

(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2021-519589

(P2021-519589A)

(43) 公表日 令和3年8月12日 (2021.8.12)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 N 15/13 (2006.01)	C 1 2 N 15/13 Z N A	4 B 0 6 5
C 1 2 N 15/63 (2006.01)	C 1 2 N 15/63 Z	4 C 0 8 4
C 0 7 K 16/24 (2006.01)	C 0 7 K 16/24	4 C 0 8 5
C 0 7 K 19/00 (2006.01)	C 0 7 K 19/00	4 H 0 4 5
C 1 2 N 1/15 (2006.01)	C 1 2 N 1/15	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 102 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2020-552838 (P2020-552838)
 (86) (22) 出願日 平成31年3月29日 (2019.3.29)
 (85) 翻訳文提出日 令和2年11月4日 (2020.11.4)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2019/024794
 (87) 国際公開番号 W02019/191563
 (87) 国際公開日 令和1年10月3日 (2019.10.3)
 (31) 優先権主張番号 62/649,854
 (32) 優先日 平成30年3月29日 (2018.3.29)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(71) 出願人 516365493
 アールイーエムディー バイオセラピュー
 ティクス, インコーポレイテッド
 REMD Biotherapeutics, Inc
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 93
 012, カマリロ, アドルフォロード 4
 010
 (74) 代理人 110001302
 特許業務法人北青山インターナショナル
 (72) 発明者 カルツォーネ, フランク ジェイ.
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 91
 361, ウェストレイクビレッジ, リムク
 レストサークル

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 インターロイキン17A (IL-17A) に結合する抗体を用いた自己免疫障害及び炎症障害の治療

(57) 【要約】

本出願は、とりわけ、複数の疾患に関連する損傷組織に発現している IL-17A を標的とする抗体又はその抗原結合断片を提供する。これらの抗 IL-17A 抗体又はその抗原結合断片は、IL-17A に対して高い親和性を有し、IL-17A を阻害するように機能する。抗体及び抗原結合断片は、ヒト疾患、感染、及び IL-17A 媒介活性を阻害することによって治療できる他の状態の治療に有用である。

【選択図】 図4

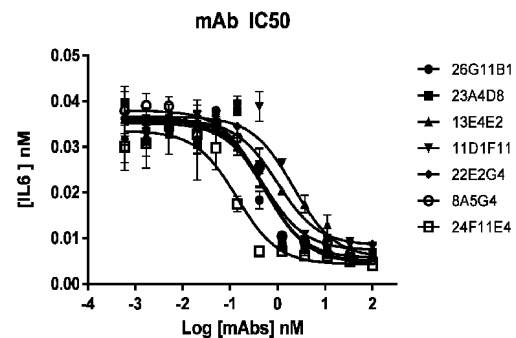


FIG. 4

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ヒトインターロイキン 17 A (I L - 17 A) に特異的に結合し、(a) 配列番号 25 ~ 29 から選択される C D R 3 配列と同一の、実質的に同一の若しくは実質的に類似する軽鎖 C D R 3 配列、(b) 配列番号 13 ~ 17 から選択される C D R 3 配列と同一の、実質的に同一の若しくは実質的に類似する重鎖 C D R 3 配列、又は (c) (a) の前記軽鎖 C D R 3 配列及び (b) の前記重鎖 C D R 3 配列、のいずれかを含む、単離された抗体又はその抗原結合断片。

【請求項 2】

(d) 配列番号 18 ~ 21 から選択される C D R 1 配列と同一の、実質的に同一の又は実質的に類似する軽鎖 C D R 1 配列、(e) 配列番号 22 ~ 24 から選択される C D R 2 配列と同一の、実質的に同一の又は実質的に類似する軽鎖 C D R 2 配列、(f) 配列番号 2 ~ 6 から選択される C D R 1 配列と同一の、実質的に同一の又は実質的に類似する重鎖 C D R 1 配列、(g) 配列番号 7 ~ 12 から選択される C D R 2 配列と同一の、実質的に同一の又は実質的に類似する重鎖 C D R 2 配列、(h) (d) の前記軽鎖 C D R 1 配列及び (f) の前記重鎖 C D R 1 配列、並びに (i) (e) の前記軽鎖 C D R 2 配列及び (g) の前記重鎖 C D R 2 配列から選択されるアミノ酸配列をさらに含む、請求項 1 に記載の単離された抗体又はその抗原結合断片。

【請求項 3】

ヒト I L - 17 A に特異的に結合し、(a) 配列番号 18 ~ 21 から選択される C D R 1 配列と同一の、実質的に同一の又は実質的に類似する軽鎖 C D R 1 配列、(b) 配列番号 22 ~ 24 から選択される C D R 2 配列と同一の、実質的に同一の又は実質的に類似する軽鎖 C D R 2 配列、(c) 配列番号 25 ~ 29 から選択される C D R 3 配列と同一の、実質的に同一の又は実質的に類似する軽鎖 C D R 3 配列、(d) 配列番号 2 ~ 6 から選択される C D R 1 配列と同一の、実質的に同一の又は実質的に類似する重鎖 C D R 1 配列、(e) 配列番号 7 ~ 12 から選択される C D R 2 配列と同一の、実質的に同一の又は実質的に類似する重鎖 C D R 2 配列、及び (f) 配列番号 13 ~ 17 から選択される C D R 3 配列と同一の、実質的に同一の又は実質的に類似する重鎖 C D R 3 配列を含む、単離された抗体又はその抗原結合断片。

【請求項 4】

(a) 配列番号 17 と同一の、実質的に同一の又は実質的に類似する軽鎖 C D R 1 配列、(b) 配列番号 22 と同一の、実質的に同一の又は実質的に類似する軽鎖 C D R 2 配列、(c) 配列番号 27 と同一の、実質的に同一の又は実質的に類似する軽鎖 C D R 3 配列、(d) 配列番号 2 と同一の、実質的に同一の又は実質的に類似する重鎖 C D R 1 配列、(e) 配列番号 7 と同一の、実質的に同一の又は実質的に類似する重鎖 C D R 2 配列、及び (f) 配列番号 12 と同一の、実質的に同一の又は実質的に類似する重鎖 C D R 3 配列を含む、請求項 3 に記載の単離された抗体又はその抗原結合断片。

【請求項 5】

(a) 配列番号 18 と同一の、実質的に同一の又は実質的に類似する軽鎖 C D R 1 配列、(b) 配列番号 23 と同一の、実質的に同一の又は実質的に類似する軽鎖 C D R 2 配列、(c) 配列番号 28 と同一の、実質的に同一の又は実質的に類似する軽鎖 C D R 3 配列、(d) 配列番号 3 と同一の、実質的に同一の又は実質的に類似する重鎖 C D R 1 配列、(e) 配列番号 8 と同一の、実質的に同一の又は実質的に類似する重鎖 C D R 2 配列、及び (f) 配列番号 13 と同一の、実質的に同一の又は実質的に類似する重鎖 C D R 3 配列を含む、請求項 3 に記載の単離された抗体又はその抗原結合断片。

【請求項 6】

(a) 配列番号 19 と同一の、実質的に同一の又は実質的に類似する軽鎖 C D R 1 配列、(b) 配列番号 24 と同一の、実質的に同一の又は実質的に類似する軽鎖 C D R 2 配列、(c) 配列番号 29 と同一の、実質的に同一の又は実質的に類似する軽鎖 C D R 3 配列、(d) 配列番号 4 と同一の、実質的に同一の又は実質的に類似する重鎖 C D R 1 配列、

(e) 配列番号 9 と同一の、実質的に同一の又は実質的に類似する重鎖 C D R 2 配列、及び (f) 配列番号 1 4 と同一の、実質的に同一の又は実質的に類似する重鎖 C D R 3 配列を含む、請求項 3 に記載の単離された抗体又はその抗原結合断片。

【請求項 7】

(a) 配列番号 2 0 と同一の、実質的に同一の又は実質的に類似する軽鎖 C D R 1 配列、(b) 配列番号 2 5 と同一の、実質的に同一の又は実質的に類似する軽鎖 C D R 2 配列、(c) 配列番号 3 0 と同一の、実質的に同一の又は実質的に類似する軽鎖 C D R 3 配列、(d) 配列番号 5 と同一の、実質的に同一の又は実質的に類似する重鎖 C D R 1 配列、(e) 配列番号 1 0 と同一の、実質的に同一の又は実質的に類似する重鎖 C D R 2 配列、及び (f) 配列番号 1 5 と同一の、実質的に同一の又は実質的に類似する重鎖 C D R 3 配列を含む、請求項 3 に記載の単離された抗体又はその抗原結合断片。

10

【請求項 8】

(a) 配列番号 2 1 と同一の、実質的に同一の又は実質的に類似する軽鎖 C D R 1 配列、(b) 配列番号 2 6 と同一の、実質的に同一の又は実質的に類似する軽鎖 C D R 2 配列、(c) 配列番号 3 1 と同一の、実質的に同一の又は実質的に類似する軽鎖 C D R 3 配列、(d) 配列番号 6 と同一の、実質的に同一の又は実質的に類似する重鎖 C D R 1 配列、(e) 配列番号 1 1 と同一の、実質的に同一の又は実質的に類似する重鎖 C D R 2 配列、及び (f) 配列番号 1 6 と同一の、実質的に同一の又は実質的に類似する重鎖 C D R 3 配列を含む、請求項 3 に記載の単離された抗体又はその抗原結合断片。

【請求項 9】

ヒト I L - 1 7 A に特異的に結合し、(a) 重鎖及び／又は軽鎖可変ドメインであって、配列番号 1 8 ～ 2 1、2 2 ～ 2 4、及び 2 5 ～ 2 9 と同一の、実質的に同一の若しくは実質的に類似する 3 つの軽鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 のセット、並びに／又は配列番号 2 ～ 6、7 ～ 1 2、及び 1 3 ～ 1 7 と同一の、実質的に同一の若しくは実質的に類似する 3 つの重鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 のセットを有する可変ドメイン、並びに (b) ヒト免疫グロブリン (I g G) 由来の 4 つの可変領域フレームワーク領域のセットのいずれかを含む、単離された抗体又はその抗原結合断片。

20

【請求項 1 0】

配列番号 3 9 の重鎖可変ドメイン配列及び配列番号 4 9 の軽鎖可変ドメイン配列を含む参照抗体と実質的に同じ若しくはより大きい K d でヒト I L - 1 7 A に結合する、(b) ヒト I L - 1 7 A への結合を前記参照抗体と競合する、又は (c) 前記参照抗体よりもヒト対象における免疫原性が低い、単離された抗体又はその抗原結合断片。

30

【請求項 1 1】

I L - 1 7 A タンパク質に、少なくとも約 1×10^{-6} M、少なくとも約 1×10^{-7} M、少なくとも約 1×10^{-8} M、少なくとも約 1×10^{-9} M、少なくとも約 1×10^{-10} M、少なくとも約 1×10^{-11} M、又は少なくとも約 1×10^{-12} M の解離定数 (K_D) で結合する、請求項 1 ～ 1 0 のいずれか一項に記載の単離された抗体又はその抗原結合断片。

【請求項 1 2】

ヒト抗体、ヒト化抗体、キメラ抗体、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、組み換え抗体、抗原結合抗体断片、一本鎖抗体、ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディ、F a b 断片、F a b ' 断片、F a b₂ 断片、F (a b) ' ₂ 断片、ドメイン抗体、I g D 抗体、I g E 抗体、I g M 抗体、I g G 1 抗体、I g G 2 抗体、I g G 3 抗体、I g G 4 抗体、又は H 鎖内ジスルフィド結合を形成する傾向を軽減するヒンジ領域に少なくとも 1 つの突然変異を有する I g G 4 抗体から選択される、請求項 1 ～ 1 1 のいずれか一項に記載の単離された抗体又はその抗原結合断片。

40

【請求項 1 3】

ヒト I L - 1 7 A に特異的に結合し、配列番号 3 3、3 5、3 7、3 9、及び 4 1 と同一の、実質的に同一の又は実質的に類似する重鎖可変領域配列、並びに配列番号 4 3、4 5、4 7、4 9 及び 5 1 と同一の、実質的に同一の又は実質的に類似する軽鎖可変領域配

50

列を含む、単離された抗体又はその抗原結合断片。

【請求項 14】

ヒト I L-17 A に特異的に結合し、配列番号 33 の配列に少なくとも 80 % 同一の重鎖可変領域配列、及び配列番号 43 の配列に少なくとも 80 % 同一の軽鎖可変領域配列を含む、単離された抗体又はその抗原結合断片。

【請求項 15】

ヒト I L-17 A に特異的に結合し、配列番号 35 の配列に少なくとも 80 % 同一の重鎖可変領域配列、及び配列番号 45 の配列に少なくとも 80 % 同一の軽鎖可変領域配列を含む、単離された抗体又はその抗原結合断片。

【請求項 16】

ヒト I L-17 A に特異的に結合し、配列番号 37 の配列に少なくとも 80 % 同一の重鎖可変領域配列、及び配列番号 47 の配列に少なくとも 80 % 同一の軽鎖可変領域配列を含む、単離された抗体又はその抗原結合断片。

【請求項 17】

ヒト I L-17 A に特異的に結合し、配列番号 39 の配列に少なくとも 80 % 同一の重鎖可変領域配列、及び配列番号 49 の配列に少なくとも 80 % 同一の軽鎖可変領域配列を含む、単離された抗体又はその抗原結合断片。

【請求項 18】

ヒト I L-17 A に特異的に結合し、配列番号 41 の配列に少なくとも 80 % 同一の重鎖可変領域配列、及び配列番号 51 の配列に少なくとも 80 % 同一の軽鎖可変領域配列を含む、単離された抗体又はその抗原結合断片。

【請求項 19】

薬学的に許容される担体と混合されて、請求項 1～18 のいずれか一項に記載の単離された抗体又はその抗原結合断片を含む、医薬組成物。

【請求項 20】

I L-17 A 関連障害に罹患している対象を治療する方法であって、前記対象に治療有効量の請求項 1～18 のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片を投与することを含み、前記抗体又はその抗原結合断片が I L-17 A 媒介活性を阻害することができる方法。

【請求項 21】

I L-17 A 関連炎症障害に罹患している対象を治療する方法であって、前記対象に治療有効量の請求項 1～18 のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片を投与することを含み、前記抗体又はその抗原結合断片が I L-17 A 媒介活性を阻害することができる、方法。

【請求項 22】

I L-17 A 関連自己免疫障害に罹患している対象を治療する方法であって、前記対象に治療有効量の請求項 1～18 のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片を投与することを含み、前記抗体又はその抗原結合断片が I L-17 A 媒介活性を阻害することができる、方法。

【請求項 23】

I L-17 A 関連がん罹患している対象を治療する方法であって、前記対象に治療有効量の請求項 1～18 のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片を投与することを含み、前記抗体又はその抗原結合断片が I L-17 A 媒介活性を阻害することができる、方法。

【請求項 24】

I L-17 A 関連がん罹患している対象を治療する方法であって、a) 前記対象に、治療有効量の請求項 1～18 のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片を投与すること、並びに b) 免疫療法、化学療法、小分子キナーゼ阻害剤標的治療、手術、放射線治療、ワクチン接種プロトコル、及び幹細胞移植からなる群より選択される 1 つ又は複数の追加の治療法を含み、前記併用療法が腫瘍細胞の細胞殺傷の増加をもたらす、方法。

10

20

30

40

50

【請求項 25】

エフェクタ分子に結合した請求項 1～18 のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片を含む、単離された免疫複合体又は融合タンパク質。

【請求項 26】

請求項 1～18 のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片をコードするポリヌクレオチド配列を含む、単離された核酸。

【請求項 27】

請求項 26 に記載の前記単離された核酸を含む、組み換え発現ベクター。

【請求項 28】

請求項 27 に記載の前記ベクターを含む、宿主細胞。

10

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

本出願は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、2018年3月29日に出版された米国仮特許出願第 62/649,854 号の優先権を主張する。

【技術分野】

【0002】

インターロイキン 17A (IL-17A、細胞傷害性 T リンパ球関連抗原 8 (CTLA8) としても知られる) は、抗原認識後にメモリー T 細胞により産生される CD4+T 細胞由来のホモ二量体サイトカインである。このような T 細胞の発生はインターロイキン 23 によって促進される (McKenzie et al., Trends Immunol. 27 (1): 17-23, 2006; Langrish et al., J. Exp. Med. 201 (2): 233-40, 2005)。IL-17A は 2 つの受容体、IL-17RA 及び IL-17RC を通して作用し、好中球生物学、炎症、及び臓器破壊に関与する多数の分子の産生を誘導する。IL-17A は、ケラチノサイト及び線維芽細胞などの標的細胞における多くの炎症関連遺伝子の発現を上方制御し、ケモカイン、サイトカイン、抗微生物ペプチド及び臨床的疾患特徴に寄与する他のメディエーターの産生の増加につながる。IL-17A は、組織壊死因子 (TNF) 及び／又はインターロイキン 1β (IL-1β) と相乗的に作用し、より大きな炎症誘発性環境を助長する。

20

【0003】

IL-17A の不適切又は過剰な産生は、種々の疾患及び障害の病理と関連しており、例えば関節リウマチ (Lubberts, Cytokine 41: 84-91, 2008)、喘息などのアレルギー性気道疾患を含む気道過敏症 (Linden, Curr. Opin. Investig. Drugs. 4: 1304-12, 2003 や Ivanov, Trends Pharmacol. Sci. 30: 95-103, 2009 に概説されている)、乾癬 (Johansen et al., Br. J. Dermatol. 160: 319-24, 2009)、アトピー性皮膚炎を含む皮膚過敏症 (Toda et al., J. Allergy Clin. Immunol. 111: 875-81, 2003)、全身性強皮症 (Fujimoto et al., J. Dermatolog. Sci. 50: 240-42, 2008)、潰瘍性大腸炎及びクローン病を含む炎症性腸疾患 (Holtta et al., Inflamm. Bowel Dis. 14: 1175-84, 2008; Zhang et al., Inflamm. Bowel Dis. 12: 382-88, 2006)、並びに慢性閉塞性肺疾患を含む肺疾患 (Curtis et al., Proc. Am. Thorac. Soc. 4: 512-21, 2007) が挙げられる。

30

40

【0004】

IL-17A に対する治療用抗体 (例えばセクキヌマブ) 又は IL-17RA に対する治療用抗体 (例えばプロダルマブ) は、乾癬及び関節リウマチに罹患した患者にかなりの臨床的便益を示しており、現在、他の炎症性病態に関して試験中である。2015年に、米国食品医薬品局 (FDA) 及び欧州医薬品庁 (EMA) は、乾癬の治療にセクキヌマブ

50

(COSENTYX (登録商標)、ノバルティス)を承認した(Beringer A, et al., Trends in Molecular Medicine. 22(3): 230-41 (2016年3月))。進行中の第III相試験は、これらの疾患におけるIL-17Aの役割に関するさらなる情報を提供するはずである。

【0005】

結腸上皮のヘテロ接合腫瘍抑制因子Apcを破壊除去した改変背景におけるApcの自然発生的なヘテロ接合性の消失に起因して腺腫が生じる結腸がんモデル(Wang et al., Immunity, 41:1052-1063, 2014)を用いて、Wangらは、腫瘍由来のIL-17A、IL-17C、及びIL-17Fの増加が同時に起こることを観察し、上皮IL-17RA発現を欠くマウス、又は中和IL-17A抗体を投与されたマウスでは腫瘍イニシエーションが減少することを見出した。この抗体の長期投与は、確立した腺腫の増殖を減少させ、結腸がんの治療に現在使用されている化学療法カクテルの成分の1つである5-フルオロウラシルに反応してアポトーシスと腫瘍縮小を可能にした。ヒトでは、急速に増殖する腸幹細胞内のAPCにおける両アレル性の突然変異が散発性結腸がんの80%以上におけるイニシエーション事象の原因となり、単一アレル性の突然変異は家族性腺腫性ポリポーシス症候群の基盤になる。IL-17Aの腫瘍形成促進的役割と一致して、Wangらは、これらのマウスにおける全身に及ぶIL-17RA破壊除去は、腫瘍細胞増殖を弱め、STAT3及びNF-κB活性化を低下させ、腫瘍細胞アポトーシスを増加させたことを報告している(Wang 2014)。

【0006】

炎症性障害、自己免疫障害、がん及び他の増殖性障害などのヒトの障害の治療に使用するための、ヒト対象において低い免疫原性を示し、かつ有害な免疫応答なしに反復投与を可能にする抗IL-17Aモノクローナル抗体などのIL-17Aのアンタゴニストに対する必要性が依然として存在する。

【0007】

参照による援用

本明細書に開示のすべての参考文献は、すべての目的のためにその全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【発明の概要】

【0008】

本発明において、インターロイキン17A(IL-17A)に特異的に結合する単離された抗体及びその抗原結合断片が提供される。これらのIL-17A抗体又はその抗原結合断片は、IL-17Aに対して高い親和性を有し、IL-17Aを阻害するように機能し、所与の種(例えばヒト)においてそれらの未修飾の親抗体と比較して免疫原性が低く、IL-17A媒介活性を阻害することによって治療されうる炎症障害、自己免疫障害、がん、及び他の増殖性障害などのヒトの障害を治療するために使用することができる。

【0009】

様々な実施形態において、抗体又は抗原結合断片は、ヒト抗体、ヒト化抗体、キメラ抗体、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、組み換え抗体、抗原結合抗体断片、一本鎖抗体、ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディ、Fab断片、Fab'断片、Fab₂断片、F(ab)'₂断片、ドメイン抗体、IgD抗体、IgE抗体、IgM抗体、IgG1抗体、IgG2抗体、IgG3抗体、IgG4抗体、又はH鎖内ジスルフィド結合を形成する傾向を軽減するヒンジ領域に少なくとも1つの変異を有するIgG4抗体から選択される。様々な実施形態において、抗体はキメラ抗体である。様々な実施形態において、抗体はヒト化抗体である。様々な実施形態において、抗体は完全ヒト抗体である。様々な実施形態において、配列番号1のヒトIL-17Aタンパク質に抗親和性を有する単離された抗体及びその抗原結合断片を提供する。

【0010】

様々な実施形態において、抗体又は抗原結合断片は、少なくとも約 1×10^{-6} M、少なくとも約 1×10^{-7} M、少なくとも約 1×10^{-8} M、少なくとも約 1×10^{-9} M

、少なくとも約 1×10^{-10} M、少なくとも約 1×10^{-11} M、又は少なくとも約 1×10^{-12} Mの解離定数 (K_D) で I L-17 A タンパク質に結合する。

【0011】

一態様では、本発明の単離抗体またはその抗原結合断片は、ヒト I L-17 A に結合し：
：（a）配列番号 25～29 から選択された C D R 3 配列と同一、実質的に同一または実質的に類似する軽鎖 C D R 3 ；（b）配列番号 13～17 から選択された C D R 3 配列と同一、実質的に同一または実質的に類似する重鎖 C D R 3 配列；（c）（a）の軽鎖 C D R 3 配列および（b）の重鎖 C D R 3 配列；のいずれかを含む。

【0012】

様々な実施形態において、単離された抗体または抗原結合断片は：（d）配列番号 18～21 から選択された C D R 1 配列と同一、実質的に同一または実質的に類似する軽鎖 C D R 1 配列；（e）配列番号 22～24 から選択された C D R 2 配列と同一、実質的に同一、または実質的に類似する軽鎖 C D R 2 配列；（f）配列番号 2～6 から選択された C D R 1 配列と同一、実質的に同一または実質的に類似する重鎖 C D R 1 配列；（g）配列番号 7～12 から選択された C D R 2 配列と同一、実質的に同一または実質的に類似する重鎖 C D R 2 配列；（h）（d）の軽鎖 C D R 1 配列および（f）の重鎖 C D R 1 配列；または（i）（e）の軽鎖 C D R 2 配列および（g）の重鎖 C D R 2 配列；から選択されたアミノ酸配列をさらに含む。

【0013】

様々な実施形態において、本発明の単離されたヒトモノクローナル抗体またはその抗原結合断片は、ヒト I L-17 A に結合し：（a）配列番号 18～21 から選択された C D R 1 配列と同一、実質的に同一または実質的に類似する軽鎖 C D R 1 配列；（b）配列番号 22～24 から選択された C D R 2 配列と同一、実質的に同一または実質的に類似する軽鎖 C D R 2 配列；（c）配列番号 25～29 から選択された C D R 3 配列と同一、実質的に同一、または実質的に類似する軽鎖 C D R 3 配列；（d）配列番号 2～6 から選択された C D R 1 配列と同一、実質的に同一または実質的に類似する重鎖 C D R 1 配列；（e）配列番号 7～12 から選択された C D R 2 配列と同一、実質的に同一または実質的に類似する重鎖 C D R 2 配列；（f）配列番号 13～17 から選択された C D R 3 配列と同一、実質的に同一、または実質的に類似する重鎖 C D R 3 配列；を含む。

【0014】

様々な実施形態において、本発明の単離されたヒトモノクローナル抗体またはその抗原結合断片は、ヒト I L-17 A に結合し：（a）配列番号 18 と同一、実質的に同一または実質的に類似する軽鎖 C D R 1 ；（b）配列番号 22 と同一、実質的に同一または実質的に類似する軽鎖 C D R 2 配列；（c）配列番号 25 と同一、実質的に同一、または実質的に類似する軽鎖 C D R 3 配列；（d）配列番号 2 と実質的に同一または実質的に類似同一する重鎖 C D R 1 配列；（e）配列番号 7 と同一、実質的に同一または実質的に類似する重鎖 C D R 2 配列；（f）配列番号 13 と同一、実質的に同一または実質的に類似する重鎖 C D R 3 配列：を含む。

【0015】

様々な実施形態において、本発明の単離されたヒトモノクローナル抗体またはその抗原結合断片は、ヒト I L-17 A に結合し：（a）配列番号 19 と同一、実質的に同一または実質的に類似する軽鎖 C D R 1 配列；（b）配列番号 23 と同一、実質的に同一、または実質的に類似する軽鎖 C D R 2 配列；（c）配列番号 26 と同一、実質的に同一または実質的に類似する軽鎖 C D R 3 配列；（d）配列番号 3 と同一、実質的に同一または実質的に類似する重鎖 C D R 1 配列；（e）配列番号 8 と同一、実質的に同一または実質的に類似する重鎖 C D R 2 配列；（f）配列番号 14 と同一、実質的に同一または実質的に類似する重鎖 C D R 3 配列：を含む。

【0016】

様々な実施形態において、本発明の単離されたヒトモノクローナル抗体またはその抗原結合断片は、ヒト I L-17 A に結合し：（a）配列番号 20 と同一、実質的に同一また

10

20

30

40

50

は実質的に類似する軽鎖CDR1配列；(b)配列番号22と同一、実質的に同一または実質的に類似する軽鎖CDR2配列；(c)配列番号27と同一、実質的に同一、または実質的に類似する軽鎖CDR3配列；(d)配列番号4と同一、実質的に同一または実質的に類似する重鎖CDR1配列；(e)配列番号9と同一、実質的に同一、または実質的に類似する重鎖CDR2配列；(f)配列番号15と同一、実質的に同一または実質的に類似する重鎖CDR3配列；を含む。

【0017】

様々な実施形態において、本発明の単離されたヒトモノクローナル抗体またはその抗原結合断片は、ヒトIL-17Aに結合し：(a)配列番号21と同一、実質的に同一または実質的に類似する軽鎖CDR1配列；(b)配列番号24と同一、実質的に同一または実質的に類似する軽鎖CDR2配列；(c)配列番号28と同一、実質的に同一、または実質的に類似する軽鎖CDR3配列；(d)配列番号5と同一、実質的に同一または実質的に類似する重鎖CDR1配列；(e)配列番号10と同一、実質的に同一または実質的に類似する重鎖CDR2配列；(f)配列番号16と同一、実質的に同一または実質的に類似する重鎖CDR3配列；を含む。

【0018】

様々な実施形態において、本発明の単離されたヒトモノクローナル抗体またはその抗原結合断片は、ヒトIL-17Aに結合し：(a)配列番号20と同一、実質的に同一または実質的に類似する軽鎖CDR1配列；(b)配列番号22と同一、実質的に同一または実質的に類似する軽鎖CDR2配列；(c)配列番号27と同一、実質的に同一または実質的に類似する軽鎖CDR3配列；(d)配列番号6と同一、実質的に同一または実質的に類似する重鎖CDR1配列；(e)配列番号11と同一、実質的に同一または実質的に類似する重鎖CDR2配列；(f)配列番号17と同一、実質的に同一または実質的に類似する重鎖CDR3配列；を含む。

【0019】

様々な実施形態では、本発明の単離されたヒトモノクローナル抗体又はその抗原結合断片はヒトIL-17Aに結合し、(a)配列番号19と同一の、実質的に同一の又は実質的に類似する軽鎖CDR1配列、(b)配列番号22と同一の、実質的に同一の又は実質的に類似する軽鎖CDR2配列、(c)配列番号29と同一の、実質的に同一の又は実質的に類似する軽鎖CDR3配列、(d)配列番号4と同一の、実質的に同一の又は実質的に類似する重鎖CDR1配列、(e)配列番号12と同一の、実質的に同一の又は実質的に類似する重鎖CDR2配列、及び(f)配列番号17と同一の、実質的に同一の又は実質的に類似する重鎖CDR3配列を含む。

【0020】

様々な実施形態では、本発明の単離された抗体またはその抗原結合断片は、ヒトIL-17Aに結合し：(a)重鎖ならびに／または軽鎖可変ドメインであって、配列番号18～21、22～24、および25～29と同一、実質的に同一または実質的に類似する3つの軽鎖CDR1、CDR2、およびCDR3のセット、ならびに／または配列番号2～6、7～12、および13～17と同一、実質的に同一、または実質的に類似する3つの重鎖CDR1、CDR2、およびCDR3のセットを有する可変ドメイン、(b)ヒト免疫グロブリン(IgG)の4つの可変領域フレームワーク領域のセットのいずれかを含む。様々な実施形態では、この抗体は、選択的にヒンジ領域を含んでもよい。様々な実施形態では、フレームワーク領域は、ヒト生殖系列エクソン X_H 、 J_H 、 V_K および J_K 配列から選択される。様々な実施形態では、この抗体は完全にヒト化された抗体である。様々な実施形態では、この抗体は完全なヒト抗体である。

【0021】

様々な実施形態では、本発明の単離された抗体又はその抗原結合断片は、ヒトIL-17Aに結合し、配列番号30に記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域及び配列番号42に記載のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を含む。様々な実施形態では、本発明の単離された抗体又はその抗原結合断片は、ヒトIL-17Aに結合し、配列番号32に記載

のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域及び配列番号４４に記載のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を含む。様々な実施形態では、本発明の単離された抗体又はその抗原結合断片は、ヒト I L-17 A に結合し、配列番号３４に記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域及び配列番号４６に記載のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を含む。様々な実施形態では、本発明の単離された抗体又はその抗原結合断片は、ヒト I L-17 A に結合し、配列番号３６に記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域及び配列番号４８に記載のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を含む。様々な実施形態では、本発明の単離された抗体又はその抗原結合断片は、ヒト I L-17 A に結合し、配列番号３８に記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域及び配列番号５０に記載のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を含む。様々な実施形態では、本発明の単離された抗体又はその抗原結合断片は、ヒト I L-17 A に結合し、配列番号４０に記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域及び配列番号５２に記載のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を含む。

10

【００２２】

様々な実施形態において、単離された抗体または抗原結合断片は、ヒト I L-17 A に結合する場合、（a）参照抗体と実質的に同じ若しくはより大きい K d でヒト I L-17 A に結合する、（b）ヒト I L-17 A への結合を前記参照抗体と競合する；または、（c）前記参照抗体よりもヒト対象において免疫原性が低く、ここで前記参照抗体は、配列番号３０／４２、３２／４４、３４／４６、３６／４８、３８／５０及び４０／５２から選択される重鎖可変ドメインおよび軽鎖可変ドメイン配列の組み合わせを含む。

【００２３】

様々な実施形態では、本発明の単離されたキメラ抗体又はその抗原結合断片はヒト I L-17 A に結合し、配列番号５４と同一の、実質的に同一の又は実質的に類似する配列を有する重鎖及び配列番号５６と同一の、実質的に同一の又は実質的に類似する配列を有する軽鎖を含む。

20

【００２４】

様々な実施形態では、本発明の単離されたヒト化抗体又はその抗原結合断片はヒト I L-17 A に結合し、配列番号５８、６０、６２及び６４と同一の、実質的に同一の又は実質的に類似する配列を有する重鎖可変領域並びに配列番号５９、６１、６３及び６５と同一の、実質的に同一の又は実質的に類似する配列を有する軽鎖可変領域を含む。様々な実施形態では、抗体は、配列番号５８に記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域及び配列番号５９に記載のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を含むヒト化抗体又はその抗原結合断片である。様々な実施形態では、抗体は、配列番号５８に記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域及び配列番号６１に記載のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を含むヒト化抗体又はその抗原結合断片である。様々な実施形態では、抗体は、配列番号５８に記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域及び配列番号６３に記載のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を含むヒト化抗体又はその抗原結合断片である。様々な実施形態では、抗体は、配列番号５８に記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域及び配列番号６５に記載のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を含むヒト化抗体又はその抗原結合断片である。様々な実施形態では、抗体は、配列番号６０に記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域及び配列番号５９に記載のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を含むヒト化抗体又はその抗原結合断片である。様々な実施形態では、抗体は、配列番号６０に記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域及び配列番号６１に記載のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を含むヒト化抗体又はその抗原結合断片である。様々な実施形態では、抗体は、配列番号６０に記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域及び配列番号６３に記載のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を含むヒト化抗体又はその抗原結合断片である。様々な実施形態では、抗体は、配列番号６０に記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域及び配列番号６５に記載のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を含むヒト化抗体又はその抗原結合断片である。様々な実施形態では、抗体は、配列番号６２に記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域及び配列番号５９に記載のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を含むヒト化抗体又はその抗原結合断片である。様々な実施形態では、抗体は、配列番号６２に記載のアミノ酸配列を有する

30

40

50

10

20

30

40

50

抗体またはその抗原結合断片は、ヒト I L - 1 7 A に結合し、配列番号 7 8 に記載の重鎖配列及び配列番号 7 2 に記載の軽鎖配列を含む。様々な実施形態では、本発明の単離されたヒト化抗体またはその抗原結合断片は、ヒト I L - 1 7 A に結合し、配列番号 7 8 に記載の重鎖配列及び配列番号 7 6 に記載の軽鎖配列を含む。様々な実施形態では、本発明の単離されたヒト化抗体またはその抗原結合断片は、ヒト I L - 1 7 A に結合し、配列番号 7 8 に記載の重鎖配列及び配列番号 8 0 に記載の軽鎖配列を含む。

【0026】

様々な実施形態では、本発明の単離された抗体又は抗原結合断片は、ヒト I L - 1 7 A に結合する場合、(a) 参照抗体として実質的に同じ若しくはより大きい K d でヒト I L - 1 7 A に結合する、(b) ヒト I L - 1 7 A への結合を前記 (s a i d) 参照抗体と競合する、又は (c) 前記参照抗体よりもヒト対象において免疫原性が低く、ここで前記参照抗体は配列番号 5 8 の重鎖可変ドメイン配列及び配列番号 5 9 の軽鎖可変ドメイン配列を含む。

10

【0027】

別の態様では、本発明は、本発明の薬学的に許容される担体と混合した単離された抗体又は抗原結合断片を含む医薬組成物に関する。様々な実施形態において、医薬組成物は、薬学的に許容される担体と混合した単離されたヒト抗体を含む。様々な実施形態において、医薬組成物は、皮下注射、腹腔内注射、筋肉内注射、胸骨内注射、静脈内注射、動脈内注射、くも膜下腔内注射、脳室内注射、尿道内注射、頭蓋内注射、関節滑液内注射又は注入から成る群から選択される経路によって、投与するために調剤される。

20

【0028】

別の態様では、本発明は、I L - 1 7 A 関連障害に罹患している対象を治療する方法であって、その対象に、治療有効量（単剤療法として又は併用療法レジメンでのいずれか）の本発明の単離された抗体又は抗原結合断片を投与することを含む方法に関し、I L - 1 7 A 関連障害は炎症障害、自己免疫障害、及びがんからなる群より選択される。

【0029】

様々な実施形態では、I L - 1 7 A 関連障害は、全身性エリテマトーデス、関節炎、乾癬性関節炎、関節リウマチ、変形性関節症、若年性慢性関節炎、脊椎関節炎、全身性硬化症、特発性炎症性ミオパチー、シェーグレン症候群、全身性血管炎、サルコイドーシス、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性血小板減少症、甲状腺炎、糖尿病、免疫介在性腎疾患、多発性硬化症や、特発性脱髄性多発ニューロパシー、ギラン・バレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパシーなどの中枢及び末梢神経系の脱髄疾患、伝染性、自己免疫性慢性活動性肝炎や、原発性胆汁性肝硬変、肉芽腫性肝炎、硬化性胆管炎などの肝胆道系疾患、炎症性腸疾患、大腸炎、クローン病、グルテン過敏性腸症、並びに内毒素血症、水疱性皮膚疾患や、多形紅斑、アトピー性接触皮膚炎を含む自己免疫性又は免疫介在性皮膚疾患、乾癬、好中球性皮膚病、嚢胞性線維症、喘息や、アレルギー性鼻炎、食物過敏症、蕁麻疹などのアレルギー疾患、嚢胞性線維症、肺の免疫疾患、例えば好酸球性肺炎、特発性肺線維症、成人呼吸器疾患 (A R D)、急性呼吸窮迫症候群 (A R D S)、及び喘息や、慢性閉塞性肺疾患 (C O P D)、気道過敏性、慢性気管支炎、アレルギー性喘息、過敏性肺炎などの炎症性肺損傷、移植片・臓器拒絶反応や移植片対宿主病を含む移植関連疾患、敗血症性ショック、多臓器不全、がん並びに血管新生からなる群より選択される免疫関連炎症疾患である。様々な実施形態では、I L - 1 7 A 関連障害は、乾癬、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、過敏性腸症候群、喘息、関節炎、アトピー性皮膚炎、乾癬性関節炎、関節リウマチ、若年性慢性関節炎、全身性硬化症、シェーグレン症候群、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス及び移植片対宿主病からなる群より選択される炎症障害である。

30

40

【0030】

様々な実施形態では、I L - 1 7 A 関連障害は、全身性エリテマトーデス、関節炎、乾癬性関節炎、関節リウマチ、変形性関節症、若年性慢性関節炎、脊椎関節炎、全身性硬化症、特発性炎症性ミオパチー、シェーグレン症候群、全身性血管炎、サルコイドーシス、

50

自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性血小板減少症、甲状腺炎、糖尿病、免疫介在性腎疾患、多発性硬化症や、特発性脱髄性多発ニューロパシー、ギラン・バレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパシーなどの中枢及び末梢神経系の脱髄疾患、伝染性、自己免疫性慢性活動性肝炎や、原発性胆汁性肝硬変、肉芽腫性肝炎、硬化性胆管炎などの肝胆道系疾患、炎症性腸疾患、大腸炎、クローン病、グルテン過敏性腸症、並びに内毒素血症、水疱性皮膚疾患や、多形紅斑、アトピー性接触皮膚炎を含む自己免疫性又は免疫介在性皮膚疾患、乾癬、好中球性皮膚病、嚢胞性線維症、喘息や、アレルギー性鼻炎、食物過敏症、蕁麻疹などのアレルギー疾患、嚢胞性線維症、肺の免疫疾患、例えば好酸球性肺炎、特発性肺線維症、成人呼吸器疾患（A R D）、急性呼吸窮迫症候群（A R D S）、及び喘息や、慢性閉塞性肺疾患（C O P D）、気道過敏性、慢性気管支炎、アレルギー性喘息、過敏性肺炎などの炎症性肺損傷、移植片・臓器拒絶反応や移植片対宿主病を含む移植関連疾患、敗血症性ショック、多臓器不全、がん並びに血管新生からなる群より選択される自己免疫障害である。

【0031】

様々な実施形態では、I L - 1 7 A 関連障害はがんである。様々な実施形態では、そのがんは、I L - 1 7 A の発現増加と関連するがんである。様々な実施形態では、対象は、以前に抗がん療法による治療に反応したが、治療を止めると再発した（以下「再発がん」）。様々な実施形態では、対象は抵抗性又は難治性がんを有する。様々な実施形態では、がん性細胞は、免疫原性腫瘍（例えば、腫瘍自体を用いたワクチン接種が腫瘍抗原攻撃に対する免疫をもたらしうる腫瘍）である。

【0032】

別の態様では、本発明は、対象のがんを治療するように設計された併用療法であって、その対象に、治療有効量の本発明の単離された抗体又は抗原結合断片を投与すること、並びにb) 免疫療法、化学療法、小分子キナーゼ阻害剤標的治療、手術、放射線治療、及び幹細胞移植からなる群より選択される1つ又は複数の追加の治療法を含む併用療法に関し、その併用療法は、腫瘍細胞の細胞殺傷の増加をもたらし、すなわち、共投与された場合に、単離された抗体又は抗原結合断片と追加の治療法との間に相乗作用が存在する。様々な実施形態では、免疫療法は、P D - 1 や、P D - L 1、O X - 4 0、C D 1 3 7、G I T R、L A G 3、T I M - 3、V I S T A などの同時刺激若しくは共阻害分子（免疫チェックポイント）に対するアゴニスト、アンタゴニスト若しくは遮断抗体を使用する治療；ブリナツモマブなどの二重特異性T細胞誘導抗体（B i T E（登録商標））を使用する治療；I L - 2 や、I L - 1 2、I L - 1 5、I L - 2 1、G M - C S F、I F N - α 、I F N - β 、I F N - γ などの生物学的応答調節物質の投与を伴う治療；シプリューセルTなどの治療ワクチンを使用する治療；樹状細胞ワクチン又は腫瘍抗原ペプチドワクチンを使用する治療；キメラ抗原受容体（C A R）- T細胞を使用する治療；C A R - N K細胞を使用する治療；腫瘍浸潤リンパ球（T I L s）を使用する治療；養子移入された抗腫瘍T細胞（e x v i v oに増殖及び／又はT C Rトランスジェニック）を使用する治療；T A L L - 1 0 4細胞を使用する治療；並びにT o l l様受容体（T L R）アゴニストC p G及びイミキモド等の免疫刺激薬を使用する治療からなる群より選択される。

【0033】

様々な実施形態では、本発明の単離された抗体又は抗原結合断片及びワクチン又は免疫モジュレーターの投与を含む併用療法は、免疫モジュレーター（例えば、（C A R）- T細胞）を使用する単剤療法に関連する自己免疫応答及び／又はサイトカインストームを制御する。様々な実施形態では、本発明の単離された抗体又は抗原結合断片及びワクチン又は免疫モジュレーターの投与を含む併用療法は、チェックポイント阻害剤や、（C A R）- T細胞、他の免疫治療介入などの免疫モジュレーターを使用する単剤療法と比較して、がんにおける免疫療法の効力の増加をもたらす。

【0034】

様々な実施形態では、本発明は、対象において病原体、毒素及び自己抗原に対する免疫応答を刺激する方法であって、その対象に、治療有効量の本発明の単離された抗体又は抗

原結合断片を（単剤療法として又は併用療法レジメンで）投与することを含む方法に関する。様々な実施形態では、対象は、従来のワクチンを用いる治療に抵抗性であるか、又は効果的に治療されない感染症を有する。

【0035】

別の態様では、エフェクタ分子に結合した、連結した（又は安定的に結合した）抗体又は結合断片を含む単離された免疫複合体又は融合タンパク質を提供する。様々な実施形態において、エフェクタ分子は、免疫毒素、サイトカイン、ケモカイン、治療薬又は化学療法薬である。

【0036】

別の態様では、本明細書に開示される抗体又は抗原結合断片は、付加的な機能的部分、例えば望ましい薬物動態特性を与える標識又は部分に共有結合し得る（又は安定的に結合し得る）。様々な実施形態において、標識は、蛍光標識、放射性標識、及び特有の核磁気共鳴サインを有する標識から成る群から選択される。

【0037】

別の態様では、本発明は、例えば、ヒトIL-17A関連疾患を診断するために、試料のヒトIL-17A抗原の存在を *in vitro* 又は *in vivo* に検出する方法を提供する。

【0038】

別の態様では、本発明の抗体の軽鎖可変ドメイン、重鎖可変ドメイン、またはその両方をコードするポリヌクレオチド配列を含む単離された核酸が提供されている。様々な実施形態では、ポリヌクレオチドは、配列番号69、73、77及び81の軽鎖可変ドメインポリヌクレオチド配列と；配列番号67、71、75及び79の重鎖軽鎖可変ドメインポリヌクレオチド配列、またはその両方を含む。

【0039】

本発明の核酸を含むベクターも提供されている。一実施形態では、このベクターは発現ベクターである。また、本発明の核酸を含む単離された細胞も提供されている。一実施形態では、この細胞は、本発明の発現ベクターを含む宿主細胞である。別の実施形態では、細胞がハイブリドーマであり、細胞の染色体が本発明の核酸を含む。さらに、本発明の抗体または抗原結合断片を作製する方法が提供されており、これは細胞に本発明の抗原結合タンパク質を発現させる条件下で細胞を培養またはインキュベートするステップを具える。

【図面の簡単な説明】

【0040】

【図1】図1は、ヒトIL-17A結合アッセイ（ELISA）及びIL-17A・IL-17Rブロッキングアッセイ（ELISA）における17個のマウスモノクローナル抗体の評価の結果を示す折れ線グラフを示す。

【0041】

【図2】図2は、サイノ（cyno）霊長類IL-17A結合アッセイ（ELISA）における17個のマウスモノクローナル抗体の評価の結果を示す折れ線グラフを示す。

【0042】

【図3】図3は、0.5 ng/mlのTNF α で予備刺激された（primed）NIH3T3細胞におけるIL-6分泌に対するIL-17A滴定の効果を示す線プロットである。

