

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第1区分

【発行日】平成29年7月20日(2017.7.20)

【公表番号】特表2017-508463(P2017-508463A)

【公表日】平成29年3月30日(2017.3.30)

【年通号数】公開・登録公報2017-013

【出願番号】特願2016-555518(P2016-555518)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/09	(2006.01)
C 0 7 K	16/24	(2006.01)
C 1 2 P	21/08	(2006.01)
C 1 2 P	21/02	(2006.01)
C 1 2 N	1/15	(2006.01)
C 1 2 N	1/19	(2006.01)
C 1 2 N	1/21	(2006.01)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	37/00	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	5/14	(2006.01)
A 6 1 P	11/06	(2006.01)
A 6 1 P	37/08	(2006.01)
A 6 1 P	17/06	(2006.01)
A 6 1 P	17/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/06	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	7/02	(2006.01)
A 6 1 P	13/12	(2006.01)
A 6 1 P	1/16	(2006.01)
A 6 1 P	31/04	(2006.01)
A 6 1 P	31/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/02	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/14	(2006.01)
A 6 1 P	25/16	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	7/06	(2006.01)
A 6 1 P	9/04	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 P	17/14	(2006.01)
A 6 1 P	31/18	(2006.01)
A 6 1 P	15/00	(2006.01)
A 6 1 P	19/06	(2006.01)

A 6 1 P	27/02	(2006.01)
A 6 1 P	25/18	(2006.01)
A 6 1 P	25/24	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 P	1/18	(2006.01)
A 6 1 P	21/02	(2006.01)
A 6 1 P	9/12	(2006.01)
A 6 1 P	17/02	(2006.01)
A 6 1 P	9/06	(2006.01)
A 6 1 P	39/02	(2006.01)
A 6 1 P	31/10	(2006.01)
A 6 1 P	31/16	(2006.01)
A 6 1 P	25/06	(2006.01)
A 6 1 P	3/00	(2006.01)
A 6 1 P	21/04	(2006.01)
A 6 1 P	11/02	(2006.01)
A 6 1 P	19/10	(2006.01)
A 6 1 P	7/00	(2006.01)
A 6 1 P	31/12	(2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N	15/00	Z N A A
C 0 7 K	16/24	
C 1 2 P	21/08	
C 1 2 P	21/02	C
C 1 2 N	1/15	
C 1 2 N	1/19	
C 1 2 N	1/21	
C 1 2 N	5/10	
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	37/00	
A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	5/14	
A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	7/02	
A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	31/00	
A 6 1 P	37/02	

A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 25/14
A 6 1 P 25/16
A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 7/06
A 6 1 P 9/04
A 6 1 P 11/00
A 6 1 P 17/14
A 6 1 P 31/18
A 6 1 P 15/00
A 6 1 P 19/06
A 6 1 P 27/02
A 6 1 P 25/18
A 6 1 P 25/24
A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 35/02
A 6 1 P 1/18
A 6 1 P 21/02
A 6 1 P 9/12
A 6 1 P 17/02
A 6 1 P 9/06
A 6 1 P 39/02
A 6 1 P 31/10
A 6 1 P 31/16
A 6 1 P 25/06
A 6 1 P 3/00
A 6 1 P 21/04
A 6 1 P 11/02
A 6 1 P 19/10
A 6 1 P 9/10 1 0 1
A 6 1 P 7/00
A 6 1 P 31/12

【手続補正書】**【提出日】**平成29年6月6日(2017.6.6)**【手続補正1】****【補正対象書類名】**特許請求の範囲**【補正対象項目名】**全文**【補正方法】**変更**【補正の内容】****【特許請求の範囲】****【請求項1】**

ヒト I L - 1 7 A に特異的に結合する単離されたモノクローナル抗体または重鎖の可変領域 (V_H) および軽鎖の可変領域 (V_L) を含有するそのフラグメントであって、該抗体またはそのフラグメントが、以下：

a) 3 個の超可変領域 H C D R 1 、 H C D R 2 および H C D R 3 を含む重鎖可変ドメイン (V_H) 、ここで

H C D R 1 は、 S E Q I D N O : 1 : F - T - F - S - X 3 1 - X 3 2 - X 3 3 - X 3 4 - X 3 5 (K a b a t インデックスに従う番号付け) のアミノ酸配列を含み、ここ

で

X 3 1 は、 N、 D、 K、 L、 P または T を含む群から選択されるアミノ酸であり；
 X 3 2 は、 Y および F を含む群から選択されるアミノ酸であり；
 X 3 3 は、 A、 G、 N、 S、 T または V を含む群から選択されるアミノ酸であり；
 X 3 4 は、 M および I を含む群から選択されるアミノ酸であり；
 X 3 5 は、 S、 G、 N または T を含む群から選択されるアミノ酸である；
 H C D R 2 は、 S E Q I D N O : 2 : X 5 0 - I - X 5 2 - X 5 2 a - X 5 2 b -
 X 5 3 - G - X 5 5 - X 5 6 - X 5 7 - X 5 8 のアミノ酸配列を含み、ここで
 X 5 0 は、 R、 G、 I、 L、 M および S を含む群から選択されるアミノ酸であり；
 X 5 2 は、 D および E を含む群から選択されるアミノ酸であり；
 X 5 2 a は、 G および M を含む群から選択されるアミノ酸であり；
 X 5 2 b は、 G、 L、 R および V を含む群から選択されるアミノ酸であり；
 X 5 3 は、 I および L を含む群から選択されるアミノ酸であり；
 X 5 5 は、 S、 T、 L、 R および W を含む群から選択されるアミノ酸であり；
 X 5 6 は、 S、 T、 S および Y を含む群から選択されるアミノ酸であり；
 X 5 7 は、 S、 T、 L、 R および W を含む群から選択されるアミノ酸であり；
 X 5 8 は、 Y、 T、 L および K を含む群から選択されるアミノ酸である；
 H C D R 3 は、 S E Q I D N O : 3 : - - - X 9 4 - X 9 5 - Y - X 9 7 - X 9
 8 - X 9 9 - X 1 0 0 - X 1 0 0 a のアミノ酸配列を含み、ここで
 X 9 4 は、 R、 V、 A および I を含む群から選択されるアミノ酸であり；
 X 9 5 は、 N、 E、 L、 S、 T および V を含む群から選択されるアミノ酸であり；
 X 9 7 は、 Y、 F および V を含む群から選択されるアミノ酸であり；
 X 9 8 は、 G および S を含む群から選択されるアミノ酸であり；
 X 9 9 は、 M、 A、 F、 L、 P および Y を含む群から選択されるアミノ酸であり；
 X 1 0 0 は、 Y、 F、 H、 I、 S および W を含む群から選択されるアミノ酸であり；
 X 1 0 0 a は、 Y、 A、 I、 N、 R、 S および V を含む群から選択されるアミノ酸である；
 b) 3 個の超可変領域 L C D R 1、 L C D R 2 および L C D R 3 を含む軽鎖可変ドメイン (V L) 、ここで
 L C D R 1 は、 S E Q I D N O : 4 : T - G - T - S - X 2 8 - X 2 9 - X 3 0 -
 X 3 1 - X 3 2 - X 3 3 - X 3 4 - X 3 5 のアミノ酸配列を含み、ここで
 X 2 8 は、 E、 N および R を含む群から選択されるアミノ酸であり；
 X 2 9 は、 D、 S および T を含む群から選択されるアミノ酸であり；
 X 3 0 は、 V、 L および R を含む群から選択されるアミノ酸であり；
 X 3 1 は、 G および V を含む群から選択されるアミノ酸であり；
 X 3 2 は、 F、 Y、 L、 S、 T および V を含む群から選択されるアミノ酸であり；
 X 3 3 は、 G、 L および V を含む群から選択されるアミノ酸であり；
 X 3 4 は、 N、 S、 P および R を含む群から選択されるアミノ酸であり；
 X 3 5 は、 Y、 W、 A および L を含む群から選択されるアミノ酸である；
 L C D R 2 は、 S E Q I D N O : 5 : X 5 0 - X 5 1 - X 5 2 - X 5 3 - R - P -
 S のアミノ酸配列を含み、ここで
 X 5 0 は、 R、 E および L を含む群から選択されるアミノ酸であり；
 X 5 1 は、 V、 S および L を含む群から選択されるアミノ酸であり；
 X 5 2 は、 N および G を含む群から選択されるアミノ酸であり；
 X 5 3 は、 T、 I、 K、 L、 R および W を含む群から選択されるアミノ酸である；
 L C D R 3 は、 S E Q I D N O : 6 : - X 8 9 - X 9 0 - X 9 1 - X 9 2 - X 9
 3 - X 9 4 - X 9 5 - X 9 5 a - X 9 5 b のアミノ酸配列を含み、ここで
 X 8 9 は、 S および A を含む群から選択されるアミノ酸であり；
 X 9 0 は、 S、 G および T を含む群から選択されるアミノ酸であり；
 X 9 1 は、 Y、 F、 A および I を含む群から選択されるアミノ酸であり；

