

(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2020-500206

(P2020-500206A)

(43) 公表日 令和2年1月9日(2020.1.9)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07K 16/24 (2006.01)	C07K 16/24	4C076
C12N 15/13 (2006.01)	C12N 15/13 ZNA	4C084
C07K 16/46 (2006.01)	C07K 16/46	4C085
C12N 15/62 (2006.01)	C12N 15/62 Z	4C086
A61P 11/04 (2006.01)	A61P 11/04	4C206
審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 48 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2019-535432 (P2019-535432)
 (86) (22) 出願日 平成29年9月8日 (2017.9.8)
 (85) 翻訳文提出日 平成31年3月13日 (2019.3.13)
 (86) 国際出願番号 PCT/CN2017/101083
 (87) 国際公開番号 W02018/050028
 (87) 国際公開日 平成30年3月22日 (2018.3.22)
 (31) 優先権主張番号 201610827097.2
 (32) 優先日 平成28年9月14日 (2016.9.14)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 中国 (CN)

(71) 出願人 513311664
 ベイジン・ハンミ・ファーマシューティカル・カンパニー・リミテッド
 BEIJING HANMI PHARMACEUTICAL CO., LTD.
 中華人民共和国、ベイジン 101312、
 シュンイ・ディストリクト、ティエンジュ・エアポート・インダストリアル・ゾーン・エイ、ティエンジュ・ウェスト・ロード・ナンバー10
 (74) 代理人 100140109
 弁理士 小野 新次郎
 (74) 代理人 100118902
 弁理士 山本 修

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 IL-17A に特異的に結合する可能な抗体及びその機能的断片

(57) 【要約】

特異的に IL-17A に結合する可能な抗体及びその機能的断片であって、上記抗体又はその機能的断片は、IL-17A キメラ抗体及びその機能的断片、並びに IL-17A ヒト化抗体及びその機能的断片を含む。

【選択図】図3

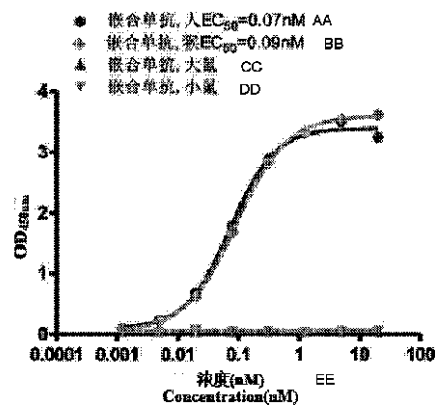


図3

AA Chimeric monoclonal antibody, human $EC_{50} = 0.07$ nM
 BB Chimeric monoclonal antibody, monkey $EC_{50} = 0.09$ nM
 CC Chimeric monoclonal antibody, rat
 DD Chimeric monoclonal antibody, mouse
 EE Concentration (nM)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

IL - 17A に特異的に結合する可能な抗体及びその機能的断片であって、
 前記の抗体又は抗体機能的断片は、軽鎖及び重鎖を含み、
 前記軽鎖は、CDR - L1、CDR - L2、CDR - L3 からなる軽鎖 CDR を有し、
 前記重鎖は、CDR - H1、CDR - H2、CDR - H3 からなる重鎖 CDR を有し、
 前記の CDR - L1、CDR - L2、CDR - L3 のアミノ酸配列は、それぞれ SEQ
 ID NO: 1、2 及び 3 で表され、前記の CDR - H1、CDR - H2、CDR - H
 3 のアミノ酸配列は、それぞれ SEQ ID NO: 4、5 及び 6 で表され、
 好ましくは、前記抗体又はその機能的断片は、IL - 17A キメラ抗体及びその機能的
 断片、並びに IL - 17A ヒト化抗体及びその機能的断片を含む、ことを特徴とする IL
 - 17A に特異的に結合する可能な抗体及びその機能的断片。

10

【請求項 2】

前記抗体は、ヒト抗体 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、IgM、I
 gE 及び IgD からなる群より選ばれるいずれか 1 種の定常領域配列を含むことを特徴と
 する請求項 1 に記載の抗体及びその抗体機能的断片。

【請求項 3】

前記機能的断片は、F(ab')₂、Fab'、Fab、Fv、scFv、二重特異
 性抗体、及び抗体の最小認識単位からなる群より選ばれる 1 種又は複数種を含むことを特
 徴とする請求項 1 又は 2 に記載の抗体及びその機能的断片。

20

【請求項 4】

前記 IL - 17A キメラ抗体及びその機能的断片の軽鎖可変領域配列及び重鎖可変領域
 配列のアミノ酸配列は、それぞれ SEQ ID NO: 7 及び SEQ ID NO: 8 で
 表され、

好ましくは、前記 IL - 17A キメラ抗体及びその機能的断片の軽鎖定常領域配列及び
 重鎖定常領域配列のアミノ酸配列は、それぞれ SEQ ID NO: 9 及び SEQ ID
 NO: 10 で表されることを特徴とする請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の抗体及びその
 機能的断片。

【請求項 5】

前記 IL - 17A ヒト化抗体及びその機能的断片の軽鎖フレームワーク領域は、FR -
 L1、FR - L2、FR - L3 及び FR - L4 を含み、重鎖フレームワーク領域は、FR
 - H1、FR - H2、FR - H3 及び FR - H4 を含み、

30

前記 FR - L1 は、SEQ ID NO: 11 で表されるアミノ酸配列、又は以下の置
 換及びそれらの組合せにより得られたアミノ酸配列から選ばれ、

1 番目のアミノ酸 D は、I に置き換えられ、

2 番目のアミノ酸 V は、I に置き換えられ、

前記 FR - L2 は、SEQ ID NO: 12 で表されるアミノ酸配列、又は以下の置
 換及びそれらの組合せにより得られたアミノ酸配列から選ばれ、

4 番目のアミノ酸 F は、Y に置き換えられ、

14 番目のアミノ酸 R は、L に置き換えられ、

40

前記 FR - L3 は、SEQ ID NO: 13 で表されるアミノ酸配列、又は以下の置
 換及びそれらの組合せにより得られたアミノ酸配列から選ばれ、

35 番目のアミノ酸 Y は、F に置き換えられ、

前記 FR - L4 は、SEQ ID NO: 14 で表されるアミノ酸配列から選ばれ、

前記 FR - H1 は、SEQ ID NO: 15 で表されるアミノ酸配列、又は以下の置
 換及びそれらの組合せにより得られたアミノ酸配列から選ばれ、

4 番目のアミノ酸 L は、V に置き換えられ、

前記 FR - H2 は、SEQ ID NO: 16 で表されるアミノ酸配列、又は以下の置
 換及びそれらの組合せにより得られたアミノ酸配列から選ばれ、

15 番目のアミノ酸 I は、M に置き換えられ、

50

前記 F R - H 3 は、S E Q I D N O : 1 7 で表されるアミノ酸配列、又は以下の置換及びそれらの組合せにより得られたアミノ酸配列から選ばれ、

2 番目のアミノ酸 V は、I に置き換えられ、

6 番目のアミノ酸 V は、R に置き換えられ、

前記 F R - H 4 は、S E Q I D N O : 1 8 で表されるアミノ酸配列から選ばれ、

好ましくは、前記 I L - 1 7 A ヒト化抗体及びその機能的断片の軽鎖可変領域配列は、S E Q I D N O : 1 9 - 2 6 のいずれか 1 つで表され、

好ましくは、前記 I L - 1 7 A ヒト化抗体及びその機能的断片の重鎖可変領域配列は、S E Q I D N O : 2 7 - 3 4 のいずれか 1 つで表され、

より好ましくは、前記 I L - 1 7 A ヒト化抗体及びその機能的断片の軽鎖可変領域配列は、S E Q I D N O : 1 9 で表され、その対応する重鎖可変領域配列は、S E Q I D N O : 2 7 で表され、

或いは、前記 I L - 1 7 A ヒト化抗体及びその機能的断片の軽鎖可変領域配列は、S E Q I D N O : 2 0 で表され、その対応する重鎖可変領域配列は、S E Q I D N O : 2 8 で表され、

或いは、前記 I L - 1 7 A ヒト化抗体及びその機能的断片の軽鎖可変領域配列は、S E Q I D N O : 2 1 で表され、その対応する重鎖可変領域配列は、S E Q I D N O : 2 9 で表され、

或いは、前記 I L - 1 7 A ヒト化抗体及びその機能的断片の軽鎖可変領域配列は、S E Q I D N O : 2 2 で表され、その対応する重鎖可変領域配列は、S E Q I D N O : 3 0 で表され、

或いは、前記 I L - 1 7 A ヒト化抗体及びその機能的断片の軽鎖可変領域配列は、S E Q I D N O : 2 2 で表され、その対応する重鎖可変領域配列は、S E Q I D N O : 3 1 で表され、

或いは、前記 I L - 1 7 A ヒト化抗体及びその機能的断片の軽鎖可変領域配列は、S E Q I D N O : 2 3 で表され、その対応する重鎖可変領域配列は、S E Q I D N O : 3 2 で表され、

或いは、前記 I L - 1 7 A ヒト化抗体及びその機能的断片の軽鎖可変領域配列は、S E Q I D N O : 2 4 で表され、その対応する重鎖の可変領域の配列は、S E Q I D N O : 3 3 で表され、

或いは、前記 I L - 1 7 A ヒト化抗体及びその機能的断片の軽鎖可変領域配列は、S E Q I D N O : 2 5 で表され、その対応する重鎖可変領域配列は、S E Q I D N O : 3 2 で表され、

或いは、前記 I L - 1 7 A ヒト化抗体及びその機能的断片の軽鎖可変領域配列は、S E Q I D N O : 2 6 で表され、その対応する重鎖可変領域配列は、S E Q I D N O : 3 4 で表され、

より好ましくは、前記 I L - 1 7 A ヒト化抗体及びその機能的断片の軽鎖定常領域配列及び重鎖定常領域配列のアミノ酸配列は、それぞれ S E Q I D N O : 9 及び S E Q I D N O : 1 0 で表される、

ことを特徴とする請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の抗体及びその機能的断片。

【請求項 6】

単離された核酸分子であって、以下の核酸から選ばれることを特徴とする核酸分子。

A) 請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の抗体及びその機能的断片をコードする D N A 又は R N A、

B) A) で定義された核酸に相補的な核酸。

【請求項 7】

請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の抗体及び/又はその機能的断片、若しくはそれらと他の成分とからなる化合物を有効成分とする、ことを特徴とする組成物。

【請求項 8】

前記抗体及びその機能的断片は、少なくとも 1 種の診断薬及び/又は治療薬とカップリ

ングして免疫複合体を形成する、ことを特徴とする請求項 7 に記載の組成物。

【請求項 9】

前記診断薬は、放射性核種、放射性造影剤、常磁性イオン、金属、蛍光標識、化学発光標識物、超音波造影剤、光増感剤からなる群より選ばれる 1 種又は複数種であり、

好ましくは、前記放射性核種は、 ^{110}In 、 ^{111}In 、 ^{177}Lu 、 ^{18}F 、 ^{52}Fe 、 ^{62}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 ^{86}Y 、 ^{90}Y 、 ^{89}Zr 、 ^{94}mTc 、 ^{94}Tc 、 ^{99}mTc 、 ^{120}I 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 $^{154-158}\text{Gd}$ 、 ^{32}P 、 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{51}Mn 、 ^{52}mMn 、 ^{55}Co 、 ^{72}As 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{82}mRb 及び ^{83}Sr からなる群より選ばれる 1 種又は複数種

10

であり、
好ましくは、前記常磁性イオンは、クロム (III)、マンガン (II)、鉄 (III)、鉄 (II)、コバルト (II)、ニッケル (II)、銅 (II)、ネオジム (III)、サマリウム (III)、イッテルビウム (III)、ガドリニウム (III)、バナジウム (II)、テルビウム (III)、ジスプロシウム (III)、ホルミウム (III) 及びエルビウム (III) からなる群より選ばれる 1 種又は複数種であり、

好ましくは、前記蛍光標識は、Alexa 350、Alexa 405、Alexa 430、Alexa 488、Alexa 555、Alexa 647、AMCA、アミノアクリジン、BODIPY 630/650、BODIPY 650/665、BODIPY-FL、BODIPY-R6G、BODIPY-TMR、BODIPY-TRX、5-カルボキシ-4'-、5'-ジクロロ-2'-、7'-ジメトキシフルオレセイン、5-カルボキシ-2'-、4'-、5'-、7'-テトラクロロフルオレセイン、5-カルボキシフルオレセイン、5-カルボキシローダミン、6-カルボキシローダミン、6-カルボキシテトラメチルローダミン、Cascade Blue、Cy2、Cy3、Cy5、Cy7、6-FAM、ダンシルクロリド、フルオレセイン、HEX、6-JOE、NBD (7-ニトロベンゾ-2-オキサ-1,3-ジアゾール)、Oregon Green 488、Oregon Green 500、Oregon Green 514、Pacific Blue、フタル酸、テレフタル酸、イソフタル酸、クレシルファーストバイオレット、クレシルバイオレット、ブリリアントクレシルブルー、パラアミノ安息香酸、エリスロシン、フタロシアニン、アゾメチン、シアニン、キサンチン、スクシニルフルオレセイン、希土類金属クリプテート、トリス (ビビリジル) ジアミン-ユウロピウム、ユウロピウムクリプテート又はキレート、ジアミン、ピシアニン、La Jolla Blue Dye、アロフィコシアニン、allocoocyanin B、フィコシアニン C、フィコシアニン R、チアミン、R-フィコエリトリン、C-フィコシアニン、フィコエリスリン R、REG、ローダミンググリーン、ローダミンイソチオシアネート、ローダミンレッド、ROX、TAMRA、TET、TRIT (テトラメチルローダミンイソチオール)、テトラメチルローダミン及びテキサスレッドからなる群より選ばれる 1 種又は複数種である、ことを特徴とする請求項 8 に記載の組成物。

20

30

【請求項 10】

前記治療薬は、裸抗体、細胞毒性薬、薬物、放射性核種、ホウ素原子、免疫調節剤、抗アポトーシス剤、光増感性治療薬、免疫複合体及びオリゴヌクレオチドからなる群より選ばれる 1 種又は複数種であり、

40

好ましくは、前記薬物は、デキサメタゾン、ジクロフェナク、ナブメトン、メロキシカム、セレコキシブ、メトトレキサート、シクロホスファミド、アザチオプリン、シクロスポリン A 及びビンクリスチンからなる群より選ばれる 1 種又は複数種であり、

好ましくは、前記オリゴヌクレオチドは、shRNA、miRNA 及び siRNA からなる群より選ばれる 1 種又は複数種であり、

好ましくは、前記免疫調節剤は、サイトカイン、ケモカイン、幹細胞増殖因子、リンホトキシン、造血因子、コロニー刺激因子 (CSF)、インターフェロン、エリスロポエチン、トロンプオエチン、インターロイキン (IL)、顆粒球コロニー刺激因子 (G-CS

50

F)、顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)及び幹細胞増殖因子からなる群より選ばれる1種又は複数種であり、

好ましくは、前記放射性核種は、¹¹¹In、¹¹¹At、¹⁷⁷Lu、²¹¹Bi、²¹²Bi、²¹³Bi、²¹¹At、⁶²Cu、⁶⁷Cu、⁹⁰Y、¹²⁵I、¹³¹I、¹³³I、³²P、³³P、⁴⁷Sc、¹¹¹Ag、⁶⁷Ga、¹⁵³Sm、¹⁶¹Tb、¹⁵²Dy、¹⁶⁶Dy、¹⁶¹Ho、¹⁶⁶Ho、¹⁸⁶Re、¹⁸⁸Re、¹⁸⁹Re、²¹¹Pb、²¹²Pb、²²³Ra、²²⁵Ac、⁷⁷As、⁸⁹Sr、⁹⁹Mo、¹⁰⁵Rh、¹⁴⁹Pm、¹⁶⁹Er、¹⁹⁴Ir、⁵⁸Co、⁸⁰mBr、⁹⁹mTc、¹⁰³mRh、¹⁰⁹Pt、¹¹⁹Sb、¹⁸⁹mOs、¹⁹²Ir、²¹⁹Rn、²¹⁵Po、²²¹Fr、²⁵⁵Fm、¹¹C、¹³N、¹⁵O、⁷⁵Br、¹⁹⁸Au、¹⁹⁹Au、²⁴Ac、⁷⁷Br、¹¹³mIn、⁹⁵Ru、⁹⁷Ru、¹⁰³Ru、¹⁰⁵Ru、¹⁰⁷Hg、²⁰³Hg、¹²¹mTe、¹²²mTe、¹²⁵mTe、¹⁶⁵Tm、¹⁶⁷Tm、¹⁶⁸Tm、¹⁹⁷Pt、¹⁰⁹Pd、¹⁴²Pr、¹⁴³Pr、¹⁶¹Tb、⁵⁷Co、⁵⁸Co、⁵¹Cr、⁵⁹Fe、⁷⁵Se、²⁰¹Tl、⁷⁶Br及び¹⁶⁹Ybからなる群より選ばれる1種又は複数種である、ことを特徴とする請求項8又は9に記載の組成物。

【請求項11】

請求項7～10のいずれかに記載の組成物の、IL-17Aの過剰発現及び/又は放出に関連する疾患を予防及び/又は治療するための薬物の調製における応用であって、

好ましくは、前記疾患は、気道炎症、喘息、気管支喘息、アレルギー性喘息、慢性閉塞性肺疾患、特発性肺線維症、関節リウマチ、変形性関節症、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、乾癬、多発性硬化症、全身性硬化症、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、強皮症、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、ブドウ膜炎、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎、骨粗鬆症、骨びらん、腹腔内膿瘍・癒着、アジソン病、低ガンマグロブリン血症、円形脱毛症、セリアック病、シャーガス病、クローン病、同種移植拒絶反応、ベーチェット病、敗血症、敗血症性または内毒素性ショック、および虚血からなる群より選ばれるいずれか1種である応用。

【請求項12】

請求項1～5のいずれかに記載のIL-17Aに特異的に結合する可能な抗体及びその機能的断片の、IL-17Aの過剰発現及び/又は放出に関連する疾患を予防及び/又は治療するための薬物の調製における応用であって、

好ましくは、前記疾患は、気道炎症、喘息、気管支喘息、アレルギー性喘息、慢性閉塞性肺疾患、特発性肺線維症、関節リウマチ、変形性関節症、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、乾癬、多発性硬化症、全身性硬化症、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、強皮症、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、ブドウ膜炎、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎、骨粗鬆症、骨びらん、腹腔内膿瘍・癒着、アジソン病、低ガンマグロブリン血症、円形脱毛症、セリアック病、シャーガス病、クローン病、同種移植拒絶反応、ベーチェット病、敗血症、敗血症性または内毒素性ショック、および虚血からなる群より選ばれるいずれか1種である応用。

