub>17</sub> (配列番号 920)

(X<sub>1</sub> は V であり；

X<sub>2</sub> は T、I または N であり；

X<sub>3</sub> は D、H または W であり；

X<sub>4</sub> は P であるかまたは存在せず；

X<sub>5</sub> は E、G または S であり；

X<sub>6</sub> は S、N または D であり；

X<sub>7</sub> は G であり；

X<sub>8</sub> は G または T であり；

20

X<sub>9</sub> は T であり；

X<sub>10</sub> は L、A、T または F であり

X<sub>11</sub> は H または Y であり；

X<sub>12</sub> は N であり；

X<sub>13</sub> は P、Q または S であり；

X<sub>14</sub> は K、A または N であり；

X<sub>15</sub> は F または L であり；

X<sub>16</sub> は D、K または R であり；および

X<sub>17</sub> は G、D または S である。)；

C D R - H 3 . X<sub>1</sub> - X<sub>2</sub> - X<sub>3</sub> - X<sub>4</sub> - X<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - X<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - X<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - X<sub>12</sub> (配列番号 921)

30

(X<sub>1</sub> は Y、F または D であり；

X<sub>2</sub> は Y、L、S または G であり；

X<sub>3</sub> は K、T、R または Y であり；

X<sub>4</sub> は Y または W であり；

X<sub>5</sub> は E、D または I であり；

X<sub>6</sub> は S、G または Y であり；

X<sub>7</sub> は F、Y または T であり；

X<sub>8</sub> は Y、F または M であり；

X<sub>9</sub> は G、T であるかまたは存在せず；

40

X<sub>10</sub> は M であるかまたは存在せず；

X<sub>11</sub> は D であり；および

X<sub>12</sub> は Y である。)；

C D R - L 1 . X<sub>1</sub> - X<sub>2</sub> - X<sub>3</sub> - X<sub>4</sub> - X<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - X<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - X<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - X<sub>12</sub> - X<sub>13</sub> - X<sub>14</sub> - X<sub>15</sub> - X<sub>16</sub> (配列番号 922)

(X<sub>1</sub> は S、K または R であり；

X<sub>2</sub> は A または S であり；

X<sub>3</sub> は S であり；

X<sub>4</sub> は S または Q であり；

X<sub>5</sub> は S であるかまたは存在せず；

50

$X_6$  は L であるかまたは存在せず ;  
 $X_7$  は V であるかまたは存在せず ;  
 $X_8$  は H であるかまたは存在せず ;  
 $X_9$  は S であるかまたは存在せず ;  
 $X_{10}$  は S、N であるかまたは存在せず ;  
 $X_{11}$  は S、V または G であり ;  
 $X_{12}$  は I、N または S であり ;  
 $X_{13}$  は S、N、T または I であり ;  
 $X_{14}$  は Y または D であり ;  
 $X_{15}$  は M、V、L または I であり ; および  
 $X_{16}$  は C、A、H、Y または G である。 ) ;  
 C D R - L 2 .  $X_1 - X_2 - X_3 - X_4 - X_5 - X_6 - X_7$  ( 配列番号 9 2 3 )  
 (  $X_1$  は D、Y、K、A または H であり ;  
 $X_2$  は T、A または V であり ;  
 $X_3$  は S または F であり ;  
 $X_4$  は K、N または E であり ;  
 $X_5$  は L または R であり ;  
 $X_6$  は A、Y または F であり ; および  
 $X_7$  は S または T である。 ) ;  
 ならびに  
 C D R - L 3 .  $X_1 - X_2 - X_3 - X_4 - X_5 - X_6 - X_7 - X_8 - X_9$  ( 配列番号 9 2  
 4 )  
 (  $X_1$  は Q、S または H であり ;  
 $X_2$  は Q であり ;  
 $X_3$  は R、D、S または G であり ;  
 $X_4$  は S、Y または T であり ;  
 $X_5$  は S、G または H であり ;  
 $X_6$  は Y、S、V または A であり ;  
 $X_7$  は P であるかまたは存在せず ;  
 $X_8$  は W、Y または L であり ; および  
 $X_9$  は T である。 )、  
 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む少なくとも 1 つの C D R を含む、結合タン  
 パク質。  
**【請求項 2】**  
 前記少なくとも 1 つの C D R が、  
 配列番号 2 6 の残基 3 1 - 3 5 ; 配列番号 2 6 の残基 5 0 - 6 6 ; 配列番号 2 6 の残基 9  
 9 - 1 1 0 ;  
 配列番号 2 7 の残基 2 4 - 3 3 ; 配列番号 2 7 の残基 4 9 - 5 5 ; 配列番号 2 7 の残基 8  
 8 - 9 6 ;  
 配列番号 2 8 の残基 3 1 - 3 5 ; 配列番号 2 8 の残基 5 0 - 6 6 ; 配列番号 2 8 の残基 9  
 9 - 1 0 8 ;  
 配列番号 2 9 の残基 2 4 - 3 4 ; 配列番号 2 9 の残基 5 0 - 5 6 ; 配列番号 2 9 の残基 8  
 9 - 9 7 ;  
 配列番号 3 0 の残基 3 1 - 3 5 ; 配列番号 3 0 の残基 5 0 - 6 6 ; 配列番号 3 0 の残基 9  
 9 - 1 0 8 ;  
 配列番号 3 1 の残基 2 4 - 3 4 ; 配列番号 3 1 の残基 5 0 - 5 6 ; 配列番号 3 1 の残基 8  
 9 - 9 7 ;  
 配列番号 3 2 の残基 3 1 - 3 5 ; 配列番号 3 2 の残基 5 0 - 6 5 ; 配列番号 3 2 の残基 9  
 8 - 1 0 9 ;  
 配列番号 3 3 の残基 2 4 - 3 9 ; 配列番号 3 3 の残基 5 5 - 6 1 ; 配列番号 3 3 の残基 9

10

20

30

40

50

4 - 1 0 1 ;

配列番号 3 4 の残基 3 1 - 3 5 ; 配列番号 3 4 の残基 5 0 - 6 6 ; 配列番号 3 4 の残基 9 9 - 1 1 0 ;

配列番号 3 5 の残基 2 4 - 3 3 ; 配列番号 3 5 の残基 4 9 - 5 5 ; 配列番号 3 5 の残基 8 8 - 9 6 ;

配列番号 3 6 の残基 3 1 - 3 5 ; 配列番号 3 6 の残基 5 0 - 6 6 ; 配列番号 3 6 の残基 9 9 - 1 0 8 ;

配列番号 3 7 の残基 2 4 - 3 4 ; 配列番号 3 7 の残基 5 0 - 5 6 ; 配列番号 3 7 の残基 8 9 - 9 7 ;

配列番号 3 8 の残基 3 1 - 3 5 ; 配列番号 3 8 の残基 5 0 - 6 5 ; 配列番号 3 8 の残基 9 8 - 1 0 7 ;

配列番号 3 9 の残基 2 4 - 3 9 ; 配列番号 3 9 の残基 5 5 - 6 1 および配列番号 3 9 の残基 9 4 - 1 0 2

からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載の結合タンパク質。

【請求項 3】

少なくとも 3 つの C D R を含む、請求項 2 に記載の結合タンパク質。

【請求項 4】

前記少なくとも 3 つの C D R が、

【表 1】

VH 7D7 CDRセット	
VH 7D7 CDR-H1	配列番号26の残基31-35
VH 7D7 CDR-H2	配列番号26の残基50-66
VH 7D7 CDR-H3	配列番号26の残基99-110
VL 7D7 CDRセット	
VL 7D7 CDR-L1	配列番号27の残基24-33
VL 7D7 CDR-L2	配列番号27の残基49-55
VL 7D7 CDR-L3	配列番号27の残基88-96
VH 6C6 CDRセット	
VH 6C6 CDR-H1	配列番号28の残基31-35
VH 6C6 CDR-H2	配列番号28の残基50-66
VH 6C6 CDR-H3	配列番号28の残基99-108
VL 6C6 CDRセット	
VL 6C6 CDR-L1	配列番号29の残基24-34
VL 6C6 CDR-L2	配列番号29の残基50-56
VL 6C6 CDR-L3	配列番号29の残基89-97
VH 1D8 CDRセット	
VH 1D8 CDR-H1	配列番号30の残基31-35
VH 1D8 CDR-H2	配列番号30の残基50-66
VH 1D8 CDR-H3	配列番号30の残基99-108
VL 1D8 CDRセット	
VL 1D8 CDR-L1	配列番号31の残基24-34
VL 1D8 CDR-L2	配列番号31の残基50-56
VL 1D8 CDR-L3	配列番号31の残基89-97
VH 8B12 CDRセット	
VH 8B12 CDR-H1	配列番号32の残基31-35
VH 8B12 CDR-H2	配列番号32の残基50-65
VH 8B12 CDR-H3	配列番号32の残基98-109
VL 8B12 CDRセット	
VL 8B12 CDR-L1	配列番号33の残基24-39
VL 8B12 CDR-L2	配列番号33の残基55-61
VL 8B12 CDR-L3	配列番号33の残基94-101
VH 10F7 CDRセット	
VH 10F7 CDR-H1	配列番号34の残基31-35
VH 10F7 CDR-H2	配列番号34の残基50-66
VH 10F7 CDR-H3	配列番号34の残基99-110

10

20

30

40

VL 10F7 CDRセット	
VL 10F7 CDR-L1	配列番号35の残基24-33
VL 10F7 CDR-L2	配列番号35の残基49-55
VL 10F7 CDR-L3	配列番号35の残基88-96
VH 5C5 CDRセット	
VH 5C5 CDR-H1	配列番号36の残基31-35
VH 5C5 CDR-H2	配列番号36の残基50-66
VH 5C5 CDR-H3	配列番号36の残基99-108
VL 5C5 CDRセット	
VL 5C5 CDR-L1	配列番号37の残基24-34
VL 5C5 CDR-L2	配列番号37の残基50-56
VL 5C5 CDR-L3	配列番号37の残基89-97
VH 10G9 CDRセット	
VH 10G9 CDR-H1	配列番号38の残基31-35
VH 10G9 CDR-H2	配列番号38の残基50-65
VH 10G9 CDR-H3	配列番号38の残基98-107
VL 10G9 CDRセット	
VL 10G9 CDR-L1	配列番号39の残基24-39
VL 10G9 CDR-L2	配列番号39の残基55-61
VL 10G9 CDR-L3	配列番号39の残基94-102

10

20

からなる群から選択される可変ドメインCDRセットを含む、請求項3に記載の結合タンパク質。

【請求項5】

少なくとも2つの可変ドメインCDRセットを含む、請求項4に記載の結合タンパク質。

【請求項6】

前記少なくとも2つの可変ドメインCDRセットが、

VH 7D7 CDRセットおよびVL 7D7 CDRセット；  
 VH 6C6 CDRセットおよびVL 6C6 CDRセット；  
 VH 1D8 CDRセットおよびVL 1D8 CDRセット；  
 VH 8B12 CDRセットおよびVL 8B12 CDRセット；  
 VH 10F7 CDRセットおよびVL 10F7 CDRセット；ならびに  
 VH 5C5 CDRセットおよびVL 5C5 CDRセット；ならびに  
 VH 10G9 CDRセットおよびVL 10G9セット；

からなる群から選択される、請求項5に記載の結合タンパク質。

【請求項7】

ヒトアクセプターフレームワークをさらに含む、請求項6に記載の結合タンパク質。

【請求項8】

前記ヒトアクセプターフレームワークが、

配列番号7  
 配列番号8  
 配列番号9  
 配列番号10  
 配列番号11  
 配列番号12  
 配列番号13

30

40

50

配列番号 1 4  
 配列番号 1 5  
 配列番号 1 6  
 配列番号 1 7  
 配列番号 1 8  
 配列番号 1 9  
 配列番号 2 0  
 配列番号 2 1  
 配列番号 2 2  
 配列番号 2 3  
 配列番号 2 4 および  
 配列番号 2 5

10

からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 7 に記載の結合タンパク質。

【請求項 9】

前記ヒトアクセプターフレームワークが少なくとも 1 つのフレームワーク領域アミノ酸置換を含み、前記フレームワークのアミノ酸配列が前記ヒトアクセプターフレームワークの配列に少なくとも 65 % 同一であり、ならびに前記ヒトアクセプターフレームワークと同一の少なくとも 70 アミノ酸残基を含む、請求項 7 または 8 に記載の結合タンパク質。

【請求項 10】

前記ヒトアクセプターフレームワークがキーとなる残基に少なくとも 1 つのフレームワーク領域アミノ酸置換を含み、前記キーとなる残基が、

C D R に隣接する残基；

グリコシル化部位残基；

希少残基；

ヒト I L - 1 7 と相互作用をすることができる残基；

C D R と相互作用をすることができる残基；

カノニカル残基；

重鎖可変領域と軽鎖可変領域間の接触残基；

V e r n i e r ゾーン内の残基；および

C h o t h i a 定義された可変重鎖 C D R 1 と K a b a t 定義された第一の重鎖フレームワーク間を重複する領域における残基

からなる群から選択される、請求項 8 に記載の結合タンパク質。

【請求項 11】

キーとなる残基が 2 H、4 H、2 4 H、2 6 H、2 7 H、2 9 H、3 4 H、3 5 H、3 7 H、3 9 H、4 4 H、4 5 H、4 7 H、4 8 H、4 9 H、5 0 H、5 1 H、5 8 H、5 9 H、6 0 H、6 3 H、6 7 H、6 9 H、7 1 H、7 3 H、7 6 H、7 8 H、9 1 H、9 3 H、9 4 H、2 L、4 L、2 5 L、2 9 L、2 7 b L、3 3 L、3 4 L、3 6 L、3 8 L、4 3 L、4 4 L、4 6 L、4 7 L、4 8 L、4 9 L、5 5 L、5 8 L、6 2 L、6 4 L、7 1 L、8 7 L、8 9 L、9 0 L、9 1 L、9 4 L、9 5 L からなる群から選択される、請求項 10 に記載の結合タンパク質。

40

【請求項 12】

結合タンパク質がコンセンサスヒト可変ドメインである、請求項 11 に記載の結合タンパク質。

【請求項 13】

配列番号 6 0  
 配列番号 6 1  
 配列番号 6 2  
 配列番号 6 3  
 配列番号 6 4  
 配列番号 6 5

50

配列番号 6 6	
配列番号 6 7	
配列番号 6 8	
配列番号 6 9	
配列番号 7 0	
配列番号 7 1	
配列番号 7 2	
配列番号 7 3	
配列番号 7 4	
配列番号 7 5	10
配列番号 7 6	
配列番号 9 3 1	
配列番号 9 3 2 および	
配列番号 9 3 3	
からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する少なくとも 1 つの可変ドメインを含む、請求項 1 に記載の結合タンパク質。	
【請求項 1 4】	
2 つの可変ドメインを含み、前記 2 つの可変ドメインが	
配列番号 6 0 および配列番号 6 2、	
配列番号 6 0 および配列番号 6 3、	20
配列番号 6 0 および配列番号 6 4、	
配列番号 6 0 および配列番号 6 5、	
配列番号 6 0 および配列番号 6 6、	
配列番号 6 0 および配列番号 6 7、	
配列番号 6 0 および配列番号 6 8、	
配列番号 6 1 および配列番号 6 2、	
配列番号 6 1 および配列番号 6 3、	
配列番号 6 1 および配列番号 6 4、	
配列番号 6 1 および配列番号 6 5、	
配列番号 6 1 および配列番号 6 6、	30
配列番号 6 1 および配列番号 6 7、ならびに	
配列番号 6 1 および配列番号 6 8、	
からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する、請求項 1 3 に記載の結合タンパク質。	
【請求項 1 5】	
配列番号 6 0	
配列番号 6 1	
配列番号 6 2	
配列番号 6 3	
配列番号 6 4	
配列番号 6 5	40
配列番号 6 6	
配列番号 6 7	
配列番号 6 8	
配列番号 6 9	
配列番号 7 0	
配列番号 7 1	
配列番号 7 2	
配列番号 7 3	
配列番号 7 4	
配列番号 7 5	50



配列番号 76

配列番号 931

配列番号 932 および

配列番号 933

からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する少なくとも1つの可変ドメインを含む、請求項11に記載の結合タンパク質。

【請求項16】

IL-17に結合する、請求項1に記載の結合タンパク質。

【請求項17】

IL-17に結合する、請求項14に記載の結合タンパク質。

10

【請求項18】

IL-17の生物学的機能を調節することができる、請求項17に記載の結合タンパク質。

【請求項19】

前記結合タンパク質がIL-17を中和することができる、請求項17に記載の結合タンパク質。

【請求項20】

表面プラズモン共鳴により測定された場合、少なくとも約 $10^2 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ；少なくとも約 $10^3 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ；少なくとも約 $10^4 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ；少なくとも約 $10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ；および少なくとも約 $10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ からなる群から選択される前記標的に対する結合速度定数( $K_{on}$ )を有する、請求項17に記載の結合タンパク質。

20

【請求項21】

表面プラズモン共鳴により測定された場合、最大で約 $10^{-3} \text{ s}^{-1}$ ；最大で約 $10^{-4} \text{ s}^{-1}$ ；最大で約 $10^{-5} \text{ s}^{-1}$ ；および最大で約 $10^{-6} \text{ s}^{-1}$ からなる群から選択される前記標的に対する解離速度定数( $K_{off}$ )を有する、請求項17に記載の結合タンパク質。

【請求項22】

最大で約 $10^{-7} \text{ M}$ ；最大で約 $10^{-8} \text{ M}$ ；最大で約 $10^{-9} \text{ M}$ ；最大で約 $10^{-10} \text{ M}$ ；最大で約 $10^{-11} \text{ M}$ ；最大で約 $10^{-12} \text{ M}$ ；および最大で約 $10^{-13} \text{ M}$ からなる群から選択される前記標的に対する解離定数( $K_D$ )を有する、請求項17に記載の結合タンパク質。

30

【請求項23】

請求項1に記載の結合タンパク質を含むIL-17結合タンパク質構築物であって、リンカーポリペプチドまたは免疫グロブリン定常ドメインをさらに含む、前記IL-17結合タンパク質構築物。

【請求項24】

前記結合タンパク質が、

免疫グロブリン分子、

モノクローナル抗体、

キメラ抗体、

CDR移植された抗体、

ヒト化抗体、

Fab、

二特異的抗体、

F(ab')<sub>2</sub>、

Fv、

ジスルフィド連結Fv、

scFv、

単ドメイン抗体、

ダイアボディ、

40

50

多重特異的抗体、  
二重特異的抗体、F a b '、  
および  
D V D - I g ( 商 標 )  
からなる群から選択される、請求項 2 3 に記載の I L - 1 7 結合タンパク質構築物。

【請求項 2 5】

前記結合タンパク質が、  
ヒト I g M 定常ドメイン、  
ヒト I g G 1 定常ドメイン、  
ヒト I g G 2 定常ドメイン、  
ヒト I g G 3 定常ドメイン、  
ヒト I g G 4 定常ドメイン、  
ヒト I g E 定常ドメイン、  
および

ヒト I g A 定常ドメイン、

からなる群から選択される重鎖免疫グロブリン定常ドメインを含む、請求項 2 3 に記載の I L - 1 7 結合タンパク質構築物。

【請求項 2 6】

配列番号 3

配列番号 4

配列番号 5

および

配列番号 6

からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する免疫グロブリン定常ドメインを含む、請求項 2 3 に記載の I L - 1 7 結合タンパク質構築物。

【請求項 2 7】

請求項 2 4 に記載の I L - 1 7 結合タンパク質構築物を含む I L - 1 7 結合タンパク質  
コンジュゲートであって、免疫接着分子、造影剤、治療剤および細胞毒性剤からなる群か  
ら選択される作用物質をさらに含む、前記 I L - 1 7 結合タンパク質コンジュゲート。

【請求項 2 8】

前記作用物質が、放射性標識、酵素、蛍光標識、発光標識、生物発光標識、磁気標識お  
よびビオチンからなる群から選択される造影剤である、請求項 2 7 に記載の I L - 1 7 結  
合タンパク質コンジュゲート。

【請求項 2 9】

前記造影剤が、<sup>3</sup>H、<sup>14</sup>C、<sup>35</sup>S、<sup>90</sup>Y、<sup>99</sup>Tc、<sup>111</sup>In、<sup>125</sup>I、<sup>131</sup>I、<sup>177</sup>Lu、<sup>166</sup>Ho および <sup>153</sup>Sm からなる群から選択される放射性標識  
である、請求項 2 7 に記載の I L - 1 7 結合タンパク質コンジュゲート。

【請求項 3 0】

前記作用物質が、代謝拮抗剤、アルキル化剤、抗生物質、増殖因子、サイトカイン、血  
管新生阻害剤、有糸分裂阻害剤、アントラサイクリン、毒素およびアポトーシス剤からな  
る群から選択される治療剤または細胞毒性剤である、請求項 2 7 に記載の I L - 1 7 結  
合タンパク質コンジュゲート。

【請求項 3 1】

前記結合タンパク質が、ヒトグリコシル化パターンを有する、請求項 2 4 に記載の I L  
- 1 7 結合タンパク質構築物。

【請求項 3 2】

結晶化された結合タンパク質である、請求項 1 に記載の結合タンパク質。

【請求項 3 3】

結晶化された I L - 1 7 結合タンパク質構築物である、請求項 2 3 に記載の I L - 1 7  
結合タンパク質構築物。

10

20

30

40

50

- 【請求項 34】  
前記結晶化された IL - 17 結合タンパク質構築物が無担体医薬徐放結晶化された IL - 17 結合タンパク質構築物である、請求項 33 に記載の IL - 17 結合タンパク質構築物。
- 【請求項 35】  
請求項 34 に記載の IL - 17 結合タンパク質構築物であって、前記 IL - 17 結合タンパク質構築物の可溶化相当物よりもインピボにおいて大きな半減期を有する、前記 IL - 17 結合タンパク質構築物。
- 【請求項 36】  
生物学的活性を保持する、請求項 34 に記載の IL - 17 結合タンパク質構築物。 10
- 【請求項 37】  
請求項 1 に記載の結合タンパク質アミノ酸配列をコードする単離された核酸。
- 【請求項 38】  
請求項 23 に記載の IL - 17 結合タンパク質構築物アミノ酸配列をコードする単離された核酸。
- 【請求項 39】  
請求項 37 または 38 に記載の単離された核酸を含むベクター。
- 【請求項 40】  
p c D N A、p T T、p T T 3、p E F B O S、p B V、p J V および p B J からなる群から選択される、請求項 39 のベクター。 20
- 【請求項 41】  
請求項 39 に記載のベクターを含む宿主細胞。
- 【請求項 42】  
原核細胞である、請求項 41 に記載の宿主細胞。
- 【請求項 43】  
E . コリ ( E . c o l i ) である、請求項 42 に記載の宿主細胞。
- 【請求項 44】  
真核細胞である、請求項 41 に記載の宿主細胞。
- 【請求項 45】  
前記真核細胞が原生生物細胞、動物細胞、植物細胞および真菌細胞からなる群から選択される、請求項 44 に記載の宿主細胞。 30
- 【請求項 46】  
前記真核細胞が哺乳動物細胞、鳥類細胞および昆虫細胞からなる群から選択される動物細胞である、請求項 44 に記載の宿主細胞。
- 【請求項 47】  
C H O 細胞である、請求項 44 に記載の宿主細胞。
- 【請求項 48】  
C O S である、請求項 44 に記載の宿主細胞。
- 【請求項 49】  
酵母細胞である、請求項 44 に記載の宿主細胞。 40
- 【請求項 50】  
前記酵母細胞がサッカロミセス・セレビスエ ( S a c c h a r o m y c e s c e r e v i s i a e ) である、請求項 49 に記載の宿主細胞。
- 【請求項 51】  
昆虫 S f 9 細胞である、請求項 44 に記載の宿主細胞。
- 【請求項 52】  
IL - 17 に結合することができる結合タンパク質を産生するのに十分な条件下で、培地において請求項 41 に記載の宿主細胞を培養することを含む、IL - 17 に結合することができるタンパク質を作製する方法。
- 【請求項 53】 50

請求項 5 2 に記載の方法に従って作製されるタンパク質。

【請求項 5 4】

( a ) 製剤 ( 前記製剤は請求項 3 3 に記載の結晶化された結合タンパク質および成分を含む。 )、ならびに

( b ) 少なくとも 1 つのポリマー担体

を含む、結合タンパク質を放出するための組成物。

【請求項 5 5】

前記ポリマー担体が、ポリ(アクリル酸)、ポリ(シアノアクリル酸)、ポリ(アミノ酸)、ポリ(無水物)、ポリ(デブシペプチド)、ポリ(エステル)、ポリ(乳酸)、ポリ(乳酸 - コ - グリコール酸)または PLGA、ポリ(b - ヒドロキシブチラート)、ポリ(カプロラクトン)、ポリ(ジオキサノン)、ポリ(エチレングリコール)、ポリ(ヒドロキシプロピル)メタクリルアミド、ポリ[(オルガノ)ホスファゼン]、ポリ(オルトエステル)、ポリ(ビニルアルコール)、ポリ(ビニルピロリドン)、無水マレイン酸 - アルキルビニルエーテルコポリマー、プルロニックポリオール、アルブミン、アルギナート、セルロースおよびセルロース誘導体、コラーゲン、フィブリン、ゼラチン、ヒアルロン酸、オリゴ糖、グリカミノグリカン ( glycaminoglycans )、硫酸ポリサッカライド、これらの混合物およびコポリマーからなる群のうちの 1 つ以上から選択されるポリマーである、請求項 5 4 に記載の組成物。

10

【請求項 5 6】

前記成分が、アルブミン、ショ糖、トレハロース、ラクチトール、ゼラチン、ヒドロキシプロピル - シクロデキストリン、メトキシポリエチレングリコールおよびポリエチレングリコールからなる群から選択される、請求項 5 4 に記載の組成物。

20

【請求項 5 7】

請求項 5 4 に記載の組成物の有効量を哺乳動物に投与する工程を含む哺乳動物を治療するための方法。

【請求項 5 8】

請求項 1 の結合タンパク質および医薬として許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 5 9】

前記医薬として許容される担体が、前記結合タンパク質の吸収または分散を増加させるのに有用なアジュバントとして機能する、請求項 5 8 の医薬組成物。

30

【請求項 6 0】

前記アジュバントがヒアルロニダーゼである、請求項 5 9 の医薬組成物。

【請求項 6 1】

IL - 17 活性が有害である障害を治療するための少なくとも 1 つの追加の治療剤をさらに含む、請求項 5 8 の医薬組成物。

【請求項 6 2】

前記追加の作用物質が、治療剤、造影剤、細胞毒性剤、血管新生阻害剤；キナーゼ阻害剤；共刺激分子遮断剤；接着分子遮断剤；抗サイトカイン抗体またはその機能的断片；メトトレキサート；シクロスポリン；ラパマイシン；FK506；検出可能な標識またはレポーター；TNFアンタゴニスト；抗リウマチ剤；筋肉弛緩剤、麻酔薬、非ステロイド抗炎症薬 ( NSAID )、鎮痛剤、麻酔、鎮静剤、局所麻酔、神経筋肉遮断剤、抗微生物剤、抗乾癬剤、コルチコステロイド、アナボリックステロイド、エリスロポエチン、免疫化、イムノグロブリン、免疫抑制剤、成長ホルモン、ホルモン補充療法薬、放射性医薬、抗うつ剤、抗精神病薬、刺激物質、喘息薬、アゴニスト、吸入用ステロイド、経口ステロイド、エピネフリンまたは類似体、サイトカイン、およびサイトカインアンタゴニストからなる群から選択される、請求項 6 1 の医薬組成物。

40

【請求項 6 3】

ヒト IL - 17 活性が減少するようにヒト IL - 17 を請求項 1 の結合タンパク質と接触させることを含む、ヒト IL - 17 活性を減少させるための方法。

【請求項 6 4】

50

ヒト対象におけるヒトIL-17活性が減少するように請求項1の結合タンパク質をヒト対象に投与することを含む、IL-17活性が有害である障害に罹っているヒト対象においてヒトIL-17活性を減少させるための方法。

【請求項65】

治療が達成されるように請求項1の結合タンパク質を対象に投与することによりIL-17活性が有害である疾患または障害について対象を治療するための方法。

【請求項66】

前記障害が、呼吸器障害；喘息；アレルギー性および非アレルギー性喘息；感染による喘息；呼吸器多核体ウイルス（RSV）の感染による喘息；慢性閉塞性肺疾患（COPD）；気道炎症に関連する他の病状；好酸球増加症；線維症および過剰粘液産生；嚢胞性線維症；肺線維症；アトピー性疾患；アトピー性皮膚炎；じんましん；湿疹；アレルギー性鼻炎；およびアレルギー性胃腸炎；皮膚の炎症性および/または自己免疫病状；胃腸器官の炎症性および/または自己免疫病状；炎症性腸疾患（IBD）；潰瘍性大腸炎；クローン病；肝臓の炎症性および/または自己免疫病状；肝硬変；肝線維症；B型および/またはC型肝炎ウイルスにより引き起こされる肝線維症；強皮症；腫瘍または癌；肝細胞癌；神経膠芽腫；リンパ腫；ホジキンリンパ腫；ウイルス感染症；HTLV-1感染症（例えば、HTLV-1から）；1型防御免疫応答の発現の抑制；およびワクチン接種中の1型防御免疫応答の発現の抑制からなる群から選択される、請求項65の方法。

10

【請求項67】

前記疾患が、関節リウマチ、骨関節炎、若年性慢性関節炎、化膿性関節炎、ライム関節炎、乾癬性関節炎、反応性関節炎、脊椎関節症、全身性紅斑性狼瘡、クローン病、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、インシュリン依存性糖尿病、甲状腺炎、喘息、アレルギー性疾患、乾癬、皮膚炎、強皮症、移植片対宿主病、臓器移植拒絶、臓器移植に関連する急性または慢性免疫疾患、サルコイドーシス、アテローム性動脈硬化症、播種性血管内凝固、川崎病、バセドウ病、ネフローゼ症候群、慢性疲労症候群、ウェゲナー肉芽腫症、ヘノッホ・シェーライン紫斑症、腎臓の顕微鏡的血管炎、慢性活動性肝炎、ブドウ膜炎、敗血症性ショック、毒素性ショック症候群、敗血症症候群、悪液質、感染性疾患、寄生性疾患、後天性免疫不全症候群、急性横断性脊髄炎、ハンチントン舞踏病、パーキンソン病、アルツハイマー病、発作、原発性胆汁性肝硬変、溶血性貧血、悪性腫瘍、心不全、心筋梗塞、アジソン病、孤発性の、多内分泌腺機能低下症候群I型および多内分泌腺機能低下症候群II型、シュミット症候群、成人（急性）呼吸促迫症候群、脱毛症、円形脱毛症、血清反応陰性関節炎、関節炎、ライター病、乾癬性関節炎、潰瘍性大腸性関節炎、腸疾患性滑膜炎、クラミジア、エルシニアおよびサルモネラ関連関節炎、脊椎関節症、アテローム性疾患/アテローム性動脈硬化症、アトピー性アレルギー、自己免疫性水疱性疾患、尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、類天疱瘡、線状IgA病、自己免疫性溶血性貧血、クームス陽性溶血性貧血、後天性悪性貧血、若年性悪性貧血、筋痛性脳脊髄炎/ロイヤルフリー病、慢性粘膜皮膚カンジダ症、巨細胞性動脈炎、原発性硬化性肝炎、突発性自己免疫性肝炎、後天性免疫不全症候群、後天性免疫不全関連疾患、B型肝炎、C型肝炎、分類不能型免疫不全症（分類不能型原発性低グロブリン血症）、拡張型心筋症、女性不妊症、卵巣機能不全、早期卵巣機能不全、繊維性肺疾患、突発性間質性肺炎、炎症後間質性肺疾患、間質性肺炎、結合組織疾患関連間質性肺疾患、混合性結合組織疾患関連肺疾患、全身性硬化症関連間質性肺疾患、関節リウマチ関連間質性肺疾患、全身性紅斑性狼瘡関連肺疾患、皮膚筋炎/多発性筋炎関連肺疾患、シェーグレン病関連肺疾患、強直性脊椎炎関連肺疾患、血管炎性びまん性肺疾患（vasculitic diffuse lung disease）、ヘモシデロシス関連肺疾患、薬物によって誘導された間質性肺疾患、繊維症、放射性繊維症、閉塞性細気管支炎、慢性好酸球性肺炎、リンパ球浸潤性肺疾患、感染後間質性肺疾患、通風関節炎、自己免疫性肝炎、1型自己免疫性肝炎（古典的自己免疫性またはルポイド肝炎）、2型自己免疫性肝炎（抗LKM抗体肝炎）、自己免疫媒介性低血糖症、黒色表皮腫を伴うB型インシュリン抵抗性、副甲状腺機能低下症、臓器移植に関連する急性免疫疾患、臓器移植に関連する慢性免疫疾患、変形性関節症、原発性硬化性胆管炎、1型乾癬

20

30

40

50

、2型乾癬、特発性白血球減少症、自己免疫性好中球減少症、腎臓病NOS、糸球体腎炎、腎臓の顕微鏡的血管炎、ライム病、円板状紅斑性狼瘡、男性不妊症特発性またはNOS、精子自己免疫、多発性硬化症(すべてのサブタイプ)、交感性眼炎、結合組織疾患に続発する肺高血圧症、グッドパスチャー症候群、結節性多発動脈炎の肺症状、急性リウマチ熱、リウマチ性脊椎炎、スチル病、全身性硬化症、シェーグレン症候群、高安病/動脈炎、自己免疫性血小板減少症、特発性血小板減少症、自己免疫性甲状腺疾患、甲状腺機能亢進症、甲状腺腫自己免疫性甲状腺機能低下症(橋本病)、萎縮性自己免疫性甲状腺機能低下症、原発性粘液水腫(primary myxoedema)、水晶体起因性ブドウ膜炎、原発性血管炎、白斑急性肝疾患、慢性肝疾患、アルコール性肝硬変、アルコール誘発性肝障害、胆汁うっ滞(choleostasis)、特異体質性肝疾患、薬物誘発性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎、アレルギーおよび喘息、B群連鎖球菌(GBS)感染、精神障害(例えば、うつ病および統合失調症)、Th2型およびTh1型によって媒介される疾病、急性および慢性疼痛(疼痛の様々な形態)、ならびに、肺癌、乳癌、胃癌、膀胱癌、大腸癌、膵臓癌、卵巣癌、前立腺癌および腎臓癌および造血性悪性病変(白血病およびリンパ腫)などの癌、無リポタンパク質血症、先端チアノーゼ、急性および慢性寄生性または感染性プロセス、急性白血病、急性リンパ芽球性白血病(ALL)、急性骨髄性白血病(AML)、急性または慢性細菌感染、急性膵炎、急性腎不全、腺癌、心房(aerial)異所性拍動、AIDS認知症複合、アルコール誘発性肝炎、アレルギー性結膜炎、アレルギー性接触性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、同種移植拒絶、-1-アンチトリプシン欠乏症、筋萎縮性側索硬化症、貧血、狭心症、前角細胞変性、抗CD3治療、抗リン脂質症候群、抗受容体過敏症反応(anti-receptor hypersensitivity reactions)、大動脈(aortic)および動脈瘤、大動脈解離、動脈性高血圧、動脈硬化症、動静脈瘻、運動失調、心房細動(持続的または発作性)、心房粗動、房室ブロック、B細胞リンパ腫、骨移植拒絶、骨髄移植(BMT)拒絶、脚ブロック、パーキットリンパ腫、火傷、心不整脈、心機能不全症候群(cardiac stun syndrome)、心臓腫瘍、心筋症、心肺バイパス炎症反応、軟骨移植拒絶、小脳皮質変性、小脳疾患、無秩序なまたは多巣性心房頻脈、化学療法関連疾患、慢性骨髄性白血病(CML)、慢性アルコール症、慢性炎症性病変、慢性リンパ性白血病(PLL)、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、慢性サリチル酸中毒、結腸直腸癌、うっ血性心不全、結膜炎、接触性皮膚炎、肺性心、冠動脈疾患、クロイツフェルト-ヤコブ病、培養陰性敗血症、嚢胞性繊維症、サイトカイン療法関連疾患、ボクサー脳、脱髄性疾患、 Dengue出血熱、皮膚炎、皮膚科学的症状、糖尿病、真性糖尿病、糖尿病性動脈硬化疾患、瀰漫性レビー小体病、拡張型うっ血性心筋症、大脳基底核の疾患、中年のダウン症候群、中枢神経ドーパミン受容体を遮断する薬物によって誘発された薬物誘発性運動疾患、薬物感受性、湿疹、脳脊髄炎、心内膜炎、内分泌疾患、喉頭蓋炎、エプスタイン-バーウイルス感染、紅痛症、垂体外路および小脳疾患、家族性血球貪食性リンパ組織球症(familial hematophagocytic lymphohistiocytosis)、致死的胸腺移植組織拒絶、フリードライヒ失調症、機能的末梢動脈疾患、真菌性敗血症、ガス壊疽、胃潰瘍、糸球体腎炎、いずれかの臓器または組織の移植片拒絶、グラム陰性敗血症、グラム陽性敗血症、細胞内生物に起因する肉芽腫、有毛細胞白血病、ハラ-ホルデン・スパッツ病、橋本甲状腺炎、枯草熱、心臓移植拒絶、血色素症、血液透析、溶血性尿毒症症候群/血栓溶解血小板減少紫斑病、出血、肝炎(A型)、ヒス束不整脈、HIV感染/HIV神経障害、ホジキン病、運動過剰疾患、過敏症反応、過敏性肺炎、高血圧、運動低下疾患、視床下部-下垂体-副腎皮質系評価、特発性アジソン病、特発性肺繊維症、抗体媒介性細胞毒性、無力症、乳児脊髄性筋萎縮症、大動脈の炎症、A型インフルエンザ、電離放射線曝露、虹彩毛様体炎/ブドウ膜炎/視神経炎、虚血再灌流障害、虚血性発作、若年性関節リウマチ、若年性脊髄性筋萎縮症、カボジ肉腫、腎移植拒絶、レジオネラ、リーシュマニア症、ハンセン病、皮質脊髄系の病変、脂肪血症(lipedema)、肝臓移植拒絶、リンパ浮腫(lymphedema)、マラリア、悪性リンパ腫、悪性組織球増殖症、悪性黒色腫、髄膜炎、髄膜炎菌血症(meningococcem

10

20

30

40

50

ia)、代謝性/特発性、偏頭痛、ミトコンドリア多系疾患(mitochondrial multisystem disorder)、混合性結合組織病、モノクローナル高ガンマグロブリン血症、多発性骨髄腫、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-ジョセフ)、重症筋無力症、マイコバクテリウム・アビウム・イントラセルラーレ、マイコバクテリウム・チューバキュロシス、骨髄形成異常、心筋梗塞、真菌虚血疾患、上咽頭癌、新生児慢性肺疾患、腎炎、ネフローゼ、神経変性疾患、神経原性I筋萎縮、好中球減少性発熱、非ホジキンリンパ腫、腹部大動脈およびその分枝の閉塞、閉塞性動脈疾患、OKT3(登録商標)療法、精巣炎/精巣上体炎、精巣炎/精管復元術処置、臓器肥大、骨粗鬆症、膵臓移植拒絶、膵癌、腫瘍随伴性症候群/悪性腫瘍の高カルシウム血症、副甲状腺移植拒絶、骨盤内炎症性疾患、通年性鼻炎、心膜疾患、末梢アテローム硬化性疾患、末梢血管疾患、腹膜炎、悪性貧血、ニューモシスチス・カリニ肺炎、肺炎、POEMS症候群(多発神経炎、臓器肥大、内分泌疾患、単クローン性グロブリン血症および皮膚変化症候群(skin changes syndrome))、灌流後症候群(post perfusion syndrome)、ポンプ後症候群(post pump syndrome)、心筋梗塞後開心術症候群、子癇前症、進行性核上性麻痺、原発性肺高血圧、放射線療法、レイノー現象および病、レイノー病、レフサム病、規則的なQRS幅の狭い頻脈症(regular narrow QRS tachycardia)、腎血管性高血圧、再灌流障害、拘束型心筋症、肉腫、強皮症、老年性舞蹈病、レビー小体型の老年性認知症、血清反応陰性関節炎、ショック、鎌形赤血球貧血症、皮膚同種異系移植拒絶、皮膚変化症候群、小腸移植拒絶、固形腫瘍、固有不整脈(specific arrhythmias)、脊髄性運動失調、脊髄小脳変性、連鎖球菌性筋炎、小脳の構造的病変、亜急性硬化性全脳炎、湿疹、心血管系の梅毒、全身性アナフィラキシー、全身性炎症反応症候群、全身性発症若年性関節リウマチ、T細胞またはFABALL、毛細血管拡張症、閉塞性血栓血管炎、血小板減少症、毒性、移植、外傷/出血、III型過敏症反応、IV型過敏症、不安定狭心症、尿毒症、尿路性敗血症、じんましん、心臓弁膜症、静脈瘤、血管炎、静脈疾患、静脈血栓症、心室細動、ウイルスおよび真菌感染、ウイルス性脳炎(vital encephalitis)/無菌性髄膜炎、ウイルス関連血球貪食症候群、ウェルニッケ-コルサコフ症候群、ウイルソン病、いずれかの臓器または組織の異種移植拒絶、急性冠症候群、急性特発性多発性神経炎、急性炎症性脱髄性多発神経根神経障害、急性虚血、成人スチル病、円形脱毛症、アナフィラキシー、抗リン脂質抗体症候群、再生不良性貧血、アテローム性動脈硬化症、アトピー性湿疹、アトピー性皮膚炎、自己免疫性皮膚炎、連鎖球菌感染に伴う自己免疫異常、自己免疫性腸症、自己免疫性難聴、自己免疫性リンパ増殖症候群(ALPS)、自己免疫性心筋炎、自己免疫性早期卵巣不全、眼瞼炎、気管支拡張症、水疱性類天疱瘡、心血管疾患、劇症型抗リン脂質症候群、セリアック病、頸部脊椎症、慢性虚血、瘢痕性類天疱瘡、多発性硬化症のリスクを有する臨床的孤発症候群(cis)、結膜炎、小児発症精神障害、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、涙嚢炎、皮膚筋炎、糖尿病性網膜症、真性糖尿病、椎間板ヘルニア、椎間板脱出、薬物誘発免疫性溶血性貧血、心内膜炎、子宮内膜症、眼内炎、上強膜炎、多形性紅斑、重症型多形性紅斑、妊娠性類天疱瘡、ギラン・バレー症候群(GBS)、枯草熱、ヒューズ症候群、特発性パーキンソン病、特発性間質性肺炎、IgE媒介性アレルギー、免疫性溶血性貧血、封入体筋炎、感染性眼炎症疾患、炎症性脱髄疾患、炎症性心疾患、炎症性腎疾患、IPF/UIP、虹彩炎、角膜炎、乾性角結膜炎(keratconjunctivitis sicca)、クスマウル病またはクスマウル-マイヤー病、ランドリー麻痺、ランゲルハンス細胞性組織球症、網状皮斑、黄斑変性、顕微鏡的多発性血管炎、モルブス・ベヒテレフ(morbus bechterev)、運動ニューロン疾患、粘膜性類天疱瘡、多臓器不全、重症筋無力症、骨髄異形成症候群、心筋炎、神経根障害、神経障害、非A非B型肝炎、視神経炎、骨溶解、卵巣癌、小関節性JRA、  
 末梢動脈閉塞疾患(PAOD)、末梢血管疾患(PVD)、末梢動脈疾患(PAD)、静脈炎、結節性多発性動脈炎(または結節性動脈周囲炎)、多発性軟骨炎、リウマチ性多発

10

20

30

40

50

性筋痛、白毛症、多関節性JRA、多内分泌欠損症候群、多発性筋炎、リウマチ性多発性筋痛(PMR)、ポンプ後症候群、原発性パーキンソンニズム、前立腺癌および直腸癌および造血性悪性病変(白血病およびリンパ腫)、前立腺炎、赤芽球癆、原発性副腎不全、再発性視神経脊髄炎、再狭窄、リウマチ性心疾患、sapho(滑膜炎、アクネ、膿疱症、骨過形成および骨髄炎)、強皮症、続発性アミロイドーシス、ショック肺、強膜炎、坐骨神経痛、二次性副腎不全、シリコーン関連結合組織病、スネドン-ウィルキンソン皮膚症、強直性脊椎炎、スティーブンス・ジョンソン症候群(SJS)、全身性炎症反応症候群、側頭動脈炎、トキソプラズマ性網膜炎、中毒性表皮剥離症、横断性脊髄炎、TRAPS(腫瘍壊死因子受容体)、1型アレルギー反応、II型糖尿病、じんましん、通常型間質性肺炎(UIP)、血管炎、春季結膜炎、ウイルス性網膜炎、フォクト・小柳・原田症候群(VKH症候群)、滲出型黄斑変性、創傷治癒、エルシニアおよびサルモネラ関連関節症からなる群から選択される、請求項64の方法。

10

【請求項68】

第二の作用物質を投与する前に、と同時に、または後に、請求項1に記載されている結合タンパク質を投与する段階を含む、IL-17が有害である障害に罹っている患者を治療する方法であって、第二の作用物質が吸入ステロイド；アゴニスト；短時間作用性または長時間作用性アゴニスト；ロイコトリエンまたはロイコトリエン受容体のアンタゴニスト；ADVAIR；IGE阻害剤、抗IGE抗体；XOLAIR；ホスホジエステラーゼ阻害剤；PDE4阻害剤；キサンチン；抗コリン剤；マスト細胞安定化剤；クロモリン；IL-4阻害剤；IL-5阻害剤；エオタキシン/CCR3阻害剤；ヒスタミンまたはH1、H2、H3およびH4を含むこの受容体のアンタゴニスト；プロスタグランジンDまたはその受容体DPIおよびCRTH2のアンタゴニスト；TNFアンタゴニスト；TNF受容体の可溶性断片；ENBREL；TNF酵素アンタゴニスト；TNF変換酵素(TACE)阻害剤；ムスカリン受容体アンタゴニスト；TGF-アンタゴニスト；インターフェロン；パーフェニドン；化学療法剤、メトトレキサート；レフルノミド；シロリムス(ラパマイシン)またはその類似体；CCI-779；COX2またはcPLA2阻害剤；NSAID；免疫調節剤；p38阻害剤；TPL-2；MK-2およびNFKB阻害剤；ブデノシド；上皮増殖因子；コルチコステロイド；シクロスポリン；スルファサラジン；アミノサリチル酸；6-メルカプトプリン；アザチオプリン；メトロニダゾール；リポキシゲナーゼ阻害剤；メサラミン；オルサラジン；バルサラジド；抗酸化剤；トロンボキサン阻害剤；IL-I受容体アンタゴニスト；抗IL-1抗体；抗IL-6抗体；増殖因子；エラスターゼ阻害剤；ピリジニル-イミダゾール化合物；TNF、LT、IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12、IL-14、IL-15、IL-16、IL-17、IL-18、IL-19、IL-20、IL-21、IL-22、IL-23、IL-24、IL-25、IL-26、IL-27、IL-28、IL-29、IL-30、IL-31、IL-32、IL-33、EMAP-II、GM-CSF、FGFもしくはPDGFの抗体またはアゴニスト；CD2、CD3、CD4、CD8、CD25、CD28、CD30、CD40、CD45、CD69、CD90の抗体またはこれらのリガンド；FK506；ラパマイシン；ミコフェノール酸モフェチル；イブプロフェン；プレドニゾロン；ホスホジエステラーゼ阻害剤；アデノシンアゴニスト；抗血栓剤；補体阻害因子；アドレナリン系薬物；IRAK、NIK、IKK、p38またはMAPキナーゼ阻害剤；IL-1変換酵素阻害剤；TNF-変換酵素阻害剤；T細胞シグナル伝達阻害剤；メタロプロテインナーゼ阻害剤；6-メルカプトプリン；アンジオテンシン変換酵素阻害剤；可溶性サイトカイン受容体；可溶性p55TNF受容体；可溶性p75TNF受容体；sIL-1RI；sIL-1RII；sIL-6R；抗炎症性サイトカイン；IL-4；IL-10；IL-11ならびにTGF-からなる群から選択される方法。

20

30

40

【請求項69】

対象への前記投与が、非経口、皮下、筋肉内、静脈内、関節内、気管支内、腹腔内、嚢内、軟骨内、腔内(intracavitary)、腔内(intracelially)、

50



小脳内、脳室内、結腸内、頸管内、胃内、肝臓内、心筋内、骨内、骨盤内、心臓周囲内、腹腔内、胸膜内、前立腺内、肺内、結腸内、腎臓内、網膜内、脊髄内、滑膜内、胸腔内、子宮内、膀胱内、ポラス、膺、直腸、口内、舌下、鼻内および経皮から選択される少なくとも1つの様式による、請求項65に記載の方法。

【請求項70】

ヒトIL-17に結合することができる抗原結合ドメインを含み、前記抗原結合ドメインが、

CDR-H1・X<sub>1</sub>-X<sub>2</sub>-X<sub>3</sub>-X<sub>4</sub>-X<sub>5</sub> (配列番号925)、

(X<sub>1</sub>はN、A、DまたはSであり；

X<sub>2</sub>はY、FまたはLであり；

X<sub>3</sub>はG、DまたはAであり；

X<sub>4</sub>はMまたはIであり；および

X<sub>5</sub>はH、DまたはSである。)；

CDR-H2・X<sub>1</sub>-X<sub>2</sub>-X<sub>3</sub>-X<sub>4</sub>-X<sub>5</sub>-X<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-X<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-X<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-X<sub>12</sub>-X<sub>13</sub>-X<sub>14</sub>-X<sub>15</sub>-X<sub>16</sub>-X<sub>17</sub> (配列番号926)、

(X<sub>1</sub>はV、WまたはGであり；

X<sub>2</sub>はI、T、MまたはFであり；

X<sub>3</sub>はS、N、TまたはDであり；

X<sub>4</sub>はYまたはPであり；

X<sub>5</sub>はD、NまたはIであり；

X<sub>6</sub>はG、S、LまたはEであり；

X<sub>7</sub>はSまたはGであり；

X<sub>8</sub>はN、TまたはEであり；

X<sub>9</sub>はK、TまたはAであり；

X<sub>10</sub>はY、G、NまたはVであり

X<sub>11</sub>はYまたはVであり；

X<sub>12</sub>はAであり；

X<sub>13</sub>はD、PまたはQであり；

X<sub>14</sub>はS、KまたはNであり；

X<sub>15</sub>はVまたはFであり；

X<sub>16</sub>はK、RまたはQであり；および

X<sub>17</sub>はGである。)；

CDR-H3・X<sub>1</sub>-X<sub>2</sub>-X<sub>3</sub>-X<sub>4</sub>-X<sub>5</sub>-X<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-X<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-X<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-X<sub>12</sub>-X<sub>13</sub>-X<sub>14</sub>-X<sub>15</sub>-X<sub>16</sub>-X<sub>17</sub> (配列番号927)、

(X<sub>1</sub>はV、S、EまたはIであり；

X<sub>2</sub>はG、S、PまたはRであり；

X<sub>3</sub>はA、E、NまたはPであり；

X<sub>4</sub>はS、DまたはWであり；

X<sub>5</sub>はG、E、FまたはLであり；

X<sub>6</sub>はD、GまたはWであり；

X<sub>7</sub>はY、I、NまたはGであり；

X<sub>8</sub>はY、T、GまたはAであり；

X<sub>9</sub>はYまたはIであり；

X<sub>10</sub>はS、GまたはYであり；

X<sub>11</sub>はY、FまたはTであり；

X<sub>12</sub>はG、Tであるかまたは存在せず；

X<sub>13</sub>はL、Hであるかまたは存在せず；

X<sub>14</sub>はHであるかまたは存在せず；

X<sub>15</sub>はFであるかまたは存在せず；

X<sub>16</sub>はDであり；および

X<sub>17</sub>はDであり；および

10

20

30

40

50

$X_{17}$  は V、N または Y である。 ) ;  
 C D R - L 1 .  $X_1 - X_2 - X_3 - X_4 - X_5 - X_6 - X_7 - X_8 - X_9 - X_{10} - X_{11} - X_{12} - X_{13}$  ( 配列番号 9 2 8 )、

(  $X_1$  は S、R または K であり ;

$X_2$  は G または A であり ;

$X_3$  は S または D であり ;

$X_4$  は N、K または Q であり ;

$X_5$  は S であるかまたは存在せず ;

$X_6$  は N であるかまたは存在せず ;

$X_7$  は I、L、N または D であり ;

$X_8$  は G または I であり ;

$X_9$  は S、N、G または D であり ;

$X_{10}$  は H、R、S または D であり ;

$X_{11}$  は S、Y、A または D であり ;

$X_{12}$  は V、A、L または M であり ; および

$X_{13}$  は N、C または H である。 ) ;

C D R - L 2 .  $X_1 - X_2 - X_3 - X_4 - X_5 - X_6 - X_7$  ( 配列番号 9 2 9 )、

(  $X_1$  は G、Q、Y または E であり ;

$X_2$  は I、D または A であり ;

$X_3$  は G、N、S または T であり ;

$X_4$  は Q、K または T であり ;

$X_5$  は R、S または L であり ;

$X_6$  は P、I または V であり ; および

$X_7$  は S または P である。 ) ;

ならびに

C D R - L 3 .  $X_1 - X_2 - X_3 - X_4 - X_5 - X_6 - X_7 - X_8 - X_9 - X_{10} - X_{11}$  ( 配列番号 9 3 0 )、

(  $X_1$  は A、Q、H または L であり ;

$X_2$  は T または Q であり ;

$X_3$  は W、S または H であり ;

$X_4$  は D または T であり ;

$X_5$  は D または S であり ;

$X_6$  は S、T、L または F であり ;

$X_7$  は L、T または P であり ;

$X_8$  は G、H または Y であり ;

$X_9$  は G、S または T であり ;

$X_{10}$  は Y であるかまたは存在せず ; および

$X_{11}$  は V であるかまたは存在しない。 ) ;

表 2 1、表 2 3、表 2 4 または表 2 7 における任意の可変重領域 ( V H ) の C D R - H 1、C D R - H 2 および C D R - H 3、ならびに

表 2 1、表 2 3、表 2 5 または表 2 7 における任意の可変軽領域 ( V L ) の C D R - L 1、C D R - L 2 および C D R - L 3、

からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む少なくとも 1 つの C D R を含む、結合タンパク質。

【請求項 7 1】

前記少なくとも 1 つの C D R が、配列番号 4 0 の残基 3 1 - 3 5 ; 配列番号 4 0 の残基 5 0 - 6 6 ; 配列番号 4 0 の残基 9 9 - 1 0 3 ;

配列番号 4 1 の残基 2 3 - 3 5 ; 配列番号 4 1 の残基 5 1 - 5 7 ; 配列番号 4 1 の残基 9 0 - 1 1 0 ;

配列番号 4 2 の残基 3 1 - 3 5 ; 配列番号 4 2 の残基 5 0 - 6 6 ; 配列番号 4 2 の残基 9

10

20

30

40

50

9 - 1 0 3 ;

配列番号 4 3 の残基 2 3 - 3 5 ; 配列番号 4 3 の残基 5 1 - 5 7 ; 配列番号 4 3 の残基 9 0 - 1 1 0 ;

配列番号 4 4 の残基 3 1 - 3 5 ; 配列番号 4 4 の残基 5 0 - 6 6 ; 配列番号 4 4 の残基 9 9 - 1 0 1 ;

配列番号 4 5 の残基 2 3 - 3 5 ; 配列番号 4 5 の残基 5 1 - 5 7 ; 配列番号 4 5 の残基 9 0 - 1 1 0 ;

配列番号 4 6 の残基 3 1 - 3 5 ; 配列番号 4 6 の残基 5 0 - 6 6 ; 配列番号 4 6 の残基 9 9 - 1 1 5 ;

配列番号 4 7 の残基 2 4 - 3 4 ; 配列番号 4 7 の残基 5 0 - 5 6 ; 配列番号 4 7 の残基 8 9 - 9 7 ;

配列番号 4 8 の残基 3 1 - 3 5 ; 配列番号 4 8 の残基 5 0 - 6 6 ; 配列番号 4 8 の残基 9 9 - 1 0 1 ;

配列番号 4 9 の残基 2 4 - 3 4 ; 配列番号 4 9 の残基 5 0 - 5 6 ; 配列番号 4 9 の残基 8 9 - 9 7 ;

表 2 1、表 2 3、表 2 4 または表 2 7 における V<sub>H</sub> の C D R - H 1 のアミノ酸配列、C D R - H 2 のアミノ酸配列および C D R - H 3 のアミノ酸配列 ; ならびに

表 2 1、表 2 3、表 2 5 または表 2 7 における V<sub>L</sub> の C D R - L 1 のアミノ酸配列、C D R - L 2 のアミノ酸配列および C D R - L 3 のアミノ酸配列

からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 7 0 に記載の結合タンパク質。

【請求項 7 2】

少なくとも 3 つの C D R を含む、請求項 7 1 に記載の結合タンパク質。

【請求項 7 3】

前記抗原結合ドメインが V<sub>H</sub> を含む、請求項 7 1 に記載の結合タンパク質。

【請求項 7 4】

前記 V<sub>H</sub> が、

配列番号 4 0 ; 配列番号 4 2 ; 配列番号 4 4 ; 配列番号 4 6 ; 配列番号 4 8 ならびに表 2 1、表 2 3、表 2 4 および表 2 7 における V<sub>H</sub> のアミノ酸配列

からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 7 3 に記載の結合タンパク質。

【請求項 7 5】

前記抗原結合ドメインが V<sub>L</sub> を含む、請求項 7 1 に記載の結合タンパク質。

【請求項 7 6】

前記 V<sub>L</sub> が、

配列番号 4 1 ; 配列番号 4 3 ; 配列番号 4 5 ; 配列番号 4 7 ; 配列番号 4 9 ならびに表 2 1、表 2 3、表 2 5 および表 2 7 における V<sub>L</sub> のアミノ酸配列

からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 7 5 に記載の結合タンパク質。

【請求項 7 7】

前記抗原結合ドメインが V<sub>H</sub> および V<sub>L</sub> を含む、請求項 7 1 に記載の結合タンパク質。

【請求項 7 8】

V<sub>H</sub> をさらに含み、前記 V<sub>H</sub> が、

配列番号 4 0 ; 配列番号 4 2 ; 配列番号 4 4 ; 配列番号 4 6 ; 配列番号 4 8 ならびに表 2 1、表 2 3、表 2 4 および表 2 7 における V<sub>H</sub> のアミノ酸配列

からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 7 6 に記載の結合タンパク質。

【請求項 7 9】

前記 V<sub>L</sub> が表 2 1、表 2 3、表 2 5 または表 2 7 における V<sub>L</sub> のアミノ酸配列を含み、前記 V<sub>H</sub> が表 2 1、表 2 3、表 2 4 または表 2 7 における V<sub>H</sub> のアミノ酸配列を含む、請求項 7 7 に記載の結合タンパク質。

【請求項 8 0】

ヒト I g M 定常ドメイン ; ヒト I g G 1 定常ドメイン ; ヒト I g G 2 定常ドメイン ; ヒト I g G 3 定常ドメイン ; ヒト I g G 4 定常ドメイン ; ヒト I g E 定常ドメイン およびヒ

10

20

30

40

50

トIgA定常ドメインからなる群から選択される重鎖免疫グロブリン定常ドメインをさらに含む、請求項71に記載の結合タンパク質。

【請求項81】

前記重鎖免疫グロブリン定常領域ドメインがヒトIgG1定常ドメインである、請求項80に記載の結合タンパク質。

【請求項82】

前記ヒトIgG1定常ドメインが、配列番号3および配列番号4からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項81に記載の結合タンパク質。

【請求項83】

ヒトIg定常ドメインおよびヒトIg定常ドメインからなる群から選択される軽鎖免疫グロブリン定常ドメインをさらに含む、請求項71に記載の結合タンパク質。

10

【請求項84】

前記軽鎖免疫グロブリン定常領域ドメインが、アミノ酸配列配列番号5を含むヒトIg定常ドメインである、請求項83に記載の結合タンパク質。

【請求項85】

前記軽鎖免疫グロブリン定常領域ドメインが、アミノ酸配列配列番号6を含むヒトIg定常ドメインである、請求項83に記載の結合タンパク質。

【請求項86】

免疫グロブリン分子；scFv；モノクローナル抗体；ヒト抗体；キメラ抗体；ヒト化抗体；単ドメイン抗体；Fab断片；Fab'断片；F(ab')<sub>2</sub>；Fvおよびジスルフィド連結Fvからなる群から選択される、請求項71に記載の結合タンパク質。

20

【請求項87】

ヒト抗体である、請求項86に記載の結合タンパク質。

【請求項88】

ヒトIL-17に結合することができる結合タンパク質であって、  
配列番号3および配列番号4からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するIg定常重領域；  
配列番号5および配列番号6からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するIg定常軽領域；  
表21、表23、表24または表27におけるVHのアミノ酸配列を有するIg可変重領域；および  
表21、表23、表25または表27におけるVLのアミノ酸配列を有するIg可変軽領域  
を含む、結合タンパク質。

30

【請求項89】

ヒトIL-17に結合することができる結合タンパク質であって、  
配列番号3のアミノ酸配列を有するIg定常重領域；  
配列番号5のアミノ酸配列を有するIg定常軽領域；  
表21、表23、表24または表27におけるVHのアミノ酸配列を有するIg可変重領域；および  
表21、表23、表25または表27におけるVLのアミノ酸配列を有するIg可変軽領域  
を含む、結合タンパク質。

40

【請求項90】

請求項70から89のうちのいずれか一項に記載の結合タンパク質を含み、IL-17を中和することができる、中和結合タンパク質。

【請求項91】

前記IL-17が、プロヒトIL-17、成熟ヒトIL-17および切断型ヒトIL-17からなる群から選択される、請求項90に記載の中和結合タンパク質。

【請求項92】

50

LI - 17のこの受容体に結合する能力を減少させる、請求項90に記載の中和結合タンパク質。

【請求項93】

プロヒトIL - 17、成熟ヒトIL - 17または切断型ヒトIL - 17のこの受容体に結合する能力を減少させる、請求項92に記載の中和結合タンパク質。

【請求項94】

Th1調節；Th2調節；Nk調節；好中球調節；単球 - マクロファージ系列調節；好中球調節；好酸球調節；B細胞調節；サイトカイン調節；ケモカイン調節；接着分子調節および細胞動員調節からなる群から選択されるIL - 17生物学的活性のうちの1つ以上を減少することができる、請求項90に記載の中和結合タンパク質。

10

【請求項95】

最大で約 $10^{-7}$  M；最大で約 $10^{-8}$  M；最大で約 $10^{-9}$  M；最大で約 $10^{-10}$  M；最大で約 $10^{-11}$  M；最大で約 $10^{-12}$  M；および最大で約 $10^{-13}$  Mからなる群から選択される解離定数 ( $K_D$ ) を有する、請求項90に記載の中和結合タンパク質。

【請求項96】

少なくとも約 $10^2$  M $^{-1}$  s $^{-1}$ ；少なくとも約 $10^3$  M $^{-1}$  s $^{-1}$ ；少なくとも約 $10^4$  M $^{-1}$  s $^{-1}$ ；少なくとも約 $10^5$  M $^{-1}$  s $^{-1}$ ；および少なくとも約 $10^6$  M $^{-1}$  s $^{-1}$ からなる群から選択される結合速度を有する、請求項90に記載の中和結合タンパク質。

20

【請求項97】

最大で約 $10^{-3}$  s $^{-1}$ ；最大で約 $10^{-4}$  s $^{-1}$ ；最大で約 $10^{-5}$  s $^{-1}$ ；および最大で約 $10^{-6}$  s $^{-1}$ からなる群から選択される解離速度を有する、請求項90に記載の中和結合タンパク質。

【請求項98】

請求項70から89のうちのいずれか一項に記載の結合タンパク質を含み、前記結合タンパク質が検出可能な標識にコンジュゲートされている標識結合タンパク質。

【請求項99】

検出可能な標識が、放射性標識、酵素、蛍光標識、発光標識、生物発光標識、磁気標識およびビオチンからなる群から選択される、請求項98の標識結合タンパク質。

30

【請求項100】

前記標識が、 $^3$ H、 $^{14}$ C、 $^{35}$ S、 $^{90}$ Y、 $^{99}$ Tc、 $^{111}$ In、 $^{125}$ I、 $^{131}$ I、 $^{177}$ Lu、 $^{166}$ Hoおよび $^{153}$ Smからなる群から選択される放射性標識である、請求項99の標識結合タンパク質。

【請求項101】

請求項70から89のうちのいずれか一項の結合タンパク質を含み、前記結合タンパク質が治療剤または細胞毒性剤にコンジュゲートされているコンジュゲート結合タンパク質。

【請求項102】

前記治療剤または細胞毒性剤が、代謝拮抗剤、アルキル化剤、抗生物質、増殖因子、サイトカイン、血管新生阻害剤、有糸分裂阻害剤、アントラサイクリン、毒素およびアポトーシス剤からなる群から選択される、請求項101のコンジュゲート結合タンパク質。

40

【請求項103】

請求項70から89のうちのいずれか一項の結合タンパク質アミノ酸配列をコードする単離された核酸。

【請求項104】

請求項103に記載の単離された核酸を含むベクター。

【請求項105】

pcDNA、pTT、pTT3、pEFBOS、pBV、pJVおよびpBJからなる群から選択される、請求項104のベクター。

50

- 【請求項 106】  
請求項 104 または 105 のうちのいずれか一項に記載のベクターを含む宿主細胞。
- 【請求項 107】  
原核細胞である、請求項 106 に記載の宿主細胞。
- 【請求項 108】  
E・コリである、請求項 107 に記載の宿主細胞。
- 【請求項 109】  
真核細胞である、請求項 106 に記載の宿主細胞。
- 【請求項 110】  
前記真核細胞が、原生生物細胞、動物細胞、植物細胞および真菌細胞からなる群から選  
10  
択される、請求項 109 に記載の宿主細胞。
- 【請求項 111】  
前記真核細胞が、哺乳動物細胞、鳥類細胞および昆虫細胞からなる群から選択される動  
物細胞である、請求項 110 に記載の宿主細胞。
- 【請求項 112】  
前記動物細胞が CHO 細胞である、請求項 111 に記載の宿主細胞。
- 【請求項 113】  
COS である、請求項 111 に記載の宿主細胞。
- 【請求項 114】  
前記真核細胞が サッカロミセス・セレピシエである、請求項 110 に記載の宿主細胞。  
20
- 【請求項 115】  
前記動物細胞が昆虫 Sf9 細胞である、請求項 111 に記載の宿主細胞。
- 【請求項 116】  
ヒト IL-17 に結合する結合タンパク質を産生するのに十分な条件下で、培地におい  
て請求項 106 から 115 のうちのいずれか一項の宿主細胞を培養することを含む、ヒト  
IL-17 に結合する結合タンパク質を作製する方法。
- 【請求項 117】  
請求項 116 の方法に従って作製される結合タンパク質。
- 【請求項 118】  
請求項 70 から 97 のうちのいずれか一項に記載の結合タンパク質を含み、前記結合タ  
30  
ンパク質が結晶として存在する結晶化された結合タンパク質。
- 【請求項 119】  
前記結晶が無担体医薬徐放結晶である、請求項 118 に記載の結晶化された結合タンパ  
ク質。
- 【請求項 120】  
請求項 118 に記載の結晶化された結合タンパク質であって、前記結合タンパク質が、  
前記結合タンパク質の可溶性相当物よりもインビボにおいて大きな半減期を有する、結合  
タンパク質。
- 【請求項 121】  
前記結合タンパク質が生物学的活性を保持している、請求項 118 に記載の結晶化され  
40  
た結合タンパク質。
- 【請求項 122】  
(a) 製剤 (前記製剤は請求項 118 から 121 のうちのいずれか一項に記載の結晶化  
された結合タンパク質および成分を含む。)、ならびに  
(b) 少なくとも 1 つのポリマー担体  
を含む、結合タンパク質を放出するための組成物。
- 【請求項 123】  
前記ポリマー担体が、ポリ(アクリル酸)、ポリ(シアノアクリル酸)、ポリ(アミノ  
酸)、ポリ(無水物)、ポリ(デブシペプチド)、ポリ(エステル)、ポリ(乳酸)、ポリ  
50  
(乳酸-コ-グリコール酸)または PLGA、ポリ(b-ヒドロキシブチラート)、ポ

リ（カプロラクトン）、ポリ（ジオキサノン）、ポリ（エチレングリコール）、ポリ（ヒドロキシプロピル）メタクリルアミド、ポリ〔（オルガノ）ホスファゼン〕、ポリ（オルトエステル）、ポリ（ビニルアルコール）、ポリ（ビニルピロリドン）、無水マレイン酸-アルキルビニルエーテルコポリマー、プルロニックポリオール、アルブミン、アルギナート、セルロースおよびセルロース誘導体、コラーゲン、フィブリン、ゼラチン、ヒアルロン酸、オリゴ糖、グリカミノグリカン、硫酸ポリサッカライド、これらの混合物およびコポリマーからなる群のうちの一つ以上から選択されるポリマーである、請求項 1 2 2 に記載の組成物。

【請求項 1 2 4】

前記成分が、アルブミン、ショ糖、トレハロース、ラクチトール、ゼラチン、ヒドロキシプロピル-シクロデキストリン、メトキシポリエチレングリコールおよびポリエチレングリコールからなる群から選択される、請求項 1 2 2 に記載の組成物。

10

【請求項 1 2 5】

請求項 1 2 2 に記載の組成物の有効量を哺乳動物に投与する工程を含む哺乳動物を治療するための方法。

【請求項 1 2 6】

請求項 7 0 から 9 7 のうちのいずれか一項の結合タンパク質および医薬として許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 1 2 7】

IL-17 活性が有害である障害を治療するための少なくとも一つの追加の治療剤をさらに含む、請求項 1 2 6 の医薬組成物。

20

【請求項 1 2 8】

前記追加の成分が、血管新生阻害剤；キナーゼ阻害剤；同時刺激分子遮断剤；接着分子遮断剤；抗サイトカイン抗体またはその機能的断片；メトトレキサート；コルチコステロイド；シクロスポリン；ラパマイシン；FK506 および非ステロイド抗炎症剤からなる群から選択される、請求項 1 2 7 の医薬組成物。

【請求項 1 2 9】

ヒト IL-17 活性が減少するようにヒト IL-17 を請求項 7 0 から 9 7 のうちのいずれか一項の結合タンパク質と接触させることを含む、ヒト IL-17 活性を減少させるための方法。

30

【請求項 1 3 0】

ヒト対象におけるヒト IL-17 活性が減少するように請求項 7 0 から 9 7 のうちのいずれか一項の結合タンパク質をヒト対象に投与することを含む、IL-17 活性が有害である障害に罹っているヒト対象においてヒト IL-17 活性を減少させるための方法。

【請求項 1 3 1】

治療が達成されるように請求項 7 0 から 9 7 のうちのいずれか一項の結合タンパク質を対象に投与することにより IL-17 活性が有害である疾患または障害について対象を治療するための方法。

【請求項 1 3 2】

前記疾患が、関節リウマチ、骨関節炎、若年性慢性関節炎、化膿性関節炎、ライム関節炎、乾癬性関節炎、反応性関節炎、脊椎関節症、全身性紅斑性狼瘡、クローン病、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、インシュリン依存性糖尿病、甲状腺炎、喘息、アレルギー性疾患、乾癬、皮膚炎、強皮症、移植片対宿主病、臓器移植拒絶、臓器移植に関連する急性または慢性免疫疾患、サルコイドーシス、アテローム性動脈硬化症、播種性血管内凝固、川崎病、パセドウ病、ネフローゼ症候群、慢性疲労症候群、ウェゲナー肉芽腫症、ヘノッホ・シェーライン紫斑症、腎臓の顕微鏡的血管炎、慢性活動性肝炎、ブドウ膜炎、敗血症性ショック、毒素性ショック症候群、敗血症症候群、悪液質、感染性疾患、寄生性疾患、後天性免疫不全症候群、急性横断性脊髄炎、ハンチントン舞蹈病、パーキンソン病、アルツハイマー病、発作、原発性胆汁性肝硬変、溶血性貧血、悪性腫瘍、心不全、心筋梗塞、アジソン病、孤発性の、多内分泌腺機能低下症候群 I 型および多内分泌腺機能低下症候群 II

40

50

型、シュミット症候群、成人（急性）呼吸促迫症候群、脱毛症、円形脱毛症、血清反応陰性関節炎、関節炎、ライター病、乾癬性関節炎、潰瘍性大腸性関節炎、腸疾患性滑膜炎、クラミジア、エルシニアおよびサルモネラ関連関節炎、脊椎関節症、アテローム性疾患 / アテローム性動脈硬化症、アトピー性アレルギー、自己免疫性水疱性疾患、尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、類天疱瘡、線状 I g A 病、自己免疫性溶血性貧血、クームス陽性溶血性貧血、後天性悪性貧血、若年性悪性貧血、筋痛性脳脊髄炎 / ロイヤルフリー病、慢性粘膜皮膚カンジダ症、巨細胞性動脈炎、原発性硬化性肝炎、突発性自己免疫性肝炎、後天性免疫不全症候群、後天性免疫不全関連疾患、B 型肝炎、C 型肝炎、分類不能型免疫不全症（分類不能型原発性低グロブリン血症）、拡張型心筋症、女性不妊症、卵巣機能不全、早期卵巣機能不全、繊維性肺疾患、突発性間質性肺炎、炎症後間質性肺疾患、間質性肺炎、結合組織疾患関連間質性肺疾患、混合性結合組織疾患関連肺疾患、全身性硬化症関連間質性肺疾患、関節リウマチ関連間質性肺疾患、全身性紅斑性狼瘡関連肺疾患、皮膚筋炎 / 多発性筋炎関連肺疾患、シェーグレン病関連肺疾患、強直性脊椎炎関連肺疾患、血管炎性びまん性肺疾患（*vasculitic diffuse lung disease*）、ヘモシデロシス関連肺疾患、薬物によって誘導された間質性肺疾患、繊維症、放射性繊維症、閉塞性細気管支炎、慢性好酸球性肺炎、リンパ球浸潤性肺疾患、感染後間質性肺疾患、通風関節炎、自己免疫性肝炎、1 型自己免疫性肝炎（古典的自己免疫性またはルポイド肝炎）、2 型自己免疫性肝炎（抗 L K M 抗体肝炎）、自己免疫媒介性低血糖症、黒色表皮腫を伴う B 型インシュリン抵抗性、副甲状腺機能低下症、臓器移植に関連する急性免疫疾患、臓器移植に関連する慢性免疫疾患、変形性関節症、原発性硬化性胆管炎、1 型乾癬、2 型乾癬、特発性白血球減少症、自己免疫性好中球減少症、腎臓病 N O S、糸球体腎炎、腎臓の顕微鏡的血管炎、ライム病、円板状紅斑性狼瘡、男性不妊症特発性または N O S、精子自己免疫、多発性硬化症（すべてのサブタイプ）、交感性眼炎、結合組織疾患に続発する肺高血圧症、グッドパスチャー症候群、結節性多発動脈炎の肺症状、急性リウマチ熱、リウマチ性脊椎炎、スチル病、全身性硬化症、シェーグレン症候群、高安病 / 動脈炎、自己免疫性血小板減少症、特発性血小板減少症、自己免疫性甲状腺疾患、甲状腺機能亢進症、甲状腺腫自己免疫性甲状腺機能低下症（橋本病）、萎縮性自己免疫性甲状腺機能低下症、原発性粘液水腫（*primary myxoedema*）、水晶体起因性ブドウ膜炎、原発性血管炎、白斑急性肝疾患、慢性肝疾患、アルコール性肝硬変、アルコール誘発性肝障害、胆汁うっ滞（*choleostasis*）、特異体質性肝疾患、薬物誘発性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎、アレルギーおよび喘息、B 群連鎖球菌（*GBS*）感染、精神障害（例えば、うつ病および統合失調症）、Th 2 型および Th 1 型によって媒介される疾病、急性および慢性疼痛（疼痛の様々な形態）、ならびに、肺癌、乳癌、胃癌、膀胱癌、大腸癌、膵臓癌、卵巣癌、前立腺癌および腎臓癌および造血性悪性病変（白血病およびリンパ腫）などの癌、無リポタンパク質血症、先端チアノーゼ、急性および慢性寄生性または感染性プロセス、急性白血病、急性リンパ芽球性白血病（*ALL*）、急性骨髄性白血病（*AML*）、急性または慢性細菌感染、急性膵炎、急性腎不全、腺癌、心房（*aerial*）異所性拍動、A I D S 認知症複合、アルコール誘発性肝炎、アレルギー性結膜炎、アレルギー性接触性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、同種移植拒絶、- 1 - アンチトリプシン欠乏症、筋萎縮性側索硬化症、貧血、狭心症、前角細胞変性、抗 C D 3 治療、抗リン脂質症候群、抗受容体過敏症反応（*anti-receptor hypersensitivity reactions*）、大動脈（*aortic*）および動脈瘤、大動脈解離、動脈性高血圧、動脈硬化症、動静脈瘻、運動失調、心房細動（持続的または発作性）、心房粗動、房室ブロック、B 細胞リンパ腫、骨移植拒絶、骨髄移植（*BMT*）拒絶、脚ブロック、パーキットリンパ腫、火傷、心不整脈、心機能不全症候群（*cardiac stun syndrome*）、心臓腫瘍、心筋症、心肺バイパス炎症反応、軟骨移植拒絶、小脳皮質変性、小脳疾患、無秩序なまたは多巣性心房頻脈、化学療法関連疾患、慢性骨髄性白血病（*CML*）、慢性アルコール症、慢性炎症性病変、慢性リンパ性白血病（*CLL*）、慢性閉塞性肺疾患（*COPD*）、慢性サリチル酸中毒、結腸直腸癌、うっ血性心不全、結膜炎、接触性皮膚炎、肺性心、冠動脈疾患、クロイツフェルト - ヤコブ病

10

20

30

40

50



、培養陰性敗血症、嚢胞性繊維症、サイトカイン療法関連疾患、ボクサー脳、脱髄性疾患、デング出血熱、皮膚炎、皮膚科学的症状、糖尿病、真性糖尿病、糖尿病性動脈硬化疾患、瀰漫性レビー小体病、拡張型うっ血性心筋症、大脳基底核の疾患、中年のダウン症候群、中枢神経ドーパミン受容体を遮断する薬物によって誘発された薬物誘発性運動疾患、薬物感受性、湿疹、脳脊髄炎、心内膜炎、内分泌疾患、喉頭蓋炎、エプスタイン-バーウイルス感染、紅痛症、垂体外路および小脳疾患、家族性血球貪食性リンパ組織球症 (familial hematomphagocytic lymphohistiocytosis)、致死的胸腺移植組織拒絶、フリードライヒ失調症、機能的末梢動脈疾患、真菌性敗血症、ガス壊疽、胃潰瘍、糸球体腎炎、いずれかの臓器または組織の移植片拒絶、グラム陰性敗血症、グラム陽性敗血症、細胞内生物に起因する肉芽腫、有毛細胞白血病、ハラールホルデン・スパッツ病、橋本甲状腺炎、枯草熱、心臓移植拒絶、血色素症、血液透析、溶血性尿毒症症候群/血栓溶解血小板減少紫斑病、出血、肝炎(A型)、ヒス束不整脈、HIV感染/HIV神経障害、ホジキン病、運動過剰疾患、過敏症反応、過敏性肺炎、高血圧、運動低下疾患、視床下部-下垂体-副腎皮質系評価、特発性アジソン病、特発性肺繊維症、抗体媒介性細胞毒性、無力症、乳児脊髄性筋萎縮症、大動脈の炎症、A型インフルエンザ、電離放射線曝露、虹彩毛様体炎/ブドウ膜炎/視神経炎、虚血再灌流障害、虚血性発作、若年性関節リウマチ、若年性脊髄性筋萎縮症、カボジ肉腫、腎移植拒絶、レジオネラ、リーシュマニア症、ハンセン病、皮質脊髄系の病変、脂肪血症 (lipidemia)、肝臓移植拒絶、リンパ浮腫 (lymphedema)、マラリア、悪性リンパ腫、悪性組織球増殖症、悪性黒色腫、髄膜炎、髄膜炎菌血症 (meningococciemia)、代謝性/特発性、偏頭痛、ミトコンドリア多系疾患 (mitochondrial multisystem disorder)、混合性結合組織病、モノクローナル高ガンマグロブリン血症、多発性骨髄腫、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-ジョセフ)、重症筋無力症、マイコバクテリウム・アビウム・イントラセルラーレ、マイコバクテリウム・チューバキュロシス、骨髄形成異常、心筋梗塞、真菌虚血疾患、上咽頭癌、新生児慢性肺疾患、腎炎、ネフローゼ、神経変性疾患、神経原性I筋萎縮、好中球減少性発熱、非ホジキンリンパ腫、腹部大動脈およびその分枝の閉塞、閉塞性動脈疾患、OKT3 (登録商標)療法、精巣炎/精巣上体炎、精巣炎/精管復元術処置、臓器肥大、骨粗鬆症、膵臓移植拒絶、膵癌、腫瘍随伴性症候群/悪性腫瘍の高カルシウム血症、副甲状腺移植拒絶、骨盤内炎症性疾患、通年性鼻炎、心膜疾患、末梢アテローム硬化性疾患、末梢血管疾患、腹膜炎、悪性貧血、ニューモシスチス・カリニ肺炎、肺炎、POEMS症候群 (多発神経炎、臓器肥大、内分泌疾患、単クローン性グロブリン血症および皮膚変化症候群 (skin changes syndrome))、灌流後症候群 (post perfusion syndrome)、ポンプ後症候群 (post pump syndrome)、心筋梗塞後開心術症候群、子癩前症、進行性核上性麻痺、原発性肺高血圧、放射線療法、レイノー現象および病、レイノー病、レフサム病、規則的なQRS幅の狭い頻脈症 (regular narrow QRS tachycardia)、腎血管性高血圧、再灌流障害、拘束型心筋症、肉腫、強皮症、老年性舞蹈病、レビー小体型の老年性認知症、血清反応陰性関節炎、ショック、鎌形赤血球貧血症、皮膚同種異系移植拒絶、皮膚変化症候群、小腸移植拒絶、固形腫瘍、固有不整脈 (specific arrhythmias)、脊髄性運動失調、脊髄小脳変性、連鎖球菌性筋炎、小脳の構造的病変、亜急性硬化性全脳炎、湿疹、心血管系の梅毒、全身性アナフィラキシー、全身性炎症反応症候群、全身性発症若年性関節リウマチ、T細胞またはFABALL、毛細血管拡張症、閉塞性血栓血管炎、血小板減少症、毒性、移植、外傷/出血、III型過敏症反応、IV型過敏症、不安定狭心症、尿毒症、尿路性敗血症、じんましん、心臓弁膜症、静脈瘤、血管炎、静脈疾患、静脈血栓症、心室細動、ウイルスおよび真菌感染、ウイルス性脳炎 (vital encephalitis)/無菌性髄膜炎、ウイルス関連血球貪食症候群、ウェルニッケ-コルサコフ症候群、ウィルソン病、いずれかの臓器または組織の異種移植拒絶、急性冠症候群、急性特発性多発性神経炎、急性炎症性脱髄性多発神経根神経障害、急性虚血、成人スチル病、円形脱毛症、アナ

10

20

30

40

50

フィラキシー、抗リン脂質抗体症候群、再生不良性貧血、アテローム性動脈硬化症、アトピー性湿疹、アトピー性皮膚炎、自己免疫性皮膚炎、連鎖球菌感染に伴う自己免疫異常、自己免疫性腸症、自己免疫性難聴、自己免疫性リンパ増殖症候群（ALPS）、自己免疫性心筋炎、自己免疫性早期卵巣不全、眼瞼炎、気管支拡張症、水疱性類天疱瘡、心血管疾患、劇症型抗リン脂質症候群、セリアック病、頸部脊椎症、慢性虚血、瘢痕性類天疱瘡、多発性硬化症のリスクを有する臨床的孤発症候群（c i s）、結膜炎、小児発症精神障害、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、涙嚢炎、皮膚筋炎、糖尿病性網膜症、真性糖尿病、椎間板ヘルニア、椎間板脱出、薬物誘発免疫性溶血性貧血、心内膜炎、子宮内膜症、眼内炎、上強膜炎、多形性紅斑、重症型多形性紅斑、妊娠性類天疱瘡、ギラン・バレー症候群（GBS）、枯草熱、ヒューズ症候群、特発性パーキンソン病、特発性間質性肺炎、IgE媒介性アレルギー、免疫性溶血性貧血、封入体筋炎、感染性眼炎症疾患、炎症性脱髄疾患、炎症性心疾患、炎症性腎疾患、IPF/UIP、虹彩炎、角膜炎、乾性角結膜炎（keratoconjunctivitis sicca）、クスマウル病またはクスマウル-マイヤー病、ランドリー麻痺、ランゲルハンス細胞性組織球症、網状皮斑、黄斑変性、顕微鏡的多発性血管炎、モルブス・ベヒテレフ（morbus bechterev）、運動ニューロン疾患、粘膜性類天疱瘡、多臓器不全、重症筋無力症、骨髄異形成症候群、心筋炎、神経根障害、神経障害、非A非B型肝炎、視神経炎、骨溶解、卵巣癌、小関節性JRA

10

末梢動脈閉塞疾患（PAOD）、末梢血管疾患（PVD）、末梢動脈疾患（PAD）、静脈炎、結節性多発性動脈炎（または結節性動脈周囲炎）、多発性軟骨炎、リウマチ性多発性筋痛、白毛症、多関節性JRA、多内分泌欠損症候群、多発性筋炎、リウマチ性多発性筋痛（PMR）、ポンプ後症候群、原発性パーキンソニズム、前立腺癌および直腸癌および造血性悪性病変（白血病およびリンパ腫）、前立腺炎、赤芽球癆、原発性副腎不全、再発性視神経脊髄炎、再狭窄、リウマチ性心疾患、sapho（滑膜炎、アクネ、膿疱症、骨過形成および骨髄炎）、強皮症、続発性アミロイドーシス、ショック肺、強膜炎、坐骨神経痛、二次性副腎不全、シリコーン関連結合組織病、スネドン-ウィルキンソン皮膚症、強直性脊椎炎、スティーブンス・ジョンソン症候群（SJS）、全身性炎症反応症候群、側頭動脈炎、トキソプラズマ性網膜炎、中毒性表皮剥離症、横断性脊髄炎、TRAPS（腫瘍壊死因子受容体）、1型アレルギー反応、II型糖尿病、じんましん、通常型間質性肺炎（UIP）、血管炎、春季結膜炎、ウイルス性網膜炎、フォークト・小柳・原田症候群（VKH症候群）、滲出型黄斑変性、創傷治癒、エルシニアおよびサルモネラ関連関節症からなる群から選択される、請求項131に記載の方法。

20

30

【請求項133】

第二の作用物質を投与する前に、と同時に、または後に請求項70から97のうちのいずれか一項の結合タンパク質を投与する工程を含むIL-17が有害である障害に罹っている患者を治療する方法であって、前記第二の作用物質が、ヒトIL-17に結合することができる抗体またはその断片；メトトレキサート；ヒトTNFに結合することができる抗体またはその断片；コルチコステロイド；シクロスポリン；ラバマイシン；FK506および非ステロイド抗炎症剤からなる群から選択される、方法。

40

【請求項134】

ポリペプチド鎖を含む結合タンパク質であって、前記ポリペプチド鎖がVD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n  
 (VD1は第一の重鎖可変ドメインであり；  
 VD2は第二の重鎖可変ドメインであり；  
 Cは重鎖定常ドメインであり；  
 X1はリンカーであり(但し、X1はCH1ではない。);  
 X2はFc領域であり；および  
 nは0または1である。)を含み、  
 前記結合タンパク質はヒトIL-17およびTNF- に結合することができ；  
 VD1は抗TNF- 抗体の可変重領域(VH)のアミノ酸配列を含み、前記アミノ酸配

50

列は配列番号 563、573、578、593、628、638、648、658、668、678、688、698、708、718、728、738、748、758、763、773、783、793、803、813、823、833、843、853、863、873 および 883 のうちのいずれかであり、ならびに

VD2 は抗 IL-17 抗体の VH 領域のアミノ酸配列を含み、前記アミノ酸配列は配列番号 565、575、580、595、630、640、650、660、670、680、690、700、710、720、730、740、750、760、765、775、795、805、815、825、835、845、855、865、875 および 885 のうちのいずれかである、

結合タンパク質。

10

【請求項 135】

VD1 および VD2 が、配列番号 562、572、577、592、627、637、647、657、667、677、687、697、707、717、727、737、747、757、762、772、782、792、802、812、822、832、842、852、862、872 および 882 のうちのいずれかのアミノ酸配列を含む、請求項 134 に記載の結合タンパク質。

【請求項 136】

ポリペプチド鎖を含む結合タンパク質であって、前記ポリペプチド鎖が VD1 - (X1)<sub>n</sub> - VD2 - C - (X2)<sub>n</sub>

(VD1 は第一の軽鎖可変ドメインであり；

20

VD2 は第二の軽鎖可変ドメインであり；

C は軽鎖定常ドメインであり；

X1 はリンカーであり (但し、X1 は CH1 ではない。)；

X2 は Fc 領域を含まず；および

n は 0 または 1 である。) を含み、

前記結合タンパク質はヒト IL-17 および TNF- に結合することができ；

VD1 は抗 TNF- 抗体の可変軽領域 (VL) のアミノ酸配列を含み、前記アミノ酸配列は配列番号 568、583、588、598、603、608、613、618、623、633、643、653、663、673、683、693、703、713、723、733、743、753、768、778、788、798、808、818、828、848、858、868 および 878 のうちのいずれかであり、ならびに

30

VD2 は抗 IL-17 抗体の VL 領域のアミノ酸配列を含み、前記アミノ酸配列は配列番号 570、585、590、600、605、610、615、620、625、635、645、655、665、675、685、695、705、715、725、735、745、755、770、780、790、800、810、820、830、850、860、870 および 880 のうちのいずれかである、

結合タンパク質。

【請求項 137】

VD1 および VD2 軽鎖可変ドメインが、配列番号 567、582、587、597、602、607、612、617、622、632、642、652、662、672、682、692、702、712、722、732、742、752、762、777、787、797、807、817、827、847、857、867 および 877 のうちのいずれかのアミノ酸配列を含む、請求項 136 に記載の結合タンパク質。

40

【請求項 138】

n が 0 である、請求項 134 または 136 に記載の結合タンパク質。

【請求項 139】

第一および第二のポリペプチド鎖を含む結合タンパク質であって、前記第一のポリペプチド鎖は第一の VD1 - (X1)<sub>n</sub> - VD2 - C - (X2)<sub>n</sub>

(VD1 は第一の重鎖可変ドメインであり、

VD2 は第二の重鎖可変ドメインであり、

50

Cは重鎖定常ドメインであり、  
 X1はリンカーであり(但し、CH1ではない。)、  
 X2はFc領域である。)を含み、  
 前記第二のポリペプチド鎖は第二のVD1 - (X1)n - VD2 - C - (X2)n  
 (VD1は第一の軽鎖可変ドメインであり、  
 VD2は第二の軽鎖可変ドメインであり、  
 Cは軽鎖定常ドメインであり、  
 X1はリンカーであり(但し、CH1ではない。)、  
 X2はFc領域を含まず、  
 nは0または1である。)を含み、

10

ヒトIL-17AおよびTNF- に結合することが可能であり、  
 前記VD1およびVD2重鎖可変ドメインが、配列番号562、572、577、592  
 、627、637、647、657、667、677、687、697、707、717  
 、727、737、747、757、762、772、782、792、802、812  
 、822、832、842、852、862、872および882のいずれかのアミノ酸  
 配列を含み、  
 前記VD1およびVD2軽鎖可変ドメインが、配列番号567、582、587、597  
 、602、607、612、617、622、632、642、652、662、672  
 、682、692、702、712、722、732、742、752、767、777  
 、787、797、807、817、827、847、857、867および877から

20

【請求項140】

X1またはX2が、配列番号888 - 918からなる群から選択されるアミノ酸配列である、請求項134、136または139に記載の結合タンパク質。

【請求項141】

結合タンパク質が2つの第一のポリペプチド鎖および2つの第二のポリペプチド鎖を含む、請求項139に記載の結合タンパク質。

【請求項142】

Fc領域が、固有配列のFc領域およびバリエーション配列のFc領域からなる群から選択される、請求項134、136または139に記載の結合タンパク質。

30

【請求項143】

Fc領域が、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、IgM、IgEおよびIgDから得られるFc領域からなる群から選択される、請求項142に記載の結合タンパク質。

【請求項144】

前記第一のポリペプチド鎖のVD1および前記第二のポリペプチド鎖のVD1が、それぞれ同じ第一および第二の親抗体またはその抗原結合部分から得られる、請求項134、136または139に記載の結合タンパク質。

【請求項145】

前記抗TNF- 抗体が、前記抗IL-17抗体がヒトIL-17に結合する効力とは異なる効力でTNF- に結合する、請求項134から144のうちのいずれか一項に記載の結合タンパク質。

40

【請求項146】

前記抗TNF- 抗体が、前記抗IL-17抗体がヒトIL-17に結合する親和性とは異なる親和性でTNF- に結合する、請求項134から144のうちのいずれか一項に記載の結合タンパク質。

【請求項147】

前記抗TNF- 抗体および前記抗IL-17抗体が、ヒト抗体、CDR移植された抗体およびヒト化抗体からなる群から選択される、請求項134から144のうちのいずれか一項に記載の結合タンパク質。

50

## 【請求項 148】

前記結合タンパク質が、前記抗 TNF - 抗体または前記抗 IL - 17 抗体により示される少なくとも 1 つの所望の特性を有する、請求項 134、136 または 139 に記載の結合タンパク質。

## 【請求項 149】

前記所望の特性が、1 つ以上の抗体パラメーターから選択される、請求項 148 に記載の結合タンパク質。

## 【請求項 150】

前記抗体パラメーターが、抗原特異性、抗原に対する親和性、効力、生物学的機能、エピトープ認識、安定性、可溶性、生産効率、免疫原性、薬物動態、生物学的利用率、組織交差反応性およびオルソロガス抗原結合性からなる群から選択される、請求項 149 に記載の結合タンパク質。

10

## 【請求項 151】

4 つのポリペプチド鎖を含む 2 つの抗原に結合することが可能な結合タンパク質であって、2 つのポリペプチド鎖は  $VD1 - (X1)_n - VD2 - C - (X2)_n$

(VD1 は第一の重鎖可変ドメインであり、

VD2 は第二の重鎖可変ドメインであり、

C は重鎖定常ドメインであり、

X1 はリンカーであり(但し、CH1 ではない。)、

X2 はFc領域である。)を含み、

20

2 つのポリペプチド鎖は  $VD1 - (X1)_n - VD2 - C - (X2)_n$

(VD1 は第一の軽鎖可変ドメインであり、

VD2 は第二の軽鎖可変ドメインであり、

C は軽鎖定常ドメインであり、

X1 はリンカーであり(但し、CH1 ではない。)、

X2 はFc領域を含まず、

n は 0 または 1 である。)を含み、

VD1 および VD2 重鎖可変ドメインは、配列番号 562、572、577、592、627、637、647、657、667、677、687、697、707、717、727、737、747、757、762、772、782、792、802、812、822、832、842、852、862、872 および 882 のいずれかのアミノ酸配列を含み、

30

VD1 および VD2 軽鎖可変ドメインは、配列番号 567、582、587、597、602、607、612、617、622、632、642、652、662、672、682、692、702、712、722、732、742、752、767、777、787、797、807、817、827、847、857、867 および 877 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、結合タンパク質。

## 【請求項 152】

表面プラズモン共鳴によって測定された場合に、少なくとも約  $10^2 M^{-1} s^{-1}$  ; 少なくとも約  $10^3 M^{-1} s^{-1}$  ; 少なくとも約  $10^4 M^{-1} s^{-1}$  ; 少なくとも約  $10^5 M^{-1} s^{-1}$  ; および少なくとも約  $10^6 M^{-1} s^{-1}$  からなる群から選択される、前記 1 つ以上の標的への結合速度定数 ( $K_{on}$ ) を有する、請求項 134、136、139 または 151 に記載の結合タンパク質。

40

## 【請求項 153】

表面プラズモン共鳴によって測定された場合に、最大約  $10^{-3} s^{-1}$  ; 最大約  $10^{-4} s^{-1}$  ; 最大約  $10^{-5} s^{-1}$  ; および最大約  $10^{-6} s^{-1}$  からなる群から選択される、前記 1 つ以上の標的への解離速度定数 ( $K_{off}$ ) を有する、請求項 134、136、139 または 151 に記載の結合タンパク質。

## 【請求項 154】

最大約  $10^{-7} M$  ; 最大約  $10^{-8} M$  ; 最大約  $10^{-9} M$  ; 最大約  $10^{-10} M$  ; 最大

50

約  $10^{-11}$  M ; 最大約  $10^{-12}$  M および最大  $10^{-13}$  M からなる群から選択される、前記 1 つ以上の標的への解離定数 ( $K_D$ ) を有する、請求項 134、136、139 または 151 に記載の結合タンパク質。

【請求項 155】

請求項 134、136、139 または 151 のいずれか一項に記載の結合タンパク質を含む結合タンパク質連結体であって、免疫接着分子、造影剤、治療剤および細胞毒性剤からなる群から選択される作用物質をさらに含む、結合タンパク質連結体。

【請求項 156】

前記作用物質が、放射性標識、酵素、蛍光標識、発光標識、生物発光標識、磁気標識およびビオチンからなる群から選択される造影剤である、請求項 155 に記載の結合タンパク質連結体。

10

【請求項 157】

前記造影剤が、 $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{90}\text{Y}$ 、 $^{99}\text{Tc}$ 、 $^{111}\text{In}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{177}\text{Lu}$ 、 $^{166}\text{Ho}$  および  $^{153}\text{Sm}$  からなる群から選択される放射性標識である、請求項 156 に記載の結合タンパク質連結体。

【請求項 158】

前記作用物質が、代謝抑制剤、アルキル化剤、抗生物質、増殖因子、サイトカイン、抗血管新生剤、抗有糸分裂剤、アントラサイクリン、トキシンおよびアポトーシス剤からなる群から選択される治療剤または細胞毒性剤である、請求項 156 に記載の結合タンパク質連結体。

20

【請求項 159】

結晶化された結合タンパク質である、請求項 134、136、139 または 151 に記載の結合タンパク質。

【請求項 160】

前記結晶が担体を含まない医薬徐放結晶である、請求項 159 に記載の結合タンパク質。

【請求項 161】

請求項 159 に記載の結合タンパク質であって、前記結合タンパク質が、インビボにおいて、前記結合タンパク質の可溶性対応物より長い半減期を有する、結合タンパク質。

【請求項 162】

生物学的活性を保持している、請求項 159 に記載の結合タンパク質。

30

【請求項 163】

請求項 134、136、139 または 151 のいずれか一項に記載の結合タンパク質アミノ酸配列をコードする単離された核酸。

【請求項 164】

請求項 163 に記載の単離された核酸を含むベクター。

【請求項 165】

p c D N A、p T T、p T T 3、p E F B O S、p B V、p J V、p c D N A 3 . 1 T O P O、p E F 6 T O P O および p B J からなる群から選択される、請求項 164 に記載のベクター。

40

【請求項 166】

請求項 164 に記載のベクターを含む宿主細胞。

【請求項 167】

原核細胞である、請求項 166 に記載の宿主細胞。

【請求項 168】

E . コリ ( E . c o l i ) である、請求項 167 に記載の宿主細胞。

【請求項 169】

真核細胞である、請求項 166 に記載の宿主細胞。

【請求項 170】

前記真核細胞が、原生生物細胞、動物細胞、植物細胞および真菌細胞からなる群から選

50

択される、請求項 166 に記載の宿主細胞。

【請求項 171】

前記真核細胞が、哺乳動物細胞、鳥類細胞および昆虫細胞からなる群から選択される動物細胞である、請求項 169 に記載の宿主細胞。

【請求項 172】

CHO 細胞である、請求項 171 に記載の宿主細胞。

【請求項 173】

COS である、請求項 171 に記載の宿主細胞。

【請求項 174】

酵母細胞である、請求項 166 に記載の宿主細胞。

10

【請求項 175】

前記酵母細胞がサッカロミセス・セレビスシアエ (*Saccharomyces cerevisiae*) である、請求項 174 に記載の宿主細胞。

【請求項 176】

昆虫 Sf9 細胞である、請求項 171 に記載の宿主細胞。

【請求項 177】

結合タンパク質を産生するのに十分な条件下で、請求項 166 から 176 のいずれか一項に記載の宿主細胞を培地中において培養することを含む、結合タンパク質を生産する方法。

【請求項 178】

生産された結合タンパク質の 50% - 75% が、二重特異的四価結合タンパク質である、請求項 177 に記載の方法。

20

【請求項 179】

生産された結合タンパク質の 75% - 90% が、二重特異的四価結合タンパク質である、請求項 177 に記載の方法。

【請求項 180】

生産された結合タンパク質の 90% - 95% が、二重特異的四価結合タンパク質である、請求項 177 に記載の方法。

【請求項 181】

請求項 177 の方法に従って生産されたタンパク質。

30

【請求項 182】

請求項 134 から 162 および 181 のいずれか一項の結合タンパク質および医薬として許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 183】

少なくとも 1 つの追加の治療剤をさらに含む、請求項 182 の医薬組成物。

【請求項 184】

前記追加の治療剤が、治療剤、造影剤、細胞毒性剤、血管新生阻害剤；キナーゼ阻害剤；共刺激分子遮断剤；接着分子遮断剤；抗サイトカイン抗体またはその機能的断片；メトトレキサート；シクロスポリン；ラパマイシン；FK506；検出可能な標識またはレポーター；TNF アントゴニスト；抗リウマチ薬；筋肉弛緩剤、麻酔薬、非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID)、鎮痛剤、麻酔、鎮静剤、局所麻酔、神経筋肉遮断剤、抗微生物剤、抗乾癬剤、コルチコステロイド、アナボリックステロイド、エリスロポエチン、免疫化、イムノグロブリン、免疫抑制剤、成長ホルモン、ホルモン補充療法薬、放射性医薬、抗うつ剤、抗精神病薬、刺激物質、喘息薬、アゴニスト、吸入用ステロイド、エピネフリンまたは類似体、サイトカインおよびサイトカインアントゴニストからなる群から選択される、請求項 183 の医薬組成物。

40

【請求項 185】

治療が達成されるように、請求項 134 から 162 および 181 のいずれか一項の結合タンパク質を対象に投与することによって、対象の疾病または疾患を治療する方法。

【請求項 186】

50

前記疾患が、関節リウマチ、骨関節炎、若年性慢性関節炎、化膿性関節炎、ライム関節炎、乾癬性関節炎、反応性関節炎、脊椎関節症、全身性紅斑性狼瘡、クローン病、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、インシュリン依存性糖尿病、甲状腺炎、喘息、アレルギー性疾患、乾癬、皮膚炎、強皮症、移植片対宿主病、臓器移植拒絶、臓器移植に関連する急性または慢性免疫疾患、サルコイドーシス、アテローム性動脈硬化症、播種性血管内凝固、川崎病、バセドウ病、ネフローゼ症候群、慢性疲労症候群、ウェゲナー肉芽腫症、ヘノッホ・シェーライン紫斑症、腎臓の顕微鏡的血管炎、慢性活動性肝炎、ブドウ膜炎、敗血症性ショック、毒素性ショック症候群、敗血症症候群、悪液質、感染性疾患、寄生性疾患、後天性免疫不全症候群、急性横断性脊髄炎、ハンチントン舞蹈病、パーキンソン病、アルツハイマー病、発作、原発性胆汁性肝硬変、溶血性貧血、悪性腫瘍、心不全、心筋梗塞、アジソン病、孤発性の、多内分泌腺機能低下症候群 I 型および多内分泌腺機能低下症候群 II 型、シュミット症候群、成人（急性）呼吸促迫症候群、脱毛症、円形脱毛症、血清反応陰性関節炎、関節炎、ライター病、乾癬性関節炎、潰瘍性大腸性関節炎、腸疾患性滑膜炎、クラミジア、エルシニアおよびサルモネラ関連関節炎、脊椎関節症、アテローム性疾患 / アテローム性動脈硬化症、アトピー性アレルギー、自己免疫性水疱性疾患、尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、類天疱瘡、線状 I g A 病、自己免疫性溶血性貧血、クームス陽性溶血性貧血、後天性悪性貧血、若年性悪性貧血、筋痛性脳脊髄炎 / ロイヤルフリー病、慢性粘膜皮膚カンジダ症、巨細胞性動脈炎、原発性硬化性肝炎、突発性自己免疫性肝炎、後天性免疫不全症候群、後天性免疫不全関連疾患、B 型肝炎、C 型肝炎、分類不能型免疫不全症（分類不能型原発性低グロブリン血症）、拡張型心筋症、女性不妊症、卵巣機能不全、早期卵巣機能不全、繊維性肺疾患、突発性間質性肺炎、炎症後間質性肺疾患、間質性肺炎、結合組織疾患関連間質性肺疾患、混合性結合組織疾患関連肺疾患、全身性硬化症関連間質性肺疾患、関節リウマチ関連間質性肺疾患、全身性紅斑性狼瘡関連肺疾患、皮膚筋炎 / 多発性筋炎関連肺疾患、シェーグレン病関連肺疾患、強直性脊椎炎関連肺疾患、血管炎性びまん性肺疾患（*vasculitic diffuse lung disease*）、ヘモシデロシス関連肺疾患、薬物によって誘導された間質性肺疾患、繊維症、放射性繊維症、閉塞性細気管支炎、慢性好酸球性肺炎、リンパ球浸潤性肺疾患、感染後間質性肺疾患、通風関節炎、自己免疫性肝炎、1 型自己免疫性肝炎（古典的自己免疫性またはルポイド肝炎）、2 型自己免疫性肝炎（抗 L K M 抗体肝炎）、自己免疫媒介性低血糖症、黒色表皮腫を伴う B 型インシュリン抵抗性、副甲状腺機能低下症、臓器移植に関連する急性免疫疾患、臓器移植に関連する慢性免疫疾患、変形性関節症、原発性硬化性胆管炎、1 型乾癬、2 型乾癬、特発性白血球減少症、自己免疫性好中球減少症、腎臓病 N O S、糸球体腎炎、腎臓の顕微鏡的血管炎、ライム病、円板状紅斑性狼瘡、男性不妊症特発性または N O S、精子自己免疫、多発性硬化症（すべてのサブタイプ）、交感性眼炎、結合組織疾患に続発する肺高血圧症、グッドパスチャー症候群、結節性多発動脈炎の肺症状、急性リウマチ熱、リウマチ性脊椎炎、スチル病、全身性硬化症、シェーグレン症候群、高安病 / 動脈炎、自己免疫性血小板減少症、特発性血小板減少症、自己免疫性甲状腺疾患、甲状腺機能亢進症、甲状腺腫自己免疫性甲状腺機能低下症（橋本病）、萎縮性自己免疫性甲状腺機能低下症、原発性粘液水腫（*primary myxoedema*）、水晶体起因性ブドウ膜炎、原発性血管炎、白斑急性肝疾患、慢性肝疾患、アルコール性肝硬変、アルコール誘発性肝障害、胆汁うっ滞（*choleostasis*）、特異体質性肝疾患、薬物誘発性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎、アレルギーおよび喘息、B 群連鎖球菌（G B S）感染、精神障害（例えば、うつ病および統合失調症）、Th 2 型および Th 1 型によって媒介される疾病、急性および慢性疼痛（疼痛の様々な形態）、ならびに、肺癌、乳癌、胃癌、膀胱癌、大腸癌、膵臓癌、卵巣癌、前立腺癌および腎臓癌および造血性悪性病変（白血病およびリンパ腫）などの癌、無リポタンパク質血症、先端チアノーゼ、急性および慢性寄生性または感染性プロセス、急性白血病、急性リンパ芽球性白血病（A L L）、急性骨髄性白血病（A M L）、急性または慢性細菌感染、急性膵炎、急性腎不全、腺癌、心房（*aerial*）異所性拍動、A I D S 認知症複合、アルコール誘発性肝炎、アレルギー性結膜炎、アレルギー性接触性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、同種移植拒絶、

10

20

30

40

50



トリプシン欠乏症、筋萎縮性側索硬化症、貧血、狭心症、前角細胞変性、抗CD3治療、抗リン脂質症候群、抗受容体過敏症反応 (anti-receptor hypersensitivity reactions)、大動脈 (aortic) および動脈瘤、大動脈解離、動脈性高血圧、動脈硬化症、動静脈瘤、運動失調、心房細動 (持続的または発作性)、心房粗動、房室ブロック、B細胞リンパ腫、骨移植拒絶、骨髄移植 (BMT) 拒絶、脚ブロック、パーキットリンパ腫、火傷、心不整脈、心機能不全症候群 (cardiac stun syndrome)、心臓腫瘍、心筋症、心肺バイパス炎症反応、軟骨移植拒絶、小脳皮質変性、小脳疾患、無秩序なまたは多巣性心房頻脈、化学療法関連疾患、慢性骨髄性白血病 (CML)、慢性アルコール症、慢性炎症性病変、慢性リンパ性白血病 (CLL)、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、慢性サリチル酸中毒、結腸直腸癌、うっ血性心不全、結膜炎、接触性皮膚炎、肺性心、冠動脈疾患、クロイツフェルト-ヤコブ病、培養陰性敗血症、嚢胞性繊維症、サイトカイン療法関連疾患、ボクサー脳、脱髄性疾患、 Dengue 出血熱、皮膚炎、皮膚科学的症状、糖尿病、真性糖尿病、糖尿病性動脈硬化疾患、瀰漫性レビー小体病、拡張型うっ血性心筋症、大脳基底核の疾患、中年のダウン症候群、中枢神経ドーパミン受容体を遮断する薬物によって誘発された薬物誘発性運動疾患、薬物感受性、湿疹、脳脊髄炎、心内膜炎、内分泌疾患、喉頭蓋炎、エプスタイン-バーウイルス感染、紅痛症、垂体外路および小脳疾患、家族性血球貪食性リンパ組織球症 (familial hematophagocytic lymphohistiocytosis)、致死的胸腺移植組織拒絶、フリードライヒ失調症、機能的末梢動脈疾患、真菌性敗血症、ガス壊疽、胃潰瘍、糸球体腎炎、いずれかの臓器または組織の移植片拒絶、グラム陰性敗血症、グラム陽性敗血症、細胞内生物に起因する肉芽腫、有毛細胞白血病、ハラ-ホルデン・スパッツ病、橋本甲状腺炎、枯草熱、心臓移植拒絶、血色素症、血液透析、溶血性尿毒症症候群 / 血栓溶解血小板減少紫斑病、出血、肝炎 (A型)、ヒス束不整脈、HIV感染 / HIV神経障害、ホジキン病、運動過剰疾患、過敏症反応、過敏性肺炎、高血圧、運動低下疾患、視床下部-下垂体-副腎皮質系評価、特発性アジソン病、特発性肺繊維症、抗体媒介性細胞毒性、無力症、乳児脊髄性筋萎縮症、大動脈の炎症、A型インフルエンザ、電離放射線曝露、虹彩毛様体炎 / ブドウ膜炎 / 視神経炎、虚血再灌流障害、虚血性発作、若年性関節リウマチ、若年性脊髄性筋萎縮症、カボジ肉腫、腎移植拒絶、レジオネラ、リーシュマニア症、ハンセン病、皮質脊髄系の病変、脂肪血症 (lipedema)、肝臓移植拒絶、リンパ浮腫 (lymphedema)、マラリア、悪性リンパ腫、悪性組織球増殖症、悪性黒色腫、髄膜炎、髄膜炎菌血症 (meningococcal sepsis)、代謝性 / 特発性、偏頭痛、ミトコンドリア多系疾患 (mitochondrial multi-system disorder)、混合性結合組織病、モノクローナル高ガンマグロブリン血症、多発性骨髄腫、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-ジョセフ)、重症筋無力症、マイコバクテリウム・アビウム・イントラセルラーレ、マイコバクテリウム・チューバキュロシス、骨髄形成異常、心筋梗塞、真菌虚血疾患、上咽頭癌、新生児慢性肺疾患、腎炎、ネフローゼ、神経変性疾患、神経原性I筋萎縮、好中球減少性発熱、非ホジキンリンパ腫、腹部大動脈およびその分枝の閉塞、閉塞性動脈疾患、OKT3 (登録商標) 療法、精巣炎 / 精巣上体炎、精巣炎 / 精管復元術処置、臓器肥大、骨粗鬆症、膵臓移植拒絶、膵癌、腫瘍随伴性症候群 / 悪性腫瘍の高カルシウム血症、副甲状腺移植拒絶、骨盤内炎症性疾患、通年性鼻炎、心膜疾患、末梢アテローム硬化性疾患、末梢血管疾患、腹膜炎、悪性貧血、ニューモシスチス・カリニ肺炎、肺炎、POEMS症候群 (多発神経炎、臓器肥大、内分泌疾患、単クローン性 グロブリン血症および皮膚変化症候群 (skin changes syndrome))、灌流後症候群 (post perfusion syndrome)、ポンプ後症候群 (post pump syndrome)、心筋梗塞後開心術症候群、子癇前症、進行性核上性麻痺、原発性肺高血圧、放射線療法、レイノー現象および病、レイノー病、レフサム病、規則的なQRS幅の狭い頻脈症 (regular narrow QRS tachycardia)、腎血管性高血圧、再灌流障害、拘束型心筋症、肉腫、強皮症、老年性舞蹈病、レビー小体型の老年性認知症、血清反応陰性関節炎、ショック

10

20

30

40

50

、鎌形赤血球貧血症、皮膚同種異系移植拒絶、皮膚変化症候群、小腸移植拒絶、固形腫瘍、固有不整脈 ( s p e c i f i c a r r y t h m i a s )、脊髓性運動失調、脊髓小脳変性、連鎖球菌性筋炎、小脳の構造的病変、亜急性硬化性全脳炎、湿疹、心血管系の梅毒、全身性アナフィラキシー、全身性炎症反応症候群、全身性発症若年性関節リウマチ、T細胞またはF A B A L L、毛細血管拡張症、閉塞性血栓血管炎、血小板減少症、毒性、移植、外傷/出血、I I I型過敏症反応、I V型過敏症、不安定狭心症、尿毒症、尿路性敗血症、じんましん、心臓弁膜症、静脈瘤、血管炎、静脈疾患、静脈血栓症、心室細動、ウイルスおよび真菌感染、ウイルス性脳炎 ( v i t a l e n c e p h a l i t i s ) / 無菌性髄膜炎、ウイルス関連血球貪食症候群、ウェルニッケ-コルサコフ症候群、ウイルソン病、いずれかの臓器または組織の異種移植拒絶、急性冠症候群、急性特発性多発性神経炎、急性炎症性脱髄性多発神経根神経障害、急性虚血、成人スチル病、円形脱毛症、アナフィラキシー、抗リン脂質抗体症候群、再生不良性貧血、アテローム性動脈硬化症、アトピー性湿疹、アトピー性皮膚炎、自己免疫性皮膚炎、連鎖球菌感染に伴う自己免疫異常、自己免疫性腸症、自己免疫性難聴、自己免疫性リンパ増殖症候群 ( A L P S )、自己免疫性心筋炎、自己免疫性早期卵巣不全、眼瞼炎、気管支拡張症、水疱性類天疱瘡、心血管疾患、劇症型抗リン脂質症候群、セリアック病、頸部脊椎症、慢性虚血、瘢痕性類天疱瘡、多発性硬化症のリスクを有する臨床的孤発症候群 ( c i s )、結膜炎、小児発症精神障害、慢性閉塞性肺疾患 ( C O P D )、涙嚢炎、皮膚筋炎、糖尿病性網膜症、真性糖尿病、椎間板ヘルニア、椎間板脱出、薬物誘発免疫性溶血性貧血、心内膜炎、子宮内膜症、眼内炎、上強膜炎、多形性紅斑、重症型多形性紅斑、妊娠性類天疱瘡、ギラン・バレー症候群 ( G B S )、枯草熱、ヒューズ症候群、特発性パーキンソン病、特発性間質性肺炎、I g E媒介性アレルギー、免疫性溶血性貧血、封入体筋炎、感染性眼炎症疾患、炎症性脱髄疾患、炎症性心疾患、炎症性腎疾患、I P F / U I P、虹彩炎、角膜炎、乾性角結膜炎 ( k e r a t o j u n c t i v i t i s s i c c a )、クスマウル病またはクスマウル-マイヤー病、ランドリー麻痺、ランゲルハンス細胞性組織球症、網状皮斑、黄斑変性、顕微鏡的多発性血管炎、モルブス・ベヒテレフ ( m o r b u s b e c h t e r e v )、運動ニューロン疾患、粘膜性類天疱瘡、多臓器不全、重症筋無力症、骨髄異形成症候群、心筋炎、神経根障害、神経障害、非A非B型肝炎、視神経炎、骨溶解、卵巣癌、小関節性J R A、

末梢動脈閉塞疾患 ( P A O D )、末梢血管疾患 ( P V D )、末梢動脈疾患 ( P A D )、静脈炎、結節性多発性動脈炎 ( または結節性動脈周囲炎 )、多発性軟骨炎、リウマチ性多発性筋痛、白毛症、多関節性J R A、多内分泌欠損症候群、多発性筋炎、リウマチ性多発性筋痛 ( P M R )、ポンプ後症候群、原発性パーキンソニズム、前立腺癌および直腸癌および造血性悪性病変 ( 白血病およびリンパ腫 )、前立腺炎、赤芽球癆、原発性副腎不全、再発性視神経脊髄炎、再狭窄、リウマチ性心疾患、s a p h o ( 滑膜炎、アクネ、膿疱症、骨過形成および骨髄炎 )、強皮症、続発性アミロイドーシス、ショック肺、強膜炎、坐骨神経痛、二次性副腎不全、シリコーン関連結合組織病、スネドン-ウィルキンソン皮膚症、強直性脊椎炎、スティーブンス・ジョンソン症候群 ( S J S )、全身性炎症反応症候群、側頭動脈炎、トキソプラズマ性網膜炎、中毒性表皮剥離症、横断性脊髄炎、T R A P S ( 腫瘍壊死因子受容体 )、1型アレルギー反応、I I型糖尿病、じんましん、通常型間質性肺炎 ( U I P )、血管炎、春季結膜炎、ウイルス性網膜炎、フォークト・小柳・原田症候群 ( V K H 症候群 )、滲出型黄斑変性、創傷治癒、エルシニアおよびサルモネラ関連関節症を含む群から選択される、請求項185に記載の方法。

【請求項187】

対象への前記投与が、非経口、皮下、筋肉内、静脈内、関節内、気管支内、腹腔内、囊内、軟骨内、腔内 ( i n t r a c a v i t y )、腔内 ( i n t r a c e l l i a l )、小脳内、脳室内、結腸内、頸管内、胃内、肝臓内、心筋内、骨内、骨盤内、心臓周囲内、腹腔内、胸膜内、前立腺内、肺内、結腸内、腎臓内、網膜内、脊髄内、滑膜内、胸腔内、子宮内、膀胱内、ポラス、膈、直腸、口内、舌下、鼻内および経皮から選択される少なくとも1つの様式による、請求項186に記載の方法。

10

20

30

40

50

## 【請求項188】

2つの抗原に結合することが可能なDVD-Ig結合タンパク質を生成する方法であって、

TNF- およびヒトIL-17に結合することが可能なDVD-Ig結合タンパク質が生成されるように、

a) TNF- に結合することが可能な第一の親抗体またはその抗原結合部分を得る工程、

b) ヒトIL-17に結合することが可能な第二の親抗体またはその抗原結合部分を得る工程、

c)  $VD1 - (X1)_n - VD2 - C - (X2)_n$

(VD1は前記第一の親抗体またはその抗原結合部分から得られた第一の重鎖可変ドメインであり、

VD2は前記第二の親抗体またはその抗原結合部分から得られた第二の重鎖可変ドメインであり、

Cは重鎖定常ドメインであり、

X1はリンカーであり(但し、CH1ではない。)、

X2はFc領域であり、

nは0または1である。)を含む第一および第三のポリペプチド鎖を構築する工程、

d)  $VD1 - (X1)_n - VD2 - C - (X2)_n$

(VD1は前記第一の親抗体またはその抗原結合部分から得られた第一の軽鎖可変ドメインであり、

VD2は前記第二の親抗体またはその抗原結合部分から得られた第二の軽鎖可変ドメインであり、

Cは軽鎖定常ドメインであり、

X1はリンカーであり(但し、CH1ではない。)、

X2はFc領域を含まず、

nは0または1である。)を含む第二および第四のポリペプチド鎖を構築する工程ならびに

e) 前記第一、第二、第三および第四のポリペプチド鎖を発現させる工程

を含み、結合タンパク質は、TNF- およびヒトIL-17に結合することが可能であり、

VD1およびVD2重鎖可変ドメインが、配列番号562、572、577、592、627、637、647、657、667、677、687、697、707、717、727、737、747、757、762、772、782、792、802、812、822、832、842、852、862、872および882からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み、

VD1およびVD2軽鎖可変ドメインが、配列番号567、582、587、597、602、607、612、617、622、632、642、652、662、672、682、692、702、712、722、732、742、752、767、777、787、797、807、817、827、847、857、867および877からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、方法。

## 【請求項189】

前記第一の親抗体またはその抗原結合部分および前記第二の親抗体またはその抗原結合部分が、ヒト抗体、CDR移植された抗体およびヒト化抗体からなる群から選択される、請求項188の方法。

## 【請求項190】

前記第一の親抗体またはその抗原結合部分および前記第二の親抗体またはその抗原結合部分が、Fab断片、 $F(ab')_2$ 断片、ヒンジ領域でジスルフィド架橋により連結される2つのFab断片を含む二価断片；VHおよびCH1ドメインからなるFd断片；抗体の単一アームのVLおよびVHドメインからなるFv断片；dAb断片、単離された相

10

20

30

40

50

補性決定領域 ( C D R )、一本鎖抗体ならびにダイアボディからなる群から選択される、請求項 1 8 8 の方法。

【請求項 1 9 1】

前記第一の親抗体またはその抗原結合部分が、D V D - I g 結合タンパク質により示される少なくとも 1 つの所望の特性を有する、請求項 1 8 8 の方法。

【請求項 1 9 2】

前記第二の親抗体またはその抗原結合部分が、D V D - I g 結合タンパク質により示される少なくとも 1 つの所望の特性を有する、請求項 1 8 8 の方法。

【請求項 1 9 3】

F c 領域が、天然の配列 F c 領域およびバリエーション配列 F c 領域からなる群から選択される、請求項 1 8 8 の方法。

10

【請求項 1 9 4】

F c 領域が、I g G 1、I g G 2、I g G 3、I g G 4、I g A、I g M、I g E および I g D 由来の F c 領域からなる群から選択される、請求項 1 9 3 の方法。

【請求項 1 9 5】

前記所望の特性が 1 つ以上の抗体パラメーターから選択される、請求項 1 9 1 の方法。

【請求項 1 9 6】

前記所望の特性が 1 つ以上の抗体パラメーターから選択される、請求項 1 9 2 の方法。

【請求項 1 9 7】

前記抗体パラメーターが、抗原特異性、抗原に対する親和性、効力、生物学的機能、エピトープ認識、安定性、可溶性、生産効率、免疫原性、薬物動態、生物学的利用率、組織交差反応性およびオルソログス抗原結合からなる群から選択される、請求項 1 9 5 の方法。

20

【請求項 1 9 8】

前記抗体パラメーターが、抗原特異性、抗原に対する親和性、効力、生物学的機能、エピトープ認識、安定性、可溶性、生産効率、免疫原性、薬物動態、生物学的利用率、組織交差反応性およびオルソログス抗原結合からなる群から選択される、請求項 1 9 6 の方法。

【請求項 1 9 9】

前記第一の親抗体またはその抗原結合部分が、前記第二の親抗体またはその抗原結合部分が前記第二の抗原に結合する親和性とは異なる親和性で前記第一の抗原に結合する、請求項 1 8 8 の方法。

30

【請求項 2 0 0】

前記第一の親抗体またはその抗原結合部分が、前記第二の親抗体またはその抗原結合部分が前記第二の抗原に結合する効力とは異なる効力で前記第一の抗原に結合する、請求項 1 8 8 の方法。

【請求項 2 0 1】

所望の特性を有する、T N F - およびヒト I L - 1 7 に結合することができる D V D - I g 結合タンパク質を作製するための方法であって、

a) T N F - に結合することができ、二重可変ドメイン免疫グロブリンにより示される少なくとも 1 つの所望の特性を有する第一の親抗体またはその抗原結合部分を得る工程；  
b) ヒト I L - 1 7 に結合することができ、二重可変ドメイン免疫グロブリンにより示される少なくとも 1 つの所望の特性を有する第二の親抗体またはその抗原結合部分を得る工程；

40

c) V D 1 - ( X 1 ) n - V D 2 - C - ( X 2 ) n

( V D 1 は前記第一の親抗体またはその抗原結合部分から得られる第一の重鎖可変ドメインであり；

V D 2 は前記第二の親抗体またはその抗原結合部分から得られる第二の重鎖可変ドメインであり；

C は重鎖定常ドメインであり；

50

X 1 はリンカーであり (但し、X 1 は C H 1 ではない。);  
 X 2 は F c 領域であり;  
 n は 0 または 1 である。) を含む第一および第三のポリペプチド鎖を構築する工程;  
 d) V D 1 - ( X 1 ) n - V D 2 - C - ( X 2 ) n  
 ( V D 1 は前記第一の親抗体またはその抗原結合部分から得られる第一の軽鎖可変ドメインであり;  
 V D 2 は前記第二の親抗体またはその抗原結合部分から得られる第二の軽鎖可変ドメインであり;  
 C は軽鎖定常ドメインであり;

10

X 1 はリンカーであり (但し、X 1 は C H 1 ではない。);  
 X 2 は F c 領域を含まず;  
 n は 0 または 1 である。) を含む第二および第四のポリペプチド鎖を構築する工程; および  
 e) 所望の特性を有する、前記 T N F - およびヒト I L - 1 7 に結合することができる D V D - I g 結合が作製されるように前記第一、第二、第三および第四のポリペプチド鎖を発現させる工程;  
 を含み、

