

(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2019-537617

(P2019-537617A)

(43) 公表日 令和1年12月26日(2019.12.26)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07K 16/24 (2006.01)	C07K 16/24 ZNA	4C076
C07K 19/00 (2006.01)	C07K 19/00	4C084
C07K 16/46 (2006.01)	C07K 16/46	4C085
A61P 43/00 (2006.01)	A61P 43/00 111	4C086
A61P 37/02 (2006.01)	A61P 37/02	4C087
審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 44 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2019-528444 (P2019-528444)
 (86) (22) 出願日 平成30年1月19日 (2018.1.19)
 (85) 翻訳文提出日 令和1年5月22日 (2019.5.22)
 (86) 国際出願番号 PCT/CN2018/073458
 (87) 国際公開番号 WO2019/015282
 (87) 国際公開日 平成31年1月24日 (2019.1.24)
 (31) 優先権主張番号 201710602383.3
 (32) 優先日 平成29年7月21日 (2017.7.21)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 中国 (CN)

(71) 出願人 519184675
 ▲華▼博生物医▲薬▼技▲術▼ (上▲海▼
) 有限公司
 中華人民共和国201203上▲海▼市浦
 ▲東▼新区中国 (上▲海▼) 自由▲貿▼易
 ▲試▼▲験▼区蔡▲倫▼路538号1幢1
 楼
 (74) 代理人 100108453
 弁理士 村山 靖彦
 (74) 代理人 100110364
 弁理士 実広 信哉
 (74) 代理人 100133400
 弁理士 阿部 達彦

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 インターロイキン17Aを標的とする抗体、その製造方法及び応用

(57) 【要約】

本発明は、インターロイキン17A (IL-17A) を標的とする抗体、その製造方法及び応用を提供する。具体的に、本発明は、新規抗IL-17Aモノクローナル抗体を提供する。本発明の抗体は、IL-17A抗原に高い特異性で結合することができ、高い親和性および低い免疫原性を有し、そして様々な炎症または自己免疫疾患などのIL-17A関連の疾患を予防または治療する薬物の製造に用いられる。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

抗体の重鎖可変領域であって、
 SEQ ID NO: 7 に示される CDR 1 と、
 SEQ ID NO: 8 に示される CDR 2 と、及び
 SEQ ID NO: 9 に示される CDR 3 との 3 つの相補性決定領域 CDR を含む、前記抗体の重鎖可変領域。

【請求項 2】

抗体の重鎖であって、
 請求項 1 に記載の前記重鎖可変領域を有する、前記抗体の重鎖。

10

【請求項 3】

抗体の軽鎖可変領域であって、
 SEQ ID NO: 10 に示される CDR 1' と、
 アミノ酸配列が KVS である CDR 2' と、及び
 SEQ ID NO: 11 に示される CDR 3' との 3 つの相補性決定領域 CDR を含む、前記抗体の軽鎖可変領域。

【請求項 4】

抗体の軽鎖であって、
 請求項 3 に記載の前記軽鎖可変領域を有する、前記抗体の軽鎖。

20

【請求項 5】

抗体であって、
 (1) 請求項 1 に記載の重鎖可変領域と、及び / 又は
 (2) 請求項 3 に記載の軽鎖可変領域とを有し、
 又は、請求項 2 に記載の重鎖と、及び / 又は請求項 4 に記載の軽鎖とを有する、前記抗体。

【請求項 6】

前記抗体は、動物由来抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、またはそれらの組み合わせから選択されることを特徴とする
 請求項 5 に記載の抗体。

【請求項 7】

前記抗体の重鎖可変領域配列は、SEQ ID NO.: 1 または 5 に示されるとおりであり、及び / 又は
 前記抗体の軽鎖可変領域配列は、SEQ ID NO.: 2 または 6 に示されるとおりであることを特徴とする
 請求項 5 に記載の抗体。

30

【請求項 8】

組換えタンパク質であって、
 (i) 請求項 1 に記載の重鎖可変領域、請求項 2 に記載の重鎖、請求項 3 に記載の軽鎖可変領域、請求項 4 に記載の軽鎖、又は請求項 5 に記載の抗体と、及び
 (ii) 発現及び / 又は精製を補助する任意に選択されたタグ配列とを有する、前記組換えタンパク質。

40

【請求項 9】

CAR 構築物であって、
 前記 CAR 構築物のモノクローナル抗体抗原結合領域の scFV セグメントは、IL-17A に特異的に結合する結合領域であり、前記 scFV は、請求項 1 に記載の重鎖可変領域及び請求項 3 に記載の軽鎖可変領域を有する、前記 CAR 構築物。

【請求項 10】

請求項 1 に記載の重鎖可変領域、請求項 2 に記載の重鎖、請求項 3 に記載の軽鎖可変領域、請求項 4 に記載の軽鎖、又は請求項 5 に記載の抗体、請求項 8 に記載の組換えタンパク質、又はそれらの組み合わせからなる群から選択される活性成分の用途であって、

50

前記活性成分は、(a) 検出試薬又はキットを製造し、及び/又は(b) IL-17A 関連疾患を予防及び/又は治療する薬物を製造するために使用される、前記活性成分の用途。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、医学分野に関し、具体的に、インターロイキン17A (IL-17とも呼ばれる)を標的とする抗体、その製造方法及び応用に関する。

【背景技術】

【0002】

現在まで、IL-17ファミリーの6つのメンバー、即ち、IL-17A (IL-17)、IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E (IL-25)、IL-17Fが発見されている。これらのインターロイキン-17サイトカインは、対応する受容体に結合して、異なる炎症反応を仲介することができる。

【0003】

IL-17Aは、活性化CD4⁺T細胞によって分泌されることが最初に発見された。このタイプの特徴的にIL-17Aを分泌するT細胞サブセットは、Th17細胞と呼ばれる。Th17細胞に加えて、細胞毒性CD8⁺T細胞(Tc17)、T細胞、ナチュラルキラーT細胞(NKT-17)、およびB細胞も特定の条件下でIL-17Aを発現することができる。単球、好中球、ナチュラルキラー細胞、およびリンパ組織誘導様(Lti-like)細胞を含む先天性免疫細胞もIL-17Aを産生することができる。最近、トリパノソーマ感染症に関する研究において、B細胞もIL-17Aを産生することができることを見出された。腸管パネス細胞および腸上皮細胞のようなくつかの非免疫細胞もストレス下でIL-17Aを産生することができる。Th17細胞は体内に最も広く分布し、そして炎症反応において広範囲の効果を有するので、それは一般的にIL-17Aの主な供給源であると考えられる。IL-17Aを産生する先天性細胞は、主に身体の初期防御細胞として宿主の抗感染免疫反応に関与する。

【0004】

IL-17Aは、35kDaの分子量を有する155個のアミノ酸の2本鎖からのジスルフィドによって結合されるホモ二量体である。IL-17の構造は、23個のアミノ酸からなるシグナルペプチド(AA)および123個のアミノ酸鎖の領域からなる。

【0005】

I型細胞表面に結合するIL-17の受容体はIL-17Rと呼ばれ、IL-17RA、IL-17RBおよびIL-17RCのうち少なくとも3つがある。IL-17AおよびIL-17Fは、ホモ二量体またはヘテロ二量体の形でIL-17RAおよびIL-17RC受容体複合体に結合してシグナルを伝達し、自己免疫疾患、複数の炎症反応および宿主抗感染免疫反応に関与する。IL-17CはIL-17RAおよびIL-17RE受容体複合体に結合して下流のシグナルを活性化し、抗感染免疫、自己免疫疾患および炎症反応を促進する。IL-17BはIL-17RBと結合することができることを見出したが、その下流シグナルは不明のままである。IL-17RBは、またIL-17RAと受容体複合体を形成して、IL-17Eを仲介してII型免疫反応を誘導することができる。IL-17Eは、また腫瘍細胞におけるアポトーシスを促進することが報告された。IL-17Dの受容体および下流シグナルならびにオーファン受容体IL-17RDのリガンドおよび下流シグナルは依然として不明である。

【0006】

IL-17Aは主に、上皮細胞および間質細胞を含む非造血由来細胞のシグナル活性化を誘導する。IL-17Aはさまざまな炎症性因子やケモカインの発現を誘導して、さまざまな免疫細胞の動員を促進し、それによって自己免疫疾患を促進する。IL-17AとIL-17F、及びそれらの主にT細胞サブセットを分泌するTh17細胞もまた、慢性関節リウマチ(rheumatoid arthritis: RA)と多発性硬化症(m

10

20

30

40

50

multiple sclerosis : MS)、及び炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease : IBD)、乾癬 (psoriasis)、全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus : SLE) と1型糖尿病 (SLE) 及び1型糖尿病 (type 1 diabetes : T1D) のような自己免疫疾患などの自己免疫疾患を含む様々な自己免疫疾患において重要な役割を果たすことが研究により見出される。

【0007】

IL - 17 A および IL - 17 F は、主に標的細胞に様々な炎症性因子およびケモカインを発現させることによって炎症反応を促進する機能を発揮する。IL - 17 A は細胞表面受容体 IL - 17 R A に結合し、IL - 17 R C を動員して下流のシグナル伝達経路を仲介するヘテロ二量体を形成する。IL - 17 はその受容体に結合して TRAF 6 (TNF - receptor associated factor 6) を活性化する。IL - 17 は、NF - kB と、ERK 1、ERK 2、JNK、および p 38 を含む3つのMAP (マイトジェン活性化タンパク質) 酵素を活性化する IL - 1 および TNF と同じ転写経路を共有する。これらの経路は、滑膜細胞と軟骨細胞の両方に見られる。

10

【0008】

従って、様々な関連疾患における IL - 17 A の役割および機能を考慮して、患者を治療することに適した改善された抗 IL - 17 特異的抗体を開発することが当技術分野において依然として必要とされている。

【発明の概要】

20

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明の目的は、抗 IL - 17 A 抗体、その製造方法及び用途を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明の第1態様において、
SEQ ID NO : 7 に示される CDR 1 と、
SEQ ID NO : 8 に示される CDR 2 と、及び
SEQ ID NO : 9 に示される CDR 3 との3つの相補性決定領域 CDR を含む抗体の重鎖可変領域を提供する

30

【0011】

別の好ましい一例において、前記アミノ酸配列のいずれか1つのアミノ酸配列は、任意に選択された少なくとも1つの(例えば、1~3つ、好ましくは1~2つ、より好ましくは1つ)アミノ酸を追加、削除、修飾及び/又は置換し、また IL - 17 A との結合親和性を保持することができる派生配列をさらに含む。

【0012】

別の好ましい一例において、前記重鎖可変領域は、ヒト由来のFR領域またはマウス由来のFR領域をさらに含む。

【0013】

別の好ましい一例において、前記重鎖可変領域は、SEQ ID NO : 1 に示されるアミノ酸配列を有する。

40

【0014】

別の好ましい一例において、前記重鎖可変領域は、SEQ ID NO : 5 に示されるアミノ酸配列を有する。

【0015】

本発明の第2態様は、本発明の第1態様による重鎖可変領域を有する抗体の重鎖を提供する。

【0016】

別の好ましい一例において、前記抗体の重鎖は、重鎖定常領域をさらに含む。

【0017】

50

別の好ましい一例において、前記重鎖定常領域はヒト由来、マウス由来又はウサギ由来である。

【0018】

本発明の第3態様は、

SEQ ID NO: 10に示されるCDR1'と、

アミノ酸配列がKVSであるCDR2'と、及び

SEQ ID NO: 11に示されるCDR3'との3つの相補性決定領域CDRを含む抗体の軽鎖可変領域を提供する。

【0019】

別の好ましい一例において、前記アミノ酸配列のいずれか1つのアミノ酸配列は、任意に選択された少なくとも1つの(例えば、1~3つ、好ましくは1~2つ、より好ましくは1つ)アミノ酸を追加、削除、修飾及び/又は置換し、またIL-17Aとの結合親和性を保持することができる派生配列をさらに含む。