X 9 2 は、K および R を含む群から選択されるアミノ酸であり；
 X 9 3 は、A および S を含む群から選択されるアミノ酸であり；
 X 9 4 は、G および F を含む群から選択されるアミノ酸であり；
 X 9 5 は、G および H を含む群から選択されるアミノ酸であり；
 X 9 5 a は、T を含む群から選択されるアミノ酸であり；
 X 9 5 b は、Y、I、L および W を含む群から選択されるアミノ酸である；
 を含む、単離されたモノクローナル抗体または重鎖の可変領域 (V_H) および軽鎖の可変領域 (V_L) を含有するそのフラグメント。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の単離されたモノクローナル抗体または重鎖の可変ドメイン (V_H) および軽鎖の可変ドメイン (V_L) を含有するそのフラグメントであって、前記の抗体またはそのフラグメントが、以下：

F - T - F - S - N - Y - A - M - S (SEQ ID NO: 7) のアミノ酸配列を含む H C D R 1 ；

R - I - E - G - I - S - S - T - Y (SEQ ID NO: 8) のアミノ酸配列を含む H C D R 2 ；

- - V - N - Y - Y - G - M - Y - Y (SEQ ID NO: 9) のアミノ酸配列を含む H C D R 3 ；

T - G - T - S - E - D - V - G - F - G - N - Y (SEQ ID NO: 10) のアミノ酸配列を含む L C D R 1 ；

R - V - N - T - R - P - S (SEQ ID NO: 11) のアミノ酸配列を含む L C D R 2 ；

- S - S - Y - K - A - G - G - T - Y (SEQ ID NO: 12) のアミノ酸配列を含む L C D R 3 ；

を含む、単離されたモノクローナル抗体または重鎖の可変ドメイン (V_H) および軽鎖の可変ドメイン (V_L) を含有するそのフラグメント。

【請求項 3】

ヒト I L - 17 A に特異的に結合する単離されたモノクローナル抗体または重鎖の可変ドメイン (V_H) および軽鎖の可変ドメイン (V_L) を含むそのフラグメントであって、前記の抗体またはその活性なフラグメントが、以下：

a) SEQ ID NO: 13 のアミノ酸配列を含む重鎖の可変ドメイン (V_H)

b) SEQ ID NO: 14 のアミノ酸配列を含む軽鎖の可変ドメイン (V_L)

を含む少なくとも 1 個の可変ドメインを含む、単離されたモノクローナル抗体または重鎖の可変ドメイン (V_H) および軽鎖の可変ドメイン (V_L) を含むそのフラグメント。

【請求項 4】

ヒト I L - 17 A に特異的に結合する単離されたモノクローナル抗体または重鎖の可変ドメイン (V_H) および軽鎖の可変ドメイン (V_L) を含むそのフラグメントであって、前記の可変ドメインが、請求項 3 に記載の配列と少なくとも 90 % 同一のアミノ酸配列を含む、単離されたモノクローナル抗体または重鎖の可変ドメイン (V_H) および軽鎖の可変ドメイン (V_L) を含むそのフラグメント。

【請求項 5】

ヒト I L - 17 A に特異的に結合する単離されたモノクローナル抗体または重鎖の可変ドメイン (V_H) および軽鎖の可変ドメイン (V_L) を含むそのフラグメントであって、前記の可変ドメインが、請求項 3 に記載の配列と少なくとも 95 % 同一のアミノ酸配列を含む、単離されたモノクローナル抗体または重鎖の可変ドメイン (V_H) および軽鎖の可変ドメイン (V_L) を含むそのフラグメント。

【請求項 6】

ヒト I L - 17 A に特異的に結合する単離されたモノクローナル抗体または重鎖の可変ドメイン (V_H) および軽鎖の可変ドメイン (V_L) を含むそのフラグメントであって、前記の可変ドメインが、請求項 3 に記載の配列と少なくとも 99 % 同一のアミノ酸配列を含

む、単離されたモノクローナル抗体または重鎖の可変ドメイン（VH）および軽鎖の可変ドメイン（VL）を含むそのフラグメント。

【請求項7】

請求項1～6に記載の可変ドメインを含む抗体フラグメントであって、前記のフラグメントが、F(ab')2、F(ab)2、Fab'およびFabから選択される、可変ドメインを含む抗体フラグメント。

【請求項8】

請求項1～6に記載の可変ドメインを含む抗体フラグメントであって、前記のフラグメントが、FvおよびscFvから選択される、可変ドメインを含む抗体フラグメント。

【請求項9】

請求項1～6に記載の単離された抗体またはそのフラグメントであって、前記の抗体が、ヒト化抗体またはヒト抗体である、単離された抗体またはそのフラグメント。

【請求項10】

請求項1～6に記載の単離された抗体であって、前記の抗体が、IgG1、またはIgG2、またはIgG3、またはIgG4、またはIgA、またはIgD、またはIgYである、単離された抗体。

【請求項11】

請求項1～6に記載の単離された抗体であって、前記の抗体が、 10^{-10} M以下のKDにより特性付けられるヒトIL-17Aに対する結合親和性を有する、単離された抗体。

【請求項12】

請求項1～6に記載の単離された抗体であって、ヒトIL-17Aに関する速度論的会合定数kon(1/Ms)が、少なくとも 10^5 1/Msec以上である、単離された抗体。

【請求項13】

請求項1～6に記載の単離された抗体であって、ヒトIL-17Aに関する速度論的解離定数dis(1/Ms)が、 10^{-5} 1/sec又はそれ以下である、単離された抗体。

【請求項14】

請求項1～6に記載の単離された抗体であって、前記の抗体が、ヒトIL-17Aの活性を50%以上の割合阻害する、単離された抗体。

【請求項15】

請求項1～6に記載の単離された抗体であって、前記の抗体が、哺乳類、酵母または細菌細胞により產生される、単離された抗体。

【請求項16】

請求項1～6に記載の単離された抗体であって、前記の抗体が、Fc領域において追加のM252Y/S254T/T256E改变(アミノ酸置換)を含有する、単離された抗体。

【請求項17】

請求項1～6に記載の単離された抗体であって、前記の抗体が、Fc領域において追加のN434W改变を含有する、単離された抗体。

【請求項18】

請求項1～6に記載の単離された抗体であって、前記の抗体が、Fc領域において追加のN434A改变を含有する、単離された抗体。

【請求項19】

請求項1～6に記載の単離された抗体であって、前記の抗体が、Fc領域において追加のN434F改变を含有する、単離された抗体。

【請求項20】

請求項1～6に記載の単離された抗体であって、前記の抗体が、Fc領域において追加のH433K/N434F/Y436H改变を含有する、単離された抗体。

【請求項21】

請求項 1 ~ 6 に記載の単離された抗体であって、前記の抗体が、F c 領域において追加の H 4 3 3 K / N 4 3 4 F / Y 4 3 6 H + M 2 5 2 Y / S 2 5 4 T / T 2 5 6 E 改変を含有する、単離された抗体。

【請求項 2 2】

請求項 1 ~ 6 に記載の単離された抗体であって、前記の抗体が、F c 領域において追加の T 3 0 7 A / E 3 8 0 A / N 4 3 4 A 改変を含有する、単離された抗体。

【請求項 2 3】

請求項 1 ~ 6 に記載の単離された抗体であって、前記の抗体が、F c 領域において追加の T 2 5 0 Q / M 4 2 8 L 改変を含有する、単離された抗体。

【請求項 2 4】

請求項 1 ~ 6 に記載の単離された抗体であって、前記の抗体が、SEQ ID NO : 1 5 の完全な重鎖配列により特性付けられる、単離された抗体。

【請求項 2 5】

請求項 1 ~ 6 に記載の単離された抗体であって、前記の抗体が、SEQ ID NO : 1 6 の完全な軽鎖配列により特性付けられる、単離された抗体。

【請求項 2 6】

哺乳類、酵母または細菌細胞により産生された、請求項 1 ~ 6 に記載の抗体の F a b フラグメント。

【請求項 2 7】

哺乳類、酵母または細菌細胞により産生された、請求項 1 ~ 6 に記載の抗体の F a b ' フラグメント。

【請求項 2 8】

哺乳類、酵母または細菌細胞により産生された、請求項 1 ~ 6 に記載の抗体の F v フラグメント（可変フラグメント）。

【請求項 2 9】

哺乳類、酵母または細菌細胞により産生された、請求項 1 ~ 6 に記載の抗体の F (a b ') 2 フラグメント。

【請求項 3 0】

哺乳類、酵母または細菌細胞により産生された、請求項 1 ~ 6 に記載の抗体の F (a b) 2 フラグメント。

【請求項 3 1】

哺乳類、酵母または細菌細胞により産生された、請求項 1 ~ 6 に記載の抗体の s c F v フラグメント（単鎖 F v フラグメント）。

【請求項 3 2】

請求項 2 6 ~ 3 1 に記載の抗体フラグメントであって、前記のフラグメントが元のフラグメントの薬物動態特性を向上させるあらゆる化学修飾を含む、抗体フラグメント。

【請求項 3 3】

請求項 1 ~ 6 および 9 ~ 2 5 のいずれかに記載の抗体または請求項 2 6 ~ 3 1 のいずれかに記載の抗体フラグメントをコードする DNA コンストラクト。

【請求項 3 4】

請求項 1 ~ 6 および 9 ~ 2 5 のいずれかに記載の抗体または請求項 2 6 ~ 3 1 のいずれかに記載の抗体フラグメントをコードする 1 つまたはいくつかの DNA (DNA コンストラクト、DNA 配列) を含む発現ベクター。