V D 1 および V D 2 重鎖可変ドメインは、配列番号 5 6 2、5 7 2、5 7 7、5 9 2、6 2 7、6 3 7、6 4 7、6 5 7、6 6 7、6 7 7、6 8 7、6 9 7、7 0 7、7 1 7、7 2 7、7 3 7、7 4 7、7 5 7、7 6 2、7 7 2、7 8 2、7 9 2、8 0 2、8 1 2、8 2 2、8 3 2、8 4 2、8 5 2、8 6 2、8 7 2 および 8 8 2 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み;

20

前記 V D 1 および V D 2 軽鎖可変ドメインは、配列番号 5 6 7、5 8 2、5 8 7、5 9 7、6 0 2、6 0 7、6 1 2、6 1 7、6 2 2、6 3 2、6 4 2、6 5 2、6 6 2、6 7 2、6 8 2、6 9 2、7 0 2、7 1 2、7 2 2、7 3 2、7 4 2、7 5 2、7 6 7、7 7 7、7 8 7、7 9 7、8 0 7、8 1 7、8 2 7、8 4 7、8 5 7、8 6 7 および 8 7 7 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、  
 方法。

#### 【発明の詳細な説明】

#### 【技術分野】

30

#### 【0001】

本出願は、2009年3月5日に出願した米国仮出願第61/209,272号の利益を主張する通常出願である。

#### 【0002】

本発明は I L - 1 7 結合タンパク質に、ならびに具体的には、関節リウマチ、変形性関節炎、乾癬、多発性硬化症および他の自己免疫疾患などの急性および慢性免疫疾患の予防および/または治療におけるこの使用に関する。

#### 【背景技術】

#### 【0003】

インターロイキン - 1 7 A ( I L - 1 7 A、I L - 1 7 と同義 ) は、T 細胞の T H 1 7 系列から産生されるサイトカインである。I L - 1 7 は、げっ歯類 T 細胞ハイブリドーマからクローニングされ、サルおよびウサギに T 細胞リンパ腫を引き起こすヘルペスウイルスであるヘルペスウイルスサイミリ ( h e r p e s v i r u s s a i m i r i ) の第 1 3 オープンフレーム ( O R F - 1 3 ) とアミノ酸配列相同性を有するタンパク質として同定された時には最初は「CTL - 関連抗原 8」( C T L A - 8 ) と命名された ( R o u v i e r e t a l .、J . I m m u n o l .、1 5 0 5 4 4 5 - 5 5 5 6 頁 ( 1 9 9 3 ) ; Y a o e t a l .、I m m u n i t y、3 : 8 1 1 - 8 2 1 頁 ( 1 9 9 5 ) )。C T L A - 8 のヒト相当物は後にクローニングされ、「I L - 1 7」と命名された ( Y a o e t a l .、J . I m m u n o l . 1 5 5 ( 1 2 ) : 5 4 8 3 - 5 4 8 6 頁 ( 1 9 9 5 ) ; F o s s i e z e t a l .、J . E x p . M e d .、1 8 3 ( 6 ) : 2

40

50

593 - 2603頁(1996))。IL - 17に対するヒト遺伝子は、19アミノ酸シグナル配列および132アミノ酸成熟ドメインを含む155アミノ酸ポリペプチドをコードしている。

#### 【0004】

ヒトIL - 17Aは17,000ダルトンのM<sub>r</sub>を有する糖タンパク質である(Spriggs et al., J. Clin. Immunol., 17:366 - 369頁(1997))。IL - 17Aは、ホモ二量体としてまたは相同体IL - 17Fと複合体を形成してヘテロ二量体IL - 17A/Fを形成するヘテロ二量体として存在し得る。IL - 17F(IL - 24、ML - 1)は、IL - 17Aと55%アミノ酸同一性を共有する。IL - 17AとIL - 17Fは同一受容体(IL - 17R)も共有しており、この受容体は、血管内皮細胞、末梢性T細胞、B細胞、線維芽細胞、肺細胞、骨髄単球性細胞および骨髄間質細胞を含む多種多様の細胞上で発現されている(Kolls et al., Immunity, 21:467 - 476頁(2004); Kawaguchi et al., J. Allergy Clin. Immunol., 114(6):1267 - 1273頁(2004); Moseley et al., Cytokine Growth Factor Rev., 14(2):155 - 174頁(2003))。追加のIL - 17相同体が同定されている(IL - 17B、IL - 17C、IL - 17D、IL - E)。これらの他のファミリーメンバーはIL - 17Aと30%未満のアミノ酸同一性を共有している(Kolls et al., 2004年)。

10

#### 【0005】

IL - 17Aは、炎症誘発性応答の誘導に関与しており、組織壊死因子アルファ(TNF - )、IL - 6、IL - 8、IL - 1、顆粒球コロニー刺激因子(G - CSF)、プロスタグランジンE<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)、IL - 10、IL - 12、IL - 1Rアンタゴニスト、白血病抑制因子およびストロメライシンを含む様々な他のサイトカイン、因子およびメディエーターの発現を誘導するまたは媒介する(Yao et al., J. Immunol., 155(12):5483 - 5486頁(1995); Fossiez et al., J. Exp. Med., 183(6):2593 - 2603頁(1996); Jovanovic et al., J. Immunol., 160:3513 - 3521頁(1998); Teunissen et al., J. Investig. Dermatol., 111:645 - 649頁(1998); Chabaud et al., J. Immunol., 161:409 - 414頁(1998))。IL - 17は、軟骨細胞においておよびヒト変形性関節炎外植片において一酸化窒素も誘導する(Shalom-Barak et al., J. Biol. Chem., 273:27467 - 27473頁(1998); Attur et al., Arthritis Rheum., 40:1050 - 1053頁(1997))。

20

30

#### 【0006】

T細胞媒介自己免疫におけるその役割を通じて、IL - 17は、サイトカイン、ケモカインおよび増殖因子(上記)の放出を誘導し、好中球蓄積の重要な局所的オーケストレーター(orchestrator)であり、軟骨および骨破壊に関与している。IL - 17シグナル伝達を標的にすれば、関節炎リウマチ(RA)、乾癬、クローン病、多発性硬化症(MS)、乾癬性疾患、喘息およびループス(SLE)を含む様々な自己免疫疾患に有用だと判明する可能性がある証拠が増加している(例えば、Aggarwal et al., J. Leukoc. Biol., 71(1):1 - 8頁(2002); Lubberts et al., 「Treatment with a neutralizing anti-murine interleukin - 17 antibody after the onset of collagen-induced arthritis reduces joint inflammation, cartilage destruction, and bone erosion」、Arthritis Rheum., 50:650 - 659頁(2004)を参照)。

40

#### 【0007】

50

関節炎におけるTNFの病因的役割は、TNF - アンタゴニストはヒト疾患において炎症を減少し、軟骨損傷および骨浸食の進行を制限するので、確立している (van den Berg, 「Anti-cytokine therapy on chronic destructive arthritis」、Arthritis Res., 3:18-26頁(2001))。TNFアンタゴニストはRA治療に革命をもたらしたが、患者の著しい部分がこれらの薬物に適切な応答をしない。TNF - およびIL-17を用いた前臨床研究は、関節炎病態生理における独立した役割と重複する役割の両方を指摘している。IL-17またはTNF - 単独では炎症誘発性遺伝子発現に控えめな効果しか及ぼさないが、IL-17とTNF - を組み合わせると強力な相乗応答をもたらす。この相乗作用は、サイトカイン (LeGrand et al., Arthritis Rheum., 44:2078-2083頁(2001)) および炎症誘発性ケモカイン (Chabaud et al., J. Immunol., 167:6015-6020頁(2001)) の上方調節ならびに軟骨および骨破壊の誘導 (Van Bezooijen et al., Ann. Rheum. Dis., 61:870-876頁(2002)) ももたらす。TNF - とIL-17の間の相互作用は、RA患者の2年の前向き研究でのヒトにおける関節損傷進行についての予測因子として実証されている (Kirkham et al., Arthritis Rheum., 54:1122-1131頁(2006))。さらに、IL-17 mRNAレベルはRAにおけるTNF - 発現とあまり相関しておらず、IL-17遮断はRAの最適治療のためにTNF - アンタゴニストを補完し得ることを示している (Kohn et al., Mod. Rheumatol., 18:15-22頁(2008))。

10

20

【0008】

IL-17に対する様々な抗体が、この極めて重要な炎症誘発性サイトカインの発見以来ほぼ20年の研究において記載されてきたが、炎症応答および自己免疫障害においてIL-17の活性を効果的に媒介するまたは中和することができる改良された抗体の必要性が依然残っている。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0009】

【非特許文献1】Rouvier et al., J. Immunol., 150:5445-5556頁(1993)

30

【非特許文献2】Yao et al., Immunity, 3:811-821頁(1995)

【非特許文献3】Yao et al., J. Immunol., 155(12):5483-5486頁(1995)

【非特許文献4】Fossiez et al., J. Exp. Med., 183(6):2593-2603頁(1996)

【非特許文献5】Spriggs et al., J. Clin. Immunol., 17:366-369頁(1997)

【非特許文献6】Kolls et al., Immunity, 21:467-476頁(2004)

40

【非特許文献7】Kawaguchi et al., J. Allergy Clin. Immunol., 114(6):1267-1273頁(2004)

【非特許文献8】Moseley et al., Cytokine Growth Factor Rev., 14(2):155-174頁(2003)

【非特許文献9】Jovanovic et al., J. Immunol., 160:3513-3521頁(1998)

【非特許文献10】Teunissen et al., J. Investig. Dermatol., 111:645-649頁(1998)

【非特許文献11】Chabaud et al., J. Immunol., 161:4

50

09 - 414頁(1998)

【非特許文献12】Shalom-Barak et al., J. Biol. Chem., 273:27467-27473頁(1998)

【非特許文献13】Attur et al., Arthritis Rheum., 40:1050-1053頁(1997)

【非特許文献14】Aggarwal et al., J. Leukoc. Biol., 71(1):1-8頁(2002)

【非特許文献15】Lubberts et al., 「Treatment with a neutralizing anti-murine interleukin-17 antibody after the onset of collagen-induced arthritis reduces joint inflammation, cartilage destruction, and bone erosion」、Arthritis Rheum., 50:650-659頁(2004)

【非特許文献16】van den Berg, 「Anti-cytokine therapy on chronic destructive arthritis」、Arthritis Res., 3:18-26頁(2001)

【非特許文献17】LeGrand et al., Arthritis Rheum., 44:2078-2083頁(2001)

【非特許文献18】Chabaud et al., J. Immunol., 167:6015-6020頁(2001)

【非特許文献19】Van Bezoijen et al., Ann. Rheum. Dis., 61:870-876頁(2002)

【非特許文献20】Kirkham et al., Arthritis Rheum., 54:1122-1131頁(2006)

【非特許文献21】Kohn et al., Mod. Rheumatol., 18:15-22頁(2008)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

(発明の要旨)

本発明は、ヒトIL-17(「IL-17A」と同じ)に結合するタンパク質に関する。本発明の結合タンパク質は、抗体、この抗原結合部分ならびにヒトIL-17およびTNF-などの別の標的に結合することができるDVD-Ig(商標)結合タンパク質などの多価、多重特異的結合タンパク質を含むが、これらに限定されない。本発明は、本明細書に記載されるIL-17結合タンパク質の他にも、試料中のIL-17を検出する方法においてまたはIL-17活性に伴うもしくは伴うと疑われている個人における障害を治療するもしくは予防する方法において使用し得る様々な組成物を作製するおよび使用する方法も提供する。本明細書に記載される結合タンパク質は、ヒトIL-17Aホモ二量体および/またはIL-17AとIL-17F相同体のヘテロ二量体に結合し得る。

【課題を解決するための手段】

【0011】

本発明の一態様では、ヒトIL-17に結合することができる抗原結合ドメインを含み、前記抗原結合ドメインは

CDR-H1・X<sub>1</sub>-X<sub>2</sub>-X<sub>3</sub>-X<sub>4</sub>-X<sub>5</sub>(配列番号919)、

(X<sub>1</sub>はDまたはSであり;

X<sub>2</sub>はYであり;

X<sub>3</sub>はEまたはGであり;

X<sub>4</sub>はI、M、VまたはFであり;

X<sub>5</sub>はHである。);

CDR-H2・X<sub>1</sub>-X<sub>2</sub>-X<sub>3</sub>-X<sub>4</sub>-X<sub>5</sub>-X<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-X<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-X<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>



$1 - X_{12} - X_{13} - X_{14} - X_{15} - X_{16} - X_{17}$  (配列番号 920)、

( $X_1$  は V であり ;

$X_2$  は T、I または N であり ;

$X_3$  は D、H または W であり ;

$X_4$  は P であるかまたは存在せず ;

$X_5$  は E、G または S であり ;

$X_6$  は S、N または D であり ;

$X_7$  は G であり ;

$X_8$  は G または T であり ;

$X_9$  は T であり ;

$X_{10}$  は L、A、T または F であり

$X_{11}$  は H または Y であり ;

$X_{12}$  は N であり ;

$X_{13}$  は P、Q または S であり ;

$X_{14}$  は K、A または N であり ;

$X_{15}$  は F または L であり ;

$X_{16}$  は D、K または R であり ; および

$X_{17}$  は G、D または S である。 ) ;

C D R - H 3 .  $X_1 - X_2 - X_3 - X_4 - X_5 - X_6 - X_7 - X_8 - X_9 - X_{10} - X_{11}$

$1 - X_{12}$  (配列番号 921)、

( $X_1$  は Y、F または D であり ;

$X_2$  は Y、L、S または G であり ;

$X_3$  は K、T、R または Y であり ;

$X_4$  は Y または W であり ;

$X_5$  は E、D または I であり ;

$X_6$  は S、G または Y であり ;

$X_7$  は F、Y または T であり ;

$X_8$  は Y、F または M であり ;

$X_9$  は G、T であるかまたは存在せず ;

$X_{10}$  は M であるかまたは存在せず ;

$X_{11}$  は D であり ; および

$X_{12}$  は Y である。 ) ;

C D R - L 1 .  $X_1 - X_2 - X_3 - X_4 - X_5 - X_6 - X_7 - X_8 - X_9 - X_{10} - X_{11}$

$1 - X_{12} - X_{13} - X_{14} - X_{15} - X_{16}$  (配列番号 922)、

( $X_1$  は S、K または R であり ;

$X_2$  は A または S であり ;

$X_3$  は S であり ;

$X_4$  は S または Q であり ;

$X_5$  は S であるかまたは存在せず ;

$X_6$  は L であるかまたは存在せず ;

$X_7$  は V であるかまたは存在せず ;

$X_8$  は H であるかまたは存在せず ;

$X_9$  は S であるかまたは存在せず ;

$X_{10}$  は S、N であるかまたは存在せず ;

$X_{11}$  は S、V または G であり ;

$X_{12}$  は I、N または S であり ;

$X_{13}$  は S、N、T または I であり ;

$X_{14}$  は Y または D であり ;

$X_{15}$  は M、V、L または I であり ; および

$X_{16}$  は C、A、H、Y または G である。 ) ;

10

20

30

40

50

C D R - L 2 . X<sub>1</sub> - X<sub>2</sub> - X<sub>3</sub> - X<sub>4</sub> - X<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> ( 配列番号 9 2 3 ) 、  
 ( X<sub>1</sub> は D、Y、K、A または H であり ;  
 X<sub>2</sub> は T、A または V であり ;  
 X<sub>3</sub> は S または F であり ;  
 X<sub>4</sub> は K、N または E であり ;  
 X<sub>5</sub> は L または R であり ;  
 X<sub>6</sub> は A、Y または F であり ; および  
 X<sub>7</sub> は S または T である。 ) ;  
 ならびに

C D R - L 3 . X<sub>1</sub> - X<sub>2</sub> - X<sub>3</sub> - X<sub>4</sub> - X<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - X<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> ( 配列番号 9 2 4 ) 、  
 ( X<sub>1</sub> は Q、S または H であり ;  
 X<sub>2</sub> は Q であり ;  
 X<sub>3</sub> は R、D、S または G であり ;  
 X<sub>4</sub> は S、Y または T であり ;  
 X<sub>5</sub> は S、G または H であり ;  
 X<sub>6</sub> は Y、S、V または A であり ;  
 X<sub>7</sub> は P であるかまたは存在せず ;  
 X<sub>8</sub> は W、Y または L であり ; および  
 X<sub>9</sub> は T である。 )

からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む少なくとも 1 つの C D R を含む結合タンパク質が提供される。

#### 【 0 0 1 2 】

一実施形態では、本発明の従った結合タンパク質は、配列番号 2 6 の残基 3 1 - 3 5 ;  
 配列番号 2 6 の残基 5 0 - 6 6 ; 配列番号 2 6 の残基 9 9 - 1 1 0 ;  
 配列番号 2 7 の残基 2 4 - 3 3 ; 配列番号 2 7 の残基 4 9 - 5 5 ; 配列番号 2 7 の残基 8 8 - 9 6 ;  
 配列番号 2 8 の残基 3 1 - 3 5 ; 配列番号 2 8 の残基 5 0 - 6 6 ; 配列番号 2 8 の残基 9 9 - 1 0 8 ;  
 配列番号 2 9 の残基 2 4 - 3 4 ; 配列番号 2 9 の残基 5 0 - 5 6 ; 配列番号 2 9 の残基 8 9 - 9 7 ;  
 配列番号 3 0 の残基 3 1 - 3 5 ; 配列番号 3 0 の残基 5 0 - 6 6 ; 配列番号 3 0 の残基 9 9 - 1 0 8 ;  
 配列番号 3 1 の残基 2 4 - 3 4 ; 配列番号 3 1 の残基 5 0 - 5 6 ; 配列番号 3 1 の残基 8 9 - 9 7 ;  
 配列番号 3 2 の残基 3 1 - 3 5 ; 配列番号 3 2 の残基 5 0 - 6 5 ; 配列番号 3 2 の残基 9 8 - 1 0 9 ;  
 配列番号 3 3 の残基 2 4 - 3 9 ; 配列番号 3 3 の残基 5 5 - 6 1 ; 配列番号 3 3 の残基 9 4 - 1 0 1 ;  
 配列番号 3 4 の残基 3 1 - 3 5 ; 配列番号 3 4 の残基 5 0 - 6 6 ; 配列番号 3 4 の残基 9 9 - 1 1 0 ;  
 配列番号 3 5 の残基 2 4 - 3 3 ; 配列番号 3 5 の残基 4 9 - 5 5 ; 配列番号 3 5 の残基 8 8 - 9 6 ;  
 配列番号 3 6 の残基 3 1 - 3 5 ; 配列番号 3 6 の残基 5 0 - 6 6 ; 配列番号 3 6 の残基 9 9 - 1 0 8 ;  
 配列番号 3 7 の残基 2 4 - 3 4 ; 配列番号 3 7 の残基 5 0 - 5 6 ; 配列番号 3 7 の残基 8 9 - 9 7 ;  
 配列番号 3 8 の残基 3 1 - 3 5 ; 配列番号 3 8 の残基 5 0 - 6 5 ; 配列番号 3 8 の残基 9 8 - 1 0 7 ;  
 配列番号 3 9 の残基 2 4 - 3 9 ; 配列番号 3 9 の残基 5 5 - 6 1 および配列番号 3 9 の残

基 9 4 - 1 0 2 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む少なくとも 1 つの C D R を含む。

【 0 0 1 3 】

別の実施形態では、本発明の I L - 1 7 結合タンパク質は上記の少なくとも 3 つの C D R を含む。

【 0 0 1 4 】

別の実施形態では、I L - 1 7 結合タンパク質は、

【 0 0 1 5 】

【表 1】

VH 7D7 CDRセット		
VH 7D7 CDR-H1		配列番号26の残基31-35
VH 7D7 CDR-H2		配列番号26の残基50-66
VH 7D7 CDR-H3		配列番号26の残基99-110
VL 7D7 CDRセット		
VL 7D7 CDR-L1		配列番号27の残基24-33
VL 7D7 CDR-L2		配列番号27の残基49-55
VL 7D7 CDR-L3		配列番号27の残基88-96
VH 6C6 CDRセット		
VH 6C6 CDR-H1		配列番号28の残基31-35
VH 6C6 CDR-H2		配列番号28の残基50-66
VH 6C6 CDR-H3		配列番号28の残基99-108
VL 6C6 CDRセット		
VL 6C6 CDR-L1		配列番号29の残基24-34
VL 6C6 CDR-L2		配列番号29の残基50-56
VL 6C6 CDR-L3		配列番号29の残基89-97
VH 1D8 CDRセット		
VH 1D8 CDR-H1		配列番号30の残基31-35
VH 1D8 CDR-H2		配列番号30の残基50-66
VH 1D8 CDR-H3		配列番号30の残基99-108
VL 1D8 CDRセット		
VL 1D8 CDR-L1		配列番号31の残基24-34
VL 1D8 CDR-L2		配列番号31の残基50-56
VL 1D8 CDR-L3		配列番号31の残基89-97
VH 8B12 CDRセット		
VH 8B12 CDR-H1		配列番号32の残基31-35
VH 8B12 CDR-H2		配列番号32の残基50-65
VH 8B12 CDR-H3		配列番号32の残基98-109
VL 8B12 CDRセット		
VL 8B12 CDR-L1		配列番号33の残基24-39
VL 8B12 CDR-L2		配列番号33の残基55-61
VL 8B12 CDR-L3		配列番号33の残基94-101
VH 10F7 CDRセット		
VH 10F7 CDR-H1		配列番号34の残基31-35
VH 10F7 CDR-H2		配列番号34の残基50-66
VH 10F7 CDR-H3		配列番号34の残基99-110

10

20

30

40

VL 10F7 CDRセット	
VL 10F7 CDR-L1	配列番号35の残基24-33
VL 10F7 CDR-L2	配列番号35の残基49-55
VL 10F7 CDR-L3	配列番号35の残基88-96
VH 5C5 CDRセット	
VH 5C5 CDR-H1	配列番号36の残基31-35
VH 5C5 CDR-H2	配列番号36の残基50-66
VH 5C5 CDR-H3	配列番号36の残基99-108
VL 5C5 CDRセット	
VL 5C5 CDR-L1	配列番号37の残基24-34
VL 5C5 CDR-L2	配列番号37の残基50-56
VL 5C5 CDR-L3	配列番号37の残基89-97
VH 10G9 CDRセット	
VH 10G9 CDR-H1	配列番号38の残基31-35
VH 10G9 CDR-H2	配列番号38の残基50-65
VH 10G9 CDR-H3	配列番号38の残基98-107
VL 10G9 CDRセット	
VL 10G9 CDR-L1	配列番号39の残基24-39
VL 10G9 CDR-L2	配列番号39の残基55-61
VL 10G9 CDR-L3	配列番号39の残基94-102

10

20

からなる可変ドメインCDRセットから選択される少なくとも3つのCDRを含む。

【0016】

別の実施形態では、IL-17結合タンパク質は上記の少なくとも2つの可変ドメインCDRセットを含み得る。好ましくは、前記2つの可変ドメインCDRセットは、

VH 7D7 CDRセットおよびVL 7D7 CDRセット；

VH 6C6 CDRセットおよびVL 6C6 CDRセット；

VH 1D8 CDRセットおよびVL 1D8 CDRセット；

VH 8B12 CDRセットおよびVL 8B12 CDRセット；

VH 10F7 CDRセットおよびVL 10F7 CDRセット；ならびに

VH 5C5 CDRセットおよびVL 5C5 CDRセット；ならびに

VH 10G9 CDRセットおよびVL 10G9セット；

からなる群から選択される。

【0017】

他の実施形態では、結合タンパク質は上記の1つ以上のCDRを含み、ヒトアクセプターフレームワークをさらに含む。好ましくは、前記ヒトフレームワークは

配列番号7

配列番号8

配列番号9

配列番号10

配列番号11

配列番号12

配列番号13

配列番号14

配列番号15

配列番号16

30

40

50

配列番号 17  
 配列番号 18  
 配列番号 19  
 配列番号 20  
 配列番号 21  
 配列番号 22  
 配列番号 23  
 配列番号 24 および  
 配列番号 25

からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む。

10

【0018】

IL-17結合タンパク質は、少なくとも1つのフレームワーク領域アミノ酸置換を含むヒトアクセプターフレームワークを含み得、前記フレームワークのアミノ酸配列は前記ヒトアクセプターフレームワークの配列に少なくとも65%同一であり、前記ヒトアクセプターフレームワークに同一の少なくとも70アミノ酸残基を含む。

【0019】

別の実施形態では、IL-17結合タンパク質はヒトアクセプターフレームワークを含み、前記アクセプターフレームワークは、

CDRに隣接する残基；

グリコシル化部位残基；

希少残基；

ヒトIL-13と相互作用をすることができる残基；

CDRと相互作用をすることができる残基；

カノニカル残基；

重鎖可変領域と軽鎖可変領域間の接触残基；

Vernierゾーン内の残基；および

Chothia定義された可変重鎖CDR1とKabat定義された第一の重鎖フレームワーク間を重複する領域における残基

からなる群から選択されるキーとなる残基に少なくとも1つのフレームワーク領域アミノ酸置換を含む。

20

30

【0020】

好ましい実施形態では、IL-17A結合タンパク質はキーとなる残基を含み得、前記キーとなる残基は2H、4H、24H、26H、27H、29H、34H、35H、37H、39H、44H、45H、47H、48H、49H、50H、51H、58H、59H、60H、63H、67H、69H、71H、73H、76H、78H、91H、93H、94H、2L、4L、25L、29L、27bL、33L、34L、36L、38L、43L、44L、46L、47L、48L、49L、55L、58L、62L、64L、71L、87L、89L、90L、91L、94L、95L(すべてKabat付番)からなる群から選択される。IL-17抗体のヒト化のためのこれらの残基の好ましい亜部分は、27H、48H、67H、69H、93H、36L、43L、46L、47L、49L、58L、71Lおよび87Lからなる。

【0021】

さらに別の実施形態では、本発明に従ったIL-17結合タンパク質は、本明細書に記載されるコンセンサスヒト可変ドメインであるコンセンサスヒト可変ドメインを含む。

【0022】

好ましい実施形態では、IL-17結合タンパク質は、

配列番号 60

配列番号 61

配列番号 62

配列番号 63

40

50

配列番号 6 4	
配列番号 6 5	
配列番号 6 6	
配列番号 6 7	
配列番号 6 8	
配列番号 6 9	
配列番号 7 0	
配列番号 7 1	
配列番号 7 2	
配列番号 7 3	10
配列番号 7 4	
配列番号 7 5	
配列番号 7 6	
配列番号 9 3 1	
配列番号 9 3 2 および	
配列番号 9 3 3	
からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する少なくとも 1 つの可変ドメインを含む。	
【 0 0 2 3 】	
さらに好ましくは、本明細書に記載される IL - 1 7 結合タンパク質は 2 つの可変ドメインを含み、前記 2 つの可変ドメインは	20
配列番号 6 0 および配列番号 6 2、	
配列番号 6 0 および配列番号 6 3、	
配列番号 6 0 および配列番号 6 4、	
配列番号 6 0 および配列番号 6 5、	
配列番号 6 0 および配列番号 6 6、	
配列番号 6 0 および配列番号 6 7、	
配列番号 6 0 および配列番号 6 8、	
配列番号 6 1 および配列番号 6 2、	
配列番号 6 1 および配列番号 6 3、	
配列番号 6 1 および配列番号 6 4、	30
配列番号 6 1 および配列番号 6 5、	
配列番号 6 1 および配列番号 6 6、	
配列番号 6 1 および配列番号 6 7、ならびに	
配列番号 6 1 および配列番号 6 8、	
からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する。	
【 0 0 2 4 】	
別の実施形態では、本明細書に記載される結合タンパク質は、	
配列番号 6 0	
配列番号 6 1	
配列番号 6 2	40
配列番号 6 3	
配列番号 6 4	
配列番号 6 5	
配列番号 6 6	
配列番号 6 7	
配列番号 6 8	
配列番号 6 9	
配列番号 7 0	
配列番号 7 1	
配列番号 7 2	50

配列番号 7 3

配列番号 7 4

配列番号 7 5

配列番号 7 6

配列番号 9 3 1

配列番号 9 3 2 および

配列番号 9 3 3

からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する少なくとも 1 つの可変ドメインを含む。

【 0 0 2 5 】

別の実施形態では、本発明の結合タンパク質は、ヒト I L - 1 7 に結合することができ 10  
る抗原結合ドメインを含み、前記抗原結合ドメインは

C D R - H 1 . X <sub>1</sub> - X <sub>2</sub> - X <sub>3</sub> - X <sub>4</sub> - X <sub>5</sub> ( 配列番号 9 2 5 )、

( X <sub>1</sub> は N、A、D または S であり；

X <sub>2</sub> は Y、F または L であり；

X <sub>3</sub> は G、D または A であり；

X <sub>4</sub> は M または I であり；および

X <sub>5</sub> は H、D または S である。 ) ；

C D R - H 2 . X <sub>1</sub> - X <sub>2</sub> - X <sub>3</sub> - X <sub>4</sub> - X <sub>5</sub> - X <sub>6</sub> - X <sub>7</sub> - X <sub>8</sub> - X <sub>9</sub> - X <sub>10</sub> - X <sub>11</sub>

<sub>1</sub> - X <sub>12</sub> - X <sub>13</sub> - X <sub>14</sub> - X <sub>15</sub> - X <sub>16</sub> - X <sub>17</sub> ( 配列番号 9 2 6 )、

( X <sub>1</sub> は V、W または G であり；

X <sub>2</sub> は I、T、M または F であり；

X <sub>3</sub> は S、N、T または D であり；

X <sub>4</sub> は Y または P であり；

X <sub>5</sub> は D、N または I であり；

X <sub>6</sub> は G、S、L または E であり；

X <sub>7</sub> は S または G であり；

X <sub>8</sub> は N、T または E であり；

X <sub>9</sub> は K、T または A であり；

X <sub>10</sub> は Y、G、N または V であり

X <sub>11</sub> は Y または V であり；

X <sub>12</sub> は A であり；

X <sub>13</sub> は D、P または Q であり；

X <sub>14</sub> は S、K または N であり；

X <sub>15</sub> は V または F であり；

X <sub>16</sub> は K、R または Q であり；および

X <sub>17</sub> は G である。 ) ；

C D R - H 3 . X <sub>1</sub> - X <sub>2</sub> - X <sub>3</sub> - X <sub>4</sub> - X <sub>5</sub> - X <sub>6</sub> - X <sub>7</sub> - X <sub>8</sub> - X <sub>9</sub> - X <sub>10</sub> - X <sub>11</sub>

<sub>1</sub> - X <sub>12</sub> - X <sub>13</sub> - X <sub>14</sub> - X <sub>15</sub> - X <sub>16</sub> - X <sub>17</sub> ( 配列番号 9 2 7 )、

( X <sub>1</sub> は V、S、E または I であり；

X <sub>2</sub> は G、S、P または R であり；

X <sub>3</sub> は A、E、N または P であり；

X <sub>4</sub> は S、D または W であり；

X <sub>5</sub> は G、E、F または L であり；

X <sub>6</sub> は D、G または W であり；

X <sub>7</sub> は Y、I、N または G であり；

X <sub>8</sub> は Y、T、G または A であり；

X <sub>9</sub> は Y または I であり；

X <sub>10</sub> は S、G または Y であり；

X <sub>11</sub> は Y、F または T であり；

X <sub>12</sub> は G、T であるかまたは存在せず；

50



$X_{13}$  は L、H であるかまたは存在せず；

$X_{14}$  は H であるかまたは存在せず；

$X_{15}$  は F であるかまたは存在せず；

$X_{16}$  は D であり；および

$X_{17}$  は V、N または Y である。 )；

CDR - L1 .  $X_1 - X_2 - X_3 - X_4 - X_5 - X_6 - X_7 - X_8 - X_9 - X_{10} - X_{11} - X_{12} - X_{13}$  ( 配列番号 928 )、

(  $X_1$  は S、R または K であり；

$X_2$  は G または A であり；

$X_3$  は S または D であり；

$X_4$  は N、K または Q であり；

$X_5$  は S であるかまたは存在せず；

$X_6$  は N であるかまたは存在せず；

$X_7$  は I、L、N または D であり；

$X_8$  は G または I であり；

$X_9$  は S、N、G または D であり；

$X_{10}$  は H、R、S または D であり；

$X_{11}$  は S、Y、A または D であり；

$X_{12}$  は V、A、L または M であり；および

$X_{13}$  は N、C または H である。 )；

CDR - L2 .  $X_1 - X_2 - X_3 - X_4 - X_5 - X_6 - X_7$  ( 配列番号 929 )、

(  $X_1$  は G、Q、Y または E であり；

$X_2$  は I、D または A であり；

$X_3$  は G、N、S または T であり；

$X_4$  は Q、K または T であり；

$X_5$  は R、S または L であり；

$X_6$  は P、I または V であり；および

$X_7$  は S または P である。 )；

ならびに

CDR - L3 .  $X_1 - X_2 - X_3 - X_4 - X_5 - X_6 - X_7 - X_8 - X_9 - X_{10} - X_{11}$  ( 配列番号 930 )、

(  $X_1$  は A、Q、H または L であり；

$X_2$  は T または Q であり；

$X_3$  は W、S または H であり；

$X_4$  は D または T であり；

$X_5$  は D または S であり；

$X_6$  は S、T、L または F であり；

$X_7$  は L、T または P であり；

$X_8$  は G、H または Y であり；

$X_9$  は G、S または T であり；

$X_{10}$  は Y であるかまたは存在せず；および

$X_{11}$  は V であるかまたは存在しない。 )；

表 21、表 23、表 24 または表 27 における任意の可変重領域 ( VH ) の CDR - H1 アミノ酸配列、CDR - H2 アミノ酸配列および CDR - H3 アミノ酸配列、ならびに表 21、表 23、表 25 または表 27 における任意の可変軽領域 ( VL ) の CDR - L1 アミノ酸配列、CDR - L2 アミノ酸配列および CDR - L3 アミノ酸配列、からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む少なくとも 1 つの CDR を含む。

【 0026 】

好ましい実施形態では、上記 IL - 17 結合タンパク質の少なくとも 1 つの CDR は、配列番号 40 の残基 31 - 35；配列番号 40 の残基 50 - 66；配列番号 40 の残基 9

10

20

30

40

50

9 - 1 0 3 ;

配列番号 4 1 の残基 2 3 - 3 5 ; 配列番号 4 1 の残基 5 1 - 5 7 ; 配列番号 4 1 の残基 9 0 - 1 1 0 ;

配列番号 4 2 の残基 3 1 - 3 5 ; 配列番号 4 2 の残基 5 0 - 6 6 ; 配列番号 4 2 の残基 9 9 - 1 0 3 ;

配列番号 4 3 の残基 2 3 - 3 5 ; 配列番号 4 3 の残基 5 1 - 5 7 ; 配列番号 4 3 の残基 9 0 - 1 1 0 ;

配列番号 4 4 の残基 3 1 - 3 5 ; 配列番号 4 4 の残基 5 0 - 6 6 ; 配列番号 4 4 の残基 9 9 - 1 0 1 ;

配列番号 4 5 の残基 2 3 - 3 5 ; 配列番号 4 5 の残基 5 1 - 5 7 ; 配列番号 4 5 の残基 9 0 - 1 1 0 ;

配列番号 4 6 の残基 3 1 - 3 5 ; 配列番号 4 6 の残基 5 0 - 6 6 ; 配列番号 4 6 の残基 9 9 - 1 1 5 ;

配列番号 4 7 の残基 2 4 - 3 4 ; 配列番号 4 7 の残基 5 0 - 5 6 ; 配列番号 4 7 の残基 8 9 - 9 7 ;

配列番号 4 8 の残基 3 1 - 3 5 ; 配列番号 4 8 の残基 5 0 - 6 6 ; 配列番号 4 8 の残基 9 9 - 1 0 1 ;

配列番号 4 9 の残基 2 4 - 3 4 ; 配列番号 4 9 の残基 5 0 - 5 6 ; 配列番号 4 9 の残基 8 9 - 9 7 ;

表 2 1、表 2 3、表 2 4 または表 2 7 における V<sub>H</sub> の C D R - H 1 のアミノ酸配列、C D R - H 2 のアミノ酸配列および C D R - H 3 のアミノ酸配列 ; ならびに

表 2 1、表 2 3、表 2 5 または表 2 7 における V<sub>L</sub> の C D R - L 1 のアミノ酸配列、C D R - L 2 のアミノ酸配列および C D R - L 3 のアミノ酸配列

からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む。

【 0 0 2 7 】

別の実施形態では、本発明の I L - 1 7 結合タンパク質は上記の少なくとも 3 つの C D R を含む。

【 0 0 2 8 】

別の実施形態では、本発明の I L - 1 7 結合タンパク質は、V<sub>H</sub> を含む抗原結合ドメインを含む。さらに好ましくは、前記 V<sub>H</sub> は、配列番号 4 0、配列番号 4 2、配列番号 4 4、配列番号 4 6、配列番号 4 8、表 2 1 における V<sub>H</sub> のアミノ酸配列、表 2 3 における V<sub>H</sub> のアミノ酸配列、表 2 4 における V<sub>H</sub> のアミノ酸配列および表 2 7 における V<sub>H</sub> のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む。

【 0 0 2 9 】

別の実施形態では、本発明の I L - 1 7 結合タンパク質は、V<sub>L</sub> を含む抗原結合ドメインを含む。さらに好ましくは、前記 V<sub>L</sub> は、配列番号 4 1、配列番号 4 3、配列番号 4 5、配列番号 4 7、配列番号 4 9、表 2 1 における V<sub>L</sub> のアミノ酸配列、表 2 3 における V<sub>L</sub> のアミノ酸配列、表 2 5 における V<sub>L</sub> のアミノ酸配列および表 2 7 における V<sub>L</sub> のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む。

【 0 0 3 0 】

追加の実施形態では、本発明の I L - 1 7 結合タンパク質は V<sub>H</sub> および V<sub>L</sub> を含む抗原結合ドメインを含む。好ましい実施形態では、前記 V<sub>H</sub> は、配列番号 4 0、配列番号 4 2、配列番号 4 4、配列番号 4 6、配列番号 4 8、表 2 1 における V<sub>H</sub> のアミノ酸配列、表 2 3 における V<sub>H</sub> のアミノ酸配列、表 2 4 における V<sub>H</sub> のアミノ酸配列および表 2 7 における V<sub>H</sub> のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む。

【 0 0 3 1 】

さらに好ましくは、本発明の I L - 1 7 結合タンパク質の前記 V<sub>L</sub> は、表 2 1 における V<sub>L</sub> のアミノ酸配列、表 2 3 における V<sub>L</sub> のアミノ酸配列、表 2 5 における V<sub>L</sub> のアミノ酸配列または表 2 7 における V<sub>L</sub> のアミノ酸配列を含み、前記 V<sub>H</sub> は表 2 1 における V<sub>H</sub> のアミノ酸配列、表 2 3 における V<sub>H</sub> のアミノ酸配列、表 2 4 における V<sub>H</sub> のアミノ酸配

10

20

30

40

50

列または表 2 7 における V H のアミノ酸配列を含む。

【 0 0 3 2 】

別の実施形態では、本明細書に記載される I L - 1 7 結合タンパク質は、ヒト I g M 定常ドメイン；ヒト I g G 1 定常ドメイン；ヒト I g G 2 定常ドメイン；ヒト I g G 3 定常ドメイン；ヒト I g G 4 定常ドメイン；ヒト I g E 定常ドメインおよびヒト I g A 定常ドメインからなる群から選択される重鎖免疫グロブリン定常ドメインを含む。好ましくは、前記重鎖免疫グロブリン定常領域はヒト I g G 1 定常ドメインである。さらに好ましくは、前記ヒト I g G 1 定常ドメインは、配列番号 3 および配列番号 4 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む。

【 0 0 3 3 】

別の実施形態では、本明細書に記載される I L - 1 7 結合タンパク質は、軽鎖免疫グロブリン定常ドメインを含み、前記軽鎖免疫グロブリン定常ドメインはヒト I g 定常ドメインまたはヒト I g 定常ドメインである。好ましいヒト I g 定常ドメインはアミノ酸配列配列番号 5 を含む。好ましいヒト I g 定常ドメインはアミノ酸配列配列番号 6 を含む。

10

【 0 0 3 4 】

別の実施形態では、本明細書に記載される I L - 1 7 結合タンパク質は、免疫グロブリン分子；s c F v；モノクローナル抗体；ヒト抗体；キメラ抗体；ヒト化抗体；単ドメイン抗体；F a b 断片；F a b ' 断片；F ( a b ' ) 2；F v およびジスルフィド連結 F v からなる群から選択される。好ましい実施形態では、I L - 1 7 結合タンパク質はヒト抗体である。

20

【 0 0 3 5 】

本発明の別の態様は、ヒト I L - 1 7 に結合することができる結合タンパク質であり、前記結合タンパク質は、

配列番号 3 および配列番号 4 からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する I g 定常重領域；

配列番号 5 および配列番号 6 からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する I g 定常軽領域；

表 2 1 における V H のアミノ酸配列、表 2 3 における V H のアミノ酸配列、表 2 4 における V H のアミノ酸配列または表 2 7 における V H のアミノ酸配列を有する I g 可変重領域；および

30

表 2 1 における V L のアミノ酸配列、表 2 3 における V L のアミノ酸配列、表 2 5 における V L のアミノ酸配列または表 2 7 における V L のアミノ酸配列を有する I g 可変軽領域を含む。

【 0 0 3 6 】

さらに好ましくは、本発明に従った結合タンパク質はヒト I L - 1 7 に結合することができ、

配列番号 3 のアミノ酸配列を有する I g 定常重領域；

配列番号 5 のアミノ酸配列を有する I g 定常軽領域；

表 2 1 における V H のアミノ酸配列、表 2 3 における V H のアミノ酸配列、表 2 4 における V H のアミノ酸配列または表 2 7 における V H のアミノ酸配列を有する I g 可変重領域；および

40

表 2 1 における V L のアミノ酸配列、表 2 3 における V L のアミノ酸配列、表 2 5 における V L のアミノ酸配列または表 2 7 における V L のアミノ酸配列を有する I g 可変軽領域を含む。

【 0 0 3 7 】

別の態様では、本発明は、ポリペプチド鎖を含み、前記ポリペプチド鎖は V D 1 - ( X 1 ) n - V D 2 - C - ( X 2 ) n ( V D 1 は第一の重鎖可変ドメインであり；V D 2 は第二の重鎖可変ドメインであり；C は重鎖定常ドメインであり；X 1 はリンカーであり ( 但し、X 1 は C H 1 ではない。 ) ；X 2 は F c 領域であり；n は 0 または 1 である。 ) を含

50

む多価、多重特異的DVD-Ig(商標)結合タンパク質を提供し、  
前記結合タンパク質はヒトIL-17およびTNF- に結合することができ、  
VD1は、配列番号563、573、578、593、628、638、648、658  
、668、678、688、698、708、718、728、738、748、758  
、763、773、783、793、803、813、823、833、843、853  
、863、873および883のうちのいずれかである抗TNF- 抗体の可変重領域(VH)のアミノ酸配列を含み、

VD2は、配列番号565、575、580、595、630、640、650、660  
、670、680、690、700、710、720、730、740、750、760  
、765、775、795、805、815、825、835、845、855、865  
、875および885のうちのいずれかである抗IL-17抗体のVH領域のアミノ酸配列を含む。

10

【0038】

上記のDVD-Ig結合タンパク質の一実施形態では、VD1およびVD2は、配列番号562、572、577、592、627、637、647、657、667、677  
、687、697、707、717、727、737、747、757、762、772  
、782、792、802、812、822、832、842、852、862、872  
および882のうちのいずれかのアミノ酸配列を含む。

【0039】

別の実施形態では、本発明は、ポリペプチド鎖を含み、前記ポリペプチド鎖はVD1-  
(X1)<sup>n</sup>-VD2-C-(X2)<sup>n</sup>(VD1は第一の軽鎖可変ドメインであり；VD2  
は第二の軽鎖可変ドメインであり；Cは軽鎖定常ドメインであり；X1はリンカーであり  
(但し、X1はCH1ではない。)；X2はFc領域を含まず；nは0または1である。  
)を含む多価、多重特異的DVD-Ig結合タンパク質を提供し、

20

前記結合タンパク質はヒトIL-17およびTNF- に結合することができ、  
VD1は、配列番号568、583、588、598、603、608、613、618  
、623、633、643、653、663、673、683、693、703、713  
、723、733、743、753、768、778、788、798、808、818  
、828、848、858、868および878のうちのいずれかであり得る抗TNF-  
抗体の可変軽領域(VL)のアミノ酸配列を含み、

30

VD2は、配列番号570、585、590、600、605、610、615、620  
、625、635、645、655、665、675、685、695、705、715  
、725、735、745、755、770、780、790、800、810、820  
、830、850、860、870および880のうちのいずれかである抗IL-17抗体のVL領域のアミノ酸配列を含む。

【0040】

上記のDVD-Ig結合タンパク質の実施形態では、VD1およびVD2軽鎖可変ドメインは、配列番号567、582、587、597、602、607、612、617、  
622、632、642、652、662、672、682、692、702、712、  
722、732、742、752、767、777、787、797、807、817、  
827、847、857、867および877のいずれかのアミノ酸配列を含む。

40

【0041】

本明細書に記載される多価、多重特異的DVD-Ig結合タンパク質の好ましい実施形態では、nは0である。

【0042】

別の実施形態では、本発明は、第一および第二のポリペプチド鎖を含み、前記第一のポリペプチド鎖は第一のVD1-(X1)<sup>n</sup>-VD2-C-(X2)<sup>n</sup>(VD1は第一の重鎖可変ドメインであり；VD2は第二の重鎖可変ドメインであり；Cは重鎖定常ドメインであり；X1はリンカーであり(但し、X1はCH1ではない。)；X2はFc領域である。)を含み、

50

前記第二のポリペプチド鎖は第二のVD1 - (X1)<sub>n</sub> - VD2 - C - (X2)<sub>n</sub> (VD1は第一の軽鎖可変ドメインであり；VD2は第二の軽鎖可変ドメインであり；Cは軽鎖定常ドメインであり；X1はリンカーであり(但し、X1はCH1ではない。); X2はFc領域を含まず；nは0または1である。)を含む多価、多重特異的DVD-Ig結合タンパク質を提供し、

前記結合タンパク質はヒトIL-17およびTNF- に結合することができ；

前記VD1およびVD2重鎖可変ドメインは、配列番号562、572、577、592、627、637、647、657、667、677、687、697、707、717、727、737、747、757、762、772、782、792、802、812、822、832、842、852、862、872および882のうちのいずれかのアミノ酸配列を含み；

前記VD1およびVD2軽鎖可変ドメインは、配列番号567、582、587、597、602、607、612、617、622、632、642、652、662、672、682、692、702、712、722、732、742、752、767、777、787、797、807、817、827、847、857、867および877からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む。

#### 【0043】

本発明に従った多価、多重特異的DVD-Ig結合タンパク質の好ましい実施形態では、X1またはX2は、配列番号888-918からなる群から選択されるアミノ酸配列である。

#### 【0044】

別の実施形態では、本明細書に記載される多価、多重特異的DVD-Ig結合タンパク質は、2つの第一のポリペプチド鎖および2つの第二のポリペプチド鎖を含む。

#### 【0045】

本明細書に記載される多価、多重特異的DVD-Ig結合タンパク質の実施形態では、Fc領域は天然の配列Fc領域およびバリエーション配列Fc領域からなる群から選択される。好ましくは、Fc領域は、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、IgM、IgEおよびIgD由来のFc領域からなる群から選択される。

#### 【0046】

第一および第二のポリペプチド鎖を含む本明細書に記載される多価、多重特異的DVD-Ig結合タンパク質の別の実施形態では、第一のポリペプチド鎖のVD1および第二のポリペプチド鎖の前記VD1は、それぞれ同じ第一および第二の親抗体、またはその抗原結合部分から得られる。

#### 【0047】

本明細書に記載されるTNF- およびIL-17結合DVD-Igタンパク質の実施形態では、親抗TNF- 抗体は、親抗IL-17抗体がヒトIL-17に結合する効力とは異なる効力でTNF- に結合する。

#### 【0048】

本明細書に記載されるTNF- およびIL-17結合DVD-Igタンパク質の別の実施形態では、親抗TNF- 抗体は、前記抗IL-17抗体がヒトIL-17に結合する親和性とは異なる親和性でTNF- に結合する。

#### 【0049】

本明細書に記載されるTNF- およびIL-17結合DVD-Igタンパク質の別の実施形態では、抗TNF- 抗体および前記抗IL-17抗体は、ヒト抗体、CDR移植された抗体およびヒト化抗体からなる群から選択される。

#### 【0050】

別の実施形態では、本明細書に記載されるTNF- およびIL-17結合DVD-Igタンパク質は、前記抗TNF- 抗体または前記抗IL-17抗体により示される少なくとも1つの所望の特性を有する。好ましくは、所望の特性は、1つ以上の抗体パラメーターから選択される。より好ましくは、抗体パラメーターは、抗原特異性、抗原に対する

10

20

30

40

50

親和性、効力、生物学的機能、エピトープ認識、安定性、可溶性、生産効率、免疫原性、薬物動態、生物学的利用率、組織交差反応性およびオルソロガス抗原結合性からなる群から選択される。

【0051】

別の実施形態では、本発明は、4つのポリペプチド鎖を含み、2つのポリペプチド鎖はVD1-(X1)<sub>n</sub>-VD2-C-(X2)<sub>n</sub>(VD1は第一の重鎖可変ドメインであり；VD2は第二の重鎖可変ドメインであり；Cは重鎖定常ドメインであり；X1はリンカーであり(但し、X1はCH1ではない。);X2はFc領域である。)を含み、

2つのポリペプチド鎖はVD1-(X1)<sub>n</sub>-VD2-C-(X2)<sub>n</sub>(VD1は第一の軽鎖可変ドメインであり；VD2は第二の軽鎖可変ドメインであり；Cは軽鎖定常ドメインであり；X1はリンカーであり(但し、X1はCH1ではない。);X2はFc領域を含まず；nは0または1である。)を含む、2つの抗原に結合することができる多価、多重特異的DVD-Ig結合タンパク質を提供し、

前記VD1およびVD2重鎖可変ドメインは、配列番号562、572、577、592、627、637、647、657、667、677、687、697、707、717、727、737、747、757、762、772、782、792、802、812、822、832、842、852、862、872および882のうちのいずれかのアミノ酸配列を含み；

前記VD1およびVD2軽鎖可変ドメインは、配列番号567、582、587、597、602、607、612、617、622、632、642、652、662、672、682、692、702、712、722、732、742、752、767、777、787、797、807、817、827、847、857、867および877からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む。

【0052】

別の実施形態において、本発明は、結合タンパク質を産生するのに十分な条件下で、本明細書に記載されている核酸を含むベクターを運ぶ宿主細胞を培地中において培養することを含む、本明細書に記載されている多価多重特異的DVD-Ig結合タンパク質を生産する方法を提供する。好ましくは、この方法に従って生産された結合タンパク質の50%から75%が、本明細書に記載されている二重特異的四価DVD-Ig結合タンパク質である。より好ましくは、この方法に従って生産された結合タンパク質の75%から90%が、二重特異的四価結合タンパク質である。さらにより好ましくは、生産された結合タンパク質の90%から95%が、二重特異的四価結合タンパク質である。

【0053】

本発明の別の実施形態は、記載されている方法に従って生産されるタンパク質である。

【0054】

別の実施形態において、本発明は、本明細書に記載されている多価多重特異的DVD-Ig結合タンパク質および医薬として許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

【0055】

別の実施形態において、多価多重特異的DVD-Ig結合タンパク質を含む医薬組成物は、少なくとも1つの追加の薬剤をさらに含む。好ましくは、追加の薬剤は、治療剤、造影剤、細胞毒性剤、血管新生阻害剤；キナーゼ阻害剤；共刺激分子遮断剤；接着分子遮断剤；抗サイトカイン抗体またはその機能的断片；メトトレキサート；シクロスポリン；ラパマイシン；FK506；検出可能な標識またはレポーター；TNFアンタゴニスト；抗リウマチ薬；筋肉弛緩剤、麻酔薬、非ステロイド系抗炎症薬(NSAID)、鎮痛剤、麻酔、鎮静剤、局所麻酔、神経筋肉遮断剤、抗微生物剤、抗乾癬剤、コルチコステロイド、アナボリックステロイド、エリスロポエチン、免疫化、イムノグロブリン、免疫抑制剤、成長ホルモン、ホルモン補充療法薬、放射性薬剤、抗うつ剤、抗精神病薬、刺激物質、喘息薬、アゴニスト、吸引用ステロイド、エピネフリンまたは類似体、サイトカインおよびサイトカインアンタゴニストからなる群から選択される。

【0056】

10

20

30

40

50

本発明の別の実施形態は、TNF- およびIL-17に結合する本明細書に記載される多価、多重特異的DVD-Ig結合タンパク質を、治療が達成されるように対象に投与することにより疾患または障害について対象を治療するための方法を提供する。

【0057】

本発明は、TNF- およびヒトIL-17に結合することができるDVD-Ig結合タンパク質が産生されるように、

a) TNF- に結合することができる第一の親抗体またはその抗原結合部分を得る工程；

b) ヒトIL-17に結合することができる第二の親抗体またはその抗原結合部分を得る工程；

c) VD1-(X1)<sup>n</sup>-VD2-C-(X2)<sup>n</sup>(VD1は前記第一の親抗体またはその抗原結合部分から得られる第一の重鎖可変ドメインであり；VD2は前記第二の親抗体またはその抗原結合部分から得られる第二の重鎖可変ドメインであり；Cは重鎖定常ドメインであり；X1はリンカーであり(但し、X1はCH1ではない。);X2はFc領域であり；nは0または1である。)を含む第一および第三のポリペプチド鎖を構築する工程；ならびに

d) VD1-(X1)<sup>n</sup>-VD2-C-(X2)<sup>n</sup>(VD1は前記第一の親抗体またはその抗原結合部分から得られる第一の軽鎖可変ドメインであり；VD2は前記第二の親抗体またはその抗原結合部分から得られる第二の軽鎖可変ドメインであり；Cは軽鎖定常ドメインであり；X1はリンカーであり(但し、X1はCH1ではない。);X2はFc領域を含まず；nは0または1である。)を含む第二および第四のポリペプチド鎖を構築する工程；ならびに

e) 前記第一、第二、第三および第四のポリペプチド鎖を発現させる工程を含み、前記結合タンパク質はTNF- およびヒトIL-17に結合することができ、VD1およびVD2重鎖可変ドメインは、配列番号562、572、577、592、627、637、647、657、667、677、687、697、707、717、727、737、747、757、762、772、782、792、802、812、822、832、842、852、862、872および882からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み；

前記VD1およびVD2軽鎖可変ドメインは、配列番号567、582、587、597、602、607、612、617、622、632、642、652、662、672、682、692、702、712、722、732、742、752、767、777、787、797、807、817、827、847、857、867および877からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、

TNF- およびヒトIL-17に結合することができる本明細書に記載される多価、多重特異的DVD-Ig結合タンパク質を作製するための方法も提供する。

【0058】

上記の方法の別の実施形態では、前記第一の親抗体またはその抗原結合部分および前記第二の親抗体またはその抗原結合部分は、ヒト抗体、CDR移植された抗体およびヒト化抗体からなる群から選択される。

【0059】

上記の方法の別の実施形態では、前記第一の親抗体またはその抗原結合部分および前記第二の親抗体またはその抗原結合部分は、Fab断片、F(ab')<sub>2</sub>断片、ヒンジ領域においてジスルフィド架橋により連結される2つのFab断片を含む二価断片；VHおよびCH1ドメインからなるFd断片；抗体の単一アームのVLおよびVHドメインからなるFv断片；dAb断片、単離された相補性決定領域(CDR)、一本鎖抗体ならびにダイアボディからなる群から選択される。

【0060】

前記方法の別の実施形態では、前記第一の親抗体またはその抗原結合部分は、DVD-Ig結合タンパク質により示される少なくとも1つの所望の特性を有する。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 6 1 】

上記の方法の別の実施形態では、前記第二の親抗体またはその抗原結合部分は、D V D - I g 結合タンパク質により示される少なくとも1つの所望の特性を有する。

## 【 0 0 6 2 】

好ましくは、上記の方法において、F c 領域は天然の配列 F c 領域およびバリエーション配列 F c 領域からなる群から選択される。さらに好ましくは、F c 領域は、I g G 1、I g G 2、I g G 3、I g G 4、I g A、I g M、I g E および I g D 由来の F c 領域からなる群から選択される。

## 【 0 0 6 3 】

別の実施形態では、上記の方法において、所望の特性は第一の親抗体またはその抗原結合部分の1つ以上の抗体パラメーターから選択される。

10

## 【 0 0 6 4 】

別の実施形態では、上記の方法において、所望の特性は第二の親抗体の1つ以上の抗体パラメーターから選択される。

## 【 0 0 6 5 】

好ましくは、前記抗体パラメーターは、抗原特異性、抗原に対する親和性、効力、生物学的機能、エピトープ認識、安定性、可溶性、生産効率、免疫原性、薬物動態、生物学的利用率、組織交差反応性およびオルソロガス抗原結合からなる群から選択される。

## 【 0 0 6 6 】

上記の方法の別の実施形態では、前記第一の親抗体またはその抗原結合部分は、前記第二の親抗体またはその抗原結合部分が前記第二の抗原に結合する親和性とは異なる親和性で前記第一の抗原に結合する。

20

## 【 0 0 6 7 】

別の実施形態では、前記第一の親抗体またはその抗原結合部分は、前記第二の親抗体またはその抗原結合部分が前記第二の抗原に結合する効力とは異なる効力で前記第一の抗原に結合する。

## 【 0 0 6 8 】

別の実施形態では、本発明は、

a) T N F - に結合することができ、二重可変ドメイン免疫グロブリンにより示される少なくとも1つの所望の特性を有する第一の親抗体またはその抗原結合部分を得る工程；  
b) ヒト I L - 1 7 に結合することができ、二重可変ドメイン免疫グロブリンにより示される少なくとも1つの所望の特性を有する第二の親抗体またはその抗原結合部分を得る工程；

30

c) V D 1 - ( X 1 ) n - V D 2 - C - ( X 2 ) n

( V D 1 は前記第一の親抗体またはその抗原結合部分から得られる第一の重鎖可変ドメインであり； V D 2 は前記第二の親抗体またはその抗原結合部分から得られる第二の重鎖可変ドメインであり； C は重鎖定常ドメインであり； X 1 はリンカーであり（但し、X 1 は C H 1 ではない。）； X 2 は F c 領域であり； n は 0 または 1 である。）を含む第一および第三のポリペプチド鎖を構築する工程；

d) V D 1 - ( X 1 ) n - V D 2 - C - ( X 2 ) n

( V D 1 は前記第一の親抗体またはその抗原結合部分から得られる第一の軽鎖可変ドメインであり； V D 2 は前記第二の親抗体またはその抗原結合部分から得られる第二の軽鎖可変ドメインであり； C は軽鎖定常ドメインであり； X 1 はリンカーであり（但し、X 1 は C H 1 ではない。）； X 2 は F c 領域を含まず； n は 0 または 1 である。）を含む第二および第四のポリペプチド鎖を構築する工程；

40

e) 所望の特性で前記 T N F - およびヒト I L - 1 7 に結合することができる D V D - I g 結合が作製されるように前記第一、第二、第三および第四のポリペプチド鎖を発現させる工程；を含み、

V D 1 および V D 2 重鎖可変ドメインは、配列番号 5 6 2、5 7 2、5 7 7、5 9 2、6 2 7、6 3 7、6 4 7、6 5 7、6 6 7、6 7 7、6 8 7、6 9 7、7 0 7、7 1 7、7

50



27、737、747、757、762、772、782、792、802、812、822、832、842、852、862、872および882からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み；

前記VD1およびVD2軽鎖可変ドメインは、配列番号567、582、587、597、602、607、612、617、622、632、642、652、662、672、682、692、702、712、722、732、742、752、767、777、787、797、807、817、827、847、857、867および877からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、  
 所望の特性を有する、TNF- およびヒトIL-17に結合することができるDVD-Ig結合タンパク質を作製するための方法を提供する。

10

【0069】

別の実施形態では、本明細書に記載されるIL-17結合タンパク質はヒトIL-17に結合し、IL-17の生物学的機能を調節することができる。

【0070】

本発明は、中和結合タンパク質も提供し、前記中和結合タンパク質は上記のIL-17結合タンパク質を含み、前記中和結合タンパク質はIL-17を中和することができる。

【0071】

別の実施形態では、本発明に従った中和IL-17結合タンパク質は、プロヒトIL-17；成熟ヒトIL-17および切断型ヒトIL-17からなる群から選択されるヒトIL-17に結合する。

20

【0072】

好ましくは、本明細書に記載される中和IL-17結合タンパク質はIL-17のこの受容体に結合する能力を減少する。さらに好ましくは、中和IL-17結合タンパク質は、IL-17受容体に結合するプロヒトIL-17、成熟ヒトIL-17または切断型ヒトIL-17の能力を減少する。

【0073】

別の実施形態では、本明細書に記載される中和IL-17結合タンパク質は、Th1調節；Th2調節；Nk調節；好中球調節；単球-マクロファージ系列調節；好中球調節；好酸球調節；B細胞調節；サイトカイン調節；ケモカイン調節；接着分子調節および細胞動員調節からなる群から選択されるIL-17生物学的活性のうちの1つ以上を減少することができる。

30

【0074】

好ましくは、本発明のIL-17結合タンパク質は、表面プラズモン共鳴によって測定された場合、少なくとも約 $10^2 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ；少なくとも約 $10^3 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ；少なくとも約 $10^4 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ；少なくとも約 $10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ；および少なくとも約 $10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ からなる群から選択される前記標的に対する結合速度(on rate)定数( $K_{on}$ )を有する。

【0075】

別の実施形態では、IL-17結合タンパク質は、表面プラズモン共鳴によって測定された場合、最大で約 $10^{-3} \text{ s}^{-1}$ ；最大で約 $10^{-4} \text{ s}^{-1}$ ；最大で約 $10^{-5} \text{ s}^{-1}$ ；および最大で約 $10^{-6} \text{ s}^{-1}$ からなる群から選択される前記標的に対する解離速度(off rate)定数( $K_{off}$ )を有する。

40

【0076】

別の実施形態では、本発明のIL-17結合タンパク質は、最大で約 $10^{-7} \text{ M}$ ；最大で約 $10^{-8} \text{ M}$ ；最大で約 $10^{-9} \text{ M}$ ；最大で約 $10^{-10} \text{ M}$ ；最大で約 $10^{-11} \text{ M}$ ；最大で約 $10^{-12} \text{ M}$ ；および最大で約 $10^{-13} \text{ M}$ からなる群から選択される前記標的に対する解離定数( $K_D$ )を有する。

【0077】

本発明の別の態様は、本明細書に記載されるIL-17結合タンパク質を含みリンカーポリペプチドまたは免疫グロブリン定常ドメインをさらに含むIL-17結合タンパク質

50

構築物を提供する。本発明の好ましい I L - 1 7 結合タンパク質構築物は、  
 免疫グロブリン分子、  
 モノクローナル抗体、  
 キメラ抗体、  
 C D R 移植された抗体、  
 ヒト化抗体、  
 F a b、  
 F a b'、  
 F ( a b' ) 2、  
 F v、  
 ジスルフィド連結 F v、  
 s c F v、  
 単ドメイン抗体、  
 ダイアボディ、  
 多重特異的抗体、  
 二重特異的抗体、  
 二特異的抗体、および  
 D V D - I g ( 商標 )  
 からなる群から選択される I L - 1 7 結合タンパク質を含む。

10

## 【 0 0 7 8 】

20

好ましい実施形態では、本発明の I L - 1 7 結合タンパク質構築物は、  
 ヒト I g M 定常ドメイン、  
 ヒト I g G 1 定常ドメイン、  
 ヒト I g G 2 定常ドメイン、  
 ヒト I g G 3 定常ドメイン、  
 ヒト I g G 4 定常ドメイン、  
 ヒト I g E 定常ドメイン、  
 および  
 ヒト I g A 定常ドメイン、  
 からなる群から選択される重鎖免疫グロブリン定常ドメインを含む。

30

## 【 0 0 7 9 】

さらに別の実施形態では、I L - 1 7 結合タンパク質構築物は、  
 配列番号 3  
 配列番号 4  
 配列番号 5  
 および  
 配列番号 6  
 からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する免疫グロブリン定常ドメインを含む。

## 【 0 0 8 0 】

別の実施形態では、本明細書に記載される I L - 1 7 結合タンパク質構築物は、前記 I L - 1 7 結合タンパク質構築物の可溶性相当物よりもインビボにおいて大きな半減期を有する。

40

## 【 0 0 8 1 】

本発明の別の態様は、I L - 1 7 結合タンパク質構築物を含む I L - 1 7 結合タンパク質コンジュゲートを提供し、前記 I L - 1 7 結合タンパク質コンジュゲートは、免疫接着分子、造影剤、治療剤および細胞毒性剤からなる群から選択される薬剤をさらに含む。

## 【 0 0 8 2 】

I L - 1 7 結合タンパク質コンジュゲートを作製するのにおよび本発明の他の態様において有用な好ましい造影剤は、放射性標識、酵素、蛍光標識、発光標識、生物発光標識、磁気標識およびビオチンを含むが、これらに限定されない。

50

## 【0083】

本発明において有用な好ましい放射性標識は、 $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{90}\text{Y}$ 、 $^{99}\text{Tc}$ 、 $^{111}\text{In}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{177}\text{Lu}$ 、 $^{166}\text{Ho}$ および $^{153}\text{Sm}$ からなる群から選択される放射性標識を含むが、これらに限定されない。

## 【0084】

別の実施形態では、本発明のIL-17結合タンパク質コンジュゲートは、代謝拮抗剤、アルキル化剤、抗生物質、増殖因子、サイトカイン、血管新生阻害剤、有糸分裂阻害剤、アントラサイクリン、毒素およびアポトーシス剤からなる群から選択される治療剤または細胞毒性剤を含む。

## 【0085】

別の実施形態では、本明細書に記載される結合タンパク質はヒトグリコシル化パターンを有する。

## 【0086】

別の実施形態では、IL-17結合タンパク質構築物およびIL-17結合タンパク質コンジュゲートを含む本明細書に記載されるIL-17結合タンパク質は、結晶化された結合タンパク質の形態であり得る。好ましい結晶形態は、本明細書に記載される非結晶化形態のIL-17結合タンパク質の生物学的活性の少なくとも一部、好ましくは基本的にすべてを保持している。該結晶形態は、無担体医薬徐放結晶化されたIL-17結合タンパク質としても使用し得る。

## 【0087】

別の実施形態では、本発明は、本明細書に記載される、結合タンパク質構築物を含むIL-17結合タンパク質をコードする単離された核酸を提供する。該核酸は、様々な遺伝解析および本明細書に記載されるIL-17結合タンパク質の1つ以上の特性を発現する、特徴付けるまたは改善するための組換え技法を実施するためにベクターに挿入し得る。本明細書に記載される結合タンパク質をコードする核酸をクローニングするための好ましいベクターは、pcDNA、pTT、pTT3、pEFBOS、pBV、pJVおよびpBJを含むが、これらに限定されない。

## 【0088】

本発明は、本明細書に記載される結合タンパク質をコードする核酸を含むベクターを含む宿主細胞も提供する。本発明において有用な宿主細胞は、原核生物でも真核生物でもよい。好ましい原核宿主細胞はエシェリキア・コリ (*Escherichia coli*) である。本発明における宿主細胞として有用な真核細胞は、原生動物細胞、動物細胞、植物細胞および真菌細胞を含む。

## 【0089】

好ましい真菌細胞は、サッカロミセス・セレビシエ (*Saccharomyces cerevisiae*) を含む酵母細胞である。

## 【0090】

本発明に従った宿主細胞として有用な好ましい動物細胞は、哺乳動物細胞、鳥類細胞および昆虫細胞を含むが、これらに限定されない。好ましい哺乳動物細胞は、CHOおよびCOS細胞を含む。本発明に従った宿主細胞として有用な昆虫細胞は、昆虫Sf9細胞である。

## 【0091】

ベクターは本明細書に記載されているIL-17結合タンパク質をコードする核酸を含み得、前記核酸は前記ベクターを担っている特定の宿主細胞において結合タンパク質を発現させる適切な転写および/または翻訳配列に動作可能に連結されている。

## 【0092】

別の態様では、本発明は、IL-17に結合することができる結合タンパク質を産生するのに十分な条件下で、培地においてIL-17結合タンパク質をコードするベクターを含む宿主細胞を培養することを含む、IL-17結合タンパク質を作製する方法を提供する。そのようにして産生されるタンパク質は単離され、本明細書に記載される様々な組成

10

20

30

40

50

物および方法において使用されることができる。

【0093】

本発明の組成物は、結合タンパク質を放出するための組成物を含み、前記組成物は、  
(a) 製剤（前記製剤は本明細書に記載される結晶化結合タンパク質および成分を含む）；ならびに  
(b) 少なくとも1つのポリマー担体を含む。

【0094】

本発明の組成物において有用な好ましいポリマー担体は、ポリ（アクリル酸）、ポリ（シアノアクリル酸）、ポリ（アミノ酸）、ポリ（無水物）、ポリ（デブシペプチド）、ポリ（エステル）、ポリ（乳酸）、ポリ（乳酸-コ-グリコール酸）またはPLGA、ポリ（b-ヒドロキシブチラート）、ポリ（カプロラクトン）、ポリ（ジオキサノン）、ポリ（エチレングリコール）、ポリ（ヒドロキシプロピル）メタクリルアミド、ポリ〔（オルガノ）ホスファゼン〕、ポリ（オルトエステル）、ポリ（ビニルアルコール）、ポリ（ビニルピロリドン）、無水マレイン酸-アルキルビニルエーテルコポリマー、ブルロニックポリオール、アルブミン、アルギナート、セルロースおよびセルロース誘導体、コラーゲン、フィブリン、ゼラチン、ヒアルロン酸、オリゴ糖、グリカミノグリカン（glycaminoglycans）、硫酸ポリサッカライド、これらの混合物およびコポリマーからなる群のうち1つ以上を限定なしに含む。

10

【0095】

別の態様では、本発明の組成物の成分は、アルブミン、ショ糖、トレハロース、ラクチトール、ゼラチン、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン、メトキシポリエチレングリコールおよびポリエチレングリコールからなる群から選択される。

20

【0096】

さらに別の実施形態では、本発明は、本明細書に記載される組成物の有効量を哺乳動物に投与する工程を含む、哺乳動物を治療するための方法を提供する。

【0097】

本発明は、本明細書に記載されるIL-17結合タンパク質および医薬として許容される担体を含む医薬組成物も提供する。医薬として許容される担体は、本発明の組成物におけるIL-17結合タンパク質の吸収または分散を増加させるアジュバンドとしての働きもし得る。好ましいアジュバンドはヒアルロニダーゼである。

30

【0098】

別の実施形態では、医薬組成物は、IL-17活性が有害である障害を治療するための少なくとも1つの追加の治療剤をさらに含む。

【0099】

別の実施形態では、本発明は、ヒトIL-17活性が減少されるように、ヒトIL-17を本明細書に記載されるIL-17結合タンパク質に接触させることを含む、ヒトIL-17活性を減少するための方法を提供する。

【0100】

別の実施形態では、本明細書に記載されるIL-17結合タンパク質を含む医薬組成物は、少なくとも1つの追加の作用物質を含む。好ましくは、追加の作用物質は、治療剤、造影剤、細胞毒性剤、血管新生阻害剤；キナーゼ阻害剤；共刺激分子遮断剤；接着分子遮断剤；抗サイトカイン抗体またはその機能的断片；メトトレキサート；シクロスポリン；ラパマイシン；FK506；検出可能な標識またはレポーター；TNFアンタゴニスト；抗リウマチ剤；筋肉弛緩剤、麻酔薬、非ステロイド抗炎症薬（NSAID）、鎮痛剤、麻酔、鎮静剤、局所麻酔、神経筋肉遮断剤、抗微生物剤、抗乾癬剤、コルチコステロイド、アナボリックステロイド、エリスロポエチン、免疫化、イムノグロブリン、免疫抑制剤、成長ホルモン、ホルモン補充療法薬、放射性医薬、抗うつ剤、抗精神病薬、刺激物質、喘息薬、アゴニスト、吸入用ステロイド、エピネフリンまたは類似体、サイトカイン、およびサイトカインアンタゴニストからなる群から選択される。

40

50

## 【 0 1 0 1 】

本発明の別の実施形態は、治療が達成されるように、TNF - およびIL - 17 に結合する本明細書に記載される多価、多重特異的DVD - Ig結合タンパク質を対象に投与することにより、疾患または障害について対象を治療するための方法を提供する。

## 【 0 1 0 2 】

別の実施形態において、本明細書に記載されているIL - 17結合タンパク質を対象に投与することを含む、本発明の方法によって治療され得る疾患は、関節リウマチ、骨関節炎、若年性慢性関節炎、化膿性関節炎、ライム関節炎、乾癬性関節炎、反応性関節炎、脊椎関節症、全身性紅斑性狼瘡、クローン病、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、インシュリン依存性糖尿病、甲状腺炎、喘息、アレルギー性疾患、乾癬、皮膚炎、強皮症、移植片対宿主病、臓器移植拒絶、臓器移植に関連する急性または慢性免疫疾患、サルコイドーシス、アテローム性動脈硬化症、播種性血管内凝固、川崎病、パセドウ病、ネフローゼ症候群、慢性疲労症候群、ウェゲナー肉芽腫症、ヘノッホ・シェーライン紫斑症、腎臓の顕微鏡的血管炎、慢性活動性肝炎、ブドウ膜炎、敗血症性ショック、毒素性ショック症候群、敗血症症候群、悪液質、感染性疾患、寄生性疾患、後天性免疫不全症候群、急性横断性脊髄炎、ハンチントン舞踏病、パーキンソン病、アルツハイマー病、発作、原発性胆汁性肝硬変、溶血性貧血、悪性腫瘍、心不全、心筋梗塞、アジソン病、孤発性の、多内分泌腺機能低下症候群I型および多内分泌腺機能低下症候群II型、シュミット症候群、成人（急性）呼吸促進症候群、脱毛症、円形脱毛症、血清反応陰性関節炎、関節炎、ライター病、乾癬性関節炎、潰瘍性大腸性関節炎、腸疾患性滑膜炎、クラミジア、エルシニアおよびサルモネラ関連関節炎、脊椎関節症、アテローム性疾患/アテローム性動脈硬化症、アトピー性アレルギー、自己免疫性水疱性疾患、尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、類天疱瘡、線状IgA病、自己免疫性溶血性貧血、クームス陽性溶血性貧血、後天性悪性貧血、若年性悪性貧血、筋痛性脳脊髄炎/ロイヤルフリー病、慢性粘膜皮膚カンジダ症、巨細胞性動脈炎、原発性硬化性肝炎、突発性自己免疫性肝炎、後天性免疫不全症候群、後天性免疫不全関連疾患、B型肝炎、C型肝炎、分類不能型免疫不全症（分類不能型原発性低グロブリン血症）、拡張型心筋症、女性不妊症、卵巣機能不全、早期卵巣機能不全、繊維性肺疾患、突発性間質性肺炎、炎症後間質性肺疾患、間質性肺炎、結合組織疾患関連間質性肺疾患、混合性結合組織疾患関連肺疾患、全身性硬化症関連間質性肺疾患、関節リウマチ関連間質性肺疾患、全身性紅斑性狼瘡関連肺疾患、皮膚筋炎/多発性筋炎関連肺疾患、シェーグレン病関連肺疾患、強直性脊椎炎関連肺疾患、血管炎性びまん性肺疾患（vasculitic diffuse lung disease）、ヘモシデローシス関連肺疾患、薬物によって誘導された間質性肺疾患、繊維症、放射性繊維症、閉塞性細気管支炎、慢性好酸球性肺炎、リンパ球浸潤性肺疾患、感染後間質性肺疾患、通風関節炎、自己免疫性肝炎、1型自己免疫性肝炎（古典的自己免疫性またはルポイド肝炎）、2型自己免疫性肝炎（抗LKM抗体肝炎）、自己免疫媒介性低血糖症、黒色表皮腫を伴うB型インシュリン抵抗性、副甲状腺機能低下症、臓器移植に関連する急性免疫疾患、臓器移植に関連する慢性免疫疾患、変形性関節症、原発性硬化性胆管炎、1型乾癬、2型乾癬、特発性白血球減少症、自己免疫性好中球減少症、腎臓病NOS、糸球体腎炎、腎臓の顕微鏡的血管炎、ライム病、円板状紅斑性狼瘡、男性不妊症特発性またはNOS、精子自己免疫、多発性硬化症（すべてのサブタイプ）、交感性眼炎、結合組織疾患に続発する肺高血圧症、グッドパスチャー症候群、結節性多発動脈炎の肺症状、急性リウマチ熱、リウマチ性脊椎炎、スチル病、全身性硬化症、シェーグレン症候群、高安病/動脈炎、自己免疫性血小板減少症、特発性血小板減少症、自己免疫性甲状腺疾患、甲状腺機能亢進症、甲状腺腫自己免疫性甲状腺機能低下症（橋本病）、萎縮性自己免疫性甲状腺機能低下症、原発性粘液水腫（primary myxoedema）、水晶体起因性ブドウ膜炎、原発性血管炎、白斑急性肝疾患、慢性肝疾患、アルコール性肝硬変、アルコール誘発性肝障害、胆汁うっ滞（choleostasis）、特異体質性肝疾患、薬物誘発性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎、アレルギーおよび喘息、B群連鎖球菌（GBS）感染、精神障害（例えば、うつ病および統合失調症）、Th2型およびTh1型によって媒介される疾病、急性および慢性疼痛（疼

痛の様々な形態)、ならびに、肺癌、乳癌、胃癌、膀胱癌、大腸癌、膵臓癌、卵巣癌、前立腺癌および腎臓癌および造血性悪性病変(白血病およびリンパ腫)などの癌、無リボタンパク質血症、先端チアノーゼ、急性および慢性寄生性または感染性プロセス、急性白血病、急性リンパ芽球性白血病(ALL)、急性骨髄性白血病(AML)、急性または慢性細菌感染、急性膵炎、急性腎不全、腺癌、心房(aerial)異所性拍動、AIDS 認知症複合、アルコール誘発性肝炎、アレルギー性結膜炎、アレルギー性接触性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、同種移植拒絶、-1-アンチトリプシン欠乏症、筋萎縮性側索硬化症、貧血、狭心症、前角細胞変性、抗CD3治療、抗リン脂質症候群、抗受容体過敏症反応(anti-receptor hypersensitivity reactions)、大動脈(aortic)および動脈瘤、大動脈解離、動脈性高血圧、動脈硬化症、動静脈瘻、運動失調、心房細動(持続的または発作性)、心房粗動、房室ブロック、B細胞リンパ腫、骨移植拒絶、骨髄移植(BMT)拒絶、脚ブロック、パーキットリンパ腫、火傷、心不整脈、心機能不全症候群(cardiac stun syndrome)、心臓腫瘍、心筋症、心肺バイパス炎症反応、軟骨移植拒絶、小脳皮質変性、小脳疾患、無秩序なまたは多巣性心房頻脈、化学療法関連疾患、慢性骨髄性白血病(CML)、慢性アルコール症、慢性炎症性病変、慢性リンパ性白血病(PLL)、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、慢性サリチル酸中毒、結腸直腸癌、うっ血性心不全、結膜炎、接触性皮膚炎、肺性心、冠動脈疾患、クロイツフェルト-ヤコブ病、培養陰性敗血症、嚢胞性繊維症、サイトカイン療法関連疾患、ボクサー脳、脱髄性疾患、 Dengue 出血熱、皮膚炎、皮膚科学的症状、糖尿病、真性糖尿病、糖尿病性動脈硬化疾患、瀰漫性レビー小体病、拡張型うっ血性心筋症、大脳基底核の疾患、中年のダウン症候群、中枢神経ドーパミン受容体を遮断する薬物によって誘発された薬物誘発性運動疾患、薬物感受性、湿疹、脳脊髄炎、心内膜炎、内分泌疾患、喉頭蓋炎、エプスタイン-バーウイルス感染、紅痛症、垂体外路および小脳疾患、家族性血球貪食性リンパ組織球症(familial hemato phagocytic lymphohistiocytosis)、致死的胸腺移植組織拒絶、フリードライヒ失調症、機能的末梢動脈疾患、真菌性敗血症、ガス壊疽、胃潰瘍、糸球体腎炎、いずれかの臓器または組織の移植片拒絶、グラム陰性敗血症、グラム陽性敗血症、細胞内生物に起因する肉芽腫、有毛細胞白血病、ハラールホルデン・スパッツ病、橋本甲状腺炎、枯草熱、心臓移植拒絶、血色素症、血液透析、溶血性尿毒症症候群/血栓溶解血小板減少紫斑病、出血、肝炎(A型)、ヒス束不整脈、HIV感染/HIV神経障害、ホジキン病、運動過剰疾患、過敏症反応、過敏性肺炎、高血圧、運動低下疾患、視床下部-下垂体-副腎皮質系評価、特発性アジソン病、特発性肺繊維症、抗体媒介性細胞毒性、無力症、乳児脊髄性筋萎縮症、大動脈の炎症、A型インフルエンザ、電離放射線曝露、虹彩毛様体炎/ブドウ膜炎/視神経炎、虚血再灌流障害、虚血性発作、若年性関節リウマチ、若年性脊髄性筋萎縮症、カポジ肉腫、腎移植拒絶、レジオネラ、リーシュマニア症、ハンセン病、皮質脊髄系の病変、脂肪血症(lipedema)、肝臓移植拒絶、リンパ浮腫(lymphedema)、マラリア、悪性リンパ腫、悪性組織球増殖症、悪性黒色腫、髄膜炎、髄膜炎菌血症(meningococciemia)、代謝性/特発性、偏頭痛、ミトコンドリア多系疾患(mitochondrial multi-system disorder)、混合性結合組織病、モノクローナル高ガンマグロブリン血症、多発性骨髄腫、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ヤド-ジョセフ)、重症筋無力症、マイコバクテリウム・アビウム・イントラセルラーレ、マイコバクテリウム・チュバキュロシス、骨髄形成異常、心筋梗塞、真菌虚血疾患、上咽頭癌、新生児慢性肺疾患、腎炎、ネフローゼ、神経変性疾患、神経原性I筋萎縮、好中球減少性発熱、非ホジキンリンパ腫、腹部大動脈およびその分枝の閉塞、閉塞性動脈疾患、OKT3(登録商標)療法、精巣炎/精巣上体炎、精巣炎/精管復元術処置、臓器肥大、骨粗鬆症、膵臓移植拒絶、膵癌、腫瘍随伴性症候群/悪性腫瘍の高カルシウム血症、副甲状腺移植拒絶、骨盤内炎症性疾患、通年性鼻炎、心膜疾患、末梢アテローム硬化性疾患、末梢血管疾患、腹膜炎、悪性貧血、ニューモシスチス・カリニ肺炎、肺炎、POEMS症候群(多発神経炎、臓器肥大、内分泌疾患、単クローン性 グロブリン血症および皮膚

10

20

30

40

50

変化症候群 (skin changes syndrome)、灌流後症候群 (post perfusion syndrome)、ポンプ後症候群 (post pump syndrome)、心筋梗塞後開心術症候群、子癇前症、進行性核上性麻痺、原発性肺高血圧、放射線療法、レイノー現象および病、レイノー病、レフサム病、規則的なQRS幅の狭い頻脈症 (regular narrow QRS tachycardia)、腎血管性高血圧、再灌流障害、拘束型心筋症、肉腫、強皮症、老年性舞蹈病、レビー小体型の老年性認知症、血清反応陰性関節炎、ショック、鎌形赤血球貧血症、皮膚同種異系移植拒絶、皮膚変化症候群、小腸移植拒絶、固形腫瘍、固有不整脈 (specific arrhythmias)、脊髄性運動失調、脊髄小脳変性、連鎖球菌性筋炎、小脳の構造的病変、亜急性硬化性全脳炎、湿疹、心血管系の梅毒、全身性アナフィラキシー、全身性炎症反応症候群、全身性発症若年性関節リウマチ、T細胞またはFABALL、毛細血管拡張症、閉塞性血栓血管炎、血小板減少症、毒性、移植、外傷/出血、III型過敏症反応、IV型過敏症、不安定狭心症、尿毒症、尿路性敗血症、じんましん、心臓弁膜症、静脈瘤、血管炎、静脈疾患、静脈血栓症、心室細動、ウイルスおよび真菌感染、ウイルス性脳炎 (vital encephalitis) / 無菌性髄膜炎、ウイルス関連血球貪食症候群、ウェルニッケ-コルサコフ症候群、ウィルソン病、いずれかの臓器または組織の異種移植拒絶、急性冠症候群、急性特発性多発性神経炎、急性炎症性脱髄性多発神経根神経障害、急性虚血、成人スチル病、円形脱毛症、アナフィラキシー、抗リン脂質抗体症候群、再生不良性貧血、アテローム性動脈硬化症、アトピー性湿疹、アトピー性皮膚炎、自己免疫性皮膚炎、連鎖球菌感染に伴う自己免疫異常、自己免疫性腸症、自己免疫性難聴、自己免疫性リンパ増殖症候群 (ALPS)、自己免疫性心筋炎、自己免疫性早期卵巣不全、眼瞼炎、気管支拡張症、水疱性類天疱瘡、心血管疾患、劇症型抗リン脂質症候群、セリアック病、頸部脊椎症、慢性虚血、瘢痕性類天疱瘡、多発性硬化症のリスクを有する臨床的孤発症候群 (ciss)、結膜炎、小児発症精神障害、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、涙嚢炎、皮膚筋炎、糖尿病性網膜症、真性糖尿病、椎間板ヘルニア、椎間板脱出、薬物誘発免疫性溶血性貧血、心内膜炎、子宮内膜症、眼内炎、上強膜炎、多形性紅斑、重症型多形性紅斑、妊娠性類天疱瘡、ギラン・バレー症候群 (GBS)、枯草熱、ヒューズ症候群、特発性パーキンソン病、特発性間質性肺炎、IgE媒介性アレルギー、免疫性溶血性貧血、封入体筋炎、感染性眼炎症疾患、炎症性脱髄疾患、炎症性心疾患、炎症性腎疾患、IPF/UIP、虹彩炎、角膜炎、乾性角結膜炎 (keratoconjunctivitis sicca)、クスマウル病またはクスマウル-マイヤー病、ランドリー麻痺、ランゲルハンス細胞性組織球症、網状皮斑、黄斑変性、顕微鏡的多発性血管炎、モルブス・ベヒテレフ (morbus bechterev)、運動ニューロン疾患、粘膜性類天疱瘡、多臓器不全、重症筋無力症、骨髄異形成症候群、心筋炎、神経根障害、神経障害、非A非B型肝炎、視神経炎、骨溶解、卵巣癌、小関節性JRA、末梢動脈閉塞疾患 (PAOD)、末梢血管疾患 (PVD)、末梢動脈疾患 (PAD)、静脈炎、結節性多発性動脈炎 (または結節性動脈周囲炎)、多発性軟骨炎、リウマチ性多発性筋痛、白毛症、多関節性JRA、多内分泌欠損症候群、多発性筋炎、リウマチ性多発性筋痛 (PMR)、ポンプ後症候群、原発性パーキンソニズム、前立腺癌および直腸癌および造血性悪性病変 (白血病およびリンパ腫)、前立腺炎、赤芽球癆、原発性副腎不全、再発性視神経脊髄炎、再狭窄、リウマチ性心疾患、sapho (滑膜炎、アクネ、膿疱症、骨過形成および骨髄炎)、強皮症、続発性アミロイドーシス、ショック肺、強膜炎、坐骨神経痛、坐骨神経痛、シリコン関連結合組織病、スネドン-ウィルキンソン皮膚症、強直性脊椎炎、ステーブンス・ジョンソン症候群 (SJS)、全身性炎症反応症候群、側頭動脈炎、トキソプラズマ性網膜炎、中毒性表皮剥離症、横断性脊髄炎、TRAPS (腫瘍壊死因子受容体)、I型アレルギー反応、II型糖尿病、じんましん、通常型間質性肺炎 (UIP)、血管炎、春季結膜炎、ウイルス性網膜炎、フォクト・小柳・原田症候群 (VKH症候群)、滲出型黄斑変性、創傷治癒、エルシニアおよびサルモネラ関連関節症を含む群から選択される。

【0103】

本発明の別の実施形態は、治療が達成されるように、本明細書に記載される I L - 1 7 結合タンパク質を対象に投与することにより、I L - 1 7 活性が有害である疾患または障害について対象を治療するための方法を提供する。前記方法を使用して、呼吸器障害；喘息；アレルギー性および非アレルギー性喘息；感染による喘息；呼吸器多核体ウイルス（RSV）の感染による喘息；慢性閉塞性肺疾患（COPD）；気道炎症に関連する他の病状；好酸球増加症；線維症および過剰粘液産生；嚢胞性線維症；肺線維症；アトピー性疾患；アトピー性皮膚炎；じんましん；湿疹；アレルギー性鼻炎；およびアレルギー性胃腸炎；皮膚の炎症性および/または自己免疫病状；胃腸器官の炎症性および/または自己免疫病状；炎症性腸疾患（IBD）；潰瘍性大腸炎；クローン病；肝臓の炎症性および/または自己免疫病状；肝硬変；肝線維症；B型および/またはC型肝炎ウイルスにより引き起こされる肝線維症；強皮症；腫瘍または癌；肝細胞癌；神経膠芽腫；リンパ腫；ホジキンリンパ腫；ウイルス感染症；HTLV-1感染症（例えば、HTLV-1から）；1型防御免疫応答の発現の抑制；およびワクチン接種中の1型防御免疫応答の発現の抑制からなる群から選択される障害を治療することができる。

10

#### 【0104】

上の方法の追加の実施形態では、対象への投与は、非経口的、皮下の、筋肉内、静脈内、関節内、気管支内、腹腔内、嚢内、軟骨内、腔内（intracavitary）、腔内（intracellular）、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、胸膜内、前立腺内、肺内、直腸内、腎臓内、網膜内、脊髄内、滑膜内、胸腔内、子宮内、膀胱内、ポラス、膻、直腸、頬側、舌下、鼻腔内および経皮的から選択される少なくとも1つの様式による。

20

#### 【0105】

本発明の別の態様は、第二の作用物質を投与する前に、と同時に、または後に本明細書に記載されている I L - 1 7 A 結合タンパク質を投与する段階を含む、I L - 1 7 が有害である障害に罹っている患者を治療する方法であり、前記第二の作用物質は、吸入ステロイド；アゴニスト；短時間作用性または長時間作用性アゴニスト；ロイコトリエンまたはロイコトリエン受容体のアンタゴニスト；ADV AIR；IgE阻害剤、抗IgE抗体；XOLAIR；ホスホジエステラーゼ阻害剤；PDE4阻害剤；キサンチン；抗コリン剤；マスト細胞安定化剤；クロモリン；IL-4阻害剤；IL-5阻害剤；エオタキシン/CCR3阻害剤；ヒスタミンまたはH1、H2、H3およびH4を含むこの受容体のアンタゴニスト；プロスタグランジンDまたはこの受容体DPIおよびCRTH2のアンタゴニスト；TNFアンタゴニスト；TNF受容体の可溶性断片；ENBREL（登録商標）；TNF酵素アンタゴニスト；TNF変換酵素（TACE）阻害剤；ムスカリン受容体アンタゴニスト；TGF-アンタゴニスト；インターフェロン；パーフェニドン；化学療法剤、メトトレキサート；レフルノミド；シロリムス（ラパマイシン）またはこの類似体；CCI-779；COX2またはcPLA2阻害剤；NSAID；免疫調節剤；p38阻害剤；TPL-2；MK-2およびNFkB阻害剤；ブデノシド；上皮増殖因子；コルチコステロイド；シクロスポリン；スルファサラジン；アミノサリチル酸；6-メルカプトプリン；アザチオプリン；メトロニダゾール；リボキシゲナーゼ阻害剤；メサラミン；オルサラジン；バルサラジド；抗酸化剤；トロンボキサン阻害剤；IL-I受容体アンタゴニスト；抗IL-1抗体；抗IL-6抗体；増殖因子；エラスターゼ阻害剤；ピリジニル-イミダゾール化合物；TNF、LT、IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12、IL-14、IL-15、IL-16、IL-17、IL-18、IL-19、IL-20、IL-21、IL-22、IL-23、IL-24、IL-25、IL-26、IL-27、IL-28、IL-29、IL-30、IL-31、IL-32、IL-33、EMAP-II、GM-CSF、FGFもしくはPDGFの抗体またはアゴニスト；CD2、CD3、CD4、CD8、CD25、CD28、CD30、CD40、CD45、CD69、CD90の抗体またはこれらのリガンド；FK506；ラパマイシン；ミコフェノール酸モフェチル；イブプロフェン；プレドニゾロン；ホスホジエステラ

30

40

50



ーゼ阻害剤；アデノシンアゴニスト；抗血栓剤；補体阻害因子；アドレナリン系薬物；I R A K、N I K、I K K、p 3 8またはM A Pキナーゼ阻害剤；I L - 1 変換酵素阻害剤；T N F - 変換酵素阻害剤；T細胞シグナル伝達阻害剤；メタロプロテイナーゼ阻害剤；6 -メルカプトプリン；アンジオテンシン変換酵素阻害剤；可溶性サイトカイン受容体；可溶性p 5 5 T N F受容体；可溶性p 7 5 T N F受容体；s I L - 1 R I；s I L - 1 R I I；s I L - 6 R；抗炎症性サイトカイン；I L - 4；I L - 1 0；I L - 1 1ならびにT G F - からなる群から選択される。

【発明を実施するための形態】

【0106】

(発明の詳細な記述)

本発明は、I L - 1 7に結合する抗I L - 1 7抗体またはその抗原結合部分ならびにI L - 1 7および別の標的に結合するD V D - I g (商標)などの多価、多重特異性結合タンパク質を含むがこれらに限定されないI L - 1 7結合タンパク質に関する。本発明の様々な態様は、抗体および抗体断片、D V D - I g結合タンパク質ならびにこの医薬組成物の他にも、抗体、D V D - I g結合タンパク質およびこの断片を含む該I L - 1 7結合タンパク質を作製するための核酸、組換え発現ベクターおよび宿主細胞に関する。ヒトI L - 1 7 Aホモ二量体および/またはI L - 1 7 A / Fヘテロ二量体を検出するために；インビトロでもインビボでも、ヒトI L - 1 7 Aホモ二量体および/またはI L - 1 7 A / Fヘテロ二量体を阻害するために；ならびに遺伝子発現を調節するために本発明のI L - 1 7結合タンパク質を使用する方法も本発明に包含されている。

10

20

【0107】

本発明は、本明細書に記載されているI L - 1 7結合タンパク質と競合することができるどんな結合タンパク質または抗体も包含する。

【0108】

本明細書に別段の定義がなければ、本発明に関連して使用される科学および技術用語は、当業者によって一般的に理解される意味を有するものとする。しかしながら、何らかの曖昧さが伏在している場合には、用語の意味および範囲は明確であるべきであり、本明細書中に付与されている定義は、すべての辞書または本明細書外の定義に優越する。さらに、文脈上別段の必要がなければ、単数形用語は複数形を含むものとし、複数形用語は単数を含むものとする。本願において、「または」の使用は、別段の記載がなければ、「および/または」を意味する。さらに、「含んでいる」という用語ならびに「含む」および「含まれた」などのその他の形式の使用は、限定的なものではない。また、「要素」または「成分」などの用語は、別段の記載がなければ、1つのユニットを含む要素および成分ならびに1より多いサブユニットを含む要素および成分をとともに包含する。

30

40

【0109】

一般的に、本明細書に記載されている細胞および組織培養、分子生物学、免疫学、微生物学、遺伝学ならびにタンパク質および核酸化学およびハイブリッド形成に関連して使用される命名法およびこれらの技術は、周知のものであり、本分野において一般的に使用されている。一般に、本発明の方法および技術は、別段の記載がなければ、本分野において周知の慣用方法に従い、ならびに本明細書を通じて引用および論述されている様々な一般的参考文献およびより具体的な参考文献中に記載されているように、実施することができる。酵素反応および精製技術は、製造業者の説明書に従って、本分野で一般的に遂行されているように、または本明細書に記載されているように、実施される。本明細書に記載されている分析化学、合成有機化学および医薬品化学および薬化学に関して使用される命名法、ならびに本明細書に記載されている分析化学、合成有機化学および医薬品化学および薬化学の実験室操作および技術は、周知のものであり、本分野で一般的に使用されているものである。化学合成、化学分析、医薬の調製、調合、および送達、および患者の治療に対しては、標準的な技術を使用し得る。

【0110】

本発明をさらに容易に理解し得るように、いくつかの用語を以下に定義する。

50

## 【0111】

本明細書において使用される「ポリペプチド」という用語は、アミノ酸のあらゆるポリマー鎖を表す。「ペプチド」および「タンパク質」という用語は、ポリペプチドという用語と互換的に使用され、同じく、アミノ酸のポリマー鎖を表す。「ポリペプチド」という用語は、固有または人工のタンパク質、タンパク質断片およびタンパク質配列のポリペプチド類似体を包含する。ポリペプチドは、単量体または多量体であり得る。本明細書における「ポリペプチド」の使用は、別段文脈上矛盾しない限り、ポリペプチドならびにその断片およびバリエーション（バリエーションの断片を含む）を包含するものとする。抗原性ポリペプチドでは、ポリペプチドの断片は、ポリペプチドの少なくとも1つの連続したまたは非線形エピトープを任意に含有する。少なくとも1つのエピトープ断片の正確な境界は、本分野における通常の技術を使用して確認され得る。断片は、少なくとも約5個の連続したアミノ酸（少なくとも約10個の連続したアミノ酸、少なくとも約15個の連続したアミノ酸または少なくとも約20個の連続したアミノ酸など）を含む。ポリペプチドのバリエーションは、本明細書に記載されている通りである。

10

## 【0112】

「単離されたタンパク質」または「単離されたポリペプチド」という用語は、その由来起源または由来源のために、その固有の状態において当該タンパク質またはポリペプチドとともに存在する天然に随伴される成分を伴わないタンパク質またはポリペプチドであり、同じ種に由来する他のタンパク質を実質的に含まず、異なる種から得られた細胞によって発現され、または天然には存在しない。したがって、化学的に合成されたポリペプチド、またはポリペプチドが本来由来する細胞とは異なる細胞系の中で合成されたポリペプチドは、それに本来付随している成分から「単離」されている。タンパク質は、本分野で周知のタンパク質精製技術を使用し、単離によって、本来付随している成分が実質的に存在しないようにすることもできる。

20

## 【0113】

本明細書において使用される「回収する」という用語は、例えば、本分野で周知のタンパク質精製技術を使用して、単離によって、ポリペプチドなどの化学種を、本来付随する成分を実質的に含まないようにする方法を表す。

## 【0114】

本明細書で使用される「ヒトIL-17」（本明細書では「hIL-17」と略記される。）という用語は、二量体サイトカインタンパク質を含む。前記用語は、2つの15 kD IL-17Aタンパク質を含むホモ二量体タンパク質を含む。前記ホモ二量体タンパク質は「IL-17タンパク質」と呼ばれる。ヒト「IL-17」という用語は、標準組換え発現法により調製することが可能な組換えヒトIL-17（rhIL-17）を含むように意図されている。ヒトIL-17Aの配列は表1に示されている。

30

## 【0115】

本明細書で使用される、「hIL-17A/F」と同一である、「ヒトIL-17A/F」という用語は、15 kDヒトIL-17AおよびヒトサイトカインIL-17Fの15 kDサブユニットを含む。ヒトIL-17AおよびIL-17Fのアミノ酸配列は表1に示されている。

40

## 【0116】

## 【表 2】

表 1. ヒト I L - 1 7 A およびヒト I L - 1 7 F の配列

タンパク質	配列識別子	配列
		12345678901234567890123456789012
ヒト I L - 1 7 A	配列番号 1	GITIPRNPGPCPNSDKNFPRTVMVNLNIHNRN TNTNPKRSSDYYNRSTSPWNLHRNEDPERYPS VIWEAKCRHLGCINADGNVDYHMNSVPIQQEI LVLRRPPHCPNSFRLEKILVSVGCTCVTPIV HHVA
ヒト I L - 1 7 F	配列番号 2	RKIPKVGHTFFQKPESCPPVPGGSMKLDIGII NENQRVSMRNIESRSTSPWNYTVTWDPNRYP SEVVQAQCRNLGCINAQGKEDISMNSVPIQQE TLVVRRKHQGC SVSFQLEKVLVTVGCTCVTPV IHHVQ

10

## 【 0 1 1 7 】

本明細書において使用される「生物学的活性」とは、サイトカインのすべての固有の生物学的特性を表す。I L - 1 7 A および I L - 1 7 A / F の生物学的特性には、I L - 1 7 受容体に結合することが含まれるが、これに限定されない。

## 【 0 1 1 8 】

第二の化学種との抗体、タンパク質またはペプチドの相互作用に関して、本明細書において使用される「特異的結合」または「特異的に結合する」という用語は、相互作用が、化学種、例えば、抗体上の特定の構造（例えば、抗原決定基またはエピトープ）の存在に依存し、例えば、抗体がタンパク質一般ではなく、特異的なタンパク質構造を認識し、結合することを意味する。抗体がエピトープ「A」に対して特異的であれば、標識された「A」および抗体を含有する反応中での、エピトープ A を含有する分子（すなわち、標識されていない遊離の A）の存在は、抗体に結合した、標識された A の量を減少させる。

20

## 【 0 1 1 9 】

本明細書において使用される「抗体」という用語は、4つのポリペプチド鎖（2つの重（H）鎖および2つの軽（L）鎖）から構成されるあらゆる免疫グロブリン（I g）分子またはI g分子の本質的なエピトープ結合特性を保持したすべての機能的断片、変異体、バリエーションまたはこれらの誘導体を広く表すものとする。このような変異体、バリエーションまたは誘導体抗体のフォーマットは、本分野において公知である。これらの非限定的な実施形態は、以下に論述されている。

30

## 【 0 1 2 0 】

完全長の抗体において、各重鎖は、重鎖可変領域（本明細書において、H C V R または V H と略称される。）および重鎖定常領域から構成される。重鎖定常領域は、3つのドメイン C H 1、C H 2 および C H 3 から構成される。各軽鎖は、軽鎖可変領域（本明細書において、L C V R または V L と略称される。）および軽鎖定常領域から構成される。軽鎖定常領域は、1つのドメイン C L から構成される。V H および V L 領域は、より保存された領域（フレームワーク領域（F R）と称される。）が散在された超可変領域（相補性決定領域（C D R）と称される。）へ、さらに細分割することが可能である。各 V H および V L は、F R 1、C D R 1、F R 2、C D R 2、F R 3、C D R 3、F R 4 の順で、アミノ末端からカルボキシ末端に配置された3つの C D R および4つの F R から構成される。免疫グロブリン分子は、あらゆる種類（例えば、I g G、I g E、I g M、I g D、I g A および I g Y）、クラス（例えば、I g G 1、I g G 2、I g G 3、I g G 4、I g A 1 および I g A 2）またはサブクラスであり得る。

40

## 【 0 1 2 1 】

「F c 領域」という用語は、無傷の抗体のパパイン消化によって生成され得る、免疫グロブリン重鎖のC末端領域を定義するために使用される。F c 領域は、固有配列のF c 領域またはバリエーションF c 領域であり得る。免疫グロブリンのF c 領域は、一般に、2つの

50

定常ドメイン（CH<sub>2</sub>ドメインおよびCH<sub>3</sub>ドメイン）を含み、任意に、CH<sub>4</sub>ドメインを含む。抗体エフェクター機能を変化させるために、Fc部分中のアミノ酸残基を置換することが、本分野において周知である（Winter, et al. 米国特許第5,648,260号および第5,624,821号）。抗体のFc部分は、いくつかの重要なエフェクター機能、例えば、サイトカイン誘導、ADCC、食作用、補体依存性細胞傷害（CDC）ならびに抗体および抗原-抗体複合体の半減期/排除速度を媒介する。いくつかの事例において、これらのエフェクター機能は、治療用抗体のために望ましいが、別の事例では、治療目的に応じて、必要でない場合があり得、または有害である場合さえあり得る。ある種のヒトIgGアイソタイプ、特に、IgG1およびIgG3は、それぞれ、FcRおよび補体C1qへの結合を介して、ADCCおよびCDCを媒介する。新生児Fc受容体（FcRn）は、抗体の循環半減期を決定する重要な成分である。さらに別の実施形態において、少なくとも1つのアミノ酸残基は、抗体のエフェクター機能が変化されるように、抗体の定常領域、例えば、抗体のFc領域において置換されている。免疫グロブリンの2つの同一の重鎖の二量体化は、CH<sub>3</sub>ドメインの二量体化によって媒介され、ヒンジ領域内のジスルフィド結合によって安定化される（Huber et al. Nature; 264:415-20; Thies et al. 1999 J. Mol. Biol., 293:67-79.）。重鎖-重鎖ジスルフィド結合を防止するための、ヒンジ領域内のシステイン残基の変異は、CH<sub>3</sub>ドメインの二量体化を不安定化させる。CH<sub>3</sub>二量体化にとって必要とされる残基が同定されている（Dall'Acqua 1998 Biochemistry, 37:9266-73.）。したがって、一価の半Igを生成することが可能である。興味深いことに、これらの一価の半Ig分子は、IgGおよびIgA両サブクラスに対して、天然に見出されている（Seligman 1978 Ann. Immunol., 129:855-70; Biewenga et al. 1983 Clin. Exp. Immunol. 51:395-400）。FcRn: IgFc領域の化学量論は、2:1であることが決定されており（West et al. 2000 Biochemistry, 39:9698-708）、半Fcは、FcRn結合を媒介するのに十分である（Kim et al. 1994, Eur. J. Immunol., 24:542-548.）。CH<sub>3</sub>二量体化にとって重要な残基がCH<sub>3</sub>bシート構造の内部界面上に位置しているのに対して、FcRn結合に必要な領域は、CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>ドメインの外側界面上に位置しているため、CH<sub>3</sub>ドメインの二量体化を崩壊させるための変異は、そのFcRn結合に対して、より大きな悪影響を有さない可能性がある。しかしながら、半Ig分子は、通常の抗体よりサイズが小さいので、組織透過においてある種の利点を有し得る。一実施形態において、少なくとも1つのアミノ酸残基は、重鎖の二量体化が破壊されて、半DVDIg分子をもたらすように、本発明の結合タンパク質の定常領域、例えば、Fc領域において置換されている。IgGの抗炎症活性は、IgG-Fc断片のN結合グリカンのシアリル化に完全に依存する。抗炎症活性での正確なグリカンの必要性が決定されており、その結果適当なIgG1-Fc断片が作製され得、それによって効力が大いに増強された完全な組換えシアリル化IgG1-Fcが得られる（Anthony, R.M., et al. (2008) Science 320:373-376）。

#### 【0122】

本明細書において使用される抗体の「抗原結合部分」（または単に「抗体部分」という用語は、抗原（例えば、hIL-17）に特異的に結合する能力を保持する、抗体の1つ以上の断片を表す。抗体の抗原結合機能は、完全長抗体の断片によって実行可能であることは示されている。このような抗体の実施形態は、二特異的、二重特異的または多重特異的フォーマットでもあり得、2つまたはそれ以上の異なる抗原に特異的に結合する。抗体の「抗原結合部分」という用語に包含される結合断片の例には、(i) Fab断片（VL、VH、CLおよびCH<sub>1</sub>ドメインからなる一価断片）、(ii) (Fab')<sub>2</sub>断片（ヒンジ領域において、ジスルフィド架橋によって連結された2つのFab断片を含む二価断片）、(iii) VHおよびCH<sub>1</sub>ドメインからなるFd断片、(iv) 抗体の単一

10

20

30

40

50

アームのVLおよびVHドメインからなるFv断片、(v)単一の可変ドメインを含むdAb断片(Ward et al. (1989) Nature, 341:544-546、参照により本明細書に組み込まれる、Winter et al., PCT公開WO90/05144A1)および(vi)単離された相補性決定領域(CDR)が含まれる。さらに、Fv断片の2つのドメインであるVLおよびVHは別個の遺伝子によってコードされているが、これらは、VLおよびVH領域が対合して一価分子を形成している単一のタンパク質鎖として、これらの作製を可能とする合成リンカーによって、組換え法を用いて連結することが可能である(一本鎖Fv(scFv)として知られている。例えば、Bird et al. (1988) Science, 242:423-426およびHuston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 85:5879-5883を参照)。このような一本鎖抗体も、抗体の「抗原結合部分」という用語に包含されるものとする。ダイアボディなどの一本鎖抗体の他の形態も包含される。ダイアボディは、VHおよびVLドメインが一本鎖ポリペプチド鎖上に発現されているが、同一鎖上にある2つのドメイン間での対合を可能とするには短すぎるリンカーを使用することにより、両ドメインを別の鎖の相補的ドメインと対合するように強制し、2つの抗原結合部位を作出する二価の二特異的抗体である(例えば、Holliger, et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:6444-6448; Poljak et al. (1994) Structure, 2:1121-1123を参照)。このような抗体結合部分は、本分野において公知である(Kontermann and Dubel eds., Antibody Engineering (2001) Springer-Verlag, New York, 790 pp. (ISBN3-540-41354-5)。さらに、一本鎖抗体も、相補的軽鎖ポリペプチドと一緒に、抗原結合領域の対を形成する直列Fvセグメントの対を含む「直鎖抗体」(VH-CH1-VH-CH1)に含まれる(Zapata et al. Protein Eng. 8(10):1057-1062(1995);および米国特許第5,641,870号)。

10

20

30

40

#### 【0123】

免疫グロブリン定常(C)ドメインとは、重鎖(CH)または軽鎖(CL)定常ドメインを表す。マウスおよびヒトIgG重鎖および軽鎖定常ドメインアミノ酸配列は当技術分野では公知である。

#### 【0124】

本明細書で使用される「IL-17結合タンパク質構築物」(または「結合タンパク質構築物」という用語は、リンカーポリペプチドまたは免疫グロブリン定常ドメインに連結された本発明の抗原結合部分のうちの一つ以上を含むポリペプチドを表す。リンカーポリペプチドはペプチド結合により結合された2つ以上のアミノ酸残基を含み、1つ以上の抗原結合部分を連結するのに使用される。該リンカーポリペプチドは当技術分野では周知である(例えば、Holliger et al., (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:6444-6448頁; Poljak et al., (1994) Structure, 2:1121-1123頁参照)。免疫グロブリン定常ドメインとは、重または軽鎖定常ドメインを表す。ヒトIgG重鎖および軽鎖定常ドメインアミノ酸配列は当技術分野では公知であり、表2に示されている。

#### 【0125】

#### 【表3】

表2. ヒトIgG重鎖定常ドメインおよび軽鎖定常ドメインの配列

タンパク質	配列識別子	配列
		12345678901234567890123456789012

タンパク質	配列識別子	配列
		12345678901234567890123456789012
I g γ 1 定常領域	配列番号 3	ASTKGPSVFFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
I g γ 1 定常領域変異体	配列番号 4	ASTKGPSVFFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
I g κ 定常領域	配列番号 5	TVAAPSDFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLLNDFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDEST YSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
I g λ 定常領域	配列番号 6	QPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDF YPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPPSKQSNK YAASSYLSLTPEQWKSRSYSCQVTHEGSTVE KTVAPTECS

10

20

## 【0126】

さらに、抗体またはその抗原結合部分などの I L - 17 結合タンパク質は、前記抗体または抗体部分と1つ以上の他のタンパク質もしくはペプチドとの共有結合または非共有結合により形成されるさらに大きな免疫接着分子の一部であり得る。該免疫接着分子の例は、四量体 s c F v 分子を作製するためのストレプトアビジンコア領域の使用 ( K i p r i y a n o v , S . M . , e t a l . ( 1 9 9 5 ) H u m a n A n t i b o d i e s a n d H y b r i d o m a s , 6 : 9 3 - 1 0 1 頁 ) ならびに二価およびピオチン化 s c F v 分子を作製するためのシステイン残基、マーカーペプチドおよび C 末端ポリヒスチジンタグの使用 ( K i p r i y a n o v , S . M . , e t a l . ( 1 9 9 4 ) M o l . I m m u n o l . , 3 1 : 1 0 4 7 - 1 0 5 8 頁 ) を含む。 F a b および F ( a b ' ) <sub>2</sub> 断片などの抗体部分は、全抗体のそれぞれパインまたはペプシン消化などの従来の技法を使用して全抗体から調製することが可能である。さらに、抗体、抗体部分および免疫接着分子は、本明細書に記載されている標準組換え D N A 技法を使用して得ることが可能である。

30

40

## 【0127】

本明細書で使用される「単離された抗体」は、異なる抗原特異性を有する他の抗体が実質的にない抗体 ( 例えば、 h I L - 17 に特異的に結合する単離された抗体は h I L - 17 以外の抗原に特異的に結合する抗体が実質的にない。 ) を表すものとする。しかし、 h I L - 17 に特異的に結合する単離された抗体は、他の種由来の I L - 17 分子などの他の抗原に交差反応性を有し得る。さらに、単離された抗体は、他の細胞物質および/または化学物質が実質的にないことがあり得る。

## 【0128】

本明細書において使用される「モノクローナル抗体」または「 m A b 」という用語は、

50

実質的に均一な抗体の集団から得られた抗体を表す。すなわち、該集団を構成する各抗体は、僅かな量で存在する可能性がある天然に存在する変異を除いて同一である。モノクローナル抗体は、高度に特異的であり、単一の抗原に対して誘導される。さらに、異なる決定基（エピトープ）に対して誘導された異なる抗体を典型的に含むポリクローナル抗体調製物と異なり、各mAb抗体は、抗原上の単一の決定基に対して誘導される。「モノクローナル」という修飾語は、いずれかの特定の方法によって、抗体を産生することを要求するものと解釈すべきではない。

【0129】

本明細書において使用される「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可変領域および定常領域を有する抗体を含むものとする。本発明のヒト抗体は、例えば、CDR、特にCDE3中に、ヒト生殖系列免疫グロブリン配列によってコードされないアミノ酸残基（例えば、インビトロでのランダムな突然変異導入もしくは部位特異的突然変異導入によって、またはインビボでの体細胞変異によって導入された変異）を含み得る。しかしながら、本明細書において使用される「ヒト抗体」という用語は、マウスなどの別の哺乳動物種の生殖系列に由来するCDR配列がヒトフレームワーク配列上に移植された抗体を含まないものとする。

【0130】

本明細書において使用される「組換えヒト抗体」という用語は、宿主細胞中に形質移入された組換え発現ベクターを用いて発現された抗体（以下のI節Cでさらに記載されている。）、組換えコンビナトリアルヒト抗体ライブラリーから単離された抗体（Hoo genboom H. R., (1997) *TIB Tech.* 15: 62-70; Azzazy H., and Highsmith W. E., (2002) *Clin. Biochem.* 35: 425-445; Gavilondo J. V., and Larrick J. W. (2002) *BioTechniques* 29: 128-145; Hoo genboom H., and Chames P. (2000) *Immunology Today* 21: 371-378）、ヒト免疫グロブリン遺伝子に対して遺伝子導入されている動物（例えば、マウス）から単離された抗体（例えば、Taylor, L. D., et al. (1992) *Nucl. Acids Res.* 20: 6287-6295; Kellermann S. A., and Green L. L. (2002) *Current Opinion in Biotechnology*, 13: 593-597; Little M. et al (2000) *Immunology Today*, 21: 364-370参照）またはヒト免疫グロブリン遺伝子配列の、他のDNA配列へのスプライシングを含む他のいずれかの手段によって調製され、発現され、作製され、もしくは単離された抗体など、組換え手段によって調製され、発現され、作製され、もしくは単離されたすべてのヒト抗体を含むものとする。このような組換えヒト抗体は、ヒト生殖系列免疫グロブリン配列に由来する可変領域および定常領域を有する。しかしながら、ある種の実施形態において、このような組換えヒト抗体は、インビトロ突然変異導入（または、ヒトIg配列に対して遺伝子導入された動物が使用される場合には、インビボ体細胞突然変異導入）に供され、したがって、組換え抗体のVHおよびVL領域のアミノ酸配列は、ヒト生殖系列VHおよびVL配列に由来し、これらの配列に関連しつつも、インビボで、ヒト抗体生殖系列レパートリー内には、天然に存在しない場合があり得る配列である。

【0131】

「キメラ抗体」という用語は、ヒト定常領域に連結されたマウス重鎖および軽鎖可変領域を有する抗体など、ある種に由来する重鎖および軽鎖可変領域配列ならびに別の種に由来する定常領域配列を含む抗体を表す。

【0132】

「CDR移植された抗体」という用語は、マウスCDRの1つ以上（例えば、CDR3）がヒトCDR配列で置換されているマウス重鎖および軽鎖可変領域を有する抗体など、ある種に由来する重鎖および軽鎖可変領域配列を含むが、VHおよび/またはVLのCD

10

20

30

40

50

R領域の1つ以上の配列が、別の種のCDR配列と置換されている抗体を表す。

【0133】

「Kabata番号」、「Kabata定義」および「Kabata標識」という用語は、本明細書において、互換的に使用される。本分野において認められているこれらの用語は、抗体またはその抗原結合部分の重鎖および軽鎖可変領域中の他のアミノ酸残基に比べて、より可変的な(すなわち、超可変的な)アミノ酸残基に付番するシステムを表す(Kabat et al. (1971) Ann. NY Acad. Sci., 190:382-391およびKabata, E. A., et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication NO. 91-3242)。重鎖可変領域の場合、超可変領域は、CDR1に対するアミノ酸位置31から35、CDR2に対するアミノ酸位置50から65およびCDR3に対するアミノ酸位置95から102にわたる。軽鎖可変領域の場合、超可変領域は、CDR1に対するアミノ酸位置24から34、CDR2に対するアミノ酸位置50から56およびCDR3に対するアミノ酸位置89から97にわたる。

10

【0134】

本明細書で使用される「CDR」という用語は、抗体可変配列内の相補性決定領域を表す。重鎖および軽鎖の各可変領域中には3つのCDRが存在し、これらは、各可変領域に対して、CDR1、CDR2およびCDR3と表記される。本明細書において使用される「CDRセット」という用語は、抗原に結合することが可能な単一の可変領域中に存在する3つのCDRの群を表す。これらのCDRの正確な境界は、異なる系に従って、異なって定義されてきた。Kabataによって記載された系(Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest (National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1987) and (1991))は、抗体のいずれの可変領域に対しても適用可能な明瞭な残基付番系を提供するのみならず、3つのCDRを定義する正確な残基境界を提供する。これらのCDRは、KabataCDRと称され得る。Chothiaおよび共同研究者(Chothia and Lesk, J. Mol. Biol., 196:901-917 (1987)およびChothia et al., Nature, 342:877-883 (1989))は、KabataCDR内のある種の亜部分が、アミノ酸配列のレベルで大きな多様性を有するにも関わらず、ほぼ同一のペプチド骨格立体構造を採ることを見出した。これらの亜部分は、L1、L2およびL3またはH1、H2およびH3(「L」および「H」は、それぞれ、軽鎖および重鎖領域を表記する。)と表記される。これらの領域は、ChothiaCDRと称される場合があり、これは、KabataCDRと重複する境界を有する。KabataCDRと重複するCDRを定義する他の境界が、Padlan (FASEB J., 9, 133-139 (1995))およびMacCallum (J. Mol. Biol., 262(5):732-45 (1996))によって記載されている。さらに別のCDR境界定義が、上記系の1つに厳格に従わない場合があり得るが、それにも関わらず、KabataCDRと重複するが、これらは、特定の残基または残基の群またはさらにはCDR全体が、抗原結合に著しい影響を与えないという予測または実験的な発見に照らして、短縮または延長され得る。本明細書に使用されている方法は、これらの系のいずれかに従って定義されたCDRを使用し得るが、好ましい実施形態は、KabataまたはChothiaによって定義されたCDRを使用する。

20

30

40

【0135】

本明細書で使用されるように、「カノニカル」残基という用語は、Chothia et al. (J. Mol. Biol., 196:901-907頁 (1987); Chothia et al., J. Mol. Biol., 227:799頁 (1992)、これらの両文献は参照により本明細書に組み込まれている。)により定義される特定のカノ

50



ニカルCDR構造を定義するCDRまたはフレームワークにおける残基を表す。Chothia et al.によれば、多くの抗体のCDRの決定的に重要な部分は、アミノ酸配列のレベルでは大きな多様性があるにもかかわらずほぼ同一のペプチド骨格確証を有している。各カノニカル構造は、主に、ループを形成するアミノ酸残基の近接セグメントに対して一組のペプチド骨格回旋角を特定する。

#### 【0136】

「親和性成熟された」抗体とは、変化を有しない親抗体と比べて、抗体の1つ以上のCDR中に、標的抗原に対する抗体の親和性の改善をもたらす1つ以上の変化を有する抗体である。典型的な親和性成熟された抗体は、標的抗原に対してnMの親和性を有し、またはpMの親和性さえ有する。親和性成熟された抗体を産生するための様々な操作が、本分野において公知である。例えば、「Marks et al., Bio/Technology, 10:779-783 (1992)」は、VHおよびVLドメインシャッフリングによる親和性成熟を記載している。CDRおよび/またはフレームワーク残基の無作為な突然変異導入は、Barbas et al., Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 91:3809-3813 (1994); Schier et al., Gene, 169:147-155 (1995); Yelton et al., J. Immunol., 155:1994-2004 (1995); Jackson et al., J. Immunol., 154(7):3310-3319 (1995); および Hawkins et al., J. Mol. Biol. 226:889-896 (1992) によって記載されている。活性増強アミノ酸残基による選択的突然変異導入位置および接触または過剰変異位置での選択的突然変異は、米国特許第6914128B1号に記載されている。

10

20

#### 【0137】

「多価結合タンパク質」という用語は、2つまたはそれ以上の抗原結合部位を含む結合タンパク質を表す。多価結合タンパク質は好ましくは、3つまたはそれ以上の抗原結合部位を有するように工学的に作製され、一般に、天然に存在しない抗体である。「多重特異的結合タンパク質」という用語は、2つまたはそれ以上の関連する標的または無関係な標的に結合することが可能な結合タンパク質を表す。本発明の「二重可変ドメイン」(「DVD」)結合タンパク質は、2つまたはそれ以上の抗原結合部位を含み、四価または多価結合タンパク質である。DVDは、単一特異的であり得(すなわち、1つの抗原に結合することができる。)、または多重特異的(すなわち、2つまたはそれ以上の抗原に結合することができる。)であり得る。2つの重鎖DVDポリペプチドおよび2つの軽鎖DVDポリペプチドを含むDVD結合タンパク質は、「DVD免疫グロブリン」または「DVD-Ig」と表される。DVD-Igの半分はそれぞれ重鎖DVDポリペプチドおよび軽鎖DVDポリペプチドならびに2つ以上の抗原結合部位を含む。結合部位はそれぞれ、抗原結合部位あたり総数で抗原結合に関与する6つのCDRを有する重鎖可変ドメインおよび軽鎖可変ドメインを含む。

30

#### 【0138】

DVD-Ig分子の設計、発現および特徴付けの説明は、PCT公開番号WO2007/024715、米国特許第7,612,181号、およびWu et al., Nature Biotech., 25:1290-1297頁(2007)において提供されている。該DVD-Ig分子の好ましい例は、構造式VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n(VD1は第一の重鎖可変ドメイン、VD2は第二の重鎖可変ドメイン、Cは重鎖定常ドメイン、X1はリンカーであり(但し、X1はCH1ではない。)、X2はFc領域であり、nは0または1であるが、好ましくは1である。)を含む重鎖、および構造式VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n(VD1は第一の軽鎖可変ドメイン、VD2は第二の軽鎖可変ドメイン、Cは軽鎖定常ドメイン、X1はリンカーであり(但し、X1はCH1ではない。)、X2はFc領域を含まず、nは0または1であるが、好ましくは1である。)を含む軽鎖を含む。該DVD-Igは2つの該重鎖および2つの該軽鎖を含み得、各鎖は可変領域間に介在する定常領域がない縦一列に連結された可変ドメイ

40

50

ンを含み、重鎖と軽鎖は会合して直列の機能的抗原結合部位を形成し、一对の重鎖と軽鎖は別の対の重鎖と軽鎖と会合して、4つの機能的抗原結合部位を有する四量体結合タンパク質を形成し得る。別の例では、DVD-Ig分子は、それぞれが可変領域間に介在する定常領域がない縦一列に連結された3つの可変ドメイン(VD1、VD2、VD3)を含む重鎖および軽鎖を含み得、一对の重鎖と軽鎖は会合して3つの抗原結合部位を形成し得、一对の重鎖と軽鎖は別の対の重鎖と軽鎖と会合して、6つの抗原結合部位を有する四量体結合タンパク質を形成し得る。

【0139】

DVD-Ig結合タンパク質は、IL-17、IL-17A単量体、IL-17F単量体およびこれらの二量体の1つ以上のエピトープに結合し得る。DVD-Ig結合タンパク質は、IL-17のエピトープならびにIL-17Aおよび/またはIL-17Fポリペプチド以外の第二の標的抗原のエピトープにも結合し得る。

10

【0140】

本明細書に使用される「二特異的抗体」という用語は、クアドローマ技術(Milstein, C. and A. C. Cuelllo, Nature, 1983. 305(5934): p. 537-40参照)によって、2つの異なるモノクローナル抗体の化学的連結によって(Staerz, U. D., et al., Nature, 1985. 314(6012): p. 628-31参照)、またはノブ・イントゥ・ホールもしくはFc領域中に変異を導入する類似のアプローチによって(Holliger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1993. 90(14): 6444-6448参照)作製され、そのうち1つのみが機能的な二特異的抗体である複数の異なる免疫グロブリン種をもたらす、完全長抗体を表す。分子機能によって、二特異的抗体は、その2つの結合アーム(HC/LCの1つの対)の1つの上に存在する1つの抗原(またはエピトープ)に結合し、その第二のアーム(HC/LCの異なる対)の上に存在する異なる抗原(またはエピトープ)に結合する。この定義によって、二特異的抗体は、(特異性およびCDR配列の両者において)2つの異なる抗原結合アームを有し、それが結合する各抗原に対して一価である。