10

【0020】

別の好ましい一例において、前記軽鎖可変領域は、ヒト由来のFR領域またはマウス由来のFR領域をさらに含む。

【0021】

別の好ましい一例において、前記軽鎖可変領域は、SEQ ID NO: 2に示されるアミノ酸配列を有する。

【0022】

別の好ましい一例において、前記軽鎖可変領域は、SEQ ID NO: 5 SEQ ID NO: 6に示されるアミノ酸配列を有する。

20

【0023】

本発明の第4態様は、本発明の第3態様による軽鎖可変領域を有する抗体の軽鎖を提供する。

【0024】

別の好ましい一例において、前記抗体の軽鎖は、軽鎖定常領域をさらに含む。

【0025】

別の好ましい一例において、前記軽鎖定常領域はヒト由来、マウス由来又はウサギ由来である。

30

【0026】

本発明の第5態様において、

(1)本発明の第1態様に記載の重鎖可変領域と、及び/又は

(2)本発明の第3態様に記載の軽鎖可変領域とを有し、

又は、本発明の第2態様に記載の重鎖と、及び/又は本発明の第4態様に記載の軽鎖とを有する抗体を提供する。

【0027】

別の好ましい一例において、前記抗体がヒトIL-17Aタンパク質(好ましくは野生型)の親和性に対するEC₅₀は、5-50ng/mlである。

【0028】

別の好ましい一例において、前記抗体がヒトIL-17Aタンパク質(好ましくは野生型)の親和性に対するEC₅₀は、15.4ng/mlである。

40

【0029】

別の好ましい一例において、前記抗体は、動物由来抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、又はそれらの組み合わせから選択される。

【0030】

別の好ましい一例において、前記抗体は、二本鎖抗体、又は一本鎖抗体である。

【0031】

別の好ましい一例において、前記抗体は、モノクローナル抗体である。

【0032】

50

別の好ましい一例において、前記抗体は、部分的または完全ヒト化モノクローナル抗体である。

【0033】

別の好ましい一例において、前記抗体の重鎖可変領域配列は、SEQ ID NO.: 1 又は5に示されたとおりであり、及び/又は前記抗体の軽鎖可変領域配列は、SEQ ID NO.: 2 又は6に示されたとおりである。

【0034】

別の好ましい一例において、前記抗体の重鎖可変領域配列は、SEQ ID NO.: 1 に示されたとおりであり、また、前記抗体の軽鎖可変領域配列は、SEQ ID NO.: 2 に示されたとおりである。

10

【0035】

別の好ましい一例において、前記抗体の重鎖可変領域配列は、SEQ ID NO.: 5 に示されたとおりであり、また、前記抗体の軽鎖可変領域配列は、SEQ ID NO.: 6 に示されたとおりである。

【0036】

別の好ましい一例において、前記抗体は、薬物コンジュゲートの形態である。

【0037】

本発明の第6態様において、

(i) 本発明の第1態様に記載の重鎖可変領域、本発明の第2態様に記載の重鎖、本発明の第3態様に記載の軽鎖可変領域、本発明の第4態様に記載の軽鎖、または本発明の第5態様に記載の抗体と、及び

20

(ii) 発現及び/又は精製を補助する任意に選択されたタグ配列とを有する組換えタンパク質を提供する。

【0038】

別の好ましい一例において、前記タグ配列は、6Hisタグを含む。

【0039】

別の好ましい一例において、前記組換えタンパク質(またはポリペプチド)は、融合タンパク質を含む。

【0040】

別の好ましい一例において、前記組換えタンパク質は、単量体、二量体、または多量体である。

30

【0041】

本発明の第7態様において、CAR構築物を提供し、前記CAR構築物のモノクローナル抗体抗原結合領域のscFVセグメントは、IL-17Aに特異的に結合する結合領域であり、前記scFVは、本発明の第1態様に記載の重鎖可変領域及び本発明の第3態様に記載の軽鎖可変領域を有することを特徴とする。

【0042】

本発明の第8態様において、前記免疫細胞が本発明の第7態様による外因性CAR構築物を発現することを特徴とする組換え免疫細胞を提供する。

【0043】

別の好ましい一例において、前記免疫細胞は、NK細胞、T細胞からなる群から選択される。

40

【0044】

別の好ましい一例において、前記免疫細胞は、ヒト又はヒト以外の哺乳動物(例えば、マウス)に由来する。

【0045】

本発明の第9態様において、

(a) 本発明の第1態様に記載の重鎖可変領域、本発明の第2態様に記載の重鎖、本発明の第3態様に記載の軽鎖可変領域、本発明の第4態様に記載の軽鎖、又は本発明の第5態様に記載の抗体、又はそれらの組み合わせからなる群から選択される抗体部分と、及び

50

(b) 検出可能なマーカー、薬物、毒素、サイトカイン、放射性核種、酵素、又はそれらの組み合わせからなる群から選択される前記抗体部分にカップリングするカップリング部分と、を含有する抗体薬物コンジュゲートを提供する。

【0046】

別の好ましい一例において、前記抗体部分は、化学結合またはリンカーを介して前記カップリング部分にカップリングされる。

【0047】

本発明の第10態様において、本発明の第1態様に記載の記重鎖可変領域、本発明の第2態様に記載の重鎖、本発明の第3態様に記載の軽鎖可変領域、本発明の第4態様に記載の軽鎖、又は本発明の第5態様に記載の抗体、本発明の第6態様に記載の組換えタンパク質、本発明の第8態様に記載の免疫細胞、本発明の第9態様に記載の抗体薬物コンジュゲート、又はそれらの組み合わせからなる群から選択され、(a) 検出試薬又はキットを製造し、及び/又は(b) IL-17A関連疾患を予防及び/又は治療する薬物を製造することを特徴とする活性成分の用途を提供する。

10

【0048】

別の好ましい一例において、前記活性成分は、IL-17A関連疾患を予防及び/又は治療するために使用される。

【0049】

別の好ましい一例において、前記IL-17A関連疾患は、炎症、自己免疫疾患、またはそれらの組み合わせからなる群から選択され、好ましくは自己免疫疾患である。

20

【0050】

別の好ましい一例において、前記疾患は、乾癬、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、多発性硬化症、炎症性関節炎、またはそれらの組み合わせからなる群から選択され、好ましくは炎症性関節炎である。

【0051】

別の好ましい一例において、前記炎症性関節炎は、変形性関節症、慢性関節リウマチ、慢性関節リウマチ、またはそれらの組み合わせからなる群から選択され、好ましくは慢性関節リウマチである。

【0052】

別の好ましい一例において、前記抗体は、薬物コンジュゲート(ADC)の形態である。

30

【0053】

別の好ましい一例において、前記検出試薬又はキットは、IL-17A関連疾患を診断するために使用される。

【0054】

別の好ましい一例において、前記検出試薬又はキットは、試料中のIL-17Aタンパク質を検出するために使用される。

【0055】

別の好ましい一例において、前記検出試薬は、試験片である。

【0056】

本発明の第11態様において、

(i) 本発明の第1態様に記載の記重鎖可変領域、本発明の第2態様に記載の重鎖、本発明の第3態様に記載の軽鎖可変領域、本発明の第4態様に記載の軽鎖、又は本発明の第5態様に記載の抗体、本発明の第6態様に記載の組換えタンパク質、本発明の第8態様に記載の免疫細胞、本発明の第9態様に記載の抗体薬物コンジュゲート、又はそれらの組み合わせからなる群から選択される活性成分と、及び

40

(ii) 薬学的に許容されるベクターと、を含有する薬物組成物を提供する。

【0057】

別の好ましい一例において、前記薬物組成物は、液体製剤である。

【0058】

50

別の好ましい一例において、前記薬物組成物は、注射剤である。

【0059】

本発明の第12態様において、

(1) 本発明の第1態様に記載の記重鎖可変領域、本発明の第2態様に記載の重鎖、本発明の第3態様に記載の軽鎖可変領域、本発明の第4態様に記載の軽鎖、又は本発明の第5態様に記載の抗体、又は

(2) 本発明の第6態様に記載の組換えタンパク質、

(3) 本発明の第7態様に記載のCAR構築物からなる群から選択されたポリペプチドをコードするポリヌクレオチド (polynucleotide) を提供する。

【0060】

本発明の第13態様において、本発明の第12態様に記載のポリヌクレオチドを含有するベクターを提供する。

【0061】

別の好ましい一例において、前記ベクターは、細菌プラスミド、バクテリオファージ、酵母プラスミド、植物細胞ウイルス、アデノウイルス (adenovirus) などの哺乳動物細胞ウイルス、レトロウイルス (retrovirus)、または他のベクターを含む。

【0062】

本発明の第14態様において、本発明の第13態様に記載のベクターを含み、又はゲノム中に本発明の第12態様に記載のポリヌクレオチドが組み込まれた遺伝子操作された宿主細胞を提供する。

【0063】

本発明の第15態様において、試料中のIL-17Aタンパク質をインビトロ (in vitro) で検出 (診断性または非診断性を含む) する方法を提供し、前記方法は、

(1) インビトロで、前記試料を本発明の第5態様に記載の抗体に接触させるステップと、

(2) 抗原-抗体複合体が形成されているかどうかを検出し、ここで、複合体の形成は、試料中にIL-17Aタンパク質が存在することを意味するステップとを含む。

【0064】

本発明の第16態様において、基板 (支持板) 及び試験ストリップを含む検出パネルを提供し、前記試験ストリップは、本発明の第5態様に記載の抗体又は本発明の第9態様に記載の免疫複合体を含有する。

【0065】

本発明の第17態様において、

(1) 本発明の第5態様に記載の抗体を含有する第1容器と、及び/又は

(2) 本発明の第5態様に記載の抗体に対する二次抗体を含有する第2容器とを含み、又は、本発明の第16態様に記載の検出パネルを含むキットを提供する。

【0066】

本発明の第18態様において、

(a) 発現に適した条件において、本発明の第14態様に記載の宿主細胞を培養するステップと、

(b) 培養物から本発明の第5態様に記載の抗体又は本発明の第6態様に記載の組換えタンパク質である組換えポリペプチドを分離するステップと、を含む組換えポリペプチドの製造方法を提供する。

【0067】

本発明の第19態様において、必要とする対象に本発明の第5態様に記載の抗体、前記抗体の抗体-薬物コンジュゲート、又は前記抗体を発現するCAR-T細胞、又はそれらの組み合わせを投与するステップを含むことを特徴とするIL-17A関連疾患の方法を提供する。

【発明の効果】

10

20

30

40

50

【0068】

本発明の範囲内で、本発明の前記各技術的特徴と以下（例えば、実施例）に具体的に記述される各技術的特徴との間をお互いに組み合わせて、新しいまたは好ましい技術方案を形成することができることを理解すべきである。スペースに限りがあるため、ここでは繰り返さない。

【図面の簡単な説明】

【0069】

【図1】マウスにおけるイミキモド (imi quimod) 誘発乾癬に対するデキサメタゾン (dexamethasone) およびヒト化抗IL-17A抗体の改善効果を示す。

10

【発明を実施するための形態】

【0070】

本発明者らは、広範囲かつ徹底的な研究を介して、大規模スクリーニングを経て、意外に極めて優れた親和性および特異性を有する抗IL-17Aモノクローナル抗体を獲得し、この抗体に基づいてヒト化抗体を獲得した。本発明の抗体は、IL-17A抗原に高い特異性で結合することができ、非常に高い親和性 (ELISAによるとEC₅₀は約15.4 ng/mlと測定される) を有し、そしてIL-17AとIL-17受容体との結合を著しく阻害し、哺乳類動物には目に見える毒の副作用はない。本発明はこれに基づいて完成したものである。

【0071】

20

用語

本明細書で使用されるように、用語「コンジュゲート」とは、標的に結合することができる可溶性受容体又はそのフラグメント又はその類似体、又は抗体又はそのフラグメント又はその類似体を指す。本発明に記載の「IL-17Aコンジュゲート」とは、IL-17Aを特異的に認識してIL-17Aに結合する抗体又はそのフラグメント又はその類似体を指す。