【請求項 3 5】

請求項 1 ~ 6 および 9 ~ 2 5 のいずれかに記載の抗体または請求項 2 6 ~ 3 1 のいずれかに記載の抗体フラグメントの発現のための、請求項 3 4 に記載のベクターを含む細胞株。

【請求項 3 6】

請求項 3 5 に記載の宿主細胞を、培地中で前記の抗体またはそのフラグメントを得るために適した条件下で培養すること、ならびにさらに前記の抗体またはそのフラグメントの単離および精製により特性付けられる、請求項 1 ~ 6 および 9 ~ 2 5 に記載のモノクローナ

ル抗体または請求項 26～31 に記載の抗体フラグメントの生成のための方法。

【請求項 37】

請求項 1～6 および 9～25 のいずれかに記載の抗体または請求項 26～31 に記載のそのフラグメントを、1種類または数種類の薬学的に適切なキャリヤー、ビヒクルまたは希釈剤との組み合わせで含む、医薬組成物。

【請求項 38】

さらに TNF- 阻害剤またはあらゆる他の抗 IL-17A 抗体から選択される有効医薬成分を含む、請求項 37 に記載の医薬組成物。

【請求項 39】

IL-17A に媒介される疾患または障害の療法において用いられるべき、請求項 37 に記載の医薬組成物。

【請求項 40】

請求項 39 に記載の医薬組成物であって、IL-17A に媒介される疾患または障害が、リウマチ性関節炎、骨関節炎、若年性慢性関節炎、化膿性関節炎、ライム関節炎、乾癬性関節炎、反応性関節炎、脊椎関節症、全身性エリテマトーデス、クローン病、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、インスリン依存性糖尿病、甲状腺炎、喘息、アレルギー性障害、乾癬、皮膚炎、全身性硬化症、移植片対宿主病、移植片拒絶、臓器移植と関係する急性または慢性免疫疾患、サルコイドーシス、アテローム硬化症、播種性血管内凝固、川崎病、グレーブス病、ネフローゼ症候群、慢性疲労症候群、ウェグナー病、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、腎併発を伴う顕微鏡的多発血管炎、慢性活動性肝炎、ブドウ膜炎、敗血症性ショック、毒素性ショック症候群、敗血症症候群、力ヘキシー、感染症、浸潤、後天性免疫不全症候群、急性横断性脊髄炎、ハンチントン舞蹈病、パーキンソン病、アルツハイマー病、卒中、原発性胆汁性肝硬変、溶血性貧血、悪性病変、心不全、心筋梗塞、アジソン病、I型およびII型多腺性自己免疫症候群、シュミット症候群、急性呼吸窮迫症候群、脱毛症、円形脱毛症、血清反応陰性関節炎、関節症、ライター症候群、乾癬性関節症、潰瘍性大腸炎と関係する関節症、腸疾患性滑膜炎、クラミジア、エルシニアおよびサルモネラと関係する関節症、脊椎関節症、アテローム変性疾患 / 冠動脈硬化、アトピー性アレルギー、自己免疫性水疱性疾患、天疱瘡、落葉性天疱瘡、類天疱瘡、線状 IgA 病、自己免疫溶血性貧血、クームス陽性溶血性貧血、後天性悪性貧血、若年性悪性貧血、筋痛性脳脊髄炎 / 慢性疲労症候群、慢性活動性肝臓炎症、頭蓋巨細胞性動脈炎、原発性硬化性肝炎、原因不明自己免疫性肝炎、後天性免疫不全症候群 (AIDS)、AIDS 関連疾患、B型肝炎、C型肝炎、分類不能型免疫不全症 (分類不能型低グロブリン血症)、拡張型心筋症、女性不妊、卵巣不全、早発卵巣不全、肺線維症、原因不明線維化性肺胞隔炎、炎症後間質性肺病理、間質性肺炎、間質性肺疾患と関係する結合組織病、間質性肺疾患と関係する混合性結合組織病、間質性肺疾患と関係する全身性強皮症、間質性肺疾患と関係するリウマチ性関節炎、肺疾患と関係する全身性エリテマトーデス、肺疾患と関係する皮膚筋炎 / 多発筋炎 (polymyositis)、肺疾患と関係するシェーグレン病、肺疾患と関係する強直性脊椎炎、広汎性肺血管炎、肺疾患と関係する血鉄症、薬物誘発性間質性肺疾患、線維症、放射線誘導性線維症、閉鎖性細気管支炎、慢性好酸性肺炎、リンパ球浸潤を伴う肺疾患、感染後間質性肺病理、痛風性関節炎、自己免疫性肝炎、I型自己免疫性肝炎 (古典的な自己免疫性またはルポイド肝炎)、(抗 LKM 抗体と関係する) II型自己免疫性肝炎、自己免疫性低血糖症、棘細胞増殖症を伴うB型インスリン抵抗性、上皮小体機能低下症、急性移植片関連免疫疾患、慢性移植片関連免疫疾患、変形性関節症、原発性硬化性胆管炎、I型乾癬、II型乾癬、特発性白血球減少症、自己免疫性好中球減少症、NOS 腎臓疾患、糸球体腎炎、顕微鏡的腎多発血管炎、ライム病、円板状紅斑性狼瘡、特発性NOS - 男性不妊、抗精子免疫、多発性硬化症 (全部のタイプ)、交感性眼炎、結合組織疾患に続発する肺高血圧、グッドパスチャーリー症候群、結節性多発動脈炎の肺発現、急性リウマチ熱、リウマチ性脊椎炎、スティル病、全身性強皮症、シェーグレン症候群、高安病 / 動脈炎、自己免疫性血小板減少症、特発性血小板減少症、自己免疫性甲状腺障害、甲状腺機能亢進、自己免疫性甲状腺機能低下症 (橋本病)、萎縮性自己免疫性甲状腺機能低下症

症、原発性粘液水腫、水晶体起因性ブドウ膜炎、原発性脈管炎、白斑、急性肝疾患、慢性肝疾患、アルコール性肝硬変、アルコール誘導性肝損傷、胆汁鬱滯、特異体质性肝疾患、薬物誘導性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎、アレルギーおよび喘息、B群レンサ球菌感染症（G B S）、精神障害（鬱病および統合失調症を含む）、T h 1 および T h 2 に媒介される疾患、急性および慢性の痛み（様々な形態）、悪性病変、例えば肺癌、乳癌、胃癌、膀胱癌、結腸直腸癌、肺腫瘍、卵巣癌、前立腺癌および造血系悪性病変（白血病およびリンパ腫）、無リポタンパク血症、指端紫藍症、急性および慢性感染症および寄生、急性白血病、急性リンパ球性白血病、急性骨髓性白血病、急性または慢性細菌感染症、急性肺炎、急性腎不全、腺癌、心房性異所性（a t r i a l e c t o p i c s）、A I D S 認知症症候群、アルコール誘導性肝炎、アレルギー性結膜炎、アレルギー性接触性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、同種異系移植片拒絶、アルファ I 抗トリプシン欠損症、筋萎縮性側索硬化症（l a t e r a l a m y o t r o p h i c s c l e r o s i s）、貧血、口渇炎、前角細胞変性、抗 C D 3 療法、抗リン脂質症候群、受容体に対する過敏症反応、大動脈瘤および末梢動脈瘤、大動脈解離、動脈性高血圧、冠動脈硬化、動静脈瘻、運動失調、心房細動（一定または発作性）、心房粗動、房室ブロック、B細胞性リンパ腫、骨移植片拒絶、骨髓移植（B M T）拒絶、脚ブロック、バーキットリンパ腫、火傷、心不整脈、心筋スタニング症候群、心臓腫瘍、心筋症、バイパスに対する炎症反応、軟骨移植片拒絶、大脳皮質変性、小脳障害、無秩序型または多源性心房頻拍、化学療法に誘導される障害、慢性骨髓性白血病（C M L）、慢性アルコール中毒、慢性炎症性病理、慢性リンパ性白血病（C L L）、慢性閉塞性肺疾患、慢性サリチル酸中毒、結腸後方癌腫、うっ血性心不全、結膜炎、接触皮膚炎、肺性心、冠動脈疾患、クロイツフェルト・ヤコブ病、培養陰性敗血症、囊胞性線維症、サイトカイン療法に誘導される障害、ボクサー脳症、脱髓疾患、出血性デング熱、皮膚炎、皮膚病変、糖尿病、真性糖尿病、糖尿病関連アテローム動脈硬化性血管疾患、びまん性レビー小体病、うっ血性拡張型心筋症、大脳基底核疾患、中年におけるダウン症候群、C N S ドーパミン遮断薬により誘導される運動障害、薬物感受性、湿疹、脳脊髄炎、心内膜炎、内分泌病、喉頭蓋炎（e p i g l o t t i d i t i s）、エプスタイン・バーウイルス感染症、皮膚紅痛症、錐体外路系症状および小脳症状、家族性血球貪食リンパ組織球增多症、致死性胸腺移植片拒絶、フリードライヒ運動失調症、末梢動脈疾患、真菌性敗血症、ガス蜂窩織炎、胃潰瘍、糸球体腎炎、あらゆる臓器または組織移植片拒絶、グラム陰性敗血症、グラム陽性敗血症、細胞内生物による肉芽腫、有毛状細胞性白血病、ハレルフォルデン・スパツツ病、橋本甲状腺炎、花粉症、心移植拒絶、ヘモクロマトーシス、血液透析、溶血性尿毒症症候群／血栓性血小板減少性紫斑病、出血、肝炎（A）、索枝不整脈、H I V 感染症／H I V 神経症、ホジキン病、運動過多運動障害、過敏症反応、過敏症関連肺臓炎、高血圧、運動不足運動障害、視床下部・下垂体・副腎系の検査、特発性アジソン病、特発性肺線維症、抗体媒介性細胞傷害、無力症、幼年性筋萎縮症、大動脈炎症、A型インフルエンザウイルス、電離放射線への曝露、虹彩毛様体炎／ブドウ膜炎／視神経炎、虚血／再灌流に誘導される障害、虚血性脳卒中、若年性リウマチ性関節炎、若年性脊髄性筋萎縮症、カポジ肉腫、腎移植拒絶、レジオネラ症、リーシュマニア症、ハンセン病、皮質脊髄損傷、脂肪性浮腫、肝移植拒絶、リンパ浮腫、マラリア、悪性リンパ腫、悪性組織球症、悪性黒色腫、髄膜炎、髄膜炎菌血症、代謝性／特発性疾患、片頭痛、多系統ミトコンドリア障害、混合性結合組織病、単クローニング・グロブリン血症、多発性骨髓腫、多系統変性（メンセル、ドウジュリーヌ・トーマス、シ・ドレーガーおよびマシャド・ジョセフ）、重症筋無力症、細胞内マイコバクテリウム・アビウム（M y c o b a c t e r i u m a v i u m）、マイコバクテリウム・ツベルクリシス（M y c o b a c t e r i u m t u b e r c u l o s i s）、骨髄異形成症候群、心筋梗塞、心筋虚血性疾患、鼻咽頭癌、新生児性慢性肺疾患、腎炎、ネフローゼ、神経変性障害、I型神経原性筋萎縮、好中球減少性発熱、非ホジキンリンパ腫、腹部大動脈分枝閉塞、動脈閉塞性疾患、O K T 3（登録商標）処置、睾丸炎／副睾丸炎、睾丸炎／精管復元手術、臓器肥大、骨粗鬆症、肺移植片拒絶、肺腫瘍腫瘍、腫瘍随伴疾患／腫瘍関連高カルシウム血症、副甲状腺移植片拒絶、骨盤炎症性疾患、通年性鼻炎、心膜疾患、末梢性アテローム