20

【0141】

本明細書において使用される「二重特異的抗体」という用語は、その2つの結合アーム(HC/LCの対)の各々の中に存在する2つの異なる抗原(またはエピトープ)に結合することが可能な完全長抗体を表す(PCT公開WO02/02773参照)。したがって、二重特異的結合タンパク質は、同一の特異性と同一のCDR配列を有する2つの同一の抗原結合アームを有し、これが結合する各抗原に対して二価である。

30

【0142】

結合タンパク質の「機能的抗原結合部位」とは、標的抗原に結合することが可能な部位である。抗原結合部位の抗原結合親和性は、必ずしも、当該抗原結合部位が由来する親抗体と同程度に強力であるとは限らないが、抗原に結合する能力は、抗原への抗体結合を評価するための公知の様々な方法のいずれか1つを用いて測定可能でなければならない。さらに、本明細書において、多価抗体の抗原結合部位の各々の抗原結合親和性は、定量的に同一である必要はない。

40

【0143】

「サイトカイン」という用語は、1つの細胞集団によって放出され、細胞間媒介物質として別の細胞集団に対して作用するタンパク質に対する包括的用語である。このようなサイトカインの例は、リンホカイン、モノカインおよび伝統的なポリペプチドホルモンである。サイトカインに含まれるのは、ヒト成長ホルモン、Nメチオニルヒト成長ホルモンおよびウシ成長ホルモンなどの成長ホルモン；副甲状腺ホルモン；チロキシン；インシュリン；プロインシュリン；リラキシン；プロリラキシン；卵胞刺激ホルモン(FSH)、甲状腺刺激ホルモン(TSH)および黄体形成ホルモン(LH)などの糖タンパク質ホルモン；肝細胞増殖因子；繊維芽細胞増殖因子；プロラクチン；胎盤性ラクトゲン；腫瘍壊死因子-(TNF-)および腫瘍壊死因子-(TNF-)などの腫瘍壊死因子；ミ

50

ユラー管抑制物質；マウス性腺刺激ホルモン関連ペプチド；インヒピン；アクチピン；血管内皮細胞増殖因子；インテグリン；トロンボポエチン（TPO）；NGF（NGF）などの神経細胞増殖因子；血小板増殖因子；胎盤増殖因子、TGF（TGF）およびTGF（TGF）などのトランスフォーミング増殖因子（TGF）；インシュリン様増殖因子-1および-11；エリスロポエチン（EPO）；骨誘導因子；インターフェロン（IFN）、インターフェロン（IFN）およびインターフェロン（IFN）などのインターフェロン；マクロファージ-CSF（M-CSF）などのコロニー刺激因子（CSF）；顆粒球マクロファージ-CSF（GM-CSF）；および顆粒球-CSF（G-CSF）；IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12、IL-13、IL-15、IL-17、IL-18、IL-21、IL-22、IL-23、IL-33などのインターロイキン（IL）；ならびにLIFおよびキットリガンド（KL）を含む他のポリペプチド因子である。本明細書において使用される、サイトカインという用語には、天然源からまたは組換え細胞培養から得られるタンパク質および固有配列のサイトカインの生物学的に活性な均等物が含まれる。

10

#### 【0144】

本明細書で使用されるように、「ドナー」および「ドナー抗体」という用語は、1つ以上のCDRを提供する抗体を表す。好ましい実施形態では、ドナー抗体はフレームワーク領域が得られるまたは由来する抗体とは異なる種由来の抗体である。ヒト化抗体という状況では、「ドナー抗体」という用語は1つ以上のCDRを提供する非ヒト抗体を表す。

20

#### 【0145】

本明細書で使用される「フレームワーク」または「フレームワーク配列」という用語は、CDRを差し引いた可変領域の残りの配列を表す。CDR配列の正確な定義は、異なる系によって決定され得るので、フレームワーク配列の意義は、これに対応して、異なる解釈に供せられる。6つのCDR（軽鎖のCDR-L1、-L2および-L3ならびに重鎖のCDR-H1、-H2および-H3）は、軽鎖および重鎖上のフレームワーク領域も、各鎖上の4つの垂領域（FR1、FR2、FR3およびFR4）に分割し、CDR1はFR1とFR2の間に位置し、CDR2はFR2とFR3の間に、CDR3はFR3とFR4の間に位置する。他者によって表記されるように、FR1、FR2、FR3またはFR4として特定の垂領域を特定せずに、フレームワーク領域は、天然に存在する単一の免疫グロブリン鎖の可変領域内の組み合わされたFRを表す。本明細書において使用される、1つのFRは、4つの垂領域の1つを表し、複数のFRは、フレームワーク領域を構成する4つの垂領域の2つまたはそれ以上を表す。

30

#### 【0146】

本明細書で使用されるように、「アクセプター」および「アクセプター抗体」という用語は、フレームワーク領域のうちの1つ以上のアミノ酸配列の少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%もしくは100%を提供する抗体またはコードする核酸配列を表す。いくつかの実施形態では、「アクセプター」という用語は、定常領域（複数可）を提供する抗体アミノ酸またはコードする核酸配列を表す。さらに別の実施形態では、「アクセプター」という用語は、フレームワーク領域および定常領域（複数可）のうちの1つ以上を提供する抗体アミノ酸またはコードする核酸配列を表す。特定の実施形態では、「アクセプター」という用語は、フレームワーク領域のうちの1つ以上のアミノ酸配列の少なくとも80%、好ましくは、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%もしくは100%を提供するヒト抗体アミノ酸またはコードする核酸配列を表す。本実施例に従えば、アクセプターは、ヒト抗体の1つ以上の特定の位置に存在しない少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5または少なくとも10アミノ酸残基を含有し得る。アクセプターフレームワーク領域および/またはアクセプター定常領域（複数可）は、例えば、生殖系列抗体遺伝子、成熟抗体遺伝子、機能的抗体（例えば、当技術分野で周知の抗体、開発中の抗体または市販されている抗体）に由来するまたはから得られ得る。

40

50

## 【0147】

ヒト重鎖および軽鎖アクセプター配列は当技術分野では公知である。本発明の一実施形態では、ヒト重鎖および軽鎖アクセプター配列はVベース (<http://vbase.mrc-cpe.cam.ac.uk/>) から、またはIMGT (登録商標)、国際ImMunoGeneTics情報システム (登録商標) (<http://imgt.cines.fr/textes/IMGTrepertoire/LocusGenes/>) から収載されている配列から選択される。本発明の別の実施形態では、ヒト重鎖および軽鎖アクセプター配列は、表3および表4に記載される配列から選択される。

## 【0148】

## 【表4】

10

表3. 重鎖アクセプター配列

配列番号	タンパク質領域	配列
		12345678901234567890123456789012
7	VH1-69 FR1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFS
8	VH1-69 FR2	WVRQAPGQGLEWMG
9	VH1-69 FR3	RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR
10	JH1/JH4/JH5 FR4	WGQGTTLVTVSS
11	JH3 FR4	WGQGTMTVTVSS
12	JH6 FR4	WGQGTTVTVSS

20

## 【0149】

## 【表5】

表4. 軽鎖アクセプター配列

配列番号	タンパク質領域	配列
		12345678901234567890123456789012
13	1-17/A30 FR1	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITC
14	1-17/A30 FR2	WYQQKPGKAPKRLIY
15	1-17/A30 FR3	GVPSRFGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYC
16	6-21/A26 FR1	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC
17	6-21/A26 FR2	WYQQKPDQSPKLLIK
18	6-21/A26 FR3	GVPSRFGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYYC
13	1-33/O18 FR1	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITC
19	1-33/O18 FR2	WYQQKPGKAPKLLIY
20	1-33/O18 FR3	GVPSRFGSGSGTDFTFITISLQPEDIATYYC
21	3-15/L2 FR1	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC
22	3-15/L2 FR2	WYQQKPGQAPRLIY
23	3-15/L2 FR3	GIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYC
24	JK2 FR4	FGQGTKLEIKR
25	JK4 FR4	FGGGTKVEIKR

30

## 【0150】

40

本明細書において使用される「生殖系列抗体遺伝子」または「遺伝子断片」という用語は、特定の免疫グロブリンの発現のために遺伝的再編成および変異をもたらす成熟プロセスを経ていない非リンパ系細胞によってコードされる免疫グロブリン配列を表す。(例えば、Shapiro et al., Crit. Rev. Immunol., 22(3): 183-200 (2002); Marchalonis et al., Adv. Exp. Med. Biol., 484: 13-30 (2001) 参照)。本発明の様々な実施形態によって提供される利点の1つは、生殖系列抗体遺伝子は、成熟した抗体遺伝子より、種内の個体に特徴的な必須のアミノ酸配列構造を保存する傾向がより大きく、このため、その種において治療的に使用された場合に、外来源に由来するものと認識される可能性がより低いという認識から生じる。

50

## 【0151】

本明細書で使用されるように、「キー」残基という用語は、抗体、特にヒト化抗体の結合特異性および/または親和性により多くの影響を及ぼす可変領域内のある種の残基を表す。キー残基は、以下の：CDRに隣接する残基、潜在的グリコシル化部位（はN-またO-グリコシル化部位のどちらかであり得る。）、希少残基、抗原と相互作用することができる残基、CDRと相互作用することができる残基、カノニカル残基、重鎖可変領域と軽鎖可変領域間の接触残基、Vernierゾーン内の残基および可変重鎖CDR1のChothia定義と第一の重鎖フレームワークのKabat定義間で重複する領域における残基のうちの1つ以上を含むが、これらに限定されない。

## 【0152】

「ヒト化抗体」という用語は、ヒト以外の種（例えば、マウス）由来の重鎖および軽鎖可変領域配列を含むが、VHおよび/またはVL配列の少なくとも一部が、より「ヒト類似に」、すなわち、ヒト生殖系列可変配列により類似するように改変された抗体を表す。ヒト化抗体の1つの種類は、ヒトCDR配列がヒト以外のVHおよびVL配列中に導入されて、対応する非ヒトCDR配列が置換されているCDR移植された抗体である。「ヒト化抗体」も、目的の抗原に免疫特異的に結合し、ヒト抗体のアミノ酸配列を実質的に有するフレームワーク（FR）領域および非ヒト抗体のアミノ酸配列を実質的に有する相補的決定領域（CDR）を含む抗体またはそのバリエーション、誘導体、類似体もしくは断片である。CDRに関して、本明細書において使用される「実質的に」という用語は、非ヒト抗体CDRのアミノ酸配列に対して、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%または少なくとも99%同一のアミノ酸配列を有するCDRを表す。ヒト化抗体は、少なくとも1つの、典型的には2つの可変ドメイン（Fab、Fab'、F(ab')<sub>2</sub>、FabC、Fv）のすべてを実質的に含み、CDR領域のすべてまたは実質的にすべては非ヒト免疫グロブリン（すなわち、ドナー抗体）のものに対応し、フレームワーク領域のすべてまたは実質的にすべてが、ヒト免疫グロブリンコンセンサス配列のものである。一実施形態において、ヒト化抗体は、免疫グロブリン、典型的にはヒト免疫グロブリンの定常領域（Fc）の少なくとも一部を含む。いくつかの実施形態において、ヒト化抗体は、軽鎖と、重鎖の少なくとも可変ドメインの両方を含有する。この抗体は、重鎖のCH1、ヒンジ、CH2、CH3およびCH4領域も含み得る。いくつかの実施形態において、ヒト化抗体は、ヒト化軽鎖のみを含有する。いくつかの実施形態において、ヒト化抗体は、ヒト化重鎖のみを含有する。特定の実施形態において、ヒト化抗体は、軽鎖のヒト化可変ドメインおよび/またはヒト化重鎖のみを含有する。

## 【0153】

ヒト化抗体は、IgM、IgG、IgD、IgAおよびIgEを含むどんなクラスの免疫グロブリンからでも、および限定なしにIgG1、IgG2、IgG3およびIgG4を含むどんなアイソタイプからでも選択され得る。ヒト化抗体は、1つを超えるクラスまたはアイソタイプ由来の配列を含み得、特定の定常ドメインを、当技術分野で周知の技法を使用して所望のエフェクター機能を最適化するように選択し得る。

## 【0154】

ヒト化抗体のフレームワークおよびCDR領域は、親配列に正確に一致する必要はなく、例えば、ドナー抗体CDRまたはコンセンサスフレームワークは、その部位のCDRまたはフレームワーク残基がドナー抗体にもコンセンサスフレームワークにも一致しないように、少なくとも1つのアミノ酸残基の置換、挿入および/または欠失により変異誘発され得る。しかし、好ましい実施形態では、該変異は広範にはならない。通常、ヒト化抗体残基の少なくとも80%、好ましくは少なくとも85%、さらに好ましくは少なくとも90%、最も好ましくは少なくとも95%は、親FRおよびCDR配列の残基に一致する。本明細書で使用されるように、「コンセンサスフレームワーク」という用語は、コンセンサス免疫グロブリン配列におけるフレームワーク領域を表す。本明細書で使用されるように、「コンセンサス免疫グロブリン配列」という用語は、関連する免疫グロブリン配列の

10

20

30

40

50

ファミリーにおいて最も頻繁に存在するアミノ酸（またはヌクレオチド）から形成される配列を表す（例えば、Winnaker, From Genes to Clones (Verlagsgesellschaft, Weinheim, Germany 1987) 参照）。免疫グロブリンのファミリーでは、コンセンサ配列における各位置は、そのファミリーにおいてその位置に最も頻繁に存在するアミノ酸により占められている。2つのアミノ酸が同じように頻繁に存在する場合、どちらでもコンセンサ配列に含まれることが可能である。

【0155】

DVD-Ig または他の結合タンパク質分子を構築することに関して、「リンカー」という用語は、ペプチド結合によって連結された2つまたはそれ以上のアミノ酸残基を含むポリペプチドを表し、1つ以上の抗原結合部分を連結するために使用される。このようなリンカーポリペプチドは、本分野において周知である（例えば、Holliger et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90: 6444-6448; Poljak et al. (1994) Structure, 2: 1121-1123 参照）。典型的なリンカーには、GGGSG (配列番号887)、GGSGG (配列番号888)、GGGSGGGGS (配列番号889)、GSGGGGS (配列番号890)、GSGGGGS (配列番号891)、GGGSGGGGS (配列番号892)、GGGSGGGGS (配列番号893)、ASTKGP (配列番号894)、ASTKGPSVFPLAP (配列番号895)、TVAAP (配列番号896)、TVAAPSVFIAPP (配列番号897)、AKTTPKLEEGEFSEAR (配列番号898)、AKTTPKLEEGEFSEARV (配列番号899)、AKTTPKLG (配列番号900)、SAKTTPKLG (配列番号901)、SAKTTP (配列番号902)、RADAAP (配列番号903)、RADAAPTVS (配列番号904)、RADAAAAGGPGS (配列番号905)、RADAAAAGGGGS (配列番号906)、SAKTTPKLEEGEFSEARV (配列番号907)、ADAAAP (配列番号908)、ADAAPTVSIFPP (配列番号909)、QPKAAP (配列番号910)、QPKAAPSVTLFPP (配列番号911)、AKTTPP (配列番号912)、AKTTPPSVTLPLAP (配列番号913)、AKTTAP (配列番号914)、AKTTAPSVYPLAP (配列番号915)、GENKVEYAPALMALS (配列番号916)、GPAKELTPLKEAKVS (配列番号917) および GHEAAAVMQVQYPAS (配列番号918) が含まれるが、これらに限定されない。

【0156】

本明細書で使用されるように、「Vernier」ゾーンとは、Foote and Winter (1992年、J. Mol. Biol. 224: 487-499頁、この文献は参照により本明細書に組み込まれている。) により記載されているように、抗原に合わせてCDR構造を適合させそのフィットを微調整し得るフレームワーク残基のサブセットを表す。Vernierゾーン残基はCDRの基礎をなす層を形成し、CDRの構造および抗体の親和性に影響を及ぼし得る。

【0157】

本明細書で使用されるように、「中和する」という用語は、結合タンパク質が抗原に特異的に結合する場合の抗原（例えば、サイトカインIL-17）の生物学的活性の中和を表す。好ましくは、本明細書に記載される中和結合タンパク質はhIL-17および/またはhIL-17A/Fに結合し、hIL-17および/またはhIL-17A/Fの生物学的活性を阻害する。好ましくは、中和結合タンパク質はhIL-17および/またはhIL-17A/Fに結合し、hIL-17および/またはhIL-17A/Fの生物学的活性を少なくとも約20%、40%、60%、80%、85%またはそれより多く減少する。中和結合タンパク質によるhIL-17および/またはhIL-17A/Fの生物学的活性の阻害は、当技術分野で周知のhIL-17および/またはhIL-17A/F生物学的活性の1つ以上の指標を測定することにより評価することが可能である。例えば

、HS27細胞におけるIL-17誘導によるヒトIL-6分泌の阻害である。

【0158】

「活性」という用語は、抗原に対する抗体、例えば、IL-17抗原に結合する抗hIL-17抗体の結合特異性および/もしくは親和性ならびに/または抗体、例えば、そのhIL-17への結合がhIL-17の生物学的活性、例えば、HS27細胞におけるIL-17誘導によるヒトIL-6分泌の阻害、を阻害する抗hIL-17抗体の中和効力などの活性を含む。

【0159】

「エピトープ」という用語には、免疫グロブリンまたはT細胞受容体に特異的に結合することができる、あらゆるポリペプチド決定基が含まれる。ある種の実施形態において、10 エピトープ決定基は、アミノ酸、糖側鎖、ホスホリルまたはスルホリルなどの分子の化学的に活性な表面基を含み、ある種の実施形態において、特異的な三次元構造的特徴および/または特異的な電荷特徴を有し得る。エピトープとは、抗体によって結合される抗原の領域である。ある種の実施形態において、抗体が、タンパク質および/または高分子の複雑な混合物中で、その標的抗原を優先的に認識する場合に、抗体は抗原を特異的に結合すると言われる。抗体が交差競合する（一方が他方の結合または調節作用を妨げる。）場合、抗体は「同じエピトープに結合する」と言われる。さらに、エピトープの構造上の定義（重複、類似、同一）は有益であるが、機能上の定義は、構造上（結合）および機能上（調節、競合）のパラメーターを包含するので、しばしばより重要である。

【0160】

本明細書において使用される「表面プラズモン共鳴」という用語は、例えば、BIAcoreシステム（Pharmacia Biosensor AB、Uppsala、SwedenおよびPiscataway、NJ）を用いて、バイオセンサーマトリックス内のタンパク質濃度の変化を検出することによって、リアルタイムな生物特異的相互作用の分析を可能とする光学現象を表す。さらなる記載については、20 Jonsson, U., et al. (1993) Ann. Biol. Clin. 51: 19-26; Jonsson et al., (1991) BioTechniques, 11: 620-627; Johnsson et al., (1995) J. Mol. Recognit., 8: 125-131; および Johnson et al. (1991) Anal. Biochem., 198: 268-277を参照されたい。

【0161】

本明細書において使用される「 $K_{on}$ 」（「Kon」、「kon」も同様）という用語は、本分野で知られている結合複合体、例えば抗体/抗原複合体を形成する、結合タンパク質（例えば、抗体）と抗原の結合についての結合速度（on rate）定数を表すものとする。「Kon」は、「結合速度（association rate）定数」または「ka」という用語によっても知られ、これらは本明細書において互換的に使用される。抗体とその標的抗原の結合速度または抗体と抗原間での複合体形成の速度を示しているこの値は、以下の方程式によっても示される：

抗体（「Ab」）+ 抗原（「Ag」）  $Ab - Ag$

【0162】

本明細書において使用される「 $K_{off}$ 」（「Koff」、「koff」も同様）という用語は、結合タンパク質（例えば、抗体）の、本分野で知られている結合複合体（例えば、抗体/抗原複合体）からの解離についての解離速度（off rate）定数または「解離速度（dissociation rate）定数」を表すものとする。この値は、抗体のその標的抗原からの解離速度またはAb-Ag複合体の遊離抗体および抗原への経時的な分離を示し、以下の方程式によって示される：

$Ab + Ag \rightleftharpoons Ab - Ag$ 。

【0163】

本明細書において使用される「 $K_D$ 」（「Kd」も同様）という用語は、「平衡解離定数」を表すものとし、平衡状態での滴定測定においてまたは解離速度定数（koff）を40

10

20

30

40

50

結合速度定数 ( $k_{on}$ ) で割ることによって得られた値を表す。結合速度定数 ( $K_{on}$ )、解離速度定数 ( $K_{off}$ ) および平衡解離定数 ( $K$ ) は、抗体と抗原の結合親和性を表すために使用される。結合および解離速度定数を決定する方法は本分野において周知である。蛍光を基礎とする技術の使用は、高い感度を提供し、平衡状態で生理的緩衝液中の試料を調べることができる。BIAcore (登録商標) (生体分子相互作用分析) アッセイなどの他の実験的アプローチおよび機器を使用することが可能である (例えば、BIAcore International AB, GE Healthcare 社, Uppsala, Sweden から入手可能な機器)。さらに、Sapidyne Instruments (Boise, Idaho) から入手可能な KinExA (登録商標) (動態排除アッセイ) アッセイも使用することが可能である。

10

## 【0164】

「標識」および「検出可能な標識」という用語は、例えば、抗体および分析物などの特異的結合対のメンバー間での反応を検出可能にするために、抗体または分析物などの特異的結合パートナーに結合した部分を意味する。そのように標識された特異的結合パートナー、例えば抗体および分析物は「検出可能に標識された」と呼ばれる。したがって、本明細書において使用される「標識された結合タンパク質」という用語は、結合タンパク質の同定を与える標識が取り込まれたタンパク質を表す。一実施形態において、標識は、視覚または計測手段によって検出可能な信号を生成することができる、検出可能なマーカーであり、例えば、放射性標識されたアミノ酸の取り込み、または印を付けたアビジンまたはストレプトアビジン (例えば、光学的方法または比色分析法によって検出することができる、蛍光マーカーまたは酵素活性を含有するストレプトアビジン) によって検出することができるビオチン部分のポリペプチドへの付着である。ポリペプチド用の標識の例には、以下の放射性同位体または放射性核種 (例えば、 $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{90}\text{Y}$ 、 $^{99}\text{Tc}$ 、 $^{111}\text{In}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{177}\text{Lu}$ 、 $^{166}\text{Ho}$  または  $^{153}\text{Sm}$ )、色原体、蛍光標識 (例えば、FITC、ローダミン、ランタニドリン光体)、酵素的標識 (例えば、西洋ワサビペルオキシダーゼ、ルシフェラーゼ、アルカリホスファターゼ)、化学発光マーカー、ビオチニル基、二次レポーターによって認識される所定のポリペプチドエピトープ (例えば、ロイシンジッパー対配列、二次抗体に対する結合部位、金属結合ドメイン、エピトープタグ) および磁気作用物質 (例えば、ガドリニウムキレート) が含まれるが、これらに限定されない。イムノアッセイに一般に使用される標識の代表例には、光を生じる部分、例えばアクリジニウム化合物および蛍光を生じる部分、例えばフルオレセインが含まれる。他の標識は本明細書に記載されている。この関連で、部分自体が検出可能に標識され得るが、さらに別の部分との反応後に検出可能にされ得る。「検出可能に標識された」という用語の使用は、後者のタイプの検出可能な標識化を包含するものとする。

20

30

## 【0165】

「IL-17 結合タンパク質連結体」という用語は、第二の化学部分 (治療剤または細胞毒性剤など) に化学的に連結された、本明細書に記載されている IL-17 結合タンパク質を表す。本明細書において、「作用物質」という用語は、化学的化合物、化学的化合物の混合物、生物学的高分子または生物由来物質から作製された抽出物を表記するために使用される。好ましくは、治療剤または細胞毒性剤には、百日咳毒素、タキソール、サイトカラシン B、グラミシジン D、臭化エチジウム、エメチン、マイトマイシン、エトポシド、テノポシド、ピンクリスチン、ピンブラスチン、コルヒチン、ドキシソルピシン、ダウノルピシン、ジヒドロキシアントラシンジオン、ミトキサントロン、ミトラマイシン、アクチノマイシン D、1-デヒドロテストステロン、グルココルチコイド、プロカイン、テトラカイン、リドカイン、プロプラノロールおよびピューロマイシンならびにこれらの類似体または相同体が含まれるが、これらに限定されるものではない。イムノアッセイとの関連において使用される場合、IL-17 結合タンパク質連結体は、検出抗体として使用される検出可能に標識された抗体であってよい。

40

## 【0166】

50



本明細書において使用される「結晶」および「結晶化された」という用語は、結晶の形態で存在する結合タンパク質（例えば、抗体）またはその抗原結合部分を表す。結晶は、物質の固体状態の一形態であり、これは、非晶質の固体状態または液体の結晶状態などの他の形態とは異なる。結晶は、原子、イオン、分子（例えば、抗体などのタンパク質）または分子集合体（例えば、抗原/抗体複合体）の規則的な反復する三次元配列から構成される。これらの三次元配列は、本分野においてよく理解されている特異的な数学的關係に従って整列されている。結晶中で反復されている基礎的単位または構築ブロックは、非対称単位と呼ばれる。所定の十分に整えられた結晶的対称性に合致する配置での非対称単位の反復は、結晶の「単位格子」を与える。すべての三次元中での規則的な転換による単位格子の反復は、結晶を与える。Giege et al., Chapter 1, In Crystallization of Nucleic Acids and Proteins, a Practical Approach, 2nd ed., (Ducruix and Giege, eds.) (Oxford University Press, New York, 1999) pp. 1 - 16を参照されたい。

10

## 【0167】

「ポリヌクレオチド」という用語は、2つまたはそれ以上のヌクレオチド（リボヌクレオチドもしくはデオキシヌクレオチドのいずれかまたはヌクレオチドのいずれかのタイプの修飾された形態）のポリマー形態を意味する。本用語は、DNAの一本鎖および二本鎖形態を含む。

20

## 【0168】

「単離されたポリペプチド」という用語は、（例えば、ゲノム、cDNAもしくは合成起源またはこれらのいくつかの組合せの）ポリヌクレオチドを意味するものとし、その起源のために、「単離されたポリヌクレオチド」は、「単離されたポリヌクレオチド」が本来その中でともに見出されるポリヌクレオチドの全部または一部と会合していない、本来連結されていないポリヌクレオチドに操作可能に連結されている、またはより大きな配列の一部として本来存在しない、ことを意味する。

## 【0169】

本明細書において使用される「ベクター」という用語は、核酸分子に連結されている別の核酸を輸送することができる該核酸分子を表すものとする。ベクターの1つの種類は「プラスミド」であり、これは、その中にさらなるDNAセグメントを連結し得る環状二本鎖DNAループを表す。ベクターの別の種類はウイルスベクターであり、ここで、追加のDNAセグメントはウイルスゲノム中に連結され得る。ある種のベクターは、当該ベクターがその中に導入された宿主細胞中で自律的複製を行うことができる（例えば、細菌の複製起点を有する細菌ベクターおよびエピソード哺乳動物ベクター）。他のベクター（例えば、非エピソード哺乳動物ベクター）は、宿主細胞中へ導入されて、宿主細胞のゲノム中に組み込まれることが可能であり、これにより、宿主ゲノムとともに複製される。さらに、ある種のベクターは、それらが操作可能に連結されている遺伝子の発現を誘導することが可能である。このようなベクターは、本明細書において、「組換え発現ベクター」（または単に、「発現ベクター」と称される。一般に、組換えDNA技術において有用な発現ベクターは、しばしば、プラスミドの形態である。プラスミドは、最も一般的に使用されるベクターの形態であるので、本明細書において、「プラスミド」および「ベクター」は互換的に使用され得る。しかしながら、本発明は、均等な機能を果たす、ウイルスベクターなどの（例えば、複製欠損レトロウイルス、アデノウイルスおよびアデノ随伴ウイルス）発現ベクターのような他の形態を含むものとする。

30

40

## 【0170】

「操作可能に連結された」という用語は、記載された成分をそれらを所期の様式で機能させることができる関係にある併置状態を表す。コード配列に対して「操作可能に連結された」制御配列は、制御配列と適合的な条件下で、コード配列の発現が達成されるように連結されている。「操作可能に連結された」配列は、目的の遺伝子と連続する発現調節配列および目的の遺伝子を調節するように、トランスにてまたは離れて作用する発現調節配

50

列の両方を含む。本明細書において使用される「発現調節配列」という用語は、連結されているコード配列の発現およびプロセッシングに影響を与えるために必要であるポリヌクレオチド配列を表す。発現調節配列には、適切な転写開始、終結、プロモーターおよびエンハンサー配列；スプライシングおよびポリアデニル化シグナルなどの効率的なRNAプロセッシングシグナル；細胞質mRNAを安定化させる配列；翻訳効率を増強する配列（すなわち、Kozakコンセンサス配列）；タンパク質の安定性を増強する配列；および所望であれば、タンパク質分泌を増強させる配列が含まれる。このような調節配列の性質は、宿主生物に応じて異なる。原核生物では、このような調節配列は、一般に、プロモーター、リボソーム結合部位および転写終結配列を含む。真核生物では、一般に、このような調節配列には、プロモーターおよび転写終結配列が含まれ得る。「調節配列」という用語は、その存在が発現およびプロセッシングに不可欠である成分を含むものとし、その存在が有利である追加の成分、例えば、リーダー配列および融合対配列も含むことが可能である。

10

20

30

40

50

#### 【0171】

本明細書において定義される「形質転換」とは、外来DNAが宿主細胞に入るすべてのプロセスを表す。形質転換は、本分野で周知の様々な方法を用いて、自然の条件または人工の条件下で起こり得る。形質転換は、原核または真核宿主細胞中へ外来核酸配列を挿入するためのいずれかの公知の方法に依拠し得る。本方法は、形質転換されている宿主細胞に基づいて選択され、ウイルス感染、電気穿孔、リポフェクションおよび粒子照射を含み得るが、これらに限定されない。このような「形質転換された」細胞には、挿入されたDNAが、自律的に複製するプラスミドとして、または宿主染色体の一部として、その中で複製することできる安定に形質転換された細胞が含まれる。これらには、挿入されたDNAまたはRNAを、限られた時間にわたって一過性に発現する細胞も含まれる。

#### 【0172】

「組換え宿主細胞」（または単に、「宿主細胞」という用語は、外来DNAがその中に導入されている細胞を表すものとする。一実施形態において、宿主細胞は、例えば米国特許第7,262,028号に記載されている宿主細胞のように、2つまたはそれ以上の（例えば、複数の）、抗体をコードする核酸を含む。このような用語は、当該細胞を表すのみならず、このような細胞の子孫も表す。突然変異または環境的な影響のために、後続の世代中にある種の修飾が生じ得るので、このような子孫は、実際には親細胞と同一でないことがあり得るが、本明細書において使用される「宿主細胞」という用語の範囲になお含まれる。一実施形態において、宿主細胞には、生物のいずれかの界から選択される原核および真核細胞が含まれる。別の実施形態において、真核細胞には、原生生物、真菌、植物および動物細胞が含まれる。別の実施形態において、宿主細胞には、原核細胞株、大腸菌；哺乳動物細胞株CHO、HEK293、COS、NS0、SP2およびPER.C6；昆虫細胞株Sf9および真菌細胞サッカロミセス・セレビシアエが含まれるが、これらに限定されるものではない。

#### 【0173】

組換えDNA、オリゴヌクレオチド合成および組織培養および形質転換（例えば、電気穿孔、リポフェクション）に対しては標準的な技術が使用され得る。酵素反応および精製技術は、製造業者の説明書に従って、または本分野で一般的に遂行されているように、または本明細書に記載されているように、実施され得る。一般に、先述の技術および手順は、本分野で周知の慣用的な方法に従い、ならびに本明細書を通じて引用および論述されている様々な一般的参考文献およびより具体的な参考文献中に記載されているように、実施し得る。例えば、Sambrook et al. *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 2nd ed. (Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 1989)を参照されたい。

#### 【0174】

本分野において公知である「トランスジェニック生物」とは、導入遺伝子を含有する細

胞を有する生物を表し、生物中に導入された導入遺伝子（または生物の子孫）は、生物中に自然に発現されていないポリペプチドを発現する。「導入遺伝子」とは、細胞のゲノム中に安定におよび操作可能に組み込まれているDNA構築物であり、この細胞からトランスジェニック生物が発達し、トランスジェニック生物の1つ以上の細胞種または組織中で、コードされた遺伝子産物の発現を誘導する。

【0175】

「制御する」または「調節する」という用語は互換的に使用され、本明細書において使用される場合、目的の分子の活性（例えば、hIL-17の生物学的活性）の変化または変更を表す。調節は、目的の分子の一定の活性または機能の規模の増加または減少であり得る。分子の典型的な活性および機能には、結合特性、酵素活性、細胞受容体活性化およびシグナル伝達が含まれるが、これらに限定されない。

10

【0176】

これに対応して、本明細書において使用される「調節物質」という用語は、目的の分子の活性または機能（例えば、hIL-17の生物学的活性）を変化または変更させることが可能な化合物である。例えば、調節物質は、調節物質の不存在下で観察される活性または機能の規模と比べて、分子のある種の活性または機能の規模の増加または減少を引き起こし得る。ある種の実施形態において、調節物質は、分子の少なくとも1つの活性または機能の規模を減少させる阻害剤である。典型的な阻害剤には、タンパク質、ペプチド、抗体、ペプチパディ、炭水化物または小有機分子が含まれるが、これらに限定されるものではない。ペプチパディは、例えば、WO01/83525に記載されている。

20

【0177】

本明細書において使用される「アゴニスト」という用語は、目的分子と接触したときに、アゴニストの不存在下で観察される活性または機能の規模と比べて、分子のある種の活性または機能の規模の増加を引き起こす調節物質を表す。興味深い特定のアゴニストには、IL-17ポリペプチド、核酸、炭水化物またはhIL-17抗原に結合する他のすべての分子が含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0178】

本明細書において使用される「アンタゴニスト」または「阻害剤」という用語は、目的分子と接触したときに、アンタゴニストの不存在下で観察される活性または機能の規模と比べて、分子のある種の活性または機能の規模の減少を引き起こす調節物質を表す。興味深い具体的なアンタゴニストには、hIL-17Aおよび/またはhIL-17A/Fの生物学的または免疫学的活性を遮断または調節するアンタゴニストが含まれる。hIL-17Aおよび/またはhIL-17A/Fのアンタゴニストおよび阻害剤には、タンパク質、核酸、炭水化物またはhIL-17Aおよび/またはhIL-17A/Fに結合する他のすべての分子が含まれ得るが、これらに限定されるものではない。

30

【0179】

本明細書において使用される「有効量」という用語は、疾患もしくはその1つもしくはそれ以上の症候の重度および/または持続時間を低下もしくは軽減し；疾患の進行を抑制し；疾患の退行を引き起こし；疾患に伴う1つもしくはそれ以上の症候の再発、発達、発症もしくは進行を予防し；疾患を検出し；または別の療法（例えば、予防的または治療的剤）の予防的または治療的効果を増強もしくは改善するのに十分である療法の量を表す。

40

【0180】

「患者」および「対象」は、霊長類（例えば、ヒト、サルおよびチンパンジー）、非霊長類（例えば、ウシ、ブタ、ラクダ、ラマ、ウマ、ヤギ、ウサギ、ヒツジ、ハムスター、モルモット、ネコ、イヌ、ラット、マウス、クジラ）を含む哺乳動物、鳥（例えば、アヒルまたはガチョウ）およびサメなどの動物を表すために本明細書において互換的に使用され得る。好ましくは、患者または対象は、疾患、障害もしくは状態について治療もしくは評価されているヒト、疾患、障害もしくは状態のリスクがあるヒト、疾患、障害もしくは状態を有するヒトおよび/または疾患、障害もしくは状態について治療されているヒトなどのヒトである。

50

## 【0181】

本明細書で使用される「試料」という用語は、最も広義で使用される。本明細書において使用される「生物学的試料」は、生物または生物であったものから得られた物質のいずれかの量を含むが、これらに限定されない。このような生物には、ヒト、非ヒト霊長類、マウス、ラット、サル、イヌ、ウサギおよびその他の動物が含まれるが、これらに限定されない。このような物質には、血液（例えば、全血）、血漿、血清、尿、羊水、滑液、内皮細胞、白血球、単球、他の細胞、臓器、組織、骨髄、リンパ節および脾臓が含まれるが、これらに限定されない。

## 【0182】

「成分（component）」、「複数の成分（components）」および「少なくとも1つの成分」は、本明細書に記載されている方法または本分野において知られている他の方法による、患者の尿、血清または血漿試料などの試験試料のアッセイ用のキット中に含めることが可能である捕捉抗体、検出または連結抗体、対照、較正物質、一連の較正物質、感受性パネル、容器、緩衝液、希釈液、塩、酵素、酵素の補因子、検出試薬、前処理試薬/溶液、基質（例えば、溶液として）、停止溶液などを一般に表す。したがって、本開示との関連で、「少なくとも1つの成分」、「成分（component）」および「複数の成分（components）」は、抗分析物（例えば、抗ポリペプチド）抗体との結合などにより固体支持体上に必要に応じて固定化されたポリペプチドなどの分析物を含む組成物などの上記のポリペプチドまたは他の分析物を含み得る。いくつかの成分は、溶液中に存在するまたはアッセイで使用するための再構成用に凍結乾燥させることが可能である。

10

20

## 【0183】

「対照」は、分析物でない（「陰性対照」）または分析物を含む（「陽性対照」）ことが知られている組成物を表す。陽性対照は、既知の濃度の分析物を含み得る。「対照」、「陽性対照」および「較正物質」は、既知の濃度の分析物を含む組成物を表すために本明細書において互換的に使用され得る。「陽性対照」は、アッセイ性能特性を確立するために使用することが可能であり、試薬（例えば、分析物）の完全性の有用な指標である。

## 【0184】

「所定のカットオフ」および「所定のレベル」は、所定のカットオフ/レベルに対してアッセイの結果を比較することにより診断/予後診断/治療的効力の結果を評価するために使用されるアッセイのカットオフ値を一般に表し、所定のカットオフ/レベルは様々な臨床的パラメーター（例えば、疾患の重症度、進行/非進行/改善など）にすでにつながっておりまたは関連している。本開示は例示的な所定のレベルを提供し得るが、カットオフ値はイムノアッセイの性質（例えば、使用される抗体など）に応じて様々となり得ることが周知である。さらに、本明細書における開示を他のイムノアッセイに適合させて、本開示を基礎とする他のイムノアッセイについてのイムノアッセイ特異的なカットオフ値を得ることは、当業者の通常の技術の範囲内に十分にある。所定のカットオフ/レベルの正確な値はアッセイ間で様々となり得るが、（もしあれば）本明細書に記載されている相関は一般に適用可能であるはずである。

30

## 【0185】

本明細書に記載されている診断アッセイにおいて使用される「前処理試薬」、例えば、溶解、沈殿および/または可溶化試薬は、あらゆる細胞を溶解するものおよび/または試験試料中に存在するあらゆる分析物を可溶化するものである。前処理は、本明細書でさらに記載されるように、すべての試料に必要というわけでない。とりわけ、分析物（例えば、目的のポリペプチド）の可溶化は、試料中に存在するあらゆる内在性結合タンパク質からの分析物の放出を伴い得る。前処理試薬は均一（分離工程を必要としない）または不均一（分離工程を必要とする。）であり得る。不均一前処理試薬を使用すると、アッセイの次の工程に進行する前に任意の沈殿した分析物結合タンパク質は試験試料から除去される。

40

## 【0186】

50

本明細書に記載されているイムノアッセイおよびキットとの関連で「品質管理試薬」には、較正物質、対照および感受性パネルが含まれるが、これらに限定されない。「較正物質」または「標準物質」は、抗体または分析物などの分析物の濃度を内挿するための較正（標準）曲線を確立するために典型的に（例えば複数など、1つ以上）使用される。あるいは、所定の陽性/陰性カットオフ近くにある単一の較正物質を使用することが可能である。「感受性パネル」を含むように、複数の較正物質（すなわち、2つ以上の較正物質または様々な量の（複数の）較正物質）を組み合わせ使用することが可能である。

【0187】

「リスク」は、現在または将来のある時点で特定の事象が起こる可能性または確率を表す。「リスク層別」は、医師が、特定の疾患、障害または状態を発症する低度、中程度、高度または最も高度のリスクに患者を分類することを可能にする一連の既知の臨床的リスク因子を表す。

10

【0188】

特異的結合対（例えば、抗原（またはその断片）および抗体（またはその抗原反応性断片））のメンバー間の相互作用との関連で「特異的な」および「特異性」は、相互作用の選択的な反応性を表す。「に特異的に結合する」という語句および類縁の語句は、分析物（またはその断片）に特異的に結合し、他の実体に特異的に結合しない抗体（またはその抗原反応性断片）の能力を表す。

【0189】

「特異的結合パートナー」は、特異的結合対のメンバーである。特異的結合対は、化学的または物理的な手段を介して互いに特異的に結合する2つの異なる分子を含む。したがって、一般的なイムノアッセイの抗原および抗体の特異的結合対に加えて、他の特異的結合対は、ピオチンおよびアビジン（またはストレプトアビジン）、炭水化物およびレクチン、相補的なヌクレオチド配列、エフェクターおよび受容体分子、補因子および酵素、酵素阻害剤および酵素などを含み得る。さらに、特異的結合対は、元の特異的結合メンバーの類似体、例えば、分析物類似体であるメンバーを含み得る。免疫反応性特異的結合メンバーには、単離または組換えで産生された抗原、抗原断片およびモノクローナル抗体およびポリクローナル抗体を含む抗体ならびにその複合体、断片およびバリエーションの断片を含む）が含まれる。

20

【0190】

本明細書において使用される「バリエーション」は、アミノ酸の付加（例えば、挿入）、欠失または保存的置換によってアミノ酸配列が所与のポリペプチド（例えば、IL-17、BNP、NGALもしくはHIVポリペプチドまたは抗ポリペプチド抗体）と異なるが、所与のポリペプチドの生物活性を保持するポリペプチドを意味する（例えば、バリエーションIL-17はIL-17との結合について抗IL-17抗体と競合することができる。）。アミノ酸の保存的置換、すなわち特性が類似する（例えば、親水性ならびに荷電領域の程度および分布）異なるアミノ酸とのアミノ酸の置き換えは、微小変化が典型的に關与すると本分野で認識されている。これらの微小変化は、本分野で理解されているように、アミノ酸のヒドロパシーインデックスを考慮することにより部分的に特定することが可能である（例えば、Kyte et al., J. Mol. Biol. 157: 105-132 (1982) 参照）。アミノ酸のヒドロパシーインデックスは、この疎水性および荷電の考慮を基礎とする。ヒドロパシーインデックスの類似したアミノ酸を置換することが可能であり、これらのアミノ酸はタンパク質の機能を依然として保持することが本分野において知られている。一態様において、±2のヒドロパシーインデックスを有するアミノ酸が置換される。アミノ酸の親水性は、生物学的機能を保持するタンパク質となる置換を明らかにするために使用することも可能である。ペプチドとの関連でアミノ酸の親水性を考慮すると、抗原性および免疫原性とよく相関することが報告されている有用な尺度である、そのペプチドの最大の局所平均親水性の計算が可能となる（例えば、米国特許第4,554,101号参照）。本分野で理解されているように、類似した親水性値を有するアミノ酸の置換は、生物活性、例えば免疫原性を保持するペプチドをもたらす得る。一態様に

30

40

50

において、互いに±2以内の親水性値を有するアミノ酸を用いて置換が行われる。アミノ酸のヒドロパシーインデックスと疎水性値はどちらもそのアミノ酸の特定の側鎖によって影響を受ける。この観察に一致して、生物学的機能と適合するアミノ酸置換は、アミノ酸、特に、疎水性、親水性、荷電、サイズおよび他の特性によって明らかにされるこれらのアミノ酸の側鎖の相対的類似性に依存することが理解されている。「バリエント」は、タンパク質分解、リン酸化または他の翻訳後修飾などによって異なる形でプロセシングされているが、その生物活性または抗原反応性、例えばIL-17に結合する能力を保持するポリペプチドまたはその断片を示すために使用することも可能である。本明細書における「バリエント」の使用は、別段文脈上矛盾しない限り、バリエントの断片を包含するものとする。

10

## 【0191】

## I. ヒトIL-17に結合する抗体

本発明の一態様は、高親和性、遅い解離速度および高中和力でIL-17に結合する単離されたマウスモノクローナル抗体またはその抗原結合部分を提供する。本発明の第二の態様は、IL-17に結合するキメラ抗体を提供する。本発明の第三の態様は、IL-17に結合するCDR移植された抗体またはその抗原結合部分を提供する。本発明の第四の態様は、IL-17に結合するヒト化抗体またはその抗原結合部分を提供する。本発明の第五の態様は、IL-17および他の1つの標的に結合する二重可変ドメイン免疫グロブリン(DVD-Ig(商標))分子を提供する。好ましくは、抗体またはその部分は単離された抗体である。好ましくは、本発明の抗体は、中和ヒト抗IL-17Aおよび/またはヒト抗IL-17A/F抗体である。

20

## 【0192】

## A. 抗IL-17抗体を作製する方法

本発明の抗IL-17抗体は、当技術分野で公知のいくつかの技法のうちの一つによっても作製され得る。

## 【0193】

## 1. ハイブリドーマ技術を使用する抗IL-17モノクローナル抗体

モノクローナル抗体は、ハイブリドーマ、組換えおよびファージディスプレイ技術またはこれらの組合せの使用など、本分野で公知の多様な技術を用いて調製することが可能である。例えば、モノクローナル抗体は、本分野において公知であり、例えば、Harlow et al., *Antibodies: A Laboratory Manual*, 2nd ed. (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1988); Hammerling, et al., in: *Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas* 563-681 (Elsevier, N.Y., 1981) (前記参考文献は、その全体が参照により組み込まれる。)に教示されているものなど、ハイブリドーマ技術を用いて作製することが可能である。本明細書において使用される「モノクローナル抗体」という用語は、ハイブリドーマ技術を通じて産生された抗体に限定されない。「モノクローナル抗体」という用語は、あらゆる真核、原核またはファージクローンなど、単一のクローンに由来する抗体を表し、それが産生される方法によらない。

30

40

## 【0194】

ハイブリドーマ技術を使用して特異的抗IL-17抗体を作製しスクリーニングするための方法は当技術分野では常用であり周知である。一実施形態では、本発明は、モノクローナル抗体を作製する方法の他にも本発明の抗体を分泌するハイブリドーマ細胞を培養することを含む方法により産生される抗体も提供し、好ましくは、前記ハイブリドーマは本発明の抗原で免疫されたマウスから単離された脾細胞を骨髓腫細胞と融合させ、次に本発明のポリペプチドに結合することができる抗体を分泌するハイブリドーマクローンを求めて前記融合から生じるハイブリドーマをスクリーニングすることにより作製される。簡潔に述べると、マウスはIL-17抗原で免疫することが可能である。好ましい実施形態では、IL-17抗原はアジュバンドと一緒に投与されて免疫応答を刺激する。該アジュバ

50

ンドは、完全または不完全フロイントアジュバンド、R I B I (ムラミルジペプチド) またはI S C O M (免疫賦活性複合体)を含む。該アジュバンドは、ポリペプチドを限局性沈着に隔離することによりポリペプチドを急速な分散から保護し得、または該アジュバンドは、宿主を刺激してマクロファージおよび免疫系の他の成分に対して走化性である因子を分泌させる物質を含有し得る。好ましくは、ポリペプチドが投与される場合、免疫スケジュールは、数週間にわたり繰り広げられるポリペプチドの2回以上の投与を含むことになる。

#### 【0195】

I L - 17 抗原を用いた動物の免疫化後、抗体および/または抗体産生細胞は前記動物から得られる。抗 I L - 17 抗体含有血清は、動物を出血させるまたは屠殺することにより動物から得る。血清はそれが動物から得られるままに使用してもよく、免疫グロブリン画分を血清から得てもよく、または抗 I L - 17 抗体を血清から精製してもよい。このようにして得られる血清または免疫グロブリンはポリクローナルであり、したがって、不均一に並んだ特性を有する。

10

#### 【0196】

免疫応答が検出される、例えば、マウス血清中で抗原 I L - 17 に特異的な抗体が検出されると、マウス脾臓が回収されて脾細胞が単離される。次に、脾細胞は、周知の技法により、任意の適切な骨髓腫細胞、例えば、アメリカ培養細胞系統保存機関 (A T C C、M a n a s s a s、V i r g i n i a、U S) から入手可能な細胞系統 S P 2 0 由来の細胞に融合される。ハイブリドーマは限界希釈により選択されクローニングされる。次に、ハイブリドーマクローンは、I L - 17 に結合することができる抗体を分泌する細胞について当技術分野で公知の方法によりアッセイされる。腹水液は、一般に高レベルの抗体を含有するが、マウスを陽性ハイブリドーマクローンで免疫することにより作製することが可能である。

20

#### 【0197】

別の実施形態では、抗体産生不死化ハイブリドーマは免疫された動物から調製し得る。免疫後、動物は屠殺され、脾 B 細胞は当技術分野で周知の不死化骨髓腫細胞に融合される。例えば、上記 H a r l o w a n d L a n e を参照されたい。好ましい実施形態では、骨髓腫細胞は免疫グロブリンポリペプチドを分泌しない (非分泌細胞系統)。融合および抗生物質選択後、ハイブリドーマは、I L - 17 もしくはこの一部、または I L - 17 を発現している細胞を使用してスクリーニングされる。好ましい実施形態では、最初のスクリーニングは酵素結合免疫アッセイ (E L I S A) または放射免疫アッセイ (R I A)、好ましくは E L I S A を使用して実施される。E L I S A スクリーニングの例は、P C T 公開番号 W O 0 0 / 3 7 5 0 4 に提供されており、この特許文献は参照により本明細書に組み込まれている。

30

#### 【0198】

抗 I L - 17 抗体産生ハイブリドーマは、選択され、クローニングされ、頑強なハイブリドーマ増殖、高抗体産生および下でさらに考察されるような所望の抗体特徴を含む所望の特徴についてさらにスクリーニングされる。ハイブリドーマは、同系動物において、免疫系を欠く動物、例えば、ヌードマウスにおいて、またはインビトロ細胞培養において、インビボで培養し拡大し得る。ハイブリドーマを選択し、クローニングし、拡大する方法は当業者には周知である。

40

#### 【0199】

好ましい実施形態では、ハイブリドーマは、上記のようにマウスハイブリドーマである。別の好ましい実施形態では、ハイブリドーマは、ラット、ヒツジ、ブタ、ヤギ、ウシまたはウマなどの非ヒト非マウス種において産生される。別の実施形態では、ハイブリドーマは、ヒト非分泌骨髓腫が抗 I L - 17 抗体を発現するヒト細胞と融合されているヒトハイブリドーマである。

#### 【0200】

特異的エピトープを認識する抗体断片は公知の技法により作製し得る。例えば、本発明

50

のFabおよびF(ab')<sub>2</sub>断片は、パパイン(Fab断片を作製するため)またはペプシン(F(ab')<sub>2</sub>断片を作製するため)などの酵素を使用して、免疫グロブリン分子のタンパク質切断により作製し得る。F(ab')<sub>2</sub>断片は可変領域、軽鎖定常領域および重鎖のCH1ドメインを含有する。

#### 【0201】

##### 2. SLAMを使用する抗IL-17モノクローナル抗体

本発明の別の態様では、組換え抗体は、米国特許第5,627,052号;PCT公開番号WO 92/02551;Babcock et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 93:7843-7848頁(1996)に記載されているように、当技術分野で選択リンパ球抗体法(the selected lymphocyte antibody method(SLAM))と呼ばれる手法を使用して単一の単離されたリンパ球から作製される。この方法では、対象の抗体を分泌する単細胞、例えば、セクション1に記載されている免疫された動物のいずれか1つに由来するリンパ球は、抗原特異的溶血ブランクアッセイを使用してスクリーニングされ、抗原IL-17、IL-17のサブユニットまたはその断片は、ビオチンなどのリンカーを使用してヒツジ赤血球に結合され、IL-17に対する特異性を有する抗体を分泌する単細胞を同定するのに使用される。対象の抗体分泌細胞の同定に続いて、重鎖および軽鎖可変領域(VHおよびVL)cDNAは、逆転写酵素PCRにより細胞から救出され、次にこれらの可変領域は、COSまたはCHO細胞などの哺乳動物宿主細胞において、適切な免疫グロブリン定常領域(例えば、ヒト定常領域)という状況で発現されることが可能である。増幅された免疫グロブリン配列で形質移入され、インビボで選択されたリンパ球に由来する宿主細胞は、次いで、例えば、IL-17に対する抗体を発現する細胞を単離するために、形質移入された細胞をパニングすることによって、インビトロで、さらに分析および選択を行うことが可能である。増幅された免疫グロブリン配列は、さらに、PCT公開WO97/29131およびPCT公開WO00/56772に記載されているものなど、インビトロでのアフィニティー成熟方法によるなど、インビトロで操作することが可能である。

#### 【0202】

##### 3. トランスジェニック動物を使用する抗IL-17モノクローナル抗体

本発明の別の実施形態において、抗体は、IL-17抗原を有するヒト免疫グロブリン遺伝子座のいくつかまたはすべてを含む非ヒト動物を免疫することによって産生される。好ましい実施形態において、非ヒト動物は、XENOMOUSEトランスジェニックマウス(ヒト免疫グロブリン遺伝子座の巨大断片を含み、マウス抗体産生を欠失している改変されたマウス系統)である。例えば、Green et al. Nature Genetics 7:13-21(1994)ならびに米国特許第5,916,771号;第5,939,598号;第5,985,615号;第5,998,209号;第6,075,181号;第6,091,001号;第6,114,598号および第6,130,364号を参照されたい。1991年7月25日に公開されたPCT公開WO91/10741;1994年2月3日に公開されたWO94/02602;ともに1996年10月31日に公開されたWO96/34096およびWO96/33735;1998年4月23日に公開されたWO98/16654;1998年6月11日に公開されたWO98/24893;1998年11月12日に公開されたWO98/50433;1999年9月10日に公開されたWO99/45031;1999年10月21日に公開されたWO99/53049;2000年2月24日に公開されたWO00/09560;および2000年6月29日に公開されたWO00/037504も参照されたい。XENOMOUSE(登録商標)トランスジェニックマウスは、完全なヒト抗体の成人様ヒトレパートリーを産生し、抗原特異的Mabを生成する。XENOMOUSE(登録商標)トランスジェニックマウスは、ヒト重鎖遺伝子座およびx軽鎖遺伝子座のメガ塩基サイズの生殖系列配置YAC断片の導入を通じて、ヒト抗体レパートリーの約80%を含有する。その開示が参照により本明細書に組み込まれる、Mendez et al., Nature Genetics, 15:146-156(1997);およびGreen and

10

20

30

40

50



Jakobovits, J. Exp. Med. 188: 483 - 495 (1998) を参照されたい。

【0203】

4. 組換え抗体ライブラリーを使用する抗IL-17モノクローナル抗体

本発明の抗体を作製するために、インビトロ法も使用することが可能であり、抗体ライブラリーは、所望の結合特異性を有する抗体を同定するためにスクリーニングされる。組換え抗体ライブラリーのこのようなスクリーニングの方法は、本分野において周知であり、例えば、Ladner et al., 米国特許第5,223,409号; Kang et al., PCT公開WO92/18619; Dower et al., PCT公開WO91/17271; Winter et al., PCT公開WO92/20791; Markland et al., PCT公開WO92/15679; Breitling et al., PCT公開WO93/01288; McCafferty et al., PCT公開WO92/01047; Garrard et al., PCT公開WO92/09690; Fuchs et al., Bio/Technology, 9:1370-1372 (1991); Hay et al., Hum. Antibod. Hybridomas, 3:81-85 (1992); Huse et al., Science, 246:1275-1281 (1989); McCafferty et al., Nature, 348:552-554 (1990); Griffiths et al., EMBO J., 12:725-734 (1993); Hawkins et al., J. Mol. Biol., 226:889-896 (1992); Clackson et al., Nature, 352:624-628 (1991); Gram et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89:3576-3580 (1992); Garrard et al., Bio/Technology, 9:1373-1377 (1991); Hoogenboom et al., Nuc. Acid Res., 19:4133-4137 (1991); および Barbas et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88:7978-7982 (1991); 米国特許出願公開第2003/0186374号; およびPCT公開WO97/29131 (これらは各々、その内容が参照により本明細書に組み込まれる。)に記載されている方法が含まれる。

10

20

30

【0204】

組換え抗体ライブラリーは、IL-17AもしくはIL-17FまたはIL-17AもしくはIL-17Fの一部で免疫された対象由来であり得る。代わりに、組換え抗体ライブラリーは、未処置の対象、すなわち、ヒトIL-17AまたはIL-17Fで免疫されたことのないヒト対象由来のヒト抗体ライブラリーなどの、IL-17AまたはIL-17Fで免疫されたことのない対象由来であり得る。本発明の抗体は、ヒトIL-17を含むペプチドを用いて組換え抗体ライブラリーをスクリーニングし、それによりIL-17を認識する抗体を選択することにより選択される。該スクリーニングおよび選択を行うための方法は、前段落における参考文献において記載されるように、当技術分野では周知である。特定の $K_{off}$ 速度定数でヒトIL-17から解離する抗体などの、hIL-17に対して特定の結合親和性を有する本発明の抗体を選択するためには、表面プラズモン共鳴という当技術分野で公知の方法を使用して、所望の $K_{off}$ 速度定数を有する抗体を選択することができる。特定の $IC_{50}$ を有する抗体などの、hIL-17に対して特定の中和活性を有する本発明の抗体を選択するためには、hIL-17活性の阻害を評価するための当技術分野で公知の標準法を使用し得る。

40

【0205】

一態様では、本発明は、ヒトIL-17Aおよび/またはヒトIL-17に結合する単離された抗体またはその抗原結合部分に関する。好ましくは、前記抗体は中和抗体である。様々な実施形態では、前記抗体は組換え抗体またはモノクローナル抗体である。

【0206】

例えば、本発明の抗体は、本分野で公知の様々なファージディスプレイ法を用いて作製

50

することも可能である。ファージディスプレイ法では、機能的抗体ドメインは、これらをコードしているポリヌクレオチド配列を担持するファージ粒子の表面上にディスプレイされる。特に、このようなファージは、レパートリーまたはコンビナトリアル抗体ライブラリー（例えば、ヒトまたはマウス）から発現される抗原結合ドメインをディスプレイするために使用することが可能である。目的の抗原に結合する抗原結合ドメインを発現するファージは、抗原を用いて、例えば、標識された抗原または固体表面もしくはビーズに結合もしくは捕捉された抗原を用いて、選択または同定することが可能である。これらの方法で使用されるファージは、典型的には、ファージ遺伝子IIIまたは遺伝子VIIITANパク質のいずれかに組換え的に融合されたFab、Fvまたはジスルフィドで安定化されたFv抗体ドメインとともにファージから発現されたfdおよびM13結合ドメインを含む糸状ファージである。本発明の抗体を作製するために使用することが可能なファージディスプレイ法の例には、Brinkman et al., J. Immunol. Methods, 182: 41-50 (1995); Ames et al., J. Immunol. Methods, 184: 177-186 (1995); Kettleborough et al., Eur. J. Immunol. 24: 952-958 (1994); Persic et al., Gene 187: 9-18 (1997); Burton et al., Advances in Immunology, 57: 191-280 (1994); PCT公開WO90/02809; WO91/10737; WO92/01047 (PCT/GB91/01134); WO92/18619; WO93/11236; WO95/15982; WO95/20401; ならびに米国特許第5,698,426号; 第5,223,409号; 第5,403,484号; 第5,580,717号; 第5,427,908号; 第5,750,753号; 第5,821,047号; 第5,571,698号; 第5,427,908号; 第5,516,637号; 第5,780,225号; 第5,658,727号; 第5,733,743号および第5,969,108号(これらは各々、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。)に開示されているものが含まれる。

#### 【0207】

上記参考文献に記載されるように、ファージ選択後、ヒト抗体または他の所望されるすべての抗原結合断片を含む完全な抗体を作製するために、ファージから得た抗体コード領域を単離および使用し、例えば、以下に詳述されているように、哺乳動物細胞、昆虫細胞、植物細胞、酵母および細菌など、あらゆる所望の宿主中で発現させることが可能である。例えば、PCT公開WO92/22324; Mullinax et al., Bio Techniques 12(6): 864-869 (1992); および Sawai et al., Am. J. Reprod. Immunol., 34: 26-34 (1995); および Better et al., Science 240: 1041-1043 (1988) (前記参考文献は、その全体が参照により組み込まれる。)に開示されている方法などの本分野で公知の方法を用いて、Fab、Fab'およびF(ab')<sub>2</sub>断片を組換え的に産生するための技術も使用することが可能である。一本鎖Fvおよび抗体を作製するために使用することが可能な技術の例には、米国特許第4,946,778号および第5,258,498号; Huston et al., Methods in Enzymology, 203: 46-88 (1991); Shu et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90: 7995-7999 (1993); ならびに Skerra et al., Science 240: 1038-1041 (1988)に記載されているものが含まれる。

#### 【0208】

ファージディスプレイによる組換え抗体ライブラリーのスクリーニングに代えて、巨大なコンビナトリアルライブラリーをスクリーニングするための本分野で公知の他の方法を、本発明の二重特異性抗体の同定のために適用することが可能である。代替的発現系の1つの種類は、SzostakおよびRobertsによるPCT公開WO98/31700ならびにRoberts, R. W. and Szostak, J. W. (1997) P

roc. Natl. Acad. Sci. USA, 94, 12297-12302に記載されているような、組換え抗体ライブラリーがRNA-タンパク質融合物として発現されるものである。この系において、ピューロマイシン、ペプチジルアクセプター抗生物質をそれらの3'末端に担持する合成mRNAのインビトロ翻訳によって、mRNAおよびこれがコードするペプチドまたはタンパク質の間に共有結合的融合物が作製される。したがって、特異的なmRNAは、コードされているペプチドまたはタンパク質、例えば抗体またはその一部の特性（抗体またはその一部の、二重特異性抗原への結合など）に基づいて、mRNAの複雑な混合物（例えば、コンビナトリアルライブラリー）から濃縮することが可能である。このようなライブラリーのスクリーニングから回収された、抗体またはその一部をコードする核酸配列は、上記のような組換え手段によって（例えば、哺乳動物宿主細胞中で）発現されることが可能であり、さらに、最初に選択された配列中に変異が導入されているmRNA-ペプチド融合物のスクリーニングのさらなるラウンドによって、または上記のように、組換え抗体のインビトロでの親和性成熟のためのその他の方法によって、さらなる親和性成熟に供することが可能である。

#### 【0209】

別のアプローチにおいて、本発明の抗体は、本分野で公知の酵母ディスプレイ法を用いて作製することも可能である。酵母ディスプレイ法では、抗体ドメインを酵母細胞壁に繫留し、これらを酵母の表面上にディスプレイするために、遺伝学的方法が使用される。特に、このような酵母は、レパートリーまたはコンビナトリアル抗体ライブラリー（例えば、ヒトまたはマウス）から発現される抗原結合ドメインをディスプレイするために使用することが可能である。本発明の抗体を作製するために使用することが可能な酵母ディスプレイ法の例には、参照により本明細書に組み込まれる、Witttrup et al. 米国特許第6,699,658号に開示されているものが含まれる。

#### 【0210】

##### B. 組換えIL-17抗体の作製

本発明の抗体は、当技術分野で公知のいくつかの技法のうちいずれによっても作製され得る。例えば、重鎖および軽鎖をコードする発現ベクター（複数可）が標準技法により宿主細胞にトランスフェクトされる、宿主細胞からの発現。「トランスフェクション」という用語の様々な形は、外来性DNAを原核または真核宿主細胞に導入するために一般に使用される多種多様な技法、例えば、エレクトロポレーション、リン酸カルシウム沈殿、DEAEデキストラントランスフェクションおよび同類のものを包含するものとする。本発明の抗体を原核宿主細胞でも真核宿主細胞でも発現させることは可能であるが、真核細胞における抗体の発現のほうが好ましく、最も好ましくは哺乳動物宿主細胞においてである。なぜならば、該真核細胞（および、特に哺乳動物細胞）は原核細胞よりも正確にフォールディングされ免疫学的に活性な抗体を組立て分泌する可能性が高いからである。

#### 【0211】

本発明の組換え抗体を発現するのに好ましい哺乳動物宿主細胞は、チャイニーズハムスター卵巣（CHO細胞）（例えば、R. J. Kaufman and P. A. Sharp (1982) Mol. Biol., 159: 601-621頁に記載されているDHFR選択マーカと一緒に使用される、Urlaub and Chasin, (1980) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77: 4216-4220頁に記載されているdhfr-CHO細胞を含む。）、NS0骨髓腫細胞、COS細胞およびSP2細胞を含む。抗体遺伝子をコードする組換え発現ベクターが哺乳動物宿主細胞に導入されると、宿主細胞において抗体の発現を、またはさらに好ましくは、宿主細胞が培養されている培地への抗体の分泌を可能にするのに十分な期間宿主細胞を培養することにより抗体は産生される。抗体は、標準タンパク質精製法を使用して培地から回収することが可能である。

#### 【0212】

宿主細胞を使用して、Fab断片またはscFv分子などの機能的抗体断片を作製することも可能である。上の手法の変動は本発明の範囲内であることは理解される。例えば、

本発明の抗体の軽鎖および/または重鎖のどちらかの機能的断片をコードするDNAを用いて宿主細胞をトランスフェクトするのが望ましいこともある。組換えDNA技術を使用して、対象の抗原への結合に必要なではない軽鎖と重鎖のどちらかまたは両方をコードするDNAの一部または全部を除去することも可能である。該切断型DNA分子から発現される分子も本発明の抗体に包含される。さらに、1つの重鎖および1つの軽鎖が本発明の抗体でありもう1つの重鎖および軽鎖が対象の抗原以外の抗原に特異的である二機能的抗体は、標準化学架橋法により本発明の抗体を第二の抗体に架橋させることにより作製し得る。

【0213】

本発明の抗体またはその抗原結合部分の組換え発現のための好ましい系では、抗体重鎖と抗体軽鎖の両方をコードする組換え発現ベクターはリン酸カルシウム媒介トランスフェクションによりdhfr-CHO細胞に導入される。組換え発現ベクター内では、抗体重鎖および軽鎖遺伝子は、それぞれ前記遺伝子の高レベルの転写を推進するCMVエンハンサー/A d M L Pプロモーター調節エレメントに操作可能に連結されている。組換え発現ベクターはD H F R遺伝子も担っており、これのせいでメトトレキサート選択/増幅を使用して前記ベクターでトランスフェクトされたCHO細胞の選択が可能になる。選択された形質転換体宿主細胞は培養されて、抗体重鎖および軽鎖の発現が可能になり無傷の抗体は培地から回収される。標準分子生物学技法を使用して、組換え発現ベクターを調製し、宿主細胞をトランスフェクトし、形質転換体について選択し、前記宿主細胞を培養し、培地から抗体を回収する。さらに、本発明は、本発明の組換え抗体が合成されるまで適切な培地において本発明の宿主細胞を培養することにより、本発明の組換え抗体を合成する方法を提供する。前記方法は、培地から組換え抗体を単離することをさらに含むことが可能である。

【0214】

1. 抗hIL-17抗体

表5は、本発明の好ましいマウス抗hIL-17抗体のVHおよびVL領域のアミノ酸配列の一覧表である。

【0215】

【表6】

表5. マウス抗hIL-17抗体VHおよびVL領域のアミノ酸配列の一覧表

配列番号	タンパク質領域		配列
			123456789012345678901234567890
26	VH 7D7		QVQLQQSGAELVLRPGTQSVTLTSLCKASGYRFT <b>DYEIHWIKQTTPAQVLEWIGVTDPESSGGLH</b> <b>NPKFDG</b> KATLTADKSSRTAYMELRSLTSED SAVYYCTRY <b>YKYESFYGMDY</b> WGQGTSTVTS S
	VH 7D7 CDR-H1	配列番号26の 残基31-35	<b>DYEIH</b>
	VH 7D7 CDR-H2	配列番号26の 残基50-66	<b>VTDPESSGGLHNPKFDG</b>
	VH 7D7 CDR-H3	配列番号26の 残基99-110	<b>YKYESFYGMDY</b>
27	VL 7D7		QIVLTQSPAIMSAFPGEKVTMTCS <b>SASSSIS</b> <b>YMCWYQQKPGTSPKRWICDTSKLASGVPVR</b> FSGSGSGTSYSLTINSMETEDAATYYC <b>QQR</b> <b>SSYPWTFGGGTKVEIKR</b>

配列番号	タンパク質領域		配列
			123456789012345678901234567890
	VL 7D7 CDR-L1	配列番号27の 残基24-33	<b>SASSISYMC</b>
	VL 7D7 CDR-L2	配列番号27の 残基49-55	<b>DTSKLAS</b>
	VL 7D7 CDR-L3	配列番号27の 残基88-96	<b>QQRSSYPWT</b>

10

配列番号	タンパク質領域		配列
			123456789012345678901234567890
28	<b>VH 6C6</b>		QVQLQQSGAELVRPGASVKLSCKASGYTFS <b>DYEIH</b> WVKQTPVHGLAWIG <b>VIHPGNGGTAY</b> <b>NQKFKD</b> KATLTADKSSSTAYMELSSLTSED SAVYYCER <b>FLTYEGYFDY</b> WGQGTLLTVSS
	VH 6C6 CDR-H1	配列番号28の 残基31-35	<b>DYEIH</b>
	VH 6C6 CDR-H2	配列番号28の 残基50-66	<b>VIHPGNGGTAYNQKFKD</b>
	VH 6C6 CDR-H3	配列番号28の 残基99-108	<b>FLTYEGYFDY</b>
29	<b>VL 6C6</b>		SIVMTQTPKFLVLSAGDRVITIT <b>KASQSVN</b> <b>NDVA</b> WYQHKPGQSPKLLIN <b>YASNRYT</b> GVPD RFTGSGYGTDFTFITSTVQAEDLAIYFC <b>QQ</b> <b>DYGSPTY</b> FGGGTKLEIKR
	VL 6C6 CDR-L1	配列番号29の 残基24-34	<b>KASQSVNNDVA</b>
	VL 6C6 CDR-L2	配列番号29の 残基50-56	<b>YASNRYT</b>
	VL 6C6 CDR-L3	配列番号29の 残基89-97	<b>QQDYGSPTY</b>

20

30

配列番号	タンパク質領域		配列
			123456789012345678901234567890
30	<b>VH 1D8</b>		QVQLQQSGAELVRPGASVKLSCKASGYTFS <b>DYEMH</b> WVKQTPVHGLEWIG <b>VIHPGNGGTAY</b> <b>NQKFRD</b> KATLTADKSSSTAYMELSSLTSED SAVYYCIR <b>FLTYEGYFDY</b> WGQGTLLTVSS
	VH 1D8 CDR-H1	配列番号30の 残基31-35	<b>DYEMH</b>
	VH 1D8 CDR-H2	配列番号30の 残基50-66	<b>VIHPGNGGTAYNQKFRD</b>
	VH 1D8 CDR-H3	配列番号30の 残基99-108	<b>FLTYEGYFDY</b>

40

配列番号	タンパク質領域		配列
			123456789012345678901234567890
31	VL 1D8		SIVMTQTPKFLVLSAGDRVITITCKASQSVN NDVAWFQHKPGQSPKLLINYASNRYTGVPD RFTGSGYGTDFTFITSTVQSEDLAIYFCQQ DYGSPYTFGGGTTLEIKR
	VL 1D8 CDR-L1	配列番号31の 残基24-34	KASQSVNNDVA
	VL 1D8 CDR-L2	配列番号31の 残基50-56	YASNRYT
	VL 1D8 CDR-L3	配列番号31の 残基89-97	QQDYGSPYT

10

配列番号	タンパク質領域		配列
			123456789012345678901234567890
32	VH 8B12		QVQLKESGPGLVAPSQSLSTICTISGFSLT SYGVHWVRQPPGKGLEWLVVIWSDGTTTYN SALKSRLSITRDNSKQVFLKMNSLQTD AIYYCARDSTWDYYYTMDYWGQGTPTVSS
	VH 8B12 CDR-H1	配列番号32の 残基31-35	SYGVH
	VH 8B12 CDR-H2	配列番号32の 残基50-65	VIWSDGTTTYNSALKS
	VH 8B12 CDR-H3		DSTWDYYYTMDY
33	VL 8B12		DVVMQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLV HSNGNTYLHWYLRKPGQSPKLLIYKVS SGVPDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDLGV YFCQSQSTHVYTFGGGTKLEIKR
	VL 8B12 CDR-L1	配列番号32の 残基98-109	RSSQSLVHSNGNTYLH
	VL 8B12 CDR-L2	配列番号33の 残基24-39	KVSNRFS
	VL 8B12 CDR-L3	配列番号33の 残基55-61	SQSTHVYT

20

30

40

配列番号	タンパク質領域		配列
			123456789012345678901234567890
34	VH 10F7		QVQLQQSGAELVRPGTSVTLSCASGYIFT DYEIHWVKQTPVHGLEWIGVNDPESGCTFY NQKFDGKAELTADKSSSTAYMELRSLTSED SGVYYCTRYRYESFYGM DYWGQGTSTVSS
			S

配列番号	タンパク質領域		配列
			123456789 <b>0</b> 123456789 <b>0</b> 123456789 <b>0</b>
	VH 10F7 CDR-H1	配列番号34の 残基31-35	<b>DYEIH</b>
	VH 10F7 CDR-H2	配列番号34の 残基50-66	<b>VNDPESGGTFYFNQKFDG</b>
	VH 10F7 CDR-H3	配列番号34の 残基99-110	<b>YYRYESFYGMDY</b>
<b>35</b>	<b>VL 10F7</b>		<b>QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSIS YIYWFQQKPGTSPKRWIYATFELASGVPAR FSGSGSGTSYSLTITSSMEAEDAATYYCHQR SSYPWTFGGGSKLEIKR</b>
	VL 10F7 CDR-L1	配列番号35の 残基24-33	<b>SASSSISYIY</b>
	VL 10F7 CDR-L2	配列番号35の 残基49-55	<b>ATFELAS</b>
	VL 10F7 CDR-L3	配列番号35の 残基88-96	<b>HQRSSYPWT</b>

10

20

配列番号	タンパク質領域		配列
			123456789 <b>0</b> 123456789 <b>0</b> 123456789 <b>0</b>
<b>36</b>	<b>VH 5C5</b>		<b>QVQLQQSGAELVRPGASVKLSCKALGYTFT DYEFGHWVKQTPVHGLEWIGVIHPGNGGTAY NQNFRDKATLTADKSSSTAYMELSSLTSED SGVYYCTRFLTYEGYFDYWGQGTALTIVSS</b>
	VH 5C5 CDR-H1	配列番号36の 残基31-35	<b>DYEFH</b>
	VH 5C5 CDR-H2	配列番号36の 残基50-66	<b>VIHPGNGGTAYNQNFRD</b>
	VH 5C5 CDR-H3	配列番号36の 残基99-108	<b>FLTYEGYFDY</b>
<b>37</b>	<b>VL 5C5</b>		<b>NIVMTQTPKFLLVSPGDRVTITCKASQSVS IDVGFQKPGQSPKLLIYHASNRYTGVPD RFTGSGYGTDFTFVNTVQAEDLAVYFCQQ DYSSPYTFGGGKLELKR</b>
	VL 5C5 CDR-L1	配列番号37の 残基24-34	<b>KASQSVSIDVG</b>
	VL 5C5 CDR-L2	配列番号37の 残基50-56	<b>HASNRYT</b>
	VL 5C5 CDR-L3	配列番号37の 残基89-97	<b>QQDYSSPYT</b>

30

40

配列番号	タンパク質領域		配列
			123456789012345678901234567890
38	VH 10G9		QVQLKESG PALVAPSQSL SFTCTISGFSL S <b>SYGVH</b> WVRQPPGKGLEWLV <b>VIWSDGTTTYN</b> <b>SALKS</b> RLSISKDNSK SQVFLKMNSLQTD DDT AMYVCARD <b>DGYIYTMDY</b> WGQGTSVTVSS
	VH 10G9 CDR-H1	配列番号38の 残基31-35	<b>SYGVH</b>
	VH 10G9 CDR-H2	配列番号38の 残基50-65	<b>VIWSDGTTTYNSALKS</b>
	VH 10G9 CDR-H3	配列番号38の 残基98-107	<b>DGYIYTMDY</b>
39	VL 10G9		DVVM TQTPLSLPVS LGLDQASISCRSSQSLV <b>HSNGNTYLHWYL</b> QRPGQSPKLLIY <b>KVSNRF</b> SGVPDRFSGSGS GTDFTLKI SRVEAEDLGL YFC <b>SQGTHAPLT</b> FGAGTKLELNR
	VL 10G9 CDR-L1	配列番号39の 残基24-39	<b>RSSQSLVHSNGNTYLH</b>
	VL 10G9 CDR-L2	配列番号39の 残基55-61	<b>KVSNRFS</b>
	VL 10G9 CDR-L3	配列番号39の 残基94-102	<b>SQGTHAPLT</b>

10

20

30

40

50

## 【0216】

上の表5に収載されるマウス抗hIL-17抗体のVHおよびVL領域のCDRのアミノ酸配列の配列比較に基づいて、本発明は、ヒトIL-17に結合することができる抗原結合ドメインを含むIL-17結合タンパク質を提供し、前記抗原結合ドメインは

CDR-H1・X<sub>1</sub>-X<sub>2</sub>-X<sub>3</sub>-X<sub>4</sub>-X<sub>5</sub>(配列番号919)、

(X<sub>1</sub>はDまたはSであり；

X<sub>2</sub>はYであり；

X<sub>3</sub>はEまたはGであり；

X<sub>4</sub>はI、M、VまたはFであり；

X<sub>5</sub>はHである。)；

CDR-H2・X<sub>1</sub>-X<sub>2</sub>-X<sub>3</sub>-X<sub>4</sub>-X<sub>5</sub>-X<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-X<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-X<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-X<sub>12</sub>-X<sub>13</sub>-X<sub>14</sub>-X<sub>15</sub>-X<sub>16</sub>-X<sub>17</sub>(配列番号920)、

(X<sub>1</sub>はVであり；

X<sub>2</sub>はT、IまたはNであり；

X<sub>3</sub>はD、HまたはWであり；

X<sub>4</sub>はPであるかまたは存在せず；

X<sub>5</sub>はE、GまたはSであり；

X<sub>6</sub>はS、NまたはDであり；

X<sub>7</sub>はGであり；

X<sub>8</sub>はGまたはTであり；

X<sub>9</sub>はTであり；

X<sub>10</sub>はL、A、TまたはFであり

X<sub>11</sub>はHまたはYであり；

X<sub>12</sub>はNであり；

X<sub>13</sub>はP、QまたはSであり；



$X_{14}$  は K、A または N であり ;  
 $X_{15}$  は F または L であり ;  
 $X_{16}$  は D、K または R であり ; および  
 $X_{17}$  は G、D または S である。 ) ;

C D R - H 3 .  $X_1 - X_2 - X_3 - X_4 - X_5 - X_6 - X_7 - X_8 - X_9 - X_{10} - X_{11} - X_{12}$  ( 配列番号 9 2 1 )、

(  $X_1$  は Y、F または D であり ;

$X_2$  は Y、L、S または G であり ;

$X_3$  は K、T、R または Y であり ;

$X_4$  は Y または W であり ;

10

$X_5$  は E、D または I であり ;

$X_6$  は S、G または Y であり ;

$X_7$  は F、Y または T であり ;

$X_8$  は Y、F または M であり ;

$X_9$  は G、T であるかまたは存在せず ;

$X_{10}$  は M であるかまたは存在せず ;

$X_{11}$  は D であり ; および

$X_{12}$  は Y である。 ) ;

C D R - L 1 .  $X_1 - X_2 - X_3 - X_4 - X_5 - X_6 - X_7 - X_8 - X_9 - X_{10} - X_{11} - X_{12} - X_{13} - X_{14} - X_{15} - X_{16}$  ( 配列番号 9 2 2 )、

20

(  $X_1$  は S、K または R であり ;

$X_2$  は A または S であり ;

$X_3$  は S であり ;

$X_4$  は S または Q であり ;

$X_5$  は S であるかまたは存在せず ;

$X_6$  は L であるかまたは存在せず ;

$X_7$  は V であるかまたは存在せず ;

$X_8$  は H であるかまたは存在せず ;

$X_9$  は S であるかまたは存在せず ;

30

$X_{10}$  は S、N であるかまたは存在せず ;

$X_{11}$  は S、V または G であり ;

$X_{12}$  は I、N または S であり ;

$X_{13}$  は S、N、T または I であり ;

$X_{14}$  は Y または D であり ;

$X_{15}$  は M、V、L または I であり ; および

$X_{16}$  は C、A、H、Y または G である。 ) ;

C D R - L 2 .  $X_1 - X_2 - X_3 - X_4 - X_5 - X_6 - X_7$  ( 配列番号 9 2 3 )、

(  $X_1$  は D、Y、K、A または H であり ;

$X_2$  は T、A または V であり ;

$X_3$  は S または F であり ;

40

$X_4$  は K、N または E であり ;

$X_5$  は L または R であり ;

$X_6$  は A、Y または F であり ; および

$X_7$  は S または T である。 ) ;

ならびに

C D R - L 3 .  $X_1 - X_2 - X_3 - X_4 - X_5 - X_6 - X_7 - X_8 - X_9$  ( 配列番号 9 2 4 )、

(  $X_1$  は Q、S または H であり ;

$X_2$  は Q であり ;

$X_3$  は R、D、S または G であり ;

50

X<sub>4</sub> は S、Y または T であり；  
 X<sub>5</sub> は S、G または H であり；  
 X<sub>6</sub> は Y、S、V または A であり；  
 X<sub>7</sub> は P であるかまたは存在せず；  
 X<sub>8</sub> は W、Y または L であり；および  
 X<sub>9</sub> は T である。）

からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む少なくとも 1 つの CDR を含む。

【0217】

表 6 は、本発明の好ましいヒト抗 hIL-17 抗体の VH および VL 領域のアミノ酸配列の一覧表を提供する。

【0218】

【表 7】

表 6. ヒト抗 hIL-17 抗体 VH および VL 領域のアミノ酸配列の一覧表

配列番号	タンパク質領域		配列
			123456789012345678901234567890
40	VH IL17-TN-L7-G9		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFS <b>NYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYY</b> <b>ADSVKGRFTISRDNKNTLYLEMNSLRPED</b> TAVYYCAK <b>VGASGDYYSYGLDV</b> WGQGTTV TVSS
	VH G9 CDR-H1	<sup>1</sup> 配列番号 40 の 残基 31-35	<b>NYGMH</b>
	VH G9 CDR-H2	配列番号 40 の 残基 50-66	<b>VISYDGSNKYYADSVKG</b>
	VH G9 CDR-H3	配列番号 40 の 残基 99-103	<b>VGASGDYYSYGLDV</b>

10

20

配列番号	タンパク質領域		配列
			123456789012345678901234567890
41	<b>VL IL17-TN-L7-G9</b>		<b>Q</b> SGLTQPPSASGTPGQTVSISCS <b>SGSNSNIGSHSVN</b> WYQQVPGAAPKLLMY <b>GIGQRPS</b> GV DRFSVSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYCA <b>TWDDSLGGYV</b> FGSGTKVTVLG
	VL G9 CDR-L1	配列番号 41 の 残基 23-35	<b>SGSNSNIGSHSVN</b>
	VL G9 CDR-L2	配列番号 41 の 残基 51-57	<b>GIGQRPS</b>
	VL G9 CDR-L3	配列番号 41 の 残基 90-110	<b>ATWDDSLGGYV</b>

10

配列番号	タンパク質領域		配列
			123456789012345678901234567890
42	<b>VH IL17-TN-L7-A7</b>		<b>E</b> VQLLESGGGVVQPGTFLRLSCAATGFTFS <b>AYGMH</b> WVRQAPGRGLEWVAV <b>VTSDGSNKYY</b> <b>ADSVKGRFTI</b> SRDNSKNTLYLEMNSLRPED TAVYYCAK <b>VGASGDYIYSYGLDV</b> WGQGTMTV TVSS
	VH A7 CDR-H1	配列番号 42 の 残基 31-35	<b>AYGMH</b>
	VH A7 CDR-H2	配列番号 42 の 残基 50-66	<b>VTSDGSNKYYADSVKG</b>
	VH A7 CDR-H3	配列番号 42 の 残基 99-103	<b>VGASGDYIYSYGLDV</b>
43	<b>VL IL17-TN-L7-A7</b>		<b>Q</b> SGLTQPPSASGTPGQTVSISCS <b>SGSNSNIGSHSVN</b> WYQQVPGAAPKLLMY <b>GIGQRPS</b> GV DRFSVSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYCA <b>TWDDSLGGYV</b> FGSGTKVTVLG
	VL A7 CDR-L1	配列番号 43 の 残基 23-35	<b>SGSNSNIGSHSVN</b>
	VL A7 CDR-L2	配列番号 43 の 残基 51-57	<b>GIGQRPS</b>
	VL A7 CDR-L3	配列番号 43 の 残基 90-110	<b>ATWDDSLGGYV</b>

20

30

40

配列番号	タンパク質領域		配列
			123456789012345678901234567890
44	<b>VH IL17-TN-L7-C8</b>		<b>E</b> VQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFS <b>DFDID</b> WVRQATGLGLEWVG <b>WMNPNSGNTGV</b> <b>APKFRGRV</b> SMTFNTAIRTAYLELSSLRPDD TAVYFCAR <b>SSSEGITIGFDN</b> WGQGTMTVTV SS

配列番号	タンパク質領域		配列
			123456789 <b>0</b> 123456789 <b>0</b> 123456789 <b>0</b>
	VH C8 CDR-H1	配列番号44の 残基31-35	<b>DFDID</b>
	VH C8 CDR-H2	配列番号44の 残基50-66	<b>WMNPNSGNTGVAPKFRG</b>
	VH C8 CDR-H3	配列番号44の 残基99-101	<b>SSESEGITIGFDN</b>
45	<b>VL IL17-TN- L7-C8</b>		<b>SYELTQPPSVSVSPGQTASIPC</b> <b>SGDKLGNR</b> <b>YACWYKQKPGQPPLVLIYQDNKRPS</b> GISER YSGSNYGDATATLTITGTQAMDEADYYC <b>QTW</b> <b>DSTTGSYV</b> FGTGTKVTVLG
	VL C8 CDR-L1	配列番号45の 残基23-35	<b>SGDKLGNRYAC</b>
	VL C8 CDR-L2	配列番号45の 残基51-57	<b>QDNKRPS</b>
	VL C8 CDR-L3	配列番号45の 残基90-110	<b>QTDWSTTGSYV</b>

10

20

配列番号	タンパク質領域		配列
			123456789 <b>0</b> 123456789 <b>0</b> 123456789 <b>0</b>
46	<b>VH IL17-TN- K7-B6</b>		EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSFR <b>SYGIS</b> WVRQAPGQGLEWM <b>GGITPILGTANY</b> <b>AQKFQGR</b> VTITADESTTTAYMELSGLTSDD TAVYYCARE <b>PNDFWNGYYTTHHFDY</b> WGQGT PVTVSS
	VH B6 CDR-H1	配列番号46の 残基31-35	<b>SYGIS</b>
	VH B6 CDR-H2	配列番号46の 残基50-65	<b>GITPILGTANYAQKFQ</b>
	VH B6 CDR-H3	配列番号46の 残基99-115	<b>EPNDFWNGYYTTHHFDY</b>
47	<b>VL IL17-TN- K7-B6</b>		DVVMTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQ <b>NIG</b> <b>SALH</b> WYQQKPDQSPKLLIK <b>YASQ</b> SISGVP RFSGSGSGTDFLTITINGLEAEAGTYY <b>CHQ</b> <b>STSLPHT</b> FGQGTKLDIKR
	VL B6 CDR-L1	配列番号47の 残基24-34	<b>RASQNIGSALH</b>
	VL B6 CDR-L2	配列番号47の 残基50-56	<b>YASQ</b> SIS
	VL B6 CDR-L3	配列番号47の 残基89-97	<b>HQSTSLPHT</b>

30

40

配列番号	タンパク質領域		配列
			123456789012345678901234567890
48	<b>VH IL17-LN-K9-F5</b>		EVQLVQSGAEVKNPGASVKVSCKVSIGSRLLS <b>DLAMHWVRQAPGKGPPEWMGGFDPDEGETVY</b> <b>AQNFQGRVSMTEDTSSDTAYMELNSLRSED</b> TAVYYCATIRPWLGGAYYFDN WGQGT LVTV SS
	VH F5 CDR-H1	配列番号48の 残基31-35	<b>DLAMH</b>
	VH F5 CDR-H2	配列番号48の 残基50-66	<b>GFPDEGETVY AQNFQG</b>
	VH F5 CDR-H3	配列番号48の 残基99-101	<b>IRPWLGGAYYFDN</b>
49	<b>VL IL17-LN-K9-F5</b>		ETTLTQSPAFMSATPGDKVNISCKASQDID <b>DDMNWYQQKPGEAALFIIQEATTLVPGIPP</b> RFGSGYGTDFTLTVNNIQSEDAAYYFCLQ <b>HDSFPYTFGQGTKLEIKR</b>
	VL F5 CDR-L1	配列番号49の 残基24-34	<b>KASQDIDDDMN</b>
	VL F5 CDR-L2	配列番号49の 残基50-56	<b>EATTLVP</b>
	VL F5 CDR-L3	配列番号49の 残基89-97	<b>LQHDSFPYT</b>

10

20

40

50

## 【0219】

上の表6に記載されるヒト抗hIL-17抗体のVHおよびVL領域のCDRのアミノ酸配列の配列比較に基づいて、本発明は、ヒトIL-17に結合することができる抗原結合ドメインを含むIL-17結合タンパク質を提供し、前記抗原結合ドメインは

CDR-H1・X<sub>1</sub>-X<sub>2</sub>-X<sub>3</sub>-X<sub>4</sub>-X<sub>5</sub> (配列番号925)、

(X<sub>1</sub>はN、A、DまたはSであり；

X<sub>2</sub>はY、FまたはLであり；

X<sub>3</sub>はG、DまたはAであり；

X<sub>4</sub>はMまたはIであり；および

X<sub>5</sub>はH、DまたはSである。)

CDR-H2・X<sub>1</sub>-X<sub>2</sub>-X<sub>3</sub>-X<sub>4</sub>-X<sub>5</sub>-X<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-X<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-X<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-X<sub>12</sub>-X<sub>13</sub>-X<sub>14</sub>-X<sub>15</sub>-X<sub>16</sub>-X<sub>17</sub> (配列番号926)、

(X<sub>1</sub>はV、WまたはGであり；

X<sub>2</sub>はI、T、MまたはFであり；

X<sub>3</sub>はS、N、TまたはDであり；

X<sub>4</sub>はYまたはPであり；

X<sub>5</sub>はD、NまたはIであり；

X<sub>6</sub>はG、S、LまたはEであり；

X<sub>7</sub>はSまたはGであり；

X<sub>8</sub>はN、TまたはEであり；

X<sub>9</sub>はK、TまたはAであり；

X<sub>10</sub>はY、G、NまたはVであり

X<sub>11</sub>はYまたはVであり；

$X_{12}$  は A であり ;  
 $X_{13}$  は D、P または Q であり ;  
 $X_{14}$  は S、K または N であり ;  
 $X_{15}$  は V または F であり ;  
 $X_{16}$  は K、R または Q であり ; および  
 $X_{17}$  は G である。 ) ;  
 C D R - H 3 .  $X_1 - X_2 - X_3 - X_4 - X_5 - X_6 - X_7 - X_8 - X_9 - X_{10} - X_{11} - X_{12} - X_{13} - X_{14} - X_{15} - X_{16} - X_{17}$  ( 配列番号 9 2 7 )、  
 (  $X_1$  は V、S、E または I であり ;  
 $X_2$  は G、S、P または R であり ; 10  
 $X_3$  は A、E、N または P であり ;  
 $X_4$  は S、D または W であり ;  
 $X_5$  は G、E、F または L であり ;  
 $X_6$  は D、G または W であり ;  
 $X_7$  は Y、I、N または G であり ;  
 $X_8$  は Y、T、G または A であり ;  
 $X_9$  は Y または I であり ;  
 $X_{10}$  は S、G または Y であり ;  
 $X_{11}$  は Y、F または T であり ;  
 $X_{12}$  は G、T であるかまたは存在せず ; 20  
 $X_{13}$  は L、H であるかまたは存在せず ;  
 $X_{14}$  は H であるかまたは存在せず ;  
 $X_{15}$  は F であるかまたは存在せず ;  
 $X_{16}$  は D であり ; および  
 $X_{17}$  は V、N または Y である。 ) ;  
 C D R - L 1 .  $X_1 - X_2 - X_3 - X_4 - X_5 - X_6 - X_7 - X_8 - X_9 - X_{10} - X_{11} - X_{12} - X_{13}$  ( 配列番号 9 2 8 )、  
 (  $X_1$  は S、R または K であり ;  
 $X_2$  は G または A であり ;  
 $X_3$  は S または D であり ; 30  
 $X_4$  は N、K または Q であり ;  
 $X_5$  は S であるかまたは存在せず ;  
 $X_6$  は N であるかまたは存在せず ;  
 $X_7$  は I、L、N または D であり ;  
 $X_8$  は G または I であり ;  
 $X_9$  は S、N、G または D であり ;  
 $X_{10}$  は H、R、S または D であり ;  
 $X_{11}$  は S、Y、A または D であり ;  
 $X_{12}$  は V、A、L または M であり ; および  
 $X_{13}$  は N、C または H である。 ) ; 40  
 C D R - L 2 .  $X_1 - X_2 - X_3 - X_4 - X_5 - X_6 - X_7$  ( 配列番号 9 2 9 )、  
 (  $X_1$  は G、Q、Y または E であり ;  
 $X_2$  は I、D または A であり ;  
 $X_3$  は G、N、S または T であり ;  
 $X_4$  は Q、K または T であり ;  
 $X_5$  は R、S または L であり ;  
 $X_6$  は P、I または V であり ; および  
 $X_7$  は S または P である。 ) ;  
 ならびに  
 C D R - L 3 .  $X_1 - X_2 - X_3 - X_4 - X_5 - X_6 - X_7 - X_8 - X_9 - X_{10} - X_{11}$  50

<sub>1</sub> (配列番号 930)、  
 (X<sub>1</sub> は A、Q、H または L であり；  
 X<sub>2</sub> は T または Q であり；  
 X<sub>3</sub> は W、S または H であり；  
 X<sub>4</sub> は D または T であり；  
 X<sub>5</sub> は D または S であり；  
 X<sub>6</sub> は S、T、L または F であり；  
 X<sub>7</sub> は L、T または P であり；  
 X<sub>8</sub> は G、H または Y であり；  
 X<sub>9</sub> は G、S または T であり；  
 X<sub>10</sub> は Y であるかまたは存在せず；および  
 X<sub>11</sub> は V であるかまたは存在しない。)；

10

からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む少なくとも 1 つの CDR を含む。

#### 【0220】

##### 2. 抗 hIL-17 キメラ抗体

キメラ抗体は、抗体の異なる部分が、マウスモノクローナル抗体由来の可変領域およびヒト免疫グロブリン定常領域を有する抗体などの異なる動物種由来である分子である。キメラ抗体を作製するための方法は当技術分野では公知であり、実施例のセクションにおいて詳細に考察されている。例えば、Morrisson、Science、229:1202-1207 頁(1985)；Oiet al.、BioTechniques、4:214-221 頁(1986)；Gillies et al.、J. Immunol. Methods、125:191-202 頁(1989)；米国特許第 5,807,715 号；米国特許第 4,816,567 号；および米国特許第 4,816,397 号を参照されたい。これらの文献は参照によりその全体を本明細書に組み込まれている。さらに、適切な抗原特異性のマウス抗体分子由来の遺伝子を適切な生物学的活性のヒト抗体分子由来の遺伝子と一緒にスプライスすることによる「キメラ抗体」の作製のために開発された技法(Morrisson et al.、Proc. Natl. Acad. Sci. USA、81:6851-6855 頁(1984)；Neuberger et al.、Nature、312:604-608 頁(1984)；Takeda et al.、Nature、314:452-454 頁(1985)、これらの文献は参照によりその全体を本明細書に組み込まれている。)を使用することが可能である。

20

30

#### 【0221】

一実施形態では、本発明のキメラ抗体は、セクション 1 に記載されているマウスモノクローナル抗ヒト IL-17 抗体の重鎖定常領域をヒト IgG1 定常領域で置き換えることにより作製される。

#### 【0222】

##### 3. 抗 IL-17 CDR 移植された抗体

本発明の CDR 移植された抗体は、ヒト抗体由来の重鎖および軽鎖可変領域配列を含み、V<sub>H</sub> および / または V<sub>L</sub> の CDR 領域の 1 つ以上が、本発明のマウス抗体の CDR 配列と置換される。あらゆるヒト抗体から得られるフレームワーク配列が、CDR 移植のためのテンプレートとしての役割を果たし得る。しかしながら、このようなフレームワーク上への直鎖の置換は、しばしば、抗原への結合親和性を若干喪失させる。元のマウス抗体に対して、ヒト抗体がより相同であるほど、ヒトフレームワークとマウス CDR の組合せは、親和性を低下させ得る CDR 中の歪みを導入する可能性がより低くなる。したがって、CDR 以外のマウス可変フレームワークを置換するために選択されたヒト可変フレームワークが、マウス抗体可変領域フレームワークと少なくとも 65% の配列同一性を有することが好ましい。CDR を除くヒトおよびマウス可変領域が、少なくとも 70% の配列同一性を有することがより好ましい。CDR を除くヒトおよびマウス可変領域が、少なくとも 75% の配列同一性を有することがさらにより好ましい。CDR を除くヒトおよびマウス可変領域が、少なくとも 80% の配列同一性を有することが最も好ましい。キメラ抗体を

40

50

作製する方法は、本分野において公知であり、実施例 2 . 2 において詳細に論述されている (EP0239400 ; PCT公開WO91/09967 ; 米国特許第 5 , 225 , 539 号 ; 米国特許第 5 , 530 , 101 号 ; および第 5 , 585 , 089 号も参照) ; ベニアリング (veneer ing) またはリサーフェシング (resurfacing) (例えば、EP0592106 ; EP0519596 ; Padlan, Molecular Immunology, 28 (4/5) : 489 - 498 (1991) ; Studnicka et al., Protein Engineering, 7 (6) : 805 - 814 (1994) ; Roguska et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91 : 969 - 973 (1994) 参照) ; およびチェーンシャッフリング (例えば、米国特許第 5 , 565 , 352 号参照)。

10

## 【0223】

特定の実施形態では、本発明は、表 7 に記載される  $V_H$  および / または  $V_L$  鎖を有する CDR 移植された抗体を提供する。

## 【0224】

## 【表 8】

表 7. CDR 移植された抗体

配列番号	タンパク質領域	配列
		123456789012345678901234567890
50	h10F7VH.1z	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSD <b>YEIHWVRQAPGQGLEWMGVNDPESGGTFYDQ</b> <b>KFDGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAV</b> YYCARY <b>YYRYESFYGMDYWGQGT</b> TVTVSS

20



配列番号	タンパク質領域	配列
		123456789012345678901234567890
51	h10F7Vk.1z	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITC <b>SASSSISY</b> <b>IY</b> WYQQKPGKAPKRLIY <b>ATFELAS</b> GVPSRFS GSGSGTEFTLTISLQPEDFATYY <b>CHQRSSY</b> <b>PWTFGQGTKLEIKR</b>
52	h10F7Vk.2	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC <b>SASSSISY</b> <b>IY</b> WYQQKPDQSPKLLIK <b>ATFELAS</b> GVPSRFS GSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYY <b>CHQRSSY</b> <b>PWTFGQGTKLEIKR</b>
53	h10F7Vk.3z	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITC <b>SASSSISY</b> <b>IY</b> WYQQKPGKAPKRLIY <b>ATFELAS</b> GVPSRFS GSGSGTEFTLTISLQPEDFATYY <b>CHQRSSY</b> <b>PWTFGGGTKVEIKR</b>
54	h10F7Vk.4	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC <b>SASSSISY</b> <b>IY</b> WYQQKPDQSPKLLIK <b>ATFELAS</b> GVPSRFS GSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYY <b>CHQRSSY</b> <b>PWTFGGGTKVEIKR</b>

10

配列番号	タンパク質領域	配列
		123456789012345678901234567890
55	h5C5VH.1z	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV <b>SCKASGGTFS</b> D <b>YEFHW</b> VRQAPGQGLEWM <b>GV</b> IHPG <b>NGGTAY</b> NQ <b>NFR</b> DRVITITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAV YYCAR <b>FLTYEGYFDY</b> WGQGT <b>LVTVSS</b>
56	h5C5Vk.1z	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITC <b>KASQSVSI</b> <b>DVG</b> WYQQKPGKAPKLLIY <b>HASNRYT</b> GVPSRF GSGSGTDFTFITISLQPED <b>IATYYCQQDYS</b> <b>SPYTFGQGTKLEIKR</b>
57	h5C5Vk.2z	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITC <b>KASQSVSI</b> <b>DVG</b> WYQQKPGKAPKLLIY <b>HASNRYT</b> GVPSRF GSGSGTDFTFITISLQPED <b>IATYYCQQDYS</b> <b>SPYTFGGGTKVEIKR</b>
58	h5C5Vk.3z	EIVMTQSPATLSVSPGERATL <b>SC</b> <b>KASQSVSI</b> <b>DVG</b> WYQQKPGQAPRLLIY <b>HASNRYT</b> GIPARF GSGSGTEFTLTISLQ <b>SEDFAVYYCQQDYS</b> <b>SPYTFGQGTKLEIKR</b>
59	h5C5Vk.4z	EIVMTQSPATLSVSPGERATL <b>SC</b> <b>KASQSVSI</b> <b>DVG</b> WYQQKPGQAPRLLIY <b>HASNRYT</b> GIPARF GSGSGTEFTLTISLQ <b>SEDFAVYYCQQDYS</b> <b>SPYTFGGGTKVEIKR</b>

20

30

## 【0225】

## 4. 抗hIL-17ヒト化抗体

ヒト化抗体は、非ヒト種抗体に由来する1つ以上の相補性決定領域(CDR)と、ヒト免疫グロブリン分子由来のフレームワーク領域とを有する所望の抗原に結合する非ヒト種抗体に由来する抗体分子である。公知のヒトIg配列は、例えば、ワールドワイドウェブサイト：[www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi)；[www.atcc.org/phage/hdb.html](http://www.atcc.org/phage/hdb.html)；[www.sciquest.com/](http://www.sciquest.com/)；[www.abcam.com/](http://www.abcam.com/)；[www.antibodyresource.com/onlinecomp.html](http://www.antibodyresource.com/onlinecomp.html)；[www.public.iastate.edu/.about.pedro/research\\_tools.html](http://www.public.iastate.edu/.about.pedro/research_tools.html)；[www.mgen.uni-heidelberg.de/SD/IT/IT.ht](http://www.mgen.uni-heidelberg.de/SD/IT/IT.ht)

40

50

[ml;www.whfreeman.com/immunology/CH-05/ku](http://ml;www.whfreeman.com/immunology/CH-05/ku)  
[by05.htm;www.library.thinkquest.org/1242](http://by05.htm;www.library.thinkquest.org/1242)  
[9/Immune/Antibody.html;www.hhmi.org/grants/lectures/1996/vlab/;www.path.cam.ac.uk/.about.mrc7/m-ikeimages.html;www.antibodyresource.com/;mcb.harvard.edu/BioLinks/Immunology.html.www.immunologylink.com/](http://9/Immune/Antibody.html;www.hhmi.org/grants/lectures/1996/vlab/;www.path.cam.ac.uk/.about.mrc7/m-ikeimages.html;www.antibodyresource.com/;mcb.harvard.edu/BioLinks/Immunology.html.www.immunologylink.com/)  
[#### 【0226】](http://;pathbox.wustl.edu/.about.hcenter/index.-html;www.biotech.ufl.edu/.about.hcl/;www.pebio.com/pa/340913/340913.html-;www.nal.usda.gov/awic/pubs/antibody/;www.mehime-u.ac.jp/.about.yasuhito-/Elisa.html;www.biodesign.com/table.asp;www.icnet.uk/axp/facs/davies/links.html;www.biotech.ufl.edu/.about.fccl/protocol.html;www.isac-net.org/sites__geo.html;aximtl.imt.uni-marburg.de/.about.rek/AEP-Start.html;baserv.uci.kun.nl/.about.jraats/links1.html;www.recab.uni-hd.de/immuno.bme.nwu.edu/;www.mrc-cpe.cam.ac.uk/imt-doc/public/INTRO.html;www.ibt.unam.mx/vir/V_mice.html;imgt.cnusc.fr:8104/;www.biochem.ucl.ac.uk/.about.martin/abs/index.html;antibody.bath.ac.uk/;abgen.cvm.tamu.edu/lab/wwwabgen.html;www.unizh.ch/.about.honegger/AHoseminar/Slide01.html;www.cryst.bbk.ac.uk/.about.ubcg07s/;www.nimr.mrc.ac.uk/CC/ccaewg/ccaewg.htm;www.path.cam.ac.uk/.about.mrc7/humanisation/TAHHP.html;www.ibt.unam.mx/vir/structure/stat__aim.html;www.biosci.missouri.edu/smithgp/index.html;www.cryst.bioc.cam.ac.uk/.about.fmolina/Web-pages/Pept/spottech.html;www.jerini.de/fr/products.htm;www.patents.ibm.com/ibna.html;Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, U.S. Dept. Health (1983) (各々の全体が参照により本明細書に組み込まれる。)に開示されている。このような導入された配列は、免疫原性を低下させるために、または結合、親和性、結合速度、解離速度、結合力、特異性、半減期もしくは本分野で公知の他のいずれかの適切な特性を減少、増強もしくは修飾するために使用することが可能である。
  </p>
</div>
<div data-bbox=)

ヒトフレームワーク領域中のフレームワーク(FR)残基は、抗原結合を変化させるために、好ましくは抗原結合を改善させるために、CDRドナー抗体由来の対応する残基で置換され得る。これらのフレームワーク置換は、本分野で周知の方法によって、例えば、抗原結合にとって重要なフレームワーク残基を同定するために、CDRとフレームワーク残基の相互作用をモデリングすることによって、および特定の位置における異常なフレームワーク残基を同定するための配列比較によって同定される。例えば、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる、Queen et al., 米国特許第5,585,089号; Riechmann et al., Nature, 332:323-327

10

20

30

40

50

(1988)を参照されたい。三次元免疫グロブリンモデルが一般的に利用可能であり、当業者によく知られている。選択された候補免疫グロブリン配列が採り得る三次元立体構造を図式および表示するコンピュータプログラムを利用可能である。これらのディスプレイの検査は、候補免疫グロブリン配列の機能における残基の推定される役割の分析、すなわち、候補免疫グロブリンがその抗原に結合する能力に影響を与える残基の分析を可能とする。このようにして、FR残基は、所望される抗体特性(標的抗原に対して増加された親和性など)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され、組み合わせることが可能である。一般に、CDR残基は、抗原結合に影響を与えることに直接、および最も実質的に関与する。抗体は、Jones et al., Nature 321: 522-525 (1986); Verhoeyen et al., Science 239: 1534-1536 (1988)、Sims et al., J. Immunol. 151: 2296-2308 (1993); Chothia and Lesk, J. Mol. Biol. 196: 901 (1987)、Carter et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89: 4285-4289 (1992); Presta et al., J. Immunol. 151: 2623-2632 (1993)、Padlan, Molecular Immunology, 28(4/5): 489-498 (1991); Studnicka et al., Protein Engineering, 7(6): 805-814 (1994); Roguska et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91: 969-973 (1994); PCT公開WO91/09967; WO90/14443; WO90/14424; WO90/14430; WO99/06834 (PCT/US98/16280); WO97/20032 (PCT/US96/18978); WO92/11272 (PCT/US91/09630); WO92/03461 (PCT/US91/05939); WO94/18219 (PCT/US94/01234); WO92/01047 (PCT/GB91/01134); およびWO93/06213 (PCT/GB92/01755); 欧州特許EP0592106; EP0519596およびEP0239400; 米国特許第5,565,332号; 第5,723,323号; 第5,976,862号; 第5,824,514号; 第5,817,483号; 第5,814,476号; 第5,763,192号; 第5,723,323号; 第5,766,886号; 第5,714,352号; 第6,204,023号; 第6,180,370号; 第5,693,762号; 第5,530,101号; 第5,585,089号; 第5,225,539号および第4,816,567号(各々の全体がその中で引用される参考文献を含めて参照により本明細書に組み込まれる。)に記載されているものなどの(但し、これらに限定されない。)、本分野で公知の様々な技術を用いてヒト化することが可能である。

10

20

30

#### 【0227】

##### 5. 抗IL-17 DVD-Ig(商標)結合タンパク質

IL-17、IL-17A単量体、IL-17A二量体、IL-17F単量体、およびIL-17A/IL-17Fヘテロ二量体の1つ以上のエピトープに結合する二重可変ドメイン免疫グロブリン結合タンパク質(DVD-Ig)も提供される。DVD-Ig結合タンパク質は、IL-17のエピトープおよびIL-17Aおよび/またはIL-17Fポリペプチド以外の第二の標的抗原のエピトープにも結合し得る。該DVD-Ig分子の好ましい実施形態は、構造式VD1-(X1)<sub>n</sub>-VD2-C-(X2)<sub>n</sub>(VD1は第一の重鎖可変ドメインであり、VD2は第二の重鎖可変ドメインであり、Cは重鎖定常ドメインであり、X1はリンカーであり(但し、X1はCH1ではない。)、X2はFc領域であり、nは0または1であり、好ましくは1である。)を含む重鎖、および、構造式VD1-(X1)<sub>n</sub>-VD2-C-(X2)<sub>n</sub>(VD1は第一の軽鎖可変ドメインであり、VD2は第二の軽鎖可変ドメインであり、Cは軽鎖定常ドメインであり、X1はリンカーであり(但し、X1はCH1ではない。)、X2はFc領域を含まず、nは0または1であり、好ましくは1である。)を含む軽鎖を含む。該DVD-Igは、2つの該重鎖および2つの該軽鎖を含み得、各鎖は可変領域間に介在する定常領域なしで直列に連結され

40

50

た可変ドメインを含み、重鎖と軽鎖は会合して2つの直列抗原結合部位を形成し、一对の重鎖と軽鎖は別の一对の重鎖と軽鎖と会合して、4つの抗原結合部位を有する四量体結合タンパク質を形成し得る。別の実施形態では、DVD-Ig分子は、それぞれが可変領域間に介在する定常領域なしで直列に連結された3つの可変ドメイン、例えば、VD1、VD2、VD3を含む重鎖と軽鎖を含み得、一对の重鎖と軽鎖は会合して3つの抗原結合部位を形成し得、一对の重鎖と軽鎖は別の一对の重鎖と軽鎖と会合して6つの抗原結合部位を有する四量体結合タンパク質を形成し得る。

#### 【0228】

DVD-Igにおける各可変ドメイン(VD)は、IL-17、IL-17Fおよび/または非IL-17抗原またはエピトープ(例えば、TNF-)などの1つ以上の所望の抗原またはエピトープに結合する1つ以上の「親」モノクローナル抗体から得られる。

10

#### 【0229】

##### A. 親モノクローナル抗体の作製

DVD-Ig結合タンパク質の可変ドメインは、対象の抗原に結合することができる、モノクローナル抗体(mAb)を含む、親抗体から得ることが可能である。これらの抗体は、天然に存在し得るし、または組換え技術により作製され得る。所望の標的抗原またはエピトープに結合する抗体がポリクローナルである場合、DVD-Igを作製するために使用するためには、ポリクローナル集団由来の単一抗体、すなわち、ポリクローナル集団の単一モノクローナルメンバーの抗原結合部位の可変ドメインを得ることがさらに必要であることが理解される。モノクローナル抗体は、本明細書に記載される方法を含む、当技術分野で公知の方法のうちの種類のいずれによっても作製され得る(上のセクションA.1. - A.4参照)。

20

#### 【0230】

##### B. 親モノクローナル抗体を選択するための基準

本発明の実施形態は、DVD-Ig分子において所望される少なくとも1つ以上の特性を有する親抗体を選択することに関する。一実施形態において、所望の特性は、1つ以上の抗体パラメーターから選択される。別の実施形態において、抗体パラメーターは、抗原特異性、抗原に対する親和性、効力、生物学的機能、エピトープ認識、安定性、可溶性、生産効率、免疫原性、薬物動態、生物学的利用率、組織交差反応性およびオルソロガス抗原結合性からなる群から選択される。

30

#### 【0231】

##### B1. 抗原に対する親和性

治療用mAbの所望の親和性は、抗原の性質および所望の治療的エンドポイントに依存し得る。一実施形態において、サイトカイン-サイトカイン受容体相互作用を遮断するとモノクローナル抗体は高い親和性を有し( $K_d = 0.01 - 0.50 \text{ pM}$ )、したがって相互作用は通常高い親和性の相互作用である(例えば、 $< \text{pM} - < \text{nM}$ の範囲)。このような場合、その標的に対するmAbの親和性は、その受容体に対するサイトカイン(リガンド)の親和性と等しくまたはこれより良好であるはずである。その一方で、親和性が低い( $> \text{nM}$ の範囲)mAbは、例えば、循環中の潜在的に病原性のあるタンパク質を排除する際に治療的に有効であり得、例えば、A-アミロイドなどの標的抗原の循環中の種に結合し、これを隔離し排除するモノクローナル抗体である。他の場合において、部位特異的突然変異導入によって既存の高親和性mAbの親和性を低減することまたはその標的に対する親和性が低いmAbを使用することは、潜在的な副作用、例えば高親和性mAbがその意図する標的をすべて隔離または中和する可能性があることを回避するために使用することが可能であり、それによって、標的とされたタンパク質の(複数の)機能を完全に除去/排除する。この筋書において、低親和性mAbは、疾患の症状(病的または過剰産生レベル)に関与する可能性がある標的の一部を隔離/中和し得、それによって、標的の一部がその正常な(複数の)生理的機能を果たし続けることを可能にする。したがって、 $K_d$ を低減して用量を調整することおよび/または副作用を低減することが可能であり得る。親mAbの親和性は、細胞表面分子を適切に標的として所望の治療結果を達成する

40

50

ことに役割を果たし得る。例えば、標的が、高密度で癌細胞上に、低密度で正常細胞上に発現している場合、低親和性 mAb は、正常細胞より腫瘍細胞上で多数の標的に結合し、この結果 ADC または CDC を介して腫瘍細胞が排除され、したがって低親和性 mAb は治療的に望ましい効果を有し得る。したがって、所望の親和性を有する mAb を選択することは、可溶性標的と表面標的の両方で重要であり得る。

#### 【0232】

そのリガンドとの相互作用後の受容体を通じたシグナル伝達は、受容体 - リガンド相互作用の親和性に依存し得る。同様に、表面受容体に対する mAb の親和性は、細胞内シグナル伝達の性質および mAb がアゴニストまたはアンタゴニストシグナルを送達し得るかどうかを決定できることが考えられる。mAb によって媒介されるシグナル伝達の、親和性を基礎とする性質は、その副作用プロファイルの影響を有し得る。したがって、治療用モノクローナル抗体の所望の親和性および所望の機能は、インビトロおよびインビボ実験によって注意深く決定される必要がある。

10

#### 【0233】

結合タンパク質（例えば、抗体）の所望の  $K_d$  は、所望の治療結果に応じて実験的に決定され得る。一実施形態において、（特定の抗原に対する親和性（ $K_d$ ）が、同じ抗原に対する DVD - Ig の所望の親和性と等しくまたはこれより良好である。）親抗体が選択される。抗原結合親和性および動態は、BIACore または別の類似の技術によって評価される。一実施形態において、各親抗体は、最大約  $10^{-7}$  M；最大約  $10^{-8}$  M；最大約  $10^{-9}$  M；最大約  $10^{-10}$  M；最大約  $10^{-11}$  M；最大約  $10^{-12}$  M；および最大  $10^{-13}$  M からなる群から選択されるその抗原に対する解離定数（ $K_d$ ）を有する。例えば、VD1 が得られる第一の親抗体および VD2 が得られる第二の親抗体は、それぞれの抗原に対する類似したまたは異なる親和性（ $K_D$ ）を有し得る。各親抗体は、表面プラズモン共鳴によって測定された場合に、少なくとも約  $10^2 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ；少なくとも約  $10^3 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ；少なくとも約  $10^4 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ；少なくとも約  $10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ；および少なくとも約  $10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$  からなる群から選択されるその抗原に対する結合速度定数（ $K_{on}$ ）を有する。VD1 が得られる第一の親抗体および VD2 が得られる第二の親抗体は、それぞれの抗原に対する類似したまたは異なる結合速度定数（ $K_{on}$ ）を有し得る。一実施形態において、各親抗体は、表面プラズモン共鳴によって測定された場合に、最大約  $10^{-3} \text{ s}^{-1}$ ；最大約  $10^{-4} \text{ s}^{-1}$ ；最大約  $10^{-5} \text{ s}^{-1}$ ；および最大約  $10^{-6} \text{ s}^{-1}$  からなる群から選択されるその抗原に対する解離速度定数（ $K_{off}$ ）を有する。VD1 が得られる第一の親抗体および VD2 が得られる第二の親抗体は、それぞれの抗原に対する類似したまたは異なる解離速度定数（ $K_{off}$ ）を有し得る。

20

30

#### 【0234】

##### B2. 効力

親モノクローナル抗体の所望の親和性 / 効力は、所望の治療結果に依存する。例えば、受容体 - リガンド（R - L）相互作用では、親和性（ $k_d$ ）は、 $R - L \quad k_d$  と等しくまたはこれより良好である（pM の範囲）。循環中の病的なタンパク質の単純な排除では、 $k_d$  は低い nM の範囲であり得、例えば、循環中の A - ペプチドの様々な種の排除である。さらに、 $k_d$  は、標的が同じエピトープを複数コピー発現するかどうかにも依存し、例えば、A オリゴマー中の立体構造エピトープを標的とする mAb である。

40

#### 【0235】

VD1 および VD2 が同じ抗原であるが別個のエピトープに結合する場合、DVD - Ig は、同じ抗原について結合部位を含有し、したがって、DVD - Ig の結合力が増加し、それにより見かけの  $k_d$  が増加している。一実施形態において、DVD - Ig において所望されるものと等しくまたはこれより低い  $K_d$  を有する親抗体が選択される。親 mAb の親和性の考慮は、DVD - Ig が 4 つまたはそれ以上の同一の抗原結合部位を含有するかどうかにも依存し得る（すなわち、単一の mAb 由来の DVD - Ig）。この場合、見かけの  $k_d$  は、結合力により、mAb より大きくなる。このような DVD - Ig は、表面

50

受容体の架橋に使用され、中和効力を増加させ、病的なタンパク質の排除を増強することなどが可能である。

【0236】

別の実施形態において、(特定の抗原に対する中和効力が、同じ抗原に対するDVD-Igの所望の中和潜在力と等しくまたはこれより良好である。)親抗体が選択される。中和効力は、標的依存的バイオアッセイによって評価することが可能であり、このバイオアッセイにおいて、適当なタイプの細胞が標的刺激に反応して測定可能なシグナル(すなわち、増殖またはサイトカイン産生)を生じさせ、mAbによる標的中和が用量依存的な形でシグナルを低減し得る。

【0237】

B3. 生物学的機能

モノクローナル抗体は、潜在的にいくつかの機能を果たすことができる。これらの機能のいくつかは表1に列挙されている。これらの機能は、インビトロアッセイ(例えば、細胞を基礎とするアッセイおよび生化学的アッセイ)とインビボ動物モデルの両方によって評価することが可能である。

【0238】

【表9】

表8: 治療用抗体のいくつかの潜在的な適用例

標的 (クラス)	作用機序 (標的)
可溶性 (サイトカイン、他)	活性の中和 (例えば、 <u>IL-17</u> などのサイトカイン) 排除の増強 (例えば、Aβオリゴマー) 半減期の増加 (例えば、GLP1)
細胞表面 (受容体、他)	アゴニスト (例えば、GLP1R、EPORなど) アンタゴニスト (例えば、インテグリンなど) 細胞毒性 (CD20など)
タンパク質沈着物	排除/分解の増強 (例えば、アミロイド沈着物であるAβプラーク)

【0239】

表8中で本明細書の実施例において記載されている別個の機能を有するmAbは、所望の治療結果を達成するように選択することが可能である。2つまたはそれ以上の選択された親モノクローナル抗体は、次いで、単一のDVD-Ig分子中で2つの別個の機能を果たすためにDVD-Igフォーマットにおいて使用することが可能である。例えば、DVD-Igは、特定のサイトカインの機能を中和する親mAbを選択し、病的なタンパク質の排除を増強する親mAbを選択することによって生成され得る。同様に、2つの異なる細胞表面受容体を認識する2つの親モノクローナル抗体(一方のmAbは1つの受容体に対してアゴニスト機能を有し、他方のmAbは異なる受容体に対してアンタゴニスト機能を有する。)を選択することができる。各々別個の機能を有するこれら2つの選択されたモノクローナル抗体は、(単一分子中で、選択されたモノクローナル抗体の2つの別個の機能(アゴニストおよびアンタゴニスト)を有する。)単一のDVD-Ig分子を構築するために使用することが可能である。同様に、(それぞれの受容体リガンド(例えば、EGFおよびIGF)の結合を各々遮断する。)細胞表面受容体に対する2つのアンタゴニストモノクローナル抗体は、DVD-Igフォーマットにおいて使用することが可能である。逆に言うと、アンタゴニスト抗受容体mAb(例えば、抗EGFR)および中和性抗可溶性媒介物質(例えば、抗IGF1/2)mAbは、DVD-Igを作製するために選択することが可能である。

【0240】

B4. エピトープ認識:

タンパク質の異なる領域は、異なる機能を果たし得る。例えば、IL-17などのサイトカインの特定の領域は、サイトカイン受容体と相互作用して受容体活性化を引き起こすが、タンパク質の他の領域は、サイトカインの安定化に必要であり得る。この場合において、サイトカイン上の（複数の）受容体相互作用領域に特異的に結合するmAbを選択し、それによってサイトカイン-受容体相互作用を遮断することができる。いくつかの場合、例えば複数のリガンドに結合する特定のケモカイン受容体において、1つのリガンドのみと相互作用するエピトープ（ケモカイン受容体上の領域）に結合するmAbが選択され得る。他の場合において、モノクローナル抗体は、タンパク質の生理機能に直接関与しない標的上のエピトープに結合し得るが、mAbとこれらの領域の結合は、生理機能に干渉し（立体障害）またはタンパク質が機能できないようにタンパク質の立体構造を変化させ得る（リガンドが結合しないように受容体の立体構造を変化させる。）複数のリガンドを有する受容体に対するmAb）。サイトカインとその受容体の結合を遮断しないがシグナル伝達を遮断する抗サイトカインモノクローナル抗体も同定されている（例えば、抗IL-18 mAbである125-2H）。

#### 【0241】

エピトープおよびmAb機能の例には、受容体-リガンド（R-L）相互作用の遮断（R-相互作用部位に結合する中和性mAb）、R-結合が減少しまたはなくなる立体障害が含まれるが、これらに限定されない。抗体は、受容体結合部位以外の部位で標的に結合することができるが、立体構造変化を誘導し機能を消失させ（例えば、XOLAIR（登録商標）オマリズマブ、Genentech/Novartis）、Rに結合するがシグナル伝達を遮断する（125-2H mAb）ことにより、依然として受容体結合および標的の機能に干渉する。

#### 【0242】

一実施形態において、親mAbは、最大限の効力で適当なエピトープを標的とすることが必要である。このようなエピトープはDVD-Ig中に保存されているべきである。mAbの結合エピトープは、共結晶構造分析、mAb-抗原複合体の限定的タンパク質溶解プラス質量分析ペプチドマッピング（Legros V. et al 2000 Protein Sci. 9:1002-10）、ファージディスプレイペプチドライブラリー（O'Connor KH et al 2005 J Immunol Methods 299:21-35）ならびに突然変異導入（Wu C. et al. 2003 J Immunol 170:5571-7）を含むいくつかのアプローチによって決定することが可能である。

#### 【0243】

##### B5. 物理化学的特性および医薬的特性

抗体を用いた治療的処置は、（典型的に大きい分子量の結果として質量ベースの効力が低いことにより）しばしば数mg/kgの高用量の投与をしばしば必要とする。患者遵守に適合させ、慢性疾患療法および外来患者治療に十分に向けさせるため、治療用mAbの皮下（s.c.）または筋内（i.m.）投与が望ましい。例えば、s.c.投与に最大限望ましい容量は約1.0mLであり、したがって、>100mg/mLの濃度が、用量当たりの注射の数を制限するために望ましい。一実施形態において、治療用抗体は一用量で投与される。しかし、このような製剤の開発は、タンパク質間相互作用（例えば、免疫原性リスクを潜在的に増加させる凝集）ならびにプロセッシングおよび送達間の制限（例えば、粘性）によって拘束される。結果として、臨床効力に必要な大きな量および関連する開発の拘束が、抗体製剤の潜在性の完全な利用および高用量の投与計画におけるs.c.投与を制限している。タンパク質分子およびタンパク質溶液の物理化学的特性および医薬的特性、例えば、安定性、可溶性および粘性の特徴が最も重要であることが明らかである。

#### 【0244】

##### B5.1. 安定性

「安定な」抗体製剤は、この中の抗体が、保存時にこの物理的安定性および/または化

10

20

30

40

50

学的安定性および/または生物活性を本質的に保持しているものである。安定性は、選択された期間で、選択された温度において測定することが可能である。一実施形態において、製剤中の抗体は、室温（約30℃）もしくは40℃で少なくとも1カ月間、および/または約2 - 8℃で少なくとも1年間、少なくとも2年間安定である。さらに、一実施形態において、製剤は、製剤の凍結（例えば、-70℃に）および融解後に安定であり、これは以下で「凍結/融解サイクル」と呼ばれる。別の例において、「安定な」製剤は、タンパク質の約10%未満および約5%未満が製剤中の凝集物として存在するものであり得る。

#### 【0245】

インビトロで様々な温度において長い期間安定なDVD-Igが望ましい。インビトロで高い温度、例えば40℃において2 - 4週間安定な親mAbを迅速にスクリーニングし、次いで安定性を評価することによって、これを達成することができる。2 - 8℃で保存する間、タンパク質は、少なくとも12カ月間、例えば少なくとも24カ月間の安定性を示す。安定性（単量体完全分子の%）は、陽イオン交換クロマトグラフィー、サイズ排除クロマトグラフィー、SDS-PAGE、ならびに生物活性試験などの様々な技術を使用して評価することが可能である。共有結合および立体構造的修飾を分析するために使用され得る分析技術のより包括的なリストについて、Jones, A. J. S. (1993) 「Analytical methods for the assessment of protein formulations and delivery systems」, In Cleland, J. L.; Langer, R., editors. Formulation and delivery of peptides and proteins, 1st edition, (Washington, ACS), 22 - 45頁; および Pearlman, R.; Nguyen, T. H. (1990) 「Analysis of protein drugs」, In Lee, V. H., editor. Peptide and protein drug delivery, 1st edition (New York, Marcel Dekker, Inc.) 247 - 301頁を参照されたい。

10

20

#### 【0246】

不均一性および凝集形成：抗体の安定性は、製剤が、凝集物として存在するGMP抗体材料において約10%未満、一実施形態において約5%未満、別の実施形態において約2%未満または一実施形態において0.5%から1.5%以下の範囲内を示し得るようなものであり得る。サイズ排除クロマトグラフィーは、タンパク質凝集物の検出において感度がよく、再現性があり非常に頑強な方法である。

30

#### 【0247】

低い凝集レベルに加えて、抗体は、一実施形態において、化学的に安定でなければならない。化学的安定性は、イオン交換クロマトグラフィー（例えば、陽イオンまたは陰イオン交換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または等電点電気泳動もしくはキャピラリー電気泳動などの他の方法によって決定され得る。例えば、抗体の化学的安定性は、2 - 8℃で少なくとも12カ月の保存後に、保存試験前の抗体溶液と比較した場合に、陽イオン交換クロマトグラフィーにおいて非修飾抗体を表しているピークが、20%以下、一実施形態において10%以下または別の実施形態において5%以下増加し得るようなものであり得る。

40

#### 【0248】

一実施形態において、親抗体は、構造的な完全性；正確なジスルフィド結合形成および正確なフォールディングを示す：抗体の二次または三次構造の変化による化学的不安定性は、抗体活性に影響し得る。例えば、抗体の活性によって示される安定性は、2 - 8℃で少なくとも12カ月の保存後に、保存試験前の抗体溶液と比較した場合に、抗体の活性が、50%以下、一実施形態において30%以下もしくは10%以下または一実施形態において5%もしくは1%以下低下し得るようなものであり得る。適切な抗原結合アッセイは、抗体活性を決定するために使用することが可能である。

50



## 【0249】

## B5.2. 可溶性：

mAbの「可溶性」は、正確にフォールディングされた単量体IgGの生産に相関する。したがって、IgGの可溶性は、HPLCによって評価され得る。例えば、可溶性（単量体）IgGは、HPLCクロマトグラフで単一ピークを生じるが、不溶性のもの（例えば、多量体および凝集したものは、複数のピークを生じる。当業者は、したがって、通常のHPLC技術を使用してIgGの可溶性の増大または低下を検出することができる。可溶性を分析するために使用され得る分析技術のより包括的なリストについて、(Jones, A. G. Dep. Chem. Biochem. Eng., Univ. Coll. London, London, UK. Editor(s): Shamlou, P. Ayazi. Process. Solid-Liquid Suspensions (1993), 93-117. (Butterworth-Heinemann, Oxford, UK) and Pearlman, Rodney; Nguyen, Tue H, Advances in Parenteral Sciences (1990), 4 (Pept. Protein Drug Delivery), 247-301を参照されたい。治療用mAbの可溶性は、十分な投与にしばしば必要とされる高濃度への製剤化にとって重要である。本明細書において概略を述べるように、 $> 100 \text{ mg/mL}$ の可溶性が、効率的な抗体投与に適応させるために必要とされ得る。例えば、抗体の可溶性は、初期の研究相において約 $5 \text{ mg/mL}$ 以上、一実施形態において進行したプロセス科学段階で約 $25 \text{ mg/mL}$ 以上または一実施形態において約 $100 \text{ mg/mL}$ 以上または一実施形態において約 $150 \text{ mg/mL}$ 以上であり得る。タンパク質分子の固有の特性は、タンパク質溶液の物理化学的特性、例えば安定性、可溶性、粘性に重要である。しかし、当業者は、幅広い様々な賦形剤が、最終的なタンパク質製剤の特徴に有益な影響を及ぼす添加剤として使用され得ることを理解する。これらの賦形剤は、(i)液体溶媒、共溶媒（例えば、エタノールなどのアルコール）；(ii)緩衝剤（例えば、リン酸、酢酸、クエン酸、アミノ酸緩衝液）；(iii)糖および糖アルコール（例えば、スクロース、トレハロース、フルクトース、ラフィノース、マンニトール、ソルビトール、デキストラン）；(iv)界面活性剤（例えば、ポリソルベート20、40、60、80、ポロキサマー）；(v)等張性修飾物質（例えば、NaClなどの塩、糖、糖アルコール）；ならびに(vi)他（例えば、保存剤、キレート化剤、抗酸化剤、キレート化物質（例えば、EDTA）、生分解性ポリマー、担体分子（例えば、HSA、PEG）を含み得る。

10

20

30

## 【0250】

粘性は、抗体製造および抗体プロセッシング（例えば、ダイアフィルトレーション/限外濾過）、充填-仕上げプロセス（ポンピング局面、濾過局面）ならびに送達局面（注入可能性、洗練された装置送達）に関して非常に重要なパラメーターである。低粘性は、高濃度を有する抗体の液体溶液を可能とする。このことは、同じ用量が小容量で投与されることを可能とする。小注射容量は、注射の感覚において痛みが少ない利点を備え、溶液は、患者における注射時に痛みを減らすために必ずしも等張性である必要はない。抗体溶液の粘性は、 $100 (1/s)$ 抗体溶液の剪断速度において粘性が、 $200 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ 未満であり、一実施形態において $125 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ 未満であり、別の実施形態において $70 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ 未満であり、さらに別の実施形態において $25 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ 未満でありまたはさらに $10 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ 未満であるようなものであり得る。

40

## 【0251】

## B5.3. 生産効率

チャイニーズハムスター卵巣細胞(CHO)などの哺乳動物細胞中で効率的に発現されるDVD-Igの生成は、一実施形態において、哺乳動物細胞中でそれ自体効率的に発現される2つの親モノクローナル抗体を必要とする。安定哺乳動物系統（すなわち、CHO）からの生産収率は、約 $0.5 \text{ g/L}$ を上回り、一実施形態において約 $1 \text{ g/L}$ を上回り、別の実施形態において約2から約 $5 \text{ g/L}$ またはそれ以上の範囲であるべきである(Kipriyanov SM, Little M. 1999 Mol Biotechnol

50

l. 12:173-201; Carroll S, Al-Rubeai M. 2004 Expert Opin Biol Ther. 4:1821-9)。

【0252】

哺乳動物細胞中における抗体およびIg融合タンパク質の生産は、いくつかの因子によって影響を受ける。強力なプロモーター、エンハンサーおよび選択マーカーの取り込みによる発現ベクターの工学的作製は、組み込まれたベクターコピーからの目的の遺伝子の転写を最大にすることができる。高レベルの遺伝子転写を許容するベクター組み込み部位の同定は、ベクターからのタンパク質発現を増大させることができる(Wurm et al, 2004, Nature Biotechnology, 2004, 22(11): 1393-1398)。さらに、生産のレベルは、抗体の重鎖および軽鎖の比率ならびにタンパク質集合および分泌のプロセスにおける様々な工程によって影響される(Jiang et al. 2006, Biotechnology Progress, Jan-Feb 2006, vol. 22, no. 1, pp. 313-318)。

10

【0253】

B6. 免疫原性

治療用mAbの投与は、免疫応答の特定の発生(すなわち、治療用mAbに対する内在性抗体の形成)をもたらし得る。免疫原性を誘発する可能性がある潜在的な要素は、親モノクローナル抗体の選択の間に分析すべきであり、DVD-Ig構築前に親モノクローナル抗体を最適化するために、このようなリスクを低減するステップをとることが可能である。マウス由来の抗体は、患者において高度に免疫原性であることが分かっている。マウス可変領域およびヒト定常領域からなるキメラ抗体の生成は、治療用抗体の免疫原性を低減する論理的な次の工程を提示する(Morrison and Schlom, 1990)。あるいは、免疫原性は、Riechmann et al., 1988により治療用抗体について記載されているように、マウスCDR配列をヒト抗体フレームワークに移すこと(再成形/CDR移植/ヒト化)によって低減することが可能である。別の方法は、「再表面化」または「ベニヤ化」と呼ばれ、げっ歯類可変軽および重ドメインから開始し、表面到達可能なフレームワークアミノ酸のみがヒトのものに変化しているが、CDRおよび埋まっているアミノ酸は親げっ歯類抗体由来のままである(Roguska et al., 1996)。別のタイプのヒト化において、CDR全体を移植する代わりに、1つの技術は、抗体とその標的の結合に関与するCDR残基のサブセットとして定義される「特異性決定領域」(SDR)のみを移植する(Kashmiri et al., 2005)。これは、抗体-標的複合体の入手可能な三次元構造の分析または(どれが標的と相互作用するかを決定するための)抗体CDR残基の突然変異分析によるSDRの同定を必要とする。あるいは、完全なヒト抗体は、マウス、キメラまたはヒト化抗体と比較して低減された免疫原性を有し得る。

20

30

【0254】

治療用抗体の免疫原性を低減する別のアプローチは、免疫原性であることが予測されているある特定の配列の除去である。1つのアプローチにおいて、最初の生成物をヒトにおいて生物学的に試験し、受け入れられないほど免疫原性であることが分かった後に、B細胞エピトープがマッピングされ、次いで免疫検出を回避するために変化され得る。別のアプローチは、潜在的なT細胞エピトープを予測し除去する方法を使用する。MHCタンパク質に結合する潜在性を有する生物学的治療薬のペプチド配列をスキャンおよび同定する計算方法が開発されている(Desmet et al., 2005)。あるいは、ヒト樹状細胞を基礎とする方法は、潜在的なタンパク質アレルゲン中のCD4<sup>+</sup>T細胞エピトープを同定するために使用することが可能である(Stickler et al., 2005; S.L. Morrison and J. Schlom, Important Adv. Oncol. (1990), pp. 3-18; Riechmann, L., Clark, M., Waldmann, H. and Winter, G. 「Reshaping human antibodies for therapy.」 Nature (1988) 332: 323-327; Roguska-M-A, Pedersen-J-T

40

50

, Henry - A - H, Searle - S - M, Roja - C - M, Avery - B, Hoffee - M, Cook - S, Lambert - J - M, Blattler - W - A, Rees - A - R, Guild - B - C. 「A comparison of two murine mAbs humanized by CDR-grafting and variable domain resurfacing」, Protein Engineering, (1996), 9: p. 895 - 904; Kashmiri - Syed - V - S, De - Pascalis - Roberto, Gonzales - Nooren - R, Schlom - Jeffrey, 「SDR grafting - a new approach to antibody humanization」, Methods (San Diego Calif.), May 2005, 36 (1): 25 - 34; Desmet - Johan, Meersseman - Geert, Boutonnet - Nathalie, Pletinckx - Jurgen, De - Clercq - Krista, Debulpaep - Maja, Braeckman - Tessa, Lasters - Ignace, 「Anchor profiles of HLA-specific peptides: analysis by a novel affinity scoring method and experimental validation」, Proteins (2005) 58: 53 - 69; Stickler - M - M, Estell - D - A, Harding - F - A., 「CD4+ T-cell epitope determination using unexposed human donor peripheral blood mononuclear cells」, J. Immunother. (2000) 23: 654 - 60)。

#### 【0255】

##### B7. インビボ効力

所望のインビボ効力を有するDVD-Ig分子を生成するために、組み合わせ得られた場合に同様に所望のインビボ効力を有するmAbを生成および選択することが重要である。しかし、いくつかの場合において、DVD-Igは、2つの別々のmAbを組み合わせ達成することができないインビボ効力を示し得る。例えば、DVD-Igは、2つの標的を近接させることができ、このことは、2つの別々のmAbを組み合わせ達成することができない活性につながる。さらなる望ましい生物学的機能は、B3節において本明細書に記載されている。DVD-Ig分子において望ましい特徴を有する親抗体は、薬物動態半減期 ( $t^{1/2}$ ) ; 組織分布 ; 可溶性対細胞表面標的 ; および標的濃度 - 可溶性 / 密度 - 表面などの因子に基づいて選択することが可能である。

#### 【0256】

##### B8. インビボ組織分布

所望のインビボ組織分布を有するDVD-Ig分子を生成するために、一実施形態において、類似の所望のインビボ組織分布プロファイルを有する親mAbが選択されなければならない。あるいは、二重特異的標的化戦略の機構に基づいて、ある時には、組み合わせ得られた場合に同様に所望されるインビボ組織分布を有する親mAbを選択することが必要とされないことがある。例えば、DVD-Igの場合において、1つの結合成分は、特定の部位へとDVD-Igを標的化し、それによって第二の結合成分が同じ標的部位へと移動する。例えば、DVD-Igの一方の結合特異性は膵臓(島細胞)を標的とすることができ、他方の特異性は、GLP1を膵臓へと移動させてインシュリンを誘導することができる。

#### 【0257】

##### B9. アイソタイプ

アイソタイプ、エフェクター機能および循環半減期を含むがこれらに限定されない所望の特性を有するDVD-Ig分子を生成するために、治療有用性および所望の治療的エンドポイントに応じて適当なFcエフェクター機能を有する親mAbが選択される。5つの主要な重鎖のクラスまたはアイソタイプが存在し、これらのいくつかは複数のサブタイプを有し、これらは抗体分子のエフェクター機能を決定する。これらのエフェクター機能は

抗体分子のヒンジ領域、C H 2 および C H 3 ドメインにある。しかし、抗体分子の他の部分中の残基も同様にエフェクター機能に対する作用を有し得る。ヒンジ領域 F c エフェクター機能には、( i ) 抗体依存性細胞傷害 ( A D C C )、( i i ) 補体 ( C 1 q ) 結合、活性化および補体依存性細胞傷害 ( C D C )、( i i i ) 食作用 / 抗原 - 抗体複合体の排除ならびに ( i v ) いくつかの場合におけるサイトカイン放出が含まれる。抗体分子のこれらの F c エフェクター機能は、F c 領域と 1 組のクラス特異的細胞表面受容体との相互作用を通じて媒介される。I g G 1 アイソタイプの抗体は最も活性であるが、I g G 2 および I g G 4 は、最小限のエフェクター機能を有するまたはエフェクター機能を有さない。I g G 抗体のエフェクター機能は、構造的に相同な細胞 F c 受容体のタイプ ( およびサブタイプ ) ( F c g R 1、F c g R I I および F c g R I I I ) との相互作用を通じて媒介される。I g G 1 のこれらのエフェクター機能は、( F c g R および C 1 q 結合に必要なとされる。 ) 下方のヒンジ領域 ( 例えば、L 2 3 4 A、L 2 3 5 A ) 中の特定のアミノ酸残基を変異させることによって除去することが可能である。F c 領域、特に C H 2 - C H 3 ドメイン中のアミノ酸残基も、抗体分子の循環半減期を決定する。この F c 機能は、F c 領域と ( 酸性リソソームから一般循環へと戻る抗体分子の再循環に参与する。 ) 新生児 F c 受容体 ( F c R n ) の結合を通じて媒介される。

10

## 【 0 2 5 8 】

m A b が活性または不活性アイソタイプを有するべきかどうかは、抗体について所望される治療的エンドポイントに依存する。アイソタイプの用法および所望の治療結果のいくつかの例が以下に列挙されている：

20

- 1 . 所望のエンドポイントが可溶性サイトカインの機能的中和である場合、不活性アイソタイプが使用され得る；
  - 2 . 所望の結果が病的なタンパク質の排除である場合、活性アイソタイプが使用され得る；
  - 3 . 所望の結果がタンパク質凝集物の排除である場合、活性アイソタイプが使用され得る；
  - 4 . 所望の結果が表面受容体をアンタゴナイズすることである場合、不活性アイソタイプが使用される ( T y s a b r i、I g G 4 ; O K T 3 ( 登録商標 )、変異 I g G 1 ) ；
  - 5 . 所望の結果が標的細胞を除去することである場合、活性アイソタイプが使用される ( H e r c e p t i n , I g G 1 ( および増強されたエフェクター機能を有する。 ) ) ；および
  - 6 . 所望の結果が、C N S に入ることなく循環からタンパク質を排除することである場合、I g M アイソタイプが使用され得る ( 例えば、循環中の A b ペプチド種の排除 )。
- 親 m A b の F c エフェクター機能は、本分野において周知である様々なインビトロ方法によって決定することが可能である。

30

## 【 0 2 5 9 】

論じられているように、アイソタイプの選択およびそれによるエフェクター機能は、所望の治療的エンドポイントに依存する。循環中の標的の単純な中和、例えば受容体 - リガンド相互作用の遮断が所望される場合において、エフェクター機能は必要とされないことがある。このような場合において、( エフェクター機能を消失させる。 ) 抗体の F c 領域におけるアイソタイプまたは変異が望ましい。標的細胞の消失、例えば腫瘍細胞の消失が治療的エンドポイントである他の場合において、( エフェクター機能を増強する。 ) F c 領域におけるアイソタイプまたは変異または脱フコシル化が望ましい ( P r e s t a G L , A d v . D r u g D e l i v e r y R e v . 5 8 : 6 4 0 - 6 5 6 , 2 0 0 6 ; S a t o h M . , I i d a S . , S h i t a r a K . E x p e r t O p i n i o n B i o l . T h e r . 6 : 1 1 6 1 - 1 1 7 3 , 2 0 0 6 )。同様に、治療有用性に応じて、抗体分子の循環半減期は、F c 領域中に特定の変異を導入することにより抗体 - F c R n 相互作用を調節することによって短縮 / 延長することが可能である ( D a l l ' A c q u a W F , K i e n e r P A , W u H . J . B i o l . C h e m . 2 8 1 : 2 3 5 1 4 - 2 3 5 2 4 ( 2 0 0 6 ) ; P e t k o v a S B . , A k i l e s h S .