【0072】

本明細書で使用されるように、用語「投与」及び「処理」とは、外因性薬物、治療剤、診断剤、又は組成物が動物、ヒト、被験体、細胞、組織、器官又は生物流体に応用されることを指す。「投与」及び「処理」は、治療、薬物動態学、診断、研究及び実験法を指すことができる。細胞の処理は、試薬と細胞との接触、及び試薬と流体との接触、流体と細胞との接触を含む。「投与」及び「処理」はまた、試薬、診断、結合組成物または他の細胞によるインビトロ及びエクスピボ処理を意味する。「処理」は、ヒト、動物又は研究対象に応用される場合、治療的処理、予防又は予防性措置、研究及び診断を指し、IL-17Aコンジュゲートとヒト又は動物、対象、細胞、組織、生理学的区画または生理学的流体との接触を含む。

30

【0073】

本明細書で使用されるように、用語「治療」とは、本発明の任意のIL-17Aコンジュゲート及びその組成物を含む、1つ又は複数の疾患症状を有する患者に内用または外用の治療薬を投与することを指し、前記治療剤はこれらの症状に治療効果を持つことが知られる。通常、患者は、1つまたは複数の疾患症状を緩和するための有効な量 (治療有効量) の治療剤を投与される。

40

【0074】

本明細書で使用されるように、用語「任意の」又は「任意に」は、後述する事象または状況が起こり得るが必ずしも起こる必要はないことを意味する。例えば、「1~3個の抗体重鎖可変領域を任意に含む」とは、特定の配列の抗体重鎖可変領域が、1、2、または3個を有してもよいが、必須ではないことを意味する。

【0075】

抗体

本明細書で使用されるように、用語「抗体」とは、鎖間ジスルフィド結合によって2つ

50

の同一の重鎖と2つの同一の軽鎖とが結合することによって形成されるテトラペプチド鎖構造である免疫グロブリンを指す。免疫グロブリン重鎖定常領域のアミノ酸組成および配置順序が異なるため、その抗原性も異なる。従って、免疫グロブリンは5つのクラスに分類されることができ、又は免疫グロブリンの異なるタイプと呼ばれることができ、即ち、I g M、I g D、I g G、I g A、及びI g Eであり、異なるクラスの免疫グロブリンに対応する重鎖定常領域はそれぞれ、 γ 、 δ 、 ϵ 、及び μ と呼ばれる。I g Gは、免疫グロブリンの最も重要なクラスを表し、化学構造と生物学的機能の違いにより、I g G 1、I g G 2、I g G 3、I g G 4の4つのサブクラスに分類できる。軽鎖は定常領域の違いによって、 κ 鎖に分けられる。異なるクラスの免疫グロブリンのサブユニット構造及び三次元配置は当業者にはよく知られている。

10

【0076】

抗体重鎖及び軽鎖のN端に近い約110個のアミノ酸の配列は変化が大きく、可変領域(V領域)であり、C端に近い残りのアミノ酸配列は、比較的安定しており、定常領域(C領域)である。可変領域は、3つの超可変領域(HVR)および4つの配列が比較的保守的であるFR領域(FR)を含む。4つのFRのアミノ酸配列は比較的保守的であり、結合反応に直接関与しない。3つの超可変領域は、相補性決定領域(CDR)としても呼ばれる抗体の特異性を決定する。軽鎖可変領域(LCVR)および重鎖可変領域(HCVR)は、それぞれ3つのCDR領域と4つのFR領域からなり、アミノ末端からカルボキシ末端への順はFR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4である。軽鎖の3つのCDR領域、即ち、軽鎖超可変領域(LCDR)は、LCDR1、LCDR2、およびLCDR3を指し、重鎖の3つのCDR領域、即ち、重鎖超可変領域(HCDR)は、HCDR1、HCDR2、およびHCDR3を指す。本発明の抗体または抗原結合フラグメントのLCVRおよびHCVR領域のCDRアミノ酸残基は、数および位置において既知のKabab番号付け規則(LCDR1-3、HCDR2-3)に、またはkababおよびchothia番号付け規則(HCDR1)に従う。天然の重鎖可変領域及び軽鎖可変領域中の4つのFR領域は、大体折り畳み構造をなし、3つのCDRによって連結されてリンカーを形成し、場合によっては部分的な折り畳み構造を形成してもよい。各鎖のCDRは、FR領域によって互いに密接に結合し、そして他の鎖のCDRと共に抗体の抗原結合部位を形成する。同種の抗体のアミノ酸配列を比較して、どのアミノ酸がFRまたはCDR領域を構成するかを決定することができる。定常領域は、抗体と抗原の結合に直接関与しないが、それらは関与する抗体の抗体依存性細胞毒性などの異なるエフェクター機能を示す。

20

30

【0077】

本明細書で使用されるように、用語「抗原結合フラグメント」とは、抗原結合活性を有するFabフラグメント、Fab'フラグメント、F(ab')₂フラグメント、または単一のFvフラグメントを指す。Fv抗体は、抗体重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含むが、定常領域は含まず、そして抗原結合部位全体で最小の抗体フラグメントを有する。一般的に、Fv抗体は、VHドメインとVLドメインとの間にポリペプチドリンカーも含み、抗原結合に望ましい構造を形成することができる。

【0078】

本明細書で使用されるように、用語「抗原決定基」とは、抗原上で不連続で、本発明の抗体または抗原結合フラグメントによって認識される三次元空間部位を指す。

40

【0079】

本発明は、完全抗体だけでなく、免疫学的に活性な抗体のフラグメントまたは他の配列を有する抗体によって形成された融合タンパク質をさらに含む。従って、本発明は抗体のフラグメント、誘導体及び類似体をさらに含む。

【0080】

本発明において、抗体は、当業者に周知の技術によって製造されたマウス、キメラ、ヒト化または完全ヒト抗体を含む。ヒトおよび非ヒト部分を含むキメラおよびヒト化モノクローナル抗体などの組換え抗体は、本技術分野において周知の組換えDNA技術を用いて

50

製造することができる。

【0081】

本明細書で使用されるように、用語「モノクローナル抗体」とは、単一細胞由来のクローンから分泌される抗体を指す。モノクローナル抗体は、非常に特異的であり、単一の抗原性エピトープを標的とする。前記細胞は、真核細胞株、原核細胞株またはファージクローン細胞株であり得る。

【0082】

本明細書で使用されるように、用語「キメラ抗体」は、マウス抗体のV領域遺伝子をヒト抗体のC領域遺伝子とキメラ遺伝子にスプライスし、次いでベクターを挿入し、宿主細胞によって発現される抗体分子をトランスフェクトする。それは、親マウス抗体の高い特異性および親和性を保持するだけでなく、そのヒト由来Fcセグメントが生物学的効果を効果的に仲介することも可能にする。

10

【0083】

本明細書で使用されるように、用語「ヒト化抗体」は、非ヒト抗体（好ましくはマウスモノクローナル抗体）に由来する（または実質的に由来する）CDR領域、及び実質的にヒト由来抗体配列に由来するFR領域と定常領域を有する本発明のマウス抗体の可変領域操作型であり、即ち、マウス抗体のCDR領域配列は、異なる種類のヒト生殖系列抗体フレームワーク配列上に移植される。CDR配列は抗体-抗原相互作用の大部分に参与しているため、特定の天然に存在する抗体の特性を模倣する組換え抗体は、発現ベクターを構築することによって発現させることができる。

20

【0084】

本発明において、抗体単一特異性、二重特異性、三重特異性、またはより多重特異性であり得る。

【0085】

本発明において、本発明の抗体は、その保守的な変異体をさらに含み、本発明の抗体のアミノ酸配列と比較して最大10個、好ましくは最大8つ、より好ましくは最大5つ、最適に好ましくは最大3つのアミノ酸が、類似または類似の性質のアミノ酸によって置換されてポリペプチドを形成することを指す。これらの保守的な変異体ポリペプチドは、好ましくは表Aによるアミノ酸置換により製造される。

【0086】

30

【表 1】

表A

初期残基	代表的な置換	好ましい置換
Ala (A)	Val; Leu; Ile	Val
Arg (R)	Lys; Gln; Asn	Lys
Asn (N)	Gln; His; Lys; Arg	Gln
Asp (D)	Glu	Glu
Cys (C)	Ser	Ser
Gln (Q)	Asn	Asn
Glu (E)	Asp	Asp
Gly (G)	Pro; Ala	Ala
His (H)	Asn; Gln; Lys; Arg	Arg
Ile (I)	Leu; Val; Met; Ala; Phe	Leu
Leu (L)	Ile; Val; Met; Ala; Phe	Ile
Lys (K)	Arg; Gln; Asn	Arg
Met (M)	Leu; Phe; Ile	Leu
Phe (F)	Leu; Val; Ile; Ala; Tyr	Leu
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Ser	Ser
Trp (W)	Tyr; Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp; Phe; Thr; Ser	Phe
Val (V)	Ile; Leu; Met; Phe; Ala	Leu

10

20

30

【0087】

抗IL-17A抗体

本明細書で使用されるように、用語「IL-17A」とは、一般的に、天然または組換えのヒトIL-17A、及びヒトIL-17Aの非ヒトホモログを指す。他に示さない限り、IL-17Aのモル濃度は、IL-17Aのホモ二量体の分子量（例えば、ヒトIL-17Aは、30kDa）を用いて計算した。

40

【0088】

本明細書で使用されるように、用語「ヒトIL-17A (huIL-17A)」とは、成熟型のヒトIL-17Aタンパク質登録番号NP-002180及びAAT22064（即ち、残基24~155）、及びその天然の変異体および多型を指す。

【0089】

本発明は、重鎖および軽鎖を含むIL-17Aに対する高い特異的かつ高親和性の抗体を提供し、前記重鎖は、重鎖可変領域（VH）アミノ酸配列を含み、前記軽鎖は、軽鎖可変領域（VL）アミノ酸配列を含む。

50

【0090】

好ましくは、重鎖可変領域（VH）アミノ酸配列及び軽鎖可変領域（VL）アミノ酸配列のそれぞれのCDRは、

- a 1) SEQ ID No. : 7、
- a 2) SEQ ID No. : 8、
- a 3) SEQ ID No. : 9、
- a 4) SEQ ID No. : 10、
- a 5) KVS、
- a 6) SEQ ID No. : 11、

a 7) 前記アミノ酸配列のいずれか1つの少なくとも1つ（例えば、1～5つ、1～3つ、好ましくは1～2つ、より好ましくは1つ）のアミノ酸配列を、付加、欠失、修飾及び/又は置換することによりIL-17A結合親和性を有する配列からなる群から選択される。

10

【0091】

別の好ましい一例において、前記少なくとも1つのアミノ酸配列を付加、欠失、修飾及び/又は置換することによって形成される配列は、好ましくは、少なくとも80%、好ましくは、少なくとも85%、より好ましくは、少なくとも90%、最適に好ましくは、95%の相同性を有する。

【0092】

本発明の抗体は、二本鎖または一本鎖抗体であり、そして動物由来抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、より好ましくはヒト化抗体、ヒト-動物キメラ抗体、より好ましくは、全ヒト化抗体から選択されることができる。

20

【0093】

本発明の抗体誘導体は、Fab、Fab'、(Fab')₂又は当分野における他の公知の抗体誘導体等、及びIgA、IgD、IgE、IgG及びIgM抗体又は他のサブタイプの抗体中のいずれか1つ又は多数のような一本鎖抗体、及び/又は抗体フラグメントであり得る。

【0094】

ここで、前記動物は、好ましくはマウスのような哺乳動物である。

【0095】

本発明の抗体は、ヒトIL-17Aを標的とするマウス抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、CDR移植抗体及び/又は修飾抗体であり得る。

30

【0096】

本発明の好ましい一実施例において、前記SEQ ID No. : 7、8及び9のいずれかの1つ又は多数の配列、またはそれらの少なくとも1つのアミノ酸が付加、欠失、修飾及び/又は置換することによりIL-17A結合親和性を有する配列は、重鎖可変領域（VH）のCDR領域に位置する。