【請求項13】

IL-17Aの過剰発現及び/又は放出に関連する疾患を予防及び/又は治療するための薬物であって、

前記薬物は、請求項1～5のいずれかに記載のIL-17Aに特異的に結合する可能な抗体及びその機能的断片並びに薬学的に許容されるベクターを含み、

或いは、前記薬物は、請求項10～13のいずれかに記載の組成物及び薬学的に許容されるベクターを含み、

好ましくは、前記疾患は、気道炎症、喘息、気管支喘息、アレルギー性喘息、慢性閉塞性肺疾患、特発性肺線維症、関節リウマチ、変形性関節症、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、乾癬、多発性硬化症、全身性硬化症、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、強皮

症、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、ブドウ膜炎、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎、骨粗鬆症、骨びらん、腹腔内膿瘍・癒着、アジソン病、低ガンマグロブリン血症、円形脱毛症、セリアック病、シャーガス病、クローン病、同種移植拒絶反応、ベーチェット病、敗血症、敗血症性または内毒素性ショック、および虚血からなる群より選ばれるいずれか１種である、ことを特徴とする薬物。

【請求項１４】

請求項１３に記載の薬物を個体に投与する、ことを特徴とするＩＬ－１７Ａの過剰発現及び/又は放出に関連する疾患を予防及び/又は治療する方法。

【発明の詳細な説明】

【相互参照】

10

【０００１】

本願は、２０１６年０９月１４日に中国特許庁へ提出された、出願番号がＣＮ２０１６１０８２７０９７．２、発明の名称が「ＩＬ－１７Ａに特異的に結合する可能な抗体及びその機能的断片」である中国特許出願に基づき優先権を主張し、その全内容は、援用により本明細書に組み込まれる。

【技術分野】

【０００２】

本発明は、医学・生物学的技術及びヒト化抗体修飾の研究分野に関し、具体的には、ＩＬ－１７Ａに特異的に結合する可能な抗体及びその機能的断片に関する。

【背景技術】

20

【０００３】

インターロイキン－１７Ａ（ＩＬ－１７又はＩＬ－１７Ａ）は、主にＴｈ１７細胞から産生される炎症促進性サイトカインであり、ＩＬ－１７ファミリーにおける最も代表的なメンバーである（*Miossec P, Kolls JK. Nat. Rev. Drug. Discov.*, 2012, 11:763-776）。ＩＬ－１７Ａは、その受容体（ＩＬ－１７ＲＡ）に結合した後、多種の細胞（例えば、線維芽細胞、上皮細胞、及び内皮細胞）による炎症性サイトカイン及びケモカインの発現を誘導し、生体の免疫防御において重要な役割を果たす（*Lin Y, Ritchie S, Logar A. Immunity*, 2009, 31:799-810）。

【０００４】

30

しかしながら、過剰発現したＩＬ－１７Ａは、多くの炎症性疾患を引き起こす可能性がある。例えば、ＩＬ－１７Ａは、マクロファージ、樹状細胞に作用してＩＬ－１、ＩＬ－６、ＴＮＦ、ＣＲＰの高発現を誘導し、炎症反応を起こし、乾癬及び移植後拒絶反応の病理学的過程に関与し、ＩＬ－１７Ａは、内皮細胞に作用してＩＬ－６、ＭＭＰ、血液凝固因子の高発現を誘導し、血管の活性化を起こし、再灌流障害、血栓症、及びアテローム性動脈硬化症の病理学的過程に関与し、ＩＬ－１７Ａは、線維芽細胞に作用してＩＬ－６、ケモカイン、成長因子、ＭＭＰの高発現を誘導し、基質破壊を起こし、多発性硬化症、クローン病の病理学的過程に関与し、ＩＬ－１７Ａは、骨芽細胞および軟骨細胞に作用してＲＡＮＫＬ、ＭＭＰ、破骨細胞形成を誘導し、骨侵食、軟骨損傷を起こし、リウマチ性関節炎、歯周病の病理学的過程に関与する（*N Engl J Med*, 2009 Aug 27; 361(9):888-98. *Nat Rev Drug Discov*, 2012 Oct; 11(10):763-76. *Semin Arthritis Rheum*, 2013 Oct; 43(2):158-70. *Trends Mol Med*, 2016 Mar; 22(3):230-41.）。

40

【０００５】

ＩＬ－１７Ａの中和抗体は、関節リウマチ患者の滑膜組織におけるＩＬ－１７Ａの高発現を抑制し、重要な炎症性因子であるＩＬ－６の産生を低減させることができる（*Chabaud M, Durand JM, Buchs N, et al. Arthritis Rheum*, 1999, 42:963-70）。多くの自己免疫疾患の動物モデルの実験は、抗体を使用してＩＬ－１７Ａを中和するのは、炎症の病理学的進展を効果的に抑制できることこ

50

とを実証した (Lubberts E, Koenders MI, Oppers - Walgreen B, et al. Arthritis Rheum., 2004, 50:650 - 659)。

【0006】

現在では、IL - 17Aに関連する抗体薬は、承認・販売されており、それぞれSecukinumab (抗IL - 17A抗体)、Ixekizumab (抗IL - 17A抗体)であり、いずれも乾癬の治療に適用する。しかしながら、医薬品の臨床試験の結果は、これらの医薬品は、ある慢性炎症性疾患、例えば、関節リウマチに対して期待される治療効果を示さないことを示した (Kellner H, Ther Adv Musculoskelet Dis., 2013, 5:141 - 152)。

10

これに鑑みて、特に本発明はを提案した。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明は、得られたヒトIL - 17Aのタンパク質に特異的に結合する親抗ヒトIL - 17Aマウスモノクローナル抗体に基づき、クローニング、同定、および遺伝子構造の分析により、そのCDR領域の配列を確認し、対応するキメラ抗体及びヒト化抗体を構築しつつ、対応する真核細胞発現系を樹立し、そのキメラ抗体及びヒト化抗体を生産して精製する。

【課題を解決するための手段】

20

【0008】

本発明に係る上記の目的を達成するために、特に、以下の技術案を採用する。

特異的にIL - 17Aに結合する可能な抗体及びその機能的断片において、前記の抗体又は抗体の機能的断片には、軽鎖及び重鎖を含み、

前記軽鎖は、CDR - L1、CDR - L2、CDR - L3からなる軽鎖CDRを持ち、前記重鎖は、CDR - H1、CDR - H2、CDR - H3からなる重鎖CDRを持ち、

前記のCDR - L1、CDR - L2、CDR - L3のアミノ酸配列は、それぞれSEQ ID NO: 1、2及び3で表され、前記のCDR - H1、CDR - H2、CDR - H3のアミノ酸配列は、それぞれSEQ ID NO: 4、5及び6で表される。

好ましくは、前記の抗体又はその機能的断片は、IL - 17Aキメラ抗体及びその機能的断片、並びにIL - 17Aヒト化抗体及びその機能的断片を含む。

30

【0009】

前記の抗体又はその機能的断片は、IL - 17Aキメラ抗体及びその機能的断片を含み、或いは、前記抗体又はその機能的断片は、IL - 17Aヒト化抗体及びその機能的断片を含むことも理解されてもよい。

抗体の結合特異性および親和性はいずれも主にCDR配列によって決定されることは、当技術分野において周知であり、非CDR領域のアミノ酸配列を周知の成熟した既存技術により容易に変更して、類似の生物学的活性を有する変異体を取得する。本発明に係る上記CDR配列と同一のCDR配列を有するモノクローナル抗体の変異体は、それが本発明に係るヒト化抗体と同一のCDR配列を有するために、類似する生物学的活性を持つ。

40

【0010】

好ましくは、上記のような抗体及びその機能的断片において、上記抗体は、ヒト抗体IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、IgM、IgE、IgDからなる群より選ばれるいずれか1種の定常領域の配列を含む。

好ましくは、上記のような抗体及びその機能的断片において、上記機能的断片は、F(ab')₂、Fab'、Fab、Fv、scFv、二重特異性抗体、及び抗体の最小認識単位(minimal recognition units, MRU)からなる群より選ばれる1種又は複数種を含む。

【0011】

本発明に係る「機能的断片」とは、特に、IL - 17Aに対して親抗体と同じな特異性

50

を持つ抗体断片を意味する。上記機能的断片に加えて、半減期が延長した任意の断片も含まれる。

s c F v (s c = 一本鎖)、二重特異性抗体 (d i a b o d i e s)。

【 0 0 1 2 】

これらの機能的断片は、通常、それらが由来する抗体と同じな結合特異性を有する。当業者は、本発明に係る抗体の断片は、例えば、酵素消化の方法（ペプシンまたはパインを含む）、及び/又はジスルフィド結合を化学的に還元して開裂させる方法により上記機能的断片を取得することができることを本発明の説明に記載の内容から推測する。

抗体の断片は、当業者に周知の遺伝子組換え技術、又は自動ペプチド合成装置、例えば、Applied Biosystems などにより販売される自動ペプチド合成装置により、ペプチド合成により取得されることもできる。

【 0 0 1 3 】

好ましくは、上記のような抗体及びその機能的断片において、上記 I L - 1 7 A キメラ抗体及びその機能的断片の軽鎖可変領域配列及び重鎖可変領域配列のアミノ酸配列は、それぞれ S E Q I D N O : 7 及び S E Q I D N O : 8 で表される。

更に好ましくは、上記のような抗体及びその機能的断片において、上記 I L - 1 7 A キメラ抗体及びその機能的断片の軽鎖定常領域配列及び重鎖定常領域配列のアミノ酸配列は、それぞれ S E Q I D N O : 9 及び S E Q I D N O : 1 0 で表される。

【 0 0 1 4 】

好ましくは、上記のような抗体及びその機能的断片において、上記 I L - 1 7 A ヒト化抗体及びその機能的断片の軽鎖フレームワーク領域は、F R - L 1、F R - L 2、F R - L 3 及び F R - L 4 を含み、重鎖フレームワーク領域は、F R - H 1、F R - H 2、F R - H 3 及び F R - H 4 を含み、

上記 F R - L 1、F R - L 2、F R - L 3 及び F R - L 4 のアミノ酸配列は、順に S E Q I D N O : 1 1 - 1 4 で表され、

上記 F R - H 1、F R - H 2、F R - H 3 及び F R - H 4 のアミノ酸配列は、順に S E Q I D N O : 1 5 - 1 8 で表される。

【 0 0 1 5 】

一般的に、マウス抗体の C D R をヒト抗体フレームワークに移植し、配列相同性が高いヒト抗体フレームワークを選択することはある程度の成功率を有する。しかしながら、多くの C D R 移植は、一定の抗体活性を回復させるために復帰突然変異を必要とすることが研究により示されている。如何に適切なヒト抗体フレームワークを選択するのは、主なボトルネックである。

C D R は、抗原結合に主な関連部位であるが、多数の場合には、F R (F r a m e w o r k r e g i o n) は結合部位コンフォメーションに大きな影響を及ぼす。高親和性ヒト化抗体を得るために、本発明は、適切な F R 領域を選択し、関連する F R 残基をマウス由来アミノ酸又は同じ作用があるヒトに見出されるアミノ酸に復帰させる必要がある。

【 0 0 1 6 】

好ましくは、上記 F R - L 1 は、S E Q I D N O : 1 1 で表されるアミノ酸配列、又は以下の置換及びそれらの組合せにより得られたアミノ酸配列から選ばれ、

1 番目のアミノ酸 D は、I に置き換えられ、

2 番目のアミノ酸 V は、I に置き換えられ、

上記 F R - L 2 は、S E Q I D N O : 1 2 で表されるアミノ酸配列、又は以下の置換及びそれらの組合せにより得られたアミノ酸配列から選ばれ：

4 番目のアミノ酸 F は、Y に置き換えられ、

1 4 番目のアミノ酸 R は、L に置き換えられ、

上記 F R - L 3 は、S E Q I D N O : 1 3 で表されるアミノ酸配列、又は以下の置換及びそれらの組合せにより得られたアミノ酸配列から選ばれ、

3 5 番目のアミノ酸 Y は、F に置き換えられ、

上記 F R - L 4 は、S E Q I D N O : 1 4 で表されるアミノ酸配列から選ばれ、

上記 F R - H 1 は、S E Q I D N O : 1 5 で表されるアミノ酸配列、又は以下の置換及びそれらの組合せにより得られたアミノ酸配列から選ばれ、

4 番目のアミノ酸 L は、V に置き換えられ、

上記 F R - H 2 は、S E Q I D N O : 1 6 で表されるアミノ酸配列、又は以下の置換及びそれらの組合せにより得られたアミノ酸配列から選ばれ、

1 5 番目のアミノ酸 I は、M に置き換えられ、

上記 F R - H 3 は、S E Q I D N O : 1 7 で表されるアミノ酸配列、又は以下の置換及びそれらの組合せにより得られたアミノ酸配列から選ばれ、

2 番目のアミノ酸 V は、I に置き換えられ、

6 番目のアミノ酸 V は、R に置き換えられる。

10

【 0 0 1 7 】

好ましくは、上記 I L - 1 7 A ヒト化抗体及びその機能的断片の軽鎖可変領域配列は、S E Q I D N O : 1 9 - 2 6 のいずれか 1 つで表され、

好ましくは、上記 I L - 1 7 A ヒト化抗体及びその機能的断片の重鎖可変領域の配列は、S E Q I D N O : 2 7 - 3 4 のいずれか 1 つで表され、

より好ましくは、上記 I L - 1 7 A ヒト化抗体及びその機能的断片の軽鎖可変領域配列は、S E Q I D N O : 1 9 で表され、その対応する重鎖可変領域配列は、S E Q I D N O : 2 7 で表され、

或いは、上記 I L - 1 7 A ヒト化抗体及びその機能的断片の軽鎖可変領域配列は、S E Q I D N O : 2 0 で表され、その対応する重鎖可変領域配列は、S E Q I D N O : 2 8 で表され、

20

或いは、上記 I L - 1 7 A ヒト化抗体及びその機能的断片の軽鎖可変領域配列は、S E Q I D N O : 2 1 で表され、その対応する重鎖可変領域配列は、S E Q I D N O : 2 9 で表され、

或いは、上記 I L - 1 7 A ヒト化抗体及びその機能的断片の軽鎖可変領域配列は、S E Q I D N O : 2 2 で表され、その対応する重鎖可変領域配列は、S E Q I D N O : 3 0 で表され、

或いは、上記 I L - 1 7 A ヒト化抗体及びその機能的断片の軽鎖可変領域配列は、S E Q I D N O : 2 2 で表され、その対応する重鎖可変領域配列は、S E Q I D N O : 3 1 で表され、

30

或いは、上記 I L - 1 7 A ヒト化抗体及びその機能的断片における軽鎖可変領域配列は、S E Q I D N O : 2 3 で表され、その対応する重鎖可変領域配列は、S E Q I D N O : 3 2 で表され、

或いは、上記 I L - 1 7 A ヒト化抗体及びその機能的断片の軽鎖可変領域配列は、S E Q I D N O : 2 4 で表され、その対応する重鎖可変領域配列は、S E Q I D N O : 3 3 で表され、

或いは、上記 I L - 1 7 A ヒト化抗体及びその機能的断片の軽鎖可変領域配列は、S E Q I D N O : 2 5 で表され、その対応する重鎖可変領域配列は、S E Q I D N O : 3 2 で表され、

或いは、上記 I L - 1 7 A ヒト化抗体及びその機能的断片の軽鎖可変領域配列は、S E Q I D N O : 2 6 で表され、その対応する重鎖可変領域配列は、S E Q I D N O : 3 4 で表され、

40

最も好ましくは、上記 I L - 1 7 A ヒト化抗体及びその機能的断片の軽鎖定常領域配列及び重鎖定常領域配列のアミノ酸配列は、それぞれ S E Q I D N O : 9 及び S E Q I D N O : 1 0 で表される。

【 0 0 1 8 】

上記 I L - 1 7 A ヒト化抗体及びその機能的断片の軽鎖定常領域は、アミノ酸配列が S E Q I D N O : 9 で表される、ヒト抗体 K a p p a 軽鎖定常領域から選ばれ、

上記 I L - 1 7 A ヒト化抗体及びその機能的断片の重鎖定常領域は、アミノ酸配列が S E Q I D N O : 1 0 で表される、ヒト抗体 I g G 1 重鎖定常領域から選ばれる。

50

【 0 0 1 9 】

本願で上記に開示されているアミノ酸配列の以外は、キメラ抗体及びヒト化抗体の産生は、当業者が任意の公知の方法、例えば、免疫されたマウスまたは骨髓腫細胞と融合した他の種の脾臓細胞の骨髓腫細胞によって分泌されるマウス抗体の配列決定されたCDRにより設計された組換えヒト化抗体により達成することができる。上記免疫された動物は、ヒト免疫グロブリン遺伝子座を有してヒト抗体を直接産生するトランスジェニックマウスを含んでもよい。他の可能な実施形態は、ファージディスプレイ技術を使用してライブラリーをスクリーニングすることを含んでもよい。

【 0 0 2 0 】

単離された核酸分子であって、前記核酸分子は、以下の核酸から選ばれる。

10

- A) 上記のような抗体及びその機能的断片をコードするDNA又はRNA、
B) A) で定義された核酸に相補的な核酸。

【 0 0 2 1 】

上記のような核酸分子を含むベクター。

本発明は、さらに、上記のような核酸分子をコードする少なくとも1つの核酸構築物を含み、好ましくはベクター、さらに好ましくは発現ベクター、例えば、プラスミドであり、そのベクターの構築方法は本願に係る1つの実施例において説明する。

【 0 0 2 2 】

上記のようなベクターで形質転換された宿主細胞。

上記宿主細胞は、真核細胞、例えば、哺乳動物細胞である。

20

【 0 0 2 3 】

IL-17Aに特異的に結合する可能な抗体及びその機能的断片を生産できる方法において、

培地において適切な培養条件下で上記のような宿主細胞を培養するステップと、

培地又は培養された宿主細胞からこのようにして産生された抗体及びその機能的断片を回収するステップと、
を含む方法。

【 0 0 2 4 】

上記のような抗体及び/又はその機能的断片、若しくはそれらと他の成分とからなる化合物を有効成分とする組成物。

30

好ましくは、上記のような組成物において、上記抗体及びその機能的断片は少なくとも1種の診断薬及び/又は治療薬とカップリングして免疫複合体を形成する。

好ましくは、上記のような組成物において、上記診断薬は、放射性核種、放射性造影剤、常磁性イオン、金属、蛍光標識、化学発光標識物、超音波造影剤、光増感剤からなる群より選ばれる1種又は複数種である。

【 0 0 2 5 】

好ましくは、上記放射性核種は、 ^{110}In 、 ^{111}In 、 ^{177}Lu 、 ^{18}F 、 ^{52}Fe 、 ^{62}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 ^{86}Y 、 ^{90}Y 、 ^{89}Zr 、 ^{94}mTc 、 ^{94}Tc 、 ^{99}mTc 、 ^{120}I 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 $^{154}\text{-}^{158}\text{Gd}$ 、 ^{32}P 、 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{51}Mn 、 ^{52}mMn 、 ^{55}Co 、 ^{72}As 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{82}mRb 及び ^{83}Sr からなる群より選ばれる1種又は複数種を含む。