40

50

, Sproule T J . et al . Internat . Immunol . , 18 : 1759 - 1769 ( 2006 ) ; Vaccaro C . , Bawdon R . , Wanjie S et al . , Proc . Natl . Acad . Sci . USA , 103 : 18709 - 18714 ( 2007 ) .

【 0260 】

正常な治療用 mAb の異なるエフェクター機能に影響する様々な残基について公開されている情報は、DVD-Ig について確認する必要がある。DVD-Ig フォーマットにおいて、モノクローナル抗体エフェクター機能の調節について同定されているもの以外の追加の（異なる。）Fc 領域残基が重要である可能性があり得る。

【 0261 】

全体的に、どの Fc エフェクター機能（アイソタイプ）が最終的な DVD-Ig フォーマットにおいて重要となるかに関する決定は、疾患兆候、治療標的、所望の治療的エンドポイントおよび安全性の考慮に依存する。以下のものを含むが、これらに限定されない例示の適当な重鎖および軽鎖定常領域が以下に列挙されている：

IgG1 - アロタイプ：G1mz  
 IgG1 変異体 - A234、A235  
 IgG2 - アロタイプ：G2m(n-)  
 - Km3

【 0262 】

Fc 受容体および C1q 研究：細胞膜上にある任意の過剰産生された標的との抗体の複合体化による望ましくない抗体依存性細胞媒介性細胞傷害（ADCC）および補体依存性細胞傷害（CDC）の可能性は、（例えば、L234A、L235A）ヒンジ領域変異によって阻止することが可能である。FcγRI 結合が、IgG1 ヒンジ領域上の重複部位内で起こると考えられるので、mAb の IgG1 ヒンジ領域に存在するこれらの置換されたアミノ酸は、mAb とヒト Fc 受容体（FcRn ではない）の結合の減弱をもたらすことが予想される。mAb のこの特徴は、野生型 IgG を含有する抗体より改善された安全性プロファイルにつながり得る。mAb とヒト Fc 受容体の結合は、細胞株（例えば、THP-1、K562）および FcγRIIb（または他の FcγR）を発現する工学的に作製された CHO 細胞株を使用したフローサイトメトリー実験によって決定することが可能である。IgG1 対照モノクローナル抗体に比較して、mAb は FcγRI および FcγRIIa への結合の低下を示すが、FcγRIIb への結合は影響を受けない。抗原/IgG 免疫複合体による C1q の結合および活性化は、続いての炎症および/または免疫制御応答を伴う古典的補体カスケードを誘発する。IgG 上の C1q 結合部位は、IgG ヒンジ領域内の残基に局在している。増加している濃度の mAb と C1q の結合は、C1q ELISA によって評価された。この結果は、野生型対照 IgG1 の結合に比較して予想されるように、mAb が C1q に結合できないことを示している。全体的に、L234A、L235A ヒンジ領域変異は、mAb と FcγRI、FcγRIIa および C1q の結合を阻止するが、mAb と FcγRIIb の相互作用に影響しない。これらのデータは、インビボにおいて、変異体 Fc を有する mAb が、阻害型の FcγRIIb と正常に相互作用するが、活性化型の FcγRI および FcγRIIa 受容体または C1q と相互作用しそえないことを示唆している。

【 0263 】

ヒト FcRn 結合：新生児受容体（FcRn）は、胎盤を横切る IgG の輸送に関与し、IgG 分子の異化半減期を調節する。効力を改善するため、投与量もしくは頻度を低減するためまたは標的への局在化を改善するために抗体の最終的な半減期を増加させることが望ましい可能性がある。あるいは、この逆を行う、すなわち、全身曝露を低減するためまたは標的対非標的結合率を改善するために抗体の最終的な半減期を低下させることが有利である可能性がある。IgG とこのサルベージ受容体である FcRn との相互作用を調整することは、IgG の最終的な半減期を増加または低下させる方法を提供する。IgG

10

20

30

40

50

を含む循環中のタンパク質は、流体相においてマイクロピノサイトーシス (micropinocytosis) を通じて血管内皮の細胞などの特定の細胞により採取される。IgG は、エンドソームにおいて僅かに酸性の条件下 (pH 6.0 - 6.5) でFcRnに結合することができ、細胞表面へと再循環することができ、この細胞表面においてほぼ中性の条件下 (pH 7.0 - 7.4) で放出される。FcRn 80、16、17上のFc領域結合部位のマッピングは、種にわたって保存されている2つのヒスチジン残基His310およびHis435が、この相互作用のpH依存性に関与することを示した。ファージディスプレイ技術を使用して、FcRnへの結合を増加させ、マウスIgGの半減期を延長するマウスFc領域変異が同定された (Victor, G. et al.; Nature Biotechnology, 15 (7): 637 - 640 (1997) を参照)。pH 7.4ではなくpH 6.0においてFcRnに対するヒトIgGの結合親和性を増加させるFc領域変異も同定されている (Dall'Acqua et al., J. Immunol., 169 (9), 5171 - 80 (2002) を参照)。さらに、1つの場合において、類似した結合のpH依存的増加 (最大で27倍) もアカゲザルFcRnで観察され、これは、親IgGと比較してアカゲザルにおける血清半減期の2倍の増加をもたらした (Hinton et al., J. Biol. Chem., 279 (8), 6213 - 6216 (2004) を参照)。これらの知見は、Fc領域とFcRnの相互作用を調整することによって、抗体治療薬の血漿半減期の延長が実現可能であることを示す。逆に言うと、FcRnとの相互作用を弱めるFc領域変異は、抗体半減期を低減することができる。

#### 【0264】

##### B.10.薬物動態 (PK)

所望の薬物動態プロファイルを有するDVD-Ig分子を生成するために、一実施形態において、同様に所望の薬物動態プロファイルを有する親mAbが選択される。1つの考慮事項は、モノクローナル抗体に対する免疫原性応答 (すなわち、「H A H A」、ヒト抗ヒト抗体応答; 「H A C A」、ヒト抗キメラ抗体応答) がこれらの治療剤の薬物動態をさらに複雑にしていることである。一実施形態において、最小限の免疫原性を有するまたは免疫原性を有さないモノクローナル抗体がDVD-Ig分子の構築に使用され、この結果得られたDVD-Igも最小限の免疫原性を有するまたは免疫原性を有さない。mAbのPKを決定するいくつかの因子には、mAbの固有の特性 (VHアミノ酸配列); 免疫原性; FcRn結合およびFc機能が含まれるがこれらに限定されない。

#### 【0265】

げっ歯類におけるPKプロファイルは、カニクイザルおよびヒトにおけるモノクローナル抗体のPKプロファイルとよく相関する (またはこれを近似的に予測する。) ので、選択された親モノクローナル抗体のPKプロファイルは、げっ歯類において容易に決定することが可能である。

#### 【0266】

所望のPK特徴 (および本明細書において論じられている他の所望の機能特性) を有する親モノクローナル抗体が選択された後、DVD-Igが構築される。DVD-Ig分子は2つの親モノクローナル抗体由来の2つの抗原結合ドメインを含有するので、DVD-IgのPK特性は同様に評価される。したがって、DVD-IgのPK特性を決定しつつ、2つの親モノクローナル抗体に由来する両方の抗原結合ドメインの機能性を基礎としてPKプロファイルを決めるPKアッセイを使用することが可能である。DVD-IgのPKプロファイルを決めることが可能である。DVD-IgのPKプロファイルに影響し得る追加の因子には、抗原結合ドメイン (CDR) 配向; リンカーのサイズおよびFc/FcRn相互作用が含まれる。親抗体のPK特徴は、以下のパラメーター: 吸収、分布、代謝および排泄の評価によって評価することが可能である。

#### 【0267】

吸収: 今日まで、治療用モノクローナル抗体の投与は、非経口経路を介するものである (例えば、静脈内 [IV]、皮下 [SC] または筋内 [IM])。間質腔からのSCまた

10

20

30

40

50

は I M 投与後の全身循環への m A b の吸収は主としてリンパ経路を介している。飽和可能な前全身的タンパク質分解は、血管外投与後の変化しやすい絶対的生物学的利用率をもたらし得る。通常、モノクローナル抗体の用量の増加に伴う絶対的生物学的利用率の増加が、高い用量での飽和したタンパク質分解能力に起因して観察され得る。リンパ液が血管系にゆっくりと排出されるため m A b の吸収プロセスは通常非常に遅く、吸収の持続時間は数時間から数日にかけて行われ得る。S C 投与後のモノクローナル抗体の絶対的生物学的利用率は一般に 50% から 100% の範囲である。D V D - I g 構築物により標的にされる血液脳関門 (B B B) での輸送媒介構造の場合には、血漿内の循環回数は、D V D - I g が遊離されてその第二の抗原認識部位を介した相互作用を可能にする C N S コンパートメントへの血液脳関門 (B B B) での経細胞輸送が増強されるせいで減少し得る。

10

## 【0268】

分布：I V 投与後、モノクローナル抗体は（急速な分布相から開始し、この後遅い排除相となる。）二相の血清（または血漿）濃度 - 時間プロファイルに通常従う。一般に、二重指数関数的薬物動態モデルは、この種の薬物動態プロファイルを最もよく表す。m A b についての中心区画 (V c) における分布の容量は、血漿容量 (2 - 3 リットル) と通常等しくまたはこれより僅かに大きい。血清 (血漿) 濃度 - 時間曲線の分布相は長い吸収部分によってマスクされるので、血清 (血漿) 濃度対時間プロファイルにおける明確な二相パターンは、I M または S C などの他の非経口投与経路で明らかでない可能性がある。物理化学的特性、部位特異的および標的配向性受容体によって媒介される取り込み、組織の結合能力および m A b 用量を含む多数の因子が m A b の生体分布に影響を及ぼす可能性がある。

20

## 【0269】

代謝および排泄：分子サイズのために、完全なモノクローナル抗体は、腎臓を介して尿中に排泄されない。これらは代謝（例えば、異化）によって主として不活性化される。I g G を基礎とする治療用モノクローナル抗体の場合、半減期は通常数時間または 1 - 2 日から 20 日を超える範囲である。m A b の排除は、F c R n 受容体に対する親和性、m A b の免疫原性、m A b のグリコシル化の程度、タンパク質分解に対する m A b の感受性および受容体によって媒介される排除を含むがこれらに限定されない多数の因子によって影響され得る。

30

## 【0270】

B . 1 1 . ヒトおよび t o x 種に対する組織交差反応性パターン

同一の染色パターンは、潜在的なヒト毒性を t o x 種において評価することが可能であることを示唆している。t o x 種は、非関連毒性が研究される動物である。

## 【0271】

個々の抗体は、2つの基準を満たすように選択される。(1) 抗体標的の知られている発現に適した組織染色および(2) 同じ臓器由来のヒトと t o x 種の組織間での類似した染色パターン。

## 【0272】

基準 1：免疫化および/または抗体選択は、組換えまたは合成された抗原（タンパク質、炭水化物または他の分子）を典型的に使用する。非関連抗原に対する天然の対応物およびカウンタースクリーンへの結合はしばしば治療用抗体のスクリーニング漏斗の一部である。しかし、数多くの抗原に対するスクリーニングはしばしば実際的でない。したがって、すべての主要臓器由来のヒト組織を用いた組織交差反応性研究は、あらゆる非関連抗原に対する抗体の望ましくない結合を除外するのに役立つ。

40

## 【0273】

基準 2：ヒトおよび t o x 種の組織を用いた比較組織交差反応性研究（カニクイザル、イヌ、あるいはげっ歯類など、同じ 36 または 37 種の組織がヒト研究と同様に試験される。）は、t o x 種の選択を検証する助けとなる。凍結組織切片における典型的な組織交差反応性研究において、治療用抗体は、低レベルの相互作用（非特異的結合、類似した抗原への低レベルの結合、低レベルの電荷を基礎とする相互作用など）のいずれかを基礎と

50

する、公知の抗原への予測された結合および/またはより低度の組織への結合を示し得る。いずれの場合においても、最適な毒性学的動物種は、ヒトおよび動物組織に対する最も高度の同時の結合を示すものである。

【0274】

組織交差反応性研究は、EC CPMP Guideline III/5271/94「Production and quality control of mAbs」および1997 US FDA/CBER「Points to Consider in the Manufacture and Testing of Monoclonal Antibody Products for Human Use」を含む適切な規制ガイドラインに従っている。剖検または生検において得られたヒト組織の凍結切片(5 μm)はオブジェクトガラス上で固定し乾燥させた。アビジン-ビオチン系を使用して組織切片のペルオキシダーゼ染色が行われた。FDA's Guidance「Points to Consider in the Manufacture and Testing of Monoclonal Antibody Products for Human Use」。関連する参考文献には、Clarke, J. (2004), Boon, L. (2002a), Boon, L. (2002b), Ryan, A. (1999)が含まれる。

10

【0275】

組織交差反応性研究は2つの段階でしばしば行われ、第一段階は、1名のヒトドナーから得られた32種の組織(典型的に、副腎、胃腸管、前立腺、膀胱、心臓、骨格筋、血液細胞、腎臓、皮膚、骨髄、肝臓、脊髄、乳房、肺、脾臓、小脳、リンパ節、精巣、大脳皮質、卵巣、胸腺、結腸、膵臓、甲状腺、内皮、副甲状腺、尿管、眼、下垂体、子宮、ファロピウス管および胎盤)の凍結切片を含む。第二段階において、完全な交差反応性研究が、3名の無関係な成人から得られた(副腎、血液、血管、骨髄、小脳、大脳、子宮頸部、食道、眼、心臓、腎臓、大腸、肝臓、肺、リンパ節、乳房乳腺、卵巣、卵管、膵臓、副甲状腺、末梢神経、下垂体、胎盤、前立腺、唾液腺、皮膚、小腸、脊髄、脾臓、胃、横紋筋、精巣、胸腺、甲状腺、扁桃、尿管、膀胱および子宮を含む)最大38種の組織を用いて行われる。研究は、典型的に最小限で2つの用量レベルにおいて行われる。

20

【0276】

治療用抗体(すなわち、試験品)およびアイソタイプ適合対照抗体は、アビジン-ビオチン複合体(ABC)検出のためにビオチン化することが可能である;他の検出方法は、FITCで(または別の方法で)標識された試験品の三次抗体検出または未標識の試験品を標識された抗ヒトIgGで予め複合体化することを含み得る。

30

【0277】

簡潔に述べると、剖検または生検において得られたヒト組織の凍結切片(約5 μm)はオブジェクトガラス上で固定し乾燥させる。アビジン-ビオチン系を使用して組織切片のペルオキシダーゼ染色が行われる。最初に(予め複合体化する検出系の場合において)、試験品は、二次ビオチン化抗ヒトIgGとともに温置され、免疫複合体となる。試験品の最終濃度が2および10 μg/mLの免疫複合体はオブジェクトガラス上の組織切片に添加され、次いで組織切片はアビジン-ビオチン-ペルオキシダーゼキットを用いて30分間反応させた。その後、ペルオキシダーゼ反応の基質であるDAB(3,3'-ジアミノベンジジン)が組織染色のために4分間適用された。抗原-セファロースビーズは、陽性対照組織切片として使用される。

40

【0278】

あらゆる特異的染色が、問題の標的抗原の公知の発現を基礎として、予想される(例えば、抗原発現と一致する。)または予想されない反応性であると判定される。特異的と判定されたあらゆる染色が、強度および頻度についてスコア化される。抗原または血清競合または遮断研究は、観察された染色が特異的であるか非特異的であるかを決定することにおいてさらに補助することができる。

【0279】

50



2つの選択された抗体が選択基準 - 適当な組織染色、ヒトと毒性学的動物の特定の組織間での染色の適合を満たすことが分かった場合、これらをDVD-Ig生成に選択することが可能である。

【0280】

組織交差反応性研究は最終的なDVD-Ig構築物を用いて繰り返さなければならず、しかしこれらの研究は本明細書において概略を述べる同じプロトコールに従うが、あらゆる結合が2つの親抗体のいずれにも由来し得、あらゆる説明されない結合が複雑な抗原競合研究を用いて確認される必要があるため、これらは評価がより複雑である。

【0281】

2つの親抗体が(1)予想されない組織交差反応性の知見の欠如および(2)対応するヒトと毒性学的動物の組織間の組織交差反応性の知見の適当な類似性について選択される場合、DVD-Igのような多重特異的分子を用いた組織交差反応性研究の複雑な企てが大いに単純化されることは容易に明らかである。

10

【0282】

B.12. 特異性および選択性

所望の特異性および選択性を有するDVD-Ig分子を生成するために、同様に所望の特異性および選択性プロファイルを有する親mAbを生成および選択する必要がある。

【0283】

(各抗原について各々2つの)4つまたはそれ以上の結合部位のため、DVD-Igを用いた特異性および選択性についての結合研究は複雑であり得る。簡潔に述べると、DVD-Igを用いたELISA、BIACore、KinExAまたは他の相互作用研究を使用する結合研究は、1つ、2つまたはそれ以上の抗原とDVD-Ig分子の結合をモニタリングする必要がある。BIACore技術は、複数の抗原の順次的な独立した結合を分解することが可能であるが、ELISAを含むより伝統的な方法またはKinExAのようなより現代的な技術は可能でない。したがって、各親抗体の注意深い特徴付けは重要である。個々の各抗体が特異性について特徴付けられた後、DVD-Ig分子における個々の結合部位の特異性保持の確認は大いに単純化される。

20

【0284】

組み合わせでDVD-Igにする前に2つの親抗体が特異性について選択された場合、DVD-Igの特異性の決定の複雑な企てが大いに単純化されることは容易に明らかである。

30

【0285】

抗原-抗体相互作用研究は、ELISA(酵素結合免疫吸着検定法)、質量分析、化学的架橋、光散乱を用いたSEC、平衡透析、ゲル浸透、限外濾過、ゲルクロマトグラフィ、大帯域分析的SEC、微小分離超遠心(沈降平衡)、分光法、滴定微小熱量測定、(分析的超遠心機における。)沈降平衡、(分析的超遠心機における。)沈降速度、(BIACoreを含む)表面プラズモン共鳴を含む多数の古典的なタンパク質間相互作用研究を含めて、多数の形態をとり得る。関連する参考文献には、John Wiley & Sons Inc.によって出版された「Current Protocols in Protein Science」, John E. Coligan, Ben M. Dunn, David W. Speicher, Paul T. Wingfield(eds.) Volume 3, chapters 19 and 20およびこれらの中に含まれる参考文献ならびにJohn Wiley & Sons Inc.によって出版された「Current Protocols in Immunology」, John E. Coligan, Barbara E. Bierer, David H. Margulies, Ethan M. Shevach, Warren Strober(eds.)およびこの中に含まれる参考文献が含まれる。

40

【0286】

全血におけるサイトカイン放出:mAbとヒト血液細胞の相互作用は、サイトカイン放出アッセイによって調べることが可能である(Wing, M. G. Therapeuti

50

c Immunology (1995), 2(4), 183-190; John Wiley & Sons Inc. によって出版された「Current Protocols in Pharmacology」, S. J. Enna, Michael Williams, John W. Ferkany, Terry Kenakin, Paul Moser, (eds.); Madhusudan, S. Clinical Cancer Research (2004), 10(19), 6528-6534; Cox, J. M. Methods (2006), 38(4), 274-282; Choi, I. Eur. J. Immunol., (2001), 31(1), 94-106)。簡潔に述べると、様々な濃度の mAb が、ヒト全血とともに 24 時間温置される。試験される濃度は、患者における典型的な血液レベル (100 ng/ml - 100 µg/ml を含むがこれらに限定されない) を模倣している最終濃度を含む広い範囲をカバーしているべきである。温置後、上清および細胞溶解物が IL-1R、TNF-、IL-1b、IL-6 および IL-8 の存在について分析される。mAb について生成されたサイトカイン濃度プロファイルは、陰性ヒト IgG 対照および陽性 LPS または PHA 対照によって生成されたプロファイルと比較される。細胞上清と細胞溶解物の両方から得られた mAb によって示されるサイトカインプロファイルは、対照ヒト IgG を使用するサイトカインプロファイルと比較される。一実施形態において、モノクローナル抗体は、ヒト血液細胞と相互作用して炎症性サイトカインを自発的に放出しない。

10

#### 【0287】

(各抗原について各々 2 つの) 4 つまたはそれ以上の結合部位のため、DVD-Ig についてのサイトカイン放出研究は複雑である。簡潔に述べると、本明細書に記載されているサイトカイン放出研究は、全血または他の細胞系に対する DVD-Ig 分子全体の効果を測定するが、分子のどの部分がサイトカイン放出を引き起こすかを解明することはできない。いくつかの共精製細胞成分がそれ自体サイトカイン放出を引き起こす可能性があるため、サイトカイン放出が検出された後、DVD-Ig 調製物の純度が確認されなければならない。純度が問題点とならない場合、(Fc 部分の除去、結合部位の分離などを含むがこれらに限定されない) DVD-Ig の断片化、結合部位突然変異導入または他の方法が、あらゆる観察結果を逆重畳積分するために使用される必要があり得る。組み合わせで DVD-Ig にする前に 2 つの親抗体がサイトカイン放出の欠如について選択された場合、この複雑な企てが大いに単純化されることは容易に明らかである。

20

30

#### 【0288】

##### B. 13. 毒性学的研究のための他の種との交差反応性

一実施形態において、適当な tox 種、例えばカニクイザルに対する十分な交差反応性を有する個々の抗体が選択される。親抗体は、オルソロガス種標的 (すなわち、カニクイザル) に結合し、適当な応答 (調節、中和、活性化) を惹起することが必要である。一実施形態において、オルソロガス種標的に対する交差反応性 (親和性 / 効力) は、ヒト標的の 10 倍以内であるべきである。実際に、親抗体は、マウス、ラット、イヌ、サル (および他の非ヒト霊長類) ならびに疾患モデル種 (すなわち、喘息モデルのヒツジ) を含む複数の種について評価される。親モノクローナル抗体の tox 種に対する許容可能な交差反応性は、同じ種における DVD-Ig の将来の毒性学的研究を可能にする。この理由で、2 つの親モノクローナル抗体は、通常の tox 種について許容可能な交差反応性を有するべきであり、それによって同じ種における DVD-Ig の毒性学的研究が可能になる。

40

#### 【0289】

親 mAb は、特異的な標的に結合することができる、本分野において周知の様々な mAb から選択され得る。これらには、抗 IL-17、抗 IL-17F、抗 TNF 抗体 (米国特許第 6,258,562 号)、抗 IL-12 および / または抗 IL-12p40 抗体 (米国特許第 6,914,128 号); 抗 IL-18 抗体 (米国特許出願公開第 2005/0147610 (A1) 号)、抗 C5、抗 CBL、抗 CD147、抗 gp120、抗 VLA-4、抗 CD11a、抗 CD18、抗 VEGF、抗 CD40L、抗 CD40 (例えば、WO2007124299 参照)、抗 Id、抗 ICAM-1、抗 CXCL13、抗 CD2

50

、抗EGFR、抗ErbB3、抗TGF-2、抗HGF、抗cMet、抗DLL-4、抗NPR1、抗PLGF、抗E-セレクトイン、抗第VII因子、抗Her2/neu、抗Fgp、抗CD11/18、抗CD14、抗ICAM-3、抗RON、抗CD-19、抗CD80（例えば、PCT公開WO2003/039486参照）、抗CD4、抗CD3、抗CD23、抗2-インテグリン、抗47、抗CD52、抗HLADR、抗CD22（例えば、米国特許第5,789,554参照）、抗CD20、抗MIF、抗CD64（FcR）、抗TCR、抗CD2、抗HepB、抗CA125、抗EpCAM、抗gp120、抗CMV、抗gpIIbIIIa、抗IgE、抗CD25、抗CD33、抗HLA、抗IGF-1,2、抗IGFR、抗VNRインテグリン、抗IL-1、抗IL-1、抗IL-1受容体、抗IL-2受容体、抗IL-4、抗IL-4受容体、抗IL-5、抗IL-5受容体、抗IL-6、抗IL-6R、RANKL、NGF、DKK、V3、抗IL-8、抗IL-9、抗IL-13、抗IL-13受容体および抗IL-23; IL-23p19（Presta, 「Selection, design, and engineering of therapeutic antibodies」, J. Allergy Clin. Immunol., 116:731-736(2005) およびワールドワイドウェブサイト<http://www.path.cam.ac.uk/~mrc7/humanisation/antibodies.html>参照）が含まれるが、これらに限定されるものではない。

10

#### 【0290】

親mAbは、使用が認可された、臨床試験中のまたは臨床的用途のために開発中の様々な治療用抗体からも選択され得る。このような治療用抗体には、リツキシマブ（Rituxan（登録商標）、IDEC/Genentech/Roche）（例えば、米国特許第5,736,137号参照）、非ホジキンリンパ腫を治療するために認可されたキメラ抗CD20抗体；HuMax-CD20、Genmabによって現在開発中の抗CD20、米国特許第5,500,362号に記載されている抗CD20抗体、AME-133（Applied Molecular Evolution）、hA20（Immunoedics, Inc.）、HumaLYM（Intracel）およびPRO70769（「Immunoglobulin Variants and Uses Thereof」と題されたPCT/US2003/040426）、トラスツズマブ（Herceptin（登録商標）、Genentech）（例えば、米国特許第5,677,171号参照）、乳癌を治療するために認可されたヒト化抗Her2/neu抗体；ペルツズマブ（rhumab-2C4、Omnitarg（登録商標）、Genentechによって現在開発中；米国特許第4,753,894号に記載されている抗Her2抗体；セツキシマブ（Erbix（登録商標）、Imclone）（米国特許第4,943,533号；PCT WO96/40210）、様々な癌に対する臨床試験中のキメラ抗EGFR抗体；ABX-EGF（米国特許第6,235,883号）、Abgenix-Immunes-Angenによって現在開発中；HuMax-EGFr（U.S. Ser. NO. 10/172,317）、Genmabによって現在開発中；425、EMD55900、EMD62000およびEMD72000（Merck KGaA）（米国特許第5,558,864号；Murthy et al. 1987, Arch Biochem Biophys. 252(2):549-60；Rodeck et al., 1987, J Cell Biochem. 35(4):315-20；Kettleborough et al., 1991, Protein Eng. 4(7):773-83）；ICR62（Institute of Cancer Research）（PCT WO95/20045；Modjtahedi et al., 1993, J Cell Biophys. 1993, 22(1-3):129-46；Modjtahedi et al., 1993, Br J Cancer. 1993, 67(2):247-53；Modjtahedi et al., 1996, Br J Cancer. 73(2):228-35；Modjtahedi et al., 2003, Int J Cancer, 105(2):273-80）；TheraCIM hR3（YM

20

30

40

50

Biosciences, Canada and Centro de Immunologia Molecular, Cuba (米国特許第5,891,996号;米国特許第6,506,883号;Mateo et al,1997,Immunotechnology,3(1):71-81);mAb-806(Ludwig Institute for Cancer Research,Memorial Sloan-Kettering)(Jungbluth et al.2003,Proc Natl Acad Sci USA.100(2):639-44);KSB-102(KS Biomedix);MR1-1(IVAX,National Cancer Institute)(PCT WO0162931A2);およびSC100(Scancell)(PCT WO01/88138);アレムツズマブ(Campath(登録商標)、Millenium)、B細胞慢性リンパ性白血病の治療に対して現在認可されているヒト化mAb;ム口モナブ-CD3(Orthoclone OKT3(登録商標))、Ortho Biotech/Johnson & Johnsonによって開発された抗CD3抗体、イブリツモマブ・チウキセタン(Zevalin(登録商標))、IDEC/Schering AGによって開発された抗CD20抗体、ゲムツズマブ・オゾガマイシン(Mylotarg(登録商標))、Celltech/Wyethによって開発された抗CD33(p67タンパク質)抗体、アレファセプト(Amevive(登録商標))、Biogenによって開発された抗LFA-3Fc融合、Centocor/Lillyによって開発されたアプシキシマブ(Reopro(登録商標))、Novartisによって開発されたバシリキシマブ(Simulect(登録商標))、Medimmuneによって開発されたパリジズマブ(Synagis(登録商標))、インフリキシマブ(Remicade(登録商標))、Centocorによって開発された抗TNF抗体、アダリムマブ(Humira(登録商標))、Abbottによって開発された抗TNF抗体、Humicade(登録商標)、Celltechによって開発された抗TNF抗体、ゴリムマブ(CNTO-148)、Centocorによって開発された完全ヒトTNF抗体、エタネルセプト(Enbrel(登録商標))、ImmuneX/Amgenによって開発されたp75TNF受容体Fc融合、レネルセプト、Rocheによって以前に開発されたp55TNF受容体Fc融合、ABX-CBL、Abgenixによって開発されている抗体CD147抗体、ABX-IL8、Abgenixによって開発されている抗IL8抗体、ABX-Mal、Abgenixによって開発されている抗MUC18抗体、ベムツモマブ(R1549,90Y-muHMFGL)、Antisomaによって開発中の抗MUC1、Therex(R1550)、Antisomaによって開発されている抗MUC1抗体、Antisomaによって開発されているAngioMab(AS1405)、Antisomaによって開発されているHuBC-1、Antisomaによって開発されているThioplatin(AS1407)、Antegren(登録商標)(ナタリズマブ)、Biogenによって開発されている抗-4-1(VLA-4)および-4-7-抗体、VLA-1mAb、Biogenによって開発されている抗VLA-1インテグリン抗体、LTBRmAb、Biogenによって開発されている抗リンホトキシン受容体(LTBR)抗体、CAT-152、Cambridge Antibody Technologyによって開発されている抗TGF-2抗体、ABT874(J695)、Abbottによって開発されている抗IL-12p40抗体、CAT-192、Cambridge Antibody TechnologyおよびGenzymeによって開発されている抗TGF-1抗体、CAT-213、Cambridge Antibody Technologyによって開発されている抗エオタキシン1抗体、Cambridge Antibody TechnologyおよびHuman Genome Sciences Inc.によって開発されているLymphostat-B(登録商標)抗Blyls抗体、TRAIL-R1mAb、Cambridge Antibody TechnologyおよびHuman Genome Sciences Inc.によって開発されている抗TRAIL-R1抗体、Avastin(登録商標)ベバシズマブ、rhuMab-VEGF)

10

20

30

40

50

、 Genentech によって開発されている抗 VEGF 抗体、 Genentech によって開発されている抗 HER 受容体ファミリー抗体、抗組織因子 (ATF)、 Genentech によって開発されている抗組織因子抗体、 Xolair (登録商標) (オマリズマブ)、 Genentech によって開発されている抗 IgE 抗体、 Raptiva (登録商標) (エフェリズマブ)、 Genentech および Xoma によって開発されている抗 CD11a 抗体、 MLN-02 抗体 (旧 LDP-02)、 Genentech および Millennium Pharmaceuticals によって開発されている、 HuMax CD4、 Genmab によって開発されている抗 CD4 抗体、 HuMax-IL15、 Genmab および Amgen によって開発されている抗 IL15 抗体、 Genmab および Medarex によって開発されている HuMax-Inflam、 HuMax-10  
 -Cancer、 Genmab および Mdarex および Oxford GcoSciences によって開発されている抗ヘパラーゼ I 抗体、 Genmab および Amgen によって開発されている HuMax-Lymphoma、 Genmab によって開発されている HuMax-TAC、 IDEC-131 および IDEC Pharmaceuticals によって開発されている抗 CD40L 抗体、 IDEC-151 (クレノリキシマブ)、 IDEC Pharmaceuticals によって開発されている抗 CD4 抗体、 IDEC-114、 IDEC Pharmaceuticals によって開発されている抗 CD80 抗体、 IDEC-152、 IDEC Pharmaceuticals によって開発されている抗 CD23、 IDEC Pharmaceuticals によって開発されている抗マクロファージ遊走因子 (MIF) 抗体、 BEC2、 Imclone によって開発されている抗イディオタイプ抗体、 IMC-1C11、 Imclone によって開発されている抗 KDR 抗体、 DC101、 Imclone によって開発されている抗 f11k-1 抗体、 Imclone によって開発されている抗 VE カドヘリン抗体、 CEA-Cide (登録商標) (ラベツズマブ)、 Immunomedics によって開発されている抗癌胎児抗原 (CEA) 抗体、 LymphoCide (登録商標) (エブラツズマブ)、 Immunomedics によって開発されている抗 CD22 抗体、 Immunomedics によって開発されている AFP-Cide、 Immunomedics によって開発されている MyelomaCide、 Immunomedics によって開発されている LkoCide、 Immunomedics によって開発されている ProstaCide、 MDX-010、 Medarex によって開発されている抗 CTLA4 抗体、 MDX-060、 Medarex によって開発されている抗 CD30 抗体、 Medarex によって開発されている MDX-070、 Medarex によって開発されている MDX-018、 Osidem (登録商標) (IDM-I) ならびに Medarex および Immuno-Designed Molecules によって開発されている抗 Her2 抗体、 HuMax (登録商標)-CD4、 Medarex および Genmab によって開発されている抗 CD4 抗体、 HuMax-IL15、 Medarex および Genmab によって開発されている抗 IL15 抗体、 CNTO148、 Medarex および Centocor/Johnson & Johnson によって開発されている抗 TNF 抗体、 CNTO1275、 Centocor Johnson & Johnson によって開発されている抗サイトカイン抗体、 MOR101 および MOR102、 MorphoSys によって開発されている抗細胞間接着分子-1 (ICAM-I) (CD54) 抗体、 MOR201、 MorphoSys によって開発されている抗繊維芽細胞増殖因子受容体受容体3 (FGFR-3) 抗体、 Nuvion (登録商標) (ビシリズマブ)、 Protein Design Labs によって開発されている抗 CD3 抗体、 HuZAF (登録商標)、 Protein Design Labs によって開発されている抗 インターフェロン抗体、 Protein Design Labs によって開発されている抗 5-1 インテグリン、 Protein Design Labs によって開発されている抗 IL-1  
 2、 ING-1、 Xoma によって開発されている抗 Ep-CAM 抗体、 Genentech および Novartis によって開発された Xolair (登録商標) (オマリズマ

10

20

30

40

50

ブ) ヒト化抗IgE抗体ならびにMLN01、Xomaによって開発されている抗 2 インテグリン抗体が含まれるが、これらに限定されるものではない。別の実施形態において、治療薬には、KRN330 (Kirin); huA33抗体 (A33、Ludwig Institute for Cancer Research); CNTO 95 (Vインテグリン、Centocor); MEDI-522 (V3インテグリン、Medimmune); ボロシキシマブ (V1インテグリン、Biogen/PDL); ヒトmAb216 (B細胞グリコシル化エピトープ、NCI); BiTE MT103 (二重特異的CD19xCD3、Medimmune); 4G7xH22 (二重特異的B細胞xFcR1、Medarex/Merck KGa); rM28 (二重特異的CD28xMAPG、米国特許第EP1444268号); MDX447 (EMD 82633) (二重特異的CD64xEGFR、Medarex); カツマキシマブ (リムバブ) (二重特異的EPCAMx抗CD3、Trion/Fres); エルツマキシマブ (二重特異的HER2/CD3、Fresenius Biotech); オレゴボマブ (Ovarex) (CA-125、ViRexx); Rencarex (登録商標) (WXG 250) (炭酸脱水酵素IX、Willex); CNTO 888 (CCL2、Centocor); TRC105 (CD105 (エンドグリン)、Tracon); BMS-663513 (CD137アゴニスト、Bristol Myers Squibb); MDX-1342 (CD19、Medarex); シプリズマブ (MEDI-507) (CD2、Medimmune); オファツムマブ (Humax-CD20) (CD20、Genmab); リツキシマブ (Rituxan) (CD20、Genentech); ベルツマブ (hA20) (CD20、Immunomedics); エブラツズマブ (CD22、Amgen); ルミリキシマブ (IDEC 152) (CD23、Biogen); ム口モナブ-CD3 (CD3、Ortho); HuM291 (CD3fc受容体、PDL Biopharma); HeFi-1, CD30, NCI); MDX-060 (CD30、Medarex); MDX-1401 (CD30、Medarex); SGN-30 (CD30、Seattle Genentics); SGN-33 (リンツズマブ) (CD33、Seattle Genentics); ザノリムマブ (HuMax-CD4) (CD4、Genmab); HCD122 (CD40、Novartis); SGN-40 (CD40、Seattle Genentics); Campath1h (アレムツズマブ) (CD52、Genzyme); MDX-1411 (CD70、Medarex); hLL1 (EPB-1) (CD74.38、Immunomedics); ガリキシマブ (IDEC-144) (CD80、Biogen); MT293 (TRC093/D93) (切断されたコラーゲン、Tracon); HuLuc63 (CS1、PDL Pharma); イピリムマブ (MDX-010) (CTLA4、Bristol Myers Squibb); トレメリムマブ (チシリムマブ、CP-675, 2) (CTLA4、Pfizer); HGS-ETR1 (マバツムマブ) (DR4 TRAIL-R1アゴニスト、Human Genome Science / Glaxo Smith Kline); AMG-655 (DR5、Amgen); アボマブ (DR5、Genentech); CS-1008 (DR5、Daiichi Sankyo); HGS-ETR2 (レクサツムマブ) (DR5 TRAIL-R2アゴニスト、HGS); セツキシマブ (Erbix) (EGFR、Imclone); IMC-11F8 (EGFR、Imclone); ニモツズマブ (EGFR、YM Bio); パニツムマブ (Vectabix) (EGFR、Amgen); ザルツムマブ (HuMaxEGFr) (EGFR、Genmab); CDX-110 (EGFRvIII、AVANT Immunotherapeutics); アデカツムマブ (MT201) (Epcam、Merck); エドレコロマブ (Panorex, 17-1A) (Epcam、Glaxo/Centocor); MORAb-003 (葉酸受容体a、Morphotech); KW-2871 (ガングリオシドGD3、Kyowa); MORAb-009 (GP-9、Morphotech); CDX-1307 (MDX-1307) (hCgb、Celldex); トラスツズマブ (Herceptin) (HER2、Celldex); ベルツズマブ

(rhumaB 2C4) (HER2 (DI)、Genentech); アポリズマブ (HLA-DR 鎖、PDL Pharma); AMG-479 (IGF-1R、Amgen); 抗IGF-1R R1507 (IGF1-R、Roche); CP 751871 (IGF1-R、Pfizer); IMC-A12 (IGF1-R、Imclone); BII B022 (IGF-1R、Biogen); MiK- -1 (IL-2Rb (CD122)、Hoffman LaRoche); CNTO 328 (IL6、Centocor); 抗KIR (1-7F9) (キラー細胞Ig様受容体 (KIR)、Novo); Hu3S193 (Lewis (y)、Wyeth, Ludwig Institute of Cancer Research); hCBE-11 (LTR、Biogen); HuHMF G1 (MUC1、Antisoma/NCI); RAV12 (N結合炭水化物エピトープ、Raven); CAL (副甲状腺ホルモン関連タンパク質 (PTH-rP)、University of California); CT-011 (PD1、CureTech); MDX-1106 (ono-4538) (PD1、Medarex/Ono); MA B CT-011 (PD1、Curetech); IMC-3G3 (PDGFRA、Imclone); パビツキシマブ (ホスファチジルセリン、Peregrine); huJ591 (PSMA、Cornell Research Foundation); muJ591 (PSMA, Cornell Research Foundation); GC1008 (TGFb (汎性) 阻害剤 (IgG4)、Genzyme); インフリキシマブ (Remicade) (TNFa、Centocor); A27.15 (トランスフェリン受容体、Salk Institute, INSERN WO 2005/111082); E2.3 (トランスフェリン受容体、Salk Institute); ベバシズマブ (Avastin) (VEGF、Genentech); HuMV833 (VEGF、Tsukuba Research Lab-WO/2000/034337, University of Texas); IMC-18F1 (VEGFR1、Imclone); IMC-1121 (VEGFR2、Imclone) が含まれる。

#### 【0291】

C. DVD-Ig (商標) 結合タンパク質の構築

多価多重特異的二重可変ドメイン免疫グロブリン (DVD-Ig (商標)) 結合タンパク質は、2つの異なる親モノクローナル抗体由来の2つの異なる軽鎖可変ドメイン (VL) が、組換えDNA技術によって、直接または短いリンカーを介して直列に連結され、その後軽鎖定常ドメインが続くように設計される。同様に、重鎖は、直列に連結された2つの異なる重鎖可変ドメイン (VH) の後に、定常ドメインCH1およびFc領域を含む。

#### 【0292】

可変ドメインは、本明細書に記載されている方法のいずれか1つによって作製された親抗体から得られた組換えDNA技術を用いて取得することが可能である。一実施形態において、可変ドメインは、マウス重鎖または軽鎖可変ドメインである。別の実施形態において、可変ドメインは、CDR移植されたまたはヒト化された可変重鎖または軽鎖ドメインである。一実施形態において、可変ドメインは、ヒト重鎖または軽鎖可変ドメインである。

#### 【0293】

一実施形態において、第一および第二の可変ドメインは、組換えDNA技術を用いて、互いに直接連結されている。別の実施形態において、可変ドメインは、リンカー配列を介して連結されている。一実施形態において、2つの可変ドメインが連結されている。3つまたはそれ以上の可変ドメインも、直接またはリンカー配列を介して連結され得る。可変ドメインは、同じ抗原に結合し得、または異なる抗原に結合し得る。本発明のDVD-Ig分子は、1つの免疫グロブリン可変ドメインおよび受容体のリガンド結合ドメイン、酵素の活性ドメインなどの1つの非免疫グロブリン可変ドメインを含み得る。DVD-Ig分子は、2つまたはそれ以上の非Igドメインも含み得る。

## 【0294】

リンカー配列は、単一のアミノ酸またはポリペプチド配列であり得る。一実施形態において、リンカー配列は、GGGGSG (配列番号887)、GGS GG (配列番号888)、GGGGSGGGGS (配列番号889)、GGS GG GG GS (配列番号890)、GGS GG GG SGGGG (配列番号891)、GGGGSGGGGGSGGGG (配列番号892)、GGGGSGGGGGSGGGGS (配列番号893)、ASTKGP (配列番号894)、ASTKGPSVFPLAP (配列番号895)、TVAAP (配列番号896)、TVAAPSVFIFPP (配列番号897)、AKTTPKLEEGEFSEAR (配列番号898)、AKTTPKLEEGEFSEARV (配列番号899)、AKTTPKLG (配列番号900)、SAKTTPKLG (配列番号901)、SAKTTP (配列番号902)、RADAAP (配列番号903)、RADAAPTVS (配列番号904)、RADAAAAGGPGS (配列番号905)、RADAAAAGGGGS GG GG GS GG GG GS (配列番号906)、SAKTTPKLEEGEFSEARV (配列番号907)、ADAAAP (配列番号908)、ADAAAPTVSIFPP (配列番号909)、QPKAAP (配列番号910)、QPKAAPSVTLFPP (配列番号911)、AKTTPP (配列番号912)、AKTTPPSV TPLAP (配列番号913)、AKTTAP (配列番号914)、AKTTAPSVYPLAP (配列番号915)、GENKVEYAPALMALS (配列番号916)、GPAKELTPLKEAKVS (配列番号917) および GHEAAAVMQVQYPAS (配列番号918) からなる群から選択される。リンカー配列の選択は、いくつかの Fab 分子の結晶構造分析に基づいている。Fab または抗体分子構造中の可変ドメインと CH1/CL 定常ドメインの間には、天然の柔軟な連結が存在する。この天然の連結は、VドメインのC末端由来の4-6残基およびCL/CH1ドメインのN末端由来の4-6残基によって構成される約10から12個のアミノ酸残基を含む。本明細書に記載されているDVD-Igは、それぞれ、DVD-Igの軽鎖および重鎖中のリンカーとしてCLまたはCH1のN末端の5から6アミノ酸残基、または11から12アミノ酸残基を用いて作製することができる。CLまたはCH1ドメインのN末端残基、特に最初の5から6個のアミノ酸残基は、強い二次構造なしにループ立体構造を採り、したがって、2つの可変ドメイン間の柔軟なリンカーとして作用することが可能である。CLまたはCH1ドメインのN末端残基は、Ig配列の一部であるので、可変ドメインの天然の伸長であり、したがって、リンカーおよび連結から生じ得るいずれの免疫原性を、大きな程度まで最小限に抑える。

10

20

30

## 【0295】

他のリンカー配列は、CL/CH1ドメインのあらゆる長さのあらゆる配列を含み得るが、CL/CH1ドメインのすべての残基は含まない。例えば、CL/CH1ドメインの最初の5から12個のアミノ酸残基；軽鎖リンカーは、C<sub>1</sub> または C<sub>2</sub> に由来することが可能であり；ならびに重鎖リンカーは、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub> および C<sub>μ</sub>を含む、いずれかのアイソタイプのCH1に由来することが可能である。リンカー配列は、Ig様タンパク質（例えば、TCR、FcR、KIR）、G/Sを基礎とする配列；ヒンジ領域に由来する配列および他のタンパク質から得られる他の天然配列などの他のタンパク質からも由来し得る。

40

## 【0296】

一実施形態において、定常ドメインは、組換えDNA技術を用いて、2つの連結された可変ドメインに連結されている。一実施形態において、縦列に連結された重鎖可変ドメインを含む配列は、重鎖定常ドメインに連結され、縦列に連結された軽鎖可変ドメインを含む配列は、軽鎖定常ドメインに連結される。一実施形態において、定常ドメインは、それぞれ、ヒト重鎖定常ドメインおよびヒト軽鎖定常ドメインである。一実施形態において、DVD重鎖は、Fc領域にさらに連結されている。Fc領域は、固有配列のFc領域またはバリエーションFc領域であり得る。別の実施形態において、Fc領域は、ヒトFc領域である。別の実施形態において、Fc領域には、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4

50



、 I g A、 I g M、 I g E または I g D から得られる F c 領域が含まれる。

【 0 2 9 7 】

最も好ましい実施形態において、 2 つの重鎖 D V D ポリペプチドおよび 2 つの軽鎖 D V D ポリペプチドは組み合わせられて、 D V D - I g 分子を形成する。 I L - 1 7 などの特異的な標的抗原に結合することができる特異的 D V D - I g 分子の詳細な説明およびこれを作製する方法は、以下の実施例の部に記載されている。

【 0 2 9 8 】

D . D V D - I g 結合タンパク質の作製

本発明の D V D - I g 結合タンパク質は、例えば、 D V D - I g 重鎖および D V D - I g 軽鎖をコードする発現ベクターが標準的な技術によって宿主細胞中に形質移入される、宿主細胞からの発現を含む、本分野で公知の多数の技術のいずれかによって作製され得る。「形質移入」という用語の様々な形態は、原核または真核宿主細胞中への外来 D N A の導入のために一般に使用される多様な技術、例えば、電気穿孔、リン酸カルシウム沈殿、 D E A E - デキストラン形質移入などを包含するものとする。原核または真核宿主細胞のいずれの中でも、本発明の D V D - I g タンパク質を発現することは可能であるが、真核細胞（特に、哺乳動物細胞）は、原核細胞に比べて、適切に折り置まれ、免疫学的に活性な D V D - I g タンパク質を集合および分泌する傾向がより大きいので、 D V D - I g タンパク質は真核細胞、例えば哺乳動物宿主細胞中で発現される。

【 0 2 9 9 】

本発明の組換え抗体を発現するための典型的な哺乳動物宿主細胞には、チャイニーズハムスター卵巣（ C H O 細胞）（ U r l a u b a n d C h a s i n , ( 1 9 8 0 ) P r o c . N a t l . A c a d . S c i . U S A 7 7 : 4 2 1 6 - 4 2 2 0 に記載されており、例えば R . A . K a u f m a n a n d P . A . S h a r p ( 1 9 8 2 ) M o l . B i o l . 1 5 9 : 6 0 1 - 6 2 1 に記載されているように D H F R 選択可能マーカーとともに使用される d h f r - C H O 細胞を含む。）、 N S 0 骨髄腫細胞、 C O S 細胞、 S P 2 細胞および P E R . C 6 細胞が含まれる。 D V D - I g タンパク質をコードする組換え発現ベクターが哺乳動物宿主細胞中に導入されると、宿主細胞中で D V D - I g タンパク質の発現を可能とするのに十分な期間にわたってまたは、宿主細胞がその中で増殖されている培地中への D V D タンパク質の分泌を可能とするのに十分な期間にわたって宿主細胞を培養することによって、 D V D - I g タンパク質が産生される。 D V D - I g タンパク質は、標準的なタンパク質精製方法を用いて、培地から回収することが可能である。

【 0 3 0 0 】

本発明の D V D - I G タンパク質の組換え発現用の典型的なシステムにおいて、リン酸カルシウムによって媒介された形質移入によって、 D V D - I G 重鎖および D V D - I G 軽鎖の両方をコードする組換え発現ベクターが、 d h f r - C H O 細胞中に導入される。組換え発現ベクター内で、 D V D - I G 重鎖および軽鎖遺伝子は、遺伝子の転写の高いレベルを誘導するために、各々、 C M V エンハンサー / A d M P L プロモーター制御要素へ操作可能に連結されている。組換え発現ベクターは、メトトレキサート選択 / 増幅を用いて、ベクターで形質移入された C H O 細胞の選択を可能とする D H F R 遺伝子も担持する。選択された形質転換体宿主細胞は、 D V D - I G 重鎖および軽鎖の発現を可能とするために培養され、完全な状態の D V D - I G タンパク質が培地から回収される。組換え発現ベクターを調製し、宿主細胞を形質移入し、形質転換体を選択し、宿主細胞を培養し、培地から D V D - I G タンパク質を回収するために、標準的な分子生物学的技術が使用される。さらに、本発明は、本発明の D V D - I G タンパク質が合成されるまで、適切な培地中で、本発明の宿主細胞を培養することによって、本発明の D V D - I G タンパク質を合成する方法を提供する。本方法は、培地から D V D - I G タンパク質を単離することをさらに含むことが可能である。

【 0 3 0 1 】

D V D - I g の重要な特徴は、 D V D - I g が、慣用の抗体として、類似の様式で産生および精製され得ることである。 D V D - I g の産生は、定常領域のいずれの配列修飾も

なく、またはいずれの種類の化学的修飾もなく、所望される二重特異的活性を有する均一な単一の主産物をもたらす。「二特異的」、「多重特異的」および「多重特異的多価」完全長結合タンパク質を作製するための他の以前に記載された方法は、単一の主要産物をもたらさず、代わりに、集合した不活性な単一特異的、多重特異的、多価の完全長結合タンパク質と、異なる結合部位の組合せを有する多価完全長結合タンパク質との混合物の細胞内産生または分泌された産生をもたらす。例として、Miller and Presta (PCT公開WO2001/077342(A1))に記載されている設計に基づいて、重鎖および軽鎖の16の可能な組合せが存在する。その結果、タンパク質の僅か6.25%が、所望の活性形態であり、他の15の可能な組合せと比較して単一の主産物または単一の主要産物としてではないと思われる。典型的には、大規模な製造において使用される標準的クロマトグラフィー技術を用いて、タンパク質の所望の完全に活性な形態を、タンパク質の不活性なおよび部分的に活性な形態から分離することは、未だ実証されていない。

#### 【0302】

驚くべきことに、本発明の「二重特異的多価完全長結合タンパク質」の設計は、主として、所望される「二重特異的多価完全長結合タンパク質」へ集合する二重可変ドメイン軽鎖および二重可変ドメイン重鎖をもたらす。

#### 【0303】

集合され、発現されたDVD-IG分子の少なくとも50%、少なくとも75%および少なくとも90%が、所望される二重特異的四価タンパク質である。本発明の本態様は、特に、本発明の市販の利用を強化する。したがって、本発明は、単一の細胞中で二重可変ドメイン軽鎖および二重可変ドメイン重鎖を発現し、「二重特異的四価完全長結合タンパク質」の単一の主要産物をもたらす方法を含む。

#### 【0304】

本発明は、単一の細胞中で二重可変ドメイン軽鎖および二重可変ドメイン重鎖を発現し、「二重特異的四価完全長結合タンパク質」の「主要産物」をもたらす好ましい方法を提供し、ここで、「主要産物」は、二重可変ドメイン軽鎖および二重可変ドメイン重鎖を含むすべての集合されたタンパク質の50%を上回る。

#### 【0305】

本発明は、単一の細胞中で二重可変ドメイン軽鎖および二重可変ドメイン重鎖を発現し、「二重特異的四価完全長結合タンパク質」の単一の「主要産物」をもたらすより好ましい方法を提供し、ここで、「主要産物」は、二重可変ドメイン軽鎖および二重可変ドメイン重鎖を含むすべての集合されたタンパク質の75%を上回る。

#### 【0306】

本発明は、単一の細胞中で二重可変ドメイン軽鎖および二重可変ドメイン重鎖を発現し、「二重特異的四価完全長結合タンパク質」の単一の「主要産物」をもたらす最も好ましい方法を提供し、ここで、「主要産物」は、二重可変ドメイン軽鎖および二重可変ドメイン重鎖を含むすべての集合されたタンパク質の90%を上回る。

#### 【0307】

##### 6. IL-17結合タンパク質および結合タンパク質産生細胞系統の作製

好ましくは、本発明の、抗IL-17抗体を含むIL-17結合タンパク質は、例えば、当技術分野で公知のいくつかのインビトロおよびインビボアッセイのうちのいずれか1つにより評価された場合に、IL-17活性を減少するまたは中和する高い能力を示す。好ましくは、本発明のIL-17結合タンパク質も、IL-17活性を減少するまたは中和する高い能力を示す。

#### 【0308】

好ましい実施形態では、結合タンパク質またはその抗原結合部分は、ヒトIL-17に結合し、前記結合タンパク質またはその抗原結合部分は、表面プラズモン共鳴により決定された場合に、約 $0.1 \text{ s}^{-1}$ もしくはそれ未満の $k_{off}$ 速度定数でヒトIL-17から解離する、または約 $1 \times 10^{-6} \text{ M}$ もしくはそれ未満の $IC_{50}$ でヒトIL-17 Aお

10

20

30

40

50

よび/もしくはヒトIL-17F活性を阻害する。代わりに、前記結合タンパク質またはその抗原結合部分は、表面プラズモン共鳴により決定された場合に、約 $1 \times 10^{-2} \text{ s}^{-1}$ もしくはそれ未満の $k_{off}$ 速度定数でヒトIL-17から解離し得る、または約 $1 \times 10^{-7} \text{ M}$ もしくはそれ未満の $IC_{50}$ でヒトIL-17Aおよび/もしくはヒトIL-17F活性を阻害し得る。代わりに、前記結合タンパク質またはその抗原結合部分は、表面プラズモン共鳴により決定された場合に、約 $1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ もしくはそれ未満の $k_{off}$ 速度定数でヒトIL-17から解離し得る、または約 $1 \times 10^{-8} \text{ M}$ もしくはそれ未満の $IC_{50}$ でヒトIL-17Aおよび/もしくはヒトIL-17F活性を阻害し得る。代わりに、前記結合タンパク質またはその抗原結合部分は、表面プラズモン共鳴により決定された場合に、約 $1 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ もしくはそれ未満の $k_{off}$ 速度定数でヒトIL-17から解離し得る、または約 $1 \times 10^{-9} \text{ M}$ もしくはそれ未満の $IC_{50}$ でヒトIL-17Aおよび/もしくはヒトIL-17F活性を阻害し得る。代わりに、前記結合タンパク質またはその抗原結合部分は、表面プラズモン共鳴により決定された場合に、約 $1 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ もしくはそれ未満の $k_{off}$ 速度定数でヒトIL-17から解離し得る、または約 $1 \times 10^{-10} \text{ M}$ もしくはそれ未満の $IC_{50}$ でヒトIL-17Aおよび/もしくはヒトIL-17F活性を阻害し得る。代わりに、前記結合タンパク質またはその抗原結合部分は、表面プラズモン共鳴により決定された場合に、約 $1 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ もしくはそれ未満の $k_{off}$ 速度定数でヒトIL-17から解離し得る、または約 $1 \times 10^{-11} \text{ M}$ もしくはそれ未満の $IC_{50}$ でヒトIL-17Aおよび/もしくはヒトIL-17F活性を阻害し得る。

10

20

#### 【0309】

ある種の実施形態では、結合タンパク質は、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、IgE、IgMまたはIgD定常領域などの重鎖定常領域を含む。好ましくは、重鎖定常領域はIgG1重鎖定常領域またはIgG4重鎖定常領域である。さらに、抗体は、軽鎖定常領域、すなわち、軽鎖定常領域または軽鎖定常領域のどちらかを含むことが可能である。好ましくは、抗体は軽鎖定常領域を含む。代わりに、抗体部分は、例えば、Fab断片または一本鎖Fv断片であることが可能である。

#### 【0310】

抗体エフェクター機能を変えるFc部分におけるアミノ酸残基の置換は当技術分野では公知である(Winter et al.、米国特許第5,648,260号および米国特許第5,624,821号)。抗体のFc部分は、いくつかの重要なエフェクター機能、例えば、サイトカイン誘導、ADCC、食作用、補体依存性細胞障害(CDC)ならびに抗体および抗原-抗体複合体の半減期/排除速度を媒介する。いくつかの場合、これらのエフェクター機能は治療抗体に望ましいが、他の場合には治療目的によっては不必要であるまたは有害でさえあることもある。ある種のヒトIgGアイソタイプ、特にIgG1およびIgG3は、それぞれADCCならびにFcRおよび補体C1qへの結合を介したCDCを媒介する。新生児型Fc受容体(FcRn)は、抗体の循環半減期を決定する決定的に重要な成分である。さらに別の実施形態では、抗体のエフェクター機能が変化するよう、抗体の定常領域、例えば、抗体のFc領域において少なくとも1つのアミノ酸残基が置換される。

30

40

#### 【0311】

一実施形態は、標識された結合タンパク質を提供し、ここで、本発明の抗体または抗体部分は、別の機能的分子(例えば、別のペプチドまたはタンパク質)へ誘導体化され、または連結される。例えば、本発明の標識された結合タンパク質は、別の抗体(例えば、二特異的抗体またはダイアボティ)、検出可能作用物質、細胞毒性剤、薬剤および/または別の分子(ストレプトアビジンコア領域またはポリヒスチジンタグなど)との、抗体または抗体部分の会合を媒介可能なタンパク質もしくはペプチドなどの1つ以上の他の分子実体へ、(化学的カップリング、遺伝的融合、非共有会合またはその他によって)本発明の抗体または抗体部分を機能的に連結することによって誘導することが可能である。

#### 【0312】

50

本発明の抗体または抗体部分などの結合タンパク質を誘導体化し得る有用な検出可能作用物質には、蛍光化合物が含まれる。典型的な蛍光検出可能作用物質には、フルオレセイン、フルオレセインイソチオシアナート、ローダミン、5-ジメチルアミン-1-ナフタレンスルホニルクロリド、フィコエリトリンなどが含まれる。抗体は、アルカリホスファターゼ、西洋ワサビペルオキシダーゼ、グルコースオキシダーゼなどの検出可能な酵素でも誘導体化され得る。抗体が検出可能な酵素で誘導体化される場合には、検出可能な反応産物を生成させるために、本酵素が使用するさらなる試薬を添加することによって抗体が検出される。例えば、検出可能作用物質西洋ワサビペルオキシダーゼが存在する場合には、過酸化水素およびジアミノベンジジンの添加は、検出可能な発色した反応産物をもたらす。抗体は、ビオチンを用いて誘導体化し、アビジンまたはストレプトアビジン結合の間接的な測定を通じても検出され得る。

10

**【0313】**

本発明の別の実施形態は、結晶化された結合タンパク質を提供する。好ましくは、本発明は、本明細書で開示されている完全な抗IL-17抗体およびこれらの断片の結晶、ならびにこのような結晶を含む製剤および組成物に関する。一実施形態において、結晶化された結合タンパク質は、結合タンパク質の可溶性対応物より大きなインビボ半減期を有する。別の実施形態において、結合タンパク質は、結晶化後の生物活性を保持する。

**【0314】**

本発明の結晶化された結合タンパク質は、本分野で公知の方法に従って、および参照により本明細書に組み込まれる、PCT公開WO02072636に開示されているように産生され得る。

20

**【0315】**

本発明の別の実施形態は、抗体またはその抗原結合部分が1つ以上の炭水化物残基を含む、グリコシル化された結合タンパク質を提供する。新生インビボタンパク質産生は、翻訳後修飾として知られるさらなるプロセッシングを経ることがあり得る。特に、糖(グリコシル)残基は、酵素的に付加され得る(グリコシル化として知られる方法)。共有結合されたオリゴ糖側鎖を有する得られたタンパク質は、グリコシル化されたタンパク質または糖タンパク質として知られる。

**【0316】**

天然に存在する抗体は、Fcドメイン中、および可変ドメイン中に1つ以上の炭水化物残基を有する糖タンパク質である。Fcドメイン中の炭水化物残基は、抗体の抗原結合または半減期に対する効果を最小限に抑えながら、Fcドメインのエフェクター機能に対して重要な効果を有する(R. Jefferys, Biotechnol. Prog., 21:11-16(2005))。これに対して、可変ドメインのグリコシル化は、抗体の抗原結合活性に対して影響を及ぼし得る。可変ドメイン中のグリコシル化は、おそらくは、立体的な妨害のために、抗体結合親和性に対して負の影響を有し得(Co, M. S., et al., Mol. Immunol., 30:1361-1367(1993))または抗原に対する増加した親和性をもたらし得(Wallick, S. C., et al., Exp. Med., 168:1099-1109(1988); Wright, A., et al., EMBO J., 10:2717-2723(1991))。

30

40

**【0317】**

本発明の一態様は、結合タンパク質のO結合型またはN結合型グリコシル化部位が変異されているグリコシル化部位変異体を作製することに関する。当業者は、標準的な周知の技術を用いて、このような変異体を作製することが可能である。生物学的活性を保持するが、増加または減少した結合活性を有するグリコシル化部位変異体が、本発明の別の目的である。

**【0318】**

さらに別の実施形態において、本発明の抗体または抗原結合部分のグリコシル化は修飾される。例えば、無グリコシル化抗体を作製することが可能である(すなわち、抗体は、グリコシル化を欠如する)。グリコシル化は、例えば、抗原に対する抗体の親和性を増

50

加させるために改変することが可能である。このような炭水化物修飾は、例えば、抗体配列内のグリコシル化の1つ以上の部位を変化させることによって達成することが可能である。例えば、それによって、当該部位のグリコシル化を除去するために、1つ以上の可変領域グリコシル化部位の除去をもたらす1つ以上のアミノ酸置換を施すことが可能である。このような無グリコシル化は、抗原に対する抗体の親和性を増加させ得る。このようなアプローチは、PCT公開WO2003/016466A2ならびに米国特許第5,714,350号および第6,350,861号に、さらに詳しく記載されている。

#### 【0319】

これに加えてまたはこれに代えて、フコシル残基の減少した量を有する低フコシル化抗体(Kanda, Yutaka et al., Journal of Biotechnology (2007), 130(3), 300-310参照。)または増加した二分岐GlcNAc構造を有する抗体など、グリコシル化の変化した種類を有する本発明の修飾された結合タンパク質を作製することが可能である。このような変化されたグリコシル化パターンは、抗体のADCC能力を増加させることが示されている。このような炭水化物修飾は、例えば、変化したグリコシル化機構を有する宿主細胞中で抗体を発現させることによって達成することが可能である。変化したグリコシル化機構を有する細胞は本分野において記載されており、その中で、本発明の組換え抗体を発現させることによって、変化したグリコシル化を有する抗体を産生するための宿主細胞として使用することができる。例えば、Shields, R.L. et al. (2002) J. Biol. Chem. 277:26733-26740; Umana et al., 「Engineered glycoforms of an antineuroblastoma IgG 1 with optimized antibody-dependent cellular cytotoxic activity」, Nat. Biotech., 17:176-180 (1999) および欧州特許EP1,176,195; PCT公開WO03/035835 およびWO99/54342を参照されたい。

#### 【0320】

タンパク質グリコシル化は、対象のタンパク質のアミノ酸配列およびその中でタンパク質が発現される宿主細胞に依存する。異なる生物は、異なるグリコシル化酵素(例えば、グリコシル転移酵素およびグリコシダーゼ)を産生し得、利用可能な異なる基質(ヌクレオチド糖)を有し得る。このような要因のために、タンパク質グリコシル化パターンおよびグリコシル残基の組成は、タンパク質がその中で発現されている宿主系に応じて異なり得る。本発明において有用なグリコシル残基には、グルコース、ガラクトース、マンノース、フコース、n-アセチルグルコサミンおよびシアル酸が含まれ得るが、これらに限定されない。好ましくは、グリコシル化された結合タンパク質は、グリコシル化パターンがヒトであるように、グリコシル残基を含む。

#### 【0321】

異なるタンパク質グリコシル化は異なるタンパク質特性をもたらし得ることが、当業者に公知である。例えば、酵母などの微生物宿主中で産生され、酵母内在経路を用いてグリコシル化された治療用タンパク質の効力は、CHO細胞株などの哺乳動物細胞中で発現された同じタンパク質の効力と比べて低下され得る。また、このような糖タンパク質は、ヒトにおいて免疫原性であり得、投与後に、減少したインビボ半減期を示し得る。ヒトおよび他の動物中の特異的な受容体は、特異的なグリコシル残基を認識し得、血流からのタンパク質の迅速な除去を促進し得る。他の有害な効果は、タンパク質の折り畳み、溶解度、プロテアーゼに対する感受性、運搬、輸送、区画化、分泌、他のタンパク質または因子による認識、抗原性またはアレルゲン性の変化が含まれ得る。したがって、当業者は、グリコシル化の特異的な組成およびパターン、例えば、ヒト細胞中または意図される対象動物の種特異的細胞中で産生されるものと同ーまたは少なくとも類似のグリコシル化組成およびパターンを有する治療タンパク質を選択し得る。

#### 【0322】

宿主細胞のものとは異なるグリコシル化されたタンパク質を発現することは、異種グリ

10

20

30

40

50

コシル化酵素を発現するために宿主細胞を遺伝的に修飾することによって達成され得る。本分野で公知の技術を使用して、当業者は、ヒトタンパク質グリコシル化を呈する抗体またはその抗原結合部分を作製し得る。例えば、酵母株中で産生されたグリコシル化されたタンパク質（糖タンパク質）が、動物細胞、特にヒト細胞のものと同じのタンパク質グリコシル化を呈するように（米国特許出願公開第20040018590号および第20020137134号）、酵母株は、天然に存在しないグリコシル化酵素を発現するように遺伝的に修飾されている。

#### 【0323】

結合タンパク質に加えて、本発明は、本発明のこのような結合タンパク質に対して特異的な抗イディオタイプ（抗I d）抗体にも関する。抗I d抗体は、別の抗体の抗原結合領域と一般的に付随する固有の決定基を認識する抗体である。抗I dは、結合タンパク質またはそのCDR含有領域で動物を免疫化することによって調製することが可能である。免疫された動物は、免疫抗体のイディオタイプ決定基を認識し、これに応答し、抗I d抗体を産生する。DVD-I g分子に取り込まれる2つまたはそれ以上の親抗体に対する抗イディオタイプ抗体を生成し、各親抗体のイディオタイプに特異的な抗イディオタイプ抗体がDVD-I gの状況でイディオタイプ（例えば、抗原結合部位）をやはり認識することを実証するために、本分野で十分認識されている方法（例えば、BIACore、ELISA）によって結合研究を確認することが易しい可能性があることは容易に明らかである。DVD-I gの2つまたはそれ以上の抗原結合部位の各々に特異的な抗イディオタイプ抗体は、患者血清中のヒトDVD-I gのDVD-I g濃度を測定するための理想的な試薬を提供する。例えば、DVD-I g濃度アッセイは、固相（例えば、BIACoreチップ、ELISAプレートなど）に被覆された第一の抗原結合領域に対する抗体を用いる（濯ぎ用緩衝液で濯ぎ、血清試料とともに温置し、もう一度すすぎ工程を行い、最終的に（結合反応の定量化のための酵素でこれ自体標識されている。）他の抗原結合部位に対する別の抗イディオタイプ抗体とともに温置する。）「サンドイッチアッセイELISAフォーマット」を使用して確立することが可能である。一実施形態において、2つを超える異なる結合部位を有するDVD-I gの場合、2つの最も外側の結合部位（定常領域から最も遠位および近位）に対する抗イディオタイプ抗体は、ヒト血清中のDVD-I g濃度を決定する助けとなるだけでなく、インビボでの分子の完全性も示す。各抗I d抗体は、さらに別の動物における免疫応答を誘導して、いわゆる抗抗I d抗体を産生する「免疫原」として使用することも可能である。

#### 【0324】

さらに、ライブラリーのメンバー宿主細胞がバリエーショングリコシル化パターンを有する目的のタンパク質を産生するように、様々なグリコシル化酵素を発現するように遺伝学的に改変された宿主細胞のライブラリーを用いて、目的のタンパク質を発現させ得ることが、当業者によって理解されている。次いで、当業者は、特定の新規グリコシル化パターンを有する目的のタンパク質を選択および単離し得る。好ましくは、特に選択された新規グリコシル化パターンを有するタンパク質は、改善または改変された生物学的特性を示す。

#### 【0325】

##### 7. IL-17結合タンパク質の使用

本発明のIL-17結合タンパク質またはその抗原結合部分は、ヒトIL-17に結合することができるので、酵素結合免疫吸着検定法（ELISA）、ラジオイムノアッセイ（RIA）または組織免疫組織化学など慣用のイムノアッセイを用いて、（例えば、血清または血漿などの生物学的試料中で）IL-17Aおよび/またはヒトIL-17Fを検出するために使用することが可能である。本発明は、生物試料を本発明の結合タンパク質または抗原結合部分に接触させ、IL-17Aおよび/もしくはヒトIL-17Fに結合している結合タンパク質（もしくは抗原結合部分）または非結合結合タンパク質（もしくは結合部分）のどちらかを検出して、それにより生物試料中のIL-17Aおよび/またはヒトIL-17Fを検出することを含む、生物試料中のIL-17Aおよび/またはヒトIL-17Fを検出するための方法を提供する。結合タンパク質は、結合したまたは結

10

20

30

40

50

合していない抗体の検出を促進するために、検出可能な物質で直接または間接的に標識される。適切な検出可能な物質には、様々な酵素、補欠分子族、蛍光物質、発光物質および放射性物質が含まれる。適切な酵素の例には、西洋ワサビペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ、 $\alpha$ -ガラクトシダーゼまたはアセチルコリンエステラーゼが含まれる。適切な補欠分子族複合体の例には、ストレプトアビジン/ビオチンおよびアビジン/ビオチンが含まれる。適切な蛍光物質の例には、ウンベリフェロン、フルオレセイン、フルオレセインイソチオシアナート、ローダミン、ジクロロトリアジニルアミンフルオレセイン、ダンシルクロリドまたはフィコエリトリンが含まれる。発光物質の例には、ルミノールが含まれる；および適切な放射性材料の例には、 $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{90}\text{Y}$ 、 $^{99}\text{Tc}$ 、 $^{111}\text{In}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{177}\text{Lu}$ 、 $^{166}\text{Ho}$ または $^{153}\text{Sm}$ が含まれる。

10

#### 【0326】

結合タンパク質を標識することに代わって、ヒトIL-17は、検出可能な物質で標識されたrhIL-17標準と非標識ヒトIL-17結合タンパク質を利用する競合免疫アッセイにより生体液中でアッセイすることが可能である。このアッセイでは、生物試料、標識されたrhIL-17標準およびヒトIL-17結合タンパク質を組み合わせ、非標識抗体に結合している標識されたrhIL-17標準の量が決定される。生物試料中のヒトIL-17の量は、IL-17結合タンパク質に結合している標識されたrhIL-17標準の量に反比例している。同様に、ヒトIL-17は、検出可能な物質で標識されたrhIL-17標準と非標識ヒトIL-17結合タンパク質を利用する競合免疫アッセイにより生体液中でアッセイすることも可能である。

20

#### 【0327】

本発明の結合タンパク質およびIL-17結合部分は好ましくは、インビトロでもインビボでもヒトIL-17Aおよび/またはヒトIL-17F活性を中和することができる。したがって、本発明の該結合タンパク質およびこのIL-17結合部分を使用して、例えば、hIL-17Aおよび/またはhIL-17Fを含有する細胞培養物において、ヒト対象においてまたは本発明の抗体が交差反応するIL-17Aおよび/またはIL-17Fを有する他の哺乳動物対象においてhIL-17Aおよび/またはhIL-17F活性を阻害することができる。一実施形態では、本発明は、hIL-17Aおよび/またはhIL-17F活性が阻害されるように、hIL-17Aおよび/またはhIL-17Fを本発明のIL-17結合タンパク質またはその結合部分に接触させることを含む、hIL-17Aおよび/またはhIL-17F活性を阻害するための方法を提供する。例えば、hIL-17Aおよび/またはhIL-17Fを含有する、または含有すると疑われる細胞培養物において、本発明のIL-17結合タンパク質またはその結合部分を、培養物中のhIL-17Aおよび/またはhIL-17F活性を阻害するために培地に添加することができる。

30

#### 【0328】

別の実施形態では、本発明は、IL-17AまたはIL-17F活性が有害である疾患または障害に罹っている対象から有利に、対象におけるhIL-17Aおよび/またはhIL-17F活性を減少するための方法を提供する。本発明は、その方法が、対象におけるIL-17Aおよび/またはIL-17F活性が減少するように本発明の抗体または抗体部分を対象に投与することを含む、該疾患または障害に罹っている対象においてIL-17Aおよび/またはIL-17F活性を減少させるための方法を提供する。好ましくは、IL-17AはヒトIL-17Aであり、IL-17FはヒトIL-17Fであり、対象はヒト対象である。代わりに、対象は、本発明の抗体が結合することができるIL-17Aおよび/またはIL-17Fを発現している哺乳動物であることが可能である。さらに、対象はIL-17Aおよび/またはIL-17Fが導入されている（例えば、IL-17Aおよび/またはIL-17Fの投与によりまたはIL-17Aおよび/またはIL-17Fトランス遺伝子の発現により）哺乳動物であることが可能である。本発明のIL-17結合タンパク質は、治療目的でヒト対象に投与することが可能である。さらに、本

40

50

発明の結合タンパク質は、獣医学目的でまたはヒト疾患の動物モデルとして抗体が結合することができる I L - 17 A および / または I L - 17 F を発現している非ヒト哺乳動物に投与することが可能である。後者に関しては、該動物モデルは本発明の抗体の治療効果を評価するため（例えば、投与量の試験および投与の時間経過）に有用であり得る。

【 0 3 2 9 】

本明細書において使用される「 I L - 17 A および / または I L - 17 F 活性が有害である疾患」という用語は、本疾患に罹患している対象中での I L - 17 A および / または I L - 17 F の存在が、疾患の病態生理の原因であることがまたは疾患の悪化に寄与している因子であることが示されており、または疑われている疾病およびその他の疾患を含むものとする。したがって、 I L - 17 A および / または I L - 17 F 活性が有害である疾患は、 I L - 17 A および / または I L - 17 F 活性の低下が疾患の症候および / または進行を緩和することが予測される疾患である。このような疾患は、例えば、本疾患に罹患している患者の生物学的液体中の I L - 17 A および / または I L - 17 F の濃度の増加（例えば、対象の血清、血漿、滑液中などの I L - 17 A および / または I L - 17 F の濃度の増加）（これは、例えば、上記のように抗 I L - 17 抗体を用いて検出され得る。）によって明らかとされ得る。本発明の抗体で治療することが可能な疾患の非限定的な例には、本発明の抗体の医薬組成物に関する以下のセクションに論述されている疾患が含まれる。

10

【 0 3 3 0 】

本発明の D V D - I g は、 I L - 17 （例えば、 h I L - 17 もしくは h I L - 17 F ）単独にまたは複数の抗原（例えば、 h I L - 17 および別の非 I L - 17 抗原）に結合し得る。したがって、 D V D - I g は h u I L - 17 の活性および別の標的抗原の活性を遮断するまたは減少し得る。他の該標的抗原は、可溶性標的（例えば、 T N F ）および細胞表面受容体標的（例えば、 V E G F R 、 E G F R ）を含み得る。

20

【 0 3 3 1 】

他の該抗原は、公的に利用可能なデータベースに収載されている標的を含むが、これらに限定されず、このデータベースはワールドワイドウェブ上で利用可能なデータベースを含み、参照により本明細書に組み込まれている。これらの標的データベースには、以下のものが含まれる。

治療の標的（ <http://xin.cz3.nus.edu.sg/group/cjtttd/ttd.asp> ）；

30

サイトカインおよびサイトカイン受容体（ <http://www.cytokinewebfacts.com/> 、 <http://www.copewithcytokines.de/cope.cgi> および

[http://cmbi.bjmu.edu.cn/cmbidata/cgf/CGF\\_Database/cytokine.medic.kumamoto-u.ac.jp/CFC/indexR.html](http://cmbi.bjmu.edu.cn/cmbidata/cgf/CGF_Database/cytokine.medic.kumamoto-u.ac.jp/CFC/indexR.html) ）；

ケモカイン（ <http://cytokine.medic.kumamoto-u.ac.jp/CFC/CK/Chemokine.html> ）；

ケモカイン受容体および G P C R （ <http://csp.medic.kumamoto-u.ac.jp/CSP/Receptor.html> 、 <http://www.gpcr.org/7tm/> ）；

40

嗅覚受容体（ <http://senselab.med.yale.edu/senselab/ORDB/default.asp> ）；

受容体（ <http://www.iuphar-db.org/iuphar-rd/list/index.htm> ）；

癌標的（ <http://cged.hgc.jp/cgi-bin/input.cgi> ）；

潜在的な抗体標的として分泌されるタンパク質（ <http://spd.cbi.pku.edu.cn/> ）；

50



タンパク質キナーゼ (<http://spd.cbi.pku.edu.cn/>) ならびに

ヒトCDマーカー ([http://content.labvelocity.com/tools/6/1226/CD\\_table\\_final\\_locked.pdf](http://content.labvelocity.com/tools/6/1226/CD_table_final_locked.pdf)) および (Zola H, 2005 CD molecules 2005: human cell differentiation molecules Blood, 106: 3123-6)。

【0332】

DVD-Ig は、効力/安全を増強し、および/または患者の対象範囲を増加させるために、2つまたはそれ以上の異なる標的、すなわち hIL-17 (および/または hIL-17F) ならびに1つ以上の他の非IL-17 標的抗原を同時に遮断するための治療剤として有用である。このような標的は、可溶性標的 (TNF) および細胞表面受容体標的 (VEGFR および EGFR) が含まれ得る。

10

【0333】

さらに、本発明の DVD-Ig は、細胞内送達 (内部移行受容体および細胞内分子を標的化すること)、脳内への送達 (血液脳関門を横切るために、トランスフェリン受容体および中枢神経系疾患媒介物質を標的化すること) など、組織特異的な送達 (増強された局所 PK により、より高い効力および/またはより低い毒性を得るために、組織マーカーおよび疾病媒介物質を標的とすること) のために使用することが可能である。DVD-Ig は、その抗原の非中和エピトープへの結合を介して特異的な位置へ抗原を送達するための担体タンパク質としての役割も果たすことができ、抗原の半減期を増加させることが可能である。さらに、DVD-Ig は、患者中に植え込まれた医療用具に物理的に連結され、またはこれらの医療用具を標的とするように設計することが可能である (Burke, Sandra E.; Kuntz, Richard E.; Schwartz, Lewis B., Zotarolimus eluting stents. *Advanced Drug Delivery Reviews* (2006), 58(3), 437-446; Surface coatings for biological activation and functionalization of medical devices, Hildebrand, H.F.; Blanchemain, N.; Mayer, G.; Chai, F.; Lefebvre, M.; Boschini, F., *Surface and Coatings Technology* (2006), 200(22-23), 6318-6324; Wu et al., 「Drug/device combinations for local drug therapies and infection prophylaxis」, *Biomaterials*, 27: 2450-2467 (2006); Marques et al., 「Mediation of the Cytokine Network in the Implantation of Orthopedic Devices」, Chapter 21, *In Biodegradable Systems in Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, (Reis et al., eds.) (CRC Press LLC, Boca Raton, 2005) pp. 377-397 参照。要約すれば、医療用インプラントの部位へ、細胞の適切な種類を誘導することは、正常な組織機能の治癒および回復を促進し得る。あるいは、用具に連結された DVD-Ig、または用具を標的とする DVD-Ig によって、装置の植え込み時に放出される媒介物質 (サイトカインが含まれるが、これに限定されない。) の阻害も提供される。例えば、封鎖された動脈をきれいにし、心筋への血流を改善するために、介入的心臓病学において、長年にわたってステントが使用されている。しかしながら、伝統的な地金ステントは、一部の患者に、再狭窄 (治療された領域中の動脈が再び狭くなること) を引き起こすことが知られており、血液凝固を引き起こし得る。最近、抗 CD34 抗体によって被覆されたステントが記載されており、これは、再狭窄を軽減し、血液全体を循環している内皮前駆細胞 (EPC) を捕捉することによって、血液凝固の発生

20

30

40

50

を予防する。内皮細胞は、血管に整列している細胞であり、血液が滑らかに流れるようにしている。EPCは、ステントの硬い表面に付着して滑らかな層を形成し、この層は、治癒を促進するのみならず、従来ステントの使用に付随してきた合併症である再狭窄および血液凝固を予防する(Aoji et al., 2005 J Am Coll Cardiol, 45(10):1574-9)。ステントを必要としている患者に対する結果を改善させることに加えて、心血管バイパス手術を必要としている患者に対しても改善が示唆されている。例えば、抗EPC抗体で被覆された人工血管導管(人工動脈)は、バイパス手術移植のために、患者の足または腕からの動脈を使用する必要性をなくする。これは、手術および麻酔時間を短縮し、それにより、冠動脈手術死を低下させる。DVD-Igは、細胞動員を促進するために、植え込まれた装置上に被覆された、細胞表面マーカー(CD34など)およびタンパク質(または、タンパク質、脂質および多糖を含む(但し、これらに限定されない。))あらゆる種類のエピトープ)に結合するように設計されている。このようなアプローチは、一般的に、他の医療用インプラントに対しても適用することが可能である。あるいは、DVD-Igは、医療用具上に被覆することも可能であり、植え込まれた時に、(またはすでに充填されたDVD-Igの老朽化および変性など、さらなる新鮮なDVD-Igを必要とし得るすべての他の要請に応じて)用具からすべてのDVDを放出し、装置は、新鮮なDVD-Igを患者に全身投与することによって、最充填することが可能であり、この場合、DVD-Igは、結合部位の1セットで目的標的(サイトカイン、細胞表面マーカー(CD34など)など)に結合し、結合部位の他のセットで装置上に被覆された標的(タンパク質、あらゆる種類のエピトープ(脂質、多糖およびポリマーを含むが、これらに限定されない。))に結合するように設計されている。この技術は、被覆されたインプラントの有用性を拡張するという利点を有している。

#### 【0334】

##### A. 様々な疾病におけるDVD-Igの使用

本発明のDVD-Ig分子は、様々な疾病を治療するための治療分子としても有用である。このようなDVD分子は、特定の疾病に關与する1つ以上の標的に結合し得る。様々な疾病におけるこのような標的の例が、以下に記載されている。

#### 【0335】

##### ヒト自己免疫および炎症性応答

一態様において、本発明のDVD-Ig結合タンパク質は、ヒトIL-17A、ならびにC5、CCL1(I-309)、CCL11(エオタキシン)、CCL13(mcp-4)、CCL15(MIP-1d)、CCL16(HCC-4)、CCL17(TARC)、CCL18(PARC)、CCL19、CCL2(mcp-1)、CCL20(MIP-3a)、CCL21(MIP-2)、CCL23(MPIF-1)、CCL24(MPIF-2/エオタキシン-2)、CCL25(TECK)、CCL26、CCL3(MIP-1a)、CCL4(MIP-1b)、CCL5(RANTES)、CCL7(mcp-3)、CCL8(mcp-2)、CXCL1、CXCL10(IP-10)、CXCL11(I-TAC/IP-9)、CXCL12(SDF1)、CXCL13、CXCL14、CXCL2、CXCL3、CXCL5(ENA-78/LIX)、CXCL6(GCP-2)、CXCL9、IL13、IL8、CCL13(mcp-4)、CCR1、CCR2、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CX3CR1、IL8RA、XCR1(CCXCR1)、IFNA2、IL10、IL13、IL17C、IL1A、IL1B、IL1F10、IL1F5、IL1F6、IL1F7、IL1F8、IL1F9、IL22、IL5、IL8、IL9、LTA、LTB、MIF、SCYE1(内皮単球活性化サイトカイン)、SPP1、TNF、TNFSF5、IFNA2、IL10RA、IL10RB、IL13、IL13RA1、IL5RA、IL9、IL9R、ABCF1、BCL6、C3、C4A、CEBPB、CRP、ICEBERG、IL1R1、IL1RN、IL8RB、LTB4R、TOLLIP、FADD、IRAK1、IRAK2、MYD88、NCK2、TNFAIP3、TRADD、TRAF1、TRAF2、TRAF3、TRAF4、TRAF5、TRAF6、ACVR1、A

10

20

30

40

50

CVR1B、ACVR2、ACVR2B、ACVRL1、CD28、CD3E、CD3G、CD3Z、CD69、CD80、CD86、CNR1、CTLA4、CYSLTR1、FCER1A、FCER2、FCGR3A、GPR44、HAVCR2、OPRD1、P2RX7、TLR2、TLR3、TLR4、TLR5、TLR6、TLR7、TLR8、TLR9、TLR10、BLR1、CCL1、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL13、CCL15、CCL16、CCL17、CCL18、CCL19、CCL20、CCL21、CCL22、CCL23、CCL24、CCL25、CCR1、CCR2、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CX3CL1、CX3CR1、CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL5、CXCL6、CXCL10、CXCL11、CXCL12、CXCL13、CXCR4、GPR2、SCYE1、SDF2、XCL1、XCL2、XCR1、AMH、AMHR2、BMPLA、BMPLB、BMPLC、C19orf10 (IL27w)、CER1、CSF1、CSF2、CSF3、DKFZp451J0118、FGF2、GFI1、IFNA1、IFNB1、IFNG、IGF1、IL1A、IL1B、IL1R1、IL1R2、IL2、IL2RA、IL2RB、IL2RG、IL3、IL4、IL4R、IL5、IL5RA、IL6、IL6R、IL6ST、IL7、IL8、IL8RA、IL8RB、IL9、IL9R、IL10、IL10RA、IL10RB、IL11、IL11RA、IL12A、IL12B、IL12RB1、IL12RB2、IL13、EL13RA1、IL13RA2、IL15、IL15RA、IL16、IL17、IL17R、IL18、IL18R1、IL19、IL20、KITLG、LEP、LTA、LTB、LTB4R、LTB4R2、LTBR、MIF、NPPB、PDGFB、TBX21、TDGF1、TGFA、TGFB1、TGFB1I1、TGFB2、TGFB3、TGFB1I、TGFB1R1、TGFB1R2、TGFB1R3、TH1L、TNF、TNFRSF1A、TNFRSF1B、TNFRSF7、TNFRSF8、TNFRSF9、TNFRSF11A、TNFRSF21、TNFSF4、TNFSF5、TNFSF6、TNFSF11、VEGF、ZFPM2およびRNF110 (ZNF144)を含む、一般的な自己免疫および炎症性応答に関与していると推定されている1つ以上の抗原に結合することが可能である。

10

20

## 【0336】

喘息

30

アレルギー性喘息は、好酸球増加症、杯細胞異形成、上皮細胞の変化、気道過敏症 (AHR) ならびにTh2およびTh1サイトカイン発現ならびに上昇した血清IgEレベルの存在によって特徴付けられる。気道炎症が、喘息の発病の基礎を成す中心的な因子であることは、現在では広く受け入れられており、T細胞、B細胞、好酸球、肥満細胞およびマクロファージなどの炎症性細胞と、サイトカインおよびケモカインなどの分泌されるこれらの媒介物質の複雑な相互作用が関与している。コルチコステロイドは、今日、喘息に対する最も重要な抗炎症性治療であるが、それらの作用機序は非特異的であり、特に、若い患者集団では、安全性についての懸念が存在する。したがって、より特異的で、標的化された治療の開発が必要とされる。

40

## 【0337】

炎症およびAHRをともに評価することができる、OVAによって誘導された喘息マウスモデルなどの動物モデルが本分野において公知であり、様々なDVD-Ig分子が喘息を治療する能力を測定するために使用し得る。喘息を研究するための動物モデルは、Coffman, et al., Journal of Experimental Medicine (2005), 201(12), 1875-1879; Lloyd, et al., Advances in Immunology (2001), 77, 263-295; Boyce et al., Journal of Experimental Medicine (2005), 201(12), 1869-1873; および Snibson, et al., Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology (20

50

05), 35(2), 146-52に開示されている。これらの標的対の定型的な安全性評価に加えて、免疫抑制の程度に対する特異的検査が保証され、最高の標的対を選択する上で役立つ( Luster et al., Toxicology (1994), 92(1-3), 229-43; Descotes, et al., Developments in biological standardization (1992), 7799-102; Hart et al., Journal of Allergy and Clinical Immunology (2001), 108(2), 250-257参照)。

#### 【0338】

本発明の一態様は、IL-17(および/またはIL-17F)ならびにIL-4、IL-5、IL-8、IL-9、IL-13、IL-18、IL-5R( )、TNFSF4、IL-4R( )、インターフェロン、エオタキシン、TSLP、PAR-2、PGD2およびIgEからなる群から選択される1つ以上、例えば2つの標的に結合することができるDVD-Ig分子に関する。一実施形態は、喘息の治療に有益な治療剤として二重特異的抗IL-17/IL-13 DVD-Igを含む。

10

#### 【0339】

関節リウマチ(RA)

全身性疾患である関節リウマチ(RA)は、関節の滑液中の慢性的炎症反応によって特徴付けられ、軟骨の変性と隣接する関節骨を伴う。TNF、ケモカインおよび増殖因子など、多くの炎症促進性サイトカインが、罹患した関節中に発現されている。抗TNF抗体またはsTNFR融合タンパク質の、RAのマウスモデルへの全身投与は、抗炎症性および関節保護的であることが示された。IL-17を含む様々なサイトカインがRAに関与していると推定されている。RA患者中のTNFの活性が、静脈内に投与されたインフリキシマブ(キメラ抗TNFmAb)で遮断された臨床的調査(Harriman G, Harper LK, Schaible TF. 1999 Summary of clinical trials in rheumatoid arthritis using infliximab, an anti-TNFalpha treatment. Ann. Rheum. Dis., 58 Suppl 1:161-4)は、TNFがIL-6、IL-8、MCP-1およびVEGF産生、免疫および炎症性細胞の関節中への動員、血管新生ならびにマトリックスメタロプロテナーゼ-1および-3の血液レベルの低下を制御するという証拠を提供した。関節リウマチにおける炎症性経路をより深く理解することによって、関節リウマチに関与する他の治療標的の同定に結びついた。過去、インターロイキン-6アンタゴニスト(Chugai, Rocheによって開発されたIL-6受容体抗体MRA、Nishimoto, Norihiro et al., Arthritis & Rheumatism (2004), 50(6), 1761-1769参照)、CTLA4Ig(アダタセプト、Genovese et al. (2005) 「Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition」, N. Engl. J. Med., 353:1114-23.)、および抗B細胞療法(リツキシマブ、Okamoto H, Kamatani N. (2004) 「Rituximab for rheumatoid arthritis」, N. Engl. J. Med., 351:1909)などの有望な治療が、無作為化された対照臨床試験においてすでに検査されてきた。RA動物モデルを使用して、IL-17、ならびにIL-15およびIL-18などの他のサイトカインが役割を果たすものと同定されている(治療用抗体HuMax-IL-15、AMG714、Baslund, Bo et al., Arthritis & Rheumatism (2005), 52(9), 2686-2692)。抗TNFおよびIL-17などの別の媒介物質を組み合わせた二重特異的抗体療法は、臨床的効力および/または患者の対象範囲を増大させる上で大きな可能性を秘めている。例えば、TNFとVEGF(いずれも、RAの病態生理学に関与している。)の両方を遮断することは、炎症および血管新生を根絶することができる可能性

20

30

40

50

を秘めている。TNF およびIL-17を遮断することが可能なDVD-Ig結合タンパク質が想定される。これらの標的対の定型的な安全性評価に加えて、免疫抑制の程度に対する特異的検査が保証され、最高の標的対を選択する上で役立つ( Luster et al., Toxicology (1994), 92(1-3), 229-43; Descotes, et al., Developments in biological standardization (1992), 77 99-102; Hart et al., Journal of Allergy and Clinical Immunology (2001), 108(2), 250-257参照)。DVDIg分子が関節リウマチの治療に対して有用であるかどうかは、コラーゲンによって誘導された関節炎マウスモデルなど、前臨床動物RAモデルを用いて評価することが可能である。他の有用なモデルも本分野において周知である( Brand DD., Comp Med., (2005) 55(2): 114-22参照)。ヒトおよびマウスオルソログに対する親抗体の交差反応性(例えば、ヒトおよびマウスTNF、ヒトおよびマウスIL-15などに対する反応性)を基礎として、「適合代理抗体」由来DVD-Ig分子を用いてマウスCIAモデルにおける妥当性確認研究を行うことが可能である; 簡潔に述べると、2つ(またはそれ以上)のマウス標的的特異的抗体を基礎とするDVD-Igは、ヒトDVD-Ig構築に使用される親ヒトまたはヒト化抗体の特徴に可能な限り適合し得る(類似した親和性、類似した中和効力、類似した半減期など)。

#### 【0340】

一実施形態では、hIL-17および別の非IL-17標的に結合する本発明のDVD-Igを使用してIL-17が関与している他の疾患も治療し得る。該疾患は、SLE、多発性硬化症(MS)、敗血症、様々な神経疾患および癌(子宮頸、乳房、胃を含む)を含むが、これらに限定されない。IL-17が関与している疾患および障害のさらに広範な一覧表も下に提供されている。

#### 【0341】

本発明の実施形態は、huIL-17および/またはhIL-17FならびにTNF、IL-12、TWEAK、IL-23、CXCL13、CD40、CD40L、IL-18、VEGF、VLA-4、TNF、CD45RB、CD200、IFN-、GM-CSF、FGF、C5、CD52、スクレロスチンおよびCCR2からなる群から選択される1つ以上の標的に結合することができるDVD-Ig分子に関する。

#### 【0342】

##### SLE(ループス)

SLEの免疫病原性の特徴は、ポリクローナルB細胞活性化であり、これは、高グロブリン血症、自己抗体産生および免疫複合体形成をもたらす。基本的な異常は、全般的なT細胞の調節不全のために、T細胞が禁じられたB細胞クローンを抑制できないことであるように見受けられる。さらに、BおよびT細胞の相互作用は、第二のシグナルを開始する、IL-10ならびにCD40とCD40LおよびB7およびCD28とCTLA-4などの同時刺激分子などのいくつかのサイトカインによって促進される。これらの相互作用は、免疫複合体およびアポトーシス材料の損傷された食細胞の排除とともに、生じた組織傷害によって免疫応答を永続化させる。

#### 【0343】

一態様において、本発明のDVD-Ig結合タンパク質は、ヒトIL-17A、ならびにSLEに関与していると推定されている以下の抗原の1つ以上に結合することが可能である。B細胞標的化療法: CD-20、CD-22、CD-19、CD28、CD4、CD80、HLA-DRA、IL10、IL2、IL4、TNFRSF5、TNFRSF6、TNFSF5、TNFSF6、BLR1、HDAC4、HDAC5、HDAC7A、HDAC9、ICOSL、IGBP1、MS4A1、RGS1、SLA2、CD81、IFNB1、IL10、TNFRSF5、TNFRSF7、TNFSF5、AICDA、BLNK、GALNAC4S-6ST、HDAC4、HDAC5、HDAC7A、HDAC9、IL10、IL11、IL4、INHA、INHBA、KLF6、TNFRSF7、C

10

20

30

40

50

D 2 8、C D 3 8、C D 6 9、C D 8 0、C D 8 3、C D 8 6、D P P 4、F C E R 2、I L 2 R A、T N F R S F 8、T N F S F 7、C D 2 4、C D 3 7、C D 4 0、C D 7 2、C D 7 4、C D 7 9 A、C D 7 9 B、C R 2、I L 1 R 2、I T G A 2、I T G A 3、M S 4 A 1、S T 6 G A L 1、C D 1 C、C H S T 1 0、H L A - A、H L A - D R A および N T 5 E ; 同時刺激シグナル : C T L A 4 または B 7 . 1 / B 7 . 2 ; B 細胞生存の阻害 : B l y S、B A F F ; 補体不活化 : C 5 ; サイトカイン調節。中心的な原理は、いずれかの組織中の総合的な生物応答は、炎症促進性サイトカインまたは抗炎症性サイトカインの局所レベル間のバランスの結果であるということである ( S f i k a k i s P P e t a l 2 0 0 5 C u r r O p i n R h e u m a t o l 1 7 : 5 5 0 - 7 参照 )。S L E は、血清 I L - 4、I L - 6、I L - 1 0 の文献に報告された上昇を伴う、T h 2 によって誘導される疾病であると考えられる。I L - 4、I L - 6、I L - 1 0、I N F - および T N F - からなる群から選択される 1 つ以上の標的に結合することが可能な D V D I g も想定される。本明細書で論述されている標的の組合せは、多数の狼瘡前臨床モデル中で検査することが可能な S L E に対して治療的な効力を増強する ( P e n g S L ( 2 0 0 4 ) M e t h o d s M o l . M e d . ; 1 0 2 : 2 2 7 - 7 2 参照 )。ヒトおよびマウスオルソログに対する親抗体の交差反応性 (例えば、ヒトおよびマウス C D 2 0、ヒトおよびマウスインターフェロン などに対する反応性) を基礎として、「適合代理抗体」由来 D V D - I g 分子を用いてマウスループモデルにおける妥当性確認研究を行うことが可能である ; 簡潔に述べると、2 つ (またはそれ以上) のマウス標的特異的抗体を基礎とする D V D - I g は、ヒト D V D - I g 構築に使用される親ヒトまたはヒト化抗体の特徴に可能な限り適合し得る (類似した親和性、類似した中和効力、類似した半減期など)。

#### 【 0 3 4 4 】

##### 多発性硬化症 ( M S )

多発性硬化症 ( M S ) は、主に病因が不明である複雑なヒト自己免疫型疾病である。神経系を通じたミエリン塩基性タンパク質 ( M B P ) の免疫学的破壊が、多発性硬化症の主要な病因である。M S は、C D 4 + および C D 8 + T 細胞による浸潤を伴う複雑な病変の疾病であり、中枢神経系内の応答の疾病である。サイトカイン、反応性窒素種および同時刺激分子の中枢神経系中での発現はすべて、M S において記載されている。主に検討すべきであるのは、自己免疫の発達に寄与する免疫学的機序である。特に、T h 1 および T h 2 細胞などの他の T 細胞のバランス / 調節を補助する、抗原発現、サイトカインおよび白血球相互作用ならびに調節性 T 細胞は、治療標的の同定のための重要な領域である。

#### 【 0 3 4 5 】

I L - 1 2 は、A P C によって産生される炎症促進性サイトカインであり、T h 1 エフェクター細胞の分化を促進する。I L - 1 2 は、M S 患者および E A E に罹患した動物中の発達している病変中で産生される。以前、I L - 1 2 経路中の妨害がげっ歯類中の E A E を効果的に抑制すること、およびコモンマモセット中のミエリン誘発性 E A E モデル中で、抗 I L - 1 2 m A b を用いた I L - 1 2 p 4 0 のインビボ中和が有益な効果を有することが示された。

#### 【 0 3 4 6 】

T W E A K は、中枢神経系 ( C N S ) 中で恒常的に発現される T N F ファミリーのメンバーであり、細胞の種類に応じて炎症促進性、増殖性またはアポトーシス効果を有する。その受容体 F n 1 4 は、内皮細胞、反応性星状膠細胞および神経細胞によって、中枢神経系中で発現されている。T W E A K および F N 1 4 m R N A 発現は、実験的自己免疫脳脊髄炎 ( E A E ) の間に、脊髄中で増加した。ミエリン乏突起膠細胞糖タンパク質 ( M O G ) によって C 5 7 B L / 6 マウス中に誘導された E A E における抗 T W E A K 抗体治療は、マウスが初回刺激相後に治療された場合に、疾病の重度および白血球の浸潤の低下をもたらした。

#### 【 0 3 4 7 】

本発明の一態様は、I L - 1 7 ( および / または I L - 1 7 F )、ならびに I L - 1 2

、TWEAK、IL-23、CXCL13、CD40、CD40L、IL-18、VEGF、VLA-4、TNF、CD45RB、CD200、IFN、GM-CSF、FGF、C5、CD52、オステオポンチンおよびCCR2からなる群から選択される1つ以上、例えば2つの標的に結合することができるDVDIg分子に関する。一実施形態には、MSの治療に対して有益な治療剤としての二重特異的抗IL-17/TWEAKDVDIgが含まれる。

#### 【0348】

MSを治療するためのDVD-Ig分子の有用性を評価するためのいくつかの動物モデルが、本分野において公知である(Steinman L, et al., (2005) Trends Immunol. 26(11): 565-71; Lublin FD, et al., (1985) Springer Semin Immunopathol. 8(3): 197-208; Genain CP, et al., (1997) J Mol Med. 75(3): 187-97; Tuohy VK, et al., (1999) J Exp Med. 189(7): 1033-42; Owens T, et al., (1995) Neurol Clin. 13(1): 51-73; および 't Hart et al., J. Immunol., 175(7): 4761-4768 (2005) 参照)。ヒトおよび動物種オルソログに対する親抗体の交差反応性(例えば、ヒトおよびマウスIL-17、ヒトおよびマウスTWEAKなどに対する反応性)を基礎として、「適合代理抗体」由来DVD-Ig分子を用いてマウスEAEモデルにおける妥当性確認研究を行うことが可能である; 簡潔に述べると、2つ(またはそれ以上)のマウス標的特異的抗体を基礎とするDVD-Igは、ヒトDVD-Ig構築に使用される親ヒトまたはヒト化抗体の特徴に可能な限り適合し得る(類似した親和性、類似した中和効力、類似した半減期など)。同じ概念は他の非げっ歯類種の動物モデルに当てはまり、「適合代理抗体」由来DVD-Igは予期される薬理学あるいは安全性研究のために選択される。これらの標的対の定型的な安全性評価に加えて、免疫抑制の程度に対する特異的検査が保証され、最高の標的対を選択する上で役立つ( Luster et al., Toxicology (1994), 92(1-3), 229-43; Descotes, et al., Developments in biological standardization (1992), 77 99-102; Jones R. 2000 Rovelizumab (ICOS Corp). IDrugs. 3(4): 442-6) 参照)。

#### 【0349】

##### 敗血症

敗血症の病態生理は、グラム陰性生物(リポ多糖[LPS]、リポドA、エンドトキシン)およびグラム陽性生物(リポテイコ酸、ペプチドグリカン)の両方の外膜成分によって開始される。これらの外膜成分は、単球の表面上のCD14受容体に結合することが可能である。最近記載されたトール様受容体によって、シグナルは、その後、細胞へと伝達され、炎症促進性サイトカインである腫瘍壊死因子(TNF-)およびインターロイキン-1(IL-1)の最終的な産生をもたらす。圧倒的な炎症性応答および免疫応答は、敗血症性ショックの本質的な特徴であり、敗血症によって誘導される組織損傷、多臓器不全および死亡の病因において中心的な役割を果たす。サイトカイン、特に、腫瘍壊死因子(TNF)およびインターロイキン(IL-1)は、敗血症性ショックの極めて重要な媒介物質であることが示されている。これらのサイトカインは、組織に対して直接的な毒性効果を有しており、ホスホリパーゼA2も活性化させる。これらの効果および他の効果は、血小板活性化因子、酸化窒素合成酵素活性の促進、好中球による組織浸潤の促進および好中球活性の促進の増加した濃度をもたらす。

#### 【0350】

敗血症および敗血症性ショックの治療は、なお臨床的な難問であり、炎症性応答を標的とした生物学的応答修飾物質(すなわち、抗TNF、抗MIF)を用いた最近の前向き臨床試験は、若干の臨床的有益性を示したに過ぎなかった。最近、免疫抑制の付随期間を逆

10

20

30

40

50

転させることを目指した治療法に関心が移っている。実験動物および重病の患者における研究は、リンパ系臓器およびいくつかの実質組織の増加したアポトーシスが、この免疫抑制、アレルギーおよび臓器系機能不全に寄与することを示している。敗血症症候群の間、リンパ球アポトーシスは、IL-2の不存在によってまたはグルココルチコイド、グランザイムもしくはいわゆる「死亡 (death)」サイトカイン：腫瘍壊死因子 または Fas リガンドの放出によって引き金を引かれ得る。アポトーシスは、Bcl-2ファミリーのアポトーシス促進性のメンバーおよびアポトーシス抑制性のメンバーによって影響を受け得る、細胞質および/またはミトコンドリアのカスパーゼの自己活性化を介して進行する。実験動物では、アポトーシスの阻害剤を用いた治療はリンパ系細胞のアポトーシスを抑制することができるのみならず、予後も改善し得る。抗アポトーシス作用物質を用いた臨床試験は、主にそれらの投与および組織標的化に伴う技術的困難さが原因で、実現性が低いままであるが、リンパ球アポトーシスの阻害は、敗血症患者に対する魅力的な治療の標的である。同様に、炎症性媒介物質およびアポトーシス媒介物質の両方を標的とする二重特異的作用物質は、さらなる有益性を有し得る。本発明の一態様は、IL-17および/またはIL-17F、ならびにTNF、IL-1、MIF、IL-6、IL-8、IL-18、IL-12、IL-23、FasL、LPS、トール様受容体、TLR-4、組織因子、MIP-2、ADORA2A、CASP1、CASP4、IL-10、IL-1B、NFKB1、PROC、TNFRSF1A、CSF3、CCR3、IL1RN、MIF、NFKB1、PTAFR、TLR2、TLR4、GPR44、HMOX1、HMG-B1、ミッドカイン、IRAK1、NFKB2、SERPINA1、SERPINE1 および TREM1 からなる群から選択される、敗血症に関与する1つ以上の標的に結合することが可能なDVD-Igに関する。敗血症に対するこのようなDVDIgの効力は、本分野において公知の前臨床動物モデルにおいて評価することが可能である (Buras JA, et al., (2005) Nat. Rev. Drug Discov., 4 (10): 854-65 および Calandra T, et al., (2000) Nat. Med., 6 (2): 164-70 参照)。

10

20

#### 【0351】

#### 神経疾患および神経変性疾患

神経変性疾患は、慢性(この場合、通常、年齢依存性である。)または急性(例えば、卒中、外傷性脳損傷、脊髄損傷など)である。神経変性疾患は、神経細胞機能の進行性の喪失(神経細胞死、脱ミエリン化)、運動性の喪失および記憶の喪失によって特徴付けられる。慢性神経変性疾患(例えば、アルツハイマー病、AD)の基礎を成す機序として明らかになりつつある知見は、複雑な病因を示しており、それらの発達および進行に、様々な要因、例えば、年齢、血糖状態、アミロイド産生および多量体化、RAGE (AGEに対する受容体)に結合する後天的糖化終末産物(AGE)の蓄積、増加した脳の酸化ストレス、減少した脳の血流、炎症性サイトカインおよびケモカインの放出を含む神経炎症、神経細胞の機能不全およびミクログリアの活性化が寄与していることが認められている。したがって、これらの慢性神経変性疾患は、複数の細胞種および媒介物質の間で複雑な相互作用を示す。このような疾病に対する治療戦略は限られており、非特異的な抗炎症剤(例えば、コルチコステロイド、COX阻害剤)または神経細胞の喪失および/またはシナプス機能を抑制するための作用物質で炎症プロセスを遮断することが大部分を占める。これらの治療は、疾病の進行を停止させることができない。最近の研究は、可溶性Aペプチド(Aオリゴマー形態)に対する抗体などのより標的化された療法が、疾病の進行を停止させるのに役立つことができるのみならず、記憶を維持するのにも役立つことを示唆している。これらの予備的所見は、1つより多い疾患メディエーター(例えば、AおよびTNFなどの炎症促進性サイトカイン)を標的にする特異療法は1つの疾患機序(例えば、可溶性A単独)を標的にした場合に観察されるよりもはるかに優れた治療効果を慢性神経変性疾患に与え得ることを示唆している(C.E. Shepherd, et al., Neurobiol Aging, 2005年10月24日; Nelson R B., Curr Pharm Des., 2005年; 11: 3335頁; William