性動脈硬化（アテローム性動脈硬化性）疾患、末梢血管疾患、腹膜炎、悪性貧血、ニューモシスチス・カリニ肺炎、POEMS症候群（多発性神経障害、臓器肥大、内分泌障害、単クローニ性 グロブリン血症及び皮膚変化の症状）、灌流後症候群、ポンプヘッド症候群（pump head syndrome）、心切開術後・梗塞後症候群、子癇前症、進行性核上性麻痺、原発性肺高血圧、放射線療法、レイノー（Raynaud's）現象およびレイノー（Raynaud's）病、レイノー（Raynaud's）病、レフサム病、規則的な狭いQRS頻拍、腎血管性高血圧、再灌流傷害、拘束性心筋症、肉腫、強皮症、老年舞蹈病、レビー小体型認知症、血清反応陰性関節炎、ショック、鎌状赤血球症、皮膚同種異系移植片拒絶、皮膚変化、小腸移植片拒絶、固形腫瘍、特異的不整脈、脊髄性運動失調、脊髄小脳変性、連鎖球菌性筋炎、小脳構造損傷、亜急性硬化性汎脳炎、失神、心血管梅毒、全身性アナフィラキシー、包括的全身性炎症反応症候群、全身型若年性リウマチ性関節炎、T細胞またはFAB性ALL、毛細管拡張症、閉塞性血栓症、血小板減少症、毒性、移植、外傷／出血、III型過敏症反応、IV型過敏症反応、不安定狭心症、尿毒症、泌尿器性敗血症、蕁麻疹、心臓弁膜症、静脈瘤、脈管炎、静脈疾患、静脈血栓症、心室細動、ウイルスおよび真菌感染症、高確率で致命的な（vital）ケースを伴う脳炎／無菌性髄膜炎、高確率で致命的な（vital）ケースを伴う血球貪食症候群、ウェルニッケ・コルサコフ症候群、ウィルソン病、あらゆる臓器または組織に関する異種移植片拒絶、急性冠症候群、急性特発性多発神経炎、急性炎症性脱髄性根性ニューロパチー、急性虚血、成人発症スタイル病、円形脱毛症、アナフィラキシー、抗リン脂質抗体症候群、再生不良性貧血、冠動脈硬化、アトピー性湿疹、アトピー性皮膚炎、自己免疫性皮膚炎、レンサ球菌感染と関係する自己免疫障害、自己免疫性腸症、自己免疫性聴力損失、自己免疫性リンパ増殖症候群（ALPS）、自己免疫性心筋炎、自己免疫性早期卵巣機能不全、眼瞼炎、気管支拡張症、水疱性類天疱瘡、心血管疾患、劇症型抗リン脂質抗体症候群、セリアック病、頸部脊椎症、慢性虚血、瘢痕性類天疱瘡、多発性硬化症に関するリスクを有する臨床的に単離された症候群（clinically isolated syndrome）（ciss）、結膜炎、小児発症精神障害、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、涙嚢炎、皮膚筋炎、糖尿病性網膜症、真性糖尿病、椎間板ヘルニア、椎間板の脱出、薬物誘発免疫性溶血性貧血、心内膜炎、子宮内膜症、眼球突出（entophthalmia）、上強膜炎、多形紅斑（erythema multiform）、重症の多形紅斑（erythema multiform）、妊娠類天疱瘡、ギラン・バレー症候群（GBS）、花粉症、ヒューズ症候群、特発性パーキンソン病、特発性間質性肺炎、IgE媒介性アレルギー、自己免疫溶血性貧血、封入体筋炎、感染性眼炎症性疾患、炎症性脱髄性疾患、炎症性心疾患、炎症性腎疾患、特発性肺線維症／通常型間質性肺炎、虹彩炎、角膜炎、乾性角結膜炎、クスマウル病またはクスマウル・マイア病（Kussmaul-Meier Disease）、ランドリー麻痺、ランゲルハンス細胞組織球症、大理石様皮膚、黄斑変性、顕微鏡的多発血管炎、ベヒテレフ病、運動ニューロン疾患、粘膜類天疱瘡、多臓器不全、重症筋無力症、脊髄異形成症候群、心筋炎、神経根障害、ニューロパチー、非A非B型肝炎、視神経炎、骨溶解、卵巣癌、少数関節のJIA、末梢動脈閉塞性疾患、末梢血管疾患、末梢動脈疾患（PAD）、静脈炎、結節性多発動脈炎、多発性軟骨炎、リウマチ性多発筋痛症、白毛症、多関節型若年性特発性関節炎、多発性内分泌欠乏症、多発筋炎、リウマチ性多発筋痛症（PMR）、ポストポンプ症候群（post pump syndrome）、原発性パーキンソン病、前立腺癌および直腸癌および造血系悪性病変（白血病およびリンパ腫）、前立腺炎、純赤血球無形成症、原発性副腎機能不全、再発性視神経脊髄炎、再狭窄、リウマチ性心疾患、SAPHO（滑膜炎、アクネ、膿疱症、骨化過剰および骨炎）、強皮症、続発性アミロイドーシス、ショック肺、強膜炎、坐骨神経痛、続発性副腎機能不全、シリコン関連結合組織病、スネドン・ウィルキンソン病、強直性脊椎炎、スティーブンス・ジョンソン症候群、全身性炎症反応症候群、頭蓋動脈炎、トキソプラズマ鼻炎、中毒性表皮壊死症、横断性脊髄炎、TRAPS（腫瘍壊死因子受容体関連周期性症候群）、I型アレルギー反応、II型糖尿病、蕁麻疹、通常型間質性肺炎、脈管炎、春季結膜炎、ウイルス性網膜炎、フォー

クト・小柳・原田症候群(ＶＫＨ症候群)、滲出型黄斑変性、創傷治癒、ならびにエルシニアまたはサルモネラ関連関節症から選択される医薬組成物。

【請求項 4 1】

IL-17Aに媒介される疾患または障害の処置のための方法であって、療法上有効量の請求項1～6および9～25に記載の単離された抗体または請求項26～31に記載のそのフラグメントのそのような処置を必要とする患者への投与により特性付けられる方法。