40

好ましくは、上記常磁性イオンは、クロム(III)、マンガン(II)、鉄(III)、鉄(II)、コバルト(II)、ニッケル(II)、銅(II)、ネオジム(III)、サマリウム(III)、イッテルビウム(III)、ガドリニウム(III)、バナジウム(II)、テルビウム(III)、ジスプロシウム(III)、ホルミウム(III)及びエルビウム(III)からなる群より選ばれる1種又は複数種を含む。

【 0 0 2 6 】

好ましくは、上記蛍光標識は、Alexa 350、Alexa 405、Alexa

50

430、Alexa 488、Alexa 555、Alexa 647、AMCA、アミノアクリジン、BODIPY 630/650、BODIPY 650/665、BODIPY-FL、BODIPY-R6G、BODIPY-TMR、BODIPY-TRX、5-カルボキシ-4',5'-ジクロロ-2',7'-ジメトキシフルオレセイン、5-カルボキシ-2',4',5',7'-テトラクロロフルオレセイン、5-カルボキシフルオレセイン、5-カルボキシローダミン、6-カルボキシローダミン、6-カルボキシテトラメチルローダミン、Cascade Blue、Cy2、Cy3、Cy5、Cy7、6-FAM、ダンシルクロリド、フルオレセイン、HEX、6-JOE、NBD(7-ニトロベンゾ-2-オキサ-1,3-ジアゾール)、Oregon Green 488、Oregon Green 500、Oregon Green 514、Pacific Blue、フタル酸、テレフタル酸、イソフタル酸、クレシルファーストバイオレット、クレシルバイオレット、ブリリアントクレシルブルー、パラアミノ安息香酸、エリスロシン、フタロシアニン、アゾメチン、シアニン、キサンチン、スクシニルフルオレセイン、希土類金属クリプテート、トリス(ビピリジル)ジアミン-ユウロピウム(三双■ ■ 基二■ ■)、ユウロピウムクリプテート又はキレート、ジアミン、ビシアニン、La Jolla Blue Dye、アロフィコシアニン、alloco cyanin B、フィコシアニンC、フィコシアニンR、チアミン、R-フィコエリトリン、C-フィコシアニン、フィコエリスリンR、REG、ローダミングリーン、ローダミンイソチオシアネート、ローダミンレッド、ROX、TAMRA、TET、TRIT(テトラメチルローダミンイソチオール)、テトラメチルローダミン及びテキサスレッドからなる群より選ばれる1種又は複数種である。

10

20

【0027】

好ましくは、上記のような組成物において、上記治療薬は、裸抗体、細胞毒性薬、薬物、放射性核種、ホウ素原子、免疫調節剤、抗アポトーシス剤、光増感性治療薬、免疫複合体及びオリゴヌクレオチドからなる群より選ばれる1種又は複数種である。

好ましくは、上記薬物は、デキサメタゾン、ジクロフェナク、ナブメトン、メロキシカム、セレコキシブ、メトトレキサート、シクロホスファミド、アザチオプリン、シクロスポリンA及びピンクリスチンからなる群より選ばれる1種又は複数種である。

【0028】

好ましくは、上記オリゴヌクレオチドは、shRNA、miRNA及びsiRNAからなる群より選ばれる1種又は複数種である。

30

好ましくは、上記免疫調節剤は、サイトカイン、ケモカイン、幹細胞増殖因子、リンホトキシン、造血因子、コロニー刺激因子(CSF)、インターフェロン、エリスロポエチン、トロンプオエチン、インターロイキン(IL)、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)、顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)及び幹細胞増殖因子からなる群より選ばれる1種又は複数種である。

【0029】

ここで、上記サイトカインは、ヒト成長ホルモン、N-メチオニールヒト成長ホルモン、ウシ成長ホルモン、副甲状腺ホルモン、サイロキシン、インスリン、プロインスリン、リラキシン、プロリラキシン、卵胞刺激ホルモン(FSH)、甲状腺刺激ホルモン(TSH)、黄体形成ホルモン(LH)、肝細胞増殖因子、プロスタグランジン、線維芽細胞増殖因子、プロラクチン、胎盤性ラクトゲン、OBタンパク質、腫瘍壊死因子- α 、腫瘍壊死因子- β 、ミューラー管阻害物質、マウスゴナドトロピン関連ペプチド、インヒビン、アクチビン、血管内皮増殖因子、インテグリン、トロンプオエチン(TPO)、NGF- β 、血小板由来成長因子、TGF- α 、TGF- β 、インスリン様成長因子-I、インスリン様成長因子-II、エリスロポエチン(EPO)、骨誘導因子、インターフェロン- α 、インターフェロン- β 、インターフェロン- γ 、マクロファージ-CSF(M-CSF)、IL-1、IL-1 α 、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12、IL-13、IL-14、IL-15、IL-16、IL-17、IL-18、IL-21、IL-25、L

40

50

IF、FLT-3、アンジオスタチン、トロンボスポンジン、エンドスタチン、腫瘍壊死因子及びLTからなる群より選ばれる1種又は複数種であることが好ましい。

【0030】

上記ケモカインは、RANTES、MCAF、MIP1- α 、MIP1- β 及びIP-10からなる群より選ばれる1種又は複数種であることが好ましい。

好ましくは、上記放射性核種は、 ^{111}In 、 ^{111}At 、 ^{177}Lu 、 ^{211}Bi 、 ^{212}Bi 、 ^{213}Bi 、 ^{211}At 、 ^{62}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{90}Y 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{133}I 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{47}Sc 、 ^{111}Ag 、 ^{67}Ga 、 ^{153}Sm 、 ^{161}Tb 、 ^{152}Dy 、 ^{166}Dy 、 ^{161}Ho 、 ^{166}Ho 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{189}Re 、 ^{211}Pb 、 ^{212}Pb 、 ^{223}Ra 、 ^{225}Ac 、 ^{77}As 、 ^{89}Sr 、 ^{99}Mo 、 ^{105}Rh 、 ^{149}Pm 、 ^{169}Er 、 ^{194}Ir 、 ^{58}Co 、 ^{80}mBr 、 ^{99}mTc 、 ^{103}mRh 、 ^{109}Pt 、 ^{119}Sb 、 ^{189}mOs 、 ^{192}Ir 、 ^{219}Rn 、 ^{215}Po 、 ^{221}Fr 、 ^{255}Fm 、 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{75}Br 、 ^{198}Au 、 ^{199}Au 、 ^{24}Ac 、 ^{77}Br 、 ^{113}mIn 、 ^{95}Ru 、 ^{97}Ru 、 ^{103}Ru 、 ^{105}Ru 、 ^{107}Hg 、 ^{203}Hg 、 ^{121}mTe 、 ^{122}mTe 、 ^{125}mTe 、 ^{165}Tm 、 ^{167}Tm 、 ^{168}Tm 、 ^{197}Pt 、 ^{109}Pd 、 ^{142}Pr 、 ^{143}Pr 、 ^{161}Tb 、 ^{57}Co 、 ^{58}Co 、 ^{51}Cr 、 ^{59}Fe 、 ^{75}Se 、 ^{201}Tl 、 ^{76}Br 及び ^{169}Yb からなる群より選ばれる1種又は複数種である。

10

20

【0031】

上記のような組成物の、IL-17Aの過剰発現及び/又は放出に関連する疾患を予防及び/又は治療するための薬物の調製における応用。

好ましくは、上記疾患は、気道炎症、喘息、気管支喘息、アレルギー性喘息、慢性閉塞性肺疾患、特発性肺線維症、関節リウマチ、変形性関節症、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、乾癬、多発性硬化症、全身性硬化症、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、強皮症、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、ブドウ膜炎、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎、骨粗鬆症、骨びらん、腹腔内膿瘍・癒着、アジソン病、低ガンマグロブリン血症、円形脱毛症、セリアック病、シャーガス病、クローン病、同種移植拒絶反応、ベーチェット病、敗血症、敗血症性または内毒素性ショックおよび虚血からなる群より選ばれるいずれか1種である。

30

【0032】

上記のようなIL-17Aに特異的に結合する可能な抗体及びその機能的断片の、IL-17Aの過剰発現及び/又は放出に関連する疾患を予防及び/又は治療するための薬物の調製における応用。

【0033】

IL-17Aの過剰発現及び/又は放出に関連する疾患を予防及び/又は治療するための薬物であって、前記薬物は、上記のようなIL-17Aに特異的に結合する可能な抗体及びその機能的断片、並びに薬学的に許容されるベクターを含み、

或いは、前記薬物は、上記のような組成物及び薬学的に許容されるベクターを含む。

40

【0034】

ここで、「薬学的に許容される」という用語とは、化合物がヒトに投与された場合に生理学的に許容され、胃腸障害、めまいなどのアレルギー反応、またはそれらのアレルギー反応と類似する全身性アレルギー反応を引き起こさないことを意味する。

【0035】

本発明では、「薬学的に許容されるベクター」は、バインダー（例えば、微結晶セルロース、アルギン酸塩、ゼラチン及びポリビニルピロリドン）、充填剤（例えば、デンプン、ショ糖、グルコース及び無水乳酸）、崩壊剤（例えば、架橋PVP、架橋カルボキシメチルスターチナトリウム、架橋カルボキシシルメチルセルロースナトリウム、及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸アルミニウム、タルク、ポリエチレングリコール、安息香酸ナトリウム）、湿潤剤（例えば、

50

グリセリン)、界面活性剤(例えば、セチルアルコール)、及び吸収促進剤、矯味剤、甘味剤、希釈剤、コーティング剤などを含むが、これらに限定されない。

【0036】

上記のような疾患は、気道炎症、喘息、気管支喘息、アレルギー性喘息、慢性閉塞性肺疾患、特発性肺線維症、関節リウマチ、変形性関節症、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、乾癬、多発性硬化症、全身性硬化症、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、強皮症、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、ブドウ膜炎、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎、骨粗鬆症、骨びらん、腹腔内膿瘍・癒着、アジソン病、低ガンマグロブリン血症、円形脱毛症、セリアック病、シャーガス病、クローン病、同種移植拒絶反応、ベーチェット病、敗血症、敗血症性または内毒素性ショックおよび虚血からなる群より選ばれるいずれか1種である。

10

【0037】

IL-17Aの過剰発現及び/又は放出に関連する疾患を予防及び/又は治療する方法において、上記のような薬物を個体に投与する。

好ましくは、上記個体は、ヒトであり、さらに、IL-17Aの過剰発現及び/又は放出に関連する疾患を予防及び/又は治療する必要があるヒトである。

【0038】

上記のような疾患は、気道炎症、喘息、気管支喘息、アレルギー性喘息、慢性閉塞性肺疾患、特発性肺線維症、関節リウマチ、変形性関節症、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、乾癬、多発性硬化症、全身性硬化症、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、強皮症、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、ブドウ膜炎、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎、骨粗鬆症、骨びらん、腹腔内膿瘍・癒着、アジソン病、低ガンマグロブリン血症、円形脱毛症、セリアック病、シャーガス病、クローン病、同種移植拒絶反応、ベーチェット病、敗血症、敗血症性または内毒素性ショックおよび虚血からなる群より選ばれるいずれか1種である。

20

【0039】

本発明の具体的な実施形態又は従来技術に係る技術案をより明らかに説明するために、以下、具体的な実施形態又は従来技術の説明で使用する必要がある図面を簡単に述べ、下記の説明における図面は、本発明の幾つかの実施形態であり、当業者は、いかなる創造的な作業もなしにそれらの図面に従って他の図面を得ることが明らかになる。

【図面の簡単な説明】

【0040】

30

【図1】図1は、本発明に係る実施例1における番号88のクローンによって分泌されたモノクローナル抗体のヒトIL-17Aに対する結合活性を示す図である。

【図2】図2は、本発明に係る実施例1における番号88のクローンによって分泌されたモノクローナル抗体が、ヒトIL-17Aの刺激によるHFF-1細胞から分泌されたヒトIL-6に対する中和活性を示す図である。

【図3】図3は、本発明に係る実施例4における抗ヒトIL-17Aキメラモノクローナル抗体の種特異性を示す図である。

【図4】図4は、本発明に係る実施例4における抗ヒトIL-17Aキメラモノクローナル抗体の結合特異性を示す図である。

【図5】図5は、本発明に係る実施例5における抗ヒトIL-17Aキメラモノクローナル抗体の*in vitro*中和活性を示す図である。

40

【図6】図6は、本発明に係る実施例6における抗ヒトIL-17Aキメラモノクローナル抗体の*in vivo*中和活性を示す図である。

【図7】図7は、本発明に係る実施例7における単回静脈内注射後の薬物血中濃度-時間曲線を示す図である。

【図8】図8は、本発明に係る実施例9における抗ヒトIL-17Aヒト化モノクローナル抗体の抗原結合活性を示す図である。

【図9】図9は、本発明に係る実施例10における抗ヒトIL-17Aヒト化モノクローナル抗体の*in vitro*中和活性を示す図である。

【図10】図10は、本発明に係る実施例15における単回皮下注射後の薬物血中濃度-

50

時間曲線を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0041】

以下、実施例を参照しながら本発明の実施態様を詳細に説明し、しかしながら、当業者は、下記の実施例が、本発明を説明するために過ぎず、本発明の範囲を限定することを意図していないことを理解すべきである。実施例において具体的な条件を明記されないものは、通常の条件又は製造業者によって推奨される条件に従って行われる。使用する試薬又は機器が製造元を明記していないものは、いずれも市販で入手可能な通常の製品である。

【0042】

実施例1 マウス由来抗ヒトIL-17Aモノクローナル抗体の調製

10

1.1、動物免疫

実験動物は、北京華阜康生物科技股フン有限公司から購入された6~8週齢の雌性BALB/cマウスを選択した。マウスを環境に慣れさせ1週間後、免疫し始めた。組換えヒトIL-17Aタンパク質は、大腸菌(E.coli)で発現され、封入体を収集した後、封入体に変性・再生処理を行い、可溶性IL-17Aタンパク質を取得した。初回免疫は、組換えヒトIL-17Aタンパク質 100 μ gと完全フロイントアジュバント(Sigma-Aldrich、品番F5881)を使用し、十分に混合してエマルジョンを形成し、マウスに腹腔内注射した。2週間後、追加免疫を行った。追加免疫は、組換えヒトIL-17Aタンパク質 50 μ gと不完全フロイントアジュバント(Sigma-Aldrich、品番F5806)を使用し、十分に混合してエマルジョンを形成し、マウスに腹腔内注射した。2週間おきに同様の方法で追加免疫し、追加免疫を合計で3回行った。最終免疫後7日目に、マウスの後眼窩静脈叢から採血して血清を遠心分離し、抗体力価をELISAにより測定した。高い力価のマウスを選択して融合させてハイブリドーマを作製した。融合の3日前に、組換えヒトIL-17Aタンパク質 50 μ gをアジュバントなしで腹腔内注射した。融合当日に、脾臓を無菌的に取り出し、単一脾臓細胞懸濁液を作製し、融合のために用意した。

20

【0043】

1.2、ハイブリドーマ細胞の調製

対数増殖期の骨髓腫細胞SP2/0を採用し、1000rpmで5分間遠心させ、上清を捨て、細胞を不完全DMEM培養液(Gibco、cat No. 11965)で懸濁した後、計数し、必要な細胞数を取り出し、不完全培養液で2回洗浄した。同時に免疫脾臓細胞の懸濁液を調製し、不完全培養液で2回洗浄した。骨髓腫細胞と脾臓細胞とを割合で1:10又は1:5の比率で混合させ、50mlのプラスチック製遠心分離管中で不完全培養液で1200rpmで、8分間で1回洗浄した。上清を捨て、スポイトで残存液を吸い出した。沈殿した細胞をほぐして均一化させるために、手掌上に遠心管の底を軽くタップし、40 $^{\circ}$ 水浴に置いて予熱した。1mlのスポイトで1分間程度(最適時間が45秒間)をかけて40 $^{\circ}$ に予熱された45%のPEG-4000(PH 8.0、Sigma、cat No. P7181)1mlを添加しながら軽く攪拌し(スポイトで攪拌し)、目視観察で目に見える粒子が見えるはずである。10mlのスポイトを用いて90s内で37 $^{\circ}$ に予熱された不完全培地 20~30mlを添加してPEGの作用を停止させ、20~37 $^{\circ}$ で10分間静置した。1000r/minで5分間遠心し、上清を捨てた。5mlのHAT培地(DMEM+HAT、Sigma、cat No. 1H0262-10VL)を加え、沈殿した細胞を軽く吹かし・吸い(融合した細胞が広がらないように強く吹かないことを注意)、懸濁させ、均一に混合し、その後、脾臓細胞の濃度が1~2 $\times 10^6$ /mlとなるように、80~100mlとなるまでにHAT培地を追加した。96ウェル細胞培養プレートに1ウェル当たり0.1mlずつ分注し、24ウェルプレートを1ウェル当たり1.0~1.5mlずつ分注し、その後、培養プレートを37 $^{\circ}$ 、6% CO₂インキュベーター内で培養した。一般的に、96ウェルプレートを6枚敷いた。5日後、1/2の培地をHAT培地と交換した。さらに、7~10日後でHAT培地をHT培地(DMEM+HT、Sigma cat No. H0137-10VL)と交換した。

30

40

50

ハイブリドーマ細胞の増殖状況をしばしば観察し、ウェルの底部の面積の1/10を超えるまで増殖する時に上清を吸い出して抗体の検出に供した。陽性クローンの細胞を拡大培養大して凍結保存した。

【0044】

1.3、クローンのグスクリーニング及び同定

E L I S A は、ハイブリドーマ培養上清における抗ヒト I L - 17 A 抗体をグスクリーニングするために用いられる。p H = 9 . 6 の炭酸塩緩衝液で高吸着型 E L I S A 用 9 6 ウェルプレートに組換えヒト I L - 17 A を被覆し、被覆濃度は $1 \mu\text{g}/\text{mL}$ であり、被覆量は、1 ウェル当たり $100 \mu\text{L}$ であり、4 で一晚被覆した。P B S T で 5 回洗浄した。1 % B S A を含む P B S T で $300 \mu\text{L}$ / ウェルでブロッキングし、25 で 1 時間インキュベートした。P B S T で 5 回洗浄した。培養上清サンプル及び陽性対照を加え、1 ウェル当たり $100 \mu\text{L}$ 加え、25 で 1 時間インキュベートした。P B S T で 5 回洗浄した。そして、1 % B S A を含む P B S T で 1 : 10000 で希釈した西洋ワサビペルオキシダーゼ標識抗マウス I g G 抗体 (A b c a m、品番 A b 7068) を 1 ウェル当たり $100 \mu\text{L}$ 加え、25 で 1 時間インキュベートした。P B S T で 5 回洗浄した。 $100 \mu\text{L}$ / ウェルで比色基質 T M B を加え、室温で 10 分間発色させた。 $100 \mu\text{L}$ / ウェルで $1 \text{M} \text{H}_2\text{SO}_4$ を加え、発色を停止させた。 450nm における吸光度をマイクロプレートリーダーで読み取った。O D 450nm の強さに基づいて抗ヒト I L - 17 A 結合抗体を分泌することができる陽性クローンを選択した。