【0097】

本発明の好ましい一実施例において、前記SEQ ID No. : 10、アミノ酸配列、KVS及びSEQ ID No. : 11中のいずれかの1つ又は多数の配列、又はそれらの少なくとも1つのアミノ酸が付加、欠失、修飾及び/又は置換することによりIL-17A結合親和性を有する配列は、軽鎖可変領域（VL）のCDR領域に位置する。

40

【0098】

本発明のより好ましい一実施例において、VH CDR 1、CDR 2、CDR 3は、SEQ ID No. : 7、8及び9のいずれか1つ又は多数の配列、又はそれらの少なくとも1つのアミノ酸が付加、欠失、修飾及び/又は置換することによりIL-17A結合親和性を有する配列からそれぞれ独立して選択され、VL CDR 1、CDR 2、CDR 3は、SEQ ID No. : 10、アミノ酸配列、KVS及びSEQ ID No. : 11中のいずれかの1つ又は多数の配列、又はそれらの少なくとも1つのアミノ酸が付加、欠失、修飾及び/又は置換することによりIL-17A結合親和性を有する配列からそれぞれ独立

50

して選択される。

【0099】

本発明の前記内容において、前記付加、欠失、修飾及び/又は置換されるアミノ酸の数は、好ましくは、最初のアミノ酸配列の全アミノ酸数の40%未満であり、より好ましくは、35%未満であり、より好ましくは、1~33%であり、より好ましくは、5~30%であり、より好ましくは、10~25%であり、より好ましくは、15~20%である。

【0100】

本発明において、前記付加、欠失、修飾及び/又は置換されるアミノ酸の数は、通常1、2、3、4又は5つであり、好ましくは、1~3つであり、より好ましくは、1~2つであり、最適に好ましくは、1つである。

10

【0101】

抗体の製造

モノクローナル抗体の産生に適した任意の方法は、本発明の抗IL-17A抗体を産生することに用いられることができる。例えば、動物は、連結されたまたは天然に存在するIL-17Aホモ二量体またはそのフラグメントで免疫することができる。アジュバント、免疫賦活剤、反復追加免疫を含む適切な免疫方法を使用することができ、そして1つまたは複数の経路を使用することができる。

【0102】

IL-17Aに特異的な非ヒト抗体の産生のための免疫原(抗原)として任意の適切な形態のIL-17を使用することができ、前記抗体の生物学的活性がスクリーニングされる。刺激免疫原は、天然ホモ二量体を含む全長成熟ヒトIL-17A、または単一/複数のエピトープを含むペプチドであり得る。免疫原は、単独で使用されることができ、または当該分野で公知の1つまたは複数の免疫原性エンハンサーと組み合わせて使用されることができる。免疫原は、天然の供給源から精製されることができ、または遺伝子改変細胞において産生されることができる。免疫原をコードするDNAは、その供給源においてゲノム性または非ゲノム性(例えばcDNA)であることができる。免疫原をコードするDNAは、アデノウイルスベクター、アデノ随伴ウイルスベクター、パキユロウイルスベクター、材料、及び非ウイルスベクターを含むがこれらに限定されない適切な遺伝子ベクターを用いて発現させることができる。

20

30

【0103】

本発明の抗ヒトIL-17A抗体を生産する例示的な方法は、実施例1に記載される。

【0104】

ヒト化抗体は、IgM、IgD、IgG、IgA、及びIgEを含む任意のクラスの免疫グロブリンから選択することができる。本発明において、抗体は、IgG抗体であり、IgG1サブタイプが使用される。必要な定常ドメイン配列の最適化は、以下の実施例に記載の生物学的測定を用いて抗体をスクリーニングして所望の生物学的活性を得ることによって容易に達成される。

【0105】

同様に、任意の種類の変異体は、本明細書の化合物及び方法において使用されることができる。特に、鎖またはそれらの変異体は本発明の化合物および方法において有用である。

40

【0106】

本発明の抗ヒトIL-17A抗体をヒト化する例示的な方法は、実施例4に記載される。

【0107】

本発明の抗体またはそのフラグメントのDNA分子の配列は、PCR増幅またはゲノムライブラリースクリーニングなどの従来技術によって得ることができる。さらに、軽鎖および重鎖のコード配列を互いに融合させて、一本鎖抗体を形成することができる。

【0108】

50

関連配列が得られたら、組換え方法を用いて関連配列を大量に得ることができる。これは通常、それをベクターにクローニングし、それを細胞に移入し、次いで増殖した宿主細胞から従来の方法により単離することにより関連する配列を得られる。

【0109】

さらに、特にフラグメントの長さが短い場合、人工的に合成する方法を使用して関連配列を合成することができる。通常、配列が長いフラグメントは、まず複数の小さなフラグメントを合成し、次に連結を行うことによって得ることができる。次いで、このDNA配列を当該分野で公知の様々な既存のDNA分子（またはベクター）および細胞に導入することができる。

【0110】

本発明はまた、前記の適切なDNA配列、及び適切なプロモーターまたは制御配列を含むベクターに関する。これらのベクターは、それらがタンパク質を発現することを可能にするために適切な宿主細胞を形質転換するために使用されることができる。

【0111】

宿主細胞は、細菌細胞などの原核細胞、または酵母細胞などの低級真核細胞、または哺乳動物細胞などの高等真核細胞であることができる。好ましい動物細胞は、CHO-S、CHO-K1、HEK-293細胞を含むがこれらに限定されない。

【0112】

本発明において、宿主細胞を組換えDNAで形質転換するステップは、当該分野において周知の技術によって行われる。得られた形質転換体は、既存の方法により培養することができ、本発明の遺伝子によりコードされるポリペプチドを発現する。使用される宿主細胞に応じて、それは通常の培地を使用して適切な条件下で培養される。

【0113】

一般的に、得られる宿主細胞は、本発明の抗体の発現に適した条件下で培養される。次いで、従来の免疫グロブリン精製ステップを使用して、例えば、プロテインA-セファロース、ヒドロキシアパタイトクロマトグラフィー、ゲル電気泳動、透析、イオン交換クロマトグラフィー、疎水性クロマトグラフィー、モレキュラーシーブクロマトグラフィーまたはアフィニティークロマトグラフィーなどの当業者に周知の従来の分離および精製手段によって、本発明の抗体を得る。

【0114】

得られたモノクローナル抗体は、既存の方法により同定することができる。例えば、モノクローナル抗体の結合特異性は、免疫沈降法またはインビトロ結合アッセイ（ラジオイムノアッセイ（RIA）または酵素結合免疫吸着検定法（ELISA））によって測定することができる。

【0115】

応用

本発明は、例えば診断用調製物の調製、またはIL-17Aに関連する疾患の予防及び/又は治療用の薬剤の調製のための本発明の抗体の用途を提供する。前記IL-17A関連疾患は、乾癬、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、多発性硬化症、炎症性腸疾患（クローン病、潰瘍性大腸炎など）、変形性関節症、関節リウマチ（RA）、慢性関節リウマチまたは骨粗鬆症、炎症性線維症（例、強皮症、肺線維症および硬化症）、喘息（アレルギー性喘息を含む）、アレルギー、およびがんを含むがこれらに限定されない炎症性疾患、自己免疫疾患などを含む。

【0116】

薬物組成物

本発明はさらに組成物を提供する。好ましい例において、前記組成物は、前記の抗体またはその活性フラグメントまたはその融合タンパクまたはそのADCまたは対応するCAR-T細胞、および薬学的に許容されるベクターを含む医薬組成物である。pH値は、配合される物質の性質および治療される疾患によって変化されるが、一般的に、これらの材料は、通常にpHが約5~8であり、好ましくは、約6~8である毒性のなく、不活性で

10

20

30

40

50

、薬学的に許容される水性ベクター媒体に配合することができる。配合された薬物組成物は、腫瘍内投与、腹腔内投与、静脈内投与、または局所投与を含むがこれらに限定されない従来の経路によって投与することができる。

【0117】

本発明に記載の抗体は、キメラ抗原受容体T細胞免疫療法(CAR-T)などに用いられる細胞内でヌクレオチド配列を発現させるための細胞療法であってもよい。

【0118】

本発明の薬物組成物は、IL-17Aタンパク質分子との結合に直接に使用することができ、従って、IL-17Aに関連する疾患の予防および治療に使用することができる。さらに、他の治療剤を同時に使用することができる。

10

【0119】

本発明の薬物組成物は、安全な有効量(例えば、0.001~99wt%、より好ましくは、0.01~90wt%、さらに好ましくは、0.1~80wt%)の本発明の前記モノクローナル抗体(またはそのコンジュゲート)および薬学的に許容されるベクターまたは賦形剤を含有する。このようなベクターは、食塩水、緩衝液、デキストロース、水、グリセロール、エタノール、およびそれらの組み合わせを含む(しかし、これらに限定されない)。薬物製剤は、投与方法に適合させるべきである。本発明の薬物組成物は、注射剤の形態、例えば、生理食塩水またはグルコースおよび他の補助剤を含有する水溶液を用いて既存の方法により製造することができる。注射剤および液剤などの薬物組成物は、無菌条件下で製造することが好ましい。投与される活性成分の量は、治療上有効な量、例えば、1日当たり約1マイクログラム/1キログラム体重~約5ミリグラム/1キログラム体重である。さらに、本発明のポリペプチドは、他の治療剤と共に使用することもできる。

20

【0120】

薬物組成物を使用する場合、安全な有効量の薬物組成物を哺乳動物に投与することであり、ここで安全な有効量は、通常少なくとも約10マイクログラム/1キログラム体重であり、そしてほとんどの場合約50ミリグラム/1キログラム体重であり、好ましくは、この投与量は、約10マイクログラム/1キログラム体重~約20ミリグラム/1キログラム体重である。もちろん、具体的な投与量はまた、投与経路、患者の健康などのような、熟練した医師の技量の範囲内である要因も考慮すべきである。

30

【0121】

検出用途及びキット

本発明の抗体は、診断情報を提供するために、例えばサンプルを検出するための検出用途に使用することができる。

【0122】

本発明において、使用されるサンプル(試料)は、細胞、組織サンプル、および生検標本を含む。本発明で使用される「生検」という用語は、当業者に知られているすべての種類の生検を含むものとする。従って、本発明において使用される生検は、例えば内視鏡的方法または器官の穿刺または針生検によって製造された組織サンプルを含むことができる。

40

【0123】

本発明に使用されるサンプルは、固定または保存された細胞または組織サンプルを含む。

【0124】

本発明は、本発明の抗体(またはそのフラグメント)を含むキットをさらに提供し、そして本発明の好ましい一例において、前記キットは、容器、使用説明書、緩衝液などをさらに含む。好ましい例において、本発明の抗体は検出パネル上に固定されることができる。

【0125】

本発明の主な利点

50

(a) 本発明の抗体は、優れた生物学的活性および特異性を有し、そして高い親和性 (EC_{50} は、ELISAによれば約 $10 \sim 20 \text{ ng/ml}$ に高くなり得る) を有する。さらに、IL-17A に対して良好な結合親和性を有し、そして他のファミリーメンバー IL-17B、IL-17D、IL-17E および IL-17F に対して結合性を有さず、IL-17A を標的とする抗体として使用されることができる。

(b) 本発明のヒト化抗体は、マウス抗体に比べて、IL-17A とのより優れた親和性を有するだけでなく、より低い免疫原性を有する。

(c) 本発明の抗体は、哺乳動物自体に目に見える副作用なしに、IL-17A と IL-17 受容体との結合を著しく阻害することができる。

(d) 本発明の抗体は、特定の非ヒト哺乳動物の IL-17A と一定の親和性を有し、動物モデルにおける試験及び品質管理検出を補助する。

10

【0126】

本発明を具体的な実施例に結びついて、以下にさらに説明する。これらの実施例は本発明の範囲を限定することを意図するものでなく、本発明を説明するためであることを理解すべきである。具体的な条件を規定しない以下の実施例における実験方法は、通常、例えば、Sambrook 等、分子クローニング：実験室マニュアル (New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989) に記載の条件、または製造業者が推奨する条件のような通常の製造条件に従って製造される。特記しない限り、百分率および部数は重量百分率および重量部数である。