【請求項 4 2】

請求項41に記載の処置のための方法であって、IL-17Aに媒介される疾患または障害が、リウマチ性関節炎、骨関節炎、若年性慢性関節炎、化膿性関節炎、ライム関節炎、乾癬性関節炎、反応性関節炎、脊椎関節症、全身性エリテマトーデス、クローン病、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、インスリン依存性糖尿病、甲状腺炎、喘息、アレルギー性障害、乾癬、皮膚炎、全身性硬化症、移植片対宿主病、移植片拒絶、臓器移植と関係する急性または慢性免疫疾患、サルコイドーシス、アテローム硬化症、播種性血管内凝固、川崎病、グレーブス病、ネフローゼ症候群、慢性疲労症候群、ヴェグナー病、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、腎併発を伴う顕微鏡的多発血管炎、慢性活動性肝炎、ブドウ膜炎、敗血症性ショック、毒素性ショック症候群、敗血症症候群、カヘキシー、感染症、浸潤、後天性免疫不全症候群、急性横断性脊髄炎、ハンチントン舞蹈病、パーキンソン病、アルツハイマー病、卒中、原発性胆汁性肝硬変、溶血性貧血、悪性病変、心不全、心筋梗塞、アジソン病、I型およびII型多腺性自己免疫症候群、シュミット症候群、急性呼吸窮迫症候群、脱毛症、円形脱毛症、血清反応陰性関節炎、関節症、ライター症候群、乾癬性関節症、潰瘍性大腸炎と関係する関節症、腸疾患性滑膜炎、クラミジア、エルシニアおよびサルモネラと関係する関節症、脊椎関節症、アテローム変性疾患/冠動脈硬化、アトピー性アレルギー、自己免疫性水疱性疾患、天疱瘡、落葉性天疱瘡、類天疱瘡、線状IgA病、自己免疫溶血性貧血、クームス陽性溶血性貧血、後天性悪性貧血、若年性悪性貧血、筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群、慢性活動性肝臓炎症、頭蓋巨細胞性動脈炎、原発性硬化性肝炎、原因不明自己免疫性肝炎、後天性免疫不全症候群(AIDS)、AIDS関連疾患、B型肝炎、C型肝炎、分類不能型免疫不全症(分類不能型低グロブリン血症)、拡張型心筋症、女性不妊、卵巣不全、早発卵巣不全、肺線維症、原因不明線維化性肺胞隔炎、炎症後間質性肺病理、間質性肺炎、間質性肺疾患と関係する結合組織病、間質性肺疾患と関係する混合性結合組織病、間質性肺疾患と関係する全身性強皮症、間質性肺疾患と関係するリウマチ性関節炎、肺疾患と関係する全身性エリテマトーデス、肺疾患と関係する皮膚筋炎/多発筋炎(polymyositis)、肺疾患と関係するシェーグレン病、肺疾患と関係する強直性脊椎炎、広汎性肺血管炎、肺疾患と関係する血鉄症、薬物誘発性間質性肺疾患、線維症、放射線誘導性線維症、閉鎖性細気管支炎、慢性好酸性肺炎、リンパ球浸潤を伴う肺疾患、感染後間質性肺病理、痛風性関節炎、自己免疫性肝炎、I型自己免疫性肝炎(古典的な自己免疫性またはルポイド肝炎)、(抗LKM抗体と関係する)II型自己免疫性肝炎、自己免疫性低血糖症、棘細胞増殖症を伴うB型インスリン抵抗性、上皮小体機能低下症、急性移植片関連免疫疾患、慢性移植片関連免疫疾患、変形性関節症、原発性硬化性胆管炎、I型乾癬、II型乾癬、特発性白血球減少症、自己免疫性好中球減少症、NOS腎臓疾患、糸球体腎炎、顕微鏡的腎多発血管炎、ライム病、円板状紅斑性狼瘡、特発性NOS-男性不妊、抗精子免疫、多発性硬化症(全部のタイプ)、交感性眼炎、結合組織疾患に続発する肺高血圧、グッドパスチャー症候群、結節性多発動脈炎の肺発現、急性リウマチ熱、リウマチ性脊椎炎、スティル病、全身性強皮症、シェーグレン症候群、高安病/動脈炎、自己免疫性血小板減少症、特発性血小板減少症、自己免疫性甲状腺障害、甲状腺機能亢進、自己免疫性甲状腺機能低下症(橋本病)、萎縮性自己免疫性甲状腺機能低下症、原発性粘液水腫、水晶体起因性ブドウ膜炎、原発性脈管炎、白斑、急性肝疾患、慢性肝疾患、アルコール性肝硬変、アルコール誘導性肝損傷、胆汁鬱滯、特異体质性肝疾患、薬物誘導性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎、アレルギーおよび喘息、B群レンサ球菌感染症(GBS)、精神障害(鬱病および統合失調症を含む)、Th1およびTh2に媒介される疾患、急性および慢性の痛み(様々な形態)、悪性病変、例えば肺癌、乳癌

、胃癌、膀胱癌、結腸直腸癌、肺臓癌、卵巣癌、前立腺癌および造血系悪性病変（白血病およびリンパ腫）、無リポタンパク血症、指端紫藍症、急性および慢性感染症および寄生、急性白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髓性白血病、急性または慢性細菌感染症、急性肺炎、急性腎不全、腺癌、心房性異所性（*atrial ectopics*）、AIDS認知症症候群、アルコール誘導性肝炎、アレルギー性結膜炎、アレルギー性接触性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、同種異系移植片拒絶、アルファI抗トリプシン欠損症、筋萎縮性側索硬化症（*lateral amyotrophic sclerosis*）、貧血、口渇炎、前角細胞変性、抗CD3療法、抗リン脂質症候群、受容体に対する過敏症反応、大動脈瘤および末梢動脈瘤、大動脈解離、動脈性高血圧、冠動脈硬化、動脈瘤、運動失調、心房細動（一定または発作性）、心房粗動、房室ブロック、B細胞性リンパ腫、骨移植片拒絶、骨髄移植（BMT）拒絶、脚ブロック、バーキットリンパ腫、火傷、心不整脈、心筋スタニング症候群、心臓腫瘍、心筋症、バイパスに対する炎症反応、軟骨移植片拒絶、大脳皮質変性、小脳障害、無秩序型または多源性心房頻拍、化学療法に誘導される障害、慢性骨髓性白血病（CML）、慢性アルコール中毒、慢性炎症性病理、慢性リンパ性白血病（CLL）、慢性閉塞性肺疾患、慢性サリチル酸中毒、結腸後方癌腫、うっ血性心不全、結膜炎、接触皮膚炎、肺性心、冠動脈疾患、クロイツフェルト・ヤコブ病、培養陰性敗血症、囊胞性線維症、サイトカイン療法に誘導される障害、ボクサー脳症、脱髓疾患、出血性デング熱、皮膚炎、皮膚病変、糖尿病、真性糖尿病、糖尿病関連アテローム動脈硬化性血管疾患、びまん性レビー小体病、うっ血性拡張型心筋症、大脳基底核疾患、中年におけるダウン症候群、CNSドーパミン遮断薬により誘導される運動障害、薬物感受性、湿疹、脳脊髄炎、心内膜炎、内分泌病、喉頭蓋炎（*epiglottitis*）、エプスタイン・バーウイルス感染症、皮膚紅痛症、錐体外路系症状および小脳症状、家族性血球貪食リンパ組織球增多症、致死性胸腺移植片拒絶、フリードライヒ運動失調症、末梢動脈疾患、真菌性敗血症、ガス蜂窩織炎、胃潰瘍、糸球体腎炎、あらゆる臓器または組織移植片拒絶、グラム陰性敗血症、グラム陽性敗血症、細胞内生物による肉芽腫、有毛状細胞性白血病、ハレルフォルデン・スパツ病、橋本甲状腺炎、花粉症、心移植拒絶、ヘモクロマトーシス、血液透析、溶血性尿毒症症候群／血栓性血小板減少性紫斑病、出血、肝炎（A）、索枝不整脈、HIV感染症／HIV神経症、ホジキン病、運動過多運動障害、過敏症反応、過敏症関連肺臓炎、高血圧、運動不足運動障害、視床下部-下垂体-副腎系の検査、特発性アジソン病、特発性肺線維症、抗体媒介性細胞傷害、無力症、幼年性筋萎縮症、大動脈炎症、A型インフルエンザウイルス、電離放射線への曝露、虹彩毛様体炎／ブドウ膜炎／視神経炎、虚血／再灌流に誘導される障害、虚血性脳卒中、若年性リウマチ性関節炎、若年性脊髓性筋萎縮症、カポジ肉腫、腎移植拒絶、レジオネラ症、リーシュマニア症、ハンセン病、皮質脊髄損傷、脂肪性浮腫、肝移植拒絶、リンパ浮腫、マラリア、悪性リンパ腫、悪性組織球症、悪性黒色腫、髄膜炎、髄膜炎菌血症、代謝性／特発性疾患、片頭痛、多系統ミトコンドリア障害、混合性結合組織病、単クローニングロブリン血症、多発性骨髄腫、多系統変性（メンセル、ドウジュリーヌ・トーマス、シ・ドレーガーおよびマシャド・ジョセフ）、重症筋無力症、細胞内マイコバクテリウム・アビウム（*Mycobacterium avium*）、マイコバクテリウム・ツベルクリシス（*Mycobacterium tuberculosis*）、骨髄異形成症候群、心筋梗塞、心筋虚血性疾患、鼻咽頭癌、新生児性慢性肺疾患、腎炎、ネフローゼ、神経変性障害、I型神経原性筋萎縮、好中球減少性発熱、非ホジキンリンパ腫、腹部大動脈分枝閉塞、動脈閉塞性疾患、OKT3（登録商標）処置、睾丸炎／副睾丸炎、睾丸炎／精管復元手術、臓器肥大、骨粗鬆症、肺移植片拒絶、肺臓癌腫、腫瘍随伴疾患／腫瘍関連高カルシウム血症、副甲状腺移植片拒絶、骨盤炎症性疾患、通年性鼻炎、心膜疾患、末梢性アテローム性動脈硬化（アテローム性動脈硬化性）疾患、末梢血管疾患、腹膜炎、悪性貧血、ニューモシスチス・カリニ肺炎、POEMS症候群（多発性神経障害、臓器肥大、内分泌障害、単クローニングロブリン血症及び皮膚変化の症状）、灌流後症候群、ポンプヘッド症候群（*pump head syndrome*）、心切開術後・梗塞後症候群、子瘤前症、進行性核上性麻痺、原発性肺高血圧、放射線療法、レイノード（Raynaud's