【0043】

【図4】図4は、NIH3T3 *in vitro* 機能アッセイにおけるIL-6産生に関する7個のマウスモノクローナル抗体の評価の結果を示す線グラフを示す。

【0044】

【図5】図5は、NIH3T3 *in vitro* 機能アッセイにおけるIL-6産生に関する10個のマウスモノクローナル抗体の評価の結果を示す線グラフを示す。

【発明を実施するための形態】

【0045】

本発明は、抗体等の抗原結合タンパク質、又はヒトIL-17Aに特異的に結合するその抗原結合断片に関する。一態様において、単離された抗体及びその抗原結合断片を提供し、IL-17Aに特異的に結合し、IL-17Aに高親和性を有し、IL-17Aを阻害するように機能し、所与の種（例えばヒト）の未変性の親抗体に比べて、免疫原性が低く、ヒト疾患（例えば癌）、感染症、及びIL-17Aによって媒介されるその他の障害を治療するために使用することができる。また、核酸分子並びにその誘導体及び断片を提供し、抗IL-17A抗体、抗体断片又は抗体誘導体の全て又は部分をコードする核酸等のIL-17Aに結合するポリペプチドの全て又は部分をコードするポリヌクレオチドの配列を含む。また、核酸を含むベクター及びプラスミド、並びに核酸及び／又はベクター及びプラスミドを含む細胞若しくは細胞株を提供する。また、抗IL-17A抗体等のヒトIL-17Aに結合する抗原結合タンパク質を作製、識別又は単離する方法、抗原結合タンパク質がIL-17Aに結合するかどうかを確認する方法、ヒトIL-17Aに結合する抗原結合タンパク質を含む医薬組成物等の組成物を作製する方法、並びに、対象にIL-17Aに結合する抗体又はその抗原結合断片を投与する方法、例えば、IL-17Aによって媒介される病態を治療する方法を提供する。

10

【0046】

定義

本明細書に他に規定のない限り、本発明に関係して使用される科学及び技術用語は、当業者によって共通して理解される意味を有する。さらに、文脈によって他に要求されない限り、単数形用語は、複数形のものを含み、複数形用語は、単数形のものを含む。概して、本明細書に記載の細胞及び組織培養、分子生物学、免疫学、微生物学、遺伝学並びにタンパク質及び核酸化学並びにハイブリダイゼーションは、共通して使用されるものであり、当該技術分野で周知である。本発明の方法及び技術は、概して、当該技術分野で周知であり、他に指示されていない限り、本明細書全体に記載され、検討される様々な一般的、より詳細な参考文献に記載される通常の方法に従って実施される。例えば、Green and Sambrook、Molecular Cloning: A Laboratory Manual、第4版、Cold Spring Harbor Laboratory Press、Cold Spring Harbor、N. Y.（2012）を参照されたい、参照により本明細書に援用される。酵素反応及び精製技術は、当該技術分野で広く達成され、又は本明細書に記載されるように、製造者の仕様書に従って実施される。本明細書に記載の分析化学、合成有機化学及び医薬品化学及び製薬化学の実験的手順及び技術に関係して使用される命名法は、広く使用され、当該技術分野で周知されている。標準的な技術は、化学合成、化学分析、医薬品の調製、配合及び送達並びに対象の治療に使用される。

20

30

【0047】

ポリヌクレオチド及びポリペプチド配列は、標準的な1又は3文字の略語を使用して示される。他に断りのない限り、ポリペプチド配列は、左側にアミノ末端及び右側にカルボキシ末端を有し、並びに単鎖核酸配列及び二重鎖核酸配列の上部の鎖は、左側に5'末端を、右側に3'末端を有する。ポリペプチドの特定のセクションは、アミノ酸80～119等のアミノ酸残基数によって示すことができ、又はSer80～Ser119等の部位の実際の残基によって示すことができる。特定のポリペプチド又はポリヌクレオチド配列は、参照配列との差異の程度に基づいて記載することもできる。特定の軽鎖及び重鎖可変領域のポリヌクレオチド及びポリペプチド配列は、L1（「軽鎖可変領域1」）及びH1（「重鎖可変領域1」）で示される。軽鎖及び重鎖を含む抗体は、軽鎖の名前と重鎖可変領域の名前を組み合わせることによって示される。例えば、「L4H7」は、例えば、L4の軽鎖可変領域及びH7の重鎖可変領域を含む抗体を示す。

40

【0048】

「抗体」という用語は、本明細書で使用する場合、免疫グロブリン遺伝子又は免疫グロブリン遺伝子の断片によって実質的又は部分的にコードされた1つ以上のポリペプチドを

50

含み、腫瘍抗原に対する特異性又は病理において過剰発現した分子に対する特異性を有するタンパク質を指す。認識される免疫グロブリン遺伝子は、カッパ、ラムダ、アルファ、ガンマ、デルタ、イプシロン及びミュー定常領域遺伝子並びにこれらの遺伝子のサブタイプ及び無数の免疫グロブリン可変領域遺伝子を含む。軽鎖（L C）は、カッパ又はラムダの何れかとして分類される。重鎖（H C）は、ガンマ、ミュー、アルファ、デルタ、又はイプシロンとして分類され、順に、それぞれ、免疫グロブリンクラス I g G、I g M、I g A、I g D及びI g Eを規定する。典型的な免疫グロブリン（例えば抗体）構造単位は、テトラボディを含む。各テトラボディは、ポリペプチド鎖の2つの同一対から構成され、それぞれ、1つの「軽」鎖（約25 k D）及び1つの「重」鎖（約50～70 k D）を有する。各鎖のN末端は、主に抗原の認識を担う約100～110個以上のアミノ酸の可変領域を規定する。

10

【0049】

全長抗体では、各重鎖は、重鎖可変領域（本明細書ではH C V R又はV Hとして省略される）及び重鎖定常領域から構成される。重鎖定常領域は、3つの領域C H 1、C H 2及びC H 3（及びいくつかの例ではC H 4）から構成される。各軽鎖は、軽鎖可変領域（本明細書ではL C V R又はV Lとして省略される）及び軽鎖定常領域から構成される。軽鎖定常領域は、1つの領域C_Lから構成される。V H及びV Lは、さらに、超変異性の領域に細分することができ、相補性決定領域（C D R）と呼ばれ、より保存された、フレームワーク領域（F R）と呼ばれる領域と間を置く。各V H及びV Lは、3つのC D R及び4つのF Rから構成され、以下の順序：F R 1、C D R 1、F R 2、C D R 2、F R 3、C D R 3、F R 4で、アミノ末端からカルボキシ末端まで配置される。フレームワーク領域及びC D Rの範囲は規定されている。異なる軽鎖及び重鎖のフレームワーク領域の配列は、比較的、ヒト等の種の中で保存されている。抗体のフレームワーク領域は、構成的軽鎖及び重鎖の組み合わせられたフレームワーク領域であり、3次元空間で、位置決め及びC D Rを整列する役割を担う。免疫グロブリン分子は、任意の種類（例えば、I g G、I g E、I g M、I g D、I g A及び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及びI g A 2）又はサブクラスでもよい。

20

【0050】

C D Rは主に、抗原のエピトープに結合する役割を有する。各鎖のC D Rは、概して、C D R 1、C D R 2、C D R 3と呼ばれ、N末端から連続して始まって番号が付けられ、また、概して特定のC D Rが位置する鎖によっても識別される。したがって、V H C D R 3はそれが見つけられる抗体の重鎖の可変領域に位置し、V L C D R 1は、それが見つけられる抗体の軽鎖の可変領域からのC D R 1である。異なる特異性（すなわち、異なる抗原について異なる結合部位）を有する抗体は、異なるC D Rを有する。C D Rは抗体ごとに異なるが、C D R内の限られた数のアミノ酸の位置は、抗原結合に直接的に関与する。C D R内のこれらの位置は、特異性決定残基（S D R）と呼ばれる。

30

【0051】

K a b a tの定義が抗体の残基のナンバリングの標準であり、概して、C D R領域を識別するために使用される。K a b a tのデータベースは、今でもオンラインに保持され、C D R配列を決定することができ、例えば、I M G T/V-Q U E S Tプログラムバージョン：3. 2. 18.、2011年3月29日、インターネットで入手可能及びB r o c h e t, X.等、N u c l. A c i d s R e s. 36、W503-508、2008を参照のこと。C h o t h i aの定義は、K a b a tの定義に類似するが、C h o t h i aの定義は、特定の構造的ループ領域の位置を考慮している。例えば、C h o t h i a等、J. M o l. B i o l.、196：901-17、1986；C h o t h i a等、N a t u r e、342：877-83、1989を参照のこと。A b Mの定義は、抗体構造をモデル化するO x f o r d M o l e c u l a r G r o u pによって作製されたコンピュータプログラムの統合された一揃いを使用する。例えば、M a r t i n等、P r o c. N a t l. A c a d. S c i. U S A、86：9268-9272、1989；“ A b M（商標）、A C o m p u t e r P r o g r a m f o r M o d e l i n g V a r i a

40

50

ble Regions of Antibodies, ” Oxford, UK ; Oxford Molecular, Ltd. を参照のこと。AbMの定義は、知識データベース及びab initio法の組み合わせを使用して、一次配列から抗体の三次構造をモデル化し、例えば、Samudrala等、“Ab Initio Protein Structure Prediction Using a Combined Hierarchical Approach, ”、PROTEINS、Structure、Function and Genetics Suppl.、3:194-198、1999に記載されている。接触定義は、利用可能な複雑な結晶構造の分析に基づく。例えば、MacCallum等、J. Mol. Biol.、5:732-45、1996を参照のこと。

10

【0052】

「Fc領域」という用語は、免疫グロブリン重鎖のC末端領域を規定するために使用され、インタクトな抗体のパパイン消化によって生成され得る。Fc領域は、未変性配列Fc領域又は変異体Fc領域であってもよい。免疫グロブリンのFc領域は、概して、2つの定常ドメイン、CH2ドメイン及びCH3ドメインを含み、CH4ドメインを含んでもよい。抗体のFc部分は、いくつかの重要なエフェクタ機能、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)並びに抗体及び抗原-抗体複合体の半減期/クリアランス率(例えば、新生児FcR(FcRn)は、エンドソームにおいて、酸性のpHで、IgGのFc領域に結合し、IgGを分解から保護し、それによってIgGの長い血清半減期に寄与する)を媒介する。Fc部分のアミノ酸残基を置換して抗体のエフェクタ機能を変化させることは、当該技術分野で周知である(例えば、Winter等、米国特許第5,648,260号及び5,624,821号を参照のこと)。

20

【0053】

抗体は、インタクトな免疫グロブリンとして、又は、はっきりとした特徴の断片のメンバーとして存在する。このような断片として、Fab断片、Fab'断片、Fab₂、F(ab)'₂断片、単鎖Fvタンパク質(「scFv」)及びジスルフィド安定化Fvタンパク質(「dsFv」)が挙げられ、標的抗原に結合する。scFvタンパク質は、免疫グロブリンの軽鎖可変領域及び免疫グロブリンの重鎖可変領域がリンカーによって結合した融合タンパク質であり、dsFvでは、鎖が変異して、ジスルフィド結合を誘導し、鎖の結合が安定化されている。様々な抗体断片は、インタクトな抗体の消化の点から規定され、当業者は、このような断片が化学的又は組み換えDNA方法を使用することによって、デノボに合成することができることを理解する。したがって、本明細書で使用する場合、抗体という用語は、例えば、モノクローナル抗体(全長モノクローナル抗体を含む)、ポリクローナル抗体、少なくとも2つのインタクトな抗体から形成される多重特異性抗体(例えば、二重特異性抗体)、ヒト抗体、ヒト化抗体、ラクダ化抗体、キメラ抗体、単鎖Fvs(scFv)、単鎖抗体、シングルドメイン抗体、ドメイン抗体、Fab断片、F(ab')₂断片、望ましい生物活性を示す抗体断片、ジスルフィド結合されたFvs(sdFv)、細胞内抗体、エピトープ結合断片又は上記の抗原結合断片を含む。

30

【0054】

抗体のパパイン消化は、「Fab」断片と呼ばれる2つの同一の抗原結合断片を生成し、それぞれ1つの抗原結合部位を有する。「Fab断片」は、1つの軽鎖及びCH1並びに1つの重鎖の可変領域を含む。Fab分子の重鎖は、別の重鎖分子とジスルフィド結合を形成することができない。「Fab'断片」は、VHドメイン及びCH1ドメインを含む1つの軽鎖及び1つの重鎖の部分を含み、また、CH1とCH2ドメインの間の領域も含み、鎖間ジスルフィド結合が2つのFab'断片の2つの重鎖の間に形成されて、F(ab')₂分子を形成することができる。

40

【0055】

抗体のペプシン処理は、2つの抗原結合部位を有し、抗原を架橋結合することができるF(ab')₂断片を産生する。「F(ab')₂断片」は、CH1とCH2の間の定常領域の部分を含む2つの軽鎖及び2つの重鎖を含み、2つの重鎖の間に鎖間ジスルフィド

50

結合を形成する。F (a b ')₂断片は、2つの重鎖の間にジスルフィド結合によって一緒に保持される2つのF a b '断片から構成される。

【0056】

「F v領域」は、重鎖と軽鎖の両方から可変領域を含むが、定常領域を欠失している。

【0057】

「単鎖抗体」は、重鎖可変領域及び軽鎖可変領域が可撓性のリンカーによって接続されて、1つのポリペプチド鎖を形成し、抗原結合領域を形成する。単鎖抗体は、国際特許出願第W O 8 8 / 0 1 6 4 9号、米国特許第4, 9 4 6, 7 7 8号及び第5, 2 6 0, 2 0 3号に詳細に記述され、その開示は参照により援用される。

【0058】

「抗原結合断片」及び「抗原結合タンパク質」という用語は、本明細書で使用する場合、特定の標的抗原に結合するタンパク質を意味する。「抗原結合断片」は、限定されないが、免疫学的に機能的断片等の抗体及びその結合部分を含む。抗体の抗原結合断片の例は、重鎖及び／又は軽鎖C D R、又は重鎖及び／又は軽鎖可変領域である。

【0059】

抗体又は免疫グロブリン鎖（重鎖又は軽鎖）抗原結合タンパク質の「免疫学的に機能的な断片（又は単純に断片）」は、本明細書で使用する場合、全長鎖に存在するアミノ酸の少なくともいくつかを欠失しているが、抗原に特異的に結合することができる抗体の部分（どのようにしてその部分を得る又は合成するかに関わらず）を含む抗原結合タンパク質の種である。このような断片は、標的抗原に結合し、所与のエピトープに結合するために、インタクトな抗体を含むその他の抗原結合タンパク質と競合する可能性がある点において、生物活性である。いくつかの実施形態において、断片は断片を中和している。一態様において、このような断片は、全長軽鎖又は重鎖に存在する少なくとも1つのC D Rを保持し、いくつかの実施形態において、単一の重鎖及び／又は軽鎖又はその部分を含む。これらの生物活性な断片は、組み換えD N A技術によって産生することができ、又はインタクトな抗体を含む抗原結合タンパク質の酵素的若しくは化学的切断によって産生することができる。免疫学的に機能的な免疫グロブリン断片として、限定されないが、F a b、ダイアボディ、F a b '、F (a b ')₂、F v、ドメイン抗体及び単鎖抗体が挙げられ、限定されないが、ヒト、マウス、ラット、ラクダ科又はウサギを含む哺乳動物源に由来し得る。本明細書に開示される抗原結合タンパク質の機能的部分、例えば1つ以上のC D Rは、第2タンパク質又は小分子に共有結合して、身体の特定の標的に向けられる治療薬を作製することができ、二機能性治療特性を有し、又は長い血清半減期を有する。

【0060】

ダイアボディは、2つのポリペプチド鎖を含む二価抗体であり、各ポリペプチド鎖は、リンカーによって接続されるV H及びV L領域を含み、リンカーは短すぎて、同鎖の2つの領域の間で対になることができず、したがって、各領域は別のポリペプチド鎖の相補的領域と対になることができる（例えば、H o l l i g e r等、P r o c . N a t l . A c a d . S c i . U S A、9 0 : 6 4 4 4 - 4 8、1 9 9 3；及びP o l j a k等、S t r u c t u r e、2 : 1 1 2 1 - 2 3、1 9 9 4を参照のこと）。ダイアボディの2つのポリペプチド鎖が同一である場合、対になることから生じるダイアボディは、2つの同一の抗原結合部位を有する。異なる配列を有するポリペプチド鎖を使用して、2つの異なる抗原結合部位を有するダイアボディを作製することができる。同様に、トリアボディ及びテトラボディは、それぞれ3つ及び4つのポリペプチド鎖を含む抗体であり、それぞれ3つ及び4つの抗原結合部位を形成し、同じであっても異なってもよい。

【0061】

二重特異性抗体又は断片は、いくつかの構成からなり得る。例えば、二重特異性抗体は、単一の抗体（又は抗体断片）に類似しているかもしれないが、2つの異なる抗原結合部位（可変領域）を有する。様々な実施形態において、二重特異性抗体は、化学技術（K r a n z等、P r o c . N a t l . A c a d . S c i . U S A、7 8 : 5 8 0 7、1 9 8 1；「ポリドーマ」（p o l y d o m a）技術（例えば、米国特許第4, 4 7 4, 8 9 3号

を参照のこと）、又は組み換えDNA技術によって生成することができる。様々な実施形態において、本開示の二重特異性抗体は、腫瘍関連抗原の少なくとも1つに、少なくとも2つの異なるエピトープについて結合特異性を有し得る。様々な実施形態において、抗体及び断片は異種抗体でもあり得る。異種抗体は、2つ以上の抗体、又は一緒に結合する抗原結合断片（例えば、Fab）であり、それぞれ、異なる特異性を有する抗体又は断片である。

【0062】

「モノクローナル抗体」という用語は、本明細書で使用する場合、実質的に同種の抗体の集団から得られる抗体を指し、すなわち、その集団を含む個別の抗体は、可能性として少量存在し得る自然発生の変異を除いて、同一である。モノクローナル抗体は、高度に特異的で、単一抗原に対して向けられる。さらに、異なる決定基（エピトープ）に対して向けられる異なる抗体を概して含むポリクローナル抗体の調製とは対照的に、各モノクローナル抗体は、抗原の1つの決定基に対して向けられる。修飾因子の「モノクローナル」は、特定の方法によって抗体を産生する必要があるものとして解釈されない。

【0063】

「キメラ抗体」という用語は、本明細書で使用する場合、ヒト等の1つの種からのフレームワーク残基を有する抗体及び標的抗原に特異的に結合するマウス抗体等の別の種からの（概して、抗原結合を与える）CDRを指す。

【0064】

「ヒト抗体」という用語は、本明細書で使用する場合、ヒト生殖系列免疫グロブリン配列に由来する可変及び定常領域を有する抗体を含むことを意図する。本開示のヒト抗体は、例えば、CDR及び特定のCDR3のヒト生殖系列免疫グロブリン配列（例えば、*in vitro*のランダム又は部位特異的変異原性によって導入される変異）によってコードされないアミノ酸残基を含み得る。しかしながら、「ヒト抗体」という用語は、本明細書で使用する場合、マウス等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に移植された抗体を含むことを意図しない。

【0065】

「ヒト化抗体」という用語は、本明細書で使用する場合、ヒト化軽鎖及びヒト化重鎖免疫グロブリンを含む抗体を指す。ヒト化抗体は、CDRを提供するドナー抗体として同抗原に結合する。ヒト化免疫グロブリン又は抗体のアクセプターフレームワークは、ドナーフレームワークから採取されたアミノ酸によって限定された数の置換を有し得る。ヒト化又はその他のモノクローナル抗体は、抗原結合又はその他の免疫グロブリン機能に実質的に影響しない付加的な保護的アミノ酸置換を有する可能性がある。様々な実施形態において、フレームワーク領域は、ヒト生殖系列エキソン V_H 、 J_H 、 V_K 及び J_K 配列から選択される。例えば、 V_H ドメインのFRのヒト化についてのアクセプター配列は、本物の V_H エキソン $V_H 1-18$ （Matsuda等、Nature Genetics 3: 88-94、1993）又は $V_H 1-2$ （Shin等、EMBO J. 10: 3641-3645、1991）から選択することができ、ヒンジ領域（ J_H ）については、エキソン J_H-6 から選択することができる（Mattila等、Eur. J. Immunol. 25: 2578-2582、1995）。他の例では、生殖系列 V_K エキソンB3（Cox等、Eur. J. Immunol. 24: 827-836、1994）及び J_K エキソン J_K-1 （Hietter等、J. Biol. Chem. 257: 1516-1522、1982）を V_L ドメインヒト化についてアクセプター配列として選択することができる。

【0066】

「組み換えヒト抗体」という用語は、本明細書で使用する場合、例えば、宿主細胞にトランスフェクトされた組み換え発現ベクターを使用して発現された抗体；組み換えコンビナトリアルヒト抗体ライブラリから単離された抗体；ヒト免疫グロブリン遺伝子について遺伝子導入の動物（例えばマウス）から単離された抗体；その他のDNA配列に対するヒト免疫グロブリン遺伝子配列のスプライシングに関与するその他の方法によって調製、発

10

20

30

40

50

現、作製又は単離された抗体等の組み換え方法によって調製、発現、作製又は単離された全てのヒト抗体を含むことを意図する。このような組み換えヒト抗体は、ヒト生殖系列免疫グロブリン配列に由来する可変及び定常領域を有する。様々な実施形態において、しかしながら、このような組み換えヒト抗体は、*in vitro*の変異原性（例えば、ヒトIg配列に遺伝子導入の動物を使用する場合は、*in vivo*の体細胞性変異原性）に供され、したがって、組み換え抗体のVH及びVL領域のアミノ酸配列は、ヒト生殖系列VH及びVL配列に由来し、関係しながら、*in vivo*のヒト抗体生殖系列レパトリーの内部に自然に存在し得ない配列である。このような組み換え方法の全ては、当業者に周知である。

【0067】

「エピトープ」という用語は、本明細書で使用する場合、免疫グロブリン又はT細胞受容体に特異的に結合することができる、又は分子と相互作用することができるタンパク質決定基を含む。エピトープの決定基は、概して、アミノ酸、炭水化物又は糖側鎖等の分子の化学的に活性な表面グルーピングから成り、概して、三次元構造特徴及び特別な変化特徴を有する。エピトープは、「線形」又は「立体構造」であり得る。線形のエピトープでは、タンパク質と（抗体等の）相互作用する分子との相互作用点は全て、タンパク質の一次アミノ酸配列に沿って直線的に生じる。立体構造のエピトープでは、相互作用点は、互いに離れているタンパク質のアミノ酸残基に沿って生じる。抗原の望ましいエピトープが決定されると、例えば、本開示に記載の技術を使用してそのエピトープに対する抗体を生成することが可能である。あるいは、発見の過程で、抗体の生成及び特徴化が望ましいエピトープについての情報を明らかにし得る。この情報から、同エピトープに結合するための抗体を競合的に選別することが可能である。この選別を達成するためのアプローチは、クロスコンペティション試験を行って、互いに競合的に結合する抗体、例えば、抗原との結合について競合する抗体を見つけることである。

【0068】

抗体を含む抗原結合タンパク質は、少なくとも 1×10^{-6} M、又は少なくとも 1×10^{-7} M、又は少なくとも 1×10^{-8} M、又は少なくとも 1×10^{-9} M、又は少なくとも 1×10^{-10} M、又は少なくとも 1×10^{-11} Mの解離定数（以下に定義する K_D 、又は対応する K_b ）の値によって決定される高結合親和性を有する抗原に結合する場合、抗原と「特異的に結合する」。目的のヒト抗原と特異的に結合する抗原結合タンパク質は、同じ又は異なる親和性で、同様にその他の種からの目的の同抗原に結合し得る。「 K_D 」という用語は、本明細書で使用する場合、特定の抗体-抗原相互作用の平衡解離定数を指す。

【0069】

「表面プラズモン共鳴」という用語は、本明細書で使用する場合、例えば、BIAcore（商標）システム（Pharmacia Biosensor AB、Uppsala、Sweden及びPiscataway、N. J.）を使用して、バイオセンサーマトリックスの内部のタンパク質濃度の変化を検出することによって、リアルタイム生体分子特異的相互作用を分析することが可能な光学的現象を指す。さらなる記述については、Jonsson U. 等、Ann. Biol. Clin., 51:19-26、1993；Jonsson U. 等、Biotechniques、11:620-627、1991；Jonsson B. 等、J. Mol. Recognit., 8:125-131、1995；及びJohnsson B. 等、Anal. Biochem、198:268-277、1991を参照されたい。

【0070】

「免疫原性」という用語は、本明細書で使用する場合、レシピエントに投与されたときに免疫反応（体液性又は細胞性）を発揮する抗体又は抗原結合断片の能力、例えば、ヒト抗マウス抗体（HAMA）反応を指す。HAMA反応は、対象からのT細胞が投与された抗体に対して免疫反応を起こすときに開始される。T細胞は、その後B細胞をリクルートして、特異的「抗抗体」抗体を生成する。

【0071】

「免疫細胞」という用語は、本明細書で使用する場合、抗原に対する免疫反応を調節することを伴う造血系列の細胞を意味する（例えば、自己抗原）。様々な実施形態において、免疫細胞は、例えば、T細胞、B細胞、樹状細胞、単球、ナチュラルキラー細胞、マクロファージ、ランゲルハンス細胞又はK u f f e r細胞である。

【0072】

「ポリペプチド」、「ペプチド」及び「タンパク質」という用語は、本明細書では同じ意味で使用されて、アミノ酸残基のポリマーを指す。様々な実施形態において、「ペプチド」、「ポリペプチド」及び「タンパク質」は、アルファ炭素がペプチド結合によって結合されるアミノ酸の鎖である。鎖の一端の末端アミノ酸（アミノ末端）は、したがって、遊離アミノ基を有し、鎖の他方の端の末端アミノ酸（カルボキシ末端）は、遊離カルボキシル基を有する。本明細書で使用する場合、「アミノ末端」（省略するとN末端）という用語は、ペプチドのアミノ末端のアミノ酸上の遊離 α -アミノ基を指し、又はペプチド内のその他の位置のアミノ酸の α -アミノ基（ペプチド結合に属する場合、イミノ基）を指す。同様に、「カルボキシ末端」という用語は、ペプチドのカルボキシ末端の遊離カルボキシル基又はペプチド内のその他の位置のアミノ酸のカルボキシル基を指す。ペプチドは、本質的に、限定されないが、アミド結合と反対側のエーテルによって接続されるアミノ酸等のペプチド模倣物を含むポリアミノ酸も含む。

【0073】

「組み換えポリペプチド」という用語は、本明細書で使用する場合、宿主細胞にトランスフェクトされた組み換え発現ベクターを使用して発現されるポリペプチド等の組み換え方法によって、調製、発現、作製され、そこから生じる、又は単離される融合分子を含む全てのポリペプチドを含むことを意図している。

【0074】

本開示のポリペプチドは、任意の方法及び理由で改変されたポリペプチドを含み、例えば、（１）タンパク質分解に対する感受性を減少させ、（２）酸化に対する感受性を減少させ、（３）タンパク質複合体を形成するための結合親和性を変化させ、（４）結合親和性を変化させ、及び（５）その他の物理化学的又は機能的特性を与える又は修正する。例えば、単一又は複数のアミノ酸置換（例えば、保護的アミノ酸置換）は、自然に発生する配列に（例えば、分子間接触を形成するドメインの外側のポリペプチドの部分に）作製され得る。「保護的アミノ酸置換」は、機能的に類似するアミノ酸で、アミノ酸のポリペプチドの置換を指す。以下の６つの基は、それぞれ、互いに保護的置換であるアミノ酸を含む。

アラニン（A）、セリン（S）及びスレオニン（T）

アスパラギン酸（D）及びグルタミン酸（E）

アスパラギン（N）及びグルタミン（Q）

アルギニン（R）及びリジン（K）

イソロイシン（I）、ロイシン（L）、メチオニン（M）及びバリン（V）

フェニルアラニン（F）、チロシン（Y）及びトリプトファン（W）

【0075】

「非保護的アミノ酸置換」は、これらのクラスの１つのメンバーを別のクラスからのメンバーに置換することを意味する。このような変化が行われるときに、様々な実施形態において、アミノ酸のヒドロパシー指数が考えられ得る。それぞれのアミノ酸は、嫌気性及び電荷特徴に基づいて、ヒドロパシー指数を割り当てる。ヒドロパシー指数は、イソロイシン（+4.5）；バリン（+4.2）；ロイシン（+3.8）；フェニルアラニン（+2.8）；システイン／シスチン（+2.5）；メチオニン（+1.9）；アラニン（+1.8）；グリシン（-0.4）；スレオニン（-0.7）；セリン（-0.8）；トリプトファン（-0.9）；チロシン（-1.3）；プロリン（-1.6）；ヒスチジン（-3.2）；グルタミン酸（-3.5）；グルタミン（-3.5）；アスパラギン酸（-3.5）；アスパラギン（-3.5）；リジン（-3.9）；及びアルギニン（-4.5

）である。

【0076】

タンパク質に相互作用的な生物学的機能を与えるヒドロパシーアミノ酸指数の重要性は、技術分野で理解されている（例えば、K y t e等、1982、J. M o l. B i o l. 157:105~131を参照のこと）。特定のアミノ酸が同様のヒドロパシー指数又はスコアを有するその他のアミノ酸に置換され得、同様の生物活性を保持し続け得ることは周知である。ヒドロパシー指数に基づいて変化するとき、様々な実施形態において、ヒドロパシー指数が+2以内であるアミノ酸の置換が含まれる。様々な実施形態において、ヒドロパシー指数が+1以内のアミノ酸が含まれ、様々な実施形態において、+0.5以内のアミノ酸が含まれる。

10

【0077】

また、このようなアミノ酸は親水性に基づいて効率的に置換され、特に、それにより作製された生物学的に機能的なタンパク質又はペプチドは、本明細書に開示されるように、免疫学的実施形態に使用されることを意図することが理解される。様々な実施形態において、タンパク質の最も大きい局所的平均親水性は、その隣接するアミノ酸の親水性によって管理されるように、免疫原性及び抗原性、すなわち、タンパク質の生物活性に相関する。

【0078】

以下の親水性値は、これらのアミノ酸残基に割り当てられ、アルギニン（+3.0）；リシン（+3.0）；アスパラギン酸（+3.0、+-1）；グルタミン酸（+3.0、+-1）；セリン（+0.3）；アスパラギン（+0.2）；グルタミン（+0.2）；グリシン（0）；スレオニン（-0.4）；プロリン（-0.5、+-1）；アラニン（-0.5）；ヒスチジン（-0.5）；システイン（-1.0）；メチオニン（-1.3）；バリン（-1.5）；ロイシン（-1.8）；イソロイシン（-1.8）；チロシン（-2.3）；フェニルアラニン（-2.5）及びトリプトファン（-3.4）である。同様の親水性値に基づいて変化するとき、様々な実施形態において、親水性値が+2以内のアミノ酸の置換が含まれ、様々な実施形態において、+1以内のアミノ酸の置換が含まれ、様々な実施形態において、+0.5以内のアミノ酸の置換が含まれる。例示的なアミノ酸置換を表1に記載する。

20

表1

オリジナルの残基	例示的な置換	好ましい置換	
Ala	Val, Leu, Ile	Val	
Arg	Lys, Gln, Asn	Lys	
Asn	Gln		
Asp	Glu		10
Cys	Ser, Ala	Ser	
Gln	Asn	Asn	
Glu	Asp	Asp	
Gly	Pro, Ala	Ala	
His	Asn, Gln, Lys, Arg	Arg	
Ile	Leu, Val, Met, Ala, Phe, ノルロイシン	Leu	
Leu	ノルロイシン, Ile, Val, Met, Ala, Phe	Ile	20
Lys	Arg, 1, 4ジアミノ酪酸、 Gln, Asn	Arg	
Met	Leu, Phe, Ile	Leu	
Phe	Leu, Val, Ile, Ala, Tyr	Leu	
Pro	Ala	Gly	
Ser	Thr, Ala, Cys	Thr	
Thr	Ser		30
Trp	Tyr, Phe	Tyr	
Tyr	Trp, Phe, Thr, Ser	Phe	
Val	Ile, Met, Leu, Phe, Ala, ノルロイシン	Leu	

【0079】

「ポリペプチド断片」及び「短縮されたポリペプチド」という用語は、本明細書で使用する場合、対応する全長タンパク質に比べて、アミノ末端及び／又はカルボキシ末端欠失を有するポリペプチドを指す。様々な実施形態において、断片は、例えば、少なくとも5、少なくとも10、少なくとも25、少なくとも50、少なくとも100、少なくとも150、少なくとも200、少なくとも250、少なくとも300、少なくとも350、少なくとも400、少なくとも450、少なくとも500、少なくとも600、少なくとも700、少なくとも800、少なくとも900又は少なくとも1000アミノ酸長であり得る。様々な実施形態において、断片は、また、例えば、最大1000、最大900、最大800、最大700、最大600、最大500、最大450、最大400、最大350、最大300、最大250、最大200、最大150、最大100、最大50、最大25、最大10又は、最大5アミノ酸長であり得る。断片はさらに、端の片側又は両側に1つ以上の付加的なアミノ酸、例えば、異なる自然発生のタンパク質（例えば、Fc又はロイシンジッパードメイン）又は人工アミノ酸配列（例えば、人工的リンカー配列）からのア

ミノ酸の配列を含み得る。

【0080】

「ポリペプチド変異体 (polypeptide variant/mutant)」という用語は、本明細書で使用する場合、アミノ酸配列を含むポリペプチドを指し、1つ以上のアミノ酸残基が別のポリペプチド配列に対して、アミノ酸配列に挿入され、削除され、及び／又は置換される。様々な実施形態において、挿入、欠失又は置換されるアミノ酸残基の数は、例えば、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、少なくとも10、少なくとも25、少なくとも50、少なくとも75、少なくとも100、少なくとも125、少なくとも150、少なくとも175、少なくとも200、少なくとも225、少なくとも250、少なくとも275、少なくとも300、少なくとも350、少なくとも400、少なくとも450又は少なくとも500アミノ酸長であり得る。本開示の変異体は融合タンパク質を含む。

10

【0081】

ポリペプチドの「誘導体」は、化学修飾、例えば、ポリエチレングリコール、アルブミン（例えば、ヒト血清アルブミン）等の別の化学的部分との結合、リン酸化、及びグリコシル化されたポリペプチドである。

【0082】

「%配列同一性」という用語は、本明細書では、「%同一性」という用語と同義に使用され、配列整列プログラムを使用して整列するとき、2つ以上のペプチド配列間のアミノ酸配列同一性のレベル又は2つ以上のヌクレオチド配列間のヌクレオチド配列同一性のレベルを指す。例えば、本明細書で使用する場合、80%の同一性は、所定のアルゴリズムによって決定された80%の配列同一性と同じものを意味し、所与の配列が別の長さの別の配列と少なくとも80%同一であることを意味する。様々な実施形態において、%同一性は、例えば、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%又は少なくとも99%以上、所与の配列と同一の配列から選択される。様々な実施形態において、%同一性は、例えば、約60%～約70%、約70%～約80%、約80%～約85%、約85%～約90%、約90%～約95%又は約95%～約99%の範囲にある。

20

【0083】

「%配列相同性」という用語は、本明細書では、「%相同性」という用語と同義に使用され、配列整列プログラムを使用して整列するとき、2つ以上のペプチド配列間のアミノ酸配列相同性のレベル又は2つ以上のヌクレオチド配列間のヌクレオチド配列相同性のレベルを指す。例えば、本明細書で使用する場合、80%の相同性は、所定のアルゴリズムによって決定された80%の配列相同性と同じものを意味し、したがって、所与の配列の相同性が、所与の配列の長さより80%超の配列相同性を有する。様々な実施形態において、%相同性は、例えば、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%又は少なくとも99%以上、所与の配列と相同の配列から選択される。様々な実施形態において、%相同性は、例えば、約60%～約70%、約70%～約80%、約80%～約85%、約85%～約90%、約90%～約95%又は約95%～約99%の範囲にある。

30

40

【0084】

2つの配列間の同一性を決定するために使用することができる例示的なコンピュータプログラムとして、限定されないが、BLASTプログラムの組、例えば、BLASTN、BLASTX、及びTBLASTX、BLASTP及びTBLASTNが挙げられ、NCBIウェブサイトのインターネットで一般に利用可能である。Altschul等、J. Mol. Biol. 215:403-10、1990（公開されたデフォルト設定を特別に参照して、すなわち、パラメータw=4、t=17）及びAltschul等、Nucleic Acids Res.、25:3389-3402、1997も参照されたい。配列の検索は、一般に、GenBank Protein Sequences及びそ

50

の他の公開データベースのアミノ酸配列に対して、所与のアミノ酸配列を評価する場合、BLASTPプログラムを使用して実行される。GenBank Protein Sequences及びその他の公開データベースのアミノ酸配列に対する全リーディングフレームに翻訳された核酸配列を検索するには、BLASTXプログラムが好ましい。BLASTPもBLASTXも、11.0のオープンギャップペナルティ及び1.0の拡張ギャップペナルティのデフォルト値を使用して実行され、BLOSUM-62マトリックスを使用する。例えば、Idを参照されたい。

【0085】

%配列同一性を計算する他に、BLASTアルゴリズムはまた、2つの配列間の類似性の統計分析を行う（例えば、Karlin&Altschul、Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA、90:5873-5787、1993を参照のこと）。BLASTアルゴリズムによって提供される類似性の1つの測定法は、smallest sum probability (P(N))であり、2つのヌクレオチド又はアミノ酸配列間で偶然に一致する確率の指標を提供する。例えば、参照核酸に対する試験核酸の比較において、smallest sum probabilityが約0.1未満、約0.01未満、又は約0.001未満である場合、核酸は参照配列と類似していると考えられる。

【0086】

ポリペプチド配列の文脈で「実質的な類似性」又は「実質的に類似の」という用語は、ポリペプチド領域が、参照配列に対して、少なくとも70%、一般に少なくとも80%、より一般に少なくとも85%、少なくとも90%又は少なくとも95%の配列類似性を有することを示す。例えば、ポリペプチドは、例えば、2つのペプチドが1つ以上の保護的置換によって異なる場合、第2のポリペプチドに実質的に類似する。

【0087】

「ポリヌクレオチド」は、ヌクレオチド単位から成るポリマーを指す。ポリヌクレオチドは、デオキシリボ核酸（「DNA」）及びリボ核酸（「RNA」）並びに核酸類似体等の自然発生の核酸を含む。核酸類似体は、自然発生ではない塩基、自然発生のホスホジエステル結合以外の他のヌクレオチドとの結合に関与するヌクレオチドを含むもの、又はホスホジエステル結合以外の結合によって結合される塩基を含むものを含む。したがって、ヌクレオチド類似体として、例えば、限定されないが、ホスホロチオエート、ジチオリン酸（phosphorodithioate）、ホスホトリエステル、ホスホロアミド酸、ボラノリン酸、メチルホスホン酸、キラルーメチルホスホン酸、2-0-メチルリボヌクレオチド、ペプチド-核酸（PNA）が挙げられる。このようなポリヌクレオチドは、自動DNA合成機を使用して、合成することができる。「核酸」という用語は、概して、大きいポリヌクレオチドを指す。「オリゴヌクレオチド」という用語は、概して、約50ヌクレオチド以下の短いポリヌクレオチドを指す。ヌクレオチド配列をDNA配列（すなわちA、T、G、C）によって示す場合、「T」を「U」に置き換えるRNA配列（すなわちA、U、G、C）も含む。

【0088】

通常表記法を本明細書で使用して、ポリヌクレオチド配列を記載し、一本鎖ポリヌクレオチドの左端は5'-末端であり、二本鎖ポリヌクレオチド配列の左方向は5'-方向として示される。発生期のRNA転写物にヌクレオチドの5'~3'方向の追加は、転写方向として示される。mRNAと同じ配列を有するDNA鎖は、「コード鎖」として示され、そのDNAから転写されるmRNAと同じ配列を有し、RNA転写物の5'~5'末端に位置するDNA鎖の配列は、「上流配列」として示され、RNAと同じ配列を有し、コードRNA転写物の3'~3'末端であるDNA鎖の配列は、「下流配列」として示される。

【0089】

「相補的」は、トポロジカルな適合性又は2つのポリヌクレオチドの相互作用する表面を一緒に適合することを指す。したがって、2つの分子は、相補的として記載することが

でき、さらに接触面の特徴が互いに相補的である。第1のポリヌクレオチドのヌクレオチド配列が第2のポリヌクレオチドのポリヌクレオチド結合パートナーのヌクレオチド配列と実質的に同一である場合、又は第1のポリヌクレオチドがストリンジェントなハイブリダイゼーション条件下で、第2のポリヌクレオチドにハイブリダイズすることができる場合、第2のポリヌクレオチドと相補的である。

【0090】

「特異的にハイブリダイズすること」又は「特異的ハイブリダイゼーション」又は「～に選択的にハイブリダイズする」は、配列が混合物（例えば、全て細胞性の）DNA又はRNAに存在する場合、ストリンジェントな条件下で、好ましくは特定のヌクレオチド配列に、核酸分子を結合、二重化する、又はハイブリダイズすることを指す。「ストリンジェントな条件」という用語は、プローブが、好ましくはその標的配列に、少ない範囲で又は全てではないがその他の配列にハイブリダイズする条件を指す。サザン及びノーザンハイブリダイゼーション等の核酸ハイブリダイゼーション実験の文脈で、「ストリンジェントハイブリダイゼーション」及び「ストリンジェントハイブリダイゼーション洗浄条件」は、配列依存的であり、環境パラメータが異なれば異なる。核酸のハイブリダイゼーションの広範囲のガイドは、Tijssen、1993、Laboratory Techniques in Biochemistry and Molecular Biology—Hybridization with Nucleic Acid Probes、part I、chapter 2、“Overview of principles of hybridization and the strategy of nucleic acid probe assays”、Elsevier、N. Y.；Sambrook等、2001、Molecular Cloning：A Laboratory Manual、Cold Spring Harbor Laboratory、3. sup. rd ed.、NY；and Ausubel等、eds.、Current Edition、Current Protocols in Molecular Biology、Greene Publishing Associates and Wiley Interscience、NYに見つけることができる。

【0091】

概して、高度にストリンジェントなハイブリダイゼーション及び洗浄条件は、所定のイオン強度及びpHで特定の配列について、熱融点（ T_m ）より低い約5℃になるように選択される。 T_m は、標的配列の50%が完全に適合したプローブにハイブリダイズする（所定のイオン強度及びpH下の）温度である。極めてストリンジェントな条件は、特定のプローブについて T_m と等しくなるように選択される。サザン又はノーザンブロットのフィルター上の約100超の相補的残基を有する相補的核酸のハイブリダイゼーションについての例示的なストリンジェントなハイブリダイゼーション条件は、42℃の1mgのヘパリンを有する50%のホルマリンであり、一晚ハイブリダイゼーションを実施する。高度にストリンジェントな洗浄条件の例は、0.15MのNaCl、72℃、約15分間である。ストリンジェントな洗浄条件の例は、0.2xSSC洗浄、65℃、15分間である。SSC緩衝液の記載についてはSambrook等を参照されたい。高いストリンジェンシー洗浄の前に低いストリンジェンシー洗浄を行って、バックグラウンドプローブシグナルを取り除くことができる。二重の例えば約100個超のヌクレオチドについて、中程度のストリンジェンシー洗浄の例は、15分間の45℃の1xSSCである。二重の例えば約100個超のヌクレオチドについて、低いストリンジェンシー洗浄の例は、15分間の40℃の4～6xSSCである。概して、特定のハイブリダイゼーションアッセイの関係のないプローブについて観察したものより2倍（又はそれ以上の）ノイズ比に対するシグナルは、特異的ハイブリダイゼーションの検出を示す。

【0092】

「プライマー」は、示されたポリヌクレオチドテンプレートに特異的にハイブリダイズし、相補的ポリヌクレオチドの合成に開始点を提供することができるポリヌクレオチドを

指す。このような合成は、すなわち、ヌクレオチド、相補的ポリヌクレオチドテンプレート及びDNAポリメラーゼ等の重合のための薬剤の存在下で、合成が誘導される条件下に、ポリヌクレオチドプライマーが置かれた場合に生じる。プライマーは、概して一本鎖であるが二本鎖でもよい。プライマーは、概してデオキシリボ核酸であるが、様々な合成及び自然発生のプライマーが多く用途に有用である。プライマーは、ハイブリダイズして、合成の開始部位として提供されるように設計されたテンプレートに相補的であるが、テンプレートの厳密な配列を反映する必要はない。このような場合では、テンプレートへのプライマーの特異的ハイブリダイゼーションは、ハイブリダイゼーション条件のストリンジェンシーに依存する。プライマーは、例えば、色素生産性、放射性又は蛍光部分で標識することができ、検出可能な部分として使用することができる。

10

【0093】

「プローブ」は、ポリヌクレオチドを参照して使用する場合、別のポリヌクレオチドの示された配列に特異的にハイブリダイズすることができるポリヌクレオチドを指す。プローブは、標的相補的ポリヌクレオチドに特異的にハイブリダイズするが、テンプレートの厳密な相補的配列を反映する必要はない。このような場合では、標的へのプローブの特異的ハイブリダイゼーションは、ハイブリダイゼーション条件のストリンジェンシーに依存する。プローブは、例えば、色素生産性、放射性又は蛍光部分で標識することができ、検出可能な部分として使用することができる。プローブが相補的ポリヌクレオチドの合成についての開始点を提供する例では、プローブはプライマーであってもよい。

20

【0094】

「ベクター」は、ベクターに結合された別の核酸を細胞に導入するために使用することができるポリヌクレオチドである。ベクターの1つの種類は「プラスミド」であり、付加的な核酸セグメントを連結することができる線形又は環状二本鎖DNA分子を指す。別の種類のベクターはウイルスベクターであり（例えば、複製欠損のレトロウイルス、アデノウイルス及びアデノ随伴ウイルス）、付加的なDNAセグメントをウイルスゲノムに導入することができる。特定のベクターは導入される宿主細胞に自律増殖することが可能である（例えば、複製及びエピソームの哺乳動物ベクターの細菌起源を含む細菌ベクター）。他のベクター（例えば、非エピソームの哺乳動物ベクター）は、宿主細胞に導入されると、宿主細胞のゲノムに統合され、それにより、宿主ゲノムと共に複製される。「発現ベクター」は、選択されたポリヌクレオチドの発現に向かうことができるベクターの種類である。