【0127】

20

実施例 1：ヒト IL-17A に対するマウスモノクローナル抗体 - 独自抗体の製造方法

1.1 マウス由来モノクローナル抗体を産生するハイブリドーマ細胞の製造

まず、ヒト IL-17A タンパク質を抗原として使用し、アジュバントで乳化した後、BALB/c マウスを用いてマルチポイント皮下免疫を行い、免疫したマウスの血清力価をモニターし、要件を満たした後、マウス脾細胞と骨髄腫 (Sp2/0) を採取して融合させ、HAT によるスクリーニングによって、ハイブリドーマポリクローナル (Hybridoma is polyclonal) 細胞を獲得する。

【0128】

1.2 間接 ELISA - ハイブリドーマ細胞のスクリーニング方法

高特異的結合ポリクローナルを ELISA 検出方法によりスクリーニングし、モノクローナル培養を行い、そして高特異的モノクローナル細胞株を ELISA 方法によりスクリーニングし、HT1080 細胞によって IL-6 放出アッセイを行い、そして細胞機能的効果を有するモノクローナル細胞株をスクリーニングし、次いで Biacore 法により親和性および半減期を分析して、最終的に IL-17A を発現するモノクローナル細胞を獲得した。

30

【0129】

試験材料：

組換えヒト IL-17A、Sino Biological、12047-HNAS

【0130】

試験方法：

40

ヒト IL-17A を CBS で $1 \mu\text{g/ml}$ のコーティング溶液に調製し、 $50 \mu\text{L}$ / ウェルを酵素標準プレートに加え、2 ~ 8 で 12 時間以上コーティングして残留液を捨て、3% のミルクをウェル当たり $200 \mu\text{L}$ を加え、室温で 1 時間ブロッキングした。各ウェルに $200 \mu\text{L}$ 以上の PBST を加えて 1 回洗浄し、ハイブリドーマ上清を $100 \mu\text{g/ml}$ に希釈し、さらに 10 回のグラジエントを 10 倍希釈して、 $100 \mu\text{L}$ / ウェルをプレートに加えた。室温で 1 時間インキュベートし、1 ウェルあたり $200 \mu\text{L}$ 以上の PBST を加え、4 回洗浄し、3% ミルク - PBST を加えた 25000 倍希釈した HRP 結合ヤギ抗マウス IgG Fc (Jackson 社から購入) を $100 \mu\text{L}$ / ウェルで加える。室温で 1 時間インキュベートした後、 $200 \mu\text{L}$ 以上の PBST を各ウェルに加え、6 回洗浄し、そして叩いて乾かした。1 ウェルあたり $100 \mu\text{L}$ になるように TMB 着

50

色溶液を添加する。室温で5分間反応させた後、2MのH₂SO₄、50μL/ウェルを添加することによって反応を停止させた。反応が停止した酵素マーカープレートマイクロプレートリーダーに載せ、吸光度OD₄₅₀値を450nmの波長で読み取った。

【0131】

試験結果：

【0132】

【表2】

表1. ヒトIL-17A結合活性に対するハイブリドーマとの比較

試料名	EC ₅₀ (ng/mL)
1B1/7A2	310.9
1B1/7C8	214.6
7D6/5H8	194.4
7D6/6B11	210.1
7D6/6G11	226.4
1B1/8E1	268.9
1B1/8E5	448.2

10

20

30

40

【0133】

表1から分かるように、スクリーニングされた複数の抗体のうち、ハイブリドーマ14F10/9F6（またはそれから産生される抗体）は、ヒトIL-17aに対して非常に高い結合活性を有する。

【0134】

実施例2：抗IL-17A抗体V-遺伝子配列クローニング

5'RACE技術に基づいて、ハイブリドーマ7D6/5H8によって発現されるマウス抗体の可変領域をコードするDNA配列を測定する。要するに、SMART 5'RACE合成Kit (TAKARA, No. 634859)を製造元の指示に従って使用して、重鎖および軽鎖の遺伝子特異的cDNAを製造した。アガロースゲル電気泳動によりPCR産物を分析した。重鎖と軽鎖の両方の可変領域のサイズは、約500塩基対である。反応により得られた適切なサイズの増幅PCR産物をベクターpEASY-Blunt Simpleプラスミド(北京全式金、No. CB111-02)にクローニングし、Stellar大腸菌コンピテントセル(TAKARA, No. 636763)に形質転換した。ユニバーサルM13フォワードまたはリバースプライマーを用いたコロニーPCRによってクローンをスクリーニングし、2~3個のクローンをDNA配列分析のために各反応から選択した。各クローンの各配列決定反応結果は、Expasy-Translateツール(<http://web.expasy.org/translate/>)を使用して分析した。測定結果は、7D6/5H8によって発現された抗IL17A抗体V領域配列が以下の通りであることを示した。

【0135】

【表 3】

IL17-HC1 SEQ ID NO : 1

QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASEYIFTNYGMNWWKEA

PGKAFKWMGWIDTNTGEPTYAEDFKGRFAFSLDSSATSAF

LQISNLKDDDTGTYFCANYGWGYFDYWGQGTTTLTVSS

10

ここで、下線は、CDR1、CDR2、CDR3 (SEQ ID NO.: 7、8及び9)である。

【0136】

【表 4】

IL17-LC1 SEQ ID NO : 2

DVVMTQTPLSLPVSLRDQASISCISSQSLVHSNGYTYLHW

YLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKI

SRVEAADLGVYFCSQSTHVPYTFGGGKLEIK

20

ここで、下線は、CDR1'、CDR2'、CDR3' (SEQ ID NO.: 10、アミノ酸配列：KVS及びSEQ ID NO.: 11)である。

【0137】

【表 5】

30

表2：マウス抗IL-17A抗体CDR配列

ドメイン		配列	SEQ ID NO
VH	CDR1	EYIFTNY	7
	CDR2	DTNTGE	8
	CDR3	ANYGWGYFDY	9
VL	CDR1'	QSLVHSNGYTY	10
	CDR2'	KVS	—
	CDR3'	SQSTHVPYT	11

40

【0138】

実施例3：キメラ抗体の構築及び発現

3.1 キメラ抗体の製造

50

PCRクローン化マウス7D6/5H8 VHおよびVL領域cDNAをそれぞれヒトIgG1およびk定常領域に連結することにより、キメラ重鎖および軽鎖を構築した。たPCRプライマーでマウスcDNA配列の5'および3'端を修飾し、前記プライマーは、各鎖に適切なリーダー配列を付加し、既存の組換え抗体発現ベクターpHB-Fcへのクローニングを可能にする制限部位を増加させるように設計された。pHB-Fcプラスミドベクターの製造方法は以下の用である。pcDNA/HA-FLAG(Accession#:FJ524378)ベクターを出発プラスミドとして使用し、エンドヌクラーゼEcoRIの後にヒトIgG1またはkの定常領域配列を加え、エンドヌクラーゼHindIIIの前にヒトサイトメガロウイルス(HCMV)プロモーター配列(登録番号:X17403)を加え、チャイニーズハムスターグルタミンシンテターゼ遺伝子(Accession#:X03495)をアンピシリン耐性遺伝子の後およびHCMVプロモーターの前に加えた。

10

【0139】

タンパク質発現に使用した宿主細胞は、ATCC社から購入したCHO-K1細胞(Cat#CCL-61)である。この細胞を一連の家畜化工程を経て、無血清培地(EX-CELLTM302)に懸濁して培養されえるCHO-K1細胞に家畜化した。この細胞を用いて、構築した軽鎖および重鎖組換え発現プラスミドをエレクトロポレーションにより細胞に移した。3~5日間インキュベーターで培養した。間接ELISAにより、CHO-K1トランスフェクション上清からの抗体濃度を測定した。これは、トランスフェクトしたCHO-K1細胞が約30mg/Lのキメラ抗体を分泌することを示す。

20

【0140】

陽性対照としてのNovartisヒト化抗IL-17抗体(Novartis mAb)を、US7,807,155B2(AIN457)に提供されているヒト化配列に従ってクローニングし、発現のために一過性にトランスフェクトした。

【0141】**3.2 キメラ抗体の測定**

試験材料:

組換えヒトIL-17A、Sino Biological、12047-HNAS

組換えマウスIL-17A、Sino Biological、PBV10159R-

010

30

【0142】

試験方法:

方法は、実施例1と同じであり、ハイブリドーマ上清の代わりにキメラ抗体を使用し、HRP結合ヤギ抗マウスIgG Fcの代わりにHRP結合ウサギ抗ヒトIgG Fc抗体(洛陽佰奥通実験材料センター)を使用し、組換えヒトおよびマウスIL-17Aとの結合活性をそれぞれ測定した。

【0143】

試験結果:

【0144】

【0151】

修飾の時、ヒト抗体のFR領域に保存されたアミノ酸残基および抗体FR領域の重要なアミノ酸残基に従って、形質転換部位を設計し、キメラ抗体の重鎖および軽鎖の可変領域に対して、それぞれにヒト化突然変異設計し、PCR技術を用いてヒト化点突然変異抗体発現プラスミドを増幅し構築した。ヒト化点変異抗体発現プラスミドを、CHO-K1 (ATCC, NO.CCL-61) 細胞でそれぞれ発現させ、精製してヒト化抗体タンパク質を獲得した。ELISA、受容体結合阻害アッセイ、Biacoreおよび細胞活性アッセイによって、非常に優れた性能を有するヒト化抗体(「HB0017抗体」と命名)を獲得した。

【0152】

HB0017抗体のVH及びVL配列は、それぞれSEQ ID NO.: 5及び6に示されるようである。

【0153】

【表8】

IL17-HC1-2G7 SEQ ID NO: 5

QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASEYIFTNYGMNWVKQA

PGQGF EWGWIDTNTGEPTYAQGFTGRFVFSLDTSVSTAY

LQISSLKAEDTATYYCANYGWGYFDYWGQGTTVTVSS

【0154】

【表9】

IL17-LC1-1C2 SEQ ID NO: 6

DVVMTQTTPPSLPVNPGEPASI SCRSSQSLVHSNGYTYLHW

YLQKPGQSPQLLIYKVSNHLSGVPDRFSGSGSGTDFTLKI

SWVEAEDVGVYFCSQSTHVPYTFGGGTKLEIK

実験結果は、ヒト化抗体HB0017がマウス抗体より優れた親和性および特異性を有することを示し、実施例4.2を参照する。

【0155】

4.2 ヒト化抗体の測定

試験材料:

組換えヒトIL-17A、Sino Biological、12047-HNAS

【0156】

試験方法:

方法は、実施例1と同じであり、ハイブリドーマ上清の代わりにHB0017抗体を使用し、HRP結合ヤギ抗マウスIgG Fcの代わりにHRP結合ウサギ抗ヒトIgG Fc抗体(洛陽佰奥通実験材料センター)を使用し、組換えヒトIL-17Aとの結合活性を測定した。

10

20

30

40

50

【0157】

試験結果：

【0158】

【表10】

表5. ヒトIL-17A結合活性に対するHB0017抗体の比較

試料	EC ₅₀ (ng/ml)
陽性対照 (Novartis mAb)	32.9
陰性対照 (PBS)	—
HB0017抗体	15.4

10

【0159】

結果は、ヒト化後、本発明者らは、ヒトIL-17Aに対する結合活性が低下されることなく、さらに向上されたヒト化抗体HB0017を獲得したことを実証している。EC₅₀は、キメラ抗体と比較して、150% (38.55 / 15.4 - 100% = 150%) 向上され、元のマウス抗体と比較して、約11.6倍向上した。相较于陽性対照抗体と比較して、本発明の抗体のEC₅₀値が低く、ヒトIL-17Aに対するより強い結合活性を有する。