【0045】

細胞アッセイは陽性クローンによって分泌された抗ヒト I L - 17 A 抗体が中和抗体であるか否かを測定した。抗ヒト I L - 17 A 抗体のサンプルを 10 % F B S (H y c l o n e、品番 S H 30084 . 03) を含む D M E M (G I B C O、品番 11995 - 073) 完全培地に希釈し、サンプルの初期濃度は、 160nM (最終濃度が 40nM) であり、5 倍段階希釈し、細胞培養プレートに 1 ウェル当たり $50 \mu\text{L}$ 加えた。さらに、細胞培養プレートに同じな完全培地に希釈した濃度が $20 \text{ng}/\text{mL}$ (最終濃度 $5 \text{ng}/\text{mL}$) のヒト I L - 17 A を 1 ウェル当たり $50 \mu\text{L}$ 加えた。37 で、5 % CO_2 インキュベーター内で 1 時間インキュベートした。そして、H F F - 1 細胞を完全培地に再懸濁し、96 ウェル細胞培養プレートに、1 ウェル当たり $100 \mu\text{L}$ 、1 ウェル当たり 5000 個の細胞を播種した。細胞を 37、5 % CO_2 インキュベーター内で 24 時間インキュベートした。インキュベート終了後、細胞培養プレート 250g を 5 分間遠心し、培養上清を取り出し、ヒト I L - 6 E L I S A キット (R & D s y s t e m s、品番 S 6050) を使用し、取扱説明書に従ってヒト I L - 6 のレベルを測定した。ヒト I L - 17 A の刺激により H F F - 1 細胞からヒト I L - 6 を分泌することを阻害できる抗体は、抗ヒト I L - 17 A の中和抗体である。中和能の強さに基づいて抗ヒト I L - 17 A の中和抗体を分泌することができる陽性クローンを選択した。

図 1 に示すように、番号 88 のクローンは、強いヒト I L - 17 A 結合活性を持ち、図 2 に示すように、番号 88 のクローンは、同時に強いヒト I L - 17 A 中和活性も持つ。

【0046】

1.4、モノクローナル抗体配列の決定

グスクリーニングされた抗原結合活性と抗原中和活性とを併せ持つクローンについて抗体 D N A 配列の決定を行った。まず、R N A p r e p P u r e キット (T i a n g e n、D P 430) を用いて細胞 m R N A を抽出した。手順は以下の通りであり、即ち、懸濁細胞 1×10^7 を収集して $300 \times \text{g}$ で 5 m i n 遠心させ、細胞を遠沈管に収集し、全ての培地上清を慎重に吸い出した。すぐに溶解ステップを行った。遠沈管の底部を軽く弾いて細胞ペレットをはぐし、適量のライセート R L $600 \mu\text{L}$ を加え、旋回・振動させた。全ての溶液をろ過カラム C S 上 (ろ過カラム C S が収集チューブにセットされている) に移し、 $12,000 \text{rpm}$ ($\sim 13,400 \times \text{g}$) で 2 m i n 遠心し、濾液を収集された。濾液に 70 % エタノールを 1 倍体積 (一般的に、 $350 \mu\text{L}$ 又は $600 \mu\text{L}$) で加え、均一に混合して得られた溶液を沈殿とともに吸着カラム C R 3 に移し (吸着カラム

C R 3 が収集チューブにセットされている)、12,000rpm(～13,400×g)で30～60sec遠心し、収集チューブ中の廃液を排出し、吸着カラムC R 3を収集チューブに戻した。吸着カラムC R 3に除蛋白液RW1を350μl加え、12,000rpm(～13,400×g)で30～60sec遠心し、収集チューブ中の廃液を排出し、吸着カラムC R 3を収集チューブ中に戻した。吸着カラムC R 3の中央に80μlのDNase I溶液を加え、室温で15min放置した。吸着カラムC R 3に350μlの除蛋白液RW1を加え、12,000rpm(～13,400×g)で30～60sec遠心し、収集チューブ中の廃液を排出し、吸着カラムC R 3を収集チューブ中に戻した。吸着カラムC R 3に500μlの洗浄液RW(使用前にエタノールを加えるか否かを検査)を加え、室温で2min静置し、12,000rpm(～13,400×g)で30～60sec遠心し、収集チューブでの廃液を排出し、吸着カラムC R 3を収集チューブ中に戻した。12,000rpm(～13,400×g)2min遠心し、廃液を排出した。吸着カラムC R 3を室温で数分間放置し、吸着材に残った洗浄液を徹底的に乾かした。吸着カラムC R 3を新たなRNase-Free遠沈管に移し、30～100μlのRNase-Free ddH₂Oを加えて室温で2min放置し、12,000rpm(～13,400×g)2min遠心し、RNA溶液を得た。

10

【0047】

QuantScript RTキット(Tiagen、KR103)を用いてcDNAの第一鎖を合成した。手順は以下の通りであり、即ち、氷上でテンプレートRNAを解凍し、プライマー、10×RT mix(ここで、RNasin及びDTTを含み)、Super pure dNTP混合液、RNase-Free ddH₂Oを室温(15～25℃)で解凍した後、すばやく氷上にセットした。使用前に、各種の溶液を旋回・振動させて均一に混合し、短時間遠心して管壁に残った液体を収集した。表1に示すプライマーを使用して逆転写システムの混合液(天根生物Quant cDNAの第一鎖合成キット、品番KR103-04、10倍濃度の逆転写バッファー 2μL、超純dNTP 2μL、ランダムプライマー 2μL、逆転写酵素 1μL)を調製し、よく均一に混合し、旋回・振動時間が5min以下である。短時間遠心し、氷上に置き、最後にテンプレートRNA(50ng～2μg)を混合液に加え、よく均一に混合し、旋回・振動時間が5sec以下であり、短時間遠心して管壁に残った液体を収集した。37℃で60minインキュベートした。逆転写により産生されたcDNAの第一鎖を次のPCR反応に使用した。

20

30

【0048】

PCR反応で用いられるプライマーは、表1に示した。

【表 1】

表1 PCRプライマー

VH primer	
F1:GAGGTGAAGCTGCAGGAGTCAGGACCTAGCCTGGTG	
R1:AGGT (C/G) (A/C) AACTGCAG (C/G) AGTC (A/T) GG	
R2:AGGT (C/G) (A/C) AGCTGCAG (C/G) AGTC (A/T) GG	
R3:AGGT (C/G) CAGCTGCAG (C/G) AGTC (A/T) GG	10
R4:CCAGGGGCCAGTGGATAGACAAGCTTGGGTGTCGTTTT	
F2:ATAGACAGATGGGGGTGTCGTTTTTGGC	
F3:CTTGACCAGGCATCCTAGAGTCA	
F4:AGGGGCCAGTGGATAGACTGATGG	
F5:AGGGACCAAGGGATAGACAGATGG	
R5: (G/C) A (A/G) GT (A/T/C/G) (A/C) AGCTG (G/C) AG (G/C) AGTC	20
R6: (G/C) A (A/G) GT (A/T/C/G) (A/C) AGCTG (G/C) AG (G/C) AGTC (A/T) GG	
VL primer	
R1:GGTGATATCGTGAT (A/G) AC (C/A) CA (G/A) GATGAACTCTC	
R2:GGTGATATC (A/T) TG (A/C) TGACCCAA (A/T) CTCCACTCTC	
R3:GGTGATATCGT (G/T) CTCAC (C/T) CA (A/G) TCTCCAGCAAT	
F1:GGGAAGATGGATCCAGTTGGTGCAGCATCAGC	30
F2:GGATACAGTTGGTGCAGCATC	
R4:GA (C/T) ATTGTG (A/C) T (G/C) AC (A/C) CA (A/G) (A/T) CT (A /C) CA	

プライマーを使用する場合に、VH primer 中のいずれかの上流プライマーは、いずれかの下流プライマーと配合されて使用することができ、同様にVL primer 中のいずれかの上流プライマーは、いずれかの下流プライマーと配合されて使用することもできる。PCR増幅で得られた目的のバンドをpGEM-Tベクターにクローニングした。単クローンを選別してDNAシーケンシングを行った。

【0049】

実施例2 キメラ抗ヒトIL-17Aモノクローナル抗体の調製

PCR増幅により得られた抗体の軽鎖可変領域のアミノ酸配列は、SEQ ID NO:7で表され、抗体の重鎖可変領域のアミノ酸配列は、SEQ ID NO:8で表される。マウス可変領域配列からフレームワーク領域配列を除外した後、その相補性決定領域配列を取得し、そのうち、軽鎖の3つの相補性決定領域CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3のアミノ酸配列は、それぞれSEQ ID NO:1、2及び3で表され、重鎖の3つの相補性決定領域CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3のアミノ酸配列は、それぞれSEQ ID NO:4、5及び6で表される。抗体軽鎖定常領域のアミノ酸配

10

20

30

40

50

列は、SEQ ID NO:9で表され、抗体重鎖定常領域のアミノ酸配列は、SEQ ID NO:10で表される。上記抗体軽鎖（軽鎖の全長配列は、SEQ ID NO:7とSEQ ID NO:9を連結することによって得られる）及び重鎖（重鎖の全長配列は、SEQ ID NO:8とSEQ ID NO:10を連結することによって得られる）をコードする核酸配列を真核細胞発現ベクターX0GC（ここで、抗体軽鎖の全長核酸配列は、SEQ ID NO:23で表され、抗体重鎖の全長核酸配列は、SEQ ID NO:24で表され）にクローンニングし、さらに、発現ベクターを293F細胞株（FreeStyleTM 293-F Cells、品番R79007、invitrogen）にトランスフェクトした。トランスフェクションの1日前に細胞を接種し、トランスフェクション当日に細胞を遠心して収集し、細胞を新鮮なFreeStyleTM 293発現培地（FreeStyleTM 293 Expression Medium、品番12338001、Gibco）に再懸濁し、細胞密度が 200×10^5 cells/mLであった。トランスフェクション容量に従って最終濃度が $36.67 \mu\text{g/mL}$ となるように、プラスミドを加え、軽く混合して均一化した後、最終濃度が $55 \mu\text{g/mL}$ となるように、線状PEI（ポリエチレンジアミン、線状、M.W. 25000、品番43896、Alfa Aesar）を加え、軽く混合して均一化した。その後、細胞培養インキュベーター内に入れ、120rpmのシェーカーで37℃で1時間インキュベートした。そして、19倍のトランスフェクション容量の新鮮な培地を加えた。120rpmのシェーカーで37℃でインキュベートし続けた。5～6日にトランスフェクトした細胞培養上清を遠心して収集した。

10

20

【0050】

実施例3 キメラ抗ヒトIL-17Aモノクローナル抗体とヒトIL-17Aの結合動力学定数

Biacore 3000を使用して抗ヒトIL-17Aキメラモノクローナル抗体とその抗原ヒトIL-17Aの結合動力学定数を検出した。その装置は、光学的な表面プラズモン共鳴技術によりバイオチップに架橋・被覆された分子と被験分子の間の結合及び解離を検出した。用いられた主な試薬は、アミンカップリングキット（GE Healthcare、BR-1000-14）及びCM5チップ（GE Healthcare、BR-1000-50）である。実験過程は、簡単に説明すると、ヒトIL-17AをpH = 5.0の酢酸ナトリウム緩衝液に溶解させ、 $10 \mu\text{L/min}$ の速度で注入してCMチップにカップリングさせ、1M エタノールアミンを $10 \mu\text{L/min}$ の速度で注入してブロッキングを行った。結合段階では、異なる濃度の抗ヒトIL-17Aキメラモノクローナル抗体及び対照をそれぞれ $30 \mu\text{L/min}$ の速度で180秒間注入し、解離段階では、PBS緩衝液を $30 \mu\text{L/min}$ の速度で600秒間注入した。再生条件は、10mM グリシン塩溶液、pH 2.0であった。結合動力学定数及び解離動力学定数は、Biacore 3000 コントロールソフトウェアにより解析して算出した。抗ヒトIL-17Aキメラ抗体の結合動力学定数、解離動力学定数、及び解離平衡定数は、表2に示された。secukinumabに比べて、抗ヒトIL-17Aモノクローナル抗体は、より小さい解離平衡定数、より強い親和性を持ち、特に、IL-17A抗原と結合した後、結合状態を長期間維持でき、解離しにくく、その生物学的機能に対して非常に有利である。

30

40

【0051】

【表 2】

表2. 抗ヒトIL-17Aキメラ抗体とヒトIL-17Aとの結合動力学定数

検出サンプル	K_{on} (1/Ms)	K_{off} (1/s)	K_D (nM)
Secukinumab	2.52E+05	7.96E-05	0.32
抗ヒトIL-17Aキメラ抗体	5.41E+04	1.49E-06	0.03

10

【0052】

実施例4 キメラ抗ヒトIL-17Aモノクローナル抗体の種特異性及び結合特異性
ELISAにより抗ヒトIL-17Aキメラモノクローナル抗体の種特異性を測定した。
pH=9.6の炭酸塩緩衝液を用いて高吸着型ELISA用96ウェルプレートに組換えヒトIL-17A、サルIL-17A、ラットIL-17A及びマウスIL-17A（いずれもSino Biological Inc.社から購入）を被覆し、被覆濃度が1μg/mLであり、被覆量が100μL/ウェルであり、4℃で一晩被覆した。PBSTで5回洗浄した。1% BSAを含むPBSTを用いて300μL/ウェルでブロッキングし、25℃で1時間インキュベートした。PBSTで5回洗浄した。1% BSAを含むPBSTに段階希釈した抗ヒトIL-17Aキメラモノクローナル抗体サンプル及び対照を1ウェル当たり100μL加え、25℃で1時間インキュベートした。PBSTで5回洗浄した。そして、1% BSAを含むPBSTに1:2000で希釈した西洋ワサビペルオキシダーゼ標識抗人IgG抗体（Chemicon、品番AP309P）を1ウェル当たり100μL加え、25℃で1時間インキュベートした。PBSTで5回洗浄した。比色基質TMBを100μL/ウェルで加え、室温で10分間発色させた。1M H₂SO₄を100μL/ウェルで加え、発色を停止した。450nmにおける吸光度をマイクロプレートリーダーで読み取った。

20

【0053】

ELISAにより抗ヒトIL-17Aキメラモノクローナル抗体の結合特異性を測定した。pH=9.6の炭酸塩緩衝液を用いて高吸着型ELISA用96ウェルプレートに組換えヒトIL-17A、IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E、IL-17F、IL-1、IL-2、IL-6、IL-8、IL-21、IL-22、IL-23、IFN-γ及びTNFα（Sino Biological Inc.社又はR&D systemsから購入）を被覆し、被覆濃度が1μg/mLであり、被覆量が100μL/ウェルであり、4℃で一晩被覆した。PBSTで5回洗浄した。1% BSAを含むPBSTを用いて300μL/ウェルでブロッキングし、25℃で1時間インキュベートした。PBSTで5回洗浄した。1% BSAを含むPBSTに希釈した抗ヒトIL-17Aキメラモノクローナル抗体サンプル及び対照を1ウェル当たり100μL加え、25℃で1時間インキュベートした。PBSTで5回洗浄した。そして、1% BSAを含むPBSTに1:2000で希釈した西洋ワサビペルオキシダーゼ標識抗人IgG抗体（Chemicon、品番AP309P）を1ウェル当たり100μL加え、25℃で1時間インキュベートした。PBSTで5回洗浄した。比色基質TMBを100μL/ウェルで加え、室温で10分間発色させた。1M H₂SO₄を100μL/ウェルで加え、発色を停止した。450nmにおける吸光度をマイクロプレートリーダーで読み取った。

30

40

結果は、図3に示すように、抗ヒトIL-17Aキメラモノクローナル抗体は、ヒトIL-17A、サルIL-17Aに結合できるが、ラットIL-17A、マウスIL-17Aに結合せず、種特異性がある。同時に、図4に示すように、抗ヒトIL-17Aキメラモノクローナル抗体は、強い結合特異性も持ち、IL-17Aにのみ結合し、IL-17ファミリーの他のサイトカイン及び関連しないサイトカインに結合しない。

【0054】

50

実施例 5 . キメラ抗ヒト IL - 17 A モノクローナル抗体の *in vitro* 中和活性
抗ヒト IL - 17 A 抗体サンプルを 10 % FBS (Hyclone、品番 SH30084.03) を含む DMEM (GIBCO、品番 11995-073) 完全培地に希釈し、サンプルの初期濃度が 160 nM (最終濃度 40 nM) であり、5 倍段階希釈し、細胞培養プレートにウェル当たり 50 μ L ずつ加えた。さらに、細胞培養プレートに同じな完全培地に希釈した濃度が 20 ng/mL (最終濃度 5 ng/mL) のヒト IL - 17 A を 1 ウェル当たり 50 μ L 加えた。37 $^{\circ}$ C、5 % CO₂ インキュベーターに 1 時間インキュベートした。そして、HFF - 1 細胞を完全培地に再懸濁し、96 ウェル細胞培養プレート内にウェル当たり 100 μ L、1 ウェル当たり 5000 個の細胞を播種した。細胞を 37 $^{\circ}$ C、5 % CO₂ インキュベーター内に 24 時間インキュベートした。インキュベーター終了後、細胞培養プレート 250 g を 5 分間遠心し、培養上清を取り出し、ヒト IL - 6 ELISA キット (R&D systems、品番 S6050) を使用し、取扱説明書に従ってヒト IL - 6 のレベルを測定した。

10

結果は、図 5 に示するように、抗ヒト IL - 17 A キメラモノクローナル抗体は、secukinumab よりも、強い *in vitro* での IL - 17 A 中和活性を持ち、ヒト IL - 17 A の刺激により HFF - 1 細胞からヒト IL - 6 を分泌されることをより強力に阻害した。

【0055】

実施例 6 キメラ抗ヒト IL - 17 A モノクローナル抗体の *in vivo* 中和活性

実験材料は、北京華阜康生物科技股フン有限公司から購入された 6 ~ 8 週齢の雌性 BALB/c マウスを選択した。マウスを環境に慣れさせ 1 週間後、無作為に群分けし、1 群当たり 6 匹である。各群は、それぞれ抗ヒト IL - 17 A キメラモノクローナル抗体、対照モノクローナル抗体である secukinumab を投与し、0.7 nmol/kg、7 nmol/kg、70 nmol/kg の 3 つの投与量レベルで、静脈内注射で単回投与した。投与 1 時間後、ヒト IL - 17 A を 1 匹のマウス当たり 10 μ g 皮下注射した。さらに 2 時間経過した後、眼窩から採血し、抗凝固処理を行わず、血液サンプルを室温で 30 分間 ~ 1 時間放置し、血液凝固後、3000 rpm で 10 分間遠心し、血清サンプルを取得した。マウス CXCL1 ELISA キット (RayBiotech、品番 ELM-KC) を用いて、取扱説明書に従って血清中のマウス CXCL1 (C-X-C Motif Chemokine Ligand、KC とも称する) の濃度を測定した。

20

30

結果は、図 6 に示すように、抗ヒト IL - 17 A キメラモノクローナル抗体は、ヒト IL - 17 A の刺激によるマウスから分泌される CXCL1 のレベルを阻害でき、対照モノクローナル抗体である secukinumab よりも、強い活性を示した。