30

【0095】

「制御配列」は、操作可能に結合する核酸の発現（例えば、発現のレベル、タイミング又は位置）に影響する核酸である。制御配列は、例えば、直接的に又は1つ以上の他の分子（例えば、制御配列及び／又は核酸に結合するポリペプチド）の活性によって、制御された核酸に影響を及ぼす。制御配列の例として、プロモーター、エンハンサー及びその他の発現制御要素（例えば、ポリアデニル化シグナル）が挙げられる。制御配列のさらなる例は、例えば、Goeddel、1990、Gene Expression Technology: Methods in Enzymology 185、Academic Press、San Diego、Calif. 及びBaron等、1995、Nucleic Acids Res. 23: 3605-06に記載されている。ヌクレオチド配列は、制御配列がヌクレオチド配列の発現（例えば、発現のレベル、タイミング又は位置）に影響する場合、制御配列に「操作可能に連結する」。

40

【0096】

「宿主細胞」は、本開示のポリヌクレオチドを発現させるために使用することができる細胞である。宿主細胞は、原核生物、例えばE. coliであってもよく、又は真核生物、例えば単細胞真核生物（例えば、酵母菌又はその他の真菌類）、植物細胞（例えば、タバコ又はトマト植物細胞）、動物細胞（例えば、ヒト細胞、サル細胞、ハムスター細胞、ラット細胞、マウス細胞又は昆虫細胞）又はハイブリドーマであってもよい。概して、宿主細胞は、ポリペプチドコード核酸で形質転換又はトランスフェクトすることができる培

50

養細胞であり、宿主細胞に発現することができる。「組み換え宿主細胞」というフレーズは、核酸で形質転換又はトランスフェクトされて、発現した宿主細胞を示すために使用され得る。宿主細胞は、また、核酸を含むが、宿主細胞が操作可能に核酸に結合するように制御配列を宿主細胞に導入しない限り、望ましいレベルで発現しない細胞であり得る。宿主細胞という用語は、特定の対象細胞だけでなく、その細胞の子孫又は潜在的な子孫も指すことが理解される。例えば、変異又は環境的影響によって特定の改変が次の世代に生じうるため、このような子孫は、実際には親細胞と同一でなくてもよいが、本明細書で使用する用語の範囲に含まれる。

【0097】

「単離された分子」という用語は、（分子が例えば、ポリペプチド又はポリヌクレオチドである場合）、起源又は由来源によって、（1）天然状態で不随する天然結合成分に結合していない、（2）同種の他の分子を実質的に含まず、（3）異なる種からの細胞によって発現し、又は（4）自然発生しない分子である。したがって、化学合成され、又は天然起源の細胞とは異なる細胞システムに発現する分子は、天然結合成分から「単離」される。当該技術分野で周知の精製技術を使用して、単離によって、分子は天然結合成分を実質的に含まないようにすることもできる。分子の純度又は均一性は、当該技術分野で周知のいくつかの方法によって分析され得る。例えば、ポリペプチド試料の純度は、ポリアクリルアミドゲル電気泳動及び当該技術分野で周知の技術を使用して、ゲルを染色してポリペプチドを可視化することで分析してもよい。特定の目的のために、HPLC又は精製について当該技術分野で周知のその他の方法を使用することによって、高分解能を提供してもよい。

【0098】

タンパク質又はポリペプチドは、試料の少なくとも約60%～75%が1つの種類のポリペプチドを示す場合、「実質的に純粋」、「実質的に均一」又は「実質的に精製」されている。ポリペプチド又はタンパク質は単量体であっても、多量体であってもよい。実質的に純粋なポリペプチド又はタンパク質は、概して、約50%、60%、70%、80%又は90% W/Wのタンパク質試料を含み、より通常は約95%、好ましくは99%以上純粋である。タンパク質の純度又は均一性は、当該技術分野で周知のいくつかの方法によって示され、次に当該技術分野で周知の染料でゲルを染色して1つのポリペプチドバンドを可視化してもよい。特定の目的のために、HPLC又は精製について当該技術分野で周知のその他の方法を使用することによって、高分解能を提供してもよい。

【0099】

「リンカー」は、例えば、5'末端の1つの相補的配列及び3'末端の別の相補的配列にハイブリダイズする核酸分子を共有結合、又はイオン又はファンデルワールス又は水素結合の何れかで2つのその他の分子を連結する分子を指し、したがって2つの非相補的配列を接続する。「開裂可能なリンカー」は、開裂可能なリンカーによって接続された2つの成分を分離するために分解又は切断することができるリンカーを指す。開裂可能なリンカーは、概して、酵素、通常は、ペプチダーゼ、プロテアーゼ、ヌクレアーゼ、リパーゼ等によって開裂される。開裂可能なリンカーは、また、例えば、温度、pH、塩濃度等の変化等の環境的要因によっても開裂し得る。

【0100】

「標識」又は「標識する」という用語は、本明細書で使用する場合、抗体の別の分子を組み込むことを指す。一実施形態において、標識は、検出可能なマーカーであり、例えば、放射標識されたアミノ酸を組み込む、又は印付きのアビジン（例えば、蛍光マーカーを含むストレプトアビジン又は光学的若しくは熱量測定方法によって検出することができる酵素活性）によって検出することができるビオチニル部分のポリペプチドに付着させることである。別の実施形態において、標識又はマーカーは、治療用、例えば、薬物複合体又はトキシンであり得る。ポリペプチド及び糖タンパク質を標識する様々な方法は、当該技術分野で周知であり、使用され得る。ポリペプチドの標識の例として、限定されないが、放射性同位体又は放射性核種（例えば、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{35}S 、 ^{90}Y 、 ^{99}T

c、 ^{111}In 、 ^{125}I 、 ^{131}I ）、蛍光標識（例えば、FITC、ローダミン、ランタニド蛍光体）、酵素標識（例えば、西洋ワサビペルオキシダーゼ、 β ガラクトシダーゼ、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、二次的レポーターによって認識される所定のポリペプチドエпитープ（例えば、ロイシンジッパー対配列、二次抗体の結合部位、金属結合ドメイン、エピトープタグ）、ガドリニウムキレート等の磁気剤、百日咳毒素等のトキシン、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、ビンクリスチン、ビンブラスチン、コルヒチン、ドキシソルビシン、ダウノルビシン、ジヒドロキシアントラシンジオン、ミトキサントロン、ミスラマイシン、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、及びピューロマイシン並びにその類似体又は相同体が挙げられる。いくつかの実施形態において、ラベルは、様々な長さのスペーサーアームによって付着して、潜在的な立体障害を減少させる。

10

【0101】

「免疫療法」という用語は、本明細書で使用する場合、癌治療を指し、限定されないが、特定の腫瘍抗原に対して枯渇抗体を使用する治療；抗体薬物複合体を使用する治療；IL-17A、PD-1、PD-L1、OX-40、CD137、GITR、LAG3、TIM-3及びVISTA等の同時刺激若しくは共阻害分子（免疫チェックポイント）に対して、アゴニスト、アンタゴニスト又は遮断抗体を使用する治療；ブリナツモマブなどの二重特異性T細胞誘導抗体（BiTE（登録商標））を使用する治療；IL-2や、IL-12、IL-15、IL-21、GM-CSF、IFN- α 、IFN- β 、IFN- γ などの生物学的応答調節物質の投与を伴う治療；シプロイセルT等の治療用ワクチンを使用する治療；樹状細胞ワクチン又は腫瘍抗原ペプチドワクチンを使用する治療；CAR-NK細胞を使用する治療；腫瘍浸潤リンパ球（TIL）を使用する治療；養子性に導入された抗腫瘍T細胞（ex vivoに増殖及び／又はTCRトランスジェニック）を使用する治療；TALL-104細胞を使用する治療；並びにToll様受容体（TLR）アゴニストCpG及びイミキモド等の免疫刺激薬を使用する治療が挙げられる。

20

【0102】

「免疫複合体」又は「融合タンパク質」という用語は、本明細書で使用する場合、エフェクタ分子に直接又は間接的に結合（又は連結する）抗体又はその抗原結合断片を含む分子を指す。エフェクタ分子は、検出可能な標識、免疫毒素、サイトカイン、ケモカイン、治療薬又は化学療法薬であり得る。抗体又はその抗原結合断片は、ペプチドリンカーを介してエフェクタ分子に結合し得る。免疫複合体及び／又は融合タンパク質は、抗体又は抗原結合断片の免疫反応性を保持し、例えば、抗体又は抗原結合断片の結合後の抗原を結合する能力は、結合前とほぼ同じ、又は僅かに減少する。本明細書で使用する場合、免疫複合体は、抗体薬物複合体（ADC）としても示され得る。免疫複合体及び／又は融合タンパク質は、元々、例えば、抗体及びエフェクタ分子等の別の機能性を有する2つの分子から調製され、「キメラ分子」と呼ばれることもある。

30

【0103】

「医薬組成物」は、動物の医学的使用に適した組成物を指す。医薬組成物は、薬理学的有効量の活性剤及び薬学的に許容される担体を含む。「薬理学的有効量」は、意図した薬理学的結果を生み出すのに効率的な薬剤の量を指す。「薬学的に許容される担体」は、標準の薬学的担体、ビヒクル、緩衝液、賦形剤、例えば、リン酸緩衝食塩水、ブドウ糖の5%水溶液及び乳濁液、例えば、油／水又は水／油乳濁液並びに様々な種類の湿潤剤及び／又はアジュバントを指す。適切な薬学的担体及び製剤は、Remington's Pharmaceutical Sciences、21版、2005、Mack Publishing Co、Eastonに記載されている。「薬学的に許容される塩」は、例えば、金属塩（ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム等）及びアンモニアの塩又は有機アミンを含む医学的使用のために、化合物に配合することができる塩である。

40

【0104】

50

「治療する」、「治療すること」、「治療」という用語は、生物学的疾患及び／又はそれに不随する症状の少なくとも1つを緩和又は抑制する方法を指す。疾患、障害又は病態を「緩和する」ことは、本明細書で使用する場合、疾患、障害又は病態の症状の重症度及び／又は発生頻度を減少させることを意味する。「治療」は、本明細書で使用する場合、恩恵的又は望ましい臨床結果を得るための方法である。本発明の目的について、恩恵的又は望ましい臨床結果として、限定されないが、1つ以上の症状の緩和、疾患の範囲を無くすこと、疾患の拡散（転移、例えば、肺又はリンパ節への転移）を予防又は遅延させること、疾患の再発を予防又は遅らせること、疾患の進行を遅延又は緩徐すること、疾患状態を改善すること、及び緩解（部分的又は全体的にも）が挙げられる。増殖性疾患の病理学的結果の減少も「治療」に含まれる。本発明の方法は、治療のこれらの態様の1つ以上を考慮する。

10

【0105】

「有効量」又は「治療有効量」という用語は、本明細書で使用する場合、特定の障害、病態又は疾患を治療する、例えば、症状の1つ以上を改善する、緩和する、軽減する及び／又は遅らせるために十分な量の化合物又は組成物を指す。NHL及びその他の癌又はその他の望ましくない細胞増殖について、有効量は、(i)癌細胞の数を減少させる、(ii)腫瘍サイズを小さくする、(iii)末梢臓器への癌細胞の浸潤を抑制する、遅延させる、ある程度まで緩徐する、好ましくは停止する、(iv)腫瘍転移を抑制する（すなわち、ある程度まで緩徐する、好ましくは停止する）、(v)腫瘍の発生及び／又は再発を予防する又は遅らせる、並びに／又は(vi)癌に関連する症状の1つ以上をある程度まで軽減するのに十分な量を含む。1回以上の投与で有効量を投与することができる。

20

【0106】

「耐性癌又は難治性癌」は、例えば、化学療法、手術、放射線治療、幹細胞移植及び免疫療法を含む以前の抗癌治療に反応しない腫瘍細胞又は癌を指す。腫瘍細胞は、治療の開始に耐性又は難治性であり得、又は治療中に耐性又は難治性になり得る。難治性腫瘍細胞は、治療の開始時に反応しない腫瘍又は、短期間、最初は反応するが治療に反応することができない腫瘍を含む。難治性腫瘍細胞は、また、抗癌治療による治療に反応するが、次のラウンドの治療に反応することができない腫瘍を含む。本発明の目的のために、難治性腫瘍細胞は、また、抗癌治療による治療によって抑制されたように見えるが、治療を中断してから最大5年、時には、最大10年以上で再発する腫瘍を含む。抗癌治療は、化学療法薬単独、放射線治療単独、標的治療単独、手術単独又はその組み合わせを使用することができる。容易に記載し、限定しないために、難治性腫瘍細胞は耐性腫瘍と同義であることが理解される。

30

【0107】

本明細書に記載の本発明の態様及び実施形態は、態様及び実施形態「から成る」及び／又は「から本質的に成る」ことが理解される。

【0108】

本明細書の「約」値又はパラメータの参照は、その値又はパラメータ自体に関する変形例を含む（記載する）。例えば、「約X」を示す記述は、「X」という記述を含む。

40

【0109】

本明細書及び添付の請求項に使用する場合、単数形「a」、「又は」及び「the」は他に明白な断りの無い限り、複数のものを含む。本明細書に記載の本発明の態様及び変形例は、態様及び変形例「から成る」及び／又は「から本質的に成る」ことが理解される。

【0110】

IL-17A抗原

サイトカインのインターロイキン17（IL-17）ファミリーは、炎症反応を調節するその能力が広く認識されている。6つのIL-17ファミリーメンバーのなかで、IL-17A及びIL-17Fはリンパ球集団内で最もよく理解されている。IL-17AとIL-17Fは類似の発現パターンを共有し、リガンドホモ二量体又はヘテロ二量体とし

50

て二量体 I L-17 R A-I L-17 R C 受容体複合体に結合し、皮膚、肺及び結腸の上皮及び粘膜バリアで細菌性病原体に対する宿主防御応答を誘導する。インターロイキン 17 A (I L-17 A、細胞傷害性 T リンパ球関連抗原 8 (C T L A 8) としても知られる) は、関節リウマチ、喘息、多発性硬化症、乾癬、及び移植拒絶などの疾患で炎症を促進する C D 4+T 細胞由来のホモ二量体サイトカインである (G a f f e n, N a t. R e v. I m m u n o l., 9: 556-567, 2009)。マウス N I H 3 T 3 細胞は、I L-17 A 受容体ヘテロ二量体 (I L-17 R A、I L-17 R C) を発現し、I L-17 A による受容体の活性化は細胞培養培地における I L-6 蓄積を刺激する。この効果は T N F α との共処理によって増強され、マウス I L-17 R はヒト及びマウス I L-17 A によって本質的に等しい効力で活性化されうることが示されている (Y a o, Z., e t a l., I m m u n i t y, 1995. 3 (6): p. 811-21, 1995; G a f f e n, S. L., N a t u r e r e v i e w s. I m m u n o l o g y, 9 (8): p. 556, 2009)。このヒト交差反応性により、抗ヒト I L-17 A 抗体の阻害効果をアッセイするために N I H 3 T 3 細胞を利用することが可能になる。

10

【0111】

本明細書で使用される場合、ヒト I L-17 A は、N C B I 参照配列 (N C B I R e f e r e n c e S e q u e n c e): N P_002181.1 に記載のアミノ酸配列 (配列番号 1):

M T P G K T S L V S L L L L S L E A I V K A G I T I P R N P G C P N S E
D K N F P R T V M V N L N I H N R N T N T N P K R S S D Y Y N R S T S P W N L H
R N E D P E R Y P S V I W E A K C R H L G C I N A D G N V D Y H M N S V P I Q Q
E I L V L R R E P P H C P N S F R L E K I L V S V G C T C V T P I V H H V A (配
列番号 1)

20

を含みうる。

【0112】

様々な実施形態では、I L-17 A ポリペプチドは、配列番号 1 のヒト I L-17 A 配列と、例えば、少なくとも 70%、少なくとも 75%、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 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、又は少なくとも 99% の観察された相同性を共有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、G D F-15 バリエーションは、配列番号 1 のヒト I L-17 A の、少なくとも 70%、少なくとも 75%、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 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、少なくとも 99%、少なくとも 1 倍、少なくとも 1.5 倍、少なくとも 2 倍、少なくとも 2.5 倍、又は少なくとも 3 倍の活性を有する。I L-17 A のポリペプチドバリエーションは、配列番号 1 の 223 個のアミノ酸の配列における所与の位置に存在するアミノ酸残基の付加、欠失、又は置換を参照することによって、本明細書に記載されうる。したがって、例えば、「P21W」という用語は、配列番号 1 の 21 番目の位置の「P」(標準的な 1 文字表記でプロリン) 残基が「W」(標準的な 1 文字表記でトリプトファン) で置換されたことを示す。

30

【0113】

抗体

ヒト I L-17 A ポリペプチドに結合する新規抗体を生成する方法は、当業者に周知である。例えば、I L-17 A ポリペプチドに特異的に結合するモノクローナル抗体を生成する方法は、検出可能な免疫反応を刺激するのに有効な I L-17 A ポリペプチドを含む免疫原性組成物をマウスに投与することを含み得、マウスの抗体産生細胞 (例えば、脾臓からの細胞) を得て、抗体産生細胞を骨髓腫細胞と融合して、抗体産生ハイブリドーマを得て、抗体産生ハイブリドーマに試験を行って、I L-17 A ポリペプチドに特異的に結合するモノクローナル抗体を産生するハイブリドーマを識別することを含み得る。一度得られると、ハイブリドーマは細胞培地、任意に、ハイブリドーマ由来細胞が I L-17 A ポリペプチドに特異的に結合するモノクローナル抗体を産生する培養条件で増殖すること

40

50

ができる。モノクローナル抗体は、細胞培地から精製され得る。特定の望ましい抗体を識別するために、様々な異なる技術を抗体：抗原相互作用の試験に使用可能である。

【0114】

必要な特異性の抗体を産生し、又は単離するその他の適切な方法を使用することができ、例えば、ライブラリから組み換え抗体を選択する方法、又はヒト抗体の完全なレパートリーを産生することができるトランスジェニック動物（例えば、マウス）の免疫化に依存する方法を含む。例えば、Jakobovits等、Proc. Natl. Acad. Sci. USA、90：2551-2555、1993；Jakobovits等、Nature、362：255-258、1993；Lonberg等、米国特許第5,545,806号；Surani等、米国特許第5,545,807号を参照されたい。

10

【0115】

抗体は多くの方法で操作することができる。抗体は、単鎖抗体（小分子免疫薬又はSMIP（商標））、Fab及びF(ab')₂断片等として作製することができる。抗体は、ヒト化、キメラ化、脱免疫化（deimmunized）、完全ヒトにすることができる。多くの刊行物が多く種類の抗体及びこのような抗体を操作する方法を記載している。例えば、米国特許第6,355,245号；第6,180,370号；第5,693,762号；第6,407,213号；第6,548,640号；第5,565,332号；第5,225,539号；第6,103,889号；及び第5,260,203号を参照されたい。

【0116】

キメラ抗体は、当該技術分野で周知の組み換えDNA技術によって産生することができる。例えば、マウス（又はその他の種）モノクローナル抗体分子のFc定常領域をコードする遺伝子は、制限酵素で消化されて、マウスFcをコードする領域を取り除き、ヒトFc定常領域をコードする遺伝子の等価部分は置換される（Robinson等、国際特許公開PCT/US86/02269；Akira等、欧州特許出願第184,187号；Taniguchi, M.、欧州特許出願第171,496号；Morrison等、欧州特許出願第173,494号；Neuberger等、国際特許出願WO86/01533；Cabilly等米国特許第4,816,567号；Cabilly等、欧州特許第125,023号；Better等、Science、240：1041-1043、1988；Liu等、PNAS USA、84：3439-3443、1987；Liu等、J. Immunol. 139：3521-3526、1987；Sun等、PNAS USA、84：214-218、1987；Nishimura等、Canc. Res. 47：999-1005、1987；Wood等、Nature 314：446-449、1985；及びShaw等、J. Natl. Cancer Inst.、80：1553-1559、1988を参照されたい）

20

30

【0117】

抗体をヒト化する方法は当該技術分野に記載されている。実際には、ヒト化抗体は、概して、いくつかの高頻度可変領域の残基及び可能性としてのいくつかのフレームワーク領域の残基は、げっ歯類の抗体の類似の部位からの残基によって置換されるヒト抗体である。したがって、このような「ヒト化」抗体は、キメラ抗体であり、非ヒト種の対応する配列によって置換されたインタクトなヒト可変領域より実質的に少ない。ある程度まで、このヒト化は、適切なライブラリを使用して、ヒト化の技術及び表示技術に関連して達成することができる。マウス抗体又はその他の種の抗体は、当該技術分野で周知の技術を使用してヒト化又は霊長類化（primatized）することができる（例えば、Immunol Today、14：43-46、1993；及びWright等、Crit. Reviews in Immunol.、12125-168、1992を参照のこと）。目的の抗体は、組み換えDNA技術によって操作して、CH1、CH2、CH3、ヒンジドメイン及び／又はフレームワークドメインを対応するヒト配列に置換してもよい（国際特許第92/02190号及び米国特許第5,530,101号、第5,585,089号、第5,693,761号、第5,693,792号、第5,714,350号、及

40

50

び第5, 777, 085号を参照のこと)。また、キメラ免疫グロブリン遺伝子を構築するためにIg cDNAを使用することは、当該技術分野で周知である(Liu等、P. N. A. S. 84:3439、1987; J. Immunol. 139:3521、1987)。mRNAは、ハイブリドーマ又は抗体を産生するその他の細胞から単離され、cDNAを産生するために使用される。目的のcDNAは、特定のプライマーを使用してポリメラーゼ鎖反応によって増幅してもよい(米国特許第4, 683, 195号及び第4, 683, 202号)。あるいは、ライブラリを作製し、スクリーニングを行って、目的の配列を単離する。その後、抗体の可変領域をコードするDNA配列は、ヒト定常領域配列に融合する。遺伝子に対するヒト定常領域の配列は、Kabat等(1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest、N. I. H. publication no. 91~3242に見つけることができる。ヒトC領域遺伝子は周知のクローンから容易に利用することができる。アイソタイプの選択は、補体結合反応、又は抗体依存性細胞傷害活性等の望ましいエフェクタ機能によって誘導される。様々な実施形態において、アイソタイプは、IgG1、IgG2、IgG3及びIgG4から成る群から選択される。ヒト軽鎖定常領域、カッパ又はラムダのいずれかを使用してよい。キメラ、ヒト化抗体は、通常の方法によって発現される。

【0118】

Queen等の米国特許第5, 693, 761号は、抗体をヒト化することについて、Winter等を改良したものを開示し、立体的又はその他の化学的不適合性があるために、結合活性の喪失がCDRをマウス抗体に見つけられる結合可能な構造に折りたたむことを妨げるヒト化フレームワークの構造的モチーフにおける問題に起因するという前提に基づいている。この問題に対処するために、Queenは、ヒト化されたマウス抗体のフレームワーク配列に対して直鎖ペプチド配列に密接に相同のヒトフレームワーク配列を使用することを示す。したがって、Queenの方法は、種間のフレームワーク配列を比較することに焦点を置いている。概して、全ての使用可能なヒト可変領域を特定のマウス配列と比較し、対応するフレームワーク残基間の同一性の確率を計算する。最も高い確率のヒト可変領域を選択して、ヒト化プロジェクトにフレームワーク配列を提供する。Queenはまた、結合可能な構造において、CDRを支持するのに欠かせないマウスのフレームワークから特定のアミノ残基をヒト化フレームワークに保持することが重要であることを示している。潜在的な臨界は分子モデルから評価する。保持について候補となる残基は、概して、CDRに対して直鎖配列に隣接する、又は6AのCDR残基に物理的に存在する残基である。

【0119】

その他のアプローチでは、一度、低い結合活性のヒト化構築物を得ると1つの残基をマウス配列に復帰する、及びReichmann等、1988に記載のように抗原結合をアッセイすることによって、特定のフレームワークアミノ酸残基の重要性が実験的に決定される。フレームワーク配列の重要なアミノ酸を識別する別の例示的なアプローチは、Carter等の米国特許第5, 821, 337号、及びAdair等の米国特許第5, 859, 205号によって開示されている。これらの参考文献は、フレームワークの特定のKabat残基の位置を開示し、ヒト化抗体において、対応するマウスアミノ酸で置換して、結合活性を保持することを必要とし得る。

【0120】

「フレームワークシャッフリング」と呼ばれる抗体をヒト化する別の方法は、個別のヒト生殖系列フレームワークにフレームに融合された非ヒトCDR可変領域を有するコンビナトリアルライブラリを生成することに依存する(Dall'Acqua等、Methods、36:43、2005)。その後、ライブラリをスクリーニングして、良好な結合を保持するヒト化抗体をコードするクローンを識別する。

【0121】

望ましいヒト化抗体を作製するのに使用される軽鎖及び重鎖の両方のヒト可変領域の選択は、抗原性を減少させるために非常に重要である。いわゆる「最良適合」法に従って、

げっ歯類の抗体の可変領域の配列を周知のヒト可変ドメイン配列のライブラリ全体に対してスクリーニングする。げっ歯類の配列にもっと近いヒト配列は、その後、ヒト化抗体について、ヒトフレームワーク領域（フレームワーク領域）として許容される（Sims等、J. Immunol.、151：2296、1993；Chothia等、J. Mol. Biol.、196：901、1987）。別の方法は、軽鎖又は重鎖可変領域の特定のサブグループの全てのヒト抗体の共通配列に由来する特定のフレームワーク領域を使用する。同フレームワークは、いくつかの異なるヒト化抗体に使用され得る（Carter等、Proc. Natl. Acad. Sci. USA、89：4285、1992；Presta等、J. Immunol.、151：2623、1993）。

【0122】

ヒト可変領域に置換するための非ヒト残基の選択は、様々な要因の影響を受ける可能性がある。これらの要因として、例えば、特定の位置のアミノ酸の希少性、CDR又は抗原の何れかとの相互作用の確率、並びに軽鎖及び重鎖可変領域間のインターフェース間のインターフェースに關与する確率が挙げられる（例えば、米国特許第5,693,761号、第6,632,927号及び第6,639,055号を参照のこと）。これらの要因を分析する1つの方法は、非ヒト及びヒト化配列の3次元モデルの使用による。3次元免疫グロブリンモデルは、使用されることが多く、当業者になじみのあるモデルである。選択された候補の免疫グロブリン配列の予想される3次元構造を示し、表示するコンピュータプログラムを使用することができる。これらの表示を検査することで、候補の免疫グロブリン配列の機能における残基のありそうな役割を分析することができ、例えば、候補の免疫グロブリンの抗原に結合する能力に影響する残基を分析することができる。このように、標的抗原の親和性の増加等の望ましい抗体の特徴を達成するために、非ヒト残基を選択し、ヒト可変領域残基に置換することができる。

【0123】

完全ヒト抗体を作製する方法は、当該技術分野に記載されている。例として、抗IL-17A抗体又はその抗原結合断片を産生する方法は、ファージにヒト抗体のライブラリを合成し、ライブラリをIL-17A又はその抗体結合部分でスクリーニングし、IL-17Aに結合するファージを単離し、及びファージから抗体を得るステップを含む。別の例として、ファージ表示技術に使用される抗体のライブラリを調製する1つの方法は、IL-17Aを有するヒト免疫グロブリン遺伝子座又はその抗原性部分を含む非ヒト動物を免疫化して、免疫反応を作り、免疫化した動物から抗体産生細胞を抽出し；本発明の抗体の重鎖及び軽鎖をコードするRNAを抽出した細胞から単離し、RNAを逆転写してcDNAを産生し、プライマーを使用してcDNAを増幅し、並びに抗体をファージに発現するようにcDNAをファージ表示ベクターに挿入するステップを含む。本発明の組み換え抗IL-17A抗体は、このように得ることができる。

【0124】

本発明の組み換えヒト抗IL-17A抗体は、組み換えコンビナトリアル抗体ライブラリをスクリーニングすることによって単離することもできる。好ましくは、ライブラリは、scFvファージ表示ライブラリであり、B細胞から単離されたmRNAから調製されるヒトVL及びVH cDNAを使用して生成される。このようなライブラリを調製し、スクリーニングする方法は、当該技術分野で周知である。ファージ表示ライブラリを生成するキットは市販されている（例えば、the Pharmacia Recombinant Phage Antibody System、catalog no. 27-9400-01；及びthe Stratagene SurfZAP（商標）ファージ表示キット、catalog no. 240612）。抗体表示ライブラリを生成及びスクリーニングするのに使用することができるその他の方法及び試薬もある（例えば、米国特許第5,223,409号；PCT出願WO92/18619、WO91/17271、WO92/20791、WO92/15679、WO93/01288、WO92/01047、WO92/09690；Fuchs等、Bio/Technology 9：1370-1372（1991）；Hay等、Hum. Antibod. Hybrid

mas 3:81-85、1992; Huse等、Science 246:1275-1281、1989; McCafferty等、Nature 348:552-554、1990; Griffiths等、EMBO J. 12:725-734、1993; Hawkins等、J. Mol. Biol. 226:889-896、1992; Clackson等、Nature 352:624-628、1991; Gram等、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:3576-3580、1992; Garrad等、Bio/Technology 9:1373-1377、1991; Hogenboom等、Nuc. Acid Res. 19:4133-4137、1991; 及びBarbas等、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:7978-7982、1991を参照のこと、それぞれ、ファージ表示ライブラリの調製及びスクリーニングを示すために、参照により本明細書に援用される)。

10

【0125】

また、ヒトIgE抗原、例えば、XenoMouse (商標) 動物 (Abgenix、Inc. / Amgen、Inc.、Fremont、Calif.) で、ヒト免疫グロブリン重鎖及び軽鎖遺伝子座のいくつか又は全てをそのゲノムに含む非ヒト、トランスジェニック動物を免疫化することによって、ヒト抗体が産生される。XenoMouse (商標) は、ヒト免疫グロブリン重鎖及び軽鎖遺伝子座の大きい断片を含む操作されたマウス株であり、マウス抗体産生が欠乏している。例えば、Green等、Nature Genetics 7:13-21、1994; 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、第6,130,364号、第6,162,963号、及び第6,150,584号を参照されたい。また、WO91/10741、WO94/02602、WO96/34096、WO96/33735、WO98/16654、WO98/24893、WO98/50433、WO99/45031、WO99/53049、WO00/09560、及びWO00/037504も参照されたい。XenoMouse (商標) マウスは、完全ヒト抗体の成人様ヒトレパートリーを産生し、抗原特異的ヒト抗体を生成する。いくつかの実施形態において、XenoMouse (商標) マウスは、ヒト重鎖遺伝子座及びカッパ軽鎖遺伝子座のメガベースの大きさの生殖系列構成断片を酵母人工染色体 (YAC) に導入することで、ヒト抗体V遺伝子レパートリーの約80%を含む。他の実施形態において、XenoMouse (商標) マウスは、さらに、ほぼ全てのヒトラムダ軽鎖遺伝子座を含む。Mendez等、Nature Genetics 15:146-156、1997、Green and Jakobovits、J. Exp. Med. 188:483-495 (1998) 及びWO98/24893を参照されたい (それぞれ、完全ヒト抗体の調製を示すために、参照によりその全体が本明細書に援用される)。別の態様では、本発明は、IL-17A抗原を有するヒト免疫グロブリン遺伝子座を含む非ヒトトランスジェニック動物を免疫化することによって、非ヒト、非マウス動物から抗IL-17A抗体を作製する方法を提供する。前述の文献に記載の方法を使用してこのような動物を作製することができる。

20

30

【0126】

抗原に対する抗体結合の特徴化

40

IL-17Aへの結合について、例えば、標準ELISAによって本発明の抗体を試験することができる。例として、マイクロタイタープレートでPBSの精製されたIL-17Aで被覆し、その後、PBSの5%ウシ血清アルブミンで遮断する。抗体の希釈液 (例えば、IL-17A免疫化マウスの血漿の希釈液) を各ウェルに添加し、37℃で1~2時間インキュベートする。プレートをPBS/Tweenで洗浄し、アルカリホスファターゼに結合した二次試薬 (例えば、ヒト抗体については、ヤギ抗ヒトIgG Fc特異的ポリクロナル試薬) で37℃にて1時間インキュベートする。洗浄後、プレートをpNPP基質 (1mg/ml) で発達させ、405~650のODで分析する。好ましくは、最も高い力価を発現するマウスを融合に使用する。ELISA分析を使用して、IL-17A免疫原に陽性の反応を示すハイブリドーマをスクリーニングすることもできる。高い

50

結合活性で I L - 1 7 A に結合するハイブリドーマをサブクローン化し、さらに特徴付けを行う。各ハイブリドーマの 1 つのクローンは、親細胞の反応性を (E L I S A により) 保持し、- 1 4 0 °C で保存した 5 ~ 1 0 バイアルの細胞バンクを作製し、抗体の精製のために選択することができる。

【0127】

選択した抗 I L - 1 7 A モノクローナル抗体がユニークなエピトープに結合したかどうかを判断するために、各抗体を市販の試薬 (P i e r c e、R o c k f o r d、I l l .) でビオチン化することができる。非標識のモノクローナル抗体及びビオチン化モノクローナル抗体を使用した競合試験を前述の I L - 1 7 A 被覆された E L I S A プレートを使用して実施することができる。ビオチン化 m A b を連鎖球菌 - アビジン - アルカリホスファターゼプローブで検出することができる。精製された抗体のアイソタイプを決定するために、特定のアイソタイプの抗体に特異的な試薬を使用してアイソタイプ E L I S A を実施することができる。例えば、ヒトモノクローナル抗体のアイソタイプを決定するために、m i c r o t i t e r プレートのウェルを 1 . μ g / m l の抗ヒト免疫グロブリンで、4 °C で一夜被覆することができる。1 % の B S A で遮断した後、プレートを 1 μ g / m l 以下の試験モノクローナル抗体又は精製されたアイソタイプコントロールと、周囲温度で 1 ~ 2 時間、反応させる。ウェルは、その後、ヒト I g G 1 又はヒト I g M 特異的アルカリホスファターゼ結合プローブの何れかと反応することができる。プレートは発達し、前述のように分析する。

【0128】

抗 I L - 1 7 A ヒト I g G のウエスタンブロットによる I L - 1 7 A 抗原との反応性についてさらに試験を行うことができる。端的には、I L - 1 7 A は、調製し、硫酸ドデシルナトリウムポリアクリルアミドゲル電気泳動に供することができる。電気泳動の後、分離した抗原をニトロセルロース膜に移動し、1 0 % のウシ胎仔血清で遮断し、モノクローナル抗体でプローブして、試験を行う。ヒト I g G 結合は、抗ヒト I g G アルカリホスファターゼを使用して検出ことができ、B C I P / N B T 基質タブレット (S i g m a C h e m . C o .、S t . L o u i s、M o .) で発生することができる。

【0129】

抗 I L - 1 7 A 抗体の識別

本発明は、I L - 1 7 A 抗原に特異的に結合するモノクローナル抗体及びその抗原結合断片を提供する。

【0130】

本発明には、本発明の抗 I L - 1 7 A 抗体と同じエピトープに結合する抗体がさらに含まれている。抗体が、本発明の抗 I L - 1 7 A 抗体が結合するエピトープと同じエピトープへの結合に競合できるかどうかを決定するためには、クロスブロッキングアッセイ、例えば競合 E L I S A アッセイを実施する。例示的な競合 E L I S A アッセイでは、マイクロタイタープレートのウェルにコーティングされた I L - 1 7 A が、候補競合抗体の有無にかかわらずプレインキュベートされ、その後、本発明のビオチン標識化抗 I L - 1 7 A 抗体を添加する。ウェル中の I L - 1 7 A 抗原に結合した標識化抗 I L - 1 7 A 抗体の量は、アビジン - ペルオキシダーゼ結合体と適切な基質を使用して測定する。この抗体は、放射性標識または蛍光標識、またはその他の検出可能かつ測定可能な標識で標識化できる。抗原に結合した標識化抗 I L - 1 7 A 抗体の量は、同じエピトープへの結合に競合する候補競合抗体 (試験抗体) の能力と間接的な相関関係がある。すなわち、同じエピトープに対する試験抗体の親和性が高いほど、抗原コーティングウェルに結合される標識化抗体がより少なくなる。候補競合抗体は、候補抗体が I L - 1 7 A 抗体の結合を、候補競合抗体の非存在下で並行して実施された対照と比較して、少なくとも 2 0 %、好ましくは少なくとも 2 0 ~ 5 0 %、さらにより好ましくは少なくとも 5 0 % ブロックできる場合、本発明の抗 I L - 1 7 A 抗体と実質的に同じエピトープに実質的に結合するか、または同じエピトープへの結合に競合する抗体であると考えられる。このアッセイの変形を実行して、同じ定量値に到達できることが理解される。

【 0 1 3 1 】

本明細書に記載されるように作製された、6個のマウス抗体、4H11C7（以下「A1」とも呼ばれる）、8A5G4（以下「A2」とも呼ばれる）、22E2G4（以下「A3」とも呼ばれる）、23A4D8（以下「A4」とも呼ばれる）、24F11E4（以下「A5」とも呼ばれる）、及び26G11B11（以下「A6」とも呼ばれる）の重鎖CDR及び軽鎖CDRのアミノ酸配列を下の表2に示す。

表2
重鎖CDR

<u>Ab</u>	<u>CDR1</u>	<u>CDR2</u>	<u>CDR3</u>
A1	TFGMGVD (配列番号2)	HIWWDDDKYYNPALES (配列番号7)	RELGPYFFDY (配列番号13)
A2	SYGVY (配列番号3)	VIWSDGTTTTYNSALKS (配列番号8)	QGDNYSYAVDY (配列番号14)
A3	SYWMH (配列番号4)	EIDPSDTYTNYNPKFKG (配列番号9)	SGIYYDYEDY (配列番号15)
A4	DYYMN (配列番号5)	DINPKNGGTIFNQNFRG (配列番号10)	SILTGPFYFDY (配列番号16)
A5	NYWIH (配列番号6)	EIDPSDTFTNYSKFKG (配列番号11)	SGIYYDYEDY (配列番号17)
A6	SYWMH (配列番号4)	EIDPSDSYTNYNQKFKG (配列番号12)	SGIYYDYEDY (配列番号17)

軽鎖CDR

<u>Ab</u>	<u>CDR1</u>	<u>CDR2</u>	<u>CDR3</u>
A1	RSSQSIVHSNGNTYLE (配列番号18)	KVSNRFS (配列番号22)	FQGSHPYPT (配列番号25)
A2	RSSQSLVHSNGNTYLH (配列番号19)	KVFNRF (配列番号23)	SQSTHAPLT (配列番号26)
A3	RSSQILLHSNGNTYLH (配列番号20)	KVSNRFS (配列番号22)	SQSVHVPT (配列番号27)
A4	KASQSVSFAGTGLMH (配列番号21)	RASNLEA (配列番号24)	QQTMEYPT (配列番号28)
A5	RSSQILLHSNGNTYLH (配列番号20)	KVSNRFS (配列番号22)	SQSVHVPT (配列番号27)
A6	RSSQSLVHSNGNTYLH (配列番号19)	KVSNRFS (配列番号22)	SQSIHVPT (配列番号29)

【 0 1 3 2 】

10

20

30

40

50

本発明の様々な実施形態では、抗体又は抗原結合断片はマウス抗体、4H11C7（「A1」）であり、アミノ酸1～19がリーダー配列である配列番号30の重鎖可変領域配列：

MGR L T S S F L I L I V P A Y V L S Q V T L K E S G P G I L Q P S Q T L
S L T C S F S G F S L N T F G M G V D W I R Q P S G K G L E W L A H I W W D D D
K Y Y N P A L E S R L T I S K D A S K N Q V F L K I A N V D T A D T A T Y Y C S
R R E L G P Y F F D Y W G Q G T T L T V S S（配列番号30）

及びアミノ酸1～19がリーダー配列である配列番号42の軽鎖可変領域配列：

M K L P V R L L V L M F W I P A S S S G V L M T Q T P L S L P V S L G D Q
A S I S C R S S Q S I V H S N G N T Y L E W Y L Q K P G Q S P K L L I Y K V S N
R F S G V P D R F S G S G S G T D F T L K I N R V E A E D L G V Y Y C F Q G S H
F P Y T F G G G T K L E I D（配列番号42）

を含む。

【0133】

あるいくつかの代替的な実施形態では、抗体は重鎖及び軽鎖を含む抗体であり、重鎖は重鎖可変領域を含み、その重鎖可変領域は、配列番号30に記載のアミノ酸配列、又はその対応するポリヌクレオチド配列、配列番号31と、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は少なくとも約99%の同一性を有する配列を含み、

a t g g g c a g g c t t a c t t c t t c a t t c c t g a t a c t g a t t g
t c c c t g c a t a t g t c c t g t c c c a g g t t a c t c t g a a a g a g t c
t g g c c c t g g g a t a t t g c a g c c c t c c c a g a c c c t c a g t c t g
a c t t g t t c t t t c t c t g g g t t t t c a c t g a a c a c t t t t g g t a
t g g g t g t a g a c t g g a t t c g t c a g c c t t c a g g g a a g g g t c t
g g a g t g g c t g g c a c a c a t t t g g t g g g a t g a t g a t a a g t a c
t a t a a c c c a g c c c t g g a g a g t c g g c t c a c a a t c t c c a a g g
a t g c c t c c a a a a a c c a g g t a t t c c t c a a g a t c g c c a a t g t
a g a c a c t g c a g a t a c t g c c a c a t a c t a c t g t t c t c g a a g g
g a a c t g g g c c c t t a c t t c t t t g a c t a c t g g g g c c a a g g c a
c c a c t c t c a c a g t c t c c t c a（配列番号31）

軽鎖は軽鎖可変領域を含み、その軽鎖可変領域は、配列番号42に記載のアミノ酸配列、又はその対応するポリヌクレオチド配列、配列番号43と、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は少なくとも約99%の同一性を有する配列を含む。

a t g a a g t t g c c t g t t a g g c t g t t g g t g c t g a t g t t c t
g g a t t c c t g c t t c c a g c a g t g g t g t t t g a t g a c c c a a a c
t c c a c t c t c c c t g c c t g t c a g t c t t g g a g a t c a a g c c t c c
a t c t c t t g c a g a t c t a g t c a g a g c a t t g t a c a t a g t a a t g
g a a a c a c c t a t t t a g a a t g g t a c c t g c a g a a a c c a g g c c a
g t c t c c a a a a c t c c t g a t c t a c a a a g t t t c c a a c c g a t t t
t c t g g g g t c c c a g a c a g g t t c a g t g g c a g t g g a t c a g g g a
c a g a t t t c a c a c t c a a g a t c a a c a g a g t g g a g g c t g a g g a
t c t g g g a g t t t a t t a c t g c t t t c a a g g t t c a c a t t t t c c g
t a c a c a t t c g g a g g g g g a c c a a g c t g g a a a t a g a c（配列番号43）

【0134】

本発明の様々な実施形態では、抗体又は抗原結合断片はマウス抗体、8A5G4（「A2」）であり、アミノ酸1～19がリーダー配列である配列番号32の重鎖可変領域配列：

10

20

30

40

50

MAVLGLLLCLVTFPSCVLSQVELKESGPGLVAPSQSL
SITCTVSGFSLTSYG VYWVRQPPGKGLEWL VVIWSDGTTT
YNSALKSRLSISKDNSKSSQVFLKMNSLQTDDTAMYYCARQ
GDNYSYAVDYWGQGTAVTVSS (配列番号32)

及びアミノ酸1～19がリーダー配列である配列番号44の軽鎖可変領域配列：

MKLPVRLLVLMFWIPASSSDVVMIQIPLSLPVSLGDQ
ASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWY LQKPGQSPKLLIYKVFN
RFSGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLG VYFCSSQSTH
APLTFGAGTKLELK (配列番号44)

を含む。

10

【0135】

あるいくつかの代替的な実施形態では、抗体は重鎖及び軽鎖を含む抗体であり、重鎖は重鎖可変領域を含み、その重鎖可変領域は、配列番号32に記載のアミノ酸配列、又はその対応するポリヌクレオチド配列、配列番号33と、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は少なくとも約99%の同一性を有する配列を含み、

atggcctgtccctggggcctgcttctctcgccctgggtgactt
tcccaagcctgtgtccctgtcccagggtggaactgaaggagtc
aggacctggccctggtggcgcgccctcacagagccctgtccatc
acatgcaccgctctcaggattctcatataaccagttatggtg
tatactgggttctgccagccctccaggaaagggtctggagt
gctggtagtgatattggagtgatggaaactacaacctataac
tcagctctcaaatccagactgagcatcagcaaggacaaact
ccaagagtgcaagttttctttaaaaaatgaacagctctccaaac
tgatgacacagccatgtattactgtgccagacaaggagat
aat tactcctatgctgtggactactgggggtcaagggaaccg
cagtcaccgctctcttca (配列番号33)

20

軽鎖は軽鎖可変領域を含み、その軽鎖可変領域は、配列番号44に記載のアミノ酸配列、又はその対応するポリヌクレオチド配列、配列番号45と、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は少なくとも約99%の同一性を有する配列を含む。

30

atgaagtttgccctgttaggcctgttgggtgctgatgttct
ggatttccctgcttccagcagtgatgttgtgatgatccaaat
tccactctccctgccctgtcagctcttggagatcaaggccctcc
atctcttgcaagatctagtcagagcccttggtacacagtaatg
gaaacacctaatttacaattggtacctgcagaaggccaggcca
gtctccaaaggctccctgatctacaagggttttcaaccgat
tctgggggtcccagacagggttcagtggtcagtggtcaggga
cagatttccacactcaagatcagcagagtggaaggctgagga
tctgggagttttatttctgctctcaaaagtacacatgctccg
ctcacggttcgggtgctggggaccgaaggctggagcctgaaa (配列番号45)

40

【0136】

本発明の様々な実施形態では、抗体又は抗原結合断片はマウス抗体、22E2G4 (「A3」) であり、アミノ酸1～19がリーダー配列である配列番号34の重鎖可変領域配列：

MGWSCIIILFLVSTATGVHSQVQLQQPGAELVMPGTSV
RLSCKASGYTFTSYWMHWVKQRPGGLEWIGEIDPSDTYT
NYNPKFKGKATLTVDKSSSTAYMQFTSLTSEDSAVYYCAR

50

SGIYYDYEDYWGQGTTTLTVSS（配列番号34）

及びアミノ酸1～19がリーダー配列である配列番号46の軽鎖可変領域配列：

MKLPVRLLVLMFWIPASSSDVVMQTPLSLPVSLGDQ
ASISCRSSQILLHSNGNTYLHWYLLQKPGQSPKLLIYKVS
NRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSSQSVH
VPTFGGGTKLEIK（配列番号46）