) 現象およびレイノー (Raynaud's) 病、レイノー (Raynaud's) 病、レフサム病、規則的な狭いQRS頻拍、腎血管性高血圧、再灌流傷害、拘束性心筋症、肉腫、強皮症、老年舞踏病、レビー小体型認知症、血清反応陰性関節炎、ショック、鎌状赤血球症、皮膚同種異系移植片拒絶、皮膚変化、小腸移植片拒絶、固形腫瘍、特異的不整脈、脊髄性運動失調、脊髄小脳変性、連鎖球菌性筋炎、小脳構造損傷、亜急性硬化性汎脳炎、失神、心血管梅毒、全身性アナフィラキシー、包括的全身性炎症反応症候群、全身型若年性リウマチ性関節炎、T細胞またはFAB性ALL、毛細管拡張症、閉塞性血栓症、血小板減少症、毒性、移植、外傷/出血、IIT型過敏症反応、IV型過敏症反応、不安定狭心症、尿毒症、泌尿器性敗血症、蕁麻疹、心臓弁膜症、静脈瘤、脈管炎、静脈疾患、静脈血栓症、心室細動、ウイルスおよび真菌感染症、高確率で致命的な (vital) ケースを伴う脳炎 / 無菌性髄膜炎、高確率で致命的な (vital) ケースを伴う血球貪食症候群、ウェルニッケ・コルサコフ症候群、ウィルソン病、あらゆる臓器または組織に関する異種移植片拒絶、急性冠症候群、急性特発性多発神経炎、急性炎症性脱髓性根性ニューロパシー、急性虚血、成人発症スタイル病、円形脱毛症、アナフィラキシー、抗リン脂質抗体症候群、再生不良性貧血、冠動脈硬化、アトピー性湿疹、アトピー性皮膚炎、自己免疫性皮膚炎、レンサ球菌感染と関係する自己免疫障害、自己免疫性腸症、自己免疫性聴力損失、自己免疫性リンパ増殖症候群 (ALPS)、自己免疫性心筋炎、自己免疫性早期卵巣機能不全、眼瞼炎、気管支拡張症、水疱性類天疱瘡、心血管疾患、劇症型抗リン脂質抗体症候群、セリアック病、頸部脊椎症、慢性虚血、瘢痕性類天疱瘡、多発性硬化症に関するリスクを有する臨床的に単離された症候群 (clinically isolated syndrome) (cis)、結膜炎、小児発症精神障害、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、涙嚢炎、皮膚筋炎、糖尿病性網膜症、真性糖尿病、椎間板ヘルニア、椎間板の脱出、薬物誘発免疫性溶血性貧血、心内膜炎、子宮内膜症、眼球突出 (entophthalmia)、上強膜炎、多形紅斑 (erythema multiform)、重症の多形紅斑 (erythema multiform)、妊娠類天疱瘡、ギラン・バレー症候群 (GBS)、花粉症、ヒューズ症候群、特発性パーキンソン病、特発性間質性肺炎、IgE媒介性アレルギー、自己免疫溶血性貧血、封入体筋炎、感染性眼炎症性疾患、炎症性脱髓性疾患、炎症性心疾患、炎症性腎疾患、特発性肺線維症 / 通常型間質性肺炎、虹彩炎、角膜炎、乾性角結膜炎、クスマウル病またはクスマウル・マイラー病 (Kussmaul-Meier Disease)、ランドリー麻痺、ラングルハンス細胞組織球症、大理石様皮膚、黄斑変性、顕微鏡的多発血管炎、ベヒテレフ病、運動ニューロン疾患、粘膜類天疱瘡、多臓器不全、重症筋無力症、脊髄異形成症候群、心筋炎、神経根障害、ニューロパシー、非A非B型肝炎、視神経炎、骨溶解、卵巣癌、少数関節のJIA、末梢動脈閉塞性疾患、末梢血管疾患、末梢動脈疾患 (PAD)、静脈炎、結節性多発動脈炎、多発性軟骨炎、リウマチ性多発筋痛症、白毛症、多関節型

若年性特発性関節炎、多発性内分泌欠乏症、多発筋炎、リウマチ性多発筋痛症 (PMR)、ポストポンプ症候群 (post pump syndrome)、原発性パーキンソン病、前立腺癌および直腸癌および造血系悪性病変 (白血病およびリンパ腫)、前立腺炎、純赤血球無形成症、原発性副腎機能不全、再発性視神経脊髄炎、再狭窄、リウマチ性心疾患、SAPHO (滑膜炎、アクネ、膿疱症、骨化過剰および骨炎)、強皮症、続発性アミロイドーシス、ショック肺、強膜炎、坐骨神経痛、続発性副腎機能不全、シリコン関連結合組織病、スネドン・ウィルキンソン病、強直性脊椎炎、スティーブンス・ジョンソン症候群、全身性炎症反応症候群、頭蓋動脈炎、トキソプラズマ鼻炎、中毒性表皮壊死症、横断性脊髄炎、TRAPS (腫瘍壊死因子受容体関連周期性症候群)、I型アレルギー反応、II型糖尿病、蕁麻疹、通常型間質性肺炎、脈管炎、春季結膜炎、ウイルス性網膜炎、フォークト・小柳・原田症候群 (VKH症候群)、滲出型黄斑変性、創傷治癒、ならびにエルシニアまたはサルモネラ関連関節症から選択される方法。

【請求項 4 3】

請求項 4 1 に記載の処置のための方法であって、さらにTNF-阻害剤または他の抗IL-17A抗体の投与を含む方法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0032

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0032】

[033] 本明細書で用いられる際、用語“細胞”、“宿主細胞”、“細胞株”、“細胞培養物”および“プロデューサー細胞株”は、互換的であり、本発明に従うH C V R、L C V Rまたはモノクローナル抗体をコードする配列を含有するあらゆる本発明に従う分離されたポリヌクレオチドまたはあらゆる組み換えベクター（単数または複数）のレシピエントである個々の細胞または細胞培養物を指す。宿主細胞は、個々の宿主細胞から得られた世代を含み；世代は、天然の、偶発的な、または意図された変異および/またはバリエーションにより、（形態または完全な全長D N Aの相補体（c o m p l e m e n t）に関して）元の宿主細胞と必ずしも完全に同一ではない可能性がある。宿主細胞は、本発明に従うモノクローナル抗体またはその重鎖もしくは軽鎖を発現する、組み換えベクターまたはポリヌクレオチドにより形質転換された、形質導入された、または感染した細胞を含む。本発明に従う組み換えベクター（宿主の染色体中に組み込まれていてもいなくてもよい）を含有する宿主細胞は、“組み換え宿主細胞”と呼ばれることもできる。本発明において用いられるべき好ましい宿主細胞は、C H O細胞（例えば C R L - 9 0 9 6）、N S 0細胞、S P 2 / 0細胞、C O S細胞（、例えば、C R L - 1 6 5 0、C R L - 1 6 5 1）およびH e L a（、C C L - 2）である。本発明において用いられるべき追加の宿主細胞は、植物細胞、酵母細胞、他の哺乳類細胞および原核細胞を含む。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0033

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0033】

[034] 用語“I L - 1 7 Aに媒介される疾患または障害”は、I L - 1 7の異常な体/組織レベルと関係する疾患または障害を含む。そのような疾患または障害は、感染症/炎症である可能性も自己免疫性の性質のものである可能性もあり、以下の疾患または障害から選択され得る：リウマチ性関節炎、骨関節炎、若年性慢性関節炎、化膿性関節炎、ライム関節炎、乾癬性関節炎、反応性関節炎、脊椎関節症、全身性エリテマトーデス、クローン病、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、インスリン依存性糖尿病、甲状腺炎、喘息、アレルギー性障害、乾癬、皮膚炎、全身性硬化症、移植片対宿主病、移植片拒絶、臓器移植と関係する急性または慢性免疫疾患、サルコイドーシス、アテローム硬化症、播種性血管内凝固、川崎病、グレーブス病、ネフローゼ症候群、慢性疲労症候群、ウェグナー病、ヘノツホ・シェーンライン紫斑病、腎併発を伴う顕微鏡的多発血管炎、慢性活動性肝炎、ブドウ膜炎、敗血症性ショック、毒素性ショック症候群、敗血症症候群、力ヘキシー、感染症、浸潤、後天性免疫不全症候群、急性横断性脊髄炎、ハンチントン舞蹈病、パーキンソン病、アルツハイマー病、卒中、原発性胆汁性肝硬変、溶血性貧血、悪性病変、心不全、心筋梗塞、アジソン病、I型およびI I型多腺性自己免疫症候群、シュミット症候群、急性呼吸窮迫症候群、脱毛症、円形脱毛症、血清反応陰性関節炎、関節症、ライター症候群、乾癬性関節症、潰瘍性大腸炎と関係する関節症、腸疾患性滑膜炎、クラミジア、エルシニアおよびサルモネラと関係する関節症、脊椎関節症、アテローム変性疾患/冠動脈硬化、アトピー性アレルギー、自己免疫性水疱性疾患、天疱瘡、落葉性天疱瘡、類天疱瘡、線状I g A病、自己免疫溶血性貧血、クームス陽性溶血性貧血、後天性悪性貧血、若年性悪性貧血、筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群、慢性活動性肝臓炎症、頭蓋巨細胞性動脈炎、原発性硬化性肝炎、原因不明自己免疫性肝炎、後天性免疫不全症候群（A I D S）、A I D