【0056】

実施例 7 . キメラ抗ヒト IL - 17 A モノクローナル抗体のラット体内での薬物動態研究

実験材料は、北京華阜康生物科技股フン有限公司から購入された 6 ~ 8 週齢の雌性 SD ラットを選択した。ラットを環境に慣れさせてから 1 週間後、無作為に群分けし、1 群当たり 3 匹である。各群は、それぞれヒト IL - 17 A キメラモノクローナル抗体、対照モノクローナル抗体である secukinumab を投与し、投与量がいずれも 20 nmol/kg であり、静脈内注射で単回投与した。0 時に投与後 5 分間、30 分間、1 時間、3 時間、6 時間、10 時間、24 時間、48 時間、72 時間、96 時間、120 時間、168 時間、216 時間、264 時間、312 時間で眼窩から採血し、抗凝固処理を行わず、血液サンプルを室温で 30 分間 ~ 1 時間放置し、血液凝固後、3000 rpm で 10 分間遠心して得られた血清サンプルを - 80 $^{\circ}$ C で凍結保存し、測定のために用意した。

40

【0057】

ELISA により血清中の抗ヒト IL - 17 A キメラモノクローナル抗体、対照モノクローナル抗体である secukinumab の濃度を測定した。簡単に説明すると、pH = 9.6 の炭酸塩緩衝液を用いて 4 $^{\circ}$ C でヒト組換え IL - 17 A タンパク質を高吸着型 ELISA プレートに一晩被覆した。PBST で洗浄した。非特異的結合を防止するために

50

、5% 脱脂粉乳含有PBSTでそのプレートをブロッキングし、PBSTで洗浄した。そして、10% 混合ラット血清、1% BSAを含むPBSTで希釈した被検血清サンプルを加えて25℃で1時間インキュベートし、そのプレートをPBSTで洗浄した。5% 脱脂粉乳含有PBSTに希釈した西洋ワサビペルオキシダーゼ標識抗人IgG抗体 (Chemicon、品番AP309P)を加えて25℃で1時間インキュベートし、そのプレートをPBSTで洗浄した。最後に、比色基質TMBを用いて室温で10分間発色させた。1M H_2SO_4 を加え、発色を停止した。450nmにおける吸光度をマイクロプレートリーダーで読み取った。

結果は、図7に示すように、用量が20nmol/kgである抗ヒトIL-17Aキメラモノクローナル抗体、対照モノクローナル抗体であるsecukinumabの単回静脈内投与は、ラット体内において類似する薬物血中濃度-時間曲線及び薬物動態学的特性を示した。抗ヒトIL-17Aキメラモノクローナル抗体の薬物動態学的パラメータは、半減期 $t_{1/2}$ が458時間であり、薬物血中濃度-時間曲線下面積AUC_{last}が44286nmol·hrであり、推定ゼロ濃度 C_0 が413nmolであり、見かけの分布容積Vdが115mL/kgであり、クリアランスCLが0.17mL/hr/kgであり、平均滞留時間MRT_{last}が140時間である。

【0058】

実施例8・ヒト化抗ヒトIL-17Aモノクローナル抗体の調製

ヒト化型の抗IL-17抗体は、Leung 者ら(1995、Molecule Immunol 32:1413-27)の方法により得られたものである。

Germlineデータベースからその非CDR領域と最もマッチするヒト化テンプレートを選別した。そのうち、重鎖可変領域のテンプレートは、配列がSEQ ID NO:35で表されるIGVH4-59*01である。軽鎖可変領域のテンプレートは、配列がSEQ ID NO:36で表されるIGKV2-30*02である。マウス由来抗体CDR領域を選別されたヒト化テンプレートに移植し、ヒト由来テンプレートのCDR領域を置き換えた。配列がSEQ ID NO:37で表される移植されたヒト化抗体の重鎖可変領域、配列がSEQ ID NO:38で表される移植されたヒト化抗体の軽鎖可変領域を得る。配列アラインメントにより9つの部位を選択して復帰突然変異を行い、中でも、L4V、I49M、V68I、V72Rという4つの重鎖があり、D1I、V2I、F41Y、R51L、Y92Fという5つの軽鎖がある。復帰突然変異部位数を減らし、異なるヒト化配列を構築し、重鎖配列及び軽鎖の可変領域配列は、表3に示された。ヒト化抗ヒトIL-17Aモノクローナル抗体の重鎖可変領域(SEQ ID NO:27~34)とヒト抗体IgG1重鎖の定常領域(SEQ ID NO:10)を連結し、それぞれ対応する重鎖全長配列を得た。ヒト化抗ヒトIL-17Aモノクローナル抗体の軽鎖可変領域(SEQ ID NO:19~26)とヒト抗体Kappa軽鎖の定常領域(SEQ ID NO:9)を連結し、それぞれ対応する軽鎖全長配列を得た。重鎖全長配列と軽鎖全長配列を組合せてヒト化抗体全長配列を得、全長配列をEcoRI及びHindIII酵素により消化し、ベクターX0GCに連結した。

【0059】

10

20

30

【表 3】

表3. 抗ヒトIL-17Aヒト化抗体の重鎖可変領域及び軽鎖可変領域の配列

VH	SEQ ID NO:
Grafted	27
BM	28
AS15799	29
AS15802	30
AS15803	31
AS15805/ AS15815	32
AS15810	33
AS15820	34
VL	SEQ ID NO:
Grafted	19
BM	20
AS15799	21
AS15802/ AS15803	22
AS15805	23
AS15810	24
AS15815	25
AS15820	26

10

20

30

【0060】

実施例9. ヒト化抗ヒトIL-17Aモノクローナル抗体の抗原結合活性

ELISAにより抗ヒトIL-17Aヒト化モノクローナル抗体の抗原結合活性を測定した。pH=9.6の炭酸塩緩衝液で組換えヒトIL-17A(Sino Biological Inc.社から購入)を高吸着型ELISA用96ウェルプレートに被覆し、被覆濃度が1μg/mLであり、被覆量が100μL/ウェルであり、4℃で一晩被覆した。PBSTで5回洗浄した。1%BSAを含むPBSTを用いて300μL/ウェルでブロッキングし、25℃で1時間インキュベートした。PBSTで5回洗浄した。1%BSAを含むPBSTに段階希釈した抗ヒトIL-17Aヒト化モノクローナル抗体サンプル及び対照を1ウェル当たり100μL加え、25℃で1時間インキュベートした。PBSTで5回洗浄した。そして、1%BSAを含むPBSTに1:2000で希釈した西洋ワサビペルオキシダーゼ標識抗人IgG抗体(Chemicon、品番AP309P)を1ウェル当たり100μL加え、25℃で1時間インキュベートした。PBSTで5回洗浄した。比色基質TMBを100μL/ウェルで加え、室温で10分間発色させた。1MH₂SO₄を100μL/ウェルで加え、発色を停止した。450nmにおける吸光度をマイクロプレートリーダーで読み取った。

40

50

結果は、図 8 に示すように、抗ヒト IL - 17 A ヒト化モノクローナル抗体 AS 15799、AS 15802、AS 15803、AS 15805、AS 15810、AS 15815、AS 15820 はいずれもヒト IL - 17 A に結合でき、高い親和活性を持つ。

【0061】

実施例 10 . ヒト化抗ヒト IL - 17 A モノクローナル抗体の *in vitro* 中和活性

抗ヒト IL - 17 A 抗体サンプルを 10 % FBS (Hyclone、品番 SH30084.03) を含む DMEM (GIBCO、品番 11995-073) 完全培地に希釈し、サンプルの初期濃度が 160 nM (最終濃度 40 nM) であり、5 倍段階希釈し、細胞培養プレートに 1 ウェル当たり 50 μ L 加えた。さらに、細胞培養プレートへ同じな完全培地に希釈した濃度が 20 ng/mL (最終濃度 5 ng/mL) であるヒト IL - 17 A を加え、1 ウェル当たり 50 μ L である。37 $^{\circ}$ C、5 % CO₂ インキュベーター内で 1 時間インキュベートした。そして、完全培地に HFF - 1 細胞を再懸濁し、96 ウェル細胞培養プレート内に、1 ウェル当たり 100 μ L、1 ウェル当たり 5000 個の細胞を播種した。細胞を 37 $^{\circ}$ C、5 % CO₂ インキュベーター内で 24 時間インキュベートした。インキュベート終了後、細胞培養プレート 250 g を 5 分間遠心し、培養上清を取り出し、ヒト IL - 6 ELISA キット (R&D systems、品番 S6050) を用いて、取扱説明書に従ってヒト IL - 6 のレベルを測定した。

結果は、図 9 に示すように、抗ヒト IL - 17 A ヒト化モノクローナル抗体である AS 15799、AS 15802、AS 15803、AS 15805、AS 15810、AS 15815、AS 15820 は、secukinumab よりも、強い *in vitro* での IL - 17 A 中和活性を持ち、ヒト IL - 17 A の刺激による HFF - 1 細胞から分泌されるヒト IL - 6 を強く阻害した。

【0062】

実施例 11 . モレキュラーシーブ高速液体クロマトグラフィー (SE - HPLC) によるヒト化抗ヒト IL - 17 A モノクローナル抗体の純度及びその熱安定性の検出

TSK gel Super SW3000 クロマトグラフ用カラム (品番: 0018675) を使用し、移動相は 0.1 mol/L リン酸塩緩衝液 (NaH₂PO₄ - Na₂HPO₄)、0.1 mol/L 硫酸ナトリウム緩衝液であり、pH が 6.7 となり、流速は 0.35 mL/min であり、カラム温度は 25 $^{\circ}$ C であり、サンプルセル温度は 4 $^{\circ}$ C であり、検出波長は 280 nm であり、サンプル緩衝液でサンプルを 1 mg/mL に希釈し、サンプルロード量は 5 μ g である。実験結果は Agilent 高速液体クロマトグラフ 1260 システムワークステーションによりデータ処理を行い、面積正規化法によりメインピークの割合を純度として算出した。上記調製されたヒト化抗ヒト IL - 17 A モノクローナル抗体は SE - HPLC 純度検出を行った。それらのモノクローナル抗体の熱安定性を確認するために、上記サンプルを 40 $^{\circ}$ C の高温条件下で置き、2 週目及び 4 週目にそれぞれ試料を採取し、SE - HPLC 検出を行って熱安定性を観察した結果は以下の表 4 に示された。ヒト化抗ヒト IL - 17 A モノクローナル抗体は、いずれも良い熱安定性を示した。

【0063】

10

20

30

40

【表 4】

表4. SE-HPLCによるヒト化抗ヒトIL-17Aモノクローナル抗体の40℃条件下での熱安定性の検出

ヒト化抗ヒトIL-17Aモノクローナル抗体	SE-HPLC純度		
	T=0	2週目	4週目
AS15802	99.9%	98.5	97.3
AS15803	99.9%	98.3	96.9
AS15810	98.0%	96.9	95.9
AS15815	98.1%	97.2	96.5
AS15820	96.5%	95.7	94.5

10

【0064】

実施例12. ヒト化抗ヒトIL-17Aモノクローナル抗体のT_m値の測定

示差走査型蛍光定量法 (Differential scanning fluorimetry, DSC) を採用してヒト化抗ヒトIL-17Aモノクローナル抗体の変性温度 (T_m) を測定した。DSCは、蛍光指示薬の蛍光強度変化によりサンプルにおけるタンパク質の熱変性過程を検出する方法であり、タンパク質変性温度の測定を実現した。使用した試薬は、米国のSigma-Aldrich社から購入されたSYPRO Orangeタンパク質蛍光色素 (品番: S5692、5000倍濃度、溶媒DMSO) である。装置は、米国のApplied Biosystems社から購入されたAB 7500 Real Time PCRシステムである。タンパク質蛍光色素をサンプル緩衝液で1:50に希釈し、希釈後の色素1μlをそれぞれタンパク質溶液19μlと混合し、蛍光色素の最終希釈倍率が1:1000であり、96ウェルプレートに加え、各サンプルは3つの平行なウェルを設けた。光学封止フィルムでプレートを封止し、1000rpmで2min遠心し、気泡を除去した。RT-PCR装置の設定は以下の通りであり、即ち、融解曲線は、連続取り込みモードを採用し、走査温度範囲が25~99℃であり、昇温速率が1% (約1℃/min) であり、25℃で2min平衡化させ、昇温中にデータを収集し、レポーターとしてROXを選択し、クエンチャーとしてNoneを選択し、反応容量が20μlである。サンプルの測定濃度は、1mg/mlであり、参照溶液は、サンプルの緩衝液である。Protein Thermal ShiftTM Software v1.3ソフトウェアを用いて蛍光曲線及びその一次微分曲線をプロットした。DSC試験では、通常、タンパク質の第一転移中点温度をタンパク質製剤の熱安定性の変性温度とする。下記の表5に示すように、上記調製されたヒト化抗ヒトIL-17Aモノクローナル抗体はT_m値を測定した。ヒト化抗ヒトIL-17Aモノクローナル抗体は、いずれも良いT_m値を持つ。

30

40

【0065】

【表 5】

表5. ヒト化抗ヒトIL-17Aモノクローナル抗体のT_m値

ヒト化抗ヒトIL-17Aモノクローナル抗体	T _m 値
AS15802	67.2℃
AS15803	68.3℃
AS15810	67.9℃
AS15815	69.3℃
AS15820	67.7℃

10

【0066】

実施例13. イオン交換クロマトグラフィー (CEX) によるヒト化抗ヒトIL-17Aモノクローナル抗体の電荷変異体の検出

陽イオン交換クロマトグラフ用カラムMabPac SCX-10、4mm×250mm (品番: 78655) を用いて、移動相Aとして20mmol/L 2-モルホリノエタンスルホン酸 (2-(N-Morpholino)ethanesulfonic acid、MES) (pH5.6) 及び60mmol/L 塩化ナトリウムを使用し、移動相Bとして20mmol/L MES (pH5.6) 及び300mmol/L 塩化ナトリウムを使用し、流速が0.5mL/minであり、カラム温度が25℃であり、サンプルセル温度: 4℃、検出波長が280nmであり、サンプルロード量が50μL (1mg/mL) であり、5~50%の直線的濃度勾配で60分間溶出させた。実験結果は、Agilent高速液体クロマトグラフ1260システムワークステーションによりデータ処理を行い、面積正規化法でピーク面積百分率を算出した。上記調製されたヒト化抗ヒトIL-17Aモノクローナル抗体はCEX検出を行った。それらのモノクローナル抗体の化学的安定性を確認するために、上記サンプルを40℃高温条件下で置き、2週目及び4週目にそれぞれ試料を採取してCEX検出を行い、電荷変異体の割合の変化を観察した結果は、表6に示された。ヒト化抗ヒトIL-17A抗体は、いずれも電荷変異体の割合変化が低い。

20

30

【0067】

【表 6】

表6. CEXによるヒト化抗ヒトIL-17Aモノクローナル抗体の40℃条件下での電荷変異体変

化の検出

	電荷変異体の变化					
	T=0			2週目		
AS15802	64.9	15.5	19.6	53.5	32.7	13.8
AS15803	61.8	17.5	20.7	51.7	37.5	10.8
AS15810	59.7	14	26.3	49.9	36.7	13.5
AS15815	60.3	14.4	25.3	47	40.4	12.6
AS15820	58.7	16.6	24.7	49.1	35.6	15.3

40

【0068】

実施例14. ヒト化抗ヒトIL-17Aモノクローナル抗体の低pHウイルス不活化条件下での安定性

被検サンプル 200μgを採取してそれぞれ1mol/L クエン酸母液でpHを3

50

、 4 ± 0.05 に調整し、サンプルの最終濃度が 1 mg/mL である。室温でセットし、それぞれ 0、1、2、4 及び 6 時間でサンプリングし、 2 mol/L Tris-HCl ($\text{pH} 9.5$) 母液で pH を 7.5 に調整した。サンプルを上記 SEC 方法により分析した結果は、表 7 に示された。ヒト化抗ヒト IL-17A 抗体は、少なくとも 6 時間の低 pH ウイルス不活化条件に耐えることができ、安定性が良い。

【0069】

【表 7】

表 7. SE-HPLC によるヒト化抗ヒト IL-17A モノクローナル抗体の低 pH 条件下での安定

性の検出

ヒト化抗ヒト IL-17A モノ クローナル抗体	SE-HPLC 純度				
	T=0	1 時間目	2 時間目	4 時間目	6 時間目
AS15802	99.9%	99.8	99.9	99.9	99.8
AS15803	99.9%	99.8	99.8	99.9	99.9
AS15810	98.0%	98.1	98.1	98.0	98.2
AS15815	98.1%	98.4	98.3	98.3	98.5
AS15820	96.5%	96.4	96.4	96.5	96.7

【0070】

実施例 15. ヒト化抗ヒト IL-17A モノクローナル抗体のラット体内での薬物動態研究

実験材料は、北京華阜康生物科技股フン有限公司から購入された 6 ~ 8 週齢の雌性 SD ラットを選択した。ラットを環境に慣れさせてから 1 週間後、無作為に群分けし、1 群当たり 3 匹である。各群は、それぞれ異なる抗ヒト IL-17A ヒト化モノクローナル抗体、対照抗体を投与し、用量がいずれも 15 nmol/kg であり、皮下注射で単回投与した。0 時に投与後 1 時間、4 時間、8 時間、24 時間、48 時間、72 時間、96 時間、120 時間、168 時間、216 時間、264 時間、312 時間、360 時間、408 時間、480 時間で眼窩から採血し、抗凝固処理を行わず、血液サンプルを室温で 30 分間 ~ 1 時間放置し、血液凝固後、 3000 rpm で 10 分間遠心し、得られた血清サンプルを -80°C で凍結保存し、測定のために用意した。

【0071】

ELISA により血清中の抗ヒト IL-17A ヒト化モノクローナル抗体、対照抗体の濃度を測定した。簡単に説明すると、 $\text{pH} = 9.6$ の炭酸塩緩衝液を用いて 4 で人組換え IL-17A タンパク質を高吸着型 ELISA プレートに一晩被覆した。PBST で洗浄した。非特異的結合を防止するために、5% 脱脂粉乳含有 PBST でそのプレートをブロッキングし、PBST で洗浄した。そして、10% 混合ラット血清、1% BSA を含む PBST で希釈した被検血清サンプルを加えて 25 で 1 時間インキュベートし、PBST でそのプレートを洗浄した。5% 脱脂粉乳含有 PBST に希釈した西洋ワサビペルオキシダーゼ標識抗人 IgG 抗体 (Chemicon、品番 AP309P) を加え、25 で 1 時間インキュベートし、PBST でそのプレートを洗浄した。最後に、比色基質 TMB を用いて室温で 10 分間発色させた。1M H_2SO_4 を加えて発色を停止した。450 nm における吸光度をマイクロプレートリーダーで読み取った。

結果は、図 10 に示すように、単回皮下注射の用量が 15 nmol/kg の異なる抗ヒト IL-17A ヒト化モノクローナル抗体、対照モノクローナル抗体である secukinumab、対照モノクローナル抗体である ixekizumab は、ラット体内で類似する薬物血中濃度 - 時間曲線及び薬物動態学的特性を示した。