を含む。

【0137】

あるいくつかの代替的な実施形態では、抗体は重鎖及び軽鎖を含む抗体であり、重鎖は重鎖可変領域を含み、その重鎖可変領域は、配列番号34に記載のアミノ酸配列、又はその対応するポリヌクレオチド配列、配列番号35と、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は少なくとも約99%の同一性を有する配列を含み、

atgggagtgagcctgtatcatcctcttcttgggtctcaac
cagctacagggtgtccactcccagggtccaactgcagcagcc
tggggcctgaacttgtgatgccctgggacttcagtgaggctg
tcctgcaggccttctggcctacaccttcaccagcctattgga
tgcaactgggtgaaacagaggccctggacaaggcccttgagt
gatcggagaaattgatccttctgtatacttatactaattac
aatccaaagttcaaggggcaaggccacattgactgtagaca
aatcctccagcacagccctacatgcagttcacccagtcctgac
atctgaggactctgcgggtctattactgtgcaagatcggga
atctactatgattattacgaggactactgggggccaaaggca
ccactctcacagtcctcctca（配列番号35）

軽鎖は軽鎖可変領域を含み、その軽鎖可変領域は、配列番号46に記載のアミノ酸配列、又はその対応するポリヌクレオチド配列、配列番号47と、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は少なくとも約99%の同一性を有する配列を含む。

atgaagtttgccctgttaggctgttgggtgctgatgttct
ggatttccctgcttccagcagtgatgttggatgacccaaac
tccactctccctgccctgtcagtccttggagatcaaggcctcc
atctcttgcagatctagtcagatccttctacacagtaattg
gaaacacacctatttgcattgggtacctgcagaaggccaggcca
gtctccaaaggctcctgatctacaaaggcttccaaaccgattt
tctgggggtcccagacagggttcagtgggcagtggaatcaggga
cagatttccacactcaagatcagcagagtggaaggctgaggga
tctgggaggtttatttctgctctcaaagggtgtacatgttccc
acgttctggagggggggaccaaaggctggaaataaaaa（配列番号47）

【0138】

本発明の様々な実施形態では、抗体又は抗原結合断片はマウス抗体、23A4D8（「A4」）であり、アミノ酸1～19がリーダー配列である配列番号36の重鎖可変領域配列：

MGWSWIFLFLLSGTAGVLSEVQLQQSGPELVKPGASV
KISCKASGFTFTDYMNWMKQSHGKSLEWIGDINPKNGGT
IFNQNFRRGKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCAR
SILTGPFYFDYWGQGTTTLTVSS（配列番号36）

及びアミノ酸1～19がリーダー配列である配列番号48の軽鎖可変領域配列：

METETLLLVVLLLVVPGSTGDIVLTQSPASLAVSLGQ

RAIISCKASQSVSFAGTGLMHWYQQKSGQQPKLLISRASN
LEAGVPTRFSGSGSRTDFTLNIHPVEEDDAATYYCQQTME
YPTFGGGGTKLEIK（配列番号４８）

を含む。

【０１３９】

あるいくつかの代替的な実施形態では、抗体は重鎖及び軽鎖を含む抗体であり、重鎖は重鎖可変領域を含み、その重鎖可変領域は、配列番号３６に記載のアミノ酸配列、又はその対応するポリヌクレオチド配列、配列番号３７と、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は少なくとも約９９％の同一性を有する配列を含み、

a t g g g a t g g a g c t g g a t c t t t c t c t t t c t c c t g t c a g
g a a c t g c a g g t g t c c t c t c t g a g g t c c a g c t g c a a c a a t c
t g g a c c t g a a c t g g t g a a g c c t g g g g c t t c a g t g a a g a t a
t c c t g t a a g g c t t c t g g a t t c a c g t t c a c t g a c t a c t a c a
t g a a c t g g a t g a a g c a g a g c c a t g g a a a g a g c c t t g a g t g
g a t t g g a g a t a t t a a t c c t a a g a a t g g t g g t a c t a t c t t c
a a c c a g a a c t t c a g g g g c a a g g c c a c a t t g a c t g t g g a c a
a g t c c t c c a g c a c a g c c t a c a t g g a a c t c c g c a g c c t g a c
a t c t g a g g a c t c t g c a g t c t a t t a c t g t g c a a g a t c c a t t
t t a a c t g g g c c t t t c t a c t t t g a c t a c t g g g g c c a a g g c a
c c a c t c t c a c a g t c t c c t c a（配列番号３７）

軽鎖は軽鎖可変領域を含み、その軽鎖可変領域は、配列番号４８に記載のアミノ酸配列、又はその対応するポリヌクレオチド配列、配列番号４９と、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は少なくとも約９９％の同一性を有する配列を含む。

a t g g a g a c a g a a a c a c t c c t g c t a t g g g t g c t a c t g c
t c t g g g t t c c a g g c t c c a c t g g t g a c a t t g t g c t g a c c c a
a t c t c c a g c t t c t t t g g c t g t g t c t c t a g g g c a g a g g g c c
a t c a t c t c c t g c a a g g c c a g c c a a a g t g t c a g t t t t g c t g
g t a c t g g t t t a a t g c a c t g g t a c c a a c a g a a a t c a g g a c a
g c a a c c c a a a c t c c t c a t c t c t c g t g c a t c c a a c c t a g a a
g c t g g g g t t c c t a c c a g g t t t a g t g g c a g t g g g t c t a g g a
c a g a c t t c a c c c t c a a t a t c c a t c c t g t g g a g g a a g a t g a
t g c t g c a a c c t a t t a c t g t c a g c a a a c t a t g g a a t a t c c g
a c g t t c g g t g g a g g c a c c a a g c t t g a a a t t a a a（配列番号４９）

【０１４０】

本発明の様々な実施形態では、抗体又は抗原結合断片はマウス抗体、２４Ｆ１１Ｅ４（「Ａ５」）であり、アミノ酸１～１９がリーダー配列である配列番号３８の重鎖可変領域配列：

MGWSCIILFLVSTATGVHSQVQLQQPGAELVMPGASV
RLSCKASGYTFTNYWIHWVKQRPGQGLEWIGEIDPSDTFT
NYS PKFKGKATLTVDKSSSTAYMQLTGLTSEDSAVYFCAR
SGIYYDYEDYWQGTTTLTVSS（配列番号３８）

及びアミノ酸１～１９がリーダー配列である配列番号５０の軽鎖可変領域配列：

MKLPVRLLVLMFWIPASSSDVVM TQTPLSLPVSLGDQ
VSI SCRSSQIL LHSNGNTY LHWY LQKPGQSPKLLIYKVS N
RFS GVPDRFS GSGSGS GTDFTL KISRVEAD DLGVYFC S QSVH
VPTFGGGGTKLEIK（配列番号５０）

を含む。

【0141】

あるいくつかの代替的な実施形態では、抗体は重鎖及び軽鎖を含む抗体であり、重鎖は重鎖可変領域を含み、その重鎖可変領域は、配列番号38に記載のアミノ酸配列、又はその対応するポリヌクレオチド配列、配列番号39と、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は少なくとも約99%の同一性を有する配列を含み、

```

a t g g g a t g g a g c t g t a t c a t c c t c t t c t t g g t a t c a a
c a g c t a c a g g t g t c c a c t c c c a g g t c c a a c t g c a g c a g c c
t g g g g c t g a g c t t g t g a t g c c t g g g g c t t c a g t g a g g c t g
t c c t g c a a g g c t t c t g g c t a c a c c t t c a c c a a c t a t t g g a
t a c a c t g g g t g a a a c a g a g g c c t g g a c a a g g c c t t g a g t g
g a t c g g a g a g a t t g a t c c t t c t g a t a c t t t t a c t a a t t a c
a g t c c a a a g t t c a a g g g c a a g g c c a c a t t g a c t g t a g a c a
a a t c c t c c a g c a c a g c c t a c a t g c a g c t c a c c g g t c t g a c
a t c t g a g g a c t c t g c g g t c t a t t t c t g t g c a a g a t c g g g a
a t c t a c t a t g a t t a c t a c g a g g a c t a c t g g g g c c a a g g c a
c c a c t c t c a c a g t c t c c t c a (配列番号39)

```

10

軽鎖は軽鎖可変領域を含み、その軽鎖可変領域は、配列番号50に記載のアミノ酸配列、又はその対応するポリヌクレオチド配列、配列番号51と、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は少なくとも約99%の同一性を有する配列を含む。

20

```

a t g a a g t t g c c t g t t a g g c t g t t g g t g c t g a t g t t c t
g g a t t c c t g c t t c c a g c a g t g a t g t t g t g a t g a c c c a a a c
t c c a c t c t c c c t g c c t g t c a g t c t t g g a g a t c a a g t c t c c
a t c t c t t g c a g a t c t a g t c a g a t c c t t c t a c a c a g t a a t g
g a a a c a c c t a t t t a c a t t g g t a c c t g c a g a a g c c a g g c c a
g t c t c c a a a g c t c c t g a t c t a c a a a g t t t c c a a c c g a t t t
t c t g g g g t c c c a g a c a g g t t c a g t g g c a g t g g a t c a g g g a
c a g a t t t c a c a c t c a a g a t c a g c a g a g t g g a g g c t g a t g a
t c t g g g a g t t t a t t t c t g c t c t c a a a g t g t a c a t g t t c c c
a c g t t c g g a g g g g g a c c a a g c t g g a a a t a a a a (配列番号51)

```

30

【0142】

本発明の様々な実施形態では、抗体又は抗原結合断片はマウス抗体、26G11B11(「A6」)であり、アミノ酸1~19がリーダー配列である配列番号40の重鎖可変領域配列：

```

M G W S C I I L F L V S T A T G V H S Q V Q L Q Q P G A E L V M P G A S V
K L S C K A A G Y T F T S Y W M H W V K Q R P G Q G L E W I G E I D P S D S Y T
N Y N Q K F K G K A T L T V D K S S S T A Y M Q L S S L T S E D S A V Y Y C A R
S G I Y Y D Y Y E D Y W G Q G T T L T V S S (配列番号40)

```

40

及びアミノ酸1~19がリーダー配列である配列番号52の軽鎖可変領域配列：

```

M K L P V R L L V L M F W I P A S S S D V V M T Q T P L S L P V S L G D Q
A S I S C R S S Q S L V H S N G N T Y L H W Y L Q K P G Q S P K L L I Y K V S N
R F S G V P D R F S G S G S G T D F T L K I S R V E A E D L G V Y F C S Q S I H
V P T F G G G T K L E I K (配列番号52)

```

を含む。

【0143】

あるいくつかの代替的な実施形態では、抗体は重鎖及び軽鎖を含む抗体であり、重鎖は

50

重鎖可変領域を含み、その重鎖可変領域は、配列番号４０に記載のアミノ酸配列、又はその対応するポリヌクレオチド配列、配列番号４１と、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は少なくとも約９９％の同一性を有する配列を含み、

a t g g g a t g g a g c t g t a t c a t c c t c t t c t t g g t a t c a a
c a g c t a c a g g t g t c c a c t c c c a g g t c c a a c t g c a g c a g c c
t g g g g c t g a g c t t g t g a t g c c t g g g g c t t c a g t g a a g c t g
t c c t g c a a g g c t g c t g g c t a c a c c t t c a c c a g c t a c t g g a
t g c a c t g g g t g a a g c a g a g g c c t g g a c a a g g c c t t g a g t g
g a t c g g a g a g a t t g a t c c c t c t g a t a g t t a t a c t a a c t a c
a a t c a a a a g t t c a a g g g c a a g g c c a c a t t g a c t g t a g a c a
a a t c c t c c a g c a c a g c c t a c a t g c a g c t c a g c a g c c t g a c
a t c t g a g g a c t c t g c g g t c t a t t a c t g t g c a a g a t c g g g a
a t c t a t t a t g a t t a c t a t g a g g a c t a c t g g g g c c a a g g c a
c c a c t c t c a c a g t c t c c t c a (配列番号４１)

軽鎖は軽鎖可変領域を含み、その軽鎖可変領域は、配列番号５２に記載のアミノ酸配列、又はその対応するポリヌクレオチド配列、配列番号５３と、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は少なくとも約９９％の同一性を有する配列を含む。

a t g a a g t t g c c t g t t a g g c t g t t g g t g c t g a t g t t c t
g g a t t c c t g c t t c c a g c a g t g a t g t t g t g a t g a c c c a a a c
t c c a c t c t c c c t g c c t g t c a g t c t t g g a g a t c a a g c c t c c
a t c t c t t g c a g a t c t a g t c a g a g c c t t g t a c a c a g t a a t g
g a a a c a c c t a t t t a c a t t g g t a c c t g c a g a a g c c a g g c c a
g t c t c c a a a g c t c c t g a t c t a c a a a g t t t c c a a c c g a t t t
t c t g g g g t c c c a g a c a g g t t c a g t g g c a g t g g a t c a g g g a
c a g a t t t c a c a c t c a a g a t c a g c a g a g t g g a g g c t g a g g a
t c t g g g a g t t t a t t t c t g c t c t c a a a g t a t a c a t g t t c c c
a c g t t c g g a g g g g g a c c a a g c t g g a a a t a a a a (配列番号５３)

【０１４４】

様々な実施形態では、本発明の抗体は、マウス抗体Ａ１と同じエピトープに結合する抗体を含む。様々な実施形態では、本発明の抗体は、マウス抗体Ａ２と同じエピトープに結合する抗体を含む。様々な実施形態では、本発明の抗体は、マウス抗体Ａ３と同じエピトープに結合する抗体を含む。様々な実施形態では、本発明の抗体は、マウス抗体Ａ４と同じエピトープに結合する抗体を含む。様々な実施形態では、本発明の抗体は、マウス抗体Ａ５と同じエピトープに結合する抗体を含む。様々な実施形態では、本発明の抗体は、マウス抗体Ａ６と同じエピトープに結合する抗体を含む。

【０１４５】

本発明の様々な実施形態では、抗体又は抗原結合断片は、アミノ酸１～１９がリーダー配列である配列番号５４の重鎖配列：

M G W S W I L L F L L S V T A G V H S E V Q L Q Q S G P E L V K P G A S V
K I S C K A S G F T F T D Y Y M N W M K Q S H G K S L E W I G D I N P K N G G T
I F N Q N F R G K A T L T V D K S S S T A Y M E L R S L T S E D S A V Y Y C A R
S I L T G P F Y F D Y W G Q G T T L T V S S A S T K G P S V F P L A P C S R S T
S E S T A A L G C L V K D Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q
S S G L Y S L S S V V T V P S S S L G T K T Y T C N V D H K P S N T K V D K R V
E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E
V T C V V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S

T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K
 A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A
 V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S R L T V D K S R W Q
 E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K (配列番号54)

及びアミノ酸 1 ～ 19 がリーダー配列である配列番号 56 の軽鎖配列：

MGWSWILLFLLSVTAGVHSDIVLTQSPASSLAVSLGQR
AII SC KASQSVSFAGTGLMHVYQQKSGQQPKLLISRASN
EAGVPTRFSGSGSR TDFTLNIHPVEEDDAATYYCQQTMEY
PTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVC
LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS
TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSSPVTKS
FNRGEC (配列番号 56)

を含むマウス抗体 A 4 とヒト I g G 4 に由来するマウスーヒトキメラ抗体である。

【 0 1 4 6 】

あるいくつかの代替的な実施形態では、抗体は、重鎖及び軽鎖を含むマウスーヒトキメラ抗体であり、重鎖は、配列番号５４に記載のアミノ酸配列、又はその対応するポリヌクレオチド配列、配列番号５５と、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は少なくとも約９９％の同一性を有する配列を含み、

a t g g g c t g g a g c t g g a t c c t g c t g t t c c t c c t g a g c g
 t g a c a g c a g g a g t g c a c a g c g a g g t c c a g c t g c a a c a a t c
 t g g a c c t g a a c t g g t g a a g c c t g g g g c t t c a g t g a a g a t a
 t c c t g t a a g g c t t c t g g a t t c a c g t t c a c t g a c t a c t a c a
 t g a a c t g g a t g a a g c a g a g c c a t g g a a a g a g c c t t g a g t g
 g a t t g g a g a t a t t a a t c c t a a g a a t g g t g g t a c t a t c t t c
 a a c c a g a a c t t c a g g g g c a a g g c c a c a t t g a c t g t g g a c a
 a g t c c t c c a g c a c a g c c t a c a t g g a a c t c c g c a g c c t g a c
 a t c t g a g g a c t c t g c a g t c t a t t a c t g t g c a a g a t c c a t t
 t t a a c t g g g c c t t t c t a c t t t g a c t a c t g g g g c c a a g g c a
 c c a c t c t c a c a g t c t c c t c a g c c t c t a c a a a g g g c c c c t c
 c g t g t t t c c a c t g g c t c c c t g c a g c a g g t c t a c a t c c g a g
 a g c a c c g c t g c t c t g g g a t g t c t g g t g a a g g a t t a c t t c c
 c t g a g c c a g t g a c c g t g a g c t g g a a c t c c g g a g c t c t g a c
 a t c c g g a g t g c a c a c c t t t c c t g c t g t g c t g c a g a g c t c t
 g g c c t g t a c a g c c t g t c c a g c g t g g t g a c a g t g c c a t c t t
 c c a g c c t g g g c a c c a a g a c a t a t a c c t g c a a c g t g g a c c a
 t a a g c c c a g c a a t a c c a a g g t g g a t a a g a g a g t g g a g t c t
 a a g t a c g g a c c a c c t t g c c c a c c a t g t c c a g c t c c t g a g t
 t t c t g g g a g g a c c a t c c g t g t t c c t g t t t c c t c c a a a g c c
 t a a g g a c a c c c t g a t g a t c t c t c g c a c a c c c g a g g t g a c c
 t g t g t g g t g g t g g a c g t g t c c c a g g a g g a t c c t g a g g t g c
 a g t t c a a c t g g t a c g t g g a t g g c g t g g a g g t g c a c a a t g c
 t a a g a c c a a g c c t a g g g a g g a g c a g t t t a a c a g c a c a t a c
 c g g g t g g t g t c t g t g c t g a c c g t g c t g c a t c a g g g a c t g g c
 t g a a c g g c a a g g a g t a t a a g t g c a a g g t g a g c a a t a a g g g
 c c t g c c a t c t t c c a t c g a g a a g a c a a t c t c t a a g g c t a a g
 g g a c a g c c t a g g g a g c c a c a g g t g t a c a c c c t g c c c c c t t
 c c c a g g a g g a g a t g a c a a a g a a c c a g g t g a g c c t g a c c t g
 t c t g g t g a a g g g c t t c t a t c c t t c t g a c a t c g c t g t g g a g
 t g g g a g t c c a a t g g c c a g c c a g a g a a c a a t t a c a a g a c c a

c a c c a c c c g t g c t g g a c t c c g a t g g c a g c t t c t t t c t g t a
t t c c a g g c t g a c c g t g g a t a a g a g c c g g t g g c a g g a g g g c
a a t g t g t t t t c t t g t t c c g t g a t g c a c g a a g c a c t g c a c a
a c c a c t a c a c t c a g a a g t c c c t g t c a c t g t c c c t g g g c a a
g t g a (配列番号 55)

及び軽鎖は、配列番号 56 に記載のアミノ酸配列、又はその対応するポリヌクレオチド配列、配列番号 57 と、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は少なくとも約 99% の同一性を有する配列を含む。

a t g g g c t g g a g c t g g a t c c t g c t g t t c c t c c t g a g c g
t g a c a g c a g g a g t g c a c a g c g a c a t t g t g c t g a c c c a a t c
t c c a g c t t c t t t g g c t g t g t c t c t a g g g c a g a g g g c c a t c
a t c t c c t g c a a g g c c a g c c a a a g t g t c a g t t t t g c t g g t a
c t g g t t t a a t g c a c t g g t a c c a a c a g a a a t c a g g a c a g c a
a c c c a a a c t c c t c a t c t c t c g t g c a t c c a a c c t a g a a g c t
g g g g t t c c t a c c a g g t t t a g t g g c a g t g g g t c t a g g a c a g
a c t t c a c c c t c a a t a t c c a t c c t g t g g a g g a a g a t g a t g c
t g c a a c c t a t t a c t g t c a g c a a a c t a t g g a a t a t c c g a c g
t t c g g t g g a g g c a c c a a g c t t g a a a t t a a a c g a a c g g t g g
c t g c a c c a t c t g t c t t c a t c t t c c c g c c a t c t g a t g a g c a
g t t g a a a t c t g g a a c t g c c t c t g t t g t g t g c c t g c t g a a t
a a c t t c t a t c c c a g a g a g g c c a a a g t a c a g t g g a a g g t g g
a t a a c g c c c t c c a a t c g g g t a a c t c c c a g g a g a g t g t c a c
a g a g c a g g a c a g c a a g g a c a g c a c c t a c a g c c t c a g c a g c
a c c c t g a c g c t g a g c a a a g c a g a c t a c g a g a a a c a c a a a g
t c t a c g c c t g c g a a g t c a c c c a t c a g g g c c t g a g c t c g c c
c g t c a c a a a g a g c t t c a a c a g g g g a g a g t g t t a g (配列番号 57)

【0147】

様々な実施形態では、本発明の単離されたヒト化抗体又はその抗原結合断片はヒト IL-17A に結合し、配列番号 58、60、62 及び 64 と同一の、実質的に同一の又は実質的に類似する配列を有する重鎖可変領域、並びに配列番号 59、61、63 及び 65 と同一の、実質的に同一の又は実質的に類似する配列を有する軽鎖可変領域を含む。

【0148】

様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2、1 又は 0 残基においてのみ、配列番号 58、60、62 及び 64 に記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変ドメインの配列とは異なるアミノ酸の配列を含む重鎖可変ドメインを含み、そのような配列の相違の各々は、独立して 1 つのアミノ酸残基の欠失、挿入又は置換のいずれかである。様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号 58、60、62 及び 64 に記載のアミノ酸配列と、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は少なくとも約 99% の同一性を有する配列を含む重鎖可変ドメインを含む。

【0149】

様々な実施形態では、本発明の単離されたヒト化抗体又はその抗原結合断片はヒト IL-17A に結合し、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2、1 又は 0 残基においてのみ、配列番号 59、61、63 及び 65 に記載のアミノ酸配列を有する軽鎖可変ドメインの配列とは異なるアミノ酸の配列を含み、そのような配列の相違の各々は、独立して 1 つのアミノ酸残基の欠失、挿入又は置換のいずれかである。様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号 59、61、63 及び 65

に記載のアミノ酸配列と、少なくとも約 80 %、少なくとも約 85 %、少なくとも約 90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は少なくとも約 99 % の同一性を有する配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。

【0150】

本開示の様々な実施形態では、抗体は、配列番号 58、60、62 及び 64 のいずれかに記載の重鎖可変領域配列を含む抗体の抗原結合親和性と同じ又はより高い抗原結合親和性を有する抗 IL-17A 抗体でありうる。様々な実施形態では、抗体は、配列番号 58、60、62 及び 64 のいずれかに記載の重鎖可変領域配列を含む抗体と同じエピトープに結合する抗 IL-17A 抗体でありうる。様々な実施形態では、抗体は、配列番号 58、60、62 及び 64 のいずれかに記載の重鎖可変領域配列を含む抗体と競合する抗 IL-17A 抗体である。様々な実施形態では、抗体は、配列番号 58、60、62 及び 64 のいずれかに記載の重鎖可変領域配列の少なくとも 1 つ（2 つ又は 3 つなど）CDR を含む抗 IL-17A 抗体でありうる。

【0151】

本開示の様々な実施形態では、抗体は、配列番号 59、61、63 及び 65 のいずれかに記載の軽鎖可変領域配列を含む抗体の抗原結合親和性と同じ又はより高い抗原結合親和性を有する抗 IL-17A 抗体でありうる。様々な実施形態では、抗体は、配列番号 59、61、63 及び 65 のいずれかに記載の軽鎖可変領域配列を含む抗体と同じエピトープに結合する抗 IL-17A 抗体でありうる。様々な実施形態では、抗体は、配列番号 59、61、63 及び 65 のいずれかに記載の軽鎖可変領域配列を含む抗体と競合する抗 IL-17A 抗体である。様々な実施形態では、抗体は、配列番号 59、61、63 及び 65 のいずれかに記載の軽鎖可変領域配列の少なくとも 1 つ（2 つ又は 3 つなど）CDR を含む抗 IL-17A 抗体でありうる。

【0152】

様々な実施形態では、抗体は、配列番号 58 に記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域並びに配列番号 59、配列番号 61、配列番号 63 及び配列番号 65 からなる群より選択されるアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を含むヒト化抗体又はその抗原結合断片である。様々な実施形態では、抗体は、配列番号 60 に記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域並びに配列番号 59、配列番号 61、配列番号 63 及び配列番号 65 からなる群より選択されるアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を含むヒト化抗体又はその抗原結合断片である。様々な実施形態では、抗体は、配列番号 62 に記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域並びに配列番号 59、配列番号 61、配列番号 63 及び配列番号 65 からなる群より選択されるアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を含むヒト化抗体又はその抗原結合断片である。様々な実施形態では、抗体は、配列番号 64 に記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域並びに配列番号 59、配列番号 61、配列番号 63 及び配列番号 65 からなる群より選択されるアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を含むヒト化抗体又はその抗原結合断片である。

【0153】

本発明の様々な実施形態では、抗体は、アミノ酸 1～19 がリーダー配列である配列番号 66 の重鎖配列（「H1」）：

MGWSWILLFLLSVTAGVHSQVQLVQSGAEVKKPGASV
KVSCKASGFTFTDYIMNWVRQAPGQGLEWMGDINPKNGGT
IFNQNFRRGRVTMTRDTSISTAYMELSRLLRSDDTAVYYCAR
SILTGPFYFDYWGGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRST
SESTAAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
SSGLYSLSLVVTVTPSSSLGTTKTYTCNVNDHKPSNTKVDKRV
ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE
VTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS
TYRVVSVLTVLHQLDNLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIISK
AKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA

VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQ
EGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK（配列番号66）

及びアミノ酸1～19がリーダー配列である配列番号68の軽鎖配列（「L1」）：

MGWSWILLFLLSVTAGVHSDIVMTQSPDSLAVSLGER
ATINCKASQSVSFAGTGLMHWYQQKPGQPPKLLIYRASNL
EAGVPDRFSGSGSGTDFTLTITSSSLQAEDVAVYYCQQTMEY
PTFGGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL
LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLS
SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSSPVTKSFNRGEC（
配列番号68）

を含むヒト化IgGである。

【0154】

あるいくつかの代替的な実施形態では、抗体は重鎖及び軽鎖を含む抗体であり、重鎖は、配列番号66に記載のアミノ酸配列、又はその対応するポリヌクレオチド配列、配列番号67と、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は少なくとも約99%の同一性を有する配列を含み、

a t g g g c t g g a g c t g g a t c c t g c t g t t c c t c c t g a g c g
t g a c a g c a g g a g t g c a c a g c c a g g t c c a g c t g g t g c a g t c
a g g a g c c g a a g t c a a a a a g c c c g g a g c c t c a g t c a a a g t g
t c t t g t a a a g c c t c a g g g t t c a c a t t c a c c g a c t a c t a t a
t g a a c t g g g t g c g g c a g g c a c c a g g a c a g g g c c t g g a g t g
g a t g g g c g a t a t c a a c c c t a a g a a t g g c g g c a c a a t c t t c
a a c c a g a a t t t t c g g g g c a g a g t g a c c a t g a c a c g g g a c a
c c a g c a t c t c c a c a g c c t a c a t g g a g c t g t c t a g g c t g c g
c a g c g a c g a t a c c g c c g t g t a c t a t t g c g c c a g g a g c a t c
c t g a c t g g a c c t t t c t a c t t t g a t t a c t g g g g g c a g g g a a
c t c t g g t g a c c g t g a g c a g c g c c t c t a c a a a g g g c c c c t c
c g t g t t t c c a c t g g c t c c c t g c a g c a g g t c t a c a t c c g a g
a g c a c c g c t g c t c t g g g a t g t c t g g t g a a g g a t t a c t t c c
c t g a g c c a g t g a c c g t g a g c t g g a a c t c c g g a g c t c t g a c
a t c c g g a g t g c a c a c c t t t c c t g c t g t g c t g c a g a g c t c t
g g c c t g t a c a g c c t g t c c a g c g t g g t g a c a g t g c c a t c t t
c c a g c c t g g g c a c c a a g a c a t a t a c c t g c a a c g t g g a c c a
t a a g c c c a g c a a t a c c a a g g t g g a t a a g a g a g t g g a g t c t
a a g t a c g g a c c a c c t t g c c c a c c a t g t c c a g c t c c t g a g t
t t c t g g g a g g a c c a t c c g t g t t c c t g t t t c c t c c a a a g c c
t a a g g a c a c c c t g a t g a t c t c t c g c a c a c c c g a g g t g a c c
t g t g t g g t g g t g g a c g t g t c c c a g g a g g a t c c t g a g g t g c
a g t t c a a c t g g t a c g t g g a t g g c g t g g a g g t g c a c a a t g c
t a a g a c c a a g c c t a g g g a g g a g c a g t t t a a c a g c a c a t a c
c g g g t g g t g t c t g t g c t g a c c g t g c t g c a t c a g g a c t g g c
t g a a c g g c a a g g a g t a t a a g t g c a a g g t g a g c a a t a a g g g
c c t g c c a t c t t c c a t c g a g a a g a c a a t c t c t a a g g c t a a g
g g a c a g c c t a g g g a g c c a c a g g t g t a c a c c c t g c c c c t t
c c c a g g a g g a g a t g a c a a a g a a c c a g g t g a g c c t g a c c t g
t c t g g t g a a g g g c t t c t a t c c t t c t g a c a t c g c t g t g g a g
t g g g a g t c c a a t g g c c a g c c a g a g a a c a a t t a c a a g a c c a
c a c c a c c c g t g c t g g a c t c c g a t g g c a g c t t c t t t c t g t a
t t c c a g g c t g a c c g t g g a t a a g a g c c g g t g g c a g g a g g g c

10

20

30

40

50

a a t g t g t t t t c t t g t t c c g t g a t g c a c g a a g c a c t g c a c a
a c c a c t a c a c t c a g a a g t c c c t g t c a c t g t c c c t g g g c a a
g t g a (配列番号 67)

及び軽鎖は、配列番号 68 に記載のアミノ酸配列、又はその対応するポリヌクレオチド配列、配列番号 69 と、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は少なくとも約 99% の同一性を有する配列を含む。

a t g g g c t g g a g c t g g a t c c t g c t g t t c c t c c t g a g c g
t g a c a g c a g g a g t g c a c a g c g a c a t c g t c a t g a c t c a g a g
c c c c g a c a g c c t g g c c g t c t c a c t g g g c g a a a g a g c a a c t
a t c a a c t g c a a a g c a t c a c a g a g c g t c t c t t t c g c c g g c a
c c g g c c t g a t g c a c t g g t a c c a g c a g a a g c c a g g c c a g c c
c c c t a a g c t g c t g a t c t a t a g g g c a a g c a a c c t g g a g g c a
g g a g t g c c a g a c a g a t t c t c t g g c a g c g g c t c c g g c a c a g
a c t t c a c c c t g a c a a t c a g c t c c c t g c a g g c a g a g g a c g t
g g c c g t g t a c t a c t g t c a g c a g a c t a t g g a a t a c c c t a c c
t t c g g a g g a g g c a c t a a a c t g g a a a t c a a a c g a a c g g t g g
c t g c a c c a t c t g t c t t c a t c t t c c c g c c a t c t g a t g a g c a
g t t g a a a t c t g g a a c t g c c t c t g t t g t g t g c c t g c t g a a t
a a c t t c t a t c c c a g a g a g g c c a a a g t a c a g t g g a a g g t g g
a t a a c g c c c t c c a a t c g g g t a a c t c c c a g g a g a g t g t c a c
a g a g c a g g a c a g c a a g g a c a g c a c c t a c a g c c t c a g c a g c
a c c c t g a c g c t g a g c a a a g c a g a c t a c g a g a a a c a c a a a g
t c t a c g c c t g c g a a g t c a c c c a t c a g g g c c t g a g c t c g c c
c g t c a c a a a g a g c t t c a a c a g g g a g a g t g t t a g (配列番号 69)

10

20

【0155】

本発明の様々な実施形態では、抗体は、アミノ酸 1～19 がリーダー配列である配列番号 70 の重鎖配列（「H2」）：

M G W S W I L L F L L S V T A G V H S Q V Q L V Q S G A E V V K P G A S V
K V S C K A S G F T F T D Y Y M N W M R Q S P G Q S L E W M G D I N P K N G G T
I F N Q N F R G R V T M T R D T S I S T A Y M E L S R L R S D D T A V Y Y C A R
S I L T G P F Y F D Y W G Q G T L V T V S S A S T K G P S V F P L A P C S R S T
S E S T A A L G C L V K D Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q
S S G L Y S L S S V V T V P S S S L G T K T Y T C N V D H K P S N T K V D K R V
E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E
V T C V V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S
T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K
A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A
V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S R L T V D K S R W Q
E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K (配列番号 70)

30

40

及びアミノ酸 1～19 がリーダー配列である配列番号 72 の軽鎖配列（「L2」）：

M G W S W I L L F L L S V T A G V H S D I V M T Q S P D S L A V S L G E R
A T I N C K A S Q S V S F A G T G L M H W Y Q Q K P G Q Q P K L L I Y R A S N L
E A G V P D R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q A E D V A V Y Y C Q Q T M E Y
P T F G G G T K L E I K R T V A A P S V F I F P P S D E Q L K S G T A S V V C L
L N N F Y P R E A K V Q W K V D N A L Q S G N S Q E S V T E Q D S K D S T Y S L
S S T L T L S K A D Y E K H K V Y A C E V T H Q G L S S P V T K S F N R G E C (配列番号 72)

を含むヒト化 IgG である。

50

【0156】

あるいくつかの代替的な実施形態では、抗体は重鎖及び軽鎖を含む抗体であり、重鎖は、配列番号70に記載のアミノ酸配列、又はその対応するポリヌクレオチド配列、配列番号71と、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は少なくとも約99%の同一性を有する配列を含み、

```

a t g g g c t g g a g c t g g a t c c t g c t g t t c c t c c t g a g c g
t g a c a g c a g g a g t g c a c a g c c a g g t c c a g c t g g t c c a g a g
c g g a g c c g a a g t g g t g a a g c c c g g a g c a a g c g t g a a g g t c
t c a t g c a a a g c c t c a g g g t t t a c a t t t a c c g a c t a c t a t a
t g a a c t g g a t g a g g c a g t c t c c a g g a c a g a g c c t g g a g t g
g a t g g g c g a t a t c a a c c c t a a g a a t g g c g g c a c a a t c t t c
a a c c a g a a t t t t c g g g g c a g a g t g a c c a t g a c a c g g g a c a
c c a g c a t c t c c a c a g c c t a c a t g g a g c t g t c c a g g c t g c g
c t c t g a c g a t a c c g c c g t g t a c t a t t g c g c c a g g a g c a t c
c t g a c a g g a c c t t t t a c t t t g a c t a t t g g g g g c a g g g g a
c t c t g g t g a c c g t g a g c a g c g c c t c t a c a a a g g g c c c c t c
c g t g t t t c c a c t g g c t c c c t g c a g c a g g t c t a c a t c c g a g
a g c a c c g c t g c t c t g g g a t g t c t g g t g a a g g a t t a c t t c c
c t g a g c c a g t g a c c g t g a g c t g g a a c t c c g g a g c t c t g a c
a t c c g g a g t g c a c a c c t t t c c t g c t g t g c t g c a g a g c t c t
g g c c t g t a c a g c c t g t c c a g c g t g g t g a c a g t g c c a t c t t
c c a g c c t g g g c a c c a a g a c a t a t a c c t g c a a c g t g g a c c a
t a a g c c c a g c a a t a c c a a g g t g g a t a a g a g a g t g g a g t c t
a a g t a c g g a c c a c c t t g c c c a c c a t g t c c a g c t c c t g a g t
t t c t g g g a g g a c c a t c c g t g t t c c t g t t t c c t c c a a a g c c
t a a g g a c a c c c t g a t g a t c t c t c g c a c a c c c g a g g t g a c c
t g t g t g g t g g t g g a c g t g t c c c a g g a g g a t c c t g a g g t g c
a g t t c a a c t g g t a c g t g g a t g g c g t g g a g g t g c a c a a t g c
t a a g a c c a a g c c t a g g g a g g a g c a g t t t a a c a g c a c a t a c
c g g g t g g t g t c t g t g c t g a c c g t g c t g c a t c a g g a c t g g c
t g a a c g g c a a g g a g t a t a a g t g c a a g g t g a g c a a t a a g g g
c c t g c c a t c t t c c a t c g a g a a g a c a a t c t c t a a g g c t a a g
g g a c a g c c t a g g g a g c c a c a g g t g t a c a c c c t g c c c c c t t
c c c a g g a g g a g a t g a c a a a g a a c c a g g t g a g c c t g a c c t g
t c t g g t g a a g g g c t t c t a t c c t t c t g a c a t c g c t g t g g a g
t g g g a g t c c a a t g g c c a g c c a g a g a a c a a t t a c a a g a c c a
c a c c a c c c g t g c t g g a c t c c g a t g g c a g c t t c t t t c t g t a
t t c c a g g c t g a c c g t g g a t a a g a g c c g g t g g c a g g a g g g c
a a t g t g t t t t c t t g t t c c g t g a t g c a c g a a g c a c t g c a c a
a c c a c t a c a c t c a g a a g t c c c t g t c a c t g t c c c t g g g c a a
g t g a (配列番号71)

```

及び軽鎖は、配列番号72に記載のアミノ酸配列、又はその対応するポリヌクレオチド配列、配列番号73と、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は少なくとも約99%の同一性を有する配列を含む。

```

a t g g g c t g g a g c t g g a t c c t g c t g t t c c t c c t g a g c g
t g a c a g c a g g a g t g c a c a g c g a c a t t g t g a t g a c t c a g a g
c c c c g a t a g c c t g g c c g t c t c c c t g g g c g a a a g a g c a a c c
a t t a a c t g t a a a g c a a g c c a g a g c g t g a g c t t c g c t g g c a

```

ctgggctgatgcactggtagcagcagaagcccggaacagcag
gcctaaactgctgatactatcgagcatctaacctggaggca
ggagtgccagacagattctctgggaagtggctcagggaaccg
acttcacccctgacaaattagctccctgcaggccgaagacgt
ggctgtctactactgtcagcagactatgggaatacccccacc
ttcggaggaggcaccaaaactggaaatcaagcgaacgggtgg
ctgcaccatctgtcttctatcttcccgcctatctgatgagca
gttgaaatctggaaactgccctctgttgtgtgtgcctgctgaat
aaccttctatcccagagaggccaaaagtacagtggaagggtgg
ataacgcccttccaatcggggtaaactcccaggagaggtgtcac
agagcaggacagcaaggacagcacctacagccctcagcagc
accctgacgctgagcaaaagcagactacgagaaacacaaaag
tctacgccctgcgaagtcaaccctcaggggccctgagctcgcc
cgtcacaaaagagccttcaacagggggagaggtgttag (配列番号 7
3)

10

【0157】

本発明の様々な実施形態では、抗体は、アミノ酸 1～19 がリーダー配列である配列番号 74 の重鎖配列 (「H3」) :

MGWSWILLFLLSVTAGVHSQVQLVQSGAEVVKPGASV
KVSCKASGFTFTDYIMNWMRQSPGQSLIEWIGDINPKNGGT
IFNQNFRRGRATLTVDTSISTAYMELSRRLRSDDTAVYYCAR
SILTGPFYFDYWGGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRST
SESTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
SSGLYSLSLVVTVPSSSLGTTKTYTCNVDPHKPSNTKVDKRV
ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE
VTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIISK
AKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQ
EGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGLK (配列番号 74)

20

30

及びアミノ酸 1～19 がリーダー配列である配列番号 76 の軽鎖配列 (「L3」) :

MGWSWILLFLLSVTAGVHSDIVMTQSPDSLAVSLGER
ATINCKASQSVSFAGTGLMHWYQQKPGQPKLLIYRASNL
EAGVPDRFSGSGSGTDFTLTISISVQAEDVAVYYCQQTMEY
PTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL
LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLS
SSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSSPVTKSFNRGEC (配列番号 76)

を含むヒト化 IgG である。

40

【0158】

あるいくつかの代替的な実施形態では、抗体は重鎖及び軽鎖を含む抗体であり、重鎖は、配列番号 74 に記載のアミノ酸配列、又はその対応するポリヌクレオチド配列、配列番号 75 と、少なくとも約 80 %、少なくとも約 85 %、少なくとも約 90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は少なくとも約 99 % の同一性を有する配列を含み、

atgggctggagctggatccctgctgttccctccctgagcgt
tgacagcaggagtgcacagccagggtccagctgggtgcagctc
aggggcagagggtgggtcaaaacccggagcagaagtgtcaaaagtgt
tcttgtaaggcatcaggcttcacattcacccgactactata
tgaaactggatgaggcagctctccaggacagagccctggagtg

50

g a t c g g c g a t a t c a a c c c t a a g a a t g g c g g c a c a a t c t t c
 a a c c a g a a t t t t c g g g g c a g a g c c a c c c t g a c a g t g g a c a
 c c a g c a t c t c c a c a g c c t a c a t g g a g c t g t c c a g g c t g c g
 c t c t g a c g a t a c c g c c g t g t a c t a t t g c g c c a g g a g c a t c
 c t g a c t g g a c c t t t c t a c t t t g a c t a c t g g g g g c a g g g a a
 c a c t g g t g a c c g t c t c c t c a g c c t c t a c a a a g g g c c c c t c
 c g t g t t t c c a c t g g c t c c c t g c a g c a g g t c t a c a t c c g a g
 a g c a c c g c t g c t c t g g g a t g t c t g g t g a a g g a t t a c t t c c
 c t g a g c c a g t g a c c g t g a g c t g g a a c t c c g g a g c t c t g a c
 a t c c g g a g t g c a c a c c t t t c c t g c t g t g c t g c a g a g c t c t
 g g c c t g t a c a g c c t g t c c a g c g t g g t g a c a g t g c c a t c t t
 c c a g c c t g g g c a c c a a g a c a t a t a c c t g c a a c g t g g a c c a
 t a a g c c c a g c a a t a c c a a g g t g g a t a a g a g a g t g g a g t c t
 a a g t a c g g a c c a c c t t g c c c a c c a t g t c c a g c t c c t g a g t
 t t c t g g g a g g a c c a t c c g t g t t c c t g t t t c c t c c a a a g c c
 t a a g g a c a c c c t g a t g a t c t c t c g c a c a c c c g a g g t g a c c
 t g t g t g g t g g t g g a c g t g t c c c a g g a g g a t c c t g a g g t g c
 a g t t c a a c t g g t a c g t g g a t g g c g t g g a g g t g c a c a a t g c
 t a a g a c c a a g c c t a g g g a g g a g c a g t t t a a c a g c a c a t a c
 c g g g t g g t g t c t g t g c t g a c c g t g c t g c a t c a g g a c t g g c
 t g a a c g g c a a g g a g t a t a a g t g c a a g g t g a g c a a t a a g g g
 c c t g c c a t c t t c c a t c g a g a a g a c a a t c t c t a a g g c t a a g
 g g a c a g c c t a g g g a g c c a c a g g t g t a c a c c c t g c c c c c t t
 c c c a g g a g g a g a t g a c a a a g a a c c a g g t g a g c c t g a c c t g
 t c t g g t g a a g g g c t t c t a t c c t t c t g a c a t c g c t g t g g a g
 t g g g a g t c c a a t g g c c a g c c a g a g a a c a a t t a c a a g a c c a
 c a c c a c c c g t g c t g g a c t c c g a t g g c a g c t t c t t t c t g t a
 t t c c a g g c t g a c c g t g g a t a a g a g c c g g t g g c a g g a g g g c
 a a t g t g t t t t c t t g t t c c g t g a t g c a c g a a g c a c t g c a c a
 a c c a c t a c a c t c a g a a g t c c c t g t c a c t g t c c c t g g g c a a
 g t g a (配列番号 75)

及び軽鎖は、配列番号 76 に記載のアミノ酸配列、又はその対応するポリヌクレオチド配列、配列番号 77 と、少なくとも約 75 %、少なくとも約 80 %、少なくとも約 85 %、少なくとも約 90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は少なくとも約 99 % の同一性を有する配列を含む。

a t g g g c t g g a g c t g g a t c c t g c t g t t c c t c c t g a g c g
 t g a c a g c a g g a g t g c a c a g c g a t a t t g t c a t g a c t c a g a g
 c c c c g a c t c a c t g g c c g t c t c a c t g g g c g a a a g a g c a a c c
 a t c a a c t g c a a a g c c t c a c a g a g c g t c t c t t t c g c c g g c a
 c c g g c c t g a t g c a c t g g t a c c a g c a g a a g c c c g g c c a g c a
 g c c t a a g c t g c t g a t c t a t a g g g c a a g c a a c c t g g a g g c a
 g g a g t g c c a g a c a g a t t c t c t g g c a g c g g c t c c g g c a c a g
 a c t t c a c c c t g a c a a t c a g c t c c g t g c a g g c a g a g g a c g t
 g g c c g t g t a c t a c t g t c a g c a g a c t a t g g a a t a c c c t a c c
 t t c g g g g g c g g c a c a a a a c t g g a a a t c a a a c g a a c g g t g g
 c t g c a c c a t c t g t c t t c a t c t t c c c g c c a t c t g a t g a g c a
 g t t g a a a t c t g g a a c t g c c t c t g t t g t g t g c c t g c t g a a t
 a a c t t c t a t c c c a g a g a g g c c a a a g t a c a g t g g a a g g t g g
 a t a a c g c c c t c c a a t c g g g t a a c t c c c a g g a g a g t g t c a c
 a g a g c a g g a c a g c a a g g a c a g c a c c t a c a g c c t c a g c a g c

a c c c t g a c g c t g a g c a a a g c a g a c t a c g a g a a a c a c a a a g
t c t a c g c c t g c g a a g t c a c c c a t c a g g g c c t g a g c t c g c c
c g t c a c a a a g a g c t t c a a c a g g g g a g a g t g t t a g (配列番号 7
7)

【0159】

本発明の様々な実施形態では、抗体は、アミノ酸 1～19 がリーダー配列である配列番号 78 の重鎖配列 (「H4」) :