30

40

50



L. Klein. ; Neurochem Int. 2002年; 41: 345頁; Janelsins et al., 「Early correlation of microglial activation with enhanced tumor necrosis factor- $\alpha$  and monocyte chemoattractant protein-1 expression specifically within the entorhinal cortex of triple transgenic Alzheimer's disease mice」、Journal of Neuroinflammation、2(23): 1-12頁(2005); Solomon B., Curr Alzheimer Res. 2004年; 1: 149頁; Igor Klyubin, et al., Nat Med. 2005年; 11: 556-61頁; Arancio O, et al., EMBO Journal(2004) 1-10頁; Bornemann KD, et al., Am J Pathol. 2001年; 158: 63頁; Deane R, et al., Nat Med. 2003年; 9: 907-13頁; および Eliezer Masliah, et al., Neuron. 2005年; 46: 857頁参照)。

10

### 【0352】

本発明のDVD-Ig分子は、IL-17(および/またはIL-17F)、ならびにアルツハイマー病などの慢性神経変性疾患に關与する1つ以上の標的に結合することが可能である。このような標的には、ADの発病に關与すると推定されているすべての媒介物質(可溶性または細胞表面)、例えば、AGE(S100A、アムホテリシン)、炎症促進性サイトカイン(例えば、IL-1)、ケモカイン(例えば、MCP1)、神経再生を阻害する分子(例えば、Nogo、RGM-A)、神経突起の成長を増強する分子(ニューロトロフィン)および血液脳関門での輸送を媒介することができる分子(例えば、トランスフェリン受容体、インシュリン受容体またはRAGE)が含まれるが、これらに限定されない。DVD-Ig分子の効力は、アミロイド前駆体タンパク質またはRAGEを過剰発現し、アルツハイマー病様の症候を発症するトランスジェニックマウスなどの前臨床動物モデルで妥当性を確認することが可能である。さらに、DVD-Ig分子を構築し、動物モデルで効力について検査することが可能であり、ヒト患者での検査のために、最良の治療的DVD-Igを選択することができる。DVD-Ig分子は、パーキンソン病などの他の神経変性疾患の治療のためにも使用することが可能である。 -シヌクレインが、パーキンソン病に關与している。IL-17(および/またはIL-17F)およびLINGO-1、 -シヌクレインならびに/または炎症性媒介物質(TNF、IL-1、MCP-1など)を標的とすることができるDVD-Igは、パーキンソン病に対する有効な治療であることを証明することが可能であり、本発明において想定される。

20

30

### 【0353】

#### 神経細胞の再生および脊髄損傷

病的機序の知見の増大にかかわらず、脊髄損傷(SCI)は、なお、多大な損害を与える症状であり、高い医学的な要求を特徴とする医学的な適応症である。多くの脊髄損傷は、挫傷または圧迫傷害であり、通常、一次損傷に続いて、最初の損傷を悪化させ、病変部位の著しい拡大(特には、10倍超)をもたらす二次的な損傷機序(炎症媒介物質、例えば、サイトカインおよびケモカイン)が起こる。SCIにおけるこれらの原発および続発性の機序は、他の手段、例えば発作によって引き起こされた脳損傷における機序と極めて類似している。満足する治療は存在せず、メチルプレドニゾン(MP)の高用量ボラス注射は、損傷から8時間後という狭い時間枠内で使用される唯一の療法である。しかしながら、この治療は、顕著な機能的回復が全くなしに、続発性損傷を予防することのみを目的としている。明瞭な効果の欠如ならびにその後の感染症を伴う免疫抑制および重い組織病理学的な筋肉の変化などの重い副作用に対して大きな批判が為されている。内在性の再生能を刺激する他の薬物、生物学または小分子は認可されていないが、有望な治療原理および薬物候補が、近年、SCIの動物モデルにおいて有効性を示している。多くの場合、ヒトSCIにおける機能的回復の欠如は、病変部位における、瘢痕組織中、ミエリン中

40

50

および損傷を伴う細胞上における神経突起の増殖を阻害する因子によって引き起こされる。このような因子は、ミエリン随伴タンパク質 N o g o A、O M g p および M A G、R G M A、癩痕随伴 C S P G (コンドロイチン硫酸プロテオグリカン) および反応性星状膠細胞に対する阻害因子 (一部のセマホリンおよびエフリン) である。しかしながら、病変部位では、増殖阻害分子が見出されるのみならず、ニューロトロフィン、ラミニン L 1 およびその他のような神経突起成長刺激因子も見出される。阻害的な影響の低下が、バランスを、増殖阻害から増殖促進へとシフトさせ得るので、神経突起成長阻害分子および神経突起成長促進分子のこの協調は、N o g o A または R G M A のような単一の因子を遮断することが、げっ歯類 S C I モデルにおいて著しい機能回復をもたらしたことを説明し得る。しかしながら、単一の神経突起成長阻害分子を遮断することによって観察された回復は完全ではなかった。より速く、より顕著な回復を達成するためには、2つの神経突起成長阻害分子 (例えば、N o g o および R G M A) を遮断するまたは神経突起成長阻害分子を遮断し、神経突起成長増強分子の機能を増強するか (例えば、N o g o およびニューロトロフィン)、または神経突起成長阻害分子 (例えば、N o g o) および炎症促進性分子 (例えば、T N F) を遮断することが、望ましい場合があり得る (M c G e e A W, et al. (2003) Trends Neurosci., 26:193; Marco Domeniconi, et al. (2005) J. Neurol. Sci., 233:43; Milan Makwanal, et al. (2005) FEBS J. 272:2628; Barry J. Dickson (2002) Science, 298:1959; Felicia Yu Hsuan Teng, et al. (2005) J. Neurosci. Res. 79:273; Tara Karnezis, et al. (2004) Nature Neuroscience, 7, 736; Gang Xu, et al. (2004) J. Neurochem., 91:1018 参照)。

10

20

30

40

50

#### 【0354】

一態様において、h I L - 17 および / または h I L - 17 F に結合する D V D - I g は、N g R および R G M A ; N o g o A および R G M A ; M A G および R G M A ; O M G p および R G M A ; R G M A および R G M B ; C S P G および R G M A ; アグレカン、ミッドカイン、ニューロカン、ベルシカン、ホスファカン、T e 38 および T N F - ; 樹状突起および軸索の出芽を促進する抗体と組み合わせられた A 球状体 (g l o b u l o m e r) 特異的抗体などの標的対の1つまたは両方にも結合することができる。樹状突起の病変は、A D の極めて早期の兆候であり、N O G O A が樹状突起の成長を制限することが知られている。a b のこのような種類を、S C I 候補 (ミエリンタンパク質) A b のいずれかと組み合わせることが可能である。他の D V D - I g 標的は、N g R - p 75、N g R - T r o y、N g R - N o g o 66 (N o g o)、N g R - L i n g o、L i n g o - T r o y、L i n g o - p 75、M A G または O m g p のあらゆる組合せを含み得る。さらに、標的には、神経突起の阻害に関与すると推定されているすべての媒介物質 (可溶性または細胞表面)、例えば、N o g o、O m p g、M A G、R G M A、セマフォリン、エフリン、可溶性 A 、炎症促進性サイトカイン (例えば、I L - 1)、ケモカイン (例えば、M I P 1 a)、神経再生を阻害する分子も含まれ得る。抗 n o g o / 抗 R G M A または類似の D V D - I g 分子の効力は、脊髄損傷の前臨床動物モデルにおいて、妥当性を確認することが可能である。さらに、これらの D V D - I g 分子を構築し、動物モデルで効力について検査することが可能であり、ヒト患者での検査のために、最良の治療的 D V D - I g を選択することができる。さらに、単一の受容体、例えば3つのリガンド N o g o、O m p g および M A G に結合する N o g o 受容体ならびに A および S 100A に結合する R A G E 上の2つの異なるリガンド結合部位を標的とする D V D - I g 分子を構築することが可能である。さらに、神経突起成長阻害剤、例えば、n o g o および n o g o 受容体は、多発性硬化症のような免疫学的疾患において神経再生を抑制する上でも役割を果たす。n o g o - n o g o 受容体の相互作用の阻害は、多発性硬化症の動物モデルの回復を増強させることが示されている。したがって、1つの免疫媒介物質、例えば、I L - 12 のようなサイトカイン、および神経突起成長阻害分子、例えば、n o g o または R G M の

機能を遮断することができるDVD-Ig分子は、免疫または神経突起成長阻害剤分子のみを遮断するより、より速く、より大きな効力を与え得る。

【0355】

一般に、抗体は血液脳関門(BBB)を効率的で適切な形で通過しない。しかし、ある種の神経疾患、例えば、脳卒中、外傷性脳損傷、多発性硬化症、等では、BBBが損なわれてDVD-Igおよび抗体の脳への侵入を増加させ得る。BBB漏出が起きていない他の神経病状では、グルコースおよびアミノ酸担体などの担体媒介輸送体ならびにBBBの血管内皮での受容体媒介細胞輸送媒介細胞構造体/受容体を含む内在性輸送系のターゲティングを用いて、したがってDVD-IgのトランスBBB輸送を可能にし得る。該輸送を可能にするBBBでの構造体は、インシュリン受容体、トランスフェリン受容体、LRPおよびRAGEを含むが、これらに限定されない。さらに、戦略によって、低分子量薬剤、ナノ粒子および核酸を含む、CNS内に潜在的薬剤を輸送するためのシャトルとしてもDVD-Igの使用が可能になる(Coloma MJ, et al. (2000) Pharm Res. 17(3): 266-74頁; Boado RJ, et al. (2007) Bioconj. Chem. 18(2): 447-55頁)。

【0356】

腫瘍疾患

モノクローナル抗体療法が、癌に対する重要な治療法として登場している(von Mehren et al., Annu. Rev. Med., 54: 343-69 (2003))。抗体は、アポトーシス、再誘導された細胞毒性、リガンド-受容体相互作用の妨害を誘導し、または新生物表現型にとって重大なタンパク質の発現を抑制することによって、抗腫瘍効果を発揮し得る。さらに、抗体は、腫瘍微小環境の成分を標的とすることが可能であり、腫瘍に付随する脈管構造の形成など不可欠な構造を擾乱する。抗体は、そのリガンドが増殖因子である受容体(上皮増殖因子受容体など)を標的とすることも可能である。したがって、抗体は、細胞増殖を刺激する天然のリガンドが標的とされる腫瘍細胞へ結合することを阻害する。あるいは、抗体は、抗イディオタイプネットワーク、補体媒介性細胞傷害または抗体依存性細胞傷害(ADCC)を誘導し得る。2つの別個の腫瘍媒介物質を標的とする二重特異的抗体の使用は、単一特異的療法に比べて、さらなる有利さを与えるものと思われる。

【0357】

別の実施形態では、本発明のhIL-17(および/またはhIL-17F)に結合するDVD-Igは、IGFR、IGF、VGF1、PDGFRb、PDGFRa、IGF1、2、ERB3、CDCP、1BSG2、ErbB3、CD52、CD20、CD19、CD3、CD4、CD8、BMP6、IL12A、IL1A、IL1B、IL2、IL24、INH1A、TNF、TNFSF10、BMP6、EGF、FGF1、FGF10、FGF11、FGF12、FGF13、FGF14、FGF16、FGF17、FGF18、FGF19、FGF2、FGF20、FGF21、FGF22、FGF23、FGF3、FGF4、FGF5、FGF6、FGF7、FGF8、FGF9、GRP、IGF1、IGF2、IL12A、IL1A、IL1B、IL2、INH1A、TGFA、TGFb1、TGFb2、TGFb3、VEGF、CDK2、FGF10、FGF18、FGF2、FGF4、FGF7、IGF1R、IL2、BCL2、CD164、CDKN1A、CDKN1B、CDKN1C、CDKN2A、CDKN2B、CDKN2C、CDKN3、GNRH1、IGFBP6、IL1A、IL1B、ODZ1、PAWR、PLG、TGFb1I1、AR、BRCA1、CDK3、CDK4、CDK5、CDK6、CDK7、CDK9、E2F1、EGFR、ENO1、ERBB2、ESR1、ESR2、IGFBP3、IGFBP6、IL2、INSL4、MYC、NOX5、NR6A1、PAP、PCNA、PRKCQ、PRKD1、PRL、TP53、FGF22、FGF23、FGF9、IGFBP3、IL2、INH1A、KLK6、TP53、CHGB、GNRH1、IGF1、IGF2、INH1A、INSL3、INSL4、PRL、KLK6、SHBG、NR1D1、NR1H3、NR1I3、NR2F6、NR4A3、ESR1、ESR2、

10

20

30

40

50

NR0B1、NR0B2、NR1D2、NR1H2、NR1H4、NR1I2、NR2C1、NR2C2、NR2E1、NR2E3、NR2F1、NR2F2、NR3C1、NR3C2、NR4A1、NR4A2、NR5A1、NR5A2、NR6A1、PGR、RARB、FGF1、FGF2、FGF6、KLK3、KRT1、APOC1、BRCA1、CHGA、CHGB、CLU、COL1A1、COL6A1、EGF、ERBB2、ERK8、FGF1、FGF10、FGF11、FGF13、FGF14、FGF16、FGF17、FGF18、FGF2、FGF20、FGF21、FGF22、FGF23、FGF3、FGF4、FGF5、FGF6、FGF7、FGF8、FGF9、GNRH1、IGF1、IGF2、IGFBP3、IGFBP6、IL12A、IL1A、IL1B、IL2、IL24、INHA、INSL3、INSL4、KLK10、KLK12、KLK13、KLK14、KLK15、KLK3、KLK4、KLK5、KLK6、KLK9、MMP2、MMP9、MSMB、NTN4、ODZ1、PAP、PLAU、PRL、PSAP、SERPINA3、SHBG、TGFA、TIMP3、CD44、CDH1、CDH10、CDH19、CDH20、CDH7、CDH9、CDH1、CDH10、CDH13、CDH18、CDH19、CDH20、CDH7、CDH8、CDH9、ROBO2、CD44、ILK、ITGA1、APC、CD164、COL6A1、MTSS1、PAP、TGFB1I1、AGR2、AIG1、AKAP1、AKAP2、CANT1、CAV1、CDH12、CLDN3、CLN3、CYB5、CYC1、DAB2IP、DES、DNCL1、ELAC2、ENO2、ENO3、FASN、FLJ12584、FLJ25530、GAGEB1、GAGEC1、GGT1、GSTP1、HIP1、HUMCYT2A、IL29、K6HF、KAI1、KRT2A、MIB1、PART1、PATE、PCA3、PIAS2、PIK3CG、PPID、PR1、PSCA、SLC2A2、SLC33A1、SLC43A1、STEAP、STEAP2、TPM1、TPM2、TRPC6、ANGPT1、ANGPT2、ANPEP、ECGF1、EREG、FGF1、FGF2、FIGF、FLT1、JAG1、KDR、LAMA5、NRP1、NRP2、PGF、PLXDC1、STAB1、VEGF、VEGFC、ANGPTL3、BAI1、COL4A3、IL8、LAMA5、NRP1、NRP2、STAB1、ANGPTL4、PECAM1、PF4、PROK2、SERPINF1、TNFAIP2、CCL11、CCL2、CXCL1、CXCL10、CXCL3、CXCL5、CXCL6、CXCL9、IFNA1、IFNB1、IFNG、IL1B、IL6、MDK、EDG1、EFNA1、EFNA3、EFNB2、EGF、EPHB4、FGFR3、HGF、IGF1、ITGB3、PDGFA、TEK、TGFA、TGFB1、TGFB2、TGFB1R1、CCL2、CDH5、COL18A1、EDG1、ENG、ITGAV、ITGB3、THBS1、THBS2、BAD、BAG1、BCL2、CCNA1、CCNA2、CCND1、CCNE1、CCNE2、CDH1(E-カドヘリン)、CDKN1B(p27Kip1)、CDKN2A(p16INK4a)、COL6A1、CTNNB1(b-カテニン)、CTSB(カテプシンB)、ERBB2(Her-2)、ESR1、ESR2、F3(TF)、FOSL1(FRA-1)、GATA3、GSN(ゲルソリン)、IGFBP2、IL2RA、IL6、IL6R、IL6ST(グリコプロテイン130)、ITGA6(a6インテグリン)、JUN、KLK5、KRT19、MAP2K7(c-Jun)、MKI67(Ki-67)、NGFB(NGF)、NGFR、NME1(NM23A)、PGR、PLAU(uPA)、PTEN、SERPINB5(マスピン)、SERPINE1(PAI-1)、TGFA、THBS1(トロンボスポンジン-1)、TIE(Tie-1)、TNFRSF6(Fas)、TNFSF6(FasL)、TOP2A(トポイソメラーゼIIa)、TP53、AZGP1(亜鉛-a-グリコプロテイン)、BPAG1(プレクチン)、CDKN1A(p21Wap1/Cip1)、CLDN7(クラウジン-7)、CLU(クルステリン)、ERBB2(Her-2)、FGF1、FLRT1(フィブロネクチン)、GABRP(GABAa)、GNAS1、ID2、ITGA6(a6インテグリン)、ITGB4(b4インテグリン)、KLF5(GC Box BP)、KRT19(ケラチン19)、KRTHB6(毛髪特異型II

10

20

30

40

50

型ケラチン)、MACMARCHS、MT3(メタロチオネクチン-III)、MUC1(ムチン)、PTGS2(COX-2)、RAC2(p21Rac2)、S100A2、SCGB1D2(リポフィリンB)、SCGB2A1(マンマグロビン2)、SCGB2A2(マンマグロビン1)、SPRR1B(Spr1)、THBS1、THBS2、THBS4、およびTNFAIP2(B94)、RON、c-Met、CD64、DLL4、PLGF、CTLA4、ホスファチジルセリン、ROBO4、CD80、CD22、CD40、CD23、CD28、CD55、CD38、CD70、CD74、CD30、CD138、CD56、CD33、CD2、CD137、DR4、DR5、RANKL、VEGFR2、PDGFR、VEGFR1、MTSP1、MSP、EPHB2、EPHA1、EPHA2、EPCAM、PGE2、NKG2D、LPA、SIP、APRIL、BCMA、MAPG、FLT3、PDGFR、PDGFR、ROR1、PSMA、PSCA、SCD1、およびCD59を含むが、これらに限定されない腫瘍学的疾患に關する別の標的にも結合することができ得る。

#### 【0358】

##### D. 医薬組成物

本発明は、本発明の抗体またはその抗原結合部分および医薬として許容される担体を含む医薬組成物も提供する。本発明の抗体を含む医薬組成物は、疾患を診断し、検出し、もしくはモニタリングし、疾患または1つもしくはそれ以上のその症候を予防し、治療し、管理し、もしくは軽減する上で、および/または研究において使用されるが、これらに限定されない。特定の実施形態において、組成物は、1つ以上の本発明の抗体を含む。別の実施形態において、医薬組成物は、1つ以上の本発明の抗体、およびIL-17Aおよび/またはIL-17F活性が有害である疾患を治療するための、本発明の抗体以外の1つ以上の予防または治療剤を含む。一実施形態において、予防剤または治療剤は、疾患または1つもしくはそれ以上のその症候の予防、治療、管理または軽減に有用であることが知られており、または疾患または1つもしくはそれ以上のその症候の予防、治療、管理または軽減においてこれまで使用されており、もしくは現在使用されている。これらの実施形態に従えば、組成物は、担体、希釈剤または賦形剤をさらに含み得る。

#### 【0359】

本発明の抗体または抗体部分は、対象に投与するのに適した医薬組成物中に取り込ませることが可能である。典型的には、医薬組成物は、本発明の抗体または抗体部分および医薬として許容される担体を含む。本明細書において使用される「医薬として許容される担体」には、生理的に適合性がある、あらゆる溶媒、分散媒、コーティング、抗菌剤および抗真菌剤、等張剤および吸収遅延剤などが含まれる。医薬として許容される担体の例には、水、生理的食塩水、リン酸緩衝化された生理的食塩水、デキストロース、グリセロール、エタノールなどの1つ以上およびこれらの組合せが含まれる。多くの場合、等張剤、例えば、糖、マニトール、ソルビトールなどの多価アルコールまたは塩化ナトリウムを組成物中に含めることが好ましい。医薬として許容される担体は、抗体または抗体部分の保存期間または有効性を増強する、湿潤剤または乳化剤、防腐剤または緩衝剤などの補助物質の微量をさらに含み得る。

#### 【0360】

様々な送達系が公知であり、例えば、リポソーム、微粒子、ミクロカプセル、抗体または抗体断片を発現することができる組換え細胞、受容体によって媒介されるエンドサイトーシス(例えば、Wu and Wu, J. Biol. Chem. 262: 4429-4432 (1987) 参照)、レトロウイルスまたは他のベクターの一部としての核酸の構築物に封入して、本発明の1つもしくはそれ以上の抗体または本発明の1つもしくはそれ以上の抗体および疾患または1つもしくはそれ以上のその症候を予防し、管理し、治療し、もしくは軽減するのに有用な予防剤または治療剤の組合せを投与するために使用することが可能である。本発明の予防剤または治療剤を投与する方法には、非経口投与(例えば、皮内、筋肉内、腹腔内、静脈内および皮下)、硬膜外投与、腫瘍内投与および粘膜投与(例えば、鼻内および経口経路)が含まれるが、これらに限定されない。さらに、例えば

、吸入装置または噴霧器およびエアロゾル化剤を加えた製剤の使用によって、経肺投与を使用することが可能である。例えば、米国特許第6,019,968号；第5,985,320号；第5,985,309号；第5,934,272号；第5,874,064号；第5,855,913号；第5,290,540号；および第4,880,078号；ならびにPCT公開WO92/19244、WO97/32572、WO97/44013、WO98/31346およびWO99/66903（これらは各々、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。）を参照されたい。一実施形態において、本発明の抗体または抗体部分、組合せ療法または本発明の組成物は、Alkermes AIR（登録商標）経肺薬物送達技術（Alkermes, Inc., Cambridge, Massachusetts, US）を用いて投与される。特定の実施形態において、本発明の予防剤または治療剤は、筋肉内、静脈内、腫瘍内、経口、鼻内、経肺または皮下投与される。予防剤または治療剤は、あらゆる都合のよい経路によって、例えば、注入もしくはボラス注射によって、上皮または粘膜皮下の裏打ち（例えば、口粘膜、直腸および腸粘膜など）を通じた吸収によって投与され得、生物学的に活性な他の作用物質と一緒に投与され得る。投与は、全身または局所であり得る。

10

20

30

40

50

#### 【0361】

一実施形態において、インビトロにおける抗体と連結したカーボンナノチューブ（CNT）と腫瘍細胞の特異的結合、その後の近赤外（NIR）光を用いたこれらの高度に特異的な除去は、腫瘍細胞を標的にするために使用することが可能である。例えば、ビオチン化極性脂質は、安定した生体適合性非細胞毒性CNT分散物を調製するために使用することが可能であり、次いでこの分散物は、1つ以上の腫瘍抗原（例えば、CD22）に対する1つまたは2つの異なるneutraliteアビジン誘導体化DVD-Igに付着される（Chakravarty, P. et al. (2008) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 105: 8697-8702）。

#### 【0362】

特定の実施形態において、治療を必要としている部位へ局所的に、本発明の予防剤または治療剤を投与することが望ましい場合があり得る。これは、例えば、局所的注入によって、注射によって、またはインプラントの手段によって達成され得るが、これらに限定されるものではなく、前記インプラントは、シアラスチック（sialastic）膜、ポリマー、繊維性マトリックス（例えば、Tissue1（登録商標））またはコラーゲンマトリックスなどの、膜およびマトリックスを含む多孔性または非多孔性材料である。一実施形態において、本発明の1つ以上の抗体アンタゴニストの有効量は、疾患またはその症候を予防し、治療し、管理し、および/または軽減するために、対象の罹患した部位へ局所的に投与される。別の実施形態において、本発明の1つ以上の抗体の有効量は、疾患または1つもしくはそれ以上のその症候を予防し、治療し、管理し、および/または軽減するために、本発明の抗体以外の1つ以上の治療薬（例えば、1つ以上の予防剤または治療剤）の有効量と組み合わせ、対象の罹患した部位へ局所的に投与される。

#### 【0363】

別の実施形態において、予防剤または治療剤は、調節された放出系または徐放系に入れて送達することが可能である。一実施形態において、調節された放出または徐放を達成するためにポンプを使用し得る（Langer, 上記；Sefton, 1987, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng., 14: 20；Buchwald et al., 1980, Surgery 88: 507；Saudek et al., 1989, N. Engl. J. Med. 321: 574参照）。別の実施形態において、本発明の治療薬の調節された放出または徐放を達成するために、ポリマー材料を使用することが可能である。（例えば、Goodson, J. M., Chapter 6, In Medical Applications of Controlled Release, Vol. II, Applications and Evaluation, (Langer and Wise, eds.) (CRC Press, Inc., Boca Raton, 1984) pp. 115-138；Ranger and Peppas, 198

3, J., *Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem.* 23: 61を参照されたい。Levy et al., 1985, *Science* 228: 190; During et al., 1989, *Ann. Neurol.* 25: 351; Howard et al., 1989, *J. Neurosurg.* 71: 105); 米国特許第5,679,377号; 米国特許第5,916,597号; 米国特許第5,912,015号; 米国特許第5,989,463号; 米国特許第5,128,326号; PCT公開WO99/15154; およびPCT公開WO99/20253も参照されたい。徐放製剤中で使用されるポリマーの例には、ポリ(2-ヒドロキシエチルメタクリレート)、ポリ(メチルメタクリレート)、ポリ(アクリル酸)、ポリ(エチレン-コビニルアセタート)、ポリ(メタクリル酸)、ポリグリコリド(PLG)、ポリ無水物、ポリ(N-ビニルピロリドン)、ポリ(ビニルアルコール)、ポリアクリルアミド、ポリ(エチレングリコール)、ポリラクチド(PLA)、ポリ(ラクチド-コ-グリコリド)(PLGA)およびポリオルトエステルが含まれるが、これらに限定されるものではない。好ましい実施形態において、徐放製剤中で使用されるポリマーは、不活性であり、溶脱可能な不純物を含まず、保存時に安定であり、無菌であり、生物分解性である。さらに別の実施形態において、調節された放出系または徐放系は、予防剤または治療剤の近くに配置されて、全身投薬量の一部のみを必要とするようにすることができる(例えば、Goods on, in *Medical Applications of Controlled Release, supra, vol. 2, pp. 115-138* (1984)参照)。

#### 【0364】

徐放系は、Langer (1990, *Science* 249: 1527-1533)による概説中に論述されている。本発明の1つ以上の治療剤を含む徐放製剤を作製するために、当業者に公知のあらゆる技術を使用することが可能である。例えば、米国特許第4,526,938号、PCT公開WO91/05548、PCT公開WO96/20698、Ning et al., 1996, "Intratumoral Radioimmunotherapy of a Human Colon Cancer Xenograft Using a Sustained-Release Gel," *Radiotherapy & Oncology*, 39: 179-189, Song et al., 1995, "Antibody Mediated Lung Targeting of Long-Circulating Emulsions," *PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology*, 50: 372-397, Cleek et al., 1997, "Biodegradable Polymeric Carriers for a bFGF Antibody for Cardiovascular Application," *Proc. Int'l. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.* 24: 853-854 および Lam et al., 1997, "Microencapsulation of Recombinant Humanized Monoclonal Antibody for Local Delivery," *Proc. Int'l. Symp. Control Rel. Bioact. Mater.* 24: 759-760 (これらは各々、その全体が参照として本明細書に組み込まれる。)を参照されたい。

#### 【0365】

本発明の組成物が予防剤または治療剤をコードする核酸である特定の実施形態において、適切な核酸発現ベクターの一部として、核酸を構築し、例えば、レトロウイルスベクター(米国特許第4,980,286号)の使用によって、または直接の注射によって、または微粒子照射(例えば、遺伝子銃; Biolistic, Dupon)の使用によって、核酸が細胞内となるように核酸を投与し、または脂質もしくは細胞表面受容体もしくはは形質移入剤でコーティングし、または核内に入ることが知られているホメオボックス様ペプチドに連結して核酸を投与することによって(例えば、Joliot et al., 1991, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88: 1864-1868

参照)、核酸がコードしている予防剤または治療剤の発現を促進するために、核酸をインピボで投与することが可能である。あるいは、相同的組換えによる発現のために、核酸を細胞内に導入し、宿主細胞DNA内に取り込むことが可能である。

#### 【0366】

本発明の医薬組成物は、その予定された投与経路と適合的であるように製剤化される。投与の経路の例には、非経口、例えば、静脈内、皮内、皮下、経口、鼻内(例えば、吸入)、経皮(例えば、局所)、経粘膜および直腸投与が含まれるが、これらに限定されない。特異的な実施形態において、組成物は、ヒトへの静脈内、皮下、筋肉内、経口、鼻内または局所投与に適合された医薬組成物として、定型的な手法に従って製剤化される。典型的には、静脈内投与のための組成物は、無菌の等張水性緩衝液中の溶液である。必要な場合には、組成物は、可溶化剤および注射の部位における痛みを和らげるための局所麻酔剤(リグノカム *lignocaine*)なども含み得る。

10

#### 【0367】

本発明の組成物が局所的に投与されるべき場合には、組成物は、軟膏、クリーム、経皮パッチ、ローション、ゲル、シャンプー、スプレー、エアロゾル、溶液、エマルジョンの形態でまたは当業者に周知の他の形態で製剤化することが可能である。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences and Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 19th ed., Mack Pub. Co., Easton, Pa. (1995)を参照されたい。噴霧不能な局所剤形の場合には、局所適用に適合性のある担体または1つもしくはそれ以上の賦形剤を含み、好ましくは水より大きな動粘性係数を有する粘性ないし半固体または固体の形態が通常使用される。適切な製剤は、所望であれば、滅菌され、または、例えば、浸透圧などの様々な特性に影響を及ぼすための補助剤(例えば、防腐剤、安定化剤、湿潤剤、緩衝剤または塩)と混合された、溶液、懸濁液、エマルジョン、クリーム、軟膏(*ointment*)、粉末、リニメント剤、軟膏(*salve*)など(これらに限定されない)を含む。他の適切な局所剤形には、好ましくは固体または液体不活性担体と組み合わせられた活性成分が、加圧された揮発性物質(例えば、FREON(登録商標)などの気体状噴射剤)との混合物中または搾り出し瓶中に梱包されている噴霧可能なエアロゾル調製物が含まれる。所望であれば、医薬組成物および剤形に、加湿剤または湿潤剤も添加することが可能である。このような追加の成分の例は、本分野において周知である。

20

30

#### 【0368】

本発明の方法が組成物の鼻内投与を含む場合には、組成物は、エアロゾル形態、スプレー、ミスト中に、または点鼻薬の形態で製剤化することが可能である。特に、本発明に従って使用するための予防剤または治療剤は、適切な噴射剤(例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素またはその他の適切な気体)を用いて、加圧されたパックまたは噴霧器からエアロゾルスプレー提示の形態で都合よく送達することが可能である。加圧されたエアロゾルの場合には、投薬単位は、定量された量を送達するためのバルブを付与することによって決定され得る。化合物とラクトースまたはデンプンなどの適切な粉末基剤との粉末混合物を含有する、吸入装置またはガス注入装置で使用するためのカプセルおよびカートリッジ(例えば、ゼラチンから構成される。)を製剤化し得る。

40

#### 【0369】

本発明の方法が経口投与を含む場合、錠剤、カプセル、カシェ剤、ゲルキャップ、溶液、懸濁液などの形態で、組成物を経口的に製剤化することが可能である。錠剤またはカプセルは、従来手段によって、結合剤(例えば、予めゼラチン化されたトウモロコシデンプン、ポリビニルピロリドンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース); 充填剤(例えば、ラクトース、微結晶セルロースまたはリン酸水素カルシウム); 潤滑剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルクまたはシリカ); 崩壊剤(例えば、イモデンプンまたはグリコール酸デンプンナトリウム); または湿潤剤(例えば、ラウリル硫酸ナトリウム

50



)などの、医薬として許容される賦形剤とともに調製することが可能である。錠剤は、本分野において周知な方法によって被覆され得る。経口投与用の液体調製物は、溶液、シロップもしくは懸濁液の形態(これらに限定されない。)を採り得、または、使用前に、水もしくは他の適切なビヒクルを用いて構成するための乾燥製品として与えられ得る。このような液体調製物は、慣用の手段によって、懸濁剤(例えば、ソルビトールシロップ、セルロース誘導体または硬化食用脂肪);乳化剤(例えば、レシチンまたはアカシア);非水性ビヒクル(例えば、アーモンド油、油状エステル、エチルアルコールまたは分画された植物油);および防腐剤(例えば、p-ヒドロキシ安息香酸メチルもしくはプロピルまたはソルビン酸)などの医薬として許容される添加物とともに調製され得る。調製物は、適宜、緩衝液塩、着香剤、着色剤および甘味剤も含有し得る。経口投与用調製物は、予防剤または治療剤の遅い放出、調節された放出または徐放のために、適切に製剤化され得る。

10

20

30

40

50

#### 【0370】

本発明の方法は、例えば、吸入装置または噴霧器の使用、エアロゾル化剤とともに製剤化された組成物の使用によって、経肺投与を含み得る。例えば、米国特許第6,019,968号;第5,985,320号;第5,985,309号;第5,934,272号;第5,874,064号;第5,855,913号;第5,290,540号;および第4,880,078号;ならびにPCT公開WO92/19244、WO97/32572、WO97/44013、WO98/31346およびWO99/66903(これらは各々、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。)を参照されたい。特定の実施形態において、本発明の抗体、組合せ療法および/または本発明の組成物は、Alkermes AIR(登録商標)経肺薬物送達技術(Alkermes, Inc. Cambridge, Mass.)を用いて投与される。

#### 【0371】

本発明の方法は、注射による(例えば、ボラス注射または連続的注入による。)非経口投与のために製剤化された組成物の投与を含み得る。注射用製剤は、添加された防腐剤とともに、単位剤形で(例えば、アンプルまたは複数投薬容器に入れて)与え得る。組成物は、油性または水性ビヒクル中の懸濁液、溶液またはエマルジョンなどの形態を採り得、懸濁剤、安定化剤および/または分散剤などの処方剤を含有し得る。あるいは、活性成分は、使用前に適切なビヒクル(例えば、発熱物質を含まない無菌水)で構成するための粉末形態であり得る。

#### 【0372】

本発明の方法は、さらに、デポ調製物として製剤化された組成物の投与を含み得る。このような長期作用製剤は、(例えば、皮下または筋肉内への)植え込みによって、または筋肉内注射によって投与され得る。したがって、例えば、組成物は、適切なポリマー材料もしくは疎水性材料(例えば、許容される油中のエマルジョンとして)またはイオン交換樹脂とともに、または難溶性誘導体として(例えば、難溶性塩として)調合され得る。

#### 【0373】

本発明の方法は、中性または塩形態として製剤化された組成物の投与を包含する。医薬として許容される塩には、塩酸、リン酸、酢酸、シュウ酸、酒石酸などに由来するものなどの陰イオンとともに形成された塩、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アンモニウム、水酸化カルシウム、水酸化第二鉄、イソプロピルアミン、トリエチルアミン、2-エチルアミノエタノール、ヒスチジン、プロカインなどに由来するものなど、陽イオンとともに形成された塩が含まれる。

#### 【0374】

一般的には、組成物の成分は、別個に、または単位剤形中に(例えば、活性剤の量を示した注射器またはにおい袋など、密閉された容器中の凍結乾燥された乾燥粉末または無水濃縮物として)一緒に混合されて供給される。投与の様式が注入である場合には、組成物は、医薬等級の無菌水または生理的食塩水を含有する注入瓶を用いて分配することが可能である。投与の様式が注射による場合には、注射用の無菌水または生理的食塩水の注射器

は、投与前に成分が混合され得るように提供することが可能である。

【0375】

特に、本発明は、本発明の予防剤もしくは治療剤の1つもしくはそれ以上または本発明の医薬組成物が、薬剤の量を示した注射器またはにおい袋など、密閉された容器中に梱包されることも提供する。一実施形態において、本発明の予防剤もしくは治療剤の1つもしくはそれ以上または医薬組成物は、密閉された容器中の凍結乾燥された乾燥無菌粉末または無水濃縮物として供給され、対象に投与するための適切な濃度になるように（例えば、水または生理的食塩水で）再構成することができる。好ましくは、本発明の予防剤もしくは治療剤の1つもしくはそれ以上または医薬組成物は、少なくとも5mg、より好ましくは、少なくとも10mg、少なくとも15mg、少なくとも25mg、少なくとも35mg、少なくとも45mg、少なくとも50mg、少なくとも75mgまたは少なくとも100mgの単位投薬量で、密封された容器中の凍結乾燥された乾燥無菌粉末として供給される。本発明の凍結乾燥された予防もしくは治療剤または医薬組成物は、その元の容器中で、2と8の間で保存されるべきであり、本発明の予防剤もしくは治療剤または医薬組成物は、再構成後、1週以内、好ましくは5日以内、72時間以内、48時間以内に、24時間以内に、12時間以内に、6時間以内に、5時間以内に、3時間以内に、または1時間以内に投与されるべきである。別の実施形態において、本発明の予防剤もしくは治療剤の1つもしくはそれ以上または本発明の医薬組成物は、薬剤の量および濃度を示す密閉された容器中に、液体形態で供給される。好ましくは、投与された組成物の液体形態は、少なくとも0.25mg/ml、より好ましくは、少なくとも0.5mg/ml、少なくとも1mg/ml、少なくとも2.5mg/ml、少なくとも5mg/ml、少なくとも8mg/ml、少なくとも10mg/ml、少なくとも15mg/kg、少なくとも25mg/ml、少なくとも50mg/ml、少なくとも75mg/ml、少なくとも100mg/mlで、密封された容器中に供給される。液体形態は、その元の容器中で、2と8の間で保存されるべきである。

10

20

【0376】

本発明の抗体および抗体部分は、非経口投与に適した医薬組成物中に取り込ませることが可能である。好ましくは、抗体または抗体部分は、0.1 - 250mg/mLの抗体を含有する注射可能溶液として調製される。注射可能溶液は、フリント容器または琥珀色の容器、注射器または予め充填されたシリンジ中の液体または凍結乾燥された剤形から構成され得る。緩衝液は、pH5.0から7.0（最適にはpH6.0）のL-ヒスチジン（1 - 50mM）、最適には5 - 10mMであり得る。他の適切な緩衝液には、コハク酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、リン酸ナトリウムまたはリン酸カリウムが含まれるが、これらに限定されない。0 - 300mMの濃度に（最適には、液体剤形に対して150mM）の溶液の毒性を修飾するために、塩化ナトリウムを使用することが可能である。凍結乾燥された剤形に対して、凍結保護剤、主に、0 - 10%のスクロース（最適には、0.5 - 1.0%）を含めることが可能である。他の適切な凍結保護剤には、トレハロースおよびラクトースが含まれる。凍結乾燥された剤形に対して、充填剤、主に、1 - 10%のマニトール（最適には、2 - 4%）を含めることが可能である。液体および凍結乾燥された両剤形において、安定化剤、主に1 - 50mMのL-メチオニン（最適には、5 - 10mM）を使用することが可能である。他の適切な充填剤には、グリシン、アルギニンが含まれ、0 - 0.05%のポリソルベート-80（最適には、0.005 - 0.01%）として含めることが可能である。さらなる界面活性剤には、ポリソルベート20およびBRITJ界面活性剤が含まれるが、これらに限定されない。非経口投与用の注射可能な溶液として調製された本発明の抗体または抗体部分を含む医薬組成物は、治療用タンパク質（例えば、抗体）の吸収または分散を増加させるために使用されるものなど、アジュバントとして有用な作用物質をさらに含むことが可能である。特に有用なアジュバントは、（Hylenex（登録商標）組換えヒトヒアルロニダーゼなどの）ヒアルロニダーゼである。注射可能な溶液中へのヒアルロニダーゼの添加は、非経口投与、特に皮下投与後に、ヒト生物学的利用可能性を改善する。痛みおよび不快感がより小さく、注射部位反応の発生を

30

40

50

最小限に抑えながら、より大きな注射部位容量（すなわち、1 mL より大きい）も可能である（WO 2004/078140 および米国特許出願公開第 2006104968 号を参照）。

#### 【0377】

本発明の組成物は、様々な形態であり得る。これらには、例えば、液体溶液（例えば、注射可能な溶液および注入可能な溶液）など、分散液または懸濁液、錠剤、丸薬、粉末、リポソームおよび坐薬などの、液体、半固体および固体剤形が含まれる。好ましい形態は、予定される投与の様式および治療用途に依存する。典型的な好ましい組成物は、他の抗体を用いたヒトの受動免疫に対して使用される組成物と同様の組成物など、注射可能溶液または注入可能溶液の形態である。投与の好ましい様式は、非経口（例えば、静脈内、皮下、腹腔内、筋肉内）である。好ましい実施形態において、抗体は、静脈内注入または注射によって投与される。別の好ましい実施形態において、抗体は、筋肉内注入または皮下注射によって投与される。

10

#### 【0378】

治療組成物は、典型的には、製造および保存の条件下で、無菌および安定でなければならない。組成物は、溶液、ミクロエマルジョン、分散液、リポソームまたは高薬物濃度に適したその他の秩序化された構造として製剤化することが可能である。無菌注射可能溶液は、本明細書に列記されている成分の1つまたは組合せを加えた適切な溶媒中に、必要な量で活性な化合物（すなわち、抗体、抗体部分）を取り込ませた後、必要に応じて、濾過滅菌を行うことによって調製することが可能である。一般的に、分散液は、塩基性分散溶媒および上記に列記されたものから得られる必要なその他の成分を含有する無菌ビヒクル中に活性化化合物を取り込ませることによって調製される。無菌注射可能溶液の調製のための凍結乾燥された無菌粉末の場合には、好ましい調製の方法は、予め滅菌濾過されたその溶液から、あらゆる追加の所望される成分を加えた活性成分の粉末を与える真空乾燥および粉末乾燥である。溶液の適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティング材料を使用することによって、分散液の場合に必要な粒径を維持することによって、および界面活性剤を使用することによって維持することができる。注射可能組成物の延長された吸収は、吸収を遅延させる薬剤、例えば、モノステアリン酸塩およびゼラチンを組成物中に含めることによって実現することができる。

20

#### 【0379】

本発明の抗体および抗体部分は、本分野で公知の様々な方法によって投与することが可能であるが、多くの治療用途において、好ましい投与経路/様式は皮下注射、静脈内注射または注入である。当業者によって理解されるように、投与の経路および/または様式は、所望される結果に応じて変動する。ある種の実施形態において、活性化化合物は、インプラント、経皮パッチおよび微小封入された送達系を含む徐放製剤など、迅速な放出に対して化合物を保護する担体とともに調製され得る。エチレン酢酸ビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステルおよびポリ乳酸など、生物分解可能な生物適合性ポリマーを使用することが可能である。このような製剤の多くの調製方法は、特許が付与されているまたは一般的に当業者に公知である。例えば、Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J. R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978 を参照されたい。

30

40

#### 【0380】

ある種の実施形態において、本発明の抗体または抗体部分は、例えば、不活性希釈剤または同化可能な食用担体とともに経口投与され得る。また、化合物（および、所望であれば、その他の成分）は、硬いもしくは軟らかい殻のゼラチンカプセル中に封入され、錠剤へと圧縮され、または患者の食事中に直接取り込ませ得る。経口治療投与の場合、化合物は、賦形剤とともに取り込まれ、摂取可能な錠剤、口腔錠、トローチ、カプセル、エリキシル、懸濁液、シロップ、ウェハースなどの形態で使用され得る。非経口投与以外によって本発明の化合物を投与するために、その不活化を妨げるための物質で化合物を被覆し、

50

またはその不活化を妨げるための物質とともに化合物を同時投与することが必要であり得る。

【0381】

補助的活性化化合物も、組成物中に取り込ませることが可能である。ある種の実施形態において、本発明の抗体または抗体部分は、本発明の結合タンパク質とともに疾患を治療するのに有用である、1つ以上のさらなる治療剤とともに共製剤化され、および/または同時投与される。例えば、本発明の抗hIL-17抗体または抗体部分は、他の錠剤に結合する1つ以上のさらなる抗体（例えば、他のサイトカインに結合する抗体または細胞表面分子に結合する抗体）とともに共製剤化され、および/または同時投与され得る。さらに、本発明の1つ以上の抗体は、先述の治療剤の2つまたはそれ以上と組み合わせて使用され得る。このような組合せ療法は、投与される治療剤のより低い投薬量を有利に使用し得るので、様々な単独療法に伴って生じ得る毒性または合併症が回避される。

10

【0382】

ある種の実施形態において、IL-17に対する抗体またはその断片は、本分野で公知の半減期延長ビヒクルに連結される。このようなビヒクルには、Fcドメイン、ポリエチレングリコールおよびデキストランが含まれるが、これらに限定されない。このようなビヒクルは、例えば、任意の目的で参照により本明細書に組み込まれる、米国出願第09/428,082号および公開されたPCT公開WO99/25044に記載されている。

【0383】

特定の実施形態において、本発明の抗体または本発明の別の予防剤もしくは治療剤をコードするヌクレオチド配列を含む核酸配列は、遺伝子治療によって、疾患または1つもしくはそれ以上のその症候を治療し、予防し、管理し、または軽減するために投与される。遺伝子治療は、発現された核酸または発現可能な核酸の、対象への投与によって実行される治療を表す。本発明の本実施形態において、核酸は、予防的効果または治療的効果を媒介する、本発明のコードされたそれらの抗体または予防剤もしくは治療剤を産生する。

20

【0384】

当技術分野で利用可能な遺伝子治療のための方法のいずれも、本発明に従って使用することが可能である。遺伝子治療の方法の概説は、Goldspiel et al., 1993年、Clinical Pharmacy, 12:488-505頁; Wu et al., 「Delivery systems for gene therapy」、Biotherapy, 3:87-95頁(1991); Tolstoshev, 1993年、Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 32:573-596頁; Mulligan, Science, 260:926-932頁(1993); およびMorgan and Anderson, 「Human Gene Therapy」、Ann. Rev. Biochem., 62:191-217頁(1993); Robinson, C., Trends Biotechnol., 11:155頁(1993)を参照されたい。使用可能な組換えDNA技術の分野で一般的に知られた方法は、Ausubel et al. (eds.), Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, NY(1993); およびKriegler, Gene Transfer and Expression, A Laboratory Manual, Stockton Press, NY(1990)に記載されている。遺伝子治療の様々な方法の詳細な記述は、参照により本明細書に組み込まれる、米国出願公開第2005/0042664号に開示されている。

30

40

【0385】

IL-17は、免疫および炎症性要素を含む様々な疾患に伴う病理において決定的な役割を果たしている。これらの疾患は、後天性免疫不全症候群; 後天性免疫不全関連疾患; 後天性悪性貧血; 急性冠不全症候群; 急性および慢性疼痛(異なる形態の疼痛); 急性突発性多発神経炎; 臓器移植に伴う急性免疫疾患; 臓器移植に伴う急性または慢性免疫疾患; 急性炎症性脱髄多発神経根筋障害; 急性虚血; 急性肝疾患; 急性リウマチ熱; 急性横断

50

性脊髄炎；アジソン病；成人（急性）呼吸窮迫症候群；成人スチル病；アルコール性肝硬変；アルコール誘導肝臓障害；アレルギー性疾患；アレルギー；脱毛症；円形脱毛症；アルツハイマー病；アナフィラキシー；硬直性脊髄炎；硬直性脊髄炎関連肺疾患；抗リン脂質抗体症候群；再生不良性貧血；動脈硬化症；関節症；喘息；アテローム性疾患／動脈硬化症；アテローム性動脈硬化症；アトピー性アレルギー；アトピー性湿疹；アトピー性皮膚炎；萎縮性自己免疫甲状腺機能低下症；自己免疫性水泡症；自己免疫性皮膚炎；自己免疫性糖尿病；連鎖球菌感染に伴う自己免疫疾患；自己免疫性腸疾患；自己免疫性溶血性貧血；自己免疫性肝炎；自己免疫性難聴；自己免疫性リンパ球増殖性症候群（ALPS）；自己免疫媒介低血糖症；自己免疫性心筋炎；自己免疫性好中球減少症；自己免疫性早発性卵巣不全；自己免疫性血小板減少症（AITP）；自己免疫性甲状腺疾患；自己免疫性ブドウ膜炎；閉塞性細気管支炎；ベーチェット病；眼瞼炎；気管支拡張症；水疱性類天疱瘡；悪質液；循環器疾患；劇症型抗リン脂質抗体症候群；セリアック病；頸椎症；クラミジア；胆汁うっ滞；慢性活動性肝炎；慢性好酸球性肺炎；慢性疲労症候群；臓器移植に伴う慢性免疫疾患；慢性虚血；慢性肝疾患；慢性粘膜皮膚カンジダ症；瘢痕性類天疱瘡；多発性硬化症の危険性のある臨床的に単離された症候群（CIS）；分類不能型免疫不全症（分類不能型低グロブリン血症）；結合組織疾患関連間質性肺疾患；結膜炎；クームズ陽性溶血性貧血；小児期発症精神疾患；慢性閉塞性肺疾患（COPD）；クローン病；特発性自己免疫肝炎；特発性線維性胚胞炎；涙嚢炎；鬱病；皮膚炎強皮症；皮膚筋炎；皮膚筋炎／多発性筋炎関連肺疾患；糖尿病性網膜炎；糖尿病；拡張型心筋症；円板状エリテマトーデス；椎間板ヘルニア；椎間板脱出症；播種性血管内凝固；薬剤性肝炎；薬剤性間質性肺疾患；薬剤性免疫溶血性貧血；心内膜炎；子宮内膜炎；眼内炎；腸疾患骨膜炎；上強膜炎；多形性紅斑；重症型多形性紅斑大；女性不妊症；線維症；線維性肺疾患；妊娠性類天疱瘡；巨細胞性動脈炎（GCA）；糸球体腎炎；甲状腺腫性自己免疫性甲状腺機能低下症（橋本病）；グッドパスチャー症候群；痛風性関節炎；移植片対宿主病（GVHD）；グレーブス病；B群連鎖球菌（GBS）感染；ギラン・バレー症候群（GBS）；ヘモジデリン沈着症関連肺疾患；枯草熱；心不全；溶血性貧血；ヘノッホ・シェーンライン紫斑病；B型肝炎；C型肝炎；ヒューズ症候群；ハンチントン舞蹈病；甲状腺機能亢進症；副甲状腺機能低下症；特発性白血球減少症；特発性血小板減少症；特発性パーキンソン病；特発性間質性肺炎；特異体質肝疾患；IgE媒介アレルギー；免疫溶血性貧血；封入体筋炎；感染症；感染性眼炎症性疾患；炎症性腸疾患；炎症性脱髄性疾患；炎症性心疾患；炎症性腎疾患；インシュリン依存性糖尿病；間質性肺炎；IPF／UIP；虹彩炎；若年性慢性関節炎；若年性悪性貧血；若年性関節リウマチ；川崎病；角膜炎；乾性角結膜炎；クスマウル病またはクスマルマイヤー病；ランドリー麻痺；ランゲルハンス細胞組織球症；線状IgA病；網状皮斑；ライム関節炎；リンパ球浸潤性肺疾患；黄斑変性症；男性不妊特発性またはNOS；悪性腫瘍；腎臓の微視的血管炎；顕微鏡的多発血管炎；混合性結合組織病関連肺疾患；モルブス・ベヒテレフ（morbus bechterev）；運動ニューロン障害；粘膜類天疱瘡；多発性硬化症（全サブタイプ：原発性進行型、二次性進行型、再発寛解型、等）；多臓器不全；筋痛性脳炎／ロイヤルフリー病；重症筋無力症；骨髄異形成症候群；心筋梗塞；心筋炎；ネフローゼ症候群；神経根障害；神経障害；非アルコール性脂肪性肝炎；非A非B型肝炎；視神経炎；臓器移植拒絶反応；変形性関節炎；骨溶解症；卵巣癌；卵巣機能不全；膀胱炎；寄生虫症；パーキンソン病；小関節型JRA；類天疱瘡；落葉状天疱瘡；尋常性天疱瘡；末梢動脈閉塞性疾患（PAOD）；末梢血管疾患（PVD）；末梢動脈疾患（PAD）；水晶体性ブドウ膜炎；静脈炎；結節性多発動脈炎（または結節性動脈周囲炎）；多発性軟骨炎；リウマチ性多発筋痛炎；白毛；多関節型JRA；多内分泌腺不全症候群；多発性筋炎；多腺性不全I型および多腺性不全II型；リウマチ性多発筋痛症（PMR）；感染後間質性肺疾患；炎症後間質性肺疾患；ポストボンブ症候群；早期卵巣機能不全；原発性胆汁性肝硬変；原発性粘液水腫；原発性パーキンソンニズム；原発性硬化性胆管炎；原発性硬化性肝炎；原発性血管炎；前立腺および直腸癌ならびに造血器悪性腫瘍（白血病およびリンパ腫）；前立腺炎；乾癬；1型乾癬；2型乾癬；乾癬性関節炎；乾癬性関節症；結合組織疾患に続発する肺高血圧症；結節性多発動脈炎

10

20

30

40

50

の肺症状；赤芽球癆；原発性副腎不全；放射性線維症；反応性関節炎；ライター病；再発性視神経脊髄炎；腎臓病NOS；再狭窄；関節リウマチ；関節リウマチ関連間質性肺疾患；リウマチ性心疾患；SAPHO（滑膜炎、座瘡、膿疱症、骨化過剰症および骨炎）；サルコイドーシス；統合失調症；シュミット症候群；強皮症；続発性アミロイド症；ショック肺；強膜炎；坐骨神経痛；二次性副腎機能低下症；敗血症症候群；敗血症性関節炎；敗血症性ショック；血清反応陰性関節症；シリコン関連結合組織病；シェーグレン病関連肺疾患；シェーグレン症候群；スネドン・ウィルキンソン皮膚病；精子自己免疫（sperm autoimmunity）；脊椎関節炎；強直性脊椎炎；スチーブンス・ジョンソン症候群（SJS）；スチル病；脳卒中；交感性眼炎；全身性炎症反応症候群；全身性エリテマトーデス；全身性エリテマトーデス関連肺疾患；全身性硬化症；全身性硬化症関連間質性肺疾患；高安病／動脈炎；側頭動脈炎；Th2タイプおよびTh1タイプ媒介疾患；甲状腺炎；中毒性ショック症候群；トキソプラズマ性網膜炎；中毒性表皮壊死症；横断性脊髄炎；TRAPS（腫瘍壊死因子I型受容体（TNFR）関連周期性症候群（Associated Periodic Syndrome））；黒色表皮腫に関するB型インシュリン耐性（type B insulin resistance with acanthosis nigricans）；1型アレルギー反応；1型自己免疫性肝炎（古典的自己免疫またはルポイド肝炎）；2型自己免疫肝炎（抗LKM抗体肝炎）；I型糖尿病；潰瘍性大腸炎性関節症；潰瘍性大腸炎；じんましん；通常型間質性肺炎（UIP）；ブドウ膜炎；血管炎瀰漫性肺疾患；血管炎；春季カタル；ウイルス性網膜炎；白斑症；フォークト・小柳・原田症候群（VKH症候群）；ウェゲナー肉芽腫症；ウェット黄斑変性症；創傷治癒；エルシニアおよびサルモネラ関連関節症を含むが、これらに限定されない。

10

20

## 【0386】

本発明の抗体および抗体部分を使用して、自己免疫疾患、特に炎症、関節炎リウマチ（RA）、変形性関節炎、乾癬、多発性硬化症（MS）および他の自己免疫疾患に伴う疾患に罹っているヒトを治療することが可能である。

## 【0387】

本発明の抗体および抗体部分は、自己免疫および炎症性疾患の治療に有用な1つ以上の追加の治療剤と一緒に投与することも可能である。

## 【0388】

一実施形態において、本発明の組成物および方法で治療または診断され得る疾患には、乳房、結腸、直腸、肺、中咽頭、下咽頭、食道、胃、膵臓、肝臓、胆嚢および胆管、小腸、尿路（腎臓、膀胱および尿路上皮を含む）、女性生殖路（子宮頸部、子宮および卵巣ならびに絨毛癌および妊娠性絨毛性疾患を含む）、男性生殖路（前立腺、精嚢、精巣および生殖細胞腫瘍を含む）、内分泌腺（甲状腺、副腎および下垂体を含む）および皮膚の癌腫ならびに血管腫、悪性黒色腫、肉腫（骨および軟部組織から生じるものならびにカボジ肉腫を含む）、脳、神経、眼および髄膜の腫瘍（星状膠細胞腫、神経膠腫、神経膠芽細胞腫、網膜芽細胞腫、神経腫、神経芽細胞腫、シュワン細胞腫および髄膜腫を含む）、白血病などの造血性悪性病変から生じる固形腫瘍およびリンパ腫（ホジキンリンパ腫および非ホジキンリンパ腫の両方）を含む原発性および転移性の癌が含まれるが、これらに限定されない。

30

40

## 【0389】

別の実施形態において、本発明の抗体またはその抗原結合部分は、癌を治療するためにまたは腫瘍からの転移の予防において使用される。このような治療は、単独でまたは放射線療法および／もしくは他の化学療法剤などの別の治療剤または治療と組み合わせて、抗体またはその抗原結合部分を投与することを伴い得る。

## 【0390】

本発明の抗体またはその抗原結合部分は、抗腫瘍剤、放射線療法、化学療法（DNAアルキル化剤、シスプラチン、カルボプラチン、抗チューブリン剤、パクリタキセル、ドセタキセル、タキソール、ドキシソルピシン、ゲムシタピン、ジェムザール、アントラサイク

50

リン、アドリアマイシン、トポイソメラーゼ I 阻害剤、トポイソメラーゼ II 阻害剤、5-フルオロウラシル (5-FU)、ロイコボリン、イリノテカン、受容体チロシンキナーゼ阻害剤 (例えば、エルロチニブ、ゲフィチニブ)、COX-2 阻害剤 (例えば、セレコキシブ)、キナーゼ阻害剤および siRNA など) を含むがこれらに限定されない作用因子と組み合わせることが可能である。

#### 【0391】

本発明の結合タンパク質は、様々な疾病の治療において有用な 1 つ以上の追加の治療剤とともに投与することも可能である。

#### 【0392】

本発明の抗体またはその抗原結合部分は、このような疾病を治療するために、単独で、または組み合わせて使用することが可能である。本発明の抗体またはその抗原結合部分は、単独で、または追加の作用物質、例えば治療剤と組み合わせて使用することが可能であり、前記追加の作用物質は、その意図される目的に対して、当業者によって選択されることを理解すべきである。例えば、追加の作用物質は、本発明の抗体によって治療されている疾病または症状を治療するのに有用であると本分野で認識されている治療剤とすることが可能である。追加の作用物質は、治療組成物に有益な属性を付与する作用物質、例えば、組成物の粘性に影響を与える作用物質とすることも可能である。

10

#### 【0393】

本発明に含まれるべき組合せは、それらの意図される目的に対して有用な組合せであることをさらに理解すべきである。以下に記されている作用物質は、例示を目的とするものであって、限定を意図するものではない。本発明の一部である組合せは、本発明の抗体および以下のリストから選択される少なくとも 1 つの追加の作用物質であり得る。当該組合せにおいて、形成された組成物がその意図される機能を実行することが可能であれば、組合せは、2 以上の追加の作用物質、例えば、2 または 3 個の追加の作用物質を含むこともできる。

20

#### 【0394】

好ましい組合せは、NSAID とも称される非ステロイド性抗炎症薬 (イブプロフェンのような薬物が含まれる。) である。他の好ましい組合せは、プレドニゾロンなどのコルチコステロイドである。ステロイド使用の周知の副作用は、本発明の抗 IL-17 抗体と組み合わせて患者を治療するときに必要とされるステロイド用量を徐々に減らすことによって、低減することが可能であり、または除去することさえ可能である。本発明の抗体または抗体部分とともに組み合わせることが可能な関節リウマチに対する治療剤の非限定的な例には、以下のもの: サイトカイン抑制性抗炎症薬 (CSAID); その他のヒトサイトカインまたは増殖因子 (例えば、TNF、LT、IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-15、IL-16、IL-18、IL-21、インターフェロン、EMAP-II、GM-CSF、FGF および PDGF) に対する抗体またはこれらのアンタゴニストが含まれるが、これらに限定されない。本発明の抗体またはその抗原結合部分は、CD2、CD3、CD4、CD8、CD25、CD28、CD30、CD40、CD45、CD69、CD80 (B7.1)、CD86 (B7.2)、CD90、CTLA または CD154 を含むこれらのリガンド (gp39 または CD40L) などの細胞表面分子に対する抗体と組み合わせることが可能である。

30

40

#### 【0395】

治療剤の好ましい組合せは、異なる点で、自己免疫およびこれに続く炎症カスケードを干渉し得る。好ましい例には、キメラ、ヒト化またはヒト TNF 抗体、D2E7 (PCT 公開 WO 97/29131)、CA2 (Remicade (商標))、CDP571、および可溶性 p55 または p75 TNF 受容体、これらの誘導体、(p75 TNF RIgG (Enbrel (商標)) または p55 TNF R1gG (Lenercept) および TNF 変換酵素 (TACE) 阻害剤などのような TNF アンタゴニストが含まれる。同様に IL-1 阻害剤 (インターロイキン-1 変換酵素阻害剤、IL-1RA など) は、同じ理由のために有効であり得る。他の好ましい組合せには、インターロイキン 11 が含まれ

50

る。さらに別の好ましい組合せは、IL-17機能と平行して、IL-17機能に依存して、またはIL-17機能と協調して作用し得る自己免疫応答の他の中心的プレーヤーである。さらに別の好ましい組合せは、非枯渴性抗CD4阻害剤である。さらに別の組合せには、抗体、可溶性受容体または拮抗性リガンドを含む、共同刺激経路CD80(B7.1)またはCD86(B7.2)のアンタゴニストが含まれる。

#### 【0396】

本発明の抗体またはその抗原結合部分は、メトトレキサート、6-MP、アザチオプリン、スルファサラジン、メサラジン、オルサラジン、クロロキニン/ヒドロキシクロロキン、ペニシラミン、金チオリンゴ酸塩(筋肉内および経口)、アザチオプリン、コルヒチン、コルチコステロイド(経口、吸入および局所注射)、 $\beta$ -2アドレナリン作動性受容体アゴニスト(サルブタモール、テルブタリン、サルメテロール)、キサンチン(テオフィリン、アミノフィリン)、クロモグリカート、ネドクロミル、ケトチフェン、イプラトロピウムおよびオキシトロピウム、シクロスポリン、FK506、ラパマイシン、ミコフェノラート・モフェチル、レフルノミド、NSAID、例えば、イブプロフェン、プレドニゾロンなどのコルチコステロイド、ホスホジエステラーゼ阻害剤、アデノシンアゴニスト、抗血栓剤、補体阻害剤、アドレナリン作用薬、TNFまたはIL-1などの炎症促進性サイトカインによるシグナル伝達を妨害する作用物質(例えば、IRAK、NIK、IKK、p38またはMAPキナーゼ阻害剤)、IL-1変換酵素阻害剤、TNF変換酵素(TACE)阻害剤、キナーゼ阻害剤などのT細胞シグナル伝達阻害剤、メタロプロテイナーゼ阻害剤、スルファサラジン、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、可溶性サイトカイン受容体およびそれらの誘導体(例えば、可溶性p55またはp75TNF受容体および誘導体p75TNFRIGG(Enbrel(商標)およびp55TNFRIGG(Lenercept))、sIL-1RI、sIL-1RII、sIL-6R)、炎症抑制性サイトカイン(例えば、IL-4、IL-10、IL-11、IL-13およびTGF $\beta$ )、セレコキシブ、葉酸、硫酸ヒドロキシクロロキン、ロフェコキシブ、エタネルセプト、インフリキシマブ、ナブロキセン、バルデコキシブ、スルファサラジン、メチルプレドニゾロン、メロキシカム、酢酸メチルプレドニゾロン、金チオリンゴ酸ナトリウム、アスピリン、トリムシノロン・アセトニド、プロボキシフェンナブシラート/apap、フォラート、ナブメトン、ジクロフェナク、ピロキシカム、エトドラク、ジクロフェナクナトリウム、オキサプロジン、塩酸オキシコドン、ヒドロコドン二酒石酸塩/apap、ジクロフェナクナトリウム/ミソプロストール、フェンタニル、アナキンラ、ヒト組換え、塩酸トラマドール、サルサラート、スリダク、シアノコバラミン/fampridine、アセトアミノフェン、アレンドロナートナトリウム、プレドニゾロン、硫酸モルヒネ、塩酸リドカイン、インドメタシン、硫酸グルコサミン/コンドロイチン、塩酸アミトリプチリン、スルファジアジン、塩酸オキシコドン/アセトアミノフェン、塩酸オロパタジン、ミソプロストール、ナブロキセンナトリウム、オメプラゾール、シクロホスファミド、リツキシマブ、IL-1TRAP、MRA、CTLA4-IG、IL-18BP、抗IL-18、抗IL15、BIRB-796、SCIO-469、VX-702、AMG-548、VX740、ロフルミラスト、IC-485、CDC-801およびメソプラムなどの作用物質とも組み合わせられ得る。好ましい組合せには、メトトレキサートまたはレフルノミドが含まれ、中度または重度の関節リウマチの症例では、シクロスポリンが含まれる。

#### 【0397】

関節リウマチ(RA)を治療するために、結合タンパク質と組み合わせて使用することも可能な非限定的な追加の作用物質には、以下の非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs); サイトカイン抑制性抗炎症薬(CSAIDs); CDP-571/BAY-10-3356(ヒト化された抗TNF抗体; Celltech/Bayer); cA2/インフリキシマブ(キメラ抗TNF抗体; Centocor); 75kdTNFR-IGG/エタネルセプト(75kdTNF受容体-IGG融合タンパク質; イムネックス; 例えば、Arthritis & Rheumatism(1994) Vol. 37, S295;

10

20

30

40

50



J. Invest. Med. (1996) Vol. 44, 235Aを参照; 55kdTNF-IgG (55kdTNF受容体-IgG融合タンパク質; Hoffmann-Laroché); IDEC-CE9.1/SB210396 (抗原刺激された (primatized) 非枯渴性抗CD4抗体; IDEC/SmithKline; 例えば、Arthritis & Rheumatism (1995) Vol. 38, S185を参照; DAB486-IL-2および/またはDAB389-IL-2 (IL-2融合タンパク質; Seragen; 例えば、Arthritis & Rheumatism (1993) Vol. 36, 1223) 参照; 抗Tac (ヒト化抗IL-2R; Protein Design Labs/Roché); IL-4 (抗炎症性サイトカイン; DNAX/Schering); IL-10 (SCH52000; 組換えIL-10、抗炎症性サイトカイン; DNAX/Schering); IL-4; IL-10および/またはIL-4アゴニスト (例えば、アゴニスト抗体); IL-1RA (IL-1受容体アンタゴニスト; Synergen/Amgen); アナキンラ (Kineret (登録商標)/Amgen); TNF-bp/s-TNF (可溶性TNF結合タンパク質; 例えば、Arthritis & Rheumatism (1996) Vol. 39, No. 9 (補遺), S284参照; Amer. J. Physiol. - Heart and Circulatory Physiology (1995) Vol. 268, pp. 37-42); R973401 (ホスホジエステラーゼIV型阻害剤; 例えば、Arthritis & Rheumatism (1996) Vol. 39, No. 9 (補遺), S282参照; MK-966 (COX-2阻害剤; 例えば、Arthritis & Rheumatism (1996) Vol. 39, No. 9 (補遺), S81参照); Iloprost (例えば、Arthritis & Rheumatism (1996) Vol. 39, No. 9 (補遺), S82参照); メトトレキサート; サリドマイド (例えば、Arthritis & Rheumatism (1996) Vol. 39, No. 9 (補遺), S282参照) およびサリドマイド関連薬 (例えば、Celgen); レフノミド (抗炎症性およびサイトカイン阻害剤; 例えば、Arthritis & Rheumatism (1996) Vol. 39, No. 9 (補遺), S131; Inflammation Research (1996) Vol. 45, pp. 103-107参照); トラネキサム酸 (プラスミノゲン活性化の阻害剤; 例えば、Arthritis & Rheumatism (1996) Vol. 39, No. 9 (補遺), S284参照); T-614 (サイトカイン阻害剤; 例えば、Arthritis & Rheumatism (1996) Vol. 39, No. 9 (補遺), S282参照); プロスタグランジンE1 (例えば、Arthritis & Rheumatism (1996) Vol. 39, No. 9 (補遺), S282参照); Tenidap (非ステロイド性抗炎症薬; 例えば、Arthritis & Rheumatism (1996) Vol. 39, No. 9 (補遺), S280参照); ナプロキセン (非ステロイド性抗炎症薬; 例えば、Neuro Report (1996) Vol. 7, pp. 1209-1213参照); メロキシカム (非ステロイド性抗炎症薬); イブプロフェン (非ステロイド性抗炎症薬); ピロキシカム (非ステロイド性抗炎症薬); ジクロフェナク (非ステロイド性抗炎症薬); インドメタシン (非ステロイド性抗炎症薬); スルファサラジン (例えば、Arthritis & Rheumatism (1996) Vol. 39, No. 9 (補遺), S281参照); アザチオプリン (例えば、Arthritis & Rheumatism (1996) Vol. 39, No. 9 (補遺), S281参照); ICE阻害剤 (酵素インターロイキン1変換酵素の阻害剤); zap-70および/またはlck阻害剤 (チロシンキナーゼzap-70またはlckの阻害剤); VEGF阻害剤および/またはVEGF-R阻害剤 (血管内皮細胞増殖因子または血管内皮細胞増殖因子受容体の阻害剤; 血管新生の阻害剤); コルチコステロイド抗炎症薬 (例えば、SB203580); TNF-コンベルターゼ阻害剤; 抗IL-12抗体; 抗IL-18抗体; インターロイキン-11 (例えば、Arthritis & Rheumatism (1996) Vol. 39, No. 9 (補遺), S296参照); インターロイキン-13 (例えば、Arthritis & Rheumatism (1996) Vol. 39, No. 9 (補遺

), S 3 0 8 参照); インターロイキン - 1 7 阻害剤 (例えば、Arthritis & Rheumatism (1996) Vol. 39, No. 9 (補遺), S 1 2 0 参照); 金;  
 ; ペニシラミン; クロロキン; クロラムブシル; ヒドロキシクロロキン; シクロスポリン;  
 ; シクロホスファミド; 全リンパ系照射; 抗胸腺細胞グロブリン; 抗体 CD 4 抗体; CD  
 5 トキシン; 経口投与されたペプチドおよびコラーゲン; ロベンザリトニナトリウム; サ  
 イトカイン制御作用物質 (CRA) HP 2 2 8 および HP 4 6 6 (Houghten P  
 harmaceuticals, Inc.); ICAM - I アンチセンスホスホロチオア  
 ートオリゴデオキシヌクレオチド (ISIS 2 3 0 2; Isis Pharmaceut  
 icals, Inc.); 可溶性補体受容体 1 (TP 1 0; T Cell Scienc  
 es, Inc.); プレドニゾン; オルゴテイン; グリコサミノグリカンポリサルファー  
 ト; ミノサイクリン; 抗 IL 2 R 抗体; マウスおよび植物脂質 (魚および植物種子脂肪酸  
 ; 例えば、DeLuca et al. (1995) Rheum. Dis. Clin. N  
 orth Am. J., : 7 5 9 - 7 7 7 参照); アウラノフィン; フェニルブタゾン; メ  
 クロフェナミン酸; フルフェナミン酸; 静脈内免疫グロブリン; ジレウトン; アザリビジ  
 ン; ミコフェノール酸 (RS - 6 1 4 4 3); タクロリムス (FK - 5 0 6); シロリム  
 ス (ラパマイシン); アミプリロース (テラフェクチン); クラドリピン (2 - クロロデ  
 オキシアデノシン); メトトレキサート; bcl - 2 阻害剤 (Bruncko, Mila  
 n et al., Journal of Medicinal Chemistry (2007), 50 (4), 6 4 1 - 6 6 2); 抗ウイルス剤および免疫調節剤が含まれる  
 が、これらに限定されるものではない。

10

20

## 【0398】

一実施形態において、結合タンパク質またはその抗原結合部分は、関節リウマチ (RA)  
 ) の治療用の以下の作用物質の 1 つと組み合わせて投与される。KDR の小分子阻害剤、  
 Tie - 2 の小分子阻害剤; メトトレキサート; プレドニゾン; セレコキシブ; 葉酸; 硫  
 酸ヒドロキシクロロキン; ロフェコキシブ; エタネルセプト; インフリキシマブ; レフル  
 ノミド; ナプロキセン; バルデコキシブ; スルファサラジン; メチルプレドニゾロン; イ  
 ブプロフェン; メロキシカム; 酢酸メチルプレドニゾロン、金チオリンゴ酸ナトリウム;  
 アスピリン; アザチオプリン; トリアムシノロン・アセトニド; プロブキシフェン・ナブ  
 シラート / apap; フォラート; ナブメトン; ジクロフェナク; ピロキシカム; エトド  
 ラク; ジクロフェナクナトリウム; オキサプロジン、塩酸オキシコドン、重酒石酸ヒドロ  
 コドン / apap; ジクロフェナクナトリウム / ミソプロストール; フェンタニル; アナ  
 キンラ、ヒト組換え; 塩酸トラマドール; サルサラート; スリンダク; シアノコバラミン  
 / fa / ピリドキシン; アセトアミノエン; アレンドロナートナトリウム; プレドニゾロ  
 ン; 硫酸モルヒネ; 塩酸リドカイン; インドメタシン; 硫酸グルコサミン / コンドロイチ  
 ン; シクロスポリン; 塩酸アミトリプチリン; スルファジアジン; 塩酸オキシコドン / ア  
 セトアミノフェン; 塩酸オロパタジン; ミソプロストール; ナプロキセンナトリウム; オ  
 メプラゾール; ミコフェノラート・モフェチル; シクロホスファミド; リツキシマブ、I  
 L - 1 TRAP; MRA; C T L A 4 - I G; I L - 1 8 B P; I L - 1 2 / 2 3; 抗 I  
 L - 1 8; 抗 I L - 1 5; B I R B - 7 9 6; S C I O - 4 6 9; V X - 7 0 2; A M G  
 - 5 4 8; V X 7 4 0; ロフルミラスト; I C - 4 8 5; C D C - 8 0 1 およびメソプラ  
 ム。

30

40

## 【0399】

本発明の結合タンパク質とともに組み合わせることが可能な炎症性腸疾患に対する治療  
 剤の非限定的な例には、以下のもの: プデノシド; 上皮増殖因子; コルチコステロイド;  
 シクロスポリン; スルファサラジン; アミノサリチラート; 6 - メルカプトプリン; アザ  
 チオプリン; メトロニダゾール; リポキシゲナーゼ阻害剤; メサラミン; オルサラジン;  
 バルサラジド; 抗酸化剤; トロンボキサン阻害剤; IL - 1 受容体アンタゴニスト; 抗 I  
 L - 1 mAb; 抗 IL - 6 mAb; 増殖因子; エラスターゼ阻害剤; ピリジニル - イミ  
 ダゾール化合物; 他のヒトサイトカインまたは増殖因子 (例えば、TNF、LT、IL -  
 1、IL - 2、IL - 6、IL - 7、IL - 8、IL - 1 5、IL - 1 6、IL - 1 7、

50

IL-18、EMAP-II、GM-CSF、FGFおよびPDGF)に対する抗体またはこれらのアンタゴニストが含まれる。本発明の抗体またはその抗原結合部分は、CD2、CD3、CD4、CD8、CD25、CD28、CD30、CD40、CD45、CD69、CD90これらのリガンドなどの細胞表面分子に対する抗体と組み合わせることが可能である。本発明の抗体またはその抗原結合部分は、メトトレキサート、シクロスポリン、FK506、ラパマイシン、ミコフェノラート・モフェチル、レフルノミド、NSAID、例えば、イブプロフェン、プレドニゾロンなどのコルチコステロイド、ホスホジエステラーゼ阻害剤、アデノシンアゴニスト、抗血栓剤、補体阻害剤、アドレナリン作用薬、TNFまたはIL-1などの炎症促進性サイトカインによるシグナル伝達を妨害する作用物質(例えば、IRAK、NIK、IKK、p38またはMAPキナーゼ阻害剤)、IL-1変換酵素阻害剤、TNF変換酵素阻害剤、キナーゼ阻害剤などのT細胞シグナル伝達阻害剤、メタロプロテイナーゼ阻害剤、スルファサラジン、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、可溶性サイトカイン受容体およびそれらの誘導体(例えば、可溶性p55またはp75TNF受容体、sIL-1RI、sIL-1RII、sIL-6R)および炎症抑制性サイトカイン(例えば、IL-4、IL-10、IL-11、IL-13およびTGF)およびbc1-2阻害剤などの作用物質とも組み合わせられ得る。

#### 【0400】

結合タンパク質を組み合わせることが可能な、クローン病に対する治療剤の例には、以下のもの：TNFアンタゴニスト、例えば、抗TNF抗体、アダリムマブ(PCT公開第97/29131号；HUMIRA(登録商標))、CA2(REMICADE)、CDP571、TNFR-Ig構築物、(p75TNFRIGG(ENBREL(登録商標))およびp55TNFRIGG(LENERCEPT(商標)))阻害剤およびPDE4阻害剤が含まれる。本発明の抗体またはその抗原結合部分は、コルチコステロイド、例えば、ブデノシドおよびデキサメタゾンと組み合わせることが可能である。本発明の結合タンパク質またはこれらの抗原結合部分は、スルファサラジン、5-アミノサリチル酸およびオルサラジンなどの作用物質、ならびにIL-1などの炎症促進性サイトカインの合成または作用を妨害する作用物質(例えば、IL-1変換酵素阻害剤およびIL-1ra)とも組み合わせられ得る。本発明の抗体またはその抗原結合部分は、T細胞シグナル伝達阻害剤、例えば、チロシンキナーゼ阻害剤6-メルカプトプリンとともに使用され得る。本発明の結合タンパク質またはその抗原結合部分は、IL-11と組み合わせることが可能である。本発明の結合タンパク質またはその抗原結合部分は、メサラミン、プレドニゾン、アザチオプリン、メルカプトプリン、インフリキシマブ、コハク酸メチルプレドニゾナトリウム、ジフェノキシラート/硫酸アトロピン、塩酸ロペラミド、メトトレキサート、オメプラゾール、フォラート、シプロフロキサシン/デキストロース-水、重酒石酸ヒドロコドン/apap、テトラサイクリン塩酸塩、フルオシノニド、メトロニダゾール、チメロサル/ホウ酸、コレスチラミン/スクロース、塩酸シプロフロキサシン、硫酸ヒヨスチアミン、塩酸メペリジン、塩酸ミダゾラム、塩酸オキシコドン/アセトアミノフェン、塩酸プロメタジン、リン酸ナトリウム、スルファメトキサゾール/トリメトプリム、セレコキシブ、ポリカルボフィル、ナブシル酸プロボキシフェン、ヒドロコルチゾン、マルチビタミン、バルサラジドナトリウム、リン酸コデイン/アセトアミノフェン(apap)、塩酸コレセベラム、シアノコバラミン、葉酸、レボフロキサシン、メチルプレドニゾン、ナタリズマブおよびインターフェロンと組み合わせることが可能である。

#### 【0401】

本発明の結合タンパク質と組み合わせることが可能な、多発性硬化症(MS)のための治療剤の非限定的な例には、以下のもの：コルチコステロイド；プレドニゾン；メチルプレドニゾン；アザチオプリン；シクロホスファミド；シクロスポリン；メトトレキサート；4-アミノピリジン；チザニジン；インターフェロン-1a(AVONEX；Biogen)；インターフェロン-1b(BETASERON；Chiron/Ber

10

20

30

40

50

lex); インターフェロン - n3) (Interferon Sciences / Fujimoto)、インターフェロン - (Alfa Wassermann / J&J)、インターフェロン - 1A - IF (Serono / Inhale Therapeutics)、PEGインターフェロン 2b (Enzon / Schering - Plough)、コポリマー1 (Cop - 1; COPAXONE; Teva Pharmaceutical Industries, Inc.) ; 高圧酸素; 静脈内免疫グロブリン; クラプリピン; 他のヒトサイトカインまたは増殖因子 (例えば、TNF、LT、IL - 1、IL - 2、IL - 6、IL - 7、IL - 8、IL - 23、IL - 15、IL - 16、IL - 18、EMAP - II、GM - CSF、FGFおよびPDGF) およびそれらの受容体に対する抗体またはこれらのアンタゴニストが含まれる。本発明の結合タンパク質は、CD 2、CD 3、CD 4、CD 8、CD 19、CD 20、CD 25、CD 28、CD 30、CD 40、CD 45、CD 69、CD 80、CD 86、CD 90またはこれらのリガンドなどの細胞表面分子に対する抗体と組み合わせることが可能である。本発明の結合タンパク質は、メトトレキサート、シクロスポリン、FK 506、ラパマイシン、ミコフェノラート・モフェチル、レフルノミド、NSAID、例えば、イブプロフェン、プレドニゾロンなどのコルチコステロイド、ホスホジエステラーゼ阻害剤、アデノシンアゴニスト、抗血栓剤、補体阻害剤、アドレナリン作用薬、TNF またはIL - 1などの炎症促進性サイトカインによるシグナル伝達を妨害する作用物質 (例えば、IRAK、NIK、IKK、p38またはMAPキナーゼ阻害剤)、IL - 1 変換酵素阻害剤、TACE阻害剤、キナーゼ阻害剤などのT細胞シグナル伝達阻害剤、メタロプロテインナーゼ阻害剤、スルファサラジン、アザチオプリン、6 - メルカプトプリン、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、可溶性サイトカイン受容体およびそれらの誘導体 (例えば、可溶性p55またはp75 TNF受容体、sIL - 1RI、sIL - 1RII、sIL - 6R)、炎症抑制性サイトカイン (例えば、IL - 4、IL - 10、IL - 13およびTGF) およびbc1 - 2阻害剤などの作用物質とも組み合わせられ得る。

#### 【0402】

本発明の結合タンパク質と組み合わせることが可能な、多発性硬化症のための治療剤の例には、インターフェロン - 、例えば、IFN 1aおよびIFN 1b; コパキソン (copaxone)、コルチコステロイド、カスパーゼ阻害剤、例えばカスパーゼ - 1の阻害剤、IL - 1阻害剤、TNF阻害剤ならびにCD 40リガンドおよびCD 80に対する抗体が含まれる。

#### 【0403】

本発明の結合タンパク質は、アテムツズマブ、ドロナビノール、ユニメド、ダクリズマブ、ミトキサントロン、塩酸キサリプロデン、ファミプリジン、酢酸グラチラマー、ナタリズマブ、シンナビドール、 $\alpha$  - イムノカインNNSO3、ABR - 215062、Anergix MS、ケモカイン受容体アンタゴニスト、BBR - 2778、カラグアリン、CPI - 1189、LEM (リポソーム封入されたミトキサントロン)、THC、CBD (カンナビノイドアゴニスト) MBP - 8298、メソプラム (PDE 4阻害剤)、MNA - 715、抗IL - 6受容体抗体、ニューロバックス、ピルフェニドンアロトラップ1258 (RDP - 1258)、sTNF - R1、タラムパネル、テリフルノミド、TGF - 2、チプリモチド、VLA - 4アンタゴニスト (例えば、TR - 14035、VLA4Ultrahaler、Antegran - ELAN / Biogen)、インターフェロン アンタゴニスト、IL - 4アゴニストなどの作用物質とも組み合わせられ得る。

#### 【0404】

本発明の結合タンパク質と組み合わせることが可能な、狭心症のための治療剤の非限定的な例には、以下のもの: アスピリン、ニトログリセリン、イソソルバイド・モノニトラート、コハク酸メトプロロール、アテノロール、酒石酸メトプロロール、ベシル酸アムロジピン、塩酸ジルチアゼム、硝酸イソソルビド、重硫酸クロピドグレル、ニフェジピン、アトロバスタチンカルシウム、塩化カリウム、フロセミド、シンバスタチン、塩酸ベラパミル、ジゴキシン、塩酸プロプラノロール、カルベジロール、リシノプリル、スピロノラ

クトン、ヒドロクロチアジド、マレイン酸エナラプリル、ナドロール、ラミプリル、エノキサパリンナトリウム、ヘパリンナトリウム、バルサルタン、塩酸ソタロール、フェノフィブラート、エゼチミブ、ブメタニド、ロサルタンカリウム、リシノプリル/ヒドロクロチアジド、フェロジピン、カプトプリル、フマル酸ピソプロロールが含まれる。

【0405】

本発明の結合タンパク質と組み合わせることが可能な、強直性脊椎炎のための治療剤の非限定的な例には、以下のもの：イブプロフェン、ジクロフェナクおよびミソプロストール、ナプロキセン、メロキシカム、インドメタシン、ジクロフェナク、セレコキシブ、ロフェコキシブ、スルファサラジン、メトトレキサート、アザチオプリン、ミノサイクリン、プレドニゾン、エタネルセプト、インフリキシマブが含まれる。

10

【0406】

本発明の結合タンパク質と組み合わせることが可能な、喘息のための治療剤の非限定的な例には、以下のもの：アルブテロール、サルメテロール/フルチカゾン、モンテルカストナトリウム、プロピオン酸フルチカゾン、ブデソニド、プレドニゾン、キシナホ酸サルメテロール、塩酸レバルブテロール、硫酸アルブテロール/イプラトロピウム、リン酸プレドニゾロンナトリウム、トリアムシノロン・アセトニド、ニプロピオン酸ベクロメタゾン、イプラトロピウム臭化物、アジスロマイシン、酢酸ピルブテロール、プレドニゾン、テオフィリン無水物、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、クラリスロマイシン、ザフィルルカスト、フマル酸フォルモテロール、インフルエンザウイルスワクチン、メチルプレドニゾン、アミノキシシリン三水和物、フルニソリド、アレルギー注射、クロモリンナトリウム、塩酸フェキソフェナジン、フルニソリド/メントール、アモキシシリン/クラブラナート、レボフロキサシン、吸入補助装置、グアイフェネシン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、塩酸マキシフロキサシン、ドキシサイクリン水和物 (hydrate)、グアイフェネシン/d-メトルフアン、p-エフェドリン/cod/クロルフェニル、ガチフロキサシン、塩酸セチリジン、フロ酸モメタゾン、キシナホ酸サルメテロール、ベンゾナタート、セファレキシン、pe/ヒドロコドン/クロルフェニル、塩酸セチリジン/シュードエフェドリン、フェニレフリン/cod/プロメタジン、コデイン/プロメタジン、セフプロジル、デキサメタゾン、グアイフェネシン/シュードエフェドリン、クロルフェニラミン/ヒドロコドン、ネドクロミルナトリウム、硫酸テルブタリン、エピネフリン、メチルプレドニゾン、硫酸メタプロテレノールが含まれる。

20

30

【0407】

本発明の結合タンパク質と組み合わせることができ、COPDに対する治療剤の非限定的な例には、以下のもの：硫酸アルブテロール/イプラトロピウム、イプラトロピウムプロミド、サルメテロール/フルチカゾン、アルブテロール、キシナホ酸サルメテロール、プロピオン酸フルチカゾン、プレドニゾン、テオフィリン無水物、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、モンテルカストナトリウム、ブデソニド、フマル酸フォルモテロール、トリアムシノロン・アセトニド、レボフロキサシン、グアイフェネシン、アジスロマイシン、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、塩酸レバルブテロール、フルニソリド、セフトリアキソンナトリウム、アミノキシシリン三水和物、ガチフロキサシン、ザフィルルカスト、アモキシシリン/クラブラナート、フルニソリド/メントール、クロルフェニラミン/ヒドロコドン、硫酸メタプロテレノール、メチルプレドニゾン、フロ酸モメタゾン、p-エフェドリン/cod/クロルフェニル、酢酸ピルブテロール、p-エフェドリン/ロラタジン、硫酸テルブタリン、チオトロピウムプロミド、(R,R)-フォルモテロール、TgAAT、シロミラスト、ロフルミラストが含まれる。

40

【0408】

本発明の結合タンパク質と組み合わせることができ、HCVに対する治療剤の非限定的な例には、以下のもの：インターフェロン-2a、インターフェロン-2b、インターフェロン-con1、インターフェロン-n1、PEG化されたインターフェロン-2a、PEG化されたインターフェロン-2b、リバビリン、Pegインターフェロン-2b+リバビリン、ウルソデオキシコール酸、グリシルリジン酸、

50

チマルファシン、マキサミン、V X - 4 9 7 および以下の標的：H C V ポリメラーゼ、H C V プロテアーゼ、H C V ヘリカーゼ、H C V I R E S（配列内リボソーム進入部位）への介入を通じて、H C V を治療するために使用されるあらゆる化合物が含まれる。

【0409】

本発明の結合タンパク質と組み合わせることができる、特発性肺繊維症のための治療剤の非限定的な例には、以下のもの：プレドニゾン、アザチオプリン、アルブテロール、コルヒチン、硫酸アルブテロール、ジゴキシン、インターフェロン、コハク酸メチルプレドニゾンナトリウム、ロラゼパム、フロセミド、リシノプリル、ニトログリセリン、スピロラクトン、シクロホスファミド、イプラトロピウムプロミド、アクチノマイシン d、アルテブラーゼ、プロピオン酸フルチカゾン、レボフロキサシン、硫酸メタプロテレノール、硫酸モルヒネ、塩酸オキシコドン、塩化カリウム、トリアムシノロン・アセトニド、タクロリムス無水物、カルシウム、インターフェロン - 、メトトレキサート、ミコフェノラート・モフェチル、インターフェロン - - 1 が含まれる。

10

【0410】

本発明の結合タンパク質と組み合わせることができる、心筋梗塞のための治療剤の非限定的な例には、以下のもの：アスピリン、ニトログリセリン、酒石酸メトプロロール、エノキサパリンナトリウム、ヘパリンナトリウム、重硫酸クロピドグレル、カルベジロール、アテノロール、硫酸モルヒネ、コハク酸メトプロロール、ワルファリンナトリウム、リシノプリル、一硝酸イソソルビド、ジゴキシン、フロセミド、シンバスタチン、ラミプリル、テネクテブラーゼ、マレイン酸エナラプリル、トルセミド、レタバーゼ、ロサルタンカリウム、塩酸キナプリル / m a g c a r b、ブメタニド、アルテブラーゼ、エナラプリラート、塩酸アミオダロン、塩酸チロフィバン m - 水和物、塩酸ジルチアゼム、カプトプリル、イルベサルタン、バルサルタン、塩酸プロプラノロール、フォシノプリルナトリウム、塩酸リドカイン、エプチフィバチド、セファゾリンナトリウム、硫酸アトロピン、アミノカブロン酸、スピロラクトン、インターフェロン、塩酸ソタロール、塩化カリウム、ドキュセートナトリウム、塩酸ドブタミン、アルブラゾラム、プラバスタチンナトリウム、アトロバスタチンカルシウム、塩酸ミダゾラム、塩酸メペリジン、二硝酸イソソルビド、エピネフリン、塩酸ドーパミン、ピバリルジン、ロスバスタチン、エゼチミブ / シンバスタチン、アバシミブ、カリボリドが含まれる。

20

【0411】

本発明の結合タンパク質と組み合わせることが可能な、乾癬のための治療剤の非限定的な例には、以下のもの：K D R の小分子阻害剤、T i e - 2 の小分子阻害剤、カルシポトリエン、プロピオン酸クロベタゾール、トリアムシノロン・アセトニド、プロピオン酸ハロベタゾール、タザロテン、メトトレキサート、フルオシノニド、増強された ( a u g m e n t e d ) ニプロピオン酸ベタメタゾン、フルオシノロン・アセトニド、アシトレチン、タールシャンプー、吉草酸ベタメタゾン、フロ酸モメタゾン、ケトコナゾール、パラモキシシン / フルオシノロン、吉草酸ヒドロコルチゾン、フルランドレノリド、尿素、ベタメタゾン、プロピオン酸クロベタゾール / 皮膚軟化剤 ( e m o l l )、プロピオン酸フルチカゾン、アジスロマイシン、ヒドロコルチゾン、保湿処方、葉酸、デソニド、ピメクロリムス、コールタール、二酢酸ジフロラゾン、葉酸エタネルセプト、乳酸、メトキサレン、h c / 次没食子酸ビスマス ( b i s m u t h s u b g a l ) / 酸化亜鉛 ( z n o x ) / r e s o r、酢酸メチルプレドニゾン、プレドニゾン、日焼け止め、ハルシノニド、サリチル酸、アンスラリン、ピバル酸クロコルトロン、石炭抽出物、コールタール / サリチル酸、コールタール / サリチル酸 / 硫黄、デスオキシメタゾン、ジアゼパム、皮膚軟化剤、フルオシノニド / 皮膚軟化剤、鉱物油 / ひまし油 / n a l a c t、鉱物油 / 落花生油、石油 / ミリスチン酸イソプロピル、ソラーレン、サリチル酸、石鹼 / トリプロムサラン、チメロサル / ホウ酸、セレコキシブ、インフリキシマブ、シクロスポリン、アレファセプト、エファリズマブ、タクロリムス、ピメクロリムス、P U V A、U V B、スルファサラジンが含まれる。

30

40

【0412】

50

本発明の結合タンパク質と組み合わせることができる、乾癬性関節炎のための治療剤の非限定的な例には、以下のもの：メトトレキサート、エタネルセプト、ロフェコキシブ、セレコキシブ、葉酸、スルファサラジン、ナプロキセン、レフルノミド、酢酸メチルプレドニゾロン、インドメタシン、硫酸ヒドロキシクロロキン、プレドニゾン、スリダク、増強されたニプロピオン酸ベタメタゾン、インフリキシマブ、メトトレキサート、フォラート、トリアムシノロン・アセトニド、ジクロフェナク、ジメチルスルホキシド、ピロキシカム、ジクロフェナクナトリウム、ケトプロフェン、メロキシカム、メチルプレドニゾロン、ナブメトン、トルメチンナトリウム、カルシボトリエン、シクロスポリン、ジクロフェナクナトリウム/ミソプロストール、フルオシノニド、硫酸グルコサミン、金チオリンゴ酸ナトリウム、二酒石酸ヒドロコドン/アセトアミノフェン、イブプロフェン、リセドロン酸ナトリウム、スルファジアジン、チオグアニン、バルデコキシブ、アレファセプト、エファリズマブおよび b c 1 - 2 阻害剤が含まれる。

#### 【0413】

本発明の結合タンパク質と組み合わせることが可能な、再狭窄のための治療剤の非限定的な例には、以下のもの：シロリムス、パクリタキセル、エベロリムス、タクロリムス、ゾタロリムス、アセトアミノフェンが含まれる。

#### 【0414】

本発明の結合タンパク質と組み合わせることが可能な、坐骨神経痛のための治療剤の非限定的な例には、以下のもの：二酒石酸ヒドロコドン/アセトアミノフェン、ロフェコキシブ、塩酸シクロベンザプリン、メチルプレドニゾロン、ナプロキセン、イブプロフェン、塩酸オキシコドン/アセトアミノフェン、セレコキシブ、バルデコキシブ、酢酸メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、リン酸コデイン/アセトアミノフェン、塩酸トラマドール/アセトアミノフェン、メタキサロン、メロキシカム、メトカルバモール、塩酸リドカイン、ジクロフェナクナトリウム、ギャバペンチン、デキサメタゾン、カリソプロドール、ケトロラク・トロメタミン、インドメタシン、アセトアミノフェン、ジアゼパム、ナブメタオン、塩酸オキシコドン、塩酸チザニジン、ジクロフェナクナトリウム/ミソプロストール、ナブシル酸プロボキシフェン/アセトアミノフェン、a s a / o x y c o d / コキシコドン t e r、イブプロフェン/重酒石酸ヒドロコドン、塩酸トラマドール、エトドラク、塩酸プロボキシフェン、塩酸アミトリプチリン、カリソプロドール/リン酸コデイン/a s a、硫酸モルヒネ、マルチビタミン、ナプロキセンナトリウム、クエン酸オルフェナドリン、テマゼパムが含まれる。

#### 【0415】

本発明の結合タンパク質と組み合わせることが可能な、S L E (狼瘡)のための治療剤の例には、以下のもの：N S A I D、例えば、ジクロフェナク、ナプロキセン、イブプロフェン、ピロキシカム、インドメタシン；C O X 2 阻害剤、例えば、セレコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブ；抗マラリア剤、例えば、ヒドロキシクロロキン；ステロイド、例えば、プレドニゾン、プレドニゾロン、ブデノシド、デキサメタゾン；細胞障害剤、例えば、アザチオプリン、シクロホスファミド、ミコフェノラート・モフェチル、メトトレキサート；P D E 4 の阻害剤またはプリン合成阻害剤、例えば、C e l l c e p t が含まれる。本発明の結合タンパク質は、スルファサラジン、5 - アミノサリチル酸、オルサラジン、イムランなどの作用物質、ならびに I L - 1 などの炎症促進性サイトカインの合成、産生または作用を妨害する作用物質、例えば、I L - 1 変換酵素阻害剤および I L - 1 r a のようなカスパーゼ阻害剤とも組み合わせられ得る。本発明の結合タンパク質は、また、T細胞シグナル伝達阻害剤、例えば、チロシンキナーゼ阻害剤；またはT細胞活性化分子を標的とする分子、例えば、C T L A - 4 - I g G または抗 B 7 抗体ファミリー抗体、抗 P D - 1 ファミリー抗体とともに使用され得る。本発明の結合タンパク質は、I L - 1 1 または抗サイトカイン抗体、例えば、ホノトリズマブ (抗 I F N  $\gamma$  抗体)、または抗受容体受容体抗体、例えば、抗 I L - 6 受容体抗体および B 細胞表面分子に対する抗体と組み合わせることが可能である。本発明の抗体またはその抗原結合部分は、また、L J P 3 9 4 (アベチムス ( a b e t i m u s )) (B細胞を枯渇させ、または不活化する

10

20

30

40

50

作用物質)、例えば、リツキシマブ(抗CD20抗体)、リンホスタット-B(抗BlyS抗体)、TNFアンタゴニスト、例えば、抗TNF抗体、アダリムマブ(PCT公開WO97/29131; HUMIRA(登録商標))、CA2(REMICADE(登録商標))、CDP571、TNFR-Ig構築物(p75TNFRIGG(ENBREL(登録商標))およびp55TNFRIGG(LENERCEPT(登録商標)))およびbc1-2阻害剤(トランスジェニックマウスにおけるbc1-2過剰発現が狼瘡様表現型をもたらすことが実証されており(Marquina, Regina et al., Journal of Immunology(2004), 172(11), 7177-7185参照)、したがって阻害が治療効果を有すると予想されるので)とともに使用され得る。

10

#### 【0416】

本発明の医薬組成物は、本発明の抗体または抗体部分の「治療的有効量」または「予防的有効量」を含み得る。「治療的有効量」は、所望の治療的結果を達成するための投薬量で、および所望の治療的結果を達成するために必要な期間にわたって有効な量を表す。抗体または抗体部分の治療的有効量は、当業者によって決定され得、病状、年齢、性別および個体の体重ならびに抗体または抗体部分が個体内で所望の応答を惹起する能力などの因子に従って変動し得る。治療的有効量は、抗体または抗体部分のあらゆる毒性効果または有害効果が、治療的に有益な効果によって凌駕される量でもある。「予防的有効量」は、所望の予防的結果を達成するために必要な投薬量で、および所望の予防的結果を達成するために必要な期間にわたって有効な量を表す。典型的には、疾病のより初期段階の前にはまた

20

#### 【0417】

投薬計画は、最適な所望の応答(例えば、治療的応答または予防的応答)を与えるように調整され得る。例えば、単一のボラスを投与することができ、複数の分割された用量を経時的に投与することができ、または、治療状況の緊急性によって示されるように、用量を比例的に減少もしくは増加させ得る。投与の容易さおよび投薬量の均一性のために、投薬単位形態で非経口組成物を製剤化することが特に有利である。本明細書において使用される投薬単位形態は、治療されるべき哺乳動物患者に対する統一された投薬として適した、物理的に分離された単位を表し、各単位は、必要とされる医薬担体とともに、所望される治療効果を生じるように計算された活性化化合物の所定量を含有する。本発明の投薬単位形態に対する規格は、(a)活性化化合物の特有の特徴および達成されるべき具体的な治療効果または予防効果ならびに(b)個体における過敏症の治療用のこのような活性化化合物を配合する分野に固有の制約によって規定され、これらに直接依存する。

30

#### 【0418】

緩和されるべき症状の種類および重度に応じて、投薬量の値が変化し得ることに注意すべきである。いずれかの具体的な患者に対して、個体の要求に従って、組成物の投与を行いまは監督している者の専門的判断に従って、特異的投薬計画を経時的に調整すべきこと、および、本明細書に記載されている投薬量の範囲は典型的なものに過ぎず、特許請求の範囲に記載されている組成物の範囲または実施に限定することを意図したものではない

40

#### 【0419】

##### 診断

本明細書における開示は、診断の適用例も提供する。これは、以下でさらに明らかにされる。本発明のIL-17および/またはIL-17Fに結合する抗体は、インピボ、インピトロまたはイクスピボで(すなわち、生きた個体から得られ、手続きに供せられ、次に前記個体に戻された細胞または組織において)IL-17および/またはIL-17Fを検出するための様々なフォーマットのうちのいずれにおいても用いられ得る。本発明のDVD-Igは、様々な診断用および検出アッセイフォーマットにおいてIL-17のエピトープの他にも他の抗原またはエピトープに結合することができる追加の利点を提供す

50



る。

#### 【0420】

##### I. アッセイの方法

本開示は、本明細書に記載されているDVD-Igを含む、少なくとも1つの抗IL-17結合タンパク質またはその抗原結合部分を使用して、試験試料中のIL-17またはその断片(分析物)の存在、量または濃度を決定する方法も提供する。本分野において知られているあらゆる適切なアッセイは、この方法において使用することが可能である。例として、サンドイッチイムノアッセイ(例えば、放射性同位体検出(ラジオイムノアッセイ(RIA))および酵素検出(エンザイムイムノアッセイ(EIA)または酵素結合免疫吸着検定法(ELISA))(例えば、Quantikine ELISAアッセイ、R & D Systems, Minneapolis, MN))を含むモノクローナル、ポリクローナルおよび/もしくはDVD-Igサンドイッチイムノアッセイまたはそのあらゆるバリエーション(例えば、モノクローナル/DVD-Ig、DVD-Ig/ポリクローナルなど)、競合阻害イムノアッセイ(例えば、順向および逆向)、蛍光偏光イムノアッセイ(FPIA)、酵素増幅イムノアッセイ技術(EMIT)、生物発光共鳴エネルギー移動(BRET)および均一系化学発光アッセイなどのイムノアッセイが含まれるが、これらに限定されない。予め活性化されたプロテインチップアレイなど、SELDIを基礎とするイムノアッセイにおいて、目的の分析物(またはその断片)に特異的に結合する捕捉試薬は、質量分析プローブの表面に付着している。分析物(またはその断片)は、次いで、バイオチップ上で特異的に捕捉され、捕捉された分析物(またはその断片)は、質量分析によって検出される。あるいは、分析物(またはその断片)は、捕捉試薬から溶出させ、伝統的なMALDI(マトリックス支援レーザー脱離/イオン化)またはSELDIによって検出することが可能である。化学発光微粒子イムノアッセイ、特にARCHITECT(登録商標)自動分析器(Abbott Laboratories, Abbott Park, IL)を使用するものは、好ましいイムノアッセイの例である。

10

20

#### 【0421】

(尿、血液、血清および血漿および他の体液を収集し、取り扱い、処理する。)本分野において周知である方法は、例えば、本明細書に記載されている抗IL-17結合タンパク質が免疫診断試薬としておよび/または分析物イムノアッセイキットにおいて使用される場合、本開示の実施において使用される。試験試料は、抗体、抗原、ハプテン、ホルモン、薬物、酵素、受容体、タンパク質、ペプチド、ポリペプチド、オリゴヌクレオチドおよび/またはポリヌクレオチドなど、目的の分析物に加えてさらなる部分を含み得る。例えば、試料は、対象から得られた全血試料であり得る。試験試料、特に全血は、本明細書に記載されているイムノアッセイの前に、例えば前処理試薬を用いて処理されることが必要でありまたは所望され得る。前処理が必要でない場合(例えば、ほとんどの尿試料)においても、前処理は任意に(例えば、商業的プラットホームでのレジメンの一部として)行うことが可能である。

30

#### 【0422】

前処理試薬は、本発明のイムノアッセイおよびキットとの使用に適したあらゆる試薬であり得る。前処理は、(a)1つ以上の溶媒(例えば、メタノールおよびエチレングリコール)および必要に応じて塩、(b)1つ以上の溶媒および塩および必要に応じて洗浄剤、(c)洗浄剤または(d)洗浄剤および塩を必要に応じて含む。前処理試薬は本分野において公知であり、このような前処理は、例えば、Abbott TDX、AxSYM(登録商標)およびARCHITECT(登録商標)分析器(Abbott Laboratories, Abbott Park, IL)でのアッセイに使用されるように、文献中に記載されているように(例えば、Yatscoff et al., Abbott TDX Monoclonal Antibody Assay Evaluated for Measuring Cyclosporine in Whole Blood, Clin. Chem. 36:1969-1973(1990)およびWallemacq et al., Evaluation of the New AxSYM Cy

40

50

closporine Assay: Comparison with TDx Monoclonal Whole Blood and EMIT Cyclosporine Assays, Clin. Chem. 45: 432 - 435 (1999) を参照) および/または市販されているものを使用することが可能である。さらに、前処理は、Abbot の米国特許第 5, 135, 875 号; 欧州特許公開第 0 471 293 号; PCT 公開 WO 2008/082984; および米国特許出願公開第 2008/0020401 号 (前処理に関する教示についてその全体が参照により組み込まれる。) に記載されているように行うことが可能である。前処理試薬は、不均一剤または均一剤であり得る。

#### 【0423】

不均一前処理試薬を使用する場合、前処理試薬は、試料中に存在する分析物結合タンパク質 (例えば、分析物またはその断片に結合することができるタンパク質) を沈殿させる。このような前処理工程は、沈殿した分析物結合タンパク質から、前処理剤を試料に添加することによって形成された混合物の上清を分離することによって、あらゆる分析物結合タンパク質を除去することを含む。このようなアッセイにおいて、あらゆる結合タンパク質が存在しない混合物の上清はアッセイにおいて使用され、抗体捕捉工程へと直接進行する。

10

#### 【0424】

均一前処理試薬を使用する場合、このような分離工程は存在しない。試験試料の混合物および前処理試薬全体は、分析物 (またはその断片) の標識された特異的結合パートナー (標識された抗分析物抗体 (またはその抗原反応性断片) など) と接触させる。このようなアッセイに使用される前処理試薬は、第一の特異的結合パートナーによる捕捉前または捕捉の間に、前処理された試験試料混合物中で典型的に希釈される。このような希釈にも関わらず、特定の量の前処理試薬は、捕捉の間、試験試料混合物中に依然として存在する (または残存する。)。本発明に従って、好ましい標識された特異的結合パートナーは、DVD-Ig (またはその断片、バリエーションもしくはバリエーションの断片) であり得る。

20

#### 【0425】

不均一フォーマットにおいて、試験試料が対象から得られた後、第一の混合物が調製される。混合物は、分析物 (またはその断片) および第一の特異的結合パートナーについて評価されている試験試料を含有し、第一の特異的結合パートナーおよび試験試料中に含有されているあらゆる分析物は、第一特異的結合パートナー - 分析物複合体を形成する。好ましくは、第一の特異的結合パートナーは、抗分析物抗体またはその断片である。第一の特異的結合パートナーは、本明細書に記載されている DVD-Ig (またはその断片、バリエーションもしくはバリエーションの断片) であり得る。混合物を形成するために試験試料および第一の特異的結合パートナーが添加される順序は重要でない。好ましくは、第一の特異的結合パートナーは、固相上に固定化されている。(第一の特異的結合パートナー、必要に応じて第二の特異的結合パートナーについて) イムノアッセイにおいて使用される固相は、磁気粒子、ビーズ、試験管、マイクロタイタープレート、キュベット、膜、足場分子、フィルム、濾紙、ディスクおよびチップなど (但し、これらに限定されない)、本分野において知られているあらゆる固相であり得る。

30

#### 【0426】

第一特異的結合パートナー - 分析物複合体を含有する混合物が形成された後、本分野において知られているあらゆる技術を使用して、あらゆる非結合分析物が複合体から除去される。例えば、非結合分析物は、洗浄によって除去することが可能である。しかし、望ましくは、第一の特異的結合パートナーは、試験試料中に存在するすべての分析物が第一の特異的結合パートナーによって結合されるように、試験試料中に存在するあらゆる分析物より過度に存在する。

40

#### 【0427】

あらゆる非結合分析物が除去された後、第二の特異的結合パートナーが混合物に添加されて、第一特異的結合パートナー - 分析物 - 第二特異的結合パートナー複合体を形成する。第二の特異的結合パートナーは、好ましくは、(第一の特異的結合パートナーによって

50

結合される分析物上のエピトープと異なる。)分析物上のエピトープに結合する抗分析物抗体である。さらに、また好ましくは、第二の特異的結合パートナーは、上記に記載されている検出可能な標識で標識されまたはこの標識を含有する。第二の特異的結合パートナーは、本明細書に記載されているDVD-Ig(またはその断片、バリエーションもしくはバリエーションの断片)であり得る。

#### 【0428】

本分野において公知であるあらゆる適切な検出可能な標識が使用され得る。例えば、検出可能な標識は、放射性標識( $^3\text{H}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{32}\text{P}$ および $^{33}\text{P}$ など)、酵素標識(西洋ワサビペルオキシダーゼ、アルカリ性ペルオキシダーゼ、グルコース6-リン酸デヒドロゲナーゼなど)、化学発光標識(アクリジニウムエステル、チオエステルまたはスルホンアミド;ルミノール、イソルミノール、フェナンスリジニウムエステルなど)、蛍光標識(フルオレセインなど(例えば、5-フルオレセイン、6-カルボキシフルオレセイン、3',6-カルボキシフルオレセイン、5(6)-カルボキシフルオレセイン、6-ヘキサクロロ-フルオレセイン、6-テトラクロロフルオレセイン、フルオレセインイソチオシアネートなど))、ローダミン、フィコピリンタンパク質、R-フィコエリトリン、量子ドット(例えば、硫化亜鉛キャップ付加セレン化カドミウム)、温度測定標識または免疫ポリマーゼ連鎖反応標識であり得る。標識の導入、標識化手順および標識の検出は、Polak and Van Noorden, *Introduction to Immunocytochemistry*, 2nd ed., Springer Verlag, N.Y. (1997)およびMolecular Probes, Inc., Eugene, Oregonによって出版されたハンドブックとカタログの組合せであるHaugland, *Handbook of Fluorescent Probes and Research Chemicals* (1996)に見出される。蛍光標識は、FPIAにおいて使用することが可能である(例えば、米国特許第5,593,896号、第5,573,904号、第5,496,925号、第5,359,093号および第5,352,803号を参照)。アクリジニウム化合物は、均一系または不均一系化学発光アッセイにおいて検出可能な標識として使用することが可能である(例えば、Adamczyk et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 16:1324-1328 (2006); Adamczyk et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 4:2313-2317 (2004); Adamczyk et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 14:3917-3921 (2004);およびAdamczyk et al., *Org. Lett.* 5:3779-3782 (2003)を参照)。

#### 【0429】

好ましいアクリジニウム化合物は、アクリジニウム-9-カルボキサミドである。アクリジニウム9-カルボキサミドを調製する方法は、Mattingly, J. *Bioluminescence Chemiluminescence* 6:107-114 (1991); Adamczyk et al., *J. Org. Chem.* 63:5636-5639 (1998); Adamczyk et al., *Tetrahedron*, 55:10899-10914 (1999); Adamczyk et al., *Org. Lett.*, 1:779-781 (1999); Adamczyk et al., *Bioconjugate Chem.*, 11:714-724 (2000); Mattingly et al., *In Luminescence Biotechnology: Instruments and Applications*; Dyke, K.V. Ed.; CRC Press: Boca Raton, pp. 77-105 (2002); Adamczyk et al., *Org. Lett.*, 5:3779-3782 (2003);ならびに米国特許第5,468,646号、第5,543,524号および第5,783,699号に記載されている。別の好ましいアクリジニウム化合物は、アクリジニウム-9-カルボキシレートアリアルエステルである。アクリジニウム-9-カルボキシレートアリアルエステルの例は、10-メチル-9-(フェノキシカルボニル)アクリジニウムフルオロスルホネート

10

20

30

40

50

(Cayman Chemical, Ann Arbor, MIから入手可能)である。アクリジニウム-9-カルボキシレートアリアルエステルを調製する方法は、McCappa et al., Photochem. Photobiol. 4:1111-21 (1965); Razavi et al., Luminescence, 15:245-249 (2000); Razavi et al., Luminescence, 15:239-244 (2000); および米国特許第5,241,070号に記載されている。アクリジニウム-9-カルボキシレートアリアルエステルおよびその使用に関するさらなる詳細は、US2008-0248493に示されている。

#### 【0430】

(例えば、上記に記載されているアクリジニウムまたは他の化学発光剤を使用する。) 化学発光アッセイは、Adamczyk et al., Anal. Chim. Acta 579(1):61-67(2006)に記載されている方法に従って行うことが可能である。あらゆる適切なアッセイフォーマットが使用され得るが、マイクロプレートケミルミノメーター(Mithras LB-940, Berthold Technologies U.S.A., LLC, Oak Ridge, TN)は、小容量の複数試料のアッセイを迅速に行うことを可能とする。

10

#### 【0431】

化学発光アッセイ用の混合物を形成するために試験試料および(複数の)特異的結合パートナーが添加される順序は重要でない。第一の特異的結合パートナーがアクリジニウム化合物などの化学発光剤で検出可能に標識される場合、検出可能に標識された第一の特異的結合パートナー-分析物複合体が形成する。あるいは、第二の特異的結合パートナーが使用され、第二の特異的結合パートナーがアクリジニウム化合物などの化学発光剤で検出可能に標識される場合、検出可能に標識された第一の特異的結合パートナー-分析物-第二の特異的結合パートナー複合体が形成する。標識されていても標識されていなくても、あらゆる非結合の特異的結合パートナーは、洗浄などの本分野において知られているあらゆる技術を使用して、混合物から除去することが可能である。

20

#### 【0432】

過酸化水素は、上記に記載されているアクリジニウム化合物の添加前、添加と同時または添加後に、混合物中においてその場で生成され、または混合物に提供もしくは供給され得る(例えば、過酸化水素を含有することが知られている1つ以上の緩衝液または他の溶液である過酸化水素の供給源)。過酸化水素は、当業者に明らかであるようないくつかの方法においてその場で生成され得る。

30

#### 【0433】

少なくとも1つの塩基溶液を試料に同時にまたはその後添加すると、分析物の存在の指標となる検出可能なシグナル、すなわち、化学発光シグナルが発生する。塩基溶液は、少なくとも1つの塩基を含有し、10以上、好ましくは12以上のpHを有する。塩基溶液の例には、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化アンモニウム、水酸化マグネシウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カルシウム、炭酸カルシウムおよび炭酸水素カルシウムが含まれるが、これらに限定されない。試料に添加される塩基溶液の量は、塩基溶液の濃度に依存する。使用される塩基溶液の濃度を基礎として、当業者は、試料に添加する塩基溶液の量を容易に決定することができる。

40

#### 【0434】

発生した化学発光シグナルは、当業者に知られている通常の技術を使用して検出することが可能である。発生したシグナルの強度を基礎として、試料中の分析物の量を定量することが可能である。具体的には、試料中の分析物の量は、発生したシグナルの強度に比例する。存在する分析物の量は、発生した光の量を分析物の標準曲線と比較するまたは基準標準物質と比較することによって定量することが可能である。標準曲線は、既知の濃度の分析物の段階希釈物または溶液を使用して、質量分析、重量測定法および本分野において公知である他の技術によって生成することが可能である。化学発光剤としてのアクリジニウム化合物の使用を強調して上記に記載したが、当業者は、この記載を他の化学発光剤の

50

使用に容易に適合させることができる。

【0435】

分析物イムノアッセイは、サンドイッチフォーマットなど（但し、これらに限定されない。）、本分野において知られているあらゆるフォーマットを使用して一般に行うことが可能である。具体的には、1つのイムノアッセイフォーマットにおいて、少なくとも2つの抗体が、試料中のヒト分析物などの分析物またはその断片を分離および定量するために使用される。より具体的には、少なくとも2つの抗体は、分析物（またはその断片）上の異なるエピトープに結合して、「サンドイッチ」と呼ばれる免疫複合体を形成する。一般に、イムノアッセイにおいて、1つ以上の抗体は、試験試料中の分析物（またはその断片）を捕捉するために使用することが可能であり（これらの抗体は1つ以上の「捕捉」抗体と頻繁に呼ばれる。）、1つ以上の抗体は、検出可能な（すなわち、定量可能な）標識をサンドイッチに結合させるために使用することが可能である（これらの抗体は、1つ以上の「検出抗体」、1つ以上の「連結体」と頻繁に呼ばれる。）。したがって、サンドイッチイムノアッセイフォーマットの状況において、本明細書に記載されているDVD-Ig（またはその断片、バリエーションもしくはバリエーションの断片）は、捕捉抗体、検出抗体または両方として使用することが可能である。例えば、分析物（またはその断片）上の第一のエピトープに結合することができるドメインを有する1つのDVD-Igは、捕捉抗体として使用することが可能であり、および/または分析物（またはその断片）上の第二のエピトープに結合することができるドメインを有する別のDVD-Igは、検出抗体として使用することが可能である。この関連で、分析物（またはその断片）上の第一のエピトープに結合することができる第一のドメインおよび分析物（またはその断片）上の第二のエピトープに結合することができる第二のドメインを有するDVD-Igは、検出抗体および/または捕捉抗体として使用することが可能である。あるいは、第一の分析物（またはその断片）上のエピトープに結合することができる第一のドメインおよび第二の分析物（またはその断片）上のエピトープに結合することができる第二のドメインを有する1つのDVD-Igは、捕捉抗体および/または（2つまたはそれ以上の分析物を検出し、必要に応じて定量する。）検出抗体として使用することが可能である。単量体の形態および（ホモマーまたはヘテロマーであり得る。）二量体/多量体の形態など、分析物が2つ以上の形態で試料中に存在する可能性がある場合、単量体の形態でのみ曝露されるエピトープに結合することができるドメインを有する1つのDVD-Igおよび二量体/多量体の形態の異なる部分でエピトープに結合することができるドメインを有する別のDVD-Igは、捕捉抗体および/または検出抗体として使用することが可能であり、それによって、異なる形態の所与の分析物の検出および任意の定量化を可能にする。さらに、単一のDVD-Ig内および/またはDVD-Ig間で親和性に相違があるDVD-Igを使用することは、結合力の利点をもたらし得る。本明細書に記載されているイムノアッセイの状況において、DVD-Igの構造内に1つ以上のリンカーを組み込むことが一般に助けになりまたは所望され得る。存在する場合、最適には、リンカーは、内部ドメインによるエピトープの結合ならびに外部ドメインによる別のエピトープの結合を可能にするために十分な長さおよび構造的柔軟性を有するべきである。この関連で、DVD-Igが2つの異なる分析物と結合することができ、一方の分析物が他方より大きい場合、大きい方の分析物が外部ドメインによって結合されることが望ましい。

【0436】

一般的に言うと、IL-17タンパク質（またはその断片）について試験される（例えば、含有することが疑われる。）試料は、少なくとも1つの捕捉抗体（または複数の抗体）および少なくとも1つの検出抗体（例えば、捕捉および/または検出抗体が複数の抗体を含む場合のように、第二の検出抗体または第三の検出抗体またはさらに連続した番号の抗体であり得る。）と、同時にまたは順次あらゆる順序で接触させることが可能である。例えば、試験試料は、第一に少なくとも1つの捕捉抗体と接触させ、次いで（順次）少なくとも1つの検出抗体と接触させることが可能である。あるいは、試験試料は、第一に少なくとも1つの検出抗体と接触させ、次いで（順次）少なくとも1つの捕捉抗体と接触さ

10

20

30

40

50

せることが可能である。さらに別の代替法において、試験試料は、捕捉抗体および検出抗体と同時に接触させることが可能である。

**【0437】**

サンドイッチアッセイフォーマットにおいて、IL-17（またはその断片）を含有することが疑われる試料は、第一の結合タンパク質/IL-17複合体の形成を可能にする条件下で、少なくとも1つの第一の捕捉結合タンパク質（例えば、IL-17抗体）と第一に接触させる。2つ以上の捕捉結合タンパク質が使用される場合、2つまたはそれ以上の捕捉結合タンパク質を含む第一の捕捉結合タンパク質/IL-17複合体が形成する。サンドイッチアッセイにおいて、結合タンパク質、すなわち、好ましくは、少なくとも1つの捕捉結合タンパク質は、試験試料中で予想されるIL-17分析物（またはその断片）の最大量より過剰なモル量で使用される。例えば、緩衝液（例えば微粒子コーティング緩衝液）mL当たり約5 $\mu$ gから約1mgの抗体が使用され得る。

10

**【0438】**

1つだけの抗体による結合が必要とされるため、小さな分析物を測定するためにしばしば使用される競合阻害イムノアッセイは、順次的小および古典的フォーマットを含む。順次的競合阻害イムノアッセイにおいて、IL-17に対する捕捉結合タンパク質は、マイクロタイタープレートのウェルまたは他の固体支持体上に被覆される。IL-17を含有する試料がウェルに添加される場合、IL-17は捕捉結合タンパク質に結合する。洗浄後、既知の量の標識された（例えば、ビオチンまたは西洋ワサビペルオキシダーゼ（HRP））IL-17がウェルに添加される。酵素標識の基質は、シグナルを発生させることが必要である。HRPに適した基質の例は、3,3',5,5'-テトラメチルベンジジン（TMB）である。洗浄後、標識された分析物によって発生したシグナルは測定され、試料中のIL-17の量に逆比例する。古典的競合阻害イムノアッセイにおいて、IL-17に対する結合タンパク質は、固体支持体（例えば、マイクロタイタープレートのウェル）上に被覆される。しかし、順次的競合阻害イムノアッセイと異なり、試料および標識されたIL-17はウェルに同時に添加される。試料中のあらゆるIL-17が、捕捉結合タンパク質への結合について、標識されたIL-17と競合する。洗浄後、標識されたIL-17によって発生したシグナルは測定され、試料中のIL-17の量に逆比例する。

20

**【0439】**

必要に応じて、試験試料を少なくとも1つの捕捉結合タンパク質（例えば、第一の捕捉抗体）と接触させる前に、少なくとも1つの捕捉結合タンパク質は、試験試料からの第一の結合タンパク質/IL-17（またはその断片）複合体の分離を促進する固体支持体に結合することが可能である。捕捉結合タンパク質が結合する基質は、試料からの捕捉抗体-分析物複合体の分離を促進するあらゆる適切な固体支持体または固相であり得る。

30

**【0440】**

例として、マイクロタイタープレートなどのプレートのウェル、試験管、多孔性ゲル（例えば、シリカゲル、アガロース、デキストランまたはゼラチン）、ポリマーフィルム（例えば、ポリアクリルアミド）、ビーズ（例えば、ポリスチレンビーズまたは磁気ビーズ）、フィルター/膜のストリップ（例えば、ニトロセルロースまたはナイロン）、微粒子（例えば、ラテックス粒子、磁化可能な微粒子（例えば、酸化第二鉄または酸化クロムコア）およびホモまたはヘテロポリマーコートおよび約1-10ミクロンの半径を有する微粒子）が含まれる。基質は、抗原に結合するための適切な表面親和性および検出抗体による到達を可能にするために十分な多孔性を有する適切な多孔性材料を含み得る。水和状態のゼラチン性材料が使用され得るが、微小多孔性材料が一般的に好ましい。好ましくは、このような多孔性基質は、厚さが約0.01から約0.5mm、好ましくは約0.1mmのシートの形態である。孔サイズはかなり様々であり得るが、好ましくは孔サイズは約0.025から約15ミクロン、より好ましくは約0.15から約15ミクロンである。このような基質の表面は、抗体と基質の共有結合を引き起こす化学的プロセスによって活性化することが可能である。一般に疎水性の力を介する吸着による、抗原または抗体と基質の不可逆的結合が生じ、あるいは、抗体を基質に共有結合させるために、このような結合が

40

50

分析物に結合する抗体の能力を干渉しないという条件で、化学的カップリング剤または他の手段を使用することが可能である。あるいは、抗体は、ストレプトアビジン（例えば、DYNAL（登録商標）Magnetic Beads, Invitrogen, Carlsbad, CA）またはビオチン（例えば、Power-Bind（商標）-SAM ストレプトアビジンコーティング微粒子（Seradyn, Indianapolis, IN）を使用する。）または抗種特異的モノクローナル抗体で予めコーティングされている微粒子と結合することが可能である。必要な場合、基質は、抗体上の様々な官能基との反応性を可能にするために誘導体化し得る。このような誘導体化は特定のカップリング剤の使用を必要とし、このカップリング剤の例には、無水マレイン酸、N-ヒドロキシスクシンイミドおよび1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドが含まれるが、これらに限定されない。所望される場合、各々が（複数の）分析物に特異的である抗体（またはその断片）などの1つ以上の捕捉試薬は、様々な物理的またはアドレス可能な場所において（例えば、パイオチップの配置などにおいて）固相に付着させることが可能である（例えば、米国特許第6,225,047号；PCT公開WO99/51773；米国特許第6,329,209号；PCT公開WO00/56934；および米国特許第5,242,828号を参照）。捕捉試薬が固体支持体としての質量分析プローブに付着している場合、プローブに結合した分析物の量は、レーザー脱離イオン化質量分析によって検出することが可能である。あるいは、単一のカラムは、1つ以上の捕捉試薬で誘導体化された様々なビーズで充填することが可能であり、それによって単一の場所において分析物を捕捉する（抗体誘導体化、ビーズベースの技術、例えばLuminex（Austin, TX）のxMAP技術を参照）。