【0072】

最後に、以上の各実施例は、本発明に係る技術案を説明するためのみであり、制限的ではなく、上記各実施例を参照して本発明を詳しく説明したものの、当業者は、上記各実施例に記載の技術案を修正したり、そのうちの一部又は全部の技術特徴を同等に置き換えることができ、それらの修正又は置き換えは、対応する技術案の主旨が本発明に係る各実施例の技術案の範囲から逸脱することなくなされることを理解すべきである。

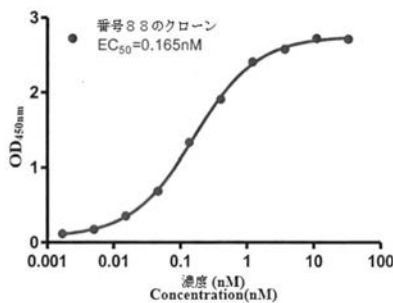
【産業上の利用可能性】

【0073】

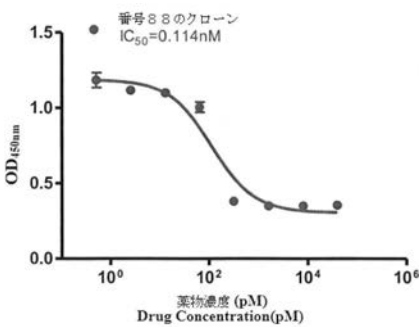
本発明で提供された抗体及びその機能的断片は、IL-17Aに特異的に結合し、IL-17Aの過剰発現及び/又は放出に関連する疾患、例えば、気道炎症、喘息、気管支喘息、アレルギー性喘息、慢性閉塞性肺疾患、特発性肺線維症、関節リウマチ、変形性関節症、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、乾癬、多発性硬化症、全身性硬化症、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、強皮症、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、ブドウ膜炎、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎、骨粗鬆症、骨びらん、腹腔内膿瘍・癒着、アジソン病、低ガンマグロブリン血症、円形脱毛症、セリアック病、シャーガス病、クローン病、同種移植拒絶反応、ベーチェット病、敗血症、敗血症性または内毒素性ショックおよび虚血などの予防及び/又は治療に適用することができる。

10

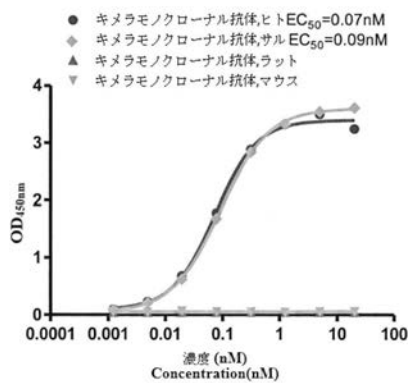
【図1】



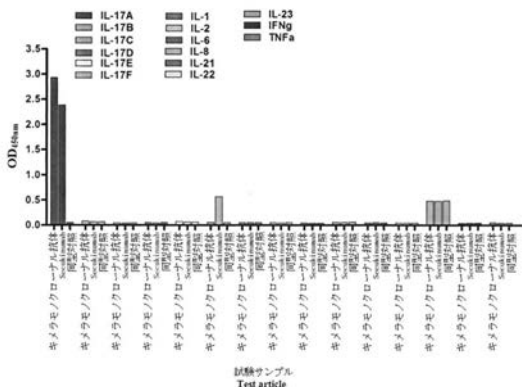
【図2】



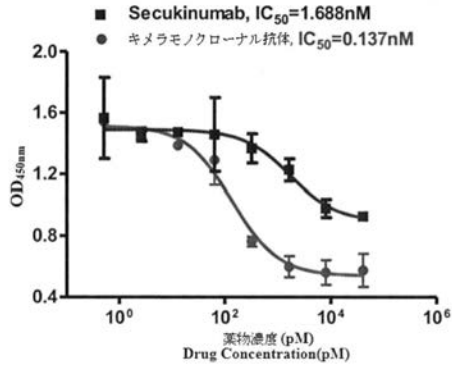
【図3】



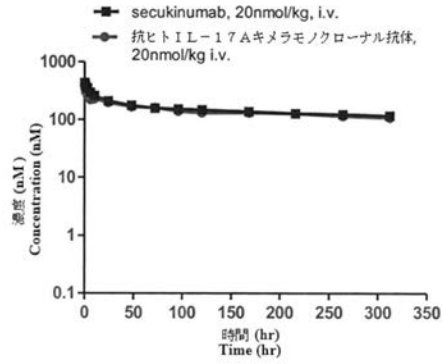
【図4】



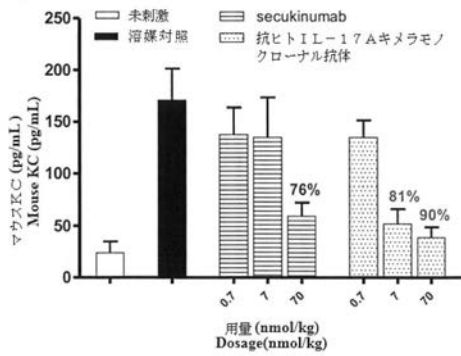
【 図 5 】



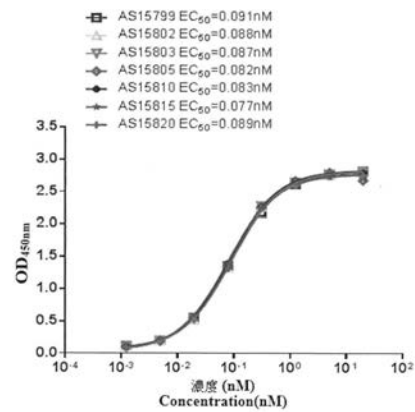
【 図 7 】



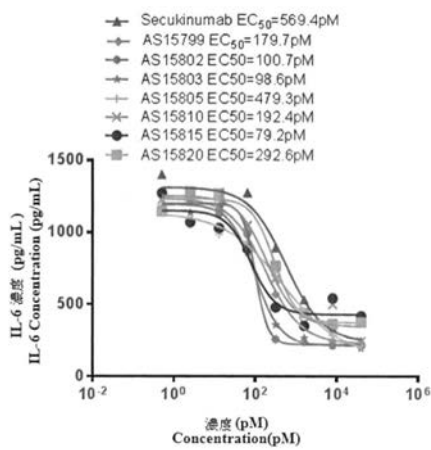
【 図 6 】



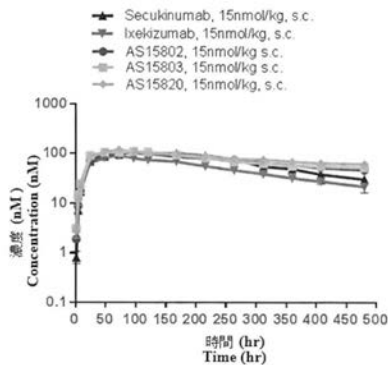
【 図 8 】



【 図 9 】



【 図 10 】



【配列表】

2020500206000001.app

【手続補正書】

【提出日】平成31年4月1日(2019.4.1)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

IL-17Aに特異的に結合することが可能な抗体又はその機能的断片であって、
前記の抗体又は抗体機能的断片は、軽鎖及び重鎖を含み、
前記軽鎖は、CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3からなる軽鎖CDRを有し、
前記重鎖は、CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3からなる重鎖CDRを有し、
前記のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3のアミノ酸配列は、それぞれSEQ ID NO: 1、2及び3で表され、前記のCDR-H1、CDR-H2、CDR-H3のアミノ酸配列は、それぞれSEQ ID NO: 4、5及び6で表され、
好ましくは、前記抗体又はその機能的断片は、IL-17Aキメラ抗体及びその機能的断片、並びにIL-17Aヒト化抗体及びその機能的断片を含む、ことを特徴とするIL-17Aに特異的に結合する可能な抗体及びその機能的断片。

【請求項2】

前記抗体は、ヒト抗体IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、IgM、IgE及びIgDからなる群より選ばれるいずれか1種の定常領域配列を含むことを特徴とする請求項1に記載の抗体又はその抗体機能的断片。

【請求項3】

前記機能的断片は、F(ab')₂、Fab'、Fab、Fv、scFv、二重特異性抗体、及び抗体の最小認識単位からなる群より選ばれる1種又は複数種を含むことを特徴とする請求項1又は2に記載の抗体又はその機能的断片。

【請求項4】

前記IL-17Aキメラ抗体又はその機能的断片の軽鎖可変領域配列及び重鎖可変領域配列のアミノ酸配列は、それぞれSEQ ID NO: 7及びSEQ ID NO: 8で表され、

好ましくは、前記IL-17Aキメラ抗体又はその機能的断片の軽鎖定常領域配列及び重鎖定常領域配列のアミノ酸配列は、それぞれSEQ ID NO: 9及びSEQ ID NO: 10で表されることを特徴とする請求項1～3のいずれかに記載の抗体又はその機能的断片。

【請求項5】

前記IL-17Aヒト化抗体又はその機能的断片の軽鎖フレームワーク領域は、FR-L1、FR-L2、FR-L3及びFR-L4を含み、重鎖フレームワーク領域は、FR-H1、FR-H2、FR-H3及びFR-H4を含み、

前記FR-L1は、SEQ ID NO: 11で表されるアミノ酸配列、又は以下の置換及びそれらの組合せにより得られたアミノ酸配列から選ばれ、

1番目のアミノ酸Dは、Iに置き換えられ、

2番目のアミノ酸Vは、Iに置き換えられ、

前記FR-L2は、SEQ ID NO: 12で表されるアミノ酸配列、又は以下の置換及びそれらの組合せにより得られたアミノ酸配列から選ばれ、

4番目のアミノ酸Fは、Yに置き換えられ、

14番目のアミノ酸Rは、Lに置き換えられ、

前記FR-L3は、SEQ ID NO: 13で表されるアミノ酸配列、又は以下の置

換及びそれらの組合せにより得られたアミノ酸配列から選ばれ、

35番目のアミノ酸Yは、Fに置き換えられ、

前記FR-L4は、SEQ ID NO:14で表されるアミノ酸配列から選ばれ、

前記FR-H1は、SEQ ID NO:15で表されるアミノ酸配列、又は以下の置換及びそれらの組合せにより得られたアミノ酸配列から選ばれ、

4番目のアミノ酸Lは、Vに置き換えられ、

前記FR-H2は、SEQ ID NO:16で表されるアミノ酸配列、又は以下の置換及びそれらの組合せにより得られたアミノ酸配列から選ばれ、

15番目のアミノ酸Iは、Mに置き換えられ、

前記FR-H3は、SEQ ID NO:17で表されるアミノ酸配列、又は以下の置換及びそれらの組合せにより得られたアミノ酸配列から選ばれ、

2番目のアミノ酸Vは、Iに置き換えられ、

6番目のアミノ酸Vは、Rに置き換えられ、

前記FR-H4は、SEQ ID NO:18で表されるアミノ酸配列から選ばれ、

好ましくは、前記IL-17Aヒト化抗体又はその機能的断片の軽鎖可変領域配列は、SEQ ID NO:19-26のいずれか1つで表され、

好ましくは、前記IL-17Aヒト化抗体又はその機能的断片の重鎖可変領域配列は、SEQ ID NO:27-34のいずれか1つで表され、

より好ましくは、前記IL-17Aヒト化抗体又はその機能的断片の軽鎖可変領域配列は、SEQ ID NO:19で表され、その対応する重鎖可変領域配列は、SEQ ID NO:27で表され、

或いは、前記IL-17Aヒト化抗体又はその機能的断片の軽鎖可変領域配列は、SEQ ID NO:20で表され、その対応する重鎖可変領域配列は、SEQ ID NO:28で表され、

或いは、前記IL-17Aヒト化抗体又はその機能的断片の軽鎖可変領域配列は、SEQ ID NO:21で表され、その対応する重鎖可変領域配列は、SEQ ID NO:29で表され、

或いは、前記IL-17Aヒト化抗体又はその機能的断片の軽鎖可変領域配列は、SEQ ID NO:22で表され、その対応する重鎖可変領域配列は、SEQ ID NO:30で表され、

或いは、前記IL-17Aヒト化抗体又はその機能的断片の軽鎖可変領域配列は、SEQ ID NO:22で表され、その対応する重鎖可変領域配列は、SEQ ID NO:31で表され、

或いは、前記IL-17Aヒト化抗体又はその機能的断片の軽鎖可変領域配列は、SEQ ID NO:23で表され、その対応する重鎖可変領域配列は、SEQ ID NO:32で表され、

或いは、前記IL-17Aヒト化抗体又はその機能的断片の軽鎖可変領域配列は、SEQ ID NO:24で表され、その対応する重鎖の可変領域の配列は、SEQ ID NO:33で表され、

或いは、前記IL-17Aヒト化抗体又はその機能的断片の軽鎖可変領域配列は、SEQ ID NO:25で表され、その対応する重鎖可変領域配列は、SEQ ID NO:32で表され、

或いは、前記IL-17Aヒト化抗体又はその機能的断片の軽鎖可変領域配列は、SEQ ID NO:26で表され、その対応する重鎖可変領域配列は、SEQ ID NO:34で表され、

より好ましくは、前記IL-17Aヒト化抗体又はその機能的断片の軽鎖定常領域配列及び重鎖定常領域配列のアミノ酸配列は、それぞれSEQ ID NO:9及びSEQ ID NO:10で表される、

ことを特徴とする請求項1～3のいずれかに記載の抗体又はその機能的断片。

【請求項6】

単離された核酸分子であって、以下の核酸から選ばれることを特徴とする核酸分子：

A) 請求項 1～5 のいずれかに記載の抗体又はその機能的断片をコードする DNA 又は RNA、

B) A) で定義された核酸に相補的な核酸。

【請求項 7】

請求項 1～5 のいずれかに記載の抗体又はその機能的断片、若しくは該抗体又はその機能的断片と他の成分とからなる化合物を有効成分として含有する、ことを特徴とする組成物。

【請求項 8】

前記抗体又はその機能的断片は、少なくとも 1 種の診断薬及び/又は治療薬とカップリングして免疫複合体を形成する、ことを特徴とする請求項 7 に記載の組成物。

【請求項 9】

前記診断薬は、放射性核種、放射性造影剤、常磁性イオン、金属、蛍光標識、化学発光標識物、超音波造影剤、光増感剤からなる群より選ばれる 1 種又は複数種であり、

好ましくは、前記放射性核種は、 ^{110}In 、 ^{111}In 、 ^{177}Lu 、 ^{18}F 、 ^{52}Fe 、 ^{62}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 ^{86}Y 、 ^{90}Y 、 ^{89}Zr 、 ^{94}mTc 、 ^{94}Tc 、 ^{99}mTc 、 ^{120}I 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{154}Gd 、 ^{158}Gd 、 ^{32}P 、 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{51}Mn 、 ^{52}mMn 、 ^{55}Co 、 ^{72}As 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{82}mRb 及び ^{83}Sr からなる群より選ばれる 1 種又は複数種であり、

好ましくは、前記常磁性イオンは、クロム (III)、マンガン (II)、鉄 (III)、鉄 (II)、コバルト (II)、ニッケル (II)、銅 (II)、ネオジム (III)、サマリウム (III)、イッテルビウム (III)、ガドリニウム (III)、バナジウム (II)、テルビウム (III)、ジスプロシウム (III)、ホルミウム (III) 及びエルビウム (III) からなる群より選ばれる 1 種又は複数種であり、

好ましくは、前記蛍光標識は、Alexa 350、Alexa 405、Alexa 430、Alexa 488、Alexa 555、Alexa 647、AMCA、アミノアクリジン、BODIPY 630/650、BODIPY 650/665、BODIPY-FL、BODIPY-R6G、BODIPY-TMR、BODIPY-TRX、5-カルボキシ-4'-、5'-ジクロロ-2'-、7'-ジメトキシフルオレセイン、5-カルボキシ-2'-、4'-、5'-、7'-テトラクロロフルオレセイン、5-カルボキシフルオレセイン、5-カルボキシローダミン、6-カルボキシローダミン、6-カルボキシテトラメチルローダミン、Cascade Blue、Cy2、Cy3、Cy5、Cy7、6-FAM、ダンシルクロリド、フルオレセイン、HEX、6-JOE、NBD (7-ニトロベンゾ-2-オキサ-1,3-ジアゾール)、Oregon Green 488、Oregon Green 500、Oregon Green 514、Pacific Blue、フタル酸、テレフタル酸、イソフタル酸、クレシルファーストバイオレット、クレシルバイオレット、ブリリアントクレシルブルー、パラアミノ安息香酸、エリスロシン、フタロシアニン、アゾメチン、シアニン、キサンチン、スクシニルフルオレセイン、希土類金属クリプテート、トリス (ビピリジル) ジアミン-ユウロピウム、ユウロピウムクリプテート又はキレート、ジアミン、ピシアニン、La Jolla Blue Dye、アロフィコシアニン、allocoocyanin B、フィコシアニン C、フィコシアニン R、チアミン、R-フィコエリトリン、C-フィコシアニン、フィコエリスリン R、REG、ローダミンググリーン、ローダミンイソチオシアネート、ローダミンレッド、ROX、TAMRA、TET、TRIT (テトラメチルローダミンイソチオール)、テトラメチルローダミン及びテキサスレッドからなる群より選ばれる 1 種又は複数種である、ことを特徴とする請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 10】

前記治療薬は、裸抗体、細胞毒性薬、薬物、放射性核種、ホウ素原子、免疫調節剤、抗

アポトーシス剤、光増感性治療薬、免疫複合体及びオリゴヌクレオチドからなる群より選ばれる１種又は複数種であり、

好ましくは、前記薬物は、デキサメタゾン、ジクロフェナク、ナブメトン、メロキシカム、セレコキシブ、メトトレキサート、シクロホスファミド、アザチオプリン、シクロスポリンＡ及びビンクリスチンからなる群より選ばれる１種又は複数種であり、

好ましくは、前記オリゴヌクレオチドは、s h R N A、m i R N A及びs i R N Aからなる群より選ばれる１種又は複数種であり、

好ましくは、前記免疫調節剤は、サイトカイン、ケモカイン、幹細胞増殖因子、リンホトキシン、造血因子、コロニー刺激因子（C S F）、インターフェロン、エリスロポエチン、トロンプオエチン、インターロイキン（I L）、顆粒球コロニー刺激因子（G - C S F）、顆粒球 - マクロファージコロニー刺激因子（G M - C S F）及び幹細胞増殖因子からなる群より選ばれる１種又は複数種であり、