M G W S W I L L F L L S V T A G V H S Q V Q L V Q S G A E V V K P G A S V
K I S C K A S G F T F T D Y Y M N W M K Q S P G Q S L E W I G D I N P K N G G T
I F N Q N F R G R A T L T V D T S I S T A Y M E L S R L R S D D T A V Y Y C A R
S I L T G P F Y F D Y W G Q G T L L T V S S A S T K G P S V F P L A P C S R S T
S E S T A A L G C L V K D Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q
S S G L Y S L S S V V T V P S S S L G T K T Y T C N V D H K P S N T K V D K R V
E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E
V T C V V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S
T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K
A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A
V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S R L T V D K S R W Q
E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K (配列番号 78)

及びアミノ酸 1～19 がリーダー配列である配列番号 80 の軽鎖配列 (「L4」) :

M G W S W I L L F L L S V T A G V H S D I V L T Q S P D S L A V S L G E R
A T I N C K A S Q S V S F A G T G L M H W Y Q Q K P G Q Q P K L L I Y R A S N L
E A G V P D R F S G S G S G T D F T L T I S S V Q A E D V A V Y Y C Q Q T M E Y
P T F G G G T K L E I K R T V A A P S V F I F P P S D E Q L K S G T A S V V C L
L N N F Y P R E A K V Q W K V D N A L Q S G N S Q E S V T E Q D S K D S T Y S L
S S T L T L S K A D Y E K H K V Y A C E V T H Q G L S S P V T K S F N R G E C (配列番号 80)

を含むヒト化 I g G である。

【0160】

あるいくつかの代替的な実施形態では、抗体は重鎖及び軽鎖を含む抗体であり、重鎖は、配列番号 78 に記載のアミノ酸配列、又はその対応するポリヌクレオチド配列、配列番号 79 と、少なくとも約 80 %、少なくとも約 85 %、少なくとも約 90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は少なくとも約 99 % の同一性を有する配列を含み、

a t g g g c t g g a g c t g g a t c c t g c t g t t c c t c c t g a g c g
t g a c a g c a g g a g t g c a c a g c c a g g t g c a g c t g g t c c a g a g
c g g a g c a g a g g t g g t c a a g c c c g g a g c a a g c g t c a a a a t c
a g t t g t a a g g c a t c a g g g t t c a c t t t c a c c g a c t a c t a t a
t g a a c t g g a t g a a g c a g t c t c c a g g a c a g a g c c t g g a g t g
g a t c g g c g a t a t c a a c c c t a a g a a t g g c g g c a c a a t c t t c
a a c c a g a a t t t t c g g g g c a g a g c c a c c c t g a c a g t g g a c a
c c a g c a t c t c c a c a g c c t a c a t g g a g c t g t c c a g g c t g c g
c t c t g a c g a t a c c g c c g t g t a c t a t t g c g c c c g g a g c a t c
c t g a c c g g a c c t t t c t a t t t t g a t t a t t g g g g c c a g g g c a
c a c t g c t g a c t g t c t c t t c c g c c t c t a c a a a g g g c c c c t c
c g t g t t t c c a c t g g c t c c c t g c a g c a g g t c t a c a t c c g a g
a g c a c c g c t g c t c t g g g a t g t c t g g t g a a g g a t t a c t t c c
c t g a g c c a g t g a c c g t g a g c t g g a a c t c c g g a g c t c t g a c
a t c c g g a g t g c a c a c c t t t c c t g c t g t g c t g c a g a g c t c t
g g c c t g t a c a g c c t g t c c a g c g t g g t g a c a g t g c c a t c t t

c c a g c c t g g g c a c c a a g a c a t a t a c c t g c a a c g t g g a c c a
 t a a g c c c a g c a a t a c c a a g g t g g a t a a g a g a g t g g a g t c t
 a a g t a c g g a c c a c c t t g c c c a c c a t g t c c a g c t c c t g a g t
 t t c t g g g a g g a c c a t c c g t g t t c c t g t t t c c t c c a a a g c c
 t a a g g a c a c c c t g a t g a t c t c t c g c a c a c c c g a g g t g a c c
 t g t g t g g t g g t g g a c g t g t c c c a g g a g g a t c c t g a g g t g c
 a g t t c a a c t g g t a c g t g g a t g g c g t g g a g g t g c a c a a t g c
 t a a g a c c a a g c c t a g g g a g g a g c a g t t t a a c a g c a c a t a c
 c g g g t g g t g t c t g t g c t g a c c g t g c t g c a t c a g g a c t g g c
 t g a a c g g c a a g g a g t a t a a g t g c a a g g t g a g c a a t a a g g g
 c c t g c c a t c t t c c a t c g a g a a g a c a a t c t c t a a g g c t a a g
 g g a c a g c c t a g g g a g c c a c a g g t g t a c a c c c t g c c c c c t t
 c c c a g g a g g a g a t g a c a a a g a a c c a g g t g a g c c t g a c c t g
 t c t g g t g a a g g g c t t c t a t c c t t c t g a c a t c g c t g t g g a g
 t g g g a g t c c a a t g g c c a g c c a g a g a a c a a t t a c a a g a c c a
 c a c c a c c c g t g c t g g a c t c c g a t g g c a g c t t c t t t c t g t a
 t t c c a g g c t g a c c g t g g a t a a g a g c c g g t g g c a g g a g g g c
 a a t g t g t t t t c t t g t t c c g t g a t g c a c g a a g c a c t g c a c a
 a c c a c t a c a c t c a g a a g t c c c t g t c a c t g t c c c t g g g c a a
 g t g a (配列番号 79)

10

20

及び軽鎖は、配列番号 80 に記載のアミノ酸配列、又はその対応するポリヌクレオチド配列、配列番号 81 と、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は少なくとも約 99% の同一性を有する配列を含む。

a t g g g c t g g a g c t g g a t c c t g c t g t t c c t c c t g a g c g
 t g a c a g c a g g a g t g c a c a g c g a c a t c g t c c t g a c t c a g a g
 c c c c g a c a g c c t g g c a g t g a g c c t g g g a g a a a g a g c a a c c
 a t t a a t t g t a a a g c a t c a c a g a g c g t g t c t t t c g c c g g c a
 c c g g c c t g a t g c a c t g g t a c c a g c a g a a g c c c g g c c a g c a
 g c c t a a g c t g c t g a t c t a t a g g g c a a g c a a c c t g g a g g c a
 g g a g t g c c a g a c a g a t t c t c t g g c a g c g g c t c c g g c a c a g
 a c t t c a c c c t g a c a a t c a g c t c c g t g c a g g c a g a g g a c g t
 g g c c g t g t a c t a t t g t c a g c a g a c t a t g g a g t a t c c t a c c
 t t c g g g g g c g g c a c c a a a c t g g a a a t c a a a c g a a c g g t g g
 c t g c a c c a t c t g t c t t c a t c t t c c c g c c a t c t g a t g a g c a
 g t t g a a a t c t g g a a c t g c c t c t g t t g t g t g c c t g c t g a a t
 a a c t t c t a t c c c a g a g a g g c c a a a g t a c a g t g g a a g g t g g
 a t a a c g c c c t c c a a t c g g g t a a c t c c c a g g a g a g t g t c a c
 a g a g c a g g a c a g c a a g g a c a g c a c c t a c a g c c t c a g c a g c
 a c c c t g a c g c t g a g c a a a g c a g a c t a c g a g a a a c a c a a a g
 t c t a c g c c t g c g a a g t c a c c c a t c a g g g c c t g a g c t c g c c
 c g t c a c a a a g a g c t t c a a c a g g g g a g a g t g t t a g (配列番号 81)

30

40

【0161】

様々な実施形態では、抗体は、配列番号 66、70、74 及び 78 のいずれかと、例えば、少なくとも 70%、少なくとも 75%、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 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、又は少なくとも 99% の観察された相同性を共有する重鎖アミノ酸配列を含む。様々な実施形態では、抗体は、配列番号 67、71、75 及び 79 のいずれかと、例えば、

50

も 90%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、又は少なくとも 99%の観察された相同性を共有する重鎖核酸配列を含む。

【0162】

本開示の様々な実施形態では、抗体は、配列番号 66、70、74 及び 78 のいずれかに記載の重鎖配列を含む抗体の抗原結合親和性と同じ又はより高い抗原結合親和性を有する抗 I L-17 A 抗体でありうる。様々な実施形態では、抗体は、配列番号 66、70、74 及び 78 のいずれかに記載の重鎖配列を含む抗体と同じエピトープに結合する抗 I L-17 A 抗体でありうる。様々な実施形態では、抗体は、配列番号 66、70、74 及び 78 のいずれかに記載の重鎖配列を含む抗体と競合する抗 I L-17 A 抗体である。様々な実施形態では、抗体は、配列番号 66、70、74 及び 78 のいずれかに記載の重鎖配列の少なくとも 1 つ（2 つ又は 3 つなど）C D R を含む抗 I L-17 A 抗体でありうる。

10

【0163】

様々な実施形態では、抗体は、配列番号 68、72、76 及び 80 のいずれかと、例えば、少なくとも 70%、少なくとも 75%、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 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、又は少なくとも 99%の観察された相同性を共有する軽鎖アミノ酸配列を含む。様々な実施形態では、抗体は、配列番号 69、73、77 及び 81 のいずれかと、例えば、少なくとも 70%、少なくとも 75%、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 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、又は少なくとも 99%の観察された相同性を共有する核酸配列を含む。

20

【0164】

本開示の様々な実施形態では、抗体は、配列番号 68、72、76 及び 80 のいずれかに記載の軽鎖配列を含む抗体の抗原結合親和性と同じ又はより高い抗原結合親和性を有する抗 I L-17 A 抗体でありうる。様々な実施形態では、抗体は、配列番号 68、72、76 及び 80 のいずれかに記載の軽鎖配列を含む抗体と同じエピトープに結合する抗 I L-17 A 抗体でありうる。様々な実施形態では、抗体は、配列番号 68、72、76 及び 80 のいずれかに記載の軽鎖配列を含む抗体と競合する抗 I L-17 A 抗体である。様々な実施形態では、抗体は、配列番号 68、72、76 及び 80 のいずれかに記載の軽鎖配列の少なくとも 1 つ（2 つ又は 3 つなど）C D R を含む抗 I L-17 A 抗体でありうる。

30

【0165】

様々な実施形態では、本発明の単離されたヒト化抗体またはその抗原結合断片は、ヒト I L-17 A に結合し、配列番号 66 に記載の重鎖配列、および配列番号 68 に記載の軽鎖配列を含む。様々な実施形態では、本発明の単離されたヒト化抗体またはその抗原結合断片は、ヒト I L-17 A に結合し、配列番号 66 に記載の重鎖配列、および配列番号 72 に記載の軽鎖配列を含む。様々な実施形態では、本発明の単離されたヒト化抗体またはその抗原結合断片は、ヒト I L-17 A に結合し、配列番号 66 に記載の重鎖配列、および配列番号 80 に記載の軽鎖配列を含む。

【0166】

本発明の抗体又はその抗原結合断片は、当該技術分野で周知の定常領域を含み得る。軽鎖定常領域は、例えば、カッパ又はラムダタイプの軽鎖定常領域、例えば、ヒトカッパ又はラムダタイプの軽鎖定常領域であり得る。重鎖定常領域は、例えば、アルファ、デルタ、イプシロン、ガンマ、又はミュータイプの重鎖定常領域、例えば、I g A-、I g D-、I g E-、I g G- 及び I g M タイプの重鎖定常領域であり得る。様々な実施形態において、軽鎖又は重鎖定常領域は、自然発生の定常領域の断片、誘導体、変異体又は変異タンパク質である。

40

【0167】

目的の抗体から異なるサブクラス又はアイソタイプの抗体を生じさせる技術、すなわちサブクラススイッチングは周知である。したがって、I g G 抗体は、I g M 抗体、例えば、その逆からも生じ得る。このような技術により、所与の抗体（親抗体）の抗原結合特性を有する新しい抗体を調製することができるが、親抗体とは異なる抗体のアイソタイプ又

50

はサブクラスに関連する生物特性も表すことができる。組み換えDNA技術を使用してもよい。特定の抗体ポリペプチドをコードするクローンDNA、例えば、所望のアイソタイプの抗体の定常領域をコードするDNAをこのような方法に使用してもよい。Lanitto等、Methods Mol. Biol. 178:303-16、2002も参照されたい。

【0168】

様々な実施形態において、本発明の抗体は、軽鎖カッパ若しくはラムダ定常領域、又はその断片をさらに含み、重鎖定常領域又はその断片をさらに含む。例示される抗体に使用される軽鎖定常領域及び重鎖定常領域、並びにそれらをコードするポリヌクレオチドの配列を以下に提供する。

軽鎖（カッパ）定常領域

TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK
VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD
YEKHKVYACEVTHQGLSSSPVTKSFNRGEC（配列番号82）

軽鎖（ラムダ）定常領域

QPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAV
TVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ
WKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS（配列番号83）

重鎖定常領域

TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTV
SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSSVVTVPSSSLGTQ
TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCTPCPAPPELLG
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRD
ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP
VLDS DGSFFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSC SVMHEALHNHY
TQKSLSLSPGK（配列番号84）

【0169】

本発明の抗体は、交差反応性の観点で記載又は特定することもできる。ヒトIL-17Aに対して（当該技術分野で周知の及び本明細書に記載の方法を使用して計算した場合）少なくとも95%、少なくとも90%、少なくとも85%、少なくとも80%、少なくとも75%、少なくとも70%、少なくとも65%、少なくとも60%、少なくとも55%、及び少なくとも50%の同一性を有するIL-17Aポリペプチドに結合する抗体も、本発明に含まれる。

【0170】

さらに、本発明の抗IL-17A抗体と同じエピトープに結合する抗体が本発明に含まれている。抗体が、本発明の抗IL-17A抗体によって結合されるエピトープと同じエピトープに結合することについて競合する可能性があるかどうかを判断するために、クロスブロッキングアッセイ、例えば競合性ELISAアッセイを実施することができる。例示的な競合ELISAアッセイにおいて、マイクロタイタープレートのウェル上に被覆したIL-17Aを競合抗体候補のある場合又はない場合とでプレインキュベートし、その後、ビオチン標識化した本発明の抗IL-17A抗体を添加する。アビジン-ペルオキシダーゼ接合体と適切な基体を使用して、ウェルのIL-17A抗原に結合した標識化された抗IL-17A抗体の量を測定する。放射性又は蛍光標識、又はいくつかの検出可能で測定可能な標識で抗体に標識を付けることができる。抗原に結合した標識された抗IL-17A抗体は、競合抗体候補（試験抗体）の同エピトープとの結合に競合する能力に間接的な相関を有し、すなわち、同エピトープについて、試験抗体の親和性が大きいほど、標識された抗体は抗原を被覆したウェルに結合しにくくなる。競合抗体候補は、競合抗体候補が存在しない状態で平行して行われるコントロールと比較して、候補抗体が少なくとも

20%、少なくとも30%、少なくとも40%、又は少なくとも50%、IL-17A抗体の結合を遮断することができる場合、同エピトープに実質的に結合し、又は本発明の抗IL-17A抗体と同じエピトープとの結合に競合する抗体として考えられる。このアッセイの変形例を行って、同じ定量的値を得ることができることが理解される。

【0171】

医薬組成物

別の態様では、本発明は、前述の抗体又はその抗原結合断片を含む医薬組成物を提供する。本発明の医薬組成物、方法及び用途は、そのため、以下に詳細するその他の活性剤との併用（共投与）の実施形態も含む。

【0172】

概して、本発明の抗体又はその抗原結合断片は、1つ以上の薬学的に許容される賦形剤と関連して製剤として投与するのに適している。「賦形剤」という用語は、本明細書で使用する場合、本発明の化合物以外の成分を記載するために使用する。賦形剤の選択は、広い範囲で、特定の投与様式、賦形剤の可溶性及び安定性に与える影響、並びに剤形の性質に依存する。「薬学的に許容される賦形剤」という用語は、生理的に適合性である全ての溶剤、分散媒、コーティング剤、抗菌薬、抗真菌薬、等張性及び吸収遅延剤等を含む。薬学的に許容される賦形剤のいくつかの例は、水、食塩水、リン酸緩衝食塩水、ブドウ糖、グリセロール、エタノール等、及びその組み合わせである。多くの場合、等張剤、例えば、糖類、マンニトール等のポリアルコール、ソルビトール、又は塩化ナトリウムを組成物に含むことが好ましい。薬学的に許容される物質の付加的な例は、湿潤剤又は少量の補助剤、例えば、湿潤剤又は乳化剤、保存剤又は緩衝液であり、抗体の貯蔵寿命又は有効性を向上させる。本発明の医薬組成物及びその調製方法は、当業者に容易に明らかである。このような組成物及びその調製方法は、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences、19版（Mack Publishing Company、1995）に見つけることができる。医薬組成物は、好ましくはGMP条件下で製造される。

【0173】

本発明の医薬組成物は、単位用量として、又は複数の単位用量として、調製され、包装され、又は大量に販売され得る。「単位用量」は、所定量の有効成分を含む別々の量の医薬組成物である。有効成分の量は、概して、対象に投与され得る有効成分の用量、又は例えば、使いやすい少量の用量、例えば、当該用量の2分の1、3分の1に等しい。

【0174】

当該技術に許容されるペプチド、タンパク質又は抗体を投与する方法は、本発明の抗体及び部分に適切に適用され得る。

【0175】

本発明の医薬組成物は、概して、非経口投与に適している。医薬組成物の「非経口投与」は、本明細書で使用する場合、対象の組織を物理的に破ること、及び組織の破れた箇所を通して医薬組成物を投与することを特徴とする投与経路を含み、したがって、概して、血流、筋肉、又は内臓に直接投与する。非経口投与として、限定されないが、医薬組成物の注射、外科的切開による組成物の適用、組織貫通の非外科的創傷による組成物の適用等が挙げられる。特に、非経口投与は、限定されないが、皮下、腹腔内脳室内、筋肉内、胸骨内、静脈内、動脈内、くも膜下腔内、脳室内、尿道内、頭蓋内、関節滑液嚢内注射又は注入、及び腎臓透析注入技術が挙げられることが理解される。様々な実施形態は、静脈内及び皮下経路を含む。

【0176】

非経口投与に適した医薬組成物の製剤は、概して、薬学的に許容される担体、例えば、無菌水又は無菌等張食塩水と合わせた有効成分を含む。このような製剤は、ボーラス投与又は連続投与に適した形態で、調製、包装、又は販売され得る。注入可能な製剤は、アンプル又は保存剤を含有する反復投与等の単位剤形で調製、包装、又は販売され得る。非経口投与の製剤として、限定されないが、油状又は水性ビヒクル、ペースト等の懸濁液、溶

液、乳剤が挙げられる。このような製剤は、限定されないが、懸濁剤、安定剤又は分散剤を含む1つ以上の付加的な成分をさらに含み得る。非経口投与の製剤の一実施形態において、有効成分は、再構成された組成物を非経口投与する前に、適切なビヒクル（無菌の発熱物質を含まない水）で再構成された乾燥形態で提供される。非経口投与は、また、塩、炭水化物及び緩衝剤（pHは3～9が好ましい）等の賦形剤を含み得る水溶液を含むが、いくつかの適用では、非経口製剤は、無菌非水溶液として、又は乾燥形態としてより適切に調合されて、無菌の発熱物質を含まない水等の適切なビヒクルと一緒に使用され得る。例示的な非経口投与形態として、無菌水溶液の溶液又は懸濁液、例えば、水性プロピレングリコール又はブドウ糖溶液が挙げられる。このような剤形は、望まれる場合、適切に緩衝することができる。その他の有用な非経口投与可能な製剤として、微結晶性形態又はリ

10

【0177】

例えば、一態様において、無菌の注入可能な溶液は、必要量の適切な溶剤に、上に挙げた成分の1つ又は組み合わせと共に抗IL-17A抗体を組み込み、必要な場合、次にろ過殺菌を行うことによって調製することができる。概して、分散液は、塩基性分散媒及び上に挙げた物質から必要とされるその他の成分を含有する無菌ビヒクルに、活性化化合物を組み込むことによって調製される。無菌の注入可能な溶液の調製について無菌粉末の場合では、好ましい調製方法は、真空乾燥、及び有効成分の粉末、及びそれに加えて、その事前

20

【0178】

本発明の抗体は、概して乾燥粉末の形態で（単独で、混合物として、又は混合された成分粒子として、例えば、適切な薬学的に許容される賦形剤と混合して）、乾燥粉末吸入器から、加圧容器からのエアロゾルスプレー、ポンプ、スプレー、噴霧器（好ましくは、微細な霧を作製するために電気流体力学を使用した噴霧器）、又は適切な噴霧剤を使用する場合若しくは使用しない場合でネブライザーとして、又は点鼻液として投与することも可能である。

30

【0179】

加圧容器、ポンプ、スプレー、噴霧器又はネブライザーは、概して、例えば、溶剤として活性の噴霧剤を分散、可溶化、又は徐放するのに適した薬剤を含む本発明の抗体の溶液又は懸濁液を含有する。

【0180】

乾燥粉末又は懸濁液製剤で使用する前に、薬剤は、概して、吸入による送達に適した大きさに微粒子化される（一般に5ミクロン未満）。これは、スパイラルジェットミリング、流動層ジェットミリング、ナノ粒子を形成するための超臨界流体処理、高圧均質化、又は噴霧乾燥等の適切な粉碎方法によって達成され得る。

40

【0181】

吸入器又は注入器に使用されるカプセル、プリスター及びカートリッジは、本発明の化合物の粉末混合物、適切な粉末ベース及び性能改良剤を含むように配合され得る。

【0182】

例えば、メントール及びレボメントール等の適切な香料サッカリン又はサッカリンナトリウム等の甘味料を、吸入／鼻腔内投与を意図した本発明の製剤に添加してもよい。

【0183】

吸入／鼻腔内投与の製剤は、即時放出及び／又は徐放するように配合され得る。徐放性

50

製剤として、遅延性、持続性、パルス性、制御性、標的型及びプログラム放出が挙げられる。

【0184】

乾燥粉末吸入器及びエアロゾルの場合、単位剤形は、計量された量を送達する弁によって測定される。本発明に準じた単位剤形は、概して、配置されて、計測された量又は「ひと吹き」の本発明の抗体が投与される。全体の投与量は、概して、単一用量で、又は通常は、1日に用量を分けて投与される。

【0185】

本発明の抗体及び抗体部分は、また、経口投与のために配合され得る。経口投与は飲み込むことを伴い得、化合物は、消化器官に進入し、及び／又は化合物が口から直接的に血流に進入する頬側、舌側又は舌下に投与される。

10

【0186】

経口投与に適した製剤として、錠剤等の固形、半固体及び液体系；複数又はナノ複合微粒子、液体又は粉末を含有する軟質又は硬質のカプセル；（液体充填を含む）トローチ；嚙むもの、ゲル、即時分散剤形；フィルム；腔坐剤；スプレー；及び頬側／粘膜附着性パッチが挙げられる。

【0187】

経口使用を意図した医薬組成物は、医薬組成物の製造について当該技術分野で周知の方法に従って調製され得、このような組成物は、薬学的にエレガントに口に合う製剤を提供するために、甘味剤から成る群から選択される1つ以上の薬剤を含有し得る。例えば、経口に送達可能な錠剤を調製するために、抗体又はその抗原結合断片は、少なくとも1つの薬学的賦形剤と混合され、固体製剤は圧縮されて、消化器官に送達するために、周知の方法に従って錠剤を形成する。錠剤の組成物は、概して、添加物、例えば、糖類又はセルロース担体、デンプンのり又はメチルセルロース等の結合剤、充填剤、崩壊剤、又は通常、医療用調製物の製造に使用されるその他の添加物と一緒に配合される。経口送達可能なカプセルを調製するために、DHEAを少なくとも1つの薬学的賦形剤と混合し、固体製剤は、消化器官への送達に適したカプセル容器に配置される。抗体又はその抗原結合断片を含む組成物は、概して、Remington's Pharmaceutical Sciences、第18版、1990（Mack Publishing Co. Easton Pa. 18042）、89節に記載されており、参照により本明細書に援用される。

20

30

【0188】

様々な実施形態において、医薬組成物は、錠剤の製造に適した非毒性の薬学的に許容される賦形剤と混合された抗体又はその抗原結合断片を含有する経口送達可能な錠剤として配合される。これらの賦形剤は、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム又はリン酸ナトリウム等の不活性希釈剤；造粒剤及び崩壊剤、例えば、トウモロコシデンプン、ゼラチン又はアカシア、及び潤滑剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルクであってもよい。錠剤は、被覆されていなくてもよく、又は周知の技術で被覆して消化器官における崩壊及び吸収を遅延させて、それにより長時間の徐放作用を提供してもよい。例えば、モノステアリン酸グリセリン又はジステアリン酸グリセリン単独、又はワックスと共に遅延材料を使用してもよい。

40

【0189】

様々な実施形態において、医薬組成物は、抗体又はその抗原結合断片を不活性固体希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、又はカオリンと混合する硬質ゼラチンカプセルとして配合され、又は抗体又はその抗原結合断片を水性又は油媒体物、例えば、落花生油、ピーナツ油、液体パラフィン又はオリーブ油と混合する軟質ゼラチンカプセルとして配合される。

【0190】

液体製剤として、懸濁液、溶液、シロップ及びエリキシル剤が挙げられる。このような製剤は、軟質又は硬質カプセル（例えば、ゼラチン又はヒドロキシプロピルメチルセルロ

50

ースから作製される)に充填剤として適用され得、通常、担体、例えば、水、エタノール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、メチルセルロース、又は適した油、及び1つ以上の乳化剤及び／又は懸濁剤を含む。液体製剤は、また、固形物、例えば、小袋から再構成することによって調製してもよい。

【0191】

治療用途及び診断用途

別の態様では、本発明は、IL-17A関連障害に罹患している対象を治療する方法であって、その対象に、治療有効量の本発明の単離された抗体又は抗原結合断片を（単剤療法として又は併用療法レジメンで）投与することを含む方法に関する。本発明の典型的な方法は、IL-17A又はIL-17Fの発現及び／又は活性の増加又は増強に関連する、又はそれから生じる、哺乳動物の病理学的状態又は疾患を治療する方法を含む。治療方法では、好ましくはその受容体へのそれぞれの受容体結合又は活性化を遮断又は低減するIL-17A／F抗体が投与されうる。任意選択で、本方法で用いられるIL-17A／F抗体は、IL-17AとIL-17Fの両方の活性を遮断又は中和することができ、例えば、IL-17AとIL-17Fの両方の活性を遮断又は中和する二重アンタゴニスト（すなわち本明細書に記載の交差反応性IL-17A／F抗体）であることになる。本方法は、単一の交差反応性抗体又は2つ以上の抗体の組み合わせの使用を企図する。

【0192】

様々な実施形態では、IL-17A関連障害は免疫関連炎症疾患であり、例えば、全身性エリテマトーデス、関節炎、乾癬性関節炎、関節リウマチ、変形性関節症、若年性慢性関節炎、脊椎関節炎、全身性硬化症、特発性炎症性ミオパチー、シェーグレン症候群、全身性血管炎、サルコイドーシス、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性血小板減少症、甲状腺炎、糖尿病、免疫介在性腎疾患、多発性硬化症や、特発性脱髄性多発ニューロパシー、ギラン・バレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパシーなどの中枢及び末梢神経系の脱髄疾患、伝染性、自己免疫性慢性活動性肝炎や、原発性胆汁性肝硬変、肉芽腫性肝炎、硬化性胆管炎などの肝胆道系疾患、炎症性腸疾患、大腸炎、クローン病、グルテン過敏性腸症、並びに内毒素血症、水疱性皮膚疾患や、多形紅斑、アトピー性接触皮膚炎を含む自己免疫性又は免疫介在性皮膚疾患、乾癬、好中球性皮膚病、嚢胞性線維症、喘息や、アレルギー性鼻炎、食物過敏症、蕁麻疹などのアレルギー疾患、嚢胞性線維症、肺の免疫疾患、例えば好酸球性肺炎、特発性肺線維症、成人呼吸器疾患（ARD）、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）、及び喘息や、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、気道過敏性、慢性気管支炎、アレルギー性喘息、過敏性肺炎などの炎症性肺損傷、移植片・臓器拒絶反応や移植片対宿主病を含む移植関連疾患、敗血症性ショック、多臓器不全、がん並びに血管新生が含まれる。様々な実施形態では、IL-17A関連障害は、乾癬、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、過敏性腸症候群、喘息、関節炎、アトピー性皮膚炎、乾癬性関節炎、関節リウマチ、若年性慢性関節炎、全身性硬化症、シェーグレン症候群、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス及び移植片対宿主病からなる群より選択される炎症障害である。

【0193】

様々な実施形態では、IL-17A関連障害は、全身性エリテマトーデス、関節炎、乾癬性関節炎、関節リウマチ、変形性関節症、若年性慢性関節炎、脊椎関節炎、全身性硬化症、特発性炎症性ミオパチー、シェーグレン症候群、全身性血管炎、サルコイドーシス、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性血小板減少症、甲状腺炎、糖尿病、免疫介在性腎疾患、多発性硬化症や、特発性脱髄性多発ニューロパシー、ギラン・バレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパシーなどの中枢及び末梢神経系の脱髄疾患、伝染性、自己免疫性慢性活動性肝炎や、原発性胆汁性肝硬変、肉芽腫性肝炎、硬化性胆管炎などの肝胆道系疾患、炎症性腸疾患、大腸炎、クローン病、グルテン過敏性腸症、並びに内毒素血症、水疱性皮膚疾患や、多形紅斑、アトピー性接触皮膚炎を含む自己免疫性又は免疫介在性皮膚疾患、乾癬、好中球性皮膚病、嚢胞性線維症、喘息や、アレルギー性鼻炎、食物過敏症、蕁麻疹などのアレルギー疾患、嚢胞性線維症、肺の免疫疾患、例えば好酸球性肺炎、特発性

肺線維症、成人呼吸器疾患（A R D）、急性呼吸窮迫症候群（A R D S）、及び喘息や、慢性閉塞性肺疾患（C O P D）、気道過敏性、慢性気管支炎、アレルギー性喘息、過敏性肺炎などの炎症性肺損傷、移植片・臓器拒絶反応や移植片対宿主病を含む移植関連疾患、敗血症性ショック、多臓器不全、がん並びに血管新生からなる群より選択される免疫関連障害である。

【0194】

様々な実施形態では、I L - 1 7 A 関連障害は、I L - 1 7 A の発現の上昇と関連するがんである。様々な実施形態では、対象は、以前に抗がん療法による治療に反応したが、治療を止めると再発した（以下「再発がん」）。様々な実施形態では、対象は抵抗性又は難治性がんを有する。様々な実施形態では、がん性細胞は、免疫原性腫瘍（例えば、腫瘍自体を用いたワクチン接種が腫瘍抗原攻撃に対する免疫をもたらしうる腫瘍）である。本発明に従って治療されうるがん性細胞としては、例えば次の肉腫及び癌腫が挙げられるが、それらに限定されない。線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨形成肉腫、脊索腫、血管肉腫、内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫、滑膜腫、中皮腫、リンパ腫、黒色腫、カポジ肉腫、ユーイング腫瘍、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、結腸直腸がん、胃がん、膵がん、乳がん、卵巣がん、前立腺がん、扁平上皮がん、基底細胞がん、腺がん、汗腺がん、皮脂腺がん、乳頭状がん、乳頭腺がん、嚢胞腺がん、髄様がん、気管支原性がん、腎細胞がん、肝細胞がん、胆管がん、絨毛がん、セミノーマ、胎児性がん、ウィルムス腫瘍、子宮頸がん、精巣腫瘍、肺がん、小細胞肺がん、膀胱がん、上皮がん、神経膠腫、星細胞腫、髄芽腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、松果体腫、血管芽細胞腫、聴神経腫、乏突起膠腫、髄膜腫、黒色腫、神経芽細胞腫、及び網膜芽細胞腫。

【0195】

様々な実施形態では、がん性細胞は、卵巣がん、肺がん、乳がん、胃がん、前立腺がん、結腸がん、腎細胞がん、膠芽腫、及び黒色腫からなる群より選択される。様々な実施形態では、対象は、以前に抗がん療法による治療に反応したが、治療を止めると再発した（以下「再発がん」）。様々な実施形態では、対象は抵抗性又は難治性がんを有する。様々な実施形態では、がん性細胞は、免疫原性腫瘍（例えば、腫瘍自体を用いたワクチン接種が腫瘍抗原攻撃に対する免疫をもたらしうる腫瘍）である。

【0196】

様々な実施形態において、本発明の抗体及びその抗原結合断片を使用して、癌性腫瘍細胞の増殖の抑制及び／又は増殖を促進することができる。これらの方法は、例えば、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、又は少なくとも95%対象の癌細胞の増殖を抑制又は防ぎ得る。結果として、癌が固形腫瘍である場合、調節によって、固形腫瘍の大きさを、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、又は少なくとも95%減少し得る。

【0197】

別の態様では、本発明は、対象のがんを治療するように設計された併用療法であって、その対象に、治療有効量の本発明の単離された抗体又は抗原結合断片を投与すること、並びにb)免疫療法、化学療法、小分子キナーゼ阻害剤標的治療、手術、放射線治療、及び幹細胞移植からなる群より選択される1つ又は複数の追加の治療法を含む併用療法に関し、その併用療法は、腫瘍細胞の細胞殺傷の増加をもたらし、すなわち、共投与された場合に、単離された抗体又は抗原結合断片と追加の治療法との間に相乗作用が存在する。様々な実施形態では、免疫療法は、P D - 1 や、P D - L 1、O X - 4 0、C D 1 3 7、G I T R、L A G 3、T I M - 3、V I S T Aなどの同時刺激若しくは共阻害分子（免疫チェ

ックポイント) に対するアゴニスト、アンタゴニスト若しくは遮断抗体を使用する治療；ブリナツモマブなどの二重特異性T細胞誘導抗体(BiTE(登録商標))を使用する治療；IL-2や、IL-12、IL-15、IL-21、GM-CSF、IFN- α 、IFN- β 、IFN- γ などの生物学的応答調節物質の投与を伴う治療；シプリューセル-Tなどの治療ワクチンを使用する治療；樹状細胞ワクチン又は腫瘍抗原ペプチドワクチンを使用する治療；キメラ抗原受容体(CAR)-T細胞を使用する治療；CAR-NK細胞を使用する治療；腫瘍浸潤リンパ球(TILs)を使用する治療；養子移入された抗腫瘍T細胞(ex vivoに増殖及び／又はTCRトランスジェニック)を使用する治療；TALL-104細胞を使用する治療；並びにToll様受容体(TLR)アゴニストCpG及びイミキモド等の免疫刺激薬を使用する治療からなる群より選択される。

10

【0198】

様々な実施形態では、本発明の単離された抗体又は抗原結合断片及びワクチン又は免疫モジュレーターの投与を含む併用療法は、免疫モジュレーター(例えば、(CAR)-T細胞)を使用する単剤療法に関連する自己免疫応答及び／又はサイトカインストームを制御する。様々な実施形態では、本発明の単離された抗体又は抗原結合断片及びワクチン又は免疫モジュレーターの投与を含む併用療法は、チェックポイント阻害剤や、(CAR)-T細胞、他の免疫治療介入などの免疫モジュレーターを使用する単剤療法と比較して、がんにおける免疫療法の効力の増加をもたらす。

【0199】

別の態様では、本発明は、哺乳動物の血管系から組織への炎症細胞の浸潤を減少させる方法であって、アンタゴニストIL-17A/F抗体を前記哺乳動物に投与することを含み、哺乳動物における血管系からの炎症細胞の浸潤が減少する方法に関する。別の態様では、本発明は、哺乳動物のTリンパ球の活性を低下させる方法であって、IL-17A/Fアンタゴニスト抗体を前記哺乳動物に投与することを含み、哺乳動物におけるTリンパ球の活性が低下する方法に関する。別の態様では、本発明は、哺乳動物のTリンパ球の増殖を減少させる方法であって、IL-17A/Fアンタゴニスト抗体を前記哺乳動物に投与することを含み、哺乳動物におけるTリンパ球の増殖が減少する方法に関する。

20

【0200】

様々な実施形態では、本発明は、対象において病原体、毒素及び自己抗原に対する免疫応答を刺激する方法であって、その対象に、治療有効量の本発明の単離された抗体又は抗原結合断片を(単剤療法として又は併用療法レジメンで)投与することを含む方法に関する。様々な実施形態では、対象は、従来のワクチンを用いる治療に抵抗性であるか、又は効果的に治療されない感染症を有する。

30

【0201】

「治療有効量」又は「治療上有効な用量」は、治療対象の疾患の症状の1つ以上をいくらか軽減する投与する治療薬の量を指す。

【0202】

治療上有効な用量は、IC₅₀を決定することによって細胞培養アッセイから最初に推定することができる。動物モデルで用量を配合して、細胞培養で決定されるIC₅₀を含む循環血漿濃度範囲を達成することができる。このような情報を使用して、ヒトに有用な用量をより正確に決定することができる。血漿中のレベルは、例えば、HPLCによって測定することができる。厳密な組成物、投与経路及び用量は、対象の状態の観点から個別の臨床医によって選択され得る。

40

【0203】

投与計画を調節して、最適な望ましい反応(例えば、治療的又は予防的反応)を提供することができる。例えば、単回のボラス投与を行うことができ、いくつかに分けられた用量(複数、反復又は維持)を経時的に投与することができ、用量を治療的状況の緊急事態によって示されるように比例的に減少又は増加させることができる。投与の簡便性又は容量の均一性のために、単位剤形の親組成物を配合することが特に有利である。本明細書で使用される単位剤形は、治療を受ける哺乳動物対象の一体型剤形として適した物理的に

50

別々の単位を指し、各単位は、必要とされる薬学的担体と連携して望ましい治療効果を生み出すように計算された所定量の活性化化合物を含有する。本開示の単位剤形の詳述は、抗体のユニークな特徴及び達成される特定の治療的又は予防的効果によって主に規定される。

【0204】

したがって、当業者は、本明細書で提供する開示に基づいて、用量及び投与レジメンを治療技術で周知の方法に準じて調節されることを理解する。すなわち、最大耐容量を容易に確立することができ、対象に検出可能な治療的利益を提供する有効量も決定することができ、同様に、対象に検出可能な治療的利益を提供するために各薬剤の投与についての経時的な必要条件も決定することができる。したがって、特定の用量及び投与レジメンを本明細書で例示する場合、これらの例は、本開示を実施するときに対象に提供され得る用量及び投与レジメンを限定するものではない。

【0205】

用量の値は、軽減する予定の病態の種類及び重症度によって変化し得、単回用量又は複数用量を含み得る。特定の対象について、特定の投与計画は、個別の必要性及び組成物を投与する、又は投与を管理する人間の専門的判断に従って経時的に調節されるべきであり、本明細書に記載の用量範囲は例示に過ぎず、請求の組成物の範囲又は実施を限定することを意図していないことがさらに理解される。さらに、本開示の組成物による投与計画は、疾患の種類、年齢、体重、性別、対象の健康状態、病態の重症度、投与経路及び使用する特定の抗体を含む様々な要因に基づき得る。したがって、投与計画は広く変化する可能性があるが、標準的方法を使用して、ルーチン的に決定することができる。例えば、用量は、毒性効果及び／又は実験室の値等の臨床効果を含み得る薬物動態学的又は薬力学的パラメータに基づいて調節することができる。したがって、本開示は、当業者によって決定されるように、対象内用量漸増を包含する。適切な用量及び計画を決定することは、関連の技術で周知であり、本明細書に開示される指示事項を提供すれば、当業者によって包含されることが理解される。

【0206】

ヒト対象への投与について、本開示の抗体又はその抗原結合断片の全体の月単位の用量は、当然のこととして、投与様式に依存して、対象につき0.5～1200 Mg、対象につき0.5～1100、対象につき0.5～1000 Mg、対象につき0.5～900 Mg、0.5～800 Mg、対象につき0.5～700 Mg、対象につき0.5～600 Mg、対象につき0.5～500 Mg、対象につき0.5～400 Mg、対象につき0.5～300 Mg、対象につき0.5～200 Mg、対象につき0.5～100 Mg、対象につき0.5～50 Mg、対象につき1～1200 Mg、対象につき1～1100 Mg、対象につき1～1000 Mg、対象につき1～900 Mg、対象につき1～800 Mg、対象につき1～700 Mg、対象につき1～600 Mg、対象につき1～500 Mg、対象につき1～400 Mg、対象につき1～300 Mg、対象につき1～200 Mg、対象につき1～100 Mg、又は、対象につき1～50 Mgの範囲であり得る。例えば、月毎の静脈内投与の用量は、約1～1000 Mg／対象であり得る。様々な実施形態において、本開示の抗体又はその抗原結合断片は、対象につき約1～200 Mg、対象につき1～150 Mg又は対象につき1～100 Mgであり得る。全体の月単位の用量は、単回又は分割量で投与され得、臨床医の判断で、本明細書で与えた典型的な範囲の外にある可能性がある。

【0207】

本開示の抗体又はその抗原結合断片の治療的又は予防的有効量についての非限定的な1日あたりの用量範囲は、kg体重あたり、0.001～100 Mg／kg、0.001～90 Mg／kg、0.001～80 Mg／kg、0.001～70 Mg／kg、0.001～60 Mg／kg、0.001～50 Mg／kg、0.001～40 Mg／kg、0.001～30 Mg／kg、0.001～20 Mg／kg、0.001～10 Mg／kg、0.001～5 Mg／kg、0.001～4 Mg／kg、0.001～3 Mg／kg、0

． 0 0 1 ～ 2 M g / k g 、 0 . 0 0 1 ～ 1 M g / k g 、 0 . 0 1 0 ～ 5 0 M g / k g 、 0 . 0 1 0 ～ 4 0 M g / k g 、 0 . 0 1 0 ～ 3 0 M g / k g 、 0 . 0 1 0 ～ 2 0 M g / k g 、 0 . 0 1 0 ～ 1 0 M g / k g 、 0 . 0 1 0 ～ 5 M g / k g 、 0 . 0 1 0 ～ 4 M g / k g 、 0 . 0 1 0 ～ 3 M g / k g 、 0 . 0 1 0 ～ 2 M g / k g 、 0 . 0 1 0 ～ 1 M g / k g 、 0 . 1 ～ 5 0 M g / k g 、 0 . 1 ～ 4 0 M g / k g 、 0 . 1 ～ 3 0 M g / k g 、 0 . 1 ～ 2 0 M g / k g 、 0 . 1 ～ 1 0 M g / k g 、 0 . 1 ～ 5 M g / k g 、 0 . 1 ～ 4 M g / k g 、 0 . 1 ～ 3 M g / k g 、 0 . 1 ～ 2 M g / k g 、 0 . 1 ～ 1 M g / k g 、 1 ～ 5 0 M g / k g 、 1 ～ 4 0 M g / k g 、 1 ～ 3 0 M g / k g 、 1 ～ 2 0 M g / k g 、 1 ～ 1 0 M g / k g 、 1 ～ 5 M g / k g 、 1 ～ 4 M g / k g 、 1 ～ 3 M g / k g 、 1 ～ 2 M g / k g 、 又は 1 ～ 1 M g / k g であり得る。用量の値は、軽減する予定の病態の種類及び重症度によって変化し得る。特定の対象について、特定の投与計画は、個別の必要性及び組成物を投与する、又は投与を管理する人間の専門的判断に従って経時的に調節されるべきであり、本明細書に記載の用量範囲は例示に過ぎず、請求の組成物の範囲又は実施を限定することを意図していないことがさらに理解される。

【0208】

様々な実施形態において、全体の投与量は、血漿中抗体濃度を、例えば、約 1 ～ 1 0 0 0 μ g / m l 、 約 1 ～ 7 5 0 μ g / m l 、 約 1 ～ 5 0 0 μ g / m l 、 約 1 ～ 2 5 0 μ g / m l 、 約 1 0 ～ 1 0 0 0 μ g / m l 、 約 1 0 ～ 7 5 0 μ g / m l 、 約 1 0 ～ 5 0 0 μ g / m l 、 約 1 0 ～ 2 5 0 μ g / m l 、 約 2 0 ～ 1 0 0 0 μ g / m l 、 約 2 0 ～ 7 5 0 μ g / m l 、 約 2 0 ～ 5 0 0 μ g / m l 、 約 2 0 ～ 2 5 0 μ g / m l 、 約 3 0 ～ 1 0 0 0 μ g / m l 、 約 3 0 ～ 7 5 0 μ g / m l 、 約 3 0 ～ 5 0 0 μ g / m l 、 約 3 0 ～ 2 5 0 μ g / m l の範囲を達成する。

【0209】

本発明の医薬組成物の毒性及び治療指数は、細胞培養物又は実験用動物における標準的な医薬的手順によって決定することができ、例えば、LD₅₀（集団の50％に対する致死用量）及びED₅₀（集団の50％に対する治療有効量）を決定する。毒性と治療有効量との間の用量比は治療指数であり、比LD₅₀ / ED₅₀として表すことができる。大きな治療指数を示す組成物が、概して好ましい。

【0210】

様々な実施形態において、医薬組成物の単回又は複数回投与は、対象によって必要とされ、許容される用量及び回数に依存して投与される。任意の事象において、組成物は、本明細書に開示の抗体又はその抗原結合断片の少なくとも1つを十分な量で提供して、対象を効率的に治療するべきである。1回投与することができるが、治療的結果を達成するまで、又は副作用が治療の中断の正当な理由になるまで、定期的に投与してもよい。

【0211】

医薬組成物の抗体又はその抗原結合断片の投与回数は、治療の性質及び治療対象の特定の疾患に依存する。対象は、所望の治療的結果が達成されるまで、毎週又は毎月といった規則的な間隔で治療を受けることができる。例示的な投与回数として、限定されないが、間断なく週に1回；週に1回、隔週に1回；2週間に1回；3週間に1回；間断なく毎週を2週間、その後毎月；間断なく毎週を3週間、その後毎月；毎月；隔月に1回；3か月に1回；4か月に1回；5か月に1回；又は6か月に1回、又は1年に1回が挙げられる。

【0212】

併用療法

「共投与」、「共投与される」、及び「併用して」という用語は、本明細書で使用する場合、本開示の抗体又はその抗原結合断片及び1つ以上の他の治療薬は、以下を意味し、まさに指し、含むことを意図する：本開示の抗体又はその抗原結合断片及び治療薬の組み合わせを治療を必要とする対象に同時投与し、このとき、成分は単一剤形に共に配合され、対象に実質的に同時に放出する；本開示の抗体又はその抗原結合断片及び治療薬の組み合わせを治療を必要とする対象に実質的に同時に投与し、このとき、成分は、対象によ