10

20

**【0441】**

分析物（またはその断片）についてアッセイされている試験試料が少なくとも1つの捕捉抗体（例えば、第一の捕捉抗体）と接触した後、第一の抗体（または複数の抗体）-分析物（またはその断片）複合体の形成を可能にするために、混合物は温置される。温置は、約4.5から約10.0のpH、約2 から約45 の温度で、少なくとも約1分から約18時間、好ましくは約1から約24分、最も好ましくは約4から約18分間実施することが可能である。本明細書に記載されているイムノアッセイは、1つの工程（試験試料、少なくとも1つの捕捉抗体および少なくとも1つの検出抗体がすべて、反応容器に順次または同時に添加されることを意味する。）または2つの工程、3つの工程など2つ以上の工程で行うことが可能である。

30

**【0442】**

（第一のまたは複数の）捕捉抗体/分析物（またはその断片）複合体の形成後、次いで、この複合体は、（第一のまたは複数の）捕捉抗体/分析物（またはその断片）/第二の検出抗体複合体の形成を可能にする条件下で、少なくとも1つの検出抗体と接触させる。明瞭にするために「第二の」抗体（例えば、第二の検出抗体）と見出しをつけているが、実際、複数の抗体が捕捉および/または検出に使用される場合、少なくとも1つの検出抗体は、イムノアッセイにおいて使用される第二、第三、第四などの抗体であり得る。捕捉抗体/分析物（またはその断片）複合体が2つ以上の検出抗体と接触する場合、（第一のまたは複数の）捕捉抗体/分析物（またはその断片）/（複数の）検出抗体複合体が形成される。捕捉抗体（例えば、第一の捕捉抗体）と同様に、少なくとも1つの（例えば第二およびあらゆるその後の）検出抗体が捕捉抗体/分析物（またはその断片）複合体と接触する場合、上記に記載されているものと同様の条件下での温置の時間が、（第一のまたは複数の）捕捉抗体/分析物（またはその断片）/（第二のまたは複数の）検出抗体複合体の形成に必要である。好ましくは、少なくとも1つの検出抗体は、検出可能な標識を含有する。検出可能な標識は、（第一のまたは複数の）捕捉抗体/分析物（またはその断片）/（第二のまたは複数の）検出抗体複合体の形成前に、形成と同時にまたは形成後に、少なくとも1つの検出抗体（例えば、第二の検出抗体）に結合することが可能である。本分野において知られているあらゆる検出可能な標識が使用され得る（Polak and Van Noorden（1997）およびHaugland（1996）の参考文献の

40

50

論述を含めて上記の論述を参照)。

【0443】

検出可能な標識は、直接またはカップリング剤を介して抗体に結合することが可能である。使用することが可能であるカップリング剤の例は、Sigma-Aldrich, St. Louis, MOから市販されているEDAC(1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、塩酸塩)である。使用することが可能である他のカップリング剤は、本分野において公知である。検出可能な標識を抗体に結合させる方法は、本分野において公知である。さらに、CPS P-アクリジニウムエステル(すなわち、9-[N-トシル-N-(3-カルボキシプロピル)]-10-(3-スルホプロピル)アクリジニウムカルボキサミド)またはSPSP-アクリジニウムエステル(すなわち、N10-(3-スルホプロピル)-N-(3-スルホプロピル)-アクリジニウム-9-カルボキサミド)など、抗体への検出可能な標識のカップリングを促進する末端基をすでに含有する多数の検出可能な標識を購入または合成することが可能である。

10

【0444】

(第一のまたは複数の)捕捉抗体/分析物/(第二のまたは複数の)検出抗体複合体は、標識の定量前に試験試料の残りから分離することが可能であるが、分離する必要はない。例えば、少なくとも1つの捕捉抗体(例えば、第一の捕捉抗体)は、ウェルまたはビーズなどの固体支持体に結合しており、分離は、固体支持体との接触から(試験試料の)流体を除去することによって達成することが可能である。あるいは、少なくとも第一の捕捉抗体が固体支持体に結合している場合、これは、第一の(複数の)抗体/分析物/第二の(複数の)抗体複合体を形成するために、分析物含有試料および少なくとも1つの第二の検出抗体と同時に接触させることが可能であり、その後、固体支持体との接触から流体(試験試料)を除去する。少なくとも1つの第一の捕捉抗体が固体支持体に結合していない場合、(第一のまたは複数の)捕捉抗体/分析物/(第二のまたは複数の)検出抗体複合体は、標識の量の定量のために試験試料から取り出す必要はない。

20

【0445】

標識された捕捉抗体/分析物/検出抗体複合体(例えば、第一の捕捉抗体/分析物/第二の検出抗体複合体)の形成後、本分野において知られている技術を使用して複合体中の標識の量が定量される。例えば、酵素標識が使用される場合、標識された複合体は、色の発生などの定量可能な反応を与える標識の基質と反応する。標識が放射性標識である場合、標識は、シンチレーションカウンターなどの適当な手段を使用して定量される。標識が蛍光標識である場合、標識は、「励起波長」として知られている。)1つの色の光で標識を刺激し、刺激に反応して標識によって放出される(「放出波長」として知られている。)別の光を検出することによって定量される。標識が化学発光標識である場合、標識は、放出された光を視覚的にまたはルミノメーター、X線フィルム、高速写真フィルム、CCDカメラなどを使用することにより検出することによって定量される。複合体中の標識の量が定量化された後、試験試料中の分析物またはその断片の濃度が、既知の濃度の分析物またはその断片の段階希釈物を使用して生成された標準曲線の使用などの適当な手段によって決定される。分析物またはその断片の段階希釈物を使用する以外に、標準曲線は、重量測定法、質量分析および本分野において公知である他の技術によって生成することが可能である。

30

40

【0446】

ARCHITECT(登録商標)分析器を使用する化学発光微粒子アッセイにおいて、連結体希釈物のpHは約6.0+/-0.2であるべきであり、微粒子コーティング緩衝液はおよそ室温で(すなわち、約17から約27で)維持されるべきであり、微粒子コーティング緩衝液のpHは約6.5+/-0.2であるべきであり、微粒子希釈物のpHは約7.8+/-0.2であるべきである。固体は、好ましくは、約0.15%未満、約0.14%未満、約0.13%未満、約0.12%未満または(約0.10%未満などの)約0.11%未満などの約0.2%未満である。

【0447】

50



FPIAは、競合的結合イムノアッセイの原理を基礎としている。蛍光標識された化合物は、直線偏光によって励起されると、回転速度と逆比例する偏向の程度を有する蛍光を放出する。蛍光標識されたトレーサー-抗体複合体が直線偏光によって励起されると、蛍光体は光が吸収される時間と光が放出される時間との間の回転が制約されるので、放出された光は高度に偏向したままとなる。「遊離」トレーサー化合物(すなわち、抗体に結合していない化合物)が直線偏光によって励起されると、その回転は、競合的結合イムノアッセイにおいて産生される対応するトレーサー-抗体連結体よりはるかに速い。FPIAは、特別な取り扱いおよび廃棄を必要とする放射性物質が存在しないため、RIAより有利である。さらに、FPIAは、容易および迅速に行うことが可能である均一系アッセイである。

10

## 【0448】

上記を考慮して、試験試料における分析物(またはその断片)の存在、量または濃度を決定する方法が提供される。この方法は、(i)(i')抗体、分析物に結合することができる抗体の断片、分析物に結合することができる抗体のバリエーション、分析物に結合することができる抗体のバリエーションの断片および分析物に結合することができるDVD-Ig(またはその断片、バリエーションもしくはバリエーションの断片)の少なくとも1つならびに(ii')少なくとも1つの検出可能な標識を使用し、(ii)試験試料において分析物(またはその断片)の存在、量または濃度の直接的または間接的な指標として検出可能な標識によって発生したシグナルを、対照または校正物質において分析物(またはその断片)の存在、量または濃度の直接的または間接的な指標として発生したシグナルと比較することを含むアッセイによって、分析物(またはその断片)について試験試料をアッセイする工程を含む。校正物質は、任意に一連の校正物質の一部であり、校正物質の各々は、分析物の濃度によって他の校正物質と異なる。

20

## 【0449】

この方法は、(i)第一の特異的結合パートナー/分析物(またはその断片)複合体を形成するように、抗体、分析物に結合することができる抗体の断片、分析物に結合することができる抗体のバリエーション、分析物に結合することができる抗体のバリエーションの断片および分析物に結合することができるDVD-Ig(またはその断片、バリエーションもしくはバリエーションの断片)からなる群から選択される分析物(またはその断片)の少なくとも1つの第一の特異的結合パートナーと試験試料を接触させる工程、(ii)第一の特異的結合パートナー/分析物(またはその断片)/第二の特異的結合パートナー複合体を形成するように、検出可能に標識された抗分析物抗体、分析物に結合することができる抗分析物抗体の検出可能に標識された断片、分析物に結合することができる抗分析物抗体の検出可能に標識されたバリエーション、分析物に結合することができる抗分析物抗体のバリエーションの検出可能に標識された断片および検出可能に標識されたDVD-Ig(またはその断片、バリエーションもしくはバリエーションの断片)からなる群から選択される分析物(またはその断片)の少なくとも1つの第二の特異的結合パートナーと第一の特異的結合パートナー/分析物(またはその断片)複合体を接触させる工程ならびに(iii)(iii)において形成された第一の特異的結合パートナー/分析物(またはその断片)/第二の特異的結合パートナー複合体において、検出可能な標識によって発生したシグナルを検出または測定することにより、試験試料における分析物の存在、量または濃度を決定する工程を含み得る。分析物(またはその断片)の少なくとも1つの第一の特異的結合パートナーおよび/または分析物(またはその断片)の少なくとも1つの第二の特異的結合パートナーが、本明細書に記載されているDVD-Ig(またはその断片、バリエーションもしくはバリエーションの断片)である方法が好まれ得る。

30

40

## 【0450】

あるいは、この方法は、抗体、分析物に結合することができる抗体の断片、分析物に結合することができる抗体のバリエーション、分析物に結合することができる抗体のバリエーションの断片およびDVD-Ig(またはその断片、バリエーションもしくはバリエーションの断片)からなる群から選択されるIL-17分析物(またはその断片)の少なくとも1つの第一の

50

特異的結合パートナーと試験試料を接触させる工程ならびに少なくとも1つの第一の特異的結合パートナーへの結合について分析物（またはその断片）と競合することができ、検出可能に標識された分析物、第一の特異的結合パートナーに結合することができる分析物の検出可能に標識された断片、第一の特異的結合パートナーに結合することができる分析物の検出可能に標識されたバリエーション、第一の特異的結合パートナーに結合することができる分析物のバリエーションの検出可能に標識された断片からなる群から選択される少なくとも1つの第二の特異的結合パートナーと試験試料を同時にまたは順次どちらかの順序で接触させる工程を含み得る。試験試料中に存在するあらゆるIL-17（またはその断片）および少なくとも1つの第二の特異的結合パートナーは、第一の特異的結合パートナー/分析物（またはその断片）複合体および第一の特異的結合パートナー/第二の特異的結合パートナー複合体をそれぞれ形成するために互いに競合する。この方法は、(ii)において形成された第一の特異的結合パートナー/第二の特異的結合パートナー複合体において、検出可能な標識によって発生したシグナルを検出または測定することにより、試験試料における分析物の存在、量または濃度を決定する工程をさらに含み、第一の特異的結合パートナー/第二の特異的結合パートナー複合体において、検出可能な標識によって発生したシグナルは、試験試料における分析物の量または濃度に逆比例する。

10

## 【0451】

上記の方法は、試験試料が得られた患者の治療的/予防的処置の効力を診断、予後診断または評価する工程をさらに含み得る。この方法が、試験試料が得られた患者の治療的/予防的処置の効力を評価する工程をさらに含む場合、この方法は、効力を改善するために必要な、患者の治療的/予防的処置の改善を加える工程を必要に応じてさらに含む。この方法は、自動化システムまたは半自動化システムにおける使用に適合させることが可能である。

20

## 【0452】

アッセイの方法（およびそのためのキット）に関して、市販されている抗分析物抗体または文献に記載されている抗分析物を産生する方法を使用することが可能であり得る。様々な抗体の商業的供給者には、Santa Cruz Biotechnology Inc. (Santa Cruz, CA)、GenWay Biotech, Inc. (San Diego, CA) および R&D Systems (RDS; Minneapolis, MN) が含まれるが、これらに限定されない。

30

## 【0453】

一般に、例えば、疾患または疾患のリスクを検出するために、分析物またはその断片について試験試料をアッセイした後得られた結果をどちらに評価するかに対するベンチマークとして、所定のレベルが使用され得る。一般に、このような比較を行う際に、分析物の存在、量または濃度が疾患、障害もしくは状態の特定の段階もしくはエンドポイントまたは特定の臨床徴候とつながり得るまたは関連し得るように、適当な条件下で十分な回数特定のアッセイを実行することによって、所定のレベルが得られる。典型的に、所定のレベルは、基準対象（または対象の集団）のアッセイを用いて得られる。測定された分析物は、その断片、その分解産物および/またはその酵素的切断産物を含み得る。

40

## 【0454】

特に、疾患の進行および/または治療をモニタリングするために使用される所定のレベルに対して、分析物またはその断片の量または濃度は、「変化していない」、「好ましい」（または「好ましいように変化している」）または「好ましくない」（または「好ましくないように変化している」）可能性がある。「上昇している」または「増加している」は、典型的なもしくは正常なレベルもしくは範囲（例えば、所定のレベル）より高いまたは別の基準レベルもしくは範囲（例えば、初期のまたはベースライン試料）より高い、試験試料における量または濃度を表す。「低下している」または「低減している」という用語は、典型的なもしくは正常なレベルもしくは範囲（例えば、所定のレベル）より低いまたは別の基準レベルもしくは範囲（例えば、初期のまたはベースライン試料）より低い、試験試料における量または濃度を表す。「変化している」という用語は、典型的なもしくは

50

は正常なレベルもしくは範囲（例えば、所定のレベル）を超えてまたは別の基準レベルもしくは範囲（例えば、初期のまたはベースライン試料）を超えて変化している（増加しているまたは減少している。）、試料における量または濃度を表す。

【0455】

分析物の典型的なまたは正常なレベルまたは範囲は、標準的な慣習に従って定義される。分析物のレベルはある場合において非常に低いので、いわゆる変化したレベルまたは変化は、典型的なもしくは正常なレベルもしくは範囲または基準レベルもしくは範囲と比較して（実験エラーまたは試料の変動によって説明することが不可能である。）任意の正味の変化が存在する場合に起こったと見なされ得る。したがって、特定の試料において測定されるレベルは、いわゆる正常な対象から得られた類似の試料において決定されたレベルまたはレベルの範囲と比較される。この文脈において、「正常な対象」は、例えば検出可能な疾患を有さない個体であり、「正常な」（「対照」と称されることもある。）患者または集団は、例えばそれぞれ検出可能な疾患を示さないものである。さらに、分析物がヒト集団の大部分において通常高レベルで見出されない場合を考慮すると、「正常な対象」は、実質的に検出可能な分析物の量または濃度の増加または上昇を有さない個体と見なすことが可能であり、「正常な」（「対照」と称されることもある。）患者または集団は、実質的に検出可能な分析物の量または濃度の増加または上昇を示さないものである。「見かけ上正常な対象」は、分析物が未だ評価されておらずまたは現在のところ評価中であるものである。分析物のレベルは、分析物が正常で検出不能である（例えば、正常レベルが0または正常集団の約25から75パーセントの範囲内である。）が、試験試料において検出されるときならびに分析物が試験試料中に正常レベルより高く存在するときに「上昇している」と言われる。したがって、とりわけ、本開示は、特定の疾患、障害または状態を有するまたは有するリスクがある対象をスクリーニングする方法を提供する。アッセイの方法は、他のマーカーのアッセイなどをも含み得る。

【0456】

したがって、本明細書に記載されている方法は、対象が所与の疾患、障害または状態を有するまたはこれらを発症するリスクがあるか否かを決定するために使用することも可能である。具体的には、このような方法は、

(a) 対象から得られた試験試料におけるIL-17（またはその断片）の濃度または量を（例えば、本明細書に記載されている方法または本分野において知られている方法を使用して）決定する工程および

(b) 工程(a)において決定されたIL-17またはその断片の濃度または量を所定のレベルと比較する工程を含み得、工程(a)において決定された分析物の濃度または量が所定のレベルに対して好ましい場合、対象は、所与の疾患、障害または状態を有さずまたはこれらのリスクがないと決定される。しかし、工程(a)において決定されたIL-17の濃度または量が所定のレベルに対して好ましくない場合、対象は、所与の疾患、障害または状態を有するまたはこれらのリスクがあると決定される。

【0457】

さらに、対象における疾患の進行をモニタリングする方法が本明細書において提供される。最適には、この方法は、

(a) 対象から得られた試験試料におけるIL-17の濃度または量を決定する工程、

(b) 対象から得られた後の試験試料におけるIL-17の濃度または量を決定する工程および

(c) 工程(b)において決定された分析物の濃度または量を工程(a)において決定されたIL-17の濃度または量と比較する工程を含み、工程(b)において決定された濃度または量が、工程(a)において決定されたIL-17の濃度または量と比較して変化していないまたは好ましくない場合、対象における疾患は継続、進行または悪化していると決定される。比較すると、工程(b)において決定されたIL-17の濃度または量が、工程(a)において決定されたIL-17の濃度または量と比較して好ましい場合、対象における疾患は消失、退行または改善していると決定される。

## 【0458】

必要に応じて、この方法は、工程（b）において決定されたIL-17の濃度または量を、例えば、所定のレベルと比較する工程をさらに含む。さらに、必要に応じて、この方法は、比較が、工程（b）において決定された分析物の濃度または量が、例えば、所定のレベルに対して好ましくないように変化していることを示す場合、1つ以上の医薬組成物で対象をしばらくの間治療する工程を含む。

## 【0459】

またさらに、この方法は、1つ以上の医薬組成物で治療を受けている対象において治療をモニタリングするために使用することが可能である。具体的には、このような方法は、対象が1つ以上の医薬組成物を投与される前に対象から得られた第一の試験試料を提供することを含む。次に、対象から得られた第一の試験試料におけるIL-17の濃度または量が（例えば、本明細書に記載されている方法または本分野において知られている方法を使用して）決定される。IL-17の濃度または量が決定された後、必要に応じて、IL-17の濃度または量は、次いで所定のレベルと比較される。第一の試験試料において決定されたIL-17の濃度または量が所定のレベルより低い場合、対象は1つ以上の医薬組成物で治療されない。しかし、第一の試験試料において決定されたIL-17の濃度または量が所定のレベルより高い場合、対象は1つ以上の医薬組成物でしばらくの間治療される。対象が1つ以上の医薬組成物で治療される期間は、当業者によって決定され得る（例えば、期間は約7日から約2年、好ましくは約14日から約1年であり得る。）。

10

## 【0460】

1つ以上の医薬組成物での治療の経過の間、次いで第二およびその後の試験試料が対象から得られる。試験試料の番号および前記試験試料が対象から得られる時期は重要でない。例えば、第二の試験試料は、対象が1つ以上の医薬組成物を最初に投与された7日後に得ることが可能であり、第三の試験試料は、対象が1つ以上の医薬組成物を最初に投与された2週間後に得ることが可能であり、第四の試験試料は、対象が1つ以上の医薬組成物を最初に投与された3週間後に得ることが可能であり、第五の試験試料は、対象が1つ以上の医薬組成物を最初に投与された4週間後に得ることが可能である、などとなる。

20

## 【0461】

第二またはその後の試験試料の各々が対象から得られた後、第二およびその後の試験試料において決定されるIL-17の濃度または量が（例えば、本明細書に記載されている方法または本分野において知られている方法を使用して）決定される。第二およびその後の試験試料の各々において決定されるIL-17の濃度または量は、次いで第一の試験試料（例えば、所定のレベルと元々必要に応じて比較された試験試料）において決定される分析物の濃度または量と比較される。工程（c）において決定されたIL-17の濃度または量が、工程（a）において決定された分析物の濃度または量と比較して好ましい場合、対象における疾患は消失、退行または改善していると決定され、対象は工程（b）の1つ以上の医薬組成物を投与され続けるべきである。しかし、工程（c）において決定された濃度または量が、工程（a）において決定された分析物の濃度または量と比較して変化していないまたは好ましくない場合、対象における疾患は継続、進行または悪化していると決定され、対象は工程（b）において対象に投与されたより高い濃度の1つもしくはそれ以上の医薬組成物で治療されるべきでありまたは対象は工程（b）において対象に投与された1つもしくはそれ以上の医薬組成物と異なる1つもしくはそれ以上の医薬組成物で治療されるべきである。具体的には、対象は、対象が前記対象の分析物レベルを減少または低下させるために以前に受けていた1つ以上の医薬組成物と異なる1つ以上の医薬組成物で治療することが可能である。

30

40

## 【0462】

一般に、反復試験が行われ得るアッセイ（例えば、疾患進行および/または治療に対する応答のモニタリング）の場合、第二およびその後の試験試料は、第一の試験試料が対象から得られた後のある時期に得られる。具体的には、対象の第二の試験試料は、第一の試験試料が対象から得られた数分、数時間、数日、数週間または数年後に得ることが可能で

50

ある。例えば、第二の試験試料は、対象から第一の試験試料が得られた約1分、約5分、約10分、約15分、約30分、約45分、約60分、約2時間、約3時間、約4時間、約5時間、約6時間、約7時間、約8時間、約9時間、約10時間、約11時間、約12時間、約13時間、約14時間、約15時間、約16時間、約17時間、約18時間、約19時間、約20時間、約21時間、約22時間、約23時間、約24時間、約2日、約3日、約4日、約5日、約6日、約7日、約2週間、約3週間、約4週間、約5週間、約6週間、約7週間、約8週間、約9週間、約10週間、約11週間、約12週間、約13週間、約14週間、約15週間、約16週間、約17週間、約18週間、約19週間、約20週間、約21週間、約22週間、約23週間、約24週間、約25週間、約26週間、約27週間、約28週間、約29週間、約30週間、約31週間、約32週間、約33週間、約34週間、約35週間、約36週間、約37週間、約38週間、約39週間、約40週間、約41週間、約42週間、約43週間、約44週間、約45週間、約46週間、約47週間、約48週間、約49週間、約50週間、約51週間、約52週間、約1.5年、約2年、約2.5年、約3.0年、約3.5年、約4.0年、約4.5年、約5.0年、約5.5年、約6.0年、約6.5年、約7.0年、約7.5年、約8.0年、約8.5年、約9.0年、約9.5年または約10.0年後の時期に対象から得ることが可能である。

#### 【0463】

疾患の進行をモニタリングするために使用するとき、上記のアッセイは、急性状態に罹患している対象における疾患の進行をモニタリングするために使用することが可能である。救急状態としても知られている急性状態は、例えば心血管系または排泄系が関与する、生命を脅かす急性の疾患または他の救急医学状態を表す。典型的に、救急状態は、病院を基礎とする設備（救急処置室、集中治療室、外傷センターまたは他の緊急医療設備が含まれるが、これらに限定されない。）における急性の医学的介入または医療補助者もしくは他の分野を基礎とする医療関係者による管理を必要とする状態を表す。救急状態の場合、反復モニタリングが、短い時間枠内で、すなわち、数分、数時間または数日（例えば、約1分、約5分、約10分、約15分、約30分、約45分、約60分、約2時間、約3時間、約4時間、約5時間、約6時間、約7時間、約8時間、約9時間、約10時間、約11時間、約12時間、約13時間、約14時間、約15時間、約16時間、約17時間、約18時間、約19時間、約20時間、約21時間、約22時間、約23時間、約24時間、約25時間、約26時間、約27時間、約28時間、約29時間、約30時間、約31時間、約32時間、約33時間、約34時間、約35時間、約36時間、約37時間、約38時間、約39時間、約40時間、約41時間、約42時間、約43時間、約44時間、約45時間、約46時間、約47時間、約48時間、約49時間、約50時間、約51時間、約52時間、約1.5日、約2日、約3日、約4日、約5日、約6日または約7日）で一般に行われ、同様に最初のアッセイは、短い時間枠内に、例えば、疾患または状態の発症の約数分、数時間または数日以内に一般に行われる。

#### 【0464】

アッセイは、慢性または非急性状態に罹患している対象における疾患の進行をモニタリングするために使用することも可能である。非救急または非急性状態は、例えば心血管系および/または排泄系が関与する、生命を脅かす急性の疾患または他の救急医学状態以外の状態を表す。典型的に、非急性状態は、長期または慢性の持続期間の状態を含む。非救急状態の場合、反復モニタリングが、長い時間枠内で、例えば、数時間、数日、数週間、数カ月または数年（例えば、約1時間、約2時間、約3時間、約4時間、約5時間、約6時間、約7時間、約8時間、約9時間、約10時間、約11時間、約12時間、約13時間、約14時間、約15時間、約16時間、約17時間、約18時間、約19時間、約20時間、約21時間、約22時間、約23時間、約24時間、約25時間、約26時間、約27時間、約28時間、約29時間、約30時間、約31時間、約32時間、約33時間、約34時間、約35時間、約36時間、約37時間、約38時間、約39時間、約40時間、約41時間、約42時間、約43時間、約44時間、約45時間、約46時間、約47時間、約48時間、約49時間、約50時間、約51時間、約52時間、約1.5日、約2日、約3日、約4日、約5日、約6日、約7日、約2週間、約3週間、約4週間、約5週間、約6週間、約7週間、約8週間、約9週間、約10週間、約11週間、約12週間、約13週間、約14週間、約15週間、約16週間、約17週間、約18週間、約19週間、約20週間、約21週間、約22週間、約23週間、約24週間、約25週間、約26週間、約27週間、約28週間、約29週間、約30週間、約31週間、約32週間、約33週間、約34週間、約35週間、約36週間、約37週間、約38週間、約39週間、約40週間、約41週間、約42週間、約43週間、約44週間、約45週間、約46週間、約47週間、約48週間、約49週間、約50週間、約51週間、約52週間、約1.5年、約2年、約2.5年、約3.0年、約3.5年、約4.0年、約4.5年、約5.0年、約5.5年、約6.0年、約6.5年、約7.0年、約7.5年、約8.0年、約8.5年、約9.0年、約9.5年または約10.0年後の時期に対象から得ることが可能である。

約 4 8 週間、約 4 9 週間、約 5 0 週間、約 5 1 週間、約 5 2 週間、約 1 . 5 年、約 2 年、約 2 . 5 年、約 3 . 0 年、約 3 . 5 年、約 4 . 0 年、約 4 . 5 年、約 5 . 0 年、約 5 . 5 年、約 6 . 0 年、約 6 . 5 年、約 7 . 0 年、約 7 . 5 年、約 8 . 0 年、約 8 . 5 年、約 9 . 0 年、約 9 . 5 年または約 1 0 . 0 年) で一般に行われ、同様に最初のアッセイは、長い時間枠内に、例えば、疾患または状態の発症の約数時間、数日、数週間、数カ月または数年以内に一般に行われる。

【 0 4 6 5 】

さらに、上記のアッセイは、対象から得られた第一の試験試料を使用して行うことが可能であり、第一の試験試料は、尿、血清または血漿などの 1 つの供給源から得られる。必要に応じて、上記アッセイは、次いで、対象から得られた第二の試験試料を使用して反復することが可能であり、第二の試験試料は、別の供給源から得られる。例えば、第一の試験試料が尿から得られた場合、第二の試験試料は、血清または血漿から得ることが可能である。第一の試験試料および第二の試験試料を使用してアッセイから得られた結果は、比較することが可能である。この比較は、対象における疾患または状態の状況を評価するために使用することが可能である。

10

【 0 4 6 6 】

さらに、本開示は、所与の疾患、障害または状態に罹患しやすいまたは罹患している対象が治療から利益を得るかどうかを決定する方法にも関する。特に、本開示は、分析物に伴う診断方法および製品に関する。したがって、本明細書に記載されている「対象における疾患の治療のモニタリング」の方法は、さらに最適には治療の候補を選択または同定することも包含し得る。

20

【 0 4 6 7 】

したがって、特定の実施形態において、本開示は、所与の疾患、障害または状態を有するまたはこれらのリスクがある対象が治療の候補であるかどうかを決定する方法も提供する。一般に、対象は、所与の疾患、障害もしくは状態のいくつかの症状を経験している者または所与の疾患、障害もしくは状態を有するもしくはこれらのリスクがあると現実に診断されている者および/または本明細書に記載されている分析物もしくはその断片の好ましくない濃度もしくは量を示す者である。

【 0 4 6 8 】

この方法は、本明細書に記載されているアッセイを任意に含み、このアッセイにおいて、IL - 17 は、1 つもしくはそれ以上の医薬組成物での (例えば、特に分析物が関与する作用機序に関連する医薬品での)、免疫抑制療法でのもしくは免疫吸収療法による対象の治療の前後で評価され、または分析物はこのような治療後に評価され、分析物の濃度もしくは量が所定のレベルに対して比較される。治療後に観察される IL - 17 の好ましくない濃度または量は、対象が、さらにまたは続けて治療を受けることから利益を得ないことを確認するが、治療後に観察される分析物の好ましい濃度または量は、対象が、さらにまたは続けて治療を受けることから利益を得ることを確認する。この確認は、臨床研究の管理および改善された患者ケアの提供を補助する。

30

【 0 4 6 9 】

本明細書において論じられている所与の疾患、障害または状態を評価するために使用されるときに本明細書における特定の実施形態は有利であるが、このアッセイおよびキットは、他の疾患、障害または状態において分析物を評価するために使用することが可能であることは言うまでもない。アッセイの方法は、他のマーカーのアッセイなどをも含み得る。

40

【 0 4 7 0 】

アッセイの方法は、所与の疾患、障害または状態を軽減する化合物を同定するために使用することも可能である。例えば、分析物を発現する細胞は、候補化合物と接触させることが可能である。化合物と接触した細胞における分析物の発現のレベルは、本明細書に記載されているアッセイの方法を使用して、対照細胞におけるレベルと比較することが可能である。

50

## 【0471】

## I I . キット

試験試料における分析物（またはその断片）の存在、量または濃度について試験試料をアッセイするためのキットも提供される。キットは、IL - 17（またはその断片）について試験試料をアッセイするための少なくとも1つの成分および分析物（またはその断片）について試験試料をアッセイするための説明書を含む。分析物（またはその断片）について試験試料をアッセイするための少なくとも1つの成分は、本明細書に記載されており、必要に応じて固相に固定化されている、モノクローナル抗体またはDVD - Igなどの抗IL - 17結合タンパク質（またはその断片、バリエーションもしくはバリエーションの断片）を含む組成物を含み得る。

10

## 【0472】

キットは、イムノアッセイ、例えば化学発光微粒子イムノアッセイによりIL - 17分析物について試験試料をアッセイするための少なくとも1つの成分およびイムノアッセイ、例えば化学発光微粒子イムノアッセイによりIL - 17分析物について試験試料をアッセイするための説明書を含み得る。例えば、キットは、抗IL - 17モノクローナル/ポリクローナル抗体（またはIL - 17分析物に結合することができるその断片、分析物に結合することができるそのバリエーションもしくは分析物に結合することができるバリエーションの断片）または抗IL - 17DVD - Ig（またはその断片、バリエーションもしくはバリエーションの断片）（これらのどちらかが検出可能に標識され得る。）など、IL - 17の少なくとも1つの特異的結合パートナーを含み得る。この代わりにまたはこれに加えて、キットは、抗分析物モノクローナル/ポリクローナル抗体（または分析物に結合することができるその断片、分析物に結合することができるそのバリエーションもしくは分析物に結合することができるバリエーションの断片）または抗分析物DVD - Ig（またはその断片、バリエーションもしくはバリエーションの断片）（これらのどちらかが固体支持体上に固定化され得る。）への結合について試験試料中のあらゆる分析物と競合することができる、検出可能に標識されたIL - 17分析物（または抗分析物モノクローナル/ポリクローナル抗体もしくは抗分析物DVD - Ig（またはその断片、バリエーションもしくはバリエーションの断片）に結合することができるその断片）を含み得る。キットは、較正物質または対照、例えば単離または精製された分析物を含み得る。キットは、アッセイを行うための少なくとも1つの容器（例えば、管、マイクロタイタープレートまたはストリップ（これらは、例えば、第一の特異的結合パートナーですでに被覆され得る。））および/またはアッセイ緩衝液もしくは洗浄緩衝液などの緩衝液（これらのどちらか1つは濃縮溶液として提供することが可能である。）、検出可能な標識（例えば、酵素標識）用の基質溶液または停止溶液を含み得る。好ましくは、キットは、アッセイを行うために必要なすべての成分、すなわち、試薬、標準物質、緩衝液、希釈液などを含む。説明書は、紙の形態またはディスク、CD、DVDなどのコンピュータ可読形態であり得る。

20

30

## 【0473】

抗IL - 17結合タンパク質もしくは抗分析物DVD - Igなどのあらゆる結合タンパク質またはトレーサーは、蛍光体、放射性部分、酵素、ビオチン/アビジン標識、発色団、化学発光標識など、本明細書に記載されている検出可能な標識を取り込むことができ、またはキットは検出可能な標識化を実施するための試薬を含み得る。抗体、較正物質および/または対照は、別々の容器に入れて提供することまたは適当なアッセイフォーマットに、例えば、マイクロタイタープレートに予め分注することが可能である。

40

## 【0474】

必要に応じて、キットは品質管理成分（例えば、感受性パネル、較正物質および陽性対照）を含む。品質管理試薬の調製は本分野において周知であり、様々な免疫診断製品のインサートシートに記載されている。感受性パネルのメンバーは、必要に応じて、アッセイの性能特性を確立するために使用され、さらに必要に応じて、イムノアッセイキットの試薬の完全性およびアッセイの標準化の有用な指標となる。

## 【0475】

50

キットは、緩衝液、塩、酵素、酵素の補因子、酵素の基質、検出試薬など、診断アッセイを行うまたは品質管理の評価を促進するために必要な他の試薬も必要に応じて含み得る。試験試料の単離および/または処理用の緩衝液および溶液（例えば、前処理試薬）などの他の成分もキットに含まれ得る。キットは1つ以上の他の対照をさらに含み得る。キットの1つ以上の成分は凍結乾燥させることが可能であり、この場合キットは凍結乾燥された成分の再構成に適した試薬をさらに含み得る。

#### 【0476】

必要に応じて、キットの様々な成分は必要に応じて適切な容器、例えばマイクロタイタープレートに入れて提供される。キットは試料を保持または保存するための容器（例えば、尿試料用の容器またはカートリッジ）をさらに含み得る。適当である場合、キットは、任意に、反応ベッセル、混合ベッセルおよび試薬または試験試料の調製を促進する他の成分も含有し得る。キットは、シリンジ、ピペット、鉗子、計量スプーンなど、試験試料を得ることを補助するための1つ以上の器具も含み得る。

10

#### 【0477】

検出可能な標識が少なくとも1つのアクリジニウム化合物である場合、キットは、少なくとも1つのアクリジニウム-9-カルボキサミド、少なくとも1つのアクリジニウム-9-カルボキシレートアリアルエステルまたはこれらのあらゆる組合せを含み得る。検出可能な標識が少なくとも1つのアクリジニウム化合物である場合、キットは、過酸化水素の供給源、例えば緩衝液、溶液および/または少なくとも1つの塩基溶液も含み得る。所望される場合、キットは、磁気粒子、ビーズ、試験管、マイクロタイタープレート、キュベット、膜、足場分子、フィルム、濾紙、ディスクまたはチップなどの固相を含有し得る。

20

#### 【0478】

##### III. キットおよび方法の適合

本明細書に記載されているイムノアッセイなどのアッセイによって試験試料における分析物の存在、量または濃度を決定するキット（またはその成分）ならびに方法は、例えば、米国特許第5,089,424号および第5,006,309号に記載され、例えば、Abbott Laboratories (Abbott Park, IL) によってARCHITECT（登録商標）として商業的に販売されている（固相が微粒子を含むものを含めて）様々な自動化システムおよび半自動化システムにおける使用に適合させることが可能である。

30

#### 【0479】

非自動化システム（例えば、ELISA）と比較した自動化または半自動化システム間のいくつかの相違には、第一の特異的結合パートナー（例えば、抗分析物モノクローナル/ポリクローナル抗体（またはその断片、そのバリエーションもしくはそのバリエーションの断片）または抗分析物DVD-Ig（またはその断片、そのバリエーションもしくはそのバリエーションの断片））が付着している（どちらにしても、サンドイッチ形成および分析物の反応性が影響され得る。）基質ならびに捕捉、検出および/または任意のあらゆる洗浄工程の長さおよびタイミングが含まれる。ELISAなどの非自動化フォーマットは、試料および捕捉試薬との比較的長い温置時間（例えば、約2時間）を必要とし得るが、自動化または半自動化フォーマット（例えば、ARCHITECT（登録商標）、Abbott Laboratories）は、比較的短い温置時間（例えば、ARCHITECT（登録商標）で約18分）を有し得る。同様に、ELISAなどの非自動化フォーマットは、比較的長い温置時間（例えば、約2時間）、連結試薬などの検出抗体を温置し得るが、自動化または半自動化フォーマット（例えば、ARCHITECT（登録商標））は、比較的短い温置時間（例えば、ARCHITECT（登録商標）で約4分）を有し得る。

40

#### 【0480】

Abbott Laboratoriesから入手可能な他のプラットフォームには、AXSYM（登録商標）、IMx（登録商標）（例えば、米国特許第5,294,404号を参照）、PRISM（登録商標）、EIA（ビーズ）およびQuantum（商標）I

50



I ならびに他のプラットフォームが含まれるが、これらに限定されない。さらに、アッセイ、キットおよびキットの成分は、他のフォーマットにおいて、例えば、電気化学的または他の携帯もしくはポイントオブケアアッセイシステムで使用することが可能である。本開示は、例えば、サンドイッチイムノアッセイを行う商業的 Abbott Point of Care (i-STAT (登録商標)、Abbott Laboratories) 電気化学的イムノアッセイシステムに適用可能である。免疫センサーならびに単回使用試験装置におけるこれらの製造および操作方法は、例えば、米国特許第 5,063,081 号、米国特許出願公開第 2003/0170881 号、米国特許出願公開第 2004/0018577 号、米国特許出願公開第 2005/0054078 号および米国特許出願公開第 2006/0160164 号に記載されている。

10

#### 【0481】

特に、I-STAT (登録商標) システムへの分析物アッセイの適合に関して、以下の構成が好ましい。金の電流測定用作用電極の対および銀-塩化銀基準電極を有する微細加工シリコンチップが製造される。作用電極の 1 つで、抗分析物モノクローナル/ポリクローナル抗体 (またはその断片、そのバリエーションもしくはそのバリエーションの断片) または抗分析物 DVD-Ig (またはその断片、そのバリエーションもしくはそのバリエーションの断片) が固定化されたポリスチレンビーズ (直径 0.2 mm) が、電極上のパターン化されたポリビニルアルコールのポリマーコーティングに付着している。このチップは集まって、イムノアッセイに適した流体工学フォーマットを有する I-STAT (登録商標) カートリッジになる。カートリッジの試料保持チャンバーの壁の一部に、抗分析物モノクローナル/ポリクローナル抗体 (または分析物に結合することができるその断片、そのバリエーションもしくはそのバリエーションの断片) または抗分析物 DVD-Ig (または分析物に結合することができるその断片、そのバリエーションもしくはそのバリエーションの断片) (これらのどちらかが検出可能に標識され得る。) など、分析物の特異的結合パートナーを含む層が存在する。p-アミノフェノールリン酸を含む水性試薬がカートリッジの流体ポーチ内にある。

20

#### 【0482】

操作の際に、分析物を含有することが疑われる試料が試験カートリッジの保持チャンバーに添加され、カートリッジは I-STAT (登録商標) リーダーに挿入される。分析物の特異的結合パートナーが試料中に溶解した後、カートリッジ内のポンプエレメントが、チップを含有する導管に試料を押し入れる。ここで、これは振動してサンドイッチの形成を促進する。アッセイの最後から 2 番目の工程において、流体がポーチから押し出され、導管に入ってチップの試料を洗浄し、廃棄チャンバーに入る。アッセイの最後の工程において、アルカリホスファターゼ標識は、p-アミノフェノールリン酸と反応してリン酸基を切断し、遊離した p-アミノフェノールを作用電極において電気化学的に酸化させる。測定された電流を基礎として、リーダーは、埋め込まれたアルゴリズムおよび工場で決定された較正曲線によって、試料における分析物の量を計算することができる。

30

#### 【0483】

本明細書に記載されている方法およびキットは、イムノアッセイを実施するための他の試薬および方法を必然的に包含することはさらに言うまでもない。例えば、本分野において知られているような様々な緩衝液ならびに / または例えば洗浄に、連結体希釈液、微粒子希釈液および / もしくは較正物質希釈液として使用されるように容易に調製されもしくは最適化され得るような様々な緩衝液が包含される。例示的な連結体希釈液は、特定のキット (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL) において使用され、2-(N-モルホリノ)エタンスルホン酸 (MES)、塩、タンパク質遮断剤、抗微生物剤および洗浄剤を含有する ARCHITECT (登録商標) 連結体希釈液である。例示的な較正物質希釈液は、特定のキット (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL) において使用され、MES、他の塩、タンパク質遮断剤および抗微生物剤を含有する緩衝液を含む ARCHITECT (登録商標) ヒト較正物質希釈液である。さらに、米国特許出願第 12/650,241 号 (PCT/US

40

50

2009/069846も参照)に記載されているように、改善されたシグナルの発生は、例えばI - S t a tカトリッジフォーマットにおいて、シグナル増幅物質としてシグナル抗体に連結された核酸配列を使用して得ることが可能である。

【0484】

本明細書に記載される本発明の方法の他の適切な修正および適応は明白であり、本明細書に開示される発明または実施形態の範囲から逸脱することなく、適切な等価物を使用して行い得ることは当業者に容易に明らかである。

【0485】

ここまで本発明を詳細に説明してきたので、説明する目的のためだけに含まれており、本発明を限定することを意図するものではない以下の実施例を参照することにより本発明はより明確に理解されることになる。

【実施例】

【0486】

実施例1：マウス、キメラおよびヒト化抗ヒトIL - 17抗体

1.1：マウスモノクローナルおよび組換えキメラ抗ヒトIL - 17抗体の構築および発現

ヒトIL - 17 (hIL - 17) に対するマウスモノクローナル抗体は標準法により得られた。B a l b / c および A / J マウスは、生後4 - 6週間であり、組換えヒトIL - 17で皮下に免疫され、ブーストされた。動物は3週間ごとに注射され、完全フロイントアジュバンド中15 μgの初期注射から始めて、不完全フロイントアジュバンド中15 μgの注射ブーストを受けた。融合のために選択されたマウスは、融合の4日前に生理食塩水中のIL - 17を静脈内に注射された。免疫された動物由来の脾臓は取り除かれ、単細胞懸濁液が調製された。S P 2 / 0 骨髄腫細胞は培養液から回収され洗浄された。脾細胞と腫瘍細胞は5対1の比で混合され、標準技法を使用し50% P E G 3 0 0 0 を使用して融合された (K o h l e r a n d M i l s t e i n, N a t u r e, 2 5 6 : 4 9 5 - 4 9 7 頁 (1 9 7 5))。融合細胞は96ウェルプレートの選択培地に、ウェルあたり  $2.5 \times 10^5$  脾細胞の密度で播種された。融合物は37°Cで7 - 10日間温置された。肉眼でコロニーが観察されると、上清が取り除かれE L I S A により試験された。ヒトおよびアカゲザルIL - 17タンパク質への結合を示す細胞はサブクローニングされ、抗体タンパク質は精製された。マウス抗hIL - 17モノクローナル抗体10F7、5C5、6C6、7D7、1D8、8B12および10G9は単離され、可変重鎖 (V H) および可変軽鎖 (V L) のアミノ酸配列が決定された。表5を参照されたい。

【0487】

マウス抗ヒトIL - 17モノクローナル抗体10F7、5C5、6C6、7D7、1D8、8B12および10G9の重鎖定常領域をコードするDNAは、細菌における相同組換えによる2つのヒンジ領域のアミノ酸変異を含むヒトIgG1定常領域をコードするcDNA断片によって置換される。これらの変異は、234位 (EU番号付け) のロイシンからアラニンの変更であり、235位のロイシンからアラニンの変更であった (L u n d e t a l., 1 9 9 1, J. I m m u n o l., 1 4 7 : 2 6 5 7 (1 9 9 1))。これらの抗体の各々の軽鎖定常領域は、ヒト定常領域によって置換された。全長のキメラ抗体は、pHybE発現プラスミドにキメラ重鎖および軽鎖のcDNAリガンドの同時の形質移入によってHEK293細胞において一時的に発現された。組換えキメラ抗体を含む細胞上清は、プロテインAセファロースクロマトグラフィーによって精製され、結合した抗体は酸性緩衝液の添加によって溶出された。抗体は中和され、P B S 中で透析された。

【0488】

次に、精製されたキメラ抗ヒトIL - 17モノクローナル抗体は、抗原結合を確認するために、E L I S A によってそれらのhIL - 17タンパク質に結合する能力について試験された。以下の実施例1.5.1参照。

【0489】

10

20

30

40

50

### 1.2: C D R 移植されたおよびヒト化抗ヒト I L - 1 7 抗体の構築

当技術分野で周知の標準法を用いることにより、モノクローナル抗体 1 0 F 7 および 5 C 5 (上の表 5 参照)の V H および V L 鎖の C D R 配列は異なるヒト重鎖および軽鎖アクセプター配列に移植された。

#### 【0490】

本発明のモノクローナル抗体 1 0 F 7 の V H および V L 配列への配列 V H および V L の配列比較に基づいて、以下の公知のヒト配列：

a) 重鎖アクセプター配列を構築するための V H 1 - 6 9 ( I G H V 1 - 6 9 ) および連結配列 h J H 6

b) 軽鎖アクセプター配列を構築するための 1 - 1 7 / A 3 0 および 6 - 2 1 / A 2 6 の他に h J K 2 および h J K 4

が選択される。

#### 【0491】

1 0 F 7 の対応する V H および V L C D R を前記アクセプター配列に移植することにより、C D R 移植された、ヒト化および改変 V H および V L 配列が調製された。

#### 【0492】

本発明のモノクローナル抗体 5 C 5 の V H および V L 配列との配列 V H および V L の配列比較に基づいて、以下の公知のヒト配列：

c) 重鎖アクセプター配列を構築するための V H 1 - 6 9 ( I G H V 1 - 6 9 ) ならびに連結配列 h J H 1、h J H 3、h J H 4、h J H 5 および h J H 6

d) 軽鎖アクセプター配列を構築するための 1 - 3 3 / O 1 8 および 3 - 1 5 / L 2 の他に h J K 2 および h J K 4

が選択される。

#### 【0493】

5 C 5 の対応する V H および V L C D R を前記アクセプター配列に移植することにより、C D R 移植された、ヒト化および改変 V H および V L 配列が調製された(上の表 7 参照)。

#### 【0494】

### 1.3: C D R 移植された抗体におけるフレームワーク逆変異の構築

ヒト化抗体フレームワーク逆変異を作製するために、可変ドメインのデノボ合成によりならびに/または変異原性プライマーと P C R および当技術分野において周知の方法を使用して、C D R 移植された抗体配列に変異が導入された。C D R 移植片ごとに以下の通りに逆変異と他の変異の異なる組合せが構築される。これらの変異を表す残基番号は K a b a t 付番方式に基づいている。

#### 【0495】

重鎖 h 1 0 F 7 V H . 1 z では、以下の V e r n i e r および V H / V L 界面残基のうちの 1 つ以上が以下の通り：M 4 8 I、V 6 7 A、I 6 9 L および A 9 3 T に逆変異された。

追加の変異は以下の：Q 1 E、G 2 7 Y および S 3 0 T を含む。

#### 【0496】

軽鎖 h 1 0 F 7 V k . 1 z および 3 z では、以下の V e r n i e r および V H / V L 界面残基のうちの 1 つ以上が以下の通り：D 1 Q、Q 3 V、M 4 L、Y 3 6 F、A 4 3 S、L 4 7 W および F 7 1 Y に逆変異された。

追加の変異は以下の：E 7 0 D、D 1 E を含む。

#### 【0497】

軽鎖 h 1 0 F 7 V k . 2 および 4 では、以下の V e r n i e r および V H / V L 界面残基のうちの 1 つ以上が以下の通り：E 1 Q、Y 3 6 F、L 4 6 R、L 4 7 W、K 4 9 Y および F 7 1 Y に逆変異された。

#### 【0498】

重鎖 h 5 C 5 V H . 1 z では、以下の V e r n i e r および V H / V L 界面残基のうちの

10

20

30

40

50

1つ以上が以下の通り：M 4 8 I、V 6 7 A、I 6 9 L、A 9 3 Tに逆変異された。

追加の変異は以下の：Q 1 E、S 1 6 A、G 2 7 YおよびS 3 0 Tを含む。

【0499】

軽鎖h5C5Vk.1zおよび2zでは、以下のVernierおよびVH/VL界面残基のうちの一つ以上が以下の通り：D 1 N、Q 3 V、Y 3 6 F、A 4 3 SおよびY 8 7 Fに逆変異された。

追加の変異は以下の：S 7 T、I 8 3 Fを含む。

【0500】

軽鎖h5C5Vk.3zおよび4zでは、以下のVernierおよびVH/VL界面残基のうちの一つ以上が以下の通り：E 1 N、Y 3 6 F、A 4 3 S、I 5 8 V、Y 8 7 Fに逆変異された。

追加の変異は以下の：S 7 T、E 7 0 D、S 8 0 Pを含む。

【0501】

1.4：CDR移植された抗体においてフレームワーク逆変異を含有するヒト化抗hIL-17抗体の作製

マウスモノクローナル抗体10F7の以下のヒト化可変領域は、機能的特徴付けのためにIgG発現ベクターにクローニングされた。

【0502】

【表10】

表9. ヒト化可変領域の配列

配列番号	タンパク質領域	配列
		123456789012345678901234567890
60	h10F7VH.1	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGYTFTD <b>YEIHWVRQAPGQGLEWMGVNDPESGGTFYNQ</b> <b>KFDGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAV</b> YYCARYYRYESFYGMDYWGQGTITVTVSS
61	h10F7VH.1a	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGYTFTD <b>YEIHWVRQAPGQGLEWIGVNDPESGGTFYNQ</b> <b>KFDGRATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAV</b> YYCTRYRYESFYGMDYWGQGTITVTVSS
62	h10F7Vk.1	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITC <b>SASSSISY</b> <b>IYWFQKPGKAPKRLIYATFELASGVPSRFS</b> GSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCH <b>QRSSY</b> <b>PWTFGQGTKLEIKR</b>
63	h10F7Vk.1a	DIQLTQSPSSLSASVGDRTITC <b>SASSSISY</b> <b>IYWFQKPGKSPKRWIYATFELASGVPSRFS</b> GSGSGTDYTLTISLQPEDFATYYCH <b>QRSSY</b> <b>PWTFGQGTKLEIKR</b>
64	h10F7Vk.1b	QIVLTQSPSSLSASVGDRTITC <b>SASSSISY</b> <b>IYWFQKPGKSPKRWIYATFELASGVPSRFS</b> GSGSGTDYTLTISLQPEDFATYYCH <b>QRSSY</b> <b>PWTFGQGTKLEIKR</b>
65	h10F7Vk.1c	EIVLTQSPSSLSASVGDRTITC <b>SASSSISY</b> <b>IYWFQKPGKSPKRWIYATFELASGVPSRFS</b> GSGSGTDYTLTISLQPEDFATYYCH <b>QRSSY</b> <b>PWTFGQGTKLEIKR</b>
66	h10F7Vk.2	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC <b>SASSSISY</b> <b>IYWFQKPDQSPKLLIKATFELASGVPSRFS</b> GSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYYCH <b>QRSSY</b> <b>PWTFGQGTKLEIKR</b>

10

20

30

40

配列番号	タンパク質領域	配列
		123456789012345678901234567890
67	h10F7Vk.2a	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSASSSISY IYWFQQKPDQSPKRWIYATFELASGVPSRFS GSGSGTDYTLTINSLEAEDAATYYCHQRSSY PWTFGQGTKLEIKR
68	h10F7Vk.2b	QIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSASSSISY IYWFQQKPDQSPKRWIYATFELASGVPSRFS GSGSGTDYTLTINSLEAEDAATYYCHQRSSY PWTFGQGTKLEIKR

10

## 【0503】

VHとVLシャフリングに基づくヒト化10F7抗体の異なる組合せは下の表に収載されている。

## 【0504】

## 【表11】

表10

	10F7 Vk	h10F7 Vk.1	h10F7 Vk.1a	h10F7 Vk.1b	h10F7 Vk.1c	h10F7 Vk.2	h10F7 Vk.2a	h10F7 Vk.2b
10F7VH			4				9	
h10F7VH.1	18	2	5	12	14	7	10	16
h10F7VH.1a	1	3	6	13	15	8	11	17

20

- ・ VH. 1aは4つの逆変異 (M48I、V67A、I69L、A93T) を含有する
- ・ Vk. 1aは4つの逆変異 (M4L、Y36F、A43S、L47W) を含有する
- ・ Vk. 1bは2つの追加の逆変異 (D1QおよびQ3V) を含有する
- ・ Vk. 1cはピログルタミン酸を回避するために逆変異D1QをD1Eに変更した
- ・ Vk. 2aは4つの逆変異 (Y36F、L46R、L47W、K49Y) を含有する
- ・ Vk. 2bは1つの追加の逆変異 (E1Q) を含有する

30

## 【0505】

マウスモノクローナル抗体5C5の以下のヒト化可変領域は、機能的特徴付けのためにIgG発現ベクターにクローニングされた。

## 【0506】

【表 1 2】

表11

配列番号	タンパク質領域	配列
		123456789 <b>0</b> 123456789 <b>0</b> 123456789 <b>0</b>
69	h5C5VH.1	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTD <b>YEFH</b> WVRQAPGQGLEWM <b>GV</b> IHPGNGGTAYNQ <b>NFRD</b> RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAV YYCAR <b>FLTYEGYFDY</b> WGQGTLLVTVSS
70	h5C5VH.1a	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGGTFTD <b>YEFH</b> WVRQAPGQGLEWIG <b>VI</b> HPGNGGTAYNQ <b>NFRD</b> RATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAV YYCTR <b>FLTYEGYFDY</b> WGQGTLLVTVSS
931	h5C5VH.1b	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTD <b>YEFH</b> WVRQAPGQGLEWIG <b>VI</b> HPGNGGTAYNQ <b>NFRD</b> RATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAV YYCTR <b>FLTYEGYFDY</b> WGQGTLLVTVSS

10

配列番号	タンパク質領域	配列
		123456789 <b>0</b> 123456789 <b>0</b> 123456789 <b>0</b>
71	h5C5Vk.1	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITTC <b>KASQSVSI</b> <b>DVGW</b> YQQKPGKAPKLLI <b>YHASNRYT</b> GVPSRF SGSGSGTDFTFTISSLQPEDFATYYC <b>QQDYS</b> <b>SPYTFGQGTKLEIKR</b>
72	h5C5Vk.1a	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITTC <b>KASQSVSI</b> <b>DVGW</b> FQQKPGKSPKLLI <b>YHASNRYT</b> GVPSRF SGSGSGTDFTFTISSLQPEDFATYFC <b>QQDYS</b> <b>SPYTFGQGTKLEIKR</b>
73	h5C5Vk.1b	NIVMTQTPSSLSASVGDRTITTC <b>KASQSVSI</b> <b>DVGW</b> FQQKPGKSPKLLI <b>YHASNRYT</b> GVPSRF SGSGSGTDFTFTISSLQPEDFATYFC <b>QQDYS</b> <b>SPYTFGQGTKLEIKR</b>
932	h5C5Vk.1c	NIVMTQSPSSLSASVGDRTITTC <b>KASQSVSI</b> <b>DVGW</b> FQQKPGKSPKLLI <b>YHASNRYT</b> GVPSRF SGSGSGTDFTFTISSLQPEDFATYFC <b>QQDYS</b> <b>SPYTFGQGTKLEIKR</b>
74	h5C5Vk.3	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC <b>KASQSVSI</b> <b>DVGW</b> YQQKPGQAPRLLI <b>YHASNRYT</b> GIPARF SGSGSGTDFTLTITSSLQPEDFAVYYC <b>QQDYS</b> <b>SPYTFGQGTKLEIKR</b>
75	h5C5Vk.3a	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC <b>KASQSVSI</b> <b>DVGW</b> FQQKPGQSPRLLI <b>YHASNRYT</b> GVPARF SGSGSGTDFTLTITSSLQPEDFAVYFC <b>QQDYS</b> <b>SPYTFGQGTKLEIKR</b>
76	h5C5Vk.3b	NIVMTQTPATLSVSPGERATLSC <b>KASQSVSI</b> <b>DVGW</b> FQQKPGQSPRLLI <b>YHASNRYT</b> GVPARF SGSGSGTDFTLTITSSLQPEDFAVYFC <b>QQDYS</b> <b>SPYTFGQGTKLEIKR</b>
933	h5C5Vk.3c	NIVMTQSPATLSVSPGERATLSC <b>KASQSVSI</b> <b>DVGW</b> FQQKPGQSPRLLI <b>YHASNRYT</b> GVPARF SGSGSGTDFTLTITSSLQPEDFAVYFC <b>QQDYS</b> <b>SPYTFGQGTKLEIKR</b>

20

30

40

【 0 5 0 7 】

## 【表 13】

表12

	5C5 Vk	h5C5 Vk.1	h5C5 Vk.1a	h5C5 Vk.1c	h5C5 Vk.3	h5C5 Vk.3a	h5C5 Vk.3c
5C5VH	1	4	7	16	10	13	19
h5C5VH.1	2	5	8	17	11	14	20
h5C5VH.1b	3	6	9	18	12	15	21

- ・ VH. 1bは4つの逆変異 (M48I、V67A、I69L、A93T) を含有する
- ・ Vk. 1aは3つの逆変異 (Y36F、A43S、Y87F) を含有する
- ・ Vk. 1cは2つの追加の逆変異 (D1N、Q3V) を含有する
- ・ Vk. 3aは4つの逆変異 (Y36F、A43S、I58V、Y87F) を含有する
- ・ Vk. 3cは1つの追加の逆変異 (E1N) を含有する

## 【0508】

1.5: マウスおよびヒト化 IL-17 抗体の機能的特徴付け

1.5.1: IL-17 酵素結合免疫吸着アッセイプロトコール (ELISA)

以下のプロトコールを使用して、酵素結合免疫吸着アッセイ (ELISA) により IL-17 抗体のヒト IL-17 への結合を特徴付ける。

## 【0509】

1. 2 µg/ml のヤギ抗マウス IgG-Fc のウェルあたり 50 µl を用いて 4 で一晩 ELISA プレート を被膜する (Jackson カタログ # 115-005-164)。

## 【0510】

2. プレートを 3 x PBS / Tween で洗浄する。

## 【0511】

3. PBS / 0.1% BSA 中 1 µg/ml まで希釈された Mab の 50 µl を適切なウェルに添加する。室温 (RT) で 1 時間温置する。

## 【0512】

4. プレートを 3 x PBS / Tween で洗浄する。

## 【0513】

5. 連続希釈された ビオチン-IL17 (ヒト IL-17、IL-17A/F、アカゲザル IL-17) の 50 µl を適切なウェルに添加する。室温 (RT) で 1 時間温置する。

## 【0514】

6. プレートを 3 x PBS / Tween で洗浄する。

## 【0515】

7. PBS / 0.1% BSA 中 1対10,000 で希釈された ストレプトアビジン (Thermo Scientific カタログ # 21126) の 50 µl を添加する。RT で 1 時間温置する。

## 【0516】

8. プレートを 3 x PBS / Tween で洗浄する。

## 【0517】

9. 50 µl の TMB (Zymed カタログ # 002023) を添加し、反応を 1 分間進行させる。

## 【0518】

10. 50 µl の 2N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> を用いて反応を停止させる。

## 【0519】

11. 450 nm で吸光度を読み取る。

10

20

30

40

50

【 0 5 2 0 】

【 表 1 4 】

表 1 3 . E L I S A によるマウス抗体のヒト I L - 1 7 への結合

Mab	EC 50 n モル		
	Hu A/A	アカゲザルA/A	Hu A/F
ML109-12H9	1.60	2.10	2.21
ML109-8A9	0.76	0.64	0.73
ML109-6C6	0.56	0.44	0.63
ML109-10G9	0.83	1.10	1.17
ML109-1D8	0.59	0.37	0.54
ML109-8B12	1.01	1.50	1.13
ML109-7D7	0.93	0.62	0.56
ML109-10F7	0.54	0.67	0.75
ML109-5C5	0.76	0.78	0.74
ML107-14F1	0.46	0.95	0.88

10

【 0 5 2 1 】

【 表 1 5 】

表 1 4 . E L I S A によるヒト化抗体のヒト I L - 1 7 への結合

抗体名	EC50 in hIL17A ELISA (nM)
IL17-h10F7.1	1.7
IL17-h10F7.2	>9398
IL17-h10F7.3	0.05
IL17-h10F7.4	0.04
IL17-h10F7.5	0.06
IL17-h10F7.6	0.05
IL17-h10F7.7	0.05
IL17-h10F7.8	3.9
IL17-h10F7.9	0.04
IL17-h10F7.10	0.04

20

30



IL17-h10F7.11	0.10
IL17-h10F7.12	0.14
IL17-h10F7.13	0.10
IL17-h10F7.14	0.13
IL17-h10F7.15	0.14
IL17-h10F7.16	0.09
IL17-h10F7.17	0.10
IL17-h5C5.1	1
IL17-h5C5.2	1.2
IL17-h5C5.3	1.37
IL17-h5C5.5	0.05
IL17-h5C5.6	0.11
IL17-h5C5.7	0.03
IL17-h5C5.8	0.07
IL17-h5C5.9	0.03
IL17-h5C5.10	0.05
IL17-h5C5.11	0.03
IL17-h5C5.12	0.23
IL17-h5C5.13	0.03
IL17-h5C5.14	0.03
IL17-h5C5.15	0.02
IL17-h5C5.16	0.02
IL17-h5C5.17	0.03
IL17-h5C5.18	0.03
IL17-h5C5.19	0.03
IL17-h5C5.20	0.03
IL17-h5C5.21	0.03

10

20

## 【 0 5 2 2 】

1 . 5 . 2 : 原発性ヒト包皮線維芽細胞 H S 2 7 における I L - 1 7 A および I L - 1 7 A / F 誘導の I L - 6 分泌のためのアッセイ

ヒト H S 2 7 細胞株 ( A T C C 受託 # C R L - 1 6 3 4 ) は I L - 1 7 に応答して I L - 6 を分泌する。 I L - 1 7 誘導の I L - 6 分泌は、中和抗 I L - 1 7 抗体によって阻害される (例えば、 J . I m m u n o l . , 1 5 5 : 5 4 8 3 - 5 4 8 6 ( 1 9 9 5 ) ; C y t o k i n e , 9 : 7 9 4 - 8 0 0 ( 1 9 9 7 ) を参照されたい)。

30

## 【 0 5 2 3 】

H S 2 7 細胞は、アッセイ培地 : 1 0 % ウシ胎児血清 ( G i b c o # 2 6 1 4 0 ) 、 4 m M の L - グルタミン、 1 m M ビルビン酸ナトリウム、ペニシリン G ( 1 0 0 U / 5 0 0 m l ) およびストレプトマイシン ( 1 0 0 μ g / 5 0 0 m l ) を含む D M E M 高グルコース培地 ( G i b c o # 1 1 9 6 5 ) において維持された。細胞は、細胞がアッセイの日に約 8 0 - 9 0 % コンフルエントになるまで、 T 1 5 0 フラスコ中で増殖された。ヒト I L - 1 7 ( R & D S y s t e m s , # 3 1 7 - I L / C F ) またはカニクイザル ( c y n o ) I L - 1 7 A ( A b b o t で作製 ) は、 C a <sup>2+</sup> および M g <sup>2+</sup> を含まない滅菌 P B S 中に再構築され、凍結保存され、使用のために新たに融解され、アッセイ培地中に 2 4 0 p M ( 4 x ) または I L - 1 7 A / F については 4 n M ( 4 x ) に希釈された。抗体の連続希釈を別々のプレート中に行い ( 4 x 濃度 ) 、 2 4 0 p M ( 4 x ) の h u I L - 1 7 もしくは c y n o I L - 1 7 A または 4 n M ( 4 x ) h u I L - 1 7 A / F の等体積と混合し、 3 7 ° にて 1 時間温置した。 H S 2 7 細胞 ( 典型的には、 5 0 μ l のアッセイ培地中に約 2 0 , 0 0 0 個の細胞 ) は、 9 6 ウェルの平底組織培養プレート ( C o s t a r # 3 5 9 9 ) の各ウェルに添加され、その後、 5 0 μ l のプレ温置された抗体 + I L - 1 7 混合物を添加した。ヒトおよび c y n o I L - 1 7 の最終濃度は 6 0 p M であった。ヒト I L - 1 7 A / F の最終濃度は 1 n M であった。細胞を約 2 4 時間、 3 7 ° にて温

40

50

置した。次に、培地上清を回収した。IL - 17 中和のレベルは、市販の Meso Scale Discovery キット (cat # L411AKB - 1) を用いて、製造業者の使用説明書に従って、上清中の IL - 6 量の決定によって測定された。IL50 値は、抗体の対数対 IL - 6 量の可変勾配フィットを用いて得られた。

【0524】

1.5.3: マウス胚線維芽細胞系統 (NIH3T3) からの IL - 17 および TNF - 誘導 IL - 6 分泌についてのアッセイ

マウス NIH3T3 細胞系統 (ATCC 受託番号 CRL - 1658) は、マウス、ラットまたはウサギ IL - 17A および マウス TNF (R&D Systems、カタログ # 410 - MT) に応答して IL - 6 を分泌する。IL - 17 誘導 IL - 6 分泌は、中和抗 IL - 17 抗体により阻害される。

10

【0525】

NIH3T3 細胞は、アッセイ培養液: 10% ウシ胎仔血清 (Gibco # 26140 - 079)、1% 非必須アミノ酸、2 mM L - グルタミン、1 mM ビルビン酸ナトリウム、ペニシリン G (100 U / 500 ml) および ストレプトマイシン (100 µg / 500 ml) を有する DMEM (Invitrogen カatalog # 11965 - 092) 中で維持された。細胞は、アッセイ当日に約 80 - 90% コンフルエントになるまで T150 フラスコにおいて増殖された。ラット IL17A (Prospect Bio、カタログ # CYT - 542) は、Ca<sup>2+</sup> および Mg<sup>2+</sup> がなく 0.1% BSA を有する無菌 PBS 中で再構成され、100 µg / ml でアリコートされ凍結保存された。ウサギ IL17A (Abbot, A - 1239293.0) は、260 µg / ml でアリコートされ凍結保存された。マウス TNF - は、濃度 10 µg / ml で Ca<sup>2+</sup> および Mg<sup>2+</sup> がない 1% BSA / PBS 中で再構成され、アリコートされ、凍結保存された。新たに解凍された IL - 17 抗体はアッセイ培養液において 200 µg / ml (4x) まで希釈された。抗体の連続希釈は、分離プレート (4x 濃度) で行われ、等体積の 40 ng / ml (4x) マウスもしくはラット IL - 17A または 100 ng / ml のウサギ IL - 17A と混合され、37 °C で 1 時間温置された。

20

【0526】

NIH3T3 細胞 (典型的には、50 µl アッセイ培養液中約 400,000 細胞) が、96 ウェル平底組織培養プレート (Costar、# 3599) の各ウェルに添加され、続いて 50 µl のプレ温置された抗体プラス IL - 17 混合物が添加された。5.5 ng / ml (10x) の Mu TNF - が 11 µl の培養液中各ウェルに添加された。IL - 17A の最終濃度はマウスおよびラットでは 10 ng / ml、ウサギでは 25 ng / ml であった。mu TNF - での最終濃度は 0.55 ng / ml であった。細胞は 37 °C で約 24 時間温置された。次に、培養液上清が収集された。IL - 17 中和化のレベルは、製造業者の使用説明書に従って市販の Meso Scale Discovery キット (カタログ # K112AKA - 4) を使用して上清中の IL - 6 量を決定することにより測定された。IC50 値は、抗体対 IL - 6 量可変スロープフィットの対数を使用して得られた。

30

【0527】

1.5.4: 表面プラズモン共鳴による IL - 17 抗体の親和性測定

精製された組換えヒト、アカゲザル、ラット、マウス、ウサギ IL - 17 および ヒト IL - 17A / F への抗体の結合は、25 °C で泳動 HBS - EP (10 mM HEPES [pH 7.4]、150 mM NaCl、3 mM EDTA および 0.005% サーフアクタント P20) を使用し、Biacore (登録商標) 3000 装置 (Biacore (登録商標) AB、Uppsala、Sweden) を用いて表面プラズモン共鳴ベースの測定により決定された。すべての化学物質は、Biacore (登録商標) AB (Uppsala、Sweden) または別に本文中に記載される異なる供給元から入手された。10 mM 酢酸ナトリウム (pH 4.5) 中に希釈された約 5000 RU のヤギ抗マウスまたは抗ヒト IgG (Fc) 断片特異的ポリクローナル抗体 (Pierce Biote

40

50

chnology Inc、Rockford、IL)は、25 µg/mlで製造業者の使用説明書および手順に従って標準アミンカップリングキットを使用してCM5研究等級のバイオセンサーチップ全体に直接固定化された。バイオセンサー表面の未反応部分はエタノールアミンを用いてブロックされた。フローセル2および4において修飾されたカルボキシメチルデキストラン表面は反応表面として使用された。フローセル1および3においてヤギ抗マウスまたは抗ヒトIgGのない未修飾のカルボキシメチルデキストランは基準表面として使用された。動態解析では、1対1ラングミュア結合モデルから導き出される反応速度式は、Biaevaluation 4.0.1ソフトウェアを使用して8注入物すべての結合および解離相に同時にフィットされた(グローバルフィット解析を使用して)。ヤギ抗マウスまたは抗ヒトIgG特異的反応表面にわたる捕獲のために精製された抗体はHEPES緩衝食塩水に希釈された。リガンドとして捕獲される抗体(25 µg/ml)は、5 µl/分の流速で反応マトリックス全体に注入された。結合速度定数および解離速度定数、 $k_{on}$ (単位 $M^{-1} s^{-1}$ )および $k_{off}$ (単位 $s^{-1}$ )は、25 µl/分の連続流速下で決定された。速度定数は、10 nMから200 nMまでの範囲の10の異なる抗原濃度で速度論結合測定を行うことにより導き出された。次に、抗体と組換え精製IL-17抗原間の反応の平衡解離定数(単位M)は、以下の式： $K_D = k_{off} / k_{on}$ により速度論的速度定数から計算された。結合は、時間の関数として記録され、速度論的速度定数は計算される。このアッセイでは、 $10^6 M^{-1} s^{-1}$ 程度に速い結合速度および $10^{-6} s^{-1}$ 程度に遅い解離速度を測定することが可能である。

10

20

## 【0528】

1.5.5：マウス抗ヒトIL-17抗体の中和効力

抗IL-17抗体の効力は、ヒトおよびアカゲザル抗原またはIL-17ではHS27細胞におけるIL-17推進IL-6産生を使用して評価された(上記のアッセイ、実施例1.5.2に従って)。下の表はヒトIL-17Aに対する効力をまとめている。

## 【0529】

## 【表16】

表15

ハイブリドマ由来 抗IL-17MAb	効力 (pM)
	Hu IL-17A
1D8.4B10	62
10G9.3B11	131
6C6.3B4	36
12H9.3B5	937
8A9.5C7	415
8B12.4H2	137

30

7D7.3C5	81
5C5.3A8	23
10F7.3D1	54
14F1.5F4.3A7	450

40

## 【0530】

1.5.6：10F7系統のヒト化IL-17抗体の中和効力

ヒト化10F7抗体の効力は、ヒトおよびアカゲザル抗原(上記のアッセイ、実施例1.5.2)ではHS27細胞におけるIL-17推進IL-6産生またはラット、マウスおよびウサギ抗原ではNIH3T3細胞におけるIL-17およびTNF推進IL-6産生(上記のアッセイ、実施例1.5.3)を使用して評価された。下の表は、ヒト、ア

50

カゲザルおよびラット IL - 17 A に対する効力をまとめている。活性ヒト化抗体のみがその効力について試験された。

【 0 5 3 1 】

【 表 1 7 】

表 1 6

ヒト化 抗IL-17MAb	効力 (pM)		
	Hu IL-17A	アカゲザル IL-17A	ラット IL-17A
h10F7.4	117	ND	ND
h10F7.6	264	313	ND
h10F7.9	293	ND	ND
h10F7.11	326	622	ND
h10F7.13	242	429	ND
h10F7.15	309	499	ND
h10F7.17	510	293	9118
m10F7hIgG1	40	79	ND

注記:m10FhIgG1はマウス10F7可変ドメインを含有するキメラ抗体である。  
ND:未決定

10

【 0 5 3 2 】

1 . 5 . 7 : 5 C 5 系統のヒト化 IL - 1 7 抗体の中和効力

ヒト化 5 C 5 抗体の効力は、ヒトおよびアカゲザル抗原（上記のアッセイ、実施例 1 . 5 . 2 ）では H S 2 7 細胞における IL - 1 7 推進 IL - 6 産生またはラット、マウスおよびウサギ抗原では N I H 3 T 3 細胞における IL - 1 7 および T N F 推進 IL - 6 産生（上記のアッセイ、実施例 1 . 5 . 3 ）を使用して評価された。下の表は、ヒト、アカゲザルおよびラット IL - 1 7 A に対する効力をまとめている。活性ヒト化抗体のみがその効力について試験された。

【 0 5 3 3 】

【 表 1 8 】

表 1 7

ヒト化 抗IL-17MAb	効力 (pM)		
	Hu IL-17A	アカゲザル IL-17A	ラット IL-17A
h5C5.2	6	11	ND
h5C5.3	5	12	2519
h5C5.8	17	20	13080
h5C5.9	14	19	5678
h5C5.11	115	90	ND

30

h5C5.14	18	16	ND
h5C5.15	13	12	ND
h5C5.19	11	9	ND
h5C5.20	12	13	ND
h5C5.21	9	9	ND
m5C5.hIgG1	11	ND	4911

注記:m5C5.hIgG1はマウス5C5可変ドメインを含有するキメラ抗体である。  
ND:未決定

40

【 0 5 3 4 】

50

## 1.5.8: 表面プラズモン共鳴によるIL-17抗体の親和性測定

精製された組換えヒト(HuIL-17A)、アカゲザル(CynoIL-17A)、ラット(RatIL-17A)、マウス(MuIL-17A)、ウサギIL-17(RabIL-17A)およびヒトIL-17A/F(HuIL-17A/F)への抗体の結合は、上記の通りに(実施例1.5.4)25で泳動HBS-EP(10mM HEPES [pH7.4]、150mM NaCl、3mM EDTAおよび0.005%サーファクタントP20)を使用し、Biacore(登録商標)3000装置(Biacore(登録商標)AB、Uppsala、Sweden)を用いて表面プラズモン共鳴ベースの測定により決定された。下の表は、選択されたマウスモノクローナルおよびヒト化抗

10

【0535】

【表19】

表18

## IL-17 抗原

マウス抗体	HuIL-17A	HuIL-17A/F	アカゲザルIL-17A	ラットIL-17A	MuIL-17A	RabIL-17A
<b>10F7 (M)</b>	<b>6.26E-11</b>	<b>6.73E-10</b>	<b>6.84E-11</b>	<b>1.97E-10</b>	<b>2.21E-10</b>	ND
Kon (1/Ms)	2.54E+06	1.02E+06	2.12E+06	3.17E+06	1.60E+06	
Koff (1/s)	1.59E-04	6.86E-04	1.45E-04	6.23E-04	3.54E-04	
<b>6C6 (M)</b>	<b>1.87E-11</b>	<b>1.89E-10</b>	<b>4.25E-11</b>	<b>1.42E-10</b>	<b>3.57E-10</b>	ND
Kon (1/Ms)	3.63E+06	1.94E+06	2.73E+06	4.95E+06	2.44E+06	
Koff (1/s)	6.78E-05	3.66E-04	1.16E-04	7.04E-04	8.70E-04	

20

【0536】

【表20】

表19

ヒト化抗体	IL-17 抗原					
	HuIL-17A	HuIL-17A/F	アカゲザルIL-17A	ラットIL-17A	MuIL-17A	RabIL-17A
<b>h5C5.8 (VH.1-Vk.1a) (M)</b>	<b>3.93E-10</b>	<b>1.28E-09</b>	<b>2.17E-10</b>	<b>1.42E-08</b>	<b>1.86E-09</b>	ND
Kon (1/Ms)	1.13E+06	9.48E+05	1.04E+06	7.74E+05	2.85E+05	
Koff (1/s)	4.44E-04	1.21E-03	2.26E-04	1.10E-02	5.31E-04	
<b>h5C5.9 (VH.1b-Vk.1a) (M)</b>	<b>4.40E-10</b>	<b>1.21E-09</b>	<b>2.28E-10</b>	<b>8.48E-09</b>	<b>2.09E-09</b>	ND
Kon (1/Ms)	1.02E+06	9.50E+05	1.05E+06	1.13E+06	2.79E+05	
Koff (1/s)	4.49E-04	1.15E-03	2.39E-04	9.58E-03	5.82E-04	
<b>h5C5.14 (VH.1-Vk.3a) (M)</b>	<b>3.63E-10</b>	<b>1.11E-09</b>	<b>2.45E-10</b>	<b>5.56E-09</b>	<b>1.86E-09</b>	ND
Kon (1/Ms)	1.30E+06	1.07E+06	9.34E+05	7.16E+05	2.66E+05	
Koff (1/s)	4.72E-04	1.19E-03	2.29E-04	3.98E-03	4.94E-04	
<b>h5C5.15 (VH.1b-Vk.3a) (M)</b>	<b>4.58E-10</b>	<b>1.43E-09</b>	<b>3.58E-10</b>	<b>5.80E-09</b>	<b>2.83E-09</b>	ND

30

40

Kon (1/Ms)	9.54E+05	7.81E+05	6.03E+05	6.21E+05	1.97E+05	
Koff (1/s)	4.37E-04	1.12E-03	2.16E-04	3.60E-03	5.57E-04	
<b>h5C5.18 (VH.1b-Vk.1c) (M)</b>	<b>5.21E-10</b>	<b>1.31E-09</b>	<b>4.37E-10</b>	<b>9.15E-09</b>	<b>2.91E-09</b>	ND
Kon (1/Ms)	9.47E+05	7.72E+05	5.81E+05	4.60E+05	1.72E+05	
Koff (1/s)	4.93E-04	1.01E-03	2.54E-04	4.21E-03	5.00E-04	
<b>h5C5.21 (VH.1b-Vk.3c) (M)</b>	<b>7.29E-10</b>	<b>1.39E-09</b>	<b>4.06E-10</b>	<b>5.97E-09</b>	<b>3.06E-09</b>	ND
Kon (1/Ms)	5.42E+05	8.01E+05	5.91E+05	4.02E+05	1.71E+05	
Koff (1/s)	3.95E-04	1.11E-03	2.40E-04	2.40E-03	5.24E-04	
<b>h10F7.6 (VH.1a-Vk.1a) (M)</b>	<b>3.02E-10</b>	<b>1.14E-09</b>	<b>2.17E-10</b>	<b>9.19E-10</b>	<b>9.80E-10</b>	ND
Kon (1/Ms)	6.12E+05	6.09E+05	7.11E+05	4.94E+05	3.92E+05	
Koff (1/s)	1.85E-04	6.96E-04	1.54E-04	4.54E-04	3.84E-04	
<b>h10F7.11 (VH.1a-Vk.2a) (M)</b>	<b>5.24E-10</b>	<b>2.11E-09</b>	<b>7.73E-10</b>	<b>3.77E-09</b>	<b>2.21E-09</b>	ND
Kon (1/Ms)	2.71E+05	4.08E+05	4.54E+05	1.77E+05	2.36E+05	
Koff (1/s)	1.42E-04	8.60E-04	3.51E-04	6.67E-04	5.22E-04	

ND: 未決定

10

20

### 【 0 5 3 7 】

実施例 2 : 完全ヒト抗 I L - 1 7 抗体

2 . 1 I L 1 7 - T N - L 7 - G 9 からのおよび I L 1 7 - K 7 - B 6 からの親和性成熟完全ヒト I L - 1 7 抗体の作製

完全ヒト抗 h I L - 1 7 モノクローナル抗体 I L 1 7 - T N - L 7 - G 9、I L - 1 7 - T N - L 7 - A 7、I L - T N - L 7 - C 8、I L 1 7 - T N - K 7 - B 6 および I L 1 7 - L N - K 9 - F 5 は、ヒト I L - 1 7 タンパク質に結合するその能力により、ヒト抗体ライブラリーから P R O f u s i o n m R N A ディスプレイ技術により単離された。可変重鎖 ( V H ) および可変軽鎖 ( V L ) のアミノ酸配列は、D N A 配列決定から決定された。表 6 を参照されたい。

30

### 【 0 5 3 8 】

ヒト I L - 1 7 に対する I L 1 7 - T N - L 7 - G 9 ヒト抗体は、続いて P R O f u s i o n m R N A ディスプレイ技術により親和性成熟された。1つの軽鎖ライブラリーは、以下の残基 : C D R L 1 : 2 6、2 6、3 0、3 1、3 2、3 4 ; C D R L 2 : 5 0、5 1、5 2、5 3 ; C D R L 3 : 8 9、9 0、9 4、9 5 a、9 5 b、9 6 ( K a b a t 付番 ) で限定された変異原性を含有するように構築された。このライブラリーは、G 3 V フレームワーク生殖系列逆変異の他にもライブラリー選択中にフレームワーク生殖系列化を可能にするように 4 8 位 ( I / M )、6 4 位 ( G / V )、6 6 位 ( K / Q ) および 1 0 0 位 ( S / T ) にバイナリー多様性も含有した。2つの重鎖ライブラリーは、C D R H 1 および C D R H 2 の残基 3 0、3 1、3 2、5 0、5 2、5 2 a、5 5、5 6、5 7、5 8 および 6 0 ( K a b a t 付番 ) に、または C D R H 3 の残基 9 5 - 1 0 0、1 0 0 a - 1 0 0 g および 1 0 2 に限定された変異原性を含有するように作製された。3つのライブラリーはすべて、減少する濃度のビオチン化されたヒト I L - 1 7、アカゲザル I L - 1 7、またはヒト I L - 1 7 A / F の存在下での I L - 1 7 へ結合する能力について個別に選択され、磁気ストレプトアビジン粒子 ( I n v i t r o g e n ) により回収された。次に、すべての変異 C D R 配列は 1 つのライブラリーに組み換えられ、前記組換えられたライブラリーは、個々の抗体が同定される前にさらに厳格な選択条件に晒される。

40

### 【 0 5 3 9 】

下の表は、親和性成熟選択プロトコールに供された完全ヒト G 9 抗体の V H および V L

50

のアミノ酸配列の一覧表を提供している。各VHおよびVL配列の個々のCDRのアミノ酸残基は太字で示されている。

【0540】

【表21】

表20. 完全ヒトIL17-TN-L7-G9のVHおよびVL領域のアミノ酸配列の一覧表

配列番号	タンパク質領域		配列
			1234567890 <b>12345678901234567890</b>
77	VH G9		EVQLLES <b>GGGVVQ</b> PGRSLR <b>LSCAASGFIFS</b> <b>NYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYY</b> <b>ADSVKGRFTISRDN</b> SKNTLYLEMNSLRPED TAVYYCA <b>KVGASGDY</b> Y <b>SYGLDV</b> WGQGT <b>TV</b> TVSS
	VH G9 CDR-H1	配列番号77の 残基31-35	<b>NYGMN</b>
	VH G9 CDR-H2	配列番号77の 残基50-66	<b>VISYDGSNKYYADSVKG</b>
	VH G9 CDR-H3	配列番号77の 残基99-113	<b>VGASGDYYSYGLDV</b>
78	VL G9		QSVLTQPPSASGTPGQTVSIS <b>CSGSNSNIG</b> <b>SHSVN</b> WYQQVPGAAPKLLMY <b>GIGQRPS</b> GV <b>P</b> DRFSV <b>SQSGTSASLAISGLQSEDEADY</b> Y <b>CA</b> <b>TWDDSLGGYV</b> FGSGTKVTVLG
	VL G9 CDR-L1	配列番号78の 残基23-35	<b>SGSNSNIGSHSVN</b>
	VL G9 CDR-L2	配列番号78の 残基51-57	<b>GIGQRPS</b>
	VL G9 CDR-L3	配列番号78の 残基90-100	<b>ATWDDSLGGYV</b>

10

20

30

【0541】

表20では、VL G9（配列番号78）のアミノ酸配列は、表6に示される完全ヒトIL17-TN-L7-G9のVL（配列番号41）の上記のG3Vフレームワーク生殖系列逆変異を含有している。

【0542】

下の表は、IL17-TN-L7-G9由来の親和性成熟完全ヒトIL-17抗体のVHおよびVL領域のアミノ酸配列の一覧表を提供している。各VHおよびVL配列の個々のCDRのアミノ酸残基は太字で示されている。

40

【0543】

【表 2 2】

表 2 1. 親和性成熟 G 9 V H / V L バリエーションのアミノ酸配列の一覧表

配列番号	タンパク質領域		配列
			123456789 <b>0</b> 123456789 <b>0</b> 123456789 <b>0</b>



配列番号	タンパク質領域	配列
		123456789012345678901234567890
79	G9 VH #1	親と同じ EVQLLESGGGVVQPGRSLRRLSCAASGFIFSN <b>NYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYY</b> <b>ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLEMNSLRPED</b> TAVYYCAK <b>VGASGDY YSYGLD</b> VWGQGTTVTVSS
80	G9 VL #1	QSVLTQPPSASGTPGQTVSISCS <b>SGRQSNIGR</b> <b>HYVDWYQQVPGAAPKLLMYDYSIRPS</b> GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYY <b>CATWD</b> <b>DSLGGYV</b> FGSGTKVTVL
81	G9 VH #2	EVQLLESGGGVVQPGRSLRRLSCAASGFIFSN <b>YGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNAYYAD</b> <b>SVKGRFTISRDN SKNTLYLEMNSLRPEDTAV</b> YYCAK <b>VGASGDY YSYGLD</b> VWGQGTTVTVSS
82	G9 VL #2	Same as VL #1 QSVLTQPPSASGTPGQTVSISCS <b>SGRQSNIGR</b> <b>HYVDWYQQVPGAAPKLLMYDYSIRPS</b> GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYY <b>CATWD</b> <b>DSLGGYV</b> FGSGTKVTVL
83	G9 VH #3	EVQLLESGGGVVQPGRSLRRLSCAASGFIFGN <b>YGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYAD</b> <b>SVKGRFTISRDN SKNTLYLEMNSLRPEDTAV</b> YYCAK <b>VGASGDY YSYGLD</b> VWGQGTTVTVSS
84	G9 VL #3	QSVLTQPPSASGTPGQTVSISCS <b>SGRQSNIGR</b> <b>HYVDWYEQVPGAAPKLLMYDYSIRPS</b> GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYY <b>GMWD</b> <b>DSLAGYV</b> FGSGTKVTVL
85	G9 VH #4	EVQLLESGGGVVQPGRSLRRLSCAASGFIFRN <b>YGMHWVRQAPGKGLEWVAVIAYDGSRQYYSD</b> <b>SVKGRFTISRDN SKNTLYLEMNSLRPEDTAV</b> YYCAK <b>VGASGDY YSYGLD</b> LWGQGTTVTVSS
86	G9 VL #4	QSVLTQPPSASGTPGQTVSISCS <b>SGRQSNIGR</b> <b>HYVDWYQQVPGAAPKLLMYDYSIRPS</b> GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYY <b>GMWD</b> <b>DSLAGYV</b> FGSGTKVTVL
87	G9 VH #5	EVQLLESGGGVVQPGRSLRRLSCAASGFIFSN <b>HGMHWVRQAPGKGLEWVAVIASDGSNKYYAD</b> <b>SVKGRFTISRDN SKNTLYLEMNSLRPEDTAV</b> YYCAK <b>VGASGDY YSYGLD</b> VWGRGTTTVTVSS
88	G9 VL #5	Same as VL #1 QSVLTQPPSASGTPGQTVSISCS <b>SGRQSNIGR</b> <b>HYVDWYQQVPGAAPKLLMYDYSIRPS</b> GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYY <b>CATWD</b> <b>DSLGGYV</b> FGSGTKVTVL
89	G9 VH #6	EVQLLESGGGVVQPGRSLRRLSCAASGFIFSN <b>YGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYAD</b> <b>SVKGRFTISKDN SKNTLHLEMNSLRPEDTAV</b> YYCAK <b>VGASGDY YSYGLD</b> VWGQGTTVTVSS
90	G9 VL #6	QSVLTQPPSASGTPGQTVSISCS <b>SGRQSNIGR</b> <b>HYVDWYQQVPGAAPKLLMYDYSIRPS</b> GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYY <b>CATWD</b> <b>DSLGGYV</b> FGTGTKVTVL

10

20

30

40

配列番号	タンパク質領域		配列
			123456789012345678901234567890
100	G9 VH #7		親と同じ EVQLLES <del>GGGVVQ</del> PGRSLRLSCAASGFIFSN <b>YGMH</b> WVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYAD <b>SVKGR</b> FTISRDN SKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK <b>VGASGD</b> Y <del>YYY</del> SYGLDVWGQGT <del>TVT</del> VSS
101	G9 VL #7		と同じ VL #6 QSVLTQPPSASGTPGQTVSISCSGRQSNIGR <b>HYVD</b> WYQQVPGAAPKLLMY <b>YDSIRPS</b> GV PDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYY <b>CATWD</b> <b>DSLGGYV</b> FGTGTKVTVL
102	G9 VH #8		EVQLLES <del>GGGVVQ</del> PGRSLRLSCAASGFIFSN <b>YGMH</b> WVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYAD <b>SVKGR</b> FTISRDN SKNTLYLEMNSLRPKDTAV YYCAK <b>VGASGD</b> Y <del>YYY</del> SYGLDVWGQGT <del>TVT</del> VSS
103	G9 VL #8		と同じ VL #6 QSVLTQPPSASGTPGQTVSISCSGRQSNIGR <b>HYVD</b> WYQQVPGAAPKLLMY <b>YDSIRPS</b> GV PDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYY <b>CATWD</b> <b>DSLGGYV</b> FGTGTKVTVL
104	G9 VH #9		EVQLLES <del>GGGVVQ</del> PGRSLRLSCAASGFIFSN <b>YGMH</b> WVRQAPGKGLEWVAVIS <b>FDGS</b> NKYYPD <b>SVKGR</b> FTISRDN SKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK <b>VGASGD</b> Y <del>YYY</del> SYGLDVWGQGT <del>TVT</del> VSS
105	G9 VL #9		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISCSGRQSNIGR <b>HYVD</b> WYQQVPGAAPKLLMY <b>YDSIRPS</b> GV PDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYY <b>CATWD</b> <b>DSLGGYV</b> LGTGTKVTVL
106	G9 VH #10		EVQLLES <del>GGGVVQ</del> PGRSLRLSCAASGFIFSN <b>YGMH</b> WVRQAPGKGLEWVAVIS <b>FDGS</b> NRYYAD <b>SVKGR</b> FTISRDN SKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK <b>VGASGD</b> Y <del>YYY</del> SYGLDVWGQGT <del>TVT</del> VSS
107	G9 VL #10		と同じ VL #6 QSVLTQPPSASGTPGQTVSISCSGRQSNIGR <b>HYVD</b> WYQQVPGAAPKLLMY <b>YDSIRPS</b> GV PDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYY <b>CATWD</b> <b>DSLGGYV</b> FGTGTKVTVL
108	G9 VH #11		EVQLLES <del>GGGVVQ</del> PGRSLRLSCAASGFIFSN <b>YGMH</b> WVRQAPGKGLEWVAVISYDGRNKYYED <b>SVKGR</b> FTISRDN SKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK <b>VGASGD</b> Y <del>YYY</del> SYGLDVWGQGT <del>TVT</del> VSS
109	G9 VL #11		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISCSGRQSNIGR <b>HYVD</b> WYQQVPGAAPKLLMY <b>YDSIRPS</b> GV PDR FSGSQSGTSASLVISGLQSEDEADYY <b>CATWD</b> <b>DSLGGYV</b> FGTGTKVTVL
110	G9 VH #12		EVQLLES <del>GGGVVQ</del> PGRSLRLSCAASGFIFRN <b>YGMH</b> WVRQAPGKGLEWVAVISYDGRNKYYTD <b>SVKGR</b> FTISRDN SKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK <b>VGASGD</b> Y <del>YYY</del> SYGLDVWGQGT <del>TVT</del> VSS
111	G9 VL #12		と同じ VL #1 QSVLTQPPSASGTPGQTVSISCSGRQSNIGR <b>HYVD</b> WYQQVPGAAPKLLMY <b>YDSIRPS</b> GV PDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYY <b>CATWD</b> <b>DSLGGYV</b> FGSGTKVTVL

10

20

30

40

配列番号	タンパク質領域		配列
			123456789 <b>0</b> 123456789 <b>0</b> 123456789 <b>0</b>
112	G9 VH #13		EVQLLES <span style="background-color: #cccccc;">GGGVVQ</span> PGRSLRLSCAASGFIFRN YGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGTNTYYAD SVKGRFTISRDN <span style="background-color: #cccccc;">SKNTLYLEMNSLR</span> PEDTAV YYCAKVGASGDY <span style="background-color: #cccccc;">YYSYGLDV</span> WGQGT <span style="background-color: #cccccc;">TVTVSS</span>
113	G9 VL #13		と同じ VL #6 QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC <span style="background-color: #cccccc;">SGRQSNIGR</span> HYVDWYQQVPGAAPKLLMY <span style="background-color: #cccccc;">YDSIRPS</span> GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYCATWD DSLGGYVFGTGTKVTVL
114	G9 VH #14		EVQLLES <span style="background-color: #cccccc;">GGGVVQ</span> PGRSLRLSCAASGFIFRN YGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYAD SVKGRFTISRDN <span style="background-color: #cccccc;">SKNTLYLEMNSLR</span> PEDTAV YYCAKVGASGDY <span style="background-color: #cccccc;">YYSYGLDV</span> WGQGT <span style="background-color: #cccccc;">TVTVSS</span>
115	G9 VL #14		と同じ VL #6 QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC <span style="background-color: #cccccc;">SGRQSNIGR</span> HYVDWYQQVPGAAPKLLMY <span style="background-color: #cccccc;">YDSIRPS</span> GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYCATWD DSLGGYVFGTGTKVTVL
116	G9 VH #15		EVQLLES <span style="background-color: #cccccc;">GGGVVQ</span> PGRSLRLSCAASGFIFSN YGMHWVRQAPGKGLEWVAVISNDGSNTYYAD SVKGRFTISRDN <span style="background-color: #cccccc;">SENTLYLEMNSLR</span> PEDTAV YYCAKVGASGDY <span style="background-color: #cccccc;">YYSYGLDV</span> WGQGT <span style="background-color: #cccccc;">TVTVSS</span>
117	G9 VL #15		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC <span style="background-color: #cccccc;">SGRQSNIGR</span> HYVDWYQQVPGAAPKLLMY <span style="background-color: #cccccc;">YDSIRPS</span> GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYCATWD DWLAGYVFGTGTKVTVL
118	G9 VH #16		親と同じ EVQLLES <span style="background-color: #cccccc;">GGGVVQ</span> PGRSLRLSCAASGFIFS NYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYY ADSVKGRFTISRDN <span style="background-color: #cccccc;">SKNTLYLEMNSLR</span> PE TAVYYCAKVGASGDY <span style="background-color: #cccccc;">YYSYGLDV</span> WGQGT <span style="background-color: #cccccc;">TVTVSS</span>
119	G9 VL #16		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC <span style="background-color: #cccccc;">SGRQSNIGR</span> HYVDWYQQVPGAAPKLLMY <span style="background-color: #cccccc;">YDSIRPS</span> GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYCATWD DFLAGYVFGTGTKVTVL
120	G9 VH #17		親と同じ EVQLLES <span style="background-color: #cccccc;">GGGVVQ</span> PGRSLRLSCAASGFIFS NYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYY ADSVKGRFTISRDN <span style="background-color: #cccccc;">SKNTLYLEMNSLR</span> PE TAVYYCAKVGASGDY <span style="background-color: #cccccc;">YYSYGLDV</span> WGQGT <span style="background-color: #cccccc;">TVTVSS</span>
121	G9 VL #17		QSVLSQPPSASGTPGQTVSISC <span style="background-color: #cccccc;">SGTNSNIGR</span> HAVDWYQQVPGAAPKLLMY <span style="background-color: #cccccc;">YDSIRPS</span> GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYCATWD DSLGGYVFGTGTKVTVL
122	G9 VH #18		EVQLLES <span style="background-color: #cccccc;">GGGVVQ</span> PGRSLRLSCAASGFIFRN NGMHWVRQAPGKGLEWVAVISR <span style="background-color: #cccccc;">DGSNKYYAD</span> SVKGRFTISRDN <span style="background-color: #cccccc;">SKNTLYLEMNRLR</span> PE TAVYYCAKVGASGDY <span style="background-color: #cccccc;">YYSYGLDV</span> WGQGT <span style="background-color: #cccccc;">TVTVSS</span>
123	G9 VL #18		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC <span style="background-color: #cccccc;">SGRQSNIGN</span> HYVDWYQQVPGAAPKLLIYG <span style="background-color: #cccccc;">DVIRPS</span> GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYCATWD DWLAGYVFGTGTKVTVL

10

20

30

40

配列番号	タンパク質領域	配列
		123456789012345678901234567890
124	G9 VH #19	EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFSN YGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNSYYAD SVKGRFTISRDNKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAKVGASGDYIYYSYGLDVGQGTITVTVSS
125	G9 VL #19	と同じ VL #18 EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFRN NGMHWVRQAPGKGLEWVAVISRDSNKYYAD SVKGRFTISRDNKNTLYLEMNRLRPEDTAV YYCAKVGASGDYIYYSYGLDVGQGTITVTVSS
126	G9 VH #20	EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFSD YGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYAD SVKGRFTISRDNKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAKVGASGDYIYYSYGLDVGQGTITVTVSS
127	G9 VL #20	QSVLTQPPSASGTPGQTVSISCSGRQSNIGN HYVDWYQQVPGAAPKLLIYGDVIRPSGVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYCATWD DWLAGYVFGTGKVTVL
128	G9 VH #21	EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFSN YGMHWVRQAPGKGLEWVAVISNDGSNKYYSD SVKGRFTISRDNKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAKVGASGDYIYYSYGLDVGQGTITVTVSS
129	G9 VL #21	QSGLTQPPSASGTPGQTVSISCSGSNSNIGR HPVDWYQQVPGAAPKLLIYDDQRPSGVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYCATWD DSLGGYVFGTGKVTVL
130	G9 VH #22	EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFSN YGMHWVRQAPGKGLEWVAVISNDGKNYYAD SVKGRFTISRDNKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAKVGASGDYIYYSYGLDVGQGTITVTVSS
131	G9 VL #22	QSVLTQPPSASGTPGQTVSISCSGSNSNIGR HPVDWYQQVPGAAPKLLIYDDQRPSGVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYCATWD DSLGGYVFGTGKVTVL
132	G9 VH #23	と同じ VH #14 EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFRN YGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYAD SVKGRFTISRDNKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAKVGASGDYIYYSYGLDVGQGTITVTVSS
133	G9 VL #23	と同じ VL #22 QSVLTQPPSASGTPGQTVSISCSGSNSNIGR HPVDWYQQVPGAAPKLLIYDDQRPSGVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYCATWD DSLGGYVFGTGKVTVL
134	G9 VH #24	EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFGN YGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYAD SVKGRFTISRDNKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAKVGASGDYIYYSYGLDVGQGTITVTVSS
135	G9 VL #24	と同じ VL #22 QSVLTQPPSASGTPGQTVSISCSGSNSNIGR HPVDWYQQVPGAAPKLLIYDDQRPSGVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYCATWD DSLGGYVFGTGKVTVL
136	G9 VH #25	EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFNN HGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGWNKYYAD SVKGRFTISRDNKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAKVGASGDYIYYSYGLDVGQGTITVTVSS

10

20

30

40

配列番号	タンパク質領域	配列
		123456789012345678901234567890
137	G9 VL #25	と同じ VL #22 QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC <b>SGSNSNIGR</b> <b>HPVD</b> WYQQVPGAAPKLLIY <b>YDDQRPS</b> GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYY <b>CATWD</b> <b>DSLGGYV</b> FGTGTKVTVL
138	G9 VH #26	EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCGASGFIFRN <b>YGMH</b> WVRQAPGKGLEWVAV <b>ISYDGTSKYYAD</b> <b>SVKGR</b> FTISRDN SKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK <b>VGASGDY</b> YYSYGLDVWGQGTTVTVSS
139	G9 VL #26	QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC <b>SGSNSNIGR</b> <b>HPVD</b> WYQQVPGAAPKLLIY <b>YDDQRPS</b> GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYY <b>CATWD</b> <b>DSLGGYV</b> FGSGTKVTVL
140	G9 VH #27	EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFPN <b>YGMH</b> WVRQAPGKGLEWVAV <b>ISYDGSNKYYAD</b> <b>SVKGR</b> FTISRDN SKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK <b>VGASGDY</b> YYSYGLDVWGQGTTVTVSS
141	G9 VL #27	と同じ VL #22 QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC <b>SGSNSNIGR</b> <b>HPVD</b> WYQQVPGAAPKLLIY <b>YDDQRPS</b> GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYY <b>CATWD</b> <b>DSLGGYV</b> FGTGTKVTVL
142	G9 VH #28	親と同じ EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFS <b>NYGMH</b> WVRQAPGKGLEWVAV <b>ISYDGSNKYY</b> <b>ADSVKGR</b> FTISRDN SKNTLYLEMNSLRPED TAVYYCAK <b>VGASGDY</b> YYSYGLDVWGQGTTV TVSS
143	G9 VL #28	QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC <b>SGRPSNIGS</b> <b>HAVD</b> WYQQVPGAAPKLLMY <b>YTDLRPS</b> GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYY <b>CATWD</b> <b>DHLAGYV</b> FGTGTKVTVL
144	G9 VH #29	EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFSN <b>YGMH</b> WVRQAPGKGLEWVAV <b>ISCDGRNKYYAD</b> <b>SVKGR</b> FTISRDN SKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK <b>VGASGN</b> YYSYGLDVWGQGTTVTVSS
145	G9 VL #29	QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC <b>SGRNSNIGY</b> <b>HTVD</b> WYQQVPGAAPKLLMY <b>YSVQRPS</b> GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYY <b>CASWD</b> <b>DSLGGYV</b> FGTGTKVTVL
146	G9 VH #30	EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFSN <b>YGMH</b> WVRQAPGKGLEWVAV <b>ISYDGSNRYAD</b> <b>SVKGR</b> FTISRDN SKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK <b>VGASGDY</b> YYSYGLDVWGQGTTVTVSS
147	G9 VL #30	QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC <b>SGRNSNIGN</b> <b>HPVD</b> WYQQVPGAAPKLLMY <b>YTGIRPS</b> GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYY <b>CASWD</b> <b>DRLGGYV</b> FGTGTKVTVL
148	G9 VH #31	EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFSN <b>YGMH</b> WVRQAPGKGLEWVAV <b>IAVDGSNKYYAD</b> <b>SVKGR</b> FTISRDN SKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK <b>VGASGDY</b> YYSYGLDVWGQGTTVTVSS
149	G9 VL #31	QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC <b>SGGKSNIGS</b> <b>HPVD</b> WYQQVPGAAPKLLMY <b>YVGMRPS</b> GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYY <b>CATWD</b> <b>DSLAGYV</b> FGTGTKVTVL

10

20

30

40

配列番号	タンパク質領域		配列
			123456789012345678901234567890
150	G9 VH #32		親と同じ EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLEMNSLRPEDTAVYYCAKVGASGDY YSYGLDVGQGT TVVSS
151	G9 VL #32		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISCSGRNSNIGNHYVDWYQQVPGAAPKLLIYGTGSRPSGVPDRFSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYCATWD DWLA EYVFGTGTKVTVL
152	G9 VH #33		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFSNNGMHWVRQAPGKGLEWVAVISSDGS HGY YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLEMNSLRPEDTAVYYCAKVGASGDY YSYGLDVGQGT TVVSS
153	G9 VL #33		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISCSGRMSNIGYHSVDWYQQVPGAAPKLLIYGISQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYCATWD DWL AGYVFGTGTKVTVL
154	G9 VH #34		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFSNNGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLEMNSLRPEDTAVYYCAKVGASGDY YSYGLDVGQGT TVVSS
155	G9 VL #34		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISCSGRSSNIGNHSVDWYQQVPGAAPKLLMYGIGQRPSGVPDRFVSQSQT SASLAISGLQSEDEADYYCATWD DWLGGYVFGTGTKVTVL
156	G9 VH #35		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFN NHGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLEMNSLRPEY TAVYYCAKVGASGDY YSYGLDVGQGT TVVSS
157	G9 VL #35		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISCSGRSSNIGCHAVDWYQQVPGAAPKLLMYGISERPSGVPDRFSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYCATWD DR LAA YVFGTGTKVTVL
158	G9 VH #36		親と同じ EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLEMNSLRPEDTAVYYCAKVGASGDY YSYGLDVGQGT TVVSS
159	G9 VL #36		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISCSGRISNIGNHAVDWYQQVPGAAPKLLMYGIGQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYCATWD DWL AGYVFGSGTKVTVL
160	G9 VH #37		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFSYHGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLEMNSLRPEDTAVYYCAKVGASGDY YSYGLDVGQGT TVVSS
161	G9 VL #37		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISCSGRNSNIGNHSVYWYQQVPGAAPKLLMYESDQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYCATWD DWLGVYVFGSGTKVTVL

10

20

30

40

配列番号	タンパク質領域		配列
			123456789012345678901234567890
162	G9 VH #38		親と同じ EVQLLES <del>GGGVVQ</del> PGRSLRLSCAASGFIF <del>S</del> <b>NYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYY</b> <b>ADSVKGRFTISRDN</b> SKNTLYLEMNSLRPED TAVYYCAK <b>VGASGDY</b> YYSYGLDVWGQGTTV TVSS
163	G9 VL #38		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISCS <b>GRRSNIGY</b> <b>HSVDWYQQVPGAAPKLLMYGDDQRPS</b> GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYY <b>CATWD</b> <b>DWLG</b> GYVFGTGTKVTVL
164	G9 VH #39		EVQLLES <del>GGGVVQ</del> PGRSLRLSCAASGFIF <del>NN</del> <b>YGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYAD</b> <b>SVKGRFTISRDN</b> SKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK <b>VGASGDY</b> YYSYGLDVWGQGTTVTVSS
165	G9 VL #39		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISCS <b>GRNSNIGN</b> <b>HSVDWYQQVPGAAPKLLMYWSGHRPS</b> GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYY <b>CATWD</b> <b>DRLG</b> GYVFGTGTKVTVL
166	G9 VH #40		EVQLLES <del>GGGVVQ</del> PGRSLRLSCAASGFIF <del>FRN</del> <b>YGMHWVRQAPGKGLEWVAVISR</b> DGSGKYYAD <b>SVKGRFTISRDN</b> SKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK <b>VGASGDY</b> YYSYGLDVWGQGTTVTVSS
167	G9 VL #40		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISCS <b>GTNSNIGN</b> <b>HSVDWYQQVPGAAPKLLMYGVGERPS</b> GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYY <b>CATWD</b> <b>DRLG</b> GYVFGTGTKVTVL
168	G9 VH #41		と同じ VH #39 EVQLLES <del>GGGVVQ</del> PGRSLRLSCAASGFIF <del>NN</del> <b>YGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYAD</b> <b>SVKGRFTISRDN</b> SKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK <b>VGASGDY</b> YYSYGLDVWGQGTTVTVSS
169	G9 VL #41		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISCS <b>GRNSNIGS</b> <b>HSVDWYQQVPGAAPKLLMYYNGQRPS</b> GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYY <b>CATWD</b> <b>DWLG</b> GYVFGSGTKVTVL
170	G9 VH #42		EVQLLES <del>GGGVVQ</del> PGRSLRLSCAASGFIF <del>SN</del> <b>YGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGS</b> KQYYAD <b>SVKGRFTISRDN</b> SKDTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK <b>VGASGDY</b> YYSYGLDVWGQGTTVTVSS
171	G9 VL #42		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISCS <b>GRNSNIGS</b> <b>HSVDWYQQVPGAAPKLLMYYNGHRPS</b> GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYY <b>CATWD</b> <b>DWLG</b> GYVFGTGTKVTVL
172	G9 VH #43		EVQLLES <del>GGGVVQ</del> PGRSLRLSCAASGFIF <del>FGH</del> <b>YGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGR</b> NQYYVD <b>SVKGRFTISRDN</b> SKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK <b>VGASGDY</b> YYSYGLDVWGQGTTVTVSS
173	G9 VL #43		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISCS <b>GRTSNIGR</b> <b>HFVDWYQQVPGAAPKLLMYYGDMRPS</b> GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYY <b>CATWD</b> <b>DSL</b> GGYVFGSGTKVTVL
174	G9 VH #44		EVQLLES <del>GGGVVQ</del> PGRSLRLSCAASGFIF <del>SN</del> <b>YGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGT</b> NKYYRD <b>SVKGRFTISRDN</b> SKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK <b>VGALGDY</b> YYTYGLDVWGQGTTVTVSS

10

20

30

40

配列番号	タンパク質領域	配列
		123456789012345678901234567890
175	G9 VL #44	QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC <b>SGSKSNIGR</b> HSVDWYQQVPGAAPKLLMY <b>YS</b> DMRPSGVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC <b>ATWD</b> DSLGGYVFGTGKVTVL
176	G9 VH #45	EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFSN YGMHWVRQAPGKGLEWVAVI <b>SYDGS</b> RGYYAD SVKGRFTISRDNKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK <b>VGASGDY</b> YYSYGLDVGQGTTVTVSS
177	G9 VL #45	QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC <b>SGSR</b> SNIGR HCVDWYQQVPGAAPKLLIY <b>FDDL</b> RPSGVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC <b>ATWD</b> DRLAGYVFGSGTKVTVL
178	G9 VH #46	EVQLLESGGGMVQPGRSLRLSCAASGFIFSN YGMHWVRQAPGKGLEWVAVI <b>AYDGS</b> RKYYAD SVKGRFTISRDNKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK <b>VGASGDY</b> YYSYGLDVGQGTTVTVSS
179	G9 VL #46	QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC <b>SGSH</b> SNIGR HSVDWYQQVPGAAPKLLMY <b>FTDY</b> RPSGVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC <b>ATWD</b> DLLAGYVFGTGKVTVL
180	G9 VH #47	EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFNN YGMHWVRQAPGKGLEWVAVI <b>SMDGS</b> RKYYAD SVKGRFTISRDNKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK <b>VGASGDY</b> YYSYGLDVGQGTTVTVSS
181	G9 VL #47	QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC <b>SGSP</b> SNIGR HYVHWYQQVPGAAPKLLMY <b>FTDQ</b> RPSGVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDETYYC <b>ATWD</b> DSLGGYVFGSGTKVTVL
182	G9 VH #48	EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFTN YGMHWVRQAPGKGLEWVAVI <b>SSDGS</b> NKYYAD SVKGRFTISRDNKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK <b>VGASGDY</b> YYSYGLDVGQGTTVTVSS
183	G9 VL #48	QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC <b>SGSNS</b> NI <b>GS</b> HYVDWYQQVPGAAPKLLMY <b>YGGY</b> RPSGVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC <b>ATWD</b> DSLGGYVFGTGKVTVL
184	G9 VH #49	EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFRD YGMHWVRQAPGKGLEWVAVI <b>SNDG</b> WNKYYAD SVKGRFTISRDNKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK <b>VGASGDY</b> YYSYGLDVGQGTTVTVSS
185	G9 VL #49	QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC <b>SGSK</b> SNIG <b>S</b> HAVDWYQQVPGAAPKLLMY <b>YGGY</b> RPSGVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC <b>ATWD</b> DSLGGYVFGSGTKVTVL
186	G9 VH #50	親と同じ EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFS NYGMHWVRQAPGKGLEWVAVI <b>SYDGS</b> NKYY ADSVKGRFTISRDNKNTLYLEMNSLRPED TAVYYCAK <b>VGASGDY</b> YYSYGLDVGQGTTV TVSS
187	G9 VL #50	QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC <b>SGSNS</b> NI <b>GG</b> HYVDWYQQVPGAAPKLLMY <b>YTG</b> YRPSGVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC <b>ATWD</b> DSL <b>GAY</b> VFGTGKVTVL

10

20

30

40



配列番号	タンパク質領域	配列
		1234567890 <b>1</b> 234567890 <b>1</b> 234567890
188	G9 VH #51	EVQLLES <span style="font-weight: normal;">GGGVVQPGRSLRLS</span> CAASGFIFSN <b>YGMH</b> WVRQAPGKGLEW <b>VAVISYDGSNKYYAD</b> <b>SVKGR</b> FTISRDNPKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK <b>VGASGDY</b> YYSYGLDVWGQGTTVTVSS
189	G9 VL #51	QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC <b>SGTNSNIGS</b> <b>HSVD</b> WYQQVPGAAPKLLMY <b>YTGYRPS</b> GVDPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADY <b>YCATWD</b> <b>DSLGGYV</b> FGSGTKVTVL
190	G9 VH #52	EVQLLES <span style="font-weight: normal;">GGGVVQPGRSLRLS</span> CAASGFIFSN <b>YGMH</b> WVRQAPGKGLEW <b>VAVISSDGSNKYYSD</b> <b>SVKGR</b> FTISRDNPKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK <b>VGASGDY</b> YYSYGLDVWGQGTTVTVSS
191	G9 VL #52	QSVLTQPPSASRTPGQTVSISC <b>SGNNSNIGT</b> <b>HYVD</b> WYQQVPGAAPKLLMY <b>YTGYRPS</b> GVDPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADY <b>YCATWD</b> <b>DSLGGYV</b> FGSGTKVTVL
192	G9 VH #53	EVQLLES <span style="font-weight: normal;">GGGVVQPGRSLRLS</span> CAASGFIFSN <b>YGMH</b> WVRQAPGKGLEW <b>VAVISYDGSNKYYAD</b> <b>SVKGR</b> FTISRDNPKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYRAK <b>VGASGDY</b> YYSYGLDVWGQGTTVTVSS
193	G9 VL #53	QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC <b>SGTNSNIGR</b> <b>HYVD</b> WYQQVPGAAPKLLMY <b>FGGYRPS</b> GVDPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADY <b>YCATWD</b> <b>DSLGGYV</b> FGSGTKVTVL
194	G9 VH #54	親と同じ EVQLLES <span style="font-weight: normal;">GGGVVQPGRSLRLS</span> CAASGFIFSN <b>NYGMH</b> WVRQAPGKGLEW <b>VAVISYDGSNKYY</b> <b>ADSVKGR</b> FTISRDNPKNTLYLEMNSLRPED TAVYYCAK <b>VGASGDY</b> YYSYGLDVWGQGTTV TVSS
195	G9 VL #54	QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC <b>SGSHSNIGR</b> <b>HPVD</b> WYQQVPGAAPKLLMY <b>YGGYRPS</b> GVDPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADY <b>YCATWD</b> <b>DSLGGYV</b> FGSGTKVTVL
196	G9 VH #55	EVQLLES <span style="font-weight: normal;">GGGVVQPGRSLRLS</span> CAASGFIFSN <b>YGMH</b> WVRQAPGKMEW <b>VAVISYDGSNKYYAD</b> <b>SVKGR</b> FTISRDNPKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK <b>VGASGDY</b> YYSYGLDAWGQGTTVTVSS
197	G9 VL #55	QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC <b>SGSHSNIGS</b> <b>HPVD</b> WYQQVPGAAPKLLMY <b>YSVYRPS</b> GVDPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADY <b>YCATWD</b> <b>DSLGGYV</b> FGSGTKVTVL
198	G9 VH #56	EVQLLES <span style="font-weight: normal;">GGGVVQPGRSLRLS</span> CAASGFIFSN <b>YGMH</b> WVRQAPGKGLEW <b>VAVIAYDGRNKYYAD</b> <b>SVKGR</b> FTISRDNPKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK <b>VGASGDY</b> YYSYGLDVWGQGTTVTVSS
199	G9 VL #56	QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC <b>SGNHSNIGN</b> <b>HFVD</b> WYQQVPGAAPKLLMY <b>YSWYRPS</b> GVDPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADY <b>YCATWD</b> <b>DSLGGYV</b> FGSGTKVTVL
200	G9 VH #57	EVQLLES <span style="font-weight: normal;">GGGVVQPGRSLRLS</span> CAASGFIFSN <b>YGMH</b> WVRQAPGKGLEW <b>VAVISYDGSNKYYAD</b> <b>SVKGR</b> FTISRDNPKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK <b>LGASGDY</b> YYSYGLDVWGQGTTVTVSS

10

20

30

40

配列番号	タンパク質領域	配列
		123456789012345678901234567890
201	G9 VL #57	QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC <b>SGSHSNIGR</b> HYVDWYQQVPGAAPKLLMY <b>YTGERPS</b> GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYY <b>CATWD</b> DSLGGYVFGTGKVTVL
202	G9 VH #58	EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIF <b>SN</b> YGMHWVRQAPGKGLEWVAVI <b>SSDGSNKYYAD</b> SVKGRFTISRDNKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK <b>LGASGPYYYYTYGLD</b> VWGQTTVTVSS
203	G9 VL #58	QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC <b>SGSNSNIGR</b> HTVDWYQQVPGAAPKLLMY <b>YTGMRPS</b> GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYY <b>CATWD</b> DKLGGYDFGSGTKVTVL
204	G9 VH #59	EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIF <b>SD</b> YGMHWVRQAPGKGLEWVAVI <b>SYDGSRKYYED</b> SVKGRFTISRDNKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK <b>VGASGDYYYYSYGLD</b> VWGQTTVTVSS
205	G9 VL #59	QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC <b>SGTKSNIGR</b> HYVDWYQQVPGAAPKLLMY <b>WSGERPS</b> GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYY <b>CATWD</b> DSLGGYVFGTGKVTVL
206	G9 VH #60	EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIF <b>SD</b> YGMHWVRQAPGKGLEWVAVI <b>AFDGSRKYYAD</b> SVKGRFTISRDNKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK <b>VGASGDYYYYSYGLD</b> VWGQTTVTVSS
207	G9 VL #60	QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC <b>SGRPSNIGR</b> HSVDWYQQVPGAAPKLLMY <b>YFGERPS</b> GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYY <b>CATWD</b> DSLGGYVFGTGKVTVL
208	G9 VH #61	親と同じ EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIF <b>S</b> NYGMHWVRQAPGKGLEWVAVI <b>SYDGSNKYY</b> ADSVKGRFTISRDNKNTLYLEMNSLR <b>PED</b> TAVYYCAK <b>VGASGDYYYYSYGLD</b> VWGQTTV TVSS
209	G9 VL #61	QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC <b>SGYDSNIGR</b> HSVDWYQQVPGAAPKLLMY <b>YYGYRPS</b> GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYY <b>CATWD</b> DLLGGYVFGTGKVTVL
210	G9 VH #62	親と同じ EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIF <b>S</b> NYGMHWVRQAPGKGLEWVAVI <b>SYDGSNKYY</b> ADSVKGRFTISRDNKNTLYLEMNSLR <b>PED</b> TAVYYCAK <b>VGASGDYYYYSYGLD</b> VWGQTTV TVSS
211	G9 VL #62	QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC <b>SGTISNIGR</b> HSVDWYQQVPGAAPKLLMY <b>YNGHRPS</b> GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYY <b>CATWD</b> DSLGGYVFGTGKVTVL
212	G9 VH #63	EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIF <b>SN</b> YGMHWVRQAPGKGLEWVAVI <b>SRDGS</b> HKYYAD SVKGRFTISRGNKNTLYLEMNSLR <b>PEDTAV</b> YYCAK <b>VGASGDYYYYSYGLD</b> VWGQTTVTVSS
213	G9 VL #63	QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC <b>SGRYSNIGR</b> HAVDWYQQVPGAAPKLLMY <b>YIGHRPS</b> GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYY <b>CATWD</b> DSLGGYVFGSGTKVTVL

10

20

30

40

配列番号	タンパク質領域	配列
		123456789012345678901234567890
214	G9 VH #64	EVQLLES <del>GGGVVQ</del> PGRSLRLSCAASGFI <del>FSN</del> YGMH <del>WVRQAPGK</del> GLEWVAVIS <del>NDGHGKYYAD</del> SVKGRFTISRDN <del>SKNTLYLEMNSLR</del> PEDTAV YYCAK <del>VGASGDYYYYSYGLDV</del> WGQGTTVTVSS
215	G9 VL #64	QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC <del>SGSNSNIGR</del> H <del>AVD</del> WYQQVPGAAPKLLMY <del>YIGERPS</del> GVPDR FSGSQSGTSASL <del>LAISGLQSEDEADYYCATWD</del> D <del>SLGGYV</del> FGSGTKVTVL
216	G9 VH #65	EVQLLES <del>GGGVVQ</del> PGRSLRLSCAASGFI <del>FSN</del> NGMH <del>WVRQAPGK</del> GLEWVAVIS <del>YDGSKYYAD</del> SVKGRFTISRDN <del>SKNTLYLEMNSLR</del> PEDTAV YYCAK <del>VGASGDYYYYSYGLDF</del> WGQGTTVTVSS
217	G9 VL #65	QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC <del>SGTTSNIGR</del> H <del>AVD</del> WYQQVPGAAPKLLMY <del>YNGWRPS</del> GVPDR FSGSQSGTSASL <del>LAISGLQSEDEADYYCATWD</del> D <del>SLGGYV</del> FGSGTKVTVL
218	G9 VH #66	EVQLLES <del>GGGVVQ</del> PGRSLRLSCAASGFI <del>FSN</del> YGMH <del>WVRQAPGK</del> GLEWVAVIS <del>FDGSRKYYVD</del> SVKGRFTISRDN <del>SKNTLYLEMNSLR</del> PEDTAV YYCAK <del>LGASGDYYYYSYGLDV</del> WGQGTTVTVSS
219	G9 VL #66	QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC <del>SGKNSNIGN</del> H <del>YVH</del> WYQQVPGAAPKLLMY <del>DFGQRPS</del> GVPDR F <del>SV</del> SQSGTSASL <del>LAISGLQSEDEADYYCATWD</del> D <del>SLGGYV</del> FGTGTKVTVL
220	G9 VH #67	EVQLLES <del>GGGVVQ</del> PGRSLRLSCAASGFI <del>FSN</del> YGMH <del>WVRQAPGK</del> GLEWVAVIS <del>SSDGSKNYYVD</del> SVKGRFTISRDN <del>SKNTLYLEMNSLR</del> PEDTAV YYCAK <del>VGASGDYYYYSYGLDV</del> WGQGTTVTVSS
221	G9 VL #67	QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC <del>SGTNSNIGN</del> H <del>FVH</del> WYQQVPGAAPKLLMY <del>DFSQRPS</del> GVPDR FSGSQSGTSASL <del>LAISGLQSEDEADYYCATWD</del> D <del>WL</del> VGYVFGTGTKVTVL
222	G9 VH #68	EVQLLES <del>GGGVVQ</del> PGRSLRLSCAASGFI <del>FSN</del> YGMH <del>WVRQAQ</del> GKLEWVAVIS <del>YDGSREYYGD</del> SVKGRFTISRDN <del>SKNTLYLEMNSLR</del> PEDTAV YYCAK <del>VGASGDYYYYSYGLDV</del> WGQGTTVTVSS
223	G9 VL #68	QSMLTQPPSASGTPGQTVSISC <del>SGRHSNIGS</del> H <del>EVH</del> WYQQVPGAAPKLLMY <del>DFGQRPS</del> GVPDR FSGSQSGTSASL <del>LAISGLQSEDEADYYCATWD</del> D <del>WL</del> GGYVFGTGTKVTVL
224	G9 VH #69	EVQLLES <del>GGGVVQ</del> PGRSLRLSCAASGFI <del>FSN</del> YGMH <del>WVRQAPGK</del> GLEWVAVIS <del>YDGCNQYYPD</del> SVKGRFTISRDN <del>SKNTLYLEMNSLR</del> PEDTAV YYCAK <del>VGASGDYYYYSYGLDV</del> WGQGTTVTVSS
225	G9 VL #69	QSGLTQPPSASGTPGQTVSISC <del>SGRTSNIGN</del> H <del>SVH</del> WYQQVPGAAPKLLMY <del>GFGVRPS</del> GVPDR FSGSQSGTSASL <del>LAISGLQSEDEADYYCATWD</del> D <del>WL</del> GSYVFGTGTKVTVL
226	G9 VH #70	EVQLLES <del>GGGVVQ</del> PGRSLRLSCAASGFI <del>FSN</del> YGMH <del>WVRQAPGK</del> GLEWVAVIS <del>NDGSNKYYTD</del> SVKGRFTISRDN <del>SKNTLYLEMNSLR</del> PEDTAV YYCAK <del>VGASGDYYYYSYGLDV</del> WGQGTTVTVSS
227	G9 VL #70	QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC <del>SGKNSNIGR</del> H <del>SVH</del> WYQQVPGAAPKLLMY <del>WFGTRPS</del> GVPDR FSGSQSGTSASL <del>LAISGLQSEDEADYYCATWD</del> D <del>RL</del> GGYVFGTGTKVTVL