好ましくは、前記放射性核種は、¹¹¹In、¹¹¹At、¹⁷⁷Lu、²¹¹Bi、²¹²Bi、²¹³Bi、²¹¹At、⁶²Cu、⁶⁷Cu、⁹⁰Y、¹²⁵I、¹³¹I、¹³³I、³²P、³³P、⁴⁷Sc、¹¹¹Ag、⁶⁷Ga、¹⁵³Sm、¹⁶¹Tb、¹⁵²Dy、¹⁶⁶Dy、¹⁶¹Ho、¹⁶⁶Ho、¹⁸⁶Re、¹⁸⁸Re、¹⁸⁹Re、²¹¹Pb、²¹²Pb、²²³Ra、²²⁵Ac、⁷⁷As、⁸⁹Sr、⁹⁹Mo、¹⁰⁵Rh、¹⁴⁹Pm、¹⁶⁹Er、¹⁹⁴Ir、⁵⁸Co、⁸⁰mBr、⁹⁹mTc、¹⁰³mRh、¹⁰⁹Pt、¹¹⁹Sb、¹⁸⁹mOs、¹⁹²Ir、²¹⁹Rn、²¹⁵Po、²²¹Fr、²⁵⁵Fm、¹¹C、¹³N、¹⁵O、⁷⁵Br、¹⁹⁸Au、¹⁹⁹Au、²⁴Ac、⁷⁷Br、¹¹³mIn、⁹⁵Ru、⁹⁷Ru、¹⁰³Ru、¹⁰⁵Ru、¹⁰⁷Hg、²⁰³Hg、¹²¹mTe、¹²²mTe、¹²⁵mTe、¹⁶⁵Tm、¹⁶⁷Tm、¹⁶⁸Tm、¹⁹⁷Pt、¹⁰⁹Pd、¹⁴²Pr、¹⁴³Pr、¹⁶¹Tb、⁵⁷Co、⁵⁸Co、⁵¹Cr、⁵⁹Fe、⁷⁵Se、²⁰¹Tl、⁷⁶Br及び¹⁶⁹Ybからなる群より選ばれる１種又は複数種である、ことを特徴とする請求項８又は９に記載の組成物。

【請求項１１】

I L - 17 Aの過剰発現及び/又は過剰放出に関連する疾患を予防及び/又は治療するために使用される、請求項７～１０のいずれかに記載の組成物であって、

好ましくは、前記疾患は、気道炎症、喘息、気管支喘息、アレルギー性喘息、慢性閉塞性肺疾患、特発性肺線維症、関節リウマチ、変形性関節症、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、乾癬、多発性硬化症、全身性硬化症、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、強皮症、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、ブドウ膜炎、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎、骨粗鬆症、骨びらん、腹腔内膿瘍・癒着、アジソン病、低ガンマグロブリン血症、円形脱毛症、セリアック病、シャーガス病、クローン病、同種移植拒絶反応、ベーチェット病、敗血症、敗血症性または内毒素性ショック、および虚血からなる群より選ばれるいずれか１種以上である応用。

【請求項１２】

請求項１～５のいずれかに記載のI L - 17 Aに特異的に結合可能な抗体又はその機能的断片の、I L - 17 Aの過剰発現及び/又は過剰放出に関連する疾患を予防及び/又は治療するための薬物の調製における使用であって、

好ましくは、前記疾患は、気道炎症、喘息、気管支喘息、アレルギー性喘息、慢性閉塞性肺疾患、特発性肺線維症、関節リウマチ、変形性関節症、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、乾癬、多発性硬化症、全身性硬化症、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、強皮症、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、ブドウ膜炎、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎、骨粗鬆症、骨びらん、腹腔内膿瘍・癒着、アジソン病、低ガンマグロブリン血症、円形脱毛症、セリアック病、シャーガス病、クローン病、同種移植拒絶反応、ベーチェット病、敗血症、敗血症性または内毒素性ショック、および虚血からなる群より選ばれるいずれか１種以上である使用。

【請求項 13】

IL - 17A の過剰発現及び/又は過剰放出に関連する疾患を予防及び/又は治療するための薬物であって、

前記薬物は、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の IL - 17A に特異的に結合可能な抗体又はその機能的断片並びに薬学的に許容されるキャリアーを含み、

或いは、前記薬物は、請求項 7 ~ 10 のいずれかに記載の組成物及び薬学的に許容されるキャリアーを含み、

好ましくは、前記疾患は、気道炎症、喘息、気管支喘息、アレルギー性喘息、慢性閉塞性肺疾患、特発性肺線維症、関節リウマチ、変形性関節症、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、乾癬、多発性硬化症、全身性硬化症、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、強皮症、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、ブドウ膜炎、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎、骨粗鬆症、骨びらん、腹腔内膿瘍・癒着、アジソン病、低ガンマグロブリン血症、円形脱毛症、セリアック病、シャーガス病、クローン病、同種移植拒絶反応、ベーチェット病、敗血症、敗血症性または内毒素性ショック、および虚血からなる群より選ばれるいずれか 1 種以上である、ことを特徴とする薬物。

【 国际调查报告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CN2017/101083
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07K 16/24 (2006.01) i; A61K 47/68 (2017.01) i; A61K 39/395 (2006.01) i; A61P 37/02 (2006.01) i; A61P 19/02 (2006.01) i 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) C07K, A61K, A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CPRSABS; CNABS; DWPI; SIPOABS; VEN; CNKI; CNTXT; WOTXT; EPTXT; USTXT; Pubmed; NCBI Genbank; EBI-EMBL; Google; 序列, IL-17 A, 抗体, 嵌合抗体, 人源化抗体, antibody, chimeric, humanize		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2015070697 A1 (SHANGHAI HENGRUI MEDICINE CO., LTD. et al.), 21 May 2015 (21.05.2015), description, page 2, entire document, page 3, paragraphs 1-2 and 5-7, page 5, paragraphs 8-9 and page 6, paragraph 1	1-14
A	CN 101646690 A (SCHERING CORPORATION), 10 February 2010 (10.02.2010), description, page 3, paragraph 4, page 4, entire document, page 7, paragraph 4 and page 8, paragraph 5	1-14
A	WO 2015137843 A1 (CLOSED JOINT STOCK COMPANY "BIOCAD"), 17 September 2015 (17.09.2015), entire document	1-14
A	CN 105073775 A (NOVARTIS AG), 18 November 2015 (18.11.2015), entire document	1-14
A	WO 2016113557 A1 (CRESCENDO BIOLOGICS LIMITED), 21 July 2016 (21.07.2016), entire document	1-14
A	CN 104684571 A (COVAGEN AG), 03 June 2015 (03.06.2015), entire document	1-14
A	CN 104231080 A (INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF MEDICAL SCIENCE et al.), 24 December 2014 (24.12.2014), entire document	1-14
☐ 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 "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 07 November 2017		Date of mailing of the international search report 27 November 2017
Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451		Authorized officer GUO, Tingting Telephone No. (86-10) 62413879

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2017/101083

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing filed or furnished:
- a. (means)
- ☐ on paper
- ☒ in electronic form
- b. (time)
- ☒ in the international application as filed
- ☐ together with the international application in electronic form
- ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2017/101083

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.: 14
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
[1] Claim 14 relates to a method for treatment of a disease, and therefore does not comply with the provisions of PCT Rule 39.1(iv). This search is carried out based on the pharmaceutical use of IL-17 A antibody or a functional fragment thereof
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.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2017/101083

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2015070697 A1	21 May 2015	KR 20160085793 A	18 July 2016
		MX 2016006101 A	21 July 2016
		HK 1212993 A1	24 June 2016
		EP 3072905 A1	28 September 2016
		AU 2014350758 A1	30 June 2016
		US 2016289321 A1	06 October 2016
		EP 3072905 A4	28 June 2017
		JP 2017502924 A	26 January 2017
		TW 201520228 A	01 June 2015
		CN 104936981 A	23 September 2015
		CA 2929662 A1	21 May 2015
		IL 196968 D0	01 August 2011
		AU 2007284782 A1	21 February 2008
		NO 20091064 A	07 May 2009
CN 101646690 A	10 February 2010	AT 530578 T	15 November 2011
		KR 101218484 B1	04 January 2013
		NZ 574804 A	24 February 2012
		BR PI0715917 A2	25 November 2014
		US 2011038878 A1	17 February 2011
		US 8753843 B2	17 June 2014
		AU 2007284782 B2	15 November 2012
		EP 2046835 A2	15 April 2009
		ZA 200901402 B	24 February 2010
		JP 2010500028 A	07 January 2010
		JP 2013009680 A	17 January 2013
		KR 20090052347 A	25 May 2009
		WO 2008021156 A2	21 February 2008
		US 8193319 B2	05 June 2012
		WO 2008021156 A3	03 July 2008
		US 2011052596 A1	03 March 2011
		US 2009175881 A1	09 July 2009
		MX 2009001620 A	23 February 2009
		PE 07392008 A1	14 June 2008
		CA 2660463 A1	21 February 2008
		JP 5118699 B2	16 January 2013
		ES 2373069 T3	31 January 2012
		US 7846443 B2	07 December 2010
		CN 101646690 B	23 October 2013
		CA 2660463 C	16 July 2013
		EP 2046835 B1	26 October 2011
		AR 063683 A1	11 February 2009
		IL 196968 A	29 August 2013
WO 2015137843 A1	17 September 2015	RU 2014109854 A	20 September 2015
		TW 201538524 A	16 October 2015
		EP 3130604 A1	15 February 2017
		CN 106795219 A	31 May 2017
		EA 201600276 A1	28 April 2017
		US 2017081401 A1	23 March 2017
		RU 2577228 C2	10 March 2016
		MX 2016005765 A	05 January 2017

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2017/101083

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 105073775 A	18 November 2015	AR 100573 A1	19 October 2016
		JP 2017508463 A	30 March 2017
		AP 201508584 D0	31 July 2015
		US 2017198035 A1	13 July 2017
		US 9650439 B2	16 May 2017
		CU 20150079 A7	29 February 2016
		CL 2015001941 A1	30 October 2015
		TN 2015000309 A1	03 January 2017
		US 2015175692 A1	25 June 2015
		AU 2014213599 B2	09 February 2017
		PH 12015501713 A1	09 November 2015
		EA 201591462 A1	30 December 2015
		HK 1211604 A1	27 May 2016
		CA 2897682 A1	14 August 2014
		AP 201508584 A0	31 July 2015
		WO 2014122613 A1	14 August 2014
		EP 2953969 A1	16 December 2015
		GT 201500220 A	01 March 2016
		IL 240135 D0	24 September 2015
		KR 20150113198 A	07 October 2015
		US 9193788 B2	24 November 2015
		PE 12902015 A1	17 September 2015
		US 2016039928 A1	11 February 2016
		JP 6084708 B2	22 February 2017
		TW 201431879 A	16 August 2014
		SG 11201505330Q A	28 August 2015
		CR 20150405 A	28 September 2015
		AU 2014213599 C1	07 September 2017
		JP 2016508508 A	22 March 2016
		AR 095193 A1	30 September 2015
		UY 35315 A	30 September 2014
		MX 2015010248 A	28 September 2016
		AU 2014213599 A1	23 July 2015
		JP 2017018106 A	26 January 2017
WO 2016113557 A1	21 July 2016	IL 240135 A	24 September 2015
		GB 201500463 D0	25 February 2015
CN 104684571 A	03 June 2015	CN 107108730 A	29 August 2017
		CN 104684571 B	22 September 2017
		MX 2015003310 A	20 January 2016
		CR 20150196 A	18 May 2015
		PH 12015500461 A1	20 April 2015
		US 2015322125 A1	12 November 2015
		AU 2013320251 A1	26 March 2015
		US 9315557 B2	19 April 2016
		CL 2015000709 A1	31 July 2015
		JP 6009678 B2	19 October 2016
		ES 2583832 T3	22 September 2016
		JP 2015531604 A	05 November 2015
		EP 2872163 A1	20 May 2015
		AU 2013320251 B2	14 September 2017

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2017/101083

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 104231080 A	24 December 2014	KR 20150065677 A	15 June 2015
		SG 11201502167W A	29 April 2015
		EA 201590611 A1	30 July 2015
		EP 2711016 A1	26 March 2014
		EP 2872163 B1	04 May 2016
		WO 2014044758 A1	27 March 2014
		CA 2884290 A1	27 March 2014
		PE 09232015 A1	27 June 2015
		None	

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2017/101083

A. 主题的分类 C07K 16/24(2006.01)i; A61K 47/68(2017.01)i; A61K 39/395(2006.01)i; A61P 37/02(2006.01)i; A61P 19/02(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类																										
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07K; A61K; A61P 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) CPRSABS; CNABS; DWPI; SIPOABS; VEN; CNKI; CNTXT; WOTXT; EPTXT; USTXT; Pubmed; NCBI Genbank; EBI-EMBL; Google; 序列, IL-17A, 抗体, 嵌合抗体, 人源化抗体, antibody, chimeric, humanize																										
C. 相关文件 <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>WO 2015070697 A1 (上海恒瑞医药有限公司 等) 2015年 5月 21日 (2015 - 05 - 21) 说明书第2页全文, 第3页第1-2、5-7段, 第5页第8-9段, 第6页第1段</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 101646690 A (先灵公司) 2010年 2月 10日 (2010 - 02 - 10) 说明书第3页第4段, 第4页全文, 第7页第4段, 第8页第5段</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2015137843 A1 (CLOSED JOINT STOCK COMPANY "BIOCAD") 2015年 9月 17日 (2015 - 09 - 17) 全文</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 105073775 A (诺华股份有限公司) 2015年 11月 18日 (2015 - 11 - 18) 全文</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2016113557 A1 (CRESCENDO BIOLOGICS LIMITED) 2016年 7月 21日 (2016 - 07 - 21) 全文</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 104684571 A (科瓦根股份公司) 2015年 6月 3日 (2015 - 06 - 03) 全文</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 104231080 A (中国医学科学院药物研究所 等) 2014年 12月 24日 (2014 - 12 - 24) 全文</td> <td>1-14</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	A	WO 2015070697 A1 (上海恒瑞医药有限公司 等) 2015年 5月 21日 (2015 - 05 - 21) 说明书第2页全文, 第3页第1-2、5-7段, 第5页第8-9段, 第6页第1段	1-14	A	CN 101646690 A (先灵公司) 2010年 2月 10日 (2010 - 02 - 10) 说明书第3页第4段, 第4页全文, 第7页第4段, 第8页第5段	1-14	A	WO 2015137843 A1 (CLOSED JOINT STOCK COMPANY "BIOCAD") 2015年 9月 17日 (2015 - 09 - 17) 全文	1-14	A	CN 105073775 A (诺华股份有限公司) 2015年 11月 18日 (2015 - 11 - 18) 全文	1-14	A	WO 2016113557 A1 (CRESCENDO BIOLOGICS LIMITED) 2016年 7月 21日 (2016 - 07 - 21) 全文	1-14	A	CN 104684571 A (科瓦根股份公司) 2015年 6月 3日 (2015 - 06 - 03) 全文	1-14	A	CN 104231080 A (中国医学科学院药物研究所 等) 2014年 12月 24日 (2014 - 12 - 24) 全文	1-14
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																								
A	WO 2015070697 A1 (上海恒瑞医药有限公司 等) 2015年 5月 21日 (2015 - 05 - 21) 说明书第2页全文, 第3页第1-2、5-7段, 第5页第8-9段, 第6页第1段	1-14																								
A	CN 101646690 A (先灵公司) 2010年 2月 10日 (2010 - 02 - 10) 说明书第3页第4段, 第4页全文, 第7页第4段, 第8页第5段	1-14																								
A	WO 2015137843 A1 (CLOSED JOINT STOCK COMPANY "BIOCAD") 2015年 9月 17日 (2015 - 09 - 17) 全文	1-14																								
A	CN 105073775 A (诺华股份有限公司) 2015年 11月 18日 (2015 - 11 - 18) 全文	1-14																								
A	WO 2016113557 A1 (CRESCENDO BIOLOGICS LIMITED) 2016年 7月 21日 (2016 - 07 - 21) 全文	1-14																								
A	CN 104684571 A (科瓦根股份公司) 2015年 6月 3日 (2015 - 06 - 03) 全文	1-14																								
A	CN 104231080 A (中国医学科学院药物研究所 等) 2014年 12月 24日 (2014 - 12 - 24) 全文	1-14																								
☐ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。																										
* 引用文件的具体类型: "A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 "E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 "L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其特殊理由而引用的文件(如具体说明的) "O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 "P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 "T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 "X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 "Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类型文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 "&" 同族专利的文件																										
国际检索实际完成的日期 2017年 11月 7日		国际检索报告邮寄日期 2017年 11月 27日																								
ISA/CN的名称和邮寄地址 中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		受权官员 郭婷婷 电话号码 (86-10)62413879																								

表 PCT/ISA/210 (第2页) (2009年7月)

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2017/101083

第I栏 核苷酸和/或氨基酸序列(续第1页第1.c项)

1. 关于国际申请中所公开的任何对要求保护的发明必要的核苷酸和/或氨基酸序列，国际检索是在下列基础上进行的：
- a. (提交提供)
- ☐ 纸件形式
- ☒ 电子形式
- b. (提交时间)
- ☒ 含在申请提交时的国际申请中
- ☐ 以电子形式与国际申请一起提交
- ☐ 为检索之用随后提交本单位
2. ☐ 另外，在提交/提供了多个版本或副本的序列表的情况下，提供了关于随后提交的或附加的副本中的信息与申请时提交的申请中的信息相同或未超出申请时提交的申请中的信息范围（如适用）的所需声明。
3. 补充意见：

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2017/101083

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☒ 权利要求： 14
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
[1] 权利要求14涉及疾病治疗的方法，因此不符合PCT细则第39.1(iv)的规定。本次检索基于IL-17 A抗体或其功能片段的制药用途作出。
2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索， 具体地说：
3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/101083

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2015070697	A1	2015年 5月 21日	KR	20160085793	A	2016年 7月 18日
				MX	2016006101	A	2016年 7月 21日
				HK	1212993	A1	2016年 6月 24日
				EP	3072905	A1	2016年 9月 28日
				AU	2014350758	A1	2016年 6月 30日
				US	2016289321	A1	2016年 10月 6日
				EP	3072905	A4	2017年 6月 28日
				JP	2017502924	A	2017年 1月 26日
				TW	201520228	A	2015年 6月 1日
				CN	104936981	A	2015年 9月 23日
				CA	2929662	A1	2015年 5月 21日
CN	101646690	A	2010年 2月 10日	IL	196968	D0	2011年 8月 1日
				AU	2007284782	A1	2008年 2月 21日
				NO	20091064	A	2009年 5月 7日
				AT	530578	T	2011年 11月 15日
				KR	101218484	B1	2013年 1月 4日
				NZ	574804	A	2012年 2月 24日
				BR	PI0715917	A2	2014年 11月 25日
				US	2011038878	A1	2011年 2月 17日
				US	8753843	B2	2014年 6月 17日
				AU	2007284782	B2	2012年 11月 15日
				EP	2046835	A2	2009年 4月 15日
				ZA	200901402	B	2010年 2月 24日
				JP	2010500028	A	2010年 1月 7日
				JP	2013009680	A	2013年 1月 17日
				KR	20090052347	A	2009年 5月 25日
				WO	2008021156	A2	2008年 2月 21日
				US	8193319	B2	2012年 6月 5日
				WO	2008021156	A3	2008年 7月 3日
				US	2011052596	A1	2011年 3月 3日
				US	2009175881	A1	2009年 7月 9日
				MX	2009001620	A	2009年 2月 23日
				PE	07392008	A1	2008年 6月 14日
				CA	2660463	A1	2008年 2月 21日
				JP	5118699	B2	2013年 1月 16日
				ES	2373069	T3	2012年 1月 31日
				US	7846443	B2	2010年 12月 7日
				CN	101646690	B	2013年 10月 23日
				CA	2660463	C	2013年 7月 16日
				EP	2046835	B1	2011年 10月 26日
				AR	063683	A1	2009年 2月 11日
				IL	196968	A	2013年 8月 29日
WO	2015137843	A1	2015年 9月 17日	RU	2014109854	A	2015年 9月 20日
				TW	201538524	A	2015年 10月 16日
				EP	3130604	A1	2017年 2月 15日
				CN	106795219	A	2017年 5月 31日
				EA	201600276	A1	2017年 4月 28日
				US	2017081401	A1	2017年 3月 23日
				RU	2577228	C2	2016年 3月 10日
				MX	2016005765	A	2017年 1月 5日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/101083