20

【0160】

実施例5：ヒト化モノクローナル抗体の異なる種類の免疫交差反応

本実施例において、採用ELISA方法を用いて、抗IL-17A抗体と異なる種類のIL-17Aに対する抗原-抗体結合能力を測定した。

【0161】

30

試験材料：

組換えヒトIL-17A、Sino Biological、12047-HNAS

組換えアカゲザル(Rhesus)IL-17A、Sino Biological、90306-KNAB

組換えマウスIL-17A、Sino Biological、PBV10159R-010

組換えラットIL-17A、ABGENT、PBV10154r

【0162】

試験方法：

方法は、実施例1と同じであり、ハイブリドーマ上清の代わりにHB0017抗体を使用し、HRP結合ヤギ抗マウスIgG Fcの代わりにHRP結合ウサギ抗ヒトIgG Fc抗体(洛陽佰奥通実験材料センター)を使用し、ヒトIL-17A、アカゲザIL-17A、マウスIL-17A及びラットIL-17Aとの結合活性をそれぞれ測定した。

40

【0163】

試験結果：

【0164】

【表 1 1】

表6. マウス IL-17A に対する HB0017 抗体の結合結果

試料	EC ₅₀ (ng/ml)
陰性対照 (PBS)	—
HB0017 抗体	75.0

10

【0165】

【表 1 2】

表7. アカゲザル IL-17A に対する HB0017 抗体の結合結果

試料	EC ₅₀ (ng/ml)
陰性対照 (PBS)	—
HB0017 抗体	88.0

20

【0166】

【表 1 3】

表8. ヒト IL-17A に対する HB0017 抗体の結合結果

試料	EC ₅₀ (ng/ml)
陰性対照 (PBS)	—
HB0017 抗体	15.4

30

【0167】

【表 1 4】

表9. ラット IL-17A に対する HB0017 抗体の結合結果

試料	EC ₅₀ (ng/ml)
陰性対照 (PBS)	—
HB0017 抗体	240

40

【0168】

表6～9から分かるように、本発明のヒト化モノクローナル抗体 HB0017 抗体は、ヒト IL-17A への結合に加えて、マウス、アカゲザルおよびラット IL-17A にも

50

結合し、臨床動物実験を補助する。

【0169】

実施例6：ヒト化モノクローナル抗体の親和性検出

本実施例において、BIACORE法を用いて、抗原-抗体結合動力学および親和性を測定した

【0170】

試験材料：

組換えヒトIL-17A、Sino Biological、12047-HNAS
アミノカップリングキット、GE、BR-1000-50

HBS-EP(10X)、GE、BR-1006-69

ヒト抗体捕捉キット(Human Antibody Capture Kit)、GE、BR-1008-39

10

【0171】

試験方法：

アミノカップリングキットを用いて、ヒト抗体捕捉抗体(Human Antibody Capture Antibody)、抗ヒト捕捉-CM5チップ(Anti-Human Capture-CM5チップ)をアミノカップリングでSシリーズセンサーチップ(Sereis S Sensor Chip CM5)に固定化した。室温で20~30min平衡化し、チップを機器に装填した。抗原を平衡緩衝液で希釈し、抗原を5つの濃度勾配の10nMの初期希釈液で希釈し、そして2つのゼロ濃度(即ち、平衡緩衝液)および1つの複製濃度(一般的に最低濃度反復)を設定する。抗体試料を平衡緩衝液で実験作業濃度に希釈し、2~8で密封した。試料分析が完了した後、対応する分析プログラムを使用してデータを分析し、動力学、1:1結合モデル(Kinetics、1:1結合モデル)、および試料の動力学パラメータを得るためのフィッティング分析を用いて、明白な参照結合がないことを確認する。

20

【0172】

試験結果：

【0173】

【表15】

30

表10. HB0017抗体とヒトIL-17A親和性の検出結果

試料	K_a (1/Ms)	K_d (1/s)	KD (M)
陽性対照 (Novartis mAb)	$1.46E+06$	$1.61E-04$	$1.11E-10$
HB0017	$4.55E+06$	$9.02E-05$	$1.98E-11$

40

【0174】

ヒトIL-17Aの親和性定数(KD(M))の結果は、本発明のHB0017抗体の親和性が陽性対照抗体に対して、ほぼ一桁高く、より強い親和性を有することを示した。

【0175】

実施例7：ヒト化モノクローナル抗体の細胞レベルの生物活性測定

IL-17Aは、TNFまたはTNFの相乗効果下で、HT1080を刺激してIL-6を産生する。IL-17Aの効果は、本発明のHB0017抗体によって中和され、

50

それによってIL-6の発現レベルをさらに阻害する。本発明の抗体の生物学的活性が実証されている。

【0176】

試験材料：

DMEMグルタミン+10%の不活化ウシ胎児血清(FBS)+1%のPS(二重抗体)(成長培地)

組換えヒトIL-17A、Sino Biological、12047-HNAS

組換えヒトTNF、Sino Biological、10602-HNAE

Human IL-6 ELISA MAXTM Deluxe Set、430506、BioLegend

10

【0177】

試験方法：

対数増殖期のHT1080細胞を使用すると、コンフルエンスは80%~90%になり、実験を実行できる。細胞培養フラスコ内の培地を捨て、PBSで1回洗浄し、0.25%のトリプシン~0.02%のEDTA消化液を適量加え、細胞培養インキュベーターに入れて1~2分後に、培養フラスコを軽くたたいて細胞を取り除いた。増殖培地を添加して単一細胞懸濁液を調製し、細胞を1000rpmで5分間遠心分離した。増殖培地を再懸濁して計数した。細胞を増殖培地で $2.5 \times 10^5 / \text{ml}$ に希釈し、 $50 \mu\text{l} / \text{ウェル}$ を細胞培養プレートに添加した後、細胞培養インキュベーター内で5時間以上培養して、細胞を接着させた。抗体および陽性対照をブランク培地(DMEMグルタミン)で $200 \mu\text{g} / \text{ml}$ に希釈し、8つの勾配濃度を $200 \mu\text{g} / \text{ml}$ で3.16倍にさらに希釈した。組換えヒトIL-17Aをブランク培地で $40 \text{ng} / \text{ml}$ に希釈し、組換えヒトTNF- α をブランク培地で $20 \text{ng} / \text{ml}$ に希釈した。希釈した組換えヒトIL-17Aと組換えヒトTNF- α を1:1の容量比で混合した。その後、9勾配濃度の抗体または陽性対照を1:1の体積比で混合し、37℃で1時間インキュベートした。

20

【0178】

インキュベートした抗体または陽性対照の9濃度勾配を、各 $50 \mu\text{l} / \text{ウェル}$ とって、96ウェル細胞培養プレートの各ウェルに添加し、各濃度について2つの複製ウェルを複製し、 $50 \mu\text{l}$ のIL-17&TNFの混合物を陽性対照ウェルとして使用し、 $50 \mu\text{l}$ のブランク培地をブランク対照ウェルとして、3つの複製ウェルを使用した、3つの複製ウェル。次いで細胞培養プレートを37℃、5%のCO₂の条件で一晩培養した。

30

【0179】

Human IL-6 ELISA MAXTM Deluxe Set Kitに従って、ELISAプレートをコーティングし、翌日に一晩培養した96ウェル細胞培養を採取し、培養上清を吸引し、20倍に希釈した。ELISA検出は、Human IL-6 ELISA MAXTM Deluxe Setの説明書に従って行った。

【0180】

試験結果：

【0181】

【表 16】

表 11. HB0017 抗体の生物学的活性の測定結果

試料	IC ₅₀ (μg / ml)	IC ₈₀ (μg / ml)	IC ₉₀ (μg / ml)
陽性対照 (Novartis mAb)	0.52	2.11	4.80
HB0017 抗体	0.09	0.13	0.17

10

【0182】

表 11 の結果は、本発明の HB0017 抗体の生物学的活性は、陽性対照抗体と比較して、ほぼ 6 倍向上され、良好な生物学的活性を有することを示している。

【0183】

実施例 8 : ヒト化モノクローナル抗体の抗原結合特異性

本実施例において、試験 HB0017 抗体と IL-17 異なるサブタイプの結合特異性を試験した。

20

【0184】

試験材料 :

組換えヒト IL-17A、Sino Biological、12047-HNAS

組換えヒト IL-17B、R&D、8129-IL

組換えヒト IL-17D、Sino Biological、10076-H08S

組換えヒト IL-17E、ABGENT、PBV10154r

組換えヒト IL-17F、Sino Biological、11855-H07H-

5

組換えヒト IL-17A/F、Sino Biological、CT047-H08H-20

30

【0185】

試験方法 :

方法は、実施例 1 と同じであり、ハイブリドーマ上清の代わりに HB0017 抗体を使用し、HRP 結合ヤギ抗マウス IgG Fc の代わりに HRP 結合ウサギ抗ヒト IgG Fc 抗体 (洛陽佰奥通実験材料センター) を使用し、ヒト IL-17A、ヒト IL-17B、ヒト IL-17D、ヒト IL-17E、ヒト IL-17F 及ヒト IL-17A/F との結合活性それぞれを測定した。

【0186】

試験結果 :

40

【0187】

【表 17】

表 12. HB0017 抗体とヒト IL-17 ファミリーの結合特異性の結果

試料	EC ₅₀ ng/ml					
	ヒト I L-1 7A	ヒト IL -17A /F	ヒト IL -17B	ヒト IL -17D	ヒト IL -17E	ヒト IL -17F
陰性対照 (PBS)	—	—	—	—	—	—
HB0017 抗体	15.4	80	NA	NA	NA	NA

10

【0188】

表 12 の結果は、HB0017 抗体がヒト IL-17A 及び IL-17A/F に結合し、そして他のファミリーメンバー IL-17B、IL-17D、IL-17E 及び IL-17F には結合せず、良好な抗原結合特異性を有することを示している。

20

【0189】

実施例 9：ヒト化モノクローナル抗体のインビボ有効性試験

本実施例は、イミキモド誘発マウス乾癬モデルを使用して実施され、本発明の抗体が、IL-17 受容体（例えば、hIL-17RA）への IL-17 の結合を遮断することによってインビボで、乾癬の症状または関連指標を改善され得るかどうかを検証する。

【0190】

試験方法は、以下のようである。

【0191】

20g ほどの 32 匹の C57BL/6 メスマウスの背中を脱毛し、3 日後に感作させた。感作を感作の 2 日前に 4 組（各組 8 匹）に分け、I 組は、溶媒対照群であり、PBS を投与し、II 組は、同種の対照群であり、100mg/kg の陰性対照試料であるヒト IgG1（PBS で希釈）を投与し、III 組は、HB0017 抗体投与組であり、100mg/kg の HB0017 抗体を投与し、IV 組は、陽性対照組であり、1mg/kg のデキサメタゾン（PBS で希釈）を投与した。前記の組のそれぞれに、組分けの日およびモデルの 2 日目（day 2）に 1 日 1 回腹腔内注射した。感作当日（day 1）に、各組のマウスは 5 日間連続して、約 62.5mg のイミキモドクリーム（5%）を右耳および背中 of 皮膚に塗布した。

30

【0192】

感作当日から毎日マウスの右耳の厚みをスパイラルマイクロメーターで測定し、対照として 0 日目の右耳の厚さを用いて、マウスの耳の腫れの厚さのデータを計算した。同時にマウスの体重を量り、皮膚スケール、硬結および紅斑を観察し、4 段階で、0 点、病気なし、1 点、軽度、2 点、中程度、3 点、重度、4 点、とても深刻で評価した。

40

【0193】

結果を図 1 に示されている。結果は、本発明のヒト化抗 IL-17A 抗体 HB0017 が、デキサメタゾンと比較してイミキモド誘発マウス乾癬モデルに対して著しい改善効果を有することを示している。