10

20

30

40

配列番号	タンパク質領域	配列
		123456789012345678901234567890
228	G9 VH #71	EVQLLES <del>GGGVVQ</del> PGRSLRLSCAASGFIFSN YGMHWVRQAPGKGLEWVAVI <b>SNDGSNKYYLD</b> SVKGRFTISRDN <b>SKNTLY</b> LEMNSLRPEDTAV YYCAK <b>VGASGDYYYYSYGLDV</b> WGQTTVTVSS
229	G9 VL #71	QSVLTQPPSASGTPGQTVSISCSGRNSNIGY HPVHWYQQVPGAAPKLLIYDFGLRPSGVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYCATWD DWLGGYVFGTGTKVTVL
230	G9 VH #72	EVQLLES <del>GGGVVQ</del> PGRSLRLSCAASGFIFTN YGMHWVRQAPGKGLEWVAVI <b>SHDGCNNYYAD</b> SVKGRFTISRDN <b>SKNTLY</b> LEMNSLRPEDTAV YYCAK <b>VGASGAYYYYYSYGLDV</b> WGQTTVTVSS
231	G9 VL #72	QSVLTQPPSASGTPGQTVSISCSGRNSNIGR HAVDWYQQVPGAAPKLLMYGIGQRPSGVPDR FSVSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYCATWD DWLGGYVFGTGTKVTVL
232	G9 VH #73	EVQLLES <del>GGGVVQ</del> PGRSLRLSCAASGFIFSN YGMHWVRQAPGKGLEWVAVI <b>SYDGSNKYYGD</b> SVKGRFTISRDN <b>SKNTLY</b> LEMNSLRPEDTAV YYCAK <b>VGASGDYYYYSYGLDV</b> WGQTTVTVSS
233	G9 VL #73	QSVLTQPPSASGTPGQTVSISCSGTNSNIGS HAVDWYQQVPGAAPKLLMYGIDQRPSGVPDR FSVSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYCATWD DWLAGYVFGTGTKVTVL
234	G9 VH #74	EVQLLES <del>GGGVVQ</del> PGRSLRLSCAASGFIFSN YGMHWVRQAPGKGLEWVAVI <b>SYDGTNKYYSD</b> SVKGRFTISRDN <b>SKNTLY</b> LEMNSLRPEDTAV YYCAK <b>VGASGDYYYYSYGLDV</b> WGQTTVTVSS
235	G9 VL #74	QSVLTQPPSASGTPGQTVSISCSGRNSNIGS HSVHWYQQVPGAAPKLLMYGIGERPSGVPDR FSVSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYCATWD DWLAGYVFGTGTKVTVL
236	G9 VH #75	親と同じ EVQLLES <del>GGGVVQ</del> PGRSLRLSCAASGFIFS NYGMHWVRQAPGKGLEWVAVI <b>SYDGSNKYY</b> ADSVKGRFTISRDN <b>SKNTLY</b> LEMNSLRPED TAVYYCAK <b>VGASGDYYYYSYGLDV</b> WGQTTV TVSS
237	G9 VL #75	QSVLTQPPSASGTPGQTVSISCSGRNSNIGS HYVHWYQQVPGAAPKLLMYDFGLRPSGVPDR FSVSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYCATWD DMLGGYVFGTGTKVTVL
238	G9 VH #76	Same as Parental EVQLLES <del>GGGVVQ</del> PGRSLRLSCAASGFIFS NYGMHWVRQAPGKGLEWVAVI <b>SYDGSNKYY</b> ADSVKGRFTISRDN <b>SKNTLY</b> LEMNSLRPED TAVYYCAK <b>VGASGDYYYYSYGLDV</b> WGQTTV TVSS
239	G9 VL #76	QSVLTQPPTASGTPGQTVSISCSGRNSNIGN HSVHWYQQVPGAAPKLLMYDIGFRPSGVPDR FSVSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYCATWD DWLGGYVFGTGTKVTVL
240	G9 VH #77	EVQLLES <del>GGGVVQ</del> PGRSLRLSCAASGFIFSN YGMHWVRQAPGKGLEWVAVI <b>SYDGSNKYYSD</b> SVKGRFTISRDN <b>SKNTLY</b> LEMNSLRPEDTAV YYCAK <b>VGASGDYYYYSYGLDV</b> WGQTTVTVSS

10

20

30

40

配列番号	タンパク質領域	配列
		123456789012345678901234567890
241	G9 VL #77	QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC <b>SGSHSNIGR</b> HPVDWYQQVPGAAPKLLMY <b>DFGQRPS</b> GVDPDR FSVSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC <b>ATWD</b> <b>DSLGGYV</b> FGTGKVTVL
242	G9 VH #78	EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFSN <b>YGMHWVRQAPGKGLEWVAVISC</b> DG <b>SNKYYAD</b> <b>SVKGRFTI</b> SRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK <b>VGASGDY</b> Y <b>SYGLDV</b> WGQTTVTVSS
243	G9 VL #78	QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC <b>SGTNSNIGS</b> <b>HSVHWYQQVPGAAPKLLMYWFG</b> ERPSGVDPDR FSGSPSGTSASLAISGLQSEDEADYYC <b>ATWD</b> <b>DSLGGYV</b> FGSGTKVTVL
244	G9 VH #79	EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFSN <b>YGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYD</b> GSNKYYAD <b>SVKGRFTI</b> SRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK <b>VGGSGEY</b> Y <b>SPGLDV</b> WGQTTVTVSS
245	G9 VL #79	QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC <b>SGSNSNIGS</b> <b>RSVTWYQQVPGAAPKLLMYWFG</b> HRPSGVDPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC <b>ATWD</b> <b>DSLAEYV</b> FGTGKVTVL
246	G9 VH #80	EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFSN <b>YGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYD</b> GS <b>KQYYAD</b> <b>SVKGRFTI</b> SRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK <b>VGASGDY</b> Y <b>SYGLDV</b> WGQTTVTVSS
247	G9 VL #80	QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC <b>SGSNSNIGY</b> <b>HSVHWYQQVPGAAPKLLMYYF</b> GNRPSGVDPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC <b>ATWD</b> <b>DSLGGYV</b> FGTGKVTVL
248	G9 VH #81	EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFRN <b>YGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYD</b> GSNTYYAD <b>SVKGRFTI</b> SRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK <b>VGAYGDY</b> Y <b>SYGLDV</b> WGQTTVTVSS
249	G9 VL #81	QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC <b>SGTNSNIGS</b> <b>HSVHWYQQVPGAAPKLLIYDF</b> GDRPSGVDPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC <b>ATWD</b> <b>DRLGGYV</b> FGTGKVTVL
250	G9 VH #82	EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFRN <b>YGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYD</b> GRRNYAD <b>SVKGRFTI</b> SRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK <b>LGAYGPY</b> Y <b>SYGLDV</b> WGQTMVTVSS
251	G9 VL #82	QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC <b>SGGNSNIGC</b> <b>HSVHWYQQVPGAAPKLLMYGM</b> GYRPSGVDPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC <b>ATWD</b> <b>DSLGGYV</b> FGSGTKVTVL
252	G9 VH #83	EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFSN <b>YGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYD</b> GGNTYYAD <b>SVKGRFTI</b> SRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK <b>VGANGDY</b> Y <b>SYGLDV</b> WGQTTVTVSS
253	G9 VL #83	QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC <b>SGTNSNIGN</b> <b>HAVN</b> WYQQVPGAAPKLLMY <b>GLGMRPS</b> GVDPDR FSDSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC <b>ATWD</b> <b>DSLGGYV</b> FGTGKVTVL

10

20

30

40

配列番号	タンパク質領域	配列
		123456789012345678901234567890
254	G9 VH #84	VH #31と同じ EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFI <b>FSN</b> <b>YGMHWVRQAPGKGLEWVAVIAYDGSNKYYAD</b> <b>SVKGRFTISRDN</b> SKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK <b>VGASGDYYYYSYGLDV</b> WGQGTITVTVSS
255	G9 VL #84	QSVLTQPPSASGTPGQTVSIS <b>CSGHNSNIGS</b> <b>HTVNWYQQVPGAAPKLLMYEIGYRPS</b> GVPDR FSVSQSGTSASLAISGLQSEDEADYY <b>CATWD</b> <b>DWLADYV</b> FGSGTKVTVL
256	G9 VH #85	EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFI <b>FRN</b> <b>YGMHWVRQAPGKGLEWVAVIAYDGSRKYYAD</b> <b>SVKGRFTISRDN</b> SKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK <b>VGASGDYYYYSYGLDV</b> WGQGTITVTVSS
257	G9 VL #85	QSVLTQPPSASGTPGQTVSIS <b>CSGSNSNIGS</b> <b>HDVTWYQQVPGAAPKLLMYDMWERPS</b> GVPDR FSVSQSGTSASLAISGLQSEDEADYY <b>CATWD</b> <b>DWLGGYV</b> FGSGTKVTVL
258	G9 VH #86	EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFI <b>FSN</b> <b>QGMHWVRQAPGKGLEWVAVIAYDGSKKYYAD</b> <b>SVKGRFTISRDN</b> SKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK <b>VGASGDYYYYSYGLDV</b> WGQGTITVTVSS
259	G9 VL #86	QSVLTQPPSASGTPGQTVSIS <b>CSGSNSNIGS</b> <b>HFBVHWYQQVPGAAPKLLMYEYGRPS</b> GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYY <b>CAIWD</b> <b>DRLVGYV</b> FGSGTKVTVL
260	G9 VH #87	EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFI <b>FSN</b> <b>YGMHWVRQAPGKGLEWVVISYDGSNKYYAD</b> <b>SVKGRFTISRDN</b> SKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK <b>VGAYGDYYYYSYGLDG</b> WGQGTITVTVSS
261	G9 VL #87	QSVLTQPPSASGTPGQTVSIS <b>CSGRQSNIGS</b> <b>HYVHWYQQVPGAAPKLLMYGIGERPS</b> GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYY <b>CATWD</b> <b>DRLVGYV</b> FGSGTKVTVL
262	G9 VH #88	EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFI <b>FSN</b> <b>FGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSRKYYAD</b> <b>SVKGRFTISRDN</b> SKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK <b>VGAYGDYYYYSYGLDV</b> WGQGTITVTVSS
263	G9 VL #88	QSVLTQPPSASGTPGQTVSIS <b>CSGSNSNIGV</b> <b>HSVHWYQQVPGAAPKLLMYGIGQRPS</b> GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYY <b>CATWD</b> <b>DRLAGYV</b> FGTGTKVTVL
264	G9 VH #89	EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFI <b>FSN</b> <b>YGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGRNKYYAD</b> <b>SVKGRFTISRDN</b> SKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK <b>VGASGDYYYYSYGLDE</b> WGQGTITVTVSS
265	G9 VL #89	QSVLTQPPSASGTPGQTVSIS <b>CSGRNSNIGN</b> <b>HYVHWYQQVPGAAPKLLMYSIGLRPS</b> GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYY <b>CATWD</b> <b>DRLAGYV</b> FGTGTKVTVL
266	G9 VH #90	EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFI <b>FSN</b> <b>YGMHWVRQAPGKGLEWVAVIAADGRKKYYAD</b> <b>SVKGRFTISRDN</b> SKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK <b>VGAWGDYYYYTYGLDS</b> WGQGTITVTVSS

10

20

30

40

配列番号	タンパク質領域	配列
		123456789012345678901234567890
267	G9 VL #90	QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC <b>SGRYSNIGN</b> <b>HSVH</b> WYRQVPGAAPKLLMY <b>GIDYRPS</b> GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYY <b>CATWD</b> <b>DWLG</b> GYVFGTGTKVTVL
268	G9 VH #91	EVQLLES <sup>GGGV</sup> VQGRSLRLSCAASGFIF <b>SN</b> <b>YGMH</b> WVRQAPGKGLEWVAV <b>IGYDGRKYYAD</b> <b>SVKGR</b> FTISRDN <b>SKNTLYLEMNSLR</b> PEDTAV YYCAK <b>VGASGDYYYYSYGLDV</b> WGQTTVTVSS
269	G9 VL #91	QSVLTQPPSASRTPGQTVPI <b>ISC</b> <b>SGRHSNIGN</b> <b>HSVH</b> WYQQVPGAAPKLLMY <b>GIGERPS</b> GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYY <b>CATWD</b> <b>DWLAGYV</b> FGTGTKVTVL
270	G9 VH #92	EVQLLES <sup>GGGV</sup> VQGRSLRLSCAASGFIF <b>SN</b> <b>YGMH</b> WVRQAPGKGLEWVAV <b>IAVDGRKYYAD</b> <b>SVKGR</b> FTISRDN <b>SKNTLYLEMNSLR</b> PEDTAV YYCAK <b>VGASGDYYYYSYGLDV</b> WGQTTVTVSS
271	G9 VL #92	QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC <b>SGRNSNIGN</b> <b>HSVH</b> WYQQVPGAAPKLLMY <b>GTGHRPS</b> GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYY <b>CASWD</b> <b>DGLAGYV</b> FGSGTKVTVL
272	G9 VH #93	親と同じ EVQLLES <sup>GGGV</sup> VQGRSLRLSCAASGFIF <b>S</b> <b>NYGMH</b> WVRQAPGKGLEWVAV <b>ISYDGSNKYY</b> <b>ADSVKGR</b> FTISRDN <b>SKNTLYLEMNSLR</b> PED TAVYYCAK <b>VGASGDYYYYSYGLDV</b> WGQTTV TVSS
273	G9 VL #93	QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC <b>SGRKSNI</b> <b>GS</b> <b>HSVH</b> WYQQVPGAAPKLLMY <b>GYGERPS</b> GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYY <b>CAMWD</b> <b>DWLG</b> GYVFGTGTKVTVL
274	G9 VH #94	親と同じ EVQLLES <sup>GGGV</sup> VQGRSLRLSCAASGFIF <b>S</b> <b>NYGMH</b> WVRQAPGKGLEWVAV <b>ISYDGSNKYY</b> <b>ADSVKGR</b> FTISRDN <b>SKNTLYLEMNSLR</b> PED TAVYYCAK <b>VGASGDYYYYSYGLDV</b> WGQTTV TVSS
275	G9 VL #94	QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC <b>SGSISNI</b> <b>GS</b> <b>HSVH</b> WYQQVPGAAPKLLMY <b>GLGYRPS</b> GVPDR FVSQSGTSASLAISGLQSEDEADYY <b>CATWD</b> <b>DSL</b> GGYVFGTGTKVTVL
276	G9 VH #95	EVQLLES <sup>GGGV</sup> VQGRSLRLSCAASGFIF <b>NN</b> <b>NGMH</b> WVRQAPGKGLEWVAV <b>ISKDGRNKYYGD</b> <b>SVKGR</b> FTISRDN <b>SKNTLYLEMNSLR</b> PEDTAV YYCAK <b>VGAYGDYYYYSYGLDV</b> WGQTTVTVSS
277	G9 VL #95	QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC <b>SGSKSNI</b> <b>GS</b> <b>HYVH</b> WYQQVPGAAPKLLMY <b>GICQRPS</b> GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYY <b>CATWD</b> <b>DSL</b> GGYVFGTGTKVTVL
278	G9 VH #96	EVQLLES <sup>GGGV</sup> VQGRSLRLSCAASGFIF <b>SN</b> <b>YGMH</b> WVRQAPGKGLEWVAV <b>ISRDRRKYYSD</b> <b>SVKGR</b> FTISRDN <b>SKNTLYLEMNSLR</b> PEDTAV YYCAK <b>VGALGDYYYYSYGLDV</b> WGQTTVTVSS
279	G9 VL #96	QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC <b>SGSNSNI</b> <b>GR</b> <b>HYVH</b> WYQQVPGAAPKLLMY <b>GIGQRPS</b> GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYY <b>CATWD</b> <b>DSL</b> GGYVFGSGTKVTVL

10

20

30

40

配列番号	タンパク質領域	配列
		123456789012345678901234567890
280	G9 VH #97	EVQLLES <del>GGGV</del> VPGRSLRLSCAASGFI <del>FSN</del> YGMH <del>WVRQ</del> APGKLEWVAVI <del>SNDG</del> TNKYYTD SVKGRFTISRDN <del>SKNTLY</del> LEMNSLRPEDTAV YYCAK <del>VGASGD</del> Y <del>YYSYGLDV</del> WGQGT <del>TVT</del> VSS
281	G9 VL #97	QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC <del>SGSK</del> SNIGR HFVH <del>WYQQ</del> VPGAAPKLLMY <del>ANGQ</del> RPSGVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYCATWD DSLGGYVFGSGTKVTVL
282	G9 VH #98	EVQLLES <del>GGGV</del> VPGRSLRLSCAASGFI <del>FRN</del> NGMH <del>WVRQ</del> APGKLEWVAVI <del>SYDGR</del> NKYYED SVKGRFTISRDN <del>SKNTLY</del> LEMNSLRPEDTAV YYCAK <del>VGASGD</del> Y <del>YYSFGLDV</del> WGQGT <del>TVT</del> VSS
283	G9 VL #98	QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC <del>SGS</del> ISNIGR HAVH <del>WYQQ</del> VPGAAPKLLMY <del>YFGER</del> PSGVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYCATWD DSLGGYVFGSGTKVTVL
284	G9 VH #99	EVQLLES <del>GGGV</del> VPGRSLRLSCAASGFI <del>FSN</del> YGMH <del>WVRQ</del> APGKLEWVAVI <del>SYDGS</del> NKYYAD SVKGRFTISRDN <del>SKNTLY</del> LEMNSLRPEHTAV YYCAK <del>VGASGD</del> Y <del>YYSYGLDV</del> WGQGT <del>TVT</del> VSS
285	G9 VL #99	QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC <del>SGRN</del> SNIGR HFVH <del>WYQQ</del> VPGAAPKLLMY <del>GIGY</del> RPSGIPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYCATWD DSL <del>GAY</del> VFGSGTKVTVL
286	G9 VH #100	親と同じ EVQLLES <del>GGGV</del> VPGRSLRLSCAASGFI <del>FS</del> NYGMH <del>WVRQ</del> APGKLEWVAVI <del>SYDGS</del> NKYY ADSVKGRFTISRDN <del>SKNTLY</del> LEMNSLRPED TAVYYCAK <del>VGASGD</del> Y <del>YYSYGLDV</del> WGQGT <del>TVT</del> TVSS
287	G9 VL #100	QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC <del>SGNR</del> SNIGH HSVH <del>WYQQ</del> VPGAAPKLLMY <del>GISER</del> PSGVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYCATWD DSLGGYVFGSGTKVTVL
288	G9 VH #101	親と同じ EVQLLES <del>GGGV</del> VPGRSLRLSCAASGFI <del>FS</del> NYGMH <del>WVRQ</del> APGKLEWVAVI <del>SYDGS</del> NKYY ADSVKGRFTISRDN <del>SKNTLY</del> LEMNSLRPED TAVYYCAK <del>VGASGD</del> Y <del>YYSYGLDV</del> WGQGT <del>TVT</del> TVSS
289	G9 VL #101	QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC <del>SGIT</del> SNIGR HSVH <del>WYQQ</del> VPGAAPKLLMY <del>GICQ</del> RPSGVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYCATWD DSLGGYVFGSGTKVTVL
290	G9 VH #102	EVQLLES <del>GGGV</del> VPGRSLRLSCAASGFI <del>FSN</del> YGMH <del>WVRQ</del> APGKLEWVAVI <del>SYDGA</del> NRYSD SVKGRFTISRDN <del>SKNTLY</del> LEMNSLRPEDTAV YYCAK <del>VGASGD</del> Y <del>YYSYGLDV</del> WGQGT <del>TVT</del> VSS
291	G9 VL #102	QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC <del>SGRN</del> SNIGR HSVH <del>WYQQ</del> VPGAAPKLLMY <del>WYQ</del> RPSGVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYCATWD DSLGGYVFGSGTKVTVL
292	G9 VH #103	EVQLLES <del>GGGV</del> VPGRSLRLSCAASGFI <del>FSN</del> YGMH <del>WVRQ</del> APGKLEWVAVI <del>SYDGS</del> N <del>TY</del> YAD SVKGRFTISRDN <del>SKNTLY</del> LEMNSLRPEDTAV YYCAK <del>VGASGD</del> Y <del>YYSYGLDV</del> WGQGT <del>TVT</del> VSS

10

20

30

40



配列番号	タンパク質領域		配列
			123456789 <b>0</b> 123456789 <b>0</b> 123456789 <b>0</b>
293	G9 VL #103		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC <b>SGYNSNIGR</b> HYVHWYQQVPGAAPKLLMY <b>SNGLRPS</b> GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYY <b>CATWD</b> DSLGGYVFGSGTKVTVL
294	G9 VH #104		EVQLLESGGGVVQPGRSLRRLSCAASGFIF <b>SN</b> YGMHWVRQAPGKGLEWVAVI <b>SYDGSNKYYVD</b> SVKGRFTISRDNKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK <b>VGASGDYYYYSYGLDV</b> WGHTTVTVSS
295	G9 VL #104		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC <b>SGINSNIGR</b> HYVMWYQQVPGAAPKLLIY <b>ADGWRPS</b> GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYY <b>CATWD</b> DSL <b>GAYV</b> FSGSGTKVTVL
296	G9 VH #105		EVQLLESGGGVVQPGRSLRRLSCAASGFIF <b>SN</b> YGMHWVRQAPGKGLEWVAVI <b>SYDGGNQYYVD</b> SVKGRFTISRDNKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK <b>VGASGDYYYYSYGLDV</b> WQGTTTVTVSS
297	G9 VL #105		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC <b>SGSNSNIGR</b> HYVHWYQQVPGAAPKLLMY <b>FNGVRPS</b> GVPDR FSGSQSGTSASLTISGLQSEDEADYY <b>CATWD</b> DWLADYVFGSGTKVTVL
298	G9 VH #106		EVQLLESGGGVVQPGRSLRRLSCAASGFIF <b>SN</b> YGMHWVRQAPGKGLEWVAVI <b>SYDGHNQYYQD</b> SVKGRFTISRDNKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK <b>VGASGDYYYYSYGLDV</b> WQGTTTVTVSS
299	G9 VL #106		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC <b>SGANSNIGR</b> HYVHWYQQVPGAAPKLLIY <b>YDGMRPS</b> GVPDR FSGSQSGTSASLAISGPQSEDEADYY <b>CATWD</b> DRLVGYVFGTGTKVTVL
300	G9 VH #107		EVQLLESGGGVVQPGRSLRRLSCAASGFIF <b>FRN</b> YGMHWVRQAPGKGLEWVAVI <b>SHDGSNKYYAD</b> SVKGRFTISRDNKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK <b>VGASGDYYYYSYGLDV</b> WQGTTTVTVSS
301	G9 VL #107		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC <b>SGINSNIGY</b> HYVHWYQQVPGAGPKLLIY <b>GSGERPS</b> GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYY <b>CATWD</b> DSL <b>VGYV</b> FGTGTKVTVL
302	G9 VH #108		親と同じ EVQLLESGGGVVQPGRSLRRLSCAASGFIF <b>S</b> NYGMHWVRQAPGKGLEWVAVI <b>SYDGSNKYY</b> ADSVKGRFTISRDNKNTLYLEMNSLRPED TAVYYCAK <b>VGASGDYYYYSYGLDV</b> WQGTTV TVSS
303	G9 VL #108		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC <b>SGHNSNIGY</b> HYVHWYQQVPGAAPKLLIY <b>GDGWRPS</b> GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYY <b>CGTWD</b> DWLGGYVFGTGTKVTVL
304	G9 VH #109		EVQLLESGGGVVQPGRSLRRLSCAASGFIF <b>SN</b> YGMHWVHQAPGKGLEWVAVI <b>SHDGSKQYYAD</b> SLKGRFTISRDNKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK <b>LGASGDYYYYSYGLDY</b> WQGTTTVTVSS
305	G9 VL #109		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC <b>SGHNSNIGY</b> HYVHWYQQVPGAAPKLLIY <b>GDGWRPS</b> GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYY <b>CATWD</b> DSLGGYVFGSGTKVTVL

10

20

30

40

配列番号	タンパク質領域		配列
			123456789012345678901234567890
306	G9 VH #110		EVQLLES <del>GGGV</del> Q <del>PGRSLRL</del> SCAASGFIFGN YGMH <del>WVRQAPGK</del> GLEWVA <del>VISYDGSNKYYGD</del> SVKGRFTISRDN <del>SKNTLYLEMNSLR</del> PEDTAV YYCAK <del>VGAYGDYYYSYGLDV</del> WGQ <del>TTVT</del> VSS
307	G9 VL #110		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISCSGRQSNIGR HSVDWYQQVPGAAPKLIIGIGQRPSGVPDR FSGSQSGTSASLTISGLQSEDEADYYCATWD DSLGGYVFGTGTKVTVL
308	G9 VH #111		EVQLLES <del>GGGV</del> Q <del>PGRSLRL</del> SCAASGFIFSN YGMH <del>WVRQAPGK</del> GLEWVA <del>VISYDGSNKYYAD</del> SVKGRFTISRDN <del>SKNTLYLEMNSLR</del> PEDTAV YYCAK <del>VGAYGDYYYSYGLDF</del> WGQ <del>TTVT</del> VSS
309	G9 VL #111		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISCSGSNSNIGR HYVHWYQQVPGAAPKLLIYG <del>VGQRPS</del> GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYCATWD DSLGGYVFGSGTKVTVL
310	G9 VH #112		EVQLLES <del>GGGV</del> Q <del>PGSSLRL</del> SCAASGFIFSN YGMH <del>WVRQAPGK</del> GLEWVA <del>VISYDGSNKYYAD</del> SVKGRFTISRDN <del>SKNSLYLEMNSLR</del> PEDTAV YYCAK <del>VGASGDYYYSYGLDV</del> WGQ <del>TTVT</del> VSS
311	G9 VL #112		QSVLTQPPSASGTPGQTASISCSGSNSNIGR HYVDWYQQVPGAAPKLLIYGGGQRPSGVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYCATWD DSLGGYVFGSGTKVTVL
312	G9 VH #113		EVQLLES <del>GGGV</del> Q <del>PGRSLRL</del> SCAASGFIFTN YGMH <del>WVRQAPGK</del> GLEWVA <del>VI</del> SHDGSNKYYAD SVKGRFTIPRDN <del>SKNTLYLEMNSLR</del> PEDTAV YYCAK <del>VGASGDYYYSYGLDV</del> WGQ <del>TTVT</del> VSS
313	G9 VL #113		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISCSGRNSNIGR HSVHWYQQVPGAAPKLLIYDVGQRPSGVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYCATWD DWLAGYVFGSGTKVTVL
314	G9 VH #114		EVQLLES <del>GGGV</del> Q <del>PGRSLRL</del> SCAASGFIFRN YGMH <del>WVRQAPGK</del> GLEWVA <del>VISYDGSNKYYAD</del> SVKGRFTISRDN <del>SKNTLYLEMNSL</del> KPEDTAV YYCAK <del>VGASGDYYYSYGLDV</del> WGQ <del>TTVT</del> VSS
315	G9 VL #114		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISCSGSNSNIGR HSVHWYQQVPGAAPKLLIYGDGQRPSGVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYCATWD DRLGGYVFGSGTKVTVL
316	G9 VH #115		EVQLLES <del>GGGV</del> Q <del>PGRSLRL</del> SCAASGFIFSN YGMH <del>WVRQAPGK</del> GLEWVA <del>VISYDGSNKYYAD</del> SVKGRFTISRDN <del>SKNTLYLEMNSLR</del> PEDTAV YYCAK <del>VGAFGDYYYSYGLDV</del> WGQ <del>TTVT</del> VSS
317	G9 VL #115		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISCSGNKSNIGR HYVHWYQQVPGAAPKLLMYD <del>GQRPS</del> GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC <del>GTWD</del> DRLGGYVFGTGTKVTVL
318	G9 VH #116		EVQLLES <del>GGGV</del> Q <del>PGRSLRL</del> SCAASGFIFSN YGMH <del>WVRQAPGK</del> GLEWVA <del>VISYDGSNKYYAD</del> SVKGRFTISRDN <del>SKNTLYLEMNSLR</del> PEDTAV YYCAK <del>VGAFGDYYYSYGLDV</del> WGQ <del>TTVT</del> VSS
319	G9 VL #116		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISCSGSNSNIGM HYVHWYQQVPGAAPKLLMY <del>SGLRPS</del> GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYCATWD DSLGGYVFGTGTKVTVL

10

20

30

40

配列番号	タンパク質領域	配列
		123456789012345678901234567890
320	G9 VH #117	EVQLLES <del>GGGV</del> Q <del>PGR</del> SPRLSCAASGFIFSN <b>YGMH</b> WVRQAPGKGLEWVAVI <b>SYDGS</b> NKYYAD <b>SVKGR</b> FTISRDN <b>SKNT</b> LYLEMNSLRPEDTAV YYCAK <b>VGASGD</b> Y <b>YYSYGLDV</b> WGQGT <b>TVT</b> VSS
321	G9 VL #117	QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC <b>SGSR</b> SNIGR <b>HYVH</b> WYQQVPGAAPKLLMY <b>DYFYR</b> PSGVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADY <b>YCATWD</b> <b>DSLGGYV</b> FGTGTKVTVL
322	G9 VH #118	VH #73と同じ EVQLLES <del>GGGV</del> Q <del>PGR</del> SLRRLSCAASGFIFSN <b>YGMH</b> WVRQAPGKGLEWVAVI <b>SYDGS</b> NKYYGD <b>SVKGR</b> FTISRDN <b>SKNT</b> LYLEMNSLRPEDTAV YYCAK <b>VGASGD</b> Y <b>YYSYGLDV</b> WGQGT <b>TVT</b> VSS
323	G9 VL #118	QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC <b>SGSNS</b> NI <b>GN</b> <b>HYVH</b> WYQQVPGAAPKLLI <b>YDFGYR</b> PSGVPDR FVSQSGTSASLAISGLQSEDEADY <b>YCATWD</b> <b>DSLGGYV</b> FGSGTKVTVL
324	G9 VH #119	EVQLLES <del>GGGV</del> Q <del>PGR</del> SLRRLSCAASGFIFSN <b>YGMH</b> WVRQAPGKGLEWVAVI <b>SHDGW</b> SKYYAD <b>SVKGR</b> FTISRDN <b>SKNT</b> LYLEMNSLRPEDTAV YYCAK <b>VGASGD</b> Y <b>YYSYGLDA</b> WGQGT <b>TVT</b> VSS
325	G9 VL #119	QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC <b>SGNYS</b> NI <b>GT</b> <b>HYVH</b> WYQQVPGAAPKLLI <b>YDFGHR</b> PSGVPDR FVSQSGTSASLAISGLQSEDEADY <b>YCATWD</b> <b>DRLAGYV</b> FGSGTKVTVL
326	G9 VH #120	EVQLLES <del>GGGV</del> Q <del>PGR</del> SLRRLSCAASGFIFSN <b>YGMH</b> WVRQAPGKGLEWVAVI <b>SYDGS</b> NKYYAD <b>SVKGR</b> FTISRDN <b>SKNT</b> LYLEMNSLRPEDTAV YYCAK <b>VGASGD</b> Y <b>YYSYGLDL</b> WGQGT <b>TVT</b> VSS
327	G9 VL #120	QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC <b>SGSYS</b> NI <b>GS</b> <b>HYVH</b> WYQQVPGAAPKLLMY <b>DFGER</b> PSGVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADY <b>YCATWD</b> <b>DSLGGYV</b> FGSGTKVTVL
328	G9 VH #121	EVQLLES <del>GGGV</del> Q <del>PGR</del> SLRRLSCAASGFIFSN <b>YGMH</b> WVRQAPGKGLEWVAVI <b>SYDGG</b> NAYYAD <b>SVKGR</b> FTISRDN <b>SENT</b> LYLEMNSLRPEDTAV YYCAK <b>LGASGD</b> Y <b>YYSYGLDV</b> WGQGT <b>TVT</b> VSS
329	G9 VL #121	QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC <b>SGSNS</b> NI <b>GS</b> <b>HYVH</b> WYQQVPGAAPKLLI <b>YWGLR</b> PSGVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADY <b>YCALWD</b> <b>DRLGGYV</b> FGTGTKVTVL
330	G9 VH #122	EVQLLES <del>GGGV</del> Q <del>PGR</del> SLRRLSCAASGFIFSN <b>YGMH</b> WVRQAPGKGLEWVAVI <b>SYDGGY</b> KYYAD <b>SVKGR</b> FTISRDN <b>SKNT</b> LYLEMNSLRPEDTAV YYCAK <b>LSL</b> SGDY <b>YYSYGF</b> DG <b>WGQGT</b> TVT <b>VSS</b>
331	G9 VL #122	QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC <b>SGSKS</b> NI <b>GS</b> <b>HYVH</b> WYQQVPGAAPKLLMY <b>DFGQR</b> PSGVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADY <b>YCGTWD</b> <b>DWLGGYV</b> FGTGTKVTVL
332	G9 VH #123	EVQLLES <del>GGGV</del> Q <del>PGR</del> SLRRLSCAASGFIFSN <b>YGMH</b> WVRQAPGKGLEWVAVI <b>SYDGR</b> NKYYAD <b>SVKGR</b> FTISRDN <b>SKNT</b> LYLEMNSLRPEDTAV YYCAK <b>VGAKGD</b> Y <b>YYSYGLDL</b> WGQGT <b>TVT</b> VSS

10

20

30

40

配列番号	タンパク質領域	配列
		123456789012345678901234567890
333	G9 VL #123	QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC <b>SGNRSNIGS</b> HYVHWYQQVPGAAPKLLIY <b>SMGQRPS</b> GVDPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC <b>ATWD</b> <b>DSLGGYV</b> FGSGTKVTVL
334	G9 VH #124	親と同じ EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIF <b>S</b> <b>NYGMHWVR</b> QAPGKGLEWVA <b>VI</b> SYDGSNK <b>YY</b> <b>ADSVKGR</b> FTISRDNKNTLYLEMNSLRPED TAVYYCA <b>KVGASGD</b> Y <b>Y</b> SYGLDVWGQ <b>TTV</b> TVSS
335	G9 VL #124	QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC <b>SGSHSNIGR</b> HPVDWYQQVPGAAPKLLMY <b>YGGYRPS</b> GVDPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC <b>ATWD</b> <b>DRLVGYV</b> FGSGTKVTVL
336	G9 VH #125	VH #14と同じ EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIF <b>RN</b> <b>YGMHWVR</b> QAPGKGLEWVA <b>VI</b> SYDGSNK <b>YYAD</b> <b>SVKGR</b> FTISRDNKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCA <b>KVGASGD</b> Y <b>Y</b> SYGLDVWGQ <b>TTV</b> TVSS
337	G9 VL #125	VL #26と同じ QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC <b>SGSNSNIGR</b> HPVDWYQQVPGAAPKLLI <b>YYDQRPS</b> GVDPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC <b>ATWD</b> <b>DSLGGYV</b> FGSGTKVTVL

10

20

## 【0544】

上表におけるIL17-TN-L7-G9由来の親和性成熟完全ヒトIL-17抗体のVHおよびVL領域の個々のCDRの配列を整列させて、下の表中の配列などのコンセンサスCDR配列を提供することが可能である。

## 【0545】

【表 2 3】  
表 2 2

CDR領域	配列識別子	コンセンサ配列
CDR-H1	配列番号 338	$X_1$ $X_2$ $X_3$ $X_4$ $X_5$ <b>N Y G M H</b> <b>D N</b> <b>Y H</b> <b>H Q</b> <b>F</b>
CDR-H2	配列番号 339	$X_1$ $X_2$ $X_3$ $X_4$ $X_5$ $X_6$ $X_7$ $X_8$ $X_9$ $X_{10}$ $X_{11}$ $X_{12}$ $X_{13}$ $X_{14}$ $X_{15}$ $X_{16}$ $X_{17}$ <b>V I S Y D G S N K Y Y A D S V K G</b>  <b>A N R R Q S L</b>  <b>G S T K T V</b>  <b>H G S R G</b>  <b>R W H N T</b>  <b>F H G A E</b>  <b>C C Y G P</b>  <b>M Y S R</b>  <b>K A E Q</b>  <b>A L</b>

10

20

CDR領域	配列識別子	コンセンサ配列																																																																																																																																																																									
CDR-H3	配列番号 340	<table border="0"> <tr> <td>X<sub>1</sub></td><td>X<sub>2</sub></td><td>X<sub>3</sub></td><td>X<sub>4</sub></td><td>X<sub>5</sub></td><td>X<sub>6</sub></td><td>X<sub>7</sub></td><td>X<sub>8</sub></td><td>X<sub>9</sub></td><td>X<sub>10</sub></td><td>X<sub>11</sub></td><td>X<sub>12</sub></td><td>X<sub>13</sub></td><td>X<sub>14</sub></td><td>X<sub>15</sub></td> </tr> <tr> <td>V</td><td>G</td><td>A</td><td>S</td><td>G</td><td>D</td><td>Y</td><td>Y</td><td>Y</td><td>S</td><td>Y</td><td>G</td><td>L</td><td>D</td><td>V</td> </tr> <tr> <td>L</td><td>S</td><td>L</td><td>Y</td><td>P</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>T</td><td>P</td><td></td><td>F</td><td></td><td>L</td> </tr> <tr> <td></td><td></td><td>G</td><td>L</td><td>N</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>F</td><td></td><td></td><td></td><td>Y</td> </tr> <tr> <td></td><td></td><td></td><td>F</td><td>E</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>G</td> </tr> <tr> <td></td><td></td><td></td><td>W</td><td>A</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>F</td> </tr> <tr> <td></td><td></td><td></td><td>N</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>A</td> </tr> <tr> <td></td><td></td><td></td><td>K</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>S</td> </tr> <tr> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>E</td> </tr> </table>	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	X <sub>4</sub>	X <sub>5</sub>	X <sub>6</sub>	X <sub>7</sub>	X <sub>8</sub>	X <sub>9</sub>	X <sub>10</sub>	X <sub>11</sub>	X <sub>12</sub>	X <sub>13</sub>	X <sub>14</sub>	X <sub>15</sub>	V	G	A	S	G	D	Y	Y	Y	S	Y	G	L	D	V	L	S	L	Y	P					T	P		F		L			G	L	N						F				Y				F	E										G				W	A										F				N											A				K											S															E																																		
X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	X <sub>4</sub>	X <sub>5</sub>	X <sub>6</sub>	X <sub>7</sub>	X <sub>8</sub>	X <sub>9</sub>	X <sub>10</sub>	X <sub>11</sub>	X <sub>12</sub>	X <sub>13</sub>	X <sub>14</sub>	X <sub>15</sub>																																																																																																																																																													
V	G	A	S	G	D	Y	Y	Y	S	Y	G	L	D	V																																																																																																																																																													
L	S	L	Y	P					T	P		F		L																																																																																																																																																													
		G	L	N						F				Y																																																																																																																																																													
			F	E										G																																																																																																																																																													
			W	A										F																																																																																																																																																													
			N											A																																																																																																																																																													
			K											S																																																																																																																																																													
														E																																																																																																																																																													
CDR-L1	配列番号 341	<table border="0"> <tr> <td>X<sub>1</sub></td><td>X<sub>2</sub></td><td>X<sub>3</sub></td><td>X<sub>4</sub></td><td>X<sub>5</sub></td><td>X<sub>6</sub></td><td>X<sub>7</sub></td><td>X<sub>8</sub></td><td>X<sub>9</sub></td><td>X<sub>10</sub></td><td>X<sub>11</sub></td><td>X<sub>12</sub></td><td>X<sub>13</sub></td> </tr> <tr> <td>S</td><td>G</td><td>R</td><td>N</td><td>S</td><td>N</td><td>I</td><td>G</td><td>R</td><td>H</td><td>Y</td><td>V</td><td>D</td> </tr> <tr> <td></td><td></td><td>S</td><td>Q</td><td></td><td></td><td></td><td>S</td><td>R</td><td>S</td><td></td><td></td><td>H</td> </tr> <tr> <td></td><td></td><td>T</td><td>K</td><td></td><td></td><td></td><td>N</td><td></td><td>P</td><td></td><td></td><td>N</td> </tr> <tr> <td></td><td></td><td>N</td><td>H</td><td></td><td></td><td></td><td>Y</td><td></td><td>A</td><td></td><td></td><td>T</td> </tr> <tr> <td></td><td></td><td>H</td><td>R</td><td></td><td></td><td></td><td>T</td><td></td><td>F</td><td></td><td></td><td>Y</td> </tr> <tr> <td></td><td></td><td>I</td><td>Y</td><td></td><td></td><td></td><td>C</td><td></td><td>T</td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td></td><td></td><td>Y</td><td>T</td><td></td><td></td><td></td><td>V</td><td></td><td>H</td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td></td><td></td><td>K</td><td>I</td><td></td><td></td><td></td><td>M</td><td></td><td>E</td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td></td><td></td><td>G</td><td>P</td><td></td><td></td><td></td><td>H</td><td></td><td>D</td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td></td><td></td><td>A</td><td>S</td><td></td><td></td><td></td><td>G</td><td></td><td>C</td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td></td><td></td><td></td><td>M</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td></td><td></td><td></td><td>D</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> </table>	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	X <sub>4</sub>	X <sub>5</sub>	X <sub>6</sub>	X <sub>7</sub>	X <sub>8</sub>	X <sub>9</sub>	X <sub>10</sub>	X <sub>11</sub>	X <sub>12</sub>	X <sub>13</sub>	S	G	R	N	S	N	I	G	R	H	Y	V	D			S	Q				S	R	S			H			T	K				N		P			N			N	H				Y		A			T			H	R				T		F			Y			I	Y				C		T						Y	T				V		H						K	I				M		E						G	P				H		D						A	S				G		C							M													D									
X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	X <sub>4</sub>	X <sub>5</sub>	X <sub>6</sub>	X <sub>7</sub>	X <sub>8</sub>	X <sub>9</sub>	X <sub>10</sub>	X <sub>11</sub>	X <sub>12</sub>	X <sub>13</sub>																																																																																																																																																															
S	G	R	N	S	N	I	G	R	H	Y	V	D																																																																																																																																																															
		S	Q				S	R	S			H																																																																																																																																																															
		T	K				N		P			N																																																																																																																																																															
		N	H				Y		A			T																																																																																																																																																															
		H	R				T		F			Y																																																																																																																																																															
		I	Y				C		T																																																																																																																																																																		
		Y	T				V		H																																																																																																																																																																		
		K	I				M		E																																																																																																																																																																		
		G	P				H		D																																																																																																																																																																		
		A	S				G		C																																																																																																																																																																		
			M																																																																																																																																																																								
			D																																																																																																																																																																								
CDR-L2	配列番号 342	<table border="0"> <tr> <td>X<sub>1</sub></td><td>X<sub>2</sub></td><td>X<sub>3</sub></td><td>X<sub>4</sub></td><td>X<sub>5</sub></td><td>X<sub>6</sub></td><td>X<sub>7</sub></td> </tr> <tr> <td>Y</td><td>D</td><td>G</td><td>Q</td><td>R</td><td>P</td><td>S</td> </tr> <tr> <td>G</td><td>I</td><td>S</td><td>I</td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>D</td><td>F</td><td>D</td><td>Y</td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>W</td><td>T</td><td>V</td><td>E</td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>F</td><td>S</td><td>W</td><td>L</td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>S</td><td>N</td><td>C</td><td>H</td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>E</td><td>G</td><td>F</td><td>W</td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>A</td><td>Y</td><td></td><td>M</td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td></td><td>V</td><td></td><td>V</td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td></td><td>M</td><td></td><td>T</td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td></td><td>L</td><td></td><td>S</td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td></td><td></td><td></td><td>N</td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td></td><td></td><td></td><td>F</td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td></td><td></td><td></td><td>D</td><td></td><td></td><td></td> </tr> </table>	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	X <sub>4</sub>	X <sub>5</sub>	X <sub>6</sub>	X <sub>7</sub>	Y	D	G	Q	R	P	S	G	I	S	I				D	F	D	Y				W	T	V	E				F	S	W	L				S	N	C	H				E	G	F	W				A	Y		M					V		V					M		T					L		S							N							F							D																																																																			
X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	X <sub>4</sub>	X <sub>5</sub>	X <sub>6</sub>	X <sub>7</sub>																																																																																																																																																																					
Y	D	G	Q	R	P	S																																																																																																																																																																					
G	I	S	I																																																																																																																																																																								
D	F	D	Y																																																																																																																																																																								
W	T	V	E																																																																																																																																																																								
F	S	W	L																																																																																																																																																																								
S	N	C	H																																																																																																																																																																								
E	G	F	W																																																																																																																																																																								
A	Y		M																																																																																																																																																																								
	V		V																																																																																																																																																																								
	M		T																																																																																																																																																																								
	L		S																																																																																																																																																																								
			N																																																																																																																																																																								
			F																																																																																																																																																																								
			D																																																																																																																																																																								
CDR-L3	配列番号 343	<table border="0"> <tr> <td>X<sub>1</sub></td><td>X<sub>2</sub></td><td>X<sub>3</sub></td><td>X<sub>4</sub></td><td>X<sub>5</sub></td><td>X<sub>6</sub></td><td>X<sub>7</sub></td><td>X<sub>8</sub></td><td>X<sub>9</sub></td><td>X<sub>10</sub></td><td>X<sub>11</sub></td> </tr> <tr> <td>A</td><td>T</td><td>W</td><td>D</td><td>D</td><td>S</td><td>L</td><td>G</td><td>G</td><td>Y</td><td>V</td> </tr> <tr> <td>G</td><td>S</td><td></td><td></td><td></td><td>W</td><td>A</td><td>A</td><td></td><td>D</td><td></td> </tr> <tr> <td></td><td>M</td><td></td><td></td><td></td><td>R</td><td>V</td><td>E</td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td></td><td>L</td><td></td><td></td><td></td><td>M</td><td></td><td>D</td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td></td><td>I</td><td></td><td></td><td></td><td>L</td><td></td><td>V</td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>K</td><td></td><td>S</td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>H</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>G</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>F</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> </table>	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	X <sub>4</sub>	X <sub>5</sub>	X <sub>6</sub>	X <sub>7</sub>	X <sub>8</sub>	X <sub>9</sub>	X <sub>10</sub>	X <sub>11</sub>	A	T	W	D	D	S	L	G	G	Y	V	G	S				W	A	A		D			M				R	V	E					L				M		D					I				L		V									K		S									H											G											F																																																																
X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	X <sub>4</sub>	X <sub>5</sub>	X <sub>6</sub>	X <sub>7</sub>	X <sub>8</sub>	X <sub>9</sub>	X <sub>10</sub>	X <sub>11</sub>																																																																																																																																																																	
A	T	W	D	D	S	L	G	G	Y	V																																																																																																																																																																	
G	S				W	A	A		D																																																																																																																																																																		
	M				R	V	E																																																																																																																																																																				
	L				M		D																																																																																																																																																																				
	I				L		V																																																																																																																																																																				
					K		S																																																																																																																																																																				
					H																																																																																																																																																																						
					G																																																																																																																																																																						
					F																																																																																																																																																																						

10

20

30

40

I L 1 7 - T N - L 7 - G 9 由来の親和性成熟完全ヒト I L - 1 7 抗体の V H 領域の C D R - H 1 についての配列データにより、C D R - H 1 の第一のアミノ酸 ( X <sub>1</sub> 位 ) は好ましくは、S、R、N、T、G および P から選択されるアミノ酸が先行することも明らかになった。

【 0 5 4 7 】

親和性成熟ヒト I L - 1 7 抗体 ( 表 2 2 ) からおよび単離された完全ヒト I L - 1 7 抗体 ( 表 6 ) から整列された C D R を検討すると、コンセンサス C D R 配列のより包括的なセットが生じる。上記の発明の概要を参照されたい。

【 0 5 4 8 】

以下はさらなる特徴付けのために I g G に変換された。

【 0 5 4 9 】

【表 2 4】

表 2 3

配列番号	タンパク質領域		配列
			123456789012345678901234567890
344	G9-1VH		親と同じ EVQLLES <del>GGGVVQ</del> PGRSLRLS <b>CAASGFIF</b> S <b>NYGMH</b> WVRQAPGKGLEWVAVI <b>SYDGSNKYY</b> <b>ADSVKGR</b> FTISRDN <b>SKNTLY</b> LEMNSLRPED TAVYYCAK <b>VGASGDY</b> Y <b>SYGLDV</b> WGQGTTV TVSS
345	G9-1VL		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISCS <b>SGSHSNIGR</b> <b>HPVD</b> WYQQVPGAAPKLLMY <b>GGYRPS</b> GV <b>PDR</b> FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYY <b>CATWD</b> <b>DRLVGYV</b> FGSGTKVTVLG
346	G9-3VH		親と同じ EVQLLES <del>GGGVVQ</del> PGRSLRLS <b>CAASGFIF</b> S <b>NYGMH</b> WVRQAPGKGLEWVAVI <b>SYDGSNKYY</b> <b>ADSVKGR</b> FTISRDN <b>SKNTLY</b> LEMNSLRPED TAVYYCAK <b>VGASGDY</b> Y <b>SYGLDV</b> WGQGTTV TVSS
347	G9-3VL		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISCS <b>SGRNSNIGS</b> <b>HYVH</b> WYQQVPGAAPKLLMY <b>DFGLRPS</b> GV <b>PDR</b> FVSVQSGTSASLAISGLQSEDEADYY <b>CATWD</b> <b>DMLGGYV</b> FGTGTKVTVLG
348	G9-4VL		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISCS <b>SGRQSNIGR</b> <b>HYVD</b> WYQQVPGAAPKLLMY <b>YDSIRPS</b> GV <b>PDR</b> FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYY <b>CATWD</b> <b>DSLGGYV</b> FGSGTKVTVLG
349	G9-M3VH		親と同じ EVQLLES <del>GGGVVQ</del> PGRSLRLS <b>CAASGFIF</b> S <b>NYGMH</b> WVRQAPGKGLEWVAVI <b>SYDGSNKYY</b> <b>ADSVKGR</b> FTISRDN <b>SKNTLY</b> LEMNSLRPED TAVYYCAK <b>VGASGDY</b> Y <b>SYGLDV</b> WGQGTTV TVSS
350	G9-M2VL		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISCS <b>SGHNSNIGY</b> <b>HYVH</b> WYQQVPGAAPKLLI <b>YDGDWRPS</b> GV <b>PDR</b> FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYY <b>CGTWD</b> <b>DWLGGYV</b> FGTGTKVTVLG
G9-1, 3, 4およびM2は、親1L17-TN-L7-G9と同一のVH配列を有する。			
351	G9-2VH		EVQLLES <del>GGGVVQ</del> PGRSLRLS <b>CAASGFIFRN</b> <b>YGMH</b> WVRQAPGKGLEWVAVI <b>SYDGSNKYYAD</b> <b>SVKGR</b> FTISRDN <b>SKNTLY</b> LEMNSLRPEDTAV YYCAK <b>VGASGDY</b> Y <b>SYGLDV</b> WGQGTTVTVSS
352	G9-2VL		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISCS <b>SGSNSNIGR</b> <b>HPVD</b> WYQQVPGAAPKLLI <b>YDDQRPS</b> GV <b>PDR</b> FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYY <b>CATWD</b> <b>DSLGGYV</b> FGSGTKVTVLG

10

20

30

40



配列番号	タンパク質領域	配列
		1234567890 <b>1</b> 234567890 <b>1</b> 234567890
353	G9-5VH	EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFI <b>FRN</b> YGMH <b>W</b> VRQAPGKGLEWVA <b>VIAYDGSRQYYSD</b> SVKGRFTTISRDN <b>SKNTLYLEMNSLR</b> PEDTAV YYCAK <b>VGASGDYYYSYGLDL</b> WGQGT <b>TVTVSS</b>
354	G9-5VL	QSVLTQPPSASGTPGQTVSISCS <b>GRQSNIGR</b> HYVDWYQQVPGAAPKLLMY <b>YDSIRPS</b> GV <b>PDR</b> FSGSQSGTSASLAI <b>SGLQSEDEADYYC</b> GMWD DSL <b>AGYV</b> FGSGTKV <b>TVLG</b>
355	G9-6VH	EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFI <b>FS</b> YGMH <b>W</b> VRQAPGKGLEWVA <b>VISYDGSNKYYAD</b> SVKGRFTTISRDN <b>SKNTLYLEMNSLR</b> PEDTAV YYCAK <b>VGASGDYYYSYGLDV</b> WGQGT <b>TVTVSS</b>
356	G9-6VL	QSVLTQPPSASGTPGQTVSISCS <b>GRQSNIGN</b> HYVDWYQQVPGAAPKLLI <b>YGDVIRPS</b> GV <b>PDR</b> FSGSQSGTSASLAI <b>SGLQSEDEADYYC</b> ATWD DWL <b>AGYV</b> FGSGTKV <b>TVLG</b>
357	G9-M1VH	EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFI <b>FSN</b> YGMH <b>W</b> VRQAPGKGLEWVA <b>VISYDGGYKYYAD</b> SVKGRFTTISRDN <b>SKNTLYLEMNSLR</b> PEDTAV YYCAK <b>LSL</b> SGDYYYS <b>YGF</b> DG <b>WGQGT</b> TVTVSS
358	G9-M1VL	QSVLTQPPSASGTPGQTVSISCS <b>SGSKSNIGS</b> HYVHWYQQVPGAAPKLLMYDFG <b>QRPS</b> GV <b>PDR</b> FSGSQSGTSASLAI <b>SGLQSEDEADYYC</b> GTWD DWL <b>GGYV</b> FGTGT <b>TKVTVLG</b>

10

20

30

40

## 【0550】

同様に、親和性成熟選択法も用いて、IL-17-TN-K7-B6から親和性成熟完全ヒトIL-17抗体を作製した。(完全ヒトIL-17-TN-K7-B6抗体のVHおよびVL領域のアミノ酸配列は、上の表6に示されている。)。1つの軽鎖ライブラリーは、以下の残基：CDRL1：28、30、31、32；CDRL2：50、53、55；CDRL3：91、92、93、96、97(Kabat付番)に限定された変異原性を含有するように構築される。このライブラリーは、V2I、M4LおよびL104Vフレームワーク生殖系列逆変異の他にもライブラリー選択中にフレームワーク生殖系列化を可能にするように77位(S/G)、84位(G/A)、および100位(P/Q)にバイナリー多様性も含有している。2つの重鎖ライブラリーは、CDRH1およびCDRH2の残基30、31、33、34、35、52a、53、54、55、56、57および58(Kabat付番)またはCDRH3の残基95-100、100a-100iおよび102に限定された変異原性を含有するように作製される。重鎖ライブラリーは、ライブラリー選択中にフレームワーク生殖系列化を可能にするように残基16(S/E)、18(V/L)、20(V/I)および73(K/E)でのバイナリー多様性に加えて、P108Tフレームワーク生殖系列逆変異も含有している。3つのライブラリーはすべて、減少する濃度のヒトIL-17、アカゲザルIL-17、またはヒトIL-17A/Fにより個別に選択される。次に、すべての変異CDR配列は1つのライブラリーに組み換えられ、前記組換えられたライブラリーは、個々の抗体が同定される前にさらに厳格な選択条件に晒される。

## 【0551】

下の表は、IL-17-TN-K7-B6由来の親和性成熟完全ヒトIL-17抗体のVH領域のアミノ酸配列の一覧表を提供する。各VH配列の個々のCDRのアミノ酸残基は太字で示されている。

## 【0552】

50

【表 2 5】

表 2 4. 親和性成熟 B 6 V Hバリエーションのアミノ酸配列の一覧表

クローン	配列番号	VH
J313M2S3#11	359	EVQLVQSGAEVKKPGESLKI SCKASGGSF <del>RSY</del> GISWVRQAPGQ GLEWMGGIT <del>TFFG</del> ITDYA <del>QKFQ</del> GRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCARDPNEFWNGYYATHDFDYWGQGT <del>TVT</del> VSS
J313M2S3#45	360	EVQLVQSGAEVKKPGESLKI SCKASGGSF <del>RSY</del> GISWVRQAPGQ GLEWMGGIT <del>NFFGW</del> TDYA <del>QKFQ</del> GRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCARDPNEFWNGYYATHDFDYWGQGT <del>TVT</del> VSS
J313M2S3#61	361	EVQLVQSGAEVKKPGESLKI SCKASGGSF <del>RSY</del> GISWVRQAPGQ GLEWMGGIT <del>NFFGA</del> VDYA <del>QKFQ</del> GRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCARDPNEFWNGYYATHDFDYWGQGT <del>TVT</del> VSS
J313M2S3#14	362	EVQLVQSGAEVKKPGESLKI SCKASGGSF <del>VSY</del> GICWVRQAPGQ GLEWMGGIT <del>NFFGT</del> TDYA <del>QKFQ</del> GRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCARDPNEFWNGYYATHDFDYWGQGT <del>TVT</del> VSS
J313M2S3#26	363	EVQLVQSGAEVKKPGESLKI SCKASGGSF <del>SSY</del> GIVWVRQAPGQ GLEWMGGIT <del>TFFG</del> ATDYA <del>QKFQ</del> GRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCARDPNEFWNGYYATHDFDYWGQGT <del>TVT</del> VSS
J313M2S3#86	364	EVQLVQSGAEVKKPGESLKI SCKASGGSF <del>SSY</del> GIVWVRQAPGQ GLEWMGGIT <del>TFFG</del> ATDYA <del>QKFQ</del> GRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCARDPNEFWNGYYATHDFDIWGQGT <del>TVT</del> VSS
J313M2S3#82	365	EVQLVQSGAEVKKPGESLKI SCKASGGSF <del>SSY</del> GIVWVRQAPGQ GLEWMGGIT <del>TFFG</del> ATDYA <del>QKFQ</del> GRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCARDPNEFWNGYYDTHDFDSWGQGT <del>TVT</del> VSS
J313M2S3#59	366	EVQLVQSGAEVKKPGESLKV SCKASGGSF <del>KSY</del> GISWVRQAPGQ GLEWMGGIT <del>IFFG</del> TVDYA <del>QKFQ</del> GRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCARDPNEFWNGYYNTHDFDYWGQGT <del>TVT</del> VSS
J313M2S3#90	367	EVQLVQSGAEVKKPGESLKI SCKASGGSF <del>RSY</del> GISWVRQAPGQ GLEWMGGIT <del>HFFG</del> TVDYA <del>QKFQ</del> GRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCARDPNEFWNGYYDTHDL <del>DY</del> WGQGT <del>TVT</del> VSS
J313M2S3#16	368	EVQLVQSGAEVKKP <del>GSS</del> LKI SCKASGGSF <del>RGY</del> GISWVRQAPGQ GLEWMGGIT <del>PPFG</del> WADYA <del>QKFQ</del> GRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCARDPNEFWNGYYDTH <del>HF</del> DYWGQGT <del>TVT</del> VSS
J313M2S3#24	369	EVQLVQSGAEVKKP <del>GSS</del> LKI SCKASGGSF <del>RGY</del> GISWVRQAPGQ GLEWMGGIT <del>PPFG</del> WADYA <del>QKFQ</del> GRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCARDPNEFWNGYYDTHDFDSWGQGT <del>TVT</del> VSS
J313M2S3#42	370	EVQLVQSGAEVKKPGESLKI SCKASGGSF <del>KGY</del> GISWVRQAPGQ GLEWMGGIT <del>PPFG</del> WTDYA <del>QKFQ</del> GRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCARDPNEFWNGYYATHDFDYWGQGT <del>TVT</del> VSS
J313M2S3#78	371	EVQLVQSGAEVKKPGESLKI SCKASGGSF <del>KGY</del> GISWVRQAPGQ GLEWMGGIT <del>PPFG</del> WTDYA <del>QKFQ</del> GRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCARDPNEFWNGYYDTH <del>HF</del> DYWGQGT <del>TVT</del> VSS
J313M2S3#18	372	EVQLVQSGAEVKKPGESLKV SCKASGGRF <del>RTY</del> GISWVRQAPGQ GLEWMGGIT <del>NFFG</del> WTDYA <del>QKFQ</del> GRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCARV <del>PNE</del> FWNGYYATDYFDN <del>WG</del> QGT <del>TVT</del> VSS
J313M2S3#30	373	EVQLVQSGAEVKKPGESLKV SCKASGGRF <del>RTY</del> GISWVRQAPGQ GLEWMGGIT <del>NFFG</del> WTDYA <del>QKFQ</del> GRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCAR <del>EPNE</del> FWNGYYTTHDFDSWGQGT <del>TVT</del> VSS
J313M2S3#12	374	EVQLVQSGAEVKKPGESLKI SCKASGGSF <del>ISY</del> GISWVRQAPGQ GLEWMGGIT <del>HFFG</del> STDYA <del>QKFQ</del> GRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCARDPNEFWNGYYATHDFDYWGQGT <del>TVT</del> VSS
J313M2S3#13	375	EVQLVQSGAEVKKPGESLKI SCKASGGSF <del>ISY</del> GISWVRQAPGQ GLEWMGGIT <del>HFFG</del> STDYA <del>QKFQ</del> GRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCARV <del>PNE</del> FWNGYYATQDFDYWGQGT <del>TVT</del> VSS
J313M2S3# 2	376	EVQLVQSGAEVKKPGESLKI SCKASGGSF <del>ISY</del> GISWVRQAPGQ GLEWMGGIT <del>HFFG</del> STDYA <del>QKFQ</del> GRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCARV <del>PNE</del> FWNGYYATDYFDYWGQGT <del>TVT</del> VSS

10

20

30

40

J313M2S3#46	377	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSF <b>ISYGIS</b> WVRQAPGQ GLEWMG <b>GITHFFGSTDYAQKFQ</b> GRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCAREPNEFWNGYY <b>THDFDS</b> WGQGTTVTVSS
J313M2S3#28	378	EVQLVQSGAEVKKPGSSLKISCKASGGSF <b>LSYGIS</b> WVRQAPGL GLEWMG <b>GITLFFGTVDYAQKFQ</b> GRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCAREPNEFWNGYY <b>STHDFD</b> YWGQGTTVTVSS
J313M2S3#74	379	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSF <b>RSYGIS</b> WVRQAPGQ GLEWMG <b>GITLFFGTVDYAQKFQ</b> GRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCAREPNEFWNGYY <b>ATHDFD</b> YWGQGTTVTVSS
J313M2S3#34	380	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSF <b>RSYGIS</b> WVRQAPGQ GLEWMG <b>GITLFFGISDYAQKFQ</b> GRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCAREPNEFWNGYY <b>THDFDS</b> WGQGTTVTVSS
J313M2S3#69	381	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSF <b>RSYGIS</b> WVRQAPGQ GLEWMG <b>GITNFFGAVDYAQKFQ</b> GRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCAREPNEFWNGYY <b>THDFDA</b> WGQGTTVTVSS
J313M2S3#85	382	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSF <b>RSYGIS</b> WVRQAPGQ GLEWMG <b>GITNFFGMEDIAQKFQ</b> GRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCAREPNEFWNGYY <b>STHDFD</b> YWGQGTTVTVSS
J313M2S3#15	383	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSF <b>SGYGS</b> WVRQAPGQ GLEWMG <b>GITHFFGAVDYAQKFQ</b> GRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCARDPNEFWNGYY <b>ATHDFD</b> YWGQGTTVTVSS
J313M2S3#31	384	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSF <b>SGYGS</b> WVRQAPGQ GLEWMG <b>GITHFFGAVDYAQKFQ</b> GRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCARDPHEFWNGYY <b>ATHDFD</b> YWGQGTTVTVSS
J313M2S3#25	385	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSF <b>SGYGS</b> WVRQAPGQ GLEWMG <b>GITHFFGAVDYAQKFQ</b> GRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCARDPNEFWNGYY <b>DTHDFS</b> WGQGTTVTVSS
J313M2S3#49	386	EVQLVQSGAEVKKPGESVKKVSKASGGSF <b>SGYGS</b> WVRQAPGQ GLEWMG <b>GITHFFGAVDYAQKFQ</b> GRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCAREPNEFWNGYY <b>STHDFD</b> YWGQGTTVTVSS
J313M2S3# 6	387	EVQLVQSGAEVKKPGESVKKVSKASGGSF <b>SGYGS</b> WVRQAPGQ GLEWMG <b>GITNFFGIVDYAQKFQ</b> GRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCARDPNEFWNGYY <b>ATHDFD</b> YWGQGTTVTVSS
J313M2S3#75	388	EVQLVQSGAEVKKPGESVKKVSKASGGSF <b>SGYGS</b> WVRQAPGQ GLEWMG <b>GITNFFGIVDYAQKFQ</b> GRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCAREPNEFWNGYY <b>ATHDFD</b> YWGQGTTVTVSS
J313M2S3#17	389	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKKVSKASGGSF <b>GGYIG</b> WVRQAPGQ GLEWMG <b>GITPFFGFADYAQKFQ</b> GRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCARDPNEFWNGYY <b>STHDFS</b> WGQGTTVTVSS
J313M2S3#79	390	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKKVSKASGGSF <b>SSYIC</b> WVRQAPGQ GLEWMG <b>GVTTFFGFADYAQKFQ</b> GRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCARDPNEFWNGYY <b>ATHDFD</b> YWGQGTTVTVSS
J313M2S3#94	391	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKKVSKASGGSF <b>TSYGIS</b> WVRQAPGQ GLEWV <b>GGITTTFFGVADYAQKFQ</b> GRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCARDPHEFWNGYY <b>ATHDFD</b> YWGQGTTVTVSS
J313M2S3#37	392	EVQLVQSGAEVKKPGESVKKVSKASGGSF <b>RGYGIS</b> WVRQAPGQ GLEWMG <b>GITHFFGMTDYAQKFQ</b> GRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCARDPNEFWNGYY <b>ATHDFD</b> YWGQGTTVTVSS
J313M2S3#81	393	EVQLVQSGAEVKKPGESVKKVSKASGGSF <b>RSYGIS</b> WVRQAPGQ GLEWMG <b>GITTTFFGTTDYAQKFQ</b> GRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCARDPNEFWNGYY <b>ATHDFD</b> YWGQGTTVTVSS
J313M2S3#77	394	EVQLVQSGAEVKKPGESVKKVSKASGGSF <b>RSYGI</b> GWVRQAPGQ GLEWMG <b>GITNFFGVEDIAQKFQ</b> GRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCARDPNEFWNGYY <b>ATHDFD</b> YWGQGTTVTVSS
J313M2S3#54	395	EVQLVQSGAEVKKPGESVKISCKASGGSF <b>LSYGIS</b> WVRQAPGQ GLEWMG <b>GITHFFGISDYAQKFQ</b> GRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCARDPNEFWNGYY <b>ATHDFD</b> YWGQGTTVTVSS
J313M2S3#89	396	EVQLVQSGAEVKKPGESVKISCKASGGSF <b>PSYGIS</b> WVRQAPGQ GLEWMG <b>GITNFFGIRDYAQKFQ</b> GRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCAREPNEFWNGYY <b>ATHDFD</b> YWGQGTTVTVSS
J313M2S3#32	397	EVQLVQSGAEVKKPGESVKISCKASGGSF <b>SSYGIS</b> WVRQAPGQ GLEWMG <b>GITVFFGTADYAQKFQ</b> GRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCARVPNEFWNGYY <b>ATQDFD</b> YWGQGTTVTVSS

10

20

30

40

J313M2S3#55	398	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKISCKASGGSFSSYGISWVRQAPGQ GLEWMGGITLFFGGTTDYAQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCARDPNEFWNGYDTHDFDSWGQGTITVTVSS
J313M2S3#27	399	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKISCKASGGSFRESYGISWVRQAPGQ GLEWMGGITHFFGMVDY AQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCAREPNEFWNGYATHDFDYWGQGTITVTVSS
J313M2S3#50	400	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKISCKASGGSFRESYGISWVRQAPGQ GLEWMGGITHFFGMVDY AQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCAREPNEFWNGYSTHDFDYWGQGTITVTVSS
J313M2S3#39	401	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKISCKASGGSFRESYGISWVRQAPGQ GLEWMGGITNFFGGSTDY AQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCAREPNEFWNGYSTHDFDYWGQGTITVTVSS
J313M2S3#91	402	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKISCKASGGSFRESYGISWVRQAPGQ GLEWMGGITNFFGGSTDY AQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCAREPNEFWNGYFATNDFDYWGQGTITVTVSS
J313M2S3# 5	403	EVQLVQSGAEVKKPGESVKISCKASGGSFRESYGISWVRQAPGQ GLEWMGGITHFFGITDY AQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCAREPNDFWNGYDTHDFDSWGQGTITVTVSS
J313M2S3#47	404	EVQLVQSGAEVKKPGESVKVSKASGGSFISYGISWVRQAPGQ GLEWMGGITHFFGGTVDY AQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCAREPNEFWNGYTTTHDFDSWGQGTITVTVSS
J313M2S3#72	405	EVQLVQSGAEVKKPGESVKVSKASGGSFISYGFSWVRQAPGQ GLEWMGGITVFFFGHVY AQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCAREPNEFWNGYSTHDFDYWGQGTITVTVSS
J313M2S3# 1	406	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGSFISYGYNWVRQAPGQ GLEWMGGITPFFGGTADY AQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCARESESEFWNGYCTQDFDLWGQGTITVTVSS
J313M2S3#44	407	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGSFISYGFSWVRQAPGQ GLEWMGGITPFFGGLADY AQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCARESESEFWNGYCTQDFDLWGQGTITVTVSS
J313M2S3# 3	408	EVQLVQSGAEVKKPGESLKI SCKASGGSFTTYGMNWVRQAPGQ GLEWMGGITPFFGWADY AQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCARESESEFWNGYCTQDFDLWGQGTITVTVSS
J313M2S3#29	409	EVQLVQSGAEVKKPGESLKI SCKASGGSFSSYGFGWVRQAPGQ GLEWMGGITPFFGIADY AQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCARESESEFWNGYVTNDFDYWGQGTITVTVSS
J299M2S3#10	410	EVQLVQSGAEVKKPGESLKI SCKASGGSFRESYGISWVRQAPGQ GLEWMGGITPILGTANY AQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCARESNEFWNGYPTLDLDSWGQGTITVTVSS
J299M2S3#23	411	EVQLVQSGAEVKKPGESLKI SCKASGGSFRESYGISWVRQAPGQ GLEWMGGITPILGTANY AQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCARESNEFWNGYPTQDYDFWGQGTITVTVSS
J299M2S3#20	412	EVQLVQSGAEVKKPGESLKI SCKASGGSFRESYGISWVRQAPGQ GLEWMGGITPILGTANY AQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCARESSAFWNGYNTNDLDYWGQGTITVTVSS
J299M2S3#35	413	EVQLVQSGAEVKKPGESLKI SCKASGGSFRESYGISWVRQAPGQ GLEWMGGITPILGTANY AQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCARESTEFWNGYNTNDYDNWGQGTITVTVSS
J299M2S3#16	414	EVQLVQSGAEVKKPGESLKI SCKASGGSFRESYGISWVRQAPGQ GLEWMGGITPILGTANY AQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCARESNDFWNGYTTDDFDYWGQGTITVTVSS
J299M2S3#18	415	EVQLVQSGAEVKKPGESLKI SCKASGGSFRESYGISWVRQAPGQ GLEWMGGITPILGTANY AQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCARESNDFWNGYTTDDLDDYWGQGTITVTVSS
J299M2S3#27	416	EVQLVQSGAEVKKPGESLKI SCKASGGSFRESYGISWVRQAPGQ GLEWMGGITPILGTANY AQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCARESNDFWNGYTTDDFDCWGQGTITVTVSS
J299M2S3#15	417	EVQLVQSGAEVKKPGESLKI SCKASGGSFRESYGISWVRQAPGQ GLEWMGGITPILGTANY AQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCARVPNEFWNGYFPTQDFDYWGQGTITVTVSS
J299M2S3#17	418	EVQLVQSGAEVKKPGESLKI SCKASGGSFRESYGISWVRQAPGQ GLEWMGGITPILGTANY AQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCARETNEFWNGYFPTQDFDYWGQGTITVTVSS

10

20

30

40

J299M2S3#43	419	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSF <b>RSYGIS</b> SWVRQAPGQ GLEWMGGITPILGTANYAQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCAREPNEFWNGYFPTQDFDYWGQGTTVTVSS
J299M2S3#32	420	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSF <b>RSYGIS</b> SWVRQAPGQ GLEWMGGITPILGTANYAQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCAREPNEFWNGYFPTLDFDCWGQGTTVTVSS
J299M2S3#42	421	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSF <b>RSYGIS</b> SWVRQAPGQ GLEWMGGITPILGTANYAQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCAREPNEFWNGYFATNDFDYWGQGTTVTVSS
J299M2S3#11	422	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSF <b>RSYGIS</b> SWVRQAPGQ GLEWMGGITPILGTANYAQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCAREPNDWFNGYATDNFDYWGQGTTVTVSS
J299M2S3#13	423	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSF <b>RSYGIS</b> SWVRQAPGQ GLEWMGGITPILGTANYAQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCAREPNDWFNGYSTDHDFDCWGQGTTVTVSS
J299M2S3#14	424	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSF <b>RSYGIS</b> SWVRQAPGQ GLEWMGGITPILGTANYAQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCARVPNDFWNGYFATDYFDDWGQGTTVTVSS
J299M2S3#21	425	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSF <b>RSYGIS</b> SWVRQAPGQ GLEWMGGITPILGTANYAQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCAREPNDWFNGYFATDHFDFWGQGTTVTVSS
J299M2S3#28	426	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSF <b>RSYGIS</b> SWVRQAPGQ GLEWMGGITPILGTANYAQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCAREPNDWFNGYDTHFDYWGQGTTVTVSS
J299M2S3#2	427	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSF <b>RSYGIS</b> SWVRQAPGQ GLEWMGGITPILGTANYAQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCARDPNEFWNGYATHDFDHWGQGTTVTVSS
J313M2S3#23	428	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKISCKASGGSF <b>GSYGIS</b> SWVRQAPGQ GLEWMGGITPFFGWADY AQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCAREPNEFWNGYSTDHFDYWGQGTITVTVSS
J294M2S3#27	429	EVQLVQSGAEVKKPGESVKISCKASGGSF <b>PSYGIS</b> SWVRQAPGQ GLEWMGGITPFFGAADY AQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCAREPNDWFNGYTTTHFDYWGQGTTVTVSS
J313M2S3#62	430	EVQLVQSGAEVKKPGESVKISCKASGGSF <b>ISYGT</b> SWVRQAPGQ GLEWMGGITPFFGTTDY AQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCAREPNDWFNGYTTTHFDYWGQGTTVTVSS
J294M2S3#1	431	EVQLVQSGAEVKKPGESVKISCKASGGSF <b>ISYCT</b> SWVRQAPGQ GLEWMGGITPFFGSADY AQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCAREPNDWFNGYTTTHFDYWGQGTTVTVSS
J294M2S3#39	432	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSF <b>RSYST</b> SWVRQAPGQ GLEWMGGITPFFGTADY AQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCAREPNDWFNGYTTTHFDYWGQGTTVTVSS
J313M2S3#65	433	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSF <b>ISYGI</b> SWVRQAPGQ GLEWMGGITPFFGSTDY AQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCAREPNDWFNGYTTTHFDYWGQGTTVTVSS
J294M2S3#14	434	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSF <b>RSYGIS</b> SWVRQAPGQ GLEWMGGITPFFGTTDY AQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCAREPNDWFNGYTTTHFDYWGQGTTVTVSS
J299M2S3#24	435	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSF <b>RSYGIS</b> SWVRQAPGQ GLEWMGGITPFFLTTDY AQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCAREPNDWFNGYTTTHFDYWGQGTTVTVSS
J294M2S3#42	436	EVQLVQSGAEVKKPGESLVCKASGGSF <b>TSYGI</b> SWVRQAPGQ GLEWMGGITPFFGTADY AQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCAREPNDWFNGYTTTHFDYWGQGTTVTVSS
J294M2S3#5	437	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSF <b>ISYGI</b> SWVRQAPGQ GLEWMGGITPFLGATDY AQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCAREPNDWFNGYTTTHFDYWGQGTTVTVSS
J294M2S3#19	438	EVQLVQSGAEVKKPGSSLKISCKASGGSF <b>RSYGI</b> SWVRQAPGQ GLEWMGGITPFFGFIDY AQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCAREPNDWFNGYTTTHFDYWGQGTTVTVSS
J294M2S3#44	439	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSF <b>RSYV</b> SWVRQAPGQ GLEWMGGITPFFGTVDY AQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCAREPNDWFNGYTTTHFDYWGQGTTVTVSS

10

20

30

40

J294M2S3#12	440	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSFIVYGFSSWVRQAPGQ GLEWMGGITPFLGTVDYAQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCAREPNDWFNGYYTTHHFDYWGQGTTVTSS
J294M2S3#2	441	EVQLVQSGAEVKKPGESLKVSCASGGSFITYGFSSWVRQAPGQ GLEWMGGITPFLGTVNYAQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCAREPNDWFNGYYTTHHFDYWGQGTTVTSS
J294M2S3#23	442	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSFISYVFSWVRQAPGQ GLEWMGGITPLLGISDYAQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCAREPNDWFNGYYTTHHFDYWGQGTTVTSS
J294M2S3#34	443	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSFISYGVSSWVRQAPGQ GLEWMGGITPILGTSDYAQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCAREPNDWFNGYYTTHHFDYWGQGTTVTSS
J294M2S3#47	444	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSFISYGFSSWVRQAPGQ GLEWMGGITPIFGTGDY AQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCAREPNDWFNGYYTTHHFDYWGQGTTVTSS
J294M2S3#15	445	EVQLVQSGAEVKKPGESVKISCKASGGSFWSYDSSWVRQAPGQ GLEWMGGITTFESADY AQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCAREPNDWFNGYYTTHHFDYWGQGTTVTSS
J294M2S3#25	446	EVQLVQSGAEVKKPGSSLKISCKASGGSFISYDSSWVRQAPGQ GLEWMGGITTFEGLADY AQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCAREPNDWFNGYYTTHHFDYWGQGTTVTSS
J294M2S3#21	447	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSFSGYDSSWVRQAPGQ GLEWMGGITPFFGSAYY AQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCAREPNDWFNGYYTTHHFDYWGQGTTVTSS
J294M2S3#24	448	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSFSSYVFSWVRQAPGQ GLEWMGGITPFFGIADY AQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCAREPNDWFNGYYTTHHFDYWGQGTTVTSS
J313M2S3#88	449	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKISCKASGGSFISYGISWVRQAPGQ GLEWMGGITNFFGSTDY AQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCAREPNDWFNGYYTTHHFDYWGQGTTVTSS
J294M2S3#13	450	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGSFSGSYVISWVRQAPGQ GLEWMGGITPFFGSTDY AQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCAREPNDWFNGYYTTHHFDYWGQGTTVTSS
J313M2S3#93	451	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGSFSSYGISWVRQAPGQ GLEWMGGITHFFGTTDY AQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCAREPNDWFNGYYTTHHFDYWGQGTTVTSS
J294M2S3#28	452	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGSFRSYIISWVRQAPGQ GLEWMGGITPFFGTADY AQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCAREPNDWFNGYYTTHHFDYWGQGTTVTSS
J294M2S3#16	453	EVQLVQSGAEVKKPGSSLKVSCASGGSFISYGYSSWVRQAPGQ GLEWMGGITPFFGTTDY AQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCAREPNDWFNGYYTTHHFDYWGQGTTVTSS
J294M2S3#29	454	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGSFISYGYNSWVRQAPGQ GLEWMGGITPFFGTADY AQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCAREPNDWFNGYYTTHHFDYWGQGTTVTSS
J294M2S3#11	455	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGSFISYGFSSWVRQAPGQ GLEWMGGITPFFGFADY AQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCAREPNDWFNGYYTTHHFDYWGQGTTVTSS
J294M2S3#37	456	EVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCASGGSFSSYVFSWVRQAPGQ GLEWMGGITPFFGTADY AQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCAREPNDWFNGYYTTHHFDYWGQGTTVTSS
J294M2S3#10	457	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGSFISYDYSWVRQAPGQ GLEWMGGITPFFGIVNY AQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCAREPNDWFNGYYTTHHFDYWGQGTTVTSS
J294M2S3#8	458	EVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCASGGSFSGSYDYSWVRQAPGQ GLEWMGGITPFFGASTY AQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCAREPNDWFNGYYTTHHFDYWGQGTTVTSS
J294M2S3#30	459	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKISCKASGGSFHSYDYSWVRQAPGQ GLEWMGGITPFFGTEDY AQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCAREPNDWFNGYYTTHHFDYWGQGTTVTSS
J294M2S3#33	460	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKISCKASGGSFISYVYSSWVRQAPGQ GLEWMGGITPFFGTADY AQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCAREPNDWFNGYYTTHHFDYWGQGTTVTSS

10

20

30

40

J294M2S3#17	461	EVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGGSF <b>TSYDF</b> SWVRQAPGQ GLEWMGGITPFLGTAIYAQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCAREPND <b>FWNGYYTTHHFDY</b> WGQGTTVTVSS
J294M2S3#20	462	EVQLVQSGAEVKKPGESVKISCKASGGSF <b>SSYDF</b> SWVRQAPGQ GLEWMGGITPILGTENYAQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCAREPND <b>FWNGYYTTHHFDY</b> WGQGTTVTVSS
J294M2S3#38	463	EVQLVQSGAEVKKPGESVKISCKASGGSF <b>SSYDY</b> SWVRQAPGQ GLEWMGGITPFLGMS <b>SYA</b> QKFQGRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCAREPND <b>FWNGYYTTHHFDY</b> WGQGTTVTVSS
J294M2S3#36	464	EVQLVQSGAEVKKPGESLKI <b>SCK</b> ASGGSF <b>TRYDF</b> SWVRQAPGQ GLEWMGGITPFLGTSNYAQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCAREPND <b>FWNGYYTTHHFDY</b> WGQGTTVTVSS
J294M2S3#6	465	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKISCKASGGSF <b>ISYDF</b> SWVRQAPGQ GLEWMGGITPFLGFSNYAQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCAREPND <b>FWNGYYTTHHFDY</b> WGQGTTVTVSS
J294M2S3#18	466	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKISCKASGGSF <b>SSYDF</b> SWVRQAPGQ GLEWMGGITPFLGTADYAQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCAREPND <b>FWNGYYTTHHFDY</b> WGQGTTVTVSS
J294M2S3#35	467	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKISCKASGGSF <b>SSYDF</b> SWVRQAPGQ GLEWMGGITPFLGTVVYAQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCAREPND <b>FWNGYYTTHHFDY</b> WGQGTTVTVSS
J294M2S3#32	468	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKISCKASGGSF <b>SSYVVS</b> SWVRQAPGQ GLEWMGGITPFLGTVDYAQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCAREPND <b>FWNGYYTTHHFDY</b> WGQGTTVTVSS
J294M2S3#22	469	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKISCKASGGSF <b>ISYGF</b> SWVRQAPGQ GLEWMGGITPFFGTDNYAQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCAREPND <b>FWNGYYTTHHFDY</b> WGQGTTVTVSS
J294M2S3#41	470	EVQLVQSGAEVKKPGESVKISCKASGGSF <b>ISYGF</b> SWVRQAPGQ GLEWMGGITPFFGLGTYAQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCAREPND <b>FWNGYYTTHHFDY</b> WGQGTTVTVSS
J294M2S3#31	471	EVQLVQSGAEVKKPGESVKISCKASGGSF <b>LSYDF</b> SWVRQAPGQ GLEWMGGITPFFGAANYAQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCAREPND <b>FWNGYYTTHHFDY</b> WGQGTTVTVSS
J294M2S3#48	472	EVQLVQSGAEVKKPGESVKISCKASGGSF <b>LSYGF</b> SWVRQAPGQ GLEWMGGITPFFGTADYAQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCAREPND <b>FWNGYYTTHHFDY</b> WGQGTTVTVSS

10

20

30

## 【 0 5 5 3 】

下の表は、IL - 17 - TN - K7 - B6由来の親和性成熟完全ヒトIL - 17抗体のVL領域のアミノ酸配列の一覧表を提供する。各VL配列の個々のCDRのアミノ酸残基は太字で示されている。

## 【 0 5 5 4 】

【表 2 6】

表 2 5

クローン	配列番号	軽鎖可変領域 (V L)
<b>J313M2S3#11</b>	473	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQ <b>I</b> GSELHWYQ QKPDQSPKLLIK <b>YASHSIS</b> GVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEAD <b>AGTY</b> CHQ <b>S</b> YDLP <b>H</b> TFGQGTKVDIK
<b>J313M2S3#88</b>	474	EIVLTQPPDFQSVTPKEKVTITCRASQ <b>D</b> IGSELHWYQ QKPDQSPKLLIK <b>YASHSIS</b> GVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEAD <b>AGTY</b> CHQ <b>S</b> YDLP <b>P</b> TFGQGTKVDIK
<b>J313M2S3#32</b>	475	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQ <b>D</b> IGSELHWYQ QKPDQSPKLLIK <b>YASHSIS</b> GVPSRFSGSGSGTDFTLT INSLEAEAD <b>AGTY</b> CHQ <b>S</b> YWL <b>P</b> NTFGQGTKVDIK
<b>J313M2S3#77</b>	476	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQ <b>D</b> IGSELHWYQ QKPDQSPKLLIK <b>YASHSGS</b> GVPSRFSGSGSGTDFTLT INSLEAEAD <b>A</b> TY <b>Y</b> CHQ <b>S</b> YN <b>L</b> P <b>I</b> TFGQGTKVDIK
<b>J313M2S3#28</b>	477	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQ <b>N</b> IGSELHWYQ QKPDQSPKLLIK <b>YASWSQ</b> SGVPSRFSGSGSGTDFTLT



		INGLEAEADAGTYTCHQSYDLPYTFGQGTKVDIK
J313M2S3#12	478	EIVLTQSPDFQSVTLKEKVTITCRASQDIGSELHWYQ QKPDQSPKLLIKYASNSISGVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEADAGTYTCHQSMPLPHTFGQGTKVDIK
J294M2S3#10	479	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQNIQSALHWYQ QKPDQSPKLLIKYASQSIISGVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEADAGTYTCHQSTSLPHTFGQGTKVDIK
J294M2S3#21	480	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQNIQSALHWYQ QKPDQSPKLLIKYASQSIISGVPPRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEADAGTYTCHQSTSLPHTFGQGTKVDIK
J294M2S3#35	481	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQNIQSALHWYQ QKPDQSPKLLIKYASQSIISGVPSRFSGSGSGADFTLT INGLEAEADAGTYTCHQSTSLPHTFGQGTKVDIK
J299M2S3#17	482	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQNIQSALHWYQ QKPDQSPKLLIKYASQSIISGVPSRFGSGSGTDFTLT INGLEAEADAGTYTCHQSTSLPHTFGQGTKVDIK
J299M2S3#42	483	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQNIQSALHWYQ QKPDQSPKLLIKYASQSIISGVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEADAGTYTCHQSTSLPHTFGQGTKVDIK
J294M2S3#44	484	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQNIQSALHWYQ QKPDQSPKLLIKYASQSIISGVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEADAGTYTCHQSTSLPHTFGQGTKVDIK
J294M2S3#16	485	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQNIQSALHWYQ QKPGQSPKLLIKYASQSIISGVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEADAGTYTCHQSTSLPHTFGQGTKVDIK
J299M2S3#11	486	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQNIQSALHWYQ QKPDQSPKLLIKYASQSIISGVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEADAGTYTCHQSTSLPHTFGQGTKVDIK
J299M2S3#13	487	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQNIQSALHWYQ QKPDQSPKLLIKYASQSIISGVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEADAGTYTCHQSTSLPHTFGQGTKVDIK
J299M2S3#14	488	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQDIGSALHWYQ QKPDQSPKLLIKYASQSIISGVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEADAGTYTCHQSTSLPHTFGQGTKVDIK
J313M2S3#16	489	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQDIGSALHWYQ QKPDQSPKLLIKYASHSVSGVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEADAGTYTCHQSDILPHTFGPGTKVDIK
J313M2S3#50	490	EIVLTQSPDFQSVTPKGVKVTITCRASQDIGSALHWYQ QKPDQSPKLLIKYASYSVSGVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEADAGTYTCHQSDILPHTFGPGTKVDIK
J313M2S3#69	491	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQDIGAALHWYQ QKPDQSPKLLIKYASHSNPGVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEADAGTYTCHQSDILPHTFGQGTKVDIK
J313M2S3#39	492	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQNIQSALHWYQ QKPDQSPKLLIKYASHSISGVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEADAGTYTCHQSDFLPHTFGQGTKVDIK
J313M2S3#85	493	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQNIQSALHWYQ QKPDQSPKLLIKYASYPISGVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEADAGTYTCHQSDILPHTFGQGTKVDIK
J313M2S3#94	494	EIVLTQSPDFRSVTPKEKVTITCRASQNIQSALHWYQ QKPDQSPKLLIKYASHSISGVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEADAGTYTCHQSDDLPYTFGQGTKVDIK
J313M2S3#2	495	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQDIGSELHWYQ QKPDQSPKLLIKYASHSNSGVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEADAGTYTCHQSSWLPHTFGPGTKVDIK

10

20

30

40

J313M2S3#86	496	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQDIGSELHWYQ QKPDQSPKLLIKYASESMSGVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDAGTYCHQSS#LPHSFGPGTKVDIK
J313M2S3#89	497	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQDIGYELHWYQ QKPDQSPKLLIKYASHSISGVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDAGTYCHQSSSELPHTFGRGKTKVDIK
J313M2S3#91	498	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQNIIGSELHWYQ QKPGQSPKLLIKYASYSSSGVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDAGTYCHQSSCLPHTFGQGTQKVGIK
J313M2S3#13	499	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQEIIGFALHWYQ QKPGQSPKLLIKYASHSISGVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDAGTYCHQTEELPYTFGPGTKVDIK
J313M2S3#15	500	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQNIIGAEELHWYQ QKPDQSPKLLIKYASHSISGVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDAGTYCHQTDRLPYSFGPGTKVDIK
J313M2S3#78	501	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQNIIGSELHWYQ QKPDQSPKLLIKYASHSISGVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDAGTYCHQTFSLPYTFGPGTKVDIK
J313M2S3#17	502	DIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQDIGSELHWYQ QKPDQPPKLLIKYASHSTSGVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDAGTYCHQTDLSLPYTFGPGTKVDIK
J313M2S3#93	503	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQDIGSELHWYQ QKPDQSPKLLIKYASHSVSGVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDAGTYCHQTSDLPYTFGPGTKVDIK
J313M2S3#49	504	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQNIIGSELHWYQ QKPDQSPKLLIKYASHSMSGVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDAATYCHQTNLSLPYTFGPGTKVDIK
J313M2S3#9	505	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQDIGSGLHWYQ QKPDQSPKLLIKYASESMSGVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDAATYCHQTDWLPYTFGPGTKVDIK
J313M2S3#3	506	EIVLTQSPDFQSVTPREKVTITCRASQDIGSDLHWYQ QKPDQSPKLLIKYASHSISGVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDAGTYCHQTNLSLPYTFGQGTQKVDIK
J313M2S3#37	507	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQDIDSDLHWYQ QKPDQSPKLLIKYASHSISGVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDAGTYCHQTFNLPYTFGPGTKVDIK
J313M2S3#44	508	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQDIGSDLHWYQ QKPDQSPKLLIKYASNSISGVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDAGTYCHQTAYLPQTFGPGTIVDIK
J313M2S3#42	509	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQDIGSDLHWYQ QKPDQSPKLLIKYASYSTSISGVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDAGTYCHQTDGLPYTFGQGTQKVDIK
J313M2S3#62	510	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQDIGSELHWYQ QKPDQSPKLLIKYASESISGVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDAGTYCHQTDLSLPYTFGQGTQKVDIK
J313M2S3#65	511	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQDIGSELHWYQ QKPDQSPKLLIKYASHSASGVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDAGTYCHQTTLLPYTFGQGTQKVDIK
J313M2S3#23	512	EIVLTQSPDFQSVTPKGVKVTITCRASQDIGSELHWYQ QKPDQSPKLLIKYASHSGSGVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDAGTYCHQGFSLPHTFGQGTQKVDIK
J313M2S3#74	513	EVVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQDIGSELHWYQ QKPDQSPKLLIKYASESGSGVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDAGTYCHQSFCLPYTFGQGTQKVDIK
J313M2S3#26	514	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQDIGSELHWYQ

10

20

30

40

		QKPDQSPKLLIKYASSSTSGVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDA <b>GTYYCHQSTSLPYTFGQGTKVDIK</b>
<b>J313M2S3#54</b>	515	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTTTCRASQDIGSELHWYQ QKPDQSPKLLIKYASSSLSGVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDA <b>GTYYCHQSDYLPYTFGQGTIVDIK</b>
<b>J313M2S3#1</b>	516	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTTTCRASQDIGEALHWYQ QKPDQSPKLLIKYASHSISGVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDA <b>AATYYCHQSDWLPYTFGQGTKVDIK</b>
<b>J313M2S3#18</b>	517	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTTTCRASQEIIGASLHWYQ QKPDQSPKLLIKYASHSASGVPSRFSGSGSGTDFTLT INSLEAEDA <b>AATYYCHQSDGLPYTFGQGTKVDIK</b>
<b>J313M2S3#55</b>	518	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTTTCRASQDIGGELHWYQ QKPDQSPKLLIKYASHSISGVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDA <b>AATYYCHQSNLDPYTFGQGTKVDIK</b>
<b>J313M2S3#59</b>	519	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTTTCRASQDIETELHWYQ QKPDQSPKLLIKYASHSISGVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDA <b>AATYYCHQTYGLPYTFGQGTKVDIK</b>
<b>J313M2S3#24</b>	520	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTTTCRASQONIGSDLHWYQ QKPDQSPKLLIKYASHSISGVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDA <b>AATYYCHQSMGLPYTFGQGTKVDIK</b>
<b>J313M2S3#25</b>	521	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTTTCRASQONIGYELHWYQ QKPDQSPKLLIKYASHSISGVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDA <b>AATYYCHQSFTLPYTFGPGTKVDIK</b>
<b>J313M2S3#47</b>	522	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTTTCRASQONIGTELHWYQ QKPDQSPKLLIKYASHCISGVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDA <b>AATYYCHQSESLPHTFGQGTKVDIK</b>
<b>J313M2S3#5</b>	523	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTTTCRASQONIGSELHWYQ QKPDQSPKLLIKYASHSISGVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDA <b>AATYYCHQSDTLPHTFGQGTKVDIK</b>
<b>J313M2S3#14</b>	524	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTTTCRASQDIGSELHWYQ QKPDQSPKLLIKYASESVSGVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDA <b>AATYYCHQSTNLPYTFGQGTKVDIK</b>
<b>J313M2S3#34</b>	525	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTTTCRASQDIGSELHWYQ QKPDQSPKLLIKYASHSVSGVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDA <b>AATYYCHQSSILPHTFGQGTKVDIK</b>
<b>J313M2S3#45</b>	526	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTTTCRASQONIGSELHWYQ QKPDQSPKLLIKYASHSVSGVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDA <b>AATYYCHQSTWLPYTFGQGTKVDIK</b>
<b>J313M2S3#90</b>	527	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTTTCRASQONIGSELHWYQ QKPDQSPKLLIKYASHSVSGVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDA <b>AATYYCHQSAFLPYIFGQGTKVDIK</b>
<b>J313M2S3#27</b>	528	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTTTCRASQONIGSELHWYQ QKPDQSPKLLIKYASYSVSGVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDA <b>AATYYCHQSIISLPQTFGQGTKVDIK</b>
<b>J313M2S3#33</b>	529	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTTTCRASQONIGSELHWYQ QKPDQSPKLLIKYASHSTS GVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDA <b>AATYYCHQSASLPITFGQGTKVDIK</b>
<b>J313M2S3#29</b>	530	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTTTCRASQONIGSGLHWYQ QKPDQSPKLLIKYASYSISGVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDA <b>GTYYCHQSAYLPYTFGPGTKVDIK</b>
<b>J313M2S3#81</b>	531	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTTTCRASQONIGSELHWYQ QKPDQSPKLLIKYASHSISGVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDA <b>GTYYCHQSAVLPDTFGPGTKVDIK</b>
<b>J313M2S3#31</b>	532	EIVLTQSPDFQSVAPKEKVTTTCRASQONIGSELHWYQ QKPDQSPKLLIKYASSSISGVPSRFSGSGSGTDFTLT

10

20

30

40

		INGLEAEADAGTY <del>Y</del> CHQSSDL <del>P</del> YTFGPGTKV <del>D</del> IK
J313M2S3#72	533	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQNI <del>D</del> SELHWYQ QKPDQSPKLLIKYASESISGVPSRFSGSGSGTDFALT INGLEAEADAGTY <del>Y</del> CHQSFSL <del>P</del> YTFGPGTKV <del>D</del> IK
J313M2S3#75	534	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQNI <del>D</del> SELHWYQ QKPDQSPKLLIKYASESISGVPSRFSGSGSGTDF <del>T</del> LT INGLEAEADAGTY <del>Y</del> CHQSAFL <del>P</del> YTFGQGTKV <del>D</del> IK
J313M2S3#6	535	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQNI <del>D</del> SDLHWYQ QKPDQSPKLLIKYASHSVSGVPSRFSGSGSGTDF <del>T</del> LT INGLEAEADAGTY <del>Y</del> CHQSYSL <del>P</del> FNFGPGTKV <del>D</del> IK
J313M2S3#79	536	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQNI <del>G</del> SELHWYQ QKPDQSPKLLIKYASHSVSGVPSRFSGSGSGTDF <del>T</del> LT INGLEAEADAGTY <del>Y</del> CHQSYM <del>L</del> PYSFGPGTKV <del>D</del> IK
J313M2S3#82	537	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQNI <del>G</del> EELHWYQ QKPDQSPKLLIKYASSSPSGVPSRFSGSGSGTDF <del>T</del> LT INGLEAEADAGTY <del>Y</del> CHQSFSL <del>P</del> VTFGPGTKV <del>D</del> IK
J313M2S3#30	538	EIVLTQSPDFQSVAPKEKVTITCRASQNI <del>G</del> SELHWYQ QKPDQSPKLLIKYASHSVSGVPSRFSGSGSGTDF <del>T</del> LT INGLEAEADAGTY <del>Y</del> CHQSI <del>S</del> L <del>P</del> YTFGQGTKV <del>D</del> IK
J313M2S3#46	539	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQA <del>I</del> GSELHWYQ QKPDQSPKLLIKYASYSVSGVPSRFSGSGSGTDF <del>T</del> LT INGLEAEADAGTY <del>Y</del> CHQASL <del>P</del> YTFGQGTKV <del>D</del> IK

10

20

## 【 0 5 5 5 】

上の表における I L 1 7 - T N - K 7 - B 6 由来の親和性成熟完全ヒト I L - 1 7 抗体の V H および V L 領域の個々の C D R の配列を整列させて、下の表における配列などのコンセンサス C D R 配列を提供することが可能である。

## 【 0 5 5 6 】

## 【 表 2 7 】

表 2 6

CDR 領域	配列識別子	コンセンサス配列
CDR- H1	配列番号 5 4 0	X <sub>1</sub> X <sub>2</sub> X <sub>3</sub> X <sub>4</sub> X <sub>5</sub> S Y G I S G D F G T V T C V S Y N R A M V C V H I
CDR- H2	配列番号 5 4 1	X <sub>1</sub> X <sub>2</sub> X <sub>3</sub> X <sub>4</sub> X <sub>5</sub> X <sub>6</sub> X <sub>7</sub> X <sub>8</sub> X <sub>9</sub> X <sub>10</sub> X <sub>11</sub> X <sub>12</sub> X <sub>13</sub> X <sub>14</sub> X <sub>15</sub> X <sub>16</sub> X <sub>17</sub> G I T P F F G T A D Y A Q K F Q G V H I L M I T N D N M L S V Y T V E W S S L S A A E T I L F D V V L P I S M I F V G H R

30

40

CDR領域	配列識別子	コンセンサス配列																
CDR-H3	配列番号 542	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	X <sub>4</sub>	X <sub>5</sub>	X <sub>6</sub>	X <sub>7</sub>	X <sub>8</sub>	X <sub>9</sub>	X <sub>10</sub>	X <sub>11</sub>	X <sub>12</sub>	X <sub>13</sub>	X <sub>14</sub>	X <sub>15</sub>	X <sub>16</sub>	X <sub>17</sub>
		E	P	N	E	F	W	N	G	Y	Y	T	T	H	D	F	D	Y
		D	S	S	D						F	A		D	H	L	S	
		V	T	T	A							S		Q	Y	Y	L	
				H								D		N	N		N	
												P		L			F	
												N					C	
												V					I	
																	H	
																	A	
																	D	
CDR-L1	配列番号 543	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	X <sub>4</sub>	X <sub>5</sub>	X <sub>6</sub>	X <sub>7</sub>	X <sub>8</sub>	X <sub>9</sub>	X <sub>10</sub>	X <sub>11</sub>						
		R	A	S	Q	N	I	G	S	A	L	H						
		W	V			D		D	Y	E								
						E		E	A	D								
						A			E	S								
						I			F	G								
									T									
									G									
CDR-L2	配列番号 544	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	X <sub>4</sub>	X <sub>5</sub>	X <sub>6</sub>	X <sub>7</sub>										
		Y	A	S	H	S	I	S										
					Q	P	V	P										
					Y	C	T											
					E		N											
					N		A											
					S		M											
					W		L											
							G											
							S											
							F											
							P											
							Q											
CDR-L3	配列番号 545	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	X <sub>4</sub>	X <sub>5</sub>	X <sub>6</sub>	X <sub>7</sub>	X <sub>8</sub>	X <sub>9</sub>								
		H	Q	S	T	S	L	P	H	T								
				T	D	D			Y	S								
				G	A	N			Q	A								
				Y	G				F	I								
				S	I				I	N								
				F	T				V	L								
				N	F				D									
				I	Y				N									
				E	W													
				M	C													
					E													
					R													
					V													
					L													
					M													

10

20

30

40

50

IL17TN-K7-B6由来の親和性成熟完全ヒトIL-17抗体のVH領域のCDR-H1についての配列データにより、CDR-H1の第一のアミノ酸(X<sub>1</sub>位)は好ましくは、R、S、I、T、G、L、K、V、P、WおよびHから選択されるアミノ酸が先行することも明らかになった。

【0558】

親和性成熟ヒトIL-17抗体(表22および表26)からならびに単離された完全ヒトIL-17抗体(表6)から整列されたCDRを検討すると、コンセンサスCDR配列のより包括的なセットが生じる。上記の発明の概要を参照されたい。

【0559】

以下はさらなる特徴付けのためにIgGに変換された。

10

【0560】

【表28】

表27

配列番号	タンパク質領域		配列
			123456789012345678901234567890
546	pJP243 B6.1 #5VH (B6-5VH)		EVQLVQSGAEVKKPGESVKISCKASGGSFRS YGISWVRQAPGQGLEWMGGITHFFGITDYAQ KFQGRVTITADESTTTAYMELSGLTSDDTAV YYCAREPNDFWNGYYDTHDFDSWGQGTTVTV SS
	pJP243 B6.1 #5VH	CDR-H1	配列番号546の 残基31-35 SYGIS
	pJP243 B6.1 #5VH	CDR-H2	配列番号546の 残基50-66 GITHFFGITDYAQKFQG
	pJP243 B6.1 #5VH	CDR-H3	配列番号546の 残基99-115 EPNDFWNGYYDTHDFDS
547	pJP244 B6.1 #5VK (B6-5Vk)		EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQNIGS ELHWYQQKPDQSPKLLIKYASHSISGVPSRF SGSGSGTDFTLTINGLEAEDAATYYCHQSDT LPHTFGQGTKVDIK
	pJP244 B6.1 #5VK	CDR-L1	配列番号547の 残基24-34 RASQNIGSELH
	pJP244 B6.1 #5VK	CDR-L2	配列番号547の 残基50-56 YASHSIS
	pJP244 B6.1 #5VK	CDR-L3	配列番号547の 残基84-97 ATYYCHQSDTLPHT
548	pJP245 B6.1 #15VH (B6-15VH)		EVQLVQSGAEVKKPGESLKIISCKASGGSFSG YGTSWVRQAPGQGLEWMGGITHFFGAVDYAQ KFQGRVTITADESTTTAYMELSGLTSDDTAV YYCARDPNEFWNGYYATHDFDYWGQGTTVTV SS
	pJP245 B6.1 #15VH	CDR-H1	配列番号548の 残基31-35 GYGTS
	pJP245 B6.1 #15VH	CDR-H2	配列番号548の 残基50-66 GITHFFGAVDYAQKFQG
	pJP245 B6.1 #15VH	CDR-H3	配列番号548の 残基99-115 DPNEFWNGYYATHDFDY

20

30

40

50

配列番号	タンパク質領域		配列
			123456789012345678901234567890
549	pJP246 B6.1 #15Vk (B6-15Vk)		EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQ <b>NIGA</b> ELHWYQQKPDQSPKLLIK <b>YASH</b> SISGVPSRF SGSGSGTDFTLTINGLEAEADAGTY <b>YCHQ</b> TDR LPYSFGPGTKVDIK
	pJP246 B6.1 #15Vk	CDR-L1	配列番号549の 残基24-34 <b>RASQ<b>NIGA</b>ELH</b>
	pJP246 B6.1 #15Vk	CDR-L2	配列番号549の 残基50-56 <b>YASH</b> SIS
	pJP246 B6.1 #15Vk	CDR-L3	配列番号549の 残基89-97 <b>HQ</b> TDRLPYS
550	pJP247 B6.1 #16VH (B6-16VH)		EVQLVQSGAEVKMPGSSSLKISCKASGG <b>SFRG</b> <b>YGIS</b> WVRQAPGQGLEWMG <b>GITPFFGWADYAQ</b> <b>KFQ</b> GRVTITADESTTTAYMELSGLTSDDTAV YYCARD <b>DPNEFWNGYYDTHHFDY</b> WGQGT'TVTV SS
	pJP247 B6.1 #16VH	CDR-H1	配列番号550の 残基31-35 <b>YGIS</b>
	pJP247 B6.1 #16VH	CDR-H2	配列番号550の 残基50-66 <b>GITPFFGWADYAQ<b>KFQ</b></b>
	pJP247 B6.1 #16VH	CDR-H3	配列番号550の 残基99-115 <b>DPNEFWNGYYDTHHFDY</b>
551	pJP248 B6.1 #16Vk (B6-16Vk)		EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQ <b>DIGS</b> <b>ALH</b> WYQQKPDQSPKLLIK <b>YASH</b> SVSGVPSRF SGSGSGTDFTLTINGLEAEADAGTY <b>YCHQ</b> S <b>DI</b> LPHTFGPGTKVDIK
	pJP248 B6.1 #16Vk	CDR-L1	配列番号551の 残基24-34 <b>RASQ<b>DIGS</b>ALH</b>
	pJP248 B6.1 #16Vk	CDR-L2	配列番号551の 残基50-56 <b>YASH</b> SVS
	pJP248 B6.1 #16Vk	CDR-L3	配列番号551の 残基89-97 <b>HQ</b> S <b>DILPHT</b>
552	pJP249 B6.1 #17VH (B6-17VH)		EVQLVQSGAEVKKPGSSVKV <b>SCKASGG</b> SFG <b>G</b> <b>YGIG</b> WVRQAPGQGLEWMG <b>GITPFFGFADYAQ</b> <b>KFQ</b> GRVTITADESTTTAYMELSGLTSDDTAV YYCARD <b>DPNEFWNGYYSTHDFDS</b> WGQGT'TVTV SS
	pJP249 B6.1 #17VH	CDR-H1	配列番号552の 残基31-35 <b>YGIG</b>
	pJP249 B6.1 #17VH	CDR-H2	配列番号552の 残基50-66 <b>GITPFFGFADYAQ<b>KFQ</b></b>
	pJP249 B6.1 #17VH	CDR-H3	配列番号552の 残基99-115 <b>DPNEFWNGYYSTHDFDS</b>

10

20

30

40

配列番号	タンパク質領域		配列
			123456789012345678901234567890
553	pJP252 B6.1 #17Vk (B6-17Vk)		EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQDIGS ELHWYQQKPDQPPKLLIKYASHSTS SGSGSGTDFTLTINGLEAEADAGTYCHQTD LPYTFGPGTKVDIK
	pJP252 B6.1 #17Vk	CDR-L1	配列番号553の 残基24-34 <b>RASQDIGSELH</b>
	pJP252 B6.1 #17Vk	CDR-L2	配列番号553の 残基50-56 <b>YASHSTS</b>
	pJP252 B6.1 #17Vk	CDR-L3	配列番号553の 残基89-97 <b>HQTDSPYTF</b>
554	pJP251 B6.1 #18VH (B6-18VH)		EVQLVQSGAEVKKPQESLKVSKASGGRFRT YGISWVRQAPGQGLEWMGGITNFFGWTDYAQ KFQGRVTITADESTTTAYMELSGLTSDDTAV YYCARVPNEFWNGYYATDYFDNWGQGT TVTVSS
	pJP251 B6.1 #18VH	CDR-H1	配列番号554の 残基31-35 <b>TYGIS</b>
	pJP251 B6.1 #18VH	CDR-H2	配列番号554の 残基50-66 <b>GITNFFGWTDYAQKFQG</b>
	pJP251 B6.1 #18VH	CDR-H3	配列番号554の 残基99-115 <b>VPNEFWNGYYATDYFDN</b>
555	pJP250 B6.1 #18Vk (B6-18Vk)		EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQEIGA SLHWYQQKPDQSPKLLIKYASHSAS SGSGSGTDFTLTINSLEAEADAATYYCHQSDG LPYTFGQGTKVDIK
	pJP250 B6.1 #18Vk	CDR-L1	配列番号555の 残基24-34 <b>RASQEIGASLH</b>
	pJP250 B6.1 #18Vk	CDR-L2	配列番号555の 残基50-56 <b>YASHSAS</b>
	pJP250 B6.1 #18Vk	CDR-L3	配列番号555の 残基89-97 <b>HQSDGLPYTF</b>
556	pJP253 B6.1 #46VH (B6-46VH)		EVQLVQSGAEVKKPQESLKVSKASGGSFIS YGISWVRQAPGQGLEWMGGITHFFGSTDYAQ KFQGRVTITADESTTTAYMELSGLTSDDTAV YYCAREPNEFWNGYYTTHDFDSWGQGT TVTVSS
	pJP253 B6.1 #46VH	CDR-H1	配列番号556の 残基31-35 <b>SYGIS</b>
	pJP253 B6.1 #46VH	CDR-H2	配列番号556の 残基50-66 <b>GITHFFGSTDYAQKFQG</b>
	pJP253 B6.1 #46VH	CDR-H3	配列番号556の 残基99-115 <b>EPNEFWNGYYTTHDFDS</b>

10

20

30

40



配列番号	タンパク質領域		配列
			123456789 <b>0</b> 123456789 <b>0</b> 123456789 <b>0</b>
557	pJP254 B6.1 #46Vk (B6-46Vk)		EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQAIGS ELHWYQQKPDQSPKLLIKYASYSVSGVPSRF SGSGSGTDFTLTINGLEAEDAGTYYCHQSAS LPYTFGQGTKVDIK
	pJP254 B6.1 #46Vk	CDR-L1	配列番号557の 残基24-34 <b>RASQAIGSELH</b>
	pJP254 B6.1 #46Vk	CDR-L2	配列番号557の 残基50-56 <b>YASYSVS</b>
	pJP254 B6.1 #46Vk	CDR-L3	配列番号557の 残基89-97 <b>HQSASLPYT</b>
558	pJP255 B6.1 #44VH (B6-44VH)		EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGSFLS YGFSSWRQAPGQGLEWMGGITPFFGLADYAQ KFQGRVTITADESTTTAYMELSGLTSDDTAV YYCARESEFEWNGYYCTQDFDLWGQGTITVTV SS
	pJP255 B6.1 #44VH	CDR-H1	配列番号558の 残基31-35 <b>SYGFS</b>
	pJP255 B6.1 #44VH	CDR-H2	配列番号558の 残基50-66 <b>GITPFFGLADYAQKFQG</b>
	pJP255 B6.1 #44VH	CDR-H3	配列番号559の 残基99-115 <b>ESSEFEWNGYYCTQDFDL</b>
559	pJP256 B6.1 #44Vk (B6-44Vk)		EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQDIGS DLHWYQQKPDQSPKLLIKYASNSISGVPSRF SGSGSGTDFTLTINGLEAEDAGTYYCHQTAY LPQTFGPGTKVDIK
	pJP256 B6.1 #44Vk	CDR-L1	配列番号559の 残基24-34 <b>RASQDIGSDLH</b>
	pJP256 B6.1 #44Vk	CDR-L2	配列番号559の 残基50-56 <b>YASNSIS</b>
	pJP256 B6.1 #44Vk	CDR-L3	配列番号559の 残基89-97 <b>HQTAYLPQT</b>
560	B6.11 VH (親VL、 配列番号47 と対合する)		EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGSFLS YGFSSWRQAPGQGLEWMGGITPFFGFADYAQ KFQGRVTITADESTTTAYMELSGLTSDDTAV YYCAREPNDFWNGYYTTHHFDYWGQGTITVTV SS
	B6.11 VH	CDR-H1	配列番号560の 残基31-35 <b>SYGFS</b>
	B6.11 VH	CDR-H2	配列番号560の 残基50-66 <b>GITPFFGFADYAQKFQG</b>
	B6.11 VH	CDR-H3	配列番号560の 残基99-115 <b>EPNDFWNGYYTTHHFDY</b>

10

20

30

40

配列番号	タンパク質領域		配列
			123456789012345678901234567890
561	B6.29 VH (親VL、配列番号47と対合する)		EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGSFIS YGYNWVRQAPGQGLEWMGGITPFFGTADYAQ KFGGRVTITADESTTTAYMELSGLTSDDTAV YYCAREPNDFWNGY <del>Y</del> THHFDYWGQGTTVTVSS
	B6.29 VH	CDR-H1	配列番号561の残基31-35 SYGYN
	B6.29 VH	CDR-H2	配列番号561の残基50-66 GITPFFGTADYAQKFGQ
	B6.29 VH	CDR-H3	配列番号561の残基99-115 EPNDFWNGY <del>Y</del> THHFDY

10

## 【0561】

## 2.2: ヒトIL-17抗体の機能的特徴付け

## 2.2.1: IL-17酵素結合免疫吸着アッセイプロトコール

20

ヒト抗体によるIL-17結合はELISA(上記のアッセイ、実施例1.5.1)により評価された。結果は下の表に示されている。

## 【0562】

## 【表29】

表28. ELISAによるヒトIL-17へのヒト抗体の結合

MAb	hIL-17におけるEC50 ELISA (pM)
IL-17-TN-K7-B6	447
IL-17-TN-L7-C8	517
IL-17-TN-L7-A7	131
IL-17-TN-L7-G9	165
IL-17-LN-K9-F5	7445
IL17-G9-1	130
IL17-G9-2	180
IL17-G9-3	50
IL17-G9-4	60
IL17-G9-5	120
IL17-G9-6	120
IL17-G9-M1	80
IL17-G9-M2	80
IL17-B6-5	220
IL17-B6-15	130
IL17-B6-16	160
IL17-B6-17	130
IL17-B6-18	160
IL17-B6-46	140
IL17-B6-11	58
IL17-B6-29	90

30

40

## 【0563】

## 2.2.2: ヒトIL-17抗体の中和効力

ヒト抗体ライブラリーからPROfusion mRNAディスプレイ技術により同定されるいくつかの完全ヒト抗体の効力は、HS27細胞におけるIL-17推進IL-6産生を使用して評価された(上記のアッセイ、実施例1.5.2)。下の表はヒトIL-

50

17Aに対する効力をまとめている。これらのアッセイにおけるヒトIL-17Aの最終濃度は0.3nMであったことに注目すべきである。

【0564】

【表30】

表29

抗IL-17 MAb	効力 (nM)		
	Hu IL-17A	Hu IL-17A/F	アカゲザル IL-17A
A7	1.8	1.8	12
B6	4.5	8.1	18
C8	4.5	2.6	18
G9	0.8	2.0	12

10

【0565】

2.2.3: 親和性成熟ヒト抗体の中和効力

IL17-TN-L7-G9およびIL17-TN-K7-B6の親和性成熟由来の完全ヒト抗体の効力は、ヒトおよびアカゲザル抗原ではHS27細胞においてIL-17推進IL-6産生を使用して評価された(上記のアッセイ、実施例1.5.2)。マウス、ラットまたはウサギIL-17A中和アッセイでは、マウス胚線維芽細胞系統NIH3T3からのIL-17およびTNF誘導IL-6分泌が使用された(上記アッセイ、実施例1.5.3)。下の表は中和効力をまとめている。

20

【0566】

【表31】

表30

抗IL-17 MAb	効力 (pM)					
	Hu IL-17A	Hu IL-17A/F	アカゲザル IL-17A	ラット IL-17A	マウス IL-17A	ウサギ IL-17A
B6-5	18	134	12	73	64	320
B6-11	20	71	33	6100	NI	ND
B6-15	24	162	10	17	ND	ND
B6-16	26	114	13	167	ND	ND
B6-17	15	137	11	111	69	232
B6-29	134	ND	ND	ND	ND	ND
B6-44	120	288	65	ND	ND	ND
B6-46	59	ND	ND	ND	ND	ND
G9-1	27	99	604	NI	NI	ND
G9-2	24	147	157	NI	NI	NI
G9-3	334	ND	ND	ND	ND	ND
G9-4	38	119	247	NI	NI	ND
G9-5	310	ND	ND	ND	ND	ND
G9-6	884	ND	ND	ND	ND	ND
G9-M1	88	ND	ND	NI	NI	ND
G9-M2	38	44	105	NI	NI	ND

30

40

NI: 阻害なし。ND: 未決定

【0567】

2.2.3: 表面プラズモン共鳴によるIL-17抗体の親和性測定

精製された組換えヒト(HuIL-17A)、アカゲザル(CynoIL-17A)、ラット(RatIL-17A)、マウス(MuIL-17A)、ウサギIL-17(RabIL-17A)およびヒトIL-17A/F(HuIL-17A/F)へのヒト抗IL

50

- 17 抗体の結合は、上記の通りに（実施例 1 . 5 . 4）25 で泳動 HBS - EP（10 mM HEPES [pH 7 . 4]、150 mM NaCl、3 mM EDTA および 0 . 005 % サーフアクトン P20）を使用し、Biacore（登録商標）3000 装置（Biacore（登録商標）AB、Uppsala、Sweden）を用いて表面プラズモン共鳴ベースの測定により決定された。下の表は、選択されたヒト抗ヒト IL - 17 A 抗体に対する親和性測定値を示している。

【 0 5 6 8 】

【表 3 2】

表 3 1 . 抗ヒト IL - 17 抗体の親和性測定

ヒト抗体	IL-17 抗原					
	HuIL-17A	HuIL-17A/F	マウス IL-17A	ラット IL-17A	MuIL-17A	RabIL-17A
<b>G9 (M)</b>	<b>2.80E-10</b>	<b>9.07E-10</b>	<b>2.07E-09</b>	ND	ND	ND
Kon (1/Ms)	3.09E+05	1.07E+05	9.60E+04			
Koff (1/s)	8.65E-05	9.70E-05	1.99E-04			
<b>G9-1 (M)</b>	<b>2.57E-11</b>	<b>3.13E-12</b>	<b>2.96E-12</b>	ND	ND	ND
Kon (1/Ms)	4.08E+05	3.20E+05	3.38E+05			
Koff (1/s)	1.05E-05	1.00E-06	1.00E-06			
<b>G9-2 (M)</b>	<b>&lt;4.33E-12</b>	<b>4.37E-10</b>	<b>&lt;2.70E-12</b>	ND	ND	ND
Kon (1/Ms)	2.31E+05	1.98E+05	3.71E+05			
Koff (1/s)	<1.00E-6	8.66E-05	<1.00E-6			
<b>G9-4 (M)</b>	<b>4.69E-12</b>	<b>4.24E-12</b>	<b>3.77E-12</b>	ND	ND	ND
Kon (1/Ms)	2.13E+05	2.36E+05	2.65E+05			
Koff (1/s)	1.00E-06	1.00E-06	1.00E-06			
<b>G9-M1 (M)</b>	<b>3.22E-12</b>	<b>2.44E-10</b>	<b>2.65E-12</b>	ND	ND	ND
Kon (1/Ms)	3.11E+05	1.62E+05	3.77E+05			
Koff (1/s)	1.00E-06	3.95E-05	1.00E-06			
<b>G9-M2 (M)</b>	<b>8.26E-12</b>	<b>1.03E-11</b>	<b>&lt;2.45E-12</b>	ND	ND	ND
Kon (1/Ms)	2.81E+05	1.37E+05	4.08E+05			
Koff (1/s)	2.32E-06	1.41E-06	<1.00E-6			
<b>B6 (M)</b>	<b>8.40E-10</b>	<b>2.19E-08</b>	<b>9.92E-10</b>	ND	ND	ND
Kon (1/Ms)	1.75E+04	7.98E+03	2.53E+04			
Koff (1/s)	1.47E-05	1.75E-04	2.51E-05			
<b>B6-5 (M)</b>	<b>3.18E-12</b>	<b>2.22E-12</b>	<b>5.39E-12</b>	<b>9.05E-12</b>	<b>3.95E-11</b>	<b>3.17E-12</b>
Kon (1/Ms)	7.20E+06	1.33E+07	1.21E+07	6.12E+06	2.58E+06	7.03E+06
Koff (1/s)	2.29E-05	2.95E-05	6.52E-05	5.54E-05	1.02E-04	2.23E-05
<b>B6-15 (M)</b>	<b>7.30E-12</b>	<b>6.47E-12</b>	<b>4.01E-12</b>	ND	ND	ND
Kon (1/Ms)	8.25E+06	8.82E+06	1.37E+07			
Koff (1/s)	6.02E-05	5.71E-05	5.50E-05			
<b>B6-16 (M)</b>	<b>7.94E-12</b>	<b>1.64E-11</b>	<b>4.83E-12</b>	ND	ND	ND
Kon (1/Ms)	3.78E+06	4.00E+06	9.27E+06			
Koff (1/s)	3.00E-05	6.57E-05	4.48E-05			
<b>B6-17 (M)</b>	<b>7.85E-13</b>	<b>1.70E-12</b>	<b>1.03E-12</b>	<b>9.64E-12</b>	<b>1.13E-10</b>	<b>3.51E-12</b>
Kon (1/Ms)	3.95E+06	7.23E+06	1.02E+07	6.13E+06	1.49E+06	9.58E+06
Koff (1/s)	3.10E-06	1.23E-05	1.05E-05	5.91E-05	1.69E-04	3.36E-05

ND:未決定

【 0 5 6 9 】

2 . 2 . 4 : ラットにおける IL - 17 抗体の薬物動態学的解析

10

20

30

40

50

ヒト抗ヒトIL-17抗体の薬物動態学的研究は、スプラーグドローリーラットにおいて実施された。雄性ラットは、4 mg / kgの抗体タンパク質の単回投与を静脈内に投与され、血清試料は抗原捕捉ベースの化学発光MSD (Meso Scale Discovery)法を使用して解析された。薬物動態学的パラメーターは、WinNonlinを使用する非コンパートメント解析により計算された。

【0570】

2.2.4.1: ラット血清の調製

外科的に変えられた(頸動脈をカニューレ処置された、JVC)正常雄性スプラーグドローリーラット(生後約7週間、体重240-390グラム)は、Charles River Laboratories (Wilmington, MA)から購入された。前記動物は、12時間明/暗サイクル下で一定の温度および湿度に維持された部屋に収容され、げっ歯類固形飼料を与えられ、適宜、餌と水を与えられた。前記動物の水和および臨床症状は毎日モニターされた。

10

【0571】

血液試料は、様々な時点で収集され(0.2 mL)、室温で30分間凝固させ、13,200 rpmで8分間遠心分離された。次に、血清はエペンドルフ管に移され、-80で凍結保存された。

【0572】

2.2.4.2: PK血清試料においてIL-17抗体を定量化するのに使用されるMSDアッセイ

20

MSDストレプトアビジンプレート(Meso Scale Discovery)は、0.05% Tween-20を含有するリン酸緩衝食塩水(10x PBSから希釈される、Abbott Bioresearch Center, Media Room, Worcester, MAおよびTween-20, Sigma, St. Louis, MO)を用いて洗浄された。プレートは、室温で振盪しながら(600 rpm)、覆いをして1時間、150 µL/ウェルブロッキング溶液(MSD Block, Meso Scale Discovery, PBS中3%最終濃度まで希釈される。)を用いてブロックされた。

【0573】

解析に先立って、ラット血清試料は氷上解凍され、ゆっくりと混合され、エペンドルフ遠心分離機において4で3分間14,000 rpmで遠心分離された。標準曲線および対照試料はラット血清において調製された。研究試料、標準曲線試料、ブランクおよび品質管理試料は、室温で1時間、ビオチン化ヒトIL-17(アッセイ緩衝液中0.1 µg/mL)およびスルホタグ付きヤギ抗ヒトIgG(Meso Scale Discovery, アッセイ緩衝液中1 µg/mL)と一緒に、個別の2 mLディーブウェル96ウェルプレート(Corning, Corning, NY)1対1対1=V対V対Vにおいて溶液で温置された。次に、前記試料はMSDプレートに移され、室温で振盪しながら(600 rpm)さらに1時間温置された。MSDプレートは洗浄され、2x Read Buffer(Meso Scale Discovery)を用いて現像された。化学発光は、MSD Sector Imager 6000上で10分以内に測定された。

30

40

【0574】

標準曲線は、4パラメーターロジスティックフィットを使用して解析され、試料濃度はXLfit4ソフトウェアバージョン2.2.1 Build 16(Microsoft Corporation, Redmond, WA)により計算された。薬物動態学的パラメーターは、Winonlinソフトウェアバージョン5.0.1(Pharsight Corporation, Mountain View, CA)を使用して非コンパートメント解析により動物ごとに計算された。