て実質的に同時に投与される別々の剤形に互いに分かれて配合され、成分は、対象に実質的に同時に放出される；本開示の抗体又はその抗原結合断片及び治療薬の組み合わせを治療を必要とする対象に連続投与し、このとき、成分は、各投与の間の重要な時間間隔で、対象によって連続して摂取される別々の剤形に互いに分かれて配合され、成分は、対象に実質的に異なる時間に放出される；本開示の抗体又はその抗原結合断片及び治療薬の組み合わせを治療を必要とする対象に連続投与し、このとき、成分は、制御されて放出される単一剤形と一緒に配合され、成分は、同時及び／又は異なる時間に同時に、連続的に、及び／又は重複的に放出され、各部分が同じ又は異なる経路によって投与され得る。

【0213】

別の態様では、本発明は、対象の癌又は感染性疾患を治療するように設計された併用療法に関し、本発明の単離された抗体又は抗原結合断片を対象に治療有効量投与し、b) 免疫療法、化学療法、小分子キナーゼ阻害剤標的治療、手術、放射線治療、ワクチン接種プロトコル及び幹細胞移植から成る群から選択される1つ以上の追加の治療法を含み、併用療法によって腫瘍細胞の細胞殺傷が増加し、すなわち、共投与した場合に、単離された抗体又は抗原結合断片と追加の治療法との間に相乗作用が生じる。

【0214】

様々な実施形態において、免疫療法は、PD-1、PD-L1、OX-40、CD137、GITR、LAG3、TIM-3及びVISTA等の同時刺激若しくは共阻害分子（免疫チェックポイント）に対して、アゴニスト、アンタゴニスト又は遮断抗体を使用する治療；ブリナツモマブなどの二重特異性T細胞誘導抗体（BiTE（登録商標））を使用する治療；IL-2や、IL-12、IL-15、IL-21、GM-CSF、IFN- α 、IFN- β 、IFN- γ などの生物学的応答調節物質の投与を伴う治療；シプロイセルT等の治療用ワクチンを使用する治療；樹状細胞ワクチン又は腫瘍抗原ペプチドワクチンを使用する治療；CAR-NK細胞を使用する治療；腫瘍浸潤リンパ球（TIL）を使用する治療；養子性に導入された抗腫瘍T細胞（ex vivoに増殖及び／又はTCRトランスジェニック）を使用する治療；TALL-104細胞を使用する治療；並びにToll様受容体（TLR）アゴニストCpG及びイミキモド等の免疫刺激薬を使用する治療から成る群から選択される。

【0215】

様々な実施形態では、本発明の単離された抗体又は抗原結合断片は、例えば上述の疾患の治療又は予防のために、単独の活性成分として、又は他の薬物、例えば免疫抑制剤若しくは免疫調節剤若しくは他の抗炎症剤若しくは他の細胞傷害性薬剤若しくは抗がん剤と、例えばアジュバントとして併用して、又はそれらと組み合わせて投与することができる。例えば、開示に抗体は以下と組み合わせて使用することができる。DMARD、例えば金塩、スルファサラジン、抗マラリア薬、メトトレキサート、D-ペニシラミン、アザチオプリン、ミコフェノール酸、タクロリムス、シロリムス、ミノサイクリン、レフルノミド、グルココルチコイド；カルシニューリン阻害剤、例えばシクロスポリンA若しくはFK506；リンパ球再循環の調節因子、例えばFTY720及びFTY720アナログ；mTOR阻害剤、例えばラパマイシン、40-O-（2-ヒドロキシエチル）-ラパマイシン、CC1779、ABT578、AP23573若しくはTAF-93；免疫抑制特性をもつアスコマイシン、例えばABT-281、ASM981など；コルチコステロイド；シクロホスファミド；アザチオプリン；レフルノミド、ミゾリビン；マイコフェノラートモフェチル；15-デオキシスペルグアリン若しくはその免疫抑制ホモログ、アナログ若しくは誘導体；免疫抑制モノクローナル抗体、例えば白血球受容体に対するモノクローナル抗体、例えばMHC、CD2、CD3、CD4、CD7、CD8、CD25、CD28、CD40、CD45、CD58、CD80、CD86若しくはそのリガンド、他の免疫調節化合物、例えばCTLA4の細胞外ドメインの少なくとも一部を有する組み換え結合分子若しくはその突然変異体、例えば非CTLA4タンパク質配列に連結されたCTLA4若しくはその突然変異体の少なくとも細胞外部分、例えばCTLA4 Ig（例えばATCC68629と呼ばれる）若しくはその突然変異体、例えばLEA29Y；接着分

10

20

30

40

50

子阻害剤、例えば L F A - 1 拮抗薬、 I C A M - 1 若しくは - 3 アンタゴニスト、 V C A M - 4 アンタゴニスト若しくは V L A - 4 アンタゴニスト；又は化学療法剤、例えばパクリタキセル、ゲムシタビン、シス白金、ドキシソルビシン若しくは 5 - フルオロウラシル；抗 T N F 剤、例えば T N F に対するモノクローナル抗体、例えばインフリキシマブ、アダリムマブ、C D P 8 7 0、T N F - R I 若しくは T N F - R I I に対する受容体構築物、例えばエタネルセプト、P E G - T N F - R I、炎症性サイトカインの遮断薬、I L 1 阻害薬、例えばアナキンラ若しくは I L 1 トラップ、カナキヌマブ、I L 1 3 阻害薬、I L 4 阻害薬、I L 6 阻害薬、他の I L 1 7 遮断薬（セクキヌマブ、プロダルマブ、イセキズマブなど）；ケモカイン阻害薬、例えばプロテアーゼ、例えばメタロプロテアーゼの阻害剤若しくは活性化剤、抗 I L 1 5 抗体、抗 I L 6 抗体、抗 I L 4 抗体、抗 I L 1 3 抗体、抗 C D 2 0 抗体、N S A I D、例えばアスピリン、又は抗感染薬（リストは言及された薬剤に限定されない）。

10

【0216】

様々な実施形態では、併用療法は、抗体又はその抗原結合断片及び1つ又は複数の追加の治療法を同時に投与することを含む。様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片組成物及び1つ又は複数の追加の治療法は連続的に投与される、すなわち、抗体又はその抗原結合断片組成物は、1つ又は複数の追加の治療法の投与の前又は後に投与される。

【0217】

様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片組成物及び1つ又は複数の追加の治療法の投与は同時並行であり、すなわち、抗体又はその抗原結合断片組成物及び1つ又は複数の追加の治療法の投与期間は互いに重なり合う。

20

【0218】

様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片組成物及び1つ又は複数の追加の治療法の投与は同時並行ではない。例えば、様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片組成物の投与は、1つ又は複数の追加の治療法が投与される前に終了される。様々な実施形態では、1つ又は複数の追加の治療法の投与は、抗体又はその抗原結合断片組成物が投与される前に終了される。

【0219】

本明細書に開示の抗体又はその抗原結合断片が、1つ又は複数の追加の治療法と組み合わせ、同時に又は連続的に投与される場合、そのような抗体又はその抗原結合断片は、1つ又は複数の追加の治療法の治療効果を増強するか、又は1つ又は複数の追加の治療法に対する細胞抵抗性を克服することができる。これにより、1つ又は複数の追加の治療法の投与量若しくは期間を減らすことができ、それによって望ましくない副作用が軽減する、又は1つ又は複数の追加の治療法の有効性が回復する。

30

【0220】

免疫複合体

本出願は、エフェクタ分子に直接又は間接的に結合（又は連結する）本発明の抗体又はその抗原結合断片を含む免疫複合体を提供する。これについて、「結合される」又は「連結される」という用語は、1つの隣接するポリペプチド分子に2つのポリペプチドを作製することを指す。その結合は、化学的又は組み換え手段の何れかでよい。一実施形態において、結合は化学的であり、抗体部分とエフェクタ分子との反応は、2つの分子間で形成される共有結合を生み出して、1つの分子を形成する。ペプチドリinker（短ペプチド配列）が抗体とエフェクタ分子の間に含まれていてもよい。様々な実施形態において、抗体又は抗原結合断片は、エフェクタ分子に連結する。他の実施形態において、エフェクタ分子に連結した抗体又は抗原結合断片は、さらに、脂質、タンパク質又はペプチドに連結して、身体における半減期を増加させる。したがって、様々な実施形態において、本開示の抗体は、様々なエフェクタ分子を送達するために使用され得る。

40

【0221】

エフェクタ分子は、検出可能な標識、免疫毒素、サイトカイン、ケモカイン、治療薬又は化学療法薬であり得る。

50

【0222】

免疫毒素の具体的な非限定的な例としては、細胞に有害な（例えば細胞を殺傷する）任意の物質（agent）が挙げられる。例としては、タクソン、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、ビンクリスチン、ビンブラスチン、t. コルヒチン（t. colchicin）、ドキシソルビシン、ダウノルビシン、ジヒドロキシアントラシンジオン、ミトキサントロン、ミスラマイシン、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、及びピューロマイシン及びそのアナログ又はホモログが挙げられる。さらに、治療薬としては、例えば、代謝拮抗薬（例えばメトトレキサート、6-メルカプトプリン、6-チオグアニン、シタラビン、5-フルオロウラシルデカルバジン）、切除剤（ablating agent）（例えばメクロレタミン、チオエパクロラクスンブシル（thioepa chloraxnbucil）、マイファラン、カルムスチン（BSNU）及びロムスチン（CCNU）、シクロトスアミド（cyclot phosphamide）、ブスルファン、ジプロモマンニトール、ストレプトゾトシン、マイトマイシンC、及びcis-ジクロロジアミン白金（II）（DDP）シスプラチン）、アントラサイクリン（例えばダウノルビシン（旧名ダウノマイシン）及びドキシソルビシン）、抗生物質（例えば、ダクチノマイシン（旧名アクチノマイシン）、ブレオマイシン、ミスラマイシン、及びアントラマイシン（AMC））、並びに有糸分裂阻害剤（例えばビンクリスチン及びビンブラスチン）が挙げられる。

10

【0223】

「サイトカイン」は、細胞間メディエーターとして別の細胞に作用する1つの細胞集団によって放出されるタンパク質又はペプチドのクラスである。サイトカインは、免疫調節剤として作用し得る。サイトカインの例として、リンホカイン、モノカイン、増殖因子及び伝統的なポリペプチドホルモンが挙げられる。したがって、実施形態では、インターフェロン（例えば、IFN- α 、IFN- β 及びIFN- γ ）；腫瘍壊死因子スーパーファミリー（TNFSF）メンバー；ヒト成長ホルモン；チロキシン；インスリン；プロインスリン；レラキシン；プロレラキシン；卵胞刺激ホルモン（FSH）；甲状腺刺激ホルモン（TSH）；黄体ホルモン（LH）；肝増殖因子；プロスタグランジン；線OBタンパク質；維芽細胞増殖因子；プロラクチン；胎盤性ラクトゲン；TNF- α ；TNF- β ；インテグリン；トロンボポエチン（TPO）；NGF- β 等の神経成長因子；血小板増殖因子；TGF- α ；TGF- β ；インスリン様増殖因子I及びII；エリスロポエチン（EPO）；マクロファージ-CSF（M-CSF）等のコロニー刺激因子（CSFs）；顆粒球マクロファージ-CSF（GM-CSF）；顆粒球-CSF（G-CSF）；インターロイキン（IL-1～IL-21）、kitリガンド若しくはFLT-3アンジオスタチン、トロンボスポンジン又はエンドスタチンを使用することができる。これらのサイトカインは、自然源又は組み換え細胞培養由来のタンパク質及び未変性配列サイトカインの生物活性等価物を含む。

20

30

【0224】

本発明の免疫複合体は、所与の生物学的応答を改変するために使用することができ、薬物部分は、古典的な化学治療薬に限定されると解釈されるべきではない。例えば、薬物部分は、所望の生体活性をもつタンパク質又はポリペプチドでありうる。そのようなタンパク質としては、例えば、アブリンや、リシンA、シュードモナス外毒素、ジフテリア毒素などどの酵素的に活性な毒素又はその活性断片、腫瘍壊死因子やインターフェロナーガンマなどのタンパク質、又は例えばリンホカインや、インターロイキン-1「IL-1」、インターロイキン-2「IL-2」、インターロイキン-6「IL-6」、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子「GM-CSF」、顆粒球コロニー刺激因子「G-CSF」、他の成長因子などの生物学的応答調節物質を挙げることができる。

40

【0225】

ケモカインは、また、本明細書に開示される抗体に結合し得る。ケモカインは、特定の白血病細胞サブタイプの化学誘引物質及び活性化因子として主に作用する小さく（約4～

50

約14 kDa)、誘導性及び分泌性炎症性サイトカインのスーパーファミリーである。ケモカインの生成は、炎症性サイトカイン、増殖因子、病原性刺激によって誘導される。ケモカインタンパク質は、保存アミノ酸配列モチーフに基づくサブファミリー（アルファ、ベータ、及びデルタ）に分けられ、アミノ末端に隣接する最初の2つのシステインの位置に基づいて、高度に保存された4つのグループCXC、CC、C及びCX3Cに分類される。これまで、50個超のケモカインが発見されており、少なくとも18個の7回膜通過領域（7TM）ケモカイン受容体がある。使用するケモカインとして、限定されないが、RANTES、MCAF、MCP-1、及びフラクタルカインが挙げられる。

【0226】

治療薬は化学療法薬であることができる。当業者は、使用する化学療法剤を容易に特定することができる（例えば、Slapak and Kufe, Principles of Cancer Therapy, Chapter 86 in Harrison's Principles of Internal Medicine, 14th edition; Perry et al., Chemotherapy, Ch. 17 in Abeloff, Clinical Oncology 2. sup. nd ed., . COPYRIGHT. 2000 Churchill Livingstone, Inc; Baltzer L., Berkery R. (eds): Oncology Pocket Guide to Chemotherapy, 2nd ed. St. Louis, Mosby-Year Book, 1995; Fischer D S, Knobf M F, Durivage H J (eds): The Cancer Chemotherapy Handbook, 4th ed. St. Louis, Mosby-Year Book, 1993を参照）。免疫複合体の調製に有用な化学療法薬としては、アウリスタチン、ドラスタチン、MMAE、MMAF、AFP、DM1、AEB、ドキソルビシン、ダウノルビシン、メトトレキサート、メルファラン、クロラムブシル、ビンカルカロイド、5-フルオロウリジン、マイトマイシンC、タキソール、L-アスパラギナーゼ、メルカプトプリン、チオグアニン、ヒドロキシ尿素、シタラビン、シクロホスファミド、イホスファミド、ニトロソ尿素、シスプラチン、カルボプラチン、マイトマイシン、ダカルバジン、プロカルバジン、トポテカン、ナイトロジェンマスタード、サイトキサン、エトポシド、BCNU、イリノテカン、カンプトテシン、ブレオマイシン、イダルビシン、ダクチノマイシン、プリカマイシン、ミトキサントロン、アスパラギナーゼ、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビノレルビン、パクリタキセル、並びにドセタキセル、並びにそれらの塩、溶媒和物及び誘導体が挙げられる。様々な実施形態では、化学療法薬は、アウリスタチンE（当技術分野ではドラスタチン-10としても知られている）又はその誘導体、並びにその薬学的塩又は溶媒和物である。典型的なアウリスタチン誘導体としては、DM1、AEB、AEVB、AFP、MMAF、及びMMAEが挙げられる。アウリスタチンE及びその誘導体、並びにリンカーの合成及び構造は、米国特許出願公開第20030083263号、米国特許出願公開第20050238629号、及び米国特許第6,884,869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）に記載されている。様々な実施形態では、治療薬はアウリスタチン又はアウリスタチン誘導体である。様々な実施形態では、アウリスタチン誘導体は、ドバリン（dovoline）-バリンドライソロイシン（dolaisoleumine）-ドラプロイン-フェニルアラニン（MMAF）又はモノメチルアウリスタチンE（MMAE）である。様々な実施形態では、治療薬は、メイタンシノイド又はメイタンシノール類似体である。様々な実施形態では、メイタンシノイドはDM1である。

【0227】

エフェクタ分子は、当業者に周知のいくつかの方法を使用して、本発明の抗体又は抗原結合断片に結合し得る。共有結合又は非共有結合の両方を使用してもよい。エフェクタ分子の抗体への結合方法は、エフェクタ分子の化学構造に従って変化する。ポリペプチドは、概して、様々な官能基、例えば、カルボン酸（COOH）、遊離アミン（-NH₂）又はスルフヒドリル（-SH）基を含み、抗体における適切な官能基との反応に使用可

10

20

30

40

50

能であり、エフェクタ分子が結合する。あるいは、抗体は、誘導体化して、追加の反応性官能基を暴露又は付着させる。誘導体化は、Pierce Chemical Company、Rockford、Illから市販されているいくつかのリンカー分子の結合を伴い得る。リンカーは、抗体をエフェクタ分子に連結するために使用される分子であり得る。リンカーは、抗体とエフェクタ分子の両方に共有結合を形成することができる。適切なリンカーは当業者に周知であり、限定されないが、直鎖若しくは分岐鎖炭素リンカー、複素環式炭素リンカー又はペプチドリinkerが挙げられる。抗体及びエフェクタ分子がポリペプチドである場合、リンカーは、その側鎖によって（ジスルフィド結合からシステインによって）構成アミノ酸に、又はアルファ炭素アミノ及び末端アミノ酸のカルボキシル基に連結し得る。

10

【0228】

いくつかの状況において、免疫複合体がその標的部位に到達する場合、エフェクタ分子を抗体から遊離させることが望ましい。したがって、これらの状況では、免疫複合体は、標的部位に隣接して切断可能な結合を含む。リンカーを切断して、エフェクタ分子を抗体から解放することは、酵素活性、又は免疫複合体を標的細胞の内部又は標的部位に隣接した場所の何れかに供する条件によって促すことができる。

【0229】

抗体をエフェクタ分子に結合する方法は、以前から記載されており、当業者の範囲にある。例えば、免疫毒素の酵素活性のポリペプチドを調製する方法は、WO84/03508及びWO85/03508に記載され、その特定の指示事項のために、参照により援用される。その他の技術は、Shih等、Int. J. Cancer 41:832-839 (1988); Shih等 Int. J. Cancer 46:1101-1106 (1990); Shih等、米国特許第5,057,313号; Shih Cancer Res. 51:4192、国際特許WO02/088172; 米国特許第6,884,869号; 国際特許WO2005/081711; 米国特許出願公開第2003-0130189 A号; 米国特許第20080305044号に記載され、それぞれ、このような技術を示すために、参照により援用される。

20

【0230】

本発明の免疫複合体は、抗体又は抗原結合断片の免疫反応性を保持し、例えば、抗体又は抗原結合断片の結合後の抗原を結合する能力は、結合前とほぼ同じ、又は僅かに減少する。本明細書で使用する場合、免疫複合体は、抗体薬物複合体(ADC)としても示される。

30

【0231】

診断用途

別の態様では、本発明は、例えば、ヒトIL-17A関連疾患を診断するために、試料のヒトIL-17A抗原の存在をin vitro又はin vivoに検出する方法を提供する。いくつかの方法において、抗体とヒトIL-17Aの間で複合体を形成することができる条件下で、試験対象の試料を、コントロール試料と共に、本発明のヒト配列抗体又はヒトモノクローナル抗体、若しくはその抗原結合部分（又は二重特異性若しくは多特異性分子）に接触させることによって達成される。両方の試料において（ELISAを使用して）複合体の形成を検出し、試料間の複合体の形成における統計学的有意差は、試験試料のヒトIL-17A抗原の存在を示す。

40

【0232】

様々な実施形態において、癌を検出し、対象の癌の診断を確認する方法を提供する。方法は、対象の生体試料を本発明の単離された抗体又はその抗原結合断片に接触させ、単離されたヒトモノクローナル抗体又はその抗原結合断片と試料との結合を検出することを含む。単離されたヒトモノクローナル抗体又はその抗原結合断片のコントロール試料に比べて、単離されたヒトモノクローナル抗体又はその抗原結合断片の試料に対する結合が増加することは、対象の癌を検出し、対象の癌の診断を確認する。コントロールは、癌を有していないことが知られている対象の試料又は標準値である。試料は、限定されないが、生

50

検の組織、剖検及び病理病変を含む試料であり得る。生体試料は、また、組織の部分、例えば、組織学的目的のために採取された凍結された部分を含む。生体試料は、体液、例えば、血液、血清、血漿、痰及び髄液をさらに含む。

【0233】

一実施形態において、血液試料等の生体試料において I L - 1 7 A を検出するためのキットを提供する。ポリペプチドを検出するキットは、概して、本明細書に開示の抗体の何れか等の I L - 1 7 A に特異的に結合するヒト抗体を含む。いくつかの実施形態において、F v 断片等の抗体断片はキットに含まれる。i n v i v o 用途について、抗体は s c F v 断片であり得る。更なる実施形態において、抗体は（例えば、蛍光、放射性、又は酵素標識で）標識される。

10

【0234】

一実施形態において、キットは、I L - 1 7 A に特異的に結合する抗体の使用方法を開示する説明資料を含む。説明資料は、電子形態（コンピュータフロッピーディスク又はコンパクトディスク）で書かれていても、又は（ビデオファイル等の）視覚映像であってもよい。キットは、また、キットに示される特定の使用を促進するための付加的な要素を含む。したがって、例えば、キットは、付加的に、標識を検出する方法を含む（例えば、酵素標識の酵素基質、蛍光標識を検出するためのフィルターセット、二次抗体等の適切な二次標識等）。キットは、さらに、特定の方法を実施するために通常使用される緩衝液及びその他の試薬を含む。このようなキット及び適切な内容物は当業者に周知である。

【0235】

一実施形態において、診断キットは免疫アッセイを含む。免疫アッセイの詳細は、使用される特定フォーマットによって変化し得るが、生体試料において I L - 1 7 A を検出する方法は、概して、免疫学的に反応する条件下で、I L - 1 7 A に特異的に反応する抗体に生体試料を接触させるステップを含む。抗体は、免疫学的に反応する条件下で、特異的に結合して免疫複合体を形成することができ、免疫複合体（結合抗体）の存在が直接的、又は間接的に検出される。

20

【0236】

様々な実施形態において、抗体又は抗原結合断片を診断目的に標識することもでき、又は標識しないこともできる。概して、診断アッセイは、抗体が I L - 1 7 A に結合することから生じる複合体の形成を検出することを伴う。抗体は、直接的に標識することができる。限定されないが、放射性核種、蛍光体、酵素、酵素基質、酵素補因子、酵素阻害剤及びリガンド（例えば、ビオチン、ハプテン）を含む様々な標識を使用することができる。多くの適切な免疫アッセイは当業者に周知である（例えば、米国特許第 3, 8 1 7, 8 2 7 号；第 3, 8 5 0, 7 5 2 号；第 3, 9 0 1, 6 5 4 号；及び第 4, 0 9 8, 8 7 6 号を参照のこと）。抗体は、標識しない場合、凝集アッセイ等のアッセイに使用することができる。標識されていない抗体は、例えば、第 1 抗体（例えば、抗イディオタイプ抗体又は非標識の免疫グロブリンに特異的なその他の抗体）に反応性の標識抗体（例えば第 2 抗体）又は適切な試薬（標識タンパク質 A）等の抗体を検出するために使用することができる別の（1つ以上の）適切な試薬と組み合わせて使用することもできる。

30

【0237】

本明細書で提供する抗体又は抗原結合断片は、また、哺乳動物の特定の疾患に罹患している可能性を検出する方法に使用され得る。例示的に、この方法は、細胞に存在する I L - 1 7 A の量及び／又は哺乳動物の I L - 1 7 A 陽性細胞の数に基づいて進行する哺乳動物の疾患への感受性を検出するために使用することができる。一実施形態において、その適用は、哺乳動物の腫瘍に対する感受性を検出する方法を提供する。この実施形態において、試験対象の試料を抗体に結合するのに適切な条件下で、I L - 1 7 A 又はその部分に結合する抗体に接触させ、試料は正常な個体において I L - 1 7 A を発現する細胞を含む。抗体の結合及び／又は結合量を検出し、そのことが個体の腫瘍に対する感受性を示し、高いレベルの受容体は個体の腫瘍に対する感受性の増加に相関する。

40

【0238】

50

様々な実施形態において、抗体又は抗原結合断片は、検出することが可能な標識（例えば、放射同位体、蛍光化合物、酵素又は酵素補助因子）に付着する。活性部分は放射性剤、例えば、鉄キレート剤、ガドリニウム又はマンガンの放射性キレート剤、酸素、窒素、鉄、炭素若しくはガリウム⁴³K、⁵²Fe、⁵⁷Co、⁶⁷Cu、⁶⁷Ga、⁶⁸Ga、¹²³I、¹²⁵I、¹³¹I、¹³²I又は⁹⁹Tcの陽電子放射体等の放射性重金属であってもよい。このような部分に付着した結合剤は、イメージング剤として使用し得、ヒト等の哺乳動物の診断使用に有効な量で投与され、その後、イメージング剤の局所化及び蓄積を検出する。イメージング剤の局所化及び蓄積は、放射性シンチグラフィ（radio scintigraphy）、核磁気共鳴イメージング、コンピュータ断層撮影又はポジトロン断層撮影によって検出され得る。

10

【0239】

IL-17Aにおいて検出される抗体又は抗原結合断片を使用した免疫シンチグラフィーを使用して、癌及び脈管構造を検出及び／又は診断することができる。例えば、⁹⁹テクネチウム、¹¹¹インジウム又は¹²⁵ヨウ素で標識されたIL-17Aマーカーに対するモノクローナル抗体をこのようなイメージングに効率的に使用することができる。当業者に明らかであるように、投与する放射同位体の量は、その放射同位体に依存する。当業者は、活性部分として使用される所要の放射性核種の特定の作用及びエネルギーに基づいて投与されるイメージング剤の量を容易に処方することができる。概して、イメージング剤の1用量につき0.1～100ミリキュリー、又は1～10ミリキュリー又は2～5ミリキュリーを投与する。したがって、開示される組成物は、放射性部分に結合する標的部分を含むイメージング剤として有用であり、0.1～100ミリキュリー、いくつかの実施形態では1～10ミリキュリー、いくつかの実施形態では2～5ミリキュリー、いくつかの実施形態では1～5ミリキュリーを含む。

20

【0240】

二重特異性分子

別の態様では、本発明は、本発明の抗IL-17A抗体又はその抗原結合断片を含む二重特異性分子に注目する。本発明の抗体又はその抗原結合断片は、別の機能分子、例えば、別のペプチド又はタンパク質（例えば、別の抗体又は受容体のリガンド）に誘導体化又は結合して、少なくとも2つの異なる結合部位又は標的分子に結合する二重特異性分子を生成することができる。本発明の抗体は、実際には、1つ以上の他の機能分子に誘導体化又は結合して、2つ以上の異なる結合部位及び／又は標的分子に結合する多特異性分子を生成し得、このような多特異性分子は、また、本明細書で使用される「二重特異性分子」によって包含されることを意図する。本発明の二重特異性分子を作製するために、本発明の抗体は、別の抗体、別の断片、ペプチド又は結合模倣物等の1つ以上のその他の結合分子に、（例えば、化学的カップリング、遺伝子的融合、非共有結合又はその他によって）機能的に結合することができ、二重特異性分子が生じる。様々な実施形態において、本発明は、FcγR又はFcαR発現エフェクタ細胞（例えば、単球、マクロファージ又は多形核細胞（PMN））とPDを発現する標的細胞の両方に結合することができる二重特異性分子を含む。このような実施形態において、二重特異性分子はエフェクタ細胞に対してIL-17A発現細胞を標的にし、Fc受容体媒介性エフェクタ細胞活性、例えば、IL-17A発現細胞の食作用、抗体依存性細胞傷害（ADCC）、サイトカイン放出又はスーパーオキシドアニオンの生成を駆動する。本発明の二重特異性分子を調製する方法は、当該技術分野で周知である。

30

40

【0241】

ポリヌクレオチド及び抗体発現

本出願は、抗IL-17A抗体又はその抗原結合断片をコードするヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドをさらに提供する。遺伝子的コードの縮重があるために、様々な核酸配列がそれぞれの抗体アミノ酸配列をコードする。本出願は、例えば本明細書に規定されるように、ストリンジェント又は低いストリンジェンシーハイブリダイゼーション条件下で、ヒトIL-17Aに結合する抗体をコードするポリヌクレオチドにハイブリダイズ

50

するポリヌクレオチドをさらに提供する。

【0242】

ストリンジェントなハイブリダイゼーション条件として、限定されないが、約45℃で6xSSCのフィルター結合DNAにハイブリダイズして、次に約50～65℃で0.2xSSC/0.1%SDSに1回以上洗浄すること、約45℃で6xSSCのフィルター結合DNAにハイブリダイズして、次に約60℃で0.1xSSC/0.2%SDSに1回以上洗浄する高いストリンジェント条件、又は当業者に周知のその他のストリンジェントなハイブリダイゼーション条件が挙げられる（例えば、Ausubel, F. M. 等、編1989 Current Protocols in Molecular Biology, vol. 1, Green Publishing Associates, Inc. 及びJohn Wiley and Sons, Inc., NY、頁6.3.1～6.3.6及び2.10.3を参照こと）。

10

【0243】

ポリヌクレオチド、及び当該技術分野で周知の方法によって決定されたポリヌクレオチドのヌクレオチド配列を得てもよい。例えば、抗体のヌクレオチド配列が分かっている場合、抗体をコードするポリヌクレオチドは、化学合成されたオリゴヌクレオチド（例えば、Kutmeier等、BioTechniques 17:242（1994）に記載）から構築されてもよく、端的には、抗体をコードする配列の部分を含むオーバーラップオリゴヌクレオチドを合成し、これらのオリゴヌクレオチドをアニールし、連結し、その後、連結したオリゴヌクレオチドをPCRによって増幅することを伴う。一実施形態において、使用されるコドン、ヒト又はマウスに典型的なコドンを含む（例えば、Nakamura, Y., Nucleic Acids Res. 28:292（2000）を参照のこと）。

20

【0244】

抗体をコードするポリヌクレオチドは、また、適切な源からの核酸から生成してもよい。特定の抗体をコードする核酸を含むクローンを使用することができないが、抗体分子の配列が分かっている場合、配列の3'及び5'末端にハイブリダイズ可能な合成プライマーを使用してPCR増幅することにより、又は特定の遺伝子配列に特異的なオリゴヌクレオチドプローブを使用してクローン化することによって、免疫グロブリンをコードする核酸を化学合成し、又は適切な源（例えば、抗体cDNAライブラリ、又はそこから生成されるcDNAライブラリ、又は核酸、好ましくは、抗体を発現する組織若しくは細胞から単離されたポリA+RNA、例えば、抗体を発現するように選択されたハイブリドーマ細胞）から得て、抗体をコードするcDNAライブラリから例えばcDNAクローンを識別してもよい。PCRによって生成された増幅された核酸は、その後、当該技術分野で周知の方法を使用して、複製可能なクローニングベクターにクローン化してもよい。

30

【0245】

本発明は、また、IL-17Aポリペプチド及び／又は本発明の抗IL-17A抗体を発現する宿主細胞に関する。例えば、原核生物（細菌）及び真核生物発現系（酵母菌、バキュロウイルス、植物、哺乳動物及びその他の動物細胞、トランスジェニック動物及びハイブリドーマ細胞）並びにファージ表示発現系を含む当該技術分野で周知の多様な宿主発現系を使用して、本発明の抗体を発現することができる。

40

【0246】

本発明の抗体は、宿主細胞の免疫グロブリン軽鎖及び重鎖遺伝子の組み換え発現によって調製することができる。組み換え的に抗体を発現するために、宿主細胞を、宿主細胞に発現する抗体の免疫グロブリン軽鎖及び／又は重鎖をコードするDNA断片を有する1つ以上の組み換え発現ベクターに形質転換、形質導入、又は感染させる。重鎖及び軽鎖は、1つのベクターに操作可能に連結される異なるプロモーターから独立して発現され得、又はあるいは重鎖及び軽鎖は、1つは重鎖を発現しもう1つは軽鎖を発現する2つのベクターに操作可能に連結する異なるプロモーターから独立して発現し得る。任意に、重鎖及び軽鎖は異なる宿主細胞に発現し得る。

50

【0247】

さらに、組み換え発現ベクターは、宿主細胞から抗体軽鎖及び／又は重鎖の分泌を促すシグナルペプチドをコードすることができる。抗体軽鎖及び／又は重鎖遺伝子は、シグナルペプチドが抗体鎖遺伝子のアミノ末端にインフレームに操作可能に連結されるように、ベクターにクローン化することができる。シグナルペプチドは、免疫グロブリンシグナルペプチド又は異種性のシグナルペプチドであり得る。好ましくは、組み換え抗体は、宿主細胞を培養する培地に分泌され、そこから抗体が回収され、又は精製することができる。

【0248】

H C V Rをコードする単離されたDNAは、H C V RコーディングDNAを重鎖定常領域をコードする別のDNA分子に操作可能に連結することによって、全長重鎖遺伝子に変換することができる。ヒト、及びその他の哺乳動物、重鎖定常領域遺伝子の配列は当該技術分野で周知である。これらの領域を包含するDNA断片は、例えば、標準的なPCR増幅によって得ることができる。重鎖定常領域は、任意の種類（例えば、I g G、I g A、I g E、I g M又はI g D）、クラス（例えば、I g G₁、I g G₂、I g G₃及びI g G₄）又はK a b a t（前述）に記載のサブクラス定常領域及びその異常型変異体であり得る。

10

【0249】

L C V R領域をコードする単離されたDNAは、L C V RコーディングDNAを軽鎖定常領域をコードする別のDNA分子に操作可能に連結することによって、全長軽鎖遺伝子に変換することができる。ヒト、及びその他の哺乳動物、軽鎖定常領域遺伝子の配列は当該技術分野で周知である。これらの領域を包含するDNA断片は、標準的なPCR増幅によって得ることができる。軽鎖定常領域は、カッパ又はラムダ定常領域であり得る。

20

【0250】

抗体重鎖及び／又は軽鎖遺伝子の他に、本発明の組み換え発現ベクターは、宿主細胞の抗体鎖遺伝子の発現を制御する制御配列を有する。「制御配列」という用語は、プロモーター、エンハンサー、及びその他の発現制御要素（例えば、ポリアデニル化シグナル）を含むことを意図し、必要に応じて、抗体鎖遺伝子の転写又は翻訳を制御する。制御配列の選択を含む発現ベクターの設計は、形質転換される宿主細胞の選択、望ましいタンパク質の発現レベルのような要因に依存し得る。哺乳動物宿主細胞の発現について好ましい制御配列として、高レベルの哺乳動物細胞のタンパク質発現を方向付けるウイルス要素、例えば、サイトメガロウイルス（CMV）、シミアンウイルス40（SV40）、アデノウイルス（例えば、adenovirus Major late promoter（AdMLP））及び／又はポリオーマウイルスに由来するプロモーター及び／又はエンハンサーが挙げられる。

30

【0251】

さらに、本発明の組み換え発現ベクターは、追加の配列、例えば、宿主細胞のベクター及び1つ以上の選択可能なマーカー遺伝子の複製を制御する配列を有し得る。選択可能なマーカー遺伝子は、ベクターが導入された宿主細胞の選択を容易にする。例えば、通常、選択可能なマーカー遺伝子は、ベクターが導入された宿主細胞上のG418、ハイグロマイシン又はメトトレキサート等の薬に耐性を与える。好ましい選択可能なマーカー遺伝子として、ジヒドロ葉酸レダクターゼ（dhfr）遺伝子（メトトレキサート選択／増幅を有するdhfr-マイナス宿主細胞に使用される）、（G418の選択について）ネオ遺伝子、及び選択／増幅について、GS陰性細胞株（NSO等）のグルタミンスyntetase（GS）が挙げられる。

40

【0252】

軽鎖及び／又は重鎖の発現について、重鎖及び／軽鎖をコードする発現ベクターは、標準的な技術、例えば、電気泳動、リン酸カルシウム沈殿、DEAEデキストラン形質転換、形質導入、感染等によって、宿主細胞に導入される。原核又は真核生物の宿主細胞に本発明の抗体を発現させることは理論的には可能であるが、真核生物細胞が好ましく、最も好ましくは哺乳動物宿主細胞であり、これは、このような細胞は、適切に折りたたまれた

50

免疫学的に活性な抗体を確立及び分泌する可能性が高いためである。本発明の組み換え抗体を発現する好ましい哺乳動物宿主細胞として、チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO細胞）[dhfrマイナスCHO細胞を含み、Urlaub and Chasin、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4216-20、1980、DHFR選択可能マーカーと共に使用され、例えば、Kaufman and Sharp、J. Mol. Biol. 159:601-21、1982に記載]、NSO骨髓腫細胞、COS細胞及びSP2/0細胞が挙げられる。抗体遺伝子をコードする組み換え発現ベクターが哺乳動物宿主細胞に導入される場合、宿主細胞に抗体を発現することができ、より好ましくは、宿主細胞が当該技術分野で周知の適切な条件下で培養される培地に抗体を分泌することが可能な十分な時間、宿主細胞を培養することによって、抗体は産生する。抗体は、標準の精製方法を使用して、宿主細胞及び／又は培地から回収することができる。

10

【0253】

本発明は、本発明の核酸分子を含む宿主細胞を提供する。好ましくは、本発明の宿主細胞は、本発明の核酸分子を含む1つ以上のベクター又は構築物を含む。例えば、本発明の宿主細胞は、本発明のベクターが導入された細胞であり、ベクターは、本発明の抗体のLCVRをコードするポリヌクレオチド及び／又は本発明のHCVRをコードするポリヌクレオチドを含む。本発明は、また、本発明の2つのベクターが導入された宿主細胞を提供し、1つベクターは本発明の抗体のLCVRをコードするポリヌクレオチドを含み、もう1つのベクターは本発明の抗体に存在するHCVRをコードするポリヌクレオチドを含み、それぞれ、エンハンサー／プロモーター制御要素（例えば、SV40、CMV）、アデノウイルス等、例えば、CMVエンハンサー／AdMLPプロモーター制御要素、又はSV40エンハンサー／AdMLPプロモーター制御要素）に操作可能に連結して、高レベルの遺伝子の転写レベルを駆動する。

20

【0254】

一度発現すると、本発明のインタクトな抗体、個々の軽鎖及び重鎖、又はその他の免疫グロブリン形態は、当該技術の標準の方法、例えば、硫酸アンモニウム沈殿、イオン交換、親和性（例えば、タンパク質A）、逆相、疎水性相互作用カラムクロマトグラフィー、ヒドロキシアパタイトクロマトグラフィー、ゲル電気泳動等に従って精製することができる。治療用抗体の標準の精製方法は、例えば、Feng L1、Joe X. Zhou、Xiaoming Yang、Tim Tressel、及びBrian Lee、文献名「Current Therapeutic Antibody Production and Process Optimization」（BioProcessing Journal、2005年9月／10月）（治療用抗体の精製を示すために、参照によりその全体が援用される）に記載されている。さらに、組み換え的に発現された抗体調製物からウイルスを除去する標準方法についても当該技術で周知である（例えば、Gerdy Kern and Mani Krishnan、“Viral Removal by Filtration: Points to Consider”（Biopharm International、2006年10月））。治療用抗体の調製物からウイルスを除去するためにろ過することの有効性は、ろ過される溶液のタンパク質及び／又は抗体の濃度に少なくとも部分的に依存することが知られている。本発明の抗体の精製方法は、ろ過をして1つ以上のクロマトグラフィー操作のメインストリームからウイルスを除去するステップを含み得る。好ましくは、医薬品グレードのナノフィルタによってろ過を行って、ウイルスを除去する前に、本発明の抗体を含むクロマトグラフィーメインストリームを希釈又は濃縮して、約1g/L～約3g/Lの全タンパク質及び／又は全抗体濃度を得る。さらに好ましくは、ナノフィルタはDV20ナノフィルタである（例えば、Pall Corporation; East Hills, N. Y.）。少なくとも約90%、約92%、約94%又は約96%の均一性の実質的に純粋な免疫グロブリンが好ましくは、約98～約99%以上の均一性が医薬用途に最も好ましい。部分的又は望ましい均一性に精製されると、無菌の抗体は、本明細書に記載のように、治療に使用し

30

40

50

てもよい。

【0255】

前述の考察において、本発明は、さらに、限定されないが、哺乳動物、植物、細菌、トランスジェニック動物、又は核酸が発現するように、本発明の抗体をコードする核酸分子を含むポリヌクレオチド又はベクターによって形質転換されたトランスジェニック植物細胞を含む宿主細胞を培養するステップ、任意に、宿主細胞の培地から抗体を回収するステップを含む工程によって得ることができる抗体に関する。

【0256】

特定の態様において、本出願は、ハイブリドーマ細胞株、及びこれらのハイブリドーマ細胞株によって産生されたモノクローナル抗体を提供する。開示の細胞株は、モノクローナル抗体の産生以外の用途を有する。例えば、細胞株はその他の細胞（例えば、適切に薬物符号の付いたヒト骨髓腫、マウス骨髓腫、ヒトーマウス）と融合して異種骨髓腫（heteromyeloma）又はヒトリンパ芽球様細胞）に融合して、追加のハイブリドーマを産生し、したがって、モノクローナル抗体をコードする遺伝子を導入することができる。さらに、細胞株を抗IL-17A免疫グロブリン鎖をコードする核酸の源として使用することができ、（例えば、適切な技術を使用してその他の細胞に導入すると（例えば、Cabilly等、米国特許第4,816,567号；Winter、米国特許第5,225,539号を参照のこと））単離され、発現することができる。例えば、再配置された抗IL-17A軽鎖又は重鎖を含むクローンを（PCRによって）単離することができ、cDNAライブラリを細胞株から単離されたmRNAから調製することができ、抗IL-17A免疫グロブリン鎖をコードするcDNAクローンを単離することができる。したがって、様々な宿主T細胞又はin vitroの翻訳系の特定の免疫グロブリン、免疫グロブリン鎖又はその変異体（例えば、ヒト免疫化グロブリン）の産生について、組み換えDNA技術に従って、抗体の重鎖及び／又は軽鎖又はその部分をコードする核酸を得て、使用することができる。例えば、ヒト免疫化グロブリン又は免疫グロブリン鎖等の変異体をコードするcDNA又はその誘導体を含む核酸を適切な原核生物又は真核生物のベクター（例えば、発現ベクター）に配置し、適切な方法（例えば、形質転換、トランスフェクション、電気泳動、感染）によって、適切なT細胞に導入することができ、核酸が1つ以上の発現制御要素に操作可能に連結する（例えば、ベクターに、又は宿主T細胞ゲノムに統合される）。産生のために、宿主T細胞を発現に適した条件下で（誘導因子、適切な塩、増殖因子、抗生物質、栄養補助等を補充した適切な培地の存在下で）維持することができ、それによってコードされたポリペプチドが産生する。望ましい場合、コードされたタンパク質は、（例えば、宿主T細胞又は培地から）回収及び／又は単離することができる。産生方法はトランスジェニック動物の宿主T細胞の発現を含むことが理解される（例えば、WO92/03918、GenPharm International、1992年3月19日に公開）（参照によりその全体が援用される）。

【0257】

宿主細胞は、また、インタクトな抗体の部分又は断片、例えば、Fab断片又はscFv分子を通常の技術によって産生するために使用することができる。例えば、本発明の抗体の軽鎖又は重鎖の何れかをコードするDNAで宿主細胞をトランスフェクトすることが望ましい。組み換えDNA技術を使用して、ヒトIL-17Aへの結合に重要ではない軽鎖又は重鎖の何れか又はその両方をコードするいくつかのDNA又は全てのDNAが除去され得る。このような切断されたDNA分子から発現される分子は、また、本発明の抗体によって包含される。

【0258】

E.coli等の細菌から単鎖抗体を含む単鎖抗体を発現し、及び／又は適切な活性形態にリフォールディングする方法は、記載されており、周知であり、本明細書抗体に適用することができる（例えば、Buchner等、Anal. Biochem. 205:263-270、1992；Pluckthun、Biotechnology 9:545、1991；Huse等、Science 246:1275、1989及びWard

等、Nature 341:544、1989を参照のこと、全て参照により本明細書に援用される)。

【0259】

しばしば、E. coli又はその他の細菌からの機能的異種性タンパク質を封入体から探知し、強力な変性剤を使用して可溶化し、次にリフォールディングする必要がある。可溶化のステップの最中、当該技術で周知のように、ジスルフィド結合を分離するために還元剤が存在しているにちがいない。還元剤を有する例示的な緩衝液は、0.1Mのトリス pH8、6Mのグアニジン、2mMのEDTA、0.3MのDTE（ジチオエリトリール）である。ジスルフィド結合の再酸化は、Saxena等、Biochemistry 9:5015-5021、1970、参照により本明細書に援用される、及びBuchner等、前述のように、還元及び酸化形態で低分子量のチオール試薬の存在下で生じ得る。

10

【0260】

概して、変性及び還元されたタンパク質をリフォールディング緩衝液に（例えば、100倍）希釈することによって、再生が達成される。例示的な緩衝液は、0.1Mのトリス、pH8.0、0.5MのL-アルギニン、8mMの酸化型グルタチオン（GSSG）、及び2mMのEDTAである。

【0261】

2つの鎖抗体精製プロトコルの修正として、重鎖及び軽鎖領域を分離して可溶化し、還元し、その後、リフォールディング溶液に合わせる。あるタンパク質のモル過剰量が他のタンパク質より5倍を超えないようなモル比で、これらの2つのタンパク質を混合すると、例示的な収率が得られる。酸化還元-混合の終了後に、過剰な酸化グルタチオン又はその他の酸化している低分子量の化合物をリフォールディング溶液に添加することができる。

20

【0262】

組み換え方法の他に、本明細書に開示される抗体、標識された抗体及びその抗原結合断片は、標準のペプチド合成を使用して全体的又は部分的に構築することもできる。約50アミノ酸長未満のポリペプチドの固相合成は、配列のC末端アミノ酸を不溶性支持体に付着させ、次に配列の残りのアミノ酸を連続添加することによって達成することができる。固相合成の技術は、Barany & Merrifield、The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology. Vol. 2: Special Methods in Peptide Synthesis, Part A. pp. 3-284; Merrifield等、J. Am. Chem. Soc. 85:2149-2156、1963、及びStewart等、Solid Phase Peptide Synthesis、2版、Pierce Chem. Co.、Rockford、Ill.、1984に記載されている。より長いタンパク質は、短い断片のアミノ及びカルボキシル末端を縮合することによって合成され得る。（例えば、カップリング試薬N, N'-ジシルオヘキシルカルボジイミドを使用することで）カルボキシル末端の活性化によってペプチド結合を形成する方法は当該技術分野で周知である。