【0194】

本発明において言及される全ての文書は、各文書が参照として別々に引用されているように、参照により本明細書に組み込まれる。さらに、本発明の前記の教示を読んだ後に、添付の特許請求の範囲の形で、当業者は本発明に対して様々な修正および変更をなすこと

50

ができ、これらの同等の形態もまた、添付の特許請求の範囲によって定義される範囲内にあることを理解されたい。

【 図 1 】

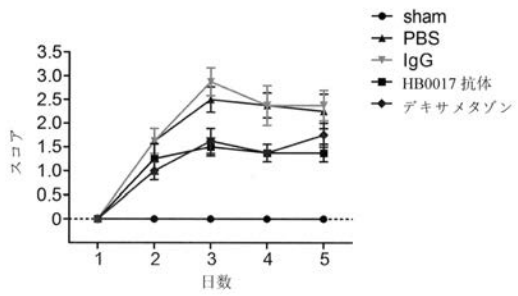


図 1

【配列表】

2019537617000001.app

【手続補正書】

【提出日】令和1年5月22日(2019.5.22)

【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】

抗体の重鎖可変領域であって、
SEQ ID NO: 7 に示される CDR 1 と、
SEQ ID NO: 8 に示される CDR 2 と、及び
SEQ ID NO: 9 に示される CDR 3 との3つの相補性決定領域 CDR を含む、前記抗体の重鎖可変領域。

【請求項2】

前記重鎖可変領域は、SEQ ID NO.: 1 又は 5 に示されるアミノ酸配列を有する、請求項1に記載の重鎖可変領域。

【請求項3】

抗体であって、
(1) 請求項1に記載の重鎖可変領域と、及び
(2) 軽鎖可変領域であって、
SEQ ID NO: 10 に示される CDR 1' と、
アミノ酸配列が KVS である CDR 2' と、及び
SEQ ID NO: 11 に示される CDR 3' との3つの相補性決定領域 CDR を含む
軽鎖可変領域
とを有する、前記抗体。

【請求項4】

前記抗体は、動物由来抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、又はそれらの組み合わせから選択されることを特徴とする

請求項3に記載の抗体。

【請求項5】

前記抗体の重鎖可変領域配列は、SEQ ID NO.: 1 又は 5 に示されるとおりであり、及び/又は

前記抗体の軽鎖可変領域配列は、SEQ ID NO.: 2 又は 6 に示されるとおりであることを特徴とする

請求項3に記載の抗体。

【請求項6】

前記抗体が、検出可能なマーカー、薬物、毒素、サイトカイン、放射性核種、酵素、又はそれらの組み合わせからなる群から選択される、前記抗体部分にカップリングするカップリング部分をさらに含む、請求項3に記載の抗体。

【請求項7】

組換えタンパク質であって、
(i) 請求項1に記載の重鎖可変領域、又は請求項5に記載の抗体と、及び
(ii) 発現及び/又は精製を補助する任意に選択されたタグ配列とを有する、前記組換えタンパク質。

【請求項8】

CAR 構築物であって、
前記 CAR 構築物のモノクローナル抗体抗原結合領域の scFV セグメントは、I L -

17Aに特異的に結合する結合領域であり、前記s c F vは、請求項1に記載の重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を有し、

前記軽鎖可変領域が、

SEQ ID NO: 10に示されるCDR1'と、

アミノ酸配列がKVSであるCDR2'と、及び

SEQ ID NO: 11に示されるCDR3'との3つの相補性決定領域CDRを含む

、
前記CAR構築物。

【請求項9】

(i)請求項1に記載の重鎖可変領域、請求項3に記載の抗体、請求項7に記載の組換えタンパク質、請求項8に記載のCAR構築物を発現する免疫細胞、又はそれらの組み合わせから選択される、活性成分；及び

(ii)薬学的に許容されるベクター、を含む、

薬物組成物。

【請求項10】

請求項1に記載の重鎖可変領域、又は請求項3に記載の抗体、請求項7に記載の組換えタンパク質、請求項8に記載のCAR構築物を発現する免疫細胞、又はそれらの組み合わせからなる群から選択される活性成分の用途であって、

前記活性成分は、(a)検出試薬又はキットを製造し、及び/又は(b)IL-17A関連疾患を予防及び/又は治療する薬物を製造するために使用される、前記活性成分の用途。

【 国际调查报告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CN2018/073458
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07K 16/24 (2006.01) i; C12N 5/10 (2006.01) i; A61K 39/395 (2006.01) i; A61P 29/00 (2006.01) i; A61P 37/02 (2006.01) i; A61P 17/06 (2006.01) i; A61P 19/08 (2006.01) i; A61P 19/02 (2006.01) i; A61P 25/00 (2006.01) i; G01N 33/68 (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; G01N		
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) CNABS, DWPI, CNKI, ISI Web of Science and Keywords: IL-17A, IL17A, 白介素 17A, 抗体, interleukin-17a, antibod??? etc.; Genbank, EMBL, Chinese Patent Biological Sequence Retrieval System and sequence: SEQ ID NOs: 1 and 2 etc.		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 103215293 A (BIOGEN IDEC MA INC.) 24 July 2013 (24.07.2013), the abstract, description, paragraph [0155], and page 77, table 2	3-6, 8, 10
A	CN 106795219 A (BIOCAD CLOSED JOINT STOCK COMPANY) 31 May 2017 (31.05.2017), the description	1-10
A	CN 104936981 A (SHANGHAI HENGRUI PHARMACEUTICAL CO., LTD. et al.) 23 September 2015 (23.09.2015), the description	1-10
A	CN 105073775 A (NOVARTIS AG.) 18 November 2015 (18.11.2015), the description	1-10
A	CN 106336459 A (SUNSHINE GUOJIAN PHARMACEUTICAL (SHANGHAI) CO., LTD.) 18 January 2017 (18.01.2017), the description	1-10
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 02 April 2018	Date of mailing of the international search report 19 April 2018	
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 JIA, Tao Telephone No. (86-10) 62411993	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2018/073458

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 103717618 A (MERCK PATENT GMBH) 09 April 2014 (09.04.2014), the description	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2018/073458

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 103215293 A	24 July 2013	JP 2013048638 A	14 March 2013
		JP 2009524429 A	02 July 2009
		US 9228015 B2	05 January 2016
		WO 2007089601 A9	18 December 2008
		JP 2016104821 A	09 June 2016
		US 2014227266 A1	14 August 2014
		EP 1981902 A4	23 December 2009
		WO 2007089601 A8	02 October 2008
		CN 103215293 B	28 October 2015
		ES 2550099 T3	04 November 2015
		PT 1981902 E	02 November 2015
		EP 1981902 A2	22 October 2008
		CA 2640423 C	15 March 2016
		CN 101420977 B	10 August 2016
		CN 101420977 A	29 April 2009
		EP 2526968 A3	22 May 2013
		BR PI0707276 A2	26 April 2011
		EP 2526968 A2	28 November 2012
		HR P20151108 T1	20 November 2015
		US 8669345 B2	11 March 2014
		WO 2007089601 A3	06 November 2008
		JP 2014221076 A	27 November 2014
		WO 2007089601 A2	09 August 2007
		JP 5829373 B2	09 December 2015
		US 2016159878 A1	09 June 2016
		CA 2913655 A1	09 August 2007
		CA 2640423 A1	09 August 2007
DK 1981902 T3	05 October 2015		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2018/073458

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		EP 1981902 B1	29 July 2015
		US 2009099078 A1	16 April 2009
CN 106795219 A	31 May 2017	WO 2015137843 A1	17 September 2015
		TW 201538524 A	16 October 2015
		EP 3130604 A1	15 February 2017
		RU 2014109854 A	20 September 2015
		ZA 201602040 B	22 February 2017
		US 2017081401 A1	23 March 2017
		EA 201600276 A1	28 April 2017
		EP 3130604 A4	01 November 2017
		RU 2577228 C2	10 March 2016
		MX 2016005765 A	05 January 2017
		AR 100573 A1	19 October 2016
		JP 2017508463 A	30 March 2017
CN 104936981 A	23 September 2015	KR 20160085793 A	18 July 2016
		MX 2016006101 A	21 July 2016
		HK 1212993 A1	24 June 2016
		US 9862765 B2	09 January 2018
		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
		WO 2015070697 A1	21 May 2015
		CN 104936981 B	27 February 2018
		CA 2929662 A1	21 May 2015
CN 105073775 A	18 November 2015	CU 20150079 A7	29 February 2016

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2018/073458

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		AP 201508584 D0	31 July 2015
		US 2017198035 A1	13 July 2017
		US 9650439 B2	16 May 2017
		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
		CU 24300 B1	08 December 2017
		MA 38322 A1	29 September 2017
		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
		JP 6266710 B2	24 January 2018
		AU 2014213599 C1	07 September 2017

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2018/073458

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		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
		IL 240135 A	24 September 2015
CN 106336459 A	18 January 2017	None	
CN 103717618 A	09 April 2014	AU 2012257942 B8	17 September 2015
		KR 20140132661 A	18 November 2014
		EP 2705058 B1	10 January 2018
		WO 2012156219 A1	22 November 2012
		MX 2013012844 A	20 November 2013
		CA 2834907 A1	22 November 2012
		CN 103717618 B	07 December 2016
		NZ 616761 A	29 January 2016
		SG 10201606409T A	29 September 2016
		BR 112013028407 A2	29 November 2016
		SG 194632 A1	30 December 2013
		US 2014314743 A1	23 October 2014
		AU 2012257942 A8	10 September 2015
		WO 2012156219 A9	25 July 2013
		EP 2705058 A1	12 March 2014
		AU 2012257942 B2	20 August 2015
		CN 107098971 A	29 August 2017
		EA 201391632 A1	30 July 2014
		JP 2014516945 A	17 July 2014
		AU 2012257942 A1	02 May 2013

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2018/073458

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		DK 2705058 T3	05 March 2018
		AU 2012257942 A2	05 June 2014
		IL 228813 D0	31 December 2013

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2018/073458

A. 主题的分类		
C07K 16/24(2006.01)i; C12N 5/10(2006.01)i; A61K 39/395(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i; A61P 37/02(2006.01)i; A61P 17/06(2006.01)i; A61P 19/08(2006.01)i; A61P 19/02(2006.01)i; A61P 25/00(2006.01)i; G01N 33/68(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; G01N		
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))		
CNABS, DWPI, CNKI, ISI Web of Science和关键词: IL-17A, IL17A, 白介素17A, 抗体, interleukin-17a, anti-bod???等; Genbank, EMBL, 中国专利生物序列检索系统和序列: SEQ ID NO: 1-2等		
C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 103215293 A (比奥根艾迪克MA公司) 2013年 7月 24日 (2013-07-24) 摘要, 说明书第[0155]段, 第77页表2	3-6, 8, 10
A	CN 106795219 A (BIOCAD股份有限公司) 2017年 5月 31日 (2017-05-31) 说明书全文	1-10
A	CN 104936981 A (上海恒瑞医药有限公司等) 2015年 9月 23日 (2015-09-23) 说明书全文	1-10
A	CN 105073775 A (诺华股份有限公司) 2015年 11月 18日 (2015-11-18) 说明书全文	1-10
A	CN 106336459 A (三生国健药业上海股份有限公司) 2017年 1月 18日 (2017-01-18) 说明书全文	1-10
A	CN 103717618 A (默克专利股份有限公司) 2014年 4月 9日 (2014-04-09) 说明书全文	1-10
<input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 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他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		国际检索报告邮寄日期
2018年 4月 2日		2018年 4月 19日
ISA/CN的名称和邮寄地址		受权官员
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		贾涛
传真号 (86-10)62019451		电话号码 86-(010)-62411993

表 PCT/ISA/210 (第2页) (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/CN2018/073458