S 関連疾患、B 型肝炎、C 型肝炎、分類不能型免疫不全症（分類不能型低グロブリン血症）、拡張型心筋症、女性不妊、卵巣不全、早発卵巣不全、肺線維症、原因不明線維化性肺胞隔炎、炎症後間質性肺病理、間質性肺炎、間質性肺疾患と関係する結合組織病、間質性肺疾患と関係する混合性結合組織病、間質性肺疾患と関係する全身性強皮症、間質性肺疾患と関係するリウマチ性関節炎、肺疾患と関係する全身性エリテマトーデス、肺疾患と関係する皮膚筋炎／多発筋炎（polymyositis）、肺疾患と関係するシェーグレン病、肺疾患と関係する強直性脊椎炎、広汎性肺血管炎、肺疾患と関係する血鉄症、薬物誘発性間質性肺疾患、線維症、放射線誘導性線維症、閉鎖性細気管支炎、慢性好酸性肺炎、リンパ球浸潤を伴う肺疾患、感染後間質性肺病理、痛風性関節炎、自己免疫性肝炎、I 型自己免疫性肝炎（古典的な自己免疫性またはルポイド肝炎）、（抗 LKM 抗体と関係する）II 型自己免疫性肝炎、自己免疫性低血糖症、棘細胞増殖症を伴うB 型インスリン抵抗性、上皮小体機能低下症、急性移植片関連免疫疾患、慢性移植片関連免疫疾患、変形性関節症、原発性硬化性胆管炎、I 型乾癬、II 型乾癬、特発性白血球減少症、自己免疫性好中球減少症、NOS 腎臓疾患、糸球体腎炎、顕微鏡的腎多発血管炎、ライム病、円板状紅斑性狼瘡、特発性NOS - 男性不妊（idiopathic of NOS - male sterility）、抗精子免疫、多発性硬化症（全部のタイプ）、交感性眼炎、結合組織疾患に続発する肺高血圧、グッドパスチャー症候群、結節性多発動脈炎の肺発現、急性リウマチ熱、リウマチ性脊椎炎、スタイル病、全身性強皮症、シェーグレン症候群、高安病／動脈炎、自己免疫性血小板減少症、特発性血小板減少症、自己免疫性甲状腺障害、甲状腺機能亢進、自己免疫性甲状腺機能低下症（橋本病）、萎縮性自己免疫性甲状腺機能低下症、原発性粘液水腫、水晶体起因性ブドウ膜炎、原発性脈管炎、白斑、急性肝疾患、慢性肝疾患、アルコール性肝硬変、アルコール誘導性肝損傷、胆汁鬱滯、特異体质性肝疾患、薬物誘導性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎、アレルギーおよび喘息、B 群レンサ球菌感染症（GBS）、精神障害（鬱病および統合失調症を含む）、Th1 および Th2 に媒介される疾患、急性および慢性の痛み（様々な形態）、悪性病変、例えば肺癌、乳癌、胃癌、膀胱癌、結腸直腸癌、肺臓癌、卵巣癌、前立腺癌および造血系悪性病変（白血病およびリンパ腫）、無リボタンパク血症、指端紫藍症、急性および慢性感染症および寄生、急性白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髓性白血病、急性または慢性細菌感染症、急性肺炎、急性腎不全、腺癌、心房性異所性（atrial ectopics）、AIDS 認知症症候群、アルコール誘導性肝炎、アレルギー性結膜炎、アレルギー性接触性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、同種異系移植片拒絶、アルファI 抗トリプシン欠損症、筋萎縮性側索硬化症（lateral amyotrophic sclerosis）、貧血、口渇炎、前角細胞変性、抗CD3 療法、抗リン脂質症候群、受容体に対する過敏症反応、大動脈瘤および末梢動脈瘤、大動脈解離、動脈性高血圧、冠動脈硬化、動脈瘤、運動失調、心房細動（一定または発作性）、心房粗動、房室ブロック、B 細胞性リンパ腫、骨移植片拒絶、骨髓移植（BMT）拒絶、脚ブロック、バーキットリンパ腫、火傷、心不整脈、心筋スタニング症候群、心臓腫瘍、心筋症、バイパスに対する炎症反応、軟骨移植片拒絶、大脳皮質変性、小脳障害、無秩序型または多源性心房頻拍、化学療法に誘導される障害、慢性骨髓性白血病（CML）、慢性アルコール中毒、慢性炎症性病理、慢性リンパ性白血病（CLL）、慢性閉塞性肺疾患、慢性サリチル酸中毒、結腸後方癌腫、うつ血性心不全、結膜炎、接触皮膚炎、肺性心、冠動脈疾患、クロイツフェルト・ヤコブ病、培養陰性敗血症、囊胞性線維症、サイトカイン療法に誘導される障害、ボクサー脳症、脱髓疾患、出血性デング熱、皮膚炎、皮膚病変、糖尿病、真性糖尿病、糖尿病関連アテローム動脈硬化性血管疾患、びまん性レビー小体病、うつ血性拡張型心筋症、大脳基底核疾患、中年におけるダウン症候群、CNS ドーパミン遮断薬により誘導される運動障害、薬物感受性、湿疹、脳脊髄炎、心内膜炎、内分泌病、喉頭蓋炎（epiglottitis）、エプスタイン・バーウイルス感染症、皮膚紅痛症、錐体外路系症状および小脳症状、家族性血球貪食リンパ組織球增多症、致死性胸腺移植片拒絶、フリードライヒ運動失調症、末梢動脈疾患、真菌性敗血症、ガス蜂窩織炎、胃潰瘍、糸球体腎炎、あらゆる臓器または組織移植片拒絶、グラム陰性敗血症、グラム陽性敗血症、細胞内生物による肉芽腫、

有毛状細胞性白血病、ハレルフォルデン・スパツ病、橋本甲状腺炎、花粉症、心移植拒絶、ヘモクロマトーシス、血液透析、溶血性尿毒症症候群 / 血栓性血小板減少性紫斑病、出血、肝炎（A）、索枝不整脈、HIV感染症 / HIV神経症、ホジキン病、運動過多運動障害、過敏症反応、過敏症関連肺臓炎、高血圧、運動不足運動障害、視床下部 - 下垂体 - 副腎系の検査、特発性アジソン病、特発性肺線維症、抗体媒介性細胞傷害、無力症、幼年性筋萎縮症、大動脈炎症、A型インフルエンザウイルス、電離放射線への曝露、虹彩毛様体炎 / ブドウ膜炎 / 視神経炎、虚血 / 再灌流に誘導される障害、虚血性脳卒中、若年性リウマチ性関節炎、若年性脊髄性筋萎縮症、カポジ肉腫、腎移植拒絶、レジオネラ症、リーシュマニア症、ハンセン病、皮質脊髄損傷、脂肪性浮腫、肝移植拒絶、リンパ浮腫、マラリア、悪性リンパ腫、悪性組織球症、悪性黒色腫、髄膜炎、髄膜炎菌血症、代謝性 / 特発性疾患、片頭痛、多系統ミトコンドリア障害、混合性結合組織病、単クローニング・グロブリン血症、多発性骨髄腫、多系統変性（メンセル、ドゥジュリーヌ - トーマス、シ - ドレーガーおよびマシャド - ジョセフ）、重症筋無力症、細胞内マイコバクテリウム・アビウム（*Mycobacterium avium*）、マイコバクテリウム・ツベルクリシス（*Mycobacterium tuberculosis*）、骨髄異形成症候群、心筋梗塞、心筋虚血性疾患、鼻咽頭癌、新生児性慢性肺疾患、腎炎、ネフローゼ、神経変性障害、I型神経原性筋萎縮、好中球減少性発熱、非ホジキンリンパ腫、腹部大動脈分枝閉塞、動脈閉塞性疾患、OKT3（登録商標）処置、睾丸炎 / 副睾丸炎、睾丸炎 / 精管復元手術、臓器肥大、骨粗鬆症、臍移植片拒絶、臍臓癌腫、腫瘍随伴疾患 / 腫瘍関連高カルシウム血症、副甲状腺移植片拒絶、骨盤炎症性疾患、通年性鼻炎、心膜疾患、末梢性アテローム性動脈硬化（アテローム性動脈硬化性）疾患、末梢血管疾患、腹膜炎、悪性貧血、ニューモシスチス・カリニ肺炎、POEMS症候群（多発性神経障害、臓器肥大、内分泌障害、単クローニング・グロブリン血症及び皮膚変化の症状）、灌流後症候群、ポンプヘッド症候群（pump head syndrome）、心切開術後・梗塞後症候群、子癇前症、進行性核上性麻痺、原発性肺高血圧、放射線療法、レイノー（Raynaud's）現象およびレイノー（Raynaud's）病、レイノー（Raynaud's）病、レフサム病、規則的な狭いQRS頻拍、腎血管性高血圧、再灌流傷害、拘束性心筋症、肉腫、強皮症、老年舞踏病、レビー小体型認知症、血清反応陰性関節炎、ショック、鎌状赤血球症、皮膚同種異系移植片拒絶、皮膚変化、小腸移植片拒絶、固形腫瘍、特異的不整脈、脊髄性運動失調、脊髄小脳変性、連鎖球菌性筋炎、小脳構造損傷、亜急性硬化性汎脳炎、失神、心血管梅毒、全身性アナフィラキシー、包括的全身性炎症反応症候群、全身型若年性リウマチ性関節炎、T細胞またはFAB性ALL、毛細管拡張症、閉塞性血栓症、血小板減少症、毒性、移植、外傷 / 出血、III型過敏症反応、IV型過敏症反応、不安定狭心症、尿毒症、泌尿器性敗血症、蕁麻疹、心臓弁膜症、静脈瘤、脈管炎、静脈疾患、静脈血栓症、心室細動、ウイルスおよび真菌感染症、高確率で致命的な（vital）ケースを伴う脳炎 / 無菌性髄膜炎、高確率で致命的な（vital）ケースを伴う血球貪食症候群、ウェルニッケ・コルサコフ症候群、ウィルソン病、あらゆる臓器または組織に関する異種移植片拒絶、急性冠症候群、急性特発性多発神経炎、急性炎症性脱髄性根性ニューロパシー、急性虚血、成人発症スタイル病、円形脱毛症、アナフィラキシー、抗リン脂質抗体症候群、再生不良性貧血、冠動脈硬化、アトピー性湿疹、アトピー性皮膚炎、自己免疫性皮膚炎、レンサ球菌感染と関係する自己免疫障害、自己免疫性腸症、自己免疫性聴力損失、自己免疫性リンパ増殖症候群（ALPS）、自己免疫性心筋炎、自己免疫性早期卵巢機能不全、眼瞼炎、気管支拡張症、水疱性類天疱瘡、心血管疾患、劇症型抗リン脂質抗体症候群、セリアック病、頸部脊椎症、慢性虚血、瘢痕性類天疱瘡、多発性硬化症に関するリスクを有する臨床的に単離された症候群（clinically isolated syndrome）（ciss）、結膜炎、小児発症精神障害、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、涙嚢炎、皮膚筋炎、糖尿病性網膜症、真性糖尿病、椎間板ヘルニア、椎間板の脱出、薬物誘発免疫性溶血性貧血、心内膜炎、子宮内膜症、眼球突出（entophthalmia）、上強膜炎、多形紅斑（erythema multiforme）、重症の多形紅斑（erythema multiforme）、妊娠類天疱瘡、ギラン・バレー症候