【0575】

選択されたヒト抗ヒトIL-17A抗体についての薬物動態学的プロファイルは下の表に示されている。

50

【 0 5 7 6 】

【 表 3 3 】

表 3 2. ヒト I L - 1 7 抗体の薬物動態学的プロファイル

mAb	T1/2 (日)	Vss (mL/kg)	Cl (ml/hr/kg)
IL-17-B6-17	11.9	66	0.18
IL17-B6-5	11.8	68	0.18
IL-17-G9-2	11.1	130	0.37

10

【 0 5 7 7 】

2 . 3 : I L - 1 7 抗体の治療効果2 . 3 . 1 : 急性 I L - 1 7 誘導 K C モデルにおける I L - 1 7 抗体の中和効力

ヒト I L - 1 7 に対する完全ヒト抗体のうち2つは、急性インビボ r h I L 1 7 誘導 K C モデルにおいて評価された。雌性 B A L B / c J マウスは抗体を腹腔内 ( i . p . ) にプレ投与され、18時間後、マウスは500  $\mu$  L 体積中3  $\mu$  g r h I L 1 7 を腹腔内に注射された。1時間後、マウスは屠殺され、K C のレベルは M e s o S c a l e により評価された。K C の % 阻害を表す E D 5 0 値が決定された。表 W に示されているように、B 6 - 5 と B 6 - 1 7 の両方が I L - 1 7 誘導 K C 産生を完全に中和し、E D 5 0 はそれぞれ7 . 5 および17 . 1 m g / k g であった。

20

【 0 5 7 8 】

【 表 3 4 】

表 3 3. 組換えヒト I L - 1 7 誘導 K C モデルにおける抗 I L - 1 7 抗体の E D 5 0

抗-IL-17 MAb	ED50 (mg/kg)
B6-5	7.5
B6-17	17.1

30

【 0 5 7 9 】

実施例 3 : T N F / I L - 1 7 D V D - I g ( 商標 ) 分子の作製3 . 1 : T N F / I L - 1 7 D V D - I g D N A 構築物の構築

抗 T N F 抗体可変ドメイン ( D 2 E 7 ) は、介在リンカー D N A 配列を用いたオーバーラッピング P C R 増幅により複数の I L - 1 7 抗体可変ドメインと組み合わされる。増幅された P C R 産物は、H E K 2 9 3 細胞における一過性発現に適した発現ベクターにサブクローニングされ、前記オープンリーディングフレーム領域は D V D - I g 発現前に配列決定により確認される。

【 0 5 8 0 】

3 . 2 : T N F / I L 1 7 D V D - I g 結合タンパク質の発現および作製

配列決定による D N A 確認後、すべての D V D - I g D N A 構築物は、E . コリにおいて伸長され、D N A は Q i a g e n H i s p e e d M a x i P r e p ( カタログ # 1 2 6 6 2 , Q I A G E N ) を使用して精製される。D V D - I g D N A は、0 . 2  $\mu$  g / m l 重鎖 D N A および 0 . 3  $\mu$  g / m l 軽鎖 D N A を用いて P E I と D N A を 2 対 1 の比で混合することにより対数期 2 9 3 E 細胞 ( 0 . 5  $\times$  1 0 <sup>6</sup> / m l 、生存率 > 9 5 % ) にトランスフェクトされた。D N A : P E I 複合体は、2 9 3 E 細胞に添加する前に 1 5 分間 T C フードにおいて室温で形成された。2 4 後、0 . 5 % T N 1 が 2 9 3 E 細胞に添加された。5 日目、ヒト I g G 1 力価測定のために上清が収集された。細胞上清は 7 日目に回収され、0 . 2  $\mu$  M P E S フィルターを通して濾過された。上清は、製造業者

40

50

の使用説明書に従ってプロテイン A セファロースアフィニティークロマトグラフィーを使用して精製された。精製された DVD-Ig は、0.1 M グリシン (pH 2.99) によりカラムから溶出され、即座に 15 mM ヒスチジン緩衝液 (pH 6.0) に透析された。結合タンパク質は A280 により定量化され、質量分析および SEC により解析された。

【0581】

3.3: TNF/IL-17 DVD-Ig 構築物の配列

ヒト TNF および hIL-17 に結合することができる DVD-Ig タンパク質の重鎖および軽鎖のアミノ酸配列が決定された。TNF/IL-17 DVD-Ig 結合タンパク質の可変重鎖、可変軽鎖および定常領域のアミノ酸配列は下の表に示されている。

【0582】

10

【表35】

表34. TNF/IL-17 DVD-Ig 結合タンパク質の可変および定常領域の配列

タンパク質	配列識別子	配列
タンパク質領域		12345678901234567890
DVD 重可変 D2- GS6-B6 DVD	配列番号 :562	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVTEGRFTISRDNKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGTLVTVS SGGGGSGEVQLVQSGAEVKK PGESLKI SCKASGGSFRRSYG ISWVRQAPGQGLEWMGGITP ILGTANYAQKFQGRVTITAD ESTTTAYMELSGLTSDDTAV YYCAREPNDFWNGYYTTHHF DYWGQGTPTVTVSS
D2 VH	配列番号 :563	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVTEGRFTISRDNKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGTLVTVS S
リンカー	配列番号 :564	GGGGSG
B6- VH	配列番号 :565	EVQLVQSGAEVKKPGESLKI SCKASGGSFRRSYGISWVRQA PGQGLEWMGGITPILGTANY AQKFQGRVTITADESTTTAY MELSGLTSDDTAVYYCAREP NDFWNGYYTTHHF DYWGQGTPTVTVSS
CH	配列番号 :566	ASTKGPSVFPPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQT

20

30

40

タンパク質		配列
タンパク質領域	配列識別子	12345678901234567890
		YICNVNHNKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMIS RTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
DVD 軽可変  E7-SL-B6 DVD	配列番号 :567	DIQMTQSPSSLSASVGDRV T ITCRASQGI RNYLAWYQQK P GKAPKLLIYAAS TLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTIS SLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFG Q GTKVEIKRGGSGGDVVM TQS PDFQSVTPKEKVTITCRAS Q NIGSALHWYQQKPDQSPKLL IKYASQSIGVPSRFSGSGS GTDFTLTINGLEAEDAGTY Y CHQSTSLPHTFGQGTKLDI K R
E7 VL	配列番号 :568	DIQMTQSPSSLSASVGDRV T ITCRASQGI RNYLAWYQQK P GKAPKLLIYAAS TLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTIS SLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFG Q GTKVEIKR
リンカー	配列番号 :569	GGSGG
B6 VL	配列番号 :570	DVVMTQSPDFQSVTPKEKVT ITCRASQNIGSALHWYQQK P DQSPKLLIKYASQSIGVPS RFSGSGSGTDFTLTINGLEA EDAGTY YCHQSTSLPHTFG Q GTKLDIKR
CL	配列番号 :571	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC

10

20

30

40



タンパク質		配列
タンパク質領域	配列識別子	12345678901234567890
DVD 重可変 D2-SL-B6 DVD	配列番号 :572	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVEGRFTISRDNKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGTTLVTVS SASTKGPVQLVQSGAEVKK PGESLKI SCKASGGSFRSYG ISWVRQAPGQGLEWMGGITP ILGTANYAQKFQGRVTITAD ESTTTAYMELSGLTSDDTAV YYCAREPNDFWNGYYTTHHF DYWGQGTPVTVSS
D2 VH	配列番号 :573	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVEGRFTISRDNKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGTTLVTVS S
リンカー	配列番号 :574	ASTKGP
B6-VH	配列番号 :575	EVQLVQSGAEVKKPGESLKI SCKASGGSFRSYGISWVRQA PGQGLEWMGGITPILGTANY AQKFQGRVTITADESTTTAY MELSGLTSDDTAVYYCAREP NDFWNGYYTTHHFDYWGQGT PVTVSS
CH	配列番号 :576	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKHTCPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPV LSDGSEFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMEALHNHYT QKLSLSLSPGK

10

20

30

40

タンパク質	配列識別子	配列
タンパク質領域		12345678901234567890
DVD 重可変 D2-GS6-G9-DVD	配列番号 :577	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVEGRFTISRDNKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGTTLVTVS SGGGGSGEEVQLLESGGGVV QPGRSLRLSCAASGFIFSNY GMHWVRQAPGKGLEWVAVIS YDGSNKYYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLEMNSLRPEDTA VYYCAKVGASGDYYSYGLD VWGQGTTLVTVSS
D2 VH	配列番号 :578	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVEGRFTISRDNKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGTTLVTVS S
リンカー	配列番号 :579	GGGGSG
G9 VH	配列番号 :580	EVQLLESGGGVVQPGRSLRL SCAASGFIFSNYGMHWVRQA PGKGLEWVAVISYDGSNKYY ADSVKGRFTISRDNKNTLY LEMNSLRPEDTAVYYCAKVG ASGDYYSYGLDVWGQGTTLV TVSS
CH	配列番号 :581	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKHTCPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRT EVTCCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPV LSDGSGFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSQSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
DVD 軽可変 E7-GS6-G9 DVD	配列番号 :582	DIQMTQSPSSLSASVGRVT ITCRASQGI RNYLAWYQQK GKAPKLLIYAASLTQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKRGGSGQSVLTQP PSASGTPGQTVSISCSGSNS NIGSHSVNWFYQQVPGAAPKL LMYGIGQRPSGVPDRFVSQ SGTSASLAISGLQSEDEADY

10

20

30

40

タンパク質		配列	
タンパク質領域	配列識別子	12345678901234567890	
E7 VL	配列番号 :583	YCATWDDSLGGYVFGSGTKV TVLGQPKAAPSVTLFPPSSE ELQANKATLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPVKAGVETTT PSKQSNKYAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQVTHEGSTVE KTVAPTECS	10
リンカー	配列番号 :584	GGSGG	
G9 VL	配列番号 :585	QSVLTQPPSASGTPGQTVSI SCSGSNSNIGSHSVNWXQQV PGAAPKLLMYGIGQRPSGVP DRFSVSQSGTSASLAI SGLQ SEDEADYYCATWDDSLGGYV FGSGTKVTVLG	20
CL	配列番号 :586	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC	
DVD 軽可変 E7-SL-G9 DVD	配列番号 :587	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGI RNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASSTLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKRTVAAPQSVLTQP PSASGTPGQTVSISCSGSNS NIGSHSVNWXQQVPGAAPKL LMYGIGQRPSGVPDRFSVSQ SGTSASLAI SGLQSEDEADY YCATWDDSLGGYVFGSGTKV TVLG	30
E7 VL	配列番号 :588	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGI RNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASSTLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKR	40
リンカー	配列番号 :589	TVAAP	
G9 VL	配列番号 :590	QSVLTQPPSASGTPGQTVSI SCSGSNSNIGSHSVNWXQQV PGAAPKLLMYGIGQRPSGVP DRFSVSQSGTSASLAI SGLQ SEDEADYYCATWDDSLGGYV FGSGTKVTVLG	
CL	SEQ ID NO.:591	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDS	

タンパク質	配列識別子	配列	
タンパク質領域		12345678901234567890	
		KDSTYLSSTLTLISKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC	
DVD 重可変 D2-SL-G9 DVD	配列番号 :592	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVEGRFTISRDNKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGT <sup>10</sup> LVTVSS SASTKGP <sup>10</sup> EVQLLES <sup>10</sup> GGGVVQ PGRSLRLSCAASGFIFSNYG MHWVRQAPGKGLEWVAVISY DGSNKYYADSVKGRFTISR NSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAKVGASGDY <sup>10</sup> YSYGLDV WGQGT <sup>10</sup> LVTVSS	10
D2 VH	配列番号 :593	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVEGRFTISRDNKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGT <sup>20</sup> LVTVSS S	20
リンカー	配列番号 :594	A <sup>20</sup> STKGP	
G9 VH	配列番号 :595	EVQLLES <sup>20</sup> GGGVVQPGRSLRL SCAASGFIFSNYGMHWVRQA PGKGLEWVAVISYDGSNKYY ADSVKGRFTISRDNKNTLY LEMNSLRPEDTAVYYCAKVG ASGDY <sup>20</sup> YSYGLDVWGQGT <sup>20</sup> LVTVSS TVSS	
CH	配列番号 :596	A <sup>20</sup> STKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPE EVT <sup>30</sup> CVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTT <sup>30</sup> PPV LDS <sup>30</sup> DGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNV <sup>30</sup> FSCSVMEALHNHYT QKSLSLSPGK	30
DVD 軽可変	配列番号 :597	DIQMTQSPSSLSASVGRVT ITCRASQGI <sup>40</sup> RNYLAWYQQK PKAPKLLIYAAS <sup>40</sup> TLQSGVPS RFS <sup>40</sup> SGSGTDF <sup>40</sup> TLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKRGGSGGQSVLTQP PSASGTPGQTVSISCSGSHS	40

タンパク質		配列	
タンパク質領域	配列識別子	12345678901234567890	
E7-GS6-G9-1 DVD		NIGRHPVDWYQQVPGAAPKL LMYYGGYRPSGVPDRFSGSQ SGTSASLAISGLQSEDEADY YCATWDDRLVGYVFGSGTKV TVLG	
E7 VL	配列番号 :598	DIQMTQSPSSLSASVGDRT ITCRASQGIRNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASSTLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKR	10
リンカー	配列番号 :599	GGSGG	
G9-1 VL	配列番号 :600	QSVLTQPPSASGTPGQTVSI SCSGSHSNIGRHPVDWYQQV PGAAPKLLMYYGGYRPSGVP DRFSGSQSGTSASLAISGLQ SEDEADYCATWDDRLVGYV FGSGTKVTVLG	
CL	配列番号 :601	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSSTLTLSKADYK HKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC	20
DVD 軽可変	配列番号 :602	DIQMTQSPSSLSASVGDRT ITCRASQGIRNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASSTLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKRTVAAPQSVLTQP PSASGTPGQTVSISCSGSHS NIGRHPVDWYQQVPGAAPKL LMYYGGYRPSGVPDRFSGSQ SGTSASLAISGLQSEDEADY YCATWDDRLVGYVFGSGTKV TVLG	30
E7-SL-G9-1 DVD			
E7 VL	配列番号 :603	DIQMTQSPSSLSASVGDRT ITCRASQGIRNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASSTLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKR	
リンカー	配列番号 :604	TVAAP	
G9-1 VL	配列番号 :605	QSVLTQPPSASGTPGQTVS ISCSGSHSNIGRHPVDWYQ QVPGAAPKLLMYYGGYRPS GVPDRFSGSQSGTSASLAI SGLQSEDEADYCATWDDR LVGYVFGSGTKVTVLG	40
CL	配列番号 :606	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSSTLTLSKADYK	

タンパク質	配列識別子	配列	
タンパク質領域		12345678901234567890	
		HKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC	
DVD 軽可変 E7-GS6-G9-4 DVD	配列番号 :607	DIQMTQSPSSLSASVGDRV ITCRASQGI RNYLAWYQQK GKAPKLLIYAAS TLQSGV RFSGSGSGTDFTLTISSL EDVATYYCQRYNRAPYTF GQ GTKVEIKRGGSGGQSVLT QPSASGTPGQTVSISCSGR QSNIGRHYVDWYQQVPGA APKL LMYYDSIRPSGVPDRFSG S SGTSASLAISGLQSEDEAD Y YCATWDDSLGGYVFGSGTK V TVLG	10
E7 VL	配列番号 :608	DIQMTQSPSSLSASVGDRV ITCRASQGI RNYLAWYQQK GKAPKLLIYAAS TLQSGV RFSGSGSGTDFTLTISSL EDVATYYCQRYNRAPYTF GQ GTKVEIKR	20
リンカー	配列番号 :609	GGSGG	
G9-4 VL	配列番号 :610	QSVLTQPPSASGTPGQTVS ISCSGRQSNIGRHYVDWY QQV PGAAPKLLMYYDSIRPSG V DRFSGSQSGTSASLAISGL Q SEDEADYCATWDDSLGGY V FGSGTKVTVLG	
CL	配列番号 :611	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQ W KVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC	30
DVD 軽可変 E7-SL-G9-4 DVD	配列番号 :612	DIQMTQSPSSLSASVGDRV ITCRASQGI RNYLAWYQQK GKAPKLLIYAAS TLQSGV RFSGSGSGTDFTLTISSL EDVATYYCQRYNRAPYTF GQ GTKVEIKRTVAAPQSVLT QPSASGTPGQTVSISCSGR QSNIGRHYVDWYQQVPGA APKL LMYYDSIRPSGVPDRFSG S SGTSASLAISGLQSEDEAD Y YCATWDDSLGGYVFGSGTK V TVLG	40
E7 VL	配列番号 :613	DIQMTQSPSSLSASVGDRV ITCRASQGI RNYLAWYQQK GKAPKLLIYAAS TLQSGV RFSGSGSGTDFTLTISSL EDVATYYCQRYNRAPYTF GQ GTKVEIKR	
リンカー	配列番号 :614	TVAAP	
G9-4 VL	配列番号 :615	QSVLTQPPSASGTPGQTVS ISCSGRQSNIGRHYVDWY QQV	

タンパク質	配列識別子	配列	
タンパク質領域		12345678901234567890	
CL	配列番号 :616	PGAAPKLLMYYSIRPSGVP DRFSGSQSGTSASLAISGLQ SEDEADYYCATWDDSLGGYV FGSGTKVTVLG	10
DVD 軽可変 E7-GS6-G9-M2 DVD	配列番号 :617	DIQMTQSPSSLSASVGDRV ITCRASQGI RNYLAWYQQK GKAPKLLIYAASSTLQSGV RFSGSGSGTDFTLTISSLQ EDVATYYCQRYNRPYTFGQ GTKVEIKRGGSGGQSVLTQ PSASGTPGQTVSISCSGHNS NIGYHYVHWYQQVPGAAPK LIYGDGWRPSGVPDRFSGSQ SGTSASLAISGLQSEDEADY YCGTWDDWLGGYVFGTGTK TVLG	20
E7 VL	配列番号 :618	DIQMTQSPSSLSASVGDRV ITCRASQGI RNYLAWYQQK GKAPKLLIYAASSTLQSGV RFSGSGSGTDFTLTISSLQ EDVATYYCQRYNRPYTFGQ GTKVEIKR	
リンカー	配列番号 :619	GGSGG	
G9-M2 VL	配列番号 :620	QSVLTQPPSASGTPGQTVS ISCSGHNSNIGYHYVHWYQ PGAAPKLLIYGDGWRPSGVP DRFSGSQSGTSASLAISGLQ SEDEADYYCGTWDDWLGGY VFGTGTKVTVLG	30
CL	配列番号 :621	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSSTLTLKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC	
タンパク質領域	配列識別子	12345678901234567890	
DVD 軽可変 E7-SL-G9-M2 DVD	配列番号 :622	DIQMTQSPSSLSASVGDRV ITCRASQGI RNYLAWYQQK GKAPKLLIYAASSTLQSGV RFSGSGSGTDFTLTISSLQ EDVATYYCQRYNRPYTFGQ GTKVEIKRTVAAPQSVLTQ PSASGTPGQTVSISCSGHNS NIGYHYVHWYQQVPGAAPK LIYGDGWRPSGVPDRFSGSQ SGTSASLAISGLQSEDEADY YCGTWDDWLGGYVFGTGTK V	40

タンパク質領域	配列識別子	12345678901234567890	
E7 VL	配列番号:623	TVLG DIQMTQSPSSLSASVGRVT ITCRASQGI RNYLAWYQQK GKAPKLLIYAASLQSGVPS RFSGSGSGTDFLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKR	
リンカー	配列番号:624	TVAAP	
G9-M2 VL	配列番号:625	QSVLTQPPSASGTPGQTVSI SCSGHNSNIGYHYVHWYQQV PGAAPKLLIYGDGWRPSGVP DRFSGSQSGTSASLAISGLQ SEDEADYYCGTWDDWLGGYV FGTGTKVTVLG	10
CL	配列番号:626	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC	
DVD 重可変 D2-GS10-G9-2 DVD	配列番号:627	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVGRFTISRDNKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGLTVTS SGGGSGGGGSEVQLLESGG GVVQPGRSLRLSCAASGFIF RNYGMHWVRQAPGKGLEWVA VISYDGSNKYYADSVKGRFT ISRDNKNTLYLEMNSLRPE DTAVYYCAKVGASGDYYYSY GLDVGWQGTTVTVSS	20
D2 VH	配列番号:628	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVGRFTISRDNKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGLTVTS S	30
リンカー	配列番号:629	GGGGSGGGGS	
G9-2 VH	配列番号:630	EVQLLESGGGVVQPGRSLRL SCAASGFIFRNYGMHWVRQA PGKGLEWVAVISYDGSNKYY ADSVKGRFTISRDNKNTLY LEMNSLRPEDTAVYYCAKVG ASGDYYYSYGLDVGWQGTTV TVSS	40
CH	配列番号:631	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCCVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYN	



タンパク質領域	配列識別子	12345678901234567890 STYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSGDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVVFSCSVMHEALHNHYT QKLSLSLSPGK	
DVD 軽可変 E7-GS10-G9-2 DVD	配列番号:632	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGI RNYLAWYQQK GKAPKLLIYAAS TLQSGVPS RFGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKRGGSGGGSGSQS VLTQPPSASGTPGQTVSISC SGSNSNIGRHPVDWYQQVPG AAPKLLIYYDDQRPSGVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSE DEADYYCATWDDSLGGYVFG SGTKVTVLG	10
E7 VL	配列番号:633	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGI RNYLAWYQQK GKAPKLLIYAAS TLQSGVPS RFGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKR	20
リンカー	配列番号:634	GGSGGGSGS	
G9-2 VL	配列番号:635	QSVLTQPPSASGTPGQTVS ISCSGNSNIGRHPVDWYQQV PGAAPKLLIYYDDQRPSGVP DRFSGSQSGTSASLAISGLQ SEDEADYYCATWDDSLGGYV FGSGTKVTVLG	
CL	配列番号:636	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC	30
DVD 重可変 D2-GS6-G9-2 DVD	配列番号:637	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVGRFTISRDNANKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGLVTVS SGGGSGEVQLLESGGGVQ PGRSLRLSCAASGFIFRNYG MHWVRQAPGKGLEWVAVISY DGSNKYYADSVKGRFTISR NSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAKVGASGDYYSYGLDV WGQGLVTVSS	40
D2 VH	配列番号:638	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVGRFTISRDNANKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGLVTVS	

タンパク質領域	配列識別子	12345678901234567890	
		S	
リンカー	配列番号:639	GGGGSG	
G9-2 VH	配列番号:640	EVQLLESQGGVVQPGRSRLR SCAASGFIFRNYGMHWVRQA PGKGLEWVAVISYDGSNKYY ADSVKGRFTISRDNKNTLY LEMNSLRPEDTAVYYCAKVG ASGDYYSYGLDVWGQGTTV TVSS	
CH	配列番号:641	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSQVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVTPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPV LDSGDSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSQSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	10  20
DVD 軽可変  E7-GS6-G9-2 DVD	配列番号:642	DIQMTQSPSSLSASVGRVT ITCRASQGI RNYLAWYQQK GKAPKLLIYAASLTQSGVPS RFSQSGSGTDFTLTISLQ EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKRGGSGGQSVLTQP PSASGTPGQTVSISCSGSNS NIGRHPVDWYQQVPGAAPKL LIYYDDQRPSGVPDRFSGSQ SGTSASLAISGLQSEDEADY YCATWDDSLGGYVFGSGTKV TVLG	30
E7 VL	配列番号:643	DIQMTQSPSSLSASVGRVT ITCRASQGI RNYLAWYQQK GKAPKLLIYAASLTQSGVPS RFSQSGSGTDFTLTISLQ EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKR	
リンカー	配列番号:644	GGSGG	
G9-2 VL	配列番号:645	QSVLTQPPSASGTPGQTVSI SCSGSNSNIGRHPVDWYQQV PGAAPKLLIYYDDQRPSGVP DRFSGSQSGTSASLAISGLQ SEDEADYCATWDDSLGGYV FGSGTKVTVLG	40
CL	配列番号:646	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKS	

タンパク質領域	配列識別子	12345678901234567890
		FNRGEC
DVD 重可変 D2-GS14-G9-2 DVD	配列番号 :647	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVTEGRFTISRDNKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGLTVTVS SGGGSGGGSGGGGEVQLL ESGGGVVQPGRSLRLSCAAS GFIFRNYGMHWVRQAPGKGL EWWAVISYDGSNKYYADSVK GRFTISRDNKNTLYLEMNS LRPEDTAVYYCAKVGASGDY YYSYGLDVWGQGLTVTVSS
D2 VH	配列番号 :648	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVTEGRFTISRDNKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGLTVTVS S
リンカー	配列番号 :649	GGGGSGGGSGGGG
G9-2 VH	配列番号 :650	EVQLLESGGGVVQPGRSLRL SCAASGFIFRNYGMHWVRQA PGKGLEWVAVISYDGSNKYY ADSVKGRFTISRDNKNTLY LEMNSLRPEDTAVYYCAKVG ASGDYYSYGLDVWGQGLTV TVSS
CH	配列番号 :651	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKHTCPCPELGG PSVFLFPPKPKDTLMISRT EVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSGDSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSQSVMEALHNHYT QKSLSLSPGK
DVD 軽可変 E7-GS14-G9-2 DVD	配列番号 :652	DIQMTQSPSSLSASVGRVT ITCRASQGI RNYLAWYQQK GKAPKLLIYAASTLQSGVPS RFSGSGSGTDFLTITISLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKRGGSGGGSGGGG SQSVLTQPPSASGTPGQTVS ISCSGSNSNIGRHPVDWYQQ VPGAAPKLLIYDDQRP PDRFSGSQTSAASLAI SGLQSEDEADYYCATWDDSLGGY

10

20

30

40

タンパク質領域	配列識別子	12345678901234567890
		VFGSGTKVTVLG
E7 VL	配列番号:653	DIQMTQSPSSLSASVGRVT ITCRASQGI RNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAAS TLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKR
リンカー	配列番号:654	GGSGGGGSGGGGS
G9-2VL	配列番号:655	QSVLTQPPSASGTPGQTVSI SCSGSNSNIGRHPVDWYQQV PGAAPKLLIYYDDQRPSGVP DRFSGSQSGTSASLAISGLQ SEDEADYYCATWDDSLGGYV FSGSGTKVTVLG
CL	配列番号:656	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVC LLNFFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC
DVD 重可変 D2-SL-G9-2 DVD	配列番号:657	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVGRFTISRDN AKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGLTVTVS SASTKGP EVQLLES GGGVQ PGRSLRLSCAASGFI FRNYG MHWVRQAPGKGLEWVAVISY DGSNKYYADSVKGRFTISR NSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAKVGASGDYYSYGLDV WGQGLTVTVSS
D2 VH	配列番号:658	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVGRFTISRDN AKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGLTVTVS S
リンカー	配列番号:659	ASTKGP
G9-2 VH	配列番号:660	EVQLLES GGGVQPGRSLRL SCAASGFI FRNYGMHWVRQA PGKGLEWVAVISYDGSNKYY ADSVKGRFTISRDN SKNTLY LEMNSLRPEDTAVYYCAKVG ASGDYYSYGLDVWGQGLTV TVSS
CH	配列番号:661	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKHTCPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRT EVTCCVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYN

10

20

30

40

タンパク質領域	配列識別子	12345678901234567890	
		STYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTI KAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWE SNGQPENNYKTTPPV LDS DGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNV FSCSVMHEALHNYT QKSL SLS PGK	
DVD 軽可変 E7-SL-G9-2 DVD	配列番号 :662	DIQMTQSPSSLSASVGRVT ITCRASQGIRNYLAWYQQK GKAPKLLIYAAS TLQSGVPS RFS GSGSGTDFTLTISSLQ EDVATYYCQRYNRAPYTFG GTKVEIKRTVAAPQSVLTQ PSASGTPGQTVSISCSGNS NIGRHPVDWYQQVPGAAPKL LIYYDDQRPSGVPDRFSGS SGTSASLAISGLQSEDEADY YCATWDDSLGGYVFGSGTK TVLG	10
E7 VL	配列番号 :663	DIQMTQSPSSLSASVGRVT ITCRASQGIRNYLAWYQQK GKAPKLLIYAAS TLQSGVPS RFS GSGSGTDFTLTISSLQ EDVATYYCQRYNRAPYTFG GTKVEIKR	20
リンカー	配列番号 :664	TVAAP	
G9-2 VL	配列番号 :665	QSVLTQPPSASGTPGQTVS ISCSGNSNIGRHPVDWYQQ VPGAAPKLLIYYDDQRPSG VPDRFSGS QSGTSASLAIS GLQSEDEADY YCATWDD SLGGYVFGSGTKVTVLG	
CL	配列番号 :666	TVAAPS VFI FPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC	30
DVD 重可変 D2-GS10-B6-17 DVD	配列番号 :667	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSV EGRFTISRDN AKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGLVTVS SGGGSGGGGSEVQLVQSGA EVKKPGSSVKV SCKASGGSF GGYGIGWVRQAPGQGLEWMG GITPFFGFADYAQKFQGRVT ITADESTTTAYMELSGLTSD DTAVYYCARDPNEFWNGYYS THDFDSWGQGT TTVTVSS	40
D2 VH	配列番号 :668	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSV EGRFTISRDN AKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS	

タンパク質領域	配列識別子	12345678901234567890	
		YLSTASSLDYWGQGLTVTS S	
リンカー	配列番号:669	GGGSGGGGS	
B6-17 VH	配列番号:670	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGGSFSGYIGIWRQA PGQGLEWMGGITPFFGFADY AQKFQGRVTITADESTTTAY MELSGLTSDDTAVYYCARDP NEFWNGYYSTHDFDSWGQGT TQTVSS	10
CH	配列番号:671	ASTKGPSVFLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKHTCPCPEPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRT EVTQVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVHLQDNLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTI KAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPV LDSGSGFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSQSVMEALHNHYT QKLSLSLSPGK	20
DVD 軽可変	配列番号:672	DIQMTQSPSSLSASVGRVT ITCRASQGI RNYLAWYQQK PKAPKLLIYAASLTQSGVPS RFSGSGSGTDFLTITISLQ P EDVATYYCQRYNRAPYTFG Q GTKVEIKRGGSGGGSGSEI VLTQSPDFQSVTPKEKVTIT CRASQDIGSELHWYQQKPD Q PKLLIKYASHSTSGVPSRF SGSGSGTDFLTINGLEAED AGTYCHQTDSLPYTFGPGT KVDIKR	30
E7-GS10-B6-17 DVD			
E7 VL	配列番号:673	DIQMTQSPSSLSASVGRVT ITCRASQGI RNYLAWYQQK PKAPKLLIYAASLTQSGVPS RFSGSGSGTDFLTITISLQ P EDVATYYCQRYNRAPYTFG Q GTKVEIKR	
リンカー	配列番号:674	GGSGGGSGS	40
B6-17 VL	配列番号:675	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVT ITCRASQDIGSELHWYQQK PDQPKLLIKYASHSTSGVPS RFSGSGSGTDFLTINGLEA EDAGTYCHQTDSLPYTFGP GTKVDIKR	
CL	配列番号:676	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSSTLTLSKADYEK	

タンパク質領域	配列識別子	12345678901234567890 HKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC
DVD 重可変 D2-GS6-B6-17 DVD	配列番号:677	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVGRFTISRDNKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGLVTVS SGGGSGEVQLVQSGAEVKK PGSSVKVSCKASGGSFSGY IGWVRQAPGQGLEWMGGITP FFGFADYAQKFQGRVTITAD ESTTTAYMELSGLTSDDTAV YYCARDPNEFWNGYYSTHDF DSWGQGLTVTVSS
D2 VH	配列番号:678	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVGRFTISRDNKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGLVTVS S
リンカー	配列番号:679	GGGGSG
B6-17 VH	配列番号:680	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGGSFSGYIGWVRQA PGQGLEWMGGITPFFGFADY AQKFQGRVTITADESTTTAY MELSGLTSDDTAVYYCARDP NEFWNGYYSTHDFDSWGQGL TVTVSS
CH	配列番号:681	ASTKGPSVFLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPELGG PSVFLFPPKPKDTLMISRT EVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTI KAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPV LSDGSHFLYSLKLVTKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
DVD 軽可変 E7-GS6-B6-17 DVD	配列番号:682	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGIIRNYLAWYQKPK GKAPKLLIYAASLTQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKRGGSGGEIVLTQS PDFQSVTPKEKVTITCRASQ DIGSELHWYQKPKDQPPKLL IKYASHSTSGVPSRFSGSGS GTDFTLTINGLEAEDAGTYY

10

20

30

40

タンパク質領域	配列識別子	12345678901234567890
		CHQTDSLPYTFGPGTKVDIK R
E7 VL	配列番号 :683	DIQMTQSPSSLSASVGDRTV ITCRASQGIRNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKR
リンカー	配列番号 :684	GGSGG
B6-17 VL	配列番号 :685	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVT ITCRASQDIGSELHWYQQKP DQPPKLLIKYASHSTSGVPS RFSGSGSGTDFTLTINGLEA EDAGTYCHQTDSLPYTFGP GTKVDIKR
CL	配列番号 :686	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSPVTKS FNRGEC
DVD 重可変 D2-GS14-B6-17 DVD	配列番号 :687	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVGRFTISRDNKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGLVTVS SGGGSGGGSGGGGEVQLV QSGAEVKKPGSSVKVCKAS GGSFGGYGIGWVRQAPGQGL EWMGGITPFFGFADYAQKFQ GRVTITADESTTTAYMELSG LTSDDTAVYYCARDPNEFWN GYYSTHDFDSWGQGLVTVS S
D2 VH	配列番号 :688	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVGRFTISRDNKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGLVTVS S
リンカー	配列番号 :689	GGGGSGGGSGGGG
B6-17 VH	配列番号 :690	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGGSFGGYGIGWVRQA PGQGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVGRFTISRDNKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGLVTVS S
CH	配列番号 :691	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKHTCPCPEPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRT

10

20

30

40



タンパク質領域	配列識別子	12345678901234567890	
		EVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPV LDSGGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	
DVD 軽可変 E7-GS14-B6-17 DVD	配列番号:692	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGIRNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASLTQSGVPS RFSGSGSGTDFLTISLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKRGGSGGGSGGGG SEIVLTQSPDFQSVTPKEKV TITCRASQDIGSELHWYQQK PDQPPKLLIKYASHSTSGVP SRFSGSGSGTDFLTINGLE AEDAGTYCHQTDSLPTFG PGTKVDIKR	10
E7 VL	配列番号:693	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGIRNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASLTQSGVPS RFSGSGSGTDFLTISLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKR	20
リンカー	配列番号:694	GGSGGGSGGGGS	
B6-17 VL	配列番号:695	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVT ITCRASQDIGSELHWYQQKP DQPPKLLIKYASHSTSGVPS RFSGSGSGTDFLTINGLEA EDAGTYCHQTDSLPTFGP GTKVDIKR	
CL	配列番号:696	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC	30
DVD 重可変 D2-SL-B6-17 DVD	配列番号:697	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVEGRFTISRDNKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGLVTVS SASTKGPVQLVQSGAEVKK PGSSVKVSKASGGSFGGYG IGWVRQAPGQGLEWMGGITP FFGFADYAQKFQGRVTITAD ESTTTAYMELSGLTSDDTAV YYCARDPNEFWNGYYSTHDF DSWGQGTITVTVSS	40
D2 VH	配列番号:698	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVEGRFTISRDNKNSLY	

タンパク質領域	配列識別子	12345678901234567890	
		LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGLVTVS S	
リンカー	配列番号:699	ASTKGP	
B6-17 VH	配列番号:700	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGGSFGGYGIGWVRQA PGQGLEWMGGITPFFGFADY AQKFQGRVTITADESTTTAY MELSGLTSDDTAVYYCARDP NEFWNGYYSTHDFDSWGQGT TVTIVSS	10
CH	配列番号:701	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKHTCPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPE EVTQCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTIIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPPV LSDSGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVVFSCSVMHEALHNHYT QKLSLSLSPGK	20
DVD 軽可変 E7-SL-B6-17 DVD	配列番号:702	DIQMTQSPSSLSASVGDRTV ITCRASQGI RNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASLTQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKRTVAAP EIVLTQS PDFQSVTPKEKVTITCRASQ DIGSELHWYQQKPDQPPKLL IKYASHSTSGVPSRFSGSGS GTDFTLTINGLEAEADAGTYY CHQTDSLPYTFGPGTKVDIK R	30
E7 VL	配列番号:703	DIQMTQSPSSLSASVGDRTV ITCRASQGI RNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASLTQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKR	
リンカー	配列番号:704	TVAAP	40
B6-17 VL	配列番号:705	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVT ITCRASQDIGSELHWYQQKP DQPPKLLIKYASHSTSGVPS RFSGSGSGTDFTLTINGLEA EDAGTYYCHQTDSLPYTFGP GTKVDIKR	
CL	配列番号:706	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSLSSTLTLSKADYEK	

タンパク質領域	配列識別子	12345678901234567890 HKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC	
DVD 重可変 D2-LL-B6-17 DVD	配列番号:707	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVEGRFTISRDNKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGTTLTVS SASTKGPSVFPLAPEVQLVQ SGAEVKKPGSSVKVSKASG GSFGGYGIGWVRQAPGQGLE WMGGITPFFGFADYAQKFQG RVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCARDPNEFWNG YYSTHDFDSWGQTTTVTVSS	10
D2 VH	配列番号:708	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVEGRFTISRDNKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGTTLTVS S	
リンカー	配列番号:709	ASTKGPSVFPLAP	20
B6-17 VH	配列番号:710	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGGSFGGYGIGWVRQA PGQGLEWMGGITPFFGFADY AQKFQGRVTITADESTTTAY MELSGLTSDDTAVYYCARDP NEFWNGYYSTHDFDSWGQGT TVTVSS	
CH	配列番号:711	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKEVP KSCDKTHTCPPCPAPELGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSGGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSQSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	30
DVD 軽可変 E7-LL-B6-17 DVD	配列番号:712	DIQMTQSPSSLSASVGDRV ITCRASQGIRNYLAWYQQK GKAPKLLIYAASLTQSGVPS RFSGSGSGTDFLTITSSLP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPP EIVLTQSPDFQSVPKEKVT ITCRASQDIGSELHWYQQK DQPPKLLIKYASHSTSGVPS RFSGSGSGTDFLTINGLEA	40

タンパク質領域	配列識別子	12345678901234567890
		EDAGTYYYCHQTDSLPYTFGP GTKVDIKR
E7 VL	配列番号:713	DIQMTQSPSSLSASVGDRTV ITCRASQGIRNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASSTLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKR
リンカー	配列番号:714	TVAAPSVFIFPP
B6-17 VL	配列番号:715	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVT ITCRASQDIGSELHWYQQKP DQPPKLLIKYASHSTSGVPS RFSGSGSGTDFTLTINGLEA EDAGTYYYCHQTDSLPYTFGP GTKVDIKR
CL	配列番号:716	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC
DVD 重可変 D2-GS10-B6-5 DVD	配列番号:717	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVTEGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGLVTVS SGGGSGGGGSEVQLVQSGA EVKKPGESVKISCKASGGSF RSYGISWVRQAPGQGLEWMG GITHFFGITDYAQKFQGRVT ITADESTTTAYMELSGLTSD DTAVYYCAREPNDFWNGYYD THDFDSWGQGLVTVVSS
D2 VH	配列番号:718	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVTEGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGLVTVS S
リンカー	配列番号:719	GGGGSGGGGS
B6-5 VH	配列番号:720	EVQLVQSGAEVKKPGESVKI SCKASGGSF <sub>RSYGISWVRQA</sub> PGQGLEWMGGITHFFGITDY AQKFQGRVTITADESTTTAY MELSGLTSDDTAVYYCAREP NDFWNGYYDTHDFDSWGQGL TVTVSS
CH	配列番号:721	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVTPSSSLGTQT YICNVNHPKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPE EVTCTVVDVSHEDPEVKFNW

10

20

30

40

タンパク質領域	配列識別子	12345678901234567890
		YVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSGDSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
DVD 軽可変 GS10-B6-5 DVD	配列番号:722	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGI RNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAAS TLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKRGGSGGGSGSEI VLTQSPDFQSVTPKEKVTIT CRASQNI GSELHWYQQKPDQ SPKLLIKYASHSISGVPSRF SGSGSGTDFTLTINGLEAED AATYYCHQSDTLPH TFGQGT KVDIKR
E7 VL	配列番号:723	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGI RNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAAS TLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKR
リンカー B6-5 VL	配列番号:724 配列番号:725	GGSGGGGSGS EIVLTQSPDFQSVTPKEKVT ITCRASQNI GSELHWYQQKP DQSPKLLIKYASHSISGVPS RFSGSGSGTDFTLTINGLEA EDAATYYCHQSDTLPH TFGQ GTKVDIKR
CL	配列番号:726	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC
DVD 重可変 D2-GS6-B6-5 DVD	配列番号:727	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSV EGRFTISRDN AKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGT LVTVS SGGGSGSEVQLVQSGAEVKK PGESVKISCKASGGSFRSYG ISWVRQAPGQGLEWMGGITH FFGITDYAQKFQGRVTITAD ESTTTAYMELSGLTSDDTAV YYCAREPNDFWNGYYDTHDF DSWGQGT TTVTVSS
D2 VH	配列番号:728	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSV EGRFTISRDN AKNSLY

10

20

30

40

タンパク質領域	配列識別子	12345678901234567890
		LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGLVTVS S
リンカー	配列番号:729	GGGGSG
B6-5 VH	配列番号:730	EVQLVQSGAEVKKPGESVKI SCKASGGSFRSYGISWVRQA PGQGLEWMGGITHFFGITDY AQKFQGRVTITADESTTTAY MELSGLTSDDTAVYYCAREP NDFWNGYYDTHDFDSWGQGT TDTVSS
CH	配列番号:731	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPE EVTQVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPV LDSGDSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVVFSCSVMHEALHNHYT QKLSLSLSPGK
DVD 軽可変  E7-SL-B6-5 DVD	配列番号:732	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGI RNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASLTQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKRTVAAP EIVLTQS PDFQSVTPKEKVTITCRASQ NIGSELHWYQQKPDQSPKLL IKYASHSISGVPSRFSGSGS GTDFTLTINGLEAEDAATYY CHQSDTLPHFTFGQGTKVDIK R
E7 VL	配列番号:733	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGI RNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASLTQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKR
リンカー	配列番号:734	TVAAP
B6-5 VL	配列番号:735	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVT ITCRASQ NIGSELHWYQQKP DQSPKLLIKYASHSISGVPS RFSGSGSGTDFTLTINGLEA EDAATYYCHQSDTLPHFTFGQ GTKVDIKR
CL	配列番号:736	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDS

10

20

30

40

タンパク質領域	配列識別子	12345678901234567890
		KDSTYSLSSTLTLKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC
DVD 重可変 D2-SL-B6-15 DVD	配列番号:737	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVVEGRFTISRDNKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGLVTVS SASTKGPVQLVQSGAEVKK PGESLKI SCKASGGSFSGYG TSWVRQAPGQGLEWMGGITH FFGAVDYAQKFQGRVTITAD ESTTTAYMELSGLTSDDTAV YYCARDPNEFWNGYYATHDF DYWGQGLTVTVSS
D2 VH	配列番号:738	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVVEGRFTISRDNKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGLVTVS S
リンカー	配列番号:739	ASTKGP
B6-15 VH	配列番号:740	EVQLVQSGAEVKKPGESLKI SCKASGGSFSGYGTWVRQA PGQGLEWMGGITHFFGAVDY AQKFQGRVTITADESTTTAY MELSGLTSDDTAVYYCARDP NEFWNGYYATHDFDYWGQGL TVTVSS
CH	配列番号:741	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTI S KAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPV LSDSGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSFSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
DVD 軽可変 E7-GS6-B6-15DVD	配列番号:742	DIQMTQSPSSLSASVGRVT ITCRASQGIRNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKRGGSGEIVLTQS PDFQSVTPKEKVTITCRASQ NIGAELEHWYQQKPDQSPKLL IKYASHSISGVPSRFSGSGS GTDFTLTINGLEAEADAGTYY

10

20

30

40

タンパク質領域	配列識別子	12345678901234567890	
E7 VL	配列番号 :743	CHQTDRLPYSFGPGTKVDIK R DIQMTQSPSSLSASVGRVT ITCRASQGIRNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKR	
リンカー	配列番号 :744	GGSGG	
B6-15 VL	配列番号 :745	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVT ITCRASQNI GAELHWYQQKP DQSPKLLIKYASHSISGVPS RFSGSGSGTDFTLTINGLEA EDAGTYCHQTDRLPYSFGP GTKVDIKR	10
CL	配列番号 :746	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC	
タンパク質		配列	20
タンパク質領域	配列識別子	12345678901234567890	
DVD 重可変 D2-GS10-h5C5Vh1 DVD	配列番号 :747	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVEGRFTISRDNKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGLVTVS <u>SGGGSGGGGSEVQLVQSGA</u> EVKKPGASVKVCSKASGYTF TDYEFHWVRQAPGQGLEWMG VIHPGNGGTAYNQFRDRV ITADKSTSTAYMELSSLRSE DTAVYYCARFLTYEGYFDYW GQGLVTVSS	30
D2 VH	配列番号 :748	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVEGRFTISRDNKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGLVTVS S	
リンカー	配列番号 :749	GGGGSGGGGS	
H5C5 Vh1VH	配列番号 :750	EVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFDYEFHWVRQA PGQGLEWMGVIHPGNGGTAY NQFRDRVITADKSTSTAY MELSSLRSEDTAVYYCARFL TYEGYFDYWGQGLVTVSS	40
CH	配列番号 :751	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPPELLGG	



タンパク質領域	配列識別子	12345678901234567890 PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNYHTQKSLSLSPGK	10
DVD 軽可変 E7-GS10-h5C5Vk3a DVD	配列番号:752	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQGI RNYLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQRYNRAPYTFGQGTKVEIKRGGSGGGSGSEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCASQSVSIDVGFQKPGQSPRLLIYHASNRYTGVPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYFCQQDYSSPYTFGQGT KLEIKR	20
E7 VL	配列番号:753	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQGI RNYLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQRYNRAPYTFGQGTKVEIKR	
リンカー	配列番号:754	GGSGGGSGS	
H5C5 Vk3a VL	配列番号:755	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCASQSVSIDVGFQKPGQSPRLLIYHASNRYTGVPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYFCQQDYSSPYTFGQGTKLEIKR	30
CL	配列番号:756	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	
DVD 重可変 D2-GS10-6C6 DVD	配列番号:757	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHIDYADSVSEGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVSYLSTASSLDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSQVQLQQSGAELVLRPGASVKLSCKASGYTFSDYIEIHWVKQTPVHGHLAWIGVIHPGNGGTAYNQKFKDKATLTADKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCERFLTYEGYFDYWGQGTTLTVSS	40
D2 VH	配列番号:758	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHIDY	

タンパク質領域	配列識別子	12345678901234567890	
		ADSVGRFTISRDNKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGTTLVTVS S	
リンカー	配列番号:759	GGGGSGGGGS	
6C6VH	配列番号:760	QVQLQQSGAELVLRPGASVKL SCKASGYTFSDYIEHWVKQT PVHGLAWIGVIHPGNGGTAY NQKFKDKATLTADKSSSTAY MELSSLTSEDSAVYYCERFL TYEGYFDYWGQGTTLVTVSS	10
CH	配列番号:761	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSQVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRT EVTCCVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTI KAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPV LDSGSEFLYSKLTVDKSRW QQGNVFCSSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	20
DVD 重可変 D2-GS10-h10F7Vh1a DVD	配列番号:762	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVGRFTISRDNKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGTTLVTVS SGGGSGGGSEVQLVQSGA EVKKPGSSVKVSCKASGYTF TDYIEHWVRQAPGQGLEWVG VNDPESGGTFYNQKFDGRVT ITADKSTSTAYMELSSLRSE DTAVYYCARYRYESFYGMD YWGQGTTLVTVSS	30
D2 VH	配列番号:763	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVGRFTISRDNKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGTTLVTVS S	40
リンカー	配列番号:764	GGGGSGGGGS	
H10F7Vh1aVH	配列番号:765	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYTFTDYIEHWVRQA PGQGLEWVGVNDPESGGTFY NQKFDGRVTITADKSTSTAY MELSSLRSEDTAVYYCARYY RYESFYGMDYWGQGTTLVTVS S	
CH	配列番号:766	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG	

タンパク質領域	配列識別子	12345678901234567890	
		GTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSQVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPE EVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVHLHQQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKLSLSLSPGK	10
DVD 軽可変  E7-GS10-h10F7Vk1a  DVD	配列番号:767	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGI RNYLAWYQQKPK GKAPKLLIYAAS TLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKRGGSGGGSGSDI QLTQSPSSLSASVGDRVTIT CSASSSI SYIYWFQQKPGKS PKRWIYATFELASGVPSRFS GSGSGTDYTLTISLQPEDF ATYYCHQRSSYPWTFGQGTK LEIKR	20
E7 VL	配列番号:768	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGI RNYLAWYQQKPK GKAPKLLIYAAS TLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKR	30
リンカー	配列番号:769	GSGSGGGSGS	
H10F7 Vk1a VL	配列番号:770	DIQLTQSPSSLSASVGDRVT ITCSASSSI SYIYWFQQKPG KSPKRWIYATFELASGVPSR FSGSGSGTDYTLTISLQPE DFATYYCHQRSSYPWTFGQG TKLEIKR	
CL	配列番号:771	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC	40

タンパク質領域	配列識別子	12345678901234567890	
DVD 重可変 D2-GS6-h5C5Vh1 DVD	配列番号:772	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVTEGRFTISRDNKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGLTQTVS SGGGSGEVQLVQSGAEVKK PGASVKVSCKASGYTFTDYE FHWVRQAPGQGLEWMGVIHP GNGGTAYNQFRDRVTITAD KSTSTAYMELSSLRSEDTAV YYCARFLTYEGYFDYWGQGT LQTVSS	10
D2 VH	配列番号:773	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVTEGRFTISRDNKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGLTQTVS S	
リンカー	配列番号:774	GGGGSG	
H5C5 Vh1VH	配列番号:775	EVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTDYEFHWVRQA PGQGLEWMGVIHPGNGGTAY NQFRDRVTITADKSTSTAY MELSSLRSEDTAVYYCARFL TYEGYFDYWGQGLTQTVSS	20
CH	配列番号:776	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPV LDSGGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSFSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	30
DVD 軽可変 E7-SL-h5C5Vk1a DVD	配列番号:777	DIQMTQSPSSLSASVGRVT ITCRASQGI RNYLAWYQQKPK GKAPKLLIYAASLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKRTVAAPDIQMTQS PSSLSASVGRVTITCKASQ SVSIDVGFQKPKGKPKLL IYHASNRYTGVPSRFSGSGS GTDFTFTISLQPEDFATYF CQQDYSSPYTFGQGTKLEIK R	40

タンパク質領域	配列識別子	12345678901234567890	
E7 VL	配列番号:778	DIQMTQSPSSLSASVGRVT ITCRASQGI RNYLAWYQQK GKAPKLLIYAASTLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKR	
LINKER	配列番号:779	TVAAP	
H5C5 Vkl1a VL	配列番号:780	DIQMTQSPSSLSASVGRVT ITCKASQSVSIDVGFQQK GKSPKLLIYHASNRYTGVP RFSGSGSGTDFTFISSLQP EDFATYFCQQDYSSPYTFGQ GTKLEIKR	10
CL	配列番号:781	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDS KDYSTYLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC	
DVD 重可変 D2-GS6-h5C5Vh1b DVD	配列番号:782	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVGRFTISRDNKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGLVTVS SGGGGSGEVQLVQSGAEVKK PGASVKVSCKASGYTFDYE FHWVRQAPGQGLEWIGVIHP GNGGTAYNQNFRDRATLTAD KSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCTRFLTYEGYFDYWGQGLVTVSS	20
D2 VH	配列番号:783	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVGRFTISRDNKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGLVTVS S	30
リンカー	配列番号:784	GGGGSG	
H5C5 Vh1bVH	配列番号:785	EVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFDYEYFHWVRQA PGQGLEWIGVIHPGNGGTAY NQNFRDRATLTADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCTRFLTYEGYFDYWGQGLVTVSS	
CH	配列番号:786	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKHTCPCPEPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVHLQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTIS	40

タンパク質領域	配列識別子	12345678901234567890	
		KAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSGDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	
DVD 軽可変  E7-SL-h5C5Vk3a  DVD	配列番号:787	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGIRNYLAWYQQK GKAPKLLIYAASTLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKRTVAAP EIVMTQS PATLSVSPGERATLSCASQ SVSIDVGFQKPGQSPRLL IYHASNRYTGVPARFSGSGS GTDFTLTISLQPEDFAVYF CQQDYSSPYTFGQGTKLEIK R	10
E7 VL	配列番号:788	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGIRNYLAWYQQK GKAPKLLIYAASTLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKR	20
リンカー	配列番号:789	TVAAP	
H5C5 Vk3a VL	配列番号:790	EIVMTQSPATLSVSPGERAT LSCASQSVSIDVGFQKPGQ GQSPRLLIYHASNRYTGVP RFSGSGSGTDFTLTISLQP EDFAVYFCQQDYSSPYTFGQ GTKLEIKR	
CL	配列番号:791	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC	30
DVD 重可変  D2-GS6-10F7 DVD	配列番号:792	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSV EGRFTISRDNKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGLVTVS SGGGGSGQVQLQQSGAELVR PGTSVTLSCASGYIFTDYE IHWVKQTPVHGLEWIGVNDP ESGGTFYFNQKFDGKAELTAD KSSSTAYMELRSLTSEDSGV YYCTRYRYESFYGM DYWGQ GTSITVSS	40
D2 VH	配列番号:793	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSV EGRFTISRDNKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGLVTVS S	

タンパク質領域	配列識別子	12345678901234567890
リンカー	配列番号:794	GGGGSG
10F7VH	配列番号:795	QVQLQQSGAELVLRPGTSVTL SCKASGYIFTDYEIHWVKQT PVHGLEWIGVNDPESGGTFY NQKFDGKAELTADKSSSTAY MELRSLTSEDSGVYYCTRY RYESFYGMDYWGQGTSTVTS S
CH	配列番号:796	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSGDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
DVD 軽可変	配列番号:797	DIQMTQSPSSLSASVGRVT ITCRASQGI RNYLAWYQQK GKAPKLLIYAASLTQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKRTVAAPQIVLTQS PAIMSASPGKVTMTCSASS SISYIYWFQQKPGTSPKRWI YATFELASGVPARFSGSGSG TSYSLTISMEAEADAATYYC HQRSSYPWTFGGGSKLEIKR
E7-SL-10F7 DVD		
E7 VL	配列番号:798	DIQMTQSPSSLSASVGRVT ITCRASQGI RNYLAWYQQK GKAPKLLIYAASLTQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKR
リンカー	配列番号:799	TVAAP
10F7 VL	配列番号:800	QIVLTQSPAIMSASPGKVT MTCSASSISYIYWFQQKPG TSPKRWIYATFELASGVPAR FSGSGSGTSYSLTISMEAE DAATYYCHQRSSYPWTFGGG SKLEIKR
CL	配列番号:801	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVCLLNNFYPRKAVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC

10

20

30

40

タンパク質領域	配列識別子	12345678901234567890	
DVD 重可変 D2-GS6-5C5 DVD	配列番号:802	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVTEGRFTISRDNKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGTTLVTVS SGGGSGQVQLQQSGAELVR PGASVKLSCKALGYTFDYE FHWVKQTPVHGLEWIGVIHP GNGGTAYNQFRDKATLTAD KSSSTAYMELSSLTSEDSGV YYCTRFLTYEGYFDYWGQGT ALTVSS	10
D2 VH	配列番号:803	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVTEGRFTISRDNKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGTTLVTVS S	
リンカー	配列番号:804	GGGGSG	
5C5 VH	配列番号:805	QVQLQQSGAELVRPGASVKL SCKALGYTFDYEYFHWVKQT PVHGLEWIGVIHPGNGGTAY NQFRDKATLTADKSSSTAY MELSSLTSEDSGVYYCTRFL TYEGYFDYWGQGTALTVSS	20
CH	配列番号:806	ASTKGPSVFPPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKHTCPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMI SRTP EVTQVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPV LDSGSEFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	30
DVD 軽可変 E7-SL-5C5 DVD	配列番号:807	DIQMTQSPSSLSASVGRVT ITCRASQGIRNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASLQSGVPS RFSGSGSGTDFLTITSSLPQ EDVATYYCQRYNRPYTFGQ GTKVEIKRTVAAPNIVMTQT PKFLLVSPGDRVTITCKASQ SVSIDVGFQKPGQSPKLL IYHASNRYTGVPRFTGSGY GTDFTFTVNTVQAEDLAVYF CQQDYSSPYTFGGGTKLELK R	40



タンパク質領域	配列識別子	12345678901234567890
E7 VL	配列番号:808	DIQMTQSPSSLSASVGRVT ITCRASQGIRNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKR
LINKER	配列番号:809	TVAAP
5C5 VL	配列番号:810	NIVMTQTPKFLLVSPGDRVT ITCKASQSVSIVDVGWFQQKP GQSPKLLIYHASNRYTGVPD RFTGSGYGTDFTFVNTVQA EDLAVYFCQDYSSPYTFGG GTKLELKR
CL	配列番号:811	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC
DVD 重可変 D2-GS6-1D8 DVD	配列番号:812	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVEGRFTISRDNKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGLVTVS SGGGSGQVQLQQSGAELVR PGASVKLSCKASGYTFSDFE MHWVKQTPVHGLEWIGVIHP GNGGTAYNQKFRDKATLTAD KSSTTAYMELSSLTSEDSAV YYCIRFLTYEGYFDYWGQGT TLTVSS
D2 VH	配列番号:813	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVEGRFTISRDNKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGLVTVS S
リンカー	配列番号:814	GGGGSG
1D8VH	配列番号:815	QVQLQQSGAELVRPGASVKL SCKASGYTFSDFEMHWVKQT PVHGLEWIGVIHPGNGGTAY NQKFRDKATLTADKSSTTAY MELSSLTSEDSAVYYCIRFL TYEGYFDYWGQGTTLTVSS
CH	配列番号:816	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHCPCPEPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRT EVTCCVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTIS

10

20

30

40

タンパク質領域	配列識別子	12345678901234567890	
DVD 軽可変 E7-SL-1D8 DVD	配列番号:817	KAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSGDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	10
E7 VL	配列番号:818	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGIRNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASLTQSGVPS RFSGSGSGTDFLTITISLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKRTVAAPSIIVMTQT PKFLLVSAGDRVTITCKASQ SVNNDVAWFQHKPGQSPKLL INYNRYTGVDPDRFTGSGY GTDFTFTIISTVQSEDLAIYF CQQDYGSPYTFGGTTLEIKR	20
リンカー	配列番号:819	TVAAP	
1D8 VL	配列番号:820	SIVMTQTPKFLLVSAGDRVT ITCKASQSVNNDVAWFQHKP GQSPKLLINYNRYTGVDP RFTGSGYGTDFFTIISTVQS EDLAIYFCQQDYGSPYTFGG GTTLEIKR	
CL	配列番号:821	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC	30
DVD 重可変 D2-GS6-6C6 DVD	配列番号:822	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVGRFTISRDNKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGLVTVS SGGGGSGQVQLQQSGAELVR PGASVKLSCKASGYTFSDYE IHWVKQTPVHGLAWIGVIHP GNGGTAYNQKFKDKATLTAD KSSSTAYMELSSLTSEDSAV YYCERFLTYEGYFDYWGQGT TLTVSS	40
D2 VH	配列番号:823	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVGRFTISRDNKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGLVTVS S	

タンパク質領域	配列識別子	12345678901234567890
リンカー	配列番号:824	GGGGSG
6C6VH	配列番号:825	QVQLQQSGAELVLRPGASVKL SCKASGYTFSDYIEIHWVKQT PVHGLAWIGVIHPGNGGTAY NQKFKDKATLTADKSSSTAY MELSSLTSEDSAVYYCERFL TYEGYFDYWGQGTTLTVSS
CH	配列番号:826	ASTKGPSVFLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKHTCPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRT EVTQVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTI KAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPV LSDGSHFLYSKLTVDKSRW QQGNVVFSCVMHEALHNHYT QKLSLSLSPGK
DVD 軽可変  E7-SL-6C6 DVD	配列番号:827	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGI RNYLAWYQQK GKAPKLLIYAAS TLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKRTVAAPSIVMTQT PKFLLVSAGDRVTITCKASQ SVNNDVAWYQHKPGQSPKLL INYASNRYTGVPDRFTGSGY GTDFTFTI STVQAEDLAIYF CQQDYGSPYTFGGGTKLEIK R
E7 VL	配列番号:828	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGI RNYLAWYQQK GKAPKLLIYAAS TLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKR
リンカー	配列番号:829	TVAAP
6C6VL	配列番号:830	SIVMTQTPKFLLVSAGDRVT ITCKASQSVNNDVAWYQHKP GQSPKLLINYASNRYTGVPD RFTGSGYGTDFFTI STVQA EDLAIYFCQQDYGSPYTFGG GTKLEIKR
CL	配列番号:831	TVAAPSVFI FPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC

10

20

30

40

タンパク質領域	配列識別子	12345678901234567890	
DVD 重可変 D2-GS6-8B12 DVD	配列番号:832	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVEGRFTISRDNKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGLVTVS SGGGSGQVQLKESGPGPLVA PSQSLTICTISGFSLTSYG VHWVRQPPGKLEWLVVIWS DGTTTYNSALKSRLSITRDN SKSQVFLKMNSLQTDDETAIY YCARDSTWDYYYTMDYWGQG TPVTVSS	10
D2 VH	配列番号:833	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVEGRFTISRDNKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGLVTVS S	
リンカー	配列番号:834	GGGGSG	
8B12VH	配列番号:835	QVQLKESGPGPLVAPSQSLSI TCTISGFSLTSYGVHWVRQP PGKLEWLVVIWS DGTTTYNS SALKSRLSITRDNKSKQVFL KMNSLQTDDETAIYYCARDST WDYYYTMDYWGQGLVTVSS	20
CH	配列番号:836	ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKHTCPCPAPPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPV LSDGSSFLLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	30
DVD 軽可変 E7-SL-8B12 DVD	配列番号:837	DIQMTQSPSSLSASVGRVT ITCRASQGI RNYLAWYQQK GKAPKLLIYAASLTQSGVPS RFGSGSGTDFLTITISLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKRTVAAPDVVMTQT PLSLPVSLGDAQSI SCRSSQ SLVHSNGNTYLHWYLQKPGQ SPKLLIYKVS NRFSGVPDRF SGSGSGTDFLKI SRVEAED LGVYFCSQSTHVTYFGGGTK LEIKR	40

タンパク質領域	配列識別子	12345678901234567890
E7 VL	配列番号:838	DIQMTQSPSSLSASVGRVT ITCRASQGI RNYLAWYQQK GKAPKLLIYAAS TLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKR
リンカー	配列番号:839	TVAAP
8B12 VL	配列番号:840	DVVM TQTPLSLPVSLGDQAS ISCRSSQSLVHSNGNTYLHW YLQKPGQSPKLLIYKVS NRF SGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDLG VYFCSQSTHVY TFGGG TKLEIKR
CL	配列番号:841	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSSTLTLSKADY EK HKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC
DVD 重可変 D2-GS10-B6-11 DVD	配列番号:842	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSV EGRFTISRDN AKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGLVTVS SGGGSGGGGSEVQLVQSGA EVKKPGSSVKV SCKASGGSF LSYGF SWVRQAPGQGLEWMG GITPFFGFADYAQKFQGRVT ITADESTTAYMELSGLTSD DTAVYYCAREP NDFWNGYYT THHFDYWGQGLVTVSS
D2 VH	配列番号:843	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSV EGRFTISRDN AKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGLVTVS S
リンカー	配列番号:844	GGGGSGGGGS
B6-11VH	配列番号:845	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGGSF LSYGF SWVRQA PGQGLEWMGGITPFFGFADY AQKFQGRVTITADESTTAY MELSGLTSDDTAVYYCAREP NDFWNGYYTTHHFDYWGQGLV TVTVSS
CH	配列番号:846	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMIS RTP EVT CVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGK

10

20

30

40

タンパク質領域	配列識別子	12345678901234567890 EYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSGDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVVFSCSVMHEALHNHYT QKLSLSLSPGK	
DVD 軽可変 E7-GS10-B6.1 DVD	配列番号 :847	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGI RNYLAWYQQK GKAPKLLIYAASTLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKRGGSGGGSGSEI VLTQSPDFQSVTPKEKVTIT CRASQNI GSALHWYQQKPDQ SPKLLIKYASQSIGVPSRF SGSGSGTDFTLTINGLEAED AGTYCHQSTSLPHTFGQGT KVDIKR	10
E7 VL	配列番号 :848	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGI RNYLAWYQQK GKAPKLLIYAASTLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKR	20
リンカー	配列番号 :849	GGSGGGSGS	
B6.1 VL	配列番号 :850	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVT ITCRASQNI GSALHWYQQK DQSPKLLIKYASQSIGVPS RFSGSGSGTDFTLTINGLEA EDAGTYCHQSTSLPHTFGQ GTKVDIKR	
CL	配列番号 :851	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNMFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC	30
DVD 重可変 D2-LL-B6-11 DVD	配列番号 :852	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVEGRFTISRDNKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGLVTVS SASTKGPSVFPLAPEVQLVQ SGAEVKKPGSSVKVSKASG GSFLSYGFSWVRQAPGQGLE WMGGITPFFGFADYAQKFQG RVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCAREPNDFWNG YYTTHHF <sup>2</sup> FDYWGQGLVTVSS	40
D2 VH	配列番号 :853	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVEGRFTISRDNKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGLVTVS	

タンパク質領域	配列識別子	12345678901234567890	
		S	
リンカー	配列番号:854	ASTKGPSVFPLAP	
B6-11VH	配列番号:855	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGGSFLSYGFSWVRQA PGQGLEWMGGITPFFGFADY AQKFQGRVTITADESTTTAY MELSGLTSDDTAVYYCAREP NDFWNGYYTTHHFDYWGGQT TVTSS	
CH	配列番号:856	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKHTCPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMI SRTP EVTQVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPV LDSGSPFLYSKLTVDKSRW QQGNVFCFSVMHEALHNHYT QKLSLSLSPGK	10 20
DVD 軽可変 E7-LL-B6.1 DVD	配列番号:857	DIQMTQSPSSLSASVGDRV ITCRASQGI RNYLAWYQQK GKAPKLLIYAAS TLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPP EIVLTQSPDFQSVTPKEKVT ITCRASQNIGSALHWYQQK DQSPKLLIKYASQSI SGVPS RFSGSGSGTDFTLTINGLEA EDAGTYYCHQSTSLPHTFGQ GTKVDIKR	30
E7 VL	配列番号:858	DIQMTQSPSSLSASVGDRV ITCRASQGI RNYLAWYQQK GKAPKLLIYAAS TLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKR	
リンカー	配列番号:859	TVAAPSVFIFPP	
B6.1 VL	配列番号:860	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVT ITCRASQNIGSALHWYQQK DQSPKLLIKYASQSI SGVPS RFSGSGSGTDFTLTINGLEA EDAGTYYCHQSTSLPHTFGQ GTKVDIKR	40
CL	配列番号:861	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVCLLNIFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC	

タンパク質領域	配列識別子	12345678901234567890
DVD 重可変 D2-SL-B6-11 DVD	配列番号:862	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVGRFTISRDNKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGLVTVS STVAAPVQLVQSGAEVKKP GSSVKVSCKASGGSFLSYGF SWVRQAPGQGLEWMGGITPF FGFADYAQKFQGRVTITADE STTTAYMELSGLTSDDTAVY YCAREPNDFWNGYYTTHHFD YWGQGLVTVSS
D2 VH	配列番号:863	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVGRFTISRDNKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGLVTVS S
リンカー B6-11VH	配列番号:864	TVAAP
B6-11VH	配列番号:865	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGGSFLSYGFSWVRQA PGQGLEWMGGITPFFGFADY AQKFQGRVTITADESTTTAY MELSGLTSDDTAVYYCAREP NDFWNGYYTTHHFDYWGQGLV TVTVSS
CH	配列番号:866	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKHTCPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPE EVTQVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPV LDSGDSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVVFSCSVMHEALHNHYT QKLSLSLSPGK
DVD 軽可変 E7-GS6-B6.1 DVD	配列番号:867	DIQMTQSPSSLSASVGRVT ITCRASQGI RNYLAWYQQK GKAPKLLIYAASLTQSGVPS RFGSGSGTDFLTITISLQ EDVATYYCQRYNRPYTFGQ GTKVEIKRGGSGEIVLTQS PDFQSVTPKEKVTITCRASQ NIGSALHWYQQKPDQSPKLL IKYASQISGVPSRFGSGS GTDFTLTINGLEAEDAGTY CHQSTSLPHTFGQGTKVDIK R

10

20

30

40



タンパク質領域	配列識別子	12345678901234567890
E7 VL	配列番号:868	DIQMTQSPSSLSASVGRVT ITCRASQGIRNYLAWYQQK GKAPKLLIYAASLTQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKR
リンカー	配列番号:869	GGSGG
B6.1VL	配列番号:870	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVT ITCRASQNIQSALHWYQQK DQSPKLLIKYASQSIQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTINGLEA EDAGTYCHQSTSLPHTFGQ GTKVDIKR
CL	配列番号:871	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC
DVD重可変 D2-SL-B6-16DVD	配列番号:872	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKLEWVSAITWNSGHIDY ADSVGRFTISRDNKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGLVTVS STVAAPEVQLVQSGAEVKMP GSSLKISCKASGGSFRGYGI SWVRQAPGQGLEWMGGITPF FGWADYAQKFQGRVTITADE STTTAYMELSGLTSDDTAVY YCARDPNEFWNGYYDTHHFD YWGQGTITVTVSS
D2 VH	配列番号:873	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKLEWVSAITWNSGHIDY ADSVGRFTISRDNKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGLVTVS S
リンカー	配列番号:874	TVAAP
B6-16VH	配列番号:875	EVQLVQSGAEVKMPGSSLKI SCKASGGSFRGYGISWVRQA PGQGLEWMGGITPFFGWADY AQKFQGRVTITADESTTTAY MELSGLTSDDTAVYYCARDP NEFWNGYYDTHHFDYWGQGT ITVTVSS
CH	配列番号:876	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKHTCPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPE EVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGK

10

20

30

40

タンパク質領域	配列識別子	12345678901234567890	
DVD 軽可変 E7-GS6-B6-16 DVD	配列番号:877	EYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSGDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFCSCVMHEALHNYHT QKSLSLSPGK DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGI RNYLAWYQQK GKAPKLLIYAASLTQSGVPS RFSGSGSGTDFLTITISLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKRGGSGGEIVLTQS PDFQSVTPKEKVTITCRASQ DIGSALHWYQQKPDQSPKLL IKYASHSVSGVPSRFSGSGS GTDFTLTINGLEAEADAGTYY CHQSDILPHTFGPGTKVDIK R	10
E7 VL	配列番号:878	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGI RNYLAWYQQK GKAPKLLIYAASLTQSGVPS RFSGSGSGTDFLTITISLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKR	20
リンカー	配列番号:879	GGSGG	
B6-16VL	配列番号:880	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVT ITCRASQDIGSALHWYQQK DQSPKLLIKYASHSVSGVPS RFSGSGSGTDFLTINGLEA EDAGTYYCHQSDILPHTFGP GTKVDIKR	
CL	配列番号:881	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC	30
DVD 重可変 D2-GS6-B6-16DVD	配列番号:882	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVEGRFTISRDNKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGLVTVS SGGGGSGEVQLVQSGAEVKM PGSSLKISCKASGGSFRGYG ISWVRQAPGQGLEWMGGITP FFGWADYAQKFQGRVTITAD ESTTTAYMELSGLTSDDTAV YYCARDPNEFWNGYYDTHHF DYWGQGLVTVSS	40
D2 VH	配列番号:883	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVEGRFTISRDNKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGLVTVS S	

タンパク質領域	配列識別子	12345678901234567890
リンカー	配列番号:884	GGGGSG
B6-16VH	配列番号:885	EVQLVQSGAEVKMPGSSSLKI SCKASGGSFRGYGISWVRQA PGQGLEWMGGITPFFGWADY AQKFQGRVTITADESTTTAY MELSGLTSDDTAVYYCARDP NEFWNGYDTHHFQDYWGQGT TQTVSS
CH	配列番号:886	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHCPCPEPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTQCVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPV LDSGDSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK

10

20

## 【0583】

## 3.4: DVD-Ig 重鎖および軽鎖組合せ

以下の表は、異なる TNF / IL - 17 DVD - Ig 結合タンパク質の発現のために使用される重鎖および軽鎖配列を収載している。

## 【0584】

30

【表 3 6】

表 3 5

DVD-Ig 名	重鎖構築物	軽鎖構築物
D2E7-B6.2 DVD-Ig	D2-GS6-B6 DVD HC	E7-SL-B6 DVD LC
D2E7-B6.4 DVD-Ig	D2-SL-B6 DVD HC	E7-SL-B6 DVD LC
D2E7-G9.1 DVD-Ig	D2-GS6-G9 DVD HC	E7-GS6-G9 DVD LC
D2E7-G9.2 DVD-Ig	D2-GS6-G9 DVD HC	E7-SL-G9 DVD LC
D2E7-G9.3 DVD-Ig	D2-SL-G9 DVD HC	E7-GS6-G9 DVD LC
D2E7-G9.4 DVD-Ig	D2-SL-G9 DVD HC	E7-SL-G9 DVD LC
D2E7-B6-5.2 DVD-Ig	D2-GS6-B6-5 DVD HC	E7-SL-B6-5 DVD LC
D2E7-B6-5.8 DVD-Ig	D2-GS10-B6-5 DVD HC	E7-GS10-B6-5 DVD LC
D2E7-B6-11.3 DVD-Ig	D2-SL-B6-11 DVD HC	E7-GS6-B6.1 DVD LC
D2E7-B6-11.5 DVD-Ig	D2-LL-B6-11 DVD HC	E7-LL-B6.1 DVD LC
D2E7-B6-11.8 DVD-Ig	D2-GS10-B6-11 DVD HC	E7-GS10-B6.1 DVD LC
D2E7-B6-15.3 DVD-Ig	D2-SL-B6-15 DVD HC	E7-GS6-B6-15 DVD LC
D2E7-B6-16.1 DVD-Ig	D2-GS6-B6-16 DVD HC	E7-GS6-B6-16 DVD LC
D2E7-B6-16.3 DVD-Ig	D2-SL-B6-16 DVD HC	E7-GS6-B6-16 DVD LC
D2E7-B6-17.1 DVD-Ig	D2-GS6-B6-17 DVD HC	E7-GS6-B6-17 DVD LC
D2E7-B6-17.2 DVD-Ig	D2-GS6-B6-17 DVD HC	E7-SL-B6-17 DVD LC
D2E7-B6-17.3 DVD-Ig	D2-SL-B6-17 DVD HC	E7-GS6-B6-17 DVD LC
D2E7-B6-17.4 DVD-Ig	D2-SL-B6-17 DVD HC	E7-SL-B6-17 DVD LC
D2E7-B6-17.5 DVD-Ig	D2-LL-B6-17 DVD HC	E7-LL-B6-17 DVD LC
D2E7-B6-17.6 DVD-Ig	D2-SL-B6-17 DVD HC	E7-LL-B6-17 DVD LC

10

20

D2E7-B6-17.7 DVD-Ig	D2-LL-B6-17 DVD HC	E7-SL-B6-17 DVD LC
D2E7-B6-17.8 DVD-Ig	D2-GS10-B6-17 DVD HC	E7-GS10-B6-17 DVD LC
D2E7-B6-17.9 DVD-Ig	D2-GS14-B6-17 DVD HC	E7-GS14-B6-17 DVD LC
D2E7-G9-1.1 DVD-Ig	D2-GS6-G9 DVD HC	E7-GS6-G9-1 DVD LC
D2E7-G9-1.2 DVD-Ig	D2-GS6-G9 DVD HC	E7-SL-G9-1 DVD LC
D2E7-G9-1.3 DVD-Ig	D2-SL-G9 DVD HC	E7-GS6-G9-1 DVD LC
D2E7-G9-1.4 DVD-Ig	D2-SL-G9 DVD HC	E7-SL-G9-1 DVD LC
D2E7-G9-2.1 DVD-Ig	D2-GS6-G9-2 DVD HC	E7-GS6-G9-2 DVD LC
D2E7-G9-2.2 DVD-Ig	D2-GS6-G9-2 DVD HC	E7-SL-G9-2 DVD LC
D2E7-G9-2.3 DVD-Ig	D2-SL-G9-2 DVD HC	E7-GS6-G9-2 DVD LC
D2E7-G9-2.4 DVD-Ig	D2-SL-G9-2 DVD HC	E7-SL-G9-2 DVD LC
D2E7-G9-2.8 DVD-Ig	D2-GS10-G9-2 DVD HC	E7-GS10-G9-2 DVD LC
D2E7-G9-2.9 DVD-Ig	D2-GS14-G9-2 DVD HC	E7-GS14-G9-2 DVD LC
D2E7-G9-4.1 DVD-Ig	D2-GS6-G9 DVD HC	E7-GS6-G9-4 DVD LC
D2E7-G9-4.2 DVD-Ig	D2-GS6-G9 DVD HC	E7-SL-G9-4 DVD LC
D2E7-G9-4.3 DVD-Ig	D2-SL-G9 DVD HC	E7-GS6-G9-4 DVD LC
D2E7-G9-4.4 DVD-Ig	D2-SL-G9 DVD HC	E7-SL-G9-4 DVD LC
D2E7-G9-M2.1 DVD-Ig	D2-GS6-G9 DVD HC	E7-GS6-G9-M2 DVD LC
D2E7-G9-M2.2 DVD-Ig	D2-GS6-G9 DVD HC	E7-SL-G9-M2 DVD LC
D2E7-G9-M2.3 DVD-Ig	D2-SL-G9 DVD HC	E7-GS6-G9-M2 DVD LC
D2E7-G9-M2.4 DVD-Ig	D2-SL-G9 DVD HC	E7-SL-G9-M2 DVD LC
D2E7-h5C5.8 DVD-Ig	D2-GS6-h5C5Vh1 DVD HC	E7-SL-h5C5Vk1a DVD LC
D2E7-h5C5.9DVD-Ig	D2-GS6-h5C5Vh1b DVD HC	E7-SL-h5C5Vk1a DVD LC
D2E7-h5C5.15 DVD-Ig	D2-GS6-h5C5Vh1b DVD HC	E7-SL-h5C5Vk3a DVD LC
D2E7-h5C5DVD.8-Ig	D2-GS10-h5C5.Vh1 DVD HC	E7-GS10-h5C5Vk3a DVD LC
D2E7-10F7 DVD-Ig	D2-GS6-10F7 DVD HC	E7-SL-10F7 DVD LC
D2E7-h10F7.8 DVD-Ig	D2-GS10-h10F7Vh1a DVD HC	E7-GS10-h10F7Vk1a DVD LC
D2E7-1D8DVD-Ig	D2-GS6-1D8 DVD HC	E7-SL-1D8 DVD LC
D2E7-5C5 DVD-Ig	D2-GS6-5C5 DVD HC	E7-SL-5C5 DVD LC
D2E7-8B12 DVD-Ig	D2-GS6-8B12 DVD HC	E7-SL-8B12 DVD LC
D2E7-6C6 DVD-Ig	D2-GS6-6C6 DVD HC	E7-SL-6C6 DVD LC
D2E7-6C6.8 DVD-Ig	D2-GS10-6C6 DVD HC	E7-GS10-h5C5Vk3a DVD LC

10

20

30

## 【 0 5 8 5 】

3 . 5 : T N F / I L - 1 7 D V D - I g タンパク質の機能的特徴付け

3 . 5 . 1 : I L - 1 7 酵素結合免疫吸着アッセイプロトコール

T N F / I L - 1 7 D V D - I g 結合タンパク質による I L - 1 7 結合は E L I S A (上記アッセイ、実施例 1 . 5 . 1 ) により評価された。結果は下の表に示されている。

## 【 0 5 8 6 】

【表 3 7】

表 3 6. ELISAによるTNF/IL-17 DVD-Igタンパク質のヒトIL-17への結合

DVD-Ig 名	EC50 in hIL-17 ELISA (pM)
D2E7-B6.2 DVD-Ig	540
D2E7-B6.4DVD-Ig	20000
D2E7-G9.1 DVD-Ig	234
D2E7-G9.2DVD-Ig	201
D2E7-G9.3DVD-Ig	167
D2E7-G9.4 DVD-Ig	163
D2E7-B6-5.2 DVD-Ig	167
D2E7-B6-5.8 DVD-Ig	150
D2E7-B6-11.3 DVD-Ig	140
D2E7-B6-11.5 DVD-Ig	110
D2E7-B6-11.8 DVD-Ig	130

D2E7-B6-15.3 DVD-Ig	2000
D2E7-B6-16.1 DVD-Ig	363
D2E7-B6-16.3 DVD-Ig	8000
D2E7-B6-17.1 DVD-Ig	210
D2E7-B6-17.2 DVD-Ig	180
D2E7-B6-17.3 DVD-Ig	153
D2E7-B6-17.4 DVD-Ig	171
D2E7-B6-17.5 DVD-Ig	>500
D2E7-B6-17.6 DVD-Ig	150
D2E7-B6-17.7 DVD-Ig	150
D2E7-B6-17.8 DVD-Ig	70
D2E7-B6-17.9 DVD-Ig	50
D2E7-G9-1.1 DVD-Ig	190
D2E7-G9-1.2 DVD-Ig	170
D2E7-G9-1.3 DVD-Ig	130
D2E7-G9-1.4 DVD-Ig	1000
D2E7-G9-2.1 DVD-Ig	230
D2E7-G9-2.2 DVD-Ig	200
D2E7-G9-2.3 DVD-Ig	190
D2E7-G9-2.4 DVD-Ig	160
D2E7-G9-2.8 DVD-Ig	153
D2E7-G9-2.9 DVD-Ig	171
D2E7-G9-4.1 DVD-Ig	270
D2E7-G9-4.2 DVD-Ig	200
D2E7-G9-4.3 DVD-Ig	190
D2E7-G9-4.4 DVD-Ig	200
D2E7-G9-M2.1 DVD-Ig	200
D2E7-G9-M2.2 DVD-Ig	190
D2E7-G9-M2.3 DVD-Ig	160
D2E7-G9-M2.4 DVD-Ig	200
D2E7-h5C5.8 DVD-Ig	180
D2E7-h5C5.9DVD-Ig	142
D2E7-h5C5.15 DVD-Ig	211
D2E7-h10F7.8 DVD-Ig	182
D2E7-h5C5DVD.8-Ig	1416
D2E7-6C6.8 DVD-Ig	528
D2E7-10F7 DVD-Ig	238
D2E7-1D8DVD-Ig	3300
D2E7-5C5 DVD-Ig	500
D2E7-8B12 DVD-Ig	300
D2E7-6C6 DVD-Ig	1500

10

20

30

## 【 0 5 8 7 】

3 . 5 . 2 : マウス胚線維芽細胞系統 ( N I H 3 T 3 ) からの I L - 1 7 および S 1 P 誘導 I L - 6 分泌 40

マウス N I H 3 T 3 細胞系統 ( A T C C 受託番号 C R L - 1 6 5 8 ) は、マウス、ラットまたはウサギ I L - 1 7 および S 1 P ( C a y m a n C h e m i c a l 、カタログ # 6 2 5 7 0 ) に応答して I L - 6 を分泌する。 I L - 1 7 誘導 I L - 6 分泌は、中和抗 I L - 1 7 抗体により阻害される。

## 【 0 5 8 8 】

N I H 3 T 3 細胞は、アッセイ培養液 : 1 0 % ウシ胎仔血清 ( G i b c o # 2 6 1 4 0 - 0 7 9 ) 、 1 % 非必須アミノ酸、 2 m M L - グルタミン、 1 m M ビルビン酸ナトリウム、ペニシリン G ( 1 0 0 U / 5 0 0 m l ) およびストレプトマイシン ( 1 0 0 μ g / 5 0 0 m l ) を有する D M E M ( I n v i t r o g e n カタログ # 1 1 9 6 5 - 0 9 2 ) 50

中で維持された。細胞は、アッセイ当日に約80 - 90%コンフルエントになるまでT150フラスコにおいて増殖された。

【0589】

マウスIL17A HIS (Abbott、A-1229793.0)は、Ca<sup>2+</sup>およびMg<sup>2+</sup>がない0.1%BSA/PBS中40μg/mLまで希釈され、アリコートされ、凍結保存された。ラットIL17A (Prospect Bio、カタログ#CYT-542)は、Ca<sup>2+</sup>およびMg<sup>2+</sup>がなく、0.1%BSAを有する無菌PBS中で再構成され、100μg/mLでアリコートされ、凍結保存された。ウサギIL17A (Abbott、A-1239293.0)は、260μg/mLでアリコートされ、凍結保存された。S1pは、0.3M NaOH中10.54mMで再構成され、アリコートされ、凍結保存された。新たに解凍されたIL-17抗体はアッセイ培養液において200μg/mL(4x)まで希釈された。抗体の連続希釈は、分離プレート(4x濃度)で行われ、等体積の40ng/mL(4x)マウスもしくはラットIL-17Aまたは100ng/mLのウサギIL-17Aと混合され、37で1時間温置された。

【0590】

NIH3T3細胞は(典型的には、50μLアッセイ培養液中約400,000細胞)が、96ウェル平底組織培養プレート(Costar#3599)の各ウェルに添加され、続いて50μLのプレ温置された抗体プラスIL-17混合物が添加された。100μM(10x)のS1Pが11μLの培養液中各ウェルに添加された。IL-17Aの最終濃度は、マウスおよびラットでは10ng/mL、ウサギでは25ng/mLであった。S1Pの最終濃度は10μMであった。細胞は37で約24時間温置された。次に、培養液上清が収集された。IL-17中和化のレベルは、製造業者の使用説明書に従って市販のMeso Scale Discoveryキット(カタログ#K112AKA-4)を使用して上清中のIL-6量を決定することにより測定された。IC50値は、抗体対IL-6量可変スロープフィットの対数を使用して得られた。

【0591】

3.5.3: TNF/IL-17 DVD-Ig分子のIL-17中和効力

外部D2E7可変ドメインを内部B6-17可変ドメインに連結するリンカー(短対長リンカーおよび異なる配列)において反復性変化を有する複数のDVD-Ig分子は、機能的特徴付けのために作製された(B6-5.2、B6-5.8、B6-11.3、B6-11.5、B6-11.8、等)。DVD-Ig分子の効力は、ヒトおよびアカゲザル抗原ではHS27細胞におけるIL-17もしくはIL-17A/F推進ヒトIL-6産生(上記アッセイ、実施例1.5.2)をまたはラット、マウスおよびウサギ抗原ではNIH3T3細胞におけるIL-17プラスS1P推進マウスIL-6産生(上記アッセイ、実施例3.5.2)を使用して評価された。下の表は、ヒトIL-17AおよびA/Fならびにアカゲザル、ラット、マウスおよびウサギIL-17Aに対する効力をまとめている。

【0592】

【表38】

表37

TNF/IL-17 DVD-Ig	効力 (nM)					
	Hu IL-17A	Hu IL-17A/F	アカゲザル IL-17A	ラット IL-17A	マウス IL-17A	ウサギ IL-17A
D2E7-B6.2 DVD-Ig	3.2	ND	ND	ND	ND	ND
D2E7-B6.4DVD-Ig	85.9	ND	ND	ND	ND	ND
D2E7-G9.1 DVD-Ig	2.5	ND	ND	ND	ND	ND
D2E7-G9.2DVD-Ig	5.6	ND	ND	ND	ND	ND

10

20

30

40



D2E7-G9.3DVD-Ig	1.6	ND	ND	ND	ND	ND
D2E7-G9.4 DVD-Ig	1.8	ND	ND	ND	ND	ND
D2E7-B6-5.2 DVD-Ig	1.42	ND	ND	ND	ND	0.32
D2E7-B6-5.8 DVD-Ig	0.064	0.233	0.13	5.2	8	11
D2E7-B6-11.3 DVD-Ig	0.519	3.400	0.622	>20	NI	ND
D2E7-B6-11.5 DVD-Ig	0.349	1.760	0.535	>20	NI	ND
D2E7-B6-11.8 DVD-Ig	0.547	1.780	1.148	ND	ND	0.23
D2E7-B6-16.1 DVD-Ig	0.758	ND	2.711	ND	NI	ND
D2E7-B6-17.1 DVD-Ig	0.335	ND	0.913	>20	NI	NI
D2E7-B6-17.2 DVD-Ig	0.282	ND	0.509	ND	NI	ND
D2E7-B6-17.3 DVD-Ig	0.188	0.488	0.588	>20	NI	ND
D2E7-B6-17.4 DVD-Ig	0.453	0.545	1.465	>20	NI	>20
D2E7-B6-17.6 DVD-Ig	>1	ND	ND	ND	ND	ND
D2E7-B6-17.7 DVD-Ig	>1	ND	ND	ND	ND	ND
D2E7-B6-17.8 DVD-Ig	0.035	0.210	0.082	5.1	11	6.8
D2E7-B6-17.9 DVD-Ig	0.027	0.167	0.060	ND	>20	ND
D2E7-G9-1.1 DVD-Ig	0.882	ND	2.350	ND	ND	ND
D2E7-G9-1.2 DVD-Ig	3.004	ND	11.070	ND	ND	ND
D2E7-G9-1.3 DVD-Ig	0.507	ND	4.276	ND	ND	ND
D2E7-G9-1.4 DVD-Ig	0.828	ND	4.168	ND	ND	ND
D2E7-G9-2.1 DVD-Ig	0.407	ND	1.710	ND	ND	ND
D2E7-G9-2.2 DVD-Ig	0.482	ND	2.405	ND	ND	ND
D2E7-G9-2.3 DVD-Ig	0.254	0.384	1.381	ND	ND	ND
D2E7-G9-2.4 DVD-Ig	0.227	0.696	1.476	ND	ND	ND
D2E7-G9-2.8 DVD-Ig	0.160	0.435	0.798	NI	ND	ND
D2E7-G9-M2.1 DVD-Ig	0.660	ND	4.530	ND	ND	ND
D2E7-G9-M2.2 DVD-Ig	1.789	ND	4.989	ND	ND	ND
D2E7-G9-M2.3 DVD-Ig	1.256	ND	3.060	ND	ND	ND
D2E7-G9-M2.4 DVD-Ig	1.312	ND	1.903	ND	ND	ND
D2E7-h5C5.8 DVD-Ig	0.726	ND	ND	ND	ND	ND
D2E7-h5C5.9DVD-Ig	0.896	ND	ND	ND	ND	ND
D2E7-h5C5.15 DVD-Ig	0.708	ND	ND	ND	ND	ND
D2E7-10F7 DVD-Ig	7.2	ND	45	ND	ND	ND
D2E7-1D8DVD-Ig	19	ND	ND	ND	ND	ND
D2E7-5C5 DVD-Ig	2.6	ND	17	ND	ND	ND
D2E7-8B12 DVD-Ig	14	ND	ND	ND	ND	ND
D2E7-6C6 DVD-Ig	3.9	ND	ND	ND	ND	ND

NI: 阻害なし      ND: 未決定

【 0 5 9 3 】

3 . 5 . 4 : TNF / IL - 1 7    DVD - I g 分子の TNF 中和効力

3 . 5 . 4 . 1 : TNF 中和効力を測定するための L 9 2 9 バイオアッセイ

ヒト TNF ロット番号 1 2 7 7 2 4 9 ( 1 . 8 5 m g / m L ) は、Abbott Bioresearch Center ( Worcester, Massachusetts, US ) で調製され、Biologics Pharmacy から受け取られた。マウス TNF ロット 1 4 2 0 0 9 5 ( 1 . 0 m g / m L ) は、Abbott Bioresearch Center で調製され、Biologics Pharmacy から受け取られた。ラット TNF ロット 1 4 3 6 6 6 7 ( 3 . 0 m g / m L ) は、Abbott Bioresearch Center で調製され、Biologics Pharmacy から受け取られた。ウサギ TNF は R & D Systems ( カタログ # 5 6 7 0 - T G - 0 2 5 ) から購入された。リーサス ( Rhesus ) / マカク ( Macaque ) TN

10

20

30

40

50

F ( r h T N F ) は R & D S y s t e m s ( カ タ ロ グ # 1 0 7 0 - R M - 0 2 5 ) から購入された。アクチノマイシン D ( カ タ ロ グ # A 1 4 1 0 ) は、S i g m a A l d r i c h から購入され、D M S O 中 1 0 m g / m L の保存濃度で再懸濁された。

【 0 5 9 4 】

アッセイ培養液：10% F B S ( H y c l o n e # S H 3 0 0 7 0 . 0 3 )、ギブコ試薬：R P M I 1 6 4 0 ( # 2 1 8 7 0 )、2 m M L - グルタミン ( 番号 # 2 5 0 3 0 )、5 0 ユニット / m L ペニシリン / 5 0 μ g / m L ストレプトマイシン ( # 1 5 1 4 0 )、0 . 1 m M M E M 非必須アミノ酸 ( # 1 1 1 4 0 ) および  $5 . 5 \times 1 0^{-5}$  M 2 - メルカプトエタノール ( # 2 1 9 8 5 - 0 2 3 ) 。

【 0 5 9 5 】

L 9 2 9 細胞はセミコンフルエント密度にまで増殖され、0 . 0 5 % トリプシン ( G i b c o # 2 5 3 0 0 ) を使用して回収された。前記細胞は P B S を用いて洗浄され、計数され、4 μ g / m L アクチノマイシン D を含有するアッセイ培養液中 1 E 6 細胞 / m L で再懸濁された。前記細胞は、5 0 μ L の体積および 5 E 4 細胞 / ウェルで 9 6 ウェルプレート ( C o s t a r # 3 5 9 9 ) に播種された。ウェルは 5 0 μ L のアッセイ培養液を受け、体積を 1 0 0 μ L にした。

10

【 0 5 9 6 】

試験試料は以下の通りに調製された。D V D - I g ( 商標 ) および対照 I g G は、アッセイ培養液中 4 × 濃度まで希釈され、連続 1 対 3 希釈が実施された。T N F 種はアッセイ培養液中以下の濃度：4 0 0 p g / m L h u T N F、2 0 0 p g / m L m u T N F、6 0 0 p g / m L r a t T N F および 1 0 0 p g / m L r a b T N F まで希釈された。抗体試料 ( 2 0 0 μ L ) は、1 対 2 希釈スキームで T N F ( 2 0 0 μ L ) に添加され、室温で 0 . 5 時間温置した。

20

【 0 5 9 7 】

本アッセイにおいて D V D - I g の h u T N F 中和効力を測定するため、D V D - I g / T N F 溶液は、D V D - I g の最終濃度が 3 7 5 n M - 0 . 0 1 9 n M D V D - I g になるように、蒔かれた細胞に 1 0 0 μ L で添加された。T N F の最終濃度は以下の通り：1 0 0 p g / m L h u T N F、5 0 p g / m L m u T N F、1 5 0 p g / m L r a t T N F および 2 5 p g / m L r a b T N F であった。プレートは 3 7 ° C、5 % C O<sub>2</sub> で 2 0 時間温置された。生存率を定量化するため、ウェルから 1 0 0 μ L が取り出され、1 0 μ L の W S T - 1 試薬 ( R o c h e カ タ ロ グ # 1 1 6 4 4 8 0 7 0 0 1 ) が添加された。プレートはアッセイ条件下で 3 . 5 時間温置され、5 0 0 × g で遠心分離され、7 5 μ L の上清は E L I S A プレート ( C o s t a r カ タ ロ グ # 3 3 6 9 ) に移された。プレートは、S p e c t r o m a x 1 9 0 E L I S A プレート読取り機上、O D 4 2 0 - 6 0 0 n m で読み取られた。選択された T N F / I L - 1 7 D V D - I g 結合タンパク質の中和効力は下の表に示されている。

30

【 0 5 9 8 】

【表 3 9】

表 3 8. TNF中和効力

	IC50 (nM)				
	ヒト TNF	マウス TNF	ラット TNF	ウサギ TNF	アカゲザル/ リーサスTNF
D2E7-B6-5.8 DVD-Ig	0.015	>50	NI	NI	0.011
D2E7-B6-17.8 DVD-Ig	0.019	>50	NI	NI	0.016
D2E7-G9-2.8 DVD-Ig	0.012	3.037	NI	NI	0.012

10

【0599】

3.5.5: 親和性測定

精製された組換えヒト、アカゲザル、ラット、マウス、ウサギIL-17およびヒトIL-17A/Fへの他にもヒトおよびアカゲザル/リーサスTNFへのTNF/IL-17 DVD-Igの結合は、上記の表面プラズモン共鳴(実施例1.5.4)を使用して決定された。

20

【0600】

【表 40】

表39. TNF/IL-17 DVD-I<sub>g</sub>についての親和性測定

	ヒトIL-17A	ヒトIL-17A /F	アカゲザルIL-17A	ラットIL-17A	マウスIL-17A	ウサギIL-17A	ヒトTNF	アカゲザル/リーサスTNF
D2E7-10F7 (M)	1. 17 E-09	2. 16 E-09	8. 49 E-10	3. 55 E-09	3. 90 E-09	ND	ND	ND
Kon (1 /Ms)	1. 50 E+05	1. 70 E+05	2. 18 E+05	9. 88 E+04	6. 07 E+04			
Koff (1/s)	1. 75 E-04	3. 67 E-04	1. 85 E-04	3. 51 E-04	2. 37 E-04			
D2E7-6C6 (M)	1. 06 E-09	1. 78 E-09	1. 78 E-09	1. 21 E-08	1. 45 E-08	ND	ND	ND
Kon (1 /Ms)	2. 02 E+05	1. 31 E+05	1. 12 E+05	6. 71 E+04	6. 42 E+04			
Koff (1/s)	2. 15 E-04	2. 33 E-04	1. 99 E-04	8. 11 E-04	9. 31 E-04			
D2E7-SL-G9 (M)	8. 38 E-10	ND	ND	ND	ND	ND	5. 11 E-11	ND
Kon (1 /Ms)	7. 40 E+04						3. 15 E+06	
Koff (1/s)	6. 20 E-05						1. 61 E-04	
D2E7-GS-G9 (M)	1. 35 E-10	ND	ND	ND	ND	ND	2. 63 E-11	ND
Kon (1 /Ms)	7. 16 E+04						2. 37 E+06	
Koff (1/s)	9. 64 E-06						6. 24 E-05	
D2E7-B6.2 (M)	4. 02 E-10	ND	ND	ND	ND	ND	6. 09 E-11	ND
Kon (1 /Ms)	4. 92 E+04						2. 66 E+06	

10

20

30

40

Koff (1/s)	1.98 E-05						1.62 E-04	
D2E7-B6-17.8 (M)	4.54 E-11	5.19 E-11	7.12 E-11	3.59 E-10	5.83 E-10	2.42 E-10	1.11 E-11	1.36 E-11
Kon (1/√Ms)	2.80 E+05	1.88 E+05	1.70 E+05	4.60 E+04	3.36 E+04	7.30 E+04	3.15 E+06	2.02 E+06
Koff (1/s)	1.27 E-05	9.75 E-06	1.21 E-05	1.65 E-05	1.96 E-05	1.77 E-05	3.49 E-05	2.74 E-05
D2E7-B6-5.8 (M)	3.37 E-11	5.10 E-11	1.67 E-10	1.40 E-09	2.51 E-09	3.50 E-09	9.93 E-12	1.45 E-11
Kon (1/√Ms)	1.67 E+05	3.63 E+05	1.74 E+05	7.27 E+04	2.31 E+04	7.69 E+04	3.04 E+06	2.06 E+06
Koff (1/s)	5.63 E-06	1.85 E-05	2.90 E-05	1.02 E-04	5.80 E-05	2.69 E-04	3.02 E-05	2.99 E-05
D2E7-G9-2.8 (M)	<3.3 E-11	4.24 E-10	<3.2 E-11	ND	ND	ND	3.50 E-11	7.97 E-12
Kon (1/√Ms)	3.00 E+04	4.50 E+04	3.09 E+04				2.14 E+06	1.58 E+06
Koff (1/s)	<1.0 E-06	1.91 E-05	<1.0 E-06				7.50 E-05	1.26 E-05

ND : 未決定

#### 【0601】

3.5.6: ラットにおけるTNF/IL-17 DVD-Igの薬物動態学的解析

TNF/IL-17 DVD-Igを用いた薬物動態学的研究が、基本的に上記の通りに(実施例2.2.4)スプラーグドローラットにおいて実施された。雄性ラットは、4mg/kgのTNF/IL-17 DVD-Igの単回投与を静脈内にまたは皮下に投与され、血清試料は抗原捕捉ベースの化学発光MSD(Meso Scale Discovery)法を使用して解析された。

#### 【0602】

薬物動態学的パラメーターは、WinNonlinを使用する非コンパートメント解析により計算された。MSDアッセイフォーマットは、試料温置のためにビオチン化ヒトIL-17の代わりにビオチン化ヒトTNFが使用されたこと以外には基本的に同じであった。

#### 【0603】

TNF/IL-17 DVD-Igの薬物動態学的プロファイルは下の表に示されている。

#### 【0604】

10

20

30

40

【表 4 1】

表 4 0

皮下注射			
D2E7-IL-17-B6-17.8 DVD hIgG1/K			
T1/2 (日)	Cmax ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	Tmax (日)	%F
13.2	30.1	3.0	84

【0605】

10

【表 4 2】

表 4 1

静脈注射			
DVD-Ig	T1/2 (日)	Vss ( $\text{mL}/\text{kg}$ )	Cl ( $\text{mL}/\text{hr}/\text{kg}$ )
D2E7-B6-17.8 DVD-Ig	12.9	97	0.25
D2E7-B6-5.8 DVD-Ig	9.9	77	0.23
D2E7-G9-2.8 DVD-Ig	8.9	100	0.36

20

【0606】

3.6: TNF/IL-17 DVD-Ig ならびに組合せTNFおよびIL-17抗体の治療効果

3.6.1: 急性IL-17誘導KCモデルにおけるTNF/IL-17 DVD-Igの中和効力

TNF/IL-17 DVD-Ig 結合タンパク質のインビボでサイトカインを中和する能力は、組換えヒトIL-17がマウスケモカインKCを誘導するマウスモデルを使用して実証された。雌性BALB/cJマウスは抗体を腹腔内(i.p.)にプレ投与され、18時間後、前記マウスは $3\mu\text{g rhIL-17}$ を $500\mu\text{L}$ 体積で腹腔内に注射された。1時間後、前記マウスは屠殺され、KCのレベルはMesoscaleにより評価された。KCの%阻害を表すED50値が決定され、下の表に示された。

30

【0607】

【表 4 3】

表 4 2

TNF/IL-17 DVD-Ig	ED50 ( $\text{mg}/\text{kg}$ )
	rhIL-17誘導KC
D2E7-B6-5.8 DVD-Ig	7.6
D2E7-B6-17.8 DVD-Ig	5.2
D2E7-G9-2.8 DVD-Ig	17.2

40

【0608】

3.6.2: rhTNF/D-ガラクトサミン誘導致死性マウスモデルにおけるTNF/IL-17 DVD-Igの中和効力

TNF/IL-17 DVD-Ig分子のTNFアームは、rhTNF/D-ガラクトサミン誘導致死性マウスモデルにおいても評価された。雌性C57BL6/Nマウスは、

50

結合タンパク質をブレ投与され ( i . p . )、18時間後、500  $\mu$ Lの0.9%塩化ナトリウム中0.1  $\mu$ g rhTNFおよび20mg D-ガラクトサミンでチャレンジされ、48時間にわたり生存についてモニターされた。生存率を表すED50値が計算された。下の表に示されるように、3つの異なる抗IL-17/TNF DVD-Ig構築物はこれらのモデルで試験され、3つの構築物すべてがヒトIL-17およびヒトTNF誘導生物活性を完全に中和した。

【0609】

【表44】

表43

TNF/IL-17 DVD-Ig	ED50 (mg/kg)
	rhTNF/Dgal誘導死亡率
D2E7-B6-5.8 DVD-Ig	0.009
D2E7-B6-17.8 DVD-Ig	0.004
D2E7-G9-2.8 DVD-Ig	0.028

10

【0610】

実施例4：マウスコラーゲン誘導関節炎モデルにおけるIL-17抗体の治療効果

抗IL-17の治療効果は、当技術分野で周知のコラーゲン誘導関節炎マウスモデルにおいて評価された。手短に言えば、雄性DBA-1マウスは、CFAにおいて尾の基部にウシII型コラーゲンで免疫された。前記マウスは21日目、腹腔内 ( i . p . ) にザイモサンでブーストされた。24-27日目での疾患発症後、マウスは選択されそれぞれ10マウスの別個の群に分けられた。対照群および抗サイトカイン群の平均関節炎スコアは処置開始時には匹敵していた。マウスは1日おきに抗IL-17mAb MAB421 (12mg/kg、R&D Systems, Inc.、Minneapolis、MN、US) を注射された ( i . p . )。マウスは、末梢関節における関節炎の視覚的外観について週3回慎重に検査され、疾患活動性のスコアが決定された。統計的差異は、スチューデントt-検定により決定され、 $< 0.05$ のp値は有意と見なされた。

20

【0611】

下の表に示されるように、どちらのIL-17抗体を用いたマウスの処置によっても、平均関節炎スコア (MAS) は43%減少した。

30

【0612】

【表45】

表44. 抗IL-17抗体による関節炎スコアの阻害

特異性	抗体処置	用量 (mg/kg)	%阻害 MAS
Anti-IL-17	MAB421	12	43

40

【0613】

実施例5：マウス実験的自己免疫性脳髄膜炎 (EAE) モードでのIL-17抗体の治療効果

SJL/Jマウスは、ヒト多発性硬化症 (MS) のモデルである能動的実験的自己免疫性脳髄膜炎 (EAE) の誘導のために以下のプロトコールを使用して免疫された：PBS中2mg/ml PLP<sub>139-151</sub>の保存溶液と不完全フロイントアジュバンド中4mg/ml M.チューバークュロシス (M. tuberculosis) H37Ra (熱殺菌および乾燥された) を1対1の比で組み合わせて1mg/ml PLP<sub>139-151</sub>乳濁液を得た。マウスは、背側面の3つの部位に広がった0.1mlの乳濁液を免疫された (s.c.)。マウスは、免疫化の進行中60ngの百日咳毒素も受ける (i.p.)。マウスは、免疫化後7、14および21日目にマウスIgGまたは抗マウスIL-

50

17抗体(MAB421、R&D Systems)のどちらかを投与された(s.c.)。動物は、以下のスコアリングシステム：0 - 正常；1 - 尾の緊張の喪失(弛緩した)；2 - 障害を受けた立ち直り反射、不規則な足取り；3 - 部分的な後肢不全麻痺；4 - 完全な後肢麻痺；5 - 瀕死の/死亡した、を使用して疾患の臨床徴候について追跡された。動物は28日目に安楽死された。この実験からのデータは、下の表にまとめられている。抗IL-17抗体は、試験された1.5mg/kg用量で疾患の臨床経過を著しく阻害した。平均最大スコアおよび平均累積スコアもこの処置により影響を受けた。抗IL-17mAb処置も疾患再発の頻度を著しく阻害した。これらのデータは、CNSでの組織特異的自己免疫性応答におけるIL-17に対する重要な役割と一致している。

【0614】

【表46】

表45

	PBS	MAB421
発生率	15/15	13/15
平均発症日*	10.9 (+/-1.5)	10.3 (+/-1.0)
平均最大スコア*	3 (+/-0.7)	2.4 (+/-1.0)
平均累積スコア* (発症から終局まで)	36.3 (+/-16.7)	21 (+/-21.5)
平均日スコア*	1.3 (+/-0.6)	0.7* (+/-0.8)
再発率	9/15	3/13
* p < 0.05 (スチューデントt-検定対PBS)		

【0615】

実施例6：マウスコラーゲン誘導関節炎モデルにおける組合せTNFとIL-17抗体の治療効果

抗IL-17、抗TNFおよび組合せ抗IL-17/抗TNFの治療効果は、当技術分野で周知のコラーゲン誘導関節炎マウスモデルにおいて評価された。手短に言えば、雄性DBA-1マウスは、CFAにおいて尾の基部にウシII型コラーゲンで免疫された。前記マウスは21日目、腹腔内(i.p.)にザイモサンでブーストされた。(24-27日)目での疾患発症後、マウスは選択されそれぞれ12マウスの別個の群に分けられた。対照群および抗サイトカイン群の平均関節炎スコアは処置開始時には匹敵していた。マウスは、週2回、抗IL-17mAb MAB421(12mg/kg)、抗TNF抗体8C11(12mg/kg)または抗IL-17/抗TNF mAb(それぞれ12mg/kg)の組合せをi.p.に注射された。マウスは、第一週目は毎日、続いて週3回、末梢関節における関節炎の視覚的外観についてモニターされ、疾患活動性のスコアが決定された。統計的差異はノンパラメトリックマンホイットニー検定により決定され、<0.05のp値は有意と見なされた。

【0616】

下の表に示されるように、抗IL-17または抗TNF抗体のどちらか単独を用いたマウスの処置により、平均関節炎スコア(MAS)をそれぞれ43%および36%減少した。抗IL-17と抗TNFモノクローナル抗体の両方を用いたマウスの処置により、MASスコアは60%まで(p<0.05)さらに減少し、どちらかのモノクローナル抗体単独の処置と比べて優位な効果を実証された。

【0617】

10

20

30

40

50



## 【表 47】

表 46. 抗 IL-17 および TNF 抗体による関節炎阻害スコア

特異性	抗体処置	用量 (mg/kg)	%阻害 MAS
Anti-IL-17	MAB421	12	43
Anti-TNF	8C11	12	36
Anti-IL-17 + TNF	MAB421+ 8C11	24 (12 each)	60

10

## 【0618】

## 参照による組み込み

本発明は、分子生物学、薬物送達、免疫学、分子生物学および細胞生物学の分野で周知の技法を参照によりその全体を組み込んでいる。これらの技法は、以下の出版物：Ausubel et al. (eds.), Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, NY (1993); Ausubel, F.M. et al. eds., Short Protocols In Molecular Biology (4th Ed. 1999年) John Wiley & Sons, NY. (ISBN 0-471-32938-X). Controlled Drug Bioavailability Drug Product Design and Performance, Smolen and Ball (eds.), Wiley, New York (1984); Giege, R. and Ducruix, A. Barrett, Crystallization of Nucleic Acids and Proteins, a Practical Approach, 2nd ed., 201-16頁, Oxford University Press, New York, N.Y., (1999); Goodson, in Medical Applications of Controlled Release, 第2巻, 115-138頁 (1984); Hammerling, et al., in: Monoclonal Antibodies and T-cell Hybridomas 563-681頁 (Elsevier, N.Y., 1981年; Harlow et al., Antibodies: A Laboratory Manual, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2nd ed. 1988年); Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest (National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1987) and (1991); Kabat, E.A., et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242; Kontermann and Dubel eds., Antibody Engineering (2001) Springer-Verlag, New York. 790頁. (ISBN 3-540-41354-5); Kriegler, Gene Transfer and Expression, A Laboratory Manual, Stockton Press, NY (1990); Lu and Weiner eds. Cloning and Expression Vectors for Gene Function Analysis (2001) Bio Techniques Press, Westborough, Mass. 298頁. (ISBN 1-881299-21-X), Medical Applications of Controlled Release, Langer and Wise (eds.), CRC

20

30

40

50

Pres., Boca Raton, Fla. (1974); Old, R. W. & S. B. Primrose, Principles of Gene Manipulation: An Introduction To Genetic Engineering (3d Ed. 1985年) Blackwell Scientific Publications, Boston. Studies in Microbiology; 第2巻: 409頁 (ISBN 0-632-01318-4); Sambrook, J. et al. eds., Molecular Cloning: A Laboratory Manual (2d Ed. 1989年) Cold Spring Harbor Laboratory Press, NY. 第1-3巻 (ISBN 0-87969-309-6); Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J. R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978年; Winnacker, E. L. From Genes To clones: Introduction To Gene Technology (1987) VCH Publishers, N. Y. (translated by Horst Ibelgauf). 634頁. (ISBN 0-89573-614-4)に記載される技法を含むが、これらに限定されない。

10

**【0619】**

さらに、本出願全体で引用されることがある引用されたすべての参考文献（文献参照、特許、特許出願およびウェブサイトを含む）の内容は、その箇所で引用される参考文献と同様に、いかなる目的でも参照によりその全体をこれによって明白に組み込まれている。

20

**【0620】**

均等

本発明は、その精神または本質的な特徴から逸脱せずに他の具体的な形態において体现されてもよい。したがって、前述の実施形態は、本明細書に記載されている本発明を限定するというよりはむしろ、すべての点において例示していると考えべきである。よって、本発明の範囲は、前述の記載によるというよりはむしろ、添付される特許請求の範囲によって示され、したがって、特許請求の範囲の意味および均等の範囲内にあるすべての変更は本明細書に包含されることが意図される。

30

**【配列表】**

2012519708000001.app

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 10/26424
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(8) - A61K 39/395 (2010.01) USPC - 424/145.1 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8)-A61K 39/395 (2010.01) USPC-424/145.1 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC-424/158.1; 530/388.23 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PubWEST(PGPB,USPT,USOC,EPAB,JPAB); Google Patents; Google Scholar IL-\$, IL-17, IL-13, binding protein, antibody, chimeric, recombinant, humanized, crystallized, expression vector, coli, cho, cos, cerevisiae, mammalian, sf9, inflamm\$, glycosylation, antagonism, inhibitory, function, neutralizing		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2007/0196371 A1 (KUESTNER et al.) 23 August 2007 (23.08.2007) (para [0005], [0027]-[0034], [0042], [0043], [0085], [0086], [0143], [0144], [0156], [0164], [0181], [0186], [0205], [0233], [0262], [0291], [0292], [0299], [0319], [0365], [0366], [0376], [0412], [0455])	1-3, 16, and 23-69
Y --- A	WO 2007/080174 A2 (ASHMAN et al.) 19 July 2007 (19.07.2007) (pg 17 para 2, SEQ ID NO:7,pg 19 para 2)	1-3, 16, and 23-69 4-15, and 17-22
Y --- A	US 2008/0269467 A1 (ALLAN et al.) 30 October 2008 (30.10.2008) (para [0007]-[0028]) Table 2	1-3, 16, and 23-69 4-15, and 17-22
Y	WO 2007/005608 A2 (LACY et al.) 11 January 2007 (11.01.2007) (pg 12 para 1, SEQ ID NO:2)	26
Y	WO 2002/072636 A2 (SHENOY et al.) 19 September 2002 (19.09.2002) (pg 1 ln 5-pg 2 ln 25; pg 8 ln 20-30; pg 9 ln 10-15; pg 21 ln 25-pg 22 ln 5)	32-36 and 54-57
A	US 2008/0219971 A1 (SMITH et al.) 11 September 2008 (11.09.2008) (para [0132], SEQ ID NO:34) 13, 14, and 17-22.	13, 14, and 17-22
<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 09 September 2010 (09.09.2010)		Date of mailing of the international search report 27 SEP 2010
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: 571-272-1774

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 10/26424

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2000/047625 A (SUNG et al.) 17 August 2000 (17.08.2000) (Fig. 6a, CDR2; pg 5 ln 15-20, SEQ ID NO: 22)	4-12, and 15
A	US 2007/0003567 A1 (PATERSON et al.) 04 January 2007 (04.01.2007) (Example 19, SEQ ID NO: 48) 4-12, and 15	4-12, and 15
A	WO 2004/110369 A2 (MCWHIRTER) 23 December 2004 (23.12.2004) (Claim 23, SEQ ID NO: 20) 4-12, and 15	4-12, and 15
A	SODERLIND et al. Recombining germline-derived CDR sequences for creating diverse singleframework antibody libraries. Nature Biotechnology. August 2000. Vol 18, pages 852-856, especially the abstract and pg 852, col 2, para 1	1
A	YANG et al. CDR Walking Mutagenesis for the Affinity Maturation of a Potent Human Anti-HIV-1 Antibody into the Picomolar Range. J. Mol. Biol. (1995) Vol 254, pages 392-403, especially the abstract and pg 393-394	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US 10/26424

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

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

- 1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
- 2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
- 3.  Claims Nos.: 106-133, 145-147, and 177-187  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

\*\*\*\*\*SEE EXTRA SHEET\*\*\*\*\*

- 1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
  
- 2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
  
- 3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
- 4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: 1-69, wherein claim 1 is limited to the CDR-H1 "DYEIH"; and wherein claims 2, 4, 6, 13, and 15 are limited to species which comprise the CDR-H1 "DYEIH" (see extra sheet for details)

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

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JUS 10/26424

Continuation of Box No. III Lack of Unity:

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

**Group I+:** Claims 1-69, drawn to a binding protein comprising an antigen binding domain capable of binding human IL-17, a nucleic acid encoding the binding protein, vectors and cells comprising the nucleic acid, compositions comprising the binding proteins, methods of producing the binding protein, and methods of administering the binding protein. The first invention of Group I+ will be searched and includes a binding protein comprising the CDR-H1 "DYEIH" (CDR1 of SEQ ID NO: 26, 28, and 34), i.e. claims 1-69, wherein claim 1 is limited to the CDR-H1 "DYEIH", wherein claim 2 is limited to residues 31-35 of SEQ ID NO:26; 28, or 34, wherein claims 4 and 6 are limited to VH7D7, VH6C6, or VH10F7, and wherein claims 13 and 15 are limited to SEQ ID NOS: 60 or 61. Due to the number of sequences in this application, the additional inventions of Group I+ will be defined as necessary depending on Applicant's ultimate payment of additional fees. The additional sequences will be searched if applicant pays for each additional sequence or shows that the sequences share a special technical feature, i.e. a common structure or feature that defines a contribution over the prior art. Note that each additional sequence to be searched must be specified by the Applicant in the response to this invitation and must either (1) have an additional invention fee paid or (2) have a showing that the sequences share a common structure or feature that defines a contribution over the prior art.

**Group II+:** Claims 70-105, 134-144, 148-176, and 188-201, drawn to a binding protein comprising an antigen binding domain capable of binding human IL-17, a nucleic acid encoding the binding protein, vectors and cells comprising the nucleic acid, compositions comprising the binding proteins, methods of producing the binding protein, and methods of administering the binding protein. Due to the number of sequences in this application, the additional inventions of Group II+ will be defined as necessary depending on Applicant's ultimate payment of additional fees. The additional sequences will be searched if applicant pays for each additional sequence or shows that the sequences share a special technical feature, i.e. a common structure or feature that defines a contribution over the prior art. Note that each additional sequence to be searched must be specified by the Applicant in the response to this invitation and must either (1) have an additional invention fee paid or (2) have a showing that the sequences share a common structure or feature that defines a contribution over the prior art.

The groups listed above do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons.

Group I+ and II+ share the technical feature of a binding protein comprising an antigen binding domain capable of binding human IL-17. However, this does not represent an improvement over the prior art. Allen et al. (US 2008/0269467) teach a binding protein comprising an antigen binding domain capable of binding human IL-17 (abstract).

Although the inventions of Group I+ further share the technical feature of claim 1, this also does not represent an improvement over the prior art as Allen et al. further teach claim 1, i.e. a binding protein comprising the CDR-L2 of SEQ ID NO:923 ("KVSNRFS" present in Figs 1-94 of Table 3 on pg 23).

Although the first named invention of Group I+ shares, with certain other inventions of Group I+, the feature of a CDR-H1 comprising SEQ ID NO: 919 (X1-X2-X3-X4-X5), this shared feature does not represent a special technical feature. Allen et al. teach a CDR-H1 consensus sequence, wherein X1 (X6) may be D, X2 (X7) may be Y, X4 (X9) may be I, and X5 (X10) may be H (SEQ ID NO: 244 below Table 2 on pg 23), each as claimed by Applicant. Although Allen et al. do not teach an X3 residue as claimed, this shared X3 residue does not represent a significant structural element because X3 represents unrelated alternative residues (E or G) which do not belong to a recognized class of amino acid residues, i.e. they are not known as conservative substitutes.

Accordingly, unity of invention is lacking.

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)	
A 6 1 K	47/32	(2006.01)	A 6 1 K	49/02	4 C 0 8 5
A 6 1 K	47/34	(2006.01)	A 6 1 K	49/00	4 C 0 8 6
A 6 1 K	47/42	(2006.01)	A 6 1 K	49/02	B
A 6 1 K	47/36	(2006.01)	A 6 1 K	49/02	C
A 6 1 K	47/38	(2006.01)	A 6 1 K	47/32	
A 6 1 K	47/26	(2006.01)	A 6 1 K	47/34	
A 6 1 K	47/40	(2006.01)	A 6 1 K	47/42	
A 6 1 K	39/39	(2006.01)	A 6 1 K	47/36	
A 6 1 K	45/06	(2006.01)	A 6 1 K	47/38	
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 K	47/26	
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 K	47/40	
A 6 1 P	17/04	(2006.01)	A 6 1 K	39/39	
A 6 1 P	11/02	(2006.01)	A 6 1 K	45/06	
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	37/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/04	
A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P	11/02	
A 6 1 P	31/16	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	31/12	(2006.01)	A 6 1 P	37/00	
A 6 1 P	19/00	(2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	31/16	
A 6 1 P	5/14	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	19/00	
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	5/14	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	31/04	(2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	31/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	25/14	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	7/06	(2006.01)	A 6 1 P	31/00	
A 6 1 P	17/14	(2006.01)	A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	13/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	15/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	7/06	
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	17/14	
A 6 1 P	9/06	(2006.01)	A 6 1 P	13/00	
A 6 1 P	17/02	(2006.01)	A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	21/02	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	33/06	(2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	25/06	(2006.01)	A 6 1 P	9/06	
A 6 1 P	21/04	(2006.01)	A 6 1 P	17/02	
A 6 1 K	38/00	(2006.01)	A 6 1 P	21/02	

A 6 1 K	31/704	(2006.01)	A 6 1 P	33/06	
A 6 1 P	31/10	(2006.01)	A 6 1 P	25/06	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	21/04	
C 1 2 N	15/09	(2006.01)	A 6 1 K	37/02	
C 1 2 N	1/15	(2006.01)	A 6 1 K	31/704	
C 1 2 N	1/19	(2006.01)	A 6 1 P	31/10	
C 1 2 N	1/21	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
C 1 2 N	5/10	(2006.01)	C 1 2 N	15/00	Z N A A
C 1 2 P	21/02	(2006.01)	C 1 2 N	1/15	
			C 1 2 N	1/19	
			C 1 2 N	1/21	
			C 1 2 N	5/00	1 0 1
			C 1 2 P	21/02	C

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

- (72) 発明者 ヒュゲニン, マーガレット  
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・01536、ノース・グラフトン、インディアン・パス・7
- (72) 発明者 ムルタザ, アンワー  
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・01581、ウエストボロー、ツリートツブ・パーク・30
- (72) 発明者 マクレエ, ブラッドフォード・エル  
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・01532、ノースボロー、プレザント・ストリート・84
- (72) 発明者 クツコバ, ユリヤ  
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・01532、ノースボロー、ホイットニー・ストリート・183
- (72) 発明者 メモット, ジョン・イー  
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・01701、フラミンガム、コーデイ・ロード・10
- (72) 発明者 ベレス, ジェニファー・エム  
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・01605、ウスター、ロングメドウ・アベニュー・135
- (72) 発明者 チヨン, スジユ  
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・01545、シユルーズベリー、ウエストポート・ドライブ・10
- (72) 発明者 タークサ, エディット  
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・01581、ウエストボロー、ロビン・サークル・1
- (72) 発明者 クラバース, アンカ  
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・01543、ラットランド、ヘブン・ヒル・ロード・20
- (72) 発明者 ウオーレス, クレイグ  
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・01564、スターリング、ジエームス・ロード・27
- (72) 発明者 ブライアント, ショーン・エイチ  
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・01603、ウスター、マーブル・ストリート・30
- (72) 発明者 レディー, メアリー・アール  
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・02760、ノース・アトルボロ、ピーターズ・ウェイ・72

Fターム(参考) 4B024 AA01 BA56 CA01 GA11 HA01



4B064	AG27	CA19	CC24	DA01						
4B065	AA93Y	AB01	BA02	CA25	CA44					
4C076	BB12	BB13	BB15	BB16	BB22	BB24	BB25	BB29	BB30	BB31
	BB40	CC01	CC04	CC07	CC09	CC10	CC11	CC14	CC15	CC16
	CC17	CC18	CC27	CC31	CC34	CC35	DD67	EE06	EE09	EE10
	EE13	EE16	EE17	EE23	EE24	EE30	EE31	EE36	EE37	EE39
	EE41	EE42	EE43	FF02						
4C084	AA01	AA02	AA23	BA44	DA01	MA55	MA56	MA57	MA58	MA59
	MA60	MA63	MA65	MA66	NA14	ZA02	ZA16	ZA33	ZA36	ZA51
	ZA55	ZA59	ZA66	ZA75	ZA81	ZA89	ZA92	ZA94	ZA96	ZB07
	ZB08	ZB11	ZB13	ZB26	ZB27	ZB33	ZB35	ZB37	ZC02	ZC35
4C085	AA13	AA14	AA16	AA38	BB31	DD62	DD63	EE01	FF13	FF18
	GG01	GG02	GG03	GG04	GG05	GG06	HH03	HH11	KA03	KA04
	KA05	KB02	KB09	KB11	KB12	KB18				
4C086	AA01	AA02	EA10	MA55	MA56	MA57	MA58	MA59	MA60	MA63
	MA65	MA66	NA14	ZA02	ZA16	ZA33	ZA36	ZA51	ZA55	ZA59
	ZA66	ZA75	ZA81	ZA89	ZA92	ZA94	ZA96	ZB07	ZB08	ZB11
	ZB13	ZB26	ZB27	ZB33	ZB35	ZB37	ZC02	ZC35		
4H045	AA11	BA10	BA41	CA40	DA76	EA20	FA74			