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	103215293	A	2013年 7月 24日	JP	2013048638	A	2013年 3月 14日
				JP	2009524429	A	2009年 7月 2日
				US	9228015	B2	2016年 1月 5日
				WO	2007089601	A9	2008年 12月 18日
				JP	2016104821	A	2016年 6月 9日
				US	2014227266	A1	2014年 8月 14日
				EP	1981902	A4	2009年 12月 23日
				WO	2007089601	A8	2008年 10月 2日
				CN	103215293	B	2015年 10月 28日
				ES	2550099	T3	2015年 11月 4日
				PT	1981902	E	2015年 11月 2日
				EP	1981902	A2	2008年 10月 22日
				CA	2640423	C	2016年 3月 15日
				CN	101420977	B	2016年 8月 10日
				CN	101420977	A	2009年 4月 29日
				EP	2526968	A3	2013年 5月 22日
				BR	PI0707276	A2	2011年 4月 26日
				EP	2526968	A2	2012年 11月 28日
				HR	P20151108	T1	2015年 11月 20日
				US	8669345	B2	2014年 3月 11日
				WO	2007089601	A3	2008年 11月 6日
				JP	2014221076	A	2014年 11月 27日
				WO	2007089601	A2	2007年 8月 9日
				JP	5829373	B2	2015年 12月 9日
				US	2016159878	A1	2016年 6月 9日
				CA	2913655	A1	2007年 8月 9日
				CA	2640423	A1	2007年 8月 9日
				DK	1981902	T3	2015年 10月 5日
				EP	1981902	B1	2015年 7月 29日
				US	2009099078	A1	2009年 4月 16日
CN	106795219	A	2017年 5月 31日	WO	2015137843	A1	2015年 9月 17日
				TW	201538524	A	2015年 10月 16日
				EP	3130604	A1	2017年 2月 15日
				RU	2014109854	A	2015年 9月 20日
				ZA	201602040	B	2017年 2月 22日
				US	2017081401	A1	2017年 3月 23日
				EA	201600276	A1	2017年 4月 28日
				EP	3130604	A4	2017年 11月 1日
				RU	2577228	C2	2016年 3月 10日
				MX	2016005765	A	2017年 1月 5日
				AR	100573	A1	2016年 10月 19日
				JP	2017508463	A	2017年 3月 30日
CN	104936981	A	2015年 9月 23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
				US	9862765	B2	2018年 1月 9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

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/CN2018/073458			
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)
				JP	2017502924	A	2017年 1月 26日
				TW	201520228	A	2015年 6月 1日
				WO	2015070697	A1	2015年 5月 21日
				CN	104936981	B	2018年 2月 27日
				CA	2929662	A1	2015年 5月 21日
CN	105073775	A	2015年 11月 18日	CU	20150079	A7	2016年 2月 29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
				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
				CU	24300	B1	2017年 12月 8日
				MA	38322	A1	2017年 9月 29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
				JP	6266710	B2	2018年 1月 24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
CN	106336459	A	2017年 1月 18日	无			
CN	103717618	A	2014年 4月 9日	AU	2012257942	B8	2015年 9月 17日
				KR	20140132661	A	2014年 11月 18日
				EP	2705058	B1	2018年 1月 10日
				WO	2012156219	A1	2012年 11月 22日
				MX	2013012844	A	2013年 11月 20日
				CA	2834907	A1	2012年 11月 22日
				CN	103717618	B	2016年 12月 7日
				NZ	616761	A	2016年 1月 29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/CN2018/073458	
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)
		SG 10201606409T A	2016年 9月 29日
		BR 112013028407 A2	2016年 11月 29日
		SG 194632 A1	2013年 12月 30日
		US 2014314743 A1	2014年 10月 23日
		AU 2012257942 A8	2015年 9月 10日
		WO 2012156219 A9	2013年 7月 26日
		EP 2705058 A1	2014年 3月 12日
		AU 2012257942 B2	2015年 8月 20日
		CN 107098971 A	2017年 8月 29日
		EA 201391632 A1	2014年 7月 30日
		JP 2014516945 A	2014年 7月 17日
		AU 2012257942 A1	2013年 5月 2日
		DK 2705058 T3	2018年 3月 5日
		AU 2012257942 A2	2014年 6月 5日
		IL 228813 D0	2013年 12月 31日

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 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 D	4 H 0 4 5
A 6 1 K 38/17 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 U	
A 6 1 K 48/00 (2006.01)	A 6 1 K 38/17	
A 6 1 K 31/7088 (2006.01)	A 6 1 K 48/00	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/7088	
A 6 1 K 35/17 (2015.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
A 6 1 K 51/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 K 49/00 (2006.01)	A 6 1 K 35/17 A	
A 6 1 K 47/64 (2017.01)	A 6 1 K 51/00 2 0 0	
A 6 1 K 47/52 (2017.01)	A 6 1 K 51/00 1 0 0	
A 6 1 K 47/55 (2017.01)	A 6 1 K 49/00	
A 6 1 K 47/54 (2017.01)	A 6 1 K 47/64	
A 6 1 K 38/19 (2006.01)	A 6 1 K 47/52	
G 0 1 N 33/53 (2006.01)	A 6 1 K 47/55	
	A 6 1 K 47/54	
	A 6 1 K 38/19	
	G 0 1 N 33/53 P	

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

(72)発明者 朱 向 陽

中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 上 海 市 浦 東 新 区 中 国 (上 海) 自 由 貿 易 試 驗 区 蔡 倫 路 5 3 8 号 1 幢 1 楼

(72)発明者 蔡 明 清

中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 上 海 市 浦 東 新 区 中 国 (上 海) 自 由 貿 易 試 驗 区 蔡 倫 路 5 3 8 号 1 幢 1 楼

(72)発明者 于 海 佳

中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 上 海 市 浦 東 新 区 中 国 (上 海) 自 由 貿 易 試 驗 区 蔡 倫 路 5 3 8 号 1 幢 1 楼

(72)発明者 賈 慧 峰

中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 上 海 市 浦 東 新 区 中 国 (上 海) 自 由 貿 易 試 驗 区 蔡 倫 路 5 3 8 号 1 幢 1 楼

(72)発明者 俞 玲

中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 上 海 市 浦 東 新 区 中 国 (上 海) 自 由 貿 易 試 驗 区 蔡 倫 路 5 3 8 号 1 幢 1 楼

Fターム(参考) 4C076 AA12 AA95 BB11 CC04 CC07 CC29 DD21 DD33 EE41 EE56
EE59 FF31
4C084 AA02 AA07 AA13 BA02 BA08 BA20 BA21 BA23 CA53 MA02
MA17 MA66 NA05 NA13 NA14 ZB07 ZB11 ZC02 ZC75 ZC78
4C085 AA13 AA14 AA16 AA19 CC03 CC05 CC22 CC23 DD62 EE01
EE03 GG01 HH03 JJ02 KA04 KA05 KA29 KB82 KB92

4C086	AA01	AA02	EA16	MA01	MA02	MA04	MA05	NA05	NA13	NA14
	ZB07	ZB11	ZC02	ZC75	ZC78					
4C087	AA01	AA02	BB37	BB65	CA44	MA02	NA05	NA13	NA14	ZB07
	ZB11	ZC02	ZC75	ZC78						
4H045	AA11	AA30	BA10	BA41	CA40	DA76	EA22	FA74		

专利名称(译)	靶向白介素17a的抗体及其生产方法和应用		
公开(公告)号	JP2019537617A	公开(公告)日	2019-12-26
申请号	JP2019528444	申请日	2018-01-19
[标]发明人	蔡明清		
发明人	朱向▲陽▼ 蔡明清 于▲海▼佳 ▲賈▼慧峰 ▲俞▼玲		
IPC分类号	C07K16/24 C07K19/00 C07K16/46 A61P43/00 A61P37/02 A61K39/395 A61K38/17 A61K48/00 A61K31/7088 A61P29/00 A61K35/17 A61K51/00 A61K49/00 A61K47/64 A61K47/52 A61K47/55 A61K47/54 A61K38/19 G01N33/53		
CPC分类号	A61K2039/505 C07K16/244 C07K2317/24 C07K2317/33 C07K2317/56 C07K2317/92 G01N33/6869 G01N2333/54 A61K2039/54 A61K2039/545 C07K2317/76 C07K14/7051 C07K2317/565 C07K2317/622 C07K2319/01		
FI分类号	C07K16/24.ZNA C07K19/00 C07K16/46 A61P43/00.111 A61P37/02 A61K39/395.D A61K39/395.U A61K38/17 A61K48/00 A61K31/7088 A61P43/00.121 A61P29/00 A61K35/17.A A61K51/00.200 A61K51/00.100 A61K49/00 A61K47/64 A61K47/52 A61K47/55 A61K47/54 A61K38/19 G01N33/53.P		
F-TERM分类号	4C076/AA12 4C076/AA95 4C076/BB11 4C076/CC04 4C076/CC07 4C076/CC29 4C076/DD21 4C076/DD33 4C076/EE41 4C076/EE56 4C076/EE59 4C076/FF31 4C084/AA02 4C084/AA07 4C084/AA13 4C084/BA02 4C084/BA08 4C084/BA20 4C084/BA21 4C084/BA23 4C084/CA53 4C084/MA02 4C084/MA17 4C084/MA66 4C084/NA05 4C084/NA13 4C084/NA14 4C084/ZB07 4C084/ZB11 4C084/ZC02 4C084/ZC75 4C084/ZC78 4C085/AA13 4C085/AA14 4C085/AA16 4C085/AA19 4C085/CC03 4C085/CC05 4C085/CC22 4C085/CC23 4C085/DD62 4C085/EE01 4C085/EE03 4C085/GG01 4C085/HH03 4C085/JJ02 4C085/KA04 4C085/KA05 4C085/KA29 4C085/KB82 4C085/KB92 4C086/AA01 4C086/AA02 4C086/EA16 4C086/MA01 4C086/MA02 4C086/MA04 4C086/MA05 4C086/NA05 4C086/NA13 4C086/NA14 4C086/ZB07 4C086/ZB11 4C086/ZC02 4C086/ZC75 4C086/ZC78 4C087/AA01 4C087/AA02 4C087/BB37 4C087/BB65 4C087/CA44 4C087/MA02 4C087/NA05 4C087/NA13 4C087/NA14 4C087/ZB07 4C087/ZB11 4C087/ZC02 4C087/ZC75 4C087/ZC78 4H045/AA11 4H045/AA30 4H045/BA10 4H045/BA41 4H045/CA40 4H045/DA76 4H045/EA22 4H045/FA74		
代理人(译)	村山彦 安倍晋三龙彦		
优先权	201710602383.3 2017-07-21 CN		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明提供了靶向白介素17A的抗体 (IL-17A) ， 其制备方法和用途。 特别地， 本发明提供了新颖的抗IL-17A单克隆抗体。 本发明的抗体能够以高特异性结合IL-17A抗原， 具有高亲和力和低免疫原性， 并且用于制备预防或治疗与IL-17A相关的疾病例如各种炎性或自身免疫性疾病的药物。 。

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 K 16/24 (2006.01)	C O 7 K 16/24 Z N A	4 C O 7 6
C O 7 K 19/00 (2006.01)	C O 7 K 19/00	4 C O 8 4
C O 7 K 16/46 (2006.01)	C O 7 K 16/46	4 C O 8 5
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 I 1 1	4 C O 8 6
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	4 C O 8 7
	審査請求 有 予備審査請求 未請求	(全 44 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2019-528444 (P2019-528444)	(71) 出願人	519184675
(86) (22) 出願日	平成30年1月19日 (2018.1.19)		
(85) 翻訳文提出日	令和1年5月22日 (2019.5.22)		
(86) 国際出願番号	PCT/CN2018/073458		
(87) 国際公開番号	W02019/015282		
(87) 国際公開日	平成31年1月24日 (2019.1.24)		
(31) 優先権主張番号	201710602383.3		
(32) 優先日	平成29年7月21日 (2017.7.21)	(74) 代理人	100108453
(33) 優先権主張国・地域又は機関	中国 (CN)		弁理士 村山 清彦
		(74) 代理人	100110364
			弁理士 実広 信哉
		(74) 代理人	100133400
			弁理士 阿部 達彦

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 インターロイキン17Aを標的とする抗体、その製造方法及び応用