检索报告引用的专利文件				公布日 (年/月/日)		同族专利		公布日 (年/月/日)	
CN	105073775	A	2015年 11月 18日	AR	100573	A1		2016年 10月 19日	
				JP	2017508463	A		2017年 3月 30日	
CN	105073775	A	2015年 11月 18日	AP	201508584	D0		2015年 7月 31日	
				US	2017198035	A1		2017年 7月 13日	
				US	9650439	B2		2017年 5月 16日	
				CU	20150079	A7		2016年 2月 29日	
				CL	2015001941	A1		2015年 10月 30日	
				TN	2015000309	A1		2017年 1月 3日	
				US	2015175692	A1		2015年 6月 25日	
				AU	2014213599	B2		2017年 2月 9日	
				PH	12015501713	A1		2015年 11月 9日	
				EA	201591462	A1		2015年 12月 30日	
				HK	1211604	A1		2016年 5月 27日	
				CA	2897682	A1		2014年 8月 14日	
				AP	201508584	A0		2015年 7月 31日	
				WO	2014122613	A1		2014年 8月 14日	
				EP	2953969	A1		2015年 12月 16日	
				GT	201500220	A		2016年 3月 1日	
				IL	240135	D0		2015年 9月 24日	
				KR	20150113198	A		2015年 10月 7日	
				US	9193788	B2		2015年 11月 24日	
				PE	12902015	A1		2015年 9月 17日	
				US	2016039928	A1		2016年 2月 11日	
				JP	6084708	B2		2017年 2月 22日	
				TW	201431879	A		2014年 8月 16日	
				SG	11201505330Q	A		2015年 8月 28日	
				CR	20150405	A		2015年 9月 28日	
				AU	2014213599	C1		2017年 9月 7日	
				JP	2016508508	A		2016年 3月 22日	
				AR	095193	A1		2015年 9月 30日	
				UY	35315	A		2014年 9月 30日	
				MX	2015010248	A		2016年 9月 28日	
				AU	2014213599	A1		2015年 7月 23日	
				JP	2017018106	A		2017年 1月 26日	
				IL	240135	A		2015年 9月 24日	
WO	2016113557	A1	2016年 7月 21日	GB	201500463	D0		2015年 2月 25日	
				CN	107108730	A		2017年 8月 29日	
CN	104684571	A	2015年 6月 3日	CN	104684571	B		2017年 9月 22日	
				MX	2015003310	A		2016年 1月 20日	
				CR	20150196	A		2015年 5月 18日	
				PH	12015500461	A1		2015年 4月 20日	
				US	2015322125	A1		2015年 11月 12日	
				AU	2013320251	A1		2015年 3月 26日	
				US	9315557	B2		2016年 4月 19日	
				CL	2015000709	A1		2015年 7月 31日	
				JP	6009678	B2		2016年 10月 19日	
				ES	2583832	T3		2016年 9月 22日	
				JP	2015531604	A		2015年 11月 5日	
				EP	2872163	A1		2015年 5月 20日	
				AU	2013320251	B2		2017年 9月 14日	

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/101083

检索报告引用的专利文件				公布日 (年/月/日)		同族专利		公布日 (年/月/日)	
				KR	20150065677	A	2015年 6月 15日		
				SG	11201502167W	A	2015年 4月 29日		
				EA	201590611	A1	2015年 7月 30日		
				EP	2711016	A1	2014年 3月 26日		
				EP	2872163	B1	2016年 5月 4日		
				WO	2014044768	A1	2014年 3月 27日		
				CA	2884290	A1	2014年 3月 27日		
				PE	09232015	A1	2015年 6月 27日		
CN	104231080	A	2014年 12月 24日	无					

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)

フロントページの続き

(51) Int.Cl.			F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	4 H 0 4 5	
A 6 1 P	11/08	(2006.01)	A 6 1 P	11/08		
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P	37/08		
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00		
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 5	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/02		
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/06		
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00		
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P	37/02		
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	13/12		
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/00		
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/04		
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	27/02		
A 6 1 P	31/04	(2006.01)	A 6 1 P	31/04		
A 6 1 P	19/10	(2006.01)	A 6 1 P	19/10		
A 6 1 P	19/08	(2006.01)	A 6 1 P	19/08		
A 6 1 P	5/38	(2006.01)	A 6 1 P	5/38		
A 6 1 P	7/00	(2006.01)	A 6 1 P	7/00		
A 6 1 P	17/14	(2006.01)	A 6 1 P	17/14		
A 6 1 P	1/14	(2006.01)	A 6 1 P	1/14		
A 6 1 P	33/14	(2006.01)	A 6 1 P	33/14		
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	37/06		
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10		
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K	45/00		
A 6 1 K	39/395	(2006.01)	A 6 1 K	39/395	C	
A 6 1 K	47/68	(2017.01)	A 6 1 K	39/395	L	
A 6 1 K	51/10	(2006.01)	A 6 1 K	47/68		
A 6 1 K	31/7088	(2006.01)	A 6 1 K	51/10	2 0 0	
A 6 1 K	31/573	(2006.01)	A 6 1 K	31/7088		
A 6 1 K	31/196	(2006.01)	A 6 1 K	31/573		
A 6 1 K	31/121	(2006.01)	A 6 1 K	31/196		
A 6 1 K	31/5415	(2006.01)	A 6 1 K	31/121		
A 6 1 K	31/63	(2006.01)	A 6 1 K	31/5415		
A 6 1 K	31/519	(2006.01)	A 6 1 K	31/63		
A 6 1 K	31/675	(2006.01)	A 6 1 K	31/519		
A 6 1 K	31/52	(2006.01)	A 6 1 K	31/675		
A 6 1 K	38/13	(2006.01)	A 6 1 K	31/52		
A 6 1 K	31/475	(2006.01)	A 6 1 K	38/13		
G 0 1 N	33/53	(2006.01)	A 6 1 K	31/475		
G 0 1 N	33/536	(2006.01)	G 0 1 N	33/53	D	
			G 0 1 N	33/536	D	
			G 0 1 N	33/536	B	
			G 0 1 N	33/536	E	

(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, R

O, 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

(74)代理人 100106208

弁理士 宮前 徹

(74)代理人 100120112

弁理士 中西 基晴

(74)代理人 100135415

弁理士 中濱 明子

(72)発明者 ソーン, ナンマン

中華人民共和国、 베이ジン 101312、 シュンイ・ディストリクト、 ティエンジュ・エアポート・インダストリアル・ゾーン・エイ、 ティエンジュ・ウェスト・ロード・ナンバー 10

(72)発明者 リウ, ジアワーン

中華人民共和国、 베이ジン 101312、 シュンイ・ディストリクト、 ティエンジュ・エアポート・インダストリアル・ゾーン・エイ、 ティエンジュ・ウェスト・ロード・ナンバー 10

(72)発明者 ヤーン, ヤーピーン

中華人民共和国、 베이ジン 101312、 シュンイ・ディストリクト、 ティエンジュ・エアポート・インダストリアル・ゾーン・エイ、 ティエンジュ・ウェスト・ロード・ナンバー 10

(72)発明者 ヤーン, ヤン

中華人民共和国、 베이ジン 101312、 シュンイ・ディストリクト、 ティエンジュ・エアポート・インダストリアル・ゾーン・エイ、 ティエンジュ・ウェスト・ロード・ナンバー 10

(72)発明者 ヤーン, ドーンゲ

中華人民共和国、 베이ジン 101312、 シュンイ・ディストリクト、 ティエンジュ・エアポート・インダストリアル・ゾーン・エイ、 ティエンジュ・ウェスト・ロード・ナンバー 10

(72)発明者 ジャーン, ホーンジュエン

中華人民共和国、 베이ジン 101312、 シュンイ・ディストリクト、 ティエンジュ・エアポート・インダストリアル・ゾーン・エイ、 ティエンジュ・ウェスト・ロード・ナンバー 10

(72)発明者 ジン, モンシエ

中華人民共和国、 베이ジン 101312、 シュンイ・ディストリクト、 ティエンジュ・エアポート・インダストリアル・ゾーン・エイ、 ティエンジュ・ウェスト・ロード・ナンバー 10

F ターム(参考) 4C076 CC01 CC07 CC09 CC10 CC11 CC14 CC15 CC16 CC17 CC18

CC30 CC32 CC34 EE59

4C084 AA17 AA27 BA09 BA18 BA24 DA11 MA05 NA05 NA10 NA14

ZA011 ZA012 ZA331 ZA332 ZA361 ZA362 ZA401 ZA402 ZA511 ZA512

ZA591 ZA592 ZA611 ZA612 ZA621 ZA622 ZA681 ZA682 ZA691 ZA692

ZA811 ZA812 ZA891 ZA892 ZA921 ZA922 ZA961 ZA962 ZA971 ZA972

ZB071 ZB072 ZB081 ZB082 ZB131 ZB132 ZB151 ZB152 ZB211 ZB212

ZB351 ZB352 ZB381 ZB382 ZC081 ZC082

4C085 AA21 AA25 BB33 BB34 BB35 BB36 BB37 BB41 BB43 CC21

CC22 CC23 EE01 HH03 HH07 HH09 HH11 KA03 KA04 KB07

KB08 KB09 KB10 KB11 KB12 KB15 KB18 KB19 KB20

4C086 AA01 AA02 BC89 CB07 CB09 CB20 DA10 DA20 DA35 EA16

GA10 MA02 MA05 NA10 ZA01 ZA33 ZA36 ZA40 ZA51 ZA59

ZA61 ZA62 ZA68 ZA69 ZA81 ZA89 ZA92 ZA96 ZA97 ZB07

ZB08 ZB13 ZB15 ZB21 ZB35 ZB38 ZC08

4C206 AA01 AA02 CB14 FA31 KA01 KA04 MA02 MA05 NA10 ZA01

ZA33 ZA36 ZA40 ZA51 ZA59 ZA61 ZA62 ZA68 ZA69 ZA81

ZA89	ZA92	ZA96	ZA97	ZB07	ZB08	ZB13	ZB15	ZB21	ZB35
ZB38	ZC08								
AA11	AA30	BA10	BA41	BA50	BA70	BA71	DA76	EA20	EA50
FA50	FA74								

专利名称(译)	能够特异性结合il-17a的抗体及其功能片段		
公开(公告)号	JP2020500206A	公开(公告)日	2020-01-09
申请号	JP2019535432	申请日	2017-09-08
[标]申请(专利权)人(译)	北京韩美药品有限公司		
申请(专利权)人(译)	北京韩美药品有限公司		
发明人	ソーン, ナンマン リウ, ジアワーン ヤーン, ヤーピーン ヤーン, ヤン ヤーン, ドーンゲ ジャーン, ホーンジュエン ジン, モンシエ		
IPC分类号	C07K16/24 C12N15/13 C07K16/46 C12N15/62 A61P11/04 A61P11/06 A61P11/08 A61P37/08 A61P11/00 A61P43/00 A61P29/00 A61P19/02 A61P17/06 A61P25/00 A61P37/02 A61P13/12 A61P17/00 A61P1/04 A61P27/02 A61P31/04 A61P19/10 A61P19/08 A61P5/38 A61P7/00 A61P17/14 A61P1/14 A61P33/14 A61P37/06 A61P9/10 A61K45/00 A61K39/395 A61K47/68 A61K51/10 A61K31/7088 A61K31/573 A61K31/196 A61K31/121 A61K31/5415 A61K31/63 A61K31/519 A61K31/675 A61K31/52 A61K38/13 A61K31/475 G01N33/53 G01N33/536		
CPC分类号	A61K39/395 A61K47/68 A61P1/00 A61P1/04 A61P1/12 A61P7/06 A61P9/02 A61P11/00 A61P11/06 A61P13/12 A61P17/00 A61P17/06 A61P17/14 A61P19/02 A61P19/08 A61P25/00 A61P27/02 A61P29/00 A61P31/04 A61P37/02 A61P37/06 A61P37/08 A61P43/00 C07K16/24 Y02A50/414 A61K47/6845 A61K49/0058 A61K49/16 A61K49/221 A61K51/1021 A61K2039/505 C07K16/244 C07K2317/24 C07K2317/52 C07K2317/565 C07K2317/567 C07K2317/76 C07K2317/92 C07K2317/94		
FI分类号	C07K16/24 C12N15/13.ZNA C07K16/46 C12N15/62.Z A61P11/04 A61P11/06 A61P11/08 A61P37/08 A61P11/00 A61P43/00.105 A61P29/00.101 A61P19/02 A61P17/06 A61P25/00 A61P37/02 A61P13/12 A61P17/00 A61P1/04 A61P27/02 A61P31/04 A61P19/10 A61P19/08 A61P5/38 A61P7/00 A61P17/14 A61P1/14 A61P33/14 A61P37/06 A61P9/10 A61K45/00 A61K39/395.C A61K39/395.L A61K47/68 A61K51/10.200 A61K31/7088 A61K31/573 A61K31/196 A61K31/121 A61K31/5415 A61K31/63 A61K31/519 A61K31/675 A61K31/52 A61K38/13 A61K31/475 G01N33/53.D G01N33/536.D G01N33/536.B G01N33/536.E		
F-TERM分类号	4C076/CC01 4C076/CC07 4C076/CC09 4C076/CC10 4C076/CC11 4C076/CC14 4C076/CC15 4C076/CC16 4C076/CC17 4C076/CC18 4C076/CC30 4C076/CC32 4C076/CC34 4C076/EE59 4C084/AA17 4C084/AA27 4C084/BA09 4C084/BA18 4C084/BA24 4C084/DA11 4C084/MA05 4C084/NA05 4C084/NA10 4C084/NA14 4C084/ZA011 4C084/ZA012 4C084/ZA331 4C084/ZA332 4C084/ZA361 4C084/ZA362 4C084/ZA401 4C084/ZA402 4C084/ZA511 4C084/ZA512 4C084/ZA591 4C084/ZA592 4C084/ZA611 4C084/ZA612 4C084/ZA621 4C084/ZA622 4C084/ZA681 4C084/ZA682 4C084/ZA691 4C084/ZA692 4C084/ZA811 4C084/ZA812 4C084/ZA891 4C084/ZA892 4C084/ZA921 4C084/ZA922 4C084/ZA961 4C084/ZA962 4C084/ZA971 4C084/ZA972 4C084/ZB071 4C084/ZB072 4C084/ZB081 4C084/ZB082 4C084/ZB131 4C084/ZB132 4C084/ZB151 4C084/ZB152 4C084/ZB211 4C084/ZB212 4C084/ZB351 4C084/ZB352 4C084/ZB381 4C084/ZB382 4C084/ZC081 4C084/ZC082 4C085/AA21 4C085/AA25 4C085/BB33 4C085/BB34 4C085/BB35 4C085/BB36 4C085/BB37 4C085/BB41 4C085/BB43 4C085/CC21 4C085/CC22 4C085/CC23 4C085/EE01 4C085/HH03 4C085/HH07 4C085/HH09 4C085/HH11 4C085/KA03 4C085/KA04 4C085/KB07 4C085/KB08 4C085/KB09 4C085/KB10 4C085/KB11 4C085/KB12 4C085/KB15 4C085/KB18 4C085/KB19 4C085/KB20 4C086/AA01 4C086/AA02 4C086/BC89 4C086/CB07 4C086/CB09 4C086/CB20 4C086/DA10 4C086/DA20 4C086/DA35 4C086/EA16 4C086/GA10 4C086/MA02 4C086/MA05 4C086/NA10 4C086/ZA01 4C086/ZA33 4C086/ZA36 4C086/ZA40 4C086/ZA51 4C086/ZA59 4C086/ZA61 4C086/ZA62 4C086/ZA68 4C086/ZA69 4C086/ZA81		

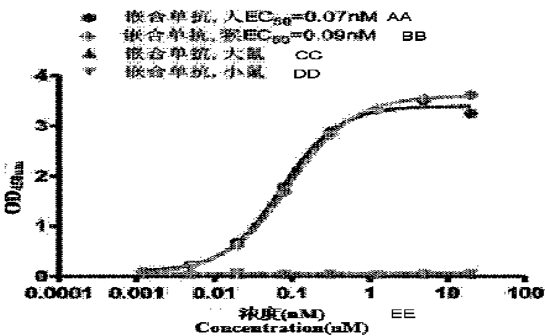
4C086/ZA89 4C086/ZA92 4C086/ZA96 4C086/ZA97 4C086/ZB07 4C086/ZB08 4C086/ZB13 4C086/ZB15 4C086/ZB21 4C086/ZB35 4C086/ZB38 4C086/ZC08 4C206/AA01 4C206/AA02 4C206/CB14 4C206/FA31 4C206/KA01 4C206/KA04 4C206/MA02 4C206/MA05 4C206/NA10 4C206/ZA01 4C206/ZA33 4C206/ZA36 4C206/ZA40 4C206/ZA51 4C206/ZA59 4C206/ZA61 4C206/ZA62 4C206/ZA68 4C206/ZA69 4C206/ZA81 4C206/ZA89 4C206/ZA92 4C206/ZA96 4C206/ZA97 4C206/ZB07 4C206/ZB08 4C206/ZB13 4C206/ZB15 4C206/ZB21 4C206/ZB35 4C206/ZB38 4C206/ZC08 4H045/AA11 4H045/AA30 4H045/BA10 4H045/BA41 4H045/BA50 4H045/BA70 4H045/BA71 4H045/DA76 4H045/EA20 4H045/EA50 4H045/FA50 4H045/FA74

代理人(译)
山本修
宫前彻
中西 基晴
中滨 明子

优先权
201610827097.2 2016-09-14 CN

外部链接
[Espacenet](#)

摘要(译)
能够特异性结合IL-17A的抗体及其功能片段，其中所述抗体或其功能片段是IL-17A嵌合抗体及其功能片段，以及IL-17A人源化抗体及其类似物。包含功能片段。[选择图]图3



AA Chimeric monoclonal antibody, human $EC_{50} = 0.07\text{ nM}$
BB Chimeric monoclonal antibody, monkey $EC_{50} = 0.09\text{ nM}$
CC Chimeric monoclonal antibody, rat
DD Chimeric monoclonal antibody, mouse
EE Concentration (nM)