30

【実施例】

40

【0263】

以下の実施例は、より詳細に本発明を説明するために提供されるが、その範囲を限定することを意図するものではない。

【0264】

実施例1

ヒトIL-17Aを特異的に標的とするモノクローナル抗体の作製

Balb/c (22g、6~8週齢)、C57Bl/6 (22g、6~8週齢)及びSJL (18~20g、6~8週齢)マウスを（隔週で）3回免疫した。1回目の免疫では、マウス1匹当たり50µgのIL-17Aタンパク質（R&Dシステムズ、カタログ番号3012）でマウスを皮下に免疫した。抗原はフロイント完全アジュバントとの1:1

50

混合物として注射した（シグマ、ミズーリ州セントルイス）。2回目及び3回目の免疫では、マウス1匹当たり25 µgのIL-17Aタンパク質でマウスを腹腔内に免疫した。2回目及び3回目投与では、抗原はフロイント不完全アジュバント（シグマ、セントルイス、ミズーリ州）との1：1混合液として注射した。マウスに最終追加免疫を25 µgのIL-17Aを用いて腹腔内に行い、4日後に、ATCCの骨髓腫細胞株NS0との融合に向けて脾細胞を採取した（アレンデール、ニュージャージー州）。電気融合法を用いてハイブリドーマ細胞を得て、次いでハイブリドーマ上清を、抗原結合、リガンドブロッキング、IgG結合、参照抗体結合、及びFACS結合についてスクリーニングする。最終的にサブクロニングに向けて20個のマウスmAbを初期スクリーニングから選択した（限定希釈法）。抗体産生のための上清を収集するために、BD細胞MAb培地を使用し、ローラーボトル中でハイブリドーマを培養した。mAbをプロテインAアフィニティークロマトグラフィーで精製した。SDS-PAGEクマシー染色に基づいて、mAbの推定純度は90%より高かった。17個の精製mAb（7B9D6、9D8E4、13E6F10、25E4F11、23A4D8、22E2G4、4H11C7、28C8D3、26G11B11、8A5G4、11D1C8、24F11E4、27D1C4、3A8F7、13E4E2、25D7F7及び24B2G11）を、ヒトIL-17A結合アッセイ（ELISA）、IL-17a/IL-17Rブロッキングアッセイ（ELISA）、マウスIL-17A交差反応性アッセイ（ELISA）、霊長類IL-17交差反応性アッセイ（ELISA）、*in vitro* TNFαプライムドNIH3T3細胞機能アッセイ、及びエピトープビンニングスクリーニングからなる2次スクリーニング用に選択した。

10

20

【0265】

17個のマウスmAbに関する2次アッセイデータを、図1及び図2並びに表3にまとめる。

表3

マウスmAb	ヒトIL-17 親和性 EC50 (nM)	マウス 交差反応性	IL-17A/IL- 17R ブロッキング IC50 (nM)	サイ(Cy)IL-17 親和性 EC50 (nM)	エピトープ
7B9D6	0.24	陰性	21.52	0.118	A
9D8E4	0.15	陰性	3.56	/	A
13E6F10	0.09	陰性	3.02	0.014	A
25E4F11	1.08	陰性	27.90	/	A
23A4D8	0.08	陰性	2.07	0.004	A
22E2G4	0.15	陰性	3.04	0.013	B
4H11C7	0.19	陰性	2.44	0.016	A
28C8D3	0.10	陰性	2.13	0.018	A
26G11B11	0.12	陰性	2.19	0.012	A
8A5G4	0.10	陰性	1.65	0.008	A
11D1C8	0.12	陰性	2.26	0.019	A
24F11E4	0.16	陰性	2.15	0.010	B
27D1C4	0.17	陰性	2.31	0.025	A
24B2G11	0.12	陰性	4.25	0.015	C
3A8F7	0.14	陰性	3.45	0.010	A
13E4E2	0.11	陰性	6.22	0.015	A
25D7F7	0.12	陰性	3.06	0.020	A
セクキヌマブ	0.08	陰性	6.78	/	A

図1、図2及び表3に示されるように、抗IL-17Aマウスモノクローナル抗体は、ヒト及び霊長類IL-17Aに高い親和性で結合する。

【0266】

TNF α で予備刺激したNIH3T3細胞を用いた*in vitro*機能アッセイを使用して、17個の抗IL-17Aマウスモノクローナル抗体のパネルの力価を評価した。この系におけるヒトIL17Aによる刺激は、IL6炎症性サイトカインの濃度依存的発現と分泌を誘導する(図3)。(Yao, Z., et al., *Immunity*, 1995, 3(6): p. 811-21, 1995; Gaffen, S. L., *Nature reviews. Immunology*, 9(8): p. 556, 2009)。NIH3T3機能アッセイを、IL17濃度を3.1nMに、TNF α を0.5ng/mLに固定して、0.6pM~100nMの範囲の抗体で行った。簡単に説明すると、1日目に、DMEM+10%FBS中のNIH3T3細胞を参照抗体とともに30分間前もってインキュベートし、次いで0.5ng/mLのTNF α 及び20ng/mLのIL-17Aを細胞に加える。2日目に、細胞上清を収集し、IL6産生を読み出し情報として用いて、ELISA-IL-17Aアッセイを行う。

【0267】

in vitro NIH3T3機能アッセイ評価の結果を、図4、図5及び表4に示す。

表4

マウスmAb	IC50 (nM)
13E6F10	2.113
23A4D8	0.581
22E2G4	0.534
4H11C7	0.953
28C8D3	2.270
26G11B11	0.544
8A5G4	0.470
11D1C8	2.138
24F11E4	0.138
27D1C4	2.282
24B2G11	15.7
3A8F7	1.234
13E4E2	0.975
25D7F7	1.782

【0268】

図4、図5及び表4に示されるように、臨床mAb治療に必要なナノモル以下のIC50でIL17Rの刺激を阻害するmAbを数個特定した。

【0269】

2次アッセイの累積結果に基づいて、精製マウスmAb 4H11C7（「A1」）、8A5G4（「A2」）、22E2G4（「A3」）、23A4D8（「A4」）、24F11E4（「A5」）及び26G11B11（「A6」）を配列決定及びさらなる分析のために選択した。TRIzol（登録商標）試薬の技術マニュアルに従って、凍結ハイブリドーマ細胞からトータルRNAを抽出した。トータルRNAをアガロースゲル電気泳動で分析した。PrimeScript（商標）1st Strand cDNA Synthesis Kitの技術マニュアルに従って、アイソタイプ特異的アンチセンスプライマー又はユニバーサルプライマーを使用して、トータルRNAをcDNAに逆転写した。次いで、PCRを行って、抗体の可変領域（重鎖と軽鎖）を増幅し、次いでそれらを別々に標準的なクローニングベクターにクローニングし、配列を決定した。マウスmAb 4H11C7（「A1」）、8A5G4（「A2」）及び26G11B11（「A6」）はすべて、エピトープピンAからのIgG1、kアイソタイプ抗体であり、それぞれ、配列番号30、32及び40に記載の重鎖可変領域配列を含み、それぞれ、配列番号42、44及び52に記載の軽鎖可変領域配列を含む。マウスmAb 23A4D8（「A4」

）は、エピトープビンAからのIgG2a、kアイソタイプ抗体であり、配列番号36に記載の重鎖可変領域配列及び配列番号48に記載の軽鎖可変領域配列を含む。マウスmAb 22E2G4（「A3」）及び24F11E4（「A5」）は、エピトープビンBからのIgG1、kアイソタイプ抗体であり、それぞれ、配列番号34及び38に記載の重鎖可変領域配列を含み、それぞれ、配列番号46及び50に記載の軽鎖可変領域配列を含む。

【0270】

実施例2

ヒトIL-17Aを標的とするキメラIgG4の作製

mAb 23A4D8（「A4」）のHCVR配列及びLCVR配列を使用して、配列番号54に記載の重鎖配列及び配列番号56に記載の軽鎖配列を含む、マウスヒトIgG4キメラFab（以下「キメラIgG4」）を調製した。キメラIgG4の重鎖及び軽鎖は、それぞれ配列番号55及び57に記載の核酸によってコードされる。リーダー配列を含む配列番号55及び配列番号57によってコードされた核酸を増幅し、pTT5に挿入して、全長キメラキメラIgG4の発現プラスミドを作製した。重鎖及び軽鎖発現プラスミドを使用して、100mLのHEK293-6E細胞を共トランスフェクトした。培地に分泌された組み換えIgG4をプロテインA親和性を用いて精製した。精製した抗体をPD-10脱塩カラムを使用してPBSにバッファー交換した。精製キメラIgG4は、非還元条件下ではSDS-PAGEにおいて～170kDaのバンドとして移動し、還元条件下では～55kDa及び～30kDaのバンドとして移動した。キメラIgG4の純度は>85%であり、100mL培養物からの収率は～2.4mg/Lであった。

【0271】

抗原IL-17Aに対するキメラIgG4間の結合親和性を、表面プラズモン共鳴（SPR）バイオセンサー、ピアコアT200（GEヘルスケア）を使用して測定した。キメラIgG4を、アミンカップリング法によってセンサーチップ上に固定した。抗原IL-17Aタンパク質を分析物として使用した。解離（ k_d ）及び会合（ k_a ）速度定数のデータをBiacore T200評価ソフトウェアを使用して得た。平衡解離定数（ K_D ）を k_a に対する k_d の比から計算した。結果を表5にまとめる。

表5

リガンド	分析物	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (M)	Rmax (RU)	Chi ² (RU ²)
キメラIgG4	IL-17A	2.03E+06	1.00E-05	4.93E-12	105.4	1.78

【0272】

実施例3

ヒトIL-17Aを特異的に標的とするヒト化抗体の作製

CDR移植及び逆突然変異法を用いて、マウスmAb 23A4D8（「A4」）に由来するヒト化抗IL-17A mAbを調製した。簡単に説明すると、親マウス抗体A4のCDRをヒトアクセプターに移植して、親抗体のヒト化軽鎖及びヒト化重鎖を得た。VH及びVL用を選択されたヒトアクセプターは、それぞれ、ジェンバンクAAP97932.1及びAKU38886.1であった。ヒトアクセプターのCDRとHVループをマウスの対応物（CDR移植）で置換して移植抗体の配列を得た。CDRのカノニカル残基、フレームワーク領域、及び結合活性に重要であると考えられる移植抗体のVH-VLインターフェース上の残基を、親抗体の対応物と置換するために選択した。IL-17A抗体Fv断片のホモロジーモデリングを行った。IL-17A配列は、Fv断片のための最良のテンプレートを同定するため、及びとりわけドメインインターフェースを構築するために、PDB__抗体データベースに対してBLASTで検索した。構造テンプレート1IG（アンピシリンの一本鎖fv、1型（form 1）の結晶構造）を選択した。同一

性＝75%。全部で16個のアミノ酸が置換のために同定された。次いで、逆突然変異抗体をHEK293細胞に発現させ、評価した。この評価に基づいて、リードヒト化抗体のスクリーニングに使用するために構築されたヒト化重鎖を、H1、H2、H3及びH4と命名し、それぞれ配列番号66、70、74及び78に記載の配列を含み、一方で、得られたヒト化軽鎖を、L1、L2、L3及びL4と命名し、それぞれ配列番号68、72、76及び80に記載の配列を含む。

【0273】

H1～H4とL1～L4の種々の組み合わせを用いて、16個のヒト化抗体をHEK293-6E細胞に発現させた。簡単に説明すると、配列番号67（H1）、71（H2）、75（H3）又は79（H4）のいずれか1つと、配列番号69（L1）、73（L2）、77（L3）又は81（L4）のいずれか1つによってコードされる核酸（それぞれリーダー配列を含む）を増幅し、pTT5に挿入して、全長IgGの発現プラスミドを作製した。重鎖及び軽鎖発現プラスミドを使用して、100mLのHEK293-6E細胞を共トランスフェクトした。培地に分泌された組み換えIgGをプロテインA親和性を用いて精製した。精製した抗体をPD-10脱塩カラムを使用してPBSにバッファー交換した。精製IgGは、非還元条件下ではSDS-PAGEにおいて～170kDaのバンドとして移動し、100mL培養物からの収率は20mg/Lを超えた。16個のヒト化IL-17A抗体のHC及びLCアミノ酸配列を表6にまとめる。

表6

ヒト化IgG	HC	LC
1 (H1/L1)	配列番号66	配列番号68
2 (H1/L2)	配列番号66	配列番号72
3 (H1/L3)	配列番号66	配列番号76
4 (H1/L4)	配列番号66	配列番号80
5 (H2/L1)	配列番号70	配列番号68
6 (H2/L2)	配列番号70	配列番号72
7 (H2/L3)	配列番号70	配列番号76
8 (H2/L4)	配列番号70	配列番号80
9 (H3/L1)	配列番号74	配列番号68
10 (H3/L2)	配列番号74	配列番号72
11 (H3/L3)	配列番号74	配列番号76
12 (H3/L4)	配列番号74	配列番号80
13 (H4/L1)	配列番号78	配列番号68
14 (H4/L2)	配列番号78	配列番号72
15 (H4/L3)	配列番号78	配列番号76
16 (H4/L4)	配列番号78	配列番号80

【0274】

16個のヒト化IgGの親和性ランク付けを、ビアコアT200（GEヘルスケア）を使用して行った。抗ヒトFcγ特異的抗体をアミンカップリング法を用いてセンサーチップ上に固定した。培地に分泌された16個のヒト化抗体プラスを親抗体とともに注射し、Fcを介して抗ヒトFc抗体により個々に捕捉した（捕捉段階）。平衡化後、Ag IL-17Aを300秒間注入し（会合段階）、続いてランニングバッファーを900秒間注入した（解離段階）。各サイクルの間、参照フローセル（フローセル1）の応答をヒト化抗体フローセルの応答から差し引いた。他のヒト化抗体の注入前に表面を再生した。この過程を、すべての抗体を分析するまで繰り返した。ビアコアT200評価ソフトウェアを使用して、実験データを1：1相互作用モデルに局所的に適合させることから、ヒト化抗

体のオフレートを得た。抗体を解離速度定数（オフレート、 k_d ）によってランク付けした。親抗体と類似の親和性で A g I L - 1 7 A と相互作用する結合物を選択した。

【0275】

親和性のランキングに基づいて、3つの I g G : 1) I g G 1 (H 1 / L 1) (以下「REMD 155」とも呼ぶ)、2) I g G 2 (H 1 / L 2) (以下「REMD 155.1」とも呼ぶ)、及び3) I g G 4 (H 1 / L 4) (以下「REMD 155.2」とも呼ぶ)を、H E K 2 9 3 細胞培養での発現のために選択した。培地に分泌された組み換え I g G をプロテイン A アフィニティークロマトグラフィーを使用して精製した。S D S - P A G E から評価して、ヒト化 I g G の純度はすべて 90 % 超であった。I L - 1 7 A に対する精製抗体の結合親和性を、表面プラズモン共鳴 (S P R) バイオセンサー、ピアコア 8 k を使用して測定した。抗体をアミンカップリング法によってセンサーチップ上に固定した。抗原 I L - 1 7 A タンパク質を分析物として使用した。解離 (k_d) 及び会合 (k_a) 速度定数のデータをピアコア 8 k 評価ソフトウェアを使用して得た。平衡解離定数 (K_D) を k_a に対する k_d の比から計算した。結果を表 7 にまとめる。

10

表7

バリエーションID	REMD ID	ヒト アイソタイプ	ピアコア		
			k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (M)
23A4D8	/	parental	2.50E+06	1.22E-05	4.89E-12
キメラAb	/	IgG4a, κ	1.94E+06	1.00E-05*	5.15E-12
			2.28E+06	1.00E-05*	4.39E-12
H1+L1	REMD 155	IgG4a, κ	2.45E+06	1.35E-05	5.52E-12
H1+L2	REMD 155.1	IgG4a, κ	2.77E+06	1.00E-05*	3.61E-12
H1+L4	REMD 155.2	IgG4a, κ	2.89E+06	1.00E-05*	3.46E-12

20

表 7 に示されるように、3 個のヒト化抗体は、キメラ抗体と同等の抗原結合親和性を保持する。

30

【0276】

次いで、3 個のヒト化抗体を、N I H 3 T 3 において、実施例 1 に記載の i n v i t r o 機能アッセイで評価した。結果を表 8 にまとめる。

表8

リガンド	IC50 (nM)
マウス23A4D8	0.7034
REMD 155	0.8804
REMD 155.1	0.9945
REMD 155.2	0.9746
セクキヌマブ	1.4

40

表 8 に示されるように、3 個のヒト化抗体が、臨床 m A b 治療に必要な I C 5 0 で I L - 6 の産生を阻害した。

【0277】

50

本明細書に開示され、クレームされる物品及び方法はすべて、本開示に照らして過度の実験を行うことなく、作製及び実行することができる。本発明の物品及び方法は、好ましい実施形態に関して説明されてきたが、本発明の趣旨及び範囲から逸脱することなく、物品及び方法に変形が適用できることは、当業者には明らかであろう。当業者に明らかなそのような変形及び均等物はすべて、現在存在するか又は後に開発されるかにかかわらず、添付の特許請求の範囲によって画定される本発明の趣旨及び範囲内であると考えられる。本明細書に言及されている特許、特許出願及び刊行物はすべて、本発明が関連する分野の当業者のレベルを示す。すべての特許、特許出願、及び刊行物は、すべての目的のためにその全体が参照により本明細書に組み込まれ、各個々の刊行物は、すべての目的のためにその全体が参照により組み込まれることが具体的かつ個別に示される場合と同様の程度で組み込まれている。本明細書に例示的に記載された本発明は、本明細書に具体的に開示されていないいかなる要素も存在しない状態で実施することができる。したがって、本発明は、好ましい実施形態及び任意選択の特徴によって具体的に開示されているが、本明細書に開示された概念の修正及び変形が、当業者によってなされてもよく、そのような修正及び変形は、添付の特許請求の範囲によって画定される本発明の範囲内にあると考えられることを理解されたい。

10

配列表

添付の配列表に列挙された核酸及びアミノ酸配列は、米国特許法施行規則第 1.822 条 (37 C. F. R. 1.822) に定義されているように、ヌクレオチド塩基の標準的な略号及びアミノ酸の 3 文字表記を使用して示されている。

20

配列番号 1 は、ヒト IL-17A ポリペプチドのアミノ酸配列である。

配列番号 2～6 は、IL-17A に特異的に結合するモノクローナル抗体の重鎖 CDR 1 のアミノ酸配列である。

配列番号 7～12 は、IL-17A に特異的に結合するモノクローナル抗体の重鎖 CDR 2 のアミノ酸配列である。

配列番号 13～17 は、IL-17A に特異的に結合するモノクローナル抗体の重鎖 CDR 3 のアミノ酸配列である。

配列番号 18～21 は、IL-17A に特異的に結合するモノクローナル抗体の軽鎖 CDR 1 のアミノ酸配列である。

配列番号 22～24 は、IL-17A に特異的に結合するモノクローナル抗体の軽鎖 CDR 2 のアミノ酸配列である。

30

配列番号 25～29 は、IL-17A に特異的に結合するモノクローナル抗体の軽鎖 CDR 3 のアミノ酸配列である。

配列番号 30、32、34、36、38 及び 40 は、IL-17A に特異的に結合するマウスモノクローナル抗体の重鎖可変領域のアミノ酸配列である。

配列番号 31、33、35、37、39 及び 41 は、IL-17A に特異的に結合するマウスモノクローナル抗体の重鎖可変領域をコードする核酸配列である。

配列番号 42、44、46、48、50 及び 52 は、IL-17A に特異的に結合するマウスモノクローナル抗体の軽鎖可変領域のアミノ酸配列である。

配列番号 43、45、47、49、51 及び 53 は、IL-17A に特異的に結合するマウスモノクローナル抗体の軽鎖可変領域をコードする核酸配列である。

40

配列番号 54 は、IL-17A に特異的に結合するマウスーヒトキメラ抗体の重鎖のアミノ酸配列である。

配列番号 55 は、IL-17A に特異的に結合するマウスーヒトキメラ抗体の重鎖の核酸配列である。

配列番号 56 は、IL-17A に特異的に結合するマウスーヒトキメラ抗体の軽鎖のアミノ酸配列である。

配列番号 57 は、IL-17A に特異的に結合するマウスーヒトキメラ抗体の軽鎖の核酸配列である。

配列番号 58、60、62 及び 64 は、IL-17A に特異的に結合するヒト化モノク

50

ローナル抗体の重鎖可変領域のアミノ酸配列である。

配列番号 59、61、63 及び 65 は、IL-17A に特異的に結合するヒト化モノクローナル抗体の軽鎖可変領域のアミノ酸配列である。

配列番号 66、70、74 及び 78 は、IL-17A に特異的に結合するヒト化モノクローナル抗体の重鎖のアミノ酸配列である。

配列番号 67、71、75 及び 79 は、IL-17A に特異的に結合するヒト化モノクローナル抗体の重鎖の核酸配列である。

配列番号 68、72、76 及び 80 は、IL-17A に特異的に結合するヒト化モノクローナル抗体の軽鎖のアミノ酸配列である。

配列番号 69、73、77 及び 81 は、IL-17A に特異的に結合するヒト化モノクローナル抗体の軽鎖の核酸配列である。 10

配列番号 82 及び 83 は、IL-17A に特異的に結合するモノクローナル抗体の軽鎖定常領域のアミノ酸配列である。

配列番号 84 は、IL-17A に特異的に結合するモノクローナル抗体の重鎖定常領域のアミノ酸配列である。

配列表

配列番号 1 — IL-17A 抗原アミノ酸配列

MTPGKTSLVSLLLLSLEAIVKAGITIPRNP GCPNSE
DKNFPRTVMVNLNIHNRNTNTNPKRSSDY YNRSTSPWNLH
RNEDPERYP SVIWEAKCRHLGCINADGNVDYHMNSVP IQQ
EILVLRREP PHCFPNSFRLEKILVSVGCTC VTPIVHHVA 20

配列番号 2 — マウスモノクローナル抗体重鎖 CDR1 アミノ酸配列

TFGMGVD

配列番号 3 — マウスモノクローナル抗体重鎖 CDR1 アミノ酸配列

SYGVY

配列番号 4 — マウスモノクローナル抗体重鎖 CDR1 アミノ酸配列

SYWMH

配列番号 5 — マウスモノクローナル抗体重鎖 CDR1 アミノ酸配列

DYYMN

配列番号 6 — マウスモノクローナル抗体重鎖 CDR1 アミノ酸配列 30

NYWIH

配列番号 7 — マウスモノクローナル抗体重鎖 CDR2 アミノ酸配列

HIWWDDDKYYNPALES

配列番号 8 — マウスモノクローナル抗体重鎖 CDR2 アミノ酸配列

VIWSDGTTTYNSALKS

配列番号 9 — マウスモノクローナル抗体重鎖 CDR2 アミノ酸配列

EIDPSDTYTNYNPKFKG

配列番号 10 — マウスモノクローナル抗体重鎖 CDR2 アミノ酸配列

DINPKNGGTIFNQFRG

配列番号 11 — マウスモノクローナル抗体重鎖 CDR2 アミノ酸配列 40

EIDPSDTFTNYSPKFKG

配列番号 12 — マウスモノクローナル抗体重鎖 CDR2 アミノ酸配列

EIDPSDSYTNYNQKFKG

配列番号 13 — マウスモノクローナル抗体重鎖 CDR3 アミノ酸配列

RELGPYFFDY

配列番号 14 — マウスモノクローナル抗体重鎖 CDR3 アミノ酸配列

QGDNYSYAVDY

配列番号 15 — マウスモノクローナル抗体重鎖 CDR3 アミノ酸配列

SGIYYDY YEDY

配列番号 16 — マウスモノクローナル抗体重鎖 CDR3 アミノ酸配列 50

S I L T G P F Y F D Y

配列番号17 - マウスモノクローナル抗体重鎖CDR3アミノ酸配列

S G I Y Y D Y Y E D Y

配列番号18 - マウスモノクローナル抗体軽鎖CDR1アミノ酸配列

R S S Q S I V H S N G N T Y L E

配列番号19 - マウスモノクローナル抗体軽鎖CDR1アミノ酸配列

R S S Q S L V H S N G N T Y L H

配列番号20 - マウスモノクローナル抗体軽鎖CDR1アミノ酸配列

R S S Q I L L H S N G N T Y L H

配列番号21 - マウスモノクローナル抗体軽鎖CDR1アミノ酸配列 10

K A S Q S V S F A G T G L M H

配列番号22 - マウスモノクローナル抗体軽鎖CDR2アミノ酸配列

K V S N R F S

配列番号23 - マウスモノクローナル抗体軽鎖CDR2アミノ酸配列

K V F N R F S

配列番号24 - マウスモノクローナル抗体軽鎖CDR2アミノ酸配列

R A S N L E A

配列番号25 - マウスモノクローナル抗体軽鎖CDR3アミノ酸配列

F Q G S H F P Y T

配列番号26 - マウスモノクローナル抗体軽鎖CDR3アミノ酸配列 20

S Q S T H A P L T

配列番号27 - マウスモノクローナル抗体軽鎖CDR3アミノ酸配列

S Q S V H V P T

配列番号28 - マウスモノクローナル抗体軽鎖CDR3アミノ酸配列

Q Q T M E Y P T

配列番号29 - マウスモノクローナル抗体軽鎖CDR3アミノ酸配列

S Q S I H V P T

配列番号30 - マウスモノクローナル抗体重鎖可変領域アミノ酸配列

M G R L T S S F L I L I V P A Y V L S Q V T L K E S G P G I L Q P S Q T L
 S L T C S F S G F S L N T F G M G V D W I R Q P S G K G L E W L A H I W W D D D
 K Y Y N P A L E S R L T I S K D A S K N Q V F L K I A N V D T A D T A T Y Y C S
 R R E L G P Y F F D Y W G Q G T T L T V S S

配列番号31 - マウスモノクローナル抗体重鎖可変領域核酸配列

a t g g g c a g g c t t a c t t c t t c a t t c c t g a t a c t g a t t g
 t c c c t g c a t a t g t c c t g t c c c a g g t t a c t c t g a a a g a g t c
 t g g c c c t g g g a t a t t g c a g c c c t c c c a g a c c c t c a g t c t g
 a c t t g t t c t t t c t c t g g g t t t c a c t g a a c a c t t t t g g t a
 t g g g t g t a g a c t g g a t t c g t c a g c c t t c a g g g a a g g g t c t
 g g a g t g g c t g g c a c a c a t t t g g t g g g a t g a t g a t a a g t a c
 t a t a a c c c a g c c c t g g a g a g t c g g c t c a c a a t c t c c a a g g
 a t g c c t c c a a a a a c c a g g t a t t c c t c a a g a t c g c c a a t g t
 a g a c a c t g c a g a t a c t g c c a c a t a c t a c t g t t c t c g a a g g
 g a a c t g g g c c c t t a c t t c t t t g a c t a c t g g g g c c a a g g c a
 c c a c t c t c a c a g t c t c c t c a

配列番号32 - マウスモノクローナル抗体重鎖可変領域アミノ酸配列

M A V L G L L L C L V T F P S C V L S Q V E L K E S G P G L V A P S Q S L
 S I T C T V S G F S L T S Y G V Y W V R Q P P G K G L E W L V V I W S D G T T T
 Y N S A L K S R L S I S K D N S K S Q V F L K M N S L Q T D D T A M Y Y C A R Q
 G D N Y S Y A V D Y W G Q G T A V T V S S

配列番号33 - マウスモノクローナル抗体重鎖可変領域核酸配列 50

a t g g c t g t c c t g g g g c t g c t t c t c t g c c t g g t g a c t t
t c c c a a g c t g t g t c c t g t c c c a g g t g g a a c t g a a g g a g t c
a g g a c c t g g c c t g g t g g c g c c c t c a c a g a g c c t g t c c a t c
a c a t g c a c c g t c t c a g g a t t c t c a t t a a c c a g t t a t g g t g
t a t a c t g g g t t c g c c a g c c t c c a g g a a a g g g t c t g g a g t g
g c t g g t a g t g a t a t g g a g t g a t g g a a c t a c a a c c t a t a a c
t c a g c t c t c a a a t c c a g a c t g a g c a t c a g c a a g g a c a a c t
c c a a g a g t c a a g t t t t c t t a a a a a t g a a c a g t c t c c a a a c
t g a t g a c a c a g c c a t g t a t t a c t g t g c c a g a c a a g g a g a t
a a t t a c t c c t a t g c t g t g g a c t a c t g g g g t c a a g g a a c c g
c a g t c a c c g t c t c t t c a

10

配列番号34 — マウスモノクローナル抗体重鎖可変領域アミノ酸配列

M G W S C I I L F L V S T A T G V H S Q V Q L Q Q P G A E L V M P G T S V
R L S C K A S G Y T F T S Y W M H W V K Q R P G Q G L E W I G E I D P S D T Y T
N Y N P K F K G K A T L T V D K S S S T A Y M Q F T S L T S E D S A V Y Y C A R
S G I Y Y D Y Y E D Y W G Q G T T L T V S S

配列番号35 — マウスモノクローナル抗体重鎖可変領域核酸配列

a t g g g a t g g a g c t g t a t c a t c c t c t t c t t g g t c t c a a
c a g c t a c a g g t g t c c a c t c c c a g g t c c a a c t g c a g c a g c c
t g g g g c t g a a c t t g t g a t g c c t g g g a c t t c a g t g a g g c t g
t c c t g c a a g g c t t c t g g c t a c a c c t t c a c c a g c t a t t g g a
t g c a c t g g g t g a a a c a g a g g c c t g g a c a a g g c c t t g a g t g
g a t c g g a g a a a t t g a t c c t t c t g a t a c t t a t a c t a a t t a c
a a t c c a a a g t t c a a g g g c a a g g c c a c a t t g a c t g t a g a c a
a a t c c t c c a g c a c a g c c t a c a t g c a g t t c a c c a g t c t g a c
a t c t g a g g a c t c t g c g g t c t a t t a c t g t g c a a g a t c g g g a
a t c t a c t a t g a t t a t t a c g a g g a c t a c t g g g g c c a a g g c a
c c a c t c t c a c a g t c t c c t c a

20

配列番号36 — マウスモノクローナル抗体重鎖可変領域アミノ酸配列

M G W S W I F L F L L S G T A G V L S E V Q L Q Q S G P E L V K P G A S V
K I S C K A S G F T F T D Y Y M N W M K Q S H G K S L E W I G D I N P K N G G T
I F N Q N F R G K A T L T V D K S S S T A Y M E L R S L T S E D S A V Y Y C A R
S I L T G P F Y F D Y W G Q G T T L T V S S

30

配列番号37 — マウスモノクローナル抗体重鎖可変領域核酸配列

a t g g g a t g g a g c t g g a t c t t t c t c t t t c t c c t g t c a g
g a a c t g c a g g t g t c c t c t c t g a g g t c c a g c t g c a a c a a t c
t g g a c c t g a a c t g g t g a a g c c t g g g g c t t c a g t g a a g a t a
t c c t g t a a g g c t t c t g g a t t c a c g t t c a c t g a c t a c t a c a
t g a a c t g g a t g a a g c a g a g c c a t g g a a a g a g c c t t g a g t g
g a t t g g a g a t a t t a a t c c t a a g a a t g g t g g t a c t a t c t t c
a a c c a g a a c t t c a g g g g c a a g g c c a c a t t g a c t g t g g a c a
a g t c c t c c a g c a c a g c c t a c a t g g a a c t c c g c a g c c t g a c
a t c t g a g g a c t c t g c a g t c t a t t a c t g t g c a a g a t c c a t t
t t a a c t g g g c c t t t c t a c t t t g a c t a c t g g g g c c a a g g c a
c c a c t c t c a c a g t c t c c t c a

40

配列番号38 — マウスモノクローナル抗体重鎖可変領域アミノ酸配列

M G W S C I I L F L V S T A T G V H S Q V Q L Q Q P G A E L V M P G A S V
R L S C K A S G Y T F T N Y W I H W V K Q R P G Q G L E W I G E I D P S D T F T
N Y S P K F K G K A T L T V D K S S S T A Y M Q L T G L T S E D S A V Y F C A R
S G I Y Y D Y Y E D Y W G Q G T T L T V S S

50

配列番号39 — マウスモノクローナル抗体重鎖可変領域核酸配列

a t g g g a t g g a g c t g t a t c a t c c t c t t c t t g g t a t c a a
c a g c t a c a g g t g t c c a c t c c c a g g t c c a a c t g c a g c a g c c
t g g g g c t g a g c t t g t g a t g c c t g g g g c t t c a g t g a g g c t g
t c c t g c a a g g c t t c t g g c t a c a c c t t c a c c a a c t a t t g g a
t a c a c t g g g t g a a a c a g a g g c c t g g a c a a g g c c t t g a g t g
g a t c g g a g a g a t t g a t c c t t c t g a t a c t t t t a c t a a t t a c
a g t c c a a a g t t c a a g g g c a a g g c c a c a t t g a c t g t a g a c a
a a t c c t c c a g c a c a g c c t a c a t g c a g c t c a c c g g t c t g a c
a t c t g a g g a c t c t g c g g t c t a t t t c t g t g c a a g a t c g g g a
a t c t a c t a t g a t t a c t a c g a g g a c t a c t g g g g c c a a g g c a
c c a c t c t c a c a g t c t c c t c a

10

配列番号40 — マウスモノクローナル抗体重鎖可変領域アミノ酸配列

M G W S C I I L F L V S T A T G V H S Q V Q L Q Q P G A E L V M P G A S V
K L S C K A A G Y T F T S Y W M H W V K Q R P G Q G L E W I G E I D P S D S Y T
N Y N Q K F K G K A T L T V D K S S S T A Y M Q L S S L T S E D S A V Y Y C A R
S G I Y Y D Y Y E D Y W G Q G T T L T V S S

配列番号41 — マウスモノクローナル抗体重鎖可変領域核酸配列

a t g a a g t t g c c t g t t a g g c t g t t g g t g c t g a t g t t c t
g g a t t c c t g c t t c c a g c a g t g g t g t t t t g a t g a c c c a a a c
t c c a c t c t c c c t g c c t g t c a g t c t t g g a g a t c a a g c c t c c
a t c t c t t g c a g a t c t a g t c a g a g c a t t g t a c a t a g t a a t g
g a a a c a c c t a t t t a g a a t g g t a c c t g c a g a a a c c a g g c c a
g t c t c c a a a a c t c c t g a t c t a c a a a g t t t c c a a c c g a t t t
t c t g g g g t c c c a g a c a g g t t c a g t g g c a g t g g a t c a g g g a
c a g a t t t c a c a c t c a a g a t c a a c a g a g t g g a g g c t g a g g a
t c t g g g a g t t t a t t a c t g c t t t c a a g g t t c a c a t t t t c c g
t a c a c a t t c g g a g g g g g g a c c a a g c t g g a a a t a g a c

20

配列番号42 — マウスモノクローナル抗体軽鎖可変領域アミノ酸配列

M K L P V R L L V L M F W I P A S S S G V L M T Q T P L S L P V S L G D Q
A S I S C R S S Q S I V H S N G N T Y L E W Y L Q K P G Q S P K L L I Y K V S N
R F S G V P D R F S G S G S G T D F T L K I N R V E A E D L G V Y Y C F Q G S H
F P Y T F G G G T K L E I D

30

配列番号43 — マウスモノクローナル抗体軽鎖可変領域核酸配列

a t g a a g t t g c c t g t t a g g c t g t t g g t g c t g a t g t t c t
g g a t t c c t g c t t c c a g c a g t g g t g t t t t g a t g a c c c a a a c
t c c a c t c t c c c t g c c t g t c a g t c t t g g a g a t c a a g c c t c c
a t c t c t t g c a g a t c t a g t c a g a g c a t t g t a c a t a g t a a t g
g a a a c a c c t a t t t a g a a t g g t a c c t g c a g a a a c c a g g c c a
g t c t c c a a a a c t c c t g a t c t a c a a a g t t t c c a a c c g a t t t
t c t g g g g t c c c a g a c a g g t t c a g t g g c a g t g g a t c a g g g a
c a g a t t t c a c a c t c a a g a t c a a c a g a g t g g a g g c t g a g g a
t c t g g g a g t t t a t t a c t g c t t t c a a g g t t c a c a t t t t c c g
t a c a c a t t c g g a g g g g g g a c c a a g c t g g a a a t a g a c

40

配列番号44 — マウスモノクローナル抗体軽鎖可変領域アミノ酸配列

M K L P V R L L V L M F W I P A S S S D V V M I Q I P L S L P V S L G D Q
A S I S C R S S Q S L V H S N G N T Y L H W Y L Q K P G Q S P K L L I Y K V F N
R F S G V P D R F S G S G S G T D F T L K I S R V E A E D L G V Y F C S Q S T H
A P L T F G A G T K L E L K

配列番号45 — マウスモノクローナル抗体軽鎖可変領域核酸配列

50

a t g a a g t t g c c t g t t a g g c t g t t g g t g c t g a t g t t c t
 g g a t t c c t g c t t c c a g c a g t g a t g t t g t g a t g a t c c a a a t
 t c c a c t c t c c c t g c c t g t c a g t c t t g g a g a t c a a g c c t c c
 a t c t c t t g c a g a t c t a g t c a g a g c c t t g t a c a c a g t a a t g
 g a a a c a c c t a t t t a c a t t g g t a c c t g c a g a a g c c a g g c c a
 g t c t c c a a a g c t c c t g a t c t a c a a g g t t t t c a a c c g a t t t
 t c t g g g g t c c c a g a c a g g t t c a g t g g c a g t g g a t c a g g g a
 c a g a t t t c a c a c t c a a g a t c a g c a g a g t g g a g g c t g a g g a
 t c t g g g a g t t t a t t t c t g c t c t c a a a g t a c a c a t g c t c c g
 c t c a c g t t c g g t g c t g g g a c c a a g c t g g a g c t g a a a

10

配列番号46 — マウスモノクローナル抗体軽鎖可変領域アミノ酸配列

M K L P V R L L V L M F W I P A S S S D V V M T Q T P L S L P V S L G D Q
 A S I S C R S S Q I L L H S N G N T Y L H W Y L Q K P G Q S P K L L I Y K V S N
 R F S G V P D R F S G S G S G T D F T L K I S R V E A E D L G V Y F C S Q S V H
 V P T F G G G T K L E I K

配列番号47 — マウスモノクローナル抗体軽鎖可変領域核酸配列

a t g a a g t t g c c t g t t a g g c t g t t g g t g c t g a t g t t c t
 g g a t t c c t g c t t c c a g c a g t g a t g t t g t g a t g a c c c a a a c
 t c c a c t c t c c c t g c c t g t c a g t c t t g g a g a t c a a g c c t c c
 a t c t c t t g c a g a t c t a g t c a g a t c c t t c t a c a c a g t a a t g
 g a a a c a c c t a t t t g c a t t g g t a c c t g c a g a a g c c a g g c c a
 g t c t c c a a a g c t c c t g a t c t a c a a a g t t t c c a a c c g a t t t
 t c t g g g g t c c c a g a c a g g t t c a g t g g c a g t g g a t c a g g g a
 c a g a t t t c a c a c t c a a g a t c a g c a g a g t g g a g g c t g a g g a
 t c t g g g a g t t t a t t t c t g c t c t c a a a g t g t a c a t g t t c c c
 a c g t t c g g a g g g g g g a c c a a g c t g g a a a t a a a a

20

配列番号48 — マウスモノクローナル抗体軽鎖可変領域アミノ酸配列

M E T E T L L L W V L L L W V P G S T G D I V L T Q S P A S L A V S L G Q
 R A I I S C K A S Q S V S F A G T G L M H W Y Q Q K S G Q Q P K L L I S R A S N
 L E A G V P T R F S G S G S R T D F T L N I H P V E E D D A A T Y Y C Q Q T M E
 Y P T F G G G T K L E I K

30

配列番号49 — マウスモノクローナル抗体軽鎖可変領域核酸配列

a t g g a g a c a g a a a c a c t c c t g c t a t g g g t g c t a c t g c
 t c t g g g t t c c a g g c t c c a c t g g t g a c a t t g t g c t g a c c c a
 a t c t c c a g c t t c t t t g g c t g t g t c t c t a g g g c a g a g g g c c
 a t c a t c t c c t g c a a g g c c a g c c a a a g t g t c a g t t t t g c t g
 g t a c t g g t t t a a t g c a c t g g t a c c a a c a g a a a t c a g g a c a
 g c a a c c c a a a c t c c t c a t c t c t c g t g c a t c c a a c c t a g a a
 g c t g g g g t t c c t a c c a g g t t t a g t g g c a g t g g g t c t a g g a
 c a g a c t t c a c c c t c a a t a t c c a t c c t g t g g a g g a a g a t g a
 t g c t g c a a c c t a t t a c t g t c a g c a a a c t a t g g a a t a t c c g
 a c g t t c g g t g g a g g c a c c a a g c t t g a a a t a a a a

40

配列番号50 — マウスモノクローナル抗体軽鎖可変領域アミノ酸配列

M K L P V R L L V L M F W I P A S S S D V V M T Q T P L S L P V S L G D Q
 V S I S C R S S Q I L L H S N G N T Y L H W Y L Q K P G Q S P K L L I Y K V S N
 R F S G V P D R F S G S G S G T D F T L K I S R V E A D D L G V Y F C S Q S V H
 V P T F G G G T K L E I K

配列番号51 — マウスモノクローナル抗体軽鎖可変領域核酸配列

a t g a a g t t g c c t g t t a g g c t g t t g g t g c t g a t g t t c t
 g g a t t c c t g c t t c c a g c a g t g a t g t t g t g a t g a c c c a a a c

50

t c c a c t c t c c c t g c c t g t c a g t c t t g g a g a t c a a g t c t c c
a t c t c t t g c a g a t c t a g t c a g a t c c t t c t a c a c a g t a a t g
g a a a c a c c t a t t t a c a t t g g t a c c t g c a g a a g c c a g g c c a
g t c t c c a a a g c t c c t g a t c t a c a a a g t t t c c a a c c g a t t t
t c t g g g g t c c c a g a c a g g t t c a g t g g c a g t g g a t c a g g g a
c a g a t t t c a c a c t c a a g a t c a g c a g a g t g g a g g c t g a t g a
t c t g g g a g t t t a t t t c t g c t c t c a a a g t g t a c a t g t t c c c
a c g t t c g g a g g g g g g a c c a a g c t g g a a a t a a a a

配列番号52 — マウスモノクローナル抗体軽鎖可変領域アミノ酸配列

M K L P V R L L V L M F W I P A S S S D V V M T Q T P L S L P V S L G D Q
A S I S C R S S Q S L V H S N G N T Y L H W Y L Q K P G Q S P K L L I Y K V S N
R F S G V P D R F S G S G S G T D F T L K I S R V E A E D L G V Y F C S Q S I H
V P T F G G G T K L E I K

10

配列番号53 — マウスモノクローナル抗体軽鎖可変領域核酸配列

a t g a a g t t g c c t g t t a g g c t g t t g g t g c t g a t g t t c t
g g a t t c c t g c t t c c a g c a g t g a t g t t g t g a t g a c c c a a a c
t c c a c t c t c c c t g c c t g t c a g t c t t g g a g a t c a a g c c t c c
a t c t c t t g c a g a t c t a g t c a g a g c c t t g t a c a c a g t a a t g
g a a a c a c c t a t t t a c a t t g g t a c c t g c a g a a g c c a g g c c a
g t c t c c a a a g c t c c t g a t c t a c a a a g t t t c c a a c c g a t t t
t c t g g g g t c c c a g a c a g g t t c a g t g g c a g t g g a t c a g g g a
c a g a t t t c a c a c t c a a g a t c a g c a g a g t g g a g g c t g a g g a
t c t g g g a g t t t a t t t c t g c t c t c a a a g t a t a c a t g t t c c c
a c g t t c g g a g g g g g g a c c a a g c t g g a a a t a a a a

20

配列番号54 — マウス—ヒトキメラ抗体の重鎖アミノ酸配列

M G W S W I L L F L L S V T A G V H S E V Q L Q Q S G P E L V K P G A S V
K I S C K A S G F T F T D Y Y M N W M K Q S H G K S L E W I G D I N P K N G G T
I F N Q N F R G K A T L T V D K S S S T A Y M E L R S L T S E D S A V Y Y C A R
S I L T G P F Y F D Y W G Q G T T L T V S S A S T K G P S V F P L A P C S R S T
S E S T A A L G C L V K D Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q
S S G L Y S L S S V V T V P S S S L G T K T Y T C N V D H K P S N T K V D K R V
E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E
V T C V V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S
T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K
A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A
V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S R L T V D K S R W Q
E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K

30

配列番号55 — マウス—ヒトキメラ抗体の重鎖核酸配列

a t g g g c t g g a g c t g g a t c c t g c t g t t c c t c c t g a g c g
t g a c a g c a g g a g t g c a c a g c g a g g t c c a g c t g c a a c a a t c
t g g a c c t g a a c t g g t g a a g c c t g g g g c t t c a g t g a a g a t a
t c c t g t a a g g c t t c t g g a t t c a c g t t c a c t g a c t a c t a c a
t g a a c t g g a t g a a g c a g a g c c a t g g a a a g a g c c t t g a g t g
g a t t g g a g a t a t t a a t c c t a a g a a t g g t g g t a c t a t c t t c
a a c c a g a a c t t c a g g g g c a a g g c c a c a t t g a c t g t g g a c a
a g t c c t c c a g c a c a g c c t a c a t g g a a c t c c g c a g c c t g a c
a t c t g a g g a c t c t g c a g t c t a t t a c t g t g c a a g a t c c a t t
t t a a c t g g g c c t t t c t a c t t t g a c t a c t g g g g c c a a g g c a
c c a c t c t c a c a g t c t c c t c a g c c t c t a c a a a g g g c c c c t c
c g t g t t t c c a c t g g c t c c c t g c a g c a g g t c t a c a t c c g a g