群 (G B S) 、花粉症、ヒューズ症候群、特発性パーキンソン病、特発性間質性肺炎、IgE媒介性アレルギー、自己免疫溶血性貧血、封入体筋炎、感染性眼炎症性疾患、炎症性脱髓性疾患、炎症性心疾患、炎症性腎疾患、特発性肺線維症 / 通常型間質性肺炎、虹彩炎、角膜炎、乾性角結膜炎、クスマウル病またはクスマウル・マイラー病 (K u s s m a u I - M e i e r D i s e a s e) 、ランドリー麻痺、ラングルハンス細胞組織球症、大理石様皮膚、黄斑変性、顕微鏡的多発血管炎、ベヒテレフ病、運動ニューロン疾患、粘膜類天疱瘡、多臓器不全、重症筋無力症、脊髄異形成症候群、心筋炎、神経根障害、ニューロパチー、非A非B型肝炎、視神経炎、骨溶解、卵巣癌、少數関節のJIA、末梢動脈閉塞性疾患、末梢血管疾患、末梢動脈疾患 (P A D) 、静脈炎、結節性多発動脈炎、多発性軟骨炎、リウマチ性多発筋痛症、白毛症、多関節型若年性特発性関節炎、多発性内分泌欠乏症、多発筋炎、リウマチ性多発筋痛症 (P M R) 、ポストポンプ症候群 (p o s t p u m p s y n d r o m e) 、原発性パーキンソン病、前立腺癌および直腸癌および造血系悪性病変 (白血病およびリンパ腫) 、前立腺炎、純赤血球無形成症、原発性副腎機能不全、再発性視神経脊髄炎、再狭窄、リウマチ性心疾患、S A P H O (滑膜炎、アクネ、膿疱症、骨化過剰および骨炎) 、強皮症、続発性アミロイドーシス、ショック肺、強膜炎、坐骨神経痛、続発性副腎機能不全、シリコン関連結合組織病、スネドン・ウィルキンソン病、強直性脊椎炎、スティーブンス・ジョンソン症候群、全身性炎症反応症候群、頭蓋動脈炎、トキソプラズマ鼻炎、中毒性表皮壊死症、横断性脊髄炎、T R A P S (腫瘍壞死因子受容体関連周期性症候群) 、I型アレルギー反応、I I型糖尿病、尋麻疹、通常型間質性肺炎、脈管炎、春季結膜炎、ウイルス性網膜炎、フォークト・小柳・原田症候群 (V K H 症候群) 、滲出型黄斑変性、創傷治癒、ならびにエルシニアまたはサルモネラ関連関節症。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0055

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0055】

実施例2

ヒトIL-17Aによるラマの免疫処置およびファージディスプレイされたラマ抗体のF a b ライブライリーの生成

[058] ラマ・グラマを、等しい体積の完全 (初回注射) または不完全フロイントアジュvantと混合された抗原材料の皮下投与により5回連続で免疫した。一方がヒトIL-17Aである組み換えタンパク質の混合物 (注射あたり0.2m g のそれぞれのタンパク質) (R & D S y s t e m からのキット) を、抗原として用いた。2回目の注射 (免疫処置段階) を、初回注射の3週間後に実施し ; 3回のさらなる免疫処置を、2週間間隔で実施した。血液試料 (50m l) を、それぞれの注射の5日後に採取した (3回目の注射から開始)。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0073

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0073】

実施例7

ヒト抗IL-17A F a b 候補の比較 k o f f スクリーニング

[077] k o f f スクリーニングを、抗IL-17A F a b 候補に関して実施した。

k o f f スクリーニングは、P a l l F o r t e B i o O c t e t R e d 96システムを用いて実施された。抗F A B C H 1 バイオセンサーを、10m M P B S (p H 7.2 ~ 7.4) 、0.1% T w e e n - 2 0 および0.1% B S A を含む作動緩

衝液中で 30 分間再水和させた。10 × 作動緩衝液を、大腸菌上清の試験試料に、1 × 終濃度まで添加した。次いで、抗 F A B C H 1 バイオセンサーを、候補抗体の F a b フラグメントを含有する大腸菌上清中に浸し、4 の温度で 12 時間インキュベートした。F a b フラグメントでコートされたセンサーを、作動緩衝液を有するウェルに移し、ベースラインを登録した(60 秒間)。次いで、センサーを、抗原 - 抗体会合を達成するために分析物溶液(I L - 17 A、30 μ g / ml)を有するウェルに移した(300 秒間)。その後、センサーを、さらなる解離のために作動緩衝液を有するウェル中に戻した(300 秒間)。使用されたセンサーは、それぞれの試験後に再生を施された: それらは、再生緩衝液(G l y - H C l 、p H 1.7)中に 3 回入れられ、そうしてさらなる実験における使用に適用可能になった。得られた曲線を、Octet Data Analysis(バージョン 7.0)を 1:1 相互作用モデルでの標準的な手順に従って用いて分析した。

【手続補正 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0081

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0081】

[084] 培養液を、蠕動式ポンプを備えた Z e t a P l u s M a x i m i z e r 4 5 1 6 7 0 1 6 0 M 0 2 デプスフィルターを通して濾過した。抗体の一次精製を、M a b S e l e c t プロテイン A 親和性媒体(G E H e a l t h c a r e L i f e S c i e n c e s)上で実施した。深層濾過により澄ませた後、培養液を、50 mM H C l - トリス(p H 7.5)および 150 mM N a C l を含む緩衝液により平衡化された収着剤に適用した。次いで、その収着剤を、平衡緩衝液で、続いて低伝導率 H C l - トリスで洗浄した。タンパク質の溶離を、G l y - H C l 緩衝液(p H 3.5)を用いて実施した。収集された溶離物を、ウイルスの不活性化の目的のために酸性 p H に 30 分間曝露し、次いで 1 M トリス塩基で中和して p H 6.8 にした。適切な p H にした際に、タンパク質溶液を、M i l l i p o r e E x p r e s s P l u s (登録商標) 0.22 μ m 膜(P V D F)を有する S T E R I C U P システム上で濾過した。D N A 、宿主細胞タンパク質および遊離した親和性収着剤のリガンドを除去するための最終精製を、タンパク質溶液を低伝導率(< 2 m S m / c m²)の下で調製された Q セファロース F F (G E H e a l t h C a r e)(p H 7.0)を通して流すことにより実施した。次いで、精製されたタンパク質に対して U l t i p o r V F フィルター(P A L L)でのウイルス除去濾過を行い、濃縮し、H i s / H i s H C l (p H 6.0 ~ 6.5)、T w e e n - 8 0 およびトレハロースを含有する最終緩衝液に対して透析濾過を行った。タンパク質濃度は、50 mg / ml 以上であった。得られたタンパク質の精製を、S D S - P A G E により評価した(図 12)。