40

50

a g c a c c g c t g c t c t g g g a t g t c t g g t g a a g g a t t a c t t c c
 c t g a g c c a g t g a c c g t g a g c t g g a a c t c c g g a g c t c t g a c
 a t c c g g a g t g c a c a c c t t t c c t g c t g t g c t g c a g a g c t c t
 g g c c t g t a c a g c c t g t c c a g c g t g g t g a c a g t g c c a t c t t
 c c a g c c t g g g c a c c a a g a c a t a t a c c t g c a a c g t g g a c c a
 t a a g c c c a g c a a t a c c a a g g t g g a t a a g a g a g t g g a g t c t
 a a g t a c g g a c c a c c t t g c c c a c c a t g t c c a g c t c c t g a g t
 t t c t g g g a g g a c c a t c c g t g t t c c t g t t t c c t c c a a a g c c
 t a a g g a c a c c c t g a t g a t c t c t c g c a c a c c c g a g g t g a c c
 t g t g t g g t g g t g g a c g t g t c c c a g g a g g a t c c t g a g g t g c
 a g t t c a a c t g g t a c g t g g a t g g c g t g g a g g t g c a c a a t g c
 t a a g a c c a a g c c t a g g g a g g a g c a g t t t a a c a g c a c a t a c
 c g g g t g g t g t c t g t g c t g a c c g t g c t g c a t c a g g a c t g g c
 t g a a c g g c a a g g a g t a t a a g t g c a a g g t g a g c a a t a a g g g
 c c t g c c a t c t t c c a t c g a g a a g a c a a t c t c t a a g g c t a a g
 g g a c a g c c t a g g g a g c c a c a g g t g t a c a c c c t g c c c c c t t
 c c c a g g a g g a g a t g a c a a a g a a c c a g g t g a g c c t g a c c t g
 t c t g g t g a a g g g c t t c t a t c c t t c t g a c a t c g c t g t g g a g
 t g g g a g t c c a a t g g c c a g c c a g a g a a c a a t t a c a a g a c c a
 c a c c a c c c g t g c t g g a c t c c g a t g g c a g c t t c t t t c t g t a
 t t c c a g g c t g a c c g t g g a t a a g a g c c g g t g g c a g g a g g g c
 a a t g t g t t t t c t t g t t c c g t g a t g c a c g a a g c a c t g c a c a
 a c c a c t a c a c t c a g a a g t c c c t g t c a c t g t c c c t g g g c a a
 g t g a

10

20

配列番号56 — マウス—ヒトキメラ抗体の軽鎖アミノ酸配列

M G W S W I L L F L L S V T A G V H S D I V L T Q S P A S L A V S L G Q R
 A I I S C K A S Q S V S F A G T G L M H W Y Q Q K S G Q Q P K L L I S R A S N L
 E A G V P T R F S G S G S R T D F T L N I H P V E E D D A A T Y Y C Q Q T M E Y
 P T F G G G T K L E I K R T V A A P S V F I F P P S D E Q L K S G T A S V V C L
 L N N F Y P R E A K V Q W K V D N A L Q S G N S Q E S V T E Q D S K D S T Y S L
 S S T L T L S K A D Y E K H K V Y A C E V T H Q G L S S P V T K S F N R G E C

30

配列番号57 — マウス—ヒトキメラ抗体の軽鎖核酸配列

a t g g g c t g g a g c t g g a t c c t g c t g t t c c t c c t g a g c g
 t g a c a g c a g g a g t g c a c a g c g a c a t t g t g c t g a c c c a a t c
 t c c a g c t t c t t t g g c t g t g t c t c t a g g g c a g a g g g c c a t c
 a t c t c c t g c a a g g c c a g c c a a a g t g t c a g t t t t g c t g g t a
 c t g g t t t a a t g c a c t g g t a c c a a c a g a a a t c a g g a c a g c a
 a c c c a a a c t c c t c a t c t c t c g t g c a t c c a a c c t a g a a g c t
 g g g g t t c c t a c c a g g t t t a g t g g c a g t g g g t c t a g g a c a g
 a c t t c a c c c t c a a t a t c c a t c c t g t g g a g g a a g a t g a t g c
 t g c a a c c t a t t a c t g t c a g c a a a c t a t g g a a t a t c c g a c g
 t t c g g t g g a g g c a c c a a g c t t g a a a t t a a a c g a a c g g t g g
 c t g c a c c a t c t g t c t t c a t c t t c c c g c c a t c t g a t g a g c a
 g t t g a a a t c t g g a a c t g c c t c t g t t g t g t g c c t g c t g a a t
 a a c t t c t a t c c c a g a g a g g c c a a a g t a c a g t g g a a g g t g g
 a t a a c g c c c t c c a a t c g g g t a a c t c c c a g g a g a g t g t c a c
 a g a g c a g g a c a g c a a g g a c a g c a c c t a c a g c c t c a g c a g c
 a c c c t g a c g c t g a g c a a a g c a g a c t a c g a g a a a c a c a a a g
 t c t a c g c c t g c g a a g t c a c c c a t c a g g g c c t g a g c t c g c c
 c g t c a c a a a g a g c t t c a a c a g g g g a g a g t g t t a g

40

50

配列番号 58 - ヒト化重鎖可変領域アミノ酸配列

Q V Q L V Q S G A E V K K P G A S V K V S C K A S G F T F T D Y Y M N W V
R Q A P G Q G L E W M G D I N P K N G G T I F N Q N F R G R V T M T R D T S I S
T A Y M E L S R L R S D D T A V Y Y C A R S I L T G P F Y F D Y W G Q G T L V T
V S S

配列番号 59 - ヒト化軽鎖可変領域アミノ酸配列

D I V M T Q S P D S L A V S L G E R A T I N C K A S Q S V S F A G T G L M
H W Y Q Q K P G Q Q P K L L I Y R A S N L E A G V P D R F S G S G S G T D F T L
T I S S L Q A E D V A V Y Y C Q Q T M E Y P T F G G G T K L E I K

配列番号 60 - ヒト化重鎖可変領域アミノ酸配列

Q V Q L V Q S G A E V V K P G A S V K V S C K A S G F T F T D Y Y M N W M
R Q S P G Q S L E W M G D I N P K N G G T I F N Q N F R G R V T M T R D T S I S
T A Y M E L S R L R S D D T A V Y Y C A R S I L T G P F Y F D Y W G Q G T L V T
V S S

配列番号 61 - ヒト化軽鎖可変領域アミノ酸配列

D I V M T Q S P D S L A V S L G E R A T I N C K A S Q S V S F A G T G L M
H W Y Q Q K P G Q Q P K L L I Y R A S N L E A G V P D R F S G S G S G T D F T L
T I S S L Q A E D V A V Y Y C Q Q T M E Y P T F G G G T K L E I K

配列番号 62 - ヒト化重鎖可変領域アミノ酸配列

Q V Q L V Q S G A E V V K P G A S V K V S C K A S G F T F T D Y Y M N W M
R Q S P G Q S L E W I G D I N P K N G G T I F N Q N F R G R A T L T V D T S I S
T A Y M E L S R L R S D D T A V Y Y C A R S I L T G P F Y F D Y W G Q G T L V T
V S S

配列番号 63 - ヒト化軽鎖可変領域アミノ酸配列

D I V M T Q S P D S L A V S L G E R A T I N C K A S Q S V S F A G T G L M
H W Y Q Q K P G Q Q P K L L I Y R A S N L E A G V P D R F S G S G S G T D F T L
T I S S V Q A E D V A V Y Y C Q Q T M E Y P T F G G G T K L E I K

配列番号 64 - ヒト化重鎖可変領域アミノ酸配列

Q V Q L V Q S G A E V V K P G A S V K I S C K A S G F T F T D Y Y M N W M
K Q S P G Q S L E W I G D I N P K N G G T I F N Q N F R G R A T L T V D T S I S
T A Y M E L S R L R S D D T A V Y Y C A R S I L T G P F Y F D Y W G Q G T L L T
V S S

配列番号 65 - ヒト化軽鎖可変領域アミノ酸配列

D I V L T Q S P D S L A V S L G E R A T I N C K A S Q S V S F A G T G L M
H W Y Q Q K P G Q Q P K L L I Y R A S N L E A G V P D R F S G S G S G T D F T L
T I S S V Q A E D V A V Y Y C Q Q T M E Y P T F G G G T K L E I K

配列番号 66 - ヒト化重鎖アミノ酸配列

M G W S W I L L F L L S V T A G V H S Q V Q L V Q S G A E V K K P G A S V
K V S C K A S G F T F T D Y Y M N W V R Q A P G Q G L E W M G D I N P K N G G T
I F N Q N F R G R V T M T R D T S I S T A Y M E L S R L R S D D T A V Y Y C A R
S I L T G P F Y F D Y W G Q G T L V T V S S A S T K G P S V F P L A P C S R S T
S E S T A A L G C L V K D Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q
S S G L Y S L S S V V T V P S S S L G T K T Y T C N V D H K P S N T K V D K R V
E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E
V T C V V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S
T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K
A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A
V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S R L T V D K S R W Q
E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K

配列番号 67 - ヒト化重鎖核酸配列

a t g g g c t g g a g c t g g a t c c t g c t g t t c c t c c t g a g c g
 t g a c a g c a g g a g t g c a c a g c c a g g t c c a g c t g g t g c a g t c
 a g g a g c c g a a g t c a a a a a g c c c g g a g c c t c a g t c a a a g t g
 t c t t g t a a a g c c t c a g g g t t c a c a t t c a c c g a c t a c t a t a
 t g a a c t g g g t g c g g c a g g c a c c a g g a c a g g g c c t g g a g t g
 g a t g g g c g a t a t c a a c c c t a a g a a t g g c g g c a c a a t c t t c
 a a c c a g a a t t t t c g g g g c a g a g t g a c c a t g a c a c g g g a c a
 c c a g c a t c t c c a c a g c c t a c a t g g a g c t g t c t a g g c t g c g
 c a g c g a c g a t a c c g c c g t g t a c t a t t g c g c c a g g a g c a t c
 c t g a c t g g a c c t t t c t a c t t t g a t t a c t g g g g g c a g g g a a
 c t c t g g t g a c c g t g a g c a g c g c c t c t a c a a a g g g c c c c t c
 c g t g t t t c c a c t g g c t c c c t g c a g c a g g t c t a c a t c c g a g
 a g c a c c g c t g c t c t g g g a t g t c t g g t g a a g g a t t a c t t c c
 c t g a g c c a g t g a c c g t g a g c t g g a a c t c c g g a g c t c t g a c
 a t c c g g a g t g c a c a c c t t t c c t g c t g t g c t g c a g a g c t c t
 g g c c t g t a c a g c c t g t c c a g c g t g g t g a c a g t g c c a t c t t
 c c a g c c t g g g c a c c a a g a c a t a t a c c t g c a a c g t g g a c c a
 t a a g c c c a g c a a t a c c a a g g t g g a t a a g a g a g t g g a g t c t
 a a g t a c g g a c c a c c t t g c c c a c c a t g t c c a g c t c c t g a g t
 t t c t g g g a g g a c c a t c c g t g t t c c t g t t t c c t c c a a a g c c
 t a a g g a c a c c c t g a t g a t c t c t c g c a c a c c c g a g g t g a c c
 t g t g t g g t g g t g g a c g t g t c c c a g g a g g a t c c t g a g g t g c
 a g t t c a a c t g g t a c g t g g a t g g c g t g g a g g t g c a c a a t g c
 t a a g a c c a a g c c t a g g g a g g a g c a g t t t a a c a g c a c a t a c
 c g g g t g g t g t c t g t g c t g a c c g t g c t g c a t c a g g a c t g g c
 t g a a c g g c a a g g a g t a t a a g t g c a a g g t g a g c a a t a a g g g
 c c t g c c a t c t t c c a t c g a g a a g a c a a t c t c t a a g g c t a a g
 g g a c a g c c t a g g g a g c c a c a g g t g t a c a c c c t g c c c c c t t
 c c c a g g a g g a g a t g a c a a a g a a c c a g g t g a g c c t g a c c t g
 t c t g g t g a a g g g c t t c t a t c c t t c t g a c a t c g c t g t g g a g
 t g g g a g t c c a a t g g c c a g c c a g a g a a c a a t t a c a a g a c c a
 c a c c a c c c g t g c t g g a c t c c g a t g g c a g c t t c t t t c t g t a
 t t c c a g g c t g a c c g t g g a t a a g a g c c g g t g g c a g g a g g g c
 a a t g t g t t t t c t t g t t c c g t g a t g c a c g a a g c a c t g c a c a
 a c c a c t a c a c t c a g a a g t c c c t g t c a c t g t c c c t g g g c a a
 g t g a

10

20

30

配列番号68 — ヒト化軽鎖アミノ酸配列

M G W S W I L L F L L S V T A G V H S D I V M T Q S P D S L A V S L G E R
 A T I N C K A S Q S V S F A G T G L M H W Y Q Q K P G Q P P K L L I Y R A S N L
 E A G V P D R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q A E D V A V Y Y C Q Q T M E Y
 P T F G G G T K L E I K R T V A A P S V F I F P P S D E Q L K S G T A S V V C L
 L N N F Y P R E A K V Q W K V D N A L Q S G N S Q E S V T E Q D S K D S T Y S L
 S S T L T L S K A D Y E K H K V Y A C E V T H Q G L S S P V T K S F N R G E C

40

配列番号69 — ヒト化軽鎖核酸配列

a t g g g c t g g a g c t g g a t c c t g c t g t t c c t c c t g a g c g
 t g a c a g c a g g a g t g c a c a g c g a c a t c g t c a t g a c t c a g a g
 c c c c g a c a g c c t g g c c g t c t c a c t g g g c g a a a g a g c a a c t
 a t c a a c t g c a a a g c a t c a c a g a g c g t c t c t t t c g c c g g c a
 c c g g c c t g a t g c a c t g g t a c c a g c a g a a g c c a g g c c a g c c
 c c c t a a g c t g c t g a t c t a t a g g g c a a g c a a c c t g g a g g c a

50

g g a g t g c c a g a c a g a t t c t c t g g c a g c g g c t c c g g c a c a g
a c t t c a c c c t g a c a a t c a g c t c c c t g c a g g c a g a g g a c g t
g g c c g t g t a c t a c t g t c a g c a g a c t a t g g a a t a c c c t a c c
t t c g g a g g a g g c a c t a a a c t g g a a a t c a a a c g a a c g g t g g
c t g c a c c a t c t g t c t t c a t c t t c c c g c c a t c t g a t g a g c a
g t t g a a a t c t g g a a c t g c c t c t g t t g t g t g c c t g c t g a a t
a a c t t c t a t c c c a g a g a g g c c a a a g t a c a g t g g a a g g t g g
a t a a c g c c c t c c a a t c g g g t a a c t c c c a g g a g a g t g t c a c
a g a g c a g g a c a g c a a g g a c a g c a c c t a c a g c c t c a g c a g c
a c c c t g a c g c t g a g c a a a g c a g a c t a c g a g a a a c a c a a a g
t c t a c g c c t g c g a a g t c a c c c a t c a g g g c c t g a g c t c g c c
c g t c a c a a a g a g c t t c a a c a g g g g a g a g t g t t a g

10

配列番号70 ヒト化重鎖アミノ酸配列

M G W S W I L L F L L S V T A G V H S Q V Q L V Q S G A E V V K P G A S V
K V S C K A S G F T F T D Y Y M N W M R Q S P G Q S L E W M G D I N P K N G G T
I F N Q N F R G R V T M T R D T S I S T A Y M E L S R L R S D D T A V Y Y C A R
S I L T G P F Y F D Y W G Q G T L V T V S S A S T K G P S V F P L A P C S R S T
S E S T A A L G C L V K D Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q
S S G L Y S L S S V V T V P S S S L G T K T Y T C N V D H K P S N T K V D K R V
E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E
V T C V V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S
T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K
A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A
V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S R L T V D K S R W Q
E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K

20

配列番号71 ヒト化重鎖核酸配列

a t g g g c t g g a g c t g g a t c c t g c t g t t c c t c c t g a g c g
t g a c a g c a g g a g t g c a c a g c c a g g t c c a g c t g g t c c a g a g
c g g a g c c g a a g t g g t g a a g c c c g g a g c a a g c g t g a a g g t c
t c a t g c a a a g c c t c a g g g t t t a c a t t t a c c g a c t a c t a t a
t g a a c t g g a t g a g g c a g t c t c c a g g a c a g a g c c t g g a g t g
g a t g g g c g a t a t c a a c c c t a a g a a t g g c g g c a c a a t c t t c
a a c c a g a a t t t t c g g g g c a g a g t g a c c a t g a c a c g g g a c a
c c a g c a t c t c c a c a g c c t a c a t g g a g c t g t c c a g g c t g c g
c t c t g a c g a t a c c g c c g t g t a c t a t t g c g c c a g g a g c a t c
c t g a c a g g a c c t t t t t a c t t t g a c t a t t g g g g g c a g g g g a
c t c t g g t g a c c g t g a g c a g c g c c t c t a c a a a g g g c c c c t c
c g t g t t t c c a c t g g c t c c c t g c a g c a g g t c t a c a t c c g a g
a g c a c c g c t g c t c t g g g a t g t c t g g t g a a g g a t t a c t t c c
c t g a g c c a g t g a c c g t g a g c t g g a a c t c c g g a g c t c t g a c
a t c c g g a g t g c a c a c c t t t c c t g c t g t g c t g c a g a g c t c t
g g c c t g t a c a g c c t g t c c a g c g t g g t g a c a g t g c c a t c t t
c c a g c c t g g g c a c c a a g a c a t a t a c c t g c a a c g t g g a c c a
t a a g c c c a g c a a t a c c a a g g t g g a t a a g a g a g t g g a g t c t
a a g t a c g g a c c a c c t t g c c c a c c a t g t c c a g c t c c t g a g t
t t c t g g g a g g a c c a t c c g t g t t c c t g t t t c c t c c a a a g c c
t a a g g a c a c c c t g a t g a t c t c t c g c a c a c c c g a g g t g a c c
t g t g t g g t g g t g g a c g t g t c c c a g g a g g a t c c t g a g g t g c
a g t t c a a c t g g t a c g t g g a t g g c g t g g a g g t g c a c a a t g c
t a a g a c c a a g c c t a g g g a g g a g c a g t t t a a c a g c a c a t a c

30

40

50

c g g g t g g t g t c t g t g c t g a c c g t g c t g c a t c a g g a c t g g c
t g a a c g g c a a g g a g t a t a a g t g c a a g g t g a g c a a t a a g g g
c c t g c c a t c t t c c a t c g a g a a g a c a a t c t c t a a g g c t a a g
g g a c a g c c t a g g g a g c c a c a g g t g t a c a c c c t g c c c c t t
c c c a g g a g g a g a t g a c a a a g a a c c a g g t g a g c c t g a c c t g
t c t g g t g a a g g g c t t c t a t c c t t c t g a c a t c g c t g t g g a g
t g g g a g t c c a a t g g c c a g c c a g a g a a c a a t t a c a a g a c c a
c a c c a c c c g t g c t g g a c t c c g a t g g c a g c t t c t t t c t g t a
t t c c a g g c t g a c c g t g g a t a a g a g c c g g t g g c a g g a g g g c
a a t g t g t t t t c t t g t t c c g t g a t g c a c g a a g c a c t g c a c a
a c c a c t a c a c t c a g a a g t c c c t g t c a c t g t c c c t g g g c a a
g t g a

10

配列番号72 ヒト化軽鎖アミノ酸配列

M G W S W I L L F L L S V T A G V H S D I V M T Q S P D S L A V S L G E R
A T I N C K A S Q S V S F A G T G L M H W Y Q Q K P G Q Q P K L L I Y R A S N L
E A G V P D R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q A E D V A V Y Y C Q Q T M E Y
P T F G G G T K L E I K R T V A A P S V F I F P P S D E Q L K S G T A S V V C L
L N N F Y P R E A K V Q W K V D N A L Q S G N S Q E S V T E Q D S K D S T Y S L
S S T L T L S K A D Y E K H K V Y A C E V T H Q G L S S P V T K S F N R G E C

配列番号73 ヒト化軽鎖核酸配列

20

a t g g g c t g g a g c t g g a t c c t g c t g t t c c t c c t g a g c g
t g a c a g c a g g a g t g c a c a g c g a c a t t g t g a t g a c t c a g a g
c c c c g a t a g c c t g g c c g t c t c c c t g g g c g a a a g a g c a a c c
a t t a a c t g t a a a g c a a g c c a g a g c g t g a g c t t c g c t g g c a
c t g g g c t g a t g c a c t g g t a c c a g c a g a a g c c c g g a c a g c a
g c c t a a a c t g c t g a t c t a t c g a g c a t c t a a c c t g g a g g c a
g g a g t g c c a g a c a g a t t c t c t g g a a g t g g c t c a g g g a c c g
a c t t c a c c c t g a c a a t t a g c t c c c t g c a g g c c g a a g a c g t
g g c t g t c t a c t a c t g t c a g c a g a c t a t g g a a t a c c c c a c c
t t c g g a g g a g g c a c c a a a c t g g a a a t c a a g c g a a c g g t g g
c t g c a c c a t c t g t c t t c a t c t t c c c g c c a t c t g a t g a g c a
g t t g a a a t c t g g a a c t g c c t c t g t t g t g t g c c t g c t g a a t
a a c t t c t a t c c c a g a g a g g c c a a a g t a c a g t g g a a g g t g g
a t a a c g c c c t c c a a t c g g g t a a c t c c c a g g a g a g t g t c a c
a g a g c a g g a c a g c a a g g a c a g c a c c t a c a g c c t c a g c a g c
a c c c t g a c g c t g a g c a a a g c a g a c t a c g a g a a a c a c a a a g
t c t a c g c c t g c g a a g t c a c c c a t c a g g g c c t g a g c t c g c c
c g t c a c a a a g a g c t t c a a c a g g g g a g a g t g t t a g

30

配列番号74 ヒト化重鎖アミノ酸配列

40

M G W S W I L L F L L S V T A G V H S Q V Q L V Q S G A E V V K P G A S V
K V S C K A S G F T F T D Y Y M N W M R Q S P G Q S L E W I G D I N P K N G G T
I F N Q N F R G R A T L T V D T S I S T A Y M E L S R L R S D D T A V Y Y C A R
S I L T G P F Y F D Y W G Q G T L V T V S S A S T K G P S V F P L A P C S R S T
S E S T A A L G C L V K D Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q
S S G L Y S L S S V V T V P S S S L G T K T Y T C N V D H K P S N T K V D K R V
E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E
V T C V V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S
T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K
A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A
V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S R L T V D K S R W Q

50

E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K

配列番号75 ヒト化重鎖核酸配列

```

a t g g g c t g g a g c t g g a t c c t g c t g t t c c t c c t g a g c g
t g a c a g c a g g a g t g c a c a g c c a g g t c c a g c t g g t g c a g t c
a g g g g c a g a g g t g g t c a a a c c c g g a g c a a g t g t c a a a g t g
t c t t g t a a g g c a t c a g g c t t c a c a t t c a c c g a c t a c t a t a
t g a a c t g g a t g a g g c a g t c t c c a g g a c a g a g c c t g g a g t g
g a t c g g c g a t a t c a a c c c t a a g a a t g g c g g c a c a a t c t t c
a a c c a g a a t t t t c g g g g c a g a g c c a c c c t g a c a g t g g a c a
c c a g c a t c t c c a c a g c c t a c a t g g a g c t g t c c a g g c t g c g
c t c t g a c g a t a c c g c c g t g t a c t a t t g c g c c a g g a g c a t c
c t g a c t g g a c c t t t c t a c t t t g a c t a c t g g g g g c a g g g a a
c a c t g g t g a c c g t c t c c t c a g c c t c t a c a a a g g g c c c c t c
c g t g t t t c c a c t g g c t c c c t g c a g c a g g t c t a c a t c c g a g
a g c a c c g c t g c t c t g g g a t g t c t g g t g a a g g a t t a c t t c c
c t g a g c c a g t g a c c g t g a g c t g g a a c t c c g g a g c t c t g a c
a t c c g g a g t g c a c a c c t t t c c t g c t g t g c t g c a g a g c t c t
g g c c t g t a c a g c c t g t c c a g c g t g g t g a c a g t g c c a t c t t
c c a g c c t g g g c a c c a a g a c a t a t a c c t g c a a c g t g g a c c a
t a a g c c c a g c a a t a c c a a g g t g g a t a a g a g a g t g g a g t c t
a a g t a c g g a c c a c c c t t g c c c a c c a t g t c c a g c t c c t g a g t
t t c t g g g a g g a c c a t c c g t g t t c c t g t t t c c t c c a a a g c c
t a a g g a c a c c c t g a t g a t c t c t c g c a c a c c c g a g g t g a c c
t g t g t g g t g g t g g a c g t g t c c c a g g a g g a t c c t g a g g t g c
a g t t c a a c t g g t a c g t g g a t g g c g t g g a g g t g c a c a a t g c
t a a g a c c a a g c c t a g g g a g g a g c a g t t t a a c a g c a c a t a c
c g g g t g g t g t c t g t g c t g a c c g t g c t g c a t c a g g a c t g g c
t g a a c g g c a a g g a g t a t a a g t g c a a g g t g a g c a a t a a g g g
c c t g c c a t c t t c c a t c g a g a a g a c a a t c t c t a a g g c t a a g
g g a c a g c c t a g g g a g c c a c a g g t g t a c a c c c t g c c c c c t t
c c c a g g a g g a g a t g a c a a a g a a c c a g g t g a g c c t g a c c t g
t c t g g t g a a g g g c t t c t a t c c t t c t g a c a t c g c t g t g g a g
t g g g a g t c c a a t g g c c a g c c a g a g a a c a a t t a c a a g a c c a
c a c c a c c c g t g c t g g a c t c c g a t g g c a g c t t c t t t c t g t a
t t c c a g g c t g a c c g t g g a t a a g a g c c g g t g g c a g g a g g g c
a a t g t g t t t t c t t g t t c c g t g a t g c a c g a a g c a c t g c a c a
a c c a c t a c a c t c a g a a g t c c c t g t c a c t g t c c c t g g g c a a
g t g a

```

配列番号76 ヒト化軽鎖アミノ酸配列

```

M G W S W I L L F L L S V T A G V H S D I V M T Q S P D S L A V S L G E R
A T I N C K A S Q S V S F A G T G L M H W Y Q Q K P G Q Q P K L L I Y R A S N L
E A G V P D R F S G S G S G T D F T L T I S S V Q A E D V A V Y Y C Q Q T M E Y
P T F G G G T K L E I K R T V A A P S V F I F P P S D E Q L K S G T A S V V C L
L N N F Y P R E A K V Q W K V D N A L Q S G N S Q E S V T E Q D S K D S T Y S L
S S T L T L S K A D Y E K H K V Y A C E V T H Q G L S S P V T K S F N R G E C

```

配列番号77 ヒト化軽鎖核酸配列

```

a t g g g c t g g a g c t g g a t c c t g c t g t t c c t c c t g a g c g
t g a c a g c a g g a g t g c a c a g c g a t a t t g t c a t g a c t c a g a g
c c c c g a c t c a c t g g c c g t c t c a c t g g g c g a a a g a g c a a c c
a t c a a c t g c a a a g c c t c a c a g a g c g t c t c t t t c g c c g g c a

```

c c g g c c t g a t g c a c t g g t a c c a g c a g a a g c c c g g c c a g c a
 g c c t a a g c t g c t g a t c t a t a g g g c a a g c a a c c t g g a g g c a
 g g a g t g c c a g a c a g a t t c t c t g g c a g c g g c t c c g g c a c a g
 a c t t c a c c c t g a c a a t c a g c t c c g t g c a g g c a g a g g a c g t
 g g c c g t g t a c t a c t g t c a g c a g a c t a t g g a a t a c c c t a c c
 t t c g g g g g c g g c a c a a a a c t g g a a a t c a a a c g a a c g g t g g
 c t g c a c c a t c t g t c t t c a t c t t c c c g c c a t c t g a t g a g c a
 g t t g a a a t c t g g a a c t g c c t c t g t t g t g t g c c t g c t g a a t
 a a c t t c t a t c c c a g a g a g g c c a a a g t a c a g t g g a a g g t g g
 a t a a c g c c c t c c a a t c g g g t a a c t c c c a g g a g a g t g t c a c
 a g a g c a g g a c a g c a a g g a c a g c a c c t a c a g c c t c a g c a g c
 a c c c t g a c g c t g a g c a a a g c a g a c t a c g a g a a a c a c a a a g
 t c t a c g c c t g c g a a g t c a c c c a t c a g g g c c t g a g c t c g c c
 c g t c a c a a a g a g c t t c a a c a g g g g a g a g t g t t a g

配列番号78 — ヒト化重鎖アミノ酸配列

M G W S W I L L F L L S V T A G V H S Q V Q L V Q S G A E V V K P G A S V
 K I S C K A S G F T F T D Y Y M N W M K Q S P G Q S L E W I G D I N P K N G G T
 I F N Q N F R G R A T L T V D T S I S T A Y M E L S R L R S D D T A V Y Y C A R
 S I L T G P F Y F D Y W G Q G T L L T V S S A S T K G P S V F P L A P C S R S T
 S E S T A A L G C L V K D Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q
 S S G L Y S L S S V V T V P S S S L G T K T Y T C N V D H K P S N T K V D K R V
 E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E
 V T C V V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S
 T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K
 A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A
 V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S R L T V D K S R W Q
 E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K

配列番号79 — ヒト化重鎖核酸配列

a t g g g c t g g a g c t g g a t c c t g c t g t t c c t c c t g a g c g
 t g a c a g c a g g a g t g c a c a g c c a g g t g c a g c t g g t c c a g a g
 c g g a g c a g a g g t g g t c a a g c c c g g a g c a a g c g t c a a a a t c
 a g t t g t a a g g c a t c a g g g t t c a c t t t c a c c g a c t a c t a t a
 t g a a c t g g a t g a a g c a g t c t c c a g g a c a g a g c c t g g a g t g
 g a t c g g c g a t a t c a a c c c t a a g a a t g g c g g c a c a a t c t t c
 a a c c a g a a t t t t c g g g g c a g a g c c a c c c t g a c a g t g g a c a
 c c a g c a t c t c c a c a g c c t a c a t g g a g c t g t c c a g g c t g c g
 c t c t g a c g a t a c c g c c g t g t a c t a t t g c g c c c g g a g c a t c
 c t g a c c g g a c c t t t c t a t t t t g a t t a t t g g g g c c a g g g c a
 c a c t g c t g a c t g t c t c t t c c g c c t c t a c a a a g g g c c c c t c
 c g t g t t t c c a c t g g c t c c c t g c a g c a g g t c t a c a t c c g a g
 a g c a c c g c t g c t c t g g g a t g t c t g g t g a a g g a t t a c t t c c
 c t g a g c c a g t g a c c g t g a g c t g g a a c t c c g g a g c t c t g a c
 a t c c g g a g t g c a c a c c t t t c c t g c t g t g c t g c a g a g c t c t
 g g c c t g t a c a g c c t g t c c a g c g t g g t g a c a g t g c c a t c t t
 c c a g c c t g g g c a c c a a g a c a t a t a c c t g c a a c g t g g a c c a
 t a a g c c c a g c a a t a c c a a g g t g g a t a a g a g a g t g g a g t c t
 a a g t a c g g a c c a c c t t g c c c a c c a t g t c c a g c t c c t g a g t
 t t c t g g g a g g a c c a t c c g t g t t c c t g t t t c c t c c a a a g c c
 t a a g g a c a c c c t g a t g a t c t c t c g c a c a c c c g a g g t g a c c
 t g t g t g g t g g t g g a c g t g t c c c a g g a g g a t c c t g a g g t g c

a g t t c a a c t g g t a c g t g g a t g g c g t g g a g g t g c a c a a t g c
 t a a g a c c a a g c c t a g g g a g g a g c a g t t t a a c a g c a c a t a c
 c g g g t g g t g t c t g t g c t g a c c g t g c t g c a t c a g g a c t g g c
 t g a a c g g c a a g g a g t a t a a g t g c a a g g t g a g c a a t a a g g g
 c c t g c c a t c t t c c a t c g a g a a g a c a a t c t c t a a g g c t a a g
 g g a c a g c c t a g g g a g c c a c a g g t g t a c a c c c t g c c c c t t
 c c c a g g a g g a g a t g a c a a a g a a c c a g g t g a g c c t g a c c t g
 t c t g g t g a a g g g c t t c t a t c c t t c t g a c a t c g c t g t g g a g
 t g g g a g t c c a a t g g c c a g c c a g a g a a c a a t t a c a a g a c c a
 c a c c a c c c g t g c t g g a c t c c g a t g g c a g c t t c t t t c t g t a
 t t c c a g g c t g a c c g t g g a t a a g a g c c g g t g g c a g g a g g g c
 a a t g t g t t t t c t t g t t c c g t g a t g c a c g a a g c a c t g c a c a
 a c c a c t a c a c t c a g a a g t c c c t g t c a c t g t c c c t g g g c a a
 g t g a

10

配列番号 80 — ヒト化軽鎖アミノ酸配列

M G W S W I L L F L L S V T A G V H S D I V L T Q S P D S L A V S L G E R
 A T I N C K A S Q S V S F A G T G L M H W Y Q Q K P G Q Q P K L L I Y R A S N L
 E A G V P D R F S G S G S G T D F T L T I S S V Q A E D V A V Y Y C Q Q T M E Y
 P T F G G G T K L E I K R T V A A P S V F I F P P S D E Q L K S G T A S V V C L
 L N N F Y P R E A K V Q W K V D N A L Q S G N S Q E S V T E Q D S K D S T Y S L
 S S T L T L S K A D Y E K H K V Y A C E V T H Q G L S S P V T K S F N R G E C

20

配列番号 81 — ヒト化軽鎖核酸配列

a t g g g c t g g a g c t g g a t c c t g c t g t t c c t c c t g a g c g
 t g a c a g c a g g a g t g c a c a g c g a c a t c g t c c t g a c t c a g a g
 c c c c g a c a g c c t g g c a g t g a g c c t g g g a g a a a g a g c a a c c
 a t t a a t t g t a a a g c a t c a c a g a g c g t g t c t t t c g c c g g c a
 c c g g c c t g a t g c a c t g g t a c c a g c a g a a g c c c g g c c a g c a
 g c c t a a g c t g c t g a t c t a t a g g g c a a g c a a c c t g g a g g c a
 g g a g t g c c a g a c a g a t t c t c t g g c a g c g g c t c c g g c a c a g
 a c t t c a c c c t g a c a a t c a g c t c c g t g c a g g c a g a g g a c g t
 g g c c g t g t a c t a t t g t c a g c a g a c t a t g g a g t a t c c t a c c
 t t c g g g g g c g g c a c c a a a c t g g a a a t c a a a c g a a c g g t g g
 c t g c a c c a t c t g t c t t c a t c t t c c c g c c a t c t g a t g a g c a
 g t t g a a a t c t g g a a c t g c c t c t g t t g t g t g c c t g c t g a a t
 a a c t t c t a t c c c a g a g a g g c c a a a g t a c a g t g g a a g g t g g
 a t a a c g c c c t c c a a t c g g g t a a c t c c c a g g a g a g t g t c a c
 a g a g c a g g a c a g c a a g g a c a g c a c c t a c a g c c t c a g c a g c
 a c c c t g a c g c t g a g c a a a g c a g a c t a c g a g a a a c a c a a a g
 t c t a c g c c t g c g a a g t c a c c c a t c a g g g c c t g a g c t c g c c
 c g t c a c a a a g a g c t t c a a c a g g g g a g a g t g t t a g

30

40

配列番号 82 — 軽鎖定常領域アミノ酸配列

R T V A A P S V F I F P P S D E Q L K S G T A S V V C L L N N F Y P R E A
 K V Q W K V D N A L Q S G N S Q E S V T E Q D S K D S T Y S L S S T L T L S K A
 D Y E K H K V Y A C E V T H Q G L S S P V T K S F N R G E C

配列番号 83 — 軽鎖定常領域アミノ酸配列

G Q P K A A P S V T L F P P S S E E L Q A N K A T L V C L I S D F Y P G A
 V T V A W K A D S S P V K A G V E T T T P S K Q S N N K Y A A S S Y L S L T P E
 Q W K S H R S Y S C Q V T H E G S T V E K T V A P T E C S

配列番号 84 — 重鎖定常領域アミノ酸配列

A S T K G P S V F P L A P C S R S T S E S T A A L G C L V K D Y F P E P V

50

TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSSVVTVPPSSSLG
 TKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESEKYGPCCPPCPAPEFLGG
 PSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNW
 YVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
 EYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYITLPPSQEE
 MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV
 LDDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT
 QKSLSLSLGLGK

【図 1】

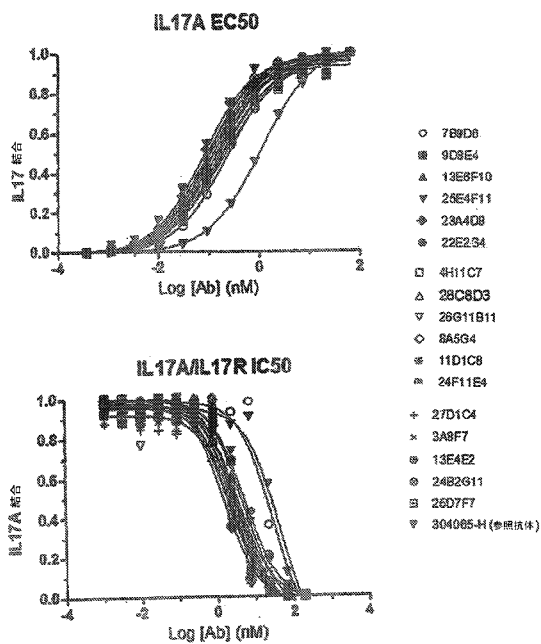


FIG. 1

【図 2】

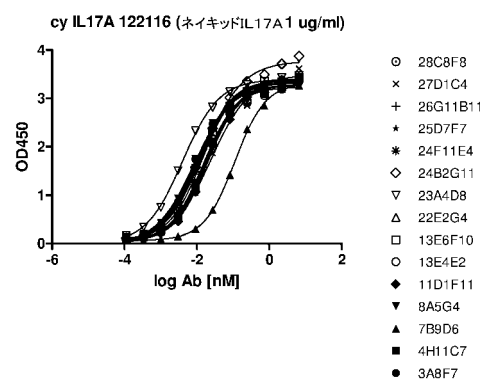


FIG. 2

【 図 3 】

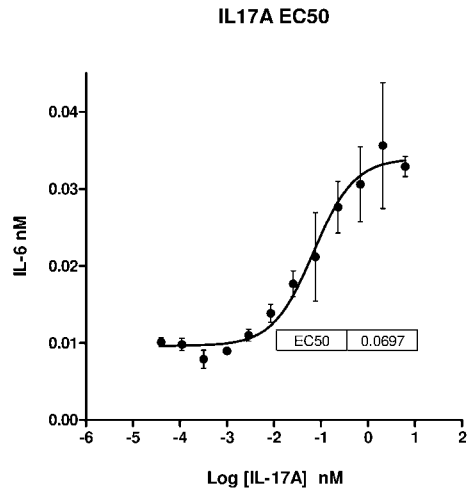


FIG. 3

【 図 4 】

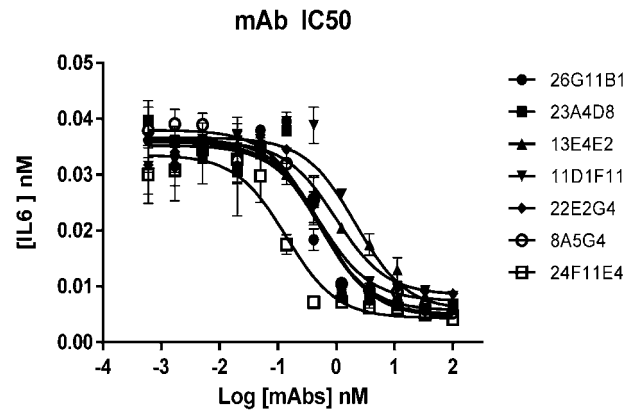


FIG. 4

【 図 5 】

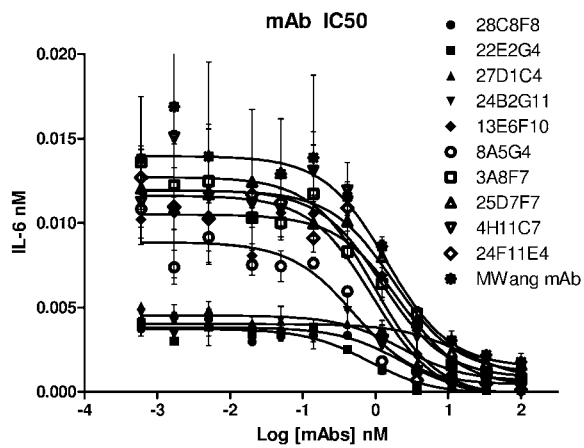


FIG. 5

【配列表】

2021519589000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US19/24794

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC - A61K 39/395; A61P 43/00; C07K 16/00, 16/18, 16/24; C12N 5/02 (2019.01)

CPC - A61K 39/395; C07K 16/18, 16/24, 16/244

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

See Search History document

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

See Search History document

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

See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X — Y	US 2016/0039948 A1 (AMGEN RESEARCH et al.) 11 February 2016; paragraph [0099]; claim 1	1 — 2
X	US 2008/0095775 A1 (LEWIS et al.) 24 April 2008; abstract, paragraphs [0147], [0167], [0450]; Table 1	10, 11/10
Y	US 2006/0251668 A1 (GOLETZ et al.) 09 November 2006; paragraph [0015]; claim 75	2
A	US 2002/0098527 A1 (SHITARA et al.) 25 July 2002; claim 15	3, 9, 11/3, 11/9
A	US 2004/0005615 A1 (LI et al.) 08 January 2004; paragraph [0058]	3, 9, 11/3, 11/9

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"D" document cited by the applicant in the international application

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 July 2019 (22.07.2019)

Date of mailing of the international search report

06 AUG 2019

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer

Shana Thomas

Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US19/24794

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.: 12, 19-28
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

---Please See Supplemental Page---

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.:
1-3, 9-10, 11/3, 11/9-10; SEQ ID NOs: 2, 7, 13, 18, 22, 25

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
Information on patent family members

International application No.

PCT/US19/24794

***-Continued from Box No. III Observations where unity of invention is lacking: ***-

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

Groups I+: Claims 1-11, 13-18; and SEQ ID Nos: 18 (LCDR1), 22 (LCDR2), 25 (LCDR3); 2 (HCDR1), 7 (HCDR2) and 13 (HCDR3) are directed toward an isolated antibody that specifically binds human IL-17A.

The antibodies will be searched to the extent that they encompass a light chain comprising a light chain variable region encompassing SEQ ID NO: 18 (first exemplary LCDR1), SEQ ID NO: 22 (first exemplary LCDR2), and SEQ ID NO: 25 (first exemplary LCDR3); and a heavy chain comprising a heavy chain variable region encompassing SEQ ID NO: 2 (first exemplary HCDR1), SEQ ID NO: 7 (first exemplary HCDR2) and SEQ ID NO: 13 (first exemplary HCDR3). Applicant is invited to elect additional pair(s) of heavy and light chain sequence(s), with associated variable region sequence(s), and CDR(s), with specified SEQ ID NOs: for each, or with specified substitution(s) at specified site(s) of a SEQ ID NO., such that the sequence of each elected species is fully specified (i.e. no optional or variable residues or substituents), and available as an option within at least one searchable claim, to be searched. Additional set(s) of antibody sequence(s) will be searched upon the payment of additional fees. It is believed that claims 1-3 (each in-part), 9 (in-part), 10, and 11 (in-part) encompass this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they encompass SEQ ID Nos: 18 (LCDR1), 22 (LCDR2), 25 (LCDR3); 2 (HCDR1), 7 (HCDR2) and 13 (HCDR3). Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected set(s) of antibody sequence(s). Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined. An exemplary election would be SEQ ID Nos: 19 (LCDR1), 23 (LCDR2), 26 (LCDR3); 3 (HCDR1), 8 (HCDR2), and 14 (HCDR3).

Groups I+ share the technical features including: an isolated antibody, or antigen-binding fragment thereof, which specifically binds human IL-17A and comprises: (a) a light chain variable region comprising a CDR1 sequence, CDR2 sequence, and CDR3 sequence and comprises a heavy chain variable region sequence comprising a CDR1, CDR2, and CDR3 sequence; an isolated antibody or antigen-binding fragment thereof which binds to human IL-17A with substantially the same or greater K_d as a reference antibody; (b) competes for binding to human IL-17A with said reference antibody; or (c) is less immunogenic in a human subject than said reference antibody.

However, these shared technical features are previously disclosed by US 2008/0095775 A1 to Lewis et al. (hereinafter 'Lewis').

Lewis discloses an isolated antibody or fragment thereof which specifically binds human IL-17A (an isolated antibody which specifically binds human IL-17A; abstract, paragraph [0147], Table 1) and comprises: (a) a light chain variable region comprising a CDR1 sequence, CDR2 sequence, and CDR3 sequence (comprises: (a) a light chain variable region comprising a CDR1 sequence, CDR2 sequence, and CDR3 sequence; paragraph [0155]) and comprises a heavy chain variable region sequence comprising a CDR1, CDR2, and CDR3 sequence (comprises a heavy chain variable region sequence comprising a CDR1, CDR2, and CDR3 sequence); and an isolated antibody or antigen-binding fragment thereof which competes for binding to human IL-17A with a reference antibody (paragraph [0167]).

Since none of the special technical features of the Groups I+ inventions is found in more than one of the inventions, and since all of the shared technical features are previously disclosed by the Lewis reference, 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)
C 1 2 N	1/19	(2006.01)	C 1 2 N	1/19
C 1 2 N	1/21	(2006.01)	C 1 2 N	1/21
C 1 2 N	5/10	(2006.01)	C 1 2 N	5/10
A 6 1 K	39/395	(2006.01)	A 6 1 K	39/395
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K	45/00
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	37/06
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T W E E N

(72)発明者 ファン, メイ

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 1 3 6 0, サウザンドオークス, フィールドクレストコート 3 6 4 8

Fターム(参考) 4B065 AA01X AA57X AA72X AA90X AB01 BA02 CA25 CA44
4C084 AA19 MA02 NA05 ZB082 ZB112 ZB262 ZC412
4C085 AA14 AA15 AA16 CC23 EE01
4H045 AA11 AA20 AA30 BA10 BA41 DA76 EA20 EA28 FA72 FA74
GA26